

ボトックス注用50単位 ボトックス注用100単位 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ボトックス注用50単位
ボトックス注用100単位

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

A 型ボツリヌス毒素は神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示す神経毒素である。その作用に着目した Scott らは、サル之眼筋に A 型ボツリヌス毒素を投与することで眼位を変化させることを見出し、斜視治療など臨床応用への道を開いた[Scott, 1973]。その後、Allergan 社は A 型ボツリヌス毒素に関する研究、開発、製造及び販売などの権利を Scott より承継し、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の承認を取得して以来、2014 年 5 月現在世界 87 カ国で様々な疾患に対して承認を取得している。

日本においては 年 月に GSK1358820（販売名：ボトックス®注用 50/100 単位、以下、本剤）の製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社へ本剤の製造販売承認の承継を行い、これまで、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、上肢痙縮、下肢痙縮及び重度の原発性腋窩多汗症の適応症について承認を取得している。

1.5.1. 申請に至った経緯

本剤の斜視の適応に関しては、厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課が平成 21 年 6 月から 8 月に実施した「欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応（未承認薬・適応外薬）に係る要望の公募」に、日本眼科学会及び日本弱視斜視学会より本剤の斜視に対する開発に関する要望書が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、医療上の必要性が高いと判断され、グラクソ・スミスクライン株式会社は厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課より開発要請（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 第 1 号）を受けた。

グラクソ・スミスクライン株式会社は、この要請を受け、医薬品医療機器総合機構との対面助言を平成 年 月 日（医薬品 相談）及び平成 年 月 日（医薬品 相談（ ））に実施し、斜視を対象とした臨床試験を実施した。

今般、臨床試験が終了し、斜視患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「斜視」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

1.5.2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

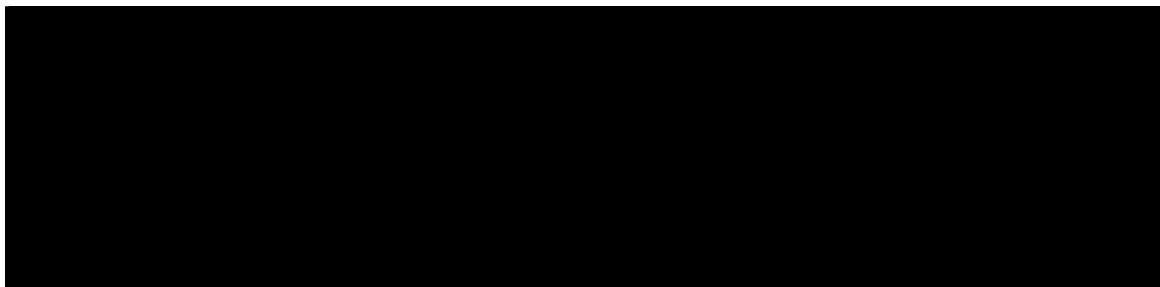
起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5(1)に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部(5)に記載できる場合は、第一部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を第 2 部(5)に記載した。

表 1.5.2-1 に、第 2 部(5)での当該内容の記載場所を示す。

表 1.5.2-1 第 1 部(5)に関する内容の第 2 部(5)における記載場所

第 1 部(5)に関する内容	第 2 部(5)における記載場所
斜視の病態及び治療	2.5.1.2 斜視の病態及び疫学 2.5.1.3 治療の現状と問題点
開発の経緯、治験相談	2.5.1.6.1 海外における開発の経緯 2.5.1.6.2 本邦における開発計画 2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言
臨床試験データパッケージ	2.5.1.6.2.2 GSK における開発の経緯
有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

また、開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

**図 1.5.2-1 国内外で実施された試験に関する開発の経緯図**

なお、A 型ボツリヌス毒素の非臨床試験については、既承認の効能取得時に既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

1.5.3. 参考文献

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

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

GSK1358820（一般名：A型ボツリヌス毒素）は、1989年12月に米国で斜視および眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2014年5月現在87ヵ国で承認されており、その適応も斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症および顔面の表情皺など、多岐にわたっている。そのうち、今回本邦で追加効能としての承認申請を行った「斜視」については、1989年12月に米国で承認を取得して以来、フランス、カナダおよびオーストラリアをはじめ、世界39ヵ国で承認を取得している。

米国における斜視の承認状況を表1.6-1に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 米国における承認等の状況

国/ 地域名	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
米国	1989年 12月29日	効能・効果： 斜視 用法・用量： 注射針先端で電気活動を記録する装置をガイドとして用いて対象筋内に目標を定め、外眼筋にBOTOXを注射する。注射は必ず外科的露出下又は筋電図ガイド下で行うこと。医師は筋電図の操作に慣れていなければならない。 BOTOX注射前の準備として、注射の数分前に局所麻酔薬及び眼球うっ血除去薬を数滴ずつ点眼することが望ましい。 斜視に対する投与量は筋当たり0.05～0.15mLとすること。 溶解後のBOTOX初回投与量は、一般に、投与筋に麻痺を生じさせる。これは注射の1～2日後に現れ、最初の1週間のうちにさらに強く現れるようになる。2～6週間持続した後、麻痺は同様の期間を経て徐々に消失する。6ヵ月以上持続する過矯正は稀である。初回投与に対する投与筋の麻痺反応が不十分であったり、偏位や制限が大きいなどの力学的要因が見られたり、両眼間の運動統合が欠如しているために位置が安定しなかったりなどの理由で、患者の約2分の1に再投与が必要となる。 初回投与量（単位） 偏位が少ない患者の治療には以下の用量で投与する。増量は偏位が大きい患者に対してのみ行う。 ・垂直筋及び20プリズムディオプトリー未満の水平斜視の場合：1筋当たり1.25単位～2.5単位。 ・20～50プリズムディオプトリーの水平斜視の場合：1筋当たり2.5単位～5.0単位。 ・1ヵ月以上の持続性の第VI神経麻痺の場合：内側直筋に1.25単位～2.5単位。

国/ 地域名	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
		残存又は再発性斜視に対する再投与量 ・ 各回の注射後 7～14 日目時点で再度診察し、当該投与量の効果を調べることを望ましい。 ・ 対象筋に十分な麻痺効果が得られた患者に再投与する場合は、初回と同じ用量で投与すること。 ・ 対象筋に十分な麻痺効果が得なかった患者に再投与する場合は、前回の 2 倍量まで投与してもよい。 ・ 投与筋及び隣接筋の実質的な機能から前回の投与の効果が消失したことが確認されるまで、再投与は行わないこと。 ・ 1 回の投与で推奨される 1 筋あたりの最大用量は 25 単位である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BOTOX® safely and effectively. See full prescribing information for BOTOX.

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use
Initial U.S. Approval: 1989

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

See full prescribing information for complete boxed warning.

The effects of BOTOX and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults, particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. (5.2)

RECENT MAJOR CHANGES

- | | |
|--|---------|
| • Indications and Usage, Upper Limb Spasticity (1.3) | 04/2015 |
| • Dosage and Administration (2.1, 2.5) | 04/2015 |

INDICATIONS AND USAGE

BOTOX is an acetylcholine release inhibitor and a neuromuscular blocking agent indicated for:

- Treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency, in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication (1.1)
- Treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition [e.g., spinal cord injury (SCI), multiple sclerosis (MS)] in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication (1.1)
- Prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine (≥15 days per month with headache lasting 4 hours a day or longer) (1.2)
- Treatment of upper limb spasticity in adult patients (1.3)
- Treatment of cervical dystonia in adult patients, to reduce the severity of abnormal head position and neck pain (1.4)
- Treatment of severe axillary hyperhidrosis that is inadequately managed by topical agents in adult patients (1.5)
- Treatment of blepharospasm associated with dystonia in patients ≥12 years of age (1.6)
- Treatment of strabismus in patients ≥12 years of age (1.6)

Important limitations: Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for:

- Prophylaxis of episodic migraine (14 headache days or fewer per month). (1.2)
- Treatment of upper limb spasticity in pediatric patients, and for the treatment of lower limb spasticity in adult and pediatric patients. (1.3)
- Treatment of hyperhidrosis in body areas other than axillary. (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Follow indication-specific dosage and administration recommendations; Do not exceed a total dose of 400 Units administered in a 3 month interval (2.1)
- See Preparation and Dilution Technique for instructions on BOTOX reconstitution, storage, and preparation before injection (2.2)
- Overactive Bladder: Recommended total dose 100 Units, as 0.5 mL (5 Units) injections across 20 sites into the detrusor (2.3)
- Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition: Recommended total dose 200 Units, as 1 mL (~6.7 Units) injections across 30 sites into the detrusor (2.3)
- Chronic Migraine: Recommended total dose 155 Units, as 0.1 mL (5 Units) injections per each site divided across 7 head/neck muscles (2.4)
- Upper Limb Spasticity: Select dose based on muscles affected, severity of muscle activity, prior response to treatment, and adverse event history; Electromyographic guidance recommended (2.5)
- Cervical Dystonia: Base dosing on the patient's head and neck position, localization of pain, muscle hypertrophy, patient response, and adverse event history; use lower initial dose in botulinum toxin naïve patients (2.6)

- Axillary Hyperhidrosis: 50 Units per axilla (2.7)
- Blepharospasm: 1.25 Units-2.5 Units into each of 3 sites per affected eye (2.8)
- Strabismus: 1.25 Units-2.5 Units initially in any one muscle (2.9)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, sterile 100 Units or 200 Units vacuum-dried powder for reconstitution only with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP prior to injection (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to any botulinum toxin preparation or to any of the components in the formulation (4.1, 5.4, 6)
- Infection at the proposed injection site (4.2)
- Intradetrusor Injections: Urinary Tract Infection or Urinary Retention (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Potency Units of BOTOX not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.1, 11)
- Spread of toxin effects; swallowing and breathing difficulties can lead to death. Seek immediate medical attention if respiratory, speech or swallowing difficulties occur (5.2, 5.6)
- Care should be taken when injecting in or near vulnerable anatomic structures. (5.3)
- Concomitant neuromuscular disorder may exacerbate clinical effects of treatment (5.5)
- Use with caution in patients with compromised respiratory function (5.6, 5.7, 5.10)
- Corneal exposure and ulceration due to reduced blinking may occur with BOTOX treatment of blepharospasm (5.8)
- Retrobulbar hemorrhages and compromised retinal circulation may occur with BOTOX treatment of strabismus (5.9)
- Bronchitis and upper respiratory tract infections in patients treated for upper limb spasticity (5.10)
- Urinary tract infections in patients treated for OAB (5.12)
- Urinary retention: Post-void residual urine volume should be monitored in patients treated for OAB or detrusor overactivity associated with a neurologic condition who do not catheterize routinely, particularly patients with multiple sclerosis or diabetes mellitus. (5.13)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥5% and >placebo) are (6.1):

- OAB: urinary tract infection, dysuria, urinary retention
- Detrusor Overactivity associated with a neurologic condition: urinary tract infection, urinary retention
- Chronic Migraine: neck pain, headache
- Spasticity: pain in extremity
- Cervical Dystonia: dysphagia, upper respiratory infection, neck pain, headache, increased cough, flu syndrome, back pain, rhinitis
- Axillary Hyperhidrosis: injection site pain and hemorrhage, non-axillary sweating, pharyngitis, flu syndrome

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-433-8871 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Patients receiving concomitant treatment of BOTOX and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like agents), or muscle relaxants, should be observed closely because the effect of BOTOX may be potentiated (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)
- Pediatric Use: Safety and efficacy are not established in patients under 18 years of age for the prophylaxis of headaches in chronic migraine, treatment of OAB, detrusor overactivity associated with a neurologic condition, upper limb spasticity, and axillary hyperhidrosis; in patients under 16 years of age for treatment of cervical dystonia; and in patients under 12 years of age for treatment of blepharospasm and strabismus (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Bladder Dysfunction
- 1.2 Chronic Migraine
- 1.3 Upper Limb Spasticity
- 1.4 Cervical Dystonia
- 1.5 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 1.6 Blepharospasm and Strabismus

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Safe Use
- 2.2 Preparation and Dilution Technique
- 2.3 Bladder Dysfunction
- 2.4 Chronic Migraine
- 2.5 Upper Limb Spasticity
- 2.6 Cervical Dystonia
- 2.7 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 2.8 Blepharospasm
- 2.9 Strabismus

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS**

- 4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin
- 4.2 Infection at the Injection Site(s)
- 4.3 Urinary Tract Infection or Urinary Retention

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.2 Spread of Toxin Effect
- 5.3 Injections In or Near Vulnerable Anatomic Structures
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Pre-Existing Neuromuscular Disorders
- 5.6 Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia
- 5.7 Pulmonary Effects of BOTOX in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity or for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 5.8 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm
- 5.9 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus

- 5.10 Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity
- 5.11 Autonomic Dysreflexia in Patients Treated for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

- 5.12 Urinary Tract Infections in Patients with Overactive Bladder
- 5.13 Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction

- 5.14 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission
- 7.2 Anticholinergic Drugs
- 7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products
- 7.4 Muscle Relaxants

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Overactive Bladder (OAB)
- 14.2 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 14.3 Chronic Migraine
- 14.4 Upper Limb Spasticity
- 14.5 Cervical Dystonia
- 14.6 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 14.7 Blepharospasm
- 14.8 Strabismus

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

Postmarketing reports indicate that the effects of BOTOX and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children, and in approved indications, cases of spread of effect have been reported at doses comparable to those used to treat cervical dystonia and upper limb spasticity and at lower doses. [See Warnings and Precautions (5.2)]

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Bladder Dysfunction

Overactive Bladder

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection is indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency, in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication.

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

BOTOX is indicated for the treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition (e.g., SCI, MS) in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication.

1.2 Chronic Migraine

BOTOX is indicated for the prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine (≥ 15 days per month with headache lasting 4 hours a day or longer).

Important limitations

Safety and effectiveness have not been established for the prophylaxis of episodic migraine (14 headache days or fewer per month) in seven placebo-controlled studies.

1.3 Upper Limb Spasticity

BOTOX is indicated for the treatment of upper limb spasticity in adult patients, to decrease the severity of increased muscle tone in elbow flexors (biceps), wrist flexors (flexor carpi radialis and flexor carpi ulnaris), finger flexors (flexor digitorum profundus and flexor digitorum sublimis), and thumb flexors (adductor pollicis and flexor pollicis longus).

Important limitations

Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for the treatment of other upper limb muscle groups, or for the treatment of lower limb spasticity. Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for the treatment of spasticity in pediatric patients under age 18 years. BOTOX has not been shown to improve upper extremity functional abilities, or range of motion at a joint affected by a fixed contracture. Treatment with BOTOX is not intended to substitute for usual standard of care rehabilitation regimens.

1.4 Cervical Dystonia

BOTOX is indicated for the treatment of adults with cervical dystonia, to reduce the severity of abnormal head position and neck pain associated with cervical dystonia.

1.5 Primary Axillary Hyperhidrosis

BOTOX is indicated for the treatment of severe primary axillary hyperhidrosis that is inadequately managed with topical agents.

Important limitations

The safety and effectiveness of BOTOX for hyperhidrosis in other body areas have not been established. Weakness of hand muscles and blepharoptosis may occur in patients who receive BOTOX for palmar hyperhidrosis and facial hyperhidrosis, respectively. Patients should be evaluated for potential causes of secondary hyperhidrosis (e.g., hyperthyroidism) to avoid symptomatic treatment of hyperhidrosis without the diagnosis and/or treatment of the underlying disease.

Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for the treatment of axillary hyperhidrosis in pediatric patients under age 18.

1.6 Blepharospasm and Strabismus

BOTOX is indicated for the treatment of strabismus and blepharospasm associated with dystonia, including benign essential blepharospasm or VII nerve disorders in patients 12 years of age and above.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Safe Use

The potency Units of BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of BOTOX cannot be compared to nor converted into units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [see *Warnings and Precautions (5.1) and Description (11)*].

Indication specific dosage and administration recommendations should be followed. When initiating treatment, the lowest recommended dose should be used. In treating adult patients for one or more indications, the maximum cumulative dose should not exceed 400 Units, in a 3 month interval.

The safe and effective use of BOTOX depends upon proper storage of the product, selection of the correct dose, and proper reconstitution and administration techniques. Physicians administering BOTOX must understand the relevant neuromuscular and/or orbital anatomy of the area involved and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures. An understanding of standard electromyographic techniques is also required for treatment of strabismus and of upper limb spasticity, and may be useful for the treatment of cervical dystonia.

Use caution when BOTOX treatment is used in the presence of inflammation at the proposed injection site(s) or when excessive weakness or atrophy is present in the target muscle(s).

2.2 Preparation and Dilution Technique

Prior to injection, reconstitute each vacuum-dried vial of BOTOX with only sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size syringe (see Table 1, or for specific instructions for detrusor overactivity associated with a neurologic condition see Section 2.3), and slowly inject the diluent into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently mix BOTOX with the saline by rotating the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX should be administered within 24 hours after reconstitution. During this time period, reconstituted BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C).

Table 1: Dilution Instructions for BOTOX Vials (100 Units and 200 Units)**

Diluent* Added to 100 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL	Diluent* Added to 200 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL
1 mL	10 Units	1 mL	20 Units
2 mL	5 Units	2 mL	10 Units
4 mL	2.5 Units	4 mL	5 Units
8 mL	1.25 Units	8 mL	2.5 Units
10 mL	1 Unit	10 mL	2 Units

*Preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP Only

**For Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition Dilution see Section 2.3

Note: These dilutions are calculated for an injection volume of 0.1 mL. A decrease or increase in the BOTOX dose is also possible by administering a smaller or larger injection volume - from 0.05 mL (50% decrease in dose) to 0.15 mL (50% increase in dose).

An injection of BOTOX is prepared by drawing into an appropriately sized sterile syringe an amount of the properly reconstituted toxin slightly greater than the intended dose. Air bubbles in the syringe barrel are expelled and the syringe is attached to an appropriate injection needle. Patency of the needle should be confirmed. A new, sterile needle and syringe should be used to enter the vial on each occasion for removal of BOTOX.

Reconstituted BOTOX should be clear, colorless, and free of particulate matter. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration and whenever the solution and the container permit.

2.3 Bladder Dysfunction

General

Patients must not have a urinary tract infection (UTI) at the time of treatment. Prophylactic antibiotics, except aminoglycosides, [see *Drug Interactions (7.1)*] should be administered 1-3 days pre-treatment, on the treatment day, and 1-3 days post-treatment to reduce the likelihood of procedure-related UTI.

Patients should discontinue anti-platelet therapy at least 3 days before the injection procedure. Patients on anti-coagulant therapy need to be managed appropriately to decrease the risk of bleeding.

Appropriate caution should be exercised when performing a cystoscopy.

Overactive Bladder

An intravesical instillation of diluted local anesthetic with or without sedation may be used prior to injection, per local site practice. If a local anesthetic instillation is performed, the bladder should be drained and irrigated with sterile saline before injection.

The recommended dose is 100 Units of BOTOX, and is the maximum recommended dose. The recommended dilution is 100 Units/10 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (see Table 1). Dispose of any unused saline.

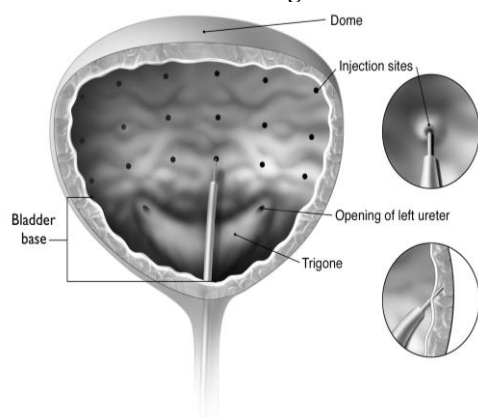
Reconstituted BOTOX (100 Units/10 mL) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualization for the injections, but over-distension should be avoided.

The injection needle should be filled (primed) with approximately 1 mL of reconstituted BOTOX prior to the start of injections (depending on the needle length) to remove any air.

The needle should be inserted approximately 2 mm into the detrusor, and 20 injections of 0.5 mL each (total volume of 10 mL) should be spaced approximately 1 cm apart (see Figure 1). For the final injection, approximately 1 mL of sterile normal saline should be injected so that the remaining BOTOX in the needle is delivered to the bladder. After the injections are given, patients should demonstrate their ability to void prior to leaving the clinic. The patient should be observed for at least 30 minutes post-injection and until a spontaneous void has occurred.

Patients should be considered for reinjection when the clinical effect of the previous injection has diminished (median time until patients qualified for the second treatment of BOTOX in double-blind, placebo-controlled clinical studies was 169 days [~24 weeks]), but no sooner than 12 weeks from the prior bladder injection.

Figure 1: Injection Pattern for Intradetrusor Injections for Treatment of Overactive Bladder and Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition



Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

An intravesical instillation of diluted local anesthetic with or without sedation, or general anesthesia may be used prior to injection, per local site practice. If a local anesthetic instillation is performed, the bladder should be drained and irrigated with sterile saline before injection.

The recommended dose is 200 Units of BOTOX per treatment, and should not be exceeded.

200 Unit Vial of BOTOX

- Reconstitute a 200 Unit vial of BOTOX with 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and mix the vial gently.
- Draw 2 mL from the vial into each of three 10 mL syringes.
- Complete the reconstitution by adding 8 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into each of the 10 mL syringes, and mix gently. This will result in three 10 mL syringes each containing 10 mL (~67 Units in each), for a total of 200 Units of reconstituted BOTOX.
- Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

100 Unit Vial of BOTOX

- Reconstitute two 100 Unit vials of BOTOX, each with 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and mix the vials gently.
- Draw 4 mL from each vial into each of two 10 mL syringes. Draw the remaining 2 mL from each vial into a third 10 mL syringe for a total of 4 mL in each syringe.
- Complete the reconstitution by adding 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into each of the 10 mL syringes, and mix gently. This will result in three 10 mL syringes each containing 10 mL (~67 Units in each), for a total of 200 Units of reconstituted BOTOX.
- Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Reconstituted BOTOX (200 Units/30 mL) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualization for the injections, but over-distension should be avoided.

The injection needle should be filled (primed) with approximately 1 mL of reconstituted BOTOX prior to the start of injections (depending on the needle length) to remove any air.

The needle should be inserted approximately 2 mm into the detrusor, and 30 injections of 1 mL (~6.7 Units) each (total volume of 30 mL) should be spaced approximately 1 cm apart (see Figure 1). For the final injection, approximately 1 mL of sterile normal saline should be injected so that the remaining BOTOX in the needle is delivered to the bladder. After the injections are given, the saline used for bladder wall visualization should be drained. The patient should be observed for at least 30 minutes post-injection.

Patients should be considered for re-injection when the clinical effect of the previous injection diminishes (median time to qualification for re-treatment in the double-blind, placebo-controlled clinical studies was 295-337 days [42-48 weeks] for BOTOX 200 Units), but no sooner than 12 weeks from the prior bladder injection.

2.4 Chronic Migraine

The recommended dilution is 200 Units/4 mL or 100 Units/2 mL, with a final concentration of 5 Units per 0.1 mL (see Table 1). The recommended dose for treating chronic migraine is 155 Units administered intramuscularly using a sterile 30-gauge, 0.5 inch needle as 0.1 mL (5 Units) injections per each site. Injections should be divided across 7 specific head/neck muscle areas as specified in the diagrams and Table 2 below. A one inch needle may be needed in the neck region for patients with thick neck muscles. With the exception of the procerus muscle, which should be injected at one site (midline), all muscles should be injected bilaterally with half the number of injection sites administered to the left, and half to the right side of the head and neck. The recommended re-treatment schedule is every 12 weeks.

Diagrams 1-4: Recommended Injection Sites (A through G) for Chronic Migraine

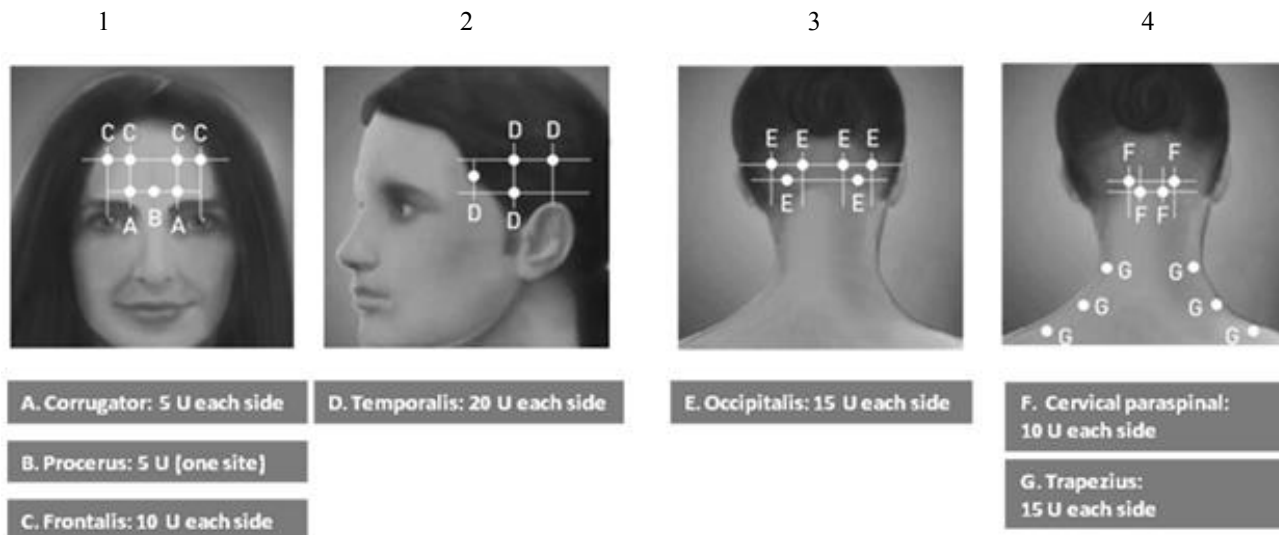


Table 2: BOTOX Dosing by Muscle for Chronic Migraine

Head/Neck Area	Recommended Dose (Number of Sites ^a)
Frontalis ^b	20 Units divided in 4 sites
Corrugator ^b	10 Units divided in 2 sites
Procerus	5 Units in 1 site
Occipitalis ^b	30 Units divided in 6 sites
Temporalis ^b	40 Units divided in 8 sites
Trapezius ^b	30 Units divided in 6 sites
Cervical Paraspinal Muscle Group ^b	20 Units divided in 4 sites
Total Dose:	155 Units divided in 31 sites

^a Each IM injection site = 0.1 mL = 5 Units BOTOX

^b Dose distributed bilaterally

2.5 Upper Limb Spasticity

Dosing in initial and sequential treatment sessions should be tailored to the individual based on the size, number and location of muscles involved, severity of spasticity, the presence of local muscle weakness, the patient's response to previous treatment, or adverse event history with BOTOX. In clinical trials, doses ranging from 75 Units to 400 Units were divided among selected muscles (see Table 3 and Figure 2) at a given treatment session.

Table 3: BOTOX Dosing by Muscle for Upper Limb Spasticity

Muscle	Recommended Dose Total Dosage (Number of Sites)
Biceps Brachii	100 Units-200 Units divided in 4 sites
Flexor Carpi Radialis	12.5 Units-50 Units in 1 site
Flexor Carpi Ulnaris	12.5 Units-50 Units in 1 site
Flexor Digitorum Profundus	30 Units-50 Units in 1 site
Flexor Digitorum Sublimis	30 Units-50 Units in 1 site
Adductor Pollicis	20 Units in 1 site
Flexor Pollicis Longus	20 Units in 1 site

Figure 2: Injection Sites for Upper Limb Spasticity



The recommended dilution is 200 Units/4 mL or 100 Units/2 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (see Table 1). The lowest recommended starting dose should be used, and no more than 50 Units per site should generally be administered. An appropriately sized needle (e.g., 25-30 gauge) may be used for superficial muscles, and a longer 22 gauge needle may be used for deeper musculature. Localization of the involved muscles with techniques such as needle electromyographic guidance or nerve stimulation is recommended.

Repeat BOTOX treatment may be administered when the effect of a previous injection has diminished, but generally no sooner than 12 weeks after the previous injection. The degree and pattern of muscle spasticity at the time of re-injection may necessitate alterations in the dose of BOTOX and muscles to be injected.

2.6 Cervical Dystonia

A double-blind, placebo-controlled study enrolled patients who had extended histories of receiving and tolerating BOTOX injections, with prior individualized adjustment of dose. The mean BOTOX dose administered to patients in this study was 236 Units (25th to 75th percentile range of 198 Units to 300 Units). The BOTOX dose was divided among the affected muscles [see *Clinical Studies* (14.5)].

Dosing in initial and sequential treatment sessions should be tailored to the individual patient based on the patient's head and neck position, localization of pain, muscle hypertrophy, patient response, and adverse event history. The initial dose for a patient without prior use of BOTOX should be at a lower dose, with subsequent dosing adjusted based on individual response. Limiting the total dose injected into the sternocleidomastoid muscle to 100 Units or less may decrease the occurrence of dysphagia [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.5, 5.6)].

The recommended dilution is 200 Units/2 mL, 200 Units/4 mL, 100 Units/1 mL, or 100 Units/2 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, depending on volume and number of injection sites desired to achieve treatment objectives (see Table 1). In general, no more than 50 Units per site should be administered. An appropriately sized needle (e.g., 25-30 gauge) may be used for superficial muscles, and a longer 22 gauge needle may be used for deeper musculature. Localization of the involved muscles with electromyographic guidance may be useful.

Clinical improvement generally begins within the first two weeks after injection with maximum clinical benefit at approximately six weeks post-injection. In the double-blind, placebo-controlled study most subjects were observed to have returned to pre-treatment status by 3 months post-treatment.

2.7 Primary Axillary Hyperhidrosis

The recommended dose is 50 Units per axilla. The hyperhidrotic area to be injected should be defined using standard staining techniques, e.g., Minor's Iodine-Starch Test. The recommended dilution is 100 Units/4 mL with 0.9% preservative-free sterile saline (see Table 1). Using a 30 gauge needle, 50 Units of BOTOX (2 mL) is injected intradermally in 0.1 to 0.2 mL aliquots to each axilla evenly distributed in multiple sites (10-15) approximately 1-2 cm apart.

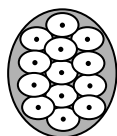
Repeat injections for hyperhidrosis should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes.

Instructions for the Minor's Iodine-Starch Test Procedure:

Patients should shave underarms and abstain from use of over-the-counter deodorants or antiperspirants for 24 hours prior to the test. Patient should be resting comfortably without exercise, hot drinks for approximately 30 minutes prior to the test. Dry the underarm area and then immediately paint it with iodine solution. Allow the area to dry, then lightly sprinkle the area with starch powder. Gently blow off any excess starch powder. The hyperhidrotic area will develop a deep blue-black color over approximately 10 minutes.

Each injection site has a ring of effect of up to approximately 2 cm in diameter. To minimize the area of no effect, the injection sites should be evenly spaced as shown in Figure 3.

Figure 3: Injection Pattern for Primary Axillary Hyperhidrosis



Each dose is injected to a depth of approximately 2 mm and at a 45° angle to the skin surface, with the bevel side up to minimize leakage and to ensure the injections remain intradermal. If injection sites are marked in ink, do not inject BOTOX directly through the ink mark to avoid a permanent tattoo effect.

2.8 Blepharospasm

For blepharospasm, reconstituted BOTOX is injected using a sterile, 27-30 gauge needle without electromyographic guidance. The initial recommended dose is 1.25 Units-2.5 Units (0.05 mL to 0.1 mL volume at each site) injected into the medial and lateral pre-

tarsal orbicularis oculi of the upper lid and into the lateral pre-tarsal orbicularis oculi of the lower lid. Avoiding injection near the levator palpebrae superioris may reduce the complication of ptosis. Avoiding medial lower lid injections, and thereby reducing diffusion into the inferior oblique, may reduce the complication of diplopia. Ecchymosis occurs easily in the soft eyelid tissues. This can be prevented by applying pressure at the injection site immediately after the injection.

The recommended dilution to achieve 1.25 Units is 100 Units/8 mL; for 2.5 Units it is 100 Units/4 mL (see Table 1).

In general, the initial effect of the injections is seen within three days and reaches a peak at one to two weeks post-treatment. Each treatment lasts approximately three months, following which the procedure can be repeated. At repeat treatment sessions, the dose may be increased up to two-fold if the response from the initial treatment is considered insufficient, usually defined as an effect that does not last longer than two months. However, there appears to be little benefit obtainable from injecting more than 5 Units per site. Some tolerance may be found when BOTOX is used in treating blepharospasm if treatments are given any more frequently than every three months, and is rare to have the effect be permanent.

The cumulative dose of BOTOX treatment for blepharospasm in a 30-day period should not exceed 200 Units.

2.9 Strabismus

BOTOX is intended for injection into extraocular muscles utilizing the electrical activity recorded from the tip of the injection needle as a guide to placement within the target muscle. Injection without surgical exposure or electromyographic guidance should not be attempted. Physicians should be familiar with electromyographic technique.

To prepare the eye for BOTOX injection, it is recommended that several drops of a local anesthetic and an ocular decongestant be given several minutes prior to injection.

The volume of BOTOX injected for treatment of strabismus should be between 0.05-0.15 mL per muscle.

The initial listed doses of the reconstituted BOTOX [see *Dosage and Administration (2.2)*] typically create paralysis of the injected muscles beginning one to two days after injection and increasing in intensity during the first week. The paralysis lasts for 2-6 weeks and gradually resolves over a similar time period. Overcorrections lasting over six months have been rare. About one half of patients will require subsequent doses because of inadequate paralytic response of the muscle to the initial dose, or because of mechanical factors such as large deviations or restrictions, or because of the lack of binocular motor fusion to stabilize the alignment.

Initial doses in Units

Use the lower listed doses for treatment of small deviations. Use the larger doses only for large deviations.

- For vertical muscles, and for horizontal strabismus of less than 20 prism diopters: 1.25 Units-2.5 Units in any one muscle.
- For horizontal strabismus of 20 prism diopters to 50 prism diopters: 2.5 Units-5 Units in any one muscle.
- For persistent VI nerve palsy of one month or longer duration: 1.25 Units-2.5 Units in the medial rectus muscle.

Subsequent doses for residual or recurrent strabismus

- It is recommended that patients be re-examined 7-14 days after each injection to assess the effect of that dose.
- Patients experiencing adequate paralysis of the target muscle that require subsequent injections should receive a dose comparable to the initial dose.
- Subsequent doses for patients experiencing incomplete paralysis of the target muscle may be increased up to two-fold compared to the previously administered dose.
- Subsequent injections should not be administered until the effects of the previous dose have dissipated as evidenced by substantial function in the injected and adjacent muscles.
- The maximum recommended dose as a single injection for any one muscle is 25 Units.

The recommended dilution to achieve 1.25 Units is 100 Units/8 mL; for 2.5 Units it is 100 Units/4 mL (see Table 1).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, sterile 50 Units, 100 Units, or 200 Units vacuum-dried powder for reconstitution only with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP prior to injection.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin

BOTOX is contraindicated in patients who are hypersensitive to any botulinum toxin preparation or to any of the components in the formulation [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

4.2 Infection at the Injection Site(s)

BOTOX is contraindicated in the presence of infection at the proposed injection site(s).

4.3 Urinary Tract Infection or Urinary Retention

Intradetrusor injection of BOTOX is contraindicated in patients with overactive bladder or detrusor overactivity associated with a neurologic condition who have a urinary tract infection. Intradetrusor injection of BOTOX is also contraindicated in patients with urinary retention and in patients with post-void residual (PVR) urine volume >200 mL, who are not routinely performing clean intermittent self-catheterization (CIC).

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

The potency Units of BOTOX are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of BOTOX cannot be compared to nor converted into units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [*see Dosage and Administration (2.1), Description (11)*].

5.2 Spread of Toxin Effect

Postmarketing safety data from BOTOX and other approved botulinum toxins suggest that botulinum toxin effects may, in some cases, be observed beyond the site of local injection. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death related to spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia and upper limb spasticity. Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech or respiratory disorders occur.

No definitive serious adverse event reports of distant spread of toxin effect associated with dermatologic use of BOTOX/BOTOX Cosmetic at the labeled dose of 20 Units (for glabellar lines) or 100 Units (for severe primary axillary hyperhidrosis) have been reported.

No definitive serious adverse event reports of distant spread of toxin effect associated with BOTOX for blepharospasm at the recommended dose (30 Units and below), strabismus, or for chronic migraine at the labeled doses have been reported.

5.3 Injections In or Near Vulnerable Anatomic Structures

Care should be taken when injecting in or near vulnerable anatomic structures. Serious adverse events including fatal outcomes have been reported in patients who had received BOTOX injected directly into salivary glands, the oro-lingual-pharyngeal region, esophagus and stomach. Safety and effectiveness have not been established for indications pertaining to these injection sites. Some patients had pre-existing dysphagia or significant debility. Pneumothorax associated with injection procedure has been reported following the administration of BOTOX near the thorax. Caution is warranted when injecting in proximity to the lung, particularly the apices.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been reported. These reactions include anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue edema, and dyspnea. If such a reaction occurs, further injection of BOTOX should be discontinued and appropriate medical therapy immediately instituted. One fatal case of anaphylaxis has been reported in which lidocaine was used as the diluent, and consequently the causal agent cannot be reliably determined.

5.5 Pre-Existing Neuromuscular Disorders

Individuals with peripheral motor neuropathic diseases, amyotrophic lateral sclerosis or neuromuscular junction disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome) should be monitored particularly closely when given botulinum toxin. Patients with neuromuscular disorders may be at increased risk of clinically significant effects including severe dysphagia and respiratory compromise from therapeutic doses of BOTOX [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia

Treatment with BOTOX and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with pre-existing swallowing or breathing difficulties may be more susceptible to these complications. In most cases, this is a consequence of weakening of muscles in the area of injection that are involved in breathing or swallowing. When distant effects occur, additional respiratory muscles may be involved [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Deaths as a complication of severe dysphagia have been reported after treatment with botulinum toxin. Dysphagia may persist for several months, and require use of a feeding tube to maintain adequate nutrition and hydration. Aspiration may result from severe dysphagia and is a particular risk when treating patients in whom swallowing or respiratory function is already compromised.

Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins may weaken neck muscles that serve as accessory muscles of ventilation. This may result in a critical loss of breathing capacity in patients with respiratory disorders who may have become dependent upon these accessory muscles. There have been postmarketing reports of serious breathing difficulties, including respiratory failure, in cervical dystonia patients.

Patients with smaller neck muscle mass and patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscle have been reported to be at greater risk for dysphagia. Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle may reduce the occurrence of dysphagia. Injections into the levator scapulae may be associated with an increased risk of upper respiratory infection and dysphagia.

Patients treated with botulinum toxin may require immediate medical attention should they develop problems with swallowing, speech or respiratory disorders. These reactions can occur within hours to weeks after injection with botulinum toxin [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Adverse Reactions* (6.1)].

5.7 Pulmonary Effects of BOTOX in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity or for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Patients with compromised respiratory status treated with BOTOX for upper limb spasticity should be monitored closely. In a double-blind, placebo-controlled, parallel group study in patients with stable reduced pulmonary function (defined as FEV₁ 40-80% of predicted value and FEV₁/FVC ≤ 0.75), the event rate in change of Forced Vital Capacity ≥15% or ≥20% was generally greater in patients treated with BOTOX than in patients treated with placebo (see Table 4).

Table 4: Event rate per patient treatment cycle among patients with reduced lung function who experienced at least a 15% or 20% decrease in forced vital capacity from baseline at Week 1, 6, 12 post-injection with up to two treatment cycles with BOTOX or placebo

	BOTOX 360 Units		BOTOX 240 Units		Placebo	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
Week 1	4%	0%	3%	0%	7%	3%
Week 6	7%	4%	4%	2%	2%	2%
Week 12	10%	5%	2%	1%	4%	1%

Differences from placebo were not statistically significant

In patients with reduced lung function, upper respiratory tract infections were also reported more frequently as adverse reactions in patients treated with BOTOX than in patients treated with placebo [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

In an ongoing double-blind, placebo-controlled, parallel group study in adult patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition and restrictive lung disease of neuromuscular etiology [defined as FVC 50-80% of predicted value in patients with spinal cord injury between C5 and C8, or MS] the event rate in change of Forced Vital Capacity ≥15% or ≥20% was generally greater in patients treated with BOTOX than in patients treated with placebo (see Table 5).

Table 5: Number and percent of patients experiencing at least a 15% or 20% decrease in FVC from baseline at Week 2, 6, 12 post-injection with BOTOX or placebo

	BOTOX 200 Units		Placebo	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
Week 2	0/12 (0%)	0/12 (0%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
Week 6	2/11 (18%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)
Week 12	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)

5.8 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm

Reduced blinking from BOTOX injection of the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. Vigorous treatment of any epithelial defect should be employed. This may require protective drops, ointment, therapeutic soft contact lenses, or closure of the eye by patching or other means.

5.9 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus

During the administration of BOTOX for the treatment of strabismus, retrobulbar hemorrhages sufficient to compromise retinal circulation have occurred. It is recommended that appropriate instruments to decompress the orbit be accessible.

5.10 Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity

Bronchitis was reported more frequently as an adverse reaction in patients treated for upper limb spasticity with BOTOX (3% at 251 Units-360 Units total dose), compared to placebo (1%). In patients with reduced lung function treated for upper limb spasticity, upper respiratory tract infections were also reported more frequently as adverse reactions in patients treated with BOTOX (11% at 360 Units total dose; 8% at 240 Units total dose) compared to placebo (6%).

5.11 Autonomic Dysreflexia in Patients Treated for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Autonomic dysreflexia associated with intradetrusor injections of BOTOX could occur in patients treated for detrusor overactivity associated with a neurologic condition and may require prompt medical therapy. In clinical trials, the incidence of autonomic dysreflexia was greater in patients treated with BOTOX 200 Units compared with placebo (1.5% versus 0.4%, respectively).

5.12 Urinary Tract Infections in Patients with Overactive Bladder

BOTOX increases the incidence of urinary tract infection [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Clinical trials for overactive bladder excluded patients with more than 2 UTIs in the past 6 months and those taking antibiotics chronically due to recurrent UTIs. Use of BOTOX for the treatment of overactive bladder in such patients and in patients with multiple recurrent UTIs during treatment should only be considered when the benefit is likely to outweigh the potential risk.

5.13 Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction

Due to the risk of urinary retention, treat only patients who are willing and able to initiate catheterization post-treatment, if required, for urinary retention.

In patients who are not catheterizing, post-void residual (PVR) urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks, particularly in patients with multiple sclerosis or diabetes mellitus. Depending on patient symptoms, institute catheterization if PVR urine volume exceeds 200 mL and continue until PVR falls below 200 mL. Instruct patients to contact their physician if they experience difficulty in voiding as catheterization may be required.

The incidence and duration of urinary retention is described below for patients with overactive bladder and detrusor overactivity associated with a neurologic condition who received BOTOX or placebo injections.

Overactive Bladder

In double-blind, placebo-controlled trials in patients with OAB, the proportion of subjects who initiated clean intermittent catheterization (CIC) for urinary retention following treatment with BOTOX or placebo is shown in Table 6. The duration of post-injection catheterization for those who developed urinary retention is also shown.

Table 6: Proportion of Patients Catheterizing for Urinary Retention and Duration of Catheterization following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials in OAB

Timepoint	BOTOX 100 Units (N=552)	Placebo (N=542)
Proportion of Patients Catheterizing for Urinary Retention		
At any time during complete treatment cycle	6.5% (n=36)	0.4% (n=2)
Duration of Catheterization for Urinary Retention (Days)		
Median	63	11
Min, Max	1, 214	3, 18

Patients with diabetes mellitus treated with BOTOX were more likely to develop urinary retention than those without diabetes, as shown in Table 7.

Table 7. Proportion of Patients Experiencing Urinary Retention following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials in OAB according to history of Diabetes Mellitus

	Patients with Diabetes		Patients without Diabetes	
	BOTOX 100 Units (N=81)	Placebo (N=69)	BOTOX 100 Units (N=526)	Placebo (N=516)
Urinary retention	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

In double-blind, placebo-controlled trials in patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition, the proportion of subjects who were not using clean intermittent catheterization (CIC) prior to injection and who subsequently required catheterization for urinary retention following treatment with BOTOX or placebo is shown in Table 8. The duration of post-injection catheterization for those who developed urinary retention is also shown.

Table 8: Proportion of Patients not using CIC at baseline and then Catheterizing for Urinary Retention and Duration of Catheterization following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials

Timepoint	BOTOX 200 Units (N=108)	Placebo (N=104)
Proportion of Patients Catheterizing for Urinary Retention		
At any time during complete treatment cycle	30.6% (n=33)	6.7% (n=7)
Duration of Catheterization for Urinary Retention (Days)		
Median	289	358
Min, Max	1, 530	2, 379

Among patients not using CIC at baseline, those with MS were more likely to require CIC post-injection than those with SCI (see Table 9).

Table 9: Proportion of Patients by Etiology (MS and SCI) not using CIC at baseline and then Catheterizing for Urinary Retention following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials

Timepoint	MS		SCI	
	BOTOX 200 Units (N=86)	Placebo (N=88)	BOTOX 200 Units (N=22)	Placebo (N=16)
At any time during complete treatment cycle	31% (n=27)	5% (n=4)	27% (n=6)	19% (n=3)

5.14 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

This product contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases. A theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is also considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been reported for albumin.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions to BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Spread of Toxin Effects [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hypersensitivity [see Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.4)]
- Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction [see Warnings and Precautions (5.13)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

BOTOX and BOTOX Cosmetic contain the same active ingredient in the same formulation, but with different labeled Indications and Usage. Therefore, adverse reactions observed with the use of BOTOX Cosmetic also have the potential to be observed with the use of BOTOX.

In general, adverse reactions occur within the first week following injection of BOTOX and while generally transient, may have a duration of several months or longer. Localized pain, infection, inflammation, tenderness, swelling, erythema, and/or bleeding/bruising may be associated with the injection. Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses (including e.g., syncope, hypotension), which may require appropriate medical therapy.

Local weakness of the injected muscle(s) represents the expected pharmacological action of botulinum toxin. However, weakness of nearby muscles may also occur due to spread of toxin [see Warnings and Precautions (5.2)].

Overactive Bladder

Table 10 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind, placebo-controlled clinical trials for overactive bladder occurring within 12 weeks of the first BOTOX treatment.

Table 10: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Often than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks after Intradetrusor Injection, in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials in Patients with OAB

Adverse Reactions	BOTOX 100 Units (N=552)	Placebo (N=542)
Urinary tract infection	99 (18%)	30 (6%)
Dysuria	50 (9%)	36 (7%)
Urinary retention	31 (6%)	2 (0%)
Bacteriuria	24 (4%)	11 (2%)
Residual urine volume*	17 (3%)	1 (0%)

*Elevated PVR not requiring catheterization. Catheterization was required for PVR ≥ 350 mL regardless of symptoms, and for PVR ≥ 200 mL to <350 mL with symptoms (e.g., voiding difficulty).

A higher incidence of urinary tract infection was observed in patients with diabetes mellitus treated with BOTOX 100 Units and placebo than in patients without diabetes, as shown in Table 11.

Table 11: Proportion of Patients Experiencing Urinary Tract Infection following an Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials in OAB according to history of Diabetes Mellitus

	Patients with Diabetes		Patients without Diabetes	
	BOTOX 100 Units (N=81)	Placebo (N=69)	BOTOX 100 Units (N=526)	Placebo (N=516)
Urinary tract infection (UTI)	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

The incidence of UTI increased in patients who experienced a maximum post-void residual (PVR) urine volume ≥ 200 mL following BOTOX injection compared to those with a maximum PVR <200 mL following BOTOX injection, 44% versus 23%, respectively. No change was observed in the overall safety profile with repeat dosing during an open-label, uncontrolled extension trial.

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Table 12 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind, placebo-controlled studies within 12 weeks of injection for detrusor overactivity associated with a neurologic condition.

Table 12: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks after Intradetrusor Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions	BOTOX 200 Units (N=262)	Placebo (N=272)
Urinary tract infection	64 (24%)	47 (17%)
Urinary retention	45 (17%)	8 (3%)
Hematuria	10 (4%)	8 (3%)

The following adverse reactions with BOTOX 200 Units were reported at any time following initial injection and prior to re-injection or study exit (median duration of 44 weeks of exposure): urinary tract infections (49%), urinary retention (17%), constipation (4%), muscular weakness (4%), dysuria (4%), fall (3%), gait disturbance (3%), and muscle spasm (2%).

In the MS patients enrolled in the double-blind, placebo-controlled trials, the MS exacerbation annualized rate (i.e., number of MS exacerbation events per patient-year) was 0.23 for BOTOX and 0.20 for placebo.

No change was observed in the overall safety profile with repeat dosing.

Chronic Migraine

In double-blind, placebo-controlled chronic migraine efficacy trials (Study 1 and Study 2), the discontinuation rate was 12% in the BOTOX treated group and 10% in the placebo-treated group. Discontinuations due to an adverse event were 4% in the BOTOX group and 1% in the placebo group. The most frequent adverse events leading to discontinuation in the BOTOX group were neck pain, headache, worsening migraine, muscular weakness and eyelid ptosis.

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for chronic migraine appear in Table 13.

Table 13: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Two Chronic Migraine Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions by System Organ Class	BOTOX 155 Units-195 Units (N=687)	Placebo (N=692)
Nervous system disorders		
Headache	32 (5%)	22 (3%)
Migraine	26 (4%)	18 (3%)
Facial paresis	15 (2%)	0 (0%)
Eye disorders		
Eyelid ptosis	25 (4%)	2 (<1%)
Infections and Infestations		
Bronchitis	17 (3%)	11 (2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	60 (9%)	19 (3%)
Musculoskeletal stiffness	25 (4%)	6 (1%)
Muscular weakness	24 (4%)	2 (<1%)
Myalgia	21 (3%)	6 (1%)
Musculoskeletal pain	18 (3%)	10 (1%)
Muscle spasms	13 (2%)	6 (1%)
General disorders and administration site conditions		
Injection site pain	23 (3%)	14 (2%)
Vascular Disorders		
Hypertension	11 (2%)	7 (1%)

Other adverse reactions that occurred more frequently in the BOTOX group compared to the placebo group at a frequency less than 1% and potentially BOTOX related include: vertigo, dry eye, eyelid edema, dysphagia, eye infection, and jaw pain. Severe worsening of migraine requiring hospitalization occurred in approximately 1% of BOTOX treated patients in Study 1 and Study 2, usually within the first week after treatment, compared to 0.3% of placebo-treated patients.

Upper Limb Spasticity

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for adult spasticity appear in Table 14.

Table 14: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Adult Spasticity Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions by System Organ Class	BOTOX 251 Units- 360 Units (N=115)	BOTOX 150 Units- 250 Units (N=188)	BOTOX <150 Units (N=54)	Placebo (N=182)
Gastrointestinal disorder				
Nausea	3 (3%)	3 (2%)	1 (2%)	1 (1%)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	4 (3%)	4 (2%)	1 (2%)	0
Infections and infestations				
Bronchitis	4 (3%)	4 (2%)	0	2 (1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	7 (6%)	10 (5%)	5 (9%)	8 (4%)
Muscular weakness	0	7 (4%)	1 (2%)	2 (1%)

Twenty two adult patients, enrolled in double-blind placebo controlled studies, received 400 Units or higher of BOTOX for treatment of upper limb spasticity. In addition, 44 adults received 400 Units of BOTOX or higher for four consecutive treatments over approximately one year for treatment of upper limb spasticity. The type and frequency of adverse reactions observed in patients treated with 400 Units of BOTOX were similar to those reported in patients treated for upper limb spasticity with 360 Units of BOTOX.

Cervical Dystonia

In cervical dystonia patients evaluated for safety in double-blind and open-label studies following injection of BOTOX, the most frequently reported adverse reactions were dysphagia (19%), upper respiratory infection (12%), neck pain (11%), and headache (11%).

Other events reported in 2-10% of patients in any one study in decreasing order of incidence include: increased cough, flu syndrome, back pain, rhinitis, dizziness, hypertonia, soreness at injection site, asthenia, oral dryness, speech disorder, fever, nausea, and drowsiness. Stiffness, numbness, diplopia, ptosis, and dyspnea have been reported.

Dysphagia and symptomatic general weakness may be attributable to an extension of the pharmacology of BOTOX resulting from the spread of the toxin outside the injected muscles [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)].

The most common severe adverse reaction associated with the use of BOTOX injection in patients with cervical dystonia is dysphagia with about 20% of these cases also reporting dyspnea [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)]. Most dysphagia is reported as mild or moderate in severity. However, it may be associated with more severe signs and symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Additionally, reports in the literature include a case of a female patient who developed brachial plexopathy two days after injection of 120 Units of BOTOX for the treatment of cervical dystonia, and reports of dysphonia in patients who have been treated for cervical dystonia.

Primary Axillary Hyperhidrosis

The most frequently reported adverse reactions (3-10% of adult patients) following injection of BOTOX in double-blind studies included injection site pain and hemorrhage, non-axillary sweating, infection, pharyngitis, flu syndrome, headache, fever, neck or back pain, pruritus, and anxiety.

The data reflect 346 patients exposed to BOTOX 50 Units and 110 patients exposed to BOTOX 75 Units in each axilla.

Blepharospasm

In a study of blepharospasm patients who received an average dose per eye of 33 Units (injected at 3 to 5 sites) of the currently manufactured BOTOX, the most frequently reported adverse reactions were ptosis (21%), superficial punctate keratitis (6%), and eye dryness (6%).

Other events reported in prior clinical studies in decreasing order of incidence include: irritation, tearing, lagophthalmos, photophobia, ectropion, keratitis, diplopia, entropion, diffuse skin rash, and local swelling of the eyelid skin lasting for several days following eyelid injection.

In two cases of VII nerve disorder, reduced blinking from BOTOX injection of the orbicularis muscle led to serious corneal exposure, persistent epithelial defect, corneal ulceration and a case of corneal perforation. Focal facial paralysis, syncope, and exacerbation of myasthenia gravis have also been reported after treatment of blepharospasm.

Strabismus

Extraocular muscles adjacent to the injection site can be affected, causing vertical deviation, especially with higher doses of BOTOX. The incidence rates of these adverse effects in 2058 adults who received a total of 3650 injections for horizontal strabismus was 17%. The incidence of ptosis has been reported to be dependent on the location of the injected muscles, 1% after inferior rectus injections, 16% after horizontal rectus injections and 38% after superior rectus injections.

In a series of 5587 injections, retrobulbar hemorrhage occurred in 0.3% of cases.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Formation of neutralizing antibodies to botulinum toxin type A may reduce the effectiveness of BOTOX treatment by inactivating the biological activity of the toxin.

In a long term, open-label study evaluating 326 cervical dystonia patients treated for an average of 9 treatment sessions with the current formulation of BOTOX, 4 (1.2%) patients had positive antibody tests. All 4 of these patients responded to BOTOX therapy at the time of the positive antibody test. However, 3 of these patients developed clinical resistance after subsequent treatment, while the fourth patient continued to respond to BOTOX therapy for the remainder of the study.

One patient among the 445 hyperhidrosis patients (0.2%), two patients among the 380 adult upper limb spasticity patients (0.5%), no patients among 406 migraine patients, no patients among 615 overactive bladder patients, and no patients among 475 detrusor overactivity associated with a neurologic condition patients with analyzed specimens developed the presence of neutralizing antibodies.

The data reflect the patients whose test results were considered positive or negative for neutralizing activity to BOTOX in a mouse protection assay. The results of these tests are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of neutralizing activity to BOTOX with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

The critical factors for neutralizing antibody formation have not been well characterized. The results from some studies suggest that BOTOX injections at more frequent intervals or at higher doses may lead to greater incidence of antibody formation. The potential for antibody formation may be minimized by injecting with the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections.

6.3 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of BOTOX. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These reactions include: abdominal pain; alopecia, including madarosis; anorexia; brachial plexopathy; denervation/muscle atrophy; diarrhea; hyperhidrosis; hypoacusis; hypoaesthesia; malaise; paresthesia; peripheral neuropathy; radiculopathy; erythema multiforme, dermatitis psoriasiform, and psoriasiform eruption; strabismus; tinnitus; and visual disturbances.

There have been spontaneous reports of death, sometimes associated with dysphagia, pneumonia, and/or other significant debility or anaphylaxis, after treatment with botulinum toxin [see *Warnings and Precautions* (5.4, 5.6)].

There have also been reports of adverse events involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes. Some of these patients had risk factors including cardiovascular disease. The exact relationship of these events to the botulinum toxin injection has not been established.

New onset or recurrent seizures have also been reported, typically in patients who are predisposed to experiencing these events. The exact relationship of these events to the botulinum toxin injection has not been established.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission

Co-administration of BOTOX and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like compounds) should only be performed with caution as the effect of the toxin may be potentiated.

7.2 Anticholinergic Drugs

Use of anticholinergic drugs after administration of BOTOX may potentiate systemic anticholinergic effects.

7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products

The effect of administering different botulinum neurotoxin products at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

7.4 Muscle Relaxants

Excessive weakness may also be exaggerated by administration of a muscle relaxant before or after administration of BOTOX.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BOTOX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

When BOTOX (4, 8, or 16 Units/kg) was administered intramuscularly to pregnant mice or rats two times during the period of organogenesis (on gestation days 5 and 13), reductions in fetal body weight and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses. The no-effect dose for developmental toxicity in these studies (4 Units/kg) is approximately 0.7 times the average high human dose for upper limb spasticity of 360 Units on a body weight basis (Units/kg).

When BOTOX was administered intramuscularly to pregnant rats (0.125, 0.25, 0.5, 1, 4, or 8 Units/kg) or rabbits (0.063, 0.125, 0.25, or 0.5 Units/kg) daily during the period of organogenesis (total of 12 doses in rats, 13 doses in rabbits), reduced fetal body weights and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses in rats and at the highest dose in rabbits. These doses were

also associated with significant maternal toxicity, including abortions, early deliveries, and maternal death. The developmental no-effect doses in these studies of 1 Unit/kg in rats and 0.25 Units/kg in rabbits are less than the average high human dose based on Units/kg.

When pregnant rats received single intramuscular injections (1, 4, or 16 Units/kg) at three different periods of development (prior to implantation, implantation, or organogenesis), no adverse effects on fetal development were observed. The developmental no-effect level for a single maternal dose in rats (16 Units/kg) is approximately 3 times the average high human dose based on Units/kg.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether BOTOX is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BOTOX is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Bladder Dysfunction

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.

Prophylaxis of Headaches in Chronic Migraine

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.

Spasticity

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.

Axillary Hyperhidrosis

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.

Cervical Dystonia

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 16 years have not been established.

Blepharospasm and Strabismus

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Overall, with the exception of Overactive Bladder (see below), clinical studies of BOTOX did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. There were too few patients over the age of 75 to enable any comparisons. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Overactive Bladder

Of 1242 overactive bladder patients in placebo-controlled clinical studies of BOTOX, 41.4% (n=514) were 65 years of age or older, and 14.7% (n=182) were 75 years of age or older. Adverse reactions of UTI and urinary retention were more common in patients 65 years of age or older in both placebo and BOTOX groups compared to younger patients (see Table 15). Otherwise, there were no overall differences in the safety profile following BOTOX treatment between patients aged 65 years and older compared to younger patients in these studies.

Table 15. Incidence of Urinary Tract Infection and Urinary Retention according to Age Group during First Placebo-controlled Treatment, Placebo-controlled Clinical Trials in Patients with OAB

	<65 Years		65 to 74 Years		≥75 Years	
	BOTOX 100 Units (N=344)	Placebo (N=348)	BOTOX 100 Units (N=169)	Placebo (N=151)	BOTOX 100 Units (N=94)	Placebo (N=86)
Adverse Reactions						
Urinary tract infection	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
Urinary retention	21 (6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

Observed effectiveness was comparable between these age groups in placebo-controlled clinical studies.

10 OVERDOSAGE

Excessive doses of BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms.

Symptoms of overdose are likely not to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur or overdose be suspected, the person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of systemic muscular weakness which could be local, or distant from the site of injection [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.6)*]. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalization.

If the musculature of the oropharynx and esophagus are affected, aspiration may occur which may lead to development of aspiration pneumonia. If the respiratory muscles become paralyzed or sufficiently weakened, intubation and assisted respiration may be necessary until recovery takes place. Supportive care could involve the need for a tracheostomy and/or prolonged mechanical ventilation, in addition to other general supportive care.

In the event of overdose, antitoxin raised against botulinum toxin is available from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, GA. However, the antitoxin will not reverse any botulinum toxin-induced effects already apparent by the time of antitoxin administration. In the event of suspected or actual cases of botulinum toxin poisoning, please contact your local or state Health Department to process a request for antitoxin through the CDC. If you do not receive a response within 30 minutes, please contact the CDC directly at 1-770-488-7100. More information can be obtained at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a8.htm>.

11 DESCRIPTION

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection is a sterile, vacuum-dried purified botulinum toxin type A, produced from fermentation of Hall strain *Clostridium botulinum* type A, and intended for intramuscular, intradetrusor and intradermal use. It is purified from the culture solution by dialysis and a series of acid precipitations to a complex consisting of the neurotoxin, and several accessory proteins. The complex is dissolved in sterile sodium chloride solution containing Albumin Human and is sterile filtered (0.2 microns) prior to filling and vacuum-drying.

The primary release procedure for BOTOX uses a cell-based potency assay to determine the potency relative to a reference standard. The assay is specific to Allergan's products BOTOX and BOTOX Cosmetic. One Unit of BOTOX corresponds to the calculated median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice. Due to specific details of this assay such as the vehicle, dilution scheme, and laboratory protocols, Units of biological activity of BOTOX cannot be compared to nor converted into Units of any other botulinum toxin or any toxin assessed with any other specific assay method. The specific activity of BOTOX is approximately 20 Units/nanogram of neurotoxin protein complex.

Each vial of BOTOX contains either 100 Units of *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex, 0.5 mg of Albumin Human, and 0.9 mg of sodium chloride; or 200 Units of *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex, 1 mg of Albumin Human, and 1.8 mg of sodium chloride in a sterile, vacuum-dried form without a preservative.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BOTOX blocks neuromuscular transmission by binding to acceptor sites on motor or sympathetic nerve terminals, entering the nerve terminals, and inhibiting the release of acetylcholine. This inhibition occurs as the neurotoxin cleaves SNAP-25, a protein integral to the successful docking and release of acetylcholine from vesicles situated within nerve endings. When injected intramuscularly at therapeutic doses, BOTOX produces partial chemical denervation of the muscle resulting in a localized reduction in muscle activity. In addition, the muscle may atrophy, axonal sprouting may occur, and extrajunctional acetylcholine receptors may develop. There is evidence that reinnervation of the muscle may occur, thus slowly reversing muscle denervation produced by BOTOX.

When injected intradermally, BOTOX produces temporary chemical denervation of the sweat gland resulting in local reduction in sweating.

Following intradetrusor injection, BOTOX affects the efferent pathways of detrusor activity via inhibition of acetylcholine release.

12.3 Pharmacokinetics

Using currently available analytical technology, it is not possible to detect BOTOX in the peripheral blood following intramuscular injection at the recommended doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of BOTOX.

Mutagenesis

BOTOX was negative in a battery of in vitro (microbial reverse mutation assay, mammalian cell mutation assay, and chromosomal aberration assay) and in vivo (micronucleus assay) genetic toxicologic assays.

Impairment of Fertility

In fertility studies of BOTOX (4, 8, or 16 Units/kg) in which either male or female rats were injected intramuscularly prior to mating and on the day of mating (3 doses, 2 weeks apart for males, 2 doses, 2 weeks apart for females) to untreated animals, reduced fertility was observed in males at the intermediate and high doses and in females at the high dose. The no-effect doses for reproductive toxicity (4 Units/kg in males, 8 Units/kg in females) are approximately equal to the average high human dose for upper limb spasticity of 360 Units on a body weight basis (Units/kg).

13.2 Animal Toxicology

In a study to evaluate inadvertent peribladder administration, bladder stones were observed in 1 of 4 male monkeys that were injected with a total of 6.8 Units/kg divided into the prostatic urethra and proximal rectum (single administration). No bladder stones were observed in male or female monkeys following injection of up to 36 Units/kg (~12X the highest human bladder dose) directly to the bladder as either single or 4 repeat dose injections or in female rats for single injections up to 100 Units/kg (~33X the highest human bladder dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overactive Bladder (OAB)

Two double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center, 24-week clinical studies were conducted in patients with OAB with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency (Studies OAB-1 and OAB-2). Patients needed to have at least 3 urinary urgency incontinence episodes and at least 24 micturitions in 3 days to enter the studies. A total of 1105 patients, whose symptoms had not been adequately managed with anticholinergic therapy (inadequate response or intolerable side effects), were randomized to receive either 100 Units of BOTOX (n=557), or placebo (n=548). Patients received 20 injections of study drug (5 units of BOTOX or placebo) spaced approximately 1 cm apart into the detrusor muscle.

In both studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in daily frequency of urinary incontinence episodes were observed for BOTOX 100 Units at the primary time point of week 12. Significant improvements compared to placebo were also observed for the secondary efficacy variables of daily frequency of micturition episodes and volume voided per micturition. These primary and secondary variables are shown in Tables 16 and 17, and Figures 4 and 5.

Table 16: Baseline and Change from Baseline in Urinary Incontinence Episode Frequency, Micturition Episode Frequency and Volume Voided Per Micturition, Study OAB-1

	BOTOX 100 Units (N=278)	Placebo (N=272)	Treatment Difference	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
Mean Baseline	5.5	5.1		
Mean Change [*] at Week 2	-2.6	-1.0	-1.6	
Mean Change [*] at Week 6	-2.8	-1.0	-1.8	
Mean Change [*] at Week 12 ^{**}	-2.5	-0.9	-1.6 (-2.1, -1.2)	<0.001
Daily Frequency of Micturition Episodes^b				
Mean Baseline	12.0	11.2		
Mean Change [†] at Week 12 ^{**}	-1.9	-0.9	-1.0 (-1.5, -0.6)	<0.001
Volume Voided per Micturition^b (mL)				
Mean Baseline	156	161		
Mean Change [†] at Week 12 ^{**}	38	8	30 (17, 43)	<0.001

* Least squares (LS) mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and treatment group and investigator as factors. Last observation carried forward (LOCF) values were used to analyze the primary efficacy variable.

† LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and stratification factor, treatment group and investigator as factors.

** Primary timepoint

^a Primary variable

^b Secondary variable

Table 17: Baseline and Change from Baseline in Urinary Incontinence Episode Frequency, Micturition Episode Frequency and Volume Voided Per Micturition, Study OAB-2

	BOTOX 100 Units (N=275)	Placebo (N=269)	Treatment Difference	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
Mean Baseline	5.5	5.7		
Mean Change [*] at Week 2	-2.7	-1.1	-1.6	
Mean Change [*] at Week 6	-3.1	-1.3	-1.8	
Mean Change [*] at Week 12 ^{**}	-3.0	-1.1	-1.9 (-2.5, -1.4)	<0.001
Daily Frequency of Micturition Episodes^b				
Mean Baseline	12.0	11.8		
Mean Change [†] at Week 12 ^{**}	-2.3	-0.6	-1.7 (-2.2, -1.3)	<0.001
Volume Voided per Micturition^b (mL)				
Mean Baseline	144	153		
Mean Change [†] at Week 12 ^{**}	40	10	31 (20, 41)	<0.001

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and treatment group and investigator as factors. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

† LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and stratification factor, treatment group and investigator as factors.

** Primary timepoint

^a Primary variable

^b Secondary variable

Figure 4: Mean Change from Baseline in Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes following intradetrusor injection in Study OAB-1

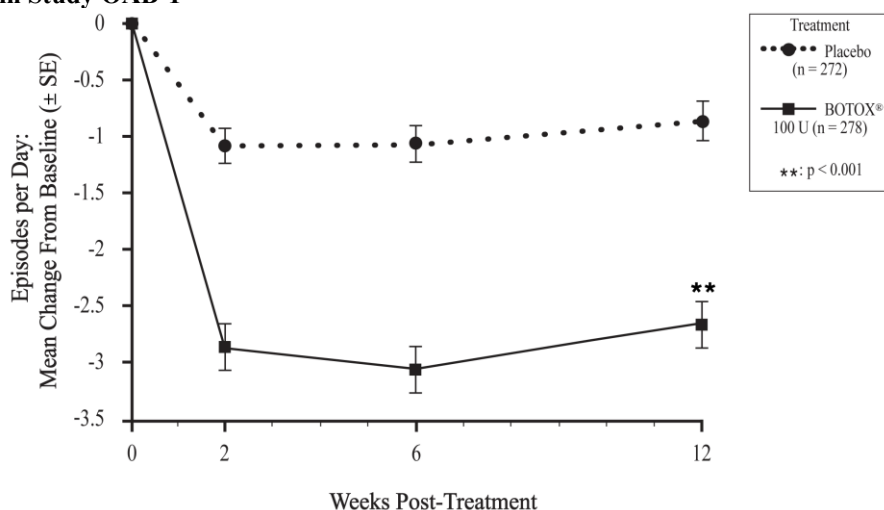
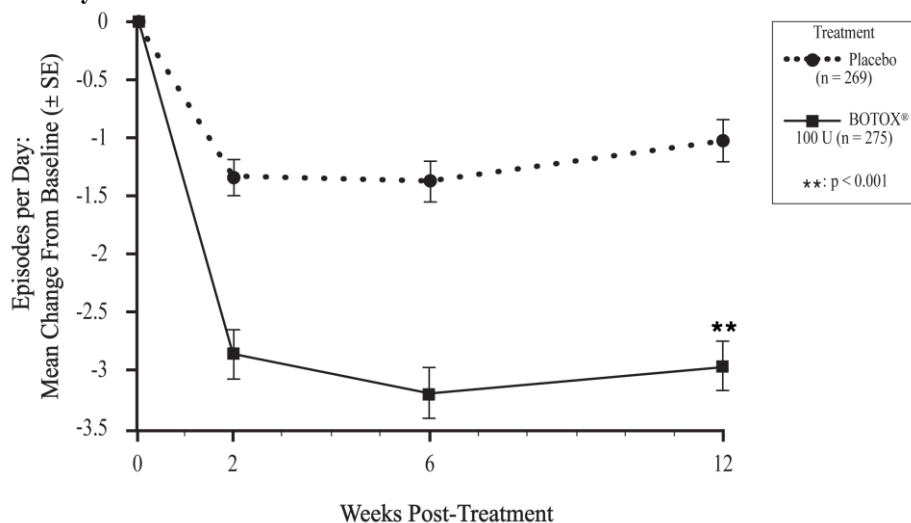


Figure 5: Mean Change from Baseline in Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes following intradetrusor injection in Study OAB-2



The median duration of response in Study OAB-1 and OAB-2, based on patient qualification for re-treatment, was 19-24 weeks for the BOTOX 100 Unit dose group compared to 13 weeks for placebo. To qualify for re-treatment, at least 12 weeks must have passed since the prior treatment, post-void residual urine volume must have been less than 200 mL and patients must have reported at least 2 urinary incontinence episodes over 3 days.

14.2 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Two double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center clinical studies were conducted in patients with urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition who were either spontaneously voiding or using catheterization (Studies NDO-1 and NDO-2). A total of 691 spinal cord injury (T1 or below) or multiple sclerosis patients, who had an inadequate response to or were intolerant of at least one anticholinergic medication, were enrolled. These patients were randomized to receive either 200 Units of BOTOX (n=227), 300 Units of BOTOX (n=223), or placebo (n=241).

In both studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in weekly frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (200 Units) at the primary efficacy time point at week 6. Increases in maximum cystometric capacity and reductions in maximum detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction were also observed. These primary and secondary endpoints are shown in Tables 18 and 19, and Figures 6 and 7.

No additional benefit of BOTOX 300 Units over 200 Units was demonstrated.

Table 18: Baseline and Change from Baseline in Weekly Urinary Incontinence Episode Frequency, Maximum Cystometric Capacity and Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction (cmH2O) Study NDO-1

	BOTOX 200 Units	Placebo	Treatment Difference*	p-value*
Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
N	134	146		
Mean Baseline	32.3	28.3		
Mean Change* at Week 2	-15.3	-10.0	-5.3	—
Mean Change* at Week 6**	-19.9	-10.6	-9.2	p<0.001
Mean Change* at Week 12	-19.8	-8.8	(-13.1, -5.3) -11.0	—
Maximum Cystometric Capacity^b (mL)				
N	123	129		
Mean Baseline	253.8	259.1		
Mean Change* at Week 6**	135.9	12.1	123.9 (89.1, 158.7)	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction^b (cmH₂O)				
N	41	103		
Mean Baseline	63.1	57.4		
Mean Change* at Week 6**	-28.1	-3.7	-24.4	—

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an analysis using an ANCOVA model with baseline weekly endpoint as covariate and treatment group, etiology at study entry (spinal cord injury or multiple sclerosis), concurrent anticholinergic therapy at screening, and investigator as factors. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

** Primary timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Table 19: Baseline and Change from Baseline in Weekly Urinary Incontinence Episode Frequency, Maximum Cystometric Capacity and Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction (cmH2O) in Study NDO-2

	BOTOX 200 Units	Placebo	Treatment Difference*	p-value*
Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
N	91	91		
Mean Baseline	32.7	36.8		
Mean Change* at Week 2	-18.0	-7.9	-10.1	—
Mean Change* at Week 6**	-19.6	-10.8	-8.8	p=0.003
Mean Change* at Week 12	-19.6	-10.7	(-14.5, -3.0) -8.9	—
Maximum Cystometric Capacity^b (mL)				
N	88	85		
Mean Baseline	239.6	253.8		
Mean Change* at Week 6**	150.8	2.8	148.0 (101.8, 194.2)	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction^b (cmH₂O)				
N	29	68		
Mean Baseline	65.6	43.7		
Mean Change* at Week 6**	-28.7	2.1	-30.7	—

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an analysis using an ANCOVA model with baseline weekly endpoint as covariate and treatment group, etiology at study entry (spinal cord injury or multiple sclerosis), concurrent anticholinergic therapy at screening, and investigator as factors. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

** Primary timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Figure 6: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study NDO-1

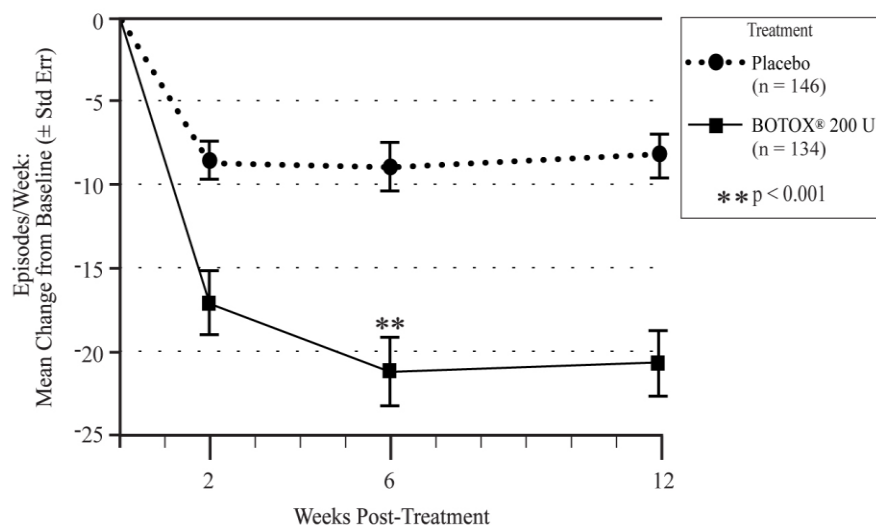
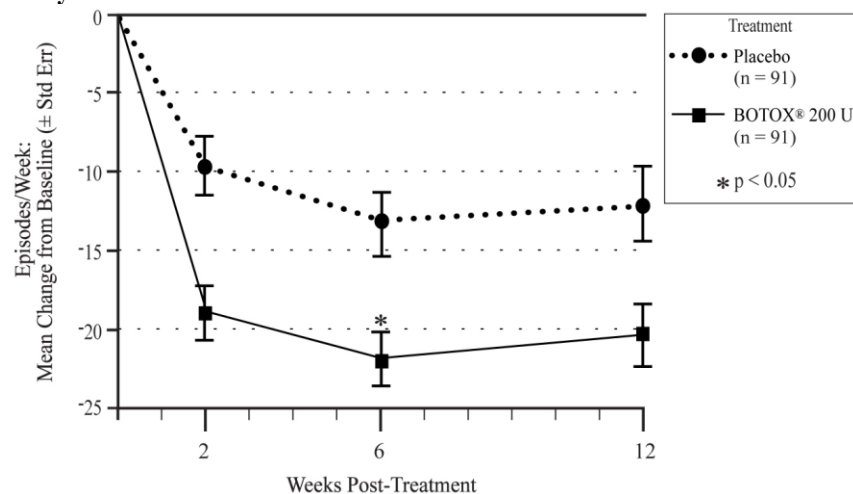


Figure 7: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study NDO-2



The median duration of response in study NDO-1 and NDO-2, based on patient qualification for re-treatment was 295-337 days (42-48 weeks) for the 200 Units dose group compared to 96-127 days (13-18 weeks) for placebo. Re-treatment was based on loss of effect on incontinence episode frequency (50% of effect in Study NDO-1; 70% of effect in Study NDO-2).

14.3 Chronic Migraine

BOTOX was evaluated in two randomized, multi-center, 24-week, 2 injection cycle, placebo-controlled double-blind studies. Study 1 and Study 2 included chronic migraine adults who were not using any concurrent headache prophylaxis, and during a 28-day baseline period had ≥15 headache days lasting 4 hours or more, with ≥50% being migraine/probable migraine. In both studies, patients were randomized to receive placebo or 155 Units to 195 Units BOTOX injections every 12 weeks for the 2-cycle, double-blind phase. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. BOTOX treatment demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements from baseline compared to placebo for key efficacy variables (see Table 20).

Table 20: Week 24 Key Efficacy Variables for Study 1 and Study 2

Efficacy per 28 days	Study 1		Study 2	
	BOTOX (N=341)	Placebo (N=338)	BOTOX (N=347)	Placebo (N=358)
Change from baseline in frequency of headache days	-7.8*	-6.4	-9.2*	-6.9
Change from baseline in total cumulative hours of headache on headache days	-107*	-70	-134*	-95

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.05$)

Patients treated with BOTOX had a significantly greater mean decrease from baseline in the frequency of headache days at most timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 1 (Figure 8), and all timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 2 (Figure 9), compared to placebo-treated patients.

Figure 8: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 1

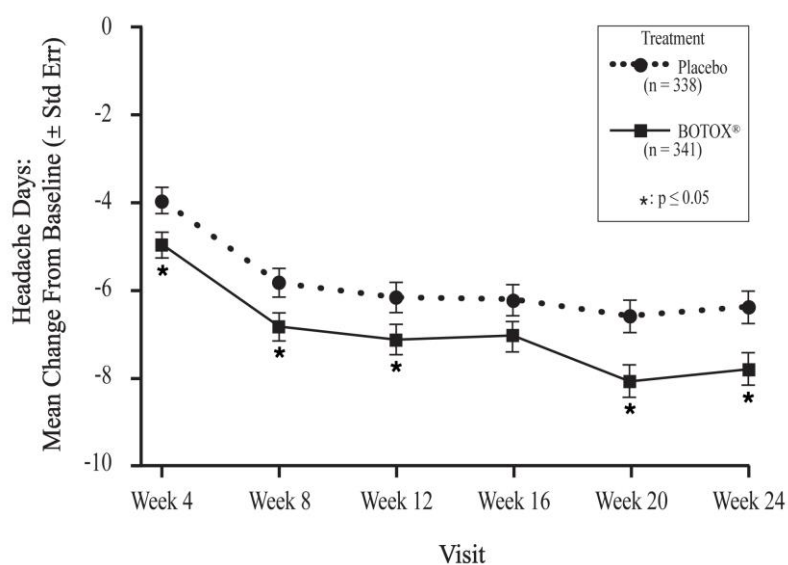
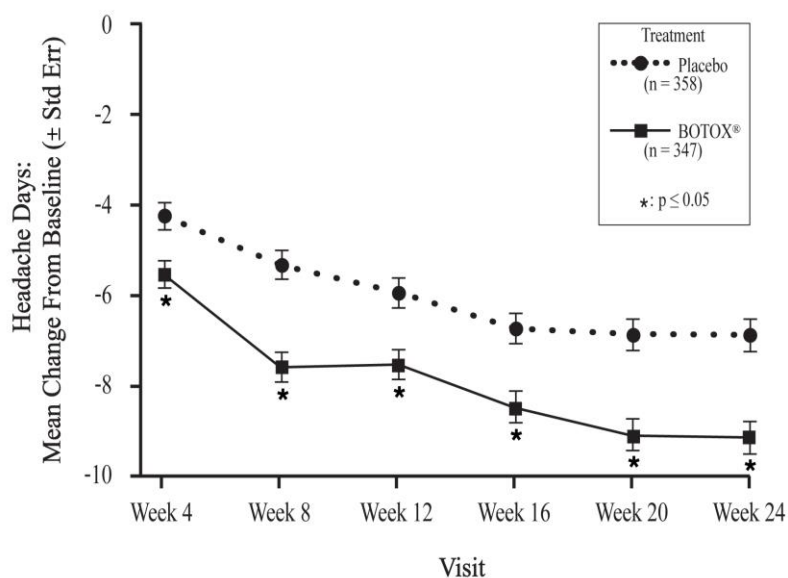


Figure 9: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 2



14.4 Upper Limb Spasticity

The efficacy of BOTOX for the treatment of upper limb spasticity was evaluated in three randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies (Studies 1, 2, and 3). Two additional randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies for upper limb spasticity in adults also included the evaluation of the efficacy of BOTOX for the treatment of thumb spasticity (Studies 4 and 5).

Study 1 included 126 patients (64 BOTOX and 62 placebo) with upper limb spasticity (Ashworth score of at least 3 for wrist flexor tone and at least 2 for finger flexor tone) who were at least 6 months post-stroke. BOTOX (a total dose of 200 Units to 240 Units) and placebo were injected intramuscularly (IM) into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and if necessary into the adductor pollicis and flexor pollicis longus (see Table 21). Use of an EMG/nerve stimulator was recommended to assist in proper muscle localization for injection. Patients were followed for 12 weeks.

Table 21: Study Medication Dose and Injection Sites in Study 1

Muscles Injected	Volume (mL)	BOTOX (Units)	Number of Injection Sites
Wrist			
Flexor Carpi Radialis	1	50	1
Flexor Carpi Ulnaris	1	50	1
Finger			1
Flexor Digitorum Profundus	1	50	
Flexor Digitorum Sublimis	1	50	1
Thumb			
Adductor Pollicis ^a	0.4	20	1
Flexor Pollicis Longus ^a	0.4	20	1

^a injected only if spasticity is present in this muscle

The primary efficacy variable was wrist flexors muscle tone at week 6, as measured by the Ashworth score. The Ashworth Scale is a clinical measure of the force required to move an extremity around a joint, with a reduction in score clinically representing a reduction in the force needed to move a joint (i.e., improvement in spasticity).

Possible scores range from 0 to 4:

0 = No increase in muscle tone (none)

1 = Slight increase in muscle tone, giving a 'catch' when the limb was moved in flexion or extension (mild)

2 = More marked increase in muscle tone but affected limb is easily flexed (moderate)

3 = Considerable increase in muscle tone - passive movement difficult (severe)

4 = Limb rigid in flexion or extension (very severe).

Key secondary endpoints included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and thumb flexors tone at Week 6. The Physician Global Assessment evaluated the response to treatment in terms of how the patient was doing in his/her life using a scale from -4 = very marked worsening to +4 = very marked improvement. Study 1 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints are shown in Table 22.

Table 22: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group at Week 6 in Study 1

	BOTOX (N=64)	Placebo (N=62)
Median Change from Baseline in Wrist Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†a}	-2.0*	0.0
Median Change from Baseline in Finger Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††b}	-1.0*	0.0
Median Change from Baseline in Thumb Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††c}	-1.0	-1.0
Median Physician Global Assessment of Response to Treatment^{††}	2.0*	0.0

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.05$)

^a BOTOX injected into both the flexor carpi radialis and ulnaris muscles

^b BOTOX injected into the flexor digitorum profundus and flexor digitorum sublimis muscles

^c BOTOX injected into the adductor pollicis and flexor pollicis longus muscles

Study 2 compared 3 doses of BOTOX with placebo and included 91 patients [BOTOX 360 Units (N=21), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=21), and placebo (N=26)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 23).

Table 23: Study Medication Dose and Injection Sites in Study 2 and Study 3

Muscles Injected	Total Dose			Volume (mL) per site	Injection Sites (n)
	BOTOX low dose (90 Units)	BOTOX mid dose (180 Units)	BOTOX high dose (360 Units)		
Wrist					
Flexor Carpi Ulnaris	10 Units	20 Units	40 Units	0.4	1
Flexor Carpi Radialis	15 Units	30 Units	60 Units	0.6	1
Finger					
Flexor Digitorum Profundus	7.5 Units	15 Units	30 Units	0.3	1
Flexor Digitorum Sublimis	7.5 Units	15 Units	30 Units	0.3	1
Elbow					
Biceps Brachii	50 Units	100 Units	200 Units	0.5	4

The primary efficacy variable in Study 2 was the wrist flexor tone at Week 6 as measured by the expanded Ashworth Scale. The expanded Ashworth Scale uses the same scoring system as the Ashworth Scale, but allows for half-point increments.

Key secondary endpoints in Study 2 included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and elbow flexors muscle tone at Week 6. Study 2 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints at Week 6 are shown in Table 24.

Table 24: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group and BOTOX Dose at Week 6 in Study 2

	BOTOX low dose (90 Units) (N=21)	BOTOX mid dose (180 Units) (N=23)	BOTOX high dose (360 Units) (N=21)	Placebo (N=26)
Median Change from Baseline in Wrist Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†b}	-1.5*	-1.0*	-1.5*	-1.0
Median Change from Baseline in				

Finger Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††c}	-0.5	-0.5	-1.0	-0.5
Median Change from Baseline in Elbow Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††d}	-0.5	-1.0*	-0.5 ^a	-0.5
Median Physician Global Assessment of Response to Treatment	1.0*	1.0*	1.0*	0.0

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.05$)

^a $p=0.053$

^b Total dose of BOTOX injected into both the flexor carpi radialis and ulnaris muscles

^c Total dose of BOTOX injected into the flexor digitorum profundus and flexor digitorum sublimis muscles

^d Dose of BOTOX injected into biceps brachii muscle

Study 3 compared 3 doses of BOTOX with placebo and enrolled 88 patients [BOTOX 360 Units (N=23), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=23), and placebo (N=19)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone and/or finger flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 23).

The primary efficacy variable in Study 3 was wrist and elbow flexor tone as measured by the expanded Ashworth score. A key secondary endpoint was assessment of finger flexors muscle tone. Study 3 results on the primary endpoint at Week 4 are shown in Table 25.

Table 25: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group and BOTOX Dose at Week 4 in Study 3

	BOTOX low dose (90 Units) (N=23)	BOTOX mid dose (180 Units) (N=21)	BOTOX high dose (360 Units) (N=22)	Placebo (N=19)
Median Change from Baseline in Wrist Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†b}	-1.0	-1.0	-1.5*	-0.5
Median Change from Baseline in Finger Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††c}	-1.0	-1.0	-1.0*	-0.5
Median Change from Baseline in Elbow Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†d}	-0.5	-0.5	-1.0*	-0.5

[†] Primary endpoint at Week 4

^{††} Secondary endpoints at Week 4

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.05$)

^b Total dose of BOTOX injected into both the flexor carpi radialis and ulnaris muscles

^c Total dose of BOTOX injected into the flexor digitorum profundus and flexor digitorum sublimis muscles

^d Dose of BOTOX injected into biceps brachii muscle

Study 4 included 170 patients (87 BOTOX and 83 placebo) with upper limb spasticity who were at least 6 months post-stroke. In Study 4, patients received 20 Units of BOTOX into the adductor pollicis and flexor pollicis longus (total BOTOX dose =40 Units in thumb muscles) or placebo (see Table 26). Study 5 included 109 patients with upper limb spasticity who were at least 6 months post-stroke. In Study 5, patients received 15 Units (low dose) or 20 Units (high dose) of BOTOX into the adductor pollicis and flexor pollicis longus under EMG guidance (total BOTOX low dose =30 Units, total BOTOX high dose =40 Units), or placebo (see Table 26). The duration of follow-up in Study 4 and Study 5 was 12 weeks.

Table 26: Study Medication Dose and Injection Sites in Studies 4 and 5

Muscles Injected	Study 4		Study 5				Number of Injection Sites for Studies 4 and 5
	BOTOX (Units)	Volume (mL)	BOTOX low dose (Units)	BOTOX high dose (Units)	Volume low dose (mL)	Volume high dose (mL)	
Thumb							
Adductor Pollicis	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1
Flexor Pollicis Longus	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1

The results of Study 4 for the change from Baseline to Week 6 in thumb flexor tone measured by modified Ashworth Scale and overall treatment response by Physician Global Assessment at week 6 are presented in Table 27.

Table 27: Efficacy Endpoints for Thumb Flexors at Week 6 in Study 4

	BOTOX (N=66)	Placebo (N=57)
Median Change from Baseline in Thumb Flexor Muscle Tone on the modified Ashworth Scale^{††a}	-1.0*	0.0
Median Physician Global Assessment of Response to Treatment^{††}	2.0*	0.0

^{††} Secondary endpoints at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.001$)

^a BOTOX injected into the adductor pollicis and flexor pollicis longus muscles

In Study 5, the results of the change from Baseline to Week 6 in thumb flexor tone measured by modified Ashworth Scale and Clinical Global Impression (CGI) of functional assessment scale assessed by the physician using an 11-point Numeric Rating Scale [-5 worst possible function to +5 best possible function] are presented in Table 28.

Table 28: Efficacy Endpoints for Thumb Flexors at Week 6 in Study 5

	BOTOX low dose (30 Units) (N=14)	Placebo low dose (N=9)	BOTOX high dose (40 Units) (N=43)	Placebo high dose (N=23)
Median Change from Baseline in Thumb Flexor Muscle Tone on the modified Ashworth Scale^{†††a}	-1.0	-1.0	-0.5*	0.0
Median change from Baseline in Clinical Global Impression Score by Physician^{††}	1.0	0.0	2.0*	0.0

^{††} Secondary endpoint at Week 6

^{†††} Other endpoint at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.010$)

^a BOTOX injected into the adductor pollicis and flexor pollicis longus muscles

14.5 Cervical Dystonia

A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study of the treatment of cervical dystonia was conducted. This study enrolled adult patients with cervical dystonia and a history of having received BOTOX in an open label manner with perceived good response and tolerable side effects. Patients were excluded if they had previously received surgical or other denervation treatment for their symptoms or had a known history of neuromuscular disorder. Subjects participated in an open label enrichment period where they received their previously employed dose of BOTOX. Only patients who were again perceived as showing a response were advanced to the randomized evaluation period. The muscles in which the blinded study agent injections were to be administered were determined on an individual patient basis.

There were 214 subjects evaluated for the open label period, of which 170 progressed into the randomized, blinded treatment period (88 in the BOTOX group, 82 in the placebo group). Patient evaluations continued for at least 10 weeks post-injection. The primary outcome for the study was a dual endpoint, requiring evidence of both a change in the Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) and an increase in the percentage of patients showing any improvement on the Physician Global Assessment Scale at 6 weeks after the injection session. The CDSS quantifies the severity of abnormal head positioning and was newly devised for this study. CDSS allots 1 point for each 5 degrees (or part thereof) of head deviation in each of the three planes of head movement (range of scores up to theoretical maximum of 54). The Physician Global Assessment Scale is a 9 category scale scoring the physician's evaluation of the patients' status compared to baseline, ranging from -4 to +4 (very marked worsening to complete improvement), with 0 indicating no

change from baseline and +1 slight improvement. Pain is also an important symptom of cervical dystonia and was evaluated by separate assessments of pain frequency and severity on scales of 0 (no pain) to 4 (constant in frequency or extremely severe in intensity). Study results on the primary endpoints and the pain-related secondary endpoints are shown in Table 29.

Table 29: Efficacy Outcomes of the Phase 3 Cervical Dystonia Study (Group Means)

	Placebo (N=82)	BOTOX (N=88)	95% CI on Difference
Baseline CDSS	9.3	9.2	
Change in CDSS at Week 6	-0.3	-1.3	(-2.3, 0.3) ^[a,b]
% Patients with Any Improvement on Physician Global Assessment	31%	51%	(5%, 34%) ^[a]
Pain Intensity Baseline	1.8	1.8	
Change in Pain Intensity at Week 6	-0.1	-0.4	(-0.7, -0.2) ^[c]
Pain Frequency Baseline	1.9	1.8	
Change in Pain Frequency at Week 6	-0.0	-0.3	(-0.5, -0.0) ^[c]

^[a] Confidence intervals are constructed from the analysis of covariance table with treatment and investigational site as main effects, and baseline CDSS as a covariate.

^[b] These values represent the prospectively planned method for missing data imputation and statistical test. Sensitivity analyses indicated that the 95% confidence interval excluded the value of no difference between groups and the p-value was less than 0.05. These analyses included several alternative missing data imputation methods and non-parametric statistical tests.

^[c] Confidence intervals are based on the t-distribution.

Exploratory analyses of this study suggested that the majority of patients who had shown a beneficial response by week 6 had returned to their baseline status by 3 months after treatment. Exploratory analyses of subsets by patient sex and age suggest that both sexes receive benefit, although female patients may receive somewhat greater amounts than male patients. There is a consistent treatment-associated effect between subsets greater than and less than age 65. There were too few non-Caucasian patients enrolled to draw any conclusions regarding relative efficacy in racial subsets.

In this study the median total BOTOX dose in patients randomized to receive BOTOX (N=88) was 236 Units, with 25th to 75th percentile ranges of 198 Units to 300 Units. Of these 88 patients, most received injections to 3 or 4 muscles; 38 received injections to 3 muscles, 28 to 4 muscles, 5 to 5 muscles, and 5 to 2 muscles. The dose was divided amongst the affected muscles in quantities shown in Table 30. The total dose and muscles selected were tailored to meet individual patient needs.

Table 30: Number of Patients Treated per Muscle and Fraction of Total Dose Injected into Involved Muscles

Muscle	Number of Patients Treated in this Muscle (N=88)	Mean % Dose per Muscle	Mid-Range of % Dose per Muscle*
Splenius capitis/cervicis	83	38	25-50
Sternocleidomastoid	77	25	17-31
Levator scapulae	52	20	16-25
Trapezius	49	29	18-33
Semispinalis	16	21	13-25
Scalene	15	15	6-21
Longissimus	8	29	17-41

* The mid-range of dose is calculated as the 25th to 75th percentiles.

There were several randomized studies conducted prior to the double-blind, placebo-controlled study, which were supportive but not adequately designed to assess or quantitatively estimate the efficacy of BOTOX.

14.6 Primary Axillary Hyperhidrosis

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of primary axillary hyperhidrosis were evaluated in two randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies. Study 1 included adult patients with persistent primary axillary hyperhidrosis who scored 3 or 4 on a Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) and who produced at least 50 mg of sweat in each axilla at rest over 5

minutes. HDSS is a 4-point scale with 1 = “underarm sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities”; to 4 = “underarm sweating is intolerable and always interferes with my daily activities”. A total of 322 patients were randomized in a 1:1:1 ratio to treatment in both axillae with either 50 Units of BOTOX, 75 Units of BOTOX, or placebo. Patients were evaluated at 4-week intervals. Patients who responded to the first injection were re-injected when they reported a re-increase in HDSS score to 3 or 4 and produced at least 50 mg sweat in each axilla by gravimetric measurement, but no sooner than 8 weeks after the initial injection.

Study responders were defined as patients who showed at least a 2-grade improvement from baseline value on the HDSS 4 weeks after both of the first two treatment sessions or had a sustained response after their first treatment session and did not receive re-treatment during the study. Spontaneous resting axillary sweat production was assessed by weighing a filter paper held in the axilla over a period of 5 minutes (gravimetric measurement). Sweat production responders were those patients who demonstrated a reduction in axillary sweating from baseline of at least 50% at week 4.

In the three study groups the percentage of patients with baseline HDSS score of 3 ranged from 50% to 54% and from 46% to 50% for a score of 4. The median amount of sweat production (averaged for each axilla) was 102 mg, 123 mg, and 114 mg for the placebo, 50 Units and 75 Units groups respectively.

The percentage of responders based on at least a 2-grade decrease from baseline in HDSS or based on a >50% decrease from baseline in axillary sweat production was greater in both BOTOX groups than in the placebo group ($p < 0.001$), but was not significantly different between the two BOTOX doses (see Table 31).

Duration of response was calculated as the number of days between injection and the date of the first visit at which patients returned to 3 or 4 on the HDSS scale. The median duration of response following the first treatment in BOTOX treated patients with either dose was 201 days. Among those who received a second BOTOX injection, the median duration of response was similar to that observed after the first treatment.

In study 2, 320 adults with bilateral axillary primary hyperhidrosis were randomized to receive either 50 Units of BOTOX ($n=242$) or placebo ($n=78$). Treatment responders were defined as subjects showing at least a 50% reduction from baseline in axillary sweating measured by gravimetric measurement at 4 weeks. At week 4 post-injection, the percentages of responders were 91% (219/242) in the BOTOX group and 36% (28/78) in the placebo group, $p < 0.001$. The difference in percentage of responders between BOTOX and placebo was 55% (95% CI=43.3, 65.9).

Table 31: Study 1 - Study Outcomes

Treatment Response	BOTOX 50 Units (N=104)	BOTOX 75 Units (N=110)	Placebo (N=108)	BOTOX 50-placebo (95% CI)	BOTOX 75-placebo (95% CI)
HDSS Score change ≥ 2 (n)^a	55% (57)	49% (54)	6% (6)	49.3% (38.8, 59.7)	43% (33.2, 53.8)
>50% decrease in axillary sweat production % (n)	81% (84)	86% (94)	41% (44)	40% (28.1, 52.0)	45% (33.3, 56.1)

^a Patients who showed at least a 2-grade improvement from baseline value on the HDSS 4 weeks after both of the first two treatment sessions or had a sustained response after their first treatment session and did not receive re-treatment during the study.

14.7 Blepharospasm

Botulinum toxin has been investigated for use in patients with blepharospasm in several studies. In an open label, historically controlled study, 27 patients with essential blepharospasm were injected with 2 Units of BOTOX at each of six sites on each side. Twenty-five of the 27 patients treated with botulinum toxin reported improvement within 48 hours. One patient was controlled with a higher dosage at 13 weeks post initial injection and one patient reported mild improvement but remained functionally impaired.

In another study, 12 patients with blepharospasm were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study. Patients receiving botulinum toxin ($n=8$) improved compared with the placebo group ($n=4$). The effects of the treatment lasted a mean of 12 weeks.

One thousand six hundred eighty-four patients with blepharospasm who were evaluated in an open label trial showed clinical improvement as evaluated by measured eyelid force and clinically observed intensity of lid spasm, lasting an average of 12 weeks prior to the need for re-treatment.

14.8 Strabismus

Six hundred seventy-seven patients with strabismus treated with one or more injections of BOTOX were evaluated in an open label trial. Fifty-five percent of these patients improved to an alignment of 10 prism diopters or less when evaluated six months or more following injection.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BOTOX is supplied in a single-use vial in the following sizes:

100 Units NDC 0023-1145-01

200 Units NDC 0023-3921-02

Vials of BOTOX have a holographic film on the vial label that contains the name “Allergan” within horizontal lines of rainbow color. In order to see the hologram, rotate the vial back and forth between your fingers under a desk lamp or fluorescent light source. (Note: the holographic film on the label is absent in the date/lot area.) If you do not see the lines of rainbow color or the name “Allergan”, do not use the product and contact Allergan for additional information at 1-800-890-4345 from 7:00 AM to 3:00 PM Pacific Time.

Storage

Unopened vials of BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C) for up to 36 months for the 100 Units vial or up to 24 months for the 200 Units vial. Do not use after the expiration date on the vial. Administer BOTOX within 24 hours of reconstitution; during this period reconstituted BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C). Reconstituted BOTOX should be clear, colorless, and free of particulate matter.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms

Advise patients to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptoms (including difficulty with swallowing, speaking, or breathing), or if any existing symptom worsens [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.6)*].

Ability to Operate Machinery or Vehicles

Advise patients that if loss of strength, muscle weakness, blurred vision, or drooping eyelids occur, they should avoid driving a car or engaging in other potentially hazardous activities.

Voiding Symptoms after Bladder Injections

After bladder injections for urinary incontinence, advise patients to contact their physician if they experience difficulties in voiding or burning sensation upon voiding.

MEDICATION GUIDE
BOTOX®
BOTOX® Cosmetic
(Boe-tox)
(onabotulinumtoxinA)
for Injection

Read the Medication Guide that comes with **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** before you start using it and each time it is given to you. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. You should share this information with your family members and caregivers.

What is the most important information I should know about BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX and BOTOX Cosmetic may cause serious side effects that can be life threatening, including:

- **Problems breathing or swallowing**
- **Spread of toxin effects**

These problems can happen hours, days, to weeks after an injection of BOTOX or BOTOX Cosmetic. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these problems after treatment with BOTOX or BOTOX Cosmetic:

1. Problems swallowing, speaking, or breathing. These problems can happen hours, days, to weeks after an injection of BOTOX or BOTOX Cosmetic usually because the muscles that you use to breathe and swallow can become weak after the injection. Death can happen as a complication if you have severe problems with swallowing or breathing after treatment with **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**.

- People with certain breathing problems may need to use muscles in their neck to help them breathe. These people may be at greater risk for serious breathing problems with **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**.
 - Swallowing problems may last for several months. People who cannot swallow well may need a feeding tube to receive food and water. If swallowing problems are severe, food or liquids may go into your lungs. People who already have swallowing or breathing problems before receiving **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** have the highest risk of getting these problems.
- 2. Spread of toxin effects.** In some cases, the effect of botulinum toxin may affect areas of the body away from the injection site and cause symptoms of a serious condition called botulism. The symptoms of botulism include:
- loss of strength and muscle weakness all over the body
 - double vision
 - blurred vision and drooping eyelids
 - hoarseness or change or loss of voice (dysphonia)
 - trouble saying words clearly (dysarthria)
 - loss of bladder control
 - trouble breathing
 - trouble swallowing

These symptoms can happen hours, days, to weeks after you receive an injection of **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**.

These problems could make it unsafe for you to drive a car or do other dangerous activities. See "What should I avoid while receiving **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**?"

There has not been a confirmed serious case of spread of toxin effect away from the injection site when **BOTOX** has been used at the recommended dose to treat chronic migraine, severe underarm sweating, blepharospasm, or strabismus, or when **BOTOX Cosmetic** has been used at the recommended dose to treat frown lines and/or crow's feet lines.

What are BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX is a prescription medicine that is injected into muscles and used:

- to treat overactive bladder symptoms such as a strong need to urinate with leaking or wetting accidents (urge urinary incontinence), a strong need to urinate right away (urgency), and urinating often (frequency) in adults when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to treat leakage of urine (incontinence) in adults with overactive bladder due to neurologic disease when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to prevent headaches in adults with chronic migraine who have 15 or more days each month with headache lasting 4 or more hours each day.
- to treat increased muscle stiffness in elbow, wrist, and finger muscles in adults with upper limb spasticity.
- to treat the abnormal head position and neck pain that happens with cervical dystonia (CD) in adults.

- to treat certain types of eye muscle problems (strabismus) or abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm) in people 12 years and older.

BOTOX is also injected into the skin to treat the symptoms of severe underarm sweating (severe primary axillary hyperhidrosis) when medicines used on the skin (topical) do not work well enough.

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine that is injected into muscles and used to improve the look of moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines) in adults for a short period of time (temporary).

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine that is injected into the area around the side of the eyes to improve the look of crow's feet lines in adults for a short period of time (temporary).

You may receive treatment for frown lines and crow's feet lines at the same time.

It is not known whether **BOTOX** is safe or effective in people younger than:

- 18 years of age for treatment of urinary incontinence
- 18 years of age for treatment of chronic migraine
- 18 years of age for treatment of spasticity
- 16 years of age for treatment of cervical dystonia
- 18 years of age for treatment of hyperhidrosis
- 12 years of age for treatment of strabismus or blepharospasm

BOTOX Cosmetic is not recommended for use in children younger than 18 years of age.

It is not known whether **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** are safe or effective to prevent headaches in people with migraine who have 14 or fewer headache days each month (episodic migraine).

It is not known whether **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** are safe or effective for other types of muscle spasms or for severe sweating anywhere other than your armpits.

Who should not take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

Do not take **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** if you:

- are allergic to any of the ingredients in **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**.
- had an allergic reaction to any other botulinum toxin product such as *Myobloc*[®], *Dysport*[®], or *Xeomin*[®]
- have a skin infection at the planned injection site
- are being treated for urinary incontinence and have a urinary tract infection (UTI)
- are being treated for urinary incontinence and find that you cannot empty your bladder on your own (only applies to people who are not routinely catheterizing)

What should I tell my doctor before taking BOTOX or BOTOX Cosmetic?

Tell your doctor about all your medical conditions, including if you:

- have a disease that affects your muscles and nerves (such as amyotrophic lateral sclerosis [ALS or Lou Gehrig's disease], myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"
- have allergies to any botulinum toxin product
- had any side effect from any botulinum toxin product in the past
- have or have had a breathing problem, such as asthma or emphysema
- have or have had swallowing problems
- have or have had bleeding problems
- have plans to have surgery
- had surgery on your face
- have weakness of your forehead muscles, such as trouble raising your eyebrows
- have drooping eyelids
- have any other change in the way your face normally looks
- have symptoms of a urinary tract infection (UTI) and are being treated for urinary incontinence. Symptoms of a urinary tract infection may include pain or burning with urination, frequent urination, or fever.
- have problems emptying your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** can harm your unborn baby.

- are breast-feeding or plan to breastfeed. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** passes into breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal products. Using **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** with certain other medicines may cause serious side effects. **Do not start any new medicines until you have told your doctor that you have received BOTOX or BOTOX Cosmetic in the past.**

Especially tell your doctor if you:

- have received any other botulinum toxin product in the last four months
- have received injections of botulinum toxin, such as *Myobloc*[®] (rimabotulinumtoxinB), *Dysport*[®] (abobotulinumtoxinA), or *Xeomin*[®] (incobotulinumtoxinA) in the past. Be sure your doctor knows exactly which product you received.
- have recently received an antibiotic by injection
- take muscle relaxants
- take an allergy or cold medicine
- take a sleep medicine
- take anti-platelets (aspirin-like products) and/or anti-coagulants (blood thinners)

Ask your doctor if you are not sure if your medicine is one that is listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

- **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** is an injection that your doctor will give you.
- **BOTOX** is injected into your affected muscles, skin, or bladder.
- **BOTOX Cosmetic** is injected into your affected muscles.
- Your doctor may change your dose of **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**, until you and your doctor find the best dose for you.
- **Your doctor will tell you how often you will receive your dose of BOTOX or BOTOX Cosmetic injections.**

What should I avoid while taking BOTOX or BOTOX Cosmetic?

BOTOX and **BOTOX Cosmetic** may cause loss of strength or general muscle weakness, or vision problems within hours to weeks of taking **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**. **If this happens, do not drive a car, operate machinery, or do other dangerous activities.** See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"

What are the possible side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX and **BOTOX Cosmetic** can cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"

Other side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic include:

- dry mouth
- discomfort or pain at the injection site
- tiredness
- headache
- neck pain
- eye problems: double vision, blurred vision, decreased eyesight, drooping eyelids, swelling of your eyelids, and dry eyes.
- urinary tract infection in people being treated for urinary incontinence
- painful urination in people being treated for urinary incontinence
- inability to empty your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence. If you have difficulty fully emptying your bladder after getting **BOTOX**, you may need to use disposable self-catheters to empty your bladder up to a few times each day until your bladder is able to start emptying again.
- allergic reactions. Symptoms of an allergic reaction to **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** may include: itching, rash, red itchy welts, wheezing, asthma symptoms, or dizziness or feeling faint. Tell your doctor or get medical help right away if you are wheezing or have asthma symptoms, or if you become dizzy or faint.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about BOTOX and BOTOX Cosmetic:

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.

This Medication Guide summarizes the most important information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in BOTOX and BOTOX Cosmetic?

Active ingredient: botulinum toxin type A

Inactive ingredients: human albumin and sodium chloride

Revised: 04/2015

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland

a subsidiary of: Allergan, Inc.

2525 Dupont Dr.

Irvine, CA 92612

© 2015 Allergan, Inc.

® marks owned by Allergan, Inc.

Patented. See: www.allergan.com/products/patent_notices

Myobloc® is a registered trademark of Solstice Neurosciences, Inc.

Dysport® is a registered trademark of Ipsen Biopharm Limited Company.

Xeomin® is a registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co KGaA.



72309US16

72312US16

72511US13

添付文書の重要点（ハイライト）

以下の重要点（ハイライト）は、**BOTOX®の安全かつ有効な使用に必要な情報すべてを含むものではないので、BOTOXに関する添付文書全文を参照されたい。**

**BOTOX（onabotulinum toxin A）筋肉内、排尿筋内、又は皮内注射用
最初の米国承認取得：1989年**

警告：遠隔筋に対する作用

添付書全文の枠組み警告を参照。

BOTOXをはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたすことがある。これらの症状は投与後数時間で出ること Alternatively、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、実際に死亡例も報告されている。症状の発現による危険性が高くなるのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。（5.2 項）

効能・効果

BOTOX は、アセチルコリン放出を阻害して神経筋伝達を遮断する薬剤で、以下の適応症に用いる。

- 抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱（OAB）の治療（1.1 項）
- 抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患 [脊髄損傷、多発性硬化症等] に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療（1.1 項）
- 慢性片頭痛の成人患者（1 日 4 時間以上持続する頭痛を月に 15 日以上発現）における頭痛の予防（1.2 項）
- 成人患者における上肢痙縮の治療（1.3 項）
- 成人痙性斜頸患者における頭位異常及び頸部痛の軽減（1.4 項）
- 局所薬で十分な効果が得られない重度の原発性腋窩多汗症の治療（1.5 項）
- 12 歳以上におけるジストニーに伴う眼瞼痙攣の治療（1.6 項）
- 12 歳以上における斜視の治療（1.6 項）

重要な限界：BOTOX の安全性及び有効性は、以下の状況については確立していない。

- エピソードの片頭痛（月に 15 日未満）の予防（1.2 項）
- 小児患者での上肢痙縮並びに成人及び小児患者での下肢痙縮の治療（1.3 項）
- 腋窩以外の部位の多汗症の治療（1.5 項）

用法・用量

- 適応症ごとの用法・用量に従うこと。3 ヶ月間隔で投与し、総投与量が 360 単位を超えてはならない。（2.1 項）
- BOTOX の溶解方法、貯法及び注射前の調製については「調製法及び希釈法」を参照。（2.2 項）
- 過活動膀胱：推奨総投与量は 100 単位。排尿筋内に 0.5mL（5 単位）ずつ 20 箇所投与する。（2.3 項）
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動：推奨総投与量は 200 単位。排尿筋内に 1mL（約 6.7 単位）ずつ 30 箇所投与する。（2.3 項）
- 慢性片頭痛：推奨総投与量は 155 単位。7 つの頭部／頸部筋に分割し、各部位に 0.1mL（5 単位）投与する。（2.4 項）
- 上肢痙縮：罹患筋、痙縮の重症度、前回の投与に対する反応又は有害事象歴に基づいて投与量を選択する。筋電図ガイドの利用が推奨される。（2.5 項）
- 痙性斜頸：患者の頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、治療効果、有害事象歴に基づいて投与量を調節する。ボツリヌス毒素の未使用例では低用量から開始する。（2.6 項）
- 腋窩多汗症：各腋窩に 50 単位（2.7 項）
- 眼瞼痙攣：罹患眼当たり 3 部位にそれぞれ 1.25～2.5 単位（2.8 項）
- 斜視：筋当たり 1.25～2.5 単位で開始（2.9 項）

剤型及び含量

1 回限りの使い捨て用の滅菌・真空乾燥粉末 100 単位又は 200 単位。必ず注射前に保存剤を含まない滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する。（3 項）

禁忌

- ボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対する過敏症（4.1、5.3、6.2 項）
- 注射予定部位の感染（4.2 項）
- 排尿筋内投与：尿路感染症又は尿閉（4.3 項）

警告及び使用上の注意

- BOTOX の力価単位は、他のボツリヌス毒素製剤に適用できない。（5.1、11 項）
- 毒素の拡散：嚥下障害及び呼吸障害により死亡に至る可能性がある。呼吸障害、会話障害又は嚥下障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。（5.2、5.4 項）
- 影響を受けやすい解剖学的部位又はその近傍に注射する際は注意を払う。（5.3 項）
- 神経筋障害を併発していると臨床的に有害作用が増悪することがある。（5.5 項）
- 呼吸機能が低下している患者には慎重に投与する。（5.4、5.6 項）。
- 眼瞼痙攣に対する BOTOX 投与により、瞬目減少による角膜露出及び角膜潰瘍が生じることがある。（5.7 項）
- 斜視に対する BOTOX 投与により、球後出血及び網膜循環障害が生じることがある。（5.9 項）
- 上肢痙縮で治療している患者での気管支炎及び上気道感染（5.9 項）
- 過活動膀胱で治療している患者での尿路感染（5.12 項）
- 尿閉：過活動膀胱又は神経疾患に伴う排尿筋過活動で治療を受ける患者で、導尿を日常的に行っていない患者では、排尿後残尿量をモニターし、特に多発性硬化症又は糖尿病の患者ではこれに留意すること。（5.13 項）

副作用

最も多くみられた（発現率が 5%以上かつプラセボ投与例の発現率より高い）副作用：（6.1 項）

- OAB：尿路感染、排尿困難、尿閉
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動：尿路感染、尿閉
- 慢性片頭痛：頸部痛、頭痛
- 痙縮：四肢痛
- 痙性斜頸：嚥下障害、上気道感染、頸部痛、頭痛、咳嗽の増加、インフルエンザ症候群、背部痛、鼻炎
- 腋窩多汗症：注射部位疼痛、注射部位出血、非腋窩発汗、咽頭炎、インフルエンザ症候群

副作用の疑いがある場合には、Allergan（1-800-433-8871）又は FDA（1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch）まで連絡されたい。

薬物相互作用

- アミノグリコシド系抗生物質をはじめとする神経筋伝達を阻害する薬剤（クラーレ様化合物等）又は筋弛緩薬は、BOTOX の作用を増強することがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。（7 項）

特別な患者集団への投与

- 妊婦：動物データによると、胎児に害を及ぼす可能性がある。（8.1 項）
- 小児への投与：18 歳未満での慢性片頭痛の頭痛予防、過活動膀胱、神経疾患に伴う排尿筋過活動、及び上肢痙縮又は腋窩多汗症の治療、16 歳未満での小児痙性斜頸の治療、12 歳未満での小児眼瞼痙攣／斜視患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。（8.4 項）

患者に伝えるべき情報及び患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）については 17 項を参照。

2015 年 4 月改訂

添付文書全文：目次*

警告：遠隔筋に対する作用

1 効能・効果

- 1.1 膀胱機能障害
- 1.2 慢性片頭痛
- 1.3 上肢痙縮
- 1.4 痙性斜頸
- 1.5 原発性腋窩多汗症
- 1.6 眼瞼痙攣及び斜視

2 用法・用量

- 2.1 安全使用上の注意
- 2.2 調製法及び希釈法
- 2.3 膀胱機能障害
- 2.4 慢性片頭痛
- 2.5 上肢痙縮
- 2.6 痙性斜頸
- 2.7 原発性腋窩多汗症
- 2.8 眼瞼痙攣
- 2.9 斜視

3 剤型及び含量

4 禁忌

- 4.1 ボツリヌス毒素に対する過敏症の既往歴
- 4.2 注射予定部位の感染
- 4.3 尿路感染又は尿閉

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性
- 5.2 毒素の拡散
- 5.3 影響を受けやすい解剖学的部位又はその近傍への投与
- 5.4 過敏反応
- 5.5 既存の神経筋障害
- 5.6 痙性斜頸の治療における嚥下障害及び呼吸困難
- 5.7 呼吸に問題のある痙縮患者又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者の肺機能に対する BOTOX の影響
- 5.8 眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成
- 5.9 斜視の治療における球後出血

5.10 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染

5.11 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射

5.12 過活動膀胱の治療における尿路感染

5.13 膀胱機能障害の治療における尿閉

5.14 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後経験

7 相互作用

- 7.1 アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤
- 7.2 抗コリン薬
- 7.3 他のボツリヌス神経毒素製剤
- 7.4 筋弛緩薬

8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊婦への投与
- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与

10 過量投与

11 性状

12 薬効薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13.1 発がん性、変異原性、受胎能
- 13.2 動物毒性試験

14 臨床成績

- 14.1 過活動膀胱（OAB）
- 14.2 神経疾患に伴う排尿筋過活動
- 14.3 慢性片頭痛
- 14.4 上肢痙縮
- 14.5 痙性斜頸
- 14.6 原発性腋窩多汗症
- 14.7 眼瞼痙攣
- 14.8 斜視

16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

- 17.1 嚥下困難、会話困難、呼吸困難、その他の普段ない症状
- 17.2 機械操作及び運転能力
- 17.3 膀胱内注射後の排尿困難

* 添付文書（全文）から割愛された項目又は下位項目

警告：遠隔筋に対する作用

市販後の報告から、**BOTOX**をはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたす場合があることが明らかになっている。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間でも出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、実際に死亡例も報告されている。症状の発現による危険性がもっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、痙縮をはじめとする各種適応症で治療を受けている成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。小児の痙縮など未承認の適応症及び承認済みの適応症で、痙性斜頸の治療に用いるのと同等の用量及びそれより低い用量で遠隔筋への作用が報告されている。【「警告及び使用上の注意（5.2項）」参照】。

1 効能・効果

1.1 膀胱機能障害

過活動膀胱

抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱（OAB）の治療。

神経疾患に伴う排尿筋過活動

抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患（脊髄損傷、多発性硬化症等）に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療。

1.2 慢性片頭痛

慢性片頭痛の成人患者（1日4時間以上持続する頭痛を月に15日以上発現）における頭痛の予防。

重要な限界

7件のプラセボ対照試験において、エピソード的片頭痛（月に15日未満）の予防に関する安全性及び有効性は確立されていない。

1.3 上肢痙縮

上肢痙縮の成人患者における肘関節（上腕二頭筋）、手関節（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）並びに指関節（深指屈筋及び浅指屈筋）及び母指屈筋（母指内転筋及び長母指屈筋）の筋緊張亢進の軽減。

重要な限界

上肢の他の筋群又は下肢痙縮に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。18歳未満の小児患者での痙縮に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。非可逆的拘縮状態になった関節では、**BOTOX**による上肢の機能又は可動域の改善効果は認められていない。**BOTOX**による治療は、通常の標準的なリハビリテーション療法に置き換わるものではない。

1.4 痙性斜頸

成人痙性斜頸患者における頭位異常及び痙性斜頸に伴う頸部痛の軽減。

1.5 原発性腋窩多汗症

局所薬で十分な効果が得られない重度の原発性腋窩多汗症の治療。

重要な限界

他の部位の多汗症に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。手掌多汗症及び顔面多汗症に対して**BOTOX**を投与すると、手の筋力低下及び眼瞼下垂がそれぞれ生じるおそれがある。続発性多汗症を引き起こしている可能性のある原因（例：甲状腺機能亢進症）を調べ、基礎疾患の診断及び（又は）治療が行うことなく多汗症の対症療法を開始するようなことは避ける。

18歳未満の小児患者での腋窩多汗症に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。

1.6 眼瞼痙攣及び斜視

12歳以上における斜視及びジストニーに伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣や第VII神経障害を含む）の治療。

2 用法・用量

2.1 安全使用上の注意

BOTOX (onabotulinumtoxin A) 注用の力価単位は、本製剤及び利用した測定方法に特異なものであり、他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。したがって、**BOTOX** の生物学的活性の単位を他のボツリヌス毒素や他の特異的な測定法で評価する毒素の単位と比較したり、このような単位に変換したりすることはできない。[「警告及び使用上の注意 (5.1 項)」及び「正常 (11 項)」参照]。

適応症ごとの用法・用量に従うこと。治療は推奨最低用量から開始すること。成人患者で複数の適応症に対して投与する場合、3カ月間隔での最大累積投与量が400単位を超えてはならない。

BOTOXを安全かつ効果的に使用するためには、適切な保存、適切な投与量の選択、適切な溶解方法及び施注技術が必要である。BOTOXを投与する医師は、関連する領域の神経筋あるいは眼窩部の解剖学及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化を理解すること。斜視及び上肢痙攣の治療には、標準的な筋電図技法も理解すること。また、痙攣性斜頸の治療にも有用な場合がある。

注射予定部位に炎症がある場合、又は対象筋に過度の脱力や萎縮が認められる場合には、BOTOXを慎重に投与すること。

2.2 調製法及び希釈法

バイアルに入っている真空乾燥 BOTOX は、注射前、保存剤を含まない滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する。適当なサイズの注射器に適正な量の希釈液を採り（表 1 参照、又は神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する指示については 2.3 項参照）、その希釈液をバイアルにゆっくりと注入する。希釈液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄すること。バイアルを回して BOTOX と生理食塩液を静かに混和する。ラベルの空いている場所に調製日時を記録しておく。BOTOX は、調製後は 24 時間以内に使用すること。調製してから使用するまでの間は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。

表 1：BOTOX バイアル（100 単位及び 200 単位）に添加すべき希釈液の量

100 単位バイアルに添加する希釈液*	薬液の用量 (単位 /0.1mL)	200 単位バイアルに添加する希釈液*	薬液の用量 (単位 /0.1mL)
1mL	10 単位	1mL	20 単位
2mL	5 単位	2mL	10 単位
4mL	2.5 単位	4mL	5 単位
8mL	1.25 単位	8mL	2.5 単位
10mL	1 単位	10mL	2 単位

*保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）に限る

**神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療用の希釈については 2.3 項を参照

注：これらの希釈度は、注射液量が 0.1mL の場合について算出している。注射液量を増減すれば、BOTOX の用量の増減も可能である。液量の増加は、0.05mL（50%用量減量）から 0.15mL（50%用量増量）までとする。

適正に調製した毒素を適当なサイズの滅菌注射器に予定の投与量よりもやや多めに採り、BOTOX 注射液を調製する。注射器の筒に入った気泡を抜き、注射器を適切な注射針に装着する。針が開通していることを確認する。BOTOX を抜き取る際はその都度新しい滅菌針及び注射器を使用すること。

調製してから使用するまでの間は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。BOTOX の溶解後の性状は、無色透明で浮遊物を認めない。注射製剤は溶液及び容器が澄明な場合、投与前に浮遊物や変色が見られないか目視観察すること。

2.3 膀胱機能障害

全般

投与時に尿路感染がないことを確認する。投与手技に関連した尿路感染を抑えるため、アミノグリコシド系を除く抗生物質 [「薬物相互作用 (7.1 項)」参照] の予防投与を本剤投与前 1～3 日、投与日、投与後 1～3 日の間実施する。

投与前最低3日間は抗血小板療法を中止する。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすために適切に管理する必要がある。

膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。

過活動膀胱

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）を投与前に行うことができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

推奨用量は100単位であり、これが推奨最大用量である。希釈法としては、100単位に保存剤を含まない0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 10mLを添加することが推奨される（表1参照）。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

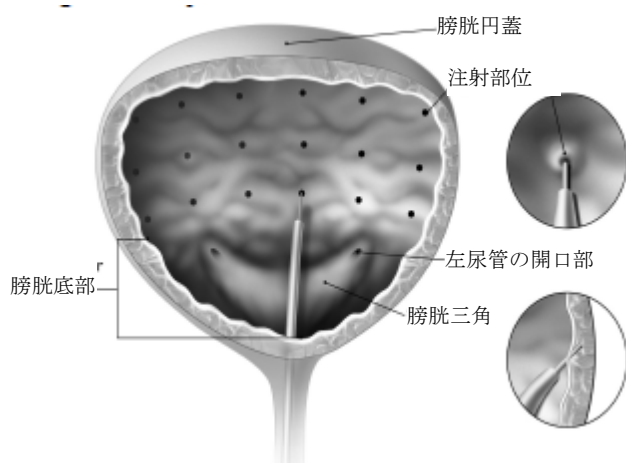
調製後のBOTOX（100単位/10mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

注射開始前に、調製後のBOTOX約1mLを注射針に満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。

排尿筋に注射針を約2mm挿入し、0.5mLずつ20箇所（薬液総量10mL）1mL（約6.7単位）ずつ30箇所（薬液総量30mL）約1cmの間隔をあけて注射する（図1参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1mLを注入して、注射針に残っている薬液が膀胱内に投与されるようにする。注射後、患者の排尿機能を確認してから帰宅させる。随意排尿が起るまで、患者を注射後少なくとも30分間観察すること。

前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における2回目投与の適格性確認までの期間の中央値は、169日〔約24週間〕）、前回の膀胱内投与から12週間以上経過していることが必要である。

図1：過活動膀胱及び神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する排尿筋内注射パターン



神経疾患に伴う排尿筋過活動

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）か、又は全身麻酔を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

推奨用量は1治療当たり200単位であり、これを超えてはならない。

BOTOX 200 単位バイアル

- 200単位バイアルのBOTOXを、保存剤を含まない0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 6mLを用いて溶解し、バイアルを静かに回して混和する。
- バイアルから2mLを3本の各10mL注射器に採る。

- 各 10mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 8mL を添加して静かに混和し、調製を終了する。この結果、調製後の BOTOX 総量 200 単位に対して、各 10mL (約 67 単位) を含む 3 本の 10mL 注射器が得られる。
- 注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

BOTOX 100 単位バイアル

- 2 本の 100 単位バイアルの BOTOX を、保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 6mL を各バイアルに添加して溶解し、静かに混和する。
- 各バイアルから 4mL を 2 本の各 10mL 注射器に採る。各バイアルから残りの 2mL を 3 本目の 10mL 注射器に採り、各注射器で総量 4mL とする。
- 各 10mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 6mL を添加して静かに混和し、調製を終了する。この結果、調製後の BOTOX 総量 200 単位に対して、各 10mL (約 67 単位) を含む 3 本の 10mL 注射器が得られる。
- 注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

調製後の BOTOX (200 単位/30mL) は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

注射開始前に、調製後の BOTOX 約 1mL を注射針に満たして (針の長さに応じて行う)、空気を除去する。

排尿筋に注射針を約 2mm 挿入し、1mL (約 6.7 単位) ずつ 30 箇所 (薬液総量 30mL) 約 1cm の間隔をあけて注射する (図 1 参照)。最後の注射部位では、注射針の中に残っている全量が投与されるように滅菌生理食塩液約 1mL を注入する。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入していた生理食塩液を排液する。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。

前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが (二重盲検プラセボ対照臨床試験における再投与の適格性確認までの期間の中央値は、BOTOX 200 単位で 295~337 日 [42~48 週間])、前回の膀胱内投与から 12 週間以上経過していることが必要である。

2.4 慢性片頭痛

希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液 4mL を添加、又は 100 単位に 2mL を添加し、最終濃度 5 単位/0.1mL とすることが推奨される (表 1 参照)。慢性片頭痛に対する推奨用量は 155 単位であり、滅菌済みの 30 ゲージ、0.5 インチ針を用いて各部位に 0.1mL (5 単位) ずつ筋肉内投与する。投与は、以下の図及び表 2 に示す 7 つの頭部/頸部筋領域に分割して行う。頸部の筋肉が厚い患者では、頸部領域に 1 インチの針が必要な場合がある。1 部位 (正中) に投与する鼻根筋を除き、すべての筋について、投与部位数の半分は頭部及び頸部の左側、半分は右側となるように、両側性に投与する。再投与スケジュールについては 12 週ごとが推奨される。

図 1~4 : 慢性片頭痛に対する推奨投与部位 (A~G)



表 2：慢性片頭痛に対する筋別の BOTOX 投与

頭部／頸部領域	推奨投与量（投与部位数 ^{a)} ）
前頭筋 ^{b)}	20 単位、4 部位
皺眉筋 ^{b)}	10 単位、2 部位
鼻根筋	5 単位、1 部位
後頭筋 ^{b)}	30 単位、6 部位
側頭筋 ^{b)}	40 単位、8 部位
僧帽筋 ^{b)}	30 単位、6 部位
頸部傍脊柱筋群 ^{b)}	20 単位、4 部位
総投与量：	155 単位、31 部位

^{a)} 各筋肉内投与部位＝0.1mL＝BOTOX 5 単位

^{b)} 両側性に投与

2.5 上肢痙縮

初回及びその後の投与量は、痙縮筋の大きさ、数及び位置、痙縮の重症度、局所筋脱力の有無、前回の投与に対する反応又は BOTOX の有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。臨床試験では、1 回の治療で 75～400 単位の投与量を患部筋(表 3 及び図 2)で分割した。

表 3：上肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与

対象筋	推奨投与量 総投与量（投与部位数）
上腕二頭筋	100～200 単位、4 部位
橈側手根屈筋	12.5～50 単位、1 部位
尺側手根屈筋	12.5～50 単位、1 部位
深指屈筋	30～50 単位、1 部位
浅指屈筋	30～50 単位、1 部位
母指内転筋	20 単位、1 部位
長母指屈筋	20 単位、1 部位

図 2：上肢痙縮の投与部位

(図省略)

希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 4mL の添加又は 100 単位に 2mL の添加が推奨される（表 1 参照）。推奨最低用量から開始し、一般に 1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。表在筋には適当なサイズの注射針（例：25～30 ゲージ）を、深部筋にはそれより長い 22 ゲージの針を使用することができる。筋電図ガイド針下又は神経刺激法で患部筋を特定することが推奨される。

再投与は前回の投与の臨床効果が消失した時点で行うが、一般に前回投与時から 12 週以上経過した時点とする。再投与時の筋痙縮の程度及びパターンによっては、BOTOX の投与量及び投与筋の変更が必要になる。

2.6 痙性斜頸

患者ごとに調節された用量で長期間にわたって BOTOX 投与を受け、有害事象が許容範囲内であった患者を二重盲検、プラセボ対照試験に組み入れた。この試験における BOTOX の平均投与量は 236 単位（25 パーセントイルから 75 パーセントイルまでの範囲は 198～300 単位）であった。BOTOX 投与量は患部筋数で分割した [「臨床試験 (14.3 項)」参照]。

初回及びその後の投与量は、頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、治療効果及び有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。BOTOX を使用したことのない患者に初めて投与する際は低用量で投与し、その後、患者ごとの効果に基づいて投与量を調節すること。胸鎖乳突筋への総投与量を 100 単位以下に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.4、5.5 項)」参照]。

希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液(USP) 2mL、200 単位に 4mL、100 単位に 1mL、又は 100 単位に 2mL の添加が推奨されるが、治療目標の達成をねらう注射部位の筋肉量及び部位数に応じて決める（表 1 参照）。一般に、1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。表在筋には適当なサイズの注射針（例：25～30

ゲージ) を、深部筋にはそれより長い 22 ゲージの針を使用することができる。筋電図ガイド下で患部筋を特定するとよい。

臨床的改善は概して投与後 2 週間以内に現れ始め、最大臨床効果が見られるのは投与の約 6 週間後である。二重盲検、プラセボ対照試験では、ほとんどの被験者が投与から 3 カ月後には投与前の状態に戻った。

2.7 原発性腋窩多汗症

推奨用量は各腋窩 50 単位である。投与すべき多汗部位は標準的な染色法 (例: Minor のヨードデンプン反応テスト) を用いて特定する。希釈法としては、100 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9% 食塩液 4mL の添加が推奨される (「希釈表」参照)。30 ゲージ針を用い、BOTOX 50 単位 (2mL) を各腋窩 0.1~0.2mL ずつ、複数部位 (10~15 部位) に約 1~2cm 間隔で均等に分布するよう皮内注射する。

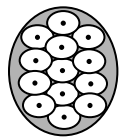
多汗症に対する再投与は、前回の投与の臨床効果が消失してから行うこと。

Minor ヨウ素デンプン反応テストの実施手順:

腋毛を剃り、テスト実施前 24 時間は OTC のデオドラントや制汗剤の使用を中止する。テスト実施前約 30 分間は運動や熱い飲み物などを避けて安静にしておく。腋窩を乾かし、すぐにヨウ素液を塗布する。塗布部位を乾燥させ、塗布部位にデンプン粉末を軽く振りかける。余分なデンプン粉末はそっと吹き飛ばす。10 分程で多汗部位が濃厚な暗藍色を呈する。

各注射部位には最大で直径約 2cm の環状の作用部位がある。できる限り作用が全体に及ぶようにするため、図 3 に示すように、それぞれの注射部位の間隔を均等に空ける。

図 3: 原発性腋窩多汗症に対する注射パターン



皮膚表面に対し 45 度の角度で、約 2mm の深さまで注射する。その際、注射針が皮内に入っていることを確認しながら、刃面を上にして、漏出をできる限り防ぐようにする。注射部位にインクで印を付けている場合は、永続的な刺青が生じないように、BOTOX をインクの上から直接注射しないようにする。

2.8 眼瞼痙攣

眼瞼痙攣に対しては、滅菌済みの 27~30 ゲージ針を用いて非筋電図ガイド下で調製後の BOTOX を注射する。推奨初回用量の 1.25~2.5 単位 (各部位 0.05~0.1mL) を上眼瞼の眼輪筋前瞼板部内側面及び側面並びに下眼瞼の眼輪筋前瞼板部側面に注射する。上眼瞼挙筋付近を避けて注射すれば、眼瞼下垂の合併が起こる可能性を軽減できる場合がある。内側下眼瞼部を避けて注射することにより、下斜筋への拡散を減少させ、複視の合併が起こる可能性を軽減できる場合がある。眼瞼軟部組織には斑状出血が生じやすいが、注射後速やかに注射部位を圧迫することでこれを防ぐことが可能である。

薬液の用量を 1.25 単位とするには BOTOX 100 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9% 食塩液 8mL の添加が推奨され、薬液の用量を 2.5 単位とするには 100 単位に 4mL の添加が推奨される (表 1 参照)。

一般に、注射の初期効果は 3 日以内に見られ、注射後 1~2 週間の時点で最大効果に達する。1 回の注射の効果持続期間は約 3 カ月で、その後に再注射を行うことができる。初回注射の効果が十分でなかったと判断される場合 (通常、効果持続期間が 2 カ月以下であった場合) は、再注射の際に用量を最大 2 倍まで増量してもよい。ただし、部位当たり 5 単位を超えて注射しても効果はほとんど変わらないと思われる。眼瞼痙攣に対して用いる場合には、3 カ月に 1 回を上回る頻度で注射すると耐性が生じる場合があり、永続的な効果が得られることは稀である。

眼瞼痙攣の治療では、BOTOX の累積投与量が 30 日間で 200 単位を超えてはならない。

2.9 斜視

注射針先端で電気活動を記録する装置をガイドとして用いて対象筋内に目標を定め、外眼筋に BOTOX を注射する。注射は必ず外科的露出下又は筋電図ガイド下で行うこと。医師は筋電図の操作に慣れていなければならない。

BOTOX 注射前の準備として、注射の数分前に局所麻酔薬及び眼球うっ血除去薬を数滴ずつ点眼することが望ましい。

斜視に対する投与量は筋当たり 0.05～0.15mL とすること。

溶解後の BOTOX 初回投与量 [「用法・用量 (2.1 項)」参照] は、一般に、投与筋に麻痺を生じさせる。これは注射の 1～2 日後に現れ、最初の 1 週間のうちにさらに強く現れるようになる。2～6 週間持続した後、麻痺は同様の期間を経て徐々に消失する。6 カ月以上持続する過矯正は稀である。初回投与に対する投与筋の麻痺反応が不十分であったり、偏位や制限が大きいなどの力学的要因が見られたり、両眼間の運動統合が欠如しているために位置が安定しなかったりなどの理由で、患者の約 2 分の 1 に再投与が必要となる。

初回投与量 (単位)

偏位が少ない患者の治療には以下の用量で投与する。増量は偏位が大きい患者に対してのみ行う。

- ・ 垂直筋及び 20 プリズムディオプトリー未満の水平斜視の場合：1 筋当たり 1.25 単位～2.5 単位。
- ・ 20～50 プリズムディオプトリーの水平斜視の場合：1 筋当たり 2.5 単位～5.0 単位。
- ・ 1 カ月以上の持続性の第 VI 神経麻痺の場合：内側直筋に 1.25 単位～2.5 単位。

残存又は再発性斜視に対する再投与量

- ・ 各回の注射後 7～14 日目時点で再度診察し、当該投与量の効果を調べることを望ましい。
- ・ 対象筋に十分な麻痺効果が得られた患者に再投与する場合は、初回と同じ用量で投与すること。
- ・ 対象筋に十分な麻痺効果が得られなかった患者に再投与する場合は、前回の 2 倍量まで投与してもよい。
- ・ 投与筋及び隣接筋の実質的な機能から前回の投与の効果が消失したことが確認されるまで、再投与は行わないこと。
- ・ 1 回の投与で推奨される 1 筋あたりの最大用量は 25 単位である。

薬液の用量を 1.25 単位とするには BOTOX 100 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液 8mL の添加が推奨され、薬液の用量を 2.5 単位とするには 100 単位に 4mL の添加が推奨される (表 1 参照)。

3 剤型及び含量

1 回限りの使い捨て用の滅菌・真空乾燥粉末 50 単位、100 単位又は 200 単位。必ず注射前に保存剤を含まない滅菌 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) を用いて溶解する。

4 禁忌

4.1 ボツリヌス毒素に対する過敏症の既往歴

BOTOX は、いずれかのボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対し過敏症の既往のある患者には禁忌である [「警告及び使用上の注意 (5.3 項)」参照]。

4.2 注射予定部位の感染

BOTOX は、注射予定部位に感染がある場合には禁忌である。

4.3 尿路感染又は尿閉

BOTOX の排尿筋内投与は、過活動膀胱又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者で尿路感染症に罹患している患者には禁忌である。BOTOX の排尿筋内投与は、尿閉のある患者及び排尿後残尿量 (PVR) が 200mL を超える患者で、清潔間欠自己導尿 (CIC) を日常的に行っていない場合も禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

BOTOX の力価単位は、本製剤及び利用した測定方法に特異なものであり、他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。したがって、BOTOX の生物学的活性の単位を他の特異的な測定法で評価した別のボツリヌス毒素製剤の単位と比較したり、そのような単位に変換したりすることはできない [「用法・用量 (2.1 項)」 「性状 (11 項)」参照]。

5.2 毒素の拡散

BOTOX をはじめとするボツリヌス毒素製剤の市販後安全性データから、場合によっては投与筋以外の遠隔筋へボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。遠隔筋での症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致している。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、毒素拡散作用に関連した死亡も報告されている。症状の発現による危険性が高くなるのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、痙縮をはじめとする各種適応症で治療を受けている成人患者でも、特にこれらの

症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。小児の痙縮など未承認の適応症及び承認済みの適応症で、痙性斜頸及び上肢痙縮の治療に用いるのと同等の用量及びそれより低い用量で遠隔筋への作用が報告されている。嚥下障害、会話障害又は呼吸障害が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

BOTOX/BOTOX Cosmetic を皮膚科適応症に表示用量の 20 単位（眉間の皺）又は 100 単位（重度の原発性腋窩多汗症）で投与した際に、明らかに遠隔筋への毒素拡散作用と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

BOTOX を眼瞼痙攣に対して推奨用量（30 単位以下）及び、斜視又は慢性片頭痛に対して表示用量で投与した際に、明らかに遠隔筋への毒素拡散作用と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

5.3 影響を受けやすい解剖学的部位又はその近傍への投与

影響を受けやすい解剖学的部位又はその近傍に投与する際には注意を払うこと。唾液腺、口-舌-咽頭部、食道及び胃に BOTOX を直接投与された患者で重篤な有害事象が報告されており、致命的転帰に至った例もある。これらの注射部位に関わる適応症について、BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。治療前から嚥下障害や重度の衰弱状態にある患者もいる。胸郭近傍に BOTOX を投与後、投与手技に伴う気胸をきたした例が報告されている。肺、特に肺尖の近傍に注入する際は注意する必要がある。

5.4 過敏反応

重篤又は即時の過敏反応は稀に報告されている。これらの反応としては、アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、呼吸困難がある。このような反応が生じた場合には、BOTOX の投与を中止して直ちに適切な治療を施すこと。リドカインを希釈剤として使用し、アナフィラキシーにより死亡に至ったという報告が 1 例あるが、最終的に原因物質が何であったかを信頼性をもって判定することはできない。

5.5 既存の神経筋障害

末梢運動神経疾患、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部障害（重症筋無力症又はイートン・ランバート症候群等）を有する患者に BOTOX を投与する場合には、患者を格別注意深く観察すること。神経筋障害を有する患者においては、BOTOX の治療用量を投与することにより、重度の嚥下障害又は呼吸障害を含む臨床的に重大な影響のリスクが高まることがある。〔「副作用（6.1 項）」参照〕。

5.6 痙性斜頸の治療における嚥下障害及び呼吸困難

BOTOX をはじめとするボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害又は呼吸困難をきたすことがある。すでに嚥下困難又は呼吸困難を有する患者では、これらの問題がいつそう生じやすくなることも考えられる。たいていの場合、投与部位の呼吸又は嚥下に関与する筋の筋力が低下した結果として生じる。遠隔筋への作用があると、その他の呼吸筋にも影響が及ぶことがある。〔「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照〕。

ボツリヌス毒素を投与後に重度の嚥下障害から死亡に至った例が報告されている。嚥下障害は数カ月にわたり持続し、十分な栄養及び水分を摂るために経管栄養を必要とすることもある。重度の嚥下障害から誤嚥をきたすこともあり、すでに嚥下機能又は呼吸機能に問題がある患者への投与では誤嚥が特に危険である。

痙性斜頸に対してボツリヌス毒素を投与すると、呼吸補助筋として働いている頸部筋群の筋力が低下することがあり、呼吸器障害のためすでにこの補助筋に依存している患者では肺活量が決定的に減少する結果になりかねない。痙性斜頸の患者では、呼吸不全を含む重篤な呼吸困難が市販後に報告されている。

頸部筋量の少ない患者及び両側の胸鎖乳突筋に注射する必要がある患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。胸鎖乳突筋への投与量を最小限に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。肩甲挙筋への注射は上気道感染及び嚥下障害のリスクを増大させるおそれがある。

ボツリヌス毒素の投与を受けている患者で嚥下障害、会話障害又は呼吸障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの反応は、ボツリヌス毒素を投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。〔「警告及び使用上の注意（5.2 項）」及び「副作用（6.1 項）」参照〕。

5.7 呼吸に問題のある痙縮患者又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者の肺機能に対する BOTOX の影響

呼吸に問題のある痙縮患者に BOTOX を投与する場合には、注意深く観察すること。肺機能の低下（FEV₁ が予測値の 40～80% かつ FEV₁/FVC が 0.75 以下）が一定してみられる患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験では、努力性肺活量の 15% 以上又は 20% 以上の変化の発現率が、BOTOX 投与例ではプラセボ投与例より高かった（表 4 参

照)。

表 4：BOTOX 又はプラセボによる治療を 2 回まで受けた肺機能低下患者で投与 1 週、6 週及び 12 週後に努力性肺活量がベースラインから 15%以上又は 20%以上低下した割合（人・治療回当たりの発現率）

	BOTOX 360 単位		BOTOX 240 単位		プラセボ	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
1 週後	4%	0%	3%	0%	7%	3%
6 週後	7%	4%	4%	2%	2%	2%
12 週後	10%	5%	2%	1%	4%	1%

プラセボとの差は統計学的に有意でなかった。

肺機能が低下している患者では、副作用としての上気道感染の発現率もプラセボ投与例より BOTOX 投与例で高くなっていった〔「警告及び使用上の注意（5.9 項）」参照〕。

神経疾患に伴う排尿筋過活動を有し、かつ神経筋に起因する拘束性肺疾患（C5～C8 の脊髄損傷患者又は多発性硬化症患者における FVC が予測値の 50～80%）を有する患者を対象とした進行中の二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験では、努力性肺活量の 15%以上又は 20%以上の変化の発現率が、プラセボ投与例より BOTOX 投与例で高かった（表 5 参照）。

表 5：BOTOX 又はプラセボ投与後 2、6、12 週の時点で FVC がベースラインから 15%以上又は 20%以上低下した患者数及び割合

	BOTOX 200 単位		プラセボ	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
2 週後	0/12 (0%)	0/12 (0%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
6 週後	2/11 (18%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)
12 週後	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)

5.8 眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成

眼輪筋への BOTOX 注射による瞬目減少は、特に第 VII 神経障害のある患者において角膜露出、持続性上皮欠損及び角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。上皮欠損に対する積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。

5.9 斜視の治療における球後出血

斜視に対する BOTOX 投与中に網膜循環に支障を来すほどの球後出血が報告されている。適切な眼窩減圧器具を使用できる状態にしておくことが望ましい。

5.10 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染

上肢痙縮に対する BOTOX 投与例では、副作用として気管支炎の報告率がプラセボ投与例と比較し高かった（総投与量 251～360 単位の BOTOX 投与例で 3%、プラセボ投与例で 1%）。肺機能が低下している上肢痙縮患者でも、副作用として気管支炎の報告率は BOTOX 投与例（総投与量 360 単位で 11%、総投与量 240 単位で 8%）ではプラセボ投与例（6%）と比較し高かった。

5.11 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射

神経疾患に伴う排尿筋過活動で治療を受ける患者では、BOTOX の排尿筋内投与に関連した自律神経異常反射が認められることがあり、直ちに適切な治療を必要とする。臨床試験において、自律神経異常反射の発現率は、プラセボ投与例に比べ BOTOX 200 単位投与例で高かった（1.5% vs. 0.4%）。

5.12 過活動膀胱の治療における尿路感染

BOTOX 投与例では尿路感染の発現頻度が上昇する〔「副作用（6.1 項）」参照〕。過活動膀胱の臨床試験では、過去 6 ヶ月以内に 2 回以上の尿路感染を経験した患者、又は慢性尿路感染の予防のために抗生物質投与の投与を受けている患者は対象から除外した。このような患者、又は治療中に尿路感染が複数回再発した患者では、治療による利益が考えられる危険性を上回る場合に限り過活動膀胱に対する BOTOX 投与を検討すること。

5.13 膀胱機能障害の治療における尿閉

尿閉が生じる可能性があるため、本剤による治療後、尿閉により導尿が必要となった場合に導尿を行う意思と能力がある患者に限って治療すること。

導尿を行っていない患者、特に多発性硬化症又は糖尿病を有する患者では、排尿後残尿量（PVR）を投与後 2 週間以内、及び医学的必要に応じて投与後 12 週まで定期的に評価する。患者の症状にもよるが、PVR が 200mL を超える場合に導尿を開始し、PVR が 200mL 未満に低下するまで継続する。排尿に困難を覚える場合には、導尿を要する場合があるため、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

BOTOX 又はプラセボを投与された過活動膀胱患者と神経疾患に伴う排尿筋過活動の患者における尿閉の発現率及び持続期間を以下に示す。

過活動膀胱

過活動膀胱を対象とした二重盲検プラセボ対照試験において、BOTOX 又はプラセボ投与後に尿閉のため清潔間欠導尿（CIC）を開始した被験者の割合を、表 6 に示す。尿閉発現例での投与後の導尿期間も示した。

表 6：過活動膀胱の二重盲検プラセボ対照試験において投与後に尿閉のため導尿した患者の割合及び投与後の導尿期間

時点	BOTOX 100 単位 (N=552)	プラセボ (N=542)
尿閉のため導尿した患者の割合		
全治療サイクル中のいずれかの時点	6.5% (n=36)	0.4%(n=2)
尿閉のための導尿期間（日）		
中央値	63	11
最小値、最大値	1, 214	3, 18

BOTOX 療法を受けている糖尿病患者は、糖尿病のない患者に比べ尿閉が発現しやすい（表 7）。

表 7：糖尿病の有無別にみた過活動膀胱の二重盲検プラセボ対照試験において投与後に尿閉が発現した患者の割合

	糖尿病あり		糖尿病なし	
	BOTOX 100 単位 (N=81)	プラセボ (N=69)	BOTOX 100 単位 (N=526)	プラセボ (N=516)
尿閉発現	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

神経疾患に伴う排尿筋過活動

神経疾患に伴う排尿筋過活動を対象とした二重盲検プラセボ対照試験において、投与前に清潔間欠導尿（CIC）を使用しておらず、BOTOX 又はプラセボ投与後に尿閉のため導尿を必要とした被験者の割合を、表 8 に示す。尿閉発現例での投与後の導尿期間も示した。

表 8：二重盲検プラセボ対照試験において、ベースラインで CIC を使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した患者の割合及び投与後の導尿期間

時点	BOTOX 200 単位 (N=108)	プラセボ (N=104)
尿閉のため導尿した患者の割合		
全治療サイクル中のいずれかの時点	33 (30.6%)	7 (6.7%)
尿閉のための導尿期間（日）		
中央値	289	358
最小値、最大値	1,530	2,379

ベースラインで CIC を使用していない患者のうち、多発性硬化症患者は脊髄損傷患者よりも投与後に CIC を必要とする傾向が高かった（表 9 参照）。

表 9：二重盲検プラセボ対照試験において、ベースラインで CIC を使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した病因別（多発性硬化症及び脊髄損傷）の患者の割合

時点	多発性硬化症		脊髄損傷	
	BOTOX 200 単位 (N=86)	プラセボ (N=88)	BOTOX 200 単位 (N=22)	プラセボ (N=16)
全治療サイクル中の いずれかの時点	31% (n=27)	5% (n=4)	27% (n=6)	19% (n=3)

5.11 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

本剤は、人血液由来のアルブミンを含有している。効果的なドナースクリーニング及び本剤の製造工程から考えて、ウイルス疾患の伝播はほとんどないといえる。クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の理論的な伝播リスクもほとんどないと考えられる。アルブミンに関して、ウイルス疾患又は CJD が伝播した症例はこれまでに報告されていない。

6 副作用

BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用の投与による副作用のうち、以下の副作用については本添付文書の他の項に詳しく記載する。

- 毒素拡散作用 [「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]
- 過敏症 [「禁忌（4.1 項）」及び「警告及び使用上の注意（5.3 項）」参照]
- 痙性斜頸の治療における嚥下障害及び呼吸困難 [「警告及び使用上の注意（5.4 項）」参照]
- 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染 [「警告及び使用上の注意（5.9 項）」参照]
- 膀胱機能障害の治療における尿閉 [「警告及び使用上の注意（5.13 項）」参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験はそれぞれ実施条件が大きく異なるので、副作用の発現率を試験間で直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映していないこともある。

BOTOX と BOTOX Cosmetic とでは、剤型及び有効成分は同一だが添付文書に記載の効能・効果が異なっている。したがって、BOTOX Cosmetic の投与でみられた副作用が BOTOX の投与でもみられる可能性がある。

一般に副作用は BOTOX 投与後 1 週間以内に生じ、また概して一過性であるが、数カ月以上持続することもある。投与により局所疼痛、感染、炎症、圧痛、腫脹、紅斑や出血／内出血が生じることがある。注射針関連の疼痛や不安により血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じ、適切な内科療法を必要とする場合もある。

投与筋の局所の筋力低下はボツリヌス毒素に予想される薬理作用である。ただし毒素の拡散によって近隣筋にも筋力脱力が生じる場合がある [「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]。

過活動膀胱

過活動膀胱を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で BOTOX 初回投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を表 10 に示す。

表 10：過活動膀胱の二重盲検プラセボ対照試験で排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 投与例の 2% 以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

副作用	BOTOX 100 単位 (N=552)	プラセボ (N=542)
尿路感染	99 (18%)	30 (6%)
排尿困難	50 (9%)	36 (7%)
尿閉	31 (6%)	2 (0%)
細菌尿	24 (4%)	11 (2%)
残尿量*	17 (3%)	1 (0%)

*導尿の必要はないが PVR が上昇。症状の有無にかかわらず PVR が 350mL 以上になった場合、また PVR が 200mL 以上、350mL 未満で症状（排尿困難等）がある場合に導尿を必要とした。

BOTOX 100 単位及びプラセボの投与例で、糖尿病がある患者は糖尿病がない患者に比べ尿路感染の発現率が高かった（表 11）。

表 11：糖尿病の有無別にみた過活動膀胱の二重盲検プラセボ対照試験において投与後に尿路感染が発現した患者の割合

	糖尿病あり		糖尿病なし	
	BOTOX 100 単位 (N=81)	プラセボ (N=69)	BOTOX 100 単位 (N=526)	プラセボ (N=516)
尿路感染	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

BOTOX 投与後の最大排尿後残尿量（PVR）が 200mL 以上となった患者での尿路感染発現率は 44%であり、最大 PVR が 200mL 未満であった患者での 23%に比べ高かった。非盲検非対照の継続投与試験における反復投与時に、全般的な安全性プロファイルに変化は認められなかった。

神経疾患に伴う排尿筋過活動

神経疾患に伴う排尿筋過活動を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を表 12 に示す。

表 12：二重盲検プラセボ対照試験で排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 投与例の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

副作用	BOTOX 200 単位 (N=262)	プラセボ (N=272)
尿路感染	64 (24%)	47 (17%)
尿閉	45 (17%)	8 (3%)
血尿	10 (4%)	8 (3%)

BOTOX 200 単位の投与において、初回投与後のいずれかの時点及び再投与前又は試験終了時点（曝露期間の中央値：44 週間）で以下の有害事象発現率が報告されている—尿路感染（49%）、尿閉（17%）、便秘（4%）、筋力低下（4%）、排尿困難（4%）、転倒（3%）、歩行障害（3%）及び筋痙縮（2%）。

二重盲検プラセボ対照試験に組み入れた多発性硬化症患者では、多発性硬化症増悪の年率（患者 - 年当りの多発性硬化症増悪の事象数）は BOTOX で 0.23、プラセボで 0.20 であった。

反復投与での全般的な安全性プロファイルに変化は認められなかった。

慢性片頭痛

慢性片頭痛に対する二重盲検プラセボ対照有効性試験（試験 1 及び試験 2）において、中止率は BOTOX 群で 12%、プラセボ群で 10%であった。有害事象による中止は BOTOX 群で 4%、プラセボ群で 1%であった。BOTOX 群で中止に至った最も頻度の高い有害事象は、頸部痛、頭痛、片頭痛増悪、筋力低下及び眼瞼下垂であった。

慢性片頭痛に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 13 に示す。

表 13：慢性片頭痛を対象とした 2 件の二重盲検プラセボ対照試験で BOTOX 投与例の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	BOTOX 155～195 単位 (N=687)	プラセボ (N=692)
神経系障害		
頭痛	32 (5%)	22 (3%)
片頭痛	26 (4%)	18 (3%)
顔面不全麻痺	15 (2%)	0 (0%)
眼障害		
眼瞼下垂	25 (4%)	2 (<1%)
感染症及び寄生虫症		
気管支炎	17 (3%)	11 (2%)
筋骨格系及び結合組織障害		
頸部痛	60 (9%)	19 (3%)
筋骨格硬直	25 (4%)	6 (1%)
筋力低下	24 (4%)	2 (<1%)
筋肉痛	21 (3%)	6 (1%)
筋骨格痛	18 (3%)	10 (1%)
筋痙縮	13 (2%)	6 (1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位疼痛	23 (3%)	14 (2%)
血管障害		
高血圧	11 (2%)	7 (1%)

発現率 1%未満でプラセボ群より BOTOX 群で多くみられ、BOTOX と関連の可能性があるその他の有害事象は、回転性めまい、眼乾燥、眼瞼浮腫、嚥下障害、眼感染及び顎痛であった。入院を必要とする片頭痛の重度増悪は、試験 1 及び試験 2 における BOTOX 投与例の約 1%で通常、投与後 1 週間以内に認められたのに対し、プラセボ投与例では 0.3%であった。

上肢痙縮

成人の痙縮に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 14 に示す。

表 14：痙縮成人患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験で BOTOX 投与例の 2%以上で発現しかつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	BOTOX 251～360単位 (N=115)	BOTOX 150～250単位 (N=188)	BOTOX 150単位未満 (N=54)	プラセボ (N=182)
胃腸障害				
悪心	3 (3%)	3 (2%)	1 (2%)	1 (1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	4 (3%)	4 (2%)	1 (2%)	0
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	4 (3%)	4 (2%)	0	2 (1%)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	7 (6%)	10 (5%)	5 (9%)	8 (4%)
筋力低下	0	7 (4%)	1 (2%)	2 (1%)

痙性斜頸

痙性斜頸患者を対象として BOTOX 投与後の安全性を検討した二重盲検試験及び非盲検試験において最も一般的に報告された有害事象は、嚥下障害（19%）、上気道感染（12%）、頸部痛（11%）及び頭痛（11%）であった。

各試験において患者の 2～10%に認められたその他の事象は、発現率の降順に、咳嗽、インフルエンザ症候群、背部痛、鼻炎、浮動性めまい、筋緊張亢進、注射部位疼痛、無力症、口腔乾燥、会話障害、発熱、悪心及び傾眠状態であった。稀に、こわばり感、しびれ感、複視、眼瞼下垂及び呼吸困難が報告されている。

毒素が投与筋外へ拡散することで生じる BOTOX の薬理作用により、嚥下障害及び症候性全身脱力が現れる場合がある [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.4 項)」参照]。

痙性斜頸患者への BOTOX 注射に伴う重度の副作用で最も多いのは嚥下障害で、これらの症例の約 20%においては呼吸困難も報告されている [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.4 項)」参照]。ほとんどの嚥下障害は軽度又は中等度と報告されているが、稀に重度の徴候・症状を伴う場合もある [「警告及び使用上の注意 (5.4 項)」参照]。

さらに文献では、女性患者 1 例において痙性斜頸治療のための BOTOX 120 単位の注射 2 日後に発現した腕神経叢障害及び痙性斜頸治療を受けていた患者における発声障害が報告されている。

原発性腋窩多汗症

二重盲検試験において BOTOX 注射後に最も高頻度に報告された副作用（患者の 3～10%）は、注射部位疼痛、注射部位出血、非腋窩発汗、感染、咽頭炎、インフルエンザ症候群、頭痛、発熱、頸部痛、背部痛、そう痒症及び不安であった。

このデータは、各腋窩に BOTOX 50 単位の投与を受けた 346 例及び 75 単位の投与を受けた 110 例から得られたものである。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣患者を対象に現在製造されている BOTOX を片眼当たり平均 33 単位の用量で投与（3～5 部位に注射）した試験において、因果関係を否定できない有害事象で最も高頻度に報告されたものは、眼瞼下垂（21%）、点状表層角膜炎（6%）及び眼乾燥（6%）であった。

これまでの臨床試験において報告されたその他の事象は、発現率の降順に、刺激感、流涙、兎眼、羞明、眼瞼外反、角膜炎、複視、眼瞼内反、びまん性皮疹及び眼瞼への注射後に数日間持続した局所的な眼瞼皮膚腫脹であった。

2 例の第 VII 神経障害において、眼輪筋への BOTOX 注射により瞬きの回数が減少し、重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍形成、さらには角膜穿孔が 1 例生じた。眼瞼痙攣に対する治療では他に局所顔面麻痺、失神及び重症筋無力症の増悪も報告されている。

斜視

特に高用量において、注射部位に隣接する外眼筋に眼瞼下垂又は垂直偏位が生じるおそれがある。成人水平斜視患者 2,058 例に計 3,650 回注射したときのこれらの有害事象の発現率は、17%である。

眼瞼下垂の発現率は注射筋の位置によって異なると報告されており、下直筋への注射後で 1%、水平筋への注射後で 16%、上直筋への注射後で 38%である。

計 5587 回の注射で、球後出血の発現率は 0.3%であった。

6.2 免疫原性

どの治療用蛋白質でもそうだが、BOTOX も免疫原性を有する可能性がある。A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生され、同毒素が生物学的に不活化され、BOTOX による効果が低下する場合がある。

最新の BOTOX 製剤により平均 9 回にわたって治療を受ける痙性斜頸患者 326 例を評価した長期非盲検試験において、4 例（1.2%）が抗体検査陽性であった。これらの 4 例全例に抗体検査陽性の時点では BOTOX の効果がみられた。しかし、このうち 3 例でその後の治療後に臨床的耐性が生じ、1 例では残りの試験期間中も BOTOX の効果が持続してみられた。

多汗症患者では 445 例中 1 例（0.2%）、上肢痙攣の成人患者では 380 例中 2 例（0.5%）、片頭痛患者では 406 中 0 例、過活動膀胱患者では 615 例中 0 例、神経疾患に伴う排尿筋過活動患者では 475 例中 0 例が中和抗体保有者であった。

これらのデータは、マウス防御試験（mouse protection assay）において BOTOX に対する中和活性の測定結果が陽性又は陰性と判断された患者のものである。これらの測定結果はアッセイの感度及び特異性に応じて大きく異なる。さらに、抗体（中和抗体を含む）の検査陽性率には、測定方法、検体の取扱い方、検体採取時期、併用薬、基礎疾患等の複数の要因

が影響を及ぼしうる。以上の理由により、BOTOX に対する中和活性の発現率と他の製品で報告されている抗体の発現率を比較することは、適切ではないと考えられる。

中和抗体産生の重要な要因は明らかでないが、複数の臨床試験で、BOTOX の頻回投与又は高用量投与により抗体産生率が上昇することが示唆されている。最小有効量を用い、十分に投与間隔をあけることにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えられると考えられる。

6.3 市販後経験

BOTOX の承認後の使用で確認された副作用は、自発報告で母集団の規模（すなわち分母）が不明なため、信頼性のある発現頻度の推定や本剤曝露との因果関係の判定は必ずしも可能ではない。この副作用としては、腹痛、脱毛症（睫毛眉毛脱落症を含む）、食欲不振、腕神経叢障害、脱神経性／筋萎縮、下痢、多汗症、聴力低下、感覚鈍麻、倦怠感、錯感覚、末梢性ニューロパチー、神経根障害、多形紅斑、乾癬様皮疹及び乾癬様発疹、斜視、耳鳴、視力障害がある。

ボツリヌス毒素投与後、稀に死亡が報告されており、時には嚥下障害、肺炎あるいはそのほかの重大な衰弱又はアナフィラキシーを伴っていた [「警告及び使用上の注意 (5.3、5.4 項)」参照]。

不整脈及び心筋梗塞を含む心血管系に関連した有害事象も稀に報告されており、死亡に至った例も認められている。これらの患者の一部は、心血管系疾患等の危険因子を有していた。これらの事象とボツリヌス毒素投与との明らかな因果関係は確認されていない。

発作の新規発現又は再発も報告されており、一般に発作を起こしやすい患者で生じている。これらの事象とボツリヌス毒素投与との明らかな因果関係は確立されていない。

7 相互作用

7.1 アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤

アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（クラーレ様化合物）は、BOTOX の毒素作用を増強することがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。

7.2 抗コリン薬

BOTOX 投与後に抗コリン薬を使用すると、全身性抗コリン作用が増強するおそれがある。

7.3 他のボツリヌス神経毒素製剤

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を本剤と同時に又は数カ月以内に投与した場合の相互作用は不明である。投与されたボツリヌス毒素の効果が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合は、過剰な神経筋脱力が増悪することがある。

7.4 筋弛緩薬

BOTOX の投与前後に筋弛緩薬を投与すると、過剰な筋脱力がさらに増強するおそれがある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC

適切な対照を置き、よく管理された試験（adequate and well-controlled study）は、妊婦を対象としては実施していない。BOTOX を妊婦に用いる場合は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合に限り投与すること。

妊娠マウス又はラットに対し BOTOX（4、8、又は 16 単位/kg）を器官形成期に 2 回（妊娠 5 日及び 13 日）筋肉内注射したとき、最高用量とその次の用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの試験における発生毒性の無作用量（4 単位/kg）は、上肢痙縮患者に対する平均高用量である 360 単位と体重当たり換算（単位/kg）で比較し約 1.5 倍であった。

BOTOX を妊娠ラット（0.125、0.25、0.5、1、4 又は 8 単位/kg）又は妊娠ウサギ（0.063、0.125、0.25 又は 0.5 単位/kg）に器官形成期中毎日（ラットは計 12 回、ウサギは計 13 回）筋肉内注射したとき、ラットでは最高用量とその次の用量で、ウサギでは最高用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの用量では、流産、早産及び母動物の死亡など重要な母動物毒性も認められた。発生期無作用量はラットで 1 単位/kg、ウサギで 0.25 単位/kg であり、体重当たり換算（U/kg）で人での用量より低かった。

妊娠ラットに 1、4 又は 16 単位/kg を発生期の異なる 3 時点（着床前、着床時、器官形成期）で単回筋肉内注射したところ、胎児の発生に有害作用は認められなかった。ラットの母動物に対する単回投与の発生期無作用量（16 単位/kg）は、体重当たり換算（U/kg）で人での用量の約 3 倍であった。

8.3 授乳婦への投与

本剤のヒト乳汁中への移行の有無は確認されていない。薬剤の多くはヒト乳汁中へ移行することから、授乳婦へ BOTOX を投与する場合は注意すること。

8.4 小児等への投与

膀胱機能障害

18 歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

慢性片頭痛における頭痛の予防

18 歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

痙縮

18 歳未満の小児痙縮患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

腋窩多汗症

18 歳未満の小児腋窩多汗症患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

痙性斜頸

16 歳未満の小児痙性斜頸患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

眼瞼痙攣及び斜視

12 歳未満の小児眼瞼痙攣／斜視患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

全般的に、過活動膀胱（以下に記載）を除き、BOTOX の臨床試験では十分な例数の 65 歳以上の被験者を含めなかったことから、これらの患者が若年被験者と異なった反応をするかどうかについては確認されていない。報告されている他の臨床経験においては、高齢患者と若年患者との間に反応の違いは認められていない。75 歳以上の患者数は少なく、有意な比較はできなかった。一般に、高齢患者では肝機能低下、腎機能低下又は心機能低下の発現頻度が高く、併存疾患や併用薬の数も多いため、最低用量から開始するなど慎重に投与量を選択すること。

過活動膀胱

BOTOX のプラセボ対照試験に組み入れられた過活動膀胱患者 1242 例のうち、41.4%（514 例）が 65 歳以上、14.7%（182 例）が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者では若年患者に比べ、プラセボ群及び BOTOX 群のいずれでも尿路感染及び尿閉の発現率が高かった（表 15 参照）。それ以外には、これらの試験で 65 歳以上の患者と若年患者との間で BOTOX 投与での安全性プロファイルに差は認められなかった。

表 15：過活動膀胱を対象としたプラセボ対照試験の初回投与後における尿路感染及び尿閉の年齢群別発現率

	65歳未満		65～74歳		75歳以上	
副作用	BOTOX 100単位 (N=344)	プラセボ (N=348)	BOTOX 100単位 (N=169)	プラセボ (N=151)	BOTOX 100単位 (N=94)	プラセボ (N=86)
尿路感染	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
尿閉	21 (6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

なお、プラセボ対照試験で認められた有効性は両年齢群間で類似していた。

10 過量投与

BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用の過量投与により神経筋脱力が生じ、様々な症状が発現することも予想される。

過量投与の症状は、注射後すぐには発現しない。誤投与又は誤飲した場合、あるいは過量投与が疑われる場合には、全身の筋力低下（局所的又は注射部位から遠隔の場合もある）の徴候又は症状を数週間以上医学的に観察すること〔*枠組み警告並びに「警告及び使用上の注意（5.2、5.6 項）」参照*〕。

このような患者についてはさらなる検査、また入院を含めた適切な内科療法の即時開始を検討すること。

中咽頭及び食道の筋肉系に影響が及ぶと誤嚥をきたすことがあり、誤嚥性肺炎を発症するおそれもある。呼吸器系の筋肉が麻痺又は高度の筋力低下を示した場合は、挿管して回復するまで補助呼吸を行う必要が生じることもある。支持療法として、気管切開及び／又は機械的換気が、他の標準的な支持療法に加えて必要になることもある。

過量投与時には、ジョージア州アトランタの米国防疫センター（CDC）からボツリヌス毒素に対する抗毒素を入手できる。ただし抗毒素を用いても、その投与時までにボツリヌス毒素によりすでに誘発された作用を覆すことはできない。ボツリヌス毒素が疑われるか確実な症例が出た場合は、地域又は州の衛生部局に連絡して、CDCを通じ抗毒素を要求する手続きをとること。30分以内に回答が得られない場合は、CDCに直接連絡されたい（電話番号：1-770-488-7100）。次のウェブサイトから詳細情報が得られる：<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a8.htm>。

11 性状

BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用は、Hall株A型 *Clostridium botulinum* を発酵させて生産した滅菌・真空乾燥・精製A型ボツリヌス毒素であり、筋肉内注射、排尿筋内注射又は皮内注射する。透析及び一連の酸沈殿により、神経毒素及び複数の付属蛋白から成る複合体を培養物から精製する。この複合体を、人血清アルブミン含有滅菌塩化ナトリウム液に溶解し、無菌濾過（孔径0.2ミクロン）してから充填・真空乾燥させた。

BOTOXの一次リリース手順（primary release procedure）は、標準品との比較により力価を求める細胞ベースの力価アッセイを使用している。このアッセイは、アラガン社の製品であるBOTOX及びBOTOX Cosmetic専用のものである。BOTOX 1単位は、マウスにおける腹腔内投与時に算出した50%致死量（LD₅₀）中央値に相当する。様々なマウスLD₅₀定量に用いる溶媒、希釈法及び検査プロトコールがそれぞれ異なるため、BOTOXの生物活性単位を他のボツリヌス毒素又は異なる特定の定量法で測定した毒素の生物学的活性単位と比較もしくはそれらに変換することはできない。BOTOXの比活性は、神経毒性蛋白複合体1ナノグラムにつき約20単位である。

BOTOXは1バイアルに、A型 *Clostridium botulinum* 神経毒素複合体100単位（U）、人血清アルブミン0.5mg及び塩化ナトリウム0.9mgを含有するか、もしくはA型 *Clostridium botulinum* 神経毒素複合体200単位（U）、人血清アルブミン1mg及び塩化ナトリウム1.8mgを含有しており、滅菌・真空乾燥されていて保存剤は含まない。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

BOTOXは、運動又は交感神経終末の受容部位に結合し、神経終末でアセチルコリン放出を阻害することにより、神経筋伝達を遮断する。この阻害作用は、アセチルコリンの結合と神経終末内に存在する小胞からの放出に欠かせない蛋白であるSNAP-25を切断することによって生じる。BOTOXを治療量で筋肉内注射すると、筋の部分的な化学的除神経が生じ、その結果、筋活性が局所的に低下する。さらに、筋の萎縮、軸索からの神経枝新生、接合部外アセチルコリン受容体発生が起こることがある。筋の神経支配が回復することがあるため、BOTOXによって生じた筋の除神経がゆっくりと元に戻ることもありうるとのエビデンスが得られている。

BOTOXを皮内注射した場合、汗腺の化学的除神経が一時的に引き起こされ、発汗が局所的に減少する。

排尿筋内への注射後、BOTOXはアセチルコリン放出の阻害により排尿筋活動の遠心路に影響を及ぼす。

12.3 薬物動態

現時点で利用できる分析技術では、推奨用量を筋肉内注射後に末梢血中でBOTOXを検出することはできない。

13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、受胎能

発がん性

BOTOXのがん原性評価を目的とする長期の動物実験は実施していない。

変異原性

BOTOXは、一連の *in vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験）並びに *in vivo* 遺伝毒性試験（小核試験）で変異原性を示さなかった。

受胎能

受胎能試験で BOTOX（4、8 又は 16 単位/kg）を未処置の雌雄ラットに交配前及び交配日に筋肉内注射（雄には 2 週間隔で 3 回、雌には 2 週間隔で 2 回）したところ、中用量群及び高用量群の雄並びに高用量群の雌で受胎能の低下が認められた。生殖毒性の無作用量（雄で 4 単位/kg、雌で 8 単位/kg）は、体重当たり換算（U/kg）で上肢痙縮患者に対する平均高用量（360 単位）とほぼ等しかった。

13.2 動物毒性試験

不注意による膀胱周辺部への投与を評価する試験において、合計 6.8 単位/kg を尿道前立腺部と近位直腸に分割して注射（単回投与）した雄サル 4 例中 1 例で膀胱結石が認められた。膀胱結石は、雌雄のサルに最高 36 単位/kg（ヒトでの膀胱への最高用量の 12 倍）を単回又は 4 回の反復投与で膀胱に直接注射した場合では認められず、雌ラットに最高 100 単位/kg（ヒトでの膀胱への最高用量の 33 倍）を単回投与で膀胱に直接注射した場合も認められなかった。

14 臨床成績

14.1 過活動膀胱（OAB）

切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱の患者を対象に、2 件の 24 週間にわたる二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験を実施した（試験 OAB-1 及び試験 OAB-2）。3 日間に切迫性尿失禁が合計 3 回以上、3 日間の排尿回数が合計 24 回以上であることを組入れ条件とした。抗コリン療法で症状が十分コントロールできていない（効果不十分又は耐えがたい副作用がある）患者、計 1105 例を組み入れ、BOTOX 100 単位（557 例）又はプラセボ（548 例）を投与する群に無作為に割り付けた。治験薬（BOTOX 5 単位ずつ、又はプラセボ）は排尿筋の 20 箇所（約 1cm の間隔をあけて）注射した。

両試験において、BOTOX（100 単位）ではプラセボと比較して、有効性の主要評価時点である 12 週目時点で、主要有効性評価項目である 1 日当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの変化に有意な改善が認められた。副次的評価項目である 1 日当たりの排尿回数及び 1 回排尿量にもプラセボと比較して有意な改善が認められた。これらの主要及び副次的評価項目を表 16、表 17 及び図 4、図 5 に示す。

表 16：試験 OAB-1 における尿失禁エピソード回数、排尿回数、及び 1 回排尿量のベースライン値及びベースラインからの変化量

	BOTOX 100 単位 (N=278)	プラセボ (N=272)	治療間の差	p 値
1 日当たりの尿失禁エピソード^a				
ベースライン平均値	5.5	5.1		
2 週目時点の平均変化量*	-2.6	-1.0	-1.6	
6 週目時点の平均変化量*	-2.8	-1.0	-1.8	
12 週目時点**の平均変化量*	-2.5	-0.9	-1.6 (-2.1, -1.2)	<0.001
1 日当たりの排尿回数^b				
ベースライン平均値	12.0	11.2		
12 週目時点 [†] の平均変化量*	-1.9	-0.9	-1.0 (-1.5, -0.6)	<0.001
1 回排尿量^b (mL)				
ベースライン平均値	156	161		
12 週目時点 [†] の平均変化量*	38	8	30 (17, 43)	<0.001

*変化量の最小二乗平均値、治療間の差及び p 値は、ベースライン値を共変量とし、治療群及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。有効性の主要評価項目の解析には最終観測値による補完（LOCF）値を用いた。

†変化量の最小二乗平均値、治療間の差及び p 値は、ベースライン値を共変量とし、層化因子、治療群及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。

**主要評価時点

^a主要評価項目

^b副次的評価項目

表 17：試験 OAB-2 における尿失禁エピソード回数、排尿回数、及び 1 回排尿量のベースライン値及びベースラインからの変化量

	BOTOX 100 単位 (N=275)	プラセボ (N=269)	治療間の差	p 値
1 日当たりの尿失禁エピソード^a				
ベースライン平均値	5.5	5.7		
2 週目時点の平均変化量*	-2.7	-1.1	-1.6	
6 週目時点の平均変化量*	-3.1	-1.3	-1.8	
12 週目時点**の平均変化量*	-3.0	-1.1	-1.9 (-2.5, -1.4)	<0.001
1 日当たりの排尿回数^b				
ベースライン平均値	12.0	11.8		
12 週目時点†の平均変化量*	-2.3	-0.6	-1.7 (-2.2, -1.3)	<0.001
1 回排尿量^b (mL)				
ベースライン平均値	144	153		
12 週目時点†の平均変化量*	40	10	31 (20, 41)	<0.001

*変化量の最小二乗平均値、治療間の差及び p 値は、ベースライン値を共変量とし、治療群及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。有効性の主要評価項目の解析には最終観測値による補完（LOCF）値を用いた。

†変化量の最小二乗平均値、治療間の差及び p 値は、ベースライン値を共変量とし、層化因子、治療群及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。

**主要評価時点

^a主要評価項目

^b副次的評価項目

図 4：試験 OAB-1 の排尿筋内注射後における 1 日当たり尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量

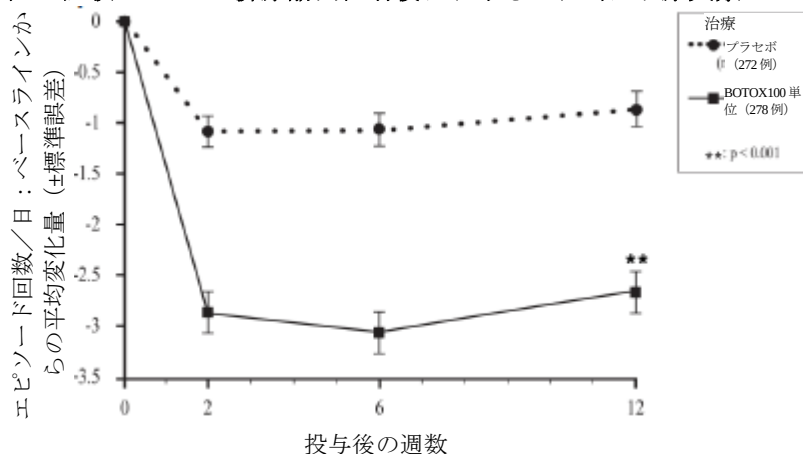
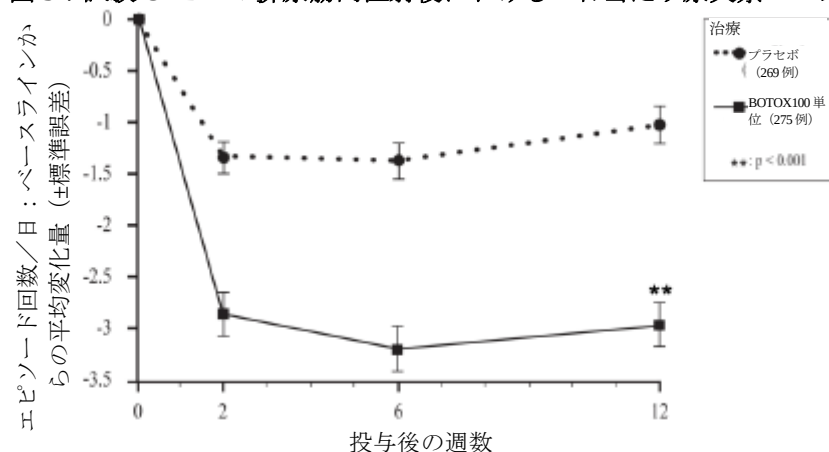


図 5：試験 OAB-2 の排尿筋内注射後における 1 日当たり尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量



試験 OAB-1 及び試験 OAB-2 における効果持続期間中央値は、再投与の適格性確認に基づき、BOTOX 100 単位群では 19～24 週間であったのに対し、プラセボでは 13 週間であった。前回投与から 12 週間以上経過し、排尿後残尿量が 200mL 未満かつ 3 日間の尿失禁エピソードが合計 2 回以上の場合に再投与適格とした。

14.2 神経疾患に伴う排尿筋過活動

神経疾患に伴う排尿筋過活動による尿失禁を有し、随意排尿を行っているか又は導尿を使用している患者を対象に、2 件の二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験を実施した（試験 NDO-1 及び試験 NDO-2）。1 種類以上の抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない脊髄損傷（T1 以下）又は多発性硬化症患者、計 691 例を組み入れた。これらの患者を BOTOX 200 単位（227 例）、300 単位（223 例）、又はプラセボ（241 例）を投与する群に無作為に割り付けた。

両試験において、BOTOX（200 単位）ではプラセボと比較して、有効性の主要評価時点である 6 週目時点で、主要有効性評価項目である 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの変化に有意な改善が認められた。最大膀胱容量の増加及び初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧の減少も認められた。これらの主要及び副次的評価項目を表 18、表 19 及び図 6、図 7 に示す。

BOTOX 300 単位には、200 単位を上回るさらなるベネフィットは認められなかった。

表 18：試験 NDO-1 における 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数、最大膀胱容量、及び初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧（cmH₂O）のベースライン値及びベースラインからの変化量

	BOTOX 200単位	プラセボ	治療間の差*	p 値*
1 週間当たりの尿失禁エピソード回数^a				
例数	134	146		
ベースライン平均値	32.3	28.3		
2 週目時点の平均変化量*	-15.3	-10.0	-5.3	-
6 週目時点**の平均変化量*	-19.9	-10.6	-9.2	p<0.001
12 週目時点の平均変化量*	-19.8	-8.8	(-13.1, -5.3) -11.0	-
最大膀胱容量^b (mL)				
例数	123	129		
ベースライン平均値	253.8	259.1		
6 週目時点**の平均変化量*	135.9	12.1	123.9 (89.1, 158.7)	p<0.001
初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧^b (cmH₂O)				
例数	41	103		
ベースライン平均値	63.1	57.4		
6 週目時点**の平均変化量*	-28.1	-3.7	-24.4	-

*変化量の最小二乗平均値、治療間の差及びp値は1週間当たりの評価項目のベースライン値を共変量とし、治療群、試験組入れ時の病因（脊髄損傷又は多発性硬化症）、スクリーニング時の併用抗コリン療法、及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。有効性の主要評価項目の解析には LOCF 値を用いた。

**主要評価時点

^a 主要評価項目

^b 副次的評価項目

表 19：試験 NDO-2 における 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数、最大膀胱容量、及び初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧 (cmH₂O) のベースライン値及びベースラインからの変化量

	BOTOX 200単位	プラセボ	治療間の差*	p 値*
1 週間当たりの尿失禁エピソード回数^a				
例数	91	91		
ベースライン平均値	32.7	36.8		
2 週目時点の平均変化量*	-18.0	-7.9	-10.1	-
6 週目時点**の平均変化量*	-19.6	-10.8	-8.8 (-14.5, -3.0)	p=0.003
12 週目時点の平均変化量*	-19.6	-10.7	-8.9	-
最大膀胱容量^b (mL)				
例数	88	85		
ベースライン平均値	239.6	253.8		
6 週目時点**の平均変化量*	150.8	2.8	148.0 (101.8, 194.2)	p<0.001
初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧^b (cmH₂O)				
例数	29	68		
ベースライン平均値	65.6	43.7		
6 週目時点**の平均変化量*	-28.7	2.1	-30.7	-

*変化量の最小二乗平均値、治療間の差及びp値は1週間当たりの評価項目のベースライン値を共変量とし、治療群、試験組入れ時の病因（脊髄損傷又は多発性硬化症）、スクリーニング時の併用抗コリン療法、及び治験責任医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた解析に基づいている。有効性の主要評価項目の解析には LOCF 値を用いた。

**主要評価時点

^a 主要評価項目

^b 副次的評価項目

図 6：試験 NDO-1 の治療サイクル 1 における 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量

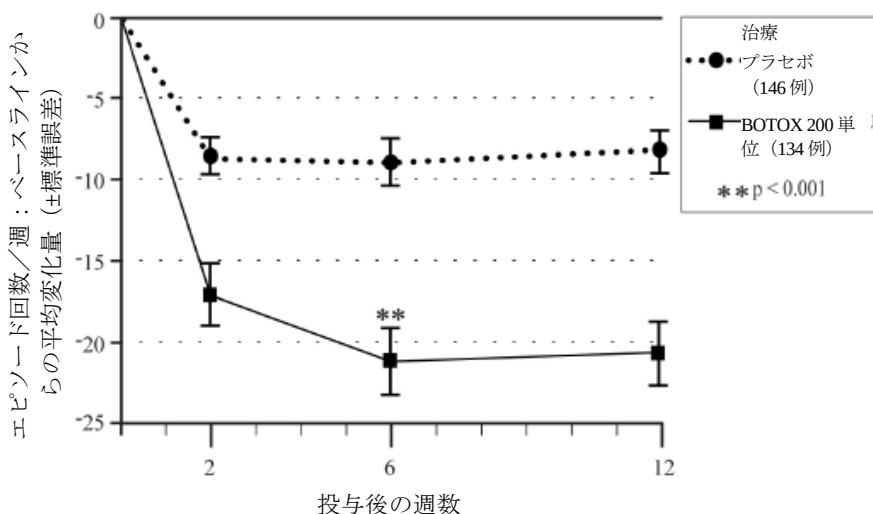
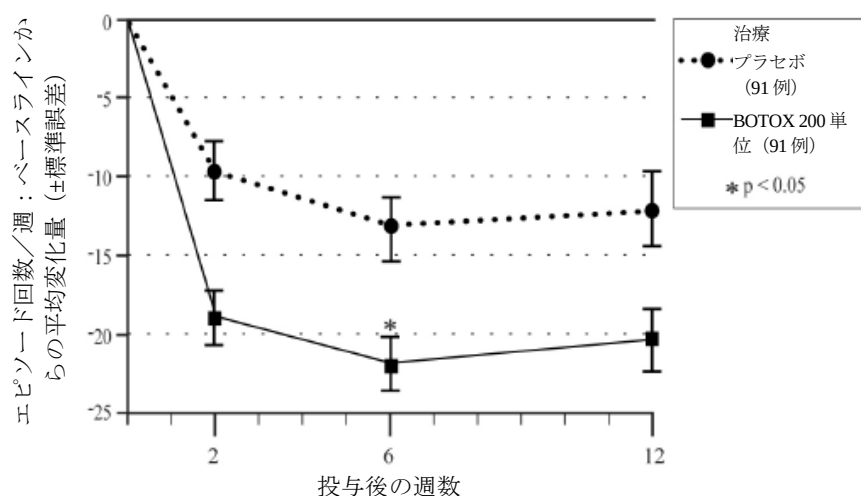


図 7：試験 NDO-2 の治療サイクル 1 における 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量



試験 NDO-1 及び試験 NDO-2 における効果持続期間中央値は、再投与の適格性確認に基づき、BOTOX 200 単位群では 295～337 日（42～48 週間）であったのに対し、プラセボでは 96～127 日（13～18 週間）であった。再投与は、尿失禁エピソード回数に対する効果の消失（試験 NDO-1 では効果の 50%、試験 NDO-2 では効果の 70%）に基づいていた。

14.3 慢性片頭痛

2 件の無作為化、多施設共同、24 週間、2 投与サイクル、プラセボ対照二重盲検試験において BOTOX を評価した。他の頭痛予防薬を併用しておらず、28 日間のベースライン期間に 4 時間以上持続する頭痛を 15 日以上発現し、50%以上が片頭痛／片頭痛の疑いである慢性片頭痛の成人を、試験 1 及び試験 2 に組み入れた。両試験において、患者を 2 サイクルの二重盲検期間中 12 週間ごとにプラセボ又は BOTOX 155 単位～195 単位を投与する群に無作為に割り付けた。試験期間中、急性頭痛治療薬は使用してよいこととした。BOTOX 治療は、主要有効性評価項目において、プラセボと比べ統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベースラインからの改善を示した（表 20 参照）。

表 20：試験 1 及び試験 2 における 24 週目時点の主要有効性評価項目

28 日当たりの有効性	試験1		試験 2	
	BOTOX (N=341)	プラセボ (N=338)	BOTOX (N=347)	プラセボ (N=358)
頭痛日数のベースラインからの変化量	-7.8*	-6.4	-9.2*	-6.9
頭痛時間累積合計のベースラインからの変化量	-107*	-70	-134*	-95

* プラセボと有意差あり ($p \leq 0.05$)

BOTOX 投与例では、試験 1 の 4 週目～24 週目までのほとんどの時点（図 8）、及び試験 2 の 4 週目～24 週目までのすべての時点（図 9）における頭痛日数のベースラインからの平均減少量が、プラセボ投与例と比較して有意に高かった。

図8：試験1における頭痛日数のベースラインからの平均変化量

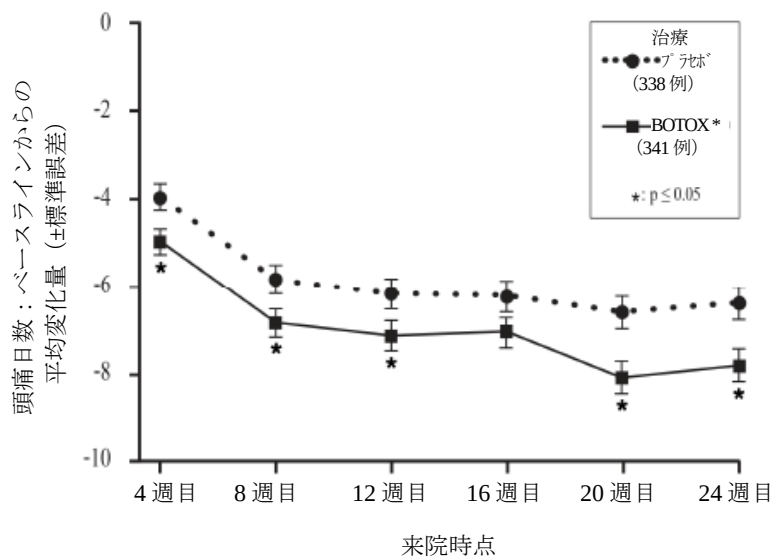
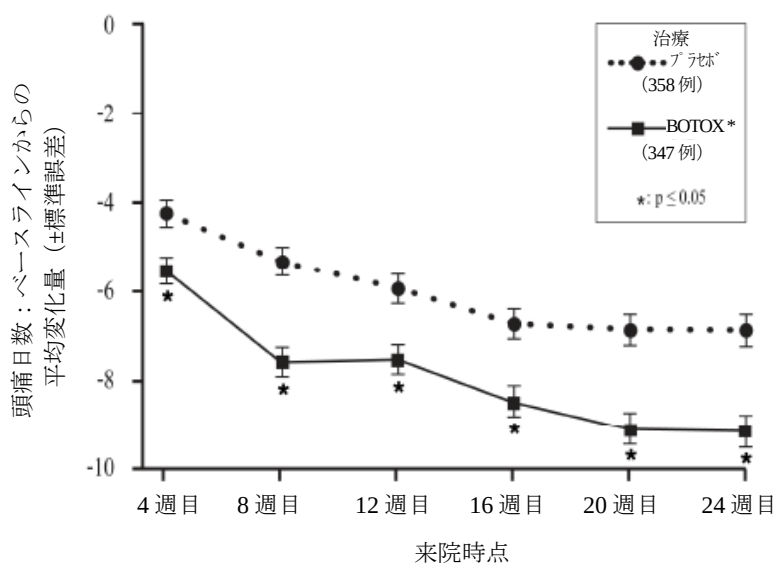


図9：試験2における頭痛日数のベースラインからの平均変化量



14.4 上肢痙縮

上肢痙縮治療におけるBOTOXの有効性を3件の無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験(試験1,2及び3)において検討した。2件の成人を対象とした上肢痙縮の無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験においても母指痙縮の治療におけるBOTOXの有効性を検討した(試験4及び5)。

1件目の試験には、脳卒中後6カ月以上経過した上肢痙縮（Ashworthスコアで手関節に3以上、指関節に2以上の筋緊張亢進あり）の患者126例を組み入れた（BOTOX群64例、プラセボ群62例）。BOTOX（総投与量200～240単位）又はプラセボを深指屈筋、浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、さらに必要とあれば母指内転筋及び長母指屈筋に筋肉内注射した（表21参照）。筋電図ガイド下又は神経刺激法で投与筋を正確に特定することを推奨した。患者は投与後12週間観察した。

表21：1件目の試験における投与対象筋及び投与量

対象筋	薬液量 (mL)	BOTOX (単位)	投与部位数
手関節			
橈側手根屈筋	1	50	1
尺側手根屈筋	1	50	1
指関節			1
深指屈筋	1	50	
浅指屈筋	1	50	1
母指関節			
母指内転筋 ^a	0.4	20	1
長母指屈筋 ^a	0.4	20	1

^a母指関節に痙縮がある場合に限り投与

有効性の主要評価項目は6週時の手関節におけるAshworthスコアで示した筋緊張度であった。Ashworth Scaleは、関節部で四肢を動かすのに必要となる力を臨床的に測定するものであり、臨床的にはスコアが低いほど関節を動かすのに必要な力が少なくすむ、すなわち痙縮度が改善していることを示す。

Ashworth Scaleのスコアは以下の0～4で示す。

0＝筋緊張の亢進はない（なし）

1＝軽度の筋緊張亢進があり、屈曲・進展時に引っ掛りがある（軽度）

2＝よりはっきりとした筋緊張亢進を認めるが、運動は容易に可能（中等度）

3＝かなりの筋緊張亢進があり、他動運動は困難（重度）

4＝患部は固まり、屈曲・進展は困難（極めて重度）

重要な副次項目として、6週時の Physician Global Assessment（医師による全般的評価）、指関節の筋緊張度、及び母指関節の筋緊張度も評価した。Physician Global Assessment は、患者の日常生活の具合に基づいて治療効果を－4 から＋4 までの9段階で評価するもので、－4は「極めて著しい悪化」、＋4は「極めて著しい改善を表している」。1件目の試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表22に示す。

表22：1件目の試験の6週時における筋群別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

	BOTOX 群 (N=64)	プラセボ群 (N=62)
手関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{†a}	-2.0*	0.0
指関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††b}	-1.0*	0.0
母指関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††c}	-1.0	-1.0
Physician Global Assessment による治療効果中央値 ^{††}	2.0*	0.0

[†] 6週時の主要評価項目

^{††} 6週時の副次評価項目

* プラセボとの比較で有意差あり（ $p \leq 0.05$ ）

^a BOTOX は橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋の両筋に投与

^b BOTOX は深指屈筋及び浅指屈筋に投与

^c BOTOX は母指内転筋及び長母指屈筋に投与

2件目の試験では、脳卒中後6週間以上経過した上肢痙縮（Expanded Ashworthスコアで肘関節に2以上、手関節に3以上の筋緊張亢進あり）の患者91例を組み入れて3用量段階のBOTOXをプラセボと比較した（BOTOX 360単位群21例、BOTOX 180単位群23例、BOTOX 90単位群21例、プラセボ群26例）。BOTOX及びプラセボは、筋電図ガイド下で深指屈筋、浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋及び上腕二頭筋に投与した（表23参照）。

表23：2件目及び3件目の試験における投与対象筋及び投与量

対象筋	総投与量			部位当たり投与薬液量(mL)	投与部位数
	BOTOX 低用量群 (90 単位)	BOTOX 中用量群 (180 単位)	BOTOX 高用量群 (360 単位)		
手関節 橈側手根屈筋	10 単位	20 単位	40 単位	0.4	1
尺側手根屈筋	15 単位	30 単位	60 単位	0.6	1
指関節 深指屈筋	7.5 単位	15 単位	30 単位	0.3	1
浅指屈筋	7.5 単位	15 単位	30 単位	0.3	1
肘関節 上腕二頭筋	50 単位	100 単位	200 単位	0.5	4

2件目の試験の有効性の主要評価項目は、6週時の手関節におけるExpanded Ashworthスコアで示した筋緊張度であった。Expanded Ashworth ScaleはAshworth Scaleと同じだが、0.5刻みのスコアを付けられる点のみが異なる。

2件目の試験の重要な副次評価項目は、6週時のPhysician Global Assessment、指関節の筋緊張度、及び肘関節の筋緊張度であった。2件目の6週時における試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表24に示す。

表24：2件目の試験の6週時における筋群別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

	BOTOX 低用量群 (90 単位) (N=21)	BOTOX 中用量群 (180 単位) (N=23)	BOTOX 高用量群 (360 単位) (N=21)	プラセボ群 (N=26)
手関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{†b}	-1.5*	-1.0*	-1.5*	-1.0
指関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††c}	-0.5	-0.5	-1.0	-0.5
肘関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††d}	-0.5	-1.0*	-0.5 ^a	-0.5
Physician Global Assessment による治療効果中央値	1.0*	1.0*	1.0*	0.0

[†] 6 週時の主要評価項目

^{††} 6 週時の副次評価項目

* プラセボとの比較で有意差あり (p≤0.05)

^a p=0.053

^b BOTOX の総投与量を橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋の両筋に投与

^c BOTOX の総投与量を深指屈筋及び浅指屈筋に投与

^d BOTOX を上腕二頭筋に投与

3件目の試験では、脳卒中後6週間以上経過した上肢痙縮（Expanded Ashworthスコアで肘関節に2以上、手関節又は指関節あるいはその両者に3以上の筋緊張亢進あり）の患者88例を組み入れて3用量段階のBOTOXをプラセボと比較した

（BOTOX 360単位群23例、BOTOX 180単位群23例、BOTOX 90単位群23例、プラセボ群19例）。BOTOX及びプラセボは、筋電図ガイド下で深指屈筋、浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋及び上腕二頭筋に投与した（表23参照）。

3件目の試験の有効性の主要評価項目は手関節及び肘関節におけるExpanded Ashworthスコアで示した筋緊張度であり、重要な副次評価項目は指関節の筋緊張度であった。3件目の試験の4週時の結果を表25に示す。

表25：3件目の試験の4週時における筋群別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

	BOTOX 低用量群 (90 単位) (N=23)	BOTOX 中用量群 (180 単位) (N=21)	BOTOX 高用量群 (360 単位) (N=22)	プラセボ群 (N=19)
手関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{†b}	-1.0	-1.0	-1.5*	-0.5
指関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††c}	-1.0	-1.0	-1.0*	-0.5
肘関節の Ashworth スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{†d}	-0.5	-0.5	-1.0*	-0.5

† 4 週時の主要評価項目

†† 4 週時の副次評価項目

* プラセボとの比較で有意差あり (p≤0.05)

^b BOTOX の総投与量を橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋の両筋に投与^c BOTOX の総投与量を深指屈筋及び浅指屈筋に投与^d BOTOX を上腕二頭筋に投与

4件目の試験では、脳卒中後6ヵ月以上経過した上肢痙縮の170例を対象とした(BOTOX87例及びプラセボ83例)。

4件目の試験では、患者は母指内転筋及び長母指屈筋へBOTOX 20単位(BOTOXの総用量：1母指筋あたり40単位)又はプラセボが投与された(表26参照)。5件目の試験では、脳卒中後6ヵ月以上経過した上肢痙縮の109例を対象とした。5件目の試験では、患者は母指内転筋及び長母指屈筋へEMGガイド(BOTOX低用量の総量：30単位、BOTOX高用量の総量：40単位)によりBOTOX 15単位(低用量)又は20単位(高用量)、プラセボが投与された(表26参照)。4件目の試験及び5件目の試験の経過観察期間は、12週であった。

表26：4件目及び5件目の試験における投与対象筋及び投与量

対象筋	4 件目の試験		5 件目の試験				4 件目及び 5 件目の試験における投与部位数
	BOTOX (単位)	投与薬液量 (mL)	BOTOX 低用量群 (単位)	BOTOX 高用量群 (単位)	薬液低用量 (mL)	薬液高 用量 (mL)	
母指							
母指内転筋	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1
長母指屈筋	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1

Modified Ashworthスコアで測定された母指屈筋緊張のベースラインから6週までの変化量に対する4件目の試験結果と、6週目での医師の概括評価による全治療効果が表27に示されている。

表27：4件目の試験における6週目の母指屈筋の有効性評価項目

	BOTOX (N=66)	プラセボ (N=57)
Modified Ashworth スコアによる母指屈筋のベースラインからの変化量中央値 ^{††a}	-1.0*	0.0
治療効果における医師概括評価の中央値 ^{††}	2.0*	-0.0

†† 6週目の二次的評価項目

* プラセボとの有意差(p≤0.010)

BOTOXは母指内転筋及び長母指屈筋に投与

5件目の試験において、Modified Ashworthスコアで測定された母指屈筋緊張のベースラインから6週までの変化量の結果、及び医師の11項目の数値化スコア（機能が最低-5から最高+5）を用いた機能的評価尺度でのClinical Global Impression (CGI)を表28に示している。

表28：5件目の試験における6週目の母指屈筋の有効性評価項目

	BOTOX 低用量 (30 単位) (N=14)	プラセボ 低用量 (N=9)	BOTOX 高用量 (40 単位) (N=43)	プラセボ 高用量 (N=23)
Modified Ashworth スコアによる母指屈筋のベースラインからの変化量中央値 ^{††a}	-1.0	-1.0	-0.5*	0.0
医師による CGI スコアのベースラインからの変化量中央値 ^{††}	1.0	0.0	2.0*	0.0

^{††}6週目の二次的評価項目

^{†††}6週目のその他の評価項目

*プラセボとの有意差(p≤0.010)

^a BOTOX は母指内転筋及び長母指屈筋に投与

14.5 痙性斜頸

痙性斜頸治療についての無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験を実施した。対象集団には、過去の非盲検下でのBOTOX 投与において良好な効果が見られ、かつ有害事象が許容範囲内であった成人痙性斜頸患者を組み入れた。症状に対して過去に外科的治療をはじめとする脱神経治療を受けたことのある患者又は既知の神経筋疾患の既往歴を有する患者は除外した。非盲検下の集積期間中、各被験者が過去に受けていた用量で BOTOX 投与を行い、再度効果が見られた患者のみをその後の無作為化評価期間に組み入れた。盲検下での治験薬を筋肉内注射する筋肉を患者ごとに決定した。

非盲検期間中の評価対象例は 214 例で、うち 170 例がその後の無作為化盲検治療期間に組み入れられた（BOTOX 群 88 例、プラセボ群 82 例）。注射後 10 週間以上にわたって評価を実施した。この試験の主要評価項目は、注射期間終了後 6 週目時点における Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) の変化量及び医師による全般的評価で改善と判定された患者の割合から成る二重評価項目とした。CDSS は頭位異常の重症度を定量的に測定するための尺度で、この試験のために新たに開発した。3 平面の頭部運動の各面について、5 度（又はその部分）の頭位異常に対し 1 点ずつ加算する（理論上、最大スコアは 54 点となる）。一方、医師による全般的評価では、医師が患者の状態をベースラインと比較して評価した結果を -4 から +4（「ひどく悪化」から「完全に改善」）までの 9 段階に分類する。0 はベースラインから未変化であることを示し、+1 はわずかな改善を示す。また、疼痛も痙性斜頸の重要な症状であり、疼痛の頻度及び重症度を上述の尺度とは別に 0 から 4（「無痛」から「常に痛い又は極めて重度の痛み」）までの 5 段階で評価した。主要評価項目及び疼痛関連副次評価項目についての試験結果を表 29 に示す。

表 29：第 3 相痙性斜頸試験の有効性の結果（群平均）

	プラセボ群 N=82	BOTOX 群 N=88	差の 95% CI
ベースラインの CDSS	9.3	9.2	
6 週目時点の CDSS 変化量	-0.3	-1.3	(-2.3, 0.3) ^[a,b]
医師による全般的評価で改善と判定された患者の割合	31%	51%	(5%, 34%) ^[a]
ベースラインの疼痛強度	1.8	1.8	
6 週目時点の疼痛強度変化量	-0.1	-0.4	(-0.7, -0.2) ^[c]
ベースラインの疼痛頻度	1.9	1.8	
6 週目時点の疼痛頻度変化量	-0.0	-0.3	(-0.5, -0.0) ^[c]

[a] 信頼区間は、治療及び治験実施施設を主効果、ベースラインの CDSS を共変量とした共分散分析表から求めた。

[b] これらの値は事前に定めた欠測値の補完方法及び統計的検定により求めた。感度分析の結果、95%信頼区間には群間差がないことを示す値は含まれておらず、p 値は 0.05 を下回った。これらの解析では、別の欠測値補完法及びノンパラメトリック統計検定をいくつか用いた。

[c] 信頼区間はt分布から求めた。

この試験の探索的解析の結果より、6 週目までに効果が認められた患者の大多数が治療後 3 カ月以内にベースラインの状態に戻ったことが示唆された。

性別及び年齢別部分集団の探索的解析の結果からは、男女ともに効果が得られるものの女性では男性よりも若干効果が大きくなる場合があることが示唆される。65 歳以上の集団と 65 歳未満の集団との間で治療効果に差は認められない。人種別部分集団間における効果の差については、白人以外の患者が非常に少なかったため、結論を導き出すことができなかった。

この試験の BOTOX 群（88 例）における BOTOX 総投与量の中央値は 236 単位で、25 パーセンタイルから 75 パーセンタイルまでの範囲は 198～300 単位であった。注射した筋肉の種類は、これら 88 例中のほとんどが 3～4 種類で、38 例が 3 種類、28 例が 4 種類、5 例が 5 種類、5 例が 2 種類であった。表 30 に示すように、投与量を患部筋数で分割した。総投与量及び投与筋は個々の患者のニーズに合わせて調節した。

表 30：筋肉別投与患者数及び総投与量の患部筋別比率

筋肉*	筋肉別投与患者数 (N=88)	筋肉別投与量の割合 (%) の平均値	筋肉別投与量の割合 (%) の範囲*
頭板状筋／頸板状筋	83	38	25-50
胸鎖乳突筋	77	25	17-31
肩甲挙筋	52	20	16-25
僧帽筋	49	29	18-33
半棘筋	16	21	13-25
斜角筋	15	15	6-21
最長筋	8	29	17-41

*投与量の割合の範囲の中間は 25 パーセンタイルから 75 パーセンタイルまでの範囲として求めた。

この二重盲検プラセボ対照試験に先立って実施したいくつかの無作為化試験から BOTOX の有効性を支持する結果が得られているが、これらの試験は BOTOX の有効性を検討又は定量的に推定する上で適切にデザインされたものではなかった。

14.5 原発性腋窩多汗症

原発性腋窩多汗症治療における BOTOX の有効性及び安全性を 2 件の無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験において検討した。

1 件目の試験には、Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) のスコアが 3 又は 4 で、安静時に 5 分間で各腋窩 50mg 以上の発汗がある持続型原発性腋窩多汗症の成人患者を組み入れた。HDSS は、1（「脇の下に目立つほどの汗をかくことはなく、脇の下の発汗が日常生活に支障を来すことはない」）から 4（「脇の下に耐え難いほどの汗をかき、常に日常生活に支障を来している」）までの 4 段階尺度で評価する。計 322 例の患者を両腋窩に BOTOX 50 単位、BOTOX 75 単位又はプラセボを投与する群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。4 週ごとに評価を行った。初回注射で効果が得られた患者には、HDSS スコアが 3 又は 4 まで再上昇し、かつ重量測定に基づく各腋窩の発汗量が 50mg 以上となった時点で（ただし、初回注射から少なくとも 8 週間の間隔を置いて）、再注射を行った。

1 回目及び 2 回目の投与後 4 週の HDSS スコアがいずれもベースライン値から 2 段階以上改善したか、あるいは 1 回目の投与後から効果が持続し、試験中に再投与を受けなかった患者を試験のレスポnder（study responder）と定義した。安静時の自然な腋窩発汗量は、腋窩に 5 分間当てておいた濾紙の重量を測定して求めた（重量測定）。4 週目時点で腋窩発汗量がベースライン値から 50%以上減少した患者を、発汗量に基づくレスポnder（sweat production responder）と定義した。

3 群中、ベースラインの HDSS スコアが 3 であった患者の割合は 50～54%、ベースラインの HDSS スコアが 4 であった患者の割合は 46～50%であった。発汗量（各腋窩の平均値）の中央値は、プラセボ群で 102mg、50 単位群で 123mg、75 単位群で 114mg であった。

HDSS スコアにおけるベースライン値からの 2 段階以上の改善又は腋窩発汗量におけるベースライン値からの 50%超の減少に基づくレスポnderの割合は、両 BOTOX 群のほうがプラセボ群よりも高かったが（ $p < 0.001$ ）、2 用量の BOTOX 群間に有意差は認められなかった（表 31 参照）。

効果持続期間を、投与日から、HDSSスコアが3又は4に戻った後に初めて来院した日までの日数として算出した。BOTOX群における初回投与後の効果持続期間中央値は、いずれの用量群でも201日であった。2回目のBOTOX投与を受けた患者における効果持続期間中央値は、初回投与後の効果持続期間中央値とほぼ同じであった。

2件目の試験では、原発性両側性腋窩多汗症の成人患者320例をBOTOX 50単位群（242例）又はプラセボ群（78例）のいずれかに無作為に割り付けた。4週目時点で重量測定に基づく腋窩発汗量がベースライン値から50%以上減少した患者をレスポnderと定義した。投与後4週におけるレスポnderの割合はBOTOX群で91%（242例中219例）、プラセボ群で36%（78例中28例）であった（ $p<0.001$ ）。BOTOX群とプラセボ群間におけるレスポnderの割合の差は55%（95% CI：43.3～65.9）であった。

表 31：1 件目の試験—試験結果

治療効果	BOTOX 50 単位群 N=104	BOTOX 75 単位群 N=110	プラセボ群 N=108	BOTOX 50-プラセボ (95% CI)	BOTOX 75-プラセボ (95% CI)
HDSS スコア変化量が2以上であった患者の割合（数） ^a	55% (57)	49% (54)	6% (6)	49.3% (38.8, 59.7)	43% (33.2, 53.8)
腋窩発汗量が50%以上減少した患者の割合（数）	81% (84)	86% (94)	41% (44)	40% (28.1, 52.0)	45% (33.3, 56.1)

[a] 1回目及び2回目の投与後4週のHDSSスコアがいずれもベースライン値から2段階以上改善したか、あるいは1回目の投与後から効果が持続し、試験中に再投与を受けなかった患者。

14.6 眼瞼痙攣

いくつかの試験において眼瞼痙攣患者に対するボツリヌス毒素の使用について検討した。ある非盲検非対照試験では、本態性眼瞼痙攣患者 27 例に対し、左右のそれぞれ 6 部位に BOTOX 2 単位を注射した。ボツリヌス毒素を投与後、48 時間以内に 27 例中 25 例から改善が報告された。他の 1 例については初回投与後 13 週に用量を増量して投与したところ改善が得られ、もう 1 例については軽度改善が報告されたものの機能障害が持続した。

別の試験として、二重盲検プラセボ対照試験において眼瞼痙攣患者 12 例についても検討した。ボツリヌス毒素群（8 例）にはプラセボ群（4 例）に比べて改善が認められた。治療効果の持続期間は平均 12 週間であった。

非盲検試験に参加した眼瞼痙攣患者 1,684 例において、眼瞼の筋力測定値及び臨床的観察に基づく眼瞼痙攣強度に臨床的改善が認められ、再投与が必要となるまでの効果持続期間は平均 12 週間であった。

14.7 斜視

BOTOX の投与を 1 回又は 2 回受けた斜視患者 677 例について非盲検試験において評価を実施した。投与後 6 カ月間以上にわたって評価を実施したところ、これらの患者の 55% が 10 プリズムディオプトリー以下まで改善した。

16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意

BOTOX は 1 回限りの使い捨てバイアルで供給され、以下の 2 力価の製剤がある。

100 単位 NDC 0023-1145-01

200 単位 NDC 0023-3921-02

BOTOX のバイアルのラベルにはホログラフィックフィルムが付いており、フィルムには虹色の水平線の中に「アラガン」という社名が入っている。卓上スタンド又は蛍光灯の下で指に挟んだバイアルを前後に振ると、このホログラムが見えるようになっている。（注：ラベルのホログラフィックフィルムは日付／バッチ表示部の上にはない。）虹色の線もしくは「アラガン」の社名が見えない場合は、当該製品を使用せず、アラガン社に取扱いについて問い合わせること（連絡先：1-800-890-4345、太平洋標準時地域で午前 7 時～午後 3 時）。

貯法

冷蔵庫（2～8℃）内に保管し未開封の状態であれば、BOTOX の 100 単位バイアルは 36 カ月間、200 単位バイアルは 24 カ月間保存できる。バイアルに表示されている有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。調製後は 24 時間以内に投与す

ること。調製してから投与するまでの間は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。溶解後の BOTOX の性状は、無色透明で浮遊物を認めない。

17 患者に伝えるべき情報

「FDA 承認済み患者向け添付文書（Medication Guide）をご覧になる患者へのアドバイス。」

患者に患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）を渡し、いっしょに内容を検討すること。

17.1 嚥下困難、会話困難、呼吸困難、その他の普段ない症状

普段ない症状（嚥下困難、会話困難、呼吸困難等）が発現した場合、又は既存の症状が悪化した場合には、担当医師又は薬剤師に知らせるよう患者に指導すること [枠組み警告及び「警告及び使用上の注意（5.2、5.4項）」参照]。

17.2 機械操作及び運転能力

筋力喪失、筋力低下、霧視又は眼瞼下垂が生じたならば、車の運転をはじめとする危険を伴う活動に従事しないよう患者に助言すること。

17.3 膀胱内注射後の排尿困難

尿失禁に対する膀胱内注射後、排尿困難又は排尿時灼熱感があった場合には、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

患者さん向け医薬品ガイド
BOTOX® 注用
BOTOX® Cosmetic
(Boe-tox)
(onabotulinumtoxin A) 注用

BOTOX 又は **BOTOX Cosmetic** の使用を開始するとき、またその後も本剤を投与してもらう度に、事前にこの医薬品ガイドをお読みください。最新情報があるかもしれません。この医薬品ガイドはあなたの病状や治療法に関する担当医師からの説明に代わるものではありません。ご家族や介護者の方にもこの医薬品ガイドの内容を知っていただけてください。

BOTOX と **BOTOX Cosmetic** について知っておくべきもっとも重要な情報は？

BOTOX と **BOTOX Cosmetic** は、生命を脅かしかねない次のような深刻な副作用をもたらすこともあります。

- 息をするのが困難、あるいは飲食物を飲み込みにくいなどの問題
- 毒素作用の拡散

このような問題は、**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の注射をして数時間で起こることもあれば、数日あるいは数週間たって生じることもあります。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与を受けたあとで以下にあげる問題のいずれかが生じたならば、直ちに担当医師に連絡するか受診してください。

- 飲食物を飲み込みにくい、話をするのが大変、あるいは息をするのが難しい。このような問題は、**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の注射をして数時間で起こることもあれば、数日間、数週間たって生じることもあります。たいていは、呼吸や飲食物を飲み込むのに使う筋肉の力が注射後に弱まったために起こります。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与後に飲み込みや呼吸に深刻な問題があると、それが悪化して死亡に至ることもあります。
- 呼吸に一定の問題がある人は、息をするのに頸の筋肉を使う必要があります。このような患者さんは、**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与により深刻な呼吸の問題を生じる危険性がより高いです。
- 飲食物を飲み込みにくい状態は数カ月続くこともあります。うまく飲み込めない場合は、飲食物をとれるようにするため栄養チューブを使う必要が生じるかもしれません。飲み込み困難が深刻になると、肺に飲食物が入ってしまうこともあります。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与を受ける前から飲み込みや呼吸に問題がある方は、このような事態が生じる危険性がより高いです。
- 毒素作用の拡散。場合によっては、ボツリヌス毒素の作用が注射部位から遠く離れた場所にまで影響を及ぼし、ボツリヌス中毒と呼ばれる重い病気の症状が現れることがあります。ボツリヌス中毒では次のような症状が出ます。
 - 力が抜ける、全身の筋力が弱まる
 - 物が二重に見える
 - 目に霧がかかったようになる、瞼が垂れ下がる
 - 声がかれる、声が変わる、声が出なくなる（発声障害）
 - 言葉をはっきり言えない（構語障害）
 - 尿が漏れる
 - 呼吸がしにくい
 - 飲食物を飲み込みにくい

このような症状は、**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の注射をして数時間後から数日後、数週間後までの間に生じる可能性があります。

このような問題があると、車の運転をはじめとする危険を伴う活動をするのは安全とはいえません。「**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の使用中に避けるべきこと」の項をご覧ください。

慢性の片頭痛、腋の下のひどい汗、瞼の痙攣又は斜視の治療で **BOTOX** を推奨される用量で投与した場合、あるいは眉間の皺及び/又は目尻の皺を改善するために **BOTOX Cosmetic** を推奨される用量で投与した場合には、毒素の作用が広がって深刻な問題が起きたという例は確認されていません。

BOTOX と BOTOX Cosmetic とは？

BOTOX は筋肉内に注射する処方薬で、次のような目的で使用します。

- 他の種類の薬剤（抗コリン薬）が効果不十分又は使用できない過活動膀胱の成人患者で、尿意を我慢できずに尿漏れする（切迫性尿失禁）、尿意を我慢できない（尿意切迫）、排尿回数が多い（頻尿）といった症状を治療する
- 他の種類の薬剤（抗コリン薬）が効果不十分又は使用できない、神経疾患による過活動膀胱がある成人患者で、尿漏れ（失禁）を治療する
- 1日4時間以上続く頭痛が月に15日以上ある慢性片頭痛の成人患者で、頭痛を予防する
- 上肢痙縮の成人患者で、肘、手首、指の筋肉の緊張増加を治療する
- 痙性斜頸の成人患者で頭の位置異常や頸の痛みを治療する
- 12歳以上の患者で一定のタイプの眼の筋の問題（斜視）又は瞼の異常な痙攣（眼瞼痙攣）を治療する

腋の下のひどい汗（重度の原発性腋窩多汗症）が皮膚に塗る薬（外用薬）では効かない場合、その治療のために **BOTOX** を皮内に注射します。

BOTOX Cosmetic は筋肉内に注射する処方薬で、成人の中等度から重度の眉間の皺の短期間の（一時的な）改善に使用します。

BOTOX Cosmetic は目の脇部分に注射する処方薬で、成人の目尻の皺の短期間の（一時的な）改善に使用します。

眉間の皺と目尻の皺の双方について同時に治療を受けることもできます。

以下の年齢層では、**BOTOX** の安全性又は有効性は確認されていません。

- 尿失禁の治療の場合、18歳未満の患者
- 慢性片頭痛の治療の場合、18歳未満の患者
- 痙縮の治療の場合、18歳未満の患者
- 痙性斜頸の治療の場合、16歳未満の患者
- 多汗症の治療の場合、18歳未満の患者
- 斜視又は眼瞼痙攣の治療の場合、12歳未満の患者

18歳未満の小児で、**BOTOX Cosmetic** の使用は推奨できません。

月に15日未満の片頭痛（エピソード的片頭痛）の予防について、**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** の安全性又は有効性は確認されていません。

他のタイプの筋痙攣又は腋窩以外の多汗について、**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** の安全性又は有効性はわかりません。

BOTOX 又は BOTOX Cosmetic を使えない人は？

次のような人では **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** は使えません

- **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** に含まれている成分のいずれかにアレルギーがある人。**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** に含まれている成分については、この医薬品ガイドの最後をご覧ください。
- **Myobloc**®、**Dysport**™ 又は **Xeomin**® など他のボツリヌス毒素製剤を使ってアレルギー反応を起こしたことがある人
- 注射を予定している部位に感染がある人
- 尿失禁の治療中で、尿路感染（UTI）がある人
- 尿失禁の治療中で、自力で膀胱を空にできないと感じている人（導尿を通常行っていない人にも適用）

BOTOX 又は BOTOX Cosmetic の投与を受ける前に担当医師に伝えるべきこと

下記に該当する場合を含めて、あなたの病状のすべてを担当医師に伝えてください。

- 筋肉や神経に影響を及ぼす病気（筋委縮性側索硬化症 [ALS 又はルー・ゲーリック病とも呼ばれます]、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）。「**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。
- いずれかのボツリヌス毒素製剤に対するアレルギー

- 過去にいずれかのボツリヌス毒素製剤で副作用が生じた経験
- 現在又は過去における呼吸の問題（喘息、肺気腫など）
- 現在又は過去における飲み込みの問題
- 現在又は過去における出血の問題
- 外科手術の予定
- 顔面に受けた手術
- 前額の筋力の弱さ（眉を上げにくいなど）
- 瞼の垂れ下がり
- その他、普段の表情と異なる顔の変化
- 尿路感染（UTI）の症状があり、尿失禁の治療中であること。尿路感染の症状としては、排尿時の痛み又は焼けつくような痛み、頻尿、発熱などがあります。
- 自力で膀胱を空にするのが困難で、尿失禁の治療中であること
- 妊娠中又は妊娠の予定。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** が胎児に害を及ぼすかどうかはまだわかっていません。
- 授乳中又は授乳の予定。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** が母乳に分泌されるかどうかはまだわかっていません。

あなたが服用している薬すべてを担当医師に伝えてください。処方薬だけでなく大衆薬、ビタミン剤、漢方薬も含まれます。薬によっては、**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** と同時に使用すると深刻な副作用をもたらすことがあります。新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ず **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与を受けた経験があることを担当医師に伝えてください。

担当医師に伝えることが特に重要な事柄：

- 過去 4 カ月間に他のボツリヌス毒素製剤の投与を受けたこと
- 過去に **Myobloc®** (rimabotulinumtoxin B)、**Dysport™** (abobotulinumtoxin A) 又は **Xeomin®** (incobotulinumtoxin A) などボツリヌス毒素の注射を受けた経験があること。どの製剤の投与を受けたのかを必ず担当医師に知らせてください。
- 最近、抗生物質の注射を受けたこと
- 筋弛緩薬を服用していること
- アレルギー又は風邪の薬を服用していること
- 睡眠薬を服用していること
- 抗血小板薬（アスピリンの様な薬剤）及び／又は抗凝固薬（血液の抗凝固薬）を服用していること

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうか分からない場合は、担当医師にお尋ねください。

ご自分が服用している薬について把握しておいてください。服用している薬のリストを作り、担当医師や薬剤師から新しい薬をもらうときには必ずそのリストを見せてください。

BOTOX 又は **BOTOX Cosmetic** の投与の受け方について

- **BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** は注射剤で、担当医師があなたに投与します。
- **BOTOX** は、患部の筋肉、皮膚又は膀胱に注射します。
- **BOTOX Cosmetic** は患部筋に注射します。
- あなたにとって最良の投与量がわかるまで、担当医師が **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与量を変更することがあります。
- どのくらいの間隔で **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与を行うか、担当医師があなたに伝えます。

BOTOX 又は **BOTOX Cosmetic** の使用中に避けるべきこと

BOTOX 又は **BOTOX Cosmetic** を投与すると、数時間から数週間以内に脱力、全身の筋力低下、視力の問題が生じることがあります。このような事態が生じたならば、車の運転、機械の操作など危険を伴う活動はしないでください。「**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。

BOTOX と **BOTOX Cosmetic** で予測される副作用

BOTOX や **BOTOX Cosmetic** の投与により深刻な副作用が生じることがあります。「**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。

BOTOX と **BOTOX Cosmetic** の副作用としては、その他に次のものがあります。

- 口内乾燥
- 注射部位の不快感又は痛み
- 疲労感
- 頭痛
- 頸の痛み
- 眼の問題（物が二重に見える〔複視〕、物がかすんで見える〔霧視〕、視力の低下、瞼の垂れ下がり〔眼瞼下垂〕、瞼の腫れ、ドライアイ）
- 尿失禁の治療中の人における尿路感染
- 尿失禁の治療中の人における排尿時の痛み
- 尿失禁の治療中の人で、自力で膀胱を空にできないこと。**BOTOX** の投与後に膀胱を完全に空にできない場合、再び自力で空にできるようになるまで、毎日数回、使い捨ての自己導尿用カテーテルの使用が必要になることもあります。
- アレルギー反応。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** に対するアレルギー反応の症状としては、かゆみ、発疹、赤くとかゆいみみずばれ、喘鳴（ゼイゼイと息をすること）、喘息症状、めまい又は気が遠くなるなどがあります。喘鳴や喘息症状が出た場合、あるいはめまいがしたり気が遠くなったならば、すぐに担当医師に報告するか受診してください。

どんなものであれ、副作用で困ったり、副作用が消えない場合には、担当医師に報告してください。

ここに挙げたのは、**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** で起こりうる副作用のすべてというわけではありません。さらに詳しいことについては、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用の対処法については担当医師にお問い合わせください。副作用について、あなたから FDA（1-800-FDA-1088）に直接ご報告いただいてもかまいません。

BOTOX と BOTOX Cosmetic の一般情報

この医薬品ガイドに記載されている以外の目的で薬が処方されることも、ときにはあります。

この医薬品ガイドは、**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** についてもっとも重要な情報をまとめたものです。さらに詳しい情報を知りたい場合は、担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成された **BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** の情報も、担当医師又は薬剤師に頼んで手に入れることができます。

BOTOX と BOTOX Cosmetic の成分について

有効成分：A 型ボツリヌス毒素

添加物：人アルブミン、塩化ナトリウム

この患者さん向け医薬品ガイドは、米国食品医薬品庁の承認を得ています。

製造元：アラガン・ファーマシューティカルズ・アイルランド

アラガン社の子会社

2525 Dupont Dr.

Irvine, CA 92612

改訂：2015 年 4 月

© 2014, Allergan, Inc. 著作権所有

® ALLERGAN, Inc. 所有

Myobloc® は Solstice Neurosciences, Inc の登録商標です。

Dysport™ は Ipsen Biopharm Limited Company の登録商標です。

Xeomin® は Merz Pharma GmbH & Co. KGaA の登録商標です。

特許については www.allergan.com/products/patent_notices を参照



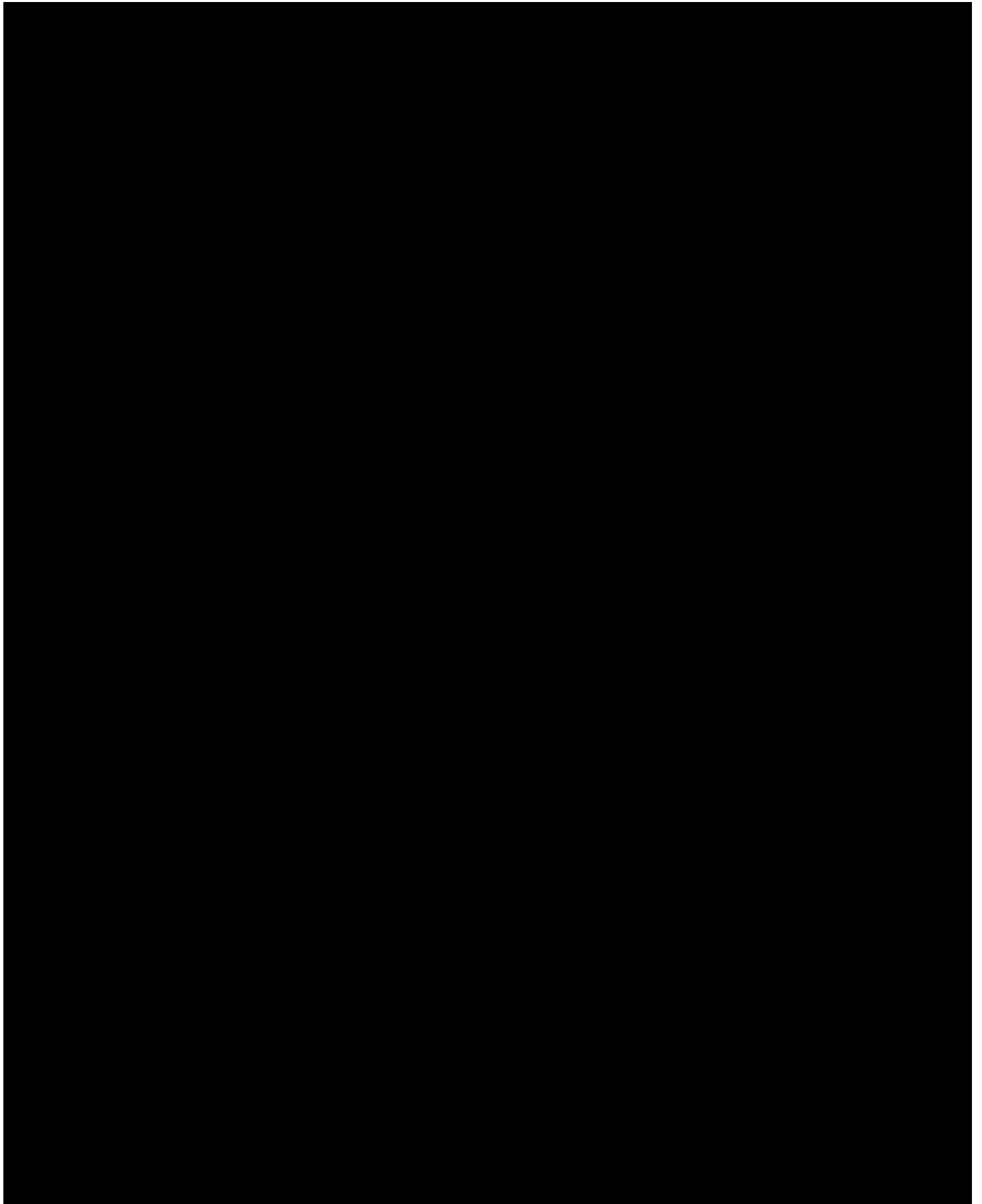
72309US16
72312US16
72511US13



BOTOX[®]
(Botulinum Toxin Type A /
onabotulinumtoxinA)

COMPANY CORE DATA SHEET
(CCDS)

Version [REDACTED], [REDACTED]



1.7. 同種同効品一覧表

2015 年 5 月現在、販売されている同種同効品はない。

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分:
生物由来製品、
毒薬、
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® ボトックス® BOTOX® for injection



貯法: 5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。
使用期限: 包装に表示

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2012年3月	
※効能追加	2015年●月	
国際誕生	1989年12月	

【警告】

- (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及び斜視以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の痙攣性発声障害の患者で、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
- (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、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、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。
- (3) 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及び斜視に対する投与は、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、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。また、痙攣性斜頸及び上肢痙縮患者では、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。]
- (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、投与部位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。]
- (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]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 痙攣性斜頸においては、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。]
- (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)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(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。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10			

*: 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

※【効能・効果】

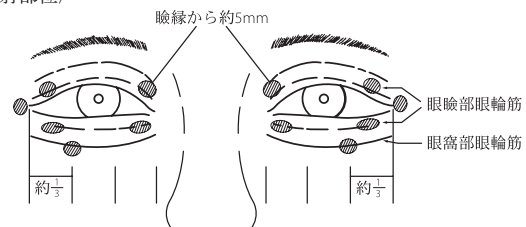
眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視

※効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び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に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 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。
 - 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。
 - 3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、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。
- (2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン¹⁾等の情報を参考にして慎重に行うこと。
- (3) 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 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)。
 - 2) 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。

※【用法・用量】

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



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

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

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

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

- ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

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

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2 歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4 単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

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

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

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
- (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
- (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

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

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

・1 回の投与における1 つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。]
- (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。
- (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。] (「相互作用」の項参照)

- (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・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)

眼瞼痙攣：

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。

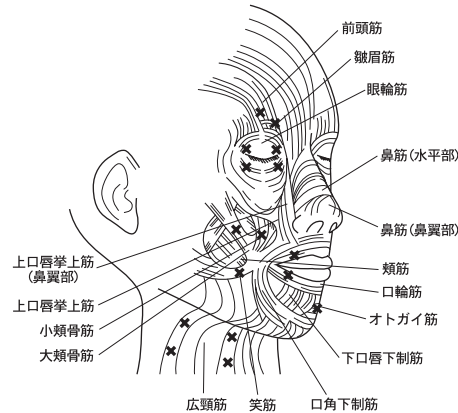
片側顔面痙攣：

- (1) 片側顔面痙攣で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。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、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、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	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 ^{注1}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋 ^{注2}	2.5	上限 4

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1 部位当たり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。



※印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

- (1) 痙性斜頸で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。
- (2) 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。
- (3) 痙性斜頸では、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。
- (4) 痙性斜頸では、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。

- (5) 痙性斜頸の患者には、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、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

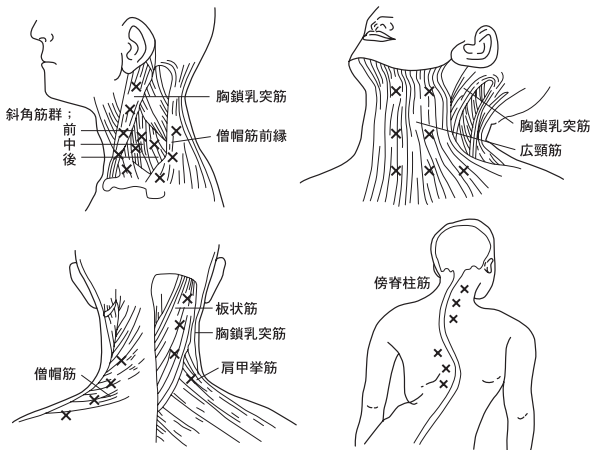
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2カ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2カ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2カ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

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

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

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

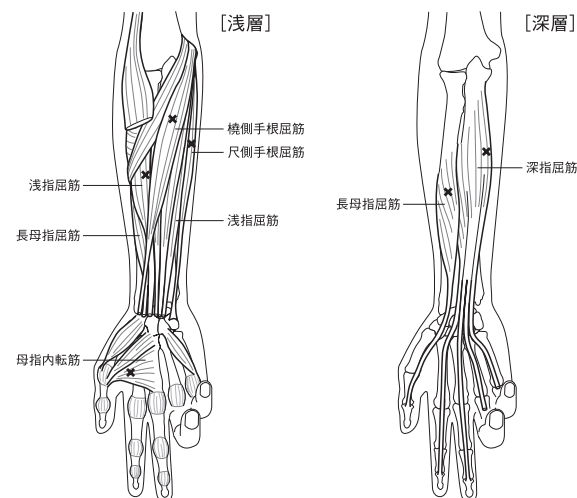


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で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。
- (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

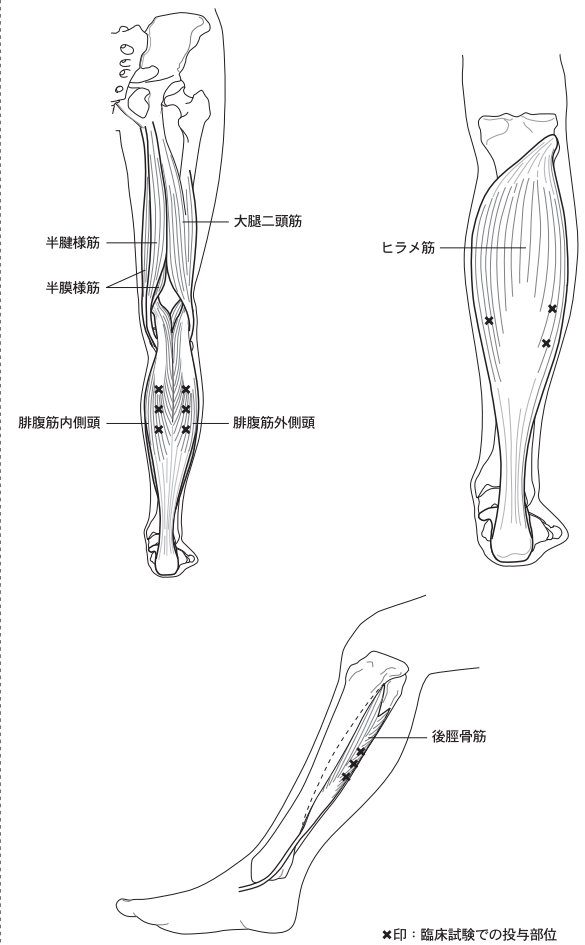


×印：臨床試験での投与部位

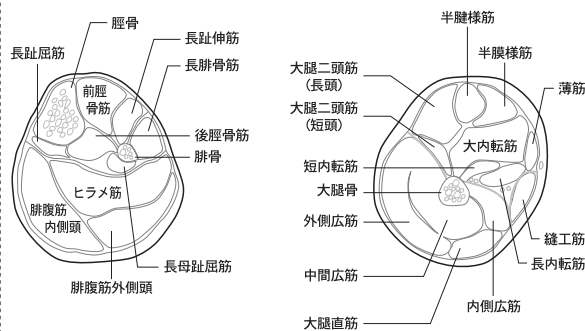
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で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。
- (2) 下肢痙縮患者には、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)
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

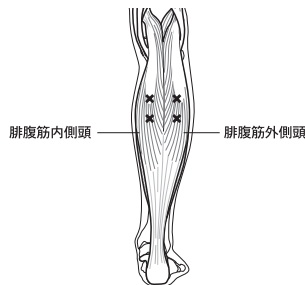


×印：臨床試験での投与部位



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：

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で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。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

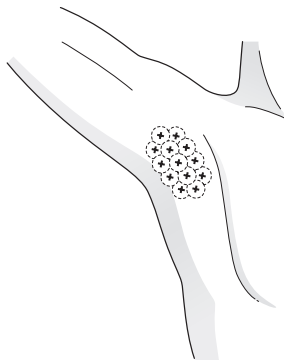


※印：典型的な投与部位

(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：

- (1) 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。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、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：

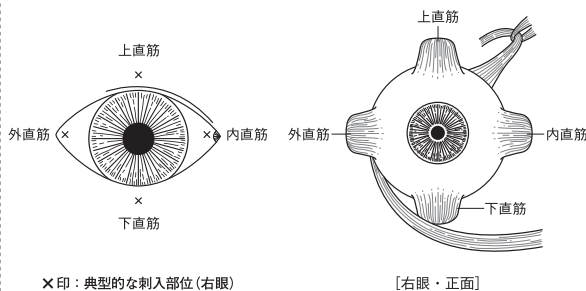
- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05～0.15mLが推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

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

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

注2：20～50プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視



【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]([相互作用]の項参照)
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]

(5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- (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及び斜視の適応のみに使用する製剤のため、眉間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。
- (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。
 - 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。
 - 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及び斜視では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返しした場合、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。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙性斜頸に対する本剤の、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。
 - 6) 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) 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) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 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。]
 - 10) 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。
- (3) 他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。
- (4) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (5) 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。
 - 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[「その他の注意(2)」の項参照]
 - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針が穿通することによって網膜循環が傷つけられ、球後出血がみられるおそれがあるので、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。
- (7) 本剤は、低用量でも閉鎖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。
- (8) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」及び「小児等への投与」の項参照]
- (9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。([副作用]の項参照)
- (10) 本剤はできるだけ少量([用法・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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※ 4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。
片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉瞼不全195例(1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。
痙攣斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害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(再審査申請時)。なお、痙攣斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。
脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)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、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。
脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。
上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査994症例中、18例(1.81%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛4例(0.40%)、筋力低下3例(0.30%)、複視、注射部位発疹各2例(0.20%)であった(再審査申請時)。
2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。
水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中11例(26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂7例(17.07%)、複視、斜視各2例(4.88%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー、血清病**(0.01%)：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。
また、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。
- 2) **眼障害**(0.37%)：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。
- 3) **嚥下障害**(0.73%)、**呼吸障害**(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部位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。

- 4) **痙攣発作**(0.01%)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。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。

(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。

	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(睫毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 ^{注1)} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2)}
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛

	0.5～2 %未満	0.5%未満	頻度不明
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
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、肺炎、感冒様症状、発汗 ^{注3} 、耳鳴、呼吸不全、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染	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

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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量(「用法・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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

※ 7. 小児等への投与

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及び12歳以上の斜視患者以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

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。

8. 過量投与

- (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。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意(5)」の項参照]
- (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。

※ 9. 適用上の注意

- (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、上肢痙攣、下肢痙攣、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及び斜視の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内へのみ注射すること。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、皮内へのみ注射すること。

(2) 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
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

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。

- 2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
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。

(3) 廃棄時

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

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
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5分洗い、水で洗い流す。
3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 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。
- (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。

【薬物動態】²⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-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、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績^{3)～7)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。

片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。

痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。

(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9% (71/79)
片側顔面痙攣	74.5% (70/94)
痙性斜頸	41.6% (69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

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

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前線16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙縮における臨床試験成績⁹⁾

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙縮の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

*本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤高用量群：母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位を投与

本剤低用量群：母指関節に痙縮がない場合120単位、母指関節に痙縮がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤低用量群	プラセボ群	本剤低用量群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。
*母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙縮における臨床試験成績⁹⁾

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

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

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

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

平均値±標準偏差(例数)

4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

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に対する臨床試験は国内において実施されていない。

5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10～15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率*は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

*レスポンス率：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

	レスポンス率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンス率(%) (レスポンス率例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、93.9%(93/99例)であった。

※ 6. 斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。
12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与した(無治療群は治療薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角[遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値
10PD以上20PD未満	無治療群	16.17±2.754(3)	2.33±6.602(3)	—	—
	1.25単位群	15.00±1.414(4)	-7.50±7.141(4)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930(3)	-3.75±2.475(2)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上50PD未満	無治療群	33.75±8.760(10)	-0.55±2.291(10)	—	—
	2.5単位群	30.55±6.166(10)	-13.40±15.105(10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152(11)	-17.27±15.476(11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

*：ベースラインからの変化量

斜視角(PD)：平均値±標準偏差(例数)

95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出(FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で-5.40±4.814(5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で-10.95±6.950(10例)であった。

【薬効薬理】

1. **坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用⁽⁹⁾**
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。
2. **筋弛緩作用⁽¹⁾**
マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。
3. **α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用⁽²⁾**
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。
4. **神経再生による機能的除神経からの回復⁽²⁾**
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、 α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)とともに終板の拡大を認める。
5. **作用機序**
末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。
また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる⁽³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性 状：振り混ぜるととき、白濁する。

※【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

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：100単位×1バイアル

【主要文献】

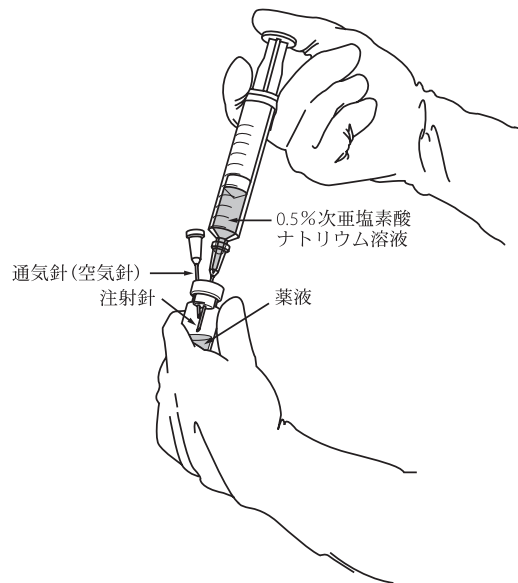
- 1) 田中智子ほか：日皮会誌, **120**(8), 1607-1625(2010)
- 2) 社内資料：分布に関する試験
- 3) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, **99**(6), 663-668(1995)
- 4) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, **89**(3), 340-344(1995)
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(8), 749-754(1995)
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, **51**(5), 427-432(1999)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(9), 857-862(1995)
- 8) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin, **26**, 1983-1992(2010)
- 9) Kaji R, et al. : J Neurol, **257**, 1330-1337(2010)
- 10) 社内資料：薬効薬理試験
- 11) Aoki R, et al. : Eur J Neurol, **2**, 3-9(1995)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Campanati A, et al. : Clin Ther, **25**(1), 298-308(2003)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047(24時間受付)

・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。

製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://glaxosmithkline.co.jp>

® marks owned by Allergan inc.

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠**1.8.2.1. 効能・効果**

斜視

1.8.2.2. 設定根拠

斜視は眼位のずれが生じ、両眼の視線が同じ方向に向かない状態となる眼科疾患である[丸尾, 2006a; 松尾, 2009a]。このような眼位のずれは、先天的あるいは後天的な疾患や外傷などにより、眼球に付着する外眼筋（内直筋、外直筋、上直筋、下直筋、上斜筋、下斜筋）における筋緊張のバランスが変化することで生じる。斜視には様々な分類方法があり、外見上（眼位ずれの方向）の違いから、内側にずれる内斜視、外側にずれる外斜視、上側又は下側にずれる上下斜視に分類される。また、外眼筋の麻痺の有無により、共同性斜視と麻痺性斜視（非共同性斜視）に分類される[松尾, 2009a; 松尾, 2009b]。

GSK1358820（以下、BTX）は、ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生されるA型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。BTXは運動神経又は交感神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害する。具体的には、一度神経毒素が取り込まれると、アセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている 25kD までのシナプトソーム関連タンパク質（SNAP-25）を切断する[Simpson, 1989; Simpson, 1981]。

BTXは外眼筋への投与により局所的な筋弛緩作用を発現し、眼位のずれを矯正する。

海外ではBTXは1989年から様々な適応症を取得している。2014年5月現在、世界39カ国（米国、カナダ、フランス、オーストラリアを含む）で斜視に対して承認されている。

海外主要国における承認効能・効果は表 1.8.2-1 のとおりである。

表 1.8.2-1 海外主要国における斜視に対する承認効能・効果

国名	斜視に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
米国	1989年12月	Treatment of strabismus in patients 12 years of age and above
カナダ	1990年3月	Treatment of strabismus in patients 12 years of age or older.
フランス	1993年10月	Adults and children over 12 years old; Treatment of oculomotor disorders (strabismus, recent oculomotor paralysis and recent dysthyroid ocular myopathy)
オーストラリア	2005年6月	Treatment of strabismus in children and adults

国内では、12歳以上の水平斜視（内斜視及び外斜視）患者を対象とした臨床試験（LOC116246試験）においてBTXを外眼筋に投与した際の有効性を正面眼位の斜視角を指

標として無治療群と比較検討し、さらに BTX を反復投与した際の有効性及び安全性を検討することとした。

主要評価項目とした第 1 治療期開始後 4 週時の正面眼位における斜視角 (Prism Diopter, 以下 PD) のベースラインからの変化量では、20 PD 以上 50 PD 未満の被験者層において無治療群が -0.55 PD であったのに対し、BTX2.5 単位 (以下、U) 群では -13.40 PD、BTX5.0 U 群では -17.27 PD と、無治療群と比較して BTX 群で有意 ($P=0.031$ 及び $P=0.005$) に減少した (2.5.4.4.1.1.)。10PD 以上 20PD 未満の被験者層では、無治療群、BTX1.25 U 群及び 2.5 U 群の 3 群間に有意差は認められなかったものの、1.25 U 群及び 2.5 U 群の全ての被験者において第 1 治療期の開始後 4 週時にベースラインからの斜視角の減少がみられた。反復投与した際の有効性についても初回並びに追加投与時同様、斜視角のベースラインからの減少が認められた (2.5.4.4.1.1.)。また、麻痺性斜視患者と共同性斜視患者の有効性を第 1 治療期開始後 4 週時の正面眼位における斜視角 (PD) のベースラインからの変化量について部分集団解析を実施した結果、麻痺性斜視患者、共同性斜視患者ともに BTX 各群では無治療群と比較してベースラインからの減少量が大きかった (2.5.4.6.)。

一方、Dr.Scott らの実施した海外臨床試験 (Chemical Alteration of Extraocular Muscle Function 試験、以下 Scott 試験) において、Principal Investigator が評価した 11 歳以上の水平斜視患者では、BTX を投与した結果、初回投与 (平均投与量 3.3 U) 前では 30.0 PD であった斜視角が、2 回目投与 (平均投与量 4.5 U) 前では 20.4 PD、3 回目以上の投与 (平均投与量 6.8 U) 前では 18.5 PD であり、投与回数の増加に従い減少したことが報告された (2.5.4.4.1.2.)。

また、海外において、Principal Investigator が評価した 11 歳以上の上下斜視患者に対しても BTX の投与が実施された結果、平均 3.62 U の投与により、斜視角の最大変化量の平均値は 13.1 PD、斜視角の最終変化量の平均値は 8.5 PD であったことが報告されている (2.5.4.4.1.2.)。

眼位は、6 本の外眼筋 (内・外直筋、上・下直筋、上・下斜筋) により、3 軸方向に制御されている。斜視は、水平斜視の場合は水平方向の眼位を調整している外眼筋 (内・外直筋)、上下斜視の場合は、上下方向の眼位を調整している外眼筋 (上・下直筋) のうち筋緊張が強い方向に引き寄せられ、内側又は外側、あるいは、上側又は下側に眼位のずれが発現する [松尾, 2009b]。すなわち、筋緊張の違いによる眼位ずれの方向は水平斜視、上下斜視間で異なるものの、BTX を筋緊張が強い外眼筋に投与することでその外眼筋が弛緩し、バランスが良くなり、眼位を正位に近づける作用機序は水平斜視、上下斜視ともに同じである。したがって、国内では上下斜視の患者を対象とした試験は実施していないが、海外 Scott 試験では上下斜視に対する有効性が水平斜視と同様に確認され、国内臨床試験 (LOC116246 試験) において水平斜視患者における眼位の矯正効果が認められたこと、その効果が国内外で一貫性が認められたことから、BTX を国内の上下斜視患者に投与した場合においても有効性が得られるものと考えられた。

このように、BTX のメカニズムは斜視の区分にかかわらず同様であり、BTX は眼位の偏位の方
向にかかわらず、水平斜視患者、上下斜視患者に有効であることが示されている。また、BTX は麻痺性斜視、共同性斜視ともに有効性が確認されている。
さらに、いずれの国においても、斜視の区分（水平/上下、麻痺性/共同性）にかかわらず BTX が有効であることから、「斜視」として適応症が取得されている。

以上より、本邦で申請する BTX の効能・効果を「斜視」と設定した。

1.8.2.3. 参考文献

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

Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33(3):155-88.

丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 深井 小久子. 斜視の基本的知識. 視能学. :文光堂, 2006a:294-300.

松尾 理. 斜視と眼球運動障害. よくわかる病態生理 13 眼疾患. :日本医事新報社, 2009a:148-53.

松尾 理. 外眼筋と眼球運動制御系のしくみ. よくわかる病態生理 13 眼疾患. :日本医事新報, 2009b:140-3.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

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

- 初回投与
 - 1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
 - 2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
 - 3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
 - 4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位
- 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、更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。3 ヶ月以内の再投与は避けること。
- 1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 12 歳以上の斜視患者

両眼視機能の発達について、両眼を使って大まかな立体視ができる時期は生後 3～6 ヶ月頃と考えられており、その後視力・調節・輻湊機能の発達に伴い、6 歳頃までに完成するとされている[丸尾, 2006b]。

海外では、Dr.Scott らの実施した海外臨床試験（Chemical Alteration of Extraocular Muscle Function 試験、以下 Scott 試験）の結果に基づき、12 歳以上の小児及び成人の斜視患者に対する BTX の投与が 1989 年に米国で承認され、以降世界各国で承認されている。

国内臨床試験（LOC116246 試験）において、12 歳以上の斜視患者に BTX を投与し、主要評価項目（第 1 治療期の開始後 4 週時における斜視角（正面眼位）のベースラインからの変化量）の部分集団解析として年齢別（18 歳以下、19 歳以上）に解析した結果、いずれの部分集団においても BTX 各群では無治療群に比べ斜視角のベースラインからの減少量が大きかった（2.5.4.6.）。また、全治療期にみられた有害事象について、年齢別（18 歳以下、19 歳以上）に発現例数とその割合を検討した結果、有害事象の発現状況に年齢間で大きな違いはみられなかった（2.5.5.7.）。

以上より、BTX を海外と同様の年齢層（12 歳以上）の斜視患者に投与することは適切であると考えられた。

1.8.3.2.2. 水平斜視

海外において、12 歳以上の水平斜視患者 677 名に BTX を 1 回又は複数回投与し、6 か月以上経過した時点で、55%の患者において斜視角が 10 プリズムジオプトリー（Prism Diopter、以下 PD）以内に矯正されてことが示されている[Scott, 1989]。また、Scott 試験において、Principal Investigator が評価した 11 歳以上の水平斜視患者では、BTX を投与した結果、初回投与（平均投与量 3.3 単位、以下 U）前では 30.0 PD であった斜視角が、2 回目投与（平均投与量 4.5 U）前では 20.4 PD、3 回目以上の投与（平均投与量 6.8 U）前では 18.5 PD であり、投与回数の増加に従い減少したことが報告された（2.5.4.4.1.2.）。

上述の臨床試験成績を基に、BTX は下記の用法・用量で 2014 年 5 月現在、米国、カナダ、フランス、オーストラリアを初めとして世界 39 カ国で斜視に対する治療薬として承認されている。

海外における承認用量は以下のとおりである。

- 初回投与
 - 垂直筋及び 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：いずれか 1 つの筋に 1.25～2.5 単位
 - 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：いずれか 1 つの筋に 2.5～5.0 単位
 - 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位
- 残存又は再発性斜視に対する再投与量
 - 対象筋に十分な麻痺効果が得られた患者に再投与する場合は、初回と同じ用量で投与すること。
 - 対象筋に十分な麻痺効果が得られなかった患者に再投与する場合は、前回の 2 倍量まで投与してもよい。
 - 1 回の投与で推奨される 1 筋あたりの最大用量は 25 単位である。

BTX は神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害し、投与部位の局所的な筋弛緩作用を発現する。BTX を外眼筋に投与した場合には、外眼筋において筋弛緩作用を発現し、眼位のずれを矯正する。この薬理作用と同様の作用機序により、既に本邦において医療用として「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」、「2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」の適応で承認されている。

また、BTX はコリン作動性神経およびエクリン汗腺の接合部において、神経終末部からのアセチルコリン放出を抑制し、神経伝達を阻害することにより、局所的な発汗量低下作用を示す[Campanati, 2003; Skroza, 2011]。本薬理作用により、BTX は本邦において「重度の原発性腋窩多汗症」の適応で承認されている。

これらの既承認適応に対する BTX の承認用法・用量は海外と同様であり、日本人における BTX に対する反応性は外国人と同様であると考えられている。

以上より、本邦における「斜視」に対する用法・用量は海外と同様であると推察されたことから、海外における承認用量に基づき国内臨床試験を実施した。

国内では、海外で承認されている用法・用量を基に、12 歳以上の水平斜視患者を対象に、BTX を外眼筋に単回及び反復投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験（LOC116246 試験）を実施した。

主要評価項目とした第 1 治療期開始後 4 週時の正面眼位における斜視角（PD）のベースラインからの変化量では、20 PD 以上 50 PD 未満の被験者層において無治療群が-0.55 PD であったのに対し、BTX2.5 U 群では-13.40 PD、BTX5.0 U 群では-17.27 PD と、無治療群と比較して BTX 群で有意（ $P=0.031$ 及び $P=0.005$ ）に減少した。また、10 PD 以上 20 PD 未満の被験者層において、無治療群が 2.33 PD であったのに対し、BTX1.25 U 群では-7.50 PD、BTX2.5 U 群では-3.75 PD と、無治療群と BTX 群を比較して有意な差は認められなかったものの、BTX 群ではすべての被験者で第 1 治療期 4 週時の斜視角がベースラインと比べて減少した（2.5.4.4.1.1.）。

安全性については、国内臨床試験（LOC116246 試験）の全治療期において、BTX 投与後にみられた治験薬と因果関係のある有害事象は眼瞼下垂、複視などであり、全身性の事象はみられなかった。これらの安全性プロファイルは、海外で水平斜視患者を対象とした臨床試験で得られた結果と同様であった（2.5.5.）。また、国内試験では臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動はみられなかった。

以上より、水平斜視の初回用量は海外の承認用量と同様に、20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合は「内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位」、20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合は「内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位」と設定した。

1.8.3.2.3. 外転神経麻痺

外転神経麻痺とは、様々な原因により外眼筋のうち外直筋を支配する外転神経が麻痺し、内斜視や眼球運動障害が生じる状態である。外転神経麻痺により外直筋の麻痺が生じた場合、拮抗筋である内直筋が収縮する。

BTX を内直筋に投与することにより、内直筋の緊張が緩和され、内斜視及び眼球運動障害が改善される。BTX の外転神経麻痺への使用例については、様々な論文、教科書で報告されている[Scott, 1989; Scott, 1980; Scott, 1981; 丸尾, 1998; 丸尾, 2002; Oculinum Product Information, 1989; Rosenbaum, 1994]。外転神経麻痺は自然寛快することも多いため、初回投与量は比較的低用量（1.25 U から 2.5 U）から開始し、また初回投与時期は外転神経麻痺の 1 ヶ月以上経過した時点で投与を検討することとされている[Scott, 1989]。さらに、BTX は 1989 年に米国で初めて承認された当時から外転神経麻痺に対する初回用量が上記のとおり設定され[Oculinum Product Information, 1989]、その後 20 年以上にわたり世界各国で投与されているが、安全性上の問題は報告されていない。

このことから、本邦における外転神経麻痺の初回投与量は海外の承認用量と同様に「内直筋に 1.25～2.5 単位」とし、1 ヶ月以上持続する場合に投与可能と設定した。

1.8.3.2.4. 上下斜視

海外 Scott 試験において、Principal Investigator が評価した 11 歳以上の上下斜視患者に対し平均 3.62 U の BTX を反復投与した結果、斜視角の最大変化量の平均値は 13.1 PD、斜視角の最終変化量の平均値は 8.5 PD であったことが報告されている (2.5.4.4.1.2.)。

BTX の臨床的効果としては投与部位（外眼筋）の局所的な筋弛緩作用を発現し、眼位のずれを矯正することが知られており、この作用機序は水平斜視、上下斜視ともに同じである。

上下斜視患者は患者数が非常に少なく[厚生労働省, 2011]、臨床試験の実施が難しいことから、国内臨床試験は実施を実施しなかったが、Scott 試験における水平斜視の成績と国内臨床試験（LOC116246 試験）の成績と一貫性が認められたことから、BTX の日本人における上下斜視の効果も海外と同様であると推察された。

以上より、上下斜視の初回用量は海外の承認用量と同様に「上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位」と設定した。

1.8.3.2.5. 2 回目以降の投与量、投与間隔

BTX の斜視に対する投与間隔について、海外の添付文書には「投与後 7 から 14 日に前回投与用量の効果を観察することが推奨される」という記載はあるものの、投与間隔については規定されていない。

BTX の最大効果の発現時期について、患者によりばらつきがあるものの、多くの患者の場合投与後 1～2 週時であり、一部の患者では投与後 4 週時までに発現したことが報告されている[岩重, 1986]。このことから、国内臨床試験（LOC116246 試験）では、初回投与時の効果が十分に発揮された後に医師が患者への BTX の追加投与の要・不要の判断が確認できるよう、初回投与後、追加投与までの観察期間を 4 週間と設定した。国内臨床試験の結果、BTX 投与群の最大効果が見られたのは初回投与後 1 週時又は 4 週時であったことから

(2.5.4.4.1.1.)、初回投与後、効果不十分な場合に追加の投与を行うまでの間隔を 4 週間と設定した。追加投与時の投与量として、BTX の海外における 2 回目以降の投与量は「前回投与量と同量又は 2 倍を上限として増量すること」とされていることから、国内臨床試験において追加投与時には前回の投与量と同量又は倍量まで投与し、観察を実施した。初回投与時に実薬を投与された 28 例中、追加投与がなかったのは 22 例、前回と同量を追加投与されたのは 4 例、倍量を追加投与されたのは 2 例であった。

以上より、初回投与後に効果不十分な場合の投与間隔、投与量として、「初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、更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」と設定した。

BTX は対症療法であり、効果が減弱した場合には再投与される可能性が考えられる。BTX の効果持続期間は一般に約 3 ヶ月とされていることから、国内臨床試験では第 1 治療期の最終投与後 3 か月経過して再投与基準を満たした場合に再投与することとした。なお、

第1治療期の最終投与後、正面眼位における斜視角の最大変化時の斜視角と比較した変化率(%)で50%より小さい値が最初に観察された時点までの期間(日)を効果持続期間と定義した時、その中央値は、群全体でみると20PD以上50PD未満の層では、88.0日であり、10PD以上20PD未満の層でも、86.0日であった(2.5.4.4.1.1.)。また、BTXの海外における2回目以降の投与量は「前回投与量と同量又は2倍を上限として増量すること」とされていることから、国内臨床試験において、効果が減弱した場合の再投与量は追加投与時と同様に前回の投与量と同量又は倍量まで投与し、観察を実施した。再投与された15例中、前回と同量を再投与されたのは10例、倍量を再投与されたのは5例であった。第2治療期にBTXの再投与後24週時まで観察した結果、20PD以上50PD未満の層では、群全体でみると再投与後1週時に斜視角のベースラインからの減少量が最大となり(平均変化量:-12.95PD)、再投与後24週時までベースラインからの減少がみられ(平均変化量:-11.56~-5.33PD)、初回並びに追加投与時と同様に有効性がみられた。10PD以上20PD未満の層では、群全体でみると再投与後4週時に斜視角のベースラインからの減少量が最大となり(平均変化量:-5.40PD)、その後はベースラインからの減少はほとんどみられなかった。これは、10PD以上20PD未満の層の目標被験者数変更により、第2治療期に移行した被験者が5例と少数であり、症例ごとのばらつきも大きかったためと考えられた(2.5.4.4.1.1.)。安全性については、再投与後にみられた有害事象の発現割合は40%(6/15例)であり、全身性の事象はみられなかった。更に、第1治療期開始後48週時まで(44%、18/41例)と比較して有害事象の発現傾向に差はみられなかった(2.5.5.)。

以上より、再投与時の投与量・投与間隔として、「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。3ヵ月以内の再投与は避けること。」と設定した。

1.8.3.2.6. 最大投与量

国内臨床試験(LOC116246試験)では、初回投与量の最大投与量を5U、最大投与回数を3回とし、追加投与時又は再投与時には前回投与量の同量又は倍量までの投与を可能と設定したことから、国内臨床試験で検証可能な1回の投与における最大投与量は20Uであった。実際に投与された最大投与量は5Uであったが、投与量に依存して頻度が増加した副作用は認められなかった(2.5.5.3.1.1.)。

海外における承認用量では、1回の投与における1投与筋あたりの投与量は25Uを超えないことと規定されている。海外Scott試験では、11歳以上の水平斜視患者に対して最大125U、上下斜視患者に対して最大40Uまで投与された例があることが報告されている。また、BTXは1989年に米国で初めて承認された当時から最大投与量は25Uと設定され[Oculinum Product Information, 1989]、その後20年以上にわたり世界各国で投与されているが、安全性上の問題は報告されていない。

その一方で、国内の眼科専門領域の医師10名にBTX5Uを超える投与の必要性について聞き取り調査を行ったところ、6名の医師が5Uを超える投与量が必要と回答した。この中で、10Uが必要と回答した医師が4名、15Uが必要と回答した医師は2名であり、25Uが必要と回答した医師は1名もいなかった。10U又は15Uが必要な患者集団として甲状腺眼

症による斜視、強い拘縮が見られる麻痺性斜視及び斜視角の大きい患者が挙げられた(2.7.3.4.6)。これらの患者層は、国内臨床試験(LOC116246 試験)の選択・除外基準により組み入れから除外されていたため、結果的に最大用量が 5 U に留まった可能性が考えられる。

以上より、聞き取り調査の結果から 25 U を必要とする医師は 1 名もないことから、最大用量として 25 U を設定する必要性はないと考える。一方で、甲状腺眼症による斜視、強い拘縮が見られる麻痺性斜視、斜視角の大きい患者等の患者集団の大多数は 10 U が必要と考えられ、これらの患者では BTX による治療以外に治療選択肢がない。また、米国で最大用量が 25 U で承認されて以降、世界各国で斜視患者に本剤が使用されており、海外製造販売後安全性情報からは、高用量に特徴的な事象の発現は認められておらず、また重篤な有害事象の発現状況に用量依存性は認められていない。以上のことから、上述した患者集団の大多数に対応できるよう、BTX の 1 回の投与における 1 つの筋あたりの最大投与量は 10 U と設定した。

1.8.3.3. 参考文献

Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: Results of an open-label study. Clin Ther. 2003;25:298-308.

Oculinum (Botulinum Toxin Type A) Product Information. Dec, 1989.

Rosenbaum AL. 29.Management of acute and chronic VI nerve palsy_Therapy with botulinum toxin. Marcel Dekker,Inc. 1994:387-93.

Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:734-70.

Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. 1980;87(10):1044-9.

Scott AB. Vol VII Module 12:Botulinum toxin treatment of strabismus. :American Academy of Ophthalmology; 1989:1-11.

Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al. Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A. Acta Dermatovenerol Croat. 2011;19(1):16-20.

丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 深井 小久子. 3.両眼視. 視能学. :文光堂. 2006b:176-83.

丸尾 敏夫, 久保田 伸枝. 4.ボツリヌス治療. 斜視と眼球運動異常. :文光堂. 2002:204-10.

丸尾 敏夫, 久保田 伸枝. 5.Botulinum A 型毒素による治療. 斜視・弱視診療アトラス 改訂第3版. :金原出版, 1998:218-9.

岩重 博康, 丸尾 敏夫. 181.ボツリヌス A 型毒素(Oculinum)による斜視治療. 日眼会誌. 1986;90(11):1366-74.

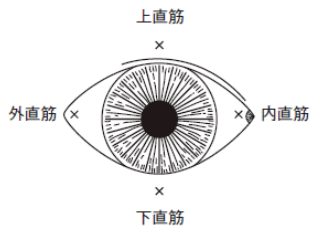
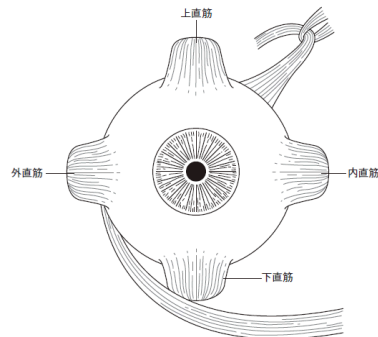
厚生労働省. 閲覧第 97 表 (総患者数,傷病基本分類別). 平成 23 年度患者調査; 2011. .

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本使用上の注意（案）は、ボトックス注用 50 単位・100 単位の添付文書内容に今回申請する「斜視」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のボトックス注用 50 単位・100 単位添付文書（2012 年 11 月改訂：第 16 版）より変更する部分を下線（　部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (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、<u>重度の原発性腋窩多汗症及び斜視</u>以外には使用しないこと。〔ミオクロヌス性ジストニー及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、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〕 (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、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、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。 (3) 痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、<u>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斜視</u>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、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。また、痙性斜頸及び上肢痙縮患者では、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。〕 (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。〕 (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〕	(1)本剤はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、適正使用を考慮し、斜視も含めた注意喚起とした。 (2)2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。 (3)斜視についても、本剤や施注手技に関する知識・経験が必要なことから追記した。 (4)～(5) 2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (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) 痙性斜頸においては、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。〕 (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） (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。
効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び 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に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。 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。 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。 3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、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。 (2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン等の情報を参考にして慎重に行うこと。 (3) 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。 1) <u>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）。</u> 2) <u>50 プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。</u>	(1)～(2) 2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。 (3)本剤の治療対象となる斜視に関する注意喚起として、企業中核データシート（CCDS）の記載に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠															
<u>斜視：</u> (1) <u>斜視で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。</u> (2) <u>本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。</u> (3) <u>斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり 0.05～0.15mL が推奨されている。</u> (4) <u>斜視患者には、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、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。〕</u> <table><tr><th>投与筋</th><th>初回投与量（単位/筋）</th><th>投与部位数 （部位/筋）</th></tr><tr><td>内直筋</td><td>1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}</td><td>1</td></tr><tr><td>外直筋</td><td>1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}</td><td>1</td></tr><tr><td>上直筋</td><td>1.25～2.5 ^{注3}</td><td>1</td></tr><tr><td>下直筋</td><td>1.25～2.5 ^{注3}</td><td>1</td></tr></table> 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]	投与筋	初回投与量（単位/筋）	投与部位数 （部位/筋）	内直筋	1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}	1	外直筋	1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}	1	上直筋	1.25～2.5 ^{注3}	1	下直筋	1.25～2.5 ^{注3}	1	(1)～(3) 斜視に対する本剤投与時における注意喚起として、CCDS の記載に基づき設定した。 (4)国内外の臨床成績をもとに投与部位等の注意及び推奨投与量・投与部位を追記した。
投与筋	初回投与量（単位/筋）	投与部位数 （部位/筋）														
内直筋	1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}	1														
外直筋	1.25～2.5 ^{注1} 又は 2.5～5.0 ^{注2}	1														
上直筋	1.25～2.5 ^{注3}	1														
下直筋	1.25～2.5 ^{注3}	1														

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者〔筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照） (2) 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。〕 (3) 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。〕 (4) 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。〕 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。
2. 重要な基本的注意 (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、<u>重度の原発性腋窩多汗症及び斜視</u>の適応のみに使用する製剤のため、眉間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。 (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。 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。 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、<u>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斜視</u>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。 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。 4) 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。	(1) 効能・効果により使用する製剤が異なることを注意喚起するため、追加した。 (2) 斜視に関する同意内容を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5) 痙性斜頸に対する本剤の、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。 6) 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) 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) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 9) 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。〕 10) 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。 11) 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。 (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。 (4) 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。 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。〔「その他の注意(2)」の項参照〕 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。 (5) 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。	(3)2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。 (4)視神経に近い外眼筋に本剤を投与した場合、視神経萎縮が発生する可能性が否定できないことから、外眼筋も追加した。 (5)2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(6) <u>本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針が穿通することによって網膜循環が傷つけられ、球後出血がみられるおそれがあるので、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。</u> (7) 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。 (8) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者（嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等）では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。〔「副作用」及び「小児等への投与」の項参照〕 (9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。（「副作用」の項参照） (10) 本剤はできるだけ少量（「用法・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。	(6)斜視に関する本剤施注時の注意喚起として、CCDSの記載に基づき設定した。 (7)～(10) 2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。	
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシン B 硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。	
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。	

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 症例中、652 例（10.12%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 141 例（2.19%）、兎眼・閉瞼不全 138 例（2.14%）、流涙 67 例（1.04%）であった（再審査終了時）。 片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査 10288 症例中、725 例（7.05%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉瞼不全 195 例（1.90%）、局所性筋力低下、顔面麻痺各 158 例（1.54%）、流涙 80 例（0.78%）であった（再審査終了時）。 痙攣性斜頸を対象とした使用成績調査 10645 症例中、508 例（4.77%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害 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（再審査申請時）。なお、痙攣性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が 1 例報告されている。 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした<u>主な国内臨床試験</u>において、総症例 106 例中 17 例（16.04%）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、脱力(感)3 例（2.83%）、CK(CPK)上昇 3 例（2.83%）であった（承認時）。 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした<u>主な国内臨床試験</u>において、総症例 115 例中 18 例（15.65%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛 5 例（4.35%）、筋痛 3 例（2.61%）、発疹 2 例（1.74%）であった（承認時）。 <u>上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査 994 症例中、18 例（1.81%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛 4 例（0.40%）、筋力低下 3 例（0.30%）、複視、注射部位発疹各 2 例（0.20%）であった（再審査申請時）。</u> 2 歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験 215 例中、副作用発現率は 67 例（31%）であった。その主なものは転倒 20 例（9%）、下肢の疼痛 5 例（2%）、下肢の脱力 5 例（2%）、全身の脱力 4	最新の調査結果を含めるため、上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査と斜視を対象とした国内臨床試験の結果を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
例（2%）であった（承認時）。 原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 144 例中 3 例（2.08%）に副作用が報告された。その内訳は発汗 3 例（2.08%）、四肢痛 1 例（0.69%）であった（承認時）。 <u>水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中 11 例（26.83%）に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂 7 例（17.07%）、複視、斜視各 2 例（4.88%）であった（承認時）。</u> (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー、血清病（0.01%）：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。また、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。 2) 眼障害（0.37%）：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。 3) 嚥下障害（0.73%）、呼吸障害（0.03%）：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与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。 4) 痙攣発作（0.01%）：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。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。	既存適応を対象とした最新の使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、斜視を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再集計した。

使用上の注意（案）				設定根拠
(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。				既存適応を対象とした最新の使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、斜視を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再集計した。 また、CCDS の記載に基づき斜視治療に関連する副作用を追加した。
	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、 <u>眼運動障害</u> 、眼の刺激	<u>眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アデュー瞳孔、硝子体出血</u>	
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節	
注射部位		注射部出血斑 ^{注1} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}	
血液		白血球減少、血小板減少		
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛	
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	
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、肺炎、感冒様症状、発汗 ^{注3} 、耳鳴、呼吸不全、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染	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	
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				

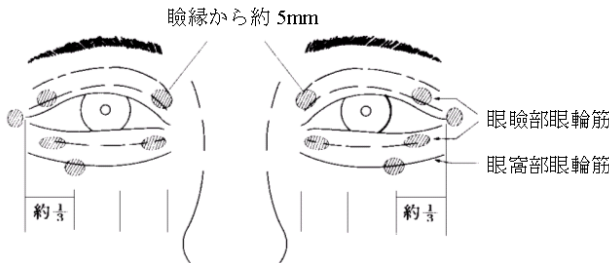
使用上の注意（案）	設定根拠
血を軽減できる。 注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺（特に肺尖部）に近い部位に投与する場合には注意すること。 注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕	2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。
7. 小児等への投与 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に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 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。	12歳未満の斜視患者については使用経験がないことを追加した。
8. 過量投与 (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。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。〔「その他の注意(5)」の項参照〕	(1)～(2) 2012年11月改訂（第16版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠																			
(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。																				
9. 適用上の注意 (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、 <u>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斜視</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。 (2) 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。 <table><tr><td></td><td>溶解液の量 (日局生理食塩液)</td><td>溶解後のボツリヌス 毒素濃度</td></tr><tr><td rowspan="3">50 単位</td><td>1.0 mL</td><td>5.0 単位/0.1mL</td></tr><tr><td>2.0 mL</td><td>2.5 単位/0.1mL</td></tr><tr><td>4.0 mL</td><td>1.25 単位/0.1mL</td></tr><tr><td rowspan="4">100 単位</td><td>1.0 mL</td><td>10.0 単位/0.1mL</td></tr><tr><td>2.0 mL</td><td>5.0 単位/0.1mL</td></tr><tr><td>4.0 mL</td><td>2.5 単位/0.1mL</td></tr><tr><td>8.0 mL</td><td>1.25 単位/0.1mL</td></tr></table> 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。 2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。 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。		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	1.0 mL	5.0 単位/0.1mL	2.0 mL	2.5 単位/0.1mL	4.0 mL	1.25 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	(1)筋肉内注射時の投与部位に関する注意喚起に斜視を追加した。 <
	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	1.0 mL	5.0 単位/0.1mL																		
	2.0 mL	2.5 単位/0.1mL																		
	4.0 mL	1.25 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																		

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 廃棄時 処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。 (4) 汚染時 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。 ・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。 ・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。 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 5 分洗い、水で洗い流す。 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。	(3)～(4) 2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。
10. その他の注意 (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。 (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。 (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。 (4) 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。 (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。	2012 年 11 月改訂（第 16 版）添付文書から変更なし。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現 行】

化学名・別名	A 型ボツリヌス毒素及びその製剤
構造式	
効能・効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症
用法・用量	【眼瞼痙攣】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 ＜注射部位＞  【片側顔面痙攣】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・ 初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・ 症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 【痙性斜頸】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・ 初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・ 症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

	【上肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等 【下肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】 通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 【重度の原発性腋窩多汗症】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。					
劇薬等の指定	生物由来 製品	製剤	毒薬	原体 製剤	処方せん 医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：A 型ボツリヌス毒素 製剤： ボトックス注用 100 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 100 単位含有 ボトックス注用 50 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 注）A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値に相当					
毒性	急性毒性					
	動物種	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見	
	ラット	筋肉 (左腓腹筋)	5, 50, 100, 150	LD ₅₀ 値： ♂ 100.0 ♀ 96.2	紅涙、脱水、うずくまり姿勢、立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、削瘦、後肢先端の彎曲及び後肢引きずり歩行等がみられ、これらに加えて、筋肉内投与では左腹部膨隆及び左後肢の跛行が、静脈内投与では呼吸困難等がみられた。	
		静脈	5, 25, 50, 100	LD ₅₀ 値： ♂ 50.0 ♀ 57.2		

	サル	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 24	無毒性 量：4	投与側腓腹筋の筋重量低下及び萎縮、24 単位/kg 群で呼吸困難、嗜眠、振戦、不規則歩行及び脱水等がみられた。	
付記) A 型ボツリヌス毒素は、薬理作用である筋弛緩作用の持続期間が 3～4 ヶ月と長く、臨床においても、再投与は前の効果の消失後に行うことから、慢性毒性試験は間欠投与で実施し、亜急性毒性試験は実施していない。						
慢性毒性						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 12, 16, 24	無毒性 量：16	左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆が用量依存的にみられ、粗毛、紅涙、消瘦が散見された。また、両側の腓腹筋と大腿二頭筋の萎縮・変性、腓腹筋重量減少及び精巣の変性が認められた。
	サル	1 年間	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 16	無毒性 量：4	16 単位/kg の雌 1 例で投与 208 日に嘔吐、流涎がみられた。8、16 単位/kg 群の雌雄で体重増加量が低値を示す傾向がみられた。また、投与部位の腓腹筋に萎縮・変性及び筋重量減少が、投与側のヒラメ筋及び反対側の腓腹筋に萎縮が認められた。
副作用	【眼瞼痙攣の場合】 副作用発現率 8／81 例 ＝ 9.9% 副作用の種類 (件数) 複視 (2)、閉瞼不全 (2)、眼瞼下垂 (1)、注射部位引きつり感 (1)、結膜炎 (1) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) 白血球減少 (2)、血小板減少 (1) 等 【片側顔面痙攣の場合】 副作用発現率 32／89 例 ＝ 36.0 % 副作用の種類 (件数) 顔面麻痺 (10)、閉瞼不全 (9)、眼瞼下垂 (6)、口角下垂 (4)、霧視 (3)、流涙 (3) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CK 上昇 (2)、好酸球増加 (1)、GOT 上昇 (1)、血清 Ca 増加 (1) 等 【痙性斜頸の場合】 副作用発現率 55／155 例 ＝ 35.5 % 副作用の種類 (件数) 嚥下障害 (21)、頸部筋脱力 (21) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CPK 上昇 (5)、リンパ球増加 (4)、GPT 上昇 (3)、LDH 上昇 (3)、白血球増多 (3) 等					

	【上肢痙縮の場合】 副作用発現率 25/124 例 = 20.2 % 副作用の種類（件数） 血中 CPK 増加（4）、無力症（3）、注射部位出血（2）、発声障害（2）等 【下肢痙縮の場合】 副作用発現率 27/135 例 = 20.0 % 副作用の種類（件数） 注射（または投与）部位疼痛（8）、筋痛（3）、肝機能異常（3）、重感（2）、血中 CPK 増加（2）等 【重度の原発性腋窩多汗症の場合】 副作用発現率 3/144 例 = 2.08% 副作用の種類（例数） 代償性発汗（3）、四肢痛（1）
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入

【追 加】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	斜視
用法・用量	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、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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用発現率 11/41 例 = 26.83% 副作用の種類（例数） 眼瞼下垂（7）、複視（2）、斜視（2）
会社	

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1						
LOC116246	GSK1358820 (A型ボツリヌス毒素) の斜視患者を対象とした臨床評価 －無治療群を対照とした評価者遮蔽並行群間比較試験並びにオープンラベル試験－ 最終報告書	2012年5月28日 ～2014年6月23日	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2						
—	Chemical Alteration of Extraocular Muscle Function	1977年～1984年	—	海外	社内資料	参考
5.3.6						
—	Periodic Safety Update Report (From 01 Jan 2013 to 31 Dec 2013)	2013年2月 報告	Allergan Inc	海外	社外資料	参考

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-1	Preferred practice pattern guidelines :Esotropia and exotropia	2012	Coleman AL	海外	American academy of ophthalmology
5.4.1-2	Optometric clinical practice guideline: Care of the patient with Strabismus: Esotropia and Exotropia	2011	Rustein RP, Cogen MS, Cotter SA, et al	海外	American optometric association
5.4.1-3	Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: Results of an open-label study	2003	Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al.	海外	Clin Ther. 2003;25:298-308
5.4.1-4	Impact of large angle horizontal strabismus on ability to obtain employment	2000	Coats DK, Paysse EA, Towler AJ et al.	海外	Ophthalmology 2000;107:402-405
5.4.1-5	Use of botulinum toxin in strabismus	2006	Crouch ER	海外	Curr Opin Ophthalmol. 2006;17:435-440

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-6	Refraction status and motility defects of persons 4-74 years	1978	Roberts J	海外	U.S. Department of health, education and welfare
5.4.1-7	The effects of strabismus on quality of life in adults	2007	Hatt SR, Leske DA, Kirgis PA, et al.	海外	Am J Ophthalmol. 2007;144:643-647
5.4.1-8	Chapter 16 Ophthalmic indications	2003	Lee J	海外	Handbook of botulinum toxin treatment:383-403
5.4.1-9	27 Clinical use of botulinum toxin: Clinical trials for strabismus	1994	Magoon EH	海外	Therapy with botulinum toxin, Marcel Dekker Inc.:371-376
5.4.1-10	Study of the psychosocial aspects of strabismus	2002	Menon V, Saba J, Tandon R et al.	海外	J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2002;39:203-208
5.4.1-11	Opinions of dating agents about strabismic subjects' ability to find a partner	2008	Mojon-Azzi SM, Potnik W, Mojon DS	海外	Br J Ophthalmol. 2008;92:765-769
5.4.1-12	Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications	2010	Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al.	海外	Mov Disord. 2010;25:2211-2118
5.4.1-13	USPI: Oculinum (Botulinum toxin type A)	1989	—	海外	Allergan Pharmaceuticals
5.4.1-14	The negative psychosocial impact of strabismus in adults	1999	Olitsky SE, Sudesh S, Graziano A, et al.	海外	J AAPOS. 1999;3:209-211
5.4.1-15	Age of the emergence of negative attitudes toward strabismus	2001	Paysse EA, Steele EA, Brady McCreery KM, et al.	海外	J AAPOS. 2001;5:361-366
5.4.1-16	13 Paralytic and paretic strabismus	2001	Pratt-Johnson JA, Tillson G	海外	Management of strabismus and amblyopia A practical guide Second edition:169-186
5.4.1-17	29 Management of acute and chronic VI nerve palsy	1994	Rosenbaum AL	海外	Therapy with botulinum toxin, Marcel Dekker Inc. :387-393
5.4.1-18	Psychosocial aspects of strabismus study	1993	Satterfield D, Keltner JL, Morrison TL	海外	Arch Ophthalmol. 1993;111:1100-1105

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-19	Pharmacologic weakening of extraocular muscles	1973	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	海外	Invest Ophthalmol. 1973;12:924-927
5.4.1-20	Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery	1980	Scott AB	海外	Ophthalmology 1980;87:1044-1049
5.4.1-21	Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus	1981	Scott AB	海外	Tr. Am. Oph. Soc. 1981;79:734-770
5.4.1-22	Vol VII Module12: Botulinum toxin treatment of strabismus	1989	Scott AB	海外	American academy of ophthalmology 1989:1-11
5.4.1-23	The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin	1981	Simpson LL	海外	Pharmacol Rev. 1981;33:155-188
5.4.1-24	Chapter 7 Peripheral actions of the botulinum toxins	1989	Simpson LL	海外	Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin, Academic press Inc. 1989:153-178
5.4.1-25	Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A	2011	Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al.	海外	Acta Dermatovenereol Croat. 2011;19:16-20
5.4.1-26	Guidelines for the management of strabismus in childhood	2012	Taylor RH	海外	The Royal College of Ophthalmologists
5.4.1-27	Negative social bias against children with strabismus	2003	Uretmen O, Egrilmez S, Kose S et al.	海外	Acta Ophthalmol. Scand. 2003;81:138-142
5.4.1-28	視能学の現在～視能矯正・訓練～手術・ボツリヌス療法	2007	林 孝雄	国内	日本視能訓練士協会誌 2007;36:21-24
5.4.1-29	ボツリヌス A型毒素(Oculinum)による斜視治療	1986	岩重 博康, 丸尾 敏夫	国内	日眼会誌 1986;90:1366-1374
5.4.1-30	ボツリヌスA型毒素製剤Oculinumの臨床応用	1989	岩重 博康	国内	医学のあゆみ 1989;149:626-629
5.4.1-31	ボツリヌス毒素療法	2001	木村 久, 水川 憲一, 赤塚 俊文ら	国内	あたらしい眼科 2001;18:1137-1140
5.4.1-32	小, 中学校児童・生徒の斜視・弱視検査成績	1977	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 有本 秀樹ら	国内	眼科臨床医報 1977;71:712-714
5.4.1-33	5. Botulinum A 型毒素による治療	1998	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝	国内	斜視・弱視診療アトラス 改 訂第3版:218-219

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-34	4. ボツリヌス治療	2002	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝	国内	斜視と眼球運動異常 :204-210
5.4.1-35	1. 斜視の基本的知識	2006	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 深井 小久子	国内	視能学 増補版 :294-300
5.4.1-36	3. 両眼視	2006	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 深井 小久子	国内	視能学 増補版 :176-183
5.4.1-37	15 ボツリヌス	2006	丸尾 敏夫, 久保田 伸枝, 深井 小久子	国内	視能学 増補版 :404-405
5.4.1-38	斜視と眼球運動障害	2009	松尾 理	国内	よくわかる病態生理 13 眼疾患:148-153
5.4.1-39	外眼筋と眼球運動制御系のしくみ	2009	松尾 理	国内	よくわかる病態生理 13 眼疾患:140-143
5.4.1-40	第2章 ボツリヌス毒素の基礎知識	2005	目崎 高広	国内	ジストニアとボツリヌス治療:9-51
5.4.1-41	ボツリヌス治療の最前線-どこまで拡大する適応疾患	2007	目崎 高広, 梶 龍児	国内	Clinical Neuroscience 2007;25:716-717
5.4.1-42	閲覧第97表（総患者数、傷病基本分類別）	2011	厚生労働省	国内	平成23年度患者調査
5.4.1-43	学童の斜視発生率に就いて（斜視研究3）	1954	中川 順一, 鈴木 昭治	国内	札幌市立病院医誌
5.4.1-44	斜視の非観血的治療	2002	大庭 正裕, 福士 直子, 佐々木 紀子ら	国内	あたらしい眼科 2002;19:1557-1564
5.4.1-45	20 斜視と弱視	2010	大野 重昭, 木下 茂, 中澤 満	国内	標準眼科学 第11版 :288-298

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.4 その他の試験報告書