

ボトックス<sup>®</sup>注用 50 単位  
ボトックス<sup>®</sup>注用 100 単位  
に係る  
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を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 単位に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ボトックス®注用 50 単位 ②ボトックス®注用100単位	有効成分	A 型ボツリヌス毒素
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87122
提出年月		平成28年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">過敏症反応</a>	3	<a href="#">筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用</a>	8	該当なし	
<a href="#">神経筋障害を有する患者への投与</a>	4	<a href="#">他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用</a>	9		
<a href="#">中和抗体の産生</a>	4	<a href="#">転倒</a>	10		
<a href="#">痙性斜頸における嚥下障害</a>	5				
<a href="#">遠隔筋への影響</a>	6				
<a href="#">眼障害</a>	7				
<a href="#">痙攣発作</a>	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		11頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</a>	13
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">重度の原発性腋窩多汗症</a>	13
<a href="#">特定使用成績調査（その他）</a>	
<a href="#">斜視</a>	13
<a href="#">使用成績調査</a>	
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">重度の原発性腋窩多汗症</a>	15
<a href="#">特定使用成績調査（その他）</a>	
<a href="#">斜視</a>	15
<a href="#">使用成績調査</a>	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
<a href="#">添付文書への記載</a>	16
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">専門的知識・経験のある医師による使用の確保</a>	16
<a href="#">流通管理</a>	16
<a href="#">失活・廃棄の管理</a>	16
<a href="#">医療従事者向け資材の作成、配布</a>	16
<a href="#">患者向け資材の作成、配布</a>	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 4 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②2009 年 3 月 12 日	薬効分類	87122
再審査期間	6 年（重度の原発性腋窩多汗症） 4 年（斜視）	承認番号	①22100AMX00488000 ②22100AMX00489000
国際誕生日	1989 年 12 月 29 日		
販売名	①ボトックス®注用 50 単位 ②ボトックス®注用 100 単位		
有効成分	A 型ボツリヌス毒素		
含量及び剤型	①1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 単位*含有する注射剤 ②1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 100 単位*含有する注射剤 *：1 単位はマウス腹腔内投与 LD <sub>50</sub> 値		
用法及び用量	別紙①のとおり		
効能又は効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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</li> </ol>		

	<p>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。</p>
備考	<p>既存の適応及び承認年月日は下記のとおり。</p> <p>眼瞼痙攣：1996年10月9日</p> <p>片側顔面痙攣：2000年1月18日</p> <p>痙性斜頸：2001年6月20日</p> <p>2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：2009年2月23日</p> <p>上肢痙縮、下肢痙縮：2010年10月27日</p> <p>重度の原発性腋窩多汗症：2012年11月21日</p> <p>斜視：2015年6月26日</p>

変更の履歴	
<p>前回提出日： 平成27年6月17日</p>	
<p>変更内容の概要：</p> <p>1.追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化計画の市販直後調査（斜視）を削除。</p> <p>2.安全性検討事項の重要な特定されたリスクの記載整備。</p> <p>3.医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧における使用成績調査（斜視）の実施状況を更新。</p>	
<p>変更理由：</p> <p>1.市販直後調査（斜視）が終了したため。</p> <p>2.重要な特定されたリスク（神経筋障害を有する患者への投与）に記載のある、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群は、本剤投与対象外であり、安全性検討事項として設定することは不要と考えるため、記載を削除した。</p> <p>3.使用成績調査（斜視）を開始したことから改訂する。</p>	

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の使用で過敏症反応が稀に報告されている。症状は通常、注射後まもなく現れ、蕁麻疹のような軽度のものから、顔面や咽喉の腫脹、喘鳴、気が遠くなるような失神感、息切れ、重度の皮膚障害等のより重篤な反応まで様々である。</p> <p>本製剤に含まれる A 型ボツリヌス毒素は生物由来タンパク質であり、少量のヒト血清アルブミンも含まれている。いずれのタンパク質も理論的には抗原として作用し、抗体産生又は細胞性免疫応答反応を起こしやすくする。</p> <p>更に重度のアレルギー反応は生命を脅かすおそれもある。アナフィラキシーによる死亡例が 1 例報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</li></ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用実態下での過敏症反応の発現状況について詳細情報を収集するため。</li></ol>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 添付文書の「禁忌」「重大な副作用」の項への記載</li></ol> <ul style="list-style-type: none"><li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li><li>2. 流通管理</li><li>3. 失活・廃棄の管理</li><li>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</li><li>5. 患者向け資材の作成、配布</li></ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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。」「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を</p>

	促す必要があるため。
神経筋障害を有する患者への投与	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：            症状として現れていない、あるいは臨床症状を伴う神経筋伝達の障害を有する患者は本剤に対する感受性が亢進していることがあり、このことが原因で過剰な筋力低下（筋脱力）を来すおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 使用実態下での神経筋障害を有する患者における副作用の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「禁忌」の項への記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</p> <p>2. 流通管理</p> <p>3. 失活・廃棄の管理</p> <p>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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。」、「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
中和抗体の産生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：            本剤投与後、抗体が産生することにより、耐性が生じる可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下での中和抗体の産生の発現状況について詳細情報を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項への記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</p> <p>2. 流通管理</p> <p>3. 失活・廃棄の管理</p> <p>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤は承認条件として「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。」「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
	<p>痙性斜頸における嚥下障害</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>嚥下障害は、血清型を問わず、ボツリヌス毒素製剤による痙性斜頸患者の治療後に高頻度に報告される副作用の一つである。嚥下障害の発現により、誤嚥や呼吸困難が生じる可能性があり、経管栄養が必要となることもある。稀ではあるが、嚥下障害発現後、嚥下性肺炎を発症して死亡に至った症例が報告されている。嚥下障害は頸部の筋肉組織以外の部位への注射後にも報告されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>1. 添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項への記載、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項への投与筋に関する注意の記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 失活・廃棄の管理</li> <li>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>5. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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。」「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
遠隔筋への影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>投与部位以外の遠隔筋への影響と考えられる副作用が報告されており、ときに死亡に至ることもある。嚥下障害や肺炎、高度の衰弱が生じた症例も一部報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用実態下での遠隔筋への作用の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集するため。</li> </ol>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「警告」「重要な基本的注意」「過量投与」の項への記載</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 失活・廃棄の管理</li> </ol>



	<p>4. 医療従事者向け資材の作成、配布 5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤は承認条件として「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。」、「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
<b>眼障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 眼瞼痙攣又は眼の周囲の皮膚の皺に対し、本剤を眼の周囲の筋肉に注射した場合、眼輪筋の筋力低下により閉瞼不全を生じるおそれがあり、これにより、まれに角膜の穿孔又は上皮欠損につながる兔眼や眼球表面の乾燥によって潰瘍を生じるおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）</p> <p><b>【選択理由】</b> 1. 使用実態下での眼障害の発現状況について詳細情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「警告」「重要な基本的注意」「副作用」の項への記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 流通管理 3. 失活・廃棄の管理 4. 医療従事者向け資材の作成、配布 5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤は承認条件として「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。」、「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</p>

	<p>関する記録を保管すること。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
痙攣発作	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>主として痙攣発作の素因のある患者において、本剤投与後に新規の痙攣発作あるいはその再発が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 使用実態下での痙攣発作の発現状況について詳細情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「警告」「重要な基本的注意」「副作用」の項への記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</p> <p>2. 流通管理</p> <p>3. 失活・廃棄の管理</p> <p>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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。」、「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
重要な潜在的リスク	
筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ボツリヌス毒素の作用はアミノグリコシド系抗生物質、スペクチノマイシン、又は神経筋伝達を阻害するその他の薬剤によって増強されるおそれがある。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 使用実態下での筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用について詳細情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「相互作用（併用注意）」の項への記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</p> <p>2. 流通管理</p> <p>3. 失活・廃棄の管理</p> <p>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>5. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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、本剤の施束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。」、「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
	<p>他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用</p>
	<p>他のボツリヌス毒素製剤を本剤と同時又は本剤投与後数ヵ月間隔で投与したときの影響は不明である。しかし、先に投与したボツリヌス毒素製剤の効果が消失する前に別のボツリヌス毒素を投与すると、過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査（斜視）及び特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 使用実態下での他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用について詳細情報を収集するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「相互作用（併用注意）」の項への記載</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 失活・廃棄の管理</li> <li>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>5. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤は承認条件として「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。」、「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
転倒	
	<p>足関節の痙縮を対象とした臨床試験において、軽度～中等度の転倒が 5.9%（18/307例）報告されている。足関節の局所性痙縮を有する成人患者は脳卒中後の転倒リスクが高い可能性があり、転倒によって転倒関連の損傷リスクを含む、身体的および精神的影響を受けるおそれがある。なお、2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者においても、臨床試験で9%と高頻度に転倒が認められている。</p> <p>また、本剤の薬理作用による一時的な局所筋弛緩並びに筋力低下によって、脳卒中後の患者の転倒リスクが増大した可能性も示唆される。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動から得られた情報を基に、必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項への記載</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 失活・廃棄の管理</li> <li>4. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>5. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>本剤は承認条件として「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。」「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。」との条件が付されている。</p> <p>また、本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
重要な不足情報
該当なし

## 1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重度の原発性腋窩多汗症 <p>重度の原発性腋窩多汗症患者を対象として、使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。</p> </li> <li>2. 斜視 <p>斜視患者を対象として、使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。</p> </li> </ol>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重度の原発性腋窩多汗症 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特定使用成績調査（その他）</li> </ul> </li> <li>2. 斜視 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用成績調査</li> </ul> </li> </ol>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重度の原発性腋窩多汗症 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特定使用成績調査（その他） <p>重度の原発性腋窩多汗症患者を対象に、使用実態下における安全性、有効性及び使用状況に関する情報を各症例について1年間収集し、安全性又は有効性に影響を与えらるると考えられる要因について評価する。</p> </li> </ul> </li> <li>2. 斜視 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用成績調査</li> </ul> </li> </ol>

斜視患者を対象に、使用実態下における安全性、有効性及び使用状況に関する情報を収集し、安全性又は有効性に影響を与えらるる要因について評価する。
--

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
重度の原発性腋窩多汗症 特定使用成績調査（その他）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、遠隔筋への影響、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性、有効性及び使用状況に関する情報収集</p> <p><b>【実施計画案】</b> 実施期間：2013年2月～2016年9月（登録期間は2013年2月～2015年7月） 目標症例数：300例（1年間の観察症例） 実施方法：中央登録方式にて実施。標準的な観察期間は本剤初回投与後12ヵ月間。</p> <p>重点調査事項：代償性発汗</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 発現率1%の有害事象を95%の確率で少なくとも1件検出できる症例数が299例であることを踏まえ、1年間の観察症例として300例の情報を収集する。なお、中止・脱落例を見込み500例の登録を予定する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重点調査事項等について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li> <li>● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>● 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
斜視 使用成績調査	

<p><b>【安全性検討事項】</b>  過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用</p> <p><b>【目的】</b>  使用実態下における安全性、有効性及び使用状況に関する情報収集</p> <p><b>【実施計画案】</b>  実施期間：本剤の承認日～2018年9月（登録期間は本剤の承認日～2017年6月）  目標症例数：300例（安全性解析対象症例）  実施方法：全例調査方式にて実施。観察期間は、本剤投与開始日から最長1年間。  重点調査事項：なし</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>  発現率1%の有害事象を95%の確率で少なくとも1件検出できる症例数は299例であり、安全性解析対象症例としての目標症例数を300例と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>  安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>  節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性検討事項等について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li> <li>● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>● 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
--



### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

重度の原発性腋窩多汗症 特定使用成績調査（その他）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の重度の原発性腋窩多汗症特定使用成績調査（その他）を参照。
斜視 使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の斜視使用成績調査を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書への記載	
追加のリスク最小化活動	
専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
	専門的知識・経験のある医師による使用の確保を図るため、本剤 WEB 講習・実技セミナー（随時）又は本剤講習・実技セミナー（定期）の受講後、本剤講習・実技セミナー受講認定医師として登録を行う。
流通管理	
	本剤を新規で納入するためには、医師が本剤講習・実技セミナー受講認定医師としての登録後に、本剤登録票を用いて、納入毎に事前に使用バイアル数、使用適応等を連絡し、その後、患者登録の内容を確認し、当該適応の講習・実技セミナー受講認定医師からの登録であることを確認した上で本剤の納入を行う。
失活・廃棄の管理	
	本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実にされるよう、管理の記録ノート（「管理の記録」）等を用いて失活・廃棄の記録ができる体制を整え、管理の記録の回収又は確認を行う。
医療従事者向け資料の作成、配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、痙攣性斜頸における嚥下障害、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用、転倒</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報及び用法・用量遵守の重要性に関する情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MR が医療機関に提供、説明し、資料の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資料の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資料作成等を検討する。</p>

	<p><b>【節目となる予定時期及びその根拠等】</b>          節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため</p>
<p>患者向け資材の作成、配布</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>          過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、痙性斜頸における嚥下障害、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用、転倒</p> <p><b>【目的】</b>          本剤でよくみられる副作用、副作用発現時の対処法等の情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MRが医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画およびリスク最小化計画の一覧

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査（斜視）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（平成28年2月23日提出）
重度の原発性腋窩多汗症 特定使用成績調査（その他）	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>
斜視 使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>

### 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
重度の原発性腋窩多汗症 特定使用成績調査（その他）	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>
斜視 使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる予定の時期	実施状況
専門的知識・経験のある医師 による使用の確保	安全性定期報告提出時	実施中
流通管理	安全性定期報告提出時	実施中
失活・廃棄の管理	安全性定期報告提出時	実施中
医療従事者向け資材の作成、 配布	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成、配布	安全性定期報告提出時	実施中
市販直後調査（斜視）	実施期間：販売開始後 6 ヶ月 間 評価の予定時期：販売開始か ら 8 ヶ月以内 報告の予定時期：販売開始か ら 8 ヶ月以内	終了

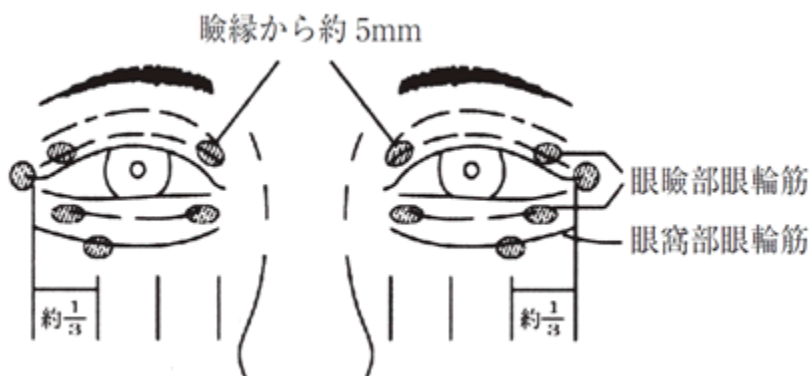
## 用法及び用量

### 【眼瞼痙攣】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 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。

#### 【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。