

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

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、87259
提出年月日		令和6年9月20日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症反応	筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用	該当なし
神経筋障害を有する患者への投与	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	
中和抗体の産生	過活動膀胱及び神経因性膀胱における腎盂腎炎及び尿路性敗血症	
痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害	転倒	
遠隔筋への影響		
眼障害		
痙攣発作		
過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染		
過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉		

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
過活動膀胱及び神経因性膀胱
一般使用成績調査
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
専門的知識・経験のある医師による使用の確保
流通管理
失活・廃棄の管理
医療従事者向け資材の作成、配布
患者向け資材の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2009年3月12日	薬効分類	87122、87259
再審査期間	6年（過活動膀胱、神経因性膀胱）	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		
含量及び剤形	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 ₅₀ 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、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁		
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。		
備考	既存の適応及び承認年月日は下記のとおり。 眼瞼痙攣：1996 年 10 月 9 日 片側顔面痙攣：2000 年 1 月 18 日 痙性斜頸：2001 年 6 月 20 日		

	2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足： 2009年2月23日 上肢痙縮、下肢痙縮：2010年10月27日 重度の原発性腋窩多汗症：2012年11月21日 斜視：2015年6月26日 痙攣性発声障害：2018年5月25日 過活動膀胱：2019年12月20日 神経因性膀胱：2019年12月20日 上肢痙縮に係る本剤最大1回投与量の変更：2019年12月20日 上肢痙縮、下肢痙縮に対する小児の用法及び用量の追加： 2024年6月24日
--	---

変更の履歴	
前回提出日	令和6年7月12日
変更内容の概要：	医療従事者向け資材「講習・実技セミナー教材スライド（過活動膀胱及び神経因性膀胱）」の下記点の変更（軽微な変更） ・資材番号及び改訂年月の変更 ・「添付文書」の文言を「電子添文」に変更 ・「注射の実際」の注射法解説動画（過活動膀胱及び神経因性膀胱）を2024年7月12日改訂版（資材番号変更による改訂）に差換え ・他剤承認状況の更新
変更理由：	注射法解説動画（過活動膀胱及び神経因性膀胱）の軽微な変更に伴う差換え、並びに種々の記載整備のため

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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。 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 • 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「禁忌」「重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
神経筋障害を有する患者への投与	
	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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動

	【選択理由】 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状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「禁忌」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
中和抗体の産生	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 - 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「重要な基本的注意」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
痙性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	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攣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。 一方、ボツリヌス毒素製剤を投与された内転型痙攣性発声障害患者は、液体嚥下時の咳込み（むせ）を呈することがある。固形物の誤嚥は通常みられず、重篤な転帰に至るリスクは低いとされるものの、このような嚥下障害は気息性嘔声に次いで発現頻度の高い副作用である。また、嚥下障害は外転型痙攣性発声障害の治療後にも報告されている。 痙攣性発声障害患者を対象として実施した医師主導の第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTX-SD-01試験）では、内転型痙攣性発声障害の被験者において、嚥下障害に関連する有害事象としては嚥下障害（本剤投与群 40.9% [9/22 例]、プラセボ投与群なし）、誤嚥（本剤投与群 4.5% [1/22 例]、プラセボ投与群なし）が認められた。なお、外転型痙攣性発声障害の被験者では、嚥下障害及び誤嚥は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 • 使用実態下での嚥下障害の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「警告」「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、痙攣性斜頸に関しては「用法及び用量に関連する注意」の項への投与筋に関する注意の記載。 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 【選択理由】 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。」との条件が付されている。
遠隔筋への影響	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 • 使用実態下での遠隔筋への作用の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「警告」「重要な基本的注意」「過量投与」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
眼障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 眼瞼痙攣に対し、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。 水平斜視患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（LOC116246試験）の全治療期における、眼障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群 39%（16/41 例）であり、無治療群にはなかった。内訳は、眼瞼下垂が 17%（7/41 例）、結膜出血、結膜充血、複視及び斜視が各 5%（2/41 例）並びに結膜沈着物、アレルギー性結膜炎、角膜びらん、眼乾燥、眼運動障害、眼筋麻痺及び点状角膜炎が各 2%（1/41 例）であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「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 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 【選択理由】 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。」との条件が付されている。
痙攣発作	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 - 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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「重大な副作用」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染	
	重要な特定されたリスクとした理由： 膀胱鏡を用いた本剤投与手技、本剤の薬理学的作用による残尿量の増加又は本剤投与後の清潔間欠導尿開始により、尿路感染を誘発する可能性がある。 過活動膀胱患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、尿路感染がプラセボ投与群 7%（9/124 例）と比較して本剤投与群では 13%（16/124 例）に認められた。海外臨床試験^{注1}では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、プラセボ投与群 5.3%（31/585 例）と比較して本剤 100 単位投与群では 18.3%（111/607 例）に認められた。 神経因性膀胱患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、尿路感染が本剤投与群 18%（2/11 例）（プラセボ投与群なし）に認められた。海外臨床試験^{注2}では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、プラセボ投与群 17.3%（47/272 例）と比較して本剤 200 単位投与群では 24.4%（64/262 例）に認められた。 注1：第Ⅱ相：191622-077 試験、第Ⅲ相：191622-095、191622-520、191622-096 試験の併合解析 注2：第Ⅱ相：191622-511、191622-518 試験（中間解析）、第Ⅲ相：191622-515、191622-516 試験の併合解析 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 一般使用成績調査（過活動膀胱及び神経因性膀胱） 【選択理由】

	1. 使用実態下での尿路感染の発現状況について詳細情報を収集するため。 2. 尿路感染の発現状況及び発現に影響を及ぼすリスク要因を把握することを目的として、一般使用成績調査を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「禁忌」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の薬理学的作用により排尿筋が弛緩して尿が完全に排出されなくなり、膀胱内に尿が貯留するおそれがある。導尿等の臨床的処置のないまま残尿量増加や尿閉が持続すると、腎障害（水腎症等）につながる尿の逆流又は尿路感染を引き起こすおそれがある。 過活動膀胱患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、尿閉がプラセボ投与群 2%（2/124 例）と比較して本剤投与群では 6%（7/124 例）に認められた。海外臨床試験^{注1}では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、プラセボ投与群 0.5%（3/585 例）と比較して本剤 100 単位投与群では 6.8%（41/607 例）に認められた。 神経因性膀胱患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、尿閉が本剤投与群 9%（1/11 例）（プラセボ投与群なし）に認められた。海外臨床試験^{注2}では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、プラセボ投与群 2.9%（8/272 例）と比較して本剤 200 単位投与群では 17.2%（45/262 例）に認められた。 注1：第Ⅱ相：191622-077 試験、第Ⅲ相：191622-095、191622-520、191622-096 試験の併合解析 注2：第Ⅱ相：191622-511、191622-518 試験（中間解析）、第Ⅲ相：191622-515、191622-516 試験の併合解析
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（過活動膀胱及び神経因性膀胱） 【選択理由】 1. 使用実態下での尿閉の発現状況について詳細情報を収集するため。 2. 尿閉の発現状況及び発現に影響を及ぼすリスク要因を把握することを目的として、一般使用成績調査を実施する。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「禁忌」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 - 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「相互作用（併用注意）」の項への記載 - 患者向医薬品ガイドへの記載 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 - 医療従事者向け資材の作成、配布 - 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	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。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 • 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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」「相互作用（併用注意）」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 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。」との条件が付されている。 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。
過活動膀胱及び神経因性膀胱における腎盂腎炎及び尿路性敗血症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤投与後に残尿量が一時的に増加する可能性があることから、尿路感染を発現した患者では腎盂腎炎又は尿路性敗血症に進行するおそれがある。 過活動膀胱患者及び神経因性膀胱患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験（それぞれ 204947 試験及び 204948 試験）並びに海外臨床試験^{注1}では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、本剤投与群に腎盂腎炎及び尿路性敗血症は認められなかった。なお、海外臨床試験^{注1}の Treatment Cycle 1 全体では、腎盂腎炎が過活動膀胱患者の本剤 100 単位投与群 0.2%（1/607 例）に認められた。また、海外長期継続投与試験^{注2}において、尿路性敗血症が過活動膀胱患者の本剤 100 単位投与群 1 例に、神経因性膀胱患者の本剤 200 単位投与群 2 例に認められた。海外の製造販売後において、本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿路性敗血症が過活動膀胱患者で報告された。 注1：第Ⅱ相：191622-077 試験、第Ⅲ相：191622-095、191622-520、191622-096 試験の併合解析（過活動膀胱患者を対象とした試験）、第Ⅱ相：191622-511、191622-518 試験（中間解析）、第Ⅲ相：191622-515、191622-516 試験の併合解析（神経因性膀胱患者を対象とした試験） 注2：191622-096 試験（過活動膀胱患者を対象とした試験）、191622-094 試験（神経因性膀胱患者を対象とした試験） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】

	腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で収集された腎盂腎炎及び尿路性敗血症に関連する副作用の発現状況を評価し、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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点において、本剤投与による腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
転倒	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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、身体的及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。 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。 上肢痙縮患者を対象として実施した国内第 III 相試験（207660 試験）では、Treatment Cycle 1 の Week 12 までで、転倒が本剤 240 単位群で 3%（2/63 例）、本剤 400 単位群で 11%（7/61 例）に認められた。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 【選択理由】 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。」との条件が付されている。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

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	
過活動膀胱及び神経因性膀胱 一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 尿路感染、尿閉 【目的】 使用実態下における尿路感染及び尿閉の発現状況並びに発現に影響を及ぼすリスク要因の検討 【実施計画】 実施期間：2020年3月～2024年3月（登録期間：2020年3月～2022年12月） 目標症例数：500例（過活動膀胱及び神経因性膀胱の合計の安全性解析対象症例として） 実施方法：中央登録方式にて実施。観察期間は、本剤初回投与日から最長1年間（48週間）。 【実施計画の根拠】 ＜観察期間の設定根拠＞ 過活動膀胱患者を対象とした国内第III相試験における本剤の注目すべき副作用である尿閉及び尿路感染の発現までの期間（中央値）は、尿閉15.0日（範囲：5～22日）、尿路感染42.0日（範囲：3～173日）であり、これらの発現状況は、本剤初回投与から追加投与までの期間において、概ね把握することが可能と考える。なお、実際の医療現場では、本剤を繰り返して投与することが想定されることから、本剤を反復投与した際の安全性及び有効性を評価することを目的とし、本調査の観察期間は最長1年間と設定した。最長1年間の観察により、尿閉の転帰確認も可能と考える。また、神経因性膀胱の病態は基本的に過活動膀胱と同じであり、尿閉及び尿路感染の発現リスクも同程度と考えられることから、神経因性膀胱の尿閉及び尿路感染についても、1年間の観察期間において評価可能と考える。 ＜予定症例数の設定根拠＞ 国内臨床試験^{a),b)}において発現した有害事象のうち、尿路感染及び尿閉は報告の多い有害事象であり、本剤の医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスクである。本剤と尿路感染及び尿閉との因果関係は特定されているものの、日本人においてこれらの発現に影響を及ぼすリスク要因の検討は十分ではないことから、本調査において注目すべき事象とした。 海外文献によると、尿路感染については性別、尿路感染の既往歴の有無、清潔間欠導尿（以下、CIC）の使用の有無が、また、尿閉については年齢、尿失禁外科手術歴の有無、骨盤臓器脱（ステージ2以上）の有無、前立腺肥大症の有無が主なリスク要因であることが報告されている^{c),d)}。 これらの要因について、海外文献及び国内臨床試験^{a)}の結果での保有割合、発症割合、想定リスク比が本調査においても同程度の値になると仮定したシミュレーションを行った。その結果、症例数を500例とした場合、いずれの検出力も80%以上となることから、各要因による尿路感染及び尿閉の発現リスクに対して本剤が及ぼす

影響を考察することができ、また、これらのリスク要因以外の患者特性についても、変数選択による探索が可能である。

以上より過活動膀胱及び神経因性膀胱の合算の安全性解析対象として 500 例の症例数により尿路感染及び尿閉に対するリスク要因の特定・探索が可能であると考えらる。なお、神経因性膀胱については国内推定患者数が極めて少なく、患者数の推定が困難であることから、可能な限りの症例数を確保し安全性を検討する。

- a) 過活動膀胱患者における GSK1358820 (A 型ボツリヌス毒素) の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験 (204947 試験)
- b) 神経因性膀胱により尿失禁を呈する患者における GSK1358820 (A 型ボツリヌス毒素) の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験 (204948 試験)
- c) Castro Diaz D, et al. Arch Esp Urol. 2009;62:639-45.
- d) Yu YF, et al. Value Health. 2005;8:495-505.
- e) Stamm WE, et al. Clin Infect Dis. 1999;28:723-5.
- f) Milleman M, et al. J Urol. 2004;172:1911-44.
- g) Jacobsen SJ, et al. J Urol. 1997;158:481-7.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

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。

【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】

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。

- 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、必要に応じて電子添文や資材の改訂要否を検討する。
- 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。
- 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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
	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。 各適応症に対して用いる資材は以下のとおりである。 ・ 過活動膀胱及び神経因性膀胱 講習・実技セミナー教材スライド（製剤基礎編）、講習・実技セミナー教材スライド（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、講習・実技セミナー教材テキスト（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、注射法解説動画（過活動膀胱及び神経因性膀胱）
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、「治療までの流れ」を参照しつつ、本剤患者登録票を用いて、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・確実に行われるよう、「治療までの流れ」を参照しつつ、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。
医療従事者向け資材の作成、配布	
	【安全性検討事項】 ・ 過活動膀胱及び神経因性膀胱 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、過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染、過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用 【目的】 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。 【具体的な方法】 ・ 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）において使用・配布する。 ・ 注射法解説動画を企業ホームページに掲載する。 ・ 各適応症に対して用いる資材は以下のとおりである。 ・ 過活動膀胱及び神経因性膀胱

	講習・実技セミナー教材スライド（製剤基礎編）、講習・実技セミナー教材スライド（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、講習・実技セミナー教材テキスト（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、注射法解説動画（過活動膀胱及び神経因性膀胱） 【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】 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材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【節目となる予定時期及びその根拠等】 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
患者向け資材の作成、配布	
	【安全性検討事項】 ・ 過活動膀胱及び神経因性膀胱 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、過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染、過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用 【目的】 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。 【具体的な方法】 ・ 医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 各適応症に対して用いる資材は以下のとおりである。 ・ 過活動膀胱及び神経因性膀胱 患者冊子

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査 (過活動膀胱及び神経因性膀胱)	該当せず	承認取得から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2020 年 8 月提出)
過活動膀胱及び神経因性膀胱 一般使用成績調査	500 例	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時	実施中	再審査申請時

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 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
専門的知識・経験のある医師による使用 of 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 of 管理	安全性定期報告提出時	実施中
医療従事者向け資材 of 作成、配布	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材 of 作成、配布	安全性定期報告提出時	実施中

市販直後調査 (過活動膀胱及び神経因性膀胱) による情報提供	実施期間：承認取得後 6 ヶ月間 評価の予定時期：承認取得から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：承認取得から 8 ヶ月以内	終了
-----------------------------------	--	----

別紙①

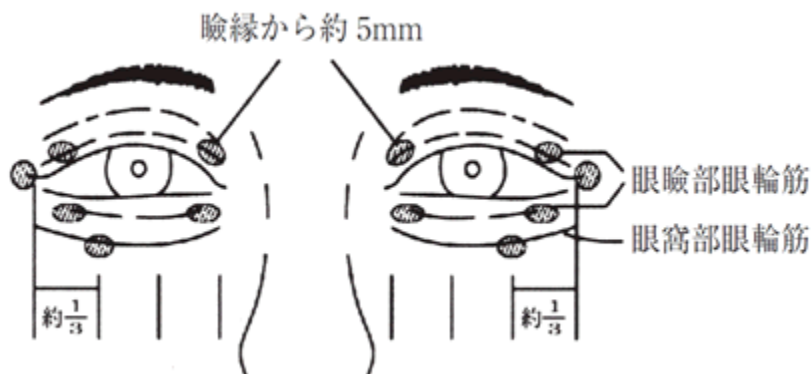
用法及び用量

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

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

〈注射部位〉



【片側顔面痙攣】

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

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

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

【痙性斜頸】

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

- 初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。

- 症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

【上肢痙縮】

成人

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

小児

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

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

【下肢痙縮】

成人

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

小児

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

※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【重度の原発性腋窩多汗症】

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

【斜視】

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

- 初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位

(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

- 初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。
- 前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。
- 1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

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

- 内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

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

- 外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

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

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

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

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

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