

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

1.4. 特許状況

[Redacted content]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

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うることを見出し、斜視治療など臨床応用への道を開いた[Scott, 1973]。その後、Allergan 社は本剤に関する研究、開発、製造および販売などの権利を Scott より継承し、米国以外の国における開発にも着手した。

GlaxoSmithKline 社は 20■年■月に Allergan 社と GSK1358820（販売名：ボトックス注用 50/100 単位、以下、本剤）の日本および中国における開発・販売について長期契約を締結し、これらの権利のすべてが GlaxoSmithKline 社に供与された。これを受け、日本においては 20■年■月に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うとともに、すでに承認が取得されていた適応症（眼瞼痙攣、片側顔面痙攣および痙性斜頸）以外の疾患の臨床開発に関しても、グラクソ・スミスクライン株式会社が引き継ぐこととなった。

今般、本邦で実施した臨床試験において、「上肢痙縮及び下肢痙縮」に対する本剤の有効性および安全性が確認されたことから、当該効能を追加するための承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行うものである。

1.5.2. 痙縮について

1.5.2.1. 痙縮の病態および疫学

痙縮とは、上位運動ニューロンの障害によって、下部脳幹および脊髄レベルに中枢のある反射機構が上位運動ニューロンの制御から解放されて生じた筋緊張の亢進状態である[石川, 1998]。また、Lance の定義によると、痙縮とは上位運動ニューロン障害に起因した筋伸張反射の亢進によって生じる速度依存性の伸張反射亢進状態であり、腱反射亢進を伴うものとされている[Lance, 1980]。

おもな痙縮の症状として、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、知覚障害などがあげられる[田中, 1995]。上肢では屈筋群の、下肢では抗重力筋の緊張が拮抗筋群よりも高くなるため、慢性の上肢痙縮では、肩関節の内転内旋、肘関節屈曲回外、手関節屈曲、指屈曲を呈し、下肢痙縮では、股関節内転内旋、膝伸張、足関節底屈内反を呈する[目崎, 1997]。上位運動ニューロンの障害の特徴は陽性徴候と陰性徴候からなるが、痙縮の陽性徴候はこの伸張反射および屈曲反射の異常な亢進から生じる筋緊張の増加、腱反射の亢進、伸張反射の他筋への波及、クローヌスなどである。一方、陰性徴候として麻痺、筋力低下を認め、運動は巧緻性に欠け、労力を要する。

痙縮を引き起こす原因疾患には脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、脊髄損傷あるいは多発性硬化症などがあるが、それら原因疾患が異なっても、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一徴候である[Steward, 2004; Lance, 1980; 田中, 1995; Mayer, 1997; 正門, 2006a]。

顕著な痙縮を呈する患者において、異常な筋緊張症状は正常肢位の保持を困難にするのみでなく、患者自身の随意的な運動の妨げとなるため、日常生活動作（Activity of Daily

Living : 以下、ADL) の著しい機能障害となって反映される。さらに、罹病期間が長期化するに従い、二次的に関節自体およびその周囲の軟部組織の癒着や硬化による関節拘縮、および拮抗筋の萎縮などの廃用性症候群を生じ、ADL 障害が助長される。上肢においては、指関節の持続的屈曲による衛生状態の悪化なども問題となり、下肢においては下腿、特に足関節の随意運動コントロールが困難となり、分回し歩行などの歩容異常や歩行時のエネルギー消費の増加をきたし、歩行を含めた ADL 自立を妨げ、家族の介護量を増加させる要因となる[川手, 2000]。

厚生労働省の患者調査結果によると、本邦での慢性期の脳卒中患者は約 137 万人と報告されており[厚生労働省, 2005]、脳卒中患者の約 4 割が痙縮を発症するとされる[Watkins, 2002] ため、国内には約 55 万人の脳卒中後の痙縮患者が存在すると推定される。また、平らの調査[平, 2000]では、頭部外傷、脊髄損傷、脳性麻痺、多発性硬化症などの後遺症に由来する痙縮についても同様の痙縮の病態をとり、これら脳卒中後以外の原因に基づく重度痙縮症例が 8 万人以上いると推計されている。

1.5.2.2. 本邦における痙縮治療の現状

現在、本邦では、従来からの痙縮治療として、表 1.5.2-1 に示す治療および薬剤投与が行われている[川手, 2007]。経口筋弛緩剤による薬物療法、神経ブロック療法あるいはバクロフェン髄注などが考慮され、併せて理学療法、作業療法、装具療法などのリハビリテーションが実施され、症状のコントロールが行われている。しかし、経口筋弛緩剤では一般的に、十分に痙縮を寛解できる用量では全身性の脱力や眠気をきたしやすく、筋弛緩作用と副作用のバランスをとることはかなり難しいとされている。痙縮に対するリハビリテーションの観点からは、評価法、治療法ともに科学的根拠の不十分なものが多く[篠原, 2009]、従来の治療法の見直しや新しい治療法の開発が期待されている。

表 1.5.2-1 本邦における従来からの痙縮治療

- | | |
|----|---|
| 1. | 経口筋弛緩剤 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 中枢神経作用性
塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、バクロフェンなど ● 末梢神経作用性
ダントロレンナトリウムなど |
| 2. | 神経ブロック療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● フェノールモーターポイントブロック ● MAB (muscle afferent block) 療法 |
| 3. | 理学療法、運動療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 筋伸張訓練、関節可動域訓練 |
| 4. | 温熱療法 |
| 5. | 装具療法 |
| 6. | 整形外科的手術療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 選択的末梢神経縮小術 ● 機能的脊髄後根切断術 |
| 7. | バクロフェン髄腔内投与法 |

[川手, 2007]を改変

上位運動ニューロンの障害により、痙縮をはじめ、痙性ジストニア、病的共同運動などの陽性徴候や巧緻性の低下、筋力低下や麻痺などの陰性徴候および筋の粘弾性の変化などの運動障害が生じ、さらには ADL の低下、歩行障害などの能力障害が引き起こされることから、そのマネジメントは非常に重要な問題である。ADL、歩行障害、上肢機能および巧緻性の改善や介助量の軽減などを目標に様々な治療が行われるが、治療法の選択の際には、個々の患者の問題と治療目的に合わせて、その手段をいつ講じるのかを検討し、適切に組み合わせる用いることが重要となる[正門, 2006b]。

痙縮の治療選択に際しては、図 1.5.2-1 に示したように、生じた痙縮が四肢および体幹のどこにあるのかを注目し、区分けを行う[Ward, 2002]。局所性とは肘関節の屈曲または股関節内転のような一関節の問題を指し、全身性の筋緊張亢進を有する場合には全身性に分類される。また、拘縮や関節変形の有無により可逆的または不可逆的に分類される。この区分から、痙縮がおもに可逆的かつ局所性である場合には本剤が最適な治療選択となることがわかる。

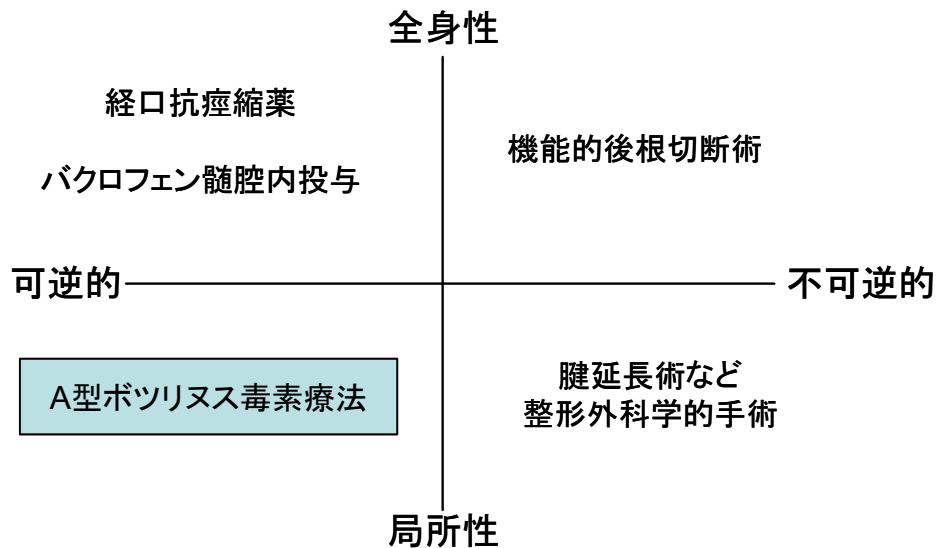


図 1.5.2-1 痙縮治療の位置づけ

[Ward, 2002]を改変

なお、脳卒中治療ガイドライン 2009[篠原, 2009]では、痙縮に対するリハビリテーションおよび治療法について、以下のように推奨されている。

表 1.5.2-2 脳卒中治療ガイドライン 2009

痙縮に対するリハビリテーション 推奨治療法
<ol style="list-style-type: none"> 1. 片麻痺患者の痙縮に対して、ダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、トルペリゾンの処方を検討することが勧められる（グレード A）。顕著な痙縮に対しては、バクロフェンの髄注が勧められる（グレード B）。 2. 痙縮による関節可動域制限に対し、フェノール、エチルアルコールによる運動点あるいは神経ブロック（グレード B）およびボツリヌス療法（保険適応外）（グレード A）が勧められる。 3. 痙縮に対し、高頻度の TENS（transcutaneous electrical nerve stimulation：経皮的電気刺激）を施行することが勧められる（グレード B）。 4. 慢性期片麻痺患者の痙縮に対するストレッチ、関節可動域訓練が勧められる（グレード B）。 5. 麻痺側上肢の痙縮に対し、痙縮筋を伸長位に保持する装具の装着または FES（functional electrical stimulation：機能的電気刺激）付装具を検討しても良い（グレード C1）。 6. 痙縮筋に対する冷却または温熱の使用を検討しても良いが、十分な科学的根拠はない（グレード C1）。
<p>グレード A：行うよう強く勧められる グレード B：行うよう勧められる グレード C1：行うことを検討しても良いが、十分な科学的根拠がない</p>

[篠原, 2009]を改変

1.5.3. 開発の経緯について

1.5.3.1. A型ボツリヌス毒素の薬理的分類と特徴

本剤は、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。A 型ボツリヌス毒素は前シナプスコリン作動性運動神経終末部の受容体へ結合した後、神経細胞内に取り込まれ、毒素の軽鎖部分がシナプトソーム関連蛋白 (SNAP-25) を切断することにより、神経終末部においてアセチルコリンの遊離を阻害し、緊張亢進した筋のみに弛緩作用を発現することから、上肢および下肢痙縮を改善することが期待される。

本剤は局所投与の注射剤であり、局在性緊張亢進をきたしている筋に対して直接的に筋弛緩作用を発揮するため、経口薬剤を使用して効果が得られにくい患者に対しても有効性が期待され、既存の抗痙縮剤とは異なった特徴を有している。また、既存の抗痙縮剤に認められる鎮静効果を有していないため、認知障害や覚醒レベルが低下している患者にも使用が可能と考えられる。このような特徴から、痙縮が全身性ではなく、また拘縮に至らない可逆的な場合には、本剤はもっとも適した治療法だと考えられる[Ward, 2002]。

さらに、本剤は筋全体に分布する筋紡錘に作用を及ぼす[Rosales, 1996]ため、痙縮をきたしている筋伸張反射の異常な亢進そのものを正常化する治療であるが、すべての痙縮患者はこの過程を共有している[Cava, 1995]。したがって、本剤は原因疾患に関係なく、痙縮による筋緊張亢進が認められる場合に使用することができると考えられる[Brin, 1997]。本剤の投与により、脳卒中や多発性硬化症などの様々な原因によって生じる上肢および下肢痙縮が軽減されることが期待される[Sheean, 2006]。

1.5.3.2. 本一変申請における非臨床試験の必要性について

薬理試験に関して、本剤はその薬理作用から既承認効能と同様の筋弛緩作用に基づいて「上肢痙縮、下肢痙縮」を改善すると考えられ、また、本一変申請は本剤の既承認申請時に提出した資料で評価可能であり、今回新たに提出する資料はない。

薬物動態試験に関して、本一変申請は本剤の既承認申請時に提出した資料で評価可能であり、今回新たに提出する資料はない。

毒性試験に関して、本一変申請は本剤の既承認申請時に提出した資料で評価可能であり、本剤の単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、局所刺激性、抗原性、溶血性ならびに強制劣化品の単回投与毒性および局所刺激性に関して広範な毒性試験により検討されている。また、これらの結果に基づき臨床での十分な使用制限または注意喚起がなされていることから、安全性は確保されていると判断した。毒性試験について今回新たに提出する資料はない。

1.5.3.3. 本一変申請における臨床データパッケージについて

今回の一変申請に際し、表 1.5.3-1 表 1.5.3-2 表 1.5.3-3 に示したとおり、国内で実施した 4 試験 (191622-910 試験、191622-911 試験、BTX108509 試験および BTX108512 試験) を評価

資料として、また、痙縮に対する本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要と考えられる 17 の海外臨床試験の成績を参考資料として提出する。

また、国内および海外の臨床試験に関する開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示した。

表 1.5.3-1 臨床データパッケージ：対象；脳卒中後の上肢痙縮患者

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
国内／比較対照試験						
191622-910	安全性、 有効性(探索的)	多施設共同 非盲検 並行群間比較	単回 12週間	STEP 1：100 (90) U ^{*1} STEP 2：200 (180) U ^{*1} STEP 3：300 (270) U ^{*1}	6 6 6	日本
BTX108509	単回投与時の プラセボに対す る優越性の 検証、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12週間	BTX-150U 群：150 (120) U ^{*1} プラセボ-150U 群：プラセボ BTX-240U 群：240 (200) U ^{*1} プラセボ-240U 群：プラセボ	21 11 51 26	日本
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	最大3回 (最短12週間隔) 36週間	240 (200) U ^{*1}	97	
海外／比較対照試験（参考試験）						
191622-008	有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12週間	BTX 群：240 (200) U ^{*1} プラセボ群：プラセボ	64 62	米国
BTOX-130 -8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 16週間	低用量群：75U 中用量群：150U 高用量群：300U プラセボ群：プラセボ	10 9 10 10	米国
BTOX- 133/134- 8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1~2回 (最短12週間隔) 24週間	低用量群：90U 中用量群：180U 高用量群：360U プラセボ群：プラセボ	21 23 21 26	米国
BTOX- 418/422- 8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12週間	低用量群：90U 中用量群：180U 高用量群：360U プラセボ群：プラセボ	23 23 23 20	欧州 4カ国
191622-065	7項目の Functional Task の反応性、 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	2回 (12週または18 週に、再投与基準 に合えば2回目 投与)	BTX 群：200~360U プラセボ群：プラセボ	41 21	米国
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	24週間	200~360U	51	
191622-044	3つの評価スケ ールの臨床試験 の評価項目への 実用性、 有効性、安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	治療グループ 2回 (12週間隔) 32週間	治療グループ BTX 群：200, 220, 240U プラセボ群：プラセボ 無治療グループ	22 8 31	米国
191622-057	呼吸機能低下患 者に対する反復 投与時の安全性 (肺機能)、 有効性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	反復 (最短12週間隔) 約72ヵ月	BTX 群：240, 360U プラセボ群：プラセボ	35,35 29	米国、 欧州 3カ国

*1：（ ）内は母指関節屈筋に投与しない場合の投与量

表 1.5.3-1 臨床データパッケージ：対象；脳卒中後の上肢痙縮患者（つづき）

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
海外／非対照試験（参考試験）						
191622-025	反復投与時の安全性、有効性	多施設共同 非盲検非対照	1~3回 (最短 12 週間隔) 42 週間	200~240U (医師の判断)	110	米国
191622-056	安全性、 有効性、 Health Outcome	多施設共同 非盲検非対照	5回まで (最短 12 週間隔) 54 週間	200~400U (医師の判断)	<250U 群:66 250U≤群:213	米国、 カナダ
BTOX- 428/432- 8051	QOL の改善、 有効性、 安全性	多施設共同 非盲検非対照	単回 12 週間	最大 360U (医師の判断) 低用量グループ: <130U 中用量グループ: 130~<270U 高用量グループ: 270U~	0 10 56	欧州 4 カ国
OCUL-416	有効性、 安全性	非盲検非対照	単回 3 ヶ月	最大 150U	19	ポルト ガル
BOTX-417	有効性、 安全性	非盲検非対照	単回 3 ヶ月	最大 150U	24	ポー ランド

表 1.5.3-2 臨床データパッケージ：対象；脳卒中後の下肢痙縮患者

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
国内／比較対照試験						
191622-911	安全性、 有効性(探索的)	多施設共同 非盲検 並行群間比較	単回 12週間	STEP 1：100 (75)U*2 STEP 2：200 (150)U*2 STEP 3：300 (225)U*2	7 7 6	日本
BTX108512	単回投与時の プラセボに対 する優越性、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12週間	BTX-300U 群：300U プラセボ群：プラセボ	58 62	日本
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	最大3回 (最短12週間隔) 36週間	300U	107	
海外／比較対照試験（参考試験）						
BTOX-702 -8051	有効性、 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 18~20週間	BTX-200U 群：200U プラセボ-200U 群：プラセボ BTX-300U 群：300U プラセボ-300U 群：プラセボ	28 14 28 15	オーストラリア
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	単回 12週間	200 または 300U (医師の判断)	70	
BTOX-138/139-8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1~2回 (12週または18週 に、2回目投与) 24週間	低用量群：80~160U (2U/kg) (2回目：120~240U) 高用量群：160~320U (4U/kg) (2回目：200~400U) プラセボ群：プラセボ	36 33 27	米国
191622-501	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 14週間	低用量群：1.8~3.3U/kg 高用量群：3.6~5.6U/kg プラセボ群：プラセボ	45 45 41	欧州 4カ国
191622-502	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	単回 12週間	低用量群：1.8~3.3U/kg 高用量群：3.6~5.6U/kg	43 48	欧州 4カ国

*2：（ ）内は後脛骨筋に投与しない場合の投与量

表 1.5.3-3 臨床データパッケージ：対象；脳卒中後の痙縮患者（上肢／下肢）

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
海外／比較対照試験（参考試験）						
191622-030	反復投与時の 肺機能への 影響、 安全性、 有効性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	2回 (2回目の投与は 12週に、FEV ₁ が 正常予測値の50% 以上である場合 のみ) 最長18週間	BTX 群：240U または 360U (医師の判断) プラセボ群：プラセボ	36 36 36	米国

試験相	試験番号	海外 Allergan	国内 アガワン	国内 GSK
III	OCUL-416-8051	○		
III	BOTX-417-8051	○		
II	BTOX-130-8051	○		
II	BTOX-133/134-8051	○		
II/III	BTOX-418/422-8051	○		
II	BTOX-138/139-8051	○		
III	BTOX-428/432-8051	○		
II/III	BTOX-702-8051	○		
II	191622-501	○		
II	191622-502	○		
III	191622-008	○		
III	191622-025	○		
II	191622-030	○		
II	191622-044	○		
II	191622-057	○		
II	191622-056	○		
II	191622-065	○		
II	191622-910		○	
II	191622-911		○	
III	BTX108509			○
III	BTX108512			○

図 1.5.3-1 開発の経緯図

施した。その結果、「[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]」との助言を受け、512 試験では 300U の 1 用量 [ヒラメ筋 75U、腓腹筋 150U (内側頭 75U、外側頭 75U) および後脛骨筋 75U] を設定し、プラセボと有効性および安全性を比較することとした。

これらの臨床成績のうち、有効性に関しては国内で実施した検証的試験 (509 試験および 512 試験) の成績を主体とし、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮に対する有効性を 2.5.4 に概括した。

なお、成人における上肢痙縮の有効性は、509 試験と試験デザインが類似しており、509 試験の用量設定の際に参考とした 008 試験および 191622-025 試験を有効性評価の参考資料、下肢痙縮の有効性に関しては、512 試験と試験デザインが類似しており、512 試験の用量設定の際に参考とした 702 試験を有効性評価の参考資料とし、国内成績との参考比較を行った (2.5.4 参照)。

また、安全性に関しては、表 1.5.3-1、表 1.5.3-2 および表 1.5.3-3 に示した国内外 21 試験すべての成績を参考資料として用いた (2.5.5 参照)。

以上、本邦で得られた臨床試験成績に加え、海外の承認状況に鑑み、今回の一変申請においては、痙縮の原因疾患を脳卒中後に限定しないこととし、申請効能・効果を「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定した。

1.5.3.6. 規制当局によるガイダンスおよび助言

1.5.3.6.1. 初回治験相談

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に、本邦における脳卒中後の痙縮に対する本剤の開発について、当時の治験依頼者であるアラガン株式会社が医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (以下、医薬品機構) に対して初回治験相談を行った。

本相談は脳卒中後に発症する上肢痙縮の改善を目的とした開発計画および本邦で実施予定の試験計画の妥当性について、医薬品機構に助言を求めたものであった。医薬品機構からの助言のおもな内容は以下のとおりであった (5.4.1 参照)。

1. 開発計画および第Ⅱ相試験 (忍容性および用量反応探索試験) の試験計画について
 - 本剤の開発の可能性を明確にするため、臨床試験を開始する前に、以下の検討を行うこと。
 - i) [REDACTED]
 - ii) [REDACTED]
[REDACTED]
 - iii) 本剤の投与に際して安全性を担保できる十分な救命設備を有した施設を、[REDACTED]
[REDACTED]

- iv) [REDACTED]

2. 上肢痙縮に対する評価方法について

- [REDACTED]
- [REDACTED]

これらの助言を受けて、上肢においては個別症状評価、下肢においては10m歩行時間および歩数などのエンドポイントを設け、脳卒中後の痙縮患者を対象とした第Ⅱ相試験（上肢：910試験、下肢：911試験）を計画した。

1.5.3.6.2. 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談

20■年■月に当時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に本剤の製造販売承認が承継された後、20■年■月■日にグラクソ・スミスクライン株式会社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。

本相談は、本邦で実施された第Ⅱ相試験および海外臨床試験成績に基づき、プラセボに対する優越性検証と反復投与時の安全性および有効性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験、およびその臨床データパッケージの妥当性について、総合機構に助言を求めたものであった。総合機構からの助言のおもな内容は以下のとおりであった（5.4.1参照）。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- 上肢痙縮に関しては、日本人患者においても本剤の投与が肺機能に影響を及ぼさないことを確認する必要があると考える。
- [REDACTED]
- [REDACTED]

これらの助言を受けて、脳卒中後の痙縮患者を対象とした第Ⅲ相試験（上肢：509 試験、下肢：512 試験）を計画した。主要評価項目について、上肢に関しては高用量群の手関節の MAS のベースラインからの変化量にもとづく AUC とし、下肢に関しては足関節の MAS の AUC とした。また、上肢に関しては本剤低用量群を設け、高用量、低用量、プラセボの 3 群とし、肺機能検査（FEV₁ および FVC）についても安全性評価項目に設定した。

1.5.3.7. 本剤の有用性

既存の痙縮治療の現状に鑑み、上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤のベネフィットとしては、以下のものがあげられる。

- 本剤は局所投与製剤であるため、局在性緊張亢進を来たしている筋に対し、直接的に筋弛緩作用を発揮することにより、上肢痙縮および下肢痙縮を改善する。
- 筋弛緩作用により機能障害の改善がみられており、上肢の位置異常の改善、自分で服の着替えができるようになるなど、日常生活が向上する。
- 筋弛緩作用により肢位や機能障害が改善するため、より高いリハビリテーションの効果が期待される。
- 単回の投与で長期間（約 3 ヶ月）の持続的な効果を有する。
- 経口筋弛緩剤では全身性の脱力や眠気などの副作用のために治療が困難であった痙縮患者、認知障害や覚醒レベルが低下している痙縮患者に新たな治療の選択肢を提供する。
- 長期間に渡り繰り返し投与された場合でも効果が減弱せず、優れた安全性プロファイルと忍容性を持つ。

本剤は、痙縮が可逆的かつ局所性である場合では待望の治療法となり、上肢および下肢痙縮患者に大きな福音をもたらす。上肢においては医師および患者、下肢においては医師の機能障害に対する全般的印象がプラセボ投与に比べて改善する傾向がみられた（509 試験および 512 試験）。また、すべての有効性の評価指標において反復投与を続けた結果、改善傾向を示した。痙縮の起因筋肉への直接的な筋弛緩作用により肢位や機能障害が改善するため、徐々にリハビリテーションがより円滑に実施可能になると考えられる。その結果、徐々に介護への依存度が減少し、患者本人のみならず、家族や介護者の負担軽減も期待される。

一方、本剤の反復投与時のリスクとして、中和抗体の産生による効果の減弱があるが、中和抗体の産生の可能性については、既存の添付文書内の重要な基本的注意の項に再度明記し注意を促した。さらに、再投与可能までの期間を3ヵ月と設定することにより短期の間隔の再投与を避け、添付文書どおり適切に使用することによりこれらリスクは最小にできると考えられた。また、投与筋以外の遠隔筋への影響と考えられる事象の発現も考えられるため、同様に添付文書の重要な基本的注意の項に明記し注意を促した。

以上より、本剤の添付文書に記載された用法・用量の範囲内で使用する限り、安全性プロファイルには特段の影響はないと推察するとともに、本剤の投与により得られるベネフィットは予想されるリスクを大きく上回るものと判断した。

なお、本剤の痙縮への適応に関しては、本剤がまだ痙縮には承認取得されておらず、国内臨床試験でのエビデンスがないにもかかわらず、すでに脳卒中治療ガイドライン 2009 [篠原, 2009]にて痙縮による関節可動域制限に対し、グレード A（行うよう強く勧められる）にて推奨されている。また、2008年10月に日本小児神経学会よりグラクソ・スミスクライン株式会社および厚生労働大臣宛に本剤の小児適応に対する適応追加および拡大を求める要望書も提出されているように、本剤は上肢痙縮および下肢痙縮に対して医療ニーズの高い薬剤であると考えられる。

1.5.3.8. 参考文献

- Brin MF, the Spasticity Study Group. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Muscle Nerve*. 1997;20 Suppl 6:S208-20.
- Cava TJ. Botulinum toxin management of spasticity in upper motor neuron lesions. *Eur J Neurol*. 1995;2:57-60.
- Lance JW. *Spasticity: disordered motor control, Symposium synopsis*. Chicago:Year Book Medical Publishers; 1980.
- Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve*. 1997;20 Suppl 6:S1-13.
- Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve*. 1996;19:488-96.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:924-7.
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. *Drug Safety*. 2006;29:31-48.
- Steward O. *機能的神経科学*. 東京:シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社; 2004.
- Turner-Stokes L, Ward A. *Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults*. London:Royal College of Physicians; 2002.
- Ward AB. A summary of spasticity management - a treatment algorithm. *Eur J Neurol*. 2002;9 Suppl 1:48-52.
- Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil*. 2002;16:515-22.
- 厚生労働省. *5 主要な傷病の総患者数*. 東京; 2005. 平成 17 年患者調査の概況.
- 正門 由久. 痙縮(1)-その病態生理-. *臨床脳波*. 2006(a);48:169-77.
- 正門 由久. 痙縮(2)-その評価とマネージメント-. *臨床脳波*. 2006(b);48:241-7.
- 石川 友衛. 痙縮-臨床リハビリテーションでの神経生理学研究の応用-. *理学療法*. 1998;15:685-92.
- 川手 信行, 水間 正澄. 痙縮のコントロール. *総合リハ*. 2007;35:1193-8.

川手 信行. 内反尖足が強い片麻痺を呈する脳梗塞患者のリハビリテーション. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2000;9:464-8.

田中 勵作. 痙縮の神経機構-再訪. *リハビリテーション医学*. 1995;32:97-105.

平 孝臣, 赤川 浩之, 岡田 芳和ら. 本邦における痙縮の疫学的調査. *リハビリテーション医学*. 2000;37:863.

目崎 高広, 梶 龍兒, 木村 淳. 痙縮. *神経治療*. 1997;14:35-8.

篠原 幸人, 小川 彰, 鈴木 則宏ら. *脳卒中治療ガイドライン2009*. 東京:協和企画; 2009.

Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology*. 2008;70:1691-8.

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、以下、本剤）は、1989年12月に米国で斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2010年3月現在80ヵ国以上で承認されており、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、今回追加効能としての承認申請を行った「上肢痙縮及び下肢痙縮」については、各国で成人あるいは小児、上肢あるいは下肢、痙縮の原因疾患などの承認状況が異なっているものの、すでに、英国、米国、ドイツ、フランスおよびカナダをはじめ、世界70ヵ国以上（成人適応；60ヵ国以上、小児適用；70ヵ国以上）で「痙縮」の治療に対して上市されている。

本剤が承認されているすべての国について、承認を取得している「痙縮」（成人・小児別、上肢・下肢別）およびそれ以外の効能を表 1.6-1 に示した。また、主要国として、英国、フランスおよび米国における「痙縮」の承認状況（効能および用法・用量の詳細）を表 1.6-2、表 1.6-3 および表 1.6-4 にまとめた。

なお、本項では、以下の書類を添付した。

1.6.1 英国添付文書の原文および和訳

1.6.2 フランス添付文書の原文および和訳

1.6.3 米国添付文書の原文および和訳

1.6.4 企業中核データシート

表 1.6-1 各国における承認効能・効果

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
アルゼンチン	成人における脳卒中に伴う上肢痙縮の治療を含む限局性痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における筋緊張亢進による歩行異常の管理	12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 片側顔面痙攣および痙性斜頸の治療 腋窩の多汗症および眉間の皺の治療	
オーストラリア	成人における限局性痙縮		2歳以上の小児脳性麻痺患者における、痙縮による尖足変形を含む限局性痙縮の治療		12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣〔良性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害（特に片側顔面痙攣）を含む〕の治療 痙性斜頸の治療 重度の腋窩の原発性多汗症の治療 皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の治療 痙攣性発声障害の治療 小児および成人における斜視の治療 成人における上顔面部の皺（眉間の皺、目尻の皺、額の皺）の一時的改善	
オーストリア	BOTOX® : 脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮の管理	—	—	BOTOX® : 2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮の管理	BOTOX® : 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常、痙性斜頸の管理 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® : 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
バーレーン	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、およびそれに伴う限局性筋緊張異常の管理 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
バングラデシュ	成人における痙縮			2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	眼瞼痙攣、痙性斜頸、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性筋緊張異常	
ベルギー	BOTOX® : 脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮の管理	—	—	BOTOX® : 2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	BOTOX® : 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® : 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ボリビア	脳卒中後の成人における上肢痙縮による手首および手の傷害	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	12歳以上の眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）および片側顔面痙攣の治療 12歳以上の斜視の治療 成人における痙性斜頸 様々なタイプの限局性筋緊張異常および片側顔面痙攣の治療 美容上の使用：65歳未満の成人における皺眉筋または鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善 痙攣性発声障害 日常生活動作の妨げとなる原発性局所多汗症 抗コリン作用薬療法で十分治療できていない神経因性の膀胱排尿筋過活動による尿失禁 顔面部の皺	
ブラジル	筋痙縮		—	—	斜視および筋緊張異常一般（眼瞼痙攣、痙性斜頸など）の治療 片側顔面痙攣、顔面の多動による皺および多汗症 抗コリン作用薬療法で十分管理できていない神経因性の排尿筋過活動による尿失禁 抗コリン作用薬療法で十分治療できていない神経因性の膀胱排尿筋過活動による尿失禁	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ブルガリア	—	—	—	—	65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
カナダ	成人における脳卒中に伴う上肢痙縮の治療を含む限局性痙縮の管理	—	—	小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 成人における痙性斜頸の症状・徴候の軽減 腋窩の多汗症の治療 皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の治療 上顔面部の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺を含む）の治療	
チリ	成人の痙縮		小児脳性麻痺に伴う痙縮		12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 振戦、筋緊張異常、ミオクローヌス、片側顔面痙攣、痙性斜頸、発声障害、痙性障害、拘縮に関連する背部・頸部・脊椎痛、歯ぎしり 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善 局所療法で十分管理できていない重度の腋窩の原発性多汗症 抗コリン作用薬療法で十分治療できていない神経因性の膀胱排尿筋過活動による尿失禁 顔面上部の皺	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
中国	—	—	—	—	眼瞼痙攣、顔面痙攣およびそれに伴う顔面筋緊張異常 65歳以下の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善	
コロンビア	痙縮の治療		脳性麻痺の治療		斜視および眼瞼痙攣の治療 片側顔面痙攣および痙性斜頸の治療 ミオクロームス性障害、片頭痛（緊張性頭痛）、多汗症、筋の過剰収縮に伴うまたは起因する背部・頸部・筋膜炎、排尿筋過活動、慢性裂肛、アカラシア、本態性振戦、痙攣性発声障害および顔面の多動による皺の治療	
コスタリカ	痙縮		脳性麻痺、脳性麻痺に伴う痙縮		成人における痙性斜頸に伴う頭部の位置異常および頸部痛の重篤度の軽減 12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 眉間の皺 痙性斜頸、眼瞼痙攣、斜視	
クロアチア	脳卒中に伴う限局性の上肢痙縮による手首および手の傷害	—	脳性麻痺 2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	—	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣および第Ⅶ神経〔顔面神経〕障害を含む）の治療 痙性斜頸の症状・徴候の軽減 限局性筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣、片側顔面痙攣 局所療法で十分管理できていない重度の腋窩の原発性多汗症	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
キプロス	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>VISTABEL® :</p> <p>65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善</p> <p>BOTOX® :</p> <p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症</p>	
チェコ共和国	限局性痙縮の治療（脳卒中に伴う上肢痙縮の治療を含む）	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	<p>BOTOX® :</p> <p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の症状軽減 痙性斜頸の症状軽減 多汗症</p> <p>65歳までの成人における眉間の皺の治療（重大な心理的影響を及ぼす場合）</p> <p>VISTABEL® :</p> <p>65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善</p>	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
デンマーク	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL® :</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
エクアドル	—	—	痙縮に関する脳性麻痺		斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣の治療 片側顔面痙攣の治療 痙性斜頸、痙攣性発声障害、顔面の多動による皺、多発性硬化症、慢性裂肛、脊髄損傷による排尿筋過活動、ミオクロームス性障害 多汗症（腋窩および手掌）	
エジプト	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣の管理 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
エルサルバドル	痙縮の治療		脳性麻痺の治療		12歳以上の限局性の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（本態性眼瞼痙攣または第VII神経障害を含む）の治療 ミオクロームス性障害、筋の過剰収縮に伴うまたは起因する背部・頸部・筋膜の痛み、顔面の多動による皺の治療 多汗症（腋窩、手掌、足底） 片頭痛（緊張性頭痛）、本態性振戦、痙攣性発声障害 慢性裂肛およびアカラシア	
エストニア	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮	BOTOX® ： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常 痙攣性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
フィンランド	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX®：</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
フランス	成人；上肢および下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法		2歳以上の小児における上肢および下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法	<p>—</p> 2歳以上の小児；脳性麻痺患者による痙縮を呈する小児における尖足変形治療	<p>BOTOX®：</p> 眼球運動障害（斜視、動眼神経麻痺新鮮例および甲状腺筋障害新鮮例）、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣および痙性斜頸の治療 局所療法が無効で、精神的・社会的に重要な影響をもたらす重度の腋窩多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ドイツ	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX®：</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ギリシャ	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX®：</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
グアテマラ	痙縮		脳性麻痺		眼瞼痙攣、それに伴う限局性の筋緊張異常 および痙性斜頸の治療 片側顔面痙攣 背部痛、本態性振戦、顔面の多動による 皺、多汗症 片頭痛、斜視、排尿筋の過活動、痙攣性発 声障害 アカラシアおよび裂肛 痙性斜頸、拘縮に関連する背部・頸部・脊 椎痛、歯ぎしり	
香港	脳卒中後の上肢痙 縮	—	小児脳性麻痺		眼瞼痙攣および斜視の治療 片側顔面痙攣、痙性斜頸、皺眉筋や鼻根筋 の動きに伴う眉間の皺の治療 成人における上顔面部の皺（眉間の皺、目 尻の皺、額の皺）の一時的改善	
ハンガリー	脳卒中後の成人に おける手首および 手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児 脳性麻痺患者におけ る痙縮による尖足変 形	BOTOX® : 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う 限局性の筋緊張障害の症状軽減 痙性斜頸の徴候・症状の軽減 多汗症 VISTABEL® : 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見ら れる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重 大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合） の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
アイスランド	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL® :</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
インド	成人の痙縮		脳性麻痺		眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張障害の治療 痙性斜頸 多汗症 眉間の皺または顔面の多動による皺	
インドネシア	—	—	—	—	12歳以上の斜視および限局性の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
アイルランド	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL® :</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
イスラエル	脳卒中に伴う上肢痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療 （この治療は症状発現後4～6ヵ月経過するまで行わないこと）	12歳以上の眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害、片側顔面痙攣、それに伴う限局性の筋緊張異常および斜視の症状軽減 痙性斜頸の徴候・症状の軽減 65歳以下の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善 他の薬物対症療法が無効であった腋窩の原発性多汗症の管理	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
イタリア	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL® :</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
日本	—	—	—	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	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣 片側顔面痙攣 痙性斜頸 <p>BOTOX®VISTA :</p> 65歳未満の成人における眉間の表情皺	
ヨルダン	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の治療 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
韓国	筋痙縮；18歳以上における脳卒中に伴う限局性筋痙縮		—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	12歳以上の斜視および限局性の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 痙性斜頸の治療 18歳以上の日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症の治療 18～65歳の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善	
クウェート	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ラトヴィア	—	—	—	—	BOTOX® ： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、それに伴う限局性の筋緊張異常および痙性斜頸 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
レバノン	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の治療 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
リトアニア	—	—	—	—	BOTOX® ： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、それに伴う限局性の筋緊張異常および痙性斜頸 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ルクセンブルク	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	BOTOX® ： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
マレーシア	成人の脳卒中に伴う上肢痙縮による手首および手の障害を含む限局性痙縮の管理	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙縮（良性本態性眼瞼痙縮を含む）、片側顔面痙攣または第Ⅶ神経障害の治療 12歳以上の斜視の矯正 成人の痙性斜頸の治療 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の一時的治療 制汗剤または汗止めなどの局所治療では効果が得られない重度の腋窩の原発性多汗症の管理 成人における上顔面部の皺（眉間の皺、目尻の皺、額の皺）の一時的改善	
マルタ	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	BOTOX® 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
メキシコ	—	—	—	—	眼瞼痙攣、斜視、ミオクローヌス性発声障害、多汗症、顔面の多動による皺、膀胱排尿筋過活動の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
モロッコ	成人；脳卒中後の上肢痙縮	下肢痙縮	—	2歳以上の小児；小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の小児・成人； 眼運動障害、斜視、動眼神経麻痺新鮮例、 甲状腺筋障害新鮮例 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸 成人；多汗症	
ネパール	痙縮		脳性麻痺		眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う 限局性筋緊張異常 痙性斜頸	
オランダ	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	BOTOX® ： 12歳以上の眼瞼痙攣および片側顔面痙攣患者の治療 痙性斜頸の治療 18歳以上の日常生活動作の妨げとなる持続的な両側腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ニュージーランド	成人の限局性痙縮の治療		2歳以上の小児脳性麻痺患者における、尖足変形を含む限局性痙縮の治療		12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第VII神経障害を含む）の治療 成人における痙性斜頸の症状・徴候の軽減 腋窩の原発性多汗症および皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の治療 上顔面部の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺を含む）の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ノルウェー	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX® :</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL® :</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
オマーン	痙縮		脳性麻痺		<p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸の治療 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症</p> <p>65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善</p>	
パキスタン	—	—	—	—	12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
パナマ	—	—	小児脳性麻痺患者の扱いの補助		12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 片側顔面痙攣の治療 限局性の筋緊張異常（眼瞼痙攣、頸部、喉頭部）および多汗症 眉間の皺（中等度または重度の眉間の皺）	
ペルー	—	—	—	—	12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 筋緊張異常、片側顔面痙攣、限局性の筋緊張異常、痙攣性発声障害、痙攣性斜頸、痙縮性の苦痛、病的攣縮 美容目的；65歳以下の成人における皺眉筋または鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善 腋窩の多汗症	
フィリピン	脳卒中後の成人における痙縮の治療		小児脳性麻痺の治療		12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 12歳以上の斜視の治療 成人における痙攣性斜頸の治療 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の一時的治療 腋窩の局所多汗症の治療 上顔面部の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺を含む）の外観の一時的改善	
			—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形		

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ポーランド	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX®：</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の治療 特発性の回旋性痙性斜頸 皺眉筋や鼻根筋の過剰な痙縮による眉間の（垂直な）皺の治療 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ポルトガル	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	<p>BOTOX®：</p> 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 <p>VISTABEL®：</p> 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
カタール	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症	
ルーマニア	—	—	—	—	65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
ロシア	—	—	小児におけるジスキネジー（脳性麻痺を含む）の治療		眼瞼痙攣、斜視および片側顔面痙攣の治療 成人における顔面および頸部の多動による皺の緩和	
サウジアラビア	痙縮		脳性麻痺		眼瞼痙攣および片側顔面痙攣の管理 痙性斜頸 眉間の皺 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
セルビア	脳卒中後の成人における足首および腕の痙縮		—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	眼瞼痙攣 片側顔面痙攣 痙性斜頸 限局性痙縮 腋窩の多汗症	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
シンガポール	成人における脳卒中に伴う上肢の限局性痙縮の管理	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣を含む）、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常または第Ⅶ神経障害の治療 12歳以上の斜視の矯正 痙性斜頸の治療 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺、眼輪筋の動きに伴う目尻の皺の一時的治療 局所療法で十分管理できていない重度の腋窩の原発性多汗症の治療	
スロバキア共和国	脳卒中に伴う上肢痙縮の治療を含む限局性痙縮の治療	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	BOTOX[®] 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の症状軽減 痙性斜頸の症状軽減 多汗症 65歳までの成人における眉間の皺の治療（重大な心理的影響を及ぼす場合） VISTABEL[®] ： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
スロベニア	—	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	BOTOX®： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、限局性攣縮の治療 VISTABLE®： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
南アフリカ	—	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣および斜視〔良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害（片側顔面痙攣）を含む〕の治療 腋窩の多汗症 眉間の皺	
スペイン	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	BOTOX®： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL®： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
スリランカ	—	—	小児脳性麻痺		斜視および眼瞼痙攣の治療 痙性斜頸（実際には限局性の筋緊張異常） 眉間の皺および顔面の多動による皺の治療 多汗症	
スウェーデン	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	BOTOX® : 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 VISTABEL® : 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	
スイス	脳卒中に伴う上肢痙縮の治療を含む限局性痙縮の治療	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形（退縮および重大な委縮なし）の対症療法	12歳以上の眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、それに伴う限局性の筋緊張異常および斜視の対症療法 成人における痙性斜頸の対症療法 成人における腋窩の多汗症の治療 成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
台湾	脳卒中後の上肢痙縮	—	—	小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	眼瞼痙攣、顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常、斜視、痙性斜頸 皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺および多汗症の治療 上顔面部の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺を含む）の一時的改善	
タイ	成人における脳卒中に伴う痙縮の治療を含む限局性痙縮の管理		—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の管理	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療および12歳以上の斜視の矯正 成人における痙性斜頸の治療 65歳未満の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の治療 腋窩の局所多汗症の治療 成人の上顔面部の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺を含む）の一時的改善	
トリニダード・トバゴ	—	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う筋緊張異常、特発性の回旋性痙性斜頸の治療	
チュニジア	成人；脳卒中後の上肢／下肢痙縮		—	2歳以上の小児；小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	成人および12歳以上の小児； 眼運動異常（斜視、動眼神経麻痺新鮮例） および甲状腺筋障害新鮮例、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
トルコ	脳卒中後の成人における手および手首の障害を伴う限局性痙縮	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮に伴う尖足変形の治療	成人における痙性斜頸の治療（痙性斜頸による頭部位置異常および頸部疼痛の軽減を目的とする） 12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 多汗症および皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う眉間の皺の治療	
ウクライナ	—	—	小児脳性麻痺において2歳以降に始まった局所的筋攣縮の治療	成人における眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、麻痺性斜視、痙性斜頸、局所筋攣縮、顔面および頸部の多動による皺の治療		
アラブ首長国連邦	脳卒中後の成人における手首および手の限局性痙縮	—	—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形に伴う限局性痙縮	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣およびそれに伴う限局性の筋緊張異常の管理 特発性の回旋性痙性斜頸 日常生活動作の妨げとなる局所治療抵抗性の持続的な重度の腋窩の原発性多汗症 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
英国	限局性痙縮；成人における脳卒中に伴う上肢痙縮による手首および手の障害	—	—	2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形	<p>BOTOX®： 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣の症状軽減 特発性痙性斜頸の症状軽減 制汗剤または汗止めによる局所治療では効果の得られない重度の腋窩原発性多汗症の管理</p> <p>VISTABEL®： 65歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺（重大な心理的影響を及ぼすほど重度の場合）の外観の一時的改善</p>	
米国	成人における上肢痙縮の治療（肘関節（上腕二頭筋）、手首関節（橈側手根屈筋および尺側手根屈筋）および指関節（深指屈筋および浅指屈筋）における筋緊張亢進を軽減させる）	—	—	—	<p>BOTOX®： 12歳以上の斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（本態性眼瞼痙攣または第Ⅶ神経障害を含む）の治療 成人における痙性斜頸の治療（痙性斜頸による頭部位置異常および頸部疼痛の軽減を目的とする） 局所療法薬で十分管理できていない重度の腋窩の原発性多汗症の治療</p> <p>BOTOX® COSMETIC： 65歳以上の成人における皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善</p>	
ウルグアイ	—	—	—	—	斜視および筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-1 各国における承認効能・効果（つづき）

国名	痙縮				その他の効能	備考
	成人		小児			
	上肢	下肢	上肢	下肢		
ベネズエラ	—	—	—	—	斜視および眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣または筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣）および片側顔面痙攣の治療 腋窩の多汗症 皺眉筋や鼻根筋の動きに伴う中等度または重度の眉間の皺の外観の一時的改善 顔面の多動による皺 抗コリン作用薬療法に反応しない神経因性の膀胱排尿筋過活動による尿失禁	
ベトナム	成人における脳卒中に伴う痙縮の治療を含む限局性痙縮の管理		—	2歳以上の小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足変形の治療	12歳以上の筋緊張異常に伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣を含む）、片側顔面痙攣または第Ⅶ神経障害の治療 12歳以上の斜視の矯正 成人における痙性斜頸の治療	

網掛け部分；痙縮の原因疾患が「脳卒中」に特定

表 1.6-2 英国における痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2009年5月現在）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）														
1	英国 BOTOX 100単位/瓶 50単位/瓶	成人適応 2002/5/2 小児適応 1998/6/3	眼瞼痙攣、片側顔面 痙攣及び特発性痙性 斜頸（痙性斜頸）の 症状軽減 重度の腋窩多汗症 以下に挙げる限局性 痙縮 - 2歳以上の外来小児 脳性麻痺患者におけ る痙縮による尖足奇 形 - 成人における脳卒中 に伴う上肢痙縮によ る手首及び手の障害	<p>小児脳性麻痺 滅菌済みの23～26ゲージ針を用いて希釈後のBOTOXを注射する。患部腓腹筋の内側頭及び外側頭の2部位にそれぞれ投与する。推奨総投与量は体重1kg当たり4単位である。両下肢に同時に注射する場合は、この投与量を左右の下肢に分けて注射する。臨床的改善は一般的に注射後2週間以内に見られる。再注射は、前回の注射の効果が消失してから行うこと。ただし、注射の頻度は2ヵ月に1回までとすること。</p> <p>脳卒中に伴う限局性痙縮 表在筋には滅菌済みの25、27又は30ゲージ針、深部筋にはこれらよりも長い針を用いて、溶解後のBOTOXを注射する。筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数部位に注射することにより、患部筋の神経支配領域にBOTOXをより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有用である。正確な投与量及び注射部位数は、患部筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度及び局所性筋力低下の有無に基づいて、患者ごとに調節すること。</p> <p>第3相対照臨床試験では以下の用量で投与した。</p> <table border="1" data-bbox="875 874 1464 1114"> <thead> <tr> <th>筋肉</th> <th>総投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>深指屈筋</td> <td>50単位</td> </tr> <tr> <td>浅指屈筋</td> <td>50単位</td> </tr> <tr> <td>橈側手根屈筋</td> <td>50単位</td> </tr> <tr> <td>尺側手根屈筋</td> <td>50単位</td> </tr> <tr> <td>母指内転筋</td> <td>20単位</td> </tr> <tr> <td>長母指屈筋</td> <td>20単位</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの臨床試験でも、1回の治療につき、選択した筋肉に360単位以下を分割して注射した。筋緊張の臨床的改善は、一般に、注射後2週間以内に見られ、注射後4～6週間の時点で最大効果に達する。反復及び長期投与に関するデータは限られている。</p>	筋肉	総投与量	深指屈筋	50単位	浅指屈筋	50単位	橈側手根屈筋	50単位	尺側手根屈筋	50単位	母指内転筋	20単位	長母指屈筋	20単位
筋肉	総投与量																	
深指屈筋	50単位																	
浅指屈筋	50単位																	
橈側手根屈筋	50単位																	
尺側手根屈筋	50単位																	
母指内転筋	20単位																	
長母指屈筋	20単位																	

表 1.6-3 フランスにおける痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2009年9月現在）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）
2	フランス BOTOX 100単位/瓶 50単位/瓶	成人適応 2005/8/1 小児適応 1998/12/23	<p>成人及び12歳以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> - 眼球運動障害：斜視、動眼神経麻痺新鮮例、甲状腺筋障害新鮮例 - 眼瞼痙攣 - 片側顔面痙攣 - 痙性斜頸 - 局所療法が無効で、精神的・社会的に重要な影響をもたらす重度の腋窩多汗症 <p>成人及び2歳以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> - 上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法 	<p>2歳以上の小児：上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法</p> <p>用法・用量</p> <p>調製したBOTOXは、目標筋肉に届く適切な長さのある殺菌した27～30ゲージ針を使用して投与する。位置特定の方法は、筋電図、筋超音波や電気刺激がある。正確な投与量及び注射部位数は、患部筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無及び前治療に対する患者の反応に基づいて、小児の必要量を調節すること。臨床試験における対象筋当たりの投与量は、1回の治療につき上肢が0.5～2.0単位/kg、下肢が2.0～4.0単位/kgであった。</p> <p>初回治療時、初回推奨用量を超えないこと。</p> <p>尖足奇形の治療では、対象筋である腓腹筋の内側頭及び外側頭各々に2回投与する。：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 片麻痺の場合、初回推奨用量4単位/kgを対象筋に注射する。 - 両麻痺の場合、初回推奨用量6単位/kgを対象筋に分割して注射する。 <p>初回用量は、厳密に小児用量を守ること。特に：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 以前より存在する嚥下障害や呼吸障害に関連するような併存疾患がある場合 - 治療する筋肉が未発達の場合 - 複数箇所投与が必要な場合 - 全身麻酔下での投与が必要な場合 <p>2歳以上の小児に対する限局性痙縮治療でのBOTOX投与量を下表に示す。</p> <p>用量検討時の全ての患者において、個々のリスク・ベネフィットを考慮し、投与部位以外の遠隔筋に対する影響を含めた有害事象のリスクを軽減すべきである。初回治療効果を基に、初回推奨用量を超えて下表の1回の治療当たりの最大投与量まで、極めて慎重に増量することができる。有害事象が発現した場合は、用量と治療予定を見直すこと。</p>

表 1.6-3 フランスにおける痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2009年9月現在）（つづき）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）		
				2歳以上の小児 （筋肉部位は参考まで）	筋肉当たりの投与量 （U/kg）	治療毎の 最大用量
				上肢： 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋 方形回内筋 円回内筋 尺側/橈側 手根屈筋 長母指屈筋/短母指屈筋/母指対立筋 母指内転筋 深指/浅指 屈筋	1～2 0.5～1 1～2 1～2 0.5～1 0.5～1 1～2	1部位当たり 15単位/kg 又 は 350単位 又は 50単位
			下肢： 長/短/大 内転筋 大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋 腓腹筋 ヒラメ筋	2～4 2～4 2～4 2～3		
<p>臨床的改善は一般に投与後2週間以内に認められる。臨床効果の持続期間に応じて再投与を行うこと。その場合は必ず3ヵ月以上の間隔をあけること。また、少なくとも6ヵ月の投与間隔をあけられる用量を調整すること。</p> <p>初回投与の効果が不十分である、すなわち、投与1ヵ月後も投与前に比べて有意な機能的改善が認められない場合には、</p> <ul style="list-style-type: none"> - 投与筋に対する毒素作用を臨床的かつ可能な限り専門施設で筋電図検査を実施することにより確認する。 - 効果不十分の要因を分析する。 <ul style="list-style-type: none"> - 投与筋の誤った選択（ヒラメ筋の機能を評価する） - 投与量が不十分 - 注射技法が不適切 - 固定性萎縮の発現 						

表 1.6-3 フランスにおける痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2009年9月現在）（つづき）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）																																
				<p>- A型ボツリヌス毒素による治療の妥当性を再評価する（4.4 警告及び使用上の注意参照）。</p> <p>- 初回投与で二次的有害作用が認められない場合は、再投与を実施する。</p> <p>- 効果不十分例の分析データに基づき調整する。</p> <p>- 筋電図ガイド下で実施する。</p> <p>- 初回及び2回目の投与については3ヵ月の投与間隔を遵守する。</p> <p>再投与の効果が不十分である場合には、A型ボツリヌス毒素による治療を継続しないこと。</p> <p>成人の上肢及び/又は下肢の痙縮（筋緊張亢進）に対する局所対症療法</p> <p>用量</p> <p>各対象筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度、限局性筋力低下の有無及び前治療に対する反応に応じて正確な用量及び投与部位数を選択すること。</p> <p>各投与筋当たりの平均用量</p> <table border="1" data-bbox="875 794 1702 1331"> <thead> <tr> <th>筋</th> <th>総投与量（部位数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>上腕二頭筋</td><td>100～200 単位; 4 部位まで</td></tr> <tr><td>深指屈筋</td><td>15～50 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>浅指屈筋</td><td>15～50 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>橈側手根屈筋</td><td>15～60 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>尺側手根屈筋</td><td>10～50 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>手の母指内転筋</td><td>20 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>手の長母指屈筋</td><td>20 単位; 1～2 部位</td></tr> <tr><td>後脛骨筋</td><td>50～150 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>前脛骨筋</td><td>70～100 単位; 2 部位</td></tr> <tr><td>ヒラメ筋</td><td>50～200 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>足の長指屈筋/短指屈筋</td><td>50～150 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>腓腹筋(内側頭及び外側頭)</td><td>50～200 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>足の長母指伸筋</td><td>50～100 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>外転筋</td><td>50～200 単位; 2～4 部位</td></tr> <tr><td>大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋</td><td>50～200 単位; 2～4 部位</td></tr> </tbody> </table>	筋	総投与量（部位数）	上腕二頭筋	100～200 単位; 4 部位まで	深指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位	浅指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位	橈側手根屈筋	15～60 単位; 1～2 部位	尺側手根屈筋	10～50 単位; 1～2 部位	手の母指内転筋	20 単位; 1～2 部位	手の長母指屈筋	20 単位; 1～2 部位	後脛骨筋	50～150 単位; 2～4 部位	前脛骨筋	70～100 単位; 2 部位	ヒラメ筋	50～200 単位; 2～4 部位	足の長指屈筋/短指屈筋	50～150 単位; 2～4 部位	腓腹筋(内側頭及び外側頭)	50～200 単位; 2～4 部位	足の長母指伸筋	50～100 単位; 2～4 部位	外転筋	50～200 単位; 2～4 部位	大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋	50～200 単位; 2～4 部位
筋	総投与量（部位数）																																			
上腕二頭筋	100～200 単位; 4 部位まで																																			
深指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位																																			
浅指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位																																			
橈側手根屈筋	15～60 単位; 1～2 部位																																			
尺側手根屈筋	10～50 単位; 1～2 部位																																			
手の母指内転筋	20 単位; 1～2 部位																																			
手の長母指屈筋	20 単位; 1～2 部位																																			
後脛骨筋	50～150 単位; 2～4 部位																																			
前脛骨筋	70～100 単位; 2 部位																																			
ヒラメ筋	50～200 単位; 2～4 部位																																			
足の長指屈筋/短指屈筋	50～150 単位; 2～4 部位																																			
腓腹筋(内側頭及び外側頭)	50～200 単位; 2～4 部位																																			
足の長母指伸筋	50～100 単位; 2～4 部位																																			
外転筋	50～200 単位; 2～4 部位																																			
大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋	50～200 単位; 2～4 部位																																			

表 1.6-3 フランスにおける痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2009年9月現在）（つづき）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）
				<p>臨床試験では、一回当たりの総投与量が 360 単位を超えた症例は報告されていない。選択された筋に応じて上記総投与量を分割して投与すること。 一般に最大総投与量は 6 単位/kg に定められている。</p> <p>用法 表在筋には 25, 27 又は 30 ゲージ針を、深部筋にはさらに長い注射針を使用する。 筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数の部位に注射することで患部筋に本剤をより均一に分布させることができる。この方法は特に大きな筋肉で有用である。 筋緊張亢進の臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内に認められ、また、最大の臨床効果は投与 4～6 週間後に認められる。必要に応じて再投与できるが、再投与は常に 3 ヶ月以上の間隔をあけて実施する。 臨床試験での投与期間は 12～16 週間であると報告されている。 新たに投与する場合は、筋痙縮の重症度・種類に基づいて、本剤の投与量及び投与筋の選択を調整できる。</p>

表 1.6-4 米国における痙縮に対する承認状況（他の承認効能を含む；2010年3月現在）

No	国名 販売名・含量	痙縮の 承認年月日	効能（適応症）	用法・用量（「痙縮」関連のみ抜粋）												
3	米国 BOTOX 100単位/瓶 50単位/瓶	成人適応 2010/3/9 小児適応 未承認	<p>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）の筋緊張亢進の軽減</p> <p>成人痙性斜頸患者における頭位異常及び頸部痛の軽減</p> <p>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</p> <p>12歳以上におけるジストニーに伴う斜視及び眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣や第VII神経障害を含む）の治療</p>	<p>上肢痙縮</p> <p>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。</p> <p>臨床試験では、1回の治療で75～360単位の投与量を患部筋で分割した。</p> <p>筋別の推奨投与量範囲</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>総投与量（投与部位数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>上腕二頭筋</td> <td>100～200単位、4部位</td> </tr> <tr> <td>橈側手根屈筋</td> <td>12.5～50単位、1部位</td> </tr> <tr> <td>尺側手根屈筋</td> <td>12.5～50単位、1部位</td> </tr> <tr> <td>深指屈筋</td> <td>30～50単位、1部位</td> </tr> <tr> <td>浅指屈筋</td> <td>30～50単位、1部位</td> </tr> </tbody> </table> <p>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2mLの添加が推奨される（「希釈表」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。</p> <p>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。</p>		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
	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															

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BOTOX
100 Allergan units
Powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Botulinum toxin * type A, 100 Allergan Units/vial.
* from *Clostridium botulinum*
Botulinum toxin units are not interchangeable from one product to another.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BOTOX is indicated for the symptomatic relief of blepharospasm, hemifacial spasm and idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis). It is indicated for the management of severe hyperhidrosis of the axillae, which does not respond to topical treatment with antiperspirants or antihidrotics.

BOTOX is also indicated for focal spasticity, including the treatment of

- dynamic equinus foot deformity due to spasticity in ambulant paediatric cerebral palsy patients, two years of age or older and
- wrist and hand disability due to upper limb spasticity associated with stroke in adults

The injections should be administered by appropriately trained personnel in hospital specialist centres.

The safety and effectiveness of BOTOX in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, or idiopathic cervical dystonia, or focal hyperhidrosis in children have not been demonstrated.

4.2 Posology and method of administration

Doses recommended for BOTOX are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin.

Adequate studies on geriatric dosing have not been performed. Dose selection should be the same; however, the lowest effective dose is recommended.

Blepharospasm

After reconstitution, BOTOX is injected using a sterile, 27-30 gauge needle. Electromyographic guidance is not necessary. The initial recommended dose is 1.25-2.5 Units (0.05-0.1 ml volume at each site) injected into the medial and lateral orbicularis oculi of the upper lid and the lateral orbicularis oculi of the lower lid. Additional sites in the brow area, the lateral orbicularis and in the upper facial area may also be injected if spasms here interfere with vision. 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 indefinitely. 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. The initial dose should not exceed 25 Units per eye. Normally no additional benefit is conferred by treating more frequently than every three months. It is rare for the effect to be permanent.

In the management of blepharospasm total dosing should not exceed 100 Units every 12 weeks.

Hemifacial spasm

Patients with hemifacial spasm or VIIth nerve disorders should be treated as for unilateral blepharospasm, with other affected facial muscles being injected as needed. Electromyographic control may be necessary to identify affected small circumoral muscles.

Cervical dystonia

Several dosing regimens have been used in clinical trials for treatment of cervical dystonia with BOTOX. Dosing must be tailored to the individual patient based on the patient's head and neck position, location of pain, muscle hypertrophy, patient's body weight, and patient response.

In practice, the maximum total dose is not usually more than 200 Units. No more than 50 Units should be given at any one injection site. The dilutions suggested are indicated in the following table:

Diluent added	Resulting dose in units per 0.1 ml
0.5 ml	20 Units
1 ml	10 Units
2 ml	5 Units
4 ml	2.5 Units
8 ml	1.25 Units

The following doses are recommended:

Type I Head rotated toward side of shoulder elevation	Sternomastoid	50 - 100 Units; at least 2 sites
	Levator scapulae	50 Units; 1 - 2 sites
	Scalene	25 - 50 Units; 1 - 2 sites
	Splenius capitis	25 - 75 Units; 1 - 3 sites
	Trapezius	25 - 100 Units; 1 - 8 sites
Type II Head rotation only	Sternomastoid	25 - 100 Units; at least 2 sites if >25 Units given

Type III Head tilted toward side of shoulder elevation	Sternomastoid Levator scapulae Scalene Trapezius	25 - 100 Units at posterior border; at least 2 sites if >25 Units given 25 - 100 Units; at least 2 sites 25 - 75 Units; at least 2 sites 25 - 100 Units; 1 - 8 sites
Type IV Bilateral posterior cervical muscle spasm with elevation of the face	Splenius capitis and cervicis	50 - 200 Units; 2 - 8 sites, treat bilaterally (This is the total dose and not the dose for each side of the neck)

The treatment of cervical dystonia typically may include injection of BOTOX into the sternocleidomastoid, levator scapulae, scalene, splenius capitis, and/or the trapezius muscle(s). The muscle mass and the degree of hypertrophy are factors to be taken into consideration when selecting the appropriate dose.

The sternocleidomastoid muscle should not be injected bilaterally as there is an increased risk of adverse effects (in particular dysphagia) when bilateral injections or doses in excess of 100 Units are administered to this muscle.

A 25, 27 or 30 gauge needle may be used for superficial muscles, and a 22 gauge needle may be used for deeper musculature. For cervical dystonia, localisation of the involved muscles with electromyographic guidance may be useful.

Multiple injection sites allow BOTOX to have more uniform contact with the innervation areas of the dystonic muscle and are especially useful in larger muscles. The optimal number of injection sites is dependent upon the size of the muscle to be chemically denervated.

Hyperhidrosis of the axillae

The recommended injection volume for intradermal injection in axillary hyperhidrosis is 0.1-0.2 ml. Reconstituted BOTOX (100 Units/4 mL) is injected using a 30 gauge needle. 50 Units of BOTOX is injected intradermally to each axilla, evenly distributed in multiple sites approximately 1-2 cm apart. The hyperhidrotic area to be injected may be defined by using standard staining techniques, e.g. Minor's iodine-starch test.

Clinical improvement generally occurs within the first week after injection. Repeat injections of axillary hyperhidrosis should be administered when effects from previous injections subside. Treatment response has been reported to persist for 4-7 months.

Paediatric cerebral palsy

Diluted BOTOX is injected using a sterile 23-26 gauge needle. It is administered into each of two sites in the medial and lateral heads of the affected gastrocnemius muscle. The recommended total dose is 4 Units/kg body weight. When both lower limbs are to be injected on the same occasion this dose should be divided between the two limbs.

Clinical improvement generally occurs within the first two weeks after injection. Repeat doses should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes but not more frequently than every two months.

Focal spasticity associated with stroke

Reconstituted BOTOX is injected using a sterile 25, 27 or 30 gauge needle for superficial muscles, and a longer needle for deeper musculature. Localisation of the involved muscles with electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful. Multiple injection sites may allow BOTOX to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful in larger muscles.

The exact dosage and number of injection sites may be tailored to the individual based on the size, number and location of muscles involved, the severity of spasticity, and the presence of local muscle weakness.

In the controlled Phase 3 clinical trial the following doses were administered:

Muscle	Total Dose
Flexor digitorum profundus	50 Units
Flexor digitorum sublimis	50 Units
Flexor carpi radialis	50 Units
Flexor carpi ulnaris	50 Units
Adductor Pollicis	20 Units
Flexor Pollicis Longus	20 Units

In all clinical trials, the doses did not exceed 360 Units divided among selected muscles at any treatment session.

Clinical improvement in muscle tone generally occurs within two weeks following treatment and the peak effect is generally seen within four to six weeks following treatment. Data on the repeated and long-term treatment are limited.

4.3 Contraindications

BOTOX is contraindicated:

- in individuals with a known hypersensitivity to botulinum toxin type A or to any of the excipients;
- in the presence of infection at the proposed injection site(s).

4.4 Special warnings and precautions for use

The relevant anatomy, and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures, must be understood prior to administering BOTOX. The recommended dosages and frequencies of administration of BOTOX should not be exceeded.

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been rarely reported including anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue oedema, and dyspnoea. Some of these reactions have been reported following the use of BOTOX either alone or in conjunction with other products associated with similar reactions. If such a reaction occurs further injection of BOTOX should be discontinued and appropriate medical therapy, such as epinephrine, immediately instituted. Please see section 4.8c) for further information.

Side effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported (See section 4.8), sometimes resulting in death, which in some cases was associated with dysphagia, pneumonia and/or significant debility.

Patients treated with therapeutic doses may experience exaggerated muscle weakness. Patients with underlying neurological disorders including swallowing difficulties are at increased risk of these side effects. The botulinum toxin product should be used under specialist supervision in these patients and should only be used if the benefit of treatment is considered to outweigh the risk. Patients with a history of dysphagia and aspiration should be treated with extreme caution.

Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech or respiratory disorders arise.

Dysphagia has also been reported following injection to sites other than the cervical musculature (see section 4.4 'Cervical Dystonia' for further information).

Clinical fluctuations during the repeated use of BOTOX (as with all botulinum toxins) may be a result of different vial reconstitution procedures, injection intervals, muscles injected and slightly differing potency values given by the biological test method used.

Formation of neutralizing antibodies to botulinum toxin type A may reduce the effectiveness of BOTOX treatment by inactivating the biological activity of the toxin. Results from some studies suggest that BOTOX injections at more frequent intervals or at higher doses may lead to greater incidence of antibody formation.

As with any treatment with the potential to allow previously-sedentary patients to resume activities, the sedentary patient should be cautioned to resume activity gradually.

Caution should be used when BOTOX 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. Caution should also be exercised when BOTOX is used for treatment of patients with peripheral motor neuropathic diseases (e.g., amyotrophic lateral sclerosis or motor neuropathy).

BOTOX should only be used with extreme caution and under close supervision in patients with subclinical or clinical evidence of defective neuromuscular transmission e.g. myasthenia gravis or Eaton Lambert Syndrome; such patients may have an increased sensitivity to agents such as BOTOX, which may result in excessive muscle weakness. Patients with neuromuscular disorders may be at an increased risk of clinically significant systemic effects including severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of BOTOX.

BOTOX contains human serum albumin. When medicinal products derived from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infectious agents cannot be totally excluded. To reduce the risk of transmission of infective agents, stringent controls are applied to the selection of blood donors and donations. In addition, virus inactivation procedures are included in the production process.

As with any injection, procedure-related injury could occur. An injection could result in localized infection, pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling, erythema, and/or bleeding/bruising. Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, e.g. syncope, hypotension, etc. Care should be taken when injecting near vulnerable anatomic structures.

Blepharospasm

Reduced blinking following botulinum toxin injection into the orbicularis muscle can lead to corneal pathology. Careful testing of corneal sensation in eyes previously operated upon, avoidance of injection into the lower lid area to avoid ectropion, and 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.

Ecchymosis occurs easily in the soft eyelid tissues. This can be minimised by applying gentle pressure at the injection site immediately after injection.

Because of the anticholinergic activity of botulinum toxin, caution should be exercised when treating patients at risk for angle closure glaucoma.

Cervical dystonia

Patients with cervical dystonia should be informed of the possibility of experiencing dysphagia which may be very mild, but could be severe. Dysphagia may persist for two to three weeks after injection, but has been reported to last up to five months post-injection. Consequent to the dysphagia there is the potential for aspiration, dyspnoea and occasionally the need for tube feeding. In rare cases dysphagia followed by aspiration pneumonia and death has been reported.

Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle to less than 100 Units may decrease the occurrence of dysphagia. Patients with smaller neck muscle mass, or patients who receive bilateral injections into the sternocleidomastoid muscle, have been reported to be at greater risk of dysphagia. Dysphagia is attributable to the spread of the toxin to the oesophageal musculature. Injections into the levator scapulae may be associated with an increased risk of upper respiratory infection and dysphagia.

Dysphagia may contribute to decreased food and water intake resulting in weight loss and dehydration. Patients with subclinical dysphagia may be at increased risk of experiencing more severe dysphagia following a BOTOX injection.

Hyperhidrosis of the axillae

Medical history and physical examination, along with specific additional investigations as required, should be performed to exclude potential causes of secondary hyperhidrosis (e.g. hyperthyroidism, pheochromocytoma). This will avoid symptomatic treatment of hyperhidrosis without the diagnosis and/or treatment of underlying disease.

Focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy and spasticity of the hand and wrist in adult post-stroke patients

BOTOX is a treatment of focal spasticity that has only been studied in association with usual standard of care regimens, and is not intended as a replacement for these treatment modalities. BOTOX is not likely to be effective in improving range of motion at a joint affected by a fixed contracture.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Theoretically, the effect of botulinum toxin may be potentiated by aminoglycoside antibiotics or spectinomycin, or other medicinal products that interfere with neuromuscular transmission (e.g. tubocurarine-type muscle relaxants).

The effect of administering different botulinum neurotoxin serotypes 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.

No interaction studies have been performed. No interactions of clinical significance have been reported.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of botulinum toxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3). The potential risk for humans is unknown. BOTOX should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

There is no information on whether BOTOX is excreted in human milk. The use of BOTOX during lactation cannot be recommended.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The effects of BOTOX on the ability to drive or to use machines can only be assessed after treatment.

4.8 Undesirable effects

a) General

Based on controlled clinical trial data patients would be expected to experience an adverse reaction after treatment with BOTOX at the rates of 35% for blepharospasm, 28% for cervical dystonia, 17% for paediatric cerebral palsy and 11% for primary hyperhidrosis of the axillae. Sixteen percent (16%) of participants in clinical trials treated with BOTOX for focal spasticity of the upper limb associated with stroke experienced an adverse reaction.

In general, adverse reactions occur within the first few days following injection and are transient.

In rare cases, adverse reactions may have a duration of several months or longer.

Local muscle weakness represents the expected pharmacological action of botulinum toxin in muscle tissue.

As is expected for any injection procedure, localised pain, tenderness and/or bruising may be associated with the injection. Fever and flu syndrome have also been reported after injections of botulinum toxin.

b) Adverse reactions - frequency by indication

For each indication the frequency of adverse reactions arising from clinical experience is given. The frequency is defined as follows:

Very Common (> 1/10); Common (>1/100, <1/10); Uncommon (>1/1,000, <1/100); Rare (>1/10,000, <1/1,000); Very Rare (<1/10,000).

Blepharospasm/hemifacial spasm

Nervous system disorders

Uncommon: Dizziness, facial paresis and facial palsy.

Eye Disorders:

Very common: Eyelid ptosis.

Common: Punctate keratitis, lagophthalmos, dry eye, photophobia and lacrimation increase.

Uncommon: Keratitis, ectropion, diplopia, entropion, visual disturbance and vision blurred.

Rare: Eyelid oedema.

Very rare: Corneal ulceration.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Rash/dermatitis.

General disorders and administration site conditions

Common: Irritation and face oedema.

Uncommon: Fatigue.

Cervical dystonia

Infections and infestations

Common: Rhinitis and upper respiratory infection.

Nervous system disorders

Common: Dizziness, hypertonia, hypoaesthesia, somnolence and headache.

Eye Disorders:

Uncommon: Diplopia and eyelid ptosis.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea and dysphonia.

Gastrointestinal disorders

Very common: Dysphagia (see section c. below).

Common: Dry mouth and nausea.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Very common: Muscular weakness.

Common: Musculoskeletal stiffness and soreness.

General disorders and administration site conditions

Very common: Pain.

Common: Asthenia, influenza like illness and malaise.

Uncommon: Pyrexia.

Paediatric cerebral palsy

Infections and infestations

Very common: Viral infection and ear infection.

Nervous system disorders

Common: Somnolence and paraesthesia.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia and muscular weakness.

Renal and urinary disorders

Common: Urinary incontinence.

General disorders and administration site conditions

Common: Gait disturbance and malaise.

Focal upper limb spasticity associated with stroke

Psychiatric disorders

Uncommon: Depression and insomnia.

Nervous system disorders

Common: Hypertonia

Uncommon: Hypoaesthesia, headache, paraesthesia, incoordination and amnesia.

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: Vertigo.

Vascular disorders

Uncommon: Orthostatic hypotension.

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Nausea and paraesthesia oral.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Ecchymosis and purpura.

Uncommon: Dermatitis, pruritus and rash.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Pain in extremity and muscle weakness.

Uncommon: Arthralgia and bursitis.

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site hemorrhage and injection site irritation.

Uncommon: Asthenia, pain, injection site hypersensitivity, malaise and oedema peripheral.

Some of the uncommon events may be disease related.

Primary hyperhidrosis of the axillae

Nervous system disorders

Common: Headache

Vascular disorders

Common: Hot flushes.

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Hyperhidrosis (non-axillary sweating).

Uncommon: Pruritus.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: Muscular weakness, myalgia, arthropathy and pain in extremity.

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site reactions and pain.

Uncommon: Asthenia, injection site oedema and injection site pain

In the management of primary axillary hyperhidrosis, increase in non axillary sweating was reported in 4.5% of patients within 1 month after injection and showed no pattern with respect to anatomical sites affected. Resolution was seen in approximately 30% of the patients within four months.

Weakness of the arm has been also reported uncommonly (0.7%) and was mild, transient, did not require treatment and recovered without sequelae. This adverse event may be related to treatment, injection technique, or both. In the uncommon event of muscle weakness being reported a neurological examination may be considered. In addition, a re-evaluation of injection technique prior to subsequent injection is advisable to ensure intradermal placement of injections.

c) Additional information

Dysphagia ranges in severity from mild to severe, with potential for aspiration, which occasionally may require medical intervention. See Section 4.4.

Side effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely (exaggerated muscle weakness, dysphagia, aspiration/aspiration pneumonia, with fatal outcome in some cases). (See section 4.4).

The following other adverse events have been reported since the drug has been marketed: dysarthria; abdominal pain; vision blurred; pyrexia; focal facial paralysis; hypoesthesia; malaise; myalgia; pruritus; hyperhidrosis; diarrhoea; anorexia; hypoacusis; tinnitus; radiculopathy; syncope; myasthenia gravis; erythema multiforme; dermatitis psoriasiform; vomiting and brachial plexopathy.

There have also been rare 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.

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been rarely reported, including anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue oedema, and dyspnoea. Some of these reactions have been reported following the use of BOTOX either alone or in conjunction with other agents known to cause similar reactions.

A case of peripheral neuropathy has been reported in a large adult male after receiving four sets of BOTOX injections, totalling 1800 Units (for neck and back spasm, and severe pain) over an 11 week period.

Angle closure glaucoma has been reported very rarely following botulinum toxin treatment for blepharospasm.

New onset or recurrent seizures have 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. The reports in children were reports predominantly from cerebral palsy patients treated for spasticity.

Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, e.g. syncope, hypotension, etc..

4.9 Overdose

No cases of systemic toxicity resulting from accidental injection of BOTOX have been observed. No cases of ingestion of BOTOX have been reported. Signs of overdose are not apparent immediately post-injection. Should accidental injection or ingestion occur, the patient should be medically supervised for several days for signs and symptoms of systemic weakness or muscle paralysis.

Patients presenting with the symptoms of botulinum toxin type A poisoning (generalised weakness, ptosis, diplopia, swallowing and speech disorders, or paresis of the respiratory muscles) should be considered for admission to hospital.

With increasing dosage, generalised and profound muscular paralysis occurs. When the musculature of the oropharynx and oesophagus are affected, aspiration may occur which may lead to development of aspiration pneumonia. If the respiratory muscles become paralysed, intubation and assisted respiration will be required until recovery takes place.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ATC class M03A X01 and ATC class D11AX.

The active constituent in BOTOX is a protein complex derived from *Clostridium botulinum*. The protein consists of type A neurotoxin and several other proteins. Under physiological conditions it is presumed that the complex dissociates and releases the pure neurotoxin.

Clostridium botulinum toxin type A neurotoxin complex blocks peripheral acetyl choline release at presynaptic cholinergic nerve terminals.

Intramuscular injection of the neurotoxin complex blocks cholinergic transport at the neuromuscular junction by preventing the release of acetylcholine. The nerve endings of the neuromuscular junction no longer respond to nerve impulses and secretion of the neurotransmitter is prevented (chemical denervation). Re-establishment of impulse transmission is by newly formed nerve endings and motor end plates. Recovery after intramuscular injection takes place normally within 12 weeks of injection as nerve terminals sprout and reconnect with the endplates.

After intradermal injection, where the target is the eccrine sweat glands, the effect lasted for about 4-7 months in patients treated with 50 Units per axilla.

5.2 Pharmacokinetic properties

a) General characteristics of the active substance:

Classical absorption, distribution, biotransformation and elimination studies on the active substance have not been performed due to the extreme toxicity of botulinum toxin type A.

b) Characteristics in patients:

Human ADME studies have not been performed due to the nature of the product. It is believed that little systemic distribution of therapeutic doses of BOTOX occurs. BOTOX is probably metabolised by proteases and the molecular components recycled through normal metabolic pathways.

5.3 Preclinical safety data

Acute toxicity

In monkeys receiving a single intramuscular (i.m.) injection of BOTOX, the No Observed Effect Level (NOEL) ranged from 4 to 24 Units/kg. The i.m. LD₅₀ was reported to be 39 Units/kg.

Toxicity on repeated injection

In three different studies (six months in rats; 20 weeks in juvenile monkeys; 1 year in monkeys) where the animals received i.m. injections, the NOEL was at the following respective BOTOX dosage levels: < 4 Units/kg, 8 Units/kg and 4 Units/kg. The main systemic effect was a transient decrease in body weight gain.

There was no indication of a cumulative effect in the animal studies when BOTOX was given at dosage intervals of 1 month or greater.

Local toxicity

BOTOX was shown not to cause ocular or dermal irritation, or give rise to toxicity when injected into the vitreous body in rabbits.

Allergic or inflammatory reactions in the area of the injection sites are rarely observed after BOTOX administration. However, formation of haematoma may occur.

Reproduction toxicology

Teratogenic effects

When pregnant mice and rats were injected intramuscularly during the period of organogenesis, the developmental NOEL of BOTOX was at 4 Units/kg. Reductions in ossification were observed at 8 and 16 Units/kg (mice) and reduced ossification of the hyoid bone at 16 Units/kg (rats). Reduced foetal body weights were observed at 8 and 16 Units/kg (rats).

In a range-finding study in rabbits, daily injections at dosages of 0.5 Units/kg/day (days 6 to 18 of gestation), and 4 and 6 Units/kg (administered on days 6 and 13 of gestation), caused death and abortions among surviving dams. External malformations were observed in one foetus each in the 0.125 Units/kg/day and the 2 Units/kg dosage groups. The rabbit appears to be a very sensitive species to BOTOX treatment.

Impairment of fertility and reproduction

The reproductive NOEL following i.m. injection of BOTOX was 4 Units/kg in male rats and 8 Units/kg in female rats. Higher dosages were associated with dose-dependent reductions in fertility. Provided impregnation occurred, there were no adverse effects on the numbers or viability of the embryos sired or conceived by treated male or female rats.

Pre- and post-natal developmental effects

In female rats, the reproductive NOEL was 16 Units/kg. The developmental NOEL was 4 Units/kg.

Mutagenicity

BOTOX has been evaluated and shown to be non-mutagenic in a number of *in vitro* and *in vivo* systems including the Ames test, the AS52/XPRT Mammalian Cell Forward Gene Mutation assay and the CHO test, and non-clastogenic in the mouse PCE test.

Carcinogenicity

No animal studies have been conducted.

Antigenicity

BOTOX showed antigenicity in mice only in the presence of adjuvant. BOTOX was found to be slightly antigenic in the guinea pig.

Blood compatibility

No haemolysis was detected up to 100 Units/ml of BOTOX in normal human blood.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sodium chloride

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product should not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution, stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C – 8°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C (see also section 6.6).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C), or store in a freezer (at or below -5°C).

For storage conditions of the reconstituted medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass vial, with rubber stopper and tamper-proof aluminium seal, containing white powder for solution for injection.

Pack size:

- Carton comprising one 100 Allergan Unit vial and package leaflet.
- Packs containing two, three or six cartons.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

BOTOX is reconstituted prior to use with sterile unpreserved normal saline (0.9% sodium chloride for injection). It is good practice to perform vial reconstitution and syringe preparation over plastic-lined paper towels to catch any spillage. An appropriate amount of diluent (see dilution table below) is drawn up into a syringe. The exposed portion of the rubber septum of the vial is cleaned with alcohol (70%) prior to insertion of the needle. Since BOTOX is denatured by bubbling or similar violent agitation, the diluent should be injected gently into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Reconstituted BOTOX is a clear colourless to slightly yellow solution free of particulate matter. When reconstituted, BOTOX may be stored in a refrigerator (2-8°C) for up to 24 hours prior to use. After this period used or unused vials should be discarded.

Each vial is for single use only.

Dilution table: <u>Diluent added</u>	<u>Resulting dose in units per 0.1 ml</u>
0.5 ml	20 Units
1 ml	10 Units
2 ml	5 Units
4 ml	2.5 Units
8 ml	1.25 Units

The 'unit' by which the potency of preparations of BOTOX is measured should be used to calculate dosages of BOTOX only and is not transferable to other preparations of botulinum toxin.

An injection volume of approximately 0.1 ml is recommended. A decrease or increase in the BOTOX dose is possible by administering a smaller or larger injection volume. The smaller the injection volume the less discomfort and less spread of toxin in the injected muscle occurs. This is of benefit in reducing effects on nearby muscles when small muscle groups are being injected.

For safe disposal, unused vials should be reconstituted with a small amount of water then autoclaved. Any used vials, syringes, and spillages etc. should be autoclaved, or the residual BOTOX inactivated using dilute hypochlorite solution (0.5%).

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Allergan Ltd.,
Marlow International,
The Parkway, Marlow,
Bucks, SL7 1YL, UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00426/0074

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

17 May 1994

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

22nd May 2009

1. 医薬品の名称

BOTOX
100 アラガン単位
粉末状溶解注射剤

2. 成分及び分量

A型ボツリヌス毒素*、100 アラガン単位/バイアル
**Clostridium botulinum* 由来
ボツリヌス毒素の単位は、他の製品に適用することはできない。
全添加物一覧は6.1項参照。

3. 剤型

粉末状溶解注射剤

4. 使用上の注意

4.1 効能・効果

BOTOXの効能・効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び特発性痙攣性斜頸（痙攣性斜頸）の症状軽減である。制汗剤や汗止めによる局所治療では効果の得られない重度の腋窩多汗症の治療にも適用する。

BOTOXは、以下に挙げる限局性痙縮にも適用する。

- 2歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足奇形
- 成人における脳卒中に伴う上肢痙縮による手首及び手の障害

注射は病院の専門センターにて十分な訓練を受けた者が行うこと。

小児における眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、特発性痙攣性斜頸又は局所性多汗症に対するBOTOXの安全性及び有効性は確立していない。

4.2 用法・用量

BOTOXの推奨用量を他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。

高齢者への投与に関する試験は十分に実施されていない。同じ用量を選択するものとするが、最小有効量が望ましい。

眼瞼痙攣

溶解後、滅菌済みの27～30ゲージ針を用いてBOTOXを注射する。

筋電図ガイドは必要ない。初回推奨用量の1.25～2.5単位（各部位0.05～0.1mL）を上眼瞼の内側及び外側眼輪筋並びに下眼瞼の外側眼輪筋に注射する。その他にも、痙攣が視力の妨げとなっている場合は、眉毛部、外側輪筋部及び顔面上部の注射することができる。一般に、注射の初期効果は3日以内に見られ、注射後1～2週間で最大効果に達する。1回の注射の効果持続期間は約3ヵ月で、その後は再注射を永久的に繰り返すことができる。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ヵ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。初回投与

量が片眼 25 単位を超えてはならない。通常、3 ヶ月に 1 回を上回る頻度で注射しても効果は変わらない。永続的な効果が得られることは稀である。

眼瞼痙攣治療の場合には、12 週間ごとの総投与量が 100 単位を超えてはならない。

片側顔面痙攣

片側顔面痙攣又は第 VII 神経障害の患者には片側眼瞼痙攣の場合と同様に治療を行い、必要に応じてその他の患部顔面筋にも注射する。

小さな口周囲筋の患部を特定するには、筋電図ガイドが必要となる場合がある。

痙攣性斜頸

BOTOX を用いた痙攣性斜頸治療については、いくつかの投与法を臨床試験で用いた。投与量は、頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、体重及び治療効果に基づいて、患者ごとに調節すること。

実際には、最大投与量は原則として 200 単位以内とする。1 部位当たりの注射量が 50 単位を超えてはならない。推奨希釈法を下表に示す。

希釈液添加量	薬液の用量 (単位/0.1mL)
0.5mL	20 単位
1mL	10 単位
2mL	5 単位
4mL	2.5 単位
8mL	1.25 単位

推奨用量を以下に示す。

I 型 肩挙上側への頭部 回旋	胸鎖乳突筋 肩甲挙筋 斜角筋 頭板状筋 僧帽筋	50~100 単位、2 部位以上 50 単位、1~2 部位 25~50 単位、1~2 部位 25~75 単位、1~3 部位 25~100 単位、1~8 部位
II 型 頭部回旋のみ	胸鎖乳突筋	25~100 単位、25 単位を超える 場合は 2 部位以上
III 型 肩挙上側への頭部 側屈	胸鎖乳突筋 肩甲挙筋 斜角筋 僧帽筋	後縁に 25~100 単位、25 単位を 超える場合は 2 部位以上 25~100 単位、2 部位以上 25~75 単位、2 部位以上 25~100 単位、1~8 部位
IV 型 顔面挙上を伴う両 側性後頸部筋の攣 縮	頭板状筋及び頸板状筋	50~200 単位、2~8 部位、両側 に投与 (これは総投与量であり、頸部 各側の投与量ではない)

痙攣性斜頸の治療では、通常、胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、斜角筋、頭板状筋及び/又は僧帽筋に BOTOX を注射する。適切な投与量を選択する上で考慮すべき要因は、筋肉量及び肥大の程度である。

胸鎖乳突筋は、両側に注射したり 100 単位を超えて投与したりすると有害事象（特に嚥下障害）のリスクが増大するため、両側には注射しないこと。

表在筋には 25、27 又は 30 ゲージ針を用い、深部筋には 22 ゲージ針を用いる。痙性斜頸の場合には、筋電図ガイド下で患部筋を特定するとよい。

複数部位に注射することにより、ジストニー筋の神経支配領域に BOTOX をより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有用である。最適な注射部位数は、化学的除神経の標的となる筋肉の大きさによって異なる。

腋窩多汗症

腋窩多汗症に対する皮内注射の推奨投与量は 0.1～0.2mL である。30 ゲージ針を用いて溶解後の BOTOX（100 単位／4mL）を注射する。BOTOX 50 単位を各腋窩の複数部位に約 1～2cm 間隔で均等に分布するよう皮内注射する。投与すべき多汗部位は標準的な染色法（例：Minor ヨード・デンプン試験）を用いて特定する。

臨床的改善は一般に注射後 1 週間以内に見られる。腋窩多汗症に対する再注射は、前回の注射の効果が消失してから行うこと。治療効果の持続期間は 4～7 ヶ月と報告されている。

小児脳性麻痺

滅菌済みの 23～26 ゲージ針を用いて希釈後の BOTOX を注射する。患部腓腹筋の内側頭及び外側頭の 2 部位にそれぞれ投与する。推奨総投与量は体重 1kg 当たり 4 単位である。両下肢に同時に注射する場合は、この投与量を左右の下肢に分けて注射する。

臨床的改善は一般的に注射後 2 週間以内に見られる。再注射は、前回の注射の効果が消失してから行うこと。ただし、注射の頻度は 2 ヶ月に 1 回までとすること。

脳卒中に伴う限局性痙縮

表在筋には滅菌済みの 25、27 又は 30 ゲージ針、深部筋にはこれらよりも長い針を用いて、溶解後の BOTOX を注射する。筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数部位に注射することにより、患部筋の神経支配領域に BOTOX をより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有用である。

正確な投与量及び注射部位数は、患部筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度及び局所性筋力低下の有無に基づいて、患者ごとに調節すること。

第 3 相対照臨床試験では以下の用量で投与した。

筋肉	総投与量
深指屈筋	50 単位
浅指屈筋	50 単位
橈側手根屈筋	50 単位
尺側手根屈筋	50 単位
母指内転筋	20 単位
長母指屈筋	20 単位

いずれの臨床試験でも、1回の治療につき、選択した筋肉に360単位以下を分割して注射した。

筋緊張の臨床的改善は、一般に、注射後2週間以内に見られ、注射後4～6週間の時点で最大効果に達する。反復及び長期投与に関するデータは限られている。

4.3 禁忌

BOTOXは、以下の場合に禁忌である：

- A型ボツリヌス毒素又は本剤に含まれる添加物に対して過敏症の既往歴がある患者
- 注射予定部位に感染のある患者

4.4 警告及び使用上の注意

BOTOXを投与する前に、関連する解剖学的構造及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化を十分に理解していなければならない。推奨用量及び投与頻度を超えて投与しないこと。

稀に重篤及び/又は即時型の過敏反応（アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟部組織浮腫及び呼吸困難を含む）がまれに報告されている。これらの反応の一部は、BOTOXの単独投与後又は同様の反応を伴う他の製品との併用投与後に報告されている。このような反応が現れた場合にはその後のBOTOX投与を中止し、直ちにエピネフリンの投与などの適切な医学的処置を行うこと。詳細については4.8c)項を参照のこと。

投与筋以外の遠隔筋に対する影響に関する有害事象が報告されており（4.8項参照）、死亡に至ったものもあった。これらの死亡例の中には、嚥下障害、肺炎及び/又は著しい衰弱を伴うものもあった。

治療用量で投与した場合に筋力低下が悪化するおそれがある。嚥下困難などの神経疾患を有する患者では、これらの有害事象のリスクが高くなる。このような患者にボツリヌス毒素製剤を投与する場合は、治療効果がリスクを上回ると判断される場合にのみ、かつ専門医の監督下で行うこと。嚥下障害及び誤嚥の既往歴を有する患者には特に注意して治療すること。

嚥下障害、会話障害又は呼吸障害が認められた場合には、直ちに専門医の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

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（詳細については「4.4 痙性斜頸」の項参照）。

バイアル溶解手順の相違、投与間隔、投与する筋肉、生物学的検定の方法に応じて生じる若干の効力の差などが原因で、あらゆるボツリヌス毒素製剤と同様、BOTOX反復投与時に臨床的変動が生じる場合がある。

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。複数の臨床試験結果により、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。

座った状態の多かった患者が活動を再開できるようになる治療ではどのようなものでも同様であるが、座った状態の多い患者は徐々に活動を再開するよう注意すること。

注射予定部位の炎症、対象筋の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。末梢性運動ニューロパチー（例：筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロパチー）の治療に **BOTOX** を用いる場合も注意すること。

不顕性又は顕性の神経筋伝達障害（例：重症筋無力症、イートン・ランバート症候群）を有する患者では **BOTOX** のような薬剤への感受性が増大している可能性があり、過度の筋力低下に至るおそれがあるため、細心の注意を払って十分な監督下で **BOTOX** を投与すること。神経筋疾患を有する患者においては、**BOTOX** の標準的な臨床用量を投与することにより、重度の嚥下障害や呼吸障害を含む臨床的に重大な全身性の影響のリスクが高まることがある。

BOTOX は人血清アルブミンを含有している。人血液又は血漿由来の医薬品を投与する場合、感染病原体伝播の可能性を完全に排除することができない。感染病原体伝播のリスクを軽減するため、献血者及び献血に関して厳格な管理を行うこと。また、製造工程にはウイルス不活化手順が含まれている。

どのような注射でも同様であるが、手技に関連する傷害が起こりうる。注射によって生じうるものとしては、局所感染、疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹、紅斑及び/又は出血／挫傷が挙げられる。また、注射針関連の疼痛及び/又は不安により、血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じる場合もある。解剖学的に脆弱な部位に注射するときは慎重に行うこと。

眼瞼痙攣

眼輪筋への注射により瞬目の回数が減少し、角膜病変に至る場合がある。眼科手術の既往がある場合は注意深く角膜検査を行い、眼瞼外反を招かぬよう下眼瞼への注射を避け、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。

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軽く圧迫することで防ぐことが可能である。

ボツリヌス毒素は抗コリン活性を有するため、閉塞隅角緑内障のリスクがある患者に投与する際は慎重に行うこと。

痙攣性斜頸

痙攣性斜頸患者では極めて軽度の嚥下障害が現れることがあるが、重度の嚥下障害が現れることもあるので、このことを患者に説明すること。嚥下障害は注射後 2～3 週間持続することがあるが、最長 5 ヶ月間持続したとの報告もある。嚥下障害発現後誤嚥や呼吸困難が生じる場合があり、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に誤嚥性肺炎を発症し、死亡に至った例が報告されている。

胸鎖乳突筋への投与量を 100 単位未満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。頸部筋量の少ない患者や両側胸鎖乳突筋に投与する必要のある患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。嚥下障害は食道筋肉組織への毒素拡散に起因する。肩甲挙筋への投与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。

嚥下障害は食事及び水分摂取量の低下を引き起こし、その結果、体重減少及び脱水に至るおそれがある。不顕性嚥下障害を呈する患者では、BOTOX 投与後により重度の嚥下障害が生じるリスクが高くなるおそれがある。

腋窩多汗症

続発性多汗症を引き起こしている可能性のある原因（甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫等）を排除するため、病歴聴取及び身体検査を行うとともに、必要に応じて特異的な検査も実施すること。これにより、基礎疾患の診断及び/又は治療を行うことなく多汗症の対症療法を開始するようなことを避けられる。

小児脳性麻痺及び成人における脳卒中後の手首・手の痙縮を伴う限局性痙縮

BOTOX は、従来の標準治療薬との併用でしか限局性痙縮治療薬としての試験を実施していないため、このような治療薬に代えて用いることはしない。BOTOX には、固定性拘縮を来している関節の可動域を改善する効果はないと思われる。

4.5 相互作用

理論上、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、あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（ツボクラリントタイプの筋弛緩剤等）によって増強すると考えられる。

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を本剤と同時に投与又は数ヶ月間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には、過剰な神経筋脱力が増悪するおそれがある。

これまでに相互作用試験は実施していない。臨床的に問題となる他の相互作用は報告されていない。

4.6 妊婦・授乳婦への投与

妊婦への投与

妊婦への A 型ボツリヌス毒素投与に関する十分なデータはない。動物における試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトでのリスクの可能性についてはわかっていない。妊婦への使用が明らかに必要であると判断されない場合は、使用すべきではない。

授乳婦への投与

BOTOX がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であるため、BOTOX の授乳婦への投与は推奨しない。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に対する BOTOX の影響は、投与後でなければ調べることができない。

4.8 有害事象

a) 一般

比較対照臨床試験のデータより、BOTOX 投与後の有害事象発現率は眼瞼痙攣患者で 35%、痙性斜頸患者で 28%、小児脳性麻痺患者で 17%、原発性腋窩多汗症患者で 11%と予測される。脳卒中に伴う上肢限局性痙縮に対して BOTOX 投与を受けた被験者の 16% に有害事象が現れた。

一般的に有害事象は投与後数日の間に発現し、一過性である。

稀に、有害事象が数ヵ月以上持続することがある。

局所の筋力低下は、ボツリヌス毒素に予想される筋肉組織への薬理作用である。

どのような注射手技でも同様であるが、注射に伴う局所性疼痛、圧痛及び/又は挫傷が生じるおそれがある。ボツリヌス毒素投与後に発熱及びインフルエンザ症候群も報告されている。

b) 有害事象—適応症別の頻度

臨床経験に基づく有害事象の適応症別頻度を示す。頻度の定義は次のとおりとする。

Very Common (> 1/10); Common (>1/100, <1/10); Uncommon (>1/1,000, <1/100); Rare (>1/10,000, <1/1,000); Very Rare (<1/10,000).

眼瞼痙攣／片側顔面痙攣

神経系障害

Uncommon : 浮動性めまい、顔面不全麻痺、顔面神経麻痺

眼障害 :

Very Common : 眼瞼下垂

Common : 点状角膜炎、兔眼、眼乾燥、羞明、流涙増加

Uncommon : 角膜炎、眼瞼外反、複視、眼瞼内反、視覚障害、霧視

Rare : 眼瞼浮腫

Very Rare : 角膜潰瘍形成

皮膚及び皮下組織障害

Uncommon : 発疹／皮膚炎

全身障害及び投与局所様態

Common : 刺激感、顔面浮腫

Uncommon : 疲労

痙性斜頸

感染症及び寄生虫症

Common : 鼻炎、上気道感染

神経系障害

Common : 浮動性めまい、筋緊張亢進、感覚鈍麻、傾眠、頭痛

眼障害：

Uncommon： 複視、眼瞼下垂

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

Uncommon： 呼吸困難、発声障害

胃腸障害

Very Common： 嚥下障害（後述のc項参照）

Common： 口内乾燥、悪心

筋骨格系及び結合組織障害

Very Common： 筋力低下

Common： 筋骨格硬直、痛み

全身障害及び投与局所様態

Very Common： 疼痛

Common： 無力症、インフルエンザ様疾患、倦怠感

Uncommon： 発熱

小児脳性麻痺

感染症及び寄生虫症

Very Common： ウイルス感染、耳感染

神経系障害

Common： 傾眠、錯感覚

皮膚及び皮下組織障害

Common： 発疹

筋骨格系及び結合組織障害

Common： 筋痛、筋力低下

腎及び尿路障害

Common： 尿失禁

全身障害及び投与局所様態

Common： 歩行障害、倦怠感

脳卒中に伴う限局性上肢痙縮

精神障害

Uncommon： うつ病、不眠症

神経系障害

Common : 筋緊張亢進

Uncommon : 感覚鈍麻、頭痛、錯感覚、協調運動障害、健忘

耳及び迷路障害

Uncommon : 回転性めまい

血管障害

Uncommon : 起立性低血圧

胃腸障害

Uncommon : 悪心、口の錯感覚

皮膚及び皮下組織障害

Common : 斑状出血、紫斑

Uncommon : 皮膚炎、そう痒症、発疹

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 四肢痛、筋力低下

Uncommon : 関節痛、滑液包炎

全身障害及び投与局所様態

Common : 注射部位出血、注射部位刺激感

Uncommon : 無力症、疼痛、注射部位過敏反応、倦怠感、末梢性浮腫

「Uncommon」に該当する事象には原疾患によるものも含まれている。

原発性腋窩多汗症

神経系障害

Common : 頭痛

血管障害

Common : ほてり

胃腸障害

Uncommon : 悪心

皮膚及び皮下組織障害

Common : 多汗症（非腋窩発汗）

Uncommon : そう痒症

筋骨格系及び結合組織障害

Uncommon : 筋力低下、筋痛、関節障害、四肢痛

全身障害及び投与局所様態

Common : 注射部位反応、疼痛

Uncommon : 無力症、注射部位浮腫、注射部位疼痛

原発性腋窩多汗症の治療では、患者の 4.5%において投与後 1 ヶ月以内に腋窩以外の発汗量の増加が報告された。患部の解剖学的部位に何らかの傾向は見られなかった。これらの患者の約 30%で 4 ヶ月以内に回復が認められた。

上肢脱力も報告されているが頻度は低く (0.7%)、軽度かつ一過性で、治療には至らず、後遺症が生じることなく消失した。この有害事象は、投与もしくは施注手技、又はその両方に関係していると考えられる。「Uncommon」に該当する筋力低下の事象がみられた場合には、神経学的検査が必要と考えられる。また、適切に皮内注射が行えるよう、今後は投与に先立って施注手技を再検討することが望ましい。

c) 追加情報

嚥下障害は軽度から重度までと重症度に幅がある。誤嚥に至る可能性もあり、その場合は稀に医学的処置が必要となることもある。4.4 項参照。

頻度は非常に低いですが、遠隔筋への毒素拡散に関連する有害事象が報告されている (筋力低下増悪、嚥下障害及び誤嚥/誤嚥性肺炎で、死亡に至ったものもある) (4.4 項参照)。

その他、市販後に確認された有害事象は、構語障害、腹痛、霧視、発熱、限局性顔面麻痺、感覚鈍麻、倦怠感、筋痛、そう痒症、多汗症、下痢、食欲不振、聴力低下、耳鳴、神経根障害、失神、重症筋無力症、多形紅斑、乾癬様皮膚炎、嘔吐、腕神経叢障害である。

また、稀であるが、心血管系有害事象 (不整脈、心筋梗塞など) も報告されており、死亡に至ったものもある。これらの患者の一部は、心血管疾患などの危険因子を有していた。

重篤及び/又は即時型の過敏反応 (アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟部組織浮腫、呼吸困難等) が稀に報告されている。これらの事象の一部は、BOTOX の単独投与後又は同様の反応を伴う他の製品との併用投与後に報告されている。

体格の大きい成人男性 1 例において、頸部痙攣、背部痙攣及び重度の疼痛に対しての 11 週間にわたる総投与量 1,800 単位の 4 回の BOTOX 投与後に末梢性ニューロパチーが報告されている。

眼瞼痙攣に対するボツリヌス毒素投与後に閉塞隅角緑内障が非常に稀に報告されている。

新規又は再発性の発作が報告されているが、主にこのような発作を起こしやすい患者で発現していた。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。小児では、これらの報告は主に、痙攣に対して治療を受けていた脳性麻痺患者に関するものであった。

針に関連する疼痛及び/又は不安のため血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じる場合がある。

4.9 過量投与

BOTOX の誤投与による全身毒性の例は認められていない。BOTOX の誤飲の例は報告されていない。過量投与の徴候は、注射後すぐには発現しない。誤投与及び誤飲が生じた場合には、全身脱力や筋麻痺の徴候や症状を数日間医学的に観察すること。

A 型ボツリヌス毒素の中毒症状（全身脱力、眼瞼下垂、複視、嚥下及び会話障害、呼吸筋の不全麻痺等）が認められた場合は入院を考慮すること。

投与量の増加に伴って、全身性で顕著な筋肉麻痺が生じる。中咽頭及び食道の筋肉組織に患部が存在する場合は、誤嚥が生じて誤嚥性肺炎に至る場合がある。呼吸筋に麻痺が生じた場合は、回復するまで挿管及び補助呼吸法が必要となる。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

ATC コード：M03A X01、D11AX

BOTOX の有効成分は、*Clostridium botulinum* 由来の蛋白複合体である。この蛋白は、A 型神経毒素及び他の数種の蛋白から成る。この複合体は、生理的条件下で解離し純粋な神経毒素を放出すると考えられる。

A 型 *Clostridium botulinum* 神経毒素は、シナプス前コリン作動性神経終末における末梢アセチルコリン放出を遮断する。

神経毒素複合体を筋肉内注射すると、アセチルコリン放出の抑制により神経筋接合部でコリン作動性輸送系が遮断される。神経筋接合部の神経終末は神経インパルスに反応しなくなり、化学伝達物質の分泌が妨げられる（化学的除神経）。神経伝達は、新たに形成された神経終末及び運動終板によって再び確立される。筋肉内注射してから通常 12 週間以内に、神経終末が出芽して終板と再接続することで元の状態に戻る。

エクリン汗腺を標的とする皮内注射において、50 単位ずつを両側の腋窩に投与した患者では効果が約 4～7 ヶ月間持続した。

5.2 薬物動態

a) 有効成分の一般的特性：

A 型ボツリヌス毒素の過度な毒性のため、有効成分について従来型の吸収・分布・代謝・排泄試験は実施していない。

b) ヒトでの薬物動態：

本製品の性質上、ヒトを対象とした ADME 試験は実施していない。治療量で投与した際には、BOTOX はほとんど全身へ分布しないと考えられる。BOTOX はプロテアーゼにより代謝され、分子成分は通常の代謝経路により再循環されると思われる。

5.3 前臨床安全性データ

急性毒性

サルにBOTOXを単回筋肉内投与したところ、無影響量（NOEL）は4～24単位/kgであった。筋肉内投与によるLD₅₀は39単位/kgと報告された。

反復投与毒性

動物に筋肉内注射する3試験（ラット6ヵ月試験、未成熟サル20週間試験、サル1年間試験）において、NOELとされるBOTOXの用量は、ラットが4単位/kg未満、未成熟サルが8単位/kg、サルが4単位/kgであった。主な全身性の作用は一過性の体重増加抑制であった。

BOTOXを1ヵ月以上の間隔で投与する動物試験において蓄積作用は示されなかった。

局所毒性

BOTOXをウサギの硝子体に注射したところ、眼又は皮膚刺激性を示さず、毒性も引き起こさないことが明らかになった。

注射部位周囲のアレルギー反応又は炎症反応はBOTOX投与後にはめったに認められない。しかし、血腫形成のおそれがある。

生殖毒性

催奇形性

器官形成期の妊娠マウス及びラットに筋肉内注射したところ、発達に対するBOTOXのNOELは4単位/kgであった。骨化遅延が8及び16単位/kg（マウス）、舌骨の骨化遅延が16単位/kg（ラット）で認められた。さらに、胎児体重の減少が8及び16単位/kg（ラット）で認められた。

ウサギを用いる用量設定試験において、0.5単位/kg/day（妊娠6～18日目）ならびに4及び6単位/kg（妊娠6～13日目）を連日注射したところ、死亡及び生存母動物での流産が認められた。外表奇形が0.125単位/kg/day及び2単位/kg群の各群の胎児1匹に認められた。ウサギはBOTOX投与に対する感受性が非常に高い動物種と思われる。

受胎能及び生殖能の低下

BOTOXを筋肉内注射した場合の生殖に対するNOELは、雄ラットが4単位/kg、雌ラットが8単位/kgであった。高用量では受胎能が用量依存的に低下した。受胎が成立した場合、投与雄ラットを雄親動物又は投与雌ラットを雌親動物とする胚の数又は生存率に有害な影響はなかった。

出生前後の発達への影響

雌ラットにおいて、生殖に対するNOELは16単位/kgであった。発達に対するNOELは4単位/kgであった。

変異原性

BOTOXは、Ames試験、AS52/XPRTは乳類細胞を用いる前進突然変異試験及びCHO細胞を用いる試験を含む多くの*in vitro*及び*in vivo*試験系で評価したところ変異原性を示さず、マウスPCE試験でも染色体異常誘発性を示さなかった。

がん原性

動物試験は実施していない。

抗原性

BOTOX は、マウスにおいてアジュバントとの併用時のみ抗原性を示した。さらに、モルモットではわずかな抗原性を示すことが明らかになった。

血液適合性

正常ヒト血中には BOTOX 100 単位/mL まで溶血が検出されなかった。

6. 製剤について

6.1 添加物一覧

人血清アルブミン
塩化ナトリウム

6.2 配合禁忌

適合試験を実施していないので、本剤は他の薬剤と混合しないこと。

6.3 有効期限

3 年間

調製後は、2～8℃で冷蔵すれば 24 時間は安定していることが確認されている。

微生物学的観点から、本製品は直ちに使用すべきである。直ちに使用しない場合は、使用中の保管時間及び使用前の状態は、使用者の責任である。通常、2～8℃で 24 時間を超えて保管しない（6.6 項も参照）。

6.4 貯蔵上の注意

冷蔵庫（2～8℃）又は冷凍庫（-5℃以下）に保管すること。

調製後の貯法は 6.3 項参照。

6.5 容器の性質及び内容量

注射用白色粉末はゴム栓をはめてタンパープルーフのアルミニウムシールをした透明なガラス製バイアルに入っている。

パックサイズ：

- 100 アラガン単位入りバイアル 1 本と添付文書の入った箱。
- 2、3 又は 6 箱入りのパック。

すべてのパックサイズが市販されているわけではない場合がある。

6.6 廃棄上及びその他取扱い上の注意

BOTOX は、使用前に、保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）を用いて溶解する。バイアルの溶解及び注射器の準備の際には、プラスチック製の裏地のついた紙タオルの上で行い、液体がこぼれた場合にはその上に落ちるようにして

おくのが適切である。適切な量の希釈液（下記希釈表参照）を注射器に採る。ゴム栓の露出部分は、針挿入前にアルコール（70%）で拭く。BOTOXは泡立たせたりそれと同様に激しく攪拌したりすると変性するため、希釈液をバイアルに静かに注入すること。希釈液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルを廃棄すること。溶解後のBOTOXは、無色から微黄色の透明な液で浮遊物を認めない。調製後のBOTOXは、使用前に冷蔵庫（2～8℃）で24時間まで保存することができる。この期間を過ぎたバイアルは、使用又は未使用を問わず廃棄すること。

各バイアルとも1回限りの使い捨てとする。

希釈表：添加する希釈液	薬液の用量（単位/0.1mL）
0.5mL	20 単位
1mL	10 単位
2mL	5 単位
4mL	2.5 単位
8mL	1.25 単位

BOTOX 製剤の力価を測るための「単位」は、BOTOX の用量算出のみに用いるべきであり、他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。

推奨注射容量は約 0.1mL である。BOTOX 容量の増減は、注射容量の増減によって可能である。注射容量を減量すると、不快感が和らぎ、投与筋への毒素拡散も少なくなる。これは、小さい筋群に注射する場合に近隣筋への影響を抑える上で有用である。

安全に廃棄するため、未使用のバイアルは少量の水を加えて溶解し加圧滅菌処理を行うこと。使用済みのバイアル、注射器、漏出した薬剤等は加圧滅菌処理を行うか、残ったBOTOXは、希釈した次亜塩酸溶液（0.5%）で失活させること。

未使用の製品又は廃棄物は地域の決まりに従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

アラガン社
マーロウ インターナショナル
パークウェイ、マーロウ
ボックス、SL7 1YL, UK

8. 市販承認番号

PL 00426/0074

9. 初回承認日／承認更新日

1994年5月17日

10. 本製品概要の改訂日

2009年5月22日

BOTOX[®] 100 Units SmPC, France (September 2009)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BOTOX 100 Allergan Units, powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Type A botulinum toxin ^{*1}100 units^{*2} ALLERGAN
For 1 vial

^{*1} (of Clostridium botulinum)

^{*2} One unit corresponds to the median lethal dose (LD₅₀) of reconstituted product and injected intraperitoneally into mice.

See 6.1 for excipients.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Adults and children over 12 years old

- Oculomotor disorders: strabismus, recent oculomotor paralysis, recent dysthyroid ocular myopathy
- Blepharospasm
- Hemifacial spasm
- Cervical Dystonia (Spasmodic torticollis)
- Persistent severe hyperhidrosis of the axillae, resistant to topical treatment and which has an important psychological and social impact.

Adults and children 2 years old and over

Focal symptomatic treatment of spasticity (muscular overactivity) in upper and/or lower limbs

In children, botulinum toxin injections must be performed by specialist physicians who have a strong experience in this treatment in children.

This drug therapy is to be incorporated in overall multidisciplinary management (associating a neurologist, paediatrician, physical medicine and rehabilitation physician, orthopaedic surgeon, etc.) and associated with a rehabilitation undertaking.

N.B.: BOTOX should only be administered by specialist physicians with extensive experience in the use of the toxin in the above indications and with a tailored technical set.

4.2 Dosage and administration method

General recommendations

- The doses recommended for BOTOX® cannot be applied to other botulinum toxin preparations. Doses are expressed in Allergan units (see 4.4 Warnings and Cautions).

- If there is a history of neurogenic disorders of the face, and for patients over 70 years old, it is recommended to reduce the dosage during the first series of injections (see 4.4 Warnings and Cautions).

- Minimum interval between 2 injection series:

The presence of antibodies against Type A botulinum toxin may reduce the efficacy of BOTOX® treatment. Consequently, as a precaution, the following minimum interval between 2 injection series must be respected:

* 4 months for severe axillary hyperhidrosis resistant to local treatment

* 3 months for focal symptomatic treatment of spasticity (muscular overactivity) in upper and/or lower limbs and children over 12 years old.

* 2 months for other indications in adults and children 2 years and older

- Injection technique

Strictly intramuscular administration or strict intradermal administration depending on the indication.

Following disinfection of the skin, the diluted BOTOX dose is injected using a sterile needle of suitable gauge for the muscle to be injected.

Electromyographic guidance may enhance injection precision. The electrical activity recorded by the tip of the injection needle is used as a guide to position it in the target muscle. This guidance is mandatory for treating strabismus.

After preparation, BOTOX should be used for only one session and one patient.

BLEPHAROSPASM

1/ Preparation of the product

Prepare a solution containing 2.5 units per 0.1 mL (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

2/ Posology and administration method

Use a 27- or 30-gauge needle.

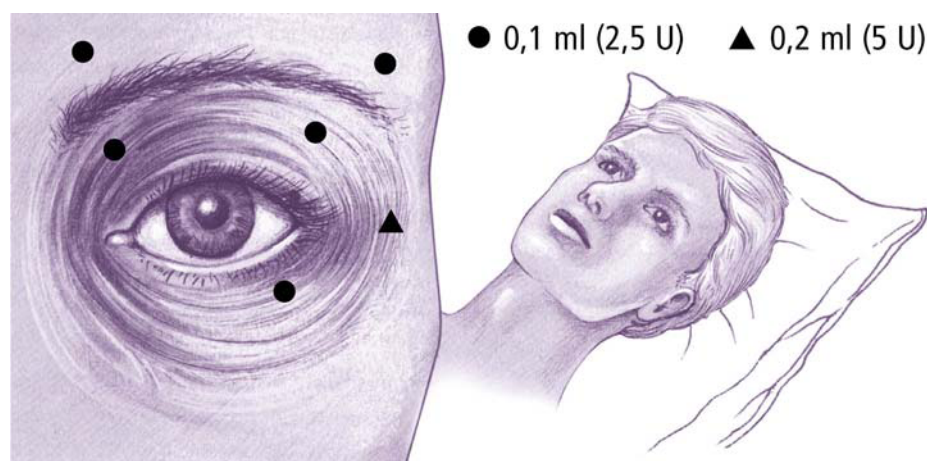
Electromyographic guidance is not necessary.

The initial dose recommended for the treatment of bilateral blepharospasm is 17.5 units per eye (0.70 mL) injected as follows:

- 7.5 units (0.30 mL) divided among 3 sites (2.5 units per site): medial and lateral orbicularis oculi of the upper lid and the lateral orbicularis oculi of the lower lid)
- 5 units (0.20 mL) divided between 2 sites in the brow area (2.5 units per site)
- 5 units (0.20 mL) in the upper facial area.

The initial dose must not exceed 25 units (1 mL) per eye.

REFER TO THE DIAGRAM BELOW *DIAGRAM*



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 as needed. At repeat treatment sessions, the dose may be increased up to double if the response to the initial treatment is considered insufficient (effect lasting less than 2 months).

The total dose should not exceed 100 U (4 mL) every 3 months.

Normally, no additional benefit is derived from treatment administered more frequently than every 3 months.

HEMIFACIAL SPASM

The doses and injection techniques are the same as those described for the treatment of unilateral blepharospasm.

Electromyographic guidance may be necessary in order to identify the small circular muscles.

CERVICAL DYSTONIA

1/ Preparation of the product

Prepare a solution containing 10 units per 0.1 mL (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

2/ Posology and administration method

Use a 25-, 27- or 30-gauge needle.

If it is difficult to locate the muscles, give the injections with electromyographic assistance.

The initial recommended doses are as follows:

- sternocleidomastoid: 40 to 75 units (0.40 to 0.75 mL), splenius: 75 units - 50 to 150 units (0.75 mL) and trapezius: 75 units - 50 to 100 units (0.75 mL).
For each muscle, the dose is divided among 3 sites.
- Levator scapulae: 50 units (0.5 mL) divided between 2 sites;
- Scalenus: 25 units (0.25 mL).

Do not administer more than 50 units (0.50 mL) per site.

To minimize the risk of dysphagia, do not inject bilaterally the sternocleidomastoid and do not administer more than 100 units (1 mL) per series.

Do not inject more than 200 units (2 mL) total in the first series. Dosage is adjusted in subsequent series depending on the initial response, without exceeding a total dose of 300 units (3 mL) per series.

Clinical improvement generally occurs within the first 2 weeks after injection. The clinical benefit generally appears approximately 6 weeks post-injection. A new injection may be given when the clinical effect of the preceding injection has decreased.

The duration of the clinical benefit reported in the clinical trials showed marked variations (2 to 33 weeks). The most frequent duration of benefit was 3 months, depending on the individual symptoms and responses of the patients. The dosage regimen must therefore be adjusted to the individual patient's requirements.

The injection series must be repeated according to the clinical benefit duration. However, the interval between 2 treatments must not be less than 2 months.

STRABISMUS

Prepare a solution containing 2.5 units per 0.1 mL (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

Use a 27-gauge needle, 1.5" (40 mm) long.

BOTOX® is intended for injection into the extra-ocular muscles, with electromyographic guidance required (see Injection Technique).

To prepare the eye for the BOTOX® injection, a few drops of local anaesthetic and ocular decongestant solution should be administered a few minutes before the injection.

Initial doses: use the lowest doses for treatment of mild deviations and higher doses for more marked deviations.

For vertical muscles and for horizontal strabismus of less than 20 prism diopters: 1.25 to 2.5 units (0.05 to 0.10 mL) for any type of muscle.

For horizontal strabismus of 20 to 50 prism diopters: 2.5 to 5 units (0.10 to 0.20 mL) for any type of muscle.

For paralysis of the external oculomotor nerve persisting for a month or more: 1.25 to 2.5 units (0.05 to 0.10 mL) in the medial rectus.

The initial doses of diluted BOTOX® usually induce paralysis of the injected muscles 1 or 2 days post-injection. The intensity of the paralysis increases over the first week. Paralysis lasts 2 to 6 weeks and gradually attenuates over an approximately equivalent period. Over-corrections lasting more than 6 months are rare.

Approximately half of the patients treated will require additional doses due to insufficient paralysis of the muscle following the initial dose or because of mechanical factors such as marked deviations or restrictions, or because of the absence of motor binocular fusion to stabilize alignment.

CHILDREN 2 YEARS AND OLDER: FOCAL SYMPTOMATIC TREATMENT OF SPASTICITY (MUSCULAR OVERACTIVITY) IN UPPER AND / OR LOWER LIMBS

1/ Preparation of the product

Prepare a solution with a dilution rate suitable for the dosage (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

2/ Posology and administration method

Reconstituted BOTOX® is injected using a sterile 27 or 30 gauge needle with an appropriate needle length to reach the targeted muscles. Localization techniques include electromyography, muscle ultrasound or electrical stimulation.

The exact dosage and number of injection sites should be tailored to the child's needs based on the size, number and location of muscles involved, the severity of spasticity, presence of local muscle weakness, and the patient response to previous treatment. In clinical trials the doses per muscle ranged from 0.5-2.0 U/kg body weight in the upper limb and 2.0 -4.0 U/kg/body weight in the lower limb per treatment session.

Do not exceed the initial recommended dose when beginning therapy.

For the treatment of equinus foot deformity, two injections are administered in each of the medial (internal) and lateral (external) heads of the affected gastrocnemius muscle:

- In hemiplegia, the initial recommended dose is 4 U/kg of body weight, injected into the affected limb.
- In diplegia, the initial recommended dose is 6 U/kg of body weight, divided between the two affected limbs.

The initial dosage guidance should be strictly applied to children, particularly those:

- who present with co morbidities, such as those associated with pre-existing swallowing or respiratory disorders

- in which muscles to treat are less developed
- who require a multi-site injection
- who necessitate injections under general anaesthesia

The table below is intended to give dosing guidelines for injection of Botox® in the treatment of focal spasticity in children aged 2 years and older.

In all cases when choosing the dose, an individual benefit-risk assessment must be considered, to reduce the risk of adverse events effects including the risk of spread of toxin effects distant to the site of injection (see Section 4.4 and 4.8 below). Based upon response to prior treatment, the dose may be extremely cautiously increased above the initial recommended dose, up to the maximal dose per session guideline below. The dose and treatment plan must be reassessed if adverse events occur.

Children aged 2 years and over (muscles are cited for information only)	Dose per muscle (U/kg)	Maximal dose per session
Muscles in upper limb: Biceps brachii, brachialis, brachioradialis Pronator quadratus Pronator teres Flexor carpi ulnaris/radialis Flexor pollicis longus/brevis/opponens Adductor pollicis Flexor digitorum profundis/superficialis	1-2 0.5-1 1-2 1-2 0.5-1 0.5-1 1-2	15 U/kg or 350 U or 50 U per site
Muscles in lower limb: Adductor longus/brevis/magnus Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius Gastrocnemius Soleus	2-4 2-4 2-4 2-3	

Clinical improvement generally occurs within the first 2 weeks post-injection. Injections should be administered according to the length of the clinical effect but not more frequently than every 3 months. A tailored dosage should allow obtaining an interval of at least 6 months between 2 injections series.

In the event of treatment failure after the first injection series, i.e., in the absence, one month after injection, of significant functional improvement versus baseline, the following actions should be implemented:

- clinical verification, preferably including electromyographic examination in a specialized setting, of the action of the toxin on the injected muscle,
- analysis of the causes of failure:
 - poor selection of the muscles to be injected (assess the role of the soleus)
 - insufficient dose
 - inappropriate injection technique
 - emergence of fixed retraction
 - antagonist muscles too weak

- re-evaluate the relevance of treatment with Type A botulinum toxin (see 4.4 Warnings and Cautions),
- in the absence of any adverse side effects resulting from the first injection, give a second injection as follows:
 - adjust the dose, taking into account the analysis of the earlier treatment failure
 - use electromyographic guidance
 - maintain a 3-month interval between the first and second injections.

If the second injection series fails, it is inappropriate to continue treatment with type A botulinum toxin.

ADULT FOCAL SYMPTOMATIC TREATMENT OF SPASTICITY (MUSCULAR OVERACTIVITY) IN UPPER AND / OR LOWER LIMBS

1/ Preparation of the product

Prepare a solution with a dilution rate suitable for the dosage (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

2/ Posology and administration method

Posology

The exact posology and the number of sites must be adapted to each individual according to the size, the involved muscles number and location, the severity of spasticity, the presence of a local muscular weakness and the patient response to previous treatment.

Mean posologies by injected muscles

Muscle	Total dose ; number of sites
▪ Biceps brachii	100 to 200 U ; up to 4 sites
▪ Flexor digitorum profundus	15 to 50 U ; 1 to 2 sites
▪ Flexor digitorum sublimis	15 to 50 U ; 1 to 2 sites
▪ Flexor carpi radialis	15 to 60 U ; 1 to 2 sites
▪ Flexor carpi ulnaris	10 to 50 U ; 1 to 2 sites
▪ Adductor Pollicis	20 U ; 1 to 2 sites
▪ Flexor Pollicis Longus	20 U ; 1 to 2 sites
▪ Posterior tibialis	50 to 150 U ; 2 to 4 sites
▪ Anterior tibialis	70 to 100 U ; 2 sites
▪ Soleus	50 to 200 U ; 2 to 4 sites

▪ Flexor digitorum longus/brevis	50 to 150 U ; 2 to 4 sites
▪ Gastrocnemius medial/lateral	50 to 200 U ; 2 to 4 sites
▪ Extensor hallucis longus	50 to 100 U ; 2 to 4 sites
▪ Adductor	50 to 200 U ; 2 to 4 sites
▪ Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius)	50 to 200 U ; 2 to 4 sites

In clinical trials, the total dose administered per injection series has not been more than 360 U. The total dose must be splitted between different selected. In general, the maximum total dose is 6 U / kg.

Administration method

Use a 25-, 27- or 30-gauge needle for superficial muscles and a longer needle for muscles more in depth.

Electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful to locate concerned muscles. The choice of several injection sites per muscle allow to distribute more evenly BOTOX and is specially useful for big muscles.

The clinical improvement of muscular hypertonia is usually observed during the two weeks following the injection. The maximum clinical effect occurs usually four to six weeks after treatment. Injection series can be repeated if required, but will always be spaced out of at least 3 months. In clinical trials, the interval between 2 injection series was between 12 to 16 weeks.

For new injection series, the administrated dose of BOTOX and the choice of muscle to inject can be modified according to the intensity and the type of muscular spasticity.

AXILLARY HYPERHIDROSIS :

1/ Preparation of the product

Prepare a solution with 100 U for 4 ml or 2.5 units for 0.1 ml (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

2/ Posology and administration method

Use a 30-gauge needle.

Inject 50 U of BOTOX intradermally strictly, evenly distributed in multiple sites approximately 1-2 cm apart within the hyperhidrotic area of each axilla. The hyperhidrotic area may be defined by using standard staining techniques, e.g. Minor's iodine-starch test. Doses other than 50U per axilla have not been studied and therefore cannot be recommended.

Clinical improvement generally occurs within the first week after injection. Response to the treatment is superior to 4 months and can last 1 year or more.

Repeat injection of BOTOX can be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes, but injections should not be repeated more frequently than every 4 months between 2 injection series.

4.3 Contraindications

Botulinum toxin is contraindicated in the following situations :

- hypersensitivity to botulinum toxin or to any of excipients.
- presence of infection at the proposed site of injection
- myasthenia
- breast feeding (see 4.6 Pregnancy and lactation).

The use of Botulinum toxin is not advised:

- during pregnancy
- in combination with aminoglycosides.

4.4 Special Warnings and Special precautions for use

THE CONCENTRATION OF THE RECONSTITUTED BOTOX SOLUTION IS EXPRESSED IN ALLERGAN UNITS.

BECAUSE THE SYSTEMS OF UNITS USED FOR THE VARIOUS BOTULINS ON THE MARKET ARE NOT UNIFORM, EXTREME CAUTION MUST BE USED IF IT BECOMES NECESSARY TO SWITCH FROM A BOTULIN MANUFACTURED BY ONE PHARMACEUTICAL COMPANY TO A BOTULIN MANUFACTURED BY ANOTHER.

RECOMMENDATIONS FOR THE RECONSTITUTED PRODUCT

The product is to be prepared in an appropriate area by experienced personnel. (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

RECOMMENDATIONS IN CASE OF INCIDENT DURING TOXIN HANDLING

In the event of an incident while handling Botulinum toxin, appropriate measures must be implemented. (see 6.6, Instructions for use, handling, and disposal).

THE INJECTION IS TO BE GIVEN BY A SPECIALIST PHYSICIAN WITH CONSIDERABLE EXPERIENCE IN THE USE OF BOTULINUM TOXIN FOR THE INDICATIONS STATED IN THE MARKETING AUTHORIZATION.

Doses lower than those indicated are recommended for the treatment of patients over 70 years old.

The existence of a history of facial neurogenic disorders (facial paralysis, polyradiculoneuritis, etc.) necessitates the use of doses equal to 1/4 of the recommended dose for the first injection.

There is a potential for formation of antibodies against the Botulinum toxin and hence resistance to treatment (see 4.2 - Dosage and Administration Method).

Patients suffering from blepharospasm may have been sedentary for a very long period. Consequently, when initiating Botulinum toxin treatment, the patient should be advised to resume activity gradually.

Side effects related to spread of toxin distant from the site administration have been reported (See section 4.8), sometimes resulting in death, which in some cases was associated with dysphagia, pneumonia and/or significant debility. Patients treated with therapeutic doses may experience exaggerated muscle weakness. Patients with underlying neurological disorders including swallowing difficulties are at increased risk of these side effects. The botulinum toxin product should be used under specialist supervision in the patients and should only be used if the benefit of treatment is considered to outweigh the risk. Patient with a history of dysphagia and aspiration pneumonia should be treated with extreme caution.

Patients and care givers must be advised about this risk, which would require immediate medical treatment.

Reduced blinking following Botulinum toxin injection into the orbicularis muscle may lead to prolonged exposure of the cornea, a persistent epithelial lesion and corneal ulcer, especially in patients having experienced facial paralysis. In that case, preventive and curative measures must be implemented.

In cases of dynamic equinus foot deformity in pediatric cerebral palsy patients, a precise initial functional assessment is to be conducted in a specialized setting. The assessment permits:

- evaluation of the pertinence of the indication:
 - predominant spasticity,
 - absence of muscular weakness that is sometimes masked by hypertonia. This weakness may be exacerbated by Botulinum toxin injection,
 - absence of marked fixed retraction or post-surgical scarring that would make a Botulinum toxin injection useless.
- determination of the various components of treatment (physical therapy, use of braces, etc.)
- treatment adjustment as a function of the course of the assessment result.

In the focal symptomatic treatment of spasticity (muscular overactivity) in upper and/or lower limbs, BOTOX has only been studied in association with usual standard of care regimens, and is not intended as a replacement for these treatment modalities. It is not very likely that BOTOX can improve the mobility of a joint blocked by a fixed contraction.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inadvisable combinations

+ Aminoglycosides

Risk of enhancing the effects of Botulinum toxin with aminoglycosides (by extrapolation from the effects observed in botulism).

Use another antibiotic.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no reliable animal teratogenic data available.

In clinical practice, the pertinent data currently available are insufficient to enable evaluation of the potential malformative or fetotoxic effect of Botulinum toxin when administered during pregnancy.

Consequently, the use of Botulinum toxin is not advisable during pregnancy. The foregoing is not an argument for advising systematic abortion, but calls for a prudent attitude and careful prenatal monitoring.

There is no information on the safety of the use of Botulinum toxin in breast-feeding women. Consequently, breast feeding is contraindicated during treatment.

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Caution is required, especially for drivers and machine users, on asthenia and muscular weaknesses risks linked to the use of this product, that might make dangerous the driving and the using of machines.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects independent from the injection site

- Side effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely (exaggerated muscle weakness, dysphagia, aspiration pneumonia with fatal outcome in some cases). (See section 4.4)
- Rare general allergic reactions (rash, erythema, prurit, anaphylactic reaction)
- Pain, burning at the injection site, possible for any injection site or indication.

In the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm

- Diffusion into the eyelid levator muscle may induce partial or complete temporary ptosis lasting 6 to 8 weeks.
- Diffusion into the oculomotor muscles may induce temporary diplopia.

Other possible local short-term side effects:

- Dry eyes, tearing, swelling of the eyelids, photophobia
- Keratitis (see 4.4, Special Warnings and Special precautions for use).

In the treatment of hemifacial spasm

- when the patient receives an injection into the levator muscle of the labial commissura in addition to injections around the eye, droop of the labial commissura is possible.
- Risk of facial paralysis.

In the treatment of cervical dystonia (spasmodic torticollis), particularly in the event of injection into the sternocleidomastoid, the following may occur:

- dysphagia, sometimes severe, with possible aspiration for 2 to 4 weeks and risk of inhalation pneumonia,
- dysphonia
- weakness of the neck muscles.

Adult focal symptomatic treatment of spasticity (muscular overactivity) in upper and/or lower limbs

Undesirable effects reported during clinical trials:

- Common: injection site pain, pain of injected limbs, ecchymosis, hypertonia, muscular weakness

- Uncommon: arthralgia, asthenia, hemorrhage, hyperesthesia, pain, depression, dermatitis, headache, insomnia, malaise, nausea, pruritus, rash

Children 2 years and older Focal symptomatic treatment of spasticity (muscular overactivity) in upper and/or lower limbs

Frequency is defined as follows : Very common (>1/10); common (>1/100 to <1/10); uncommon (>1/1,000 to <1/100); rare (>1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000)

Upper limb spasticity

Nervous system disorders

Common: Clumsiness, hypokinesia

Gastrointestinal disorders

Common: Vomiting

Renal and urinary disorders

Common: Pollakiuria

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Muscular weakness, muscle spasms, trigger finger

Infections and infestations

Common: Influenza, pneumonia

Injury, poisoning and procedural complications

Common: Joint dislocation, fall, contusion

General disorders and administration site conditions

Very common: Injection site discomfort

Common: Injection site bruising, injection site pain

Lower limb spasticity

Nervous system disorders

Common: Somnolence, gait disturbance, paraesthesia.

Renal and urinary disorders

Common: Urinary incontinence

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia, muscular weakness, pain in extremity

Infections and infestations

Very common: Viral infection, ear infection.

Injury, poisoning and procedural complications

Common: Fall

General disorders and administration site conditions

Common: Malaise, injection site pain, asthenia

Post-marketing reports of possible distant spread of toxin have been very rarely reported in paediatric patients with co-morbidities, predominately with cerebral palsy. In general, the dose used in these cases was in excess of that recommended dose (see Section 4.2, Dosage and administration method).

In the treatment of primary axillary hyperhidrosis

An increase in non axillary sweating was reported in 4.5% of patients within 1 month after injection and showed no pattern with respect to anatomical sites affected. Resolution was seen in approximately 30% of the patients within four months after injection.

4.9 Overdose

Excessive local doses of botulinum toxin can cause, by diffusion out of the treated area, the appearance or increase of known adverse side effects (see 4.8 – Undesirable effects). There is no antidote. A symptomatic treatment might then be used, if necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

OTHER MUSCLE RELAXANT, PERIPHERALLY ACTING AGENT

ATC code: M03A X01

(M: Muscle and skeleton)

The type A botulinum neurotoxin is produced from *Clostridium botulinum*. It blocks the release of acetylcholine at the motor plate level, leading to degeneration of the nerve endings with resultant paralysis.

After a certain amount of time, new nerve endings form and re-establish normal connections.

Axillary hyperhidrosis

A double-blind, multi-center clinical study was conducted in patients presenting with persistent bilateral primary axillary hyperhidrosis (defined as baseline gravimetric measurement of at least 50mg spontaneous sweat production in each axilla over 5 minutes at room temperature, at rest). Three hundred and twenty patients 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. The primary endpoint defined as responders rate at 4 weeks post-injection was 93.8% in the BOTOX® group compared with 35.9% in the placebo group (p < 0.001). The incidence of responders among BOTOX® treated patients continued to be significantly higher (p<0.001) than placebo

treated patients at all post-treatment time points for up to 16 weeks. A 12-month follow up open-label study enrolled 207 eligible patients who received up to 3 BOTOX® treatments. Overall, 174 patients completed the full 16-month duration of the 2 studies combined (4 month double-blind and 12 month open-label continuation). Incidence of clinical response at week 16 following the first (n=287), second (n=123) and third (n=30) treatments was 85.0%, 86.2% and 80% respectively. The mean duration of effect (based on the 2 studies) was 7.5 months following the first treatment, however for 27.5% of patients the duration of effect was 1 year or greater.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Due to the nature of the product, no kinetic study (ADME) has been conducted on humans. There is probably little systemic distribution after treatment doses are administered. BOTOX may be metabolised by proteases.

Kinetic studies were conducted by marking the toxin with iodine 125.

When the product is injected into the leg muscles of rats, local radioactivity decreases rapidly, with only 5% of the radioactivity remaining after 24 hours. Radioactivity does not appear beyond 10 mm from the needle path. Comparable observations were made for injections given in the upper eyelids of rabbits. Only 7% of the intact product was found in their urine.

5.3 Pre-clinical safety data

Acute toxicity in rats for IM administration is around 39 U/kg. Repeated administrations at the rate of one injection per month in rats (six injections) and adult monkeys (seven injections) and one injection every eight weeks in juvenile monkeys (three injections) caused muscle atrophy and degeneration and respiratory paralysis. Doses with no toxic effect or NOAEL, expressed in U/kg, were estimated for these three studies at 16 (rat), 4 (adult monkey), and 8 (juvenile monkey).

In rats, a decrease in fertility was observed at doses from 8 to 16 U/kg, probably related to paralysis of the male's hindquarters and to alteration of the ovulation cycle in females. The doses with no toxic effects were 4 U/kg for males and 8 U/kg for females.

In rats and mice, delayed ossification and reduced foetal weight were observed at maternotoxic doses (loss of appetite and weight). The doses with no toxic effect on development were estimated at 4 U/kg and < 4 U/kg for maternotoxic effects. No increase in birth defects or effect on foetal viability was seen in these studies. Reduced birth weight and newborn viability was observed. The dose with no toxic effect for development was 4 U/kg.

There was no study on rabbits due to their high sensitivity to the drug.

There is not mutagenic or clastogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human Albumin, Sodium chloride

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be combined with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Three years.

After reconstitution, immediate use of the solution is recommended. However, stability for 24 hours between +2°C and 8°C has been demonstrated.

6.4 Special precautions for storage

Store between + 2°C and +8°C (in the refrigerator).

6.5 Nature and contents of container

Powder in a glass vial (type I glass) with a stopper (rubber) and a collar (aluminium), box of 1.

6.6 Instructions for use, handling, and disposal

Product preparation

The product should be prepared in an appropriate area by experienced personnel in order to minimize the risk of an incident during handling.

Use normal saline (0.9% sodium chloride for injection) to reconstitute BOTOX 100 ALLERGAN UNITS.

Draw up an appropriate amount of diluent for the desired dilution using a syringe of appropriate size (see dilution table).

Clean the center of the rubber stopper with alcohol. Inject the diluent slowly into the vial and mix gently, avoiding the formation of bubbles, to avoid denaturing the product.

Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial.

Once reconstituted, the solution must be visually controlled before use, to check it is limpid, colourless or very pale yellow and that it does not contain any particule.

Following reconstitution, the solution is to be stored in a refrigerator and used within 24 hours (see 6.4 – Special Precautions for Storage).

Dilution table

Amount of diluent added (mL)	Concentration (Allergan units/0.1 mL)
0.5	20.0

1.0	10.0
2.0	5.0
4.0	2.5
8.0	1.25

Recommendations in case of incident when handling the botulinum toxin.

In case of an incident while handling the product, whether lyophilised or reconstituted, the appropriate measures described below must be implemented immediately.

Botulinum toxin is very sensitive to heat and to certain chemicals.

Every splash or spill must be wiped up:

- either with an absorbent material soaked in a sodium hypochlorite (bleach) solution, if the product is dry;
- or with a dry absorbent material, if the product is reconstituted.

Contaminated surfaces must be cleaned with an absorbent material soaked in a sodium hypochlorite solution, then dried.

If the vial breaks, proceed as indicated above and carefully clean up the particles of glass and the product, avoiding skin cuts.

In case of splashing, wash with a sodium hypochlorite solution and then rinse thoroughly with water.

In case of splashing into the eyes, rinse thoroughly with water or with an ophthalmic eye rinse solution.

If the handler is injured (cut or pricked), proceed as indicated above and take appropriate medical measures depending on the dose injected.

Recommendations for disposal of contaminated material

Needles, syringes, and vials should not be emptied, and should be placed after use in suitable containers, which should then be incinerated.

Contaminated material (absorbent cloth, gloves, vial debris) should be placed in an airtight bag and incinerated.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ALLERGAN FRANCE SAS
ZAC Font de L'Orme – BP 442
1198 Av. Dr Maurice Donat
BP 442
06254 MOUGINS CEDEX

8. PRESENTATION AND ADMINISTRATIVE IDENTIFICATION NUMBER

562 088-8: Powder in a glass vial (type I glass) with a stopper (rubber) and a collar (aluminium), box of 1.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

August 2000

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 September 2009

PRESCRIPTION AND DISPENSING CONDITIONS

LIST I.

For hospital use only. *“Agréé Collectivités”*

BOTOX®100 単位
製品概要、フランス
(2009年9月)

1. 医薬品の名称

BOTOX、アラガン 100 単位、注射用粉末

2. 成分及び分量

A型ボツリヌス毒素^{*1}1 バイアル当りアラガン 100 単位^{*2}

^{*1} (Clostridium botulinum由来)

^{*2} 1 単位は本剤調製液マウス腹腔内投与時のLD₅₀値に相当する

添加物については 6.1 項参照。

3. 剤型

注射用粉末

4. 使用上の注意

4.1 効能・効果

成人及び12歳以上の小児

- 眼球運動障害：斜視、動眼神経麻痺新鮮例、甲状腺筋障害新鮮例
- 眼瞼痙攣
- 片側顔面痙攣
- 痙攣性斜頸
- 局所療法が無効で、精神的・社会的に重要な影響をもたらす重度の腋窩多汗症

成人及び2歳以上の小児

上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法

小児においてボツリヌス毒素の投与は、小児治療の豊富な経験のある専門医が行うこと。本薬物療法は、包括的・集学的治療（神経科医、小児科医、物理療法・リハビリテーション専門医及び整形外科医との連携により実施）の一環として実施され、リハビリテーションの開始と連動していること。

注意：本剤の投与は、上記適応症に対し本毒素の適切な使用経験を有し、個々の患者に合わせた手技を有する専門医が行うこと。

4.2 用量・用法

一般的に推奨される用法・用量

- 本剤の推奨用量は、他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。用量はアラ

ガン単位で表示される（4.4 警告及び使用上の注意参照）。

- 顔面神経症状の既往歴がある患者及び70歳以上の患者に対しては、初回投与量の減量が推奨される（4.4 警告及び使用上の注意参照）。

- 投与間隔

A型ボツリヌス毒素に対する抗体の存在により、本剤の治療効果が低下することがある。そのため、予防措置として、少なくとも以下の投与間隔を遵守すること。

- ・ 局所療法が無効な重度の腋窩多汗症に適用する場合、4ヵ月
- ・ 成人及び12歳以上の小児の上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）に対する局所対症療法の場合、3ヵ月
- ・ その他の適応症で成人及び2歳以上の小児に適用する場合、2ヵ月

- 投与方法

適応症に応じて、筋肉内又は皮内にのみ投与すること。

皮膚を消毒した後、内径が投与筋に適した滅菌済み注射針を用いて本剤の希釈液を投与する。

筋電図ガイド下で投与することにより、投与の精度を高めることができる。つまり、注射針の先端を経て記録される活動電位により、目標筋内の投与部位を特定する。筋電図ガイドは斜視の治療において不可欠である。

準備後、BOTOXは1回の治療で1患者に使用すること。

眼瞼痙攣

1) 本剤の調製

0.1mL当り2.5単位を含有する薬液を調製する（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

2) 用法・用量

27又は30ゲージ針を使用する。

筋電図ガイドは不要である。

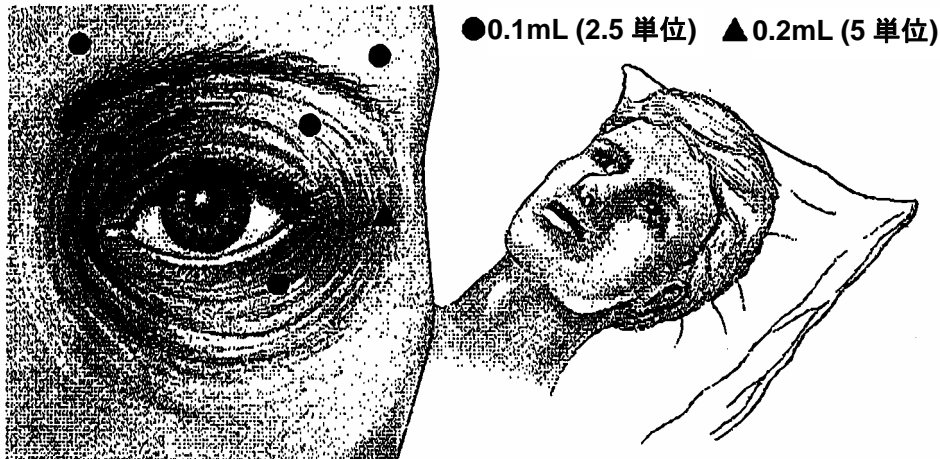
両眼瞼痙攣治療に対する初回推奨用量は、1眼当り17.5単位（0.70mL）で下記のように分割して投与する。

- 7.5単位（0.30mL）を3部位に分割して投与（2.5単位/部位）：上眼瞼の眼輪筋内側及び外側及び下眼瞼の眼輪筋の瞼板前部外側
- 5単位（0.20mL）を2部位に分割して眉弓内に投与（2.5単位/部位）

- 5 単位 (0.20mL) を上顔面内に投与

眼輪筋当たりの初回投与量は 25 単位 (1mL) を超えてはならない。

目安として、下図参照のこと。



一般に投与効果は投与後 3 日以内に認められ、1~2 週間で最大効果に達する。各投与後効果は約 3 ヶ月持続し、その後は投与を無制限に繰り返すことができる。初回投与の効果が不十分であると判断される場合 (持続期間が 2 ヶ月未満である場合)、再投与時に最大 2 倍まで増量することができる。

3 ヶ月ごとの総投与量は 100 単位 (4mL) を超えてはならない。

通常、3 ヶ月に 1 回を上回る頻度で投与しても効果は変わらない。

片側顔面痙攣

用法・用量は片眼性眼瞼痙攣と同様である。

小さな口周囲筋の患部を特定するには、筋電図ガイドが必要となる場合がある。

痙攣性斜頸

1) 本剤の調製

0.1mL 当り 10 単位を含有する薬液を調製する (6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照)。

2) 用法・用量

25, 27 又は 30 ゲージ針を使用する。

投与筋の同定が困難な場合には、筋電図ガイド下で注射を実施すること。

推奨初回用量は下記の通りである。

- 胸鎖乳突筋: 40～75 単位 (0.40～0.75mL)、板状筋: 75 単位、50～150 単位 (0.75mL) 及び僧帽筋: 75 単位、50～100 単位 (0.75mL)
各筋毎、3 部位に分割して投与する。
- 肩甲挙筋: 50 単位 (0.5mL) を 2 部位に分割して投与。
- 斜角筋: 25 単位 (0.25mL)

各部位当たりの投与量は、50 単位 (0.5mL) を超えてはならない。

嚥下障害のリスクを最小限にするため、胸鎖乳突筋の両側に投与したり、一回当たりの胸鎖乳突筋総投与量が 100 単位 (1mL) を超えてはならない。

初回投与時の総投与量は 200 単位 (2mL) を超えてはならない。初回投与の効果に応じて、2 回目以降、投与量を調節できるが、1 回当たりの総投与量は 300 単位 (3mL) を超えてはならない。

臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内に認められ、臨床的有用性は一般に投与約 6 週間後に認められる。前回投与による臨床効果が減弱した時点で再投与できる。

臨床試験では、効果が 3 ヶ月持続する場合が最も多かったが、個々の患者の症状や反応により効果持続期間には大きなばらつき (2～33 週) が認められている。このため、用法・用量は個々の患者の必要に応じて選択すること。

臨床効果の持続期間に応じて再投与を行うこと。再投与は常に 2 ヶ月以上の間隔をあけて実施する。

斜視

0.1mL 当たり 2.5 単位を含有する薬液を調製する (6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照)。

27 ゲージ針 (長さ 40mm) を使用する。

必ず筋電図ガイド下で外眼筋内に本剤を注射する (注射技法参照)。

本剤を眼に注射する際、投与数分前に眼の局所麻酔剤及び鬱血除去剤を数滴点眼することが望ましい。

初回用量: 軽度の斜視の場合には最低用量を、重度の斜視の場合には最大用量を投与する。

垂直筋及びプリズム屈折力が 20 未満の水平斜視の場合: いずれの筋にも 1.25～2.5 単位

(0.05～0.10mL) を投与する。

プリズム屈折力が20～50の水平斜視の場合: いずれの筋にも2.5～5単位(0.10～0.20mL)を投与する。

外転神経の麻痺が1ヵ月以上持続する場合: 1.25～2.5単位(0.05～0.10mL)を内直筋内に投与する。

通常、初回用量の本剤希釈液投与後1～2日で投与筋に麻痺が生じ、第1週目には麻痺の程度が上昇する。麻痺は2～6週間持続し、ほぼ同様の期間をかけて徐々に緩解する。6ヵ月以上持続する過剰矯正はまれである。

初回投与後の筋麻痺が不十分、重度斜視又は制限などの機械的な要因、又は眼位を安定させる両眼間融合ができない、といった理由で、約半分の患者が追加投与を必要とする。

2歳以上の小児：上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法

1) 本剤の調製

用量に合わせて希釈した薬液を調製する（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

2) 用法・用量

調製したBOTOXは、目標筋肉に届く適切な長さのある殺菌した27～30ゲージ針を使用して投与する。位置特定の方法は、筋電図、筋超音波や電気刺激がある。

正確な投与量及び注射部位数は、患部筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無及び前治療に対する患者の反応に基づいて、小児の必要量を調節すること。臨床試験における対象筋当たりの投与量は、1回の治療につき上肢が0.5～2.0単位/kg、下肢が2.0～4.0単位/kgであった。

初回治療時、初回推奨用量を超えないこと。

尖足奇形の治療では、対象筋である腓腹筋の内側頭及び外側頭各々に2回投与する。:

- 片麻痺の場合、初回推奨用量4単位/kgを対象筋に注射する。
- 両麻痺の場合、初回推奨用量6単位/kgを対象筋に分割して注射する。

初回用量は、厳密に小児用量を守ること。特に：

- 以前より存在する嚥下障害や呼吸障害に関連するような併存疾患がある場合
- 治療する筋肉が未発達の場合
- 複数箇所投与が必要な場合
- 全身麻酔下での投与が必要な場合

2歳以上の小児に対する限局性痙縮治療でのBOTOX投与量を下表に示す。

用量検討時の全ての患者において、個々のリスク・ベネフィットを考慮し、投与部位以外の遠隔筋に対する影響（4.4及び4.8参照）を含めた有害事象のリスクを軽減すべきである。初回治療効果を基に、初回推奨用量を超えて下表の1回の治療当たりの最大投与量まで、極めて慎重に増量することができる。有害事象が発現した場合は、用量と治療予定を見直すこと。

2歳以上の小児 (筋肉部位は参考まで)	筋肉当たりの投与量 (U/kg)	治療毎の 最大用量
上肢： 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋 方形回内筋 円回内筋 尺側/橈側 手根屈筋 長母指屈筋/短母指屈筋/母指対立筋 母指内転筋 深指/浅指 屈筋	1～2 0.5～1 1～2 1～2 0.5～1 0.5～1 1～2	1部位当たり 15単位/kg又 は350単位又 は50単位
下肢： 長/短/大 内転筋 大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋 腓腹筋 ヒラメ筋	2～4 2～4 2～4 2～3	

臨床的改善は一般に投与後2週間以内に認められる。臨床効果の持続期間に応じて投与を行うこと。その場合は必ず3ヵ月以上の間隔をあけること。また、少なくとも6ヵ月の投与間隔をあけられる用量を調整すること。

初回投与の効果が不十分である、すなわち、投与1ヵ月後も投与前に比べて有意な機能的改善が認められない場合には、

- 投与筋に対する毒素作用を臨床的かつ可能な限り専門施設で筋電図検査を実施することにより確認する。
- 効果不十分の要因を分析する。
 - 投与筋の誤った選択（ヒラメ筋の機能を評価する）
 - 投与量が不十分
 - 注射技法が不適切
 - 固定性萎縮の発現
 - 拮抗筋がきわめて弱い
- A型ボツリヌス毒素による治療の妥当性を再評価する（4.4 警告及び使用上の注意参

照)。

- 初回投与で二次的有害作用が認められない場合は、再投与を実施する。
- 効果不十分例の分析データに基づき調整する。
- 筋電図ガイド下で実施する。
- 初回及び2回目の投与については3ヵ月の投与間隔を遵守する。

再投与の効果が不十分である場合には、A型ボツリヌス毒素による治療を継続しないこと。

成人の上肢及び/又は下肢の痙縮（筋緊張亢進）に対する局所対症療法

1) 本剤の調製

用量に応じて希釈した薬液を調製する（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

2) 用法・用量

用量

各対象筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度、限局性筋力低下の有無及び前治療に対する反応に応じて正確な用量及び投与部位数を選択すること。

各投与筋当たりの平均用量

筋	総投与量（部位数）
■ 上腕二頭筋	100～200 単位; 4 部位まで
■ 深指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位
■ 浅指屈筋	15～50 単位; 1～2 部位
■ 橈側手根屈筋	15～60 単位; 1～2 部位
■ 尺側手根屈筋	10～50 単位; 1～2 部位
■ 手の母指内転筋	20 単位; 1～2 部位
■ 手の長母指屈筋	20 単位; 1～2 部位
■ 後脛骨筋	50～150 単位; 2～4 部位
■ 前脛骨筋	70～100 単位; 2 部位
■ ヒラメ筋	50～200 単位; 2～4 部位
■ 足の長指屈筋/短指屈筋	50～150 単位; 2～4 部位
■ 腓腹筋(内側頭及び外側頭)	50～200 単位; 2～4 部位
■ 足の長母指伸筋	50～100 単位; 2～4 部位
■ 外転筋	50～200 単位; 2～4 部位
■ 大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、縫工筋	50～200 単位; 2～4 部位

臨床試験では、一回当たりの総投与量が 360 単位を超えた症例は報告されていない。選択された筋に応じて上記総投与量を分割して投与すること。

一般に最大総投与量は6単位/kgに定められている。

用法

表在筋には25, 27又は30ゲージ針を、深部筋にはさらに長い注射針を使用する。筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数の部位に注射することで患部筋に本剤をより均一に分布させることができる。この方法は特に大きな筋肉で有用である。

筋緊張亢進の臨床的改善は一般に投与後2週間以内に認められ、また、最大の臨床効果は投与4～6週間後に認められる。必要に応じて再投与できるが、再投与は常に3ヵ月以上の間隔をあけて実施する。臨床試験での投与期間は12～16週間であると報告されている。

新たに投与する場合は、筋痙縮の重症度・種類に基づいて、本剤の投与量及び投与筋の選択を調整できる。

腋窩多汗症

1) 本剤の調製

4mL当り100単位又は0.1mL当り2.5単位を含有する薬液を調製する（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

2) 用法・用量

30ゲージ針を使用する。

本剤50単位を各腋窩の患部の複数部位に約1～2cm間隔で均等に分布するよう皮内注射する。患部はMinor法（ヨード検査）など標準化された方法を用いて特定できる。本用量（各腋窩当たり50単位）以外の用量は検討されていないため、推奨できない。

臨床的改善は一般に投与後1週間以内に認められる。治療効果は4ヵ月以上持続し、1年以上維持する場合もある。

前回投与による臨床効果が減弱した時点で再投与できる。その場合、投与間隔は4ヵ月以上あける必要がある。

4.3 禁忌

ボツリヌス毒素は以下の場合に禁忌である。

- ボツリヌス毒素又は添加物に対する過敏症
- 投与予定部位の感染
- 筋無力症
- 授乳婦（4.6 妊婦・授乳婦への投与参照）

以下の場合ボツリヌス毒素の使用は望ましくない。

- 妊娠期間中の投与
- アミノグリコシド系抗生物質との併用

4.4 警告及び使用上の注意

本剤調製液の濃度はアラガン単位で表示される。

市販されている各種ボツリヌス毒素製剤の単位系は一致していないため、ある製薬会社のボツリヌス毒素製剤から別の製薬会社のボツリヌス毒素製剤への切り替えが必要になった場合には、十分な注意を払う必要がある。

本剤調製に関する推奨事項

本剤の調製は、適切な場所で十分な経験のある医師が行うこと（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

本毒素取り扱い中の事故に関する推奨事項

本毒素の取り扱い中に事故が生じた場合は、適切な処置をとること（6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意参照）。

本剤の投与は、承認済みの適応症に対し、ボツリヌス毒素について十分な使用経験を有する専門医が実施すること。

70 歳以上の患者に対する治療では、承認用量より低用量の使用が推奨される。

顔面神経症状（顔面麻痺、多発性神経根炎等）の既往歴のある患者に対しては、初回投与で推奨用量の4分の1相当量を使用すること。

ボツリヌス毒素に対する抗体産生及び治療に対する耐性の可能性を考慮する（4.2 用法・用量参照）。

眼瞼痙攣患者は、長期間引きこもっている場合があるので、ボツリヌス毒素投与中に段階的に活動を再開する様勧める必要がある。

投与部位から遠隔筋への毒素拡散に関連する有害事象が報告されており（4.8 有害事象参照）、非常にまれではあるが、嚥下障害、誤嚥性肺炎及び/又は著しい無力症で死亡に至った例も報告されている。また、治療用量を投与した場合に筋力低下の増悪が生じるおそれがある。嚥下困難などの神経疾患を有する患者では、これらの有害事象のリスクが高くなる。このような患者に本剤を投与する場合は、治療効果がリスクを上回ると判断される場合にのみ、かつ専門医の監督下で行うこと。嚥下障害及び誤嚥性肺炎の既往歴を有する患者には細心の注意を払って投与すること。

これらのリスクについて、直ちに医師の診察を受ける必要があることを患者及び家族に指導すること。

眼輪筋へのボツリヌス毒素投与により瞬きの回数が減少し、特に顔面麻痺を呈する患者では長時間の角膜露出、永続性上皮障害や角膜潰瘍へと悪化する恐れがある。このような場合には、予防的・治療的処置をとること。

脳性麻痺小児における尖足変形に適応する場合は、専門施設で最初に正確な機能評価を実施すること。これにより、

- 本剤適応の妥当性を評価する。
- 主症状が痙縮であること。
- 時に筋緊張亢進によってマスク化されている筋力低下が認められないこと。筋力低下はボツリヌス毒素投与により悪化する可能性がある。
- 著しい固定性萎縮又はボツリヌス毒素投与を無効にする術後瘢痕が認められない。
- 他の治療法について検討する（物理療法、スプリント装着等）。
- 評価結果に応じて本剤を適応する。

上肢及び/又は下肢の痙縮（筋緊張亢進）に対する局所対症療法については、本剤の既存療法との併用療法のみが検討され、その代替療法としての検討はなされていない。本剤投与により、固定性拘縮により不動化している関節の可動性が改善される可能性は少ない。

4.5 相互作用

下記薬剤との併用は好ましくない。

+アミノグリコシド

アミノグリコシド系抗生物質との併用によりボツリヌス毒素の作用が増強する恐れがあるので（ボツリヌス中毒症時に認められる作用に基づく推定）、他の抗生剤を使用する。

4.6 妊婦・授乳婦への投与

催奇形性に関する信頼度の高い動物データは得られていない。

また、妊娠中に投与されたボツリヌス毒素の潜在的奇形性・胎児毒性評価に十分耐え得る臨床データは得られていない。

したがって、妊娠している患者へのボツリヌス毒素使用は望ましくない。妊婦への本剤投与が完全に否定される訳ではないが、慎重な検討及び出産前の慎重な観察が求められる。

授乳婦へのボツリヌス毒素投与が無害であると実証されている訳ではないので、治療中の授乳は禁忌である。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

特に車を運転する者及び機械使用者における本剤使用は、車の運転及び機械の使用に危険をもたらす無力症及び筋力低下のリスクがあるので注意を要する。

4.8 有害事象

投与部位と無関係の有害事象

- 非常にまれに、投与部位から遠隔筋への毒素拡散に関連する有害事象（死に至る可能性がある筋力低下増悪、嚥下障害、誤嚥性肺炎）（4.4 警告及び使用上の注意参照）。
- まれに全身性アレルギー反応（発疹、紅斑、そう痒、アナフィラキシー反応）
- 注射部位の疼痛/灼熱痛（投与部位や適応症によらず）

眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与

- 眼瞼挙筋への拡散により一過性の（6～8週間）部分的又は全体的な眼瞼下垂が起こることがある。
- 動眼筋への拡散により一過性の複視が起こることがある。

その他の非持続性局所有害事象

- 眼乾燥症、流涙、眼瞼腫脹、羞明
- 角膜炎（4.4 警告及び使用上の注意参照）

片側顔面痙攣に対する投与

- 脣裂周囲の他に脣交連の挙筋内に投与する場合、脣交連の下垂が起こる可能性がある。
- 顔面麻痺発症のリスク

痙性斜頸に対する投与

特に胸鎖乳突筋への投与時には、下記有害事象が発現することがある。

- 2～4週間持続する誤嚥に至る可能性がある嚥下障害（時に重度）、及び誤嚥性肺炎
- 発声障害
- 頸部筋力低下

成人の上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）に対する局所対症療法

臨床試験で認められた有害事象は下記の通りである。

- 高頻度に認められる有害事象: 注射部位疼痛、投与筋（四肢）疼痛、斑状出血、筋緊張亢進、筋力低下
- 低頻度に認められる有害事象: 関節痛、無力症、出血、知覚過敏、疼痛、うつ病、皮膚炎、頭痛、不眠症、倦怠感、悪心、そう痒、皮疹

2歳以上の小児での上肢及び/又は下肢痙縮（筋緊張亢進）の局所対症療法

頻度の定義は次のとおりとする。: Very common (> 1/10); Common (>1/100 ~ <1/10); Uncommon (>1/1,000 ~ <1/100); Rare (>1/10,000 ~ <1/1,000); Very Rare (<1/10,000)

上肢痙縮

神経系障害

Common : 不器用、運動低下

胃腸障害

Common : 嘔吐

腎及び尿路障害

Common : 頻尿

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 筋力低下、筋痙縮、弾発指

感染症及び寄生虫症

Common : インフルエンザ、肺炎

傷害、中毒及び処置合併症

Common : 関節脱臼、転倒・転落、挫傷

全身障害及び投与局所様態

Very common : 注射部位不快感

Common : 注射部位内出血、注射部位疼痛

下肢痙縮

神経系障害

Common : 傾眠、歩行障害、錯感覚

腎及び尿路障害

Common : 尿失禁

皮膚及び皮下組織障害

Common : 発疹

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 筋肉痛、筋力低下、四肢痛

感染症及び寄生虫症

Very common：ウイルス感染、耳感染

傷害、中毒及び処置合併症

Common：転倒・転落

全身障害及び投与局所様態

Common：倦怠感、注射部位疼痛、無力症

併存疾患（主に脳性麻痺）がある小児患者において、遠隔筋に対する影響の可能性が極めてまれに市販後に報告されている。全般に、これらの患者に使用する用量は、推奨用量を超過していた（4.2 項、用法・用量の項参照）。

腋窩多汗症に対する投与

投与を受けた患者の 4.5%で投与後 1 ヶ月以内に、解剖学的な罹患部位とは無関係に、腋窩以外の部位で発汗の亢進が報告されている。また、患者の約 30%で投与後 4 ヶ月以内に本有害事象の消失が認められている。

4.9 過量投与

本剤の局所への過量投与によりボツリヌス毒素が投与部位から遠隔筋に拡散し、既知の有害事象を発現させたり増悪させたりすることがある（4.8 有害事象参照）。解毒剤は存在しないので、必要に応じて対症療法の実施が勧められる。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

その他の末梢性筋弛緩薬

ATC コード: M03AX01

(M: 筋及び骨格)

A 型ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生される。本毒素は、神経筋接合部内のアセチルコリン放出を遮断し、神経末端の変性及び麻痺を引き起こす。

一定時間がたつと、新たな神経末端が形成され正常な伝達を回復させる。

腋窩多汗症

持続性の両側性腋窩多汗症を呈する患者（安静時に室温下 5 分間の発汗量測定で 50mg 以上の腋窩発汗を認める者）を対象に多施設二重盲検比較試験を実施した。患者 320 名に本剤 50 単位投与（N = 242）又はプラセボ投与（N = 78）のいずれかを無作為割付した。投与前値に対して 50%以上の腋窩発汗量低下を呈した患者を奏功例とみなした。主要評価項目である投与 4 週後の奏功率は、本剤投与群が 93.8%、プラセボ群が 35.9%で

あった ($p < 0.001$)。本剤投与群の奏功率は投与 16 週後までのすべての評価時点で、プラセボ群より有意に高かった ($p < 0.001$)。また、本剤投与を 3 回受けた患者 207 名を対象に、12 ヶ月間非盲検継続試験を実施した。

合計 174 名の患者が 16 ヶ月間 (4 ヶ月間：二重盲検；12 ヶ月間：非盲検) の投与を完了した。1 回目 ($N = 287$)、2 回目 ($N = 123$) 及び 3 回目 ($N = 30$) 各投与 16 週後の奏功率はそれぞれ 85.0%、86.2% 及び 80% であった。1 回目投与後の平均効果持続期間は 7.5 ヶ月であったが (両試験の合計)、27.5% の患者で治療効果は 1 年以上持続した。

5.2 薬物動態

本剤の性質上、ヒトを対象とした薬物動態試験 (ADME) は実施されていないが、本剤の治療用量を投与した場合、全身へほとんど分布しないと考えられる。本剤はプロテアーゼにより代謝されると考えられている。

これまでに毒素の I^{125} 標識体を用いた臨床試験が実施されている。

ラット双子筋に本剤を投与したところ、局所の放射活性は迅速に低下し、24 時間後の放射活性はわずか 5% であった。注射部位から 10mm 以上離れた部位に放射活性は認められなかった。ウサギ脛上部への投与でも同様の所見が認められている。尿中には、わずか 7% の本剤未変化体が検出されている。

5.3 前臨床安全性データ

ラットにおいて、本剤筋注後の急性毒性は 39 単位/kg 前後で発現している。

ラット及びサルを用いた反復投与試験で (ラット：月 1 回 6 回投与；成熟サル：月 1 回 7 回投与；未成熟サル：8 週間ごとに 3 回投与)、筋萎縮・変性及び呼吸麻痺が認められている。これらの反復投与試験における無毒性量又は NOAEL (最大無毒性量) は、16 単位 (ラット)、4 単位 (成熟サル) 及び 8 単位 (未成熟サル) と推定されている。

ラットにおいて、後半身麻痺 (雄) 及び卵巣周期の変化に起因すると考えられる生殖能低下が 8~16 単位で認められており、無毒性量は、4 単位/kg (雄)、8 単位/kg (雌) と推定されている。

ラット及びマウスにおいて、母体毒性用量 (体重及び摂餌量減少) で骨化遅延及び胎仔体重減少が認められており、母体毒性の観点から、発達無毒性量は 4 単位/kg (ラット)、4 単位/kg 未満 (マウス) と推定されている。いずれの試験でも、催奇形性や胎仔の生存率に対する作用は認められていないが、新生仔の体重減少及び生存率低下は認められている。発達無毒性量は 4 単位/kg と推定されている。

ボツリヌス毒素に対する感受性が非常に高いため、ウサギを用いた試験は実施されていない。

変異原性、染色体異常誘発性は認められていない。

6. 製剤について

6.1 添加物一覧

ヒトアルブミン、塩化ナトリウム

6.2 配合禁忌

適合性試験は実施されていないので、本剤を他剤と混合しないこと。

6.3 有効期限

3年

調製後の薬液は直ちに使用することが望ましい。但し、2～8℃で保存された場合、本剤調製液が24時間物理化学的に安定であることが確認されている。

6.4 貯蔵上の注意

2～8℃で保存すること（冷蔵保存）。

6.5 バイアルの性質及び内容量

粉末を含有するゴム栓付きバイアル（1型ガラス）。アルミニウムシール済み。箱（1）。

6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する注意

本剤の調製方法

本剤取り扱い中に生じる事故のリスクを最小限にするため、本剤の調製は、適切な場所で経験のある医師が実施すること。

BOTOX アラガン 100 単位は、注射用 0.9% 塩化ナトリウム（生理食塩水）を用いて調製する。

希釈率に適した量の溶解液を適切な大きさの注射器に採る（希釈表参照）。

ゴム栓中央部をアルコールで拭く。本剤の変性を避けるため、溶解液を本剤バイアル内に慎重に注入し、泡立てないように静かに振る。

バイアルの陰圧が保たれていない（溶解液がバイアルに吸い込まれない）場合、当該薬剤は使用しないこと。

調製後は使用時まで肉眼で観察し、粒子を含まない無色又は微黄色の透明な液体であることを確認すること。

調製後、薬液は冷蔵保存し、24 時間以内に使用すること（6.4 貯蔵上の注意参照）。

希釈表

溶解液の量 (mL)	溶解後のボツリヌス毒素濃度 (アラガン単位/0.1mL)
0,5	20,0
1,0	10,0
2,0	5,0
4,0	2,5
8,0	1,25

ボツリヌス毒素取り扱い中の事故に関する推奨事項

粉末又は調製液の本剤を取り扱っている最中に事故が生じた場合、下記の適切な処置を直ちに開始すること。

ボツリヌス毒素は熱及び一部の化学物質に対する感受性がきわめて高い。

本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

- 溶解前の場合は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（Javel 液）をしみ込ませた吸収性素材で拭きとる。
- 溶解後の場合は、乾いた吸収性素材で拭きとる。

本剤で汚染した面は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（Javel 液）を染み込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。

本剤のバイアルが破損した場合は、上記の指示に従って、皮膚に切り傷をつけないように注意しながら、破片を拾い集めて、本剤を拭き取る。

本剤が飛散した場合は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（Javel 液）で洗浄し、水で十分に洗い流す。

本剤が眼に入った場合は、水又は洗眼用点眼剤で十分に洗い流す。

本剤を取り扱う医師が傷（切り傷、刺傷）を負った場合は、上記の指示に従って、投与量に応じて、適切な医学的措置をとる。

廃棄に関する推奨事項

注射針、注射器及びバイアルは空にする必要はない。使用後は廃棄用容器に入れ、必ず焼却すること。

薬液に汚染した器具も（吸収布、手袋、アンプルの破片）密閉可能な廃棄袋に入れて焼却すること。

7. 市販承認取得者

ALLERGAN France S.A.S
ZAC FONT DE L'ORME-BP 442
1198, Avenue du Dr Maurice Donat
06254 MOUGINS Cedex

8. 表示及び管理識別番号

562 088-8: 粉末を含有するゴム栓付きバイアル（1型ガラス）。アルミニウムシール済み。
箱（1）。

9. 初回承認日/承認更新日

2000年8月

10. 本製品概要の改訂日

2009年9月24日

処方及び交付条件

リスト1

院内での使用専用。団体協約。

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)

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 underlying conditions that would predispose them to these symptoms.

RECENT MAJOR CHANGES

- Boxed Warning, Distant Spread of Toxin Effect 7/2009
- Indications and Usage, Upper Limb Spasticity (1.1) 3/2010
- Dosage and Administration, Upper Limb Spasticity (2.2) 3/2010
- Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.4) 7/2009
- Warnings and Precautions (5.3, 5.6, 5.9) 3/2010

INDICATIONS AND USAGE

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

- Upper limb spasticity in adult patients (1.1)
- Cervical dystonia in adult patients, to reduce the severity of abnormal head position and neck pain (1.2)
- Severe axillary hyperhidrosis that is inadequately managed by topical agents in adult patients (1.3)
- Blepharospasm associated with dystonia in patients ≥ 12 years of age (1.4)
- Strabismus in patients ≥ 12 years of age (1.4)

Important limitations:

- Safety and effectiveness of **BOTOX** have not been established for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients, and for the treatment of lower limb spasticity in adult and pediatric patients.
- Safety and effectiveness of **BOTOX** for hyperhidrosis in body areas other than axillary have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Indication specific dosage and administration recommendations should be followed; Do not exceed a total dose of 360 Units (U) administered every 12 to 16 weeks or at longer intervals (2)
- See Preparation and Dilution Technique for instructions on **BOTOX** reconstitution, storage, and preparation before injection (2.1)
- Upper Limb Spasticity: Select dose based on muscles affected, severity of muscle activity, prior response to treatment, and adverse event history; Electromyographic guidance recommended (2.2)
- 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 (2.3)
- Axillary hyperhidrosis: 50 U per axilla (2.4)

- Blepharospasm: 1.25-2.5 U into each of 3 sites per affected eye (2.5)
- Strabismus: 1.25-2.5 U initially in any one muscle (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, sterile 50 U or 100 U vacuum-dried powder for reconstitution only with sterile, non-preserved 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, 5.3, 6.2)
- Infection at the proposed injection site (4.2)

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 (5.2)
- Immediate medical attention may be required in cases of respiratory, speech or swallowing difficulties (5.2, 5.4)
- Concomitant neuromuscular disorder may exacerbate clinical effects of treatment (5.5)
- Use with caution in patients with compromised respiratory function (5.4, 5.6)
- Corneal exposure and ulceration (5.7)
- Retrobulbar hemorrhages and compromised retinal circulation (5.8)
- Bronchitis and upper respiratory tract infections in patients treated for upper limb spasticity (5.9)

ADVERSE REACTIONS

In controlled studies, the most commonly observed adverse reactions ($\geq 5\%$ and $>$ placebo) were:

- Spasticity: pain in extremity (6.1)
- Cervical Dystonia: dysphagia, upper respiratory infection, neck pain, headache, increased cough, flu syndrome, back pain, rhinitis (6.1)
- Axillary Hyperhidrosis: injection site pain and hemorrhage, non-axillary sweating, pharyngitis, flu syndrome (6.1)

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 treatment of upper limb spasticity and axillary hyperhidrosis, in patients under 16 years of age for the treatment of cervical dystonia, and in patients under 12 years of age for the treatment of blepharospasm and strabismus (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE

Revised: 03/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Upper Limb Spasticity
- 1.2 Cervical Dystonia
- 1.3 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 1.4 Blepharospasm and Strabismus

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Preparation and Dilution Technique
- 2.2 Upper Limb Spasticity
- 2.3 Cervical Dystonia
- 2.4 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 2.5 Blepharospasm
- 2.6 Strabismus

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin
- 4.2 Infection at the Injection Site(s)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.2 Spread of Toxin Effect
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia
- 5.5 Pre-Existing Neuromuscular Disorders
- 5.6 Pulmonary Effects of **BOTOX** in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity
- 5.7 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with **BOTOX** for Blepharospasm
- 5.8 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with **BOTOX** for Strabismus
- 5.9 Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity

- 5.10 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

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

7 DRUG INTERACTIONS

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

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Upper Limb Spasticity
- 14.2 Cervical Dystonia
- 14.3 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 14.4 Blepharospasm
- 14.5 Strabismus

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms
- 17.2 Ability to Operate Machinery or Vehicles
- 17.3 Medication Guide

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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 underlying conditions 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 at lower doses.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Upper Limb Spasticity

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection 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) and finger flexors (flexor digitorum profundus and flexor digitorum sublimis).

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.

1.2 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.

1.3 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.

1.4 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

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)*].

Injection specific dosage and administration recommendations should be followed. In treating adult patients for one or more indications, the maximum cumulative dose should generally not exceed 360 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).

2.1 Preparation and Dilution Technique

BOTOX is supplied in a single-use 50 Units and 100 Units vial. Prior to injection, reconstitute each vacuum-dried vial of **BOTOX** with sterile, non-preserved 0.9% Sodium Chloride Injection USP. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size syringe (Dilution Table), 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).

Dilution Table: 0.9% Sodium Chloride Injection Dilution Instructions for 50 Unit and 100 Unit BOTOX Vials

Diluent* Added to 50 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL	Diluent* Added to 100 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL
1 mL	5 Units	1 mL	10 Units
2 mL	2.5 Units	2 mL	5 Units
4 mL	1.25 Units	4 mL	2.5 Units
		8 mL	1.25 Units

*0.9% Sodium Chloride Injection Only

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.

2.2 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 360 Units were divided among selected muscles at a given treatment session.

Following are recommended dose ranges per muscle:

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

The recommended dilution is 100 Units/2 mL with 0.9% non-preserved sterile saline (see Dilution Table). 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 electromyographic guidance or nerve stimulation techniques 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.

2.3 Cervical Dystonia

The phase 3 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 the phase 3 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 (14.2)*]. 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, 5.4, 5.5)*].

The recommended dilution is 100 Units/1 mL or 100 Units/2 mL with 0.9% non-preserved sterile saline, depending on volume and number of injection sites desired to achieve treatment objectives (see Dilution Table). 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 phase 3 study most subjects were observed to have returned to pre-treatment status by 3 months post-treatment.

2.4 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 Dilution Table). 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.

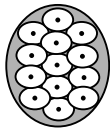
Repeat injections for hyperhidrosis should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes.

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, etc. 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 1:

Figure 1:



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.

2.5 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 50 Units/4 mL or 100 Units/8 mL; for 2.5 Units it is 50 Units/2 mL or 100 Units/4 mL (see Dilution Table).

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.

2.6 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.

Note: 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 (2.1)*] 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.

- I. Initial doses in Units. Use the lower listed doses for treatment of small deviations. Use the larger doses only for large deviations.
 - A. For vertical muscles, and for horizontal strabismus of less than 20 prism diopters: 1.25 Units - 2.5 Units in any one muscle.
 - B. For horizontal strabismus of 20 prism diopters to 50 prism diopters: 2.5 Units - 5 Units in any one muscle.
 - C. For persistent VI nerve palsy of one month or longer duration: 1.25 Units - 2.5 Units in the medial rectus muscle.
- II. Subsequent doses for residual or recurrent strabismus.
 - A. It is recommended that patients be re-examined 7-14 days after each injection to assess the effect of that dose.

- B. Patients experiencing adequate paralysis of the target muscle that require subsequent injections should receive a dose comparable to the initial dose.
- C. Subsequent doses for patients experiencing incomplete paralysis of the target muscle may be increased up to two-fold compared to the previously administered dose.
- D. 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.
- E. The maximum recommended dose as a single injection for any one muscle is 25 Units.

The recommended dilution to achieve 1.25 Units is 50 Units/4 mL or 100 Units/8 mL; for 2.5 Units it is 50 Units/2 mL or 100 Units/4 mL (see Dilution Table).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, sterile 50 Units or 100 Units vacuum-dried powder for reconstitution only with sterile, non-preserved 0.9% Sodium Chloride Injection USP prior to injection [see *Dosage and Administration (2.1)*].

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 (5.3)*].

4.2 Infection at the Injection Site(s)

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

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 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 the 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 underlying conditions 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.

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) or for strabismus at the labeled doses have been reported.

5.3 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.

5.4 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)*].

5.5 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 typical doses of **BOTOX** [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Pulmonary Effects of BOTOX in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity

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 \leq 0.75), the event rate in change of Forced Vital Capacity \geq 15% or \geq 20% was generally greater in patients treated with **BOTOX** than in patients treated with placebo (see Table 1).

Table 1: 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	
	\geq 15%	\geq 20%	\geq 15%	\geq 20%	\geq 15%	\geq 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** [see *Warnings and Precautions (5.9)*].

5.7 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.

5.8 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.

5.9 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 251-360 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%).

5.10 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* (5.3)]
- Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity [see *Warnings and Precautions* (5.9)]

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other trials 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 events observed with the use of **BOTOX** Cosmetic also have the potential to be observed with the use of **BOTOX** and vice-versa.

In general, adverse events 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)].

Upper Limb Spasticity

Table 2 below lists the adverse reactions reported by $\geq 2\%$ of **BOTOX**-treated patients and more frequent than in placebo-treated patients in double-blind, placebo-controlled clinical trials.

Table 2: 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 Body System	BOTOX 251-360 Units (N=115)	BOTOX 150-250 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 Muscular weakness	7 (6%) 0	10 (5%) 7 (4%)	5 (9%) 1 (2%)	8 (4%) 2 (1%)

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, 5.4)*].

The most common severe adverse event 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, 5.4)*]. 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 (5.4)*].

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 events (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 treatment-related 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 Post-Marketing Experience

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 (5.3, 5.4)*].

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.

The following events, not already addressed elsewhere in the package insert, have been reported since the drug has been marketed: abdominal pain; anorexia; brachial plexopathy; diarrhea; facial palsy; facial paresis; hyperhidrosis; hypoacusis; hypoaesthesia; localized numbness; malaise; myalgia; paresthesia; pyrexia; radiculopathy; skin rash (including erythema multiforme, and psoriasiform eruption); tinnitus; vertigo; visual disturbances; and vomiting.

Because these events 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 botulinum toxin.

6.3 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. The rate of formation of neutralizing antibodies in patients receiving **BOTOX** has not been well studied.

In a phase 3 cervical dystonia study that enrolled only patients with a history of receiving **BOTOX** for multiple treatment sessions, at study entry there were 192 patients with antibody assay results, of whom 33 (17%) had a positive assay for neutralizing activity. There were 96 patients in the randomized period of the phase 3 study with valid assays at both study entry and end and who were neutralizing activity negative at entry. Of these 96, two patients (2%) converted to positive for neutralizing activity. Both of these converting patients were among the 52 who had received two **BOTOX** treatments between the two assays; none were in the group randomized to placebo in the controlled comparison period of the study.

In the randomized period of the cervical dystonia study, patients in the **BOTOX** group whose baseline assays were neutralizing antibody negative showed improvements on the Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) (n=64, mean CDSS change -2.1) while patients whose baseline assays were neutralizing antibody positive did not (n=14, mean CDSS change +1.1).

However, in uncontrolled studies there are also individual patients who are perceived as continuing to respond to treatments despite the presence of neutralizing activity. Not all patients who become non-responsive to **BOTOX** after an initial period of clinical response have demonstrable levels of neutralizing activity.

One patient among the 445 hyperhidrosis patients (0.2%) and two patients among the 380 adult upper limb spasticity patients (0.5%) with analyzed specimens showed 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 neutralizing activity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of neutralizing activity to **BOTOX** with the incidence reported 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.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted with **BOTOX** (onabotulinumtoxinA) for injection.

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.

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

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.

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 1½ times the average high human dose for upper limb spasticity of 360 Units on a body weight basis (U/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 U/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 U/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

Spasticity

Safety and effectiveness of **BOTOX** for the treatment of spasticity have not been established in patients below the age of 18 years.

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.

Axillary Hyperhidrosis

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

8.5 Geriatric Use

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.

10 OVERDOSAGE

Excessive doses of **BOTOX** (onabotulinumtoxinA) for injection may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms. Respiratory support may be required where excessive doses cause paralysis of respiratory muscles. In the event of overdose, the patient should be medically monitored for symptoms of excessive muscle weakness or muscle paralysis [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.4)*]. Symptomatic treatment may be necessary.

Symptoms of overdose are likely not to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur, the person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of excessive muscle weakness or paralysis.

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 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.

One Unit of **BOTOX** corresponds to the calculated median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice. The method utilized for performing the assay is specific to Allergan's product, **BOTOX**. Due to specific details of this assay such as the vehicle, dilution scheme, and laboratory protocols for the various mouse LD₅₀ assays, 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. Therefore,

differences in species sensitivities to different botulinum neurotoxin serotypes preclude extrapolation of animal-dose activity relationships to human dose estimates. 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 50 Units of Clostridium botulinum type A neurotoxin complex, 0.25 mg of Albumin Human, and 0.45 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.

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 (U/kg).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Upper Limb Spasticity

The efficacy and safety of **BOTOX** for the treatment of upper limb spasticity were evaluated in three randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies.

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 3). Use of an EMG/nerve stimulator was recommended to assist in proper muscle localization for injection. Patients were followed for 12 weeks.

Table 3: 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			
Flexor Digitorum	1	50	1

Muscles Injected	Volume (mL)	BOTOX (Units)	Number of Injection Sites
Profundus			
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 4.

Table 4: 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<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 5).

Table 5: Study Medication Dose and Injection Sites in Study 2 and Study 3

Muscles Injected	Total Dose			Vol. mL per site	Inject. 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 6.

Table 6: 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 included 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 5).

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 7.

Table 7: 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

14.2 Cervical Dystonia

A phase 3 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 8.

Table 8: 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.

There were several randomized studies conducted prior to the phase 3 study, which were supportive but not adequately designed to assess or quantitatively estimate the efficacy of **BOTOX**.

In the phase 3 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 9. The total dose and muscles selected were tailored to meet individual patient needs.

Table 9: 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.

14.3 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 10).

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 10: 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.

14.4 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.

14.5 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:

50 Units NDC 0023-3920-50
100 Units NDC 0023-1145-01

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 Unit vial or up to 24 months for the 50 Unit 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.

All vials, including expired vials, or equipment used with the drug should be disposed of carefully, as is done with all medical waste.

Rx Only

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Provide a copy of the Medication Guide and review the contents with the patient.

17.1 Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms

Patients should be advised 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, 5.4)*].

17.2 Ability to Operate Machinery or Vehicles

Patients should be counseled 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.

17.3 Medication Guide

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. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these problems after treatment with BOTOX or BOTOX Cosmetic:

- **Problems swallowing, speaking, or breathing.** These problems can happen hours 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 patients 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.
- **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 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 severe underarm sweating, blepharospasm, or strabismus, or when **BOTOX Cosmetic** has been used at the recommended dose to treat frown lines.

What are BOTOX and BOTOX Cosmetic?

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

- 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 younger than 65 years of age for a short period of time (temporary).

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

- 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 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*[®] or *Dysport*[™]
- have a skin infection at the planned injection site

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**?"
- allergies to any botulinum toxin product
- had any side effect from any botulinum toxin product in the past
- a breathing problem, such as asthma or emphysema
- swallowing problems
- bleeding problems
- plans to have surgery
- had surgery on your face
- weakness of your forehead muscles, such as trouble raising your eyebrows
- drooping eyelids
- any other change in the way your face normally looks
- 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) or *Dysport*[™] (abobotulinumtoxinA) 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

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 or skin.
- **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.

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.
- 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. For more information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** call Allergan at 1-800-433-8871 or go to www.botox.com.

What are the ingredients in BOTOX and BOTOX Cosmetic?

Active ingredient: botulinum toxin type A

Inactive ingredients: human albumin and sodium chloride

Issued: 03/2010

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
© 2010 Allergan, Inc.
® mark owned by Allergan, Inc.
U.S. Patents 6,974,578; 6,683,049; and 6,896,886

Myobloc® is a registered trademark of Solstice Neurosciences, Inc.
Dysport™ is a trademark of Ipsen Biopharm Limited Company.
72284US11B

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 (onabotulinumtoxinA)

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、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。

最近の主たる変更点

- 枠組み警告「遠隔筋に対する作用」（2009年7月）
- 「効能効果」の「1.1 上肢痙縮」（2010年3月）
- 「用法・用量」の「2.2 上肢痙縮」（2010年3月）
- 「警告及び使用上の注意」の5.1、5.2、5.4項（2009年7月）
- 「警告及び使用上の注意」の5.3、5.6、5.9項（2010年3月）

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。

- 成人患者における上肢痙縮の治療（1.1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（1.2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（1.3項）
- 12歳以上におけるジストニーに伴う眼瞼痙攣の治療（1.4項）
- 12歳以上における斜視の治療（1.4項）

重要な限界：

- 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に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。
- 腋窩以外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。

用法・用量

- 適応症ごとの用法・用量に従うこと。12～16週ごと又はそれ以上の間隔で投与し、総投与量が360単位を超えてはならない。（2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。（2.1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。（2.2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。（2.3項）
- 腋窩多汗症：各腋窩に50単位（2.4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（2.5項）
- 斜視：筋当たり1.25～2.5単位で開始（2.6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50単位又は100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）

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。（5.2項）
- 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）
- 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）
- 角膜露出及び角膜潰瘍化（5.7項）
- 球後出血及び網膜循環障害（5.8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）

副作用

比較対照試験で高頻度に見られた（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：

- 痙縮：四肢痛（6.1項）
- 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（6.1項）
- 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（6.1項）

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歳未満の小児上肢痙縮又は腋窩多汗症患者、16歳未満の小児痙性斜頸患者、及び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。（8.4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。

2010年3月改訂

添付文書全文：目次*

1 効能・効果

- 1.1 上肢痙縮
- 1.2 痙性斜頸
- 1.3 原発性腋窩多汗症
- 1.4 眼瞼痙攣及び斜視

2 用法・用量

- 2.1 調製法及び希釈法
- 2.2 上肢痙縮
- 2.3 痙性斜頸
- 2.4 原発性腋窩多汗症
- 2.5 眼瞼痙攣
- 2.6 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

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 過敏反応
- 5.4 痙性斜頸の治療における嚥下障害及び呼吸困難
- 5.5 既存の神経筋障害
- 5.6 呼吸に問題のある痙縮患者の肺機能に対する BOTOX の影響
- 5.7 眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成
- 5.8 斜視の治療における球後出血
- 5.9 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染

- 5.10 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 市販後経験
- 6.3 免疫原生

7 相互作用

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

14 臨床成績

- 14.1 上肢痙縮
- 14.2 痙性斜頸
- 14.3 原発性腋窩多汗症
- 14.4 眼瞼痙攣
- 14.5 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 患者向け医薬品ガイド (Medication Guide)

* 添付文書（全文）から割愛された項目又は下位項目

添付文書全文

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を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。

1 効能・効果

1.1 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）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、通常の標準的なりハビリテーション療法に置き換わるものではない。

1.2 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。

1.3 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。

1.4 眼瞼痙攣及び斜視

12歳以上におけるジストニーに伴う斜視及び眼瞼痙攣（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

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。成人患者で複数の適応症に対して投与する場合、一般に3カ月間隔での最大累積投与量が360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。斜視及び上肢痙縮の治療には、標準的な筋電図技法も理解すること。また、痙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。

2.1 調製法及び希釈法

BOTOXは1回限りの使い捨てバイアルで供給され、1バイアル 50 単位又は 100 単位を含有する。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量の希釈液を採り（希釈表）、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。

希釈表：50 単位又は 100 単位を含有する **BOTOX** バイアルに添加すべき 0.9%塩化ナトリウム注射液の量

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

* 0.9%塩化ナトリウム注射液に限る

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。注射液量の増減すれば、**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。

2.2 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 75～360 単位の投与量を患部筋で分割した。

筋別の推奨投与量範囲

	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

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 2mL の添加が推奨される（「希釈表」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。

2.3 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第 3 相試験に組み入れた。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 (14.2 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 を使用したことの無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、100 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液 1mL 又は 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（「希釈表」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。第 3 相試験では、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。

2.4 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。

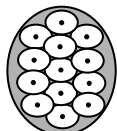
多汗症に対する再投与は、前回の投与の臨床効果が消失してから時点で行うこと。

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1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1:



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。

2.5 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** 50単位に保存剤を含まない滅菌0.9%食塩液4mLの添加又は100単位に8mLの添加が推奨され、薬液の用量を2.5単位とするには50単位に2mL又は100単位に4mLの添加が推奨される（「希釈表」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。

2.6 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。

注：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。

- I. 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。
 - A. 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。
 - B. 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。
 - C. 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。
- II. 残存又は再発性斜視に対する再投与量。
 - A. 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のが望ましい。
 - B. 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。
 - C. 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。
 - D. 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。
 - E. 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** 50単位に保存剤を含まない滅菌0.9%食塩液4mLの添加又は100単位に8mLの添加が推奨され、薬液の用量を2.5単位とするには50単位に2mL又は100単位に4mLの添加が推奨される（「希釈表」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単位又は100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〔「用法・用量（2.1項）」参照〕。

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。

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〔「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、嚙下障害、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。嚙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。

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）又は斜視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 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。

5.4 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のある患者は、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も出ることもあれば、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]。

5.5 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**の標準的な臨床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可能性がある。 [「副作用 (6.1 項)」参照]。

5.6 呼吸に問題のある痙縮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1参照）。

表1：**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 **BOTOX** 投与例で高くなっていた [「警告及び使用上の注意 (5.9 項)」参照]。

5.7 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。

5.8 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。

5.9 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。

5.10 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]
- 痙性斜視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) の項参照」]

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もあれば、その逆もある。

一般に有害事象は **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]。

上肢痙縮

表 2 に、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を示す。

表 2：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%)
全身障害及び投与局所 様態 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 筋力低下	7 (6%) 0	10 (5%) 7 (4%)	5 (9%) 1 (2%)	8 (4%) 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** 注射に伴う重度の有害事象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有害事象（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 市販後経験

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。

添付文書ではまだ取り上げていないものの、本剤の市販後に報告された事象としては、腹痛、食欲不振、腕神経叢障害、下痢、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、多汗症、聴力低下、感覚鈍麻、限局性しびれ感、倦怠感、筋肉痛、錯感覚、発熱、神経根障害、皮疹（多形紅斑及び乾癬様皮疹を含む）、耳鳴、眩暈、視力障害及び嘔吐がある。

これらの事象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ボツリヌス毒素との因果関係の判定は必ずしも可能ではない。

6.3 免疫原生

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。**BOTOX** 投与患者における中和抗体の産生率について、まだ十分には調査されていない。

複数回にわたって **BOTOX** 投与を受けたことのある患者だけを組み入れた第 3 相瘻性斜頸試験では、組入れ時に抗体測定結果が得られていた 192 例のうち、33 例（17%）が中和活性陽性であった。この第 3 相試験の無作為化治療期間において、組入れ時、試験終了時とも有効な抗体測定結果が得られ、中和活性が陰性であった患者は 96 例であった。これら 96 例中、中和活性が陽性に転じた患者は 2 例（2%）であった。これらの 2 例はいずれも、1 回目と 2 回目の抗体測定の間 **BOTOX** 投与を 2 回受けた 52 例に含まれていた患者であり、同試験の対照比較期間中にプラセボ群に割り付けられた患者ではなかった。

この瘻性斜頸試験の無作為化治療期において、ベースラインの中和抗体測定結果が陰性であった **BOTOX** 群の患者には Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) に改善が認められたが（64 例、CDSS 平均変化量：-2.1）、ベースラインの中和抗体測定結果が陽性であった患者にはそのような結果は認められなかった（14 例、CDSS 平均変化量：+1.1）。

しかし、非対照試験でも、中和活性の存在下でありながら持続的な効果が見られた患者がいる。最初に臨床効果が認められた後に **BOTOX** の効果が消失するすべての患者に明らかな中和活性が認められるわけではない。

多汗症患者では、中和抗体測定結果が得られた 445 例中 1 例（0.2%）が、上肢瘻縮の成人患者では中和抗体測定結果が得られた 380 例中 2 例（0.5%）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。また、アッセイで認められた中和活性の発現率には、検体の取扱い、併用薬、基礎疾患など、いくつかの要因が影響を及ぼしている可能性がある。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中和活性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。

7 相互作用

BOTOX (onabotulinumtoxin A) 注用の正式な薬物相互作用試験はこれまで実施していない。

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。

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。

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を本剤と同時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。

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

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。

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。

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。

8.5 高齢者への投与

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。

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。過量投与により呼吸筋が麻痺すると、呼吸補助が必要となる場合もある。過量投与時には、過剰な筋力低下又は筋麻痺の症状がないか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、5.4 項)」参照]。対症療法が必要になる場合がある。

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には、過剰な筋力低下又は麻痺の徴候又は症状を数週間以上医学的に観察すること。

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、その投与時までには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 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。定量に用いた方法は、アラガン社の製品である **BOTOX** に専用のものである。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。そのため、ボツリヌス神経毒素の血清型によって種の感受性が異なることから、動物に投与した際の活性を外挿してヒトに投与した際の活性を推定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 50 単位 (U)、人血清アルブミン 0.25mg 及び塩化ナトリウム 0.45mg 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。

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 vitro* 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。

14 臨床成績

14.1 上肢痙縮

上肢痙縮治療における**BOTOX**の有効性及び安全性を3件の無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験において検討した。

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3参照）。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3：1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			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てすむ、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4に示す。

表4：1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5参照）。

表5：2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					
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6に示す。

表6：2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5参照）。

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7に示す。

表7：3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

14.2 痙性斜頸

痙性斜頸治療についての第3相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。盲検下での治療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8に示す。

表8：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。

この第3相試験に先立って実施したい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。

この第3相試験の **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。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9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9：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パーセントイルから75パーセントイルまでの範囲として求めた。

14.3 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ンドー (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ンドー (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ンドーの割合は、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10参照)。

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ンドーと定義した。投与後4週におけるレスポンドーの割合は**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ンスの割合の差は55% (95% CI : 43.3~65.9) であった。

表 10 : 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。

14.4 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。

14.5 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。

50 単位 NDC 0023-3920-50

100 単位 NDC 0023-1145-01

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°C) 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、50 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°C) 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。

有効期限切れのものも含めたバイアルすべて、また本剤が触れた器具等は、医療廃棄物一般と同様に注意深く処分すること。

処方箋薬

17 患者に伝えるべき情報

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 患者向け医薬品ガイド (Medication Guide)

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深刻な副作用をもたらすこともあります。**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えます。
- 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。

腋の下のひどい汗、瞼の痙攣又は斜頸の治療で **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。

- 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
- 痙攣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、65歳未満の成人で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。

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。

- 痙縮の治療の場合、18歳未満の患者
- 痙攣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。

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っていません。

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[®]又は Dysport[™]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

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
- 呼吸の問題（喘息、肺気腫など）
- 飲み込みの問題
- 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
- 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りません。
- 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りません。

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) 又は Dysport™ (abobotulinumtoxin 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

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうかわからない場合は、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、患部の筋肉又は皮膚に注射します。
- **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。

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）
- 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。さらに多くの情報を希望する場合は、アラガン社 (1-800-4333-8871) にお電話くださるか、www.BOTOX.com をご覧ください。

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

発行日：2010 年 3 月

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：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

© 2010, Allergan, Inc. 著作権所有

BOTOX 及び **BOTOX Cosmetic** は Allergan, Inc. の登録商標です。

米国特許 6,974,578、6,6683,049、6,896,886

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

Dysport[™] は Ipsen Biopharm Limited Company の商標です。

72284US11B

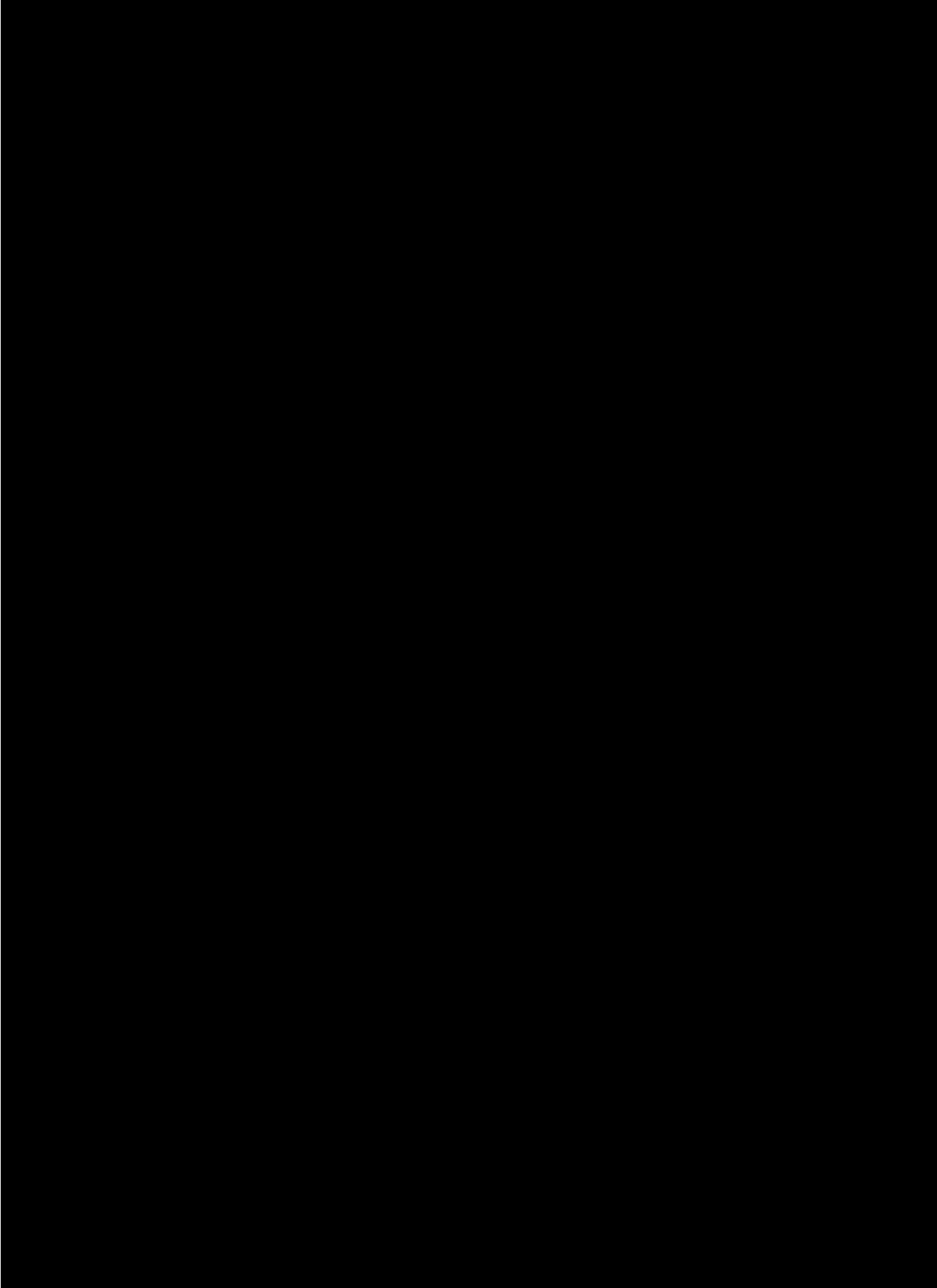
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19



**BOTOX[®] & BOTOX[®] Cosmetic
(Botulinum Toxin Type A)
Purified Neurotoxin Complex
FINAL**

CORE DATA SHEET
Version XXXXXXXXXX

**Note: Sections 6-15 contain mandatory safety concepts
that need to be included in the local labels**



1.7. 同種同効品一覧表

2010年7月現在、同種同効品はない。

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

※ 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

※※ 年 月改訂(第15版)(__:改訂箇所)

※2009年9月改訂(第14版)

A型ボツリヌス毒素製剤

日本標準商品分類番号
8 7 1 2 2 9

※規制区分:

生物由来製品、

毒薬、

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)※ **ボトックス®** 注用50単位※ **ボトックス®** 注用100単位

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	—	2009年6月
※効能追加	—	—
※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以外には使用しないこと。[ミオクロウナス性ジストニー及び内転型の痙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) 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与は、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]

※※【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

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

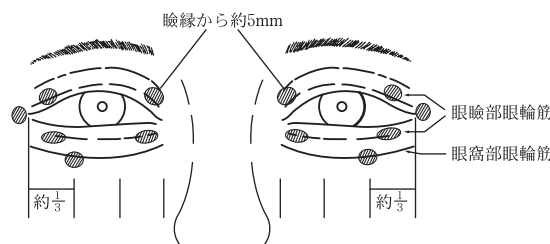
本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。

- 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。
- 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。
- 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。

※※【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

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

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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。]
- 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)
- 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(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)及びヒツジ(血液)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

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ヵ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ヵ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ヵ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ヵ月以内の再投与は避けること。

※用法・用量に関連する使用上の注意

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ヵ月間の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。]

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。

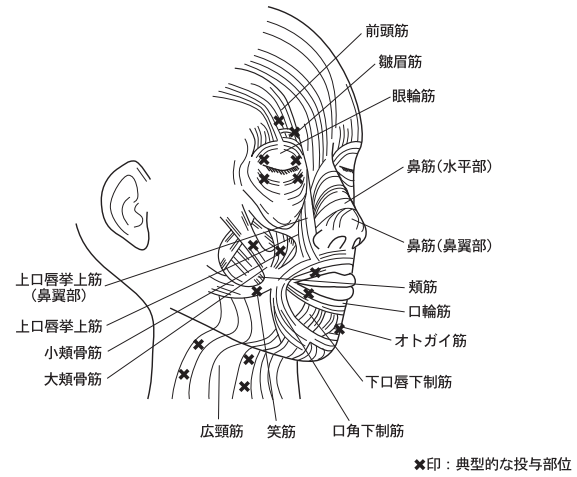
片側顔面痙攣：

- 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。
- 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。



痙性斜頸：

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。]

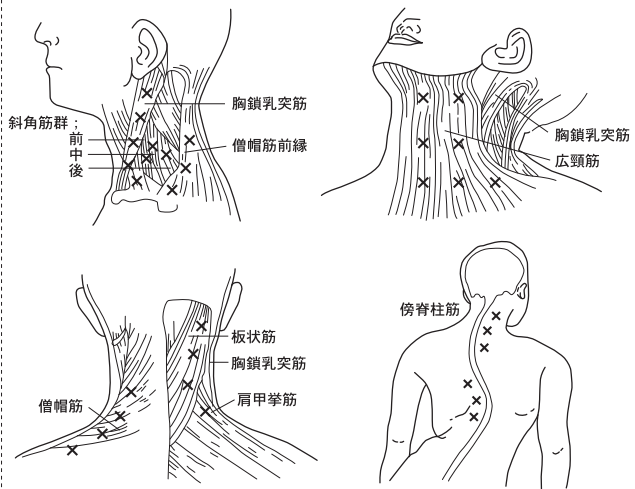
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

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。

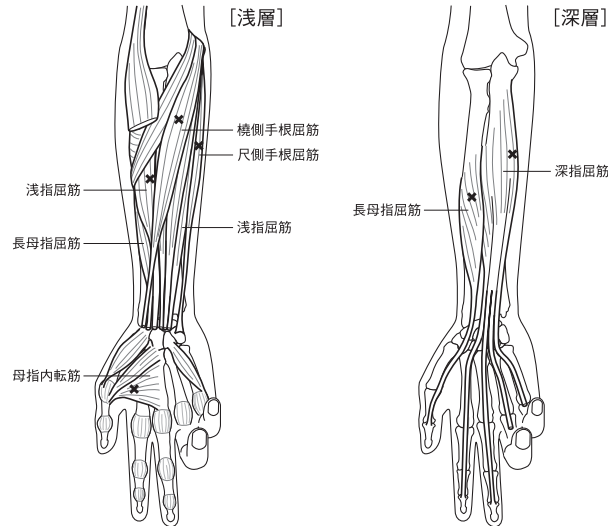
注4:各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。



上肢痙縮：

- 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。
- 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

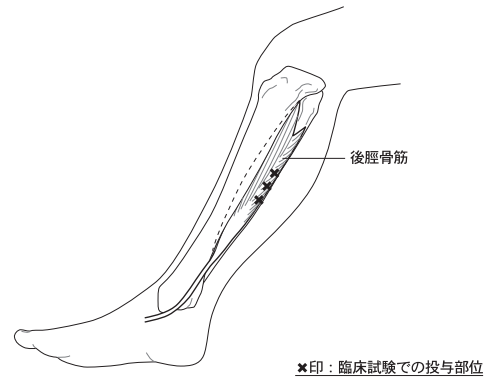
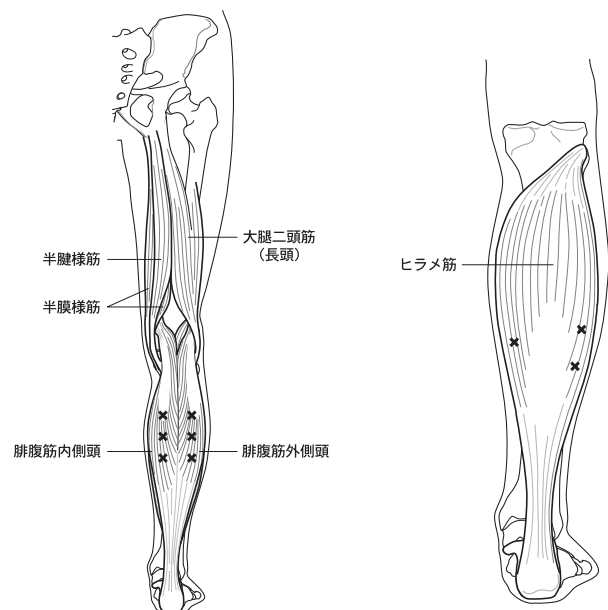


※印：臨床試験での投与部位

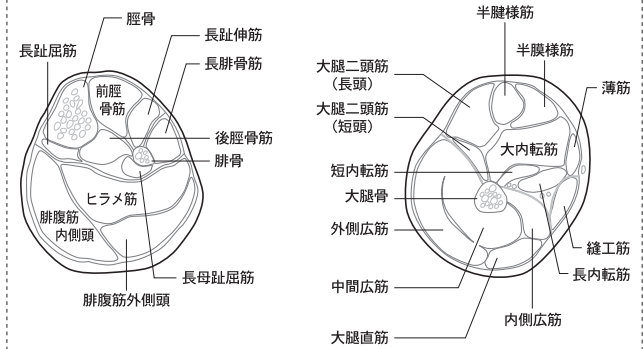
下肢痙縮：

- 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。
- 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

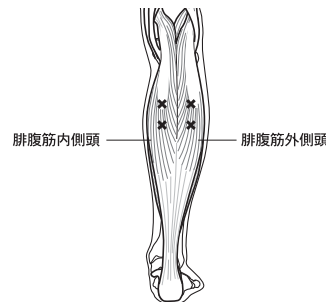


※印：臨床試験での投与部位



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：

- 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。
- 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)

【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)

- 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)
- 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。]
- 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。]
- 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[本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※ 2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
 - 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。
 - 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4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。
- 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) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 投与時毎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、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (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。
- (6) 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。
- (7) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋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]
- (8) 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)
- (9) 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩作用を有する薬剤 スベ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、トリヘキシフェンジル塩酸塩等 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。

※※4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445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(再審査申請時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査6904症例中、343例(4.97%)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146例(2.11%)、局所性筋力低下59例(0.85%)、発疹15例(0.22%)であった(第12回安全性定期報告時)。なお、痙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)
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)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病(0.01%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状、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(0.44%)：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、閉眼、閉眼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) 呼吸障害、嚥下障害(0.63%)：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、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ので、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、呼吸困難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、適切な処置を行うこと。
 - 4) 痙攣発作(頻度不明)：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、閉眼不全、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、眼の刺激、斜視	
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

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑 ^{注1} 、注射部疼痛、注射部ひきつき感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部不快感、注射部熱感、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、下痢、口内乾燥、嘔吐	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、筋痙攣、四肢痛、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		倦怠(感)、脱力(感)、発熱、CK(CPK)上昇、感冒様症状、肺炎、耳鳴、発汗、呼吸不全、構語障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害	聴力低下、ウイルス感染、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。

※※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ため、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。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呼吸困難、筋無力症が報告されている。[「その他の注意(5)」の項参照]
- (2) 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、適用部位の筋肉内のみ注射すること。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。

(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、器管形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器管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（ラット及びマウス）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】¹⁾

(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】^{2)~6)}

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

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、広頸筋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、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者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攣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：筋痙攣の度合いを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：母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位を投与

本剤低用量群：母指関節に痙攣がない場合120単位、母指関節に痙攣がある場合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		二	

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)	二	二	二
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]

	MAS		MAS変化量		
	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)	二	二	二
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。
*母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位投与

	1回目			2回目			3回目		
	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後
平均値±標準偏差(例数)	2.89±0.720(97)	1.85±0.843(96)	1.93±0.940(95)	2.57±0.696(77)	1.69±0.835(77)	1.88±0.825(75)	2.50±0.652(48)	1.86±0.608(48)	1.89±0.714(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙攣における臨床試験成績

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙攣患者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攣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、本剤群とプラセボ群に対する統計学的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)	二	二	二
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	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後
平均値±標準偏差(例数)	2.91±0.694(107)	1.95±0.699(105)	1.95±0.636(103)	2.45±0.618(92)	1.76±0.643(91)	1.88±0.631(89)	2.41±0.593(58)	1.85±0.635(58)	1.87±0.502(55)

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攣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。

【薬効薬理】^{7)~9)}

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用⁷⁾

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⁸⁾

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⁹⁾

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⁹⁾

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。

【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：振り混ぜるとき、白濁する。

※※【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。^{注)}
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。

注)眼瞼痙攣及び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の適応は除く。

※【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】

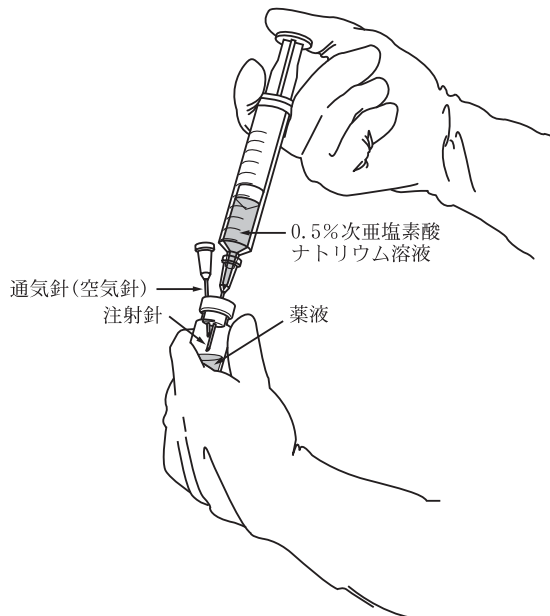
- 1) 社内資料：分布に関する試験
- 2) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 3) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 4) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- 7) 社内資料：薬効薬理試験
- 8) R, Aoki, et al. : Eur. J. Neurol. , 2, 3-9(1995)
- 9) 社内資料：薬効薬理試験

※【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。

gsk GlaxoSmithKline

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://www.glaxosmithkline.co.jp>

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

上肢痙縮及び下肢痙縮

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. 背景

英国では、原因疾患を特定しない痙縮に対する GSK1358820（販売名：ボトックス注 50/100、以下、本剤）による治療のガイドライン[Turner-Stokes, 2002]が公表されており、米国では 2008 年 5 月に米国神経学会のガイドラインが公表され、種々の原因疾患による痙縮に対し、本剤はもっとも強い根拠をもとに推奨されるレベル A とされている[Simpson, 2008]。また、種々の原因疾患による痙縮に対して本剤を用いた治療が効果的であるとの臨床報告が数多く存在し、痙縮の症状は原因疾患によらず同様であると考えられていることから、これら臨床報告と臨床試験成績をもとに、フランス、オーストラリアおよびニュージーランドなどでは原因疾患を問わず痙縮の効能・効果にて承認されている。オーストラリア、ニュージーランドでは成人のみならず小児痙縮についても承認されている。

これらのことから、本邦においても、成人における本剤の効能・効果として脳卒中後の痙縮のみではなく痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮及び下肢痙縮」が適切と考え、以下に詳述する。

1.8.2.2.2. 効能・効果についての検討

本剤に対する医薬品第Ⅱ相試験終了後相談時（20■年■月■日開催：5.4.1 参照）には、本邦における本剤の効能・効果を臨床試験成績に基づいて「脳卒中後の痙縮」と想定していた。

一方、痙縮とは、上位運動ニューロンの障害により、下部脳幹および脊髄レベルに中枢のある反射機構が上位運動ニューロンの制御から解放されて生じた筋緊張の亢進状態である[石川, 1998]。痙縮の原因は、大脳から脊髄に至る中枢神経系内の様々なレベルに生じる機械的損傷、血流障害、変性などの幅広い障害である。病変の内容により運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、知覚障害などの多彩な合併症状が加わる[田中, 1995]。痙縮を引き起こす原因疾患には脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、脊髄損傷、多発性硬化症など様々であるが、それら原因疾患が異なっても、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一徴候であるとされる[Lance, 1980; Mayer, 1997; 正門, 2006]。

痙縮に対する薬物療法の目的は、治療が必要とされる痙縮を対症的に軽減させる対症療法が主流となっている。本剤は上位運動ニューロンの障害による症状の一つである痙縮をきたしている筋伸張反射の異常な亢進そのものを正常化する治療である。したがって、本剤は痙縮の原因疾患に関係なく筋緊張亢進が認められる場合に使用され、詳述したように、成人および小児ともに種々の原因により生じる上肢および下肢痙縮に対する本剤の有用性が多数報告されている。このため本申請では、以下のように適応を広く考えた。

- 成人における「脳卒中後の痙縮」からの適応拡大

本邦で実施した臨床試験は対象患者を「脳卒中後の痙縮」としたが、上述の理由より種々の原因疾患による痙縮に対して本剤を使用することが可能となるよう「上肢痙縮及び下肢痙縮」とすることが妥当であると考えた。

以上より、成人における本剤の効能・効果を痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定し、その根拠を臨床試験成績および臨床報告を引用し以下に記載した。

1.8.2.2.3. 本剤の成人の痙縮に対する臨床試験成績および臨床報告

脳卒中後の痙縮については国内試験成績、その他の原因疾患に伴う痙縮については臨床報告に基づいて、本剤の効能・効果に関する設定根拠を以下に記載する。

1.8.2.2.3.1. 脳卒中後の痙縮（国内試験成績）

国内において脳卒中後の痙縮患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較により実施した2つの検証的試験〔（上肢）BTX108509試験：以下、509試験、（下肢）BTX108512試験：以下、512試験〕において、以下の成績が得られた。

509試験では、主要評価項目である手関節における Modified Ashworth Scale（以下、MAS）の変化量に基づく曲線下面積（以下、AUC）を解析した結果、本剤240単位（以下、U）を投与することによりプラセボ投与に対して有意な差が認められ、手関節の痙縮改善について優越性が検証された（群間差：-6.830、95%信頼区間 [-10.567, -3.093]、 $p < 0.001$ [t検定]）。安全性の面では、本剤240U群における有害事象および発現頻度に、特に問題となるものは認められなかった。

512試験でも、主要評価項目である足関節におけるMASの変化量に基づくAUCを解析した結果、本剤300Uを投与することによりプラセボ投与に対して有意な差が認められ、下肢痙縮に伴う尖足変形（足関節底屈状態）の改善について優越性が検証された（群間差：-3.428、95%信頼区間 [-5.841, -1.016]、 $p = 0.006$ [t検定]）。安全性の面では、本剤300U群の有害事象および発現頻度において、特に問題となるものは認められなかった。

以上の国内で実施した検証2試験の成績より、脳卒中後の上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤の痙縮改善効果が検証された。

1.8.2.2.3.2. 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮（海外臨床報告）

頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者に本剤を投与した8報（非盲検試験5報、症例報告3報）の臨床報告において、成人の頭部外傷患者30例、脊髄損傷患者45例が対象とされた。MASまたはASにより有効性評価が行われた報告は5報あるが、その大多数の患者でMASまたはASスコアが1～2段階改善した。その他の有効性評価においては、上肢では関節可動域、衛生状態、疼痛の緩和などで改善が認められており[Marciniak, 2008; Palmer, 1998; Yablon, 1996]、下肢では関節可動域、歩行速度、歩行パターン、肢位などについても改善が認められた[Catz, 2007; Fock, 2004; Wilson, 1997]。

安全性に関しては2つの文献で報告されたが[Yablon, 1996; Al-Khodairy, 1998]、いずれも重篤な事象ではなく、本剤は安全性について特段の問題はないとされた。

これらの報告は、頭部外傷または脊髄損傷に由来する上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤の有用性を支持するものであると考える。

1.8.2.2.3.3. その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮（海外臨床報告）

その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮の治療に本剤を投与した10報（無作為化二重盲検試験1報、単盲検試験1報、非盲検試験4報、症例報告4報）の臨床報告において、成人の多発性硬化症患者66例、脳性麻痺患者2例、進行性核上性麻痺患者2例、パーキンソン症候群患者1例、周産期酸素欠乏症患者1例が対象とされた。

10報の臨床報告には多発性硬化症が66例と多く含まれた。症例数のもっとも多い試験での多発性硬化症患者の平均年齢は40代後半であり、投与前のMASは3以上であった。上肢痙縮には浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋に計100U、下肢痙縮には後脛骨筋、腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋に計100～300Uが投与された。投与量は患者に応じて調節された[Giovannelli, 2007]。

10報の臨床報告のうち、MASまたはASにより有効性評価が行われた報告は6報あるが、その大多数の患者でMASまたはASスコアが1～2段階改善した。その他の有効性評価においては、上肢では筋緊張、着衣動作などで改善が認められており[Polo, 1994; Gill, 2007]、下肢では歩行時間、筋緊張、関節可動域、疼痛などについても改善が認められた[Borg-Stein, 1993; Link, 1999; Logan, 2006]。なお、本剤の投与に際し、特段安全性が問題となるとされる報告はなかった。

以上の報告は、本剤の神経変性疾患に由来する上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤の有用性を支持するものとする。

1.8.2.2.3.4. 原因疾患を問わない痙縮（国内外臨床報告）

痙縮に対する治療は原因疾患の違いに関わらず共通であるため、1試験で原因疾患が異なる痙縮患者の集団を対象として本剤の有効性を検討した報告が複数ある。これら22報〔無作為化二重盲検試験2報、非盲検試験（無作為化対照試験を含む）19報、症例報告1報〕の臨床報告には、713例の痙縮患者が含まれた。痙縮の原因としては脳卒中がもっとも多く、次いで頭部外傷、脳性麻痺、多発性硬化症が続いた。その他の疾患としては脊髄損傷、遺伝性痙性不全対麻痺、低酸素脳症などが含まれた。

対象患者の大部分は重度の痙縮であり、ベースライン時のMASまたはASスコアは3以上であった。一般的に投与量および投与部位は、筋のサイズ、痙縮の強度および治療目標に従い個々の患者に応じて調節された。

22報の臨床報告のうち、MASまたはASにより有効性評価が行われた報告は16報あるが、その大多数の患者でMASまたはASスコアが1～2段階改善し、多種多様な集団で一貫した痙縮の改善が示された。その他の有効性評価においては、上肢では疼痛、関節可動域、衛生状態などで改善が認められており[Pierson, 1996; Pullman, 1996; Barnes, 1997; Wissel, 2000; Turhanoglu, 2002; Ferrapie, 2005]、下肢では歩行速度、関節可動域、疼痛、衛生状態などにつ

いても改善が認められた[Dunne, 1995; Grazko, 1995; Pierson, 1996; Pullman, 1996; Barnes, 1997; Richardson, 2000; Wissel, 2000; Suputtitada, 2002; Turhanoglu, 2002; Lim, 2006; Sobolewski, 2007]。なお、本剤の投与に際し、特段安全性が問題となるとされる報告はなかった。

以上より、痙縮の原因疾患が異なる患者集団を対象とした場合でも、これまでに述べた原因疾患ごとの患者集団〔脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮、頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮〕と同様に本剤の有効性が報告されており、本剤は痙縮の原因に関わらず、痙縮を改善させると考えられる。

1.8.2.3. まとめ

本邦で実施した検証2試験（上肢：509試験、下肢：512試験）の成績より、本剤の成人における脳卒中後の痙縮に対する有効性が検証された。

また、痙縮の症状自体は原因疾患によらず同様であり、種々の原因疾患による痙縮に本剤を投与した海外臨床報告も多く存在することから、原因疾患にかかわらず、痙縮に対して本剤を用いた治療が効果的であると考えられた。

これらを踏まえ、本剤の効能・効果を成人における「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定し、追加申請することとした。

1.8.2.4. 引用文献

- Al-Khodairy AT, Gobelet C, Rossier AB. Has botulinum toxin type A a place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients?. *Spinal Cord*. 1998;36:854-8.
- Barnes MP. Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur J Neurol*. 1997;4 (suppl 2):S33-6.
- Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, et al. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993;72:364-8.
- Catz A, Barkol H, Steinberg F, et al. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *Eura Medicophys*. 2007;43:319-25.
- Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:232-5.
- Ferrapie AL, Vieillard A, Saint-Cast Y, et al. Botulinum toxin injections and hypertonic upper limbs. Which functional results?. *Ann Readapt Med Phys*. 2005;48:172-9.
- Fock J, Galea MP, Stillman BC, et al. Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2004;18:57-63.
- Gill CE, Andrade EO, Blair CR, et al. Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: Case report. *Tennessee Medicine*. 2007;Oct:41-4.
- Giovannelli M, Borriello G, Castri P, et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2007;21:331-7.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*. 1995;45:712-7.
- Lance JW. *Spasticity: disordered motor control, Symposium synopsis*. Chicago:Year Book Medical Publishers; 1980.
- Lim ECH, Ong BKC, Seet RCS. Botulinum toxin-A injections for spastic toe clawing. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:43-7.
- Link A, Kabus C, Haas J. Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity. *Eur J Neurol*. 1999;6 Suppl 4:S69-73.
- Logan LR, Klamar K, Leon J, et al. Autologous blood injection and botulinum toxin for resistant plantar fasciitis accompanied by spasticity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85:699-703.

- Marciniak C, Rader L, Gagnon C. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:312-7.
- Mayer NH. Clinicophysiology concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve.* 1997;20 Suppl 6:S1-13.
- Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL. Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998;77:348-50.
- Pierson SH, Katz DI, Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: Functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77:717-21.
- Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 1994;35:237-9.
- Pullman SL, Greene P, Fahn S, et al. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. *Arch Neurol.* 1996;53:617-24.
- Richardson D, Sheean G, Werring D, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:499-506.
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology.* 2008;70:1691-8.
- Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegląd Lekarski.* 2007;64 Suppl 2:3-7.
- Suputtitada A. Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:770-5.
- Turhanoglu AD, Karabulut Z, Bayram H, et al. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity –An open label study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2002;16:51-6.
- Turner-Stokes L, Ward A. *Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults.* London:Royal College of Physicians; 2002.
- Wilson DJ, Childers MK, Cooke DL, et al. Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1997;11:157-67.
- Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:44-9.
- Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, et al. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: An open-labeled trial. *Neurology.* 1996;47:939-44.

正門 由久. 痙縮(1)-その病態生理-. *臨床脳波*. 2006;48:169-77.

石川 友衛. 痙縮-臨床リハビリテーションでの神経生理学研究の応用-. *理学療法*. 1998;15:685-92.

田中 勵作. 痙縮の神経機構-再訪. *リハビリテーション医学*. 1995;32:97-105.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

- 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ヵ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ヵ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

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 上肢痙縮

本剤を脳卒中後の上肢痙縮患者に合計で 240U を上限として、対象筋（橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋および母指内転筋）に投与した際の有効性および安全性の検討を目的とした検証的試験（以下、509 試験）を実施した。

主要評価項目とした本剤 240U 投与（高用量群）における手関節の Modified Ashworth Scale（以下、MAS）のベースラインからの変化量に基づく投与後 12 週間の AUC について解析した結果、プラセボとの平均値の群間差 -6.830 は統計学的に有意であり、本剤 240U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-10.567, -3.093]、 $p < 0.001$ [t 検定]、表 1.8.3-1）。本剤 150U 投与（低用量群）ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった。有効性の持続に関し、手関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善し、再びベースライン値に戻った時点までの投与時からの期間（効果持続期間）の中央値は 12 週間であった。

表 1.8.3-1 手関節の MAS の変化量に基づく AUC（509 試験：DB 期、FAS）

投与群 [手関節投与量]	高用量グループ		低用量グループ	
	BTX-240U [100U] (N=51)	プラセボ [0U] (N=26)	BTX-150U [60U] (N=21)	プラセボ [0U] (N=11)
平均値	-10.397	-3.567	-10.036	-6.227
SD	8.9313	4.7189	7.7743	8.6584
中央値	-9.500	-1.250	-9.500	-3.000
最小値	-41.00	-19.00	-30.00	-26.50
最大値	7.00	0.00	0.00	0.00

AUC の群間比較	平均値の差	95%信頼区間	p 値 ¹
高用量グループ：BTX-240Uープラセボ	-6.830	(-10.567, -3.093)	<0.001*
低用量グループ：BTX-150Uープラセボ	-3.808	(-9.950, 2.333)	0.215

Data Source : 5.3.5.1.2-Table7.1(SAC1), 7.2(SAC1)

1 : t 検定、* : $p < 0.05$

安全性については、新たに注意喚起を促すような事象、異常変動の発現は認められなかった。

以上の成績より、本邦における上肢痙縮に対する本剤の用量を最大 240U とし、「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」、「複数の緊張筋に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する」ことを設定し、各筋への推奨投与量を【用法・用量に関する使用上の注意】に盛り込んだ。

なお、1.8.2 で述べたように、痙縮の原因疾患が異なっても、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一徴候であり、本剤は痙縮の原因疾患に関係なく筋緊張亢進が認められる場合に使用され、痙縮を改善すると考えられる。また、脳卒中以外の疾患に由来する痙縮患者に対し、本申請の用量を含む本剤の投与により有効性が示されたとの臨床報告も複数ある。したがって、脳卒中後の痙縮のみならず、その他の原因疾患による痙縮についても同様の用法・用量とした。

1.8.3.2.2. 下肢痙縮

本剤を脳卒中後の下肢痙縮患者に合計で 300U を上限として、対象筋〔腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋〕に投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした検証的試験（以下、512 試験）を実施した。

主要評価項目とした本剤 300U における足関節の MAS のベースラインからの変化量に基づく投与後 12 週間の AUC について解析した結果、プラセボとの平均値の群間差-3.428 は統計学的に有意であり、本剤 300U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-5.841, -1.016]、 $p=0.006$ [t 検定]、表 1.8.3-2）。有効性の持続に関し、足関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善し、再びベースライン値に戻った時点までの投与時からの期間（効果持続期間）の中央値は 12 週間であった。

表 1.8.3-2 足関節の MAS の変化量に基づく AUC（512 試験：DB 期、FAS）

投与群	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
平均値	-8.513	-5.085
SD	6.6904	6.6496
中央値	-9.500	-2.000
最小値	-22.00	-25.50
最大値	0.00	0.00

AUC の群間比較	平均値の差	95%信頼区間	p 値 ¹
BTX-300Uープラセボ	-3.428	(-5.841,-1.016)	0.006*

Data Source : 5.3.5.1.4-Table7.1(SAC1), Table7.2(SAC1)

1 : t 検定、* : $p<0.05$

安全性については、新たに注意喚起を促すような事象、異常変動の発現は認められなかった。

以上の成績より、本邦における下肢痙縮に対する本剤の用量を最大 300U とし、上肢痙縮に対する用法と同様に「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」、「複数の緊張筋に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する」ことを設定し、各筋への推奨投与量を【用法・用量に関する使用上の注意】に盛り込んだ。

なお、1.8.2 で述べたように、痙縮の原因疾患が異なっても、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一徴候であり、本剤は痙縮の原因疾患に関係なく筋緊張亢進が認められる場合に使用され、痙縮を改善すると考えられる。また、脳卒中以外の疾患に由来する痙縮患者に対し、本申請の用量を含む本剤の投与により有効性が示されたとの臨床報告も複数ある。したがって、脳卒中後の痙縮のみならず、その他の原因疾患による痙縮についても同様の用法・用量とした。

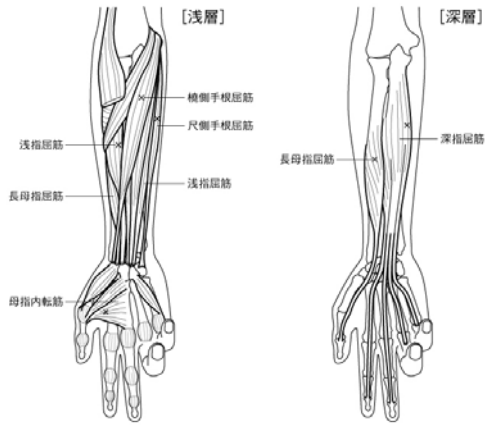
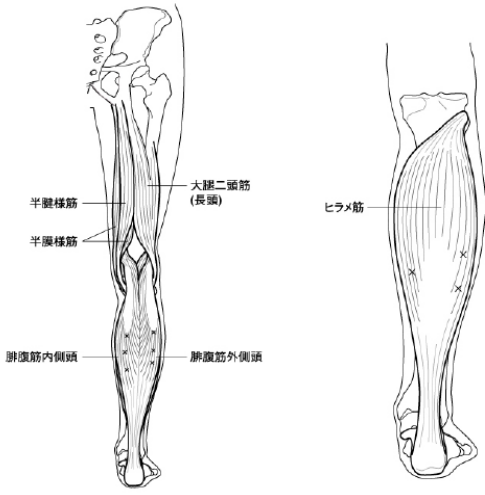
1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

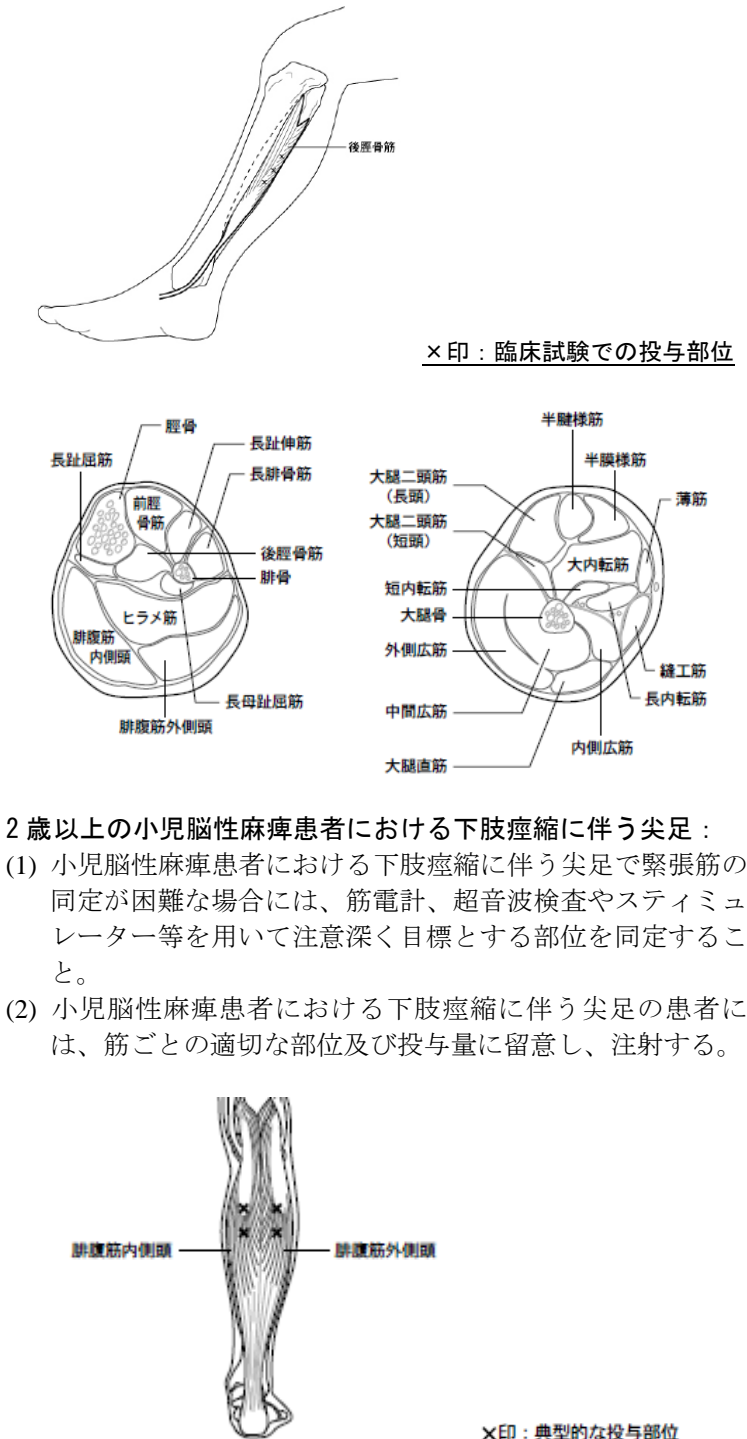
本使用上の注意（案）は、ボトックス注用 50 単位・100 単位の添付文書内容に今回申請する「上肢痙縮及び下肢痙縮」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のボトックス注用 50 単位・100 単位（2009 年 9 月改訂：第 14 版）より変更する部分を下線（ 部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>(1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、<u>上肢痙縮、下肢痙縮</u>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]</p> <p>(2) 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与は、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。</p> <p>(3) <u>痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮</u>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<u>上肢痙縮</u>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。]</p> <p>(4) <u>頸部関連筋</u>への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]</p> <p>(5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]</p> <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。]（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(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、上肢痙縮及び下肢痙縮も含めた注意喚起とした。</p> <p>(2)2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>(3)上肢痙縮及び下肢痙縮についても、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術等が必要なことから追記した。また、上肢痙縮についても頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがあることから追記した。</p> <p>(4)頸部関連筋への投与により呼吸困難が現れることがあるため追記した。</p> <p>(5)2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>効能・効果に関連する使用上の注意 本剤を<u>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。</u></p> <p>(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) <u>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。</u></p>				<p>小児下肢痙縮に加え、上肢痙縮及び下肢痙縮の注意喚起として、企業中核データシート（CCDS）の記載に基づき設定した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意 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。<u>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ヵ月間の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。]</u></p> <p>眼瞼痙攣：（省略）</p> <p>片側顔面痙攣：</p> <p>(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。]</p>				
	投与筋	1部位当たりの投与量 （単位/部位）	投与部位数 （部位）	<p>他の適応の表示に合わせて、記載整備した。</p>
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	
	広顎筋 ^{注2}	2.5	上限 4	

使用上の注意（案）	設定根拠																					
<p>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。</p> <p>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。</p> <p><図省略></p> <p>痙性斜頸： (1)～(4)（省略） (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。〕</p> <p><表と図省略></p> <p>上肢痙縮： (1) <u>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。</u> (2) <u>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。〕</u></p> <table border="1" data-bbox="226 1227 970 1523"> <thead> <tr> <th>投与筋</th> <th>投与量（単位/筋）</th> <th>投与部位数 （部位/筋）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>橈側手根屈筋</td> <td>50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>尺側手根屈筋</td> <td>50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>深指屈筋</td> <td>50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>浅指屈筋</td> <td>50</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>長母指屈筋</td> <td>20</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>母指内転筋</td> <td>20</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	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	<p>(1)～(4) 2009 年 9 月改訂（第 14 版）添付文書から変更なし。 (5)他の適応の表示に合わせて、記載整備した。</p> <p>(1)上肢痙縮での注意を CCDS の記載に基づき設定した。 (2)臨床成績をもとに投与量、投与部位数及び投与部位図を追記した。</p>
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																				

使用上の注意（案）	設定根拠															
<div style="text-align: center;">  <p>×印：臨床試験での投与部位</p> </div> <p><u>下肢痙縮：</u></p> <p>(1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイ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。</p> <p>(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。〕</p> <table border="1" data-bbox="231 1120 965 1344"> <thead> <tr> <th>投与筋</th> <th>投与量（単位/筋）</th> <th>投与部位数（部位/筋）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腓腹筋（内側頭）</td> <td>75</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>腓腹筋（外側頭）</td> <td>75</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ヒラメ筋</td> <td>75</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>後脛骨筋</td> <td>75</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <div style="text-align: center;">  </div>	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	<p>(1) 下肢痙縮での注意を CCDS の記載に基づき設定した。</p> <p>(2) 臨床成績をもとに投与量、投与部位数及び投与部位図を追記した。</p>
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														

使用上の注意（案）	設定根拠
 <p>×印：臨床試験での投与部位</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： (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、超音波検査やステイ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。</p> <p>×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)</p>	<p>2009年9月改訂（第14版） 添付文書から変更なし。</p> <p>下肢痙縮の追加に伴い筋肉図を修正した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〔本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、<u>上肢痙縮、下肢痙縮</u>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。</p> <p>(2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p>	<p>2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>(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、上肢痙縮、下肢痙縮を追記した。</p> <p>(2) 1)～9) 2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>(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。</p> <p>(4) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。 1) 投与時毎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、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。</p> <p>(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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋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。<u>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）</u>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]</p> <p>(8) 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）</p> <p>(9) 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。</p>	<p>(2) 10) 上肢痙縮、下肢痙縮に関する注意を追記した。</p> <p>(2) 11) 複数の医療施設での使用に関する注意を追記した。</p> <p>(3)～(6) 2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>(7) 遠隔筋に対する影響において、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、痙縮患者等の神経学的障害のある患者においても副作用リスクが増加するため、追記した。</p> <p>(8) 2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>(9) 各適応にて少量が異なることから、用量を規定する記載を整備した。</p>

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）			2009年9月改訂（第14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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 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%)、兔眼・閉瞼不全 138 例 (2.14%)、流涙 67 例(1.04%)であった（再審査終了時）。</p> <p>片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、<u>725 例(7.05%)</u>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、兔眼・閉瞼不全<u>195 例(1.90%)</u>、局所性筋力低下、顔面麻痺各<u>158 例(1.54%)</u>、流涙<u>80 例(0.78%)</u>であった（再審査申請時）。</p> <p>痙攣性斜頸を対象とした使用成績調査6904症例中、<u>343 例(4.97%)</u>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、嚙下障害<u>146 例(2.11%)</u>、局所性筋力低下<u>59 例(0.85%)</u>、発疹<u>15 例(0.22%)</u>であった（第12回安全性定期報告時）。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。</p> <p><u>脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした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)</u></p> <p><u>脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした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)</u></p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病 (0.01%未満) : ショック、アナフィラキシー様症状、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) 眼 (0.44%) : 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、兔眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙攣性斜頸を対象とした最新の使用成績調査結果に、脳卒中後の上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再計算した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠	
<p>3) 呼吸障害、嚥下障害（0.63%）：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、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ので、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、呼吸困難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、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 痙攣発作（頻度不明）：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。</p>			
<p>(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。</p>			
	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、眼の刺激、斜視	
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
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑 ^{注1} 、注射部疼痛、注射部ひきつき感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部不快感、注射部熱感、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、下痢、口内乾燥、嘔吐	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、筋痙攣、四肢痛、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		倦怠(感)、脱力(感)、発熱、CK(CPK)上昇、感冒様症状、肺炎、耳鳴、発汗、呼吸不全、構語障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害	聴力低下、ウイルス感染、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

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした最新の使用成績調査結果に、脳卒中後の上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再計算した。また、CCDSの記載に基づき副作用を追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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ため、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。</p> <p>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。]</p> <p>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。</p> <p>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。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呼吸困難、筋無力症が報告されている。[「その他の注意(5)」の項参照] (2) 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。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 投与部位 用法及び用量に示すとおり、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。</p>	<p>各適応にて少量が異なることから、用量を規定する記載を整備した。</p> <p>2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>表現について記載整備した。</p> <p>2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p> <p>(1)2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p>

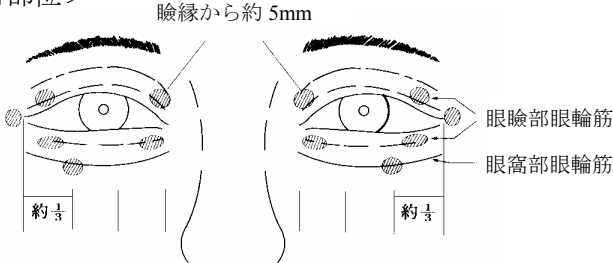
使用上の注意（案）			設定根拠																			
<p>(2) 調製方法</p> <p>1) 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 35%;">溶解液の量 (日局生理食塩液)</th> <th style="width: 50%;">溶解後のボツリヌス毒素 濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">50 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0 mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0 mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">100 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0 mL</td> <td style="text-align: center;">10.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0 mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0 mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。</p> <p>2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。</p> <p>3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 汚染時</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>				溶解液の量 (日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素 濃度	50 単位	1.0 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	<p>(2)～(4) 2009 年 9 月改訂（第 14 版） 添付文書から変更なし。</p> <p>2009 年 9 月改訂（第 14 版） 添付文書から変更なし。</p>
	溶解液の量 (日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素 濃度																				
50 単位	1.0 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																				

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(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。</p> <p>(5) 動物実験（ラット及びサル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。</p>	<p>2009年9月改訂（第14版）添付文書から変更なし。</p>

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、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
用法・用量	<p>【眼瞼痙攣の場合】 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。</p> <p><注射部位></p>  <p>眼瞼部眼輪筋 眼窩部眼輪筋</p> <p>約 3mm</p> <p>約 3mm</p> <p>瞼縁から約 5mm</p> <p>【片側顔面痙攣の場合】 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</p> <p>【痙性斜頸の場合】 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。</p>

	<p>※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p> <p>【2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の場合】</p> <p>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ヵ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ヵ月以内の再投与は避けること。</p>							
劇薬等の指定	生物由来製品	製剤	毒薬	原体製剤	指定医薬品	原体製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：A型ボツリヌス毒素</p> <p>製剤：</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>							
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ヵ月と長く、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、削瘦が散見された。 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	<p>【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</p> <p>【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</p> <p>【痙攣性斜頸の場合】 副作用発現率 55/155 例 = 35.5% 副作用の種類 (件数) 嚙下障害 (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)、</p>				

	白血球増多 (3) 等
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	上肢痙縮、下肢痙縮					
用法・用量	<p>【上肢痙縮の場合】 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</p> <p>【下肢痙縮の場合】 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</p>					
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						
毒性						
副作用	<p>【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</p> <p>【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</p>					
会社						

* 新薬承認情報提供時に追記

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、「5.4.2 参考文献」の項以外の著者欄は削除した。

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	StudyNo.	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
5.3.5.1.1	191622-910	脳卒中後の上肢痙縮に対するAGN191622の臨床試験	20■年■月～ 20■年■月	アラガン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2	BTX108509	GSK1358820 の脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床評価（中間報告書） －第1部：プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびに 第2部：オープンラベル反復投与試験－	2007年5月～ 2008年12月 (終了予定)	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.3	191622-911	脳卒中後の下肢痙縮に対するAGN191622の臨床試験	20■年■月～ 20■年■月	アラガン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.4	BTX108512	GSK1358820 の脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床評価（中間報告書） －第1部：プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびに 第2部：オープンラベル反復投与試験－	2007年5月～ 2008年12月 (終了予定)	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.5/ref	191622-008	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Study of the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in the Treatment of Focal Upper Limb Spasticity Post-Stroke	19■年■月～ 20■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.6/ref	BTOX-130-8051	A Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate Dosing, Safety and Efficacy of Intramuscular Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for the Treatment of Upper Limb Spasticity in Post Stroke Subjects	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.7/ref	BTOX-133/134-8051	Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Dose Response Clinical Trial of Intramuscular BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Treatment of Upper Limb Spasticity in Post-Stroke Patients	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.8/ref	BTOX-418/422-8051	A Multi-Center, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate Dosing, Safety and Efficacy of Intramuscular Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for the Management of Upper Limb Spasticity in Post Stroke Subjects	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.9/ref	191622-065	A Multicenter Study to Evaluate the Responsiveness of Seven Functional Tasks in Patients with Poststroke Upper Limb Spasticity Receiving a Double-Blind, Placebo Controlled BOTOX®(Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Treatment Followed by an Open-Label BOTOX® Treatment	2004年3月～ 2005年5月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考

添付資料番号	StudyNo.	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
5.3.5.1.10/ref	191622-044	A Multicenter Study Evaluating the Utility of Clinical Scales for Measuring Functional Changes in Patients with Focal, Upper Limb Spasticity Poststroke	20■年■月～ 20■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.11/ref	191622-057	A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Safety Study of Pulmonary Function in Patients with Reduced Lung Function Treated with BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for Focal Upper Limb Spasticity Due to Upper Motor Neuron Syndrome (Interim Report)	2003年11月～ ■■■■■	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.12/ref	BTOX-702-8051	A Two Part Multicentre Study of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) in the Treatment of Lower Limb Spasticity During Stroke Rehabilitation (Part I - Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Randomised and Part II - Open Label Follow Up)	19■年■月～ 20■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.13/ref	BTOX-138/139-8051	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Dosing of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Treatment of Lower Limb Spasticity in Post-Stroke Patients	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.14/ref	191622-501	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Dosing and Efficacy of a Single Dose of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Management of Lower Limb Spasticity after Stroke	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.15/ref	191622-502	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Dosing and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Management of Lower Limb Spasticity after Stroke	19■年■月～ 19■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.16/ref	191622-030	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Pulmonary Function Safety of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Treatment of Focal Spasticity Post-Stroke	20■年■月～ 20■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.17	BTX108509	GSK1358820 の脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床評価（最終報告書） －第1部：プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびに 第2部：オープンラベル反復投与試験－	2007年5月～ 2008年12月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.18	BTX108512	GSK1358820 の脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床評価（最終報告書） －第1部：プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびに 第2部：オープンラベル反復投与試験－	2007年5月～ 2008年12月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価

添付資料番号	StudyNo.	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
5.3.5.2.1/ref	191622-025	A Multicenter, Open-Label Study of the Safety of Repeated Doses of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in the Treatment of Focal Upper Limb Spasticity Post-Stroke	19■■年■月～ 20■■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.2/ref	191622-056	A Multicenter, Open-Label Study of the Safety of Repeated Doses of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for the Treatment of Focal Upper Limb Poststroke Spasticity	2003年4月～ 2004年12月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.3/ref	BTOX-428/432-8051	A Multi-Centre, Open Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Benefit of Intramuscular Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for the Management of Upper Limb Spasticity in Post Stroke Subjects	19■■年■月～ 19■■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.4/ref	OCUL-416-8051	A Three-Month, Open-Label Clinical Study of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Injectable in the Management of Spasticity Associated with Stroke (CVA)	19■■年■月～ 19■■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.5/ref	BOTX-417-8051	A 3 Month Open-Label Clinical Study of Botox® Injectable in the Management of Spasticity Associated with Stroke (CVA)	19■■年■月～ 19■■年■月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.1/ref	-	Summary of Clinical Safety	-	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2/ref	BDS-BM-2008-0051-00	Analysis Report for the Summary Document Analysis Plan (SDAP) of GSK1358820 spasticity	-	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.5.4.1/ref	-	ボトックス注_製造販売承認事項一部変更承認申請 (添付資料概要)	-	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.6.1/ref	-	Periodic Safety Update Report 14報	2008年2月報告	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.6.2/ref	-	Periodic Safety Update Report 15報	2009年2月報告	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.6.3/ref	-	Periodic Safety Update Report 16報	2009年8月報告	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.6.4/ref	-	Periodic Safety Update Report 17報	2010年2月報告	Allergan, Inc	海外	社内資料	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	治験相談議事録 (20■■年■月■日実施)	20■■	—	—	—
5.4.1-2	治験相談議事録 (20■■年■月■日実施)	20■■	—	—	—
5.4.2-1	Low-dose propofol infusion for controlling acute hyperspasticity after withdrawal of intrathecal baclofen therapy.	2005	Ackland GL, Fox R.	海外	Anesthesiology. 2005;103:663-5
5.4.2-2	Has botulinum toxin type A a place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients?	1998	Al-Khodairy AT, Gobelet C, Rossier AB.	海外	Spinal Cord. 1998;36:854-8
5.4.2-3	Management of the upper limb with botulinum toxin type A in children with spastic type cerebral palsy and acquired brain injury: clinical implications.	2001	Autti-Rämö I, Larsen A, Taimo A, et al.	海外	Eur J Neurology. 2001;8(suppl 5):136-44
5.4.2-4	Botulinum toxin and spinal cord injury.	2003	Ben SD, Denys P, Bussel B.	海外	Ann Readapt Med Phys. 2003;46:296-8
5.4.2-5	Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors.	2000	Berges S, Moulin T, Berger E, et al.	海外	Eur Neurol. 2000;43:3-8
5.4.2-6	Quantitative analysis of the pendulum test: Application to multiple sclerosis patients treated with botulinum toxin.	1999	Bianchi L, Monaldi F, Paolucci S, et al.	海外	Funct Neurol. 1999;14:79-92
5.4.2-7	Seizures after stroke: a prospective multicenter study.	2000	Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al.	海外	Arch Neurol. 2000;57:1617-22
5.4.2-8	Stroke and Neurodegenerative Disorders. 3. Stroke: Rehabilitation Management.	2004	Bogey RA, Geis CC, Bryant PR, et al.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 2004;85 (suppl 1):S15-20

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-9	Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity.	1987	Bohannon RW, Smith MB.	海外	Phys Ther. 1987;67:206-7
5.4.2-10	Botulinum toxin A in the treatment of lower limb spasticity in hereditary spastic paraplegia.	1995	Bohlega S, Chaud PP, Jacob PC.	海外	Mov Disord. 1995;10:399
5.4.2-11	Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis.	1993	Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, et al.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 1993;72:364-8
5.4.2-12	Blinded video evaluation does not confirm functional gait improvement in lower limb spasticity after botulinum toxin injection.	2000	Bourg G, Diederich NJ, Comella CL, et al.	海外	Mov Disord. 2000;15(suppl 2):47
5.4.2-13	Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy.	1999	Boyd RN, Graham HK.	海外	European Journal of Neurology. 1999;6(4):S23-S35
5.4.2-14	Inter- and Intrarater Reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in Patients With Upper-Limb Poststroke Spasticity.	2002	Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, et al.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:1349-54
5.4.2-15	Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity.	1997	Brin MF, the Spasticity Study Group	海外	Muscle Nerve. 1997;20(suppl 6):S208-20
5.4.2-16	Reference Values of Maximal Respiratory Mouth Pressures:A Population-based Study.	1992	Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, et al.	海外	Am Rev Respir Dis. 1992;146:790-3
5.4.2-17	Pain and spasticity after spinal cord injury.	2001	Burchiel KJ, Hsu FPK	海外	Spine. 2001;26:S146-60
5.4.2-18	Botulinum toxin management of spasticity in upper motor neuron lesions.	1995	Cava TJ.	海外	Eur J Neurol. 1995;2:57-60

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-19	Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia.	1996	Childers MK, Stacy M, Cooke DL, et al.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 1996;75:462-9
5.4.2-20	Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial.	1997	Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, et al.	海外	Dev Med Child Neurol. 1997;39:185-93
5.4.2-21	Botulinum toxin in the management of cerebral palsy.	1995	Cosgrove AP.	海外	Eur J Neurol. 1995;2:73-80
5.4.2-22	Seizures after stroke: a prospective clinical study.	2001	Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J.	海外	Neurol India. 2001;49:33-6
5.4.2-23	Clinical study of botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity after stroke and head injury.	2003	Dou ZL, Tao QF, Hu XQ, et al.	海外	Chin Pharmacol Bull. 2003;19:197-200
5.4.2-24	Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A.	1995	Dunne JW, Heye N, Dunne SL.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58:232-5
5.4.2-25	An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy.	2000	Fehlings D, Rang M, Glazier J, et al.	海外	J Pediatr. 2000;137:331-7
5.4.2-26	Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury.	2004	Fock J, Galea MP, Stillman BC, et al.	海外	Brain Inj. 2004;18:57-63
5.4.2-27	Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections.	2004	Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, et al.	海外	Anesthesiology. 2004;100:1582-94
5.4.2-28	Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury.	2002	Francisco GE, Boake C, Vaughn A.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2002;81:355-63

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-29	The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study.	2001	Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, et al.	海外	J Neurol. 2001;248:572-6
5.4.2-30	Incidence of neutralizing antibody formation to Botulinum toxin type A in patients with primary axillary hyperhidrosis: A pooled analysis of 4 prospective clinical trials.	2008	Glaser DA, Naumann M, Hamm H, et al.	海外	Toxins 2008 – Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins;2008 Jun 12-14 Baveno, Lake Maggiore, Italy. 2008
5.4.2-31	Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity.	1995	Grazko MA, Polo KB, Jabbari B.	海外	Neurology. 1995;45:712-7
5.4.2-32	Maximal inspiratory mouth pressures (PIMAX) in healthy subjects-what is the lower limit of normal?.	2000	Hautmann H, Hefele S, Schotten K, et al.	海外	Respir Med. 2000;94(7):689-93
5.4.2-33	European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy.	2006	Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al.	海外	Eur J Paediatr Neurol. 2006;10:215-25
5.4.2-34	Botulinum Toxin.	2005	Horowitz BZ.	海外	Crit Care Clin. 2005;21:825-39
5.4.2-35	Botulinum toxin A effectiveness against spasticity and muscle spasms.	1995	Jabbari B, Grazko M, Polo K, et al.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 1995(b);76:1063
5.4.2-36	Botulinum toxin A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology.	2003	Jabbari B, Maher N, Difazio MP.	海外	Pain Med. 2003;4:206-10
5.4.2-37	Effectiveness of botulinum toxin A in patients with spasticity.	1995	Jabbari B, Polo K, Ford G, et al.	海外	Mov Disord. 1995(a);10:379

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-38	Longterm effects of botulinum toxin A in spasticity and rigidity.	1996	Jabbari B, Polo KB, Ford G.	海外	Mov Disord. 1996;11(suppl 1):234
5.4.2-39	Botulin toxin for spasticity in spinal cord damage.	2000	Keren O, Shinberg F, Catz A, et al.	海外	Harefuah. 2000;138:204-8, 270
5.4.2-40	Botulinum toxin treatment in adductor spasticity.	1995	Kerty E, Stien R.	海外	Mov Disord. 1995;10:390
5.4.2-41	Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures.	1992	Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, et al.	海外	Arch Neurol. 1992;49:509-11
5.4.2-42	Botulinum toxin A injections in children: Technique and dosing issues.	2004	Kinnett D.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2004;83 Suppl:S59-64
5.4.2-43	Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: Preliminary investigation.	1993	Koman LA, Mooney III JF, Smith B, et al.	海外	J Pediatr Orthop. 1993;13:489-95
5.4.2-44	Botulinum toxin: Potential role in the management of cerebral palsy during childhood.	1994	Koman LA, Mooney III JF, Smith BP.	海外	Therapy with Botulinum Toxin. New York:Marcel Dekker, 1994:511-22
5.4.2-45	Spasticity: disordered motor control, Symposium synopsis.	1980	Lance JW.	海外	Chicago:Year Book Medical Publishers; 1980
5.4.2-46	Systemic effects of botulinum toxin.	1994	Lange DJ.	海外	Therapy with Botulinum Toxin. New York:Marcel Dekker, 1994:109-18

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-47	Medical complications after stroke: a multicenter study.	2000	Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al.	海外	Stroke. 2000;31:1223-9
5.4.2-48	An open label study in multiple sclerosis for treatment of spasticity with botulinum toxin A.	2000	Link A, Kabus C, Haas J.	海外	Mov Disord. 2000(a);15(suppl 2):48
5.4.2-49	Botulinum toxin A: Does the high dose therapy cause fatigue in multiple sclerosis patients?	2000	Link A, Kabus C, Haas J.	海外	Mov Disord. 2000(b);15(suppl 2):48
5.4.2-50	Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity.	1999	Link A, Kabus C, Haas J.	海外	Eur J Neurol. 1999;6 Suppl 4:S69-73
5.4.2-51	Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy.	2006	Lowe K, Novak I, Cusick A.	海外	Dev Med Child Neurol. 2006;48:170-5
5.4.2-52	Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy.	2007	Lowe K, Novak I, Cusick A.	海外	Dev Med Child Neurol. 2007;49:823-9
5.4.2-53	Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion.	1997	Mayer NH.	海外	Muscle Nerve. 1997;20(suppl 6):S1-13
5.4.2-54	Treatment of dysfunctional focal spastic hypertonia among patients with spinal cord injury: The role of botulinum toxin A in eight patients.	1996	Merritt BS, Strayer JR, Yablun SA.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 1996;77:922
5.4.2-55	The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy.	2006	Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, et al.	海外	J Bone Joint Surg. 2006;88:161-70

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-56	Botulinum toxin and rehabilitation programs in lower limb spasticity.	1995	Molteni F.	海外	Eur J Neurol. 1995;2:61-7
5.4.2-57	Novel approach to the application of botulinum toxin to the flexor digitorum superficialis muscle in acquired brain injury.	2004	Munin MC, Navalgund BK, Levitt DA, et al.	海外	Brain Inj. 2004;18:403-7
5.4.2-58	Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity.	1998	Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 1998;77:348-50
5.4.2-59	Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury.	1998	Pavesi G, Brianti R, Medici D, et al.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:419-20
5.4.2-60	Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: Functional implications and patient selection.	1996	Pierson SH, Katz DI, Tarsy D.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 1996;77:717-21
5.4.2-61	Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy.	1994	Polo KB, Jabbari B.	海外	Ann Neurol. 1994;35:237-9
5.4.2-62	Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A.	1996	Pullman SL, Greene P, Fahn S, et al.	海外	Arch Neurol. 1996;53:617-24
5.4.2-63	The role of botulinum toxin in the treatment of spasticity following brain lesion.	1995	Reiter F, Danni M, Ceravolo MG, et al.	海外	Mov Disord. 1995;10:399
5.4.2-64	Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis.	2003	Restivo DA, Tinazzi M, Patti F, et al.	海外	Neurology. 2003;61:719-20

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-65	Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonias in adults.	2000	Richardson D, Sheehan G, Werring D, et al.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:499- 506
5.4.2-66	Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection.	1996	Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al.	海外	Muscle Nerve. 1996;19:488-96
5.4.2-67	Pharmacologic weakening of extraocular muscles.	1973	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	海外	Invest Ophthalmol. 1973;12:924-7
5.4.2-68	Botulinum toxin treatment of adult spasticity.	2006	Sheehan G.	海外	Drug Safety. 2006;29:31-48
5.4.2-69	Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review).	2008	Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al.	海外	Neurology. 2008;70:1691-8
5.4.2-70	Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study.	1990	Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, et al.	海外	Ann Neurol. 1990;28:512-5
5.4.2-71	Botulism.	2005	Sobel J.	海外	Clin Infect Dis. 2005;41:1167-73
5.4.2-72	Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy.	2005	Speth LAWM, Leffers P, Janssen-Potten YJM, et al.	海外	Dev Med Child Neurol. 2005;47:468-73
5.4.2-73	機能的神経科学	2004	Steward O.	海外	東京:シュプリンガー・ フェアラー東京株式会 社; 2004:245-62

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-74	Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes.	2002	Suputtitada A.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2002;81:770-5
5.4.2-75	Injection of botulinum A toxin into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-D motion analysis study.	1995	Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al.	海外	Dev Med Child Neurol. 1995;37(suppl):17-8
5.4.2-76	Botulism.	1989	Tacket CO, Rogawski MA.	海外	Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. San Diego:Academic Press, 1989:351-78
5.4.2-77	Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults.	2002	Turner-Stokes L, Ward A.	海外	London:Royal College of Physicians; 2002
5.4.2-78	Botulinum toxin type A in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury.	2005	Van Rhijn J, Molenaers G, Ceulemans B.	海外	Brain Injury. 2005;19:331-5
5.4.2-79	Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: A randomized controlled trial.	2007	Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MCA.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 2007;88:1-10
5.4.2-80	A summary of spasticity management - a treatment algorithm.	2002	Ward AB.	海外	Eur J Neurol. 2002;9 (suppl 1):48-52
5.4.2-81	Prevalence of spasticity post stroke.	2002	Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al.	海外	Clin Rehabil. 2002;16:515-22

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-82	Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury.	1997	Wilson DJ, Childers MK, Cooke DL, et al.	海外	Brain Inj. 1997;11:157-67
5.4.2-83	Sicherheit und verträglichkeit einer einmaligen botulinum toxin typ A-Behandlung bei 204 patienten mit spastizität und lokalen assoziierten störungen.	1999	Wissel J, Müller J, Heinen F, et al.	海外	Wien Klin Wochenschr. 1999;111/20:837-42
5.4.2-84	Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: An open-labeled trial.	1996	Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, et al.	海外	Neurology. 1996;47:939-44
5.4.2-85	Phenol and alcohol blocks for the treatment of spasticity.	2001	Zafonte RD, Munin MC.	海外	Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001;12:817-32
5.4.2-86	脳性麻痺の最近の話題	2003	穂山 富太郎	国内	リハビリテーション医学. 2003;40:587-92
5.4.2-87	5 主要な傷病の総患者数.	2005	厚生労働省	国内	東京; 2005. 平成17年患者調査の概況
5.4.2-88	脳性麻痺の薬物療法-ボツリヌス毒素療法を中心に-	2008	根津 敦夫, 大澤 真木子	国内	脳と発達. 2008(b);40:241-3
5.4.2-89	脳性麻痺に対するボツリヌス療法の役割	2008	根津 敦夫	国内	Progress in Medicine. 2008(a);28:1139-43
5.4.2-90	脳卒中治療ガイドライン2009	2009	篠原 幸人, 小川 彰, 鈴木 則宏ら	国内	東京:協和企画; 2009

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-91	脳性麻痺の整形外科的治療	1998	松尾 隆	国内	1 ed. 東京:創風社; 1998
5.4.2-92	痙縮(1)-その病態生理-	2006	正門 由久	国内	臨床脳波. 2006(a);48:169-77
5.4.2-93	痙縮(2)-その評価とマネージメント-	2006	正門 由久	国内	臨床脳波. 2006(b);48:241-7
5.4.2-94	痙縮-臨床リハビリテーションでの神経生理学研究の応用-	1998	石川 友衛	国内	理学療法. 1998;15:685-92
5.4.2-95	痙縮のコントロール	2007	川手 信行, 水間 正澄	国内	総合リハ. 2007;35:1193-8
5.4.2-96	内反尖足が強い片麻痺を呈する脳梗塞患者のリハビリテーション	2000	川手 信行	国内	Journal of Clinical Rehabilitation. 2000;9:464-8
5.4.2-97	Botulinum toxinによる痙性対麻痺の治療・重症度との関連および反復継続投与の結果	1995	竹永 智, 川東 靖子, 園田 至人ら	国内	臨床神経学. 1995;35:251-5
5.4.2-98	痙縮の薬物療法	1993	中西 亮二, 山永 裕明, 出田 透	国内	Journal of Clinical Rehabilitation. 1993;2:530-5
5.4.2-99	痙縮の神経機構-再訪	1995	田中 勵作	国内	リハビリテーション医学. 1995;32:97-105
5.4.2-100	本邦における痙縮の疫学的調査	2000	平 孝臣, 赤川 浩之, 岡田 芳和ら	国内	リハビリテーション医学. 2000;37:863

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-101	痙縮	1997	目崎 高広, 梶龍兒, 木村 淳	国内	神経治療. 1997;14:35-8
5.4.2-102	ボツリヌス治療の最前線	2007	目崎 高広	国内	Clinical Neuroscience. 2007;25:716-7
5.4.2-103	痙性麻痺	1975	里吉 営二郎, 祖父江 逸郎, 津山 直一	国内	東京:医歯薬出版株式会社; 1975
5.4.2-104	Experience of botulinum toxin in the management of spasticity.	1997	Barnes MP	海外	European Journal of Neurology 1997, 4 (suppl 2):S33-S36
5.4.2-105	Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effects on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients.	2006	Bergfeldt U, Borg K, Kullander K,et al.	海外	J Rehabil Med 2006; 38:166-171
5.4.2-106	Short form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy.	2009	Bergfeldt U, Skold C, Julin P,et al.	海外	J Rehabil Med 2009: 41:279-281
5.4.2-107	Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions.	2007	Catz A, Barkol H, Steinberg F,et al.	海外	Eura Medicophys. 2007;43:319-25
5.4.2-108	Treatment of recurrent posterior dislocation of the shoulder in cerebral palsy by injection with botulinum toxin A into the M. subscapularis.	2004	de Boer KS, Rozing PM, Arendzen JH	海外	Clinical Rehabilitation 2004;18:764-766
5.4.2-109	Treatment of spastic upper limb with botulinus toxin.	2007	Dénes Z, Feher M, Varkonyi A	海外	Ideggyogy Sz. 2007; 60:245-250.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-110	Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait.	2008	Esquenazi A, Mayer N, Garreta R	海外	Am J Phys Med Rehabil 2008;87:305-311.
5.4.2-111	Botulinum toxin injections and hypertonic upper limbs. Which functional results?	2005	Ferrapie AL, Vieillard A, Saint-Cast Y, et al.	海外	Annales de readaptation et de medecine physique 2005;48:172-179
5.4.2-112	Clinical evaluation and management of spasticity.	2002	Galber DA, Jeffery DR	海外	Totowa:Humana Press; 2002
5.4.2-113	Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: Case report.	2007	Gill CE, Andrade EO, Blair CR, et al	海外	Tennessee Medicine. 2007;Oct:41-4
5.4.2-114	Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis.	2007	Giovannelli M, Borriello G, Castrì P, et al	海外	Clinical Rehabilitation 2007;21:331-337
5.4.2-115	The effect of botulinum toxin and phenol injections on lower extremity spasticity in spinal cord injury.	2002	Göktepe S, Kilic M, Gunduz S, et al.	海外	J Rheum Med Rehab 2002;13:113-117
5.4.2-116	Unique use of botulinum toxin to decrease adductor tone and allow surgical excision of vulvar carcinoma.	2004	Guo Y, Shin K	海外	Int J Gynecol Cancer 2004;14:100-103
5.4.2-117	Treatment of spasticity with botulinum toxin A.	1997	Kerty E Stien R	海外	Tidsskr Nor Loegeforen. 1997;117:2022-4
5.4.2-118	Botulinum toxin-A injections for spastic toe clawing.	2006	Lim E CH, Ong B KC, Seet R CS	海外	Parkinsonism and Related Disorders. 2006;12:43-47

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-119	Autologous blood injection and botulinum toxin for resistant plantar fasciitis accompanied by spasticity.	2006	Logan LR, Klamar K, Leon J,et al.	海外	Am J Phys Med Rehabil 2006;85:699-703.
5.4.2-120	The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury.	2008	Marciniak C, Rader L, Gagnon C	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2008;87:312-317.
5.4.2-121	Handbook of botulinum toxin treatment second edition.	2003	Moore P, Naumann M	海外	Malden:Blackwell Science Ltd;2003.
5.4.2-122	Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of spasticity of the lower extremities in adults - preliminary report.	2007	Opara J, Hordynska E, Swoboda A	海外	Ortop Traumatol Rehabil.2007;3:277-85
5.4.2-123	The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis.	2007	Sobolewski P	海外	Przegląd Lekarski 2007;64 Suplement 2:3-7
5.4.2-124	Botulinum toxin A in the treatment of spasticity -An open label study.	2002	Turhanoglu AD, Karabulut Z, Bayram H,et al.	海外	Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation.2002;16:51- 56
5.4.2-125	A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury.	2005	Verplancke D, Snape S, Salisbury CF	海外	Clinical Rehabilitation 2005;19:117-125
5.4.2-126	Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A.	2000	Wissel J, Muller J, Dressnandt J,et al.	海外	Journal of Pain and Symptom Management 2000;20:44-49
5.4.2-127	臨床神経内科学 改訂5版	2006	平山 恵造	国内	臨床神経内科学 改訂 5版. 東京：南山 堂；2006

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.2-128	神経症候学	1974	平山 恵造	国内	神経症候学 東京:文光堂;1974
5.4.2-129	定位・機能神経外科治療ガイドライン	2007	大江 千廣, 大本 堯史, 板倉 徹ら	国内	定位・機能神経外科治療 ガイドライン. 東京: 協和企画;2007
5.4.2-130	ボツリヌストキシンとMAB法による痙縮の治療の現状	1996	梶 龍児, 目崎 高広, 村瀬 永 子ら	国内	臨床神経. 1996;36:1334-5
5.4.2-131	Chapter 40 Spasticity and associated abnormalities of muscle tone.	1998	Little JW, Massagli TL	海外	In:Rehabilitation Medicine Principles and Practice Third edition.Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.1998:997-1013
5.4.2-132	Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of poststroke spasticity.	2006	Turkel C, Bowen B, Liu J,et al.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 2006;87:786-92
5.4.2-133	痙縮の神経機構	2008	長岡 正範, 角田 尚幸	国内	BRAIN and NERVE. 2008;60:1399-408

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 臨床学力学 (PD) 試験報告書