

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]、 [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED] ([REDACTED]) 。

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 A 型ボツリヌス毒素に関する研究、開発、製造および販売などの権利を Scott より承継し、1989 年に米国にて斜視および眼瞼痙攣の承認を取得して以来、2012 年 6 月現在世界 85 カ国で様々な疾患に対して承認を取得している。

日本においては 20 年 月に GSK1358820（販売名：ボトックス®注用 50/100 単位、以下、本剤）の製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社へ本剤の製造販売承認の承継を行い、これまで、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、上肢痙縮および下肢痙縮の適応症について承認を取得している。また、本剤の「腋窩多汗症」の適応に関しては、未承認薬・適応外薬に係る開発の要望を受け、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、グラクソ・スミスクライン株式会社に対して開発要請（医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号、平成 22 年 5 月 21 日）されたものである。本章は、「重度の原発性腋窩多汗症」を効能・効果とする承認事項一部変更承認取得を目的とした本剤の臨床開発に関する情報をまとめたものである。

今般、本邦で実施した臨床試験において、「重度の原発性腋窩多汗症」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. 腋窩多汗症について

1.5.2.1. 腋窩多汗症の病態及び疫学

ヒト汗腺には、エクリン汗腺、アポクリン汗腺およびアポエクリン汗腺が存在するが、多汗症の原因となる汗はこのうちエクリン汗腺から分泌される[嵯峨, 2007]。エクリン汗腺はコリン作動性神経により調節されており、アセチルコリンがエクリン汗腺のシナプス後膜におけるムスカリン受容体を刺激することにより発汗を誘発すると考えられている[Schlereth, 2009; Gelbard, 2008]。多汗症は体温調節に必要な発汗量を超えて発汗する病的状態と定義され[Atkins, 2002; Stolman, 1998]、全身の発汗が増加する全身性多汗症と体の一部のみの発汗量が増加する局所性多汗症に分類される。また、それぞれの多汗症には原因疾患がない「原発性（特発性）多汗症」と、感染、内分泌の疾患、脊髄損傷などの他の疾患に起因して発症する「続発性（二次性）多汗症」がある。原発性多汗症は、手掌、足底、腋窩という限局した部位から過剰な発汗を認めることが多い。腋窩に多汗症がみられるのが「腋窩多汗症」である（図 1.5.2-1）[Strutton, 2004; 田中, 2010a]。

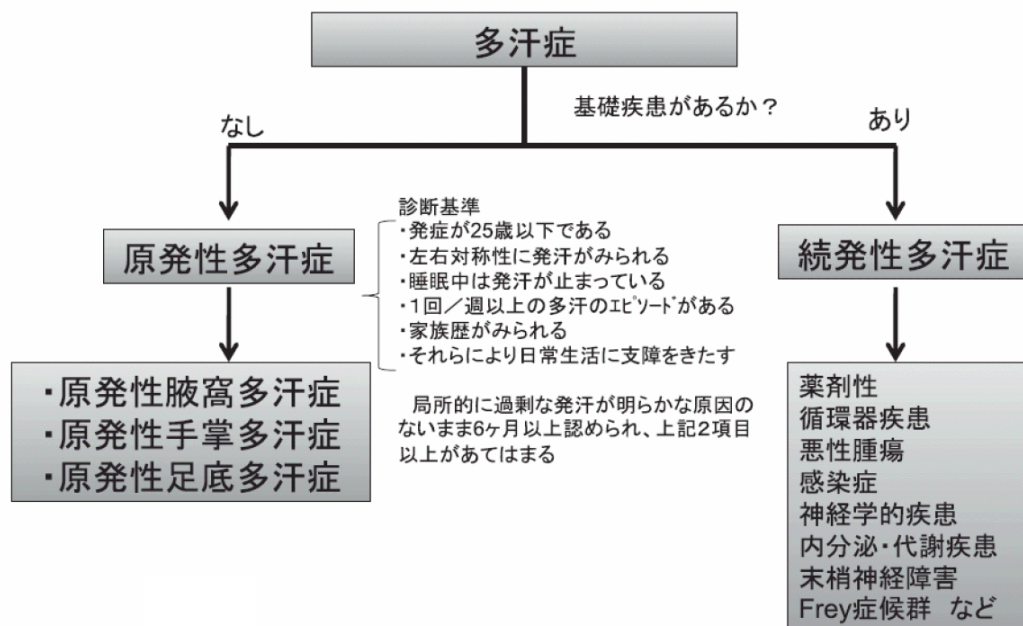


図 1.5.2-1 多汗症の診断アルゴリズム

Data source: [田中, 2010a]

腋窩は精神性発汗と温熱性発汗の共存する特殊な環境下にあり、腋窩多汗症では左右対称性に腋窩の多汗がみられ、下着やシャツにしみができるほどとなる。また、社会的な活動範囲が広く、生産性のある年代の罹患率が非常に高く、仕事や社交、身体的活動、レジャーなどの日常生活および社会生活において制限があるばかりでなく、心理的また精神的苦痛をきたす難治性疾患である[Strutton, 2004; 田中, 2010a; Hornberger, 2004]。

米国における疫学調査では、必要な回答が得られた 96,500 世帯、234,500 名を解析対象とした結果が報告され、その調査結果より 780 万人（人口の 2.8%）が多汗症で、腋窩多汗症は約 400 万人（人口の 1.4%）、そのうち日常生活に影響がある腋窩多汗症は 130 万人（人口の 0.5%）であると推定されている[Strutton, 2004]。

本邦での疫学調査は、企業や学校 19 ヶ所、5～64 歳を対象にアンケート調査を行い、有効回答 5,807 名を解析対象とした結果が報告されている[田中, 2010b]。本調査の中で「汗」で日常生活に支障をきたすほど困っていると回答した人は約 14%、そのうち基礎疾患を持たない原発性の局所多汗症（手足、足底、腋窩）の患者は 741 名であり、腋窩多汗症の罹患率は 5.75%であったと報告されている。原発性局所多汗症患者のうち、多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale : HDSS）スコアによる評価において重症の指標となる 3 または 4 を訴えた割合は約 45%であった。以上の結果から本邦においては約 358 万人が日常生活に影響がある腋窩多汗症と推定されている[田中, 2010b]。

1.5.2.2. 治療の現状と問題点

海外ガイドラインでの腋窩多汗症の治療アルゴリズムを、図 1.5.2-2 に示す。海外のガイドラインにおいては、市販の制汗剤、塩化アルミニウムによる適切な外用治療から開始し、外用治療による効果が不十分な患者に対して A 型ボツリヌス毒素による治療が推奨されて

いる[Hornberger, 2004]。さらにその他の治療で効果が得られない患者に対して、内視鏡的胸部交感神経遮断術（Endoscopic Thoracic Sympathectomy : ETS）や汗腺を除去する手術などの手術療法が最終的な治療法と位置付けられている。また、イオントフォレーシス（発汗部位を水道水に浸し、そこに弱電流を流して電気分解を起こし、汗腺からの汗の生成を抑制する治療）および抗コリン剤の内服は、特定の患者において、手術療法を施行する前に試してもよいと示されている。

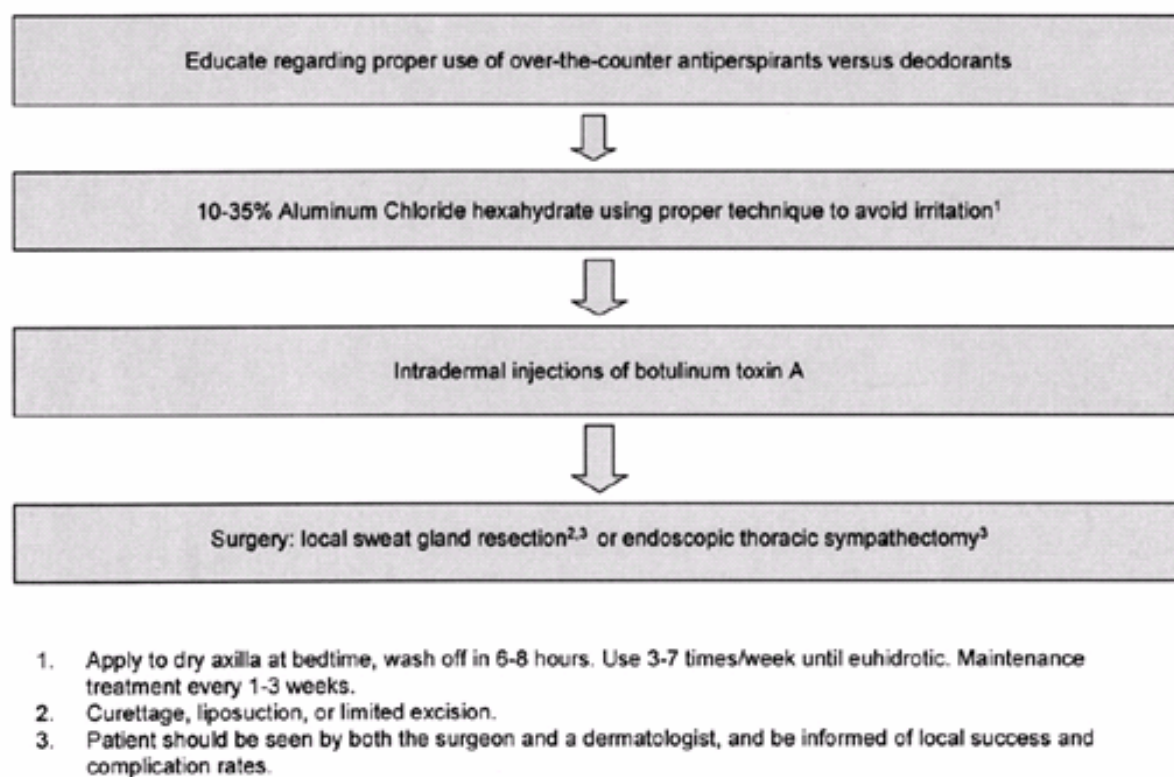


図 1.5.2-2 腋窩多汗症の治療アルゴリズム（海外）

Data source: [Hornberger, 2004]

本邦では、多汗症は難治性疾患として認識されておらず、未治療もしくは美容クリニック、エステティックサロンなどで対症的な処置がなされているのが現状である。このような背景から本邦においても重症度に応じた適切な治療が行われるように、診断基準および診療ガイドラインが策定された[田中, 2010a]。国内ガイドラインでの腋窩多汗症の治療アルゴリズムを、図 1.5.2-3 に示す。本ガイドラインでは、治療は、塩化アルミニウムの単純外用または密封（包帯療法）法（Occlusive Dressing Technique : ODT）をまず選択することが推奨されている。イオントフォレーシスは腋窩に対しては推奨されず、塩化アルミニウム単純外用/ODT で効果がない場合、第 2 選択として A 型ボツリヌス毒素が推奨されている。A 型ボツリヌス毒素については欧米では非常に推奨度の高い治療であるが、本邦では保険適応外であるため推奨度は B~C1 とされている。次の選択療法として ETS があるが、有効ではあるものの、外用療法や A 型ボツリヌス毒素の可逆的治療でもコントロールが比較的望めるということから強くは勧められていない。いずれもエビデンスレベルがやや低いが、神経ブロック、レ

ーザー療法、抗コリン剤などの内服療法、精神（心理）療法なども用いてもよいとされている。

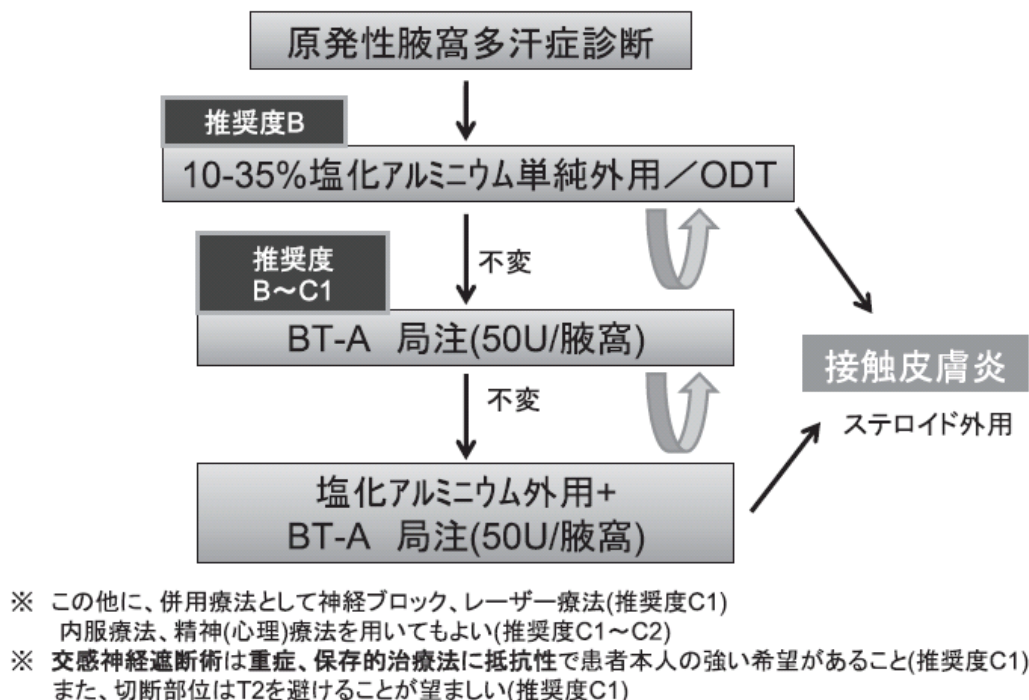


図 1.5.2-3 腋窩多汗症の治療アルゴリズム（国内）

Data source: [田中, 2010a]

現在、本邦および海外で実施されている治療の問題点については、以下のような点があげられる。

- 塩化アルミニウム外用：刺激性皮膚炎など皮膚のかぶれやかゆみが見ることがあり、長期的に使用することが難しい場合がある。そのため、治療の休止、ステロイド外用などで対応する必要がある。保険適応のある外用薬がなく院内製剤として処方されているのみである。
- イオントフォレーシス：腋窩には施行が難しく、皮膚刺激を引き起こすことがある。
- 抗コリン剤の内服療法：副交感神経からのアセチルコリンの放出をも遮断するため口渇、眠気、悪心などの副作用が発現する。したがって、効果を期待して増量すると副作用が増強するため、満足する効果が得られるほどの増量ができない。
- ETS、汗腺除去などの手術療法：いずれの手術においても他の部位から異常発汗が起こる代償性発汗が問題となる。不可逆的療法である。

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学的分類

- 一般名：（和）A型ボツリヌス毒素（英）Botulinum Toxin Type A
- 本質：ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される単純タンパク質
- 構造：神経毒素、血球凝集素および非神経毒素－非血球凝集素からなる複合体

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。本剤は運動神経または交感神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害する。具体的には、神経終末内で小胞と結合してアセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている 25kD までのシナプトソーム関連タンパク質 (SNAP-25) を神経毒素が切断する [Simpson, 1989; Simpson, 1981]。エクリン汗腺はおもにコリン作動性神経により調節されていることから、多汗症の治療に際しては、コリン作動性神経およびエクリン汗腺の接合部において、神経終末部からのアセチルコリン放出を抑制し、神経伝達を阻害することにより、局所的な発汗量低下作用を示す [Campanati, 2003; Skroza, 2011]。

1.5.3.2. 本邦において承認された効能・効果

本邦において本剤 (販売名：ボトックス® 注用 50/100 単位) は眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年 10 月 9 日に輸入承認され、その後、効能追加として片側顔面痙攣、痙性斜頸、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、上肢痙縮および下肢痙縮の適応症について承認を取得している (表 1.5.3-1)。本剤は骨格筋弛緩作用のみならず、平滑筋への作用、分泌腺 (汗腺など) への作用、直接の鎮痛作用が知られるようになり、海外では、過活動膀胱、片頭痛の予防投与などについても承認されている。現在までに本剤の有効性が報告された病態は 200 を優に超えるとされる [目崎, 2007]。

表 1.5.3-1 本邦において承認された効能・効果とその承認日

適応	承認日
眼瞼痙攣	1996 年 10 月 9 日
片側顔面痙攣	2000 年 1 月 18 日
痙性斜頸	2001 年 6 月 20 日
2 歳以上の小児脳性麻痺患者における 下肢痙縮に伴う尖足	2009 年 2 月 23 日
上肢痙縮、下肢痙縮	2010 年 10 月 27 日

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

海外では、おもに欧州および米国で実施された臨床試験により構築された臨床データパッケージ (表 1.5.3-2) を用いて、2012 年 6 月現在米国、英国、フランス、ドイツを初めとして世界 69 カ国で「腋窩多汗症」に対して 50 単位/片腋窩の用量にて承認が得られている (「多汗症」として承認されている 13 カ国を含む)。

欧州では、両側の持続性原発性腋窩多汗症患者を対象とし、本剤 50 単位/片腋窩またはプラセボを単回投与した際の有効性および安全性を評価したプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (191622-505 試験) および本試験の被験者に引き続き最大 3 回まで反復投与する非盲検試験 (191622-506 試験) が実施され、申請資料とされた。米国では上述した 2 試験に加え、重量測定法の評価者間および評価者内の信頼性の確認を行った 191622-015 試験、および両側の持続性原発性腋窩多汗症患者を対象とし、本剤 75 単位/片腋窩、50 単位/片腋窩またはプラセボを反復皮内投与した際の有効性および安全性を評価したプラセボ対照二重盲検比

較試験（191622-016 試験）が申請資料として用いられている。これらの試験のうち、本剤が投与された 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験を本邦における用量設定の妥当性を示す試験として評価試験とすることとした。

表 1.5.3-2 海外における承認申請時の臨床データパッケージ

国名	臨床データパッケージ				承認時期	承認効能・効果
	191622-505	191622-506	191622-016	191622-015		
米国	○	○	○	○	2004 年 7 月	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
英国	○	○			2001 年 7 月	制汗剤や汗止めによる局所治療では効果が得られない重度の腋窩多汗症治療
フランス	○	○			2003 年 7 月	外用剤で効果がなく心理的および社会的に重要な影響がある重症腋窩多汗症
ドイツ	○	○			2003 年 8 月	日常生活に影響があり外用剤で効果がない持続性の重症原発性腋窩多汗症

上述の海外臨床試験を踏まえ、本邦における臨床開発計画として、海外で実施された臨床試験と同様に成人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした試験を計画した（LOC114078 試験）。本試験では、本剤 50 単位/片腋窩を投与した際の有効性について重量測定法による発汗重量を指標として、プラセボに対する優越性を検証し、さらに本剤を初回投与を含め最大 2 回反復投与した際の有効性および安全性を検討し、評価試験とすることとした。

その他、海外において Allergan 社が実施した原発性腋窩多汗症患者を対象として本剤を投与した全臨床試験のうち、上述した海外臨床試験以外の 191622-046 試験、191622-513 試験および 191622-075 試験については参考試験とし、本邦における臨床データパッケージを構成することとした（表 1.5.3-3）。

表 1.5.3-3 臨床データパッケージ

試験番号	試験実施場所/ 試験施設数	試験デザイン	投与方法 用法・用量 試験期間	被験者数
【国内臨床試験】（評価試験）				
LOC114078	日本／14 施設	<二重盲検期> 第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	プラセボまたは本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に単回投与 16～24 週間	本剤：78 プラセボ：74
		<非盲検期> 非盲検 非対照	再投与基準を満たした場合、本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に皮内投与 初回投与から 40 週間 試験期間：2010/4 - 2011/8 (二重盲検期含む)	
【海外臨床試験】（評価試験）				
191622-505	ドイツ／7 施設 英国／6 施設 ベルギー／2 施設 スイス／2 施設	第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	プラセボまたは本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に単回投与 16 週間 試験期間：1999/4 - 2000/3	本剤：242 プラセボ：78
191622-506	ドイツ／6 施設 英国／6 施設 ベルギー／2 施設	第Ⅲ相 非盲検、非対照 191622-505 試験の 継続試験	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に、最低 16 週間の投与間隔で最大 3 回まで投与可能 52 週間 試験期間：1999/8 - 2001/1	207
191622-016	米国／17 施設 カナダ／1 施設	第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	プラセボ、本剤 50 単位または 75 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 6 回まで投与可能 52 週間 試験期間：2001/4 - 2002/10	本剤 75 単位： 110 本剤 50 単位： 104 プラセボ：108
【海外臨床試験】（参考試験）				
191622-046	米国／16 施設 カナダ／1 施設	後期第Ⅲ相 非盲検、非対照 191622-016 試験の 継続試験	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 18 回まで投与可能 36 ヶ月 試験期間：2002/2 - 2005/10	193
191622-513	米国／8 施設 ドイツ／8 施設 スウェーデン／2 施設 英国／4 施設	後期第Ⅲ/Ⅳ相 非盲検、非対照	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 1～2 cm 離れた部位に等量ずつ、最低 4 ヶ月の投与間隔で最大 8 回まで投与可能 36 ヶ月 試験期間：2003/11 - 2007/4	424
191622-075	米国／11 施設 カナダ／5 施設	第Ⅳ相 非盲検、非対照	12～17 歳の患者を対象に、本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10～15 ヶ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 6 回まで投与可能 52 週間 試験期間：2005/8 - 2007/6	144

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 LOC114078 試験、海外で実施した 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験の成績を用いて評価した (2.5.4)。

また、安全性に関しては表 1.5.3-3 に示した国内 1 試験および海外 6 試験の計 7 試験の成績を用いて評価した (2.5.5)。

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。

試験相	試験番号	海外 Allergan	国内 GSK
III	LOC114078		○
III	191622-505	○	
III	191622-016	○	
III	191622-506	○	
III	191622-046	○	
III/IV	191622-513	○	
IV	191622-075	○	
NA	191622-015	○	

図 1.5.3-1 開発の経緯図

1.5.3.4. 規制当局によるガイダンス及び助言

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、機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。

本相談は、本邦での申請時の臨床データパッケージ、計画している臨床試験の試験デザインおよび有効性の副次的評価に用いる予定の HDSS の日本語版作成手順に対して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（1.13.2）。

1. 臨床データパッケージについて

本邦での「特発性腋窩多汗症」の効能・効果取得のために、評価試験として現在予定している および（、）、 および）、参考試験として（、）、 および）承認申請することは可能と考える。ただし、においても本剤の および および、 と考える。

2. 第Ⅲ相試験計画について

● 用法・用量および主要評価項目について

用法・用量として本剤 と設定すること、 に異論はない。

● 有効性の観察期間について

において、本剤の と考えており、本剤の、 と考える。

● 追加投与の基準と追加投与後観察期間について

本剤を および、 と考えており、 および、 と考える。なお、 と考える。

、本剤を、本剤の、 が適切である。

● 追加投与を実施する対象患者について

追加投与を実施する対象患者については、 が適切と考える。

● 中和抗体評価について

本剤の と考える。

上記の内容を適切に反映し実施した において、本剤の 、
、 本剤の および
と考えるが、
と考える。
、
、 と考える。

3. 有効性評価項目の翻訳のバリデーションについて

翻訳バリデーションについて、
に異論はないが、
と考える。

これらの助言を受けて、対面助言終了後（20 年 月 日）に 計画につ
いて改訂案を提示し機構はそれを了承した。本剤を および
を評価するために、 または のいずれかを投与し観察を行い、
、
本剤を投与することとした。
、
（ ）とすることとした。
、 観察
を行うこととした。また、 を評価することとした。なお
翻訳バリデーションについて、
、 が翻訳内容を確認したのちに、
確認することとした。

1.5.3.5. 本剤の有効性

腋窩多汗症に対する治療の現状を踏まえ、本剤のベネフィットとして、以下のものがあげられる。

- 本剤を腋窩局所に皮内投与することにより、直接的に腋窩の汗腺に作用し、局所的な発汗量を抑制する効果が得られる。
- 日常生活への影響が軽減され、高い満足度が得られる。
- 1回の投与で長期間（4～9 ヶ月）の持続的な効果が得られる。
- 反復投与した場合でも効果は減弱せず、同様の効果が得られる。
- 安全性プロファイルは国内および海外同様に良好であり、反復投与においても忍容性を持つ。

海外のガイドラインにおいては、臨床試験成績に基づく本剤による腋窩多汗症患者における発汗重量減少、QOLの改善およびその安全性から、外用治療で効果が不十分な患者に対して本剤による治療が推奨され、手術療法はそのリスクや代償性発汗などの理由により本剤による治療で効果が得られない患者に対する最終的な治療法と位置付けられている。本剤による治療は、本邦においても、海外の臨床試験成績と同様に発汗重量の減少、重症度の改善、QOLおよび満足度において効果が確認されたことから、外用治療で効果が不十分な患者に対する次の治療法として侵襲性の高い手術療法を選択せざるを得なかった現状の問題を解決しうる新たな治療法を提供するとの観点から、得られるベネフィットは大きいものと考えられる。

一方、腋窩多汗症に対する本剤の治療のリスクとしては、以下のものがあげられる。

- 腋窩以外の発汗

本剤の腋窩への投与により、腋窩からの発汗が抑制されるのに伴い、ETS後によくみられる代償性発汗と同様に、腋窩以外の部位（手掌、背中など）からの発汗量が増加する可能性は否定できない。しかしながら、国内試験および海外6試験併合データを評価した結果、本剤投与後に腋窩以外の発汗が発現する可能性はあるものの、特段の注意喚起を要するほどのものではないと考えられた。

- 遠隔部位での作用に関連した有害事象

本剤の投与により、投与部位と隣接していない遠隔部位において、ボツリヌス毒素の作用が発現する可能性が考えられる。そのため、40種のMedDRA基本語を遠隔部位での作用に関連した有害事象として定義し、国内および海外試験でその発現を評価した。

その結果、国内および海外試験における遠隔部位での作用に関連した有害事象として定義したMedDRA基本語40種類に一致した有害事象の発現頻度は本剤50単位で0.8~1.2%であり、国内で既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた[独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2010]。しかしながら、腋窩多汗症患者に対する本剤投与においても、遠隔部位での作用が発現する可能性は否定できないため、既承認の適応症と同様に遠隔部位での作用に関連する有害事象について添付文書（案）に記載し、引き続き注意を促すこととした。

- 中和抗体の産生

本剤の有効成分はA型ボツリヌス毒素であることから、本剤の投与を長期間繰り返した場合、体内の免疫応答により本剤に対する中和抗体が産生される可能性がある。

原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験における中和抗体産生率から、本剤を適切に使用した場合においては、本剤に対する中和抗体が産生される可能性は非常に低いと考えられた。

しかしながら、その投与方法（投与量・投与回数）によっては、本剤に対する中和抗体が産生される可能性を全く否定できるものではないため、既承認の適応症と同様に添付文書（案）に中和抗体産生に関する使用上の注意を記載し、注意を促すこととした。

結論として、腋窩多汗症患者の腋窩に本剤を皮内投与することにより、重量測定法による発汗重量の著明な減少、HDSSによる重症度の改善が確認されたことから、外用治療で効果が不十分な患者に対する次の治療法として使用できる薬剤であると考えられる。また、ETSなどの手術療法に比べ低侵襲性であり、ETSの副作用としてよくみられる代償性発汗（腋窩以外の発汗）の発現頻度は低く、外用治療後に手術療法を選択せざるをえなかった患者に対して新たな治療法を提供できるものと考えられる。さらにQOLおよび満足度においても本剤の効果が確認されたことから、臨床的意義は高いと考えられる。また、安全性プロファイルは良好であることから、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。以上より、本剤は腋窩多汗症患者における新たな治療法として医療ニーズを満たすことのできる薬剤であると考えられる。

1.5.3.6. 参考文献

Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: A review of current management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:222-8.

Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin : Results of an open-label study. *Clin Ther.* 2003;25:298-308.

Gelbard CM, Epstein H, Hebert A. Primary pediatric hyperhidrosis: A review of current treatment options. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:591-8.

Hornberger J, Grimes K, Naumann M, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:274-86.

Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:32-7.

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

Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin, Academic Press Inc, San Diego, Publishers:, 1989:153-78.

Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155-88.

Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al. Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with Botulinum toxin type A. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19:16-20.

Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 1998;16:863-9.

Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-8.

嵯峨 賢次. エクリン汗腺の構造と分泌機能. *MB Derma.* 2007;124:1-6.

田中 智子, 横関 博雄, 片山 一朗 ら. 原発性局所多汗症診療ガイドライン. *日皮会誌* 2010(a);120:1607-25.

田中 智子, 横関 博雄. 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察. 第18回日本発汗学会総会. 2010(b);8月27日.

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA. 表 海外プラセボ対照試験における各適応疾患ごとの遠隔部位に対する作用に関連する有害事象発現率. ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位 審査報告書. 2010.

目崎 高広. ボツリヌス治療の最前線. *Clinical Neuroscience*. 2007;25:716-7.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文および和訳

1.6.2 英国における添付文書の原文および和訳

1.6.3 企業中核データシートの原文

GSK1358820（一般名：A型ボツリヌス毒素）は、1989年12月に米国で斜視および眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2012年6月現在85カ国で承認されており、その適応も斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症および顔面の表情皺など、多岐にわたっている。そのうち、今回本邦で追加効能としての承認申請を行った「腋窩多汗症」については、1999年12月にコロンビアで承認を取得して以来、英国、米国、ドイツ、フランス、カナダおよびオーストラリアをはじめ、世界69カ国で承認を取得している（「多汗症」として承認されている13カ国を含む）。

米国および英国における腋窩多汗症の承認状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 米国および英国における承認等の状況

国/ 地域名	承認年月日	効能・効果および用法・用量
米国	2004年7月19日	<p>効能・効果： 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）</p> <p>用法・用量： 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。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。</p> <p>多汗症に対する再投与は、前回の投与の臨床効果が消失してから行うこと。</p>
英国	2001年7月19日	<p>効能・効果： 腋窩多汗症（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治療）</p> <p>用量・用法： 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。</p> <p>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ヵ月と報告されている。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

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

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

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

RECENT MAJOR CHANGES

- Warnings and Precautions, Injections In or Near Vulnerable Anatomic Structures (5.3) 11/2011

INDICATIONS AND USAGE

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

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

Important limitations:

- Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for the prophylaxis of episodic migraine (14 headache days or fewer per month). (1.2)
- 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. (1.3)
- Safety and effectiveness of BOTOX for hyperhidrosis in body areas other than axillary have not been established. (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Indication specific dosage and administration recommendations should be followed; Do not exceed a total dose of 360 Units administered in a 3 month interval (2.1)
- See Preparation and Dilution Technique for instructions on BOTOX reconstitution, storage, and preparation before injection (2.2)
- Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition: Recommended total dose 200 Units, as 1 mL (~6.7 Units) injections across 30 sites into the detrusor (2.3)
- Chronic Migraine: Recommended total dose 155 Units, as 0.1 mL (5 Units) injections per each site divided across 7 head/neck muscles (2.4)
- Upper Limb Spasticity: Select dose based on muscles affected, severity of muscle activity, prior response to treatment, and adverse event history; Electromyographic guidance recommended (2.5)
- Cervical Dystonia: Base dosing on the patient's head and neck position, localization of pain, muscle hypertrophy, patient response, and adverse event history; use lower initial dose in botulinum toxin naïve patients (2.6)
- Axillary Hyperhidrosis: 50 Units per axilla (2.7)

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

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, sterile 100 Units or 200 Units vacuum-dried powder for reconstitution only with sterile, 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, 5.4, 6)
- Infection at the proposed injection site (4.2)
- Intradetrusor Injections: Acute Urinary Tract Infection and/or Acute Urinary Retention (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Potency Units of BOTOX not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.1, 11)
- Spread of toxin effects; swallowing and breathing difficulties can lead to death. Seek immediate medical attention if respiratory, speech or swallowing difficulties occur (5.2, 5.5)
- Care should be taken when injecting in or near vulnerable anatomic structures. (5.3)
- Concomitant neuromuscular disorder may exacerbate clinical effects of treatment (5.6)
- Use with caution in patients with compromised respiratory function (5.5, 5.7, 5.10)
- Corneal exposure and ulceration due to reduced blinking may occur with BOTOX treatment of blepharospasm (5.8)
- Retrobulbar hemorrhages and compromised retinal circulation may occur with BOTOX treatment of strabismus (5.9)
- Bronchitis and upper respiratory tract infections in patients treated for upper limb spasticity (5.10)
- Urinary retention: Post-void residual urine volume should be monitored in patients treated for detrusor overactivity associated with a neurologic condition who do not catheterize routinely, particularly patients with MS. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

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

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

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

DRUG INTERACTIONS

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

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)
- Pediatric Use: Safety and efficacy are not established in patients under 18 years of age for the prophylaxis of headaches in chronic migraine, the treatment of detrusor overactivity associated with a neurologic condition, 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: 09/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 1.2 Chronic Migraine
- 1.3 Upper Limb Spasticity
- 1.4 Cervical Dystonia
- 1.5 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 1.6 Blepharospasm and Strabismus

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Safe Use
- 2.2 Preparation and Dilution Technique
- 2.3 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 2.4 Chronic Migraine
- 2.5 Upper Limb Spasticity
- 2.6 Cervical Dystonia
- 2.7 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 2.8 Blepharospasm
- 2.9 Strabismus

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

- 5.11 Autonomic Dysreflexia and Urinary Retention in Patients Treated for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 5.12 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

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

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

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

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 14.2 Chronic Migraine
- 14.3 Upper Limb Spasticity
- 14.4 Cervical Dystonia
- 14.5 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 14.6 Blepharospasm
- 14.7 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 Voiding Difficulties after Bladder Injections

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

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

1 INDICATIONS AND USAGE

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

1.2 Chronic Migraine

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

Important limitations

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

1.3 Upper Limb Spasticity

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

1.4 Cervical Dystonia

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

1.5 Primary Axillary Hyperhidrosis

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

Important limitations

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

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

1.6 Blepharospasm and Strabismus

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Safe Use

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

Indication specific dosage and administration recommendations should be followed. 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).

2.2 Preparation and Dilution Technique

BOTOX is supplied in single-use 100 Units and 200 Units per 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 (see Table 1, or for specific instructions for detrusor overactivity associated with a neurologic condition see Section 2.3), and slowly inject the diluent into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently mix BOTOX with the saline by rotating the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX should be administered within 24 hours after reconstitution. During this time period, reconstituted BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C).

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

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

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

2.3 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Patients should not have an acute urinary tract infection prior to treatment. Prophylactic antibiotics (except aminoglycosides, *see Drug Interactions (7)*) should be administered 1-3 days pre-treatment, on the treatment day, and 1-3 days post-treatment.

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

Appropriate caution should be exercised when performing a cystoscopy.

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

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

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

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

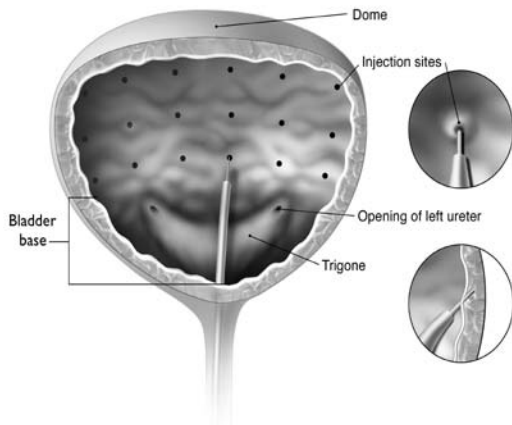
Reconstituted BOTOX (200 Units/30 mL) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualization for the injections, but over-distension should be avoided.

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

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

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

Figure 1: Injection Pattern for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition



2.4 Chronic Migraine

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

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

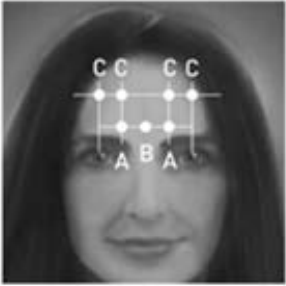
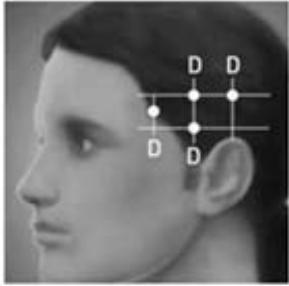
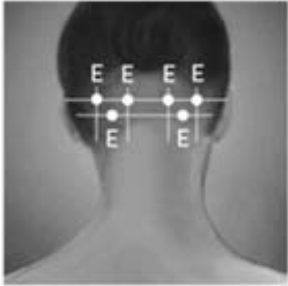
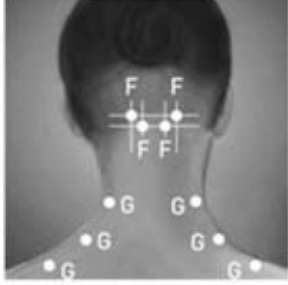
1	2	3	4
			
A. Corrugator: 5 U each side	D. Temporalis: 20 U each side	E. Occipitalis: 15 U each side	F. Cervical paraspinal: 10 U each side
B. Procerus: 5 U [one site]			G. Trapezius: 15 U each side
C. Frontalis: 10 U each side			

Table 2: BOTOX Dosing by Muscle for Chronic Migraine

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

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

^b Dose distributed bilaterally

2.5 Upper Limb Spasticity

Dosing in initial and sequential treatment sessions should be tailored to the individual based on the size, number and location of muscles involved, severity of spasticity, the presence of local muscle weakness, the patient's response to previous treatment, or adverse event history with BOTOX. In clinical trials, doses ranging from 75 Units to 360 Units were divided among selected muscles at a given treatment session.

Table 3: BOTOX Dosing by Muscle for Upper Limb Spasticity

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

The recommended dilution is 200 Units/4 mL or 100 Units/2 mL with 0.9% non-preserved sterile saline (see Table 1). The lowest recommended starting dose should be used, and no more than 50 Units per site should generally be administered. An appropriately sized needle (e.g., 25-30 gauge) may be used for superficial muscles, and a longer 22 gauge needle may be used for deeper musculature. Localization of the involved muscles with 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.

2.6 Cervical Dystonia

A double-blind, placebo-controlled study enrolled patients who had extended histories of receiving and tolerating BOTOX injections, with prior individualized adjustment of dose. The mean BOTOX dose administered to patients in this study was 236 Units (25th to 75th percentile range of 198 Units to 300 Units). The BOTOX dose was divided among the affected muscles [see *Clinical Studies (14.4)*].

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

The recommended dilution is 200 Units/2 mL, 200 Units/4 mL, 100 Units/1 mL, or 100 Units/2 mL with 0.9% non-preserved sterile saline, depending on volume and number of injection sites desired to achieve treatment objectives (see Table 1). In general, no more than 50 Units per site should be administered. An appropriately sized needle (e.g., 25-30 gauge) may be used for superficial muscles,

and a longer 22 gauge needle may be used for deeper musculature. Localization of the involved muscles with electromyographic guidance may be useful.

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

2.7 Primary Axillary Hyperhidrosis

The recommended dose is 50 Units per axilla. The hyperhidrotic area to be injected should be defined using standard staining techniques, e.g., Minor's Iodine-Starch Test. The recommended dilution is 100 Units/4 mL with 0.9% preservative-free sterile saline (see 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.

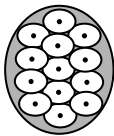
Repeat injections for hyperhidrosis should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes.

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 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 2.

Figure 2: Injection Pattern for Primary Axillary Hyperhidrosis



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

2.8 Blepharospasm

For blepharospasm, reconstituted BOTOX is injected using a sterile, 27-30 gauge needle without electromyographic guidance. The initial recommended dose is 1.25 Units-2.5 Units (0.05 mL to 0.1 mL volume at each site) injected into the medial and lateral pre-tarsal orbicularis oculi of the upper lid and into the lateral pre-tarsal orbicularis oculi of the lower lid. Avoiding injection near the levator palpebrae superioris may reduce the complication of ptosis. Avoiding medial lower lid injections, and thereby reducing diffusion into the inferior oblique, may reduce the complication of diplopia. Ecchymosis occurs easily in the soft eyelid tissues. This can be prevented by applying pressure at the injection site immediately after the injection.

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

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

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

2.9 Strabismus

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

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

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

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

Initial doses in Units

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

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

Subsequent doses for residual or recurrent strabismus

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin

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

4.2 Infection at the Injection Site(s)

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

4.3 Acute Urinary Tract Infection and/or Acute Urinary Retention

Intradetrusor injection of BOTOX is contraindicated in patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition who have acute urinary tract infection, and in patients with acute urinary retention who are not routinely performing clean intermittent self-catheterization (CIC).

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

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

5.2 Spread of Toxin Effect

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

comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia. Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech or respiratory disorders occur.

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

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

5.3 Injections In or Near Vulnerable Anatomic Structures

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

5.4 Hypersensitivity Reactions

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

5.5 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)*].

5.6 Pre-Existing Neuromuscular Disorders

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

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

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

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

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

Differences from placebo were not statistically significant

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

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

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

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

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

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

5.9 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus

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

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

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

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

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

In double-blind, placebo-controlled trials, the proportion of subjects who were not using clean intermittent catheterization (CIC) prior to injection and who subsequently required catheterization for urinary retention following treatment with BOTOX or placebo is shown in Table 6. The duration of post-injection catheterization is also shown.

Table 6: Proportion of Patients not using CIC at baseline and then Catheterizing for Urinary Retention and Duration of Catheterization following injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials

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

Among patients not using CIC at baseline, those with MS were more likely to require CIC post-injection than those with SCI (see Table 7).

Table 7: Proportion of Patients by Etiology (MS and SCI) not using CIC at baseline and then Catheterizing for Urinary Retention following injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials

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

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

In patients who are not catheterizing, post-void residual (PVR) urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks. Catheterization should be instituted if PVR urine volume exceeds 200 mL and continued until PVR falls below 200 mL. Patients should be instructed to contact their physician if they experience difficulty in voiding as catheterization may be required.

5.12 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Spread of Toxin Effects [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hypersensitivity [see Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.4)]
- Dysphagia and Breathing Difficulties in Treatment of Cervical Dystonia [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity [see Warnings and Precautions (5.10)]

6.1 Clinical Trials Experience

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

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

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

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

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Table 8 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind, placebo-controlled studies within 12 weeks of injection for detrusor overactivity associated with a neurologic condition.

Table 8: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks after Intradetrusor Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions by Body Systems	BOTOX 200 Units (N=262)	Placebo (N=272)
Infections and infestations		
Urinary tract infection	64 (24%)	47 (17%)
Renal and urinary disorders		
Urinary retention	45 (17%)	8 (3%)
Hematuria	10 (4%)	8 (3%)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	10 (4%)	3 (1%)
Psychiatric disorders		
Insomnia	4 (2%)	0 (0%)

The following adverse event rates with BOTOX 200 Units were reported at any time following initial injection and prior to re-injection or study exit (median duration of 44 weeks of exposure): urinary tract infections (49%), urinary retention (17%), fatigue (6%), constipation (4%), muscular weakness (4%), dysuria (4%), fall (3%), gait disturbance (3%), insomnia (3%), and muscle spasm (2%).

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

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

Chronic Migraine

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

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for chronic migraine appear in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Two Chronic Migraine Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

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

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

Upper Limb Spasticity

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for adult spasticity appear in Table 10.

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

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, 5.5)*].

The most common severe adverse reaction associated with the use of BOTOX injection in patients with cervical dystonia is dysphagia with about 20% of these cases also reporting dyspnea [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.5)*]. 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 (5.5)*].

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

Primary Axillary Hyperhidrosis

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

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

Blepharospasm

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

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

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

Strabismus

Extraocular muscles adjacent to the injection site can be affected, causing vertical deviation, especially with higher doses of BOTOX. The incidence rates of these adverse effects in 2058 adults who received a total of 3650 injections for horizontal strabismus was 17%.

The incidence of ptosis has been reported to be dependent on the location of the injected muscles, 1% after inferior rectus injections, 16% after horizontal rectus injections and 38% after superior rectus injections.

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

6.2 Immunogenicity

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

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

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

The data reflect the patients whose test results were considered positive or negative for neutralizing activity to BOTOX in a mouse protection assay. The results of these tests are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. 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.

6.3 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 (5.4, 5.5)*].

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 adverse events have been identified during postapproval use of BOTOX: abdominal pain; anorexia; brachial plexopathy; diarrhea; dyspnea; facial palsy; facial paresis; hyperhidrosis; hypoacusis; hypoesthesia; localized numbness; malaise; muscle weakness; 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 drug exposure.

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 (Units/kg).

When BOTOX was administered intramuscularly to pregnant rats (0.125, 0.25, 0.5, 1, 4, or 8 Units/kg) or rabbits (0.063, 0.125, 0.25, or 0.5 Units/kg) daily during the period of organogenesis (total of 12 doses in rats, 13 doses in rabbits), reduced fetal body weights and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses in rats and at the highest dose in rabbits. These doses were also associated with significant maternal toxicity, including abortions, early deliveries, and maternal death. The developmental no-effect doses in these studies of 1 Unit/kg in rats and 0.25 Units/kg in rabbits are less than the average high human dose based on Units/kg.

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

8.3 Nursing Mothers

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

8.4 Pediatric Use

Urinary Incontinence due to Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

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

Prophylaxis of Headaches in Chronic Migraine

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

Spasticity

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

Axillary Hyperhidrosis

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

Cervical Dystonia

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

Blepharospasm and Strabismus

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

8.5 Geriatric Use

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.

Symptoms of overdose are likely not to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur or overdose be suspected, the person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of systemic muscular weakness which could be local, or distant from the site of injection [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.5)*]. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalization.

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

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

11 DESCRIPTION

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

Following intradetrusor injection, BOTOX affects the efferent pathways of detrusor activity via inhibition of acetylcholine release. In addition, BOTOX is believed to inhibit afferent neurotransmitters and sensory pathways.

12.3 Pharmacokinetics

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

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

Mutagenesis

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

Impairment of Fertility

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

13.2 Animal Toxicology

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

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

In both studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in weekly frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (200 Units) at the primary efficacy time point at week 6. Increases in maximum cystometric capacity and reductions in maximum detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction were also observed. These primary and secondary endpoints are shown in Tables 11 and 12, and Figures 3 and 4.

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

Table 11: Key Primary and Secondary Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Study 1

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

* Mean change, treatment difference and p-value are based on a LOCF analysis using an ANCOVA model with baseline weekly endpoint as covariate and treatment group, etiology at study entry (spinal cord injury or multiple sclerosis), concurrent anticholinergic therapy at screening, and investigator as factors.

** Primary Timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Table 12: Key Primary and Secondary Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Study 2

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

* Mean change, treatment difference and p-value are based on a LOCF analysis using an ANCOVA model with baseline weekly endpoint as covariate and treatment group, etiology at study entry (spinal cord injury or multiple sclerosis), concurrent anticholinergic therapy at screening, and investigator as factors.

** Primary Timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Figure 3: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study 1

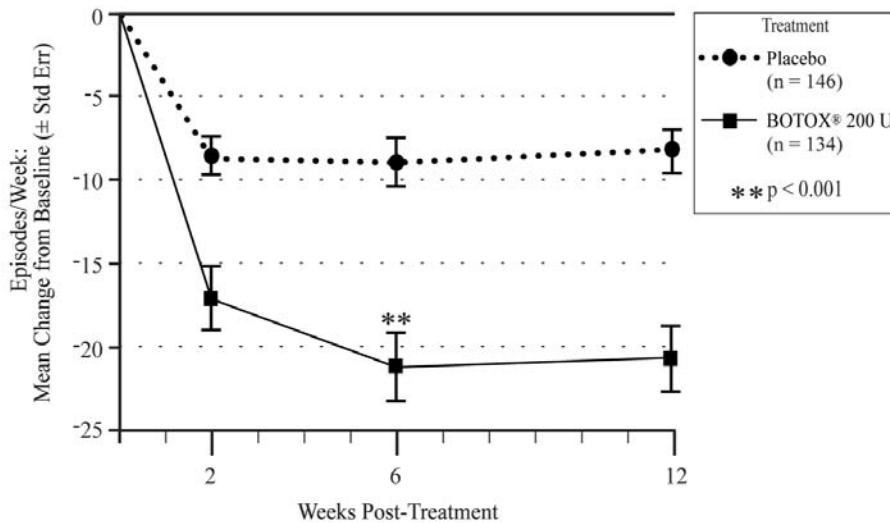
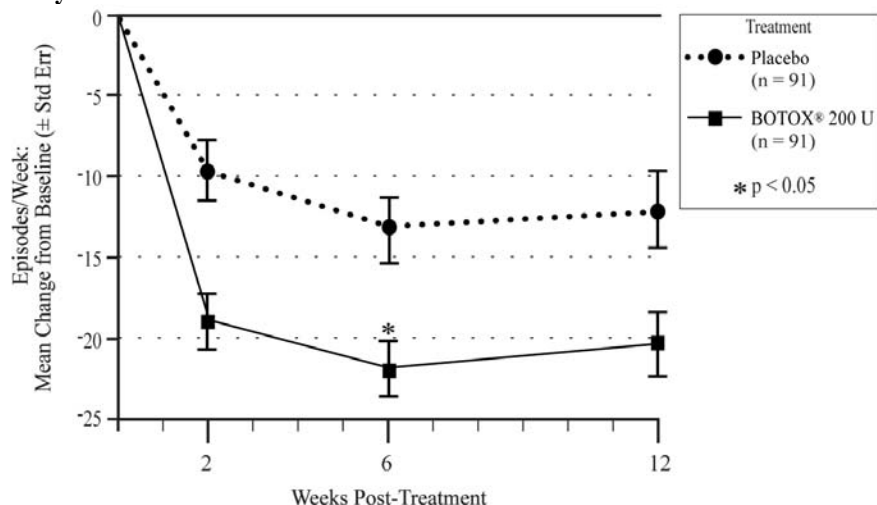


Figure 4: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study 2



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

14.2 Chronic Migraine

BOTOX was evaluated in two randomized, multi-center, 24-week, 2 injection cycle, placebo-controlled double-blind studies. Study 1 and Study 2 included chronic migraine adults who were not using any concurrent headache prophylaxis, and during a 28-day baseline period had ≥ 15 headache days lasting 4 hours or more, with $\geq 50\%$ being migraine/probable migraine. In both studies, patients were randomized to receive placebo or 155 Units to 195 Units BOTOX injections every 12 weeks for the 2-cycle, double-blind phase. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. BOTOX treatment demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements from baseline compared to placebo for key efficacy variables (see Table 13).

Table 13: Week 24 Key Efficacy Variables for Study 1 and Study 2

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

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

Patients treated with BOTOX had a significantly greater mean decrease from baseline in the frequency of headache days at most timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 1 (Figure 5), and all timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 2 (Figure 6), compared to placebo-treated patients.

Figure 5: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 1

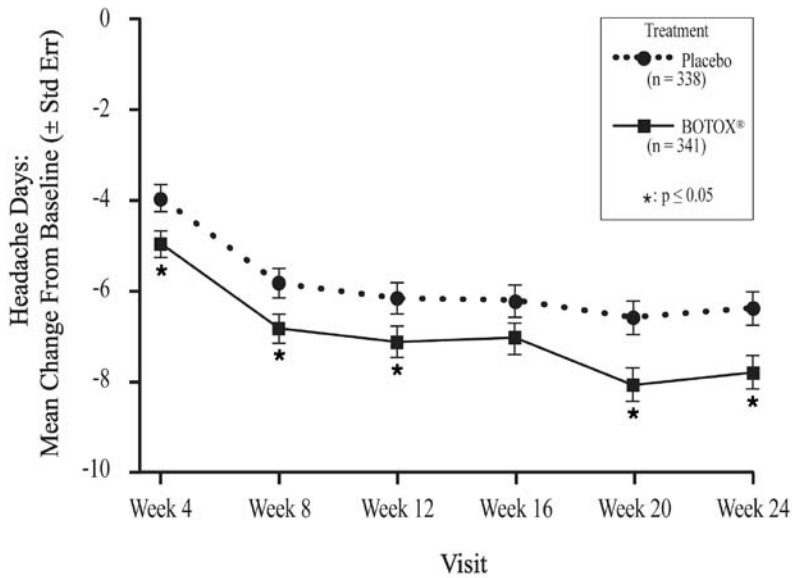
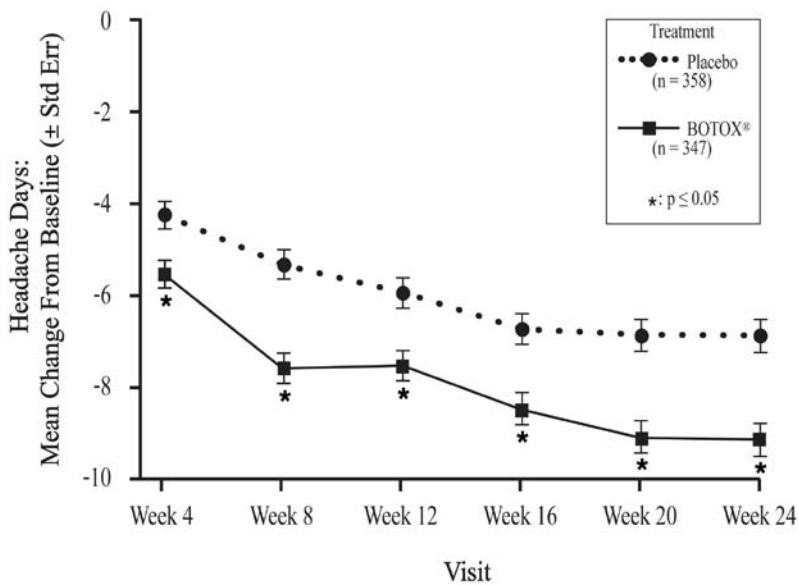


Figure 6: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 2



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

Table 14: Study Medication Dose and Injection Sites in Study 1

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

^a injected only if spasticity is present in this muscle

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

Possible scores range from 0 to 4:

0 = No increase in muscle tone (none)

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

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

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

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

Key secondary endpoints included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and thumb flexors tone at Week 6. The Physician Global Assessment evaluated the response to treatment in terms of how the patient was doing in his/her life using a scale from -4 = very marked worsening to +4 = very marked improvement. Study 1 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints are shown in Table 15.

Table 15: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group at Week 6 in Study 1

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

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

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

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

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

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

Study 2 compared 3 doses of BOTOX with placebo and included 91 patients [BOTOX 360 Units (N=21), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=21), and placebo (N=26)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 16).

Table 16: Study Medication Dose and Injection Sites in Study 2 and Study 3

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

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

Key secondary endpoints in Study 2 included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and elbow flexors muscle tone at Week 6. Study 2 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints at Week 6 are shown in Table 17.

Table 17: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group and BOTOX Dose at Week 6 in Study 2

	BOTOX low dose (90 Units) (N=21)	BOTOX mid dose (180 Units) (N=23)	BOTOX high dose (360 Units) (N=21)	Placebo (N=26)
Median Change from Baseline in Wrist Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†b}	-1.5*	-1.0*	-1.5*	-1.0
Median Change from Baseline in Finger Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††c}	-0.5	-0.5	-1.0	-0.5
Median Change from Baseline in Elbow Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††d}	-0.5	-1.0*	-0.5 ^a	-0.5
Median Physician Global Assessment of Response to Treatment	1.0*	1.0*	1.0*	0.0

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

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

^a $p=0.053$

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

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

^d Dose of BOTOX injected into biceps brachii muscle

Study 3 compared 3 doses of BOTOX with placebo and enrolled 88 patients [BOTOX 360 Units (N=23), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=23), and placebo (N=19)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone and/or finger flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 16).

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 18.

Table 18: 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

14.4 Cervical Dystonia

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

There were 214 subjects evaluated for the open label period, of which 170 progressed into the randomized, blinded treatment period (88 in the BOTOX group, 82 in the placebo group). Patient evaluations continued for at least 10 weeks post-injection. The primary outcome for the study was a dual endpoint, requiring evidence of both a change in the Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) and an increase in the percentage of patients showing any improvement on the Physician Global Assessment Scale at 6 weeks after the injection session. The CDSS quantifies the severity of abnormal head positioning and was newly devised for this study. CDSS allots 1 point for each 5 degrees (or part thereof) of head deviation in each of the three planes of head movement (range of scores up to theoretical maximum of 54). The Physician Global Assessment Scale is a 9 category scale scoring the physician's evaluation of the patients' status compared to baseline, ranging from -4 to +4 (very marked worsening to complete improvement), with 0 indicating no change from baseline and +1 slight improvement. Pain is also an important symptom of cervical dystonia and was evaluated by separate assessments of pain frequency and severity on scales of 0 (no pain) to 4 (constant in frequency or extremely severe in intensity). Study results on the primary endpoints and the pain-related secondary endpoints are shown in Table 19.

Table 19: Efficacy Outcomes of the Phase 3 Cervical Dystonia Study (Group Means)

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

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

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

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

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

In this study the median total BOTOX dose in patients randomized to receive BOTOX (N=88) was 236 Units, with 25th to 75th percentile ranges of 198 Units to 300 Units. Of these 88 patients, most received injections to 3 or 4 muscles; 38 received injections to 3 muscles, 28 to 4 muscles, 5 to 5 muscles, and 5 to 2 muscles. The dose was divided amongst the affected muscles in quantities shown in Table 20. The total dose and muscles selected were tailored to meet individual patient needs.

Table 20: Number of Patients Treated per Muscle and Fraction of Total Dose Injected into Involved Muscles

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

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

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

14.5 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 21).

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 21: 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.

14.6 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.

14.7 Strabismus

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

100 Units NDC 0023-1145-01

200 Units NDC 0023-3921-02

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

Storage

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
“See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)”

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, 5.5)*].

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 Voiding Difficulties after Bladder Injections

After bladder injections for urinary incontinence, patients should be instructed to contact their physician if they experience difficulties in voiding.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

What are BOTOX and BOTOX Cosmetic?

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

- to treat leakage of urine (incontinence) in adults with overactive bladder due to neurologic disease.
- to prevent headaches in adults with chronic migraine who have 15 or more days each month with headache lasting 4 or more hours each day.
- to treat increased muscle stiffness in elbow, wrist, and finger muscles in adults with upper limb spasticity.
- to treat the abnormal head position and neck pain that happens with cervical dystonia (CD) in adults.
- to treat certain types of eye muscle problems (strabismus) or abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm) in people 12 years and older.

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

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine that is injected into muscles and used to improve the look of moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines) in adults younger than 65 years of age for a short period of time (temporary).

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

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

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

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

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

Who should not take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

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

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

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

- have a disease that affects your muscles and nerves (such as amyotrophic lateral sclerosis [ALS or Lou Gehrig's disease], myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"
- have allergies to any botulinum toxin product
- had any side effect from any botulinum toxin product in the past
- have or have had a breathing problem, such as asthma or emphysema

- have or have had swallowing problems
- have or have had bleeding problems
- have plans to have surgery
- had surgery on your face
- have weakness of your forehead muscles, such as trouble raising your eyebrows
- have drooping eyelids
- have any other change in the way your face normally looks
- have symptoms of a urinary tract infection (UTI) and are being treated for urinary incontinence. Symptoms of a urinary tract infection may include pain or burning with urination, frequent urination, or fever.
- have problems emptying your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** can harm your unborn baby.
- are breast-feeding or plan to breastfeed. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** passes into breast milk.

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

Especially tell your doctor if you:

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

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

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

How should I take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

What should I avoid while taking BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

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

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

Other side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic include:

- dry mouth
- discomfort or pain at the injection site
- tiredness
- headache
- neck pain
- eye problems: double vision, blurred vision, decreased eyesight, drooping eyelids, swelling of your eyelids, and dry eyes.
- urinary tract infection in people being treated for urinary incontinence
- inability to empty your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence.

- 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: 08/2011

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

© 2012 Allergan, Inc.

® marks owned by Allergan, Inc.

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

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

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

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



72309US12 and 72312US12

米国添付文書は、2012年9月改訂版。
(米国添付文書(翻訳)は、2011年8月改訂版。)

添付文書の重要点（ハイライト）

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

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

警告：遠隔筋に対する作用

添付書全文の枠組み警告を参照。

BOTOXをはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたすことがある。これらの症状は投与後数時間で出ることでもあれば、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も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。（5.2項）

最近の主たる変更点

- 「効能・効果」の「1.1 神経疾患に伴う排尿筋過活動」（2011年8月）
- 「効能・効果」の「1.2 慢性片頭痛」（2010年10月）
- 「用法・用量」の「2.3 神経疾患に伴う排尿筋過活動」（2011年8月）
- 「用法・用量」の「2.4 慢性片頭痛」（2010年10月）
- 「禁忌」の「4.3 急性尿路感染症及び急性尿閉」（2011年8月）
- 「警告及び使用上の注意」の「5.10 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射及び尿閉」（2011年8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。

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

重要な限界：

- エピソードの片頭痛（月に15日未満）の予防における**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。（1.2項）
- 小児患者での上肢痙縮並びに成人及び小児患者での下肢痙縮に対する**BOTOX**の安全性及び有効性は確立していない。（1.3項）
- 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。（1.5項）

用法・用量

- 適応症ごとの用法・用量に従うこと。3ヵ月間隔で投与し、総投与量が360単位を超えてはならない。（2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）
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動：推奨総投与量は200単位。排尿筋内に1mL（約6.7単位）ずつ30箇所投与する。（2.2項）
- 慢性片頭痛：推奨総投与量は155単位。7つの頭部/頸部筋に分割し、各部位に0.1mL（5単位）投与する。（2.3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。（2.4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。（2.5項）

- 腋窩多汗症：各腋窩に50単位（2.6項）
- 眼瞼痙縮：罹患眼当たり3部位にそれぞれ1.25～2.5単位（2.7項）
- 斜視：筋当たり1.25～2.5単位で開始（2.8項）

剤型及び含量

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

禁忌

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

警告及び使用上の注意

- BOTOX**の力価単位は、他のボツリヌス毒素製剤に適用できない。（5.1、11項）
- 毒素の拡散：嚥下障害及び呼吸障害により死亡に至る可能性がある。呼吸障害、会話障害又は嚥下障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。（5.2、5.4項）
- 神経筋障害を併発していると臨床的に有害作用が増悪することがある。（5.5項）
- 呼吸機能が低下している患者には慎重に投与する。（5.4、5.6項）。
- 眼瞼痙縮に対する**BOTOX**投与により、瞬目減少による角膜露出及び角膜潰瘍が生じることがある。（5.7項）
- 斜視に対する**BOTOX**投与により、球後出血及び網膜循環障害が生じることがある。（5.8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）
- 尿閉：神経疾患に伴う排尿筋過活動で治療を受ける患者で、導尿を日常的に行っていない患者では、排尿後残尿量をモニターし、特に多発性硬化症患者ではこれに留意すること。（5.10項）

副作用

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

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

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

薬物相互作用

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

特別な患者集団への投与

- 妊婦：動物データによると、胎児に害を及ぼす可能性がある。（8.1項）
- 小児への投与：18歳未満での慢性片頭痛の頭痛予防、神経疾患に伴う排尿筋過活動、及び上肢痙縮又は腋窩多汗症患者、16歳未満での小児痙性斜頸の治療、12歳未満での小児眼瞼痙縮/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。

2011年8月改訂

添付文書全文：目次*

警告：遠隔筋に対する作用

1 効能・効果

- 1.1 神経疾患に伴う排尿筋過活動
- 1.2 慢性片頭痛
- 1.3 上肢痙縮
- 1.4 痙性斜頸
- 1.5 原発性腋窩多汗症
- 1.6 眼瞼痙攣及び斜視

2 用法・用量

- 2.1 安全使用上の注意
- 2.2 調製法及び希釈法
- 2.3 神経疾患に伴う排尿筋過活動
- 2.4 慢性片頭痛
- 2.5 上肢痙縮
- 2.6 痙性斜頸
- 2.7 原発性腋窩多汗症
- 2.8 眼瞼痙攣
- 2.9 斜視

3 剤型及び含量

4 禁忌

- 4.1 ボツリヌス毒素に対する過敏症の既往歴
- 4.2 注射予定部位の感染
- 4.3 急性尿路感染症及び急性尿閉

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性
- 5.2 毒素の拡散
- 5.3 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又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者の肺機能に対する BOTOX の影響
- 5.7 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 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射及び尿閉

5.11 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後経験

7 相互作用

8 特別な患者集団への投与

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

10 過量投与

11 性状

12 薬効薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13.1 発がん性、変異原性、受胎能
- 13.2 動物毒性試験

14 臨床成績

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

16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

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

* 添付文書（全文）から割愛された項目又は下位項目

添付文書全文

警告：遠隔筋に対する作用

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

1 効能・効果

1.1 神経疾患に伴う排尿筋過活動

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

1.2 慢性片頭痛

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

重要な限界

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

1.3 上肢痙縮

上肢痙縮の成人患者における肘関節（上腕二頭筋）、手関節（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）並びに指関節（深指屈筋及び浅指屈筋）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。

1.4 痙性斜頸

成人痙性斜頸患者における頭位異常及び痙性斜頸に伴う頸部痛の軽減。

1.5 原発性腋窩多汗症

局所薬で十分な効果が得られない重度の原発性腋窩多汗症の治療。

重要な限界

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

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

1.6 眼瞼痙攣及び斜視

12歳以上における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

2.1 安全使用上の注意

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

適応症ごとの用法・用量に従うこと。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。

2.2 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100単位又は200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な量の希釈液を採り（表1参照、又は神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する指示については2.3項参照）、その希釈液をバイアルにゆっくりと注入する。希釈液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄す

ること。バイアルを回して **BOTOX** と生理食塩液を静かに混和する。ラベルの空いている場所に調製日時を記録しておく。**BOTOX** は、調製後は 24 時間以内に使用すること。調製してから使用するまでの間は冷蔵庫 (2~8℃) に保存すること。

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

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

*保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) に限る

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

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

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

2.3 神経疾患に伴う排尿筋過活動

投与前に急性尿路感染症がないことを確認する。抗生物質の予防投与 (アミノグリコシド系を除く。薬物相互作用 (7 項) 参照) を投与前 1~3 日、投与日、投与後 1~3 日の間実施する。

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

膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。

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

推奨用量は 1 治療当たり 200 単位であり、これを超えてはならない。

1 バイアル 200 単位の **BOTOX** は、保存剤を含まない 0.9%食塩液 6mL を用いて溶解し、バイアルを静かに回して混和する。バイアルから 2mL を 3 本の各 10mL 注射器に採る。各 10mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%食塩液 8mL を添加して静かに混和し、調製を終了する。この結果、調製後の **BOTOX** 総量 200 単位に対して、各 10mL (約 67 単位) を含む 3 本の 10mL 注射器が得られる。注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

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

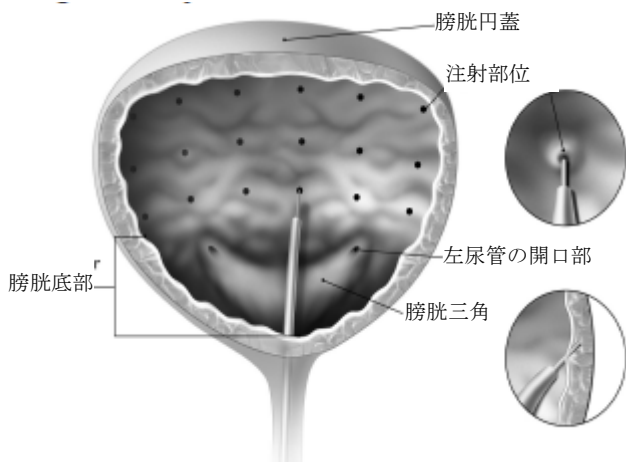
調製後の **BOTOX** (200 単位/30mL) は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

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

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

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

図 1 : 神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する注射パターン



2.4 慢性片頭痛

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

図 1~4 : 慢性片頭痛に対する推奨投与部位 (A~G)

1	2	3	4
A. 皺眉筋 : 各側に 5 単位	D. 側頭筋 : 各側に 20 単位	E. 後頭筋 : 各側に 15 単位	F. 頸部傍脊柱筋 : 各側に 10 単位
B. 鼻根筋 : 5 単位 (1 部位)			G. 僧帽筋 : 各側に 15 単位
C. 前頭筋 : 各側に 10 単位			

表 2：慢性片頭痛に対する筋別の BOTOX 投与

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

^a各筋肉内投与部位=0.1mL=BOTOX 5 単位

^b両側性に投与

2.5 上肢痙縮

初回及びその後の投与量は、痙縮筋の大きさ、数及び位置、痙縮の重症度、局所筋脱力の有無、前回の投与に対する反応又は BOTOX の有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。臨床試験では、1回の治療で 75～360 単位の投与量を患部筋で分割した。

表 3：上肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与

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

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

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

2.6 痙性斜頸

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

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

希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液 2mL、200 単位に 4mL、100 単位に 1mL、又は 100 単位に 2mL の添加が推奨されるが、治療目標の達成をねらう注射部位の筋肉量及び部位数に応じて決める（表 1 参照）。一般に、1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。表在筋には適当なサイズの注射針（例：25～30 ゲージ）を、深部筋にはそれより長い 22 ゲージの針を使用することができる。筋電図ガイド下で患部筋を特定するとよい。

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

2.7 原発性腋窩多汗症

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

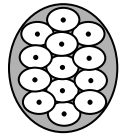
多汗症に対する再投与は、前回の投与の臨床効果が消失してから行うこと。

Minor ヨウ素デンプン反応テストの実施手順：

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

各注射部位には最大で直径約 2cm の環状の作用部位がある。できる限り作用が全体に及ぶようにするため、図 2 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 2：原発性腋窩多汗症に対する注射パターン



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

2.8 眼瞼痙攣

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

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

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

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

2.9 斜視

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

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

斜視に対する投与量は筋当たり 0.05～0.15mL とすること。

溶解後の **BOTOX** 初回投与量 [「用法・用量 (2.1 項)」参照] は、一般に、投与筋に麻痺を生じさせる。これは注射の 1～2 日後に現れ、最初の 1 週間のうちにさらに強く現れるようになる。2～6 週間持続した後、麻痺は同様の期間を経て徐々に消失する。6 カ月以上持続する過矯正は稀である。初回投与に対する投与筋の麻痺反応が不十分であったり、偏位

や制限が大きいなどの力学的要因が見られたり、両眼間の運動統合が欠如しているために位置が安定しなかったりなどの理由で、患者の約2分の1に再投与が必要となる。

初回投与量 (単位)

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

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

残存又は再発性斜視に対する再投与量

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

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

3 剤型及び含量

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

4 禁忌

4.1 ボツリヌス毒素に対する過敏症の既往歴

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

4.2 注射予定部位の感染

BOTOXは、注射予定部位に感染がある場合には禁忌である。

4.3 急性尿路感染症及び急性尿閉

BOTOXの排尿筋内投与は、神経疾患に伴う排尿筋過活動患者で急性尿路感染症に罹患している患者、及び清潔間欠自己導尿(CIC)を日常的に行っていない急性尿閉患者には禁忌である。

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[「用法・用量(2.1項)」「性状(11項)」参照]。

5.2 毒素の拡散

BOTOXをはじめとするボツリヌス毒素製剤の市販後安全性データから、場合によっては投与筋以外の遠隔筋へボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。遠隔筋での症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致している。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、毒素拡散作用に関連した死亡も報告されている。症状の発現による危険性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。嚥下障害、会話障害又は呼吸障害が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

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

BOTOXを眼瞼痙攣に対して推奨用量(30単位以下)及び、斜視又は慢性片頭痛に対して表示用量で投与した際に、明

らかに遠隔筋への毒素拡散作用と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

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

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

5.5 既存の神経筋障害

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

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

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

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

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

プラセボとの差は統計学的に有意でなかった。

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

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

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

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

5.7 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 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射及び尿閉

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

二重盲検プラセボ対照試験において、投与前に清潔間欠導尿（CIC）を使用しておらず、BOTOX又はプラセボ投与後に尿閉のため導尿を必要とした被験者の割合を、表6に示す。投与後の導尿期間も示した。

表6：二重盲検プラセボ対照試験において、ベースラインでCICを使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した患者の割合及び投与後の導尿期間

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

ベースラインでCICを使用していない患者のうち、多発性硬化症患者は脊髄損傷患者よりも投与後にCICを必要とする傾向が高かった（表7参照）。

表 7：二重盲検プラセボ対照試験において、ベースラインで CIC を使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した病因別（多発性硬化症及び脊髄損傷）の患者の割合

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

導尿を行っていない患者では、排尿後残尿量（PVR）を投与後 2 週間以内、及び必要に応じて投与後 12 週まで定期的に評価する。PVR が 200mL を超える場合には導尿を開始し、PVR が 200mL 未満に低下するまで継続する。排尿に困難を覚える場合には、導尿を要する場合があるため、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

5.11 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

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

6 副作用

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

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

6.1 臨床試験成績

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

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

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

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

神経疾患に伴う排尿筋過活動

神経疾患に伴う排尿筋過活動を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を表 8 に示す。

表 8：二重盲検プラセボ対照試験で排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 投与例の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	BOTOX 200 単位 (N=262)	プラセボ (N=272)
感染症及び寄生虫症 尿路感染	64 (24%)	47 (17%)
腎及び尿路障害 尿閉 血尿	45 (17%) 10 (4%)	8 (3%) 8 (3%)
一般・全身障害及び投与部位の状態 疲労	10 (4%)	3 (1%)
精神障害 不眠症	4 (2%)	0 (0%)

BOTOX 200 単位の投与において、初回投与後のいずれかの時点及び再投与前又は試験終了時点（曝露期間の中央値：44 週間）で以下の有害事象発現率が報告されている—尿路感染（49%）、尿閉（17%）、疲労（6%）、便秘（4%）、筋力低下（4%）、排尿困難（4%）、転倒（3%）、歩行障害（3%）、不眠症（3%）及び筋痙縮（2%）。

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

反復投与での全般的な安全性プロファイルに変化は認められなかった。

慢性片頭痛

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

慢性片頭痛に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 9 に示す。

表 9：慢性片頭痛を対象とした 2 件の二重盲検プラセボ対照試験で BOTOX 投与例の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

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

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

上肢痙縮

成人の痙縮に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 10 に示す。

表 10：痙縮成人患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験で BOTOX 投与例の 2%以上で発現しかつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	BOTOX 251～360単位 (N=115)	BOTOX 150～250単位 (N=188)	BOTOX 150単位未満 (N=54)	プラセボ (N=182)
胃腸障害 悪心	3 (3%)	3 (2%)	1 (2%)	1 (1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態 疲労	4 (3%)	4 (2%)	1 (2%)	0
感染症及び寄生虫症 気管支炎	4 (3%)	4 (2%)	0	2 (1%)
筋骨格系及び結合組織障害 四肢痛 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 注射に伴う重度の副作用で最も多いのは嚥下障害で、これらの症例の約 20%においては呼吸困難も報告されている [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.4 項)」参照]。ほとんどの嚥下障害は軽度又は中等度と報告されているが、稀に重度の徴候・症状を伴う場合もある [「警告及び使用上の注意 (5.4 項)」参照]。

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

原発性腋窩多汗症

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

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

眼瞼痙攣

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

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

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

斜視

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

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

計5587回の注射で、球後出血の発現率は0.3%であった。

6.2 免疫原性

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

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

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

これらのデータは、マウス防御試験(mouse protection assay)においてBOTOXに対する中和活性の測定結果が陽性又は陰性と判断された患者のものである。これらの測定結果はアッセイの感度及び特異性に応じて大きく異なる。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。

6.3 市販後試験

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。

BOTOXの承認後の使用で確認された有害事象としては、腹痛、食欲不振、腕神経叢障害、下痢、呼吸困難、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、筋力低下、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本剤曝露との因果関係の判定は必ずしも可能ではない。

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

神経疾患に伴う排尿筋過活動による尿失禁

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

慢性片頭痛における頭痛の予防

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

痙縮

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

腋窩多汗症

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

痙性斜頸

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

眼瞼痙攣及び斜視

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

8.5 高齢者への投与

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試験においては、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、排尿筋内注射又は皮内注射する。透析及び一連の酸沈殿により、神経毒素及び複数の付属蛋白から成る複合体を培養物から精製する。この複合体を、人血清アルブミン含有滅菌塩化ナトリウム液に溶解し、無菌濾過 (孔径 0.2 ミクロン) してから充填・真空乾燥させた。

BOTOX の一次リリース手順 (primary release procedure) は、標準品との比較により力価を求める細胞ベースの力価アッセイを使用している。このアッセイは、アラガン社の製品である **BOTOX** 及び **BOTOX Cosmetic** 専用のものである。

BOTOX 1 単位は、マウスにおける腹腔内投与時に算出した 50%致死量 (LD₅₀) 中央値に相当する。様々なマウス LD₅₀ 定量に用いる溶媒、希釈法及び検査プロトコールがそれぞれ異なるため、**BOTOX** の生物活性単位を他のボツリヌス毒素又は異なる特定の定量法で測定した毒素の生物学的活性単位と比較もしくはそれらに変換することはできない。**BOTOX** の比活性は、神経毒性蛋白複合体 1 ナノグラムにつき約 20 単位である。

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

12 薬効薬理

12.1 作用機序

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

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

排尿筋内への注射後、**BOTOX** はアセチルコリン放出の阻害により排尿筋活動の遠心路に影響を及ぼす。さらに、**BOTOX** は求心性神経伝達物質及び感覚経路も阻害すると考えられている。

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 vivo* 遺伝毒性試験（小核試験）で変異原性を示さなかった。

受胎能

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

13.2 動物毒性試験

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

14 臨床成績

14.1 神経疾患に伴う排尿筋過活動

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

両試験において、**BOTOX**（200 単位）ではプラセボと比較して、有効性の主要評価時点である 6 週目時点で、主要有効性評価項目である 1 週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの変化に有意な改善が認められた。最大膀胱容量の増加及び初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧の減少も認められた。これらの主要及び副次的評価項目を表 11、表 12 及び図 3、図 4 に示す。

BOTOX 300 単位には、200 単位を上回るさらなる利益は認められなかった。

表 11：試験 1 における主要及び副次的評価項目のベースライン値及びベースラインからの変化量

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

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

** 主要評価時点

^a 主要評価項目

^b 副次的評価項目

表 12：試験 2 における主要及び副次的評価項目のベースライン値及びベースラインからの変化量

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

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

** 主要評価時点

^a 主要評価項目

^b 副次的評価項目

図3：試験1の治療サイクル1における1週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量

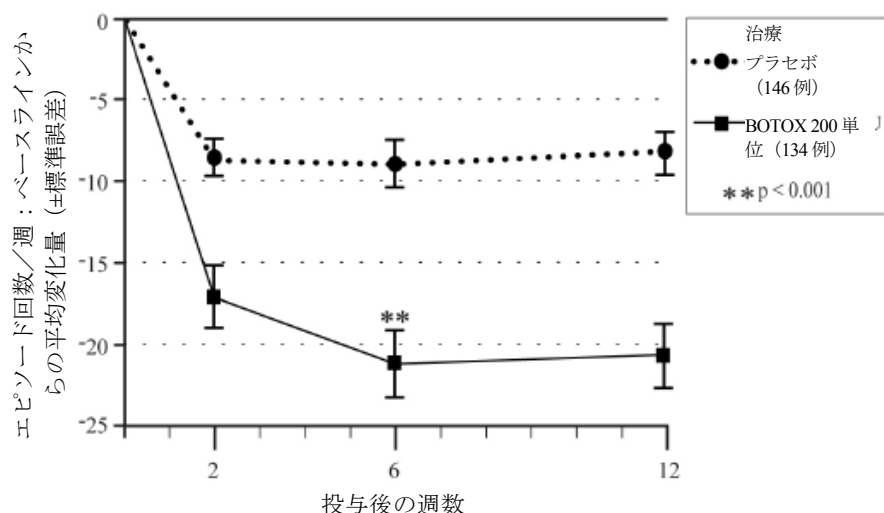
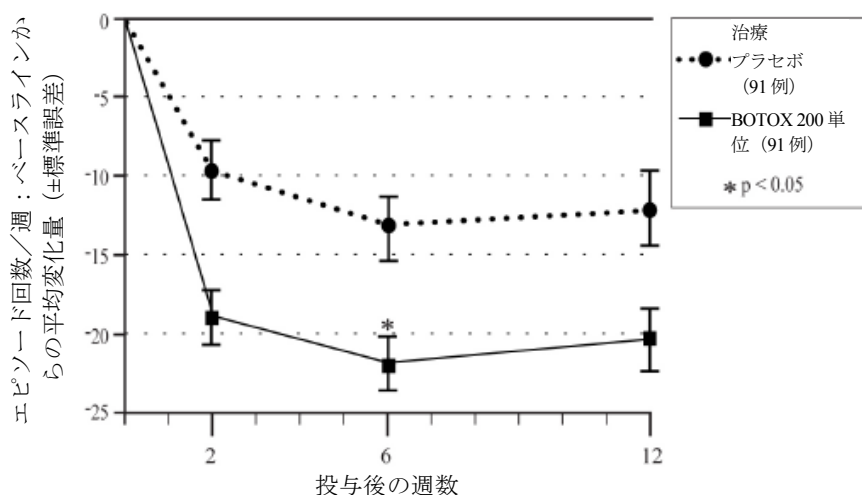


図4：試験2の治療サイクル1における1週間当たりの尿失禁エピソード回数のベースラインからの平均変化量



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

14.2 慢性片頭痛

2件の無作為化、多施設共同、24 週間、2 投与サイクル、プラセボ対照二重盲検試験において BOTOX を評価した。他の頭痛予防薬を併用しておらず、28 日間のベースライン期間に 4 時間以上持続する頭痛を 15 日以上発現し、50%以上が片頭痛/片頭痛の疑いである慢性片頭痛の成人を、試験1及び試験2に組み入れた。両試験において、患者を2サイクルの二重盲検期間中12週間ごとにプラセボ又は BOTOX 155 単位～195 単位を投与する群に無作為に割り付けた。試験期間中、急性頭痛治療薬は使用してよいこととした。BOTOX 治療は、主要有効性評価項目において、プラセボと比べ統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベースラインからの改善を示した（表13参照）。

表13：試験1及び試験2における24週目時点の主要有効性評価項目

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

* プラセボと有意差あり (p ≤ 0.05)

BOTOX 投与例では、試験 1 の 4 週目～24 週目までのほとんどの時点（図 5）、及び試験 2 の 4 週目～24 週目までのすべての時点（図 6）における頭痛日数のベースラインからの平均減少量が、プラセボ投与例と比較して有意に高かった。

図 5：試験 1 における頭痛日数のベースラインからの平均変化量

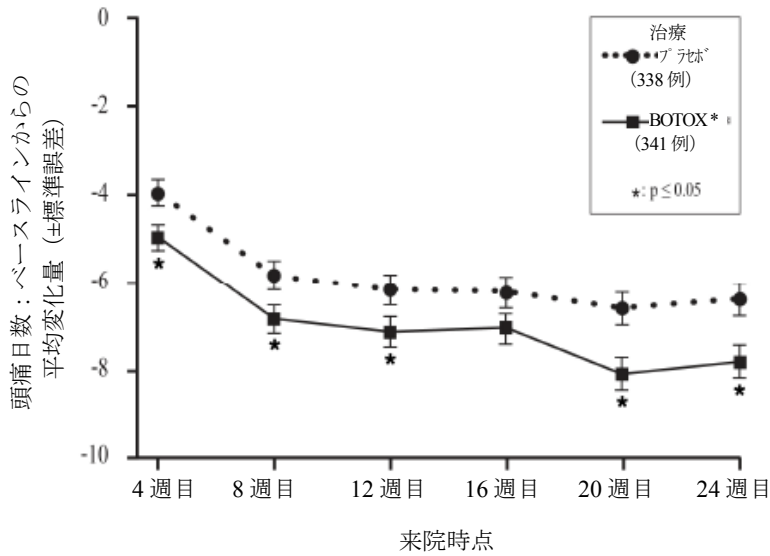
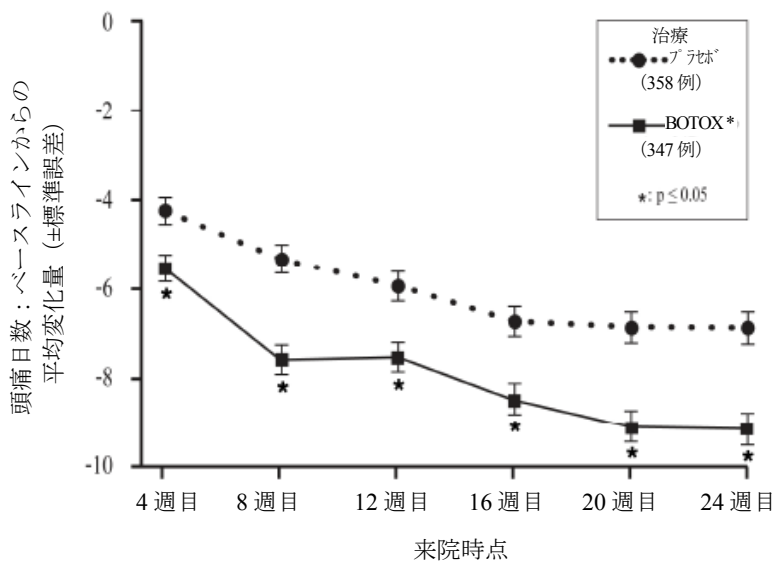


図 6：試験 2 における頭痛日数のベースラインからの平均変化量



14.3 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14参照）。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14：1件目の試験における投与対象筋及び投与量

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

^a母指関節に痙縮がある場合に限り投与

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

Ashworth Scaleのスコアは以下の0～4で示す。

0＝筋緊張の亢進はない（なし）

1＝軽度の筋緊張亢進があり、屈曲・進展時に引っ掛りがある（軽度）

2＝よりはっきりとした筋緊張亢進を認めるが、運動は容易に可能（中等度）

3＝かなりの筋緊張亢進があり、他動運動は困難（重度）

4＝患部は固まり、屈曲・進展は困難（極めて重度）

重要な副次項目として、6週時の Physician Global Assessment（医師による全般的評価）、指関節の筋緊張度、及び母指関節の筋緊張度も評価した。Physician Global Assessmentは、患者の日常生活の具合に基づいて治療効果を－4から＋4までの9段階で評価するもので、－4は「極めて著しい悪化」、＋4は「極めて著しい改善を表している」。1件目の試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表15に示す。

表15：1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<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16参照）。

表16：2件目及び3件目の試験における投与対象筋及び投与量

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

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

2件目の試験の重要な副次評価項目は、6週時のPhysician Global Assessment、指関節の筋緊張度、及び肘関節の筋緊張度であった。2件目の6週時における試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表17に示す。

表17：2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16参照）。

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18に示す。

表18：3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

14.4 痙性斜頸

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

非盲検期間中の評価対象例は 214 例で、うち 170 例がその後の無作為化盲検治療期間に組み入れられた (BOTOX 群 88 例、プラセボ群 82 例)。注射後 10 週間以上にわたって評価を実施した。この試験の主要評価項目は、注射期間終了後 6 週目時点における Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) の変化量及び医師による全般的評価で改善と判定された患者の割合から成る二重評価項目とした。CDSS は頭位異常の重症度を定量的に測定するための尺度で、この試験のために新たに開発した。3 平面の頭部運動の各面について、5 度 (又はその部分) の頭位異常に対し 1 点ずつ加算する (理論上、最大スコアは 54 点となる)。一方、医師による全般的評価では、医師が患者の状態をベースラインと比較して評価した結果を -4 から +4 (「ひどく悪化」から「完全に改善」) までの 9 段階に分類する。0 はベースラインから未変化であることを示し、+1 はわずかな改善を示す。また、疼痛も痙性斜頸の重要な症状であり、疼痛の頻度及び重症度を上述の尺度とは別に 0 から 4 (「無痛」から「常に痛い又は極めて重度の痛み」) までの 5 段階で評価した。主要評価項目及び疼痛関連副次評価項目についての試験結果を表 19 に示す。

表 19：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、別の欠測値補完方法及びノンパラメトリック統計検定をいくつか用いた。

[c] 信頼区間は t 分布から求めた。

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

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

この試験のBOTOX群(88例)におけるBOTOX総投与量の中央値は236単位で、25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの範囲は198~300単位であった。注射した筋肉の種類は、これら88例中のほとんどが3~4種類で、38例が3種類、28例が4種類、5例が5種類、5例が2種類であった。表20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20：筋肉別投与患者数及び総投与量の患部筋別比率

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

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

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

14.5 原発性腋窩多汗症

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

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

1回目及び2回目の投与後4週のHDSSスコアがいずれもベースライン値から2段階以上改善したか、あるいは1回目の投与後から効果が持続し、試験中に再投与を受けなかった患者を試験のレスポンドー(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21参照)。

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

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

表 21：1 件目の試験—試験結果

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

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

14.6 眼瞼痙攣

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

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

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

14.7 斜視

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

16 供給形態/貯法及び取扱い上の注意

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

100 単位 NDC 0023-1145-01

200 単位 NDC 0023-3921-02

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

貯法

冷蔵庫（2～8°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、200 単位バイアルは 24 カ月間保存できる。バイアルに表示されている有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。調製後は 24 時間以内に投与すること。調製してから投与するまでの間は冷蔵庫（2～8°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。

17 患者に伝えるべき情報

「FDA 承認済み患者向け添付文書 (Medication Guide) を参照。」

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

17.1 嚥下困難、会話困難、呼吸困難、その他の普段ない症状

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

17.2 機械操作及び運転能力

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

17.3 膀胱内注射後の排尿困難

尿失禁に対する膀胱内注射後、排尿に困難を覚えた場合には、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

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

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

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？

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

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

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

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

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

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

慢性の片頭痛、腋の下のひどい汗、瞼の痙攣又は斜視の治療で BOTOX を推奨される用量で投与した場合、あるいは眉間の皺を改善するために BOTOX Cosmetic を推奨される用量で投与した場合には、毒素の作用が拡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。

- 神経疾患による過活動膀胱がある成人患者で、尿漏れ（失禁）を治療する
- 1日4時間以上続く頭痛が月に15日以上ある慢性片頭痛の成人患者で、頭痛を予防する
- 上肢痙縮の成人患者で、肘、手首、指の筋肉の緊張増加を治療する
- 痙性斜頸の成人患者で頭の位置異常や頸の痛みを治療する
- 12歳以上の患者で一定のタイプの眼の筋の問題（斜視）又は瞼の異常な痙攣（眼瞼痙攣）を治療する

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

BOTOX Cosmetic は筋肉内に注射する処方薬で、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。

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

18歳未満の小児で、BOTOX Cosmetic の使用は推奨できません。

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

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

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[®]、Dysport[™] 又は Xeomin[®] など他のボツリヌス毒素製剤を使ってアレルギー反応を起こしたことがある人
- 注射を予定している部位に感染がある人
- 尿失禁の治療中で、尿路感染（UTI）がある人
- 尿失禁の治療中で、自力で膀胱を空にできないと感じている人（導尿を通常行っていない人にも適用）

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

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

- 筋肉や神経に影響を及ぼす病気（筋委縮性側索硬化症 [ALS 又はルー・ゲーリック病とも呼ばれます]、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）。「BOTOX と BOTOX Cosmetic について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。
- いずれかのボツリヌス毒素製剤に対するアレルギー
- 過去にいずれかのボツリヌス毒素製剤で副作用が生じた経験
- 現在又は過去における呼吸の問題（喘息、肺気腫など）
- 現在又は過去における飲み込みの問題
- 現在又は過去における出血の問題
- 外科手術の予定
- 顔面に受けた手術
- 前額の筋力の弱さ（眉を上げにくいなど）
- 瞼の垂れ下がり

- その他、普段の表情と異なる顔の変化
- 尿路感染（UTI）の症状があり、尿失禁の治療中であること。尿路感染の症状としては、排尿時の痛み又は焼けつくような痛み、頻尿、発熱などがあります。
- 自力で膀胱を空にするのが困難で、尿失禁の治療中であること
- 妊娠中又は妊娠の予定。**BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** が胎児に害を及ぼすかどうかはまだわかりません。
- 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)、*Dysport*[™] (abobotulinumtoxin A) 又は *Xeomin*[®] (incobotulinumtoxin A) などボツリヌス毒素の注射を受けた経験があること。どの製剤の投与を受けたのかを必ず担当医師に知らせてください。
- 最近、抗生物質の注射を受けたこと
- 筋弛緩薬を服用していること
- アレルギー又は風邪の薬を服用していること
- 睡眠薬を服用していること
- 抗血小板薬（アスピリンの様な薬剤）及び／又は抗凝固薬（血液の抗凝固薬）を服用していること

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうかわからない場合は、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、皮膚又は膀胱に注射します。
- **BOTOX Cosmetic** は患部筋に注射します。
- あなたにとって最良の投与量がわかるまで、担当医師が **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与量を変更することがあります。
- どのくらいの間隔で **BOTOX** 又は **BOTOX Cosmetic** の投与を行うか、担当医師があなたに伝えます。

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

BOTOX 又は **BOTOX Cosmetic** を投与すると、数時間から数週間以内に脱力、全身の筋力低下、視力の問題が生じることがあります。このような事態が生じたならば、車の運転、機械の操作など危険を伴う活動はしないでください。

「**BOTOX** と **BOTOX Cosmetic** について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。

BOTOX と **BOTOX Cosmetic** で予測される副作用

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

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

- 口内乾燥
- 注射部位の不快感又は痛み
- 疲労感
- 頭痛
- 頸の痛み
- 眼の問題（物が二重に見える〔複視〕、物がかすんで見える〔霧視〕、視力の低下、瞼の垂れ下がり〔眼瞼下垂〕、瞼の腫れ、ドライアイ）

- 尿失禁の治療中の人における尿路感染
- 尿失禁の治療中の人で、自力で膀胱を空にできないこと
- 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：2011年8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：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 の登録商標です。

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



71580US14C

72284US13C

米国添付文書（翻訳）は、2011年8月改訂版。
（米国添付文書は、2012年9月改訂版。）

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)
- the management of severe hyperhidrosis of the axillae, which does not respond to topical treatment with antiperspirants or antihidrotics
- the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least 8 days are with migraine)

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.

4.2 Posology and method of administration

Botulinum toxin units are not interchangeable from one product to another. Doses recommended in Allergan units are different from other botulinum toxin preparations.

The following information is important:

If different vial sizes of BOTOX are being used as part of one injection procedure, care should be taken to use the correct amount of diluent when reconstituting a particular number of units per 0.1 ml. The amount of diluent varies between BOTOX 50 Allergan Units, BOTOX 100 Allergan Units and BOTOX 200 Allergan Units. Each syringe should be labelled accordingly.

BOTOX must only be reconstituted with sterile sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection. The appropriate amount of diluent (see dilution table below) should be drawn up into a syringe.

Dilution table for **BOTOX 50, 100** and 200 Allergan Units vial size:

	50 unit vial	100 unit vial	200 unit vial
Resulting dose (Units per 0.1 ml)	Amount of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection) added in a 50 unit vial	Amount of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection) added in a 100 unit vial	Amount of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection) added in a 200 unit vial
20 Units	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 Units	0.5 ml	1 ml	2 ml
5 Units	1 ml	2 ml	4 ml
2.5 Units	2 ml	4 ml	8 ml
1.25 Units	4 ml	8 ml	N/A

BOTOX should only be given by physicians with appropriate qualifications, and expertise in the treatment and the use of the required equipment.

This product is for single use only and any unused solution should be discarded.

For instructions on use, handling and disposal of vials please refer to section 6.6.

Adequate studies on geriatric dosing have not been performed. The lowest effective dose with the longest clinically indicated interval between injections is recommended. Elderly patients with significant medical history and concomitant medications should be treated with caution.

The safety and effectiveness of BOTOX in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, idiopathic cervical dystonia and chronic migraine in children (under 12 years) have not been demonstrated.

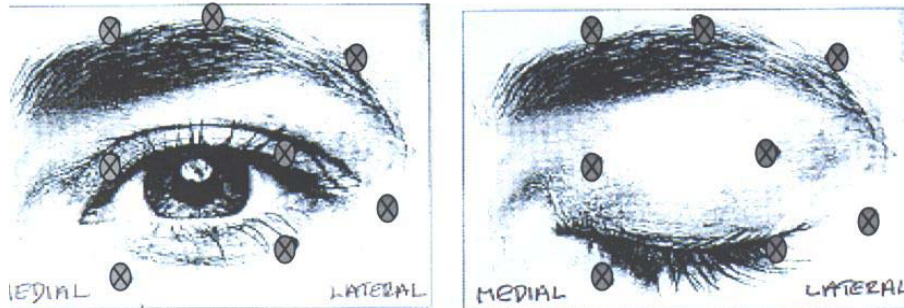
The safety and effectiveness of BOTOX in the treatment of primary hyperhidrosis of the axillae have not been investigated in children under 12 years. The safety and efficacy of BOTOX in adolescents aged 12 to 17 years for the treatment of severe axillary hyperhidrosis have not been established. Currently available data are described in section 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. (See sections 4.8 and 5.1)

Generally valid optimum dose levels and number of injection sites per muscle have not been established for all indications. In these cases, individual treatment regimens should therefore be drawn up by the physician. Optimum dose levels should be determined by titration but the recommended maximum dose should not be exceeded.

Blepharospasm

Reconstituted BOTOX is injected using a sterile, 27-30 gauge/0.40-0.30 mm 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. Avoiding injection near 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. The following diagrams indicate the possible injection sites:



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 initial controlled clinical trials to establish safety and efficacy for cervical dystonia, doses of reconstituted BOTOX ranged from 140 to 280 Units. In more recent studies, the doses have ranged from 95 to 360 Units (with an approximate mean of 240 Units). As with any drug treatment, initial dosing in a naïve patient should begin at the lowest effective dose. No more than 50 Units should be given at any one injection site. No more than 100 Units should be given to the sternomastoid. To minimise the incidence of dysphagia, the sternomastoid should not be injected bilaterally. No more than 200 Units total should be injected for the first course of therapy, with adjustments made in subsequent courses dependent on the initial response. A total dose of 300 Units at any one sitting should not be exceeded.

The following doses are recommended:

Type I Head rotated toward side of shoulder elevation	Sternomastoid Levator scapulae Scalene Splenius capitis Trapezius	50 - 100 Units; at least 2 sites 50 Units; 1 - 2 sites 25 - 50 Units; 1 - 2 sites 25 - 75 Units; 1 - 3 sites 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, semispinalis, longissimus and/or the trapezius muscle(s). This list is not exhaustive as any of the muscles responsible for controlling head position may be involved and therefore require treatment. The muscle mass and the degree of hypertrophy are factors to be taken into consideration when selecting the appropriate dose. Muscle activation patterns can change spontaneously in cervical dystonia without a change in the clinical presentation of dystonia.

A 25, 27 or 30 gauge/0.50-0.30 mm needle may be used for superficial muscles, and a 22 gauge needle may be used for deeper musculature. In case of any difficulty in isolating the individual muscles, injections should be made under electromyographic assistance.

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.

Clinical improvement generally occurs within the first two weeks after injection. The maximum clinical benefit generally occurs approximately six weeks post-injection. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended. The duration of beneficial effect reported in clinical trials showed substantial variation (from 2 to 33 weeks) with a typical duration of approximately 12 weeks.

Primary 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. Doses other than 50 Units per axilla have not been studied and therefore cannot be recommended.

Clinical improvement generally occurs within the first week after injection. Repeat injection of BOTOX can be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes and the

treating physician deems it necessary. Treatment response has been reported to persist for 4-7 months. Injections should not be repeated more frequently than every 16 weeks (see section 5.1).

Paediatric cerebral palsy

Reconstituted BOTOX is injected using a sterile 23-26 gauge/0.60-0.45 mm needle. It is administered as a divided dose through single injections into the medial and lateral heads of the affected gastrocnemius muscle. In hemiplegia, the initial recommended total dose is 4 Units/kg body weight in the affected limb. In diplegia, the initial recommended total dose is 6 Units/kg body weight divided between the affected limbs. The total dose should not exceed 200 Units. 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 three months. It may be possible to adapt the dosage regimen to obtain an interval of at least six months between treatment sessions.

Focal upper limb 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, and the patient response to previous treatment.

In the controlled clinical trials the following doses were administered:

Muscle	Total Dosage; Number of Sites
Flexor digitorum profundus	15 - 50 Units; 1-2 sites
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 Units; 1-2 sites
Flexor carpi radialis	15 – 60 Units; 1-2 sites
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 Units; 1-2 sites
Adductor Pollicis	20 Units; 1-2 sites
Flexor Pollicis Longus	20 Units; 1-2 sites

In controlled and open non-controlled clinical trials doses between 200 and 240 Units divided among selected muscles have been used at a given treatment session.

In controlled clinical trials patients were followed for 12 weeks after single treatment. Improvement in muscle tone occurred within two weeks with the peak effect generally seen within four to six weeks. In an open, non-controlled continuation study, most of the patients were re-injected after an interval of 12 to 16 weeks, when the effect on muscle tone had diminished. These patients received up to four injections with a maximal cumulative dose of 960 Units over 54 weeks. If it is deemed appropriate by the treating physician, repeat doses may be administered, when the effect of a previous injection has diminished. Re-injections should not occur before 12 weeks. 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. The lowest effective dose should be used.

Chronic Migraine

The recommended reconstituted BOTOX dose for treating chronic migraine is 155 U to 195 U administered intramuscularly (IM) using a 30-gauge, 0.5 inch needle as 0.1 ml (5 U) injections

to 31 and up to 39 sites. Injections should be divided across 7 specific head/neck muscle areas as specified in the diagrams below. A 1-inch needle may be needed in the neck region for patients with extremely thick neck muscles. With the exception of the procerus muscle, which should be injected at 1 site (midline), all muscles should be injected bilaterally with half the number of injections sites administered to the left, and half to the right side of the head and neck. If there is a predominant pain location(s), additional injections to one or both sides may be administered in up to 3 specific muscle groups (occipitalis, temporalis, and trapezius), up to the maximum dose per muscle as indicated in the table below.

The following diagrams indicate the **injection sites**:



BOTOX Dosing By Muscle:

	Recommended Dose
Head/Neck Area	Total Dosage (number of sites^a)
<u>Frontalis^b</u>	<u>20 U (4 sites)</u>
<u>Corrugator^b</u>	<u>10 U (2 sites)</u>
<u>Procerus</u>	<u>5 U (1 site)</u>
<u>Occipitalis^b</u>	<u>30 U (6 sites) up to 40 U (up to 8 sites)</u>
<u>Temporalis^b</u>	<u>40 U (8 sites) up to 50 U (up to 10 sites)</u>
<u>Trapezius^b</u>	<u>30 U (6 sites) up to 50 U (up to 10 sites)</u>
<u>Cervical Paraspinal Muscle Group^b</u>	<u>20 U (4 sites)</u>
Total Dose Range:	155 U to 195 U 31 to 39 sites

^a1 IM injection site = 0.1 mL = 5 U BOTOX

^bDose distributed bilaterally

The recommended re-treatment schedule is every 12 weeks.

All indications

In case of treatment failure after the first treatment session, i.e. absence, at one month after injection, of significant clinical improvement from baseline, the following actions should be taken:

- Clinical verification, which may include electromyographic examination in a specialist setting, of the action of the toxin on the injected muscle(s);
- Analysis of the causes of failure, e.g. bad selection of muscles to be injected, insufficient dose, poor injection technique, appearance of fixed contracture, antagonist muscles too weak, formation of toxin-neutralising antibodies;
- Re-evaluation of the appropriateness of treatment with botulinum toxin type A;

- In the absence of any undesirable effects secondary to the first treatment session, instigate a second treatment session as following: i) adjust the dose, taking into account the analysis of the earlier treatment failure; ii) use EMG; and iii) maintain a three-month interval between the two treatment sessions.

In the event of treatment failure or diminished effect following repeat injections alternative treatment methods should be employed.

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 and injection into vulnerable anatomic structures must be avoided. 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. One case of anaphylaxis has been reported in which the patient died after being injected with BOTOX inappropriately diluted with 5 ml of 1% lidocaine. Please see "Additional information" in section 4.8 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').

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. When appropriate, the potential for antibody formation may be minimized by injecting with the lowest effective dose given at the longest clinically indicated intervals between injections.

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 Lambert-Eaton 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.

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 exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. 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, including patients with anatomically narrow angles.

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.

Primary 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.

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

There have been rare spontaneous reports of death sometimes associated with aspiration pneumonia in children with severe cerebral palsy after treatment with botulinum toxin. Caution should be exercised when treating paediatric patients who have significant neurologic debility, dysphagia, or have a recent history of aspiration pneumonia or lung disease.

Chronic migraine

No efficacy has been shown for BOTOX in the prophylaxis of headaches in patients with episodic migraine (headaches on < 15 days per month).

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. neuromuscular blocking agents, both depolarising (succinylcholine) and non-depolarising (tubocurarine-derivatives), lincosamides, polymyxins, quinidine, magnesium sulphate, and anticholinesterases).

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

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, BOTOX may cause asthenia, muscle weakness, somnolence, dizziness and visual disturbance, which could affect driving and the operation of machinery.

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 of participants in clinical trials treated with BOTOX for focal spasticity of the upper limb associated with stroke experienced an adverse reaction.

In clinical trials for chronic migraine, the incidence was 26% with the first treatment and declined to 11% with a second treatment.

In general, adverse reactions occur within the first few days following injection and, while generally transient, may have a duration of several months or, in rare cases, longer.

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

As is expected for any injection procedure, localised pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling/oedema, erythema, localised infection, bleeding and/or bruising have been associated with the injection. Needle-related pain and/or anxiety have resulted in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension and syncope. 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 ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); 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, eye irritation and lacrimation increase.

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

Rare: Eyelid oedema.

Very rare: Corneal ulceration, corneal epithelium defect and corneal perforation.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Ecchymosis
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. "Additional information" 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, gait disturbance and paraesthesia.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia, muscular weakness and pain in extremity.

Renal and urinary disorders

Common: Urinary incontinence.

Injury, poisoning and procedural complications

Common: Fall.

General disorders and administration site conditions

Common: Malaise, injection site pain and asthenia.

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 pain, pyrexia, influenza-like illness, injection site haemorrhage 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 and paraesthesia.

Vascular disorders

Common: Hot flushes.

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Hyperhidrosis (non-axillary sweating) skin odour abnormal, pruritus, subcutaneous nodule and alopecia.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Pain in extremity

Uncommon: Muscular weakness, myalgia and arthropathy .

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site pain.

Uncommon: Pain, injection site oedema, injection site haemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site irritation, asthenia and injection site reactions.

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.

In an uncontrolled safety study of BOTOX (50 U per axilla) in paediatric patients 12 to 17 years of age (N= 144), adverse reactions occurring in more than a single patient (2 patients each) comprised injection site pain and hyperhidrosis (non-axillary sweating).

Chronic Migraine

Nervous system disorders

Common: Headache*, migraine*, facial paresis

Eye disorders

Common: Eyelid ptosis

Uncommon: Eyelid oedema

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Pruritus, rash

Uncommon: Pain of skin

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Neck pain, myalgia, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, muscle spasms, muscle tightness, muscular weakness

Uncommon: Pain in jaw

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site pain

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Dysphagia

* In placebo-controlled trials, headache and migraine, including serious cases of intractable or worsening of headache/migraine, were reported more frequently with BOTOX (9%) than with placebo (6%). They typically occurred within the first month after the injections and their incidence declined with repeated treatments.

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; visual disturbance; pyrexia; facial palsy; facial paresis; hypoaesthesia; malaise; myalgia; pruritus; hyperhidrosis; alopecia (including madarosis); diarrhoea; anorexia; hypoacusis; tinnitus; vertigo; radiculopathy; syncope; myasthenia gravis; paraesthesia; 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 such as anaphylaxis and serum sickness have been rarely reported, as well as other manifestations of hypersensitivity including 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

Overdose of BOTOX is a relative term and depends upon dose, site of injection, and underlying tissue properties. 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 monitored for up to several weeks for progressive signs and symptoms of muscular weakness distant from the site of injection that may include ptosis, diplopia, swallowing and speech disorders, generalized weakness or respiratory failure. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalisation.

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.

There is limited clinical trial experience of the use of BOTOX in primary axillary hyperhidrosis in adolescents between the ages of 12 and 18. A single, year long, uncontrolled, repeat dose, safety study was conducted in US paediatric patients 12 to 17 years of age (N=144) with severe primary hyperhidrosis of the axillae. Participants were primarily female (86.1%) and Caucasian (82.6%). Participants were treated with a dose of 50 U per axilla for a total dose of 100 U per patient per treatment. However, no dose finding studies have been conducted in adolescents so no recommendation on posology can be made. Efficacy and safety of BOTOX in this group have not been established.

BOTOX blocks the release of neurotransmitters associated with the genesis of pain. The presumed mechanism for headache prophylaxis is by blocking peripheral signals to the central nervous system, which inhibits central sensitization, as suggested by pre-clinical and clinical pharmacodynamic studies.

Chronic migraine patients without any concurrent headache prophylaxis who, during a 28-day baseline, had at least 4 episodes and ≥ 15 headache days (with at least 4 hours of continuous headache) with at least 50% being migraine/probable migraine, were studied in two Phase 3 clinical trials. Patients were allowed to use acute headache treatments and 66% overused acute treatments during the baseline period.

During the double-blind phase of the trials, the main results achieved after two BOTOX treatments administered at a 12-week interval are shown in the table below.

Mean change from baseline at Week 24	BOTOX		Placebo
	N=688	N=696	P-value
Frequency of headache days	-8.4	-6.6	p < 0.001

Frequency of moderate/severe headache days	-7.7	-5.8	p < 0.001
Frequency of migraine/probable migraine days	-8.2	-6.2	p < 0.001
% patients with 50% reduction in headache days	47%	35%	p < 0.001
Total cumulative hours of headache on headache days	120	80	p < 0.001
Frequency of headache episodes	-5.2	-4.9	p = 0.009
Total HIT-6* scores	-4.8	-2.4	p < 0.001

* Headache Impact Test

The treatment effect appeared smaller in the subgroup of male patients (N=188) than in the whole study population.

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.

<u>Diluent added</u>	<u>Resulting dose in units</u> <u>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

28th September 2011

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・効果は以下の通りである。

- 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
- 制汗剤や汗止めによる局所治療では効果が得られない重度の腋窩多汗症の治療に適用
- 慢性片頭痛（頭痛が月に15日以上出現し、そのうち8日以上が片頭痛）の成人患者における頭痛の予防

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

4.2 用法・用量

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。アラガン単位で表わした推奨用量は、他のボツリヌス毒素製剤とは異なる。

以下の情報は重要である。

BOTOX 含有量の異なる複数のバイアルを1回の投与で使用する場合は、0.1mL 当たり用量の調製時に希釈液の量を間違わないよう注意すること。希釈液の量は BOTOX 50 アラガン単位、100 アラガン単位、200 アラガン単位で異なる。各注射器にはそれに応じてラベルを貼っておくこと。

BOTOX の溶解には 9mg/mL (0.9%) 滅菌塩化ナトリウム注射液のみを用いること。適切な量の希釈液（下記希釈表参照）を注射器に採る。

BOTOX 50、100、200 アラガン単位バイアルに対する希釈表：

	50 単位バイアル	100 単位バイアル	200 単位バイアル
薬液の用量 (単位/0.1mL)	50 単位バイアルに添 加する希釈液 (9mg/mL (0.9%) 塩 化ナトリウム注射 液) の量	100 単位バイアルに 添加する希釈液 (9mg/mL (0.9%) 塩 化ナトリウム注射 液) の量	200 単位バイアルに 添加する希釈液 (9mg/mL (0.9%) 塩 化ナトリウム注射 液) の量
20 単位	0.25ml	0.5ml	1ml
10 単位	0.5ml	1ml	2ml
5 単位	1ml	2ml	4ml
2.5 単位	2ml	4ml	8ml
1.25 単位	4ml	8ml	該当せず

BOTOX の投与は、適切な資格を有する医師で、本剤による治療及び必要な機器の使用に関する専門知識のある医師が行うこと。

本製品は 1 回限りの使い捨てであり、未使用の薬液は廃棄すること。

バイアルの使用、取り扱い及び廃棄上の注意については、6.6 項を参照のこと。

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。最小有効量及び臨床的に必要とされる最長の投与間隔が推奨される。既往歴や併用薬の数が多い高齢者に投与する場合は、注意すること。

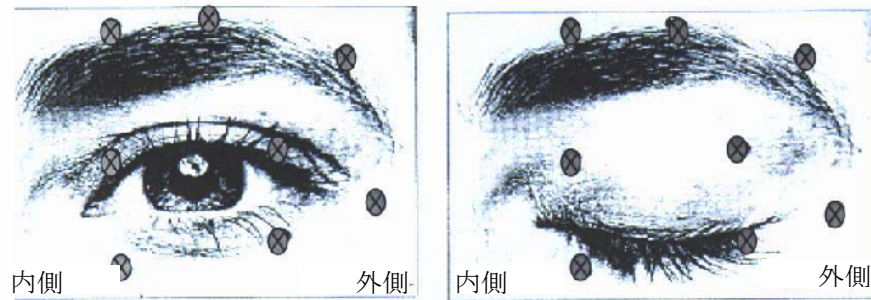
小児（12 歳未満）における眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、特発性痙攣性斜頸及び慢性片頭痛に対する BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

12 歳未満の小児での原発性腋窩多汗症に対する BOTOX の安全性及び有効性は検討されていない。12～17 歳の青年における重度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。現在までに得られたデータを 4.8 項及び 5.1 項に記載するが、用量に関する推奨を示すことはできない（4.8 項及び 5.1 項参照）。

一般に、筋当たりの至適用量範囲及び投与部位数は、すべての適応症について確立しているわけではない。したがって、これらの場合では、個々の投与法を医師が策定する。至適用量範囲は漸増法により決定するが、推奨最大用量を超えてはならない。

眼瞼痙攣

滅菌済みの 27～30 ゲージ/0.40～0.30mm 針を用いて溶解後の 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。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。可能な注射部位を以下の図に示す。



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ヵ月に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。

痙攣性斜頸に対する安全性及び有効性を確立するための初期の比較対照臨床試験では、調製後のBOTOXの投与量は140～280単位であった。より最近の試験では、投与量は95～360単位（概算平均値240単位）であった。あらゆる薬物治療と同様に、BOTOX治療未経験の患者への初回投与は最小有効量で開始する。1部位当たりの投与量が50単位を超えてはならない。胸鎖乳突筋への投与量は100単位を超えてはならない。胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害の発現を最小限に抑えるため、両側への投与を避けること。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、初回投与時の総投与量は200単位を超えてはならない。1回当たりの総投与量は300単位を超えてはならない。

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、半棘筋、最長筋及び/又は僧帽筋に BOTOX を注射する。頭位のコントロールに関係している筋肉のいずれかが関与している可能性があり、治療が必要であるので、これらですべてを網羅しているわけではない。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。痙性斜頸では、ジストニーの臨床症状の変化なしに筋活動パターンが自然に変化することがある。

表在筋には 25、27 又は 30 ゲージ/0.50～0.30mm 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。

臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内にみられ、最大臨床効果がみられるのは一般に投与の約 6 週間後である。10 週間未満の投与間隔は推奨されない。臨床試験で報告された効果持続期間には大きなばらつきが認められ (2～33 週間)、標準的な持続期間は約 12 週間であった。

原発性腋窩多汗症

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。各腋窩 50 単位以外の投与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注射後 1 週間以内に見られる。BOTOX の再投与は、前回投与の臨床効果が消失し、担当医師が必要と判断する場合に行うこと。治療効果の持続期間は 4～7 ヶ月と報告されている。再投与の頻度は 16 週間に 1 回までとすること (5.1 項参照)。

小児脳性麻痺

滅菌済みの 23～26 ゲージ/0.60～0.45mm 針を用いて溶解後の BOTOX を注射する。罹患している腓腹筋の内側頭及び外側頭に分割して単回投与する。片麻痺の場合には、初回

推奨投与量は4単位/kg体重で、患肢に投与する。両麻痺の場合には、初回推奨投与量は6単位/kg体重で、両肢に分割投与する。総投与量は200単位を超えないこと。臨床的改善は一般に投与後2週間以内にみられる。再投与は、前回投与の臨床効果が消失してから行うこと。ただし、投与の頻度は3ヵ月に1回までとする。また、少なくとも6ヵ月の投与間隔をあけられるよう用法・用量を調整することも可能である。

脳卒中に伴う限局性上肢痙縮

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。

正確な投与量及び投与部位数は、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、及び前回の投与に対する反応に基づき、患者ごとに調節すること。

対照臨床試験では以下の用量で投与した。

筋肉	総投与量； 投与部位数
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
母指内転筋	20単位、1～2部位
長母指屈筋	20単位、1～2部位

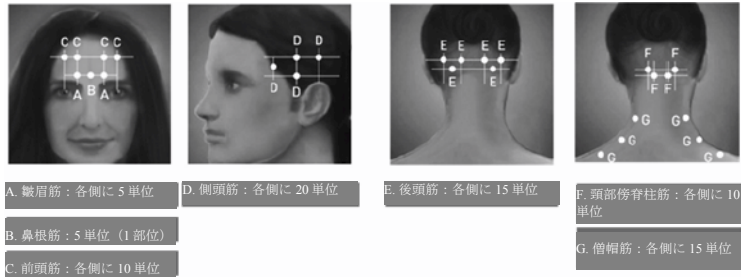
比較対照及び非盲検非対照臨床試験では、1回の治療で200～240単位の投与量を患部筋に分割して投与した。

比較対照臨床試験では、単回投与後12週間、患者を追跡した。筋緊張の改善は投与後2週間以内にみられ、最大効果は概して投与後4～6週間以内にみられた。非盲検、非対照継続試験では、ほとんどの患者が12～16週間の間隔を置いた後に（すなわち、筋緊張に対する効果が消失した時点で）再投与を受けた。これらの患者は最高4回まで注射を受け、54週間における最大累積投与量は960単位であった。前回の注射の効果が消失した時点で担当医師が適切であると判断した場合には、再投与することができる。再投与は12週間以上経過してから行うこと。再投与時には筋痙縮の程度とパターンから判断して、BOTOXの投与量と投与筋の変更が必要になることがある。最小有効量を用いること。

慢性片頭痛

慢性片頭痛に対する溶解後のBOTOXの推奨用量は155～195単位であり、30ゲージ、0.5インチ針を用いて0.1mL（5単位）ずつ31～39部位に筋肉内投与する。投与は、以下の図に示す7つの頭部／頸部筋領域に分割して行う。頸部の筋肉が非常に厚い患者では、頸部領域に1インチ針が必要な場合がある。1部位（正中）に投与する鼻根筋を除き、すべての筋について、投与部位数の半分は頭部及び頸部の左側、半分は右側となるように、両側に投与する。痛みの強い部位がある場合には、後頭筋、側頭筋、僧帽筋の3つの筋群に限り、以下の表に示す筋別の最高投与量を上限として、片側又は両側に追加投与することができる。

投与部位を以下の図に示す。



筋別の BOTOX 投与：

	推奨投与量
頭部／頸部領域	総投与量 (投与部位数^{a)})
前頭筋 ^b	20 単位 (4 部位)
皺眉筋 ^b	10 単位 (2 部位)
鼻根筋	5 単位 (1 部位)
後頭筋 ^b	30 単位 (6 部位) ～ 上限 40 単位 (上限 8 部位)
側頭筋 ^b	40 単位 (8 部位) ～ 上限 50 単位 (上限 10 部位)
僧帽筋 ^b	30 単位 (6 部位) ～ 上限 50 単位 (上限 10 部位)
頸部傍脊柱筋群 ^b	20 単位 (4 部位)
総投与量範囲：	155 単位～195 単位 (31～39 部位)

^a 1 筋肉内投与部位=0.1mL=BOTOX 5 単位

^b 両側に投与

再投与スケジュールについては 12 週ごとが推奨される。

すべての適応症

初回投与の効果が不十分である、すなわち、投与 1 ヶ月後も投与前に比べて有意な臨床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専門施設での筋電図検査等により臨床的に検証する。
- 効果不十分の要因を分析する——投与筋の誤った選択、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、毒素中和抗体の産生など。
- A 型ボツリヌス毒素による治療の妥当性を再評価する。
- 初回投与で二次的有害作用が認められない場合は、以下のように 2 回目の投与を実施する——i) 効果不十分例の分析に基づき用量を調整する、ii) 筋電図を使用する、iii) 初回及び 2 回目の投与については 3 ヶ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、他の治療法を採用すること。

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、解剖学的に脆弱な部位への注射は避けること。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。1%リドカイン 5mL で不適切に希釈した BOTOX の投与を受け、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。詳細については 4.8 項「追加情報」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（「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。適切な場合には、最小有効量を用い、臨床的に必要とされる最長の投与間隔を置くことにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えられると考えられる。

座った状態が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、ランバート・イートン症候群）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可能性がある。

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

眼輪筋へのボツリヌス毒素投与による瞬目減少は、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。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（解剖学的狭隅角等）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。

原発性腋窩多汗症

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・手の痙攣に伴う限局性痙攣

BOTOX は、従来の標準治療薬との併用でしか限局性痙攣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。

併存疾患（主に脳性麻痺）がある小児患者において、遠隔筋への毒素拡散の可能性が極めて稀に市販後に報告されている。概して、これらの患者に使用する用量は推奨用量を超えていた（4.2 項参照）。

重度の脳性麻痺を有する小児へのボツリヌス毒素投与後、稀に死亡が報告されており、嚥下性肺炎に伴う場合も認められている。重大な神経学的衰弱、嚥下障害、又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する小児患者に投与する場合には、注意を払うこと。

慢性片頭痛

エピソード的片頭痛（月に15日未満の頭痛）の予防に対するBOTOXの有効性は示されていない。

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（脱分極性（サクシニルコリン）及び非脱分極性（ツボクラリン誘導体）の神経筋遮断薬、リンコマイシン系抗生物質、ポリミキシン、キニジン、硫酸マグネシウム、抗コリンエステラーゼ薬等）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影響については試験を実施していない。しかし、BOTOXは、無力症、筋力低下、傾眠、浮動性めまい及び視覚障害を引き起こすことがあり、運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

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。慢性片頭痛の臨床試験では、初回投与後の発現率は26%であり、2回目投与後では11%に減少した。

一般的に有害事象は投与後数日の間に発現し、概して一過性であるが、数ヶ月、または稀に、より長期間持続することもある。

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。

あらゆる注射で予測されるように、投与により局所疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹／浮腫、紅斑、限局性感染、出血及び/又は内出血が認められている。また、注射針関連の疼痛や不安により一過性の症候性低血圧、失神等の血管迷走神経反応が認められている。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 ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100 \sim <1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$); Rare ($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$); 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、眼刺激、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、角膜上皮欠損、角膜穿孔

皮膚及び皮下組織障害

Common : 斑状出血

Uncommon : 発疹／皮膚炎

一般・全身障害及び投与部位の状態

Common : 刺激感、顔面浮腫

Uncommon : 疲労

痙攣性斜頸

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「追加情報」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

一般・全身障害及び投与部位の状態

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、歩行障害、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、四肢痛

腎及び尿路障害

Common : 尿失禁

傷害、中毒及び処置合併症

Common : 転倒

一般・全身障害及び投与部位の状態

Common : 倦怠感、注射部位疼痛、無力症

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

一般・全身障害及び投与部位の状態

Common : 注射部位疼痛、発熱、インフルエンザ様疾患、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、錯感覚

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）、皮膚異常臭、そう痒症、皮下結節、脱毛症

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 四肢痛

Uncommon : 筋力低下、筋痛、関節障害

一般・全身障害及び投与部位の状態

Common : 注射部位疼痛

Uncommon : 疼痛、注射部位浮腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位刺激感、無力症、注射部位反応

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ヵ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ヵ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。

12～17歳の小児患者（144例）を対象としたBOTOX（各腋窩に50単位）の非対照、安全性試験において、2例以上に発現した有害事象は注射部位疼痛及び多汗症（非腋窩発汗）（各2例）であった。

慢性片頭痛

神経系障害

Common : 頭痛*、片頭痛*、顔面不全麻痺

眼障害

Common : 眼瞼下垂

Uncommon : 眼瞼浮腫

皮膚及び皮下組織障害

Common : そう痒症、発疹

Uncommon : 皮膚疼痛

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 頸部痛、筋肉痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋痙縮、筋緊張、筋力低下

Uncommon : 顎痛

一般・全身障害及び投与部位の状態

Common : 注射部位疼痛

胃腸障害

Uncommon : 嚥下障害

* プラセボ対照試験では、難治性又は増悪の重篤な症例を含め、頭痛及び片頭痛はプラセボ（6%）よりも BOTOX（9%）で高頻度にみられた。頭痛及び片頭痛は一般に投与後1ヵ月以内に現れ、反復投与に伴い発現頻度は減少した。

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、視覚障害、発熱、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、感覚鈍麻、倦怠感、筋肉痛、そう痒症、多汗症、脱毛症（睫毛眉毛脱落症を含む）、下痢、食欲不振、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、神経根障害、失神、重症筋無力症、錯感覚、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、血清病等）が、他の過敏症（蕁麻疹、軟部組織浮腫、呼吸困難）の発現に加えて、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、痙縮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 の過量投与は相対的な語であり、投与量、投与部位、基礎をなす組織の性質によって変わる。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、投与筋以外の遠隔筋の筋力低下の徴候及び症状（眼瞼下垂、複視、嚥下及び会話障害、全身脱力、呼吸不全等）を最大数週間まで医学的に観察すること。これらの患者についてはさらなる医学的評価を考慮し、入院を含む適切な内科的治療を直ちに開始すること。

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。

12～18 歳の青年における原発性腋窩多汗症に対する BOTOX の臨床試験での使用経験は限られている。重度の原発性腋窩多汗症を有する米国の 12～17 歳の小児患者（144 例）を対象に 1 年間の非対照、反復投与、安全性試験を実施した。被験者は主に女性（86.1%）及び白人（82.6%）であった。被験者には、1 回の治療につき各腋窩 50 単位、合計 100 単位を投与した。しかし、青年での用量設定試験は実施しなかったため、用量に関する推奨を示すことはできない。この年齢層での BOTOX の有効性及び安全性は確立していない。

BOTOX は、痛みの発生に関連する神経伝達物質の放出を阻害する。頭痛予防の機序は、前臨床及び臨床薬力学試験により示唆されるように、中枢神経系への末梢信号を遮断することにより、中枢性感作を抑制することと推測されている。

頭痛予防薬を併用しておらず、28 日間のベースライン期間中に頭痛発作が 4 回以上と頭痛（4 時間以上持続する頭痛）のある日が 15 日以上あり、そのうち 50%以上が片頭痛／

片頭痛の疑いである慢性片頭痛患者を、2件の第III相臨床試験において検討した。ベースライン期間中、急性期頭痛治療薬は使用可能とし、患者の66%が急性期治療薬を過剰使用した。

これらの試験の二重盲検期間中に、12週間の投与間隔でBOTOXを2回投与後に得られた主な結果を以下の表に示す。

24週目時点におけるベースラインからの平均変化量	BOTOX	プラセボ	P値
	N=688	N=696	
頭痛の日数	-8.4	-6.6	p<0.001
中等度／重度の頭痛の日数	-7.7	-5.8	p<0.001
片頭痛／片頭痛の疑いの日数	-8.2	-6.2	p<0.001
頭痛日数が50%減少した患者の割合 (%)	47%	35%	p<0.001
頭痛時間の累積合計	120	80	p<0.001
頭痛発作の回数	-5.2	-4.9	p=0.009
HIT-6*スコア合計	-4.8	-2.4	p<0.001

* 頭痛インパクトテスト

全試験対象集団と比較して、男性患者サブグループ（188例）では治療効果が小さいと考えられた。

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 ほ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4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。

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

2011年9月28日

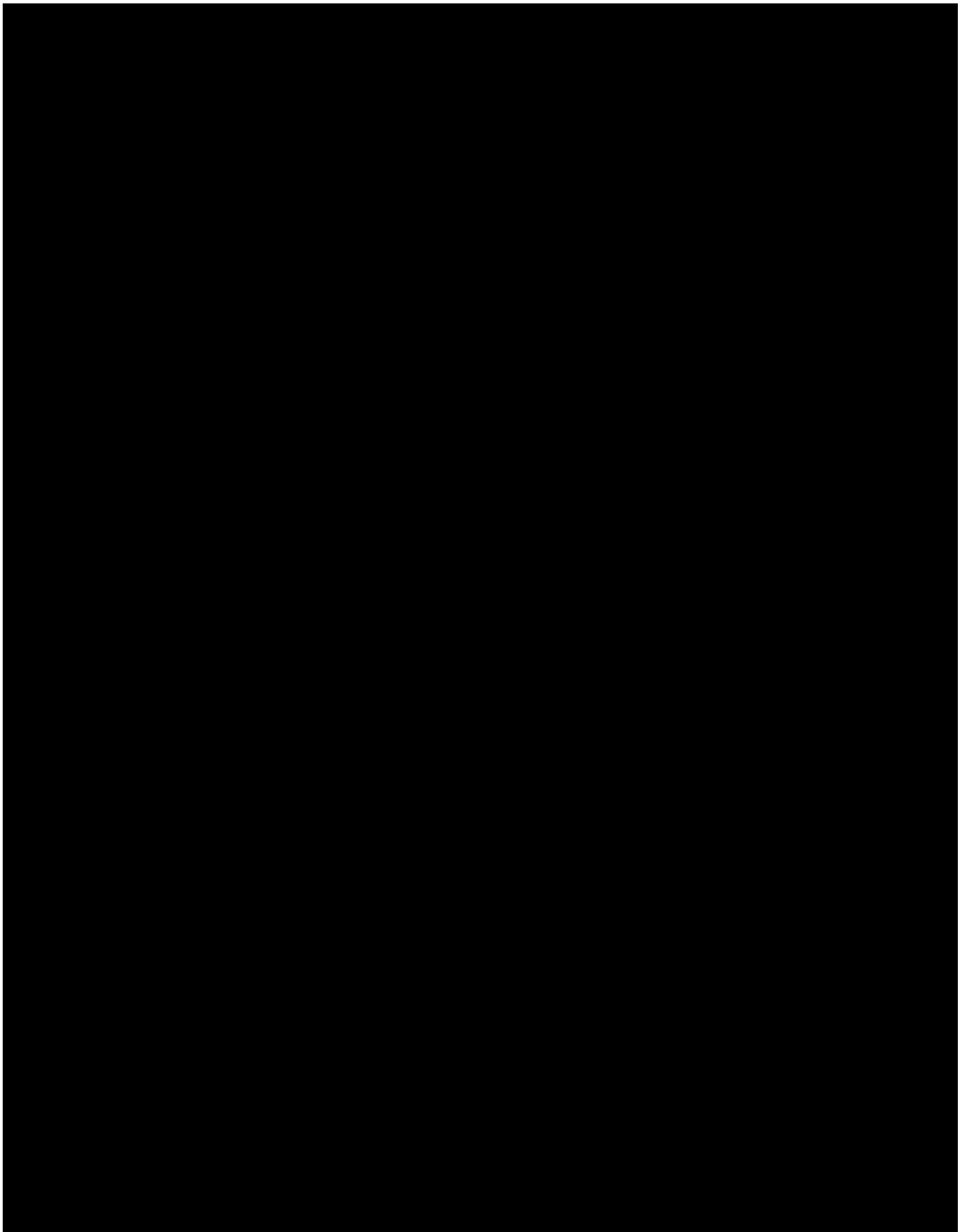
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19



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

CORE DATA SHEET
Version [REDACTED], [REDACTED]

**Note: Sections 6-14 contain mandatory safety concepts
that need to be included in the local labels**



1.7. 同種同効品一覧表

2012年9月現在、販売されている同種同効品はない。