1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

重度の原発性腋窩多汗症

1.8.2.2. 設定根拠

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[Gelbard, 2008; Schlereth, 2009]。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[Strutton, 2004; 田中, 2010a]。

GSK1358820（以下、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]。

海外では、欧州および米国で実施された臨床試験（おもに191622-505試験、191622-506試験および191622-016試験）により構築された臨床データパッケージを用いて、2012年6月現在、世界69ヵ国で腋窩多汗症に対して承認されている（多汗症として承認されている13ヵ国を含む）。海外主要国における承認効能・効果は表1.8.2-1のとおりである。

表 1.8.2-1　海外主要国における承認効能・効果

国名	承認時期	承認効能・効果
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の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

国内では、成人の原発性腋窩多汗症患者に海外で実施された臨床試験と同様に本剤 50 単位／片腋窩（左右腋窩合わせて合計 100 単位）を皮内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、さらに初回投与を含め本剤を最大 2 回反復投与した際の有効性および安全性を検討した（LOC114078 試験）。

LOC114078 試験（本剤 50 単位群 78 例、プラセボ群 74 例）の主要評価項目である投与 4 週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率（ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が 50%以上減少した被験者の割合）は、本剤 50 単位群で 96.2%、プラセボ群で 45.9%で、プラセボ群と比べ本剤 50 単位群のレスポンダー率は統計学的に有意に高く（P<0.001）、本剤 50 単位群の優越性が検証された（2.5.4.3.1.1）。その他の評価項目である発汗重量、多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale : HDSS）、被験者の満足度および皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index© : DLQI）においてもプラセボと比べ本剤 50 単位で有意な改善が認められ（2.5.4.3.1.1～2.5.4.3.1.4）、本試験で認められた本剤 50 単位による改善は、海外試験と同程度であった。

また本剤を反復投与した際の有効性については、国内および海外の臨床試験成績で、本剤 50 単位の反復投与において、重量測定法による発汗重量、HDSS、被験者の満足度、DLQI および患者日誌では、いずれの投与回でもほぼ同様の改善がみられ、反復投与での効果の減弱はみられなかった（2.5.4.3.2）。

以上より、臨床試験は重度の原発性腋窩多汗症を対象としていることおよび重症度の低い HDSS スコア 1 または 2 の患者では、制汗剤などの外用剤でもコントロール可能なケースがあることを考慮し、効能・効果を「重度の原発性腋窩多汗症」と設定した。

1.8.2.3. 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.

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

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.

1.8.3.　用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1.　用法・用量

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

1.8.3.2.　設定根拠

海外において、1単位（0.1 mL）の本剤を健康成人の前腕に投与することにより、発汗のない範囲は直径1.5 cmの円内であったことが確認されている[Cheshire, 1996]。また、腋窩多汗症患者の腋窩の発汗過多の部位に5～10単位（0.05～0.1 mL）の本剤を投与すると、発汗のない範囲は最大で直径1.9 cmの円内であり[Karamfilov, 2000]、1～2 cmの間隔で個々の投与部位の面積にあわせて複数箇所に投与すべきであることが示唆された。平均的な腋窩の面積から計算すると、片腋窩あたり50単位が妥当な投与量となる。海外では、片腋窩あたり本剤50単位（または75単位）を複数の部位（10～15ヵ所）に1～2 cm間隔で皮内投与するこの方法を用いて、原発性腋窩多汗症患者を対象に臨床試験を実施した。

欧州で実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（191622-505試験：本剤50単位群242例、プラセボ群78例）では、本剤50単位／片腋窩またはプラセボを単回投与し16週間観察した。その結果、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率（ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群で39.7%であったのに対し、本剤50単位群で94.2%と有意に高いレスポンダー率（P<0.001）を示した（2.5.4.3.1.1）。本試験に引き続き実施された非盲検試験（191622-506試験：207例）では、本剤50単位／片腋窩を最低16週間の間隔で最大3回まで投与し、52週間観察を行った。191622-505試験/191622-506試験併合での投与4週後の重量測定法によるレスポンダー率は、投与1回目（287例）で95.1%、投与2回目（123例）で97.6%、投与3回目（30例）で93.3%であった（2.5.4.3.1.1）。また、これら2試験では、主要評価項目以外にも本剤の投与により被験者の満足度と生活の質（Quality of life : QOL）においても改善が示され（2.5.4.3.1.3、2.5.4.3.1.6、2.5.4.3.1.7）、安全性評価においても、本用法・用量で治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなく、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの変動はみられなかった（2.7.3.2.2.1、2.7.3.2.2.2）。また、米国およびカナダで実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（191622-016試験：本剤75単位群110例、本剤50単位群104例、プラセボ群108例）では、欧州の臨床試験にて用いられた本剤50単位／片腋窩に加え、高用量の安全性を確認する目的でFDAから要望のあった投与量75単位／片腋窩を追加してプラセボとの比較を行い、最低8週間の間隔で最大6回まで投与できることとし、52週間観察を行った。その結果、主要評価項目である多汗症疾患重症度評価尺

度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale : HDSS）によるレスポンダー[1]率は、プラセボ群で5.6%であったのに対し、本剤50単位および75単位群ではそれぞれ54.8%および49.1%と有意に高いレスポンダー率（いずれもP<0.001）を示した（2.5.4.3.1.2）。さらに重量測定法による発汗重量のレスポンダー率（投与1回目4週後）についても、プラセボ群で53.7%であったのに対し、本剤50単位および75単位群ではそれぞれ88.5%、94.5%と有意に高かった（いずれもP<0.001）。しかしながら、HDSSおよび発汗重量のレスポンダー率（投与1回目4週後）のいずれにおいても、本剤50単位群と75単位群との間では有意な差は認められず（HDSS：P=0.378、発汗重量：P=0.140）、50単位よりも75単位で効果が高まる傾向はみられなかった（2.5.4.3.1.1、2.5.4.3.1.2）。また、安全性については、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなく、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動はみられなかった（2.7.3.2.2.3）。さらに、海外にてより長期の安全性および有効性を確認する目的で実施された191622-046試験（後期第Ⅲ相試験）、191622-513試験（後期第Ⅲ／Ⅳ相試験）および思春期の患者における安全性および有効性を確認する目的で実施された191622-075試験（第Ⅳ相試験）（いずれも参考試験）においても、本剤の原発性腋窩多汗症に対する50単位／片腋窩の有効性および安全性が検証された（2.7.6の191622-046試験、191622-513試験および191622-075試験）。

上述の臨床試験成績を基に、本剤は50単位／片腋窩の用量で、2012年6月現在、世界69ヵ国で腋窩多汗症に対する治療薬として承認されている（多汗症として承認されている13ヵ国を含む）。多汗症に対する本剤の治療に際しては、エクリン汗腺に近い部位に本剤を皮内投与することにより、交感神経終末部からのアセチルコリンの放出を抑制し、臨床的効果として局所的な発汗量低下作用を発現する。この薬理作用と同様に、神経終末においてアセチルコリンの放出を抑制することにより、すでに本邦において「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」、「2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足」、「上肢痙縮」および「下肢痙縮」の適応で医療用として本剤は承認されている。これらの既承認適応に対する本剤の承認用法・用量は海外と同様であり、日本人における本剤に対する反応性は外国人と同様であると考えられている。

国内では、海外で承認されている用法・用量を基に、成人の原発性腋窩多汗症患者を対象に、本剤50単位／片腋窩を皮内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、さらに本剤を最大2回反復投与した際の有効性および安全性を検討することを目的とした試験（LOC114078試験）を実施した。

主要評価項目とした投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率では、プラセボ群で45.9%であったのに対し、本剤50単位群では96.2%と有意に高いレスポンダー率を示し（P<0.001）、海外試験と同程度であった（2.5.4.3.1.1）。またその他の有効性評価項目

[1] HDSSによるレスポンダー：①投与1回目および投与2回目の各投与4週後のHDSSスコアが、ベースラインと比べていずれも2段階以上改善した被験者、②ベースラインのHDSSスコア4で、投与1回目4週後は2段階改善したが、投与2回目ベースラインのHDSSスコア3で、投与2回目4週後に1段階改善した被験者および③投与1回目にHDSSスコアが2段階以上改善し、効果持続により投与2回目を受けなかった被験者

である HDSS によるレスポンダー率（各評価時点の HDSS スコアが、ベースラインと比べてそれぞれ 2 段階以上改善した被験者の割合）、被験者の満足度および皮膚の状態に関するアンケートにおいてもすべて改善が認められ（2.5.4.3.1.2～2.5.4.3.1.4）、本剤 50 単位による改善は海外試験と同程度であった。安全性については、治験薬と関連のある有害事象として本剤 50 単位群に軽度の代償性発汗が発現した。この代償性発汗を含めた腋窩以外の発汗は海外でも発現することが知られている既知の事象で、その程度は海外試験でもほとんどが軽度または中等度であった。また、内視鏡的胸部交感神経遮断術（Endoscopic Thoracic Sympathectomy : ETS）後の代償性発汗の発現頻度 67～86%[Gossot, 2003; Herbst, 1994; Zacherl, 1998]に比べると本剤 50 単位投与後の発現頻度（国内外試験の単回投与後：3～6.9%）は低かった（2.5.5.5.3.2.1）。本試験では、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現もなく、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動はみられなかった。本剤の単回投与での安全性プロファイルに、本試験（国内）と海外試験で大きな違いはみられなかった（2.5.5.10）。

また、国内および海外の臨床試験成績で、本剤 50 単位反復投与において、重量測定法による発汗重量、HDSS、被験者の満足度、DLQI および患者日誌では、いずれの投与回でもほぼ同様の改善がみられ、反復投与での効果の減弱はみられなかった（2.5.4.3.2）。さらに、効果持続期間は、いずれの投与回でも約 4～9 ヵ月の範囲と推定された（2.5.4.3.1.9）。安全性についても反復投与に伴う有害事象の発現頻度に上昇傾向はみられず、忍容性が確認された（2.5.5.10）。

以上より、日本人の原発性腋窩多汗症患者に対して本剤 50 単位を投与することにより、海外試験と同様に良好な改善および忍容性が示されたことから、本剤 50 単位を推奨用量とすることが適切であると考えられた。また、本剤 50 単位の効果持続期間が約 4～9 ヵ月の範囲と推定されること、および国内での投与経験（LOC114078 試験で設定した再投与間隔）をもとに、4 ヵ月以内の再投与は避けるよう規定した。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヵ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヵ月以内の再投与は避けること。」と設定した。

1.8.3.3. 参考文献

Cheshire WP. Subcutaneous botulinum toxin type A inhibits regional sweating: an individual observation. *Clin Auton Res.* 1996;6:123-4.

Gossot D, Galetta D, Pascal A, et al. Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1075-9.

Herbst F, Plas EG, Függer R, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs, A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg.* 1994;220:86-90.

Karamfilov T, Konrad H, Karte K, et al. Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol.* 2000;136:487-90.

Zacherl J, Huber ER, Imhof M, et al. Long-term results of 630 thoracoscopic sympathicotomies for primary hyperhidrosis: The Vienna experience. *Eur J Surg.* 1998;Suppl 580:43-6.

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

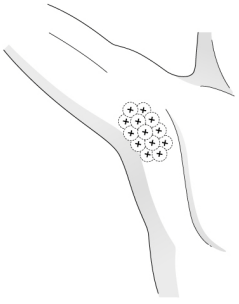
本使用上の注意（案）は、ボトックス注用 50 単位・100 単位の添付文書内容に今回申請する「重度の原発性腋窩多汗症」にかかわる注意、および安全第二部と相談した改訂案を加えたものである。なお、最新のボトックス注用 50 単位・100 単位添付文書（2010 年 10 月改訂：第 15 版）より変更する部分を下線（＿＿部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警　告】 (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。「重要な基本的注意(1)」の項参照] (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。 (3) 痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙性斜頸及び上肢痙縮患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。] (4) 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。] (5) 眼瞼痙攣患者に、1 回投与量として 100 単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]	(1)本剤はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、適正使用を考慮し、重度の原発性腋窩多汗症も含めた注意喚起とした。 (2)重度の原発性腋窩多汗症についても、本剤や施注手技に関する知識・経験が必要なことから追記した。 (3)～(5) 2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。

Oct 09 2012 16:45:19

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）［本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。］ (2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者［本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。］ (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。］（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。 1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。 2) 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。 3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。	(1)2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
(2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン等の情報を参考にして慎重に行うこと。	(2)重度の原発性腋窩多汗症の注意喚起として、企業中核データシート（CCDS）の記載に基づき設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3 ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として 360 単位を上限とすること。［海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計 360 単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。］	(1)2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。

Oct 09 2012 16:45:19

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 本剤の力価（単位）は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。 (3) 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]（「相互作用」の項参照） (4) 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]（「相互作用」の項参照）	(2)～(4) 他のボツリヌス毒素に関する注意を追記した。
眼瞼痙攣：（省略） **片側顔面痙攣**：（省略） **痙性斜頸**：（省略） **上肢痙縮**：（省略） **下肢痙縮**：（省略） **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**：（省略）	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮および 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足については、2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
重度の原発性腋窩多汗症： (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。 (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し 45° の角度で約 2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。 	(1)重度の原発性腋窩多汗症の注意喚起として、CCDS の記載に基づき設定した。 (2)CCDS の記載および国内外の臨床成績をもとに投与部位等の注意を追記した。

Oct 09 2012 16:45:20

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 **1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者［筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。］（「相互作用」の項参照） (2) 慢性の呼吸器障害のある患者［本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。］ (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者［本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。］ (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者［本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］	2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症の適応のみに使用する製剤のため、眉間の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用 50 単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。	(1)効能・効果により使用する製剤が異なることを注意喚起するため、重度の原発性腋窩多汗症を追加した。
(2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足では通常 3～4 ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。 5) 痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び 2 回目の投与後 1、2 週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。 6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。 7) 本剤投与後、3～4 ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。	(2)重度の原発性腋窩多汗症に関する同意内容を追記した。

Oct 09 2012 16:45:20

使用上の注意（案）	設定根拠
8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後 2 回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。] 10)上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。 11)他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。	
(3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。	(3)～(6) 2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
(4) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[「その他の注意(2)」の項参照] 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。	
(5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。	
(6) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。	
(7) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者（嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等）では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」及び「小児等への投与」の項参照]	(7)重度の原発性腋窩多汗症追加のため、記載整備した。
(8) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(「副作用」の項参照)	(8)～(9) 2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
(9) 本剤はできるだけ少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。	

Oct 09 2012 16:45:20

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>筋弛緩剤
ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物
ダントロレンナトリウム水和物等</td><td>閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。</td><td>筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。</td></tr>
<tr><td>筋弛緩作用を有する薬剤
スペクチノマイシン塩酸塩水和物
アミノグリコシド系抗生物質
ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等
ポリペプチド系抗生物質
ポリミキシンB硫酸塩等
テトラサイクリン系抗生物質
リンコマイシン系抗生物質
抗痙縮剤
バクロフェン等
抗コリン剤
ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等
ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬
ジアゼパム、エチゾラム等
ベンザミド系薬剤
チアプリド塩酸塩、スルピリド等</td><td>閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。</td><td>筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。</td></tr>
<tr><td><u>他のボツリヌス毒素製剤</u></td><td><u>過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。</u></td><td><u>本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。</u></td></tr>
</table>

</td><td>他のボツリヌス毒素製剤との相互作用を追記した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 症例中、652 例（10.12%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 141 例（2.19%）、兎眼･閉瞼不全 138 例（2.14%）、流涙 67 例（1.04%）であった（再審査終了時）。 片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査 10288 症例中、725 例（7.05%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼･閉瞼不全 195 例（1.90%）、局所性筋力低下、顔面麻痺各 158 例（1.54%）、流涙 80 例（0.78%）であった（再審査終了時）。 痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645 症例中、508 例（4.77%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208 例（1.95%）、局所性筋力低下89 例（0.84%）、脱力(感)31 例（0.29%）であった（再審査申請時）。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が 1 例報告されている。 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 106 例中 17 例（16.04%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3 例（2.83%）、CK(CPK)上昇 3 例（2.83%）であった（承認時）。 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 115 例中 18 例（15.65%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛 5 例（4.35%）、筋痛 3 例（2.61%）、発疹 2 例（1.74%）であった（承認時）。 2 歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験 215 例中、副作用発現率は 67 例（31%）であった。その主なものは転倒 20 例（9%）、下肢の疼痛 5 例（2%）、下肢の脱力 5 例（2%）、全身の脱力 4 例（2%）であった（承認時）。 原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 144 例中 3 例（2.08%）に副作用が報告された。その内訳は発汗 3 例（2.08%）、四肢痛 1 例（0.69%）であった（承認時）。 **(1) 重大な副作用** 1) **ショック、アナフィラキシー様症状、血清病**（0.01%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるので、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。 また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。	眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした最新の使用成績調査結果、脳卒中後の上肢痙縮および下肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果に、原発性腋窩多汗症を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再計算した。

Oct 09 2012 16:45:20

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
2) 眼（0.38%）：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
3) 嚥下障害（0.75%）、呼吸障害（0.03%）：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
4) 痙攣発作（頻度不明）：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用
このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.5～2%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過剰な筋弛緩作用</td><td>兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）、眼瞼下垂、顔面麻痺</td><td>眼瞼内反</td><td>眼瞼外反</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>流涙</td><td>眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、眼の刺激、斜視</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒感、多形紅斑、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎</td><td>乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部腫脹、注射部出血斑[注1]、注射部疼痛、注射部ひきつり感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染</td><td>注射部位過敏反応、気胸[注2]</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少、血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嚥下障害</td><td>食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢</td><td>腹痛</td></tr>
</table>
</td><td>
(1)-3)
痙性斜頸の再審査申請に伴い改訂した。

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした最新の使用成績調査結果、脳卒中後の上肢痙縮および下肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果に、原発性腋窩多汗症を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再計算した。
また、CCDSの記載に基づき副作用を追記した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		倦怠(感)、肝機能検査値異常、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗[注3]、感冒様症状、肺炎、耳鳴、呼吸不全、構語障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ほてり	聴力低下、ウイルス感染、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。
注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺（特に肺尖部）に近い部位に投与する場合には注意すること。
注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

その他：肝機能検査値異常
肝機能検査値異常を追加した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

2010 年 10 月改訂（第 15 版）
添付文書から変更なし。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

2010 年 10 月改訂（第 15 版）
添付文書から変更なし。

7. 小児等への投与

2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足以外の適応では小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

2010 年 10 月改訂（第 15 版）
添付文書から変更なし。

Oct 09 2012 16:45:20

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

8. 過量投与

(1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。［「その他の注意(5)」の項参照］

(2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。

また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内にのみ注射すること。

(2) 調製方法

1) 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量（日局生理食塩液）	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50 単位	1.0 mL	5.0 単位/0.1mL
	2.0 mL	2.5 単位/0.1mL
	4.0 mL	1.25 単位/0.1mL
100 単位	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL
	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL
	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL
	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい撹拌を避けること。

3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

</td><td>

(1)他のボツリヌス毒素の記載内容を参考に一部追記した。

(2)2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。

(1)重度の原発性腋窩多汗症は皮内注射のため、投与方法別に注意を追記した。

(2)2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。

</td></tr>
</table>

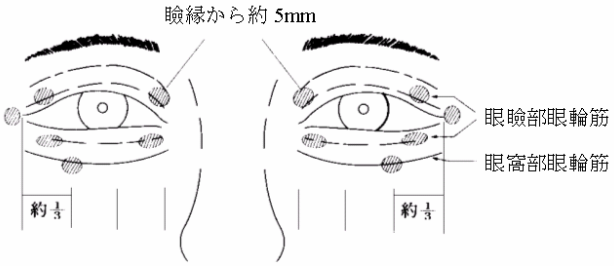
Oct 09 2012 16:45:21

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 廃棄時 処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。 (4) 汚染時 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。 ・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。 ・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で 5 分洗い、水で洗い流す。 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。	(3)～(4) 2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。
10. その他の注意 (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。 (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。 (3) 外国において、妊娠初期に本剤 500 単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。 (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。 (5) 動物実験（ラット及びサル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。	2010 年 10 月改訂（第 15 版）添付文書から変更なし。

Oct 09 2012 16:45:21

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現　行】

化学名・別名	A 型ボツリヌス毒素およびその製剤
構造式	
効能・効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足
用法・用量	【眼瞼痙攣】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヵ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 ＜注射部位＞  【片側顔面痙攣】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・　初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・　初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・　症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヵ月以内の再投与は避けること。 ※痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 【痙性斜頸】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・　初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・　初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・　症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヵ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">【上肢痙縮】
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。
※緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等
【下肢痙縮】
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。
※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等
【2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】
通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位／kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位／kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品</td><td>製剤</td><td>毒薬</td><td>原体製剤</td><td>処方せん医薬品</td><td>製剤</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：A型ボツリヌス毒素
製剤：
ボトックス注用100単位　1バイアル中A型ボツリヌス毒素として100単位含有
ボトックス注用50 単位　1バイアル中A型ボツリヌス毒素として　50単位含有
注）A型ボツリヌス毒素の1単位はマウス腹腔内投与LD_{50}値に相当</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">急性毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量
(単位/kg)</th><th>結果
(単位/kg)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>筋肉
(左腓腹筋)</td><td>5，50，
100，150</td><td>LD_{50}値：
♂100.0
♀ 96 .2</td><td rowspan="2">紅涙、脱水、うずくまり姿勢、立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、削痩、後肢先端の彎曲および後肢引きずり歩行等がみられ、これらに加えて、筋肉内投与では左腹部膨隆および左後肢の跛行が、静脈内投与では呼吸困難等がみられた。</td></tr><tr><td>静脈</td><td>5，25，
50，100</td><td>LD_{50}値：
♂ 50 .0
♀ 57 .2</td></tr><tr><td>サル</td><td>筋肉
(左腓腹筋)</td><td>4，8，24</td><td>無毒性量：4</td><td>投与側腓腹筋の筋重量低下および萎縮､24単位/kg群で呼吸困難､嗜眠､振戦、不規則歩行および脱水等がみられた。</td></tr></table>付記）　A型ボツリヌス毒素は、薬理作用である筋弛緩作用の持続期間が3～4</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">ヵ月と長く、臨床においても、再投与は前の効果の消失後に行うことから、慢性毒性試験は間欠投与で実施し、亜急性毒性試験は実施していない。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="6">慢性毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(単位/kg)</th><th>結果(単位/kg)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>6ヵ月</td><td>筋肉(左腓腹筋)</td><td>4，8，12，16，24</td><td>無毒性量：16</td><td>左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆が用量依存的にみられ、粗毛、紅涙、削痩が散見された。また、両側の腓腹筋と大腿二頭筋の萎縮･変性、腓腹筋重量減少および精巣の変性が認められた。</td></tr><tr><td>サル</td><td>1年間</td><td>筋肉(左腓腹筋)</td><td>4，8，16</td><td>無毒性量：4</td><td>16単位/kgの雌1例で投与208日に嘔吐、流涎がみられた。8、16単位/kg群の雌雄で体重増加量が低値を示す傾向がみられた。
また、投与部位の腓腹筋に萎縮・変性および筋重量減少が、投与側のヒラメ筋および反対側の腓腹筋に萎縮が認められた。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">【眼瞼痙攣の場合】
副作用発現率　8／81例 ＝　9.9%
副作用の種類（件数）
複視（2）、閉瞼不全（2）、眼瞼下垂（1）、注射部位引きつり感（1）、結膜炎（1）等
臨床検査値異常
臨床検査値異常の種類（件数）
白血球減少（2）、血小板減少（1）等
【片側顔面痙攣の場合】
副作用発現率　32／89例 ＝ 36．0％
副作用の種類（件数）
顔面麻痺（10）、閉瞼不全（9）、眼瞼下垂（6）、口角下垂（4）、霧視（3）、流涙（3）等
臨床検査値異常
臨床検査値異常の種類（件数）
CK上昇（2）、好酸球増加（1）、GOT上昇（1）、血清Ca増加（1）等
【痙性斜頸の場合】
副作用発現率　55／155例 ＝ 3　5.5％
副作用の種類（件数）
嚥下障害（21）、頸部筋脱力（21）等
臨床検査値異常
臨床検査値異常の種類（件数）
CPK上昇（5）、リンパ球増加（4）、GPT上昇（3）、LDH上昇（3）、白血球増多（3）等</td></tr>
</table>

	【上肢痙縮の場合】 副作用発現率　25／124 例　= 2　0.2 % 副作用の種類（件数） 血中 CPK 増加（4）、無力症（3）、注射部位出血（2）、発声障害（2）等 【下肢痙縮の場合】 副作用発現率　27／135 例　= 2　0.0 % 副作用の種類（件数） 注射（または投与）部位疼痛（8）、筋痛（3）、肝機能異常（3）、重感（2）、血中 CPK 増加（2）等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社　製剤：輸入

【追　加】

化学名・別名						
構造式						
効能・効果	重度の原発性腋窩多汗症					
用法・用量	通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヵ所）に 1～2cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヵ月以内の再投与は避けること。					
劇薬等の指定*	生物由来製品	製剤	毒薬	原体・製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量						
毒性						
副作用	副作用発現率　3／144 例　＝　2.08%					
	副作用の種類（例数）					
	代償性発汗（3）、四肢痛（1）					
会社						

* 新薬承認情報提供時に追記

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、「5.4.1参考文献」の項以外の著者欄は削除した。

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	Study No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1.1	LOC114078	GSK1358820（A型ボツリヌス毒素）の腋窩多汗症患者に対する臨床評価－プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験ならびにオープンラベル試験－［中間報告書］	2010年4月～2011年5月（二重盲検期データ）	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価資料
		GSK1358820（A型ボツリヌス毒素）の腋窩多汗症患者に対する臨床評価－プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験ならびにオープンラベル試験－［最終報告書］	2010年4月～2011年8月				
5.3.5.1.2	191622-505	A Multicentre, double-blind, randomised, vehicle-controlled, parallel group study of the safety and efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) purified neurotoxin complex for the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis.	1999年4月～2000年3月	Allergan Ltd.	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3	191622-016	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of repeated treatment with one of two dosages of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) purified neurotoxin complex for the treatment of primary axillary hyperhidrosis.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Inc.	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.1	191622-506	A multicenter, open label study of the safety of BOTOX® (Botulinum toxin, Type A) purified neurotoxin complex for the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis.	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Ltd.	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2/ref	191622-046	A multicenter, open-label study of the safety of repeated treatments with BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) purified neurotoxin complex for primary axillary hyperhidrosis.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	Study No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2.3/ref	191622-513	A multicenter, open label, uncontrolled study of the safety, efficacy and antigenicity of repeated BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) purified neurotoxin complex treatments for persistent severe primary hyperhidrosis of the axillae.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2.4/ref	191622-075	A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated treatments with BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) purified neurotoxin complex for primary axillary hyperhidrosis in adolescents.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.1/ref	191622-015	Randomized inter-rater and intra-rater reliability study of gravimetric measurement of spontaneous resting axillary sweat production both in patients with and without primary axillary hyperhidrosis.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.1/ref	-	PSUR 2010/07/01-2010/12/31	2011年2月報告	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.2/ref	-	PSUR 2011/01/01-2011/06/30	2011年8月報告	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.3/ref	-	PSUR 2011/01/01-2011/12/31	2012年2月報告	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.4/ref	-	PSUR 2012/01/01-2012/06/30	2012年8月報告	Allergan Inc.	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-1	Hyperhidrosis: A review of current management.	2002	Atkins JL, Butler PE.	海外	Plast Reconstr Surg. 2002;110:222-8
5.4.1-2	Subcutaneous botulinum toxin type A inhibits regional sweating: an individual observation.	1996	Cheshire WP.	海外	Clin Auton Res. 1996;6:123-4

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-3	Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: Results of an open-label study.	2003	Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al.	海外	Clin Ther. 2003;25:298-308
5.4.1-4	Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use.	1994	Finlay AY, Khan GK.	海外	Clin Exp Dermatol. 1994;19:210-6
5.4.1-5	Primary pediatric hyperhidrosis: A review of current treatment options.	2008	Gelbard CM, Epstein H, Hebert A.	海外	Pediatr Dermatol. 2008;25:591-8
5.4.1-6	Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis.	2003	Gossot D, Galetta D, Pascal A, et al.	海外	Ann Thorac Surg. 2003;75:1075-9
5.4.1-7	Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations.	1994	Herbst F, Plas EG, Függer R, et al.	海外	Ann Surg. 1994;220:86-90
5.4.1-8	A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance.	1988	Hochberg Y.	海外	Biometrika. 1988;75:800-2
5.4.1-9	Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis.	2004	Hornberger J, Grimes K, Naumann M, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2004;51:274-86
5.4.1-10	Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase.	2000	Karamfilov T, Konrad H, Karte K, et al.	海外	Arch Dermatol. 2000;136:487-90
5.4.1-11	A new method for the clinical examination of sweat secretion.	1927	Minor V.	海外	Z Neurol. 1927;101:302-8
5.4.1-12	Focal hyperhidrosis - Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin.	1998	Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, et al.	海外	Arch Dermatol. 1998;134:301-4

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-13	Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial.	2002	Naumann M, Hamm H, Lowe NJ, on behalf of the BOTOX® Hyperhidrosis Clinical Study Group.	海外	Br J Dermatol. 2002;147:1218-26
5.4.1-14	Comparing the quality of life effects of primary focal hyperhidrosis to other dermatological conditions as assessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI).	2003	Naumann M, Hamm H, Spalding JR, et al.	海外	Value Health. 2003;6:242
5.4.1-15	Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications.	2010	Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al.	海外	Mov Disord. 2010;25:2211-8
5.4.1-16	Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating.	2009	Schlereth T, Dieterich M, Birklein F.	海外	Dtsch Arztebl Int. 2009;106:32-7
5.4.1-17	Pharmacologic weakening of extraocular muscles.	1973	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	海外	Invest Ophthalmol. 1973;12:924-7
5.4.1-18	The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin.	1981	Simpson LL.	海外	Pharmacol Rev. 1981;33:155-88
5.4.1-19	Peripheral actions of the botulinum toxins.	1989	Simpson LL.	海外	Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin, Academic Press, San Diego, Publishers. 1989:153-78
5.4.1-20	Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A.	2011	Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al.	海外	Acta Dermatovenerol Croat. 2011;19:16-20
5.4.1-21	A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian hyperhidrosis advisory committee.	2007	Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al.	海外	Dermatol Surg. 2007;33:908-23

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌/出典
5.4.1-22	Treatment of hyperhidrosis.	1998	Stolman LP.	海外	Dermatol Clin. 1998;16:863-9
5.4.1-23	US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey.	2004	Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2004;51:241-8
5.4.1-24	Long-term efficacy and quality of life in the treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin A.	2002	Tan SR, Solish N.	海外	Dermatol Surg. 2002;28:495-9
5.4.1-25	Development, validity, and reliability of the Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ).	2002	Teale CW, Roberts G.	海外	Qual Life Res. 2002;11:702
5.4.1-26	SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales.	1995	Ware JE, Kosinski M, Keller SD.	海外	2nd ed. Boston, Massachusetts: The Health Institute, New England Medical Center; 1995
5.4.1-27	Long-term results of 630 thoracoscopic sympathicotomies for primary hyperhidrosis: The Vienna experience.	1998	Zacherl J, Huber ER, Imhof M et al.	海外	Eur J Surg. 1998;Supple 580:43-6
5.4.1-28	エクリン汗腺の構造と分泌機能	2007	嵯峨 賢次	国内	MB Derma. 2007;124:1-6
5.4.1-29	原発性局所多汗症診療ガイドライン	2010	田中 智子, 横関 博雄, 片山 一朗 ら	国内	日皮会誌. 2010;120:1607-25
5.4.1-30	原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察	2010	田中 智子, 横関 博雄	国内	第18回日本発汗学会総会2010; 8月27日
5.4.1-31	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:	2010	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	国内	ボトックス注用50単位、同注用100単位 審査報告書. 2010
5.4.1-32	ボツリヌス治療の最前線	2007	目崎 高広	国内	Clinical Neuroscience. 2007;25:716-7

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部　品質に関する文書
第4部　非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書