

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

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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、製造及び販売などの権利を Scott より承継し、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の適応で承認を取得して以来、2017 年 4 月現在世界 96 ヶ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 〇〇 年 〇 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、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、及び斜視の適応症について承認を取得している。更に、現在本邦では、過活動膀胱、神経因性排尿筋過活動による尿失禁の適応追加及び上肢痙縮の用法・用量変更を目的とした開発が進められている。

1.5.1. 申請に至った経緯

本剤の痙攣性発声障害の適応に関しては、一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 (以下、患者会) が 2010 年年頭から病名周知・ボツリヌス毒素注射の保険適用・医療環境の整備等を求めた署名活動を実施し、2010 年 7 月 29 日に患者要望を盛り込んだ署名 33,108 通が、同患者会から厚生労働大臣宛に提出されている。さらに、同患者会から 2012 年 4 月 14 日付で、疾患の啓発活動やボツリヌス毒素注射の保険適用等を要望する要望書が厚生労働大臣宛に提出された。その後、2014 年 6 月～2015 年 11 月に痙攣性発声障害を対象とした医師主導治験 (第 II/III 相、BTX-SD-01 試験) が高知大学 兵頭氏らによって実施された。今般、当該治験が終了し、痙攣性発声障害患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「痙攣性発声障害」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

1.5.2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、表 1.5.2-1 に、第 2 部(5)での当該内容の記載場所を示し、第 1 部(5)での記載を省略する。

表 1.5.2-1 第 1 部(5)に関する内容の第 2 部(5)における記載場所

第 1 部(5)に関する内容	第 2 部(5)における記載場所
痙攣性発声障害の病態及び治療	2.5.1.2 痙攣性発声障害の病態及び疫学
	2.5.1.3 治療の現状と問題点
開発の経緯、治験相談	2.5.1.6 痙攣性発声障害に対する臨床開発計画
	2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言
臨床試験データパッケージ	2.5.1.6.2 本邦における開発計画
有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

また、開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

試験項目等	日本	海外		
評価資料 BTX-SD-01 試験	○			
参考資料 該当なし				

図 1.5.2-1 開発の経緯図

なお、A 型ボツリヌス毒素の非臨床試験については、既承認の効能取得時に既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

1.5.3. 参考文献

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

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

GSK1358820（一般名：A型ボツリヌス毒素）は、1989年12月に米国で斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2017年4月現在96カ国で承認されており、その適応も上記に加え、過活動膀胱、痙攣性斜頸、多汗症、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）等、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「痙攣性発声障害」については、オーストラリアをはじめ、世界10カ国で承認を取得している。

オーストラリアにおける痙攣性発声障害の承認状況を表1.6-1に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 オーストラリア添付文書の原文及び和訳

1.6.2 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 オーストラリアにおける痙攣性発声障害の承認状況（2017年4月現在）

承認年月	効能・効果及び用法・用量
2005年6月	<p><u>効能・効果</u> 痙攣性発声障害の治療</p> <p><u>用法・用量</u> 痙攣性発声障害患者に対する投与は、喉頭の解剖学及び生理学に通じ、鼻内内視鏡及び筋電図ガイド下での施注が可能な施設を有する医師が行う。手技は、反射性的上気道性喘鳴等の急性合併症の管理が可能な設備を有した施設で行うこと。治療プログラムは、投与回ごとに各患者に応じて個別に調整する。最大効果は概して投与後7日以内にみられる。</p> <p>BOTOX®（100単位/バイアル）は、保存剤を含まない滅菌0.9%食塩液4.0～5.0 mLを用い、最終濃度が2.0～2.5単位/0.1 mLとなるよう溶解する。内転型痙攣性発声障害では、各甲状披裂筋に対して標準用量である1.0～2.5単位/0.1 mLでBOTOX®投与を開始し、その後患者の要望や投与への反応に応じて濃度を調整して用量を変更する。3単位/声帯を要する患者も時にはいるが、大半の患者は数年かけて減量し、0.2単位/声帯にまで減量する例もある。一般的に両側への投与を推奨するが、一部で片側への投与で効果がある患者や、2回目以降投与ごとに左右を入れ替える患者もいる。外転型痙攣性発声障害では、通常、BOTOX®2～5単位を外側輪状軟骨後部、輪状軟骨上部、又は経輪状軟骨を經由して後輪状披裂筋の一侧に投与する。</p> <p>通常、投与は仰臥位で実施し、小さな枕を両肩の下に当てて喉頭がよく見えるようにする。内転型痙攣性発声障害では、甲状腺及び輪状軟骨、特に輪状甲状軟骨間膜の小さな隙間等、咽頭表面の目標を識別する。目標の識別は本手技の極めて重要な部分であり、頸部が厚い患者では困難なことが</p>

	<p>ある。</p> <p>内転型痙攣性発声障害では、EMG の記録針は輪状甲状軟骨間膜の正中を通り、針を吻側に向けて、目標とする甲状披裂筋に向かって約 30 度の角度で進める。両側に投与する場合には、針を反対側の対応筋に向ける。筋肉内に到達すると、EMG の刺入時電位が聞こえるようになり、患者の「エ」の発音で位置の確認が可能となる。針の位置が確認できたら、BOTOX®を求める濃度/0.1mL で注入する。</p> <p>外転型痙攣性発声障害では、全症例で各投与前に内視鏡検査を実施して個々の声帯の活動と声門の大きさを評価する。通常、活動性が高い側の後輪状披裂（PCA）筋を投与対象として選択する。輪状軟骨後部からのアプローチにより、BOTOX®2～5 単位/0.1 mL を含有する注射針を、喉頭後方の輪状軟骨の位置にある PCA までカーブを描いて進める。適切な側に喉頭を回転させてアクセスを改善してもよい。針の位置を確認するために、患者に鋭く鼻をすすってもらい後輪状披裂筋を活動させると、EMG に特徴的な干渉パターンが現れる。その後、BOTOX®を注射する。1 回の治療では片側のみへの投与を推奨する。どちら側の PCA 筋に投与するかは、内視鏡検査により決定する。投与を行わない側の声帯が十分に動き、投与を行った側の声帯が動かなくなっても上気道性喘鳴を防げる場合にのみ投与を行う。外転型痙攣性発声障害を有する一部の患者では輪状甲状筋の活動が活発になるが、これについても EMG による評価を行うことができ、輪状甲状筋への追加投与により効果がみられる場合がある。</p> <p>現在まで、投与に耐性を獲得した患者の報告は中和抗体の発現による 1 件のみであり、これは他の適応症に比べて用量が極めて低かったためであると考えられる。</p>
--	--

NAME OF THE MEDICINE

BOTOX® purified neurotoxin complex injection (50U, 100 U or 200 U)
(botulinum toxin, type A)

DESCRIPTION

Composition

Active ingredient:

Each vial of BOTOX® contains either 50 units (U), 100 units (U) or 200 units (U) of botulinum toxin, type A, as a haemagglutinin complex.

Excipients:

Human albumin: 0.25 mg for 50 U, 0.5 mg for 100 U or 1.0 mg for 200 U

Sodium chloride: 0.45 mg for 50U, 0.9 mg for 100 U or 1.8 mg for 200 U

BOTOX® (botulinum toxin type A) Neurotoxin complex is produced from the fermentation of *Clostridium botulinum* type A (Hall strain) and is purified from the culture solution as an approximately 900 kD molecular weight complex consisting of the neurotoxin and several accessory proteins. The complex is dissolved in sterile sodium chloride solution containing human serum albumin and is sterile filtered (0.2 microns) prior to filling and vacuum-drying.

One unit (U) of BOTOX® corresponds to the calculated median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice, performed in a mouse potency assay. This assay method is specific to Allergan's product, BOTOX®. Due to specific method details such as the vehicle, dilution scheme and laboratory protocols for the various mouse LD₅₀ assays, units of biological activity of BOTOX® cannot be compared to or converted into units of any other botulinum toxin activity.

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

Therapeutic class: neuromuscular blocking agent.

Clostridium botulinum type A neurotoxin blocks peripheral acetylcholine release at presynaptic cholinergic nerve terminals by cleaving SNAP-25, a protein integral to the docking and release of acetylcholine from vesicles located within the nerve terminals.

After injection, there is an initial high-affinity binding of toxin to specific cell surface receptors on cholinergic nerve terminals. Bound toxin is then internalised by endocytosis, and the catalytic light chain is translocated across the vesicular membrane into the cytosol where it cleaves SNAP-25. Progressive inhibition of acetylcholine release follows and clinical signs usually manifest within 2-3 days.

Recovery after intramuscular injection takes place normally within 12 weeks. Preclinical studies have demonstrated that, new sprouts from the original preterminal axons allow for a temporary reconnection of the neuron with the endplates. These sprouts are only partially effective and subsequently regress while the original nerve terminal at the primary

neuromuscular junction becomes functional again. The relevance of these preclinical observations to the clinical condition remains to be established.

Bladder Dysfunction (Overactive Bladder and Neurogenic Detrusor Overactivity)

Due to its pharmacological mechanism of action, it is expected that BOTOX[®] affects the efferent pathways of detrusor activity mainly via inhibition of acetylcholine release.

Chronic Migraine

Limited nonclinical data suggest that BOTOX[®] may reduce sensitisation processes, but the actual mechanism of action for headache prophylaxis is not known.

Blepharospasm

The relaxing effect on muscles injected with BOTOX[®] is useful in reducing the excessive, abnormal contractions associated with blepharospasm. Following peri-ocular injection of BOTOX[®], distant muscles show electrophysiological changes but no clinical weakness or other clinical change for a period of several weeks or months, parallel to the duration of local clinical paralysis.

Typically, patients with blepharospasm show improvement lasting an average of 12.5 weeks prior to the need for re-treatment.

Strabismus

When used for the treatment of strabismus, it is postulated that the administration of BOTOX[®] affects muscle pairs by inducing an atrophic lengthening of the injected muscle and a corresponding shortening of the muscle's antagonist.

Focal Spasticity in adults and children two years and older

BOTOX[®] treatment reduces both the objective signs and subjective symptoms of spasticity. Improvements include reduction in muscle tone, increase in range of motion, reduction in pain and a reduction of spasticity-related functional disability.

Cervical Dystonia (spasmodic torticollis)

When injected into neck muscles, BOTOX[®] reduces both objective signs and subjective symptoms of cervical dystonia (spasmodic torticollis). These improvements may include reduced pain/discomfort, reduced head rotation, reduced shoulder elevation, decreased size and strength of hypertrophic muscles, and functional disability improvement. Based on the results of early publications in naïve patients, 40 to 58% of patients with cervical dystonia respond with a significant improvement in their symptoms after initial treatment with BOTOX[®]. Among patients who have previously benefited from BOTOX[®] injection for cervical dystonia, approximately 91% can expect improvement for any given treatment period based on patient withdrawal data in a recent trial.

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

The proposed mechanism of action of BOTOX[®] in hyperhidrosis is the inhibition of cholinergically driven excessive sweating, by locally blocking the autonomic sympathetic cholinergic nerve fibres innervating sweat glands. This is achieved by injecting the toxin in the vicinity of the sweat glands, which are located within the dermis of the skin. Injections for this indication must therefore be given intradermally. Hyperhidrosis is typically treated by multiple intradermal injections given in a grid-like pattern over the affected area. The objective of treatment is to reduce sweating to a physiologically normal level which

patients find tolerable. Anhidrosis is not the target.

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

Spasmodic Dysphonia

Spasmodic dysphonia is a focal laryngeal dystonia with task specific spasms of the vocal cords seriously interfering with communication. Approximately 90% of the patients have adductor spasmodic dysphonia with spasms of the adductor muscles including thyroarytenoid, lateral cricoarytenoid and interarytenoid muscles. About 10% of patients have abductor spasmodic dysphonia with spasms of the abductors of the vocal cords, in particular the posterior cricoarytenoid muscles. Many studies have shown that at least 90% of patients with adductor spasmodic dysphonia obtain a satisfactory or better result with BOTOX[®] injections. Treatment of abductor spasmodic dysphonia is more technically difficult and results are less satisfactory, but with a tailored approach most patients still obtain satisfactory improvement with BOTOX[®] injections.

Glabellar Lines

Glabellar lines are secondary to relative overactivity (or hyperfunctioning) of the muscles associated with frowning. When injected into the corrugator and/or procerus muscles, BOTOX[®] weakens the overactive underlying muscle contraction, decreasing the severity of the glabellar lines and improving appearance. In controlled clinical trials, onset of action was rapid (effect of BOTOX[®] was apparent at the first assessment timepoint of 7 days) and lasted at least 4 months for many subjects.

Crow's Feet

Crow's feet are well established, deep, radiating, horizontal and oblique furrows at the temporal aspect of each eye and are the direct result of the contraction of the lateral fibers of the orbicularis oculi muscles. In controlled clinical trials, injections of BOTOX[®] into the lateral orbital area resulted in rapid onset of action (effect of BOTOX[®] was apparent at the first assessment timepoint of 7 days) and reduced the severity of wrinkling in this area for up to 17 weeks.

Forehead Lines

Horizontal forehead lines are associated with chronic functional activity of the frontalis muscle. At two weeks post-injection, 84-95% of BOTOX[®]-treated patients were considered by investigators as treatment responders; 75-80% of patients felt they had improvement (16 or 24 U at four sites in the frontalis muscle). Higher doses of BOTOX[®] resulted in greater efficacy and longer duration of effect. Injections of BOTOX[®] reduced the severity of horizontal forehead lines for up to 24 weeks as determined by a trained observer.

Pharmacokinetics

Classical absorption, distribution, biotransformation and elimination studies on the active substance have not been performed due to the nature of this product.

Distribution in rats was studied following injection of ¹²⁵I-botulinum neurotoxin A complex into the gastrocnemius muscle. Radioactivity associated with the toxin complex was mostly retained at the injection site, declining with a half-life of approximately 10 hours.

Radioactivity detected in other locations (plasma, muscle, thyroid, skin) was mainly associated with probable breakdown products, indicating minimal systemic exposure to toxin. Within 24 hours of dosing, 60% of the radioactivity was excreted in the urine. The toxin is probably metabolised by proteases and the molecular components cycled through normal metabolic pathways.

CLINICAL TRIALS – Therapeutic Indications

Overactive Bladder

Two double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-center, 24-week Phase 3 clinical studies were conducted in patients with OAB with symptoms of urinary incontinence, urgency, and frequency. A total of 1105 patients, whose symptoms had not been adequately managed with anticholinergic therapy (inadequate response or intolerable side effects), were randomised to receive either 100 Units of BOTOX[®] (n=557), or placebo (n=548). Patients had to have at least 3 urinary urgency incontinence episodes and at least 24 micturitions in 3 days, a negative urine dipstick at randomisation and to be willing to use Clean Intermittent Catheterisation (CIC) if deemed necessary by the investigator. Patients were excluded if they had other urological conditions that could confound the studies such as: OAB secondary to any known neurological reason, a predominance of stress incontinence, anticholinergic treatment or any other therapies for OAB within the 7 days prior to baseline, already using CIC or an in-dwelling catheter, previous botulinum toxin therapy within the previous 12 weeks or immunisation for any botulinum toxin serotype, significant pelvic or urological abnormalities other than OAB or post-void residual (PVR) urine volume > 100 ml at screening among others.

Baseline characteristics were similar between the treatment groups in both studies: pooled mean age 60 years, 87.8% female, 90.9% Caucasian, 13.7% diabetic patients, mean 5.4 daily episodes of urinary incontinence, mean 11.7 daily episodes of micturition and mean 8.6 daily average urgency episodes.

In both studies, significant improvements compared to placebo in the change from baseline in daily frequency of urinary incontinence episodes were observed for BOTOX[®] (100 U) at the primary time point of week 12, including the proportion of dry patients. Using the Treatment Benefit Scale, the proportion of patients reporting a positive treatment response (their condition has been ‘greatly improved’ or ‘improved’) was significantly greater in the BOTOX[®] group compared to the placebo group in both studies. Significant improvements compared to placebo were also observed for the daily frequency of micturition, urgency, and nocturia episodes. Volume voided per micturition was also significantly higher. Significant improvements were observed in all OAB symptoms from week 2.

BOTOX[®] treatment was associated with significant improvements over placebo in health-related quality of life as measured by the Incontinence Quality of Life (I-QOL) questionnaire (including avoidance and limiting behavior, psychosocial impact, and social embarrassment) and the King’s Health Questionnaire (KHQ) (including incontinence impact, role limitations, social limitations, physical limitations, personal relationships, emotions, sleep/energy, and severity/coping measures).

Results from the pivotal studies are presented below:

Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline and Change from Baseline in Study 1 (191622-095) and Study 2 (191622-520):

Endpoint Timepoint	Study 1 (191622-095)			Study 2 (191622-520)		
	BOTOX® 100 Units (N=280)	Placebo (N=277)	P-value; Absolute difference from placebo (95% CI)	BOTOX® 100 Units (N=277)	Placebo (N=271)	P-value; Absolute difference from placebo (95% CI)
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes*						
Mean Baseline	5.47	5.09		5.52	5.70	
Mean Change at Week 2	-2.85	-1.09		-2.85	-1.34	
Mean Change at Week 6	-3.05	-1.07		-3.18	-1.37	
Mean Change** at Week 12^a	-2.65	-0.87	< 0.001; -1.65 (-2.13, -1.17)	-2.95	-1.03	< 0.001; -1.91 (-2.43, -1.39)
Proportion with of Positive Treatment Response using Treatment Benefit Scale (%)						
Week 2	64.5	32.6		64.2	36.8	
Week 6	66.9	34.7		69.3	30.9	
Week 12***^a	60.8	29.2	< 0.001; 31.8 (23.9, 39.7)	62.8	26.8	< 0.001; 36.0 (28.2, 43.8)
Daily Frequency of Micturition Episodes						
Mean Baseline	11.98	11.20		12.01	11.77	
Mean Change at Week 2	-1.58	-0.79		-1.48	-0.77	
Mean Change at Week 6	-1.96	-0.98		-2.40	-0.97	
Mean Change[†] at Week 12^b	-2.15	-0.91	< 0.001 -1.04 (-1.48, -0.59)	-2.56	-0.83	< 0.001; -1.72 (-2.19, -1.26)
Daily Frequency of Urgency Episodes						
Mean Baseline	8.54	7.85		9.11	8.78	
Mean Change at Week 2	-2.83	-1.34		-2.95	-1.36	
Mean Change at Week 6	-3.21	-1.45		-3.91	-1.35	
Mean Change[†] at Week 12^b	-2.93	-1.21	< 0.001; -1.51 (-2.15, -0.87)	-3.67	-1.24	< 0.001; -2.44 (-3.09, -1.79)
Incontinence Quality of Life Total Score						
Mean Baseline	36.5	37.3		31.7	32.1	
Mean Change[†] at Week 12^{bc}	+21.9	+6.8	< 0.001; 14.9 (11.1, 18.7)	+23.1	+6.3	< 0.001; 16.9 (13.2, 20.6)
King's Health Questionnaire: Role Limitation						
Mean Baseline	61.2	56.2		69.6	66.4	
Mean Change[†] at Week 12^{bc}	-24.3	-2.4	< 0.001; -20.6 (-25.6, -15.7)	-26.5	-5.0	< 0.001; -19.8 (-24.8, -14.7)
King's Health Questionnaire: Social Limitation						
Mean Baseline	40.5	39.4		49.1	45.4	
Mean Change[†] at Week 12^{bc}	-17.3	-3.8	< 0.001 -13.9 (-18.1, -9.7)	-16.2	-1.3	< 0.001; -13.2 (-17.8, -8.6)

* Percentage of patients who were dry (without incontinence) at week 12 was 22.9% for the BOTOX® group and 6.5% for placebo group in Study 1 and 31.4% for the BOTOX® group and 10.3% for placebo group in Study 2. The proportions achieving at least a 75% and 50% reduction from baseline in urinary incontinence episodes were 44.6% and 57.5% in the BOTOX® group compared to 15.2% and 28.9% in the placebo group in Study 1 and 47.3% and 63.5% in the BOTOX® group compared to 20.3% and 33.2% in the placebo group in Study 2.

** P-value, absolute difference in Least Squares Mean (LS Mean) and its 95% CI for daily frequency of urinary incontinence episodes at Week 12 are based on an ANCOVA model using a LOCF method with baseline value as covariate and treatment group and site as factors.

*** P-value, absolute difference from placebo and its 95% CI for proportion of positive treatment response using TBS at Week 12 are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test using a LOCF method with urinary urgency incontinence ≤9 or >9 episodes at baseline as a stratification factor.

† P-values, absolute differences from placebo in LS Mean and its 95% CI for the secondary efficacy endpoints are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and stratification factor, treatment group and site as factors.

^a Co-primary endpoints

^b Secondary endpoints

^c Pre-defined minimally important change from baseline was +10 points for I-QOL and -5 points for KHQ

A total of 834 patients were evaluated in a long term extension study. For all efficacy endpoints, patients experienced consistent response with re-treatments. In the subset of 345 patients, who had reached week 12 of treatment cycle 3, the mean reductions in daily frequency of urinary incontinence were -3.07, -3.49, and -3.49 episodes at week 12 after the first, second, and third BOTOX® 100 Unit treatments, respectively. The corresponding proportions of patients with a positive treatment response on the Treatment Benefit Scale (TBS) were 63.6%, 76.9%, and 77.3% respectively.

Only a limited number of males (n=135, 12.2%) were studied in the two phase 3 clinical studies and the results were not statistically significant for patients administered BOTOX® compared to placebo. Results for the co-primary endpoints in males are presented below and further details are located in Precautions, Overactive Bladder, Use in Males:

Co-primary Efficacy Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Male Patients (Pooled Pivotal Studies, Placebo-controlled ITT Population)

	BOTOX® 100 Units (N=61)	Placebo (N=74)	P-value	Absolute difference from placebo (95% CI)
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes				
Mean Baseline	5.61	4.33		
Mean Change at Week 12	-1.86	-1.23	0.612	-0.42 (-2.08, 1.23)
Proportion with Positive Treatment Response using Treatment Benefit Scale (%)				
Week 12	40.7	25.4	0.060	15.2 (-0.8, 31.3)

The median duration of response following BOTOX[®] treatment, based on patient request for re-treatment was 166 days (~24 weeks). To qualify for retreatment, at least 12 weeks must have passed since the prior treatment, post-void residual urine volume must have been less than 200 mL, and patients must have reported at least 2 urinary incontinence episodes over 3 days.

Neurogenic Detrusor Overactivity

Two double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-centre phase 3 clinical studies were conducted in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity who were either spontaneously voiding or using catheterization (indwelling catheters were not allowed). A total of 691 spinal cord injury (lesion at T1 or below) or multiple sclerosis patients (EDSS at 6.5 or below), not adequately managed with at least one anticholinergic agent, were enrolled. These patients were randomised to receive either 200 U of BOTOX[®] (n=227), 300 U of BOTOX[®] (n=223), or placebo (n=241). Both pivotal trials (191622-515 and 191622-516) were superiority studies compared to placebo. The primary endpoint was the number of episodes of urinary incontinence as recorded by patient bladder diary. Analysis of covariance was used to assess differences in efficacy between BOTOX[®] and placebo, with baseline value as a covariate, and treatment arm, etiology (MS or SCI), concurrent use/non-use of anticholinergics, and investigator site as factors. Baseline demographics of the pooled pivotal trial population are shown in the table below:

Baseline Demographics per Etiology in Phase 3 Studies

	MS	SCI
N (%)	381 (55.1%)	310 (44.9%)
Age, median years (range)	50.0 (22-77)	41.5 (18-77)
Male gender, N (%)	70 (18.4%)	221 (71.3%)
Using CIC, N (%)	112 (29.4%)	263 (84.8%)
Spontaneously Voiding, N (%)	265 (69.6%)	42 (13.5%)

In both phase 3 studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in weekly frequency of incontinence episodes were observed favouring BOTOX[®] (200 U and 300 U) at the primary efficacy time point at week 6, including the percentage of dry patients. Significant improvements in some urodynamic parameters were observed, including decreases in peak detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction. Increases in maximum cystometric capacity were observed, but in patients who were spontaneously voiding these were offset by almost equivalent increases in post-void residual volume (please see last row of the table below).

Significant improvements in patient reported incontinence specific health-related quality of life scores as measured by the Incontinence Quality of Life questionnaire (I-QOL) (including avoidance limiting behaviour, psychosocial impact and social embarrassment) were also observed. No additional benefit of BOTOX[®] 300 U over 200 U was demonstrated.

Results from the pivotal studies are presents below:

Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline and Change from Baseline in Phase 3 Studies

	Study 1 (191622-515)			Study 2 (191622-516)		
	BOTOX[®] 200 U (N=135)	Placebo (N=149)	p-values	BOTOX[®] 200 U (N=92)	Placebo (N=92)	p-values
Weekly Frequency of Urinary Incontinence*						
Mean Baseline	32.3	28.3		32.5	36.7	
Mean Change at Week 2	-16.9	-8.6	p=0.008	-18.8	-9.7	p<0.001
Mean Change at Week 6^a	-21.0	-8.8	p<0.001	-21.8	-13.2	p=0.002
Mean Change at Week 12	-20.8	-8.3	p<0.001	-20.5	-12.2	p=0.002
Maximum Cystometric Capacity (mL)						
Mean Baseline	252.3	256.0		247.3	249.4	
Mean Change at Week 6^b	+151.2	+15.5	p<0.001	+157.0	+6.5	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during 1st Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O)						
Mean Baseline	51.3	50.9		51.7	41.5	
Mean Change at Week 6^b	-35.1	-2.4	p<0.001	-28.5	+6.4	p<0.001
Incontinence Quality of Life Total Score^{c,d}						
Mean Baseline	33.95	35.06		37.46	35.72	
Mean Change at Week 6^b	+26.90	+10.81	p<0.001	+24.43	+11.71	p<0.001
Mean Change at Week 12	+31.42	+9.05	p<0.001	+25.08	+8.56	p<0.001
Maximum Cystometric Capacity minus Post Void Residual^e						
N	50	46		40	37	
Mean Baseline	195.1	170.1		151.2	160.0	
Mean Change at Week 6	+35.8	-36.9	-	+20.8	+16.8	-

p-values are based on an 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.

* Percentage of dry patients (without incontinence) throughout week 6 was 36.3% (200 U BOTOX[®] group) and 10.1% (placebo) in Study 1, and 38.0% (200 U BOTOX[®] group) and 7.6% (placebo) in Study 2

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoints

^c I-QOL total score scale ranges from 0 (maximum problem) to 100 (no problem at all).

^d In the phase 3 studies, the pre-specified minimally important difference (MID) for I-QOL total score was 8 points based on MID estimates of 4-11 points reported in neurogenic detrusor overactivity patients.

^e Maximum cystometric capacity (MCC) and post void residual (PVR) may not have been measured on the same day, but they were measured within the same visit window. Only patients who had MCC and PVR data at both baseline and Week 6 visits and not using CIC at baseline were analysed.

The median duration of response in the two phase 3 studies, based on patient request for re-treatment, was 256-295 days (36-42 weeks) for the 200 U dose group compared to 92 days (13 weeks) with placebo.

Placebo recipients crossed over to active therapy for subsequent treatment cycles so there are no placebo-controlled data beyond the first treatment cycle. For all efficacy endpoints, patients receiving a second treatment experienced a broadly similar response. Data beyond

two intradetrusor treatments are limited.

Chronic Migraine

BOTOX[®] was evaluated in two multi-national, multi-centre 56-week studies that included a 24-week, 2 injection cycle, double-blind phase comparing BOTOX[®] to placebo (saline), followed by a 32-week, 3 injection cycle, open-label phase. A total of 1,384 chronic migraine adults who had either never received or were not using any concurrent headache prophylaxis during a 28-day baseline, had ≥ 15 headache days, with 50% being migraine/probable migraine, and ≥ 4 headache episodes were studied in two phase 3 clinical trials. These patients had a mean duration of chronic migraine for 19.2 ± 12.56 years, and during the 28-day baseline 906 (65.5%) patients were and 478 (34.5%) patients were not overusing acute headache pain medications. These patients were randomised to placebo (saline) or to 155 U - 195 U BOTOX[®] injections every 12 weeks; maximum 5 injection cycles. During the trial, patients were allowed to use acute headache treatments. BOTOX[®] treatment demonstrated statistically significant ($p < 0.001$) and clinically meaningful improvements from baseline compared to placebo (saline) for 50% reduction in headache days, mean frequency of moderate/severe headache days and total cumulative hours of headache on headache days (see Tables 1, 2, 3 and 4). Results of the Headache Impact Test (HIT-6) and Migraine-Specific Quality of Life (MSQ) questionnaires indicated BOTOX[®] had a sustained duration of action and improved functioning, vitality, psychological distress and overall quality of life (refer to Tables 1, 2, 3 and 4).

Table 1: Week 24 (Primary Timepoint) Key Efficacy Variables for Pooled Phase 3 Studies

Efficacy per 28 days	Pooled Studies 191622-079 & 191622-080		
	BOTOX [®] (N=688)	Placebo (saline) (N=696)	p- value
Mean change from baseline in frequency of headache days ^a	-8.4	-6.6	<0.001
Mean change from baseline in frequency of migraine/probable migraine days ^a	-8.2	-6.2	<0.001
Mean change from baseline in number of moderate/severe headache days ^a	-7.7	-5.8	<0.001
Mean change from baseline in total cumulative hours of headache on headache days ^a	-119.73	-80.49	<0.001
Mean change from baseline in frequency of headache episodes ^a	-5.2	-4.9	0.009
Decrease from baseline in 50% or more headache days ^a	47.1%	35.1%	<0.001
Proportion of patients with severe HIT-6 category scores ^b	67.6%	78.2%	<0.001
Total HIT-6 scores ^b	-4.8	-2.4	<0.001
Mean change from baseline in MSQ scores ^b			
Role function- Restrictive	-17.0	-8.6	<0.001
Role function- Preventative	-13.1	-6.4	<0.001
Role function- Emotional Function	-17.9	-9.5	<0.001

^a Evaluated over a 28 day pre-randomisation baseline period and a 28 day period leading up to Week 24

^b Administered once at baseline and once at Week 24, and designed to collect data based on patient's one month recall

Table 2: Week 24 (Primary Timepoint) Key Efficacy Variables for Pooled Phase 3 Studies in Medication Overuse Subgroup

Efficacy per 28 days	Pooled Studies 191622-079 & 191622-080		
	BOTOX® (N=445)	Placebo (saline) (N=459)	p- value
Mean change from baseline in frequency of headache days ^a	-8.2	-6.2	<0.001
Mean change from baseline in frequency of migraine/probable migraine days ^a	-8.1	-6.0	<0.001
Mean change from baseline in number of moderate/severe headache days ^a	-7.7	-5.7	<0.001
Mean change from baseline in total cumulative hours of headache on headache days ^a	-111.91	-73.26	<0.001
Mean change from baseline in frequency of headache episodes ^a	-5.6	-4.9	0.028
Proportion of patients with severe HIT-6 ^b category scores	71.0%	81.9%	<0.001
Total HIT-6 scores ^b	-4.7	-2.2	<0.001
Mean change from baseline in MSQ scores ^b			
Role function- Restrictive	-16.9	-7.6	<0.001
Role function- Preventative	-13.9	-5.8	<0.001
Role function- Emotional Function	-18.3	-8.7	<0.001

^a Evaluated over a 28 day pre-randomisation baseline period and a 28 day period leading up to Week 24

^b Administered once at baseline and once at Week 24, and designed to collect data based on patient's one month recall

Table 3: Week 24 (Primary Timepoint) Key Efficacy Variables for Pooled Phase 3 Studies in No Medication Overuse Subgroup

Efficacy per 28 days	Pooled Studies 191622-079 & 191622-080		
	BOTOX® (N=445)	Placebo (saline) (N=459)	p- value
Mean change from baseline in frequency of headache days ^a	-8.8	-7.3	0.013
Mean change from baseline in frequency of migraine/probable migraine days ^a	-8.4	-6.6	0.004
Mean change from baseline in number of moderate/severe headache days ^a	-7.7	-6.1	0.005
Mean change from baseline in total cumulative hours of headache on headache days ^a	-128.75	-99.73	0.023
Mean change from baseline in frequency of headache episodes ^a	-5.1	-4.5	0.146
Proportion of patients with severe HIT-6 ^b category scores	61.3%	70.9%	0.027
Total HIT-6 scores ^b	-5.1	-2.7	<0.001
Mean change from baseline in MSQ scores ^b			
Role function- Restrictive	-17.2	-10.6	0.001
Role function- Preventative	-11.7	-7.7	0.032
Role function- Emotional Function	-17.4	-11.0	0.017

^a Evaluated over a 28 day pre-randomisation baseline period and a 28 day period leading up to Week 24

^b Administered once at baseline and once at Week 24, and designed to collect data based on patient's one month recall

Table 4: Week 24 (Primary Timepoint) Key Efficacy Variables for Phase 3 Studies

Efficacy per 28 days	Study 191622-079			Study 191622-080		
	BOTOX® (N=341)	Placebo (saline) (N=338)	p- value	BOTOX® (N=347)	Placebo (saline) (N=358)	p- value
Mean change from baseline in frequency of headache days ^a	-7.8	-6.4	0.006	-9.0	-6.7	<0.001
Mean change from baseline in frequency of migraine/probable migraine days ^a	-7.6	-6.1	0.002	-8.7	-6.3	<0.001
Mean change from baseline in number of moderate/severe headache days ^a	-7.2	-5.8	0.004	-8.3	-5.8	<0.001
Mean change from baseline in total cumulative hours of headache on headache days ^a	-106.70	-70.40	0.003	-132.41	-90.01	<0.001
Mean change from baseline in frequency of headache episodes ^a	-5.2	-5.3	0.344	-5.3	-4.6	0.003
Proportion of patients with severe HIT-6 category scores ^b	68.9%	79.9%	0.001	66.3%	76.5%	0.003
Total HIT-6 scores ^b	-4.7	-2.4	<0.001	-4.9	-2.4	<0.001
Mean change from baseline in MSQ scores ^b						
Role function- Restrictive	-16.8	-8.8	<0.001	-17.2	-8.4	<0.001
Role function- Preventative	-12.6	-7.6	0.005	-13.5	-5.4	<0.001
Role function- Emotional Function	-16.9	-10.0	0.001	-19.0	-9.1	<0.001

^a Evaluated over a 28 day pre-randomisation baseline period and a 28 day period leading up to Week 24

^b Administered once at baseline and once at Week 24, and designed to collect data based on patient's one month recall

Blepharospasm

In one study, botulinum toxin was evaluated in 27 patients with essential blepharospasm. Twenty-six of the patients had previously undergone drug treatment utilising bntropine mesylate, clonazepam and/or baclofen without adequate clinical results. Three of these patients then underwent muscle stripping surgery still without an adequate outcome. One patient of the 27 was previously untreated. Upon using botulinum toxin, 25 of the 27 patients reported improvement within 48 hours. One of the other patients was later controlled with a higher dosage. The remaining patient reported only mild improvement but remained functionally impaired.

In another study, twelve patients with blepharospasm were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study. All patients receiving botulinum toxin (n=8) were improved compared with no improvements in the placebo group (n=4). The mean dystonia score improved by 72%, the self-assessment score rating improved by 61% and a videotape evaluation rating improved by 39%. The effects of the treatment lasted a mean of 12.5 weeks.

In a separate study, blepharospasm patients received an average dose per eye of 33 U of BOTOX[®] injected at 3 to 15 sites. The most frequently reported treatment-related adverse events were ptosis (20.8%), superficial punctate keratitis and eye dryness (6.3% each).

Strabismus

Six hundred and seventy-seven adult patients with strabismus treated with one or more injections of BOTOX[®] were evaluated in a large retrospective case review. Fifty-five percent of these patients improved to an alignment of 10 prism diopters or less when evaluated six months or more following injection (1). Large strabismus angles tended to return to pre-injection position and required re-injection more frequently than smaller angles. Thirty-five percent of adults with horizontal strabismus were corrected by one injection to within 10 prism diopters of orthoposition.

Focal spasticity in children 2 years and older

Upper limb spasticity

Two randomised, evaluator-blinded studies compared BOTOX[®] plus standard care with standard care alone in a total of 72 children with hemiplegic cerebral palsy and upper limb spasticity. In these studies the muscles in the arm and hand that were injected included the biceps brachii, brachialis, brachioradialis, flexor carpi ulnaris and radialis, pronator teres, pronator quadratus, flexor digitorum profundus and sublimis, flexor pollicis longus and brevis, thumb adductor, short flexor of the thumb and interossei.

In the 6-month study (n = 42; 2 to 8 years) spasticity as measured by the Modified Ashworth Scale (MAS) was significantly reduced in children treated with BOTOX[®] (1-2 U/kg/muscle, maximum dose 240 units, mean 137 units) at months 1 and 3, but returned to baseline values at month 6. Quality of upper limb movement as measured by the Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST) improved significantly from baseline in both groups but to a greater extent in BOTOX[®]-treated children at months 1 (61% vs. 19%, p=0.004) and 3 (71% vs 33%, p=0.03), but not at month 6 (p=1.0). Children treated with BOTOX[®] had a significantly greater improvement in function as measured by Goal Attainment Scaling (GAS). Children treated with BOTOX[®] improved more quickly than those treated with standard care alone. No treatment-related adverse effects were reported.

In the three month study (n = 30, 5-15 years) upper limb function was measured using the Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function. Children in the BOTOX[®] group (0.5 to 2.0 U/kg/muscle) had a 14% improvement in function compared with no change in children in the control group at month 3 (p = 0.002). In this study, there was no difference between treatment groups on the GAS. Three treatment-related adverse effects were reported, 2 localised weakness and one increased frequency of micturition.

Lower limb spasticity – Equinus

A three-month, double-blind, placebo-controlled parallel study was conducted in cerebral palsy children, aged 2 to 16 years with equinus ankle position. Seventy-two were administered 4U/kg body weight of BOTOX[®] into the medial and lateral heads of the gastrocnemius at baseline (2 U/kg/muscle), for hemiplegic patients and 1 U/kg/muscle for diplegic patients) and again at 4 weeks. The cumulative dose of BOTOX[®] over 4 weeks was 2-4 U/kg/muscle and overall 8 U/kg body weight up to a maximum of 200 units during a 30 day period. BOTOX[®] was significantly more effective than placebo (as assessed by improvement of 3 or more grades on the composite score of Rating Scale (PRS) of dynamic

gait (gait pattern, ankle position, hindfoot position during foot strike, knee position during gait, degree of crouch and speed of gait). Improvement was reported by 53%, 50%, 60% and 54% of BOTOX[®] patients versus 25%, 27%, 25% and 32% of placebo patients at weeks 2, 4, 8 and 12, respectively. Of the individual assessments included on the PRS, a significantly greater number of BOTOX[®] patients versus placebo patients had improvements in gait pattern (weeks 2, 8 and 12) and ankle position (weeks 2, 6 and 12).

In the 39 month long-term, open-label follow-up of these patients, the medial and lateral gastrocnemius muscles were injected at a dose of 2 U/kg/muscle with a maximum total dose of 200 U of BOTOX[®] into the medial and lateral heads of the gastrocnemius, and then as needed thereafter. Of the 207 patients evaluated; 115 patients were followed for 12 months, 100 for 18 months, 45 for 2 years and 6 for up to 3 years. The percent of patients who showed an improvement based on the PRS ranged from 41% to 67% over the 3-year period. Of the individual assessments which were included in the PRS, significant improvements were seen at every visit over the 3-year period.

Lower limb spasticity – hip adductor

Published studies showed that BOTOX[®] is effective in reducing pain and spasticity and improving function. A double-blind placebo-controlled study⁸ (n=16) in children aged 2 to 10 years found that 4U/kg body weight to each adductor muscle group (total dose 8 units/kg total body weight) administered 5 -10 days before scheduled isolated adductor surgery significantly reduced mean pain scores (74% reduction, p=0.003), analgesic requirements (50% reduction, p=0.005) and length of hospital stay (33% reduction, p=0.003) compared with placebo.

A second study⁹ (n = 43, mean age 8.2 ± 2.5 years) compared the efficacy of BOTOX[®] (300 U injected into the adductor and medial hamstring muscles) with a pressure splint against hip adductor muscle spasticity. Both groups improved during the study period, however, at the 3 month visit, BOTOX[®] was significantly more effective than pressure splints for spasticity and motor performance as measured by the MAS (p=0.002) and knee distance (p=0.02).

Adverse events were not reported in these studies.

Focal spasticity in adults

Three double-blind placebo-controlled studies involving 256 post-stroke patients with upper limb spasticity showed clinically and statistically significant improvements in wrist, elbow and finger flexor muscle tone. The Ashworth scale was used to measure clinically significant changes in muscle tone which was assessed from a score of zero (no increase in muscle tone) to 4 (limb rigid in flexion or extension).

In one study, 126 patients were treated with 200 U to 240 U of BOTOX[®] into the wrist, finger and thumb flexor muscles. A clinically and statistically significantly greater reduction in muscle tone was observed in BOTOX[®]-treated patients compared to placebo as measured on the Ashworth scale (p<0.001) at 1, 4, 6, 8, and 12 weeks post-treatment. The Physician Global Assessment also showed statistically significant improvements at all post-treatment visits for these patients (p < 0.001). Furthermore, patients treated with BOTOX[®] had significant improvement for a pre-determined, targeted disability item associated with upper limb spasticity at 4, 6, 8 and 12 weeks post-treatment (p≤0.05).

In two studies, patients treated with a total dose of either 300 U or 360 U of BOTOX[®] had significantly greater reduction in wrist and elbow flexor tone compared to placebo. Additionally, the Physician Global Assessment also showed significant benefit from BOTOX[®] at doses of 75, 180 and 360 U.

In a double-blind, placebo-controlled study of 85 patients with moderate to severe lower limb spasticity, injections of up to 300 U of BOTOX[®] into the soleus, posterior tibialis and either gastrocnemius or flexor digitorum longus muscles resulted in a reduction of spasm frequency, a reduction in pain, an improvement in spasticity as rated by the physician and increase in range of motion of the ankle as measured by goniometry. All of these changes were clinically and statistically significant. In addition, treatment with BOTOX[®] in patients with severe spasticity (Ashworth score of 3) resulted in a clinically and statistically significant reduction in muscle tone. In an open-label follow-up to this study, a second injection of BOTOX[®] clinically and statistically significantly reduced muscle tone in both moderate and severe patients at 4, 8 and 12 weeks post 2nd injection.

Cervical Dystonia (spasmodic torticollis)

In a multicentre study, 170 cervical dystonia patients who had responded to an open-label run-in period (out of 214 patients) were randomised to receive BOTOX[®] (n=88) or placebo (n=82) in a double-blind, parallel-group evaluation for 10 weeks. Physicians determined the muscles and doses injected for each patient and used a mean total body BOTOX[®] dose of 236 U (Range: 95 to 360 U). BOTOX[®] was significantly better compared with placebo by measures of improvement in the Cervical Dystonia Severity Scale (head position rating), physician global assessment, patient global assessment, frequency and intensity of pain, and functional disability by week 6, with sustained benefit for up to 10 weeks. Improvement, as measured by physician global assessment, was 50.6% for the BOTOX[®] group and 31.1% for the placebo group, a difference of 19.5% (p=0.009), which was essentially the same as the pre-defined value of 20% set for a clinically meaningful difference.

In a separate multicentre study, a total of 135 patients were treated. Patients received a single 100-300 U injection of one formulation followed by the other, 8-16 weeks later. Physicians determined the muscles and doses to be injected for each patient and used a mean total body BOTOX[®] dose of approximately 155 U for all treatment periods. Maximum clinical improvement was observed at 6 weeks, with over 80% of patients achieving a treatment success by week 6. In relation to time-to-retreatment, at week 6 (42 days) post-injection, 67% of the BOTOX[®] group had not yet worsened since baseline compared to 45% of the placebo group. At week 10 (70 days) post-injection, 60% of the BOTOX[®] group remained improved compared to 30% in the placebo group. These differences were statistically significant (p=0.0002).

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

In a double-blind, parallel-group, multicentre study, 320 patients with bilateral axillary primary hyperhidrosis were randomised to receive BOTOX[®] (n=242) or placebo (n=78). Subjects were eligible for enrolment in the study if their baseline spontaneous axillary, as measured by gravimetric assessment over 5 minutes at room temperature and at rest, was \geq 50 mg. Baseline axillary sweat production was similar in the two treatment groups (216 mg in the BOTOX[®] group and 236 mg in the placebo group). Treatment responders were defined as subjects showing at least a 50% reduction from baseline in axillary sweating measured by gravimetric assessment.

The incidence of responders among BOTOX[®]-treated patients was significantly higher ($p < 0.001$) than placebo-treated patients at all post-treatment time points for up to 16 weeks. The incidence of responders among BOTOX[®]-treated patients ranged from 95% at week 1 to 82% at week 16 compared to 32% at week 1 to 21% at week 16 for placebo-treated patients. The mean percentage reduction in the BOTOX[®]-treated group ranged from 83% at week 1 to 69% at week 16 compared to 22% at week 1 to 4% at week 16 in the placebo-treated group. The corresponding mean amounts of sweat production at these timepoints were 29 mg and 54 mg in the BOTOX[®]-treated patients compared to 166 mg and 190 mg in the placebo-treated patients.

Subject's global assessment of treatment satisfaction was significantly higher ($p < 0.001$) in BOTOX[®]-treated than placebo-treated patients at all post-treatment timepoints.

Spasmodic Dysphonia

In the largest series reported 639 patients with adductor spasmodic dysphonia and 108 patients with abductor spasmodic dysphonia were injected with a mean dose of 3.1 ± 3.1 units and 2.16 ± 1.07 units of BOTOX[®] respectively. The patients recorded the responses in a diary, including their percentage of normal function, on a global visual analogue scale where 100% was a normal voice and 0% was inability to phonate. For adductor spasmodic dysphonia the mean onset of effect was 2.4 ± 4.3 days with a mean peak effect of 9 ± 12.7 days. The mean duration of benefit was 15.1 ± 12.3 weeks, the percent of normal function rose from $52.4\% \pm 22\%$ to $89.71\% \pm 13\%$. For abductor spasmodic dysphonia mean onset of effect was 4.1 ± 5.5 days with a mean peak effect of 10 ± 12.5 days. The mean duration of benefit was 10.5 ± 12.2 weeks. The percentage of normal function rose from $54.8\% \pm 21.9\%$ to $66.7\% \pm 23.4\%$ respectively.

In another large series of 169 patients (adductor spasmodic dysphonia 88.8%, abductor spasmodic dysphonia 1.8% and mixed spasmodic dysphonia 4.1%) the median treatment outcome score was excellent in 63.9% of patients, very good in 18%, satisfactory in 14.5% and unsatisfactory in 3.5%, as judged by a subjective self-rating scale which patients recorded in a diary. Speech rate increased after BOTOX[®] therapy by approximately 12 syllables per minute. Nasendoscopy, before and after treatment in many patients, confirmed the weakening of the vocal cords and abolition of the spasms.

CLINICAL TRIALS – Cosmetic Indications

Glabellar Lines

In two multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies of identical design, patients with moderate to severe glabellar lines evaluated at maximum frown were randomised to receive BOTOX[®] ($n=405$) or placebo ($n=132$). In these studies, the severity of glabellar lines was significantly reduced for up to 120 days in the BOTOX[®] group compared to the placebo group as measured by investigator rating of glabellar line severity at maximum frown and at rest, and by subjects global assessment of change in appearance of glabellar lines. Thirty days after injection, 80% of BOTOX[®]-treated patients were considered by investigators as treatment responders (glabellar line severity score of mild or none), and 89% of patients felt they had moderate or better improvement, compared to 3.0% and 6.8% of placebo-treated patients respectively.

A third, open-label study was also conducted to support the continued efficacy of repeat BOTOX[®] injections. At the completion of the double-blind studies, patients were able to

enter this open-label phase with repeat treatments given at 120 day intervals. Therapeutic effect was maintained over the three injection cycles assessed with results showing increased efficacy following multiple injection sessions.

Crow's Feet

Two multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies were performed to examine the safety and efficacy of BOTOX[®] for the treatment of crow's feet. In one study, patients with bilaterally symmetrical, moderate or severe crow's feet at maximum smile were randomised to receive BOTOX[®] (n=130) [age range 27 to 64 years (mean = 47 years)], injected bilaterally at three sites per side, for a dose of 3 U, 6 U, 12 U or 18 U per side or placebo (n=32). Treatment with BOTOX[®] showed a dose-related response up to 12 U; although the response was similar in the two highest dose groups, 12 U and 18 U. The duration of response was dose-related, with significant mean reductions from baseline in crow's feet severity to day 180 for the 12 U ($p \leq 0.032$) and 18 U ($p \leq 0.003$) groups, day 150 for the 6 U group ($p \leq 0.017$) and day 120 for the 3 U group ($p \leq 0.006$). No significant changes were seen within the placebo group at any post-treatment timepoint. Maximum responder rates were observed at day 30 for all treatment groups. The safety profile in the active treatment groups was similar to placebo.

The second study examined the safety and efficacy of treatment of crow's feet with 1 of 3 dosages of BOTOX[®] (n=148) or placebo (n=49) [age range 27 to 65 years (mean = 47 years)], and the effect on the severity of forehead lines and glabellar lines. In this study, patients with bilaterally symmetrical, moderate or severe crow's feet at maximum smile; forehead line severity of mild, moderate or severe at maximum eyebrow elevation and glabellar line severity of mild, moderate or severe at maximum frown were treated with BOTOX[®], injected bilaterally at three sites per side, for a dose of 6 U, 12 U or 18 U per side or placebo. Although significant improvements in crow's feet were seen with all BOTOX[®] doses when compared to placebo, the treatment of crow's feet did not affect the severity of either horizontal forehead lines or glabellar lines. Thus it appears that the treatment of crow's feet at doses of 18 U, 12 U and 6 U does not affect adjacent areas and as such dose modification is not considered necessary. No safety concerns were seen at any dose of BOTOX[®] treatment.

The safety and efficacy of BOTOX[®] for the treatment of crow's feet has been described in published clinical studies. In one study, 60 patients were treated with 6 U, 12 U or 18 U of BOTOX[®] in the orbicularis oculi muscle on one side of the face and placebo contralaterally. At 16 weeks after injection, patients were treated with 12 U or 18 U of BOTOX[®] bilaterally. BOTOX[®] was associated with significantly higher success rates than placebo at all dose levels, as determined by both trained observers and patients. At 4 weeks post-injection, 89-95% of patients on the BOTOX[®]-treated side were considered by investigators as treatment responders and 60-80% of patients felt they had treatment success, compared to approximately 5-15% and 15-45%, respectively on the placebo treated side. No clear dose response relationship was observed. Benefits of the second injection lasted longer than the first, with success rates for the second injection reaching 100% for the 12 U and 18 U groups at week 4. BOTOX[®] was well tolerated. No serious or severe adverse events were reported.

Forehead Lines

The safety and efficacy of BOTOX[®] for the treatment of horizontal forehead lines has been described in published clinical studies. In one study, BOTOX[®] was administered to 59 patients with horizontal forehead lines scoring 2 (moderate) or 3 (severe) on the facial wrinkle scale (FWS). Patients were randomly assigned to receive 8 U, 16 U and 24 U of

BOTOX[®] injected into the frontalis muscle with additional brow depressor injections. Approximately 90% of subjects responded to treatment as rated by investigators and up to 75-80% by self-assessment at week four. There was a reduction in horizontal rhytide severity in all three BOTOX[®] treatment groups at both contraction and repose. There was a significant dose-response trend ($p \leq 0.019$) for sustained duration of improvement: 53% in the 24 U group versus 15% in the 8 U group at 16 weeks ($p \leq 0.023$ for difference between groups), by trained observer. There was a significant dose-response trend ($p \leq 0.011$) for rate of relapse to baseline: 35% in the 24 U group versus 75% in the 8 U group at 16 weeks ($p \leq 0.038$ for difference between groups), by trained observer. BOTOX[®] was well tolerated. No serious adverse events were reported.

INDICATIONS

BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex is indicated for the following therapeutic indications:

- treatment of overactive bladder with symptoms of urinary incontinence, urgency and frequency, in adult patients who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication
- treatment of urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity resulting from a defined neurological illness (such as spinal cord injury or multiple sclerosis) and not controlled adequately by anticholinergic agents
- 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)
- treatment of strabismus in children and adults
- treatment of blepharospasm associated with dystonia, including benign blepharospasm and VIIth nerve disorders (specifically hemifacial spasm) in patients twelve years and over
- treatment of cervical dystonia (spasmodic torticollis)
- treatment of focal spasticity of the upper and lower limbs, including dynamic equinus foot deformity, due to juvenile cerebral palsy in patients two years and older
- treatment of severe primary hyperhidrosis of the axillae
- treatment of focal spasticity in adults
- treatment of spasmodic dysphonia.

BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex is indicated for the following cosmetic indications:

- temporary improvement in the appearance of upper facial rhytides (glabellar lines, crow's feet and forehead lines) in adults.

CONTRAINDICATIONS

BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex is contraindicated in individuals with known hypersensitivity to any ingredient in the formulation.

BOTOX[®] is contraindicated in patients with myasthenia gravis or Eaton Lambert Syndrome.

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

Bladder Dysfunction

Intradetrusor injection of BOTOX[®] is contraindicated in patients who have acute urinary tract infection, and in patients with acute urinary retention who are not routinely catheterising.

Due to the risk of urinary retention, intradetrusor injection of BOTOX[®] is also contraindicated in patients who are not willing and/or able to initiate catheterisation post-treatment, if required (See **Clinical Trials**).

PRECAUTIONS

General

Lack of interchangeability between botulinum toxin products

DUE TO THE LACK OF AN INTERNATIONAL UNIT, BOTOX[®] IS NOT THERAPEUTICALLY EQUIVALENT TO ANY OTHER BOTULINUM TOXIN TYPE A PREPARATIONS. THE POTENCIES OF BOTOX[®] AND OTHER BOTULINUM TOXIN TYPE A PREPARATIONS ARE BASED ON DIFFERENT ASSAY METHODS. IN VIEW OF THIS LACK OF HARMONISATION OF UNIT SYSTEMS FOR BOTULINUM TOXIN TYPE A, EXTREME CAUTION IS REQUIRED IF IT SHOULD PROVE NECESSARY TO SUBSTITUTE THE BOTULINUM TYPE A TOXIN OF ONE PHARMACEUTICAL COMPANY BY ANOTHER. 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.

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, have been reported hours to weeks after injection, and may include muscular weakness, ptosis, diplopia, blurred vision, facial weakness, swallowing and speech disorders, constipation, aspiration pneumonia, difficulty breathing and respiratory depression. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity, but these symptoms can also occur in patients who have underlying conditions and co-morbidities that would predispose them to these symptoms including adults treated for spasticity and other conditions, and are treated with high doses. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death, although an exact relationship to BOTOX[®] has not been established. Advise patients or caregivers to seek immediate medical attention if any of these symptoms occur.

Pre-existing neuromuscular disorders

Individuals with peripheral motor neuropathic diseases (e.g., amyotrophic lateral sclerosis, or motor neuropathy) should only receive BOTOX[®] with extreme caution. Patients with neuromuscular junction disorders may be at increased risk of clinically significant systemic effects including severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of BOTOX[®]. Published medical literature has reported rare cases of administration of botulinum toxin to patients with known or unrecognised neuromuscular junction disorders

where the patients have shown extreme sensitivity to the systemic effects of typical clinical doses. In some of these cases, dysphagia has lasted several months and required placement of a gastric feeding tube. When exposed to very high doses, patients with neurologic disorders, e.g. paediatric cerebral palsy or adult spasticity may also be at increased risk of clinically significant systemic effects.

Hypersensitivity reactions

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 products associated with similar reactions. If such a reaction occurs, further injection should be discontinued and appropriate medical therapy immediately instituted. One fatal case of anaphylaxis has been reported in which the patient died after being injected with BOTOX[®] inappropriately diluted with 5 mL of 1% lidocaine. The causal role of BOTOX[®], lidocaine, or both cannot be reliably determined.

The recommended dosages and frequencies of administration for BOTOX[®] should not be exceeded (see **Dosage and Administration**).

Formation of neutralising antibodies to botulinum toxin type A may reduce the effectiveness of BOTOX[®] treatment by inactivating the biological activity of the toxin. The critical factors for neutralising antibody formation have not been well characterised. The potential for antibody formation may be minimised by injecting with the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections.

There have been rare reports of adverse events following administration of BOTOX[®] involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes. Some of these patients had risk factors including pre-existing cardiovascular disease. The exact relationship of these events to BOTOX[®] has not been definitely established and will continue to be monitored by Allergan Australia Pty Ltd.

The safe and effective use of BOTOX[®] (botulinum toxin, type A) purified neurotoxin complex depends upon proper storage of the product, selection of the correct dose and proper reconstitution and administration techniques. Physicians administering BOTOX[®] should be familiar with the relevant anatomy of the area involved and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures. Care should be taken when injecting near vulnerable anatomic structures and direct injection into these structures must be avoided.

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. Pneumothorax associated with injection procedure has been reported following the administration of BOTOX[®] near the thorax, and therefore extreme caution is required when injecting in this area. Caution is warranted when injecting in proximity to the lung, particularly the apices. An understanding of standard electromyographical techniques may be useful for the treatment of hemifacial spasm, cervical dystonia (spasmodic torticollis) and for the treatment of dynamic equinus foot deformity due to spasticity in juvenile cerebral palsy patients.

Caution should be exercised 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 muscles.

As with any injection, procedure-related injury could occur. An injection could result in localised infection and pain, inflammation, paresthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling/oedema, erythema, and/or bleeding/bruising. Needle-related pain and/or anxiety have resulted in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension and syncope.

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 BOTOX[®] injection has not been established. The reports in children were predominantly from cerebral palsy patients treated for spasticity.

This product contains human serum 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) also is considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been identified for albumin.

Bladder Dysfunction

The intradetrusor administration of BOTOX[®] is only to be conducted by a urologist/urogynaecologist who has been trained in this highly specialised technique or by a urologist/urogynaecologist under the direct supervision of a urologist/urogynaecologist who has been so trained.

Appropriate medical caution should be exercised when performing a cystoscopy.

In patients who are not catheterising, BOTOX[®] may decrease their ability to fully empty the bladder due to the pharmacological mode of action on the detrusor contractions. Therefore, post-void residual urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks in these patients. Patients should be instructed to contact their physician if they experience difficulties in voiding as catheterisation may be required. Patients who develop an increase in post-void residual urine and/ or patients who start to catheterise may have an increased risk of developing urinary tract infections. Patients who are not catheterising need to be made aware of this prior to treatment.

Patients who are not catheterising and who subsequently develop a clinically relevant increase in post-void residual urine, may need to start to catheterise to achieve desired efficacy (See **Clinical Trials**).

Overactive Bladder

Urinary Retention

In double-blind, placebo-controlled trials in patients with OAB, the proportion of subjects who initiated clean intermittent catheterisation (CIC) for urinary retention following treatment with BOTOX[®] or placebo is shown in the Table below. The duration of post-injection catheterisation for those who developed urinary retention is also shown.

Proportion of Patients Catheterising for Urinary Retention and Duration of Catheterisation following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials in OAB

Timepoint	BOTOX® 100 Units (N=552)	Placebo (N=542)
Proportion of Patients Catheterising for Urinary Retention		
At any time during complete treatment cycle	6.5% (n=36)	0.4% (n=2)
Duration of Catheterisation for Urinary Retention (Days)		
Median	63	11
Min, Max	1, 214	3, 18

Patients with diabetes mellitus treated with BOTOX® were more likely to develop urinary retention than those without diabetes, as shown in the Table below.

Proportion of Patients Experiencing Urinary Retention following an injection in double-blind, placebo-controlled clinical trials in OAB according to history of Diabetes Mellitus

	Patients with Diabetes		Patients without Diabetes	
	BOTOX® 100 Units (N=81)	Placebo (N=69)	BOTOX® 100 Units (N=526)	Placebo (N=516)
Urinary retention	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

Urinary Tract Infection

BOTOX® increases the incidence of urinary tract infection (see Adverse Effects). Clinical trials for overactive bladder excluded patients with more than 2 UTIs in the past 6 months and those taking antibiotics chronically due to recurrent UTIs. Use of BOTOX® for the treatment of overactive bladder in such patients and in patients with multiple recurrent UTIs during treatment should only be considered when the benefit is likely to outweigh the potential risk.

Use in Males

The pivotal studies in overactive bladder were not powered for a subgroup analysis based on gender, however a statistically significant treatment-by-gender interaction was demonstrated. No statistically significant benefit was demonstrated in males for incontinence frequency or on the Treatment Benefit Scale (see Clinical Trials). In men, 12.2% of the overall study population, mean incontinence was decreased by 0.42 episodes per day (by LS mean difference) relative to placebo (p=0.612) from a baseline of 5.6 episodes per day, whereas in women it was reduced by 2.0 episodes (p<0.001). The proportion of men who felt that treatment had led to improvement on the Treatment Benefit Scale was ~40% (p=0.060), with the attributable proportion being 15% (after subtracting the placebo response of 25%). Approximately 60% of men given BOTOX® for overactive bladder felt that their condition was unchanged or worsened after treatment. Men considering BOTOX® for overactive bladder should be made aware of the gender specific results, including potential risk of urinary tract infections (BOTOX® 9.5% vs placebo 2.6%) and urinary retention (BOTOX® 7.9% vs placebo 1.3%).

Men with overactive bladder and signs or symptoms of urinary obstruction should not be treated with BOTOX®.

Please refer to the **Adverse Events-General section** for local weakness or weakness of adjacent muscles.

Neurogenic Detrusor Overactivity

In these patients, autonomic dysreflexia associated with the procedure could occur, which may require prompt medical therapy.

Safety and efficacy data beyond two intradetrusor treatments are limited.

In patients who are not catheterising, BOTOX® may decrease their ability to fully empty the bladder, therefore, post-void residual urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks in these patients. Patients who are not catheterising and who subsequently develop a clinically relevant increase in post-void residual urine, may need to start to catheterise. Such patients may also have an increased risk of developing urinary tract infections. Patients who are not catheterising need to be made aware of this prior to treatment.

Blepharospasm

Reduced blinking following BOTOX® injection into the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect and corneal ulceration, especially in patients with cranial nerve VII disorders. One case of corneal perforation in an aphakic eye requiring corneal grafting has occurred because of this effect. Careful testing of corneal sensation in eyes previously operated upon, avoidance of injection into the lower medial 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.

As a result 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. Acute angle closure glaucoma has been reported very rarely following periorbital injections of botulinum toxin.

Strabismus

BOTOX® is ineffective in chronic paralytic strabismus except to reduce antagonist contracture in conjunction with surgical repair. The efficacy of BOTOX® treatment in deviations over 50 prism dioptres, in restrictive strabismus, in Duane's syndrome with lateral rectus weakness, and in secondary strabismus caused by prior surgical over-recession of the antagonist is doubtful. In order to enhance efficacy, multiple injections over time may be required.

During the administration of BOTOX® for the treatment of strabismus, retrobulbar haemorrhages sufficient to compromise retinal circulation have occurred from needle penetrations into the orbit. It is recommended that appropriate instruments to examine and decompress the orbit be accessible. Ocular (globe) penetrations by needles have also occurred. An ophthalmoscope to diagnose this condition should be available. Inducing paralysis in one or more extraocular muscles may produce spatial disorientation, double vision or past pointing. Covering the affected eye may alleviate these symptoms.

Spasticity

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[®] treatment is not likely to be effective in improving range of motion at a joint affected by a known fixed contracture.

Identification of treatment goals and clinical examination to identify the specific muscles causing spasticity is necessary, and use of electromyography, muscle ultrasound or electrical stimulation may facilitate the accuracy of the BOTOX[®] injections.

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.

Cervical Dystonia (spasmodic torticollis)

Dysphagia and Breathing Difficulties

Treatment with BOTOX[®] and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with preexisting 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. 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.

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

Patients should be evaluated for potential causes of secondary hyperhidrosis (e.g. hyperthyroidism, pheochromocytoma) to avoid symptomatic treatment of hyperhidrosis without the diagnosis and/or treatment of the underlying disease.

Spasmodic Dysphonia

The diagnosis of spasmodic dysphonia should also be established by a multidisciplinary approach including neurological, ENT and speech pathology assessment. Laryngoscopy (preferably by a nasendoscope) is mandatory during the diagnostic evaluation to exclude other structural disorders of the larynx causing any form of dysphonia and to observe the nature of the hyperadductive or hyperabductive movements.

In general, treatment of spasmodic dysphonia with BOTOX[®] injections should not be administered in pregnant or breastfeeding women. It should be avoided in patients who are due to have elective surgery requiring general anaesthetic as BOTOX[®] relaxes the vocal cords, potentially increasing the risk of peri-operative aspiration etc. It is recommended that this procedure be carried out by appropriately trained physicians in facilities prepared to manage reflex stridor should it occur in association with the procedure.

Upper Facial Rhytides (forehead lines, crow's feet and glabellar lines)

Reduced blinking from BOTOX[®] injection of the orbicularis oculi muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defects and corneal ulceration, especially in patients with cranial nerve VII disorders. Caution should be used when BOTOX[®] treatment is used in patients who have an inflammation at the injection site, marked facial asymmetry, ptosis, excessive dermatochalasis, deep dermal scarring, thick sebaceous skin or the inability to substantially lessen glabellar lines by physically spreading them apart.

Chronic migraine

Due to the difficulties in establishing a diagnosis of chronic migraine, patients being considered for prophylaxis of headaches with BOTOX[®] should be evaluated by a neurologist or pain management specialist prior to receiving treatment with BOTOX[®]. The use of BOTOX[®] for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine has been assessed for 3 cycles over 32 weeks. No long term safety or efficacy data for this indication are available. Patients who do not have an adequate response after 2 treatment cycles should not continue treatment. Patients should not receive more than 3 cycles of treatment prior to an assessment of the need for further treatment.

The safety and effectiveness of BOTOX[®] have not been established for the prophylaxis of headaches in adults with episodic migraine (14 headache days or fewer per month) or tension type headache.

Carcinogenicity

Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of BOTOX[®] injection. BOTOX[®] is not structurally related to any known carcinogens.

Genotoxicity

BOTOX[®] was inactive in *in vitro* tests for gene mutation and in *in vitro* and *in vivo* tests for clastogenicity.

Effects on Fertility

Intramuscular BOTOX[®] doses of 4 U/kg (males) and 8 U/kg (females) did not affect rat fertility. Decreased fertility occurred with higher doses, which also resulted in signs of toxicity. The relevance of these findings to human fertility is not known.

Use in Pregnancy: Pregnancy Category B3.

There are no adequate data regarding the use of botulinum toxin type A in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. BOTOX[®] should not be used during pregnancy unless the benefits clearly outweigh the potential risks. If the use of BOTOX[®] is determined to be warranted during pregnancy, or if the patient becomes pregnant whilst being treated with BOTOX[®], the patient should be apprised of the potential risks.

There was no evidence of teratogenicity in animal studies. Intramuscular administration of BOTOX[®] to mice and rats during the period of organogenesis reduced dam weight gain and fetal ossification (4 U/kg); higher doses (8 or 16 U/kg) were associated with reductions in fetal body weights and/or delayed ossification. Intramuscular administration to rabbits twice during the period of organogenesis resulted in abortions (2 U/kg) and maternal deaths (4 and 6 U/kg), while daily intramuscular administration during organogenesis resulted in reduced fetal weights (0.25 and 0.5 U/kg) and increased resorptions (0.5 U/kg); the no-effect dose was 0.125 U/kg, although all doses were maternotoxic. Intramuscular treatment of rats with a maternotoxic dose of BOTOX[®] (16 U/kg) twice during gestation and once during lactation resulted in increased post-implantation loss and reduced pup weights, but post-weaning pup development was unaffected. The significance of the adverse findings in animals for clinical risk is uncertain.

Use in Lactation

There is no information on whether BOTOX[®] is excreted in human milk. The use of BOTOX[®] during lactation is not recommended.

Paediatric Use

The safety and effectiveness of BOTOX[®] in the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder have not been established in patients below the age of 18 years.

The safety and effectiveness of BOTOX[®] in the treatment of urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity have not been established in patients below the age of 18 years.

Safety and effectiveness in paediatric patients below the age of 18 years have not been established for the indication of chronic migraine.

Safety and effectiveness in children below the age of 12 years have not been established for the indications of blepharospasm, hemifacial spasm, cervical dystonia, hyperhidrosis, spasmodic dysphonia or upper facial lines (forehead, crow's feet and glabellar lines). The safety and effectiveness of BOTOX[®] in the treatment of focal spasticity has not been investigated in children under two years of age.

There have been rare spontaneous reports of death sometimes associated with aspiration pneumonia in children with severe cerebral palsy after treatment with botulinum toxin. A causal association to BOTOX[®] has not been established in these cases and will continue to be monitored by Allergan Australia Pty Ltd. Some of these patients had risk factors including significant neuromuscular debility, dysphagia, aspiration pneumonia, seizures and cardiovascular disease. Post-marketing reports of possible distant effects from the site of injection have been very rarely reported in paediatric patients with co-morbidities, predominately with cerebral palsy who received >8 U/kg. Extreme 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.

New onset or recurrent seizures have also been reported, typically in children who are predisposed to experiencing these events. The exact relationship of these events to the BOTOX® injection has not been established.

Use in the Elderly

The reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range.

Overactive Bladder

Of 1242 patients in placebo-controlled clinical studies of BOTOX®, 41.4% (n=514) were 65 years of age or older, and 14.7% (n=182) were 75 years of age or older. No overall difference in the safety profile following BOTOX® treatment was observed between patients aged 65 years and older compared to younger patients in these studies, with the exception of urinary tract infection. In the placebo group, the incidence of urinary tract infection was higher in patients 65 years of age or older compared to younger patients (15.2% vs. 6.6%, respectively). The incidence was also higher in patients 65 years and older who were given BOTOX® compared to younger patients (33.1% vs. 21.2 %, respectively). No overall difference in effectiveness was observed between these age groups in placebo-controlled pivotal clinical studies.

Incidence of Urinary Tract Infection and Urinary Retention according to Age Group during First Placebo-controlled Treatment, Placebo-controlled Clinical Trials in Patients with OAB

	<65 Years		65 to 74 Years		≥75 Years	
Adverse Reactions	BOTOX® 100 Units (N=344)	Placebo (N=348)	BOTOX® 100 Units (N=169)	Placebo (N=151)	BOTOX® 100 Units (N=94)	Placebo (N=86)
Urinary tract infection	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
Urinary retention	21 (6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

Effects on the ability to drive and use machines

Asthenia, muscle weakness, dizziness and visual disturbance have been reported after treatment of BOTOX® and could make driving or using machines dangerous.

Interactions with other Medicines

The effect of botulinum toxin may be potentiated by aminoglycoside antibiotics or spectinomycin, or any other drugs that interfere with neuromuscular transmission (e.g. tubocurarine-type muscle relaxants). Caution should be exercised when BOTOX® is used with aminoglycosides (e.g. streptomycin, tobramycin, neomycin, gentamycin, netilmycin, kanamycin, amikacin), spectinomycin, polymyxins, tetracyclines, lincomycin or any other drugs which interfere with neuromuscular transmission.

No specific tests have been carried out to establish the possibility of clinical interaction with medicinal products. No drug interactions of clinical significance have been reported.

The effect of administering different botulinum neurotoxin serotypes at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive weakness may be exacerbated by

administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

Information for Patients

Patients should be informed that the BOTOX[®] Consumer Medicines Information leaflet is available and must be provided to them by prescribers.

If BOTOX[®] is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while being treated with BOTOX[®], the patient should be apprised of the potential risks, including abortion seen in animal studies.

Patients with cervical dystonia (spasmodic torticollis) should be informed of the possibility of experiencing dysphagia which may be very mild, but could be severe. Consequent to the dysphagia there is the potential for aspiration and/or dyspnoea. In rare cases, tube feeding, aspiration pneumonia and death have been reported. Dysphagia may persist for two to three weeks after injection, but has been reported to last up to five months post-injection. Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical consultation if swallowing, speech or respiratory disorders arise.

After bladder injections for urinary incontinence, patients should be instructed to contact their physician if they experience difficulties in voiding as catheterisation may be required. Patients not already catheterising prior to BOTOX[®] bladder injections, should be advised to attend a clinic visit approximately 2 weeks after the procedure for measurement of their post-void residual volume.

Patients who are not catheterising and who subsequently develop a clinically relevant increase in post-void residual urine, may need to start to catheterise to achieve desired efficacy (See **Clinical Trials**).

Effects on Laboratory Tests

There were no significant differences in routine laboratory variables between the placebo and BOTOX[®] groups in patients receiving doses up to 360 U, for the treatment of cervical dystonia.

ADVERSE EFFECTS

General

In general, adverse events occur within the first few days following injection of BOTOX[®] and while generally transient may have duration of several months or, in rare cases, longer. As is expected for any injection procedure, localised pain, inflammation, paresthesia, 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.

Local weakness represents the expected pharmacological action of botulinum toxin in muscle tissue. However, weakness of adjacent muscles and/or muscles remote from the site of injection has been reported.

Overactive Bladder

Table 5 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind, placebo-controlled, pivotal Phase 3 studies within 12 weeks of injection for overactive bladder.

Table 5: Adverse Reactions Reported by $\geq 1\%$ of BOTOX[®] treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks, in Double-blind, Placebo-controlled, Pivotal Phase 3 Clinical Trials

Adverse Reactions by System Organ Class	BOTOX[®] 100 Unit (N=552)	Placebo (N=542)
Infections and infestations		
Urinary tract infection	17.9%	5.5%
Bacteriuria	4.3%	2.0%
Renal and urinary disorders		
Dysuria	9.1%	6.6%
Urinary retention	5.6%	0.4%
Residual urine volume*	3.1%	0.2%

*Elevated PVR not requiring catheterisation

During the complete treatment cycle, the following adverse reactions with BOTOX[®] 100 Units were reported: urinary tract infections (25.5%), dysuria (10.9%), bacteriuria (8.0%), urinary retention (5.8%), residual urine volume (3.4%), and pollakiuria (2.0%).

The following table presents the BOTOX[®] treated patients and placebo treated patients who initiated CIC at week 12 and anytime during treatment cycle 1.

Catheterisation Rates at Week 12 and Anytime During Treatment Cycle 1

	100 U BOTOX[®]	Placebo
At Week 12	4.0% (22/547)	0.0% (0/535)
Anytime during Treatment cycle 1	6.5% (36/552)	0.4% (2/542)

Urinary tract infections were increased in patients who initiated CIC and those who had post void residual volumes ≥ 200 mL. The following table presents a summary of UTI rates by CIC status and post-void residual urine volume during the first 12 weeks.

Urinary Tract Infection Rates by CIC Status and Post-void Residual Urine Volume During the First 12 Weeks of Treatment Cycle 1

	100 U BOTOX[®]	Placebo
Initiated CIC	39.6% (19/48)	12.5% (1/8)
Did not initiate CIC	15.9% (80/504)	5.4% (29/534)
PVR urine ≥ 200 mL	34.5% (20/58)	0.0% (0/4)
PVR urine < 200 mL	16.0% (79/494)	5.6% (30/538)

CIC = clean intermittent catheterisation; PVR = post-void residual

A higher incidence of urinary tract infection was observed in patients with diabetes mellitus treated with BOTOX[®] 100 Units and placebo than in patients without diabetes, as shown in

the Table below.

Proportion of Patients Experiencing Urinary Tract Infection following an Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials in OAB according to history of Diabetes Mellitus

	Patients with Diabetes		Patients without Diabetes	
	BOTOX[®] 100 Units (N=81)	Placebo (N=69)	BOTOX[®] 100 Units (N=526)	Placebo (N=516)
Urinary tract infection (UTI)	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

Events considered to be procedure-related by the investigator reported at any time following initial injection were dysuria (5.8%) and haematuria (2.2%).

Based on an ongoing open-label extension study, no change was observed in the overall safety profile with repeat dosing.

Neurogenic Detrusor Overactivity

Table 6 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind studies within 12 weeks of injection for neurogenic detrusor overactivity.

Table 6: Adverse Reactions Reported by $\geq 1\%$ of BOTOX[®]-treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks, in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions by Body System	BOTOX[®] 200 Unit (N=262)	Placebo (N=272)
Infections and infestations Urinary tract infection	24.4%	17.3%
Renal and urinary disorders Urinary retention	17.2%	2.9%
General disorders and administration site conditions Fatigue	3.8%	1.1%
Psychiatric disorders Insomnia	1.5%	0%

The following rates with BOTOX[®] 200 Units were reported during the complete treatment cycle (median duration of 44 weeks of exposure): urinary tract infections (49.2%), urinary retention (17.2%), fatigue (6.1%), and insomnia (3.1%).

In these neurogenic patients, the following additional adverse reactions were reported during the complete treatment cycle: constipation (4.2%), muscular weakness (3.8%), fall (3.1%), gait disturbance (2.7%), muscle spasm (2.3%), and bladder diverticulum (1.1%). Procedure-related events in the 200 Unit BOTOX[®] group included: haematuria (3.8%), dysuria (2.3%), and autonomic dysreflexia (1.5%).

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

In the multiple sclerosis (MS) patients enrolled in the pooled pivotal studies, the annualised

MS exacerbation rate (i.e., number of MS exacerbation events per patient-year) was 0.23 for BOTOX[®] and 0.20 for placebo. The annualised MS exacerbation rates reported in the individual studies, showed differing trends between the two pivotal studies: 0.14 for BOTOX[®] and 0.22 for placebo for study 191622-515, and 0.36 for BOTOX[®] and 0.19 for placebo for study 191622-516.

Among patients who were not catheterising at baseline prior to treatment, catheterisation was initiated in 38.9% following treatment with BOTOX[®] 200 U versus 17.3% on placebo.

In the pivotal studies of neurogenic detrusor overactivity, in the subgroup not using catheterisation at baseline, only 10.1 % of placebo recipients had commenced catheterisation at Week 12, compared to 25.5% of the 200 U group. Urinary tract infections were increased in patients who developed elevated residual volumes, even if they did not commence catheterisation.

The following table presents a summary of UTI rates by pre- and post-treatment CIC status and post-void residual urine volume during the first 12 weeks.

Summary of UTI Rates by Pre- and Post-treatment CIC Status and post-void Residual Urine Volume During the First 12 Weeks

CIC Status		200U BOTOX [®]	Placebo
Pre-treatment	Post-treatment		
Using CIC	Using CIC ^a	22.0% (29/132)	20.7% (29/140)
Not Using CIC	Using CIC	40.4% (19/47)	11.9% (5/42)
	Not Using CIC	21.3% (13/61)	16.4% (10/61)
	Not Using CIC and Not Using CIC and	32.0% (8/25)	0.0% (0/5)

	PVR urine ≥ 200 mL		
	Not Using CIC and PVR urine < 200 mL	13.9% (5/36)	17.9% (10/56)

CIC = clean intermittent catheterisation; PVR = post-void residual

^a Patients who were using CIC pre-treatment continued to use it post-treatment

Chronic Migraine

Safety data were compiled from two Chronic Migraine double-blind, placebo-controlled studies involving 687 patients treated with BOTOX[®]. The following adverse reactions were reported.

Adverse Reactions Reported by ≥1% of BOTOX[®] treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Two Chronic Migraine Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions	BOTOX[®] N=687	Placebo N=692
Nervous system disorders		
Headache	32 (4.7%)	22 (3.2%)
Migraine	26 (3.8%)	18 (2.6%)
Facial paresis	15 (2.2%)	0 (0.0%)
Eye disorders		
Eyelid ptosis	25 (3.6%)	2 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	60 (8.7%)	19 (2.7%)
Musculoskeletal stiffness	25 (3.6%)	6 (0.9%)
Muscular weakness	24 (3.5%)	2 (0.3%)
Myalgia	21 (3.1%)	6 (0.9%)
Musculoskeletal pain	18 (2.6%)	10 (1.4%)
Muscle spasms	13 (1.9%)	6 (0.9%)
Muscle tightness	9 (1.3%)	3 (0.4%)
General disorders and administration site conditions		
Injection site pain	23 (3.3%)	14 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus		
Rash	7 (1.0%)	2 (0.3%)
	7 (1.0%)	6 (0.9%)

Migraine, including worsening migraine, was reported in 3.8% of BOTOX[®] and 2.6% of placebo (saline) patients, typically occurring within the first month after treatment. These reactions did not consistently reoccur with subsequent treatment cycles, and the overall incidence decreased with repeated treatments.

Other adverse reactions reported more frequently in the BOTOX[®] group compared to the placebo group at a frequency less than 1% include: dysphagia, pain in jaw, and pain of skin.

The discontinuation rate due to adverse events in these phase 3 trials was 3.8% for BOTOX[®] vs. 1.2% for placebo (saline).

Blepharospasm

In clinical studies of 1684 patients who received 4258 treatments (involving multiple injections) for blepharospasm, the incidence rates of adverse reactions per treated eye are listed below:

Ptosis	11.0%
Irritation/tearing (includes dry eye, lagophthalmos and photophobia)	10.0%
Ectropion, keratitis, diplopia and entropion were reported rarely	<1.0%

Echymosis occurs easily in the soft eyelid tissues. This can be prevented by applying pressure at the injection site immediately after the injection.

Diffuse skin rash and local swelling of the eyelid skin lasting for several days following eyelid injection were reported infrequently in clinical studies.

In two cases of VIIth nerve disorder (one case of an aphakic eye) reduced blinking from BOTOX[®] injection of the orbicularis muscle led to serious corneal exposure, persistent

epithelial defect and corneal ulceration. Perforation requiring corneal grafting occurred in one case, an aphakic eye. Avoidance of injection into the lower lid area to avoid ectropion may reduce this hazard. Vigorous treatment of any corneal 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.

Two patients previously incapacitated by blepharospasm experienced cardiac collapse attributed to over-exertion within three weeks following BOTOX® therapy. Sedentary patients should be cautioned to resume activity slowly and carefully following the administration of BOTOX®.

Acute angle closure glaucoma has been reported very rarely following periorbital injections of botulinum toxin (See **Precautions**).

Strabismus

In a clinical investigation of botulinum toxin use in strabismus over a 9-year period, the incidence rates (% injections) of adverse events from 8,300 injections are reported (1). The total number of patients who received the injections is not reported.

Effects on adjacent muscles: the incidence of partial ptosis and vertical deviation were 16% and 17% respectively. Complete ptosis was rare. In one series, slight residual ptosis (0.16%) and induced vertical deviation of greater than two prism dioptres (2%) persisted for 6 months or longer.

Retrobulbar haemorrhage (0.2%) occurred without visual loss. Decompression of the orbit after five minutes was performed to restore retinal circulation in one case.

Scleral perforation (0.11%): these tended to occur in myopic eyes and at a prior surgical site. A vitreous haemorrhage occurred in one patient which reduced vision for several months before clearing. In another patient, a reduction in vision from 20/25 to 20/30 was reported.

Pupillary dilation (0.06%): at least two of these were consistent with ciliary ganglion damage (Adie's pupil).

Past pointing and spatial disorientation may result from inducing paralysis in one or more extraocular muscles. Covering the affected eye may alleviate these symptoms.

Diplopia is common after treatment in patients with good vision in both eyes. Diplopia in adults can be managed by patching. In one case, diplopia appeared to be permanent due to loss of suppression.

No systemic paralytic effect has been seen or suspected in any patient treated with the small doses used for strabismus.

Variation in incidence rates of the most frequently observed effects, ptosis and vertical deviation per patient, have also been reported in other retrospective observational studies. There is no obvious explanation for the substantial variation. In the literature, 3 different studies (2-4) evaluating BOTOX® for the treatment of strabismus (n=266) indicated percent incidence of ptosis occurred in a range of 30% to 37% of injections or 37% of patients. Vertical deviation was reported in 42% of injections or from 10% to 34% of patients.

Other studies have shown side effects such as sub-conjunctival and conjunctival haemorrhages to be fairly common. There have also been infrequent reports of headache, cycloplegia, ocular vertigo and corneal irritation. In one study, 5/45 (11.1%) patients were shown to exhibit an increase in intra-ocular pressure which was reversible.

VIIth Nerve Disorders (hemifacial spasm)

Adverse effects reported after injection of BOTOX[®] have included blurring of vision, facial droop, dizziness and tiredness, in addition to those listed above.

Focal spasticity in children two years and older

The safety of BOTOX[®] used for the treatment of focal spasticity was evaluated, from clinical studies for the treatment of dynamic equinus foot deformity, upper limb spasticity and lower limb spasticity. As is expected for any intramuscular injection procedure, localised pain, discomfort, bruising and oedema was associated with the injection in these patients. All treatment-related adverse events were mild to moderate in severity and were self-limiting.

In children treated for upper limb spasticity, the most frequently reported treatment related adverse events included local and general weakness, trigger finger, clumsiness, hypokinesia, falling and increased frequency of micturition, joint dislocation and muscle spasms. The percent of patients who experienced these events at least once during the study are summarised below:

	BOTOX [®] (n=74)
Muscular weakness, local	5.4%
Muscular weakness, general	2.7%
Trigger finger	2.7%
Clumsiness	1.4%
Falling	1.4%
Hypokinesia	1.4%
Increased frequency of micturition	1.4%
Joint dislocation	1.4%
Muscle spasms	1.4%

Other adverse events reported commonly or very commonly in these studies were convulsions, nasopharyngitis, pneumonia, vomiting and contusion.

In children treated for dynamic equinus foot deformity due to spasticity in juvenile cerebral palsy, the adverse events most frequently reported treatment-related included falling, leg pain, leg (local) weakness and general weakness. The percent of patients who experienced these events at least once during the study are summarised below:

BOTOX® (n=215)

Falling	9.3%
Leg Pain	2.3%
Weakness, local	2.3%
Weakness, general	2.3%

Falling may be attributable to a change in ankle position and gait pattern and/or local weakness. Local weakness represents the expected pharmacological action of botulinum toxin.

Other treatment-related adverse reactions reported in 1% of patients were: leg cramps, fever, knee pain, ankle pain, pain at the injection site post-treatment and lethargy. Urinary incontinence has also been reported.

In children treated for spasticity of the hip adductor muscles, there were no adverse events reported in the studies evaluated.

Focal Spasticity in Adults

The safety of BOTOX® was evaluated in 339 unique patients who received treatment for upper limb spasticity associated with stroke in double-blind and open-label studies. In general, the majority of adverse events reported were mild to moderate in severity and were typically self-limiting.

The following events were reported as treatment related in 1 - 4% of patients and are listed in decreasing order of incidence: arm pain and hypertonia.

Fever and flu syndrome were also reported in approximately 1% of patients. The following events were reported as treatment related in less than 1% of patients and are listed in decreasing order of incidence: hyperesthesia, arthralgia, asthenia, bursitis, dermatitis, headache, injection site hypersensitivity, malaise, nausea, paresthesia, postural hypotension and pruritus.

The safety of BOTOX® was evaluated in 82 patients who received a single treatment for lower limb spasticity associated with stroke in either a double-blind or an open-label study. The following treatment related adverse events were reported: accidental injury (1.2%), incoordination (1.2%) and paresthesia (1.2%). Adverse events reported were mild to moderate in severity.

Of the 56 patients who received BOTOX® in the double-blind phase of the study, 44 went on to receive a second injection in the open-label study. Additional treatment related adverse reactions reported were: hypertonia (4.5%), asthenia (2.3%), headache (2.3%) and hyperkinesia (2.3%).

Cervical Dystonia (spasmodic torticollis)

The following adverse events were reported following BOTOX® treatment for cervical dystonia. Patients received an average dose of 155 U (range 100 – 300 U).

ADVERSE EVENT	BOTOX® (n = 131)
Body as a whole:	
- neck pain	5.3%
- asthenia	3.1%
- headache	1.5%
- pain at injection site	1.5%
Digestive system	
- dysphagia	12.2%
Muscular system	
- muscle weakness	0.8%

Dysphagia was the most commonly reported adverse event after treatment with BOTOX®. 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. Dysphagia is usually reported as mild to moderate severity in most patients. However, in an occasional patient it may be associated with more severe problems. Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle to less than 100 U may decrease the occurrence of dysphagia. (See **Precautions**).

Neck pain due to BOTOX® injection may be due to a change in resting tone for the contralateral muscles, or other muscles not previously affected by dystonia. In rare instances, neck pain has been severe. Dysphonia has also been reported in the literature for patients who have been treated for cervical dystonia. Rhinitis has also been reported.

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

The safety of BOTOX® was evaluated in 287 patients who received at least 1 treatment exposure of primary hyperhidrosis of the axillae in double-blind and open-label studies. Adverse events reported as treatment related in greater than 1% of BOTOX®-treated patients are listed in decreasing order of incidence: perceived increase in non-axillary sweating (4.5%), injection site pain (1.7%), pain (1.4%) and vasodilation (hot flushes) (1.0%). Two of 207 subjects (1.0%) who received repeated injections of BOTOX® developed transient arm weakness. Body odour has also been reported.

Spasmodic Dysphonia

In the largest series reported of BOTOX® treatment for this disorder common adverse events after treatment with BOTOX® were breathy dysphonia (47.6% of all treatment sessions), dysphagia (14.9%) and aspiration (5.9%) for adductor spasmodic dysphonia and dysphagia (11.2%) and stridor (6.9%) for abductor dysphonia.

In another large trial of 169 patients with spasmodic dysphonia, the following adverse events were recorded in ≥1 of 1093 BOTOX® treatments. Paralytic dysphonia (breathy dysphonia) in 338/1093 (31%) treatments (mild 139, moderate 114, severe 73, very severe 12), technical failure in 90/1093 (8%) treatments, dysphagia in 38/1093 (3%) treatments (mild 17, moderate 15, severe 4, very severe 2), pain in 13/1093 (1%) treatments (mild 5, moderate 6, severe 2), gagging in 6/1093 (0.5%) treatments (mild 3, moderate 3), diplophonia in 3/1093 treatments, flu-like symptoms in 2/1093 treatments of moderate

severity, and persistent cough in 2/1093 treatments.

Glabellar Lines

Safety of BOTOX[®] for the treatment of glabellar lines was evaluated in two multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies (n=535; 405 in the BOTOX[®]-treated group and 130 in the placebo-treated group). Most adverse events reported were of mild to moderate severity and all were transient. The most frequently reported treatment related adverse events were headache (9.4% in the BOTOX[®] group and 12.3% in the placebo group) and blepharoptosis (3.2% in the BOTOX[®] group and 0% in the placebo group).

Blepharoptosis is consistent with the pharmacologic action of BOTOX[®] and may be injection technique-related.

Adverse events reported as treatment related in 1-3% of BOTOX[®]-treated patients, listed in decreasing order of incidence were: injection site pain/burning/stinging (2.5%), face pain (2.2%), erythema (1.7%), local muscle weakness (1.7%), injection site oedema (1.5%), ecchymosis (1.0%), skin tightness (1.0%), paresthesia (1.0%) and nausea (1.0%).

Crow's Feet

The safety of BOTOX[®] for the treatment of crow's feet was evaluated in two multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies (246 in the BOTOX[®]-treated groups (6 U to 18 U/side) and 80 in the placebo-treated group). Most adverse events reported were of mild to moderate severity and all were transient. The most frequently reported treatment-related adverse events were injection site haemorrhage i.e. bruising at the injection site (8.1% in the BOTOX[®] 6 U to 18 U/side groups and 10.0% in the placebo group) and headache (3.7% in the BOTOX[®] 6 U to 18 U/side groups and 2.5% in the placebo group). Flu syndrome was reported in 1.6% of BOTOX[®]-treated patients (6 U to 18 U/side) and in none of the placebo-treated patients. All other adverse events reported as treatment-related in the BOTOX[®] groups were reported in less than 1% of patients.

Other studies have reported the incidence of injection site bruising to be between 4-25% of BOTOX[®]-treated patients, with similar rates noted for placebo. Other adverse events related to BOTOX[®] treatment included temporary droop of the lateral portion of the lower eyelid (5%), which is consistent with the pharmacologic action of BOTOX[®] and may be injection technique-related.

Forehead Lines

In a clinical study where BOTOX[®] was administered to 59 patients with horizontal forehead lines (8 U to 24 U into frontalis), the following treatment related adverse events were reported: headache (22.0%), bruising (10.2%), eyebrow ptosis (10.2%), eyelid swelling (20.3%), aching/itching forehead (5.1%), nausea (3.4%), feeling of tension (1.7%), flu-like symptoms/cold (1.7%) and other (6.8%). All adverse events were mild or moderate in severity and no serious adverse events were reported.

Post-marketing Experience

There have been rare spontaneous reports of death, sometimes associated with dysphagia, pneumonia, and/or other significant debility, after treatment with BOTOX[®].

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions such as anaphylaxis and serum sickness have been rarely reported, as well as other manifestations of hypersensitivity including skin

rash, urticaria, soft tissue oedema, and dyspnoea (See **PRECAUTIONS**). There have also been rare reports of adverse events involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes following BOTOX[®] treatment. Some of these patients had risk factors including cardiovascular disease.

New onset or recurrent seizures have also been reported following BOTOX[®] treatment, typically in patients who are predisposed to experiencing these events.

Angle closure glaucoma has been reported very rarely following BOTOX[®] treatment for blepharospasm.

The following list includes adverse drug reactions or other medically relevant adverse events that have been reported since the drug has been marketed, regardless of indication, and may be in addition to those cited in the **PRECAUTIONS** and **ADVERSE EFFECTS** sections: denervation/muscle atrophy; respiratory depression and/or respiratory failure (non-Cosmetic indications); dyspnea; aspiration pneumonia (non-Cosmetic indications); dysarthria; dry mouth; strabismus; peripheral neuropathy, abdominal pain; diarrhoea; nausea; vomiting; pyrexia; anorexia; vision blurred; visual disturbance, hypoacusis; tinnitus; vertigo; facial palsy, facial paresis; brachial plexopathy; radiculopathy; syncope; hypoaesthesia; malaise; myalgia; myasthenia gravis; paraesthesia; rash; erythema multiforme; pruritus; dermatitis psoriasiform; hyperhidrosis; and alopecia including madarosis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Route of Administration

Intramuscular injection. Reconstituted BOTOX[®] is injected with the purpose of reaching the motor endplate region of the muscle to be treated. May be subcutaneous for blepharospasm. Intradermal for primary hyperhidrosis of the axillae.

General

BOTOX[®] should only be given by physicians with the appropriate qualifications and experience in the treatment of patients and the use of required equipment. The product is for single use in one patient during one session only because the product and diluent do not contain a preservative. Once opened and reconstituted, store in the refrigerator and use within twenty four hours. Discard any remaining solution. Do not freeze reconstituted BOTOX[®].

In general, dosing of BOTOX[®] should be individualised for each patient and always start with the minimal effective dose. The dosing interval should typically not be more frequent than every three months.

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[®] 100 Allergan Units and BOTOX[®] 200 Allergan Units. Each syringe should be labelled accordingly.

Bladder Dysfunction

The intradetrusor administration of BOTOX[®] is only to be conducted by a

urologist/urogynaecologist who has been trained in this highly specialised technique or by a urologist/urogynaecologist under the direct supervision of a urologist/urogynaecologist who has been so trained.

Patients should not have a urinary tract infection at the time of treatment. Prophylactic antibiotics, except aminoglycosides, (see **Interactions with other Medicines**) should be administered 1-3 days pre-treatment, on the treatment day, and 1-3 days post-treatment.

It is recommended that patients 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.

Overactive Bladder

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

The recommended dose is 100 Units of BOTOX[®], as 0.5 mL (5 Units) injections across 20 sites in the detrusor, which is also the maximum recommended dose.

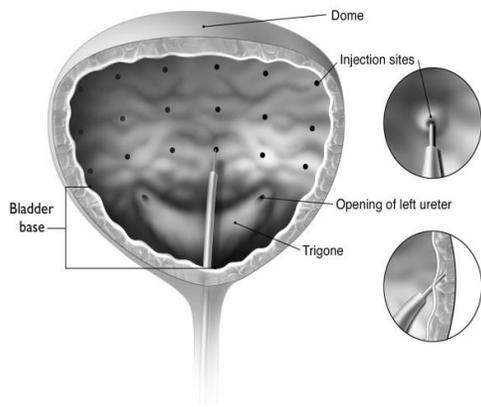
The recommended dilution is 100 Units/10 mL with 0.9% non-preserved saline solution (see **Dilution Table**). Dispose of any unused saline.

Reconstituted BOTOX[®] (100 Units/10 mL) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone and bladder base. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualisation 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 20 injections of 0.5 mL each (total volume of 10 mL) should be spaced approximately 1 cm apart (see figure below). 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 not be drained so that patients can demonstrate their ability to void prior to leaving the clinic. The patient should be observed for at least 30 minutes post-injection and until a spontaneous void has occurred.

Clinical improvement may occur within 2 weeks. Patients should be considered for reinjection when the clinical effect of the previous injection has diminished (median duration in phase 3 clinical studies was 166 days [~24 weeks]), but no sooner than 3 months from the prior bladder injection.



Neurogenic Detrusor Overactivity

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

The recommended dose is 200 U of BOTOX[®].

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.

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 U/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 visualisation for the injections, but over-distension should be avoided.

The injection needle should be filled (primed) with approximately 1 mL 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 U) each (total volume of 30 mL) should be spaced approximately 1 cm apart (see figure above). 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 visualisation should be drained. The patient should be observed for at least 30

minutes post-injection.

Clinical improvement generally occurs within 2 weeks. It is not recommended that patients be retreated pre-emptively, at fixed intervals. Patients should be considered for reinjection when the clinical effect of the previous injection has diminished (median duration in phase 3 clinical studies was 256-295 days (36-42 weeks) for BOTOX® 200 U), but no sooner than 3 months from the prior bladder injection.

Limited data is available beyond two treatments so the decision to perform a second treatment should be made only after considering the risks and benefits.

Chronic Migraine

The recommended 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 per each site. Injections should be divided across 7 specific head/neck muscle areas as specified in the table 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 the minimum dose per muscle as indicated below, 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 recommended re-treatment schedule is every 12 weeks.

Due to the difficulties in establishing a diagnosis of chronic migraine, patients being considered for prophylaxis of headaches with BOTOX® should be evaluated by a neurologist or pain management specialist prior to receiving treatment with BOTOX®. The use of BOTOX® for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine has been assessed for 3 cycles over 32 weeks. No long term safety or efficacy data for this indication are available. Patients who do not have an adequate response after 2 treatment cycles should not continue treatment. Patients should not receive more than 3 cycles of treatment prior to an assessment of the need for further treatment.

Recommended injection sites for chronic migraine:



BOTOX® Dosing By Muscle for Chronic Migraine

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

^a 1 IM injection site = 0.1 mL = 5 U BOTOX®

^b Dose distributed bilaterally for minimum dose

Blepharospasm

An injection of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex is prepared by drawing into a sterile 1.0 mL tuberculin syringe an amount of the properly diluted toxin (see **Dilution Table**) slightly greater than the intended dose. Air bubbles in the syringe barrel are expelled and the syringe is attached to the injection needle, preferably a 1½”, 27-30 gauge needle. Injection volume in excess of the intended dose is expelled through the needle into an appropriate waste container to assure patency of the needle and to confirm that there is no syringe-needle leakage. A new, sterile needle and syringe should be used to enter the vial on each occasion for dilution or removal of BOTOX®.

For blepharospasm, diluted BOTOX® injection (see Dilution Table) is injected using a sterile, 27-30 gauge needle with or without electromyographic guidance. 1.25 U to 2.5 U (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 is the initial recommended dose. Pre-tarsal injections are often appropriate and may vary based on the patient’s presentation. In the upper lid, maximising the distance of the injection from 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 may occur easily in the soft eyelid tissues. This may be reduced by applying light pressure at the injection site immediately after the injection.

In general, the initial effect of the injections is seen within three days and reaches a peak at one to two weeks post-treatment. Each treatment lasts approximately three months, following which the procedure can be repeated as needed. At repeat treatment sessions, the dose may be increased up to 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 a minimal increase in benefit from injecting more than 5.0 U 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. The effect is rarely permanent.

The cumulative dose of BOTOX[®] in a two month period should not exceed 200 U.

Strabismus

BOTOX[®] is intended for injection into extraocular muscles utilising 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 anaesthetic and an ocular decongestant be given several minutes prior to injection.

Note: The volume of BOTOX[®] injected for treatment of strabismus should be between 0.05 – 0.15 mL per muscle.

The initial listed doses of the reconstituted BOTOX[®] (see **Dilution Table** below) typically create paralysis of 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 6 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 stabilise the alignment.

- I. Initial doses in units. Use the lower listed doses for treatment of small deviations. Use the larger doses only for large deviations.
 - A. For vertical muscles, and for horizontal strabismus of less than 20 prism dioptres: 1.25 – 2.5 U in any one muscle.
 - B. For horizontal strabismus of 20 prism dioptres to 50 prism dioptres: 2.5 – 5.0 U in any one muscle.
 - C. For persistent sixth nerve palsy of one month or longer duration: 1.25 – 2.5 U in the medial rectus muscle.
- II. Subsequent doses for residual or recurrent strabismus.
 - A. It is recommended that patients be re-examined 7-14 days after each injection to assess the effect of that dose.
 - B. Patients experiencing adequate paralysis of the target muscle that require subsequent injections should receive a dose comparable to the initial dose.
 - C. Subsequent doses for patients experiencing incomplete paralysis of the target muscle may be increased up to two-fold compared to the previously administered dose.
 - D. Subsequent injections should not be administered until the effects of the previous dose have dissipated as evidenced by substantial function in the injected and adjacent muscles.
 - E. The maximum recommended dose as a single injection for any one muscle is 25 U.

VIIth Nerve Disorders (hemifacial spasm)

Patients with hemifacial spasm or VIIth nerve disorder should be treated as for unilateral blepharospasm. Further injections may be necessary into the corrugator, zygomaticus major, orbicularis oris and/or other facial muscles according to the extent of the spasm. Electromyographical control may be useful to identify small circumoral muscles.

The cumulative dose of BOTOX[®] in a two-month period should not exceed 200 U.

Treatment of focal spasticity of the upper limb and lower limbs, including dynamic equinus foot deformity, due to juvenile cerebral palsy in patients two years and older

The exact dosage and number of injection sites should be tailored to the child’s needs based on the size, number and location of muscles involved, the severity of spasticity, presence of local muscle weakness, and the patient response to previous treatment. In clinical trials the dose per muscle ranged from 0.5-2.0 U/kg body weight in the upper limb and 2.0 -4.0 U/kg/body weight in the lower limb per treatment session. For the treatment of equinus foot deformity the total dose is up to 4 U/kg or 200 U (whichever is the lesser amount) divided into two sites in each medial and lateral head of the gastrocnemius muscle. In other muscles the dose per muscle ranged from 3.0-8.0 U/kg body weight and did not exceed 300U divided among selected muscles at any treatment session. Following initial injection to the gastrocnemius muscle, further involvement of the anterior or posterior tibialis may need to be considered for additional improvement in the foot position at heel strike and during standing.

A 27 or 30 gauge needle should be used with an appropriate needle length to reach the targeted muscles. For focal spasticity, localisation techniques include electromyography, muscle ultrasound or electrical stimulation.

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 typically not more frequently than every three months. The degree of muscle spasticity at the time of reinjection may necessitate alterations in the dose of BOTOX® and muscles to be injected.

The table below is intended to give dosing guidelines for injection of BOTOX® in the treatment of focal spasticity in children aged 2 years and older. The maximum cumulative dose should generally not exceed 8.0 units/kg body weight and up to a maximum of 300 U divided among selected muscles at any treatment session or in a 3 month interval:

Muscles in upper limb	Dosage in U/kg/muscle
Biceps brachii	0.5 - 2.0 U
Brachialis	0.5 - 2.0 U
Brachioradialis	0.5 - 2.0 U
Flexor carpi ulnaris	0.5 - 2.0 U
Flexor carpi radialis	0.5 - 2.0 U
Pronator teres	0.5 - 2.0 U
Pronator quadratus	0.5 - 2.0 U
Flexor digitorum profundus	0.5 - 2.0 U
Flexor digitorum sublimis	0.5 - 2.0 U
Flexor pollicis longus	0.5 - 2.0 U
Flexor pollicis brevis	0.5 - 2.0 U
Opponens pollicis	0.5 - 2.0 U
Adductor pollicis	0.5 - 2.0 U
Muscles in lower limb	Dosage in U/kg/muscle
Hip adductor group (adductor longus, adductor brevis, adductor magnus, medial hamstrings)	4.0 U
Gastrocnemius	2.0-4.0 U

Focal Spasticity in Adults

The exact dosage and number of injection sites should be tailored to the individual based on the size, number and location of muscles involved, the severity of spasticity, presence of local muscle weakness, and the patient response to previous treatment. In clinical trials, the doses did not exceed 360 U divided among selected muscles (typically in the flexor muscles of the elbow, wrist and fingers) at any treatment session. Clinical improvement in muscle tone generally occurs within two weeks following treatment with the peak effect seen four to six weeks following treatment. In clinical studies, patients were reinjected at 12- to 16-week intervals. The degree of muscle spasticity at the time of reinjection may necessitate alterations in the dose of BOTOX® and muscles to be injected.

The table below is intended to give dosing guidelines for injection of BOTOX® in the treatment of focal spasticity.

Muscle	Total Dosage; Number of Sites
Biceps brachii	100 – 200 U; up to 4 sites
Flexor digitorum profundus	15 - 50 U; 1-2 sites
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 U; 1-2 sites
Flexor carpi radialis	15 - 60 U; 1-2 sites
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 U; 1-2 sites
Adductor pollicis	20 U; 1-2 sites
Flexor pollicis longus	20 U; 1-2 sites
Posterior tibialis	70 – 100 U; 1-2 sites
Soleus	80 – 125 U; 1-2 sites
Flexor digitorum longus/brevis	50 – 100 U; 2-4 sites
Gastrocnemius medial/lateral	50 – 200 U; 2-4 sites

A 27 or 30 gauge needle should be used with an appropriate needle length to reach the targeted muscles. For focal spasticity, localisation techniques include electromyography, muscle ultrasound or electrical stimulation.

Multiple injection sites may allow BOTOX® to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and may be especially useful in larger muscles.

Cervical Dystonia (spasmodic torticollis)

Dosing must be tailored to the individual patient based on the patient's head and neck position, localisation of pain, muscle hypertrophy, patient's bodyweight, and patient response.

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. The treatment of cervical dystonia typically may include, but is not limited to, injection of BOTOX® into the sternocleidomastoid, levator scapulae, scalene, splenius capitis, and/or the trapezius muscle(s).

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

The table below is intended to give dosing guidelines for injection of BOTOX® in the treatment of cervical dystonia.

Dosage Guide

Classification of Cervical Dystonia	Muscle Groupings	Total Dosage; Number of Sites
Type I Head rotated toward side of shoulder elevation	Sternocleidomastoid Levator scapulae Scalene Splenius capitis Trapezius	50-100 U; at least 2 sites 50 U; 1-2 sites 25-50 U; 1-2 sites 25-75 U; 1-3 sites 25-100 U; 1-8 sites
Type II Head rotation only	Sternocleidomastoid	25-100 U; at least 2 sites if >25 U given
Type III Head tilted toward side of shoulder elevation	Sternocleidomastoid Levator scapulae Scalene Trapezius	25-100 U; at posterior border; at least 2 sites if >25 U given 25-100 U; at least 2 sites 25-75 U; at least 2 sites 25-100 U; 1-8 sites
Type IV Bilateral posterior cervical muscle spasm with elevation of the face	Splenius capitis and cervicis	50-200 U; 2-8 sites, treat bilaterally

This information is provided as guidance for the initial injection. The extent of muscle hypertrophy and the muscle groups involved in the dystonic posture may change with time necessitating alterations in the dose of toxin and muscles to be injected. The exact dosage and sites injected must be individualised for each patient.

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 two months are not recommended. The duration of therapeutic effect reported in the clinical trials showed substantial variation (from 2 to 32 weeks), with a typical duration of approximately 12 to 16 weeks, depending on the patient's individual disease and response.

The table below shows the median dose of BOTOX® injected per muscle in a clinical study in which dose was determined by the practitioner based on the presentation of the individual cervical dystonia patient.

Muscle(s)	Range of Medians* (U)	Minimum-Maximum Dose, U/muscle**
Sternocleidomastoid	50	15-190
Trapezius	50-60	5-200
Levator scapulae	50	10-180
Splenius capitis/cervicis	90	10-240
Scalene	40	5-90

* Two medians were given: for those patients who received one injection cycle (n=121) and for those patients who received two injection cycles (n=90). When only one number is given, the medians were

the same for both groups of patients.

** Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle to less than 100 U may decrease the occurrence of dysphagia (See **Precautions**).

In initial controlled clinical trials to establish safety and efficacy for cervical dystonia, doses of BOTOX[®] ranged from 140 to 280 U. In more recent studies, the doses have ranged from 95 to 360 U (with an approximate mean of 240 U). As with any drug treatment, initial dosing should begin at the lowest effective dose.

In general, a total dose of 360 U every two months should not be exceeded for the treatment of cervical dystonia. The time-to-retreatment will vary between patients, however data from controlled clinical studies indicates that symptoms may start to re-emerge at approximately 8-10 weeks post-injection (see **Pharmacology – Clinical Trials**).

Repeat doses should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes, though usually not more frequently than every two months. “Booster” injections are not recommended.

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

For the treatment of hyperhidrosis, 100 U of BOTOX[®] should be reconstituted with 4.0 mLs of sterile 0.9% sodium chloride for injection. For each axilla, 50 U of BOTOX[®] (2.0 mL) should be injected intradermally and evenly distributed in 10-15 sites approximately 1-2 cm apart within the hyperhidrotic area. For the treatment of hyperhidrosis, a 30 gauge needle should be used. The hyperhidrotic area may be defined using standard staining techniques (e.g Minor’s iodine starch test). Each dose is injected to a depth of approx. 2 mm and at a 45 degree angle to the skin surface with the bevel side up to minimise leakage and ensure the injections remain intradermal. Repeat injections for axillary hyperhidrosis should be administered when the effects from the previous injection subside. However, repeat injections at intervals of less than four months are not recommended.

Spasmodic Dysphonia

Patients with spasmodic dysphonia should be treated by physicians skilled in the anatomy and physiology of the larynx, and have facility with nasal endoscopy and also electromyographically guided injections. The procedure should be carried out in a facility equipped to manage potential acute complications such as reflex stridor. The treatment program should be individualised for each patient at each treatment session. Peak effect is generally seen within 7 days following an injection.

BOTOX[®] (100 U/vial) should be reconstituted with 4.0 to 5.0 mL of 0.9% sterile non-preserved saline, giving a final concentration of 2.0–2.5 units per 0.1 mL. It is usual to commence with a standard dose of 1.0–2.5 units in 0.1 mL of BOTOX[®] to each thyroarytenoid muscle in adductor spasmodic dysphonia and subsequently vary the dose by altering the concentration according to patient requirements and response to therapy. An occasional patient will require 3 units per vocal cord and many patients over the years have reduced their dose, down to even 0.2 units per vocal cord. Bilateral injections are generally recommended but an occasional patient will benefit from unilateral injections, sometimes alternating between sides with each subsequent treatment.

In abductor spasmodic dysphonia 2-5 units of BOTOX[®] are usually injected unilaterally into one posterior cricoarytenoid muscle via a lateral retrocricoid, supracricoid or transcricoid approach.

The injection is usually performed in the supine position with a small pillow under the shoulders to improve laryngeal exposure. For adductor spasmodic dysphonia, the laryngeal surface landmarks are identified, including the thyroid and cricoid cartilage, and in particular the small gap of the cricothyroid membrane. Identification of the landmarks is a critical part of this procedure and sometimes this can be difficult in individuals with thick necks.

In adductor spasmodic dysphonia the EMG recording needle is advanced in the midline through the cricothyroid membrane, directing the needle rostrally, and approximately 30° laterally towards the intended thyroarytenoid muscle. For a bilateral procedure, the needle is redirected towards the corresponding contralateral muscle. Once within the muscle, EMG insertional activity is audible and placement can be confirmed by having the patient phonate an "e". Having confirmed needle placement, the desired amount of BOTOX[®] in 0.1 mL is injected.

In all cases of abductor spasmodic dysphonia, endoscopy should be performed prior to each treatment to assess the dynamic activity of each vocal cord and the size of the glottal airway. Typically, the posterior cricoarytenoid (PCA) muscle on the more active side is chosen for therapy. A retrocricoid approach should be used whereby the injection needle, containing 2-5 units of BOTOX[®] in 0.1 mL, is directed towards the PCA muscle in a curving fashion at the level of the cricoid cartilage to lie behind the larynx. The larynx may be rotated laterally on the appropriate side to improve access. To confirm needle placement, the patient sniffs sharply to activate the posterior cricoarytenoid muscle resulting in a characteristic EMG interference pattern. BOTOX[®] is then injected. Only unilateral injections are recommended at each treatment session. The determination of which PCA muscle to treat at any injection session is determined by endoscopic review. Treatment sessions are performed only when the non-injected cord has sufficient motion to protect from stridor in the event that the injected cord would become immobile. An occasional patient with abductor spasmodic dysphonia will have increased activity of the cricothyroid muscle, which can also be evaluated by EMG, and may also benefit from supplemental injections into this muscle.

To date there has only been one report of a patient developing resistance to the injections, with the development of neutralising antibodies, probably because the doses used are very small compared to other indications.

Upper Facial Lines (Glabellar Lines, Crow's Feet and Forehead Lines)

As optimum dose levels and number of injection sites per muscle may vary among patients, individual dosing regimes should be drawn up. The recommended injection volume per injection site is 0.1 mL.

Glabellar Lines

BOTOX[®] should be reconstituted with 0.9% sterile non-preserved saline (100 U/2.5 mL) and injected using a sterile 30 gauge needle. A volume of 0.1 mL (4 U) is administered in each of 5 injection sites, 2 injections in each corrugator muscle and 1 injection in the procerus muscle for a total dose of 20 U.

In order to reduce the complication of ptosis, injection near the levator palpebrae superioris muscle should be avoided, particularly in patients with larger brow-depressor complexes. Medial corrugator injections should be placed at least 1 cm above the bony supraorbital ridge.

Improvement of severity of glabellar lines generally occurs within one week after treatment. The effect was demonstrated for up to 4 months.

Crow's Feet

BOTOX[®] should be injected bilaterally at 3 sites in the lateral aspect of the orbicularis oculi (i.e. total of 6 injections), where most lines are seen when a smile is forced. In general, 2-6 U is recommended per injection site at a 2-3 mm depth, for a total dose of 6-18 U per side.

Injections should be at least 1 cm outside the bony orbit, not medial to the vertical line through the lateral canthus and not close to the inferior margin of the zygoma.

Forehead Lines

BOTOX[®] should be injected intramuscularly at each of 4 injection sites in the frontalis muscle. In general, 2-6 U is recommended per injection site every 1-2 cm along either side of a deep forehead crease, for a total dose of 8-24 U.

Injections should be at least 2-3 cm above the eyebrow to reduce the risk of brow ptosis.

Dilution Technique

It is good practice to perform vial reconstitution and syringe preparation over plastic-lined paper towels to catch any spillage. To reconstitute vacuum-dried BOTOX[®] injection, use sterile normal saline without a preservative; 0.9% Sodium Chloride Injection is the recommended diluent. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size syringe. Since BOTOX[®] is denatured by bubbling or similar violent agitation, inject the diluent into the vial gently. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX[®] should be administered within 24 hours after reconstitution in the vial.

During this time period, reconstituted BOTOX[®] should be stored in a refrigerator (2°C to 8°C). Reconstituted BOTOX[®] should be clear, colourless to slightly yellow 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.

Dilution Table for 50 U, 100 U and 200 U vials:

Diluent Added (0.9% Sodium Chloride Injection)	50 U Vial	100 U Vial	200 U Vial
	Resulting dose (U/0.1 mL)	Resulting dose (U/0.1 mL)	Resulting dose (U/0.1 mL)
0.5 mL	10	20	40
1 mL	5	10	20
2 mL	2.5	5	10
4 mL	1.25	2.5	5

5 mL	N/A	2	4
8 mL	N/A	1.25	2.5
10 mL	N/A	1	2

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).

For reconstitution technique for intradetrusor injections for neurogenic detrusor overactivity, please refer to Dosage and Administration section under heading Neurogenic Detrusor Overactivity.

Lack of Response

In the absence of the desired effect after the first treatment session, i.e. no significant clinical improvement from baseline by one month after injection, the following actions should be considered:

- Analysis of potential causes of lack of effect, e.g. inappropriate selection of muscles to be injected; insufficient dose; poor injection technique; muscles inaccessible to injection; underlying structural abnormalities; such as muscle contractures or bone disorders; relative weakness of antagonist muscles; change in pattern of muscle involvement; patient perception of benefit compared with initial results; inappropriate storage or reconstitution; and/or formation of toxin-neutralising antibodies.
- Re-evaluation of the appropriateness of treatment with botulinum toxin type A.

For the second treatment session, in the absence of any undesirable effects after the first treatment session, the physician should consider the following:

- adjust the dose, taking into account the analysis of the earlier treatment failure;
- use of EMG guidance as appropriate; and
- maintain a three-month interval between the two treatment sessions.

In the event of treatment failure or diminished effect following repeat injections, taking into account dosage adjustments and targeting of injections, alternative treatment methods should be considered.

A neutralising antibody is defined as an antibody that inactivates the biological activity of the toxin. In general, the proportion of patients who lose their response to botulinum toxin therapy and have demonstrable levels of neutralising antibodies is less than 5%, though in a long-term juvenile cerebral palsy study, of 117 patients treated with BOTOX®, antibodies were detected in 33/117 (28%) at either 27 or 39 months. Thirty-one of these 33 had been responders, 19/31 (6%) continued to respond, with 7/31 (2%) becoming non-responders, and no data available for 5/31.

In the pivotal studies, none of the 615 overactive bladder patients with analysed specimens developed the presence of neutralizing antibodies.

In the pivotal studies, none of the 475 neurogenic detrusor overactivity patients with analysed specimens developed the presence of neutralising antibodies.

The critical factors for neutralising antibody production are the frequency and dose of injection. Tolerance may be observed in some patients treated more frequently than every

three months. The potential for neutralising antibody formation may be minimised by injecting with the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections (injection intervals should typically be no more frequent than three months). The dose should not exceed 360 U in any two month period for adult spasticity patients and patients with cervical dystonia. In treating paediatric patients, the maximum cumulative dose should generally not exceed 8 U/kg, up to a maximum of 300 U, in a 3 month interval. More than one ineffective treatment course should occur before classification of a patient as a non-responder, because there are patients who continue to respond to therapy despite the presence of neutralising antibodies.

OVERDOSAGE

Overdose of BOTOX[®] is a relative term and depends upon dose, site of injection, and underlying tissue properties. Signs and symptoms of overdose are likely not to be apparent immediately post-injection. Excessive doses may produce local, or distant, generalised and profound neuromuscular paralysis. Local weakness is usually well tolerated and resolves spontaneously without intervention. However, dysphagia may result in loss of airway protection and aspiration pneumonia.

The entire contents of a vial is below the estimated dose (from primate studies) for toxicity in humans weighing 6 kg or greater.

Should symptoms (muscular weakness, ptosis, diplopia, blurred vision, facial weakness, swallowing and speech disorders, constipation, aspiration pneumonia, difficulty breathing or respiratory depression) occur post injection or oral ingestion, the person should be medically monitored for up to several weeks. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalisation. Advise patients or caregivers to seek immediate medical attention if any of these symptoms occur. Specific anti-toxin to botulinum toxin is only likely to be effective if given within thirty minutes of the botulinum toxin injection.

For information on the management of overdose, contact the Poison Information Centre on 13 11 26 (Australia).

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex is a sterile, vacuum-dried preparation. It is supplied in a clear glass vial with a rubber stopper and tamper-proof aluminium seal, containing a white powder for reconstitution. BOTOX[®] is available in 50U, 100 U and 200 U of vacuum-dried *Clostridium botulinum* toxin type A. Refer to description for list of excipients.

Storage

Store the vacuum-dried product in the refrigerator between 2°C to 8°C.

Administer BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex within 24 hours after the vial is removed from the refrigerator and reconstituted. During these twenty four hours, reconstituted BOTOX[®] should be stored in a refrigerator (2°C to 8°C). If reconstituted BOTOX[®] is further diluted in a syringe for intradetrusor injections, it should be used immediately. Reconstituted BOTOX[®] should be clear, colourless or slightly yellow and free

of particulate matter.

The reconstituted product does not contain a preservative. It should be used for one patient only and any residue discarded.

Disposal

All vials, including expired vials, or equipment used with the drug should be disposed of carefully as is done with all medical waste. Unused vials should be reconstituted with a small amount of water and then autoclaved. Any unused vials or equipment (such as syringes) should be autoclaved (120°C for 30 minutes), or the residual BOTOX[®] inactivated using dilute hypochlorite solution (0.5% or 1%) for five minutes and then disposed of as medical waste.

NAME AND ADDRESS OF THE SPONSOR

Allergan Australia Pty Ltd
810 Pacific Highway
Gordon NSW 2072
A.B.N. 85 000 612 831

BOTOX[®] 50 U - AUST R 195530
BOTOX[®] 100 U - AUST R 67311
BOTOX[®] 200 U - AUST R 172264

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE

S4: Prescription Only Medicine

DATE OF APPROVAL

Date of first inclusion in the ARTG: 09 July 1999
Date of most recent amendment: 24 September 2015

医薬品の名称

BOTOX[®]精製神経毒素複合体注用（50 単位、100 単位、200 単位）

（A 型ボツリヌス毒素）

性状

成分

有効成分：

BOTOX[®]1 バイアル中に赤血球凝集素複合体として A 型ボツリヌス毒素 50 単位（U）、100 単位（U）又は 200 単位（U）を含有する。

添加物：

人アルブミン：0.25 mg（50 単位）、0.5 mg（100 単位）又は 1.0 mg（200 単位）

塩化ナトリウム：0.45 mg（50 単位）、0.9 mg（100 単位）又は 1.8 mg（200 単位）

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）神経毒素複合体は、A 型ボツリヌス菌（Hall 株）を発酵させて生産しており、神経毒素と数種の付属蛋白から成る分子量約 900 kD の複合体として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・真空乾燥する。

BOTOX[®]1 単位（U）は、マウスにおける腹腔内投与時に算出した 50%致死量（LD₅₀）中央値に相当することが、マウス力価アッセイで示された。本アッセイは、アラガン社の製品である BOTOX[®]専用のものである。様々なマウス LD₅₀ 定量に用いる溶媒、希釈法及び検査プロトコールがそれぞれ異なるため、BOTOX[®]の生物活性単位を他のボツリヌス毒素の生物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。

薬効薬理

薬力学

薬効分類：神経筋遮断薬

A 型ボツリヌス菌神経毒素は、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。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。

注射すると、毒素はまずコリン作動性神経終末にある細胞表面の特定の受容体と高親和性結合する。結合した毒素は、その後エンドサイトーシスにより内在化され、触媒軽鎖は小胞膜からサイトゾルに輸送されて SNAP-25 を切断する。その後、アセチルコリン放出の進行性の阻害が生じ、通常 2～3 日以内に臨床徴候が現れる。

筋肉内注射してからは通常 12 週間以内に元の状態に戻る。非臨床試験では、本来の前終末部分に形成された軸索新芽によりニューロンが終板に一時的に再結合することが示されている。この新芽は部分的にのみ有効であり、その後本来の神経筋接合部で神経終末が再び機能し始めると消失する。以上のような非臨床で得られた所見と臨床症状との関連性については未だ明確になって

いない。

膀胱機能障害（過活動膀胱及び神経因性排尿筋過活動）

薬力学的作用機序から、BOTOX[®]は主に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ことが期待される。

慢性片頭痛

非臨床データは少ないものの、BOTOX[®]により感受性が低下する可能性があることが示唆されている。ただし、頭痛予防の実際の作用機序は不明である。

眼瞼痙攣

BOTOX[®]を注射した筋肉で生じる弛緩作用は、眼瞼痙攣に伴う過度の異常な収縮の軽減に有効である。BOTOX[®]を眼の周囲に注射すると遠位筋で電気生理学的変化が生じるが、局所麻痺が認められる数週間又は数ヶ月間、臨床的脱力やその他の臨床的变化は認められない。

通常、眼瞼痙攣患者において、再投与までに平均 12.5 週間の効果持続が認められる。

斜視

斜視の治療に用いる際は、投与筋の萎縮を伸張し、またこれに伴う拮抗筋の収縮を誘発することで、筋肉対に作用するものと仮定して BOTOX[®]投与を行う。

成人及び 2 歳以上の小児での限局性痙縮

BOTOX[®]投与により、痙縮の他覚徴候と自覚症状の双方が軽減する。筋緊張の低下、可動域の拡大、疼痛の緩和、及び痙縮に関連する機能障害の軽減等の効果がある。

痙性斜頸

BOTOX[®]を頸筋に注射すると、痙性斜頸の他覚徴候と自覚症状の双方が軽減する。疼痛/不快感の緩和、頭部回旋の軽減、肩の挙上の軽減、肥大筋の大きさと筋力の低下、及び機能障害の改善等の効果がみられる。治療歴のない患者を対象とした初期の文献によると、痙性斜頸患者の 40～58%で、BOTOX[®]による初回治療後に症状の顕著な改善が認められた。近年の治験で得た患者の中止データに基づくと、痙性斜頸に対する BOTOX[®]注射で改善を得た経験のある患者のうち約 91%が、所定の治療期間において改善を期待できる。

原発性腋窩多汗症

多汗症で提唱されている BOTOX[®]の作用機序は、汗腺を支配するコリン作動性自立交感神経線維の局所遮断による、コリン作動性の過度な発汗の阻害である。皮膚の真皮内にある汗腺の周囲に毒素を注射することで、この阻害作用が得られる。したがって、この適応症では皮内投与を行わなければならない。通常、多汗症には、罹患部位周辺に格子状に複数回皮内注射する。

投与の目的は、患者が許容できる生理学的に正常なレベルにまで発汗を減らすことである。無汗症が目標ではない。

BOTOX[®]を皮内注射すると、汗腺に一時的な化学的除神経が生じ、発汗が局所的に減少する。

痙攣性発声障害

痙攣性発声障害は、声帯の動作特異的痙攣を伴う限局的な喉頭ジストニアであり、コミュニケーションの重大な妨げとなる。患者の約 90%が、甲状披裂筋、外側輪状披裂筋、披裂間筋等の内転筋の痙攣を伴う内転型痙攣性発声障害を有する。患者の約 10%が、特に後輪状披裂筋の外転筋に痙攣を伴う外転型痙攣性発声障害を有する。多数の試験で、内転型痙攣性発声障害を有する患者の 90%以上で、BOTOX®注射により十分な又は良好な効果が得られたことが示されている。外転型痙攣性発声障害の治療は技術的に難しいため、さほど良い結果は得られていないが、それでも個別化医療により大半の患者が BOTOX®注射で十分な効果を得ている。

眉間の皺

眉間の皺は、しかめ面に伴う筋肉の相対的な過活動（機能亢進）に続発する。皺眉筋及び／又は鼻根筋に BOTOX®を注射すると、背景にある筋収縮の過活動を抑制し、眉間の皺の重症度を低下させて外観を改善する。比較対照臨床試験では、作用の発現は速く（7 日目の初回評価時には BOTOX®の効果が認められた）、多数の被験者で 4 ヶ月以上持続した。

目尻の皺

目尻の皺は、それぞれの眼の側頭面に放射線状、水平、斜めにしっかりと深く刻まれた溝であり、眼輪筋の外側線維の収縮が直接の原因である。比較対照臨床試験では、外側眼窩領域に BOTOX®を注射すると、迅速な作用発現が認められ（7 日目の初回評価時には BOTOX®の効果が認められた）、本領域で皺の重症度が最長 17 週間低下した。

額の皺

額の水平皺は、前頭筋の慢性的な機能活動が原因で生じる。注射後 2 週間で、BOTOX®を投与した患者の 84～95%が医師によりレスポonderと判断された。また、75～80%の患者が効果を感じた（前頭筋の 4 ヶ所に 16 又は 24 単位）。高用量の BOTOX®ではより高い有効性が得られ、作用期間も長かった。訓練を受けた観察者の判定によると、BOTOX®注射により額の水平皺の重症度は最長 24 週間低下した。

薬物動態

本剤の特性のため、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。

ラットの腓腹筋に ¹²⁵I-A 型ボツリヌス神経毒素複合体を注射して分布を観察した。毒素複合体に伴う放射能の大半は注射部位にとどまり、約 10 時間の半減期に伴い減少した。

その他の部位（血漿、筋肉、甲状腺、皮膚）で検出された放射能の大半は、分解産物であると推定される物質によるものであることから、毒素への全身曝露は最小限であることが示された。投与後 24 時間以内に放射能の 60%は尿中に排泄された。毒素は蛋白質分解酵素により代謝され、分子成分は通常の代謝経路により再循環すると思われる。

臨床試験－治療目的での使用

過活動膀胱（OAB）

尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状を有する過活動膀胱患者を対象に、2つの 24 週間にわたる二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同第 III 相臨床試験を実施した。抗コリン療法で症状が十分にコントロールできない（効果不十分又は耐えがたい副作用がある）患者計 1105 例を組み入れ、BOTOX[®]100 単位（557 例）又はプラセボ（548 例）を投与する群に無作為に割り付けた。3 日間に切迫性尿失禁が 3 回以上、3 日間の排尿回数が 24 回以上であること、無作為化の時点で尿試験紙検査が陰性であること、及び医師が必要と認めた場合には清潔間欠導尿（CIC）を使用する意思があることを組入れ条件とした。また、以下に示すような試験に影響を及ぼしうるその他の泌尿器症状を有する患者は除外した。既知の神経学的原因に続発する OAB を有する患者、腹圧性尿失禁が優勢である患者、ベースライン以前の 7 日以内に OAB に対して抗コリン剤の投与又はその他の治療を受けた患者、CIC 又は留置カテーテルを既に使用している患者、12 週間以内にボツリヌス毒素による治療を受けた患者又はボツリヌス毒素の血清型に対する予防注射を受けた患者、OAB 以外に重大な骨盤異常又は泌尿器異常のある患者、特にスクリーニング時の排尿後残尿量（PVR）が 100 mL 超の患者。

両試験ともに両投与群のベースライン特性は同様であった。併合後の平均年齢は 60 歳、女性が 87.8%であり、90.9%が白人、糖尿病患者は 13.7%であり、1 日当たりの平均尿失禁回数は 5.4 回であった。また、1 日当たりの平均排尿回数は 11.7 回であり、1 日当たりの平均尿意切迫感回数は 8.6 回であった。

両試験ともに、プラセボと比較して BOTOX[®]（100 単位）では、主要評価時点である 12 週目で、1 日当たりの尿失禁回数のベースラインからの変化量に有意な改善が認められた [(尿失禁のない) OAB dry 患者を含む]。また、治療効果の評価尺度を使用して肯定的な治療効果を報告した（症状が「著明に改善」又は「改善」）患者の割合は、両試験でプラセボ群と比較して BOTOX[®]群で有意に高かった。1 日当たりの排尿回数、尿意切迫感、夜間排尿回数についても、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また、1 回排尿量も有意に高かった。2 週目以降、全 OAB 症状で有意な改善が認められた。

Incontinence Quality of Life (I-QOL) 質問票（回避行動、制限行動、心理社会的影響、社会的困惑を含む）及びキング健康質問票（KHQ；生活への影響、仕事・家事の制限、社会的活動の制限、身体的活動の制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠/活力、重症度評価を含む）を用いて健康関連 QOL を評価したところ、BOTOX[®]投与ではプラセボと比較して優位な改善が認められた。

主要試験の結果を以下に示す。

試験 1 (191622-095) 及び試験 2 (191622-520) における主要評価項目及び副次評価項目のベースライン値とベースラインからの変化量

評価項目 時点	試験 1 (191622-095)			試験 2 (191622-520)		
	BOTOX [®] 100 単位 (N=280)	プラセボ (N=277)	p 値 ; プラセボとの 絶対差 (95%CI)	BOTOX [®] 100 単位 (N=277)	プラセボ (N=271)	p 値 ; プラセボとの 絶対差 (95%CI)
1 日当たりの尿失禁回数 ^a						
ベースライン平均値	5.47	5.09		5.52	5.70	
2 週目の平均変化量	-2.85	-1.09		-2.85	-1.34	
6 週目の平均変化量	-3.05	-1.07		-3.18	-1.37	
12 週目 ^a の平均変化量**	-2.65	-0.87	< 0.001; -1.65 (-2.13, -1.17)	-2.95	-1.03	< 0.001; -1.91 (-2.43, -1.39)
治療効果の評価尺度による肯定的な治療効果の割合 (%)						
2 週目	64.5	32.6		64.2	36.8	
6 週目	66.9	34.7		69.3	30.9	
12 週目*** ^a	60.8	29.2	< 0.001; 31.8 (23.9, 39.7)	62.8	26.8	< 0.001; 36.0 (28.2, 43.8)
1 日当たりの排尿回数						
ベースライン平均値	11.98	11.20		12.01	11.77	
2 週目の平均変化量	-1.58	-0.79		-1.48	-0.77	
6 週目の平均変化量	-1.96	-0.98		-2.40	-0.97	
12 週目 ^b の平均変化量 [†]	-2.15	-0.91	< 0.001 -1.04 (-1.48, -0.59)	-2.56	-0.83	< 0.001; -1.72 (-2.19, -1.26)
1 日当たりの尿意切迫感回数						
ベースライン平均値	8.54	7.85		9.11	8.78	
2 週目の平均変化量	-2.83	-1.34		-2.95	-1.36	
6 週目の平均変化量	-3.21	-1.45		-3.91	-1.35	
12 週目 ^b の平均変化量 [†]	-2.93	-1.21	< 0.001; -1.51 (-2.15, -0.87)	-3.67	-1.24	< 0.001; -2.44 (-3.09, -1.79)
I-QOL の総スコア						
ベースライン平均値	36.5	37.3		31.7	32.1	
12 週目 ^{bc} の平均変化量 [†]	+21.9	+6.8	< 0.001; 14.9 (11.1, 18.7)	+23.1	+6.3	< 0.001; 16.9 (13.2, 20.6)
キング健康質問票：仕事・家事の制限						
ベースライン平均値	61.2	56.2		69.6	66.4	
12 週目 ^{bc} の平均変化量 [†]	-24.3	-2.4	< 0.001; -20.6 (-25.6, -15.7)	-26.5	-5.0	< 0.001; -19.8 (-24.8, -14.7)
キング健康質問票：社会的活動の制限						
ベースライン平均値	40.5	39.4		49.1	45.4	
12 週目 ^{bc} の平均変化量 [†]	-17.3	-3.8	< 0.001 -13.9 (-18.1, -9.7)	-16.2	-1.3	< 0.001; -13.2 (-17.8, -8.6)

* 12週目の（尿失禁のない）OAB dry 患者の割合は、試験1のBOTOX®群で22.9%、プラセボ群で6.5%、試験2のBOTOX®群で31.4%、プラセボ群で10.3%であった。尿失禁回数がベースラインから75%以上及び50%以上低下した割合は、試験1のプラセボ群での15.2%と28.9%に対し、BOTOX®群では44.6%と57.5%、また試験2のプラセボ群での20.3%と33.2%に対し、BOTOX®群では47.3%と63.5%であった。

** 12週目の1日当たりの尿失禁回数のp値、最小二乗平均値（LS Mean）の絶対差、及びその95%CIは、ベースライン値を共変量、治療群及び治療施設を要因とする、LOCF法を用いたANCOVAモデルに基づいている。

*** 12週目の治療効果の評価尺度による肯定的な治療効果の割合のp値、プラセボとの絶対差、及びその95%CIは、ベースラインの切迫性尿失禁回数9回以下又は9回超を層別因子とするLOCF法を用いたコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定に基づいている。

† 副次評価項目のp値、LS Meanのプラセボとの絶対差及び95%CIは、ベースライン値を共変量、層別因子、治療群及び治療施設を要因とするANCOVAモデルに基づいている。

^a 複数主要評価項目

^b 副次評価項目

^c ベースラインからの重要な変化として事前に規定した最低値は、I-QOLでは+10ポイント、KHQでは-5ポイントであった。

長期延長試験では合計834例の患者を評価した。有効性に関する全評価項目で、患者は再投与による一貫した効果を得ていた。治療サイクル3の12週目に到達した患者345例の部分集団では、1日当たりの尿失禁の平均減少回数は、BOTOX®100単位の1回目、2回目、3回目投与後12週目でそれぞれ3.07、3.49及び3.49回であった。同様に、治療効果の評価尺度（TBS）で肯定的な治療効果を示した患者の割合は、それぞれ63.6%、76.9%及び77.3%であった。

2つの第III相臨床試験では評価した男性数が少なかった（135例、12.2%）ため、プラセボ投与群と比較して、BOTOX®を投与した患者での統計学的有意性は示されなかった。男性での複数主要評価項目の結果を以下に示す。詳細については「**使用上の注意：過活動膀胱：男性における使用**」に記載する。

男性患者におけるベースラインでの複数主要評価項目及びベースラインからの変化量（併合した主要試験、プラセボ対照ITT集団）

	BOTOX® 100 単位 (N=61)	プラセボ (N=74)	p 値	プラセボとの絶対差 (95%CI)
1日当たりの尿失禁回数				
ベースライン平均値	5.61	4.33		
12週目の平均変化量	-1.86	-1.23	0.612	-0.42 (-2.08, 1.23)
治療効果の評価尺度による肯定的な治療効果の割合 (%)				
12週目	40.7	25.4	0.060	15.2 (-0.8, 31.3)

患者からの再投与依頼を基にした BOTOX®投与後の効果持続期間中央値は、166 日間（約 24 週間）であった。前回投与から 12 週間以上経過し、排尿後残尿量が 200 mL 未満かつ 3 日間の尿失禁回数が合計 2 回以上の場合に再投与適格とした。

神経因性排尿筋過活動

神経因性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導尿を使用している患者を対象に、2 つの二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同、第 III 相臨床試験を実施した（留置カテーテルは対象外）。1 種類以上の抗コリン剤では十分な管理ができない脊髄損傷（損傷病変が T1 以下）又は多発性硬化症患者（EDSS 6.5 以下）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。両主要試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）とも、プラセボとの比較を行う優越性試験であった。主要評価項目は、患者が排尿日誌に記録した尿失禁回数であった。ベースライン値を共変量、治療群、病因（多発性硬化症又は脊髄損傷）、抗コリン療法の併用/非併用、実施医療機関を要因とする共分散分析を用いて、BOTOX®とプラセボとの有効性の差を評価した。ベースライン時点の併合主要試験集団の人口統計学的特徴を以下の表に示す。

第 III 相試験のベースライン時点の人口統計学的特徴（病因ごと）

	多発性硬化症	脊髄損傷
例数 (%)	381 (55.1%)	310 (44.9%)
年齢、中央値 (範囲)	50.0 (22~77)	41.5 (18~77)
男性 (%)	70 (18.4%)	221 (71.3%)
CIC 使用 (%)	112 (29.4%)	263 (84.8%)
随意排尿 (%)	265 (69.6%)	42 (13.5%)

両第 III 相試験において、主要有効性評価項目である投与 6 週目の 1 週間当たりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、プラセボに対して BOTOX®（200 単位及び 300 単位）で有意な改善が認められた（OAB dry 患者も含む）。初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧の減少等、複数の尿力学パラメータに有意な改善が認められた。最大膀胱容量の増加も認められたが、随意排尿患者では排尿後の残尿量がほぼ同量増加したため相殺された（以下の表の最下列を参照のこと）。

Incontinence Quality of Life (I-QOL) 質問票（回避行動、制限行動、心理社会的影響、社会的困惑を含む）により評価した尿失禁特異的健康 QOL スコアを報告した患者では、有意な改善が認められた。BOTOX®300 単位には、200 単位を上回る更なるベネフィットは認められなかった。

主要試験の結果を以下に示す。

第 III 相試験における主要評価項目及び副次評価項目のベースライン値とベースラインからの変化量

	試験 1 (191622-515)			試験 2 (191622-516)		
	BOTOX [®] 200 単位 (N=135)	プラセボ (N=149)	p 値	BOTOX [®] 200 単位 (N=92)	プラセボ (N=92)	p 値
1 週間当たりの尿失禁回数* ベースライン平均値	32.3	28.3		32.5	36.7	
2 週目の平均変化量	-16.9	-8.6	p=0.008	-18.8	-9.7	p<0.001
6 週目の平均変化量 ^a	-21.0	-8.8	p<0.001	-21.8	-13.2	p=0.002
12 週目の平均変化量	-20.8	-8.3	p<0.001	-20.5	-12.2	p=0.002
最大膀胱容量 (mL) ベースライン平均値	252.3	256.0		247.3	249.4	
6 週目の平均変化量 ^b	+151.2	+15.5	p<0.001	+157.0	+6.5	p<0.001
初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧 (cmH ₂ O) ベースライン平均値	51.3	50.9		51.7	41.5	
6 週目の平均変化量 ^b	-35.1	-2.4	p<0.001	-28.5	+6.4	p<0.001
Incontinence Quality of Life 総スコア ^{c,d} ベースライン平均値	33.95	35.06		37.46	35.72	
6 週目の平均変化量 ^b	+26.90	+10.81	p<0.001	+24.43	+11.71	p<0.001
12 週目の平均変化量	+31.42	+9.05	p<0.001	+25.08	+8.56	p<0.001
最大膀胱容量 - 排尿後残尿量 ^e N	50	46		40	37	
ベースライン平均値	195.1	170.1		151.2	160.0	
6 週目の平均変化量	+35.8	-36.9	-	+20.8	+16.8	-

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、治験担当医師を要因とする ANCOVA モデルを用いた LOCF 解析に基づいている。

* 6 週目までの（尿失禁のない）OAB dry 患者の割合は、試験 1 で 36.3%（BOTOX[®]200 単位群）と 10.1%（プラセボ群）であり、試験 2 で 38.0%（BOTOX[®]200 単位群）と 7.6%（プラセボ群）であった。

^a 主要評価項目

^b 副次評価項目

^c I-QOL 総スコアの範囲は 0（問題の程度が最も甚だしい）～100（問題なし）である。

^d 第 III 相試験では、事前に規定した I-QOL 総スコアの最小重要差（MID）は 8 ポイントであった。これは、神経因性排尿筋過活動を有する患者での報告が 4～11 ポイントであるとの推定に基づく。

^e 最大膀胱容量（MCC）と排尿後残尿量（PVR）の計測は同日に行われなかった場合があるが、同一の来院枠（visit window）内には計測された。ベースライン及び 6 週目来院時の MCC データと PVR データがあり、かつベースラインで CIC を使用していない患者のみを解析対象とした。

2 つの第 III 相試験では、患者からの再投与依頼を基にした BOTOX[®]投与後の効果持続期間中央値は、200 単位投与群で 256～295 日間（36～42 週間）であったのに対し、プラセボ群では 92 日間（13 週間）であった。

プラセボ群の患者は以降の治療サイクルでは実薬治療に移行したため、2 サイクル目以降のプラセボ対照データは存在しない。2 回目の投与を受けた患者では、有効性に関する全評価項目でほぼ同様の反応が認められた。排尿筋内投与を 3 回以上受けた患者のデータは極めて少ない。

慢性片頭痛

2つの多国籍、多施設共同、56週間投与試験でBOTOX[®]を評価した。本試験には、BOTOX[®]とプラセボ（生理食塩液）を比較する24週間、2投与サイクルの二重盲検期と、その後実施された32週間、3投与サイクルの非盲検期が含まれる。頭痛薬の投与を受けたことがないか、28日間のベースライン期間中に頭痛予防薬を併用しておらず、頭痛のある日が15日以上で、そのうち50%以上が片頭痛/片頭痛の疑いであり、かつ頭痛発作が4回以上ある成人慢性片頭痛患者合計1,384例を対象として、2つの第III相臨床試験を実施した。慢性片頭痛の平均期間は19.2 ± 12.56年であり、28日間のベースライン期間中に906例（65.5%）が片頭痛急性期治療薬を過剰使用し、片頭痛急性期治療薬の過剰使用がみられなかった患者は478例（34.5%）であった。患者を12週間ごとにプラセボ（生理食塩液）又はBOTOX[®]155～195単位を投与する群に無作為に割り付けた。最大投与サイクルは5サイクルであった。試験期間中、片頭痛急性期治療薬を使用してよいこととした。BOTOX[®]治療は、プラセボ（生理食塩液）と比べ、頭痛日数が50%減少した患者の割合、中等度/重度の頭痛日数の平均頻度、頭痛時間の累積合計について、統計学的に有意（p<0.001）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1、2、3、4を参照）。頭痛インパクトテスト（HIT-6）及び片頭痛特異的 Quality of Life（MSQ）質問票により、BOTOX[®]の作用期間は長期間持続し、機能、活力、精神的苦痛、QOL全体を改善することが示された（表1、2、3、4を参照）。

表1：併合第III相試験における24週目（主要評価時点）の主要有効性評価項目

28日当たりの有効性	191622-079 と 191622-080 の併合試験		
	BOTOX [®] (N=688)	プラセボ (生理食塩液) (N=696)	p 値
頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.4	-6.6	<0.001
片頭痛/片頭痛の疑いの日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.2	-6.2	<0.001
中等度/重度の頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.7	-5.8	<0.001
頭痛時間の累積合計のベースラインからの平均変化量 ^a	-119.73	-80.49	<0.001
頭痛発作の回数のベースラインからの平均変化量 ^a	-5.2	-4.9	0.009
頭痛日数が50%以上減少した患者の割合 ^a	47.1%	35.1%	<0.001
HIT-6 スコア ^b が重度に分類される患者の割合	67.6%	78.2%	<0.001
HIT-6 スコア ^b 合計	-4.8	-2.4	<0.001
MSQ スコア ^b のベースラインからの平均変化量			
日常役割機能—制限	-17.0	-8.6	<0.001
日常役割機能—妨害	-13.1	-6.4	<0.001
日常役割機能—感情的機能	-17.9	-9.5	<0.001

^a 無作為化前の28日間のベースライン期間及び24週目までの28日間について評価した

^b ベースライン及び24週目で1度ずつ実施し、患者の1ヵ月間の振り返りを基にデータを収集するよう設計した

表 2：治療薬の過剰使用があった部分集団における併合第 III 相試験 24 週目（主要評価時点）の主要有効性評価項目

28 日当たりの有効性	191622-079 と 191622-080 の併合試験		
	BOTOX [®] (N=445)	プラセボ (生理食塩液) (N=459)	p 値
頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.2	-6.2	<0.001
片頭痛/片頭痛の疑いの日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.1	-6.0	<0.001
中等度/重度の頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.7	-5.7	<0.001
頭痛時間の累積合計のベースラインからの平均変化量 ^a	-111.91	-73.26	<0.001
頭痛発作の回数のベースラインからの平均変化量 ^a	-5.6	-4.9	0.028
HIT-6 スコア ^b が重度に分類される患者の割合	71.0%	81.9%	<0.001
HIT-6 スコア ^b 合計	-4.7	-2.2	<0.001
MSQ スコア ^b のベースラインからの平均変化量			
日常役割機能－制限	-16.9	-7.6	<0.001
日常役割機能－妨害	-13.9	-5.8	<0.001
日常役割機能－感情的機能	-18.3	-8.7	<0.001

^a 無作為化前の 28 日間のベースライン期間及び 24 週目までの 28 日間について評価した

^b ベースライン及び 24 週目で 1 度ずつ実施し、患者の 1 ヶ月間の振り返りを基にデータを収集するよう設計した

表 3：治療薬の過剰使用がなかった部分集団における併合第 III 相試験 24 週目（主要評価時点）の主要有効性評価項目

28 日当たりの有効性	191622-079 と 191622-080 の併合試験		
	BOTOX [®] (N=445)	プラセボ (生理食塩液) (N=459)	p 値
頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.8	-7.3	0.013
片頭痛/片頭痛の疑いの日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-8.4	-6.6	0.004
中等度/重度の頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.7	-6.1	0.005
頭痛時間の累積合計のベースラインからの平均変化量 ^a	-128.75	-99.73	0.023
頭痛発作の回数のベースラインからの平均変化量 ^a	-5.1	-4.5	0.146
HIT-6 スコア ^b が重度に分類される患者の割合	61.3%	70.9%	0.027
HIT-6 スコア ^b 合計	-5.1	-2.7	<0.001
MSQ スコア ^b のベースラインからの平均変化量			
日常役割機能－制限	-17.2	-10.6	0.001
日常役割機能－妨害	-11.7	-7.7	0.032
日常役割機能－感情的機能	-17.4	-11.0	0.017

^a 無作為化前の 28 日間のベースライン期間及び 24 週目までの 28 日間について評価した

^b ベースライン及び 24 週目で 1 度ずつ実施し、患者の 1 ヶ月間の振り返りを基にデータを収集するよう設計した

表 4：第 III 相試験における 24 週目（主要評価時点）の主要有効性評価項目

28 日当たりの有効性	191622-079 試験			191622-080 試験		
	BOTOX [®] (N=341)	プラセボ (生理食塩液) (N=338)	p 値	BOTOX [®] (N=347)	プラセボ (生理食塩液) (N=358)	p 値
頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.8	-6.4	0.006	-9.0	-6.7	<0.001
片頭痛/片頭痛の疑いの日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.6	-6.1	0.002	-8.7	-6.3	<0.001
中等度/重度の頭痛日数のベースラインからの平均変化量 ^a	-7.2	-5.8	0.004	-8.3	-5.8	<0.001
頭痛時間の累積合計のベースラインからの平均変化量 ^a	-106.70	-70.40	0.003	-132.41	-90.01	<0.001
頭痛発作の回数のベースラインからの平均変化量 ^a	-5.2	-5.3	0.344	-5.3	-4.6	0.003
HIT-6 スコア ^b が重度に分類される患者の割合	68.9%	79.9%	0.001	66.3%	76.5%	0.003
HIT-6 スコア ^b 合計	-4.7	-2.4	<0.001	-4.9	-2.4	<0.001
MSQ スコアのベースラインからの平均変化量 ^b						
日常役割機能－制限	-16.8	-8.8	<0.001	-17.2	-8.4	<0.001
日常役割機能－妨害	-12.6	-7.6	0.005	-13.5	-5.4	<0.001
日常役割機能－感情的機能	-16.9	-10.0	0.001	-19.0	-9.1	<0.001

^a 無作為化前の 28 日間のベースライン期間及び 24 週目までの 28 日間について評価した

^b ベースライン及び 24 週目で 1 度ずつ実施し、患者の 1 ヶ月間の振り返りを基にデータを収集するよう設計した

眼瞼痙攣

1 つの試験で、本態性眼瞼痙攣患者 27 例を対象にボツリヌス毒素を評価した。うち 26 例には、メシル酸ベンズトロピン、クロナゼパム、及び/又はバクロフェンによる治療歴があったが、十分な臨床効果が得られなかった。このうち 3 例がその後筋切除術を受けたが、やはり十分な効果はなかった。27 例中 1 例には治療歴がなかった。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 例については用量を増量して投与したところ、後に改善が得られた。残る 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。改善のみられなかったプラセボ群（4 例）に比べ、ボツリヌス毒素群（8 例）では全例で改善が得られた。ジストニアスコアの平均値は 72%、自己評価スコアは 61%、ビデオ評価の結果は 39%改善した。治療効果の持続期間は平均 12.5 週間であった。

別の試験では、眼瞼痙攣患者を対象に、片眼当たり BOTOX[®]平均 33 単位を 3～15 ヶ所に投与した。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 (20.8%)、点状表層角膜炎 (6.3%)、眼乾燥 (6.3%) であった。

斜視

大規模なレトロスペクティブレビューで、BOTOX[®]の投与を 1 回以上受けた成人斜視患者 677 例を評価した。投与後 6 ヶ月以上にわたって評価を実施したところ、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 (1)。斜視角が大きい場合には、斜視角が小さい場合に比べて投与前の斜視角に戻り再投与を要する頻度が高かった。水平斜視を有する成人の 35%が、1 度の注射で正位の 10 プリズムディオプトリー以内に改善した。

2 歳以上の小児での限局性痙縮

上肢痙縮

2 つの無作為化、評価者盲検試験で、脳性麻痺片麻痺及び上肢痙縮を有する合計 72 例の小児を対象に、BOTOX[®]と標準治療の併用と標準治療単独とを比較した。2 つの試験で注射した腕と手の筋肉は、上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、尺側手根屈筋、橈側手根屈筋、円回内筋、方形回内筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、短母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋、骨間筋であった。

6 ヶ月試験 (42 例、2～8 歳) では、BOTOX[®] (1～2 単位/kg/筋、最大用量 240 単位、平均用量 137 単位) を投与した小児で、Modified Ashworth Scale (MAS) で評価した 1 ヶ月目及び 3 ヶ月目の痙縮が有意に軽減したが、6 ヶ月目でベースライン値に戻った。Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST) により評価した上肢運動の質は、両群でベースラインから有意に改善したが、1 ヶ月目 (61%対 19%、 $p=0.004$) 及び 3 ヶ月目 (71%対 33%、 $p=0.03$) では BOTOX[®]群でより改善が顕著であった。ただし、6 ヶ月目ではこの傾向は認められなかった ($p=1.0$)。BOTOX[®]を投与した小児では、ゴール達成スケールリング (GAS) で評価した機能に有意な改善が認められた。BOTOX[®]を投与した小児の改善速度は、標準治療単独の小児より速かった。因果関係を否定できない有害事象の報告はなかった。

3 ヶ月試験 (30 例、5～15 歳) で、Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function を用いて上肢の機能を評価した。BOTOX[®]群 (0.5～2.0 単位/kg/筋) の小児では、3 ヶ月目で 14%の機能改善が認められたが、対照群では変化はみられなかった ($p = 0.002$)。本試験では、GAS について群間差は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象が 3 件報告され、局所性筋力低下が 2 件、排尿頻度増加が 1 件であった。

下肢痙縮－尖足

尖足を有する 2～16 歳の脳性麻痺児を対象に、3 ヶ月、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。ベースライン (片麻痺患者には 2 単位/kg/筋、両麻痺患者には 1 単位/kg/筋) 及び 4 週目に、72 例に対して BOTOX[®]4 単位/kg 体重を腓腹筋の内側頭及び外側頭に投与した。BOTOX[®]累積投与量は 4 週間で 2～4 単位/kg/筋であり、30 日間の合計投与量は 8 単位/kg 体重、最大投与量は 200 単位であった。BOTOX[®]の有効性はプラセボよりも有意に高かった (Physician Rating Scale [PRS] の動的歩行 [歩行様式、足首位置、着足時の後足位置、歩行中の膝位置、かがみ度、歩行速度] 複合スコアの 3 以上の改善として評価)。2、4、8、12 週目で改善が報告された患者は、BOTOX[®]群でそれぞれ 53%、50%、60%、54%であったのに対し、プラセボ群では 25%、27%、25%、32%であった。PRS に含まれる個々の評価項目のうち、歩行様式 (2、8、12

週目)及び足首位置(2、6、12週目)で改善が認められた患者の数は、プラセボ群に対してBOTOX[®]群で有意に多かった。

上記の患者を対象とした39ヵ月長期非盲検追跡調査において、腓腹筋の内側頭及び外側頭に2単位/kg/筋を注射した。腓腹筋の内側頭及び外側頭へのBOTOX[®]の合計投与量は最大200単位であり、その後は必要に応じて投与した。評価対象の患者207例中115例を12ヵ月間、100例を18ヵ月間、45例を2年間、6例を3年間追跡した。PRSに基づく改善を示した患者の割合は、3年間にわたって41%~67%の範囲にあった。PRSに含まれる個々の評価項目について、3年間にわたり全来院で有意な改善が認められた。

下肢痙縮—股関節内転

公表済みの試験では、BOTOX[®]は疼痛及び痙縮の緩和と機能改善に有効であることが示されている。2~10歳の小児を対象とした二重盲検プラセボ対照試験⁸(16例)で、単独の内転筋手術の5~10日前に4単位/kg体重を各内転筋に投与した群(合計投与量は8単位/kg総体重)では、疼痛平均スコア(74%減少、 $p=0.003$)、鎮痛剤の必要性(50%減少、 $p=0.005$)、入院期間(33%減少、 $p=0.003$)が、プラセボに対して有意に減少することが示された。

2つ目の試験⁹(43例、平均年齢 8.2 ± 2.5 歳)では、股関節内転筋の痙縮について、BOTOX[®](内転筋及び内側大腿屈筋に300単位を注射)と圧カスプリントの有効性を比較した。両群で試験期間中に改善がみられたが、3ヵ月目の来院時、MASで評価した痙縮及び運動能力($p=0.002$)と膝の距離($p=0.02$)で、BOTOX[®]は圧カスプリントよりも有効性が有意に高かった。

上記2つの試験で有害事象の報告はなかった。

成人における限局性痙縮

上肢痙縮を有する脳卒中後の患者256例が参加した3つの二重盲検プラセボ対照試験で、手首、肘、指の屈筋の緊張について、臨床的に意義のある統計学的に有意な改善が認められた。アシュワーススケールを用いて、臨床的に意義のある筋緊張の変化を評価した。筋緊張は、ゼロ(筋緊張の亢進はない)から4(患部は硬直し、屈曲・伸展は困難)のスコアで評価した。

1つの試験では、患者126例の手首、指、親指の屈筋にBOTOX[®]200~240単位を投与した。投与後1、4、6、8、12週目で、プラセボと比較して、アシュワーススケールの評価に基づく臨床的に意義のある統計学的に有意($p<0.001$)な筋緊張の低下がBOTOX[®]投与群で認められた。これらの患者では、医師総合評価でも、投与後の全来院時に、統計学的に有意な改善がみられた($p<0.001$)。更に、事前に定義したターゲットとする上肢痙縮関連障害項目について、投与後4、6、8、12週目で、BOTOX[®]を投与した患者で有意な改善が認められた($p\leq 0.05$)。

2つの試験において、BOTOX[®]の合計投与量が300単位又は360単位のいずれかの患者では、プラセボに比べて、手首及び肘の屈筋の緊張が有意に低下した。また、投与量が75、180、360単位のBOTOX[®]は、医師総合評価でも有意なベネフィットを示した。

中等度～重度の下肢痙縮を有する患者85例を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験で、ヒラメ筋、後脛骨筋、及び腓腹筋又は長趾屈筋のいずれかに、最大300単位のBOTOX[®]を注射した。その結果、痙縮の頻度及び疼痛の軽減、医師の評価による痙縮の改善が認められ、関節可動域測定法により評価した足首の可動域が拡大した。以上の変化は全て臨床的に意義のある統計学的に有意なものであった。重度の痙縮（アシュワーススコア3）を有する患者へのBOTOX[®]投与により、臨床的に意義のある統計学的に有意な筋緊張の低下が得られた。本試験の非盲検追跡調査では、2度目のBOTOX[®]投与により、投与後4、8、12週目で、中等度及び重度の患者において臨床的に意義のある統計学的に有意な筋緊張の低下が得られた。

痙性斜頸

1つの多施設共同試験において、非盲検の前観察期間に反応を示した痙性斜頸患者（214例中）170例をBOTOX[®]群（88例）又はプラセボ群（82例）に無作為に割り付け、10週間の二重盲検、並行群間試験で評価した。患者ごとに投与筋と投与量を医師が決めた。BOTOX[®]の全身総投与量は平均236単位（範囲：95～360単位）であった。Cervical Dystonia Severity Scale（頭位の評価）、医師総合評価、患者総合評価、疼痛の頻度と強度、及び機能障害に関する6週目までの改善評価でBOTOX[®]はプラセボに対して有意な効果を示し、この効果は最長10週目まで維持された。医師総合評価に基づく改善は、BOTOX[®]群で50.6%、プラセボ群で31.1%であり、差は19.5%（ $p=0.009$ ）であった。この差は、臨床的に意義のある差として事前に規定した値（20%）と実質的に同等であった。

別の多施設共同試験では、合計135例の患者に投与を行った。患者に100～300単位を単回投与し、8～16週間後に再投与した。患者ごとに投与筋と投与量を医師が決定した。BOTOX[®]の全身総投与量は全投与期間で平均約155単位であった。最大臨床効果は6週目に認められ、患者の80%超が6週目までに治療効果を得た。再投与までの時間に関しては、投与後6週目（42日）でBOTOX[®]群では67%、プラセボ群では45%がベースライン以降悪化していなかった。投与後10週目（70日）では、BOTOX[®]群の60%が効果を維持していたのに対し、プラセボ群で効果の維持が認められたのは30%であった。この差は統計学的に有意であった（ $p=0.0002$ ）。

原発性腋窩多汗症

1つの二重盲検、並行群間、多施設共同試験で、原発性両側腋窩多汗症を有する患者320例をBOTOX[®]群（242例）又はプラセボ群（78例）に無作為に割り付けた。ベースラインの自然な腋窩発汗量が50mg以上の被験者を試験に適格であるとした。自然な腋窩発汗量は、室温で5分間安静にした時の重量で評価した。ベースラインの腋窩発汗量は両群で同様であった（BOTOX[®]群で216mg、プラセボ群で236mg）。腋窩発汗量がベースライン値から重量で50%以上減少した患者をレスポンドと定義した。

BOTOX[®]投与群のレスポonderの割合は、最長 16 週まで投与後全ての時点でプラセボ群より有意に高かった (p<0.001)。レスポonderの割合の範囲は、BOTOX[®]投与群では 95% (1 週目) ~ 82% (16 週目) であったのに対し、プラセボ投与群では 32% (1 週目) ~21% (16 週目) であった。減少率の平均値は、BOTOX[®]投与群では 83% (1 週目) ~69% (16 週目) であったが、プラセボ投与群では 22% (1 週目) ~4% (16 週目) であった。また、上記の時点における平均発汗量は、BOTOX[®]投与群でそれぞれ 29 mg と 54 mg であったのに対し、プラセボ投与群では 166 mg と 190 mg であった。

治療の満足度に関する被験者総合評価は、投与後全ての時点で、プラセボ群より BOTOX[®]群で有意に高かった (p<0.001)。

痙攣性発声障害

報告されている一連の大規模試験で、内転型痙攣性発声障害を有する患者 639 例及び外転型痙攣性発声障害を有する患者 108 例に、それぞれ平均 3.1 ± 3.1 単位及び 2.16 ± 1.07 単位の BOTOX[®]を投与した。100%を正常な声、0%を発声不能とするグローバルビジュアルアナログスケールを用いて、正常な機能の割合を含む応答性を患者が日記に記録した。内転型痙攣性発声障害では、効果の平均発現日は 2.4 ± 4.3 日目であり、最大効果は平均 9 ± 12.7 日目に認められた。平均効果持続期間は 15.1 ± 12.3 週間であり、正常な機能の割合は 52.4% ± 22%から 89.71% ± 13%に上昇した。外転型痙攣性発声障害では、効果の平均発現日は 4.1 ± 5.5 日目であり、最大効果は平均 10 ± 12.5 日目に認められた。平均効果持続期間は 10.5 ± 12.2 週間であった。正常な機能の割合は 54.8% ± 21.9%から 66.7% ± 23.4%に上昇した。

169 例の患者 (内転型痙攣性発声障害が 88.8%、外転型痙攣性発声障害が 1.8%、混合型痙攣性発声障害が 4.1%) を対象とした別の大規模試験では、患者が日記に記録した主観的自己評価スケールに基づく転帰スコアの中央値は、excellent が 63.9%、very good が 18%、satisfactory が 14.5%、unsatisfactory が 3.5%であった。BOTOX[®]投与後、発話速度は 1 分間に約 12 音節増加した。投与前後に多数の患者で実施した鼻腔内視鏡では、声帯の減弱及び痙攣の消失が認められた。

臨床試験—美容目的での使用

眉間の皺

試験デザインが同じ 2 つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、最も顔をしかめた際に中等度から重度であると評価された眉間の皺を有する患者を、BOTOX[®]群 (405 例) 又はプラセボ群 (132 例) に無作為に割り付けた。これらの試験では、顔をしかめた時と安静時に実施した眉間の皺の治験担当医師による重症度評価、及び眉間の皺の外観変化に関する患者総合評価に基づく眉間の皺の重症度は、プラセボ群に対して、BOTOX[®]群で最長 120 日間有意に低下した。投与 30 日後に治験担当医師がレスポonder (眉間の皺の重症度スコアが軽度又はゼロ) であると判定した患者と中等度又は良好な改善が得られたと感じた患者は BOTOX[®]投与群でそれぞれ 80%と 89%であったのに対し、プラセボ投与群ではそれぞれ 3.0%と 6.8%であった。

3 つ目の非盲検試験を実施して、BOTOX[®]反復投与の効果持続を裏付けた。患者は二重盲検試験終了時に本試験に参加することができ、120 日ごとに反復投与を受けた。3 サイクルにわたって治療効果が持続し、反復投与により効果が向上することが示された。

目尻の皺

2つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施して、目尻の皺の治療に対する BOTOX[®]の安全性と有効性を検討した。1つ目の試験において、最大微笑時に両目尻に左右対称の中等度又は重度の皺ができる患者を、BOTOX[®]群（130例）（年齢の範囲は27～64歳 [平均47歳]）又はプラセボ群（32例）に無作為に割り付けた。BOTOX[®]は片側につき3単位、6単位、12単位又は18単位を、片側3カ所ずつ両目尻に注射した。BOTOX[®]投与では12単位以下で用量依存性の効果が認められたが、12単位及び18単位の高用量群では効果は同程度であった。効果持続期間は用量依存性であり、12単位群（ $p \leq 0.032$ ）及び18単位群（ $p \leq 0.003$ ）では180日目まで、6単位群（ $p \leq 0.017$ ）では150日目まで、3単位群（ $p \leq 0.006$ ）では120日目まで、目尻の皺の重症度のベースラインからの平均低下度に有意性が認められた。プラセボ群では、投与後のどの時点においても有意な変化は認められなかった。レスポンス率は全投与群で30日目に最大となった。実薬投与群の安全性プロファイルはプラセボ群と同様であった。

2つ目の試験では、目尻の皺の治療に BOTOX[®]（148例、3用量のうち1用量を投与）又はプラセボ（49例）を使用した時の安全性及び有効性（年齢の範囲は27～65歳 [平均47歳]）、並びに額の皺及び眉間の皺に及ぼす効果を検討した。本試験では、最大微笑時に両目尻に左右対称の中等度又は重度の皺ができる患者、最も眉を吊り上げた時に額に軽度、中等度又は重度の皺ができる患者、及び最も顔をしかめた時に眉間に軽度、中等度又は重度の皺ができる患者に、BOTOX[®]又はプラセボを投与した。BOTOX[®]は片側につき6単位、12単位又は18単位を、片側3カ所ずつ両目尻に注射した。

プラセボに比べて、BOTOX[®]の全用量群で目尻の皺に有意な改善が認められたが、目尻の皺の治療が額の水平皺又は眉間の皺の重症度に影響を及ぼすことはなかった。以上から、18単位、12単位及び6単位の用量を用いた目尻の皺の治療は隣接部位に作用せず、このため用量調整は不要であると考えられる。BOTOX[®]の全用量で安全性に対する懸念は認められなかった。

目尻の皺の治療に対する BOTOX[®]の安全性及び有効性については、公表済みの臨床試験に記載されている。1つの試験では、患者60例の顔の半面の眼輪筋に BOTOX[®]6単位、12単位又は18単位を、もう半面にプラセボを投与した。投与後16週目で、患者の顔の両側に BOTOX[®]12単位又は18単位を投与した。訓練を受けた観察者及び患者双方の判定に基づく成功率は、プラセボに比べて BOTOX[®]全用量で有意に高かった。投与後4週目で、BOTOX[®]投与側の顔面について、治療担当医師がレスポンスであると判断した患者は89～95%、治療が成功したと感じる患者は60～80%であったのに対し、プラセボ投与側ではそれぞれ約5～15%と15～45%であった。明らかな用量依存関係は認められなかった。2回目の投与効果は1回目よりも長期間持続し、2回目の投与の成功率は12単位及び18単位群では4週目で100%に達した。BOTOX[®]の忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。

額の皺

額の水平皺の治療に対する BOTOX[®]の安全性及び有効性は、公表済みの臨床試験に記載されている。1つの試験において、顔面皺スケール（FWS）でスコア2（中等度）又は3（重度）の額の水平皺がある患者59例に BOTOX[®]を投与した。患者を BOTOX[®]8単位、16単位又は24単位を投与する群に無作為に割り付け、前頭筋、更に眉毛下制筋に BOTOX[®]を投与した。4週目では、治療担当医師の評価で約90%の被験者が、患者の自己評価で最大75～80%の被験者が反応を示した。BOTOX[®]を投与した3群全てで緊張時及び平静時に水平皺の重症度が低下した。効果持続期間については有意な用量依存傾向（ $p \leq 0.019$ ）が認められ、訓練を受けた観察者によると、16週目で

24 単位群では 53%、8 単位群では 15%（群間差： $p \leq 0.023$ ）で効果の持続が認められた。ベースラインへの復帰率にも有意な用量依存傾向（ $p \leq 0.011$ ）が認められ、訓練を受けた観察者によると、16 週目で 24 単位群では 35%、8 単位群では 75%（群間差： $p \leq 0.038$ ）でベースラインへの復帰がみられた。BOTOX[®]の忍容性は良好であった。重篤な有害事象の報告はなかった。

適応症

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体は、治療を目的とした以下の適応症に対して使用される。

- 抗コリン剤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、尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱の治療
- 特定の神経疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症等）を原因とし、抗コリン剤で十分に管理できない神経因性排尿筋過活動による尿失禁の治療
- 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
- 小児及び成人における斜視の治療
- 12 歳以上の患者における良性眼瞼痙攣及び第 VII 神経疾患（特に片側顔面痙攣）等のジストニアに伴う眼瞼痙攣の治療
- 痙攣性斜頸の治療
- 2 歳以上の患者における、小児脳性麻痺による動的尖足等の上肢及び下肢の限局性痙縮の治療
- 重度の原発性腋窩多汗症の治療
- 成人における限局性痙縮の治療
- 痙攣性発声障害の治療

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体は美容を目的とした以下の適応症に対して使用される。

- 成人における上部顔面の皺（眉間の皺、目尻の皺、額の皺）の外観の一時的改善。

禁忌

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体は、製剤中のいずれかの成分に対する既知の過敏症を有する患者には禁忌である。

BOTOX[®]は重症筋無力症又はランバート・イートン症候群患者には禁忌である。

BOTOX[®]は注射予定部位に感染のある患者には禁忌である。

膀胱機能障害

急性尿路感染を有する患者及びカテーテルを常時留置していない急性尿閉患者に対する BOTOX[®] の排尿筋内投与は禁忌である。

尿閉のおそれがあるため、投与後必要な場合に導尿を開始する意思のない患者及び/又は導尿が不可能な患者には、BOTOX[®] の排尿筋内投与は禁忌である（「臨床試験」参照）。

使用上の注意

全般

ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

BOTOX[®]には国際単位が存在しないため、BOTOX[®]は他の A 型ボツリヌス毒素製剤と治療学的に同等でない。BOTOX[®]及び他の A 型ボツリヌス毒素製剤の力価は、別の測定方法に基づいている。A 型ボツリヌス毒素には共通の単位系が存在しないことを考慮して、ある製薬会社の A 型ボツリヌス毒素を他社のもので代替する必要がある場合には、細心の注意を払うこと。同時に又は数ヵ月間隔で別の種類のボツリヌス神経毒血清型を投与した時の作用は不明である。以前に投与したボツリヌス毒素の作用が消失する前に別のボツリヌス毒素を投与すると、過度の神経筋脱力が増悪するおそれがある。

毒素作用の拡散

BOTOX[®]及びその他承認済みのボツリヌス毒素の市販後安全性データから、場合によっては、投与部位以外に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。症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致しており、投与の数時間から数週間後に報告されており、筋力低下、眼瞼下垂、複視、霧視、顔面脱力、嚥下障害、発声障害、便秘、誤嚥性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制等がある。症状の発現による危険性が最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、痙縮及びその他の適応症で治療を受けている成人患者をはじめ、これらの症状を起しやす基礎病態や併発疾患がある場合、並びに高用量投与を受けている患者でも症状が発現しうる。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、死亡も報告されているが、BOTOX[®]との明らかな因果関係は確認されていない。これらの症状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。

既存の神経筋疾患

末梢運動神経疾患（筋萎縮性側索硬化症又は運動神経障害等）を有する患者に BOTOX[®]を投与する場合には、細心の注意を払うこと。神経筋接合部障害を有する患者では、通常用量でも重度の嚥下障害や呼吸障害等の臨床的に重大な全身作用のリスクが高まるおそれがある。公表済みの医学文献では、既知又は未知の神経筋接合部障害を有する患者にボツリヌス毒素を投与したところ、臨床常用量で全身作用に対する極度の過敏症が認められた症例が、少数ではあるものの報告されている。こうした症例の一部では、嚥下障害が数ヵ月にわたり持続し、経管栄養を必要とした。極めて高い用量を投与する場合には、小児脳性麻痺又は成人の痙縮等の神経疾患を有する患者でも、臨床的に重大な全身作用のリスクが高まるおそれがある。

過敏反応

アナフィラキシーや血清病等の重篤及び/又は即時型の過敏反応が稀に報告されている。また、蕁麻疹、軟組織浮腫、呼吸困難等のその他の過敏症症状も報告されている。このような反応の一部は、BOTOX[®]の単独使用又は同様の反応をもたらすその他の製剤との併用後に報告されている。このような反応が生じた場合には、以降の投与を中止して直ちに適切な治療を施すこと。1%リドカイン 5 mL で不適切な希釈を行った BOTOX[®]を注射後に患者が死亡に至ったアナフィラキシー症例が 1 件報告されている。BOTOX[®]、リドカイン、又はその双方の因果的役割を、信頼性をもって判定することはできない。

推奨する用量と投与頻度を超えて BOTOX[®]を投与してはならない（「用法・用量」参照）。

A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体の産生により、同毒素が生物学的に不活性化され、BOTOX[®]治療の効果が低下する場合がある。中和抗体産生の重要な要因は明らかにされていない。最小有効量を用い、十分に投与間隔を空けることにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えられると考えられる。

不整脈及び心筋梗塞を含む心血管系に関連した BOTOX[®]投与後の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、既存の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 BOTOX[®]との明らかな因果関係は確認されておらず、Allergan Australia Pty Ltd が今後も継続的にモニタリングを行う。

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体を安全かつ効果的に使用するためには、製剤の適切な保存、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、関連する領域の解剖学及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化について熟知していること。解剖学的に脆弱な部位の近傍に投与する際には慎重に行い、こうした部位への直接投与は避けること。

唾液腺、口舌咽頭部、食道、胃に BOTOX[®]を直接投与された患者で重篤な有害事象が報告されており、致死転帰に至った例もある。治療前から嚥下障害や重度の衰弱状態にある患者もいた。胸郭近傍に BOTOX[®]を投与後、投与手技に伴う気胸を来した例が報告されているため、当該部位に投与する際は細心の注意を払う必要がある。肺、特に肺尖の近傍に投与する際は注意する必要がある。片側顔面痙攣、痙性斜頸の治療、及び小児脳性麻痺患者における痙攣による動的尖足奇形の治療には、標準的な筋電図技法の理解が有用であると考えられる。

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。

どのような注射でも同様であるが、手技に関連する障害が起こる可能性がある。注射によって生じるものとしては、局所感染、疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹/浮腫、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、一過性の症候性低血圧及び失神等の血管迷走神経反応が生じている。

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 BOTOX[®]投与との明らかな因果関係は確認されていない。小児でのこれらの報告は、主に痙縮に対して治療を受けた脳性麻痺患者に関するものであった。

本剤は、ヒト血液由来の人血清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と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。

膀胱機能障害

BOTOX[®]の排尿筋内投与は、高度な専門性を有する当該技術について訓練を受けた泌尿器科医/婦人泌尿器科医、又はこのような訓練を受けた泌尿器科医/婦人泌尿器科医の直接的な監督下で泌尿器科医/婦人泌尿器科医が行うこと。

膀胱鏡使用時には適切な医学的注意を払うこと。

導尿を行っていない患者では、排尿筋の収縮に及ぼす薬力学的作用機序により、膀胱を完全に空にする BOTOX[®]の能力が低下する可能性がある。このため、こうした患者では、投与後 2 週間以内及び医学的な必要性に応じて最長 12 週まで、定期的に排尿後残尿量を評価する。導尿を要する可能性があるため、排尿困難がある場合には担当医師に連絡するよう患者に指導すること。排尿後残尿量が増加した患者及び/又は導尿を開始した患者では、尿路感染を発現するリスクが高まる可能性がある。導尿を行っていない患者には、治療前にこの点について説明すること。

導尿を行っていない患者で、その後臨床的に意義のある排尿後残尿量増加を発現した患者では、求める効果を得るために導尿の開始を要する可能性がある（「**臨床試験**」参照）。

過活動膀胱

尿閉

OAB 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験において、BOTOX[®]又はプラセボ投与後に尿閉のため清潔間欠導尿 (CIC) を開始した被験者の割合を以下の表に示す。尿閉発現例での投与後の導尿期間も示した。

OAB の二重盲検プラセボ対照臨床試験において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 [®] 100 単位 (N=552)	プラセボ (N=542)
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	6.5% (n=36)	0.4% (n=2)
尿閉のための導尿期間 (日)		
中央値	63	11
最小値、最大値	1,214	3,18

以下の表が示すように、BOTOX[®]療法を受けている糖尿病患者は、糖尿病のない患者に比べ尿閉が発現しやすい。

糖尿病の有無別にみた OAB の二重盲検プラセボ対照臨床試験において投与後に尿閉が発現した患者の割合

	糖尿病あり		糖尿病なし	
	BOTOX [®] 100 単位 (N=81)	プラセボ (N=69)	BOTOX [®] 100 単位 (N=526)	プラセボ (N=516)
尿閉発現	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

尿路感染

BOTOX[®]は尿路感染の発現頻度を上昇させる（「副作用」参照）。過活動膀胱の臨床試験では、過去 6 ヶ月以内に 2 回以上の尿路感染を経験した患者、及び尿路感染の再発のために慢性的に抗生物質の投与を受けている患者は対象から除外した。このような患者と治療中に尿路感染が複数回再発した患者での過活動膀胱の治療は、治療によるベネフィットが考えられるリスクを上回る場合に限り、BOTOX[®]を使用すること。

男性における使用

過活動膀胱を対象とした主要試験では、性別に基づくサブグループ解析に対して検出力が不足していたが、統計学的に有意な投与一性相関関係が示された。尿失禁回数及び治療効果の評価尺度について、男性では統計学的に有意な効果が示されなかった（「臨床試験」参照）。全試験対象集団の 12.2%を占める男性では、プラセボに比べて、1 日当たりの尿失禁回数の平均値がベースラインの 5.6 回から 0.42 回（LS 平均差による）減少した（ $p=0.612$ ）。一方、女性では 2.0 回減少した（ $p<0.001$ ）。治療効果の評価尺度による評価で、治療により改善したと感じる男性の割合は約 40%（ $p=0.060$ ）であり、寄与割合は 15%（プラセボ群における効果 25%を差し引いた後の数値）であった。過活動膀胱に対して BOTOX[®]投与を受けた男性の約 60%が、投与しても症状に変化がない又は悪化したと感じた。過活動膀胱に対して BOTOX[®]を検討している男性には、尿路感染（BOTOX[®]9.5%に対してプラセボ 2.6%）及び尿閉（BOTOX[®]7.9%に対してプラセボ 1.3%）のリスクも含め、性特異的な効果について説明すること。

過活動膀胱及び尿路閉塞の徴候又は症状を有する男性には、BOTOX[®]を投与しないこと。

局所性筋力低下又は近隣筋の筋力低下については「**副作用—全般**」の項を参照のこと。

神経因性排尿筋過活動

こうした患者では、手技に関連した自律神経異常反射が生じることがあり、速やかな治療を要する場合がある。

3回以上の排尿筋内投与に関する安全性及び有効性のデータは極めて少ない。

導尿を行っていない患者では、膀胱を完全に空にする BOTOX[®]の能力が低下する場合がある。このため、こうした患者では、投与後 2 週間以内及び医学的な必要性に応じて最長 12 週まで、定期的に排尿後残尿量を評価すること。導尿を行っていない患者で、その後臨床的に意義のある排尿後残尿量増加を発現した患者では、導尿の開始を要する場合がある。こうした患者では尿路感染を発現するリスクも高まる可能性がある。導尿を行っていない患者には、治療前にこの点について説明すること。

眼瞼痙攣

眼輪筋への BOTOX[®]投与による瞬目減少は、特に第 VII 脳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。この作用により、無水晶体眼に角膜穿孔が生じ角膜移植を要した症例が 1 件発生している。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内側への注射を避け、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。

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。頻度は非常に低いですが、ボツリヌス毒素を眼窩周囲に投与後に急性の閉塞隅角緑内障が報告されている。

斜視

BOTOX[®]は、外科的修復との併用において拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除いて、慢性の麻痺性斜視には無効である。50 プリズムディオプトリーを超える偏位、拘束性斜視、外直筋の筋力低下を伴うデュアン症候群、及び以前の手術による拮抗筋の過度な退縮を原因とする続発性斜視に対しては、BOTOX[®]の効果は不明である。また、効果を高めるために、経時的に複数回の投与を要する場合がある。

斜視の治療として BOTOX[®]を投与中、眼窩への針の貫通により網膜循環に支障を来すほどの球後出血が生じている。眼窩の検査及び減圧に適した機器を使用できる状態にしておくことが望ましい。眼球への針の貫通も生じている。本症状の診断には検眼鏡を使用できる。1 ないし複数の外眼筋に麻痺が生じて、空間識失調、複視、偏視が生じることがある。患眼を被覆することでこれらの症状を緩和できる可能性がある。

痙縮

BOTOX[®]は、従来の標準治療薬との併用でしか限局性痙縮治療薬としての試験を実施していないため、このような治療薬の代替として用いることはしない。BOTOX[®]投与には、既知の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。

投与対象の特定と、痙縮をもたらしている筋肉を特定するための臨床検査が必要である。また、筋電図検査、筋肉の超音波検査、又は電気刺激により BOTOX[®]注射をより正確に行うことができる場合がある。

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、誤嚥性肺炎を伴う場合も認められている。重大な神経学的衰弱、嚥下障害又は誤嚥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。

痙性斜頸

嚥下困難及び呼吸困難

BOTOX[®]をはじめとするボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下困難又は呼吸困難を来すことがある。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。たいていの場合は、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。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。嚥下障害は数ヶ月にわたり持続し、十分な栄養と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来すこともあり、既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、呼吸器障害のため既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。

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）を調べ、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ことは避ける。

痙攣性発声障害

痙攣性発声障害の診断には、神経学的、耳鼻咽喉科的、言語病理学的評価等の集学的アプローチも用いること。診断評価中の喉頭鏡検査（鼻腔内視鏡が望ましい）は、何らかの発声障害を引き起こす喉頭のその他の構造障害を除外し、過剰な内転運動又は外転運動を観察するために必須である。

通常、妊婦又は授乳婦には、BOTOX[®]注射による痙攣性発声障害の治療は行わない。BOTOX[®]には声帯弛緩作用があり、周術期の誤嚥リスクを高める可能性があるため、全身麻酔を要する手術が予定された患者には投与しないこと。手技に関連して反射性的上気道性喘鳴が生じることがあるため、本手技は適切な訓練を受けた医師が、反射性的上気道性喘鳴の管理が可能な設備を備えた施設で行うこと。

上部顔面の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺）

眼輪筋への BOTOX[®]投与による瞬目減少は、特に第 VII 脳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。注射部位の炎症、顕著な顔面の非対称性、眼瞼下垂、過度の皮膚弛緩症、深部皮層の瘢痕、厚くて脂っぽい皮膚、又は物理的に伸ばしても十分には消えない眉間の皺が認められる場合には BOTOX[®]を慎重に投与すること。

慢性片頭痛

慢性片頭痛については診断の確立が困難であるため、BOTOX[®]による頭痛予防を検討している患者は、投与開始前に神経内科医又は疼痛管理専門医による評価を受けること。慢性片頭痛を有する成人の頭痛予防目的での BOTOX[®]使用では、32 週間にわたる 3 サイクルの評価を実施している。本適応症については、長期の安全性及び有効性データは入手不能である。2 サイクル投与後に適切な効果のみられない患者には、投与を継続しないこと。以降の治療の必要性について評価を受ける前に、3 サイクルを超えて患者に投与してはならない。

エピソード片頭痛（月に 14 日以下の頭痛）又は緊張型頭痛を有する成人では、頭痛の予防的投与に対する BOTOX[®]の安全性及び有効性は確認されていない。

がん原性

BOTOX[®]注射のがん原性の評価を目的とする長期の動物試験は実施していない。BOTOX[®]は既知の発がん性物質と構造的関連性を有していない。

遺伝毒性

BOTOX[®]は、*in vitro* 遺伝子突然変異試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 染色体異常誘発能試験で変異原性を示さなかった。

受胎能への影響

BOTOX[®]の筋肉内注射は、4 単位/kg（雄）及び 8 単位/kg（雌）の用量ではラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。高用量では受胎能の低下が生じ、毒性の徴候も認められた。以上の所見とヒトの妊孕性との関連性は不明である。

妊婦での使用：薬剤胎児危険度分類基準のカテゴリーB3

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。ヒトでのリスクの可能性は不明である。ベネフィットが潜在的なリスクを明らかに上回る場合でなければ、BOTOX[®]を妊婦に使用すべきではない。妊娠中に BOTOX[®]投与が必要であると判断された場合又は BOTOX[®]投与中に患者が妊娠した場合には、患者に潜在的リスクを十分に知らせること。

動物試験では、催奇形性に係るエビデンスはみられなかった。器官形成期間中に BOTOX[®]をマウスとラットに筋肉内注射した時、雌親の体重増加量減少及び胎児の骨化減少が認められた（4 単位/kg）。高用量（8 又は 16 単位/kg）では胎児体重の減少及び/又は骨化の遅滞が生じた。器官形成期間中のウサギに 2 回筋肉内注射した時、流産（2 単位/kg）及び母動物の死亡（4 及び 6 単位/kg）が生じた。一方、器官形成期間中に毎日筋肉内注射した時には、胎児体重の減少（0.25 及び 0.5 単位/kg）及び吸収の増加（0.5 単位/kg）が認められた。無作用量は 0.125 単位/kg であったが、全用量で母性毒性がみられた。BOTOX[®]の母性毒性用量（16 単位/kg）を、妊娠中に 2 回及び授乳中に 1 回ラットに筋肉内投与した時、着床後の死亡増加及び仔の体重減少が認められたが、離乳後の仔の発達には影響はみられなかった。動物で認められた有害作用の臨床リスクに対する意義については不明である。

授乳婦での使用

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。

小児での使用

18 歳未満の患者を対象とした過活動膀胱による尿失禁の治療について、BOTOX[®]の安全性及び有効性は確立されていない。

18 歳未満の患者を対象とした神経因性排尿筋過活動による尿失禁の治療について、BOTOX[®]の安全性及び有効性は確立されていない。

慢性片頭痛の適応症について、18 歳未満の小児患者では安全性及び有効性は確立されていない。

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、多汗症、痙攣性発声障害、又は上部顔面の皺（額の皺、目尻の皺、眉間の皺）の適応症について、12 歳未満の小児では安全性及び有効性が確立されていない。2 歳未満の小児では、限局性痙縮の治療に対する BOTOX[®]の安全性及び有効性は調査されていない。

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、誤嚥性肺炎に伴う場合も認められている。これらの症例と BOTOX[®]との因果関係は確認されておらず、Allergan Australia Pty Ltd が今後も継続的にモニタリングを行う。これらの患者の一部は、重大な神経学的衰弱、嚥下障害、誤嚥性肺炎、発作及び心血管系疾患等の危険因子を有していた。併存疾患（主に脳性麻痺）があり 8 単位/kg 超の投与を受けている小児患者において、遠隔部位で作用したとみられる症例が、市販後極めて稀に報告されている。重大な神経学的衰弱、嚥下障害又は誤嚥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、細心の注意を払うこと。

新規又は再発性の発作も報告されているが、主にこのような発作を起こしやすい小児で発現していた。これらの事象と BOTOX®投与との明らかな因果関係は確認されていない。

高齢者での使用

報告されている臨床経験においては、高齢患者と若年患者との間に反応の違いは認められていない。一般に、高齢患者では最低用量から開始する等、慎重に投与量を選択すること。

過活動膀胱

BOTOX®のプラセボ対照臨床試験に組み入れられた患者 1242 例のうち、41.4% (514 例) が 65 歳以上、14.7% (182 例) が 75 歳以上であった。尿路感染を除いては、これらの試験で 65 歳以上の患者と若年患者との間で BOTOX®投与後の安全性プロファイルに差は認められなかった。プラセボ群では、尿路感染の発現率が、65 歳以上の患者で若年患者に比べて高かった (それぞれ 15.2% と 6.6%)。BOTOX®を投与した 65 歳以上の患者でも、若年患者に比べて発現率が高かった (それぞれ 33.1% と 21.2%)。主要なプラセボ対照臨床試験では、両年齢群で有効性に差は認められなかった。

OAB を対象としたプラセボ対照臨床試験の初回投与後における尿路感染及び尿閉の年齢群別発現率

副作用	65 歳未満		65~74 歳		75 歳以上	
	BOTOX® 100 単位 (N=344)	プラセボ (N=348)	BOTOX® 100 単位 (N=169)	プラセボ (N=151)	BOTOX® 100 単位 (N=94)	プラセボ (N=86)
尿路感染	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
尿閉	21 (6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

運転及び機械操作能力に対する影響

BOTOX®投与後に無力症、筋力低下、浮動性めまい、及び視覚障害が報告されており、運転及び機械の使用が危険となりうる可能性がある。

他の医薬品との相互作用

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医薬品 (ツボクラリン系筋弛緩剤等) によって増強すると考えられる。アミノグリコシド系 (ストレプトマイシン、トブラマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、ネチルミシン、カナマイシン、アミカシン)、スペクチノマイシン、ポリミキシン、テトラサイクリン、リンコマイシン、又は神経筋伝達を阻害する他の医薬品を BOTOX®と併用する場合には、慎重に投与すること。

医薬品との相互作用を確認する特定の試験は実施していない。臨床的に問題となる薬物相互作用は報告されていない。

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ヵ月間以内に投与した場合の効果は不明である。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、過剰な脱力が増悪するおそれがある。

患者への情報

処方者は、BOTOX[®]について患者向け医薬品情報に関するリーフレットが作成されていることを患者へ説明し、必ずこれを患者へ提供しなければならない。

妊娠中に BOTOX[®]を使用する場合又は BOTOX[®]投与中に患者が妊娠した場合には、動物試験で流産がみられたことを含め、患者に潜在的リスクを十分に知らせること。

痙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場合もあるので、このことを患者に説明すること。嚥下障害発現後、誤嚥及び/又は呼吸困難が生じる場合がある。稀ではあるが、経管栄養、誤嚥性肺炎、ひいては死亡に至った例が報告されている。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、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。

尿失禁に対する膀胱内注射後、導尿を要する可能性があるため、排尿困難がある場合には担当医師に連絡するよう患者に指導すること。BOTOX[®]の膀胱内注射前に導尿を行っていない患者には、排尿後残尿量測定約 2 週間後に来院するよう指導すること。

導尿を行っていない患者で、その後臨床的に意義のある排尿後残尿量増加を発現した患者では、求める効果を得るために導尿の開始を要する場合がある（「臨床試験」参照）。

臨床検査値に及ぼす影響

痙性斜頸の治療として 360 単位までの用量を投与されている患者では、プラセボ群と BOTOX[®]群で通常の臨床検査値に有意差は認められなかった。

副作用

全般

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

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/又は挫傷が認められている。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。

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。ただし、近隣筋及び/又は投与部位から離れた筋肉の筋力低下が報告されている。

過活動膀胱

二重盲検、プラセボ対照、主要第 III 相試験で、過活動膀胱に対する投与後 12 週以内に最も高頻度に報告された副作用を表 5 に示す。

表 5 : 二重盲検プラセボ対照主要第 III 相試験で開始後 12 週間以内に BOTOX® 投与例の 1%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

器官別大分類/副作用	BOTOX® 100 単位 (N=552)	プラセボ (N=542)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	17.9%	5.5%
細菌尿	4.3%	2.0%
腎および尿路障害		
排尿困難	9.1%	6.6%
尿閉	5.6%	0.4%
残尿量*	3.1%	0.2%

*導尿の必要はないが PVR が上昇

全治療サイクル中、BOTOX® 100 単位の投与に伴い以下の副作用が報告された。：尿路感染 (25.5%)、排尿困難 (10.9%)、細菌尿 (8.0%)、尿閉 (5.8%)、残尿量 (3.4%)、頻尿 (2.0%)。

以下の表に、12 週目及び治療サイクル 1 のいずれかの時点で CIC を開始した BOTOX® 投与例とプラセボ投与例の患者を示す。

12 週目及び治療サイクル 1 のいずれかの時点において導尿した患者の割合

	BOTOX® 100 単位	プラセボ
12 週目	4.0% (22/547)	0.0% (0/535)
治療サイクル 1 のいずれかの時点	6.5% (36/552)	0.4% (2/542)

尿路感染は、CIC を開始した患者及び排尿後残尿量が 200 mL 以上の患者で増加した。以下の表に、投与開始後 12 週間の UTI の割合を CIC ステータス及び排尿後残尿量ごとに要約する。

治療サイクル 1 開始後 12 週間の CIC ステータス及び排尿後残尿量ごとの尿路感染の割合

	BOTOX® 100 単位	プラセボ
CIC を開始	39.6% (19/48)	12.5% (1/8)
CIC 開始なし	15.9% (80/504)	5.4% (29/534)
排尿後残尿量 200 mL 以上	34.5% (20/58)	0.0% (0/4)
排尿後残尿量 200 mL 未満	16.0% (79/494)	5.6% (30/538)

CIC = 清潔間欠導尿、PVR = post-void residual

以下の表に示すとおり、BOTOX® 100 単位及びプラセボ投与例で、糖尿病がある患者は糖尿病がない患者に比べ尿路感染の発現率が高かった。

糖尿病の有無別にみた過活動膀胱の二重盲検プラセボ対照臨床試験において投与後に尿路感染が発現した患者の割合

	糖尿病あり		糖尿病なし	
	BOTOX [®] 100 単位 (N=81)	プラセボ (N=69)	BOTOX [®] 100 単位 (N=526)	プラセボ (N=516)
尿路感染 (UTI)	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

初回投与後のいずれかの時点で報告され、治験担当医師が投与手技に関連ありと判断した事象は、排尿困難 (5.8%) 及び血尿 (2.2%) であった。

進行中の非盲検継続試験によると、反復投与に伴う全般的な安全性プロファイルへの変更は認められていない。

神経因性排尿筋過活動

二重盲検試験で神経因性排尿筋過活動に対する投与後 12 週以内に最も高頻度に報告された副作用を表 6 に示す。

表 6 : 二重盲検プラセボ対照臨床試験で開始後 12 週間以内に BOTOX[®] 投与例の 1% 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

器官別の副作用	BOTOX [®] 200 単位 (N=262)	プラセボ (N=272)
感染症および寄生虫症 尿路感染	24.4%	17.3%
腎および尿路障害 尿閉	17.2%	2.9%
一般・全身障害および投与部位の状態 疲労	3.8%	1.1%
精神障害 不眠症	1.5%	0%

全治療サイクル中 (曝露期間の中央値 : 44 週間)、BOTOX[®] 200 単位の投与に伴い以下の発現率が報告された。: 尿路感染 (49.2%)、尿閉 (17.2%)、疲労 (6.1%)、不眠症 (3.1%)。

神経疾患を有する患者では、全治療サイクル中に以下に示すその他の副作用が報告された。: 便秘 (4.2%)、筋力低下 (3.8%)、転倒 (3.1%)、歩行障害 (2.7%)、筋痙縮 (2.3%)、膀胱憩室 (1.1%)。

BOTOX[®] 200 単位投与群で発現した手技に関連する事象は、血尿 (3.8%)、排尿困難 (2.3%) 及び自律神経異常反射 (1.5%) であった。

反復投与に伴う全般的な安全性プロファイルへの変更は認められていない。

併合主要試験に参加した多発性硬化症 (MS) 患者では、MS 年間増悪率 (患者年あたりの MS 増悪イベント数) は BOTOX[®] で 0.23、プラセボで 0.20 であった。

個々の試験で報告されている MS 年間増悪率の傾向は、2 つの主要試験で異なることが示されており、191622-515 試験では BOTOX[®]で 0.14、プラセボで 0.22 のところ、191622-516 試験では BOTOX[®]で 0.36、プラセボで 0.19 であった。

投与開始前のベースライン時点で導尿を行っていない患者のうち、BOTOX[®]200 単位の投与開始後に導尿を開始した患者は 38.9%であったが、プラセボでは 17.3%であった。

神経因性排尿筋過活動の主要試験では、ベースライン時点で導尿を行っていないサブグループのうち、12 週目時点で導尿を開始した患者はプラセボ群ではわずか 10.1%であったのに対し、200 単位投与群では 25.5%であった。患者が導尿を開始していなくても、残尿量増加を発現した患者では尿路感染が増加した。

以下の表に、投与開始後 12 週間の尿路感染の割合を投与前及び投与後の CIC ステータスと排尿後残尿量ごとに要約する。

投与開始後 12 週間の投与前及び投与後の CIC ステータスと排尿後残尿量ごとの尿路感染の割合

CIC ステータス		BOTOX [®] 200 単位	プラセボ
投与前	投与後		
CIC 使用あり	CIC 使用あり ^a	22.0% (29/132)	20.7% (29/140)
CIC 使用なし	CIC 使用あり	40.4% (19/47)	11.9% (5/42)
	CIC 使用なし	21.3% (13/61)	16.4% (10/61)
	CIC 使用なし/ 排尿後残尿量 200 mL 以上	32.0% (8/25)	0.0% (0/5)
	CIC 使用なし/ 排尿後残尿量 200 mL 未満	13.9% (5/36)	17.9% (10/56)

CIC = 清潔間欠導尿、PVR = post-void residual

^a投与前に CIC を使用していた患者は投与後も継続して使用

慢性片頭痛

687例の患者が参加して BOTOX[®]投与を受けた慢性片頭痛に関する2つの二重盲検プラセボ対照試験から安全性データを収集した。以下の副作用が報告された。

慢性片頭痛に関する2つの二重盲検プラセボ対照臨床試験でBOTOX®投与例の1%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

副作用	BOTOX® N=687	プラセボ N=692
神経系障害		
頭痛	32 (4.7%)	22 (3.2%)
片頭痛	26 (3.8%)	18 (2.6%)
顔面不全麻痺	15 (2.2%)	0 (0.0%)
眼障害		
眼瞼下垂	25 (3.6%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害		
頸部痛	60 (8.7%)	19 (2.7%)
筋骨格硬直	25 (3.6%)	6 (0.9%)
筋力低下	24 (3.5%)	2 (0.3%)
筋肉痛	21 (3.1%)	6 (0.9%)
筋骨格痛	18 (2.6%)	10 (1.4%)
筋痙縮	13 (1.9%)	6 (0.9%)
筋緊張	9 (1.3%)	3 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	23 (3.3%)	14 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	7 (1.0%)	2 (0.3%)
発疹	7 (1.0%)	6 (0.9%)

片頭痛（片頭痛の悪化を含む）は通常投与後1ヵ月以内に発現し、BOTOX®投与例の3.8%、プラセボ（生理食塩液）投与例の2.6%で報告された。片頭痛は以降の投与時に必ずしも再発せず、全発現率は反復投与に伴い低下した。

プラセボ群に比べてBOTOX®群で発現率が高く、発現率が1%未満のその他の副作用は、嚥下障害、顎痛、皮膚疼痛であった。

第III相試験における有害事象による中止率は、BOTOX®群で3.8%、プラセボ（生理食塩液）群で1.2%であった。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣に対して1684例の患者に4258回（反復投与を含む）の投与を行った臨床試験において、投与した眼に発現した副作用の発現率を以下に示す。

眼瞼下垂	11.0%
刺激/流涙（眼乾燥、兎眼、羞明を含む）	10.0%
稀に眼瞼外反、角膜炎、複視、眼瞼内反が報告された	<1.0%

眼瞼軟部組織で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防ぐことが可能である。

稀ではあるが、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が臨床試験で報告された。

2例の第VII神経障害（1例は無水晶体眼）において、眼輪筋へのBOTOX[®]注射により瞬目減少が生じ、重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、及び角膜潰瘍に至った。無水晶体眼の1例では、角膜移植を要する角膜穿孔を引き起こした。眼瞼外反を招かぬよう下眼瞼への注射を避けることにより、このリスクを下げることができる。角膜上皮欠損に対しては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。

眼瞼痙攣により通常の生活が不可能であった患者2例で、BOTOX[®]投与後3週間以内に労作性の心血管虚脱が発現した。普段座っていることが多い患者には、BOTOX[®]投与後には緩徐かつ慎重に活動を再開するよう注意を促すこと。

ボツリヌス毒素を眼窩周囲に投与後に、非常に稀に急性閉塞隅角緑内障が報告されている（「**使用上の注意**」を参照）。

斜視

斜視に対して9年間にわたりボツリヌス毒素を使用した臨床研究では、8,300回の投与で生じた有害事象の発現率（%注射）が報告されている（1）。投与を受けた患者の総数は未報告である。

隣接筋への作用：部分眼瞼下垂と垂直偏位の発現率は、それぞれ16%及び17%であった。完全な眼瞼下垂は稀であった。1例では、眼瞼下垂の軽度な残存（0.16%）と2プリズムディオプトリーを超える垂直偏位の誘発（2%）が6ヵ月以上持続した。

球後出血（0.2%）が生じたが失明は伴わなかった。1例では、5分後に眼窩の除圧を行い、網膜循環を回復させた。

強膜穿孔（0.11%）：強膜穿孔は、近視眼及び以前の手術部位で発生することが多い。除去前の数ヵ月間視力が低下していた1例で、硝子体出血が生じた。また、別の患者では20/25から20/30への視力低下が報告された。

散瞳（0.06%）：このうち少なくとも2例は毛様体神経節の損傷（アディー瞳孔）に一致していた。

1ないし複数の外眼筋に麻痺が生じ、偏視及び空間識失調が生じることがある。患眼を被覆することでこれらの症状を緩和できることがある。

両目の視力が良い患者では、投与後に複視が生じる頻度が高い。成人の複視は、眼帯により管理することが可能である。1例では、圧迫を行わなかったため永続的とみられる複視が生じた。

斜視に用いられる低用量では、患者に全身性の麻痺又は全身性の麻痺の疑いは生じていない。

また、その他の後向き観察研究でも、最も頻度の高い有害事象である眼瞼下垂及び垂直偏位の発現率には、患者ごとに差があることが報告されている。実質的な差異について、明白な説明は存在しない。文献によると、斜視（266例）の治療に対するBOTOX[®]を評価した3つの試験（2-4）で、眼瞼下垂の発現率は全注射回数に対して30%～37%又は全患者数に対して37%であることが示された。垂直偏位は全注射回数に対して42%又は全患者数に対して10%～34%で報告された。

別の研究では、結膜下出血及び結膜出血等の副作用が極めて一般的であることが示された。また、頻度は低いが頭痛、毛様体筋麻痺、眼性めまい、角膜刺激も報告されている。1つの試験では、

45 例中 5 例（11.1%）の患者が可逆性の眼圧上昇を来していることが明らかになった。

第 VII 神経障害（片側顔面痙攣）

BOTOX[®]投与後に報告された有害事象は、上述の有害事象の他、霧視、顔面麻痺、浮動性めまい、疲労であった。

2 歳以上の小児における限局性痙縮

限局性痙縮の治療に対して使用した BOTOX[®]の安全性を、尖足奇形、上肢痙縮及び下肢痙縮の治療を対象とした臨床試験で評価した。あらゆる筋肉内注射で予測されるように、こうした患者において投与に関連した限局性疼痛、不快感、挫傷、浮腫が認められた。全ての投与関連有害事象の重症度は軽度から中等度であり、自己限定的であった。

上肢痙縮の治療を受けた小児で最も報告頻度の高かった投与関連有害事象は、局所及び全身の筋力低下、弾発指、不器用、運動低下、転倒、排尿頻度の増加、関節脱臼、筋痙縮であった。これらの有害事象を試験中に 1 回以上発現した患者の割合を以下に要約する。

	BOTOX [®] (n=74)
筋力低下、局所	5.4%
筋力低下、全身	2.7%
弾発指	2.7%
不器用	1.4%
転倒	1.4%
運動低下	1.4%
排尿頻度の増加	1.4%
関節脱臼	1.4%
筋痙縮	1.4%

これらの試験中に報告されたその他の有害事象のうち、報告頻度が高い又は極めて高いものは、痙攣、鼻咽頭炎、肺炎、嘔吐、挫傷であった。

小児脳性麻痺における痙縮による尖足奇形の治療を受けている小児では、最も報告頻度の高かった投与関連有害事象は、転倒、下肢痛、下肢（局所）筋力低下、全身筋力低下であった。これらの有害事象を試験中に 1 回以上発現した患者の割合を以下に要約する。

	BOTOX [®] (n=215)
転倒	9.3%
下肢痛	2.3%
筋力低下、局所	2.3%
筋力低下、全身	2.3%

転倒は、足首の位置や歩行様式の変化及び/又は局所性筋力低下が原因であると考えられる。局所性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。

患者の 1%で報告されたその他の投与関連有害事象は、下肢痙攣、発熱、膝痛、足首の痛み、投与後の注射部位疼痛、嗜眠であった。また、尿失禁も報告されている。

股関節内転筋の痙縮に対して投与を受けた小児では、評価対象の試験で有害事象の報告はなかった。

成人における限局性痙縮

二重盲検試験及び非盲検試験で脳卒中に伴う上肢痙縮に対して投与を受けた固有の患者 339 例を対象に、BOTOX[®]の安全性を評価した。一般的に、報告された有害事象の大半は軽度から中等度であり、大半が自己限定的であった。

以下に、投与関連有害事象として患者の 1~4%で報告された有害事象を、発現率の高い順に記載する。：上肢痛、筋緊張亢進

発熱及びインフルエンザ症候群も患者の約 1%で報告されている。以下に、投与関連有害事象として患者の 1%未満で報告された有害事象を、発現率の高い順に記載する。：知覚過敏、関節痛、無力症、滑液包炎、皮膚炎、頭痛、注射部位過敏反応、倦怠感、悪心、錯感覚、体位性低血圧、そう痒症

二重盲検試験又は非盲検試験のいずれかで、脳卒中に伴う下肢痙縮に対して単回投与を受けた患者 82 例を対象に、BOTOX[®]の安全性を評価した。以下の投与関連有害事象が報告された。：事故による外傷 (1.2%)、協調運動障害 (1.2%)、錯感覚 (1.2%)。報告された有害事象の重症度は軽度から中等度であった。

試験の二重盲検期で BOTOX[®]の投与を受けた患者 56 例のうち、44 例が非盲検試験に進み 2 回目の投与を受けた。報告されたその他の投与関連有害事象は、筋緊張亢進 (4.5%)、無力症 (2.3%)、頭痛 (2.3%)、運動過多 (2.3%) であった。

痙性斜頸

痙性斜頸に対する BOTOX[®]投与後に、以下の有害事象が報告された。患者には平均 155 単位 (範囲：100~300 単位) が投与された。

有害事象	BOTOX [®] (n=131)
全身：	
- 頸部痛	5.3%
- 無力症	3.1%
- 頭痛	1.5%
- 注射部位疼痛	1.5%
消化器系：	
- 嚥下障害	12.2%
筋肉系：	
- 筋力低下	0.8%

BOTOX[®]投与後に最も高頻度に報告された有害事象は嚥下障害であった。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。大半の患者で、嚥下障害は通常軽度から中等度と報告されているが、一部の患者では重度の問題を伴うことがある。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（「**使用上の注意**」参照）。

BOTOX[®]投与による頸部痛は、反対側の筋肉、又はジストニア罹患歴のないその他の筋肉の安静状態の変化が原因であると考えられる。頸部痛の重症度が高い例も稀に認められる。文献では、痙攣性斜頸に対する投与を受けた患者でも発声障害が報告されている。また、鼻炎の報告もある。

原発性腋窩多汗症

二重盲検試験及び非盲検試験で原発性腋窩多汗症の治療を 1 回以上受けた患者 287 例で、BOTOX[®]の安全性を評価した。BOTOX[®]投与群の患者 1%超で認められた投与関連有害事象を、発現率の高い順に記載する。：非腋窩発汗増加の自覚（4.5%）、注射部位疼痛（1.7%）、疼痛（1.4%）、血管拡張（ほてり）（1.0%）。BOTOX[®]の反復投与を受けた被験者 207 例のうち 2 例（1.0%）で、一過性の腕の脱力が発現した。また、体臭も報告されている。

痙攣性発声障害

本疾患に対して BOTOX[®]を投与した大規模試験で、BOTOX[®]投与後に高頻度に報告された有害事象は、内転型痙攣性発声障害では氣息性発声障害（全投与回の 47.6%）、嚥下障害（14.9%）及び誤嚥（5.9%）、外転型発声障害では嚥下障害（11.2%）及び上気道性喘鳴（6.9%）であった。

痙攣性発声障害を有する患者 169 例を対象とした別の大規模試験で、以下の有害事象が 1093 回の BOTOX[®]投与中 1 回以上認められた。麻痺性発声障害（氣息性発声障害）が 338 回（31%）（軽度 139 回、中等度 114 回、重度 73 回、極めて重度 12 回）、技術上の失敗が 90 回（8%）、嚥下障害が 38 回（3%）（軽度 17 回、中等度 15 回、重度 4 回、極めて重度 2 回）、疼痛が 13 回（1%）（軽度 5 回、中等度 6 回、重度 2 回）、空嘔吐が 6 回（0.5%）（軽度 3 回、中等度 3 回）、二重声が 3 回、中等度のインフルエンザ様症状が 2 回、持続性咳嗽が 2 回。

眉間の皺

2つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（535例、BOTOX[®]投与群 405例、プラセボ投与群 130例）で、眉間の皺の治療に対するBOTOX[®]の安全性を評価した。報告された有害事象の大半は軽度から中等度であり、全例が一過性のものであった。最も報告頻度の高かった投与関連有害事象は、頭痛（BOTOX[®]群 9.4%、プラセボ群 12.3%）及び眼瞼下垂（BOTOX[®]群 3.2%、プラセボ群 0%）であった。眼瞼下垂はBOTOX[®]の薬理作用と一致しており、投与手技に関連するものと考えられる。

BOTOX[®]投与群の1%～3%で報告された投与関連有害事象を、発現率の高い順に記載する。：注射部位疼痛/灼熱感/刺痛感（2.5%）、顔面痛（2.2%）、紅斑（1.7%）、局所性筋力低下（1.7%）、注射部位浮腫（1.5%）、斑状出血（1.0%）、皮膚のつっぱり感（1.0%）、錯感覚（1.0%）、悪心（1.0%）

目尻の皺

2つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（BOTOX[®]投与群 246例 [片側 6～18単位]、プラセボ投与群 80例）で、目尻の皺の治療に対するBOTOX[®]の安全性を評価した。報告された有害事象の大半は軽度から中等度であり、全例が一過性のものであった。最も報告頻度の高かった投与関連有害事象は、注射部位出血（注射部位内出血）（BOTOX[®]片側 6～18単位群 8.1%、プラセボ群 10.0%）及び頭痛（BOTOX[®]片側 6～18単位群 3.7%、プラセボ群 2.5%）であった。インフルエンザ症候群がBOTOX[®]投与例（片側 6～18単位）の1.6%で報告されたが、プラセボ群での報告はなかった。BOTOX[®]群のその他の投与関連有害事象は全て、患者の1%未満での報告であった。

その他の試験では、注射部位内出血の発現率はBOTOX[®]投与例の4%～25%と報告され、プラセボでも同程度の発現率が報告された。BOTOX[®]投与に関連したその他の有害事象に下眼瞼外側部の一時的な下垂（5%）があるが、これはBOTOX[®]の薬理作用と一致しており、投与手技に関連するものと考えられる。

額の皺

額の水平皺を有する患者 59例にBOTOX[®]を投与した臨床試験（前頭筋に 8～24単位）では、以下の投与関連有害事象が報告された。頭痛（22.0%）、挫傷（10.2%）、眉毛下垂（10.2%）、眼瞼腫脹（20.3%）、額の痛み/そう痒（5.1%）、悪心（3.4%）、緊張感（1.7%）、インフルエンザ様症状/風邪（1.7%）、その他（6.8%）。報告された有害事象は全て軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の報告はなかった。

市販後経験

BOTOX[®]投与後、稀に死亡が報告されており、それらの症例では時に嚥下障害、肺炎、及び/又はその他の重大な衰弱を伴っていた。

稀ではあるが、アナフィラキシー、血清病等の重篤な過敏反応、及び/又は即時の過敏反応が報告されている。また、皮疹、蕁麻疹、軟部組織浮腫、呼吸困難等のその他の過敏症症状も報告されている（「**使用上の注意**」を参照）。

BOTOX[®]投与後に、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。

また、BOTOX[®]投与後に新規又は再発性の発作も報告されており、主に発作を起こしやすい患者で生じている。

眼瞼痙攣に対する BOTOX[®]投与後に閉塞隅角緑内障が非常に稀に報告されている。

市販後に報告されている副作用又はその他医学的に重要な有害事象を、適応症に関わらず、以下に記載する。中には「**使用上の注意**」及び「**副作用**」の項に記載のないものもある。除神経/筋萎縮、呼吸抑制及び/又は呼吸不全（美容目的以外での使用）、呼吸困難、誤嚥性肺炎（美容目的以外での使用）、構語障害、口内乾燥、斜視、末梢性ニューロパチー、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、発熱、食欲不振、霧視、視覚障害、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、腕神経叢障害、神経根障害、失神、感覚鈍麻、倦怠感、筋肉痛、重症筋無力症、錯感覚、発疹、多形紅斑、そう痒症、乾癬様皮膚炎、多汗症、睫毛眉毛脱落症を含む脱毛症。

用法・用量

投与経路

筋肉内投与。治療する筋肉の運動終板領域に到達するよう調製後の BOTOX[®]を注射する。眼瞼痙攣については皮下投与してもよい。原発性腋窩多汗症には皮内注射する。

全般

BOTOX[®]の投与は、適切な資格を有する医師で、本剤による患者の治療及び必要な機器の使用に関する経験のある医師が行うこと。

本製品及び希釈液は保存剤を含まないため、本製品は 1 回限りの使い捨てである。開封及び調製後には冷蔵庫で保管し、24 時間以内に使用すること。残った薬液は廃棄すること。また、調製した BOTOX[®]は凍結させないこと。

一般的に、BOTOX[®]の投与量は個々の患者に合わせて調整し、必ず最小有効量から開始すること。投与間隔は通常 3 ヶ月以上空けること。

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、0.1 mL 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[®]100 アラガン単位と 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。

膀胱機能障害

BOTOX[®]の排尿筋内投与は、高度な専門性を有する当該技術について訓練を受けた泌尿器科医/婦人泌尿器科医、又はこのような訓練を受けた泌尿器科医/婦人泌尿器科医の直接的な監督下で泌尿器科医/婦人泌尿器科医が行うこと。

投与時に尿路感染がないことを確認する。アミノグリコシド系を除く抗生物質（「**他の医薬品との相互作用**」参照）の予防投与を、本剤投与の1～3日前、投与当日、投与の1～3日後に実施する。

投与前最低3日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。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。

過活動膀胱

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）を投与前に行うことができる。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液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

排尿筋内に0.5 mL（5単位）ずつ20ヵ所に投与するため、BOTOX[®]の推奨用量は100単位であり、これが推奨最大用量である。

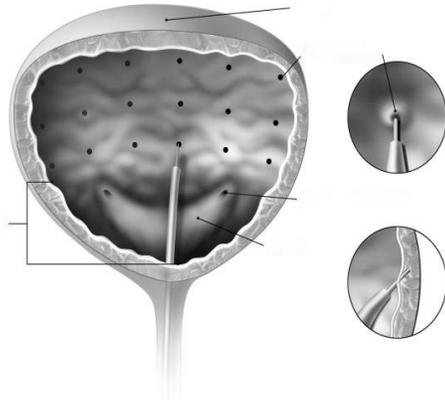
100単位に、保存剤を含まない0.9%生理食塩液10 mLを添加することが推奨される（「**希釈表**」参照）。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

調製後のBOTOX[®]（100単位/10 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角と膀胱底部を避けて、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1 mL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2 mm挿入し、0.5 mLずつ20ヵ所に（薬液総量10 mL）約1 cmの間隔を空けて注射する（下図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1 mLを注入して、全量が膀胱内に投与されるようにする。帰宅前に患者が排尿機能を確認できるよう、膀胱壁の視覚化のために注入していた生理食塩液は注射後排液しない。随意排尿が起こるまで、患者を注射後少なくとも30分間観察すること。

2週間以内に臨床効果が認められることがある。前回投与の臨床効果が減弱した場合には再投与について検討するが（第III相試験における期間の中央値は166日 [約24週間]）、前回の膀胱内投与から3ヵ月以上経過していることが必要である。



神経因性排尿筋過活動

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）あるいは全身麻酔を投与前に行うことができる。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液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

推奨用量は BOTOX[®]200 単位である。

200 単位バイアルの BOTOX[®]を、保存剤を含まない 0.9%生理食塩液 6 mL 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 2 mL を 3 本の 10 mL 注射器に採る。各 10 mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%生理食塩液 8 mL 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 10 mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10 mL 注射器が得られる。注射器内にて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。

2 本の 100 単位バイアルの BOTOX[®]につき、保存剤を含まない 0.9%生理食塩液 6 mL を各バイアルに添加して溶解し、バイアルを静かに回して混和する。各バイアルから 4 mL を 2 本の 10 mL 注射器に採る。両バイアルからそれぞれ残りの 2 mL を 3 本目の 10 mL 注射器に採る。各 10 mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%生理食塩液 6 mL 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 10 mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10 mL 注射器が得られる。注射器内にて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/30 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角を避けて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、約 1 mL 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 2 mm 挿入し、1 mL（約 6.7 単位）ずつ 30 ヶ所に（薬液総量 30 mL）約 1 cm の間隔を空けて注射する（上図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、全量が膀胱内に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。

臨床効果は通常 2 週間以内に認められる。臨床効果がみられる前に、一定の間隔で再投与することは推奨されない。前回投与の臨床効果が減弱した場合には再投与について検討するが（第 III 相試験における期間の中央値は、BOTOX®200 単位で 256～295 日 [36～42 週間]）、前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過していることが必要である。

2 回を超える投与に関するデータは極めて少ないため、2 回目以降の投与についてはリスクとベネフィットを検討してから実施すること。

慢性片頭痛

慢性片頭痛に対する推奨用量は 155～195 単位であり、30 ゲージ、0.5 インチ針を用いて各部位に 0.1 mL（5 単位）ずつ筋肉内（IM）投与する。投与は、以下の表に示す 7 つの頭部/頸部筋領域に分割して行う。頸部の筋肉が特に厚い患者では、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、全ての筋について、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、以下に示した各筋の最小用量を両側性に投与する。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。

再投与スケジュールについては 12 週ごとが推奨される。

慢性片頭痛については診断の確立が困難であるため、BOTOX®による頭痛予防を検討している患者は、投与開始前に神経内科医又は疼痛管理専門医による評価を受けること。慢性片頭痛を有する成人の頭痛予防に対する BOTOX®使用では、32 週間にわたる 3 サイクルの評価を実施している。本適応症については、長期の安全性及び有効性データは入手不能である。2 サイクル投与後に適切な効果のみられない患者には、投与を継続しないこと。以降の治療必要性について評価を受ける前に、3 サイクルを超えて患者に投与してはならない。

慢性片頭痛に対する推奨投与部位：



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
	総投与量（単位）（筋肉内投与部位数 ^{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

^{a)} 1 筋肉内投与部位=0.1 mL=BOTOX®5 単位

^{b)} 両側に最小用量を投与

眼瞼痙攣

適正に希釈した毒素（「**希釈表**」参照）を、滅菌した 1.0 mL ツベルクリン用シリンジに予定の投与量よりもやや多めに採り、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体注射液を調製する。注射器の筒に入った気泡を抜き、注射器を注射針に装着する。注射針は 27～30 ゲージ、1½インチ針が望ましい。予定の投与量よりもやや多めに採った注射液を適切な廃棄容器に排液し、注射針が開通していること及び注射器と注射針との間に漏れがないことを確認する。BOTOX®を希釈又は抜き取る際は、その都度、新しい滅菌針と注射器を使用すること。

眼瞼痙攣に対しては、滅菌済みの 27～30 ゲージ針を用いて筋電図ガイド下又は非筋電図ガイド下で希釈後の BOTOX®（「**希釈表**」を参照）を注射する。推奨初回用量の 1.25～2.5 単位（各部位 0.05～0.1 mL）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。眼輪筋前瞼板部への投与が適切であることが多いが、患者の症状により異なる場合がある。上眼瞼挙筋から出来る限り離して上眼瞼に投与することにより、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投与することにより、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軽く圧迫することで、これを軽減することができる場合がある。

一般的に、注射の初期効果は 3 日以内にみられ、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 ヶ月で、その後必要に応じて再投与することができる。初回投与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 ヶ月以下であった場合）は、再投与の際に用量を最大 2 倍まで増量してもよい。ただし、部位当たり 5.0 単位を超えて注射しても、効果の向上は最小限であると思われる。眼瞼痙攣に対して BOTOX®を用いる場合には、3 ヶ月に 1 回を上回る頻度で注射すると耐性が生じる場合がある。また、永続的な効果が得られることは稀である。

BOTOX[®]の累積投与量は、2ヵ月間で200単位を超えてはならない。

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習熟していなければならない。

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

注：斜視に対するBOTOX[®]の投与量は、1つの筋当たり0.05～0.15 mLとすること。

溶解後のBOTOX[®]初回投与量（以下の「希釈表」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週間のうちに更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ヵ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等の力学的要因がみられたり、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等の理由で、患者の約2分の1に再投与が必要となる。

- I. 初回投与量（単位）。偏位が少ない患者の治療には以下の用量で投与する。増量は偏位が大きい患者に対してのみ行う。
 - A. 垂直筋及び20プリズムディオプトリー未満の水平斜視の場合：1つの筋当たり1.25～2.5単位。
 - B. 20～50プリズムディオプトリーの水平斜視の場合：1つの筋当たり2.5～5.0単位。
 - C. 1ヵ月以上の持続性の第VI神経麻痺の場合：内側直筋に1.25～2.5単位。
- II. 残存又は再発性斜視に対する再投与量。
 - A. 各回の注射後7～14日目時点で再度診察し、当該投与量の効果を調べることを望ましい。
 - B. 対象筋に十分な麻痺効果が得られた患者に再投与する場合は、初回と同じ用量で投与すること。
 - C. 対象筋に十分な麻痺効果が得られなかった患者に再投与する場合は、前回の2倍量まで投与してもよい。
 - D. 投与筋及び隣接筋の実質的な機能から前回の投与の効果が消失したことが確認されるまで、再投与は行わないこと。
 - E. 1回の投与で推奨される1つの筋当たりの最大用量は25単位である。

第VII神経障害（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う。痙攣の程度によって、皺眉筋、大頬骨筋、口輪筋、及び/又はその他の顔面筋に追加投与が必要となる場合がある。小さな口周囲筋を特定するには、筋電図ガイドが有用な場合がある。

BOTOX[®]の累積投与量は、2ヵ月間で200単位を超えてはならない。

2歳以上の患者における小児脳性麻痺による動的尖足等の上肢及び下肢の限局性痙縮の治療

正確な投与量と投与部位数は、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、前回投与に対する反応に基づき、患児のニーズごとに調節すること。臨床試験では、投与回ごとの筋別の投与量は、上肢で0.5～2.0単位/kg体重、下肢で2.0～4.0単位/kg体重であった。尖足の治療では、最大4単位/kg又は200単位（いずれか小さい方）の総投与量を、腓腹筋の内側頭と外側頭に分割して単回投与した。その他の筋肉では、1回の治療ごとの筋別の投与量は3.0～8.0単位/kg体重及び300単位以下であり、本用量を患部筋で分割して投与した。腓腹筋への初回投与後、踵接地時及び起立時の足の位置をさらに改善するために、前脛骨筋又は後脛骨筋への追加投与を要する場合がある。

対象筋に到達できるよう、適度な長さを有する27ゲージ又は30ゲージの針を使用する。限局性痙縮については、筋電図検査、筋肉超音波検査、又は電気刺激等により位置の特定を行う。

通常、臨床効果は投与後2週間以内に認められる。前回投与の臨床効果が減弱した場合には再投与を行うが、通常3ヵ月以上の間隔を空けることが必要である。再投与時の筋痙縮の程度により、BOTOX[®]の用量と投与筋の変更が必要な場合がある。

以下の表に、2歳以上の小児における限局性痙縮の治療に対してBOTOX[®]を投与する時の投与指針を示す。最大累積投与量は通常8.0単位/kg体重以下及び最大300単位であり、本用量を患部筋で分割するか3ヵ月間隔で投与する。

上肢筋	用量（単位/kg/筋）
上腕二頭筋	0.5～2.0単位
上腕筋	0.5～2.0単位
腕橈骨筋	0.5～2.0単位
尺側手根屈筋	0.5～2.0単位
橈側手根屈筋	0.5～2.0単位
円回内筋	0.5～2.0単位
方形回内筋	0.5～2.0単位
深指屈筋	0.5～2.0単位
浅指屈筋	0.5～2.0単位
長母指屈筋	0.5～2.0単位
短母指屈筋	0.5～2.0単位
母指対立筋	0.5～2.0単位
母指内転筋	0.5～2.0単位
下肢筋	用量（単位/kg/筋）
股関節内転筋群（長内転筋、短内転筋、大内転筋、内側大腿筋）	4.0単位
腓腹筋	2.0～4.0単位

成人における限局性痙縮

正確な投与量と投与部位数は、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、前回投与に対する反応に基づき、患者ごとに調節すること。臨床試験では、1回の治療で患部筋（通常、肘、手首、指の屈筋）に分割して投与した投与量が360単位を超えることはなかった。通常、筋緊張の改善は投与後2週間以内にみられ、投与後4～6週間以内に最大効果に達する。臨床試験では、患者は12～16週間の間隔で再投与を受けた。再投与時には筋痙縮の程度から判断して、BOTOX®の投与量と投与筋の変更が必要になることがある。

以下の表に、限局性痙縮の治療に対してBOTOX®を投与する時の投与指針を示す。

筋肉	総投与量、投与部位数
上腕二頭筋	100～200単位、最大4部位
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
後脛骨筋	70～100単位、1～2部位
ヒラメ筋	80～125単位、1～2部位
長指屈筋/短指屈筋	50～100単位、2～4部位
内側腓腹筋/外側腓腹筋	50～200単位、2～4部位

対象筋に到達できるよう、適度な長さを有する27ゲージ又は30ゲージの針を使用すること。限局性痙縮については、筋電図検査、筋肉超音波検査、又は電気刺激等により位置の特定を行う。

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、特に大きな筋肉で有用なことがある。

痙性斜頸

投与量は、頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、体重、治療効果に基づいて、患者ごとに調節すること。

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。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、及び/又は僧帽筋にBOTOX®を注射するが、この限りではない。

表在筋には25、27又は30ゲージ針を用い、深部筋には適度な長さの針を用いる。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。

以下の表に、痙性斜頸の治療に対して BOTOX®を投与する時の投与指針を示す。

投与指針

痙性斜頸の分類	筋群	総投与量、投与部位数
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、頸板状 筋	50～200 単位、2～8 部位、両側に投与

本情報は初回投与の指針として提供するものである。筋肥大の程度とジストニア姿勢に関与する筋肉群は経時的に変化することがあるため、毒素の投与量と投与筋の変更が必要になる。正確な投与量と投与部位数は、患者ごとに調節すること。

通常、臨床効果は投与後 2 週間以内に認められ、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。2 ヶ月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 (2～32 週間)、個々の患者の疾患と反応によるが、標準的な持続期間は約 12～16 週間であった。

以下の表に、臨床試験における筋別の BOTOX®投与量の中央値を示す。臨床試験では、個々の痙性斜頸患者の症状に基づき医師が投与量を決定した。

筋肉	中央値の範囲* (単位)	最小量－最大量 (単位/筋) **
胸鎖乳突筋	50	15～190
僧帽筋	50～60	5～200
肩甲挙筋	50	10～180
頭板状筋/頸板状筋	90	10～240
斜角筋	40	5～90

* 投与サイクルが 1 回 (121 例) 及び 2 回 (90 例) の患者では、2 つの中央値が存在した。こうした患者では、数値が 1 つのみの場合、中央値の値は同一であった。

** 胸鎖乳突筋への投与量を 100 単位未満に制限することにより、嚥下障害の発現率が低下する可能性がある（「使用上の注意」参照）。

痙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、BOTOX[®]の投与量は 140～280 単位であった。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、初回投与は最小有効量で開始すること。

一般的に、痙性斜頸の治療では、2 ヶ月ごとの総投与量が 360 単位を超えてはならない。再投与までの時間は患者により異なるが、比較対照臨床試験のデータでは、投与後約 8～10 週間で症状が再度出現することが示されている（「薬効薬理－臨床試験」参照）。

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 2 ヶ月に 1 回までとする。「ブースター」投与は推奨されない。

原発性腋窩多汗症

多汗症の治療には、BOTOX[®]100 単位を滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液 4.0 mL を用いて溶解する。各腋窩に BOTOX[®]50 単位（2.0 mL）を皮内注射するが、このとき多汗部位内の 10～15 部位に約 1～2 cm 間隔で均等に分布するよう注射する。多汗症の治療には 30 ゲージ針を用いる。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。皮膚表面に対し 45 度の角度で、約 2 mm 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、漏出を出来る限り防ぐようにする。多汗症に対する再投与は、前回投与の臨床効果が減弱してから行うこと。ただし、4 ヶ月未満の投与間隔での再投与は推奨されない。

痙攣性発声障害

痙攣性発声障害患者に対する投与は、喉頭の解剖学及び生理学に通じ、鼻内内視鏡及び筋電図ガイド下での施注が可能な施設を有する医師が行う。手技は、反射性の上気道性喘鳴等の急性合併症の管理が可能な設備を有した施設で行うこと。治療プログラムは、投与回ごとに各患者に応じて個別に調整する。最大効果は概して投与後 7 日以内にみられる。

BOTOX[®]（100 単位/バイアル）は、保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液 4.0～5.0 mL を用い、最終濃度が 2.0～2.5 単位/0.1 mL となるよう溶解する。内転型痙攣性発声障害では、各甲状披裂筋に対して標準用量である 1.0～2.5 単位/0.1 mL で BOTOX[®]投与を開始し、その後患者の要望や投与への反応に応じて濃度を調整して用量を変更する。3 単位/声帯を要する患者も時にはいるが、大半の患者は数年かけて減量し、0.2 単位/声帯にまで減量する例もある。一般的に両側への投与を推奨するが、一部で片側への投与で効果がある患者や、2 回目以降投与ごとに左右を入れ替える患者もいる。

外転型痙攣性発声障害では、通常、BOTOX[®]2～5 単位を外側輪状軟骨後部、輪状軟骨上部、又は経輪状軟骨を經由して後輪状披裂筋の一侧に投与する。

通常、投与は仰臥位で実施し、小さな枕を両肩の下に当てて喉頭がよく見えるようにする。内転型痙攣性発声障害では、甲状腺及び輪状軟骨、特に輪状甲状軟骨間膜の小さな隙間等、咽頭表面の目標を識別する。目標の識別は本手技の極めて重要な部分であり、頸部が厚い患者では困難なことがある。

内転型痙攣性発声障害では、EMG の記録針は輪状甲状軟骨間膜の正中を通り、針を吻側に向けて、目標とする甲状披裂筋に向かって約 30 度の角度で進める。両側に投与する場合には、針を反対側の対応筋に向ける。筋肉内に到達すると、EMG の刺入時電位が聞こえるようになり、患者の「エ」の発音で位置の確認が可能となる。針の位置が確認できたら、BOTOX[®]を求める濃度/0.1mL で注入する。

外転型痙攣性発声障害では、全症例で各投与前に内視鏡検査を実施して個々の声帯の活動と声門の大きさを評価する。通常、活動性が高い側の後輪状披裂（PCA）筋を投与対象として選択する。輪状軟骨後部からのアプローチにより、BOTOX[®]2～5 単位/0.1 mL を含有する注射針を、喉頭後方の輪状軟骨の位置にある PCA までカーブを描いて進める。適切な側に喉頭を回転させてアクセスを改善してもよい。針の位置を確認するために、患者に鋭く鼻をすすってもらい後輪状披裂筋を活動させると、EMG に特徴的な干渉パターンが現れる。その後、BOTOX[®]を注射する。1 回の治療では片側のみへの投与を推奨する。どちら側の PCA 筋に投与するかは、内視鏡検査により決定する。投与を行わない側の声帯が十分に動き、投与を行った側の声帯が動かなくなっても上気道性喘鳴を防げる場合にのみ投与を行う。外転型痙攣性発声障害を有する一部の患者では輪状甲状筋の活動が活発になるが、これについても EMG による評価を行うことができ、輪状甲状筋への追加投与により効果がみられる場合がある。

現在まで、投与に耐性を獲得した患者の報告は中和抗体の発現による 1 件のみであり、これは他の適応症に比べて用量が極めて低かったためであると考えられる。

顔面上部の皺（眉間の皺、目尻の皺、額の皺）

1 つの筋当たりの至適用量範囲と投与部位数は患者により異なるため、個々の投与法は医師が策定する。投与部位ごとの推奨投与量は 0.1 mL である。

眉間の皺

BOTOX[®]は、保存剤を含まない滅菌 0.9%食塩液（100 単位/2.5 mL）を用いて溶解し、30 ゲージ針を用いて注射する。5 ヲ所の投与部位（皺眉筋片側につき 2 ヲ所、鼻根筋に 1 ヲ所）にそれぞれ 0.1 mL（4 単位）、合計 20 単位を投与する。

眼瞼下垂の合併が起こる可能性を軽減するため、特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近を避けて注射する。皺眉筋の内側に投与する場合は、前頭骨の眼窩上隆起から少なくとも 1 cm 上部に注射すること。

眉間の皺の重症度に対する効果は概して投与後 1 週間以内にみられる。最長 4 ヶ月間の効果が認められている。

目尻の皺

笑顔を作った時に皺の大半が認められる眼輪筋の外側 3 ヶ所に、BOTOX[®]を両側性に投与する（計 6 ヶ所）。一般的に、部位ごとに 2~3 mm の深さで 2~6 単位の投与が推奨されており、合計投与量は片側 6~18 単位である。

外眼角を垂直に通る線の内側を避け、眼窩骨から 1 cm 以上外側の頬骨下縁から離れた位置に投与する。

額の皺

BOTOX[®]は、前頭筋各 4 ヶ所に筋肉内投与する。一般的に、額の深い皺の両側に 1~2 cm ごとに 2~6 単位の投与が推奨されており、合計投与量は 8~24 単位である。

眉の上側に 2~3 cm 以上離して投与し、眉毛下垂のリスクを低下させる。

希釈法

バイアルの溶解と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。真空乾燥された BOTOX[®]注射液は、保存剤を含まない滅菌生理食塩液を用いて溶解する。希釈液には 0.9%塩化ナトリウム注射液を推奨する。適当なサイズの注射器に適正な量の希釈液を採る。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。ラベルの空いている場所に調製日時を記録しておく。バイアル中の BOTOX[®]は、調製後 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、調製後の BOTOX[®]は冷蔵庫（2~8℃）に保存すること。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。注射製剤は溶液と容器が透明な場合、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。

50 単位、100 単位、200 単位バイアル用希釈表

添加する希釈液 (0.9%塩化ナトリウム注射液)	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/0.1 mL)	薬液の用量 (単位/0.1 mL)	薬液の用量 (単位/0.1 mL)
0.5 mL	10	20	40
1 mL	5	10	20
2 mL	2.5	5	10
4 mL	1.25	2.5	5

5 mL	N/A	2	4
8 mL	N/A	1.25	2.5
10 mL	N/A	1	2

注：上記の希釈方法は 0.1 mL の注射容量に対して算出されている。BOTOX®用量の増減は、注射容量の増減（0.05 mL [50%減量] ～0.15 mL [50%増量]）によって可能である。

神経因性排尿筋過活動に対する排尿筋内投与時の溶解方法については、「**用量・用法**」の項の「**神経因性排尿筋過活動**」を参照のこと。

薬効欠如

初回投与後に望ましい効果が得られない、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、

- 投与筋の誤った選択、投与量が不十分、注射技法が不適切、注射が筋肉まで到達していない、筋拘縮や骨疾患等の構造的異常の存在、拮抗筋が比較的弱い、患部筋のパターン変化、初回投与と比較した時の患者の効果の感じ方、保管又は溶解手法が不適切、及び/又は毒素中和抗体の産生等、薬効欠如の要因を分析する。
- A 型ボツリヌス毒素による治療の妥当性を再評価する。

2 回目の投与については、初回投与後に有害作用が認められない場合、医師は次の事項を考慮する。

- 効果不十分例の分析に基づき用量を調整する
- 必要に応じて筋電図を使用する
- 初回と 2 回目の投与については 3 ヶ月の投与間隔を遵守する。

用量調整と投与筋の検討を踏まえて行った再投与の効果が不十分又は減弱した場合には、他の治療法を検討すること。

中和抗体は、毒素を生物学的に不活化する抗体であると定義される。一般的に、ボツリヌス毒素治療に対して応答を示さなくなり、明らかな中和抗体産生が認められる患者の割合は 5%未満である。ただし、小児脳性麻痺を対象とした長期試験では、BOTOX®を投与した患者 117 例のうち 33 例（28%）で、27 ヶ月又は 39 ヶ月の時点で抗体産生が認められた。このうち 31 例がレスポナーであり、19 例（6%）で効果の持続がみられたが、7 例（2%）はノンレスポナーに移行した。また、5 例のデータは入手不能であった。

主要試験では、検体の分析が可能な過活動膀胱患者 615 例に中和抗体保有者はいなかった。

主要試験では、検体の分析が可能な神経因性排尿筋過活動患者 475 例に中和抗体保有者はいなかった。

中和抗体産生の重要な要因は、投与頻度と用量である。3 ヶ月に 1 回を上回る頻度で投与すると、一部の患者では耐性が生じる場合がある。最小有効量を用い、十分な投与間隔を空ける（投与間隔は通常 3 ヶ月に 1 回を上回ってはならない）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。成人の痙縮患者及び痙性斜頸患者では、2 ヶ月間の投与量が 360 単位を超えてはならない。小児の治療では、通常、最大累積投与量は 8 単位/kg 体重、最大 300 単位を超えてはならず、本用量を 3 ヶ月間隔で投与する。

中和抗体産生が認められても効果が持続する患者がいるため、患者をノンレスポonderに分類する前には、治療が非奏効な投与回が 2 回以上存在しなければならない。

過量投与

BOTOX[®]に係る過量投与は相対的な用語であり、投与量、投与部位、基礎をなす組織の性質によって変わるものである。過量投与の徴候及び症状は、注射後すぐには発現しないことが多い。過量投与により局所又は遠隔部位で、全身性で顕著な神経筋麻痺が生じることがある。通常、局所性筋力低下は忍容性が高く、医学的処置なしで自然に消失する。ただし、嚥下障害により気道防御能の喪失及び誤嚥性肺炎が生じる可能性がある。

1 バイアル中の全容量は、6 kg 以上のヒトにおける推定毒性量（霊長類の試験に基づく）を下回る。

注射又は服用後に症状（筋力低下、眼瞼下垂、複視、霧視、顔面脱力、嚥下障害、会話障害、便秘、誤嚥性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制）が生じた場合には、最大数週間まで医学的に観察すること。このような患者については、更なる検査、また入院を含めた適切な内科療法の即時開始を検討すること。このような症状が生じた場合には、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。ボツリヌス毒素に対する抗毒素は、ボツリヌス毒素投与後 30 分以内においてのみ有効である可能性が高い。

過量投与の管理に関する情報については、毒物情報センター（Poison Information Centre : 13 11 26 [オーストラリア]）に連絡すること。

剤形包装及び貯法

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体は、滅菌・真空乾燥製剤である。溶解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。BOTOX[®]は、真空乾燥 A 型 *Clostridium botulinum* 毒素 50 単位、100 単位、200 単位が市販されている。添加物一覧については性状を参照のこと。

貯法

真空乾燥製剤は冷蔵庫（2°C～8°C）に保管すること。

BOTOX[®]（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体は、冷蔵庫から取り出した後及び調製後 24 時間以内に投与する。調製した BOTOX[®]は、調整後 24 時間まで冷蔵庫（2°C～8°C）に保管することができる。調製した BOTOX[®]を、排尿筋内投与用に注射器内で更に希釈する場合には、直ちに使用すること。調製後の BOTOX[®]は、無色から微黄色の透明な液で浮遊物を認めない。

調製後の製剤には保存剤が含まれない。本製剤は 1 回限りの使い捨てであり、残液は廃棄すること。

廃棄

使用期限が切れたバイアルを含む全バイアル及び薬剤に使用した器具は、その他の医療廃棄物と同様に慎重に廃棄する。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。未使用のバイアル又は器具（注射器等）は加圧滅菌処理を行い（120°C で 30 分間）、残った BOTOX[®]は希釈した次亜塩酸溶液（0.5%又は 1%）で 5 分間処理して失活させ、その後医療廃棄物として廃棄する。

製造販売者名及び所在地

Allergan Australia Pty Ltd
810 Pacific Highway
Gordon NSW 2072
A.B.N. 85 000 612 831

BOTOX[®] 50 単位- AUST R 195530
BOTOX[®] 100 単位- AUST R 67311
BOTOX[®] 200 単位- AUST R 172264

規制区分

S4：処方箋医薬品

承認日

Australian Register of Therapeutic Goods（ARTG）への初回登録日：1999年7月9日
直近の改訂日：2015年9月24日

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11



**BOTULINUM TOXIN TYPE A /
onabotulinumtoxinA**

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Version [REDACTED] ([REDACTED])

1.7. 同種同効品一覧表

2017年4月現在、販売されている同種同効品はない。

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分:
生物由来製品、
毒薬、
処方箋医薬品
(注意一医師等の処方箋
により使用すること)

ボトックス® ボトックス®

BOTOX® for injection



貯法: 5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。

使用期限: 包装に表示

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2016年6月	
効能追加	____年 月	
国際誕生	1989年12月	

【警告】

- 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニーの患者で、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
- 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。
- 痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸、上肢痙攣及び痙攣性発声障害患者では、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。]
- 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。]
- 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]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等) [本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。] ([妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、膵臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、膵臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95~1.10			

*: 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

【効能・効果】

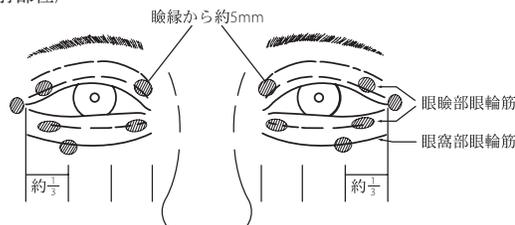
眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤を上肢痙攣、下肢痙攣及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
 - 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
 - 上肢痙攣、下肢痙攣については、痙攣の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- 原発性腋窩多汗症及び痙攣性発声障害の診断並びに本剤による治療は、国内外のガイドライン^{1),2)}等の情報を参考にして慎重に行うこと。
- 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 陳旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない(外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く)。
 - 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。

【用法・用量】

眼瞼痙攣: 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25~2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3~4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。(注射部位)



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

- 初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- 初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- 症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

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

痙性斜頸：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

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、効果が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。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10～15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。

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

- ・初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
 - (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
 - (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
 - (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。
- ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。
- ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

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

・内転型痙性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。
再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。
再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

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。]

- (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)

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

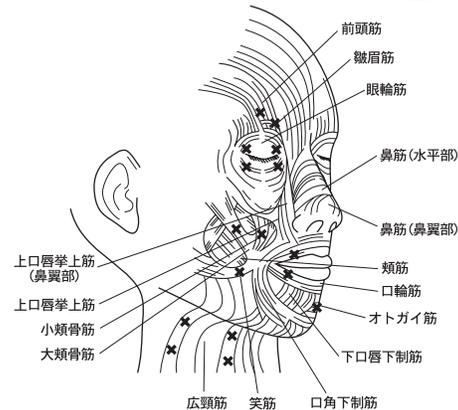
片側顔面痙攣：

- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注1}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
オトガイ筋	5.0	1	
	広頸筋 ^{注2}	2.5	上限4

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2：広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



*印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

- (1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- (3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。

- (4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- (5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

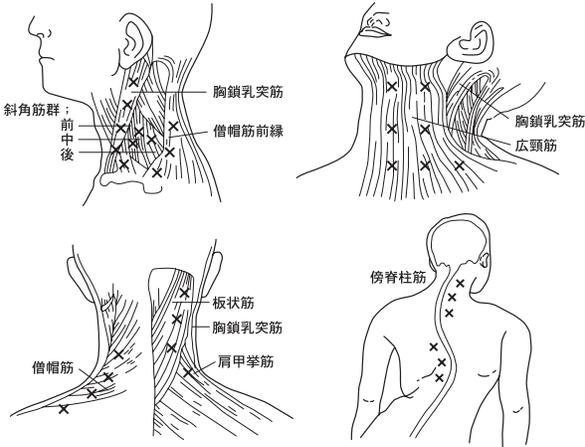
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1：胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2：肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるので注意すること。

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

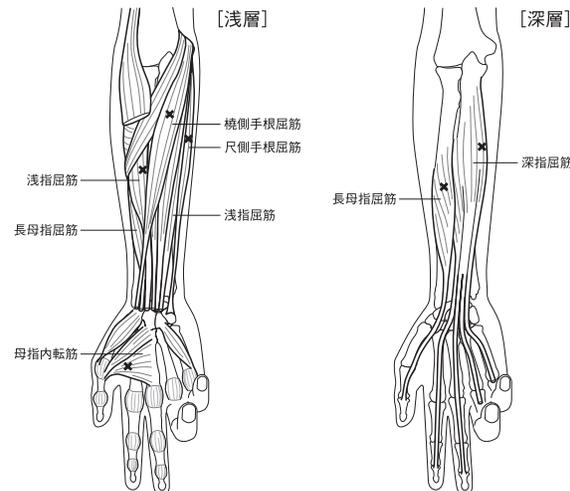


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

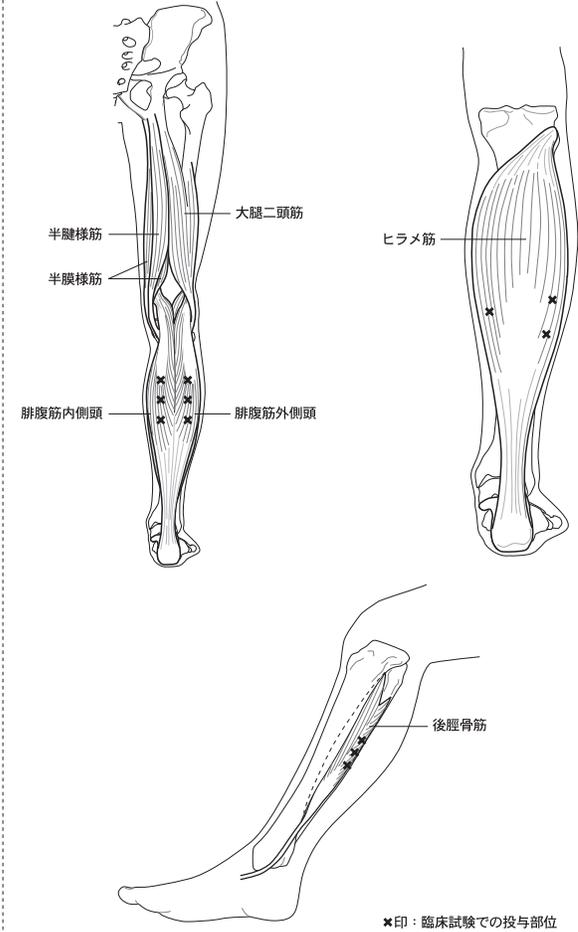


×印：臨床試験での投与部位

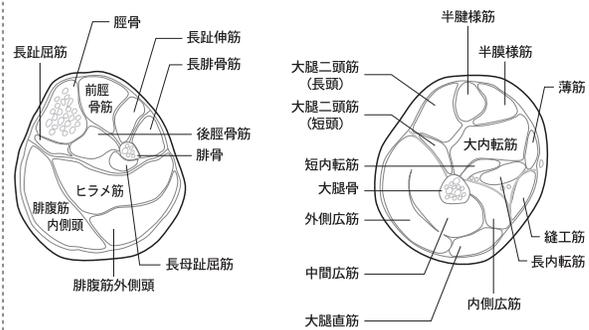
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

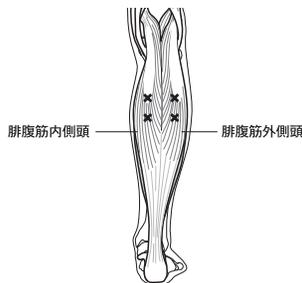


×印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

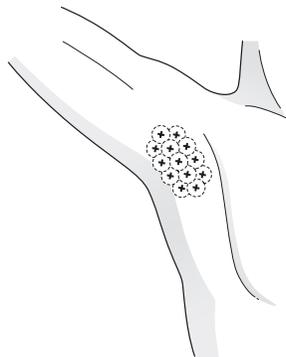


※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

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。



斜視：

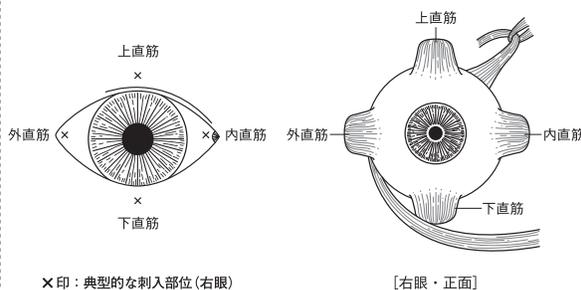
- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05~0.15mLが推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	初回投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
内直筋	1.25~2.5 ^{注1} 又は2.5~5.0 ^{注2}	1
外直筋	1.25~2.5 ^{注1} 又は2.5~5.0 ^{注2}	1
上直筋	1.25~2.5 ^{注3}	1
下直筋	1.25~2.5 ^{注3}	1

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

注2：20~50プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視



※印：典型的な刺入部位(右眼)

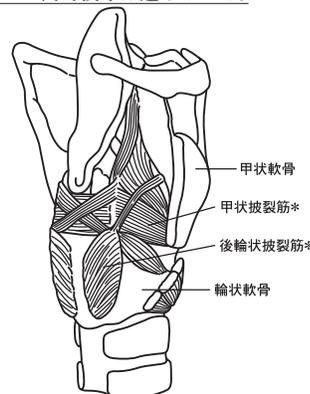
[右眼・正面]

痙攣性発声障害：

- (1) 痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- (2) 痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。
- (3) 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約5mm外側(投与側)に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。
- (4) 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等を生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。

的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等を生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。

- (5) 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。



[喉頭・右後方より]

*：投与筋

【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]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻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。
- (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、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害では通常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、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、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) 痙攣性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]
 - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

- 11) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤を眼輪筋又は外眼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。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針が穿通することによって網膜循環が傷つけられ、球後出血がみられるおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。
 - 5) 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。
 - 6) 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) 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) 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。
 - 9) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の痙攣性発声障害患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
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、トリヘキシルフェニル硫酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のボツリヌス毒素製剤	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。	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。

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)。

痙攣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(再審査終了時)。なお、痙攣性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な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主な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)。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査995症例中、18例(1.81%)に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下3例(0.30%)、複視、注射部疼痛各2例(0.20%)であった(再審査終了時)。

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)。

水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中11例(26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂7例(17.07%)、複視、斜視各2例(4.88%)であった(承認時)。

痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例22例中18例(81.8%)に副作用が報告され、その主なものは、発声障害17例(77.3%)、嚥下障害9例(40.9%)であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例2例中1例(50.0%)に発声障害が報告された(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー、血清病(0.01%)：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼障害(0.34%)：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(0.73%)、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、本剤の投与部位近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。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(0.01%)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉眼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜膜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 ^{注1} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつき感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛、レッチング
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		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 ^{注3} 、耳鳴、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛	聴力低下、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。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。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、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、斜視及び痙攣性発声障害の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。

(2) 投与時期

全身麻酔の必要な手術を予定している痙攣性発声障害患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。

(3) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

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

100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL
	10.0mL	1.0単位/0.1mL

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

- 2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。
- (4) 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。
- (5) 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。

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。

【薬物動態】⁹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣斜頸における臨床試験成績^{4)~8)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。

片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。

痙攣斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。

(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9% (71/79)
片側顔面痙攣	74.5% (70/94)
痙攣斜頸	41.6% (69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙攣斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績⁹⁾

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙攣患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙攣の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

*本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤高用量群：母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位を投与

本剤低用量群：母指関節に痙攣がない場合120単位、母指関節に痙攣がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤低用量群	プラセボ群	本剤低用量群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。
*母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙攣における臨床試験成績¹⁰⁾

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙攣患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙攣患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428 [-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787(57)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828(56)	2.81±0.785(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(58)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(89)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10~15カ所)に皮内投与したとき、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ボンダー率*は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

*レスボンダー率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンス率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンス率(%) (レスポンス例数/評価例数)
p値: Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、93.9%(93/99例)であった。

6. 斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与した(無治療群は治験薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角(遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプリー、以下PD))のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値
10PD以上 20PD未満	無治療群	16.17±2.754(3)	2.33±6.602(3)	—	—
	1.25単位群	15.00±1.414(4)	-7.50±7.141(4)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930(3)	-3.75±2.475(2)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上 50PD未満	無治療群	33.75±8.760(10)	-0.55±2.291(10)	—	—
	2.5単位群	30.55±6.166(10)	-13.40±15.105(10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152(11)	-17.27±15.476(11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

*: ベースラインからの変化量

斜視角(PD): 平均値±標準偏差(例数)

95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出(FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25～5.0単位を投与したとき、非遮蔽下に評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で-5.40±4.814(5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で-10.95±6.950(10例)であった。

7. 痙攣性発声障害における臨床試験成績

国内8施設で内転型及び外転型痙攣性発声障害患者について実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

内転型痙攣性発声障害患者22例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋に投与したとき、主要評価項目である投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意な差が認められた(p=0.0148、共分散分析)。また、副次評価項目であるVoice Handicap Index (VHI) 合計スコアの投与4週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善傾向が認められた。

	評価者	本剤群(11例)		プラセボ群(11例)		変化量の群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		投与前	投与4週後 ^{b)}	投与前	投与4週後 ^{b)}	
異常モ ーラ 数 ^{c)}	評価者1	11.1±6.25	-3.6±7.97	11.6±6.34	-0.5±3.91	-3.3[-8.4, 1.7]
	評価者2	20.5±4.27	-7.0±8.04	21.5±5.91	0.2±1.66	-7.2[-12.5, -1.8]
	評価者3	19.7±5.57	-7.3±7.64	22.1±6.49	-0.1±1.87	-6.9[-12.0, -1.7]
	3人の中央値 ^{d)}	19.2±4.51	-7.0±7.63	21.3±6.18	-0.2±1.54	-6.5[-11.6, -1.4]
	VHI ^{d)} 合計スコア	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7[-36.4, 5.0]

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 規定の日本語を朗読中に異常が認められた拍数を3人の評価者が評価し、その中央値を代表値として主要評価項目の値として用いた

d) 音声障害の度合いに関する30の質問を被験者自身が5段階で評価した

また、二重盲検期に引き続いて片側又は両側の甲状披裂筋に1つの筋あたり本剤1.25～2.5単位を非盲検下で投与したとき、投与4週後の異常モーラ数及びVHI合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、二重盲検期に本剤を投与された被験者において再投与1回時-6.4±8.13及び-25.4±32.91(9例)、再投与2回時-6.4±8.52及び-16.0±22.99(7例)であった。

外転型痙攣性発声障害患者2例を対象とした非盲検試験において、本剤5.0単位を片側の後輪状披裂筋に投与したとき、それぞれの被験者におけるベースライン時の異常モーラ数は15及び7であり、投与4週後の変化量は-2及び1であった。

【薬効薬理】

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用¹⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用²⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用³⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復³⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)とともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状: 振り混ぜるととき、白濁する。

【承認条件】

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によるのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
- 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ボトックス注用 50単位: 50単位×1バイアル

ボトックス注用100単位: 100単位×1バイアル

【主要文献】

- 藤本智子ほか: 日皮会誌, **125**(7), 1379-1400(2015)
- 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班: 痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類(<http://www.jslp.org/index.htm>)
- 社内資料: 分布に関する試験
- 岩重博康ほか: 日本眼科学会雑誌, **99**(6), 663-668(1995)
- 丸尾敏夫ほか: 眼科臨床医報, **89**(3), 340-344(1995)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, **47**(8), 749-754(1995)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, **51**(5), 427-432(1999)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, **47**(9), 857-862(1995)
- Kaji R, et al.: Curr Med Res Opin, **26**, 1983-1992(2010)
- Kaji R, et al.: J Neurol, **257**, 1330-1337(2010)
- 社内資料: 薬効薬理試験
- Aoki R, et al.: Eur J Neurol, **2**, 3-9(1995)
- 社内資料: 薬効薬理試験
- Campanati A, et al.: Clin Ther, **25**(1), 298-308(2003)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

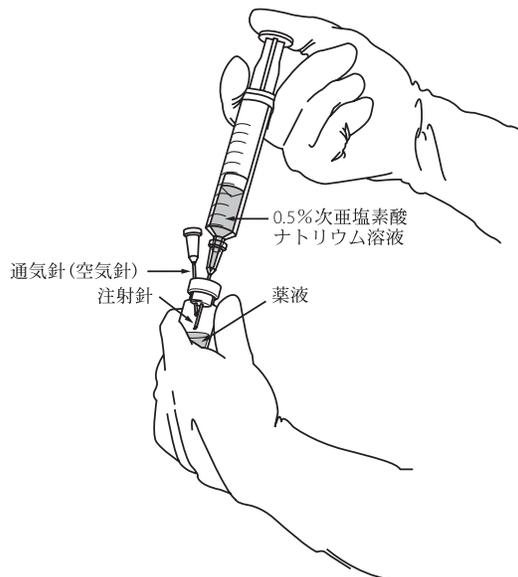
東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047(24時間受付)

・ボトックス注用50単位／100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。
薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて
失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>
© marks owned by Allergan, Inc.

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

痙攣性発声障害

1.8.2.2. 設定根拠

痙攣性発声障害は喉頭の局所性ジストニアと考えられており[村野, 2001]、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である[兵藤, 2016]。その病態は、大脳基底核を含む運動制御システムの機能障害であるとされているが、詳細な原因は今なお解明されていない。痙攣性発声障害は内転型、外転型及び混合型に分類され、国内の疫学調査によると、内転型が約 93.2%を占めた[兵藤, 2016]。内転型では、発声時に声帯が内転することで発声中の呼気流が遮断され、声のつまり、途切れ、努力性発声等をきたす。一方、外転型は、発声時に声帯が外転することで声門が開大し、息漏れ声、失声を呈する。混合型では、内転型と外転型の両方の症状を併せもつ。

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、運動神経又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。この阻害のメカニズムとして、神経中に取り込まれた A 型ボツリヌス毒素が、アセチルコリンの放出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）を切断することが明らかになっている[目崎, 2005]。

本剤は、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の適応で承認を取得して以来、様々な疾患に対して承認を取得しており、本邦においては眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、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、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視の適応症について承認を取得している。痙攣性発声障害については、2017 年 5 月現在、オーストラリアを初めとして 10 カ国（発声障害の承認 2 カ国を含む）で既に承認が取得されている。

海外における痙攣性発声障害に対する承認効能・効果は表 1.8.2-1 のとおりである。

表 1.8.2-1 海外における痙攣性発声障害に対する承認効能・効果

国名	痙攣性発声障害に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
コロンビア	1999 年 12 月	Spasmodic dysphonia
グアテマラ	2000 年 4 月	Spasmodic dysphonia
ペルー	2000 年 5 月	Spasmodic dysphonia
エクアドル	2001 年 1 月	Spasmodic dysphonia
チリ	2001 年 3 月	Dysphonia
メキシコ	2001 年 5 月	Dysphonia
オーストラリア	2005 年 6 月	Spasmodic dysphonia

国名	痙攣性発声障害に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
ボリビア	2009年5月	Spasmodic dysphonia
ホンジュラス	2015年1月	Spasmodic dysphonia
ニカラグア	2015年9月	Spasmodic dysphonia

内転型痙攣性発声障害患者の有効性については、国内第 II/III 相試験（医師主導治験：BTX-SD-01）において、内転型痙攣性発声障害の被験者（本剤群 11 例、プラセボ群 11 例）を対象に検討した。その結果、主要評価項目である初回投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±標準誤差）は、本剤群 -7.0 ± 2.30 、プラセボ群 -0.2 ± 0.46 であった。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値（95%信頼区間）は -6.5 （ $-11.6, -1.4$ ）であり、統計学的に有意な差（ $p=0.0148$ ）が認められた（2.5.4.3.1.1.）。

また、国内外の臨床報告では、本剤の投与を受けた内転型痙攣性発声障害患者において、自覚的評価又は客観的評価による有効性が認められている（2.5.4.3.1.6.）。

外転型痙攣性発声障害患者の有効性については、BTX-SD-01 試験において、外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例（いずれも本剤投与）を対象に探索的に検討した。その結果、2 例中 1 例で異常モーラ数の若干の改善が認められ、有効性が示唆された（2.5.4.3.2.）。

また、国内外の臨床報告でも、本剤の投与を受けた外転型痙攣性発声障害患者において、内転型痙攣性発声障害患者と同様に、主観的評価又は客観的評価による有効性が報告されている（2.5.4.3.2.1.）。

BTX-SD-01 試験及び国内臨床報告での外転型痙攣性発声障害患者の例数は限られているものの、1) 海外の報告では内転型痙攣性発声障害患者に準じた有効性が示されていること、2) 内転型痙攣性発声障害患者に対する有効性は国内外で同様であったこと、3) 海外では内転型痙攣性発声障害患者と同様に外転型痙攣性発声障害患者においても使用実績があることから（2.5.4.5.2.）、本剤を国内の外転型痙攣性発声障害患者に投与した場合においても有効性が得られるものと考えられた。

なお、BTX-SD-01 試験の被験者について、のちに日本音声言語医学会ホームページにて公開された診断基準[「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班, 2018]への該当性を確認したところ、いずれも診断確実例であることが確認されている。

混合型痙攣性発声障害患者については、BTX-SD-01 試験では対象患者としていなかった。海外の臨床報告では、混合型は外転型の集団に含めて集計されており、本剤の有効性は混合型に対しても認められるものの、内転型の方が良好であったと報告しており、混合型に特化した有効性及び安全性についての詳細は不明である[Ford, 1992; Tisch, 2003]。しかし、混合型は病態として内転型と外転型の病態が共に存在しているだけで、どちらを優先して治療するかが決定されれば、その治療方法に違いはない。

また、既に承認が得られている各国（発声障害で承認を取得している2カ国を含む）においても、痙攣性発声障害の分類（内転型、外転型、混合型）にかかわらず、「痙攣性発声障害」を効能・効果として承認が取得されている。

以上より、本邦で申請する本剤の効能・効果を「痙攣性発声障害」と設定した。

1.8.2.3. 参考文献

村野 恵美. 痙攣性発声障害の成因と症状. 音声言語医学. 2001;42:326-31.

兵藤 政光, 弘瀬 かほり, 長尾 明日香ら. 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査. 音声言語医学. 2016;57:1-6.

目崎 高広, 梶 龍兒. 第2章ボツリヌス毒素の基礎知識. ジストニアとボツリヌス治療. 改訂第2版. 診断と治療社; 2005:9-51.

「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班. 痙攣性発声障害診断基準および重症度分類. Available at URL(2018.3): http://www.jslp.org/pdf/SD_20180105.pdf

Ford CN, Bless DM, Patel NY. Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: techniques, indications, efficacy. J Voice. 1992;6(4):370-6.

Tisch SH, Brake HM, Law M, et al. Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients-an Australian experience. J Clin Neurosci. 2003 Jul;10(4):434-8.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

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以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

- 内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

- 外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

<用法・用量に関する使用上の注意>

1. 痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
2. 痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。
3. 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約5mm外側（投与側）に注射針を経皮的に輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。
4. 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。
5. 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1. はじめに

海外において、GSK1358820（以下、本剤）は下記の用法・用量で2017年4月現在、オーストラリアを初めとして10ヵ国（発声障害の承認2ヵ国を含む）で痙攣性発声障害に対す

る治療薬として承認取得されている。オーストラリアにおける承認用量は以下のとおりである。

内転型痙攣性発声障害の場合

- 初回推奨用量は、甲状披裂筋片側あたり 1.0～2.5 単位／0.1 mL とする。
- 初回投与以後は、患者の要件及び前回の治療効果に応じて濃度を変更し、用量を増減することができる。
- 患者によっては 1 声帯につき最大 3 単位を必要とする場合がある。

外転型痙攣性発声障害の場合

- 本剤 2.0～5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与する。

本剤は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し、投与部位の局所的な筋弛緩作用を発現する。本剤を内喉頭筋に投与した場合には、内喉頭筋において筋弛緩作用を発現し、発声時の痙攣を抑制する。この薬理作用と同様の作用機序により、既に本邦において医療用として「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙攣性斜頸」、「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」、「下肢痙縮」及び「斜視」の適応で承認されている。

また、本剤はコリン作動性神経及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、局所的な発汗抑制作用を示す [Campanati, 2003; Skroza, 2011]。本薬理作用により、本剤は本邦において「重度の原発性腋窩多汗症」の適応で承認されている。

これらの既承認適応における本剤の承認用法・用量は海外と同様であり、日本人の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。

以上より、本邦における「痙攣性発声障害」に対する用法・用量は海外と同様であると推察されたことから、海外における承認用量に基づき国内において BTX-SD-01 試験を実施した。

1.8.3.2.2. 内転型痙攣性発声障害患者

BTX-SD-01 試験において、初回投与は、本剤による治療効果を確認することが重要と考え、上限にあたる 2.5 単位を片側の甲状披裂筋に投与することとした。

その結果、主要評価項目の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量 [平均値±標準誤差 (SE)] において、本剤群 -7.0 ± 2.30 、プラセボ群 -0.2 ± 0.46 であった。変化量 (最小二乗平均値) の群間差の推定値 (95%信頼区間) は -6.5 ($-11.6\sim -1.4$) で、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0148$) (2.5.4.3.1.1.)。初回投与時の有害事象は本剤群で 8/11 例 (72.7%)、プラセボ群で 6/11 例 (54.5%) に認められた。そのうち、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、発声障害 (本剤群 7/11 例、プラセボ群 2/11 例)、嚥下

障害（本剤群のみ、4/11例）及び鼻咽頭炎（本剤群 1/11例、プラセボ群 3/11例）であった（2.7.4.2.1.1.1.）。

BTX-SD-01 試験において、1回目の再投与は、片側の甲状披裂筋へ本剤 1.0～2.5 単位を投与することとし、2回目の再投与は、片側あたり本剤 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋に投与することとした。用量の選択は、初回投与後の症状の改善度、効果持続期間、有害事象の程度等を踏まえて、医師の判断の下、必要に応じて患者ごとに投与量を増減できることとした。

その結果、投与量は、再投与 1 回時は 2 例（本剤群）の被験者で 1.0～1.9 単位、18 例（本剤群 7 例、プラセボ群 11 例）の被験者で 2.0～2.5 単位、再投与 2 回時は 10 例（本剤群 3 例、プラセボ群 7 例）の被験者で 2.0～2.5 単位、7 例（本剤群 4 例、プラセボ群 3 例）の被験者で 2.6 単位以上であった（2.7.4.1.3.）。本剤が 3 回投与された被験者 7 例において初回投与時に比べて、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の方が投与 2 週後及び投与 4 週後の異常モーラ数の改善が大きい傾向が認められた（2.5.4.3.1.2.）。本剤 2 回目投与時及び 3 回目投与時の有害事象のうち、いずれかの投与で 2 例以上に認められた有害事象は、発声障害（2 回目 11/19 例、3 回目 3/7 例）、嚥下障害（2 回目 6/19 例、3 回目 1/7 例）及び鼻咽頭炎（2 回目 2/19 例、3 回目 0 例）であった。発声障害及び嚥下障害は 1 回～3 回のいずれの投与時にも認められ、すべて中等度又は軽度であった。試験期間中、高度の有害事象は認められず、すべて中等度又は軽度であった（2.7.4.2.1.1.1.）。なお、本試験において、再投与は前回投与から 12 週以上経過後に可能であった。その結果、初回投与から再投与 1 回目までの期間は、初回投与後 12～28 週であり、再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は、再投与 1 回目投与後 12～16 週であった（2.7.4.1.3.）。本剤群における初回投与時の異常モーラ数のベースラインからの変化量（平均値±SE）は、投与 2 週後に -9.9 ± 2.66 でピークに達し、再投与が可能となる投与 12 週後においてもベースラインからの減少はみられた（変化量： -3.5 ± 1.42 ）。また、再投与 1 回目及び 2 回目においても、初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した（2.7.3.3.2.1.2.）。

BTX-SD-01 試験においては、初回投与は片側の甲状披裂筋のみに行われたが、海外の専門医 9 名への調査によると、すべての医師が両側投与を行っていた。片側投与については、稀ではあるが、副作用を最小限に抑えるために選択することもあるとのことであった（2.7.3.2.3.1.）。

公表論文において、症例数 140 例の大規模な非盲検試験では、本剤の片側投与と両側投与の有効性が同等であることが示された[Ludlow, 1992]。また、両側投与では、片側投与と比べて嚥下障害の発現がより多く、かつより長く続いたにも関わらず、患者の大多数が両側投与を希望したことが示された[Langeveld, 1998]。一方、Koriwchak らの報告では、嚙声のため両側投与が許容できない患者に対して、交互に片側投与を行う方法が選択肢となるとされた[Koriwchak, 1996]。ただし、交互に片側投与を行う方法では、両側投与と比較して効果の持続期間は短いことから、頻回な投与が必要となる可能性がある（付録 2.7.3.6-5）。

しかし、初回投与時に両側投与が必要となる患者集団について検討された公表論文は確認できず、初回投与時に両側投与が必要となる患者集団を明確に説明することはできない。一方、BTX-SD-01 試験の再投与時において、初回投与時の片側投与により症状の改善が認められなかった被験者が、再投与時に両側投与を行うことによって症状の改善が認められた。安全性に関しては、片側投与と両側投与において有害事象の発現割合はほぼ同程度であり、安全性上の差は認められていない。このことから、再投与時に両側投与を可能とすることにより、片側投与では本剤の効果を得られなかった患者にとって、本剤のベネフィットが得られる可能性がある。

投与量について、海外の専門医 9 名への調査によると、初回投与が片側あたり 0.25～3 単位、再投与は片側あたり 0.01～15 単位であった (2.7.3.2.3.1.)。公表論文によると、最大で片側あたり 30 単位を投与している報告もあるが、特に重大な有害事象は報告されていない (付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6)。一方で、Brin らは、13 年間にわたる 639 例 (投与回数は 4621 回) の内転型痙攣性発声障害に対する本剤投与で、総用量の平均は、1984 年の約 10 単位から 1997 年には約 2 単位に減少していた。初回投与量については、当初、片側あたり 3.75 単位を投与していたが、投与経験を通して片側あたり 1.0～1.25 単位を投与することになった [Brin, 1998]。

初回投与時において、2.5 単位未満の片側投与に限定して検討された公表論文はなかった。また、初回投与前の時点で患者の治療効果を予測することは難しく、その予測因子は明らかになっていないことから、初回投与量として 2.5 単位未満の片側投与を選択する必要がある患者集団を特定することは難しい。BTX-SD-01 試験においては、評価された初回投与は 2.5 単位のみであったこと、またその用量の有用性が示されたことから、すべての患者に対して初回投与量として 2.5 単位を投与することとしても問題ないと考える。

最大用量については、BTX-SD-01 試験において、片側あたり 2.5 単位まで投与され、その有効性及び安全性が確認された。

以上より、BTX-SD-01 試験で行われた用法・用量に従い、内転型痙攣性発声障害に対する初回投与は「片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。」、再投与は「前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。」と設定した。

1.8.3.2.3. 外転型痙攣性発声障害患者

BTX-SD-01 試験において、初回投与は、本剤による治療効果を確認することが重要と考え、上限にあたる 5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与することとした。その結果、被験者 2 例の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量は、-2 及び 1 であった (2.5.4.3.2.)。有害事象として 1 例の被験者で初回投与時に鼻咽頭炎及び発声障害が認められ、いずれも軽度であった (2.5.5.3.1.)。

BTX-SD-01 試験において、再投与は、2.0～5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与することとした。用量の選択は、内転型痙攣性発声障害と同様に、初回投与後の症状の改善度、効果持続期間、有害事象の程度等を踏まえて、医師の判断の下、必要に応じて患者ごとに投与量を増減できることとした。その結果、投与量は、再投与 1 回時は 2 例ともに 5.0 単位、再投与 2 回時は 2.5 単位及び 5.0 単位が 1 例ずつであった (2.7.4.1.3.)。再投与時の有効性について、1 例では異常モーラ数の改善は認められなかったが、別の 1 例では異常モーラ数の改善が認められ、更に投与回数が増えるごとに変化量が大きくなる傾向が認められた

(2.5.4.3.2.)。再投与時における有害事象は、いずれの被験者においても認められなかった (2.5.5.3.1.)。なお、BTX-SD-01 試験において、再投与は内転型痙攣性発声障害と同様に前回投与から 12 週以上経過後に可能であった。その結果、再投与までの期間は、いずれの再投与も前回投与後 12 週であった (2.7.4.1.3.)。

海外の専門医 9 名への調査によると、用量は初回投与が 2～5 単位、再投与が 1～10 単位であった (2.7.3.2.3.1.)。

Brin らの報告によると、108 例 (投与回数は 840 回) の外転型痙攣性発声障害に対する本剤投与で、ほとんどが 3.75 単位から開始し、再投与は前回投与の反応に応じて調整しており、1 回あたりの平均用量は、2.163 単位であった [Brin, 1998]。最大で片側あたり 15 単位が投与されている報告もあるが、特に重大な有害事象は報告されていない (付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6)。

初回投与時において、5.0 単位未満の投与が確認された公表論文によると、十分な有効性は認められていない [Blitzer, 1992; Kimaid, 2004]。初回投与前の時点で患者の治療効果を予測することは難しく、その予測因子は明らかになっていないことから、初回投与量として 5.0 単位未満を選択する必要がある患者集団を特定することは難しい。BTX-SD-01 試験において、外転型痙攣性発声障害の被験者は 2 例と限られていたものの、評価された初回投与は 5.0 単位のみであったこと、またその用量の安全性に問題はなかったことから、すべての患者に対して初回投与量として 5.0 単位を投与することとしても問題ないと考えられる。

以上より、BTX-SD-01 試験で行われた用法・用量に従い、外転型痙攣性発声障害に対する初回投与は「片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。」、再投与は「前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。」と設定した。

1.8.3.3. 用法・用量に関する使用上の注意の設定根拠

1. 「痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。」について

内喉頭筋は目視や触診による確認が難しく、同定が困難となることが予想されることから設定した。BTX-SD-01 試験でも、筋電計を用いて目標とする筋を同定し本剤を投与した。

2. 「痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり 0.1mL が推奨されている。」について

近隣筋への影響を軽減するため、調製・施注面も配慮し、可能な限り少量の薬液量を設定した。BTX-SD-01 試験では、内転型痙攣性発声障害に対して最大 0.2mL、外転型痙攣性発声障害に対して最大 0.4mL の薬液量で投与した。

3. 「内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約 5mm 外側（投与側）に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。」について

投与方法について、最も一般的な方法を明記した。BTX-SD-01 試験でも同様の方法で投与された。また、両側投与の要否について、両側投与の有効性は認められるものの、片側投与と比較して有害事象が長期化する報告もあるため、慎重に検討するよう設定した。BTX-SD-01 試験でも、初回投与は片側投与とし、再投与は初回投与後の症状の改善度、効果持続期間、有害事象の程度などを踏まえて、担当医の判断のもと、必要に応じて患者ごとに投与量の増減及び片側又は両側投与を選択できることとした。

4. 「外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合のみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。」について

外転型痙攣性発声障害の場合、本剤投与により声帯の外転が抑制されるため、両側投与により声帯が閉塞する可能性がある。従って、片側投与のみに限定した。ただし、投与しない側の声帯が十分動く場合のみ投与することとし、投与前に声帯及び声門を確認することとした。また、投与方法について、最も一般的な方法を明記した。BTX-SD-01 試験でも、投与前に内視鏡検査を実施し、輪状軟骨の後面に向けて外側から注射針を刺入して片側のみに投与した。

5. 「混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。」について

甲状披裂筋と後輪状披裂筋に対する同時投与の経験が極めて限られているため、予期せぬ副作用が発現するリスクもある。海外製造販売後安全性情報において 2016 年 12 月 31 日までに、同時投与後に重篤な呼吸困難が 1 例報告されていることから設定した。BTX-SD-01 試験では、混合型痙攣性発声障害は対象疾患としていないため、試験に組み入れられていない。

1.8.3.4. 参考文献

Blitzer A, Brin MF, Stewart C, et al. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. *Laryngoscope*. 1992 Feb;102(2):163-7.

Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin. *Adv Neurol*. 1998;78:237-52.

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 Jan;25(1):298-308.

Kimaid PA, Quagliato EM, Crespo AN, et al. Laryngeal electromyography in movement disorders: preliminary data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3A):741-4.

Koriwchak MJ, Nettekville JL, Snowden T, et al. Alternating unilateral botulinum toxin type A (BOTOX®) injections for spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*. 1996 Dec;106(12 Pt 1):1476-81.

Langeveld TP, Drost HA, Baatenburg de Jong RJ. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Apr;107(4):280-4.

Ludlow CL, Bagley J, Yin SG, et al. A comparison of injection techniques using botulinum toxin injection for treatment of the spasmodic dysphonias. *J Voice*. 1992;6(4):380-6.

Skoza 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(1):16-20.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

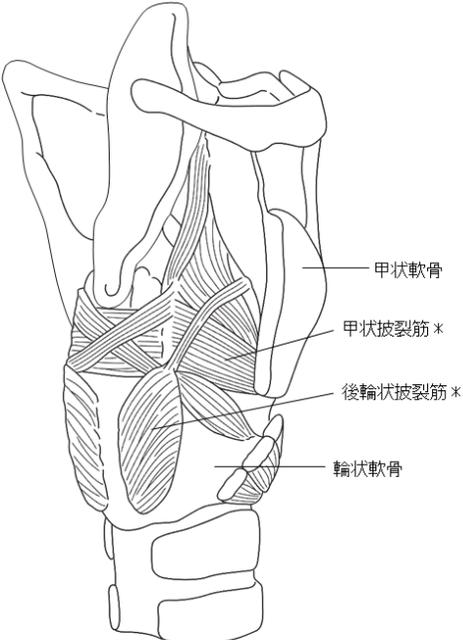
本使用上の注意（案）は、ボトックス注用 50 単位・100 単位の添付文書内容に今回申請する「痙攣性発声障害」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のボトックス注用 50 単位・100 単位添付文書（2017 年 12 月改訂：第 20 版）より変更する部分を下線（部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>(1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、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、<u>重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害</u>以外には使用しないこと。〔ミオクローヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。「重要な基本的注意(1)」の項参照〕</p> <p>(2) 眼瞼痙攣、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。</p> <p>(3) 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、<u>斜視及び痙攣性発声障害</u>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、<u>上肢痙縮及び痙攣性発声障害</u>患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 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。〕</p> <p>(5) 眼瞼痙攣患者に、1 回投与量として 100 単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。〔「過量投与」の項参照〕</p>	<p>(1)今回申請する「痙攣性発声障害」を追記した。また、内転型の攣縮性発声障害の適応も承認範囲となるため、死亡例に関する注意事項は(1)からは削除し、警告(3)で注意喚起することとした。</p> <p>(2)2017 年 12 月改訂（第 20 版）添付文書から変更なし。</p> <p>(3)痙攣性発声障害の治療においても、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。</p> <p>(4)～(5) 2017 年 12 月改訂（第 20 版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 原発性腋窩多汗症及び<u>痙攣性発声障害の診断並びに</u>本剤による治療は、国内外のガイドライン^{1),2)}等の情報を参考にして慎重に行うこと。</p> <p>(3) 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 陳旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない（外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く）。</p> <p>2) 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。</p>	<p>(1)2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p> <p>(2)痙攣性発声障害の診断及び治療においても慎重に行う必要があることから追記した。</p> <p>(3)2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>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）</p>	<p>(1)～(4)</p> <p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p> <p>既存適応については、 2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>重度の原発性腋窩多汗症：（省略）</p> <p>斜視：（省略）</p> <p>痙攣性発声障害：</p> <p>(1) <u>痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。</u></p> <p>(2) <u>痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり 0.1mL が推奨されている。</u></p> <p>(3) <u>内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約 5mm 外側（投与側）に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。</u></p>	<p>(1)内喉頭筋は目視や触診による確認が難しく、同定が困難となることから予想されることから設定した。</p> <p>(2)近隣筋への影響を軽減するため、調製・施注面も配慮し、可能な限り少量の薬液量を設定した。</p> <p>(3)投与方法について、最も一般的な方法を明記した。また、両側投与の要否について、両側投与の有効性は認められるものの、片側投与と比較して有害事象が長期化する報告もあるため、慎重に検討するよう設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(4) <u>外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。</u></p> <p>(5) <u>混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。</u></p>	<p>(4)外転型痙攣性発声障害の場合、本剤投与により声帯の外転が抑制されるため、両側投与により声帯が閉塞する可能性がある。従って、片側投与のみに限定した。ただし、投与しない側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、投与前に声帯及び声門を確認することとした。また、投与方法について、最も一般的な方法を明記した。</p> <p>(5)甲状披裂筋と後輪状披裂筋に対する同時投与の経験が極めて限られているため、予期せぬ副作用が発現するリスクもある。海外製造販売後安全性情報において2016年12月31日までに、同時投与後に重篤な呼吸困難が1例報告されていることから設定した。</p>
 <p>[喉頭・右後方より] * : 投与筋</p>	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者〔筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）</p> <p>(2) 慢性の呼吸器障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者〔本剤は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。〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、<u>斜視及び痙攣性発声障害</u>の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。</p> <p>1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。</p> <p>2) 本剤の投与は対症療法であり、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、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、<u>斜視及び痙攣性発声障害</u>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。</p> <p>3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。</p> <p>4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。</p>	<p>(1)痙攣性発声障害を追記した。また、ボトックスビスタ注用50単位において目尻の表情皺の適応が承認されたため追記した。</p> <p>(2)痙攣性発声障害に関する同意内容を追加した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>5) 痙性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。</p> <p>6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。</p> <p>7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。</p> <p>8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。</p> <p>(4) 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。</p> <p>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〕</p> <p>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。</p> <p>(5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。</p>	<p>(3)～(10)</p> <p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針が穿通することによって網膜循環が傷つけられ、球後出血がみられるおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。</p> <p>(7) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。</p> <p>(8) 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〕</p> <p>(9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。（「副作用」の項参照）</p> <p>(10) 本剤はできるだけ少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。</p> <p>(11) <u>抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の痙攣性発声障害患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。</u></p>	<p>(11)痙攣性発声障害患者に対して喉頭部の筋肉に本剤を注射した後に出血が起きる場合がある。さらに、抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては出血が長引く又は血腫が生じるリスクがあり、血液が気管や気管支系へ流れ込むことで誤嚥や呼吸困難につながる可能性があるため、設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。	
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。	
他のボツリヌス毒素製剤	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。	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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 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）。</p> <p>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）。</p> <p>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、嚙下障害 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（再審査終了時）。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。</p> <p>脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な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）。</p> <p>脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な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）。</p> <p>上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査 995 症例中、18 例（1.81%）に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下 3 例（0.30%）、複視、注射部位疼痛各 2 例（0.20%）であった（再審査終了時）。</p> <p>2 歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験 215 例中、副作用発現率は 67 例（31%）であった。その主なものは転倒 20 例（9%）、下肢の疼痛 5 例（2%）、下肢の脱力 5 例（2%）、全身の脱力 4 例（2%）であった（承認時）。</p>	<p>最新の調査結果を含めるため、痙攣性発声障害を対象とした国内臨床試験の結果を追加した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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）。</p> <p>水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中 11 例（26.83%）に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂 7 例（17.07%）、複視、斜視各 2 例（4.88%）であった（承認時）。</p> <p><u>痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例 22 例中 18 例（81.8%）に副作用が報告され、その主なものは、発声障害 17 例（77.3%）、嚔下障害 9 例（40.9%）であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例 2 例中 1 例（50.0%）に発声障害が報告された（承認時）。</u></p>	
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー、血清病（0.01%）：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 眼障害（0.34%）：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。</p> <p>3) 嚔下障害（0.73%）、呼吸障害（0.03%）：嚔下障害から嚔下性肺炎を来し、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 週間は嚔下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚔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。</p> <p>4) 痙攣発作（0.01%）：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</p>	<p>既存適応を対象とした最新の使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、痙攣性発声障害を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再集計した。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
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				「呼吸器」の分類を新たに設置し、既存適応を対象とした最新の使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、痙攣性発声障害を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再集計した。 また、CCDSの記載に基づき痙攣性発声障害治療に関連する副作用を追加した。
このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。				
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明	
過剰な筋弛緩作用	兔眼、閉瞼不全、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反	
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アデューン瞳孔、硝子体出血	
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節	
注射部位		注射部出血斑 ^{註1} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{註2}	
血液		白血球減少、血小板減少		
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛、 <u>レッチング</u>	
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	

使用上の注意（案）			設定根拠
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 ^{注3} 、耳鳴、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛	聴力低下、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
<p>注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。</p> <p>注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺（特に肺尖部）に近い部位に投与する場合には注意すること。</p> <p>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。</p>			
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>			2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕</p>			2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。
<p>7. 小児等への投与</p> <p>2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者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）。</p> <p>小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。</p>			2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。

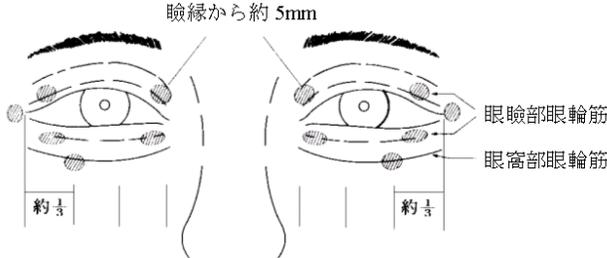
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意(5)」の項参照]</p> <p>(2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、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。</p>	<p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(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、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、斜視及び痙攣性発声障害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。</p> <p>(2) 投与時期 <u>全身麻酔の必要な手術を予定している痙攣性発声障害患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。</u></p>	<p>(1)筋肉内注射時の投与部位に関する注意喚起に痙攣性発声障害を追加した。</p> <p>(2)痙攣性発声障害患者においては本剤の作用による周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性について追記した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠																							
<p>(3) 調製方法</p> <p>1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>溶解液の量 (日局生理食塩液)</th> <th>溶解後のボツリヌス 毒素濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">50 単位</td> <td>1.0 mL</td> <td>5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>2.0 mL</td> <td>2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>4.0 mL</td> <td>1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td><u>5.0 mL</u></td> <td><u>1.0 単位/0.1mL</u></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">100 単位</td> <td>1.0 mL</td> <td>10.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>2.0 mL</td> <td>5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>4.0 mL</td> <td>2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>8.0 mL</td> <td>1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td><u>10.0 mL</u></td> <td><u>1.0 単位/0.1mL</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。 そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。</p> <p>2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。</p> <p>3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。 なお、調製後は冷凍しないこと。</p>			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	<u>5.0 mL</u>	<u>1.0 単位/0.1mL</u>	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	<u>10.0 mL</u>	<u>1.0 単位/0.1mL</u>	<p>(3)痙攣性発声障害の用法・用量に合わせて、最小単位である1.0単位/0.1mLの調製方法を追加した。</p>
	溶解液の量 (日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス 毒素濃度																							
50 単位	1.0 mL	5.0 単位/0.1mL																							
	2.0 mL	2.5 単位/0.1mL																							
	4.0 mL	1.25 単位/0.1mL																							
	<u>5.0 mL</u>	<u>1.0 単位/0.1mL</u>																							
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																							
	<u>10.0 mL</u>	<u>1.0 単位/0.1mL</u>																							
<p>(4) 廃棄時</p> <p>処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。</p> <p>(5) 汚染時</p> <p>1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。</p> <ul style="list-style-type: none"> 溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。 溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。 <p>2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。</p> <p>3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。</p>		<p>(4)～(5)</p> <p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>																							

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。</p> <p>(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。</p> <p>(3) 外国において、妊娠初期に本剤 500 単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。</p> <p>(4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。</p> <p>(5) 動物実験（ラット及びサル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。</p>	<p>2017年12月改訂（第20版）添付文書から変更なし。</p>

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現 行】

化学名・別名	A型ボツリヌス毒素及びその製剤
構造式	
効能・効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視
用法・用量	<p>【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></p>  <p>【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</p> <p>【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</p>

	<p>【上肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等</p> <p>【下肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等</p> <p>【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】 通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p>【重度の原発性腋窩多汗症】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p>【斜視】 通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。 ・初回投与 (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位 (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位 (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位 (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。 ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 ・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。</p>					
劇薬等の指定	生物由来 製品	製剤	毒薬	原体 製剤	処方せん 医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	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LD50値に相当						
毒性	急性毒性					
	動物種	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見	
	ラット	筋肉 (左腓腹筋)	5, 50, 100, 150	LD50 値： ♂100.0 ♀ 96.2	紅涙、脱水、うずくまり姿勢、立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、削瘦、後肢先端の彎曲及び後肢引きずり歩行等がみられ、これらに加えて、筋肉内投与では左腹部膨隆及び左後肢の跛行が、静脈内投与では呼吸困難等がみられた。	
		静脈	5, 25, 50, 100	LD50 値： ♂ 50.0 ♀ 57.2		
サル	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 24	無毒性量 : 4	投与側腓腹筋の筋重量低下及び萎縮、24 単位/kg 群で呼吸困難、嗜眠、振戦、不規則歩行及び脱水等がみられた。		
付記) A型ボツリヌス毒素は、薬理作用である筋弛緩作用の持続期間が3~4ヵ月と長く、臨床においても、再投与は前の効果の消失後に行うことから、慢性毒性試験は間欠投与で実施し、亜急性毒性試験は実施していない。						
慢性毒性						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見
	ラット	6ヵ月	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 12, 16, 24	無毒性量 : 16	左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆が用量依存的にみられ、粗毛、紅涙、削瘦が散見された。また、両側の腓腹筋と大腿二頭筋の萎縮・変性、腓腹筋重量減少及び精巣の変性が認められた。
	サル	1年間	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 16	無毒性量 : 4	16 単位/kg の雌 1 例で投与 208 日に嘔吐、流涎がみられた。8、16 単位/kg 群の雌雄で体重増加量が低値を示す傾向がみられた。また、投与部位の腓腹筋に萎縮・変性及び筋重量減少が、投与側のヒラメ筋及び反対側の腓腹筋に萎縮が認められた。
副作用	<p>【眼瞼痙攣の場合】</p> <p>副作用発現率 8/81 例 = 9.9%</p> <p>副作用の種類 (件数)</p> <p>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</p> <p>臨床検査値異常</p> <p>臨床検査値異常の種類 (件数)</p> <p>白血球減少 (2)、血小板減少 (1) 等</p>					

会社	<p>【片側顔面痙攣の場合】 副作用発現率 32/89 例 = 36.0 % 副作用の種類 (件数) 顔面麻痺 (10)、閉瞼不全 (9)、眼瞼下垂 (6)、口角下垂 (4)、霧視 (3)、流涙 (3) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CK 上昇 (2)、好酸球増加 (1)、GOT 上昇 (1)、血清 Ca 増加 (1) 等</p> <p>【痙性斜頸の場合】 副作用発現率 55/155 例 = 35.5 % 副作用の種類 (件数) 嚙下障害 (21)、頸部筋脱力 (21) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CPK 上昇 (5)、リンパ球増加 (4)、GPT 上昇 (3)、LDH 上昇 (3)、白血球増多 (3) 等</p> <p>【上肢痙縮の場合】 副作用発現率 25/124 例 = 20.2 % 副作用の種類 (件数) 血中 CPK 増加 (4)、無力症 (3)、注射部位出血 (2)、発声障害 (2) 等</p> <p>【下肢痙縮の場合】 副作用発現率 27/135 例 = 20.0 % 副作用の種類 (件数) 注射 (または投与) 部位疼痛 (8)、筋痛 (3)、肝機能異常 (3)、重感 (2)、血中 CPK 増加 (2) 等</p> <p>【重度の原発性腋窩多汗症の場合】 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)</p> <p>【斜視の場合】 副作用発現率 11/41 例 = 26.83 % 副作用の種類 (例数) 眼瞼下垂 (7)、複視 (2)、斜視 (2)</p>
	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	痙攣性発声障害
用法・用量	通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。 ・内転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。 再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 3.0 単位を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。 外転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

	再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に5.0単位を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<p>内転型痙攣性発声障害 副作用発現率 18/22例 = 81.8% 副作用の種類(例数) 発声障害(17)、嚥下障害(9)等</p> <p>外転型痙攣性発声障害 副作用発現率 1/2例 = 50.0% 副作用の種類(例数) 発声障害(1)</p>
会社	

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験実施施設（治験依頼者）	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.4						
—	Australia_Clinical Evaluation Report Spasmodic Dysphonia	—	Allergan Australia	海外	社内資料	参考
5.3.6						
—	Periodic Safety Update Report (PSUR) in Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) Format (01-January-2016 to 31-December-2016)	2017年2月報告	Allergan Inc	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-1	Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia.	1995	Adams SG, Hunt EJ, Irish JC, et al.	海外	J Otolaryngol. 1995 Dec;24(6):345-51.
5.4.1-2	Effects of botulinum toxin type A injections on aerodynamic measures of spasmodic dysphonia.	1996	Adams SG, Durkin LC, Irish JC, et al.	海外	Laryngoscope. 1996 Mar;106(3 Pt 1):296-300.
5.4.1-3	EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias.	2011	Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al.	海外	Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18.
5.4.1-4	Nonpharmacologic effects of botulinum toxin on the life quality of patients with spasmodic dysphonia.	2007	Anari S, Carding PN, Hawthorne MR, et al.	海外	Laryngoscope. 2007 Oct;117(10):1888-92.
5.4.1-5	Adductor spastic dysphonia:three years after recurrent laryngeal nerve resection.	1983	Aronson AE, De Santo LW.	海外	Laryngoscope. 1983 Jan;93(1):1-8.
5.4.1-6	Botulinum toxin injection for adductor spastic dysphonia:patient self-ratings of voice and phonatory effort after three successive injections.	1993	Aronson AE, McCaffrey TV, Litchy WJ, et al.	海外	Laryngoscope. 1993 Jun;103(6):683-92.
5.4.1-7	Speech intelligibility in severe adductor spasmodic dysphonia.	2004	Bender BK, Cannito MP, Murry T, et al.	海外	J Speech Lang Hear Res. 2004 Feb;47(1):21-32.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-8	Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia.	2001	Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, et al.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 May;110(5 Pt 1):406-12.
5.4.1-9	Unilateral versus bilateral injections of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia.	2002	Bielamowicz S, Stager SV, Badillo A, et al.	海外	J Voice. 2002 Mar;16(1):117-23.
5.4.1-10	Abductor laryngeal dystonia:a series treated with botulinum toxin.	1992	Blitzer A, Brin MF, Stewart C, et al.	海外	Laryngoscope. 1992 Feb;102(2):163-7.
5.4.1-11	Spasmodic dysphonia and botulinum toxin:experience from the largest treatment series.	2010	Blitzer A.	海外	Eur J Neurol. 2010 Jul;17 Suppl 1:28-30.
5.4.1-12	Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia:a meta-analysis.	2002	Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, et al.	海外	J Speech Lang Hear Res. 2002 Jun;45(3):469-81.
5.4.1-13	Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia):observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin.	1998	Brin MF, Blitzer A, Stewart C.	海外	Adv Neurol. 1998;78:237-52.
5.4.1-14	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 Jan;25(1):298-308.
5.4.1-15	Perceptual analyses of spasmodic dysphonia before and after treatment.	2004	Cannito MP, Woodson GE, Murry T, et al.	海外	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Dec;130(12):1393-9.
5.4.1-16	Botulinum toxin injection and airflow stability in spasmodic dysphonia.	2006	Cantarella G, Berlusconi A, Maraschi B, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Mar;134(3):419-23.
5.4.1-17	Adductor muscle activity abnormalities in abductor spasmodic dysphonia.	2001	Cyrus CB, Bielamowicz S, Evans FJ, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jan;124(1):23-30.
5.4.1-18	The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia.	2004	Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, et al.	海外	J Voice. 2004 Sep;18(3):415-22.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-19	Tridimensional assessment of adductor spasmodic dysphonia pre- and post-treatment with Botulinum toxin.	2012	Dejonckere PH, Neumann KJ, Moerman MB, et al.	海外	Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 Apr;269(4):1195-203.
5.4.1-20	Lip kinematics in spasmodic dysphonia before and after treatment with botulinum toxin.	2007	Dromey C, Reese A, Howey S.	海外	J Med Speech Lang Pathol. 2007;15(3):263-77.
5.4.1-21	Spasmodic dysphonia follow-up with videolaryngoscopy and voice spectrography during treatment with botulinum toxin.	2015	Esposito M, Dubbioso R, Apisa P, et al.	海外	Neurol Sci. 2015 Sep;36(9):1679-82.
5.4.1-22	Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: techniques, indications, efficacy.	1992	Ford CN, Bless DM, Patel NY.	海外	J Voice. 1992;6(4):370-6.
5.4.1-23	Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two techniques.	2011	Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH.	海外	Laryngoscope. 2011 Sep;121(9):1924-8.
5.4.1-24	Sporadic failure of botulinum toxin treatment in usually responsive patients with adductor spasmodic dysphonia.	2001	Galardi G, Guerriero R, Amadio S, et al.	海外	Neurol Sci. 2001 Aug;22(4):303-6.
5.4.1-25	Voice related quality of life after botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia.	2010	Gama AC, Menezes LN, Maia AA, et al.	海外	Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2010;131(1):39-44.
5.4.1-26	Botulinum toxin for the treatment of spasmodic dysphonia.	2000	Gibbs SR, Blitzer A.	海外	Otolaryngol Clin North Am. 2000 Aug;33(4):879-94.
5.4.1-27	Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia.	1992	Green DC, Berke GS, Ward PH, et al.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992 Nov;101(11):883-7.
5.4.1-28	Correlation of self-assessment with expert rating and acoustic analysis for spasmodic dysphonia treatment with botulinum neurotoxin A.	2013	Hartmann V, Hartmann CJ, Hefter H, et al.	海外	Basal Ganglia. 2013;3:165-9.
5.4.1-29	Safety and efficacy of botulinum toxin therapy in otorhinolaryngology: experience from 1,000 treatments.	2008	Helmstaedter V, Wittekindt C, Huttenbrink KB, et al.	海外	Laryngoscope. 2008 May;118(5):790-6.
5.4.1-30	Treatment of the interarytenoid muscle with botulinum toxin for laryngeal dystonia.	2004	Hillel AD, Maronian NC, Waugh PF, et al.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 May;113(5):341-8.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-31	The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia.	1996	Holzer SE, Ludlow CL.	海外	Laryngoscope. 1996 Jan;106(1 Pt 1):86-92.
5.4.1-32	Analysis of factors affecting botulinum toxin results in spasmodic dysphonia.	1996	Inagi K, Ford CN, Bless DM, et al.	海外	J Voice. 1996 Sep;10(3):306-13.
5.4.1-33	Thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: further experiences.	2001	Isshiki N, Haji T, Yamamoto Y, et al.	海外	Laryngoscope. 2001 Apr;111(4 Pt 1):615-21.
5.4.1-34	Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm.	1990	Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Aug;53(8):633-9.
5.4.1-35	Interarytenoid muscle botox injection for treatment of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremor.	2011	Kendall KA, Leonard RJ.	海外	J Voice. 2011 Jan;25(1):114-9.
5.4.1-36	Treatment efficacy of electromyography versus fiberscopy-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients: a prospective comparative study.	2014	Kim JW, Park JH, Park KN, et al.	海外	ScientificWorldJournal. 2014;2014:327928.
5.4.1-37	Laryngeal electromyography in movement disorders: preliminary data.	2004	Kimaid PA, Quagliato EM, Crespo AN, et al.	海外	Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(3A):741-4.
5.4.1-38	Vocal outcome measures after bilateral posterior cricoarytenoid muscle botulinum toxin injections for abductor spasmodic dysphonia.	2008	Klein AM, Stong BC, Wise J, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Sep;139(3):421-3.
5.4.1-39	Service-based survey of dystonia in munich.	2002	Konkiewitz EC, Trender-Gerhard I, Kamm C, et al.	海外	Neuroepidemiology. 2002 Jul-Aug;21(4):202-6.
5.4.1-40	Alternating unilateral botulinum toxin type A (BOTOX®) injections for spasmodic dysphonia.	1996	Koriwchak MJ, Netterville JL, Snowden T, et al.	海外	Laryngoscope. 1996 Dec;106(12 Pt 1):1476-81.
5.4.1-41	Preliminary report: management of abductor spasmodic dysphonia by endoscopic partial posterior cricoarytenoid (PCA) myectomy.	1999	Koufman JA.	海外	Phonoscope. 1999;2(3):159-64.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-42	Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia.	1998	Langeveld TP, Drost HA, Baatenburg de Jong RJ.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998 Apr;107(4):280-4.
5.4.1-43	Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment.	2001	Langeveld TP, van Rossum M, Houtman EH, et al.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Jul;110(7 Pt 1):627-34.
5.4.1-44	Prospective study of patients' subjective responses to botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia.	1996	Liu TC, Irish JC, Adams SG, et al.	海外	J Otolaryngol. 1996 Apr;25(2):66-74.
5.4.1-45	Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia.	1988	Ludlow CL, Naunton RF, Sedory SE, et al.	海外	Neurology. 1988 Aug;38(8):1220-5.
5.4.1-46	The pathophysiology of spasmodic dysphonia and its modification by botulinum toxin. In:Berardelli A, Benecke R, Manfredi M, Marsden CD, editor. Motor disturbances II.	1990	Ludlow CL, Hallett M, Sedory SE, et al.	海外	London:Academic Press,1990:p.273-88.
5.4.1-47	Spasmodic dysphonia:botulinum toxin injection after recurrent nerve surgery.	1990	Ludlow CL, Naunton RF, Fujita M, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Feb;102(2):122-31.
5.4.1-48	Successful treatment of selected cases of abductor spasmodic dysphonia using botulinum toxin injection.	1991	Ludlow CL, Naunton RF, Terada S, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 1991 Jun;104(6):849-55.
5.4.1-49	A comparison of injection techniques using botulinum toxin injection for treatment of the spasmodic dysphonias.	1992	Ludlow CL, Bagley J, Yin SG, et al.	海外	J Voice. 1992;6(4):380-6.
5.4.1-50	The effect of patient factors on response outcomes to Botox treatment of spasmodic dysphonia.	1998	Lundy DS, Lu FL, Casiano RR, et al.	海外	J Voice. 1998 Dec;12(4):460-6.
5.4.1-51	A comparison of the efficacy of unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in the treatment of adductor spasmodic dysphonia.	1994	Maloney AP, Morrison MD.	海外	J Otolaryngol. 1994 Jun;23(3):160-4.
5.4.1-52	Long-term therapy for spasmodic dysphonia:acoustic and aerodynamic outcomes.	2001	Mehta RP, Goldman SN, Orloff LA.	海外	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Apr;127(4):393-9.
5.4.1-53	A comparison of methods of botulinum toxin injection for abductory spasmodic dysphonia.	1997	Meleca RJ, Hogikyan ND, Bastian RW.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Nov;117(5):487-92.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-54	Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia:a comparative study.	2012	Mendelsohn AH, Berke GS.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012 Apr;121(4):231-8.
5.4.1-55	Voice disorders in the workplace:productivity in spasmodic dysphonia and the impact of botulinum toxin.	2013	Meyer TK, Hu A, Hillel AD.	海外	Laryngoscope. 2013 Nov;123 Suppl 6:S1-14.
5.4.1-56	The point-touch technique for botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia:quality of life assessment.	2011	Morzaria S, Damrose EJ.	海外	J Laryngol Otol. 2011 Jul;125(7):714-8.
5.4.1-57	A comparison of the VHI, VHI-10, and V-RQOL for measuring the effect of botox therapy in adductor spasmodic dysphonia.	2012	Morzaria S, Damrose EJ.	海外	J Voice. 2012 May;26(3):378-80.
5.4.1-58	Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy.	1995	Murry T, Woodson GE.	海外	J Voice. 1995 Dec;9(4):460-5.
5.4.1-59	Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia:longitudinal functional outcomes.	2011	Novakovic D, Waters HH, D'Elia JB, et al.	海外	Laryngoscope. 2011 Mar;121(3):606-12.
5.4.1-60	Longitudinal follow-up of adductor spasmodic dysphonia patients after botulinum toxin injection:quality of life results.	2008	Paniello RC, Barlow J, Serna JS.	海外	Laryngoscope. 2008 Mar;118(3):564-8.
5.4.1-61	Vocal exercise versus voice rest following botulinum toxin injections:a randomized crossover trial.	2009	Paniello RC, Edgar JD, Perlmutter JS.	海外	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 Nov;118(11):759-63.
5.4.1-62	Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope.	1994	Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 1994 Dec;111(6):787-94.
5.4.1-63	A method for the treatment of abductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin injections:a preliminary report.	1991	Rontal M, Rontal E, Rolnick M, et al.	海外	Laryngoscope. 1991 Aug;101(8):911-4.
5.4.1-64	Considerations for initial dosing of botulinum toxin in treatment of adductor spasmodic dysphonia.	2013	Rosow DE, Parikh P, Vivero RJ, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Jun;148(6):1003-6.
5.4.1-65	Longitudinal effects of Botox injections on voice-related quality of life (V-RQOL) for patients with adductory spasmodic dysphonia:part II.	2004	Rubin AD, Wodchis WP, Spak C, et al.	海外	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Apr;130(4):415-20.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-66	Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia:percutaneous versus transoral approach.	1998	Ruiz PJG, Espanol CC, Bernardos VS, et al.	海外	Clin Neuropharmacol. 1998 May-Jun;21(3):196-8.
5.4.1-67	Clinical practice guideline:hoarseness (dysphonia).	2009	Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH, et al.	海外	Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Sep;141(3 Suppl 2):S1-S31.
5.4.1-68	Pharmacologic weakening of extraocular muscles.	1973	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	海外	Invest Ophthalmol. 1973 Dec;12(12):924-7.
5.4.1-69	Graphic representation of pain.	1976	Scott J, Huskisson EC.	海外	Pain. 1976 Jun;2(2):175-84.
5.4.1-70	Combined modality treatment of adductor spasmodic dysphonia.	2012	Silverman EP, Garvan C, Shrivastav R, et al.	海外	J Voice. 2012 Jan;26(1):77-86.
5.4.1-71	The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin.	1981	Simpson LL.	海外	Pharmacol Rev. 1981 Sep;33(3):155-88.
5.4.1-72	Peripheral actions of the botulinum toxins. In:Simpson LL, editor. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin.	1989	Simpson LL.	海外	New York:Academic Press,1989:p.153-78.
5.4.1-73	Botulinum toxin treatment of false vocal folds in adductor spasmodic dysphonia:Functional outcomes.	2016	Simpson CB, Lee CT, Hatcher JL, et al.	海外	Laryngoscope. 2016 Jan;126(1):118-21.
5.4.1-74	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(1):16-20.
5.4.1-75	Botulinum toxin injection for treatment of spasmodic dysphonia:experience at Srinagarind Hospital.	2006	Srirompotong S, Saeseow P, Taweesaengsuksakul R, et al.	海外	J Med Assoc Thai. 2006 Dec;89(12):2077-80.
5.4.1-76	Safety of simultaneous bilateral botulinum toxin injections for abductor spasmodic dysphonia.	2005	Stong BC, DelGaudio JM, Hapner ER, et al.	海外	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Sep;131(9):793-5.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-77	Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia.	2004	Sulica L, Blitzer A.	海外	Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;15(2):76-80.
5.4.1-78	Correlation between clinical response and injection quality in treatment of spasmodic dysphonia.	1996	Tewary AK.	海外	J Laryngol Otol. 1996 Jun;110(6):551-3.
5.4.1-79	Spasmodic dysphonia:clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients-an Australian experience.	2003	Tisch SH, Brake HM, Law M, et al.	海外	J Clin Neurosci. 2003 Jul;10(4):434-8.
5.4.1-80	Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia.	1991	Troung DD, Rontal M, Rolnick M, et al.	海外	Laryngoscope. 1991 Jun;101(6 Pt 1):630-4.
5.4.1-81	Botulinum toxin management of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremors.	2004	Wang NM, Lu CS.	海外	J Med Speech Lang Pathol. 2004;12(1):1-8.
5.4.1-82	Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia:a review of 22 studies.	1998	Whurr R, Nye C, Lorch M.	海外	Int J Lang Commun Disord. 1998;33 Suppl:327-9.
5.4.1-83	Voice handicap index results for older patients with adductor spasmodic dysphonia.	2005	Wingate JM, Ruddy BH, Lundy DS, et al.	海外	J Voice. 2005 Mar;19(1):124-31.
5.4.1-84	Measurement of laryngeal resistance in the evaluation of botulinum toxin injection for treatment of focal laryngeal dystonia.	1994	Witsell DL, Weissler MC, Donovan MK, et al.	海外	Laryngoscope. 1994 Jan;104(1 Pt 1):8-11.
5.4.1-85	Effect of neuromuscular activity on the response to botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia.	1995	Wong DL, Adams SG, Irish JC, et al.	海外	J Otolaryngol. 1995 Aug;24(4):209-16.
5.4.1-86	Botulinum toxin therapy for abductor spasmodic dysphonia.	2006	Woodson G, Hochstetler H, Murry T.	海外	J Voice. 2006 Mar;20(1):137-43.
5.4.1-87	Acoustic changes in spasmodic dysphonia after botulinum toxin injection.	1991	Zwirner P, Murry T, Swenson M, et al.	海外	J Voice. 1991;5(1):78-84.
5.4.1-88	A comparison of bilateral and unilateral botulinum toxin treatments for spasmodic dysphonia.	1993	Zwirner P, Murry T, Woodson GE.	海外	Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993;250(5):271-6.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-89	Effects of botulinum toxin on vocal tract steadiness in patients with spasmodic dysphonia.	1997	Zwirner P, Murry T, Woodson GE.	海外	Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997;254(8):391-5.
5.4.1-90	痙攣性発声障害に関する全国疫学調査.	2016	兵頭政光, 弘瀬かほり, 長尾明日香ら.	国内	音声言語医学. 2016;57(1):1-6.
5.4.1-91	聴覚心理的評価. In:日本音声言語医学会, 編. 新編 声の検査法.	2009	今泉敏.	国内	東京:医歯薬出版,2009:p. 236-49.
5.4.1-92	痙攣性発声障害の新しい評価法: モーラ法.	1997	熊田政信, 小林武夫, 小崎寛子ら.	国内	音声言語医学. 1997;38(2):176-81.
5.4.1-93	Botulinum Toxinによる治療.	2001	熊田政信, 村野恵美, 小林武夫.	国内	音声言語医学. 2001;42(4):355-61.
5.4.1-94	ボツリヌス毒素注射-小林武夫グループの16年(1989~2004)-.	2004	熊田政信, 小林武夫, 村野恵美ら.	国内	喉頭. 2004;16:67-73.
5.4.1-95	痙攣性発声障害の治療-Botulinum Toxin注入術-.	2014	熊田政信.	国内	喉頭. 2014;26:87-91.
5.4.1-96	ボツリヌス毒素の基礎知識. In:木村淳 編. ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版.	2005	目崎高広, 梶龍兒.	国内	東京:診断と治療社,2005: p.9-51.
5.4.1-97	ボツリヌス治療の最前線-どこまで拡大する適応疾患.	2007	目崎高広.	国内	Clinical neuroscience. 2007;25(6):716-7.
5.4.1-98	内転型痙攣性発声障害に対する甲状披裂筋切除術.	2014	本橋玲, 渡嘉敷亮二, 平松宏之ら.	国内	喉頭. 2014;26:93-8.
5.4.1-99	痙攣性発声障害の成因と症状.	2001	村野恵美.	国内	音声言語医学. 2001;42(4):326-31.
5.4.1-100	患者の抱える問題. In:小林武夫 編. 改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状.	2005	椎葉由佳.	国内	東京:時空出版,2005:p.92-111.

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部のうち、以下の項目

4.2 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

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書