

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、サルの眼筋に 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、斜視治療等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、製造及び販売等の権利を 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、2019 年 8 月現在、世界 98 カ国で様々な疾患に対して承認を取得している。

日本においては、2005 年 12 月に GSK1358820（一般名：A 型ボツリヌス毒素、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（以下、GSK）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、斜視及び痙攣性発声障害の適応症について承認を取得している。

今般、以下を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

- 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁
- 「上肢痙縮」の用法・用量（最大投与量の増量）の変更
- 既承認効能の用法・用量の変更（投与間隔）

1.5.1. 申請に至った経緯

本剤の過活動膀胱の適応症での開発に関しては、2010 年当時、海外において第 II 相臨床試験が終了し第 III 相臨床試験および長期投与試験が Allergan 社により欧米にて実施されていた。加えて、アジア地域における第 III 相国際共同試験が計画されたことを受け、GSK は 年 月 日に 及び での について、医薬品 相談を実施した（受付番号 ）。本相談後、GSK の開発品目の優先順位の見直しがあり開発計画は保留となり、第 III 相のアジア地域共同試験計画も中止となった。その後、厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬生活・衛生局審査管理課が 2013 年 8 月から 2015 年 6 月に随時募集として行った「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」に、日本排尿機能学会より本剤の「抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療」としての開発に関する要望書が提出された。また、同時に本剤の「抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症等）により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療」としての開発に関する要望書も提出された。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、本剤の両適応症への治療は医療上の必要性が高いと判断され、GSK は厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課より開発要請（2015 年 5 月 21 付 医政研発 0521 第 1 号及び薬食審査発 0521 第 1 号）を受けた。GSK は、本剤の両適応症での高いメディカルニーズに鑑み、

試験項目等	日本	海外
毒性に関する試験*		
評価資料		
サル単回投与 (TX02042)		○
サル単回投与 (TX03052)		○
サル反復投与 (TX05046)		○
参考資料		
ラット単回投与 (TX01064)		○
サル単回投与 (TX02086)		○
臨床試験		
評価資料		
191622-077 (第Ⅱ相)		○
191622-095 (第Ⅲ相)		○
191622-520 (第Ⅲ相)		○
191622-096 (第Ⅲ相)		○
204947 (第Ⅲ相)	○	

*：毒性に関する試験は、過活動膀胱及び神経因性排尿筋過活動の両適応症に関連する試験である。次項の図 1.5.2 では記載を割愛する。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.2. 神経因性排尿筋過活動**表 1.5.2-2 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
神経因性排尿筋過活動の病態及び治療	2.5.1.2 神経因性排尿筋過活動の病態及び患者数 2.5.1.3 治療の現状と問題点
開発の経緯、治験相談	2.5.1.6.1 海外における開発の経緯 2.5.1.6.2 本邦における開発計画 2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言
臨床データパッケージ	2.5.1.6.2 本邦における開発計画 表 2.5.1-4
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 (NDO)

試験項目等	日本	海外
臨床試験		
評価資料		
191622-511 (第Ⅱ相)		○
191622-515 (第Ⅲ相)		○
191622-516 (第Ⅲ相)		○
191622-518 (第Ⅱ相)		○
191622-094 (第Ⅲ相)		○
204948 (第Ⅲ相)	○	
参考資料		
191622-082 (第Ⅲ相)		○
191622-117 (第Ⅲ相)		○

図 1.5.2-2 開発の経緯図

1.5.2.3. 上肢痙縮 最大投与量の増量**表 1.5.2-3 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
上肢痙縮の病態及び治療	2.5.1.2 痙縮 2.5.1.3 治療の現状と問題点
開発の経緯、治験相談	2.5.1.3.2 米国における上肢痙縮の適応に対する開発状況 2.5.1.3.3 本邦における治療の現状およびメディカルニーズ 2.5.1.4.1 医薬品医療機器総合機構による助言
臨床試験データパッケージ	2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 表 2.5.1-1
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 (ULS)

試験項目等	日本	海外
評価資料		
207660 (第 III 相)	○	
参考資料		
Integrated Summary of Safety of BOTOX 400 U in Upper Limb Adult Spasticity and Other Indications (国内臨床試験 2 試験を含む上肢痙縮の臨床試験、及び下肢痙縮、痙性斜頸の臨床試験の安全性併合解析)	○	○

図 1.5.2-3 開発の経緯図**1.5.3. 非臨床試験**

本剤の過活動膀胱及び神経因性排尿筋過活動に対する適応追加を目的として、ラット及びサルを用いた本剤の膀胱（排尿筋内）及び膀胱周囲への投与による毒性試験を実施した。その結果、いずれの動物においても局所への悪影響は認められなかった。また、サルの反復投与試験においても全身への悪影響は認められなかった。以上より、本剤の排尿筋投与による臨床使用において危惧すべき副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

なお、過活動膀胱及び神経因性排尿筋過活動に対する新たな薬理試験及び薬物動態試験は実施していない。また、上肢痙縮に対する用量変更に係る新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.4. 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月に米国で斜視および眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2019年8月現在98ヵ国で様々な疾患に対して承認されている。このうち、過活動膀胱（以下、OAB）の適応では92ヵ国、神経因性排尿筋過活動（以下、NDO）の適応では93ヵ国、上肢痙縮（以下、ULS）の適応では92ヵ国で承認されている。ULSの最大投与量400単位は、2015年の米国での承認を含め23ヵ国で承認されている。

米国及び欧州主要国におけるこれら3適応の承認状況を表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 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2 欧州における製品特性概要（SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS）の原文及び和訳

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

表 1.6-1 主要国における承認状況（2019年8月現在）

適応	承認国	承認年月日	米国添付文書及び欧州製品特性概要における 効能・効果及び用法・用量等
OAB	米国	2013年 1月18日	BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用は、抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱（OAB）の治療に適応を有する。 推奨用量は100単位であり、これが推奨最大用量である。 前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における2回目投与の適格性確認までの期間の中央値は、169日〔約24週間〕）、前回の膀胱内投与から12週間以上経過していることが必要である。
	英国 独 国 仏 国	2013年 9月4日 2013年 1月22日 2014年 5月6日	抗コリン薬への反応が不十分又は不耐性である成人患者における、尿失禁、尿意切迫、及び頻尿の症状を伴う特発性過活動膀胱 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単位である。 2週間以内に臨床的改善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（第III相臨床試験における期間の中央値は166日〔約24週間〕）、患者からの再投与の要望を踏まえて再投与について検討するが、前回の膀胱内投与から3ヵ月以上経過している必要がある。
NDO	米国	2011年 8月24日	BOTOXは、抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患（脊髄損傷、多発性硬化症など）に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療に適応を有する。 推奨用量は1治療当たり200単位であり、これを超えてはならない。

適応	承認国	承認年月日	米国添付文書及び欧州製品特性概要における 効能・効果及び用法・用量等
			前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における再投与の適格性確認までの期間の中央値は、BOTOX 200 単位で 295～337 日 [42～48 週間]）、前回の膀胱内投与から 12 週間以上経過していることが必要である。
	英国 独国 仏国	2012 年 9 月 24 日 2011 年 9 月 19 日 2011 年 8 月 22 日	持続的な下頸部の脊髄損傷、又は多発性硬化症による神経因性膀胱から生じる神経因性排尿筋過活動を有する成人における尿失禁 排尿筋内に 1 mL（約 6.7 単位）ずつ 30 カ所に投与するため、BOTOX の推奨用量は 200 単位である。 臨床的改善は一般に 2 週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱した場合には（第 III 相臨床試験における BOTOX 200 単位での期間の中央値は 256～295 日（約 36～42 週間））、患者からの再投与の要望を踏まえて再投与について検討するが、前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。
ULS	米国	2010 年 3 月 9 日（ 最大投与量 360 単位） 2015 年 4 月 17 日 （最大投与 量 400 単 位）	BOTOX は、上肢痙縮の成人患者における肘関節（上腕二頭筋）、手関節（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）並びに指関節（深指屈筋及び浅指屈筋）及び母指屈筋（母指内転筋及び長母指屈筋）の筋緊張亢進の重症度の軽減に適応を有する。 初回及びその後の投与量は、痙縮筋の大きさ、数及び位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、前回の投与に対する反応又は BOTOX の有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。 希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）4mL の添加又は 100 単位に 2mL の添加が推奨される。推奨最低用量から開始し、一般に 1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。 臨床試験では、1 回の治療で 75～400 単位の投与量を患部筋で分割した。 再投与は前回の投与の臨床効果が減弱した時点で行うが、一般に前回投与時から 12 週以上経過した時点とする。再投与時の筋痙縮の程度及びパターンによっては、BOTOX の投与量及び投与筋の変更が必要になることがある。
英国、独国、仏国では、ULS の適応は承認されているが、今回本邦で申請する最大投与量 400 単位は承認されていない。			

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use

Initial U.S. Approval: 1989

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

See full prescribing information for complete boxed warning.

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

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Pediatric Spasticity (1.4)	6/2019
Dosage and Administration, Instructions for Safe Use (2.1)	6/2019
Dosage and Administration, Pediatric Spasticity (2.6)	6/2019
Warnings and Precautions, Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity (5.10)	6/2019

INDICATIONS AND USAGE

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

- Treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency, in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication (1.1)
- Treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition [e.g., spinal cord injury (SCI), multiple sclerosis (MS)] in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication (1.1)
- Prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine (≥15 days per month with headache lasting 4 hours a day or longer) (1.2)
- Treatment of upper and lower limb spasticity in adult patients (1.3)
- Treatment of upper limb spasticity in pediatric patients 2 to 17 years of age (1.4)
- Treatment of cervical dystonia in adult patients, to reduce the severity of abnormal head position and neck pain (1.5)
- Treatment of severe axillary hyperhidrosis that is inadequately managed by topical agents in adult patients (1.6)
- Treatment of blepharospasm associated with dystonia in patients 12 years of age and older (1.7)
- Treatment of strabismus in patients 12 years of age and older (1.7)

Important Limitations: Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for:

- Prophylaxis of episodic migraine (14 headache days or fewer per month) (1.2)
- Treatment of hyperhidrosis in body areas other than axillary (1.6)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Follow indication-specific dosage and administration recommendations. In a 3 month interval, do not exceed a total dose of:
 - Adults: 400 Units
 - Pediatrics: the lesser of 8 Units/kg or 300 Units (2.1)
- See Preparation and Dilution Technique for instructions on BOTOX reconstitution, storage, and preparation before injection (2.2)
- Overactive Bladder: Recommended total dose 100 Units, as 0.5 mL (5 Units) injections across 20 sites into the detrusor (2.3)
- Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition: Recommended total dose 200 Units, as 1 mL (~6.7 Units) injections across 30 sites into the detrusor (2.3)
- Chronic Migraine: Recommended total dose 155 Units, as 0.1 mL (5 Units) injections per each site divided across 7 head/neck muscles (2.4)
- Adult Upper Limb Spasticity: Select dose based on muscles affected, severity of muscle activity, prior response to treatment, and adverse event history; Electromyographic guidance recommended (2.5)
- Adult Lower Limb Spasticity: Recommended total dose 300 Units to 400 Units divided across ankle and toe muscles (2.5)

- Pediatric Upper Limb Spasticity: Recommended total dose 3 Units/kg to 6 Units/kg (maximum 200 Units) divided among affected muscles (2.6)
- Cervical Dystonia: Base dosing on the patient's head and neck position, localization of pain, muscle hypertrophy, patient response, and adverse event history; use lower initial dose in botulinum toxin naïve patients (2.7)
- Axillary Hyperhidrosis: 50 Units per axilla (2.8)
- Blepharospasm: 1.25 Units-2.5 Units into each of 3 sites per affected eye (2.9)
- Strabismus: The dose is based on prism diopter correction or previous response to treatment with BOTOX (2.10)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 100 Units or 200 Units vacuum-dried powder in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to any botulinum toxin preparation or to any of the components in the formulation (4, 5.4, 6)
- Infection at the proposed injection site (4)
- Intradetrusor Injections: Urinary tract infection or urinary retention (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Potency Units of BOTOX are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.1, 11)
- Spread of toxin effects; swallowing and breathing difficulties can lead to death. Seek immediate medical attention if respiratory, speech or swallowing difficulties occur (5.2, 5.6)
- Potential serious adverse reactions after BOTOX injections for unapproved uses (5.3)
- Concomitant neuromuscular disorder may exacerbate clinical effects of treatment (5.5)
- Use with caution in patients with compromised respiratory function (5.6, 5.7, 5.10)
- Corneal exposure and ulceration due to reduced blinking may occur with BOTOX treatment of blepharospasm (5.8)
- Retinobulbar hemorrhages and compromised retinal circulation may occur with BOTOX treatment of strabismus (5.9)
- Bronchitis and upper respiratory tract infections in patients treated for spasticity (5.10)
- Urinary tract infections in patients treated for OAB (5.12)
- Urinary retention: Post-void residual urine volume should be monitored in patients treated for OAB or detrusor overactivity associated with a neurologic condition who do not catheterize routinely, particularly patients with multiple sclerosis or diabetes mellitus. (5.13)

ADVERSE REACTIONS

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

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

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

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

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 6/2019

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Bladder Dysfunction
- 1.2 Chronic Migraine
- 1.3 Adult Spasticity
- 1.4 Pediatric Upper Limb Spasticity
- 1.5 Cervical Dystonia
- 1.6 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 1.7 Blepharospasm and Strabismus

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Safe Use
- 2.2 Preparation and Dilution Technique
- 2.3 Bladder Dysfunction
- 2.4 Chronic Migraine
- 2.5 Adult Spasticity
- 2.6 Pediatric Upper Limb Spasticity
- 2.7 Cervical Dystonia
- 2.8 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 2.9 Blepharospasm
- 2.10 Strabismus

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.2 Spread of Toxin Effect
- 5.3 Serious Adverse Reactions with Unapproved Use
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Increased Risk of Clinically Significant Effects with Pre-Existing Neuromuscular Disorders
- 5.6 Dysphagia and Breathing Difficulties
- 5.7 Pulmonary Effects of BOTOX in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity or for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 5.8 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm
- 5.9 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus
- 5.10 Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity
- 5.11 Autonomic Dysreflexia in Patients Treated for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 5.12 Urinary Tract Infections in Patients with Overactive Bladder
- 5.13 Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction
- 5.14 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

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

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission
- 7.2 Anticholinergic Drugs
- 7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products
- 7.4 Muscle Relaxants

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Overactive Bladder (OAB)
- 14.2 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition
- 14.3 Chronic Migraine
- 14.4 Adult Spasticity
- 14.5 Pediatric Upper Limb Spasticity
- 14.6 Cervical Dystonia
- 14.7 Primary Axillary Hyperhidrosis
- 14.8 Blepharospasm
- 14.9 Strabismus

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

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

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Bladder Dysfunction

Overactive Bladder

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection is indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency, in adults who have an inadequate response to or are intolerant of an anticholinergic medication.

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

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

1.2 Chronic Migraine

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

Limitations of Use

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

1.3 Adult Spasticity

Adult Upper Limb Spasticity

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

Adult Lower Limb Spasticity

BOTOX is indicated for the treatment of lower limb spasticity in adult patients to decrease the severity of increased muscle tone in ankle and toe flexors (gastrocnemius, soleus, tibialis posterior, flexor hallucis longus, and flexor digitorum longus).

Limitations of Use

Safety and effectiveness of BOTOX have not been established for the treatment of other upper or lower limb muscle groups. BOTOX has not been shown to improve upper extremity functional abilities, or range of motion at a joint affected by a fixed contracture. Treatment with BOTOX is not intended to substitute for usual standard of care rehabilitation regimens.

1.4 Pediatric Upper Limb Spasticity

BOTOX is indicated for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients 2 to 17 years of age.

Limitations of Use

Treatment with BOTOX is not intended to substitute for usual standard of care rehabilitation regimens.

1.5 Cervical Dystonia

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

1.6 Primary Axillary Hyperhidrosis

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

Limitations of Use

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

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

1.7 Blepharospasm and Strabismus

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Safe Use

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

Indication specific dosage and administration recommendations should be followed. When initiating treatment, the lowest recommended dose should be used. In treating adult patients for one or more indications, the maximum cumulative dose should not exceed 400 Units, in a 3-month interval. In pediatric patients, the total dose should not exceed the lower of 8 Units/kg body weight or 300 Units, in a 3-month interval [see *Dosage and Administration (2.6)*].

The safe and effective use of BOTOX depends upon proper storage of the product, selection of the correct dose, and proper reconstitution and administration techniques. An understanding of standard electromyographic techniques is also required for treatment of strabismus, upper or lower limb spasticity, and may be useful for the treatment of cervical dystonia. Physicians administering BOTOX must understand the relevant neuromuscular and structural anatomy of the area involved and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures and disease, especially when injecting near the lungs.

Do not use BOTOX and contact Allergan (1-800-890-4345) if:

- the carton labeling does not contain an intact seal with a translucent silver Allergan logo (on both ends of the carton) or the seal has a black circle with a diagonal line through it (i.e., prohibition sign),
- the vial label does not contain a holographic film containing the name “Allergan” within rainbow colored horizontal lines, or
- the U.S. License number 1145 is not present on the vial label and carton labeling [see *How Supplied/Storage and Handling (16)*].

2.2 Preparation and Dilution Technique

Prior to injection, reconstitute each vacuum-dried vial of BOTOX with only sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size syringe (see Table 1, or for specific instructions for detrusor overactivity associated with a neurologic condition, see Section 2.3), and slowly inject the diluent into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently mix BOTOX with the diluent by rotating the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX should be administered within 24 hours after reconstitution. During this time period, unused reconstituted BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C) for up to 24 hours until time of use. BOTOX vials are for single-dose only. Discard any unused portion.

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

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

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

**For Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition Dilution, see Section 2.3

Note: These dilutions are calculated for an injection volume of 0.1 mL. A decrease or increase in the BOTOX dose is also possible by administering a smaller or larger injection volume - from 0.05 mL (50% decrease in dose) to 0.15 mL (50% increase in dose).

An injection of BOTOX is prepared by drawing into an appropriately sized sterile syringe an amount of the properly reconstituted toxin slightly greater than the intended dose. Air bubbles in the syringe barrel are expelled and the syringe is attached to an appropriate injection needle. Patency of the needle should be confirmed. A new, sterile needle and syringe should be used to enter the vial on each occasion for removal of BOTOX.

Reconstituted BOTOX should be clear, colorless, and free of particulate matter. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration and whenever the solution and the container permit.

2.3 Bladder Dysfunction

General

Patients must not have a urinary tract infection (UTI) at the time of treatment. Prophylactic antibiotics, except aminoglycosides, [see *Drug Interactions (7.1)*] should be administered 1-3 days pre-treatment, on the treatment day, and 1-3 days post-treatment to reduce the likelihood of procedure-related UTI.

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

Appropriate caution should be exercised when performing a cystoscopy.

Overactive Bladder

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

The recommended dose is 100 Units of BOTOX, and is the maximum recommended dose. The recommended dilution is 100 Units/10 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (see Table 1). Dispose of any unused saline.

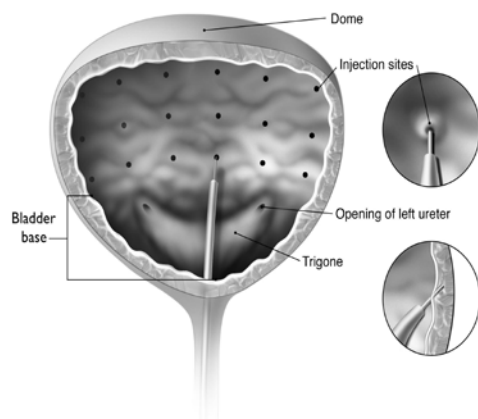
Reconstituted BOTOX (100 Units/10 mL) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualization for the injections, but over-distension should be avoided.

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

The needle should be inserted approximately 2 mm into the detrusor, and 20 injections of 0.5 mL each (total volume of 10 mL) should be spaced approximately 1 cm apart (see Figure 1). For the final injection, approximately 1 mL of sterile normal saline should be injected so that the remaining BOTOX in the needle is delivered to the bladder. After the injections are given, patients should 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.

Patients should be considered for reinjection when the clinical effect of the previous injection has diminished (median time until patients qualified for the second treatment of BOTOX in double-blind, placebo-controlled clinical studies was 169 days [~24 weeks]), but no sooner than 12 weeks from the prior bladder injection.

Figure 1: Injection Pattern for Intravesicular Injections for Treatment of Overactive Bladder and Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition



Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

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

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

200 Unit Vial of BOTOX

- Reconstitute a 200 Unit vial of BOTOX with 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP 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 preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP 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.

100 Unit Vial of BOTOX

- Reconstitute two 100 Unit vials of BOTOX, each with 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP 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 for a total of 4 mL in each syringe.
- Complete the reconstitution by adding 6 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into each of the 10 mL syringes, and mix gently. This will result in three 10 mL syringes each containing 10 mL (~67 Units in each), for a total of 200 Units of reconstituted BOTOX.
- Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

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

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

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

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

2.4 Chronic Migraine

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

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

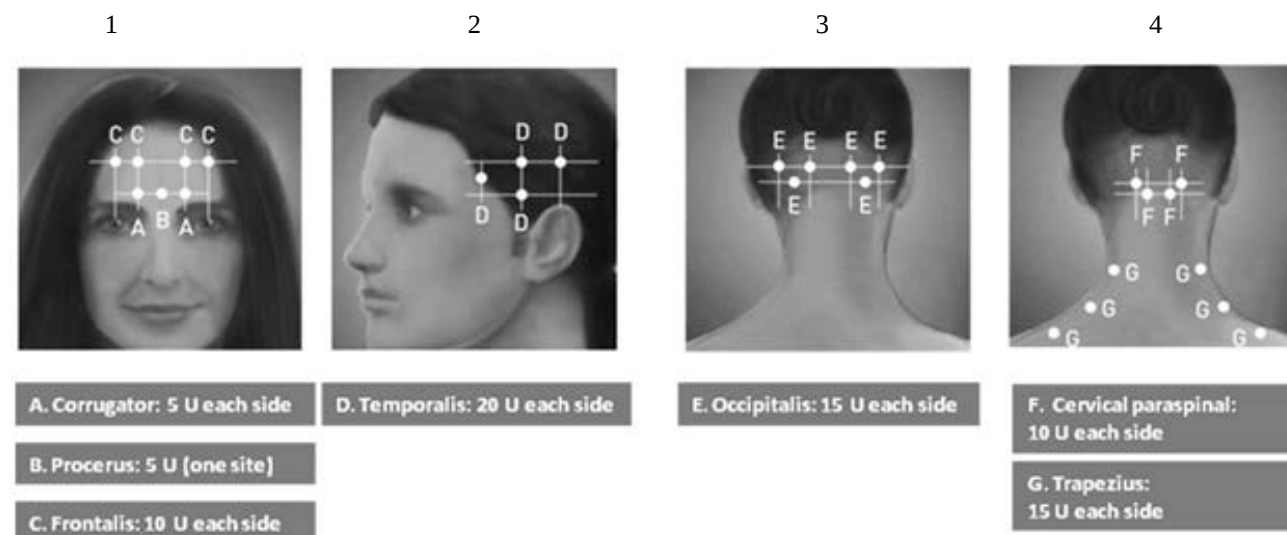


Table 2: BOTOX Dosing by Muscle for Chronic Migraine

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

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

^b Dose distributed bilaterally

2.5 Adult Spasticity

General

Dosing in initial and sequential treatment sessions should be tailored to the individual based on the size, number and location of muscles involved, severity of spasticity, the presence of local muscle weakness, the patient's response to previous treatment, or adverse event history with BOTOX.

The recommended dilution is 200 Units/4 mL or 100 Units/2 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (see Table 1). The lowest recommended starting dose should be used, and no more than 50 Units per site should generally be administered. An appropriately sized needle (e.g., 25-30 gauge) may be used for superficial muscles, and a longer 22 gauge needle may be used for deeper musculature. Localization of the involved muscles with techniques such as needle electromyographic guidance or nerve stimulation is recommended.

Repeat BOTOX treatment may be administered when the effect of a previous injection has diminished, but generally no sooner than 12 weeks after the previous injection. The degree and pattern of muscle spasticity at the time of re-injection may necessitate alterations in the dose of BOTOX and muscles to be injected.

Adult Upper Limb Spasticity

In clinical trials, doses ranging from 75 Units to 400 Units were divided among selected muscles (see Table 3 and Figure 2) at a given treatment session.

Table 3: BOTOX Dosing by Muscle for Adult Upper Limb Spasticity

Muscle	Recommended Dose Total Dosage (Number of Sites)
Biceps Brachii	100 Units-200 Units divided in 4 sites
Flexor Carpi Radialis	12.5 Units-50 Units in 1 site
Flexor Carpi Ulnaris	12.5 Units-50 Units in 1 site
Flexor Digitorum Profundus	30 Units-50 Units in 1 site
Flexor Digitorum Sublimis	30 Units-50 Units in 1 site
Adductor Pollicis	20 Units in 1 site
Flexor Pollicis Longus	20 Units in 1 site

Figure 2: Injection Sites for Adult Upper Limb Spasticity



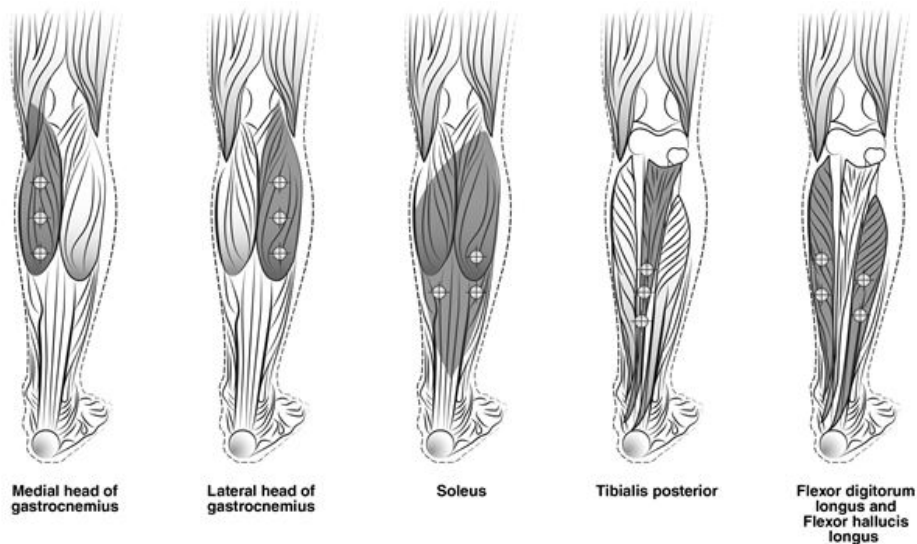
Adult Lower Limb Spasticity

The recommended dose for treating adult lower limb spasticity is 300 Units to 400 Units divided among 5 muscles (gastrocnemius, soleus, tibialis posterior, flexor hallucis longus and flexor digitorum longus) (see Table 4 and Figure 3).

Table 4: BOTOX Dosing by Muscle for Adult Lower Limb Spasticity

Muscle	Recommended Dose Total Dosage (Number of Sites)
Gastrocnemius medial head	75 Units divided in 3 sites
Gastrocnemius lateral head	75 Units divided in 3 sites
Soleus	75 Units divided in 3 sites
Tibialis Posterior	75 Units divided in 3 sites
Flexor hallucis longus	50 Units divided in 2 sites
Flexor digitorum longus	50 Units divided in 2 sites

Figure 3: Injection Sites for Adult Lower Limb Spasticity



2.6 Pediatric Upper Limb Spasticity

General

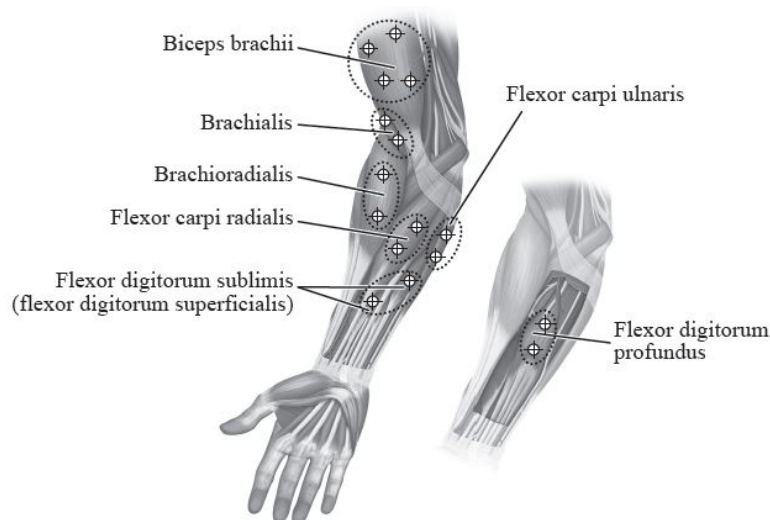
Localization of the involved muscles with techniques such as needle electromyographic guidance, nerve stimulation, or ultrasound is recommended. The maximum cumulative dose should not exceed the lower of 8 Units/kg body weight or 300 Units, in a 3-month interval [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)]. Additional *general* adult spasticity dosing information is also applicable to pediatric upper limb spasticity patients [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Pediatric Upper Limb Spasticity

The recommended dose for treating pediatric upper limb spasticity is 3 Units/kg to 6 Units/kg divided among the affected muscles (see Table 5 and Figure 4). The total dose of BOTOX administered per treatment session in the upper limb should not exceed 6 Units/kg or 200 Units, whichever is lower.

Table 5: BOTOX Dosing by Muscle for Pediatric Upper Limb Spasticity

Muscle	Recommended Dose and Number of Sites
Biceps Brachii	1.5 Units/kg to 3 Units/kg divided in 4 sites
Brachialis	1 Units/kg to 2 Units/kg divided in 2 sites
Brachioradialis	0.5 Units/kg to 1 Units/kg divided in 2 sites
Flexor Carpi Radialis	1 Units/kg to 2 Units/kg divided in 2 sites
Flexor Carpi Ulnaris	1 Units/kg to 2 Units/kg divided in 2 sites
Flexor Digitorum Profundus	0.5 Units/kg to 1 Units/kg divided in 2 sites
Flexor Digitorum Sublimis	0.5 Units/kg to 1 Units/kg divided in 2 sites

Figure 4: Injection Sites for Pediatric Upper Limb Spasticity

2.7 Cervical Dystonia

A double-blind, placebo-controlled study enrolled patients who had extended histories of receiving and tolerating BOTOX injections, with prior individualized adjustment of dose. The mean BOTOX dose administered to patients in this study was 236 Units (25th to 75th percentile range of 198 Units to 300 Units). The BOTOX dose was divided among the affected muscles [see *Clinical Studies (14.6)*].

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

The recommended dilution is 200 Units/2 mL, 200 Units/4 mL, 100 Units/1 mL, or 100 Units/2 mL with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, depending on volume and number of injection sites desired to achieve treatment objectives (see Table 1). In general, no more than 50 Units per site should be administered using a sterile needle (e.g., 25-30 gauge) of an appropriate length. Localization of the involved muscles with electromyographic guidance may be useful.

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

2.8 Primary Axillary Hyperhidrosis

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

Chloride Injection, USP (see Table 1). Using a sterile 30 gauge needle, 50 Units of BOTOX (2 mL) is injected intradermally in 0.1 to 0.2 mL aliquots to each axilla evenly distributed in multiple sites (10-15) approximately 1-2 cm apart.

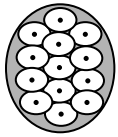
Repeat injections for hyperhidrosis should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes.

Instructions for the Minor's Iodine-Starch Test Procedure:

Patients should shave underarms and abstain from use of over-the-counter deodorants or antiperspirants for 24 hours prior to the test. Patient should be resting comfortably without exercise or hot drinks for approximately 30 minutes prior to the test. Dry the underarm area and then immediately paint it with iodine solution. Allow the area to dry, then lightly sprinkle the area with starch powder. Gently blow off any excess starch powder. The hyperhidrotic area will develop a deep blue-black color over approximately 10 minutes.

Each injection site has a ring of effect of up to approximately 2 cm in diameter. To minimize the area of no effect, the injection sites should be evenly spaced as shown in Figure 5.

Figure 5: Injection Pattern for Primary Axillary Hyperhidrosis



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

2.9 Blepharospasm

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

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

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

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

2.10 Strabismus

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

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

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

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

Initial Doses in Units

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

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

Subsequent Doses for Residual or Recurrent Strabismus

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: sterile 100 Units, or 200 Units vacuum-dried powder in single-dose vials for reconstitution only with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to injection.

4 CONTRAINDICATIONS

BOTOX is contraindicated:

- In patients who are hypersensitive to any botulinum toxin product or to any of the components in the formulation [see *Warnings and Precautions* (5.4)].
- In the presence of infection at the proposed injection site(s).
- For intradetrusor injection in patients with a urinary tract infection; or in patients with urinary retention or post-void residual (PVR) urine volume >200 mL who are not routinely performing clean intermittent self-catheterization (CIC) [see *Warnings and Precautions* (5.12, 5.13)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

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

5.2 Spread of Toxin Effect

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

No definitive serious adverse event reports of distant spread of toxin effect associated with BOTOX for blepharospasm at the recommended dose (30 Units and below), severe primary axillary hyperhidrosis at the recommended dose (100 Units), strabismus, or for chronic migraine at the labeled doses have been reported.

5.3 Serious Adverse Reactions with Unapproved Use

Serious adverse reactions, including excessive weakness, dysphagia, and aspiration pneumonia, with some adverse reactions associated with fatal outcomes, have been reported in patients who received BOTOX injections for unapproved uses. In these cases, the adverse reactions were not necessarily related to distant spread of toxin, but may have resulted from the administration of BOTOX to the site of injection and/or adjacent structures. In several of the cases, patients had pre-existing dysphagia or other significant disabilities. There is insufficient information to identify factors associated with an increased risk for adverse reactions associated with the unapproved uses of BOTOX. The safety and effectiveness of BOTOX for unapproved uses have not been established.

5.4 Hypersensitivity Reactions

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

5.5 Increased Risk of Clinically Significant Effects with Pre-Existing Neuromuscular Disorders

Individuals with peripheral motor neuropathic diseases, amyotrophic lateral sclerosis or neuromuscular junction disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome) should be monitored when given botulinum toxin. Patients with known or unrecognized neuromuscular disorders or neuromuscular junction disorders may be at increased risk of clinically significant effects including generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphonia, dysarthria, severe dysphagia and respiratory compromise from therapeutic doses of BOTOX [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)].

5.6 Dysphagia and Breathing Difficulties

Treatment with BOTOX and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with pre-existing swallowing or breathing difficulties may be more susceptible to these complications. In most cases, this is a consequence of weakening of muscles in the area of injection that are involved in breathing or oropharyngeal muscles that control swallowing or breathing [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Deaths as a complication of severe dysphagia have been reported after treatment with botulinum toxin. Dysphagia may persist for several months, and require use of a feeding tube to maintain adequate nutrition and hydration. Aspiration may result from severe dysphagia and is a particular risk when treating patients in whom swallowing or respiratory function is already compromised.

Treatment 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.

Patients with smaller neck muscle mass and patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscle for the treatment of cervical dystonia have been reported to be at greater risk for dysphagia. Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle may reduce the occurrence of dysphagia. Injections into the levator scapulae may be associated with an increased risk of upper respiratory infection and dysphagia.

Patients treated with botulinum toxin may require immediate medical attention should they develop problems with swallowing, speech or respiratory disorders. These reactions can occur within hours to weeks after injection with botulinum toxin [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

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

Patients with compromised respiratory status treated with BOTOX for spasticity should be monitored closely. In a double-blind, placebo-controlled, parallel group study in adult patients treated for upper limb spasticity with stable reduced pulmonary function (defined as FEV₁ 40-80% of predicted value and FEV₁/FVC ≤ 0.75), the event rate in change of Forced Vital Capacity (FVC) ≥15% or ≥20% was generally greater in patients treated with BOTOX than in patients treated with placebo (see Table 6).

Table 6: Event Rate Per Patient Treatment Cycle Among Adult Upper Limb Spasticity Patients with Reduced Lung Function Who Experienced at Least a 15% or 20% Decrease in FVC From Baseline at Week 1, 6, 12 Post-injection with Up to Two Treatment Cycles with BOTOX or Placebo

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

Differences from placebo were not statistically significant

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

In a double-blind, placebo-controlled, parallel group study in adult patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition and restrictive lung disease of neuromuscular etiology [defined as FVC 50-80% of predicted value in patients with spinal cord injury between C5 and C8, or MS] the event rate in change of Forced Vital Capacity ≥15% or ≥20% was generally greater in patients treated with BOTOX than in patients treated with placebo (see Table 7).

Table 7: Number and Percent of Patients Experiencing at Least a 15% or 20% Decrease in FVC From Baseline at Week 2, 6, 12 Post-injection with BOTOX or Placebo

	BOTOX 200 Units		Placebo	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
Week 2	0/15 (0%)	0/15 (0%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
Week 6	2/13 (15%)	1/13 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
Week 12	0/12(0%)	0/12 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)

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

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

5.9 Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus

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

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

Bronchitis was reported more frequently as an adverse reaction in adult patients treated for upper limb spasticity with BOTOX (3% at 251 Units-360 Units total dose), compared to placebo (1%). In adult patients with reduced lung function treated for upper limb spasticity, upper respiratory tract infections were also reported more frequently as adverse reactions in patients treated with BOTOX (11% at 360 Units total dose; 8% at 240 Units total dose) compared to placebo (6%). In adult patients treated for lower limb spasticity, upper respiratory tract infections were reported more frequently as an adverse reaction in patients treated with BOTOX (2% at 300 Units to 400 Units total dose) compared to placebo (1%). In pediatric patients treated for upper limb spasticity, upper respiratory tract infections were reported more frequently as an adverse reaction in patients treated with BOTOX (17% at 6 Units/kg and 10% at 3 Units/kg) compared to placebo (9%).

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

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

5.12 Urinary Tract Infections in Patients with Overactive Bladder

BOTOX increases the incidence of urinary tract infection [see *Adverse Reactions* (6.1)]. 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.

5.13 Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction

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

In patients who are not catheterizing, post-void residual (PVR) urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks, particularly in patients with multiple sclerosis or diabetes mellitus. Depending on patient symptoms, institute catheterization if PVR urine volume exceeds 200 mL and continue until PVR falls below 200 mL. Instruct patients to contact their physician if they experience difficulty in voiding as catheterization may be required.

The incidence and duration of urinary retention is described below for patients with overactive bladder and detrusor overactivity associated with a neurologic condition who received BOTOX or placebo injections.

Overactive Bladder

In double-blind, placebo-controlled trials in patients with OAB, the proportion of subjects who initiated clean intermittent catheterization (CIC) for urinary retention following treatment with BOTOX or placebo is shown in Table 8. The duration of post-injection catheterization for those who developed urinary retention is also shown.

Table 8: Proportion of Patients Catheterizing for Urinary Retention and Duration of Catheterization Following an Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials in OAB

Timepoint	BOTOX 100 Units (N=552)	Placebo (N=542)
Proportion of Patients Catheterizing for Urinary Retention		
At any time during complete treatment cycle	6.5% (n=36)	0.4% (n=2)
Duration of Catheterization 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 Table 9.

Table 9: 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)

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

In two double-blind, placebo-controlled trials in patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition (NDO-1 and NDO-2), the proportion of subjects who were not using clean intermittent catheterization (CIC) prior to injection and who subsequently required catheterization for urinary retention following treatment with BOTOX 200 Units or placebo is shown in Table 10. The duration of post-injection catheterization for those who developed urinary retention is also shown.

Table 10: Proportion of Patients Not Using CIC at Baseline and then Catheterizing for Urinary Retention and Duration of Catheterization Following an Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

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

Among patients not using CIC at baseline, those with Multiple Sclerosis (MS) were more likely to require CIC post-injection than those with Spinal Cord Injury (SCI) (see Table 11).

Table 11: Proportion of Patients by Etiology (MS and SCI) Not Using CIC at Baseline and then Catheterizing for Urinary Retention Following an Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

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

A placebo-controlled, double-blind post-approval 52 week study with BOTOX 100 Units (Study NDO-3) was conducted in non-catheterizing MS patients with urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition. Catheterization for urinary retention was initiated in 15.2% (10/66) of patients following treatment with BOTOX 100 Units versus 2.6% (2/78) on placebo at any time during the complete treatment cycle. The median duration of post-injection catheterization for those who developed urinary retention was 64 days for BOTOX 100 Units and 2 days for placebo.

5.14 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

This product contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). There is a theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but if that risk actually exists, the risk of transmission would also be considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases, CJD or vCJD have ever been identified for licensed albumin or albumin contained in other licensed products.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Spread of Toxin Effects [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Serious Adverse Reactions with Unapproved Use [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Hypersensitivity Reactions [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.4)]
- Increased Risk of Clinically Significant Effects with Pre-Existing Neuromuscular Disorders [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Dysphagia and Breathing Difficulties [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Pulmonary Effects of BOTOX in Patients with Compromised Respiratory Status Treated for Spasticity or for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Retrobulbar Hemorrhages in Patients Treated with BOTOX for Strabismus [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections in Patients Treated for Spasticity [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Autonomic Dysreflexia in Patients Treated for Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition [see Warnings and Precautions (5.11)]
- Urinary Tract Infections in Patients with Overactive Bladder [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Urinary Retention in Patients Treated for Bladder Dysfunction [see Warnings and Precautions (5.13)]

6.1 Clinical Trials Experience

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

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

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

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

Overactive Bladder

Table 12 presents the most frequently reported adverse reactions in double-blind, placebo-controlled clinical trials for overactive bladder occurring within 12 weeks of the first BOTOX treatment.

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

Adverse Reactions	BOTOX 100 Units (N=552) %	Placebo (N=542) %
Urinary tract infection	18	6
Dysuria	9	7
Urinary retention	6	0
Bacteriuria	4	2
Residual urine volume*	3	0

*Elevated PVR not requiring catheterization. Catheterization was required for PVR ≥ 350 mL regardless of symptoms, and for PVR ≥ 200 mL to <350 mL with symptoms (e.g., voiding difficulty).

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 Table 13.

Table 13: 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)	31	12	26	10

The incidence of UTI increased in patients who experienced a maximum post-void residual (PVR) urine volume ≥ 200 mL following BOTOX injection compared to those with a maximum PVR <200 mL following BOTOX injection, 44% versus 23%, respectively. No change was observed in the overall safety profile with repeat dosing during an open-label, uncontrolled extension trial.

Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Table 14 presents the most frequently reported adverse reactions in the double-blind, placebo-controlled studies within 12 weeks of injection for patients with detrusor overactivity associated with a neurologic condition treated with BOTOX 200 Units.

Table 14: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks after Intradetrusor Injection in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions	BOTOX 200 Units (N=262) %	Placebo (N=272) %
Urinary tract infection	24	17
Urinary retention	17	3
Hematuria	4	3

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

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

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

Table 15 presents the most frequently reported adverse reactions in a placebo-controlled, double-blind post-approval 52 week study with BOTOX 100 Units (Study NDO-3) conducted in MS patients with urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition. These patients were not adequately managed with at least one anticholinergic agent and not catheterized at baseline. The table below presents the most frequently reported adverse reactions within 12 weeks of injection.

Table 15: Adverse Reactions Reported in a Post Approval Study (NDO-3) by $>2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within the First 12 Weeks after Intradetrusor Injection

Adverse Reactions	BOTOX 100 Units (N=66) %	Placebo (N=78) %
Urinary tract infection	26	6
Bacteriuria	9	5
Urinary retention	15	1
Dysuria	5	1
Residual urine volume*	17	1

* Elevated PVR not requiring catheterization. Catheterization was required for PVR ≥ 350 mL regardless of symptoms, and for PVR ≥ 200 mL to <350 mL with symptoms (e.g., voiding difficulty).

The following adverse events with BOTOX 100 Units were reported at any time following initial injection and prior to re-injection or study exit (median duration of exposure was 51 weeks): urinary tract infections (39%), bacteriuria (18%), urinary retention (17%), residual urine volume* (17%), dysuria (9%), and hematuria (5%).

No difference in the MS exacerbation annualized rate (i.e., number of MS exacerbating events per patient-year) was observed (BOTOX =0, placebo =0.07).

Chronic Migraine

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

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for chronic migraine appear in Table 16.

Table 16: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Two Chronic Migraine Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions	BOTOX 155 Units-195 Units (N=687) %	Placebo (N=692) %
Nervous system disorders		
Headache	5	3
Migraine	4	3
Facial paresis	2	0
Eye disorders		
Eyelid ptosis	4	<1
Infections and Infestations		
Bronchitis	3	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	9	3
Musculoskeletal stiffness	4	1
Muscular weakness	4	<1
Myalgia	3	1
Musculoskeletal pain	3	1
Muscle spasms	2	1
General disorders and administration site conditions		
Injection site pain	3	2
Vascular Disorders		
Hypertension	2	1

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

Adult Upper Limb Spasticity

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for adult upper limb spasticity appear in Table 17.

Table 17: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Adult Upper Limb Spasticity Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trials

Adverse Reactions	BOTOX 251 Units - 360 Units (N=115) %	BOTOX 150 Units - 250 Units (N=188) %	BOTOX <150 Units (N=54) %	Placebo (N=182) %
Gastrointestinal disorder				
Nausea	3	2	2	1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	3	2	2	0
Infections and infestations				
Bronchitis	3	2	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	6	5	9	4
Muscular weakness	0	4	2	1

Twenty-two adult patients, enrolled in double-blind placebo controlled studies, received 400 Units or higher of BOTOX for treatment of upper limb spasticity. In addition, 44 adults received 400 Units of BOTOX or higher for four consecutive treatments over approximately one year for treatment of upper limb spasticity. The type and frequency of adverse reactions observed in patients treated with 400 Units of BOTOX were similar to those reported in patients treated for upper limb spasticity with 360 Units of BOTOX.

Adult Lower Limb Spasticity

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX for adult lower limb spasticity appear in Table 18. Two hundred thirty-one patients enrolled in a double-blind placebo controlled study (Study 6) received 300 Units to 400 Units of BOTOX, and were compared with 233 patients who received placebo. Patients were followed for an average of 91 days after injection.

Table 18: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Adult Lower Limb Spasticity Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial (Study 6)

Adverse Reactions	BOTOX (N=231) %	Placebo (N=233) %
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	3	1
Back pain	3	2
Myalgia	2	1
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	2	1
General disorders and administration site conditions		
Injection site pain	2	1

Pediatric Upper Limb Spasticity

The most frequently reported adverse reactions following injection of BOTOX in pediatric patients 2 to 17 years of age with upper limb spasticity appear in Table 19. In a double-blind, placebo-controlled trial (Study 1), 78 patients were treated with 3 Units/kg of BOTOX, and 77 patients received 6 Units/kg to a maximum dose of 200 Units of BOTOX, and were compared to 79 patients who received placebo [see *Clinical Studies* (14.5)]. Patients were followed for an average of 91 days after injection.

Table 19: Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of BOTOX 6 Units/kg treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Pediatric Upper Limb Spasticity Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial (Study 1)

Adverse Reactions	BOTOX 6 Units/kg (N=77) %	BOTOX 3 Units/kg (N=78) %	Placebo (N=79) %
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection*	17	10	9
General disorders and administration site conditions			
Injection site pain	4	3	1
Gastrointestinal disorders			
Nausea	4	0	0
Constipation	3	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Rhinorrhea	4	0	1
Nasal congestion	3	0	1
Nervous system disorders			
Seizure**	5	1	0

*Includes upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection

**Includes seizure and partial seizure

Cervical Dystonia

In cervical dystonia patients evaluated for safety in double-blind and open-label studies following injection of BOTOX, the most frequently reported adverse reactions were dysphagia (19%), upper respiratory infection (12%), neck pain (11%), and headache (11%).

Other events reported in 2-10% of patients in any one study in decreasing order of incidence include: increased cough, flu syndrome, back pain, rhinitis, dizziness, hypertonia, soreness at injection site, asthenia, oral dryness, speech disorder, fever, nausea, and drowsiness. Stiffness, numbness, diplopia, ptosis, and dyspnea have been reported.

Dysphagia and symptomatic general weakness may be attributable to an extension of the pharmacology of BOTOX resulting from the spread of the toxin outside the injected muscles [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)].

The most common severe adverse reaction associated with the use of BOTOX injection in patients with cervical dystonia is dysphagia with about 20% of these cases also reporting dyspnea [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.6)*]. Most dysphagia is reported as mild or moderate in severity. However, it may be associated with more severe signs and symptoms [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

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

Primary Axillary Hyperhidrosis

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

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

Blepharospasm

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

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

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

Strabismus

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

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

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

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to onabotulinumtoxinA in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

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

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

In overactive bladder patients with analyzed specimens from the two phase 3 studies and the open-label extension study, neutralizing antibodies developed in 0 of 954 patients (0.0%) while receiving BOTOX 100 Unit doses and 3 of 260 patients (1.2%) after subsequently receiving at least one 150 Unit dose. Response to subsequent BOTOX treatment was not different following seroconversion in these three patients.

In detrusor overactivity associated with neurologic condition patients with analyzed specimens in the drug development program (including the open-label extension study), neutralizing antibodies developed in 3 of 300 patients (1.0%) after receiving only BOTOX 200 Unit doses and 5 of 258 patients (1.9%) after receiving at least one 300 Unit dose. Following development of neutralizing antibodies in these 8 patients, 4 continued to experience clinical benefit, 2 did not experience clinical benefit, and the effect on the response to BOTOX in the remaining 2 patients is not known.

The data reflect the patients whose test results were considered positive for neutralizing activity to BOTOX in a mouse protection assay or negative based on a screening ELISA assay or mouse protection assay.

Formation of neutralizing antibodies to botulinum toxin type A may reduce the effectiveness of BOTOX treatment by inactivating the biological activity of the toxin. The critical factors for neutralizing antibody formation have not been well characterized. The results from some studies suggest that BOTOX injections at more frequent intervals or at higher doses may lead to greater incidence of antibody formation. The potential for antibody formation may be minimized by injecting with the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections.

6.3 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of BOTOX. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These reactions include: abdominal pain; alopecia, including madarosis; anorexia; brachial plexopathy; denervation/muscle atrophy; diarrhea; dry eye; hyperhidrosis; hypoacusis; hypoaesthesia; localized muscle twitching; malaise; paresthesia; peripheral neuropathy; radiculopathy; erythema multiforme, dermatitis psoriasiform, and psoriasiform eruption; strabismus; tinnitus; and visual disturbances.

There have been spontaneous reports of death, sometimes associated with dysphagia, pneumonia, and/or other significant debility or anaphylaxis, after treatment with botulinum toxin [see *Warnings and Precautions* (5.4, 5.6)].

There have also been reports of adverse events involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes. Some of these patients had risk factors including cardiovascular disease. The exact relationship of these events to the botulinum toxin injection has not been established.

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

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission

Co-administration of BOTOX and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like compounds) should only be performed with caution as the effect of the toxin may be potentiated.

7.2 Anticholinergic Drugs

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

7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products

The effect of administering different botulinum neurotoxin products at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

7.4 Muscle Relaxants

Excessive weakness may also be exaggerated by administration of a muscle relaxant before or after administration of BOTOX.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no studies or adequate data from postmarketing surveillance on the developmental risk associated with use of BOTOX in pregnant women. In animal studies, administration of BOTOX during pregnancy resulted in adverse effects on fetal growth (decreased fetal weight and skeletal ossification) at clinically relevant doses, which were associated with maternal toxicity [see *Data*].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown.

Data

Animal Data

When BOTOX (4, 8, or 16 Units/kg) was administered intramuscularly to pregnant mice or rats two times during the period of organogenesis (on gestation days 5 and 13), reductions in fetal body weight and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses. The no-effect dose for developmental toxicity in these studies (4 Units/kg) is approximately equal to the human dose of 400 Units, on a body weight basis (Units/kg).

When BOTOX was administered intramuscularly to pregnant rats (0.125, 0.25, 0.5, 1, 4, or 8 Units/kg) or rabbits (0.063, 0.125, 0.25, or 0.5 Units/kg) daily during the period of organogenesis (total of 12 doses in rats, 13 doses in rabbits), reduced fetal body weights and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses in rats and at the highest dose in rabbits. These doses were also associated with significant maternal toxicity, including abortions, early deliveries, and maternal death. The developmental no-effect doses in these studies of 1 Unit/kg in rats and 0.25 Units/kg in rabbits are less than the human dose of 400 Units, based on Units/kg.

When pregnant rats received single intramuscular injections (1, 4, or 16 Units/kg) at three different periods of development (prior to implantation, implantation, or organogenesis), no adverse effects on fetal development were observed. The developmental no-effect level for a single maternal dose in rats (16 Units/kg) is approximately 2 times the human dose of 400 Units, based on Units/kg.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of BOTOX in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BOTOX and any potential adverse effects on the breastfed infant from BOTOX or from the underlying maternal conditions.

8.4 Pediatric Use

Bladder Dysfunction

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

Prophylaxis of Headaches in Chronic Migraine

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

In a 12-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial, 123 adolescent patients (ages 12 to below 18 years) with chronic migraine were randomized to receive BOTOX 74 Units, BOTOX 155 Units, or placebo, for one injection cycle. This trial did not establish the efficacy of BOTOX, compared with placebo, for the prophylaxis of headaches in adolescents with chronic migraine.

Upper Limb Spasticity

Safety and effectiveness for the treatment of upper limb spasticity have been established in pediatric patients 2 to 17 years of age [see *Warnings and Precautions* (5.2), *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Studies* (14.5)].

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

Juvenile Animal Data

In a study in which juvenile rats received intramuscular injection of BOTOX (0, 8, 16, or 24 Units/kg) every other week from postnatal day 21 for 12 weeks, changes in bone size/geometry associated with decreased bone density and bone mass were observed at all doses, in association with limb disuse, decreased muscle contraction, and decreased body weight gain. Impairment of fertility and male reproductive organ histopathology (degeneration of seminiferous tubules of the testis) were observed at the mid and high doses. Bone and male reproductive organ effects showed evidence of reversibility after dosing cessation. The no-effect dose for adverse developmental effects in juvenile animals (8 Units/kg) is similar to the human dose (400 Units) on a body weight (kg) basis.

Lower Limb Spasticity

Safety and effectiveness for the treatment of lower limb spasticity in pediatric patients has not been established.

Axillary Hyperhidrosis

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

Cervical Dystonia

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

Blepharospasm and Strabismus

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

8.5 Geriatric Use

Of the 2145 adult patients in placebo-controlled clinical studies of BOTOX for the treatment of spasticity, 33.5% were 65 or older, and 7.7% were 75 years of age or older. No overall differences in safety were observed between elderly patients and adult patients younger than 65 years of age.

In clinical studies of BOTOX across other indications, no overall differences in safety were observed between elderly patients and younger adult patients, with the exception of Overactive Bladder (see below). Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger adult patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Overactive Bladder

Of 1242 overactive bladder patients in placebo-controlled clinical studies of BOTOX, 41.4% were 65 years of age or older, and 14.7% were 75 years of age or older. Adverse reactions of UTI and urinary retention were more common in patients 65 years of age or older in both placebo and BOTOX groups compared to younger patients (see Table 20). Otherwise, there were no overall differences in the safety profile following BOTOX treatment between patients aged 65 years and older compared to adult patients younger than 65 years of age in these studies.

Table 20: 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

Adverse Reactions	<65 Years		65 to 74 Years		≥75 Years	
	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	21	7	30	13	38	19
Urinary retention	6	0.6	8	0	9	1

Observed effectiveness was comparable between these age groups in placebo-controlled clinical studies.

10 OVERDOSAGE

Excessive doses of BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms.

Symptoms of overdose are likely not to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur or overdose be suspected, the person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of systemic muscular weakness which could be local, or distant from the site of injection [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.6)*]. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalization.

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

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

11 DESCRIPTION

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

Following intradetrusor injection, BOTOX affects the efferent pathways of detrusor activity via inhibition of acetylcholine release.

12.3 Pharmacokinetics

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

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

Mutagenesis

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

Impairment of Fertility

In fertility studies of BOTOX (4, 8, or 16 Units/kg) in which either male or female rats were injected intramuscularly prior to mating and on the day of mating (3 doses, 2 weeks apart for males; 2 doses, 2 weeks apart for females) to untreated animals, reduced fertility was observed in males at the intermediate and high doses and in females at the high dose. The no-effect doses for reproductive toxicity (4 Units/kg in males, 8 Units/kg in females) are approximately equal to the human dose of 400 Units, on a body weight basis (Units/kg).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

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

bladder as either single or 4 repeat dose injections or in female rats for single injections up to 100 Units/kg (~33X the highest human bladder dose [200 Units], based on Units/kg).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overactive Bladder (OAB)

Two double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center, 24-week clinical studies were conducted in patients with OAB with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency (Studies OAB-1 and OAB-2). Patients needed to have at least 3 urinary urgency incontinence episodes and at least 24 micturitions in 3 days to enter the studies. A total of 1105 patients, whose symptoms had not been adequately managed with anticholinergic therapy (inadequate response or intolerable side effects), were randomized to receive either 100 Units of BOTOX (n=557), or placebo (n=548). Patients received 20 injections of study drug (5 Units of BOTOX or placebo) spaced approximately 1 cm apart into the detrusor muscle.

In both studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in daily frequency of urinary incontinence episodes were observed for BOTOX 100 Units at the primary time point of week 12. Significant improvements compared to placebo were also observed for the secondary efficacy variables of daily frequency of micturition episodes and volume voided per micturition. These primary and secondary variables are shown in Table 21 and Table 22, and Figure 6 and Figure 7.

Table 21: Baseline and Change from Baseline in Urinary Incontinence Episode Frequency, Micturition Episode Frequency and Volume Voided Per Micturition, Study OAB-1

	BOTOX 100 Units (N=278)	Placebo (N=272)	Treatment Difference	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
Mean Baseline	5.5	5.1		
Mean Change* at Week 2	-2.6	-1.0	-1.6	
Mean Change* at Week 6	-2.8	-1.0	-1.8	
Mean Change* at Week 12**	-2.5	-0.9	-1.6 (-2.1, -1.2)	<0.001
Daily Frequency of Micturition Episodes^b				
Mean Baseline	12.0	11.2		
Mean Change [†] at Week 12**	-1.9	-0.9	-1.0 (-1.5, -0.6)	<0.001
Volume Voided per Micturition^b (mL)				
Mean Baseline	156	161		
Mean Change [†] at Week 12**	38	8	30 (17, 43)	<0.001

* Least squares (LS) mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and treatment group and investigator as factors. Last observation carried forward (LOCF) values were used to analyze the primary efficacy variable.

[†] LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and stratification factor, treatment group and investigator as factors.

** Primary timepoint

^a Primary variable

^b Secondary variable

Table 22: Baseline and Change from Baseline in Urinary Incontinence Episode Frequency, Micturition Episode Frequency and Volume Voided Per Micturition, Study OAB-2

	BOTOX 100 Units (N=275)	Placebo (N=269)	Treatment Difference	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
Mean Baseline	5.5	5.7		
Mean Change* at Week 2	-2.7	-1.1	-1.6	
Mean Change* at Week 6	-3.1	-1.3	-1.8	
Mean Change* at Week 12**	-3.0	-1.1	-1.9 (-2.5, -1.4)	<0.001
Daily Frequency of Micturition Episodes^b				
Mean Baseline	12.0	11.8		
Mean Change [†] at Week 12**	-2.3	-0.6	-1.7 (-2.2, -1.3)	<0.001
Volume Voided per Micturition^b (mL)				
Mean Baseline	144	153		
Mean Change [†] at Week 12**	40	10	31 (20, 41)	<0.001

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and treatment group and investigator as factors. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

[†] LS mean change, treatment difference and p-value are based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and stratification factor, treatment group and investigator as factors.

** Primary timepoint

^a Primary variable

^b Secondary variable

Figure 6: Mean Change from Baseline in Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes following intradetrusor injection in Study OAB-1

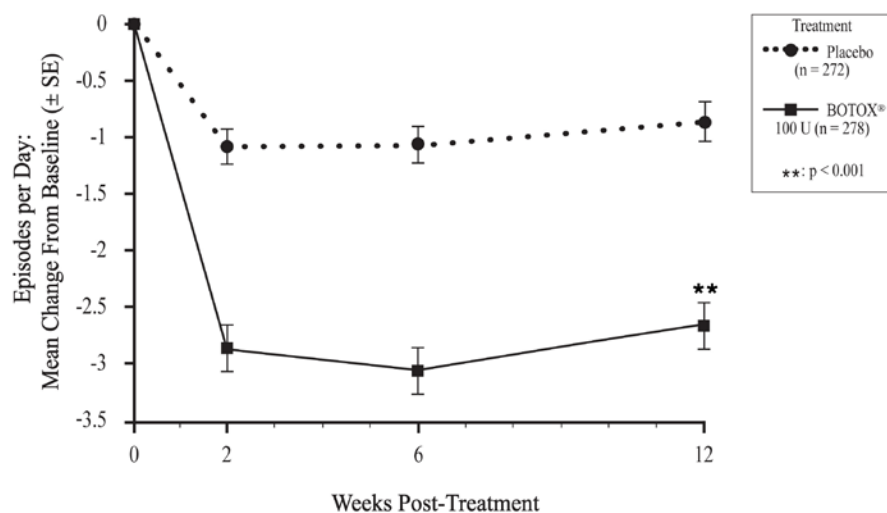
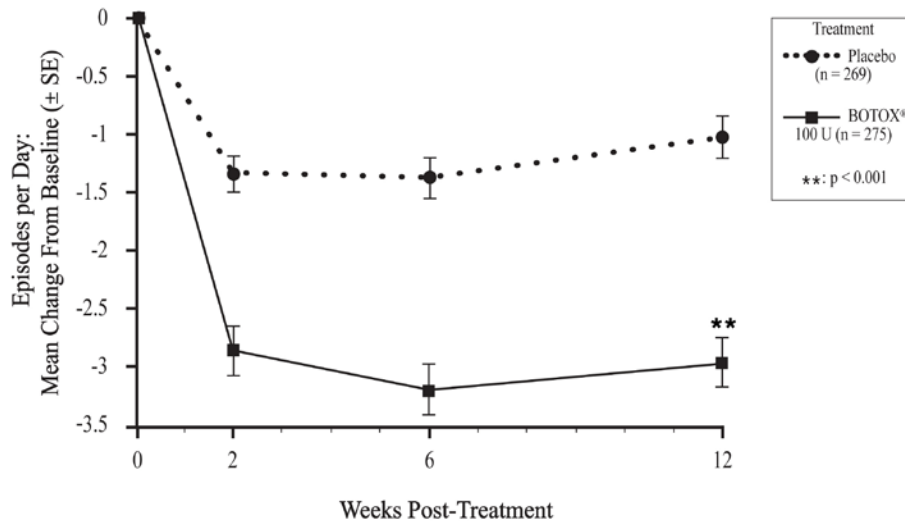


Figure 7: Mean Change from Baseline in Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes following intradetrusor injection in Study OAB-2



The median duration of response in Study OAB-1 and OAB-2, based on patient qualification for re-treatment, was 19-24 weeks for the BOTOX 100 Unit dose group compared to 13 weeks for placebo. To qualify for re-treatment, 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.

14.2 Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition

Two double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center clinical studies were conducted in patients with urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition who were either spontaneously voiding or using catheterization (Studies NDO-1 and NDO-2). A total of 691 spinal cord injury (T1 or below) or multiple sclerosis patients, who had an inadequate response to or were intolerant of at least one anticholinergic medication, were enrolled. These patients were randomized to receive either 200 Units of BOTOX (n=227), 300 Units of BOTOX (n=223), or placebo (n=241).

In both studies, significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in weekly frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (200 Units) at the primary efficacy time point at week 6. Increases in maximum cystometric capacity and reductions in maximum detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction were also observed. These primary and secondary endpoints are shown in Table 23 and Table 24, and Figure 8 and Figure 9.

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

Table 23: Baseline and Change from Baseline in Weekly Urinary Incontinence Episode Frequency, Maximum Cystometric Capacity and Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O) Study NDO-1

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

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an 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. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

** Primary timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Table 24: Baseline and Change from Baseline in Weekly Urinary Incontinence Episode Frequency, Maximum Cystometric Capacity and Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O) in Study NDO-2

	BOTOX 200 Units	Placebo	Treatment Difference*	p-value*
Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
N	91	91		
Mean Baseline	32.7	36.8		
Mean Change* at Week 2	-18.0	-7.9	-10.1	p=0.003
Mean Change* at Week 6**	-19.6	-10.8	-8.8 (-14.5, -3.0)	
Mean Change* at Week 12	-19.6	-10.7	-8.9	—
Maximum Cystometric Capacity^b (mL)				
N	88	85		
Mean Baseline	239.6	253.8		
Mean Change* at Week 6**	150.8	2.8	148.0 (101.8, 194.2)	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction^b (cmH₂O)				
N	29	68		
Mean Baseline	65.6	43.7		
Mean Change* at Week 6**	-28.7	2.1	-30.7	—

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an 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. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

** Primary timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

Figure 8: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study NDO-1

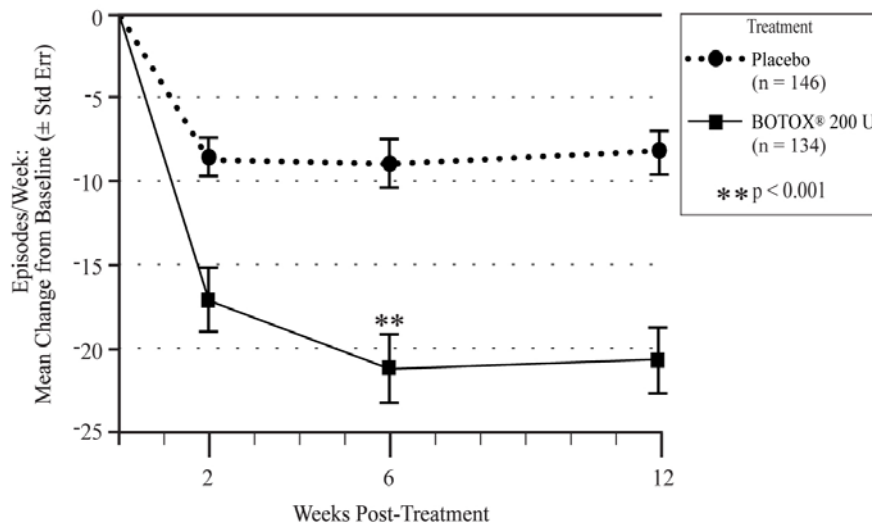
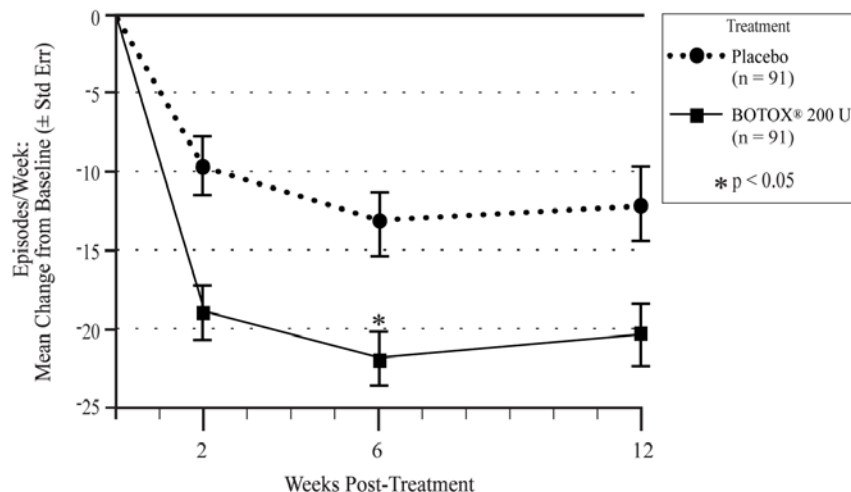


Figure 9: Mean Change from Baseline in Weekly Frequency of Urinary Incontinence Episodes During Treatment Cycle 1 in Study NDO-2



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

A placebo-controlled, double-blind randomized post-approval 52 week study (Study NDO-3) was conducted in MS patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity who were not adequately managed with at least one anticholinergic agent and not catheterizing at baseline. These patients were randomized to receive either 100 Units of BOTOX (n=66) or placebo (n=78).

Significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in daily frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (100 Units) at the primary efficacy time point at week 6. Increases in maximum cystometric capacity and reductions in maximum detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction were also observed. These primary and secondary endpoints are shown in Table 25.

Table 25: Baseline and Change from Baseline in Daily Urinary Incontinence Episode Frequency, Maximum Cystometric Capacity and Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O) in Study NDO-3

	BOTOX 100 Units	Placebo	Treatment Difference*	p-value*
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes^a				
N	66	78		
Mean Baseline	4.2	4.3		
Mean Change* at Week 2	-2.9	-1.2	-1.7	—
Mean Change* at Week 6**	-3.4	-1.1	-2.3 (-3.0, -1.7)	p<0.001
Mean Change* at Week 12	-2.7	-1.0	-1.8	—
Maximum Cystometric Capacity^b (mL)				
N	62	72		
Mean Baseline	248.9	245.5		
Mean Change* at Week 6**	134.4	3.5	130.9 (94.8, 167.0)	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during First Involuntary Detrusor Contraction^b (cmH₂O)				
N	25	51		
Mean Baseline	42.4	39.0		
Mean Change* at Week 6**	-19.2	2.7	-21.9 (-37.5, -6.3)	

* LS mean change, treatment difference and p-value are based on an analysis using an ANCOVA model with baseline daily endpoint as covariate and treatment group and propensity score stratification as factors. LOCF values were used to analyze the primary efficacy variable.

** Primary timepoint

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoint

The median duration of response in study NDO-3, based on patient qualification for re-treatment was 362 days (52 weeks) for the BOTOX 100 Units dose group compared to 88 days (13 weeks) for placebo. To qualify for re-treatment, 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 with no more than 1 incontinence-free day.

14.3 Chronic Migraine

BOTOX was evaluated in two randomized, multi-center, 24-week, 2 injection cycle, placebo-controlled double-blind studies. Study 1 and Study 2 included chronic migraine adults who were not using any concurrent headache prophylaxis, and during a 28-day baseline period had ≥ 15 headache days lasting 4 hours or more, with $\geq 50\%$ being migraine/probable migraine. In both studies, patients were randomized to receive placebo or 155 Units to 195 Units BOTOX injections every 12 weeks for the 2-cycle, double-blind phase. Patients were allowed to use acute headache treatments during the study. BOTOX treatment demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements from baseline compared to placebo for key efficacy variables (see Table 26).

Table 26: Week 24 Key Efficacy Variables for Study 1 and Study 2

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

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

Patients treated with BOTOX had a significantly greater mean decrease from baseline in the frequency of headache days at most timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 1 (Figure 10), and all timepoints from Week 4 to Week 24 in Study 2 (Figure 11), compared to placebo-treated patients.

Figure 10: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 1

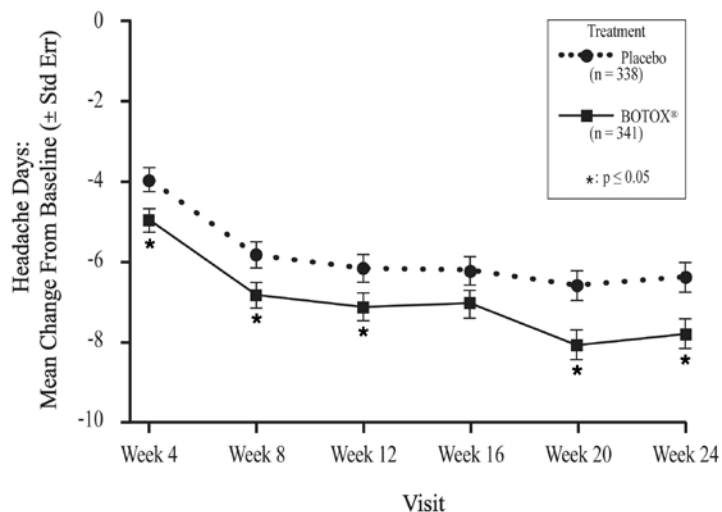
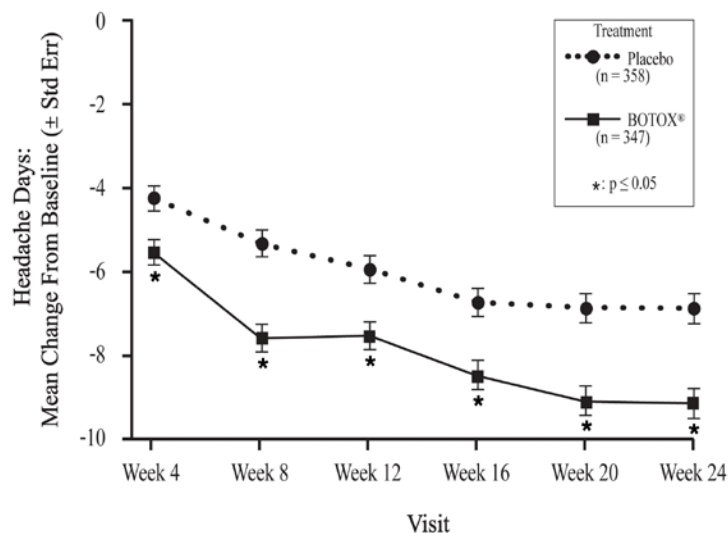


Figure 11: Mean Change from Baseline in Number of Headache Days for Study 2



14.4 Adult Spasticity

Adult Upper Limb Spasticity

The efficacy of BOTOX for the treatment of adult upper limb spasticity was evaluated in three randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies (Studies 1, 2, and 3). Two additional randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies for upper limb spasticity in adults also included the evaluation of the efficacy of BOTOX for the treatment of thumb spasticity (Studies 4 and 5).

Study 1 included 126 adult patients (64 BOTOX and 62 placebo) with upper limb spasticity (Ashworth score of at least 3 for wrist flexor tone and at least 2 for finger flexor tone) who were at least 6 months post-stroke. BOTOX (a total dose of 200 Units to 240 Units) and placebo were injected intramuscularly (IM) into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and if necessary into the adductor pollicis and flexor pollicis longus (see Table 27). Use of an EMG/nerve stimulator was recommended to assist in proper muscle localization for injection. Patients were followed for 12 weeks.

Table 27: BOTOX Dose and Injection Sites in Study 1

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

^a Injected only if spasticity is present in this muscle

The primary efficacy variable was wrist flexors muscle tone at week 6, as measured by the Ashworth score. The Ashworth Scale is a 5-point scale with grades of 0 [no increase in muscle tone] to 4 [limb rigid in flexion or extension]. It is a clinical measure of the force required to move an extremity around a joint, with a reduction in score clinically representing a reduction in the force needed to move a joint (i.e., improvement in spasticity).

Key secondary endpoints included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and thumb flexors tone at Week 6. The Physician Global Assessment evaluated the response to treatment in terms of how the patient was doing in his/her life using a scale from -4 = very marked worsening to +4 = very marked improvement. Study 1 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints are shown in Table 28.

Table 28: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group at Week 6 in Study 1

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

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

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

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

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

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

Study 2 compared 3 doses of BOTOX with placebo and included 91 adult patients [BOTOX 360 Units (N=21), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=21), and placebo (N=26)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 29).

Table 29: BOTOX Dose and Injection Sites in Study 2 and Study 3

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

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

Key secondary endpoints in Study 2 included Physician Global Assessment, finger flexors muscle tone, and elbow flexors muscle tone at Week 6. Study 2 results on the primary endpoint and the key secondary endpoints at Week 6 are shown in Table 30.

Table 30: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group and BOTOX Dose at Week 6 in Study 2

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

[†] Primary endpoint at Week 6

^{††} Secondary endpoints at Week 6

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

^a $p=0.053$

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

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

^d Dose of BOTOX injected into biceps brachii muscle

Study 3 compared 3 doses of BOTOX with placebo and enrolled 88 adult patients [BOTOX 360 Units (N=23), BOTOX 180 Units (N=23), BOTOX 90 Units (N=23), and placebo (N=19)] with upper limb spasticity (expanded Ashworth score of at least 2 for elbow flexor tone and at least 3 for wrist flexor tone and/or finger flexor tone) who were at least 6 weeks post-stroke. BOTOX and placebo were injected with EMG guidance into the flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, and biceps brachii (see Table 29).

The primary efficacy variable in Study 3 was wrist and elbow flexor tone as measured by the expanded Ashworth score. A key secondary endpoint was assessment of finger flexors muscle tone. Study 3 results on the primary endpoint at Week 4 are shown in Table 31.

Table 31: Primary and Key Secondary Endpoints by Muscle Group and BOTOX Dose at Week 4 in Study 3

	BOTOX low dose (90 Units) (N=23)	BOTOX mid dose (180 Units) (N=21)	BOTOX high dose (360 Units) (N=22)	Placebo (N=19)
Median Change from Baseline in Wrist Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†b}	-1.0	-1.0	-1.5*	-0.5
Median Change from Baseline in Finger Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{††c}	-1.0	-1.0	-1.0*	-0.5
Median Change from Baseline in Elbow Flexor Muscle Tone on the Ashworth Scale^{†d}	-0.5	-0.5	-1.0*	-0.5

[†] Primary endpoint at Week 4

^{††} Secondary endpoints at Week 4

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

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

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

^d Dose of BOTOX injected into biceps brachii muscle

Study 4 included 170 adult patients (87 BOTOX and 83 placebo) with upper limb spasticity who were at least 6 months post-stroke. In Study 4, patients received 20 Units of BOTOX into the adductor pollicis and flexor pollicis longus (total BOTOX dose = 40 Units in thumb muscles) or placebo (see Table 32). Study 5 included 109 patients with upper limb spasticity who were at least 6 months post-stroke. In Study 5, adult patients received 15 Units (low dose) or 20 Units (high dose) of BOTOX into the adductor pollicis and flexor pollicis longus under EMG guidance (total BOTOX low dose = 30 Units, total BOTOX high dose = 40 Units), or placebo (see Table 32). The duration of follow-up in Study 4 and Study 5 was 12 weeks.

Table 32: BOTOX Dose and Injection Sites in Studies 4 and 5

Muscles Injected	Study 4		Study 5				Number of Injection Sites for Studies 4 and 5
	BOTOX (Units)	Volume (mL)	BOTOX low dose (Units)	BOTOX high dose (Units)	Volume low dose (mL)	Volume high dose (mL)	
Thumb							
Adductor Pollicis	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1
Flexor Pollicis Longus	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1

The results of Study 4 for the change from Baseline to Week 6 in thumb flexor tone measured by modified Ashworth Scale (MAS) and overall treatment response by Physician Global Assessment at week 6 are presented in Table 33. The MAS uses a similar scoring system as the Ashworth Scale.

Table 33: Efficacy Endpoints for Thumb Flexors at Week 6 in Study 4

	BOTOX (N=66)	Placebo (N=57)
Median Change from Baseline in Thumb Flexor Muscle Tone on the modified Ashworth Scale^{††a}	-1.0*	0.0
Median Physician Global Assessment of Response to Treatment^{††}	2.0*	0.0

^{††} Secondary endpoints at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.001$)

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

In Study 5, the results of the change from Baseline to Week 6 in thumb flexor tone measured by modified Ashworth Scale and Clinical Global Impression (CGI) of functional assessment scale assessed by the physician using an 11-point Numeric Rating Scale [-5 worst possible function to +5 best possible function] are presented in Table 34.

Table 34: Efficacy Endpoints for Thumb Flexors at Week 6 in Study 5

	BOTOX low dose (30 Units) (N=14)	Placebo low dose (N=9)	BOTOX high dose (40 Units) (N=43)	Placebo high dose (N=23)
Median Change from Baseline in Thumb Flexor Muscle Tone on the modified Ashworth Scale^{†††a}	-1.0	-1.0	-0.5*	0.0
Median Change from Baseline in Clinical Global Impression Score by Physician^{††}	1.0	0.0	2.0*	0.0

^{††} Secondary endpoint at Week 6

^{†††} Other endpoint at Week 6

* Significantly different from placebo ($p \leq 0.010$)

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

Adult Lower Limb Spasticity

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of adult lower limb spasticity was evaluated in Study 6, a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. Study 6 included 468 post-stroke adult patients (233 BOTOX and 235 placebo) with ankle spasticity (modified Ashworth Scale ankle score of at least 3) who were at least 3 months post-stroke. A total dose of 300 Units of BOTOX or placebo were injected intramuscularly and divided between the gastrocnemius, soleus, and tibialis posterior, with optional injection into the flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis, and rectus femoris (see Table 35) with up to an additional 100 Units (400 Units total dose). The use of electromyographic guidance or nerve stimulation was required to assist in proper muscle localization for injections. Patients were followed for 12 weeks.

Table 35: BOTOX Dose and Injection Sites in Study 6

Muscles Injected	BOTOX (Units)	Number of Injection Sites
Mandatory Ankle Muscles		
Gastrocnemius (medial head)	75	3
Gastrocnemius (lateral head)	75	3
Soleus	75	3
Tibialis Posterior	75	3
Optional Muscles		
Flexor Hallucis Longus	50	2
Flexor Digitorum Longus	50	2
Flexor Digitorum Brevis	25	1
Extensor Hallucis	25	1
Rectus Femoris	100	4

The co-primary endpoints were the average of the change from baseline in modified Ashworth Scale (MAS) ankle score at Week 4 and Week 6, and the average of the Physician Global Assessment of Response (CGI) at Week 4 and Week 6. The CGI evaluated the response to treatment in terms of how the patient was doing in his/her life using a 9-point scale from -4=very marked worsening to +4=very marked improvement).

Statistically significant between-group differences for BOTOX over placebo were demonstrated for the co-primary efficacy measures of MAS and CGI (see Table 36).

Table 36: Co-Primary Efficacy Endpoints Results in Study 6 (Intent-to-treat Population)

	BOTOX 300 to 400 Units (N=233)	Placebo (N=235)
Mean Change from Baseline in Ankle Plantar Flexors on the modified Ashworth Scale		
Week 4 and 6 Average	-0.8*	-0.6
Mean Clinical Global Impression Score by Investigator		
Week 4 and 6 Average	0.9*	0.7

* Significantly different from placebo (p<0.05)

Compared to placebo, significant improvements in MAS change from baseline for ankle plantar flexors (see Figure 12) and CGI (see Figure 13) were observed at Week 2, Week 4, and Week 6 for patients treated with BOTOX.

Figure 12: Modified Ashworth Scale Ankle Score for Study 6 – Mean Change from Baseline by Visit

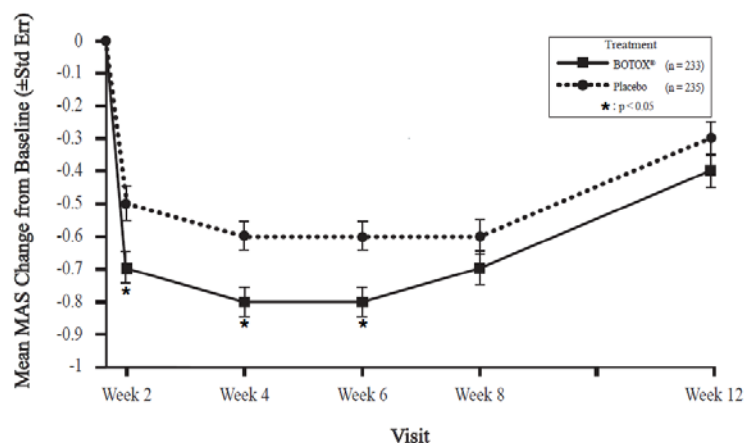
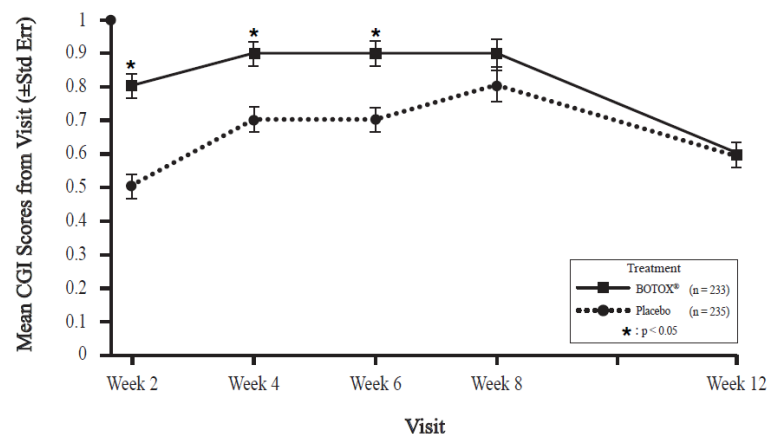


Figure 13: Clinical Global Impression by Physician for Study 6 – Mean Scores by Visit



14.5 Pediatric Upper Limb Spasticity

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients 2 to 17 years of age was evaluated in Study 1, a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. Study 1 included 234 pediatric patients (77 BOTOX 6 Units/kg, 78 BOTOX 3 Units/kg and 79 placebo) with upper limb spasticity (modified Ashworth Scale elbow or wrist score of at least 2) because of cerebral palsy or stroke. A total dose of 3 Units/kg BOTOX (maximum 100 Units), 6 Units/kg BOTOX (maximum 200 Units), or placebo was injected intramuscularly and divided between the elbow or wrist and finger muscles (see Table 37). Electromyographic guidance, nerve stimulation, or ultrasound techniques were used to assist in muscle localization for injections. Patients were followed for 12 weeks after injection.

Table 37: BOTOX Dose and Injection Sites in Study 1

Muscles Injected	BOTOX 3 Units/kg* (maximum Units per muscle)	BOTOX 6 Units/kg** (maximum Units per muscle)	Number of Injection Sites
Elbow Flexor Muscles			
Biceps	1.5 Units/kg (50 Units)	3 Units/kg (100 Units)	4
Brachialis	1 Units/kg (30 Units)	2 Units/kg (60 Units)	2
Brachioradialis	0.5 Units/kg (20 Units)	1 Units/kg (40 Units)	2
Wrist and Finger Muscles			
Flexor carpi radialis	1 Units/kg (25 Units)	2 Units/kg (50 Units)	2
Flexor carpi ulnaris	1 Units/kg (25 Units)	2 Units/kg (50 Units)	2
Flexor digitorum profundus	0.5 Units/kg (25 Units)	1 Units/kg (50 Units)	2
Flexor digitorum sublimis	0.5 Units/kg (25 Units)	1 Units/kg (50 Units)	2

* Did not exceed a total dose of 100 Units

** Did not exceed a total dose of 200 Units

The co-primary endpoints were the average of the change from baseline in modified Ashworth Scale (MAS) principal muscle group score (elbow or wrist) at Week 4 and Week 6, and the average of the Clinical Global Impression of Overall Change by Physician (CGI) at Week 4 and Week 6. The CGI evaluated the response to treatment in terms of how the patient was doing in his/her life using a 9-point scale (-4=very marked worsening to +4=very marked improvement).

Compared to placebo, significant improvements in MAS change from baseline were observed at all timepoints for BOTOX-treated patients (see Table 38, Figure 14 and Figure 15). Although CGI scores numerically favored BOTOX over placebo, the difference was not statistically significant.

Table 38: Co-Primary Efficacy Endpoints Results in Study 1 (Pediatric Upper Limb Spasticity)

	BOTOX 3 Units/kg (N=78)	BOTOX 6 Units/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Mean Change from Baseline in Principal Muscle Group (Elbow or Wrist) on the modified Ashworth Scale			
Week 4 and 6 Average	-1.92*	-1.87*	-1.21
Mean Clinical Global Impression Score			
Week 4 and 6 Average	1.88	1.87	1.66

*Nominal p value <0.05

Figure 14: Modified Ashworth Scale Score for Study 1 (Pediatric Upper Limb Spasticity) – Mean Change from Baseline by Visit

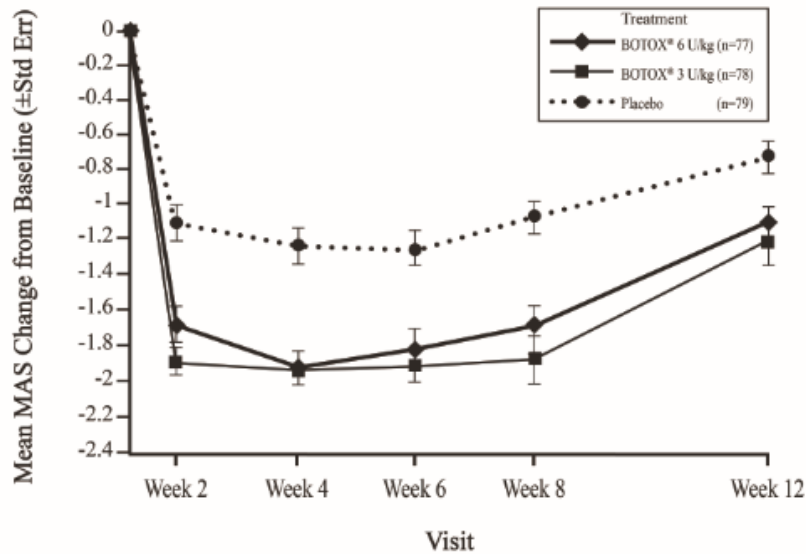
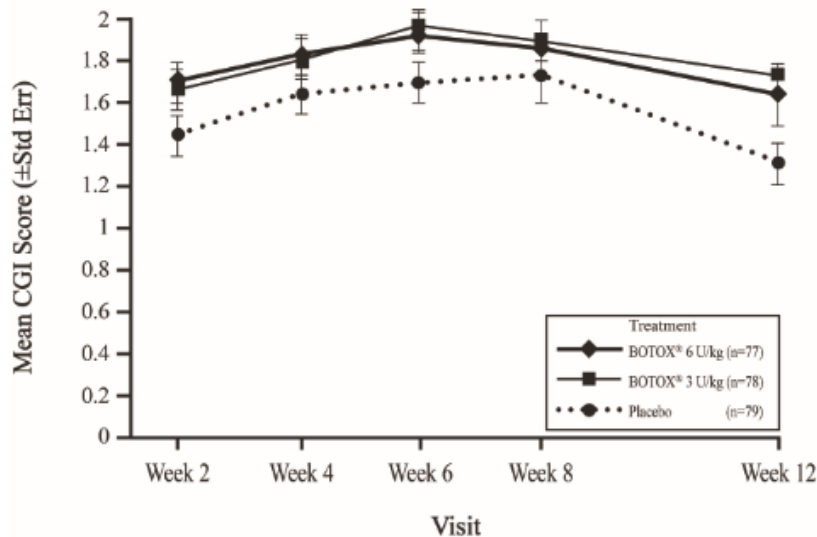


Figure 15: Clinical Global Impression of Overall Change for Study 1 (Pediatric Upper Limb Spasticity) – Mean Scores by Visit



14.6 Cervical Dystonia

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

There were 214 subjects evaluated for the open label period, of which 170 progressed into the randomized, blinded treatment period (88 in the BOTOX group, 82 in the placebo group). Patient evaluations continued for at least 10 weeks post-injection. The primary outcome for the study was a dual endpoint, requiring evidence of both a change in the Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) and an increase in the percentage of patients showing any improvement on the Physician Global Assessment Scale at 6 weeks after the injection session. The CDSS quantifies the severity of abnormal head positioning and was newly devised for this study. CDSS allots 1 point for each 5 degrees (or part thereof) of head deviation in each of the three planes of head movement (range of scores up to theoretical maximum of 54). The Physician Global Assessment Scale is a 9 category scale scoring the physician's evaluation of the

patients' status compared to baseline, ranging from -4 to +4 (very marked worsening to complete improvement), with 0 indicating no change from baseline and +1 slight improvement. Pain is also an important symptom of cervical dystonia and was evaluated by separate assessments of pain frequency and severity on scales of 0 (no pain) to 4 (constant in frequency or extremely severe in intensity). Study results on the primary endpoints and the pain-related secondary endpoints are shown in Table 39.

Table 39: Efficacy Outcomes of the Phase 3 Cervical Dystonia Study (Group Means)

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

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

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

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

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

In this study the median total BOTOX dose in patients randomized to receive BOTOX (N=88) was 236 Units, with 25th to 75th percentile ranges of 198 Units to 300 Units. Of these 88 patients, most received injections to 3 or 4 muscles; 38 received injections to 3 muscles, 28 to 4 muscles, 5 to 5 muscles, and 5 to 2 muscles. The dose was divided amongst the affected muscles in quantities shown in Table 40. The total dose and muscles selected were tailored to meet individual patient needs.

Table 40: Number of Patients Treated per Muscle and Fraction of Total Dose Injected into Involved Muscles

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

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

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

14.7 Primary Axillary Hyperhidrosis

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of primary axillary hyperhidrosis were evaluated in two randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies. Study 1 included adult patients with persistent primary axillary hyperhidrosis who

scored 3 or 4 on a Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) and who produced at least 50 mg of sweat in each axilla at rest over 5 minutes. HDSS is a 4-point scale with 1 = “underarm sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities”; to 4 = “underarm sweating is intolerable and always interferes with my daily activities”. A total of 322 patients were randomized in a 1:1:1 ratio to treatment in both axillae with either 50 Units of BOTOX, 75 Units of BOTOX, or placebo. Patients were evaluated at 4-week intervals. Patients who responded to the first injection were re-injected when they reported a re-increase in HDSS score to 3 or 4 and produced at least 50 mg sweat in each axilla by gravimetric measurement, but no sooner than 8 weeks after the initial injection.

Study responders were defined as patients who showed at least a 2-grade improvement from baseline value on the HDSS 4 weeks after both of the first two treatment sessions or had a sustained response after their first treatment session and did not receive re-treatment during the study. Spontaneous resting axillary sweat production was assessed by weighing a filter paper held in the axilla over a period of 5 minutes (gravimetric measurement). Sweat production responders were those patients who demonstrated a reduction in axillary sweating from baseline of at least 50% at week 4.

In the three study groups the percentage of patients with baseline HDSS score of 3 ranged from 50% to 54% and from 46% to 50% for a score of 4. The median amount of sweat production (averaged for each axilla) was 102 mg, 123 mg, and 114 mg for the placebo, 50 Units and 75 Units groups respectively.

The percentage of responders based on at least a 2-grade decrease from baseline in HDSS or based on a >50% decrease from baseline in axillary sweat production was greater in both BOTOX groups than in the placebo group ($p<0.001$), but was not significantly different between the two BOTOX doses (see Table 41).

Duration of response was calculated as the number of days between injection and the date of the first visit at which patients returned to 3 or 4 on the HDSS scale. The median duration of response following the first treatment in BOTOX treated patients with either dose was 201 days. Among those who received a second BOTOX injection, the median duration of response was similar to that observed after the first treatment.

In study 2, 320 adults with bilateral axillary primary hyperhidrosis were randomized to receive either 50 Units of BOTOX ($n=242$) or placebo ($n=78$). Treatment responders were defined as subjects showing at least a 50% reduction from baseline in axillary sweating measured by gravimetric measurement at 4 weeks. At week 4 post-injection, the percentages of responders were 91% (219/242) in the BOTOX group and 36% (28/78) in the placebo group, $p<0.001$. The difference in percentage of responders between BOTOX and placebo was 55% (95% CI=43.3, 65.9).

Table 41: Study 1 - Study Outcomes

Treatment Response	BOTOX 50 Units (N=104)	BOTOX 75 Units (N=110)	Placebo (N=108)	BOTOX 50-placebo (95% CI)	BOTOX 75-placebo (95% CI)
HDSS Score change ≥ 2 (n)^a	55% (57)	49% (54)	6% (6)	49.3% (38.8, 59.7)	43% (33.2, 53.8)
>50% decrease in axillary sweat production % (n)	81% (84)	86% (94)	41% (44)	40% (28.1, 52.0)	45% (33.3, 56.1)

^a Patients who showed at least a 2-grade improvement from baseline value on the HDSS 4 weeks after both of the first two treatment sessions or had a sustained response after their first treatment session and did not receive re-treatment during the study.

14.8 Blepharospasm

Botulinum toxin has been investigated for use in patients with blepharospasm in several studies. In an open label, historically controlled study, 27 patients with essential blepharospasm were injected with 2 Units of BOTOX at each of six sites on each side. Twenty-five of the 27 patients treated with botulinum toxin reported improvement within 48 hours. One patient was controlled with a higher dosage at 13 weeks post initial injection and one patient reported mild improvement but remained functionally impaired.

In another study, 12 patients with blepharospasm were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study. Patients receiving botulinum toxin ($n=8$) improved compared with the placebo group ($n=4$). The effects of the treatment lasted a mean of 12 weeks.

One thousand six hundred eighty-four patients with blepharospasm who were evaluated in an open label trial showed clinical improvement as evaluated by measured eyelid force and clinically observed intensity of lid spasm, lasting an average of 12 weeks prior to the need for re-treatment.

14.9 Strabismus

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection is a sterile, vacuum-dried powder supplied in a single-dose vial in the following sizes:

100 Units NDC 0023-1145-01

200 Units NDC 0023-3921-02

The top and bottom flaps of the BOTOX cartons have a tamper-evident seal that contains a translucent silver Allergan logo and the BOTOX vial labels have a holographic film that contains the name “Allergan” within rainbow colored horizontal lines (rotate the vial back and forth between your fingers under a desk lamp or fluorescent light source to see the hologram). (Note: the holographic film on the label is absent in the date/lot area.) Each BOTOX vial label and carton also contains the U.S. License number: 1145 [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Do not use the product and contact Allergan for additional information at 1-800-890-4345 from 7:00 AM to 3:00 PM Pacific Time if the labeling is not described as above.

16.2 Storage and Handling

Unopened vials of BOTOX should be stored in a refrigerator between 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 36 months. Do not use after the expiration date on the vial. Reconstituted BOTOX may be stored in a refrigerator (2° to 8°C) for up to 24 hours until time of use [see *Dosage and Administration* (2.2)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caretaker to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms

Advise patients or their caretaker(s) to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptoms (including difficulty with swallowing, speaking, or breathing), or if any existing symptom worsens [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)].

Ability to Operate Machinery or Vehicles

Advise patients or their caretaker(s) that if loss of strength, muscle weakness, blurred vision, dizziness, or drooping eyelids occur, they should avoid driving a car or engaging in other potentially hazardous activities.

Voiding Symptoms after Bladder Injections

After bladder injections for urinary incontinence, advise patients to contact their physician if they experience difficulties in voiding or burning sensation upon voiding.

Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland
a subsidiary of: Allergan, Inc.
U.S. License Number 1145

Distributed by: Allergan USA, Inc.
Madison, NJ 07940

© 2019 Allergan. All rights reserved.
All trademarks are the property of their respective owners.
Patented. www.allergan.com/patents



v3.0USPI1145

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

What is the most important information I should know about BOTOX and BOTOX Cosmetic?
BOTOX and BOTOX Cosmetic may cause serious side effects that can be life threatening, including:

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

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

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

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

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

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

What are BOTOX and BOTOX Cosmetic?

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

- to treat overactive bladder symptoms such as a strong need to urinate with leaking or wetting accidents (urge urinary incontinence), a strong need to urinate right away (urgency), and urinating often (frequency) in adults when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to treat leakage of urine (incontinence) in adults with overactive bladder due to neurologic disease when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to prevent headaches in adults with chronic migraine who have 15 or more days each month with headache lasting 4 or more hours each day.
- to treat increased muscle stiffness in elbow, wrist, and finger muscles in adults with upper limb spasticity.
- to treat increased muscle stiffness in ankle and toe muscles in adults with lower limb spasticity.
- to treat increased muscle stiffness in children 2 to 17 years of age with upper limb spasticity.
- to treat the abnormal head position and neck pain that happens with cervical dystonia (CD) in adults.
- to treat certain types of eye muscle problems (strabismus) or abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm) in people 12 years and older.

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

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine for adults that is injected into muscles and used for a short period of time (temporary) to improve the look of:

- moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines)
- moderate to severe crow's feet lines
- moderate to severe forehead lines

You may receive treatment for frown lines, crow's feet lines, and forehead lines at the same time.

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

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

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

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

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

It is not known if **BOTOX Cosmetic** is safe and effective for use more than 1 time every 3 months.

Who should not receive BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

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

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

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

- have a disease that affects your muscles and nerves (such as amyotrophic lateral sclerosis [ALS or Lou Gehrig's disease], myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"
- have allergies to any botulinum toxin product
- had any side effect from any botulinum toxin product in the past
- have or have had a breathing problem, such as asthma or emphysema
- have or have had swallowing problems
- have or have had bleeding problems
- have plans to have surgery
- had surgery on your face
- have weakness of your forehead muscles, such as trouble raising your eyebrows
- have drooping eyelids
- have any other change in the way your face normally looks
- have symptoms of a urinary tract infection (UTI) and are being treated for urinary incontinence. Symptoms of a urinary tract infection may include pain or burning with urination, frequent urination, or fever.
- have problems emptying your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** passes into breast milk.

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

Especially tell your doctor if you:

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

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

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

How will I receive BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

What should I avoid while receiving BOTOX or BOTOX Cosmetic?

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

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

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

Other side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic include:

- dry mouth
- discomfort or pain at the injection site
- tiredness
- headache
- neck pain
- eye problems: double vision, blurred vision, decreased eyesight, drooping eyelids, swelling of your eyelids, and dry eyes.
- drooping eyebrows
- urinary tract infection in people being treated for urinary incontinence
- painful urination in people being treated for urinary incontinence
- inability to empty your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence. If you have difficulty fully emptying your bladder after getting **BOTOX**, you may need to use disposable self-catheters to empty your bladder up to a few times each day until your bladder is able to start emptying again.
- allergic reactions. Symptoms of an allergic reaction to **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** may include: itching, rash, red itchy welts, wheezing, asthma symptoms, or dizziness or feeling faint. Tell your doctor or get medical help right away if you are wheezing or have asthma symptoms, or if you become dizzy or faint.
- upper respiratory tract infection

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about BOTOX and BOTOX Cosmetic:

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.

This Medication Guide summarizes the most important information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in BOTOX and BOTOX Cosmetic?

Active ingredient: onabotulinumtoxin A

Inactive ingredients: human albumin and sodium chloride

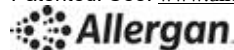
Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland a subsidiary of: Allergan, Inc.

U.S. License Number 1145

Distributed by: Allergan USA, Inc. Madison, NJ 07940

©2019 Allergan. All rights reserved. All trademarks are the property of their respective owners.

Patented. See: www.allergan.com/patents



v2.0MG1145

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 6/2019

添付文書の重要点（ハイライト）

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

BOTOX（onabotulinum toxin A）筋肉内、排尿筋内、又は皮内注射用

米国における初回承認：1989年

警告：遠隔筋への毒素作用の拡散 添付文書全文における警告欄を参照

BOTOXをはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたすことがある。これらの症状は投与後数時間で出ることもあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、実際に死亡例も報告されている。症状の発現のリスクがもっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎疾患がある場合には症状が発現しうる。(5.2)

最新の主要な変更

効能・効果、小児痙縮（1.4項）	6/2019
用法・用量、安全使用上の注意（2.1項）	6/2019
用法・用量、小児痙縮（2.6項）	6/2019
警告及び使用上の注意、痙縮患者における気管支炎及び上気道感染（5.10項）	6/2019

効能・効果

BOTOXは、アセチルコリン放出を阻害して神経筋伝達を遮断する薬剤であり、以下の適応症に用いる：

- 抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱（OAB）の治療（1.1項）
- 抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患〔脊髄損傷（SCI）、多発性硬化症（MS）など〕に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療（1.1項）
- 慢性片頭痛の成人患者（1日4時間以上持続する頭痛を月に15日以上発現）における頭痛の予防（1.2項）
- 成人患者における上肢及び下肢痙縮の治療（1.3項）
- 2～17歳の小児患者における上肢痙縮の治療（1.4項）
- 成人痙性斜頸患者における頭位異常及び頸部痛の軽減（1.5項）
- 局所薬で十分な効果が得られない成人患者における重度の腋窩多汗症の治療（1.6項）
- 12歳以上におけるジストニアに伴う眼瞼痙攣の治療（1.7項）
- 12歳以上における斜視の治療（1.7項）

重要な制限事項：BOTOXの安全性及び有効性は、以下の状況については確立していない：

- 反復性片頭痛（月に15日未満）の予防（1.2項）
- 腋窩以外の部位の多汗症の治療（1.6項）

用法・用量

- 適応症ごとの用法・用量に従うこと。3ヵ月間隔で投与し、総投与量が以下に示す用量を超えてはならない。
 - 成人：400単位
 - 小児：8単位/kg以下又は300単位以下（2.1項）
- BOTOXの溶解方法、貯法及び注射前の調製については「調製法及び希釈法」を参照。（2.2項）
- 過活動膀胱：推奨総投与量は100単位。排尿筋内に0.5mL（5単位）ずつ20箇所投与する。（2.3項）
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動：推奨総投与量は200単位。排尿筋内に1mL（約6.7単位）ずつ30箇所投与する。（2.3項）
- 慢性片頭痛：推奨総投与量は155単位。7つの頭部/頸部筋に分割し、各部位に0.1mL（5単位）投与する。（2.4項）
- 成人における上肢痙縮：罹患筋、筋活動の程度、前回の投与に対する反応又は有害事象歴に基づいて投与量を選択する。筋電図ガイドの利用が推奨される。（2.5項）

- 成人における下肢痙縮：推奨総投与量300～400単位を足関節筋及び足趾筋に分割して投与する。（2.5項）
- 小児における上肢痙縮：推奨総投与量3単位/kg～6単位/kg（最大200単位）を対象となる筋に分割して投与する。（2.6項）
- 痙性斜頸：患者の頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、治療効果、有害事象歴に基づいて投与量を調節する。ボツリヌス毒素の未使用例では低用量から開始する。（2.7項）
- 腋窩多汗症：各腋窩に50単位（2.8項）
- 眼瞼痙攣：罹患眼当たり3部位にそれぞれ1.25～2.5単位（2.9項）
- 斜視：プリズムディオプター又は前回の投与に対する反応に基づいて投与量を選択する。（2.10項）

剤型及び含量

注射用：1回限りの使い捨てバイアル入りの真空乾燥粉末100単位又は200単位（3項）

禁忌

- ボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対する過敏症（4項、5.4項、6項）
- 注射予定部位の感染（4項）
- 排尿筋内投与：尿路感染症又は尿閉（4項）

警告及び使用上の注意

- BOTOXの力価単位は他のボツリヌス毒素製剤に適用できない。（5.1項、11項）
- 毒素作用の拡散：嚥下障害及び呼吸障害により死亡に至る可能性がある。呼吸障害、会話障害又は嚥下障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。（5.2項、5.6項）
- 未承認の適応症により起こり得るBOTOX投与後の重篤な有害事象（5.3項）
- 神経筋障害を併発していると臨床的に有害作用が増悪することがある。（5.5項）
- 呼吸機能が低下している患者には慎重に投与する。（5.6、5.7、5.10項）
- 眼瞼痙攣に対するBOTOX投与により、瞬目減少による角膜露出及び角膜潰瘍が生じることがある。（5.8項）
- 斜視に対するBOTOX投与により、球後出血及び網膜循環障害が生じることがある。（5.9項）
- 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染（5.10項）
- OABの治療を受けている患者の尿路感染（5.12項）
- 尿閉：OAB又は神経疾患に伴う排尿筋過活動で治療を受ける患者で、導尿を日常的に行っていない患者では、排尿後残尿量をモニターし、特に多発性硬化症又は糖尿病の患者ではこれに留意すること。（5.13項）

副作用

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

- OAB：尿路感染、排尿困難、尿閉
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動：尿路感染、尿閉
- 慢性片頭痛：頸部痛、頭痛
- 成人における痙縮：四肢痛
- 小児における上肢痙縮：上気道感染痙性斜頸；嚥下障害、上気道感染、頸部痛、頭痛、咳嗽の増加、インフルエンザ症候群、背部痛、鼻炎
- 腋窩多汗症：注射部位疼痛及び注射部位出血、非腋窩発汗、咽頭炎、インフルエンザ症候群

副作用の疑いがある場合には、Allergan（1-800-678-1605）又はFDA（1-800-FDA-1088もしくはwww.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

薬物相互作用

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

特別な患者集団への投与

- 妊婦への投与：動物のデータによると、胎児に害を及ぼす可能性がある。（8.1項）

患者に伝えるべき情報及び患者向け医薬品ガイドについては17項を参照。

改訂：2019年6月

添付文書全文：目次*

警告：遠隔筋への毒素作用の拡散

1 効能・効果

- 1.1 膀胱機能障害
- 1.2 慢性片頭痛
- 1.3 成人における痙縮
- 1.4 小児における上肢痙縮
- 1.5 痙性斜頸
- 1.6 原発性腋窩多汗症
- 1.7 眼瞼痙攣及び斜視

2 用法・用量

- 2.1 安全使用上の注意
- 2.2 調製法及び希釈法
- 2.3 膀胱機能障害
- 2.4 慢性片頭痛
- 2.5 成人における痙縮
- 2.6 小児における上肢痙縮
- 2.7 痙縮斜頸
- 2.8 原発性腋窩多汗症
- 2.9 眼瞼痙攣
- 2.10 斜視

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性
- 5.2 毒素作用の拡散
- 5.3 未承認の適応症による重篤な副作用
- 5.4 過敏反応
- 5.5 既存の神経筋障害が臨床的に重大な影響を及ぼすリスクの増大
- 5.6 嚥下障害及び呼吸困難
- 5.7 呼吸に問題のある痙縮患者又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者の肺機能に対する BOTOX の影響
- 5.8 BOTOX による眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成
- 5.9 BOTOX による斜視の治療における球後出血
- 5.10 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染
- 5.11 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射
- 5.12 過活動膀胱の治療における尿路感染
- 5.13 膀胱機能障害の治療における尿閉
- 5.14 ヒトアルブミンとウイルス疾患の伝播

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後経験

7 薬物相互作用

- 7.1 アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤
- 7.2 抗コリン薬
- 7.3 他のボツリヌス神経毒素製剤
- 7.4 筋弛緩薬

8 特別な患者集団への投与

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

10 過量投与

11 性状

12 薬効薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害
- 13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

14 臨床試験

- 14.1 過活動膀胱（OAB）
- 14.2 神経疾患に伴う排尿筋過活動
- 14.3 慢性片頭痛
- 14.4 成人における痙縮
- 14.5 小児における上肢痙縮
- 14.6 痙性斜頸
- 14.7 原発性腋窩多汗症
- 14.8 眼瞼痙攣
- 14.9 斜視

16 供給形態/貯法及び取扱い上の注意

- 16.1 供給形態/貯法
- 16.2 取扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

* 添付文書全文から割愛された項目又は下位項目は記載していない。

警告：遠隔筋への毒素作用の拡散

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

1 効能・効果

1.1 膀胱機能障害

過活動膀胱

BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用は、抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、切迫性尿失禁、尿意切迫、頻尿の症状がある過活動膀胱（OAB）の治療に適応を有する。

神経疾患に伴う排尿筋過活動

BOTOXは、抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患（SCI、MSなど）に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療に適応を有する。

1.2 慢性片頭痛

BOTOXは、慢性片頭痛の成人患者（1日4時間以上持続する頭痛を月に15日以上発現）における頭痛の予防に適応を有する。

使用上の制限事項

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

1.3 成人における痙縮

成人における上肢痙縮

BOTOXは、上肢痙縮の成人患者における肘関節（上腕二頭筋）、手関節（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）並びに指関節（深指屈筋及び浅指屈筋）及び母指屈筋（母指内転筋及び長母指屈筋）の筋緊張亢進の重症度の軽減に適応を有する。

成人における下肢痙縮

BOTOXは、下肢痙縮の成人患者における足関節及び足指屈筋（腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、長母趾屈筋、及び長趾屈筋）の筋緊張亢進の重症度の軽減に適応を有する。

使用上の制限事項

上下肢の他の筋群の治療に対するBOTOXの安全性及び有効性は確立していない。固定性拘縮を来した関節では、BOTOXによる上肢の機能又は可動域の改善効果は認められていない。BOTOXによる治療は、通常の標準的なリハビリテーション療法に置き換わるものではない。

1.4 小児における上肢痙縮

BOTOXは、2～17歳の小児の上肢痙縮患者に適応を有する。

使用上の制限事項

BOTOXによる治療は、通常の標準的なリハビリテーション療法に置き換わるものではない。

1.5 痙性斜頸

BOTOXは、成人痙性斜頸患者における痙性斜頸に伴う頭位異常及び頸部痛の軽減に適応を有する。

1.6 原発性腋窩多汗症

BOTOX は、局所薬で十分な効果が得られない重度の原発性腋窩多汗症の治療に適応を有する。

使用上の制限事項

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

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

1.7 眼瞼痙攣及び斜視

BOTOX は、12 歳以上における斜視及びジストニアに伴う眼瞼痙攣（良性本態性眼瞼痙攣や第 VII 神経障害を含む）の治療に適応を有する。

2 用法・用量

2.1 安全使用上の注意

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

適応症ごとの用法・用量の推奨に従うこと。治療は推奨最低用量から開始すること。成人患者で複数の適応症に対して投与する場合、3 ヶ月間隔での最大累積投与量が 400 単位を超えてはならない。小児患者では 3 ヶ月間隔での最大累積投与量が 8 単位/kg 又は 300 単位のどちらか低い用量を超えてはならない。[「用法・用量 (2.6 項)」参照]

BOTOX の安全かつ有効な使用は、適切な保存、適切な投与量の選択、適切な溶解方法及び施注手技に左右される。斜視及び上下肢痙縮の治療には、標準的な筋電図技法も理解すること。また、これは痙性斜頸の治療にも有用な場合がある。BOTOX を投与する医師は、特に肺付近に投与する場合は、関連する神経筋、関連する領域の構造的解剖学、及び外科的な前治療及び既往疾患による解剖学的構造の変化を理解すること。

以下の場合には BOTOX を使用せずアラガン社 (1-800-890-4345) まで連絡すること：

- 外箱のラベルに半透明で銀色のアラガン社のロゴが入った損傷のない密封シールが付いていない（箱の両端）、又はシールに斜線の入った黒丸が記載されている（禁止の表示）。
- バイアルのラベルに、虹色の水平線の中に「アラガン」という社名が入っているホログラフィックフィルムが付いていない。
- バイアルのラベルにも外箱のラベルにも米国ライセンス番号 1145 の記載がない [「供給形態/貯法及び取扱い上の注意 (16 項)」参照]。

2.2 調製法及び希釈法

バイアルに入っている真空乾燥 BOTOX は、注射前に保存剤を含まない滅菌 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) のみを用いて溶解する。適当なサイズの注射器に適正な量の希釈液を採り（表 1 参照、又は神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する詳細な指示については 2.3 項参照）、その希釈液をバイアルにゆっくりと注入する。希釈液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄すること。バイアルを回して BOTOX と希釈液を静かに混和する。ラベルの空いている場所に溶解日時を記録しておく。BOTOX は、溶解後は 24 時間以内に使用すること。溶解してから使用するまでの間、溶解後の BOTOX の未使用分は、使用時まで最長 24 時間は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。BOTOX のバイアルは 1 回限りの使い捨て用のみである。未使用分は廃棄すること。

表 1：BOTOX バイアル（100 単位及び 200 単位）の希釈法**

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

*保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）に限る

**神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療用の希釈については 2.3 項を参照

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

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

BOTOX の溶解後の性状は、無色透明で粒子状物質を認めない。注射製剤は溶液及び容器が澄明な場合、投与前に粒子状物質や変色が見られないか目視観察すること。

2.3 膀胱機能障害

全般

投与時に尿路感染（UTI）がないことを確認する。投与手技に関連した UTI の発現頻度を低下させるため、アミノグリコシド系を除く抗生物質 [「薬物相互作用（7.1 項）」参照] の予防投与を本剤投与前 1～3 日、投与日、投与後 1～3 日の間実施する。

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

膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。

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。

推奨用量は 100 単位であり、これが推奨最大用量である。希釈法としては、100 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）10mL を添加することが推奨される（表 1 参照）。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

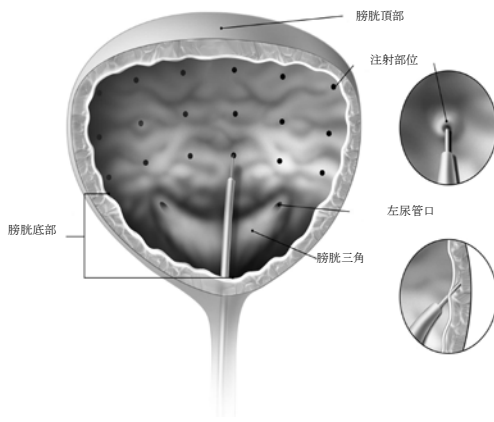
溶解後の BOTOX（100 単位/10mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

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

排尿筋に注射針を約 2mm 挿入し、0.5mL ずつ 20 箇所（薬液総量 10mL）に約 1cm の間隔をあけて注射する（図 1 参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1mL を注入して、注射針に残っている薬液が膀胱内に投与されるようにする。注射後、患者の排尿機能を確認してから帰宅させる。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。

前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における 2 回目投与の適格性確認までの期間の中央値は、169 日 [約 24 週間]）、前回の膀胱内投与から 12 週間以上経過していることが必要である。

図 1：過活動膀胱及び神経疾患に伴う排尿筋過活動に対する排尿筋内注射パターン



神経疾患に伴う排尿筋過活動

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）、又は全身麻酔を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

推奨用量は 1 治療当たり 200 単位であり、これを超えてはならない。

BOTOX 200 単位バイアル

- 200 単位バイアルの BOTOX を、保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）6mL を用いて溶解し、バイアルを静かに回して混和する。
- バイアルから 2mL を 3 本の各 10mL 注射器に採る。
- 各 10mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）8mL を添加して静かに混和し、溶解を終了する。この結果、溶解後の BOTOX 総量 200 単位に対して、各 10mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10mL 注射器が得られる。
- 溶解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。

BOTOX 100 単位バイアル

- 2 本の 100 単位バイアルの BOTOX を、保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）6mL を各バイアルに添加して溶解し、静かに混和する。
- 各バイアルから 4mL を 2 本の各 10mL 注射器に採る。各バイアルから残りの 2mL を 3 本目の 10mL 注射器に採り、各注射器で総量 4mL とする。
- 各 10mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）6mL を添加して静かに混和し、溶解を終了する。この結果、溶解後の BOTOX 総量 200 単位に対して、各 10mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10mL 注射器が得られる。
- 溶解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。

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

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

排尿筋に注射針を約 2mm 挿入し、1mL（約 6.7 単位）ずつ 30 箇所（薬液総量 30mL）に約 1cm の間隔をあけて注射する（図 1 参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1mL を注入して、注射針に残っている薬液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。

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

2.4 慢性片頭痛

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

図 1～4：慢性片頭痛に対する推奨投与部位（A～G）

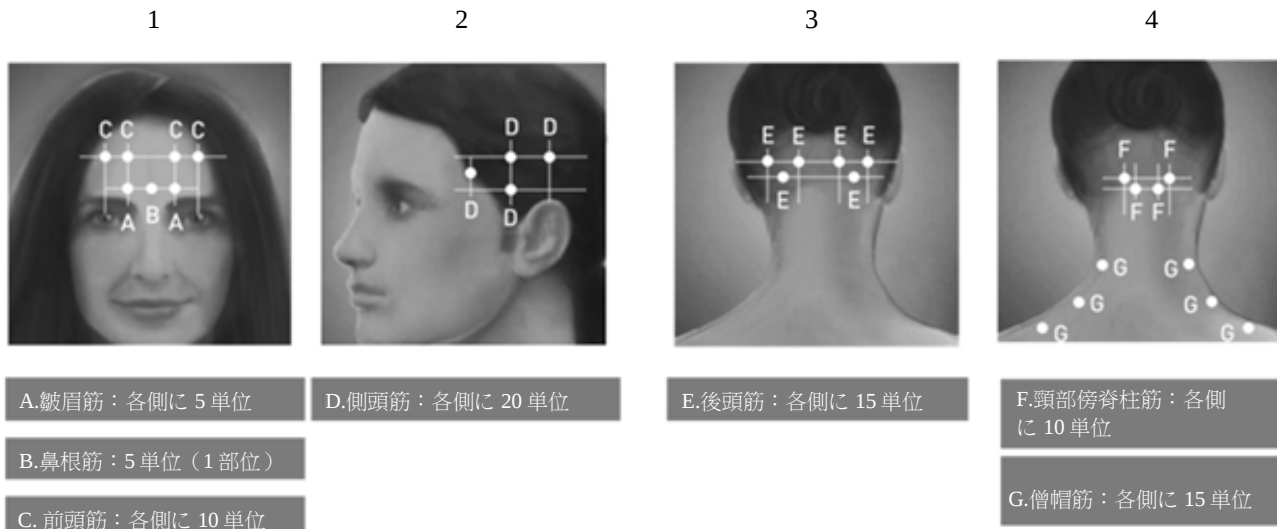


表 2：慢性片頭痛に対する筋別の BOTOX 投与量

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

^a 各筋肉内投与部位＝0.1mL＝BOTOX 5 単位

^b 両側性に投与

2.5 成人における痙縮

全般

初回及びその後の投与量は、痙縮筋の大きさ、数及び位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、前回の投与に対する反応又は BOTOX の有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。

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

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

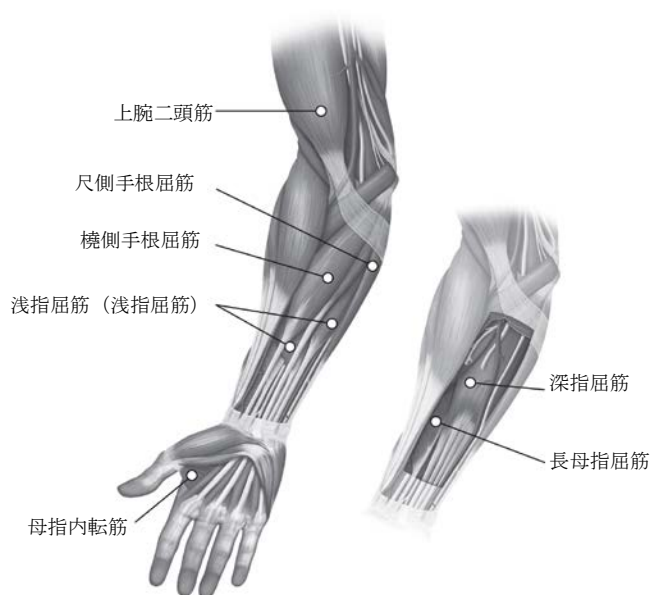
成人における上肢痙縮

臨床試験では、1 回の治療で 75～400 単位の投与量を患部筋（表 3 及び図 2 参照）で分割した。

表 3：成人における上肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与量

対象筋	推奨投与量 総投与量（投与部位数）
上腕二頭筋	100～200 単位、4 部位
橈側手根屈筋	12.5～50 単位、1 部位
尺側手根屈筋	12.5～50 単位、1 部位
深指屈筋	30～50 単位、1 部位
浅指屈筋	30～50 単位、1 部位
母指内転筋	20 単位、1 部位
長母指屈筋	20 単位、1 部位

図 2：成人における上肢痙縮の投与部位



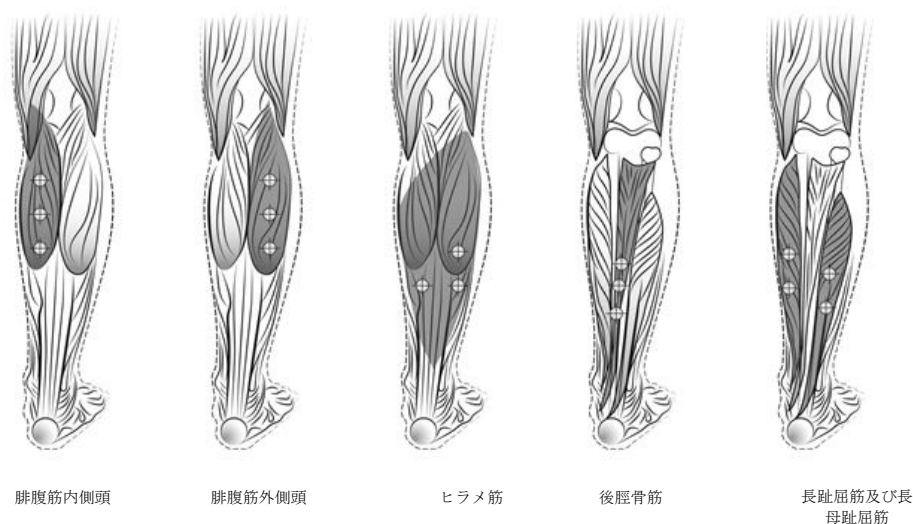
成人における下肢痙縮

成人における下肢痙縮に対する推奨用量は 300～400 単位であり、5 つの筋肉（腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、長母趾屈筋、及び長趾屈筋）に分割して投与する。（表 4 及び図 3 参照）

表 4：成人における下肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与量

対象筋	推奨投与量 総投与量（投与部位数）
腓腹筋内側頭	75 単位、3 部位
腓腹筋外側頭	75 単位、3 部位
ヒラメ筋	75 単位、3 部位
後脛骨筋	75 単位、3 部位
長母趾屈筋	50 単位、2 部位
長趾屈筋	50 単位、2 部位

図 3：成人における下肢痙縮の投与部位



2.6 小児における上肢痙縮

全般

筋電図ガイド針下又は神経刺激法や超音波検査にて患部筋を特定することが推奨される。3 ヶ月間隔での最大累積投与量は 8 単位/kg 又は 300 単位のどちらか低い用量を超えてはならない [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.6 項)」参照]。さらに、成人における痙縮の用量に係る全般的な情報は小児の上肢痙縮患者にも適用される [「用法・用量 (2.5 項)」参照]。

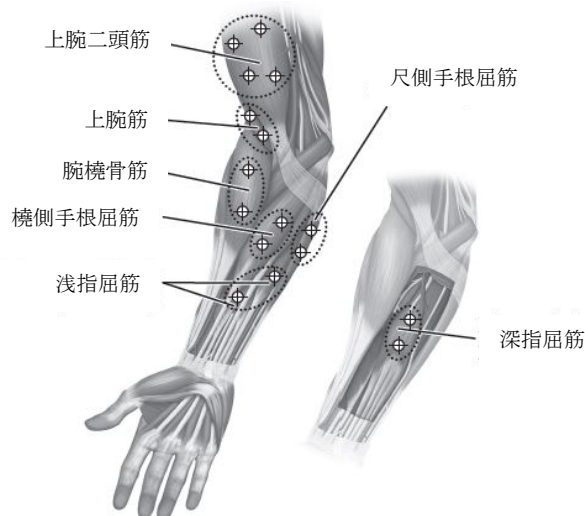
小児における上肢痙縮

小児の上肢痙縮患者における推奨用量は 3～6 単位/kg であり、患部筋に分割して投与する (表 5 及び図 4 参照)。1 回の治療につき上肢へ投与する BOTOX の総投与量は、6 単位/kg 又は 200 単位のどちらか低い用量を超えてはならない。

表 5：小児における上肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与量

対象筋	推奨投与量及び投与部位数
上腕二頭筋	1.5～3 単位/kg、4 部位
上腕筋	1～2 単位/kg、2 部位
腕橈骨筋	0.5～1 単位/kg、2 部位
橈側手根屈筋	1～2 単位/kg、2 部位
尺側手根屈筋	1～2 単位/kg、2 部位
深指屈筋	0.5～1 単位/kg、2 部位
浅指屈筋	0.5～1 単位/kg、2 部位

図 4：小児における上肢痙縮の投与部位



2.7 痙縮斜頸

患者ごとに調節された用量で長期間にわたって BOTOX 投与を受け、有害事象が許容範囲内であった患者を二重盲検プラセボ対照試験に組み入れた。この試験における BOTOX の平均投与量は 236 単位（25 パーセントイルから 75 パーセントイルまでの範囲は 198～300 単位）であった。BOTOX 投与量は患部筋数で分割した [「臨床試験 (14.6 項)」参照]。

初回及びその後の投与量は、頭位、頸位、疼痛部位、筋肥大、治療効果及び有害事象歴に基づいて、患者ごとに調節すること。BOTOX を使用したことのない患者に初めて投与する際は低用量で投与し、その後、患者ごとの効果に基づいて投与量を調節すること。胸鎖乳突筋への総投与量を 100 単位以下に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.5、5.6 項)」参照]。

希釈法としては、200 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）2mL、200 単位に 4mL、100 単位に 1mL、又は 100 単位に 2mL の添加が推奨されるが、治療目標の達成をねらう注射部位の筋肉量及び部位数に応じて決める（表 1 参照）。一般に、適当な長さの滅菌針（例：25～30 ゲージ）を用いて投与し、1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。筋電図ガイド下で患部筋を特定するとよい。

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

2.8 原発性腋窩多汗症

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

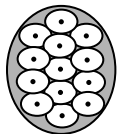
多汗症に対する再投与は、前回の投与の臨床効果が減弱してから行うこと。

Minor ヨウ素デンプン反応テストの実施手順：

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

各注射部位には最大で直径約 2cm の環状の作用部位が生じる。できる限り作用が全体に及ぶようにするため、図 5 に示すように、それぞれの注射部位の間隔を均等に空ける。

図 5：原発性腋窩多汗症に対する注射パターン



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

2.9 眼瞼痙攣

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

薬液の用量を 1.25 単位とする希釈法には、BOTOX 100 単位に保存剤を含まない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）8mL の添加が推奨され、薬液の用量を 2.5 単位とするには 100 単位に 4mL の添加が推奨される（表 1 参照）。

一般に、注射の初期効果は 3 日以内に見られ、注射後 1～2 週間の時点で最大効果に達する。1 回の注射の効果持続期間は約 3 ヶ月で、その後に再注射を行うことができる。初回注射の効果が十分でなかったと判断される場合（通常、効果持続期間が 2 ヶ月以下であった場合）は、再注射の際に用量を最大 2 倍まで増量してもよい。ただし、部位当たり 5 単位を

超えて注射しても効果はほとんどないと思われる。眼瞼痙攣に対して用いる場合には、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り、永続的な効果が得られることは稀である。

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

2.10 斜視

注射針先端で記録される電気活動を対象筋内に目標を定めるためのガイドとして用い、外眼筋へ BOTOX を投与する。注射は必ず外科的露出下又は筋電図ガイド下で行うこと。医師は筋電図の操作に慣れていなければならない。

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

斜視に対する BOTOX の投与量は筋当たり 0.05～0.15mL とすること。

溶解後の BOTOX 初回投与量 [「用法・用量 (2.2 項)」参照] は、一般に、投与筋に麻痺を生じさせる。これは注射の 1～2 日後に現れ、最初の 1 週間のうちにさらに強く現れるようになる。2～6 週間持続した後、麻痺は同様の期間を経て徐々に消失する。6 ヶ月以上持続する過矯正は稀である。初回投与に対する投与筋の麻痺反応が不十分であったり、偏位や制限が大きいなどの力学的要因が見られたり、両眼間の運動統合が欠如しているために位置が安定しなかったりなどの理由で、患者の約 2 分の 1 に再投与が必要となる。

初回投与量 (単位)

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

- 垂直筋及び 20 プリズムディオプトリー未満の水平斜視の場合：1 筋当たり 1.25 単位～2.5 単位。
- 20～50 プリズムディオプトリーの水平斜視の場合：1 筋当たり 2.5 単位～5 単位。
- 1 ヶ月以上の持続性の第 VI 神経麻痺の場合：内側直筋に 1.25 単位～2.5 単位。

残存又は再発性斜視に対する再投与量

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

薬液の用量を 1.25 単位とする希釈法には、BOTOX 100 単位に保存剤を含まない滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) 8mL の添加が推奨され、薬液の用量を 2.5 単位とするには 100 単位に 4mL の添加が推奨される (表 1 参照)。

3 剤型及び含量

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

4 禁忌

次の場合において、BOTOX は禁忌である。

- いずれかのボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対し過敏症のある患者 [「警告及び使用上の注意 (5.4 項)」参照]
- 注射予定部位に感染がある場合
- 尿路感染症に罹患している患者、尿閉を有する又は排尿後残尿量 (PVR) が 200mL を超えるが清潔間欠自己導尿 (CIC) を日常的に行っていない患者における排尿筋への投与 [「警告及び使用上の注意 (5.12、5.13 項)」参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

BOTOX の力価単位は、本製剤及び利用した測定方法に特異なものである。他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。したがって、BOTOX の生物学的活性の単位を他の特異的な測定法で評価した別のボツリヌス毒素製剤の単位と比較したり、そのような単位に変換したりすることはできない [「性状 (11 項)」参照]。

5.2 毒素作用の拡散

BOTOXをはじめとするボツリヌス毒素製剤の市販後安全性データから、場合によっては投与筋以外の遠隔筋へボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。遠隔筋での症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致している。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、毒素作用の拡散に関連した死亡も報告されている。症状の発現のリスクがもっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、痙縮をはじめとする他の病態で治療を受けている成人患者でも、特にこれらの症状を起ししやすい基礎疾患がある場合には症状が発現しうる。未承認の適応症及び承認済みの適応症で、痙性斜頸及び痙縮の治療に用いるのと同等の用量及びそれより低い用量で毒素作用の拡散と一致する症状が報告されている。嚥下障害、会話障害又は呼吸障害が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

BOTOX を眼瞼痙攣に対して推奨用量（30 単位以下）で、重度の原発性腋窩多汗症に対して推奨用量（100 単位）で、斜視に対して、又は慢性片頭痛に対して表示用量で投与した際に、明らかに遠隔筋への毒素作用の拡散と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

5.3 未承認の適応症による重篤な副作用

未承認の適応症についてBOTOXの投与を受けた患者において、過剰な筋脱力、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎などの重篤な副作用が報告されており、致死の転帰に至った副作用も認められている。これらの報告例の中では、副作用は必ずしも遠隔筋への毒素の拡散に関連しているわけではなかったが、投与部位及び/又は隣接臓器へのBOTOX投与に起因するものがあつた可能性はある。すでに嚥下障害又は他の重大な障害を発症していた患者もみられた。BOTOXの未承認の適応症に伴う副作用のリスクを増大させる因子を特定できるだけの十分な情報は得られていない。BOTOXの安全性及び有効性は、未承認の適応症については確立していない。

5.4 過敏反応

重篤又は即時の過敏反応が報告されている。これらの反応としては、アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、呼吸困難がある。このような反応が生じた場合には、BOTOXの投与を中止して直ちに適切な治療を施すこと。リドカインを希釈剤として使用し、アナフィラキシーにより死亡に至ったという報告が1例あるが、最終的に原因物質が何であったかを信頼性をもって判定することはできていない。

5.5 既存の神経筋障害が臨床的に重大な影響を及ぼすリスクの増大

末梢運動神経疾患、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部障害（重症筋無力症又はランバート・イートン症候群等）を有する患者にボツリヌス毒素を投与する場合には、患者を観察すること。既知の又は未知の神経筋障害あるいは神経筋接合部障害を有する患者は、BOTOX の治療用量を投与することにより、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、発声障害、構語障害、重度の嚥下障害、及び呼吸障害などの臨床的に重大な影響のリスクが高まることがある [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.6 項)」参照]。

5.6 嚥下障害及び呼吸困難

BOTOXをはじめとするボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害又は呼吸困難をきたすことがある。すでに嚥下困難又は呼吸困難を有する患者では、これらの問題がいつそう生じやすくなることも考えられる。たいていの場合、嚥下又は呼吸を制御する呼吸筋又は口腔咽頭筋に関与する注射部位の筋力が低下した結果として生じる [「警告及び使用上の注意 (5.2項)」参照]。

ボツリヌス毒素を投与後に、重度の嚥下障害から死亡に至った例が報告されている。嚥下障害は数ヵ月にわたり持続し、十分な栄養及び水分を摂るために経管栄養を必要とすることもある。誤嚥は重度の嚥下障害から起こることもあり、すでに嚥下機能又は呼吸機能に問題がある患者への投与では特にリスクとなる。

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る。結果的に、呼吸器障害のためすでにこの補助筋に依存している患者では、肺活量が決定的に減少する可能性がある。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痙性斜頸の治療のため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、ボツリヌス毒素投与後数時間で出ることあれば、数週間経過して発現することもある [「警告及び使用上の注意 (5.2項)」参照]。

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

呼吸に問題のある痙縮患者に BOTOX を投与する場合には、注意深く観察すること。肺機能の低下 (FEV₁ が予測値の 40～80% かつ FEV₁/FVC が 0.75 以下) が一定してみられる成人の上肢痙縮患者を対象とした二重盲検プラセボ対照並行群間試験では、努力性肺活量 (FVC) の 15% 以上又は 20% 以上の変化の発現率が、概して BOTOX 群ではプラセボ群より高かった (表 6 参照)。

表 6：BOTOX 又はプラセボによる治療を 2 回まで受けた肺機能が低下している成人の上肢痙縮患者で投与 1 週、6 週及び 12 週目に FVC がベースラインから 15% 以上又は 20% 以上低下した事象の割合 (人・治療回当たりの発現率)

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

プラセボとの差は統計学的に有意でなかった。

肺機能が低下している成人の痙縮患者では、上気道感染が副作用として報告される頻度もプラセボ群より BOTOX 群で高くなっていた [「警告及び使用上の注意 (5.10 項)」参照]。

神経疾患に伴う排尿筋過活動を有し、かつ神経筋に起因する拘束性肺疾患 (C5～C8 の脊髄損傷患者又は MS 患者における FVC が予測値の 50～80%) を有する患者を対象とした二重盲検プラセボ対照並行群間試験では、努力性肺活量の 15% 以上又は 20% 以上の変化の発現率が、概してプラセボ群より BOTOX 群で高かった (表 7 参照)。

表 7：BOTOX 又はプラセボ投与後 2、6、12 週目の時点で FVC がベースラインから 15% 以上又は 20% 以上低下した患者数及び割合

	BOTOX 200 単位群		プラセボ群	
	≥15%	≥20%	≥15%	≥20%
2 週目	0/15 (0%)	0/15 (0%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
6 週目	2/13 (15%)	1/13 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
12 週目	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)

5.8 BOTOX による眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成

眼輪筋への BOTOX 注射による瞬目減少は、特に第 VII 神経障害のある患者において、角膜露出、持続性上皮欠損及び角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。上皮欠損に対する積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。

5.9 BOTOX による斜視の治療における球後出血

斜視に対する BOTOX 投与中に網膜循環に支障を来すほどの球後出血が認められている。適切な眼窩減圧器具を使用できる状態にしておくことが望ましい。

5.10 痙縮の治療における気管支炎及び上気道感染

成人における上肢痙縮の治療において、気管支炎の副作用としての報告率は BOTOX 群 (総投与量 251～360 単位で 3%) ではプラセボ群 (1%) と比較して高かった。肺機能が低下している成人の上肢痙縮患者でも、上気道感染の副作用としての報告率は BOTOX 群 (総投与量 360 単位で 11%、総投与量 240 単位で 8%) ではプラセボ群 (6%) と比較して高かった。成人の下肢痙縮患者でも、上気道感染の副作用としての報告率は BOTOX 群 (総投与量 300～400 単位で 2%) ではプラセボ群 (1%) と比較して高かった。小児の上肢痙縮患者では上気道感染の報告数がさらに多く、その報告率はプラセボ群 9% に対して BOTOX 群で 17% (6 単位/kg) 及び 10% (3 単位/kg) であった。

5.11 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射

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

5.12 過活動膀胱の治療における尿路感染

BOTOX 投与例では尿路感染の発現頻度が上昇する〔副作用（6.1 項）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（UTI）を経験した患者、及び再発性 UTI の予防のために長期で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、及び治療中に UTI が複数回再発した患者では、治療効果が潜在的リスクを上回る可能性がある場合に限り過活動膀胱に対する BOTOX 投与を検討すること。

5.13 膀胱機能障害の治療における尿閉

尿閉が生じるリスクがあるため、本剤による治療後、尿閉により導尿が必要となった場合に導尿を行う意思と能力がある患者に限って治療すること。

導尿を行っていない患者、特に多発性硬化症又は糖尿病を有する患者では、排尿後残尿量（PVR）を投与後 2 週間以内、及び医学的必要性に応じて投与後 12 週まで定期的に評価する。患者の症状にもよるが、PVR が 200mL を超える場合に導尿を開始し、PVR が 200mL 未満に低下するまで継続する。排尿に困難を覚える場合には、導尿を要する場合があるため、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

BOTOX 又はプラセボを投与された過活動膀胱患者と神経疾患に伴う排尿筋過活動の患者における尿閉の発現率及び持続期間を以下に示す。

過活動膀胱

過活動膀胱（OAB）を有する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表 8 に示す。尿閉発現例での投与後の導尿期間も示した。

表 8：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 単位群 (N = 552)	プラセボ群 (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

表 9 で示すように、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て尿閉が発現する可能性が高かった。

表 9：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 単位群 (N = 81)	プラセボ群 (N = 69)	BOTOX 100 単位群 (N=526)	プラセボ群 (N = 516)
尿閉	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

神経疾患に伴う排尿筋過活動

神経疾患に伴う排尿筋過活動を有する患者を対象とした 2 件の二重盲検プラセボ対照試験（NDO-1 試験及び NDO-2 試験）において、投与前に清潔間欠導尿（CIC）を使用しておらず、BOTOX 200 単位又はプラセボ投与後に尿閉のため導尿を必要とした被験者の割合を表 10 に示す。尿閉発現例での投与後の導尿期間も示した。

表 10：二重盲検プラセボ対照臨床試験において、ベースラインで CIC を使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した患者の割合及び投与後の導尿期間

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

ベースラインで CIC を使用していない患者のうち、多発性硬化症（MS）患者は脊髄損傷（SCI）患者よりも投与後に CIC を必要とする傾向が高かった（表 11 参照）。

表 11：二重盲検プラセボ対照臨床試験において、ベースラインで CIC を使用しておらず、投与後に尿閉のため導尿した病因別（MS 及び SCI）の患者の割合

時点	MS		SCI	
	BOTOX 200 単位群 (N=86)	プラセボ群 (N=88)	BOTOX 200 単位群 (N=22)	プラセボ群 (N=16)
全治療サイクル中のいずれかの時点	31% (n=27)	5% (n=4)	27% (n=6)	19% (n=3)

神経疾患に伴う排尿筋過活動による尿失禁を有する、導尿を行っていない MS 患者を対象に、BOTOX 100 単位の 52 週間のプラセボ対照二重盲検承認後試験（NDO-3 試験）を実施した。全治療サイクル中のいずれかの時点で尿閉のため導尿を開始した患者は、BOTOX 100 単位群で 15.2%（10/66）、プラセボ群で 2.6%（2/78）であった。尿閉発現例での投与後の導尿期間の中央値は、BOTOX 100 単位群で 64 日、プラセボ群で 2 日であった。

5.14 ヒトアルブミンとウイルス疾患の伝播

本剤は、ヒト血液由来のアルブミンを含有している。効果的なドナースクリーニング及び本剤の製造工程から考えて、ウイルス疾患及び異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）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はある。ただし、実際に存在したとしても、伝播のリスクはほとんどないと考えられる。認可アルブミン又は他のライセンス製品に含まれるアルブミンに関して、ウイルス疾患、CJD 又は vCJD が伝播した症例はこれまでに報告されていない。

6 副作用

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

- 毒素作用の拡散 [「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]
- 未承認の適応症による重篤な副作用 [「警告及び使用上の注意（5.3 項）」参照]
- 過敏反応 [「禁忌（4 項）」及び「警告及び使用上の注意（5.4 項）」参照]
- 既存の神経筋障害が臨床的に重大な影響を及ぼすリスクの増大 [「警告及び使用上の注意（5.5 項）」参照]
- 嚥下障害及び呼吸困難 [「警告及び使用上の注意（5.6 項）」参照]
- 呼吸に問題のある痙攣患者又は神経疾患に伴う排尿筋過活動患者の肺機能に対する BOTOX の影響 [「警告及び使用上の注意（5.7 項）」参照]
- BOTOX による眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成 [「警告及び使用上の注意（5.8 項）」参照]
- BOTOX による斜視の治療における球後出血 [「警告及び使用上の注意（5.9 項）」参照]
- 痙攣の治療における気管支炎及び上気道感染 [「警告及び使用上の注意（5.10 項）」参照]
- 神経疾患に伴う排尿筋過活動の治療における自律神経異常反射 [「警告及び使用上の注意（5.11 項）」参照]
- 過活動膀胱の治療における尿路感染 [「警告及び使用上の注意（5.12 項）」参照]
- 膀胱機能障害の治療における尿閉 [「警告及び使用上の注意（5.13 項）」参照]

6.1 臨床試験成績

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

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

一般に副作用は BOTOX 投与後 1 週間以内に生じ、また概して一過性であるが、数ヵ月以上持続することもある。投与により局所疼痛、感染、炎症、圧痛、腫脹、紅斑及び/又は出血/内出血が生じることがある。投与後にインフルエンザ様症状（悪心、発熱、筋肉痛など）が報告されている。注射針関連の疼痛や不安により血管迷走神経反応（失神、低血圧など）が生じ、適切な内科療法を必要とする場合もある。

投与筋の局所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。ただし毒素の拡散によって近隣筋にも筋力低下が生じる場合がある [「警告及び使用上の注意 (5.2 項)」参照]。

過活動膀胱

過活動膀胱を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験で BOTOX 初回投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を表 12 に示す。

表 12：過活動膀胱（OAB）を有する患者を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験で排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX 100 単位群 (N = 552)	プラセボ群 (N = 542)
	%	%
尿路感染	18	6
排尿困難	9	7
尿閉	6	0
細菌尿	4	2
残尿量*	3	0

*導尿の必要はないが PVR が上昇。症状の有無にかかわらず PVR が 350mL 以上になった場合、また PVR が 200mL 以上、350mL 未満で症状（排尿困難など）がある場合に導尿を必要とした。

表 13 で示すように、BOTOX 100 単位及びプラセボの投与例で、糖尿病がある患者は糖尿病がない患者に比べて尿路感染の発現率が高かった。

表 13：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 単位群 (N = 81)	プラセボ群 (N = 69)	BOTOX 100 単位群 (N=526)	プラセボ群 (N = 516)
	%	%	%	%
尿路感染 (UTI)	31	12	26	10

BOTOX 投与後の最大排尿後残尿量（PVR）が 200mL 以上となった患者での UTI 発現率は 44%であり、最大 PVR が 200mL 未満であった患者での 23%に比べて高かった。

非盲検非対照の継続投与試験において、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なかった。

神経疾患に伴う排尿筋過活動

BOTOX 200 単位を投与した神経疾患に伴う排尿筋過活動を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を表 14 に示す。

表 14：二重盲検プラセボ対照臨床試験で排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX 200 単位群 (N = 262) %	プラセボ群 (N = 272) %
尿路感染	24	17
尿閉	17	3
血尿	4	3

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

二重盲検プラセボ対照試験に組み入れた多発性硬化症（MS）患者では、MS 増悪の年率（患者一年当たりの MS 増悪の事象数）は BOTOX 群で 0.23、プラセボ群で 0.20 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なかった。

神経疾患に伴う排尿筋過活動による尿失禁を有する MS 患者を対象とした BOTOX 100 単位の 52 週間のプラセボ対照二重盲検承認後試験（NDO-3 試験）で最も高頻度に報告された副作用を表 15 に示す。これらの患者は、1 種類以上の抗コリン薬では十分な管理ができず、ベースライン時点で導尿を行っていなかった。投与後 12 週間以内に最も高頻度に報告された副作用を下表に示す。

表 15：排尿筋内投与後 12 週間以内に BOTOX 群の 2%を超える割合で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった承認後試験（NDO-3）で報告された副作用

副作用	BOTOX100 単位群 (N=66) %	プラセボ群 (N=78) %
尿路感染	26	6
細菌尿	9	5
尿閉	15	1
排尿困難	5	1
残尿量*	17	1

*導尿の必要はないが PVR が上昇。症状の有無にかかわらず PVR が 350mL 以上になった場合、また PVR が 200mL 以上、350mL 未満で症状（排尿困難など）がある場合に導尿を必要とした。

BOTOX 100 単位の投与において、初回投与後のいずれかの時点及び再投与前又は試験終了時点（曝露期間の中央値：51 週間）で以下の有害事象が報告された：尿路感染（39%）、細菌尿（18%）、尿閉（17%）、残尿量*（17%）、排尿困難（9%）及び血尿（5%）。

MS 増悪の年率（患者一年当たりの MS 増悪の事象数）に差は認められなかった（BOTOX 群=0, placebo 群 =0.07）。

慢性片頭痛

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

慢性片頭痛に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 16 に示す。

表 16：慢性片頭痛を対象とした 2 件の二重盲検プラセボ対照臨床試験で BOTOX 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX155～195 単位群 (N=687) %	プラセボ群 (N = 692) %
神経系障害		
頭痛	5	3
片頭痛	4	3
顔面不全麻痺	2	0
眼障害		
眼瞼下垂	4	<1
感染症及び寄生虫症		
気管支炎	3	2
筋骨格系及び結合組織障害		
頸部痛	9	3
筋骨格硬直	4	1
筋力低下	4	<1
筋肉痛	3	1
筋骨格痛	3	1
筋痙縮	2	1
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位疼痛	3	2
血管障害		
高血圧	2	1

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

成人における上肢痙縮

成人の上肢痙縮に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 17 に示す。

表 17：上肢痙縮成人患者を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験で BOTOX 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX 251～360単位群 (N = 115) %	BOTOX 150～250単位群 (N = 188) %	BOTOX 150単位未満群 (N=54) %	プラセボ群 (N=182) %
胃腸障害				
悪心	3	2	2	1
一般・全身障害及び投与部位 の状態				
疲労	3	2	2	0
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	3	2	0	1
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	6	5	9	4
筋力低下	0	4	2	1

二重盲検プラセボ対照試験では、組み入れた22例の成人患者に対して上肢痙縮の治療にBOTOX 400単位以上を投与した。また、44例の成人患者に対しては、上肢痙縮の治療に約1年にわたり4回連続でBOTOX 400単位以上を投与した。上肢痙縮の治療において、BOTOX 400単位の投与でみられた副作用の種類と発現頻度はBOTOX 360単位の投与で報告されたものと同様であった。

成人における下肢痙縮

成人の下肢痙縮に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 18 に示す。二重盲検プラセボ対照試験（試験 6）では、組み入れた 231 例の患者に BOTOX 300～400 単位を投与し、プラセボ群 233 例と比較した。投与後、平均 91 日間にわたり患者を追跡した。

表 18：成人下肢痙縮患者を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験（試験 6）で BOTOX 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX (N=231) %	プラセボ群 (N=233) %
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	3	1
背部痛	3	2
筋肉痛	2	1
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	2	1
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位疼痛	2	1

小児における上肢痙縮

2～17 歳の小児の上肢痙縮患者に対する BOTOX 投与後に最も高頻度に報告された副作用を表 19 に示す。二重盲検プラセボ対照試験（試験 1）では、組み入れた 78 例に BOTOX 3 単位/kg を、77 例に BOTOX 6 単位/kg～最大投与量である 200 単位までを投与し、プラセボ群 79 例と比較した [「臨床成績 (14.5 項) 参照」]。投与後、平均 91 日間にわたり患者を追跡した。

表 19：小児上肢痙縮患者を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験（試験 1）で BOTOX 6 単位/kg 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高かった副作用

副作用	BOTOX 6 単位/kg 群 (N=77) %	BOTOX 3 単位/kg 群 (N=78) %	プラセボ群 (N=79) %
感染症及び寄生虫症			
上気道感染*	17	10	9
一般・全身障害及び投与部位の状態			
注射部位疼痛	4	3	1
胃腸障害			
悪心	4	0	0
便秘	3	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻漏	4	0	1
鼻閉	3	0	1
神経系障害			
痙攣発作**	5	1	0

*：上気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。

**：痙攣発作及び部分発作を含む。

痙性斜頸

痙性斜頸患者を対象として BOTOX 投与後の安全性を検討した二重盲検試験及び非盲検試験において最も高頻度に報告された副作用は、嚥下障害（19%）、上気道感染（12%）、頸部痛（11%）及び頭痛（11%）であった。

各試験において患者の 2～10%に報告されたその他の事象は、発現率の降順に、咳嗽、インフルエンザ症候群、背部痛、鼻炎、浮動性めまい、筋緊張亢進、注射部位疼痛、無力症、口腔乾燥、会話障害、発熱、悪心及び傾眠状態であった。こわばり感、しびれ感、複視、眼瞼下垂及び呼吸困難も報告されている。

毒素が投与筋外へ拡散することで生じる BOTOX の薬理作用の延長上で、嚥下障害及び症候性全身脱力が現れる場合がある [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.6 項)」参照]。

痙性斜頸患者への BOTOX 注射に伴う重度の副作用で最も多いのは嚥下障害で、これらの症例の約 20%においては呼吸困難も報告されている [「警告及び使用上の注意 (5.2、5.6 項)」参照]。ほとんどの嚥下障害は軽度又は中等度と報告されている。ただし、重度の徴候・症状を伴う場合もある [「警告及び使用上の注意 (5.6 項)」参照]。

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

原発性腋窩多汗症

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

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

眼瞼痙攣

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

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

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

斜視

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

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

計 5,587 回の注射で、球後出血の発現率は 0.3%であった。

6.2 免疫原性

どの治療用蛋白質でもそうだが、BOTOX も免疫原性を有する可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。さらに、抗体（中和抗体を含む）の検査陽性率には、測定方法、検体の取扱い方、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などの複数の要因が影響を及ぼすことがある。以上の理由により、以下に記載の試験における onabotulinumtoxin A に対する抗体の発現率と他の試験又は他の製品で報告されている抗体の発現率を比較することは、誤解につながる恐れがある。

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

多汗症患者では 445 例中 1 例（0.2%）、上肢痙縮の成人患者では 380 例中 2 例（0.5%）、片頭痛患者では 406 例中 0 例が分析検体により中和抗体を保有することが認められた。

2 件の第 III 相試験及び非盲検継続投与試験から分析検体を採取した過活動膀胱患者において、BOTOX 100 単位を投与した患者 954 例中 0 例（0.0%）及び続いて 150 単位を 1 回以上投与した患者 260 例中 3 例（1.2%）が中和抗体保有者であった。これらの 3 例の患者では、その後の BOTOX 投与に対する反応について、セロコンバージョン後に変化はなかった。

医薬品開発プログラム（非盲検継続投与試験を含む）から分析検体を採取した神経疾患に伴う排尿筋過活動を有する患者において、BOTOX 200 単位を投与した患者 300 例中 3 例（1.0%）、及び 300 単位を 1 回以上投与した患者 258 例中 5 例（1.9%）が中和抗体保有者であった。これらの 8 例で中和抗体が発生した後、4 例で臨床効果が持続し、2 例では臨床効果が認められず、残りの 2 例では BOTOX への反応に対する効果は明らかでなかった。

これらのデータは、マウス防御試験において BOTOX に対する中和活性の測定結果が陽性、又は ELISA によるスクリーニング法又はマウス防御試験によって陰性と判断された患者から入手している。

A型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生され、同毒素が生物学的に不活化され、BOTOXによる効果が低下する場合がある。中和抗体産生の重要な要因は明らかでない。複数の臨床試験結果により、BOTOXの頻回投与又は高用量投与により抗体産生率が上昇することが示唆されている。最小有効量を用い、十分に投与間隔をあけることにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えられる可能性がある。

6.3 市販後経験

以下の副作用はBOTOXの承認後の使用で確認されている。これらの副作用は、自発報告で母集団の規模が不明なため、信頼性のある発現頻度の推定や本剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。これらの副作用としては、腹痛、脱毛症（睫毛眉毛脱落症を含む）、食欲不振、腕神経叢障害、脱神経性/筋萎縮、下痢、眼乾燥、多汗症、聴力低下、感覚鈍麻、局所的筋攣縮、倦怠感、錯感覚、末梢性ニューロパチー、神経根障害、多形紅斑、乾癬様皮疹及び乾癬様発疹、斜視、耳鳴、視力障害がある。

ボツリヌス毒素投与後、死亡の自発報告があり、嚥下障害、肺炎及び/又はその他の重度の衰弱又はアナフィラキシーを伴っていることもあった〔「警告及び使用上の注意（5.4、5.6項）」参照〕。

不整脈及び心筋梗塞を含む心血管系に関連した有害事象も報告されており、致死転帰に至った例も認められている。これらの患者の一部は、心血管系疾患などの危険因子を有していた。これらの事象とボツリヌス毒素投与との正確な因果関係は確立されていない。

発作の新規発現又は再発も報告されており、一般に発作を起こしやすい患者で生じている。これらの事象とボツリヌス毒素投与との正確な因果関係は確立されていない。

7 薬物相互作用

7.1 アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤

アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（クラーレ様化合物など）は、BOTOXの毒素作用を増強することがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。

7.2 抗コリン薬

BOTOX投与後に抗コリン薬を使用すると、全身性抗コリン作用が増強するおそれがある。

7.3 他のボツリヌス神経毒素製剤

異なるボツリヌス神経毒素製剤を本剤と同時に又は数ヵ月以内に投与した場合の相互作用は不明である。以前に投与されたボツリヌス毒素の効果が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合は、過剰な神経筋脱力が増悪することがある。

7.4 筋弛緩薬

BOTOXの投与前後に筋弛緩薬を投与すると、過剰な筋脱力がさらに増強するおそれがある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

BOTOXの妊婦への使用に関連する発生リスクについて、臨床試験の実施又は市販後調査からの十分なデータはない。動物を用いた試験では、臨床的に意義のある用量で妊娠中にBOTOXを投与すると、母動物毒性に関連する有害作用（胎児体重の減少及び骨格骨化減少）が胎児発育に及ぶことが認められた〔データ参照〕。

米国の一般集団における、臨床的に確認された妊娠の重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%、15～20%であった。対象集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは明らかではない。

データ

動物のデータ

妊娠マウス又はラットに対しBOTOX（4、8、又は16単位/kg）を器官形成期に2回（妊娠5日及び13日）筋肉内注射した場合、最高用量とその次の用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの試験における発生毒性の無作用量（4単位/kg）は、体重当たり換算（単位/kg）で比較してヒトでの用量である400単位とほぼ同量であった。

BOTOXを妊娠ラット（0.125、0.25、0.5、1、4又は8単位/kg）又は妊娠ウサギ（0.063、0.125、0.25又は0.5単位/kg）に器官形成期に毎日（ラットは計12回、ウサギは計13回）筋肉内注射した場合、ラットでは最高用量とその次の用量で、ウサギでは最高用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの用量では、流産、早産及び母動物の死亡など重要な母動物毒性も認められた。これらの試験における発生期無作用量はラットで1単位/kg、ウサギで0.25単位/kgであり、体重当たり換算（単位/kg）でヒトでの用量である400単位より低かった。

妊娠ラットに発生期の異なる3時点（着床前、着床時、器官形成期）で単回筋肉内注射（1、4又は16単位/kg）したところ、胎児の発生に有害作用は認められなかった。ラットの母動物に対する単回投与の発生期無作用量（16単位/kg）は、体重当たり換算（単位/kg）でヒトでの用量である400単位の約2倍であった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

BOTOXのヒト又は動物の乳汁中への移行、母乳児への影響、又は乳汁産生への影響についてのデータは得られていない。授乳の発育上及び健康上のベネフィットと共に、母親にとってのBOTOXの臨床的必要性、及びBOTOX又は母体の基礎疾患による母乳児への有害作用の可能性も考慮しなければならない。

8.4 小児等への投与

膀胱機能障害

18歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

慢性片頭痛における頭痛の予防

18歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

12週間の多施設共同二重盲検プラセボ対照臨床試験では、慢性片頭痛を有する青年患者（12～18歳未満）123例が、投与サイクル1回のBOTOX 74単位群、BOTOX 155単位群、又はプラセボ群に無作為割り付けされた。本試験では、慢性片頭痛を有する青年患者における頭痛の予防に対し、プラセボと比較したBOTOXの有効性は確立しなかった。

上肢痙縮

2～17歳の小児患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立している。 [「警告及び使用上の注意（5.2項）」、「副作用（6.1項）」、「臨床試験(14.5項)」参照]

2歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

幼若動物データ

幼若ラットに生後21日目から隔週でBOTOX（0、8、16、24単位/kg）を12週間筋肉内注射した試験では、すべての用量について、四肢の不使用、筋収縮の減少、体重増加の減少に関連して、骨密度及び骨量の減少を伴う骨サイズ/形状の変化が観察された。受胎能の障害及び雄の生殖器の組織病理（精巣の精細管の変性）が中用量及び高用量で観察された。骨や雄の生殖器への影響は、投与中止後に可逆性のエビデンスを示した。幼若動物（8単位/kg）における発生への有害作用に対する無作用量は、体重（kg）ベースでのヒトへの投与量（400単位）と類似している。

下肢痙縮

下肢痙縮の小児患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

腋窩多汗症

18歳未満の患者における BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。

痙性斜頸

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

眼瞼痙攣及び斜視

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

8.5 高齢者への投与

BOTOXのプラセボ対照臨床試験に組み入れられた成人の痙縮患者2145例のうち、33.5%が65歳以上、7.7%が75歳以上であった。高齢患者と65歳未満の成人患者との間で安全性に全体的な差は認められなかった。

BOTOX の他の適応症を対象とした臨床試験では、過活動膀胱を除いては、高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間で安全性に全体的な差は認められなかった（以下を参照）。報告されている他の臨床経験においては、高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間に反応の違いは認められていないが、一部の高齢患者での感度の上昇を除外することはできない。

過活動膀胱

BOTOX のプラセボ対照試験に組み入れられた過活動膀胱患者 1242 例のうち、41.4%が 65 歳以上、14.7%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者では若年患者に比べ、プラセボ群及び BOTOX 群のいずれでも UTI 及び尿閉の発現率が高かった（表 20 参照）。それ以外には、これらの試験で 65 歳以上の患者と若年患者との間で BOTOX 投与での安全性プロファイルに全体的な差は認められなかった。

表 20：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 単位群 (N=344) %	プラセボ群 (N=348) %	BOTOX 100 単位群 (N=169) %	プラセボ群 (N=151) %	BOTOX 100 単位群 (N=94) %	プラセボ群 (N=86) %
尿路感染	21	7	30	13	38	19
尿閉	6	0.6	8	0	9	1

なお、プラセボ対照臨床試験で認められた有効性は全年齢群間で類似していた。

10 過量投与

BOTOX（onabotulinumtoxin A）注用の過量投与により神経筋脱力が生じ、様々な症状が発現することも予想される。

過量投与の症状は、注射後すぐには発現しない傾向がある。誤投与又は誤飲した場合、あるいは過量投与が疑われる場合には、全身の筋力低下（局所的又は注射部位から遠隔の場合もある）の徴候又は症状を数週間は医学的に観察すること [「警告」並びに「警告及び使用上の注意（5.2、5.6 項）」参照]。このような患者についてはさらなる医学的評価、及び入院を含めた適切な治療を直ちに開始することを検討すること。

中咽頭及び食道の筋肉系に影響が及ぶと誤嚥をきたすことがあり、誤嚥性肺炎を発症するおそれもある。呼吸器系の筋肉が麻痺又は高度の筋力低下を示した場合は、回復するまで挿管及び補助呼吸法を行う必要が生じることもある。支持療法として、気管切開及び/又は長期にわたる機械的換気が、他の全身支持療法に加えて必要になることもある。

過量投与時には、ジョージア州アトランタの米国防疫センター（CDC）からボツリヌス毒素に対する抗毒素を入手できる。ただし抗毒素でも、その投与時に既に現れているボツリヌス毒素による作用に拮抗することはできない。ボツリヌス毒素が疑われる又は確実な症例が出た場合は、地域又は州の衛生部局に連絡して、CDC を通じ抗毒素を要求する手続きをとること。30 分以内に回答が得られない場合は、CDC に直接連絡すること（電話番号：1-770-488-7100）。次のウェブサイトから詳細情報が得られる：<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a8.htm>。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BOTOX

100 Allergan Units

Powder for Solution for Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Botulinum toxin* type A, 100 Allergan Units/vial.

* from *Clostridium botulinum*

Botulinum toxin units are not interchangeable from one product to another.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

White powder.

BOTOX product appears as a thin white deposit that may be difficult to see on the base of the vial.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BOTOX is indicated for the management of:

Neurologic disorders:

- **Focal spasticity** associated with dynamic equinus foot deformity due to spasticity in ambulant **paediatric cerebral palsy** patients, two years of age or older.
- **Focal spasticity** of the wrist and hand in **adult post stroke** patients
- **Focal spasticity** of the ankle and foot in **adult post stroke** patients (see section 4.4)
- **Blepharospasm, hemifacial spasm** and associated focal dystonias.
- **Cervical dystonia** (spasmodic torticollis).
- Symptom relief in adults fulfilling criteria for **chronic migraine** (headaches on ≥ 15 days per month of which at least 8 days with migraine) in patients who have responded inadequately or are intolerant of prophylactic migraine medications (see section 4.4).

Bladder disorders:

- **Idiopathic overactive bladder** with symptoms of urinary incontinence, urgency and frequency in adult patients who have an inadequate response to, or are intolerant of, anticholinergic medication.
- Urinary incontinence in adults with **neurogenic detrusor overactivity** resulting from neurogenic bladder due to stable sub-cervical spinal cord injury, or multiple sclerosis.

Skin and skin appendage disorder:

- Persistent severe primary **hyperhidrosis of the axillae**, which interferes with the activities of daily living and is resistant to topical treatment.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

Chronic migraine should be diagnosed by, and BOTOX should be exclusively administered under the supervision of neurologists who are experts in the treatment of chronic migraine.

Elderly patients

No specific dose adjustment is required for use in the elderly. Initial dosing should begin at the lowest recommended dose for the specific indication. For repeat injections the lowest effective dose with the longest clinically indicated interval between injections is recommended. Elderly patients with significant medical history and concomitant medications should be treated with caution. There are limited clinical data in patients older than 65 years treated for post-stroke spasticity of the ankle and foot with BOTOX. See sections 4.4, 4.8 and 5.1 for further information.

Paediatric population

The safety and efficacy of BOTOX in indications other than those described for the paediatric population in section 4.1 have not been established. No recommendation on posology can be made for indications other than focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy. Currently available data per indication are described in section 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1, as shown in the table below.

• Blepharospasm/Hemifacial spasm	12 years (see section 4.4 and 4.8)
• Cervical dystonia	12 years (see section 4.4 and 4.8)
• Focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy	2 years (see section 4.2, 4.4 and 4.8)
• Primary hyperhidrosis of the axillae	12 years (limited experience in adolescents between 12 and 17 years, see section 4.4, 4.8 and 5.1)

The following information is important:

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

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

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

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

Dilution table for **BOTOX 50, 100 and 200 Allergan Units** vial size for all indications except bladder disorders:

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

Overactive bladder:

It is recommended that a 100 Unit or two 50 Unit vials are used for convenience of reconstitution.

Dilution instructions using two 50 Unit vials:

- Reconstitute two 50 Unit vials of BOTOX each with 5 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) and mix the vials gently.
- Draw the 5 ml from each of the vials into a single 10 ml syringe.

This will result in a 10 ml syringe containing a total of 100 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Dilution instructions using a 100 Unit vial:

- **Reconstitute a 100 Unit vial of BOTOX with 10 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) and mix gently.**
- **Draw the 10 ml from the vial into a 10 ml syringe.**

This will result in a 10 ml syringe containing a total of 100 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Dilution instructions using a 200 Unit vial:

- Reconstitute a 200 Unit vial of BOTOX with 8 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) and mix gently.
- Draw 4 ml from the vial into a 10 ml syringe.
- Complete the reconstitution by adding 6 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) into the 10 ml syringe and mix gently.

This will result in a 10 ml syringe containing a total of 100 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

This product is for single use only and any unused reconstituted product should be disposed of.

Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity:

It is recommended that a 200 Unit vial or two 100 Unit vials are used for convenience of reconstitution.

Dilution instructions using four 50 Unit vials:

- Reconstitute four 50 Unit vials of BOTOX, each with 3 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) and mix the vials gently.
- Draw 3 ml from the first vial and 1 ml from the second vial into one 10 ml syringe.

- Draw 3 ml from the third vial and 1 ml from the fourth vial into a second 10 ml syringe.
- Draw the remaining 2 ml from the second and fourth vials into a third 10 ml syringe.
- Complete the reconstitution by adding 6 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) into each of the three 10 ml syringes, and mix gently.

This will result in three 10 ml syringes containing a total of 200 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Dilution instructions using two 100 Unit vials:

- **Reconstitute two 100 Unit vials of BOTOX, each with 6 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) 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 sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) into each of the three 10 ml syringes, and mix gently.**

This will result in three 10 ml syringes containing a total of 200 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Dilution instructions using a 200 Unit vial:

- Reconstitute a 200 Unit vial of BOTOX with 6 ml of sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) 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 sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection) into each of the 10 ml syringes, and mix gently.

This will result in three 10 ml syringes containing a total of 200 Units of reconstituted BOTOX. Use immediately after reconstitution in the syringe. Dispose of any unused saline.

Method of Administration

Refer to specific guidance for each indication described below.

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

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

NEUROLOGIC DISORDERS:

Focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy

Recommended needle: Sterile 23-26 gauge/0.60–0.45 mm needle

Administration guidance: To be administered as a divided dose through single injections into the medial and lateral heads of the affected gastrocnemius muscle.

Recommended dose: Hemiplegia: The initial recommended dose is 4 Units/kg body weight in the affected limb.
Diplegia: The initial recommended dose is 6 Units/kg body weight divided between the affected limbs.

Maximum total dose: 200 Units.

Additional information: Clinical improvement generally occurs within the first two weeks after injection. Repeat doses should be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes but not more frequently than every three months. It may be possible to adapt the dosage regimen to obtain an interval of at least six months between treatment sessions.

Focal upper limb spasticity associated with stroke

Recommended needle: Sterile 25, 27 or 30 gauge needle. Needle length should be determined based on muscle location and depth.

Administration guidance: Localisation of the involved muscles with electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful. Multiple injection sites may allow BOTOX to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful in larger muscles.

Recommended dose: 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 controlled clinical trials the following doses were administered:

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

Maximum total dose: In controlled and open non-controlled clinical trials doses between 200 and 240 Units divided among selected muscles have been used at a given treatment session. Re-injections should not occur before 12 weeks.

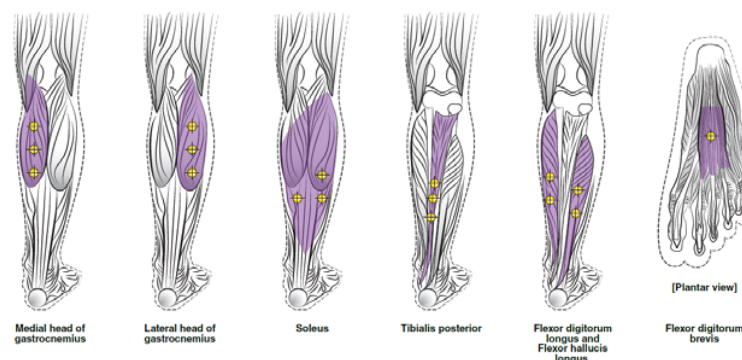
Additional information: In controlled clinical trials patients were followed for 12 weeks after single treatment. Improvement in muscle tone occurred within two weeks with the peak effect generally seen within four to six weeks. In an open, non-controlled continuation study, most of the patients were re-injected after an interval of 12 to 16 weeks, when the effect on muscle tone had diminished. These patients received up to four injections with a maximal cumulative dose of 960 Units over 54 weeks. If it is deemed appropriate by the treating physician, repeat doses may be administered, when the effect of a previous injection has diminished. The degree and pattern of muscle spasticity at the time of re-injection may necessitate alterations in the dose of BOTOX and muscles to be injected. The lowest effective dose should be used.

Focal lower limb spasticity associated with stroke

Recommended needle: Sterile 25, 27 or 30 gauge needle. Needle length should be determined based on muscle location and depth.

Administration guidance: Localisation of the involved muscles with electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful. Multiple injection sites may allow BOTOX to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful in larger muscles.

The following diagram indicates the injection sites for adult lower limb spasticity:



Recommended dose: The recommended dose for treating adult lower limb spasticity involving the ankle and foot is 300 Units to 400 Units divided among up to 6 muscles, as listed in the following table. The maximum recommended dose at one treatment is 400 Units.

BOTOX Dosing by Muscle for Adult Lower Limb Spasticity:

Muscle	Recommended Dose Total Dosage; Number of Sites
Gastrocnemius	
Medial head	75 Units; 3 sites
Lateral head	75 Units; 3 sites
Soleus	75 Units; 3 sites
Tibialis Posterior	75 Units; 3 sites
Flexor hallucis longus	50 Units; 2 sites
Flexor digitorum longus	50 Units; 2 sites
Flexor digitorum brevis	25 Units; 1 site

Additional information: If it is deemed appropriate by the treating physician, the patient should be considered for re-injection when the clinical effect of the previous injection has diminished, no sooner than 12 weeks after the previous injection.

Blepharospasm/hemifacial spasm

Recommended needle: Sterile, 27-30 gauge/0.40–0.30 mm needle.

Administration guidance: Electromyographic guidance is not necessary.

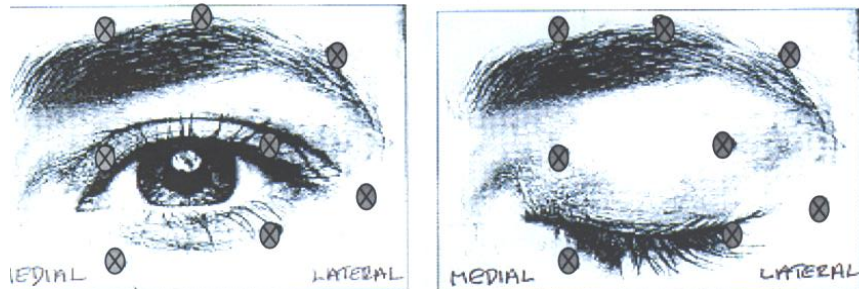
Recommended dose: The initial recommended dose is 1.25-2.5 Units injected into the medial and lateral orbicularis oculi of the upper lid and the lateral orbicularis oculi of the lower lid. Additional sites in the brow area, the lateral orbicularis and in the upper facial area may also be injected if spasms here interfere with vision.

Maximum total dose:

The initial dose should not exceed 25 Units per eye. In the management of blepharospasm total dosing should not exceed 100 Units every 12 weeks.

Additional information:

Avoiding injection near levator palpebrae superioris may reduce the complication of ptosis. Avoiding medial lower lid injections, and thereby reducing diffusion into the inferior oblique, may reduce the complication of diplopia. The following diagrams indicate the possible injection sites:



In general, the initial effect of the injections is seen within three days and reaches a peak at one to two weeks post-treatment. Each treatment lasts approximately three months, following which the procedure can be repeated 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. However, there appears to be little benefit obtainable from injecting more than 5 Units per site. Normally no additional benefit is conferred by treating more frequently than every three months.

Patients with hemifacial spasm or VIIth nerve disorders should be treated as for unilateral blepharospasm, with other affected facial muscles (e.g. zygomaticus major, orbicularis oris) being injected as needed.

*Cervical dystonia***Recommended needle:**

Appropriately sized needle (usually 25-30 gauge/0.50–0.30 mm).

Administration guidance:

In clinical trials the treatment of cervical dystonia has typically included injection of BOTOX into the sternocleidomastoid, levator scapulae, scalene, splenius capitis, semispinalis, longissimus and/or the trapezius muscle(s). This list is not exhaustive as any of the muscles responsible for controlling head position may be involved and therefore require treatment.

The muscle mass and the degree of hypertrophy or atrophy are factors to be taken into consideration when selecting the appropriate dose. Muscle activation patterns can change spontaneously in cervical dystonia without a change in the clinical presentation of dystonia.

In case of any difficulty in isolating the individual muscles, injections should be made under electromyographic assistance.

Recommended dose: No more than 200 Units total should be injected for the first course of therapy, with adjustments made in subsequent courses dependent on the initial response.

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

Maximum total dose: A total dose of 300 Units at any one sitting should not be exceeded. The optimal number of injection sites is dependent upon the size of the muscle. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended.

Additional information: Clinical improvement generally occurs within the first two weeks after injection. The maximum clinical benefit generally occurs approximately six weeks post-injection. The duration of beneficial effect reported in clinical trials showed substantial variation (from 2 to 33 weeks) with a typical duration of approximately 12 weeks.

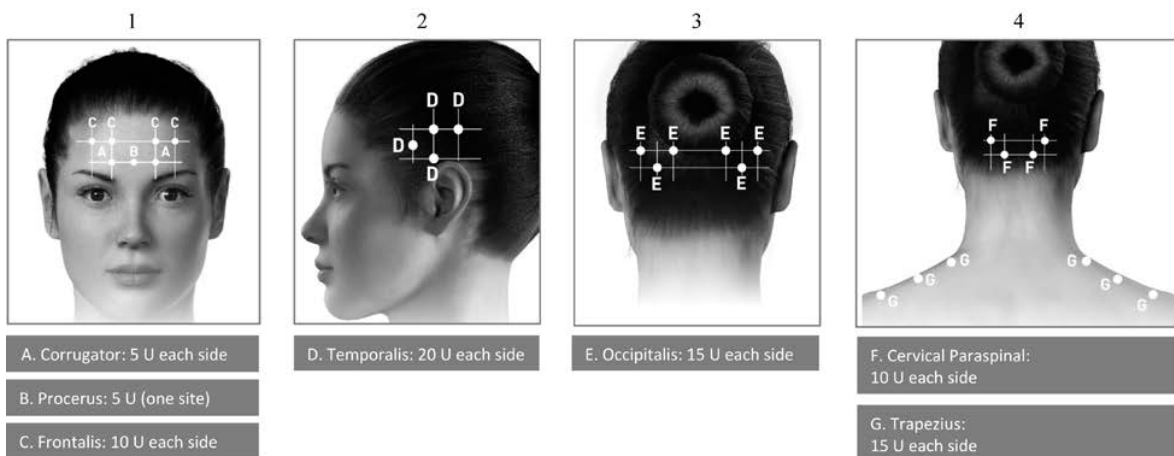
Chronic Migraine

Recommended needle: Sterile 30-gauge, 0.5 inch needle

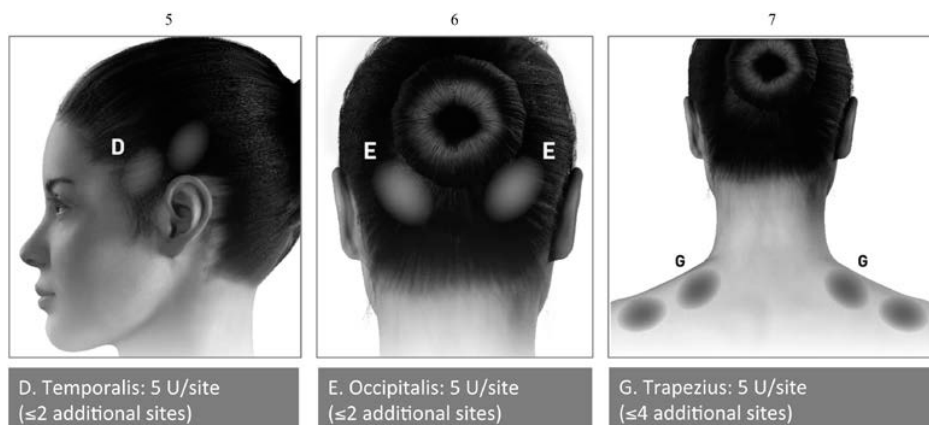
Administration guidance:

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 half the number of injections sites administered to the left, and half to the right side of the head and neck. If there is a predominant pain location(s), additional injections to one or both sides may be administered in up to 3 specific muscle groups (occipitalis, temporalis, and trapezius), up to the maximum dose per muscle as indicated in the table below.

The following diagrams indicate the injection sites:



The following diagrams indicate recommended muscle groups for optional additional injections:



Recommended dose:

155 Units to 195 Units administered intramuscularly as 0.1 ml (5 Units) injections to 31 and up to 39 sites.

BOTOX Dosing By Muscle for Chronic Migraine:

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

	sites)
Total Dose Range:	155 Units to 195 Units 31 to 39 sites

^a1 IM injection site = 0.1 ml = 5 Units BOTOX

^bDose distributed bilaterally

Additional information: The recommended retreatment schedule is every 12 weeks.

BLADDER DISORDERS:

Patients should not have a urinary tract infection at the time of treatment.

Prophylactic antibiotics 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.

For the management of urinary incontinence, BOTOX should be administered by physicians who are experienced in the assessment and treatment of bladder dysfunction (eg, urologists and urogynaecologists).

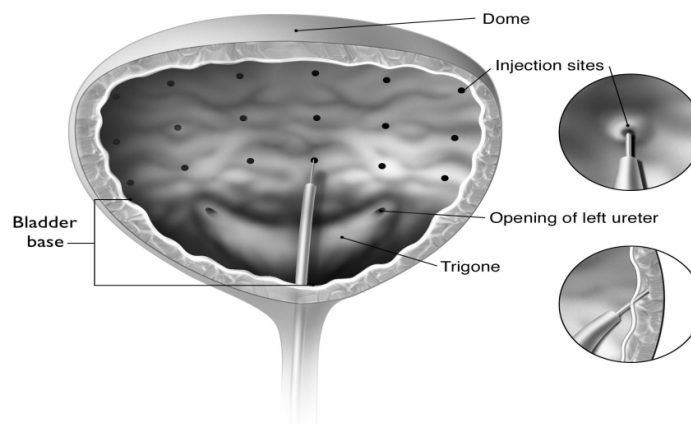
Overactive bladder

Recommended needle: A flexible or rigid cystoscope can be used. The injection needle should be filled (primed) with approximately 1 ml of the reconstituted BOTOX prior to the start of the injections (depending on the needle length) to remove any air.

Administration guidance: Prior to injection an intravesical instillation of diluted local anaesthetic, with or without sedation, may be used, per local site practice. If a local anaesthetic instillation is performed, the bladder should be drained and irrigated with sterile saline before the next steps of the procedure.

Reconstituted BOTOX (100 Units/10 ml) is injected into the detrusor muscle via a flexible or rigid cystoscope, avoiding the trigone and base. The bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualisation for the injections, but over-distension should be avoided.

The needle should be inserted approximately 2 mm into the detrusor, and 20 injections of 0.5 ml each (total volume 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 visualisation 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.



Recommended dose: The recommended dose is 100 Units of BOTOX, as 0.5 ml (5 Units) injections across 20 sites in the detrusor.

Additional information: 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] based on patient request for re-treatment), but no sooner than 3 months from the prior bladder injection.

Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

Recommended needle: A flexible or rigid cystoscope can be used. The injection needle should be filled (primed) with approximately 1 ml prior to the start of the injections (depending on the needle length) to remove any air.

Administration guidance: Prior to injection, either an intravesical instillation of diluted anaesthetic (with or without sedation) or general anaesthesia may be used, per local site practice. If a local anaesthetic instillation is performed, the bladder should be drained and rinsed with sterile saline before the next steps of the injection procedure.

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

The needle should be inserted approximately 2 mm into the detrusor, and 30 injections of 1 ml each (total volume 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.

Recommended dose: The recommended dose is 200 Units of BOTOX, as 1 ml (~6.7 Units) injections across 30 sites in the detrusor.

Additional information: Clinical improvement generally occurs 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 256-295 days (~36-42 weeks) for BOTOX 200 Units) based on

patient request for re-treatment, but no sooner than 3 months from the prior bladder injection.

SKIN AND SKIN APPENDAGE DISORDER:

Primary hyperhidrosis of the axillae

Recommended needle:	Sterile 30-gauge needle.
Administration guidance:	The hyperhidrotic area may be defined by using standard staining techniques, e.g. Minor's iodine-starch test.
Recommended dose:	50 Units of BOTOX is injected intradermally, evenly distributed in multiple sites approximately 1-2 cm apart within the hyperhidrotic area of each axilla.
Maximum total dose:	Doses other than 50 Units per axilla cannot be recommended. Injections should not be repeated more frequently than every 16 weeks (see section 5.1).
Additional information:	Clinical improvement generally occurs within the first week after injection. Repeat injection of BOTOX can be administered when the clinical effect of a previous injection diminishes and the treating physician deems it necessary.

ALL INDICATIONS:

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

- Clinical verification, which may include electromyographic examination in a specialist setting, of the action of the toxin on the injected muscle(s);
- Analysis of the causes of failure, e.g. bad selection of muscles to be injected, insufficient dose, poor injection technique, appearance of fixed contracture, antagonist muscles too weak, formation of toxin-neutralising antibodies;
- Re-evaluation of the appropriateness of treatment with botulinum toxin type A;
- In the absence of any undesirable effects secondary to the first treatment session, instigate a second treatment session as following: i) adjust the dose, taking into account the analysis of the earlier treatment failure; ii) use EMG; and iii) maintain a three-month interval between the two treatment sessions.

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

In treating adult patients, including when treating for multiple indications, the maximum cumulative dose should not exceed 400 Units, in a 12 weeks interval

4.3 Contraindications

BOTOX is contraindicated:

- in individuals with a known hypersensitivity to botulinum toxin type A or to any of the excipients listed in section 6.1;
- in the presence of infection at the proposed injection site(s).

BOTOX for management of bladder disorders is also contraindicated:

- in patients who have a urinary tract infection at the time of treatment;
- in patients with acute urinary retention at the time of treatment, who are not routinely catheterising;
- in patients who are not willing and/or able to initiate catheterisation post-treatment if required.

4.4 Special warnings and precautions for use

The recommended dosages and frequencies of administration of BOTOX should not be exceeded due to the potential for overdose, exaggerated muscle weakness, distant spread of toxin and the formation of neutralising antibodies. Initial dosing in treatment naïve patients should begin with the lowest recommended dose for the specific indication.

Prescribers and patients should be aware that side effects can occur despite previous injections being well tolerated. Caution should therefore be exercised on the occasion of each administration.

Side effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported (see section 4.8), sometimes resulting in death, which in some cases was associated with dysphagia, pneumonia and/or significant debility. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and have been reported hours to weeks after injection. The risk of symptoms is probably greatest in patients who have underlying conditions and comorbidities that would predispose them to these symptoms, including children and adults treated for spasticity, and are treated with high doses.

Patients treated with therapeutic doses may also experience exaggerated muscle weakness.

Consideration should be given to the risk-benefit implications for the individual patient before embarking on treatment with BOTOX.

Dysphagia has also been reported following injection to sites other than the cervical musculature (see section 4.4 'cervical dystonia').

BOTOX should only be used with extreme caution and under close supervision in patients with subclinical or clinical evidence of defective neuromuscular transmission e.g. myasthenia gravis or Lambert-Eaton Syndrome in patients with peripheral motor neuropathic diseases (e.g. amyotrophic lateral sclerosis or motor neuropathy) and in patients with underlying neurological disorders. Such patients may have an increased sensitivity to agents such as BOTOX, even at therapeutic doses, which may result in excessive muscle weakness and an increased risk of clinically significant systemic effects including severe dysphagia and respiratory compromise. The botulinum toxin product should be used under specialist supervision in these patients and should only be used if the benefit of treatment is considered to outweigh the risk. Patients with a history of dysphagia and aspiration should be treated with extreme caution.

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

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

The relevant anatomy, and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures, must be understood prior to administering BOTOX and injection into vulnerable anatomic structures must be avoided.

Pneumothorax associated with injection procedure has been reported following the administration of BOTOX near the thorax. Caution is warranted when injecting in proximity to the lung (particularly the apices) or other vulnerable anatomic structures

Serious adverse events including fatal outcomes have been reported in patients who had received off-label injections of BOTOX directly into salivary glands, the oro-lingual-pharyngeal region, oesophagus and stomach. Some patients had pre-existing dysphagia or significant debility.

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been rarely reported including anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue oedema, and dyspnoea. Some of these reactions have been reported following the use of BOTOX either alone or in conjunction with other products associated with similar reactions. If such a reaction occurs further injection of BOTOX should be discontinued and appropriate medical therapy, such as epinephrine, immediately instituted. One case of anaphylaxis has been reported in which the patient died after being injected with BOTOX inappropriately diluted with 5 ml of 1% lidocaine.

As with any injection, procedure-related injury could occur. An injection could result in localised infection, pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling, erythema, and/or bleeding/bruising. Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, e.g. syncope, hypotension, etc.

Caution should be used when BOTOX is used in the presence of inflammation at the proposed injection site(s) or when excessive weakness or atrophy is present in the target muscle. Caution should also be exercised when BOTOX is used for treatment of patients with peripheral motor neuropathic diseases (e.g. amyotrophic lateral sclerosis or motor neuropathy).

There have also been 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 cardiovascular disease.

New onset or recurrent seizures have been reported, typically in adult and paediatric patients, who are predisposed to experiencing these events. The exact relationship of these events to the botulinum toxin injection has not been established. The reports in children were predominantly from cerebral palsy patients treated for spasticity.

Formation of neutralising antibodies to botulinum toxin type A may reduce the effectiveness of BOTOX treatment by inactivating the biological activity of the toxin. Results from some studies suggest that BOTOX injections at more frequent intervals or at higher doses may lead to greater incidence of antibody formation. When appropriate, the potential for antibody formation may be minimised by injecting with the lowest effective dose given at the longest clinically indicated intervals between injections.

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

Paediatric Use

The safety and efficacy of BOTOX in indications other than those described for the paediatric population in section 4.1 has not been established. Post-marketing reports of possible distant spread of toxin have been very rarely reported in paediatric patients with comorbidities, predominantly with cerebral palsy. In general the dose used in these cases was in excess of that recommended (see section 4.8).

There have been rare spontaneous reports of death sometimes associated with aspiration pneumonia in children with severe cerebral palsy after treatment with botulinum toxin, including following off-label use (e.g. neck area). 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. Treatment in patients with poor underlying health status should be administered only if the potential benefit to the individual patient is considered to outweigh the risks.

NEUROLOGIC DISORDERS:

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

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

BOTOX should not be used for the treatment of focal spasticity of the ankle and foot in adult post-stroke patients if muscle tone reduction is not expected to result in improved function (e.g. improvement in walking), or improved symptoms (e.g. reduction in pain), or to facilitate care. In addition, improvement in active function may be limited if BOTOX treatment is initiated longer than 2 years post-stroke or in patients with less severe ankle spasticity (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Caution should be exercised when treating adult patients with post-stroke spasticity who may be at increased risk of fall.

- BOTOX should be used with caution for the treatment of focal spasticity of the ankle and foot in elderly post-stroke patients with significant co-morbidity and treatment should only be initiated if the benefit of treatment is considered to outweigh the potential risk.
- BOTOX should only be used for the treatment of post-stroke lower limb spasticity following evaluation by health care professionals experienced in the management of the rehabilitation of post-stroke patients.

There have been post-marketing-reports of death (sometimes associated with aspiration pneumonia) and of possible distant spread of toxin in children with co-morbidities, predominantly cerebral palsy following treatment with botulinum toxin. See warnings under section 4.4, "Paediatric use".

Blepharospasm

Reduced blinking following botulinum toxin injection into the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. Careful testing of corneal sensation in eyes previously operated upon, avoidance of injection into the lower lid area to avoid ectropion, and vigorous treatment of any epithelial defect should be employed. This may require protective drops, ointment, therapeutic soft contact lenses, or closure of the eye by patching or other means.

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

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

Cervical dystonia

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

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

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

Chronic migraine

Safety and efficacy have not been established in prophylaxis of headaches in patients with episodic migraine (headaches on < 15 days per month) or chronic tension type headache. Safety and efficacy of BOTOX in patients with medication overuse headache (secondary headache disorder) has not been studied.

BLADDER DISORDERS:

Appropriate medical caution should be exercised when performing a cystoscopy.

In patients who are not catheterising, post-void residual urine volume should be assessed within 2 weeks post-treatment and periodically as medically appropriate up to 12 weeks. Patients should be instructed to contact their physician if they experience difficulties in voiding as catheterisation may be required.

Overactive bladder

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

Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

Autonomic dysreflexia associated with the procedure can occur. Prompt medical attention may be required.

SKIN AND SKIN APPENDAGE DISORDER:

Primary hyperhidrosis of the axillae

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

The effect of administering different botulinum neurotoxin serotypes at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

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

Paediatric Population

No interaction studies have been performed in children.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

There are no adequate data on the effects on fertility from the use of botulinum toxin type A in women of childbearing potential. Studies in male and female rats have shown fertility reductions (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

General

In controlled clinical trials, adverse events considered by the investigators to be related to BOTOX were reported in 35% of the patients with blepharospasm, 28% with cervical dystonia, 17% with paediatric cerebral palsy, 11% with primary hyperhidrosis of the axillae, 16% with focal spasticity of the upper limb associated with stroke and 15% with focal spasticity of the lower limb associated with stroke. In clinical trials for overactive bladder the incidence was 26% with the first treatment and 22% with a second treatment. In clinical trials for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity, the incidence was 32% with the first treatment and declined to 18% with a second treatment. In clinical trials for chronic migraine, the incidence was 26% with the first treatment and declined to 11% with a second treatment.

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

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

As is expected for any injection procedure, localised pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling/oedema, erythema, localised infection, bleeding and/or bruising have been associated with the injection. Needle-related pain and/or anxiety have resulted in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension and syncope. Fever and flu syndrome have also been reported after injections of botulinum toxin.

The side effects are classified into the following categories, depending on how often they occur:

Very common	affects more than 1 user in 10
Common	affects 1 to 10 users in 100
Uncommon	affects 1 to 10 users in 1,000
Rare	affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare	affects less than 1 user in 10,000

Below are lists of side effects which vary depending on the part of the body where BOTOX is injected.

NEUROLOGIC DISORDERS:

Focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Viral infection, ear infection	Very Common
Nervous system disorders	Somnolence, gait disturbance, paraesthesia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia, muscular weakness, pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Urinary incontinence	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	Common
General disorders and administration site conditions	Malaise, injection site pain, asthenia	Common

Focal upper limb spasticity associated with stroke

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Psychiatric disorders	Depression, insomnia	Uncommon
Nervous system disorders	Hypertonia	Common
	Hypoesthesia, headache, paraesthesia, incoordination, amnesia	Uncommon
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Uncommon
Vascular disorders	Orthostatic hypotension	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea, paraesthesia oral	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Ecchymosis, purpura	Common
	Dermatitis, pruritus, rash	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity, muscle weakness	Common
	Arthralgia, bursitis	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site pain, pyrexia, influenza-like illness, injection site haemorrhage, injection site irritation	Common
	Asthenia, pain, injection site hypersensitivity, malaise, oedema peripheral	Uncommon

Some of the uncommon events may be disease related.

Focal lower limb spasticity associated with stroke

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
---------------------------	-----------------------	------------------

Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, musculoskeletal stiffness, muscular weakness	Common
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	Common

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

Blepharospasm, hemifacial spasm and associated dystonias

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Nervous system disorders	Dizziness, facial paresis, facial palsy	Uncommon
Eye disorders	Eyelid ptosis	Very Common
	Punctate keratitis, lagophthalmos, dry eye, photophobia, eye irritation, lacrimation increase	Common
	Keratitis, ectropion, diplopia, entropion, visual disturbance, vision blurred	Uncommon
	Eyelid oedema	Rare
	Ulcerative keratitis, corneal epithelium defect, corneal perforation	Very Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Ecchymosis	Common
	Rash/dermatitis	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Irritation, face oedema	Common
	Fatigue	Uncommon

Cervical dystonia

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Rhinitis, upper respiratory tract infection	Common
Nervous system disorders	Dizziness, hypertonia, hypoaesthesia, somnolence, headache	Common
Eye disorders	Diplopia, eyelid ptosis	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea, dysphonia	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dysphagia	Very common
	Dry mouth, nausea	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	Very common
	Musculoskeletal stiffness, soreness	Common
General disorders and administration site conditions	Pain	Very common
	Asthenia, influenza-like illness, malaise	Common
	Pyrexia	Uncommon

Chronic migraine

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Nervous system disorders	Headache, migraine, facial paresis	Common
Eye disorders	Eyelid ptosis	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritis, rash	Common
	Pain of skin	Uncommon
Musculoskeletal and connective	Neck pain, myalgia, musculoskeletal pain,	Common

tissue disorders	musculoskeletal stiffness, muscle spasms, muscle tightness, muscular weakness	
	Pain in jaw	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site pain	Common
Gastrointestinal disorders	Dysphagia	Uncommon

The discontinuation rate due to adverse events in these phase 3 trials was 3.8% for BOTOX vs. 1.2% for placebo.

BLADDER DISORDERS:

Overactive bladder

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection	Very common
	Bacteriuria	Common
Renal and urinary disorders	Dysuria	Very common
	Urinary retention, pollakiuria, leukocyturia	Common
Investigations	Residual urine volume*	Common

*elevated post-void residual urine volume (PVR) not requiring catheterisation

Procedure-related adverse reactions that occurred with a common frequency were dysuria and haematuria.

Clean intermittent catheterisation was initiated in 6.5% of patients following treatment with BOTOX 100 Units versus 0.4% in the placebo group.

Of 1242 patients in the placebo-controlled clinical studies, 41.4% of patients (n = 514) were ≥ 65 years of age and 14.7% (n = 182) were ≥75 years of age. No overall difference in the safety profile following BOTOX treatment was observed between patients ≥65 years compared to patients <65 years in these studies, with the exception of urinary tract infection where the incidence was higher in elderly patients in both the placebo and BOTOX groups compared to the younger patients.

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

Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection ^{a,b} , bacteriuria ^b	Very Common
Investigations	Residual urine volume ^{**b}	Very Common
Psychiatric disorders	Insomnia ^a	Common
Gastrointestinal disorders	Constipation ^a	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness ^a , muscle spasm ^a	Common
Renal and urinary disorders	Urinary retention ^{a,b}	Very Common
	Haematuria ^{*a,b} , dysuria ^{*a,b} , bladder diverticulum ^a	Common
General disorders and administration site conditions	Fatigue ^a , gait disturbance ^a	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Autonomic dysreflexia ^{*a} , fall ^a	Common

* procedure-related adverse reactions

** elevated PVR not requiring catheterisation

a Adverse reactions occurring in the Phase 2 and pivotal Phase 3 clinical trials

b Adverse reactions occurring in the post-approval study of BOTOX 100U in MS patients not catheterising at baseline

In clinical trials urinary tract infection was reported in 49.2% of patients treated with 200 Units BOTOX and in 35.7% of patients treated with placebo (53.0% of multiple sclerosis patients treated with 200 Units vs. 29.3% with placebo; 45.4% of spinal cord injury patients treated with 200 Units vs. 41.7% with placebo). Urinary retention was reported in 17.2% of patients treated with 200 Units BOTOX and in 2.9% of patients treated with placebo (28.8% of multiple sclerosis patients treated with 200 Units vs. 4.5% with placebo; 5.4% of spinal cord injury patients treated with 200 Units vs. 1.4% with placebo).

No change in the type of adverse reactions was observed with repeat dosing.

No difference on the multiple sclerosis (MS) exacerbation annualised rate (i.e. number of MS exacerbation events per patient-year) was observed (BOTOX=0.23, placebo=0.20) in the MS patients enrolled in the pivotal studies, nor in the post-approval study of BOTOX 100 Units in MS patients not catheterising at baseline (BOTOX=0, placebo=0.07).

In the pivotal studies, among patients who were not catheterising at baseline prior to treatment, catheterisation was initiated in 38.9% following treatment with BOTOX 200 Units versus 17.3% on placebo.

In the post-approval study of BOTOX 100 Units in MS patients not catheterising at baseline, catheterisation was initiated in 15.2% of patients following treatment with BOTOX 100 Units versus 2.6% on placebo (refer to Section 5.1).

SKIN AND SKIN APPENDAGE DISORDER:

Primary hyperhidrosis of the axillae

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Nervous system disorders	Headache, paraesthesia	Common
Vascular disorders	Hot flushes	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis (non axillary sweating), skin odour abnormal, pruritus, subcutaneous nodule, alopecia	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	Common
	Muscular weakness, myalgia, arthropathy	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site pain	Very Common
	Pain, injection site oedema, injection site haemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site irritation, asthenia, injection site reactions	Common

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

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

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

Additional information

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 section 4.4 (Special warnings and precautions for use), and section 4.8 (Undesirable effects);

System Organ Class	Preferred Term
Immune system disorders	Anaphylaxis, angioedema, serum sickness, urticaria
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia
Nervous system disorders	Brachial plexopathy, dysphonia, dysarthria, facial paresis, hypoaesthesia, muscle weakness, myasthenia gravis, peripheral neuropathy, paraesthesia, radiculopathy, seizures, syncope, facial palsy
Eye disorders	Angle-closure glaucoma (for treatment of blepharospasm), strabismus, vision blurred, visual disturbance, dry eye (associated with periocular injections)
Ear and labyrinth disorders	Hypoacusis, tinnitus, vertigo
Cardiac disorders	Arrhythmia, myocardial infarction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Aspiration pneumonia (some with fatal outcome), dyspnoea, respiratory depression, respiratory failure
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhoea, constipation, dry mouth, dysphagia, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, hyperhidrosis, madarosis, pruritus, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle atrophy, myalgia, localised muscle twitching/involuntary muscle contractions
General disorders and administration site conditions	Denervation atrophy, malaise, pyrexia

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose of BOTOX is a relative term and depends upon dose, site of injection, and underlying tissue properties. No cases of systemic toxicity resulting from accidental injection of BOTOX have been observed. Excessive doses may produce local, or distant, generalised and profound neuromuscular paralysis.

No cases of ingestion of BOTOX have been reported.

Signs and symptoms of overdose are not apparent immediately post-injection. Should accidental injection or ingestion occur or overdose be suspected, the patient should be medically monitored for up to several weeks for progressive signs and symptoms of muscular weakness, which could be local or distant from the site of injection, that may include ptosis, diplopia, dysphagia, dysarthria, generalised

weakness or respiratory failure. These patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalisation.

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other Muscle relaxants, peripherally acting agents
ATC code: M03A X01

Mechanism of action

Botulinum toxin type A blocks peripheral acetylcholine release at presynaptic cholinergic nerve terminals by cleaving SNAP-25, a protein integral to the successful docking and release of acetylcholine from vesicles situated within the nerve endings.

Pharmacodynamic effect

After injection, there is an initial rapid high-affinity binding of toxin to specific cell surface receptors. This is followed by transfer of the toxin across the plasma membrane by receptor-mediated endocytosis. Finally, the toxin is released into the cytosol. This latter process is accompanied by progressive inhibition of acetylcholine release; clinical signs are manifest within 2-3 days, with peak effect seen within 5-6 weeks of injection. Clinical evidence suggests that BOTOX reduces pain and neurogenic inflammation and elevates cutaneous heat pain thresholds in a capsaicin induced trigeminal sensitization model.

Recovery after intramuscular injection takes place normally within 12 weeks of injection as nerve terminals sprout and reconnect with the endplates. After intradermal injection, where the target is the eccrine sweat glands the effect lasted an average of 7.5 months after the first injection in patients treated with 50 Units per axilla. However, in 27.5 % of patients the duration of effect was 1 year or greater. Recovery of sympathetic nerve endings that innervate sweat glands after intradermal injection with BOTOX has not been studied.

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

Clinical efficacy and safety

NEUROLOGIC DISORDERS

Focal lower limb spasticity associated with stroke

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of lower limb spasticity was evaluated in a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study which included 468 post-stroke patients (233 BOTOX and 235 placebo) with ankle spasticity (Modified Ashworth Scale [MAS] ankle score of at least 3) who were at least 3 months post-stroke. BOTOX 300 to 400 Units or placebo were injected intramuscularly into the study mandatory muscles gastrocnemius, soleus, and tibialis posterior and optional muscles including flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis, and rectus femoris. The primary endpoint was the average change from baseline of

weeks 4 and 6 MAS ankle score and a key secondary endpoint was the average CGI (Physician Global Assessment of Response) at weeks 4 and 6. Statistically and clinically significant between-group differences for BOTOX over placebo were demonstrated for the primary efficacy measures of MAS and key secondary measure of CGI and are presented in table below. For the primary endpoint of average MAS ankle score at weeks 4 and 6, no improvement from baseline was observed for patients aged 65 and older in the BOTOX group compared to placebo, likely due to small patient numbers.

Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints

	BOTOX® 300 to 400 Units (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Mean Changes from Baseline in Ankle Plantar Flexors in MAS Score		
Week 4 and 6 Average	-0.8*	-0.6
Mean Clinical Global Impression Score by Investigator		
Week 4 and 6 Average	0.9*	0.7
Mean Change in Toe Flexors in MAS Score		
FHaL Week 4 and 6 Average	-1.02*	-0.6
FDL Week 4 and 6 Average	-0.88	-0.77
Mean Change from Baseline in Ankle Plantar Flexors in MAS Score for Patients	≥65 years N=60	≥65 years N=64
Week 4 and 6 Average	-0.7	-0.7

*Significantly different from placebo (p<0.05)

Another double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-centre, Phase 3 clinical study was conducted in adult post-stroke patients with lower limb spasticity affecting the ankle. A total of 120 patients were randomised to receive either BOTOX (n=58) (total dose of 300 Units) or placebo (n=62). This study was conducted exclusively in Japanese patients with Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 who were on average 6.5 years post-stroke.

Significant improvement compared to placebo was observed in the primary endpoint for the overall change from baseline up to week 12 in the MAS ankle score, which was calculated using the area under the curve (AUC) approach. Significant improvements compared to placebo were also observed for the mean change from baseline in MAS ankle score at individual post-treatment visits at weeks 4, 6 and 8. The proportion of responders (patients with at least a 1 grade improvement) was also significantly higher than in placebo treated patients at these visits.

BOTOX treatment was also associated with significant improvement in the investigator's clinical global impression (CGI) of functional disability (secondary endpoint, no multiplicity adjustment) compared to placebo. There was no clinically meaningful improvement in function as measured by the Physician's Rating Scale (PRS) and speed of gait.

Results from the phase 3 study are presented below.

Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	p-value
Mean AUC in MAS Score			
AUC (day 0 to week 12)	-8.5	-5.1	0.006
Mean Change from Baseline in MAS Score			

Baseline	3.28	3.24	
Week 1	-0.61	-0.52	0.222
Week 4	-0.88	-0.43	< 0.001
Week 6	-0.91	-0.47	< 0.001
Week 8	-0.82	-0.43	< 0.001
Week 12	-0.56	-0.40	0.240
Percentage of Responders*			
Week 1	52.6%	38.7%	0.128
Week 4	67.9%	30.6%	< 0.001
Week 6	68.4%	36.1%	< 0.001
Week 8	66.7%	32.8%	< 0.001
Week 12	44.4%	34.4%	0.272

*Patients with at least a 1 grade improvement from baseline in MAS score

A consistent response was observed with re-treatment.

Chronic migraine

BOTOX blocks the release of neurotransmitters associated with the genesis of pain. The mechanism of action of BOTOX for symptom relief in chronic migraine is not fully established. Pre-clinical and clinical pharmacodynamic studies suggest that BOTOX suppresses peripheral sensitisation, thereby possibly also inhibiting central sensitisation.

The main results achieved from the pooled efficacy analysis after two BOTOX treatments administered at a 12-week interval from two phase 3 clinical trials in chronic migraine patients, who during a 28-day baseline period had at least 4 episodes and ≥ 15 headache days (with at least 4 hours of continuous headache), with at least 50% of headache days being migraine/probable migraine days, are shown in the table below:

Mean change from baseline at Week 24	BOTOX N=688	Placebo N=696	p-value
Frequency of headache days	-8.4	-6.6	p<0.001
Frequency of moderate/severe headache days	-7.7	-5.8	p<0.001
Frequency of migraine/probable migraine days	-8.2	-6.2	p<0.001
% patients with 50% reduction in headache days	47%	35%	p<0.001
Total cumulative hours of headache on headache days	-120	-80	p<0.001
Frequency of headache episodes	-5.2	-4.9	p=0.009
Total Headache Impact Test (HIT-6) scores	-4.8	-2.4	p<0.001

Although the studies were not powered to show differences in subgroups, the treatment effect appeared smaller in the subgroup of male patients (N=188) and non-Caucasians (N= 137) than in the whole study population.

BLADDER DISORDERS

Overactive bladder

Two double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-centre, 24 week Phase 3 clinical studies were conducted in patients with overactive bladder with symptoms of urinary incontinence, urgency and frequency. A total of 1105 patients, whose symptoms had not been adequately managed with at least one anticholinergic therapy (inadequate response or intolerable side effects), were randomised to receive either 100 Units of BOTOX (n=557), or placebo (n=548).

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 Units) at the primary time point of week 12 (baseline was 5.49 for BOTOX and 5.39 for placebo), including the proportion of dry patients. Using the Treatment Benefit Scale, the proportion of patients reporting a positive treatment response (their condition had 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 behaviour, 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).

No overall difference in effectiveness following BOTOX treatment was observed between patients ≥ 65 years compared to < 65 years.

Results from the pooled pivotal studies are presented below:

Primary and Secondary Efficacy Endpoints at Baseline and Change from Baseline in the Pooled Pivotal Studies:

	BOTOX 100 Units (N=557)	Placebo (N=548)	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes*			
Mean Baseline	5.49	5.39	
Mean Change at Week 2	-2.85	-1.21	< 0.001
Mean Change at Week 6	-3.11	-1.22	< 0.001
Mean Change at Week 12^a	-2.80	-0.95	< 0.001
Proportion with Positive Treatment Response using Treatment Benefit Scale (%)			
Week 2	64.4	34.7	< 0.001
Week 6	68.1	32.8	< 0.001
Week 12^a	61.8	28.0	< 0.001
Daily Frequency of Micturition Episodes			
Mean Baseline	11.99	11.48	
Mean Change at Week 2	-1.53	-0.78	< 0.001
Mean Change at Week 6	-2.18	-0.97	< 0.001
Mean Change at Week 12^b	-2.35	-0.87	< 0.001
Daily Frequency of Urgency Episodes			
Mean Baseline	8.82	8.31	
Mean Change at Week 2	-2.89	-1.35	< 0.001
Mean Change at Week 6	-3.56	-1.40	< 0.001
Mean Change at Week 12^b	-3.30	-1.23	< 0.001
Incontinence Quality of Life Total Score			
Mean Baseline	34.1	34.7	
Mean Change at Week 12^{bc}	+22.5	+6.6	< 0.001
King's Health Questionnaire: Role Limitation			
Mean Baseline	65.4	61.2	
Mean Change at Week 12^{bc}	-25.4	-3.7	< 0.001
King's Health Questionnaire: Social Limitation			
Mean Baseline	44.8	42.4	
Mean Change at Week 12^{bc}	-16.8	-2.5	< 0.001

* Percentage of patients who were dry (without incontinence) at week 12 was 27.1% for the BOTOX group and 8.4% for the placebo group. The proportions achieving at least a 75% and 50% reduction from baseline in urinary incontinence episodes were 46.0% and 60.5% in the BOTOX group compared to 17.7% and 31.0% in the placebo group, respectively.

^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

The median duration of response following BOTOX treatment, based on patient request for re-treatment, was 166 days (~24 weeks). The median duration of response, based on patient request for re-treatment, in patients who continued into the open label extension study and received treatments with only BOTOX 100 Units (N=438), was 212 days (~30 weeks).

Although only a limited number of patients aged <40 years (n=88, 8.0%), non-Caucasians (n=101, 9.1%) and males (n=135, 12.2%) were studied in the two Phase 3 clinical studies, data in these subgroups were supportive of a positive treatment effect. A higher incidence of the adverse events of

urinary retention, residual urine volume, and pollakiuria was observed in males compared to females. Results for the co-primary endpoints in males are presented below:

Co-primary Efficacy Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Male Patients (Pooled Pivotal Studies):

	BOTOX 100 Units (N=61)	Placebo (N=74)	p-value
Daily Frequency of Urinary Incontinence Episodes			
Mean Baseline	5.61	4.33	
Mean Change at Week 12	-1.86	-1.23	0.612
Proportion with Positive Treatment Response using Treatment Benefit Scale (%)			
Week 12	40.7	25.4	0.060

A total of 839 patients were evaluated in a long-term open-label extension study (n=758 females, n=81 males). For all efficacy endpoints, patients experienced consistent response with re-treatments. In the subset of 345 patients (n=316 females, n=29 males), 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 were 63.6%, 76.9%, and 77.3%, respectively.

In the pivotal studies, none of the 615 patients with analysed specimens developed neutralising antibodies. In patients with analysed specimens from the pivotal phase 3 and the open-label extension studies, neutralising antibodies developed in 0 of 954 patients (0.0%) while receiving BOTOX 100 Unit doses and 3 of 260 patients (1.2%) after subsequently receiving at least one 150 Unit dose. One of these three patients continued to experience clinical benefit. Compared to the overall BOTOX treated population, patients who developed neutralising antibodies generally had shorter duration of response and consequently received treatments more frequently (see section 4.4).

Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

Pivotal Phase 3 Clinical Trials

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 catheterisation. A total of 691 spinal cord injury or multiple sclerosis patients, not adequately managed with at least one anticholinergic agent, were enrolled. These patients were randomised to receive either 200 Units of BOTOX (n=227), 300 Units of BOTOX (n=223), or placebo (n=241).

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 Units and 300 Units) at the primary efficacy time point at week 6, including the percentage of dry patients. Significant improvements in urodynamic parameters including increase in maximum cystometric capacity and decreases in peak detrusor pressure during the first involuntary detrusor contraction were observed. Significant improvements, compared with placebo, in patient reported incontinence specific health-related quality of life scores as measured by the I-QOL (including avoidance limiting behaviour, psychosocial impact and social embarrassment) were also observed. No additional benefit of BOTOX 300 Units over 200 Units was demonstrated and a more favourable safety profile was observed with BOTOX 200 Units.

Results from the pooled pivotal studies are presented below:

Primary and Secondary Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Pooled Pivotal Studies:

	<u>BOTOX 200 Units (N=227)</u>	<u>Placebo (N=241)</u>	<u>p-value</u>
Weekly Frequency of Urinary Incontinence*			
Mean Baseline	32.4	31.5	
Mean Change at Week 2	-17.7	-9.0	p<0.001
Mean Change at Week 6^a	-21.3	-10.5	p<0.001
Mean Change at Week 12	-20.6	-9.9	p<0.001
Maximum Cystometric Capacity (ml)			
Mean Baseline	250.2	253.5	
Mean Change at Week 6^b	+153.6	+11.9	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during 1st Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O)			
Mean Baseline	51.5	47.3	
Mean Change at Week 6^b	-32.4	+1.1	p<0.001
Incontinence Quality of Life Total Score^{c,d}			
Mean Baseline	35.37	35.32	
Mean Change at Week 6^b	+25.89	+11.15	p<0.001
Mean Change at Week 12	+28.89	+8.86	p<0.001

* Percentage of dry patients (without incontinence) throughout week 6 was 37% for the 200 Unit BOTOX group and 9% for placebo. The proportions achieving at least a 75% reduction from baseline, in incontinence episodes, were 63% and 24% respectively. The proportions achieving at least a 50% reduction from baseline were 76% and 39% respectively.

^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 pivotal 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.

The median duration of response in the two pivotal studies, based on patient request for re-treatment, was 256-295 days (36-42 weeks) for the 200 Unit dose group compared to 92 days (13 weeks) with placebo. The median duration of response, based on patient request for re-treatment, in patients who continued into the open label extension study and received treatments with only BOTOX 200 Units (N=174), was 253 days (~36 weeks).

For all efficacy endpoints, patients experienced consistent response with re-treatment.

In the pivotal studies, none of the 475 neurogenic detrusor overactivity patients with analysed specimens developed neutralising antibodies. In patients with analysed specimens in the drug development program (including the open-label extension study), neutralising antibodies developed in 3 of 300 patients (1.0%) after receiving only BOTOX 200 Unit doses and 5 of 258 patients (1.9%) after receiving at least one 300 Unit dose. Four of these eight patients continued to experience clinical benefit. Compared to the overall BOTOX treated population, patients who developed neutralising antibodies generally had shorter duration of response and consequently received treatments more frequently (see section 4.4).

Post-approval Study

A placebo controlled, double-blind post-approval study was conducted in multiple sclerosis (MS) patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity who were not adequately

managed with at least one anticholinergic agent and not catheterising at baseline. These patients were randomised to receive either 100 Units of BOTOX (n=66) or placebo (n=78).

Significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in daily frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (100 Units) at the primary efficacy time point at week 6, including the percentage of dry patients. Significant improvements in urodynamic parameters, and Incontinence Quality of Life questionnaire (I-QOL), including avoidance limiting behaviour, psychosocial impact and social embarrassment were also observed.

Results from the post-approval study are presented below:

Primary and Secondary Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Post-Approval Study of BOTOX 100 Units in MS patients not catheterising at baseline:

	BOTOX 100 Units (N=66)	Placebo (N=78)	p-values
Daily Frequency of Urinary Incontinence*			
Mean Baseline	4.2	4.3	
Mean Change at Week 2	-2.9	-1.2	p<0.001
Mean Change at Week 6^a	-3.3	-1.1	p<0.001
Mean Change at Week 12	-2.8	-1.1	p<0.001
Maximum Cystometric Capacity (mL)			
Mean Baseline	246.4	245.7	
Mean Change at Week 6^b	+127.2	-1.8	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during 1st Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O)			
Mean Baseline	35.9	36.1	
Mean Change at Week 6^b	-19.6	+3.7	p=0.007
Incontinence Quality of Life Total Score^{c,d}			
Mean Baseline	32.4	34.2	
Mean Change at Week 6^b	+40.4	+9.9	p<0.001
Mean Change at Week 12	+38.8	+7.6	p<0.001

* Percentage of dry patients (without incontinence) throughout week 6 was 53.0% (100 Unit BOTOX group) and 10.3% (placebo)

^a Primary endpoint

^b Secondary endpoints

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

^d The pre-specified minimally important difference (MID) for I-QOL total score was 11 points based on MID estimates of 4-11 points reported in neurogenic detrusor overactivity patients.

The median duration of response in this study, based on patient request for re-treatment, was 362 days (~52 weeks) for BOTOX 100 Unit dose group compared to 88 days (~13 weeks) with placebo.

SKIN AND SKIN APPENDAGE DISORDER

Primary hyperhidrosis of the axillae

A double-blind, multi-centre clinical study was conducted in patients presenting with persistent bilateral primary axillary hyperhidrosis defined as baseline gravimetric measurement of at least 50 mg spontaneous sweat production in each axilla over 5 minutes at room temperature, at rest. Three hundred and twenty patients were randomised to receive either 50 Units of BOTOX (n=242) or placebo (n=78). Treatment responders were defined as subjects showing at least a 50% reduction from baseline in

axillary sweating. At the primary endpoint, week 4 post-injection, the response rate in the BOTOX group was 93.8% compared with 35.9% in the placebo group ($p < 0.001$). The incidence of responders among BOTOX treated patients continued to be significantly higher ($p < 0.001$) than placebo treated patients at all post-treatment time points for up to 16 weeks.

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

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

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics of the active substance:

Distribution studies in rats indicate slow muscular diffusion of ^{125}I -botulinum neurotoxin A complex in the gastrocnemius muscle after injection, followed by rapid systemic metabolism and urinary excretion. The amount of radiolabeled material in the muscle declined at a half-life of approximately 10 hours. At the injection site the radioactivity was bound to large protein molecules, whereas in the plasma it was bound to small molecules, suggesting rapid systemic metabolism of the substrate. Within 24 hours of dosing, 60% of the radioactivity was excreted in the urine. Toxin is probably metabolised by proteases and the molecular components recycled through normal metabolic pathways.

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

Characteristics in patients:

It is believed that little systemic distribution of therapeutic doses of BOTOX occurs. Clinical studies using single fibre electromyographic techniques have shown increased electrophysiologic neuromuscular activity in muscles distant to the injection site, unaccompanied by any clinical signs or symptoms.

5.3 Preclinical safety data

Reproductive studies

When pregnant mice, rats and rabbits were given intramuscular injections of BOTOX during the period of organogenesis, the developmental No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was 4, 1 and 0.125 Units/kg, respectively. Higher doses were associated with reductions in foetal body weights and/or delayed ossification and in rabbits abortions were noted.

Fertility and reproduction

The reproductive NOEL following i.m. injection of BOTOX was 4 Units/kg in male rats and 8 Units/kg in female rats. Higher dosages were associated with dose-dependent reductions in fertility. Provided

impregnation occurred, there were no adverse effects on the numbers or viability of the embryos sired or conceived by treated male or female rats.

Other studies

In addition to the reproductive toxicology, the following preclinical safety studies of BOTOX have been performed: Acute toxicity, toxicity on repeated injection, local tolerance, mutagenicity, antigenicity, human blood compatibility. These studies revealed no special hazard for humans at clinically relevant dose levels. In treating paediatric patients in the lower limb, the maximum cumulative dose in a 3 month interval should generally not exceed 6.0 Units/kg body weight or 200 Units, whichever is lower. The published intramuscular LD₅₀ in juvenile monkeys is 39 Units/kg.

No systemic toxicity was observed following a single intradetrusor injection of <50 Units/kg BOTOX in rats. To simulate inadvertent injection, a single dose of BOTOX (~7 Units/kg) was administered into the prostatic urethra and proximal rectum, the seminal vesicle and urinary bladder wall, or the uterus of monkeys (~3 Units/kg) without adverse clinical effects. In a 9 month repeat dose intradetrusor study (4 injections), ptosis was observed at 24 Units/kg, and mortality was observed at doses ≥24 Units/kg. Myofibre degeneration/regeneration was observed in skeletal muscle of animals dosed with 24 Units/kg and higher. These myopathic changes were considered secondary effects of systemic exposure. In addition, myofibre degeneration was observed in one animal dosed with 12 Units/kg. The lesion in this animal was minimal in severity and considered not to be associated with any clinical manifestations. It could not be determined with certainty if it was related to the BOTOX treatment. The dose of 12 Units/kg corresponds to a 3-fold greater exposure to BOTOX than the recommended clinical dose of 200 Units for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity (based on a 50 kg person).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sodium chloride

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

3 years.

Potency studies have demonstrated that the product may be stored for up to 5 days at 2 – 8°C following reconstitution.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution/dilution (etc) has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C), or store in a freezer (-5°C to -20°C).

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

6.5 Nature and contents of container

Uncoloured Type I glass vial, of 10 ml nominal capacity, fitted with chlorobutyl rubber stopper and tamper-proof aluminium seal.

Each pack contains 1, 2, 3, 6 or 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

It is good practice to perform vial reconstitution and syringe preparation over plastic-lined paper towels to catch any spillage.

BOTOX must only be reconstituted with sterile unpreserved normal saline (0.9% sodium chloride for injection). The appropriate amount of diluent should be drawn up into a syringe. See section 4.2 for dilution instructions.

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

Since BOTOX is denatured by bubbling or similar vigorous agitation, the diluent should be gently injected into the vial. The vial should be discarded if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Reconstituted BOTOX is a clear colourless to slightly yellow solution free of particulate matter. The reconstituted solution should be visually inspected for clarity and absence of particles prior to use. When reconstituted in the vial, BOTOX may be stored in a refrigerator (2 - 8°C) for up to 24 hours prior to use. The date and time of reconstitution should be recorded on the space of the label. If BOTOX is further diluted for intradetrusor injection in a syringe, it should be used immediately. This product is for single use only and any unused solution should be discarded.

For safe disposal, unused vials should be reconstituted with a small amount of water and then autoclaved. Any used vials, syringes, and spillages etc. should be autoclaved, or the residual BOTOX inactivated using dilute hypochlorite solution (0.5%) for 5 minutes.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

製品特性概要

1. 医薬品の名称

BOTOX

100 アラガン単位

粉末状溶解注射剤

2. 成分及び分量

A 型ボツリヌス毒素*、100 アラガン単位/バイアル

* *Clostridium botulinum* 由来

ボツリヌス毒素の単位は、他の製品に適用することはできない。

全添加物一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

粉末状溶解注射剤

白色の粉末

BOTOX 製剤は薄い白色沈着物のように見えるため、バイアルの底部で見えにくいことがある。

4. 使用上の注意

4.1 効能・効果

BOTOX は以下の治療に適応を有する：

神経疾患：

- 2 歳以上の外来小児脳性麻痺患者における痙縮による尖足奇形に伴う**限局性痙縮**
- 脳卒中後の成人患者における手首及び手の**限局性痙縮**
- 脳卒中後の成人患者における足首及び足の**限局性痙縮**（4.4 項参照）
- 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、及び関連する局所性ジストニア
- 痙性斜頸（痙性斜頸）
- 片頭痛予防薬への反応が不十分又は不耐性である患者のうち、**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）の基準を満たす成人の症状軽減（4.4 項参照）

膀胱障害：

- 抗コリン薬への反応が不十分又は不耐性である成人患者における、尿失禁、尿意切迫、及び頻尿の症状を伴う**特発性過活動膀胱**
- 持続的な下頸部の脊髄損傷、又は多発性硬化症による神経因性膀胱から生じる**神経因性排尿筋過活動**を有する成人における尿失禁

皮膚及び皮膚付属器障害

- 日常生活動作を妨げ、局所治療に耐性を示す持続性で重度の原発性**腋窩多汗症**

4.2 用法・用量

用量

ボツリヌス毒素の単位は、他の製品に適用することはできない。アラガン単位で表した推奨用量は、他のボツリヌス毒素製剤とは異なる。

慢性片頭痛は、慢性片頭痛の治療を専門とする神経科医が診断し、BOTOX の投与はそのような神経科医の監督下でのみ行うこと。

高齢患者

高齢者への使用に特別な用量調節は必要ない。初回投与は個々の適応に対する最小推奨用量で開始すること。反復投与には、最小有効量及び臨床的に必要とされる最長の投与間隔が推奨される。既往歴や併用薬の数が多い高齢者に投与する場合は、注意すること。脳卒中後の足首及び足の痙縮を有する 65 歳以上の患者における BOTOX 治療に係る臨床データは限られている。詳細については 4.4、4.8 及び 5.1 項を参照のこと。

小児集団

4.1 項に示されている小児集団に対する適応症を除いて、BOTOX の安全性及び有効性は確立していない。小児脳性麻痺に伴う限局性痙縮以外の適応症について、推奨用量は確立していない。以下の表に示すとおり、現時点で利用可能なデータは 4.2、4.4、4.8 及び 5.1 項に記載されている。

• 眼瞼痙攣/片側顔面痙攣	12 歳（4.4、4.8 項参照）
• 痙性斜頸	12 歳（4.4、4.8 項参照）
• 小児脳性麻痺に伴う限局性痙縮	2 歳（4.2、4.4、4.8 項参照）
• 原発性腋窩多汗症	12 歳 （12～17 歳の青年における使用経験は限られている）（4.4、4.8、5.1 項参照）

以下の情報は重要である：

BOTOX 含有量の異なる複数のバイアルを 1 回の投与で使用する場合は、0.1 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 50 アラガン単位、100 アラガン単位、200 アラガン単位で異なる。各注射器にはそれに応じてラベルを貼っておくこと。

BOTOX の溶解には保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）のみを用いること。適切な量の希釈液（下記の希釈表参照）を注射器に採る。

本製品は 1 回限りの使い捨てであり、未使用の薬液は廃棄すること。

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

膀胱障害以外のすべての適応症に関する BOTOX 50、100 及び 200 アラガン単位バイアルに対する希釈表

	50 単位バイアル	100 単位バイアル	200 単位バイアル
薬液の用量 (単位/0.1 mL)	50 単位バイアルに添加する希釈液（保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液））の量	100 単位バイアルに添加する希釈液（保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液））の量	200 単位バイアルに添加する希釈液（保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液））の量
20 単位	0.25 mL	0.5 mL	1 mL
10 単位	0.5 mL	1 mL	2 mL
5 単位	1 mL	2 mL	4 mL
2.5 単位	2 mL	4 mL	8 mL
1.25 単位	4 mL	8 mL	N/A

過活動膀胱：

溶解の便宜上、100 単位バイアル 1 本又は 50 単位バイアル 2 本を使用することが推奨される。

50 単位バイアル 2 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX50 単位バイアル 2 本のそれぞれを保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）5 mL で溶解し、バイアルをゆっくりと混合する。
- 各バイアルから 5 mL を 1 本の 10 mL 注射器に採る。

これにより、10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 100 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

100 単位バイアル 1 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX100 単位バイアル 1 本を保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）10 mL で溶解し、ゆっくりと混合する。
- バイアルから 10 mL を 10 mL 注射器に採る。

これにより、10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 100 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

200 単位バイアル 1 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX 200 単位バイアル 1 本を保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）8 mL で溶解し、ゆっくりと混合する。
- バイアルから 4 mL を 10 mL 注射器に採る。
- 保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）6 mL を 10 mL 注射器に添加して溶解終了とし、ゆっくりと混合する。

これにより、10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 100 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

本製品は 1 回限りの使い捨てであり、未使用の溶解後の製剤は廃棄すること。

神経因性排尿筋過活動による尿失禁：

溶解の便宜上、200 単位バイアル 1 本又は 100 単位バイアル 2 本を使用することが推奨される。

50 単位バイアル 4 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX 50 単位バイアル 4 本のそれぞれを保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）3 mL で溶解し、バイアルをゆっくりと混合する。
- 1 本目のバイアルから 3 mL、2 本目のバイアルから 1 mL を 1 本の 10 mL 注射器に採る。
- 3 本目のバイアルから 3 mL、4 本目のバイアルから 1 mL を 2 本目の 10 mL 注射器に採る。
- 2 本目及び 4 本目の各バイアルから残りの 2 mL を 3 本目の 10 mL 注射器に採る。
- 保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）6 mL を 3 本の 10 mL 注射器のそれぞれに添加して溶解終了とし、ゆっくりと混合する。

これにより、3 本の 10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 200 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

100 単位バイアル 2 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX 100 単位バイアル 2 本のそれぞれを保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）6 mL で溶解し、バイアルをゆっくりと混合する。
- 各バイアルから 4 mL をそれぞれ 2 本の 10 mL 注射器に採る。
- 各バイアルから残りの 2 mL を 3 本目の 10 mL 注射器に採る。
- 保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）6 mL を 3 本の 10 mL 注射器のそれぞれに添加して溶解終了とし、ゆっくりと混合する。

これにより、3 本の 10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 200 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

200 単位バイアル 1 本を使用する場合の希釈の指示：

- BOTOX 200 単位バイアル 1 本を保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）6 mL で溶解し、バイアルをゆっくりと混合する。
- バイアルから 2 mL をそれぞれ 3 本の 10 mL 注射器に採る。
- 保存剤を含まない滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）8 mL を各 10 mL 注射器に添加して溶解終了とし、ゆっくりと混合する。

これにより、3 本の 10 mL 注射器は溶解後の BOTOX 合計 200 単位を含有することになる。溶解後は直ちに注射器で使用する。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

用法

以下に記載されている各適応については具体的な指針を参照のこと。

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

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

神経疾患：

小児脳性麻痺に伴う限局性痙攣

推奨針： 滅菌済みの 23～26 ゲージ/0.60～0.45 mm 針

投与指針： 罹患している腓腹筋の内側頭及び外側頭に分割して単回投与する。

推奨用量：片麻痺：初回推奨用量は 4 単位/kg 体重で、患肢に投与する。
両麻痺：初回推奨用量は 6 単位/kg 体重で、両肢に分割投与する。

最大総投与量：200 単位

追加情報：臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内にみられる。再投与は、前回投与の臨床効果が減弱してから行うこと。ただし、投与の頻度は 3 ヶ月に 1 回までとする。また、少なくとも 6 ヶ月の投与間隔を確保するよう用法・用量を調整することも可能である。

脳卒中に伴う限局性上肢痙縮

推奨針：滅菌済みの 25、27 又は 30 ゲージ針。針の長さは筋肉の位置及び筋層の厚みによって決定すること。

投与指針：筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数部位に注射することにより、患部筋の神経支配領域に BOTOX をより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有用である。

推奨用量：正確な投与量及び投与部位数は、患部筋の大きさ・数・位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、及び前回の投与に対する反応に基づき、患者ごとに調節すること。

比較対照臨床試験では以下の用量で投与を実施した：

筋肉	総投与量；投与部位数
深指屈筋	15～50 単位、1～2 部位
浅指屈筋	15～50 単位、1～2 部位
橈側手根屈筋	15～60 単位、1～2 部位
尺側手根屈筋	10～50 単位、1～2 部位
母指内転筋	20 単位、1～2 部位
長母指屈筋	20 単位、1～2 部位

最大総投与量：比較対照及び非盲検非対照臨床試験では、1 回の治療で 200～240 単位の投与量を患部筋に分割して投与した。再投与は 12 週間以上経過してから行うこと。

追加情報：比較対照臨床試験では、単回投与後 12 週間にわたり患者を追跡した。筋緊張の改善は投与後 2 週間以内にみられ、最大効果は概して投与後 4～6 週間以内にみられた。非盲検、非対照継続試験では、ほとんどの患者が 12～16 週間の間隔を置いた後に（すなわち、筋緊張に対する効果が減弱した時点で）再投与を受けた。これらの患者は最高 4 回まで注射を受け、54 週間における最大累積投与量は 960 単位であった。前回の注射の効果が減弱した時点で担当医師が適切であると判断した場合には、再投与することができる。再投与時には筋痙

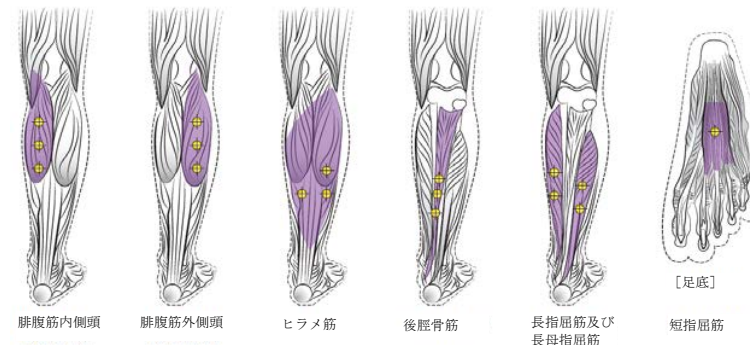
縮の程度とパターンから判断して、BOTOX の投与量と投与筋の変更が必要になることがある。最小有効量を用いること。

脳卒中に伴う限局性下肢痙縮

推奨針：滅菌済みの 25、27 又は 30 ゲージ針。針の長さは筋肉の位置及び筋層の厚みによって決定すること。

投与指針：筋電図ガイド下又は神経刺激法で患部筋を特定するとよい。複数部位に注射することにより、患部筋の神経支配領域に BOTOX をより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有用である。

成人の下肢痙縮に対する投与部位を以下の図に示す。



推奨用量：以下の表に示すとおり、成人の足首及び足を含む下肢痙縮に対する推奨用量は、投与量 300～400 単位の 6 つの筋肉への分割投与である。1 回の治療における最大推奨用量は 400 単位である。

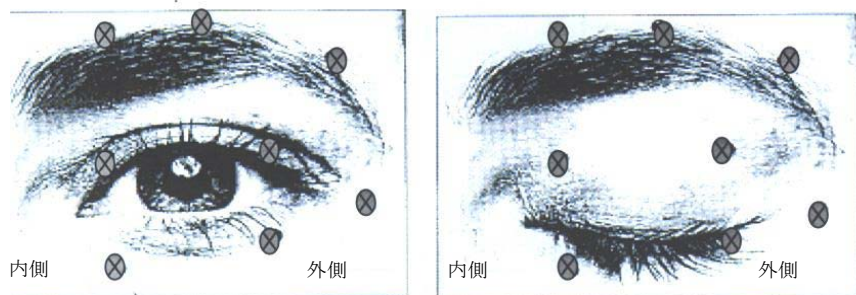
成人の下肢痙縮に対する筋別の BOTOX 投与：

筋肉	推奨用量 総投与量；投与部位数
腓腹筋 内側頭	75 単位、3 部位
外側頭	75 単位、3 部位
ヒラメ筋	75 単位、3 部位
後脛骨筋	75 単位、3 部位
長母指屈筋	50 単位、2 部位
長指屈筋	50 単位、2 部位
短指屈筋	25 単位、1 部位

追加情報：前回の注射の臨床効果が減弱した時点で担当医師が適切であると判断した場合には、患者に再投与を検討すること。前回の注射から 12 週間以上経過している必要がある。

眼瞼痙攣/片側顔面痙攣

- 推奨針：**滅菌済みの 27～30 ゲージ/0.40～0.30 mm 針
- 投与指針：**筋電図ガイドは必要ない。
- 推奨用量：**初回推奨用量の 1.25～2.5 単位を上眼瞼の内側及び外側眼輪筋並びに下眼瞼の外側眼輪筋に注射する。その他にも、痙攣が視力の妨げとなっている場合は、眉毛部、外側輪筋部及び顔面上部にも注射することができる。
- 最大総投与量：**初回投与量が片眼 25 単位を超えてはならない。眼瞼痙攣治療の場合には、12 週間ごとの総投与量が 100 単位を超えてはならない。
- 追加情報：**上眼瞼挙筋付近を避けて注射すれば、眼瞼下垂の合併が起こる可能性を軽減できる場合がある。内側下眼瞼部を避けて注射することにより、下斜筋への拡散を減少させ、複視の合併が起こる可能性を軽減できる場合がある。可能な注射部位を以下の図に示す：



一般に、注射の初期効果は 3 日以内にみられ、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、その後は再注射を必要に応じて繰り返すことができる。初回注射の効果が十分でないと判断される場合は、再注射の際に用量を最大 2 倍まで増量してもよい。ただし、部位当たり 5 単位を超えて注射しても効果はほとんど得られないと思われる。通常、3 ヶ月に 1 回を上回る頻度で注射しても効果は変わらない。

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

痙攣性斜頸

- 推奨針：**適切なサイズの針（通常は 25～30 ゲージ/0.50～0.30 mm）
- 投与指針：**臨床試験では、通常は痙攣性斜頸の治療として、胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、斜角筋、頭板状筋、半棘筋、最長筋及び/又は僧帽筋に BOTOX

を注射している。頭位のコントロールに関係している筋肉のいずれかが関与している可能性があり、治療が必要となるため、上記がすべてを網羅しているわけではない。

適切な投与量を選択する上で考慮すべき要因は、筋肉量及び筋肥大又は筋萎縮の程度である。痙性斜頸では、ジストニアの臨床症状の変化なしに筋活動パターンが自然に変化することがある。

個々の筋肉の特定が困難な場合は、筋電図ガイド下で注射を行うこと。

推奨用量：

初回投与の効果に応じて 2 回目以降の投与量を調節できるが、初回投与時の総投与量は 200 単位を超えてはならない。

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、溶解後の BOTOX の投与量は 140～280 単位であった。より最近の試験では、投与量は 95～360 単位（概算平均値 240 単位）であった。あらゆる薬物治療と同様に、BOTOX 治療未経験の患者への初回投与は最小有効量で開始する。1 部位当たりの投与量が 50 単位を超えてはならない。胸鎖乳突筋への投与量は 100 単位を超えてはならない。胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害の発現を最小限に抑えるため、両側への投与を避けること。

最大総投与量：

1 回当たりの総投与量は 300 単位を超えてはならない。最適な注射部位数は筋肉の大きさによって異なる。10 週間未満の投与間隔は推奨されない。

追加情報：

臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内にみられる。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。臨床試験で報告された効果持続期間には大きなばらつきが認められ（2～33 週間）、標準的な持続期間は約 12 週間であった。

慢性片頭痛

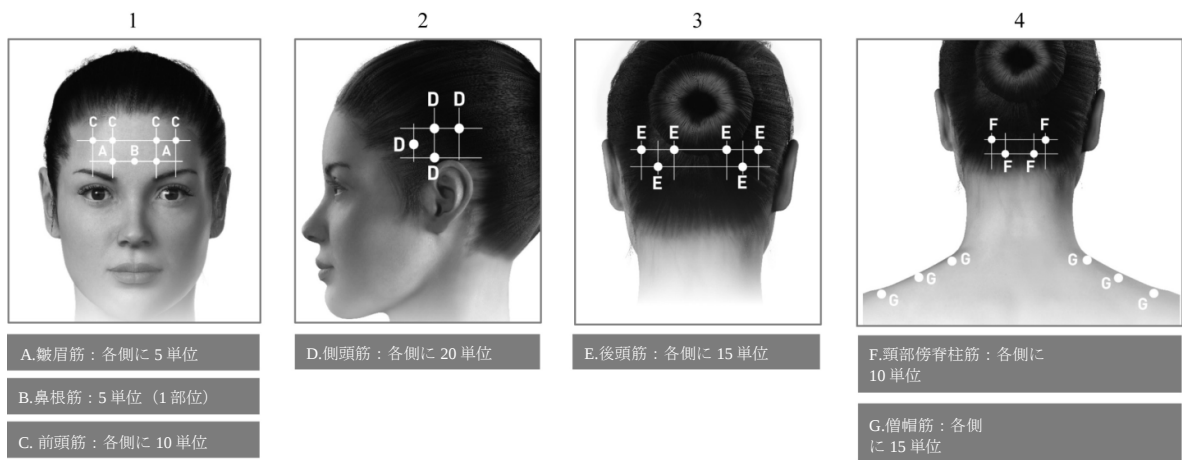
推奨針：

滅菌済みの 30 ゲージ、0.5 インチ針

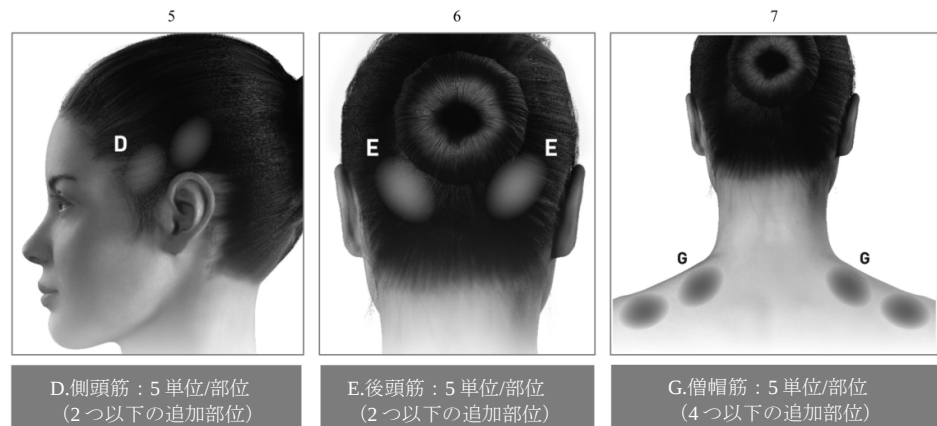
投与指針：

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。頸部の筋肉が非常に厚い患者では、頸部領域に 1 インチ針が必要な場合がある。1 部位（正中）に投与する鼻根筋を除き、すべての筋について、投与部位数の半分は頭部及び頸部の左側、半分は右側となるように両側に投与する。痛みの強い部位がある場合には、3 つの筋群（後頭筋、側頭筋、及び僧帽筋）に限り、以下の表に示す筋別の最高投与量を上限として、片側又は両側に追加投与することができる。

投与部位を以下の図に示す：



任意の追加投与に推奨される筋群を以下の図に示す：



推奨用量： 155～195 単位を 0.1 mL (5 単位) ずつ 31～39 部位に筋肉内投与する。

慢性片頭痛に対する筋別の BOTOX 投与：

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

^a 1 筋肉内投与部位 = 0.1 mL = BOTOX 5 単位

^b 両側に投与

追加情報： 再投与スケジュールについては 12 週ごとが推奨される。

膀胱障害：

投与時に尿路感染がないことを確認する。

抗生物質の予防的投与を、本剤投与の1～3日前、投与日、及び投与の1～3日後に実施すること。

注射前の少なくとも3日は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法を受けている患者については、出血リスクを軽減するために適切に管理する必要がある。

尿失禁の管理のため、BOTOX の投与は膀胱機能障害の評価及び治療に関する経験を有する医師が行うこと（泌尿器科医及び泌尿器婦人科医など）。

過活動膀胱

推奨針：

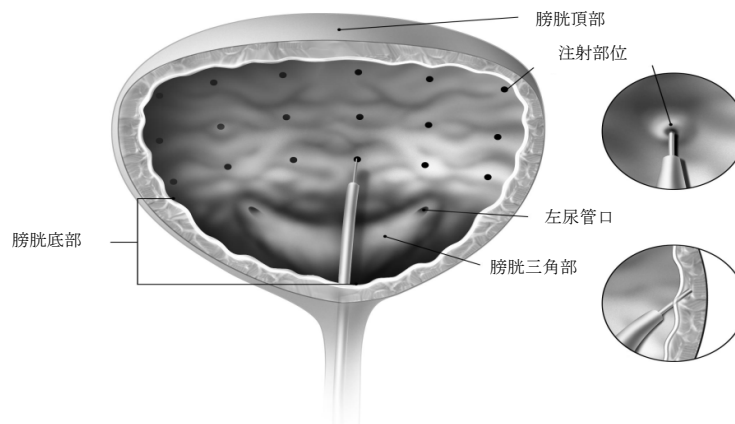
軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡が使用できる。注射開始前に、溶解後のBOTOX 約1 mL（針の長さに応じて）を注射針に満たして（入れ）、空気を除去する。

投与指針：

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を、鎮静剤併用又は非併用で、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、投与の次段階に進む前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

溶解後のBOTOX（100単位/10 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用いて、膀胱三角部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にすること。

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に排液しない。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。



推奨用量： 排尿筋内に 0.5 mL（5 単位）ずつ 20 ヲ所に投与するため、BOTOX の推奨用量は 100 単位である。

追加情報： 2 週間以内に臨床的改善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（第 III 相臨床試験における期間の中央値は 166 日〔約 24 週間〕）、患者からの再投与の要望を踏まえて再投与について検討するが、前回の膀胱内投与から 3 ヲ月以上経過している必要がある。

神経因性排尿筋過活動による尿失禁

推奨針： 軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡が使用できる。注射開始前に、約 1 mL（針の長さに応じて）を注射針に満たして（入れ）、空気を除去する。

投与指針： 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、投与の次段階に進む前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

溶解後の BOTOX（200 単位/30 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用いて、膀胱三角部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にすること。

排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL ずつ 30 ヲ所に（薬液総量 30 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。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に排液すること。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。

推奨用量： 排尿筋内に 1 mL（約 6.7 単位）ずつ 30 ヲ所に投与するため、BOTOX の推奨用量は 200 単位である。

追加情報： 臨床的改善は一般に 2 週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱した場合には（第 III 相臨床試験における BOTOX 200 単位での期間の中央値は 256～295 日（約 36～42 週間））、患者からの再投与の要望を踏まえて再投与について検討するが、前回の膀胱内投与から 3 ヲ月以上経過している必要がある。

皮膚及び皮膚付属器障害

原発性腋窩多汗症

- 推奨針：**滅菌済みの 30 ゲージ針
- 投与指針：**多汗部位は標準的な染色法（Minor ヨード・デンプン試験など）を用いて特定することができる。
- 推奨用量：**BOTOX 50 単位を皮内注射するが、このとき各腋窩の多汗部位内の複数の部位に約 1～2 cm 間隔で均等に分布するよう注射する。
- 最大総投与量：**各腋窩 50 単位以外の投与量は推奨できない。再投与の頻度は 16 週間に 1 回までとすること（5.1 項参照）。
- 追加情報：**臨床的改善は一般に注射後 1 週間以内にみられる。BOTOX の再投与は、前回投与の臨床効果が減弱し、担当医師が必要と判断する場合に行うこと。

すべての適応症：

初回投与の効果が不十分である、すなわち、投与 1 ヶ月後も投与前に比べて有意な臨床的改善が認められない場合には、以下の措置をとること；

- 投与筋に対する毒素作用を専門施設での筋電図検査等により臨床的に検証する。
- 効果不十分の原因を分析する。投与筋の誤った選択、投与量が不十分、施注手技が不適切、固定性拘縮の発現、拮抗筋がきわめて弱い、毒素中和抗体の産生など。
- A 型ボツリヌス毒素による治療の妥当性を再評価する。
- 初回投与で二次的有害作用が認められない場合は、以下のように 2 回目の投与を実施する：i) 効果不十分例の分析に基づき用量を調整する、ii) 筋電図を使用する、iii) 初回及び 2 回目の投与については 3 ヶ月の投与間隔を遵守する。

再投与の効果が不十分である又は減弱した場合には、他の治療法を採用すること。

複数効能に対する投与も含め、投与中の成人患者において、12 週間隔での最大累積投与量は 400 単位を超えてはならない。

4.3 禁忌

BOTOX は以下の場合に禁忌である：

- A 型ボツリヌス毒素又は 6.1 項に記載の添加物に対して過敏症の既往歴がある患者
- 注射予定部位に感染のある患者

BOTOX は以下の膀胱障害の治療にも禁忌である：

- 投与時に尿路感染がある患者
- 導尿を常時行っておらず、投与時に急性尿閉を有する患者
- 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

4.4 警告及び使用上の注意

過量投与、筋力低下の悪化、遠隔筋への毒素拡散、及び中和抗体の産生の可能性があることから、推奨される用量及び投与頻度を超えて BOTOX を投与しないこと。BOTOX 治療未経験の患者への初回投与は、特定の適応に対する最小推奨用量で開始すること。

処方者及び患者は、前回投与の忍容性が良好でも副作用が起こる可能性があることを認識すること。よって、投与のたびに注意を払うこと。

投与筋以外の遠隔筋への毒素拡散に関連する副作用が報告されており（4.8 項参照）、死亡に至ったものもあった。これらの副作用の中には、嚥下障害、肺炎及び/又は重度の衰弱を伴うものもあった。それらの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いる。症状の発現リスクがおそらく最も高いのは、これらの症状を起こしやすい基礎疾患や並存疾患がある患者であるが、痙縮の治療を受けている、並びに高用量投与を受けている小児及び成人患者もこれに含まれる。

治療用量で投与した場合でも筋力低下が悪化するおそれがある。

BOTOX の投与を開始する前に個々の患者のリスクーベネフィットの関連性を考慮すること。

嚥下障害は頸部の筋肉組織以外の部位への注射後にも報告されている（4.4「痙性斜頸」の項参照）。

不顕性又は顕性の神経筋伝達障害（末梢性運動ニューロパチー（例：筋萎縮性側索硬化症、又は運動ニューロパチー）を有する患者、並びに神経系基礎疾患を有する患者における重症筋無力症、又はランバート・イートン症候群など）の徴候を有する患者には、細心の注意を払って十分な監督下でのみ BOTOX を投与すること。このような患者は治療用量でも BOTOX のような薬剤への感受性が増大している可能性があり、そのため過度の筋力低下に至り、重度の嚥下障害や呼吸障害を含む臨床的に重大な全身性の影響が及ぶリスクが高まるおそれがある。このような患者にボツリヌス毒素製剤を投与する場合は、専門医の監督下で、かつ治療効果がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。嚥下障害及び誤嚥の既往歴を有する患者には特に注意して投与すること。

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

座った状態が多かった患者が活動を再開できるようになる全ての治療と同様であるが、座った状態の多い患者は徐々に活動を再開するよう注意すること。

BOTOX を投与する前に、関連する解剖学的構造及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化を十分に理解し、解剖学的に脆弱な部位への注射は避けること。

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。肺（特に肺尖）の近傍、又は他の解剖学的に脆弱な部位に投与する際は注意する必要がある。

唾液腺、口舌咽頭部、食道、胃に適応外使用の 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。それらの中には、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。

重篤及び/又は即時型の過敏反応（アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟部組織浮腫及び呼吸困難など）がまれに報告されている。これらの反応の一部は、BOTOX の単独投与後又は同様の反応を伴う他の製品との併用投与後に報告されている。このような反応が現れた場合にはその後の BOTOX 投与を中止し、直ちにエピネフリンの投与などの適切な医学的治療を行うこと。1%リドカイン 5 mL で不適切に希釈した BOTOX の投与を受け、アナフィラキシーにより死亡に至ったという症例報告が 1 例ある。

どのような注射でも同様であるが、投与手技に関連する傷害が起こる可能性がある。注射することで生じる可能性があるものとしては、限局性感染、疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹、紅斑、及び/又は出血/挫傷が挙げられる。針に関連する疼痛及び/又は不安のため血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じる場合がある。

注射予定部位の炎症、又は対象筋の過度の脱力や萎縮が認められる場合には、BOTOX を慎重に投与すること。末梢性運動ニューロパチー（例：筋萎縮性側索硬化症、又は運動ニューロパチーなど）の治療に BOTOX を用いる場合も注意すること。

また、BOTOX の投与後に心血管系有害事象（不整脈及び心筋梗塞など）も報告されており、致死転帰に至った例もある。これらの患者の一部は、心血管疾患などの危険因子を有していた。

新規又は再発性の痙攣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成人及び小児患者で発現している。これらの事象とボツリヌス毒素投与との正確な因果関係は確立されていない。小児におけるこれらの報告は主に、痙攣に対して治療を受けていた脳性麻痺患者から入手したものであった。

A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生されることにより、同毒素が生物学的に不活化され、BOTOX による治療効果が低下する場合がある。複数の臨床試験結果により、BOTOX の頻回投与又は高用量投与により抗体産生率が上昇することが示唆されている。適切な場合には、最小有効量で臨床的に必要とされる最長の投与間隔を置くことにより、抗体産生の可能性が最小限に抑えられることがある。

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

小児への使用

4.1 項に記載されている小児集団に対する適応以外の適応について、BOTOX の安全性及び有効性は確立されていない。併存疾患、主に脳性麻痺がある小児患者において、遠隔筋への毒素拡散の可能性が極めてまれに市販後に報告されている。概して、これらの患者に使用された用量は推奨用量を超えていた（4.8 項参照）。

重度の脳性麻痺を有する小児における、適応外使用（頸部など）によるものを含む、ボツリヌス毒素による治療後に、誤嚥性肺炎を伴う場合もある死亡例の自発報告がまれに認められている。

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最近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。基本的な健康状態が不良である患者への投与は、個々の患者への潜在的な効果がリスクを上回ると判断される場合にのみ行うこと。

神経疾患：

小児脳性麻痺及び成人患者における脳卒中後の足首・足・手首・手の痙縮に伴う限局性痙縮

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

筋緊張の低下により、機能の改善（歩行の改善など）又は症状の改善（疼痛の軽減など）がもたらされる、あるいは治療が円滑に進むとは思われない場合は、成人患者における脳卒中後の足首及び足の限局性痙縮の治療に BOTOX を使用しないこと。また、脳卒中から 2 年以上経過してから、あるいは重症度の低い足首の痙縮（Modified Ashworth Scale（MAS）3 未満）を有する患者において BOTOX の投与を開始する場合は、活性機能の改善が限定的になる可能性がある。

転倒のリスクが高まる可能性がある脳卒中後の痙縮を有する成人患者に対して治療を行う場合は注意を払うこと。

- 重度の併存疾患を有する脳卒中後の高齢患者への足首及び足の限局性痙縮の治療において、BOTOX を投与する際には注意を払い、治療効果が潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ治療を開始すること。
- 脳卒中後の患者のリハビリテーション治療に関する経験がある医療専門家による評価が行われた後に限り、BOTOX を脳卒中後の下肢痙縮の治療に使用すること。

ボツリヌス毒素による治療後に併存疾患、主に脳性麻痺を有する小児において、死亡例（誤嚥性肺炎を伴う場合もある）及び遠隔筋への毒素拡散の可能性が市販後に報告されている。4.4「小児への使用」の項を参照のこと。

眼瞼痙攣

眼輪筋へのボツリヌス毒素投与による瞬目減少は、特に第 VII 神経障害のある患者において角膜露出、持続性上皮欠損及び角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。眼科手術の既往がある場合は注意深く角膜検査を行い、眼瞼外反を招かないよう下眼瞼への注射を避け、上皮欠損に対する積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。

眼瞼軟部組織には斑状出血が生じやすい。これは、注射後速やかに注射部位を軽く圧迫することで最小限に抑えられることがある。

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

痙性斜頸

痙性斜頸患者には、極めて軽度の嚥下障害が現れることがあるが、重度の嚥下障害が現れることもあるということを説明すること。嚥下障害は注射後 2～3 週間持続することがあるが、最長 5 ヶ月間持続したとの報告もある。嚥下障害の発現により、誤嚥や呼吸困難が生じる場合があり、経管栄養が必要となることもある。まれではあるが、嚥下障害発現後に誤嚥性肺炎を発症し、死亡に至った例が報告されている。

胸鎖乳突筋への投与量を 100 単位未満に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。頸部筋量の少ない患者や両側胸鎖乳突筋に投与を受ける患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。

嚥下障害は食道筋肉組織への毒素拡散に起因する。肩甲挙筋への投与は上気道感染及び嚥下障害のリスクを増大させるおそれがある。

嚥下障害は食事及び水分摂取量の低下を引き起こし、その結果、体重減少及び脱水に至るおそれがある。不顕性嚥下障害を呈する患者では、BOTOX 投与後に重症度の高い嚥下障害が生じるリスクが増大するおそれがある。

慢性片頭痛

一過性の片頭痛（月に 15 日未満の頭痛）又は慢性緊張性頭痛のある患者において、頭痛予防に対する安全性及び有効性は確立していない。薬物乱用頭痛（二次性頭痛）がある患者における BOTOX の安全性及び有効性に関する試験は実施していない。

膀胱障害：

膀胱鏡検査の実施時には、しかるべき注意を払うこと。

導尿を行っていない患者には、治療後 2 週間以内及び医学的な必要性に応じて最長 12 週間まで、定期的に排尿後残尿量を評価すること。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。

過活動膀胱：

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。

神経因性排尿筋過活動による尿失禁

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

皮膚及び皮膚付属器障害

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、褐色細胞腫など）を排除するため、病歴聴取及び身体検査を行うとともに、必要に応じて特異的な検査も追加すること。これにより、基礎疾患の診断及び/又は治療をせずに多汗症の対症療法を行うことを回避できる。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用の種類

理論上、ボツリヌス毒素の作用は、アミノグリコシド系抗生物質、スペクチノマイシン、あるいは神経筋伝達を阻害する他の医薬品（神経筋遮断薬など）によって増強することがある。

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を本剤と同時に投与又は数ヵ月以内に投与した場合の相互作用は不明である。先に投与されたボツリヌス毒素の効果が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合には、過剰な神経筋脱力が増悪するおそれがある。

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

小児集団

これまでに小児における相互作用試験は実施していない。

4.6 受胎能、妊婦・授乳婦への投与

妊婦への投与

妊婦への A 型ボツリヌス毒素投与に関する十分なデータはない。動物試験において生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトでのリスクの可能性についてはわかっていない。妊婦、及び避妊法を用いていない妊娠の可能性のある女性には、明らかに必要であると判断されない限り BOTOX を使用しないこと。

授乳婦への投与

BOTOX がヒト乳汁中に排泄されるか否かに係る情報はない。BOTOX の授乳婦への投与は推奨できない。

受胎能

妊娠の可能性のある女性において、A型ボツリヌス毒素投与が受胎能に及ぼす影響に関する十分なデータはない。雄雌ラットを用いた試験では受胎能の低下が認められている（5.3項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に対する影響については試験を実施していない。ただし、BOTOX は無力症、筋力低下、浮動性めまい及び視覚障害を引き起こすことがあるため、運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

4.8 有害事象

全般

比較対照臨床試験では、治験責任医師が BOTOX と関連性があると判断した有害事象が、眼瞼痙攣患者で 35%、痙攣性斜頸患者で 28%、小児脳性麻痺患者で 17%、原発性腋窩多汗症患者で 11%、脳卒中に伴う上肢限局性痙攣患者で 16%、脳卒中に伴う下肢限局性痙攣患者で 15%に報告された。過活動膀胱の臨床試験では、初回投与での発現率は 26%であり、2 回目の投与では 22%であった。神経因性排尿筋過活動による尿失禁の臨床試験では、初回投与での発現率は 32%であり、2 回目の投与では 18%に減少した。慢性片頭痛の臨床試験では、初回投与での発現率は 26%であり、2 回目の投与では 11%に減少した。

一般的に副作用は投与後数日の間に発現し、概して一過性であるが、数ヵ月、又まれに、それ以上長期間持続することもある。

局所性筋力低下は、ボツリヌス毒素に予測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。

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、注射針関連の疼痛及び/又は不安により一過性の症候性低血圧、失神などの血管迷走神経反応が認められている。ボツリヌス毒素投与後に発熱及びインフルエンザ症候群も報告されている。

発現頻度別に副作用を以下に分類する：

Very Common	1/10 以上に発現
Common	1/100 以上、1/10 未満に発現
Uncommon	1/1,000 以上、1/100 未満に発現
Rare	1/10,000 以上、1/1,000 未満に発現
Very Rare	1/10,000 未満に発現

BOTOX の投与部位別に副作用の一覧を以下に示す。

神経疾患：

小児脳性麻痺に伴う限局性痙縮

器官別大分類	基本語	発現頻度
感染症及び寄生虫症	ウイルス感染、耳感染	Very Common
神経系障害	傾眠、歩行障害、錯感覚	Common
皮膚及び皮下組織障害	発疹	Common
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋力低下、四肢痛	Common
腎及び尿路障害	尿失禁	Common
傷害、中毒及び処置合併症	転倒	Common
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感、注射部位疼痛、無力症	Common

脳卒中に伴う限局性上肢痙縮

器官別大分類	基本語	発現頻度
精神障害	うつ病、不眠症	Uncommon
神経系障害	筋緊張亢進	Common
	感覚鈍麻、頭痛、錯感覚、協調運動障害、健忘	Uncommon
耳及び迷路障害	回転性めまい	Uncommon
血管障害	起立性低血圧	Uncommon
胃腸障害	悪心、口の錯感覚	Uncommon
皮膚及び皮下組織障害	斑状出血、紫斑	Common
	皮膚炎、そう痒症、発疹	Uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛、筋力低下	Common
	関節痛、滑液包炎	Uncommon
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛、発熱、インフルエンザ様疾患、注射部位出血、注射部位刺激感	Common
	無力症、疼痛、注射部位過敏反応、倦怠感、末梢性浮腫	Uncommon

「Uncommon」に該当する事象には原疾患によるものも含まれている。

脳卒中に伴う限局性下肢痙縮

器官別大分類	基本語	発現頻度
皮膚及び皮下組織障害	発疹	Common
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋骨格硬直、筋力低下	Common
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫	Common
傷害、中毒及び処置合併症	転倒	Common

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なかった。

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、及び関連するジストニア

器官別大分類	基本語	発現頻度
神経系障害	浮動性めまい、顔面不全麻痺、顔面神経麻痺	Uncommon
眼障害	眼瞼下垂	Very Common
	点状角膜炎、兎眼、眼乾燥、羞明、眼刺激、流涙増加	Common
	角膜炎、眼瞼外反、複視、眼瞼内反、視覚障害、霧視	Uncommon
	眼瞼浮腫	Rare
	角膜潰瘍形成、角膜上皮欠損、角膜穿孔	Very Rare
皮膚及び皮下組織障害	斑状出血	Common
	発疹/皮膚炎	Uncommon
一般・全身障害及び投与部位の状態	刺激感、顔面浮腫	Common
	疲労	Uncommon

痙性斜頸

器官別大分類	基本語	発現頻度
感染症及び寄生虫症	鼻炎、上気道感染	Common
神経系障害	浮動性めまい、筋緊張亢進、感覚鈍麻、傾眠、頭痛	Common
眼障害	複視、眼瞼下垂	Uncommon
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、発声障害	Uncommon
胃腸障害	嚥下障害	Very Common
	口内乾燥、悪心	Common
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下	Very Common
	筋骨格硬直、痛み	Common
一般・全身障害及び投与部位の状態	疼痛	Very Common
	無力症、インフルエンザ様疾患、倦怠感	Common
	発熱	Uncommon

慢性片頭痛

器官別大分類	基本語	発現頻度
神経系障害	頭痛、片頭痛、顔面不全麻痺	Common
眼障害	眼瞼下垂	Common

皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	Common
	皮膚疼痛	Uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	頸部痛、筋肉痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋痙縮、筋緊張、筋力低下	Common
	顎痛	Uncommon
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛	Common
胃腸障害	嚥下障害	Uncommon

これらの第 III 相試験における有害事象による中止率は、BOTOX 群で 3.8%、プラセボ群で 1.2%であった。

膀胱障害：

過活動膀胱：

器官別大分類	基本語	発現頻度
感染症及び寄生虫症	尿路感染	Very Common
	細菌尿	Common
腎及び尿路障害	排尿困難	Very Common
	尿閉、頻尿、白血球尿	Common
臨床検査	残尿量*	Common

*導尿を要しない排尿後残尿量（PVR）増加

「Common」に該当する頻度で発現した投与手技に関連がある副作用は、排尿困難及び血尿であった。

BOTOX 100 単位投与後の患者の 6.5%、プラセボ群の 0.4%で清潔間欠導尿を開始した。

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 65 歳未満の患者との間で BOTOX 投与後の安全性プロファイルに全体的な差は認められなかった。尿路感染では、プラセボと BOTOX の両群で、発現率が高齢患者で若年患者に比べて高かった。

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なかった。

神経因性排尿筋過活動による尿失禁

器官別大分類	基本語	発現頻度
感染症及び寄生虫症	尿路感染 ^{a,b} 、細菌尿 ^b	Very Common
臨床検査	残尿量 ^{**b}	Very Common
精神障害	不眠症 ^a	Common
胃腸障害	便秘 ^a	Common
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下 ^a 、筋痙縮 ^a	Common
腎及び尿路障害	尿閉 ^{a,b}	Very Common
	血尿 ^{*a,b} 、排尿困難 ^{*a,b} 、膀胱憩室 ^a	Common
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 ^a 、歩行障害 ^a	Common
傷害、中毒及び処置合併症	自律神経異常反射 ^{*a} 、転倒 ^a	Common

* 投与手技に関連がある副作用

** 導尿を要しないPVR 増加

a 第II相及び主要第III相臨床試験で発現した副作用

b ベースライン時点で導尿を行っていない多発性硬化症（MS）患者における BOTOX 100 単位の承認後試験で発現した副作用

臨床試験では、尿路感染が BOTOX 200 単位群の 49.2%、プラセボ群の 35.7%（BOTOX 200 単位を投与した多発性硬化症患者の 53.0%、プラセボでは 29.3%、BOTOX 200 単位を投与した脊髄損傷患者の 45.4%、プラセボでは 41.7%）に報告された。尿閉が BOTOX 200 単位群の 17.2%、プラセボ群の 2.9%（BOTOX 200 単位を投与した多発性硬化症患者の 28.8%、プラセボでは 4.5%、BOTOX 200 単位を投与した脊髄損傷患者の 5.4%、プラセボでは 1.4%）に報告された。

反復投与に伴う副作用の種類への変更は認められなかった。

ベースライン時点で導尿を行っていない多発性硬化症（MS）患者を対象とした BOTOX 100 単位の主要試験（BOTOX 群=0.23、プラセボ群=0.20）又は承認後試験（BOTOX=0、プラセボ群=0.07）に登録された MS 患者において、MS 増悪の年率（患者・年当たりの MS 増悪の事象数）に差は認められなかった。

主要試験では、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%であり、プラセボでは 17.3%であった。

ベースライン時点で導尿を行っていない MS 患者を対象とした BOTOX 100 単位の承認後試験では、BOTOX 100 単位の投与開始後に導尿を開始した患者は 15.2%であり、プラセボでは 2.6%であった（5.1 項参照）。

皮膚及び皮膚付属器障害

原発性腋窩多汗症

器官別大分類	基本語	発現頻度
神経系障害	頭痛、錯感覚	Common
血管障害	ほてり	Common
胃腸障害	悪心	Uncommon
皮膚及び皮下組織障害	多汗症（非腋窩発汗）、皮膚臭異常、そう痒症、皮下結節、脱毛症	Common
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	Common
	筋力低下、筋肉痛、関節障害	Uncommon
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛	Very Common
	疼痛、注射部位浮腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位刺激感、無力症、注射部位反応	Common

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

腕の脱力も報告されているが頻度は低く（0.7%）、軽度かつ一過性で、治療には至らず、後遺症が生じることなく消失した。この有害事象は、投与もしくは施注手技、又はその両方に関係して

いる場合がある。報告されている「Uncommon」に該当する筋力低下の事象には、神経学的検査が検討されることがある。また適切に皮内注射が行えるよう、次の投与に先立って施注手技を再検討することが望ましい。

12～17歳の小児患者（144例）を対象としたBOTOX（各腋窩に50単位）の非対照、安全性試験において、1例以上に発現した副作用は注射部位疼痛及び多汗症（非腋窩発汗）（各2例）であった。

追加情報

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4.4項（警告及び使用上の注意）及び4.8項「副作用（有害事象）」に記載のないものもある。

器官別大分類	基本語
免疫系障害	アナフィラキシー、血管浮腫、血清病、蕁麻疹
代謝および栄養障害	食欲不振
神経系障害	腕神経叢障害、発声障害、構語障害、顔面不全麻痺、感覚鈍麻、筋力低下、重症筋無力症、末梢性ニューロパチー、錯感覚、神経根障害、痙攣発作、失神、顔面神経麻痺
眼障害	閉塞隅角緑内障（眼瞼痙攣の治療に関する）、斜視、霧視、視覚障害、眼乾燥（眼周囲注射を伴う）
耳及び迷路障害	聴力低下、耳鳴、回転性めまい
心臓障害	不整脈、心筋梗塞
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	誤嚥性肺炎（致死の転帰に至った例もある）、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全
胃腸障害	腹痛、下痢、便秘、口内乾燥、嚥下障害、悪心、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症、乾癬様皮膚炎、多形紅斑、多汗症、睫毛眉毛脱落症、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋萎縮、筋肉痛、局所筋攣縮/不随意性筋収縮
一般・全身障害及び投与部位の状態	脱神経性萎縮、倦怠感、発熱

副作用の疑いの報告

本医薬品承認後の副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、本医薬品の効果/リスクのバランスの継続的な監視が可能となる。医療専門家は、付録Vに示した国内の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

BOTOXの過量投与は相対的な語であり、投与量、投与部位、基礎をなす組織の性質によって決まるものである。BOTOXの誤投与による全身毒性の例は認められていない。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。

BOTOXの誤飲の例は報告されていない。

過量投与の徴候及び症状は、注射後すぐには発現しない。誤投与又は誤飲が生じた場合、あるいは過量投与が疑われる場合は、投与筋以外の局所筋又は遠隔筋に発現する可能性もある、筋力低下の進行性の徴候及び症状（眼瞼下垂、複視、嚥下及び会話障害、全身脱力、又は呼吸不全を含む）

む場合がある)を最長数週間は医学的に観察すること。これらの患者についてはさらなる医学的評価を検討し、入院を含む場合もある適切な医学的治療を直ちに開始すること。

中咽頭及び食道の筋肉組織に患部が存在する場合は、誤嚥が生じて誤嚥性肺炎に至る場合がある。呼吸筋に麻痺が生じた場合、あるいは呼吸筋の筋力が大幅に低下した場合は、回復するまで挿管及び補助呼吸法が必要となる。また、他の全身支持療法に加えて気管切開や長期にわたる機械的換気が必要となることもある。



**BOTULINUM TOXIN TYPE A /
onabotulinumtoxinA**

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Version [REDACTED] ([REDACTED])

NOTE: Sections 6 to 12 contain mandatory safety concepts to be included in all local labels

CONFIDENTIAL

1

1.7. 同種同効品一覧表

過活動膀胱、神経因性膀胱及び上肢痙縮の適応症に対する同種同効品はない。

1.8. 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。

規制区分：

生物由来製品、
毒薬、
処方箋医薬品

（注意－医師等の処方箋により
使用すること）

A 型ボツリヌス毒素製剤
ボトックス注用 50 単位
ボトックス注用 100 単位
BOTOX for injection

貯 法：5℃以下の冷所に保存

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

使用期限：包装に表示

	50 単位	100 単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009 年 9 月	2009 年 9 月
販売開始	2009 年 2 月	1997 年 4 月
再審査結果	2016 年 6 月	
効能追加	20XX 年 XX 月	
国際誕生	1989 年 12 月	

【警 告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜視、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、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱以外には使用しないこと。[ミオクロ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]
- (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙攣性斜視、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、痙攣性斜視、上肢痙縮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。]
- (4) 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する投与は、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、膀胱鏡を用いた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。
- (5) 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。][「重大な副作用」の項参照]
- (6) 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]
- (7) 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 痙攣性斜視においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 過活動膀胱及び神経因性膀胱においては、尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性

がある。]

- (4) 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）
- (5) 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、脾臓）、ヒツジ（血液）及びブタ（血液、脾臓、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、痙攣性斜視、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、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

効能・効果に関連する使用上の注意

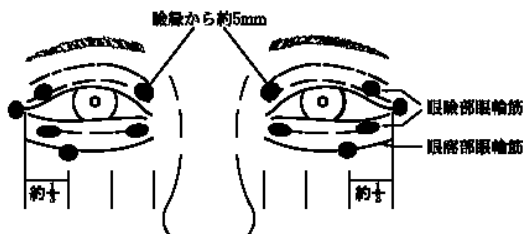
- (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
 - 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
 - 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

- (2) 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。
- (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。
- 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）。
 - 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。
- (4) 本剤を過活動膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
 - 抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
 - 抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者
 - 抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者
 - 2) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞（前立腺の肥大等）の消失等、改善が十分に得られていることが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。
- (5) 本剤を神経因性膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
 - 抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
 - 抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
 - 抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者
 - 2) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

【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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

<注射部位>



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

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

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

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

上肢痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 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、投与間隔は 12 週以上とすること。

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

下肢痙攣：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、投与間隔は 12 週以上とすること。

*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

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：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、投与間隔は 12 週以上とすること。

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 ヶ所）に 1～2cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。

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

- ・初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
 - (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
 - (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
 - (4) 1 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、投与間隔は 12 週以上とすること。
- ・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

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

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて

投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

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

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

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、12 週間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として 400 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攣及び下肢痙攣に合計 400 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：

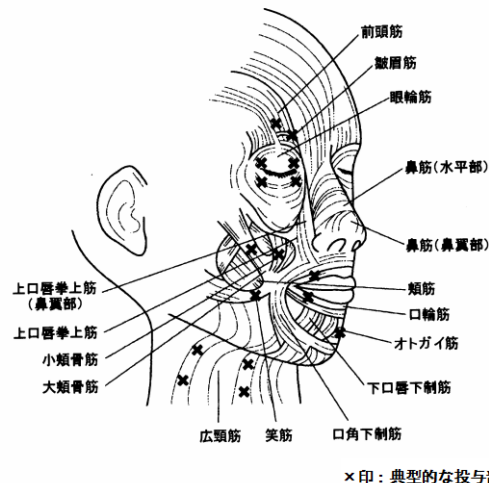
- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

	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。



痙攣斜頸：

- (1) 痙攣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) 痙攣斜頸では、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) 痙攣斜頸では、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) 痙攣斜頸の患者には、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。〕

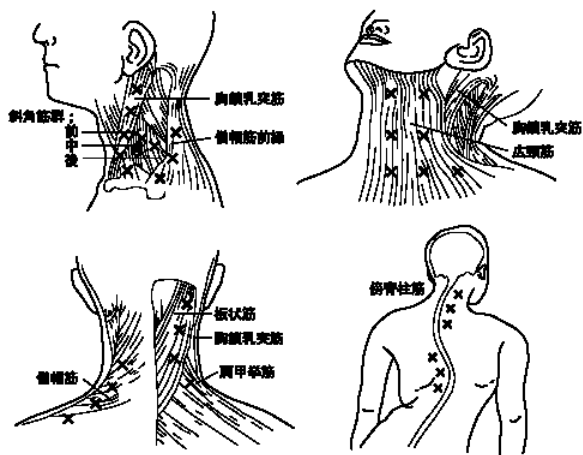
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部 位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50 単位を 2 ヶ所以上 に分割	100 単位
僧帽筋	30-60 単位を 2 ヶ所以上 に分割	100 単位
板状筋	25-50 単位を 2 ヶ所以上 に分割	100 単位
斜角筋	15-25 単位	50 単位
僧帽筋前縁	15-30 単位	100 単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30 単位	80 単位
傍脊柱筋	20 単位	50 単位
広頸筋	20-30 単位	80 単位

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ため注意すること。

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。

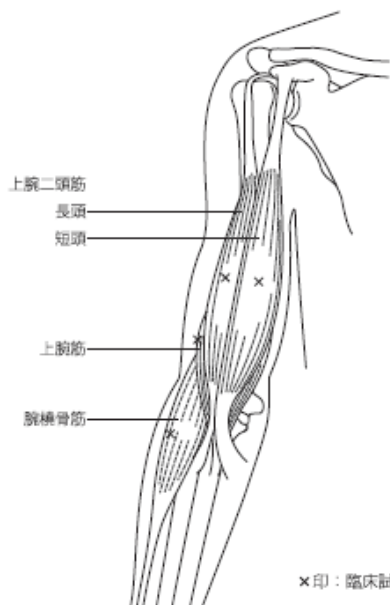


×印：典型的な投与部位

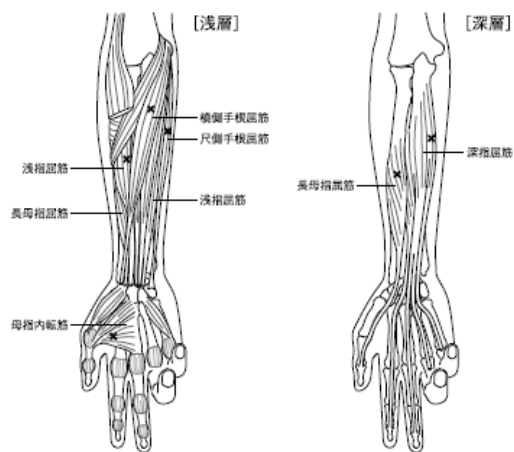
上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (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）
上腕二頭筋	70	2
上腕筋	45	1
腕橈骨筋	45	1
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

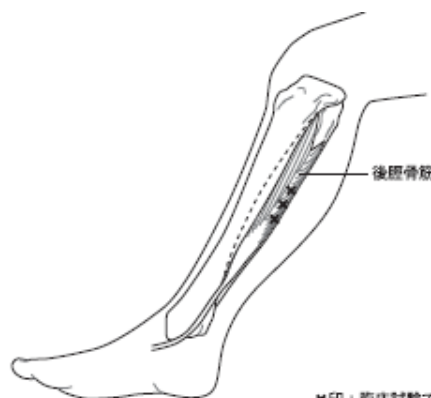
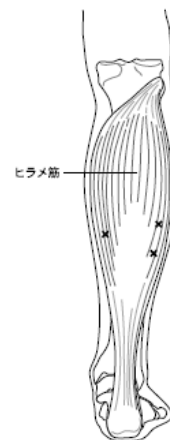
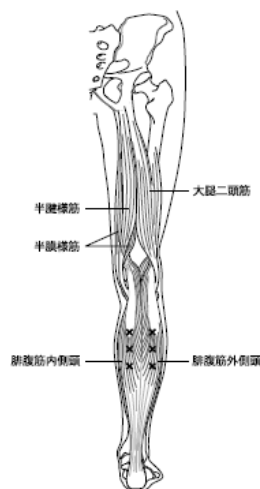


×印：臨床試験での投与部位

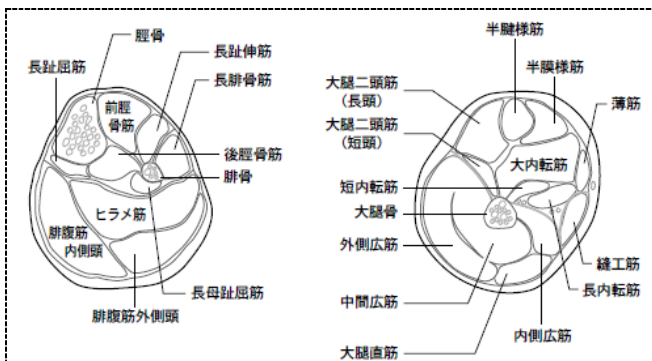
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (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

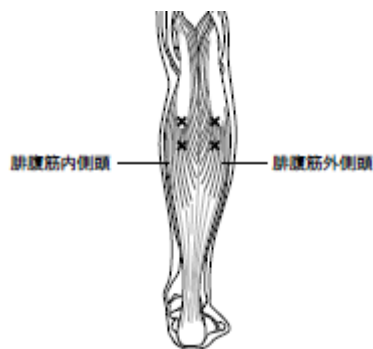


×印：臨床試験での投与部位



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：

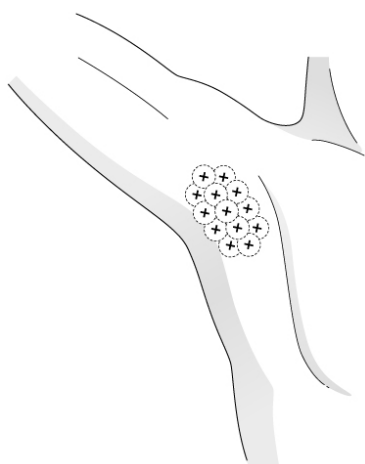
- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。



×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

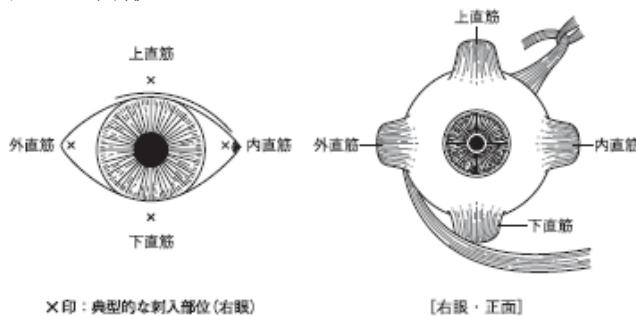
こと。〔臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。〕

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

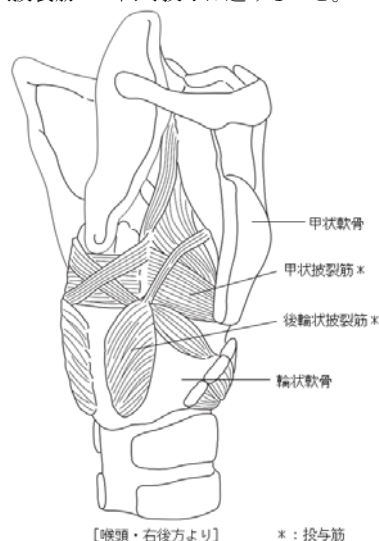
注2：20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視



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が生じないよう、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。



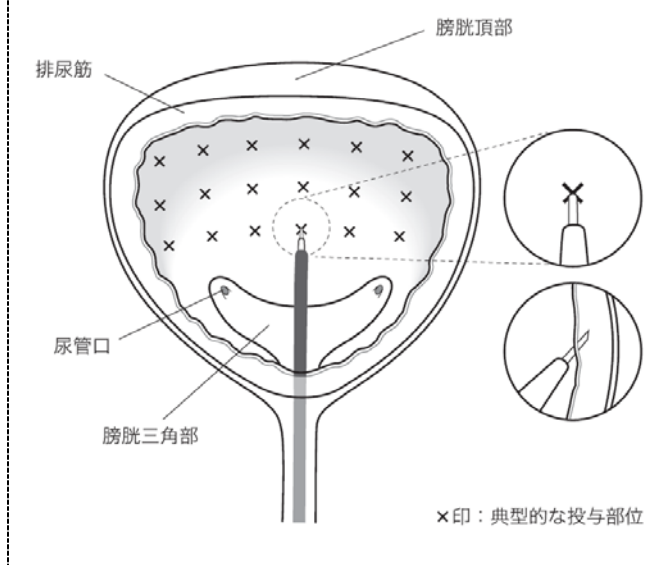
【喉頭・右後方より】 ×：投与筋

過活動膀胱/神経因性膀胱：

- (1) 過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、

硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

- (2) 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内に生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。
- (3) 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
- (4) 本剤 100 単位を投与する際は薬液 10mL を 20 カ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30mL を 30 カ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。（「適用上の注意(3)」の項参照）



【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱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 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヶ月、過活動膀胱では通常 4～8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8～11 ヶ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙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 ヶ月の間に呼吸困難、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 ヶ月は避妊する。〔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。
 - 12) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿閉及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 13) 脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。
- (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、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
 - (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
 - (6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、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。
 - (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。
 - (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〕

- (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）
- (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。
- (11) 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。
- (12) 本剤を過活動膀胱及び神経因性膀胱患者に投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。
〔「重大な副作用」の項参照〕
- (13) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、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。
- (14) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。
本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。
- (15) 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。
- (16) 導尿を実施していない過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。
〔「重大な副作用」の項参照〕

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渴、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 抗痙攣剤 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	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渴、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
チアブリド塩酸塩、スルピリド等		
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 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 195 例（1.90%）、顔面麻痺 158 例（1.54%）、流涙 80 例（0.78%）であった（再審査終了時）。

痙攣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）。

脳卒中後の上肢痙縮患者に本剤 400 単位を投与した国内臨床試験において、総症例 124 例中 2 例（2%）に副作用が報告された。その内訳は筋力低下 1 例（<1%）、注射部位腫脹 1 例（<1%）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、注射部位疼痛各 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）。

過活動膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 232 例中 59 例（25%）に副作用が報告された。その主なものは、尿路感染 17 例（7%）、排尿困難 14 例（6%）、残尿量増加 14 例（6%）、尿閉 12 例（5%）であった（承認時）。

神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 21 例中 1 例（5%）に尿閉の副作用が報告された（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（0.33%）**：**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（0.72%）、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。〔「警告(5)」の項参照〕
- 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。
- 5) **尿閉（0.05%）**：尿閉があらわれることがあるので、排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。〔「重要な基本的注意(16)」の項参照〕
- 6) **尿路感染（0.06%）**：尿路感染があらわれることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意(12)」の項参照〕

(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、筋力低下	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・アディー瞳孔、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 ^{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 ^{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	上気道性喘鳴

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
		声障害、咳嗽、誤嚥	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、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、不眠症	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
泌尿器		排尿困難、残尿量増加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
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、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

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。

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、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内へのみ注射すること。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、皮内へのみ注射すること。

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

神経因性膀胱への投与に際し、本剤200単位を30mLの薬液として調製する場合は、①100単位バイアル2本をそれぞれ6mLの日局生理食塩液で溶解し、②合計12mLの薬液を3本の10mLシリンジに4mLずつ吸引した後、③各シリンジに追加で6mLの日局生理食塩液を吸引する。3本のシリンジはそれぞれ薬液10mL(約67単位)を含有する。

(2) 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。
(3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
(4) 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、因果関係が明らかなでないものの、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。また、膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内*に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた³⁾。
*：過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。

【薬物動態】⁴⁾

(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、痙性斜頸における臨床試験成績^{5)~9)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。
片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。
痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。
(参考：承認外の用量を含む)

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

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

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例
また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。
胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙縮における臨床試験成績¹⁰⁾

- (1) 国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者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縮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：筋痙縮の度合いを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240単位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240単位群と150単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤240単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)。

本剤150単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に150単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に120単位を投与)。

	本剤240 単位群 (51例)	プラセボ 群 (26例)	本剤150 単位群 (21例)	プラセ ボ群 (11例)
MASの変化量に	-10.397	-3.567	-10.036	-6.227

基づく時間曲線下面積	±8.9313	±4.7189	±7.7743	±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		
	本剤 240 単 位群	プラセ ボ群	本剤 240 単 位群	プラセ ボ群	群間差 [95%信頼区 間]
投与 前	3.31± 0.469 (51)	3.27± 0.452 (26)	—	—	—
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 150 単 位群	プラセ ボ群	本剤 150 単 位群	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。

*手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に 240 単位を投与（母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に 200 単位を投与）

	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）

(2) 国内 40 施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者 124 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縮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 400 単位、又は、240 単位及びプラセボ*を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である投与後 6 週時における肘関節の MAS に基づくレスポンド率（MAS スコアがベースラインから少なくとも 1 減少した被験者の割合）は、下表のとおりであり、本剤 240 単位群（肘関節屈筋群にプラセボ）に比べ本剤 400 単位群（肘関節屈筋群に 160 単位）で高かった。

*本剤は 400 単位群と 240 単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤 400 単位群：肘関節屈筋群に 160 単位、手関節及び（母指を含む）手指関節屈筋群に 240 単位を投与（総投与量 400 単位）

本剤 240 単位群：肘関節屈筋群にプラセボ、手関節及び（母指を含む）手指関節屈筋群に 240 単位を投与（総投与量 240 単位）

	本剤 400 単位群 (61 例)	本剤 240 単位群 (63 例)
MAS に基づくレスポンド率 (レスポンド率例数) *	68.9% (42)	50.8% (32)
群間差 [95%信頼区間]	18.1% [1.1, 35.0]	

*：二重盲検期の投与 6 週後

なお、各評価時期における肘関節の MAS 変化量の推移は下表のとおりであった。

	本剤 400 単位 群	本剤 240 単位 群	群間差 [95%信頼 区間] ^{b)}
MAS [平均値（例数）] ^{a)}			
投与前	4.1 (61)	4.1 (63)	—
MAS 変化量 [調整済平均値±標準誤差（例数）] ^{b)}			
投与 2 週後	-1.07±0.102 (60)	-0.59±0.089 (63)	-0.48 [-0.75, -0.22]
投与 4 週後	-1.12±0.110 (59)	-0.70±0.097 (63)	-0.42 [-0.71, -0.13]
投与 6 週後	-1.09±0.128 (59)	-0.71±0.107 (63)	-0.37 [-0.71, -0.04]
投与 12 週後	-0.61±0.101 (57)	-0.35±0.072 (60)	-0.27 [-0.51, -0.02]

a) MAS スコアの 0, 1, 1+, 2, 3, 4 はそれぞれ 0, 1, 2, 3, 4, 5 として集計

b) 調整済平均値及び 95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、肘関節の MAS スコアのベースライン値、及び、肘関節の MAS スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures を用いて算出

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肘関節の MAS 変化量の推移は下表のとおりであった。

*肘関節、手関節及び（母指を含む）手指関節屈筋群、前腕の回内筋、肩関節の内転・内旋筋に合計 400 単位を分割投与

	1 回目	2 回目	3 回目
MAS 変化量 [平均値±標準誤差（例数）] ^{a)}			
投与前	-0.4±0.55 (116)	-0.5±0.54 (109)	-0.6±0.56 (81)
投与 2 週後	-1.4±0.88 (115)	-1.4±1.08 (109)	-1.3±0.97 (80)
投与 4 週後	-1.5±0.95 (113)	-1.4±1.16 (108)	-1.4±0.98 (81)
投与 6 週後	-1.3±0.99 (115)	-1.3±1.12 (108)	-1.4±1.06 (81)
投与 12 週後	-0.8±0.92 (113)	-0.9±0.89 (108)	-1.1±0.94 (81)

a) ベースラインからの変化量（MAS スコアの 0, 1, 1+, 2, 3, 4 はそれぞれ 0, 1, 2, 3, 4, 5 として集計）

3. 下肢痙縮における臨床試験成績 ¹⁴⁾

国内 19 施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者 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縮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		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼 区間]
投与前	3.28± 0.451 (58)	3.24± 0.432 (62)	—	—	—
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縮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 ヲ所) 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ポonder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)。
*レスポonder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onder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onder率 (%) (レスポonder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onder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 (プリズムジオプトリー、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、非遮蔽下にて評価した投与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。

		本剤群 (11 例)		プラセボ群 (11 例)		変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼 区間]
		投与前	投与 4 週後 ^{a)}	投与前	投与 4 週後 ^{a)}	
異常モーラ数	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 ^{c)}	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。

8. 過活動膀胱における臨床試験成績

国内53施設で過活動膀胱患者248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。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱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100単位又はプラセボを排尿筋の20ヵ所に分割して投与した。治験薬投与1～3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1～3日間継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与12週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。副次評価項目である1日あたりの尿意切迫感回数、排尿回数及び切迫性尿失禁回数は下表のとおりであった。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	投与前	投与12週後	投与前	投与12週後	
1日あたりの尿失禁回数	7.01±4.782 (124)	3.60±4.217 (122)	6.12±3.866 (124)	5.23±4.255 (122)	-2.16 [-3.14, -1.18] p<0.001
1日あたりの尿意切迫感回数	9.18±4.780 (124)	5.77±4.713 (122)	9.54±4.175 (124)	8.47±5.060 (122)	-2.23 [-3.31, -1.16] 二
1日あたりの排尿回数	12.20±3.712 (124)	10.23±3.644 (122)	12.72±3.333 (124)	12.34±3.981 (122)	-1.45 [-2.24, -0.66] 二
1日あたりの切迫性尿失禁回数	6.56±4.722 (124)	3.43±4.217 (122)	5.71±3.535 (124)	5.05±4.131 (122)	-2.12 [-3.07, -1.17] 二

平均値±標準偏差（例数）

a) 群間差、95%信頼区間及びp値は投与群、評価時点、ベースライン値、施設、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出。1日あたりの尿意切迫感回数及び1日あたりの排尿回数はベースラインの切迫性尿失禁回数（10回以上又は9回以下）も固定効果に含めたmixed model for repeated measuresを用いて算出

二重盲検期の本剤群における尿閉の発現割合は6%（7/124例）、尿閉又は残尿量増加のために導尿^{注1)}を開始した症例の割合は6%（7/124例）であった。

注1) 残尿量が350 mL以上の場合、又は残尿量200 mL以上350 mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした。

9. 神経因性膀胱における臨床試験成績

(1) 国内12施設で神経因性膀胱患者21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。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱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200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与1～3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1～3日間継続した。ただし、尿路感染があると判断され

た場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善が認められた。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1日あたりの尿失禁回数	3.91±2.034 (11)	0.79±1.098 (11)	5.17±2.626 (10)	4.90±4.987 (10)	-3.02 [-5.85, -0.19]

平均値±標準偏差（例数）

a) 群間差及び95%信頼区間は投与群、評価時点、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

本剤群における尿閉の発現割合は9%（1/11例）であった。また、治験開始時に自排尿のみで管理されていた1例は投与後に尿閉のために導尿^{注1)}を開始した。

(2) 海外100施設で神経因性膀胱患者416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。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱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^{注2)}、200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76 (135)	11.2±19.79 (135)	28.3±15.82 (149)	19.4±17.35 (149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

平均値±標準偏差（例数）

a) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は20.0%（27/135例）であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿^{注2)}を開始した被験者の割合は、本剤200単位群で35.0%（21/60例）であった。

(3) 海外81施設で神経因性膀胱患者275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。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱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^{注2)}、200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	

1 週間あ たりの尿 失禁回数	32.5± 18.44 (92)	10.8± 19.48 (92)	36.7±30.67 (92)	23.5± 23.47 (92)	-9.04 [-14.77, -3.32] p=0.002
-----------------------	------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	--

平均値±標準偏差（例数）

a) 群間差、95%信頼区間及び p 値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は19.8%（18/91例）であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿^{注3)}を開始した被験者の割合は本剤200単位群で25.0%（11/44例）であった。

注 1) 残尿量が 350 mL 以上の場合、又は残尿量 200 mL 以上 350 mL 未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした（膀胱の知覚麻痺により症状を自覚できない被験者では、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした）。

注 2) 承認外の用量。

注 3) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

【薬効薬理】

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用¹²⁾

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¹³⁾

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¹⁴⁾

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¹⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘（錘内筋）ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。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¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A 型ボツリヌス毒素（Botulinum Toxin Type A）

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 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。
5. 痙攣性発声障害について、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 パイアル

ボトックス注用 100 単位：100 単位×1 パイアル

【主要文献】

- 1) 藤本智子ほか：日皮会誌, **125**(7), 1379-1400 (2015)
- 2) 「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.html>)
- 3) 社内資料：毒性試験
- 4) 社内資料：分布に関する試験
- 5) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, **99**(6), 663-668 (1995)
- 6) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, **89**(3), 340-344 (1995)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(8), 749-754 (1995)
- 8) 目崎高広ほか：脳と神経, **51**(5), 427-432 (1999)
- 9) 目崎高広ほか：脳と神経, **47**(9), 857-862 (1995)
- 10) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin, **26**, 1983-1992 (2010)
- 11) Kaji R, et al. : J Neurol, **257**, 1330-1337 (2010)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Aoki R, et al. : Eur J Neurol, **2**, 3-9 (1995)
- 14) 社内資料：薬効薬理試験
- 15) 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

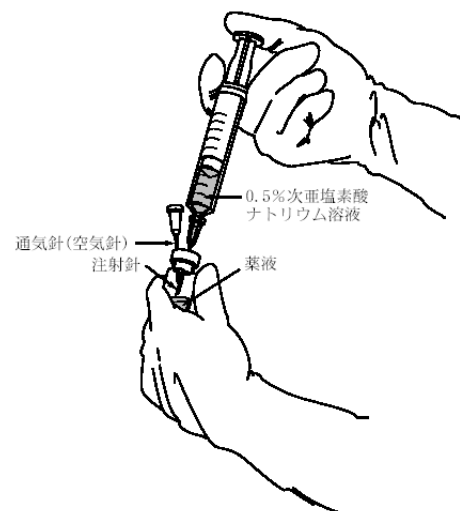
東京都港区赤坂 1-8-1

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。

製造発売元（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>

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠 (OAB)

1.8.2.1. 効能・効果

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

1.8.2.2. 設定根拠

過活動膀胱（以下、OAB）は尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではないと定義されている[Abrams, 2002; 日本排尿機能学会, 2015]。このように OAB は症状症候群であるため、その診断には OAB と同様の症状を呈する局所的な疾患を除外する必要があるとされている[日本排尿機能学会, 2015]。OAB はその発生メカニズムの違いから、明らかな神経学的異常に起因する神経因性と、神経学的異常がなく明らかな原因を特定できない非神経因性（特発性）に大別され、大多数は非神経因性が占めるとされる[日本排尿機能学会, 2015]。

GSK1358820（以下、ボトックス）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薬剤である。ボトックスは運動神経や副交感神経といったコリン作動性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伝達を阻害する。具体的には、神経終末内でシナプス小胞と結合してアセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている約 25kD の synaptosomal associated protein（SNAP-25）を A 型ボツリヌス毒素が切断する[目崎, 2005]。このようなメカニズムにより、ボトックスは膀胱の排尿筋内への投与により、副交感神経終末からのアセチルコリン放出を阻害し、排尿筋の収縮を抑制する[Coelho, 2010]。この主要な作用以外に、サブスタンス P やアデノシン三リン酸等の感覚神経伝達物質の抑制、及び P2X3 受容体やバニロイド受容体タイプ 1（Transient Receptor Potential Vanilloid 1 : TRPV1）の発現阻害により、膀胱求心路に影響を与え、OAB の主症状である尿意切迫感を抑制する可能性が考えられている[Apostolidis, 2005; Leong, 2010]。このようにして、ボトックスは OAB 患者の蓄尿機能を改善し、症状を改善すると考えられる。

ボトックスは、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の適応症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、斜視及び痙攣性発声障害の適応症について承認を取得している。

過活動膀胱の適応症については、2019 年 8 月時点で世界 92 カ国で承認されている。海外主要国における承認効能・効果は表 1.8.2-1 のとおりである。

表 1.8.2-1 海外主要国における過活動膀胱に対する承認効能・効果

国名	過活動膀胱に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
米国	2013 年 1 月	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の成人における切迫性尿失禁、尿意切迫感及び頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療
英国	2013 年 9 月	抗コリン薬で十分に管理できない成人患者における膀胱機能障害（尿失禁、尿意切迫感及び頻尿症状を伴う過活動膀胱）の管理
フランス	2014 年 5 月	抗コリン薬を 3 ヶ月投与した際に効果不十分又は忍容性不良、及び十分な理学療法で効果不十分の成人患者における切迫性尿失禁（3 日間で 3 回以上）及び頻尿（1 日に 8 回以上）症状を伴う特発性過活動膀胱の治療
ドイツ	2013 年 1 月	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の成人患者における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿症状を伴う特発性過活動膀胱
カナダ	2013 年 10 月	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の成人患者における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療
オーストラリア	2013 年 8 月	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の成人患者における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療

本邦では、海外第 III 相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）と同様に、既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の成人の OAB 患者を対象として、ボトックス 100 単位を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した（204947 試験）。更に、海外第 III 相試験（191622-096 試験）で検討されたように、ボトックス 100 単位を反復投与した際の有効性及び安全性を評価した。ただし、海外第 III 相試験では抗コリン薬のみ「既存治療薬」としたが、204947 試験では抗コリン薬に加えて、海外臨床試験実施時には承認されていなかった β_3 アドレナリン受容体作動薬も「既存治療薬」に含め、実際の医療現場に応じた患者を対象とした。

主要評価項目の Treatment Cycle 1 の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量は、ボトックス 100 単位群-3.42 回、プラセボ群-1.25 回で、群間差は統計学的に有意であり（ $p < 0.001$ ）、ボトックス 100 単位の投与により尿失禁回数の減少が認められた（2.5.4.3.1.）。

また、重要な副次評価項目の Treatment Cycle 1 の Week 12 における 1 回排尿量の Baseline からの変化量は、ボトックス 100 単位群 29.47 mL、プラセボ群-0.22 mL で、群間差は統計学的に有意であり（ $p < 0.001$ ）、ボトックス 100 単位の投与により 1 回排尿量の増加が認められた（2.5.4.3.2.）。

更に、他の副次評価項目である 1 日当たりの切迫性尿失禁回数、1 日当たりの排尿回数及び 1 日当たりの尿意切迫感回数では、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で減少（改善）が認められた（2.5.4.3.3.、2.5.4.3.4.、2.5.4.3.5.）。また、ヘルスアウトカムズに関する評価項目であるキング健康質問票、過活動膀胱症状スコア及び Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合について、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で改善が示されたことから（2.5.4.3.9.1.、2.5.4.3.9.2.、2.5.4.3.9.3.）、ボトックス 100 単位の投与に

より OAB の症状（尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等）が改善し、QOL や自覚症状が改善することが示唆された。これらの有効性の結果は、海外第 III 相試験の 191622-095 試験及び 191622-520 試験と同様であった（海外第 III 相試験で評価されていない過活動膀胱症状スコアを除く）。

ボトックス 100 単位を反復投与した際の有効性については、Treatment Cycle 1 でボトックス 100 単位の初回投与を受け、更に Treatment Cycle 2 以降に反復投与を受けたボトックス 100/100 単位群において、Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Study Baseline（初回投与時の Baseline）からの変化量はそれぞれ-4.49 回及び-4.60 回であり、初回投与時と一貫した Study Baseline からの変化が認められた（初回投与時の Week 12 における変化量：-3.41 回）。また、Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 12 における 1 回排尿量の Study Baseline からの変化量はそれぞれ 24.04 mL 及び 17.33 mL であり、初回投与時と一貫した Study Baseline からの変化が認められた（初回投与時の Week 12 における変化量：29.13 mL）。その他の OAB の症状に関する評価項目（切迫性尿失禁回数、排尿回数、尿意切迫感回数）、及びヘルスアウトカムズに関する評価項目（キング健康質問票、過活動膀胱症状スコア及び Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合）についても、初回投与時と同様に反復投与時の有効性が認められたことから、反復投与による耐薬性又は効果減弱・消失は認められないと考えられた（2.5.4.4.2.）。これらのボトックス 100 単位の反復投与時の結果は、海外第 III 相試験の 191622-096 試験と同様の傾向であった（海外第 III 相試験で評価されていない過活動膀胱症状スコアを除く）。

204947 試験における性別のサブグループ解析では、1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの減少効果は、男性では女性と異なり、ボトックス 100 単位群でプラセボ群を下回る結果であった。しかしながら、海外併合解析（191622-095 試験及び 191622-520 試験）において、ボトックス 100 単位群でプラセボ群を上回り、性別による効果の違いは認められていないこと、204947 試験における 1 回排尿量、海外併合解析（191622-095 試験及び 191622-520 試験）における Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合では、男性においてもプラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で高値を示したことから、ボトックス 100 単位は男性においても有効な治療の選択肢になりうると考えられる。また、5 試験 [3 本の第 III 相試験（191622-095 試験、191622-520 試験及び 191622-096 試験）、1 本の第 IIIb 相試験並びに 1 本の第 IV 相試験] を対象とした併合解析に含まれる男性被験者の結果から、ボトックス 100 単位が男性において有効な治療の選択肢であることが支持されている（2.5.4.3.10.）。

以上より、本邦で申請するボトックスの効能・効果を「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」と設定した。

1.8.2.3. 参考文献

Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.

Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol. 2005;174(3):977-83.

Coelho A, Dinis P, Pinto R, et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. Eur Urol. 2010;57:884-90.

Leong RK, De Wachter SG, van Kerrebroeck PE. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. Urol Int. 2010;84:245-53.

日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン (第2版). 東京:リッチヒルメディカル株式会社; 2015.

目崎 高広, 梶 龍児. ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版. 東京:診断と治療社; 2005.

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠（NDO）

1.8.2.1. 効能・効果

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

1.8.2.2. 設定根拠

神経因性排尿筋過活動（NDO）は神経学的疾患に起因する排尿筋の過活動と定義されており、明確な原因がない特発性排尿筋過活動と区別される[Abrams, 2010]。その原因疾患は多岐に亘り、脊髄損傷、多発性硬化症及び二分脊椎といった脊髄障害や脳卒中、パーキンソン病などの脳障害が代表的である[Kaviani, 2017]。尿流動態検査によって証明される排尿筋過活動は、蓄尿期における排尿筋の不随意収縮であり[日本排尿機能学会, 2015]、主に蓄尿機能に影響を及ぼす。即ち、本人の意思と無関係に膀胱が収縮し、尿が不随意に漏れる尿失禁を生じ得る。また、NDO に起因する高圧の下部尿路環境は、膀胱変形等の下部尿路の不可逆的变化の原因や、膀胱尿管逆流症といった上部尿路障害の危険因子とされている[Koschorke, 2017; Panicker, 2016]。よって NDO の治療目標は膀胱内圧を低下させることで上部尿路を保護しつつ、尿失禁といった泌尿器症状や QOL を改善することとされている[Chartier-Kastler, 2016; Hikita, 2013]。

GSK1358820（以下、ボトックス）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薬剤である。ボトックスは運動神経や副交感神経といったコリン作動性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伝達を阻害する。具体的には、神経終末内でシナプス小胞と結合してアセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている約 25 kD の synaptosomal associated protein（SNAP-25）を A 型ボツリヌス毒素が切断する[目崎, 2005]。このようなメカニズムにより、ボトックスは膀胱の排尿筋内への投与により、副交感神経終末からのアセチルコリン放出を阻害し、排尿筋の収縮を抑制する[Coelho, 2010]。

ボトックスは、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の適応症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、斜視及び痙攣性発声障害の適応症について承認を取得している。

神経因性排尿筋過活動の適応症については、2019 年 8 月時点で世界 93 カ国で承認されている。海外主要国における承認効能・効果は表 1.8.2-1 のとおりである。

表 1.8.2-1 海外主要国における神経因性排尿筋過活動に対する承認効能・効果

国名	神経因性排尿筋過活動に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
米国	2011 年 8 月	抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性不良の成人患者における、神経疾患（脊髄損傷、多発性硬化症等）に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療

国名	神経因性排尿筋過活動に対する適応症の承認時期	承認効能・効果
英国	2012 年 9 月	抗コリン薬による治療で十分に管理できない膀胱機能障害の管理 - 頸部下脊髓損傷（外傷性又は非外傷性）あるいは多発性硬化症に起因する尿失禁を伴う神経因性排尿筋過活動
フランス	2011 年 8 月	成人：抗コリン薬療法で十分に管理できない以下の患者における尿失禁を伴う神経因性排尿筋過活動の治療 ・ 脊髄損傷患者 ・ 多発性硬化症
ドイツ	2011 年 9 月	安定した頸部下脊髓損傷または多発性硬化症に起因する神経因性膀胱により生じた神経因性排尿筋過活動の成人患者における尿失禁の管理
カナダ	2011 年 12 月	抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の成人患者における多発性硬化症又は頸部下脊髓損傷に伴う神経因性膀胱により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療
オーストラリア	2012 年 3 月	抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症等）により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療

本邦では、海外第 III 相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と同様に、既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の成人の NDO 患者を対象として、ボトックス 200 単位を排尿筋へ単回投与した際の有効性及び安全性についてプラセボと比較検討し、更に、海外第 III 相試験（191622-094 試験）と同様に、ボトックス 200 単位を反復投与した際の有効性及び安全性を検討した（204948 試験）。ただし、海外第 III 相試験では抗コリン薬のみ「既存治療薬」としたが、204948 試験では抗コリン薬に加えて海外臨床試験実施時には承認されていない β_3 アドレナリン受容体作動薬も「既存治療薬」に含め、実際の医療現場に応じた患者を対象とした。204948 試験の対象患者は海外第 III 相試験と同様に、脊髄損傷（神経損傷レベル T1 以下）又は多発性硬化症を原因疾患とする NDO による尿失禁を有する患者（治験実施計画書初版～治験実施計画書第 3 版）であった。治験実施計画書第 4 版以降から対象患者の範囲を広げるべく、神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷を原因疾患とする NDO による尿失禁を有する患者も対象に加えられた。

主要評価項目である Treatment Cycle 1 の Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量は、ボトックス 200 単位群-3.20 回、プラセボ群-0.18 回、群間差-3.02 回（95%信頼区間：-5.85, -0.19）であり、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で大きく減少した（2.5.4.3.1.）。また、副次評価項目である Treatment Cycle 1 の Week 6 における尿流動態検査パラメータ（最大膀胱容量、初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧、初回排尿筋不随意収縮時の容量、蓄尿相の最大排尿筋圧）について、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で一貫した改善が認められた（2.5.4.3.2.）。これらの単回投与時の有効性について、海外試験と同様の傾向が認められた。また、Treatment Cycle 1 の Week 6 におけるヘルスアウトカムズに関する評価項目については、キング健康質問票の「社会的活動の制限」のドメインスコアは、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で改善が示された。

キング健康質問票の「仕事・家事の制限」のドメインスコアは、Week 6 ではプラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で改善が示されなかったものの、Week 12 では改善が示された。Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合はプラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で高かった（ボトックス 200 単位群 91%、プラセボ群 20%）（2.7.3.3.2.10.8、2.7.3.3.2.10.9）。

204948 試験におけるボトックス 200 単位を反復投与した際の有効性は、Treatment Cycle 1 でボトックス 200 単位の初回投与を受け、更に反復投与を受けたボトックス 200/200 単位群において、Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数の Study Baseline からの平均変化量はそれぞれ-1.67 回（6 例）及び-1.11 回（3 例）であった

（2.5.4.4.2.）。被験者ごとに尿失禁回数データを検討したところ、ボトックス 200 単位の反復投与を受けた全ての被験者において、尿失禁回数の Study Baseline からの減少が認められた。その他多くの評価項目についても有効性が示唆されたことから、反復投与による耐薬性又は効果減弱・消失のエビデンスは認められないと考えられた。

204948 試験及び海外第 III 相試験では、脊髄損傷及び多発性硬化症を原因疾患とする NDO 患者を対象としたが、以下の理由から NDO 患者全体に対するボトックスの有効性及び安全性を説明できると考え、効能・効果の NDO の原因疾患を規定しないこととした。

- NDO は仙髄にある排尿中枢より上位、即ち脊髄や脳の異常により引き起こされる [Sakakibara, 2014]。よってこの上位運動ニューロン制御異常に起因する NDO の場合、神経病変を引き起こす原因疾患とは無関係に、NDO の膀胱への影響は類似している。
- 国際尿失禁会議（International Consultation on Incontinence）及び海外のガイドラインでは、原疾患によらず NDO 患者全体がボトックスの投与対象とされている [Abrams, 2010; Blok, 2017]。
- 国外の文献において、脳血管障害、パーキンソン病、二分脊椎及び多系統萎縮症を原疾患とする NDO 患者においてボトックスの有効性及び安全性が示されている [Anderson, 2014; Giannantoni, 2011; Giannantoni, 2009; Jiang, 2014; Knüpfer, 2016; Kuo, 2006; Vulture, 2018; Williams, 2010]。

なお、204948 試験では多発性硬化症を原因疾患とする被験者が 1 例スクリーニング登録されたものの、その被験者は本登録には至らなかった。しかしながら、ボトックスは代謝や反応性に人種差は生じ難いと考えられ（1.8.3.2.2.1.）、実際に国内外の試験における脊髄損傷 NDO 患者の試験成績は同様であったこと、また国内において多発性硬化症を原因疾患とする NDO 患者へのボトックスの投与経験が報告されていることから [Hikita, 2013; Miyagawa, 2010]、多発性硬化症を原因疾患とする日本人 NDO 患者においても海外試験と同様の結果が得られるものと考えられた。

以上より、本邦での申請時のボトックスの効能・効果は「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動」と設定した。経口の抗コリン薬で使用されている効能・効果である「神経因性膀胱」には排尿筋過活動に加えて排尿筋低活動も含まれる。このため、

ボトックスの治療対象が排尿筋過活動であることを明確にするため「神経因性排尿筋過活動」を日本で初めて効能・効果として申請した。また、NDO の治療目標は尿失禁の改善のみではなく、膀胱内圧の低下も同様に重要であり、国内外の臨床試験でそれらに対する有効性が示されたことから、「尿失禁」に限定しない効能・効果を設定した。

しかし、その後の審査の過程において、経口の抗コリン薬が「神経因性膀胱」の効能・効果であっても実際には排尿筋低活動の治療には使用されていないことから、新たな効能・効果をボトックスで設定するのではなく、既に広く一般に定着しており、かつ既承認薬で使用されている「神経因性膀胱」に変更することとした。更に、本剤の臨床試験から膀胱内圧と上部尿路障害等の発現リスクの相関を明確に説明することは困難であることに加えて、本剤の臨床試験は尿失禁の改善に主眼を置いていたことを踏まえ、効能・効果に「尿失禁」を追加することとした。以上の経緯から、ボトックスの効能・効果を「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」に変更した。

1.8.2.3. 参考文献

Abrams P, Anderson KE, Birder L, et al. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. 2010 Jan;29(1):213-40.

Anderson RU, Orenberg EK, Glowe P. OnabotulinumtoxinA office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. Urology. 2014 Jan;83(1):22-7.

Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. European Association of Urology. 2017

Chartier-Kastler E, Rovner E, Hepp Z, et al. Patient-reported goal achievement following onabotulinumtoxinA treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity. Neurourol Urodyn. 2016 Jun;35(5):595-600.

Coelho A, Dinis P, Pinto R, et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. Eur Urol. 2010;57:884-90.

Giannantoni A, Conte A, Proietti S, et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. J Urol. 2011 Sep;186(3):960-4.

Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Urol. 2009 Oct;182(4):1453-7.

Hikita K, Honda M, Kawamoto B, et al. Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients. Int J Urol. 2013 Jan;20(1):94-9.

Jiang YH, Liao CH, Tang DL, et al. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. PLoS One.

2014 Aug 22;9(8):e105989

Kaviani A, Khavari R. Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am.* 2017 Aug;44(3):463-474.

Knüpfer SC, Schneider SA, Averhoff MM, et al. Preserved micturition after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease. *BMC Urol.* 2016 Sep 5;16(1):55.

Koschorke M, Leitner L, Sadri H, et al. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? 2017 Dec;120(6):848-54.

Kuo HC. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum a toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology.* 2006 Feb;67(2):232-6.

Miyagawa I, Watanabe T, Isoyama T, et al. Experience with injections of botulinum toxin type A into the detrusor muscle. *Aktuelle Urol.* 2010 Jan;41 Suppl 1:S24-6.

Panicker JN, Seth JH, Khan S, et al. Open-label study evaluating outpatient urethral sphincter injections of onabotulinumtoxinA to treat women with urinary retention due to a primary disorder of sphincter relaxation (Fowler's syndrome). *BJU Int.* 2016 May;117(5):809-13.

Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol.* 2014 Jul;21(7):638-46.

Ventimiglia B, Patti F, Reggio E, et al. Disorders of micturition in neurological patients: A clinical study of 786 patients. *J Neurol.* 1998;245:173-7.

Vurture G, Peyronnet B, Feigin A, et al. Outcomes of intradetrusor onabotulinum toxin A injection in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2018 Nov;37(8):2669-77.

Williams T. Injection of botulinum toxin type A as a therapeutic option for bladder preservation in patients with severe neurogenic detrusor overactivity. *PM and R.* 2010;2:S106.

日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン (第2版). 東京:リッチヒルメディカル株式会社; 2015.

目崎 高広, 梶龍児. ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版. 東京: 診断と治療社; 2005.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠 (OAB)**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 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

<用法・用量に関する使用上の注意>

過活動膀胱／神経因性膀胱

1. 過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
2. 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。
3. 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
4. 本剤 100 単位を投与する際は薬液 10 mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30 mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2 mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠**1.8.3.2.1. 海外での用法・用量の設定根拠 (推奨用量)**

海外では、第 II 相試験の 191622-077 試験において、ボトックスの用量反応関係が検討され、第 III 相試験で評価する用量として 100 単位が選択された。その後、第 III 相試験の 191622-095 試験及び 191622-520 試験において、ボトックス 100 単位の有効性及び安全性が評価された。また、これらの第 III 相試験の長期継続投与試験 (191622-096 試験) において、ボトックス 100 単位の反復投与の有効性及び安全性が評価され、更に、用量の増量を希望し、投与基準を満たした被験者を対象にボトックス 150 単位を投与した際の有効性及び安全性を検討した。これらの結果を踏まえて、最終的にボトックス 100 単位を推奨用量と判断し、2019 年 8 月時点で世界 92 ヲ国で承認が得られている。

以下に、海外の各臨床試験における用法・用量に関する評価結果を示す。

1.8.3.2.1.1. 191622-077 試験

191622-077 試験 (ボトックス 50 単位群 57 例、100 単位群 54 例、150 単位群 49 例、200 単位群 53 例、300 単位群 56 例、プラセボ群 44 例) では、第 III 相試験で有効性及び安全性を評価するための用量が検討された。

有効性については、主要評価項目である Week 12 の 1 週間当たりの切迫性尿失禁回数の Baseline からの変化量において、明確な用量反応関係が認められなかった (2.7.6. 191622-077 試験)。そこで、過活動膀胱 (OAB) 治療における尿失禁の消失と QOL 改善の重要性を勘案し、Week 12 における切迫性尿失禁回数が Baseline から 100%減少した被験者の割合

(100%レスポnder)、及び Week 12 におけるキング健康質問票 (症状の重症度スコア) の Baseline からの変化量を検討した結果、ボトックス 50 単位群での改善の程度は 100 単位以上の群と比較し低かった (100%レスポnder: ボトックス 50 単位群 29.8%、100 単位群 37.0%、150 単位群 40.8%、200 単位群 50.9%、300 単位群 57.1%、プラセボ群 15.9%、キング健康質問票 症状の重症度スコアの変化量: ボトックス 50 単位群-11.9、100 単位群-18.1、150 単位群-21.3、200 単位群-20.1、300 単位群-18.7、プラセボ群-9.3)。また、客観的な指標である尿流動態検査における最大膀胱容量について、Week 12 の Baseline からの平均変化量は、ボトックス 50、100、150、200、300 単位群及びプラセボ群でそれぞれ 50.0 mL、71.0 mL、101.7 mL、91.5 mL、130.8 mL 及び 49.5 mL で、ボトックス 50 単位群はプラセボ群と同程度であり、100 単位以上の用量の群で用量依存的に増加した。更に、有効性の事後解析として実施された、被験者ごとの AUC (縦軸: 切迫性尿失禁回数、横軸: 治験薬投与後の期間) に対するノンパラメトリックな順位分散分析では、ボトックス 150 単位まで用量依存性はみられるが、150 単位でほぼ頭打ちであった (2.7.3.4.1.1.)。

安全性については、ボトックス投与との関連性が高い泌尿器系のパラメータ及び有害事象を検討した。Week 2 における残尿量の Baseline からの増加が顕著 (200 mL 以上) な被験者の割合は、ボトックス 50 単位群 (4.3%) 及び 100 単位群 (4.2%) では同様であったが、150 単位以上の群でより高かった (ボトックス 150 単位群 7.7%、200 単位群 14.9%、300 単位群 11.1%)。また、尿閉又は残尿量増加のために清潔間欠導尿 (CIC) 又は留置カテーテルによる導尿を使用した被験者の割合についても、ボトックス 50 単位群 (10.7%) 及び 100 単位群 (10.9%) では同様であったが、150 単位以上の群でより高かった (ボトックス 150 単位群 20.0%、200 単位群 23.1%、300 単位群 16.4%)。更に、尿路感染及び尿閉の発現割合についても同様の傾向が認められた (尿路感染: ボトックス 50 単位群 33.9%、100 単位群 36.4%、150 単位群 44.0%、200 単位群 48.1%、300 単位群 34.5%、プラセボ群 16.3%、尿閉: ボトックス 50 単位群 8.9%、100 単位群 18.2%、150 単位群 28.0%、200 単位群 23.1%、300 単位群 25.5%、プラセボ群 2.3%) (2.7.3.4.1.1.)。

以上より、ベネフィット・リスクバランスの観点から、十分な有効性を確保し、かつ、副作用の発現を最小限に抑制する用量としてボトックス 100 単位が適切であると判断し、海外第 III 相試験で評価する用量として選択された。

1.8.3.2.1.2. 191622-095 試験及び 191622-520 試験

191622-095 試験 (ボトックス 100 単位群 280 例、プラセボ群 277 例) 及び 191622-520 試験 (ボトックス 100 単位群 277 例、プラセボ群 271 例) では、ボトックス 100 単位を投与した際の有効性及び安全性が評価された。

Co-primary endpoint の 1 つである Treatment Cycle 1 の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量において、各試験及び両試験の併合解析 (ボトックス 100 単

位群 557 例、プラセボ群 548 例) で、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で統計学的に有意な差が認められ、ボトックス 100 単位の投与により尿失禁回数の減少が認められた

(191622-095 試験: ボトックス 100 単位群-2.65 回、プラセボ群-0.87 回、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群-2.95 回、プラセボ群-1.03 回、併合解析: ボトックス 100 単位群-2.80 回、プラセボ群-0.95 回、いずれも群間差 $p<0.001$) (2.5.4.3.1.)。また、もう 1 つの Co-primary endpoint である Treatment Cycle 1 の Week 12 における Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合は、各試験及び両試験の併合解析で、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で統計学的に有意に高かった (191622-095 試験: ボトックス 100 単位群 60.8%、プラセボ群 29.2%、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群 62.8%、プラセボ群 26.8%、併合解析: ボトックス 100 単位群 61.8%、プラセボ群 28.0%、いずれも群間差 $p<0.001$) (2.7.3.3.2.10.3.2.)。

安全性については、Treatment Cycle 1 の Week 12 までの有害事象の発現割合は、各試験でプラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で高かった (191622-095 試験: ボトックス 100 単位群 61.5%、プラセボ群 52.9%、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群 51.8%、プラセボ群 34.1%)。また、Treatment Cycle 1 全体の有害事象の発現割合も、各試験でプラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で高かった (191622-095 試験: ボトックス 100 単位群 71.9%、プラセボ群 61.0%、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群 58.8%、プラセボ群 42.2%)。Treatment Cycle 1 の Week 12 までにおいて、プラセボ群と比べてボトックス 100 単位群で 5%以上発現割合の高かった有害事象は、尿路感染及び尿閉であり、投与局所の泌尿器に関連する事象であった (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。Treatment Cycle 1 全体においても、プラセボ群に比べてボトックス 100 単位群で発現割合の高かった有害事象は Week 12 までと同様に主に投与局所の泌尿器に関連する事象であった (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。これらの評価期間にボトックス 100 単位群で発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。Treatment Cycle 1 に試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった (191622-095 試験: ボトックス 100 単位群 1.4%、プラセボ群 1.1%、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群 1.5%、プラセボ群 0.7%) (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。Treatment Cycle 1 の Week 12 までの残尿量の Baseline からの変化量について、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で残尿量の Baseline からの有意な増加が認められた。ボトックス 100 単位群では Week 2 で残尿量の増加が認められた (191622-095 試験: 49.5 mL、191622-520 試験: 46.9 mL) 後、Week 12 で減少した (191622-095 試験: 32.6 mL、191622-520 試験: 25.9 mL) (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。Treatment Cycle 1 において CIC を使用した被験者の割合は、プラセボ群の 0% (191622-095 試験)、0.7% (191622-520 試験) に対しボトックス 100 単位群では 6.1% (191622-095 試験)、6.9% (191622-520 試験) であった (2.7.6. 191622-095 試験、2.7.6. 191622-520 試験)。

以上より、ボトックス 100 単位を投与した際の有効性が明確に示された。安全性についてはプラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で発現割合の高かった有害事象は主に投与局所の泌尿器に関連する事象に限定されており、残尿量の増加は一過性であり、CIC を必要と

する被験者の割合は少なく、試験中止に至った有害事象の発現は少なかったことから、忍容性は良好であると判断された。

1.8.3.2.1.3. 191622-096 試験

191622-096 試験では、先行試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）を完了した被験者を対象として、ボトックス 100 単位を反復投与した際の有効性及び安全性が評価された。また、ボトックス 150 単位を投与した際の有用性についても探索的に検討された。なお、ボトックス 150 単位を投与するには、その前に少なくとも治験薬投与を 2 回受けている必要があった（初回投与：先行試験、2 回目投与：本試験又は先行試験）。すなわち、全ての被験者はボトックス 150 単位が投与される前に、ボトックス 100 単位を 1 回以上投与される規定となっていた。なお、本試験では最大で 13 回の投与が行われたが、各 Botox Treatment Cycle における評価例数から Botox Treatment Cycle 6 までが主に評価された。

ボトックス 100 単位を反復投与した際の有効性について、Co-primary endpoint の 1 つである各 Botox Treatment Cycle の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量は、Botox Treatment Cycle 1 から 6 で -3.05～-3.82 回であり、一貫した尿失禁回数の減少が認められた（2.7.3.2.4.）。また、もう 1 つの Co-primary endpoint である各 Botox Treatment Cycle の Week 12 における Treatment Benefit Scale に基づくレスポnderの割合は、Botox Treatment Cycle 1 から 6 で 74.0～83.2%であり、一貫して改善が認められた（2.7.3.2.4.）。

安全性について、全 Botox Treatment Cycle を通して最も発現割合の高かった有害事象は尿路感染であり、ボトックス 100 単位群の尿路感染の発現割合は、Botox Treatment Cycle 1 で 27.1%（225/829 例）、Botox Treatment Cycle 6 で 20.1%（28/139 例）であった。次いで発現割合の高かった有害事象は、排尿困難、細菌尿及び尿閉であった。これらの事象のボトックス 100 単位群の発現割合は、排尿困難では Botox Treatment Cycle 1 で 8.6%（71/829 例）、Botox Treatment Cycle 6 で 6.5%（9/139 例）、細菌尿では Botox Treatment Cycle 1 で 8.4%（70/829 例）、Botox Treatment Cycle 6 で 7.2%（10/139 例）、尿閉では Botox Treatment Cycle 1 で 4.1%（34/829 例）、Botox Treatment Cycle 6 で 2.2%（3/139 例）であった

（2.7.4.2.1.1.3.1.）。ボトックスの反復投与により有害事象プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められず、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.1.）。ボトックス 100 単位群において反復投与により試験中止に至った有害事象の増加は認められなかった（2.7.4.2.1.4.1.3.）。ボトックス 100 単位群において残尿量の Baseline からの最大変化量は Botox Treatment Cycle で一貫して Week 2 に認められ（Week 2 における Baseline からの平均増加量は、Botox Treatment Cycle 1 から 6 で 39.4～49.7 mL の範囲）、Week 12 までに減少した（Week 12 の Baseline からの平均増加量は、Botox Treatment Cycle 1 から 6 で 26.5～33.1 mL の範囲）。ボトックス反復投与に伴う残尿量増加の程度に変化はみられなかった

（2.7.4.4.3.3.）。ボトックス 100 単位群において、尿閉／残尿量増加等により CIC を使用した被験者の割合は低く、Botox Treatment Cycle が進むに従って低下し（新たに CIC を開始した被験者の割合：Botox Treatment Cycle 1 で 4.0%、Botox Treatment Cycle 6 で 0.8%、CIC を使用した被験者の割合：Botox Treatment Cycle 1 で 4.1%、Botox Treatment Cycle 6 で 2.2%）、

ボトックス反復投与に伴う CIC の使用又は新たな開始に増加傾向はみられなかった (2.7.4.4.4.3.)。

以上より、ボトックス 100 単位を反復投与した際に耐薬性又は効果の減弱・消失は認められないと考えられ、また、有害事象の発現割合の増加は認められず、有害事象のプロファイルに臨床的に意味のある変化も認められなかった。

ボトックス 150 単位の有効性については、各 Botox Treatment Cycle の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量は、Botox Treatment Cycle 2 から 6 で -3.05 ～ -3.58 回であり、各 Botox Treatment Cycle の Week 12 における Treatment Benefit Scale に基づくレスポonderの割合は Botox Treatment Cycle 2 から 6 で 71.1～81.4%であり、いずれもボトックス 100 単位投与時と同程度であった (2.7.3.2.4.)。

ボトックス 150 単位の安全性については、ボトックス 100 単位及び 150 単位の両方の投与を受けた 286 例を対象に、有害事象、残尿量及び CIC の使用について、ボトックス 150 単位投与直前の Cycle (ボトックス 100 単位投与時) とボトックス 150 単位投与後の Cycle を比較した。有害事象については、ボトックス 150 単位投与後に発現した有害事象は、その直前の Cycle でのボトックス 100 単位投与後に発現した有害事象と同様であった (2.7.4.4.7.)。残尿量については、ボトックス 150 単位投与後の残尿量の Baseline からの変化量 (平均値) は、その直前の Cycle でのボトックス 100 単位投与後と比べて Week 2 は約 9 mL、Week 6 は約 14 mL、Week 12 は約 4 mL 増加したが、臨床的に重要な変化とは考えられなかった

(2.7.4.4.7.)。CIC の使用については、ボトックス 150 単位投与後の Cycle において CIC を使用した被験者は 3 例 (1.0%) であったが、その直前の Cycle でボトックス 100 単位投与後に CIC を使用した被験者は認められなかった (2.7.4.4.7.)。

以上の有効性及び安全性のデータから、ボトックス 150 単位は 100 単位を上回るベネフィットは認められないと判断した。

これらの海外臨床試験の結果より、OAB 患者に対して 100 単位の推奨用量にて申請し、2019 年 8 月時点で世界 92 カ国で承認が得られている。

1.8.3.2.2. 本邦での用法・用量設定の根拠 (推奨用量)

1.8.3.2.2.1. 国内第 III 相試験で使用する用量検討

海外での推奨用量であるボトックス 100 単位は、以下に示す理由から日本人 OAB 患者においても至適用量の範囲内にあると推定されたため、204947 試験では同用量を用いて有効性及び安全性が評価された。

- ボトックスの反応性に民族差は生じがたいと考えられ、他の効能における国内外での推奨用量はほぼ同様である。
- OAB の診断及び治療の原則は国内外でほぼ同様である。
- 日本での OAB 患者における使用経験の範囲内でボトックス 100 単位の有効性及び安全性が示されている。

以下に上述の各理由の根拠を示す。

ボトックスの反応性の民族差及び他の効能における国内外推奨用量

ボトックスは膀胱内に直接投与することにより局所で効果を発現する薬剤であり、動物実験ではボトックスが全身性の代謝をほとんど受けないことが示唆されている[Tang-Liu, 2003]。このようなボトックスの特徴を勘案すると、ボトックスは代謝や反応性に民族差は生じがたいと考えられ、実際に既承認の適応症におけるボトックスの用法・用量は国内外でほぼ同様である。

OAB の診断及び治療

OAB の診断においては国際的に定義された基準が用いられている (2.5.1.2.1.)。治療においては、抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法が中心であり、治療効果が得られなかった患者に最終手段として手術療法が用いられる等、国内外で多くの面で共通している (2.5.1.3.)。したがって、診断及び治療の原則は国内外でほぼ同様とみなせる。

日本での OAB 患者における使用経験

日本人 OAB 患者にボトックスが使用された際の投与量に関する公表論文において、ボトックスが投与された患者は合計 43 例であり、そのうち 39 例で 100 単位、残りの 4 例で 200～300 単位が選択されていた[Okamura, 2011; Okamura, 2013; 小林, 2007; 藤村, 2012; 前田, 2014; 渡邊, 2006]。

ボトックス 100 単位、200～300 単位の有効性に関しては、いずれの投与量でも切迫性尿失禁回数や最大膀胱容量等の評価項目で改善が認められた。安全性に関しては、ボトックス 200～300 単位で残尿量の増加や CIC を必要とする患者が認められたのに対し、100 単位では残尿量が増加した患者が認められたものの CIC を必要とする患者は報告されなかった。更に、ボトックス 200～300 単位を用いた施設 (合計 4 例に使用) は、当初 200～300 単位が使用されていたものの、その後 100 単位が基準投与量として設定されていた[渡邊, 2007]。

以上より、海外と同様に日本人においてもボトックス 100 単位が使用され、この使用経験の範囲内で有効性及び安全性が確認された。

1.8.3.2.2.2. 204947 試験

204947 試験 (ボトックス 100 単位群 124 例、プラセボ群 124 例) は、ボトックス 100 単位を単回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較検討すること、ボトックス 100 単位を反復投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とし実施された。

単回投与

単回投与時の有効性について、主要評価項目である Treatment Cycle 1 の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量は、ボトックス 100 単位群-3.42 回、プラセボ群-1.25 回で、群間差は統計学的に有意であり ($p<0.001$)、ボトックス 100 単位の投与により尿失禁回数の減少が認められた (2.5.4.3.1.)。重要な副次評価項目である Treatment

Cycle 1 の Week 12 における 1 回排尿量の Baseline からの変化量は、ボトックス 100 単位群 29.47 mL、プラセボ群 -0.22 mL で、群間差は統計学的に有意であり ($p < 0.001$)、ボトックス 100 単位の投与により 1 回排尿量の増加が認められた (2.5.4.3.2.)。

単回投与時の安全性については、Treatment Cycle 1 の Week 12 までの有害事象の発現割合は、ボトックス 100 単位群 61% (76/124 例) 及びプラセボ群 52% (64/124 例) であり、ボトックス 100 単位群で高かった。Treatment Cycle 1 の Week 12 までにおいて、プラセボ群と比べてボトックス 100 単位群で 5%以上発現割合の高かった有害事象は、尿路感染、排尿困難及び残尿量増加であり、投与局所の泌尿器に関連する事象であった。Treatment Cycle 1 全体を対象としたボトックス 100 単位群の有害事象で、Treatment Cycle 1 の Week 12 までと比べて顕著に発現割合が上昇した事象は認められなかった (2.5.5.3.1.)。Treatment Cycle 1 にボトックス 100 単位群で発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった

(2.7.4.2.1.1.1.1.)。試験中止に至った有害事象は、Treatment Cycle 1 ではボトックス 100 単位群で 1 例 (排尿困難)、プラセボ群で 2 例 (乳癌：1 例、甲状腺機能低下症、リンパ腫及び急性腎盂腎炎：1 例) に発現した (2.7.4.2.1.4.1.1.)。Treatment Cycle 1 の治験薬投与後の残尿量は、プラセボ群では Baseline からほとんど変化しなかったが、ボトックス 100 単位群では Week 2 で Baseline から最も増加 (変化量：48.78 mL) した後、経時的に減少 (変化量：Week 6 で 24.14 mL、Week 12 で 15.53 mL) した。尿閉／残尿量増加のために CIC を使用した被験者の割合は、Treatment Cycle 1 全体において、プラセボ群 2% (2/124 例) と比べてボトックス 100 単位群 6% (7/124 例) の方が高かった (2.5.5.4.2.)。これらの結果は海外臨床試験 (191622-095 試験及び 191622-520 試験) と同様の傾向であった。

反復投与

反復投与時の有効性について、Treatment Cycle 1 でボトックス 100 単位の初回投与を受け、更に Treatment Cycle 2 以降に反復投与を受けたボトックス 100/100 単位群において、Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 12 における 1 日当たりの尿失禁回数の Study Baseline (初回投与時の Baseline) からの変化量はそれぞれ -4.49 回及び -4.60 回であり、初回投与時と一貫した Study Baseline からの変化が認められた (初回投与時の Week 12 における変化量：-3.41 回)。また、Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 12 における 1 回排尿量の Study Baseline からの変化量はそれぞれ 24.04 mL 及び 17.33 mL であり、初回投与時と一貫した Study Baseline からの変化が認められた (初回投与時の Week 12 における変化量：29.13 mL) (2.5.4.4.2.)。

反復投与時の安全性について、有害事象の発現割合は Botox Treatment Cycle 1 で 72%、Botox Treatment Cycle 2 で 67%、Botox Treatment Cycle 3 で 67%であり、各 Botox Treatment Cycle の有害事象の発現割合に大きな変化は認められなかった。Botox Treatment Cycle 1 から 3 で最も発現割合の高かった有害事象は尿路感染であり、Botox Treatment Cycle 1 から 3 でそれぞれ 22% (52/232 例)、24% (34/144 例)、33% (14/43 例) に発現した。次いで発現割合の高かった有害事象は、上咽頭炎、膀胱炎及び排尿困難であった (2.5.5.3.3.)。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった (2.7.4.2.1.1.1.1.)。試験中止に至った有害事象の発現割合は反復投与時も低かった (2.7.4.2.1.4.1.1.)。残尿量の Baseline からの変化量は Botox Treatment Cycle で一貫して Week 2 で最大となり (Week 2 における Study Baseline からの平

均増加量は、Botox Treatment Cycle 1 から 3 でそれぞれ 40.26 mL、41.95 mL、50.13 mL)、Week 12 までに大きく減少した (Week 12 の Study Baseline からの平均増加量は、Botox Treatment Cycle 1 から 3 でそれぞれ 17.97 mL、20.19 mL、24.96 mL)。残尿量が 200 mL 以上になった被験者の割合は Botox Treatment Cycle 1、2、3 の Week 2 でそれぞれ 4%、3%、0%であり、大部分の被験者の残尿量は 100 mL 未満であった (2.5.5.4.1.)。尿閉／残尿量増加のために試験開始後に初めて CIC を開始した被験者は、Botox Treatment Cycle 1 から 3 でそれぞれ 10 例、4 例、0 例であった (2.5.5.4.2.)。

これらの結果は海外臨床試験 (191622-096 試験) と同様の傾向であり、反復投与による耐薬性又は効果減弱・消失は認められないと考えられ、また安全性の所見にも臨床的に重要な差は認められず、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より、日本人の OAB 患者に対してボトックス 100 単位を投与することにより、海外臨床試験と同様に良好な有効性及び忍容性が示されたことから、ボトックス 100 単位を推奨用量とすることが適切と考えられた。

1.8.3.2.3. 本邦での用法・用量の設定根拠 (再投与までの期間)

ボトックスの効果は可逆的であるため、国内試験 (204947 試験) 及び海外第 III 相試験 (191622-095 試験、191622-520 試験及び 191622-096 試験) において、効果が減弱し再投与適格性判定時の基準及び再投与時の基準を満たした被験者はボトックスを再投与することができた (最大再投与回数：204947 試験は 2 回、191622-095 試験及び 191622-520 試験は 1 回、191622-096 試験は 12 回)。効果持続期間は、「初回又は直近の投与日から被験者が再投与を希望するまでの期間」及び「初回又は直近の投与日から被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の 2 つの指標を用いて評価した。なお、再投与は初回投与又は直近の投与日から 12 週間以上経過後に可能であった。

204947 試験において、「初回投与日から被験者が再投与を希望するまでの期間」については統計学的に有意な群間差が示され ($p<0.001$)、中央値 (第 1 四分位点、第 3 四分位点) はボトックス 100 単位群 92.0 日 (85.0 日、218.0 日)、プラセボ群 85.0 日 (81.0 日、89.0 日) であった。また、「初回投与日から被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」についても統計学的に有意な群間差が示され ($p<0.001$)、中央値 (第 1 四分位点、第 3 四分位点) はボトックス 100 単位群 127.0 日 (85.0 日、算出されず)、プラセボ群 85.0 日 (81.0 日、89.0 日) であった (2.7.3.5.1.)。なお、ボトックス 100 単位群の中央値の 92.0 日は 13.1 週、127.0 日は 18.1 週に相当する。

191622-095 試験及び 191622-520 試験において、「被験者が再投与を希望するまでの期間」の中央値は、プラセボ群と比較してボトックス 100 単位群で統計学的に有意に長かった (191622-095 試験：ボトックス 100 単位群 21.1 週、プラセボ群 12.4 週、191622-520 試験：ボトックス 100 単位群 18.1 週、プラセボ群 12.9 週、いずれも $p<0.001$) (表 2.7.3.5-3)。また、「被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の中央値についても、プラ

セボ群と比較してボトックス 100 単位群で統計学的に有意に長かった (191622-095 試験: ボトックス 100 単位群 24.0 週、プラセボ群 12.6 週、191622-520 試験: ボトックス 100 単位群 19.1 週、プラセボ群 13.1 週、いずれも $p < 0.001$) (表 2.7.3.5-3)。

191622-096 試験において、ボトックス 100 単位のみ投与を受けた被験者を対象とした試験全体の「被験者が再投与を希望するまでの期間」の中央値は 30.35 週であり、「被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の中央値は 32.93 週であった (2.7.3.5.2.)。

このように、ボトックス 100 単位を投与した際の効果持続期間は、「再投与を希望するまでの期間」、「再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の効果持続期間の指標それぞれにおいて約 13~30 週 (約 3~7 ヶ月)、約 18~33 週 (約 4~8 ヶ月) であった。また、安全性の観点から再投与は初回投与又は直近の投与日から 12 週間以上経過後に可能としていたことも踏まえ、再投与までの期間は 12 週間以上が適切であると考え、設定した。

以上より、OAB の適応症におけるボトックスの用法・用量を「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。」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. 「過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。」について

排尿筋は膀胱内部の膀胱壁に存在することから、目標とする部位を同定し、かつ侵襲を最小限に抑えてボトックスを投与するために、内視鏡である膀胱鏡 (硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡) を用いることとした。OAB 患者及び神経因性排尿筋過活動 (NDO) 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、膀胱鏡を用いて目標とする部位を同定しボトックスを投与した。

2. 「本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。」について

投与に伴う疼痛を軽減するため、必要に応じて膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行えるようにした。OAB 患者及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、これらの方法が用いられた。

局所麻酔薬を膀胱内に注入した場合の局所麻酔薬の除去及び膀胱内の洗浄については、これらの手順を実施せずにボトックスを投与すると、ボトックス投与部位より局所麻酔薬が体内に取り込まれることにより、局所麻酔薬による副作用 (過敏症等) の発現頻度が上昇する可能性があるため、設定した。OAB 患者及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、これらの手順が用いられた。

NDO 患者における麻酔等の使用に関しては、国内外の臨床試験では、上記の方法に加え、全身麻酔の必要性を勘案し使用することとしており、特に自律神経異常反射を来す可能性が

高い頸髄損傷患者に対しては国内臨床試験では全身麻酔の使用を必須としていた。この状況に鑑み、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、自律神経異常反射を抑制し、かつ疼痛を軽減するため全身麻酔等の適切な麻酔を使用することを設定した。

3. 「膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。」について

膀胱鏡を用いて膀胱内部を観察し、注射部位を同定する際に一般的に行われる手順、及び、この手順に従い膀胱を拡張した際に想定されるリスクを記載した。これらの内容は国内外の臨床試験において、施注トレーニングの一環として各治験責任（分担）医師に周知されていた。

ボトックスの投与により、排尿困難や膀胱痛等が発現する可能性がある。その場合に速やかに医療機関で対処できるようにするため、自排尿可能な患者では投与終了後、膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去せず、自ら排出できることを確認する旨を記載した。なお、自排尿可能な患者を対象とした国内外の OAB 及び NDO の臨床試験（204947 試験、191622-077 試験、191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-117 試験）では「生理食塩液を除去せず、自ら排出することを確認する手順」が、自排尿不能な患者が含まれた国内外の NDO の臨床試験（204948 試験、191622-511 試験、191622-518 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-094 試験、191622-082 試験）では「生理食塩液を除去する手順」がとられた。

4. 「本剤 100 単位を投与する際は薬液 10 mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30 mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2 mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。」について

OAB 患者（ボトックス 100 単位投与）及び NDO 患者（ボトックス 200 単位投与）を対象とした国内外の臨床試験における投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度と同一の内容を設定した。

1.8.3.4. 参考文献

Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, et al. Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: Early outcomes. Int J Urol. 2011;18:483-7.

Okamura K, Takei M, Nojiri Y, et al. Twelve months follow-up of injection of onabotulinumtoxinA into vesical submucosa for refractory non-neurogenic overactive bladder. LUTS. 2013;5:55-9.

Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, et al. Intramuscular injection of ¹²⁵I-botulinum neurotoxin-complex versus ¹²⁵I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. *Toxicon*. 2003;42:461-9.

小林 直人, 渡邊 健志, 引田 克弥, ら. 非神経因性過活動膀胱に対する低用量ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法の検討. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2007;98:380.

藤村 哲也. 過活動膀胱診療を考える過活動膀胱治療薬の特徴と使い方・使い分けエビデンスも踏まえてその他の治療薬（ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法）. *Prog. Med.* 2012;32:841-5.

前田 佳子, 関口 由紀. 過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素膀胱壁注入療法の有効性の検討. *日本排尿機能学会誌*. 2014;25:161.

渡邊 健志, 本田 正史, 斎藤 源頭. 過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2006;97:160.

渡邊 健志, 磯山 忠弘, 本田 正史, ら. 過活動膀胱の最前線過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法. *排尿障害プラクティス*. 2007;15:156-62.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠 (NDO)**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 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

過活動膀胱／神経因性膀胱

1. 過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
2. 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。
3. 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
4. 本剤 100 単位を投与する際は薬液 10 mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30 mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1 cm、注射針の刺入深度は約 2 mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠**1.8.3.2.1. 海外での用法・用量の設定根拠（推奨用量）**

神経因性排尿筋過活動（NDO）患者における推奨用量は表 1.8.3-1 に示す試験結果に基づき設定された。

第 II 相試験の 191622-511 試験において、ボトックス 200 単位とボトックス 300 単位の有効性及び安全性において両用量間に明確な差がないことが示唆された。その後、第 III 相試験の 191622-515 試験及び 191622-516 試験において、ボトックス 200 単位とボトックス 300 単位の有効性及び安全性が検証されたが、ボトックス 300 単位はボトックス 200 単位を上回るベネフィットが認められなかった。また、第 III 相試験の長期継続投与試験（191622-094 試験）において、ボトックス 200 単位の反復投与の有効性及び安全性が検討され、有効性が確認されるとともに安全性上の懸念はみられなかった。これらの結果を踏まえて、最終的にボトックス 200 単位を推奨用量と判断し、2019 年 8 月時点で世界 93 ヲ国で承認が得られている。

表 1.8.3-1 NDO 患者における推奨用量を検討する際に有効性と安全性を評価した臨床試験

試験番号 地域	試験デザイン	登録例数 投与群内訳	被験薬	原因疾患	投与 回数	評価 期間
191622-511 欧州	第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	59 例 BOTOX 300 U (19 例) BOTOX 200 U (19 例) Placebo (21 例)	Placebo, BOTOX 200 or 300 U	SCI+MS	単回	6 ヶ月間
191622-518 欧州、トルコ、インド、レバノン、エジプト	第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	73 例 BOTOX 200 U (17 例) BOTOX 100 U (21 例) BOTOX 50 U (19 例) Placebo (16 例)	Treatment cycle 1: Placebo, BOTOX 50, 100 or 200 U Treatment cycle 2: BOTOX 200 U	SCI	最大 2 回	最長 1.5 年間
191622-515 北米、欧州、アジア太平洋地域	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	416 例 BOTOX 300 U (132 例) BOTOX 200 U (135 例) Placebo (149 例)	Treatment cycle 1: Placebo, BOTOX 200 or 300 U Treatment cycle 2: BOTOX 200 or 300 U	SCI+MS	最大 2 回	少なくとも 1 年間
191622-516 北米、欧州、アジア太平洋地域、南アフリカ共和国、ブラジル	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	275 例 BOTOX 300 U (91 例) BOTOX 200 U (92 例) Placebo (92 例)	Treatment cycle 1: Placebo, BOTOX 200 or 300 U Treatment cycle 2: BOTOX 200 or 300 U	SCI+MS	最大 2 回	少なくとも 1 年間
191622-094 北米、欧州、アジア太平洋地域、南アフリカ共和国、ブラジル	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	397 例 BOTOX 300 U (185 例) BOTOX 200 U (203 例) BOTOX 投与なし (9 例)	BOTOX 200 or 300 U	SCI+MS	最大 13 回	最長 3 年 間

SCI：脊髄損傷、MS：多発性硬化症

治験薬は各試験共通の方法で投与された（膀胱三角部を除いた排尿筋の 30 ヶ所に約 1cm 間隔で分割して注射）。

191622-515 試験では、治験実施計画書初版において治験薬を最大 3 回投与することを可能としていたが、治験実施計画書第 3 改訂により、治験薬の投与は最大 2 回までに変更された。

1.8.3.2.1.1. 191622-511 試験及び 191622-518 試験

第Ⅱ相試験の 191622-511 試験及び 191622-518 試験で、NDO 患者における至適用量が検討された。

191622-511 試験では、ボトックス 2 用量（200 又は 300 単位）を排尿筋内に投与した時の各用量の有効性及び安全性を評価した（ボトックス 200 単位群 19 例、ボトックス 300 単位群 19 例、プラセボ群 21 例）。191622-518 試験では、European Medicines Agency (EMA) からの要請に基づいて、ボトックス 50 単位、ボトックス 100 単位及びボトックス 200 単位を投与した時の用量反応性を評価した（ボトックス 50 単位群 19 例、ボトックス 100 単位群

21 例、ボトックス 200 単位群 17 例、プラセボ群 16 例)。なお、191622-518 試験では、原因疾患が脊髄損傷の NDO 患者のみを対象とした。

有効性

191622-511 試験では、主要評価項目である Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量に、プラセボ群と比較してボトックス 300 単位群において統計学的に有意な差が認められた (ボトックス 200 単位群-0.9 回、ボトックス 300 単位群-1.5 回、プラセボ群-0.2 回) (2.7.3.3.2.1.)。また、副次評価項目である尿流動態パラメータについて、プラセボ群と比較していずれのボトックス単位群においても有意な改善が認められた (2.7.3.2.5.)。

191622-518 試験では、ボトックス 50 単位群、ボトックス 100 単位群及びボトックス 200 単位群のいずれにおいても、Treatment Cycle 1 における 1 週間当たりの尿失禁回数が Baseline から減少した。用量の増加に伴い変化の程度は増大し、本試験の最高用量であるボトックス 200 単位群の Week 30 においてのみ、尿失禁回数の Baseline から変化量にプラセボ群と比較して有意な差が認められた ($p=0.030$)。主要評価時点である Week 6 にプラセボ群との有意差は認められなかったものの、評価時点の大半で尿失禁回数の Baseline から変化量にボトックス 200 単位群とプラセボ群の間に差が認められた (2.7.3.3.2.1.)。また、副次評価項目である最大膀胱容量については、いずれの群でも Baseline から増加 (改善) し、用量反応性が認められたが、用量反応性に関する解析から統計学的に有意な結果は示されなかった。また、Week 6 における初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧の Baseline からの変化量はプラセボ群と比較して、ボトックス 100 単位群及びボトックス 200 単位群で統計学的に有意に減少 (改善) が認められた (2.7.3.2.6.)。

安全性

191622-511 試験における有害事象の発現割合は、ボトックス 300 単位群で 31.6% (6/19 例)、ボトックス 200 単位群で 52.6% (10/19 例)、プラセボ群で 52.4% (11/21 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は、尿路感染及び注射部位疼痛であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係があると判断された有害事象はなかった (2.7.6. 191622-511 試験)。

191622-518 試験の Treatment Cycle 1 における有害事象の発現割合に、大きな群間差は認められなかった (ボトックス 50 単位群 57.9%、ボトックス 100 単位群 61.9%、ボトックス 200 単位群 64.7%、プラセボ群 68.8%)。Treatment Cycle 1 において発現割合の高かった有害事象は尿路感染であり、次いで多く報告された事象は排尿困難であった。発現割合は高くないものの、投与局所の泌尿器に関連する事象として、尿閉が Treatment Cycle 2 においてボトックス 100/200 単位群 1 例で認められ、本事象は軽度であった。残尿量増加も 3 例で認められ (Treatment Cycle 1 においてボトックス 100 単位群 1 例、Treatment Cycle 2 においてボトックス 50/200 単位群及びプラセボ/ボトックス 200 単位群各 1 例)、いずれも中等度であった (2.7.6. 191622-518 試験)。

以上より、191622-511 試験において、ボトックス 200 単位又はボトックス 300 単位を投与した時の有効性及び安全性に大きな違いは認められないことが、また 191622-518 試験において、ボトックス 200 単位を投与した時に有効性が一貫して認められ、安全性プロファイルは、有害事象の発現プロファイルを含めて、投与群間で同様であることが認められた。

1.8.3.2.1.2. 191622-515 試験及び 191622-516 試験

191622-511 試験の結果から、191622-515 試験及び 191622-516 試験においてボトックス 2 用量（200 又は 300 単位）を排尿筋内に投与した時の各用量の有効性及び安全性を評価することとした（191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 135 例、ボトックス 300 単位群 132 例、プラセボ群 149 例、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 92 例、ボトックス 300 単位群 91 例、プラセボ群 92 例）。

有効性

191622-515 試験及び 191622-516 試験並びに両試験の併合解析において、主要評価項目である Week 6 における 1 週間当たりの尿失禁回数の Baseline からの減少に、プラセボ群とボトックス 200 単位群又はボトックス 300 単位群の間に統計学的に有意な差が認められたが、ボトックス群間に差は認められなかった（表 1.8.3-2）。

副次評価項目〔最大膀胱容量、初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧及び Incontinence Quality of Life (I-QOL)〕についても、プラセボ群と比較してボトックス両単位群において有意な改善が認められたが、ボトックス群間に差は認められなかった（2.5.4.3.2.1.、2.5.4.3.2.2.、2.5.4.3.6.1.）。

表 1.8.3-2 Treatment Cycle 1 の Week 6 における 1 週間当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量（191622-515 試験及び 191622-516 試験、LOCF、ITT 集団及び併合解析 ITT 集団）

表 1.8.3-2 Timepoint	Attribute	191622-515			191622-516			191622-515/516 Pooled		
		BOTOX		Placebo	BOTOX		Placebo	BOTOX		Placebo
		300 U N = 132	200 U N = 135	N = 149	300 U N = 91	200 U N = 92	N = 92	300 U N = 223	200 U N = 227	N = 241
Study Baseline	N	132	135	149	91	92	92	223	227	241
	Mean (SD)	31.1 (17.02)	32.3 (22.76)	28.3 (15.82)	31.2 (18.14)	32.5 (18.44)	36.7 (30.67)	31.1 (17.45)	32.4 (21.08)	31.5 (22.97)
Week 6	N	132	135	149	91	92	92	223	227	241
	Mean change (SD)	-22.7 (17.10)	-21.0 (23.77)	-8.8 (16.18)	-19.4 (25.67)	-21.8 (18.06)	-13.2 (20.02)	-21.3 (21.03)	-21.3 (21.60)	-10.5 (17.83)
	Treatment difference (CI)	-12.34 (-16.26, -8.41)	-9.29 (-13.16, -5.42)	-	-9.02 (-14.78, -3.25)	-9.04 (-14.77, -3.32)	-	-11.41 (-14.71, -8.12)	-9.53 (-12.79, -6.27)	-
	p-value ¹	<0.001	<0.001	-	0.002	0.002	-	<0.001	<0.001	-

Data Source: 191622-515 CSR Table 14.2-1.2, 191622-516 CSR Table 14.2-1.2, ISE Table 2-1.2

SD = standard deviation

1. P-values for between-group comparison (BOTOX versus placebo) at each visit were based on an ANCOVA model with baseline weekly frequency of urinary incontinence episodes as covariate, and treatment group, etiology at entry into study, concurrent anticholinergic therapy at screening, and investigator as factors.

安全性

Treatment Cycle 1 における有害事象の発現割合は、いずれの試験においても、プラセボ群と比較してボトックス両単位群で高かった（191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 83.7%、ボトックス 300 単位群 80.3%、プラセボ群 73.8%、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 86.8%、ボトックス 300 単位群 88.8%、プラセボ群 74.4%）。Treatment Cycle 1 で最も多く報告された有害事象は尿路感染（191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 48.9%、ボトックス 300 単位群 50.4%、プラセボ群 33.8%、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 56.0%、ボトックス 300 単位群 64.0%、プラセボ群 40.0%）と尿閉（191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 20.0%、ボトックス 300 単位群 17.3%、プラセボ群 3.4%、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 19.8%、ボトックス 300 単位群 31.5%、プラセボ群 3.3%）であり、主に投与局所の泌尿器に関連する事象の発現割合が高かった（2.7.6. 191622-515 試験、2.7.6. 191622-516 試験）。Treatment Cycle 1 に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

Baseline に清潔間欠導尿（CIC）を使用していない被験者の割合が高い多発性硬化症集団では、ボトックス群で残尿量が Week 2 に Baseline から統計学的に有意に増加し、その増加はボトックス 300 単位群で最も大きかった（191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 122.0 mL、ボトックス 300 単位群 197.6 mL、プラセボ群 4.8 mL、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 94.9 mL、ボトックス 300 単位群 193.1 mL、プラセボ群-2.5 mL）（2.7.6. 191622-515 試験、2.7.6. 191622-516 試験）。

多発性硬化症集団では、Baseline に CIC を使用していなかった被験者において、尿閉により導尿を開始した被験者の用量依存的な増加が Treatment Cycle 1 で認められた（191622-515 試験：ボトックス 300 単位群 44.4%、ボトックス 200 単位群 38.3%、プラセボ群 8.2%、191622-516 試験：ボトックス 300 単位群 50.0%、ボトックス 200 単位群 23.1%、プラセボ群 0.0%）。

両試験の 2 試験安全性併合解析対象集団において、ボトックス投与を受けた多発性硬化症集団の Expanded Disability Status Scale (EDSS) スコアの増加（多発性硬化症の進行）はみられず、全体的な疾患の状態に臨床的に重要な変化はみられなかった（2.7.4.2.1.5.2.1.2.）。

191622-515 試験及び 191622-516 試験において泌尿器系の有害事象（尿路感染、尿閉）がボトックス群で多く報告されたが、それらの程度は軽度又は中等度であることから、許容可能な安全性プロファイルであると考えられた。

以上より、有効性に関してボトックス 300 単位はボトックス 200 単位を上回るベネフィットは認められず、安全性に関してはボトックス 200 単位がボトックス 300 単位よりも良好な安全性プロファイルを示したことから、海外における推奨用量はボトックス 200 単位であると判断された。

1.8.3.2.1.3. 191622-094 試験

191622-094 試験では、先行試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）を完了した被験者を対象として、ボトックス 200 単位又はボトックス 300 単位を反復投与した際の有効性及び安全性を評価した（ボトックス 200 単位群 203 例、ボトックス 300 単位群 185 例）。

有効性

主要評価項目である各 Botox treatment cycle の Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数は、ボトックス 200 単位群で Botox treatment cycle 1 から 7 を通して、先行試験の Study Baseline から統計学的に有意に減少した。その減少は Botox treatment cycle 1 から 7 を通して持続的で一貫しており、平均変化量は-3.2~-4.1 回であった。ボトックス 300 単位群においても、Botox treatment cycle 1 から 6 で同様の変化が認められ、ボトックス 200 単位群とボトックス 300 単位群の間に差は認められなかった（2.7.3.2.3.）。

副次評価項目のうち、1 回排尿量、排尿回数（自排尿及び CIC を用いた排尿）、治療効果持続期間、I-QOL 合計スコアにおいて、ボトックス 300 単位又はボトックス 200 単位を反復投与した時の有効性が認められた。また、尿流動態評価を受けた 17 例においても、尿流動態パラメータ（最大膀胱容量、初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧、初回排尿筋不随意収縮時の容量、最大静止時圧及び膀胱コンプライアンス）に改善が認められた（2.5.4.4.2.）。

安全性

ボトックス 200 単位群の有害事象の発現割合は Botox treatment cycle が進むにつれて低下し、Botox Treatment Cycle 1 で 86.7%（176/203 例）、Botox Treatment Cycle 2 で 80.2%（150/187 例）、Botox Treatment Cycle 3 で 71.4%（125/175 例）、Botox Treatment Cycle 4 で 72.5%（111/153 例）、Botox Treatment Cycle 5 で 66.4%（73/110 例）、Botox Treatment Cycle 6 で 68.6%（48/70 例）、Botox Treatment Cycle 7 で 58.3%（28/48 例）であった。有害事象の発現割合は、Botox Treatment Cycle が進むにつれて曝露期間が短くなったこと、また Botox Treatment Cycle が進むにつれて被験者数が減少したことが一因で低下したと考えられた。各 Botox Treatment Cycle で最もよくみられた有害事象は尿路感染であった。尿閉はボトックス 200 単位群の Botox Treatment Cycle 1~3 で 2 番目によくみられた有害事象であった。ボトックス 200 単位の反復投与によりボトックスの安全性プロファイルに明らかな変化は認められず、反復投与による新たな安全性上の懸念事項は認められなかった（2.7.6. 191622-094 試験）。

以上より、ボトックス 200 単位を反復投与した際に効果の減弱・消失は認められず、また、有害事象の増加傾向は認められず、新たな安全性上の懸念もみられなかった。

1.8.3.2.2. 本邦での用法・用量の設定根拠（推奨用量）

1.8.3.2.2.1. 国内第 III 相試験で使用する用量検討

海外での推奨用量であるボトックス 200 単位は、以下に示す理由から日本人 NDO 患者においても至適用量の範囲内にあると推定されたため、国内第 III 相試験の 204948 試験では同用量での有効性及び安全性が評価された。

- ボトックスの反応性に民族差は生じ難いと考えられ、他の効能における国内外での推奨用量はほぼ同様である。
- NDO の診断及び治療の原則は国内外でほぼ同様である。
- 日本での NDO 患者における使用経験の範囲内で 200 単位の有効性及び安全性が示されている。

以下に上述の各理由の根拠を示す。

ボトックスの反応性の民族差及び他の効能における国内外推奨用量

ボトックスは膀胱壁に直接投与することにより局所で効果を発現する薬剤であり、動物実験ではボトックスが全身性の代謝をほとんど受けないことが示されている[Tang-Liu, 2003]。このようなボトックスの特徴を勘案すると、ボトックスは代謝や反応性に民族差は生じ難いと考えられ、実際に既承認の適応症におけるボトックスの用法・用量は国内外でほぼ同様である。

NDO の診断及び治療

NDO の診断においては国際的に定義された基準が用いられている（2.5.1.2.1.）。治療においては、抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法が中心であり、治療効果が得られなかった患者に最終手段として手術療法が用いられる等、国内外で多くの面で共通している（2.5.1.3.2.）。したがって、診断及び治療の原則は国内外でほぼ同様であるとみなせる。

日本での NDO 患者における使用経験

日本人 NDO 患者におけるボトックスの使用経験を報告した公表論文において、ボトックスの 200 単位（脊髄損傷患者 19 例）及び 300 単位（脊髄損傷患者 7 例、多発性硬化症患者 2 例、二分脊椎患者 2 例）が選択されていた[Hikita, 2013; Sengoku, 2015]。

ボトックス 200、300 単位の有効性に関しては、いずれの投与量でも 1 日当たりの平均尿失禁回数、尿流動態検査による最大膀胱容量及び初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧といった評価項目で改善が認められた。安全性に関しては、ボトックス 200 単位では投与中止に至った有害事象は発現せず、日本人での忍容性が確認された。ボトックス 300 単位では尿路感染、腎盂腎炎等が有害事象として認められた。

以上より、海外と同様に日本人においても、使用経験の範囲内でボトックス 200 単位の有効性及び安全性が示された。

1.8.3.2.2.2. 204948 試験

204948 試験（ボトックス 200 単位群 11 例、プラセボ群 10 例）は、ボトックス 200 単位を単回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較検討すること、ボトックス 200 単位を反復投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的として実施された。ボトックス 200 単位及びプラセボは海外臨床試験と同じ投与方法により投与された。

単回投与時の有効性について、主要評価項目である Treatment Cycle 1 の Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数の Baseline からの変化量はボトックス 200 単位群-3.20 回、プラセボ群-0.18 回、群間差は-3.02 回（95%信頼区間：-5.85, -0.19）であり、1 日当たりの尿失禁回数はプラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で大きな減少が認められた（2.5.4.3.1.）。副次評価項目である Treatment Cycle 1 の Week 6 における初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧の Baseline からの変化量（調整済み平均値）は、ボトックス 200 単位群-20.785 cm H₂O、プラセボ群-0.166 cm H₂O であり、群間差は-20.619 cm H₂O（95%信頼区間：-35.814, -5.424）であった（2.5.4.3.2.2.）。

単回投与時の安全性について、Treatment Cycle 1 の Week 12 までの有害事象の発現割合は、ボトックス 200 単位群 64%（7/11 例）、プラセボ群 50%（5/10 例）であり、Treatment Cycle 1 全体（中間解析）の有害事象の発現割合は、Treatment Cycle 1 の Week 12 までの有害事象の発現割合と一致していた。注目すべき有害事象として、Treatment Cycle 1 の Week 12 までにボトックス 200 単位群で尿路感染（2/11 例）、尿閉（1/11 例）及び PDSOT（筋力低下、1/11 例）が認められ、プラセボ群ではそれらの事象は認められなかった。ボトックス 200 単位群で発現した有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった（2.5.5.3.1.）。

反復投与時の有効性について、Treatment Cycle 1 でボトックス 200 単位の初回投与を受け、更に反復投与を受けたボトックス 200/200 単位群における Treatment Cycle 2 及び 3 の Week 6 における 1 日当たりの尿失禁回数の Study Baseline からの平均変化量はそれぞれ-1.67 回（6 例）及び-1.11 回（3 例）であった（2.5.4.4.2.）。いずれも Treatment Cycle 1 の Week 6（-3.12 回）よりも減少量は小さかったが、被験者ごとに尿失禁回数データを検討したところ、204948 試験でボトックス 200 単位の反復投与を受けた全ての被験者において、尿失禁回数の Study Baseline からの減少が認められた（2.5.4.4.2.）。

反復投与時の安全性について、有害事象の発現割合は Botox Treatment Cycle 1 及び Botox Treatment Cycle 2 でそれぞれ 67%、82%であった（2.5.5.3.3.）。なお、Botox Treatment Cycle 3 では 3 例全例に有害事象が認められた。注目すべき有害事象として尿路感染がいずれの Botox Treatment Cycle でも認められた[Botox Treatment Cycle 1：5/21 例（24%）、Botox Treatment Cycle 2：3/11 例（27%）、Botox Treatment Cycle 3：2/3 例（67%）]（2.5.5.3.7.1.）。本試験で発現した尿路感染はいずれも軽度であり、重篤又は試験中止に至った尿路感染は認められなかった。また、治験責任医師により治験薬投与（治験薬及び／又は投与手順）と因果関係があると判断された尿路感染は認められなかった（2.5.5.3.7.1.）。重篤な有害事象は Botox Treatment Cycle 1 で 2 例（虫垂炎、褥瘡性潰瘍）認められたが、いずれも治験責任医師により、治験薬投与との因果関係はないと判断された（2.5.5.3.5.）。Botox Treatment Cycle 2 及び 3 では、重篤な有害事象は認められなかった（2.5.5.3.5.）。試験中止に至った有害事象はいずれの Botox Treatment Cycle でも報告されなかった（2.5.5.3.6.）。

これらの結果は海外の臨床試験（191622-094 試験）と同様の結果であり、反復投与による効果減弱・消失は認められないと考えられる。また安全性の所見にも臨床的に重要な変化は認められず、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より、日本人の NDO 患者に対してボトックス 200 単位を投与することにより、海外臨床試験と同様に有効性及び良好な忍容性が示されたことから、ボトックス 200 単位を推奨用量とすることが適切と考えられた。

1.8.3.2.3. 本邦での用法・用量の設定根拠（再投与までの期間）

ボトックスの効果は可逆的であるため、海外第 III 相試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 191622-094 試験）及び国内試験（204948 試験）において、効果が減弱し再投与適格性判定時の基準及び再投与時の基準を満たした被験者はボトックスを再投与することができた（いずれの試験も再投与は初回投与又は前回投与から 12 週間以上経過後に可能であり、最大再投与回数は 191622-094 試験では 13 回、その他の試験では 2 回であった）。効果持続期間は、「被験者が再投与を希望するまでの期間」及び「被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の 2 つの指標を用いて評価した。なお、再投与は初回投与又は直近の投与日から 12 週間以上経過後に可能であった。

191622-515 試験、191622-516 試験及び両試験の併合解析において、初回投与日から被験者が再投与を希望するまでの期間（中央値）は、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で統計学的に有意に長かった [191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 256.0 日（36.6 週）、プラセボ群 92.0 日（13.1 週）、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 295.0 日（42.1 週）、プラセボ群 92.0 日（13.1 週）、併合解析：ボトックス 200 単位群 269.0 日（38.4 週）、プラセボ群 92.0 日（13.1 週）、いずれも $p<0.001$]（2.7.3.5.1.1.）。また、初回投与日から被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間（中央値）も、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で統計学的に有意に長かった [191622-515 試験：ボトックス 200 単位群 295.0 日（42.1 週）、プラセボ群 96.0 日（13.7 週）、191622-516 試験：ボトックス 200 単位群 337.0 日（48.1 週）、プラセボ群 127.0 日（18.1 週）、いずれも $p<0.001$]（2.7.3.5.1.1.）。191622-094 試験においても治療効果持続期間が評価され、ボトックス 200 単位のみでの投与を受けた被験者を対象とした試験全体の「被験者が再投与を希望するまでの期間」の中央値は 36.2 週であり、「被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の中央値は 37.7 週であった（2.7.3.5.2.1.）。

国内 204948 試験において、初回投与日から被験者が再投与を希望するまでの期間（中央値）は、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で長かった [ボトックス 200 単位群 246.0 日（35.1 週）、プラセボ群 84.5 日（12.1 週）]。また、初回投与日から被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間（中央値）も、プラセボ群と比較してボトックス 200 単位群で長かった [ボトックス 200 単位群 246.0 日（35.1 週）、プラセボ群 85.0 日（12.1 週）]（2.5.4.4.1.）。

このように、ボトックス 200 単位を投与した際の効果持続期間は、「被験者が再投与を希望するまでの期間」、「被験者が再投与適格性判定時の基準を満たすまでの期間」の効果持

続期間の指標それぞれにおいて約 35～42 週（約 8～10 ヶ月）、約 35～48 週（約 8～11 ヶ月）であった。また、安全性の観点から再投与は初回投与又は前回投与から 12 週以上経過後に可能としていたことも踏まえ、再投与までの期間は 12 週（3 ヶ月）以上が適切であると考え、設定した。

以上より、NDO の適応症におけるボトックスの用法・用量を「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。」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. 「過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いること。」について

排尿筋は膀胱内部の膀胱壁に存在することから、目標とする筋を同定し、かつ投与に伴う侵襲を最小限に抑えてボトックスを投与するために、内視鏡である膀胱鏡（硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡）を用いることとした。過活動膀胱（OAB）患者及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、膀胱鏡を用いて目標とする筋を同定しボトックスを投与した。

2. 「本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。」について

投与に伴う疼痛を軽減するため、必要に応じて膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行えるようにした。OAB 患者及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、これらの方法が用いられた。

局所麻酔薬を膀胱内に注入した場合の局所麻酔薬の除去及び膀胱内の洗浄については、これらの手順を実施せずにボトックスを投与すると、ボトックス投与部位より局所麻酔薬が体内に取り込まれることにより、局所麻酔薬による副作用（過敏症等）の発現頻度が上昇する可能性があるため、設定した。OAB 患者及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験でも、これらの手順が用いられた。

NDO 患者における麻酔等の使用に関しては、国内外の臨床試験では、上記の方法に加え、全身麻酔の必要性を勘案し使用することとしており、特に自律神経異常反射を来す可能性が高い頸髄損傷患者に対しては国内臨床試験では全身麻酔の使用を必須としていた。この状況に鑑み、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、自律神経異常反射を抑制し、かつ疼痛を軽減するため全身麻酔等の適切な麻酔を使用することを設定した。

3. 「膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くな

った膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。」について

膀胱鏡を用いて膀胱内部を観察し、注射部位を同定する際に一般的に行われる手順、及び、この手順に従い膀胱を拡張した際に想定されるリスクを記載した。これらの内容は国内外の臨床試験において、施注トレーニングの一環として各治験責任（分担）医師に周知されていた。

ボトックスの投与により、排尿困難や膀胱痛等が発現する可能性がある。その場合に即座に医療機関で対処できるようにするため、自排尿可能な患者では投与終了後、膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去せず、自ら排出できることを確認する旨を記載した。なお、自排尿可能な患者を対象とした国内外の OAB 及び NDO の臨床試験（204947 試験、191622-077 試験、191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-117 試験）では「生理食塩液を除去せず、自ら排出することを確認する手順」が、自排尿不能な患者が含まれた国内外の NDO の臨床試験（204948 試験、191622-511 試験、191622-518 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-094 試験、191622-082 試験）では「生理食塩液を除去する手順」がとられた。

4. 「本剤 100 単位を投与する際は薬液 10 mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30 mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1 cm、注射針の刺入深度は約 2 mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。」について

OAB 患者（ボトックス 100 単位投与）及び NDO 患者（ボトックス 200 単位投与）を対象とした国内外の臨床試験における投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度と同一の内容を設定した。

1.8.3.4. 参考文献

Hikita K, Honda M, Kawamoto B, et al. Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients. Int J Urol. 2013 Jan;20(1):94-9.

Sengoku A, Okamura K, Kimoto Y, et al. Botulinum toxin A injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury: multi-institutional experience in Japan. Int J Urol. 2015 Mar;22(3):306-9.

Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, et al. Intramuscular injection of 125I-botulinum neurotoxin-complex versus 125I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. Toxicon. 2003 Oct;42(5):461-9.

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「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁（以下、OAB）」、「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁（以下、NB）」及び「上肢痙縮」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のボトックス注用 50 単位・100 単位添付文書（2018 年 5 月改訂：第 21 版）より変更する部分を下線（　部）にて示した。

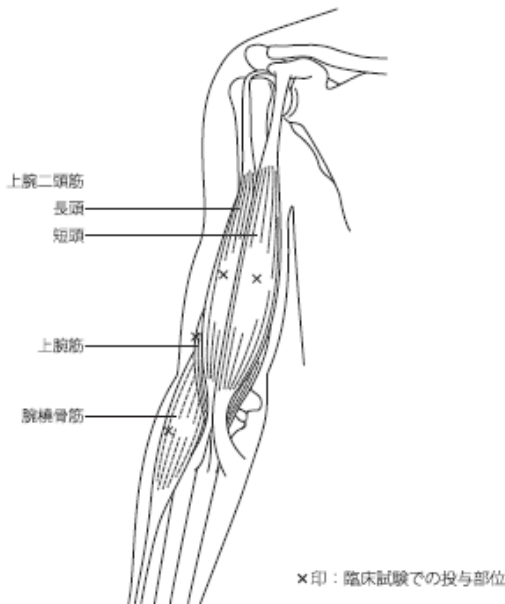
使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、<u>痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱</u>以外には使用しないこと。[ミオクロヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。] 「重要な基本的注意(1)」の項参照] (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。 (3) 痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、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、上肢痙縮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。] (4) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する投与は、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、膀胱鏡を用いた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。</u>	(1) 今回新たに申請する OAB 及び NB を追記した。 (2)～(3) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 (4) OAB 及び NB に対する本剤の投与には膀胱鏡を用いる必要があるため、本剤の投与可能な医師の要件を新たに設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(5) 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。〕 <u>〔「重大な副作用」の項参照〕</u> (6) 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〕 (7) <u>自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。</u>	(5) 「重大な副作用」の項に嚥下障害、呼吸障害の記載があるため、相互参照を設定した。 (6) 2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。 (7) 脊髄損傷等を有する一部のNB患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射による血圧上昇等を発現する可能性があり、適切に対応しなければ致死的な転帰に至る可能性もあるため設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。〕 (2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕 (3) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱においては、尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕</u> (4) 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） (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(1)～(2) 2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。 (3) 本剤の薬理学的作用又は投与手技により、尿路感染症又は尿閉を悪化させる可能性があるため設定した。 (4)～(5) 2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。 1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。 2) 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。 3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。 (2) 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。 (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。 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）。 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。 (4) <u>本剤を過活動膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。</u> 1) <u>以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。</u> ● <u>抗コリン薬又はβ₃アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者</u> ● <u>抗コリン薬又はβ₃アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者</u> ● <u>抗コリン薬又はβ₃アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者</u> 2) <u>下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞（前立腺の肥大等）の消失等、改善が十分に得られていることが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。</u>	(1)～(3) 2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。 (4) 本剤の投与対象を明確にするため設定した。また、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併しているOAB患者では、本剤の効果を十分に得られない可能性及び残尿量増加のリスクがあると考えられるため、下部尿路閉塞が改善してから本剤の投与を考慮することとした。

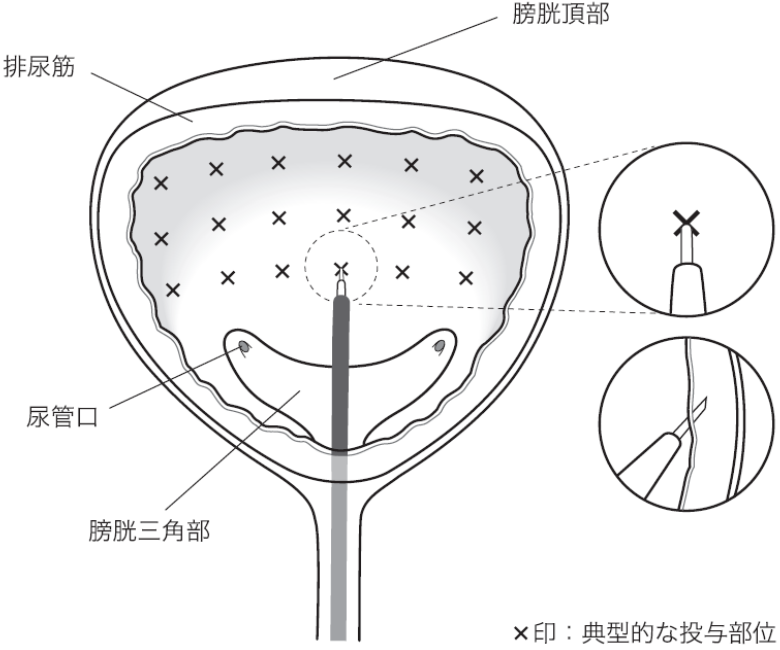
使用上の注意（案）	設定根拠
(5) <u>本剤を神経因性膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。</u> 1) <u>以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。</u> ● <u>抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者</u> ● <u>抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者</u> ● <u>抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者</u> 2) <u>下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。</u>	(5) 本剤の投与対象を明確にするため設定した。また、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している NB 患者では、当該疾患の治療を優先すべきと考えられることから設定した。更に、このような患者に本剤を投与する場合は、残尿量増加のリスクがあると考えられるため、投与前の残尿量にも注意し、慎重に本剤投与の可否を判断することとした。

使用上の注意（案）	設定根拠
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、<u>12 週間</u>の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として <u>400</u> 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 <u>400</u> 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：（省略） 片側顔面痙攣：（省略） 痙性斜頸：（省略）	(1) 本申請内容に基づき、本剤の投与間隔に係る表記及び上肢痙縮における本剤最大 1 回投与量を変更した。 (2)～(4) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 上肢痙縮以外の既存適応については、2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠																														
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、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。 (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。〕 <table><tr><th>投与筋</th><th>投与量 (単位/筋)</th><th>投与部位数（部位/ 筋）</th></tr><tr><td>上腕二頭筋</td><td>70</td><td>2</td></tr><tr><td>上腕筋</td><td>45</td><td>1</td></tr><tr><td>腕橈骨筋</td><td>45</td><td>1</td></tr><tr><td>橈側手根屈筋</td><td>50</td><td>1</td></tr><tr><td>尺側手根屈筋</td><td>50</td><td>1</td></tr><tr><td>深指屈筋</td><td>50</td><td>1</td></tr><tr><td>浅指屈筋</td><td>50</td><td>1</td></tr><tr><td>長母指屈筋</td><td>20</td><td>1</td></tr><tr><td>母指内転筋</td><td>20</td><td>1</td></tr></table>  ×印：臨床試験での投与部位	投与筋	投与量 (単位/筋)	投与部位数（部位/ 筋）	上腕二頭筋	70	2	上腕筋	45	1	腕橈骨筋	45	1	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	(1) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 (2) 各筋への推奨投与量及び投与部位数の表を、上肢痙縮に対して本剤 400 単位を投与した国内臨床試験の盲検期において有効性及び安全性が確認された投与量に基づき変更した。
投与筋	投与量 (単位/筋)	投与部位数（部位/ 筋）																													
上腕二頭筋	70	2																													
上腕筋	45	1																													
腕橈骨筋	45	1																													
橈側手根屈筋	50	1																													
尺側手根屈筋	50	1																													
深指屈筋	50	1																													
浅指屈筋	50	1																													
長母指屈筋	20	1																													
母指内転筋	20	1																													

使用上の注意（案）	設定根拠
×印：臨床試験での投与部位 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） 重度の原発性腋窩多汗症：（省略） 斜視：（省略） 痙攣性発声障害：（省略） <u>過活動膀胱/神経因性膀胱：</u> (1) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。</u>	上肢痙縮以外の既存適応については、2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。 (1) 排尿筋は膀胱内部の膀胱壁に存在する。目標とする部位を同定するためには膀胱鏡を用いる必要があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) <u>本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。</u> (3) <u>膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。</u>	(2) 本剤投与による疼痛を軽減するために使用可能な方法を記載した。局所麻酔薬の除去及び膀胱内の洗浄については、投与部位からの局所麻酔薬の体内への取り込みに伴う副作用の発現増加を防ぐため設定した。また、脊髄損傷等を有する一部のNB患者においては、自律神経異常反射を抑制し、かつ疼痛を軽減するため全身麻酔等の適切な麻酔を使用することを設定した。 (3) 膀胱鏡を用いて膀胱内部を観察し、注射部位を同定する際に一般的に行われる手順及びこの手順に従い膀胱を拡張した際に想定されるリスクを記載した。また、本剤の投与手技により、排尿困難、膀胱痛等が発現する可能性があり、これらに医療機関で速やかに対処できるようにするため、自排尿可能な患者では生理食塩液を自ら排出できることを確認する旨を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) <u>本剤 100 単位を投与する際は薬液 10mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。</u>（「適用上の注意(3)」の項参照）  ×印：典型的な投与部位	(4) OAB 患者（ボトックス 100 単位投与）及び NB 患者（ボトックス 200 単位投与）を対象とした国内外の臨床試験における投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度と同一の内容を設定した。
【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〕	2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、<u>痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱</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。 (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素である。 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、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 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヶ月、<u>過活動膀胱では通常 4～8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8～11 ヶ月</u>で消失し、投与を繰り返す必要がある。 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。 5) 痙性斜頸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 ヶ月の間に呼吸困難、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。〕	(1) 今回新たに申請する OAB 及び NB を追記した。 (2) 1) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 2) OAB 及び NB に関する効果持続期間を追加した。 3)～11) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月は避妊する。〔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。 12) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿閉及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。</u> 13) <u>脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。</u> (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。	12) OAB 及び NB 患者に対して以下の事項を事前に伝えるために設定した。 ・ 本剤の薬理学的作用に起因する残尿量増加のための導尿実施の可能性 ・ 本剤の薬理学的作用による尿閉の発現リスク ・ 本剤の薬理学的作用又は投与手技による尿路感染の発現リスク ・ 尿閉又は尿路感染の初期症状 13) 脊髄損傷等の原因疾患により日常生活動作の制限のある NB 患者において、本剤投与による筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性があるため設定した。 (3)～(11) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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、経過観察を十分にを行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。 (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。 (6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、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。 (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、観察を十分にを行いながら慎重に投与すること。 (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] (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） (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。 (11) 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
(12) <u>本剤を過活動膀胱及び神経因性膀胱患者に投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。〔「重大な副作用」の項参照〕</u>	(12) OAB 及び NB 患者において本剤投与により尿路感染が発現する可能性があり、適切な感染対策を講じる必要があることから、設定した。
(13) <u>抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、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>	(13) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の OAB 及び NB 患者に対して本剤を排尿筋に注射した後に出血するリスクが増大することから、設定した。
(14) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。</u>	(14) OAB 及び NB 患者における本剤の投与手技によるリスクを記載し、いずれかが発現した場合に適切に対処できるようにするため、設定した。
(15) <u>自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。</u>	(15) 脊髄損傷等を有する一部の NB 患者における本剤の投与手技による自律神経異常反射のリスクがあるため、緊急処置の必要性について記載した。
(16) <u>導尿を実施していない過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</u>	(16) OAB 及び NB 患者においては、本剤投与により残尿量が増加する可能性があることから設定した。

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）			2018 年 5 月改訂（第 21 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
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 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 195 例（1.90%）、顔面麻痺 158 例（1.54%）、流涙 80 例（0.78%）であった（再審査終了時）。 痙性斜頸を対象とした使用成績調査 10645 症例中、508 例（4.77%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害 208 例（1.95%）、局所性筋力低下 89 例（0.84%）、脱力(感)31 例（0.29%）であった（再審査終了時）。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。 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）。 <u>脳卒中後の上肢痙縮患者に本剤 400 単位を投与した国内臨床試験において、総症例 124 例中 2 例（2%）に副作用が報告された。その内訳は筋力低下 1 例（<1%）、注射部位腫脹 1 例（<1%）であった（承認時）。</u> 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、注射部位疼痛各 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）。	OAB、NB 及び上肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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）。 過活動膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 232 例中 59 例（25%）に副作用が報告された。その主なものは、尿路感染 17 例（7%）、排尿困難 14 例（6%）、残尿量増加 14 例（6%）、尿閉 12 例（5%）であった（承認時）。 神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 21 例中 1 例（5%）に尿閉の副作用が報告された（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もので、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。 また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。 2) 眼障害（0.33%）：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。	1)～4) 既存適応を対象とした使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、OAB、NB 及び上肢痙攣を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、副作用の頻度を再集計した。

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 嚔下障害（0.72%）、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。〔「警告(5)」の項参照〕 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。 5) 尿閉（0.05%）：尿閉があらわれることがあるので、<u>排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。</u>〔「重要な基本的注意(16)」の項参照〕 6) 尿路感染（0.06%）：<u>尿路感染があらわれることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</u>〔「重要な基本的注意(12)」の項参照〕	3) 「警告」の項に呼吸困難に関する記載があるため、相互参照を設定した。 5) OAB 及び NB 患者において尿閉が発現する可能性があり、必要に応じて導尿を実施することがあるため、設定した。 6) OAB 及び NB 患者において尿路感染が発現する可能性があり、初期症状があらわれた場合には適切な処置を行う必要があるため、設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠
(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。				「泌尿器」の分類を新たに設け、既存適応を対象とした使用成績調査結果及び国内臨床試験結果に、OAB、NB 及び上肢痙縮を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、副作用の頻度を再集計した。 また、CCDS の記載に基づき OAB 及び NB 治療に関連する副作用を追加した。
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明	
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反、 <u>筋力低下</u>	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 ^{注1} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、 <u>注射部位過敏反応</u>	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、 <u>便秘</u> 、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、 <u>不眠症</u>	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	
泌尿器		<u>排尿困難</u> 、 <u>残尿量増加</u> 、 <u>頻尿</u>	<u>細菌尿</u> 、 <u>膀胱憩室</u> 、 <u>尿失禁</u>	

使用上の注意（案）				設定根拠
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明	
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、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、 <u>疲労</u>	
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。				2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕				2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。
7. 小児等への投与 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び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。				2018年5月改訂（第21版）添付文書から変更なし。

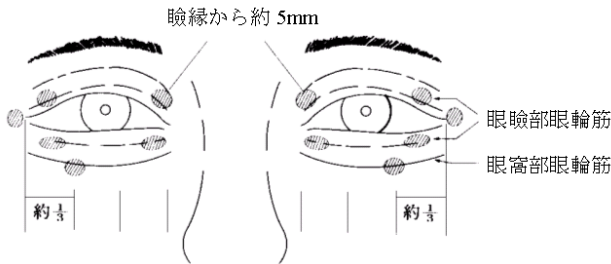
使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。【「その他の注意(5)」の項参照】 (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危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。	2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。
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、<u>痙攣性発声障害</u>、<u>過活動膀胱及び神経因性膀胱</u>の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。 また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内にのみ注射すること。 (2) 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 パイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。	(1) 今回新たに申請する OAB 及び NB を追記した。 (2) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 (3) NB 治療時の調製方法について記載した。

使用上の注意（案）			設定根拠																							
<table><tr><td></td><td>溶解液の量 （日局生理食塩液）</td><td>溶解後のボツリヌス 毒素濃度</td></tr><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>5.0 mL</td><td>1.0 単位/0.1mL</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>10.0 mL</td><td>1.0 単位/0.1mL</td></tr></table>				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	5.0 mL	1.0 単位/0.1mL	100 単位	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL	
	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																								
	5.0 mL	1.0 単位/0.1mL																								
100 単位	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL																								
	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL																								
	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL																								
	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL																								
	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL																								
<u>神経因性膀胱への投与に際し、本剤 200 単位を 30mL の薬液として調製する場合は、①100 単位バイアル 2 本をそれぞれ 6mL の日局生理食塩液で溶解し、②合計 12mL の薬液を 3 本の 10mL シリンジに 4mL ずつ吸引した後、③各シリンジに追加で 6mL の日局生理食塩液を吸引する。3 本のシリンジはそれぞれ薬液 10mL（約 67 単位）を含有する。</u> 2) 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。 3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。 4) 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。			(4)～(5) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。																							

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。<u>また、膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内*に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた³⁾。</u> <u>*：過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。</u>	(1)～(4) 2018 年 5 月改訂（第 21 版）添付文書から変更なし。 (5) OAB 及び NB 患者において、本剤が適切な部位に投与されなかった際には、ヒト（男性）においても膀胱結石が生じる可能性は否定できないため設定した。

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、痙攣性発声障害
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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 <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 ヶ月以内の再投与は避けること。 *痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 【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 ヶ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

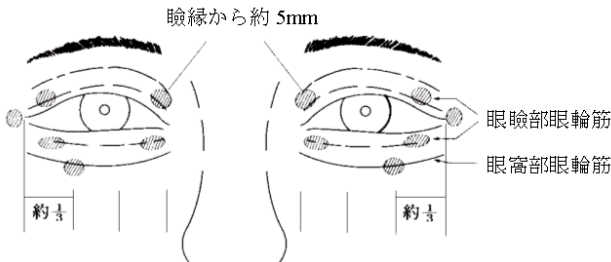
	【上肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。 *緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等 【下肢痙縮】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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 【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。 【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。 【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。 【痙攣性発声障害】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。 ・内転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。 再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、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。					
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 ヶ月と長く、臨床においても、再投与は前の効果の消失後に行うことから、慢性毒性試験は間欠投与で実施し、亜急性毒性試験は実施していない。					
	慢性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 12, 16, 24	無毒性 量：16	左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆が用量依存的にみられ、粗毛、紅涙、削瘦が散見された。また、両側の腓腹筋と大腿二頭筋の萎縮・変性、腓腹筋重量減少及び精巣の変性が認められた。
	サル	1 年間	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8,	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		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	【眼瞼痙攣の場合】 副作用発現率 8/81 例 = 9.9% 副作用の種類（件数） 複視（2）、閉瞼不全（2）、眼瞼下垂（1）、注射部位引きつり感（1）、結膜炎（1）等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類（件数） 白血球減少（2）、血小板減少（1）等 【片側顔面痙攣の場合】 副作用発現率 32/89 例 = 36.0 % 副作用の種類（件数） 顔面麻痺（10）、閉瞼不全（9）、眼瞼下垂（6）、口角下垂（4）、霧視（3）、流涙（3）等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類（件数） CK 上昇（2）、好酸球増加（1）、GOT 上昇（1）、血清 Ca 増加（1）等 【痙性斜頸の場合】 副作用発現率 55/155 例 = 35.5 % 副作用の種類（件数） 嚥下障害（21）、頸部筋脱力（21）等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類（件数） CPK 上昇（5）、リンパ球増加（4）、GPT 上昇（3）、LDH 上昇（3）、白血球増多（3）等 【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 【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 【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） 発汗（3）、四肢痛（1） 【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） 【痙攣性発声障害の場合】 内転型痙攣性発声障害の場合 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 外転型痙攣性発声障害の場合 副作用発現率 1／2 例 = 50.0% 副作用の種類（例数） 発声障害（1）
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入

【追 加】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁
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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、<u>2 ヶ月以内の再投与は避ける</u>投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 <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、<u>2 ヶ月以内の再投与は避ける</u>投与間隔は 8 週以上とすること。 *痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 【痙性斜頸】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・ 初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・ 症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、<u>2 ヶ月以内の再投与は避ける</u>投与間隔は 8 週以上とすること。 *緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等 【上肢痙攣】 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<u>400</u> 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<u>400</u> 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投与間隔は12週以上とすること。

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

【下肢痙縮】

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投与間隔は12週以上とすること。

*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。

【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投与間隔は16週以上とすること。

【斜視】

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

・初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

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

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

(4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

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

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

	再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。 【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。 【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。																																								
劇薬等の指定																																									
市販名及び有効成分・分量																																									
毒性	<u>急性毒性</u> <table><tr><th>動物種 (性)</th><th>投与経路</th><th>投与量 (単位/kg)</th><th>概略の致死量 (単位/kg)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット (♀)</td><td>膀胱 (排尿筋)</td><td>10 50 100</td><td>100</td><td>≥ 10: 体重↓ ≥ 50: 摂餌量↓、一般状態への影響、骨格筋萎縮、横隔膜の単一筋線維壊死 100: 死亡、一般状態への影響、横隔膜の筋線維萎縮、胸腔拡張</td></tr><tr><td>サル (♀)</td><td>膀胱 (排尿筋)</td><td>12 24</td><td>≥ 24</td><td>影響なし</td></tr><tr><td rowspan="2">サル (♀)</td><td>膀胱 (排尿筋)</td><td>12 24 36</td><td>≥ 36</td><td>36: 体重減少</td></tr><tr><td>膀胱周囲 (子宮)</td><td>6単位</td><td>≥ 6単位</td><td>影響なし</td></tr></table> <u>慢性毒性</u> <table><tr><th>動物種 (性)</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (単位/kg)</th><th>無毒性量 (単位/kg)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>サル (♂♀)</td><td>9ヵ月 (3ヵ月間隔で4回)</td><td>膀胱 (排尿筋)</td><td>12 24 36</td><td>12</td><td>12: 骨格筋病変(大腿筋; 軽微) ≥ 24: 眼瞼下垂、呼吸困難、骨格筋病変(大腿筋及び横隔膜)、死亡</td></tr></table>					動物種 (性)	投与経路	投与量 (単位/kg)	概略の致死量 (単位/kg)	主な所見	ラット (♀)	膀胱 (排尿筋)	10 50 100	100	≥ 10: 体重↓ ≥ 50: 摂餌量↓、一般状態への影響、骨格筋萎縮、横隔膜の単一筋線維壊死 100: 死亡、一般状態への影響、横隔膜の筋線維萎縮、胸腔拡張	サル (♀)	膀胱 (排尿筋)	12 24	≥ 24	影響なし	サル (♀)	膀胱 (排尿筋)	12 24 36	≥ 36	36: 体重減少	膀胱周囲 (子宮)	6単位	≥ 6単位	影響なし	動物種 (性)	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	無毒性量 (単位/kg)	主な所見	サル (♂♀)	9ヵ月 (3ヵ月間隔で4回)	膀胱 (排尿筋)	12 24 36	12	12: 骨格筋病変(大腿筋; 軽微) ≥ 24: 眼瞼下垂、呼吸困難、骨格筋病変(大腿筋及び横隔膜)、死亡
動物種 (性)	投与経路	投与量 (単位/kg)	概略の致死量 (単位/kg)	主な所見																																					
ラット (♀)	膀胱 (排尿筋)	10 50 100	100	≥ 10: 体重↓ ≥ 50: 摂餌量↓、一般状態への影響、骨格筋萎縮、横隔膜の単一筋線維壊死 100: 死亡、一般状態への影響、横隔膜の筋線維萎縮、胸腔拡張																																					
サル (♀)	膀胱 (排尿筋)	12 24	≥ 24	影響なし																																					
サル (♀)	膀胱 (排尿筋)	12 24 36	≥ 36	36: 体重減少																																					
	膀胱周囲 (子宮)	6単位	≥ 6単位	影響なし																																					
動物種 (性)	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	無毒性量 (単位/kg)	主な所見																																				
サル (♂♀)	9ヵ月 (3ヵ月間隔で4回)	膀胱 (排尿筋)	12 24 36	12	12: 骨格筋病変(大腿筋; 軽微) ≥ 24: 眼瞼下垂、呼吸困難、骨格筋病変(大腿筋及び横隔膜)、死亡																																				
副作用	【<u>上肢痙縮 400単位の場合</u>】 副作用発現率 2/124例 = 2% 副作用の種類 (件数) 筋力低下 (1)、注射部位腫脹 (1) 【<u>過活動膀胱の場合</u>】 副作用発現率 59/232例 = 25% 副作用の種類 (件数) 尿路感染 (17)、排尿困難 (14)、残尿量増加 (14)、尿閉 (12)、																																								

	<u>【神経因性排尿筋過活動の場合】</u> 副作用発現率 1/21 例 = 5% 副作用の種類 (件数) 尿閉 (1)
会社	

(取消線：削除、下線：追加)

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.1						
TX01064	A 14-day intradetrusor single injection toxicity study in rats.	2001年10月～ 2002年3月	Allergan (米国)	海外	社内資料	参考
TX02086	A single dose range bladder injection toxicity study in cynomolgus monkeys.	2002年9月～ 2003年2月	Allergan (米国)	海外	社内資料	参考
TX03052	A 2-month single dose bladder toxicity and peribladder injection safety study in cynomolgusmonkeys.	2003年9月～ 2004年3月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
TX02042	A 2-month single dose periprostatic injection safety study in cynomolgus monkeys.	2002年5月～ 2002年10月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2						
TX05046	A 9-Month Repeat Dose Bladder Injection Safety Study in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Recovery.	2005年9月～ 2007年10月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
4.3.1-1	Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence.	2010	Abrams P, Andersson KE, Bircder L, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 2010;29:213-40.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
4.3.1-2	Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity.	2008	Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al.	海外	Eur Urol. 2008 Jun;53:1245-53.
4.3.1-3	Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis.	1987	Bandyopadhyay S, Clark AW, DasGupta BR, et al.	海外	J Biol Chem. 1987;262:2660-3.
4.3.1-4	Cell entry strategy of clostridial neurotoxins.	2009	Binz T, Rummel A.	海外	J Neurochem. 2009;109:1584-95.
4.3.1-5	EAU guidelines on urinary incontinence in adults.	2017	Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al.	海外	European association of urology. 2017;1-91.
4.3.1-6	Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A.	2006	Comp��rat E, Reitz A, Delcourt A, et al.	海外	Eur Urol. 2006 Nov;50:1058-64.
4.3.1-7	Botulinum toxin: mechanisms of action.	2005	Dressler D, Adib Saberi F.	海外	Eur Neurol. 2005;53:3-9.
4.3.1-8	Bacterial toxins: a table of lethal amounts.	1982	Gill DM.	海外	Microbiol Rev. 1982;46:86-94.
4.3.1-9	Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. AUA/SUFU guideline.	2014	Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al.	海外	American urological association education and research. 2014;1-57.
4.3.1-10	Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder.	2004	Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al.	海外	Eur Urol. 2004 Dec;46:784-91.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
4.3.1-11	Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers.	2010	Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2010;334:1080-6.
4.3.1-12	Response of the chick ciliary ganglion-iris neuromuscular preparation to botulinum neurotoxin.	1990	Lomneth R, Suszkiw JB, DasGupta BR.	海外	Neurosci Lett. 1990;113:211-6.
4.3.1-13	Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design.	2010	Montal M.	海外	Annu Rev Biochem. 2010;79:591-617.
4.3.1-14	Bacterial toxins and the nervous system: neurotoxins and multipotential toxins interacting with neuronal cells.	2010	Popoff MR, Poulain B.	海外	Toxins. 2010;2:683-737.
4.3.1-15	Peripheral actions of the botulinum toxins. In: Simpson LL, editor. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin.	1989	Simpson LL.	海外	San Diego, CA: Academic Press. 1989;p153-78.
4.3.1-16	The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin.	1981	Simpson LL.	海外	Pharmacol Rev. 1981;33:155-88.
4.3.1-17	A 9-Month Repeat Dose Prostate Injection Safety Study in Cynomolgus Monkeys, with a 6-Month Recovery Period.	2007	Study No: TX05055	海外	—
4.3.1-18	A Single Dose Intraprostatic Study in the Cynomolgus Monkey.	2008	Study No: TX07077-TX	海外	—
4.3.1-19	Advances in the management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis.	2013	Yonnet GJ, Fjeldstad AS, Carlson NG, et al.	海外	Int J MS Care. 2013;15:66-72.
4.3.1-20	過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン（第2版）.	2015	日本排尿機能学会	国内	東京:リッチヒルメディカル; 2015:6-11.

第5部（臨床試験報告書）						
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
5.3.5.1 (OAB)						
204947	A phase III study to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 (botulinum toxin type A) in patients with overactive bladder (Interim Report)	2016年8月10日～ ■年■月■日 (中間カットオフ)	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価
204947	A phase III study to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 (botulinum toxin type A) in patients with overactive bladder (Final Report)	2016年8月10日～ 2018年11月20日	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価
191622-095	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX as Applicable in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence	2009年9月15日～ 2011年7月21日	Allergan	海外	社内資料	評価
191622-520	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX as Applicable in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence	2009年10月9日～ 2011年8月17日	Allergan	海外	社内資料	評価

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
191622-077	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Urge Incontinence	2005年7月28日～ 2008年6月26日	Allergan	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 (OAB)						
191622-096	A Multicenter, Long-term Follow-up Study of the Safety and Efficacy of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence	2010年3月29日～ 2014年8月5日	Allergan	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 (OAB)						
ISE	Integrated Summary of Effectiveness of BOTOX for the Treatment of Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence	—	Allergan	海外	社内資料	参考
ISS	Integrated Summary of Safety of BOTOX for the Treatment of Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence	—	Allergan	海外	社内資料	参考
—	Pooled Analysis Report_Pooled Analysis Report of the Male Population for EU Post-Approval Commitments_Submitted on Mar 2017	—	Allergan	海外	社内資料	参考

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 (OAB)						
QOL	Further Qualitative Development of the Urinary Incontinence - Specific Quality of Life Questionnaire (I-QOL) in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Urge Incontinence	—	Allergan	海外	社内資料	参考
5.3.5.1 (NDO)						
191622-515	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by Treatment with BOTOX in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity	2006年9月8日～ 2010年5月4日	Allergan	海外	社内資料	評価
191622-516	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity	2007年5月27日～ 2010年4月8日	Allergan	海外	社内資料	評価
204948	A phase III study to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 (botulinum toxin type A) in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity (Interim Report)	2016年10月11日～ ■■■年■月■日 (中間カットオフ)	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価
204948	A phase III study to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 (botulinum toxin type A) in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity (Final Report)	2016年10月11日～ 2018年12月20日	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価

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
191622-511	A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Urinary Incontinence caused by Detrusor Hyperreflexia	2001年10月17日～ 2002年12月19日	Allergan	海外	社内資料	評価
191622-518	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study to Explore the Dose Dependent Response to Three Dose Levels of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by an Open Label Extension Phase in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity	2007年12月13日～ 2010年7月15日	Allergan	海外	社内資料	評価
191622-117	BOTOX for the Treatment of Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Multiple Sclerosis	2012年7月19日～ 2015年3月27日	Allergan	海外	社内資料	参考
191622-082	A Placebo-Controlled, Randomized, Safety and Efficacy Study of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity and Neurological Respiratory Impairment	2007年6月6日～ 2012年12月19日	Allergan	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 (NDO)						
191622-094	A Multicenter, Long-term Follow-up Study of the Safety and Efficacy of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity	2009年4月9日～ 2013年9月4日	Allergan	海外	社内資料	評価

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
5.3.5.3 (NDO)						
ISE	Integrated Summary of Efficacy of BOTOX for the Treatment of Patients with Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity	—	Allergan	海外	社内資料	参考
ISS	Integrated Summary of Safety of BOTOX for the Treatment of Patients with Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity	—	Allergan	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 (NDO)						
191622-057	A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Safety Study of Pulmonary Function in Patients with Reduced Lung Function Treated with BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex for Focal Upper Limb Spasticity Due to Upper Motor Neuron Syndrome	2003年11月17日～ 2009年8月17日	Allergan	海外	社内資料	参考
5.3.5.1 (ULS)						
207660	A phase III study (a placebo-controlled, randomized, double-blind comparative study and an open-label, uncontrolled study) to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 in patients with post-stroke upper limb spasticity	2017年8月2日～ ■■■年■月■■日 (中間)	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価
207660	A phase III study (a placebo-controlled, randomized, double-blind comparative study and an open-label, uncontrolled study) to evaluate the efficacy and safety of GSK1358820 in patients with post-stroke upper limb spasticity(Final Report)	2017年8月2日～ 2018年1月10日	GlaxoSmithKline	国内	社内資料	評価

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
5.3.5.3 (ULS)						
ISS	Integrated Summary of Safety of BOTOX 400 U in Upper Limb Adult Spasticity and Other Indications	—	Allergan	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 (ULS)						
191622-127	Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group single treatment cycle study of the safety and efficacy of BOTOX 300 units (U) and 500 U for the treatment of spasticity involving the muscles of the elbow and shoulder in adult poststroke patients.	2014年5月20日～ 2015年12月14日	Allergan	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-2018 through 30-June-2018)	2018年1月1日～ 2018年6月30日	Allergan	海外	社内資料	参考
—	Periodic Safety Update Report (PSUR) in Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) Format (01-January-2016 through 31-December-2018)	2018年1月1日～ 2018年12月31日	Allergan	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	Botulinum A toxin (BOTOX) injection for the treatment of refractory overactive bladder.	2004	Abdelmalak JB, Rackley RR, Vasavada SP, et al.	海外	American Urological Association Annual Meeting. 2004;abs513.
5.4.1-2	Overactive bladder significantly affects quality of life.	2000	Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al.	海外	Am J Manag Care. 2000;6 (11 Suppl):S580-90.
5.4.1-3	The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society.	2002	Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 2002;21:167-78.
5.4.1-4	Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence.	2010	Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 2010;29:213-40.
5.4.1-5	Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects.	2008	Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, et al.	海外	Eur Urol. 2008;53(5):1021-8.
5.4.1-6	Shoulder pain in hemiplegia.	1985	Andersen LT.	海外	Am J Occup Ther. 1985;39(1):11-9.
5.4.1-7	Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity.	2005	Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al.	海外	J Urol. 2005;174(3):977-83.
5.4.1-8	Botulinum toxin A (BOTOX) in the treatment of non neurogenic detrusor overactivity incontinence.	2004	Bagi P, Kroyer K.	海外	Joint meeting of the International Continence Society (ICS) and the International Urogynecological Association (IUGA). 2004;abs383.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-9	Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study.	2014	Bartel P, Krebs J, Wollner J, et al.	海外	Spinal Cord. 2014;52:295-7.
5.4.1-10	Anaerobic bacteria. In: The Merck manual of diagnosis and therapy: infectious diseases. 18th ed.	2006	Beers MH.	海外	Whitehouse Station:Merck Research Laboratories; 2006:1498-9.
5.4.1-11	Rehabilitation medicine: 1. Autonomic dysreflexia.	2003	Blackmer J.	海外	CMAJ. 2003;169(9):931-5.
5.4.1-12	EAU Guidelines on Neuro-Urology.	2017	Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, et al.	海外	European Association of Urology. 2017.
5.4.1-13	Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity.	1987	Bohannon RW, Smith MB.	海外	Phys Ther. 1987;67(2):206-7.
5.4.1-14	Inter- and Intrarater reliability of the Ashworth scale and the disability assessment scale in patients with upper-limb poststroke spasticity.	2002	Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, et al.	海外	Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:1349-54.
5.4.1-15	Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity.	1997	Brin MF, the Spasticity Study Group.	海外	Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S208-20.
5.4.1-16	EAU Guidelines on urinary incontinence in adults.	2017	Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al.	海外	Available at URL (2018.10.18): http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Urinary-Incontinence_2017_webV2.pdf . 2017.
5.4.1-17	Successful use of bladder botulinum toxin injection to treat refractory overactive bladder.	2003	Chancellor MB, O'Leary M, Erickson J, et al.	海外	J Urol. 2003;169(Suppl 4):351.
5.4.1-18	A report on a randomly sampled questionnaire survey about renal stone disease in Hong Kong.	2008	Chan SW, Ng CF, Man CW, et al.	海外	Hong Kong Med J. 2008;14:427-31.

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	Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients.	2000	Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, et al.	海外	Spinal Cord. 2000;38:490-4.
5.4.1-20	Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder.	2010	Coelho A, Dinis P, Pinto R, et al.	海外	Eur Urol. 2010;57:884-90.
5.4.1-21	Validation of treatment benefit scale for assessing subjective outcomes in treatment of overactive bladder.	2008	Colman S, Chapple C, Nitti V, et al.	海外	Urology. 2008;72:803-7.
5.4.1-22	Complications in stroke patients: A study carried out at the rehabilitation medicine service, Changi general hospital.	2003	Doshi VS, Say JH, Young SH-Y, et al.	海外	Singapore Med J. 2003;44(12):643-52.
5.4.1-23	Neurogenic lower urinary tract dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013.	2016	Drake MJ, Apostolidis A, Cocci A, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 2016;35(6):657-65.
5.4.1-24	Review of the epidemiology of overactive bladder.	2016	Eapen RS, Radomski SB.	海外	Res Rep Urol. 2016;8:71-6.
5.4.1-25	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis.	2015	EMA.	海外	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2015.
5.4.1-26	Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence.	2002	EMA.	海外	Committee for Proprietary Medicinal Products. 2002
5.4.1-27	EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life.	1990	EuroQol Group.	海外	Health Policy. 1990;16:199-208.
5.4.1-28	The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence.	2004	Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL.	海外	J Urol. 2004;172:2316-20.
5.4.1-29	Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry.	1995	Forster A1, Young J.	海外	BMJ. 1995;311(6997):83-6.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-30	Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs.	2002	Foxman B.	海外	Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S.
5.4.1-31	Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections.	2008	Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, et al	海外	Eur Urol. 2008;53:613-9.
5.4.1-32	Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients.	1992	Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E.	海外	J Urol. 1992;147:416-8.
5.4.1-33	Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline	2014	Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al.	海外	AUA/SUFU guideline. 2014.
5.4.1-34	Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity.	1995	Grazko MA, Polo KB, Jabbari B.	海外	Neurology. 1995;45(4):712-7.
5.4.1-35	Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients.	2000	Gregson JM, Leathley MJ, Moore AP, et al.	海外	Age Ageing. 2000;29:223-8.
5.4.1-36	A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey.	2008	Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, et al.	海外	BJU Int. 2008;101:52-8.
5.4.1-37	Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients.	2013	Hikita K, Honda M, Kawamoto B.	海外	Int J Urol. 2013;20(1):94-9.
5.4.1-38	Association between botulinum toxin injection into the arm and changes in gait in adults after stroke.	2005	Hirsch MA, Westhoff B, Toole T, et al.	海外	Mov Disord. 2005;20(8):1014-20.
5.4.1-39	Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome – overactive bladder symptom score.	2006	Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al.	海外	Urology. 2006;68:318-23.
5.4.1-40	Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study.	2006	Indridason OS, Birgisson S, Edvardson VO, et al.	海外	Scand J Urol Nephrol. 2006;40:215-20.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-41	Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries.	2006	Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al.	海外	BJU Int. 2006a;97(1):96-100.
5.4.1-42	Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study.	2006	Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al.	海外	Eur Urol. 2006b;50(6):1306-15.
5.4.1-43	Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire.	1994	Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al.	海外	J Clin Epidemiol. 1994;47(1):81-7.
5.4.1-44	Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity.	2017	Kaviani A, Khavari R.	海外	Urol Clin North Am. 2017;44(3):463-74.
5.4.1-45	A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women.	1997	Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al.	海外	Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:1374-9
5.4.1-46	How much is enough and who says so? The case of the King's Health Questionnaire and overactive bladder.	2004	Kelleher CJ, Pleil AM, Reese PR, et al.	海外	BJOG. 2004;111:605-12.
5.4.1-47	The EuroQol Instrument: an index of health-related quality of life. In: Spilker B, editor. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd ed.	1996	Kind P.	海外	Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers; 1996:191-201.
5.4.1-48	Persistence and adherence of solifenacin treatment for Japanese women with overactive bladder.	2012	Kobayashi M, Nukui A, Kurokawa S, et al.	海外	Urogynaecologia. 2012;26:e9.
5.4.1-49	Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment?	2017	Koschorke M, Leitner L, Sadri H, et al.	海外	Epub. 2017;120(6):848-54.
5.4.1-50	Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents.	2004	Kuo HC.	海外	Urology. 2004;63:868-72.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-51	Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: a population analysis.	2000	Lawrence M, Guay DR, Benson SR, et al.	海外	Pharmacotherapy. 2000 Apr;20(4):470-5.
5.4.1-52	Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review.	2010	Leong RK, De Wachter SG, van Kerrebroeck PE.	海外	Urol Int. 2010;84:245-53.
5.4.1-53	Application of guidelines to the evaluation of the male patient with urgency and/or incontinence.	2014	Mangera A, Chapple CR.	海外	Curr Opin Urol. 2014;24(6):547-52.
5.4.1-54	Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	2012	Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al.	海外	Am J Phys Med Rehabil. 2012;91:1007-19.
5.4.1-55	Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients.	1981	McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, et al.	海外	J Urol. 1981;126(2):205-9.
5.4.1-56	How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study.	2001	Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al.	海外	BJU Int. 2001;87:760-6.
5.4.1-57	Reliability of Ashworth and modified Ashworth scales in children with spastic cerebral palsy.	2008	Mutlu A, Livanelioglu A, Gunel MK.	海外	BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:44-doi: 10.1186/1471-2474-9-44.
5.4.1-58	Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications.	2010	Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al.	海外	Mov Disord. 2010;25:2211-8.
5.4.1-59	Urinary Tract Infections in the Elderly.	2009	Nicolle LE.	海外	Clin Geriatr Med. 2009 Aug;25(3):423-36.
5.4.1-60	Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes.	2011	Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, et al.	海外	Int J Urol. 2011;18:483-7.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-61	Twelve months follow-up of injection of onabotulinumtoxinA into vesical submucosa for refractory non-neurogenic overactive bladder.	2013	Okamura K, Takei M, Nojiri Y, et al.	海外	Low Urin Tract Symptoms. 2013;5:55-9.
5.4.1-62	Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management.	2015	Panicker JN, Fowler C, Kessler TM.	海外	Lancet Neurol 2015;14:720-32.
5.4.1-63	Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities.	2001	—	海外	Paralyzed Veterans of America / Consortium for Spinal Cord Medicine. Washington (DC). 2001;1.
5.4.1-64	Quality of Life of Women with Urinary Incontinence: Further Development of the Incontinence Quality of Life Instrument (I-QOL).	1999	Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, et al.	海外	Urology. 1999;53(1):71-6.
5.4.1-65	Botulinum toxin works as well in the short term in idiopathic detrusor overactivity (IDO) as in neurogenic detrusor overactivity (NDO).	2004	Popat R, Apostolidis A, Fowler CJ, et al.	海外	Joint meeting of the International Continence Society (ICS) and the International Urogynecological Association (IUGA). 2004;abs175.
5.4.1-66	Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience.	2004	Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, et al.	海外	Urology. 2004;63:1071-5.
5.4.1-67	Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder.	2013	Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, et al.	海外	Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):146-55.
5.4.1-68	Assessment and treatment of urinary incontinence.	2000	Scientific Committee of the First International Consultation on Incontinence (SCFICI).	海外	Lancet. 2000;355:2153-8.
5.4.1-69	Botulinum toxin injections to treat overactive bladder.	2004	Schmid DM, Schurch B, John H, et al.	海外	Eur Urol Suppl. 2004;3(2):131 abs 516.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-70	Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results.	2000	Schurch B, Stohrer M, Kramer G, et al.	海外	J Urol. 2000;164(3):692-7.
5.4.1-71	Botulinum toxin-A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence.	2007	Schurch B, Denys P, Kozma CM, et al.	海外	Eur Urol. 2007;52:850-9.
5.4.1-72	Pharmacologic weakening of extraocular muscles.	1973	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	海外	Invest Ophthalmol. 1973 Dec;12(12):924-7.
5.4.1-73	Botulinum toxin A injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury: multi-institutional experience in Japan.	2015	Sengoku A, Okamura K, Kimoto Y, et al.	海外	Int J Urol. 2015;22(3):306-9.
5.4.1-74	Inter-rater reliability of the modified Ashworth scale for spasticity in hemiplegic patients.	1992	Sloan RL, Sinclair E, Thompson J, et al.	海外	Int J Rehabil Res. 1992;15:158-61.
5.4.1-75	Surgical options for drug-refractory overactive bladder patients.	2010	Starkman JS, Smith CP, Staskin DR.	海外	Rev Urol. 2010;12(2-3):e97-e110.
5.4.1-76	Prevalence and burden of overactive bladder in the United States.	2003	Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al.	海外	World J Urol. 2003;20:327-36.
5.4.1-77	The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures.	1999	Stohrer M, Goepel M, Kondo A, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 1999;18(2):139-58.
5.4.1-78	Intramuscular injection of 125I-botulinum neurotoxin-complex versus 125I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution.	2003	Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, et al.	海外	Toxicon. 2003;42:461-9.
5.4.1-79	Health-related quality of life and economic impact of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition: a systematic review.	2013	Tapia C, Khalaf K, Berenson K, et al.	海外	Health Qual Life Outcomes. 2013;11:13.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-80	Natural history of multiple sclerosis among patients treated with glatiramer acetate.	2008	Tyry T, Davis P, Vollmer T, et al.	海外	Int J MS Care. 2008;10(1):37 Abs S84.
5.4.1-81	Endoscopic Ballistic Lithotripsy in the Treatment of Bladder Calculi in Patients with Neurogenic Voiding Dysfunction.	1996	Vespasiani G, Pesce F, Agro FE.	海外	Journal of Endourology. 1996;10(6):551-4.
5.4.1-82	Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure.	1996	Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, et al.	海外	Urology. 1996;47(1):67-72.
5.4.1-83	Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX Economic Spasticity Trial (BEST).	2014	Ward AB, Wissel J, Borg J, et al.	海外	J Rehabil Med. 2014;46(6):504-13.
5.4.1-84	Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: preliminary results of a prospective non-randomised study.	2004	Werner M, Schmid D, Schurch B, et al.	海外	Joint meeting of the International Continence Society (ICS) and the International Urogynecological Association (IUGA). 2004;abs168
5.4.1-85	Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994.	2008	West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, et al.	海外	Am J Kidney Dis. 2008;51(5):741-7.
5.4.1-86	Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A.	2007	Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, et al.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:845-8.
5.4.1-87	Trigonum and bladder base injection of Botulinum Toxin A (BTX) in patients with severe urgency-frequency-syndrome refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation.	2001	Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, et al.	海外	Neurourol Urodyn. 2001;20(4):412-3.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-88	上肢痙縮治療の歩行に対する効果.	2018	有島 英孝, 松尾 英明, 北出 一平, ら	国内	Jpn J Rehabil Med. 2018;55:484-8.
5.4.1-89	二次障害.	2000	猪飼 哲夫.	国内	総合リハ. 2000;28(12):1127-32.
5.4.1-90	神経因性排尿筋過活動に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法.	2012	井川 靖彦.	国内	排尿障害プラクティス. 2012;20(3):217-23.
5.4.1-91	過活動膀胱治療薬の変更が患者の薬に対する印象や満足度を与える影響.	2010	伊藤 秀明, 秋野 裕信, 細川 高志, ら.	国内	泌尿器外科. 2010;23:1751-8.
5.4.1-92	過活動膀胱の医療経済.	2008	井上 幸恵, 小林 慎, 菅谷 公男.	国内	日泌尿会誌. 2008;99:713-22.
5.4.1-93	高齢化社会における排尿障害の現状.	2017	江藤 正俊.	国内	臨床と研究. 2017;94:139-41.
5.4.1-94	痙縮のメカニズムと評価法.	2012	鏡原 康裕.	国内	臨床リハ. 2012;21(10):936-43.
5.4.1-95	β_3 アドレナリン受容体作動薬(ミラベグロン)長期投与についての検討.	2013	加藤 稚佳子, 小林 裕乃, 福島 正人, ら.	国内	日本排尿機能学会誌. 2013;24:344-8.
5.4.1-96	痙縮とボツリヌス療法.	2015	木下 良正.	国内	Brain Nursing. 2015;31(2):191-4.
5.4.1-97	上下肢痙縮を有する脳卒中後の片麻痺患者を対象としたA型ボツリヌス毒素製剤投与状況の調査.	2015	木村 彰男, 安保 雅博, 正門 由久, ら.	国内	Jpn J Rehabil Med. 2015;52(7):421-30.
5.4.1-98	II結果の概要. 平成26年 患者調査(傷病分類編).	2014	厚生労働省.	国内	—
5.4.1-99	過活動膀胱とQOL.	2004	後藤 百万.	国内	排尿障害プラクティス. 2004;12:226-32.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-100	非神経因性過活動膀胱に対する低用量ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法の検討.	2007	小林 直人, 渡邊 健志, 引田 克弥, ら.	国内	日本泌尿器科学会雑誌. 2007;98:380.
5.4.1-101	外科治療.	2017	齊藤 徹一, 小川 典之, 石塚 修.	国内	臨床と研究. 2017;94:194-7.
5.4.1-102	過活動膀胱患者に対するミラベグロンの長期使用経験.	2014	鈴木 一実, 坂田 浩一, 近藤 義政, ら.	国内	泌尿器外科. 2014;27:863-9.
5.4.1-103	難治性排尿筋過活動に対するボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法.	2009	関戸 哲利.	国内	日本医事新報. 2009;4451:116-7.
5.4.1-104	脊髄疾患による神経因性排尿筋過活動に対する治療.	2011	関戸 哲利.	国内	排尿障害プラクティス. 2011;19(3):233-40.
5.4.1-105	過活動膀胱の診断と治療.	2016	関戸 哲利.	国内	Clinic Magazine. 2016;43:23-8.
5.4.1-106	脳卒中.	2017	高畠 英昭.	国内	臨床栄養. 2017;130(6):826-30.
5.4.1-107	脳卒中患者の痙攣治療とリハビリテーション.	2017	武内 俊明.	国内	分子脳血管病. 2017;16(1):82-5.
5.4.1-108	Modified Ashworth ScaleとModified Tardieu Scaleの関連性の検討.	2006	竹内 伸行, 田中 栄里, 桑原 岳哉.	国内	総合リハ. 2006;34(2):169-73.
5.4.1-109	骨盤臓器脱と過活動膀胱.	2015	巴 ひかる.	国内	臨床泌尿器科. 2015;69:266-71.
5.4.1-110	未承認薬・適応外薬の要望、III-1-19.	2013	日本排尿機能学会.	国内	Available at URL (2018.11.28): https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000052818.pdf . 2013.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-111	過活動膀胱治療薬の特徴と使い方・使い分けエビデンスも踏まえてその他の治療薬(ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法).	2012	藤村 哲也.	国内	Prog. Med. 2012;32:841-5.
5.4.1-112	ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の現状と未来.	2016	藤村 哲也.	国内	臨床泌尿器科. 2016;70:72-7.
5.4.1-113	ボツリヌス毒素療法100例の投与結果ー標準投与量と希釈濃度の確立を目指してー.	2015	堀本 佳彦, 稲垣 亜紀, 吉川 美佳, ら.	国内	臨床神経. 2015;55:544-9.
5.4.1-114	過活動膀胱.	2017	本田 正史, 武中 篤.	国内	臨床と研究. 2017;94:153-8.
5.4.1-115	ボツリヌス毒素排尿筋内注入療法.	2018	本田 正史, 武中 篤.	国内	泌尿器外科. 2018;31:143-7.
5.4.1-116	尿失禁QOL 質問票の日本語版の作成.	1999	本間 之夫, 後藤 百万, 安藤 高志, ら.	国内	日本神経因性膀胱学会誌. 1999;10:225-36.
5.4.1-117	尿失禁QOL 質問票日本語版の妥当性の検討.	2002	本間 之夫, 安藤 高志, 吉田 正貴, ら.	国内	日本排尿機能学会誌. 2002;13:247-57.
5.4.1-118	排尿に関する疫学的研究.	2003	本間 之夫, 柿崎 秀宏, 後藤 百万, ら.	国内	日本排尿機能学会誌. 2003;14:266-77.
5.4.1-119	過活動膀胱の疫学.	2004	本間 之夫.	国内	排尿障害プラクティス. 2004;12:187-92.
5.4.1-120	過活動膀胱に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁注入療法の有効性の検討.	2014	前田 佳子, 関口 由紀.	国内	日本排尿機能学会誌. 2014;25:161.
5.4.1-121	仙骨神経刺激療法.	2018	松田 陽介, 横山 修.	国内	泌尿器外科. 2018;31:139-42.
5.4.1-122	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.

添付資料番号	タイトル	年度	著者名	報種類	掲載誌
5.4.1-123	排尿障害の新しい薬剤治療と電気・磁気治療法.	2014	山西 友典, 布施 美樹, 内山 智之, ら.	国内	Spinal Surgery. 2014;28(1):11-6.
5.4.1-124	神経変調療法の現状と未来展望.	2016	山西 友典, 加賀 勘家, 布施 美樹.	国内	臨床泌尿器科. 2016;70:79-84.
5.4.1-125	泌尿器科でのボツリヌス治療.	2008	横山 光彦.	国内	Prog Med. 2008;28:1151-5.
5.4.1-126	先端治療1:脊髄疾患による神経因性膀胱に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法.	2013	横山 光彦.	国内	泌尿器外科. 2013;26(2):151-6.
5.4.1-127	過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法.	2006	渡邊 健志, 本田 正史, 斎藤 源顕, ら.	国内	日本泌尿器科学会雑誌. 2006;97:160.
5.4.1-128	過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法.	2007	渡邊 健志, 磯山 忠弘, 本田 正史, ら.	国内	排尿障害プラクティス. 2007;15:156-62.
5.4.1-129	排尿障害を来す疾患 神経因性膀胱.	2017	渡邊 豊彦.	国内	臨床と研究. 2017;94(2):162-6.

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

- 4.2.1 薬理試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験

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 (ULS) 非対照試験報告書