

ゼオメイン筋注用 50 単位
ゼオメイン筋注用 100 単位
ゼオメイン筋注用 200 単位
に関する資料

製造販売承認申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
帝人ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ゼオメイン筋注用 50 単位
ゼオメイン筋注用 100 単位
ゼオメイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

目次

| | | |
|-------------|--|----|
| 1.5 | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯..... | 3 |
| 1.5.1 | 起原又は発見の経緯 | 3 |
| 1.5.1.1 | はじめに | 3 |
| 1.5.1.2 | 痙縮の病態 | 3 |
| 1.5.1.3 | 本邦における痙縮治療の現状 | 3 |
| 1.5.1.3.1 | 痙縮の治療の現状 | 3 |
| 1.5.1.3.2 | ボツリヌス毒素製剤による治療と課題 | 4 |
| 1.5.1.3.3 | NT201 による治療法の利点と臨床的位置づけ | 5 |
| 1.5.2 | 開発の経緯 | 6 |
| 1.5.2.1 | 本邦における開発の経緯 | 7 |
| 1.5.2.1.1 | 製剤開発及び品質に関する開発経緯 | 7 |
| 1.5.2.1.2 | 非臨床試験に関する経緯 | 8 |
| 1.5.2.1.2.1 | 薬理試験 | 8 |
| 1.5.2.1.2.2 | 薬物動態試験 | 9 |
| 1.5.2.1.2.3 | 毒性試験 | 9 |
| 1.5.2.1.3 | 臨床開発の経緯 | 10 |
| 1.5.2.1.3.1 | 本承認申請の臨床データパッケージ | 10 |
| 1.5.2.1.3.2 | 規制当局の助言及びその対応 | 11 |
| 1.5.2.1.3.3 | 脳卒中後の上肢痙縮に対する 2 用量の NT 201 の有効性及び安全性 を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験 (非盲検忍容性導入期及び非盲検継続期を含む)(治験実施計画書 番号：MRZ60201_3099_1)(評価資料) | 12 |
| 1.5.3 | 参考文献 | 14 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

NT 201（商標名：ゼオマイン）は、ドイツの Merz Pharmaceutical GmbH（以下、Merz 社）が製造し、海外で上市・販売〔欧州連合（European Union：EU）での商標名：Xeomin[®]（神経学的疾患）、Bocouture[®]（美容）〕している A 型ボツリヌス毒素製剤〔医薬品一般的名称（JAN）：インコボツリヌストキシン A（IncobotulinumtoxinA）〕である。Merz 社は、NT 201 の本邦での製造販売承認を得る目的で、本邦で上肢痙縮患者を対象とする試験〔MRZ60201_3099_1 試験（以下、国内 3099 試験）〕を開始した。帝人ファーマ株式会社は、2017 年 11 月に Merz 社より NT 201 の本邦における共同開発・独占販売権を取得し、今般、国内 3099 試験結果を踏まえ、本製造販売承認申請に至った。

本承認申請における NT 201 の効能・効果（案）は、「上肢痙縮」である。

1.5.1.2 痙縮の病態

痙縮は、腱反射亢進を伴った筋緊張の速度依存的な増加を特徴としており、伸張反射（伸展反射）の興奮性亢進の結果として生じる上位運動ニューロン症候群の一症候である¹⁾。上位運動ニューロン症候群は筋の活動亢進を特徴としており、これにより痙攣及びその他の活発な不随意筋収縮に至ることや、これと同時に自発的運動の障害又は消失に至ることがある^{2)、3)}。

痙縮の主な症状としては、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、及び知覚障害などがあげられる。痙縮が高度になると、クロウヌスや折り畳みナイフ現象を示す⁴⁾。

痙縮の原因は、大脳から脊髄に至る中枢神経系内のさまざまなレベルに生じる機械的損傷、血流障害、変性などの幅広い障害である^{5)、6)}。すなわち、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患などが原因疾患となるが、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一症候である⁷⁾。脳卒中は痙縮の主要な原因である^{8)、9)、10)、11)、12)}。ほとんどの脳卒中患者は歩行能力を回復するが、約半数の患者が上肢機能に長期的な制限を経験する¹³⁾。肘の屈曲や手関節の屈曲などの典型的な姿勢パターンを伴う臨床的な運動機能障害が高頻度に認められ¹⁴⁾、更衣の困難さ、衛生状態の悪化、随意運動の妨げを引き起こすと共に、筋肉のスパズムによる疼痛や不眠の原因となり、日常生活動作の妨げとなっている¹⁵⁾。

1.5.1.3 本邦における痙縮治療の現状

1.5.1.3.1 痙縮の治療の現状

本邦における痙縮の治療法としては、理学療法や作業療法、装具療法、物理療法、電気刺激療法、脳神経外科的治療、整形外科的治療の他に、薬剤を用いた治療として経口抗痙縮薬による治療、バクロフェン髄腔内投与、ブロック療法などがある^{16)、17)}。

痙縮に対する薬物療法は、諸外国と同様に、重症な痙縮患者に対してはバクロフェン髄腔内投与、片麻痺症でない痙縮患者に対しては、ダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、

ジアゼパム、クロナゼパムが使用されている。フェノールとエチルアルコールは、関節部の可動域制限に対する神経ブロックに使用される。本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」¹⁸⁾では、痙縮に対するリハビリテーションとして、ボツリヌス毒素製剤による療法の推奨グレードはグレード A とされ、フェノール又はエチルアルコールによる神経ブロックはグレード B とされている。ボツリヌス毒素製剤以外の治療薬は、用量を制限する全身性の副作用のため、投与が困難である場合や、十分な効果が得られないことも多い¹⁹⁾。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015」¹⁸⁾では、片麻痺側の肩に対するリハビリテーションとして、麻痺側の痙縮に伴う肩痛や可動域制限に対して A 型ボツリヌス毒素注射は推奨グレード B とされている。

1.5.1.3.2 ボツリヌス毒素製剤による治療と課題

ボツリヌス毒素療法は、ボツリヌス毒素製剤を用いて神経筋接合を遮断する神経ブロック療法である。当初は米国の眼科医 A. Scott によって斜視の治療に応用され、その後海外において適応が拡大した。本邦では、OnabotulinumtoxinA を有効成分としたボトックス®が 1996 年 10 月に眼瞼痙攣に対して承認され、2000 年 1 月に片側顔面麻痺、2001 年 6 月に痙性斜頸に対して承認され、2009 年には脳性麻痺小児の下肢痙縮による尖足に対して適応が拡大された。また、成人の上肢及び下肢痙縮に対しても国内臨床試験が行われ、2010 年に上肢・下肢痙縮への適応拡大がなされた。

ボツリヌス毒素製剤による治療は、標的とする筋を同定し筋膜内に投与するのみで良く、末梢神経が筋肉に入り込む部位を特定して薬剤を注入する必要があるフェノールモーターポイントブロックに比べて手技的に簡便である。また、ボツリヌス毒素製剤は運動神経終末のみに作用するため、フェノールモーターポイントブロックの欠点でもある感覚神経障害を来す心配もない¹⁷⁾。本邦では、「Royal College of Physicians National Guideline 2009」²⁰⁾及び Sheean らの報告²¹⁾を基に、「標準的神経治療：ボツリヌス治療」¹⁹⁾が作成された。本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」¹⁸⁾では、痙縮のリハビリテーションに対し、ボツリヌス療法の推奨グレードはグレード A とされ、エビデンスとして下記のとおり記載されている。

- ・ 上肢の痙縮に対して、上腕、前腕、及び手指筋群へのボツリヌス毒素の注射は、上肢の痙縮の軽減、関節可動域の増加、及び日常生活上の介助量軽減に有効である。
- ・ 定期的に痙縮の評価を行い、効果の減弱に合わせて反復治療を行うことにより、長期的な痙縮の改善効果が期待できる。

本邦で、上肢痙縮に対して唯一承認されているボツリヌス毒素製剤であるボトックス®の最大投与量は、上肢痙縮に対して 1 回当たり 400 U であり、各筋肉部位の投与量上限が定められている（上腕二頭筋：70 U/筋、上腕筋：45 U/筋、腕橈骨筋：45 U/筋、橈側手根屈筋：50 U/筋、尺側手根屈筋：50 U/筋、深指屈筋：50 U/筋、浅指屈筋：50 U/筋、長母指屈筋：20 U/筋、母指内転筋：20 U/筋）ために効果が不十分な場合に投与量を増やすことはできない。さらに、投与後の効果が不十分となった場合でも、中和抗体を発現するリスクがあるため投与間隔は 12 週間超あける必要があり、十分な治療効果を得ようとした際に制限がある。

ボツリヌス毒素製剤による治療の目指すところは、日常生活動作の改善であり、歩行機能の改善、介護負担の軽減、関節可動域制限や変形の改善、痛みの緩和などである。そのため、目的とした治療効果を達成するために個々の患者で至適な投与部位、投与用量及び投与間隔を設定することが重要である。医師は、筋電図検査、エコー、及び電気刺激などにより適切な標的筋を同定し、その筋肉の大きさ・数・部位、痙縮の重症度、筋肉の衰弱の有無、以前の治療時の反応性、及びボツリヌス毒素投与による有害事象を考慮したうえで、個々の患者ごとに必要な投与量を適切に投与する。その際に、中和抗体発現リスクが低く、投与間隔の面で、個々の患者に応じたより至適な治療を可能とするボツリヌス毒素製剤が望まれている。

1.5.1.3.3 NT201 による治療法の利点と臨床的位置づけ

ボツリヌス毒素製剤は、痙縮治療に推奨されている（推奨グレード A）^{18)、20)、21)}。「Royal College of Physicians National Guidelines 2018」²²⁾では、ボトックス®及び Dysport®に加えて Xeomin®についても言及されている。本邦において、脳卒中後上肢痙縮患者に対するボトックス®の最大投与量は 240 U であり、治療対象となる筋肉グループは臨床試験の結果に基づき手関節、手指、及び母指の屈筋に制限されており、治療の選択肢が限定されている。ボツリヌス毒素製剤は日常生活動作の妨げとなっている原因筋に対して投与すべきであり、上記の筋肉以外の投与が必要であれば 1 回の総投与量を多くした治療が求められる^{22)、23)}。また、ボトックス®は投与間隔を 3 ヶ月超あける必要があり、投与後 3 ヶ月を経過する前に効果が認められなくなった場合など、個々の被験者の状況に応じた投与間隔調整の柔軟性に乏しい。

本承認申請の評価資料である国内 3099 試験で有効性が確認された NT 201 の最大投与量 400 U は、既に欧州及び米国で上肢痙縮の適応で承認を受けており、主に欧州及び北米の治験実施医療機関で実施された数試験の第 III 相試験の結果に基づいている^{24)、25)、26)、27)}。ボトックス®と NT 201 の 1 : 1 の用量が治療的に同等であることが確認されており²⁸⁾、NT 201 の 400 U の用量が本邦で使用可能となることにより、より多くの上肢痙縮患者に対応可能な治療アプローチ（幅広い筋肉部位、各筋肉部位へより高用量が投与できるなど）が可能になると期待される。

国内 3099 試験の反復投与では最短 10 週間での NT 201 の再投与を許容し、投与間隔を 12 週間よりも短くした場合での有効性及び安全性が確認された。また、NT 201 は、投与間隔が国内 3099 試験では 10～14 週、海外試験では 12～20 週での有効性及び安全性が確認されたことから、個々の患者の症状や治療方針に応じた投与量及び投与間隔で投与可能なボツリヌス毒素治療を提供でき、上肢痙縮治療の新たなオプションとなることが期待される。

また、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質は、神経毒素と共に免疫系で異物タンパク質として認識されるため、ボツリヌス毒素の免疫原性の原因となり、抗ボツリヌス毒素抗体が発現することで治療に抵抗性を生み出すと考えられている。一方、NT201 は、複合タンパク質を含まない純粋な神経毒素のみであり、これまでにボツリヌス毒素製剤未治療の患者に対して NT 201 を投与しても、中和抗体発現による治療効果減弱の例は報告されていない。痙縮は慢性的な症状であり、長期間にわたり定期的な治療が必要であるため、中和抗体による治療抵抗性が発現しにくいと考えられる NT-201 は、長期の使用に適している可能性がある。

NT 201 の開発の経緯を表 1.5-1 に示す。

| 試験項目 | 実施元 |
|----------------------------|-----|
| 品質試験 | |
| 構造決定・物理化学的性質 原薬の規格・試験方法 | |
| 安定性（原薬） | |
| 製剤の規格・試験方法 | |
| 安定性（製剤） | |
| 薬理試験 | |
| 4.2.1.1 効力裏付け試験 | |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | |
| 毒性試験 | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性 | |
| 4.2.3.2 反復投与毒性 | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性 | |
| 4.2.3.6 局所刺激性 | |
| 4.2.3.7 その他 | |

表 1.5-1 NT 201 の開発の経緯（続き）

| 試験項目 | 依頼元 | 1996- | | 2000- | | | | | 2010- | | | | |
|--|------|-------|-----------|----------|----------|-------|----------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 96-97 | 98-99 | 00-01 | 02-03 | 04-05 | 06-07 | 08-09 | 10-11 | 12-13 | 14-15 | 16-17 | 18-19 |
| 忍容性確認のための導入期を含む第 III 相試験 [5.3.5.1-1] MRZ60201 3099 1 | Merz | | | | | | | | | | 11 | | 4 |
| 第 I 相試験 [5.3.4.1-1] BTC 60201-9901 | Merz | | 6 10 — | | | | | | | | | | |
| 第 I 相試験 [5.3.4.1-2] MRZ 60201-0113/1 | Merz | | | | 4 7 — | | | | | | | | |
| 第 I 相試験 [5.3.4.1-3] MRZ 60201-0709/1 | Merz | | | | | | 8 2 — | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.1-2] MRZ 60201/SP/3001 | Merz | | | | | | | | 9 | | 2 | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.1-3] MRZ 60201-0410/1 | Merz | | | | | | 6 1 — | | | | | | |
| 長期投与試験（継続） [5.3.5.1-4] MRZ 60201-0410/2 | Merz | | | | | | 9 5 — | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.1-5] MRZ 60201-0607/1 | Merz | | | | | | 2 5 — | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.2-1] MRZ60201 3053 1 | Merz | | | | | | | | | 5 | 9 | | |
| 第 II 相試験 [5.3.5.4-1] BTC 60201-9801 | Merz | | 2 1 — | | | | | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.4-2] MRZ 60201-0003/1 | Merz | | | 3 1 — | | | | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.4-3] MRZ 60201-0013/1 | Merz | | | 3 4 — | | | | | | | | | |
| 第 III 相試験 [5.3.5.4-4] MRZ 60201/GL/3002 | Merz | | | | | | | 11 5 — | | | | | |

1.5.2.1 本邦における開発の経緯

本邦では、評価資料とした国内 3099 試験を、2015 年 11 月～2018 年 4 月に行った。なお、参考資料として添付した海外での臨床試験は、いずれも国内 3099 試験開始前に終了した試験であった。

1.5.2.1.1 製剤開発及び品質に関する開発経緯

NT 201 の製剤処方は、ドイツの Merz 社により開発された。NT 201 は、2005 年 5 月にドイツで最初に承認され、2020 年 1 月 31 日の時点では、米国、EU、欧州経済領域（European Economic Area : EEA）をはじめ、世界 73 カ国で承認されている。原薬はボツリヌス菌より産生される A 型ボツリヌス毒素から複合タンパク質を取り除いたインコボツリヌストキシン A であり、100 kDa の重鎖と 50 kDa の軽鎖がジスルフィド結合によって共有結合している。NT201 は他の A 型ボツ

リヌス毒素製剤とは異なり、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない純粋な神経毒素のみである。

NT 201 は凍結乾燥注射剤であり、添加剤には安定剤として人血清アルブミン及び精製白糖、溶剤として注射用水を使用する。人血清アルブミンは生物学的製剤基準 医薬品各条に収載の生物学的製剤医薬品を用いており、精製白糖及び注射用水の規格は日本薬局方に準拠している。

NT 201 は [REDACTED]、[REDACTED]、19[REDACTED] 年より製剤設計を開始した。また、製剤の規格及び試験方法の検討は、19[REDACTED] 年より開始した。

NT 201 の安定性試験は、長期保存試験 (25°C/60%RH)、加速試験 (40°C/75%RH)、苛酷試験 (-20°C 及び光) を実施した。長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、25°C 以下で 3 年間の有効期間を設定した。

1.5.2.1.2 非臨床試験に関する経緯

NT 201 の非臨床試験は NT 201 又は NT 101 (NT 201 の有効成分) を用いて実施した。NT 201 及び NT 101 の力価は、マウス腹腔内投与によって算出された LD₅₀ を 1 単位と規定し、「致死量単位 : LDU (lethal dose unit)」又は「単位 : U」で示した。

1.5.2.1.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験は、マウス、サル及びラットを用いて筋麻痺作用及び筋麻痺作用からの回復を検討した。その結果、マウスでは、NT 201 及びボトックス®により誘発された筋麻痺は同程度であった。サルでは、NT 201 及びボトックス®投与による筋活動電位から推測される筋麻痺の程度は同程度であり、回復性を含めた経時的推移も同様であった。ラットでは、3 種類の試験（オープンフィールド試験、尾懸垂中の後肢外転及び座位中の足指伸展）による機能的評価の結果、NT 201 の反復投与後に誘発された筋麻痺は、最終投与 26 週間後には完全に回復した。投与部位である右腓腹筋の病理組織学的検査では、最終投与 1 週間後に、筋萎縮の指標となる筋線維サイズの減少、付随する脂肪組織及びコラーゲンの増加並びに NCAM 及びネスチン染色陽性の各所見が NT 201 の全投与群において認められた。最終投与 26 週間後には、筋線維サイズの減少、脂肪組織及びコラーゲンの増加の各所見が軽度となり、部分的ではあるが筋萎縮から回復した。

安全性薬理試験は、NT 201 又は NT 101 を用いて、中枢神経系、呼吸器系、心血管系、及び消化器系への影響を評価した。中枢神経系及び呼吸器系としてマウスを用いた単回静脈内投与試験における一般状態観察及び自発運動量測定、心血管系として hERG チャネル電流に対する影響、サルにおける単回筋肉内投与による心電図評価及びサル反復投与毒性試験での血圧、心拍数及び心電図評価、並びに消化器系としてラットにおける単回筋肉内投与による消化管輸送能への影響を評価した。これら試験は hERG チャネル電流に対する影響を除き GLP に準拠して実施した。各試験の無影響量と 1 回当たりの臨床最大用量 (400 U のヒト 60 kg 換算値) または臨床最大濃度 (400 U/mL) から求めた安全域は、中枢神経系及び呼吸器系については 1.3 倍、心血管系については *in vitro* 評価で 25 倍、*in vivo* 評価で 1.8 倍以上、消化器系については 4.8 倍であった。

1.5.2.1.2.2 薬物動態試験

薬物動態評価に使用できる NT 201 及び NT 101 の用量はごく微量であり、生体試料中の NT 101 を特異的かつ高感度で定量することは技術的に困難であるため、NT 201 及び NT 101 の薬物動態試験は実施しなかった。NT 201 の有効成分である NT 101 の体内動態は、A 型ボツリヌス毒素の文献情報や毒性試験における生物活性から考察した。神経毒素及び複合体毒素の ^{125}I 標識体を用いた組織分布試験や上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®及び Dysport®：複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素）を用いた拡散性評価試験などの結果から、NT 201 の筋肉内投与後の薬物動態特性は、本邦及び海外で上市されているボトックス®と同様と考えられた。

1.5.2.1.2.3 毒性試験

NT 201 の毒性評価は ICH S6 (R1) ガイドラインを参考に、NT 201 又は NT 101 を用いて、一連の非臨床試験（一般毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、及び溶血性試験）を実施した。主要な試験は GLP に準拠して実施した。主な毒性所見は、本剤の薬理作用である筋弛緩作用に関連する変化（筋萎縮、筋緊張低下、筋重量低値、跛行、運動性低下、運動失調、体重低下、及び摂餌量減少）及び自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化（立毛、眼瞼下垂、流涙、散瞳、体温低下、呼吸困難、及び死亡）であった。単回投与毒性試験の高用量で認められた死亡は、呼吸筋麻痺によるものと考えられた。臨床投与経路である筋肉内投与で、NT 201 をマウスに単回投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg であった。反復投与毒性試験では、投与部位となった骨格筋での局所作用、及び非投与部位である骨格筋の二次的作用又は本剤の投与部位以外の筋への拡散による直接の影響が疑われる変化を除き、明確な臓器毒性は認められなかった。サル反復投与毒性試験の無毒性量は、1 回当たりの臨床最大用量 400 U (6.67 U/kg/回) の 1.2 倍以上であった。

遺伝毒性及びがん原性試験は、ICH S6 (R1) ガイドラインを踏まえて実施しなかった。

生殖発生毒性試験は、ICH S5 (R2) ガイドラインに従って実施した。いずれの試験も親動物では反復投与毒性試験と同様の変化が認められた。ウサギを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、親動物の生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児に関する試験では、ウサギにおいて流産が認められたものの、両動物種とも、胚・胎児に対する影響は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物の生殖機能及び次世代の発生に対する影響は認められなかった。幼若動物を用いた試験は、離乳後 3 週齢のラットを用いて実施し、離乳後の発達に対する無毒性量は 5 LDU/kg/回（2 週間間隔で計 5 回投与）未満と考えられた。

局所刺激性については、ウサギを用いた眼刺激性試験で、眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。また、筋肉内投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験、並びに皮内投与による抗原性試験での投与部位の肉眼観察又は病理組織学的検査で、明白な局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

ウサギを用いた抗原性試験では、NT 201 は中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体を誘導しなかった。また、NT 101 を用いた *in vitro* 溶血性試験で、ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

一部の単回及び反復投与毒性試験で、NT 201 及びボトックス®の毒性像を比較したところ、NT 201 はボトックス®と同様の毒性プロファイルを有すると考えられた。

1.5.2.1.3 臨床開発の経緯

1.5.2.1.3.1 本承認申請の臨床データパッケージ

NT 201 の開発にあたっては、本邦での第 III 相試験開始に先立ち、20 年 月に、治験依頼者である Merz 社は治験国内管理人である と共に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において医薬品第 II 相試験終了後相談を行い、得られた助言を踏まえて第 III 相試験の試験デザイン及び臨床データパッケージを検討し、決定した。なお、この相談時には、上肢痙縮

が重要と考え、承認申請の方針について、20 年 月に機構と事前面談を行い、得られた助言を踏まえて上肢痙縮適応を先行して承認申請することとし、当該臨床データパッケージを決定した。

本承認申請に用いる臨床データパッケージを表 1.5-2 に示すと共に、評価資料とした国内 3099 試験の概要を以下に示す。

| 試験の種類 | 試験名 | 試験の相 | 実施場所 | 参照先 |
|-------|---|---------|------|--|
| 評価資料 | MRZ60201_3099_1 試験（国内 3099 試験） 脳卒中後上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験、及びその後の継続投与試験 | 第 III 相 | 国内 | [5.3.5.1-1] |
| 参考資料 | MRZ 60201/SP/3001 試験（海外 SP3001 試験） 脳卒中後上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験、及びその後の継続投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.1-2] |
| | MRZ 60201-0410 試験（海外 0410 試験） 脳卒中後上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験、及びその後の継続投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.1-3] [5.3.5.1-4] |
| | MRZ 60201-0607/1 試験（海外 0607 試験） 上肢痙縮患者を対象とした希釈率が異なる 2 種類の NT 201 の単回投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.1-5] |
| | MRZ60201_3053_1 試験（海外 3053 試験） 脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象とした反復投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.2-1] |
| | BTC 60201-9801 試験（海外 9801 試験） 痙性斜頸を有する患者を対象とし、ボトックス®を対照とした単回投与試験 | 第 II 相 | 海外 | [5.3.5.4-1] |
| | MRZ 60201-0003/1 試験（海外 0003 試験） 眼瞼痙攣を有する患者を対象とし、ボトックス®を対照とした単回投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.4-2] |
| | MRZ 60201-0013/1 試験（海外 0013 試験） 痙性斜頸を有する患者を対象とし、ボトックス®を対照とした単回投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.4-3] |
| | MRZ 60201/GL/3002 試験（海外 GL3002 試験） 眉間の表情皺治療として、Vistabel®を対照とした単回投与試験 | 第 III 相 | 海外 | [5.3.5.4-4] |
| | BTC 60201-9901 試験（海外 9901 試験） 健康被験者を対象とし、ボトックス®を対照とした薬力学試験 | 第 I 相 | 海外 | [5.3.4.1-1] |
| | MRZ 60201-0113/1 試験（海外 0113 試験） 健康被験者を対象とし、ボトックス®を対照とした薬力学試験 | 第 I 相 | 海外 | [5.3.4.1-2] |
| | MRZ 60201-0709/1 試験（海外 0709 試験） 健康被験者を対象とし、Vistabel® 及び Dysport®を対照とした薬力学試験 | 第 I 相 | 海外 | [5.3.4.1-3] |

1) 本邦では、[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] 臨床試験計画は受入れ可
能であること。

2) 国内 3099 試験の治験デザインなどについて

- 国内 3099 試験の [REDACTED] 試験デザインは受入れ可能であること。
- [REDACTED] ことは受入れ可能であること。
- 目標被験者数は [REDACTED] ことは受入れ可能であること。
- [REDACTED] [REDACTED] を主要評価項目として設定することは受入れ可能であること。

3) 臨床データパッケージは、国内 3099 試験を評価資料とし、海外試験はすべて参考資料として提出することは受入れ可能であること。

(2) 事前面談

- 1) 上肢痙縮を先行して製造販売承認申請することは受入れ可能であること。
- 2) 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内 3099 試験を評価資料として提出し、効能・効果（案）を「上肢痙縮」とする場合、海外試験データを参考資料として提出すると共に、同じ作用機序で有効性が検証できなかった下肢痙縮患者を対象とした海外試験での考察も踏まえ資料を提出すること。

1.5.2.1.3.3 脳卒中後の上肢痙縮に対する 2 用量の NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検忍容性導入期及び非盲検継続期を含む）（治験実施計画書番号：MRZ60201_3099_1）（評価資料）

本邦の治験実施医療機関において、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、NT 201 の有効性及び安全性を検討した。最初に非盲検の忍容性導入期を設け、11 名の被験者に NT 201 400 U を単回投与した結果、NT 201 400 U の忍容性が確認されたため、二重盲検主要評価期では 100 名の被験者を対象に、NT 201 400 U 及び 250 U を単回投与したときの NT 201 の有効性を、プラセボを対照として評価した。その結果、有効性主要評価項目として設定した「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから二重盲検主要評価期終了時（12 週時）までの変化量の AUC」は、NT 201 400 U 群及び 250 U 群共に、それぞれ対照としたプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、NT 201 400 U 及び 250 U のプラセボに対する優越性が検証された。有効性副次評価項目として設定した「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量」の結果、さらに、被験者、医師、及び介護者による機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression : CGI）評価、並びに機能障害スケール（Disability Assessment Scale : DAS）評価の結果も有効性主要評価項目の結果を支持するものであった。忍容性導入期及び二重盲検主要評価期を終了後、希望した被験者

100 名が非盲検継続期に移行し、NT 201 400 U を最大で 3 回投与された。その結果、MAS、CGI、及び DAS のいずれの評価でも、継続投与による NT 201 400 U の有効性が確認された。

死亡例はなく、NT 201 を投与した被験者で発現した重篤な有害事象は二重盲検主要評価期で 2 名に合計 2 件、非盲検継続期で 4 名に合計 5 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の重要な有害事象として、NT 201 の拡散による可能性が考えられる有害事象を特に注目すべき有害事象として評価した結果、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、高度な事象はなく、1 名での調節障害を除き、転帰は回復であった。本治験で得られた安全性情報から、上肢痙縮患者への NT 201 の投与は忍容性が良好であり、本邦及び海外での安全性プロファイルに大きな違いはなかった。また、国内 3099 試験の 1 年間の反復投与でも新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

以上の本邦の治験実施医療機関で実施した国内 3099 試験成績により、日本人の脳卒中後上肢痙縮患者に対する NT 201 400 U の有効性と安全性が確認された。参考資料として添付した海外での臨床試験結果も国内 3099 試験の結果を支持するものである。脳卒中以外の原因疾患に基づく上肢痙縮に対しても海外試験で有効性と安全性が確認されていることを踏まえ、以下の内容で NT 201 の製造販売承認申請を行う。

| | |
|----------|---|
| 申請区分 | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| 申請品目 | 販売名：ゼオマイン筋注用 50 単位／100 単位／200 単位 一般名：インコボツリヌストキシン A |
| 効能・効果（案） | 上肢痙縮 |
| 用法・用量（案） | 通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋 ^注 に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回当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。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。 注）緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等 |

1.5.3 参考文献

- 1) Lance JW. Symposium Synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity, disordered motor control. Miami: Symposia Specialists. 1980. p. 485-94.
- 2) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve. 2005;31(5):535-51.
- 3) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. Muscle Nerve. 2005;31(5):552-71.
- 4) 田中勵作. 痙縮の神経機構—再訪. リハビリテーション医学. 1995;32(2):97-105.
- 5) Sheean G. The pathophysiology of spasticity. Eur J Neurol. 2002;9 Suppl 1:3-9.
- 6) Pandey K. Spasticity [internet]. Medscape. [updated 2018 Mar 1; cites 2019 May 29]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2207448-print>.
- 7) 正門由久. 痙縮の病態生理. Jpn J Rehabil Med. 2013;50(7):505-10.
- 8) Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. Clin Rehabil. 2004;18(4):438-43.
- 9) Schinwelski M, Slawek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. Neurol Neurochir Pol. 2010;44(4):404-11.
- 10) Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke. 2004;35(1):134-9.
- 11) Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil. 2002;16(5):515-22.
- 12) Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. J Neurol. 2010;257(7):1067-72.
- 13) Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. Disabil Rehabil. 1999;21(8):357-64.
- 14) Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S21-35.
- 15) 宮城愛. 痙縮に対するボツリヌス療法. 臨床神経学. 2013;53(11):1258-60.
- 16) 松元秀次. 最新のリハビリテーション—痙縮のマネジメント—. Jpn J Rehabil Med. 2008;45(9):591-7.
- 17) 川手信行, 水間正澄. 当科における痙縮に対する治療的アプローチ. 昭和学会誌. 2014;74(4):389-94.
- 18) 小川彰. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京: 協和企画; 2015.
- 19) 大澤美貴雄. 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: ボツリヌス治療. 神経治療. 2013;30(4):471-94

- 20) Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. British Society of Rehabilitation Medicine. 2009.
- 21) Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17Suppl 2:74-93.
- 22) Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin: British Society of Rehabilitation Medicine. 2018.
- 23) Brashear A, Mayer NH. Dosing and administration of botulinum toxin for muscle overactivity in adults with an upper motor neuron syndrome. In: Brashear A, Mayer NH, editors. *Spasticity and Other Forms of Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome- Etiology, Evaluation, Management, and the Role of Botulinum Toxin: WE MOVE*; 2008. p. 207-18.
- 24) Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Plaz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):259-65.
- 25) Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Plaz T, Comes G, Grafe S, et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):486-92.
- 26) Barnes M, Schnitzler A, Madeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies - a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295-302.
- 27) Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):415-21.
- 28) Roggenkämper P, Hauschke D. Poster: IncobotulinumtoxinA demonstrated equal efficacy to onabotulinumtoxinA in the treatment of blepharospasm-presented. Presented at the Toxins Congress in Miami Beach, 2012.

ゼオメイン筋注用 50 単位
ゼオメイン筋注用 100 単位
ゼオメイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認状況

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に、ドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。これまでに上肢痙縮、痙性斜頸、流涎症、眼瞼痙攣、顔面上部の皺（眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び額の水平皺）に対する効能・効果で、米国や欧州をはじめとする世界 73 カ国で承認されている。

上肢痙縮に関しては、2009 年 11 月 10 日に EU で「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後 2017 年 9 月 1 日には「上肢痙縮」に適応拡大された。米国では、2015 年 12 月 22 日に「上肢痙縮」の適応で承認された。「上肢痙縮」の適応は、米国及びカナダを含む 73 カ国で承認されている（2020 年 1 月 31 日時点）。

1.6.2 外国における添付文書

代表的な添付文書として、欧州、米国の添付文書を添付する。また、企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet）を添付する。

XEOMIN

欧州添付文書（原文）

Merz Pharmaceuticals GmbH

Common-SmPC-Labelling-Package Leaflet
XEOMIN 50, 100, 200 units powder for solution for injection

NT 201

Submission Oct 2016: CCDS v2.0
Submission Dec 2017: Article 61(3)

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
 XEOMIN 100 units powder for solution for injection
 XEOMIN 200 units powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.

One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.

One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.

* *Botulinum neurotoxin type A, purified from cultures of Clostridium Botulinum (Hall strain)*

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection
 White powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

XEOMIN is indicated for the symptomatic treatment of blepharospasm, cervical dystonia of a predominantly rotational form (spasmodic torticollis) and spasticity of the upper limb in adults.

4.2 Posology and method of administration

Due to unit differences in the potency assay, unit doses for XEOMIN are not interchangeable with those for other preparations of Botulinum toxin type A.

For detailed information regarding clinical studies with XEOMIN in comparison to conventional Botulinum toxin type A complex (900 kD), see section 5.1.

General

XEOMIN may only be administered by physicians with suitable qualifications and the requisite experience in the application of Botulinum toxin type A.

The optimum dose, frequency and number of injection sites in the treated muscle should be determined by the physician individually for each patient. A titration of the dose should be performed.

Posology

Blepharospasm

The initial recommended dose is 1.25 to 2.5 units per injection site. The initial dose should not exceed 25 units per eye. Total dosing should not exceed 100 units every 12 weeks. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

The median time to first onset of effect is observed within four days after injection. The effect of a XEOMIN treatment generally lasts approximately 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. The treatment can be repeated if required.

At repeat treatment sessions, the dose may be increased up to two-fold if the response to the initial treatment is considered insufficient. However, there appears to be no additional benefit obtainable from injecting more than 5.0 units per site.

Spasmodic torticollis

In the management of spasmodic torticollis, XEOMIN dosing must be tailored to the individual patient, based on the patient's head and neck position, location of possible pain, muscle hypertrophy, patient's body weight, and response to the injection.

No more than 200 units should be injected for the first course of therapy, with adjustments made in the subsequent courses depending on the response. A total dose of 300 units at any one session should not be exceeded. No more than 50 units should be administered at any one injection site.

The median first onset of effect is observed within seven days after injection. The effect of a XEOMIN treatment generally lasts approximately 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

Spasticity of the upper limb

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

Recommended treatment doses per muscle:

| Clinical Pattern <i>Muscle</i> | Units (Range) | Number of injection sites per muscle |
|--|----------------------|---|
| Flexed Wrist | | |
| <i>Flexor carpi radialis</i> | 25-100 | 1-2 |
| <i>Flexor carpi ulnaris</i> | 20-100 | 1-2 |
| Clenched Fist | | |
| <i>Flexor digitorum superficialis</i> | 25-100 | 2 |
| <i>Flexor digitorum profundus</i> | 25-100 | 2 |
| Flexed Elbow | | |
| <i>Brachioradialis</i> | 25-100 | 1-3 |
| <i>Biceps</i> | 50-200 | 1-4 |
| <i>Brachialis</i> | 25-100 | 1-2 |
| Pronated Forearm | | |
| <i>Pronator quadratus</i> | 10-50 | 1 |
| <i>Pronator teres</i> | 25-75 | 1-2 |
| Thumb-in-Palm | | |
| <i>Flexor pollicis longus</i> | 10-50 | 1 |
| <i>Adductor pollicis</i> | 5-30 | 1 |
| <i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i> | 5-30 | 1 |
| Internally rotated/extended/adducted Shoulder | | |
| <i>Deltoideus, pars clavicularis</i> | 20-150 | 1-3 |
| <i>Latissimus dorsi</i> | 25-150 | 1-4 |
| <i>Pectoralis major</i> | 20-200 | 1-6 |

| | | |
|----------------------|--------|-----|
| <i>Subscapularis</i> | 15-100 | 1-4 |
| <i>Teres major</i> | 20-100 | 1-2 |

The maximum total dose for the treatment of upper limb spasticity should not exceed 500 units per treatment session, and no more than 250 units should be administered to the shoulder muscles. Patients reported the onset of action 4 days after treatment. The maximum effect as an improvement of muscle tone was perceived within 4 weeks. In general, the treatment effect lasted 12 weeks, however, it may last significantly longer or shorter. Repeated treatment should generally be no more frequent than every 12 weeks. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

All indications

If no treatment effect occurs within one month after the initial injection, the following measures should be taken:

- Clinical verification of the neurotoxin effect on the injected muscle: e.g. an electromyographic investigation in a specialised facility
- Analysis of the reasons for non-response, e.g. poor isolation of the muscles intended to be injected, too low dose, poor injection technique, fixed contracture, too weak antagonist, possible development of antibodies
- Review of Botulinum neurotoxin type A treatment as an adequate therapy
- If no adverse reactions have occurred during the initial treatment, an additional course of treatment can be performed under the following conditions: 1) dose adjustment with regard to analysis of the most recent therapy failure, 2) localisation of the involved muscles with techniques such as electromyographic guidance, 3) the recommended minimum interval between the initial and repeat treatment is followed

Paediatric population

The safety and efficacy of XEOMIN in children and adolescents aged 0-17 years has not yet been established. XEOMIN is thus not recommended in the paediatric population until further data become available.

Method of administration

All indications

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration and for instructions on disposal of the vials, see section 6.6. After reconstitution, XEOMIN should be used for only one injection session and for only one patient.

Reconstituted XEOMIN is intended for intramuscular injection.

Blepharospasm

After reconstitution, the XEOMIN solution is injected using a suitable sterile needle (e.g. 27-30 gauge/0.30-0.40 mm diameter/12.5 mm length). Electromyographic guidance is not necessary. An injection volume of approximately 0.05 to 0.1 ml is recommended.

XEOMIN is injected into the medial and lateral orbicularis oculi muscle of the upper lid and the lateral orbicularis oculi muscle of the lower lid. Additional sites in the brow area, the lateral orbicularis oculi muscle and in the upper facial area may also be injected if spasms here interfere with vision.

Spasmodic torticollis

A suitable sterile needle (e.g. 25-30 gauge/0.30-0.50 mm diameter/37 mm length) is used for injections into superficial muscles, and an e.g. 22 gauge/0.70 mm diameter/75 mm length needle may be used for injections into deeper musculature. An injection volume of approximately 0.1 to 0.5 ml per injection site is recommended.

In the management of spasmodic torticollis, XEOMIN is injected into the sternocleidomastoid, levator scapulae, scalenus, splenius capitis, 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. If difficulties arise isolating single muscles, injections should be performed using techniques such as electromyographic guidance or ultrasound. The muscle mass and the degree of hypertrophy or atrophy are factors to be taken into consideration when selecting the appropriate dose.

Multiple injection sites permit XEOMIN more uniform coverage of the innervated areas of the dystonic muscle and are especially useful in larger muscles. The optimum number of injection sites depends on the size of the muscle to be chemically denervated.

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

Spasticity of the upper limb

Reconstituted XEOMIN is injected using a suitable sterile needle (e.g. 26 gauge/0.45 mm diameter/37 mm length, for superficial muscles and a longer needle, e.g. 22 gauge/0.7 mm diameter/75 mm length, for deeper musculature).

Localisation of the involved muscles with techniques such as electromyographic guidance or ultrasound is recommended in case of any difficulty in isolating the individual muscles. Multiple injection sites may allow XEOMIN to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful when larger muscles are injected.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Generalised disorders of muscle activity (e.g. myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome).
- Infection or inflammation at the proposed injection site.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Prior to administering XEOMIN, the physician must familiarise himself/herself with the patient's anatomy and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures.

Care should be taken to ensure that XEOMIN is not injected into a blood vessel. For the treatment of cervical dystonia and spasticity, XEOMIN should be injected carefully when injecting at sites close to sensitive structures such as the carotid artery, lung apices and oesophagus.

XEOMIN should be used with caution:

- if bleeding disorders of any type exist
- in patients receiving anticoagulant therapy or other substances that could have an anticoagulant effect.

The recommended single doses of XEOMIN should not be exceeded.

Previously akinetic or sedentary patients should be reminded to gradually resume activities following the injection of XEOMIN.

The clinical effects of Botulinum neurotoxin type A may increase or decrease by repeated injections. The possible reasons for changes in clinical effects are different techniques of reconstitution, the chosen injection intervals, the injected muscles and marginally varying toxin activity resulting from the biological testing procedure employed or secondary non-response.

Local and distant spread of toxin effect

Undesirable effects may occur from misplaced injections of Botulinum neurotoxin type A that temporarily paralyse nearby muscle groups. Large doses may cause paralysis in muscles distant from the injection site.

There have been reports of undesirable effects that might be related to the spread of Botulinum toxin type A to sites distant from the injection site (see section 4.8). Some of these can be life threatening and there have been reports of death, which in some cases was associated with dysphagia, pneumonia and/or significant debility.

Dysphagia has also been reported following injection to sites other than the cervical musculature.

Pre-existing neuromuscular disorders

Patients treated with therapeutic doses may experience excessive muscle weakness. Patients with neuromuscular disorders may be at increased risk of excessive muscle weakness. The Botulinum toxin type A 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 occur.

XEOMIN should be used with caution:

- in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis
- in patients with other diseases which result in peripheral neuromuscular dysfunction
- in targeted muscles which display pronounced weakness or atrophy

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with Botulinum neurotoxin type A products. If serious (e.g. anaphylactic reactions) and/or immediate hypersensitivity reactions occur, appropriate medical therapy should be instituted.

Antibody formation

Too frequent doses may increase the risk of antibody formation, which can result in treatment failure (see section 4.2).

The potential for antibody formation may be minimised by injecting with the lowest effective dose at the longest intervals between injections as clinically indicated.

Indications

Blepharospasm

Injections near the levator palpebrae superioris should be avoided to reduce the occurrence of ptosis. Diplopia may develop as a result of Botulinum neurotoxin type A diffusion into the inferior oblique. Avoiding medial injections into the lower lid may reduce this adverse reaction.

Because of the anticholinergic effect of Botulinum neurotoxin type A, XEOMIN should be used with caution in patients at risk of developing a narrow angle glaucoma.

In order to prevent ectropion, injections into the lower lid area should be avoided, and vigorous treatment of any epithelial defect is necessary. This may require protective drops, ointments, soft bandage contact lenses, or closure of the eye by patching or similar means.

Reduced blinking following XEOMIN injection into the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defects and corneal ulceration, especially in patients with cranial nerve disorders (facial nerve). Careful testing of corneal sensation should be performed in patients with previous eye operations.

Ecchymosis easily occurs in the soft tissues of the eyelid. Immediate gentle pressure at the injection site can limit that risk.

Spasmodic torticollis

Patients should be informed that injections of XEOMIN for the management of spasmodic torticollis may cause mild to severe dysphagia with the risk of aspiration and dyspnoea. Medical intervention may be necessary (e.g. in the form of a gastric feeding tube) (see also section 4.8). 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 require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscles are at greater risk. The occurrence of dysphagia is attributable to the spread of the pharmacological effect of XEOMIN as the result of the neurotoxin spread into the oesophageal musculature.

Spasticity of the upper limb

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

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been performed.

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

Therefore, the concomitant use of XEOMIN with aminoglycosides or spectinomycin requires special care. Peripheral muscle relaxants should be used with caution, if necessary reducing the starting dose of relaxant, or using an intermediate-acting substance such as vecuronium or atracurium rather than substances with longer lasting effects.

4-Aminoquinolines may reduce the effect of XEOMIN.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Botulinum neurotoxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore, XEOMIN should not be used during pregnancy unless clearly necessary and unless the potential benefit justifies the risk.

Breast-feeding

It is unknown whether Botulinum neurotoxin type A is excreted into breast milk. Therefore, XEOMIN should not be used during breast-feeding.

Fertility

There are no clinical data from the use of Botulinum neurotoxin type A. No adverse effects on male or female fertility were detected in rabbits (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

XEOMIN has a minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be counselled that if asthenia, muscle weakness, dizziness, vision disorders or drooping eyelids occur, they should avoid driving or engaging in other potentially hazardous activities.

4.8 Undesirable effects

Usually, undesirable effects are observed within the first week after treatment and are temporary in nature. Undesirable effects may be related to the active substance, the injection procedure, or both.

Undesirable effects independent from indication

Application related undesirable effects

Localised pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling, oedema, erythema, itching, localised infection, haematoma, bleeding and/or bruising may be associated with the injection. Needle related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension, nausea, tinnitus, and syncope.

Undesirable effects of the substance class Botulinum toxin type A

Localised muscle weakness is one expected pharmacological effect of Botulinum toxin type A.

Toxin spread

Undesirable effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely to produce symptoms consistent with Botulinum toxin type A effects (excessive muscle weakness, dysphagia, and aspiration pneumonia with a fatal outcome in some cases) (see section 4.4).

Hypersensitivity reactions

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

Undesirable effects dependent on indication

Spasmodic torticollis

The management of spasmodic torticollis may cause dysphagia with varying degrees of severity with the potential for aspiration which may require medical intervention. Dysphagia may persist for two to three weeks after injection, but has been reported in one case to last five months.

Undesirable effects from clinical experience

Based on clinical experience, information on the frequency of adverse reactions for the individual indications is given below. The frequency categories are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Blepharospasm

The following adverse reactions were reported with XEOMIN:

Nervous system disorders

Common: Headache, facial paresis

Eye disorders

Very Common: Eyelid ptosis, dry eyes

Common: Vision blurred, visual impairment, diplopia, lacrimation increased

Gastrointestinal disorders

Common: Dry mouth, dysphagia

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Rash

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site pain, fatigue

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Muscular weakness

Spasmodic torticollis

The following adverse reactions were reported with XEOMIN:

Nervous system disorders

Common: Headache, presyncope, dizziness

Uncommon: Speech disorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dysphonia, dyspnoea

Gastrointestinal disorders

Very common: Dysphagia

Common: Dry mouth, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Hyperhidrosis

Uncommon: Rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders

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

General disorders and administration site conditions

Common: Injection site pain, asthenia

Infections and infestations

Common: Upper respiratory tract infection

Spasticity of the upper limb

The following adverse reactions were reported with XEOMIN:

Nervous system disorders

Uncommon: Headache, hypoaesthesia

Gastrointestinal disorders

Common: Dry mouth

Uncommon: Dysphagia, nausea

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: Muscular weakness, pain in extremity, myalgia

General disorders and administration site conditions

Uncommon: Asthenia

Unknown: Injection site pain

Some of these undesirable effects may be disease related.

Post-Marketing Experience

Flu-like symptoms and hypersensitivity reactions like swelling, oedema (also distant from injection site), erythema, pruritus, rash (local and generalised) and breathlessness have been reported.

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

Symptoms of overdose

Increased doses of Botulinum neurotoxin type A may result in pronounced neuromuscular paralysis distant from the injection site with a variety of symptoms. Symptoms may include general weakness, ptosis, diplopia, breathing difficulties, speech difficulties, paralysis of the respiratory muscles or swallowing difficulties which may result in aspiration pneumonia.

Measures in cases of overdose

In the event of overdose the patient should be medically monitored for symptoms of excessive muscle weakness or muscle paralysis. Symptomatic treatment may be necessary. Respiratory support may be required if paralysis of the respiratory muscles occurs.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other muscle relaxants, peripherally acting agents,
ATC code: M03AX01

Botulinum neurotoxin type A blocks cholinergic transmission at the neuromuscular junction by inhibiting the release of acetylcholine. The nerve terminals of the neuromuscular junction no longer respond to nerve impulses, and secretion of the neurotransmitter at the motor endplates is prevented (chemical denervation). Recovery of impulse transmission is re-established by the formation of new nerve terminals and reconnection with the motor endplates.

Mechanism of action

The mechanism of action by which Botulinum neurotoxin type A exerts its effects on cholinergic nerve terminals can be described by a four-step sequential process which includes the following steps:

- **Binding:** The heavy chain of Botulinum neurotoxin type A binds with exceptionally high selectivity and affinity to receptors only found on cholinergic terminals.
- **Internalisation:** Constriction of the nerve terminal's membrane and absorption of the toxin into the nerve terminal (endocytosis).
- **Translocation:** The amino-terminal segment of the neurotoxin's heavy chain forms a pore in the vesicle membrane, the disulphide bond is cleaved and the neurotoxin's light chain passes through the pore into the cytosol.
- **Effect:** After the light chain is released, it very specifically cleaves the target protein (SNAP 25) that is essential for the release of acetylcholine.

Complete recovery of endplate function/impulse transmission after intramuscular injection normally occurs within 3-4 months as nerve terminals sprout and reconnect with the motor endplate.

Results of the clinical studies

Therapeutic equivalence of XEOMIN as compared to the comparator product Botox containing the Botulinum toxin type A complex (onabotulinumtoxinA, 900 kD) was shown in two comparative single-dosing Phase III studies, one in patients with blepharospasm (study MRZ 60201-0003, n=300) and one in patients with cervical dystonia (study MRZ 60201-0013, n=463). Study results also suggest that XEOMIN and this comparator product have a similar efficacy and safety profile in patients with blepharospasm or cervical dystonia when used with a dosing conversion ratio of 1:1 (see section 4.2).

Blepharospasm

XEOMIN has been investigated in a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 109 patients with blepharospasm. Patients had a clinical diagnosis of benign essential blepharospasm, with baseline Jankovic Rating Scale (JRS) Severity subscore ≥ 2 , and a stable satisfactory therapeutic response to previous administrations of Botox (onabotulinumtoxinA). Patients were randomised (2:1) to receive a single administration of XEOMIN (n=75) or placebo (n=34) at a dose that was similar ($\pm 10\%$) to the 2 most recent Botox injection sessions prior to study entry. The highest dose permitted in this study was 50 units per eye; the mean XEOMIN dose was 32 units per eye.

The primary efficacy endpoint was the change in the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's most recent value (last observation carried forward). In the ITT population, the difference between the XEOMIN group and the placebo group in the change of the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 was -1.0 (95 % CI -1.4; -0.5) points and statistically significant ($p < 0.001$).

Patients could continue with the Extension Period if a new injection was required. The patients received up to five injections of XEOMIN with a minimum interval between two injections of at least six weeks (48-69 weeks total study duration and a maximum dose of 50 units per eye. Over the entire study, the median injection interval in subjects treated with NT 201 ranged between 10.14 (1st interval) and 12.00 weeks (2nd to 5th interval).

Spasmodic torticollis

XEOMIN has been investigated in a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 233 patients with cervical dystonia. Patients had a clinical diagnosis of predominantly rotational cervical dystonia, with baseline Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) total score ≥ 20 . Patients were randomised (1:1:1) to receive a single administration of XEOMIN 240 units (n=81), XEOMIN 120 units (n=78), or placebo (n=74). The number and sites of the injections were to be determined by the Investigator.

The primary efficacy variable was the LS mean change from Baseline to Week 4 following injection in the TWSTRS-Total score, in the Intent-to-Treat (ITT) Population with missing values replaced by the patient's baseline value (full statistical model). The change in TWSTRS-Total score from Baseline to Week 4 was significantly greater in the NT 201 groups, compared with the change in the placebo group ($p < 0.001$ across all statistical models). These differences were also clinically meaningful: e.g. -9.0 points for 240 units vs. placebo, and -7.5 points for 120 units vs. placebo in the full statistical model.

Patients could continue with the Extension Period if a new injection was required. The patients received up to five injections of 120 units or 240 units of XEOMIN with a minimum interval between two injections of at least six weeks (48-69 weeks total study duration). Over the entire study, the median injection interval in subjects treated with NT 201 ranged between 10.00 (1st interval) and 13.14 weeks (3rd and 6th interval).

Spasticity of the upper limb

In the pivotal study (double-blind, placebo-controlled, multicentre) conducted in patients with post-stroke spasticity of the upper limb, 148 patients were randomised to receive XEOMIN (n=73) or Placebo (n=75) in accordance with the dose recommendations for initial treatment presented in section 4.2 of the SmPC. The cumulative dose after up to 6 repeated treatments in a clinical trial was in average 1333 units (maximum 2395 units) over a period of up to 89 weeks.

As determined for the primary efficacy parameter (response rates for the wrist flexors Ashworth Scale score at Week 4, response defined as improvement of at least 1-point in the 5-point Ashworth Scale score), patients treated with XEOMIN (response rate: 68.5 %) had a 3.97 fold higher chance of being

responders relative to patients treated with placebo (response rate: 37.3 %; 95 % CI: 1.90 to 8.30; $p < 0.001$, ITT population).

This fixed dose study was not designed to differentiate between female and male patients, nevertheless in a post-hoc analysis the response rates were higher in female (89.3 %) compared to male (55.6 %) patients, the difference being statistically significant for women only. However, in male patients response rates in Ashworth Scale after 4 weeks in XEOMIN treated patients were consistently higher in all muscle groups treated compared to placebo.

Responder rates were similar in men compared to women in the open label extension period of the pivotal study (flexible dosing was possible in this trial period) in which 145 patients were enrolled and up to 5 injection cycles were performed, as well as in the observer-blind study (EudraCT Number 2006-003036-30) in which efficacy and safety of XEOMIN in two different dilutions in 192 patients were assessed in patients with upper limb spasticity of diverse aetiology.

Another double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial enrolled a total of 317 treatment-naïve patients with spasticity of the upper limb who were at least three months post-stroke. During the Main Period a fixed total dose of XEOMIN (400 units) was administered intramuscularly to the defined primary target clinical pattern chosen from among the flexed elbow, flexed wrist, or clenched fist patterns and to other affected muscle groups ($n=210$). The confirmatory analysis of the primary and co-primary efficacy variables at week 4 post-injection demonstrated statistically significant improvements in the responder rate of the Ashworth score, or changes from baseline in the Ashworth score and the Investigator's Global Impression of Change.

296 treated patients completed the Main Period and participated in the first Open-label Extension (OLEX) cycle. During the Extension Period patients received up to three injections. Each OLEX cycle consisted of a single treatment session (400 units of XEOMIN total dose, distributed flexibly among all affected muscles) followed by a 12 week observation period. The overall study duration was 48 weeks.

Treatment of shoulder muscles was investigated in an open-label Phase III study which included 155 patients with a clinical need for treatment of combined upper and lower limb spasticity. The study protocol allowed for administration of doses up to 600 units of XEOMIN to the upper limb. This study showed a positive relationship between increasing doses of XEOMIN and improvement of the patients' condition as assessed by Ashworth Scale and other efficacy variables without compromising the patients' safety or the tolerability of XEOMIN.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XEOMIN in all subsets of the paediatric population in the treatment of dystonia and in infants and toddlers from 0-24 months in the treatment of muscle spasticity (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics of the active substance

Classic kinetic and distribution studies cannot be conducted with Botulinum neurotoxin type A because the active substance is applied in such small quantities (picograms per injection) and binds rapidly and irreversibly to the cholinergic nerve terminals.

Native Botulinum toxin type A is a high molecular weight complex which, in addition to the neurotoxin (150 kD), contains other non-toxic proteins, like haemagglutinins and non-haemagglutinins. In contrast to conventional preparations containing the Botulinum toxin type A complex, XEOMIN contains pure (150 kD) neurotoxin because it is free from complexing proteins and thus has a low foreign protein content. The foreign protein content administered is considered as one of the factors for secondary therapy failure.

Botulinum neurotoxin type A has been shown to undergo retrograde axonal transport after intramuscular injection. However, retrograde transsynaptic passage of active Botulinum neurotoxin type A into the central nervous system has not been found at therapeutically relevant doses.

Receptor-bound Botulinum neurotoxin type A is endocytosed into the nerve terminal prior to reaching its target (SNAP 25) and is then degraded intracellularly. Free circulating Botulinum neurotoxin type A molecules, which have not bound to presynaptic cholinergic nerve terminal receptors, are phagocytosed or pinocytosed and degraded like any other free circulating protein.

Distribution of the active substance in patients

Human pharmacokinetic studies with XEOMIN have not been performed for the reasons detailed above.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of cardiovascular and intestinal safety pharmacology.

The findings from repeated-dose toxicity studies on the systemic toxicity of XEOMIN in animals were mainly related to its pharmacodynamic action, i.e. atony, paresis and atrophy of the injected muscle.

No evidence of local intolerance was noted. Reproductive toxicity studies with XEOMIN did neither show adverse effects on male or female fertility in rabbits nor direct effects on embryo-foetal or on pre- and postnatal development in rats and/or rabbits. However, the administration of XEOMIN at daily, weekly or biweekly intervals in embryotoxicity studies at dose levels exhibiting maternal body weight reductions increased the number of abortions in rabbits and slightly decreased foetal body weight in rats. Continuous systemic exposure of the dams during the (unknown) sensitive phase of organogenesis as a pre-requisite for the induction of teratogenic effects cannot necessarily be assumed in these studies.

Accordingly, safety margins with regard to clinical therapy were generally low in terms of high clinical doses.

No genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted with XEOMIN.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sucrose

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: 3 years
XEOMIN 100 units powder for solution for injection: 4 years
XEOMIN 200 units powder for solution for injection: 3 years

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not

be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Vial (type 1 glass) with a stopper (bromobutyl rubber) and tamper-proof seal (aluminium).

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3 or 6 vials

XEOMIN 100 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials

XEOMIN 200 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials

Not all pack sizes may be marketed.

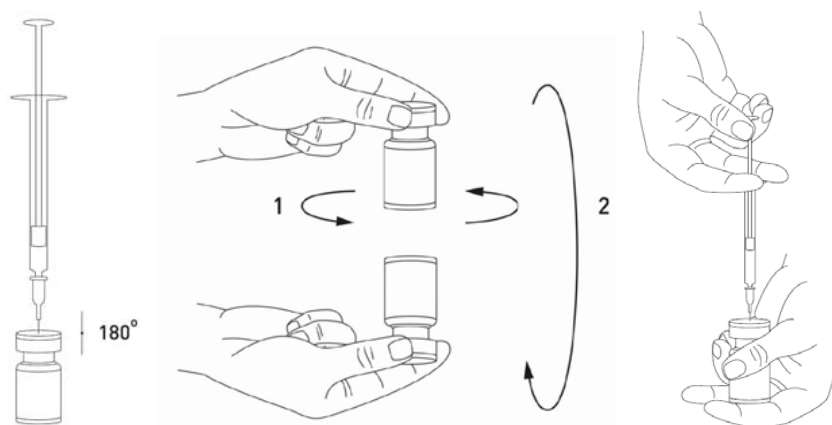
6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution

XEOMIN is reconstituted prior to use with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection.

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good clinical practice guidelines, particularly with respect to asepsis.

It is good practice to reconstitute the vial contents and prepare the syringe over plastic-lined paper towels to catch any spillage. An appropriate amount of sodium chloride solution (see dilution table) is drawn up into a syringe. A 20-27 gauge short bevel needle is recommended for reconstitution. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the solvent is injected gently into the vial in order to avoid foam formation. The vial must be discarded if the vacuum does not pull the solvent into the vial. Remove the syringe from the vial and mix XEOMIN with the solvent by carefully swirling and inverting/flipping the vial – do not shake vigorously. If needed, the needle used for reconstitution should remain in the vial and the required amount of solution should be drawn up with a new sterile syringe suitable for injection.



Reconstituted XEOMIN is a clear, colourless solution.

XEOMIN must not be used if the reconstituted solution has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

Care should be taken to use the correct diluent volume for the presentation chosen to prevent accidental overdose. If different vial sizes of XEOMIN 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 XEOMIN 50 units, XEOMIN 100 units and XEOMIN 200 units. Each syringe should be labelled accordingly.

Possible dilutions for XEOMIN 50, 100, and 200 units are indicated in the following table:

| Resulting dose (in units per 0.1 ml) | Solvent added (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection) | | |
|--|--|----------------------------|----------------------------|
| | Vial with 50 units | Vial with 100 units | Vial with 200 units |
| 20 units | 0.25 ml | 0.5 ml | 1 ml |
| 10 units | 0.5 ml | 1 ml | 2 ml |
| 8 units | 0.625 ml | 1.25 ml | 2.5 ml |
| 5 units | 1 ml | 2 ml | 4 ml |
| 4 units | 1.25 ml | 2.5 ml | 5 ml |
| 2.5 units | 2 ml | 4 ml | Not applicable |
| 2 units | 2.5 ml | 5 ml | Not applicable |
| 1.25 units | 4 ml | Not applicable | Not applicable |

Any solution for injection that has been stored for more than 24 hours as well as any unused solution for injection should be discarded.

Procedure to follow for a safe disposal of vials, syringes and materials used

Any unused vials or remaining solution in the vial and/or syringes should be autoclaved. Alternatively, the remaining XEOMIN can be inactivated by adding one of the following solutions: 70 % ethanol, 50 % isopropanol, 0.1 % SDS (anionic detergent), diluted sodium hydroxide solution (0.1 N NaOH), or diluted sodium hypochlorite solution (at least 0.1 % NaOCl).

After inactivation used vials, syringes and materials should not be emptied and must be discarded into appropriate containers and disposed of in accordance with local requirements.

Recommendations should any incident occur during the handling of Botulinum toxin type A

- Any spills of the product must be wiped up: either using absorbent material impregnated with any of the above listed solutions in case of the powder, or with dry, absorbent material in case of reconstituted product.
- The contaminated surfaces should be cleaned using absorbent material impregnated with any of the above solutions, then dried.
- If a vial is broken, proceed as mentioned above by carefully collecting the pieces of broken glass and wiping up the product, avoiding any cuts to the skin.
- If the product comes into contact with skin, rinse the affected area abundantly with water.
- If product gets into the eyes, rinse thoroughly with plenty of water or with an ophthalmic eyewash solution.
- If product comes into contact with a wound, cut or broken skin, rinse thoroughly with plenty of water and take the appropriate medical steps according to the dose injected.

These instructions for use, handling and disposal should be strictly followed.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON XEOMIN 50 units or 100 units or 200 units

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
 XEOMIN 100 units powder for solution for injection
 XEOMIN 200 units powder for solution for injection
 Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
 One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
 One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human albumin, sucrose

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection
 1 vial
 2 vials
 3 vials
 4 vials
 6 vials

5. METHODS AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.
 Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP: MM/YYYY

After reconstitution: Please refer to the package leaflet.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Disposal: read package leaflet.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

[To be completed nationally]

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE***Justification for not including Braille accepted***17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATAPC:
SN:
NN:

| |
|---|
| MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS |
|---|

| |
|---|
| VIAL LABEL XEOMIN 50 units or 100 units or 200 units |
|---|

| |
|--|
| 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION |
|--|

XEOMIN 50 units powder for injection

XEOMIN 100 units powder for injection

XEOMIN 200 units powder for injection

Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

IM

| |
|------------------------------------|
| 2. METHOD OF ADMINISTRATION |
|------------------------------------|

Read the package leaflet before use.

| |
|-----------------------|
| 3. EXPIRY DATE |
|-----------------------|

EXP: MM/YYYY

| |
|------------------------|
| 4. BATCH NUMBER |
|------------------------|

Lot:

| |
|--|
| 5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT |
|--|

50 units

100 units

200 units

| |
|-----------------|
| 6. OTHER |
|-----------------|

PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

XEOMIN 50 units powder for solution for injection XEOMIN 100 units powder for solution for injection XEOMIN 200 units powder for solution for injection

Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What XEOMIN is and what it is used for
2. What you need to know before XEOMIN is used
3. How to use XEOMIN
4. Possible side effects
5. How to store XEOMIN
6. Contents of the pack and other information

1. What XEOMIN is and what it is used for

XEOMIN is a medicine that relaxes the muscles.

XEOMIN is used for the treatment of the following conditions in adults:

- eyelid spasm (blepharospasm)
- twisted neck (spasmodic torticollis)
- increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)

2. What you need to know before XEOMIN is used

Do not use XEOMIN

- if you are allergic to Botulinum neurotoxin type A or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you suffer from a generalised disorder of muscle activity (e.g. myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome)
- if you have an infection or inflammation at the proposed injection site.

Warnings and precautions

Side effects may occur from misplaced injections of Botulinum neurotoxin type A temporarily paralysing nearby muscle groups. There have been very rare reports of side effects that may be related to the spread of toxin distant from the injection site to produce symptoms consistent to Botulinum toxin type A effects (e.g. excessive muscle weakness, swallowing difficulties or accidental swallowing of food or drink into the airways). Patients who receive the recommended doses may experience excessive muscle weakness.

If the dose is too high or the injections too frequent, the risk of antibody formation may increase. Antibody formation can cause treatment with Botulinum toxin type A to fail, whatever the reason for its use.

Talk to your doctor or pharmacist before XEOMIN is used:

- if you suffer from any type of bleeding disorder
- if you receive substances that prevent the blood from clotting (e.g. coumarin, heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel)
- if you suffer from pronounced weakness or decreased muscle volume in the muscle where you will receive the injection
- if you suffer from amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which can lead to generalised muscle decrease
- if you suffer from any disease that disturbs the interaction between nerves and skeletal muscles (peripheral neuromuscular dysfunction)
- if you have or have had swallowing difficulties
- if you suffer or have suffered from seizures
- if you have had problems with injections of Botulinum toxin type A in the past
- if you are due to have surgery

Contact your doctor and seek medical attention immediately if you experience any of the following:

- difficulty in breathing, swallowing or speaking
- hives, swelling including swelling of the face or throat, wheezing, feeling faint and shortness of breath (possible symptoms of severe allergic reactions)

Repeated injections with XEOMIN

If you have repeated injections with XEOMIN, the effect may increase or decrease. Possible reasons for this are:

- your doctor may follow a different procedure when preparing the solution for injection
- different treatment intervals
- injections into another muscle
- marginally varying effectiveness of the active substance of XEOMIN
- non-response/therapy failure during the course of treatment

If you have been inactive for a long period of time, any activity should be started gradually after the XEOMIN injection.

Eyelid spasm (blepharospasm)

Talk to your doctor before XEOMIN is used, if you:

- have had an eye surgery. Your doctor will then take additional precautions.
- are at risk of developing a disease called narrow angle glaucoma. This disease can cause the inner eye pressure to rise and may lead to a damaging of your optic nerve. Your doctor will know if you are at risk.

During treatment, small punctuated bleedings may occur in the soft tissues of the eyelid. Your doctor can limit these by immediately applying gentle pressure at the injection site.

After you receive a XEOMIN injection into your eye muscle your blinking rate may be reduced. This can lead to a prolonged exposure of the transparent front part of the eye (cornea). This exposure may lead to a damaging of the surface and an inflammation (corneal ulceration).

Twisted neck (spasmodic torticollis)

After the injection you may develop mild to severe swallowing difficulties. This may lead to problems with breathing and you may have a higher risk of inhaling foreign substances or fluids. Foreign substances in your lungs may lead to an inflammation or infection (pneumonia). Your doctor will give you special medical treatment if needed (e.g. in the form of artificial nutrition).

Swallowing difficulties can last for up to two to three weeks after injection, for one patient a duration of up to five months is known.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)

XEOMIN can be used to treat increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in parts of your upper limb, e.g. your shoulder, elbow, forearm or hand. XEOMIN is effective in combination with the usual standard treatment methods. XEOMIN should be used together with these other methods. It is unlikely that this medicine will improve the range of motion of joints where the surrounding muscle has lost its ability to stretch.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children and adolescents between the ages of 0-17 years because the use of XEOMIN in children and adolescents has not yet been investigated and is therefore not recommended.

Other medicines and XEOMIN

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

The effect of XEOMIN may be increased by:

- medicines used to treat certain infectious diseases (spectinomycin or aminoglycoside antibiotics [e.g. neomycin, kanamycin, tobramycin])
- other medicines that relax the muscles (e.g. muscle relaxants of the tubocurarine-type). Such medicines are used, for example, in general anaesthesia. Before you have surgery, tell your anaesthetist if you have received XEOMIN.

In these cases, XEOMIN must be used carefully.

The effect of XEOMIN may be reduced by certain medicines for malaria and rheumatism (known as aminoquinolines).

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before this medicine is administered.

XEOMIN should not be used during pregnancy, unless your doctor decides that the necessity and potential benefit of the treatment justifies the possible risk on the foetus.

XEOMIN is not recommended if you are breast-feeding.

Driving and using machines

You should not drive or engage in other potentially hazardous activities if drooping eyelids, weakness (asthenia), muscle weakness, dizziness or vision disorders occur.

If in doubt ask your doctor for advice.

3. How to use XEOMIN

XEOMIN may only be administered by doctors with appropriate specialist knowledge of treatment with Botulinum neurotoxin type A.

The optimum dose, frequency and number of injection sites in the treated muscle will be chosen by your doctor individually for you. The results of initial treatment with XEOMIN should be evaluated and may lead to dose adjustment until the desired therapeutic effect is achieved.

If you have the impression that the effect of XEOMIN is too strong or too weak, let your doctor know. In cases where no therapeutic effect is apparent, alternative therapies should be taken into consideration.

Eyelid spasm (blepharospasm)

The recommended initial dose is up to 25 units per eye, and the total recommended dose in follow-up treatment sessions is up to 100 units per session. Usually, the first onset of effect is observed within four days after injection. The effect of each treatment generally lasts for about 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. The treatment can be repeated if required. Treatment intervals will be determined by your doctor based on your actual need.

Normally, no additional benefit is conferred by treating more frequently than every three months.

Twisted neck (spasmodic torticollis)

The recommended dose per single injection site is up to 50 units, and the maximum dose for the first treatment session is 200 units. Doses up to 300 units may be given by your doctor in subsequent courses depending on the response. Usually, the first onset of effect is observed within seven days after injection. The effect of each treatment generally lasts for about 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended. Treatment intervals will be determined by your doctor based on your actual need.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)

The recommended dose is up to 500 units per treatment session and no more than 250 units should be administered to the shoulder muscles. Patients reported the onset of action 4 days after treatment. An improvement of muscle tone was perceived within 4 weeks. In general, the treatment effect lasted 12 weeks, however, it may last significantly longer or shorter. The period between each treatment session should be at least 12 weeks. Treatment intervals will be determined by your doctor based on your actual need.

Method of administration

Dissolved XEOMIN is intended for injections into the muscle (intramuscular use; see information for healthcare professionals at the end of this leaflet).

If you are given more XEOMIN than you require**Symptoms of overdose:**

Symptoms of overdose are not apparent immediately after the injection and may include general weakness, drooping eyelid, double vision, breathing difficulties, speech difficulties, and paralysis of the respiratory muscles or swallowing difficulties which may result in pneumonia.

Measures in cases of overdose:

In case you feel symptoms of overdose please seek medical emergency services immediately or ask your relatives to do so, and have yourself admitted to hospital. Medical supervision for up to several days and assisted ventilation may be necessary.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Usually, side effects are observed within the first week after treatment and are temporary in nature. Side effects may be related to the medicine, injection technique or both. Side effects may be restricted to the area around the injection site (e.g. localised muscle weakness, local pain, inflammation, pins and needles (paraesthesia), reduced sense of touch (hypoesthesia), tenderness, swelling (general), swelling of the soft tissue (oedema), skin redness (erythema), itching, localised infection, haematoma, bleeding and/or bruising).

The injection of the needle may cause pain. This pain or the anxiety towards needles may lead to fainting, nausea, tinnitus (ringing in the ears) or a low blood pressure.

Side effects such as excessive muscle weakness or swallowing difficulties may be caused by the relaxation of muscles far from the injection site of XEOMIN. Swallowing difficulties can cause inhalation of foreign bodies resulting in lung inflammation and in some cases, death.

An allergic reaction may occur with XEOMIN. Serious and/or immediate allergic reactions (anaphylaxis) or allergic reactions to the serum in the product (serum sickness), causing for example difficulty in breathing (dyspnoea), hives (urticaria) or swelling of the soft tissue (oedema), have been rarely reported. Some of these reactions have been observed following the use of conventional Botulinum toxin type A complex. They occurred when the toxin was given alone or in combination with other products known to cause similar reactions. An allergic reaction can cause any of the following symptoms:

- difficulty with breathing, swallowing or speaking due to the swelling of the face, lips, mouth or throat
- swelling of the hands, feet or ankles.

If you notice any of these side effects, please inform your doctor immediately or ask your relatives to do so and go to the accident and emergency department of your nearest hospital.

Eyelid spasm (blepharospasm)

The following side effects have been observed with XEOMIN:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

Drooping eyelid (ptosis), dry eyes

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Vision blurred, visual impairment, double vision (diplopia), lacrimation increased, dry mouth, swallowing difficulties (dysphagia), headache, injection site pain, fatigue, muscular weakness, weakness of face muscle (facial paresis)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

Rash

Twisted neck (spasmodic torticollis)

The following side effects have been observed with XEOMIN:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

Swallowing difficulties (dysphagia)

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Neck pain, muscular weakness, musculoskeletal pain (myalgia), musculoskeletal stiffness, muscle spasms, headache, dizziness, injection site pain, weakness (asthenia), dry mouth, nausea, sweating increased (hyperhidrosis), upper respiratory tract infection, feeling faint (presyncope)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

Speech disorders (dysphonia), shortness of breath (dyspnoea), rash

The treatment of twisted neck may cause swallowing difficulties with varying degrees of severity. This may lead to breathing in foreign materials, which may require medical intervention. Swallowing difficulties may persist for two to three weeks after injection, but has been reported in one case to last five months. Swallowing difficulties appear to be dose-dependent.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)

The following side effects have been observed with XEOMIN:

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Dry mouth

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

Headache, reduced sense of touch (hypoesthesia), muscular weakness, pain in extremity, weakness (asthenia), musculoskeletal pain (myalgia), swallowing difficulties (dysphagia), nausea

Not known (cannot be estimated from the available data):

Injection site pain

Some of these side effects may be disease related.

Post-marketing experience

There have been reports of flu-like symptoms and hypersensitivity reactions, such as swelling of the soft tissue (oedema, also distant from the injection site), redness, itching, rash (local and generalised) and breathlessness.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store XEOMIN

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vial: Do not store above 25 °C.

Reconstituted solution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Your doctor should not use XEOMIN if the solution has a cloudy appearance or contains visible particles.

Do not throw away any medicines via wastewater.

For instructions on disposal, please see information for healthcare professionals at the end of this leaflet.

6. Contents of the pack and other information

What XEOMIN contains

- The active substance is: Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
One vial contains 50, 100 or 200 units Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
- The other ingredients are: human albumin, sucrose.

What XEOMIN looks like and contents of the pack

XEOMIN is presented as a powder for solution for injection. The powder is white. Dissolving the powder produces a clear, colourless solution.

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3 or 6 vials

XEOMIN 100 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials

XEOMIN 200 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

[To be completed nationally]

Manufacturer

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Germany
Telephone: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names:

XEOMIN: Austria, Bulgaria, Cyprus, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Germany, Greece, Finland, France, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom
XEOMEEN: Belgium

This leaflet was last revised in {MM/ YYYY}.

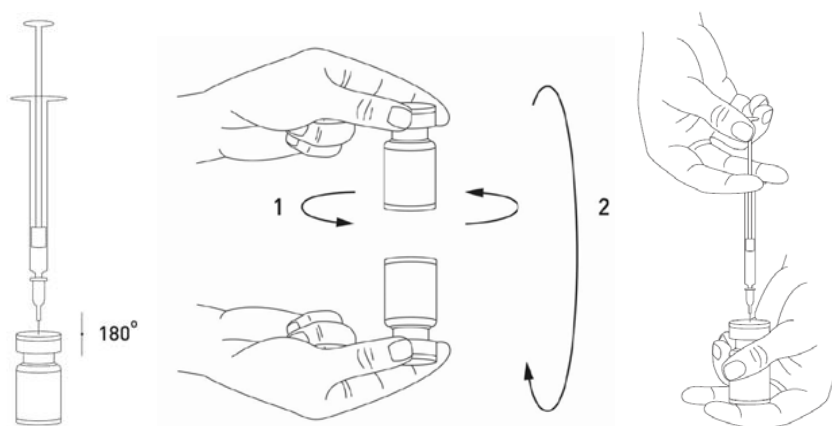
The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for reconstitution of the solution for injection:

XEOMIN is reconstituted prior to use with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection.

XEOMIN may only be applied for its intended use to treat one patient for one session.

It is good practice to reconstitute the vial contents and prepare the syringe over plastic-lined paper towels to catch any spillage. An appropriate amount of sodium chloride solution (see dilution table) is drawn up into a syringe. A 20-27 G short bevel needle is recommended for reconstitution. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the solvent is injected gently into the vial in order to avoid foam formation. The vial must be discarded if the vacuum does not pull the solvent into the vial. Remove the syringe from the vial and mix XEOMIN with the solvent by carefully swirling and inverting/flipping the vial – do not shake vigorously. If needed, the needle used for reconstitution should remain in the vial and the required amount of solution should be drawn up with a new sterile syringe suitable for injection.



Reconstituted XEOMIN is a clear, colourless solution.

XEOMIN must not be used if the reconstituted solution (prepared as above) has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

Care should be taken to use the correct diluent volume for the presentation chosen to prevent accidental overdose. If different vial sizes of XEOMIN 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 XEOMIN 50 units, XEOMIN 100 units and XEOMIN 200 units. Each syringe should be labelled accordingly.

Possible dilutions for XEOMIN 50, 100 and 200 units are indicated in the following table:

| Resulting dose in units per 0.1 ml | Solvent added (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection) | | |
|------------------------------------|---|---------------------|---------------------|
| | Vial with 50 units | Vial with 100 units | Vial with 200 units |
| 20 units | 0.25 ml | 0.5 ml | 1 ml |
| 10 units | 0.5 ml | 1 ml | 2 ml |
| 8 units | 0.625 ml | 1.25 ml | 2.5 ml |
| 5 units | 1 ml | 2 ml | 4 ml |
| 4 units | 1.25 ml | 2.5 ml | 5 ml |
| 2.5 units | 2 ml | 4 ml | Not applicable |
| 2 units | 2.5 ml | 5 ml | Not applicable |
| 1.25 units | 4 ml | Not applicable | Not applicable |

Instructions for disposal

Any solution for injection that has been stored for more than 24 hours as well as any unused solution for injection should be discarded.

Procedure to follow for a safe disposal of vials, syringes and materials used

Any unused vials or remaining solution in the vial and/or syringes should be autoclaved. Alternatively, the remaining XEOMIN can be inactivated by adding one of the following solutions: 70 % ethanol, 50 % isopropanol, 0.1 % SDS (anionic detergent), diluted sodium hydroxide solution (0.1 N NaOH), or diluted sodium hypochlorite solution (at least 0.1 % NaOCl).

After inactivation used vials, syringes and materials should not be emptied and must be discarded into appropriate containers and disposed of in accordance with local requirements.

Recommendations should any incident occur during the handling of Botulinum toxin type A

- Any spills of the product must be wiped up: either using absorbent material impregnated with any of the above solutions in case of the powder, or with dry, absorbent material in case of reconstituted product.

- The contaminated surfaces should be cleaned using absorbent material impregnated with any of the above solutions, then dried.
- If a vial is broken, proceed as mentioned above by carefully collecting the pieces of broken glass and wiping up the product, avoiding any cuts to the skin.
- If the product comes into contact with skin, rinse the affected area abundantly with water.
- If product gets into the eyes, rinse thoroughly with plenty of water or with an ophthalmic eyewash solution.
- If product comes into contact with a wound, cut or broken skin, rinse thoroughly with plenty of water and take the appropriate medical steps according to the dose injected.

These instructions for use, handling and disposal should be strictly followed.

XEOMIN

欧州添付文書（和訳）

欧州製品概要、ラベリング及び添付文書

1. 医薬品名

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末
XEOMIN 100 単位 注射液用粉末
XEOMIN 200 単位 注射液用粉末

2. 組成・性状

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 50 単位を含有する*。

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 100 単位を含有する*。

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 200 単位を含有する*。

*A 型ボツリヌス神経毒素は、Clostridium Botulinum (Hall 株) 培養物から精製している

添加剤の一覧については、6.1 項を参照すること。

3. 剤型

注射液用粉末
白色の粉末

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

XEOMIN は、成人における眼瞼痙攣、主に回旋型の頸部ジストニア（痙性斜頸）、および上肢痙縮の治療を適応とする。

4.2 用量・用法

力価アッセイの単位が異なるため、XEOMIN の単位を他の A 型ボツリヌス毒素製剤の単位に換算することはできない。

従来の A 型ボツリヌス毒素複合体 (900 kD) との比較における XEOMIN の臨床成績に関する詳細情報については、5.1 項を参照すること。

全般

XEOMIN の投与は、適切な資格を有し、A 型ボツリヌス毒素の投与に必要な経験を有する医師のみが行うこと。

至適用量、投与頻度、および投与筋の投与部位数については、各患者ごとに医師が個別に判断すること。また、用量の漸増を行うこと。

用量

眼瞼痙攣

初回推奨用量は、投与部位につき 1.25～2.5 単位とする。初回推奨用量は片眼あたり 25 単位を超えないこと。12 週ごとの総投与量が 100 単位を超えないこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定める。

効果が初めて認められるまでの期間の中央値は、投与後 4 日以内である。XEOMIN の治療効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。必要に応じて再投与することができる。

初回投与の効果が十分でなかったと判断される場合は、再投与時に用量を 2 倍まで増量してもよい。ただし、投与部位あたり 5.0 単位を超えて投与しても、効果の向上は得られないと思われる。

痙性斜頸

痙性斜頸の管理においては、患者の頭頸部の位置、疼痛が生じる可能性のある部位、筋肥大、患者の体重、および治療効果に応じて、XEOMIN の用量を個別に調整すること。

第 1 回目の治療では、200 単位を超えて投与しないものとし、治療効果に応じて以降の治療で用量調整を行う。1 セッションあたりの総投与量は、300 単位を超えないこと。投与部位 1 ヶ所あたりの投与量は 50 単位を超えないこと。

効果の初回発現日の中央値は、投与後 7 日以内である。XEOMIN の治療効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。10 週間未満の投与間隔は推奨されない。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定める。

上肢痙攣

正確な投与量と投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙攣の重症度、および局所性筋力低下の有無に応じて患者ごとに調整すること。

筋別の推奨投与量：

| 臨床パターン 筋肉 | 単位（範囲） | 筋当たりの 投与部位数 |
|-------------------|--------|----------------|
| 手首の屈曲 | | |
| 橈側手根屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| 尺側手根屈筋 | 20-100 | 1-2 |
| 手の握り | | |
| 浅指屈筋 | 25-100 | 2 |
| 深指屈筋 | 25-100 | 2 |
| 肘の屈曲 | | |
| 腕橈骨筋 | 25-100 | 1-3 |
| 二頭筋 | 50-200 | 1-4 |
| 上腕筋 | 25-100 | 1-2 |
| 前腕の回内 | | |
| 方形回内筋 | 10-50 | 1 |
| 円回内筋 | 25-75 | 1-2 |
| 母指を掌で包む | | |
| 長母指屈筋 | 10-50 | 1 |
| 母指内転筋 | 5-30 | 1 |
| 短母指屈筋／ 母趾対立筋 | 5-30 | 1 |
| 肩の内旋／伸展／内転 | | |
| 三角筋、鎖骨部 | 20-150 | 1-3 |
| 広背筋 | 25-150 | 1-4 |
| 大胸筋 | 20-200 | 1-6 |
| 肩甲下筋 | 15-100 | 1-4 |
| 大円筋 | 20-100 | 1-2 |

上肢痙縮の治療においては、投与セッションあたりの総投与量が、最大 500 単位を超えないこと。また、肩の筋肉には 250 単位を超えて投与しないこと。

患者は投与の 4 日後に作用発現を報告した。筋緊張の改善としての最大効果は、4 週間以内に認められた。治療効果は通常 12 週間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。反復投与は一般に 12 週間超の間隔をあけて行うこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定める。

全適応症

初回投与後 1 ヶ月以内に治療効果がみられない場合には、以下の措置を講じること：

- 投与筋に対する神経毒素作用の臨床的検証（専門施設での筋電図検査など）
- 効果が得られない原因の分析（投与予定の筋肉がうまく特定できない、用量が少なすぎる、未熟な投与手技、固定性拘縮、拮抗薬が弱すぎる、抗体発現の可能性など）
- A 型ボツリヌス神経毒素治療の妥当性の再検討
- 初回投与中に副作用が発現していなければ、以下の条件下で追加投与を実施できる。
 - 1) 直近の治療不奏効の分析に基づく用量調整、2) 筋電図ガイドなどの手技を用い

た患部筋の位置確認、3) 初回投与と反復投与との間の投与間隔に関して、最小推奨投与間隔の遵守

小児患者

0～17歳の小児および青年における XEOMIN の安全性および有効性は確立されていない。このため、詳細なデータが利用可能になるまで、小児患者への XEOMIN の投与は推奨しない。

投与方法

全適応症

投与前の本剤の調製方法およびバイアルの廃棄方法に関しては、6.6 項を参照すること。調製後の XEOMIN は、1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用すること。

調製後の XEOMIN は、筋肉内投与用である。

眼瞼痙攣

調製後の XEOMIN 溶液は、滅菌した適切な注射針（例：27～30 ゲージ／直径 0.30～0.40 mm／長さ 12.5 mm）を用いて投与する。筋電図ガイドは不要である。推奨投与量は、約 0.05～0.1 mL である。

XEOMIN は、上眼瞼の内側および外側眼輪筋ならびに下眼瞼の外側眼輪筋に投与する。眉領域、外側眼輪筋、および顔面上部にも、この部位の痙攣が視力を障害している場合には、追加投与してもよい。

痙攣性斜頸

表在筋への投与には滅菌した適切な注射針（例：25～30 ゲージ／直径 0.30～0.50 mm／長さ 37 mm）を使用し、深部筋には 22 ゲージ／直径 0.70 mm／長さ 75 mm の注射針などを使用する。投与部位あたりの推奨投与量は、約 0.1～0.5 mL である。

痙攣性斜頸の管理には、胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、斜角筋、頭板状筋、および／または僧帽筋に XEOMIN を投与する。頭位の制御に関わる筋肉のいずれもが痙攣性斜頸に関与し、治療を要する可能性があるため、この一覧はすべてを網羅するものではない。個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波などの手技を用いて投与を行うこと。適切な用量の選択においては、筋肉量および肥大または萎縮の程度といった要因を考慮する必要がある。

複数部位に投与することにより、ジストニー筋の神経支配領域に XEOMIN 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効である。最適な投与部位数は、化学的除神経の標的となる筋肉の大きさによって異なる。

胸鎖乳突筋の両側に投与した場合または胸鎖乳突筋に 100 単位を超える用量を投与した場合には、副作用（特に嚥下障害）のリスクが高まるため、胸鎖乳突筋の両側に投与してはならない。

上肢痙縮

調製後の XEOMIN は、滅菌した適切な注射針（表在筋には 26 ゲージ／直径 0.45 mm／長さ 37 mm、深部筋には 22 ゲージ／直径 0.7 mm／長さ 75 mm の長い注射針など）を使用して投与する。

個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波などの手技を用いた患部筋の位置確認を推奨する。複数部位に投与することにより、ジストニー筋の神経支配領域に XEOMIN 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効である。

4.3 禁忌

- ・有効成分または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。
- ・全身性の筋肉活動障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）
- ・投与予定部位の感染症または炎症

4.4 特別な警告および使用上の注意

全般

XEOMIN の投与前に、医師は患者の解剖学的構造および外科的な前治療による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。

XEOMIN を血管に注射しないように注意して投与すること。痙性斜頸および痙縮の治療において、頸動脈、肺尖部、および食道などの影響を受けやすい構造に近い部位に XEOMIN を注射する際には、慎重に投与を行うこと。

以下の場合、XEOMIN は注意して投与する。

- 何らかの種類の出血性疾患があるとき
- 抗凝固療法または抗凝固作用のある他の物質の投与を受けている患者

XEOMIN は推奨単回用量を超えて投与してはならない。

普段動くことがない、または座っていることが多い患者では、XEOMIN の投与後徐々に活動を再開するよう注意すること。

A 型ボツリヌス神経毒素の治療効果は、反復投与により増強することも低下することもある。臨床効果が変化する原因としては、調製手技の差、選択した投与間隔、投与した筋肉、および用いた生物学的試験または持続性無応答の結果生じる毒素活性のわずかな差が考えられる。

毒素作用の局所および遠位拡散

A 型ボツリヌス神経毒素の誤った部位への投与により、隣接する筋肉群が一時的に麻痺する副作用が生じるおそれがある。高用量投与では、投与部位の遠位筋が麻痺することがある。

投与部位から離れた部位への A 型ボツリヌス毒素の拡散に関連すると考えられる副作用が報告されている（4.8 項参照）。こうした報告の一部は生命を脅かすものであり、死亡例も報告されている。死亡例の一部は、嚥下障害、肺炎、および／または重度の衰弱を伴うものであった。

嚥下障害は、頸部筋組織以外の部位への投与後にも報告されている。

既存の神経筋障害

治療用量を投与した患者で、過剰な筋力低下が発現するおそれがある。神経筋障害を有する患者では、過剰な筋力低下のリスクが高いと考えられる。こうした患者では、治療の利益がリスクを上回ると考えられる場合にのみ、専門家の監視の下で A 型ボツリヌス毒素を投与すること。嚥下障害および誤嚥の既往のある患者では、十分に注意して本剤を投与すること。

患者または介護者には、嚥下障害、会話障害、または呼吸障害が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

以下の場合、XEOMIN は注意して投与する。

- 筋萎縮性側索硬化症に罹患している患者
- 末梢神経筋機能障害に至るその他の疾患を有する患者
- 標的筋の筋力低下または萎縮が顕著な場合

過敏症反応

A 型ボツリヌス神経毒素製剤では過敏症反応が報告されている。重篤な（アナフィラキシー反応など）、および／または即時型の過敏症反応が生じた場合には、適切な治療を開始すること。

抗体産生

あまりに頻繁な投与は抗体産生のリスクを高め、治療不成功に至る可能性がある（4.2 項参照）。臨床的必要性に応じて、最小有効量を用い、十分な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ることができると考えられる。

適応症

眼瞼痙攣

眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋付近への投与は避けること。A 型ボツリヌス神経毒素が下斜筋に拡散することにより、複視が生じるおそれがある。内側下眼瞼部を避けて投与することにより、本副作用を減少させることができる。

A 型ボツリヌス神経毒素には抗コリン作用があるため、閉塞隅角緑内障の発現リスクがある患者には注意して XEOMIN を投与すること。

眼瞼外反を招かぬよう下眼瞼への注射を避け、角膜上皮欠損に対しては積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、ソフトバンデージコンタクトレンズ、または眼帯などによる閉眼が必要となる場合がある。

眼輪筋への XEOMIN 投与による瞬目減少は、特に脳神経障害（顔面神経）を有する患者において、角膜露出、持続性上皮欠損、および角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。眼部手術の既往がある患者では、注意深く角膜知覚検査を行うこと。

眼瞼軟組織では、斑状出血が生じやすい。投与部位を速やかに軽く圧迫することで、斑状出血のリスクを抑えることができる。

痙攣性斜頸

痙攣性斜頸の管理を目的とした XEOMIN の投与では、軽度から重度の嚥下障害が生じるおそれがあるとともに、誤嚥および呼吸困難のリスクを伴うことを患者に知らせること。医学的介入を必要とすることもある（経管栄養の形でなど）（4.8 項も参照）。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または両側の胸鎖乳突筋に注射する必要がある患者ではリスクが高い。嚥下障害の発現は、神経毒素が食道筋組織に拡散した結果、XEOMIN の薬理学的効果が広がることに起因する。

上肢痙攣

XEOMIN は、従来の標準治療レジメンとの併用でしか限局性痙攣治療薬としての試験を実施していないため、このような標準治療レジメンの代替として用いることはしない。XEOMIN 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。

特に痙攣発作の素因のある患者で、痙攣発作あるいはその再発が報告されている。ボツリヌス神経毒素注入と痙攣発作との正確な関連は明らかになっていない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

理論上は、ボツリヌス神経毒素の効果はアミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の医薬品（ツボクラリン系筋弛緩剤など）によって増強すると考えられる。

このため、XEOMIN をアミノグリコシド系またはスペクチノマイシンと併用する場合には、特に注意が必要である。末梢筋弛緩剤は注意して使用し、必要に応じて弛緩剤の開始用量を減量するか、長時間作用型の薬剤よりも、ベクロニウム、アトラクリウムなどの中間作用型の薬剤を使用すること。

4-アミノキノリン類は XEOMIN の効果を減弱させる可能性がある。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊婦

妊婦への A 型ボツリヌス神経毒素投与に関する十分なデータはない。動物における試験で生殖器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。このため、XEOMIN が明らかに必要である場合および潜在的な利益によりリスクが正当化される場合を除いては、妊婦に XEOMIN を使用しないこと。

授乳婦

A 型ボツリヌス神経毒素が乳汁中に移行するかどうかは不明である。このため、授乳婦に XEOMIN を使用しないこと。

受胎能

A 型ボツリヌス神経毒素の使用に関する臨床データはない。ウサギでは、雌雄の受胎能への有害作用は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作に対する影響

XEOMIN が運転能力および機械操作能力に及ぼす影響は軽度または中等度である。無力症、筋力低下、浮動性めまい、視覚障害、または眼瞼下垂が生じた場合には、運転またはその他の危険性のある業務への従事を避けるよう患者に指導すること。

4.8 副作用

一般的に副作用は投与後 1 週間以内に認められ、一過性である。副作用は、有効成分、注射手技、またはその両方と関係している可能性がある。

適応症に関連のない副作用

投与関連の副作用

局所疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹、浮腫、紅斑、そう痒、限局性感染、血腫、投与に関連する可能性のある出血および／または挫傷

針に関連する疼痛および／または不安のために、一過性の症候性低血圧、悪心、耳鳴、および失神などの血管迷走神経反応が生じる場合がある。

物質クラス A 型ボツリヌス毒素の副作用

A 型ボツリヌス毒素に予想される薬理作用は局所の筋力低下である。

毒素の拡散

投与部位から離れた部位への毒素の拡散に関連する副作用により、きわめてまれに A 型ボツリヌス毒素に一致する症状（過度の筋力低下、嚥下障害、および誤嚥性肺炎。一部症例では致死的な転帰を伴う）が生じることが報告されている（4.4 項参照）。

過敏症反応

アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、および呼吸困難などの重篤および／または即時型の過敏症反応がまれに報告されている。このような反応の一部は、従来の A 型ボツリヌス毒素複合体の単剤投与または同様の反応をもたらすことで知られるその他の製剤との併用後に報告されている。

適応症関連の副作用

痙性斜頸

痙性斜頸の管理においては、重症度の異なる嚥下障害が生じるおそれがあり、医学的介入を要する誤嚥を伴う可能性がある。嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあるが、1 例では 5 ヶ月間持続したと報告されている。

臨床経験で認められた副作用

臨床経験に基づく個々の適応症に対する副作用の発現頻度に関するデータを以下に示す。頻度は次のように定義する：Very Common ($\geq 1/10$)、Common ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、Uncommon ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、Rare ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)、Very Rare ($< 1/10,000$)、not known (利用可能なデータからは推定不能)。

眼瞼痙攣

XEOMIN では以下の副作用が報告されている：

神経系障害

Common： 頭痛、顔面不全麻痺

眼障害

Very Common： 眼瞼下垂、ドライアイ

Common： 霧視、視力障害、複視、流涙増加

胃腸障害

Common： 口内乾燥、嚥下障害

皮膚および皮下組織障害

Uncommon： 発疹

一般・全身障害および投与部位の状態

Common： 注射部位疼痛、疲労

筋骨格系および結合組織障害

Common： 筋力低下

痙攣性斜頸

XEOMIN では以下の副作用が報告されている：

神経系障害

Common： 頭痛、失神寸前の状態、浮動性めまい

Uncommon： 会話障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害

Uncommon： 発声障害、呼吸困難

胃腸障害

Very common : 嚥下障害

Common : 口内乾燥、悪心

皮膚および皮下組織障害

Common : 多汗症

Uncommon : 発疹

筋骨格系および結合組織障害

Common : 頸部痛、筋力低下、筋肉痛、筋痙縮、筋骨格硬直

一般・全身障害および投与部位の状態

Common : 注射部位疼痛、無力症

感染症および寄生虫症

Common : 上気道感染

上肢痙縮

XEOMIN では以下の副作用が報告されている :

神経系障害

Uncommon : 頭痛、感覚鈍麻

胃腸障害

Common : 口内乾燥

Uncommon : 嚥下障害、悪心

筋骨格系および結合組織障害

Uncommon : 筋力低下、四肢痛、筋肉痛

一般・全身障害および投与部位の状態

Uncommon : 無力症

Unknown : 注射部位疼痛

以上の副作用の一部は疾患関連である可能性がある。

市販後使用経験

インフルエンザ様症状および、腫脹、浮腫（投与部位から離れた部位を含む）、紅斑、そう痒症、発疹（局所性および全身性）、および息切れなどの過敏症反応が報告されている。

副作用の疑いの報告

本剤の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより薬剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、別添 V に記載された各国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

過量投与の症状

A 型ボツリヌス神経毒素を増量すると、投与部位から離れた部位で、様々な症状を伴う顕著な神経筋麻痺が生じることがある。症状には、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸障害、会話障害、呼吸筋の麻痺、または誤嚥性肺炎に至るおそれのある嚥下障害などがある。

過量投与時の措置方法

過量投与が生じた場合には、過度な筋力低下または筋麻痺の症状を医学的に観察すること。対症療法を要することがある。呼吸筋の麻痺が生じた場合には、呼吸補助を要する場合がある。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬物療法領域：その他の筋弛緩剤、末梢作用薬、

ATC コード：M03AX01

A 型ボツリヌス神経毒素は、アセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋接合部でのコリン作動性伝達を遮断する。その結果、神経筋接合部の神経終末は神経インパルスに応答なくなり、運動終板における神経伝達物質の分泌が阻害される（化学的除神経）。神経終末が新たに萌芽し、運動終板と再接続すると、インパルス伝達の回復が確立される。

作用機序

A 型ボツリヌス神経毒素がコリン作動性神経終末に作用を及ぼす作用機序は、以下の 4 つのステップにより説明することができる：

- ・ 結合：A 型ボツリヌス神経毒素の重鎖は、コリン作動性神経終末にのみ存在する受容体に極めて高い選択性および親和性で結合する。
- ・ 内在化：神経終末の膜が収縮し、毒素を神経終末に吸収する（エンドサイトー

シス)。

- ・転位：神経毒素の重鎖のアミノ末端部分が小胞膜に孔を形成し、ジスルフィド結合が開裂して神経毒素の軽鎖が孔から細胞質ゾルに流出する。
- ・作用：軽鎖が放出されると、軽鎖はアセチルコリンの放出に不可欠な標的タンパク質 (SNAP 25) を特異的に開裂する。

筋肉内注射後、神経終末の出芽および運動終板との再接続に伴い、通常 3～4 ヶ月以内に神経終末の機能／インパルス伝達が元の状態に戻る。

臨床成績の結果

A 型ボツリヌス毒素を含有する対照薬であるボトックス (onabotulinumtoxinA、900 kD) と比較したときの XEOMIN の治療学的同等性を、2 件の比較単回投与第 III 相試験で明らかにした。このうち 1 件は眼瞼痙攣患者 (試験 MRZ 60201-0003、n=300) を対象とするものであり、もう 1 件は痙性斜頸患者 (試験 MRZ 60201-0013、n=463) を対象とするものであった。試験結果からは、投与量換算比 1:1 を用いたとき、眼瞼痙攣または痙性斜頸を有する患者における XEOMIN および本対照薬の有効性および安全性プロファイルは同等であることも示唆された。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣を有する合計 109 例の患者を対象に、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は良性本態性眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での Jankovic Rating Scale (JRS) 重症度サブスコアは ≥ 2 、前回の Botox (onabotulinumtoxinA) 投与に対しては安定して良好な治療効果が得られていた。

患者を XEOMIN 単回投与群 (n=75) またはプラセボ群 (n=34) に 2:1 の割合で無作為に割り付け、試験参加前に実施した直近 2 回の Botox 投与セッションと同程度 (+/- 10 %) の用量を投与した。本試験で認められる最高用量は片眼あたり 50 単位であり、XEOMIN の平均用量は片眼あたり 32 単位であった。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat (ITT) 集団におけるベースラインから投与後 Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量とし、欠損値は患者の直近の値で補完した (last observation carried forward)。ベースラインから Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量について、ITT 集団における XEOMIN 群とプラセボ群の差は -1.0 ポイント (95 % CI: -1.4～-0.5) であり、統計的に有意であった ($p<0.001$)。

新たに投与が必要な場合には、患者は延長期間で継続することが可能であった。患者は 6 週間以上の最小投与間隔を空け、最大 5 回の XEOMIN 投与を受けた (試験の合計期間は 48～69 週間であり、最小用量は片眼あたり 50 単位であった)。試験全体を通じて、NT 201 の投与を受けた被験者の投与間隔の中央値は、10.14 (最初の投与間隔) ～12.00 週間 (2～5 回目の投与間隔) であった。

痙性斜頸

痙性斜頸を有する合計 233 例の患者を対象に、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は主に回旋性痙性斜頸の臨床診断を受けており、ベースライン時点でのトロント西部痙攣性捻転評価尺度 (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale ; TWSTRS) 合計スコアは ≥ 20 であった。患者は XEOMIN 240 単位 ($n=81$)、XEOMIN 120 単位 ($n=78$)、またはプラセボ ($n=74$) 単回投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。投与回数および投与部位は治験責任医師が決定した。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat (ITT) 集団におけるベースラインから投与後 Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの LS mean (最小二乗平均) の変化量とし、欠損値は患者のベースライン値で補完した (統計的フルモデル)。ベースラインから Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの変化量は、プラセボ群の変化量に比べ、NT 201 群で有意に大きかった ($p<0.001$ 、全統計モデルを通じて)。このような差は、臨床的に意味のあるものでもあった (例：統計的フルモデルにおいて、240 単位群対プラセボ群では -9.0 ポイント、120 単位群対プラセボ群では -7.5 ポイント)。

新たに投与が必要な場合には、患者は延長期間で継続することが可能であった。患者には 6 週間以上の最小投与間隔を空け、XEOMIN 120 単位または 240 単位を最大 5 回投与した (試験の合計期間は 48~69 週間)。試験全体を通じて、NT 201 の投与を受けた被験者の投与間隔の中央値は、10.00 (最初の投与間隔) ~13.14 週間 (3~6 回目の投与間隔) であった。

上肢痙縮

脳卒中後の上肢痙縮を有する患者を対象に実施したピボタル試験 (二重盲検プラセボ対照多施設共同試験) では、SmPC 4.2 項に示した初回投与時の推奨用量に従って、148 例の患者を XEOMIN ($n=73$) またはプラセボ ($n=75$) 投与群に無作為に割り付けた。臨床試験における最大 6 回の反復投与後の累積投与量は、最大 89 週間の投与期間で平均 1333 単位 (最大 2395 単位) であった。

有効性の主要評価項目 (Week 4 時点の手関節屈筋の Ashworth Scale スコアの奏効率。奏効は 5 ポイントの Ashworth Scale スコアで 1 ポイント以上の改善と定義した) によると、プラセボを投与した患者 (奏効率 : 37.3 %、95 % CI : 1.90~8.30、 $p<0.001$ 、ITT 集団) よりも XEOMIN を投与した患者 (奏効率 : 68.5 %) の方が、レスポonderが 3.97 倍多かった。

この固定用量試験は女性と男性とを区別するように設計されてはいなかったが、事後解析における奏効率は男性患者 (55.6 %) よりも女性患者 (89.3 %) で高く、この差は女性についてのみ統計的に有意であった。ただし、男性患者では、プラセボ群との比較における XEOMIN 投与患者の Ashworth Scale による 4 週間後の奏効率が、全筋肉群で継続的に高かった。

145 例の患者が参加し、最大 5 回の投与サイクルを実施したピボタル試験 (本試験期間中は柔軟な投与が可能であった) では、非盲検延長期間のレスポonder率が男性と女性で同程度であった。また、病因の異なる上肢痙縮を有する 192 例の患者を対象に、2 種類の異なる希釈度で XEOMIN の有効性および安全性を評価した評価者盲検試験 (EudraCT 番号 : 2006-003036-30) でも、男性と女性のレスポonder率は同程度であった。

別の二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験には、上肢痙縮を有する治療経験のない患者（脳卒中後 3 ヶ月以上経過）計 317 例が参加した。主試験期に、規定の主要標的臨床パターン（肘の屈曲、手首の屈曲、または手の握りのパターンから選択）およびその他の患部筋群に XEOMIN の固定合計用量（400 単位）を筋肉内投与した（n=210）。投与後 4 週間時点における有効性の主要評価項目および共通主要評価項目の検証的解析では、Ashworth スコアのレスポンス率、すなわち Ashworth スコアおよび治療による変化の治験責任医師による印象評価のベースラインからの変化量に統計的に有意な改善が認められた。

296 例の患者が主試験期を完了し、最初の非盲検延長（OLEX）サイクルに参加した。延長期間中、患者は最大 3 回の投与を受けた。OLEX サイクル 1 サイクルは、1 回の治療セッション（XEOMIN 総投与量 400 単位、全患部筋に柔軟に分割投与）とその後 12 週間の観察期間で構成された。全試験期間は 48 週間であった。

上肢および下肢の複合痙縮の臨床的治療ニーズを有する患者 155 例が参加した非盲検第 III 相試験において、肩の筋肉の治療を検討した。治験プロトコルでは、上肢への最大 600 単位の XEOMIN 投与が認められていた。

本試験では、Ashworth スコアおよびその他の有効性評価項目の評価により、XEOMIN の増量と患者の状態改善との間に正の相関が認められたが、患者の安全性および XEOMIN の忍容性が損なわれることはなかった。

小児患者

XEOMIN を用いた試験の結果の欧州医薬品庁への提出義務は、ジストニアの治療については小児患者の全サブセットで、また筋痙直については 0～24 ヶ月の乳児および幼児で免除されている（小児への投与に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

有効成分の一般的特性

投与される有効成分の量が極めて少なく（1 回の投与につき数ピコグラム）、コリン作動性神経終末に速やか、かつ不可逆的に結合するため、A 型ボツリヌス神経毒素では従来型の動態試験および分布試験を実施することはできない。

天然 A 型ボツリヌス毒素は高分子複合体であり、神経毒（150 kD）の他にも、赤血球凝集素や非赤血球凝集素のような非毒性のタンパク質を含有している。A 型ボツリヌス毒素複合体を含有する従来の製剤とは異なり、XEOMIN は複合タンパク質を含まず異種タンパク質の含有量が少ないため、純粋な（150 kD）神経毒素を含有する。投与される異種タンパク質の成分が、続発性不奏効の一因であると考えられている。

A 型ボツリヌス神経毒素は、筋肉内投与後に逆行性軸索輸送を受けることが明らかにされている。しかし、治療有効量では活性 A 型ボツリヌス神経毒素の中樞神経系への逆行性経シナプス経路は発見されていない。

受容体に結合した A 型ボツリヌス神経毒素は、標的 (SNAP 25) 到達前に神経終末に取り込まれ、その後細胞内で分解される。シナプス前コリン作動性神経終末受容体に結合していない遊離 A 型ボツリヌス神経毒素分子は、貪食されるか飲作用を受け、他の遊離タンパク質と同様に分解される。

患者における有効成分の分布

上述の理由により、ヒトを対象とした薬物動態試験は XEOMIN では実施していない。

5.3 前臨床安全性データ

心血管系および腸の安全性薬理に関する従来型の試験によると、非臨床データではヒトに対する特段の有害性は認められなかった。

動物を対象とした XEOMIN の全身毒性に関する反復投与毒性試験の知見は、主にその薬力学的作用（すなわち投与筋の緊張減退、不全麻痺、および萎縮）に関するものであった。

局所不耐性のエビデンスは認められなかった。XEOMIN を用いた生殖器毒性試験では、雌雄ウサギの受胎能に有害な作用は認められず、ラットおよび／またはウサギの胚・胎児発生ならびに出生前および出生後の発達への直接的な作用も認められなかった。ただし、胎児毒性試験において、母体が体重低下を示す用量の XEOMIN を毎日、毎週、または隔週で投与したところ、ウサギでは流産数が増加し、ラットでは胎児の体重がわずかに減少した。以上の試験では、器官形成期の（不明な）感受期に母動物が持続的に全身曝露することが、催奇形作用を誘発するための前提条件であるとは必ずしも考えられない。

したがって、高い臨床用量では、臨床治療に関する安全域は概して低かった。

XEOMIN では遺伝毒性試験および発癌性試験は実施していない。

6. 製剤に関する詳細

6.1 添加物一覧

ヒトアルブミン
スクロース

6.2 配合禁忌

本医薬品は、6.6 項に記載した医薬品以外の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末：3 年間
XEOMIN 100 単位 注射液用粉末：4 年間
XEOMIN 200 単位 注射液用粉末：3 年間

調製後の溶液

使用中の化学的および物理的安定性は、2 ° C～8 ° C で 24 時間まで立証されている。

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間および保存条件に対する責任は使用者にあり、管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き、その保存期間および保存条件は、通常遮光して 2 ° C～8 ° C で 24 時間以内である。

6.4 保存に関する特別な注意

25 ° C 以下で保管すること。

調製後の製剤の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の性質および含量

栓（ブロムブチルゴム）およびタンパープルーフシール（アルミニウム）付きバイアル（I 型ガラス）。

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、または 6 バイアル入り
XEOMIN 100 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

XEOMIN 200 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

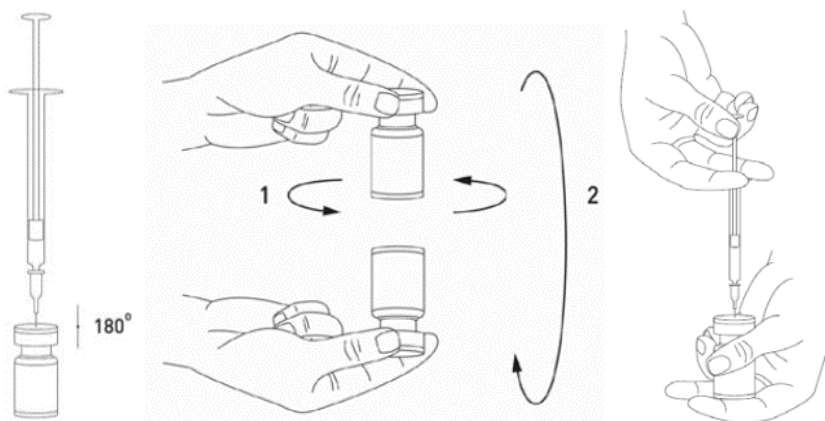
全包装単位が市販されているわけではない。

6.6 廃棄およびその他取り扱い上の注意

調製

XEOMIN は使用前に 9 mg/ml (0.9 %) 塩化ナトリウム注射液で溶解する。特に無菌を重視し、優れた実践基準に従って溶解および希釈を行うこと。

バイアル内容物の溶解と注射器の準備の際には、プラスチック製の裏地のついた紙タオルの上で行い、液体がこぼれた場合にはその上に落ちるようにしておくのが適切である。注射器に適正な量の塩化ナトリウム溶液（希釈表を参照）を採る。調製には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。針をゴム栓に垂直に刺し、泡立たないように静かに溶解液をバイアルに注入する。溶解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。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転および倒立／上下反転させて、XEOMIN と溶解液を混和する。激しく攪拌しないこと。必要に応じて、調製に使用した針をバイアルに残しておき、注射に適した新しい無菌注射器に必要量を採る。



調製後の XEOMIN は、無色透明な液である。

調製後の溶液に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

選択した症状に対する溶解液の量を間違わないよう注意し、偶発的過量投与を避けること。
XEOMIN 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

製時に溶解液の量を間違わないよう注意すること。溶解液の量は、XEOMIN 50 単位、XEOMIN 100 単位、XEOMIN 200 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。

XEOMIN 50 単位、100 単位、および 200 単位の溶解液の量を以下の表に示す。

| 薬液の用量 (単位/0.1 mL) | 添加する希釈液 (9 mg/mL [0.9%] 塩化ナトリウム注射液) | | |
|----------------------|--|------------|------------|
| | 50 単位バイアル | 100 単位バイアル | 200 単位バイアル |
| 20 単位 | 0.25 ml | 0.5 ml | 1 ml |
| 10 単位 | 0.5 ml | 1 ml | 2 ml |
| 8 単位 | 0.625 ml | 1.25 ml | 2.5 ml |
| 5 単位 | 1 ml | 2 ml | 4 ml |
| 4 単位 | 1.25 ml | 2.5 ml | 5 ml |
| 2.5 単位 | 2 ml | 4 ml | 非該当 |
| 2 単位 | 2.5 ml | 5 ml | 非該当 |
| 1.25 単位 | 4 ml | 非該当 | 非該当 |

24 時間以上保管した注射液および注射残液は廃棄すること。

使用済みのバイアル、注射器、資材の安全な廃棄方法

未使用バイアルもしくはバイアルおよび／または注射器内に残った残液は加熱滅菌すること。
また、XEOMIN の残液は以下のいずれかの溶液を加えて失活させることができる：70%エタノール、50%イソプロパノール、0.1%SDS（陰イオン洗剤）、希釈した水酸化ナトリウム溶液（0.1 N NaOH）、または希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液（0.1 % NaOCl 以上）。

失活後、使用済みのバイアル、注射器、および資材は、中身を出さずに適切な容器に入れ、地域の規制に従って廃棄すること。

A 型ボツリヌス毒素取扱い中の事故発生時の対応

- ・本剤が漏出した場合はすべて拭き取る。粉末の場合には上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き取り、溶解後の場合は乾いた吸収性素材で拭き取る。
- ・本剤で汚染された表面は、上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾かす。
- ・バイアルが壊れた場合は、皮膚を切らないようガラスの破片を注意深く集め、上述のように本剤を拭き取る。

- ・ 本剤が皮膚に付着した場合は、大量の水で付着部位を十分に洗い流す。
- ・ 本剤が眼に入った場合は、大量の水または洗眼剤で十分に洗い流す。
- ・ 本剤が創傷、切り傷、または刺し傷に付着した場合は、大量の水で十分に洗い流してから、使用した毒素の量に応じて適切な医療処置を受ける。

これらの使用上の注意、取扱い上の注意、廃棄上の注意は厳守すること。

7. 市販承認取得者

[各国で記入のこと]

8. 市販承認番号

[各国で記入のこと]

9. 初回承認日／承認更新日

[各国で記入のこと]

10. 本製品概要の改訂日

{月／年}

ゼオマイン

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ラベリング

1.6 外国における使用状況等に関する資料

製品包装に表示する項目

XEOMIN 50 単位または 100 単位または 200 単位 外箱

1. 医薬品名

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末

XEOMIN 100 単位 注射液用粉末

XEOMIN 200 単位 注射液用粉末

複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素 (150 kD)

2. 有効成分の表示

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 50 単位を含有する。

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 100 単位を含有する。

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 200 単位を含有する。

3. 添加物一覧

ヒトアルブミン、スクロース

4. 剤型および包装単位

注射液用粉末

1 バイアル

2 バイアル

3 バイアル

4 バイアル

6 バイアル

5. 投与方法および投与経路

筋肉内投与。

使用前に添付文書を読むこと。

6. 特別な警告：小児の目につかず手の届かない場所に保管

小児の目につかず手の届かないところに保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP：月／年

調製後：添付文書を参照すること。

9. 特別な保管条件

25 ° C 以下で保管すること。

10. 未使用製品または使用済製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

廃棄：添付文書を読むこと。

11. 製造販売業者の名称および所在地

[各国で記入のこと]

12. 市販承認番号

[各国で記入のこと]

| |
|-----------|
| 13. ロット番号 |
|-----------|

ロット：

| |
|------------|
| 14. 一般供給区分 |
|------------|

[各国で記入のこと]

| |
|----------|
| 15. 使用方法 |
|----------|

| |
|----------|
| 16. 点字情報 |
|----------|

点字を含めないことの正当性が認められている

| |
|--------------------|
| 17. 固有識別子－2次元バーコード |
|--------------------|

固有識別子を含む 2D バーコードを印字。

| |
|-------------------|
| 18. 固有識別子－人間可読データ |
|-------------------|

PC:

SN:

NN:

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小型直接包装単位に最低限表示する項目

XEOMIN 50 単位または 100 単位または 200 単位バイアルラベル

1. 医薬品の名称および投与経路

XEOMIN 50 単位 注射用粉末

XEOMIN 100 単位 注射用粉末

XEOMIN 200 単位 注射用粉末

複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素 (150 kD)

2. 投与方法

使用前に添付文書を読むこと。

3. 使用期限

EXP : 月 / 年

4. ロット番号

ロット :

5. 重量、容量、または単位当たりの含有量

50 単位

100 単位

200 単位

6. その他

ゼオマイン

1.6 外国における使用状況等に関する資料

添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料

添付文書：患者向け情報

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末

XEOMIN 100 単位 注射液用粉末

XEOMIN 200 単位 注射液用粉末

複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）

この添付文書には、あなたにとって重要な情報が記載されています。この薬剤の使用前に、添付文書全体をよくお読みください。

- ・ この文書は保管し、必要に応じて読み返してください。
 - ・ 分からないことがある場合には、主治医、薬剤師、または看護師にお尋ねください。
 - ・ 副作用が生じた場合には、主治医、薬剤師、または看護師に相談してください。
- この添付文書に記載されていない副作用についても同様です。4 項を参照してください。

本文書の内容：

1. XEOMIN の概要と使用目的
2. 使用前の注意
3. XEOMIN の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. XEOMIN の保管方法
6. 装内容とその他の情報

1. XEOMIN の概要と使用目的

XEOMIN は筋肉を弛緩させる薬であり、

成人で以下の症状の治療に使用します。

- ・ まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）
- ・ 斜頸（痙性斜頸）
- ・ 筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙縮）

2. 使用前の注意

以下に当てはまる場合には、**XEOMIN** を使用しないでください

- ・ A 型ボツリヌス神経毒素または本剤のその他の成分（6 項に記載）に対するアレルギーがある場合。
- ・ 全身性の筋肉活動障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）がある場合。
- ・ 投与予定部位に感染症または炎症がある場合。

警告および使用上の注意

A 型ボツリヌス神経毒素の誤った部位への投与により、隣接する筋肉群が一時的に麻痺する副作用が生じるおそれがあります。投与部位から離れた部位への毒素の拡散に関連すると考えられる副作用により、A 型ボツリヌス毒素に一致する症状（過度の筋力低下、嚥下障害、または気道への食物または飲み物の誤嚥）が生じることがきわめてまれに報告されています。推奨用量を投与した患者で、過剰な筋力低下が生じることがあります。

投与量が多すぎたり、あまりに頻繁に投与したりすると、抗体産生のリスクが高まるおそれがあります。抗体が産生されると、A 型ボツリヌス毒素の使用理由に関わらず、治療に失敗することがあります。

以下に当てはまる場合には、主治医または薬剤師に相談してください。

- ・ 何らかの種類の出血性疾患がある
- ・ 血を固まりにくくする薬剤（クマリン、ヘパリン、アセチルサリチル酸、クロピドグレルなど）を使用している
- ・ 注射を受ける筋肉に、顕著な筋力低下または筋肉量の減少がある
- ・ 全身の筋力低下に至る可能性がある筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患している
- ・ 神経と骨格筋との相互作用を妨げる何らかの病気にかかっている（末梢神経筋機能障害）
- ・ 嚥下障害がある、または嚥下障害になったことがある
- ・ 痙攣発作がある、または痙攣発作を起こしたことがある
- ・ これまでに A 型ボツリヌス毒素の注射で何らかの問題が生じたことがある
- ・ 外科手術を受ける予定がある

以下が生じた場合には、直ちに主治医に連絡し、治療を受けてください。

- ・ 呼吸困難、嚥下障害、または発話障害

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- ・蕁麻疹、顔面または咽頭腫脹などの腫脹、喘鳴、気が遠くなる感じ、および息切れ（重度のアレルギー反応の症状である可能性があります）

XEOMIN の反復投与

XEOMIN を反復投与すると、効果が強くなったり弱くなったりすることがあります。これには、以下のような原因があります。

- ・主治医が別の手順で注射液を準備した
- ・投与間隔が異なる
- ・投与筋が異なる
- ・XEOMIN の有効成分の有効性がわずかに異なる
- ・治療中の無反応／治療失敗

長期間にわたり体を動かしていない場合には、XEOMIN の注射後、徐々に活動を再開してください。

まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）

以下に当てはまる場合には、XEOMIN の使用前に主治医に相談してください。

- ・目の手術を受けたことがある。主治医が追加措置を講じます。
- ・閉塞隅角緑内障と呼ばれる病気の発現リスクがある。この病気では、目の内圧が上がり、視神経の損傷に至るおそれがあります。主治医には、あなたにリスクがあるかどうか分かります。

治療中、まぶたの軟組織に、少量の断続的な出血が生じることがあります。主治医は、注射部位をすぐに軽く押さえてこうした出血を軽減することができます。

目の筋肉に XEOMIN を注射すると、まばたきの回数が減ることがあります。その結果、目の前部の透明な部分（角膜）の露出時間が長くなります。この露出により、目の表面が損傷し、炎症が生じるおそれがあります（角膜潰瘍）。

斜頸（痙攣性斜頸）

注射後、軽度から重度の嚥下障害が生じるおそれがあります。その結果、呼吸に問題が生じ、異物または液体を吸入するリスクが高まります。肺に異物が入ると、炎症または感染症が生じることがあります（肺炎）。必要に応じて、主治医が特別な治療を行います（人工栄養など）。

嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあり、1 名の患者さんでは最大 5 ヶ月間持続したことが分かっています。

筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙攣）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

XEOMIN は、上肢の筋肉の緊張亢進／制御できない筋硬直（肩、肘、前腕、または手など）の治療に使用することができます。XEOMIN は、通常の標準治療と併用すると効果的です。XEOMIN は、このような別の治療法と併せて使用してください。

周辺の筋肉の伸展能力が失われている状態で、XEOMIN が関節の可動域を改善することはほとんどありません。

小児および青年

小児および青年では XEOMIN の使用に関する検討を行っておらず、使用を推奨していないため、0～17 歳の小児および青年には本剤を投与しないでください。

その他の薬剤と XEOMIN

現在他の薬剤を服用している、最近服用したことがある、または服用したかもしれない場合は、主治医または薬剤師に相談してください。

以下の医薬品を使用すると、XEOMIN の効果が強くなる可能性があります。

- ・ある種の感染症治療に使用する医薬品（スペクチノマイシンまたはアミノグリコシド系抗生物質 [ネオマイシン、カナマイシン、トブラマイシンなど]）
- ・筋肉を弛緩させる他の医薬品（ツボクラリン系筋弛緩剤など）。このような医薬品は、全身麻酔などでも使用されます。XEOMIN の投与を受けている場合は、手術前に麻酔科医に相談してください。

このような場合には、XEOMIN を慎重に使用しなければなりません。

マラリアおよびリウマチで使用するある種の医薬品（アミノキノリン類として知られています）によって、XEOMIN の効果が減弱することがあります。

妊娠、授乳、および受胎能

妊娠中または授乳中である場合、妊娠している可能性がある場合、または妊娠を予定している場合には、本剤が投与される前に主治医または薬剤師から助言を受けてください。

治療の必要性や治療から得られる利益が胎児に及ぼす潜在的なリスクを正当化するものであると主治医が判断した場合を除いては、XEOMIN を妊娠中に使用することはできません。

授乳中の使用は推奨していません。

自動車の運転および機械の操作

まぶたの下垂、脱力感（無力症）、筋力低下、浮動性めまい、または視力障害が生じた場合には、自動車の運転または危険性のあるその他の業務に従事しないでください。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

よく分からない場合には、主治医から助言を受けてください。

3. XEOMIN の使用方法

XEOMIN は、A 型ボツリヌス神経毒素を用いた治療について適切な専門知識のある医師のみが投与できます。

至適用量、投与頻度、および投与筋の投与部位数については、医師が個別に判断します。XEOMIN を用いた初回治療の結果を評価し、期待する治療効果が得られるまで用量を調整します。

XEOMIN の効果が強すぎるまたは弱すぎると感じる時には、主治医に知らせてください。治療効果がみられない場合には、別の治療法を検討する必要があります。

まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）

初回推奨用量は片眼あたり最大 25 単位、以降の治療セッションでの合計推奨用量は 1 セッションにつき最大 100 単位です。通常、投与後 4 日以内に最初の効果が認められます。各治療の効果は通常約 3～4 ヶ月間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。必要に応じて再投与することができる。治療間隔は、患者さんの実際のニーズに応じて主治医が決定します。

通常、3 ヶ月より短い間隔で投与しても追加の利益は得られません。

斜頸（痙攣性斜頸）

投与部位ごとの推奨用量は最大 50 単位、初回治療セッションの最大用量は 200 単位です。以降の治療では、効果に応じて最大 300 単位を主治医が投与します。通常、投与後 7 日以内に最初の効果が認められます。各治療の効果は通常約 3～4 ヶ月間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。10 週間未満の投与間隔は推奨されない。治療間隔は、患者さんの実際のニーズに応じて主治医が決定します。

筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙攣）

治療セッションあたりの推奨用量は最大 500 単位です。肩の筋肉には 250 単位を超えて投与することはできません。患者は投与の 4 日後に作用発現を報告しました。筋緊張の改善は 4 週間以内に認められます。治療効果は通常 12 週間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。各治療セッション間には 12 週間以上の間隔をあげなければなりません。治療間隔は、患者さんの実際のニーズに応じて主治医が決定します。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

投与方法

溶解した XEOMIN は筋肉内注射用です（筋肉内投与用：本添付文書の最後にある医療従事者向け情報を参照してください）。

XEOMIN が必要量よりも多く投与された場合過量投与の症状：

過量投与の症状は投与後すぐには現れません。過量投与の症状には、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸障害、会話障害、および肺炎に至るおそれのある呼吸筋の麻痺または嚥下障害などがあります。

過量投与時の措置方法：

過量投与の症状に気づいたら、すぐに救急治療を受けるか親族に頼んで救急治療を受け、入院してください。数日間の医学的管理と補助呼吸が必要になることがあります。

この医薬品の使用について他に分からないことがある場合には、主治医、薬剤師、または看護師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

他のすべての薬剤と同様に、本剤により副作用があらわれるおそれがありますが、全員に生じるわけではありません。

一般的に副作用は投与後 1 週間以内に認められ、一過性です。副作用は、本剤に関連する場合、注射技術に関連する場合、またはその両方に関連する場合があります。副作用は注射部位周辺に限られます（局所の筋力低下、局所疼痛、炎症、ピリピリ感 [錯感覚]、触覚低下 [感覚鈍麻]、圧痛、腫脹 [全身]、軟組織腫脹 [浮腫]、皮膚の発赤 [紅斑]、そう痒、限局性感染、血腫、出血および／または挫傷など）。

針の挿入によって疼痛が生じることがあります。この疼痛や針に対する不安によって、失神、悪心、耳鳴、または低血圧が生じるおそれがあります。

XEOMIN の注射部位から離れた場所の筋肉が弛緩することにより、過度の筋力低下や嚥下障害などの副作用が生じることがあります。嚥下障害により異物を吸い込むことで肺に炎症が生じたり、一部の症例では死に至ることもあります。

XEOMIN ではアレルギー反応が生じることがあります。まれに、呼吸困難、蕁麻疹、または軟組織の腫脹（浮腫）などを引き起こす、重篤および／または即時型のアレルギー反応（アナフィ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ラキシー) または製剤中の血清に対するアレルギー反応 (血清病) が報告されています。このような反応の一部は、従来の A 型ボツリヌス毒素複合体の使用後に報告されています。こうした反応は、毒素を単体で投与したとき、または同様の反応を引き起こすことで知られる別の医薬品と併用したときに生じています。アレルギー反応により、以下の症状が生じることがあります。

- ・ 顔面、唇、口、または喉の腫れによる呼吸困難、嚥下障害、または発話障害
- ・ 両手、両脚、または両足首の腫れ。

このような副作用に気づいたら、すぐに主治医に知らせるか、主治医に知らせるよう親族に頼んでから、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

まぶたのけいれん (眼瞼痙攣)

XEOMIN では以下の副作用が認められています：

極めて高頻度 (10 人中 2 人以上に発現)：

眼瞼下垂、ドライアイ

高頻度 (10 人中 1 人以下に発現)：

霧視、視力障害、複視、流涙増加、口内乾燥、嚥下障害、頭痛、注射部位疼痛、疲労、筋力低下、顔面の筋力低下 (顔面不全麻痺)

低頻度 (100 人中 1 人以下に発現)：

発疹

斜頸 (痙性斜頸)

XEOMIN では以下の副作用が認められています：

極めて高頻度 (10 人中 2 人以上に発現)：

嚥下障害

高頻度 (10 人中 1 人以下に発現)：

頸部痛、筋力低下、筋骨格痛 (筋肉痛)、筋骨格硬直、筋痙縮、頭痛、浮動性めまい、注射部位疼痛、脱力感 (無力症)、口内乾燥、悪心、発汗の増加 (多汗症)、上気道感染、気が遠くなる感じ (失神寸前の状態)

低頻度 (100 人中 1 人以下に発現)：

会話障害 (発声障害)、息切れ (呼吸困難)、発疹

1.6 外国における使用状況等に関する資料

斜頸の治療により、重症度の異なる嚥下障害が生じることがあります。その結果、異物を吸入し、医療介入を要するおそれがあります。嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあります。ただし、1 例では 5 ヶ月間の持続が報告されています。嚥下障害は用量依存性であると考えられます。

筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙縮）

XEOMIN では以下の副作用が認められています：

高頻度（10 人中 1 人以下に発現）：

口内乾燥

低頻度（100 人中 1 人以下に発現）：

頭痛、触覚低下（感覚鈍麻）、筋力低下、四肢痛、脱力感（無力症）、筋骨格痛（筋肉痛）、嚥下障害、悪心

不明（入手可能なデータからは推定不能）：

注射部位疼痛

以上の副作用の一部は疾患関連である可能性があります。

市販後経験

インフルエンザ様症状および、腫脹、軟組織の腫脹（浮腫、注射部位から離れた部位も含む）、発赤、そう痒、発疹（局所性および全身性）、および息切れなどの過敏症反応が報告されています。

副作用の報告

副作用が生じた場合には、主治医、薬剤師、または看護師に相談してください。この添付文書に記載されていない副作用についても同様です。別添 V に掲載する各国の報告システムを利用して、副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで、本剤の安全性に関するより多くの情報提供に協力することができます。

5. XEOMIN の保管方法

この医薬品は、子どもの目につかず手の届かないところに保管してください。

ゼオマイン

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外箱およびバイアルラベルの「EXP」の後に記載されている使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。使用期限は該当する月の最終日です。

未開封バイアル：25 ° C 以下で保管すること。

調製後の溶液：使用中の化学的および物理的安定性は、2 ° C～8 ° C で 24 時間まで立証されています。

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間および保存条件に対する責任は使用者にあり、管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き、その保存期間および保存条件は、通常遮光して 2 ° C～8 ° C で 24 時間以内である。

溶液に変色や浮遊物がみられる場合は XEOMIN を使用しないでください。

医薬品を廃水として捨てないでください。

廃棄方法については、本添付文書の最後にある医療従事者向け情報を参照してください。

6. 包装内容とその他の情報

XEOMIN の成分

- ・有効成分は、複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) です。

1 バイアル中に、複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素 (150 kD) 50、100、または 200 単位を含有します。

- ・その他の成分は、ヒトアルブミン、スクロースです。

外観および包装

XEOMIN は注射液用粉末です。粉末は白色です。

粉末を溶解すると、無色透明な溶液になります。

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、または 6 バイアル入り

XEOMIN 100 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

XEOMIN 200 単位 注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

全包装単位が市販されているわけではない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

市販承認取得者

[各国で記入のこと]

製造業者

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main

P.O. Box 11 13 53

60048 Frankfurt/Main

Germany

電話番号 : +49-69/1503-1

Fax: +49-69/1503-200

本医薬品は EEA 加盟国において以下の名称で承認されています :

XEOMIN : オーストリア、ブルガリア、キプロス、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、ドイツ、ギリシャ、フィンランド、フランス、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア共和国、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国

XEOMEEN : ベルギー

本文書の最終改訂日 {月/年} :

以下の情報は医療従事者のみを対象とするものである。

注射液の調製方法 :

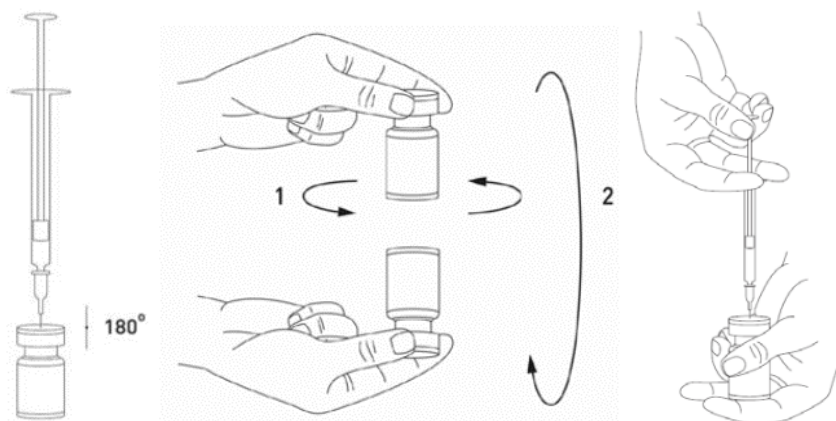
XEOMIN は使用前に 9 mg/mL (0.9 %) 塩化ナトリウム注射液で溶解する。

XEOMIN は、その適応症について、1 回の治療セッションで患者 1 例のみに投与することができる。

バイアル内容物の溶解と注射器の準備の際には、プラスチック製の裏地のついた紙タオルの上で行い、液体がこぼれた場合にはその上に落ちるようにしておくのが適切である。注射器に適正な量の塩化ナトリウム溶液（希釈表を参照）を採る。調製には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。針をゴム栓に垂直に刺し、泡立たないよう静かに溶解液をバイアルに注入する。溶解液

1.6 外国における使用状況等に関する資料

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。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転および倒立／上下反転させて、XEOMIN と溶解液を混和する。激しく攪拌しないこと。必要に応じて、調製に使用した針をバイアルに残しておき、注射に適した新しい無菌注射器に必要量を採る。



調製後の XEOMIN は、無色透明な液である。

調製後の溶液（上述の通り調製）に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

選択した症状に対する溶解液の量を間違わないよう注意し、偶発的過量投与を避けること。XEOMIN 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溶解液の量を間違わないよう注意すること。溶解液の量は、XEOMIN 50 単位、XEOMIN 100 単位、XEOMIN 200 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。

XEOMIN 50 単位、100 単位、および 200 単位の溶解液の量を以下の表に示す。

| 薬液の用量 (単位/0.1 mL) | 添加する希釈液 (9 mg/mL [0.9%] 塩化ナトリウム注射液) | | |
|----------------------|--|------------|------------|
| | 50 単位バイアル | 100 単位バイアル | 200 単位バイアル |
| 20 単位 | 0.25 ml | 0.5 ml | 1 ml |
| 10 単位 | 0.5 ml | 1 ml | 2 ml |
| 8 単位 | 0.625 ml | 1.25 ml | 2.5 ml |
| 5 単位 | 1 ml | 2 ml | 4 ml |
| 4 単位 | 1.25 ml | 2.5 ml | 5 ml |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| | | | |
|---------|--------|------|-----|
| 2.5 単位 | 2 ml | 4 ml | 非該当 |
| 2 単位 | 2.5 ml | 5 ml | 非該当 |
| 1.25 単位 | 4 ml | 非該当 | 非該当 |

廃棄方法

24 時間以上保管した注射液および注射残液は廃棄すること。

使用済みのバイアル、注射器、資材の安全な廃棄方法

未使用バイアルもしくはバイアルおよび／または注射器内に残った残液は加熱滅菌すること。
また、XEOMIN の残液は以下のいずれかの溶液を加えて失活させることができる：70%エタノール、50%イソプロパノール、0.1%SDS（陰イオン洗剤）、希釈した水酸化ナトリウム溶液（0.1 N NaOH）、または希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液（0.1 % NaOCl 以上）。

失活後、使用済みのバイアル、注射器、および資材は、中身を出さずに適切な容器に入れ、地域の規制に従って廃棄すること。

A 型ボツリヌス毒素取扱い中の事故発生時の対応

- ・ 本剤が漏出した場合はすべて拭き取る。粉末の場合には上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き取り、溶解後の場合は乾いた吸収性素材で拭き取る。
- ・ 本剤で汚染された表面は、上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾かす。
- ・ バイアルが壊れた場合は、皮膚を切らないようガラスの破片を注意深く集め、上述のように本剤を拭き取る。
- ・ 本剤が皮膚に付着した場合は、大量の水で付着部位を十分に洗い流す。
- ・ 本剤が眼に入った場合は、大量の水または洗眼剤で十分に洗い流す。
- ・ 本剤が創傷、切り傷、または刺し傷に付着した場合は、大量の水で十分に洗い流してから、使用した毒素の量に応じて適切な医療処置を受ける。

これらの使用上の注意、取扱い上の注意、廃棄上の注意は厳守すること。

XEOMIN

米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

XEOMIN (incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use
Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

See full prescribing information for complete boxed warning.

The effects of XEOMIN and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults, particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage (1.1, 1.4) 5/2019
- Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.5, 2.8) 5/2019

INDICATIONS AND USAGE

XEOMIN is an acetylcholine release inhibitor and neuromuscular blocking agent indicated for the treatment or improvement of adult patients with:

- chronic sialorrhea (1.1)
- upper limb spasticity (1.2)
- cervical dystonia (1.3)
- blepharospasm (1.4)
- temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines with corrugator and/or procerus muscle activity (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Chronic Sialorrhea: the recommended total dose is 100 Units per treatment session consisting of 30 Units per parotid gland and 20 Units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks (2.2)

Upper limb spasticity, cervical dystonia, and blepharospasm: the optimum dose, frequency, and number of injection sites in the treated muscle(s) should be based on severity and prior treatment response; individualize dosing for each patient:

- Upper Limb Spasticity in Adults: the recommended total dose is up to 400 Units no sooner than every 12 weeks (2.3)
- Cervical Dystonia: the recommended initial total dose is 120 Units per treatment session (2.4)
- Blepharospasm: the recommended initial total dose is 50 Units (25 Units per eye) (2.5)

Glabellar Lines: the recommended dose is 20 Units per treatment session divided into five equal intramuscular injections of 4 Units each (two injections in each corrugator muscle and one injection in the procerus muscle; wait a minimum of three months before retreatment (2.6)

Reconstituted XEOMIN:

- is intended for intramuscular or intraglandular injection in the parotid and submandibular glands only (2.7)
- use for only one injection session and for only one patient (2.7)
- instructions are specific for 50 Unit, 100 Unit, and 200 Unit vials (2.7)
- store in a refrigerator (2°C to 8°C) and use within 24 hours (2.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 50 Units, 100 Units, or 200 Units lyophilized powder in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to the active substance botulinum neurotoxin type A or to any of the excipients (4, 5.3)
- Infection at the proposed injection sites (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Respiratory, speech, or swallowing difficulties: Increased risk if bilateral neck muscle injections are needed or with pre-existing muscular disorders; immediate medical attention may be required (5.1, 5.4)
- The potency Units of XEOMIN are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.2)
- Corneal exposure and ulceration: protective measures may be required (5.5)
- Risk of ptosis: follow dosage recommendations (5.6)

ADVERSE REACTIONS

The most commonly observed adverse reactions at rates specified below and greater than placebo are:

- **Chronic Sialorrhea:** (≥4% of patients) tooth extraction, dry mouth, diarrhea, and hypertension (6.1)
- **Upper Limb Spasticity:** (≥2% of patients) seizure, nasopharyngitis, dry mouth, upper respiratory tract infection (6.1)
- **Cervical Dystonia:** (≥5% of patients) dysphagia, neck pain, muscle weakness, injection site pain, and musculoskeletal pain (6.1)
- **Blepharospasm:** (≥10% of patients) eyelid ptosis, dry eye, visual impairment, and dry mouth (6.1)
- **Glabellar Lines:** (>1% of patients) headache (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merz Pharmaceuticals, LLC at 888-493-6646 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Aminoglycosides or other agents that interfere with neuromuscular transmission may potentiate the effect of XEOMIN; co-administer only with caution and close observation (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: 5/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Chronic Sialorrhea
- 1.2 Upper Limb Spasticity
- 1.3 Cervical Dystonia
- 1.4 Blepharospasm
- 1.5 Glabellar Lines

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Safe Use
- 2.2 Chronic Sialorrhea
- 2.3 Upper Limb Spasticity
- 2.4 Cervical Dystonia
- 2.5 Blepharospasm
- 2.6 Glabellar Lines
- 2.7 Preparation and Reconstitution Technique
- 2.8 Administration
- 2.9 Monitoring to Assess Effectiveness

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Spread of Toxin Effect
- 5.2 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Dysphagia and Breathing Difficulties
- 5.5 Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm
- 5.6 Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines
- 5.7 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

- 6.3 Postmarketing 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
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic Sialorrhea
- 14.2 Upper Limb Spasticity
- 14.3 Cervical Dystonia
- 14.4 Blepharospasm
- 14.5 Glabellar Lines

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 XEOMIN 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, blurred vision, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children and in approved indications, cases of spread of effect have been reported at doses comparable to those used to treat cervical dystonia and at lower doses [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Sialorrhea

XEOMIN is indicated for the treatment of chronic sialorrhea in adult patients.

1.2 Upper Limb Spasticity

XEOMIN is indicated for the treatment of upper limb spasticity in adult patients.

1.3 Cervical Dystonia

XEOMIN is indicated for the treatment of cervical dystonia in adult patients.

1.4 Blepharospasm

XEOMIN is indicated for the treatment of blepharospasm in adult patients.

1.5 Glabellar Lines

XEOMIN is indicated for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Safe Use

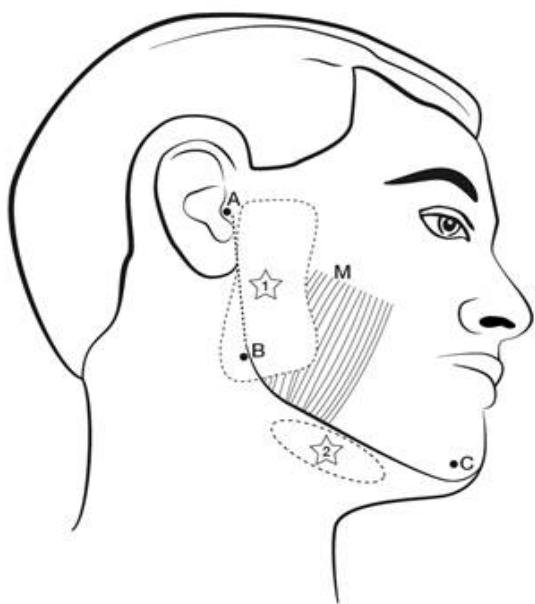
The potency Units of XEOMIN (incobotulinumtoxinA) for injection are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of XEOMIN cannot be compared to or converted into Units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Description* (11)]. Reconstituted XEOMIN is intended for intramuscular or intra-salivary gland injection only.

The recommended maximum cumulative dose for any indication should not exceed 400 Units in a treatment session.

2.2 Chronic Sialorrhea

XEOMIN is injected into the parotid and submandibular glands on both sides (i.e., 4 injection sites per treatment session). The recommended total dose per treatment session is 100 Units. The dose is divided with a ratio of 3:2 between the parotid and submandibular glands (Table 1).

Figure 1: Glands for Injection in Chronic Sialorrhea



M = Masseter

Use the following guidelines if locating salivary glands using anatomic landmarks:

- 1) To inject the **parotid** gland, find the midpoint on the line connecting the tragus and mandible angle (Site A and B, respectively, Figure 1), approximately at the height of the ear lobe. Deliver the injection one finger breadth anterior to this site (Star 1, Figure 1).

- 2) To inject the **submandibular** gland, find the midpoint between the angle of the mandible and the tip of the chin (Site B and C, respectively, Figure 1). Deliver the injection one finger breadth medial to the inferior surface of the mandible at this site (Star 2, Figure 1).

Table 1: Dosing by Gland for Treatment of Chronic Sialorrhea

| Gland(s) | Units Per Side | Total |
|------------------------|-----------------|------------------|
| Parotid gland(s) | 30 Units | 60 Units |
| Submandibular gland(s) | 20 Units | 40 Units |
| Both Glands | 50 Units | 100 Units |

The concentration used in the clinical study after reconstitution is 5 Units/0.1mL. The timing for repeat treatment should be determined based on the actual clinical need of the individual patient, and no sooner than every 16 weeks.

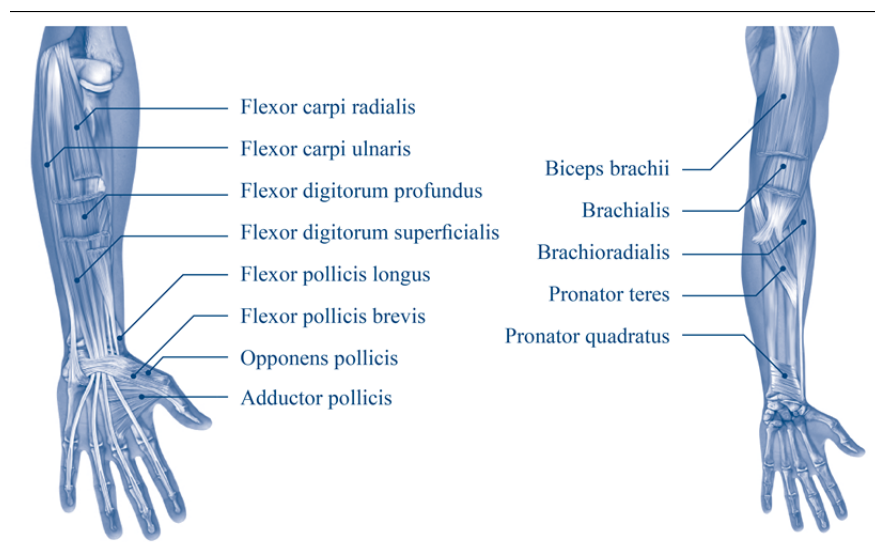
2.3 Upper Limb Spasticity

The dosage, frequency, and number of injection sites should be tailored to the individual patient based on the size, number, and location of muscles to be treated, severity of spasticity, presence of local muscle weakness, patient's response to previous treatment, and adverse event history with XEOMIN. The frequency of XEOMIN treatments should be no sooner than every 12 weeks. In spasticity patients not previously treated with botulinum toxins, initial dosing should begin at the low end of the recommended dosing range and titrated as clinically necessary. Most patients in clinical studies were retreated between 12-14 weeks.

Table 2: XEOMIN Dosing by Muscle for Treatment of Upper Limb Spasticity

| Clinical Pattern <i>Muscle</i> | Units (Range) | Number of injection sites per muscle |
|--|--------------------|---|
| Clenched Fist | | |
| <i>Flexor digitorum superficialis</i> | 25 Units-100 Units | 2 |
| <i>Flexor digitorum profundus</i> | 25 Units-100 Units | 2 |
| Flexed Wrist | | |
| <i>Flexor carpi radialis</i> | 25 Units-100 Units | 1-2 |
| <i>Flexor carpi ulnaris</i> | 20 Units-100 Units | 1-2 |
| Flexed Elbow | | |
| <i>Brachioradialis</i> | 25 Units-100 Units | 1-3 |
| <i>Biceps</i> | 50 Units-200 Units | 1-4 |
| <i>Brachialis</i> | 25 Units-100 Units | 1-2 |
| Pronated Forearm | | |
| <i>Pronator quadratus</i> | 10 Units-50 Units | 1 |
| <i>Pronator teres</i> | 25 Units-75 Units | 1-2 |
| Thumb-in-Palm | | |
| <i>Flexor pollicis longus</i> | 10 Units-50 Units | 1 |
| <i>Adductor pollicis</i> | 5 Units-30 Units | 1 |
| <i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i> | 5 Units-30 Units | 1 |

Figure 2: Muscles Involved In Adult Upper Limb Spasticity



2.4 Cervical Dystonia

The recommended initial total dose of XEOMIN for cervical dystonia is 120 Units. In a placebo-controlled trial utilizing initial XEOMIN doses of 120 Units and 240 Units, no meaningful difference in effectiveness was demonstrated between the doses [see *Clinical Studies (14.3)*]. In previously treated patients, their past dose, response to treatment, duration of effect, and adverse event history should be taken into consideration when determining the XEOMIN dose.

In the treatment of cervical dystonia, XEOMIN is usually injected into the sternocleidomastoid, levator scapulae, splenius capitis, scalenus, and/or the trapezius muscle(s). This list is not exhaustive, as any of the muscles responsible for controlling head position may require treatment [see *Clinical Studies (14.3)*]. The dose and number of injection sites in each treated muscle should be individualized based on the number and location of the muscle(s) to be treated, the degree of spasticity/dystonia, muscle mass, body weight, and response to any previous botulinum toxin injections.

The frequency of XEOMIN repeat treatments should be determined by clinical response, but should generally be no more frequent than every 12 weeks [see *Clinical Studies (14.3)*].

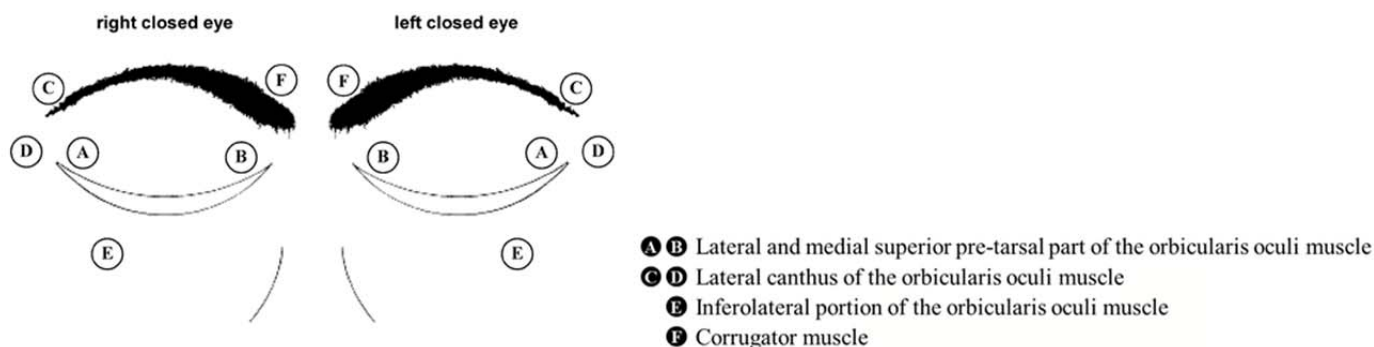
2.5 Blepharospasm

In treatment-naïve patients, the recommended initial total dose of XEOMIN is 50 Units (25 Units per eye). In patients previously treated with a botulinum toxin A, their past dose, response to treatment, duration of effect, and adverse event history should be taken into consideration when determining the XEOMIN dose.

The total dose of XEOMIN should not exceed 100 Units per treatment session (50 Units per eye).

XEOMIN is injected into the lateral and medial orbicularis oculi muscle of the upper lid; lateral canthus and the lateral orbicularis oculi muscle of the lower lid; and the corrugator muscle, if necessary (see Figure 3). The number and location of injections may be changed in response to adverse reactions or based on the patient's response to treatment, but the total dose should not exceed 50 Units per eye.

Figure 3: Injection Sites for Blepharospasm



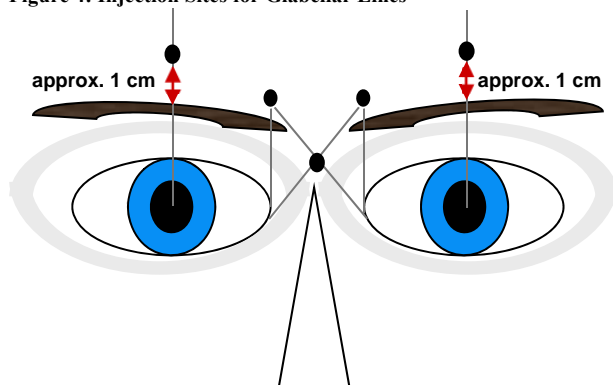
The frequency of XEOMIN repeat treatments should be determined by clinical response but should generally be no more frequent than every 12 weeks [see *Clinical Studies (14.4)*].

2.6 Glabellar Lines

The total recommended XEOMIN dose is 20 Units per treatment session divided into five equal intramuscular injections of 4 Units each. The five injection sites are: two injections in each corrugator muscle and one injection in the procerus muscle.

Retreatment with XEOMIN should be administered no more frequently than every three months.

Figure 4: Injection Sites for Glabellar Lines



2.7 Preparation and Reconstitution Technique

Prior to injection, reconstitute each vial of XEOMIN with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP [see *Dosage Form and Strengths (3)*]. A 20-27 gauge short bevel needle is recommended for reconstitution. Draw up an appropriate amount of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into a syringe (see Table 3). Clean the exposed portion of the rubber stopper of the vial with alcohol (70%) prior to insertion of the needle. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the vacuum will draw the saline into the vial. Gently inject any remaining saline into the vial to avoid foam formation. If the vacuum does not pull the saline into the vial, then XEOMIN must be discarded. Remove the syringe from the vial and mix XEOMIN with the saline by carefully swirling and inverting/flipping the vial – do not shake vigorously. Reconstituted XEOMIN is a clear, colorless solution free of particulate matter. XEOMIN should not be used if the reconstituted solution has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

After reconstitution, XEOMIN should be used for only one injection session and for only one patient. Reconstituted XEOMIN solution should be administered within 24 hours after dilution. During this time period, unused reconstituted XEOMIN may be stored in the original container in a refrigerator 2°C -8°C (36°F -46°F) for up to 24 hours until time of use. XEOMIN vials are for single-dose only. Discard any unused portion.

Diluent volumes for reconstitution of XEOMIN are indicated in Table 3.

Table 3: Diluent Volumes for Reconstitution of XEOMIN

| <i>Volume of Preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP</i> | 50 Unit Vial: Resulting dose in Units per 0.1 mL | 100 Unit Vial: Resulting dose in Units per 0.1 mL | 200 Unit Vial: Resulting dose in Units per 0.1 mL |
|--|--|---|---|
| 0.25 mL | 20 Units | - | - |
| 0.5 mL | 10 Units | 20 Units | 40 Units |
| 1 mL | 5 Units | 10 Units | 20 Units |
| 1.25 mL | 4 Units | 8 Units | 16 Units |
| 2 mL | 2.5 Units | 5 Units | 10 Units |
| 2.5 mL | 2 Units | 4 Units | 8 Units |
| 4 mL | 1.25 Units | 2.5 Units | 5 Units |
| 5 mL | 1 Unit | 2 Units | 4 Units |

2.8 Administration

Reconstituted XEOMIN is intended for intramuscular or intra-salivary gland injection only.

If proposed injection sites are marked with a pen, the product must not be injected through the pen marks; otherwise a permanent tattooing effect may occur.

For intramuscular injections, the number of injection sites is dependent upon the size of the muscle to be treated and the volume of reconstituted XEOMIN injected.

XEOMIN should be injected carefully when injected at sites close to sensitive structures, such as the carotid artery, lung apices, and esophagus. Before administering XEOMIN, the physician should be familiar with the patient's anatomy and any anatomic alterations, e.g., due to prior surgical procedures.

Chronic Sialorrhea

A sterile needle (e.g., 27-30 gauge (0.30-0.40 mm diameter), 12.5 mm length) should be used for intra-salivary gland administration for the treatment of chronic sialorrhea.

The salivary glands can be located using ultrasound imaging or surface anatomical landmarks [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Upper Limb Spasticity and Cervical Dystonia

A sterile needle (e.g., 26-gauge (0.45 mm diameter), 37 mm length for superficial muscles; or 22-gauge (0.70 mm diameter), 75 mm length for injections into deeper muscles) should be used in the intramuscular administration in the treatment of upper limb spasticity and cervical dystonia.

Localization of the involved muscles with electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful.

Blepharospasm

A sterile needle (e.g., 30-gauge (0.40 mm diameter), 12.5 mm length) should be used in the intramuscular administration in the treatment of blepharospasm.

Glabellar Lines

A sterile needle (e.g., 30-33 gauge (0.3-0.2 mm diameter), 13 mm length) should be used in the intramuscular administration in the treatment of glabellar lines.

2.9 Monitoring to Assess Effectiveness

The median first onset of XEOMIN effect occurs within seven days after injection. The typical duration of effect of each treatment is up to 3 months; however, the effect may last significantly longer, or shorter, in individual patients.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 50 Units, 100 Units, or 200 Units lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution only with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

4 CONTRAINDICATIONS

XEOMIN is contraindicated in patients with:

- Known hypersensitivity to any botulinum toxin product or to any of the components in the formulation [see *Warnings and Precautions (5.3) and Description (11)*].
- Infection at the proposed injection site(s) because it could lead to severe local or disseminated infection.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Spread of Toxin Effect

Postmarketing safety data from XEOMIN 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, blurred vision, 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 the spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia.

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

5.2 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

The potency Units of XEOMIN are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with the other preparations of botulinum toxin products and, therefore, Units of biological activity of XEOMIN cannot be compared to or converted into Units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [see *Description (11)*].

5.3 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions have been reported with botulinum toxin products. Hypersensitivity reactions include anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue edema, and dyspnea. If serious and/or immediate hypersensitivity reactions occur, discontinue further injection of XEOMIN and institute appropriate medical therapy immediately. The use of XEOMIN in patients with a known hypersensitivity to any botulinum neurotoxin or to any of the excipients (human albumin, sucrose), could lead to a life-threatening allergic reaction [see *Contraindications (4)*].

5.4 Dysphagia and Breathing Difficulties

Treatment with XEOMIN and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with pre-existing swallowing or breathing difficulties may be more susceptible to these complications. In most cases, this is a consequence of weakening of muscles in the area of injection that are involved in breathing or swallowing. When distant effects occur, additional respiratory muscles may be involved [See *Warnings and Precautions (5.1)*].

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

Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins may weaken neck muscles that serve as accessory muscles of ventilation. This may result in critical loss of breathing capacity in patients with respiratory disorders who may have become dependent upon these accessory muscles. There have been post-marketing reports of serious breathing difficulties, including respiratory failure, in patients with cervical dystonia treated with botulinum toxin products.

Patients with smaller neck muscle mass and patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscles have been reported to be at greater risk of dysphagia. In general, limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle may decrease the occurrence of 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 (5.1)* and *Adverse Reactions (6.1)*].

Patients with neuromuscular disorders with peripheral motor neuropathic diseases, amyotrophic lateral sclerosis, or neuromuscular junctional disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome) may be at increased risk for severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of XEOMIN.

5.5 Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm

Reduced blinking from injection of botulinum toxin products in the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. As patients with previous eye surgery may have reduced corneal sensation, carefully assess corneal sensation before treatment. Vigorous treatment of any corneal epithelial defect should be employed. This may require protective drops, ointment, therapeutic soft contact lenses, or closure of the eye by patching or other means. Because of its anticholinergic effects, XEOMIN should be used with caution in patients at risk of developing narrow angle glaucoma. To decrease the risk for ectropion, XEOMIN should not be injected into the medial lower eyelid area.

Ecchymosis easily occurs in the soft tissues of the eyelid. Immediate gentle pressure at the injection site can limit the size.

5.6 Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines

Do not exceed the recommended dosage and frequency of administration of XEOMIN.

In order to reduce the complication of ptosis the following steps should be taken:

- Avoid injection near the levator palpebrae superioris, particularly in patients with larger brow depressor complexes.
- Corrugator injections should be placed at least 1 cm above the bony supraorbital ridge.

5.7 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 XEOMIN are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Spread of Effects from Toxin [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Dysphagia and Breathing Difficulties [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated with XEOMIN for Blepharospasm [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Human Albumin and Transmission of Viral Diseases [see *Warnings and Precautions (5.7)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, 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 practice.

Chronic Sialorrhea

Table 4 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 3\%$ of XEOMIN-treated patients in the double-blind, placebo-controlled phase of the study in patients with chronic sialorrhea [see *Clinical Studies (14.1)*]. The most common adverse reactions ($\geq 4\%$) were tooth extraction, dry mouth, diarrhea, and hypertension. In the controlled portion of this study, 74 patients received 100 Units of XEOMIN and 36 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 21-80 years old (mean 65 years), and were predominantly male (71%) and white (99.5%).

Table 4: Adverse Reactions ($\geq 3\%$) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Chronic Sialorrhea Study

| Adverse Reaction | XEOMIN 100 Units (N = 74) % | Placebo (N = 36) % |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Tooth extraction | 5 | 0 |
| Dry mouth | 4 | 0 |
| Diarrhea | 4 | 3 |
| Hypertension | 4 | 3 |
| Fall | 3 | 0 |
| Bronchitis | 3 | 0 |
| Dysphonia | 3 | 0 |
| Back pain | 3 | 0 |
| Dry eye | 3 | 0 |

Upper Limb Spasticity

Table 5 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of XEOMIN-treated patients in two placebo-controlled, Phase 3 studies in patients with upper limb spasticity. Study 1 and Study 2 were both double-blind, placebo-controlled studies, with an open-label extension [see *Clinical Studies (14.2)*]. In the controlled portion of these studies, 283 patients received ≥ 120 Units to 400 Units, of which 217 patients received at least 400 units of XEOMIN, and 182 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 20-79 years old (mean 56 years), and were predominantly male (58%) and white (84%).

Table 5: Adverse Reactions ($\geq 2\%$) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of Placebo-Controlled Upper Limb Spasticity Study 1 and Study 2

| Adverse Reaction | XEOMIN 400 Units (N = 217) % | Placebo (N = 182) % |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Seizure | 3 | 0 |
| Nasopharyngitis | 2 | 0 |
| Dry mouth | 2 | 1 |
| Upper respiratory tract infection | 2 | 1 |

Cervical Dystonia

The data described below reflect exposure to a single intramuscular dose of XEOMIN in a placebo-controlled, Phase 3 trial in patients with cervical dystonia [see *Clinical Studies (14.3)*]. In this study, 159 patients received XEOMIN (78 were randomized to receive a total dose of 120 Units, and 81 were randomized to receive a total dose of 240 Units). XEOMIN-treated patients were 18 to 79 years old (mean 53 years), and were predominantly female (66%) and Caucasian (91%). At study baseline, approximately 25% had mild, 50% had moderate, and 25% had severe cervical dystonia. Approximately 61% of XEOMIN-treated patients had previously received another botulinum toxin type A product. Table 6 lists adverse reactions that occurred in $\geq 5\%$ of XEOMIN-treated patients (in any treatment group) and greater than placebo.

Table 6: Adverse Reactions ($\geq 5\%$) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Cervical Dystonia Study

| Adverse Reaction | XEOMIN 120 Units (N=77) % | XEOMIN 240 Units (N=82) % | Placebo (N=74) % |
|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 23 | 32 | 11 |
| Neck pain | 7 | 15 | 4 |
| Muscular weakness | 7 | 11 | 1 |
| Musculoskeletal pain | 7 | 4 | 1 |
| Gastrointestinal disorders | 18 | 24 | 4 |
| Dysphagia | 13 | 18 | 3 |
| Nervous system disorders | 16 | 17 | 7 |
| General disorders and administration site conditions | 16 | 11 | 11 |
| Injection site pain | 9 | 4 | 7 |
| Infections and infestations | 14 | 13 | 11 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 13 | 10 | 3 |

Blepharospasm

Study 1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled study that only included treatment-naïve patients [see *Clinical Studies (14.3)*]. In the controlled portion, 22 patients received XEOMIN 25 Units, 19 patients received 50 Units, and 20 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 23 to 78 years of age (mean 55 years). Fifty-nine percent of the patients were women, 77% were Asian, and 23% White. No patients withdrew prematurely because of an adverse event. Table 7 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 6\%$ of XEOMIN-treated patients and greater than placebo.

Table 7: Adverse Reactions ($\geq 6\%$) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Blepharospasm Study 1

| Adverse Reaction | XEOMIN 50 U (N=19) % | Placebo (N=20) % |
|----------------------|----------------------------|------------------------|
| Eye disorders | 21 | 10 |
| Eyelid ptosis | 16 | 0 |

Study 2 was a double-blind, placebo-controlled, flexible dose study with an open-label extension (OLEX) period. The study only included patients previously treated with onabotulinumtoxinA (Botox) [see *Clinical Studies (14.4)*]. In the controlled portion, 74 patients received XEOMIN at a mean dose of approximately 33 Units per

eye (minimum 10 Units, maximum 50 Units). XEOMIN-treated patients were 22 to 79 years of age (mean 62 years), predominantly female (65%), and Caucasian (60%). Table 8 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 5\%$ of XEOMIN-treated patients and greater than placebo.

Table 8: Adverse Reactions ($\geq 5\%$) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Blepharospasm Study 2

| Adverse Reaction | XEOMIN (N=74) % | Placebo (N=34) % |
|---|-----------------------|------------------------|
| Eye disorders | 38 | 21 |
| Eyelid ptosis | 19 | 9 |
| Dry eye | 16 | 12 |
| Visual impairment* | 12 | 6 |
| Gastrointestinal disorders | 30 | 15 |
| Dry mouth | 16 | 3 |
| Diarrhea | 8 | 0 |
| Infections and infestations | 20 | 15 |
| Nasopharyngitis | 5 | 3 |
| Respiratory tract infection | 5 | 3 |
| Nervous system disorders | 14 | 9 |
| Headache | 7 | 3 |
| General disorders and administration site conditions | 11 | 9 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 11 | 3 |
| Dyspnea | 5 | 3 |

*including vision blurred

Glabellar Lines

In three placebo-controlled trials in 803 subjects with glabellar lines, 535 subjects received a single dose of 20 Units XEOMIN and 268 subjects received placebo. XEOMIN-treated subjects were 24 to 74 years old, and were predominantly female (88%). The most frequent adverse reactions in XEOMIN-treated subjects were: headache (5%), facial paresis (0.7%), injection site hematoma (0.6%) and eyelid edema (0.4%). Four serious adverse events occurred in two placebo-treated subjects. Six XEOMIN treated subjects experienced six serious adverse events. All serious adverse events were assessed as unrelated to study drug.

The adverse reactions below reflect exposure to XEOMIN with glabellar lines in placebo-controlled studies. Adverse reactions are adverse events in which there is some basis to believe there is a causal relationship between the drug and the occurrence of the adverse event.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, 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 practice.

Table 9: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Glabellar Lines Trials

| Adverse Reaction | XEOMIN (N=535) % | Placebo (N=268) % |
|---|------------------------|-------------------------|
| Nervous system disorders | 6 | 2 |
| Headache | 5 | 2 |
| Facial paresis (brow ptosis) | 0.7 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 0.9 | 0.7 |
| Injection site hematoma | 0.6 | 0 |
| Injection site pain | 0.2 | 0 |
| Facial pain | 0.2 | 0 |
| Injection site swelling | 0 | 0.4 |
| Sensation of pressure | 0 | 0.4 |
| Eye disorders | 0.9 | 0 |
| Eyelid edema | 0.4 | 0 |
| Blepharospasm | 0.2 | 0 |
| Eye disorder | 0.2 | 0 |
| Eyelid ptosis | 0.2 | 0 |

In open-label, multiple-dose trials, adverse reactions were reported for 105 of the 800 subjects (13%). Headache was the most common adverse reaction, reported in 7% of subjects, followed by injection site hematoma (1%). Adverse reactions reported in less than 1% of subjects were: facial paresis (brow ptosis), muscle disorder (elevation of eyebrow), injection site pain, and eyelid edema.

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 in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other botulinumtoxinA products may be misleading.

Of the 1490 patients treated with XEOMIN in placebo-controlled clinical trials supporting approved indications [see *Clinical Studies (14)*], 5 (0.3%) patients were positive for neutralizing antibodies after treatment whose antibody status at baseline was unknown and 4 (0.2%) additional patients developed neutralizing antibodies after treatment. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Chronic Sialorrhea

Of the 180 patients treated with XEOMIN in the main phase and extension period of the chronic sialorrhea clinical trial [see *Clinical Studies (14.1)*], 1 (0.6%) patient was positive for neutralizing antibodies after treatment. The patient had an antibody status unknown at baseline, and had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the study. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Upper Limb Spasticity

Of the 456 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the upper limb spasticity clinical trials (Study 1 and Study 2) [see *Clinical Studies (14.2)*], 4 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, and 2 (0.4%) additional patients (with unknown antibody status at baseline) were positive after treatment. Both patients had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the studies. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Cervical Dystonia

Of the 227 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the cervical dystonia clinical trial [see *Clinical Studies (14.3)*], 5 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, 1 (0.4%) patient (with unknown antibody status at baseline) was positive after treatment, and 4 (1.8%) additional patients developed neutralizing antibodies after treatment. All of these patients were pre-treated with onabotulinumtoxinA prior to enrollment in the study. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Blepharospasm

Of the 163 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the blepharospasm clinical trials (Study 1 and Study 2) [see *Clinical Studies (14.4)*], 1 (0.6%) patient (with unknown antibody status at baseline) was positive for neutralizing antibodies after treatment. The patient had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the studies. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Glabellar Frown Lines

Of the 464 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the glabellar frown lines clinical trials (GL-1 and GL-2) [see *Clinical Studies (14.5)*], no patients developed neutralizing antibodies after treatment. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval use of XEOMIN. 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: eye swelling, eyelid edema, dysphagia, nausea, flu-like symptoms, injection site pain, injection site reaction, allergic dermatitis, localized allergic reactions like swelling, edema, erythema, pruritus or rash, herpes zoster, muscular weakness, muscle spasm, dysarthria, myalgia and hypersensitivity.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission

Co-administration of XEOMIN and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., tubocurarine-type muscle relaxants) should only be performed with caution as these agents may potentiate the effect of the toxin.

7.2 Anticholinergic Drugs

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

7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products

The effect of administering different botulinum toxin 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 XEOMIN.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of XEOMIN in pregnant women. XEOMIN should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. XEOMIN was embryotoxic in rats and increased abortions in rabbits when given at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) for cervical dystonia (120 Units), on a body weight basis.

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 population is unknown.

Data

Animal Data

When XEOMIN was administered intramuscularly to pregnant rats during organogenesis (3 Units/kg, 10 Units/kg, or 30 Units/kg on gestational days [GDs] 6, 12, and 19; or 7 Units/kg on GDs 6 to 19; or 2 Units/kg, 6 Units/kg, or 18 Units/kg on GDs 6, 9, 12, 16, and 19), decreases in fetal body weight and skeletal ossification were observed at doses that were also maternally toxic. The no-effect level for embryotoxicity in rats was 6 Units/kg (3 times the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis). Intramuscular administration to pregnant rabbits during organogenesis (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 5.0 Units/kg on GDs 6, 18, and 28) resulted in an increased rate of abortion at the highest dose, which was also maternally toxic. In rabbits, the no-effect level for increased abortion was 2.5 Units/kg (similar to the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of XEOMIN in human 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 XEOMIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from XEOMIN or from the underlying maternal conditions.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of XEOMIN in patients less than 18 years of age have not been established [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

8.5 Geriatric Use

Chronic Sialorrhea

Of the total number of 184 patients in the placebo-controlled study in chronic sialorrhea [see *Clinical Studies* (14.1)], 107 were 65 years of age and over (46 treated with XEOMIN 100 Units, 44 treated with XEOMIN 75 Units, and 17 received placebo). No differences in safety or effectiveness were observed between older and younger patients. Other clinical studies have not identified differences in responses between older and younger patients, but increased sensitivity in older patients cannot be ruled out.

Upper Limb Spasticity

Of the total number of 283 patients in the placebo-controlled studies in upper limb spasticity [see *Clinical Studies* (14.2)], 118 were 65 years of age and over (70 treated with XEOMIN and 48 received placebo), which included 12 patients 75 years of age and over (7 treated with XEOMIN and 5 received placebo). No overall differences in safety or effectiveness were observed between older and younger patients. Other clinical studies have not identified differences in responses between older and younger patients, but increased sensitivity in older patients cannot be ruled out.

Cervical Dystonia

Of the total number of 233 patients in the placebo-controlled study in cervical dystonia [see *Clinical Studies* (14.3)], 29 were 65 years of age and over (19 treated with XEOMIN and 10 received placebo). Of these, ten XEOMIN-treated patients and four placebo-treated patients experienced an adverse event. For patients 65 years of age and over treated with XEOMIN, the most common adverse events were dysphagia (21%) and asthenia (11%).

Blepharospasm

Of the total number of 169 patients in the placebo-controlled studies in blepharospasm [see *Clinical Studies* (14.4)], 61 were 65 years of age and over (45 treated with XEOMIN and 16 received placebo). No overall difference in effectiveness was observed between older and younger patients.

Glabellar Lines

There are limited clinical data with XEOMIN in subjects 65 years of age and over in clinical studies with glabellar lines. Of the total number of 547 subjects in the placebo-controlled clinical studies [see *Clinical Studies* (14.5)], 21 subjects were 65 years of age and over. Efficacy was observed in 20% (3/15) of XEOMIN subjects 65 years of age and over. For the entire safety database of geriatric subjects, there was no increase in the incidence of adverse events related to treatment with XEOMIN.

10 OVERDOSAGE

Excessive doses of XEOMIN may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms, particularly when treated intramuscularly. Respiratory support may be required where excessive doses cause paralysis of the respiratory muscles. In the event of overdose, the patient should be medically monitored for symptoms of excessive muscle weakness or muscle paralysis [See *Warnings and Precautions* (5.1, 5.4)]. Symptomatic treatment may be necessary.

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

There is no significant information regarding overdose from clinical studies of XEOMIN.

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 770-488-7100. More information can be obtained at <http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html#1a>.

11 DESCRIPTION

The active ingredient of XEOMIN is botulinum toxin type A produced from fermentation of Hall strain *Clostridium botulinum* serotype A. The botulinum toxin complex is purified from the culture supernatant and then the active ingredient is separated from the proteins (hemagglutinins and non-hemagglutinins) through a series of steps yielding the active neurotoxin with molecular weight of 150 kDa, without accessory proteins. XEOMIN is a sterile white to off-white lyophilized powder intended for intramuscular or intra-salivary gland injection after reconstitution with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (3). One vial of XEOMIN contains 50 Units, 100 Units, or 200 Units of incobotulinumtoxinA, human albumin (1 mg), and sucrose (4.7 mg).

The primary release procedure for XEOMIN uses a cell-based potency assay to determine the potency relative to a reference standard. One Unit corresponds to the median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice. As the method for conducting the assay is specific to XEOMIN, Units of biological activity of XEOMIN cannot be converted into Units of any other botulinum toxin assessed with other specific assays.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

XEOMIN blocks cholinergic transmission at the neuromuscular and salivary neuroglandular junction by inhibiting the release of acetylcholine from peripheral cholinergic nerve endings. This inhibition occurs according to the following sequence: neurotoxin binding to cholinergic nerve terminals, internalization of the neurotoxin into the nerve terminal, translocation of the light-chain part of the molecule into the cytosol of the nerve terminal, and enzymatic cleavage of SNAP25, a presynaptic target protein essential for the release of acetylcholine. In both muscles and glands, impulse transmission is re-established by the formation of new nerve endings.

12.2 Pharmacodynamics

The return of increased muscle tone following injection typically occurs within 3 to 4 months.

12.3 Pharmacokinetics

General characteristics of the active substance: Using currently available analytical technology, it is not possible to detect XEOMIN in the peripheral blood following intramuscular or intraglandular injection at the recommended doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Studies to evaluate the carcinogenic potential of XEOMIN have not been conducted.

Mutagenesis

Genotoxicity studies have not been conducted for XEOMIN.

Impairment of Fertility

In a fertility and early embryonic development study in rabbits, males and females were dosed with XEOMIN (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 3.5 Units/kg) intramuscularly every two weeks for 5 and 3 doses, respectively, beginning 2 weeks prior to mating. No effects on mating or fertility were observed. The highest dose tested is approximately twice the maximum recommended human dose for cervical dystonia (120 Units) on a body weight basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Sialorrhea

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of chronic sialorrhea were evaluated in a double-blind, placebo-controlled clinical trial that enrolled a total of 184 patients with chronic sialorrhea resulting from Parkinson's disease, atypical parkinsonism, stroke, or traumatic brain injury, that was present for at least three months. Patients with a history of aspiration pneumonia, amyotrophic lateral sclerosis, salivary gland or duct malformation, and gastroesophageal reflux disease were excluded. The study consisted of a 16-week main phase, followed by an extension period of dose-blinded treatment with XEOMIN.

In the main phase, a fixed total dose of XEOMIN (100 Units or 75 Units) or placebo was administered into the parotid and submandibular salivary glands in a 3:2 dose ratio. The co-primary efficacy variables were the change in unstimulated Salivary Flow Rate (uSFR, Table 10) and the change in Global Impression of Change Scale (GICS, Table 11) at Week 4 post-injection. A total of 173 treated patients completed the main phase of the study. For both the uSFR and GICS, XEOMIN 100 Units was significantly better than placebo (see Table 10 and Table 11). XEOMIN 75 Units was not significantly better than placebo.

Table 10: Change in uSFR (g/min) from Baseline at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

| | XEOMIN 100 Units N = 73 | Placebo N=36 |
|---------|--|-------------------------|
| Week 4* | -0.13 | -0.04 |
| Week 8 | -0.13 | -0.02 |
| Week 12 | -0.12 | -0.03 |
| Week 16 | -0.11 | -0.01 |

*p=0.004

Table 11: Mean GICS at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

| | XEOMIN 100 Units N = 74 | Placebo N=36 |
|---------|--|-------------------------|
| Week 4* | 1.25 | 0.67 |
| Week 8 | 1.30 | 0.47 |
| Week 12 | 1.21 | 0.56 |
| Week 16 | 0.93 | 0.41 |

*p=0.002

In the extension period, patients received up to 3 additional treatments with XEOMIN 100 Units or 75 Units every 16±2 weeks, for a total exposure duration of up to 64 weeks. Patients had periodic dental examinations to monitor for changes in dentition and oral mucosa. A total of 151 patients completed the extension period.

14.2 Upper Limb Spasticity

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity were evaluated in two Phase 3, randomized, multi-center, double-blind studies.

Study 1 and Study 2 were both prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center trials with an open-label extension period (OLEX) to investigate the efficacy and safety of XEOMIN in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb. For patients who had previously received botulinum toxin treatment in any body region, Study 1 and Study 2 required that ≥ 12 months and ≥ 4 months, respectively, had passed since the most recent botulinum toxin administration.

Study 1 consisted of a 12-week main phase followed by three 12-week OLEX treatment cycles for a total exposure duration of 48 weeks. The study included 317 treatment-naïve patients who were at least three months post-stroke in the main study period (210 XEOMIN and 107 placebo). During the main period, XEOMIN (fixed total dose of 400 Units) and placebo were administered intramuscularly to the defined primary target clinical pattern chosen from among the flexed elbow, flexed wrist, or clenched fist patterns and to other affected muscle groups. 296 treated patients completed the main phase and participated in the first OLEX cycle. Each OLEX cycle consisted of a single treatment session (XEOMIN 400 Units total dose, distributed among all affected muscles) followed by a 12 week observation period.

Study 2 consisted of a 12 - 20 week main phase followed by an OLEX period of 48 – 69 weeks for up to 89 weeks of exposure to XEOMIN. The study included 148 treatment-naïve and pre-treated patients with a confirmed diagnosis of post-stroke spasticity of the upper limb who were at least six months post-stroke (73 XEOMIN and 75 placebo). During the main period, for each patient, the clinical patterns of flexed wrist and clenched fist were treated with fixed doses (90 Units and 80 Units, respectively). Additionally, if other upper limb spasticity patterns were present, the elbow, forearm and thumb muscles could be treated with fixed doses of XEOMIN per muscle. 145 patients completed the main phase and participated in the OLEX period, during which time the dosing of each involved muscle could be adapted individually. During the main and OLEX periods, the maximum total dose per treatment session and 12-week interval was 400 Units.

The average XEOMIN doses injected into specific muscles and the number of injection sites per muscle in Study 1 and Study 2 are presented in Table 12.

Table 12: Doses Administered to Individual Muscles (Main Period) in Study 1 and Study 2 Intent to Treat (ITT)

| Muscle Group | Muscle | Study 1 Units Injected XEOMIN (N=210) Mean±SD | Injection Site Per Muscle XEOMIN Median (Min; Max) | Study 2 Units Injected XEOMIN (N=73) Mean±SD | Injection Site Per Muscle XEOMIN Median (Min; Max) |
|--------------------------|--|---|--|--|---|
| All | Overall | 400 ± 2 Units | -- | 307 ± 77 Units | -- |
| Elbow flexors | Overall | 151 ± 50 Units | 5 (1; 11) | 142 ± 30 Units | 5 (2; 9) |
| | Biceps | 90 ± 21 Units | 3 (1; 4) | 80 ± 0 Units | 3 (2; 4) |
| | Brachialis | 52 ± 26 Units | 2 (1; 4) | 50 ± 0 Units | 2 (1; 2) |
| | Brachioradialis | 43 ± 16 Units | 2 (1; 3) | 60 ± 2 Units | 2 (1; 3) |
| Wrist flexors | Overall | 112 ± 43 Units | 4 (1; 6) | 90 ± 0 Units | 4 (4; 4) |
| | Flexor carpi radialis | 58 ± 22 Units | 2 (1; 3) | 50 ± 0 Units | 2 (2; 2) |
| | Flexor carpi ulnaris | 56 ± 22 Units | 2 (1; 3) | 40 ± 0 Units | 2 (2; 2) |
| Finger flexors | Overall | 104 ± 35 Units | 4 (1; 4) | 80 ± 0 Units | 4 (4; 4) |
| | Flexor digitorum profundus | 54 ± 19 Units | 2 (1; 2) | 40 ± 0 Units | 2 (2; 2) |
| | Flexor digitorum superficialis | 54 ± 19 Units | 2 (1; 2) | 40 ± 0 Units | 2 (2; 2) |
| Forearm pronators | Overall | 52 ± 24 Units | 2 (1; 3) | 47 ± 16 Units | 2 (1; 3) |
| | Pronator quadratus | 26 ± 13 Units | 1 (1; 1) | 25 ± 0 Units | 1 (1; 1) |
| | Pronator teres | 42 ± 13 Units | 1 (1; 2) | 40 ± 0 Units | 1.5 (1; 2) |
| Thumb flexors /adductors | Overall | 37 ± 25 Units | 2 (1; 4) | 25 ± 10 Units | 1.5 (1; 3) |
| | Adductor pollicis | 14 ± 8 Units | 1 (1; 1) | 10 ± 0 Units | 1 (1; 1) |
| | Flexor pollicis brevis / opponens pollicis | 14 ± 9 Units | 1 (1; 1) | 10 ± 0 Units | 1 (1; 1) |
| | Flexor pollicis longus | 26 ± 16 Units | 1 (1; 2) | 20 ± 0 Units | 1 (1; 1) |

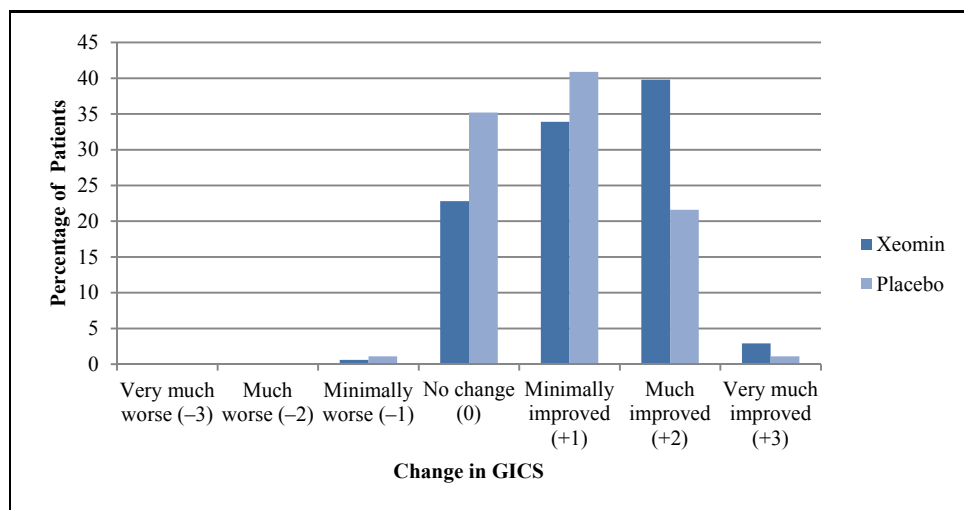
In Study 1, the primary efficacy variable was the change from baseline in Ashworth Scale (AS) score of the primary target clinical pattern determined by the investigator at the Week 4 visit. The Ashworth Scale is a clinical measure of the severity of spasticity by judging resistance to passive movement. The spasticity of the elbow flexors, wrist flexors, finger flexors, and thumb muscles as well as the forearm pronators was assessed on the 0 to 4-point Ashworth scale at each visit.

Table 13: Efficacy Results by Patterns of Spasticity in Study 1, Week 4

| | Mean Change in Ashworth Scale | |
|---|-------------------------------|-------------------|
| | XEOMIN (N=171) | Placebo (N=88) |
| Total Primary Target Clinical Pattern (flexed wrist, flexed elbow, and clenched fist) | -0.9 | -0.5 |

The analysis is based on Last Observation Carried Forward in the Intent To Treat population. $p < 0.001$

The co-primary efficacy variable of Study 1 was the Investigator's Global Impression of Change Scales (GICS) after 4 Weeks of treatment with XEOMIN or placebo. The GICS is a global measure of a subject's functional improvement. Investigators were asked to evaluate the subject's global change in spasticity of the upper limb due to treatment, compared to the condition before the last injection. The response was assessed using a 7-point Likert scale that ranges from -3 (very much worse) to +3 (very much improved). A greater percentage of XEOMIN-treated subjects (43%) than placebo-treated subjects (23%) reported 'very much improved' and 'much improved' in their spasticity (see Figure 5).

Figure 5: Investigator's GICS in Study 1

XEOMIN was considered to be superior to placebo in Study 1 only if statistical significance was reached in both the AS and GICS variables.

14.3 Cervical Dystonia

XEOMIN has been investigated in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 233 patients with cervical dystonia. Patients had a clinical diagnosis of predominantly rotational cervical dystonia, with baseline Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) total score ≥ 20 , TWSTRS severity score ≥ 10 , TWSTRS disability score ≥ 3 , and TWSTRS pain score ≥ 1 . For patients who had previously received a botulinum toxin treatment for cervical dystonia, the trial required that ≥ 10 weeks had passed since the most recent botulinum toxin administration. Patients with swallowing disorders or any significant neuromuscular disease that might interfere with the study were excluded from enrollment. Patients were randomized (1:1:1) to receive a single administration of XEOMIN 240 Units (n=81), XEOMIN 120 Units (n=78), or placebo (n=74). Each patient received a single administration of 4.8 mL of reconstituted study agent (XEOMIN 240 Units, XEOMIN 120 Units, or placebo). The investigator at each site decided which muscles would receive injections of the study agent, the number of injection sites, and the volume at each site. The muscles most frequently injected were the splenius capitis/semispinalis, trapezius, sternocleidomastoid, scalene, and levator scapulae muscles. Table 14 indicates the average XEOMIN dose, and percentage of total dose, injected into specific muscles in the pivotal clinical trial.

Table 14: XEOMIN 120 Units Initial Dose (Units and % of the Total Dose) by Unilateral Muscle Injected During Double Blind Pivotal Phase 3 Study

| | Number of Patients Injected Per Muscle | XEOMIN Dose Injected | |
|---|--|----------------------|--|
| | | Median XEOMIN Units | 75 th percentile XEOMIN Units |
| Sternocleidomastoid | 63 | 25 | 35 |
| Splenius capitis/ Semispinalis capitis | 78 | 48 | 63 |
| Trapezius | 55 | 25 | 38 |
| Levator scapulae | 49 | 25 | 25 |
| Scalenus (medius and anterior) | 27 | 20 | 25 |

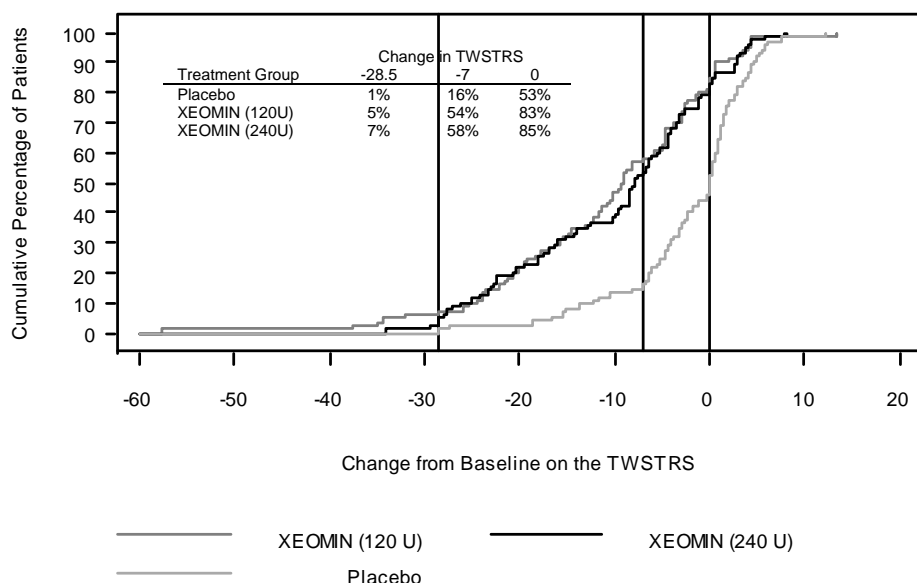
Most patients received a total of 2-10 injections into the selected muscles. Patients were assessed by telephone at one week post-injection, during clinic visits at Weeks 4 and 8, and then by telephone assessments or clinic visits every two weeks up to Week 20.

The mean age of the study patients was 53 years, and 66% of the patients were women. At study baseline, 61% of patients had previously received a botulinum toxin as treatment for cervical dystonia. The study was completed by 94% of study patients. Three patients discontinued the study prematurely due to adverse events: two patients in the 240 Unit group experienced musculoskeletal pain and muscle weakness, and one patient in the 120 Unit group experienced nausea and dizziness.

The primary efficacy endpoint was the change in the TWSTRS total score from baseline to Week 4 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's baseline value. In the ITT population, the difference between the XEOMIN 240 Unit group and the placebo group in the change of the TWSTRS total score from baseline to Week 4 was -9.0 points, 95% confidence interval (CI) -12.0; -5.9 points; the difference between the XEOMIN 120 Unit group and the placebo group in the change of the TWSTRS total score from baseline to Week 4 was -7.5 points, 95% CI -10.4; -4.6 points.

Figure 6 illustrates the cumulative percentage of patients from each of the three treatment groups who had attained the specified change in TWSTRS Score from baseline versus 4 weeks post-injection. Three change scores have been identified for illustrative purposes, and the percent of patients in each group achieving that result is shown.

Figure 6: Cumulative Percentage of Patients with Specified Changes from Baseline TWSTRS Total Score at Week 4



The curves demonstrate that both patients assigned to placebo and XEOMIN have a wide range of responses, but that the active treatment groups are more likely to show greater improvements. A curve for an effective treatment would be shifted to the left of the curve for placebo, while an ineffective or deleterious treatment would be superimposed upon or shifted to the right of the curve for placebo.

Comparison of each XEOMIN group to the placebo group was statistically significant at $p < 0.001$. Initial XEOMIN doses of 120 Units and 240 Units demonstrated no significant difference in effectiveness between the doses. The efficacy of XEOMIN was similar in patients who were botulinum toxin naïve and those who had received botulinum toxin prior to this study.

Examination of age and gender subgroups did not identify differences in response to XEOMIN among these subgroups. There were too few non-white patients enrolled to adequately assess efficacy in other racial populations.

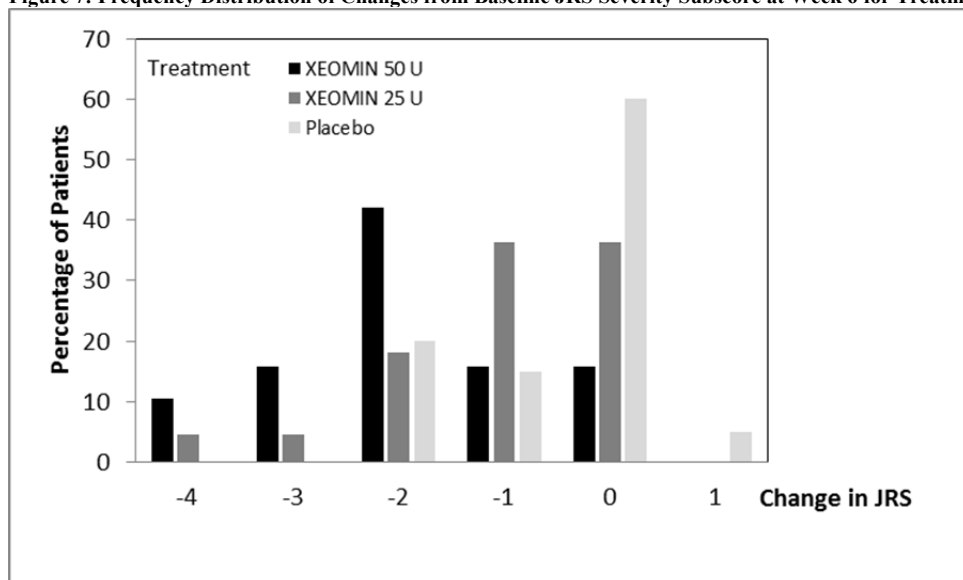
14.4 Blepharospasm

Treatment-Naïve Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of blepharospasm in treatment-naïve patients were evaluated in Study 1, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 61 patients. Patients had a clinical diagnosis of blepharospasm, with a baseline Jankovic Rating Scale (JRS) severity subscore ≥ 2 . Patients were defined as treatment-naïve if at least 12 months had passed since their last botulinum toxin treatment for blepharospasm. During the placebo-controlled phase, a fixed total dose of 25 Units XEOMIN ($n=22$), 50 Units XEOMIN ($n=19$), or placebo ($n=20$) was administered intramuscularly at 6 injection sites per eye (Figure 3). Of the 61 patients randomized, 55 patients completed the placebo-controlled phase. Patients only continued to the open-label extension (OLEX) period if they had a confirmed need for a re-injection by week 20 of the placebo-controlled phase. A total of 39 patients entered and completed the OLEX phase.

The primary efficacy variable was the change from baseline in JRS Severity subscore determined at Week 6 after the injection. The 50 Unit treatment group demonstrated statistically significant improvements compared to placebo, with a difference of -1.2 ($p=0.0004$). The change from baseline in the JRS Severity subscore for the 25 Unit treatment group 6 weeks after the injection was not statistically significant, with a difference of -0.5 ($p=0.1452$) compared to placebo (see Figure 7).

Figure 7: Frequency Distribution of Changes from Baseline JRS Severity Subscore at Week 6 for Treatment-Naïve Patients



Pre-Treated Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of blepharospasm patients pre-treated with onabotulinumtoxinA (Botox) were evaluated in Study 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 109 patients. Patients had a clinical diagnosis of benign essential blepharospasm, with baseline JRS Severity subscore ≥ 2 , and a stable satisfactory therapeutic response to previous administrations of onabotulinumtoxinA (Botox). At least 10 weeks had to have elapsed since the most recent onabotulinumtoxinA administration. Patients with any significant neuromuscular disease that might interfere with the study were excluded from enrollment. Patients were randomized (2:1) to receive a single administration of XEOMIN ($n=75$) or placebo ($n=34$). Each patient in the XEOMIN group received a XEOMIN treatment (dose, volume, dilution, and injection sites per muscle) that was similar to the most recent onabotulinumtoxinA injection sessions prior to study entry. The highest dose permitted in this study was 100 Units (50 Units per eye); the mean XEOMIN dose was 33 Units per eye.

In Table 15 the most frequently injected sites, the median dose per injection site, and the median number (and range) of injection sites per eye are presented.

Table 15: Median Dose and Median Number of Injection Sites per Eye (Blepharospasm)

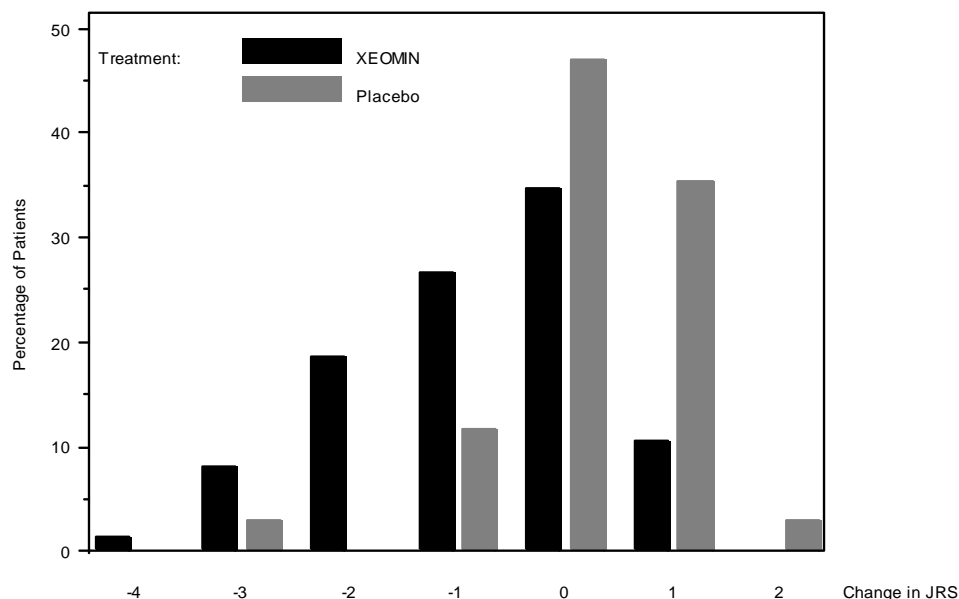
| Injection Area | Median Units XEOMIN | Median Number of Injection Sites (Min-Max) |
|----------------|---------------------|--|
| Temporal Area | 13 | 2 (1 – 6) |
| Eyebrow Area | 5 | 1 (1 – 4) |
| Upper Lid Area | 10 | 2 (1 – 4) |
| Lower Lid Area | 8 | 2 (1 – 3) |
| Orbital Rim | 5 | 1 (1 – 3) |

Patients were assessed during clinic visits at Weeks 3 and 6, and then by telephone or at clinic visits every two weeks up to Week 20.

The mean age of the study patients was 62 years, and 65% of the patients were women. The study was completed by 94% of study patients. Approximately one third of patients had other dystonic phenomena; in all but 1% this was limited to facial, cervical, perioral and mandibular muscles. No patients discontinued the study prematurely due to adverse events.

The primary efficacy endpoint was the change in the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's most recent value (i.e., last observation carried forward). In the ITT population, the difference between the XEOMIN group and the placebo group in the change of the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 was -1.0 (95% CI -1.4; -0.5) points. Comparison of the XEOMIN group to the placebo group was statistically significant at $p < 0.001$.

Figure 8: Frequency Distribution of Changes from Baseline JRS Severity Subscore at Week 6



Examination of age and gender subgroups did not identify substantial differences in response to XEOMIN among these subgroups. There were too few non-white patients enrolled to adequately assess efficacy in other racial populations.

14.5 Glabellar Lines

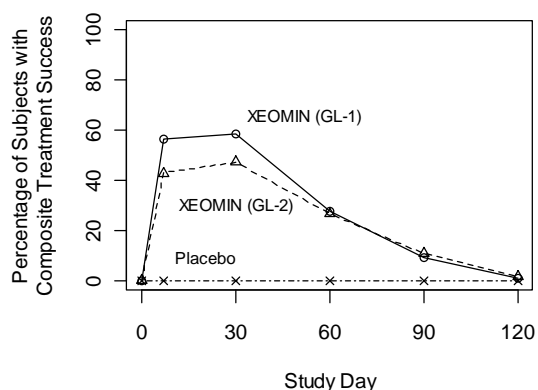
Two identically designed randomized, double-blind, multi-center, placebo controlled clinical trials (Studies GL-1 and GL-2) were conducted to evaluate XEOMIN for use in the temporary improvement of moderate to severe glabellar lines. The studies enrolled 547 healthy patients (≥ 18 years old) with glabellar lines of at least moderate severity at maximum frown. Three hundred sixty six subjects were treated with 20 Units of XEOMIN and 181 subjects were treated with placebo. Subjects were excluded if they had marked ptosis, deep dermal scarring, or an inability to lessen glabellar lines, even by physically spreading them apart. The mean age of study subjects was 46 years. The majority of patients were female (86% and 93% in Studies GL-1 and GL-2, respectively), and predominantly Caucasian (89% and 65% respectively). The study subjects received either 20 Units of XEOMIN or an equal amount of placebo. The total dose was delivered in 5 equally divided intramuscular injections of 4 Units each to specific sites (see Figure 4). Subjects were followed up for 120 days.

Investigators and subjects assessed efficacy at maximum frown on Day 30 of treatment using a 4-point scale (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe). Composite treatment success was defined as a 2-grade improvement on this scale compared to baseline for both the investigator's and subject's assessments on Day 30. The percentage of subjects with treatment success was greater on the XEOMIN arm than the placebo arm at Day 30 in both studies (see Table 16). The percentage of subjects with composite treatment success at each visit are presented in Figure 9.

Table 16: Treatment Success at Day 30 (at Least 2 Grades Improvement from Baseline at Maximum Frown)

| | GL-1 | | GL-2 | |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | XEOMIN (N=184) | Placebo (N=92) | XEOMIN (N=182) | Placebo (N=89) |
| Composite Treatment Success* | 111 (60%) | 0 (0%) | 87 (48%) | 0 (0%) |
| Investigator Assessment | 141 (77%) | 0 (0%) | 129 (71%) | 0 (0%) |
| Subject Assessment | 120 (65%) | 0 (0%) | 101 (55%) | 1 (1%) |

* Success on both the Investigator and Subject Assessments

Figure 9: Percentage of Subjects with Composite Treatment Success by Visit – Observed Cases (GL-1 and GL-2)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

XEOMIN (incobotulinumtoxinA) for injection is a sterile white to off-white lyophilized powder supplied in Type 1 borosilicate glass single-dose vials with tamper-proof aluminum seals and bromobutyl rubber closures that are not made with natural rubber latex in the following pack sizes:

Upper Limb Spasticity and Cervical Dystonia

| | | | |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Package | XEOMIN 50 Units | XEOMIN 100 Units | XEOMIN 200 Units |
| Carton with one single-dose vial | NDC 0259-1605-01 | NDC 0259-1610-01 | NDC 0259-1620-01 |

Chronic Sialorrhea and Blepharospasm

| | | |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| Package | XEOMIN 50 Units | XEOMIN 100 Units |
| Carton with one single-dose vial | NDC 0259-1605-01 | NDC 0259-1610-01 |

Glabellar Lines

| | | |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| Package | XEOMIN 50 Units | XEOMIN 100 Units |
| Carton with one single-dose vial | NDC 46783-161-01 | NDC 46783-160-01 |

16.2 Storage and Handling

Unopened vials of XEOMIN should be stored at or below 25°C (77°F). Refrigeration of unopened vials is not required. Do not use after the expiration date on the vial. Reconstituted XEOMIN may be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours until time of use [see *Dosage and Administration* (2.7)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Swallowing, Speaking, or Breathing Difficulties or Other Unusual Symptoms

Advise patients to inform their healthcare provider 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* (5.1, 5.4)]. Inform patients of the risk of aspiration.

Ability to Operate Machinery or Vehicles

Counsel patients that if loss of strength, muscle weakness, blurred vision, or drooping eyelids occur, they should avoid driving a car or engaging in other potentially hazardous activities.

Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm

Inform patients that injections of XEOMIN may cause reduced blinking or effectiveness of blinking, and that they should seek immediate medical attention if eye pain or irritation occurs following treatment [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Manufactured by:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
Frankfurt Germany
U.S. License Number 1830

Distributed by:

Merz Pharmaceuticals, LLC
6501 Six Forks Road
Raleigh, NC 27615

and

Merz North America, Inc.
4133 Courtney Street, Suite 10
Franksville, WI 53126

© 2019 Merz Pharmaceuticals, LLC

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

All trademarks are the property of their respective owners.

Patent www.merzusa.com/patents/



EM00451-05

MEDICATION GUIDE

XEOMIN® (Zeo-min)

(incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use

What is the most important information I should know about XEOMIN?

XEOMIN may cause serious side effects that can be life-threatening. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these problems after treatment with XEOMIN:

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

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ loss of strength and muscle weakness all over the body ○ double vision ○ blurred vision and drooping eyelids ○ hoarseness or change or loss of voice | <ul style="list-style-type: none"> ○ trouble saying words clearly ○ loss of bladder control ○ trouble breathing ○ trouble swallowing |
|---|--|

These symptoms can happen hours to weeks after you receive an injection of XEOMIN.

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

What is XEOMIN?

XEOMIN is a prescription medicine used in adults:

- that is injected into glands that make saliva and is used to treat long-lasting (chronic) drooling (sialorrhea).
- that is injected into muscles and used to:
 - treat increased muscle stiffness in the arm because of upper limb spasticity.
 - treat the abnormal head position and neck pain with cervical dystonia (CD).
 - treat abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm).
 - improve the look of moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines) for a short period of time (temporary).

It is not known if XEOMIN is safe and effective in children under 18 years of age.

Do not take XEOMIN if you:

- are allergic to XEOMIN or any of the ingredients in XEOMIN. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in XEOMIN.
- had an allergic reaction to any other botulinum toxin products such as rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX, BOTOX COSMETIC), or abobotulinumtoxinA (DYSPORT).
- have a skin infection at the planned injection site.

Before receiving XEOMIN, tell your doctor about all of 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 XEOMIN?"**
- have had any side effect from any other botulinum toxin in the past.
- have a breathing problem, such as asthma or emphysema.
- have a history of swallowing problems or inhaling food or fluid into your lungs (aspiration).
- have bleeding problems.
- have drooping eyelids.
- plan to have surgery.
- have had surgery on your face.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XEOMIN can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XEOMIN passes into your breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. **Talk to your doctor before you take any new medicines after you receive XEOMIN.**

Using XEOMIN 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 XEOMIN 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 rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX,

BOTOX COSMETIC) or abobotulinumtoxinA (DYSPOREX) in the past. Be sure your doctor knows exactly which product you received. The dose of XEOMIN may be different from other botulinum toxin products that you have received.

- have recently received an antibiotic by injection or inhalation.
- take muscle relaxants.
- take an allergy or cold medicine.
- take a sleep medicine.

Ask your doctor if you are not sure if you take any of the medicines 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 XEOMIN?

- XEOMIN is a shot (injection) that your doctor will give you.
- XEOMIN is injected into your affected muscles or glands.
- Your doctor may change your dose of XEOMIN during treatment.

What should I avoid while taking XEOMIN?

XEOMIN may cause loss of strength or general muscle weakness, blurred vision, or drooping eyelids within hours to weeks of taking XEOMIN. **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 XEOMIN?"**

What are the possible side effects of XEOMIN?

XEOMIN may cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about XEOMIN?"

- **Injury to the cornea (the clear front surface of the eye) in people treated for blepharospasm.** People who receive XEOMIN to treat spasm of the eyelid may have reduced blinking that can cause a sore on their cornea or other problems of the cornea. Call your healthcare provider or get medical care right away if you have eye pain or irritation after treatment with XEOMIN.
- **XEOMIN may cause other serious side effects including allergic reactions.** Symptoms of an allergic reaction to XEOMIN may include: itching, rash, redness, swelling, wheezing, trouble breathing, or dizziness or feeling faint. Tell your doctor or get medical help right away if you get wheezing or trouble breathing, or if you get dizzy or faint.

The most common side effects of XEOMIN in people with chronic sialorrhea include:

- | | |
|--|-----------------------|
| • needing to have a tooth pulled (extracted) | • diarrhea |
| • dry mouth | • high blood pressure |

The most common side effects of XEOMIN in people with upper limb spasticity include:

- | | |
|--|-------------------------------|
| • seizure | • dry mouth |
| • nasal congestion, sore throat and runny nose | • upper respiratory infection |

The most common side effects of XEOMIN in people with cervical dystonia include:

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| • difficulty swallowing | • pain at the injection site |
| • neck pain | • muscle and bone pain |
| • muscle weakness | |

The most common side effects of XEOMIN in people with blepharospasm include:

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| • drooping of the eyelid | • vision problems |
| • dry eye | • dry mouth |

The most common side effect of XEOMIN in people with glabellar lines include:

- headache

These are not all the possible side effects of XEOMIN.

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

General information about the safe and effective use of XEOMIN.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or doctor for information about XEOMIN that is written for health professionals.

What are the ingredients in XEOMIN?

Active ingredient: botulinum toxin type A

Inactive ingredients: human albumin and sucrose

Manufactured by: Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, Frankfurt Germany U.S. License Number 1830

Distributed by: Merz Pharmaceuticals, LLC, 6501 Six Forks Road, Raleigh, NC 27615 and Merz North America, Inc. 4133 Courtney Street, Suite 10, Franksville, WI 53126

© 2019 Merz Pharmaceuticals, LLC, XEOMIN® is a registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co KGaA.

All trademarks are the property of their respective owners.

Patent www.merzusa.com/patents/



EM00674-04

XEOMIN
米国添付文書（和訳）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

処方情報の概要

これらの概要には、XEOMIN®の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。XEOMIN の処方情報全文を参照すること。

XEOMIN（インコボツリヌストキシン A）注射液、筋肉内投与または腺内投与用

米国での初回承認：2010 年

警告：毒素作用の遠位拡散

枠囲警告全文については処方情報全文を参照すること。

XEOMIN およびあらゆるボツリヌス毒素製剤では、その作用が投与部位から拡散し、ボツリヌス毒素作用に一致する症状を引き起こす。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療を行った小児で最も高いと考えられるが、成人（特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人）でも症状が発現する可能性がある。(5.1)

最近の主な変更点

- 効能・効果（1.1、1.4） 2019/5
- 用法・用量（2.1、2.2、2.5、2.8） 2019/5

効能・効果

XEOMIN はアセチルコリン放出阻害剤および神経筋遮断剤であり、以下の疾患を有する患者の治療または改善を適応とする。

- 慢性流涎症（1.1）
- 上肢痙縮（1.2）
- 痙性斜頸（1.3）
- 眼瞼痙攣（1.4）
- 皺眉筋および／または鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺の外観の一時的改善（1.5）

用法・用量

慢性流涎症：治療セッションごとの合計推奨用量は 100 単位であり、耳下腺 1 ヶ所あたり 30 単位、顎下腺 1 ヶ所あたり 20 単位を 16 週間以上の間隔を空けて投与する（2.2）

上肢痙縮、痙性斜頸、および眼瞼痙攣：至適用量、投与頻度、および投与筋の投与部位数については、重症度および前回治療の効果に応じて、患者ごとに個別に調整する。

- 成人の上肢痙縮：合計推奨用量は最大 400 単位であり、12 週間以上の間隔を空けて投与する（2.3）
- 痙性斜頸：治療セッションごとの初回推奨用量は合計 120 単位である（2.4）
- 眼瞼痙攣：初回推奨用量は合計 50 単位である（片眼あたり 25 単位）（2.5）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

眉間の皺：治療セッションごとの推奨用量は 20 単位であり、4 単位ごとに均等に分けて 5 ヲ所に筋肉内投与する（皺眉筋片側につき 2 ヲ所、鼻根筋に 1 ヲ所。最低 3 ヲ月の間隔を空けて再投与する）（2.6）

調製後の溶液：

- 耳下腺および顎下腺のみに筋肉内投与または腺内投与する（2.7）
- 1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用する（2.7）
- 調製手順は 50 単位、100 単位、および 200 単位バイアルに特有のものである（2.7）
- 冷蔵庫（2° C～8° C）に保管し、24 時間以内に使用する（2.7）

剤型および含量

- 注射用：単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、または 200 単位を含有する（3）

禁忌

- 有効成分である A 型ボツリヌス神経毒素または添加物のいずれかに対する既知の過敏症（4、5.3）
- 投与予定部位の感染症（4）

警告および使用上の注意

- 呼吸障害、会話障害、嚥下障害：両側の頸筋への投与を要する場合または既存の筋疾患を有する場合にはリスクが高まる。緊急治療を要することがある（5.1、5.4）
- XEOMIN の力価単位を他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできない（5.2）
- 角膜の露出および潰瘍：予防策を要することがある（5.5）
- ●眼瞼下垂のリスク：推奨用量に従う（5.6）

副作用

以下に示す発現率で認められた発現頻度の高い副作用のうち、プラセボよりも発現率の高い副作用は以下の通りである。

- 慢性流涎症：（4%以上）抜歯、口内乾燥、下痢、および高血圧（6.1）
- 上肢痙縮：（2%以上）痙攣発作、上咽頭炎、口内乾燥、上気道感染（6.1）
- 痙性斜頸：（5%以上）嚥下障害、頸部痛、筋力低下、注射部位疼痛、および筋骨格痛（6.1）
- 眼瞼痙攣：（10%以上）眼瞼下垂、ドライアイ、視力障害、および口内乾燥（6.1）
- 眉間の皺：（1%超）頭痛（6.1）

副作用が疑われる場合には、Merz Pharmaceuticals, LLC（888-493-6646）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡して報告すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

相互作用

XEOMIN の効果は、アミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の薬剤によって増強すると考えられる。併用は厳重な監視の下で注意して行うこと (7)

特殊な集団への投与

- 妊婦：動物データによると、胎児に害をおよぼすおそれがある (8.1)

患者カウンセリング情報および医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2019 年 5 月

1.6 外国における使用状況等に関する資料

処方情報全文

警告：毒素作用の遠位拡散

市販後報告から、XEOMIN およびあらゆるボツリヌス毒素製剤では、その作用が投与部位から拡散し、ボツリヌス毒素作用に一致する症状を引き起こすことが示唆されている。症状には、無力症、全身の筋力低下、複視、霧視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁、および呼吸困難などがある。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療で投与を受けている小児で最も高いと考えられるが、痙縮およびその他の疾患に対して治療を受けている成人および、特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人でも症状が発現する可能性がある。小児の痙縮を含む適応外使用および承認された適応症では、痙性斜頸の治療用量と同等の用量およびそれ以下の用量で、効果の拡散症例が報告されている [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

1 効能・効果**1.1 慢性流涎症**

XEOMIN は成人患者における慢性流涎症の治療を適応とする。

1.2 上肢痙縮

XEOMIN は成人患者における上肢痙縮の治療を適応とする。

1.3 痙性斜頸

XEOMIN は成人患者における痙性斜頸の治療を適応とする。

1.4 眼瞼痙攣

XEOMIN は成人患者における眼瞼痙攣の治療を適応とする。

1.5 眉間の皺

XEOMIN は、成人患者における皺眉筋および／または鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺について、その外観の一時的改善を適応とする。

2 用法・用量**2.1 安全上の注意**

注射用 XEOMIN（インコボツリヌストキシン A）の力価単位は、本製剤および使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない [警告および使用上の注意 (5.2) ならびに組成・性状 (11) 参照]。調製後の XEOMIN は、筋肉内投与用または唾液腺内投与用である。

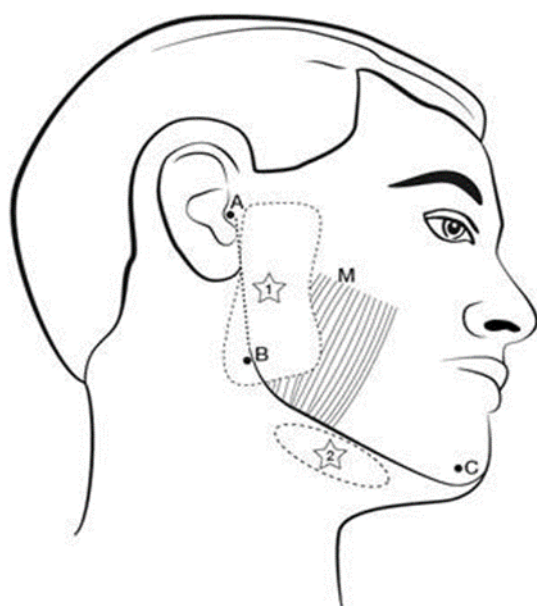
1.6 外国における使用状況等に関する資料

最大累積用量は、いずれの適応症についても、1回の投与セッションで400単位を超えないことが推奨される。

2.2 慢性流涎症

XEOMINは両側の耳下腺および顎下腺に投与する(1回の投与セッションにつき4カ所に投与)。治療セッションごとの推奨用量は合計100単位である。用量は、耳下腺と顎下腺で3:2の比率で分ける(表1)。

図1：慢性流涎症の投与対象腺



M = 咬筋

解剖学的ランドマークを使用して唾液腺を特定する場合には、以下の指針を用いること。

- 1) 耳下腺に投与するときは、耳珠と下顎角を結ぶ線の中点（それぞれ図1のAおよびBの位置）を探す（ほぼ耳朶の高さになる）。この位置から1指分前方に投与する（図1の星1）。
- 2) 顎下腺に投与するときは、下顎角と顎の先端の中点（それぞれ図1のBおよびCの位置）を探す。この位置で、下顎骨下面の1指分内側に投与する（図1の星2）。

表1：慢性流涎症の治療に用いる腺ごとの投与量

| 腺 | 単位／片側 | 合計用量 |
|-----------|-------|--------|
| 耳下腺 | 30 単位 | 60 単位 |
| 顎下腺 | 20 単位 | 40 単位 |
| 耳下腺 + 顎下腺 | 50 単位 | 100 単位 |

臨床試験で使用した調製後の濃度は5単位/0.1mLである。反復投与の時期は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定め、16週間以上の間隔をあけるものとする。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

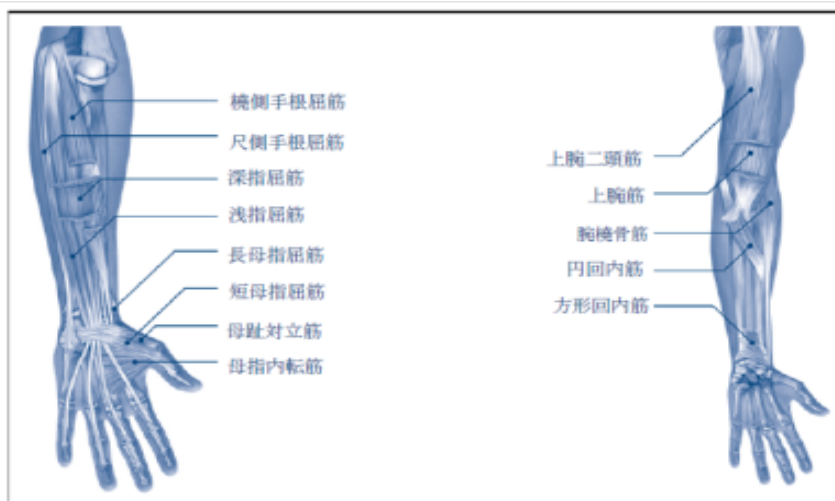
2.3 上肢痙縮

用量、投与頻度、および投与部位数は、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、前回投与に対する反応、および XEOMIN 投与に伴う有害事象歴に基づき、患者ごとに個別に調整すること。XEOMIN の投与頻度は 12 週間に 1 回を上回ってはならない。ボツリヌス毒素の投与歴のない痙縮患者では、推奨用量域の下限から初回投与を開始し、臨床的必要性に応じて漸増する。臨床試験では、大半の患者が 12～14 週間の間隔で再投与を受けた。

表 2：上肢痙縮の治療に用いる筋ごとの投与量

| 臨床パターン | 単位（範囲） | 筋当たりの投与部位数 |
|-------------|-----------|------------|
| 筋肉 | | |
| 手の握り | | |
| 浅指屈筋 | 25～100 単位 | 2 |
| 深指屈筋 | 25～100 単位 | 2 |
| 手首の屈曲 | | |
| 橈側手根屈筋 | 25～100 単位 | 1-2 |
| 尺側手根屈筋 | 20～100 単位 | 1-2 |
| 肘の屈曲 | | |
| 腕橈骨筋 | 25～100 単位 | 1-3 |
| 二頭筋 | 50～200 単位 | 1-4 |
| 上腕筋 | 25～100 単位 | 1-2 |
| 前腕の回内 | | |
| 方形回内筋 | 10～50 単位 | 1 |
| 円回内筋 | 25～75 単位 | 1-2 |
| 母指を掌で包む | | |
| 長母指屈筋 | 10～50 単位 | 1 |
| 母指内転筋 | 5～30 単位 | 1 |
| 短母指屈筋／母趾対立筋 | 5～30 単位 | 1 |

図 2：成人の上肢痙縮に関わる筋肉



2.4 痙性斜頸

痙性斜頸に対する XEOMIN の初回推奨用量は合計 120 単位である。XEOMIN の初回用量に 120 単位および 240 単位を使用したプラセボ対照試験では、両用量の有効性に意味のある差は認められなかった [臨床成績 (14.3) 参照]。治療歴のある患者では、過去の用量、治療に対する反応、効果持続期間、および有害事象歴を考慮して、XEOMIN の用量を決めること。

痙性斜頸の治療では、通常胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、頭板状筋、斜角筋、および／または僧帽筋に XEOMIN を投与する。頭位の制御に関わるあらゆる筋肉に対して治療を要する可能性があるため、この一覧はすべてを網羅するものではない [臨床成績 (14.3) 参照]。各投与筋の用量および投与部位数については、治療を要する筋肉の数および位置、痙縮／ジストニアの程度、筋肉量、体重、および前回のボツリヌス毒素注入に対する反応に応じて個別に調整すること。

XEOMIN の反復投与の頻度は臨床応答に応じて調整し、通常 12 週間に 1 回を上回ってはならない [臨床成績 (14.3) 参照]。

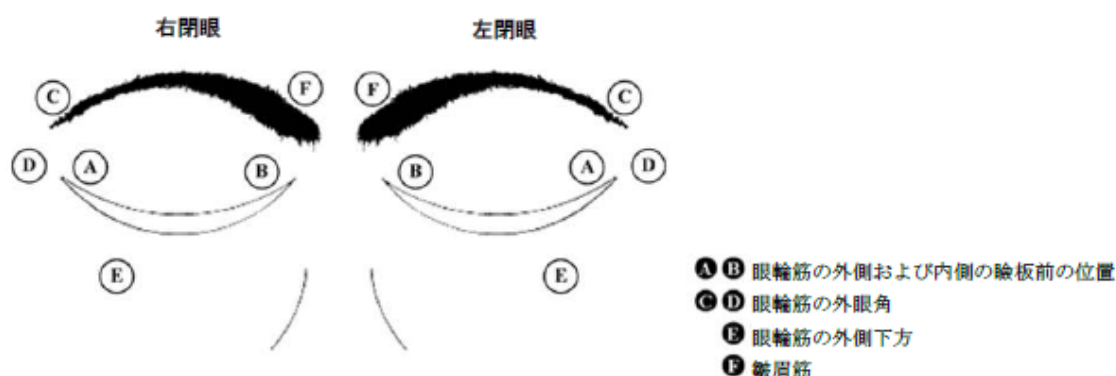
2.5 眼瞼痙攣

治療歴のない患者では、XEOMIN の初回推奨用量は合計 50 単位である（片眼あたり 25 単位）。A 型ボツリヌス毒素投与歴のある患者では、過去の用量、治療に対する反応、効果持続期間、および有害事象歴を考慮して XEOMIN の用量を調整すること。

XEOMIN の合計用量は、1 回の治療セッションにつき 100 単位を超えないこと（片眼あたり 50 単位）。

XEOMIN は、上眼瞼の内側および外側眼輪筋ならびに下眼瞼眼輪筋の外眼角および外側に投与する。また、必要に応じて皺眉筋にも投与する（図 3 参照）。投与回数および投与部位は、副作用または治療に対する患者の反応に応じて変更することができるが、合計用量は片眼あたり 50 単位を超えないものとする。

図 3：眼瞼痙攣に対する投与部位



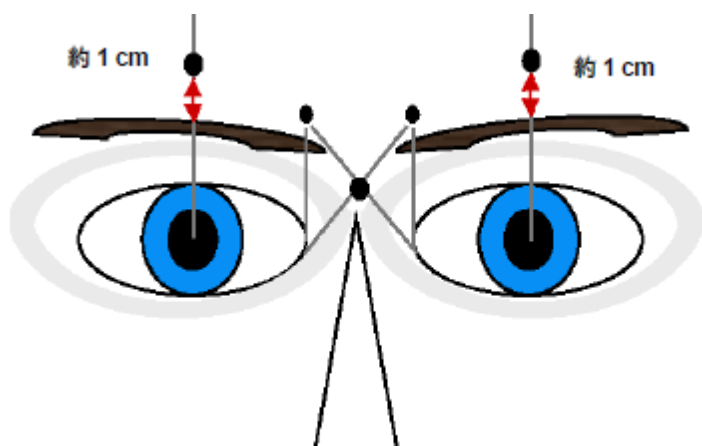
XEOMIN の反復投与の頻度は臨床応答に応じて調整し、通常 12 週間に 1 回を上回ってはならない [臨床成績 (14.4) 参照]。

2.6 眉間の皺

治療セッションごとの推奨用量は合計 20 単位であり、4 単位ごとに均等に分けて 5 カ所に筋肉内投与する。5 カ所の投与部位とは、皺眉筋片側につき 2 カ所、鼻根筋に 1 カ所である。

再投与は、3 ヶ月超の間隔を空けて実施する。

図 4：眉間の皺に対する投与部位



2.7 調製および溶解手技

投与前に、XEOMIN 各バイアルを保存剤を含有しない滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する〔剤型および含量（3）参照〕。溶解には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）適量を注射器に採る（表 3 参照）。針を刺す前に、バイアルのゴム栓の露出部をアルコール（70%）で消毒する。針をゴム栓に垂直に刺すと、生理食塩水がバイアルに吸い込まれる。生理食塩水の残液を泡が立たないよう静かにバイアルに注入する。生理食塩水がバイアルに吸い込まれない場合、XEOMIN を廃棄すること。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転および倒立／上下反転させて、XEOMIN と生理食塩水を混和する。激しく攪拌しないこと。調製後の XEOMIN は、無色透明な液で浮遊物を認めない。調製後の溶液に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

調製後の XEOMIN は、1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用すること。調製した XEOMIN 溶液は、希釈後 24 時間以内に使用する。調製してから使用するまでの間、調製後の未使用の XEOMIN は、投与するまで最大 24 時間、元の容器に入れて冷蔵庫（2° C～8° C）で保存することができる。XEOMIN バイアルは単回使用に限る。残液は廃棄すること。

XEOMIN 溶解時の溶解液の量を表 3 に示す。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 3：XEOMIN 溶解時の溶解液の量

| 保存剤を含有しない0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) の量 | 50 単位バイアル： 薬液の用量 (単位/0.1 mL) | 100 単位バイアル： 薬液の用量 (単位/0.1 mL) | 200 単位バイアル： 薬液の用量 (単位/0.1 mL) |
|---|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 0.25 mL | 20 単位 | - | - |
| 0.5 mL | 10 単位 | 20 単位 | 40 単位 |
| 1 mL | 5 単位 | 10 単位 | 20 単位 |
| 1.25 mL | 4 単位 | 8 単位 | 16 単位 |
| 2 mL | 2.5 単位 | 5 単位 | 10 単位 |
| 2.5 mL | 2 単位 | 4 単位 | 8 単位 |
| 4 mL | 1.25 単位 | 2.5 単位 | 5 単位 |
| 5 mL | 1 単位 | 2 単位 | 4 単位 |

2.8 投与

調製後の XEOMIN は、筋肉内投与用または唾液腺内投与用である。

投与予定の部位にペンで印をつけている場合は、印の上から製剤を投与してはならない。投与した場合には、永続的な刺青作用が生じるおそれがある。

筋肉内投与では、投与筋の大きさおよび溶解後の XEOMIN の投与量に応じて投与部位数が決まる。

頸動脈、肺尖部、および食道などの影響を受けやすい構造に近い部位に XEOMIN を注射する際には、慎重に投与を行うこと。XEOMIN の投与前に、医師は患者の解剖学的構造および外科的な全治療等による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。

慢性流涎症

慢性流涎症の治療として唾液腺内投与を行う際には、滅菌した注射針（例：27～30 ゲージ [直径 0.30～0.40 mm]、長さ 12.5 mm）を使用すること。

唾液腺の位置は、超音波画像診断または解剖学的体表ランドマークを用いて特定することができる [用法・用量 (2.2) 参照]。

上肢痙縮および痙性斜頸

上肢痙縮および痙性斜頸の治療では、滅菌した注射針（例えば表在筋には 26 ゲージ [直径 0.45 mm]、長さ 37 mm の針を使用し、深部筋には 22 ゲージ [直径 0.70 mm] 長さ 75 mm の注射針を使用する）を使用して筋肉内投与すること。

患部筋の位置特定には、筋電図ガイドや神経刺激術の使用が有用である。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣の治療では、滅菌した注射針（例：30 ゲージ [直径 0.40 mm]、長さ 12.5 mm）を使用して筋肉内投与すること。

眉間の皺

眉間の皺の治療では、滅菌した注射針（例：30～33 ゲージ [直径 0.3～0.2 mm]、長さ 13 mm）を使用して筋肉内投与すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2.9 有効性評価のためのモニタリング

XEOMIN の効果の初回発現日の中央値は、投与後 7 日以内である。各治療の効果は通常最大 3 ヶ月間持続するが、個々の患者での効果持続期間はこれよりも大幅に長いことや短いことがある。

3 剤型および含量

注射液：単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、または 200 単位を含有する。必ず保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する。

4 禁忌

以下の患者では XEOMIN は禁忌である。

- ボツリヌス毒素製剤または製剤のいずれかの成分に対する既知の過敏症のある患者 [警告および使用上の注意 (5.3) ならびに組成・性状 (11) 参照]。
- 投与予定部位に感染症のある患者（重度の局所性または播種性感染症に至るおそれがある）。

5 警告および使用上の注意**5.1 毒素作用の拡散**

XEOMIN およびその他承認済のボツリヌス毒素の市販後安全性データから、一部症例では投与部位以外にボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致しており、無力症、全身の筋力低下、複視、霧視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁、および呼吸困難などがある。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、ボツリヌス毒素の拡散に関連する死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療で投与を受けている小児で最も高いと考えられるが、痙縮およびその他の疾患に対して治療を受けている成人および、特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人でも症状が発現する可能性がある。小児の痙縮を含む適応外使用および承認された適応症では、痙性斜頸の治療用量と同等の用量またはそれ以下の用量で、毒素作用の拡散に一致する症状が報告されている。

患者または介護者には、嚥下障害、会話障害、または呼吸障害が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

5.2 ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

XEOMIN の力価単位は、本製剤および使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない [組成・性状 (11) 参照]。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

5.3 過敏症反応

ボツリヌス毒素製剤では重篤な過敏症反応が報告されている。過敏症反応には、アナフィラキシー反応、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、および呼吸困難などがある。重篤なおよび／または即時型の過敏症反応が生じた場合には、以降の投与を中止して直ちに適切な治療を開始すること。ボツリヌス神経毒素または添加物（ヒトアルブミン、スクロース）のいずれかに対する既知の過敏症がある患者に XEOMIN を投与すると、生命を脅かすアレルギー反応に至る可能性がある [禁忌 (4) 参照]。

5.4 嚥下障害および呼吸困難

XEOMIN および他のボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害または呼吸困難を来すことがある。すでに嚥下困難または呼吸困難を有する患者では、これらの問題がいつそう生じやすくなることも考えられる。たいていの場合は、投与部位の呼吸または嚥下に関与する筋の筋力が低下した結果として生じる。遠隔筋への作用があると、その他の呼吸筋にも影響が及ぶことがある [警告および使用上の注意 (5.1) 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、十分な栄養と水分を摂るために経管栄養を必要とすることもある。重度の嚥下障害から誤嚥を来すこともあり、既に嚥下機能または呼吸機能に問題がある患者への投与では誤嚥が特に危険である。

痙性斜頸に対してボツリヌス毒素を投与すると、呼吸補助筋として働いている頸部筋群の筋力が低下することがあり、呼吸器障害のため既にこの副筋に依存している患者では肺活量が決定的に減少する結果になりかねない。ボツリヌス毒素製剤の投与を受けている痙性斜頸の患者では、呼吸不全を含む重篤な呼吸困難が市販後に報告されている。

頸部筋量の少ない患者および両側の胸鎖乳突筋に注射する必要がある患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。一般に、胸鎖乳突筋への投与量を最小限に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。

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、または呼吸障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの反応は、ボツリヌス毒素を投与後数時間で出ること Alternatively、数週間たって発現することもある [警告および使用上の注意 (5.1) および副作用 (6.1) 参照]。

末梢運動神経疾患、筋萎縮性側索硬化症、または神経筋接合部障害（重症筋無力症またはランバート・イートン症候群など）を有する患者では、通常用量でも重度の嚥下障害や呼吸障害などのリスクが高まるおそれがある。

5.5 眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反

眼輪筋へのボツリヌス毒素製剤投与による瞬目減少は、特に第 VII 脳神経障害のある患者において、角膜露出、持続性上皮欠損、およ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患者では角膜の知覚が低下していることがあるため、投与前に慎重に角膜の知覚を検査すること。角膜上皮欠損については積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、

1.6 外国における使用状況等に関する資料

治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。ボツリヌス毒素は抗コリン活性を有するため、閉塞隅角緑内障のリスクがある患者に投与する際は注意して行うこと。眼瞼外反のリスクを抑えるため、下眼瞼内側への投与は避けること。

眼瞼軟組織では、斑状出血が生じやすい。速やかに投与部位を軽く圧迫することで、サイズを軽減することができる。

5.6 眉間の皺に対して治療を受けた患者における眼瞼下垂のリスク

推奨する用量および投与頻度を超えて投与しないこと。

眼瞼下垂の合併を軽減するため、以下の手順に従うこと。

- 特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近を避けて注射する。
- 皺眉筋に投与する場合は、前頭骨の眼窩上隆起から少なくとも 1 cm 上部に注射すること。

5.7 ヒトアルブミンおよび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および本剤の製造工程から考えて、ウイルス疾患および異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の伝播リスクはほとんどないといえる。理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の伝播リスクはあるが、このようなリスクが実在するとしても、その伝播リスクは極めて低いと考えられる。認可されたアルブミンまたはその他の認可済製剤に含まれるアルブミンに関して、ウイルス疾患、CJD、または vCJD が伝播した症例はこれまでに特定されていない。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の別の項で詳細に論じる：

- 毒素作用の拡散 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]
- ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]
- 過敏症反応 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]
- 嚥下障害および呼吸困難 [警告および使用上の注意 (5.4) 参照]
- 眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反 [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]
- 眉間の皺に対して治療を受けた患者における眼瞼下垂のリスク [警告および使用上の注意 (5.6) 参照]
- ヒトアルブミンおよびウイルス疾患の伝播 [警告および使用上の注意 (5.7) 参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で発現した副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、また実臨床で観察される発現率を反映しない可能性がある。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

慢性流涎症

表 4 に、慢性流涎症患者を対象とした試験の二重盲検プラセボ対照フェーズで、XEOMIN 投与患者の 3%以上に発現した副作用を示す〔臨床成績 (14.1) 参照〕。最も発現頻度の高かった副作用 (4%以上) は、抜歯、口内乾燥、下痢、および高血圧であった。本試験の対照試験期間中に、74 例の患者に XEOMIN 100 単位を投与し、36 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 21～80 歳 (平均 65 歳) であり、大部分が男性 (71%) および白人 (99.5%) であった。

表 4：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用 (3%以上)：慢性流涎症プラセボ対照試験の二重盲検期間

| 副作用 | XEOMIN 100 単位 (N = 74) % | プラセボ (N = 36) % |
|-------|--------------------------------|-----------------------|
| 抜歯 | 5 | 0 |
| 口内乾燥 | 4 | 0 |
| 下痢 | 4 | 3 |
| 高血圧 | 4 | 3 |
| 転倒 | 3 | 0 |
| 気管支炎 | 3 | 0 |
| 発声障害 | 3 | 0 |
| 背部痛 | 3 | 0 |
| ドライアイ | 3 | 0 |

上肢痙縮

表 5 に、上肢痙縮症患者を対象とした 2 件のプラセボ対照第 III 相試験で、XEOMIN 投与患者の 2%以上に発現した副作用を示す。試験 1 および試験 2 はいずれも非盲検延長期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験であった〔臨床成績 (14.2) 参照〕。本試験の対照試験期間中に、283 例の患者に XEOMIN 120～400 単位を投与し (うち 217 例には XEOMIN を 400 単位以上投与)、182 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 20～79 歳 (平均 56 歳) であり、大部分が男性 (58%) および白人 (84%) であった。

表 5：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用 (2%以上)：上肢痙縮プラセボ対照試験 1 および試験 2 の二重盲検期間

| 副作用 | XEOMIN 400 単位 (N = 217) % | プラセボ (N = 182) % |
|-------|---------------------------------|------------------------|
| 痙攣発作 | 3 | 0 |
| 上咽頭炎 | 2 | 0 |
| 口内乾燥 | 2 | 1 |
| 上気道感染 | 2 | 1 |

痙性斜頸

以下に示すデータは、痙性斜頸患者を対照としたプラセボ対照第 III 相試験において、XEOMIN を単回筋肉内投与したときのものである〔臨床成績 (14.3) 参照〕。本試験では、159 例の患者に

1.6 外国における使用状況等に関する資料

XEOMIN を投与した（78 例を合計用量 120 単位に、81 例を合計用量 240 単位に無作為に割り付けた）。XEOMIN 投与患者の年齢は 18～79 歳（平均 53 歳）であり、大部分が女性（66%）および白人（91%）であった。ベースライン時点では、軽度の痙性斜頸患者が 25%、中等度が 50%、重度が 25%であった。XEOMIN 投与患者の約 61%に別の A 型ボツリヌス毒素製剤の投与歴があった。表 6 に、XEOMIN 投与患者（全投与群）の 5%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 6：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（5%以上）：痙性斜頸プラセボ対照試験の二重盲検期間

| 副作用 | XEOMIN 120 単位 (N=77) % | XEOMIN 240 単位 (N=82) % | プラセボ (N=74) % |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 | 32 | 11 |
| 頸部痛 | 7 | 15 | 4 |
| 筋力低下 | 7 | 11 | 1 |
| 筋骨格痛 | 7 | 4 | 1 |
| 胃腸障害 | 18 | 24 | 4 |
| 嚥下障害 | 13 | 18 | 3 |
| 神経系障害 | 16 | 17 | 7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | 11 | 11 |
| 注射部位疼痛 | 9 | 4 | 7 |
| 感染症および寄生虫症 | 14 | 13 | 11 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13 | 10 | 3 |

眼瞼痙攣

試験 1 は、治療歴のない患者のみを対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった〔臨床成績(14.3) 参照〕。対照試験期間中に、22 例の患者に XEOMIN 25 単位を、19 例の患者に XEOMIN 50 単位を、20 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 23～78 歳（平均 55 歳）であった。59%の患者が女性であり、アジア人が 77%、白人が 23%であった。有害事象により早期に中止した患者はいなかった。表 7 に、XEOMIN 投与患者の 6%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 7：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（6%以上）：眼瞼痙攣プラセボ対照試験 1 の二重盲検期間

| 副作用 | XEOMIN 50 単位 (N=19) % | プラセボ (N=20) % |
|------|-----------------------------|---------------------|
| 眼障害 | 21 | 10 |
| 眼瞼下垂 | 16 | 0 |

試験 2 は非盲検延長（OLEX）期間を伴う二重盲検プラセボ対照可変用量試験であった。本試験は、onabotulinumtoxinA（ボトックス）の投与歴のある患者を対象とした試験であった〔臨床成績(14.4) 参照〕。対照試験期間中に、74 例の患者に XEOMIN を投与した。平均用量は片眼あたり

1.6 外国における使用状況等に関する資料

約 33 単位であった（最小 10 単位、最大 50 単位）。XEOMIN 投与患者の年齢は 22～79 歳（平均 62 歳）であり、女性（65%）および白人（60%）が大半であった。表 8 に、XEOMIN 投与患者の 5%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 8： プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（5%以上）：眼瞼下垂プラセボ対照試験 2 の二重盲検期間

| 副作用 | XEOMIN (N=74) % | プラセボ (N=34) % |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| 眼障害 | 38 | 21 |
| 眼瞼下垂 | 19 | 9 |
| ドライアイ | 16 | 12 |
| 視力障害* | 12 | 6 |
| 胃腸障害 | 30 | 15 |
| 口内乾燥 | 16 | 3 |
| 下痢 | 8 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 20 | 15 |
| 上咽頭炎 | 5 | 3 |
| 気道感染 | 5 | 3 |
| 神経系障害 | 14 | 9 |
| 頭痛 | 7 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 | 9 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 | 3 |
| 呼吸困難 | 5 | 3 |

*霧視を含む

眉間の皺

眉間の皺を有する被験者 803 例を対象とした 3 件のプラセボ対照試験で、535 例の被験者に XEOMIN 20 単位を単回投与し、268 例の被験者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 24～74 歳であり、大部分が女性（88%）であった。XEOMIN を投与した被験者で発現した最も発現頻度の高い副作用は、頭痛（5%）、顔面不全麻痺（0.7%）、注射部位血腫（0.6%）、および眼瞼浮腫（0.4%）であった。プラセボ投与群の被験者 2 例で 4 件の重篤な有害事象が発現した。また、XEOMIN 投与群の被験者 6 例で 6 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象はいずれも治験薬に関連なしと評価された。

以下の副作用は、プラセボ対照試験での眉間の皺に対する XEOMIN 投与を反映したものである。副作用とは、薬剤と有害事象発現との間に因果関係があると考えられる何らかの根拠がある有害事象である。

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で発現した副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、また実臨床で観察される発現率を反映しない可能性がある。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 9：眉間の皺プラセボ対照試験で発現した副作用

| 副作用 | XEOMIN (N=535) % | プラセボ (N=268) % |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| 神経系障害 | 6 | 2 |
| 頭痛 | 5 | 2 |
| 顔面不全麻痺（眉毛下垂） | 0.7 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0.9 | 0.7 |
| 注射部位血腫 | 0.6 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0.2 | 0 |
| 顔面痛 | 0.2 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0.4 |
| 圧迫感 | 0 | 0.4 |
| 眼障害 | 0.9 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0.4 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0.2 | 0 |
| 眼の障害 | 0.2 | 0 |
| 眼瞼下垂 | 0.2 | 0 |

非盲検反復投与試験では、被験者 800 例中 105 例（13%）が副作用を報告した。最も発現頻度の高い副作用は頭痛であり、被験者の 7%で報告された。次に発現頻度の高い副作用は注射部位血腫（1%）であった。被験者の 1%未満で報告された副作用は、顔面不全麻痺（眉毛下垂）、筋障害（眉の挙上）、注射部位疼痛、および眼瞼浮腫であった。

6.2 免疫原性

他のタンパク質製剤と同様、免疫原性の可能性がある。

抗体の検出は、アッセイの感度および特異性に大きく左右される。アッセイにおける抗体（中和抗体を含む）陽性率は、アッセイの方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬剤、および基礎疾患などの複数の因子に影響される可能性がある。このため、以下に記載する試験で認められた抗体産生率を他の試験または他の botulinumtoxinA 製剤の抗体産生率と比較すると、誤解を招く恐れがある。

承認された適応症の裏付けとなるプラセボ対照試験 [臨床成績 (14) 参照] で XEOMIN を投与した患者 1490 例のうち、ベースラインの抗体価が不明な 5 例（0.3%）で投与後に中和抗体陽性が認められ、さらに 4 例（0.2%）で投与後に中和抗体の発現が認められた。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

慢性流涎症

慢性流涎症臨床試験 [臨床成績 (14.1) 参照] のメインフェーズおよび延長期間に XEOMIN を投与した患者 180 例のうち、投与後に中和抗体陽性が認められた患者は 1 例（0.6%）であった。本患者のベースラインの抗体価は不明であり、試験参加前 12 ヶ月間はボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

上肢痙縮

上肢痙縮臨床試験（試験 1 および試験 2）[臨床成績 (14.2) 参照] のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 456 例のうち、ベースライン時点で中和抗体陽性と判定された患者は 4 例であり、さらに 2 例（0.4%）（ベースラインの抗体価は不明）が投与後に陽性と判定された。いずれの患者も、試験参加前 12 ヶ月間はボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

痙性斜頸

痙性斜頸臨床試験 [臨床成績 (14.3) 参照] のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 227 例のうち、ベースライン時点で中和抗体陽性と判定された患者は 5 例であり、投与後に陽性と判定された患者は 1 例（0.4%）（ベースラインの抗体価は不明）であった。さらに 4 例（1.8%）が投与後に中和抗体を発現した。全患者が試験参加前に onabotulinumtoxinA を用いた前治療を受けていた。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣臨床試験（試験 1 および試験 2）[臨床成績 (14.4) 参照] のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 163 例のうち、投与後に中和抗体陽性と判定された患者は 1 例（0.6%）（ベースラインの抗体価は不明）であった。本患者は、試験参加前 12 ヶ月間にボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

しかめ面に伴う眉間の皺

しかめ面に伴う眉間の皺の臨床試験（GL-1 および GL-2）[臨床成績 (14.5) 参照] のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 464 例のうち、投与後に中和抗体を発現した患者はいなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

6.3 市販後経験

XEOMIN 承認後の使用中に以下の副作用が報告されている。これらは人数がわからない母集団からの自発的報告であるため、これらの事象の発現頻度を信頼性を持って推定すること、またボツリヌス毒素との因果関係を確認することは必ずしも可能ではない。眼部腫脹、眼瞼浮腫、嚥下障害、悪心、インフルエンザ様症状、注射部位疼痛、注射部位反応、アレルギー性皮膚炎、局所アレルギー反応（腫脹、浮腫、紅斑、そう痒症、または発疹など）、帯状疱疹、筋力低下、筋痙縮、構語障害、筋肉痛、および過敏症。

7 薬物相互作用**7.1 アミノグリコシド系抗生物質および神経筋伝達を阻害するその他の薬剤**

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の薬剤（ツボクラリン系筋弛緩剤など）は XEOMIN の毒素作用を増強することがあるため、併用する場合は注意して投与すること。

7.2 抗コリン剤

XEOMIN の投与後に抗コリン剤を投与すると、全身の抗コリン作用が増強することがある。

7.3 その他のボツリヌス神経毒素製剤

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

7.4 筋弛緩剤

XEOMIN 投与前または投与後に筋弛緩剤を投与した場合にも、過剰な筋力低下が増悪することがある。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

XEOMIN を妊婦に投与したときの発生へのリスクに関する十分なデータはない。潜在的な利益により胎児に対する潜在的な危険性が正当化される場合にのみ、XEOMIN を妊婦に投与すること。痙性斜頸に対するヒトでの最大推奨用量（MRHD；120 単位）を超える用量（体重ベース）で XEOMIN を投与すると、ラットでは胎児毒性が認められ、ウサギでは流産が増加した。

米国の一般集団では、主要な先天異常および流産の推定背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。本剤投与対象となる患者集団での重大な先天異常および流産の背景リスクは不明である。

データ動物データ

器官形成期の妊娠ラットに XEOMIN を筋肉内投与したとき（妊娠 [GD] 6、12、および 19 日に 3 単位/kg、10 単位/kg、または 30 単位/kg；または GD 6～19 日に 7 単位/kg；または GD 6、9、12、16、および 19 日に 2 単位/kg、6 単位/kg、または 18 単位/kg）、母動物毒性が認められる用量で、胎児に体重減少および骨化減少が認められた。ラットにおける胎児毒性の無作用レベルは 6 単位/kg であった（体重ベースで痙性斜頸に対する MRHD の 3 倍）。器官形成期の妊娠ウサギに XEOMIN を筋肉内投与したとき（GD 6、18、および 28 日に 1.25 単位/kg、2.5 単位/kg、または 5.0 単位/kg）、既に母動物にも毒性が認められる高用量で、流産率の増加が認められた。ウサギにおける流産増加の無作用レベルは 2.5 単位/kg であった（体重ベースで痙性斜頸に対する MRHD と同程度）。

8.2 授乳婦

リスクの概要

XEOMIN のヒト乳汁中への移行、母乳栄養児に対する作用、および乳汁産生に及ぼす作用に関するデータはない。授乳が発達および健康に及ぼす利益と、母親の本剤の臨床的必要性および本剤または母親の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼす潜在的な有害作用とを勘案する必要がある。

8.4 小児等への投与

18 歳未満の患者における XEOMIN の安全性および有効性は確立していない [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

8.5 高齢者への投与

慢性流涎症

慢性流涎症を対象としたプラセボ対照試験 [臨床成績 (14.1) 参照] に参加した計 184 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 107 例であった (XEOMIN 100 単位投与が 46 例、75 単位投与が 44 例、プラセボ投与が 17 例)。高齢患者と非高齢患者で安全性および有効性に差は認められなかった。その他の臨床試験でも、高齢患者と非高齢患者との間に反応の違いは認められていないが、高齢者における感受性の増大を否定することはできない。

上肢痙縮

上肢痙縮を対象としたプラセボ対照試験 [臨床成績 (14.2) 参照] に参加した計 283 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 118 例であり (XEOMIN 投与が 70 例、プラセボ投与が 48 例)、このうち 12 例は 75 歳以上であった (XEOMIN 投与が 7 例、プラセボ投与が 5 例)。高齢患者と非高齢患者で安全性および有効性に全般的な差は認められなかった。その他の臨床試験でも、高齢患者と非高齢患者との間に反応の違いは認められていないが、高齢者における感受性の増大を否定することはできない。

痙性斜頸

痙性斜頸を対象としたプラセボ対照試験 [臨床成績 (14.3) 参照] に参加した計 233 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 29 例であった (XEOMIN 投与が 19 例、プラセボ投与が 10 例)。このうち、XEOMIN 投与患者 10 例およびプラセボ投与患者 4 例に有害事象が発現した。XEOMIN を投与した 65 歳以上の患者で最も発現頻度の高い有害事象は嚥下障害 (21%) および無力症 (11%) であった。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣を対象としたプラセボ対照試験 [臨床成績 (14.4) 参照] に参加した計 169 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 61 例であった (XEOMIN 投与が 45 例、プラセボ投与が 16 例)。高齢患者と非高齢患者で有効性に全般的な差は認められなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

眉間の皺

眉間の皺を対象とした臨床試験では、65 歳以上の被験者を対象に XEOMIN を投与した臨床データは少ない。プラセボ対照臨床試験 [臨床成績 (14.5) 参照] に参加した計 547 例の被験者のうち、65 歳以上の被験者は 21 例であった。XEOMIN を投与した 65 歳以上の被験者の 20% (3/15 例) で効果が認められた。高齢被験者の安全性データベースでは、XEOMIN 投与に伴う有害事象発現率の増加は認められてない。

10 過量投与

XEOMIN の過量投与では、特に筋肉内投与の場合、神経筋脱力が生じ、様々な症状が発現することが予想される。過量投与により呼吸筋の麻痺が生じた場合には、呼吸補助を要することがある。過量投与が生じた場合には、過度な筋力低下または筋麻痺の症状を医学的に観察すること [警告および使用上の注意 (5.1、5.4) 参照]。対症療法を要することがある。

過量投与の症状は、投与後すぐには発現しない。誤投与または誤飲した場合、過度な筋力低下または筋麻痺の徴候または症状を数週間医学的に観察すること。

XEOMIN の臨床試験では、過量投与に関するデータはほとんど存在しない。

過量投与时には、ジョージア州アトランタの米国防疫センター (CDC) からボツリヌス毒素に対する抗毒素を入手できる。ただし、抗毒素を用いても、その投与时までにボツリヌス毒素によりすでに誘発された作用を覆すことはできない。ボツリヌス毒素中毒が疑われるか確実な症例が出た場合には、地域また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 (770-488-7100) に直接連絡すること。詳細は <http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html#1a> から入手できる。

11 組成・性状

XEOMIN の有効成分は Hall 株 A 血清型 *Clostridium botulinum* を発酵させて生産した A 型ボツリヌス毒素である。このボツリヌス毒素複合体を、培養上清から精製後、一連の手順を経てタンパク質 (赤血球凝集素および非赤血球凝集素) から有効成分を分離し、修飾タンパク質のない分子量 150 kDa の活性神経毒素を得る。XEOMIN は白～オフホワイトの滅菌凍結乾燥粉末であり、保存剤を含有しない 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) (3) で調製後、筋肉または唾液腺内に投与する。XEOMIN は 1 バイアルに、インコボツリヌストキシン A 50 単位、100 単位、または 200 単位、ヒトアルブミン (1 mg)、およびスクロース (4.7 mg) を含有する。

XEOMIN の一次リリース手順は、標準品との比較により力価を求める細胞ベースのアッセイを使用している。1 単位は、マウスにおける腹腔内投与時に算出した 50% 致死量 (LD50) 中央値に相当する。このアッセイは XEOMIN に特有のものであるため、XEOMIN の生物活性単位を異なる特有の定量法で測定した他のボツリヌス毒素の生物学的活性単位に変換することはできない。

12 薬効薬理**12.1 作用機序**

1.6 外国における使用状況等に関する資料

XEOMIN は、末梢のコリン作動性神経終末でアセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋および唾液神経分泌腺接合部でのコリン作動性伝達を遮断する。この阻害作用は、以下の順序で生じる。まず神経毒素がコリン作動性神経終末に結合し、神経終末に内在化される。その後分子の軽鎖が神経終末のサイトゾルに輸送され、アセチルコリンの放出に欠かせないシナプス前標的タンパク質である SNAP-25 を酵素的に開裂する。筋肉および腺の両方で新しい神経終末が萌芽すると、インパルス伝達が再度確立される。

12.2 薬力学

投与後の筋緊張の亢進は、通常 3～4 ヶ月以内に元に戻る。

12.3 薬物動態

有効成分の一般的な特性：現在利用できる分析技術では、推奨用量を筋肉内または腺内注射後に末梢血中で XEOMIN を検出することはできない。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能

発がん性

XEOMIN のがん原性評価を目的とする試験は実施していない。

変異原性

XEOMIN では遺伝毒性試験は実施していない。

受胎能障害

ウサギを用いた受胎能および初期胚発生試験において、雌雄ウサギに交配の 2 週間前から XEOMIN (1.25 単位/kg、2.5 単位/kg、または 3.5 単位/kg) をそれぞれ 5 回および 3 回 2 週間ごとに筋肉内投与した。交配および受胎能への影響は認められなかった。検討した最高用量は、体重ベースで痙攣性斜頸に対するヒト最大推奨用量 (120 単位) の約 2 倍であった。

14 臨床成績

14.1 慢性流涎症

慢性流涎症の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価した。本試験には、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、または外傷性脳損傷が原因の 3 ヶ月以上持続する慢性流涎症を有する合計 184 例の患者が参加した。誤嚥性肺炎、筋萎縮性側索硬化症、唾液腺または唾液腺管の奇形、および胃食道逆流症を有する患者は除外した。

本試験は 16 週間のメインフェーズと XEOMIN を用量盲検投与する延長期間で構成された。

メインフェーズでは、XEOMIN 固定用量 (100 単位または 75 単位) またはプラセボを耳下腺および顎下唾液腺に 3:2 の比率で投与した。有効性の主要評価項目 (co-primary variables) は、投与後 Week 4 時点の安静時唾液量の変化 (uSFR、表 10) および治療による変化の印象評価 (Global

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Impression of Change Scale ; GICS、表 11) とした。合計 173 例の患者が本試験のメインフェーズを完了した。uSFR および GICS に関しては、XEOMIN 100 単位がプラセボよりも有意に良好であった (表 10 および表 11 参照)。XEOMIN 75 単位の値はプラセボよりも有意に高いものではなかった。

表 10: メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での uSFR のベースラインからの変化量 (g/min)

| | XEOMIN 100 単位 N = 73 | プラセボ N=36 |
|---------|-------------------------------------|----------------------|
| Week 4* | -0.13 | -0.04 |
| Week 8 | -0.13 | -0.02 |
| Week 12 | -0.12 | -0.03 |
| Week 16 | -0.11 | -0.01 |

*p=0.004

表 11: メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での平均 GICS

| | 1. XEOMIN N 100 単位 3. N = 74 | 2. プラセボ 4. N=36 |
|---------|---|----------------------------|
| Week 4* | 1.25 | 0.67 |
| Week 8 | 1.30 | 0.47 |
| Week 12 | 1.21 | 0.56 |
| Week 16 | 0.93 | 0.41 |

*p=0.002

延長期間では、16±2 週ごとに XEOMIN 100 単位または 75 単位を最大 3 回まで患者に追加投与した。総投与期間は最大 64 週間であった。患者には定期的に歯科検査を行い、歯列および口腔粘膜の変化を監視した。延長期間を完了した患者は合計 151 例であった。

14.2 上肢痙縮

上肢痙縮の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、2 件の第 III 相無作為化多施設共同二重盲検試験で評価した。

試験 1 および試験 2 はいずれも非盲検延長期間 (OLEX) を伴うプロスペクティブ二重盲検プラセボ対照無作為化多施設共同試験であり、脳卒中後の上肢痙縮の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を検討した。体のいずれかの部位へのボツリヌス毒素投与歴がある患者については、直近のボツリヌス毒素投与から試験 1 および試験 2 でそれぞれ 12 ヶ月および 4 ヶ月以上経過していることとした。

試験 1 は、12 週間のメインフェーズと 12 週間の OLEX 投与サイクル 3 回で構成され、合計投与期間は 48 週間であった。本試験の主試験期には、脳卒中後 3 ヶ月以上経過した治療経験のない患者 317 例が参加した (XEOMIN 210 例、プラセボ 107 例)。主試験期では、規定の主要標的臨床パターン (肘の屈曲、手首の屈曲、または手の握りのパターンから選択) およびその他の患部筋群に XEOMIN (固定合計用量 400 単位) およびプラセボを筋肉内投与した。296 例の患者が主試

1.6 外国における使用状況等に関する資料

験期を完了し、最初の OLEX サイクルに参加した。OLEX サイクル 1 サイクルは、1 回の治療セッション（XEOMIN 総投与量 400 単位、全患部筋に分割投与）とその後 12 週間の観察期間で構成された。

試験 2 は、12～20 週間のメインフェーズおよび 48～69 週間の OLEX 期間で構成され、XEOMIN 投与期間は最大 89 週間であった。本試験には、脳卒中後 6 ヶ月以上経過し、脳卒中後の上肢痙縮と確定診断された治療歴のない患者および治療歴のある患者 148 例が参加した（XEOMIN 73 例、プラセボ 75 例）。主試験期では、臨床パターン（手首の屈曲および手の握り）に対して各患者に固定用量（それぞれ 90 単位および 80 単位）を投与した。さらに、他の上肢痙縮パターンが認められる場合には、肘、前腕、および親指の筋肉について、筋肉ごとの固定用量を投与してもよいこととした。145 例の患者がメインフェーズを完了し、OLEX 期間に参加した。OLEX 期間では、患部筋への投与量は個別に調整することができた。メインフェーズおよび OLEX 期間において、治療セッションおよび 12 週間ごとの最大合計用量は 400 単位であった。

試験 1 および試験 2 における個々の筋肉への XEOMIN の平均投与量および筋肉ごとの投与回数を表 12 に示す。

表 12：試験 1 および試験 2 の Intent to Treat (ITT) 集団における各筋肉への投与量（メインフェーズ）

| 筋肉群 | 筋肉 | 試験 1 投与単位 XEOMIN (N=210) 平均±SD | 筋肉ごとの投与部位 数 XEOMIN 中央値 (最小値、最大値) | 試験 2 投与単位 XEOMIN (N=73) 平均±SD | 筋肉ごとの投与部位数 XEOMIN 中央値 (最小値、最大値) |
|-----------|-------------|--|--|---|--|
| すべて | 全体 | 400 ± 2 単位 | -- | 307 ± 77 単位 | -- |
| 肘の屈筋 | 全体 | 151 ± 50 単位 | 5 (1; 11) | 142 ± 30 単位 | 5 (2; 9) |
| | 二頭筋 | 90 ± 21 単位 | 3 (1; 4) | 80 ± 0 単位 | 3 (2; 4) |
| | 上腕筋 | 52 ± 26 単位 | 2 (1; 4) | 50 ± 0 単位 | 2 (1; 2) |
| | 腕橈骨筋 | 43 ± 16 単位 | 2 (1; 3) | 60 ± 2 単位 | 2 (1; 3) |
| 手首の屈筋 | 全体 | 112 ± 43 単位 | 4 (1; 6) | 90 ± 0 単位 | 4 (4; 4) |
| | 橈側手根屈筋 | 58 ± 22 単位 | 2 (1; 3) | 50 ± 0 単位 | 2 (2; 2) |
| | 尺側手根屈筋 | 56 ± 22 単位 | 2 (1; 3) | 40 ± 0 単位 | 2 (2; 2) |
| 指の屈筋 | 全体 | 104 ± 35 単位 | 4 (1; 4) | 80 ± 0 単位 | 4 (4; 4) |
| | 深指屈筋 | 54 ± 19 単位 | 2 (1; 2) | 40 ± 0 単位 | 2 (2; 2) |
| | 浅指屈筋 | 54 ± 19 単位 | 2 (1; 2) | 40 ± 0 単位 | 2 (2; 2) |
| 前腕回内筋 | 全体 | 52 ± 24 単位 | 2 (1; 3) | 47 ± 16 単位 | 2 (1; 3) |
| | 方形回内筋 | 26 ± 13 単位 | 1 (1; 1) | 25 ± 0 単位 | 1 (1; 1) |
| | 円回内筋 | 42 ± 13 単位 | 1 (1; 2) | 40 ± 0 単位 | 1.5 (1; 2) |
| 親指の屈筋／内転筋 | 全体 | 37 ± 25 単位 | 2 (1; 4) | 25 ± 10 単位 | 1.5 (1; 3) |
| | 母指内転筋 | 14 ± 8 単位 | 1 (1; 1) | 10 ± 0 単位 | 1 (1; 1) |
| | 短母指屈筋／母趾対立筋 | 14 ± 9 単位 | 1 (1; 1) | 10 ± 0 単位 | 1 (1; 1) |
| | 長母指屈筋 | 26 ± 16 単位 | 1 (1; 2) | 20 ± 0 単位 | 1 (1; 1) |
| | | | | | |

試験 1 の有効性の主要評価項目は、Week 4 来院時に治験責任医師が評価した主要標的臨床パターンに関する Ashworth スケール (AS) のベースラインからの変化量であった。Ashworth スケールは、痙縮の重症度に関する臨床評価指標であり、受動運動に対する抵抗感によって評価を行う。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

各来院時に、肘の屈筋、手首の屈筋、指の屈筋、および親指の筋肉ならびに前腕の回内筋の痙縮を、0～4 ポイントの Ashworth スケールで評価した。

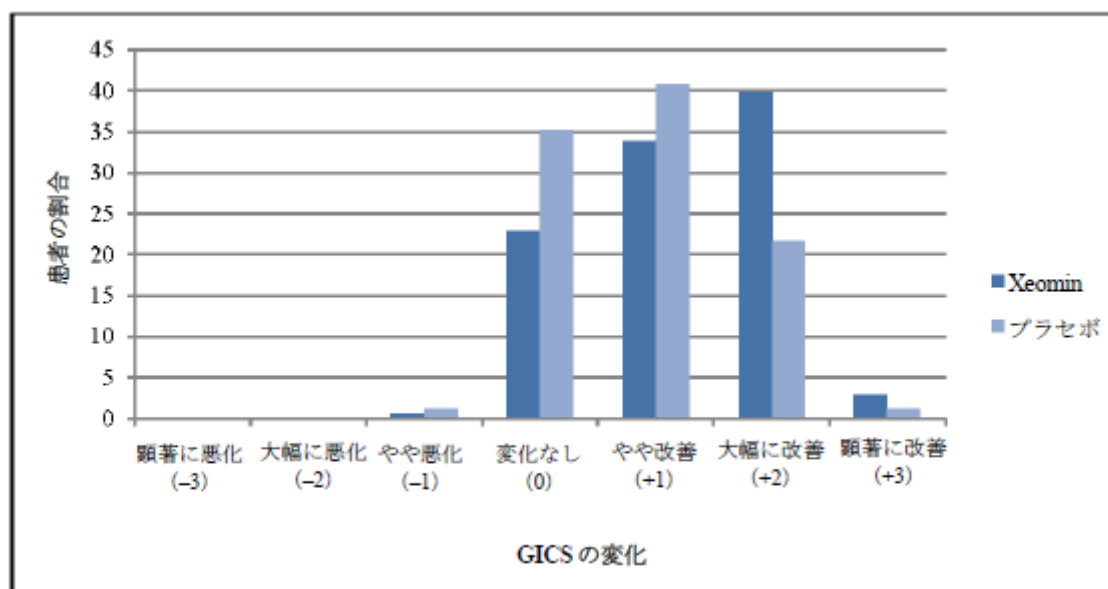
表 13：試験 1 における痙縮パターンごとの有効性の結果（Week 4）

| | Ashworth スコアの平均変化量 | |
|----------------------------------|--------------------|----------------|
| | XEOMIN (N=171) | プラセボ (N=88) |
| 主要標的臨床パターン合計（手首の屈曲、肘の屈曲、および手の握り） | -0.9 | -0.5 |

解析は Intent To Treat 集団における Last Observation Carried Forward に基づくものである。p<0.001

試験 1 の有効性の主要評価項目（co-primary variables）は、4 週間の XEOMIN またはプラセボ投与後の治験責任医師による治療による変化の印象評価（GICS）であった。GICS は、被験者の機能改善を評価する世界的な指標である。治験責任医師に、治療によりもたらされた被験者の上肢痙縮の全体的な変化を、最終投与前の状態と比較して評価するよう依頼した。反応は 7 ポイントのリッカート尺度（範囲：-3 [顕著に悪化] ～+3 [顕著に改善]）を用いて評価した。痙縮について「顕著に改善」および「大幅に改善」と報告した被験者の割合は、プラセボ投与群（23%）よりも XEOMIN 投与群（43%）の方が多かった（図 5 参照）。

図 5：試験 1 における治験責任医師の GICS



試験 1 では、AS および GICS の双方の変数が統計的優位性に達した場合にのみ、XEOMIN がプラセボより優れていると判断した。

14.3 痙性斜頸

痙性斜頸を有する合計 233 例の患者を対象に、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は主に回旋性痙性斜頸の臨床診断を受けており、ベースライン時点でのトロント西部痙攣性捻転評価尺度（Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale ; TWSTRS）合計スコアは 20 以上、TWSTRS 重症度スコアは 10 以上、TWSTRS 機能障害スコアは 3 以上、および TWSTRS 疼痛スコアは 1 以上であった。痙性斜頸に対するボツリヌス毒素投与歴がある患者では、直近のボツリヌス毒素投与から 10 週間以上経過していることとした。嚥下障害または試験に影響すると思われる重大な神経筋疾患を有する患者は除外した。患者は XEOMIN 240 単位（n=81）、XEOMIN 120 単位（n=78）、またはプラセボ（n=74）単回投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付け、各患者に調製後の治験薬（XEOMIN 240 単位、XEOMIN 120 単位、またはプラセボ）4.8 mL を単回投与した。治験薬を投与する筋肉、投与部位数、および各部位への投与量は、各施設の治験責任医師が決定した。最も投与頻度の高い筋肉は、頭板状筋／半棘筋、僧帽筋、胸鎖乳突筋、斜角筋、および肩甲挙筋であった。表 14 に、ピボタル試験で個々の筋肉に投与した XEOMIN の平均投与量および合計用量の割合を示す。

表 14：二重盲検ピボタル第 III 相試験において投与した片側の筋肉ごとの XEOMIN 120 単位の初回用量（単位および合計用量の割合）

| | 筋肉あたりの 投与患者数 | XEOMIN 投与量 | |
|------------------|-----------------|--------------|----------------------|
| | | 投与単位の 中央値 | 投与単位の 75 パーセンタイル値 |
| 胸鎖乳突筋 | 63 | 25 | 35 |
| 頭板状筋／半棘筋 | 78 | 48 | 63 |
| 僧帽筋 | 55 | 25 | 38 |
| 肩甲挙筋 | 49 | 25 | 25 |
| 斜角筋（中斜角筋および前斜角筋） | 27 | 20 | 25 |

大半の患者が、選択した筋肉に合計 2～10 回投与を受けていた。投与 1 週間後は電話で、Weeks 4 および Weeks 8 は来院中に、その後は 2 週間ごとに Week 20 まで電話評価または来院によって患者の評価を行った。

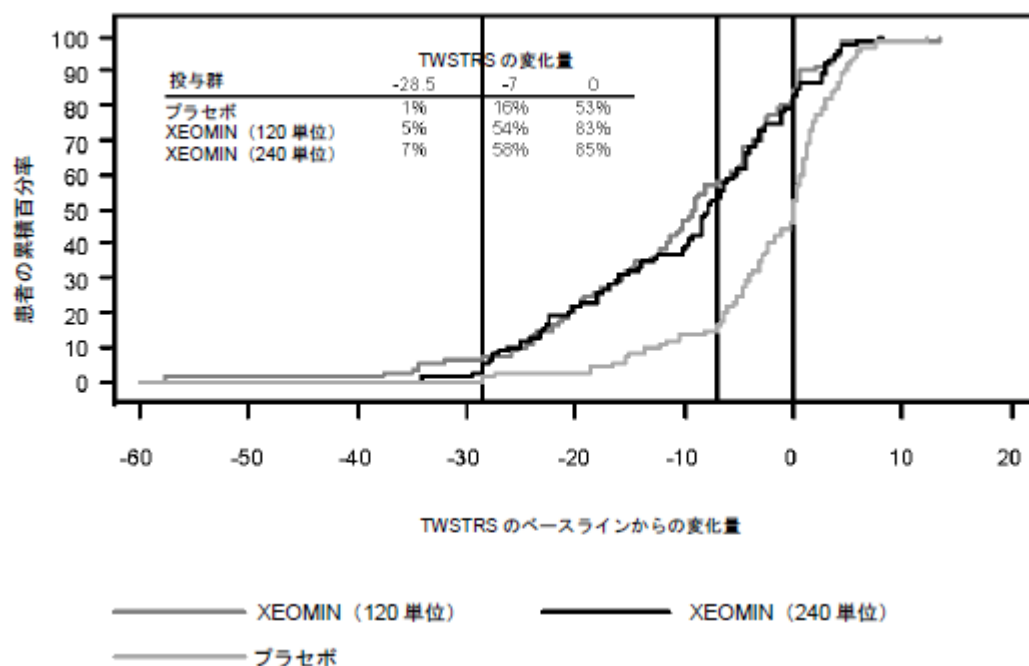
患者の平均年齢は 53 歳であり、66%が女性であった。ベースライン時点では、痙性斜頸の治療としてボツリヌス毒素の投与歴がある患者は 61%であった。患者の 94%が治療を完了した。3 例が有害事象のため試験を早期中止した。このうち 240 単位群の患者 2 例に筋骨格痛および筋力低下が発現し、120 単位群の 1 例に悪心および浮動性めまいが発現した。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat (ITT) 集団におけるベースラインから投与後 Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの変化量であり、欠損値は患者のベースライン値で補完した。ITT 集団では、ベースラインから Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの変化量の差は、XEOMIN 240 単位群とプラセボ群で -9.0 ポイント [95%信頼区間 (CI) : -12.0～-5.9 ポイント] であった。XEOMIN 120 単位群とプラセボ群では、ベースラインから Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの変化量の差は -7.5 ポイント (95%CI : -10.4～-4.6 ポイント) であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

図 6 に、ベースラインから投与後 4 週の TWSTRS スコアに規定の変化が認められた患者の累積百分率を、3 つの投与群それぞれについて示す。変化量に関しては 3 つのスコアを定めて図示し、この結果を達成した各群の患者の割合を示した。

図 6: Week 4 の時点でベースラインの TWSTRS 合計スコアから規定の変化がみられた患者の累積百分率



曲線から、プラセボ群と XEOMIN 群に割り付けられた患者はいずれも多様な反応を示すが、実薬治療群の方がより良好な改善をみせることが多いことが読み取れる。有効な治療を示す曲線は、プラセボ曲線の左方に移動するが、治療が無効または有効であることを示す曲線は、プラセボの曲線に重なるか、プラセボ曲線の右方に移動する。

各 XEOMIN 群とプラセボ群との比較は、 $p < 0.001$ で統計的に有意であった。XEOMIN の初回用量 120 単位および 240 単位では、有効性に有意差はないことが示された。XEOMIN の有効性は、ボツリヌス毒素投与歴のない患者と、本試験以前にボツリヌス毒素投与を受けたことのある患者で同様であった。

年齢および性別のサブグループを検討したが、これらのサブグループ間では XEOMIN に対する反応に差はみられなかった。本試験では、白人以外の患者の参加が極めて少なかったため、その他の人種における有効性を適切に評価することはできなかった。

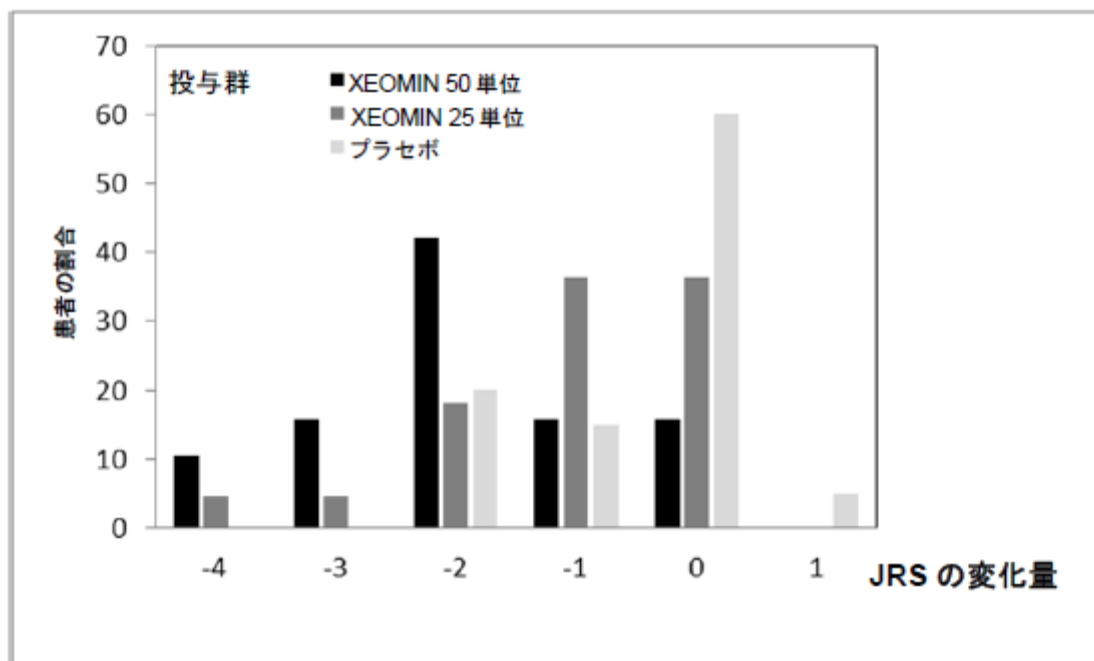
14.4 眼瞼痙攣

投与歴のない患者

眼瞼痙攣の治療に対する XEOMIN の有効性及び安全性を、投与歴のない患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である試験 1 において、合計 61 例の患者を対象に評価した。患者は眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での Jankovic Rating Scale (JRS) 重症度サブスコアは 2 以上であった。眼瞼痙攣に対する最後のボツリヌス毒素投与後 12 ヶ月以上経過した患者を、治療歴のない患者と定義した。プラセボ対照フェーズでは、XEOMIN 合計 25 単位 (n=22)、50 単位 (n=19)、またはプラセボ (n=20) の固定用量を、片眼あたり 6 箇所筋肉内投与した (図 3)。無作為化した 61 例の患者のうち、55 例がプラセボ対照フェーズを完了した。プラセボ対照フェーズの 20 週目までに再投与の必要性が認められた場合にのみ、患者は非盲検延長 (OLEX) フェーズに移行した。合計 39 例の患者が OLEX フェーズに参加し、当該フェーズを完了した。

有効性の主要評価項目は、投与後 Week 6 時点で評価した JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量であった。50 単位投与群はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示し、差は -1.2 ($p=0.0004$) であった。25 単位投与群では、プラセボとの比較において、投与後 6 週間目の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量に統計的有意性は認められず、プラセボ群との差は -0.5 ($p=0.1452$) であった (図 7 参照)。

図 7：治療歴のない患者における Week 6 時点の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量の頻度分布



1.6 外国における使用状況等に関する資料

治療歴のある患者

onabotulinumtoxinA（ボトックス）による治療歴のある眼瞼痙攣の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である試験 2 において、合計 109 例の患者を対象に評価した。患者は良性本態性眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での JRS 重症度サブスコアは 2 以上、前回の onabotulinumtoxinA（ボトックス）投与に対しては安定して良好な治療効果が得られていた。直近の onabotulinumtoxinA 投与からは 10 週間以上経過していることとした。試験に影響すると思われる重大な神経筋疾患を有する患者は除外した。患者は XEOMIN（n=75）またはプラセボ（n=34）単回投与群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。XEOMIN 投与群の患者には、本試験参加前に実施した直近の onabotulinumtoxinA 投与と同等の XEOMIN 投与（回数、用量、希釈度、および筋肉ごとの投与部位）を行った。本試験で認められる最高用量は 100 単位（片眼あたり 50 単位）であり、XEOMIN の平均用量は片眼あたり 33 単位であった。

表 15 に、最も投与頻度の高かった投与部位、投与部位ごとの投与量の中央値、および投与部位数（および範囲）の中央値（片眼あたり）を示す。

表 15：片眼あたりの用量の中央値および投与部位数の中央値（眼瞼痙攣）

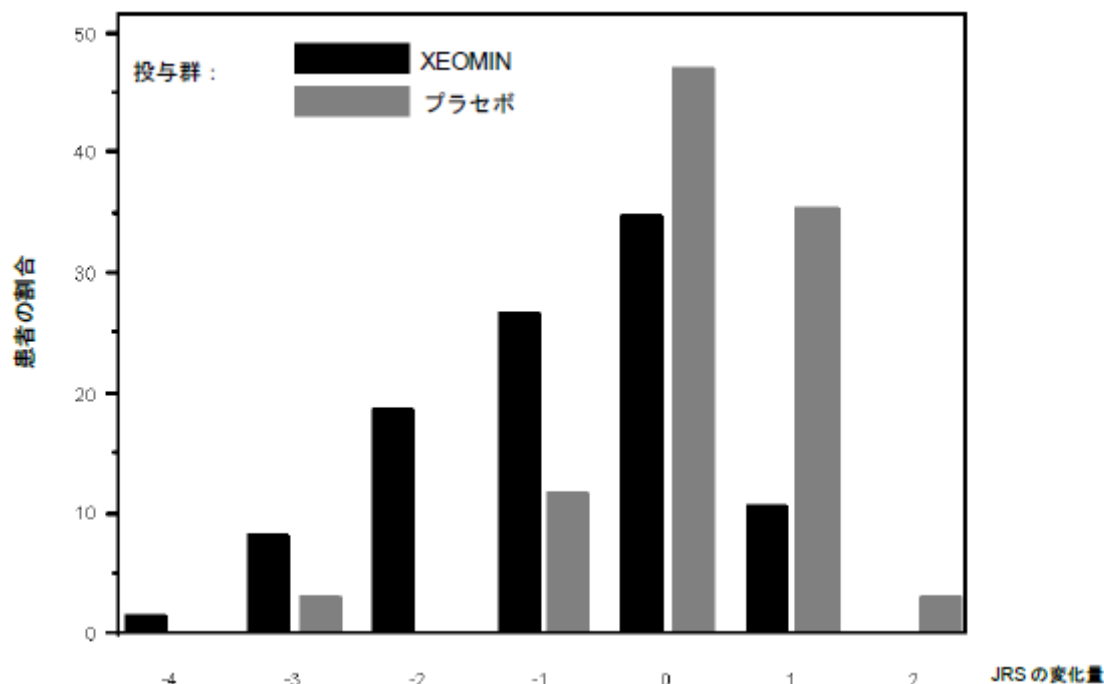
| 投与部位 | 投与単位の中央値 | 投与部位数の中央値 (最小-最大) |
|-------|----------|----------------------|
| 側頭領域 | 13 | 2 (1-6) |
| 眉領域 | 5 | 1 (1-4) |
| 上眼瞼領域 | 10 | 2 (1-4) |
| 下眼瞼領域 | 8 | 2 (1-3) |
| 眼窩縁 | 5 | 1 (1-3) |

Weeks 3 および Weeks 6 は来院中、その後は 2 週間ごとに Week 20 まで電話評価または来院によって患者の評価を行った。

患者の平均年齢は 62 歳であり、65%が女性であった。患者の 94%が治療を完了した。患者の約 3 分の 1 に他のジストニア現象が認められた。1%を除き、この現象は顔面、頸部、口周囲、および下顎の筋肉に限られていた。有害事象により早期に中止した患者はいなかった。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat (ITT) 集団におけるベースラインから投与後 Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量であり、欠損値は患者の直近の値で補完した (last observation carried forward)。ITT 集団におけるベースラインから Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量の差は、XEOMIN 群とプラセボ群では -1.0 ポイント (95 % CI : -1.4~-0.5) であった。XEOMIN 群とプラセボ群との比較は、 $p<0.001$ で統計的に有意であった。

図 8 : Week 6 時点の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量の頻度分布



年齢および性別のサブグループを検討したが、これらのサブグループ間では XEOMIN に対する反応に実質的な差はみられなかった。本試験では、白人以外の患者の参加が極めて少なかったため、その他の人種における有効性を適切に評価することはできなかった。

14.5 眉間の皺

デザインが同一の 2 件の無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照試験 (GL-1 試験および GL-2 試験) を実施して、中等度から重度の眉間の皺の一時的な改善を目的とした XEOMIN の使用について評価した。本試験には、最も顔をしかめたときに眉間に中等度以上の皺ができる健康な患者 (18 歳以上) 547 例が参加した。366 例の患者に XEOMIN 20 単位を投与し、181 例にプラセボを投与した。顕著な眼瞼下垂、深部皮層の瘢痕、または物理的に伸ばしても十分には消えない眉間の皺がある患者は除外した。本試験の患者の平均年齢は 46 歳であった。患者の大半は女性であり (GL-1 試験では 86%、GL-2 試験では 93%)、大部分が白人であった (GL-1 試験では 89%、GL-2 試験では 65%)。被験者には XEOMIN 20 単位または同量のプラセボを投与した。合計用量を 4 単位ごとに均等に分けて 5 ヶ所に筋肉内投与した (図 4 参照)。患者は 120 日間追跡調査した。

投与後 Day 30 に、治験責任医師および被験者が、4 ポイントの尺度 (0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度) を用いて最も顔をしかめたときの効果を評価した。Day 30 の治験責任医師および患者双方の評価で、ベースラインと比較したときの本スケールの 2 グレードの改善を複合的な治療成功と定義した。両試験の Day 30 における治療成功患者の割合は、プラセボ群よりも XEOMIN 群で高かった (表 16 参照)。各来院時の複合的な治療成功患者の割合を図 9 に示す。

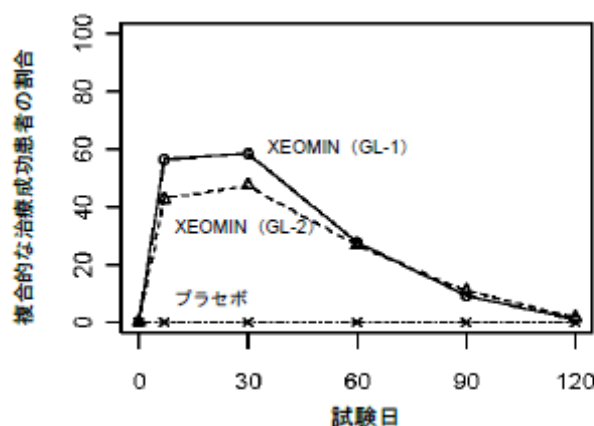
1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 16 : Day 30 時点における治療成功（最も顔をしかめたときのベースラインからの 2 グレード以上の改善）

| | GL-1 | | GL-2 | |
|-----------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | XEOMIN (N=184) | プラセボ (N=92) | XEOMIN (N=182) | プラセボ (N=89) |
| 複合的な治療成功* | 111 (60%) | 0 (0%) | 87 (48%) | 0 (0%) |
| 治験責任医師の評価 | 141 (77%) | 0 (0%) | 129 (71%) | 0 (0%) |
| 患者の評価 | 120 (65%) | 0 (0%) | 101 (55%) | 1 (1%) |

* 治験責任医師および患者評価の両方で成功

図 9 : 来院ごとの複合的な治療成功患者の割合—Observed Case (GL-1 および GL-2)



16 供給形態／貯法および取扱い上の注意

16.1 供給形態

XEOMIN（インコボツリヌストキシン A）注射液は白～オフホワイトの滅菌凍結乾燥粉末であり、1 型ホウケイ酸ガラス単回投与バイアルで供給される。バイアルにはタンパープルーフアルミニウムシールおよび天然ゴムラテックス製でないプロモブチルゴム栓が付属する。XEOMIN は以下のパックサイズで供給される。

上肢痙縮および痙性斜頸

包装 XEOMIN 50 単位 XEOMIN 100 単位 XEOMIN 200 単位

単回使用バイアル入り箱 NDC 0259-1605-01 NDC 0259-1610-01 NDC 0259-1620-01

慢性流涎症および眼瞼痙攣

包装 XEOMIN 50 単位 XEOMIN 100 単位

単回使用バイアル入り箱 NDC 0259-1605-01 NDC 0259-1610-01

眉間の皺

包装 XEOMIN 50 単位 XEOMIN 100 単位

単回使用バイアル入り箱 NDC 46783-161-01 NDC 46783-160-01

1.6 外国における使用状況等に関する資料

16.2 貯法および取扱い上の注意

未開封の XEOMIN バイアルは 25° C 以下で保管すること。バイアルが未開封の場合、冷蔵する必要はない。バイアルに表示されている有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。調製後は投与するまで最大 24 時間冷蔵庫（2～8° C）内で保存することができる [用法・用量（2.7）参照]。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者向け添付文書（医薬品ガイド）を読むよう患者に指導すること。

嚥下困難、発話困難、または呼吸困難あるいは普段はみられないその他の症状

嚥下困難、発話困難、または呼吸困難などの普段はみられない症状が生じたとき、あるいは既存の症状が悪化したときには、主治医に知らせるよう患者に指導すること [~~枠囲~~警告ならびに警告および使用上の注意（5.1、5.4）参照]。誤嚥のリスクについて患者に知らせること。

機械操作および運転能力

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

眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反

XEOMIN の投与により瞬目または瞬目の効果が低下するおそれがあるため、投与後に眼痛または眼の刺激が生じた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に知らせること [警告および使用上の注意（5.5）参照]。

製造業者：

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
Frankfurt Germany
U.S. License Number 1830

販売業者：

Merz Pharmaceuticals, LLC
6501 Six Forks Road
Raleigh, NC 27615

および

Merz North America, Inc.
4133 Courtney Street, Suite 10
Franksville, WI 53126

1.6 外国における使用状況等に関する資料

© 2019 Merz Pharmaceuticals, LLC

XEOMIN® は Merz Pharma GmbH & Co KGaA の登録商標です。

全商標は、各所有者に帰属します。

特許 www.merzusa.com/patents/



EM00451-05

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| 医薬品ガイド XEOMIN® (Zeo-min) (インコボツリヌストキシン A) 注射液、筋肉内投与または腺内投与用 | |
|---|--|
| <p>XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報</p> <p>XEOMIN は以下のような生命を脅かすおそれのある重篤な副作用を起こすことがあります。XEOMIN による治療後にこのような問題が生じた場合には、直ちに主治医に連絡するか、医師の診察を受けてください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・嚥下困難、発話困難、または呼吸困難投与後に呼吸および嚥下に使う筋肉の力が低下すると、XEOMIN 投与の数時間後から数週間後にこのような問題が生じることがあります。XEOMIN による治療後に重度の嚥下困難または呼吸困難が生じると、合併症として死亡するおそれがあります。 ○呼吸に一定の問題がある人は、息をするのに首の筋肉を使う必要があります。このような患者さんは、XEOMIN の投与により深刻な呼吸の問題を生じる危険性が高まります。 ○嚥下障害は数ヵ月間続くこともあります。うまく飲み込めない場合は、飲食物をとれるようにするため栄養チューブを使う必要が生じるかもしれません。嚥下障害が深刻になると、肺に飲食物が入ってしまうこともあります。XEOMIN の投与前から嚥下障害や呼吸障害がある方は、このような事態が生じる危険性が極めて高くなります。 ・毒素作用の拡散。場合によっては、ボツリヌス毒素の作用が注射部位から遠く離れた場所にも影響を及ぼし、ボツリヌス中毒と呼ばれる重い病気の症状が現れることがあります。ボツリヌス中毒では次のような症状が出ます。 | |
| <input type="checkbox"/> 全身の筋力喪失および筋力低下 <input type="checkbox"/> 複視 <input type="checkbox"/> 霧視および眼瞼下垂 <input type="checkbox"/> 声がかれる、声が変わる、声が出なくなる | <input type="checkbox"/> 言葉をはっきり言えない <input type="checkbox"/> 尿が漏れる <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 嚥下困難 |
| <p>このような症状は、XEOMIN 投与の数時間から数週間後までの間に生じる可能性があります。このような問題があると、車の運転をはじめとする危険を伴う活動をするのは安全とはいえません。「XEOMIN の使用中に避けるべきこと」の項をご覧ください。</p> | |
| <p>XEOMIN について</p> <p>XEOMIN は成人で使用する処方薬です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・唾液を作る腺に注射し、長期間続く（慢性の）よだれ（流涎症）の治療に使用します。 ・以下の目的で、筋肉内に注射します。 <ul style="list-style-type: none"> ○上肢痙縮による腕の筋肉の緊張増加を治療する。 ○痙性斜頸（CD）に伴う頭の位置異常や頸の痛みを治療する。 ○まぶたの異常な痙攣（眼瞼痙攣）を治療する。 ○中等度から重度の眉間の皺の外観を短期間（一時的に）改善する。 <p>18 歳未満の小児では、XEOMIN の安全性および有効性は確認されていません。</p> | |
| <p>次のような人では XEOMIN は使えません</p> <ul style="list-style-type: none"> ・XEOMIN または XEOMIN の成分のいずれかにアレルギーがある人。XEOMIN の成分一覧についてはこの医薬品ガイドの最後をご覧ください。 ・rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC)、onabotulinumtoxinA (BOTOX、BOTOX COSMETIC)、または abobotulinumtoxinA (DYSPORE) などの他のボツリヌス毒素製剤を使ってアレルギー反応を起こしたことがある人。 ・注射を予定している部位に皮膚感染がある人。 | |
| <p>XEOMIN の投与前に、以下を含むすべての病状を主治医に伝えてください</p> <ul style="list-style-type: none"> ・筋肉および神経に影響を及ぼす病気にかかっている（筋萎縮性側索硬化症 [ALS またはルー・ゲーリック病]、重症筋無力症、またはランバート・イートン症候群など）。「XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報」の項をご覧ください。 ・過去にいずれかのボツリヌス毒素の注射製剤で副作用が生じた経験。 ・喘息または肺気腫などの呼吸の問題。 | |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- ・嚥下障害または肺への飲食物の吸い込みの既往（誤嚥）。
- ・出血の問題。
- ・瞼の垂れ下がり。
- ・外科手術の予定。
- ・顔面に受けた手術。
- ・妊娠中または妊娠の予定。XEOMIN が胎児に害を及ぼすかどうかはまだわかりません。
- ・授乳中または授乳の予定。XEOMIN が母乳に分泌されるかどうかはまだわかりません。

処方薬、OTC 薬、ビタミン剤、漢方薬を含め、服用中の薬はすべて主治医に伝えてください。XEOMIN の投与後に新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ず主治医に相談してください。

薬によっては、XEOMIN と同時に使用すると深刻な副作用をもたらすことがあります。新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ず XEOMIN の投与を受けた経験があることを主治医に伝えてください。主治医に伝えることが特に重要な事柄：

- ・過去 4 ヶ月間に他のボツリヌス毒素製剤の投与を受けたこと。
- ・過去に rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC)、onabotulinumtoxinA (BOTOX、BOTOX COSMETIC)、または abobotulinumtoxinA (DYSPOORT) などボツリヌス毒素の注射を受けた経験があること。どの製剤の投与を受けたのかを必ず主治医に知らせてください。XEOMIN の投与量は、あなたが投与を受けた他のボツリヌス毒素製剤の投与量とは異なることがあります。
- ・最近、注射または吸入によって抗生物質の投与を受けたこと。
- ・筋弛緩剤を服用していること。
- ・アレルギー薬または風邪薬を服用していること。
- ・睡眠薬を服用していること。

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうか分からない場合は、主治医にお尋ねください。

ご自分が服用している薬について把握しておいてください。服用している薬のリストを作り、主治医や薬剤師から新しい薬をもらうときには必ずそのリストを見せてください。

XEOMIN の投与方法

- ・XEOMIN は注射液で、主治医があなたに投与します。
- ・XEOMIN は、患部の筋肉または腺に注射します。
- ・治療中に、主治医が投与量を変更することがあります。

XEOMIN の使用中に避けるべきこと

XEOMIN の投与後数時間から数週間以内に、脱力、全身の筋力低下、霧視、または眼瞼下垂が生じることがあります。このような問題が生じた場合には、車の運転、機械の操作など危険を伴う活動はしないでください。「XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報」の項をご覧ください。

XEOMIN によって生じる可能性のある副作用


XEOMIN は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります：

「XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報」の項をご覧ください。

・眼瞼痙攣に対して治療を受けた人で、角膜（眼球の透明な前面）の損傷まぶたのけいれんの治療で XEOMIN の投与を受けると、まばたきが減り、角膜がひりひりしたり、角膜にその他の問題が生じたりすることがあります。XEOMIN による治療後に目の痛みや炎症が生じた場合には、直ちに主治医に連絡するか、治療を受けてください。

・XEOMIN はアレルギー反応などのその他の重篤な副作用を起こすことがあります：XEOMIN に対するアレルギー反応の症状としては、そう痒、発疹、発赤、腫脹、喘鳴、呼吸困難、浮動性めまい、または気が遠くなる感じなどがあります。喘鳴や呼吸困難が生じた場合、またはめまいがしたり気が遠くなったりした場合には、直ちに主治医に連絡するか、医師の診察を受けてください。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| | |
|--|----------------------|
| 慢性流涎症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用： | |
| ・抜歯の必要性 ・口内乾燥 | ・下痢 ・高血圧 |
| 上肢痙縮症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用： | |
| ・痙攣発作 ・鼻閉、咽頭炎、および鼻汁 | ・口内乾燥 ・上気道感染 |
| 痙性斜頸症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用： | |
| ・嚥下障害 ・頸部痛 ・筋力低下 | ・注射部位疼痛 ・筋肉痛および骨痛 |
| 眼瞼痙攣症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用： | |
| ・眼瞼下垂 ・ドライアイ | ・視覚障害 ・口内乾燥 |
| 眉間の皺を有する患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用： | |
| ・頭痛 | |
| XEOMIN で起こりえる副作用は、以上がすべてとは限りません。 副作用について相談したい場合には、主治医に連絡してください。副作用は FDA (1-800-FDA-1088) に報告することもできます。 | |
| XEOMIN の安全かつ効果的な使用に関する一般情報。 医薬品は、医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。医療従事者向けに作成された XEOMIN の情報については、主治医または薬剤師から入手することができます。 | |
| XEOMIN に含まれる成分 有効成分：A 型ボツリヌス毒素 添加物：ヒトアルブミンおよびスクロース 製造業者：Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, Frankfurt Germany U.S. 許可番号：1830 販売業者：Merz Pharmaceuticals, LLC, 6501 Six Forks Road, Raleigh, NC 27615 and Merz North America, Inc. 4133 Courtney Street, Suite 10, Franksville, WI 53126 © 2019 Merz Pharmaceuticals, LLC。XEOMIN®は Merz Pharma GmbH & Co KGaA の登録商標です。 全商標は、各所有者に帰属します。 特許 www.merzusa.com/patents/ | |
|  EM00674-04 | |

この医薬品ガイドは、米国食品医薬品局の承認を得ています。

改訂：2019 年 5 月

企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet)

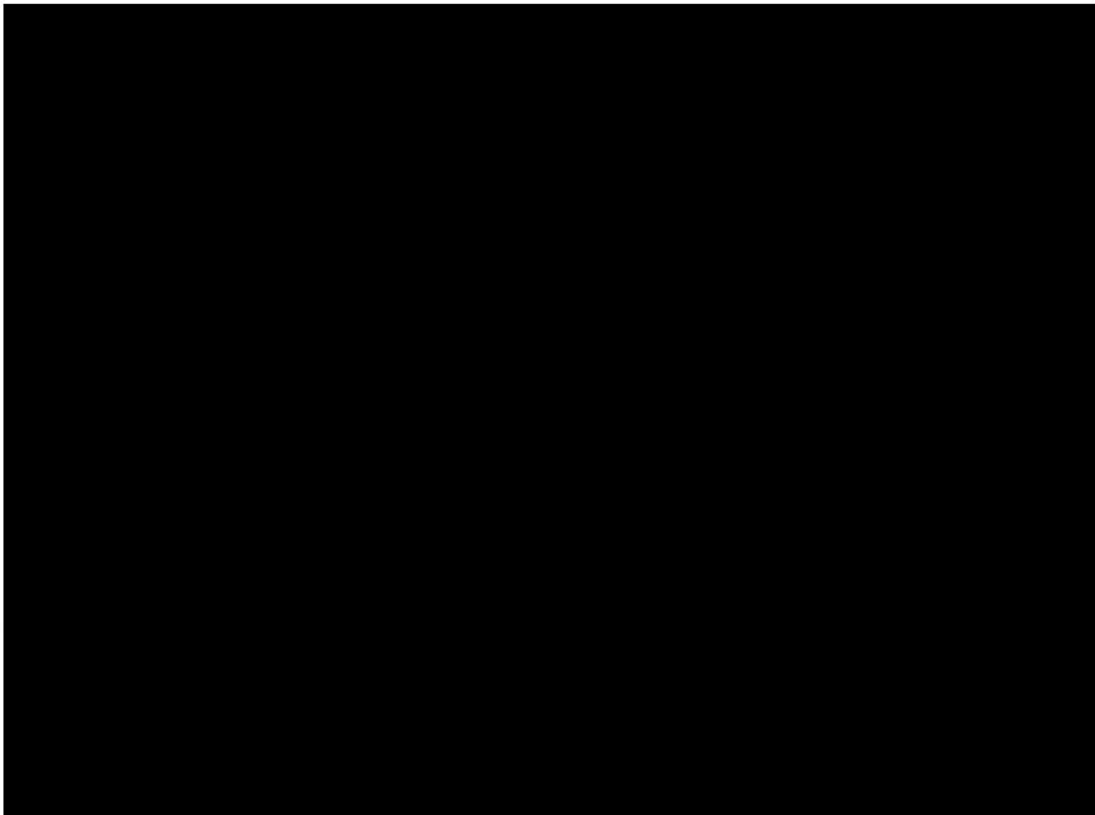
*134～169頁は削除

Company Core Data Sheet (CCDS)
NT 201



COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

NT 201



ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

帝人ファーマ株式会社

目次

| | |
|--------------------|---|
| 1.7 同種同効品一覧表 | 3 |
|--------------------|---|

1.7 同種同効品一覧表

| | | |
|-------------|---|--|
| 販売名 | ゼオマイン®筋注用 50 単位、ゼオマイン®筋注用 100 単位、ゼオマイン®筋注用 200 単位 | ボトックス注用 50 単位、ボトックス注用 100 単位 |
| 一般名 | インコボツリヌストキシン A (JAN) | A 型ボツリヌス毒素 (JAN) |
| 会社名 | 帝人ファーマ株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 効能又は効果 | 上肢痙縮 | 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、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 |
| 添付文書 改訂日 | — | 2019 年 12 月改訂 (第 22 版) |



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)

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 | 2019年12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、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、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) 痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸、上肢痙攣及び痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- (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) 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、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、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) 本剤を上肢痙攣、下肢痙攣及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 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) 上肢痙攣、下肢痙攣については、痙攣の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- (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、外直筋の弱化に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
 - ・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
 - ・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

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、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カ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カ所)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、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縮及び下肢痙縮に合計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) 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。

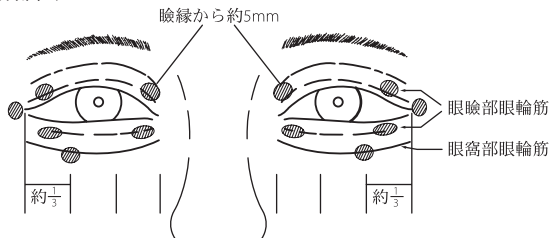
- ・抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果が不十分な患者
- ・抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
- ・抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者

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ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、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ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
(注射部位)



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

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

- (2) 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- (3) 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
- (4) 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

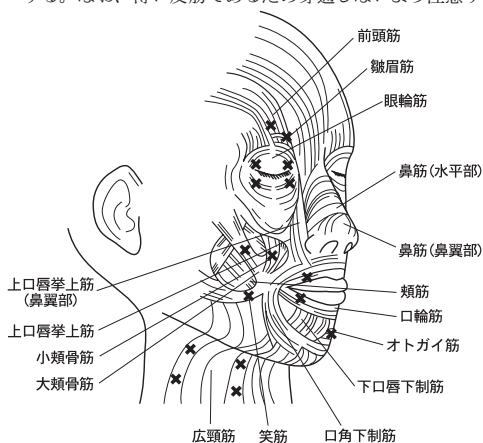
片側顔面痙攣：

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

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

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

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



※印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

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

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

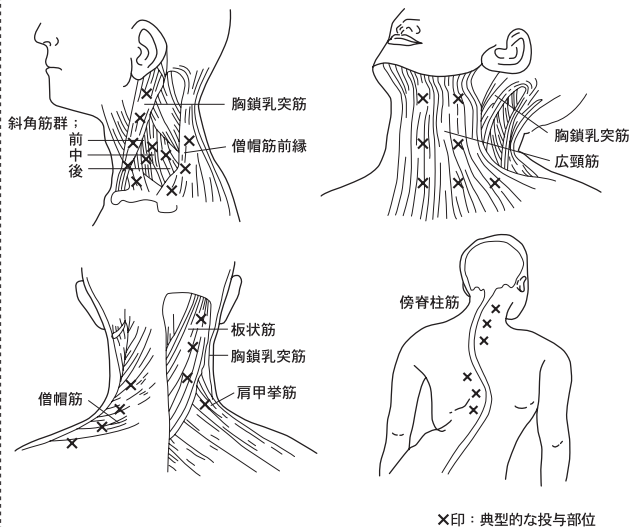
| 投与筋 | 初回投与量 ^{注3)} 、投与部位数 | 最高投与量 ^{注4)} |
|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| 胸鎖乳突筋 ^{注1)} | 15-50単位を2ヵ所以上に分割 | 100単位 |
| 僧帽筋 | 30-60単位を2ヵ所以上に分割 | 100単位 |
| 板状筋 | 25-50単位を2ヵ所以上に分割 | 100単位 |
| 斜角筋 | 15-25単位 | 50単位 |
| 僧帽筋前縁 | 15-30単位 | 100単位 |
| 肩甲挙筋 ^{注2)}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

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

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

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

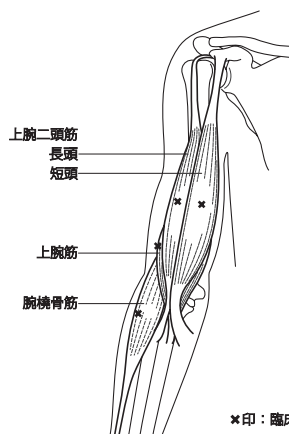


※印：典型的な投与部位

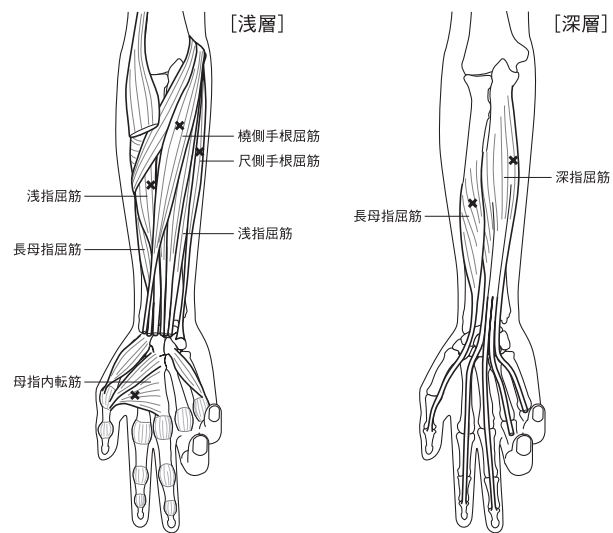
上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステ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

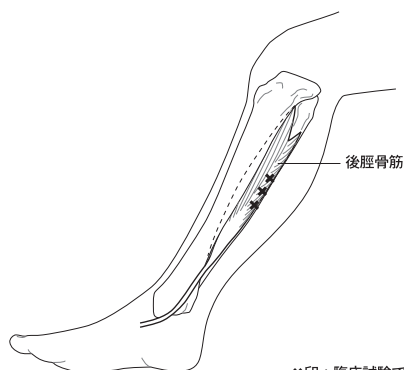
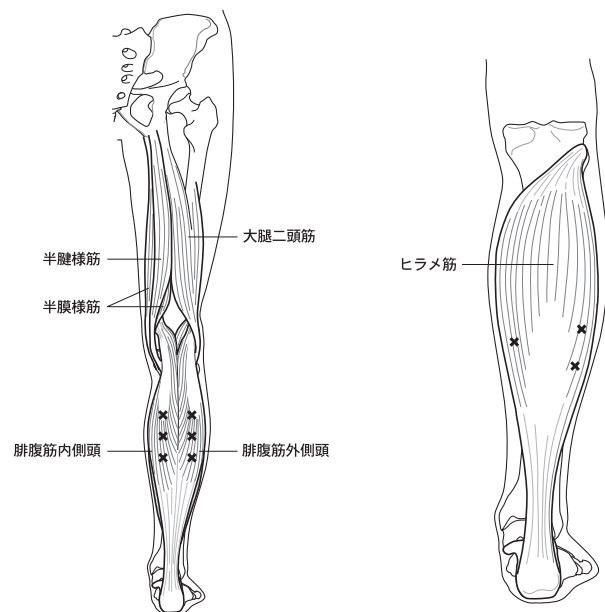


※印：臨床試験での投与部位

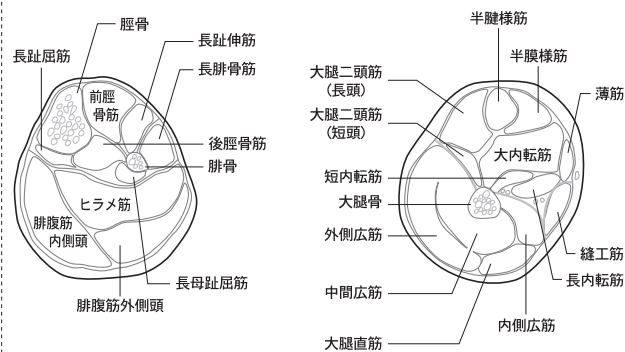
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 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 |

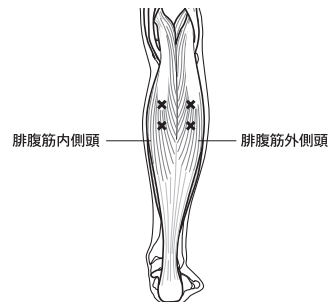


※印：臨床試験での投与部位



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

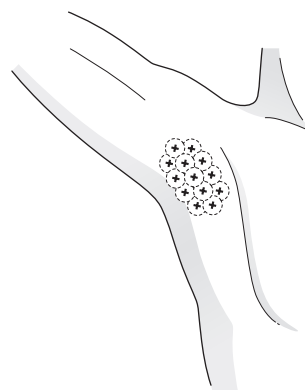


※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

重度の原発性腋窩多汗症：

- (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



斜視：

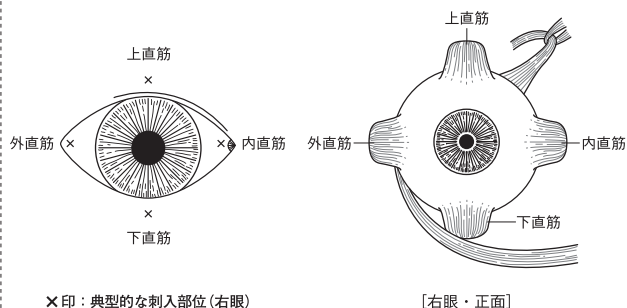
- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05～0.15mLが推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

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

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

注2：20～50プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視

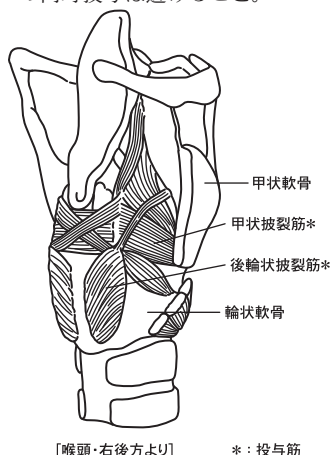


×印：典型的な刺入部位(右眼)

[右眼・正面]

痙攣性発声障害：

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

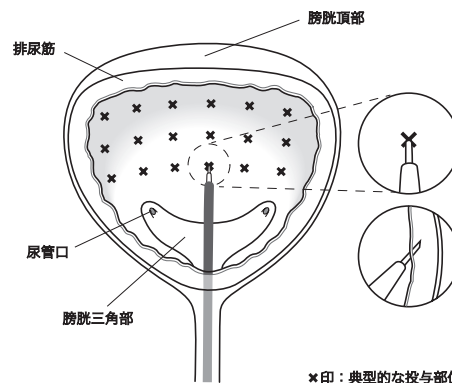


[喉頭・右後方より]

*：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ヵ所に、本剤200単位を投与する際は薬液30mLを30ヵ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)



×印：典型的な投与部位

【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、ボトックスビスタ用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月、過活動膀胱では通常4～8ヵ月、神経因性膀胱では通常8～11ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
 - 6) 痙攣性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕
 - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤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、痙攣患者等)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渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| 筋弛緩作用を有する薬剤 ス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 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。 |

※※ 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)。

痙攣性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査終了時)。なお、痙攣性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙攣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)。

脳卒中後の上肢痙攣患者に本剤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)。

脳卒中後の下肢痙攣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)。

上肢痙攣及び下肢痙攣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攣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 | | 注射部出血斑 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 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、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、筋痙攣、関節痛 | 弾発指、滑液包炎 |

| | 0.5～2%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|-----|----------|---|--------------------------------|
| 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 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ため、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[[その他の注意(5)]の項参照]
- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

※※※ 9. 適用上の注意

- (1) 投与部位
用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視、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。

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

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単位パイアル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) パイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのパイアルに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。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】⁹⁾

(参考)

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

※※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣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。
痙攣性斜頸：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) |
| 痙攣性斜頸 | 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、痙攣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の変化量に基づく時間曲線下面積 | -10.397±8.9313 | -3.567±4.7189 | -10.036±7.7743 | -6.227±8.6584 |
| プラセボとの差 [95%信頼区間] | -6.830 [-10.567, -3.093] | | -3.808 [-9.950, 2.333] | |
| p値 | p<0.001 | | — | |

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

| | MAS | | MAS変化量 | | |
|--------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| | 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 | | 本剤150単位群 | | 群間差 [95%信頼区間] |
| | 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に基づくレスポンダー率(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に基づくレスポンダー率 (レスポンダー例数)* | 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¹⁾

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ヵ所)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ンダー率*は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001, Fisherの直接確率検定)。

*レスポンダー率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

| | レスポンダー率 | | 群間差 [95%信頼区間] | p値 |
|-------|-------------|-------------|----------------------|--------|
| | 本剤50単位群 | プラセボ群 | | |
| 投与4週後 | 96.2(75/78) | 45.9(34/74) | 50.2 [38.1, 62.3] | <0.001 |

レスポンダー率(%) (レスポンダー例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンダー率は、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(無治療群は治療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週後の異常モロー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 ^{d)} | 投与前 | 投与4週後 ^{d)} | |
| 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] |
| VH ^{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VH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] ＝ |
| 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] ＝ |
| 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] ＝ |

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、交互作用、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350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL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3)}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350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL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^{注)}

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^{注)}

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^{注)}

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錐外筋及び筋紡錘(錐内筋)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^{注)}

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、錐外筋及び筋紡錘(錐内筋)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バイアル

ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル

※※【主要文献】

- 1) 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.htm>)
- 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

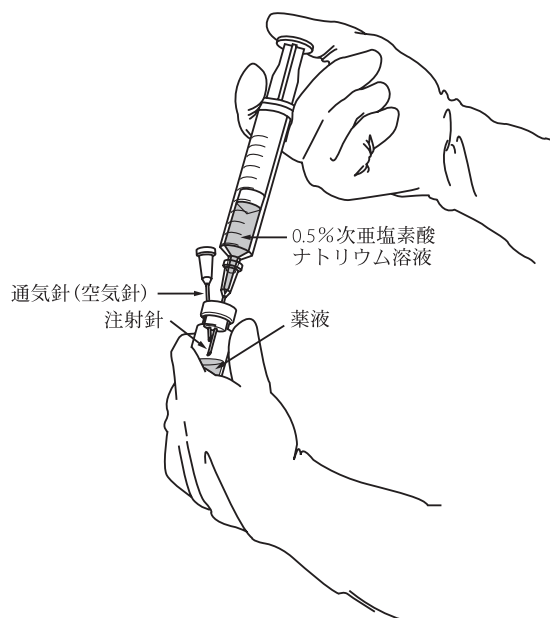
東京都港区赤坂1-8-1

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。

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

ゼオメイン筋注用 50 単位
ゼオメイン筋注用 100 単位
ゼオメイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

*注意：添付文書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

帝人ファーマ株式会社

* 新薬承認情報提供時に記載

目次

| | | |
|-----------|-------------------------|----|
| 1.8 | 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.1 | 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.2 | 「効能又は効果」（案）の設定根拠 | 10 |
| 1.8.2.1 | 効能又は効果（案） | 10 |
| 1.8.2.2 | 設定根拠 | 10 |
| 1.8.2.2.1 | 効能又は効果の設定根拠まとめ | 12 |
| 1.8.3 | 「用法及び用量」（案）の設定根拠 | 13 |
| 1.8.3.1 | 用法及び用量（案） | 13 |
| 1.8.3.2 | 設定根拠 | 13 |
| 1.8.3.2.1 | 用法及び用量の設定根拠まとめ | 16 |
| 1.8.4 | 使用上の注意（案）及びその設定根拠 | 18 |

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

| | |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 871229 |
|------------|--------|

貯法：25℃以下で保存

有効期間：3年

生物由来製品

毒薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 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
 インコボツリヌストキシン A 製剤
 ゼオマイン[®]筋注用 50 単位
 ゼオマイン[®]筋注用 100 単位
 ゼオマイン[®]筋注用 200 単位

| | | |
|------|--------|--|
| 承認番号 | 50 単位 | |
| | 100 単位 | |
| | 200 単位 | |
| 販売開始 | — | |

XEOMIN[®] 50 units / 100 units / 200 units
 for Intramuscular injection

1. 警告

本剤は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素製剤であり、有効成分としてインコボツリヌストキシン A を含有している。A 型ボツリヌス毒素を緊張筋以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがあるため、本剤の投与は、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、超音波検査、又はスティミュレーター等の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。また、本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮以外には使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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・イートン症候群等）又は筋萎縮性側索硬化症患者〔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。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ゼオマイン 筋注用 50 単位 | ゼオマイン 筋注用 100 単位 | ゼオマイン 筋注用 200 単位 |
|------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| 有効成分 | インコボツリヌストキシン A ^{注1)} | | |

| 含有量（1 バイアル中） | 50 単位 ^{注2)} | 100 単位 ^{注2)} | 200 単位 ^{注2)} |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 添加剤 | 精製白糖 4.7 mg、人血清アルブミン 1.0 mg | | |

注 1) A 型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

注 2) 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ゼオマイン 筋注用 50 単位 | ゼオマイン 筋注用 100 単位 | ゼオマイン 筋注用 200 単位 |
|------|---|---------------------|---------------------|
| 性状 | 白色の凍結乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる | | |
| 剤形 | 注射剤 | | |
| pH | 本剤を生理食塩液に溶解した場合 5.0～7.0 | | |
| 浸透圧比 | 本剤を生理食塩液 4.0mL で溶解した場合、生理食塩液との浸透圧比約 1.0 | | |

4. 効能又は効果

上肢痙縮

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する場合は、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。
- 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注1)}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。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤と他の A 型及び B 型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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照]

7.3 他の A 型又は B 型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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の用法及び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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の投与後 12 週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照]

7.4 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。

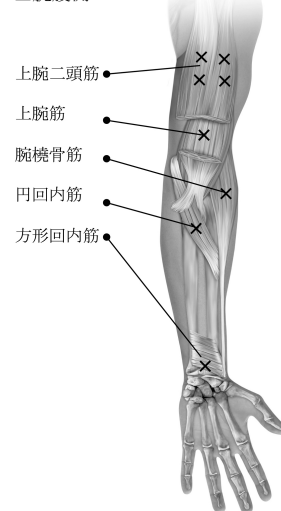
7.5 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。[14.2.1 参照]

| | | | |
|---------|--------------|--------|-----|
| 手指関節の屈曲 | 浅指屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| | 深指屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| 肘関節の屈曲 | 腕橈骨筋 | 25-100 | 1-3 |
| | 上腕二頭筋 | 50-200 | 2-4 |
| | 上腕筋 | 25-100 | 1-2 |
| 前腕の回内 | 方形回内筋 | 10-50 | 1 |
| | 円回内筋 | 25-75 | 1-2 |
| 母指関節の屈曲 | 長母指屈筋 | 10-50 | 1 |
| | 母指内転筋 | 5-30 | 1 |
| | 短母指屈筋又は母指対立筋 | 5-30 | 1 |

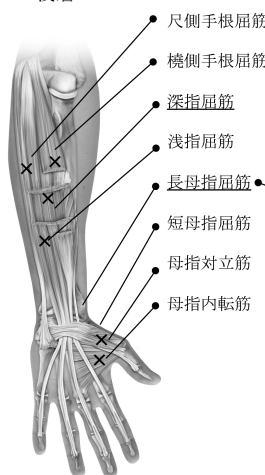
注 1) 医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注 2) 投与部位一カ所につき最大 1.0 mL

左腕腹側



×印：臨床試験での投与部位

左腕腹側
浅層左腕腹側
深層

×印：臨床試験での投与部位
下線：深層筋を示す

図 上肢痙縮関連筋

| | 投与筋 | 投与量 ^{注1) 2)} (単位/筋) | 投与部位数 (部位/筋) |
|--------|--------|---------------------------------|-----------------|
| 手関節の屈曲 | 橈側手根屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| | 尺側手根屈筋 | 20-100 | 1-2 |

8. 重要な基本的注意

8.1 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、使用すること。

- ・ 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（一般的名称：インコボツリヌストキシン A）である。

- ・ 本剤の投与は対症療法であり、その効果は通常 12-16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある¹⁾。

- ・ 本剤投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。

- ・ 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。[9.4、9.5 参照]

- ・ 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こと。

8.2 本剤投与後、無力症、筋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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く）

本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用し、投与の際には専門医の管理のもとに投与すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。[8.1、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。[8.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 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 ダントロレンナトリウム水和物等 | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。 | 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。 |
| 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 | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の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。 |
| 他のボツリヌス毒素製剤 [7.2、7.3 参照] | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の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。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるため、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹、悪心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。

11.2 その他の副作用

| 頻度 種類 | 3%以上 | 1～3% 未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|----------|------|------------|------------|--|
| 皮膚 | | | 紅斑、湿疹、蕁麻疹 | そう痒症、発疹 |
| 消化器 | | | 嚥下障害 | 悪心、口内乾燥 |
| 筋骨格 | 筋力低下 | | 筋緊張低下、筋骨格痛 | 四肢痛、筋肉痛 |
| 精神神経系 | | | | 血管迷走神経反応（一過性症候性低血圧、耳鳴、失神）、頭痛、感覚鈍麻 |
| 注射部位 | | 注射部位内出血 | 筋肉内出血、皮下出血 | 疼痛、炎症、錯感覚、注射部位感覚鈍麻、圧痛、注射部位腫脹、注射部位浮腫、紅斑、そう痒、感染、血腫、出血、挫傷 |
| その他 | | 構語障害 | 末梢性浮腫 | 軟部組織浮腫、腫脹、無力症、インフルエンザ様症状、上咽頭炎 |

13. 過量投与

13.1 症状

A型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、

呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある。

13.2 処置

13.2.1 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等）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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 | 0.25 mL | 20 単位/0.1 mL |
| | 0.5 mL | 10 単位/0.1 mL |
| | 1.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL |
| | 1.25 mL | 4.0 単位/0.1 mL |
| | 2.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL |
| | 2.5 mL | 2.0 単位/0.1 mL |
| | 4.0 mL | 1.25 単位/0.1 mL |
| | 5.0 mL | 1.0 単位/0.1 mL |

| | 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 |
|--------|--------------------|-------------------|
| 100 単位 | 0.5 mL | 20 単位/0.1 mL |
| | 1.0 mL | 10 単位/0.1 mL |
| | 1.25 mL | 8.0 単位/0.1 mL |
| | 2.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL |
| | 2.5 mL | 4.0 単位/0.1 mL |
| | 4.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL |
| | 5.0 mL | 2.0 単位/0.1 mL |

| | 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 |
|--------|--------------------|-------------------|
| 200 単位 | 0.5 mL | 40 単位/0.1 mL |
| | 1.0 mL | 20 単位/0.1 mL |
| | 1.25 mL | 16 単位/0.1 mL |
| | 2.0 mL | 10 単位/0.1 mL |
| | 2.5 mL | 8.0 単位/0.1 mL |
| | 4.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL |
| | 5.0 mL | 4.0 単位/0.1 mL |

14.1.2 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は2℃～8℃に保存し、調製 24 時間以内に使用すること。

14.1.3 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。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。

14.1.4 溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

14.1.5 混和後の溶液は清澄かつ無色であり微粒子を含まない液体である。混和後の溶液の外観が濁っていたり、沈降物又は浮遊物がある場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

- (1) 適用部位の筋肉内へのみ投与すること。[7.5 参照]
- (2) 皮膚に異常のある部位（感染、炎症等）には注射しないこと。

14.3 薬剤廃棄時の注意

残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）により失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。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かける、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）にかけて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合

すべて拭き取る。

(1) 溶解前の場合には 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いてから乾燥させる。

(2) 溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に 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いてから乾燥させる。

14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合

0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

14.4.3 本剤が眼に入った場合

大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象に、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成される国内第 III 相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された二重盲検期において、本剤各用量^{注)}又は対応するプラセボを複数の緊張筋に単回筋肉内投与したとき、主要評価項目である手関節の屈曲における Modified Ashworth Scale (MAS : 筋痙縮の度合いを 6 段階で評価) のベースラインから投与 12 週後までの変化量に基づく時間曲線下面積は、下表のとおりであり、本剤 400 単位群、250 単位群ともにプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた²⁾。

| 400 単位群 | | 250 単位群 | |
|--|------------------|--|------------------|
| 本剤群 (44 例) | プラセボ群 (22 例) | 本剤群 (23 例) | プラセボ群 (11 例) |
| MAS の変化量に基づく時間曲線下面積 ^{a)} | | | |
| -13.85 ± 1.560 | -6.10 ± 2.006 | -13.76 ± 1.789 | -5.41 ± 2.188 |
| 群間差 ^{a)} | | | |
| -7.75 ± 2.322 [-12.39; -3.10] ^{b)} | | -8.35 ± 2.593 [-13.64; -3.05] ^{b)} | |
| P=0.0014 ^{c)} | | P=0.0031 ^{c)} | |

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 95%信頼区間

c) 階層的手順（400 単位投与において本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた場合にのみ、250 単位投与における本剤群とプラセボ群と比較検定を行う）によって検証的検定を実施した。「手関節屈曲の MAS スコアのベースライン値」を共変量とし、「施設」、「投与群」、及び「性別」を因子として、共分散分析を行った。

各評価時期の手関節の屈曲における MAS のベースラインからの変化量の推移は、下表のとおりであった。

| | 400 単位群 | | 250 単位群 | |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| | 本剤群 (44 例) | プラセボ群 (22 例) | 本剤群 (23 例) | プラセボ群 (11 例) |
| MAS ^{a)} | | | | |
| 投与 前 | 3.00 ± 0.00 | 3.00 ± 0.00 | 3.00 ± 0.00 | 3.00 ± 0.00 |
| MAS 変化量 ^{b)} 群間差[95%信頼区間] | | | | |
| 投与 1 週 後 | -1.17 ± 0.117 | -0.51 ± 0.150 | -1.28 ± 0.164 | -0.55 ± 0.201 |
| | -0.66 ± 0.174 [-1.01; -0.31] | | -0.73 ± 0.238 [-1.21; -0.24] | |
| 投与 4 週 後 | -1.39 ± 0.167 | -0.54 ± 0.215 | -1.32 ± 0.191 | -0.39 ± 0.233 |
| | -0.85 ± 0.248 [-1.35; -0.35] | | -0.92 ± 0.276 [-1.49; -0.36] | |
| | -1.36 ± 0.165 | -0.63 ± 0.212 | -1.24 ± 0.178 | -0.53 ± 0.217 |

| | | | | |
|-----------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| 投与 6 週 後 | -0.73 ± 0.246 [-1.22; -0.24] | | -0.72 ± 0.258 [-1.24; -0.19] | |
| 投与 8 週 後 | -1.20 ± 0.148 | -0.56 ± 0.190 | -1.18 ± 0.179 | -0.49 ± 0.219 |
| | -0.63 ± 0.220 [-1.07; -0.19] | | -0.69 ± 0.260 [-1.22; -0.16] | |
| 投与 12 週 後 | -0.86 ± 0.150 | -0.38 ± 0.193 | -0.94 ± 0.162 | -0.40 ± 0.198 |
| | -0.48 ± 0.224 [-0.93; -0.03] | | -0.54 ± 0.235 [-1.02; -0.06] | |

- a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値±標準誤差

また、忍容性導入期又は二重盲検期に引き続いて実施した非盲検継続期において、本剤 400 単位^{注)}を複数の投与筋に反復筋肉内投与したときの各投与の手関節の屈曲における MAS のベースライン（忍容性導入期又は二重盲検期における本剤投与開始時）からの変化量の推移は、下表のとおりであった。

| | 投与 1 回目 | 投与 2 回目 | 投与 3 回目 |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| MAS 変化量 ^{a)} | | | |
| 投与前 | -0.54 ± 0.78 (100) | -0.88 ± 0.69 (91) | -1.01 ± 0.69 (82) |
| 投与 4 週後 | -1.43 ± 0.78 (99) | -1.49 ± 0.74 (89) | -1.50 ± 0.69 (82) |
| 投与 10-14 週後 | -0.88 ± 0.69 (91) | -1.01 ± 0.69 (82) | — |
| 投与 12 週後 | — | — | -1.22 ± 0.72 (82) |

- a) 平均値±標準偏差（例数）

二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤 400 単位群で 6.8% (3/44 例) 及び 250 単位群で 8.7% (2/23 例) であり、プラセボ 400 単位群及び 250 単位群はいずれも 0.0% (0/22 例及び 0/11 例) であった。本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用の内訳は、筋力低下 3.7% (4/108 例)、注射部位内出血 1.9% (2/108 例)、構語障害 1.9% (2/108 例) 等であった。

注) 手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する緊張筋に本剤を合計 400 単位又は 250 単位分割投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インコボツリヌストキシン A は、末梢神経筋接合部における神経終末内で Synaptosomal Associated Protein 25 (SNAP-25)

を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリンの放出を抑制することで、筋弛緩作用を示すと考えられる³⁾。

18.2 筋弛緩作用

マウスの後肢腓腹筋に本剤を単回投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた⁴⁾。

サルの中腕筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中腕筋活動電位は投与 1～2 週後に最も抑制された後、投与 36 週間には投与前の値まで回復が認められた⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インコボツリヌストキシン A

(IncobotulinumtoxinA)

性状：白色の凍結乾燥製剤であり、溶解後に無色澄明な液となる。

本質：インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質（分子量：148,171.49）である。

21. 承認条件

22. 包装

〈ゼオマイン筋注用 50 単位〉

50 単位× 1 バイアル

〈ゼオマイン筋注用 100 単位〉

100 単位× 1 バイアル

〈ゼオマイン筋注用 200 単位〉

200 単位× 1 バイアル

23. 主要文献

- 社内報告：海外臨床試験. 2020. (2020 年〇月〇日承認、CTD2.7.3.5.1)
- Masakado Y, et.al. : J Neurol. 2020. [Epub ahead of print] (doi.org/10.1007/s00415-020-09777-5)
- Arnon SS, et.al. : JAMA. 2001; 285: 1059-70.

4) 社内報告：筋麻痺作用（マウス）. 2020. (2020 年○月○
日承認、CTD2.6.2.2.2)

5) 社内報告：筋麻痺作用（サル）. 2020. (2020 年○月○日
承認、CTD2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
フリーダイヤル 0120-189-315

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入元）

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
ゼオマイン®/XEOMIN® is a registered trademark of Merz
Pharma GmbH & Co KGaA.

1.8.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

| |
|------|
| 上肢痙縮 |
|------|

1.8.2.2 設定根拠

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に、ドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された A 型ボツリヌス毒素製剤であり、末梢コリン作動性神経末端に選択的に作用し、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で、筋弛緩作用を示す。

2020 年 1 月 31 日現在、NT 201 は「上肢痙縮」の適応で、欧州及び米国を含む 73 カ国で承認されている。NT 201 の上肢痙縮に対する効能・効果は、欧州では、2009 年 11 月 10 日に「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後一変申請がなされ、2017 年 9 月 1 日に「上肢痙縮」に適応拡大された。米国では、2015 年 12 月 22 日に「上肢痙縮」の適応で承認された。

痙縮は、腱反射亢進を伴った筋緊張の速度依存的な増加を特徴としており、伸張反射（伸展反射）の興奮性亢進の結果として生じる上位運動ニューロン症候群の一症候である。上位運動ニューロン症候群は筋の活動亢進を特徴としており、これにより痙攣及びその他の活発な不随意筋収縮に至ることや、これと同時に自発的運動の障害又は消失に至ることがある。

本邦の「脳卒中治療ガイドライン」（2015）では、痙縮による関節可動域の制限に対し、ボツリヌス毒素製剤による治療はグレード A として、推奨されている。

また、痙縮は原因疾患に関わらず上位運動ニューロンの障害の一徴候であるため、NT 201 は脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対しても症状を改善すると考えられる。本邦で実施した臨床試験は対象患者を「脳卒中後の上肢痙縮患者」としたが、上述の理由より種々の原因疾患による痙縮に対して本剤を使用することが可能となるよう「上肢痙縮」とすることが妥当であると考えた。

本邦における NT 201 の上肢痙縮に対する有効性は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に本邦で実施した国内 3099 試験を評価資料とし、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に海外で実施した 2 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験）、上肢痙縮患者（脳卒中以外の疾患が原因の患者も含む）を対象に海外で実施した 1 試験（海外 0607 試験）、並びに上肢及び下肢痙縮患者（脳卒中以外の疾患が原因の患者も含む）を対象に海外で実施した 1 試験（海外 3053 試験）を参考資料として評価した。

- (1) 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内外試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験）

国内 3099 試験は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した、2 用量の NT 201 の有効性及び安全性を検討する、忍容性導入期（LITP）及び非盲検継続期（OLEX 期）を設けた前向き、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

主要評価項目である「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP（主要評価期）終了時（12 週時）までの変化量の AUC」（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群で -13.09 ± 9.67 、プラセボ 400 U 群で -5.65 ± 6.77 、NT 201 250 U 群で -11.27 ± 7.74 、及びプラセボ 250 U 群で -3.86 ± 6.27 であった。400 U では、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の投与群間差（NT 201 400 U 群 – プラセボ 400 U 群）[最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）] は -7.75 ± 2.322 （ $-12.39 \sim -3.10$ ）であり、MAS スコアのベースラインから MP 終了時までの変化量の AUC はプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きく（ $p = 0.0014$ ）、プラセボに対する NT 201 400 U の優越性が確認された。250 U では、MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の投与群間差（NT 201 250 U 群 – プラセボ 250 U 群）[最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）] は -8.35 ± 2.593 （ $-13.64 \sim -3.05$ ）であり、MAS スコアのベースラインから MP 終了時までの変化量の AUC はプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きく（ $p = 0.0031$ ）、プラセボに対する NT 201 250 U の優越性が確認された。

また、NT 201（400 U 及び 250 U）は、すべての臨床パターン（手関節屈曲、肘屈曲、握りこぶし状変形、掌中の母指屈曲、及び前腕回内）で、プラセボと比較して有効性が認められた。さらに、NT 201 の反復投与では、すべての臨床パターンで効果の持続が認められた [2.7.3.2.1.1 項]。

全体として、国内 3099 試験の結果は、海外で過去実施された上肢痙縮を有する患者を対象としたプラセボ対照試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の結果と一貫していた [2.7.3.3 項]。

以上から、本邦において脳卒中後の上肢痙縮患者に対する NT 201 の有用性が確認された。

(2) 様々な原因疾患による上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 0607 試験）

海外 0607 試験では、FAS（Full Analysis Set）192 例での痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 169 例（88.0%）、脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）の疾患が 23 例（12.0%）であった。

痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の結果について、AS（Ashworth Scale）スコアのベースラインからの変化量、DAS（Disability Assessment Scale）スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポnder）の割合、AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポnder）の割合、及び医師による治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response : GATR）を評価した。

AS スコアの平均値は、脳卒中が原因の被験者及び脳卒中以外の疾患が原因の被験者のいずれでも低下（改善）し、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が示された。レスポnderの割合（DAS 及び AS）でも、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が認められた。医師による GATR の結果も同様の傾向がみられた [2.7.3.3.2 項]。

また、有害事象の発現には原因疾患別による特別な傾向は認められなかった [2.7.4.5.1.6

項]。

(3) 様々な原因疾患による上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、SES（Safety Evaluation Set）〔FAS と一致〕155 例での痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 132 例（85.2%）〔87 例（56.1%）が虚血性脳卒中、45 例（29.0%）が脳出血〕、脳卒中以外（外傷性脳損傷、脳腫瘍、脳性麻痺、及びその他の脳血管障害）が 23 例（14.8%）であった。

痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の結果について、AS スコア、REPAS（Resistance to Passive Movement Scale）、及び DAS のベースラインからの変化量、AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポnder）の割合、並びに医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価を行った。

各サイクルの 4 週時における AS スコア、REPAS、及び DAS のベースラインからの変化量の平均値は、脳卒中が原因の被験者及び脳卒中以外の疾患が原因の被験者で同程度であり、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が認められた。

レスポnderの割合（AS）、並びに医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価の結果も同様の傾向がみられた [2.7.3.3.3.2 項]。

また、有害事象の発現には原因疾患別による特別な傾向は認められなかった [2.7.4.5.1.6 項]。

1.8.2.2.1 効能又は効果の設定根拠まとめ

国内 3099 試験で得られた日本人の上肢痙縮患者に対する有効性は、海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験及び海外 3053 試験）においても裏付けられた。

痙縮は原因疾患に関わらず上位運動ニューロンの障害の一徴候であるため、本剤は脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対しても症状を改善すると考えられる。脳卒中以外の原因疾患による痙縮患者も含まれた海外試験（海外 0607 試験及び海外 3053 試験）において、本剤は原因疾患に関わらず上肢痙縮に対して同様な効果を示しており、また、原因疾患に関わらず有害事象の発現に特別な傾向は認められなかったことから、NT 201 の有効性及び安全性に対する上肢痙縮の原因疾患の影響はないと考えられる。

本剤の外因性及び内因性民族的要因は、国内外での大きな差異はないと考えており [2.5.1.4.2 項]、国内 3099 試験と上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）の結果からも、本剤の有効性及び安全性は国内外で大きな差異はないと考えた。以上から、欧州及び米国で取得された効能・効果は本邦でも適応可能と考えた。

したがって、国内で実施した 3099 試験の対象患者である脳卒中後の痙縮のみではなく痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮」を本剤の効能・効果とした。

1.8.3 「用法及び用量」（案）の設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^注に合計 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。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注）緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋／母指対立筋等

1.8.3.2 設定根拠

(1) 用量の設定根拠

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した国内 3099 試験では、緊張筋に対して、MP では 400 U 又は 250 U を、OLEX 期では 400 U を投与した。主要評価項目である「手関節屈曲（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」において、NT 201 400 U 群とプラセボ 400 U 群の間に統計学的有意差がみられ、NT 201 400 U のプラセボに対する優越性が確認された。同様に、NT 201 250 U においてもプラセボに対する優越性が確認された。MP では、各臨床パターン〔手関節屈曲（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）、握りこぶし状変形（浅指屈筋及び深指屈筋）、肘屈曲（上腕二頭筋及び上腕筋）、前腕回内（方形回内筋及び円回内筋）、及び掌中の母指屈曲（長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋／母指対立筋）〕における、MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の最小二乗平均値は、ほとんどの評価時点及び臨床パターンで、プラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。OLEX 期では、MAS スコアのベースラインからの変化量を評価した結果、いずれの緊張筋でも NT 201 400 U の反復投与により効果が持続した。他のボツリヌス毒素製剤で認められている、中和抗体の発現による二次的な効果減弱は、NT 201 では認められなかった。MP 及び OLEX 期を通じて、NT 201 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。国内 3099 試験の結果は、過去に実施した上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）と一貫していた [2.7.3.4.2 項]。

海外では、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験の結果に基づき用量が設定され、米国では「1 回当たりの推奨最大投与量 400 単位とし、各緊張筋（橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋／母指対立筋）に分割して投与する。」となっており、本邦での申請用量と同一である。欧州では「1 回当たりの最大投与量は 500 単位を越えないこととし、各緊張筋（橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋／

母指対立筋、並びに三角筋鎖骨部、広背筋、大胸筋、肩甲下筋、及び大円筋）に分割して投与する。肩への投与は 250 単位を超えないこととする。」となっている。1 回当たりの最大投与量が 500 U である点は、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験の投与実績（用量 400 U）に加えて、上下肢痙縮に対して最大 800 U を投与した海外 3053 試験（肩への投与実績があり、肩への平均投与量は 800 U 投与時で 118.4 U）で、上肢痙縮へ 500 U 以上の投与を受けた被験者 72/155 例で新たな安全性の懸念が生じなかったことより設定されたものである。

国内 3099 試験の 1 回当たりの最大投与量とした NT 201 400 U は、国際推奨用量¹⁾の標準範囲内であり、さまざまな国で上肢痙縮の治療として承認されている用量である。また、米国の団体 Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders（WE MOVE）により推奨されている最大投与量（ボトックス®として 400～600 U）にも適合している。

B 型ボツリヌス毒素製剤でも、有効性及び安全性の結果は日本人と白人の間で大きな差異は認められていない²⁾。

以上より、海外で推奨されている用量を日本人患者に適用すること、及び海外試験と同じ数の緊張筋に投与することは妥当だと考えた。

(2) 再投与間隔の設定根拠

1) 国内 3099 試験の結果

国内 3099 試験では、NT 201 の投与間隔を 10～14 週間で可変とした OLEX サイクル 1 及び 2 において、投与間隔ごと（10 週間、12 週間、及び 14 週間）の部分集団解析を実施した。その結果、いずれの投与間隔でも効果が持続し、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者（55 例）では、有害事象の発現割合は 63.6%（35/55 例）、副作用の発現割合は 5.5%（3/55 例）、及び重篤な有害事象の発現割合は 1.8%（1/55 名）であり、被験者全体での発現割合〔それぞれ 70.4%（76/108 例）、13.0%（14/108 例）、及び 5.6%（6/108 例）〕と同程度であった。

NT 201 を 400 U 投与した時の手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアの治療のベースラインから各評価時点までの変化量について、投与間隔ごと（10 週間、10 週超～12 週間、及び 12 週超～14 週間）に記述統計量を算出した。投与間隔が「10 週間」で投与した被験者が 55 名であるのに対して、「10 週超～12 週間」の被験者数が 9 名、「12 週超～14 週間」が 6 名と少数例のため平均値 ± 標準偏差に加え、中央値、最小値及び最大値も確認した。投与間隔が「10 週間」の被験者（55 名）では、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14：治療終了時）で平均値 ± 標準偏差〔中央値（最小値、最大値）〕は、それぞれ -0.37 ± 0.55 [0.00 (−1.5, 0.0)]、 -1.14 ± 0.61 [−1.00 (−2.0, 0.0)]、 -0.75 ± 0.64 [−1.00 (−2.0, 0.0)]、 -1.29 ± 0.70 [−1.50 (−3.0, 0.0)]、 -0.92 ± 0.73 [−1.00 (−2.0, 0.0)]、 -1.35 ± 0.62 [−1.50 (−3.0, 0.0)]、及び -1.07 ± 0.70 [−1.00 (−3.0, 0.0)] で

あった。投与間隔が「10 週超～12 週間」の被験者（9 名）では、それぞれ -0.61 ± 1.05 [0.00 (-3.0, 0.0)]、 -1.78 ± 0.75 [-1.50 (-3.0, -1.0)]、 -0.89 ± 0.86 [-1.50 (-2.0, 0.0)]、 -1.61 ± 1.08 [-1.50 (-3.0, 0.0)]、 -0.83 ± 0.71 [-1.00 (-2.0, 0.0)]、 -1.78 ± 0.91 [-1.50 (-3.0, 0.0)]、及び -1.11 ± 0.70 [-1.50 (-2.0, 0.0)] であった。投与間隔が「12 週超～14 週間」の被験者（6 名）では、それぞれ -0.33 ± 0.52 [0.00 (-1.0, 0.0)]、 -1.92 ± 0.86 [-1.50 (-3.0, -1.0)]、 -1.00 ± 0.55 [-1.00 (-1.5, 0.0)]、 -2.08 ± 0.49 [-2.00 (-3.0, -1.5)]、 -1.00 ± 0.00 [-1.00 (-1.0, -1.0)]、 -2.00 ± 0.00 [-2.00 (-2.0, -2.0)]、及び -1.75 ± 0.29 [-1.75 (-2.0, -1.5)] であった。以上より、各投与間隔の被験者数に差はあるものの、投与間隔が「10 週超～12 週間」及び「12 週超～14 週間」の MAS スコアの治験のベースラインからの変化量の範囲は、投与間隔「10 週間」の変化量の範囲内 (-3.0, 0.0) であり、大きな違いはなかった。

NT 201 400 U を投与した被験者全体（100 名）では、NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン (V8) 及び 4 週時 (V9)、OLEX サイクル 2 のベースライン (V10) 及び 4 週時 (V11)、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン (V12)、4 週時 (V13)、及び 12 週時 (V14：治験終了時) でそれぞれ、 -0.54 ± 0.78 、 -1.43 ± 0.78 、 -0.88 ± 0.69 、 -1.49 ± 0.74 、 -1.01 ± 0.69 、 -1.50 ± 0.69 、及び -1.22 ± 0.72 となり、投与間隔「10 週間」の結果と同程度であった。他の臨床パターンでも同様の傾向がみられた。DAS スコア及び CGI スコアで評価した場合も同様であった [2.7.3.4.2 項]。

以上、投与間隔ごと、及び被験者全体（投与間隔 10 週～14 週）と投与間隔 10 週の被験者との比較で、安全性及び有効性に大きな差異はみられず、投与間隔 10 週以上での再投与は問題無いと考える。

2) 海外 0408 試験（痙性斜頸）及び海外 0433 試験（眼瞼痙攣）の結果

痙性斜頸を有する患者を対象に海外で実施した海外 0408 試験では、NT 201 の 1 回当たりの総投与量を 240 U 又は 120 U とし、投与間隔を可変（最低 6 週間）とした。NT 201 を 2 回以上投与した被験者 191 例での投与間隔（中央値）の内訳は、6～10 週間が 43 例（22.5%）、10～12 週間が 47 例（24.6%）、及び 12～14 週間が 37 例（19.4%）、及び 14 週間以上が 64 例（33.5%）であった。投与間隔ごとの有害事象の発現割合は、被験者全体での発現割合と違いはみられず（カイ二乗検定： $p=0.1117$ ）、短い投与間隔であっても安全性の新たな懸念は生じなかった³⁾。

眼瞼痙攣を有する患者を対象に海外で実施した海外 0433 試験では、NT 201 の 1 回当たりの総投与量を片眼当たり 50 U 以下とし、投与間隔を可変（最低 6 週間）とした。NT 201 を 2 回以上投与した被験者 93 例での投与間隔（中央値）の内訳は、6～10 週間が 22 例（23.7%）、10～12 週間が 30 例（32.3%）、及び 12～14 週間が 23 例（24.7%）、及び 14 週間以上が 18 例（19.4%）であった。投与間隔ごとの有害事象の発現割合は、被験者全体での発現割合と違いはみられず（カイ二乗検定： $p=0.1229$ ）、短い投与間隔

であっても安全性の新たな懸念は生じなかった⁴⁾

1.8.3.2.1 用法及び用量の設定根拠まとめ

以上、日本人における上肢痙縮に対する NT 201 の用量は最大 400 U とし、投与対象となる緊張筋は国内 3099 試験での結果を踏まえて設定した。国内 3099 試験の 10 週間隔での投与時に安全性及び有効性に問題を認めていないことから、効果が減弱した際の再投与までの期間は、最短で 10 週とした。

参考文献

- 1) Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009;41(1):13-25.
- 2) Arimura K, Arimura Y, Takata Y, Nakamura T, Kaji R. Comparative electrophysiological study of response to botulinum toxin type B in Japanese and Caucasians. *Mov Disord*. 2008;23(2):240-5.
- 3) Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin[®]) in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(12):1699-707.
- 4) Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A, et al. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin[®]) injections in blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(9):1345-53.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の臨床試験の成績に基づき、また、本剤の海外添付文書及び既承認同種同効薬の使用上の注意を参考にして設定した。なお、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日、薬生発第 0608 第 1 号）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日、薬生安発第 0608 第 1 号）に準拠した。

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <p>1. 警告</p> <p>本剤は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素製剤であり、有効成分としてインコボツリヌストキシン A を含有している。A 型ボツリヌス毒素を緊張筋以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがあるため、本剤の投与は、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、超音波検査、又はスティミュレーター等の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。また、本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮以外には使用しないこと。</p> | <p>本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、本剤の「用法及び用量」を厳守して使用すること。</p> <p>上肢は、複雑に組み合わせられた多数の筋が運動や姿勢保持に関与している。また、上肢筋は、視診や触診が困難な深部（深層部）にある。したがって、本剤の安全性・有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図等測定技術、施注手技に関する十分な知識と経験が必要であり、講習を受講し、実技を習得した資格のある医師に限定している。</p> |
| <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 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・イートン症候群等）又は筋萎縮性側索硬化症患者〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。〕</p> | <p>本剤は、神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより、神経筋伝達阻害作用を発揮するため、全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者に投与した場合、症状の増悪が予想されることから設定した。</p> |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|---|
| <p>2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> | <p>医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症症状が発現するおそれがあるため設定した。</p> |
| <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>本剤を投与する場合は、以下の点に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。 | <p>上肢痙縮に対するボツリヌス毒素療法は原因療法ではなく、治療が必要とされる痙縮を対症的に軽減させ、日常生活動作の改善、歩行機能の改善、痙縮に伴う疼痛の軽減、介護負担の軽減等が目的・目標となる。そのため、理学療法、作業療法等の標準的治療と併用して使用することが必要であるため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。 | <p>本剤は、筋伸張反射の異常な亢進を正常化する働きがあるため、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ため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。 | <p>ボツリヌス毒素療法は原因療法ではない。そのため、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療についても、ボツリヌス毒素療法と併せて行うことが必要であるため設定した。</p> |
| <p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤の力価（単位）は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。</p> | <p>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ある。B型ボツリヌス毒素とは異なる力価（単位）となっており、両製剤間で換算もできないため設定した。</p> |

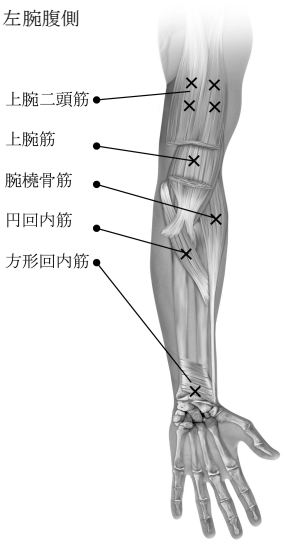
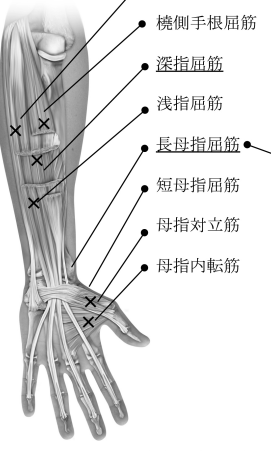

1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| 7.2 本剤と他の A 型及び B 型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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照] | 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。同時に投与した場合には、両剤の作用により神経筋接合部の麻痺等が増強し、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。 |
| 7.3 他の A 型又は B 型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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の用法及び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 A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の投与後 12 週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照] | 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、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。 |
| 7.4 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。 | 緊張筋の厚さ及び深さが様々であるため、触診により同定が困難となることがあることから設定した。 |
| 7.5 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。[14.2.1 参照] | 患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、国内の臨床試験（治験）成績を勘案し設定した。 |

| | 投与筋 | 投与量 ^{注 1) 2)} (単位/筋) | 投与部位数 (部位/筋) |
|---------|--------------|----------------------------------|-----------------|
| 手関節の屈曲 | 橈側手根屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| | 尺側手根屈筋 | 20-100 | 1-2 |
| 手指関節の屈曲 | 浅指屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| | 深指屈筋 | 25-100 | 1-2 |
| 肘関節の屈曲 | 腕橈骨筋 | 25-100 | 1-3 |
| | 上腕二頭筋 | 50-200 | 2-4 |
| | 上腕筋 | 25-100 | 1-2 |
| 前腕の回内 | 方形回内筋 | 10-50 | 1 |
| | 円回内筋 | 25-75 | 1-2 |
| 母指関節の屈曲 | 長母指屈筋 | 10-50 | 1 |
| | 母指内転筋 | 5-30 | 1 |
| | 短母指屈筋又は母指対立筋 | 5-30 | 1 |

注 1) 医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注 2) 投与部位一カ所につき最大 1.0 mL

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|---|
| <p>左腕腹側</p>  <p>上腕二頭筋 上腕筋 腕橈骨筋 円回内筋 方形回内筋</p> <p>×印：臨床試験での投与部位</p> <p>左腕腹側 浅層</p>  <p>尺側手根屈筋 橈側手根屈筋 深指屈筋 浅指屈筋 長母指屈筋 短母指屈筋 母指対立筋 母指内転筋</p> <p>左腕腹側 深層</p>  <p>×印：臨床試験での投与部位 下線：深層筋を示す</p> <p>図 上肢痙縮関連筋</p> | |
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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、使用すること。</p> | <p>本剤の使用に際しては、本剤の特性について文書を用いて患者に十分説明し、本剤に関して十分理解した上で、さらにその旨を文書による同意を得てから投与する必要があるため、患者への説明についての注意を設定した。</p> |

1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 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（一般的名称：インコボツリヌストキシン A）である。 | <p>本剤は、ボツリヌス菌がつくり出す A 型ボツリヌス毒素（天然のタンパク質）を有効成分とする医薬品であり、ボツリヌス菌そのものを注射するわけではないので、ボツリヌス菌に感染するといった危険性がないことを明確にするため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与は対症療法であり、その効果は通常 12-16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある¹⁾。 | <p>本剤による治療は対症療法であること、及び臨床試験の結果より期待される効果の持続期間が通常 12～16 週であり、治療効果を維持させるためには投与を繰り返す必要があることを示すため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 本剤投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。 | <p>海外において、本剤投与により投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等が報告されているため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。[9.4、9.5 参照] | <p>国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため設定した。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> 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こと。 | <p>本剤の用法及び用量厳守のため、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、先に投与されたボツリヌス毒素の効果が消失していることを確認する必要があるため設定した。</p> |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <p>8.2 本剤投与後、無力症、筋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。</p> | <p>一般的に多くの環境下では自動車の運転等機械操作をする際には、体力、筋力、十分な視覚機能が求められるため、機械操作を行う前にこれらの機能を害するような有害事象の発現に注意が必要である。さらに、自動車等の運転は、安全操作にバランス感覚がしばしば必要とされ、同様に運転前にはめまいの症状にも注意が必要である。国内外で本剤投与後に、無力症、筋力低下の副作用があらわれることが報告されていることから、自動車等の機械を操作する際の注意喚起のため設定した。</p> |
| <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く）</p> <p>本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用し、投与の際には専門医の管理のもとに投与すること。</p> | <p>本剤は筋弛緩作用を有するため、神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害を持つ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く）に対し本剤を投与すると、筋力低下あるいは萎縮の症状を悪化させる可能性があることから設定した。</p> |
| <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の治療から16週後まで避妊を考慮すること。[8.1、9.5 参照]</p> | <p>国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため設定した。</p> |
| <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の</p> | <p>国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認</p> |

1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意（案） | | | 設定根拠 |
|--|---|--|--|
| 体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。[8.1、9.4 参照] | | | されていないことから設定した。 |
| 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。 | | | 非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、設定した。 |
| 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 | | | 小児では、安全性が確立していないため設定した。 |
| 10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | | 海外の使用上の注意及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | |
| 筋弛緩剤 ダントロレンナトリウム水和物等 | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。 | 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。 | |
| 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 | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。 | 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。 | |
| 他のボツリヌス毒素製剤 [7.2、7.3 参照] | 過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の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。 | |
| 11. 副作用 | | | — |

| 使用上の注意（案） | | | | | 設定根拠 |
|---|------|------------|------------|--|---|
| 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | | | | | |
| 11.1 重大な副作用 11.1.1 過敏症（頻度不明） アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるため、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹、悪心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。 | | | | | 国内及び海外の臨床試験や海外市販後において本剤との関連性が否定できないそう痒感、蕁麻疹、浮腫・腫脹及びアレルギー反応が報告されていることから、過敏症を重大な副作用として設定した。 |
| 11.2 その他の副作用 | | | | | 国内臨床試験及び海外にて認められた副作用をもとに設定した。 |
| 頻度 種類 | 3%以上 | 1～3% 未満 | 1%未満 | 頻度不明 | |
| 皮膚 | | | 紅斑、湿疹、蕁麻疹 | そう痒症、発疹 | |
| 消化器 | | | 嚥下障害 | 悪心、口内乾燥 | |
| 筋骨格 | 筋力低下 | | 筋緊張低下、筋骨格痛 | 四肢痛、筋肉痛 | |
| 精神神経系 | | | | 血管迷走神経反応（一過性症候性低血圧、耳鳴、失神）、頭痛、感覚鈍麻 | |
| 注射部位 | | 注射部位内出血 | 筋肉内出血、皮下出血 | 疼痛、炎症、錯感覚、注射部位感覚鈍麻、圧痛、注射部位腫脹、注射部位浮腫、紅斑、そう痒、感染、血腫、出血、挫傷 | |
| その他 | | 構語障害 | 末梢性浮腫 | 軟部組織浮腫、腫脹、無力症、インフルエンザ様症状、上咽頭炎 | |
| 13. 過量投与 13.1 症状 A 型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある。 | | | | | 用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、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発現することがあり、その症状や兆候は本剤の投与直後に発現しないこともある。また、投与筋以外の遠隔筋に対する影響による筋力低下、嚥下障害、誤嚥性肺炎による死亡がまれに報告されているため設定した。 |

1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------|-------------------|--------|---------|--------------|--------|--------------|---------|---------------|---------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|----------------|--------|---------------|--|
| | また、動物実験において遠隔筋への影響（15.2 非臨床試験に基づく情報）に関する報告があるため設定した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13.2 処置 13.2.1 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等）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。 | 抗毒素は本剤がすでに膜受容体へ結合し、中毒症状が発現した状態で投与しても無効であることから設定した。A 型ボツリヌス毒素に対する抗毒素の効果についてのデータはないため、過量投与により抗毒素を使用する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上使用すること。なお、日本で準備されている抗毒素は、ウマ抗毒素のみである。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。 | 本剤の国内臨床試験での調製濃度をもとに、使用される日局生理食塩液の量を設定した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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="8">50 単位</td><td>0.25 mL</td><td>20 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>0.5 mL</td><td>10 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.0 mL</td><td>5.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.25 mL</td><td>4.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>2.0 mL</td><td>2.5 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>2.5 mL</td><td>2.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>4.0 mL</td><td>1.25 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>5.0 mL</td><td>1.0 単位/0.1 mL</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 | 0.25 mL | 20 単位/0.1 mL | 0.5 mL | 10 単位/0.1 mL | 1.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL | 1.25 mL | 4.0 単位/0.1 mL | 2.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL | 2.5 mL | 2.0 単位/0.1 mL | 4.0 mL | 1.25 単位/0.1 mL | 5.0 mL | 1.0 単位/0.1 mL | |
| | 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 | 0.25 mL | 20 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.5 mL | 10 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.25 mL | 4.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.5 mL | 2.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4.0 mL | 1.25 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5.0 mL | 1.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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="7">100 単位</td><td>0.5 mL</td><td>20 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.0 mL</td><td>10 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.25 mL</td><td>8.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>2.0 mL</td><td>5.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>2.5 mL</td><td>4.0 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>4.0 mL</td><td>2.5 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>5.0 mL</td><td>2.0 単位/0.1 mL</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 | 100 単位 | 0.5 mL | 20 単位/0.1 mL | 1.0 mL | 10 単位/0.1 mL | 1.25 mL | 8.0 単位/0.1 mL | 2.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL | 2.5 mL | 4.0 単位/0.1 mL | 4.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL | 5.0 mL | 2.0 単位/0.1 mL | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100 単位 | 0.5 mL | 20 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.0 mL | 10 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.25 mL | 8.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.5 mL | 4.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4.0 mL | 2.5 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5.0 mL | 2.0 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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">200 単位</td><td>0.5 mL</td><td>40 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.0 mL</td><td>20 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>1.25 mL</td><td>16 単位/0.1 mL</td></tr><tr><td>2.0 mL</td><td>10 単位/0.1 mL</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 | 200 単位 | 0.5 mL | 40 単位/0.1 mL | 1.0 mL | 20 単位/0.1 mL | 1.25 mL | 16 単位/0.1 mL | 2.0 mL | 10 単位/0.1 mL | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 200 単位 | 0.5 mL | 40 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.0 mL | 20 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.25 mL | 16 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.0 mL | 10 単位/0.1 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意（案） | | | | 設定根拠 |
|---|--|--------|---------------|--|
| | | 2.5 mL | 8.0 単位/0.1 mL | |
| | | 4.0 mL | 5.0 単位/0.1 mL | |
| | | 5.0 mL | 4.0 単位/0.1 mL | |
| 14.1.2 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は 2℃～8℃に保存し、調製 24 時間以内に使用すること。 | | | | 調製後は速やかに使用するように注意するために設定した。調製後に凍結させた場合の安全性は確立していないので、2℃～8℃で保存し、調製後は 24 時間以内に使用することと設定した。 |
| 14.1.3 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。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。 | | | | 本剤は、未開封状態では陰圧に保たれている。陰圧状態が保たれている場合は、日局生理食塩液を充てんした注射針を瓶に差し込むと、シリンジを押さなくても自然に日局生理食塩液が瓶の中に注入される。自然に日局生理食塩液が注入されない場合は、陰圧状態が保持されていないため設定した。 |
| 14.1.4 溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。 | | | | 調製時に泡立たせたり、激しく攪拌すると、タンパク質が変性するおそれがあるため設定した。 |
| 14.1.5 混和後の溶液は清澄かつ無色であり微粒子を含まない液体である。混和後の溶液の外観が濁っていたり、沈降物又は浮遊物がある場合は使用しないこと。 | | | | タンパク質製剤であるため、溶解時に雑菌が混入すると溶液中で増殖する可能性があるため設定した。 |
| 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与部位 (1)適用部位の筋肉内のみ投与すること。[7.5 参照] (2)皮膚に異常のある部位（感染、炎症等）には注射しないこと。 | | | | 上肢痙縮の患者において国内外の臨床試験で筋肉内投与以外の使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。 また、本剤は、皮膚に異常のある部位への投与を避ける必要があるため設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| <p>14.3 薬剤廃棄時の注意</p> <p>残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）により失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。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かける、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）にかけて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。</p> | <p>本剤の使用後は、タンパク質である本剤を変性させて、その薬効を確実に失活させるため設定した。</p> |
| <p>14.4 汚染時の注意</p> <p>14.4.1 本剤が飛散した場合</p> <p>すべて拭き取る。</p> <p>(1)溶解前の場合には 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いてから乾燥させる。</p> <p>(2)溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に 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いてから乾燥させる。</p> | <p>汚染時にも、本剤の薬効を確実に失活させるために、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液にて処理するため設定した。</p> |
| <p>14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合</p> <p>0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。</p> | <p>本剤が皮膚に触れた場合に適切な処置が必要なことから設定した。</p> |
| <p>14.4.3 本剤が眼に入った場合</p> <p>大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。</p> | <p>眼に入った場合には、本剤を完全に洗い流すことが必要であることから設定した。</p> |
| <p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>動物実験（サル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。</p> | <p>サルを用いた本剤反復投与毒性試験（投与部位：左腓腹筋）において、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告があり、重要な情報であると判断して設定した。</p> |

ゼオメイン筋注用 50 単位
ゼオメイン筋注用 100 単位
ゼオメイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

帝人ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

(1) 日本医薬品一般的名称 (Japanese Accepted Names, JAN)

インコボツリヌストキシン A は、以下のとおり平成 30 年 10 月 25 日付で医薬品一般的名称の指定を受けた。

平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発 1025 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について」に掲載。

| 医薬品一般的名称 | 英名 | 日本名 |
|--|---------------------|----------------|
| | IncobotulinumtoxinA | インコボツリヌストキシン A |
| [アミノ酸配列及びジスルフィド結合] | | |
| <p>L 鎖:</p> <p>PFVVKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEESE VDTNPLLGA KFDTPAVTL AHელიHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY EMSGLEVSE ELRTEFGGHA KFDLSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLS EDTSGKF SVDKLLKFDKL YKMLTEIYTE DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF NGQNTTEINM NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK</p> <p>H 鎖:</p> <p>ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITS DTNIE AAEENISLDL IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFESS DYVKKVNKAT EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY KDDEFVGLIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRK DKVNNTLSTD IPFQLSKYVD NQRLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI NIGSKVNFDP IDKNQIQLEF LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWR IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVS L NYGEI IWTLO DTQEIKQRVV FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNH ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDE LNEKEIKDLY DNQSNNGILK DFWGDYLDYD KPYMYMLNLYD PNKYVDVNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI YLNSSLYRGT KFIKKYASG NKDNIVRND RVYINVVVKV KEYRLATNAS QAGKILSA LEIPDVGNLS QVVMKSKND QGITNKQKMN LQDNNGNDIG FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL</p> | | |
| L 鎖 C429 – H 鎖 C6 : ジスルフィド結合 | | |
| C ₆₇₀₈ H ₁₀₃₅₉ N ₁₇₂₉ O ₁₉₉₅ S ₃₂ (2 本鎖) | | |
| L 鎖 C ₂₂₈₆ H ₃₅₀₀ N ₅₇₈ O ₆₆₆ S ₉ | | |
| H 鎖 C ₄₄₂₂ H ₆₈₆₁ N ₁₁₅₁ O ₁₃₂₉ S ₂₃ | | |
| インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である。 | | |
| IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in <i>Clostridium botulinum</i> , which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues. | | |

なお、INN は未登録であるが、米国一般名 (United States Adopted Names ; USAN) は「IncobotulinumtoxinA」として決定されている。

薬生薬審発 1025 第 3 号
平成 30 年 10 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 8 年 6 月 25 日薬研第 24 号厚生省薬務局研究開発振興課長通知）の別表 2 中、登録番号 8-3-2 の記載内容及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について」（平成 30 年 9 月 4 日薬生薬審発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙 2 中、No.40 の記載内容について、別添 2 のとおり変更するので併せて御留意願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 30-1-A2

JAN (日本名) : インコボツリヌストキシンA

JAN (英 名) : IncobotulinumtoxinA

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖 PFV NKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIH NK IWVIPERDTF
TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST
DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEEESLE
VDTNPLL GAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
EMSGLEV SFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK
SIVGTTASLQ YMKNVFKEY LLS EDTSGKF SVDKLFKFDKL YKMLTEIYTE
DNFVKFFKVL NRKTYLNF DK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
NGQNT EINN M NFKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H 鎖 ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAEENISLDL
 IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY
 TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFESS DYVKKVNKAT
 EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY
 KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA
 LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN
 YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN
 SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIIDNRG TLIGQVDRK DKVNNTLSTD
 IPFQLSKYVD NQRLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI
 NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR
 IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV
 FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH
 ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDE LNEKEIKDLY DNQSNNGILK
 DFWGDYLQYD KPYYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI
 YLNSSLYRGT KFIKKYASG NKDNIVRNND RVYINVVVKN KEYRLATNAS
 QAGVEKILSA LEIPDVGNLS QVVVMKSKND QGITNKCKMN LQDNNNGNDIG
 FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L 鎖 C429 – H 鎖 C6 : ジスルフィド結合

C₆₇₀₈H₁₀₃₅₉N₁₇₂₉O₁₉₉₅S₃₂ (2 本鎖)

L 鎖 C₂₂₈₆H₃₅₀₀N₅₇₈O₆₆₆S₉

H 鎖 C₄₄₂₂H₆₈₆₁N₁₁₅₁O₁₃₂₉S₂₃

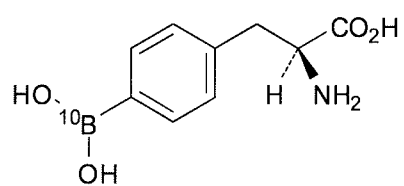
インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である。

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

登録番号 30-3-A1

JAN（日本名）：ボロファラン (^{10}B)

JAN（英名）：Borofalan (^{10}B)



$\text{C}_9\text{H}_{12}^{10}\text{BNO}_4$

4-[(^{10}B)ボロノ]-L-フェニルアラニン

4-[(^{10}B)Borono]-L-phenylalanine

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

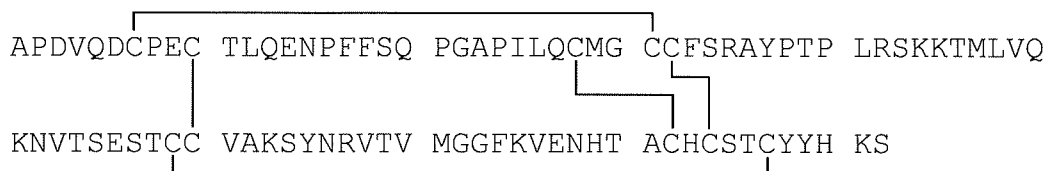
登録番号 29-4-B12

JAN (日本名) : ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

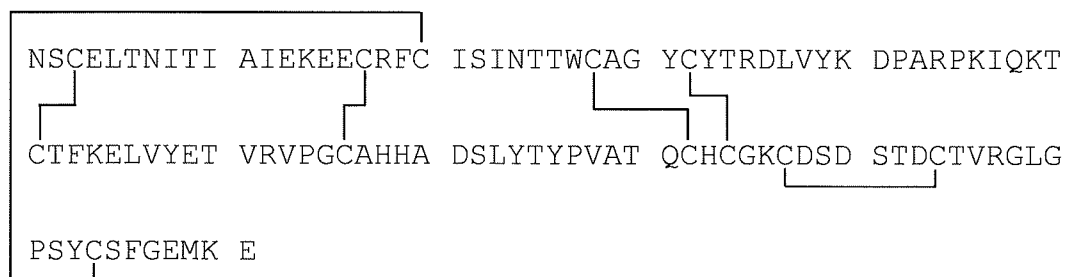
JAN (英 名) : Follitropin Delta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α サブユニット :

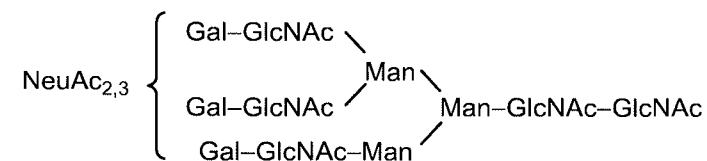
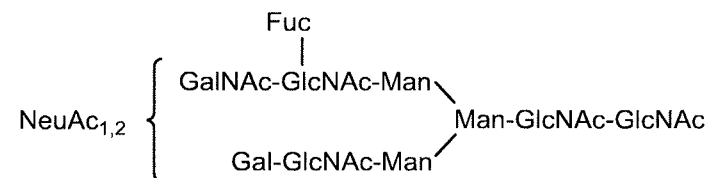
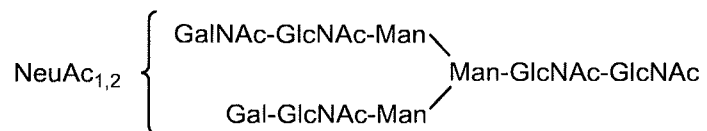


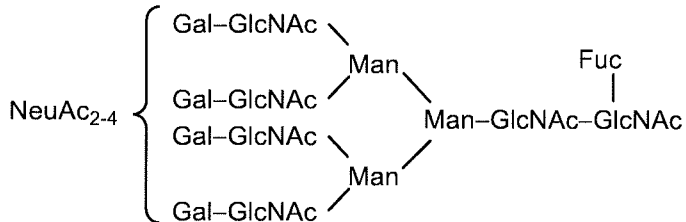
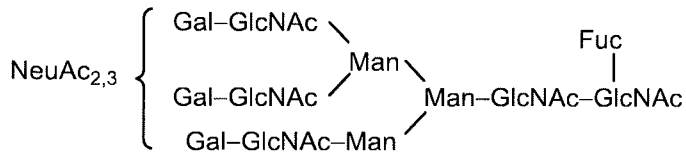
β サブユニット :



α サブユニット N52, N78, β サブユニット N7, N24 : 糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造




$$\text{C}_{975}\text{H}_{1493}\text{N}_{267}\text{O}_{305}\text{S}_{26}$$
 (タンパク質部分, 2 量体) α サブユニット $\text{C}_{437}\text{H}_{672}\text{N}_{122}\text{O}_{134}\text{S}_{13}$
$$\beta \text{ サブユニット } \text{C}_{538}\text{H}_{821}\text{N}_{145}\text{O}_{171}\text{S}_{13}$$

ホリトロピン デルタは、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、 β -ガラクトシド α -2,3-シアル酸転移酵素 4 の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される。ホリトロピン デルタは、92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 34,000）である。

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β -galactoside α -2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

登録番号 30-2-B8

JAN（日本名）：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

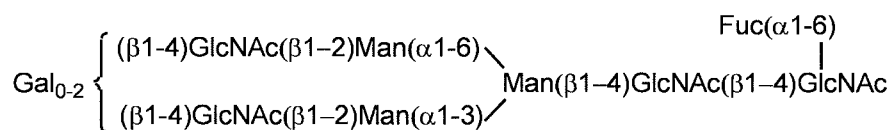
L鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK
LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP
PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA
IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM
EYWGQGTSTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH
KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PGK

H鎖 N293：糖鎖結合；H鎖 K443：部分的プロセシング

L鎖 C220—H鎖 C216，H鎖 C222—H鎖 C222，H鎖 C225—H鎖 C225：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₂₂H₉₉₈₂N₁₇₂₂O₂₀₀₈S₄₈（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₅₃H₃₃₃₅N₅₆₇O₆₆₈S₁₈

L鎖 C₁₀₅₈H₁₆₆₀N₂₉₄O₃₃₆S₆

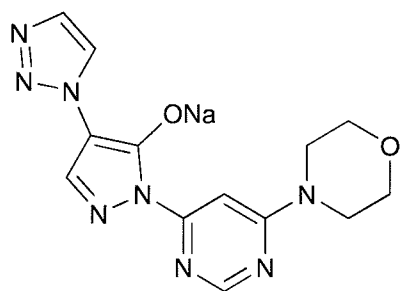
ジヌツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ジヌツキシマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。ジヌツキシマブは、443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 150,000) である。

Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号 30-3-B1

JAN（日本名）：モリデュスタットナトリウム

JAN（英 名）：Molidustat Sodium



$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

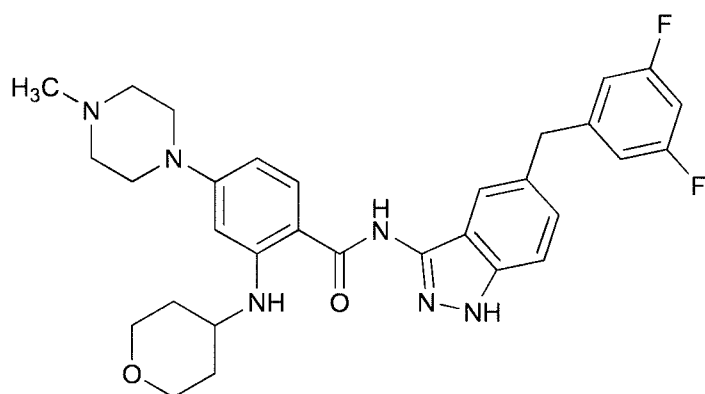
1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラーターナトリウム

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

登録番号 30-3-B3

JAN（日本名）：エヌトレクチニブ

JAN（英名）：Entrectinib



C₃₁H₃₄F₂N₆O₂

N-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

N-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

平成 8 年 6 月 25 日薬研第 24 号厚生省薬務局研究開発振興課長通知の別表 2
登録番号 8-3-2

| | 変更前 | 変更後 |
|-----------|---------------|---------------|
| JAN (英 名) | Pentetreotide | Pentetreotide |

※ (参考) JAN 日本名 : ペンテトレオチド

平成 30 年 9 月 4 日薬生薬審発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
の別紙 2

| 変更前 | | | | 変更後 | | | |
|-----|------------|---|--------------|-----|------------|---|-------------|
| No. | 旧JAN日本名 | | 新JAN日本名 | No. | 旧JAN日本名 | | 新JAN日本名 |
| 40 | 塩酸レナペネム水和物 | → | レナペネネム塩酸塩水和物 | 40 | 塩酸レナペネム水和物 | → | レナペネム塩酸塩水和物 |

STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL

| | |
|-------------------|--|
| USAN | incobotulinumtoxinA |
| PRONUNCIATION | in" koe bot" ue lye' num tox" in ay" |
| THERAPEUTIC CLAIM | Treatment of spasticity, cervical dystonia, benign essential blepharospasm and glabellar lines |

CHEMICAL NAMES

1. Botulinum Toxin A
2. highly purified Botulinum neurotoxin type A (free from complexing proteins)

STRUCTURAL FORMULA

```
1  PFV NKQFN YK DPV NGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIH NK IWVIPERDTF
51 TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDN YLKG V TKLFERIYST
101 DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
151 VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEE SLE
201 VDTNPLL GAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
251 EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIAS TLNKAK
301 SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLSEDTSGKF SVDKLKFDKL YKMLTEIYTE
351 DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
401 NGQNT EINN M NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSKTKS LDKGYNKALN
451 DLCIKVNNWD LFFSPSEDNF TNDLNKGEEI TS D TNIEAAE ENISLDLIQQ
501 YYLTFNF DNE PENISIENLS SDIIGQLELM PNIERFPNGK KYELDKYTMF
551 HYLRAQEF EH GKSRIALTNS VNEALLNPSR VYTFFSSDYV KKV NKATEAA
601 MFLGWVEQLV YDFTDETSEV STTDKIADIT IIPYIGPAL NIGNMLYKDD
651 FVGALIFSGA VILLEFIPEI AIPVLGTFAL VSYIANKVLT VQTIDNALSK
701 RNEKWDEVYK YIVTNWLAKV NTQIDLIRKK MKEALENQAE ATKAIINYQY
751 NQYTEEEKNN INFNIDDLSS KLNESINKAM ININKFLNQC SVSYLMNSMI
801 PYGVKRLEDF DASLKDALLK YIYDNRGT LI GQVDRLKDKV NNTLSTDIPF
851 QLSKYVDNQR LLSTFTEYIK NIINTSILNL RYESNHLIDL SRYASKINIG
901 SKVNFDPIDK NQIQLFNLES SKIEVILKNA IVYNSMYENF STSFWIRIPK
951 YFNSISLNNE YTIINCMENN SGWKVSLNYG EIIWTLQDTQ EIKQRVVF KY
1001 SQMINISDYI NRWIFVTITN NRLNNSKIYI NGRLIDQKPI SNLGNIHASN
1051 NIMFKLDGCR DTHRYIWI KY FNLFDKELNE KEIKDLYDNQ SNSGILKDFW
1101 GDYLQYDKPY YMLNLYDPNK YVDVNNVGIR GMYLKGPRG SVMTTNIYLN
1151 SSLYRGTKFI IKKYASGNKD NIVRNNDRVY INVVVKNKEY RLATNASQAG
1201 VEKILSALEI PDVGNLSQVV VMKSKNDQGI TNKCKMNLQD NNGNDIGFIG
1251 FHQFN NIAKL VASNWYNRQI ERSSRTL GCS WEFIPVDDGW GERPL
```

The processed protein consists of a light chain (precursor amino acid 1 – 437) and a heavy chain (precursor amino acids 448 – 1295) linked by a disulphide bridge between the cysteines at protein 429 and 453 of the precursor protein (respectively position 6 of the heavy chain).

MOLECULAR FORMULA

Light Chain: $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_9$
Heavy Chain: $C_{4422}H_{6863}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

MOLECULAR WEIGHT

150 kD

TRADEMARK

Xeomin[®]; Bocouture[®]

MANUFACTURER

Merz Pharmaceuticals GmbH

CODE DESIGNATION

NT 201

CAS REGISTRY NUMBER

93384-43-1