

## 審査報告書

令和8年4月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位  
[一般名] A 型ボツリヌス毒素  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和7年8月29日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第三部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の下肢痙縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、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

(変更なし)

### [用法及び用量]

#### 【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 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができ

るが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

#### 【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<sup>\*</sup>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<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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】

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>※</sup>に合計 ~~300~~400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 ~~300~~400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>※</sup>に合計 4~8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋等

#### 【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 ヲ所）に 1~2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、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 ヲ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。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 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。
2. 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。

## 審査報告(1)

令和8年3月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位  
[一般名] A 型ボツリヌス毒素  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和7年8月29日  
[剤形・含量] 1 パイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、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

(変更なし)

## [申請時の用法・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 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

## 【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

### 【瘧性斜頸】

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<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

### 【上肢痙縮】

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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】

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 ~~300~~400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 ~~300~~400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 4～8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋等

### 【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 ヲ所）に 1～

2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。

#### 【斜視】

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

##### ・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
- (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
- (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
- (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。

・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

#### 【痙攣性発声障害】

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

##### ・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

##### ・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

#### 【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

#### 【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

痙縮は、伸張反射の亢進を特徴とする運動障害であり、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷等の中樞神経系の損傷や、脳性麻痺、多発性硬化症等の慢性的な神経障害により引き起こされる。痙縮による下肢の姿勢異常として、股関節の内転・屈曲、膝関節の屈曲・過伸展、足関節の尖足・内反、足趾の屈曲、母趾過伸展等が生じ（BRAIN NURSING 2015; 31: 79-82）、関節可動域の制限や疼痛、歩行障害、介護・保清の妨げといった不具合を生じることが報告されている（Neurology 1995; 45: 712-7）。

本剤は A 型ボツリヌス毒素を有効成分とし、本邦では、2010 年 10 月に下肢痙縮に対して、1 回あたりの最大投与量を 300 単位として承認された。海外では、下肢痙縮に対して、1 回あたり最大投与量 400 単位の用量で、2026 年 3 月現在、米国及び欧州<sup>1)</sup>を含む 79 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者は、海外臨床試験成績等に基づき、本剤の下肢痙縮に対する最大投与量を 400 単位に増量する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 1 に示す臨床試験が提出された。また国内の使用実態に関する資料が提出された。

---

1) フランスを除く。フランスでは上下肢痙縮を適応として承認されており、下肢痙縮単独の最大投与量は設定されていない。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	191622-116 試験 5.3.5.1-1 (NCT01575054)	III	脳卒中後の下肢痙縮を有する成人患者	468	<u>二重盲検期</u> プラセボ又は本剤 300 単位を足関節底屈筋（腓腹筋、ヒラメ筋及び後脛骨筋）に筋肉内投与、さらに任意でプラセボ又は本剤最大 100 単位をそれ以外の下肢筋（長趾屈筋、短趾屈筋、長母趾屈筋、長母趾伸筋及び大腿直筋）に筋肉内投与 <u>非盲検期</u> 本剤最大 400 単位を対象筋（腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、短趾屈筋、長母趾屈筋、長母趾伸筋、大腿直筋及びハムストリングス）に 12 週間以上の間隔を空けて最大 3 回筋肉内投与	有効性 安全性

## 7.1 海外第III相試験（CTD 5.3.5.1-1: 191622-116 試験<2012年5月～2015年7月>）

脳卒中後の下肢痙縮を有する患者（目標症例数 418 例、各群 209 例<sup>2)</sup>）を対象に、本剤を最大 400 単位投与した際の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、12 週間の二重盲検期及び最長 42 週間の非盲検期から構成された。非盲検期は、二重盲検期から移行した再投与適格性評価基準<sup>3)</sup>を満たす患者に対して本剤の投与が可能とされた。

主な選択基準は、脳卒中後の下肢痙縮と診断され、スクリーニング及び二重盲検期の治験薬投与開始日で足関節底屈筋の Modified Ashworth Scale (MAS) スコアが 3 以上、ボツリヌス毒素による治療歴がない又はボツリヌス毒素による治療から二重盲検期における治験薬投与開始日までに 12 週以上（治験薬投与側の下肢に治療歴がある場合は 20 週以上）が経過している患者とされた。

二重盲検期における用法・用量（投与対象筋、投与量及び投与部位数）は、表 2 のとおりであり、各投与対象筋に対し、プラセボ又は本剤を単回筋肉内投与することとされた。非盲検期における用法・用量（投与対象筋、最大投与量及び最大投与部位数）は、表 3 のとおりであり、各投与対象筋に対し、本剤を 12 週間以上の投与間隔で最大 3 回筋肉内投与することとされた。

2) 試験計画時、主要評価項目である Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の期待値として、本剤群とプラセボ群の群間差を-0.3、標準偏差を 0.7 と仮定し、有意水準両側 5%の下、90%以上の検出力を確保できる被験者数を 232 例（各群 116 例）と算出した。さらに、脱落率 15%を考慮し、274 例（各群 137 例）を目標症例数に設定した。しかしながら、FDA からの要求を受けて、試験途中で米国における試験計画を co-primary の設定に変更したことに伴い、十分な検出力を確保するために症例数設計を次の通り変更した。主要評価項目である Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の期待値として、本剤群とプラセボ群の群間差を-0.3、標準偏差を 0.7 と仮定し、有意水準両側 5%の下、98%の検出力を確保できる被験者数を 356 例（各群 178 例）と算出した。さらに、脱落率 15%を考慮し、418 例（各群 209 例）を目標症例数に設定した。

3) 主な再投与適格性基準は以下のとおりである。  
 ・足関節底屈筋（腓腹筋、ヒラメ筋及び後脛骨筋）、大腿直筋及びハムストリングは、再治療を計画する対象の筋肉が MAS スコアが 1+以上であること。長趾屈筋、短趾屈筋、長母趾屈筋及び長母趾伸筋の再治療は、治験責任医師の臨床判断に基づく。  
 ・最終投与から少なくとも 12 週間が経過していること。

表2 二重盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数

投与対象筋	本剤投与量	投与部位数
必須投与筋 (計 300 単位)		
腓腹筋 (内側頭)	75 単位	3
腓腹筋 (外側頭)	75 単位	3
ヒラメ筋	75 単位	3
後脛骨筋	75 単位	3
任意投与筋 <sup>a)</sup> (最大計 100 単位)		
長趾屈筋	50 単位	2
短趾屈筋	25 単位	1
長母趾屈筋	50 単位	2
長母趾伸筋	25 単位	1
大腿直筋	100 単位	4
計	最大 400 単位	—

a) 治験担当医師の臨床的判断に基づき決定された。

表3 非盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数

投与対象筋	本剤最大投与量	最大投与部位数
腓腹筋 (内側頭)	75 単位	3
腓腹筋 (外側頭)	75 単位	3
ヒラメ筋	75 単位	3
後脛骨筋	100 単位	3
長趾屈筋	50 単位	2
短趾屈筋	25 単位	1
長母趾屈筋	50 単位	2
長母趾伸筋	25 単位	1
大腿直筋	100 単位	4
ハムストリングス	100 単位	4
計	最大 400 単位	—

無作為化された 468 例 (プラセボ群 235 例、本剤群 233 例、以下同順) 全例が ITT 集団とされ、ITT が主な有効性解析対象集団とされた。ITT のうち、治験薬を 1 回以上投与された 464 例 (233 例、231 例) が安全性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 18 例 (8 例、10 例) であり、主な中止理由は有害事象 6 例 (2 例、4 例)、自己都合 5 例 (3 例、2 例) であった。

非盲検期で本剤が投与された症例は、1~3 回目の投与でそれぞれ 447 例 (二重盲検期のプラセボ群からの移行例 226 例、二重盲検期の本剤群からの移行例 221 例、以下同順)、420 例 (214 例、206 例)、373 例 (185 例、188 例) であった。非盲検期 1~3 回目の治療サイクルでの中止例はそれぞれ 15 例 (7 例、8 例)、13 例 (7 例、6 例)、9 例 (4 例、5 例) であり、主な中止理由は、それぞれ自己都合 9 例 (5 例、4 例)、有害事象 4 例 (3 例、1 例)、自己都合 4 例 (1 例、3 例) であった。

有効性について、主要評価項目である、「Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値」は表 4 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表4 Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコア <sup>a)</sup> のベースラインからの変化量の平均値 (ITT)

	ベースライン	Week 4	Week 6	変化量の平均値 <sup>b), c)</sup> [95%信頼区間] <sup>d)</sup>	変化量の平均値 <sup>b)</sup> の群間差 <sup>e)</sup> [95%信頼区間] <sup>d)</sup>	p 値 <sup>e)</sup>
プラセボ群 (235 例)	4.1±0.25 (235)	3.5±0.91 (229)	3.4±0.97 (224)	-0.61 [-0.74, -0.48]	/	/
本剤群 (233 例)	4.1±0.27 (233)	3.3±0.93 (225)	3.3±0.99 (225)	-0.81 [-0.95, -0.68]		

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) MAS スコアで「0, 1, 1+, 2, 3, 4」の評価にはそれぞれ「0, 1, 2, 3, 4, 5」を与えて集計。

b) Week 4 及び Week 6 におけるベースラインからの変化量の平均値

c) 最小二乗平均値

d) 投与群、施設、ベースライン時の足関節 MAS スコア (3/4) 及び投与対象筋 (必須投与筋のみ/必須投与筋及び長趾屈筋・短趾屈筋・長母趾屈筋・長母趾伸筋のいずれか/必須投与筋及び大腿直筋) を共変量とした共分散分析に基づき算出。各被験者において、Week 4 又は Week 6 のいずれかの時点の値が欠測した場合、欠測していないもう一方の値を平均値として使用。Week 4 及び Week 6 いずれの時点も欠測した場合、欠測が生じた各時点について、当該被験者の観測値が存在する直近の時点の値を用いて、(当該被験者の直近の観測時点の値) × (欠測時点の群内平均値 ÷ 観測時点の群内平均値) の最も近い整数で補完し、補完後の Week 4 及び Week 6 の値の平均値を使用。

e) 有意水準両側 5%

二重盲検期における安全性について、全有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は表 5 のとおりであった。

表5 全有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況 (二重盲検期 <sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (233 例)	本剤群			
		全体 (231 例)	用量別		
			300 単位 (104 例)	325~375 単位 (36 例)	400 単位 (91 例)
全有害事象	82 (35.2)	96 (41.6)	45 (43.3)	15 (41.7)	36 (39.6)
プラセボ群又は本剤群 (全体) で 2%以上に認められた有害事象					
関節痛	3 (1.3)	10 (4.3)	6 (5.8)	1 (2.8)	3 (3.3)
四肢痛	11 (4.7)	11 (4.8)	5 (4.8)	1 (2.8)	5 (5.5)
背部痛	4 (1.7)	6 (2.6)	4 (3.8)	1 (2.8)	1 (1.1)
鼻咽頭炎	7 (3.0)	8 (3.5)	3 (2.9)	2 (5.6)	3 (3.3)
転倒	9 (3.9)	6 (2.6)	3 (2.9)	1 (2.8)	2 (2.2)
注射部位疼痛	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (1.9)	2 (5.6)	1 (1.1)
尿路感染	5 (2.1)	4 (1.7)	2 (1.9)	1 (2.8)	1 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 初回の治験薬投与から非盲検期における本剤投与又は試験中止/終了までに発現した有害事象を集計対象とした。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、表 6 のとおりであった。

表6 死亡以外の重篤な有害事象 (二重盲検期 <sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

プラセボ群 3.9% (9/233 例)	四肢痛 <sup>b)</sup> 、僧帽弁閉鎖不全症・縦隔出血・冠動脈疾患・筋骨格系胸痛、脳血管発作、囊胞性肺疾患、右脚ブロック・徐脈・二束ブロック・左脚ブロック、末梢性虚血、虚血性脳卒中、高血圧 (各 1 例)
本剤群 4.3% (10/231 例)	300 単位 (5 例)
	325~375 単位 (2 例)
	400 単位 (3 例)

a) 初回の治験薬投与から 12 週間 (84 日) 以内に発現した有害事象を集計対象とした。

b) 治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験中止に至った有害事象は、表 7 のとおりであった。

表7 治験中止に至った有害事象（二重盲検期<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団）

プラセボ群 0.9% (2/233 例)		脳血管発作、虚血性脳卒中（各1例）
本剤群 2.2% (5/231 例)	300 単位 (3 例)	尿中血陽性・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・バルビツール酸陽性・アヘン剤陽性・統合失調感情障害、肝癌、水疱（各1例）
	325～375 単位 (2 例)	リンパ浮腫、注射部位疼痛 <sup>b)</sup> （各1例）
	400 単位 (0 例)	—

a) 初回の治験薬投与から12週間（84日）以内に発現した有害事象を集計対象とした。

b) 治験薬との因果関係が否定されなかった。

全期間中に本剤を1回以上投与された被験者における有害事象の発現状況は、表8のとおりであった。

表8 全有害事象及び3%以上に認められた有害事象の発現状況（全期間<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団）

	本剤投与例 <sup>b)</sup>		
	プラセボ/本剤投与例 <sup>c)</sup> (226 例)	本剤/本剤投与例 <sup>d)</sup> (231 例)	全体 (457 例)
全有害事象	118 (52.2)	154 (66.7)	272 (59.5)
全体で3%以上に認められた有害事象			
転倒	15 (6.6)	13 (5.6)	28 (6.1)
関節痛	7 (3.1)	18 (7.8)	25 (5.5)
鼻咽頭炎	10 (4.4)	14 (6.1)	24 (5.3)
四肢痛	6 (2.7)	16 (6.9)	22 (4.8)
尿路感染	2 (0.9)	14 (6.1)	16 (3.5)
筋力低下	9 (4.0)	7 (3.0)	16 (3.5)
注射部位疼痛	5 (2.2)	10 (4.3)	15 (3.3)
背部痛	4 (1.8)	10 (4.3)	14 (3.1)

発現例数（発現割合（%））

a) プラセボ/本剤投与例では、非盲検期で本剤投与後に発現した有害事象を集計対象とした。

b) 本剤を1回以上投与された被験者

c) 二重盲検期にプラセボが投与され、非盲検期で本剤が投与された被験者

d) 全期間を通して本剤が投与された被験者

非盲検期における死亡は5例（腹腔内出血、腎不全、肺炎、心筋梗塞、小脳出血、各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

非盲検期における死亡以外の重篤な有害事象は、40例（てんかん、一過性脳虚血発作、血腫、虚血性脳卒中（各2例）、四肢損傷、慢性副鼻腔炎、悪心、硬膜下出血、低血圧、脳血管発作、末梢性虚血、疼痛、全身性強直性間代性発作、虫垂炎、嚢胞性肺疾患・2型糖尿病、高血圧クリーゼ、蜂巣炎、浮動性めまい、医療機器位置異常・ストーマ部感染・錯乱状態、うつ病、痛風、心不全・不安定狭心症、肺炎、椎間板障害、外傷後疼痛、単径ヘルニア、静脈血栓症、アルコール中毒、尿管結石、卵巣癌、自殺念慮、高血糖、呼吸窮迫、痙攣発作、脳循環不全、胆嚢蓄膿（各1例））に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

非盲検期において治験中止に至った有害事象は、10例（リンパ浮腫、筋力低下・変形性関節症、疲労、小脳出血、腹腔内出血、虚血性脳卒中・肺炎、心筋梗塞、足関節部骨折、卵巣癌・腎不全、全身健康状態低下、各1例）であった。そのうち、筋力低下・変形性関節症、疲労、足関節部骨折は本剤との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 国内使用実態調査

2024年7月～10月に下肢痙縮に対する本剤300単位超の投与に関する調査が実施された。

2023年3月1日～2024年2月29日における本剤投与患者登録データの集計を行い、患者数が延べ50例以上の施設を抽出し、さらに下肢への投与患者数が延べ100例以上又は上下肢への合計投与量が平均

400 単位以上の 117 施設を調査対象候補施設とした上で、地域、施設形態及び診療科が偏らないよう考慮しつつ、訪問での聞き取り調査が実施可能な 22 施設を調査対象施設とした。

22 施設（回答率 100%）のうち、10 施設から下肢痙縮に対する本剤 300 単位超の投与情報が得られ、計 41 例（300 単位超の投与回数として全 162 回）の詳細な情報が収集された。

### ① 患者背景

下肢痙縮に対して本剤 300 単位超が投与された 41 例の主な患者背景は表 9 のとおりであった。

表 9 患者背景

患者背景		患者数 (41 例)
性	男	30 (73.2)
	女	11 (26.8)
本剤初回投与时年齢	15 歳未満	0
	15 歳以上 65 歳未満	28 (68.3)
	65 歳以上	13 (31.7)
下肢痙縮の原因疾患	脳卒中	28 (68.3)
	脳性麻痺	0
	脊髄損傷	4 (9.8)
	頭部外傷	0
	多発性硬化症	2 (4.9)
	その他	7 (17.1)

例数（割合 (%)）

### ② 本剤の投与部位

本剤 300 単位超が投与された全 162 回の投与部位は表 10 のとおりであった。

表 10 投与部位

投与部位	総投与回数 (162 回)
下肢のみ	55 回
一側	17 回
両側	38 回
上下肢	107 回
下肢一側+上肢一側	73 回
下肢一側+上肢両側	9 回
下肢両側+上肢一側	16 回
下肢両側+上肢両側	9 回

### ③ 本剤の投与量及び投与回数

本剤 300 単位超の投与（全 162 回）における投与部位別の 1 回あたりの投与量及び投与筋別の投与状況（投与回数及び 1 回あたりの投与量）は、それぞれ表 11 及び表 12 のとおりであった。また、本剤 300 単位超が投与された 41 例の患者一人あたりの投与回数は、中央値で 2 回（最小 1 回、最大 18 回）であった。

表 11 投与部位別の 1 回あたりの投与量

投与部位別の 1 回あたりの投与量	投与回数
下肢合計	162 回
300 単位超 350 単位以下	55 回
350 単位超 400 単位未満	30 回
400 単位	64 回
400 単位超	13 回
下肢一側	99 回
300 単位超 350 単位以下	51 回
350 単位超 400 単位未満	11 回
400 単位	29 回
400 単位超	8 回
下肢両側	63 回
300 単位超 350 単位以下	4 回
350 単位超 400 単位未満	19 回
400 単位	35 回
400 単位超	5 回

表 12 投与筋別の投与状況

投与筋	投与例数	投与回数 <sup>a)</sup>	1 回あたりの投与量 (単位)	
腹横筋	1	1	50.0 [50.0, 50.0]	
腹直筋	1	1	75.0 [75.0, 75.0]	
腸腰筋	1	1	75.0 [75.0, 75.0]	
股関節内転筋	大内転筋	9	37	75.0 [25.0, 150.0]
	長内転筋	9	22	25.0 [25.0, 75.0]
	短内転筋	6	16	25.0 [25.0, 50.0]
	詳細不明	1	12	40.0 [30.0, 40.0]
大腿筋膜張筋	1	10	20.0 [20.0, 20.0]	
縫工筋	1	1	50.0 [50.0, 50.0]	
大腿四頭筋	大腿直筋	3	29	50.0 [25.0, 100.0]
	内側広筋	2	12	50.0 [25.0, 50.0]
	外側広筋	3	24	25.0 [25.0, 50.0]
	中間広筋	1	4	25.0 [25.0, 25.0]
	詳細不明	2	19	40.0 [30.0, 40.0]
ハムストリングス	大腿二頭筋	12	56	60.0 [25.0, 100.0]
	半腱様筋	16	52	50.0 [18.8, 90.0]
	半膜様筋	14	32	25.0 [18.8, 90.0]
	詳細不明	1	18	60.0 [40.0, 100.0]
下腿三頭筋	腓腹筋	36	181	100.0 [37.5, 300.0]
	ヒラメ筋	29	87	50.0 [20.0, 150.0]
	詳細不明	1	20	60.0 [60.0, 60.0]
後脛骨筋	28	133	50.0 [12.5, 175.0]	
前脛骨筋	4	21	40.0 [20.0, 100.0]	
長母趾屈筋	15	32	50.0 [12.5, 100.0]	
長母趾伸筋	2	9	25.0 [25.0, 50.0]	
短母趾屈筋	2	9	25.0 [25.0, 80.0]	
母趾内転筋	1	1	30.0 [30.0, 30.0]	
長趾屈筋	24	86	50.0 [12.5, 100.0]	
短趾屈筋	1	3	110.0 [110.0, 110.0]	
虫様筋	1	1	30.0 [30.0, 30.0]	
詳細不明	1	3	400.0 [400.0, 400.0]	

中央値 [最小値、最大値]

a) 同一投与サイクルにおいて、両下肢の同一筋に投与した場合には、投与回数を 2 として集計した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の有効性等の評価方針について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）成績に基づき、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの有効性及び安全性を評価することの妥当性について、以下のように説明している。

本剤は、国内外において下肢痙縮の効能・効果で承認を取得しており、下肢痙縮の診断及び治療体系

も国内外で差異はない。また、本剤は標的筋に直接注入され、速やかに神経筋接合部に作用する薬剤であり、薬物動態について人種差の影響を受けないことに加え、下腿筋の神経支配及び解剖学的構造にも白人とアジア人で差は認められない (Am J Phys Med Rehab 2005; 84: 680-3、J Pediatr Orthop B 2006; 15: 414-7、Surg Radio Anat 2009; 31: 615-21 等)。国内第Ⅲ相試験 (BTX108512 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (191622-116 試験) において、プラセボ又は本剤 300 単位を投与したときの MAS スコアのベースラインからの変化量の結果は表 13 のとおりであり、日本人下肢痙縮患者と外国人下肢痙縮患者で有効性に差異は認められていない。

表 13 MAS スコア<sup>a)</sup>のベースラインからの変化量 (BTX108512 試験 (FAS<sup>b)</sup>) 及び 191622-116 試験 (ITT<sup>c)</sup>)、二重盲検期)

	国内第Ⅲ相試験 (BTX108512 試験)						海外第Ⅲ相試験 (191622-116 試験)					
	プラセボ群			本剤 300 単位群			プラセボ群			本剤 300 単位群		
	評価例数	実測値	変化量	評価例数	実測値	変化量	評価例数	実測値	変化量	評価例数	実測値	変化量
ベースライン	62	4.2±0.43	—	58	4.3±0.45	—	107	4.0±0.19	—	104	4.1±0.23	—
1 週	62	3.7±0.99	-0.6±0.92	57	3.6±0.90	-0.7±0.78	—	—	—	—	—	—
2 週	—	—	—	—	—	—	107	3.6±0.83	-0.5±0.81	104	3.4±0.90	-0.6±0.89
4 週	62	3.7±0.97	-0.5±0.90	56	3.3±1.05	-1.0±0.89	105	3.5±0.82	-0.6±0.81	101	3.3±0.94	-0.7±0.95
6 週	61	3.7±0.99	-0.5±0.91	57	3.2±1.05	-1.1±0.93	102	3.4±1.01	-0.7±0.99	100	3.3±1.02	-0.7±1.04
8 週	61	3.7±0.96	-0.5±0.89	54	3.4±0.91	-0.9±0.82	106	3.4±0.89	-0.6±0.88	101	3.4±0.90	-0.7±0.92
12 週	61	3.8±0.88	-0.5±0.72	54	3.6±1.00	-0.6±0.83	104	3.7±0.72	-0.4±0.71	101	3.6±0.72	-0.4±0.73

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) MAS スコアで「0, 1, 1+, 2, 3, 4」の評価にはそれぞれ「0, 1, 2, 3, 4, 5」を与えて集計。

b) 無作為化され、足関節底屈筋にプラセボ又は本剤 300 単位を投与された被験者。

c) ITT のうち足関節底屈筋のみにプラセボ又は本剤 300 単位が投与された被験者が解析対象とされた。

また、国内第Ⅲ相試験 (BTX108512 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (191622-116 試験) (いずれも二重盲検期) において、プラセボ又は本剤 300 単位を投与したときの有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、日本人下肢痙縮患者と外国人下肢痙縮患者で安全性に臨床的に問題となるような違いは認められていない。

表 14 有害事象の発現状況 (BTX108512 試験及び 191622-116 試験、二重盲検期<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	国内第Ⅲ相試験 (BTX108512 試験)		海外第Ⅲ相試験 <sup>b)</sup> (191622-116 試験)	
	プラセボ群	本剤 300 単位群	プラセボ群	本剤群 (300 単位)
評価例数	62	58	233	104
全有害事象	27 (43.5)	26 (44.8)	80 (34.3)	45 (43.3)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (1.6)	5 (8.6)	9 (3.9)	5 (4.8)
治験中止に至った有害事象	0	3 (5.2)	2 (0.9)	3 (2.9)
いずれかの試験の本剤群で 2%以上に認められた有害事象				
鼻咽頭炎	11 (17.7)	8 (13.8)	6 (2.6)	3 (2.9)
筋肉痛	2 (3.2)	3 (5.2)	3 (1.3)	0
注射部位疼痛	1 (1.6)	3 (5.2)	3 (1.3)	2 (1.9)
狭心症	0	2 (3.4)	1 (0.4)	1 (1.0)
背部痛	1 (1.6)	1 (1.7)	4 (1.7)	4 (3.8)
四肢痛	1 (1.6)	0	11 (4.7)	5 (4.8)
関節痛	0	0	2 (0.9)	4 (3.8)
転倒	0	0	8 (3.4)	3 (2.9)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 初回の治験薬投与から 12 週間 (84 日) 以内に発現した有害事象を集計対象とした。

b) 本剤群は、本剤 300 単位が投与された被験者のみを対象とした。

以上より、海外第Ⅲ相試験 (191622-116 試験) 成績に基づき評価することは可能と判断した。

機構は、海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）成績に基づき、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの有効性及び安全性を評価することは差し支えないと考える。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、下肢痙縮患者に対して、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの有効性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）の主要評価項目である「Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値」について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 4）。本剤の投与量別の「Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値」は表 15 のとおりであり、いずれの投与量においても、プラセボ群と比較して本剤群で MAS スコアが改善する傾向が認められた。

表 15 投与量別の Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコア<sup>a)</sup>のベースラインからの変化量の平均値（191622-116 試験、二重盲検期、ITT）

投与量	治療群	ベースライン	Week 4	Week 6	変化量の平均値 <sup>b)</sup> の [95%信頼区間] <sup>d)</sup>	変化量の平均値 <sup>b)</sup> の群間差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] <sup>d)</sup>	
投与量別 <sup>e)</sup>	300～400 単位 (全体)	プラセボ群	4.1±0.25 (235)	3.5±0.91 (229)	3.4±0.97 (224)	-0.61 [-0.74, -0.48]	—
		本剤群	4.1±0.27 (233)	3.3±0.93 (225)	3.3±0.99 (225)	-0.81 [-0.95, -0.68]	-0.20 [-0.36, -0.05]
	300 単位	プラセボ群	4.0±0.19 (107)	3.5±0.82 (105)	3.4±1.01 (102)	-0.58 [-0.79, -0.38]	—
		本剤群	4.1±0.23 (104)	3.3±0.94 (101)	3.3±1.02 (100)	-0.73 [-0.93, -0.53]	-0.15 [-0.40, 0.11]
	325～375 単位	プラセボ群	4.1±0.28 (37)	3.3±1.21 (36)	3.3±1.11 (34)	-1.15 [-2.15, -0.15]	—
		本剤群	4.1±0.32 (36)	3.3±0.83 (36)	3.1±0.98 (36)	-1.21 [-2.15, -0.26]	-0.05 [-0.57, 0.46]
400 単位	プラセボ群	4.1±0.31 (87)	3.7±0.80 (86)	3.6±0.81 (86)	-0.57 [-0.78, -0.36]	—	
	本剤群	4.1±0.27 (91)	3.2±0.98 (88)	3.3±0.96 (89)	-0.95 [-1.17, -0.73]	-0.38 [-0.61, -0.14]	

平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

a) MAS スコアで「0, 1, 1+, 2, 3, 4」の評価にはそれぞれ「0, 1, 2, 3, 4, 5」を与えて集計。

b) Week 4 及び Week 6 におけるベースラインからの変化量の平均値

c) 最小二乗平均値

d) 投与群、施設、ベースライン時の足関節 MAS スコア（3/4）及び投与対象筋（必須投与筋のみ／必須投与筋及び長趾屈筋・短趾屈筋・長母趾屈筋・長母趾伸筋のいずれか／必須投与筋及び大腿直筋）を共変量とした共分散分析に基づき算出。

各被験者において、Week 4 又は Week 6 のいずれかの時点の値が欠測した場合、欠測していないもう一方の値を平均値として使用。Week 4 及び Week 6 のいずれの時点も欠測した場合、欠測が生じた各時点について、当該被験者の観測値が存在する直近の時点の値を用いて、（当該被験者の直近の観測時点の値）×（欠測時点の群内平均値÷観測時点の群内平均値）の最も近い整数で補完し、補完後の Week 4 及び Week 6 の値の平均値を使用。

e) 二重盲検期での投与量が 300 単位を下回っていたプラセボ群の 2 例並びに治験薬投与前に試験を中止していたプラセボ群の 2 例及び本剤群の 2 例は ITT 集団には含まれたが、投与量別の集計からは除外された。

本剤を 1 回あたり 400 単位までの用量範囲で繰返し投与したときの、足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の結果は表 16 のとおりであり、検討された本剤の用量範囲（最大 400 単位）において、繰返し投与により有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 16 足関節の MAS スコア<sup>a)</sup>のベースラインからの変化量 (191622-116 試験、ITT)

治療期	治験薬の 投与回数	評価時点	プラセボ/本剤投与例 <sup>b)</sup>			本剤/本剤投与例 <sup>c)</sup>		
			評価 例数	実測値	変化量	評価 例数	実測値	変化量
二重盲検期	1 回目	ベースライン	235	4.1±0.25	—	233	4.1±0.27	—
		2 週	233	3.6±0.83	-0.4±0.79	228	3.4±0.88	-0.6±0.85
		4 週	229	3.5±0.91	-0.6±0.86	225	3.3±0.93	-0.8±0.93
		6 週	224	3.4±0.97	-0.6±0.92	225	3.3±0.99	-0.8±0.97
		8 週	228	3.5±0.93	-0.6±0.87	227	3.4±0.92	-0.7±0.89
		12 週	226	3.8±0.64	-0.3±0.60	226	3.7±0.70	-0.4±0.67
非盲検期	2 回目	2 回目投与前	226	3.8±0.53	-0.2±0.50	221	3.7±0.66	-0.4±0.63
		6 週	225	2.8±1.05	-1.3±1.05	218	2.6±1.06	-1.5±1.06
		12 週	221	3.4±0.85	-0.7±0.85	217	3.3±0.81	-0.7±0.79
	3 回目	3 回目投与前	211	3.5±0.67	-0.6±0.67	203	3.5±0.60	-0.6±0.59
		6 週	211	2.5±1.06	-1.5±1.07	202	2.6±1.07	-1.5±1.07
		12 週	206	3.3±0.85	-0.8±0.84	197	3.3±0.82	-0.7±0.81
	4 回目	4 回目投与前	184	3.4±0.69	-0.7±0.69	185	3.5±0.65	-0.6±0.65
		6 週	181	2.5±1.09	-1.6±1.10	187	2.6±1.13	-1.5±1.11
		12 週	181	3.0±0.90	-1.1±0.89	181	3.0±0.92	-1.1±0.93

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) MAS スコアで「0, 1, 1+, 2, 3, 4」の評価にはそれぞれ「0, 1, 2, 3, 4, 5」を与えて集計。

b) 二重盲検期にプラセボが投与され、非盲検期で本剤が投与された被験者

c) 全期間を通して本剤が投与された被験者

以上より、下肢痙縮患者に対して、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの有効性は示された。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験(191622-116 試験)の主要評価項目である「Week 4 及び Week 6 における足関節の MAS スコアのベースラインからの変化量の平均値」について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、いずれの投与量においても、プラセボ群と比較して本剤群で MAS スコアが改善する傾向が認められたことを確認した。また、本剤を 1 回あたり最大 400 単位の用量範囲で繰返し投与したときに有効性が減弱する傾向は認められていないことを確認した。

以上より、下肢痙縮患者に対して、本剤を最大 400 単位で投与したときの有効性は示されたと判断する。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、下肢痙縮患者に対して、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの安全性について、以下のように説明している。

#### ① 海外第Ⅲ相試験 (191622-116 試験)

海外第Ⅲ相試験(191622-116 試験)の二重盲検期における、投与量別の有害事象等の発現割合は表 5～7 のとおりであった。1 回あたり 300～400 単位の用量範囲における投与量別の全有害事象等の発現割合に差は認められず、また、投与量増量に伴い特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

また、本剤の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに設定

されている、遠隔筋への影響を示唆する有害事象<sup>4)</sup>、過敏症反応に関連する有害事象<sup>5)</sup>及び転倒の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

本剤投与回数別の有害事象の発現割合は表 17 のとおりであった。投与回数の増加に伴い特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 17 有害事象の発現状況 (191622-116 試験、全期間<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	本剤の投与回数						
	1 回目		2 回目		3 回目		4 回目
治療群 <sup>b)</sup>	プラセボ/ 本剤投与例	本剤/ 本剤投与例	プラセボ/ 本剤投与例	本剤/ 本剤投与例	プラセボ/ 本剤投与例	本剤/ 本剤投与例	本剤/ 本剤投与例
評価例数	226	231	214	221	185	206	188
全有害事象	74 (32.7)	96 (41.6)	56 (26.2)	73 (33.0)	41 (22.2)	47 (22.8)	32 (17.0)
いずれかの治療群で2%以上に認められた有害事象							
関節痛	2 (0.9)	10 (4.3)	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (1.1)	4 (1.9)	0
四肢痛	3 (1.3)	11 (4.8)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	2 (0.9)	8 (3.5)	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.7)	2 (1.0)	0
尿路感染	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.5)	5 (2.3)	0	4 (1.9)	1 (0.5)
転倒	7 (3.1)	6 (2.6)	4 (1.9)	2 (0.9)	4 (2.2)	5 (2.4)	0
注射部位疼痛	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
背部痛	2 (0.9)	6 (2.6)	2 (0.9)	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0
筋力低下	7 (3.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) プラセボ/本剤投与例では、非盲検期で本剤投与後に発現した有害事象を集計対象とした。

b) プラセボ/本剤投与例：二重盲検期にプラセボが投与され、非盲検期で本剤が投与された被験者  
本剤/本剤投与例：全期間を通して本剤が投与された被験者

## ② 国内使用実態調査

国内使用実態調査において、下肢痙縮に対する本剤 300 単位超の投与情報が得られた 41 例 (7.2 参照) の安全性を確認した。41 例のうち 1 例に有害事象 (左内頸動脈閉塞症及び中大脳動脈閉塞症による脳梗塞) が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

## ③ 国内特定使用成績調査

上肢痙縮及び下肢痙縮患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例 995 例のうち、下肢痙縮に対して本剤 300 単位超が投与された 9 例について、安全性に関する評価を行った。9 例の下肢への最大 1 回投与量の内訳は、300 単位超 350 単位以下が 5 例、350 単位超 400 単位未満が 1 例、400 単位が 3 例であった。

安全性について、9 例のうち 1 例で初回投与 (上肢 160 単位、下肢 240 単位、計 400 単位) 後に有害事象 (筋力低下) が認められた。当該事象は、本剤との因果関係ありと判断されたが、非重篤であり、

### 4) MedDRA PT で以下に該当する事象

徐脈、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、便秘、口内乾燥、嚥下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、構語障害、第 7 脳神経麻痺、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、弛緩性麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺、尿閉、骨盤底筋力低下、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全

### 5) MedDRA SOC 「免疫障害」に含まれる事象及び MedDRA PT で以下に該当する事象

急性汎発性発疹性膿疱症、皮膚血管炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、表皮壊死、多形紅斑、剥脱性発疹、皮膚壊死、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、後天性表皮水疱症、水疱、水疱性膿疱疹、結膜炎、角膜剥離、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、表皮融解、表皮水疱症、性器潰瘍形成、口唇上皮剥脱、口腔内潰瘍形成、皮膚粘膜潰瘍形成、粘膜小水疱、粘膜びらん、粘膜剥脱、粘膜壊死、粘膜潰瘍、ニコルスキー現象、皮膚粘膜眼症候群、口腔粘膜剥脱、口腔咽頭水疱形成、類天疱瘡、天疱瘡、陰茎皮膚剥脱、皮膚びらん、皮膚剥脱、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、口内炎、舌粘膜剥脱、腔粘膜剥脱、腔潰瘍、女性外陰部潰瘍、外陰腔潰瘍、鎮痛剤喘息症候群、喘息、運動誘発喘息、遅発性喘息、喘息クリーゼ、気管支反応性亢進、気管支痙攣、小児喘息、職業性喘息、反応性気道機能不全症候群、喘息発作重積、アレルギー性気管支炎、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器疾患、アレルギー性呼吸器症状、アレルギー性胞隔炎、気管支閉塞、奇異性気管支痙攣、シャルコー・ライデン結晶、努力呼吸量減少、機能的残気量増加、過換気、低炭酸症、低酸素症、肺過膨脹、閉塞性気道障害、炭酸ガス分圧低下、最大呼吸流量異常、最大呼吸流量減少、PO<sub>2</sub> 低下、呼吸延長、肺感作、呼吸性アルカローシス、可逆性気道閉塞、頻呼吸、喘鳴

2 回目投与前に回復した。

#### ④ 本剤の市販後の安全性情報

本剤の定期的安全性最新報告（PSUR）（収集期間：1990 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日まで）では、本剤の最初の承認日（国際誕生日：1989 年 12 月 29 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。下肢痙縮患者に対して本剤 300 単位超の投与による安全性も含めて確認した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）において、本剤の投与量の増量に伴い、全有害事象及び特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを確認した。また、国内使用実態調査等において、本剤を最大投与量 300 単位超で投与したときに、臨床上懸念される有害事象の発現は認められていない。

以上を踏まえ、本剤の投与に当たっては、講習を受講し、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・経験のある医師により、既承認の用法・用量に対する注意喚起に準じて投与されることを前提とすれば、本剤を最大投与量 400 単位で投与したときの安全性は許容可能と判断した。

#### 7.R.4 最大投与量を増量することの臨床的意義について

申請者は、成人下肢痙縮患者に対して本剤の最大投与量を 300 単位から 400 単位に増量することの臨床的意義について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドラインにおいて、成人下肢痙縮に対してボツリヌス毒素による治療が推奨されている（脳卒中治療ガイドライン 2021（改訂 2025）、Spasticity in adults: management using botulinum toxin. Royal College of Physicians 2018 等）。本剤は、国内外で下肢痙縮の効能・効果で承認されているが、1 回あたり最大投与量は国内外で異なる。本邦では、下肢痙縮患者の足関節底屈筋（腓腹筋、ヒラメ筋及び後脛骨筋）に本剤合計 300 単位が投与された国内第Ⅲ相試験（BTX108512 試験）成績に基づき、下肢痙縮に対する 1 回あたりの最大投与量は 300 単位とされた（平成 22 年 7 月 14 日付け「ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位」審査報告書）。一方、米国及び欧州<sup>1)</sup>等では、足関節底屈筋に加えて、足趾屈筋、足趾伸筋及び膝関節伸筋に任意で最大 100 単位（合計最大 400 単位）を投与することが可能とした海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）成績に基づき、1 回あたりの最大投与量は 400 単位で承認されている。

下肢痙縮のボツリヌス治療においては、足関節底屈筋、足趾筋等が一般的な治療対象であり（神経治療 2013; 30: 471-94）、下肢の広範囲な筋への治療が必要な場合に、本邦における現在の本剤の承認用量の上限 300 単位では、十分量を投与することが難しい現状が報告されている（脳卒中 2016; 38: 363-8、理学療法科学 2015; 30: 439-43）。

以上より、本邦においても、成人下肢痙縮に対して本剤の最大投与量を 400 単位に増量することは臨床的意義があり、医療上の必要性が高い。

機構は、申請者の説明等を踏まえると、本邦において、成人本剤の最大投与量を 400 単位に増量し、臨床現場に提供する意義は高いと考える。

### 7.R.5 用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験（191622-116 試験）の結果、本剤を最大 400 単位投与したときの成人の下肢痙縮患者に対する有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性も許容可能と考えられること（7.R.3 参照）から、成人の下肢痙縮患者に対する本剤の 1 回あたりの最大投与量を、申請どおり 400 単位へ増量することは差し支えないと考える。

成人及び小児の下肢痙縮に対して本剤の投与対象となる緊張筋を医師が適切に同定して投与できるよう、現在実施されている適正使用の方策（本剤投与に当たっての医師の講習・実技セミナーの受講、医師向けウェブサイトで投与筋同定の方法に関する解説及び質疑応答集を掲載等）が適切に実施されることを前提とすれば、本剤の投与対象となる緊張筋の例示に、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋を追記することは差し支えないと考える。

#### 【用法・用量】（下線部追加、取消線部削除）

〈下肢痙縮〉

成人

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~~400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 ~~300~~400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋\*に合計 4~8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋等

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験成績及び国内外における製造販売後の安全性情報を踏まえると、本剤を成人下肢痙縮患者に対して 300 単位を超えて投与する際には、既承認用量と同様の有害事象等の発現には注意を要するものの、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような特段の懸念となる事象は認められていないことから、製造販売後調査等の実施は不要と考えた。成人下肢痙縮に対して本剤 400 単位を上限として投与する際の安全性は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討する。

機構は、7.R.3 における検討及び申請者の説明を踏まえると、現時点では、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動下で収集を行い、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討する方針は適切と判断する。

## **8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の下肢痙縮に対する最大 400 単位投与時の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 27 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位  
[一 般 名]                    A 型ボツリヌス毒素  
[申 請 者]                    グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]                令和 7 年 8 月 29 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下肢痙縮に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

#### [用法・用量]

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 4~8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

<sup>\*</sup>緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋等

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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。

成人

投与筋	投与量（単位） <sup>注1)</sup>	投与部位数（部位）
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
長母趾屈筋	50	2
長趾屈筋	50	2
短趾屈筋	25	1

注1) 1回あたりの合計投与量は最大400単位であるため、最大投与量を超えないよう投与筋、投与量を適宜調整すること。

小児

投与筋	投与量（単位/kg）	投与部位数（部位）
腓腹筋（内側頭）	1.0～2.0	2
腓腹筋（外側頭）	1.0～2.0	2
ヒラメ筋	1.0～2.0	2
後脛骨筋	1.0～2.0	2

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

## 治験依頼者

- ・ 監査計画書及び監査報告書を適切に保存していなかった。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

#### [効能・効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、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

(変更なし)

#### [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 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

##### 【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<sup>※</sup>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<sup>※</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・ 初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・ 症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は

8 週以上とすること。

※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

成人

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 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 3~6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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】

成人

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~~400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 ~~300~~400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、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。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 4~8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、長母趾屈筋、長趾屈筋、短趾屈筋等

#### 【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 ヲ所）に 1~2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。

#### 【斜視】

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

- ・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
- (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
- (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
- (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。

・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

#### 【痙攣性発声障害】

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

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

#### [承認条件]

1. 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。
2. 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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-treat	—
MAS	Modified Ashworth Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位