

製品情報概要



【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、眉間の表情皺及び目尻の表情皺以外には使用しないこと。
[ミオクローヌス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、ボトックス注用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) **本剤を使用する場合は、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。**
- (3) 頸部関連筋へのボトックス注用の投与により、呼吸困難があらわれることがある。[ボトックス注用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。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。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。]
- (4) 眼瞼痙攣患者に、ボトックス注用を1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 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)
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 他のボツリヌス毒素製剤にて治療中の患者(「相互作用」の項参照)



BOTOX VISTA[®]

ボトックスビスタ[®] 注用50単位

CONTENTS

開発の経緯	p 3
ボトックスビスタ [®] 注用50単位の特徴	p 4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	p 6
臨床成績	p 15
薬物動態	p 32
薬効薬理	p 33
一般薬理試験及び毒性試験	p 37
製剤学的事項	p 39
取扱い上の注意・包装・関連情報	p 40
ボトックスビスタ [®] 注用50単位の調製法、失活・廃棄法・記録	p 41
主要文献	p 42
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	p 42

開発の経緯

ボトックス[®]は、ボツリヌス菌*Clostridium botulinum*により産生されるA型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。A型ボツリヌス毒素は、末梢の神経筋接合部において神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋伝達を抑制し、筋弛緩作用を示す。米国の眼科医であるScottらはその作用に着目し、1973年に「斜視」の薬物療法を検討する目的でサルの上眼筋に投与したところ、全身性の毒性を発現することなく、持続的な効果発現が認められた¹⁾。これを契機に、A型ボツリヌス毒素の筋弛緩作用を臨床応用する試みが進められた。1988年初頭より、Scottの要請を受けて米国アラガン社が開発に携わり、「斜視」および「眼瞼痙攣」を適応症としてFDAの承認を取得した。

日本においては、アラガン株式会社がボトックス[®] 注用100単位の臨床開発を進め、1996年に「眼瞼痙攣」を効能・効果として輸入承認された。その後、2000年に「片側顔面痙攣」、2001年に「痙攣性斜頸」の追加効能が承認された。2005年12月13日より、グラクソ・スミスクライン株式会社が本剤の日本と中国における開発権および販売権の供与を受けた。その後、2008年10月には「ボトックス[®] 注用50単位」の剤形が承認され、さらに2009年2月に「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」、2010年10月に「上肢痙縮、下肢痙縮」、2012年11月に「重度の原発性腋窩多汗症」、2015年6月に「斜視」の追加効能が承認されている。

ボトックスビスタ[®]／ボトックス[®]は1989年に米国アラガン社がFDAより承認を取得して以来、2015年6月現在91ヵ国で承認されている。

「65歳未満の成人における眉間の表情皺」の効能・効果については、国内では2001年に臨床試験が開始され、2002年11月より第Ⅲ相試験、2004年3月より長期投与試験が実施された。2009年1月に「65歳未満の成人における眉間の表情皺」を効能・効果として「ボトックスビスタ[®] 注用50単位」が承認され、同年2月に販売が開始された。その後2010年11月に日本における「ボトックスビスタ[®] 注用50単位」の製造販売承認がアラガン・ジャパン株式会社に承継された。

「65歳未満の成人における目尻の表情皺」の効能・効果については、国内では2016年5月に承認された。眉間又は目尻の表情皺を含む除皺については、カナダ、オーストラリア、米国、フランスをはじめ、世界80ヵ国以上で承認されている。

なお、承認条件(p.40)に基づき、アラガン・ジャパン株式会社ではボトックスビスタ[®] 注用50単位の適正で安全な使用を目的として、以下の対策を実施している。

- 使用資格を有する医師による使用(講習受講による資格制度)
- 使用施設での納入記録および失活・廃棄の管理記録の徹底

1) Scott AB, et al. Invest Ophthalmol 12: 924-927, 1973

ボトックスビスタ[®]注用50単位の特徴

- 1 本剤は局所的な神経筋伝達阻害作用により筋肉を弛緩させるため、筋肉の過度の緊張による「眉間又は目尻の表情皺」を改善します(p.15～28)。
- 2 1回の注射の効果は通常3～4ヵ月持続します(p.22、25、27)。
- 3 眉間又は目尻の表情皺に対する治療としては、施術時間が比較的短く侵襲の少ない簡便な治療法です。
- 4 眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験において、総症例578例中、188例(32.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、頭痛31例(5.4%)、眼瞼下垂29例(5.0%)、そう痒感24例(4.2%)でした。
眉間の表情皺を対象とした海外臨床試験において、安全解析対象症例778例中、130例(16.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、頭痛45例(5.8%)、眼瞼下垂25例(3.2%)、注射部位疼痛10例(1.3%)でした(承認時)。
眉間の表情皺を対象とした使用成績調査において、安全解析対象症例1566例中、14例(0.89%)に副作用が報告されました。その内訳は、眼瞼下垂3例(0.19%)、注射部位疼痛3例(0.19%)、帯状疱疹1例(0.06%)、口の錯感覚1例(0.06%)、筋萎縮1例(0.06%)、ざ瘡1例(0.06%)、アレルギー性皮膚炎1例(0.06%)、湿疹1例(0.06%)等でした(再審査申請時)。
目尻の表情皺を対象とした(本剤24単位及び12単位による)国内臨床試験において、総症例294例中、70例(23.8%)に初回治療後90日以内に有害事象が報告されました。これらの有害事象のうち、副作用と判断されたものではありませんでした。本剤24単位による目尻の表情皺を対象とした海外臨床試験において、総症例526例中、166例(31.6%)に有害事象が報告されました。よくみられた副作用は眼瞼浮腫5件(1.0%)でした。
目尻の表情皺(本剤24単位又は12単位)及び眉間の表情皺(本剤20単位)を同時に治療した国内臨床試験において、総症例100例中、28例(28.0%)に初回治療後90日以内に有害事象が報告されました。本剤44単位を投与した被験者によくみられた副作用は眼瞼下垂で、47例中4例(8.5%)に発現しました。同様に、本剤32単位を投与した被験者では、53例中2例(3.8%)に眼瞼下垂が発現しました。海外臨床試験では、目尻の表情皺と眉間の表情皺の同時治療においてよくみられた副作用はありませんでした。

また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血清病、重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔、嚥下障害、呼吸障害、痙攣発作があらわれたとの報告があります。

(p.10 ~ 11, 29 ~ 31)

製品情報(ドラッグインフォメーション)

- 詳細は製品添付文書をご参照ください。
- 「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご注意ください。

※2016年5月改訂(第7版)(_:改訂箇所)

警告・禁忌

- ※ **【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、眉間の表情皺及び目尻の表情皺以外には使用しないこと。
[ミオクローヌ性ジストニー、脳性麻痺及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、ボツクス注用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) **本剤を使用する場合は、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。**
 - (3) 頸部関連筋へのボツクス注用の投与により、呼吸困難があらわれることがある。[ボツクス注用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。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。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。]
 - (4) 眼瞼痙攣患者に、ボツクス注用を1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 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)
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 他のボツリヌス毒素製剤にて治療中の患者(「相互作用」の項参照)

組成・性状

	成分名	含有量(1バイアル中)	備考
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50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	
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

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。

※効能・効果

65歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺

効能・効果に関連する使用上の注意

高齢者(65歳以上)への投与は推奨できない。[[高齢者への投与]の項参照]

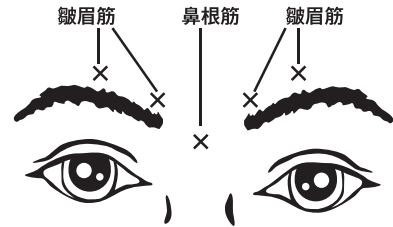
※用法・用量

眉間の表情皺：

通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計10～20単位を左右の皺眉筋に各2部位(合計4部位)及び鼻根筋1部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

〈注射部位〉

(図1)

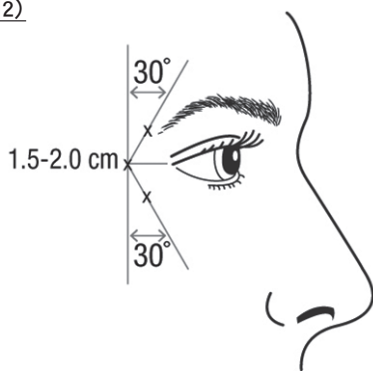


目尻の表情皺：

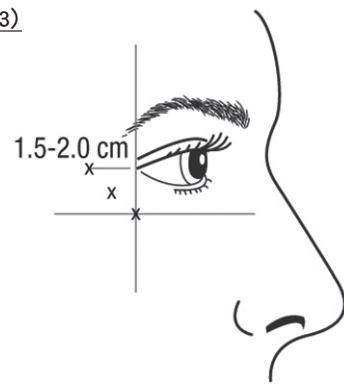
通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計12～24単位を左右の眼輪筋の外側に各3部位(合計6部位)に均等に分割して筋肉内注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図2のように投与する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図3のように投与する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

〈注射部位〉

(図2)



(図3)



用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 使用にあたっては本剤の用法・用量を遵守すること。眉間の表情皺への1回の投与量は最大で合計20単位までとすること。目尻の表情皺への1回の投与量は最大で合計24単位までとすること。眉間の表情皺と目尻の表情皺を同時に治療する場合は、1回の投与量は合計で最大44単位までとすること。
- (2) 眉間の表情皺の治療時において眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋周囲へ投与することを避けること。特に眉間周囲の下制筋群(鼻根筋、皺眉筋、眉毛下制筋)が大きな患者において皺眉筋へ投与する際は、骨眼窩上隆起から1cm以上上方に投与すること。
- (3) 目尻の表情皺の治療時において眼障害の発現を減らすために、外眼角を通る縦線より内側及び頬骨下端近位へ投与することを避けること。眼輪筋内側部の眼窩骨の1cm以上外側又は外眼角の1.5cm以上外側に投与すること。
- (4) 目尻の表情皺の治療における注射時は、注射針は針先端の斜め部分を上にして、目とは反対の向きに刺入すること。
- (5) 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。
- (6) 他のボツリヌス毒素製剤による治療が必要な患者又は治療中の患者は、その治療を優先し、本剤の同時投与は避けること。[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、有効性及び安全性は確立しておらず、同時投与した場合には、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。](【禁忌】及び【相互作用】の項参照)]

使用上の注意

1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。](【相互作用】の項参照)
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]

※ 2 重要な基本的注意

- (1) 眉間の表情皺及び目尻の表情皺以外の適応に対して本剤を絶対に使用しないこと。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及び斜視の適応に対しては、ボトックス注用50単位又はボトックス注用100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、効果は通常3～4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) 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。
 - 5) 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。]

- 6) 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。]
- 7) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤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。
- (5) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (6) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋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、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」の項参照]
- (7) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(「副作用」の項参照)

3 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は避けること。	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。

(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 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 チアブリド塩酸塩、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。

※ 4 副作用

眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験において、総症例578例中、188例(32.5%)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、頭痛31例(5.4%)、眼瞼下垂29例(5.0%)、そう痒感24例(4.2%)であった。眉間の表情皺を対象とした海外臨床試験において、安全解析対象症例778例中、130例(16.7%)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、頭痛45例(5.8%)、眼瞼下垂25例(3.2%)、注射部位疼痛10例(1.3%)であった(承認時)。

眉間の表情皺を対象とした使用成績調査において、安全解析対象症例1566例中、14例(0.89%)に副作用が報告された。その内訳は、眼瞼下垂3例(0.19%)、注射部位疼痛3例(0.19%)、帯状疱疹1例(0.06%)、口の錯感覚1例(0.06%)、筋萎縮1例(0.06%)、ざ瘡1例(0.06%)、アレルギー性皮膚炎1例(0.06%)、湿疹1例(0.06%)等であった(再審査申請時)。

目尻の表情皺を対象とした(本剤24単位及び12単位による)国内臨床試験において、総症例294例中、70例(23.8%)に初回治療後90日以内に有害事象が報告された。これらの有害事象のうち、副作用と判断されたものはなかった。本剤24単位による目尻の表情皺を対象とした海外臨床試験において、総症例526例中、166例(31.6%)に有害事象が報告された。よくみられた副作用は眼瞼浮腫5件(1.0%)であった。

目尻の表情皺(本剤24単位又は12単位)及び眉間の表情皺(本剤20単位)を同時に治療した国内臨床試験において、総症例100例中、28例(28.0%)に初回治療後90日以内に有害事象が報告された。本剤44単位を投与した被験者によくみられた副作用は眼瞼下垂で、47例中4例(8.5%)に発現した。同様に、本剤32単位を投与した被験者では、53例中2例(3.8%)に眼瞼下垂が発現した。海外臨床試験では、目尻の表情皺と眉間の表情皺の同時治療においてよくみられた副作用はなかった。

(1) 重大な副作用^{注)}

- 1) **ショック、アナフィラキシー、血清病**(頻度不明)：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**(頻度不明)：**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**(頻度不明)、**呼吸障害**(0.02%)：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、ボトックス注用の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) **痙攣発作**(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。

(2) その他の副作用^{注)}

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。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	眼瞼下垂	兎眼、顔面麻痺、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)	眼瞼外反、眼瞼内反、閉瞼不全
眼		複視、霧視(感)、羞明、眼脂、流涙、眼痛	眼の刺激、斜視、結膜炎、眼の乾燥感、角膜炎、角膜糜爛、視力低下
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)	乾癬様皮疹、多形紅斑
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑、注射部熱感、 <u>注射部位疼痛</u>	注射部ひきつり感、注射部感染、近隣筋の疼痛及び緊張亢進
血液		白血球減少	血小板減少
消化器		嘔気、下痢、口内乾燥	嚥下障害、食欲不振、嘔吐、腹痛
精神神経系	頭痛	めまい、失神、感覚異常	神経根障害、しびれ感
その他		顔面痛、発熱、CK(CPK)上昇、感冒様症状	脱力(感)、倦怠(感)、耳鳴、聴力低下、発汗、脱神経性萎縮/筋萎縮、筋肉痛、肝機能検査異常

注)：副作用の発現頻度は、眉間の表情皺及び目尻の表情皺を対象とした海外臨床試験、国内臨床試験及び使用成績調査(再審査申請時)の結果を合算し算出した。なお、発現頻度が算出できなかった副作用については、頻度不明とした。

※ 5 高齢者への投与

眉間の表情皺の適応では65歳以上の日本人における使用経験がほとんどない。目尻の表情皺の適応で65歳以上の日本人への使用経験はない。また、眉間の表情皺及び目尻の表情皺を対象とした本剤の海外臨床試験において、65歳以上の高齢者では65歳未満の非高齢者よりも有効性が低く、有害事象発現率は高くなることが認められている。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

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、ボトックス注用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

小児等に対する安全性は確立していない(本剤の適応では使用経験がない)。

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、構語障害、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、適用部位の筋肉内のみ注射すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。投与する液量が多い場合には目的とする筋肉以外の部位へ拡散するおそれがあるため、各投与部位への投与容量は0.1mLを超えないこと。

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
1.25mL	4.0単位/0.1mL
2.5mL	2.0単位/0.1mL

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

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

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。

・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。

3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

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。

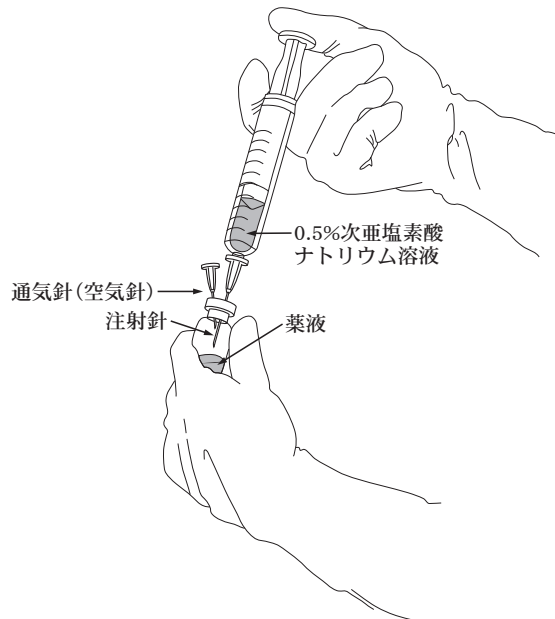
(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、ボトックス注用による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。

(3) 外国において、妊娠初期にボトックス注用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。

ボトックスビスタ注用50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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は、p.6～14をご参照ください。
本剤のご使用にあたっては、承認条件 (p.40) にご留意ください。

眉間の表情皺 国内第Ⅲ相試験²⁾

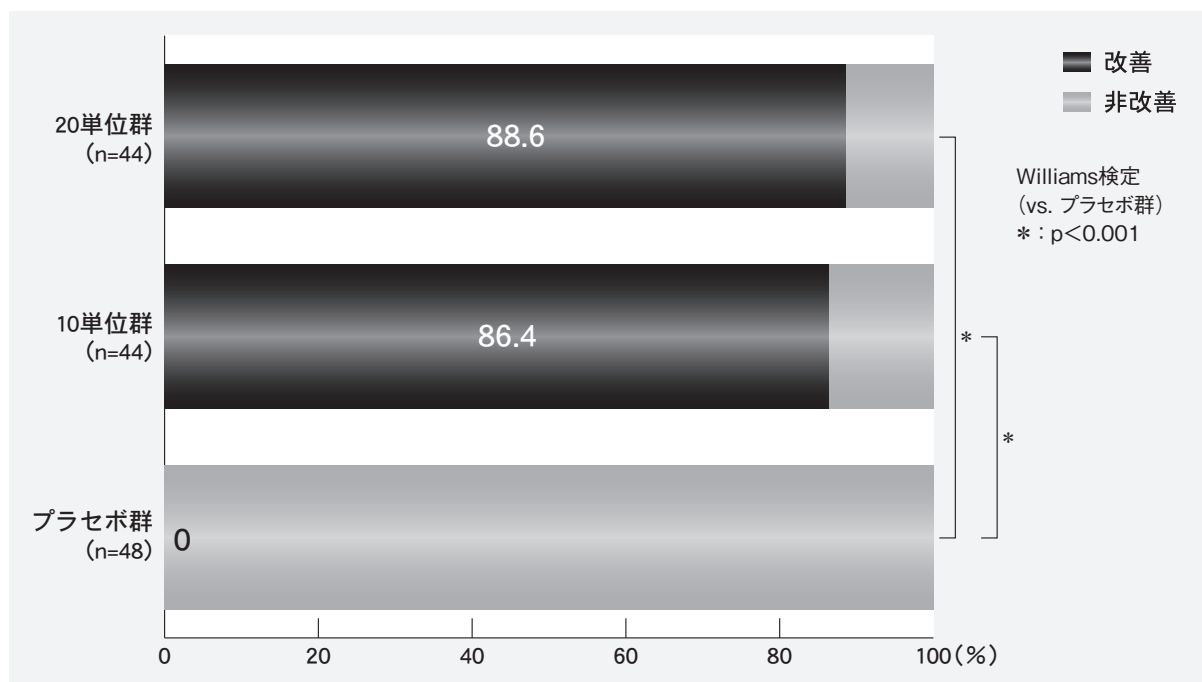
Harii K, et al. Aesthetic Plast Surg 32(5): 724-730, 2008, 承認時評価資料 (191622-908試験)
利益相反: 本試験に関わる費用はアラガン社が負担した。

- **目的** 眉間の表情皺を有する患者を対象とし、ボトックスビスタ[®] の10単位または20単位を単回投与したときの有効性をプラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検証する。また、安全性について検討する。
- **試験デザイン** プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験
- **対象** 眉間の表情皺の形成に関与する表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「中等度」または「高度」の患者142例 (年齢: 20歳以上65歳未満)
- **方法** 対象を本剤10単位群、20単位群、プラセボ群に無作為割り付けし、左右の皺眉筋に各2部位 (合計4部位)、および鼻根筋1部位に単回筋肉内注射した (各部位への投与量は10単位群2単位、20単位群4単位、プラセボ群0単位)。投与後観察期間は16週間とした。
- **評価項目** 有効性評価項目
 主要評価項目: 投与4週後における表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度評価
 副次評価項目: 最大緊張時の皺の程度評価、平静時の皺の程度評価、患者による皺の改善度評価
 その他の評価項目: 患者による満足度評価
安全性評価項目
 有害事象、臨床検査、バイタルサイン (血圧および脈拍数)

最大緊張時の皺に対する効果

■ 投与4週後の最大緊張時の皺の程度評価(主要評価項目)

投与4週後の最大緊張時の皺の改善率は10単位群86.4% (38/44例)、20単位群88.6% (39/44例)で、両群ともにプラセボ群と比較して有意に改善した ($p < 0.001$, Williams検定)。

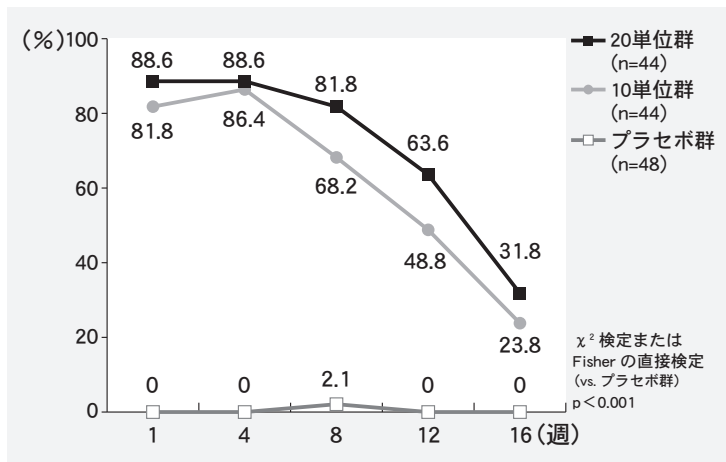


〈評価基準〉

「眉をおもいきりひそめて、しかめ面を作ってください。その際に目はつぶらないようにしてください。」と患者に説明し、形成された眉間の表情皺の程度を4段階で評価する。

程度	補足説明	
3. 高度	皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できない程度。	非改善
2. 中等度	皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できる程度。	
1. 軽度	皺の形成が視認できる。	改善
0. なし	皺の形成が視認できない。	

■ 最大緊張時の皺の程度評価の推移(副次評価項目)



本剤投与による最大緊張時の皺の程度の改善率は投与4週後にピークを示し、徐々に低下した。20単位群と10単位群では群間に統計学的な有意差は認められなかったが(χ²検定)、投与後のいずれの週においても20単位群の改善率は10単位群に比べて高かった。また、すべての観察時期において、10単位群、20単位群は、ともにプラセボ群に比べて有意に改善した(p<0.001、χ²検定またはFisherの直接検定)。

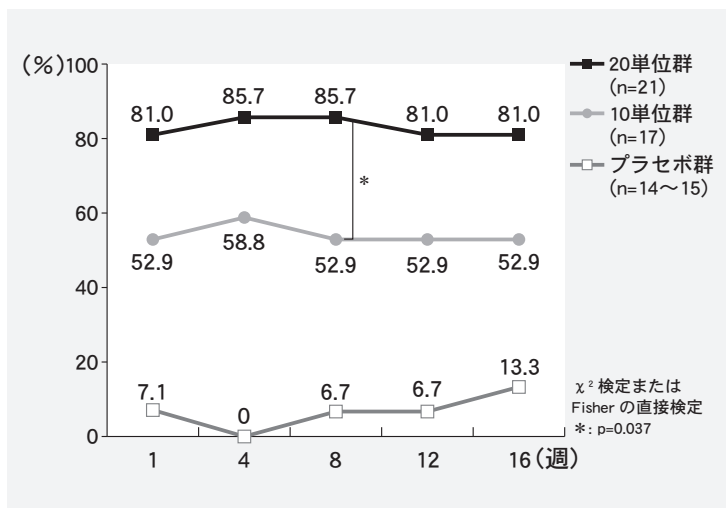
〈評価基準〉

「眉をおもいきりひそめて、しかめ面を作ってください。その際に目はつぶらないようにしてください。」と患者に説明し、形成された眉間の表情皺の程度を4段階で評価する。

程度	補足説明	
3. 高度	皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できない程度。	非改善
2. 中等度	皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できる程度。	
1. 軽度	皺の形成が視認できる。	改善
0. なし	皺の形成が視認できない。	

■ 平静時の皺に対する効果

■ 平静時の皺の程度評価の推移(副次評価項目、部分集団解析)



投与開始時の平静時の皺の程度がグレード3および2であった症例における平静時の皺の程度の改善率は、すべての観察時期で20単位群はプラセボ群と比べて有意に改善した(p<0.001、χ²検定)。また、10単位群もプラセボ群と比べて有意に改善した(p≤0.019、χ²検定またはFisherの直接検定)。さらに、投与8週後、20単位群は10単位群と比較して有意に改善したが(p=0.037、Fisherの直接検定)、その他の観察時期では有意差がみられなかった(χ²検定またはFisherの直接検定)。

〈評価基準〉

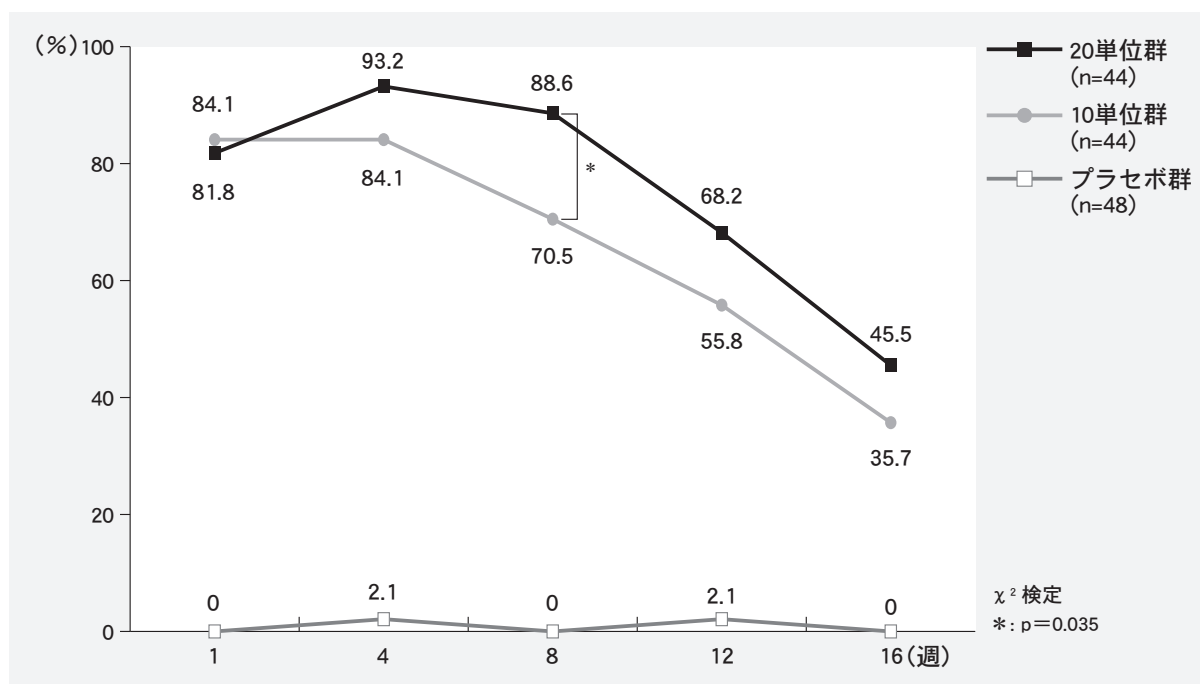
表情筋を緊張させない平静時における皺の程度について評価する。

程度	補足説明	
3. グレード3	皺が明瞭に視認できる。	非改善
2. グレード2	皺が視認できる。	
1. グレード1	皺がわずかに視認できる。	改善
0. グレード0	皺が視認できない。	

患者による評価

■ 患者評価による皺の改善率（副次評価項目）

患者評価による皺の改善率は、20単位群では投与4週後で93.2%ともっとも高く、投与12週後以降は低下した。10単位群では投与1、4週後で84.1%ともっとも高く、投与8週後以降は低下した。投与8週後、20単位群は10単位群と比較して有意差が認められたが(p=0.035、 χ^2 検定)、その他の観察時期では有意差がみられなかった(χ^2 検定)。また、両群ともにプラセボ群と比較してすべての観察時期で有意差が認められた(p<0.001、 χ^2 検定)。

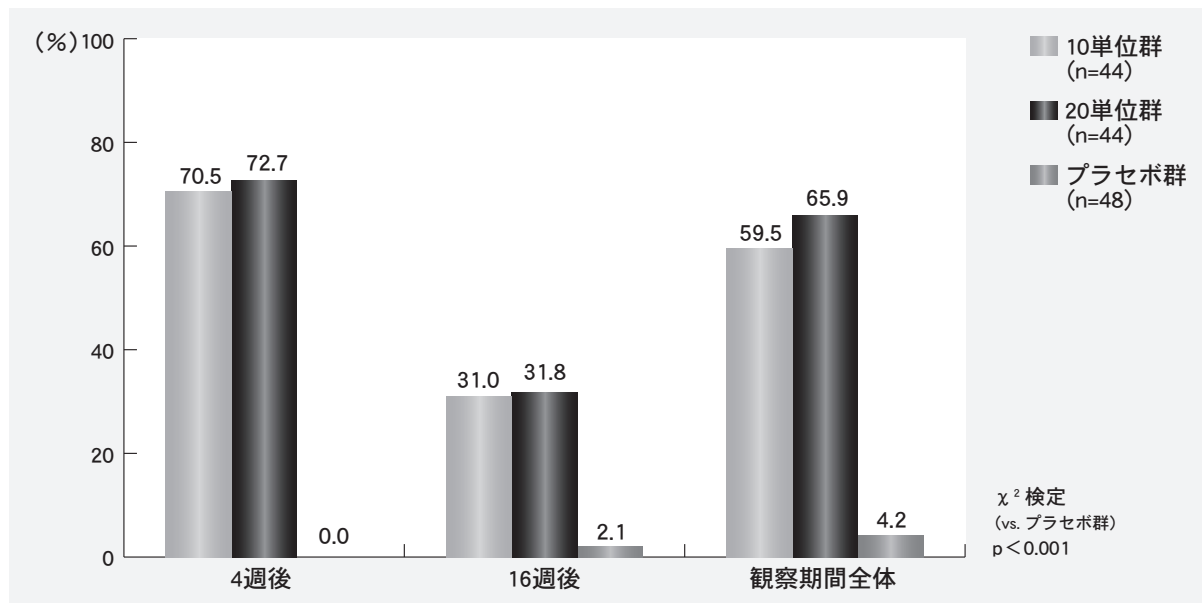


〈評価基準〉

改善度	補足説明	
+4 完全な改善	約100%改善	改善
+3 著明改善	約75%改善	
+2 中等度改善	約50%改善	
+1 軽度改善	約25%改善	非改善
0 変化なし	—	
-1 軽度悪化	約25%悪化	
-2 中等度悪化	約50%悪化	
-3 著明悪化	約75%悪化	
-4 かなり著しい悪化	約100%かそれ以上の悪化	

■ 患者満足率（副次評価項目）

投与4週後の患者の満足率は、20単位群72.7% (32/44例)、10単位群70.5% (31/44例) でほぼ同等であった。また、16週後の満足率も両群で同等であったが、観察期間全体では、20単位群65.9% (29/44例)、10単位群59.5% (25/42例) と、20単位群の方が高かった。なお、観察期間全体におけるプラセボ群の満足率は4.2% (2/48例) であった。本剤を投与した2群はプラセボ群に比べて投与4週後、16週後、観察期間全体すべてで有意差が認められた ($p < 0.001$, χ^2 検定)。



〈評価基準〉

	補足説明	
1	大変満足している	満足あり
2	満足している	
3	どちらかという満足している	満足なし
4	どちらでもない	
5	どちらかという不満である	
6	不満である	
7	大変不満である	

■ 副作用 副作用は20単位群29.5% (13/44例)、10単位群32.6% (15/46例)、プラセボ群22.4% (11/49例) に認められた。主な副作用 (発現率3%以上) は、20単位群では眼の異常感13.6% (6/44例)、眼瞼浮腫6.8% (3/44例)、注射部位不快感4.5% (2/44例)、10単位群では眼の異常感13.0% (6/46例)、注射部位疼痛8.7% (4/46例)、頭痛6.5% (3/46例)、プラセボ群では頭痛8.2% (4/49例)、注射部位疼痛4.1% (2/49例)、注射部位そう痒感4.1% (2/49例) であった。重篤な副作用は認められなかった。

眉間の表情皺 国内長期投与試験³⁾

Kawashima M, et al. Int J Dermatol 48(7): 768-776, 2009、承認時評価資料(191622-909試験)

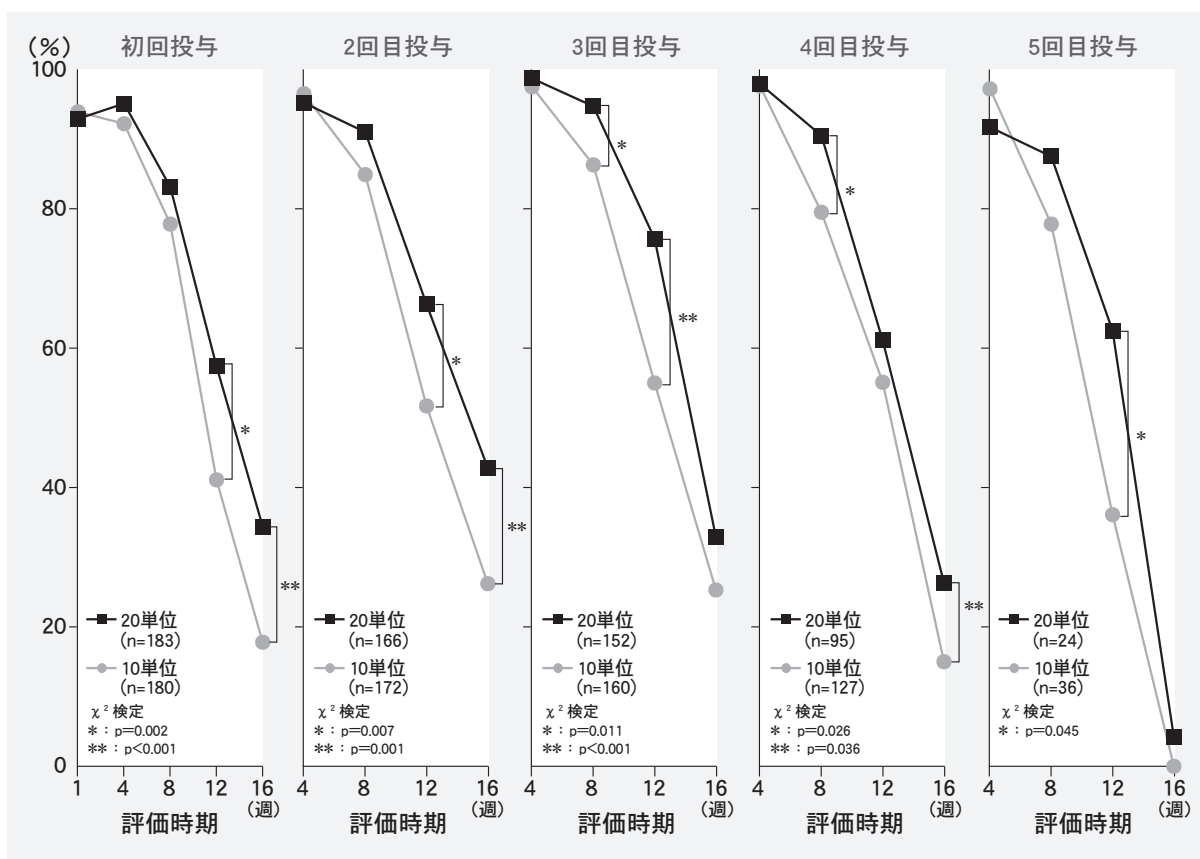
- **目的** 眉間の表情皺を有する患者を対象とし、ボトックスビスタ[®]10単位または20単位を長期投与した際の安全性および有効性を検討する。
- **試験デザイン** 多施設共同無作為化オープン試験
- **対象** 眉間の表情皺の形成に関与する表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「中等度」または「高度」の患者380例(年齢:20歳以上65歳未満)
- **方法** 対象を本剤10単位群(n=190)、20単位群(n=190)に無作為割り付けし、左右の皺眉筋に各2部位(合計4部位)、および鼻根筋1部位に単回筋肉内注射した(各部位への投与量は、10単位群2単位、20単位群4単位)。効果が減弱し表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度評価が「中等度」または「高度」に戻り、かつ前回投与から12週以上経過した際に再投与する。64週間の試験期間中52週後までを投与期間とするため、投与回数は最大で5回とした。
- **評価項目**
 - 有効性評価項目
 - 主要評価項目:最大緊張時の皺の程度評価、効果持続期間
 - 副次評価項目:平静時の皺の程度評価、患者による皺の改善度評価
 - その他の評価項目:患者による満足度評価
 - 安全性評価項目
 - 有害事象、臨床検査、バイタルサイン(血圧および脈拍数)

最大緊張時の皺に対する効果

■ 反復投与した場合の改善率の変化（主要評価項目）

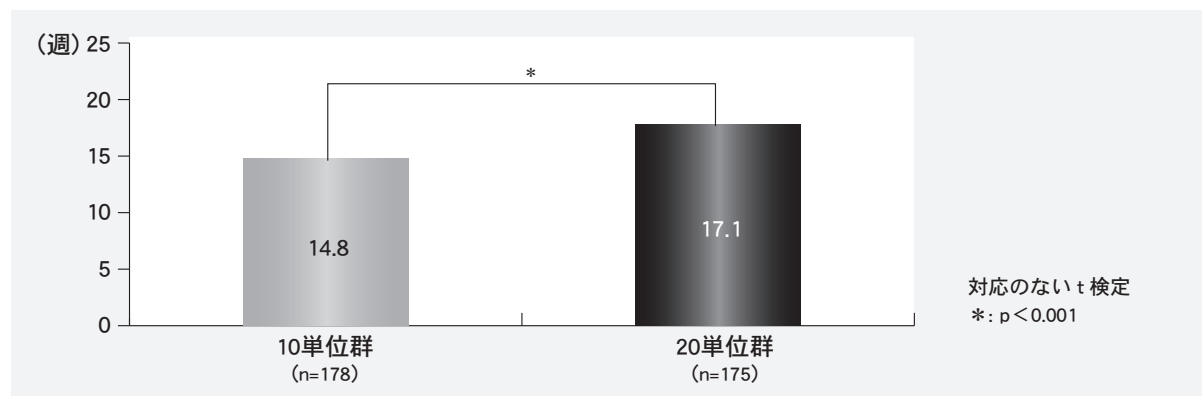
初回投与の投与12、16週後において、20単位群の最大緊張時の皺の改善率は、10単位群と比べて有意に改善した ($p \leq 0.05$, χ^2 検定)。また、2回目投与の投与12、16週後、3回目投与の投与8、12週後において、20単位群は10単位群と比較して有意に高い改善率が認められた ($p \leq 0.05$, χ^2 検定)。なお、いずれの投与回においても、投与8週後以降の改善率は20単位群の方が10単位群よりも高く、改善率の経時的な低下は20単位群が10単位群より遅かった。

投与4週後の改善率は初回投与から5回目投与に至るまで、両群ともに90%を超える高い改善率が得られ、本剤を反復投与した場合でも投与量による改善率の差は認められなかった。



■ 効果持続期間^{*}(主要評価項目)

5回目投与後までに得られた平均効果持続期間は、10単位群で14.8±5.38週、20単位群で17.1±6.58週であり、20単位群は10単位群に比べて有意に長かった (p<0.001, 対応のないt検定)。

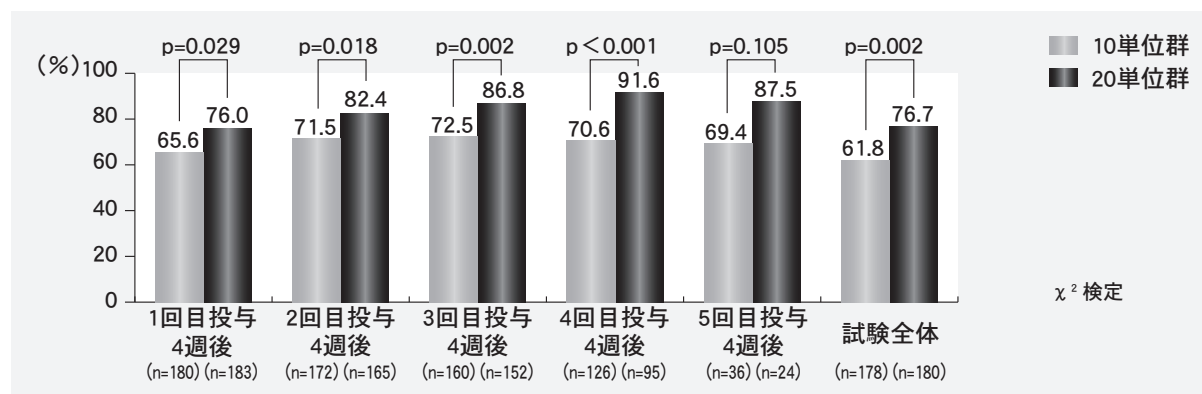


※患者ごとおよび投与ごとに最大緊張時の皺の程度評価が投与後に「軽度」以下になった場合、投与日から直近で「中等度」以上に復するまでの期間(週)。

患者による評価

■ 反復投与した場合の患者満足率の変化

各投与回における投与4週後の満足率は、10単位群では65.6～72.5%であるのに対し、20単位群では76.0～91.6%と高かった。投与4週後の満足率は、すべての投与回において20単位群は10単位群よりも高く、5回目投与を除いて有意差が認められた (p≤0.05, χ^2 検定)。また、投与4週後または中止時に評価した試験全体を通した満足率も、20単位群は10単位群に比べて有意に高かった (p=0.002, χ^2 検定)。



副作用 副作用発現率は、20単位群では32.2% (59/183例)、10単位群では30.6% (55/180例)であった。主な副作用 (発現率3%以上) は、20単位群では、眼の異常感11.5% (21/183例)、頭痛4.9% (9/183例)、注射部位疼痛4.4% (8/183例)、注射部位不快感4.4% (8/183例)、眼瞼下垂4.4% (8/183例)、10単位群では、眼の異常感6.7% (12/180例)、頭痛7.2% (13/180例)、注射部位そう痒感4.4% (8/180例)、眼瞼下垂3.3% (6/180例)であった。

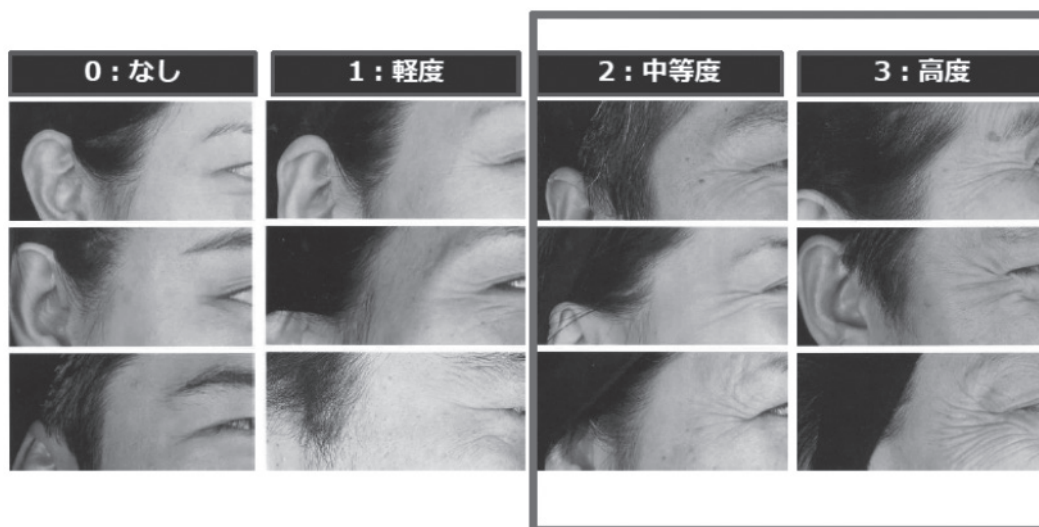
目尻の表情皺 国内第Ⅲ相試験⁴⁾

承認時評価資料(国内114試験)

- **目的** 中等度から高度の目尻の表情皺(CFL)を有する日本人患者を対象として、ボトックスビスタ[®]を投与したときの安全性および有効性をプラセボと比較し、評価する。
- **試験デザイン** ボトックスビスタ[®] 24単位および12単位とプラセボによる多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
- **対象** 中等度から高度のCFLを有する患者300例
- **方法** 患者は第1期の1日目に以下の4つの治療群のいずれかに無作為に割り付けられた。
 第1群:本剤24単位／24単位(両期間とも本剤24単位)
 第2群:本剤12単位／12単位(両期間とも本剤12単位)
 第3群:プラセボ／本剤24単位(第1期はプラセボ、第2期は本剤24単位)
 第4群:プラセボ／本剤12単位(第1期はプラセボ、第2期は本剤12単位)
 1回の治療では、本剤4単位、本剤2単位またはプラセボを各CFL領域の3部位、左右合計6部位に投与した。各患者は、1日目の無作為化終了後に治験薬が投与され、各投与後1週目および2週目にフォローアップ来院を実施、その後毎月(30日目、60日目、90日目、120日目、150日目、180日目、210日目、240日目、270日目、300日目、330日目および360日目)来院し、390日目に治験終了来院を実施することとし、来院回数は最大24回とした(実際の来院回数は各患者が受けた治療回数によって異なった)。
- **評価項目** 有効性評価項目
 主要評価項目:
 FWS-Aを用いた最大緊張時のCFLの程度評価(医師評価)
 [治療サイクル1の30日目にCFLの程度が「なし」または「軽度」になった患者の割合]
 副次評価項目:
 最大緊張時および平静時のFWS-Aを用いたCFLの程度評価(医師評価)
 目尻の表情皺の変化に関する7段階の総合的評価(SGA-CFL)を用いたCFLの外見の変化に対する評価(患者評価)
 年齢の自己認識(SPA)を用いたCFLの外見の評価(患者評価)
 その他の評価項目:
 「11項目の顔の皺による影響(FLO-11)についての質問票」に基づく、CFLによる顔の外見に関する評価(患者評価)
 外見の満足度に関する評価(患者評価)
 「顔の皺に関する満足度についての質問票(FLSQ)-総合的満足度」に基づく、治療の満足度に関する評価(患者評価)
 患者の知覚による効果発現時期
安全性評価項目
 有害事象、バイタルサイン(脈拍数、呼吸数および血圧)、身体所見、尿妊娠検査、神経学的評価

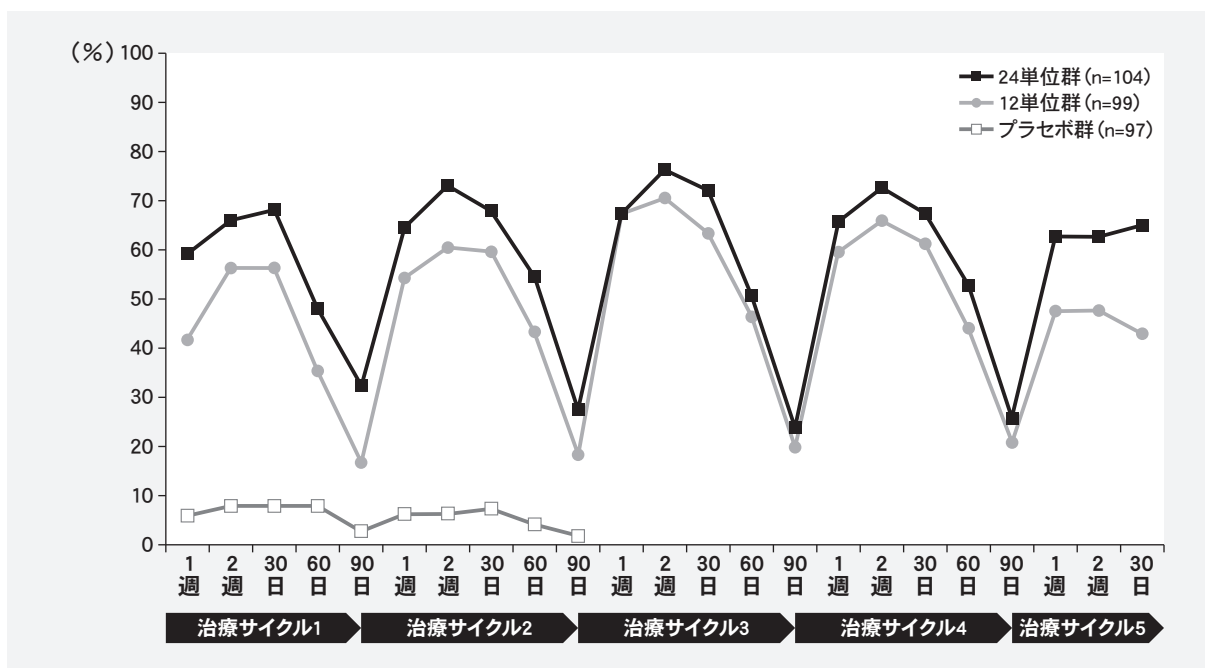
FWS-A:アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度

〈FWS-Aを用いた最大緊張時のCFLの程度評価(4段階の順序尺度：0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度)〉



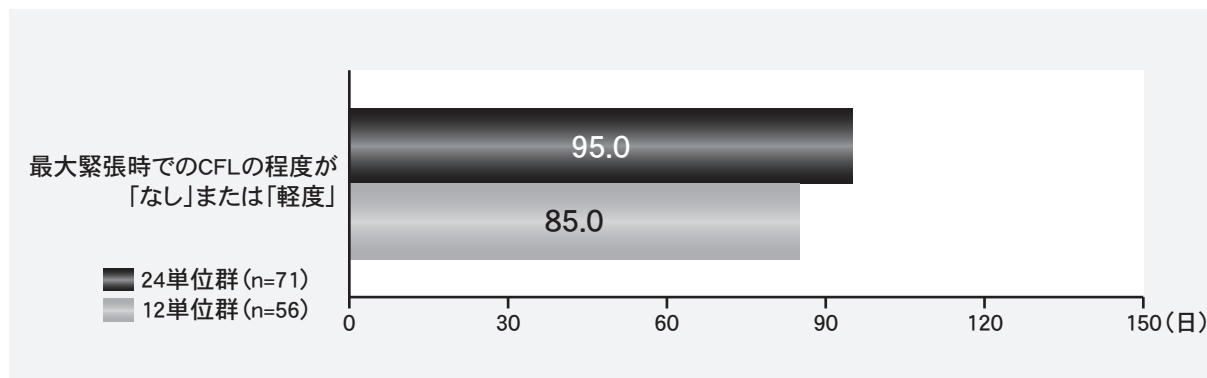
■ 最大緊張時のCFLの程度が「なし」または「軽度」になった患者の割合(FWS-Aを用いた評価、主要評価項目)

治療サイクル1の30日目のレスポナー(最大緊張時でのCFLの程度が「なし」または「軽度」になった患者と定義)の割合は、プラセボ群(8.2% [8/97例])と比べ、24単位群(68.3% [71/104例])および12単位群(56.6% [56/99例])で統計学的に有意に高かった($p < 0.001$, FWS-Aで評価したベースライン時の最大緊張時でのCFL程度で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定)。治療サイクル1の30日目のレスポナーの割合は、24単位群が12単位群を上回ったが、治療サイクル1の30日目の2群間に統計学的有意差は認められなかった(FWS-Aで評価したベースライン時の最大緊張時でのCFL程度で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定)。



■ 効果持続時間

効果持続時間(最大緊張時でのCFLの程度が「なし」または「軽度」)の中央値は24単位群で95.0日、12単位群で85.0日であり、24単位群の方が10日長かった。



■ 副作用

副作用は24単位群4.0% (6/151例)、12単位群2.8% (4/143例)、プラセボ群3.1% (3/97例)に認められた。

	24単位群 (n=151)	12単位群 (n=143)	プラセボ群 (n=97)
全体	6 (4.0%)	4 (2.8%)	3 (3.1%)
眼の異常感	0	1 (0.7%)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.7%)	0
眼瞼痛	1 (0.7%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.7%)	0	0
上腹部痛	1 (0.7%)	0	0
倦怠感	1 (0.7%)	0	1 (1.0%)
口渇	1 (0.7%)	0	0
注射部位疼痛	1 (0.7%)	0	0
注射部位熱感	1 (0.7%)	0	0
注射部位そう痒感	0	1 (0.7%)	0
頭痛	0	0	2 (2.1%)
感覚障害	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
不快気分	0	1 (0.7%)	0
眉毛下垂	1 (0.7%)	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.7%)	0	0

目尻および眉間の表情皺 国内第Ⅲ相試験⁵⁾

承認時評価資料(国内122試験)

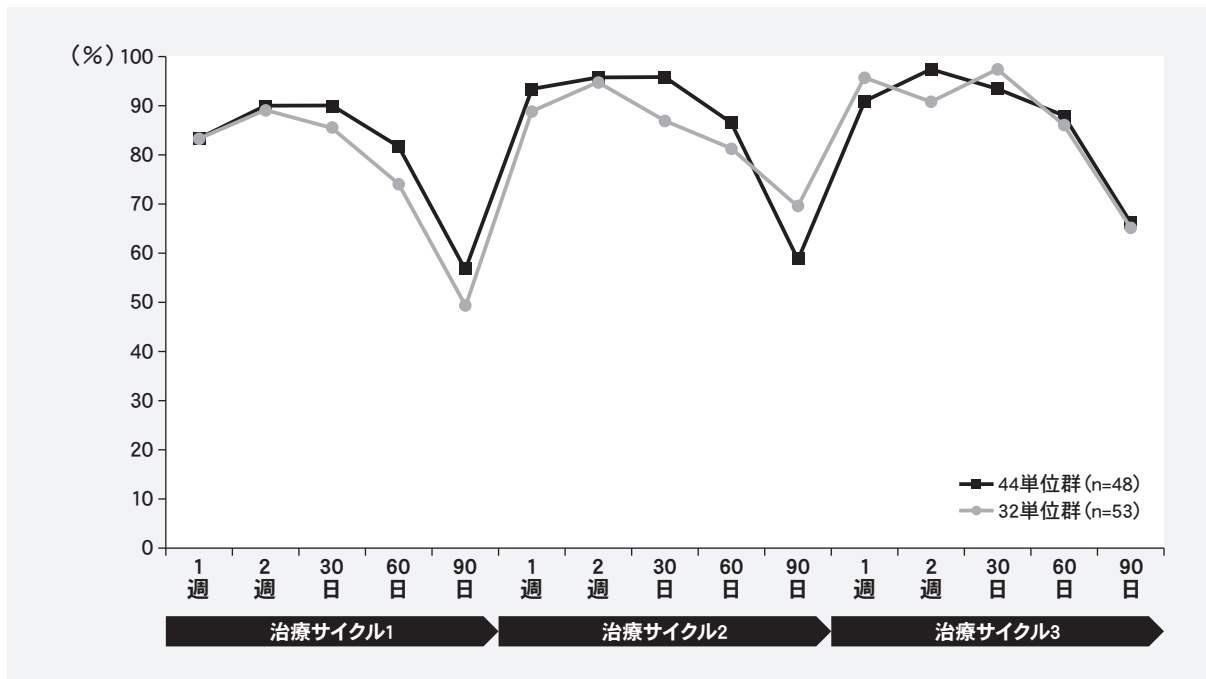
- **目的** 中等度から高度の顔面上部の表情皺を有する日本人患者を対象として、ボトックスビスタ[®]を投与したときの安全性および有効性を評価する。
- **試験デザイン** ボトックスビスタ[®] 44単位および32単位による多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
- **対象** FWS-Aを用いて評価した最大緊張時(目尻の表情皺(CFL)は最大限微笑んだ状態、眉間の表情皺(GL)は最大限に眉をひそめた状態)の顔面上部の表情皺の程度が「中等度」から「高度」で左右同等の患者101例
- **方法** 中等度から高度の顔面上部の表情皺を有する患者を対象とする13ヵ月間、2期間(第1期 = 6ヵ月、第2期 = 7ヵ月)の多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験。本試験では、CFLおよびGL領域に本剤を最大5回の治療サイクルで投与した際の安全性および有効性を検討した。
患者は第1期の1日目に以下の2つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。
第1群:本剤44単位(CFL 24単位 + GL 20単位)
第2群:本剤32単位(CFL 12単位 + GL 20単位)
1回の治療では、CFL領域の左右各3部位およびGL領域の5部位、合計11部位に投与した。各患者は、1日目の無作為化終了後に治験薬が投与され、各投与後1週目および2週目にフォローアップ来院を実施、その後毎月(30日目、60日目、90日目、120日目、150日目、180日目、210日目、240日目、270日目、300日目、330日目および360日目)来院し、390日目に治験終了来院を実施することとし、来院回数は最大24回とした(実際の来院回数は各患者が受けた治療回数によって異なった)。
- **評価項目** 有効性評価項目^{*}
 - FWS-Aの4段階の尺度を用いた医師による最大緊張時でのCFLの程度評価
 - FWS-Aを用いた医師による平静時のCFLの程度評価
 - FWS-Aを用いた医師による最大緊張時でのGLの程度評価
 - FWS-Aを用いた医師による平静時のGLの程度評価安全性評価項目
 - 有害事象、バイタルサイン(脈拍数、呼吸数および血圧)、身体所見、尿妊娠検査、神経学的評価

^{*}本試験では、主要または副次評価項目として規定した有効性評価項目はなかった。

FWS-A:アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度

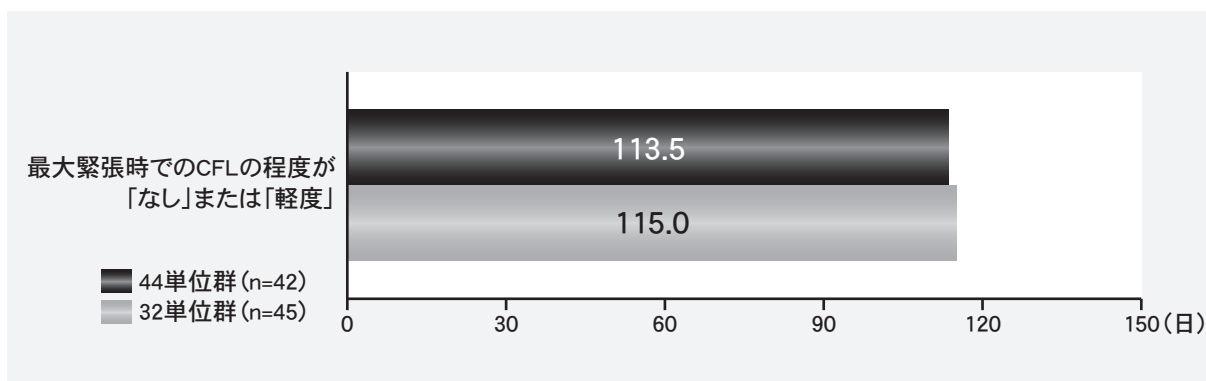
■ 最大緊張時のCFLの程度が「なし」または「軽度」になった患者の割合(FWS-Aを用いた評価)

治療サイクル1の30日目のレスポナー（最大緊張時でのCFLの程度が「なし」または「軽度」になった患者と定義）の割合は、44単位群が89.6%（43/48例）、32単位群が84.9%（45/53例）であった。ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（FWS-Aで評価したベースライン時の最大緊張時でのCFL程度で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定）。



■ 効果持続時間

効果持続時間の中央値（最大緊張時でのCFLの程度が「なし」または「軽度」）は44単位群で113.5日、32単位群で115.0日であった。



■ 副作用

副作用は44単位群10.6% (5/47例)、32単位群11.3% (6/53例)に認められた。

	44単位群 (n=47)	32単位群 (n=53)
全体	5 (10.6%)	6 (11.3%)
眼瞼下垂	4 (8.5%)	2 (3.8%)
眼瞼知覚障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)
眼瞼浮腫	1 (2.1%)	0
霧視	0	1 (1.9%)
倦怠感	1 (2.1%)	0
筋痙縮	0	1 (1.9%)
頭痛	0	2 (3.8%)

副作用

眉間の表情皺を対象とした使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表(再審査申請時)

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	37	110	147
調査症例数	578	1566	2144
副作用等の発現症例数	188	14	202
副作用等の発現件数	315	15	330
副作用等の発現症例率	32.53%	0.89%	9.42%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	1 (0.17)	1 (0.06)	2 (0.09)
毛包炎	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
リンパ節症	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
精神障害	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
不眠症	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
神経系障害	38 (6.57)	1 (0.06)	39 (1.82)
健忘	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
浮動性めまい	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
頭部不快感	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
頭痛	34 (5.88)	0 (0.00)	34 (1.59)
筋緊張低下	5 (0.87)	0 (0.00)	5 (0.23)
第7脳神経麻痺	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
顔面不全麻痺	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
三叉神経障害	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼障害	101 (17.47)	3 (0.19)	104 (4.85)
眼の異常感	63 (10.90)	0 (0.00)	63 (2.94)
調節障害	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
眼精疲労	4 (0.69)	0 (0.00)	4 (0.19)
複視	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼瞼紅斑	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼脂	4 (0.69)	0 (0.00)	4 (0.19)
眼痛	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼瞼浮腫	17 (2.94)	0 (0.00)	17 (0.79)
眼瞼下垂	31 (5.36)	3 (0.19)	34 (1.59)
流涙増加	6 (1.04)	0 (0.00)	6 (0.28)
兔眼	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
羞明	4 (0.69)	0 (0.00)	4 (0.19)
霧視	6 (1.04)	0 (0.00)	6 (0.28)
眼の異物感	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼そう痒症	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
耳および迷路障害	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
突発難聴	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
血管障害	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
血腫	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
上気道の炎症	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
胃腸障害	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
口の錯感覚	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)

臨床成績

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	37	110	147
調査症例数	578	1566	2144
副作用等の発現症例数	188	14	202
副作用等の発現件数	315	15	330
副作用等の発現症例率	32.53%	0.89%	9.42%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚および皮下組織障害	12 (2.08)	4 (0.26)	16 (0.75)
ざ瘡	2 (0.35)	1 (0.06)	3 (0.14)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
湿疹	2 (0.35)	1 (0.06)	3 (0.14)
皮膚疼痛	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
発疹	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
蕁麻疹	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
皮膚のつっぱり感	4 (0.69)	0 (0.00)	4 (0.19)
眉毛下垂	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.35)	1 (0.06)	3 (0.14)
筋萎縮	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.05)
筋痙縮	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
筋骨格硬直	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (12.80)	4 (0.26)	78 (3.64)
悪寒	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
注射部位内出血	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
注射部位紅斑	9 (1.56)	0 (0.00)	9 (0.42)
注射部位出血	6 (1.04)	1 (0.06)	7 (0.33)
注射部位硬結	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
注射部位浮腫	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
注射部位疼痛	18 (3.11)	3 (0.19)	21 (0.98)
注射部位そう痒感	25 (4.33)	0 (0.00)	25 (1.17)
注射部位発疹	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
注射部位熱感	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
発熱	3 (0.52)	0 (0.00)	3 (0.14)
適用部位内出血	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
注射部位腫脹	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
注射部位不快感	22 (3.81)	0 (0.00)	22 (1.03)
臨床検査	5 (0.87)	0 (0.00)	5 (0.23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
好酸球数増加	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
単球数増加	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
好中球数減少	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
白血球数減少	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.09)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼窩周囲血腫	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.05)

目尻の表情皺を対象とした(本剤24単位及び12単位による)国内臨床試験の副作用⁴⁾

副作用等の種類	副作用等の投与単位別発現症例(件数)率(%)		
	24単位群 (n=151)	12単位群 (n=143)	全体 (n=294)
全体	6 (4.0)	4 (2.8)	10 (3.4)
眼障害			
眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
眼瞼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害			
上腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口渇	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位熱感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
神経障害			
不快気分	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害			
眉毛下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚のつっぱり感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

プラセボと本剤の両方を投与されたプラセボ/24単位群またはプラセボ/12単位群の患者は、24単位群または12単位群および全体に含めた

目尻の表情皺(本剤24単位及び12単位による)及び眉間の表情皺(本剤20単位)を同時に治療した国内臨床試験の副作用⁵⁾

副作用等の種類	副作用等の投与単位別発現症例(件数)率(%)		
	44単位群 (n=47)	32単位群 (n=53)	全体 (n=100)
全体	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)
眼障害	5 (10.6)	3 (5.7)	8 (8.0)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
眼瞼知覚障害	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
倦怠感	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)

薬物動態

■ 参考 (ラット)

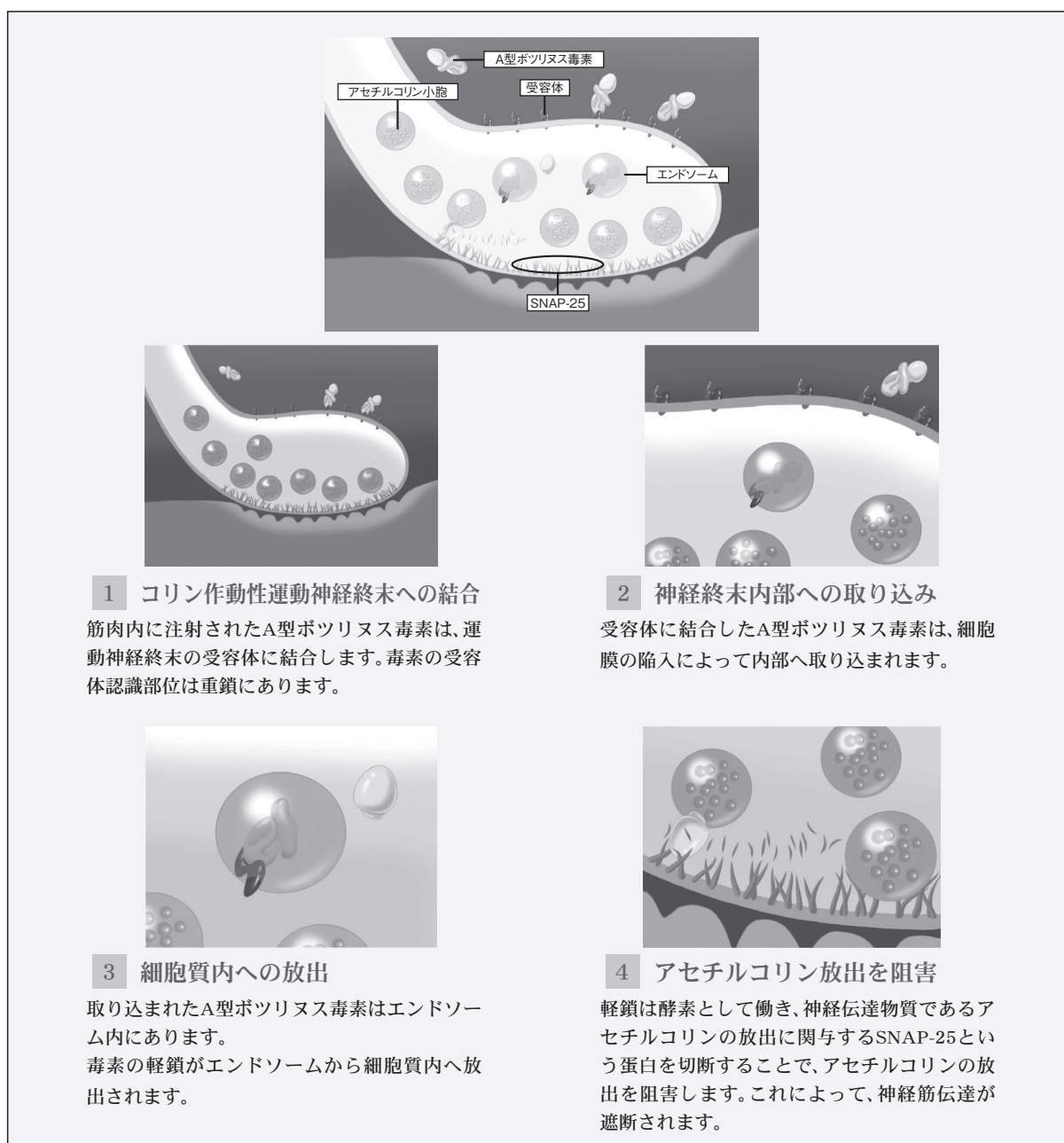
ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

社内資料

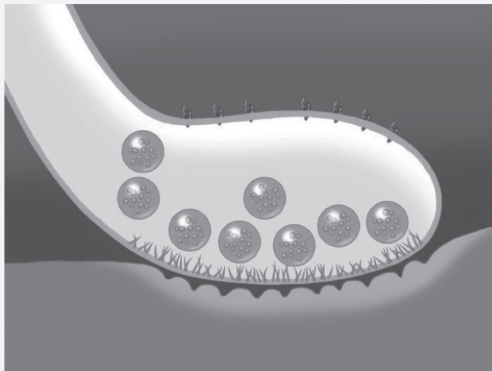
作用機序

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。

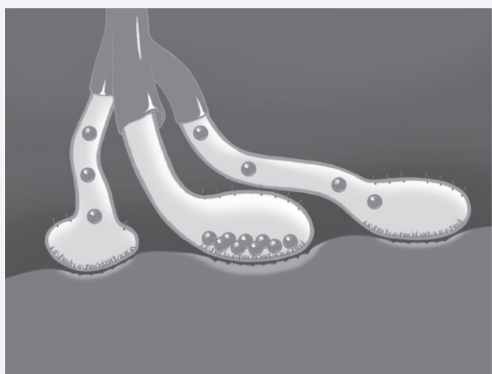
■ 神経筋接合部におけるA型ボツリヌス毒素の作用部位



■ 神経再生作用(海外資料⁶⁾)



A型ボツリヌス毒素により神経筋伝達を阻害された神経です。



時間経過とともに、神経発芽によって側副枝を作り、筋線維上に新たな神経筋接合部を形成します。



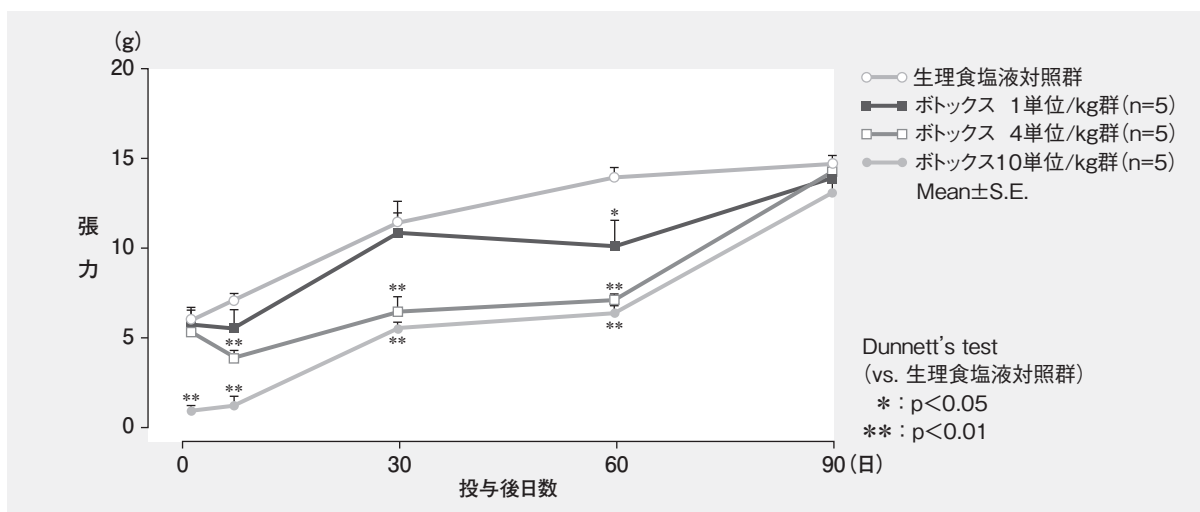
さらに時間が経過すると、毒素の作用を受けた運動神経終末の機能が回復し、側副枝は退縮します。神経筋伝達は数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用が消退します。

非臨床試験

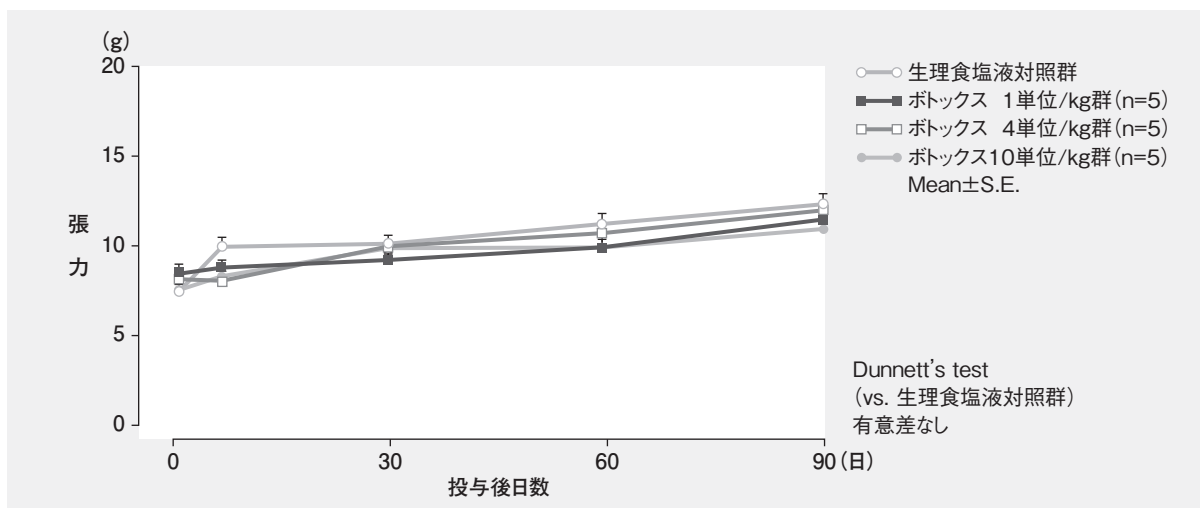
■ 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用(ラット)

麻酔ラットの坐骨神経腓腹筋に対する本剤の作用を検討した結果、4単位/kg以上を筋肉内投与することによって、投与後7日目より(10単位/kgでは翌日より)、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制がみられた。一方、腓腹筋直接刺激による収縮に対しては、いずれの用量においても影響を与えなかった。

坐骨神経刺激(腓腹筋収縮による張力の推移)



腓腹筋直接刺激(腓腹筋収縮による張力の推移)



〈方法〉

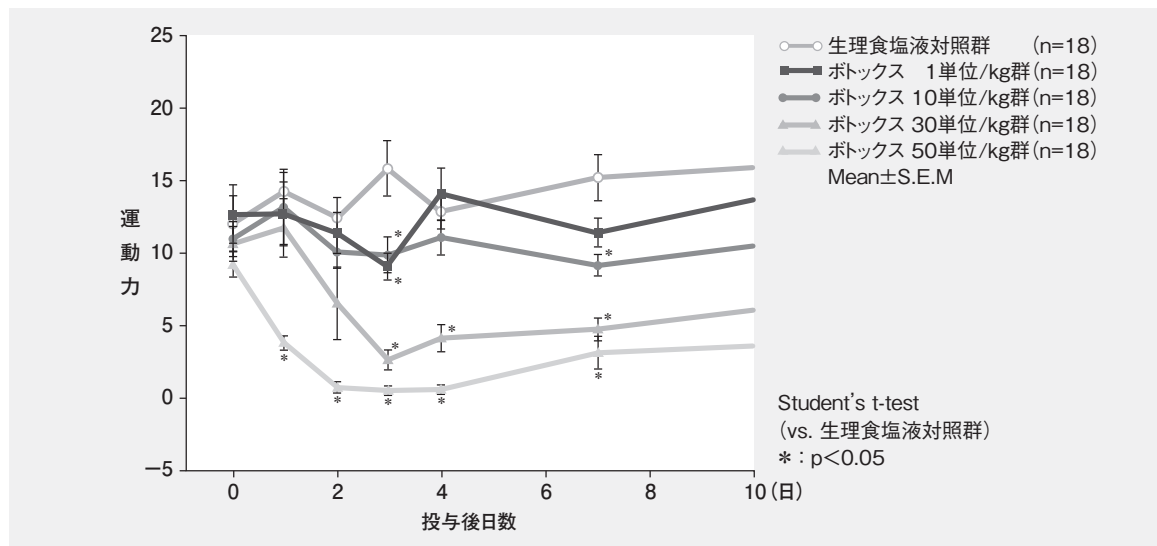
ラット大腿二頭筋に本剤1、4、10単位/kgおよび対照群として生理食塩液を投与し、投与1、7、30、60、90日後にウレタン麻酔下で、坐骨神経刺激および腓腹筋の直接刺激による腓腹筋収縮に及ぼす影響を検討した。

社内資料

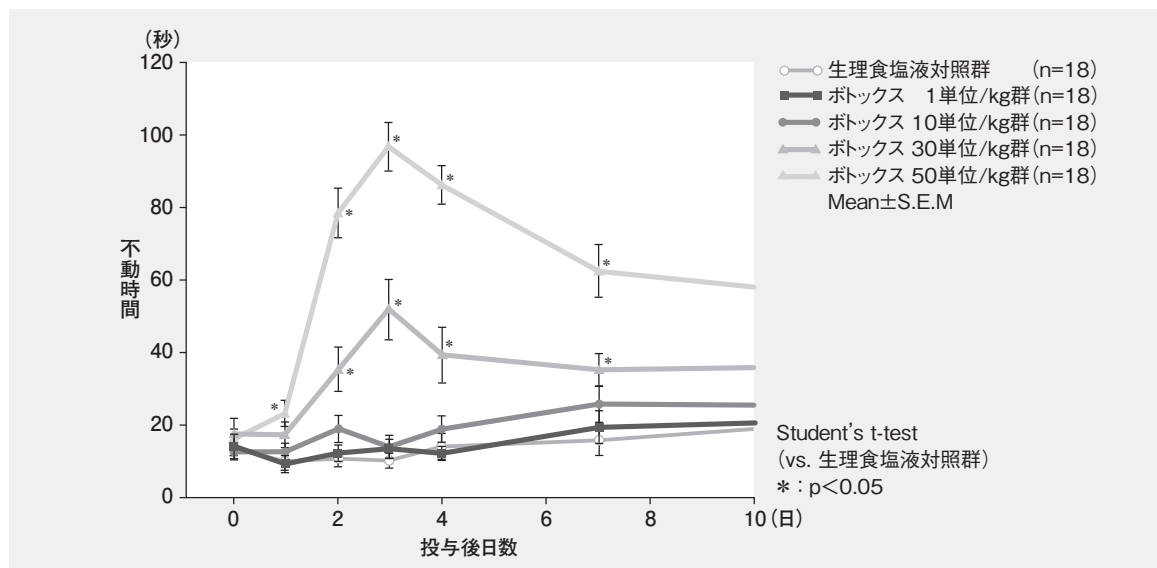
■ 筋弛緩作用(マウス⁷⁾)

本剤をマウスの片側腓腹筋に筋肉内投与すると、1単位/kg以上で局所的な筋弛緩作用が認められ、30単位/kg以上で全身的な筋弛緩作用が認められた。

運動力低下からみた本剤の局所的な筋弛緩作用(後肢)



不動時間の延長からみた本剤の全身的な筋弛緩作用



〈方法〉

マウス右腓腹筋に本剤1、10、30、50単位/kgおよび対照群として生理食塩液を筋肉内投与した。マウスを尾で吊るして3分間自由にもがかせ、それによって生じる運動力からマウス後肢の筋力低下を、また、もがきを中止して動かない不動時間から全身活動量の低下を指標として、全身的な筋弛緩作用を検討した。

一般薬理試験

■ 一般症状に対する作用

マウスにおいて大腿二頭筋筋肉内10単位/kg投与群で投与24時間後から跛行と後肢筋緊張度低下および投与部位側の膨隆が認められた。

末梢神経には影響が認められなかったが、骨格筋の一部に局限したcontraction bandの形成、筋原線維の配列の乱れおよびZ帯の不明瞭化が認められた。

■ 中枢神経系に対する作用

マウス大腿二頭筋筋肉内投与における自発運動量、麻酔作用、電撃痙攣、pentetrazol誘発痙攣など中枢神経系への影響、およびラット大腿二頭筋筋肉内投与における痛覚および正常体温に対する作用の影響はそれぞれ10単位/kg投与まで認められなかった。

■ 体性神経系に及ぼす影響

筋弛緩作用(マウス:大腿二頭筋筋肉内):10単位/kg投与まで認められなかった。

坐骨神経・腓腹筋標本(*in vivo*):10単位/kg投与まで認められなかった。

横隔膜神経・横隔膜標本(*in vitro*):1単位/mLまで認められなかった。

■ 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

摘出回腸(*in vitro*):1単位/mLまで、単独作用およびagonistの収縮に対して影響を及ぼさなかった。

瞳孔径(ウサギ:大腿二頭筋筋肉内)、瞬膜収縮(ネコ:大腿二頭筋筋肉内):10単位/kg投与まで認められなかった。

■ その他

呼吸・循環器系(イヌ:大腿二頭筋筋肉内)、胃腸管内輸送能(マウス:大腿二頭筋筋肉内):10単位/kg投与まで影響は認められなかった。

尿量および尿中電解質(ラット:大腿二頭筋筋肉内):10単位/kg投与まで影響は認められなかった。

1週間後、10単位/kg投与に尿酸排泄の増加(26%)がみられた。

社内資料

毒性試験

■ 単回投与毒性

LD ₅₀ (ラット)	♂	♀
左腓腹筋筋肉内投与(単位/kg)	100.0	96.2
尾静脈内投与(単位/kg)	50.0	57.2

■ 反復投与毒性

ラット(4、8、12、16、24単位/kg 月1回、6ヵ月間、間欠[計7回]左腓腹筋筋肉内投与)：すべての投与群において用量依存的に左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆がみられた。無毒性量は16単位/kgであった。組織学的には左腓腹筋等で運動終板の小型化、筋萎縮および変性が認められた。

サル(4、8、16単位/kg 隔月1回、1年間、間欠[計7回]左腓腹筋筋肉内投与)：すべての投与群で運動終板の破壊を伴う左腓腹筋の萎縮等がみられた。無毒性量は4単位/kgであった。

サル(8、12、16単位/kg 3ヵ月に1回、1年間、間欠[計5回]を左右腓腹筋および左右大腿二頭筋に6等分して筋肉内投与)：投与部位および周辺筋肉の肉眼的あるいは組織学的に小型化・萎縮に基づく後肢の脱力、運動障害を伴う姿勢・歩行異常等がみられた(いずれも本剤の薬理作用による)。無毒性量は16単位/kgであった。

■ 生殖発生毒性

交配前および交配期(ラット：左大腿四頭筋筋肉内間欠投与)：受胎率および妊娠率の低下がみられた。

器官形成期(ラット、マウス：左大腿四頭筋筋肉内間欠投与、ラット、ウサギ：右腓腹筋筋肉内連続投与)：骨化遅延および胎児体重の減少がみられた。

器官形成における臨界期(ラット：左腓腹筋筋肉内単回投与)：母動物の生殖能および胚・胎児の発生に本剤の影響は認められなかった。

周産期(ラット：大腿四頭筋筋肉内間欠投与)：出生率および出生児体重の減少がみられた。

■ その他の毒性

抗原性(モルモット・マウス・ラット)：全身アナフィラキシー反応、PCA反応、間接赤血球凝集反応、いずれにおいても抗原性は認められなかった。

変異原性：細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験および染色体異常試験、マウスを用いた小核試験でいずれも変異原性は認められなかった。

局所刺激性(ウサギ)：眼粘膜刺激性試験、正常皮膚および損傷皮膚一次刺激性試験のいずれにおいても刺激性は認められなかった。

社内資料

製剤学的事項

ボトックスビスタ[®]注用50単位の安定性試験

試験名	保存条件	保存期間	保存状態	結 果
長期保存試験	5±3℃ なりゆき湿度 暗所	36ヵ月	密栓	含量を含むすべての試験項目につき、 規格に適合した。

取扱い上の注意

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)

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

包 装

ボトックスビスタ注用50単位：50単位×1バイアル



関連情報

承認番号：22100AMX00398

承認年月：2009年1月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：2009年2月

国際誕生年月：1989年12月

再審査期間：「65歳未満の成人における眉間の表情皺」5年10ヵ月

「65歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺」4年

再審査期間満了年月：2014年11月

効能・効果追加承認年月：2016年5月

本資料は「医療用医薬品製品情報概要記載要領」に則り作成しています。

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. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

調製法



1 冷所より取り出します

ボトックスビスタ® 注用50単位は調製まで5℃以下の冷所で保存します。

2 ゴム栓を清拭します

バイアルの蓋をはずし、ゴム栓をアルコール綿で清拭したのち十分乾燥させます。

*バイアル中にアルコールが入ると、ボツリヌス毒素の効力を低下させる可能性があります。



3 日局生理食塩液を注入します

日局生理食塩液を静かにバイアルに注入し、ボトックスビスタ® 注用50単位を溶解します(調製用注射針は、18~23ゲージを使用)。溶解に必要な日局生理食塩液は下記のとおりです。

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
1.25mL	4.0単位/0.1mL
2.5mL	2.0単位/0.1mL

注意: バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないでください。



4 薬を溶解します

溶解液の注入時および溶解時には、泡立てることや激しい攪拌を避けてください。

*ボツリヌス毒素は強く泡立てたり、激しく攪拌すると変性します。



5 速やかに使用します

溶解後の液は無色~微黄色澄明で浮遊物は認められません。

保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用してください。なお、調製後は冷凍しないでください。

失活・廃棄法・記録

本剤はボツリヌス毒素であることから、承認条件に則って、適切に失活・廃棄処分されなければなりません。



1 失活: 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ます。

2 廃棄: 失活後、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄します。



3 器具の廃棄: 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、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄します。

4 本剤の承認条件として、使用後に失活・廃棄が安全・確実にされるよう措置を講じることになっています。

このため、廃棄および管理の記録を作成し、年1回(12月)ご提出ください。なお、アラガン・ジャパンから提供する「管理の記録」もご利用ください。

主要文献

- 1) Scott AB, et al. Invest Ophthalmol 12: 924-927, 1973
- 2) Harii K, et al. Aesthetic Plast Surg 32(5): 724-730, 2008、承認時評価資料(191622-908試験)
- 3) Kawashima M, et al. Int J Dermatol 48(7): 768-776, 2009、承認時評価資料(191622-909試験)
- 4) 承認時評価資料(国内114試験)
- 5) 承認時評価資料(国内122試験)
- 6) De Paiva A, et al. Proc Natl Acad Sci USA 96: 3200-3205, 1999
- 7) Aoki KR, et al. Eur J Neurol 2: 3-9, 1995

【製造販売元】

アラガン・ジャパン株式会社

〒150-6035 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号 恵比寿ガーデンプレイスタワー 35階

<http://www.allergan.jp>

【アラガン・ジャパンの製品に関するお問い合わせ・資料請求先】

カスタマーサービス

TEL: ☎0120-404-100 (9:00 ~ 18:00 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: ☎0120-407-100 (24時間受付)



 **BOTOX VISTA**[®]
<http://vst-beauty.jp/medical/>