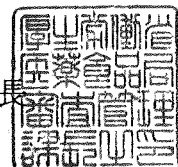




薬食審査発0121第3号  
平成23年1月21日

各 (都道府県) 保健所設置市 衛生主管部(局)長 殿  
(特別区)



厚生労働省医薬食品局審査管理課長

B型ボツリヌス毒素製剤の使用にあたっての留意事項について

B型ボツリヌス毒素製剤(販売名:ナーブブロック筋注2500単位。以下「本剤」という。)については、本日、「痙性斜頸」を効能効果として製造販売承認を行ったところですが、その使用にあたっては、本剤の承認条件に基づく適正な流通管理等が実施されるとともに、A型ボツリヌス毒素製剤(販売名:ボトックス注用50単位及び同注用100単位。)との効能・効果及び用法・用量の相違に留意して、安全性に十分配慮した使用が徹底されるよう、貴管下の医療機関・薬局等に対する周知・指導をお願いします。

また、本剤とA型ボツリヌス毒素製剤との同時投与は原則として避けることとされているとともに、A型ボツリヌス毒素製剤による治療後に本剤を使用する場合には、少なくともA型ボツリヌス毒素製剤の痙性斜頸を対象とした用法・用量で規定されている投与間隔をあげ、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とされていますので、併せて周知徹底をお願いします。

(参考1) 承認条件

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に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入手するとともに、本剤の安全性等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。
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。

(参考2) A型ボツリヌス毒素製剤との効能・効果及び用法・用量に関する比較

B型ボツリヌス毒素製剤(ナーブブロック筋注 2500 単位)	A型ボツリヌス毒素製剤 (ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位)
効能・効果	
痙性斜頸	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
「痙性斜頸」に係る用法・用量	
<p>通常、成人にはB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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回投与の場合には合計で2500～5000単位を投与する。</li> <li>・効果不十分または症状再発の場合には、合計で10000単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。</li> </ul> <p>※緊張筋 胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。</li> <li>・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。</li> <li>・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。</li> </ul> <p>※緊張筋 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p>

(注) A型ボツリヌス毒素製剤としては、「ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位」の他に、「ボトックスビスタ注用 50 単位」が、「65 歳未満の成人における眉間の表情皺」を効能・効果として承認されている。

## B型ボツリヌス毒素製剤

ナーブブロック<sup>®</sup>筋注2500単位NerBloc<sup>®</sup>（案）

承認番号	
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2001年1月

- 【貯 法】 凍結を避け、2～8℃で保存すること。  
外箱開封後は光を遮り保存すること（含量が低下する）。
- 【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【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B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・用量を厳守し、痙性斜頸以外には安全性が確立されていないので絶対使用しないこと。  
〔頭部以外の筋痙直、流涎過多、頭痛及び注射部位が不明な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。〕
2. 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、高度な頸部筋の解剖学的知識、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、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。〕
3. 本剤の投与により、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〕

## 【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、病態を悪化させるおそれがある。〕
2. 高度の呼吸機能障害のある患者  
〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含有する注射剤である。

	2500単位/ 0.5mL注射液	備考
有効成分	B型ボツリヌス毒素 2500単位 <sup>(注)</sup>	ボツリヌス菌により産生
添加物	塩化ナトリウム	2.9mg
	塩 酸	適量
	コハク酸二ナトリウム六水和物	1.35mg
	人血清アルブミン	0.25mg
性 状	無色～微黄色の澄明な液	
pH	5.4～5.8	

注）1単位は、体重18～22gのマウスに、本剤を腹腔内投与した場合の50%致死量に相当する。

本剤は製造工程においてウシ由来原料（心臓、乳）及びブタ由来原料（胃）を培地成分として使用している。また、培地成分カシトン、トリプトンの製造工程で、ウシ乳由来カゼイン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

## 【効能・効果】

痙性斜頸

## 【用法・用量】

通常、成人にはB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2500～5000単位を投与する。
- ・効果不十分または症状再発の場合には、合計で10000単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

\*緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の力価（単位）は、本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A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。
2. 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。
3. 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次の投与を行うこと。
4. 本剤投与筋の筋緊張が低下した後、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢をきたすことがあるため、初回投与以降も緊張筋を注意深く同定して投与すること。
5. 初回及び再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。
6. 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。  
〔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 <sup>(注)</sup> 、投与部位数	最高投与量 <sup>(注)</sup>
胸鎖乳突筋 <sup>(注)</sup>	625～1500単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
斜角筋	500～1250単位	2500単位
僧帽筋	750～2000単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
肩甲挙筋 <sup>(注)</sup>	625～1250単位	2500単位
頭板状筋	1000～2500単位を2ヵ所以上に分割	5000単位
頭半棘筋	500～1250単位	2500単位

（裏面につづく）

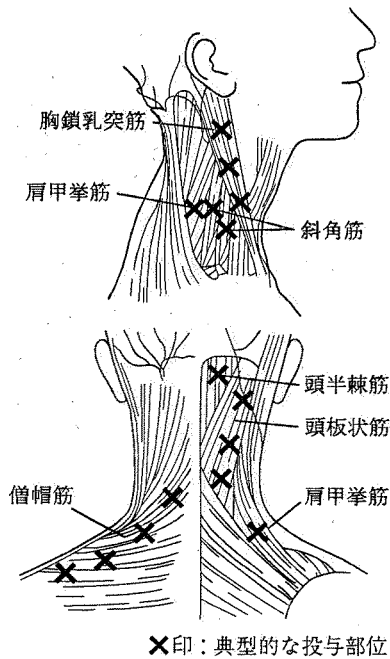
- 注1) 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。  
 注2) 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大するおそれがあるので注意すること。  
 注3) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。  
 注4) 各投与部位への投与量の上限は通常1000単位までとし、最大でも2500単位を上限とすること。

7. 本剤と他のボツリヌス毒素製剤 (A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〕

8. 他のボツリヌス毒素製剤 (A型ボツリヌス毒素製剤) による治療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痙性斜頸を対象とした用法・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。

〔A型ボツリヌス毒素製剤の投与後3ヵ月以内に本剤を投与した場合の有効性及び安全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〕



×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ある。また、呼吸困難や嚥下障害等の発現が高まるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔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、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (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、症状を悪化させるおそれがある。〕

### (4) 高齢者

〔「高齢者への投与」の項参照〕

### (5) 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、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (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。
- 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素である。また本剤は、米国産ウシ由来成分 (心臓) を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に検討した上で本剤を投与すること。
  - 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) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
  - 5) 特に本剤投与後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、直ちに医師の診察を受ける。
  - 6) 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、直ちに医師の診察を受ける。
  - 8) 男性及び妊娠する可能性のある婦人においては、投与中は避妊を考慮する。  
 〔妊娠中の安全性は確立しておらず、類薬で胎児の死亡が認められている。〕
  - 9) 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。
- (2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じるおそれがある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査の実施を考慮し、抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (3) 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。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、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
- (4) 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
- (5) 本剤はできるだけ少量 (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い用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- (6) 本剤ではA型ボツリヌス毒素製剤と比べ口渇・口内乾燥及び嚥下障害があらわれる割合が高いため、これらの症状の発現に留意するとともに、患者に対してもこのような症状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。

### 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
他のボツリヌス毒素製剤 A型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（A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 骨格筋弛緩剤 ボクソロン塩酸塩水和物 ダトロンナトリウム水和物等 スベチナマイシン塩酸塩水和物 アミグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 フラジロマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリキシン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 川ヘキソフェニル硫酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩 スルピリド等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、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。	

### 4. 副作用

国内の臨床試験（用量反応性試験及び継続反復投与試験）において、総症例220例中、90例（40.9%）の副作用が報告されている。主な副作用は嚥下障害（18.2%）、口渇（13.6%）、口内乾燥（5.5%）であった。（承認時）

外国の臨床試験において、総症例888例中、574例（64.6%）の副作用が報告されている。主な副作用は口内乾燥（33.0%）、嚥下障害（28.5%）、注射部位疼痛（11.8%）であった。

なお、以下の副作用における頻度は国内の臨床試験の集計結果より算出した。頻度不明は、外国での市販後等の報告で認められたものである。

#### (1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状（頻度不明） アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、本剤投与後に患者の状態を十分観察し、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、痒痒感等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には、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) 呼吸障害（頻度不明）、嚥下障害（18.2%） 嚥下障害から嚥下性肺炎をきたし、重篤な呼吸困難に至ったという報告が、また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に投与後1～2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸障害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、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹	痒痒感、発疹、血管浮腫
呼吸器		咽頭不快感、発声障害	喘息、咽喉乾燥	
消化器	口渇、口内乾燥		便秘、下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、唾液欠乏、口の感覚鈍麻	消化不良
筋骨格			頸部痛、肩部痛、筋骨格硬直、背部痛、筋力低下、筋炎、関節痛、筋痛	
投与部位		注射部位疼痛	熱感、異常感	
精神神経系		頭痛	振戦、感覚鈍麻	
肝臓		Al-P上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		
循環器			高血圧	
血液			白血球数増加、好中球数減少	
眼			眼の異常感、羞明、眼乾燥	眼瞼下垂、霧視、調節障害
その他		異物感、CK(CPK)上昇	倦怠感、皮膚乾燥、排尿困難、尿路感染、圧迫感	斜頸増悪、無力症

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では筋肉量の減少及び生理機能の低下等が認められるので、少量（承認用量の下限）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。

〔外国の臨床試験において、高齢者では口内乾燥、嚥下障害が多く認められている。〕

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

〔類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

### 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（使用経験がない）。

### 8. 過量投与

#### (1) 徴候・症状

投与部位及び周辺部位に過剰な筋力低下等の副作用があらわれることがある。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呼吸困難、筋無力症等が報告されており、類薬では動物実験においても遠隔筋に対する影響が認められている。

〔「その他の注意」の項参照〕

(2)処置

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。また、必要に応じて入院を考慮し、投与筋以外への影響（全身性の脱力や筋肉麻痺等の徴候及び呼吸器への影響）についても十分観察すること。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

筋肉内のみ投与すること。

(2)調製時

- 1)わずかに半透明～白色の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2)本剤を希釈する場合には生理食塩液のみを用い、希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後は冷凍しないこと。
- 3)変性するので泡立ちや激しい攪拌を避けること。

(3)筋肉内注射時

筋肉内に投与する場合は、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1)神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

- (1)ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量減少に伴う二次的な影響であると考えられる着床数及び生存胎児数の低下が認められた。
- (2)類葉（A型ボツリヌス毒素）では、動物実験（ラット及びサル）により、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る。

【薬物動態】

(参考)

ラットに<sup>125</sup>I-B型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与（24000単位/kg）したときの血液中放射能濃度は、0.5時間後に最高値として、投与量の3.7%にあたる放射能が認められた。投与部位の筋肉には投与後5分に99.76%を認め、消失半減期は15.7時間であった。投与後24時間以内に投与放射能の56%が尿中に排泄された。(1)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1)用量反応性試験

痙性斜頸患者130例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) 合計スコアの投与直前から投与4週後の変化量は下表のとおりであり、本剤各群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(2)

	プラセボ群 (33例)	2500単位群 (34例)	5000単位群 (32例)	10000単位群 (31例)
投与直前 <sup>a)</sup>	44.0±8.8	43.9±7.5	43.2±9.7	42.4±8.8
投与4週後 <sup>a)</sup>	41.0±11.0	35.0±8.9	35.6±12.5	31.9±11.2
変化量 <sup>b)</sup>	3.0±1.3	8.9±1.8	7.6±1.6	10.5±1.6
プラセボ群との比較 <sup>c)</sup>		p=0.004	p=0.010	p<0.001

a) 平均値±標準偏差、b) 平均値±標準誤差

c) 10000単位群、5000単位群、2500単位群の順で逐次的にWilliamsの多重比較

(2)長期投与試験

用量反応性試験に引き続き実施した長期投与試験において、本剤2500、5000及び10000単位を8週以上の間隔をあけて漸増投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(3)

		2500単位群	5000単位群	10000単位群	全体
前試験終了時					41.3±10.4 (123)
1回目	投与直前	42.2±10.0 (123)			42.2±10.0 (123)
	投与4週後	36.4±11.0 (123)			36.4±11.0 (123)
2回目	投与直前	37.6±11.9 (7)	40.8±9.8 (111)		40.6±9.9 (118)
	投与4週後	21.9±11.6 (7)	34.2±11.2 (110)		33.4±11.5 (117)
3回目	投与直前	- (0)	36.0±10.1 (28)	40.3±10.1 (83)	39.2±10.2 (111)
	投与4週後	- (0)	26.0±12.6 (28)	31.8±11.4 (82)	30.3±11.9 (110)
4回目	投与直前	- (0)	39.8±7.9 (12)	37.9±10.5 (87)	38.1±10.2 (99)
	投与4週後	- (0)	32.3±10.8 (12)	31.2±11.5 (86)	31.4±11.4 (98)
5回目	投与直前	- (0)	42.6±10.1 (8)	38.0±12.1 (84)	38.4±12.0 (92)
	投与4週後	- (0)	34.6±12.5 (8)	31.5±13.1 (83)	31.8±13.0 (91)
最終観察時(終了時又は中止時)		26.0±15.7 (6)	31.1±15.3 (18)	32.0±12.7 (99)	31.5±13.2 (123)

平均値±標準偏差 (例数)

2. 外国臨床試験

(1)用量反応性試験

痙性斜頸患者122例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、用量群間の比較において統計学的な有意差が認められた(p=0.0001、投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析)。(4)

	プラセボ群 (30例)	2500単位群 (31例)	5000単位群 (31例)	10000単位群 (30例)
投与直前	45.5±9.1	45.6±11.8	45.2±8.5	47.5±11.2
投与4週後	42.2±11.7	34.0±11.7	32.7±9.6	31.1±13.4
プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>		p=0.0016	p=0.0005	p=0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析 (副次評価)

(裏面につづく)

(2)A型ボツリヌス毒素治療反応性、治療抵抗性の患者を対象とした試験

A型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者109例を対象とした試験において、プラセボ、本剤5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、本剤10000単位群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。(5)

	プラセボ群 (36例)	5000単位群 (36例)	10000単位群 (37例)
投与前	43.6±9.0	46.4±10.4	46.9±9.6
投与4週後	39.3±11.7	37.1±15.1	35.2±12.3
プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>		p=0.0115	p=0.0004

平均値±標準偏差

a) 投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

A型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者77例を対象とした試験において、プラセボ、本剤10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアにおいて、本剤はプラセボに対し統計学的な有意差が認められた。(6)

	プラセボ群 (38例)	本剤群 (39例)
投与前	51.2±9.5	52.8±8.6
投与4週後	49.2±12.3	41.8±9.8
プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>		p=0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

(3)長期投与試験

痙性斜頸患者427例を対象とした長期投与試験において、本剤(5000~25000単位)を12週間以上の間隔をあけて、最大15回まで反復投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(7)

投与回数	投与前	投与4週後	変化量
1	47.4±10.7(427)	36.2±13.1(427)	11.1±9.3(427)
2	45.5±10.9(395)	36.4±13.3(395)	9.0±9.4(395)
3	44.1±11.7(366)	36.4±13.8(366)	7.7±8.6(366)
4	44.3±11.6(336)	37.5±13.6(336)	6.8±8.5(336)
5	45.2±12.0(313)	37.9±13.4(313)	7.3±9.6(313)
6	44.1±10.8(292)	37.9±13.1(292)	6.2±8.7(292)
7	43.9±12.0(267)	38.0±13.3(267)	6.0±8.1(267)
8	43.8±11.5(241)	37.7±12.7(241)	6.2±7.6(241)
9	43.1±12.1(211)	37.6±12.7(211)	5.5±8.0(211)
10	43.9±11.7(183)	38.4±13.0(183)	5.5±7.8(183)
11	43.7±11.4(154)	38.2±12.3(154)	5.6±7.3(154)
12	43.5±11.8(118)	38.7±11.9(118)	4.8±6.2(118)
13	44.2±10.0(76)	40.3±11.9(76)	3.9±6.2(76)
14	43.3±16.4(15)	40.7±15.8(15)	2.6±4.5(15)
15	29.0(1)	31.0(1)	-2.0(1)

平均値±標準偏差(例数)

痙性斜頸患者145例を対象とした長期投与試験において、本剤10000、12500及び15000単位を漸増投与したとき、各投与量ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(8)

評価時期	10000単位投与時			12500単位投与時			15000単位投与時		
	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量
投与前	145	47.2±9.9	-	136	47.0±11.4	-	125	46.9±11.4	-
4週後	145	37.6±12.6	9.6±8.9	136	37.0±13.3	10.0±9.7	125	36.4±13.7	10.6±9.9

平均値±標準偏差

## 【薬効薬理】

### 1. 筋収縮抑制作用

サルの僧帽筋及び腓腹筋に本薬を投与したとき、それぞれ副神経及び脛骨神経刺激による筋活動電位を用量依存的に抑制した。(9)(10)

### 2. 筋弛緩作用

マウスの腓腹筋に本薬を投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた。(11)

### 3. 作用機序

本薬は末梢神経筋接合部における神経終末内で、アセチルコリンの放出に関与する蛋白質であるシナプトプレビンを切断することにより神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示すと考えられる。(12)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：B型ボツリヌス毒素 (Botulinum Toxin Type B)

本質：B型ボツリヌス菌が産生する、ジスルフィド結合で結ばれた重鎖(分子量約100,000)1分子及び軽鎖(分子量約50,000)1分子からなる神経毒素成分1分子(分子量約150,000)、並びに5種類の無毒成分からなる蛋白質(分子量約700,000)

## 【取扱い上の注意】

1. 泡立ち及び蛋白の凝集のおそれがあるため、バイアルを激しく振動させないこと。
2. 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。
3. 汚染時には以下のように対処する。
  - (1)本剤が飛散した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。

## 【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に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入手するとともに、本剤の安全性等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。
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。

## 【包装】

ナーブブロック筋注2500単位 ……………2500単位×1バイアル



## 【主要文献】

- |  | 文献請求番号  |
|--|---------|
| ① 社内資料：薬物動態試験（ラット）                                 | NB-0014 |
| ② 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（国内131試験）                  | NB-0001 |
| ③ 社内資料：痙性斜頸を対象とした継続反復投与試験（国内132試験）                 | NB-0002 |
| ④ 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（外国009試験）                  | NB-0003 |
| ⑤ Brashear, A. et al. : Neurology, 53, 1439 (1999) | NB-0004 |
| ⑥ Brin, MF. et al. : Neurology, 53, 1431 (1999)    | NB-0005 |
| ⑦ 社内資料：痙性斜頸を対象とした反復投与による長期投与オープン試験（外国351試験）        | NB-0006 |
| ⑧ 社内資料：痙性斜頸を対象とした漸増法による長期投与オープン試験（外国352試験）         | NB-0007 |
| ⑨ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル僧帽筋）                              | NB-0011 |
| ⑩ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル腓腹筋）                              | NB-0012 |
| ⑪ 社内資料：筋弛緩作用（マウス腓腹筋）                               | NB-0010 |
| ⑫ Schiavo, G. et al. : Nature, 359, 832 (1992)     | NB-0009 |

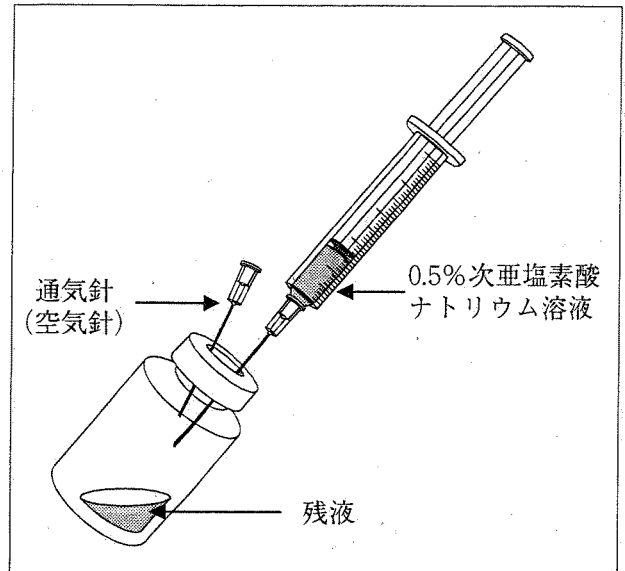
## 【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

## 【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

## ナーブロック筋注2500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る。

失活後、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する。

製造販売元



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

D35877-1

CODE DI-T-NB101