

保妥適乾粉注射劑

BOTOX (BOTULINUM TOXIN TYPE A) PURIFIED NEUROTOXIN COMPLEX

衛署菌疫輸字第 000525 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2026-07-30

1 性狀

1.1 有效成分及含量

A型肉毒桿菌(*Clostridium botulinum* toxin type A)神經毒素複合物(900kD)：每一藥瓶含50單位、100單位或200單位。

1.2 賦形劑

Human Albumin：50單位0.25 mg、100單位0.5 mg、200單位1.0 mg

Sodium Chloride：50單位0.45 mg、100單位0.9 mg、200單位1.8 mg

1.3 劑型

乾粉注射劑。

1.4 藥品外觀

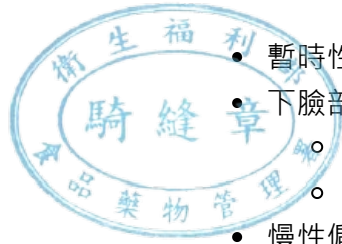
BOTOX[®]藥瓶附有防偽鋁封在藥瓶標籤上，在彩虹色的水平線中含名稱「Allergan」。檯燈或螢光光源下用手指來回轉動藥瓶可看見防偽鋁封。內含白色粉末可供調製。注意：標籤上日期/批號區域無防偽鋁封。

2 適應症

- 12歲以上病人因肌張力不足造成的斜視和眼瞼痙攣，包括良性原發性眼瞼痙攣或第七對腦神經障礙，及半面痙攣。說明：「斜視」限由眼科專科醫師使用。
- 減少痙攣性斜頸(頸肌張力不全)的主觀症狀以及客觀徵候。
- 局部痙攣的症狀治療：
 - 2歲以上病人上肢痙攣
 - 2歲以上病人下肢痙攣

說明：無法改善定型攣縮關節的活動範圍

- 原發性腋窩多汗症。
- 膀胱功能障礙
 - 因脊髓病變所引起的逼尿肌過動而導致尿失禁之成人病人，且經抗膽鹼類藥物治療無效或無法耐受者。
 - 尿失禁、尿急與頻尿等膀胱過動症的成人病人，經抗膽鹼類藥物治療反應不佳或無法耐受必須停藥，且如有需要時，願意及能夠於治療後進行乾淨間歇性導尿(clean intermittent catheterization)者。說明：本適應症之第三期樞紐試驗結果並未直接顯示本藥品療效優於抗膽鹼類藥物，亦未探索本藥品與抗膽鹼類藥物併用之療效安全性。



- 暫時性改善成人上臉部因皺眉紋、魚尾紋、抬頭紋所造成的動態性皺紋外觀。
- 下臉部及頸部肌肉突出
 - 改善成人咬肌突出的外觀。
 - 改善成人頸闊肌突出的外觀。
- 慢性偏頭痛(至少有3個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續4小時以上，且其中至少有一半的頭痛是偏頭痛)成人病人的頭痛預防性治療。重要限制：BOTOX[®]對陣發性頭痛(每月頭痛天數 ≤ 14 天)之安全性及有效性尚無證據證明。

3 用法及用量

3.1 用法用量

一般情況

BOTOX[®]應由具備適當資格和經驗的醫生提供治療及使用所需器材。

尚未確立所有適應症的最佳劑量濃度和每條肌肉的注射部位數量。確切劑量和注射部位數量應根據病人涉及肌肉的大小、數量和位置、疾病的嚴重程度、局部肌肉無力的表現、先前治療的反應，以及病人醫療狀態等需要適當調整。

如同任何藥物治療，未曾接受過治療的病人應以最低建議劑量作為起始劑量。在後續治療中，此劑量可視需要逐漸增加至一般最高試驗劑量或適用劑量。

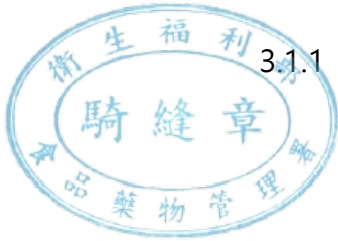
BOTOX[®]的注射間隔一般而言不應比每三個月一次更頻繁。應遵循個別適應症的劑量和給藥建議。雖然尚未有同時治療多適應症的臨床試驗資料，實際考量治療成人病人，包括治療多適應症時，給藥間隔3個月的最高累積劑量一般不應超過400單位。治療小兒病人，包括治療多適應症時，給藥間隔3個月的最高累積劑量一般不應超過10單位/公斤-體重或340單位，以較低者為準(參見個別適應症最高劑量建議)。所有年齡組別使用較高劑量的臨床結果，包括安全性，尚未被完全確立。

劑量所使用的「單位」(Unit)係為毒素活性的特定計量，專供botulinum toxin type A的AbbVie組成成分使用，因此用於描述BOTOX[®]活性的「單位」與用於描述其他botulinum toxin製劑的不同，且表示BOTOX[®]活性的單位無法與其他產品相互換算。

年齡 >65 歲的病人劑量與年輕成人相同，針對特定適應症應以最低建議劑量作為起始劑量(請見第6.5節「老年人」)。

在臨床試驗研究中，製備後的BOTOX[®]使用適當長度的無菌25至33號針頭注射骨骼肌肉和皮膚適應症。運用肌電圖導引、神經刺激或肌肉超音波技術定位涉及肌肉的位置可能有所幫助。逼尿肌注射則直接肉眼以適當針頭透過膀胱鏡進行。

建議僅在單次療程中將BOTOX[®]用於單一病人，應按照第13.4節「處理及丟棄」丟棄未使用的剩餘產品。



3.1.1 眼瞼痙攣

初始建議劑量為1.25至2.5單位(各個部位0.05 mL至0.1 mL容積)注射於上眼瞼的內側與外側前瞼板眼輪匝肌，以及下眼瞼的外側前瞼板眼輪匝肌。

避免於提上瞼肌附近注射，可能減少眼瞼下垂的發生；避開內側下眼瞼注射藉此減少擴散入下斜肌，可能減少複視的發生；眼瞼軟組織易出現瘀青，注射後立即在注射部位施加輕微壓力可能減少此情形。

通常在三日內可見初步注射效果，而在治療後一至二週達到尖峰效果，每次治療持續時間約三個月，三個月後可依照需要重複療程。

於重複治療療程時，若初次治療的反應被認為不足(通常定義為效果無法持續超過兩個月)，劑量可提升至前次施打劑量的兩倍。然而在大多數情況下顯示，每個注射部位超過5單位時，效果的增加幅度是有限的。

BOTOX[®]用於治療眼瞼痙攣的累積劑量於兩個月間不可超過200單位。

3.1.2 半面痙攣

有半面痙攣或第七對腦神經障礙的病人應該如同單側眼瞼痙攣般地治療，依據痙攣程度而定可能需要額外注射於其他受影響的面部肌肉(如皺眉肌、顴大肌、眼輪匝肌)。

BOTOX[®]用於治療半面痙攣的累積劑量於兩個月間不可超過200單位。

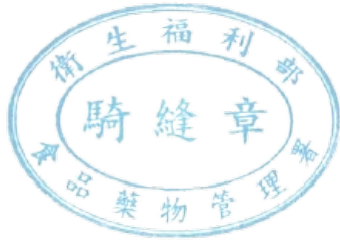
3.1.3 斜視

BOTOX[®]用於施打眼球外肌肉，須利用肌電圖作為導引。BOTOX[®]注射之眼部準備工作建議於注射前數分鐘，滴數滴局部麻醉劑及眼球解充血劑至眼內。

初始劑量：使用最低劑量治療輕微的偏差，較大劑量治療較顯著的偏差。

1. 用於垂直肌肉以及用於小於20稜鏡屈光度的水平斜視：任一肌肉注射1.25至2.5單位(0.05至0.10 mL)。
2. 用於20至50稜鏡屈光度之水平斜視：任一肌肉注射2.5至5.0單位(0.10至0.20 mL)。
3. 用於時間長達一個月或以上的持久性第七對腦神經麻痺：內直肌注射1.25至2.5單位(0.05至0.10 mL)。

稀釋後BOTOX[®]的初始劑量一般可於注射後一至兩日開始於注射肌肉引發麻痺效果，且於第一週內作用強度增高；麻痺可持續2至6週，在相同長度的時間內會逐漸消退。過度矯正持續時間超過六個月是罕見的。



約有一半被治療的病人需要後續劑量，原因在於肌肉對初始劑量的臨床反應不足，或由於偏差大或受限的機械因素，又或是缺乏雙眼的運動融像以穩定對焦。

建議病人於每次注射後7-14天，重新接受檢查來評估該劑量的效果。

目標肌肉麻痺適當而需要後續劑量的病人，應接受與初劑量相近的劑量。目標肌肉麻痺不完整的病人的後續劑量，可提高至前次施打劑量的兩倍。經由被注射肌肉與鄰近肌肉的實質功能可證實，請勿在前次劑量的效果已經完全消失前施打後續劑量。

任一肌肉單次注射的最高建議劑量為25單位。斜視治療用的BOTOX[®]建議容積為每條肌肉0.05 mL至0.15 mL。

3.1.4 痙攣性斜頸(頸肌張力不全)

頸肌張力不全的治療，一般包括(但非限於)將BOTOX[®]注射於胸鎖乳突肌(sternocleidomastoid)、提肩胛肌(levator scapulae)、斜角肌(scalenes)、頭夾肌(splenius capitis)和/或斜方肌(trapezius)。如果個別肌肉分離困難，可借助肌電圖導引定位患部肌肉。

在一項對照試驗中，使用劑量為95至360單位(平均約240單位)，如同所有藥物治療原則一樣，從未接受過治療的病人初始給藥應由最低有效劑量開始。每個部位不可注射超過50單位。注射至胸鎖乳突肌的總劑量限制在100單位或以下可能減少吞嚥困難的發生。注射部位的最佳數量取決於肌肉的大小。

BOTOX[®]治療頸肌張力不全注射劑量指引

頸肌張力不全分類	肌肉群	總劑量；注射部位數
第I型 頭轉向肩膀提高側	胸鎖乳突肌 (sternocleidomastoid)	50-100單位；至少2個部位
	提肩胛肌(levator scapulae)	50單位；1-2個部位
	斜角肌(scalenes)	25-50單位；1-2個部位
	頭夾肌(splenius capitis)	25-75單位；1-3個部位
	斜方肌(trapezius)	25-100單位；1-8個部位
第II型 只有頭部的轉向	胸鎖乳突肌 (sternocleidomastoid)	25-100單位；若給予 >25單位則至少2個部位



第III型 頭傾斜向肩膀提高側	胸鎖乳突肌 (sternocleidomastoid)	25-100單位；於後緣； 若給予>25單位，至少2 個部位
	提肩胛肌(levator scapulae)	25-100單位；至少2個 部位
	斜角肌(scalenes)	25-75單位；至少2個部 位
	斜方肌(trapezius)	25-100單位；1-8個部 位
第IV型 兩側後頸肌肉痙攣而面 部抬高	頭夾肌(splenius capitis)及頸肌(cervicis)	50-200單位；2-8個部 位，雙側治療

通常注射後的前兩週即開始有臨床改善，約在注射後六週出現最大臨床效果，不建議治療間隔短於兩個月。臨床試驗顯示治療效果持續時間通常有相當大變化(由2至32週)，但一般可持續約12至16週。

通常用於治療頸肌張力不全的累積劑量於3個月間隔不可超過360單位。

3.1.5 小兒局部痙攣

BOTOX[®]作為輔助治療，非用以取代常規之標準復健療程；臨床試驗中，受試者接受標準的復健治療(請見第12.2節「小兒上肢痙攣」及12.3節「小兒下肢痙攣」)。

建議可採用針式肌電圖指引、神經刺激或超音波等技術，找出影響之肌肉的位置。治療雙側下肢或上下肢合併治療時，3個月內的總劑量不應超過10單位/公斤體重或340單位，以較低者為準。通常於注射BOTOX[®]後2週內出現臨床改善。當前次注射的效果減弱時，可重複BOTOX[®]治療，但通常須距離前次注射至少12週。依重複注射時肌肉痙攣程度和模式，可能需要調整BOTOX[®]的劑量和注射的肌肉。

小兒上肢痙攣

小兒上肢痙攣的建議治療劑量為3單位/公斤至6單位/公斤，分配於受影響之肌肉(請見下表和圖)。每次治療上肢所注射的BOTOX[®]總劑量不應超過6單位/公斤或200單位，以較低者為準。

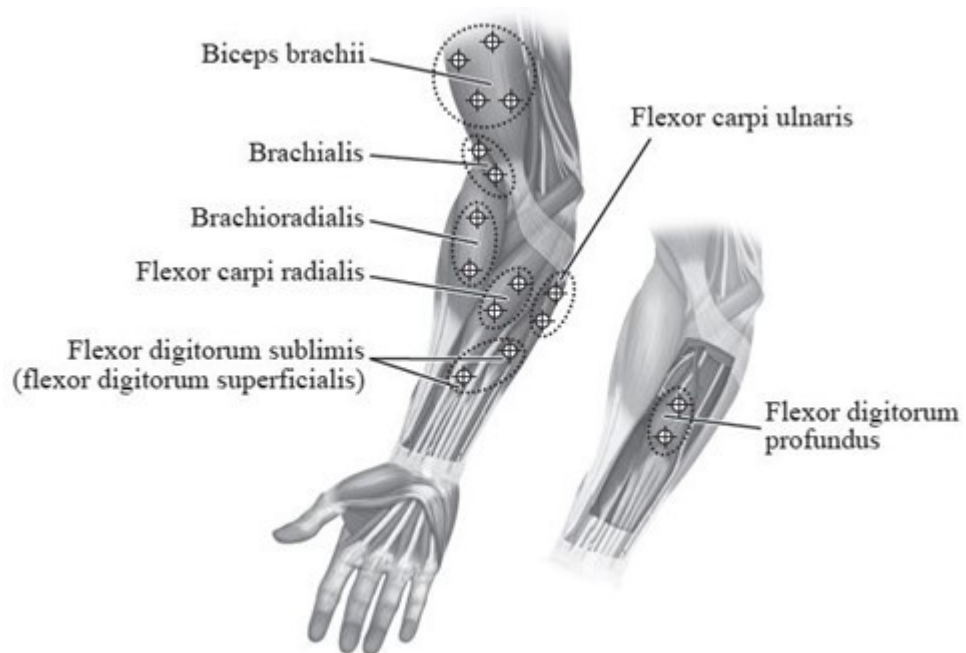
BOTOX[®]用於治療小兒上肢痙攣之肌肉注射劑量

肌肉	建議劑量(總劑量)及注射部位數
手肘	



肱二頭肌(biceps brachii)	1.5至3.0單位/公斤(50至100單位) · 分配於4個部位
肱肌(brachialis)	1.0至2.0單位/公斤(30至60單位) · 分配於2個部位
肱橈肌(brachioradialis)	0.5至1.0單位/公斤(20至40單位) · 分配於2個部位
手腕	
橈骨側腕屈肌(flexor carpi radialis)	1.0至2.0單位/公斤(25至50單位) · 分配於2個部位
尺骨側腕屈肌(flexor carpi ulnaris)	1.0至2.0單位/公斤(25至50單位) · 分配於2個部位
手指	
深指屈肌(flexor digitorum profundus)	0.5至1.0單位/公斤(25至50單位) · 分配於2個部位
淺指屈肌(flexor digitorum sublimis)	0.5至1.0單位/公斤(25至50單位) · 分配於2個部位

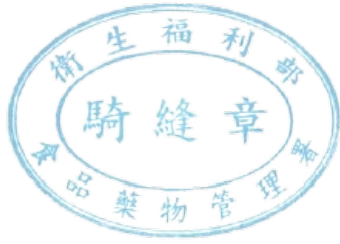
小兒上肢痙攣注射部位



小兒下肢痙攣

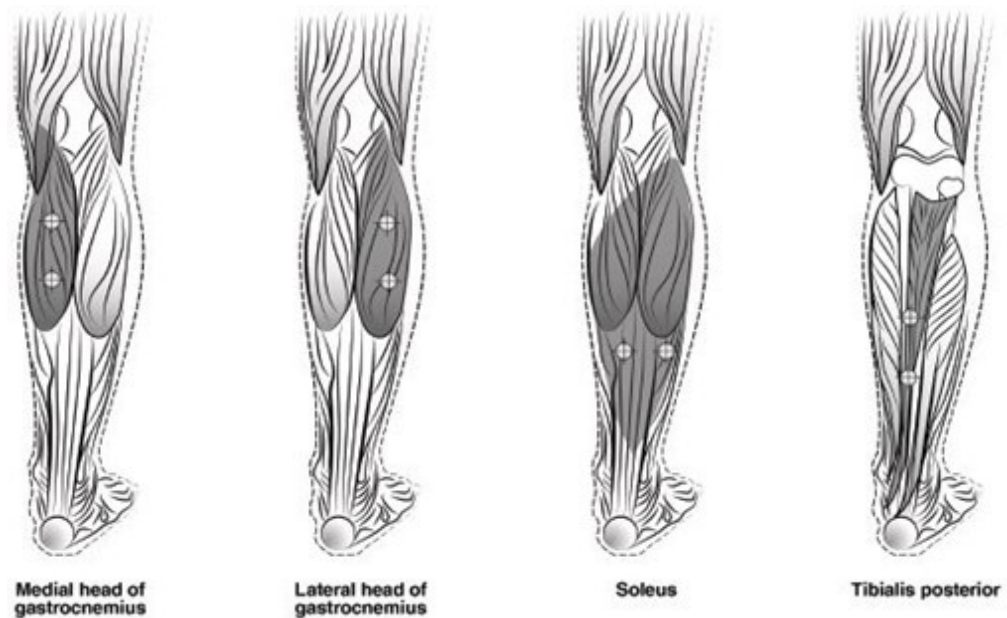
小兒下肢痙攣的建議治療劑量為4單位/公斤至8單位/公斤，分配於受影響之肌肉(請見下表和下圖)。每次治療下肢所注射的BOTOX[®]總劑量不應超過8單位/公斤或300單位，以較低者為準。

BOTOX[®]用於治療小兒下肢痙攣之肌肉注射劑量



肌肉	建議劑量(總劑量)及注射部位數
腓腸肌內側(gastrocnemius medial)	1至2單位/公斤(37.5至75單位) · 分配於2個部位
腓腸肌外側(gastrocnemius lateral)	1至2單位/公斤(37.5至75單位) · 分配於2個部位
比目魚肌(soleus)	1至2單位/公斤(37.5至75單位) · 分配於2個部位
脛後肌(tibialis posterior)	1至2單位/公斤(37.5至75單位) · 分配於2個部位

小兒下肢痙攣注射部位



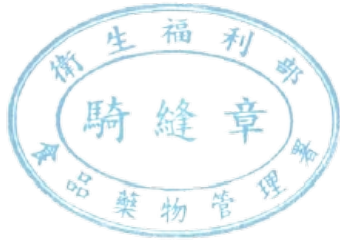
3.1.6 成人上肢痙攣

成人上肢痙攣的建議治療劑量最高達400單位，分配於各影響之肌肉(請見下表和下圖)。

臨床試驗中，單一療程的劑量最高達400單位，平分用於各個選用的肌肉(BOTOX[®]典型係用於肩膀、手肘、手腕和手指的屈肌)。

BOTOX[®]用於治療成人上肢痙攣之肌肉注射劑量

肌肉	建議劑量；部位數
手肘	
肱二頭肌(biceps brachii)	60 – 200單位；2至4個部位
肱橈肌(brachioradialis)	45 – 75單位；1至2個部位

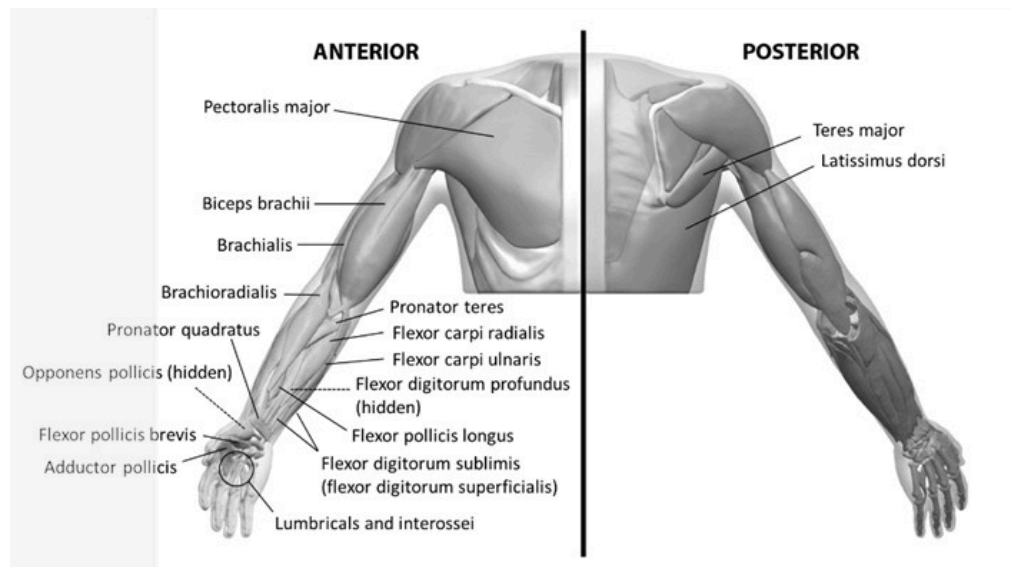


肱肌(brachialis)	30 – 50單位；1至2個部位
前臂	
旋前方肌(pronator quadratus)	10 – 50單位；1個部位
圓旋前肌(pronator teres)	15 – 25單位；1個部位
手腕	
橈骨側腕屈肌(flexor carpi radialis)	12.5 – 50單位；1個部位
尺骨側腕屈肌(flexor carpi ulnaris)	12.5 – 50單位；1個部位
手指/手部	
深指屈肌(flexor digitorum profundus)	30 – 50單位；1個部位
淺指屈肌(flexor digitorum sublimis)	30 – 50單位；1個部位
蚓狀肌(lumbricals)*	5 – 10單位；1個部位
骨間肌(interossei)*	5 – 10單位；1個部位
拇指	
拇指內收肌(adductor pollicis)	20單位；1個部位
長拇指屈肌(flexor pollicis longus)	20單位；1個部位
短拇指屈肌(flexor pollicis brevis)	5 – 25單位；1個部位
拇指對掌肌(opponens pollicis)	5 – 25單位；1個部位
肩膀**	
胸大肌(pectoralis major)	75 – 125單位；3個部位
大圓肌(teres major)	30 – 50單位；2個部位
闊背肌(latissimus dorsi)	45 – 75單位；3個部位

* 當蚓狀肌和/或骨間肌合併注射時，蚓狀肌和/或骨間肌建議之最大劑量為每隻手50單位。

** 當肩膀肌肉合併注射時，整體肩膀肌肉建議之最大劑量為250單位。

成人上肢痙攣注射肌肉



表淺肌肉採用25、27或30號針頭，而深層肌肉群則採用22號針頭；治療局部痙攣時，可以利用肌電圖導引或神經刺激技術定位來注射患部肌肉。

BOTOX[®]單一療程的最高劑量為400單位；重複注射的間隔不應短於12週。通常在治療後兩週內肌肉張力可獲得改善，最佳效果通常出現在四至六週內。前次注射的效果減弱時，如果治療醫師認為適當，可以重複施打劑量。視再次注射時肌肉痙攣的程度和型態，可能需要改變BOTOX[®]的劑量和注射肌肉。應使用最低有效劑量。

3.1.7 成人下肢痙攣

成人下肢痙攣的建議治療劑量為300單位至400單位，分配於受影響的踝關節及腳趾屈肌群(腓腸肌、比目魚肌、脛後肌、屈拇長肌、屈趾長肌和屈趾短肌)(請見下表和下圖)。

當醫師認為合適，可於前次效果衰減時重複施打BOTOX[®]治療，但通常與前次注射的間隔不應短於12週。依再次注射時肌肉痙攣的程度和型態，可能須調整BOTOX[®]的劑量和注射的肌肉。

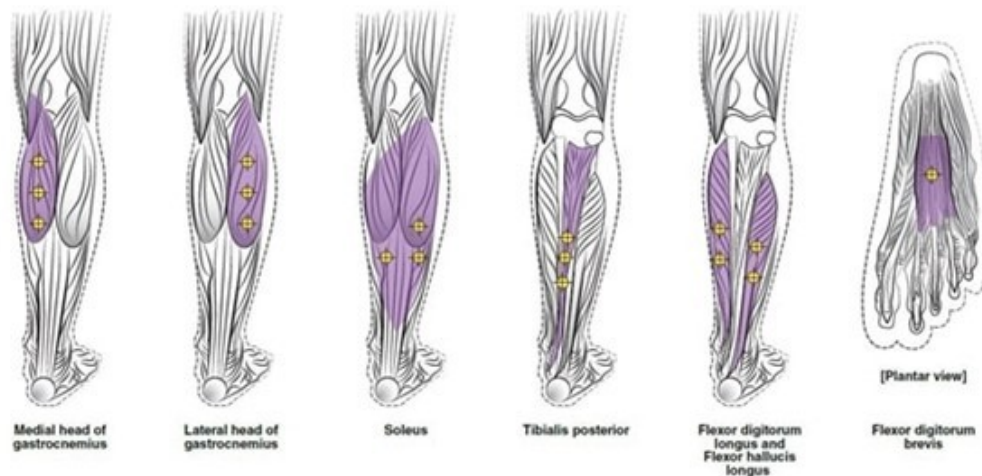
BOTOX[®]治療成人下肢痙攣之肌肉注射劑量

肌肉	建議劑量 總劑量；注射部位數
腓腸肌(gastrocnemius)	
內側頭(medial head)	75單位；3個部位
外側頭(lateral head)	75單位；3個部位
比目魚肌(soleus)	75單位；3個部位
脛後肌(tibialis posterior)	75單位；3個部位



屈拇長肌(flexor hallucis longus)	50單位；2個部位
屈趾長肌(flexor digitorum longus)	50單位；2個部位
屈趾短肌(flexor digitorum brevis)	25單位；1個部位

成人下肢痙攣注射部位



3.1.8 原發性腋窩多汗症

BOTOX[®]的建議劑量為每個腋窩50單位(2 mL)，使用30號針頭皮內注射，0.1至0.2 mL等分均勻分配注射於多個部位(10-15個)，每個腋窩多汗區域約間隔距離1-2 cm。多汗區可使用標準染色技術，例如Minor's碘-澱粉試驗來界定。BOTOX[®]使用0.9%不含防腐劑的食鹽水製備(100單位/4 mL)。每次劑量注射至約2 mm深度，與皮膚表面呈45度角，斜面朝上以最大程度減少滲漏並確保注射在皮內。

通常注射後的第一週即開始有臨床改善。以BOTOX[®] 50單位重複治療達四次的病人，後續平均持續時間或反應為6-8個月。

前次注射臨床效果消退及治療醫師認為有必要時，可以重複施打BOTOX[®]。注射間隔不可比每兩個月一次更頻繁。

3.1.9 膀胱失調

治療前應確認病人沒有泌尿道感染的現象。預防性抗生素應於治療前1-3天、治療當天及治療後1-3天施打。

通常建議病人應於注射前至少三天暫停抗血小板的療程。應謹慎處理正在接受抗凝血劑治療的病人以降低出血風險。

3.1.9.1 膀胱過動症



依照當地醫院的臨床實務程序，注射前可能會在膀胱內灌注稀釋的局部麻醉劑，並可能會或不會使用鎮靜劑。如果有進行局部麻醉劑灌注的話，注射前應先將膀胱排空，並以無菌食鹽水灌洗。

建議劑量為100單位的BOTOX[®]。建議的稀釋倍率為100單位/10 mL，以0.9%不含防腐劑的食鹽水溶液加以稀釋(請見稀釋表)。棄置任何未用完的食鹽水。

經由軟式或硬式膀胱鏡將製備好的BOTOX[®] (100單位/10 mL)注射到逼尿肌中，並避開膀胱三角(trigone)。膀胱內應灌注足量的食鹽水，直到可目視觀察注射的程度，但應避免過量灌注。

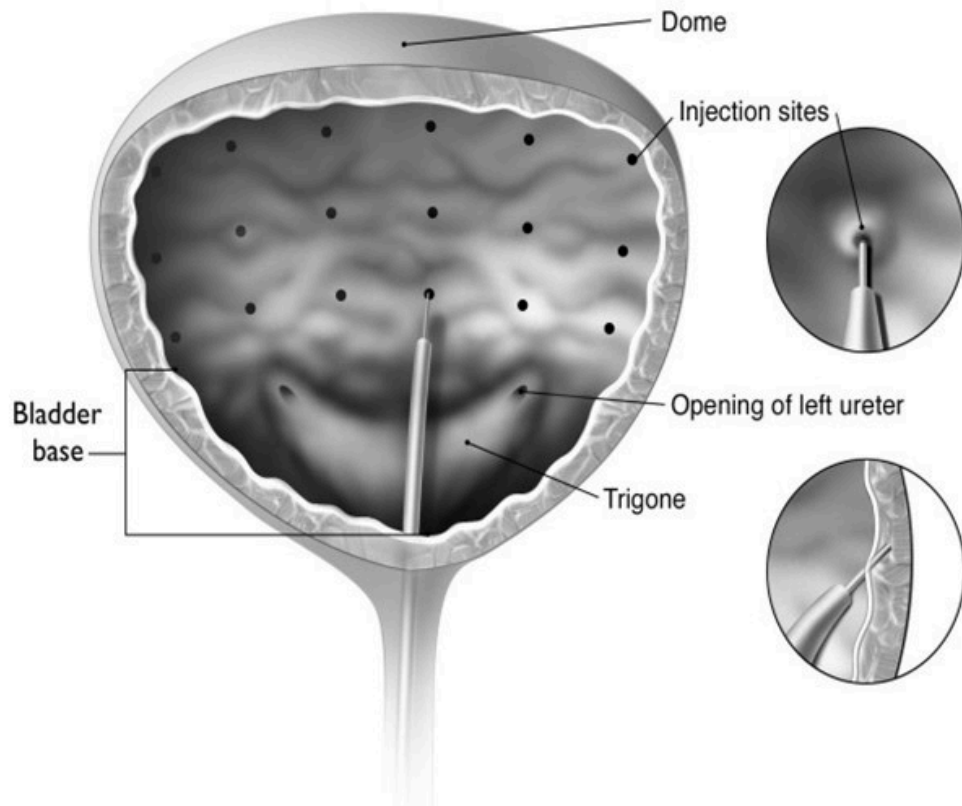
開始注射前，應以約1 mL製備好的BOTOX[®]充填(注滿)注射針頭(視針頭長度而定)，以除去殘餘空氣。

應將針頭刺入逼尿肌中約2 mm，共20點，每點注射0.5 mL (總容積10 mL)，每點應間隔約1 cm (請見下圖)。最後一點注射時，應以約1 mL的無菌生理食鹽水，將針頭中剩餘的BOTOX[®]送入膀胱中。注射完成後，先不要排空用來目視觀察膀胱壁的食鹽水，讓病人試著在離開診間前自行排尿。注射後應留置病人在診間至少30分鐘的觀察時間，直到病人可自行排尿為止。

通常2週內開始有臨床改善。當前一劑注射的臨床效果減弱時，即可考慮為病人再次進行注射(在第3期臨床試驗中，病人提出再治療需求的時間中位數約24週)，但距前一劑膀胱注射至少須隔3個月。

從樞紐試驗到開放標籤延伸試驗，僅接受BOTOX[®] 100單位治療的病人(N=438)，整體的療效反應期中位數為約30週。

逼尿肌內注射方式



3.1.9.2 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

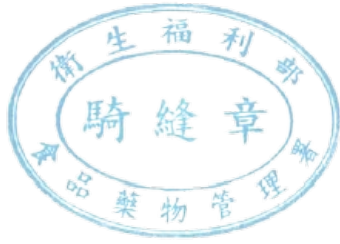
根據當地操作，可在注射前膀胱內灌注使用有或無鎮靜作用的稀釋局部麻醉劑，或全身麻醉。如果進行局部麻醉灌注，應在注射前將膀胱引流並以無菌生理鹽水沖洗。

BOTOX[®]建議劑量為200單位。

以6 mL 0.9%不含防腐劑的食鹽水製備BOTOX[®]的200單位藥瓶，並輕輕混合藥瓶。從藥瓶中抽取2 mL至三支10 mL的每一支針筒中。加入8 mL 0.9%不含防腐劑的食鹽水至每一支10 mL的針筒中並輕輕混合以完成製備，如此會有三支10 mL針筒，每支含10 mL (每支~67單位)，總共200單位製備好的BOTOX[®]。製備至針筒後請立即使用。丟棄任何未使用的食鹽水。

製備兩個BOTOX[®] 100單位藥瓶，每個配有6 mL 0.9%不含防腐劑的食鹽水並輕輕混合藥瓶。從每個藥瓶中抽取4 mL至兩支10 mL針筒，再從每個藥瓶中抽取剩下的2 mL至第三支10 mL針筒中。加入6 mL 0.9%不含防腐劑的食鹽水至每一支10 mL的針筒中並輕輕混合以完成製備。如此會有三支10 mL針筒，每支含10 mL (每支~67單位)，總共200單位製備好的BOTOX[®]。製備至針筒後請立即使用。丟棄任何未使用的食鹽水。

製備後的BOTOX[®] (200單位/30 mL)經由軟式或硬式膀胱鏡注射至逼尿肌，請避開三角區。膀胱應灌注足夠的食鹽水，以便注射時有足夠的可視性，但應避免過度擴張。



注射針頭應在注射前(取決於針頭長度)充填(準備)約1 mL以去除任何空氣。

針頭應插入逼尿肌約2 mm，30次注射，每次1 mL (總容積30 mL)，應間隔約1 cm (請見上圖)。最後一次注射時，應注射約1 mL的無菌生理食鹽水，以便完全注入所有劑量。在注射結束後，用於提高膀胱壁可視性使用的食鹽水應被排除。注射後應觀察病人至少30分鐘。

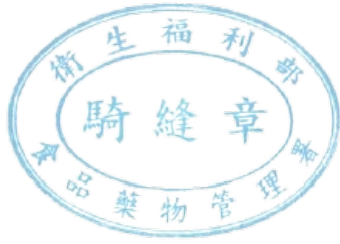
通常會在2週內有臨床改善。當前一次注射的臨床效果降低時(第3期臨床試驗中，以病人提出再治療需求為依據，BOTOX[®] 200單位持續時間中位數為36-42週)，病人應考慮再次注射，但距離前一次膀胱注射不可短於3個月。依據從樞紐試驗至開放標籤延伸試驗(N=174)僅接受BOTOX[®] 200單位治療的病人，整體反應持續時間中位數約36週。

3.1.10 慢性偏頭痛

建議的稀釋比例為100單位/2 mL，最終濃度為每0.1 mL 5單位。治療慢性偏頭痛的建議劑量為肌肉注射(intramuscularly, IM) 155單位至195單位，使用無菌30號0.5英吋針頭於每部位注射0.1 mL (5單位)。注射部位應依下表所示，分為7處特定頭部/頸部肌肉區。頸部肌肉特別厚的病人，則可能需要使用1英吋的針頭注射其頸部位置。除了眉間肌只需要注射於1個部位(中間線)外，所有注射於臉部和頸部肌肉部位的劑量都必須一致，兩側劑量各一半。建議每12週再接受一次治療。如果有明顯的疼痛部位，可在最多3個特定肌群(枕肌、顳肌、斜方肌)額外進行單側或雙側注射，每塊肌肉的最大劑量如下表所示。

BOTOX[®]治療慢性偏頭痛之肌肉注射劑量分配

	建議劑量
頭/頸部區域	總單位數(IM注射部位數) ^a
皺眉肌(Corrugator) ^b	10單位(2個部位)
眉間肌(Procerus)	5單位(1個部位)
額肌(Frontalis) ^b	20單位(4個部位)
顳肌(Temporalis) ^b	40單位(8個部位)至最高50單位(最多10個部位)
枕肌(Occipitalis) ^b	30單位(6個部位)至最高40單位(最多8個部位)
頸椎旁肌肌肉群 (Cervical Paraspinal Muscle Group) ^b	20單位(4個部位)



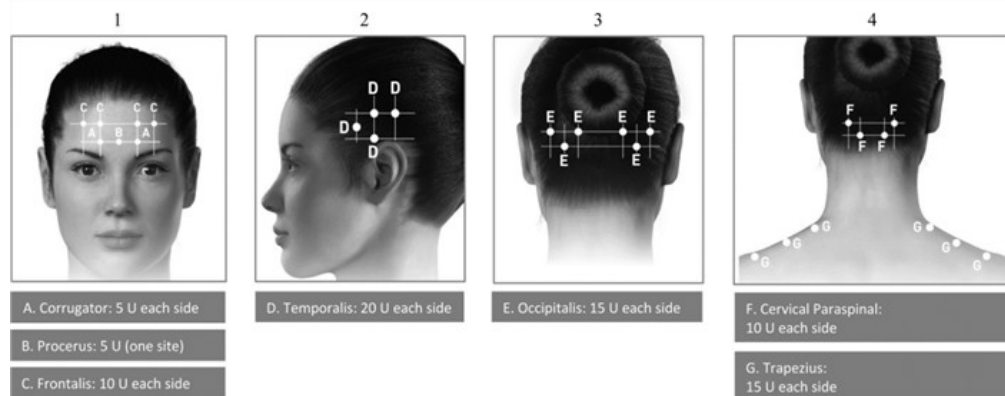
斜方肌(Trapezius) ^b	30單位(6個部位)至最高50單位(最多10個部位)
總劑量範圍：	155單位至195單位 31至39個部位

^a 每個IM注射部位=0.1 mL=5單位BOTOX[®]

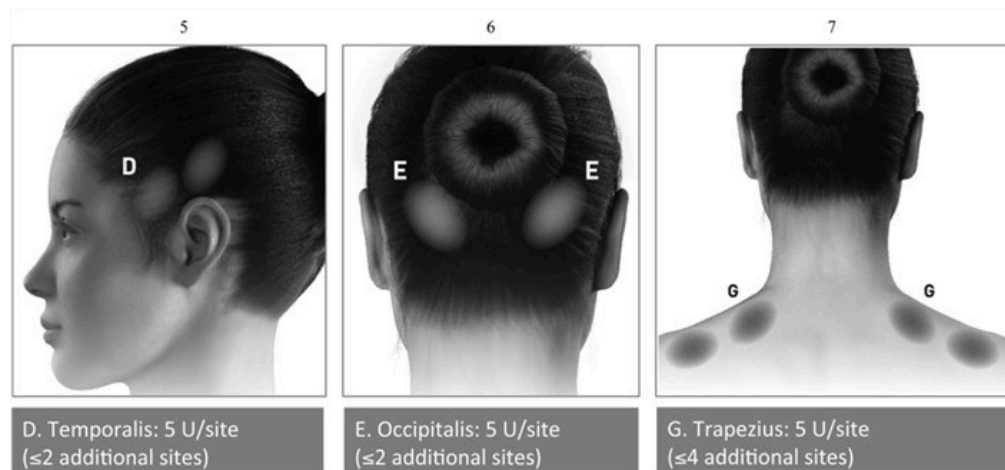
^b 兩側分散注射

慢性偏頭痛建議注射部位：

慢性偏頭痛155單位劑量建議注射部位



慢性偏頭痛選擇性額外注射建議肌群

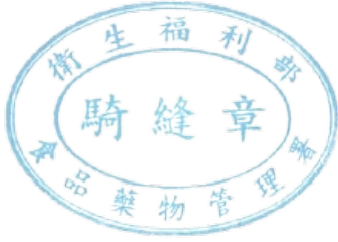


3.1.11 上臉部皺紋

3.1.11.1 皺眉紋

使用30號針頭注射製備後的BOTOX[®] (50單位/1.25 mL或100單位/2.5 mL)。五個注射部位(請見下圖)個別施打0.1 mL (4單位)：每條皺眉肌兩個注射與鼻眉肌一個注射，總劑量20單位。

皺眉紋注射部位



為了減少眼瞼下垂併發症應避免注射接近提上瞼肌，特別是帶有大型降眉肌複合症的病人，更應避免靠近提上瞼肌注射。注射皺眉肌內側和眉毛中央至少須高於骨性眶上脊1 cm。

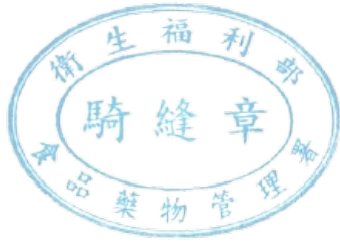
注射後一或兩日通常即可見眉毛之間垂直紋路(皺眉紋)已改善，治療後的第一週內改善情況增加，多數病人的效果可持續約3-4個月，一些病人被通報效果可持續長達6個月。

治療間隔不可比每三個月一次更頻繁。

3.1.11.2 抬頭紋

使用30號針頭，將4單位/0.1 mL配製完成的BOTOX[®]注射到額肌的5個部位，總劑量為20單位/0.5 mL (請見下圖)。

建議一併治療抬頭紋與皺眉紋(注射部位請見皺眉紋用法)，以盡量減少眉毛下垂的可能性。治療抬頭紋(20單位)和皺眉紋(20單位)的總劑量為40單位/1.0 mL。



在額肌中定位適當的注射部位時，請評估病人前額的大小與額肌活動分佈之間的整體關係。

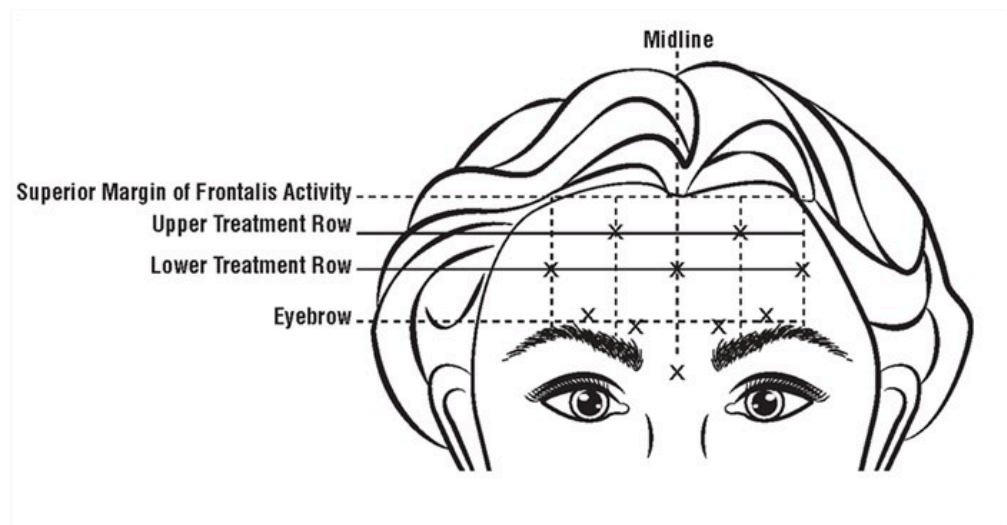
輕觸放鬆時及眉毛抬升最高時的前額，藉此定位以下水平治療線：

- 額肌活動上緣(Superior Margin of Frontalis Activity)：最上段抬頭紋皺紋上方約1 cm
- 下治療線(Lower Treatment Row)：額肌活動上緣與眉毛之中間，眉毛上方至少 2 cm
- 上治療線(Upper Treatment Row)：額肌活動上緣與下治療線之中間

5個注射點位於下圖水平治療線與下列垂直標記線的交叉點：

- 臉部中線(Midline)及距離觸診得知之顳側融合線(顳骨嵴)內側0.5 – 1.5 cm的垂直線與下治療線的交叉點；另一側重複進行。
- 下治療線外側和內側部位中間的垂直線與上治療線的交叉點；另一側重複進行。

抬頭紋注射部位



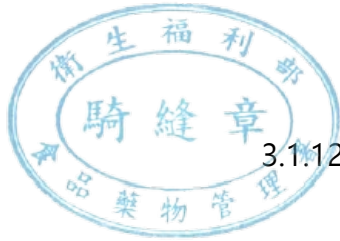
眉毛抬升最高時的抬頭紋於注射後一週內獲得改善。

BOTOX[®]重複治療抬頭紋的時間間隔約為4個月。尚未評估治療間隔比每3個月更頻繁的安全和有效性。

與魚尾紋同時治療的總劑量為64單位，其中抬頭紋20單位、皺眉紋20單位、魚尾紋24單位(注射部位請見魚尾紋用法)。

3.1.11.3 魚尾紋

使用30號針頭注射製備後的BOTOX[®] (50單位/1.25 mL或100單位/2.5 mL)。通常BOTOX[®]應該在眼輪匝肌水平方向的兩邊各1-3個、微笑最燦爛時出現最多皺紋的注射部位注射2-6單位，注射深度為2-3 mm，總劑量最高達36單位



(每邊最高達18單位)。注射應該距離眼眶至少1 cm，不可位於外眼球軸垂直線中間，而且不能靠近顴骨下方。

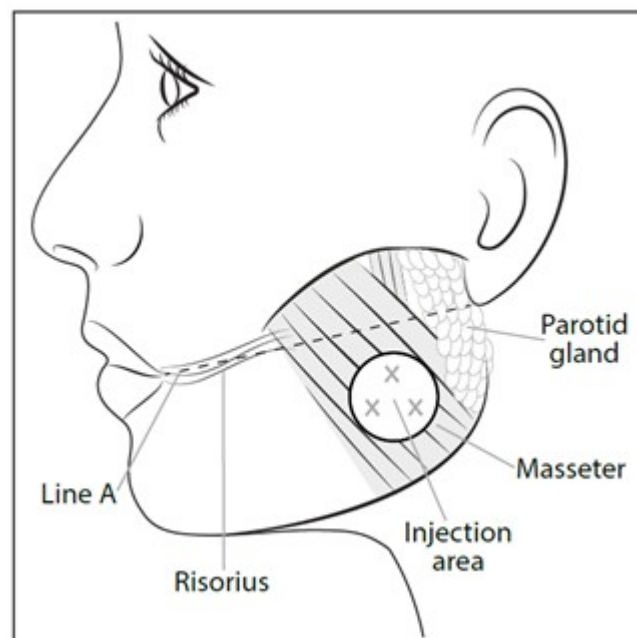
3.1.12 下臉部及頸部肌肉突出

3.1.12.1 咬肌突出

使用大小合適的無菌針筒、針頭和無菌技術，注射最高達12單位/0.3 mL製備後的BOTOX[®]至3個咬肌注射部位(共6次注射)，總劑量最高達72單位/1.8 mL(每邊咬肌最高達36單位/0.9 mL)(請見下圖)。

確定治療部位：當病人坐直時，治療區域應位於從嘴角口腔連接到耳朵下緣的點(耳垂底部)連線(Line A)的下方，避開笑肌(risorius)和腮腺(parotid gland)(下圖圓圈處為注射區域)。

咬肌突出的注射部位

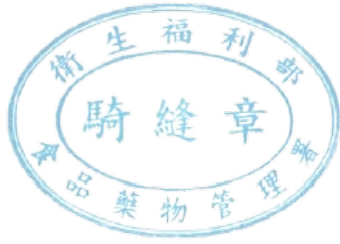


當病人下巴咬緊到最大程度時，將咬肌最大的區域確定為第一個注射部位，之後在相對於第一個注射點的2個額外部位確定第二個和第三個注射部位(如上圖)；每個注射部位必須相距1 cm，並且距離咬肌前緣1 cm。

施打：當病人下巴放鬆時，將針頭垂直注射到每個部位並注射到咬肌的深度。為避免肌肉反應不平均，每次注射時的容積應分布在深層和淺層咬肌，同時慢慢拉回針頭。每次注射施打3個注射部位各最高12單位(0.3 mL)。

於對側咬肌重複相同注射程序。

通常在BOTOX[®]注射後30天內可觀察到咬肌突出的改善。BOTOX[®]改善咬肌突出反應持續時間中位數約6至9個月。尚未評估治療間隔比每3個月更頻繁的安全和有效性。



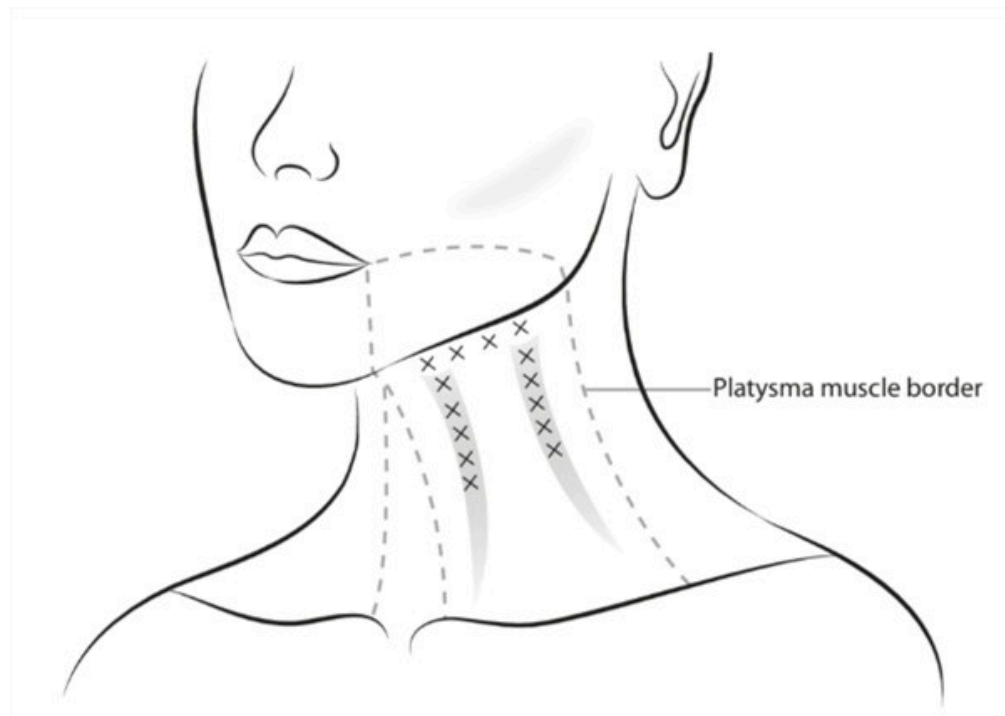
3.1.12.2 頸闊肌突出

使用適當尺寸的無菌針筒、針頭和無菌技術，於兩側下顎輪廓線下方之頸闊肌上段的4個部位各注射2單位/0.05 mL配製完成的BOTOX[®]。此外，於垂直頸部紋路的5個部位各注射1單位/0.025 mL配製完成的BOTOX[®]，每側1至2條。根據頸闊肌突出的嚴重程度，總劑量可能為26單位(1條紋路/側)、31單位(一側1條紋路，另一側2條紋路)，或36單位(2條紋路/側)(請見下表和下圖)。

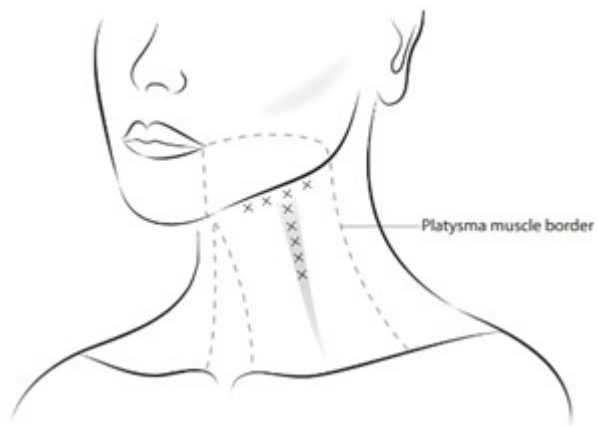
確定治療部位：每側下顎輪廓線下方之頸闊肌上段的4個注射部位應在下顎輪廓線下緣約1至2 cm處並與之平行。應確保最前端注射部位對齊口唇連合，而最後端注射部位位於下顎角稍前方，其餘2個注射部位在前後注射點之間等距處(相距約1至2 cm)(請見下圖)。

對於每側1至2個的垂直頸部紋路，垂直注射於5個部位，間隔約1至2 cm (請見下圖)。最上方的注射部位應位於下顎輪廓線注射位置下方約1至2 cm。

頸闊肌突出的注射部位(2條紋路)



頸闊肌突出的注射部位(1條紋路)



施打：頸闊肌是位於皮膚表面下方的薄肌肉層。因此，所有頸闊肌的注射應施打於表淺肌肉，進針角度與皮膚表面垂直。針對垂直頸部紋路注射，應在病人收縮頸闊肌時確定每條紋路。注射時輕輕捏住紋路，將肌肉與附近的解剖結構隔離(請見下表)。

為減少注射相關併發症，注射位置應距離下頷輪廓下緣至少1 cm。請勿注射至頸闊肌的深處結構，尤其是頸部的前方區域。

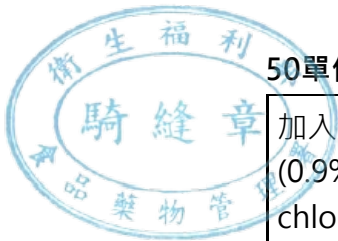
尚未評估治療間隔比每3個月更頻繁的安全性和有效性。

頸闊肌突出治療用法用量

下頷輪廓線注射 (下頷輪廓下緣下方)	垂直頸部紋路注射		總劑量 (注射部位數)
每側的4個部位各2單位/0.05 mL (總共16單位，注射於8個部位)	每條紋路的5個部位各1單位/0.025 mL (1至2條紋路/側)	兩側各1條紋路 (總共10單位，注射於10個部位)	26單位 (18個部位)
		一側1條紋路，另一側2條紋路 (總共15單位，注射於15個部位)	31單位 (23個部位)
		兩側各2條紋路 (總共20單位，注射於20個部位)	36單位 (28個部位)

3.2 調製方式

良好的操作是在塑膠內襯紙巾上進行藥瓶製備和注射器準備，以收集任何溢出物。僅能以無菌、不含防腐劑的生理食鹽水(0.9%氯化鈉注射液)製備BOTOX®。抽取適量的稀釋液(請見下方稀釋表)至針筒中。因脊髓病變引發的逼尿肌過動適應症的調製方式，請見第3.1節「用法用量」：因脊髓病變引發的逼尿肌過動。



50單位、100單位及200單位藥瓶稀釋表

加入稀釋液 (0.9% sodium chloride injection)	50單位藥瓶	100單位藥瓶	200單位藥瓶
	製備後劑量/ 每0.1 mL單位	製備後劑量/ 每0.1 mL單位	製備後劑量/ 每0.1 mL單位
0.5 mL	10	20	40
1 mL	5	10	20
1.25 mL	4	NA	NA
2 mL	2.5	5	10
2.5 mL	NA	4	NA
4 mL	1.25	2.5	5
8 mL	NA	1.25	2.5
10 mL	NA	1	2

註：稀釋液由0.1 mL的注射容積計算所得。施打較小或較大注射容積可能會減少或增加BOTOX[®]劑量從0.05 mL (劑量減少50%)至0.15 mL (劑量增加50%)。

將稀釋液緩慢注入藥瓶中。如果發現失去真空，則棄置該藥瓶(即稀釋液未隨著針頭插入被吸入藥瓶中)。旋轉藥瓶，輕輕混合BOTOX[®]及食鹽水。製備好的BOTOX[®]為無色至淡黃色不含顆粒物的溶液，製備好的溶液在使用前應以目視檢查為澄清且不含顆粒物。本品僅限單次使用，應丟棄任何未使用完畢的溶液。

所有藥瓶，包括超過保存期限的藥瓶，或與藥品直接接觸的使用裝置應以醫療廢棄物處理。當需要解除毒素活性時(例如溢出物)，建議在作為醫療廢棄物被棄置前，使用稀釋氯酸鹽溶液(0.5%或1%)去活化達五分鐘。

4 禁忌

BOTOX[®]禁止用於：

- 已知對botulinum toxin type A或任何賦形劑過敏者。
- 欲注射部位有感染現象存在時。

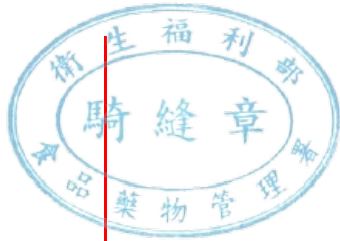
BOTOX[®]治療膀胱失調時也禁止用於：

- 泌尿道感染的病人。
- 未定期進行乾淨間歇性導尿(clean intermittent self-catheterization, CIC)的急性尿滯留病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 一般注意事項



施打BOTOX[®]前，必須瞭解相關解剖構造，以及先前手術造成的解剖構造變化，如果需注射在脆弱的解剖構造或鄰近部位，應多加留意。將BOTOX[®]直接注射在唾腺、口舌咽部、食道、胃的病人，曾有通報嚴重不良事件的案例，包括死亡。有些病人在注射前已有吞嚥困難或身體顯著虛弱的問題。在胸部附近施打BOTOX[®]後，曾有通報與注射程序相關的氣胸案例。如果需注射在肺部周邊區域(尤其是肺尖)，應格外謹慎。

欲注射部位有發炎現象或目標肌肉太過虛弱或萎縮時，使用BOTOX[®]應審慎。

如同任何注射程序的預期結果，可能發生與注射相關的局部疼痛、發炎、感覺異常、感覺減退、觸痛、腫脹/水腫、紅斑、局部感染、出血和/或瘀血。針刺相關疼痛和/或焦慮會導致迷走神經反應，包括暫時性低血壓(有症狀)和昏厥。

5.1.1.1 過敏反應

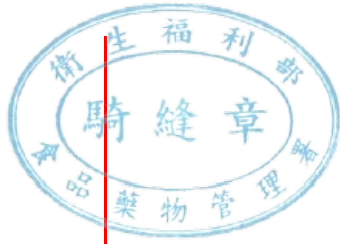
曾發生罕見的嚴重或急性過敏反應，如全身性過敏反應及血清病，及其他過敏反應，包括蕁麻疹、軟組織水腫和呼吸困難。有些過敏反應發生在單獨使用BOTOX[®]或與其他具相似反應的藥物併用。若出現這些過敏反應，需停止繼續注射BOTOX[®]並立即尋求適當的醫療療程。有一例注射BOTOX[®]後發生全身性過敏反應死亡的案例，其為不當利用5 mL濃度1%的lidocaine稀釋。BOTOX[®]和lidocaine兩者間的因果關係尚未確立。

5.1.1.2 預先存在的神經系統失調

對於罹患周邊運動神經病變疾病(例如肌萎縮性脊髓側索硬化症或運動神經病變)或神經肌肉交界疾病(例如重症肌無力或藍伯-依頓肌無力症候群)的病人，施打BOTOX[®]時應極度謹慎。罹患神經肌肉交界疾病的病人在接受一般劑量的BOTOX[®]後，更有可能發生具臨床意義的全身性作用，包括嚴重吞嚥困難和呼吸系統損傷。曾發生罕見案例，已知或未發現神經肌肉交界疾病的病人在施打肉毒桿菌素後，對一般臨床劑量的全身性作用極度敏感。在其中部分案例中，吞嚥困難的症狀持續數個月，且需要放置胃造瘻管。接受極高劑量時，罹患神經疾病(例如小兒腦性麻痺或成人痙攣)的病人也更有可能發生具臨床意義的全身性作用。

5.1.1.3 毒素的擴散作用

由BOTOX[®]及其他已核准之肉毒桿菌素產品之上市後安全資料顯示，於某些案例觀察出肉毒桿菌素作用會擴散出原先施打的局部範圍。注射後幾小時至數週所發生的症狀與肉毒桿菌素的作用機轉一致，包括肌肉無力、眼瞼下



垂、複視、視力模糊、面部無力、吞嚥和語言障礙、便秘、吸入性肺炎、呼吸困難和呼吸抑制和/或呼吸衰竭，尤其在兒童接受痙攣的治療時，這些症狀可能會造成極大的風險；但這些症狀也可能發生在有潛在疾病或共病的病人，使他們出現上述症狀，包括因痙攣及其他情況接受治療的成人，以及接受高劑量治療者。吞嚥和呼吸困難可能致危及生命，並曾有死亡的案例被通報，雖然迄今這些狀況與本品的因果關係仍尚未確立。

病人或照護者應被告知在出現吞嚥困難、言語或呼吸系統異常時，須尋求立即的醫療照護。

5.1.1.4 心血管系統

曾有施打BOTOX[®]後產生心血管系統的不良反應，包括心律不整及心肌梗塞，曾有死亡案例。這些案例中有些原有心血管病史，和BOTOX[®]的確切關連仍未知。

5.1.1.5 癲癇

曾有使用BOTOX[®]後發生新發作或復發性癲癇的案例，大多發生在先前發生過癲癇的病人。癲癇和BOTOX[®]的確切關連仍未知。發生在小孩的案例為治療腦性麻痺的痙攣所致。

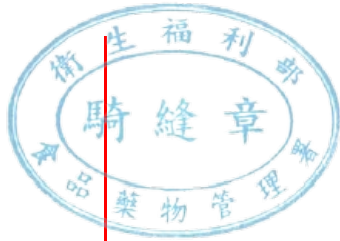
5.1.1.6 免疫原性

具有中和力形成的抗體，以A型肉毒毒素可通過滅活毒素的生物活性降低BOTOX[®]治療的有效性。具有中和力抗體的形成因素還未知。降低抗體形成可利用在最長注射間隔間給予最低有效劑量。

中和抗體定義為可去活化毒素生物活性的抗體，通常對肉毒桿菌素無反應，且具有可驗證的中和抗體濃度的病人比例低於5%；但在長期幼年型腦性麻痺研究中，117位接受BOTOX[®]治療的病人於27或39個月偵測得抗體比例為33/117 (28%)；33位病人中，31人先前有反應；19/31人(6%)繼續有反應，7/31人(2%)變成臨床無反應，有5/31人無法取得進一步資料。

產生中和抗體的關鍵因素是注射頻率及劑量，當BOTOX[®]用於治療眼瞼痙攣時，若治療比每3個月一次更頻繁，則觀察到略有耐藥性。為了減低中和抗體的可能，建議注射間隔不可比每三個月一次更頻繁，成人在任何三個月時間之注射劑量不可超過400單位，用於治療小兒痙攣任三個月時間的BOTOX[®]總劑量不可超過10單位/公斤或340單位。

5.1.1.7 白蛋白



本品含有人類血清白蛋白，為人類血液衍生物。基於供血者有效的篩檢程序以及產品製造過程，極罕見有傳染病毒疾病的風險。傳染庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)的風險理論值也被認為極低。未曾發現因白蛋白造成的病毒性疾病或CJD病例。

5.1.2 眼瞼痙攣

眼輪匝肌注射BOTOX[®]造成眨眼次數減少，可能導致角膜的暴露、持久性上皮缺陷和角膜潰瘍，特別是用於第七對腦神經障礙病人。由於此種影響，有一眼球無水晶體病例，曾因角膜穿孔而需做角膜移植。先前曾經動過手術的眼睛應小心檢驗角膜感覺，避免注射於下眼瞼區以防止眼瞼外翻，以及積極治療任何因上皮缺水，可能需要防護性眼藥水、軟膏劑、治療性軟式隱形眼鏡、或用貼片或其他手段，將眼睛閉合。

由於肉毒桿菌素具有抗膽鹼激性活性，應審慎治療有隅角閉鎖性青光眼風險的病人，包括解剖上有窄眼角病人。

5.1.3 斜視

BOTOX[®]用於慢性麻痺型斜視無效，只能夠合併手術修補來減少拮抗肌的收縮；BOTOX[®]用於偏差超過50稜鏡屈光度、限制性斜視、帶有外直肌虛弱的Duane's症候群以及手術前拮抗肌過度衰退引發的繼發型斜視的效果仍有疑問，為了使效果顯著需採多次注射。

施打BOTOX[®]治療斜視期間由於針頭刺穿眼窩，可能發生眼球後方出血，導致足夠危害視網膜的血循環。建議應使用適當的儀器檢查和讓眼窩減壓，也曾發生眼球被針頭刺穿，應準備眼科檢視鏡來診斷此種情況。

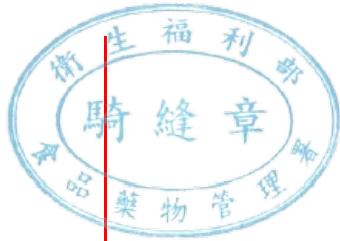
在一個或多個眼外肌麻痺引起可能產生空間迷向(spatial disorientation)、複視或過指試驗(past-pointing)。覆蓋患眼可緩解這些症狀。

5.1.4 痙攣性斜頸(頸肌張力不全)

所有類型的肉毒桿菌素用於治療頸肌張力不全的病人後，最常見的不良反應為吞嚥困難。應告知患有頸部肌張力不全的病人可能會出現輕微的吞嚥困難，但也可能很嚴重。吞嚥困難可能在注射後持續兩至三週，但曾發生注射後持續長達五個月。吞嚥困難可能導致誤吸、呼吸困難，偶爾需要管餵。在極少數情況下，曾發生吞嚥困難後吸入性肺炎和死亡的案例。

提肩胛肌注射可能會增加上呼吸道感染和吞嚥困難的風險。

吞嚥困難使食物和水的攝入量減少，並導致體重減輕和脫水。患有亞臨床吞嚥困難的病人在注射BOTOX[®]後出現更嚴重吞嚥困難的風險可能會增加。



將注射胸鎖乳突肌的劑量限制在100單位以下可減低吞嚥困難的發生率，頸肌質塊較小的病人或需要兩側注射胸鎖乳突肌的病人，曾有通報吞嚥困難風險較高，吞嚥困難的原因是注射BOTOX[®]後毒素擴散到食道肌肉組織所造成。

病人或照護者應被告知如出現吞嚥、言語或呼吸系統異常時，須立即尋求醫療照護。

5.1.5 小兒及成人局部上肢與下肢痙攣

BOTOX[®]用於治療局部痙攣方面，只曾在結合常規標準照護方案的情況下做研究，無法做為這些治療方式的替代。BOTOX[®]無法有效用於已知定型攣縮患部關節的活動範圍。

若肌肉張力下降無法達到改善生活機能(如改善步態)、改善症狀(如減緩疼痛)的預期效果，或是有利於照護，則不應使用BOTOX[®]去治療成人病人局部下肢痙攣。

使用於痙攣的成年病人需更加小心，避免增加跌倒的危險。

應小心使用BOTOX[®]在老年病人嚴重的下肢痙攣，僅在治療效益大於危險時使用。

曾有極少使用肉毒桿菌素後的嚴重腦性麻痺小兒病人，伴隨吸入性肺炎致死的案例。需特別注意使用在神經性無力、吞嚥困難或曾有吸入性肺炎或肺部疾病的小兒病人(請見第6.4節「小兒」)。

5.1.6 原發性腋窩多汗症

應評估病人的繼發性多汗症的可能起因(如甲狀腺機能亢進或嗜鉻細胞瘤)，以防止症狀性治療多汗症，而未能診斷出和/或治療潛在疾病。

5.1.7 膀胱過動症

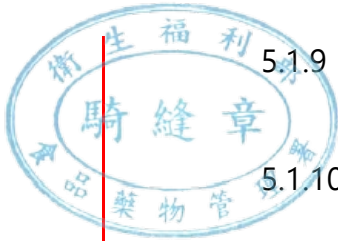
進行膀胱鏡檢查時應謹慎小心。

未進行插導尿管的病人應於治療後的第2週進行排尿後餘尿量(post-void residual urine volume)的評估，並視治療需要，定期評估持續到第12週為止。應告知病人若發生排尿困難時應與醫師聯絡，因為可能有置入導尿管的需要。

由於有尿滯留的風險，如需要時，應考慮只對有意願及能夠於治療後開始使用導尿管的病人進行治療。

5.1.8 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

這些病人可能出現與手術相關的自主神經反射異常，需要及時的醫療治療。



5.1.9 慢性偏頭痛

由於注射部位類似，請見頭與頸部注射的警語與注意事項。

5.1.10 上臉部皺紋(抬頭紋、魚尾紋及皺眉紋)

BOTOX[®]注射眼輪匝肌導致的眨眼減少可導致角膜暴露、持續性上皮缺損和角膜潰瘍，特別是在患有顱神經VII疾病的病人中。注射部位有發炎、臉部明顯不對稱、眼瞼下垂、眼皮鬆弛過度、深層真皮疤痕、皮脂腺厚或無法通過物理方式將眉間紋分開來顯著減少眉間紋的病人使用BOTOX[®]治療時應謹慎。

5.3 操作機械能力

曾有通報顯示BOTOX[®]治療後出現無力、肌肉無力、頭暈和視力障礙，這可能使駕駛或使用機器變得危險。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

A型肉毒桿菌素用於懷孕女性目前尚無足夠的資料。動物試驗已證實具生殖毒性，對人類的潛在風險尚不清楚。除非效益明顯大於潛在風險，否則懷孕期間不應使用BOTOX[®]。若懷孕期間確定需要使用BOTOX[®]，或於治療期間懷孕，應告知病人BOTOX[®]的潛在風險。

動物數據

於器官發生期懷孕小鼠及大鼠接受4單位/公斤肌肉注射，體重的增加比對照組少，於單一部位胚胎成骨較少；劑量更高(8或16單位/公斤)造成胚胎體重的減少和/或成骨的延遲，但未見致畸胎效應。

妊娠兔對BOTOX[®]特別敏感，於標定範圍的研究中，於器官發生期肌肉注射兩次結果導致流產(2單位/公斤)以及母體的死亡(4及6單位/公斤)；器官發生期每日肌肉施打結果導致胚胎體重減輕(0.25及0.5單位/公斤)，胚胎的再吸收增加(0.5單位/公斤)；未觀察到影響的濃度(NOEL)為0.125單位/公斤，但所有的劑量皆會造成母體中毒。

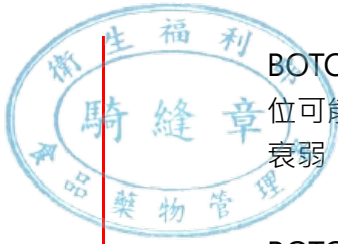
對大鼠肌肉注射對母體有毒劑量之BOTOX[®] (16單位/公斤)，妊娠期注射兩次而哺乳期注射一次，結果導致胚胎植入後損失增加，幼鼠體重減輕，但斷奶後的幼鼠發育不受影響。

6.2 哺乳

未知BOTOX[®]是否分泌於人類乳汁。BOTOX[®]不建議使用於哺乳婦。

6.4 小兒

嚴重腦性麻痺的小兒病人在接受肉毒桿菌素治療後，曾有罕見主動通報病人死亡的案例(有時與吸入性肺炎有關)。這些個案中，尚未確立與BOTOX[®]的因果關係。在



BOTOX[®]上市後通報中，具有共病症的小兒病人曾有極罕見的案例被通報，其注射部位可能發生遠端作用，主要是接受>8單位/公斤劑量的腦性麻痺病人。治療顯著神經衰弱、吞嚥困難或近期曾有吸入性肺炎或肺病病史的小兒病人時，應極度謹慎。

BOTOX[®]的安全性及有效性在未滿2歲小兒上肢及下肢痙攣、未滿12歲小兒眼瞼痙攣、半面痙攣、斜視或原發性腋窩多汗症、未滿16歲病人頸肌張力不全，或未滿18歲病人慢性偏頭痛的頭痛預防性治療、膀胱功能障礙、上臉部皺紋、咬肌突出或頸闊肌突出尚未被確立。

目前尚未確立未滿18歲膀胱過動症病人使用BOTOX[®]的安全性及療效。在一項多中心、隨機分配、雙盲、平行分組、多重劑量的臨床試驗中，55位(12至17歲)曾對至少一種抗膽鹼藥物反應不足或無法耐受的病人接受隨機分配，使用BOTOX[®] 25單位、50單位或100單位，但不超過6單位/公斤-體重。針對日間尿失禁發作每日頻率的主要療效指標進行組間比較(100單位相對於25單位、50單位相對於25單位)，結果未達到統計顯著。不良反應與用於成人膀胱過動症的已知安全特性相近。

目前尚未確立未滿18歲慢性偏頭痛病人使用此藥物的安全性及療效。在一項12週、多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，123位慢性偏頭痛的青少年病人(12至18歲以下)隨機分配至接受BOTOX[®] 74單位、BOTOX[®] 155單位或安慰劑，持續一個注射療程。該試驗並未確立BOTOX[®]相對於安慰劑，用於慢性偏頭痛青少年病人預防頭痛的療效。不良反應與用於成人慢性偏頭痛的已知安全特性相近。

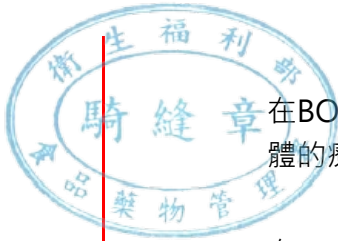
幼齡動物試驗資料

在一項試驗中，幼齡大鼠自出生後第21天起，每兩週一次接受肌肉注射BOTOX[®] (0、8、16或24單位/公斤)，持續12週，所有劑量組皆觀察到與骨質密度和骨量減少相關的骨骼大小/幾何結構變化，繼而出現肢體廢用、缺乏肌肉收縮、體重增加量減少。在中劑量和高劑量下觀察到組織病理上的雄性生育能力和生殖器官損傷(睪丸曲細精管變性)。骨骼和男性生殖器官的影響於停藥後顯示可逆的證據。幼齡動物的不良發育作用之無效應劑量(8單位/公斤)與最大成鼠劑量(400單位)相近，依據體重(公斤)而定。

6.5 老年人

一般而言，BOTOX[®]的臨床試驗中，老年人與年輕病人的安全特性並無差異。老年人的劑量選擇應謹慎，通常從劑量範圍最低開始。

在BOTOX[®]安慰劑對照查驗登記用臨床試驗的1242位膀胱過動症病人中，41.4% (n=514)年齡在65歲以上，14.7% (n=182)年齡在75歲以上。在這些試驗中，除了安慰劑組和BOTOX[®]治療組中65歲以上的病人，比年輕病人有較高的泌尿道感染發生率外，65歲以上的病人相較於年輕病人，在接受BOTOX[®]治療後的安全性，並未觀察到整體差異性。相似的，在安慰劑對照組樞紐臨床試驗中，亦未觀察到這些年齡族群間的療效差異。



在BOTOX[®]的兩項抬頭紋試驗中，3.8% (31/822)的受試者年齡為65歲以上。此子群體的療效反應率與整體族群相似，但由於病人人數過少，難以進行比較。

在BOTOX[®]治療頸闊肌突出的兩項試驗中，3.2% (24/748)的受試者年齡為65歲以上。這些受試者依試驗主持人評估，第14天BOTOX[®]組的改善率為22.2% (2/9)，而安慰劑組為0% (0/15)。依受試者評估，第14天BOTOX[®]組的改善率為33.3% (3/9)，而安慰劑組為0% (0/15)。雖然此子群體的療效反應率低於整體族群，但臨床試驗未納入足夠的人數，無法評估65歲以上受試者的療效反應是否與較年輕受試者不同。

7 交互作用

理論上，botulinum toxin type A的效果可能因aminoglycoside抗生素或任何其他干擾神經肌肉傳遞的藥物(如neuromuscular blocking agents)而加強。當BOTOX[®]配合aminoglycosides (例如：streptomycin、tobramycin、neomycin、gentamycin、netilmycin、kanamycin、amikacin)、spectinomycin、多黏桿菌素(polymyxins)、四環黴素類(tetracyclines)、lincomycin或任何其他可能干擾神經肌肉傳遞的藥物使用時應謹慎。

尚未針對與其他藥物產生臨床交互作用的可能性執行檢驗。未有具臨床意義的藥物交互作用被通報。

同時間或數個月內施打不同肉毒神經毒素的血清，其作用仍是未知。施打其他肉毒桿菌素後可能發生過度無力的現象，因之前施打的肉毒桿菌素效力尚未消失。

8 副作用/不良反應

一般來說，不良反應發生在注射後最初的幾天內，雖然通常是短暫的，但也可能會持續幾個月，或者在極少數情況下會持續更長時間。

局部肌肉虛弱現象為肉毒桿菌素用於肌肉組織的預期藥理作用。然而，也曾發現鄰近注射部位肌肉和/或離較遠的肌肉有虛弱現象。

如同任何注射療程般，注射會引起局部疼痛、發炎、異常感覺、感覺遲頓、腫脹/水腫壓痛、紅斑、局部感染、出血和/或瘀青。與針相關的疼痛和/或焦慮導致血管迷走神經反應，包括短暫的症狀性低血壓和暈厥。

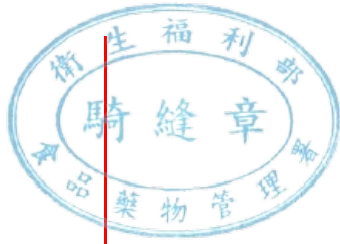
8.1 臨床重要副作用/不良反應

針對每一項適應症之不良反應發生頻率皆由臨床試驗得知，其發生頻率定義為：非常常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$)；非常罕見($< 1/10,000$)。

8.1.1 眼瞼痙攣/半面痙攣

安全性資料係來自1732位在對照臨床試驗及開放標籤研究中接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

神經系統異常



不常見：頭暈、顏面麻痺

眼睛異常

非常常見：眼瞼下垂

常見：點狀角膜炎、眼球突出、乾眼、畏光、眼睛刺激、流淚增加

不常見：角膜炎、外翻、複視、內翻、視力模糊

罕見：眼瞼水腫

非常罕見：潰瘍性角膜炎、角膜上皮缺損、角膜穿孔

皮膚和皮下組織異常

常見：瘀斑

不常見：皮疹

全身系統性異常和注射部位症狀

不常見：疲勞

8.1.2 斜視

安全性資料係來自約2058位在臨床試驗中接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

眼睛異常

非常常見：眼瞼下垂、垂直偏轉(vertical deviation)、眼球運動障礙

不常見：後眼球出血、眼睛穿孔、霍-艾二氏綜合症(Holmes-Adie pupil)

罕見：玻璃體出血

8.1.3 痙攣性斜頸(頸肌張力不全)

安全性資料係來自231位在安慰劑對照、雙盲臨床試驗接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

感染和寄生蟲感染

常見：鼻炎、上呼吸道感染

神經系統異常

常見：頭昏眼花、肌張力過高、感覺遲頓、嗜睡、頭痛

眼睛異常

不常見：複視、眼瞼下垂

呼吸道、胸部、縱膈異常

不常見：呼吸困難

腸胃道異常

非常常見：吞嚥困難

常見：口乾、噁心

肌肉骨骼和結締組織異常

非常常見：肌肉無力

常見：肌肉僵硬

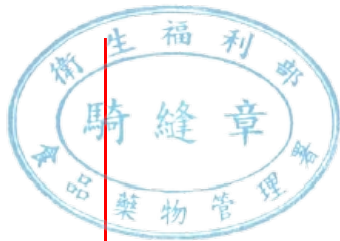
全身系統性異常和注射部位症狀

非常常見：酸痛

常見：無力、不適、流感症候群

不常見：發燒

8.1.4 小兒上肢痙攣



下表列出2至16歲上肢痙攣小兒病人注射BOTOX[®]後最常被報告的不良反應。安全性資料來自一項雙盲、安慰劑對照試驗(191622-101)，有78名小兒病人接受了3單位/公斤的BOTOX[®]治療(最大劑量為100單位)，77名小兒病人接受了6單位/公斤的BOTOX[®]治療(最大劑量為200單位)，並與79名接受安慰劑治療的小兒病人進行比較。病人注射後平均追蹤91天。

在小兒上肢痙攣雙盲、安慰劑對照臨床試驗中(191622-101)，接受BOTOX[®] 6單位/公斤治療的小兒病人最常見($\geq 2\%$)且發生頻率高於安慰劑治療的不良反應

不良反應	BOTOX [®] 6 單位/公斤 (N=77) %	BOTOX [®] 3 單位/公斤 (N=78) %	安慰劑 (N=79) %
感染和寄生蟲感染 上呼吸道感染*	17	10	9
全身系統性異常 和注射部位症狀 注射部位疼痛	4	3	1
胃腸道異常 噁心 便秘	4 3	0 0	0 1
呼吸道、胸部、 縱膈異常 流鼻涕 鼻塞	4 3	0 0	1 1
神經系統異常 癲癇發作**	5	1	0

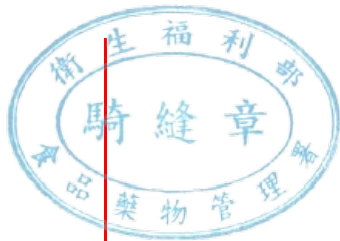
*包含上呼吸道感染及病毒性上呼吸道感染

**包含癲癇發作和局部癲癇發作

8.1.5 小兒下肢痙攣

下表列出2至16歲下肢痙攣小兒病人注射BOTOX[®]後最常被報告的不良反應。安全性資料來自一項雙盲、安慰劑對照試驗(191622-111)，有126名小兒病人接受了4單位/公斤的BOTOX[®]治療(最大劑量為150單位)，128名小兒病人接受了8單位/公斤的BOTOX[®]治療(最大劑量為300單位)，並與128名接受安慰劑治療的小兒病人進行比較。病人注射後平均追蹤89天。

在小兒下肢痙攣雙盲、安慰劑對照臨床試驗中 (191622-111)，接受BOTOX[®] 8單位/公斤治療的小兒病人最常見($\geq 2\%$)且發生頻率高於安慰劑治



療的不良反應

不良反應	BOTOX® 8 單位/公斤 (N=128) %	BOTOX® 4 單位/公斤 (N=126) %	安慰劑 (N=128) %
全身系統性異常 和注射部位症狀			
注射部位紅斑	2	0	0
注射部位疼痛	2	2	0
呼吸道、胸部、 縱膈異常			
口咽疼痛	2	0	1
外傷、中毒和因 醫療處置造成的 併發症			
韌帶扭傷	2	1	0
皮膚擦傷	2	0	0
代謝和營養異常			
食慾減退	2	0	0

8.1.6 成人上肢痙攣

BOTOX®的安全性係評估總共1330位接受上肢痙攣治療的病人，其中658位病人來自雙盲、安慰劑對照試驗。一般而言，通報的不良反應嚴重程度多為輕度至中度，且通常屬於自限性。

胃腸道異常

常見：噁心

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：四肢疼痛、肌肉無力

全身系統性異常和注射部位症狀

常見：疲勞、周邊水腫

重複給藥的整體安全性未觀察到不同。

8.1.7 成人下肢痙攣

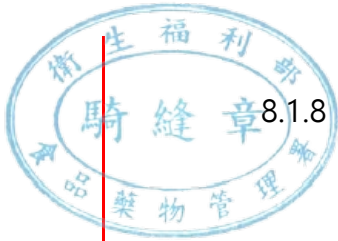
以下為在成人下肢痙攣雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，BOTOX®治療的病人最常見≥1%且頻率高於安慰劑治療的病人不良反應通報。

全身系統性異常和注射部位症狀

常見：周邊水腫

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：關節痛



重複給藥時，整體安全特性未觀察到變化。

原發性腋窩多汗症

安全性資料係來自391位在雙盲及開放標籤試驗中接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

神經系統異常

常見：頭痛、感覺異常

血管異常

常見：熱潮紅

腸胃道異常

常見：噁心

皮膚和皮下組織異常

常見：多汗症、皮膚異味、搔癢症、皮下結節、圓禿

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：四肢疼痛

全身系統性異常和注射部位症狀

非常常見：注射部位疼痛

常見：疼痛、注射部位水腫、注射部位出血、注射部位過敏、注射部位刺激感、無力

說明：據通報，4.5%的病人在注射後一個月內非腋窩排汗增加，且顯示無特定受影響部位。約30%的病人注射四個月內得到緩解。

一項針對12至17歲青少年(N=144)的BOTOX[®]開放標籤試驗(單邊腋窩50單位)，最常見(>3%)的不良反應通報包括扁桃腺炎(3.5%)、鼻咽炎(4.9%)和上呼吸道感染(21.5%)。另各有兩位病人通報注射部位疼痛和多汗症不良反應。BOTOX[®]針對青少年多汗症治療的安全性資料和成人資料相似。

8.1.9 膀胱過動症

在BOTOX[®] 100單位的第三期、雙盲、安慰劑對照、樞紐試驗中，臨床試驗的完整療程期間曾通報下列情況的發生率：

感染和寄生蟲感染

非常常見：泌尿道感染

常見：菌尿症

腎臟和泌尿系統的異常

非常常見：排尿困難

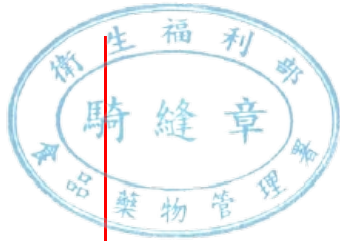
常見：尿液滯留、頻尿

檢驗結果

常見：餘尿量*

* PVR升高但不需置入導尿管

常見的操作程序相關不良反應為排尿困難和血尿。



關於治療後須置入導尿管的比例，BOTOX[®] 100單位組為6.5%，安慰劑組為0.4%。

重複給藥時，整體安全特性未觀察到變化。

8.1.10 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

在BOTOX[®] 200單位的雙盲試驗中，安慰劑對照臨床試驗的完整療程期間(暴露持續時間中位數為44週)曾通報下列情況的發生率：

感染和寄生蟲感染

非常常見：泌尿道感染

神經系統異常

常見：失眠

胃腸道疾病

常見：便秘

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：肌肉無力、肌肉痙攣

腎臟和泌尿系統的異常

非常常見：尿液滯留

常見：血尿*、排尿困難*、膀胱憩室

全身系統性異常和注射部位症狀

常見：倦怠、步態障礙

外傷、中毒或手術併發症

常見：自主神經反射異常*、跌倒

* 操作程序相關不良反應

重複給藥時，整體安全特性未觀察到變化。

在參與樞紐試驗的多發性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)病人中，MS急性惡化年發生率(亦即每病人-年的MS急性惡化事件數)未觀察到差異(BOTOX[®]=0.23，安慰劑=0.20)。

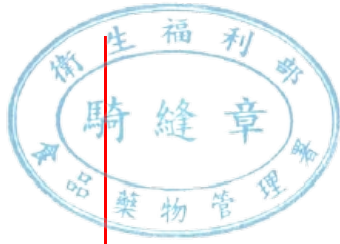
治療前基期末使用導尿管的病人中，治療後需要置入導尿管的比例在BOTOX[®] 200單位組為38.9%，安慰劑組為17.3%。

核准後試驗

針對因神經性逼尿肌過度活化而發生尿失禁的多發性硬化症(MS)病人，已進行一項 BOTOX[®] 100單位的安慰劑對照、雙盲、核准後試驗。這些病人無法藉由至少一種抗膽鹼藥物獲得適當控制，且基期末放置導尿管。下表列出完整療程期間(暴露持續時間中位數為51週)最常通報的不良反應。

感染和寄生蟲感染

非常常見：泌尿道感染、菌尿症



腎臟和泌尿系統的異常

非常常見：尿液滯留

常見：排尿困難

檢驗結果

非常常見：餘尿量*

* PVR升高但不需置入導尿管

常見的操作程序相關不良反應為排尿困難和血尿。

MS急性惡化年發生率(亦即每病人-年的MS急性惡化事件數)未觀察到差異 (BOTOX®=0，安慰劑=0.07)。

關於治療後需要置入導尿管的比例，BOTOX® 100單位組為15.2%，安慰劑組為2.6%。

8.1.11 慢性偏頭痛

安全性資料係來自687位在兩項雙盲、安慰劑對照試驗中接受BOTOX® 155單位-195單位治療的病人。不良反應通報如下：

神經系統異常

常見：頭痛、偏頭痛、面癱

眼睛異常

常見：眼瞼下垂

腸胃道異常

不常見：吞嚥困難

全身系統性異常和注射部位症狀

常見：注射部位疼痛

皮膚和皮下組織異常

常見：搔癢、皮疹

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：頸部疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉無力、肌痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉痙攣、肌肉緊繃

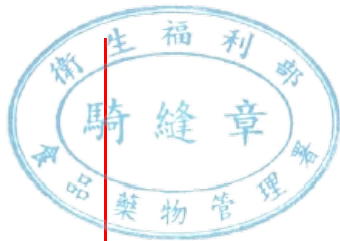
不常見：下巴疼痛

據通報，3.8%的BOTOX®病人和2.6%的安慰劑病人出現偏頭痛，包括惡化的偏頭痛，通常發生在治療後的第一個月內。在後續的治療週期中，這些反應不會一再反覆發生，並且總體發生率會隨著重複治療而降低。

在這些第3期試驗中，由於不良反應而導致的停藥率BOTOX®為3.8%、安慰劑為1.2%。

8.1.12 皺眉紋

安全性資料係來自405位在兩項雙盲、安慰劑對照多中心試驗中接受BOTOX®治療的病人。不良反應通報如下：

**神經系統異常**

常見：頭痛、感覺異常

眼睛異常

常見：眼瞼下垂

腸胃道異常

常見：嘔心

皮膚和皮下組織異常

常見：紅斑、皮膚緊繃

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：肌肉無力

全身系統性異常和注射部位症狀

常見：臉部疼痛、注射部位水腫、瘀青、注射部位疼痛、注射部位刺激

8.1.13 抬頭紋

下表列出雙盲、安慰劑對照臨床試驗中接受BOTOX[®]治療抬頭紋和皺眉紋最常通報的不良反應。

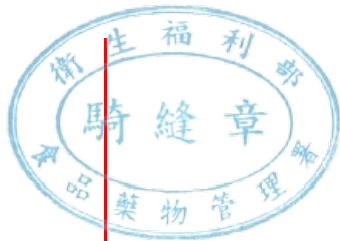
雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，≥1%接受BOTOX[®]治療病人所通報，且發生率高於安慰劑治療病人的不良反應

依系統器官分類的不良反應	BOTOX [®] (20單位抬頭紋和20單位皺眉紋) (N=665)	安慰劑 (N=315)
神經系統異常		
頭痛	58 (8.7%)	17 (5.4%)
眼睛異常		
眼瞼下垂	12 (1.8%)	1 (0.3%)
皮膚和皮下組織異常		
眉毛下垂	13 (2.0%)	0 (0%)
皮膚緊繃(包括眉毛抬高 Mephisto sign)	10 (1.5%)	0 (0%)

同時治療上臉部皺紋(包括抬頭紋、皺眉紋和魚尾紋)時，並未通報其他藥物不良反應。

雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，注射BOTOX[®] 64單位(同時治療抬頭紋、皺眉紋和魚尾紋)後通報的不良反應：

依系統器官分類的不良反應	BOTOX [®] (20單位抬頭紋	安慰劑
--------------	--------------------------------	-----



	20單位皺眉紋 24單位魚尾紋) (N=313)	(N=315)
神經系統異常		
頭痛	24 (7.7%)	17 (5.4%)
眼睛異常		
眼瞼下垂	2 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚和皮下組織異常		
眉毛下垂	2 (0.6%)	0 (0%)
皮膚緊繃(包括眉毛抬高 Mephisto sign)	5 (1.6%)	0 (0%)

8.1.14 魚尾紋

安全性資料係來自臨床試驗中接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

神經系統異常

常見：頭痛

眼睛異常

常見：眼瞼下垂

罕見：複視

肌肉骨骼和結締組織異常

罕見：肌肉無力

全身系統性異常和注射部位症狀

非常常見：注射部位瘀青

常見：臉部疼痛

8.1.15 咬肌突出

安全性資料係來自雙盲、安慰劑對照臨床試驗中接受BOTOX[®]治療的病人。不良反應通報如下：

神經系統異常

常見：顏面麻痺^{*}

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：咀嚼障礙^{**}

常見：逆理性咬肌突起^{***}

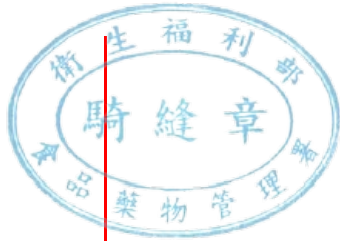
全身系統性異常和注射部位症狀

常見：注射部位疼痛

常見：注射部位不適

常見：注射部位肌肉無力

^{*} 最常通報為笑容改變。



** 咀嚼困難。

*** 與BOTOX[®]注射技術相關。

重複給藥至最多3次BOTOX[®]治療時，整體安全特性未觀察到變化。

8.1.16 頸闊肌突出

共有466位BOTOX[®]治療的受試者和481位安慰劑治療的受試者在雙盲、安慰劑對照臨床試驗中評估BOTOX[®] 26單位、31單位或36單位在改善頸闊肌突出之安全性，整體安全性與BOTOX[®]用於其他適應症的安全性資訊相符。

在一項雙盲、安慰劑對照臨床試驗及其開放標籤延伸試驗中，評估重複施打BOTOX[®]最多達4次於治療頸闊肌突出的安全性。在導入期試驗中接受1劑BOTOX[®]或安慰劑並符合條件的受試者在開放標籤延伸試驗中接受最多3次額外的BOTOX[®]治療。在350位BOTOX[®]治療的受試者中，不良反應通報如下：

神經系統異常

不常見：顏面麻痺

腸胃道異常

不常見：吞嚥困難

重複用藥最多達4次BOTOX[®]治療時，整體安全性未觀察到變化。

8.3 上市後經驗

接受BOTOX[®]治療後，曾有主動通報病人死亡的罕見案例(有時與吞嚥困難、肺炎和/或顯著虛弱有關)。

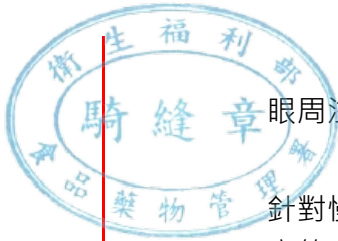
曾通報罕見的嚴重和/或速發型過敏反應，例如急性過敏及血清病，以及過敏的其他症狀表現，包括蕁麻疹、軟組織水腫、呼吸困難。其中部分反應曾在使用BOTOX[®]後發生，不論是單獨使用或併用其他會產生類似反應的藥品。曾有一件急性過敏的死亡案例被通報，病人在注射以5毫升1%利多卡因不當稀釋的BOTOX[®]後死亡，無法確立BOTOX[®]、利多卡因或兩者的因果關係。

也曾有心血管系統相關不良事件的案例被通報，包括心律不整和心肌梗塞，部分案例在接受BOTOX[®]治療後死亡。其中部分病人具有含心血管疾病在內的危險因子。

BOTOX[®]治療後也曾有癲癇新發病或復發的案例被通報，通常發生在先前發生過癲癇的病人。

針對眼瞼痙攣進行BOTOX[®]治療後，曾有隅角閉鎖性青光眼的極罕見案例被通報。

將BOTOX[®]注射在皺眉紋或魚尾紋後，曾有眼瞼閉合不全的案例被通報。



眼周注射BOTOX[®]後，曾有眼瞼水腫的案例被通報。

針對慢性偏頭痛和皺眉紋適應症，將BOTOX[®]注射在額肌或鄰近區域後，曾有眉毛抬高的案例被通報。

以下列出此藥物上市後，曾通報的藥物不良反應或其他醫療相關不良事件(不論適應症為何)，且可能補充第5節(警語及注意事項)和第8節(副作用/不良反應)提及的內容：神經阻斷/肌肉萎縮、呼吸抑制和/或呼吸衰竭、呼吸困難、吸入性肺炎、發聲不良、發聲困難、口乾、斜視、周邊神經病變、腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐、發熱、食慾不振、視力模糊、視覺干擾、聽力減退、耳鳴、眩暈、顏面神經麻痺、顏面麻痺、肱神經叢病變、神經根病變、昏厥、感覺減退、不適、肌痛、重症肌無力、感覺異常、皮疹、多形性紅斑、搔癢、乾癬性皮膚炎、多汗、脫髮，包括睫毛脫落、眼睛乾澀，以及局部肌肉抽搐/不隨意肌收縮。

9 過量

BOTOX[®]的用藥過量是相對而言，係依據劑量、注射部位以及發生組織性質決定。過量的徵兆和症狀可能不會在注射後立即表現。劑量過高可能導致注射部位局部或以外、全身和深度神經肌肉麻痺。

如果發生意外注射或口服攝入或懷疑藥物過量，應對病人進行長達數週的醫學監測，以觀察是否出現全身性肌肉無力的發展性徵兆或症狀，這些徵兆或症狀可能是局部的，也可能是注射部位以外的，包括眼瞼下垂、複視、吞嚥困難、發音障礙、全身無力或呼吸衰竭。應考慮對這些病人進行進一步的醫學評估，並立即開始適當的藥物治療，其中可能包括住院治療。

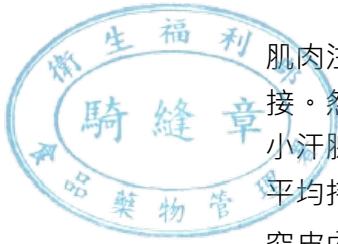
如果口咽和食道的肌肉組織受到影響，可能會發生誤吸，從而導致吸入性肺炎的發展。如果呼吸肌麻痺或嚴重虛弱，可能需要插管和輔助呼吸，直至恢復。除了其他一般支持性護理外，支持性護理可能需要進行氣管切開術和/或延長機械通氣。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

A型肉毒桿菌神經毒素複合物經由裂解SNAP-25來阻斷突觸前膽鹼能神經末梢的周邊乙醯膽鹼(acetylcholine)的釋放，SNAP-25為一種與神經末梢內的囊泡對接和釋放乙醯膽鹼所必需的蛋白質。

注射後，毒素會與特定的細胞表面受體發生初始快速高親和力結合，隨後通過受體介導的內吞作用將毒素轉移到質膜上，最後輕鏈毒素被釋放到胞質溶膠中，在那裡裂解SNAP-25。後續過程伴隨著逐漸抑制乙醯膽鹼釋放；通常在2-3天內出現臨床症狀，在注射後5-6週內達到峰值。在感覺神經元中，BOTOX[®]抑制感覺神經遞質(例如P物質、CGRP)的釋放並下調細胞表面受體(如TRPV1)的表現。BOTOX[®]還可以預防和逆轉痛覺神經元的敏感性。



肌肉注射後通常會在12週內恢復，因為新的神經末梢會長出並使神經元與終板重新連接。然而，出芽(sprout)是部分有效的，隨後在初級神經肌肉接合重新激活時消退。以小汗腺為目標的皮內注射後，每個腋窩接受50單位治療的病人，效果在第一次注射後平均持續6-10個月。然而，有27.5%的病人效果持續時間為一年或更長時間。尚未研究皮內注射BOTOX[®]後支配汗腺的交感膽鹼能神經末梢的恢復情況。

BOTOX[®]阻斷與疼痛相關的神經遞質的釋放。如同臨床前和臨床試驗所證實，預防頭痛的推測機制是通過阻斷中樞神經系統的外周信號，從而抑制中樞神經敏感化。

在逼尿肌內注射後，BOTOX[®]通過抑制乙醯膽鹼釋放影響逼尿肌活動的傳導路徑。此外，BOTOX[®]也能抑制傳入神經遞質和感覺路徑。

10.2 藥效藥理特性

BOTOX[®] (botulinum toxin type A)神經毒素複合物由A型肉毒桿菌(Hall菌株)發酵產生，並從培養液中純化為分子量約為900 kD的複合物，由神經毒素和幾種輔助蛋白組成。將複合物溶解在含有人血清白蛋白的無菌氯化鈉溶液中，並在填充和真空乾燥之前進行無菌過濾(0.2微米)。

BOTOX[®]的主要釋放程序使用基於細胞的效力測定來確定相對於參考標準的效力。該測定專門針對AbbVie產品BOTOX[®]。一個單位的BOTOX[®]對應於計算得出的小鼠腹腔內半數致死劑量(LD₅₀)。由於特定的方法細節，例如載體、稀釋方案和實驗室方案，BOTOX[®]的生物活性單位不能與任何其他肉毒桿菌素活性單位進行比較或轉換為任何其他肉毒桿菌素活性單位。BOTOX[®]的特定活性約為20單位/奈克神經毒素蛋白複合物。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變發生、生育力受損

尚未於動物體進行長期研究來評估注射BOTOX[®]的致癌可能性，BOTOX[®]的結構上與任何已知致癌原並不相關，重複注射BOTOX[®]後並無累積性不良反應的臨床證據。BOTOX[®]於試管試驗中不具有基因突變活性，於試管試驗及活體試驗不具有致分裂能力；大鼠接受4單位/公斤(雄性)以及8單位/公斤(雌性)肌肉注射劑量的BOTOX[®]並不影響生育能力，更高劑量會導致生育力降低，也出現中毒徵候。

10.3.2 動物毒理和/或藥理

BOTOX[®]已進行了以下臨床前安全性研究：急性毒性、重複注射毒性、局部耐受性、抗原性和人體血液相容性。這些研究顯示在臨床相關劑量濃度下對人類沒有特殊危害。

已進行與適應症相關的BPH (前列腺內和前列腺周圍注射intra- and peri-prostatic injections)和OAB (逼尿肌內注射intradetrusor injections)之特定



臨床前毒理學試驗。來自猴子前列腺內多劑量試驗的數據顯示，1/6的動物服用12單位/公斤BOTOX[®]和2/6的動物服用20單位/公斤BOTOX[®]出現膀胱結石。單劑量前列腺周圍注射試驗中，給予兩次注射3.4單位/公斤BOTOX[®] (總共6.8單位/公斤)在前列腺尿道和近端直腸，4隻猴子中的1隻觀察到膀胱結石。目前為止，在完成的大鼠單劑量逼尿肌內試驗和完成的猴子重複劑量逼尿肌毒理學試驗中，沒有觀察到膀胱結石。膀胱結石在非人類靈長類動物中並不常見。由於猴子和人類在與前列腺相關的精囊和射精管的解剖學差異，這些影響可能被認為是物種特異性的，因此人類風險評估不具相關性。

在大鼠單劑量逼尿肌內注射<50單位/公斤BOTOX[®]後未觀察到全身毒性。為模擬不慎意外的注射，將單劑量的BOTOX[®] (~7單位/公斤)施打到前列腺尿道和近端直腸、精囊和膀胱壁或猴子的子宮(~3單位/公斤)，沒有出現不良反應臨床反應。一項為期9個月的逼尿肌內重複給藥試驗(4次注射)中，在24單位/公斤時觀察到眼瞼下垂，在劑量≥24單位/公斤時觀察到死亡；在12單位/公斤時未觀察到不良反應。

11 藥物動力學特性

有效成分一般特性：

使用大鼠進行藥物分布研究指出以¹²⁵I-A型肉毒桿菌素複合物注射腓腸肌後，肌肉擴散緩慢，接著全身性代謝以及尿液排泄快速。肌肉的放射性標記物質含量降低的半衰期約為10小時。於注射部位放射性標記物與大型蛋白質結合，而於血漿放射性標記物大部分結合於小分子，顯示該物質之全身性代謝迅速；給藥的24小時以內，60%的放射性物質排泄於尿液中。肌肉注射¹²⁵I-A型肉毒桿菌神經毒素複合物至兔上眼瞼近端內側，進行自動放射性攝影結果也顯示於肌肉的擴散緩慢。由於本品性質，尚未對有效成分進行傳統的吸收、分布、生物轉化和排泄研究。

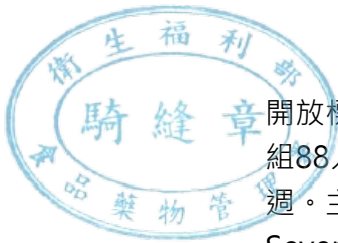
用於病人特性：

據悉，BOTOX[®]的治療劑量很少發生全身性分布。在建議劑量肌肉注射或皮內注射後，不預期BOTOX[®]會在周邊血液中有可測得的濃度。

12 臨床試驗資料

12.1 痙攣性斜頸(頸肌張力不全)

針對斜頸症(cervical dystonia, CD)病人，已進行一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照多中心試驗。該試驗納入曾對BOTOX[®]治療產生正面反應的CD成人病人。若病人之前接受過手術或其他去神經化治療或有已知的神經肌肉疾病史則被排除在外。試驗分成兩個治療期，一個是開放標籤期，所有病人皆接受BOTOX[®]治療，劑量和注射部位由試驗主持人依個體情況決定；另一個是雙盲期，在開放標籤期對治療有反應的病人會以雙盲方式接受BOTOX[®]或安慰劑。這兩個治療期之間最多間隔6週。整體而言，施打至病人的BOTOX[®]最多為360單位。



開放標籤期有214位病人接受評估，其中170人隨機分配至試驗的雙盲部分(BOTOX[®]組88人，安慰劑組82人)。之後追蹤病人，每次間隔最多2週，持續到治療後最多10週。主要療效變項為治療後第6週的頸部肌肉痙攣嚴重度量表(Cervical Dystonia Severity Scale，CDSS)分數變化以及CD狀態出現改善(使用醫師整體評估量表測量)的病人百分比。CDSS根據頭部移動的三相平面中每5度(或其部分)的偏移分配1分(得分範圍最高可達理論最大值54)。醫師整體評估量表是一個9類別評分，評分醫師對病人狀況與基期時的比較，範圍從-4至+4(非常明顯惡化至完全改善)，其中0表示與基期無變化，+1表示輕微改善。疼痛是CD的重要症狀，由病人根據疼痛頻率和強度進行評估，評分範圍從0(無痛)至4(頻率持續或極度嚴重)。此外，功能性失能由醫師和病人進行評估。療效結果如下表所示：

第3期頸肌張力不全試驗療效結果(組平均值)

	安慰劑 (N=82)	BOTOX [®] (N=88)	差異的95%信賴區 間
基期CDSS	9.3	9.2	
第6週CDSS的變化	-0.3	-1.3	(-2.3, 0.3) ^{ab}
醫師整體評估量表 出現改善的病人比 例(%)	31%	51%	(5%, 34%) ^a
基期疼痛強度	1.8	1.8	
第6週疼痛強度的變 化	-0.1	-0.4	(-0.7, -0.2) ^c
基期疼痛頻率	1.9	1.8	
第6週疼痛頻率的變 化	-0.0	-0.3	(-0.5, -0.0) ^c

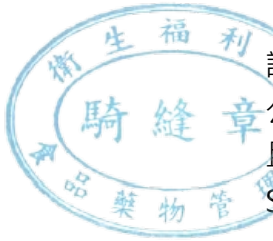
^a 信賴區間根據共變數表分析建構，以治療和研究機構為主效果，而基期CDSS為共變量。

^b 這些數值代表了事先計劃好的缺失數據插補方法和統計檢定。敏感度分析表示95%信賴區間排除組間無差異的數值且p值小於0.05。這些分析包括幾種其他的缺失數據插補方法而非參數統計檢定。

^c 信賴區間是基於t分布計算的。

12.2 小兒上肢痙攣

BOTOX[®]治療2歲以上小兒病人上肢痙攣的療效及安全性已在一項為期12週的隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中評估。



試驗包含234位小兒病人(78人接受BOTOX[®] 3單位/公斤、77人接受BOTOX[®] 6單位/公斤、79人接受安慰劑)，這些病人因腦性麻痺(87%)或中風(13%)而出現上肢痙攣，且基期主要肌肉群(手肘屈肌或手腕屈肌)的改良式Ashworth量表(Modified Ashworth Scale，MAS)得分至少為2分。

採肌肉注射，將總劑量3單位/公斤BOTOX[®] (最多100單位)、6單位/公斤BOTOX[®] (最多200單位)或安慰劑，分配到手肘或手腕和手指肌肉(請見下表)。所有病人接受標準職業治療。必須使用肌電圖導引、神經刺激或超音波技術協助定位要注射的肌肉。病人注射後接受12週的追蹤。

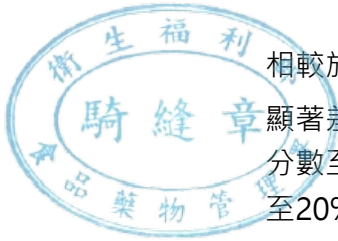
試驗藥物劑量和注射部位

肌肉	BOTOX [®] 3單位/公斤* (每條肌肉最高單位)	BOTOX [®] 6單位/公斤** (每條肌肉最高單位)	注射 部位數
手肘屈肌			
肱二頭肌	1.5單位/公斤(50單位)	3單位/公斤(100單位)	4
肱肌	1單位/公斤(30單位)	2單位/公斤(60單位)	2
肱橈肌	0.5單位/公斤(20單位)	1單位/公斤(40單位)	2
手腕和手指肌肉			
橈骨側腕屈肌	1單位/公斤(25單位)	2單位/公斤(50單位)	2
尺骨側腕屈肌	1單位/公斤(25單位)	2單位/公斤(50單位)	2
深指屈肌	0.5單位/公斤(25單位)	1單位/公斤(50單位)	2
淺指屈肌	0.5單位/公斤(25單位)	1單位/公斤(50單位)	2

* 總劑量不超過100單位

** 總劑量不超過200單位

主要療效指標是第4週和第6週主要肌肉群MAS得分相較於基期的平均變化。次要評估指標包含第4週和第6週由醫師評量之臨床整體印象(Clinical Global Impression of Overall Change by Physician，CGI)分數平均值。



相較於安慰劑，接受 BOTOX[®] 3和6單位/公斤治療的病人，在主要評估指標達到統計顯著差異(請見下表和下圖)。兩個 BOTOX[®]劑量組別的MAS得分改善程度相近。MAS分數至少有1分改善的受試者比例高於安慰劑組，但在各時間點與安慰劑組的差值約10至20%，且MAS分數與安慰劑組的差值皆未達1分。

CGI分數方面，BOTOX[®]相較於安慰劑有數值上較佳結果(請見下表和下圖)。

符合條件的病人後續可參加一項開放標籤延伸試驗，接受最多五次治療；如與下肢同時治療，劑量最高可達10單位/公斤(最多340單位)。

主要和次要療效指標結果(mITT群體)

	BOTOX [®] 3單位/公斤 (N=78)	BOTOX [®] 6單位/公斤 (N=77)	安慰劑 (N=79)
以MAS評量之主要肌肉群(手肘或手腕)張力相較於基期的變化平均值 ^a			
第4和6週平均值	-1.92*	-1.87*	-1.21
CGI得分平均值 ^b			
第4和6週平均值	1.88	1.87	1.66

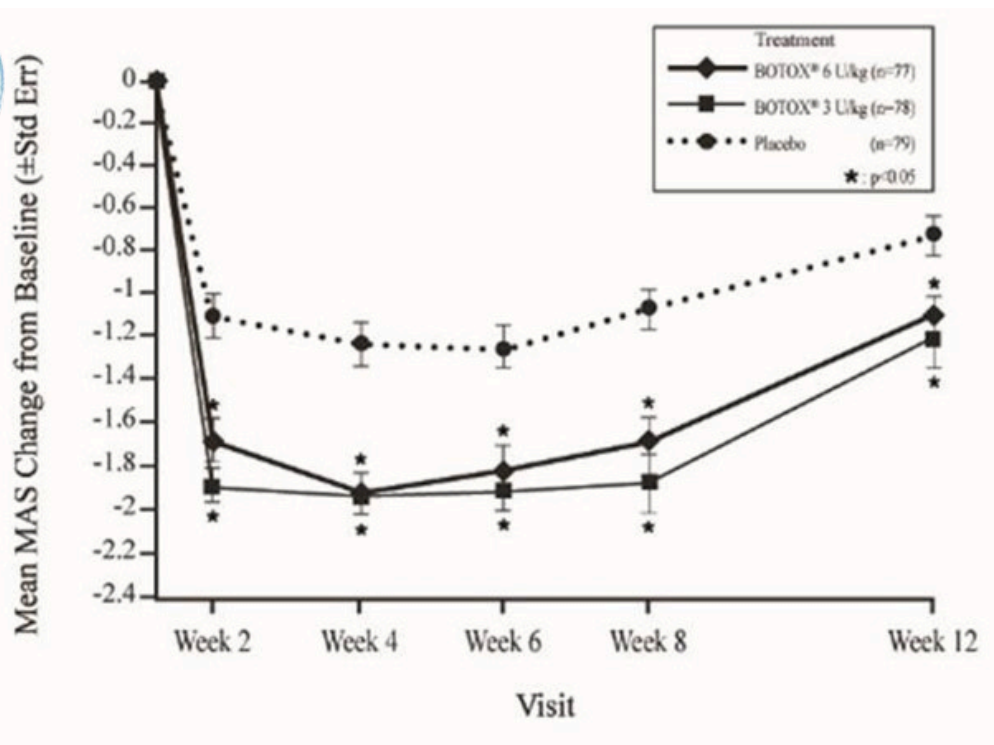
* 主要評估指標與安慰劑具顯著差異($p < 0.05$)。

^a MAS為6分量表(0 [肌張力未增加]、1、1+、2、3和4 [肢體在屈曲或伸展時僵硬])，測量關節在完整活動範圍內被動移動時所需的力，分數降低代表痙攣程度改善。

^b CGI為9分量表，根據病人日常生活的整體狀況評估對其治療的反應(-4=非常明顯惡化至+4=非常明顯改善)。

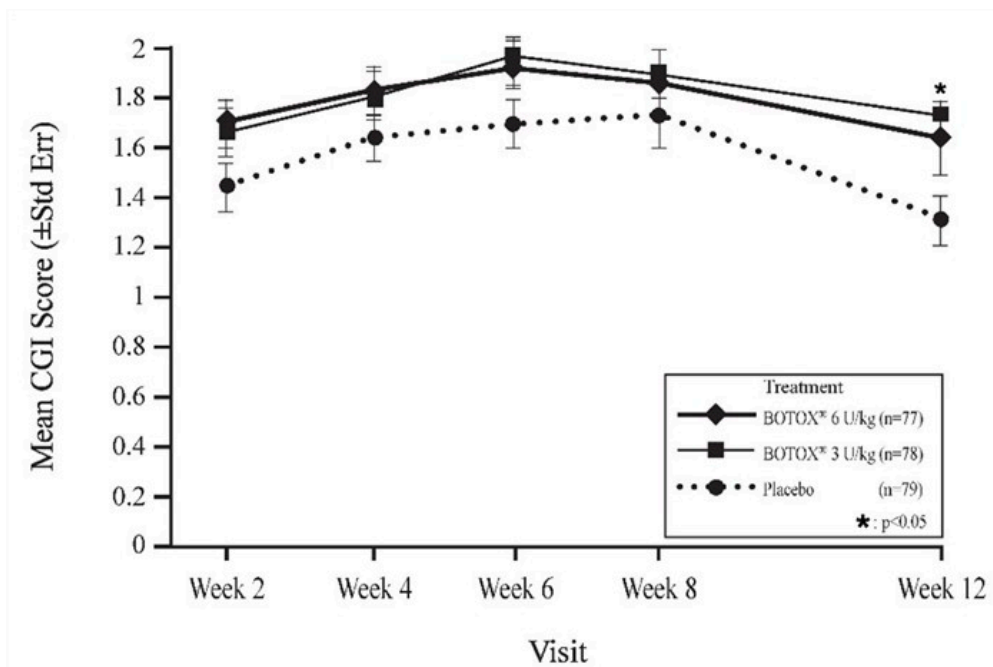
mITT=修改版意圖治療(modified intent-to-treat)；包括所有接受隨機分配且具有主要肌肉群有效MAS基期分數，以及在第2、4或6週至少有一次基期後測量結果(主要肌肉群MAS和醫師CGI)的參與者。mITT族群根據隨機分配的組別進行分析，不論實際接受的治療為何。

MAS得分(小兒上肢痙攣，mITT群體) - 依據回診週別分析相較於基期的平均變化



*名目p值<0.05

CGI得分(小兒上肢痙攣，mITT群體) - 依據回診週別分析平均得分

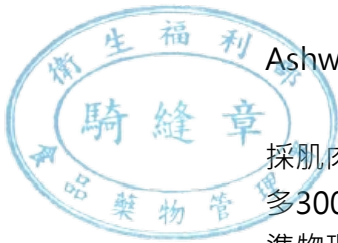


*名目p值<0.05

12.3 小兒下肢痙攣

BOTOX®治療2歲以上小兒病人下肢痙攣的療效及安全性曾在一項為期12週隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中評估。

試驗包含381位小兒病人(125人接受BOTOX® 4單位/公斤、127人接受BOTOX® 8單位/公斤，129人接受安慰劑)，這些病人因腦性麻痺而出現下肢痙攣，且基期的改良式



Ashworth踝關節得分(Modified Ashworth Scale · MAS) 至少為2分。

採肌肉注射，將總劑量4單位/公斤BOTOX[®] (最多150單位)、8單位/公斤BOTOX[®] (最多300單位)或安慰劑，分配到腓腸肌、比目魚肌和脛後肌(請見下表)。所有病人接受標準物理治療。必須使用肌電圖導引、神經刺激或超音波技術協助定位要注射的肌肉。病人注射後接受12週的追蹤。

試驗藥物劑量和注射部位(小兒下肢痙攣)

肌肉	BOTOX [®] 4單位/公斤* (每條肌肉最高單位)	BOTOX [®] 8單位/公斤** (每條肌肉最高單位)	注射 部位數
腓腸肌內側	1單位/公斤(37.5單位)	2單位/公斤(75單位)	2
腓腸肌外側	1單位/公斤(37.5單位)	2單位/公斤(75單位)	2
比目魚肌	1單位/公斤(37.5單位)	2單位/公斤(75單位)	2
脛後肌	1單位/公斤(37.5單位)	2單位/公斤(75單位)	2

* 總劑量不超過150單位

** 總劑量不超過300單位

主要療效指標是第4週和第6週MAS踝關節得分相較於基期的平均變化。次要評估指標包含第4週和第6週由醫師評量之臨床整體印象(Clinical Global Impression of Overall Change by Physician · CGI)分數平均值。

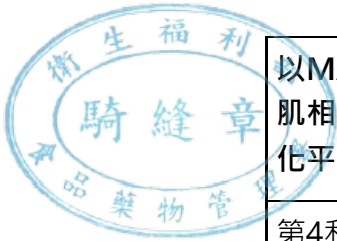
相較於安慰劑，接受BOTOX[®] 4和8單位/公斤治療的病人，在主要評估指標達到統計顯著差異(請見下表和下圖)。兩個BOTOX[®]治療組的MAS得分改善程度相近。MAS分數至少有1級改善的受試者比例高於安慰劑組，但在各時間點與安慰劑組的差值少於15%，且MAS分數與安慰劑組的差值皆未達1分。

CGI分數方面，BOTOX[®]相較於安慰劑有數值上較佳結果(請見下表和下圖)。

符合條件的病人後續可參加一項開放標籤延伸試驗，接受最多五次治療；如果治療不只單肢，劑量最高可達10單位/公斤(最多340單位)。

主要和次要療效指標結果(小兒下肢痙攣)(mITT群體)

	BOTOX [®] 4單位/公斤 (N=125)	BOTOX [®] 8單位/公斤 (N=127)	安慰劑 (N=129)
--	---	---	----------------



以MAS評量之蹠屈肌相較於基期的變化平均值 ^a			
第4和6週平均值	-1.01*	-1.06*	-0.80
CGI得分平均值 ^b			
第4和6週平均值	1.49	1.65	1.36

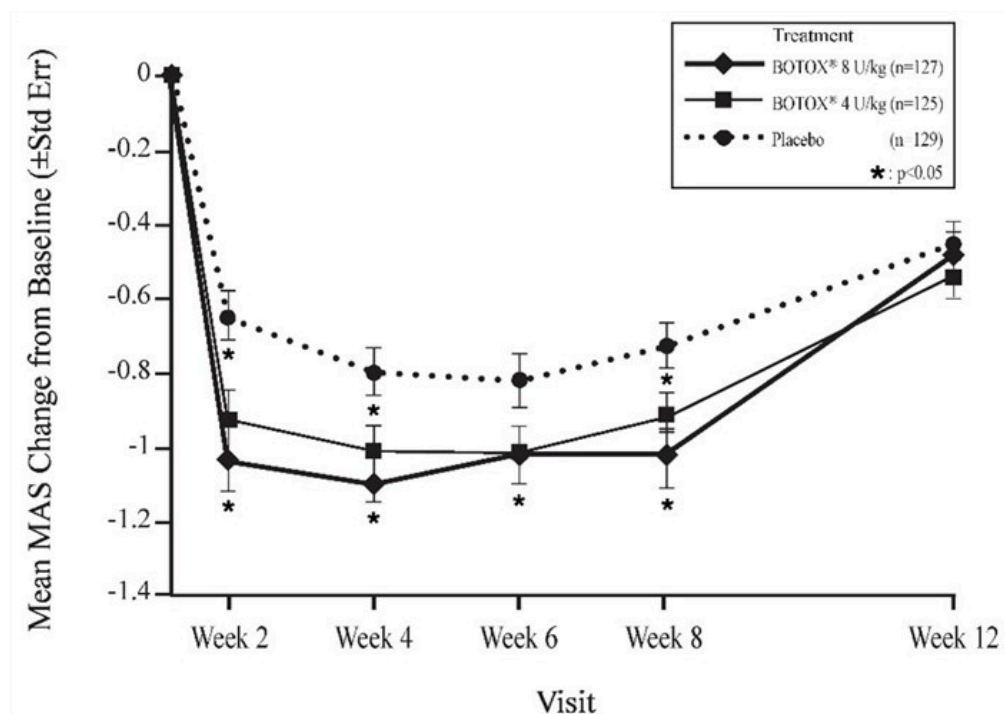
* 主要評估指標與安慰劑具顯著差異($p < 0.05$)。

^a MAS為6分量表(0 [肌張力未增加]、1、1+、2、3和4 [肢體在屈曲或伸展時僵硬])，測量關節在完整活動範圍內被動移動時所需的力，分數降低代表痙攣程度改善。

^b CGI為9分量表，根據病人日常生活的整體狀況評估對治療的反應(-4=非常明顯惡化至+4=非常明顯改善)。

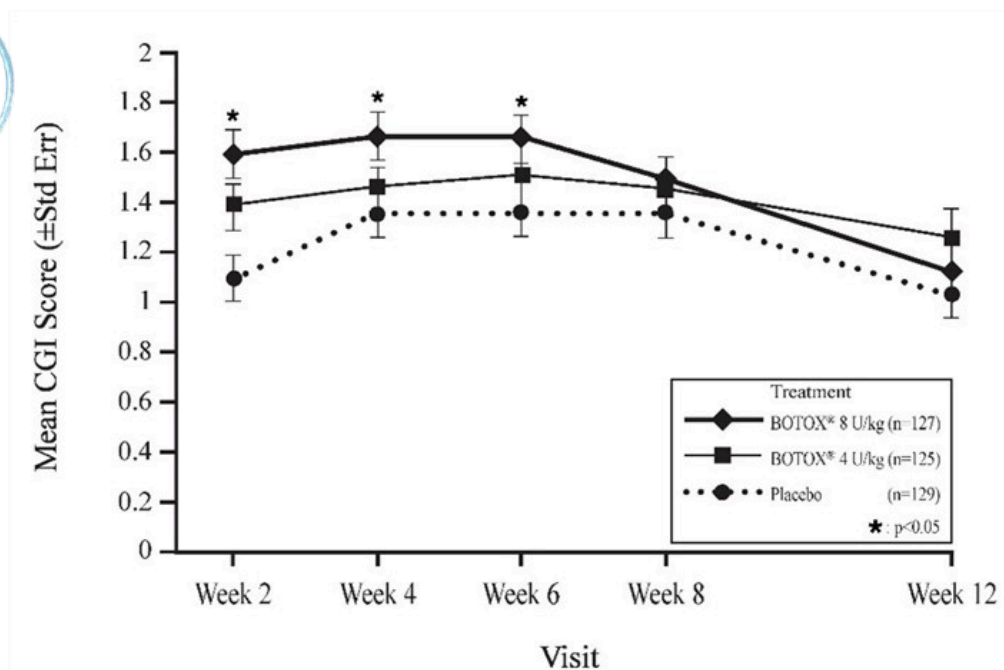
mITT=修改版意圖治療(modified intent-to-treat)；包括所有接受隨機分配且具有有效MAS基期踝關節分數(膝蓋伸直時測量)，以及在第2、4或6週有至少1次基期後測量結果(MAS踝關節分數[膝蓋伸直時測量]和醫師CGI)的參與者。mITT族群根據隨機分配的組別進行分析，不論實際接受的治療為何。

試驗2改良式Ashworth量表踝關節得分(小兒下肢痙攣，mITT群體) - 依據回診週別分析相較於基期的平均變化



*名目p值<0.05

試驗2 CGI得分(小兒下肢痙攣，mITT群體) - 依據回診週別分析平均得分



*名目p值<0.05

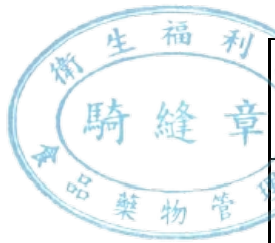
針對小兒下肢痙攣病人，分析其來自一項第3期試驗和其開放標籤延伸試驗的檢體，發現接受BOTOX[®]治療最多5個治療週期的264位病人中，有2人(0.8%)出現中和抗體。此二位病人仍持續從後續的BOTOX[®]治療獲得臨床效益。

12.4 成人上肢痙攣

BOTOX[®]在成人上肢痙攣的療效及安全性已在四項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照研究進行評估。試驗1隨機分配126位上肢痙攣(手腕屈肌張力的Ashworth量表評分至少3分，手指屈肌張力至少2分)且中風至少6個月的病人(BOTOX[®]共64位、安慰劑共62位病人)。將BOTOX[®] (總劑量200至240單位)或安慰劑肌肉注射到手腕(橈骨側腕屈肌、尺骨側腕屈肌)、手指(深指屈肌、淺指屈肌)中，如果需要的話，注射到拇指肌肉(拇指內收肌和長拇指屈肌)其中之一或兩者中。病人共接受一次治療並接受追蹤12週。試驗的主要療效指標為在第六週時以Ashworth評分測量手腕屈肌張力。在第6週，以BOTOX[®]治療的病人相較於基期的變化平均值為-1.66，對比安慰劑治療的病人為-0.48 (p<0.001)。(相關療效結果請參考下表)

試驗1第6週主要和次要療效指標結果

	BOTOX [®] 200至240單位 (N=64)	安慰劑 (N=62)
Ashworth量表之手腕屈肌張力相較於基期的變化平均值 ^a	-1.7*	-0.5



醫師總體評估之治療反應 平均值 ^b	1.8*	0.6
Ashworth量表之手指屈肌 張力相較於基期的變化平 均值 ^a	-1.3*	-0.5
Ashworth量表 ^a 之拇指屈 肌張力相較於基期的變化 平均值 ^a	-1.7*	-0.5

* 與安慰劑具顯著差異($p < 0.05$)

^a Ashworth Scale為5分量表(0 [肌張力未增加]，1、2、3和4 [肢體在彎曲或伸展時僵硬])，測量四肢繞關節移動時所需的力，分數降低代表痙攣程度改善。

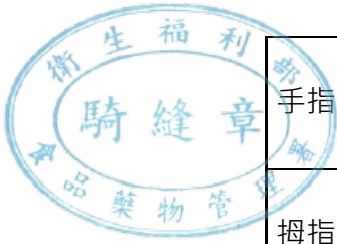
^b 醫師總體評估(Physician Global Assessment)根據病人生活狀況評估對治療的反應，從-4=非常惡化至+4=非常改善。

試驗2：一項雙盲、對照第三期試驗，124位中風後上肢痙攣的成人病人接受400單位BOTOX[®] (手腕、手指和拇指屈肌240單位和肘屈肌160單位； $n=61$)或240單位BOTOX[®] (手腕、手指和拇指屈肌和安慰劑用於肘屈肌； $n=63$ ，請見下方劑量表)。建議使用肌電圖、神經刺激或超音波技術來幫助定位以注射至正確的肌肉。病人接受12週追蹤後進入開放標籤階段，在此期間他們可以接受最多3次400單位BOTOX[®]的額外治療(間隔至少12週)，分佈在手指、拇指、手腕和手肘屈肌、前臂旋前肌及肩內收肌/內旋肌。

肘屈肌的主要療效結果如下。

試驗2 BOTOX[®]劑量和注射部位

關節	肌肉	BOTOX [®] 400單位 劑量(單位)	BOTOX [®] 240單位/安 慰劑 劑量(單位)	容量 (mL)	注射部位數 量(部位/肌 肉)
手肘	肱二頭肌	70	安慰劑	1.4	2
	肱肌	45		0.9	1
	肱橈肌	45		0.9	1
手腕	橈骨側腕屈 肌	50	50	1.0	1
	尺骨側腕屈 肌	50	50	1.0	1



手指	深指屈肌	50	50	1.0	1
	淺指屈肌	50	50	1.0	1
拇指	長拇指屈肌	20	20	0.4	1
	拇指內收肌	20	20	0.4	1

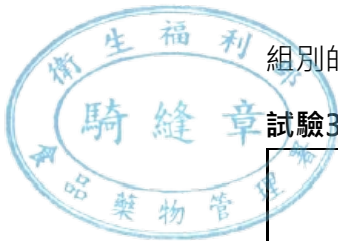
根據首次治療後第6週手肘屈肌MAS-B評分降低(主要指標)，400單位BOTOX[®]組別的反應率(68.9%，42/61位病人)顯著高於240單位BOTOX[®]組別(50.8%，32/63位病人)。在第6週時，400單位劑量組別也被觀察到MAS-B手肘評分相較於基期的變化具顯著改善。在開放標籤期間觀察到肌肉張力和功能障礙的改善。

試驗3收納53位中風後上肢痙攣的成人病人。病人接受BOTOX[®] 300單位(手肘150單位；肩膀150單位)、BOTOX[®] 500單位(手肘250單位；肩膀250單位)或安慰劑單一固定劑量、固定肌肉治療，分配在單邊肢體手肘和肩膀的特定肌肉(請見下表)。建議使用肌電圖、神經刺激或超音波技術來幫助定位以注射至正確的肌肉。追蹤期間為12至16週。

試驗3 BOTOX[®]劑量和注射部位

關節	所需肌肉	BOTOX [®] 300單位劑 量	BOTOX [®] 500單位劑 量	容量 (mL)	注射部位/肌 肉數量
手肘	肱二頭肌	60單位	100單位	2	3
	肱肌	30單位	50單位	1.5	2
	肱橈肌	45單位	75單位	1	2
	旋前圓肌	15單位	25單位	0.5	1
手肘部位總計		150單位	250單位		-
肩膀	胸大肌	75單位	125單位	2.5	3
	大圓肌	30單位	50單位	1.0	2
	闊背肌	45單位	75單位	1.5	3
肩膀部位總計		150單位	250單位		-

主要療效結果如下。在所有基期後回診中，兩個BOTOX[®]劑量組別中MAS-B有反應者(至少有1級改善的病人)比例在數值上較高(請見下表)。與安慰劑相比，兩個BOTOX[®]



組別的醫師CGI評分和CGI反應率在數值上較高，顯示出整體改善。

試驗3第6週手肘和肩膀療效結果(ITT群體)

	BOTOX [®] 300單位 (N=18)	BOTOX [®] 500單位 (N=17)	安慰劑 (N=18)
以MAS評量之手肘 屈肌張力相較於基 期的變化平均值	-1.47	-1.62*	-0.74
手肘屈肌MAS分數 反應率 ^a	72.2%	75.0%	47.1%
以MAS評量之肩膀 肌肉張力相較於基 期的變化平均值	-1.4	-1.6	-1.4
由醫師評量之肩膀 CGI分數平均值 ^b	1.22	1.21	1.04
由醫師評量之CGI分 數平均值 ^c	1.31	1.21	0.94
由醫師評量之CGI反 應率 ^d	88.9%	75.0%	64.7%

* 與安慰劑具顯著差異($p < 0.05$)

^a MAS分數改善幅度 ≥ 1 級的病人比例。

^b 以肩膀專用之醫師評量臨床整體印象量表(Overall Change by Physician, CGI)評估肩關節的整體改善情況，分數從-4 (非常明顯惡化)至+4 (非常明顯改善)。

^c 以CGI量表評估上肢治療部位的整體改善情況，分數從-4 (非常明顯惡化)至+4 (非常明顯改善)。

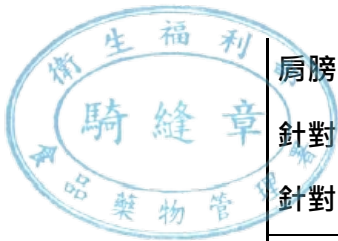
^d CGI分數 $\geq +1$ 的病人比例。

ITT=意圖治療(intent-to-treat)

試驗4包括一個26位中風後上肢痙攣成人病人的次要組別，在達3個受影響的肩膀肌肉(胸大肌包括或不包括大圓肌和闊背肌)接受BOTOX[®]達2次治療。主要結果呈現於下表。

試驗4第10週第2次注射後或第24週肩膀療效結果

	BOTOX [®]	安慰劑
REPAS相較於基期的變化 平均值 ^a	(N=20)	(N=20)



肩膀肌肉張力	-0.6	-0.2
針對基期REPAS ≥ 2 的病人	-0.7	-0.2
針對基期REPAS ≥ 3 的病人	-1.1	-0.5
由醫師評量之GAS分數平均值 ^b	(N=26)	(N=23)
主要目標	0.0	-0.8
次要目標	-0.2	-0.9

^a REsistance to PAssive movement Scale (REPAS)量表旨在針對手臂和腿部在被動運動中所產生之阻力進行量化評估，使用0 (張力沒有增加)至4 (彎曲或伸展時四肢僵硬)的量表進行評量，分數越高表示對運動產生的阻力越大。此處呈現肩膀伸展的REPAS。

^b Goal Attainment Scale (GAS)為6分量表，醫師對目標達成狀況進行評比：-3 (變差)、-2 (沒有變化)、-1 (低於預期)、0 (預期目標)、+1 (有點超出預期)或+2 (遠超出預期)。

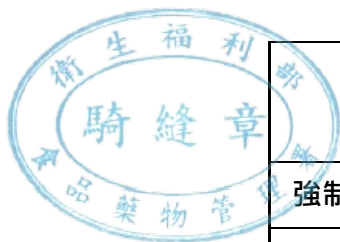
綜觀針對上肢痙攣成人病人所執行的4項試驗，接受BOTOX[®]治療的406位病人中有2位(0.49%)產生中和抗體，其中一位病人在後續任何治療週期都未出現臨床反應，另一位病人在血清轉陽之前與之後均出現不一致的臨床反應。

12.5 成人下肢痙攣

一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中，評估了BOTOX[®]治療下肢痙攣的療效與安全性。此試驗隨機分配468位(233位病人接受BOTOX[®]治療，235位病人接受安慰劑)中風後踝關節痙攣(改良式Ashworth量表[Modified Ashworth Scale, MAS]之踝關節得分至少為3分)，且為至少中風後三個月的病人。以總劑量BOTOX[®] 300單位或安慰劑進行肌肉注射，分別注射於試驗強制性注射之肌肉(腓腸肌、比目魚肌和脛後肌)，另以額外上限為100單位(劑量總計400單位)選擇性注射於屈拇長肌、屈趾長肌、屈趾短肌、伸拇長肌和股直肌(請見下表)。注射時，需輔以肌電圖導引、神經刺激術或超音波，以正確地定位肌肉。病人持續追蹤12週。

試驗藥物劑量與注射部位

注射之肌肉	BOTOX [®] (單位)	注射部位數
強制性注射之踝關節肌肉		
腓腸肌(內側頭)	75	3
腓腸肌(外側頭)	75	3
比目魚肌	75	3



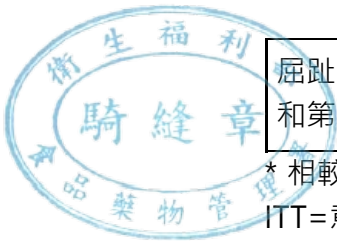
注射之肌肉	BOTOX [®] (單位)	注射部位數
強制性注射之踝關節肌肉		
脛後肌	75	3
選擇性注射之肌肉		
屈拇長肌	50	2
屈趾長肌	50	2
屈趾短肌	25	1
伸拇長肌	25	1
股直肌	100	4

主要試驗指標為第4週和第6週時，踝關節得分相較於基期的平均變化，次要試驗指標為第4週和第6週時CGI (治療反應醫師整體評估)的平均值。CGI利用一項9分等級的量表，透過病人的生活情形來評估治療反應(-4分代表非常顯著的惡化，+4分代表非常顯著的進步)。

以MAS和CGI作為共同主要療效評估的結果顯示，BOTOX[®]和安慰劑組具有統計學上的顯著差異(請見下表)。

主要及重要次要療效指標結果(ITT群體)

	BOTOX [®] 300至400單位 (ITT) (N=233)	安慰劑 (N=235)
踝關節足底屈肌相較於基期的平均變化，以MAS量表評分		
第4週和第6週的平均	-0.8*	-0.6
試驗主持人臨床整體印象評估的平均得分		
第4週和第6週的平均	0.9*	0.7
屈趾肌平均MAS評分		
屈拇長肌第4週和第6週的平均	-1.0*	-0.6



屈趾長肌+屈趾短肌第4週
和第6週的平均

-0.9

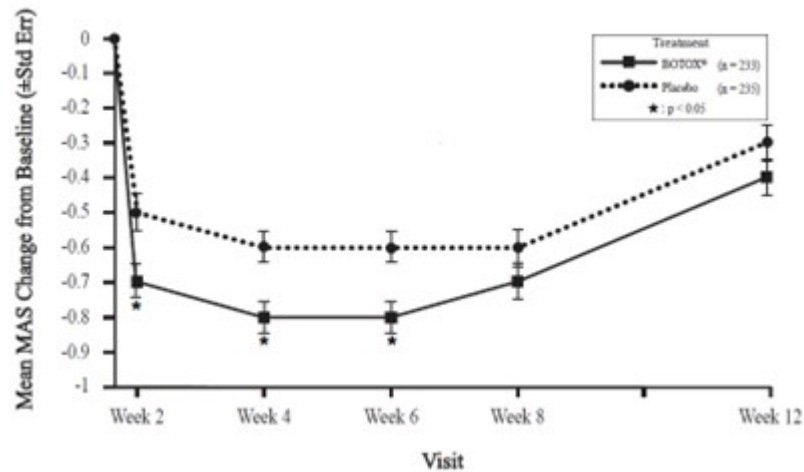
-0.8

* 相較於安慰劑組呈現顯著差異($p < 0.05$)

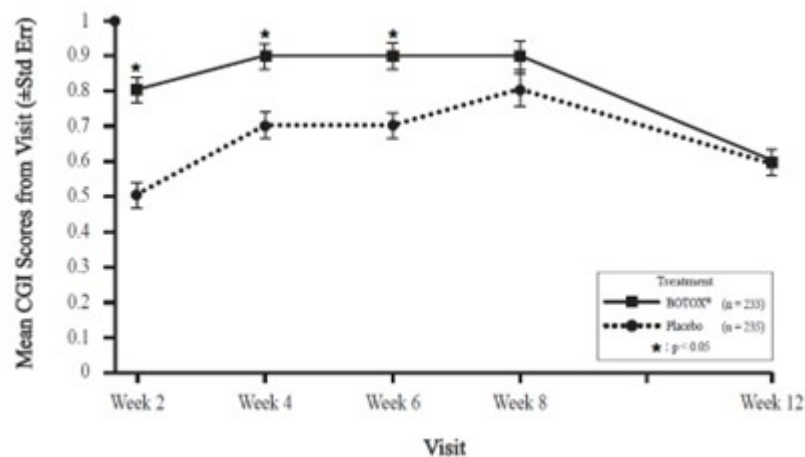
ITT=意圖治療(intent-to-treat)

相較於安慰劑，接受BOTOX[®]治療的病人，於第2、4和6週時觀察到的踝關節足底屈肌MAS得分(請見下圖)與CGI (請見下圖)，相較於基期均有顯著進步。

改良式Ashworth量表踝關節得分 - 依據回診週別相較於基期的平均變化

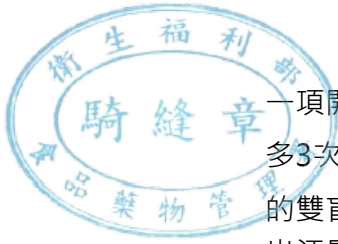


醫師臨床整體印象量表 - 依據回診週別的平均得分



12.6 原發性腋窩多汗症

針對持續性雙側原發性腋窩多汗症的病人，已進行一項雙盲、單一療程、多中心臨床試驗，納入試驗病人的疾病狀態為根據基期重量分析，室溫下休息時，各腋下在5分鐘內的自發性出汗量至少50毫克。320位病人隨機分配至接受50單位的BOTOX[®] (n=242)或安慰劑(n=78)。對治療有反應的定義為受試者腋下出汗量自基期減少至少50%。在主要療效指標(注射後第4週對治療有反應的人數比例)，BOTOX[®]組的反應率為93.8%，安慰劑組為35.9% ($p < 0.001$)。在所有治療後時間點(最多16週)，BOTOX[®]治療組的反應率持續顯著高於安慰劑治療組($p < 0.001$)。



一項開放標籤試驗納入207位已完成為期4個月的雙盲試驗且符合條件的病人，接受最多3次BOTOX[®]治療。整體而言，174位病人完成2項試驗合併的16個月試驗期(4個月的雙盲試驗和12個月的開放標籤持續治療)。每次使用BOTOX[®]治療後的反應率(腋下出汗量自基期減少至少50%的人數比例)皆高，第一次治療後，注射後第4週的整體反應率為91.8%，第二次治療後為88.2%。最初2次治療後的高反應率可維持到治療後第16週，第一次和第二次治療後第16週的反應率為86.3%。自先前試驗進行BOTOX[®]治療的日期，到本試驗第一次BOTOX[®]治療的平均時間為34.5週。曾在先前試驗接受BOTOX[®]並完成本試驗的受試者，有相當高的比例不需要進一步接受BOTOX[®]治療(31.6%)。根據2次連續治療之間計算的平均時間評估，第一次和第二次治療的平均作用持續時間為23.0週。

針對持續性原發性腋窩多汗症的病人，已進行另一項雙盲、安慰劑對照試驗。試驗期間病人可接受最多6次治療。總共322位病人按1:1:1比例隨機分配至50單位BOTOX[®] (n=104)、75單位BOTOX[®] (n=110)或安慰劑(n=108)治療雙側腋下。根據HDSS自基期降低至少2級當作有反應者的人數比例，BOTOX[®] 50單位組(54.8%)和75單位組(49.1%)皆高於安慰劑組(5.6%)($p < 0.001$)，而以腋下出汗量自基期減少 $> 50\%$ 當作有反應者的人數比例，BOTOX[®] 50單位組和75單位組皆高於安慰劑組，但BOTOX[®] 2種劑量之間在上述兩個指標無顯著差異。

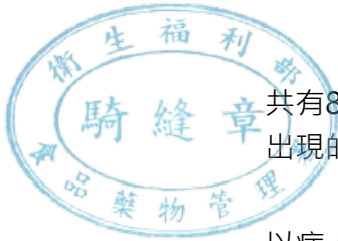
在一項12-17歲青少年群體的開放標籤試驗中(n=144)，試驗結果與先前的成人群體試驗結果相近(請見前文)。

12.7 膀胱過動症

針對有尿失禁、尿急與頻尿等症狀的膀胱過動症病人進行了兩項雙盲、安慰劑對照、隨機分配、多中心、為期24週的第3期臨床試驗。共有1105位無法以抗膽鹼治療有效處置症狀(反應不佳或無法耐受其副作用)的病人，經隨機分配至接受100單位的BOTOX[®] (n=557)或安慰劑(n=548)兩種治療之一。

在兩項試驗中，主要時間點第12週時，與安慰劑組相較，BOTOX[®] (100單位)組尿失禁事件每日頻率自基期以來的變化達到顯著的改善，包括dry patient (未發生尿失禁的病人)的比例。使用治療效益量表時，兩項試驗中BOTOX[®]組通報正面治療反應(其病況已「大幅改善」或「改善」)的病人比例均顯著高於安慰劑組。另外，也觀察到頻尿、尿急與夜尿的每日頻率相較於安慰劑組有顯著的改善。每次排尿排出的尿量亦顯著增加。第2週開始，在所有膀胱過動症症狀中均觀察到顯著的改善。

BOTOX[®]治療後健康相關生活品質的改善顯著高於安慰劑治療，其測量方式為尿失禁生活品質(Incontinence Quality of Life, I-QOL)問卷(包括迴避(avoidance)及限制行為(limiting behavior)、社會心理衝擊，以及社交尷尬)與金氏健康問卷(King's Health Questionnaire, KHQ)(包括尿失禁衝擊、角色限制、社交限制、生理限制、人際關係、情緒、睡眠/精力以及嚴重程度/因應措施)。



共有839位病人在長期延伸試驗中接受評估。針對所有的療效指標，病人接受再治療時出現的反應一致。

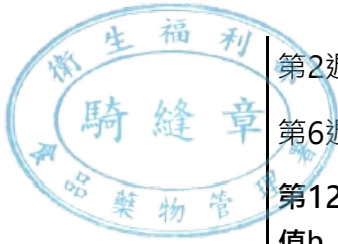
以病人提出再治療需求為依據，BOTOX[®]治療後的反應持續時間中位數約24週。病人必須於3天內發生至少2次尿失禁事件，才符合再治療的資格。持續參與開放標籤延伸試驗並僅接受BOTOX[®] 100單位治療的病人(N=438)，出現療效反應期的中位數約30週。

在樞紐試驗中，提供檢體進行分析的615位病人中，無(0%)任何病人對BOTOX[®]產生血清中和抗體。在樞紐試驗第3期和開放標籤延伸試驗提供檢體進行分析的954位接受BOTOX[®] 100單位劑量的病人中，並無(0.0%)任何病人出現中和抗體，且260位後續至少接受一劑150單位的病人中，只有3位(1.2%)出現中和抗體。這3位病人中，有1位仍持續獲得臨床效益。

樞紐試驗的結果如下所示：

試驗1主要與次要療效指標的基期值及該指標相較於基期的變化

試驗指標 時間點	Botox [®] 100單位 (N=280)	安慰劑 (N=277)	P值
尿失禁事件的每日 頻率*			
基期平均值	5.47	5.09	
第2週的平均變化值	-2.85	-1.09	
第6週的平均變化值	-3.05	-1.07	
第12週的平均變化 值 ^a	-2.65	-0.87	< 0.001
使用治療效益量表 測量出的正面治療 反應比例(%)			
第2週	64.5	32.6	
第6週	66.9	34.7	
第12週 ^a	60.8	29.2	< 0.001
頻尿事件的每日頻 率			
基期平均值	11.98	11.20	



第2週的平均變化值	-1.58	-0.79	
第6週的平均變化值	-1.96	-0.98	
第12週的平均變化值 ^b	-2.15	-0.91	< 0.001
尿急事件的每日頻率			
基期平均值	8.54	7.85	
第2週的平均變化值	-2.83	-1.34	
第6週的平均變化值	-3.21	-1.45	
第12週的平均變化值 ^b	-2.93	-1.21	< 0.001
尿失禁生活品質總分			
基期平均值	36.5	37.3	
第12週的平均變化值 ^{bc}	+21.9	+6.8	< 0.001
金氏健康問卷：角色限制			
基期平均值	61.2	56.2	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-24.3	-2.4	< 0.001
金氏健康問卷：社交限制			
基期平均值	40.5	39.4	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-17.3	-3.8	< 0.001

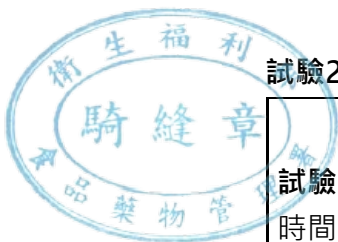
* 第12週時，BOTOX[®]組中乾病人(無尿失禁)的百分比為22.9%，安慰劑組則為6.5%。

BOTOX[®]組中達到自基期以來尿失禁事件數減少至少75%及50%的病人比例分別為44.6%及57.5%，而安慰劑組則分別為15.2%及28.9%。

^a 共同主要指標

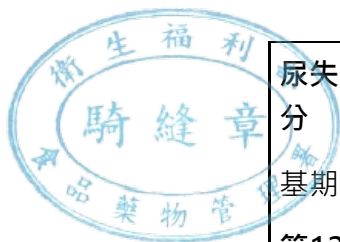
^b 次要指標

^c 預先定義的自基期以來最小限度重要變化為I-QOL +10分及KHQ -5分



試驗2主要與次要療效指標的基期值及該指標相較於基期的變化

試驗指標 時間點	Botox [®] 100單位 (N=277)	安慰劑 (N=271)	P值
尿失禁事件的每日 頻率*			
基期平均值	5.52	5.70	
第2週的平均變化值	-2.85	-1.34	
第6週的平均變化值	-3.18	-1.37	
第12週的平均變化 值 ^a	-2.95	-1.03	< 0.001
使用治療效益量表 測量出的正面治療 反應比例(%)			
第2週	64.2	36.8	
第6週	69.3	30.9	
第12週 ^a	62.8	26.8	< 0.001
頻尿事件的每日頻 率			
基期平均值	12.01	11.77	
第2週的平均變化值	-1.48	-0.77	
第6週的平均變化值	-2.40	-0.97	
第12週的平均變化 值 ^b	-2.56	-0.83	< 0.001
尿急事件的每日頻 率			
基期平均值	9.11	8.78	
第2週的平均變化值	-2.95	-1.36	
第6週的平均變化值	-3.91	-1.35	
第12週的平均變化 值 ^b	-3.67	-1.24	< 0.001



尿失禁生活品質總分			
基期平均值	31.7	32.1	
第12週的平均變化值 ^{bc}	+23.1	+6.3	< 0.001
金氏健康問卷：角色限制			
基期平均值	69.6	66.4	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-26.5	-5.0	< 0.001
金氏健康問卷：社交限制			
基期平均值	49.1	45.4	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-16.2	-1.3	< 0.001

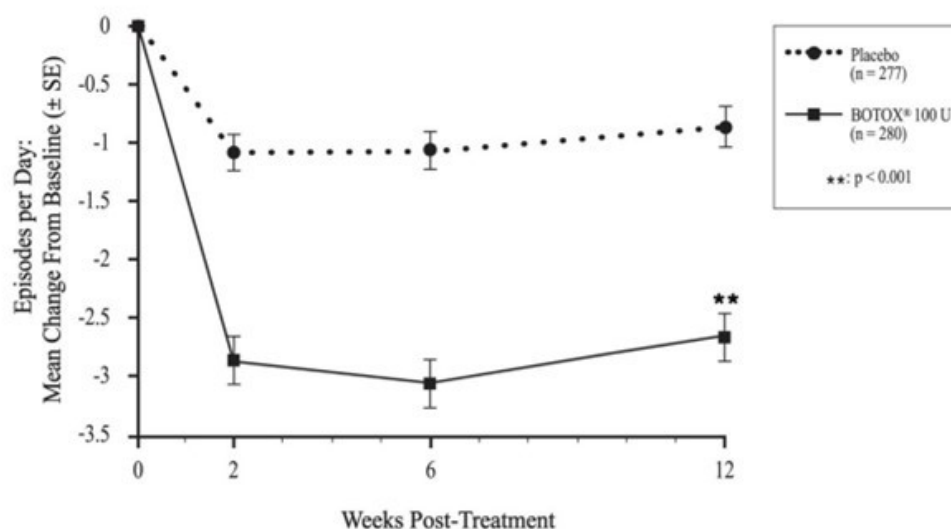
* 第12週時，BOTOX[®]組中乾病人(無尿失禁)的百分比為31.4%，安慰劑組則為10.3%。BOTOX[®]組中達到自基期以來尿失禁事件數減少至少75%及50%的病人比例分別為47.3%及63.5%，而安慰劑組則分別為20.3%及33.2%。

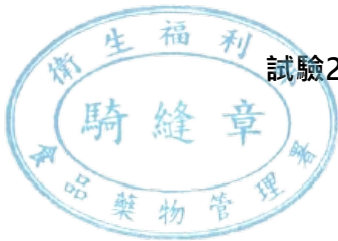
^a 共同主要指標

^b 次要指標

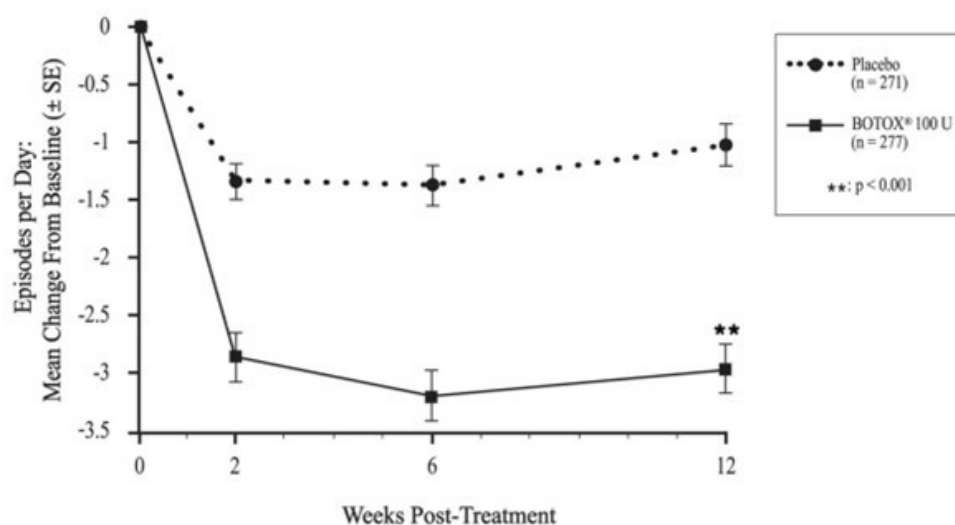
^c 預先定義的自基期以來最小限度重要變化為I-QOL +10分及KHQ -5分

試驗1中第1週期治療期間尿失禁事件每日頻率自基期以來的平均變化





試驗2中第1週期治療期間尿失禁事件每日頻率自基期以來的平均變化



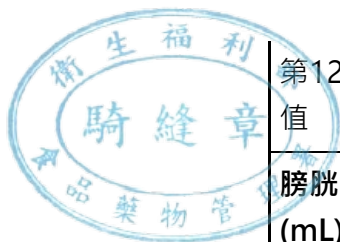
12.8 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

針對因脊髓病變伴隨之逼尿肌過動而致尿失禁且可自行排尿或使用導尿管的病人，曾進行兩項雙盲、安慰劑對照、隨機分配、多中心的第3期臨床試驗。總計有691位對於至少一種抗膽鹼藥物反應不足或無法耐受的脊髓損傷(胸椎第一節(T1)或該節以下損傷)或多發性硬化症病人納入試驗。這些病人經隨機分配接受200單位的BOTOX[®] (N=227)、300單位的BOTOX[®] (N=223)或安慰劑(N=241)。

在這兩項試驗中，包括乾式膀胱過動症病人的百分比均於主要療效時間點的第6週發現，相較於安慰劑，BOTOX[®] (200單位)可顯著改善每週尿失禁事件頻率相對於基期的變化的主要療效變項。同時亦觀察到最大膀胱容量增加，以及於首次非自主性逼尿肌收縮時最大逼尿肌壓力減少。病人所回報的I-QOL問卷(包括迴避限制行為、社會心理衝擊，以及社交尷尬)也有顯著改善。這些主要與次要指標的結果均呈列於以下兩個表格與兩個圖示。試驗亦顯示，相較於200單位，BOTOX[®] 300單位並未帶來額外的效益。

試驗1主要與次要療效指標的基期值及該指標相較於基期的變化

	BOTOX [®] 200單位 (N=135)	安慰劑 (N=149)	P值
尿失禁事件的每週 頻率*			
基期平均值	32.3	28.3	
第2週的平均變化值	-16.9	-8.6	
第6週的平均變化值 a	-21.0	-8.8	p<0.001



第12週的平均變化值	-20.8	-8.3	
膀胱容量最大值 (mL)			
基期平均值	252.3	256.0	
第6週的平均變化值 ^b	+151.2	+15.5	p<0.001
第1次非自主逼尿肌收縮時最大逼尿肌壓力(cmH ₂ O)			
基期平均值	51.3	50.9	
第6週的平均變化值 ^b	-35.1	-2.4	p<0.001
尿失禁生活品質總分 ^{c,d}			
基期平均值	33.95	35.06	
第6週的平均變化值 ^b	+26.90	+10.81	p<0.001
第12週的平均變化值	+31.42	+9.05	

* 第6週時，乾病人(無尿失禁)的百分比為36.3% (BOTOX[®] 200單位組)及10.1% (安慰劑組)。

^a 主要指標

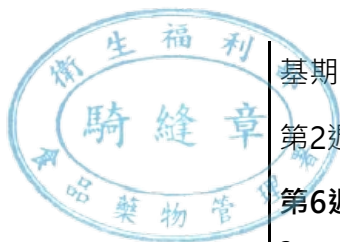
^b 次要指標

^c I-QOL總分數值範圍從0 (問題最大)至100 (完全沒問題)。

^d 樞紐試驗中，因脊髓病變引發逼尿肌過動的病人所通報的I-QOL最小重要差異 (minimally important difference，MID)為8分，MID預測為4-11分。

試驗2主要與次要療效指標的基期值及該指標相較於基期的變化

	BOTOX [®] 200單位 (N=92)	安慰劑 (N=92)	P值
尿失禁事件的每週頻率*			



基期平均值	32.5	36.7	p=0.002
第2週的平均變化值	-18.8	-9.7	
第6週的平均變化值 a	-21.8	-13.2	
第12週的平均變化值	-20.5	-12.2	
膀胱容量最大值 (mL)			p<0.001
基期平均值	247.3	249.4	
第6週的平均變化值 b	+157.0	+6.5	
第12週的平均變化值			
第1次非自主逼尿肌 收縮時最大逼尿肌 壓力(cmH ₂ O)			p<0.001
基期平均值	51.7	41.5	
第6週的平均變化值 b	-28.5	+6.4	
第12週的平均變化值			
尿失禁生活品質總 分c,d			p<0.001
基期平均值	37.46	35.72	
第6週的平均變化值 b	+24.43	+11.71	
第12週的平均變化值	+25.08	+8.56	

* 第6週時，乾病人(無尿失禁)的百分比為38.0% (BOTOX[®] 200單位組)及7.6% (安慰劑組)。

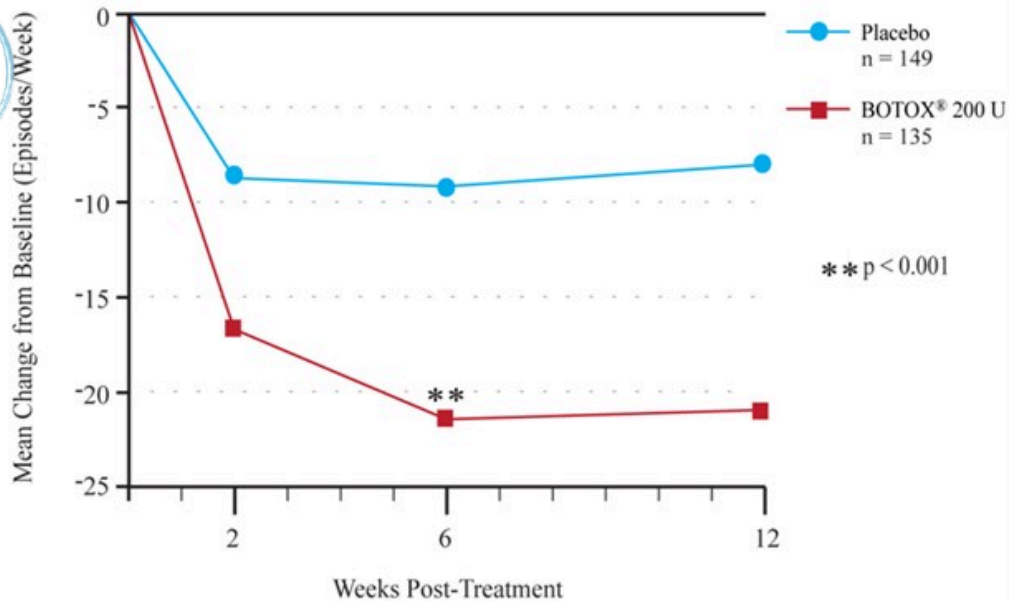
a 主要指標

b 次要指標

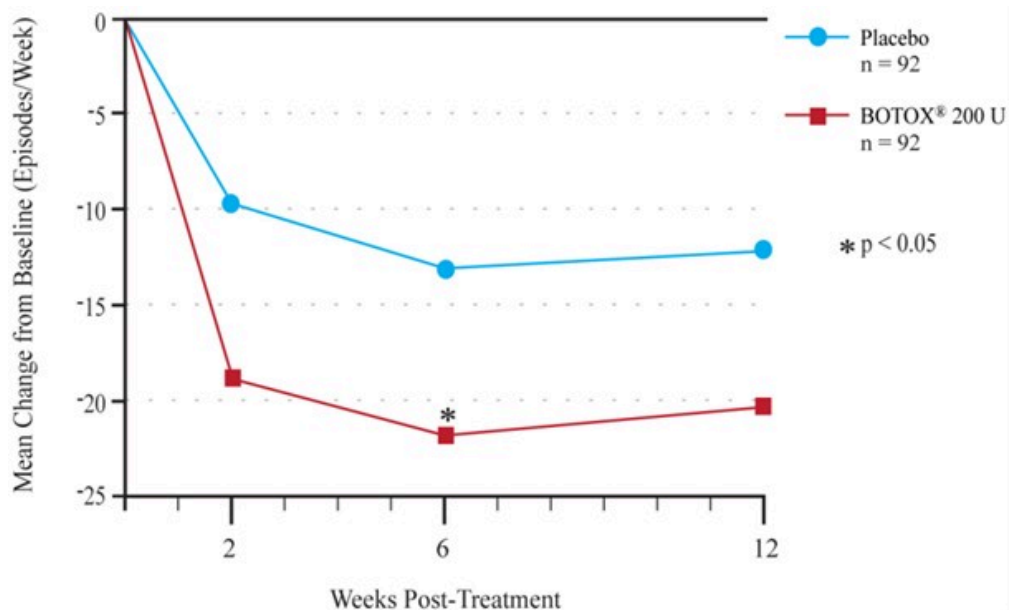
c I-QOL總分數值範圍從0 (問題最大)至100 (完全沒問題)。

d 樞紐試驗中，因脊髓病變引發逼尿肌過動的病人所通報的I-QOL最小重要差異 (minimally important difference，MID)為8分，MID預測為4-11分。

試驗1中第1週期治療期間尿失禁事件每週頻率自基期以來的平均變化



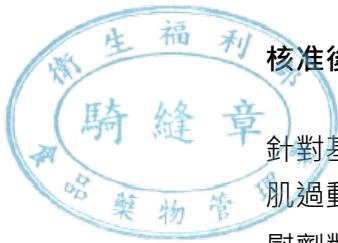
試驗2中第1週期治療期間尿失禁事件每週頻率自基期以來的平均變化



此兩項樞紐試驗中，以病人提出再治療需求為依據，200單位劑量組的反應持續時間中位數為36-42週，而安慰劑組為13週。持續參與開放標籤延伸試驗並僅接受BOTOX® 200單位治療的病人(N=174)，出現療效反應期的中位數約36週。

所有療效指標中，重複治療後病人療效反應一致。

在樞紐試驗(300單位和200單位)中，因脊髓病變引發的逼尿肌過動的475位病人均未發現分析樣本中存有抗體。在藥物研發計畫提供檢體進行分析的病人中(包括開放標籤延伸試驗)，300位僅接受BOTOX® 200單位劑量的3位(1.0%)病人，以及258位至少接受一劑300單位的5位(1.9%)病人，出現中和抗體。這8位中的4位病人，仍持續獲得臨床效益。



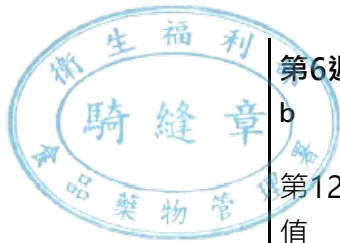
核准後試驗(117)

針對基期未放置導尿管且至少接受一劑抗膽鹼劑，卻無法獲得適當控制的神經性逼尿肌過動症而導致尿失禁的多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)病人，有進行一項安慰劑對照、雙盲性、核准後試驗。這些病人被隨機分配至接受BOTOX® 100單位(n=66)或安慰劑(n=78)。

在第6週主要療效時間點，可觀察到BOTOX® (100單位)相較於安慰劑，在基期每日尿失禁頻率的主要療效變項上，呈現明顯改善，包括乾式膀胱過動症的病人，並可觀察到尿路動力參數及尿失禁生活品質問卷(I-QOL)呈現明顯改善，包括迴避侷限行為、社會心理衝擊和社交尷尬等(請見下表)。

核准後試驗主要與次要指標的基期值及該指標相較於基期的變化

	BOTOX® 100單位 (N=66)	安慰劑 (N=78)	p值
尿失禁的每日頻率*			
基期平均值	4.2	4.3	p<0.001
第2週的平均變化值	-2.9	-1.2	
第6週的平均變化值 a	-3.3	-1.1	
第12週的平均變化值	-2.8	-1.1	
最大膀胱容積(mL)			
基期平均值	246.4	245.7	p<0.001
第6週的平均變化值 b	+127.2	-1.8	
第1期間的最大逼尿肌壓力逼尿肌自主收縮(cmH₂O)			
基期平均值	35.9	36.1	p=0.007
第6週的平均變化值 b	-19.6	+3.7	
尿失禁生活品質總分c,d			
基期平均值	32.4	34.2	



第6週的平均變化值 ^b	+40.4	+9.9	p<0.001
第12週的平均變化值	+38.8	+7.6	

* 第6週內的乾式膀胱過動症病人(無尿失禁)百分比為53.0% (100單位BOTOX[®]組)和10.3% (安慰劑組)

^a 主要指標

^b 次要指標

^c I-QOL總分量表介於0分(問題最多)至100分(完全沒問題)。

^d 依據神經性逼尿肌過動症病人通報的4至11分最小重要差異(minimally important different, MID)概估值, 預先指定I-QOL總分的MID值為11分。

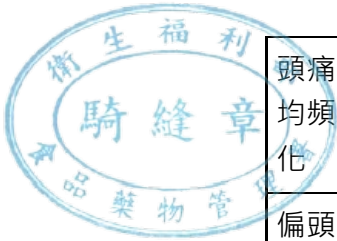
以病人提出再治療需求為依據, BOTOX[®] 100單位劑量組在試驗的療效反應期中位數約52週, 相較之下, 安慰劑組約13週。

12.9 慢性偏頭痛

BOTOX[®]用於慢性偏頭痛的療效已在兩項多國多中心、為期56週的試驗進行評估, 包括為期24週、2個注射週期、雙盲階段, 將BOTOX[®]與安慰劑進行比較, 隨後進行32週、3個注射週期、開放標籤階段。2項第3期試驗總共納入1384位罹患慢性偏頭痛的成人, 其在28天基期間從未接受或未使用任何併用的頭痛預防性治療, 頭痛天數≥15天、50%為偏頭痛/極可能偏頭痛且頭痛事件≥4次。病人經隨機分配於2個週期的雙盲試驗階段接受安慰劑或155單位-195單位的BOTOX[®]注射, 每12週注射1次。他們可以接受額外3次開放標籤週期, 整體最多5個注射週期。試驗期間病人可使用急性頭痛治療(65.5%在28天基期間過度使用急性頭痛治療)。兩項試驗中與安慰劑相比, BOTOX[®]治療在頭痛發作天數的平均頻率和偏頭痛/可能偏頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化表現出統計學顯著的改善(請見下表)。此外, 試驗191622-080中與安慰劑相比, BOTOX[®]治療在中度/重度頭痛發作天數的平均頻率和頭痛發作日當天累積頭痛總時數自基期的變化表現出統計學顯著(p<0.001)和具有臨床意義的改善(請見下表)。而頭痛影響測試(Headache Impact Test, HIT-6)結果顯示BOTOX[®]治療可改善功能、活力、心理困擾和整體生活品質。試驗191622-079中主要療效指標為頭痛事件發作的平均頻率自基期的變化, 與安慰劑相比, 未達統計學上的顯著差異。

第3期臨床試驗191622-079第24週(主要療效評估時間點)的重要療效指標

每28天療效	試驗191622-079		
	BOTOX [®] (N=341)	安慰劑 (N=338)	p值



頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化	-7.8	-6.4	0.006
偏頭痛/可能偏頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化	-7.6	-6.1	0.002

根據Bonferroni多重檢定校正法的事後分析，在整個研究的alpha (假陽性)值為0.05時， p 值 ≤ 0.01 被視為顯著。

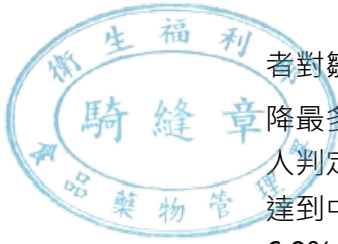
第3期臨床試驗191622-080第24週(主要療效評估時間點)的重要療效指標

每28天療效	試驗191622-080		
	BOTOX [®] (N=347)	安慰劑 (N=358)	p 值
頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化	-9.0	-6.7	<0.001
偏頭痛/可能偏頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化	-8.7	-6.3	<0.001
中度/重度頭痛發作天數的平均頻率自基期的變化	-8.3	-5.8	<0.001
頭痛發作日當天累積頭痛總時數自基期的變化	-132.41	-90.01	<0.001
嚴重HIT-6類別分數的病人比例	66.3%	76.5%	0.003
頭痛事件發作的平均頻率自基期的變化	-5.3	-4.6	0.003

主要和次要指標依守門檢定策略排序顯示。只有當排在其前面的每個指標都顯著(p 值 ≤ 0.05)時，該指標的 p 值 ≤ 0.05 才會被視為顯著。

12.10 皺眉紋

在兩項相同設計的多中心、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗中，於眉頭緊皺時評估為中度至重度皺眉紋的病人被隨機分配至接受BOTOX[®] (n=405)或安慰劑(n=132)。在這些試驗中，根據試驗主持人對眉頭緊皺和休息時皺眉紋嚴重程度的評分，以及受試



者對皺眉紋外觀變化的整體評分，BOTOX[®]組相較於安慰劑組的皺眉紋嚴重度顯著下降最多至注射後120天。在注射後30天，接受BOTOX[®]治療的病人有80%經試驗主持人判定對治療有反應(皺眉紋嚴重度分數為輕微或無)，89%的病人認為自己的改善程度達到中度以上，相較於接受安慰劑治療的病人，上述兩項的百分比分別為3.0%和6.8%。

另外有執行一項開放標籤試驗，以支持BOTOX[®]重複注射的療效。完成雙盲試驗時，病人可進入此開放標籤階段，以120天的間隔重複注射治療。經評估，療效可維持三個注射週期，且結果顯示療效在多個注射療程後提高。

12.11 抬頭紋

在兩項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，評估BOTOX[®]對最大收縮時出現中度至重度抬頭紋(forehead lines，FHL)和皺眉紋(glabellar lines，GL)，且基期臉部皺紋結果問卷(FLO-11)項目1、4、5個別分數 ≥ 5 的受試者改善上臉部皺紋的效果(試驗191622-142：N=254；試驗191622-143的受試者同時在最大收縮時出現中度至重度魚尾紋(crow's feet lines，CFL)：N=568)。在臨床試驗中會合併治療FHL與GL，同時治療或不治療CFL。

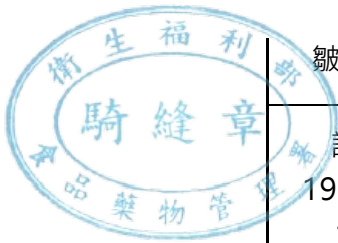
試驗主要用來評估療效的方式為使用4級光數值指引臉部皺紋量表(Facial Wrinkle Scale with Photonumeric Guide，FWS)評估在眉毛抬升最高時抬頭紋的嚴重程度：0=無、1=輕度、2=中度及3=重度。試驗的共同主要療效指標為試驗主持人和受試者依FWS評估在第30天眉毛抬升最高時FHL嚴重程度為無或輕度的受試者比例。

其他評估療效的方式包括臉部皺紋結果問卷(Facial Lines Outcomes，FLO-11)和臉部皺紋滿意度問卷(Facial Lines Satisfaction Questionnaire，FLSQ)。

根據試驗主持人和受試者評估，注射BOTOX[®]後第30天(即主要療效指標時間點)，眉毛抬升最高時未出現或僅出現輕微FHL的受試者比例，高於接受安慰劑治療的受試者(下表)。下表亦列出放鬆時FHL嚴重度較基準點改善至少1級的受試者比例以及試驗191622-143中最大收縮時上臉部未出現或僅出現輕微紋路的受試者比例。

第30天：試驗主持人和受試者對於最大收縮和放鬆時抬頭紋及上臉部紋路的評估

臨床試驗	療效指標	BOTOX [®]	安慰劑	BOTOX [®]	安慰劑
		試驗主持人評估		受試者評估	
試驗 191622- 142 40單位 (20單位抬頭 紋+ 20單位	最大收縮時 抬頭紋 ^a	94.8% (184/194)	1.7% (1/60)	87.6% (170/194)	0.0% (0/60)
		p=0.0003		p<0.0001	
	放鬆時抬頭 紋 ^b	86.2% (162/188)	22.4% (13/58)	89.7% (174/194)	10.2% (6/59)



皺眉紋)		p<0.0001	p<0.0001
試驗 191622- 143 40單位 (20單位抬頭 紋+20單位 皺眉紋)	最大收縮時 抬頭紋 ^a	90.5% (201/222) 2.7% (3/111) p<0.0001	81.5% (181/222) 3.6% (4/111) p<0.0001
	放鬆時抬頭 紋 ^b	84.1% (185/220) 15.9% (17/107) p<0.0001	83.6% (184/220) 17.4% (19/109) p<0.0001
試驗 191622- 143 64單位 (20單位抬頭 紋+20單位 皺眉紋+24 單位魚尾紋)	最大收縮時 抬頭紋 ^a	93.6% (220/235) 2.7% (3/111) p<0.0001	88.9% (209/235) 3.6% (4/111) p<0.0001
	最大收縮時 上臉部紋路 ^c	56.6% (133/235) 0.9% (1/111) p<0.0001	不適用

^a 有療效反應者的比例定義為在眉毛抬升最高時未出現或僅具輕微FHL嚴重度的受試者比例

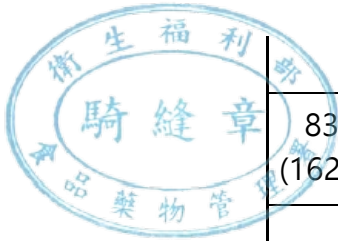
^b 有療效反應者的比例定義為放鬆時FHL嚴重度較基準點改善至少1級的受試者比例

^c 有療效反應者的比例定義為同一位受試者在最大收縮時，臉部各區域未出現或僅出現輕微FHL、GL和CFL的受試者比例

使用FLO-11問卷結果顯示，在試驗1及試驗2第30天的主要時間點，BOTOX[®] 40單位(20單位FHL和20單位GL)和64單位(20單位FHL、20單位GL和24單位CFL)治療組受試者對抬頭紋、外觀老於實際年齡及魅力方面的困擾程度，自評改善的比例顯著高於安慰劑組(p<0.001)(請見下表)。

第1個治療週期第30天時，FLO-11第1、4、5項的改善情況

試驗191622-142			試驗191622-143			
BOTOX [®] (20單位 FHL和20 單位GL) (N=194)	安慰劑 (N=60)	p值 (40單位相 較於安慰 劑)	BOTOX [®] (20單位 FHL和20 單位GL) (N=222)	BOTOX [®] (20單位 FHL、20 單位GL、 24單位 CFL) (N=235)	安慰劑 (N=111)	p值 (40單位相 較於安慰 劑，及64 單位相較 於安慰劑)
影響項目1的改善						



(照鏡子時，臉部細紋令我感到困擾)						
83.5% (162/194)	3.3% (2/60)	0.0004	73.0% (162/222)	86.8% (204/235)	10.8% (12/111)	< 0.0001
影響項目4的改善 (臉部細紋使我的外觀老於實際年齡)						
80.4% (156/194)	11.7% (7/60)	< 0.0001	68.9% (153/222)	79.6% (187/235)	9.9% (11/111)	< 0.0001
影響項目5的改善 (我的臉部細紋使我不滿意自己的外觀魅力)						
84.0% (163/194)	10.0% (6/60)	< 0.0001	70.7% (157/222)	83.0% (195/235)	14.4% (16/111)	< 0.0001

使用FLSQ結果顯示，在第30天時，試驗191622-142有78.1% (150/192)而試驗191622-143有62.7% (138/220)的受試者表示使用BOTOX[®] 40單位(20單位FHL和20單位GL)治療後，在外觀相關和情緒影響(依FLSQ：影響問卷項目定義，包括感覺變老、自尊心受挫、顯得疲憊、不開心、顯得惱怒)方面有所改善，而接受安慰劑治療的受試者在試驗191622-142為19.0% (11/58)，在試驗191622-143則為18.9% (21/111) (兩項試驗皆為 $p < 0.0001$)。

在同一份問卷中，依FLSQ：追蹤問卷第5項，在第60天時試驗191622-142有90.2% (174/193)、而試驗191622-143有79.2% (175/221，40單位)或86.4% (203/235，64單位)的受試者表示對BOTOX[®] 40單位或64單位「非常滿意」/「大致滿意」，而接受安慰劑治療的受試者在試驗191622-142和試驗191622-143分別為1.7% (1/58)及3.6% (4/110)(兩項試驗皆為 $p < 0.0001$)。

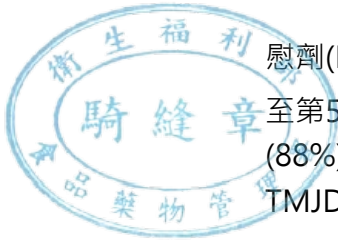
總共有116位和150位受試者在1年內分別接受了3個週期的BOTOX[®] 40單位(20單位FHL和20單位GL)和64單位(20單位FHL、20單位GL和24單位CFL)。在所有治療週期中，FHL改善的反應率相似。

12.12 魚尾紋

在一篇已發表文獻中評估BOTOX[®]治療魚尾紋的療效，將BOTOX[®]注射到外側眼眶區域後4週，試驗主持人認為89-95%接受BOTOX[®]治療的病人具有反應，有60-80%的病人認為他們治療成功(6-18單位治療組)。劑量之間沒有顯著差異。第二次注射後療效持續時間比第一次長。

12.13 咬肌突出

一項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，評估BOTOX[®]用於改善成人雙側明顯至非常明顯咬肌突出(masseter muscle prominence，MMP)外觀的效果。病人在第1階段雙盲試驗中(第1天至第180天)接受BOTOX[®] 72單位(N=283)或安



安慰劑(N=93)，依據是否符合再次治療條件，可選擇在第2階段開放標籤試驗(第180天至第540天)額外接受最多2次BOTOX[®]治療。病人年齡中位數為29歲，多數為女性(88%)。試驗排除有顳顎關節功能障礙(temporomandibular joint dysfunction，TMJD)的病人。

試驗主要用來評估療效的方式為試驗主持人使用5級咬肌突出量表(Masseter Muscle Prominence Scale，MMPS)評估的MMP嚴重度(1=微量，2=輕度，3=中度，4=明顯，5=非常明顯)。試驗的主要療效指標為MMP嚴重度自基期至第一次治療後第90天改善 ≥ 2 級，次要療效指標包括第一次治療後第90天的MMPS等級 ≤ 3 。

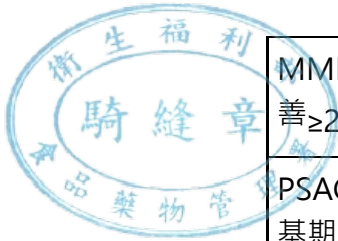
其他評估療效的方式為參與者評估的咬肌突出量表(Masseter Muscle Prominence Scale – Participant，MMPS-P)、參與者對變化的自我評估(Participant Self-Assessment of Change，PSAC)、每次試驗回診時測量的下顏面寬度。

- 病人利用自己的標準化顏面圖像，以5級MMPS-P評估 MMP嚴重度(1=完全不明顯，2=輕度明顯，3=中度明顯，4=明顯，5=非常明顯)。
- 病人透過比較試驗治療前後的標準化顏面圖像，使用PSAC評估下臉型變化(3=大幅改善，2=中度改善，1=輕度改善，0=沒有變化，-1=輕度惡化，-2=中度惡化，-3=大幅惡化)。
- 使用標準化圖像測量下顏面寬度(mm)。

在這項第三期試驗中，所有主要和次要療效指標皆顯示達統計顯著。關於主要療效指標，依試驗主持人評估第90天的MMPS相較於基期改善 ≥ 2 級，接受BOTOX[®]治療的病人相較於安慰劑組MMP自基期改善 ≥ 2 級的比例較高，達到統計顯著($p < 0.0001$)。所有次要療效分析也達到統計顯著，第90天時 BOTOX[®] 72單位的療效優於安慰劑。重要療效結果列於下表。

第 90 天時，主要和次要療效指標的結果摘要(mITT群體)

評估指標	BOTOX [®] 72單位 (N = 278)	安慰劑 (N = 92)	P值
主要療效指標			
MMPS自基期改善 ≥ 2 級，n (%) ^a	142 (51.2)	2 (2.2)	<0.0001
次要療效指標			
MMPS等級 ≤ 3 ，n (%) ^a	226 (81.1)	9 (9.9)	<0.0001
MMPS-P等級 ≤ 3 ， n (%) ^b	212 (76.2)	18 (19.5)	<0.0001



MMPS-P自基期改善 ≥ 2 級，n (%) ^b	163 (58.8)	8 (9.1)	<0.0001
PSAC第1級以上(自基期至少輕度改善)，n (%) ^c	253 (90.8)	19 (20.4)	<0.0001
下顏面寬度自基期的變化(mm)，最小均方(SE)	-5.24 (0.121)	-0.04 (0.202)	<0.0001

mITT群體包括所有接受隨機分配且接受至少一次基期後MMPS評估的病人。

ANCOVA=共變數分析；CMH=Cochran–Mantel–Haenszel；mITT =修改版意圖治療；MMPS=咬肌突出量表；MMPS-P=參與者評估的咬肌突出量表；PSAC=參與者對變化的自我評估；SE=標準誤差；U=單位

^a MMPS評分：1=微量，2=輕度，3=中度，4=明顯，5=非常明顯。

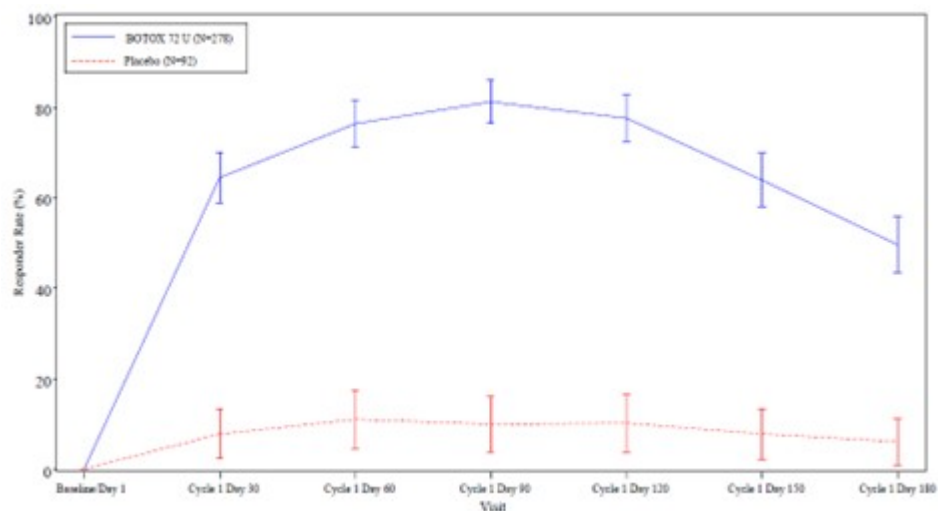
^b MMPS-P評分：1=完全不明顯，2=輕度明顯，3=中度明顯，4=明顯，5=非常明顯。

^c PSAC的範圍從3=大幅改善至-3=大幅惡化。

反應者評估指標進行治療之間的比較，P值是根據基期MMPS等級(4或5)分層的CMH模型進行計算。下顏面寬度自基期的變化進行治療之間的比較，P值使用ANCOVA分析，治療組和試驗機構做為因子，基期MMPS等級和基期下顏面寬度做為共變數。缺失資料使用多重插補法。

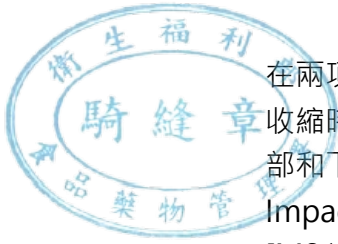
雙盲期間回診時MMPS等級 ≤ 3 的人數比例列於下圖。

雙盲期間回診時MMPS等級 ≤ 3 的人數比例



共有110位病人接受3次BOTOX[®] 72單位治療。主要和所有次要療效指標皆有觀察到改善，持續最多3個療程。

12.14 頸闊肌突出



在兩項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，評估BOTOX[®]對最大收縮時具有中度至重度頸闊肌突出、且因頸闊肌突出而受心理影響的受試者(定義為頸部和下臉部外觀：影響問卷(Appearance of Neck and Lower Face Questionnaire: Impact, ANLFQ: Impact)在基期的綜合分數 ≥ 19 者)改善頸闊肌突出外觀的效果(試驗1 [M21-309]：N=367；試驗2 [M21-310]：N=381)。

試驗主要用來評估療效的方式為試驗主持人或受試者使用5級愛力根頸闊肌突出量表(Allergan Platysma Prominence Scale, APPS)來評估頸闊肌突出的嚴重度(1=最小，2=輕度，3=中度，4=嚴重，5=非常嚴重)。試驗的共同主要療效指標為試驗主持人和受試者評估之APPS嚴重度自基期至治療後第14天改善 ≥ 2 級的人數百分比。

其他評估療效的方式為受試者評估的ANLFQ：滿意度(追蹤)問卷、ANLFQ：影響問卷和困擾評估量表-頸闊肌突出(Bother Assessment Scale - Platysma Prominence, BAS-PP)。

在試驗1和試驗2中，BOTOX[®]在第14天($p < 0.0001$)及持續到第120天(試驗結束)的所有後續時間點，在最大收縮時頸闊肌突出嚴重度的改善上皆優於安慰劑。所有次要療效指標也顯示達統計顯著。重要療效結果列於下表。

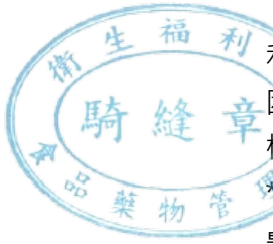
共同主要和次要療效指標的結果摘要(mITT群體)

療效指標	試驗1		試驗2	
	BOTOX [®] 26、31或36單位 (N=181)	安慰劑 (N=186)	BOTOX [®] 26、31或36單位 (N=186)	安慰劑 (N=195)
共同主要療效指標				
第14天C-APPS：自基期改善 ≥ 2 級，n (%)	79 (43.8)	7 (3.9)	76 (41.0)	4 (2.2)
第14天P-APPS：自基期改善 ≥ 2 級，n (%)	83 (45.6)	7 (3.9)	76 (40.8)	8 (3.9)
次要療效指標				
第14天P-APPS：最小或輕度，n (%)	93 (51.4)	10 (5.2)	90 (48.1)	10 (5.2)



第14天 ANLFQ：滿意 度(追蹤)第5 項：滿意或非 常滿意・n (%)	115 (63.6)	22 (11.7)	114 (61.2)	23 (11.8)
第14天BAS-PP 第2項(下顎輪 廓線)：不再困 擾或有點困 擾・n (%)	93 (51.5)	21 (11.3)	92 (49.4)	40 (20.6)
第14天BAS-PP 第1項(垂直頸 部紋路)：不再 困擾或有點困 擾・n (%)	92 (50.6)	10 (5.4)	89 (47.8)	23 (11.9)
第14天 ANLFQ：影響 綜合分數自基 期的變化・平 均值(SE)	-7.8 (0.43)	-2.1 (0.44)	-7.7 (0.51)	-3.0 (0.50)
第30天 ANLFQ：影響 綜合分數自基 期的變化・平 均值(SE)	-8.4 (0.44)	-2.8 (0.45)	-8.8 (0.55)	-3.9 (0.54)
第60天 ANLFQ：影響 綜合分數自基 期的變化・平 均值(SE)	-7.7 (0.43)	-2.7 (0.43)	-8.2 (0.56)	-3.5 (0.56)
第90天 ANLFQ：影響 綜合分數自基 期的變化・平 均值(SE)	-6.3 (0.44)	-2.4 (0.45)	-7.4 (0.50)	-3.5 (0.50)

mITT群體由所有接受隨機分配且ANLFQ：影響問卷基期綜合分數 ≥ 19 的受試者組成。
mITT=修改版意圖治療(modified Intent to Treat)；C-APPS=臨床醫師愛力根頸闊肌
突出量表(Clinician Allergan Platysma Prominence Scale)；P-APPS=參與者愛力根
頸闊肌突出量表(Participant Allergan Platysma Prominence Scale)；ANLFQ=頸部



和下臉部外觀問卷(Appearance of Neck and Lower Face Questionnaire)；BAS-PP=困擾評估量表-頸闊肌突出(Bother Assessment Scale - Platysma Prominence)；SE=標準差(Standard Error)；U=單位(Units)

* 在ANLFQ：影響問卷中，分數的負向變化越大，表示頸部和下臉部外觀對社會心理影響有較大的改善；在兩項試驗中所有列出的時間點，BOTOX[®]相較於安慰劑皆 $p < 0.0001$ 。

有反應者之療效指標在治療間比較的p-值是基於依試驗主持人地點和基期C-APPS分層的CMH模型。使用依試驗主持人地點和基期C-APPS分層的ANCOVA模型，以基期值作為因子，分析治療間ANLFQ：影響問卷分數摘要相較於基期變化的p-值。缺失資料使用多重插補法。

包括試驗1及其以BOTOX[®]治療頸闊肌突出的開放標籤延伸試驗，共有261位因頸闊肌突出而受到心理影響的受試者在1年內接受了最多4次治療。所有治療週期的頸闊肌突出改善反應率相似。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

BOTOX[®]以單次使用藥瓶供應，含以下劑量之一：50單位、100單位或200單位。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

未開封的藥瓶：

儲存於2-8°C冷藏，或-5°C至-20°C冷凍。

製備後的藥瓶：

儲存於2-8°C冷藏，並於製備後3天內施打。

13.4 儲存注意事項

製備後藥瓶冷藏儲存：3天。

容器特性及內容物：標示容量為5 ml (50單位)/10 ml (100單位)/10 ml (200單位)的無色Type I玻璃瓶，配有不含乳膠的瓶塞和防篡改鋁封。

藥品：請將本品放在兒童無法觸及的地方。

處理及丟棄

任何小瓶包括已過有效期限的小瓶或給藥設備，如同所有醫療廢棄物必須小心拋棄，未用過的小瓶可加入少量水製備後高壓滅菌，任何未使用的小瓶或設備(例如針筒)須經過高壓滅菌(120°C歷30分鐘)或用剩的BOTOX[®]使用稀鹽酸溶液(0.5%)去活化達5分鐘。

15 其他

譯自 CCDS V27.0



製造廠

製造廠名稱：ALLERGAN
PHARMACEUTICALS IRELAND

地址：CASTLEBAR ROAD, WESTPORT COUNTY MAYO,
IRELAND

二級包裝廠名稱：裕利股份有限公
司

地址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分
公司

臺北市中山區遼寧街179號17及19樓