

ボトックスビスタ注用 50 単位に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アラガン・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アラガン・ジャパン株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1 ボトックスの起原及び発見	2
1.1 目尻の表情皺について	2
1.1.1 顔面の表情皺の原因	2
1.1.2 目尻の表情皺の治療	3
1.2 開発の経緯	3
1.2.1 海外における開発の経緯	4
1.2.1.1 海外第 2 相試験（512 試験）	4
1.2.1.2 海外第 2 相試験（514 試験）	4
1.2.1.3 海外第 3 相試験（098 試験）	5
1.2.1.4 海外第 3 相試験（099 試験）	5
1.2.1.5 海外第 3 相試験（104 試験）	6
1.2.2 国内における開発の経緯	7
1.2.2.1 医薬品第 II 相試験終了後相談	7
1.2.2.2 FWS-A の妥当性を確認するためのバリデーション試験（119 試験）	7
1.2.2.3 国内第 3 相試験（114 試験）	8
1.2.2.4 国内第 3 相試験（122 試験）	9
1.3 有効性及び安全性のまとめ（有用性と特徴）	10
1.4 本剤に関する本効能以外の開発状況	10
1.5 参考文献	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1 ボトックスの起原及び発見

本剤の有効成分である A 型ボツリヌス毒素は神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋活動を抑制する神経毒素である。1973 年、[Scott](#) らはその作用に着目し、斜視治療など臨床応用への道を開いた。米国アラガン社は 1988 年に A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする製剤の臨床開発を開始し、1989 年に米国食品医薬品局（FDA）により斜視及び眼瞼痙攣に対して最初の承認を取得した。2015 年 10 月現在、世界 75 箇国以上で、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、痙縮、腋窩多汗症、及び顔面の表情皺等の多岐にわたる適応に対して承認を取得している。

国内においては、アラガン株式会社（米国アラガン社の日本支社、現在は存続しない）が同一製剤（日本における販売名：ボトックス®注用 100 単位、以下「ボトックス」という）の臨床開発を進め、1996 年、2000 年及び 2001 年に、それぞれ「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」を適応とした承認を取得した。2005 年 12 月には、アラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社にボトックスの製造販売承認の承継が行われた。

2009 年、グラクソ・スミスクライン株式会社がボトックスと同一製剤に対し、「眉間の表情皺（GL）」の適応症について、ボトックスビスタ®注用 50 単位の販売名で承認を取得した。その後、ボトックスビスタ®注用 50 単位（以下、「本剤」という）については、アラガン・ジャパン株式会社（2010 年設立）に製造販売承認の承継が行われた。

今般、国内及び海外で実施した臨床試験において、「目尻の表情皺」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、当該効能を追加するための承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行うこととした。

1.1 目尻の表情皺について

1.1.1 顔面の表情皺の原因

顔面の表情皺は、表情筋の収縮によって形成されるという点で、表皮角質層に形成される浅い皺（小皺）とは異なる。加齢と共に、皮膚弾性が低下し顔の表情が繰り返されるたびに、顔の皺は深くなり、徐々に皮膚表面にしっかりと刻まれ、平静時（表情を作っていない時）にも認識されるようになる。眉間の垂直の皺（glabellar lines、以下 GL）、額の皺（forehead lines、以下 FHL）、及び眼窩周囲に生じる「カラスの足あと（crow's feet lines、以下 CFL）」は、表情を繰り返し作ることにより顔面上部に形成される皺の代表的なものである。GL は鼻根筋及び皺眉筋の収縮に起因し、FHL は前頭筋の収縮に起因し、そして、CFL は主に眼輪筋の収縮に起因する。

これらの皺の発現及び進行、すなわち、顔の表情を作っている時だけ認識される状態から平静時にも残存するようになることは、老化の徴候と一致している。これら顔面の皺の発現は、自尊心、魅力、身体イメージ及びコミュニケーションへの悪影響と関連している（[Cox](#)

and Finn, 2005; Khan, 2001; Singh et al, 2006)。魅力の知覚は日本において重要であり、研究により、日本人女性は他国の女性に比べて高い割合で自身の容貌に不満を感じていることが示されている (Etcoff et al., 2004)。したがって、これらの顔面の皺の有効かつ安全な美容的治療により、日本人成人に臨床的に意義のあるベネフィットがもたらされるかもしれない。

1.1.2 目尻の表情皺の治療

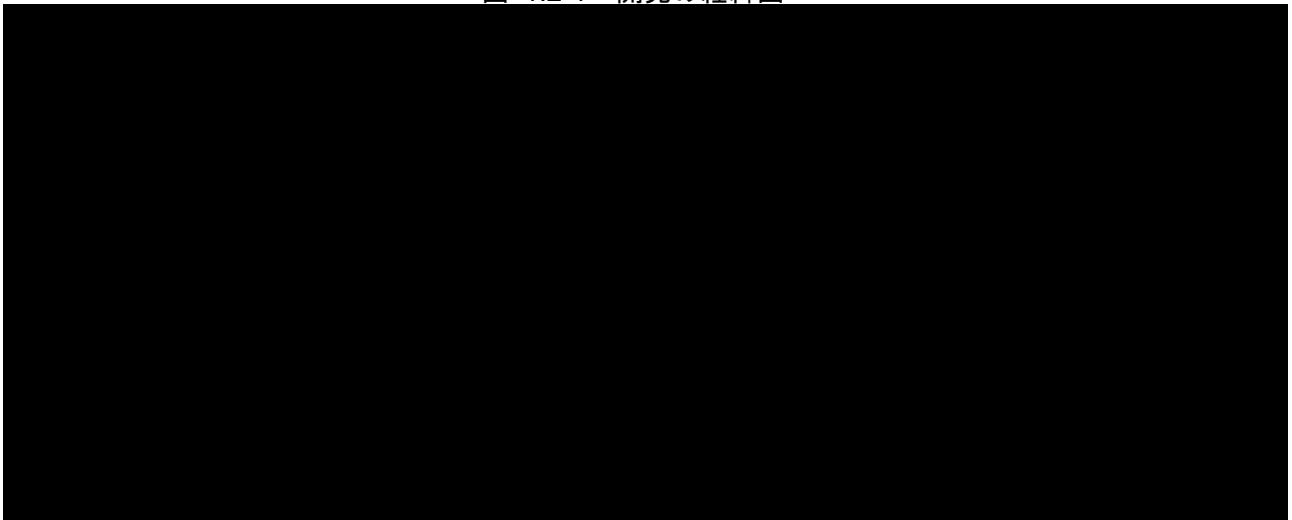
本剤による顔面の皺の外見の改善等の、容姿や外見を向上させる美容治療に対する人気の高まりには多くの要因がある。顔面の皺に対する美容的処置は、多くの国々で社会的に受け入れられてきている (Sarwer et al, 2005)。日本では、眼窩周囲及び眼瞼領域に関わる美容的処置が美容治療の大きな割合を占め、CFL の治療は、老化の徴候の緩和を求める日本人患者にとって重要である。

本剤は、顔面の皺治療として国内で承認を受けている唯一の医薬品であるが、適応は「眉間の表情皺」に限られている。しかしながら、現在日本においては多くの神経毒素の注射剤がその他の顔面の皺の治療として適応外使用されている。本剤(又は他のあらゆる神経毒素)は薬剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な講習を受けた医師によってのみ用いられるべきである。したがって、今般、「目尻の表情皺」の効能を追加することにより、本剤の安全な使用のための適切な講習が促進されと考えられる。

1.2 開発の経緯

本剤の臨床開発プログラムの経緯図(8つの臨床試験 [海外5試験・国内3試験]の実施年月)を図 1.2-1 に要約する。

図 1.2-1 開発の経緯図



上記、海外及び国内で実施した CFL を対象とした本剤の臨床試験のそれぞれについて、有効性及び安全性に関する結果の詳細を 2.7.6 個々の試験のまとめに記載する。

1.2.1 海外における開発の経緯

1992 年、Carruthers らが A 型ボツリヌス毒素による眉間の表情皺の治療が成功したことを初めて報告した。2002 年、米国アラガン社は、「中等度から高度の眉間の表情皺の外見の一時的な改善」に対して FDA の承認を取得した。2013 年、FDA は第 2 相試験（512 試験、514 試験）及び第 3 相試験（098 試験、099 試験、104 試験）の成績に基づき、目尻の表情皺（CFL）の追加適応を承認した。EU 諸国においても、同じデータに基づき、2013 年に本剤の CFL に関する承認を取得している。

1.2.1.1 海外第 2 相試験（512 試験）

6 箇月間の本試験では、最大緊張時に中等度から高度の CFL を有する成人被験者（18～65 歳）に本剤の複数の用量（単位[U]で測定）を投与した際の有効性及び安全性を、プラセボを対照として比較検討した。欧州の 10 施設から計 162 例を登録した。被験者を本剤 36 単位群（N=33）、本剤 24 単位群（N=31）、本剤 12 単位群（N=33）、本剤 6 単位群（N=33）及びプラセボ群（N=32）に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。1 回の治療では、顔面左右（各 CFL 領域）各 3 部位に 1 部位あたり 0.1 mL、合計 6 部位に投与した。1 日目に被験者に単回投与し、180 日目（試験終了）まで経過観察した。有効性の評価項目は、FWS（4 段階からなる写真数値化ガイド付き顔面皺尺度）を用いた医師による CFL の程度評価及び様々な評価尺度を用いた被験者の報告によるアウトカム（PRO）等とした。

試験結果：

- 中等度から高度の CFL の治療では、本剤にプラセボと比較して用量に相関した反応が認められた。本剤 36 単位群及び 24 単位群において最大の反応がみられた。
- 治験責任（分担）医師と被験者による評価の両方において、本剤投与後、最大緊張時の CFL の外見の統計的に有意な改善が、本剤 36 単位群、24 単位群及び 12 単位群に 120 日目まで一貫してみられた。
- ベースライン時の CFL の程度に戻るまでの時間は本剤 24 単位群で最も長かったが、治療への反応レベルは本剤 36 単位群と 24 単位群で同様であった。
- 本剤による治療は安全で忍容性が良好であり、安全性のプロファイルはプラセボと同様であった。

1.2.1.2 海外第 2 相試験（514 試験）

3 箇月間の本試験では、最大緊張時の CFL の程度が中等度から高度で、最大緊張時の FHL の程度が軽度、中等度又は高度、かつ最大緊張時の GL の程度が軽度、中等度又は高度の成人被験者（18～65 歳）を対象に、本剤の複数の用量の安全性及び有効性をプラセボを対照として比較検討した。本試験の目的は、本剤による CFL の治療が未治療の FHL 及び GL に及ぼす影響の有無を確かめることであった。欧州の 7 施設から、197 例が登録された。被験者を本剤 36 単位群（N=49）、本剤 24 単位群（N=49）、本剤 12 単位群（N=50）及びプラセボ群（N=49）に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。1 回の治療では、顔面左右（各 CFL 領域）各 3 部位に 1 部位あたり 0.1 mL、合計 6 部位に投与した。1 日目に被験者に単回投与し、90 日目（試験終了）まで経過観察した。

試験結果：

- 本剤による CFL 治療後、FHL 又は GL の程度に変化は認められなかった。しかしながら、本剤の全ての用量で、プラセボに比べて CFL の統計学的に有意な改善がみられた。本剤 36 単位群及び 24 単位群に 12 単位群に比べて大きな改善がみられたものの、36 単位は 24 単位に比べてさらなる有効性をもたらすとは考えられなかった。
- 本試験で検討した本剤用量のいずれについても、安全性の懸念は認められなかった。

1.2.1.3 海外第 3 相試験（098 試験）

5 箇月間の本試験では、最大緊張時に中等度から高度の CFL を有する成人被験者（18 歳以上）に本剤を投与した際の有効性及び安全性を、プラセボを対照として比較検討した。本試験には、北米及び欧州の 23 施設から 445 例が登録された。被験者を、本剤 24 単位群（N = 222）及びプラセボ群（N = 223）に 1 : 1 の割合で無作為化した。各投与群の 1 例、計 2 例の被験者が無作為化されたものの治療前に試験に不適格と判断され、投与を受ける前に試験を中止した。別の 1 例（プラセボ群）は施設の誤りにより無作為割り付けされなかったが、プラセボの投与を受けた。1 回の治療では、各 CFL 領域の 3 部位、合計 6 部位に本剤 4 単位またはプラセボを投与した。1 日目に被験者に単回投与し、150 日目（試験終了）まで経過観察した。

試験結果：

- 本剤 24 単位は安全で、忍容性が良好であり、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する非常に有効な治療である。その治療効果は投与後 1 週間で認識され、最長 5 箇月間持続する。

1.2.1.4 海外第 3 相試験（099 試験）

7 箇月間の本試験では、最大緊張時に中等度から高度の CFL 及び GL を有する成人被験者（18 歳以上）に対する、本剤 24 単位による CFL のみの治療及び、本剤 44 単位による CFL と GL の同時治療（CFL+GL）の有効性及び安全性をプラセボを対照として比較検討した。本試験には、北米及び欧州の 34 施設から 917 例が登録された。被験者を、本剤 24 単位群（N = 306 ; CFL に本剤 20 単位及び GL にプラセボを投与）、本剤 44 単位群（N = 305 ; CFL に本剤 24 単位及び GL に 20 単位を投与）及びプラセボ群（N = 306 ; CFL 及び GL にプラセボを投与）に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。1 回の治療では、CFL 領域の 6 部位及び GL 領域の 5 部位、合計 11 部位に投与した。被験者に 1 日目及び 120 目に 2 回投与し、210 日目（試験終了）まで経過観察した。

試験結果：

- 本剤（24 単位及び 44 単位）による CFL 及び CFL と GL の同時治療は安全で、忍容性は良好であり、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する非常に有効な治療である。その治療効果は投与後 1 週間で認識され、最長 4 箇月間持続する。
- 本試験における CFL 及び CFL と GL の同時治療の安全性プロファイルは良好で、既承認の GL への適応で確認された安全性プロファイルと同様であり、全体的な有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であった。

1.2.1.5 海外第 3 相試験（104 試験）

099 試験の継続試験である 5 箇月間の本試験では、099 試験と合わせて、成人被験者（18 歳以上）に対する本剤 24 単位による CFL のみの治療及び、本剤 44 単位による CFL と GL の同時治療（CFL+GL）の反復投与の有効性及び安全性をプラセボを対照として評価した。本試験の登録には、被験者が 099 試験（7 箇月間）を無事完了している必要があったため、本試験における被験者の総投与期間は最長 12 箇月間となった。本試験には、北米及び欧州の 34 施設から 684 例が登録された。099 試験で本剤の投与を受けた被験者は、104 試験においても同じ治療（本剤 24 単位又は 44 単位）を継続し、099 試験でプラセボの投与を受けた被験者は、本剤 44 単位群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合で再度無作為割り付けされた。この再無作為化の結果、104 試験の投与群は以下の 4 群となった：

- 本剤 24 単位／24 単位群：227 例（両試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域にプラセボ）
- 本剤 44 単位／44 単位群：260 例（両試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位）
- プラセボ／本剤 44 単位群：101 例（099 試験で CFL 領域 + GL 領域にプラセボ、104 試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位）
- プラセボ／プラセボ群：96 例（両試験で CFL 領域 + GL 領域にプラセボ）

099 試験と同様、1 回の治療では、CFL 領域の 6 部位及び GL 領域の 5 部位、合計 11 部位に投与した。再治療基準を満たした被験者は、1 日目、30 日目、60 日目及び／又は 90 日目に投与を受け、150 日目（試験終了）まで経過観察を受けた。

試験結果：

- 本剤 24 単位による CFL 治療及び 44 単位による CFL と GL の同時治療は、安全で、忍容性が良好であり、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する治療として非常に有効である。
- CFL 治療及び CFL と GL の同時治療を評価した本試験における安全性プロファイルは良好で、既承認の GL への適応で確認された全体的な安全性プロファイルと一致しており、総合的な有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であった。
- 安全性及び有効性は、1 年以上にわたり最大 4 回の治療サイクルで評価した本剤（24 単位及び 44 単位）の反復投与期間を通して維持された。

1.2.2 国内における開発の経緯

1.2.2.1 医薬品 [REDACTED] 相談

アラガン・ジャパン株式会社は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に医薬品 [REDACTED] 相談を行った。本相談では、[REDACTED] [REDACTED] について相談した。

PMDA からの助言の主な内容は以下の通りであった。

- [REDACTED]
[REDACTED] は許容可能である
- [REDACTED]
[REDACTED] である [REDACTED]
- [REDACTED] である [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED] である
- [REDACTED]
[REDACTED] と考える [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] に異論はない [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED] である [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED] である [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] である [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED] について異論はない [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] に異論はない [REDACTED]
- [REDACTED] である [REDACTED]

1.2.2.2 FWS-A の妥当性を確認するためのバリデーション試験（119 試験）

本試験では、20 歳以上 65 歳未満の日本人成人被験者（N = 66）の最大緊張時及び平静時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する、アラガン社が開発したアジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS-A）を用いて日本人の治験責任（分担）医師が行う顔の皺の程度評価について、評価者間信頼性及び評価者内信頼性を評価した。FWS-A は、4 段階の程度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を説明するために日本人被験者の写真を掲載していることを除けば、FWS と同一であった。本試験では治験薬は投与されていない。

試験結果：

- FWS-A は、静的な一時点において（過去の評価とは関係なく）最大緊張時及び平静時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する上で信頼できる尺度である。
- FWS-A は、訓練を受けた医師が対面又は写真による判定に使用する場合に信頼して使用することができる。
- FWS-A は、アジアで実施される GL、FHL 及び CFL に関する臨床試験において、主要評価項目の尺度として使用することができる。

1.2.2.3 国内第 3 相試験（114 試験）

114 試験では、本剤による CFL 治療の有効性の主要な根拠が示された。本試験は、最大緊張時に中等度から高度の CFL を有する日本人の成人被験者（20 歳以上 65 歳未満）300 例を対象として、本剤 24 単位及び 12 単位による単回治療及び反復治療を評価した、13 箇月間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者は、本剤又はプラセボの最大 2 回の治療サイクル（第 1 期：6 箇月間）を受け、その後全ての被験者が再治療基準に基づき、最大 3 回の治療サイクル（第 2 期：7 箇月間）で本剤の投与を受けた。1 回の治療では本剤 4 単位、本剤 2 単位又はプラセボを左右の CFL 領域あたり 3 部位、合計 6 部位に注射した。CFL 領域の各部位への投与量は同一とし、試験期間中二重盲検が維持できるようにした。

被験者を、以下の 4 つの群に 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けした。

- 本剤 24 単位／24 単位群：104 例（第 1 期、第 2 期とも本剤 24 単位）
- 本剤 12 単位／12 単位群：99 例（第 1 期、第 2 期とも本剤 12 単位）
- プラセボ／本剤 24 単位群：48 例（第 1 期プラセボ、第 2 期本剤 24 単位）
- プラセボ／本剤 12 単位群：49 例（第 1 期プラセボ、第 2 期本剤 12 単位）

試験結果：

- 本剤（24 単位及び 12 単位）の反復投与（13 箇月間で最大 5 回の治療サイクル）は、安全で、忍容性が良好であり、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する治療として非常に有効である。本剤 24 単位及び 12 単位は、全ての評価項目において同様の安全性プロファイルを示した。
- 本剤のいずれの用量においても、全ての評価項目について、主要評価時点である治療サイクル 1 の 30 日目の有効性は、プラセボに比べ統計学的に有意に高かった。治験責任（分担）医師の評価に基づく主要及び副次的評価項目については、本剤 24 単位群におけるレスポnderの割合は本剤 12 単位群よりも一貫して高かった。
- 治療効果は投与後 1 週間と早期に認識された。本剤 24 単位及び 12 単位による効果持続時間の中央値は、レスポnderを「最大緊張時での CFL の程度が『なし』又は『軽度』になった被験者」と定義した場合は、それぞれ 3.2 箇月及び 2.8 箇月であった。レスポnderを「最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者」と定義した場合の本剤 24 単位及び 12 単位による効果持続時間の中央値は、それぞれ 3.9 箇月及び 3.1 箇月であった。
- 被験者による治療効果の認識に係るデータは治験責任（分担）医師の評価による良好な成績と一致しており、被験者が年齢、性別、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（中等度又は高度）を問わず、有意義な治療のベネフィットを認識していることを示していた。

1.2.2.4 国内第 3 相試験（122 試験）

122 試験では、CFL と GL との同時治療（CFL+GL）における本剤による CFL 治療の有効性の主要な根拠が示された。本試験は、最大緊張時に中等度から高度の CFL 及び GL を有する日本人成人被験者（20 歳以上 65 歳未満）101 例を対象に、本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位）を評価した、13 箇月間の多施設共同、無作為化、二重盲検第 3 相試験であった。122 試験では、GL 領域に 20 単位（日本での GL に対する最高承認用量）を投与したことにより、CFL 領域と GL 領域への投与量が最大となった。1 回の治療では CFL 領域に 6 部位及び GL 領域の 5 部位、合計 11 部位に投与した。CFL 領域の各部位への投与量は同一とし、試験期間中二重盲検が維持できるようにした。

122 試験において、4 回の治療サイクルでの本剤による CFL と GL の同時治療が特徴づけられたが、プラセボ対照は設けておらず、有効性の主要又は副次的評価項目も設定していなかった。

試験結果：

- 本剤の CFL 領域（24 単位及び 12 単位）と GL 領域（20 単位）への反復投与は、安全で、忍容性が良好であり、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する治療として非常に有効である。本剤 24 単位及び 12 単位は、全ての評価項目において同様の安全性プロファイルを示した。
- 治療サイクル 1 の 30 日目の有効性の主要評価時点における治験責任（分担）医師及び被験者の評価では、全ての有効性評価項目において両投与群に治療効果が認められた。
- いずれの投与群も、ほとんどの評価項目において、各治療サイクルの少なくとも 90 日目までのほとんどの時点で有効性が認められた。
- すべての評価項目について、本剤の反復投与後の効果はいずれの治療サイクルとも同程度であった。

1.3 有効性及び安全性のまとめ（有用性と特徴）

国内第 3 相試験の 114 試験及び 122 試験では、CFL に対する本剤 24 単位及び 12 単位、CFL と GL の同時治療に対する本剤 44 単位及び 32 単位は被験者に有意なベネフィットをもたらした。良好な臨床的有効性及び安全性のプロファイルを示すことが示された。114 試験では、最大 5 回の治療サイクルにおいて、本剤 24 単位による CFL 治療は 12 単位と比較して一貫してより大きな反応を示した。同様に、本剤 24 単位による CFL の治療は 12 単位よりも長い効果持続時間を示し、用量・用法として設定した投与間隔である 3 箇月間持続する至適効果が得られる可能性が最も高い用量である。122 試験により、最大 4 回の治療における本剤による CFL と GL の同時治療の有効性が確認された。

海外及び国内両方の本剤の臨床開発プログラムにおいて、本剤による CFL の治療は主要有効性評価項目についてプラセボを上回った ($p < 0.001$)。本評価項目は、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が「中等度」又は「高度」から治療サイクル 1 の 30 日目に「軽度」又は「なし」への改善と定義した。全ての副次的及びその他の評価項目も同様に、主要評価時点及び反復治療において達成された。本剤による CFL と GL の同時投与を実施したこれらの臨床試験により、本剤による CFL 治療の反復投与における有効性を裏付ける根拠が得られた。

- 国内第 3 相試験（114 試験及び 122 試験）では、新たな安全性の懸念や予期せぬ所見は認められなかった。CFL のみの治療及び CFL と GL の同時治療に用いた全ての用量について、本剤投与又は用量との関連性を示唆するような TEAE のパターンは認められなかった。GL のみを治療した過去の臨床試験と同様に、眼瞼下垂が主に CFL と GL の同時治療を受けた被験者にみられたが、その発現率は本剤 20 単位による GL の治療について確立された安全性プロファイルと一致していた。全ての有効性データ及び同様の安全性プロファイルを考慮すると、CFL 治療の推奨用量は 3 箇月以上の投与間隔として 12～24 単位である。

さらに、2015 年 ■ 月に PMDA に提出した GL の適応に関する再審査報告書において、以前に報告された GL の安全性プロファイルが再確認されている。海外及び国内で実施した本剤の CFL に対する臨床開発プログラムを通して、本剤による CFL 治療又は CFL と GL の同時治療の安全性プロファイルは、検討された用量のいずれについても、GL で確立された安全性プロファイルと一致するものであった。

1.4 本剤に関する本効能以外の開発状況

海外では、眉間の筋肉群（鼻根筋、皺眉筋及び眉毛を引き下げる筋肉）の同時治療を伴う ■■■■■ の治療と定義した、■■■■■ の治療の安全性及び有効性を評価する第 3 相試験が 2 試験進行中である。20■■年 ■ 月に実施した米国 FDA との■■■■■ 相談での助言に従い ■■■■■ ■■■■■ している。これらの試験は、北米及び欧州のそれぞれ別の治験実施施設において現在並行して実施中である。

1.5 参考文献

Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:17-21.

Cox SE, Finn JC. Social implications of hyperdynamic facial lines and patient satisfaction outcomes. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(3):13-24.

Etcoff N, Orbach S, Scott J, D'Agostino H. The real truth about beauty: a global report. Findings of the global study on women, beauty and well-being. White Paper commissioned by Dove, a Unilever Beauty Brand. 2004 September; 1-48.

Khan JA. Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression. Ophthalmic Plastic Reconstr Surg. 2001;17:4-6. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973;12:924-7.

Sawyer DB, Cash TF, Magee L, Williams EF, Thompson JK, Roehrig M, et al. Female college students and cosmetic surgery: an investigation of experiences, attitudes, and body image. Plast Reconstr Surg. 2005;115(3):931-938.

Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973;12(12):924-7.

Singh G, Hankins M, Dulku A, Kelly M. Psychosocial Aspects of Botox in Aesthetic Surgery. Aesth. Plast. Surg. 2006;30:71-76.

1.6 外国における使用状況などに関する資料

1 外国における承認状況

本剤（一般名：A 型ボツリヌス毒素）は、1989 年 12 月に米国で斜視及び眼瞼けいれんを対象疾患として承認を取得して以来、2015 年 10 月現在、75 カ国以上で承認されており、その適応も斜視、眼瞼けいれん、片側顔面けいれん（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症及び顔面の表情皺など、多岐にわたっている。そのうち、今回効能追加として承認申請を行う目尻の表情皺に係る除皺の効能については、カナダ、オーストラリア、米国、フランスをはじめ、2015 年 10 月現在、世界 66 カ国で承認されている。主要国における目尻の表情皺に関する承認状況を表 1-1 に示す。

表 1-1 主要国における目尻の表情皺に対する承認状況（2015 年 3 月現在）

No	国名	承認年月	販売名・含量	効能（適応症） （目尻の表情皺に関する抜粋記載）	用法・用量（目尻の表情皺に関する抜粋記載）
1	カナダ	2005 年 11 月	BOTOX® COSMETIC・ 50 単位、100 単位、200 単位	前頭、目尻、眉間を含む顔面上部の除皺治療	目尻の皺： 一般に、両側各 1～3 箇所それぞれに 2～6 単位を注入する。笑ったときに皺ができる、眼窩縁の外側、2～3mm の深さに注入する。注射は骨性眼窩から少なくとも 1cm 外側で、外眼角を通る垂直線より内側に入らず、かつ頬骨下縁の近位でない箇所に行うこと。
2	オーストラリア	2007 年 8 月	BOTOX®・精製 神経毒素複合体 50 単位、100 単位、200 単位	成人患者における顔面上部の表情皺の外観の一時的な改善（眉間、目尻、前頭）	目尻の皺： 笑ったときに皺ができる、外側眼輪筋に左右各 3 部位（合計 6 部位）に筋肉内注射する。一般に、1 部位あたりの投与量は 2～6 単位とし、2～3mm の深さに注入する。総投与量は片側につき 6～18 単位とする。
3	米国	2013 年 9 月	BOTOX COSMETIC・ 50 単位、100 単位	目尻の皺： 成人患者における眼輪筋の活動による中等度から重度の目尻の皺の外観の一時的な改善	目尻の皺： 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。調製した Botox® Cosmetic を 0.1 mL（4 単位）ずつ注射する。外側眼輪筋に左右それぞれ 3 箇所ずつ（合計 6 箇所）合計で 24 単位／0.6 mL（片側 12 単位）を投与する。 眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し 24 単位、眉間の表情皺に対しては 20 単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図 1 を参照）、合計で 44 単位を投与すること。 Botox® Cosmetic を 3 箇月に 1 回を上回る頻度で注射した場合の安全性及び有効性は臨床的に検証されていない。

No	国名	承認年月	販売名・含量	効能（適応症） （目尻の表情皺に関する抜粋記載）	用法・用量（目尻の表情皺に関する抜粋記載）
4	フランス	2013 年 12 月	VISTABEL・ 50 単位	成人患者において以下の表情皺の程度が患者に重大な精神的影響を及ぼす場合、その皺の外観を一時的に改善する。 ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺（カラスの足あと） ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺と最大限に眉をひそめたときに見られる眉間の表情皺の同時治療	最大限に微笑んだときに見られる目尻の表情皺への投与： VISTABEL®は調製後（50 単位/1.25mL、100 単位/2.5mL）、30 ゲージの滅菌針を用いて注射する。0.1mL（4 単位）を左右の外側眼輪筋に各 3 部位（合計 6 部位）を注射し、合計で 24 単位／0.6 mL（片側 12 単位）を投与する。 眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し 24 単位、眉間の表情皺に対しては 20 単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図 1 を参照）、合計で 44 単位／1.1mL を投与すること。3 箇月に 1 回を上回る頻度で注射してはならない。
5	アイルランド	2014 年 1 月	VISTABEX・ 50 単位	成人患者において以下の表情皺の程度が患者に重大な精神的影響を及ぼす場合、その皺の外観を一時的に改善する。 ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺（カラスの足あと） ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺と最大限に眉をひそめたときに見られる眉間の表情皺の同時治療	最大限に微笑んだときに見られる目尻の表情皺への投与： VISTABEL®は調製後（50 単位/1.25mL、100 単位/2.5mL）、30 ゲージの滅菌針を用いて注射する。0.1mL（4 単位）を左右の外側眼輪筋に各 3 部位（合計 6 部位）を注射し、合計で 24 単位／0.6 mL（片側 12 単位）を投与する。 眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し 24 単位、眉間の表情皺に対しては 20 単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図 1 を参照）、合計で 44 単位／1.1mL を投与すること。3 箇月に 1 回を上回る頻度で注射してはならない。

No	国名	承認年月	販売名・含量	効能（適応症） （目尻の表情皺に関する抜粋記載）	用法・用量（目尻の表情皺に関する抜粋記載）
6	イギリス	2013 年 10 月	VISTABEL・ 50 単位	成人患者において以下の表情皺の程度が患者に重大な精神的影響を及ぼす場合、その皺の外観を一時的に改善する。 ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺（カラスの足あと） ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺と最大限に眉をひそめたときに見られる眉間の表情皺の同時治療	最大限に微笑んだときに見られる目尻の表情皺への投与： VISTABEL®は調製後（50 単位/1.25mL）、30 ゲージの滅菌針を用いて注射する。0.1mL（4 単位）を左右の外側眼輪筋に各 3 部位（合計 6 部位）を注射し、合計で 24 単位／0.6 mL（片側 12 単位）を投与する。 眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し 24 単位、眉間の表情皺に対しては 20 単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図 1 を参照）、合計で 44 単位／1.1mL を投与すること。3 箇月に 1 回を上回る頻度で注射してはならない。
7	ドイツ	2013 年 6 月	VISTABEL・ 50 単位	成人患者において以下の表情皺の程度が患者に重大な精神的影響を及ぼす場合、その皺の外観を一時的に改善する。 ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺（カラスの足あと） ● 最大限に微笑んだときに見られる中等度から重度の目尻の表情皺と最大限に眉をひそめたときに見られる眉間の表情皺の同時治療	最大限に微笑んだときに見られる目尻の表情皺への投与： VISTABEL®は調製後（50 単位/1.25mL）、30 ゲージの滅菌針を用いて注射する。0.1mL（4 単位）を左右の外側眼輪筋に各 3 部位（合計 6 部位）を注射し、合計で 24 単位／0.6 mL（片側 12 単位）を投与する。 眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し 24 単位、眉間の表情皺に対しては 20 単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図 1 を参照）、合計で 44 単位／1.1mL を投与すること。3 箇月に 1 回を上回る頻度で注射してはならない。

2 米国添付文書の原文及び和訳

BOTOX COSMETIC- botulinum toxin type a injection, powder, lyophilized, for solution Allergan, Inc.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BOTOX® Cosmetic safely and effectively.

See full prescribing information for BOTOX Cosmetic.

**BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection,
for intramuscular use**

Initial U.S. Approval: 1989

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

See full prescribing information for complete boxed warning.

The effects of BOTOX Cosmetic and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults, particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. (5.2)

RECENT MAJOR CHANGES

- Warnings and Precautions, Serious Adverse Reactions with Unapproved Use (5.3)

08/2015

INDICATIONS AND USAGE

BOTOX Cosmetic is an acetylcholine release inhibitor and a neuromuscular blocking agent indicated for:

- Temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients (1.1)
- Temporary improvement in the appearance of moderate to severe lateral canthal lines associated with orbicularis oculi activity in adult patients (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Glabellar Lines Administration: 0.1 mL (4 Units) by intramuscular injection into each of 5 sites, for a total dose of 20 Units (2.3)
- Lateral Canthal Lines Administration: 0.1 mL (4 Units) into each of 3 sites per side (6 total injection points), for a total of 24 Units (2.3)
- Dosage and administration recommendations should be followed; In treating adults for more than one approved indications with BOTOX and BOTOX Cosmetic, do not exceed a total dose of 360 Units administered in a 3 month interval (2.1)
- See Preparation and Dilution Technique for instructions on BOTOX Cosmetic reconstitution, storage, and preparation before injection (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 50 Units or 100 Units vacuum-dried powder in a single-use vial for reconstitution (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to any botulinum toxin preparation or to any of the components in the formulation (4.1, 5.4)
- Infection at the injection site (4.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Potency Units of BOTOX Cosmetic are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.1, 11)
- Spread of toxin effects; swallowing and breathing difficulties can lead to death. Seek immediate medical attention if respiratory, speech or swallowing difficulties occur (5.2, 5.7)
- Potential serious adverse reactions after BOTOX injections for unapproved uses (5.3)
- Adverse event reports have been received involving the cardiovascular system, some with fatal outcomes. Use caution when administering to patients with pre-existing cardiovascular disease. (5.5)
- Concomitant neuromuscular disorder may exacerbate clinical effects of treatment (5.6)

- Use with caution in patients with compromised respiratory function or dysphagia (5.7)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions are (6.1):

- Glabellar Lines: eyelid ptosis (3%)
- Lateral Canthal Lines: eyelid edema (1%)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-433-8871 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

Patients receiving concomitant treatment of BOTOX Cosmetic and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like agents), or muscle relaxants, should be observed closely because the effect of BOTOX Cosmetic may be potentiated (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Glabellar Lines
- 1.2 Lateral Canthal Lines

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Use
- 2.2 Preparation and Dilution Technique
- 2.3 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin
- 4.2 Infection at the Injection Site(s)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.2 Spread of Toxin Effect
- 5.3 Serious Adverse Reactions with Unapproved Use
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Cardiovascular System
- 5.6 Pre-Existing Neuromuscular Disorders
- 5.7 Dysphagia and Breathing Difficulties
- 5.8 Pre-existing Conditions at the Injection Site
- 5.9 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm
- 5.10 Spatial Disorientation, Double Vision or Past-pointing in Patients Treated for Strabismus
- 5.11 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Post-marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission
- 7.2 Anticholinergic Drugs
- 7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products
- 7.4 Muscle Relaxants

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glabellar Lines

14.2 Lateral Canthal Lines

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms

17.2 Ability to Operate Machinery or Vehicles

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

Postmarketing reports indicate that the effects of BOTOX Cosmetic and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children, and in approved indications, cases of spread of effect have been reported at doses comparable to those used to treat cervical dystonia and upper limb spasticity and at lower doses. *[See Warnings and Precautions (5.2)]*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Glabellar Lines

BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection is indicated for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients.

1.2 Lateral Canthal Lines

BOTOX Cosmetic is indicated for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe lateral canthal lines associated with orbicularis oculi activity in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Use

The potency Units of BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of BOTOX Cosmetic cannot be compared to nor converted into units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [see Description (11)].

Indication specific dosage and administration recommendations should be followed. In treating adult patients for one or more indications with BOTOX and BOTOX Cosmetic, the maximum cumulative dose should generally not exceed 360 Units, in a 3 month interval.

The safe and effective use of BOTOX Cosmetic depends upon proper storage of the product, selection of the correct dose, and proper reconstitution and administration techniques. Physicians administering BOTOX Cosmetic must understand the relevant neuromuscular and structural anatomy of the area involved and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures and disease, especially when injecting near the lungs.

2.2 Preparation and Dilution Technique

BOTOX Cosmetic is supplied in single-use 50 Units and 100 Units per vial. Prior to intramuscular injection, reconstitute each vacuum-dried vial of BOTOX Cosmetic with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size needle and syringe to obtain a reconstituted solution at a concentration of 4 Units/0.1 mL and a total treatment dose of 20 Units in 0.5 mL for glabellar lines and 24 Units in 0.6 mL for lateral canthal lines (see Table 1). Then slowly inject the diluent into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently mix BOTOX Cosmetic with the saline by rotating the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX Cosmetic should be administered within 24 hours after reconstitution. During this time period, reconstituted BOTOX Cosmetic should be stored in a refrigerator (2° to 8°C). BOTOX Cosmetic vials are for single-use only. Discard any remaining solution.

Table 1: Dilution Instructions for BOTOX Cosmetic Vials (100 Units and 50 Units)

Diluent* Added to 100 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL	Diluent* Added to 50 Unit Vial	Resulting Dose Units per 0.1 mL
2.5 mL	4 Units	1.25 mL	4 Units

*Preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP Only

Reconstituted BOTOX Cosmetic should be clear, colorless, and free of particulate matter. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration and whenever the solution and the container permit. Do not freeze reconstituted BOTOX Cosmetic.

2.3 Administration

Draw at least 0.5 mL (for glabellar lines) or 0.6 mL (for lateral canthal lines) of the properly reconstituted toxin into the sterile syringe, preferably a tuberculin syringe and expel any air bubbles in the syringe barrel. Remove the needle used to reconstitute the product and attach a 30-33 gauge needle. Confirm the patency of the needle.

Glabellar Lines

Glabellar facial lines arise from the activity of the corrugator and orbicularis oculi muscles. These muscles move the brow medially, and the procerus and depressor supercilii pull the brow inferiorly.

This creates a frown or “furrowed brow”. The location, size, and use of the muscles vary markedly among individuals. Lines induced by facial expression occur perpendicular to the direction of action of contracting facial muscles. An effective dose for facial lines is determined by gross observation of the patient's ability to activate the superficial muscles injected.

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

- Avoid injection near the levator palpebrae superioris, particularly in patients with larger brow depressor complexes.
- Lateral corrugator injections should be placed at least 1 cm above the bony supraorbital ridge.
- Ensure the injected volume/dose is accurate and where feasible kept to a minimum.
- Do not inject toxin closer than 1 cm above the central eyebrow.

Inject 4 Units/0.1 mL of reconstituted BOTOX Cosmetic intramuscularly into each of 5 sites, 2 in each corrugator muscle and 1 in the procerus muscle for a total dose of 20 Units (see [Figure 1](#)). Typically the initial doses of reconstituted BOTOX Cosmetic induce chemical denervation of the injected muscles one to two days after injection, increasing in intensity during the first week.

The duration of effect of BOTOX Cosmetic for glabellar lines is approximately 3-4 months. The safety and effectiveness of dosing with BOTOX Cosmetic more frequently than every 3 months have not been clinically evaluated.

Figure 1:



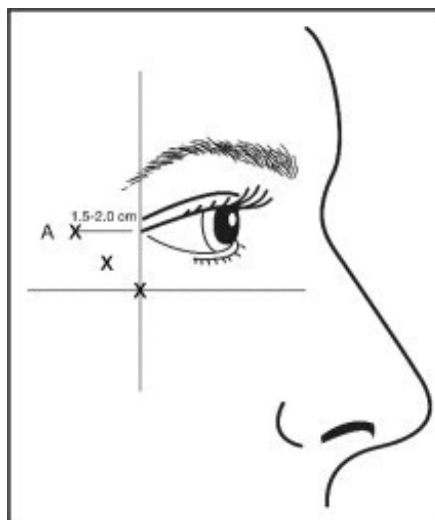
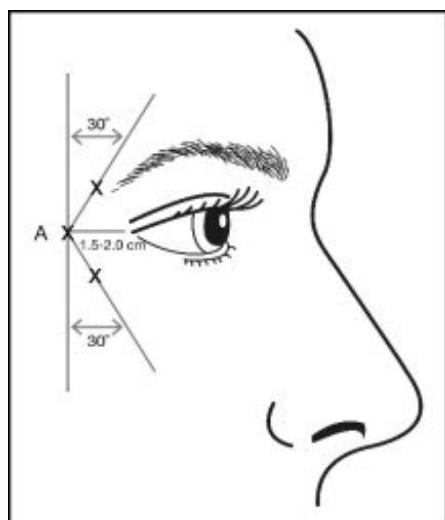
Lateral Canthal Lines

Lateral canthal lines arise largely from the activity of the orbicularis oculi muscles around the eye responsible for blinking and eyelid closure. Forceful contraction of the orbicularis oculi results in lateral and radially oriented folds (crow's feet lines) which originate from the lateral canthus. The distribution of these radial lines differs among patients.

Injections should be given with the needle bevel tip up and oriented away from the eye. Inject 4 Units/0.1 mL of reconstituted BOTOX Cosmetic into 3 sites per side (6 total injection points) in the lateral orbicularis oculi muscle for a total of 24 Units/0.6 mL (12 Units per side). The first injection (A) should be approximately 1.5-2.0 cm temporal to the lateral canthus and just temporal to the orbital rim. If the lines in the lateral canthal region are above and below the lateral canthus, inject per [Figure 2](#). Alternatively, if the lines in the lateral canthal region are primarily below the lateral canthus, inject per [Figure 3](#).

Figure 2:

Figure 3:



For simultaneous treatment with glabellar lines, the dose is 24 Units for lateral canthal lines and 20 Units for glabellar lines (see Glabellar Lines Administration and [Figure 1](#)), with a total dose of 44 Units.

The safety and effectiveness of dosing with BOTOX Cosmetic more frequently than every 3 months have not been clinically evaluated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 50 Units, vacuum-dried powder in a single-use vial for reconstitution
- For injection: 100 Units, vacuum-dried powder in a single-use vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Known Hypersensitivity to Botulinum Toxin

BOTOX Cosmetic is contraindicated in individuals with known hypersensitivity to any botulinum toxin preparation or to any of the components in the formulation [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

4.2 Infection at the Injection Site(s)

BOTOX Cosmetic is contraindicated in the presence of infection at the proposed injection site(s).

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

The potency Units of BOTOX Cosmetic are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of BOTOX Cosmetic cannot be compared to nor converted into units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [*see Description (11)*].

5.2 Spread of Toxin Effect

Postmarketing safety data from BOTOX Cosmetic and other approved botulinum toxins suggest that botulinum toxin effects may, in some cases, be observed beyond the site of local injection. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death

related to spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia and upper limb spasticity. Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech or respiratory disorders occur.

No definitive serious adverse event reports of distant spread of toxin effect associated with dermatologic use of BOTOX/BOTOX Cosmetic at the labeled dose of 20 Units (for glabellar lines), 24 Units (for lateral canthal lines), 44 Units (for simultaneous treatment of lateral canthal lines and glabellar lines), or 100 Units (for severe primary axillary hyperhidrosis) have been reported.

No definitive serious adverse event reports of distant spread of toxin effect associated with BOTOX for blepharospasm at the recommended dose (30 Units and below), strabismus, or chronic migraine at the labeled doses have been reported.

5.3 Serious Adverse Reactions with Unapproved Use

Serious adverse reactions, including excessive weakness, dysphagia, and aspiration pneumonia, with some adverse reactions associated with fatal outcomes, have been reported in patients who received BOTOX injections for unapproved uses. In these cases, the adverse reactions were not necessarily related to distant spread of toxin, but may have resulted from the administration of BOTOX to the site of injection and/or adjacent structures. In several of the cases, patients had pre-existing dysphagia or other significant disabilities. There is insufficient information to identify factors associated with an increased risk for adverse reactions associated with the unapproved uses of BOTOX. The safety and effectiveness of BOTOX for unapproved uses have not been established.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been reported. These reactions include anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue edema, and dyspnea. If such a reaction occurs, further injection of BOTOX Cosmetic should be discontinued and appropriate medical therapy immediately instituted. One fatal case of anaphylaxis has been reported in which lidocaine was used as the diluent, and consequently the causal agent cannot be reliably determined.

5.5 Cardiovascular System

There have been reports following administration of BOTOX of adverse events involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes. Some of these patients had risk factors including pre-existing cardiovascular disease. Use caution when administering to patients with pre-existing cardiovascular disease.

5.6 Pre-Existing Neuromuscular Disorders

Individuals with peripheral motor neuropathic diseases, amyotrophic lateral sclerosis or neuromuscular junction disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome) should be monitored when given botulinum toxin. Patients with neuromuscular disorders may be at increased risk of clinically significant effects including generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphonia, dysarthria, severe dysphagia and respiratory compromise from onabotulinumtoxinA [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

5.7 Dysphagia and Breathing Difficulties

Treatment with BOTOX and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with pre-existing swallowing or breathing difficulties may be more susceptible to these complications. In most cases, this is a consequence of weakening of muscles in the area of injection that are involved in breathing or oropharyngeal muscles that control swallowing or

breathing. *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

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

Treatment with botulinum toxins may weaken neck muscles that serve as accessory muscles of ventilation. This may result in a critical loss of breathing capacity in patients with respiratory disorders who may have become dependent upon these accessory muscles. There have been postmarketing reports of serious breathing difficulties, including respiratory failure.

Patients with smaller neck muscle mass and patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscle for the treatment of cervical dystonia have been reported to be at greater risk for dysphagia. Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle may reduce the occurrence of dysphagia. Injections into the levator scapulae may be associated with an increased risk of upper respiratory infection and dysphagia.

Patients treated with botulinum toxin may require immediate medical attention should they develop problems with swallowing, speech or respiratory disorders. These reactions can occur within hours to weeks after injection with botulinum toxin *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.8 Pre-existing Conditions at the Injection Site

Caution should be used when BOTOX Cosmetic treatment is used in the presence of inflammation at the proposed injection site(s), ptosis, or when excessive weakness or atrophy is present in the targeted muscle(s).

5.9 Corneal Exposure and Ulceration in Patients Treated with BOTOX for Blepharospasm

Reduced blinking from BOTOX Cosmetic injection of the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. Vigorous treatment of any epithelial defect should be employed. This may require protective drops, ointment, therapeutic soft contact lenses, or closure of the eye by patching or other means.

5.10 Spatial Disorientation, Double Vision or Past-pointing in Patients Treated for Strabismus

Inducing paralysis in one or more extraocular muscles may produce spatial disorientation, double vision or past pointing. Covering the affected eye may alleviate these symptoms.

5.11 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

This product contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases. A theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is also considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been reported for albumin.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions to BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Spread of Toxin Effects *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypersensitivity *[see Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.4)]*
- Dysphagia and Breathing Difficulties *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates

observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

BOTOX and BOTOX Cosmetic contain the same active ingredient in the same formulation, but have different labeled Indications and Usage. Therefore, adverse events observed with the use of BOTOX also have the potential to be observed with the use of BOTOX Cosmetic.

In general, adverse reactions occur within the first week following injection of BOTOX Cosmetic and while generally transient, may have a duration of several months or longer. Localized pain, infection, inflammation, tenderness, swelling, erythema, and/or bleeding/bruising may be associated with the injection. Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses (including e.g., syncope, hypotension), which may require appropriate medical therapy.

Local weakness of the injected muscle(s) represents the expected pharmacological action of botulinum toxin. However, weakness of nearby muscles may also occur due to spread of toxin [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Glabella Lines

Table 2 lists selected adverse reactions reported by $\geq 1\%$ of BOTOX Cosmetic treated subjects (N=405) aged 18 to 75 who were evaluated in the randomized, placebo-controlled clinical studies to assess the use of BOTOX Cosmetic in the improvement of the appearance of glabellar lines.

Table 2: Adverse Reactions Reported by $\geq 1\%$ of the BOTOX Cosmetic treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Studies of Treatment of Glabellar Lines

Adverse Reactions by System Organ Class	BOTOX Cosmetic (N=405)	Placebo (N=130)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Facial pain	6 (1%)	0 (0%)
Nervous System Disorders		
Facial paresis	5 (1%)	0 (0%)
Eye Disorders		
Eyelid ptosis	13 (3%)	0 (0%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Muscular Weakness	6 (1%)	0 (0%)

Lateral Canthal Lines

Table 3 lists selected adverse reactions reported within 90 days following injection by $\geq 1\%$ of BOTOX Cosmetic treated subjects (N=526) aged 18 to 75 who were evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies to assess the use of **BOTOX Cosmetic** in the improvement of the appearance of lateral canthal lines alone.

Table 3: Adverse Reaction Reported by $\geq 1\%$ of BOTOX Cosmetic treated Patients and More Frequent than in Placebo-treated Patients Within 90 Days, in Double-blind, Placebo-controlled Clinical Studies of Treatment of Lateral Canthal Lines

Adverse Reactions by System Organ Class	BOTOX Cosmetic Units (N=526)	Placebo (N=530)
Eye disorders		
Eyelid edema	5 (1%)	0 (0%)

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Treatment with botulinum toxins may result in the formation of neutralizing antibodies that may reduce the effectiveness of subsequent treatments by inactivating biological activity of the toxin.

In three Lateral Canthal Line trials, 916 subjects (517 subjects at 24 Units and 399 subjects at 44 Units) treated with BOTOX Cosmetic had specimens analyzed for antibody formation. Among the 916 BOTOX Cosmetic treated subjects, 14 subjects (1.5%) developed binding antibodies and no subjects (0%) developed the presence of neutralizing antibodies.

The data reflect the subjects whose test results were considered positive or negative for neutralizing activity to BOTOX Cosmetic in a mouse protection assay. The results of these tests are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to BOTOX Cosmetic with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

The critical factors for neutralizing antibody formation have not been well characterized. The results from some studies suggest that botulinum toxin injections at more frequent intervals or at higher doses may lead to greater incidence of antibody formation. The potential for antibody formation may be minimized by injecting with the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections.

6.3 Post-marketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

There have been spontaneous reports of death, sometimes associated with dysphagia, pneumonia, and/or other significant debility or anaphylaxis, after treatment with botulinum toxin *[see Warnings and Precautions (5.4, 5.7)]*.

There have also been reports of adverse events involving the cardiovascular system, including arrhythmia and myocardial infarction, some with fatal outcomes. Some of these patients had risk factors including cardiovascular disease.

New onset or recurrent seizures have also been reported, typically in patients who are predisposed to experiencing these events.

The following adverse reactions by System Organ Class have been identified during post-approval use of BOTOX/BOTOX Cosmetic:

Ear and labyrinth disorders

Hypoacusis; tinnitus; vertigo

Eye disorders

Diplopia; lagophthalmos; strabismus; visual disturbances; vision blurred

Gastrointestinal disorders

Abdominal pain; diarrhea; dry mouth; nausea; vomiting

General disorders and administration site conditions

Denervation; malaise; pyrexia

Metabolism and nutrition disorders

Anorexia

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscle atrophy; myalgia

Nervous system disorders

Brachial plexopathy; dysarthria; facial palsy; hypoaesthesia; localized numbness; myasthenia gravis; paresthesia; peripheral neuropathy; radiculopathy; syncope

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Aspiration pneumonia; dyspnea; respiratory depression and/or respiratory failure

Skin and subcutaneous tissue disorders

Alopecia, including madarosis; hyperhidrosis; pruritus; skin rash (including erythema multiforme, dermatitis psoriasiform, and psoriasiform eruption)

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted with BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection.

7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission

Co-administration of BOTOX Cosmetic and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like compounds) should only be performed with caution as the effect of the toxin may be potentiated.

7.2 Anticholinergic Drugs

Use of anticholinergic drugs after administration of BOTOX Cosmetic may potentiate systemic anticholinergic effects.

7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products

The effect of administering different botulinum neurotoxin products at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

7.4 Muscle Relaxants

Excessive weakness may also be exaggerated by administration of a muscle relaxant before or after administration of BOTOX Cosmetic.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BOTOX Cosmetic should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

When BOTOX Cosmetic (4, 8, or 16 Units/kg) was administered intramuscularly to pregnant mice or rats two times during the period of organogenesis (on gestation days 5 and 13), reductions in fetal body weight and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses. The no-effect dose for developmental toxicity in these studies (4 Units/kg) is approximately 5 times the average high human dose for glabellar lines and lateral canthal lines of 44 Units on a body weight basis (Units/kg).

When BOTOX Cosmetic was administered intramuscularly to pregnant rats (0.125, 0.25, 0.5, 1, 4, or 8 Units/kg) or rabbits (0.063, 0.125, 0.25, or 0.5 Units/kg) daily during the period of organogenesis (total of 12 doses in rats, 13 doses in rabbits), reduced fetal body weights and decreased fetal skeletal ossification were observed at the two highest doses in rats and at the highest dose in rabbits. These doses were also associated with significant maternal toxicity, including abortions, early deliveries, and maternal death. The developmental no-effect doses in these studies of 1 Unit/kg in rats is approximately 1.4 times the average human dose based on Units/kg, and the developmental no-effect dose of 0.25 Units/kg in rabbits is less than the average high human dose based on Units/kg.

When pregnant rats received single intramuscular injections (1, 4, or 16 Units/kg) at three different periods of development (prior to implantation, implantation, or organogenesis), no adverse effects on fetal development were observed. The developmental no-effect level for a single maternal dose in rats (16 Units/kg) is approximately 22 times the average high human dose based on Units/kg.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether BOTOX Cosmetic is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BOTOX Cosmetic is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Glabellar Lines

In the two initial glabellar lines clinical studies of BOTOX Cosmetic, the responder rates appeared to be higher for subjects younger than age 65 than for subjects 65 years or older [see *Clinical Studies (14)*].

Lateral Canthal Lines

In the two lateral canthal lines clinical studies of BOTOX Cosmetic, the responder rates appeared to be higher for subjects younger than age 65 than for subjects 65 years or older.

10 OVERDOSAGE

Excessive doses of BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms.

Symptoms of overdose are likely not to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur or overdose be suspected, these patients should be considered for further medical evaluation and appropriate medical therapy immediately instituted, which may include hospitalization. The person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of systemic muscular weakness which could be local, or distant from the site of injection [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.7)*].

If the musculature of the oropharynx and esophagus are affected, aspiration may occur which may lead to development of aspiration pneumonia. If the respiratory muscles become paralyzed or sufficiently weakened, intubation and assisted respiration may be necessary until recovery takes place. Supportive care could involve the need for a tracheostomy and/or prolonged mechanical ventilation, in addition to other general supportive care.

In the event of overdose, antitoxin raised against botulinum toxin is available from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, GA. However, the antitoxin will not reverse any botulinum toxin-induced effects already apparent by the time of antitoxin administration. In the event of suspected or actual cases of botulinum toxin poisoning, please contact your local or state Health Department to process a request for antitoxin through the CDC. If you do not receive a response within 30 minutes, please contact the CDC directly at 1-770-488-7100. More information can be obtained at

11 DESCRIPTION

BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection, is a sterile, vacuum-dried purified botulinum toxin type A, produced from fermentation of Hall strain *Clostridium botulinum* type A intended for intramuscular use. It is purified from the culture solution by dialysis and a series of acid precipitations to a complex consisting of the neurotoxin, and several accessory proteins. The complex is dissolved in sterile sodium chloride solution containing Albumin Human and is sterile filtered (0.2 microns) prior to filling and vacuum-drying.

The primary release procedure for BOTOX Cosmetic uses a cell-based potency assay to determine the potency relative to a reference standard. The assay is specific to Allergan's products BOTOX and BOTOX Cosmetic. One Unit of BOTOX Cosmetic corresponds to the calculated median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice. Due to specific details of this assay such as the vehicle, dilution scheme and laboratory protocols, Units of biological activity of BOTOX Cosmetic cannot be compared to nor converted into Units of any other botulinum toxin or any toxin assessed with any other specific assay method. The specific activity of BOTOX Cosmetic is approximately 20 Units/nanogram of neurotoxin complex.

Each vial of BOTOX Cosmetic contains either 50 Units of *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex, 0.25 mg of Albumin Human, and 0.45 mg of sodium chloride; or 100 Units of *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex, 0.5 mg of Albumin Human, and 0.9 mg of sodium chloride in a sterile, vacuum-dried form without a preservative.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BOTOX Cosmetic blocks neuromuscular transmission by binding to acceptor sites on motor nerve terminals, entering the nerve terminals, and inhibiting the release of acetylcholine. This inhibition occurs as the neurotoxin cleaves SNAP-25, a pre-synaptic protein integral to the successful docking and release of acetylcholine from vesicles situated within nerve endings. When injected intramuscularly at therapeutic doses, BOTOX Cosmetic produces partial chemical denervation of the muscle resulting in a localized reduction in muscle activity. In addition, the muscle may atrophy, axonal sprouting may occur, and extrajunctional acetylcholine receptors may develop. There is evidence that reinnervation of the muscle may occur, thus slowly reversing muscle denervation produced by BOTOX Cosmetic.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection.

12.3 Pharmacokinetics

Using currently available analytical technology, it is not possible to detect BOTOX Cosmetic in the peripheral blood following intramuscular injection at the recommended doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long term studies in animals have not been performed to evaluate carcinogenic potential of BOTOX Cosmetic.

Mutagenesis

BOTOX Cosmetic was negative in a battery of *in vitro* (microbial reverse mutation assay, mammalian cell mutation assay, and chromosomal aberration assay) and *in vivo* (micronucleus assay) genetic toxicologic assays.

Impairment of Fertility

In fertility studies of BOTOX Cosmetic (4, 8, or 16 Units/kg) in which either male or female rats were injected intramuscularly prior to mating and on the day of mating (3 doses, 2 weeks apart for males, 2 doses, 2 weeks apart for females) to untreated animals, reduced fertility was observed in males at the intermediate and high doses and in females at the high dose. The no-effect doses for reproductive toxicity (4 Units/kg in males, 8 Units/kg in females) are approximately 5-10 times the average high human dose for glabellar lines and lateral canthal lines of 44 Units on a body weight basis (Units/kg).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glabellar Lines

Two phase 3 randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trials of identical design were conducted to evaluate BOTOX Cosmetic for use in the temporary improvement of the appearance of moderate to severe glabellar facial lines. The trials enrolled healthy adults (ages 18 to 75) with glabellar lines of at least moderate severity at maximum frown. Subjects were excluded if they had ptosis, deep dermal scarring, or an inability to substantially lessen glabellar lines even by physically spreading them apart. Subjects received a single treatment with BOTOX Cosmetic (N=405, combined trials) or placebo (N=132, combined trials). Injection volume was 0.1 mL/injection site, for a dose/injection site in the active treatment groups of 4 Units. Subjects were injected intramuscularly in five sites, 1 in the procerus muscle and 2 in each corrugator supercilii muscle, for a total dose in the active treatment groups of 20 Units.

The co-primary efficacy endpoints were the investigator's rating of glabellar line severity at maximum frown and the subject's global assessment of change in appearance of glabellar lines, both at Day 30 post-injection. For the investigator rating, using a 4-point grading scale (0=none, 3=severe) a responder was defined as having a severity grade of 0 or 1. For the subject's global assessment of change, the ratings were from +4 (complete improvement) to -4 (very marked worsening). A responder was defined as having a grade of at least +2 (moderate improvement). After completion of the randomized studies, subjects were offered participation in an open label, repeat treatment study to assess the safety of repeated treatment sessions.

The combined results of these two efficacy trials are presented here. The mean age was 46 years, with 32 subjects (6%) ≥65 years of age. Most of the subjects were women (82%), and Caucasian (84%). At baseline, 210 subjects (39%) had glabellar line severity scores at rest of moderate or severe.

In these trials, the severity of glabellar lines was reduced for up to 120 days in the BOTOX Cosmetic group compared to the placebo group as measured both by investigator rating of glabellar line severity at maximum frown (Table 4), and by subject's global assessment of change in appearance of glabellar lines (Table 5).

Table 4: Investigator's Assessment of Glabellar Line Severity at Maximum Frown – Responder Rates (% and Number of Subjects with Severity of None or Mild)

Day	BOTOX Cosmetic	Placebo	Difference ^a
7	74% 299/405	6% 8/132	68% (62, 74)
30 ^b	80%	3%	77%

	325/405	4/132	(72, 82)
60	70% 283/403	2% 2/130	69% (64, 74)
90	48% 192/403	2% 3/128	45% (40, 51)
120	25% 102/403	2% 2/128	24% (19, 29)

^a 95% confidence intervals are shown in parenthesis

^b Day 30: Co-Primary Efficacy Time point, p<0.001

Table 5: Subject's Assessment of Change in Appearance of Glabellar Lines – Responder Rates (% and Number of Subjects with at Least Moderate Improvement)

Day	BOTOX Cosmetic	Placebo	Difference ^a
7	82% 334/405	9% 12/132	73% (68, 80)
30 ^b	89% 362/405	7% 9/132	83% (77, 88)
60	82% 330/403	4% 5/130	78% (73, 83)
90	63% 254/403	3% 4/128	60% (54, 66)
120	39% 157/403	1% 1/128	38% (33, 43)

^a 95% confidence intervals are shown in parenthesis

^b Day 30: Co-Primary Efficacy Time point, p<0.001

In the subset of subjects with resting severity scores of moderate or severe, the investigator assessment of a resting severity of mild or none at Day 30 was also achieved by more BOTOX Cosmetic treated subjects (74%, 119/161) than placebo treated subjects (20%, 10/49).

Analysis of the limited number of subjects 65 years or older suggested a lower treatment-associated response compared to subjects less than 65 years of age (Table 6).

Table 6: Investigator's and Subject's Assessment – Responder Rates for Subjects <65 and ≥65 Years of Age at Day 30

Assessment	Age Group	BOTOX Cosmetic (N=405)	Placebo (N=132)	Difference ^a
Investigators (maximal frown)	<65	83% 316/382	2% 2/123	81% (77, 86)
Subjects	<65	91% 346/382	7% 8/123	84% (79, 90)
Investigators (maximal frown)	≥65	39% 9/23	22% 2/9	17% (-17, 51)
Subjects	≥65	70% 16/23	11% 1/9	58% (31, 86)

^a 95% confidence intervals are shown in parenthesis

Exploratory analyses by gender suggested that responder rates in the BOTOX Cosmetic treated group

were higher for women than for men for both the investigator assessment (Day 30; 85% of 334 women, 59% of 71 men) and the Subject Assessment (Day 30; 93% of women, 72% of men). In the limited number of non-Caucasian subjects (n=64 in the BOTOX Cosmetic treated group) the responder rates were similar to those observed in the Caucasian subjects.

14.2 Lateral Canthal Lines

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials evaluated BOTOX Cosmetic (N=833, randomized to receive any BOTOX Cosmetic treatment or N=529 randomized to receive placebo) for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe lateral canthal lines (LCL). Study 1 assessed BOTOX Cosmetic treatment of LCL alone; Study 2 also assessed simultaneous treatment of LCL and glabellar lines (GL). Both trials enrolled healthy adults with moderate to severe LCL at maximum smile at baseline; Study 2 also required subjects to have moderate to severe GL at maximum frown at baseline.

In the 5-month Study 1, subjects were randomized to receive a single blinded treatment of 24 Units/0.6 mL (12 Units per side) consisting of 4 Units/0.1 mL into 3 sites of each orbicularis oculi muscle with either BOTOX Cosmetic (N=222) or placebo (N=223).

In the 7-month Study 2, subjects were randomized to receive either BOTOX Cosmetic in the LCL region and placebo in the GL region (24 Units; N=306), or BOTOX Cosmetic in the LCL and GL regions (44 Units [24 Units for LCL and 20 Units for GL]; N=305), or placebo in the LCL and GL regions (0 Units; N=306). Subjects received the same 24 Units regimen for LCL as in Study 1, and the labeled 20 Units (5 injections, 4 Units per site) for GL. Subjects received the same treatment at days 1 and 120.

The primary efficacy measure was the assessment of LCL severity at maximum smile using the 4-point Facial Wrinkle Scale with Photnumeric Guide (FWS; 0=none, 1= mild, 2=moderate, 3=severe). The FWS assessment was performed independently by both investigators and subjects. The primary timepoint was day 30 following the first treatment, as compared to baseline.

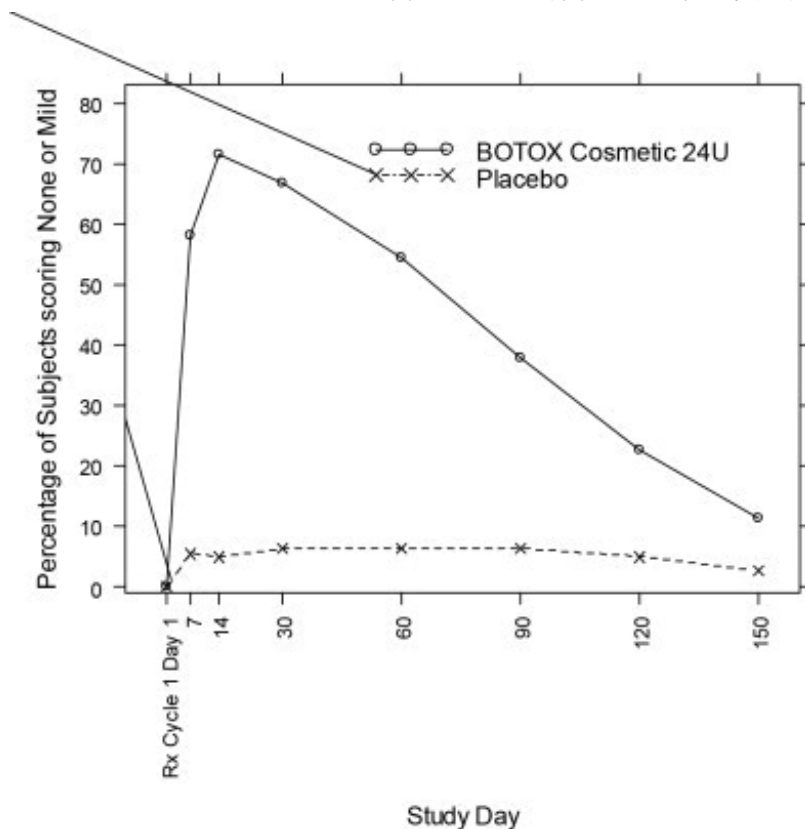
The primary efficacy response definition used for the pivotal trials was a composite ≥ 2 -grade improvement from baseline in LCL severity at maximum smile, assessed by both investigator and subject on a per-subject basis. For Studies 1 and 2, the proportion of responders was statistically significant favoring BOTOX Cosmetic (24 Units [LCL alone] and 44 Units [LCL and GL]) compared to placebo at day 30 (Table 7).

Table 7: Studies 1 and 2: Composite Investigator and Subject Assessment of LCL at Maximum Smile at Day 30 – Responder Rates (% and Number of Subjects Achieving ≥ 2 -Grade Improvement from Baseline)

Study	BOTOX Cosmetic 24 Units	BOTOX Cosmetic 24 Units LCL and 20 Units GL	Placebo
Study 1	26.1% 58/222	-	1.3% 3/223
Study 2	20.3% 62/306	21.3% 65/305	0.0% 0/306

The secondary endpoint of a responder defined as achieving a grade of none or mild for Study 1 as measured by the investigator is presented in Figure 4 below.

Figure 4. Percentage of Subjects with Treatment Success (% of Subjects achieving None or Mild from Baseline) by Visit (Study 1)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BOTOX Cosmetic is supplied in a single-use vial in the following sizes:

50 Units: NDC 0023-3919-50

100 Units: NDC 0023-9232-01

The top and bottom flaps of the BOTOX Cosmetic cartons have a tamper-evident seal that contains a translucent silver Allergan logo. Vials of BOTOX Cosmetic have a holographic film on the vial label that contains the name “Allergan” within horizontal lines of rainbow color. In order to see the hologram, rotate the vial back and forth between your fingers under a desk lamp or fluorescent light source. (Note: the holographic film on the label is absent in the date/lot area.) Each BOTOX Cosmetic vial label and carton also contains the U.S. License number: 1145.

Do not use the product and contact Allergan for additional information at 1-800-890-4345 from 7:00 AM to 3:00 PM Pacific Time if:

- the horizontal lines of rainbow color or the name “Allergan” are not present on the vial label
- the tamper-evident seal is not intact and present on both ends of the carton
- the translucent silver Allergan logo on the seal is not clearly visible or has a black circle with a diagonal line through it (i.e., prohibition sign)
- the U.S. License number 1145 is not present on the vial label and carton

Storage

Unopened vials of BOTOX Cosmetic should be stored in a refrigerator 2° to 8°C (36° to 46°F). Do not use after the expiration date on the vial. Reconstituted BOTOX Cosmetic should be stored in a refrigerator 2° to 8°C (36° to 46°F) and administered within 24 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Provide a copy of the Medication Guide and review the contents with the patient.

17.1 Swallowing, Speaking or Breathing Difficulties, or Other Unusual Symptoms

Patients should be advised to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptoms (including difficulty with swallowing, speaking, or breathing), or if any existing symptom worsens [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.2, 5.7)].

17.2 Ability to Operate Machinery or Vehicles

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

Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland

a subsidiary of: Allergan, Inc.

2525 Dupont Dr.

Irvine, CA 92612

© 2015 Allergan. All rights reserved.

® marks owned by Allergan, Inc.



71823US20

MEDICATION GUIDE

BOTOX®

BOTOX® Cosmetic(Boe-tox)

(onabotulinumtoxinA)

for Injection

Read the Medication Guide that comes with **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** before you start using it and each time it is given to you. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. You should share this information with your family members and caregivers.

What is the most important information I should know about BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX and BOTOX Cosmetic may cause serious side effects that can be life threatening, including:

- **Problems breathing or swallowing**
- **Spread of toxin effects**

These problems can happen hours, days, to weeks after an injection of BOTOX or BOTOX Cosmetic. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these problems after treatment with BOTOX or BOTOX Cosmetic:

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

- People with certain breathing problems may need to use muscles in their neck to help them breathe. These people may be at greater risk for serious breathing problems with **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**.
- Swallowing problems may last for several months. People who cannot swallow well may need a feeding tube to receive food and water. If swallowing problems are severe, food or liquids may go into your lungs. People who already have swallowing or breathing problems before receiving **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** have the highest risk of getting these problems.

2. Spread of toxin effects. In some cases, the effect of botulinum toxin may affect areas of the body away from the injection site and cause symptoms of a serious condition called botulism. The symptoms of botulism include:

- loss of strength and muscle weakness all over the body
- double vision
- blurred vision and drooping eyelids
- hoarseness or change or loss of voice (dysphonia)
- trouble saying words clearly (dysarthria)
- loss of bladder control
- trouble breathing
- trouble swallowing

These symptoms can happen hours, days, to weeks after you receive an injection of **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**.

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

There has not been a confirmed serious case of spread of toxin effect away from the injection site when **BOTOX** has been used at the recommended dose to treat chronic migraine, severe underarm sweating, blepharospasm, or strabismus, or when **BOTOX Cosmetic** has been used at the recommended dose to treat frown lines and/or crow's feet lines.

What are BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX is a prescription medicine that is injected into muscles and used:

- to treat overactive bladder symptoms such as a strong need to urinate with leaking or wetting accidents (urge urinary incontinence), a strong need to urinate right away (urgency), and urinating often (frequency) in adults when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to treat leakage of urine (incontinence) in adults with overactive bladder due to neurologic disease when another type of medicine (anticholinergic) does not work well enough or cannot be taken.
- to prevent headaches in adults with chronic migraine who have 15 or more days each month with headache lasting 4 or more hours each day.
- to treat increased muscle stiffness in elbow, wrist, and finger muscles in adults with upper limb spasticity.
- to treat the abnormal head position and neck pain that happens with cervical dystonia (CD) in adults.
- to treat certain types of eye muscle problems (strabismus) or abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm) in people 12 years and older.

BOTOX is also injected into the skin to treat the symptoms of severe underarm sweating (severe primary axillary hyperhidrosis) when medicines used on the skin (topical) do not work well enough.

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine that is injected into muscles and used to improve the look of moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines) in adults for a short period of time (temporary).

BOTOX Cosmetic is a prescription medicine that is injected into the area around the side of the eyes to improve the look of crow's feet lines in adults for a short period of time (temporary).

You may receive treatment for frown lines and crow's feet lines at the same time.

It is not known whether **BOTOX** is safe or effective in people younger than:

- 18 years of age for treatment of urinary incontinence
- 18 years of age for treatment of chronic migraine
- 18 years of age for treatment of spasticity

- 16 years of age for treatment of cervical dystonia
- 18 years of age for treatment of hyperhidrosis
- 12 years of age for treatment of strabismus or blepharospasm

BOTOX Cosmetic is not recommended for use in children younger than 18 years of age.

It is not known whether **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** are safe or effective to prevent headaches in people with migraine who have 14 or fewer headache days each month (episodic migraine).

It is not known whether **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** are safe or effective for other types of muscle spasms or for severe sweating anywhere other than your armpits.

Who should not take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

Do not take **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** if you:

- are allergic to any of the ingredients in **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**.
- had an allergic reaction to any other botulinum toxin product such as *Myobloc*®, *Dysport*®, or *Xeomin*®
- have a skin infection at the planned injection site
- are being treated for urinary incontinence and have a urinary tract infection (UTI)
- are being treated for urinary incontinence and find that you cannot empty your bladder on your own (only applies to people who are not routinely catheterizing)

What should I tell my doctor before taking BOTOX or BOTOX Cosmetic?

Tell your doctor about all your medical conditions, including if you:

- have a disease that affects your muscles and nerves (such as amyotrophic lateral sclerosis [ALS or Lou Gehrig's disease], myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"
- have allergies to any botulinum toxin product
- had any side effect from any botulinum toxin product in the past
- have or have had a breathing problem, such as asthma or emphysema
- have or have had swallowing problems
- have or have had bleeding problems
- have plans to have surgery
- had surgery on your face
- have weakness of your forehead muscles, such as trouble raising your eyebrows
- have drooping eyelids
- have any other change in the way your face normally looks
- have symptoms of a urinary tract infection (UTI) and are being treated for urinary incontinence. Symptoms of a urinary tract infection may include pain or burning with urination, frequent urination, or fever.
- have problems emptying your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** can harm your unborn baby.
- are breast-feeding or plan to breastfeed. It is not known if **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** passes into breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal products. Using **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** with certain other medicines may cause serious side effects. **Do not start any new medicines until you have told your doctor that you have received BOTOX or BOTOX Cosmetic in the past.**

Especially tell your doctor if you:

- have received any other botulinum toxin product in the last four months
- have received injections of botulinum toxin, such as *Myobloc*® (rimabotulinumtoxinB), *Dysport*® (abobotulinumtoxinA), or *Xeomin*® (incobotulinumtoxinA) in the past. Be sure your doctor knows exactly which product you received.
- have recently received an antibiotic by injection
- take muscle relaxants
- take an allergy or cold medicine
- take a sleep medicine
- take anti-platelets (aspirin-like products) and/or anti-coagulants (blood thinners)

Ask your doctor if you are not sure if your medicine is one that is listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take BOTOX or BOTOX Cosmetic?

- **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** is an injection that your doctor will give you.
- **BOTOX** is injected into your affected muscles, skin, or bladder.
- **BOTOX Cosmetic** is injected into your affected muscles.
- Your doctor may change your dose of **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**, until you and your doctor find the best dose for you.
- **Your doctor will tell you how often you will receive your dose of BOTOX or BOTOX Cosmetic injections.**

What should I avoid while taking BOTOX or BOTOX Cosmetic?

BOTOX and **BOTOX Cosmetic** may cause loss of strength or general muscle weakness, or vision problems within hours to weeks of taking **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic**. **If this happens, do not drive a car, operate machinery, or do other dangerous activities.** See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"

What are the possible side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic?

BOTOX and **BOTOX Cosmetic** can cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**?"

Other side effects of BOTOX and BOTOX Cosmetic include:

- dry mouth
- discomfort or pain at the injection site
- tiredness
- headache
- neck pain
- eye problems: double vision, blurred vision, decreased eyesight, drooping eyelids, swelling of your eyelids, and dry eyes.
- urinary tract infection in people being treated for urinary incontinence
- painful urination in people being treated for urinary incontinence
- inability to empty your bladder on your own and are being treated for urinary incontinence. If you have difficulty fully emptying your bladder after getting **BOTOX**, you may need to use disposable self-catheters to empty your bladder up to a few times each day until your bladder is able to start emptying again.
- allergic reactions. Symptoms of an allergic reaction to **BOTOX** or **BOTOX Cosmetic** may include: itching, rash, red itchy welts, wheezing, asthma symptoms, or dizziness or feeling faint. Tell your doctor or get medical help right away if you are wheezing or have asthma symptoms, or if you become dizzy or faint.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. For more information, ask your doctor or pharmacist.

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

General information about BOTOX and BOTOX Cosmetic:

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.

This Medication Guide summarizes the most important information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic**. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about **BOTOX** and **BOTOX Cosmetic** that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in BOTOX and BOTOX Cosmetic?

Active ingredient: botulinum toxin type A

Inactive ingredients: human albumin and sodium chloride

Revised: 08/2015

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland

a subsidiary of: Allergan, Inc.

2525 Dupont Dr.

Irvine, CA 92612

© 2015 Allergan. All rights reserved.

® marks owned by Allergan, Inc.

Patented. See: www.allergan.com/products/patent_notices

Myobloc® is a registered trademark of Solstice Neurosciences, Inc.

Dysport® is a registered trademark of Ipsen Biopharm Limited Company.

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



72284US18

OnabotulinumtoxinA

BOTOX®

Cosmetic

for injection

50

Units/vial

ALLERGAN®

Dispense the enclosed Medication Guide to each patient.

添付文書の重要点（ハイライト）

以下の重要点（ハイライト）は、**BOTOX® Cosmetic**の安全かつ有効な使用に必要な情報すべてを含むものではないので、**BOTOX® Cosmetic**に関する添付文書全文を参照されたい。

BOTOX® Cosmetic (onabotulinum toxin A) 筋肉内注射用
最初の米国承認取得：1989 年

警告：遠隔筋に対する作用

添付文書全文の枠組み警告を参照。

BOTOX® Cosmeticをはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたすことがある。これらの症状は投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、実際に死亡例も報告されている。症状の発現による危険性をもっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。（5.2 項）

副作用の疑いがある場合には、Allergan（1-800-433-8871）又はFDA（1-800-FDA-1088 もしくはwww.fda.gov/medwatch）まで連絡されたい。

-----薬物相互作用-----

- アミノグリコシド系抗生物質をはじめとする神経筋伝達を阻害する薬剤（クラーレ様化合物等）又は筋弛緩薬は、**BOTOX® Cosmetic**の作用を増強することがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。（7 項）

患者に伝えるべき情報及び患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）については17 項を参照。

2015年10 月改訂

-----最近の主たる変更点-----

- 「警告及び使用上の注意」、「適応外使用による重篤な副作用」（2015年8月）

-----効能・効果-----

BOTOX® Cosmetic は、アセチルコリン放出を阻害して神経筋伝達を遮断する薬剤で、以下の適応症に用いる。

- 成人患者における皺眉筋又は鼻根筋の活動による中等度から重度の眉間の表情皺の外観の一次的な改善（1.1 項）
- 成人患者における眼輪筋の活動による中等度から重度の目尻の表情皺の外観の一時的な改善（1.2 項）

-----用法・用量-----

- 眉間の表情皺：0.1mL（4 単位）ずつ合計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。（2.3 項）
- 目尻の表情皺：0.1mL（4 単位）ずつ合計24単位を左右各3部位（合計6部位）に均等に分割して筋肉内注射する（2.3 項）。
- 適応症ごとの用法・用量に従うこと。成人患者で複数の適応症に対して投与する場合、一般に3 ヶ月間隔での最大累積投与量が360 単位を超えてはならない。（2.1 項）
- **BOTOX® Cosmetic**の溶解方法、貯法及び注射の調製については「調製法及び希釈法」を参照。（2.2項）

-----剤型及び含量-----

1 回限りの使い捨て用の滅菌・真空乾燥粉末50 単位又は100 単位。（3 項）

-----禁忌-----

- ボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対する過敏症（4.1、5.4 項）
- 注射予定部位の感染（4.2 項）

-----警告及び使用上の注意-----

- **BOTOX® Cosmetic** の力価単位は、他のボツリヌス毒素製剤に適用できない。（5.1、11 項）
- 毒素の拡散：嚥下障害及び呼吸障害により死亡に至る可能性がある。呼吸障害、会話障害又は嚥下障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。（5.2、5.7 項）
- 適応外使用時、**BOTOX**投与後に重篤な副作用が発生する可能性がある。（5.3項）
- **BOTOX**投与後の有害事象として、心血管系障害が報告されており、死亡例も認められている。既存の心血管疾患を有する患者へは慎重に投与すること。（5.5 項）
- 神経筋障害を併発していると臨床的に有害作用が増悪することがある。（5.6 項）
- 呼吸機能が低下している患者及び嚥下障害を有する患者には慎重に投与する。（5.7 項）

-----副作用-----

最も多くみられた副作用：（6.1 項）

- 眉間の表情皺：眼瞼下垂（3%）
- 目尻の表情皺：眼瞼浮腫（1%）

添付文書全文：目次*

警告：遠隔筋に対する作用

1 効能・効果

- 1.1 眉間の表情皺
- 1.2 目尻の表情皺

2 用法・用量

- 2.1 安全使用上の注意
- 2.2 調製法及び希釈法
- 2.3 投与

3 剤型及び含量

4 禁忌

- 4.1 ボツリヌス毒素に対する過敏症の既往歴
- 4.2 注射予定部位の感染

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性
- 5.2 毒素の拡散
- 5.3 適応外使用による重篤な副作用
- 5.4 過敏反応
- 5.5 心血管系
- 5.6 既存の神経筋障害
- 5.7 痙性斜頸の治療における嚥下障害及び呼吸困難
- 5.8 注射部位の既存症
- 5.9 眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜腫瘍形成
- 5.10 斜視の治療における空間失見当識、複視及び偏視
- 5.11 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後経験

7 相互作用

- 7.1 アミノグリコシド系抗生物質をはじめとする神経筋伝達を阻害する薬剤
- 7.2 抗コリン剤
- 7.3 他のボツリヌス毒素製剤
- 7.4 筋弛緩薬

8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊婦への投与
- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与

10 過量投与

11 性状

12 薬効薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13.1 発がん性、変異原性、受胎能

14 臨床成績

- 14.1 眉間の表情皺
- 14.2 目尻の表情皺

16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

- 17.1 嚥下困難、会話困難、呼吸困難、その他の普段ない症状
- 17.2 機械操作及び運動能力

* 添付文書（全文）から割愛された項目又は下位項目

添付文書全文

警告：遠隔筋に対する作用

市販後の報告から、**BOTOX® Cosmetic**をはじめとするあらゆるボツリヌス毒素製剤で、作用が投与筋から拡散し、遠隔筋でボツリヌス毒素の作用と一致する症状をきたす場合があることが明らかになっている。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間で出ることあれば、数週間たって発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、実際に死亡例も報告されている。症状の発現による危険性をもっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、痙縮をはじめとする各種適応症で治療を受けている成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。小児の痙縮など未承認の適応症及び承認済みの適応症で、痙性斜頸及び上肢痙性の治療に用いるのと同等又はそれより低い用量で遠隔筋への作用が報告されている。[「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]。

1 効能・効果

1.1 眉間の表情皺

Botox® Cosmetic（A型ボツリヌス毒素）注射用は、成人患者が皺眉筋又は鼻根筋による中等度から重度の眉間の表情皺の外観について一時的な改善に適応を有する。

1.2 目尻の表情皺

Botox® Cosmeticは、成人患者の眼輪筋の活動による中等度から重度の目尻の表情皺の外観について一時的な改善に適応を有する。

2 用法・用量

2.1 安全使用上の注意

Botox® Cosmetic の力価（単位）は、本剤及び利用した測定方法に特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤の力価と互換可能なものではない。したがって、Botox® Cosmeticの生物学的活性の単位を、他の測定方法により評価された他のボツリヌス毒素製剤の単位と比較又は換算することはできない。[「性状」（11項）参照]。

適応症ごとの用法・用量に従うこと。成人患者で複数の適応症に対してBOTOXあるいはBotox® Cosmeticを投与する場合、一般に3カ月間隔での最大累積投与量が360単位を超えてはならない。

Botox® Cosmeticを安全かつ効果的に使用するためには、適切な保存、適切な投与量の選択、適切な溶解方法及び施注技術が必要である。Botox® Cosmeticを投与する医師は、関連する領域の神経筋、構造的解剖学、外科的な前治療による解剖学的構造の変化及び特に肺の近くに投与する際はその疾患を理解すること。

2.2 調製法及び希釈法

Botox® Cosmeticは1回限りの使い捨てバイアルで供給され、1バイアル50単位又は100単位を含有する。注射前、バイアルに入っている真空乾燥Botox® Cosmeticは、保存剤を含まない滅菌0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する。適当なサイズの注射器に適正な量の希釈液を採り（表1を参照）、その希釈液をバイアルにゆっくりと注入する。希釈液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄すること。バイアルを回してBotox® Cosmeticと生理食塩液を静かに混和する。ラベルの空いている場所に調製日時を記録しておく。Botox® Cosmeticは、調製後は24時間以内に使用すること。調製してから使用するまでの間は冷蔵庫（2～8℃）に保存すること。Botox® Cosmeticは1回限りの使い捨てバイアルで供給される。残った薬液は廃棄すること。

表 1: Botox® Cosmetic パイアル（100 単位及び 50 単位）に添加すべき希釈液の量

100単位パイアルに 添加する希釈液*	薬液の用量（単位 /0.1 mL）	50単位パイアルに 添加する希釈液*	薬液の用量（単位 /0.1 mL）
2.5 mL	4単位	1.25 mL	4単位

*保存剤を含まない0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）に限る

Botox® Cosmeticの溶解後の性状は、無色透明で浮遊物を認めない。注射製剤は溶液及び容器が透明な場合、投与前に浮遊物や変色が見られないか目視観察すること。調製後はBotox® Cosmeticを冷凍しないこと。

2.3 注射法

適正に調製した毒素を眉間の表情皺には0.5 mL、目尻の表情皺には0.6 mLよりもやや多めの量を滅菌注射器（ツベルクリン針が好ましい）に吸い入れ、注射器の筒に気泡が入った場合は抜いておく。調製に使用した針を抜き取り、代わりに30～33ゲージの針をはめる。針が開通していることを確認する。

眉間の表情皺

眉間の表情皺は皺眉筋と眼輪筋の動きによって生じる。これらの筋は眉を顔面の中央側に動かし、鼻根筋と眉毛下制筋が眉毛を下方に引く。こうした作用でしかめ面もしくは「まゆをひそめた」表情になる。筋肉の位置、大きさ、使い方には著しい個人差が見られる。顔の表情でできる皺は、収縮する顔面筋肉の作用の方向に対して垂直に生じる。顔面の皺に対する有効量は、注射対象の表面筋を患者がどのくらい動かせるかを肉眼で観察した結果に基づいて決める。

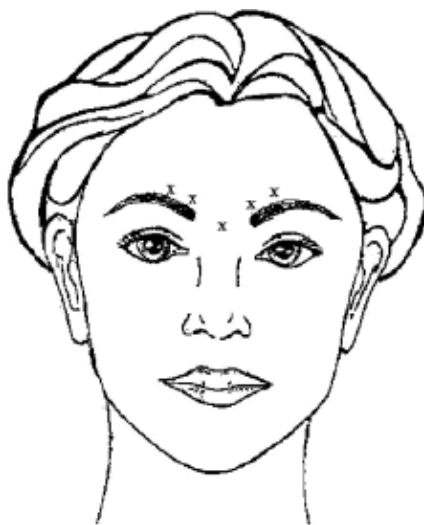
眼瞼下垂の発現を抑えるために、以下の手順を踏むこと。

- ・ 特に眉毛下制筋が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近への注射を避けること。
- ・ 横向きに皺眉筋に注射する場合は、全頭骨の眼窩上隆起から少なくとも1cm上部に注射すること。
- ・ 注射用量及び薬剤の用量が正確か確認し、またできるだけ最小有効量を用いる。
- ・ 眉間の中央から上方1cm以内に注射しないこと。

調製したBotox® Cosmeticを0.1mL（4単位）ずつ5カ所に注射すること。皺眉筋には左右それぞれ2カ所ずつ、鼻根筋には1カ所に注射し、合計で20単位を投与する（図1参照）。調製したBotox® Cosmeticの初回投与時には、通常、投与の1ないし2日後に注射した筋の化学的除神経が生じ、1週間はその作用が強くなる。

Botox® Cosmetic 1 回の注射の表情皺に対する効果持続期間は約3～4カ月である。3カ月に1 回を上回る頻度で注射した場合の安全性及び有効性は臨床的に検証されていない。

図 1



目尻の表情皺

目尻の表情皺は、主にまばたきや目を閉じるときに使われる眼輪筋の動きによって生じる。これらの筋が強く収縮することにより、外眼角から平行方向に放射状の皺が生じる（カラスの足あと）。放射状の皺の分布は患者により異なる。

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。調製したBotox® Cosmeticを0.1 mL（4単位）ずつ注射する。外側眼輪筋に左右それぞれ3カ所ずつ（合計6カ所）合計で24単位／0.6 mL（片側12単位）を投与する。1カ所目（A）は、外眼角から約1.5～2cm離れた眼窩縁の側頭側に注射する。目尻の表情皺が外眼角の上方又は下方にある場合は、図2のとおりに注射する。又、目尻の表情皺のほとんどが外眼角より下方にある場合は、図3のとおりに注射する。

図 2

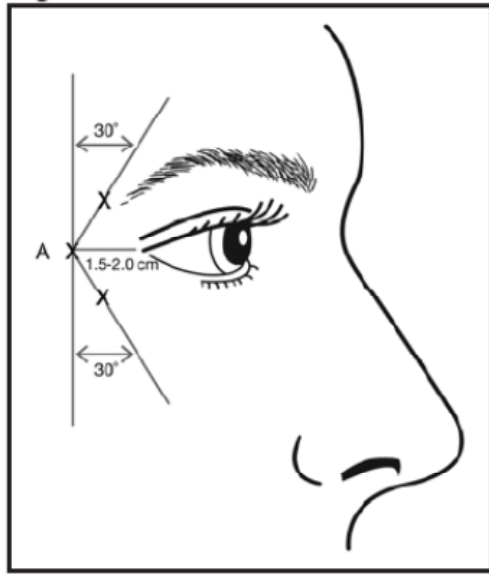
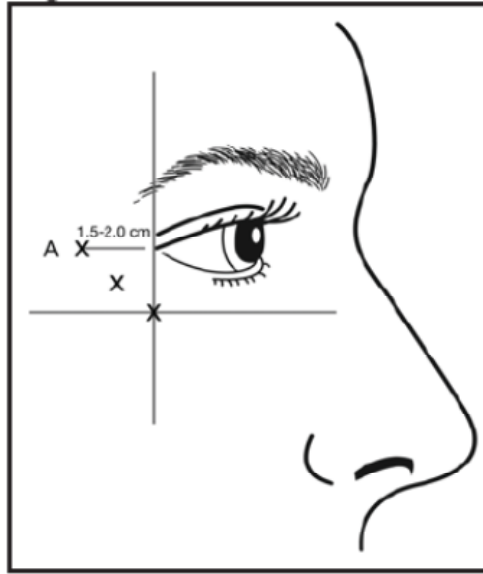


図 3



眉間の表情皺と同時に投与する場合は、目尻の表情皺に対し24単位、眉間の表情皺に対しては20単位を投与し（「眉間の表情皺」の項及び図1を参照）、合計で44単位を投与すること。

Botox® Cosmetic を3カ月に1回を上回る頻度で注射した場合の安全性及び有効性は臨床的に検証されていない。

3 剤型及び含量

1回限りの使い捨て用バイアル入りの滅菌・真空乾燥粉末50単位又は100単位。

4 禁忌

4.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Botox® Cosmeticは、いずれかのボツリヌス毒素製剤又は製剤中のいずれかの成分に対し過敏症の既往のある患者には禁忌である〔「警告及び使用上の注意（5.4項）」参照〕。

4.2 注射予定部位の感染

Botox® Cosmeticは、注射予定部位に感染がある場合には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 異なるボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

Botox® Cosmeticの力価単位は、本製剤及び利用した測定方法に特異なものであり、他のボツリヌス毒素製剤に適用することはできない。したがって、Botox® Cosmeticの生物学的活性の単位を他の特異的な測定法で評価した別のボツリヌス毒素製剤の単位と比較したり、そのような単位に変換したりすることはできない〔「性状（11項）」参照〕。

5.2 毒素の拡散

Botox® Cosmeticをはじめとするボツリヌス毒素製剤の市販後安全性データから、場合によっては投与筋以外の遠隔筋へボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。遠隔筋での症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致している。このような症状としては、無力症、全身筋力低下、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁及び呼吸困難がある。これらの症状は投与後数時間で出ることもあれば、数週間たつて発現することもある。嚥下障害と呼吸困難は生命を脅かしかねず、毒素拡散作用に関連した死亡も報告されている。症状の発現による危険性ももっとも高いのは痙縮の治療で投与を受けている小児患者であるが、痙縮をはじめとする各種適応症で治療を受けている成人患者でも、特にこれらの症状を起こしやすい基礎病態がある場合には症状が発現しうる。小児の痙縮など未承認の適応症及び承認済みの適応症で、頸部ジストニア及び上肢痙縮の治療に用いるのと同等の用量及びそれより低い用量で遠隔筋への作用が報告されている。嚥下障害、会話障害又は呼吸困難が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

Botox®又はBotox® Cosmeticを皮膚科適応症に表示用量の20単位（眉間の皺）又は24単位（目尻の皺）、44単位（眉間の皺と目尻の皺の同時投与）又は100単位（重度の原発性腋窩多汗症）で投与した際に、明らかに遠隔筋への毒素拡散作用と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

Botox®を眼瞼痙攣に対して推奨用量（30単位以下）及び、斜視又は慢性片頭痛に対して表示用量で投与した際に、明らかに遠隔筋への毒素拡散作用と考えられる重篤な有害事象が発現したとの報告はない。

5.3 適応外使用による重篤な副作用

適応外使用によりBotox®の直接投与を受けた患者では、過度の衰弱、発声困難及び誤嚥性肺炎を含む死亡と関連する重篤な副作用が報告されている。これらの報告例の中には、副作用は必ずしも毒素拡散とは関連していなかったが、投与部位やその隣接臓器にBOTOXを投与したことに起因するものがあつたかもしれない。いくつかの報告では、患者に発声困難の既往歴や他の重篤な身体障害があつた。BOTOXの適応外使用に関連した副作用のリスクを増大させる因子を特定するには情報が不十分である。適応外使用によるBOTOXの安全性及び有効性は確立していない。

5.4 過敏反応

重篤又は即時の過敏反応は稀に報告されている。これらの反応としては、アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、呼吸困難がある。このような反応が生じた場合には、Botox® Cosmeticの投与を中止して直ちに適切な治療を施すこと。リドカインを希釈剤として使用し、アナフ

イラキシニーにより死亡に至ったという報告が1例あるが、最終的に原因物質が何であったかを信頼性をもって判定することはできない。

5.5 心血管系

Botox®投与後に不整脈及び心筋梗塞を含む心血管系に関連した有害事象の発現例が報告されており、死亡に至った例も認められている。これらの患者の一部は、心血管系疾患等の危険因子を有していた。心血管系疾患の既往を有する患者に投与するときは注意すること。

5.6 既存の神経筋障害

末梢運動神経疾患、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部障害（重症筋無力症又はイートン・ランバート症候群等）を有する患者にBotox® Cosmeticを投与する場合には、患者を観察すること。神経筋障害を有する患者においては、A型ボツリヌス毒素製剤を投与することにより、全身性筋力低下、複視、眼瞼下垂、発声困難、構音障害、重度の嚥下障害又は呼吸障害を含む臨床的に重大な影響のリスクが高まる可能性がある。[「警告及び使用上の注意（5.7 項）」参照]。

5.7 嚥下障害及び呼吸困難

Botox® Cosmeticをはじめとするボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害又は呼吸困難をきたすことがある。すでに嚥下困難又は呼吸困難を有する患者では、これらの問題がいつそう生じやすくなることも考えられる。たいていの場合、投与部位の呼吸に関与する筋又は嚥下に関与する口腔咽頭筋の筋力が低下した結果として生じる。[「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]。

ボツリヌス毒素を投与後に重度の嚥下障害から死亡に至った例が報告されている。嚥下障害は数カ月にわたり持続し、十分な栄養及び水分を摂るために経管栄養を必要とすることもある。重度の嚥下障害から誤嚥をきたすこともあり、すでに嚥下機能又は呼吸機能に問題がある患者への投与では誤嚥が特に危険である。

ボツリヌス毒素を投与すると、呼吸補助筋として働いている頸部筋群の筋力が低下することがあり、呼吸器障害のためすでにこの補助筋に依存している患者では肺活量が決定的に減少する結果になりかねない。呼吸不全を含む重篤な呼吸困難が市販後に報告されている。

頸部筋量の少ない患者及び痙攣性斜頸の治療において両側の胸鎖乳突筋に注射する必要のある患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。胸鎖乳突筋への投与量を最小限に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。肩甲挙筋への注射は上気道感染及び嚥下障害のリスクを増大させるおそれがある。

ボツリヌス毒素の投与を受けている患者で嚥下障害、会話障害又は呼吸障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの反応は、ボツリヌス毒素を投与後数時間でも出ることあれば、数週間たつて発現することもある[「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]。

5.8 注射部位の既存症

注射予定部位の炎症、眼瞼下垂、対象筋の過度の脱力や萎縮が認められる場合にはBotox® Cosmeticを慎重に投与すること。

5.9 眼瞼痙攣の治療における角膜露出及び角膜潰瘍形成

眼輪筋へのBotox® Cosmetic注射による瞬目減少は、特に第VII 神経障害のある患者において角膜露出、持続性上皮欠損及び角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。上皮欠損に対する積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。

5.10 斜視の治療における空間失見当識、複視及び偏視

1 ないし複数の外眼筋に麻痺が起こり、空間失見当識、複視、偏視が生じることがある。患眼を被覆することでこれらの症状を緩和できることがある。

5.11 人血清アルブミンとウイルス疾患の伝播

本剤は、人血液由来のアルブミンを含有している。効果的なドナースクリーニング及び本剤の製造工程から考えて、ウイルス疾患の伝播はほとんどないといえる。クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の理論的な伝播リスクもほとんどないと考えられる。アルブミンに関して、ウイルス疾患又はCJD が伝播した症例はこれまでに報告されていない。

6 副作用

Botox® Cosmetic（onabotulinumtoxin A）注用の投与による副作用のうち、以下の副作用については本添付文書の他の項に詳しく記載する。

- ・毒素作用拡散 [「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]
- ・過敏症 [「禁忌（4.1 項）」及び「警告及び使用上の注意（5.4 項）」参照]
- ・嚥下障害及び呼吸困難 [「警告及び使用上の注意（5.7 項）」参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験はそれぞれ実施条件が大きく異なるので、副作用の発現率を試験間で直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映していないこともある。

Botox®とBotox® Cosmeticとは、剤型及び有効成分は同一だが添付文書に記載の効能・効果が異なっている。したがって、Botox®の投与でみられた副作用がBotox® Cosmeticの投与でもみられる可能性がある。

一般に副作用はBotox® Cosmetic投与後1 週間以内に生じ、また概して一過性であるが、数カ月以上持続することもある。投与により局所疼痛、感染、炎症、圧痛、腫脹、紅斑や出血／内出血が生じることがある。注射針関連の疼痛や不安により血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じ、適切な内科療法を必要とする場合もある。

投与筋の局所の筋力低下はボツリヌス毒素に予想される薬理作用である。ただし毒素の拡散によって近隣筋にも筋力脱力が生じる場合がある[「警告及び使用上の注意（5.2 項）」参照]。

眉間の表情皺

表2には、18～75歳の被験者を対象として眉間の表情皺の外観改善を評価したランダム化プラセボ対象試験においてBotox® Cosmetic投与例（N=405）の1%以上に認められた副作用の例を示す。

表2 眉間の表情皺を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で Botox® Cosmetic 投与例の1%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	Botox® Cosmetic群 (N=405)	プラセボ群 (N=130)
-----------	-----------------------------	------------------

一般・全身障害および投与部位の状態 顔面痛	6 (1%)	0 (0%)
神経系障害 顔面不全麻痺	5 (1%)	0 (0%)
眼障害 眼瞼下垂	13 (3%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害 筋力低下	6 (1%)	0 (0%)

目尻の表情皺

表3には、18～75歳の被験者を対象として目尻の表情皺の外観改善のみを評価した2件のランダム化二重盲検プラセボ対象試験において、Botox® Cosmetic投与例（N=526）の1%以上で投与後90日以内に発現した副作用の例を示す。

表3 目尻の表情皺を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で Botox® Cosmetic 投与例の 1%以上で投与後 90 日以内に発現し、かつ発現率がプラセボ投与例より高かった副作用

器官大分類／副作用	Botox® Cosmetic 24単位群 (N=526)	プラセボ群 (N=530)
眼障害 眼瞼浮腫	5 (1%)	0 (0%)

6.2 免疫原性

どの治療用蛋白質でもそうだが、Botox® Cosmetic も免疫原性を有する可能性がある。A型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生され、同毒素が生物学的に不活化され、Botox® Cosmetic による効果が低下する場合がある。

目尻の表情皺を対象とした3件の臨床試験において、Botox® Cosmetic の投与を受けた916例（24単位：517例、44単位：399例）に対し抗体検査を実施した。916例のうち、14例（1.5%）が結合抗体を保有していたが、中和抗体の保有例はみられなかった。

これらのデータは、マウス防御試験（mouse protection assay）においてBotox® Cosmeticに対する中和活性の測定結果が陽性又は陰性と判断された患者のものである。これらの測定結果はアッセイの感度及び特異性に依りて大きく異なる。また、アッセイで認められた中和活性の発現率には、検査プロトコル、検体の取扱い、検体の採取時期、併用薬、基礎疾患など、いくつかの要因が影響を及ぼしている可能性がある。以上の理由により、Botox® Cosmeticに対する中和活性の発現率と他の製品で報告されている中和活性の発現率を比較することは、適切ではないと考えられる。

中和抗体産生の重要な要因は明らかでないが、複数の臨床試験で、ボツリヌス毒素製剤の頻回投与又は高用量投与により抗体産生率が上昇することが示唆されている。最小有効量を用い、十分に投与間隔をあけることにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えられると考えられる。

6.3 市販後経験

これらの事象は自発報告で母集団の規模（すなわち分母）が不明なため、信頼性のある発現頻度の推定や本剤曝露との因果関係の判定は必ずしも可能ではない。

ボツリヌス毒素投与後、稀に死亡が報告されており、時には嚥下障害、肺炎あるいはそのほかの重大な衰弱又はアナフィラキシーを伴っていた〔「警告及び使用上の注意（5.4、5.7 項）」参照〕。

不整脈及び心筋梗塞を含む心血管系に関連した有害事象も稀に報告されており、死亡に至った例も認められている。これらの患者の一部は、心血管系疾患等の危険因子を有していた。

発作の新規発現又は再発も報告されており、一般に発作を起こしやすい患者で生じている。

Botox®及びBotox® Cosmeticの承認後の使用で確認された有害事象を器官別大分類ごとに以下に示す：

耳および迷路障害

聴力低下、耳鳴、回転性めまい

眼障害

複視、斜視、視覚障害、霧視

胃腸障害

腹痛、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐

一般・全身障害および投与部位の状態

除神経、倦怠感、発熱

代謝および栄養障害

無食欲症

筋骨格系および結合組織障害

筋萎縮、筋肉痛

神経系障害

腕神経叢障害、構語障害、顔面神経麻痺、感覚鈍麻、限局性しびれ感、重症筋無力症、錯感覚、末梢性ニューロパチー、神経根障害、失神

呼吸器、胸郭および縦隔障害

誤嚥性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制及び／又は呼吸不全

皮膚および皮下組織障害

脱毛症（睫毛眉毛脱落症を含む）、多汗症、そう痒症、皮疹（多形紅斑及び乾癬様皮疹を含む）、乾癬様皮膚炎、乾癬様皮疹を含む）

7 相互作用

Botox® Cosmetic（onabotulinumtoxin A）注用の正式な薬物相互作用試験はこれまで実施していない。

7.1 アミノグリコシド系抗生物質をはじめとする神経筋伝達を阻害する薬剤

アミノグリコシド系抗生物質あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（クラーレ様化合物）は、Botox® Cosmeticの毒素作用を増強することがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。

7.2 抗コリン剤

Botox® Cosmetic投与後に抗コリン薬を使用すると、全身性抗コリン作用が増強するおそれがある。

7.3 他のボツリヌス毒素製剤

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を本剤と同時又は数カ月以内に投与した場合の相互作用は不明である。投与されたボツリヌス毒素の効果が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合は、過剰な神経筋脱力が増悪することがある。

7.4 筋弛緩薬

Botox® Cosmeticの投与前後に筋弛緩薬を投与すると、過剰な筋脱力がさらに増強するおそれがある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与：妊娠カテゴリーC

適切な対照を置き、よく管理された試験（adequate and well-controlled study）は、妊婦を対象としては実施していない。Botox® Cosmeticを妊婦に用いる場合は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合に限り投与すること。

妊娠マウス又はラットに対しBotox® Cosmetic（4、8、又は16単位/kg）を器官形成期に2回（妊娠5日及び13日）筋肉内注射したとき、最高用量とその次の用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの試験における発生毒性の無作用量（4単位/kg）は、眉間の表情皺及び目尻の表情皺に対する平均高用量である44単位と体重当たり換算（単位/kg）で比較し約5倍であった。

Botox® Cosmeticを妊娠ラット（0.125、0.25、0.5、1、4又は8単位/kg）又は妊娠ウサギ（0.063、0.125、0.25又は0.5単位/kg）に器官形成期中毎日（ラットは計12回、ウサギは計13回）筋肉内注射したとき、ラットでは最高用量とその次の用量で、ウサギでは最高用量で胎児体重の減少及び胎児の骨化減少が認められた。これらの用量では、流産、早産及び母動物の死亡など重要な母動物毒性も認められた。発生期無作用量はラットで1単位/kgと体重当たり換算（U/kg）でヒトでの用量の約1.4倍、ウサギでは0.25単位/kgでヒトでの用量より低かった。

妊娠ラットに1、4又は16単位/kgを発生期の異なる3時点（着床前、着床時、器官形成期）で単回筋肉内注射したところ、胎児の発生に有害作用は認められなかった。ラットの母動物に対する単回投与の発生期無作用量（16単位/kg）は、体重当たり換算（U/kg）でヒトでの用量の約22倍であった。

8.3 授乳婦への投与

本剤のヒト乳汁中への移行の有無は確認されていない。薬剤の多くはヒト乳汁中へ移行することから、授乳婦へBotox® Cosmeticを投与する場合は注意すること。

8.4 小児等への投与

18歳未満の患者におけるBotox® Cosmeticの安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

眉間の表情皺

Botox® Cosmeticの2臨床試験において、65歳未満の患者では65歳以上の患者に比べて改善率が高いようであった〔「臨床試験（14項）」参照〕。

目尻の表情皺

Botox® Cosmeticの2臨床試験において、65歳未満の患者では65歳以上の患者に比べて改善率が高いようであった〔「臨床試験（14項）」参照〕。

10 過量投与

Botox® Cosmetic（onabotulinumtoxin A）注用の過量投与により神経筋脱力が生じ、様々な症状が発現することも予想される。

過量投与の症状は、注射後すぐには発現しない。誤投与又は誤飲した場合、又は過剰投与が疑われる場合には、さらなる医学的評価を考慮し、入院を含む適切な内科的治療を直ちに開始すること。これらの患者については全身の筋力低下の徴候又は症状を数週間以上医学的に観察すること〔枠組み警告並びに「警告及び使用上の注意（5.2、5.7項）」参照〕。

中咽頭及び食道の筋肉組織に患部が存在する場合は、誤嚥が生じて誤嚥性肺炎に至る場合がある。呼吸筋に麻痺が生じた場合は、回復するまで挿管及び補助呼吸法が必要となる。通常の対症療法に加え、気管切開術及び／又は機械換気の延長を必要とする場合もある。

過量投与時には、ジョージア州アトランタの米国防疫センター（CDC）からボツリヌス毒素に対する抗毒素を入手できる。ただし抗毒素を用いても、その投与時までにボツリヌス毒素によりすでに誘発された作用を覆すことはできない。ボツリヌス毒素が疑われるか確実な症例が出た場合は、地域又は州の衛生部局に連絡して、CDCを通じ抗毒素を要求する手続きをとること。30分以内に回答が得られない場合は、CDCに直接連絡されたい（電話番号：1-770-488-7100）。次のウェブサイトから詳細情報が得られる：

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a8.htm>。

11 性状

Botox® Cosmetic（onabotulinumtoxin A）注用は、Hall株A型Clostridium botulinumを発酵させて生産した滅菌・真空乾燥・精製A型ボツリヌス毒素であり、筋肉内注射する。透析及び一連の酸沈殿により、神経毒素及び複数の付属蛋白から成る複合体を培養物から精製する。この複合体を、人血清アルブミン含有滅菌塩化ナトリウム液に溶解し、無菌濾過（孔径0.2ミクロン）してから充填・真空乾燥させた。

Botox® Cosmeticの一次リリース手順（primary release procedure）は、標準品との比較により力価を求める細胞ベースの力価アッセイを使用している。このアッセイは、アラガン社の製品であるBOTOX及びBotox® Cosmetic専用のものである。Botox® Cosmetic 1単位は、マウスにおける腹

腔内投与時に算出した50%致死量（LD50）中央値に相当する。様々なマウスLD50定量に用いる溶媒、希釈法及び検査プロトコルがそれぞれ異なるため、BOTOX の生物活性単位を他のボツリヌス毒素又は異なる特定の定量法で測定した毒素の生物学的活性単位と比較もしくはそれらに変換することはできない。Botox® Cosmeticの比活性は、神経毒性蛋白複合体1 ナノグラムにつき約20 単位である。

Botox® Cosmeticは1 パイアルに、A 型Clostridium botulinum 神経毒素複合体50 単位（U）、人血清アルブミン0.25mg 及び塩化ナトリウム0.45mg を含有するか、もしくはA 型Clostridium botulinum 神経毒素複合体100 単位（U）、人血清アルブミン0.5mg 及び塩化ナトリウム0.9mg を含有しており、滅菌・真空乾燥されていて保存剤は含まない。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

Botox® Cosmeticは、運動又は交感神経終末の受容部位に結合し、神経終末でアセチルコリン放出を阻害することにより、神経筋伝達を遮断する。この阻害作用は、アセチルコリンの結合と神経終末内に存在する小胞からの放出に欠かせない蛋白であるSNAP-25 を切断することによって生じる。BOTOX を治療量で筋肉内注射すると、筋の部分的な化学的除神経が生じ、その結果、筋活性が局所的に低下する。さらに、筋の萎縮、軸索からの神経枝新生、接合部外アセチルコリン受容体発生が起こることがある。筋の神経支配が回復することがあるため、Botox® Cosmeticによって生じた筋の除神経がゆっくりと元に戻ることもありうるとのエビデンスが得られている。

Botox® Cosmeticを皮内注射した場合、汗腺の化学的除神経が一時的に引き起こされ、筋活動が局所的に減少する。さらに、筋の萎縮、軸索からの神経枝申請、接合部外アセチルコリン受容体発生が起こることがある。筋の神経支配が回復することがあるため、Botox® Cosmeticによって生じた筋の除神経がゆっくりと元に戻ることもありうるとのエビデンスが得られている。

12.2 薬力学

Botox® Cosmeticの薬力学を評価する試験は実施していない。

12.3 薬物動態

現時点で利用できる分析技術では、推奨用量を筋肉内注射後に末梢血中でBotox® Cosmeticを検出することはできない。

13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、受胎能

発がん性

Botox® Cosmeticのがん原性評価を目的とする長期の動物実験は実施していない。

変異原性

Botox® Cosmeticは、一連の*in vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験）並びに*in vivo* 遺伝毒性試験（小核試験）で変異原性を示さなかった。

受胎能

受胎能試験でBotox® Cosmetic（4、8 又は16 単位/kg）を末処置の雌雄ラットに交配前及び交配日に筋肉内注射（雄には2週間隔で3回、雌には2週間隔で2回）したところ、中用量群及び高用量群の雄並びに高用量群の雌で受胎能の低下が認められた。生殖毒性の無作用量（雄で4単位/kg、雌で8単位/kg）は、体重当たり換算（U/kg）で眉間の表情皺及び目尻の表情皺に対するヒトでの平均高用量（44単位）の約5~10倍であった。

14 臨床成績

14.1 眉間の表情皺

同一デザインでランダム化、多施設、二重盲検、プラセボ対照の第III相臨床試験を2試験実施し、中等度から重度の眉間の表情皺の外観を一時的に改善する目的でBotox® Cosmeticを使用して評価した。試験は、最も眉をひそめたときに中等度以上の眉間の表情皺がみられる健康成人（18～75歳）を対象とした。眼瞼下垂、深い皮膚癬痕があるか、皮膚を左右に引っ張っても眉間の表情皺がほとんど消えない被験者は対象から除外した。被験者には、Botox® Cosmetic（2試験併合、405例）もしくはプラセボ（2試験併合、132例）を単回投与した。鼻根筋1カ所及び左右の皺眉筋それぞれに2カ所、合計5カ所に筋肉内注射をし、本剤投与群は合計20単位投与された。

共通する有効性の主要評価項目は、注射30日後における、最も眉をひそめた時の眉間の表情皺の重症度に関する治験責任医師による評価ならびに眉間の表情皺の外観の変化に関する被験者自身の全般的評価であった。治験責任医師は4段階（0＝なし、3＝重度）で評価し、その評価結果で重症度が0又は1であれば改善とした。変化に対する被験者自身の全般的評価は、+4（完全に改善）から-4（ひどく悪化）までとし、+2（中等度改善）以上であれば改善とした。ランダム化試験終了後に、被験者に対して非盲検試験への参加を募り、繰り返し注射をして反復投与の安全性を評価した。

この2試験の併合結果を以下に述べる。被験者の平均年齢は46歳で、32例（6%）が65歳以上であった。女性（82%）及び白人（84%）が大多数を占めていた。ベースライン時の眉間の表情皺の重症度スコアで、210例（39%）は静止時においても中等度または重度であった。

これらの試験では、最も眉をひそめたときの眉間の表情皺の重症度に関する治験責任医師の評価(表4)ならびに眉間の表情皺の外観の変化に関する被験者自身の評価（表5）の双方において、Botox® Cosmetic投与群では120日後まで眉間の表情皺の重症度がプラセボ群に比べて低下していた。

表4 最も眉をひそめた時の眉間のしわの重症度に関する治験責任医師の評価－改善率（重症度がゼロもしくは軽度の被験者の%及び人数）

注射後日数	本剤投与群	プラセボ群	差 ^a
7	74% 299/405	6% 8/132	68% (62, 74)
30 ^b	80% 325/405	3% 4/132	77% (72, 82)
60	70% 283/403	2% 2/130	69% (64, 74)
90	48% 192/403	2% 3/128	45% (40, 51)
120	25% 102/403	2% 2/128	24% (19, 29)

^a カッコ内は95%信頼区間。^b 30日後：有効性の主要評価項目の評価時点、P<0.001

表5 眉間の皺の外観の変化に関する被験者自身の評価－改善率（中等度以上の改善と回答した被験者の%及び人数）

注射後日数	本剤投与群	プラセボ群	差 ^a
7	82% 334/405	9% 12/132	73% (68, 80)
30 ^b	89% 362/405	7% 9/132	83% (77, 88)
60	82% 330/403	4% 5/130	78% (73, 83)
90	63% 254/403	3% 4/128	60% (54, 66)
120	39% 157/403	1% 1/128	38% (33, 43)

^a カッコ内は95%信頼区間。^b 30日後：有効性の主要評価項目の評価時点、P<0.001

静止時重症度スコアが中等度又は重度であった部分集団について見た場合も、30日後に静止時の重症度が軽度又はゼロと治験責任医師が評価した被験者の割合が、Botox® Cosmetic投与群（74%、119/161例）ではプラセボ群（20%、10/49例）に比べて高くなっていた。

65歳以上の被験者の例数は限られていたものの、年齢別解析の結果から、65歳以上では65歳未満に比べて改善率が低かった（表6）。

表6 治験責任医師及び被験者自身の評価－65歳以上と65歳未満での30日後改善率

評価者	年齢群	本剤投与群 N=405	プラセボ群 N=132	差 ^a
治験責任医師 (眉をひそめたとき)	< 65	83% 316/382	2% 2/123	81% (77, 86)
被験者自身	< 65	91% 346/382	7% 8/123	84% (79, 90)
治験責任医師 (眉をひそめたとき)	≥ 65	39% 9/23	22% 2/9	17% (-17, 51)
被験者自身	≥ 65	70% 16/23	11% 1/9	58% (31, 86)

^a カッコ内は95%信頼区間。

男女別の結果について探索的解析を行ったところ、Botox® Cosmetic投与群における改善率は治験責任医師の評価（30日後：女性334例で85%、男性71例で59%）及び被験者自身の評価（30日後：女性で93%、男性で72%）のいずれにおいても女性では男性に比べて高くなっていた。例数は少ないが白人と白人以外（Botox® Cosmetic投与群では64例）の被験者に分けて解析したところ、両者の改善率は同程度であった。

14.2 目尻の表情皺

ランダム化、多施設、二重盲検、プラセボ対照の第III相臨床試験を2試験実施し、中等度から重度の目尻の表情皺（LCL）の外観を一時的に改善する目的でBotox® Cosmeticを使用して評価した。被験者には、Botox® Cosmetic（2試験併合、833例）もしくはプラセボ（2試験併合、529例）を投与した。1件目の試験では、目尻の表情皺に対するBotox® Cosmeticによる治療のみを評価し、2件目の試験では、目尻の表情皺と眉間の表情皺（GL）に対する同時治療も評価した。いずれの試験にも、ベースライン時に最大微笑時に中等度以上の目尻の表情皺がみられる健康成人を対象とした。2件目の試験では、中等度以上の目尻の表情皺に加えて、最も眉をひそめたときに中等度以上の眉間の表情皺がみられる被験者を対象とした。

1件目の試験（5ヶ月間）では、被験者を無作為に2つの群（Botox® Cosmetic群222例、プラセボ群223例）に割り付け、Botox® Cosmetic 24単位/0.6 mL（片側12単位）又はプラセボを盲検下で単回投与した。鼻筋筋1カ所及び左右の皺眉筋それぞれに2カ所、合計5カ所に筋肉内注射をした。

2件目の試験（7ヶ月間）では、被験者をLCLにはBotox® Cosmetic、GLにはプラセボを投与する群（合計24単位、N=306）、LCLとGLの両方にBotox® Cosmeticを投与する群（合計44単位[LCLに24単位、GLに20単位]、N=305）及びLCLとGLの両方にプラセボを投与する群（合計0単位、N=306）に割り付けた。被験者は、LCLには1件目の試験と同様合計24単位を投与、GLには合計20単位（5か所、それぞれ4単位）の投与を受けた。Day 1 及びDay 120に同じ治療を実施した。

有効性の主要評価項目は、画像数値化ガイド付き顔面皺スケール（FWS）に基づき「0.なし」、「1.軽度」、「2.中等度」、「3.高度」の4段階で評価した。FWS評価は治験責任（分担）医師と被験者のそれぞれにより別々に実施した。主要評価時点は初回の投与から30日後のベースラインとの比較とした。

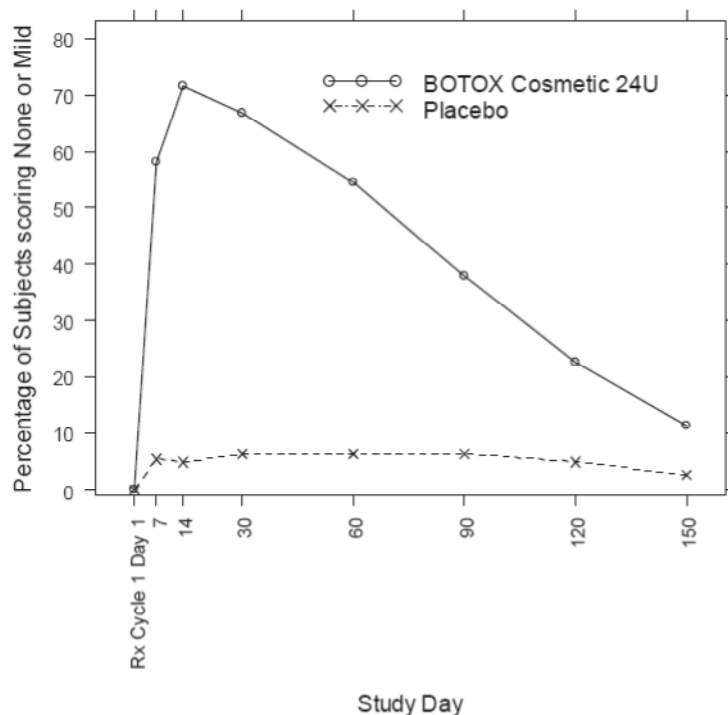
ピボタル試験において、主要なレスポonderの定義は、被験者1人あたりを単位とする治験責任（分担）医師と被験者それぞれの評価において、いずれかの評価者による最大微笑時のLCL重症度のベースラインから2段階以上の改善とした。1件目及び2件目の試験において、Day 30におけるレスポnderの割合はBotox® Cosmetic 群（24単位 [LCLのみ投与]及び44単位[LCLとGLの両方投与]）でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（表7）。

表7 Day 30 における最大微笑時の LCL の重症度の治験責任医師及び被験者自身の評価の複合評価（ベースラインから2段階以上改善した被験者の割合）

試験	Botox® Cosmetic 24単位群	Botox® Cosmetic 24単位 (LCL) 20単位 (GL) 群	プラセボ群
試験1	26.1% 58/222	-	1.3% 3/223
試験2	20.3% 62/306	21.3% 65/305	0.0% 0/306

レスポnderの副次評価項目は、1件目の試験において治験責任（分担）医師の評価によるLCLの重症度の0又は1への改善と定義した。レスポnderの割合を図4に示す。

図4 治療に成功した被験者の割合（ベースラインから重症度が0又は1に改善した被験者の割合）（試験1）



16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意

Botox® Cosmeticは1 回限りの使い捨てバイアルで供給され、以下の2 力価の製剤がある。

50 単位 NDC 0023-3919-50
100 単位 NDC 0023-9232-01

Botox® Cosmeticのバイアルのラベルにはホログラフィックフィルムが付いており、フィルムには虹色の水平線の中に「アラガン」という社名が入っている。卓上スタンド又は蛍光灯の下で指に挟んだバイアルを前後に振ると、このホログラムが見えるようになる。（注：ラベルのホログラフィックフィルムは日付／バッチ表示部の上にはない。）虹色の線もしくは「アラガン」の社名が見えない場合は、当該製品を使用せず、アラガン社に取扱いについて問い合わせること（連絡先：1-800-890-4345、太平洋標準時地域で午前7 時～午後3 時）。

貯法

未開封のバイアルは冷蔵庫（2～8° C）内に保管すること。バイアルに表示されている有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。調製後は24 時間以内に投与すること。調製してから投与するまでの間は冷蔵庫（2～8° C）に保存すること。

17 患者に伝えるべき情報

「FDA 承認済み患者向け添付文書（Medication Guide）を参照。」

患者に患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）を渡し、いっしょに内容を検討すること。

17.1 嚥下困難、会話困難、呼吸困難、その他の普段ない症状

普段ない症状（嚥下困難、会話困難、呼吸困難等）が発現した場合、又は既存の症状が悪化した場合には、担当医師又は薬剤師に知らせるよう患者に指導すること〔枠組み警告及び「警告及び使用上の注意（[5.2](#)、[5.7](#)項）」参照〕。

17.2 機械操作及び運転能力

筋力喪失、筋力低下、霧視又は眼瞼下垂が生じたならば、車の運転をはじめとする危険を伴う活動に従事しないよう患者に助言すること。

患者さん向け医薬品ガイド
BOTOX®注用
BOTOX® Cosmetic
(Boe-tox)
(onabotulinumtoxin A) 注用

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の使用を開始するとき、またその後も本剤を投与してもらう度に、事前にこの医薬品ガイドをお読みください。最新情報があるかもしれません。この医薬品ガイドはあなたの病状や治療法に関する担当医師からの説明に代わるものではありません。ご家族や介護者の方にもこの医薬品ガイドの内容を知っておいただいてください。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic について知っておくべきもっとも重要な情報は？

BOTOX とBOTOX® Cosmetic は、生命を脅かしかねない次のような深刻な副作用をもたらすこともあります。

- ・息をするのが困難、あるいは飲食物を飲み込みにくいなどの問題
- ・毒素作用の拡散

このような問題は、BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の注射をして数時間で起こることもあれば、数日あるいは数週間たって生じることもあります。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与を受けたあとで以下にあげる問題のいずれかが生じたならば、直ちに担当医師に連絡するか受診してください。

1. 飲食物を飲み込みにくい、話をするのが大変、あるいは息をするのが難しい。このような問題は、BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の注射をして数時間で起こることもあれば、数日間、数週間たって生じることもあります。たいていは、呼吸や飲食物を飲み込むのに使う筋肉の力が注射後に弱まったために起こります。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与後に飲み込みや呼吸に深刻な問題があると、それが悪化して死亡に至ることもありえます。
 - ・呼吸に一定の問題がある人は、息をするのに頸の筋肉を使う必要があります。このような患者さんは、BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与により深刻な呼吸の問題を生じる危険性がより高いです。
 - ・飲食物を飲み込みにくい状態は数カ月続くこともあります。うまく飲み込めない場合は、飲食物をとれるようにするため栄養チューブを使う必要が生じるかもしれません。飲み込み困難が深刻になると、肺に飲食物が入ってしまうこともあります。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与を受ける前から飲み込みや呼吸に問題がある方は、このような事態が生じる危険性がより高いです。
2. **毒素作用の拡散。**場合によっては、ボツリヌス毒素の作用が注射部位から遠く離れた場所にまで影響を及ぼし、ボツリヌス中毒と呼ばれる重い病気の症状が現れることがあります。ボツリヌス中毒では次のような症状が出ます。
 - ・力が抜ける、全身の筋力が弱まる
 - ・物が二重に見える
 - ・目に霧がかかったようになる、瞼が垂れ下がる
 - ・声がかれる、声が変わる、声が出なくなる（発声障害）
 - ・言葉をはっきり言えない（構語障害）
 - ・尿が漏れる
 - ・呼吸がしにくい
 - ・飲食物を飲み込みにくい

このような症状は、BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の注射をして数時間後から数日後、数週間後までの間に生じる可能性があります。

このような問題があると、車の運転をはじめとする危険を伴う活動をするのは安全とはいえません。「BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の使用中に避けるべきこと」の項をご覧ください。

慢性の片頭痛、腋の下のひどい汗、瞼の痙攣又は斜視の治療でBOTOX を推奨される用量で投与した場合、あるいは眉間又は目尻の皺を改善するためにBOTOX® Cosmetic を推奨される用量で投与した場合には、注射部位から毒素の作用が拡がって深刻な問題が起きたという例は確認されていません。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic とは？

BOTOX は筋肉内に注射する処方薬で、次のような目的で使用します。

- ・神経疾患による過活動膀胱がある成人患者で、尿漏れ（失禁）を治療する
- ・1日4時間以上続く頭痛が月に15日以上ある慢性片頭痛の成人患者で、頭痛を予防する
- ・上肢痙縮の成人患者で、肘、手首、指の筋肉の緊張増加を治療する
- ・痙攣性斜頭の成人患者で頭の位置異常や頭の痛みを治療する
- ・12歳以上の患者で一定のタイプの眼の筋の問題（斜視）又は瞼の異常な痙攣（眼瞼痙攣）を治療する

腋の下のひどい汗（重度の原発性腋窩多汗症）が皮膚に塗る薬（外用薬）では効かない場合、その治療のためにBOTOXを皮内に注射します。

BOTOX® Cosmetic は筋肉内に注射する処方薬で、成人で中等度から重度の眉間の皺の短期間の（一時的な）改善に使用します。

眉間の皺と目尻の皺に対する治療を同時に受けることができます。

以下の年齢層では、BOTOX の安全性又は有効性は確認されていません。

- ・尿失禁の治療の場合、18歳未満の患者
- ・慢性片頭痛の治療の場合、18歳未満の患者
- ・痙縮の治療の場合、18歳未満の患者
- ・痙攣性斜頭の治療の場合、16歳未満の患者
- ・多汗症の治療の場合、18歳未満の患者
- ・斜視又は眼瞼痙攣の治療の場合、12歳未満の患者

18歳未満の小児で、BOTOX® Cosmetic の使用は推奨できません。

月に15日未満の片頭痛（エピソードの片頭痛）の予防について、BOTOX とBOTOX® Cosmetic の安全性又は有効性は確認されていません。

他のタイプの筋痙攣又は腋窩以外の多汗について、BOTOX とBOTOX® Cosmetic の安全性又は有効性はわかっていません。

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic を使えない人は？

次のような人ではBOTOX 又はBOTOX® Cosmetic は使えません

- ・ BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic に含まれている成分のいずれかにアレルギーがある人。BOTOX とBOTOX® Cosmeticに含まれている成分については、この医薬品ガイドの最後をご覧ください。
- ・ *Myobloc*®、*Dysport*™又は*Xeomin*®など他のボツリヌス毒素製剤を使ってアレルギー反応を起こしたことがある人
- ・ 注射を予定している部位に感染がある人
- ・ 尿失禁の治療中で、尿路感染（UTI）がある人
- ・ 尿失禁の治療中で、自力で膀胱を空にできないと感じている人（導尿を通常行っていない人にも適用）

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与を受ける前に担当医師に伝えるべきこと

下記に該当する場合を含めて、あなたの病状のすべてを担当医師に伝えてください。

- ・ 筋肉や神経に影響を及ぼす病気（筋委縮性側索硬化症 [ALS 又はルー・ゲーリック病とも呼ばれます]、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）。「BOTOX とBOTOX® Cosmetic について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。
- ・ いずれかのボツリヌス毒素製剤に対するアレルギー
- ・ 過去にいずれかのボツリヌス毒素製剤で副作用が生じた経験
- ・ 現在又は過去における呼吸の問題（喘息、肺気腫など）
- ・ 現在又は過去における飲み込みの問題
- ・ 現在又は過去における出血の問題
- ・ 外科手術の予定
- ・ 顔面に受けた手術
- ・ 前額の筋力の弱さ（眉を上げにくいなど）
- ・ 瞼の垂れ下がり
- ・ その他、普段の表情と異なる顔の変化
- ・ 尿路感染（UTI）の症状があり、尿失禁の治療中であること。尿路感染の症状としては、排尿時の痛み又は焼けつくような痛み、頻尿、発熱などがあります。
- ・ 自力で膀胱を空にするのが困難で、尿失禁の治療中であること
- ・ 妊娠中又は妊娠の予定。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic が胎児に害を及ぼすかどうかはまだわかっていません。
- ・ 授乳中又は授乳の予定。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic が母乳に分泌されるかどうかはまだわかっていません。

あなたが服用している薬すべてを担当医師に伝えてください。処方薬だけでなく大衆薬、ビタミン剤、漢方薬も含みます。薬によっては、BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic と同時に使用すると深刻な副作用をもたらすことがあります。新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ずBOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与を受けた経験があることを担当医師に伝えてください。

担当医師に伝えることが特に重要な事柄：

- ・ 過去4 カ月間に他のボツリヌス毒素製剤の投与を受けたこと
- ・ 過去に*Myobloc*® (rimabotulinumtoxin B)、*Dysport*™ (abobotulinumtoxin A) 又は*Xeomin*® (incobotulinumtoxin A) などボツリヌス毒素の注射を受けた経験があること。どの製剤の投与を受けたのかを必ず担当医師に知らせてください。
- ・ 最近、抗生物質の注射を受けたこと
- ・ 筋弛緩薬を服用していること
- ・ アレルギー又は風邪の薬を服用していること
- ・ 睡眠薬を服用していること
- ・ 抗血小板薬（アスピリンの様な薬剤）及び／又は抗凝固薬（血液の抗凝結薬）を服用していること

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうか分からない場合は、担当医師にお尋ねください。

ご自分が服用している薬について把握しておいてください。服用している薬のリストを作り、担当医師や薬剤師から新しい薬をもらうときには必ずそのリストを見せてください。

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与の受け方について

- ・ BOTOX とBOTOX® Cosmetic は注射剤で、担当医師があなたに投与します。
- ・ BOTOX は、患部の筋肉、皮膚又は膀胱に注射します。
- ・ BOTOX® Cosmetic は患部筋に注射します。
- ・ あなたにとって最良の投与量がわかるまで、担当医師がBOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与量を変更することがあります。
- ・ どのくらいの間隔でBOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の投与を行うか、担当医師があなたに伝えます。

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic の使用中に避けるべきこと

BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic を投与すると、数時間から数週間以内に脱力、全身の筋力低下、視力の問題が生じることがあります。このような事態が生じたならば、車の運転、機械の操作など危険を伴う活動はしないでください。

「BOTOX とBOTOX® Cosmetic について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic で予測される副作用

BOTOX やBOTOX® Cosmetic の投与により深刻な副作用が生じることがあります。「BOTOX とBOTOX® Cosmetic について知っておくべきもっとも重要な情報は？」の項をご覧ください。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic の副作用としては、その他に次のものがあります。

- ・ 口内乾燥
- ・ 注射部位の不快感又は痛み
- ・ 疲労感
- ・ 頭痛
- ・ 頸の痛み
- ・ 眼の問題（物が二重に見える [複視]、物がかすんで見える [霧視]、視力の低下、瞼の垂れ下がり [眼瞼下垂]、瞼の腫れ、ドライアイ）
- ・ 尿失禁の治療中の人における尿路感染

- ・ 尿失禁の治療中の人で、自力で膀胱を空にできないこと
- ・ アレルギー反応。BOTOX 又はBOTOX® Cosmetic に対するアレルギー反応の症状としては、かゆみ、発疹、赤くてかゆいみみずばれ、喘鳴（ゼイゼイと息をすること）、喘息症状、めまい又は気が遠くなるなどがあります。喘鳴や喘息症状が出た場合、あるいはめまいがしたり気が遠くなったならば、すぐに担当医師に報告するか受診してください。

どんなものであれ、副作用で困ったり、副作用が消えない場合には、担当医師に報告してください。

ここに挙げたのは、BOTOX とBOTOX® Cosmetic で起こりうる副作用のすべてというわけではありません。さらに詳しいことについては、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用の対処法については担当医師にお問い合わせください。副作用について、あなたからFDA（1-800-FDA-1088）に直接ご報告いただいてもかまいません。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic の一般情報

この医薬品ガイドに記載されている以外の目的で薬が処方されることも、ときにはあります。

この医薬品ガイドは、BOTOXとBOTOX® Cosmeticについてもっとも重要な情報をまとめたものです。さらに詳しい情報を知りたい場合は、担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成されたBOTOXとBOTOX® Cosmeticの情報も、担当医師又は薬剤師に頼んで手に入れることができます。さらに多くの情報を希望する場合は、アラガン社（1-800-4333-8871）にお電話くださるか、www.BOTOX.comをご覧ください。

BOTOX とBOTOX® Cosmetic の成分について

有効成分：A 型ボツリヌス毒素

添加物：人アルブミン、塩化ナトリウム

発行日：2015年8 月

この患者さん向け医薬品ガイドは、米国食品医薬品庁の承認を得ています。

製造元：アラガン・ファーマシューティカルズ・アイルランド

アラガン社の子会社

2525 Dupont Dr.

Irvine, CA 92612

© 2015 Allergan. .

® はAllergan, Inc. の登録商標で、全ての版權を所有しています。

米国における特許に関する情報は www.allergan.com/products/patent_notices をご覧ください。

Myobloc®はSolstice Neurosciences, Incの登録商標です。

Dysport™はIpsen Biopharm Limited Companyの登録商標です。

Xeomin®はMerz Pharma GmbH & Co. KGaAの登録商標です。

3 EU 添付文書の原文

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VISTABEL, 4 Allergan Units/0.1 ml, Powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Botulinum toxin type A¹4 Allergan Units per 0.1 ml of reconstituted solution.
¹of *Clostridium botulinum*

Allergan Units are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin.

Vial of 50 units.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.
White Powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

When the severity of the following facial lines has an important psychological impact in adult patients, VISTABEL is indicated for the temporary improvement in the appearance of:

- moderate to severe vertical lines between the eyebrows seen at maximum frown (glabellar lines),
- moderate to severe lateral canthal lines (crow's feet lines) seen at maximum smile,
- moderate to severe crow's feet lines seen at maximum smile and glabellar lines seen at maximum frown when treated simultaneously.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Refer to specific recommendations for each indication described below.

Botulinum toxin units are not interchangeable from one product to another. Doses recommended in Allergan Units are different from other botulinum toxin preparations.

Elderly patients

There is limited phase 3 clinical data with VISTABEL in patients older than 65 years (see section 5.1). No specific dose adjustment is required for use in the elderly.

Paediatric population

The safety and effectiveness of VISTABEL in the treatment of glabellar lines seen at maximum frown or crow's feet lines seen at maximum smile in individuals under 18 years of age have not been demonstrated. The use of VISTABEL is not recommended in individuals under 18 years (see section 4.4).

Method of Administration

VISTABEL should only be administered by physicians with appropriate qualifications and expertise in this treatment and use of the required equipment.

VISTABEL, after reconstitution, must be used only for one session of injection(s) per patient. The excess of unused product must be disposed of as detailed in section 6.6. Particular precautions should be taken for product preparation and administration as well as for the inactivation and disposal of the remaining unused solution (see section 4.4 and 6.6).

The recommended injection volume per muscle site is 0.1 ml. See also dilution table in section 6.6.

For instructions for use, handling and disposal of the vials, see section 6.6.

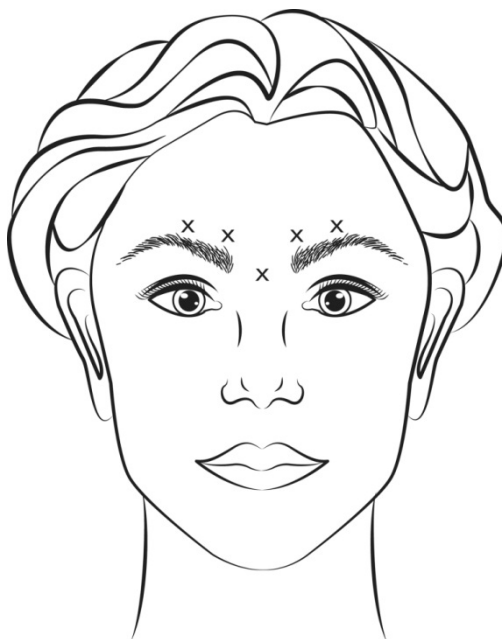
Care should be taken to ensure that VISTABEL is not injected into a blood vessel when it is injected in the vertical lines between the eyebrows seen at maximum frown (also known as glabellar lines) or in the lateral canthal lines seen at maximum smile (also known as crow's feet lines), see section 4.4.

Administration Instructions for Glabellar Lines seen at maximum frown:

Reconstituted VISTABEL (50 Units/1.25 ml) is injected using a sterile 30 gauge needle. 0.1 ml (4 Units) is administered in each of the 5 injection sites (see Figure 1): 2 injections in each corrugator muscle and 1 injection in the procerus muscle for a total dose of 20 Units.

Before injection, the thumb or index finger is to be placed firmly below the orbital rim in order to prevent extravasation below the orbital rim. The needle should be oriented superiorly and medially during the injection. In order to reduce the risk of eyelid ptosis, the maximum dose of 4 Units for each injection site as well as the number of injection sites should not be exceeded. In addition, injections near the levator palpebrae superioris muscle must be avoided, particularly in patients with larger brow-depressor complexes (depressor supercilii). Injections in the corrugator muscle must be done in the central part of that muscle, a distance of at least 1 cm above the arch of the eyebrows.

Figure 1:



Improvement of severity of glabellar lines seen at maximum frown generally occurs within one week after treatment. The effect was demonstrated for up to 4 months after injection.

Treatment intervals should not be more frequent than every three months. In the event of treatment failure or diminished effect following repeat injections, alternative treatment methods should be employed.

Administration Instructions for Crow's Feet Lines seen at maximum smile:

Reconstituted VISTABEL (50 Units/1.25 ml) is injected using a sterile 30 gauge needle. 0.1 ml (4 Units) is administered in each of the 3 injection sites per side (total of 6 injection sites) in the lateral orbicularis oculi muscle, for a total dose of 24 Units in a total volume of 0.6 ml (12 Units per side).

In order to reduce the risk of eyelid ptosis, the maximum dose of 4 Units for each injection site as well as the number of injection sites should not be exceeded. In addition, injections should be made temporal to the orbital rim, thereby maintaining a safe distance from the muscle controlling eyelid elevation.

Injections should be given with the needle tip bevel up and oriented away from the eye. The first injection (A) should be made approximately 1.5 to 2.0 cm temporal to the lateral canthus and just temporal to the orbital rim. If the lines in the crow's feet region are above and below the lateral canthus, inject as shown in [Figure 2](#). Alternatively, if the lines in the crow's feet region are primarily below the lateral canthus, inject as shown in [Figure 3](#).

Figure 2:

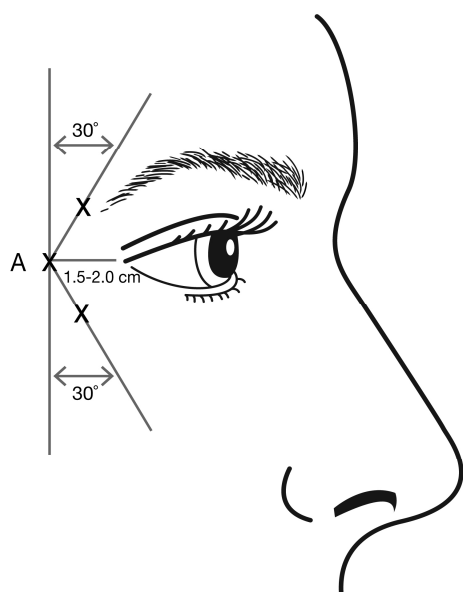
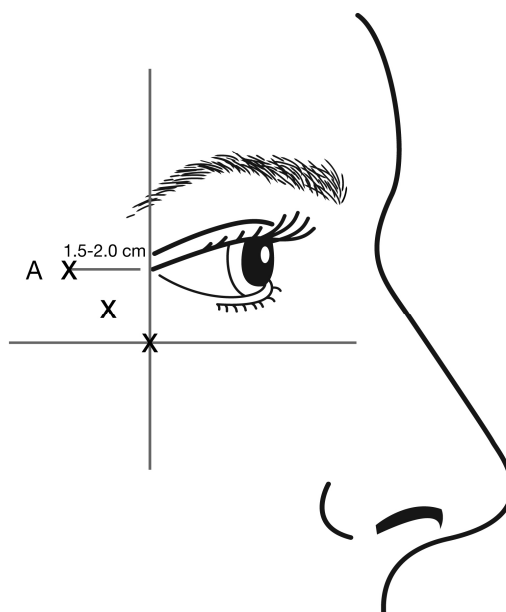


Figure 3:



For simultaneous treatment with glabellar lines seen at maximum frown, the dose is 24 Units for crow's feet lines seen at maximum smile and 20 Units for glabellar lines (see Administration Instructions for Glabellar Lines, and [Figure 1](#)), for a total dose of 44 Units in a total volume of 1.1 ml.

Improvement of severity of crow's feet lines seen at maximum smile, when assessed by the investigator, occurred within one week of treatment. The effect was demonstrated for a median of 4 months after injection.

Treatment intervals should not be more frequent than every 3 months.

General information

In case of treatment failure after the first treatment session, i.e. in the absence, at one month after injection, of significant improvement from baseline, the following approaches may be considered:

- Analysis of the causes of failure, e.g. incorrect muscles injected, injection technique, formation of toxin-neutralising antibodies, insufficient dose;
- Re-evaluation of the relevance of treatment with botulinum toxin type A;

In the absence of any undesirable effects secondary to the first treatment session, initiate a second treatment session with at least a three-month interval between the two treatment sessions.

For glabellar lines seen at maximum frown, in case of insufficient dose, initiate a second treatment session by adjusting the total dose up to 40 or 50 Units, taking into account the analysis of the previous treatment failure.

The efficacy and safety of repeat injections of VISTABEL beyond 12 months has not been evaluated.

4.3 Contraindications

VISTABEL is contraindicated,

- In individuals with a known hypersensitivity to botulinum toxin type A or to any of the excipients of the formulation;
- In the presence of myasthenia gravis or Eaton Lambert Syndrome;
- In the presence of infection at the proposed injection sites.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Particular precautions should be taken for product preparation and administration as well as for the inactivation and disposal of the remaining unused solution (see sections 4.2 and 6.6).

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially “sodium free”.

The relevant anatomy, and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures, must be understood prior to administering VISTABEL and injection into vulnerable anatomic structures must be avoided.

The recommended dosage and frequency of administration of VISTABEL should not be exceeded.

An anaphylactic reaction may occur very rarely after injection of botulinum toxin. Epinephrine (adrenaline) or any other anti-anaphylactic measures should therefore be available.

Patients with unrecognised neuromuscular disorders may be at increased risk of clinically significant systemic effects including severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of botulinum toxin type A. In some of these cases, dysphagia has lasted several months and required placement of a gastric feeding tube (see section 4.3).

Caution should also be exercised when VISTABEL is used for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis or with peripheral neuromuscular disorders.

Adverse reactions possibly related to the spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely with botulinum toxin (see section 4.8). Patients treated with therapeutic doses may experience exaggerated muscle weakness. Swallowing and breathing difficulties are serious

and can result in death. Injection of VISTABEL is not recommended in patients with a history of dysphagia and aspiration.

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

Too frequent or excessive dosing may enhance the risk of antibody formation. Antibody formation may lead to treatment failure of botulinum toxin type A even for other indications.

As is expected for any injection procedure, localised pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling/oedema, erythema, localised infection, bleeding and/or bruising have been associated with the injection. Needle-related pain and/or anxiety have resulted in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension and syncope.

Caution should be taken when VISTABEL is used in the presence of inflammation at the proposed injection site(s) or when the targeted muscle shows excessive weakness or atrophy.

Care should be taken to ensure that VISTABEL is not injected into a blood vessel when it is injected in the glabellar lines seen at maximum frown or in the crow's feet lines seen at maximum smile, see section 4.2.

There is a risk of eyelid ptosis following treatment, refer to Section 4.2 for administration instructions on how to minimise this risk.

The use of VISTABEL is not recommended in individuals under 18 years. There is limited phase 3 clinical data with VISTABEL in patients older than 65 years.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Theoretically, the effect of botulinum toxin may be potentiated by aminoglycoside antibiotics, spectinomycin, or other medicinal products that interfere with neuromuscular transmission (e.g. neuromuscular blocking agents).

The effect of administering different botulinum neurotoxin serotypes at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

No specific tests have been carried out to establish the possibility of clinical interaction with other medicinal products. No other interactions of clinical significance have been reported in this indication.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of botulinum toxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. VISTABEL is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There is no information on whether VISTABEL is excreted in human milk. The use of VISTABEL during breast-feeding cannot be recommended.

Fertility

There are no adequate data on the effects on fertility from the use of botulinum toxin type A in women of childbearing potential. Studies in male and female rats have shown fertility reductions (see section 5.3).

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, VISTABEL may cause asthenia, muscle weakness, dizziness and visual disturbance, which could affect driving and the operation of machinery.

4.8 Undesirable effects

a) General

In controlled clinical trials for glabellar lines seen at maximum frown, adverse events considered by the investigators to be related to VISTABEL were reported in 23.5% (placebo: 19.2%) of patients. In treatment cycle 1 of the pivotal controlled clinical trials for crow's feet lines seen at maximum smile, such events were reported in 7.6% (24 Units for crow's feet lines alone) and 6.2% (44 Units: 24 Units for crow's feet lines administered simultaneously with 20 Units for glabellar lines) of patients compared to 4.5% for placebo. Adverse reactions may be related to treatment, injection technique or both. In general, adverse reactions occur within the first few days following injection and are transient. Most adverse events reported were of mild to moderate severity.

The expected pharmacological action of botulinum toxin is a local muscle weakness. However, weakness of adjacent muscles and/or muscles remote from the site of injection has been reported. Blepharoptosis, which may be technique-related, is consistent with the pharmacological action of VISTABEL. As is expected for any injection procedure, pain/burning/stinging, oedema and/or bruising may be observed in association with the injection. Fever and flu syndrome have also been reported after injections of botulinum toxin.

b) Adverse reactions - frequency

The adverse reactions are classified by System Organ Class and frequency defined as follows: Very Common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$, $<1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); Very Rare ($<1/10,000$).

Glabellar Lines

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Infection	Uncommon
Psychiatric disorders	Anxiety	Uncommon
Nervous system disorders	Headache, paraesthesia	Common
	Dizziness	Uncommon
Eye disorders	Eyelid ptosis	Common
	Blepharitis, eye pain, visual disturbance (includes vision blurred)	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Common
	Oral dryness	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema, skin tightness	Common
	Oedema (face, eyelid, periorbital), photosensitivity reaction, pruritus, dry skin	Uncommon
Musculoskeletal and connective	Localised muscle weakness	Common

tissue disorders	Muscle twitching	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Face pain, injection site oedema, ecchymosis, injection site pain, injection site irritation	Common
	Flu syndrome, asthenia, fever	Uncommon

Crow's Feet Lines

The following adverse drug reactions were reported in the double-blind, placebo-controlled clinical studies following injection of VISTABEL 24 Units for crow's feet lines alone:

System organ class	Preferred term	Frequency
Eye disorders	Eyelid oedema	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site haemorrhage*, injection site haematoma*	Common
	Injection site pain*, injection site paraesthesia	Uncommon

**procedure-related adverse reactions*

Crow's Feet Lines and Glabellar Lines

The following adverse drug reactions were reported in double-blind, placebo-controlled clinical studies following injection of VISTABEL 44 Units (simultaneous treatment of crow's feet lines and glabellar lines):

System organ class	Preferred term	Frequency
General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma*	Common
	Injection site haemorrhage*, injection site pain*	Uncommon

**procedure-related adverse reactions*

No change was observed in the overall safety profile following repeat dosing.

c) Post-Marketing data (frequency not known)

The following adverse reactions or medically relevant adverse events have been reported since the drug has been marketed for the treatment of glabellar lines, crow's feet lines and other clinical indications:

System organ class	Preferred term
Immune system disorders	Anaphylaxis, angioedema, serum sickness, urticaria
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia
Nervous system disorders	Brachial plexopathy, dysphonia, dysarthria, facial paresis, hypoaesthesia, muscle weakness, myasthenia gravis, peripheral neuropathy, paraesthesia, radiculopathy, syncope, facial palsy
Eye disorders	Angle-closure glaucoma (for treatment of blepharospasm), strabismus, vision blurred, visual disturbance
Ear and labyrinth disorders	Hypoacusis, tinnitus, vertigo

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Aspiration pneumonia, dyspnoea, bronchospasm, respiratory depression, respiratory failure
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhoea, dry mouth, dysphagia, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, hyperhidrosis, madarosis, pruritus, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle atrophy, myalgia
General disorders and administration site conditions	Denervation atrophy, malaise, pyrexia

Adverse reactions possibly related to the spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely with botulinum toxin (e.g. muscle weakness, dysphagia, constipation or aspiration pneumonia which can be fatal) (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose of VISTABEL is a relative term and depends upon dose, site of injection, and underlying tissue properties. No cases of systemic toxicity resulting from accidental injection of botulinum toxin type A have been observed. Excessive doses may produce local, or distant, generalised and profound neuromuscular paralysis. No cases of ingestion of botulinum toxin type A have been reported.

Signs of overdose are not apparent immediately post-injection. Should accidental injection or ingestion occur, the patient should be medically supervised for several days for signs and symptoms of general weakness or muscle paralysis. Admission to hospital should be considered in patients presenting symptoms of botulinum toxin type A poisoning (generalised weakness, ptosis, diplopia, swallowing and speech disorders, or paresis of the respiratory muscles).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Muscle relaxants, peripherally acting agents,
ATC code: M03A X01.

Botulinum toxin type A (*Clostridium botulinum* neurotoxin) blocks peripheral acetylcholine release at presynaptic cholinergic nerve terminals by cleaving SNAP-25, a protein integral to the successful docking and release of acetylcholine from vesicles situated within the nerve endings leading to denervation of the muscle and therefore to a paralysis.

After injection, there is an initial rapid high-affinity binding of toxin to specific cell surface receptors. This is followed by transfer of the toxin across the plasma membrane by receptor-mediated endocytosis. Finally, the toxin is released into the cytosol. This latter process is accompanied by progressive inhibition of acetylcholine release, clinical signs are manifest within 2-3 days, with peak effect seen within 5-6 weeks of injection.

Recovery after intramuscular injection takes place normally within 12 weeks of injection as nerve terminals sprout and reconnect with the endplates.

Clinical data:

Glabellar Lines

537 patients with moderate to severe glabellar lines seen at maximum frown have been included in clinical studies.

VISTABEL injections significantly reduced the severity of glabellar lines seen at maximum frown for up to 4 months, as measured by the investigator assessment of glabellar line severity at maximum frown and by subject's global assessment of change in appearance of his/her glabellar lines seen at maximum frown. None of the clinical endpoints included an objective evaluation of the psychological impact. Thirty days after injection 80% (325/405) of VISTABEL-treated patients were considered by investigators as treatment responders (none or mild severity at maximum frown), compared to 3% (4/132) of placebo-treated patients. At this same timepoint, 89% (362/405) of VISTABEL-treated patients felt they had a moderate or better improvement, compared to 7% (9/132) of placebo-treated patients.

VISTABEL injections also significantly reduced the severity of glabellar lines at rest. Of the 537 patients enrolled, 39% (210/537) had moderate to severe glabellar lines at rest (15% had no lines at rest). Of these, 74% (119/161) of VISTABEL-treated patients were considered treatment responders (none or mild severity) thirty days after injection, compared with 20% (10/49) of placebo-treated patients.

There is limited phase 3 clinical data with VISTABEL in patients older than 65 years. Only 6.0% (32/537) of subjects were >65 years old and efficacy results obtained were lower in this population.

Crow's Feet Lines

1362 patients with moderate to severe crow's feet lines seen at maximum smile, either alone (N=445, Study 191622-098) or also with moderate to severe glabellar lines seen at maximum frown (N=917, Study 191622-099), were enrolled.

VISTABEL injections significantly reduced the severity of crow's feet lines seen at maximum smile compared to placebo at all timepoints ($p < 0.001$) for up to 5 months. This was measured by the proportion of patients achieving a crow's feet lines severity rating of none or mild at maximum smile in both pivotal studies; until day 150 (end of study) in Study 191622-098 and day 120 (end of first treatment cycle in Study 191622-099). For both investigator and subject assessments, the proportion of subjects achieving none or mild crow's feet lines severity seen at maximum smile was greater in patients with moderate crow's feet lines seen at maximum smile at baseline, compared to patients with severe crow's feet lines seen at maximum smile at baseline. [Table 1](#) summarises results at day 30, the timepoint of the primary efficacy endpoint.

In Study 191622-104 (extension to Study 191622-099), 101 patients previously randomised to placebo were enrolled to receive their first treatment at the 44 Units dose. Patients treated with VISTABEL had a statistically significant benefit in the primary efficacy endpoint compared to placebo at day 30 following their first active treatment. The response rate was similar to the 44 Units group at day 30 following first treatment in Study 191622-099. A total of 123 patients received 4 cycles of 44 Units VISTABEL for combined crow's feet and glabellar lines treatment.

Table 1. Day 30: Investigator and Patient Assessment of Crow's Feet Lines Seen at Maximum Smile - Responder Rates (% of Patients Achieving Crow's Feet Lines Severity Rating of None or Mild)

Clinical Study	Dose	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Investigator Assessment		Patient Assessment	

191622-098	24 Units (crow's feet lines)	66.7%* (148/222)	6.7% (15/223)	58.1%* (129/222)	5.4% (12/223)
191622-099	24 Units (crow's feet lines)	54.9%* (168/306)	3.3% (10/306)	45.8%* (140/306)	3.3% (10/306)
	44 Units (24 Units crow's feet lines; 20 Units glabellar lines)	59.0%* (180/305)	3.3% (10/306)	48.5%* (148/305)	3.3% (10/306)

*p < 0.001 (VISTABEL vs placebo)

Improvements from baseline in subject assessment of the appearance of crow's feet lines at maximum smile were seen for VISTABEL (24 Units and 44 Units) compared to placebo, at day 30 and at all timepoints following each treatment cycle in both pivotal studies (p < 0.001).

Treatment with VISTABEL 24 Units also significantly reduced the severity of crow's feet lines at rest. Of the 528 patients treated, 63% (330/528) had moderate to severe crow's feet lines at rest at baseline. Of these, 58% (192/330) of VISTABEL-treated patients were considered treatment responders (none or mild severity) thirty days after injection, compared with 11% (39/352) of placebo-treated patients.

Improvements in subjects' self-assessment of age and attractiveness were also seen for VISTABEL (24 Units and 44 Units) compared to placebo using the Facial Line Outcomes (FLO-11) questionnaire at the primary timepoint of day 30 (p<0.001) and at all subsequent timepoints in both pivotal studies.

In the pivotal studies, 3.9% (53/1362) of patients were older than 65 years of age. Patients in this age group had a treatment response as assessed by the investigator, of 36% (at day 30) for VISTABEL (24 Units and 44 Units). When analysed by age groups of ≤50 years and >50 years, both populations demonstrated statistically significant improvements compared to placebo. Treatment response for VISTABEL 24 Units, as assessed by the investigator, was lower in the group of subjects >50 years of age than those ≤50 years of age (42.0% and 71.2%, respectively).

Overall VISTABEL treatment response for crow's feet lines seen at maximum smile is lower (60%) than that observed with treatment for glabellar lines seen at maximum frown (80%).

916 patients (517 patients at 24 Units and 399 patients at 44 Units) treated with VISTABEL had specimens analysed for antibody formation. No patients developed the presence of neutralising antibodies.

5.2 Pharmacokinetic properties

a) General characteristics of the active substance:

Distribution studies in rats indicate slow muscular diffusion of ¹²⁵I-botulinum neurotoxin A complex in the gastrocnemius muscle after injection, followed by rapid systemic metabolism and urinary excretion. The amount of radiolabeled material in the muscle declined with a half-life of approximately 10 hours. At the injection site, the radioactivity was bound to large protein molecules, whereas in the plasma it was bound to small molecules, suggesting rapid systemic metabolism of the substrate. Within 24 hours of dosing, 60% of the radioactivity was excreted in the urine. Toxin is probably metabolised by proteases and the molecular components recycled through normal metabolic pathways.

Classical absorption, distribution, biotransformation and elimination (ADME) studies on the active substance have not been performed due to the nature of this product.

b) Characteristics in patients:

It is believed that at therapeutic doses, low systemic distribution of VISTABEL occurs. Clinical studies using single fibre electromyographic techniques have shown increased electrophysiologic neuromuscular activity in muscles distant to the injection site, with no associated clinical signs or symptoms.

5.3 Preclinical safety data

In reproductive studies in mice, rats, and rabbits, embryo toxicity was observed with high doses (delayed ossification and reduced foetal bodyweight). No teratogenic effects were observed in these species. In rats adverse effects on male fertility and female estrous cycling and fertility occurred only at high doses.

Studies on acute toxicity, repeated dose toxicity, local tolerance, mutagenicity, antigenicity and blood compatibility did not show unusual adverse local or systemic effects at clinically relevant dose levels.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sodium chloride

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product should not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution, immediate use of the solution is recommended; However, physicochemical stability for 24 hours between +2°C and 8°C has been demonstrated.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

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

6.5 Nature and contents of container

Powder in a vial (Type I glass) fitted with a stopper (chlorobutyl rubber) and a seal (aluminium);
Vial of 50 Allergan Units of Botulinum toxin type A – pack of one or pack of two

NOT ALL PACK SIZES MAY BE MARKETED

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis. VISTABEL has to be reconstituted with a 0.9% preservative free sodium chloride solution for injection. As per the dilution table below, the requested amount of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection has to be drawn up into a syringe in order to obtain a reconstituted solution at a concentration of 4 Units/0.1 ml;

Amount of solvent added (0.9% sodium chloride solution) to a 50 Units vial	Resulting dose (Units per 0.1 ml)
1.25 ml	4.0 Units

The central part of the rubber cap has to be cleaned with alcohol.

To avoid VISTABEL denaturation, the solution is prepared by injecting the solvent slowly into the vial and by gently rotating the vial avoiding bubble formation. The vial has to be discarded if the vacuum does not pull the solvent into the vial. Once reconstituted, the solution should be visually inspected prior to use. Only clear, colourless to slightly yellow solution without particles should be used.

It is mandatory that VISTABEL is used for one single patient treatment only during a single session.

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

Immediately after use, and prior to disposal, unused reconstituted VISTABEL solution in the vial and/or the syringe must be inactivated, with 2 ml of dilute sodium hypochlorite solution at 0.5% or 1% and should be disposed of in accordance with local requirements.

Used vials, syringes, and materials should not be emptied and must be discarded into appropriate containers and disposed of as a Medical Biohazardous Waste in accordance with local requirements.

Recommendations in the event of an accident when handling botulinum toxin.

In the event of an accident when handling the product, whether in the vacuum-dried state or reconstituted, the appropriate measures described below must be initiated immediately.

- The toxin is very sensitive to heat and certain chemical agents
- Any spillage must be wiped up: either with an absorbent material soaked in a solution of sodium hypochlorite (Javel solution) in the case of the vacuum-dried product, or with a dry absorbent material in the case of the reconstituted product.
- Contaminated surfaces must be cleaned with an absorbent material soaked in a solution of sodium hypochlorite (Javel solution) and then dried.
- If a vial is broken, carefully collect up the pieces of glass and wipe up the product as stated above, avoiding cutting the skin.
- If splashed, wash with a solution of sodium hypochlorite and then rinse thoroughly with plenty of water.
- If splashed into the eyes, rinse one's eyes thoroughly with plenty of water or with an eye wash solution.
- If the operator injures himself (cuts, pricks himself), proceed as above and take the appropriate medical steps according to the dose injected.

This instruction for use and handling, and disposal should be strictly followed.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<[To be completed nationally]>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(s)

<[To be completed nationally]>

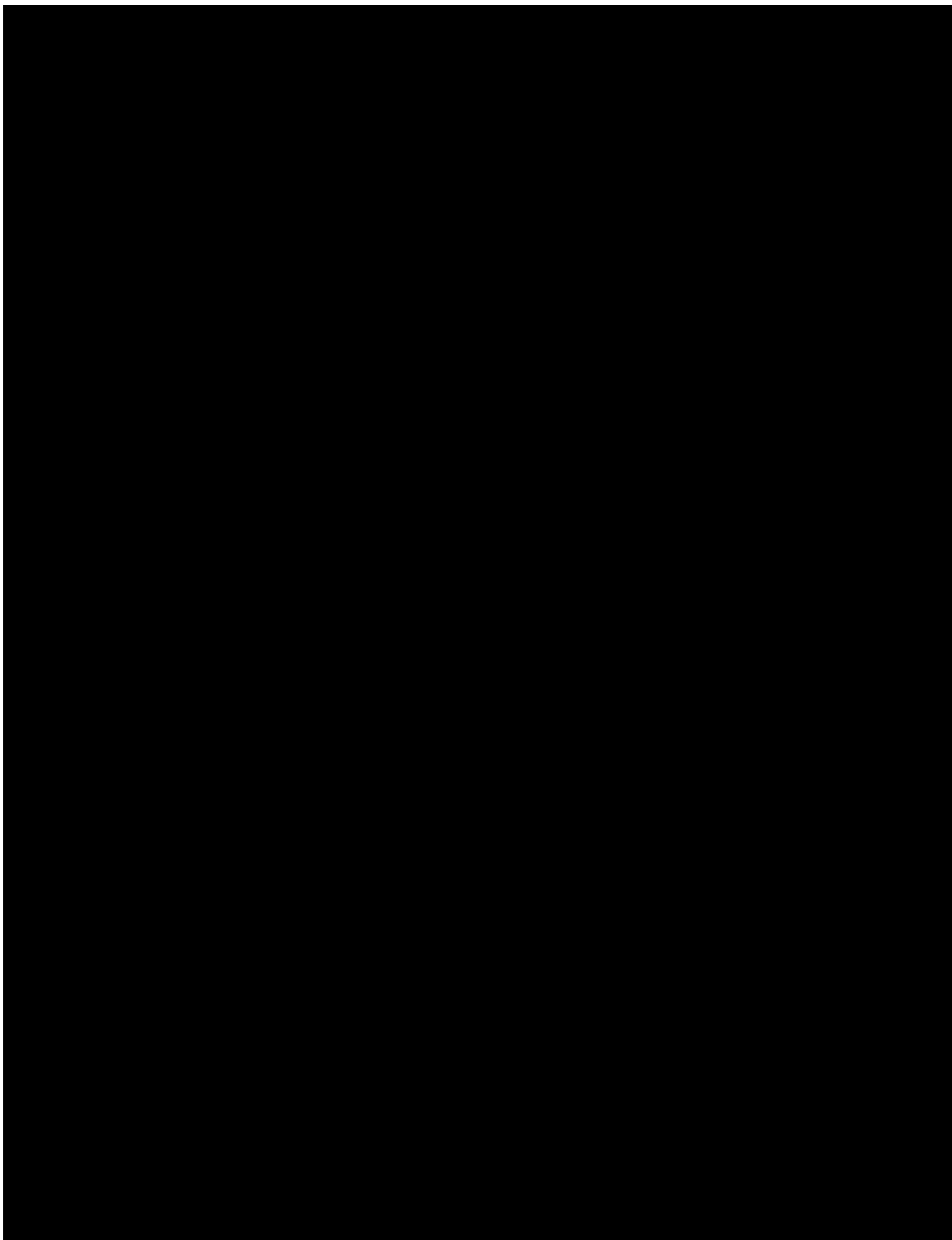
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<[To be completed nationally]>

4 COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)



1.7 同種同効品一覧表

現在国内には、本剤の申請効能を有する同種同効品はない。

1.8.1 添付文書（案）

※ ※2016 年 XX 月改訂（第 7 版）（―：改訂箇所）
※2015 年 4 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号	871229
------------	--------

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）

承認番号	22100AMX00398
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2009 年 2 月
国際誕生	1989 年 12 月

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

A 型ボツリヌス毒素製剤

ボトックスビスタ[®] 注用50単位

BOTOX Vista[®] Injection

【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]

【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）及びヒツジ（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

【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：

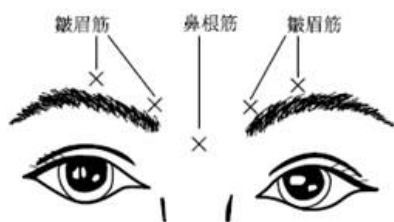
通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 10～20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位（合計 4 部位）及び鼻根筋 1 部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 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）

<注射部位>

(図 1)

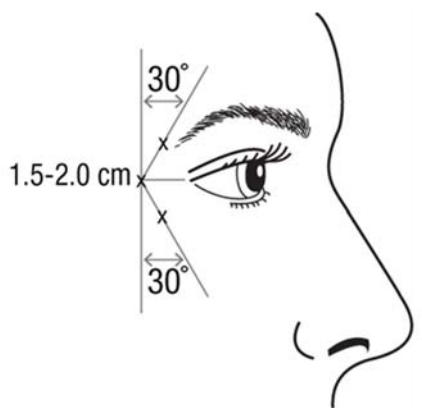


目尻の表情皺：

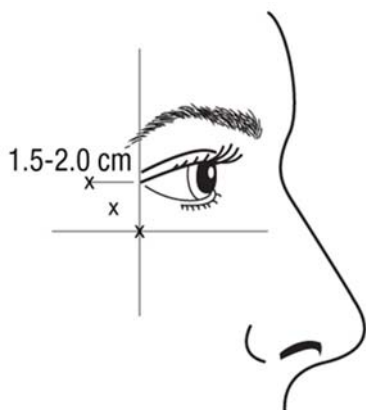
通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 12~24 単位を左右の眼輪筋の外側に各 3 部位（合計 6 部位）に均等に分割して筋肉内注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図 2 のように投与する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図 3 のように投与する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

<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、目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、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症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 ヶ月で消失し、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 ヶ月の間に呼吸困難、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 ヶ月は避妊する。〔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、観察を十分にし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。
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、トリヘキソフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

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ため、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（睫毛眉毛脱落症を含む）	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。が発現したという報告がある。[「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、適用部位の筋肉内へのみ注射すること。

(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
1.25 mL	4.0 単位/0.1mL
2.5 mL	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。

【薬物動態】¹⁾

(参考)

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

【臨床成績】

眉間の表情皺

国内7施設で実施された一般臨床試験及び国内8施設で実施された第Ⅲ相試験及び国内28施設で実施された長期投与試験において、本剤10単位及び20単位の単回投与4週間後の改善率は下記のとおりである。

各臨床試験では、最大緊張時の眉間の皺の程度が中等度以上の症例を対象とした。最大緊張時の皺の程度評価は、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で行い、「なし」又は「軽度」と評価された症例を改善例とした。

試験名	改善率（改善例数／評価例数）		
	10 単位群	20 単位群	プラセボ群
一般臨床試験	-	92.6% (113/122)	-
第Ⅲ相試験	86.4% (38/44)	88.6% (39/44)	0% (0/48)
長期投与試験*	92.2% (166/180)	95.1% (174/183)	-

* 初回投与4週後の結果

また、長期投与試験（本剤を1回に10単位又は20単位投与し、最大5回まで反復投与）において、各投与回の4週間後の改善率はいずれも90%以上を示し、初回投与後最大緊張時の眉間の皺の程度が中等度以上に復するまでの期間（平均効果持続期間）は10単位群で13.3±6.37週（評価例数178例）、20単位群で15.6±7.00週（評価例数175例）であった。

目尻の表情皺

国内21施設で実施された第Ⅲ相試験において、本剤12単位及び24単位の目尻の表情皺への単回投与後30日目の改善率は下記のとおりである。

各臨床試験では、最大緊張時の目尻の皺の程度が中等度以上の症例を対象とした。最大緊張時の皺の程度評価は、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で行い、「なし」又は「軽度」と評価された症例を改善例とした。

試験名	改善率（改善例数／評価例数）		
	12 単位群	24 単位群	プラセボ群
第Ⅲ相試験*	56.5%(56/99)	68.3%(71/104)	8.2%(8/97)

* 初回投与後30日目の結果

第Ⅲ相試験（本剤を1回に12単位又は24単位投与し、最大5回まで反復投与）において、各投与回後30日目の改善率はいずれも40%以上を示した。最大緊張時の目尻の皺の程度が中等度以上に復するまでの期間（効果持続期間中央値）は、12単位群で85.0±30.07日（評価例数99例）、24単位群で95.0±47.22日（評価例数104例）であった。

第Ⅲ相試験（本剤を1回に目尻の皺に12単位又は24単位及び眉間の皺に20単位を同時投与し、最大4回まで反復投与）において、各投与回後30日目に目尻の皺の程度評価が「なし」又は「軽度」であった改善例の割合は80%以上を示した。

【薬効薬理】²⁾⁻⁴⁾

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用²⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用³⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘（錘内筋）で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、 α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘（錘内筋）ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素（Botulinum Toxin Type A）

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤使用後の安全・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】

ボトックスビスタ注用 50 単位：50 単位×1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：分布に関する試験
- 2) 社内資料：薬効薬理試験
- 3) R. Aoki et al. : Eur J Neurol, 2, 3-9 (1995)
- 4) 社内資料：薬効薬理試験

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

お客様相談窓口

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）

・ボトックスビスタ注用 50 単位の廃棄方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

薬液の触れた器具等も同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

製造販売元：

アラガン・ジャパン株式会社

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

65 歳未満の成人の目尻の表情皺

1.8.2.2 設定根拠

(1) 目尻の表情皺

目尻の表情皺（CFL、「カラスの足あと」ともいう）は、眼輪筋そのものの収縮（目を細める）や周辺にある頬や口のより大きな筋肉の動き（微笑）によって目の外角（外眼角）周辺に生じる。CFL の下層にある眼輪筋は、眼瞼の閉眼を司る広く薄い筋肉である。目を取り囲み保護している組織は血管が多く、眼瞼の皮膚は繊細である。本剤を外側眼輪筋に注射すると、表情筋の収縮が阻害されることにより、表情皺の形成が抑制される。

(2) 効能・効果の設定根拠

今般、承認申請を行う「目尻の表情皺」の効能・効果については、2015 年 10 月現在、カナダ、オーストラリア、米国、フランスなど 66 箇国で承認されている。

米国では、2 つの第 2 相試験 [191622-512 試験（以下、「512 試験」という）及び 191622-514 試験（以下、「514 試験」という）]、2 つの第 3 相試験 [191622-098 試験（以下、「098 試験」という）及び 191622-099 試験（以下、「099 試験」という）] 及び第 3 相継続試験 [191622-104 試験（以下、「104 試験」という）] を実施し、2013 年 9 月に本剤 24 単位による CFL 治療の承認を取得した。099 試験と 104 試験を合わせて、本剤による CFL のみの治療及び CFL と眉間の表情皺（GL）の同時治療の、1 年間で 4 回の治療サイクルに関する長期安全性及び有効性のデータが得られた。

表 1.8.2.2-1 に、098、099 及び 104 の各試験の 30 日目において、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価に基づき主要評価項目を達成した被験者の割合を示す。これらの試験での主要評価項目は、最初の治療サイクルの 30 日目において、治験責任（分担）医師の評価による最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善することであった。

表 1.8.2.2-1 治験責任（分担）医師による評価で 30 日目に主要評価項目を達成した被験者の割合（海外試験の ITT 解析対象集団）

	098 試験			099 試験			104 試験		
			P 値			P 値			P 値
	本剤 24 単位群 (N=222)	プラセボ 群 (N=223)	24 単位 vs プラ セボ ^a	本剤 24 単位群 (N=306)	プラセボ 群 (N=306)	24 単位 vs プラ セボ ^a	本剤 24 単位群 (N=223)	プラセ ボ群 (N=95)	24 単位 vs プラ セボ ^a
30 日目のレスポンスの割合	66.7%	6.7%	<0.001	54.9%	3.3%	<0.001	56.5%	1.1%	<0.001
治療サイクル	1			1			3 (099 試験と 104 試験の総合)		

a 治療間比較の p 値は、治験実施施設により階層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

本邦では、本剤による CFL の治療は 2 つの第 3 相試験 [191622-114 試験（以下「114 試験」という）及び 191622-122 試験（以下、「122 試験」という）] において評価した。

国内試験の結果：有効性

第 3 相試験（114 試験）

114 試験は、最大緊張時に中等度から高度の CFL を有する被験者に本剤 24 単位及び 12 単位を投与したときの安全性と有効性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間第 3 相試験であった。本試験のデザインは、2011 年 12 月 12 日に実施した対面助言での PMDA の見解に基づいて設定された。

114 試験では、最初の治療サイクルの 30 日目の主要評価時点において、有効性の評価項目の全てについて、本剤 24 単位と 12 単位のいずれも、CFL の治療としてプラセボより優れていた（2.7.3：臨床的有效性の概要 表 2.1.2-1）。主要評価項目及び副次的評価項目について、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、レスポンスの割合が高かった。同様の有効性パターンが最大 5 回の治療サイクル（プラセボ対照のサイクル 2 回、その後本剤の最大 3 回のサイクル）で認められた。

本試験での本剤 24 単位群の結果は、本剤 24 単位の単一用量で CFL のみの治療を実施した海外第 3 相試験の結果と一致するものであった（表 1.8.2.2-2）。

表 1.8.2.2-2 114 試験の主要有効性結果：FWS-A 又は FWS を用いた治験責任（分担）医師の評価において、治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

国内 114 試験					
本剤 24 単位群 (N = 104)	本剤 12 単位群 (N = 99)	プラセボ群 (N = 97)	p 値		
			24 単位 対 プラセボ ^a	12 単位 対 プラセボ ^a	24 単位 対 12 単位 ^a
68.3%	56.6%	8.2%	< 0.001	< 0.001	0.056

N = 被験者数

a 治療間比較の p 値は、治験実施施設により階層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

第 3 相試験（122 試験）

122 試験は、最大緊張時に中等度から高度の CFL 及び GL を有する被験者を対象として本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位）を評価した、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間第 3 相試験であった。反復投与後の有効性及び安全性を検討した。

114 試験で得られた良好な有効性の結果は、CFL に対して 24 単位及び 12 単位及び GL に対して 20 単位（GL に対する国内最高承認用量）を用いた CFL と GL の同時治療（44 単位及び 32 単位：[CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位]）を実施した、122 試験でみられた同様の有効性により裏付けられた。

本試験ではプラセボ治療を実施しなかったため、本剤群間で比較を行った。全体として、GL と同時治療したときの CFL に対する有効性は、本剤 44 単位のみを評価した海外第 3 相

試験（099 試験及び 104 試験）で CFL と GL の同時治療を受けた群でみられた有効性と一致していた（2.7.3：臨床的有效性の概要 表 2.1.3-1 及び表 2.2.3-1）。

本剤の CFL に対する臨床開発プログラムの全ての試験において、「ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が『中等度』又は『高度』から治療サイクル 1 の 30 日目に『軽度』又は『なし』への改善」と定義した有効性の主要評価項目について、本剤による CFL 治療はプラセボを上回った（ $p < 0.001$ ）。主要評価時点では、全ての副次的及びその他の評価項目も同様に達成された。これらの有効性に関する結果は、反復治療（114 試験で最大 5 回）を通して一貫して維持された。本剤による CFL と GL の同時治療を実施した臨床試験において、反復投与（122 試験で最大 4 回）による本剤の CFL 治療の有効性を裏付ける根拠が示された。

国内試験の結果：安全性

本剤による CFL 治療の安全性は、日本人被験者 300 例を対象に本剤 24 単位及び 12 単位による CFL の反復治療を評価した 114 試験により主に特徴づけられたものである。114 試験では、最大 2 回の治療サイクル（第 1 期、6 箇月間）で本剤とプラセボとの比較を行った後、再治療基準を満たした全ての被験者に最大 3 回の治療サイクル（第 2 期、7 箇月間）で本剤を投与した。したがって、総投与期間は 13 箇月で最大 5 回の治療サイクルとなった。

本剤による CFL と GL の同時治療の安全性は、日本人被験者 100 例を対象に本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位）による CFL と GL の同時反復治療を評価した 122 試験で主に特徴づけられた。122 試験ではプラセボ対照は設けなかった。全ての被験者が、13 箇月にわたり最大 4 回の治療サイクルで本剤の投与を受けた。

試験デザイン及び総投与量の違いにより、本剤の国内第 3 相試験の安全性データは併合せず、用量別に並列して示す。安全性の解析は全て、治験薬の少なくとも 1 回の投与を受けた全ての被験者から成る安全性解析対象集団について実施した。114 試験では、ITT 解析対象集団の全ての被験者が安全性解析対象集団に含まれた（ $N = 300$ ）。122 試験では、1 例が 1 日目の治療前に中止した（ITT 解析対象集団： $N = 101$ 、安全性解析対象集団： $N = 100$ ）。

全体として、治験治療下で発現した有害事象（治験責任[分担]医師により治験薬により生じた可能性ありと判断された事象）と本剤による治療との間に、一貫した時間相関性又は用量相関性はなかった。安全性懸念事項の可能性を示唆するような有害事象のパターンや徴候は認められなかった。

114 試験及び 122 試験において、いずれかの試験で本剤を投与した被験者全体の 54.6%（215/394 例）に治療後少なくとも 1 件の TEAE が発現した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）：

- 本剤 44 単位群（CFL と GL の同時治療）：61.7%（29/47 例）
- 本剤 32 単位群（CFL と GL の同時治療）：56.6%（30/53 例）
- 本剤 24 単位群（CFL のみの治療）：47.0%（71/151 例）
- 本剤 12 単位群（CFL のみの治療）：59.4%（85/143 例）
- プラセボ群（CFL のみの治療）：35.1%（34/97 例）

全体として、TEAE の発現率は反復投与とともに減少した。

最も多くみられた TEAE は、一般的に観察される疾患（例：鼻咽頭炎及び頭痛）又は注射により血管領域によく発現する事象（例：注射部位出血及び注射部位内出血）であり（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）、既承認の本剤 20 単位による GL 治療の臨床試験における安全性プロファイルと一致していた。

計 24 件の TEAE が治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、その内訳は本剤群に 21 件（5.3% [21/394 例]）及びプラセボ群に 3 件（3.1% [3/97] 例）であった。計 12 件の重篤な TEAE が、本剤群の 2.8%（11/394 例）及びプラセボ群の 1.0%（1/97 例）に報告された。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE はなく（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）、死亡例もなかった。本剤群の計 4 例（1.0% [4/394 例]）が有害事象により試験を中止した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）。

全体として、本剤に対する国内第 3 相試験における安全性プロファイルは、先行した海外試験と一致していた。本剤 24 単位と 12 単位で安全性プロファイルは同様であった。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量

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 1 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 2 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 ヶ月以内の再投与は避けること。

<注射部位>

図 1

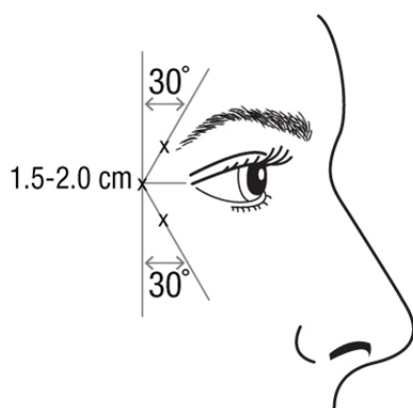
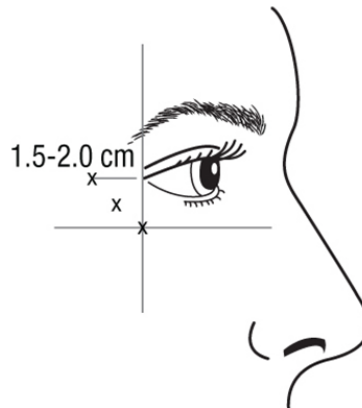


図 2



1.8.3.2 設定根拠

(1) 用量・用法の設定根拠

目尻の表情皺

米国で承認されている CFL に対する本剤の用量・用法は以下の通り：「0.1mL（4 単位）ずつ左右各 3 部位（合計 6 部位）に、合計 24 単位（片側 12 単位）となるように注射する」。

海外第 2 相試験（512 試験及び 514 試験）では、本剤の 6 単位（片側 3 単位）から 36 単位（片側 18 単位）までの複数の用量を評価した。512 試験において、本剤 6 単位の有効性が十分でないことが示されたため、本用量は 514 試験では評価しなかった。512 試験及び 514 試験の両方において、本剤 24 単位と 36 単位に同様の有効性プロファイル及び、許容可能な安全性プロファイルがみられた。しかし、被験者の報告によるアウトカム評価（PRO）において、本剤 24 単位は 36 単位に比べてレスポンスの割合が高かった。本剤 12 単位もまた安全で忍容性が良好であったが、ほとんどの評価項目、またほとんどの評価時点において、24 単位及び 36 単位に比べて有効性が低かった。これらのデータに基づき、本剤 24 単位が、海外第 3 相臨床試験において CFL の治療として評価する用量として選択された。

今般の追加効能・効果申請での CFL に対する用法・用量は、国内第 3 相試験（114 試験及び 122 試験）の結果に基づき設定された。国内臨床試験には、中等度から高度の CFL を有する計 401 例の被験者が登録された。2 つの無作為化、二重盲検第 3 相試験では、本剤 24 単位及び 12 単位による CFL のみの治療（CFL、N = 300、114 試験）及び CFL と既承認の GL の同時治療（CFL+GL、N = 101、122 試験）を評価した。

国内試験の結果：有効性

(1) 有効性の評価変数及び解析方法

国内第 3 相試験で用いられた有効性の評価尺度は、海外第 3 相試験で用いられたものと同一であった。有効性の主要評価変数は、国内試験及び海外試験でそれぞれアジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS-A）及び写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）を用いて治験責任（分担）医師が評価した被験者の CFL の程度に基づくものであった。これは、本剤の GL に対する開発プログラムにおける有効性の主要評価変数と同じであった。FWS-A 及び FWS のデータをさらに解析し、副次的及びその他の評価変数とした。PRO データを様々な検査済みの測定法により収集し、副次的又はその他の評価変数として解析した。CFL と GL の同時治療を実施した試験では、同様の尺度を使用して GL に対する有効性データを収集した。

国内第 3 相試験について、114 試験で実施した主要及び非主要有効性解析はすべて 122 試験においても実施した。しかし、122 試験では、試験の目的が CFL と GL の同時治療（本剤 44 単位及び 32 単位）の有効性及び安全性を特徴づけることであったため、いずれの評価項目も主要又は副次的有効性評価項目とはしなかった。

本剤による CFL 治療を評価した第 3 相試験の全てについて、全ての有効性の解析は、受けた治療に関わらずいずれかの治療に無作為割り付けされた全ての被験者から成る intent-to-treat (ITT) 解析対象集団について実施した。CFL 治療の第 3 相試験全てにおいて、主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目とした。

(2) 有効性評価項目

114 試験の主要評価項目である、「治験責任（分担）医師の評価によるベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が『中等度』又は『高度』から治療サイクル 1 の 30 日目に『軽度』又は『なし』への改善」は達成された。本剤 24 単位と 12 単位の両用量とも、プラセボを上回る（ $p < 0.001$ ）有効性を示した。本剤 24 単位は、本剤 12 単位を数値的に上回る有効性の反応を、主要評価時点である治療サイクル 1 の 30 日目（本剤 24 単位群：68.3%、本剤 12 単位群：56.6%）及び 90 日目までのその他全ての評価時点で示した。

表 1.8.3.2-1 114 試験の主要有効性結果：FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において、治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」への改善（ITT 解析対象集団）

	T1 1 週目	T1 2 週目	T1 30 日目	T1 60 日目	T1 90 日目
本剤 24 単位群	59.6%*	66.3%*	68.3%*	48.1%*	32.7%*
本剤 12 単位群	42.4%*	56.6%*	56.6%*	35.4%*	17.2%**
プラセボ群	6.2%	8.2%	8.2%	8.2%	3.1%

T1 = 治療サイクル 1

* = $p < 0.001$ （対プラセボ）；** = $p = 0.001$ （対プラセボ）

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1.1

114 試験における本剤 24 単位群の結果は、海外第 3 相試験の主要な有効性の結果と一致するものであった（表 1.8.3.2-2）。

表 1.8.3.2-2 海外 098 試験及び 099 試験との比較における 114 試験の主要有効性結果：FWS-A 又は FWS を用いた治験責任（分担）医師の評価において、治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

国内 114 試験						海外 098 試験			海外 099 試験		
p 値						p 値			p 値		
本剤 24 単位群 (N = 104)	本剤 12 単位群 (N = 99)	プラセボ群 (N = 97)	24 単位 対プラセボ ^a	12 単位 対プラセボ ^a	24 単位 対 12 単位 ^a	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	24 単位 対プラセボ ^b	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	24 単位 対プラセボ ^b
68.3%	56.6%	8.2%	<0.001	<0.001	0.056	66.7%	6.7%	<0.001	54.9%	3.3%	<0.001

a 治療間比較の p 値は、最大緊張時の CFL の程度により階層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

b 治療間比較の p 値は、治験実施施設により階層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

出典：2.7.3 臨床的有效性の概要 表 3.2.1-1

(3) 非主要評価項目

● 副次的評価項目

114 試験の副次的評価項目は全て達成された。本剤 24 単位と 12 単位の両用量とも、FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価と被験者の報告によるアウトカム評価のいずれにおいても、プラセボを上回る（ $p < 0.001$ ）有効性を示した。副次的評価項目のそれぞれについて、本剤 24 単位は 12 単位を上回る有効性の反応を示した。全ての副次的評価項目の結果が、治療サイクル 1 の 90 日目までのほぼ全ての評価時点において、統計学的に有意（ $p \leq 0.05$ ）であった。データにより、治験責任（分担）医師及び被験者はいずれも、異なる有効性の評価尺度を用いたにもかかわらず、本剤による CFL 治療の良好な効果を同様に報告していたことが示された。副次的評価項目のそれぞれについて、結果は海外第 3 相試験と一致していた（2.7.3：臨床的有效性の概要 3.2.2 項）。

114 試験のその他全ての評価項目は達成され、本剤 24 単位及び 12 単位のプラセボに対する優位性が示された。特定の質問に対する被験者の回答に基づく効果発現までの時間の中央値は、本剤の両用量とも、治療サイクル 1 後 3.0 日であった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.1.2-1）。全体として、その他の有効性評価項目に関する結果は海外第 3 相試験と一致していた（2.7.3：臨床的有効性の概要 3.2.2 項）。

(4) CFL と GL の同時治療（CFL+GL）の有効性

122 試験について、初回治療サイクルの 30 日目の CFL に対する主要な有効性の結果を表 1.8.3.2-3 に示す。本試験ではプラセボを対照としなかったため、比較は本剤の用量間で行った。全体として、GL と同時治療したときの CFL に対する有効性は、海外 099 試験及び 104 試験で CFL と GL の同時治療を受けた群にみられた有効性と一致していた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.2.2-1 及び表 2.2.3-1）。

表 1.8.3.2-3 122 試験の有効性結果：FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において、治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	T1 1 週目	T1 2 週目	T1 30 日目	T1 60 日目	T1 90 日目
本剤 44 単位群	83.3%	89.6%	89.6%	81.3%	56.3%
本剤 32 単位群	83.0%*	88.7%	84.9%	73.6%	49.1%

T1 = 治療サイクル 1

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1

(5) 効果の持続及び／又は耐薬性

114 試験及び 122 試験では以下に示す同様の再投与基準を設け、被験者が満たした場合に反復投与を実施した：CFL の程度が中等度以上（122 試験では、さらに GL の程度が中等度以上）に戻る；前回の治療から少なくとも 3 箇月（84 日）経過している；妊娠尿検査の結果が陰性（妊娠可能な女性被験者）。CFL のみの治療を実施した 114 試験では、被験者は最大 5 回の治療サイクルを受けた。CFL と GL の同時治療を実施した 122 試験では、被験者は最大 4 回の治療サイクルを受けた。両試験において、本剤による治療の有効性のパターンは同様であった：有効性は治療後 2 週目又は 30 日目にピークに達し、その後徐々に消失した；改善は、おおむね治療後 90 日まで持続した（2.7.3：臨床的有効性の概要 5.2 項）。114 試験では、本剤 24 単位に、本剤 12 単位を上回る有効性の反応が最大 5 回の治療サイクルで一貫してみられた。

● 効果の持続

114 試験では、治療効果の持続時間は、海外第 3 相試験と一致する統計手法を用い、初回の治療サイクルについて算出した。初回治療サイクルの後は、治験実施計画書に規定した再投与基準（CFL の程度が中等度以上に戻る等）により被験者ごとに異なる時点で再治療を受けることができたため、治療効果の持続は被験者によって異なった。

治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」への改善と定義した、有効性の主要評価項目について、本剤群でみられた効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群で 95.0 日及び本剤 12 単位群で 85.0 日であった（表 1.8.3.2-4）。月単位に換算すると（1 箇月を 30 日とする）、この効果持続時間は本剤 24 単位群が 3.2 箇月、本剤 12 単位群は 2.8 箇月となった。最大緊張時の程度が 1 段階以上改善と定義した場合のレスポンスについて、効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群と 12 単位群でそれぞれ 118.0 日及び 92.0 日であり、月に換算するとそれぞれ 3.9 箇月及び 3.1 箇月であった。最大緊張

時の程度の 1 段階以上の改善は、治験責任（分担）医師と被験者の両方が知覚できるほどの改善の度合いを表しているため、臨床的に重要と考えられた（Lowe et al, 2005）。レスポnderを平静時の程度が 1 段階以上と定義した場合は、センサリング（中途打ち切り）を行ったことにより、各投与群でのレスポnderの割合が少なくなってしまう、結論を導き出すことはできなかった。しかし、最大緊張時におけるレスポnderの定義の両方において、本剤 24 単位による効果持続時間は 12 単位よりも長く、24 単位による効果は承認された投与間隔である 3 箇月以上持続した。

国内 114 試験で本剤 24 単位に報告された効果持続時間は、海外試験と同様であった。同一のレスポnder定義を用いた場合の 098 試験での効果持続時間は若干長く（4 時間以上）、一方 099 試験では同程度（3～4 箇月）であった（表 1.8.3.2-4）。

表 1.8.3.2-4 海外 098 試験及び 098 試験との比較における 114 試験の結果：Kaplan-Meier 法により推定した治療サイクル 1 における効果持続時間（ITT 解析対象集団）

評価項目	国内 114 試験		海外 098 試験	海外 099 試験
	本剤 24 単位群 (N = 104)	本剤 12 単位群 (N = 99)	本剤 24 単位群 (N = 222)	本剤 24 単位群 (N = 306)
最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度				
N（レスポnderの数）	71	56	146	168
中央値（日数）	95.0	85.0	118.0	91.0
95% CI	85.0, 115.0	65.0, 92.0	97.0, 121.0	86.0, 93.0
N（打ち切り例 ^a ）	0	1	23	26
最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善				
N（レスポnderの数）	84	75	190	239
中央値（日数）	118.0	92.0	125.0	119.0
95% CI	95.0, 127.0	91.0, 113.0	120.0, 146.0	113.0, 120.0
N（打ち切り例 ^a ）	26	24	61	81
平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善				
N（レスポnderの数）	61	41	141	182
中央値（日数）	120.0	155.0	137.0	120.0
95% CI	92.0, 148.0	113.0, NA	120.0, 148.0	120.0, 121.0
N（打ち切り例 ^a ）	31	31	50	77

持続時間＝治験薬投与からノンレスポnderに戻るまでの日数。持続時間は、治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポnderについてのみ算出した。治療サイクル 1 の 30 日目の前に治験を終了した被験者は除外した。

a 治療サイクル 1 の終了に至り、治療サイクル 1 の 90 日目以降の値が欠測している又はノンレスポnderになる前に治験を終了したレスポnderは打ち切りとした。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要 表 5.1-1

● 反復投与の有効性

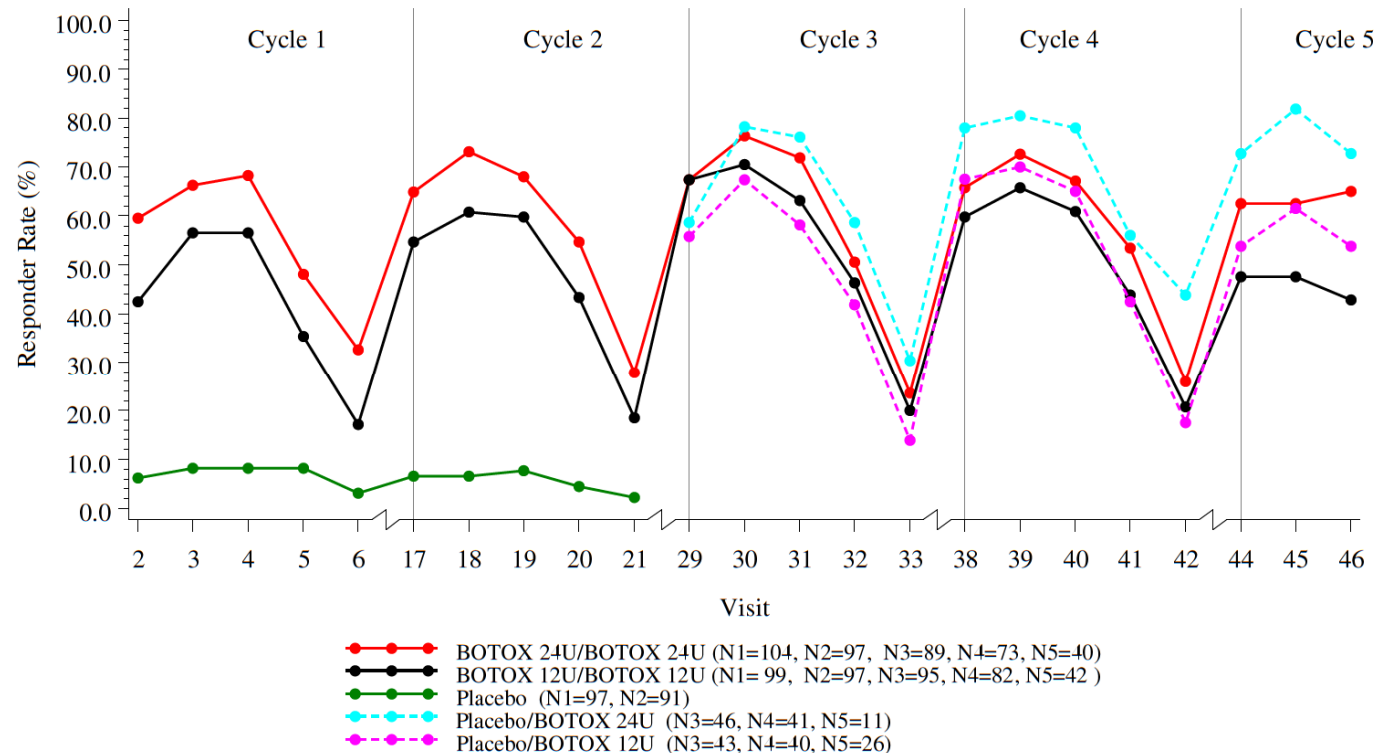
レスポnderの定義を、FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善した被験者と定義した場合、本剤群の有効性パターンは各治療サイクルで同様であった。レスポnderの定義を、FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において最大緊張時及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義してさらに解析した結果を、2.7.3：臨床的有効性の概要に記載する。

結果が同一であった治療サイクル 3 の 1 週目を除いて、本剤 24 単位群は、12 単位群に比べてより大きな反応を一貫して示した（図 1.8.3.2-1）（5.3.5.1：114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1）。プラセボ非対照の治療サイクル（3、4 及び 5）では、プラセボ／本剤 24

単位群はプラセボ／本剤 12 単位群に比べて、又、本剤 24 単位／本剤 24 単位群は本剤 12 単位／12 単位群に比べて、レスポnderの割合が一貫して高かった。これは、本剤 24 単位による有効性が 12 単位を上回った最初の 2 回の治療サイクルの結果と一致していた。全体として、122 試験における反復投与の有効性パターンは、114 試験と一致していた。

反復投与の有効性に関するこれらの所見は、被験者が 1 年間で最大 4 回の治療サイクルを受けた海外第 3 相試験（099 試験及び 104 試験）と一致していた（2.7.3：臨床的有效性の概要 表 5.2.1-1～表 5.2.2.4-1、表 6.1-2）。

図 1.8.3.2-1 反復投与の有効性の結果：FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（治療サイクル別）（114 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；U = 単位

N1、N2、N3、N4 及び N5 は、それぞれ治療サイクル 1、2、3、4 及び 5 の被験者数を示す。

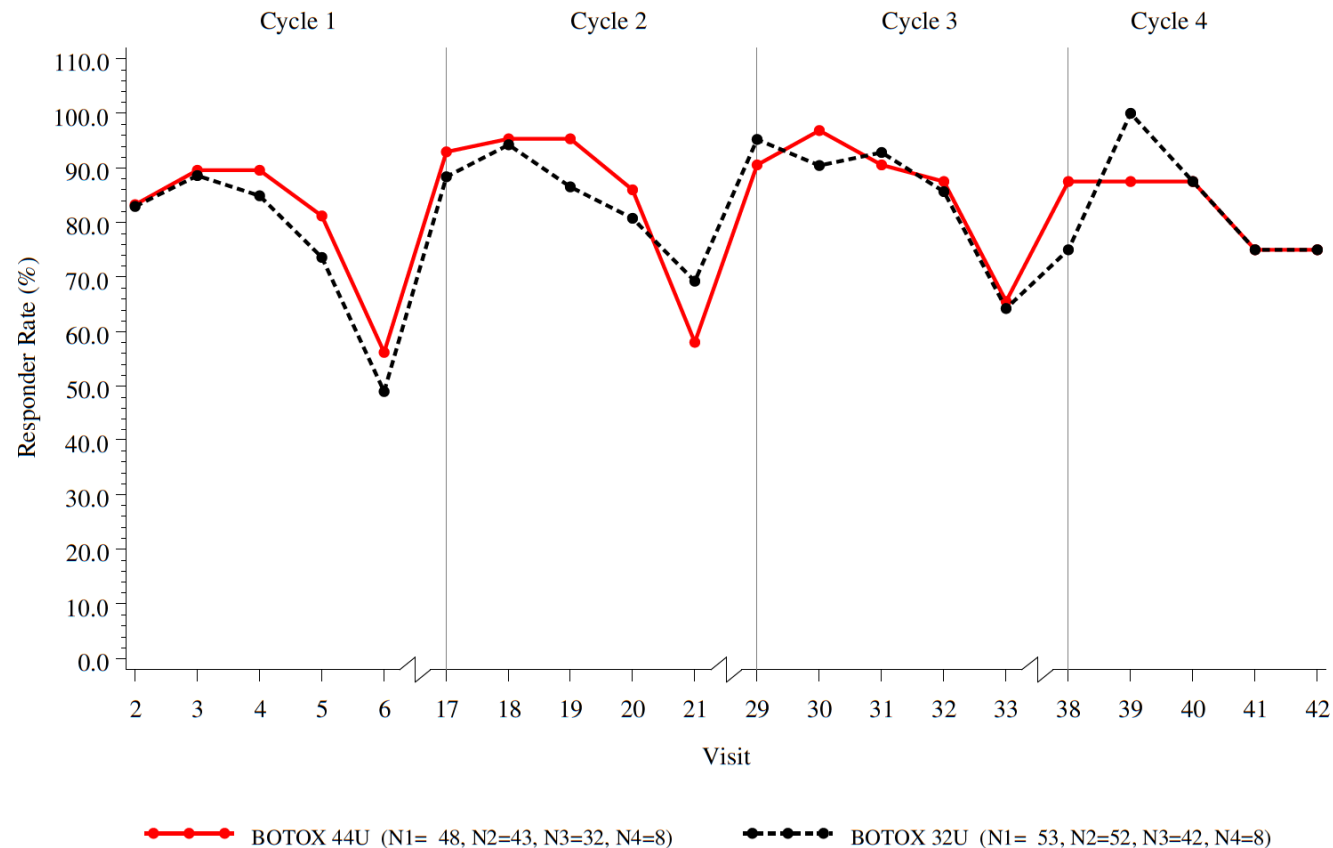
来院スケジュール：2 回目の来院= TX 1 の 1 週目、3 回目の来院= TX 1 の 2 週目、4 回目の来院= TX 1 の 30 日目、5 回目の来院= TX 1 の 60 日目、6 回目の来院= TX 1 の 90 日目、17 回目の来院= TX 2 の 1 週目、18 回目の来院= TX 2 の 2 週目、19 回目の来院= TX 2 の 30 日目、20 回目の来院= TX 2 の 60 日目、21 回目の来院= TX 2 の 90 日目、29 回目の来院= TX 3 の 1 週目、30 回目の来院= TX 3 の 2 週目、31 回目の来院= TX 2 の 30 日目、32 回目の来院= TX 3 の 60 日目、33 回目の来院= TX 3 の 90 日目、38 回目の来院= TX 4 の 1 週目、39 回目の来院= TX 4 の 2 週目、40 回目の来院= TX 4 の 30 日目、41 回目の来院= TX 4 の 60 日目、42 回目の来院= TX 4 の 90 日目、44 回目の来院= TX 5 の 1 週目、45 回目の来院= TX 5 の 2 週目、46 回目の来院= TX 5 の 30 日目

注：欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までの来院については、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用いて補完した。

注：被験者によって再治療基準を満たす時期が異なるので、各治療サイクルの 90 日目までのデータのみを示す。治療サイクル 5 は経過観察期間が最長 30 日であるため、30 日目までのデータのみを示す。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要 図 2.1.2-1

図 1.8.3.2-2 反復投与の有効性の結果：FWS-A を用いた治験責任（分担）医師の評価において最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（治療サイクル別）（122 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺、FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度、ITT = intent-to-treat ; N = 被験者数 ; T = 治療サイクル ; U = 単位
 N1、N2、N3 及び N4 = それぞれ治療サイクル 1、2、3 及び 4 の被験者数を示す。TX 1、TX 2、TX 3、TX 4 = それぞれ治療サイクル 1、2、3、4
 治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。

来院スケジュール：2 回目の来院=TX 1 の 1 週目、3 回目の来院=TX 1 の 2 週目、4 回目の来院=TX 1 の 30 日目、5 回目の来院=TX 1 の 60 日目、6 回目の来院=TX 1 の 90 日目、17 回目の来院=TX 2 の 1 週目、18 回目の来院=TX 2 の 2 週目、19 回目の来院=TX 2 の 30 日目、20 回目の来院=TX 2 の 60 日目、21 回目の来院=TX 2 の 90 日目、29 回目の来院=TX 3 の 1 週目、30 回目の来院=TX 3 の 2 週目、31 回目の来院=TX 3 の 30 日目、32 回目の来院=TX 3 の 60 日目、33 回目の来院=TX 3 の 90 日目、38 回目の来院=TX 4 の 1 週目、39 回目の来院=TX 4 の 2 週目、40 回目の来院=TX 4 の 30 日目、41 回目の来院=TX 4 の 60 日目、42 回目の来院=TX 4 の 90 日目
 欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までの来院については、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用いて補完した。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要 図 2.1.3-1

用法・用量に関する臨床情報

114 試験及び 122 試験の結果を総合すると、本剤 24 単位及び 12 単位はいずれも日本人被験者の CFL の治療として有効であることが示された。114 試験では、本剤 24 単位による CFL の治療は、ほとんどの評価項目について本剤 12 単位より数値的に高い奏効率を示した。効果持続時間の中央値についても、本剤 24 単位が 12 単位に比べて長かった。既承認の GL の用法・用量においては、本剤による治療において 3 箇月以内の再投与を避けることとしているため、この差は臨床的に重要となる。114 試験では、本剤 24 単位の効果持続時間の中央値は 3 箇月以上であったのに対し、12 単位では 3 箇月未満であった。加えて、別の臨床的に重要なレスポンスの定義である「最大緊張時の CFL の程度の 1 段階以上の改善」を用いた場合、本剤 24 単位の効果持続時間の中央値は 118.0 日（3.9 箇月）であり、本剤 12 単位では 92.0 日（3.1 箇月）であった。さらに、本剤 24 単位による有効性の反応は、最大 5 回の治療サイクルを通して一貫して本剤 12 単位を上回った。）本剤の全ての有効性データ並びに同様の安全性プロファイルを考慮し、本剤による CFL 治療の投与量は再投与期間を 3 箇月以上として 12～24 単位を推奨する。

国内試験の結果：安全性

本申請に提示する本剤による CFL と GL の同時治療の安全性は、日本人被験者 100 例を対象に本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位）による CFL と GL の同時反復治療を評価した 122 試験で特徴づけられた。122 試験ではプラセボ対照は設けなかった。全ての被験者が、13 箇月にわたり最大 4 回の治療サイクルで本剤の投与を受けた。

(6) 全ての TEAE

全体として、治験治療下で発現した有害事象（治験責任[分担]医師により治験薬により生じた可能性ありと判断された事象）と本剤による治療との間に、一貫した時間相関性又は用量相関性はなかった。安全性懸念事項の可能性を示唆するような有害事象のパターンや徴候は認められなかった。

114 試験及び 122 試験において、いずれかの試験で本剤を投与した被験者全体の 54.6%（215/394 例）に治療後少なくとも 1 件の TEAE が発現した（2.7.4：臨床的安全性の概要表 2.1.1.1-1）。

- 本剤 44 単位群（CFL と GL の同時治療）： 61.7%（29/47 例）
- 本剤 32 単位群（CFL と GL の同時治療）： 56.6%（30/53 例）
- 本剤 24 単位群（CFL のみの治療）： 47.0%（71/151 例）
- 本剤 12 単位群（CFL のみの治療）： 59.4%（85/143 例）
- プラセボ群（CFL のみの治療）： 35.1%（34/97 例）

全体として、TEAE の発現率は反復投与とともに減少した（表 1.8.3.2-5）。

最も多くみられた TEAE は、一般的に観察される疾患（例：鼻咽頭炎及び頭痛）又は注射により血管領域によく発現する事象（例：注射部位出血及び注射部位内出血）であり（2.7.4 臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）、より高い下垂の発現率が CFL と GL の同時治療において認められたが（2.7.4 臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）、これは既承認の本剤 20 単位による GL 治療の臨床試験における安全性プロファイルと一致していた。

計 24 件の TEAE が治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、その内訳は本剤群に 21 件（5.3% [21/394 例]）及びプラセボ群に 3 件（3.1% [3/97 例]）であった。計 12 件の重篤な TEAE が、本剤群の 2.8%（11/394 例）及びプラセボ群の 1.0%（1/97 例）に報告された。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE はなく（2.7.4：臨床的安全性の概要表 2.1.1.1-1）、死亡例もなかった。本剤群の計 4 例（1.0% [4/394 例]）が有害事象により試験を中止した（2.7.4：臨床的安全性の概要表 2.1.1.1-1）。

全体として、本剤に対する国内第 3 相試験における安全性プロファイルは、先行した海外試験と一致していた。

表 1.8.3.2-5 本剤の CFL に対する臨床試験：治療サイクル別の TEAE（安全性対象集団）

	被験者数 (%)							
	114 試験 ^a				122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体	プラセボ全体	本剤 44 単位群 ^b	本剤 32 単位群 ^b	本剤全体	本剤全体
全ての TEAE								
治療サイクル 1	38/151 (25.2)	42/143 (29.4)	80/294 (27.2)	22/97 (22.7)	18/47 (38.3)	22/53 (41.5)	40/100 (40.0)	120/394 (30.5)
治療サイクル 2	29/138 (21.0)	27/137 (19.7)	56/275 (20.4)	16/91 (17.6)	12/43 (27.9)	18/52 (34.6)	30/95 (31.6)	86/370 (23.2)
治療サイクル 3	23/100 (23.0)	42/121 (34.7)	65/221 (29.4)	NA	5/32 (15.6)	8/42 (19.0)	13/74 (17.6)	78/295 (26.4)
治療サイクル 4	13/73 (17.8)	18/82 (22.0)	31/155 (20.0)	NA	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	1/16 (6.3)	32/171 (18.7)
治療サイクル 5	4/40 (10.0)	3/42 (7.1)	7/82 (8.5)	NA	NA	NA	NA	7/82 (8.5)
治験薬との因果関係 が否定できない TEAE								
治療サイクル 1	4/151 (2.6)	3/143 (2.1)	7/294 (2.4)	3/97 (3.1)	5/47 (10.6)	6/53 (11.3)	11/100 (11.0)	18/394 (4.6)
治療サイクル 2	1/138 (0.7)	0/137 (0.0)	1/275 (0.4)	0/91 (0.0)	1/43 (2.3)	0/52 (0.0)	1/92 (1.1)	2/370 (0.5)
治療サイクル 3	0/100 (0.0)	1/121 (0.8)	1/221 (0.5)	NA	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	1/295 (0.3)
治療サイクル 4	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/155 (0.6)	NA	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)	1/171 (0.6)
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA	0/82 (0.0)
重篤な TEAE								
治療サイクル 1	0/151 (0.0)	1/143 (0.7)	1/294 (0.3)	1/97 (1.0)	0/47 (0.0)	1/53 (1.9)	1/100 (1.0)	2/394 (0.5)
治療サイクル 2	0/138 (0.0)	1/137 (0.7)	1/275 (0.4)	1/91 (1.1)	1/43 (2.3)	3/52 (5.8)	4/95 (4.2)	5/370 (1.4)
治療サイクル 3	3/100 (3.0)	1/121 (0.8)	4/221 (1.8)	NA	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	4/295 (1.4)
治療サイクル 4	2/73 (2.7)	1/82 (1.2)	3/155 (1.9)	NA	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)	3/171 (1.8)
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA	0/82 (0.0)
AE による中止								
治療サイクル 1	2/151 (1.3)	0/143 (0.0)	2/294 (0.7)	0/97 (0.0)	1/47 (2.1)	0/53 (0.0)	1/100 (1.0)	3/394 (0.8)
治療サイクル 2	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/275 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/95 (0.0)	0/370 (0.0)
治療サイクル 3	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/221 (0.0)	NA	0/32 (0.0)	1/42 (2.4)	1/74 (1.4)	1/295 (0.3)
治療サイクル 4	0/73 (0.0)	0/82 (0.0)	0/155 (0.0)	NA	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)	0/171 (0.0)
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA	0/82 (0.0)

AE = TEAE；CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；NA = 該当せず；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

a 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

b 本剤 44 単位群及び 32 単位群は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方に本剤の投与を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要 表 2.1.3.1-1

● 多くみられた TEAE

114 試験及び 122 試験では、重度と報告され、治療との因果関係はなしと判断され、被験者の試験中止に至った本剤 32 単位群の腹膜炎 1 件を除き、全ての TEAE は軽度または中等度と報告された（2.7.3：臨床的有効性の概要 2.1.7.1 項）。

114 試験で本剤の投与を受けた被験者に最も多く報告された 3 つの TEAE は鼻咽頭炎、注射部位出血及び注射部位内出血であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。122 試験では、最も多く報告された 3 つの TEAE は注射部位出血、鼻咽頭炎及び湿疹であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。いずれかの試験において本剤を投与した被験者の 2%以上に発現したその他の TEAE は、頭痛、口腔ヘルペス、靱帯捻挫、紫斑、眼瞼下垂及び挫傷であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。これらのうち、眼瞼下垂は主に GL 治療と関連する本剤投与の既知の局所作用として、注目すべき TEAE である。本剤 44 単位群及び 32 単位群（CFL と GL の同時治療）に最もよくみられた眼瞼下垂を除いて、本剤 24 単位群と 12 単位群の間で差異のある用量に関連した TEAE のパターンはみられなかった（表 1.8.3.2-6）。

表 1.8.3.2-6 本剤の CFL に対する国内試験において、いずれかの投与群の 2%以上に発現した TEAE（安全性対象集団）

TEAE 基本語	被験者数 (%)							
	114 試験				122 試験			114 試験 及び 122 試験
	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 ^a (N = 294)	プラセボ 全体 ^a (N = 97)	本剤 44 単位群 ^b (N = 47)	本剤 32 単位群 ^b (N = 53)	本剤全体 (N = 100)	本剤全体 (N = 394)
鼻咽頭炎	23 (15.2)	39 (27.3)	62 (21.1)	5 (5.2)	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)	73 (18.5)
注射部位出血	6 (4.0)	7 (4.9)	13 (4.4)	1 (1.0)	9 (19.1)	6 (11.3)	15 (15.0)	28 (7.1)
湿疹	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.3)	5 (9.4)	7 (7.0)	10 (2.5)
注射部位内出血	6 (4.0)	3 (2.1)	9 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.3)
頭痛	4 (2.6)	3 (2.1)	7 (2.4)	3 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	9 (2.3)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	4 (2.8)	6 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)	9 (2.3)
靱帯捻挫	5 (3.3)	2 (1.4)	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	9 (2.3)
紫斑	2 (1.3)	6 (4.2)	8 (2.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.0)
眼瞼下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)	7 (1.8)
挫傷	2 (1.3)	5 (3.5)	7 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

注：本表は、2.7.4 2.1.1.1 項において「いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現した TEAE」と定義した、多くみられた TEAE の抜粋である。

a 114 試験でプラセボと本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者は本剤群（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ群に含める。

b 本剤 44 単位群及び 32 単位群は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方に本剤の投与を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2

多くみられた TEAE について、アラガン社のメディカルモニターが解析し、臨床所見（頻度、部位、治療との時間的關係、治験責任〔分担〕医師の判断による治験薬との因果關係の有無）、本剤の用量、TEAE と本剤の薬理作用の一致の程度及び治療サイクル間の症状パターンの一貫性を評価した。その結果、以下の結論が得られた：

- 鼻咽頭炎は、国内の一般的な集団においてもよくみられる事象である。本剤と鼻咽頭炎の因果關係は確認されなかった。

- 注射部位出血は、本剤に関連するものではなく、手技に関連するものと考えられた。治験責任（分担）医師による評価では、手技又は治験薬のいずれと関連があるかについて区別しなかった。
- 注射部位内出血も、本剤に関連するものではなく、手技に関連するものと考えられた。
- 湿疹も、国内の一般集団においてよくみられる疾患であった。本剤との因果関係は確認されなかった。
- 114 試験では、試験全体での本剤群とプラセボ群の発現率の差は、プラセボの治療サイクル（最大 2 回の治療）が本剤（最大 5 回の治療）より少ない試験デザインの影響を受けた。

国内第 3 相試験で最も多く報告された TEAE は海外試験と同様であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.2-2）。頭痛の発現率は海外試験で高く、鼻咽頭炎の発現率は国内第 3 相試験で高かった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。

- 治療との因果関係が否定できない TEAE

治療との因果関係が否定できない TEAE とは、治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき、治験薬により生じた可能性ありと判断した事象とした。114 試験及び 122 試験では、計 24 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が報告された。眼瞼下垂と頭痛を除いて、ほとんどの治療との因果関係が否定できない TEAE は 1 件のみの報告であった。本剤による GL 治療の安全性プロファイルと以前に関連づけられた眼瞼下垂は、122 試験で 6 例、114 試験では 1 例に報告された。

114 試験及び 122 試験において、ほとんどの治療との因果関係が否定できない TEAE は本剤の既知の安全性プロファイルと一致しているか、又は注射手技と関連し投与まもなく発現する傾向がある事象であり、重症度は軽度で、自己限定的であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。重篤と判断された TEAE はなく、試験の中止に至ったものもなかった。治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、反復投与により上昇することはなかった。

国内第 3 相試験でみられたこれらの所見は、海外試験と一致していた（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～3.1-5）。

表 1.8.3.2-7 本剤の CFL に対する国内試験で発現した治療との因果関係が否定できない TEAE（安全性対象集団）

TEAE 基本語	被験者数 (%)							
	114 試験 ^a				122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 ^a (N = 294)	プラセボ全体 ^a (N = 97)	本剤 44 単位群 ^b (N = 47)	本剤 32 単位群 ^b (N = 53)	本剤全体 (N = 100)	本剤全体 (N = 394)
眼瞼下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)	7 (1.8)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
眼瞼知覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	2 (0.5)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位熱感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口渇	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	2 (0.5)
眉毛下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚のつっぱり感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 被験者数；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

a 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

b 本剤 44 単位群及び 32 単位群には、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方に本剤の投与を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要 表 2.1.2.1-1

- 死亡、その他の重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE

- 死亡

本剤の臨床開発プログラムでは、死亡の報告はなかった。

- 重篤な TEAE

全体として、重篤な TEAE のいずれにも、本剤による治療との間に一貫した時間相関性又は用量相関性はなく、本剤に関連した安全性懸念事項の可能性を示唆する徴候は認められなかった。114 試験及び 122 試験では、計 12 件の重篤な TEAE が報告された（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.7.1-1）。いずれも 1 例のみに報告された単独事象であった。122 試験で重篤と報告された腹膜炎 1 件を除き、重篤な TEAE はいずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。重篤な TEAE により試験を中止した被験者はなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。

国内第 3 相試験でみられたこれらの所見は、海外試験と一致していた（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～3.1-5）。しかし、海外第 3 相 098 試験では、本剤 24 単位群に報告された 1 件の重篤な TEAE（流産）が治験責任医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。海外 099 試験では、本剤 24 単位群の 1 例に発現した 1 件の重篤な TEAE（心筋梗塞）は被験者の中止に至ったが、治験責任（分担）医師により治療との関連はなしと判断された。

- 中止に至った TEAE

114 試験及び 122 試験において、本剤投与群の 4 例が TEAE により試験を中止した：

- 治療サイクル 1 での本剤 24 単位投与後 117 日目に発現した狭心症
- 治療サイクル 3 での本剤 24 単位投与後 88 日目に発現した背部痛
- 治療サイクル 1 での本剤 44 単位投与後 12 日目に発現した眼瞼下垂
- 治療サイクル 3 での本剤 32 単位投与後 131 日目に発現した膠原病性脈管疾患（医師記載用語は「膠原病の疑い」で、さらに両側上肢の脱力とも記載された）

中止に至った TEAE はいずれも重篤ではなかった。眼瞼下垂の TEAE は重症度が中等度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。全体として TEAE による中止率の低さは海外試験と一致していた（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.2-1）。

本剤の CFL に対する試験では、有効性の主要評価指標における全ての評価項目について、本剤 24 単位群のレスポnderの割合は本剤 12 単位群を数値的に上回った。最大 5 回の治療サイクルにおいて、本剤 24 単位による CFL 治療は 12 単位に比較して一貫してより大きな有効性の反応を示した。有効性の主要評価項目である「最大緊張時の CFL の程度が中等度又は高度から治療サイクル 1 の 30 日目に軽度又はなしへの改善」について、効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群が 95.0 日（3.2 箇月）、本剤 12 単位群が 85.0 日（2.8 箇月）であった。別の臨床的に重要なレスポnderの定義である、「最大緊張時の CFL の程度の 1 段階以上の改善」を用いた場合、効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群が 118.0 日（3.9 箇月）、本剤 12 単位群が 92.0 日（3.1 箇月）であった。本剤治療に承認された投与間隔が

最低 3 箇月であることを考慮すると、投与間隔の間 CFL に対する至適な治療効果を維持するための用量として 24 単位が推奨される。

本剤の CFL に対する 2 用量はいずれも忍容性が良好で、安全性の所見は既知の治療による局所作用と一致していた。治療との因果関係が否定できない治験治療下で発生した有害事象（TEAE）は注射部位出血、注射部位内出血及び眼瞼下垂で、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。毒素の遠隔拡散の可能性を示唆する事象はなかった。本剤の中和抗体を発現した被験者はいなかった。本剤による CFL のみの治療及び CFL と GL の同時治療のリスク／ベネフィット比は全体として肯定的であった。本剤の全ての有効性データ並びに同様の安全性プロファイルを考慮し、本剤による CFL 治療の投与量は再投与期間を 3 箇月以上として 12～24 単位を推奨する。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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]	(1)については、目尻の表情皺を対象とした適応も追加設定した。 (2)～(4)は、2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
【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）	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
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]	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
用法・用量に関連する使用上の注意 (1) <u>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。</u> (2) <u>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。</u> (3) <u>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。</u> (4) <u>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。</u> (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) 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）]	(1)及び(3)については、目尻の表情皺に関する注意喚起を、CCDS の記載及び眉間の表情皺に関する注意喚起に基づき追加設定した。 (2)については、眉間の表情皺に限定した注意喚起であるため、その旨追加記載した。 (5)～(6)については、2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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) <u>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。</u>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、<u>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。</u>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 ヶ月で消失し、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 ヶ月の間に呼吸困難、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。〕	(1)～(4)については、2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。 (1)については、目尻の表情皺を対象とした適応も追加設定した。 (2)～(7)については、2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠						
6) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月は避妊する。〔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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>他のボツリヌス毒素製剤</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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。	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
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。					

使用上の注意（案）			設定根拠
(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渴、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。	
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、 フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシン B 硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	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渴、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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
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、総症例 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、総症例 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）。 <u>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。</u> <u>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。</u> (1) 重大な副作用 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	眉間の表情皺を対象とした最新の使用成績調査結果及び目尻の表情皺を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、頻度を再計算した。

使用上の注意（案）	設定根拠																
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、<u>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。</u> 4) 痙攣発作（頻度不明）：<u>痙攣発作</u>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。痙攣発作の既往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 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。 <table><tr><td></td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過剰な筋弛緩作用</td><td>眼瞼下垂</td><td>兎眼、顔面麻痺、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）</td><td>眼瞼外反、眼瞼内反、閉瞼不全</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>複視、霧視（感）、羞明、眼脂、流涙、眼痛</td><td>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</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒感、紅斑、脱毛（睫毛眉毛脱落症を含む）</td><td>乾癬様皮疹、多形紅斑</td></tr></table>		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（睫毛眉毛脱落症を含む）	乾癬様皮疹、多形紅斑	
	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（睫毛眉毛脱落症を含む）	乾癬様皮疹、多形紅斑														

使用上の注意（案）				設定根拠
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				目尻の表情皺を対象とした適応に関する記載を追加した。
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。 <u>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。</u> 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				2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
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				2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
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）。				

使用上の注意（案）	設定根拠						
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呼吸困難、眼瞼下垂、構語障害、嚥下障害、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。〔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。「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。	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。						
9. 適用上の注意 (1) 投与部位 用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。 (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。 <table border="1" data-bbox="207 1503 916 1644"> <tr> <th>溶解液の量 (日局生理食塩液)</th><th>溶解後の ボツリヌス毒素濃度</th></tr> <tr> <td>1.25 mL</td><td>4.0 U</td></tr> <tr> <td>2.5 mL</td><td>2.0 U</td></tr> </table> 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。	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	1.25 mL	4.0 U	2.5 mL	2.0 U	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。
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						
1.25 mL	4.0 U						
2.5 mL	2.0 U						

使用上の注意（案）	設定根拠
(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、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用量依存的な低下が、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。	2015 年 4 月改訂（第 6 版）添付文書から変更なし。

1.9 一般的名称に係る文書

該当する INN 並びに JAN はない。

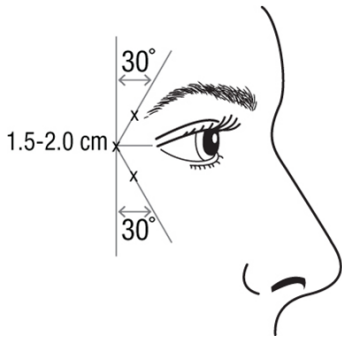
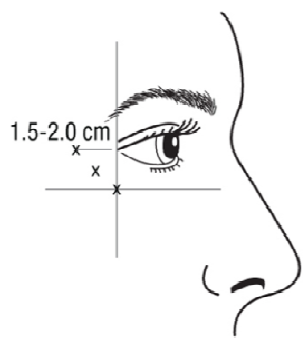
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現 行】

化学名・別名	A 型ボツリヌス毒素及びその製剤							
構 造 式								
効能・効果	65 歳未満の成人における眉間の表情皺							
用法・用量	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 ヶ月以内の再投与は避けること。 <注射部位> 							
劇薬等の指定	生物由来製品	製剤	毒薬	原体製剤	指定医薬品	原体製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：A 型ボツリヌス毒素 製剤：ボトックスビスタ注用 50 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 注）A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値に相当							
毒 性	急性毒性							
	動物種	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見			
	ラット	筋肉 (左腓腹筋)	5, 50, 100, 150	LD ₅₀ 値： ♂100.0 ♀ 96.2	紅涙、脱水、うずくまり姿勢、立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、削瘦、後肢先端の彎曲及び後肢引きずり歩行等がみられ、これらに加えて、筋肉内投与では左腹部膨隆及び左後肢の跛行が、静脈内投与では呼吸困難等がみられた。			
		静脈	5, 25, 50, 100	LD ₅₀ 値： ♂ 50.0 ♀ 57.2				
	サル	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 24	無毒性量：4	投与側腓腹筋の筋重量低下及び萎縮、24 単位/kg 群で呼吸困難、嗜眠、振戦、不規則歩行及び脱水等がみられた。			
	付記）A 型ボツリヌス毒素は、薬理作用である筋弛緩作用の持続期間が 3～4 ヶ月と長く、臨床においても、再投与は前の効果の消失後に行うことから、慢性毒性試験は間欠投与で実施し、亜急性毒性試験は実施していない。							

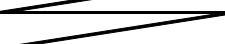
	慢性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg)	結果 (単位/kg)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 12, 16, 24	無毒性 量 : 16	左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆が用量依存的にみられ、粗毛、紅涙、削瘦が散見された。 また、両側の腓腹筋と大腿二頭筋の萎縮・変性、腓腹筋重量減少及び精巣の変性が認められた。
	サル	1 年間	筋肉 (左腓腹筋)	4, 8, 16	無毒性 量 : 4	16 単位/kg の雌 1 例で投与 208 日に嘔吐、流涎がみられた。8、16 単位/kg 群の雌雄で体重増加量が低値を示す傾向がみられた。 また、投与部位の腓腹筋に萎縮・変性及び筋重量減少が、投与側のヒラメ筋及び反対側の腓腹筋に萎縮が認められた。
副 作 用	副作用発現率 188/578 例 = 32.5% (臨床検査値異常を含む) 副作用の種類 (例数) 頭痛 (31)、眼瞼下垂 (29)、そう痒感 (24) 等 臨床検査値異常 5/578 例 = 0.9% 臨床検査値異常の種類 (例数) 好酸球数増加 (2)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (1)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (1)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1)、尿中ブドウ糖陽性 (1) 等					
会 社	アラガン・ジャパン株式会社 製剤 : 輸入					

【追 加】

化学名・別名	
構 造 式	
効能・効果	65 歳未満の成人における目尻の表情皺
用法・用量	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注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図 1 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 2 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 ヶ月以内の再投与は避けること。 <注射部位> 図 1  図 2 
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒 性	
副 作 用	【目尻の表情皺の場合】 目尻の表情皺に対する単独投与試験 有害事象発現率 [24 又は 12 単位] : 70/294 例=23.8% 副作用発現 : なし 目尻及び眉間の表情皺に対する同時投与試験 有害事象発現率 [44 又は 32 単位] : 28/100 例=28.0% 主な副作用 : 眼瞼下垂 (6 例)
会 社	

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価/参考
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	Tabular Listing of Studies in BOTOX Crow's Feet Lines Clinical Development Program			海外	社内資料	参考
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4	An Immunogenicity Report for Study 191622-098 Titled “A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Single Treatment Cycle Study of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Lateral Canthal Rhytides” (PK11058-IM)	20■■■～20■■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	Qualitative Determination of Antibodies to Botulinum Toxin A CBONT/A) in Human Serum Using a Bridging Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) in Study 191622-099 Entitled "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines)" (PK 11119-IM)	20■■■～20■■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	An Immunogenicity Report for Study 191622-099 Titled “A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines)” and Study 191622-104 Titled “A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines)” (PK12022-IM)	20■■■～20■■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	BOTOX® in the Treatment of Crow's Feet Lines in Japan (191622-114: 日本での目尻の表情皺を対象としたBOTOX®による治療)	20■■.■■~20■■.■■	アラガン・ジャパン株式会社	国内	社内報告書	評価
	BOTOX® in the Treatment of Upper Facial Lines in Japan (191622-122: 日本での顔面上部の表情皺を対象としたBOTOX®による治療)	20■■.■■~20■■.■■	アラガン・ジャパン株式会社	国内	社内報告書	評価
	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Single Treatment Cycle Study of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Lateral Canthal Rhytides (191622-098)	20■■.■■~20■■.■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines) (191622-099)	20■■.■■~20■■.■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines) (191622-104)	20■■.■■~20■■.■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Crow's Feet (191622-512)	2002.■■~20■■.■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety of Treatment of Crow's Feet with One of Three Dosages of BOTOX (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex and the Effect on Forehead Lines and Glabellar Lines in Subjects with Crow's Feet, Forehead Lines and Glabellar Lines (191622-514)	20■■.■■~20■■.■■	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3	Integrated Summary of Effectiveness of BOTOX® for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Canthal Rhytides in the Periorbital Region (Crow's Feet Lines [CFL])	—	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考

5.3.5.3	Integrated Summary of Safety of BOTOX® for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Canthal Rhytides in the Periorbital Region (Crow's Feet Lines [CFL])	—	Allergan, Inc	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4	Reliability of Allergan's Facial Wrinkle Scale with Asian Photonumeric Guide (FWS-A) (191622-119: アラガン社のアジア人用写真数値化ガイドを用いた 顔面皺尺度 (FWS-A) の信頼性)	20■■■~20■■■	アラガン・ジャパン株式会社	国内	社内報告書	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	Patients-lists (191622-114)		—	国内	社内資料	評価
	Patients-lists (191622-122)		—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	Adverse Event Listings (191622-114)		—	国内	社内資料	評価
	Adverse Event Listings (191622-122)		—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	Serious Adverse Event Listings (191622-114)		—	国内	社内資料	評価
	Serious Adverse Event Listings (191622-122)		—	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献						
添付資料番号	タイトル	著者		掲載誌		
5.4	Severe, intractable headache after injection with botulinum A exotoxin: report of 5 cases.	Alam M, Arndt KA, Dover JS.		J AM Acad Dermatol. 2002;46:62-65.		
	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines.	Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Santini J.		J Am Acad Dermatol. 2004;51:223-233.		
	Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of lateral crow's feet: Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.	Ascher B, Rzany BJ, Grover R.		Dermatol Surg. 2009;35:1478-1486.		
	The Merck manual of diagnosis and therapy: infectious diseases.	Beers MH. Anaerobic bacteria. In: Beers MH, editor.		18th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 2006. p. 1498-9.		
	Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face.	Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE.		Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:1018-1022.		

5.4	Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision.	Bonett DG.	Statist Med. 2002;21:1331-1335.
	Botulinum A toxin for (expressionistic) ptosis overcorrection after frontalis sling.	Borodic GE.	Ophthal Plast Reconstr Surg. 1992;82:137-142.
	BOTOX Vista (Botulinum toxin type A).	—	Package Insert. Irvine, CA: Allergan, Inc.; 2009.
	Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants.	Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, James LM, Demos G, Terashima Y, et al.	J Am Acad Dermatol. 2009;61:961-970.
	Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin.	Carruthers JDA, Carruthers JA.	J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:17-21.
	A Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines.	Carruthers A, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Morduant J, Walker P, Eadie N, BOTOX® Glabellar Lines I Study Group.	J Am Acad Dermatol. 2002;46:840-849.
	Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics.	Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL, and the Botox Consensus Group.	Plast Reconstr Surg. 2004;114(6 Suppl):1S-22S.
	Facial Aesthetics Consensus Group Faculty. Advances in facial rejuvenation: Botulinum toxin type A, hyaluronic	Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A.	Plast Reconstr Surg. 2008; 121(5 Suppl) 5S-30S.
	A single-center dose-comparison study of botulinum neurotoxin type A in females with upper facial rhytides: Assessing patients' perception of treatment outcomes.	Carruthers A, Carruthers J.	Journal of Drugs in Dermatology. 2009;8(10):924-929.
	Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis.	Clark RP, Berris CE.	Plast Reconstr Surg. 1989;84:353-355.
	Social implications of hyperdynamic facial lines and patient satisfaction outcomes.	Cox SE, Finn JC.	Int Ophtalmol Clin. 2005;45(3):13-24.
	Update on treatment rationale and options for the ageing face.	Dulguerov N, D'Souza A.	Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19:269-275.
	nQuery Advisor - Version 6.01 User's Guide.	Elashoff JD.	Los Angeles, California; 2005.

5.4	The real truth about beauty: a global report. Findings of the global study on women, beauty and well-being.	Etcoff N, Orbach S, Scott J, D'Agostino H.	White Paper commissioned by Dove, a Unilever Beauty Brand. 2004 September; 1-48.
	A Comprehensive Review of Patient-Reported Satisfaction with Botulinum Toxin Type A for Aesthetic Procedures.	Fagien S, Carruthers JDA.	Plast Reconstr Surg. 2008;122:1915-1925.
	Sensitivity to vecuronium after botulinum toxin administration.	Fiacchino F, Grandi L, Soliveri P, Carella F, Bricchi M.	J Neurosurg Anesthesiol. 1997;9:149-153.
	Update on botulinum toxin.	Flynn TC.	Semin Cutan Med Surg. 2006;25(3):115-121.
	Infantile botulism.	Gay CT, Marks WA, Riley HD Jr, Bodensteiner JB, Hamza M, Noorani PA, et al.	South Med J. 1988;81:457-460.
	Experimental botulism in monkeys-a clinical pathological study.	Herrero BA, Ecklung AE, Streett CS, Ford DF, King JK.	Exp Mol Pathol. 1967;6:84-95.
	Classification of Crow's Feet Patterns among Caucasian Women: The Key to Individualizing Treatment.	Kane MAC.	Plast Reconstr Surg. 2003;112(5 Suppl):33S-39S.
	Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study.	Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder W, Prystowsky J, Smith H, et al.	Plast Reconstr Surg. 1994;94:94-99.
	Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression.	Khan JA.	Ophthal Plastic Reconstr Surg. 2001;17:4-6.
	Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of botulinum toxin type A and placebo in patients with crow's feet.	Lowe NJ, Lask G, Yamauchi P, Moore D.	J Am Acad Dermatol. 2002;47:834-840.
	Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow's feet.	Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, Fraczek S, Eadie N.	Dermatol Surg. 2005;31:257-262.
	Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications.	Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, et al.	Movement Disorders. 2010;25:2211-2218.

5.4	Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Botulinum neurotoxin and tetanus toxin, edited by Simpson LL.	Notermans S, Nagel J.	San Diego: Academic Press, 1989;319-331.
	Analysis of the patterns of lateral canthal rhytids and reference for botulinum toxin treatment in Orientals.	Park DH, Han DG, Shim JS, Lee YJ, Park SU, Do ER, et al.	Aesthetic Plast Surg. 2012 [Epub ahead of print].
	Infections caused by arthropod- and rodent-borne viruses. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors.	Peters CJ.	Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 1161-74.
	The impact of cosmetic interventions on quality of life.	Sadick NS.	Dermatol Online J. 2008;14:1-9.
	Female college students and cosmetic surgery: an investigation of experiences, attitudes, and body image.	Sawrer DB, Cash TF, Magee L, Williams EF, Thompson JK, Roehrig M, et al.	Plast Reconstr Surg. 2005;115(3):931-938.
	Pharmacologic weakening of extraocular muscles.	Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.	Invest Ophthalmol. 1973;12:924-7.
	Clostridial toxins as therapeutic agents. In: Simpson LL, editor. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin.	Scott AB.	New York: Academic Press; 1989. p. 399-412.
	Psychosocial Aspects of Botox in Aesthetic Surgery.	Singh G, Hankins M, Dulku A, Kelly M.	Aesth. Plast. Surg. 2006;30:71-76.
	Severe headache reported after Botulinum toxin A injections.	Sullivan MG.	Skin Allerg News. 2002;33:17.
	Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism.	Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H.	Appl Environ Microbiol. 1984;48:951-955.
	Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, Fraczek S, Eadie N. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow's feet. Dermatol Surg. 2005;31:257-262.	Wilson R, Morris JG Jr, Snyder JD, Feldman RA.	Pediatr Infect Dis. 1982;1:148-150.