

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グラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

AGN191622（以下、「本剤」という。）は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生される A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。A 型ボツリヌス毒素は、末梢の神経筋接合部において神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋伝達を抑制し筋弛緩作用を示す。米国の眼科医である Scott らはその作用に着目し、1973 年、「斜視」の薬物療法を検討する目的でサル之眼筋に A 型ボツリヌス毒素を投与し、眼筋収縮の抑制による眼位の変化を観察した結果、全身性の毒性を発現することなく、持続的な効果発現を認めたとの報告がなされた¹⁾。これを契機に、A 型ボツリヌス毒素の筋弛緩作用を臨床応用する試みが進められた。

米国アラガン社は、1988 年初頭から Scott の要請を受けて、本剤の「斜視」および「眼瞼痙攣」を適応症とした FDA への承認申請に協力し、その後、Scott から本剤に関する研究、開発、製造および販売などの権利を全世界的に継承し、米国以外の国においても自社で臨床開発に着手することになった。

国内においては、アラガン株式会社が本剤の臨床開発を進め、「眼瞼痙攣」を効能・効果として 1996 年 10 月 9 日に輸入承認された。続いて、「片側顔面痙攣」の効能・効果が 2000 年 1 月 18 日に、また、「痙攣性斜頸」の効能・効果が 2001 年 6 月 20 日に追加効能として承認されている。その後、2005 年 9 月、英国グラクソ・スミスクライン社は米国アラガン社と本剤の日本および中国における開発・販売について長期契約を締結し、これらの権利の全てが英国グラクソ・スミスクライン社に供与された。これを受け、日本においては 2005 年 12 月に製造販売承認元である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へ本剤の製造販売承認の承継を行うとともに、他の疾患への臨床開発に関してもグラクソ・スミスクライン株式会社が引き継ぐこととなった。

今般、「眉間の表情皺」を対象として国内で実施した一般臨床試験〔治験 No.191622-907（以下、「907 試験」という。）〕、第Ⅲ相試験〔治験 No.191622-908（以下、「908 試験」という。）〕および長期投与試験〔治験 No.191622-909（以下、「909 試験」という。）〕の計 3 試験を評価資料とし、また海外の第Ⅲ相試験 2 試験〔治験 No.191622-010（以下、「010 試験」という。）および治験 No.191622-023（以下、「023 試験」という。）〕と長期投与試験〔治験 No.191622-018（以下、「018 試験」という。）〕の計 3 試験を参考資料として、別販売名を付した 50 単位製剤について、「眉間の表情皺」の効能・効果を取得すべく承認申請を行うものである。

1.5.2 「眉間の表情皺」について

(1) 表情皺の成因

皺の成因には、角質水分量の低下、光老化や内因性老化に伴う真皮構成成分の変性や減少、脂肪の減少、筋肉の過度な緊張と肥厚がある²⁾。表情皺は、これらの成因のうち筋肉の過度の緊張と肥厚によるもので、笑ったり泣いたりする感情的な情緒を表現する際に生じる皺であり³⁾、顔面では、表情筋と呼ばれる横紋筋群が真皮結合組織内に存在して、その収縮・弛緩により皮膚組織を変形させて表情を作る。そのために顔面の皮膚は、他の部位に比べて変形負荷を直接かつ過剰に受け続け⁴⁾、その際に形成されたひだやくぼみが表情皺となる³⁾。さらに繰り返し表情を作ることにより、皮膚に加わる変形が徐々に皺として深く形成・固定されて目立つようになる²⁾。また、皺は表面積の余剰であり⁴⁾、繰り返し皮膚を折り畳

むことによって、皮膚組織の構造に変化がもたらされ、表情筋が収縮する際に溝が深くなり、表情皺は平静時にも溝や線として形成される⁵⁾。表情皺である額の皺は前頭筋、目尻の皺は眼輪筋、眉間の皺は鼻根筋および皺眉筋の収縮に由来する³⁾。

したがって、本剤を鼻根筋および皺眉筋に投与した場合、本剤の筋弛緩作用に基づき表情筋の収縮が阻害され、表情皺の形成が抑制される⁶⁾と考えられる。

(2) 本剤の美容医療における使用の経緯および状況

1) 米国における本剤の使用状況

米国美容形成外科学会(The American Society for Aesthetic Plastic Surgery)の調査結果⁷⁾では、2005年の美容医療において外科的および非外科的治療が施行された数は合計11,428,750件であり、1997年に比べ、非侵襲性である非外科的美容施術件数が顕著に増加していた。その中でも、ボツリヌス毒素注射の美容領域での使用件数は、1997年では65,157件であったのに対し、2005年には3,294,782件と急増している。これは全施術件数の28.8%を占め、本剤による施術は全施術中もっとも多く実施されていた。

2) 国内におけるボツリヌス毒素の使用状況

国内の美容外科市場は、人々の持つ「より美しく若々しくありたい」という願望の高まりや、メスを使わず被治療者の肉体的・精神的負担が少なく術後管理が比較的容易でトラブルの少ない施術の増加によって市場は拡大しており、皮膚科、形成外科などにおいて美容外科施術を行う医療機関も増加し、近年では、大学病院においても美容外科を掲げるところが増えている⁸⁾。その一つである東京大学附属病院では、1998年に形成外科に美容外科が併設され、2003年の報告では、美容初診患者は年間約2,000名に及び、その多くは外科施術に比べて生活上の負担の少ない美容皮膚科的治療を希望している⁹⁾。

国内では米国美容形成外科学会で実施されているような調査は行われておらず、ボツリヌス毒素を用いた美容医療数は不明である。しかしながら、国内でもボツリヌス毒素を用いた皺治療が広く認知されており、個人輸入によってボツリヌス毒素薬剤を入手し、治療を行っている医師も少なくない³⁾。実際に多くの臨床研究などに関する報告がなされ、また、美容医療を行う多くの医療機関によって、ボツリヌス毒素を用いた皺治療が紹介されている。なお、現在国内においては、ボトックス[®]注100は承認条件に基づいて非常に厳しい流通管理がなされているため、実質的に医師の処方権で美容医療に使用されているようなケースは皆無と見てよいと考えている。

このような状況下、医療現場からは被治療者の安全性確保を含む適正使用の観点から、国内においてもボツリヌス毒素製剤が眉間の表情皺を効能・効果として認可され、適正な用法・用量、施注部位および使用方法のガイドラインなどの情報とともに、管理された供給体制を通じて、美容医療の場に導入される必要があるとの声が上げられている³⁾。

1.5.3 開発の経緯

(1) 臨床試験データパッケージについて

国内で実施した一般臨床試験(907試験)、第Ⅲ相試験(908試験)および長期投与試験(909試験)の成績から、本剤の眉間の表情皺に対する有効性および安全性に関する評価が可能であると判断し、これら3試験の成績を評価資料として提出する。

また、海外で眉間の表情皺を対象として実施された第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および長期投与試験（018 試験）を参考資料として提出する。

国内及び海外の臨床試験に関する開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

	試験名	治験 No.
海外	第Ⅲ相試験	191622-010
	第Ⅲ相試験	191622-023
	長期投与試験	191622-018
国内	一般臨床試験	191622-907
	第Ⅲ相試験	191622-908
	長期投与試験	191622-909

図 1.5-1 国内および海外の臨床試験の開発経緯図

(2) 海外における眉間の表情皺に対する開発の経緯

Carruthers らは眼瞼痙攣の治療中、本剤を投与された患者の皺が改善したことから、1992 年、眉間に表情皺を有する被験者 18 例を対象とした臨床試験を実施し、観察ができなかった 1 例を除く 17 例中 16 例で 3～11 ヶ月間皺の改善が認められたことを報告した¹⁰⁾。また、Blitzer らは、1993 年に顔面のジストニー運動と表情皺を併発する被験者 24 名および表情皺のみを有する被験者 2 名の合計 26 例に本剤を投与し、全例で部分的またはすべての症状が改善することを報告した¹¹⁾。これらの報告が契機となり、表情皺に対する治療が急速に拡大し、多くの臨床報告がなされた。米国アラガン社は、本剤の情報提供活動をはじめとして、より適正な本剤使用促進に貢献することを目的として開発に着手した。

米国アラガン社は、眉間に表情皺を有する被験者を対象としたプラセボ対照の第Ⅲ相試験 2 試験（010 試験、023 試験）および長期投与試験（018 試験）を実施し、2002 年 4 月に米国で当該効能に関する承認を取得した。2006 年 7 月現在、顔面（眉間）の表情皺に対し、米国をはじめとし、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、イタリア、オーストラリア、デンマーク、スペイン、スウェーデン、スイス、ニュージーランドなど 51 ヶ国で承認されている。

1) 海外第Ⅲ相試験（010 試験）

眉間の縦皺に対する本剤（20 単位）の有効性および安全性を、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検試験（無作為化、並行群間比較）で比較検討した。

有効性主要評価項目である最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における 20 単位群の改善率は、投与 7 日後から試験終了時の 120 日後までのすべての観察

時期でプラセボ群を上回り、いずれも統計的に有意な差が認められた (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$)。

20 単位群の投与 30 日後の最大緊張時の皺の程度評価の改善率は 83.7% (170/203 例) で、被験者による皺の改善度評価の改善率は 90.1% (183/203 例) であり、被験者評価は全来院時とも医師評価を上回った。20 単位群の投与 120 日後では、被験者による皺の改善度評価の改善率が 44.1% (89/202 例) であったのに対して最大緊張時の皺の程度評価の改善率は 26.2% (53/202 例) であった。なお、最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における 20 単位群の改善率はすべての観察時期でプラセボ群より有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$)。

平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時に平静時の皺の程度が「なし」および「軽度」の被験者が、20 単位群で 16.7% (34/203 例)、49.8% (101/203 例)、プラセボ群で 18.0% (11/61 例)、54.1% (33/61 例) 存在していた。本剤 20 単位群の平静時の皺の程度評価における改善率は、すべての観察時期で 80~90%台を示し「なし」および「軽度」の被験者の割合は増加していた。また、本剤 20 単位群とプラセボ群の比較を行った結果では、すべての観察時期において、本剤 20 単位群の改善率はプラセボ群に対して有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p\leq 0.05$)。

有害事象の発現率は 20 単位群で 47.3% (96/203 例)、プラセボ群で 36.7% (22/60 例) であった。もっとも発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、20 単位群で 14.8% (30/203 例)、プラセボ群で 15.0% (9/60 例) と発現率は同様であった。20 単位群における発現率がプラセボ群と比較して著しく高かった有害事象は眼瞼下垂のみであり、20 単位群で 5.9% (12/203 例) に報告されたのに対して、プラセボ群では 1 例も報告されなかった。また、バイタルサインおよび臨床検査値で臨床的に重要な変化は認められず、試験期間中に治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象の報告および死亡例はなかった。

以上のことより、本剤の皺眉筋および鼻根筋への合計 20 単位の筋肉内注射は、眉間の縦皺の程度を最長 120 日間にわたり改善させた。また、安全かつ忍容性も良好であることが確認された。

2) 海外第Ⅲ相試験 (023 試験)

眉間の縦皺に対する本剤 (20 単位) の有効性および安全性を、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検試験 (無作為化、並行群間比較) で比較検討した。

有効性主要評価項目である最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における 20 単位群の改善率は、投与 7 日後から試験終了時の 120 日後までのすべての観察時期でプラセボ群を上回り、いずれも統計的に有意な差が認められた (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$)。

本剤 20 単位の投与 30 日後の医師評価である最大緊張時の皺の程度評価の改善率は 76.7% (155/202 例) で、被験者による皺の改善度評価の改善率は 88.6% (179/202 例) であり、被験者評価は、すべての観察時期で医師評価を上回った。20 単位群の投与 120 日後では、被験者による皺の改善度評価が 33.8% (68/201 例) であり、最大緊張時の皺の程度評価の改善率は 24.4% (49/201 例) であった。

平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時に平静時の皺の程度が「なし」および「軽度」の被験者が、20 単位群で 13.4%

(27/202 例)、40.6% (82/202 例)、プラセボ群で 11.3% (8/71 例)、43.7% (31/71 例) 存在していた。本剤 20 単位群の平静時の皺の程度評価の改善率は、すべての観察時期で 70~80% 台を示し、「なし」および「軽度」の被験者の割合は増加していた。また、本剤 20 単位群とプラセボ群の比較を行った結果では、すべての観察時期において、本剤 20 単位群の改善率はプラセボ群に対して有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p \leq 0.05$)。

有害事象の発現率は 20 単位群 40.1% (81/202 例)、プラセボ群 45.7% (32/70 例) であった。もっとも発現頻度の高い有害事象は頭痛であったが、20 単位群で 11.4% (23/202 例)、プラセボ群で 18.6% (13/70 例) とプラセボ群における発現率のほうが高かった。また、バイタルサインおよび臨床検査値では臨床的に重要な変化は認められず、試験期間中に治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象および死亡例はなかった。

以上のことより、本剤の皺眉筋および鼻根筋への合計 20 単位の筋肉内注射は、眉間の縦皺を最長 120 日間にわたり改善させた。また安全かつ忍容性も良好であることが確認された。

3) 海外長期投与試験 (018 試験)

眉間に縦皺のある被験者を対象として本剤 (20 単位) の安全性を検討するため、多施設共同オープン試験を実施した。

本剤 20 単位を反復投与した結果、眉間の皺に対する有効性は先行する 2 つの第Ⅲ相試験 (010 試験、023 試験) での単回投与時の結果と同様に高い改善率を示すことが確認された。本試験での初回投与 30 日後および 2 回目投与 30 日後 (初回投与から 150 日後) の改善率は、最大緊張時の皺の程度評価で 85.8% (320/373 例) および 88.0% (302/343 例)、被験者による皺の改善度評価で 92.5% (345/373 例) および 91.8% (315/343 例) であり、反復投与をしても同様の改善率が得られることが示された。

本試験において死亡例はなく、重篤な副作用もみられなかった。有害事象は 49.1% (183/373 例) の症例に、副作用は 9.4% (35/373 例) の症例において報告された。発現率が 3% 以上の有害事象は、インフルエンザ 6.2% (23/373 例)、上気道感染 5.4% (20/373 例)、鼻咽頭炎 5.1% (19/373 例)、頭痛 4.8% (18/373 例) および副鼻腔炎 3.2% (12/373 例) であったが、インフルエンザ、上気道感染、鼻咽頭炎および副鼻腔炎については本剤との因果関係が否定された。頭痛については 18 例中 7 例が本剤との因果関係が否定されなかった。

以上のことより、本剤の皺眉筋および鼻根筋への合計 20 単位の投与を 120 日間隔で反復した結果、眉間の縦皺の改善に対して安全かつ有効であることが確認された。

(3) 本邦における眉間の表情皺に対する開発の経緯

国内においては、眉間に表情皺を有する被験者を対象とし、20■■年■■月より一般臨床試験 (907 試験) を実施し、その後、20■■年■■月よりプラセボ対照二重盲検法を用いた第Ⅲ相試験 (908 試験) を実施した。また、20■■年■■月より長期投与試験 (909 試験) を開始し、20■■年■■月に終了した。以下に、これらの試験の実施の経緯をまとめた。

1) 国内一般臨床試験 (907 試験)

国内一般臨床試験 (907 試験) では、20■■年■■月■■日に行われた初回治験相談の助言に基づき、眉間の表情皺 (縦皺) のみを対象とし、試験デザインは単回投与時のオープン試験で、本剤の有効性および安全性について検討することとした。用法・用量は、米国の臨床

試験で有効性が確認され、安全性においても問題がないと考えられている用法・用量、すなわち左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）に本剤 4 単位/部位、鼻根筋 1 部位に 4 単位、合計 20 単位を投与することとした。なお、安全性評価では、眼科的自覚症状ならびに投与部位およびその周辺の皮膚科的自覚症状の種々の項目を観察・評価項目として設定し、問診により被験者から聴取することとし、中等度以上の眼科的症状の有害事象が発生した場合は眼科専門医に診察・処置を依頼することとした。

日本人の眉間の縦皺に対して、本剤 20 単位の単回筋肉内投与は高い有効性が認められ、投与 30 日後の最大緊張時の皺の程度評価では、92.6%（113/122 例）の改善率が得られた。

有害事象は 65.6%（82/125 例）の症例において報告された。そのうち、副作用は 36.8%（46/125 例）であり、発現率が 3%以上のものは、眼瞼下垂 10.4%（13/125 例）、眼の異常感 8.0%（10/125 例）、注射部位そう痒感 6.4%（8/125 例）、注射部位不快感 5.6%（7/125 例）、頭痛 4.0%（5/125 例）、注射部位紅斑 4.0%（5/125 例）、眼瞼浮腫 3.2%（4/125 例）、流涙増加 3.2%（4/125 例）および注射部位疼痛 3.2%（4/125 例）であったが、中等度と判定された副作用は、複視および注射部位疼痛が各 1 例であり、臨床上、特段の問題となるようなものはないと考えられた。また、海外で報告された副作用（有害事象）以外の問題となるような副作用や重篤な副作用の発現もなかった。

したがって、本剤は眉間の縦皺に対して有用性の高い確実な治療の一つであると考えられる。

2) 国内第Ⅲ相試験（908 試験）

国内第Ⅲ相試験（908 試験）では、20██年██月██日に行われた第Ⅱ相試験終了後相談の助言に基づき、眉間の表情皺に対する本剤 10 単位および 20 単位の単回投与時の有効性および安全性をプラセボ対照二重盲検群間比較試験にて検討し推奨用量を決定したのちに、その推奨用量を用いた長期投与試験を実施することとした。また、除外基準に呼吸器に高度の疾患を有する患者（肺塞栓、喘息重積状態など）を含めた。「皺の程度判定基準写真」を用いた皺の程度評価については、各医療機関で撮影された写真を参考にして治験調整委員会による確認を実施し、医師評価の妥当性が確認された。なお、被験者による皺の改善度評価については、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）では、先行して実施した国内一般臨床試験（907 試験）と同様に副次評価項目として実施した。

眉間の表情皺に対するプラセボを対照とした本剤の 10 単位または 20 単位の筋肉内単回投与時の有効性および安全性を二重盲検群間比較法で検討した結果、主要評価項目である投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価において、10 単位群および 20 単位群の改善率はプラセボ群に比べて、統計学的に有意に高かった（Williams 検定）。

また、副次評価項目において下記の成績が得られた。

- 最大緊張時の皺の程度評価、被験者による皺の改善度評価において 10 単位群および 20 単位群はプラセボ群に比べて、各観察時期で有意な改善が認められた（カイ二乗検定または Fisher の直接検定、 $p<0.001$ ）。
- 最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価では、被験者による皺の改善度評価の投与 1 週後を除くすべての観察時期で、20 単位群は 10 単位群より高い改善率を示した。また、被験者による皺の改善度評価の投与 8 週後の 20 単位群の改善率では 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p=0.035$ ）。

- 投与開始時の平静時の皺の程度評価がグレード 0 もしくはグレード 1 に該当する症例を除いて検討した場合の平静時の皺の程度評価の 20 単位群の改善率は、投与 8 週後において 10 単位群に比べて有意に高かった (Fisher の直接検定、 $p=0.037$)。

なお、その他の評価項目である被験者による満足度評価において、10 単位群および 20 単位群はプラセボ群に比べて各観察時期で有意な改善が認められた (カイ二乗検定、 $p<0.001$)。さらに、試験終了時に調査した試験期間をとおした (観察期間全体) 被験者の満足率において、20 単位群は 10 単位群より高い満足率が得られた。

有害事象発現率は、20 単位群で 75.0% (33/44 例)、10 単位群で 67.4% (31/46 例)、プラセボ群で 59.2% (29/49 例) と 20 単位群で少し高かったものの、副作用発現率は 20 単位群で 29.5% (13/44 例)、10 単位群で 32.6% (15/46 例)、プラセボ群で 22.4% (11/49 例) と 3 群ともほぼ同様であった。

発現頻度が高かった有害事象は眼の異常感であり、20 単位群で 15.9% (7/44 例)、10 単位群で 15.2% (7/46 例) であったが、プラセボ群では 2.0% (1/49 例) と低い発現率であった。3 群ともに 5%以上の症例で発現した鼻咽頭炎はすべての症例で因果関係が否定された。また、頭痛については 20 単位群で 11.4% (5/44 例)、10 単位群で 6.5% (3/46 例)、プラセボ群で 10.2% (5/49 例) であったが、20 単位群の 1 例、10 単位群の 3 例、プラセボ群の 4 例で、治験薬との因果関係は否定されなかった。

本試験では重篤な有害事象はなく、発現した有害事象はすべて軽度あるいは中等度であった。プラセボ群に比べ多くみられた眼の異常感などの視覚障害が発現した場合でも、可逆的に回復していることから、安全性上、特段の問題はないと考える。

以上のことより、眉間の表情皺に対するプラセボを対照とした 10 単位および 20 単位の単回投与時の有効性が検証され、安全性かつ忍容性が良好であることが確認された。

3) 国内長期投与試験 (909 試験)

国内第Ⅲ相試験 (908 試験) の結果、本剤 10 単位および 20 単位ともに、眉間の表情皺に対して有効かつ安全な用量であることが示唆されたため、長期投与試験 (909 試験) では、再度、10 単位および 20 単位を投与量として設定し、52 週間にわたり反復投与したときの有効性および安全性を評価することとした。

最大緊張時の皺の程度評価において、投与 4 週後の改善率は初回投与から 5 回目投与に至るまで 10 単位群、20 単位群ともに 90%を超える高い改善率が得られ、本剤を反復投与した場合でも改善率が大きく増減することはなかった。また、10 単位群と 20 単位群では、投与 4 週後の改善率に差は認められなかったが、20 単位群の改善率の経時的低下は 10 単位群よりも遅く投与 12 週後の改善率はすべての投与回において 20 単位群は 10 単位群よりも高かった。さらに、副次評価項目の被験者による皺の改善度評価における改善率およびその他の評価項目である被験者による満足度評価における満足率については、初回投与から 4 回目投与の投与 4 週後において 20 単位群が 10 単位群に比べ有意に高い結果が得られた (カイ二乗検定、 $p\leq 0.05$)。さらに、投与 64 週後または中止時に評価した試験全体をとおしての 20 単位群の満足率は、10 単位群よりも有意に高かった (カイ二乗検定、 $p=0.002$)。最大緊張時の皺の程度評価より算出した効果持続期間 (平均 \pm S.D.) について検討した結果、20 単位群では 17.1 \pm 6.58 週、10 単位群では 14.8 \pm 5.38 週と 20 単位群の平均効果持続期間は 10 単位群に比べて有意に長かった (対応のない t 検定、 $p<0.001$)。

10 単位群、20 単位群ともに死亡例はなく、重篤な有害事象は 363 例中 5 例（1.4%）6 件に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現率は 10 単位群 86.7%（156/180 例）、20 単位群 83.1%（152/183 例）、副作用発現率は 10 単位群 30.6%（55/180 例）、20 単位群 32.2%（59/183 例）であり、2 群間でほぼ同様であった。10 単位群、20 単位群ともに発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、眼の異常感および頭痛であったが、鼻咽頭炎はすべての症例で治験薬との因果関係は否定された。

本剤投与前と本剤投与 56 週後（または中止時）に中和抗体検査を実施したが、陽性を示した症例はいなかった。

以上のことより、本剤 10 単位、20 単位ともに高い有効性を示し、かつ繰り返し投与しても安全性上、特段の問題はないことが確認された。しかしながら、本剤 20 単位は 10 単位に比べ効果持続期間が長く、最大緊張時の皺の程度評価においては、投与 8 週後以降で本剤 20 単位の改善率が 10 単位より有意に高い観察時期が認められた（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。また、被験者による皺の改善度評価および満足度評価においても高い改善率、満足率が得られ、初回投与から 4 回目投与の投与 4 週後において 20 単位群の改善率および満足率は 10 単位群に比べ有意に高い結果が得られたことより（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、本剤 20 単位は 10 単位より眉間の表情皺に対して有用であると判断した。

(4) 本剤に関する本効能以外の開発状況

脳卒中後の上肢痙縮に対する前期第Ⅱ相試験を 20 年 月 から 年 月に、また、下肢痙縮に対する前期第Ⅱ相試験を 年 月 から 年 月に実施したが、今回の本効能取得の承認申請を最優先するために、前期第Ⅱ相試験終了後に開発を中断した。なお、年 月 現在、上肢痙縮および下肢痙縮の第Ⅲ相試験は、中に開始する予定である。

1.5.4 特徴及び有用性

「眉間の表情皺」に対する治療薬としての本剤の特徴および有用性を以下にまとめた。

1) 国内臨床試験において「眉間の表情皺」に対する良好な治療成績が認められた

国内で実施した 3 つの臨床試験成績より、「眉間の表情皺」に対して、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に A 型ボツリヌス毒素として 4 単位ずつ分割し、合計 20 単位を筋肉内注射することにより、眉間の表情皺に対する高い有効性と安全性が得られ、再発時に再投与しても効果の減弱または増強を生じることなく、安全性上、特段の問題はないと考えられた。

2) 皺治療時の重篤な有害事象発現のリスクは疾患治療時に比べて低い

米国においては、FDA によって、本剤が承認を受けてから 13.5 年間における痙性斜頸などの疾患および美容領域の皺に対して使用したときに認められた有害事象に関する調査¹²⁾が行われた。その結果、疾患治療時に認められた 406 例の有害事象のうち、重篤な有害事象は 217 例で、皺治療時に認められた有害事象 1031 例のうち重篤な有害事象は 36 例であり、皺治療における重篤な有害事象の発現率は、疾患治療に比べて低いことが示唆された。また、疾患治療時では死亡が 28 例認められたが、皺に対して使用した場合の死亡例はなかった。疾患に用いる投与量は皺に対する投与量に比べて多いこと、本剤の適用となる疾患を

有する患者は治療対象の疾患以外の重篤な疾患を有している可能性があるなどの要因により、本剤を皺に対して使用した場合より、疾患治療に用いた場合のほうが、死亡を含む重篤な有害事象の発現が多くみられたと推測されている。この調査の報告から、皺に対して本剤を投与したときの重篤な有害事象発生のリスクは、痙性斜頸などのように他の複雑な合併症を有する可能性のある患者に本剤を高用量（本調査での中央値は110単位）投与する場合に比べて低いと考えられる。

3) 本剤は単回投与で3ヵ月から4ヵ月の持続した有効性が得られる

眉間の表情皺を対象とした国内長期投与試験（909試験）において、本剤投与後、最大緊張時の皺の程度が「中等度」以上に復するまでの期間を効果持続期間と定義し算出した。その結果、平均効果持続期間は10単位群で14.8週、20単位群で17.1週で、本剤は3ヵ月から4ヵ月の長期にわたり効果が持続する。

4) 本剤のおもな有害事象は、ほとんどが本剤の局所作用により発現するものである

国内で実施した一般臨床試験（907試験）、第Ⅲ相試験（908試験）および長期投与試験（909試験）の成績を併合した結果、発現率が5%以上の有害事象は、本剤投与群578例において、鼻咽頭炎33.0%（191例268件）、頭痛10.4%（60例74件）、眼の異常感10.4%（60例68件）および眼瞼下垂5.0%（29例31件）であった。なお、プラセボ投与群49例における鼻咽頭炎の発現率は8.2%（4例4件）で、本剤投与群と比較すると低かった。その理由として、鼻咽頭炎の発現率は、10単位および20単位を反復投与し観察期間を64週間として実施した国内長期投与試験（909試験）において、10単位群43.3%（78/180例）、20単位群42.6%（78/183例）と他の2試験に比べて高く、国内3試験を併合した際に、本剤投与群とプラセボ群の発現頻度の差に影響したと考えられた。また、治験責任医師等は、他の人からの感染などにより偶発的に発現した一般的な感冒（感染症）、季節的に発現したもの、本剤投与から発現までの日数などの理由により、すべての鼻咽頭炎の発現と本剤投与との関連性を否定した。

したがって、鼻咽頭炎以外の発現率5%以上の比較的良好にみられた有害事象は、そのほとんどが局所的に発現したものであり、これらは本剤が、末梢の神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリン放出を阻害して筋弛緩作用を示すことに起因していると考えられた。

5) 本剤は眉間の表情皺に対する簡便な治療法である

眉間の表情皺に対する本剤以外の治療法には、前頭部に対するフェイスリフト手術や局所注入法がある¹³⁾。フェイスリフトは外科的手術であり侵襲性が高く、高度な技術と経験が要求される¹⁴⁾。また、外科的手術は、感染症を引き起こしたり、瘢痕を残すことがある。一方、局所注入法ではコラーゲンやヒアルロン酸などが充填剤として用いられている。コラーゲンでは注入部位に発赤や腫脹が出現することや皮膚に白いビーズ状の凸凹が残ることがあり¹⁵⁾、ヒアルロン酸を薄い皮膚に注入すると凹凸や色素沈着などがみられることがある¹⁶⁾。本剤は、施術に習熟すれば比較的短時間で安全に施注でき、少量の注射であるため侵襲性が少ない。また、施注後でも投与部位の皮膚自体に変化をあたえるものではないため、すぐに社会生活を営むことができる点で簡便かつ優れた治療法であると考えられる。

6) 本剤の適正使用の推進が可能となる

本剤は、既承認効能である「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」および「痙性斜頸」では、施注

手技などに関する講習を受けた医師に対してのみ使用を認めている。また、本剤は、定められた用法・用量を厳守のうえ使用されるべき薬剤であり、誤って使用された場合、重大な副作用の発現などの事故が起きることも考えられる。さらに、本剤は5℃以下の冷所に保存すべき薬剤であり、保存剤を含んでいないので、調整後は速やかに使用することとし、また、施注後はA型ボツリヌス毒素を失活させたくて廃棄するなど、保存から廃棄まで厳格に管理されなければならない。したがって、本剤の販売に際しては、使用する医療機関および医師に対して適切な薬剤の管理、用法・用量の周知徹底ならびに安全性情報の提供を欠かすことはできない。

しかしながら、現在、国内では「眉間の表情皺」を効能・効果として承認を受けているA型ボツリヌス毒素製剤はないため、個人輸入によって持ち込まれた海外の製剤が何の規制も受けずに、皺治療をはじめとした美容領域において広く使用されているのが実状である。さらに、不正輸入したA型ボツリヌス毒素製剤や、まったくの偽物が市場に出回っているケースも多い。この状況は、被施術者の安全性確保の観点からは決して好ましいことではなく、技術不足あるいは情報不足による不適切な使用や管理によって医療事故が引き起こされる可能性も否定できない。

こうした事態を回避するため、今回、「眉間の表情皺」の効能を取得することにより、他の3適応同様、医療機関や医師などを対象とした施注手技に関する講習を行うとともに、不適切な使用がなされないように本剤の適正使用に関する情報を積極的に提供していく予定である。

なお、1回の使用に伴う残薬を最小限に抑え、過度のマルチユースに伴う不適切な使用を防ぐ目的から、本適応においては、新たに50単位製剤を供給することとした。併せて、保険適用である既承認3適応と本適応を明確に峻別し、保険請求等における混乱や誤用・悪用を防ぐ目的から、本適応に使用する本剤の販売名には、現行名とは異なる別販売名を賦与・使用していきたいと考えている。

参考文献

- 1) Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12: 924-7
- 2) 榎堀みき子. ボツリヌス毒素注入療法. In: 葛西健一郎, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 17 Rejuvenation の実際－皮膚の若返り－. ㈱文光堂, 2004:198-206.
- 3) 川島眞. A型ボツリヌス毒素による表情皺の治療. *Aesthetic Dermatology.* 2004;14:1-5.
- 4) 今山修平. しわについての基礎知識. In: 松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 11 ケミカルピーリングとコラーゲン注入のすべて－美容皮膚科最前線－. ㈱文光堂, 2001:146-58
- 5) Foster JA, Wulc AE, Holck DEE. Cosmetic indications for botulinum A toxin. *Semin Ophthalmol.* 1998;13(3):142-8.
- 6) Carruthers A, Carruthers JDA. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. In: Jankovic J, Hallertt M, editors. *Therapy with botulinum toxin.* New York:Dekker, 1994:577-95.

- 7) 2005 Cosmetic surgery national data bank Statistics. The American Society of Aesthetic Plastic Surgery.
- 8) 審美医療の動向 1)美容外科の動向. In: 審美医療（審美歯科・美容外科）の展望と戦略. (株)矢野経済研究所 大阪支社. 2005:4-13.
- 9) 波利井清紀, 吉村浩太郎. 美容形成外科学におけるアンチエイジング治療の現状と将来. 医学のあゆみ. 2003;205(4):251-4.
- 10) Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:17-21.
- 11) Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:1018-22.
- 12) Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US food and drug administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol. 2005;53(3):407-15.
- 13) 山下理絵. 美容と化粧品. In: 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会, editor.アンチエイジング医学の基礎と臨床. (株)メジカルビュー社, 2004:229-32.
- 14) 野平久仁彦, 新富芳尚. 顔面除皺術・脂肪吸引術. In: 漆畑修, 宮地良樹, 本田光芳, editors. 美容皮膚科プラクティス. (株)南山堂, 1999:321-7.
- 15) 征矢野進一. コラーゲン注入後の注意点. In: 松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 11 ケミカルピーリングとコラーゲン注入のすべてー美容皮膚科最前線ー. (株)文光堂, 2001:206-19.
- 16) 征矢野進一. 生体用注入剤ーコラーゲン・ヒアルロン酸ー. In: 久保田潤一郎, editor. 外来で容易にできる若返り美容医療の実際ーアンチエイジング医療とスキンケアー. (株)永井書店, 2004:48-59.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国における承認状況

米国添付文書の原文および和訳

英国添付文書の原文および和訳

企業中核データシート（CCDS）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国における承認状況

本剤は、1989年12月に米国で斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2008年8月現在79カ国で、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、痙縮、脳性麻痺、脳性小児麻痺における痙縮（動的尖足変形）、背部痛、多汗症、顔面の表情皺など、多岐にわたる適応に対して承認されている。そのうち、今回承認申請を行う眉間の表情皺を含む除皺の効能については、米国、イギリス、ドイツ、フランスをはじめ、世界57カ国で承認されている。主要国における除皺の承認状況を表1.6に示す。

表 1.6 主要国における除皺に対する承認状況（2008年8月現在）

No	国名	除皺の承認年月日	販売名・含量	効能（適応症）	用法・用量
1	カナダ	2001/4/4	BOTOX COSMETIC・ 100 単位/瓶	皺眉筋および(または)鼻根筋による眉間の皺の治療	防腐剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液で調製する（4.0～7.0 単位/0.1 mL）。 眉間の皺：5 カ所（左右の皺眉筋に各 2 カ所、鼻根筋に 1 カ所）それぞれに 30 ゲージ注射針を用いて 4 単位を注入する。総投与量は 20 単位とする。 額上部の皺：前頭筋内 4 カ所それぞれに 2～6 単位を注入する。注入部位は、眉の 2～3cm 上とし、深い皺の両側に 1～2cm 間隔で計 4 カ所に注入する。総投与量は最大 24 単位とする。 目尻の皺：一般に、両側各 1～3 カ所それぞれに 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。
		2005/11/4		前頭、目尻、眉間を含む顔面上部の除皺治療	
2	オーストラリア	2002/3/19	BOTOX・ 100 単位/瓶	皺眉筋および(または)鼻根筋による眉間の皺の治療	防腐剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液で調製し(生理食塩液 2.5 mL に 100 単位、すなわち 4 単位/0.1 mL)、30 ゲージ注射針を用いて注入する。5 カ所（左右の皺眉筋にそれぞれ 2 カ所、鼻根筋に 1 カ所）に各 0.1mL を注入する。総投与量は 20 単位とする。
3	米国	2002/4/12	BOTOX COSMETIC・ 100 単位/瓶	65 歳以下の成人に見られる皺眉筋および(または)鼻根筋による中等度から重度の眉間の皺の外観を一時的に改善するため	保存剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液を用いて本剤を溶解する（100 単位/2.5mL 生理食塩液）。溶解後の濃度は 4.0 単位/0.1mL で、1 回の投与量は合計 20 単位/0.5mL とする。注射方法は、30 ゲージの針を用いて 0.1mL ずつを、左右の皺眉筋に各 2 部位（合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に注射する。

No	国名	除皺の承認年月日	販売名・含量	効能（適応症）	用法・用量
4	フランス	2003/2/20	VISTABEL・ 50 単位/瓶	65 歳未満の成人が眉をひそめたときに眉間にみられる中等度から重度の垂直な皺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ため。	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入する。5 ヶ所（左右の皺眉筋にそれぞれ 2 ヶ所、鼻根筋に 1 ヶ所）に各 0.1mL(4 単位)を注入する。総投与量は 20 単位とする。注入前に、眼窩縁の下方を親指または人差し指で強く押さえ、眼窩縁の下方に漏出しないようにすること。眼瞼下垂のリスクを軽減するために、特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近の注入を避けること。皺眉筋への注入は、眉弓の少なくとも 1 cm 上とし、当該筋肉の中央部に行うこと。
5	イタリア	2004/3/18	VISTABEX・ 50 単位/瓶	65 歳未満の成人が眉をひそめたときに眉間にみられる中等度から重度の垂直な皺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ため。	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入する。5 ヶ所（左右の皺眉筋にそれぞれ 2 ヶ所、鼻根筋に 1 ヶ所）に各 0.1mL(4 単位)を注入する。総投与量は 20 単位とする。注入前に、眼窩縁の下方を親指または人差し指で強く押さえ、眼窩縁の下方に漏出しないようにすること。眼瞼下垂のリスクを軽減するために、特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近の注入を避けること。皺眉筋への注入は、眉弓の少なくとも 1 cm 上とし、当該筋肉の中央部に行うこと。
6	イギリス	2006/1/12	VISTABEL・ 50 単位/瓶	65 歳未満の成人が眉をひそめたときに眉間にみられる中等度から重度の垂直な皺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ため。	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入する。5 ヶ所（左右の皺眉筋にそれぞれ 2 ヶ所、鼻根筋に 1 ヶ所）に各 0.1mL(4 単位)を注入する。総投与量は 20 単位とする。注入前に、眼窩縁の下方を親指または人差し指で強く押さえ、眼窩縁の下方に漏出しないようにすること。眼瞼下垂のリスクを軽減するために、特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近の注入を避けること。皺眉筋への注入は、眉弓の少なくとも 1 cm 上とし、当該筋肉の中央部に行うこと。

No	国名	除皺の承認年月日	販売名・含量	効能（適応症）	用法・用量
7	ドイツ	2006/1/27	VISTABEL・ 50 単位/瓶	65 歳未満の成人が眉をひそめたときに眉間にみられる中等度から重度の垂直な皺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ため。	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入する。5 ヶ所（左右の皺眉筋にそれぞれ 2 ヶ所、鼻根筋に 1 ヶ所）に各 0.1mL(4 単位)を注入する。総投与量は 20 単位とする。注入前に、眼窩縁の下方を親指または人差し指で強く押さえ、眼窩縁の下方に漏出しないようにすること。眼瞼下垂のリスクを軽減するために、特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近の注入を避けること。皺眉筋への注入は、眉弓の少なくとも 1 cm 上とし、当該筋肉の中央部に行うこと。

BOTOX[®] Cosmetic
(Botulinum Toxin Type A)
Purified Neurotoxin Complex

Manufactured by:
Allergan Pharmaceuticals Ireland
A subsidiary of: **Allergan, Inc.**
2525 Dupont Dr.
Irvine, CA 92612

DESCRIPTION

BOTOX[®] Cosmetic (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex is a sterile, vacuum dried purified botulinum toxin type A, produced from fermentation of Hall strain *Clostridium botulinum* type A grown in a medium containing casein hydrolysate, glucose and yeast extract. 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.

One Unit of **BOTOX[®] Cosmetic** corresponds to the calculated median intraperitoneal lethal dose (LD₅₀) in mice. The method utilized for performing the assay is specific to Allergan's product **BOTOX[®] Cosmetic**. Due to specific details of this assay such as the vehicle, dilution scheme and laboratory protocols for the various mouse LD₅₀ assays, 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. In addition, differences in species sensitivities to different botulinum neurotoxin serotypes precludes extrapolation of animal-dose activity relationships to human dose estimates. The specific activity of **BOTOX[®] Cosmetic** is approximately 20 units/nanogram of neurotoxin protein complex.

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

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 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**.

Pharmacokinetics

Botulinum Toxin Type A is not expected to be present in the peripheral blood at measurable levels following IM injection at the recommended doses. The recommended quantities of neurotoxin administered at each treatment session are not expected to result in systemic, overt distant clinical effects, i.e. muscle weakness, in patients without other neuromuscular dysfunction. However, sub-clinical systemic effects have been shown by single-fiber electromyography after IM doses of botulinum toxins appropriate to produce clinically observable local muscle weakness. These side effects may be due to local spread of toxin from the injection site and/or misplaced injections.

Clinical studies have reported changes in clinical electromyographic parameters (i.e., jitter) in muscles distant to the site of **BOTOX**[®] injection. This may indicate spread of the toxin via circulation, retro- or ortho-grade axonal transport, or some action of the toxin at a third, central, or unidentified site.

CLINICAL STUDIES

Glabellar Lines:

Two phase 3 randomized, multi-center, double blind, placebo-controlled studies 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 studies enrolled healthy adults (ages 18 to 75) with glabellar lines of at least moderate severity at maximum frown. Patients 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 studies) or placebo (N=132, combined studies). 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 patients (6%) \geq 65 years of age. Most of the subjects (82%) were women, and Caucasian (84%). At baseline, 210 patients (39%) had glabellar line severity scores at rest of moderate or severe.

In these studies, 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 1), and by subject’s global assessment of change in appearance of glabellar lines (Table 2).

TABLE 1.
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% 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 95% confidence intervals are shown in parenthesis

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

TABLE 2.
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 patients 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 patients (74%, 119/161) than placebo treated patients (20%, 10/49).

Analysis of the limited number of patients 65 years or older suggested lower treatment-associated response compared to patients less than 65 years of age. (Table 3).

TABLE 3.

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 patients (n=64 in the **BOTOX[®] Cosmetic** treated group) the responder rates were similar to those observed in the Caucasian patients.

INDICATIONS AND USAGE

BOTOX[®] Cosmetic 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 ≤ 65 years of age.

CONTRAINDICATIONS

BOTOX[®] Cosmetic is contraindicated in the presence of infection at the proposed injection site(s) and in individuals with known hypersensitivity to any ingredient in the formulation.

WARNINGS

BOTOX[®] and **BOTOX[®] Cosmetic** contain the same active ingredient in the same formulation. Therefore, adverse events observed with the use of **BOTOX[®]** also have the potential to be associated with the use of **BOTOX[®] Cosmetic**.

Do not exceed the recommended dosage and frequency of administration of **BOTOX[®] Cosmetic**. Risks resulting from administration at higher dosages are not known.

Hypersensitivity Reactions

Serious and/or immediate hypersensitivity reactions have been rarely reported. These reactions include anaphylaxis, urticaria, soft tissue edema, and dyspnea. 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. If such a reaction occurs further injection of **BOTOX[®] Cosmetic** should be discontinued and appropriate medical therapy immediately instituted.

Pre-Existing Neuromuscular Disorders

Caution should be exercised when administering **BOTOX[®] Cosmetic** to individuals with peripheral motor neuropathic diseases (e.g., amyotrophic lateral sclerosis, or motor neuropathy) or neuromuscular junctional disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). Patients with neuromuscular disorders may be at increased risk of clinically significant systemic effects including severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of **BOTOX[®] Cosmetic**. Published medical literature has reported rare cases of administration of a botulinum toxin to patients with known or unrecognized neuromuscular disorders where the patients have shown extreme sensitivity to the systemic effects of typical clinical doses. In some of these cases, dysphagia has lasted several months and required placement of a gastric feeding tube.

Dysphagia

Dysphagia is a commonly reported adverse event following treatment of cervical dystonia patients with all botulinum toxins. In these patients, there are reports of rare cases of dysphagia severe enough to warrant the insertion of a gastric feeding tube. There is also a case report where a patient developed aspiration pneumonia and died subsequent to the finding of dysphagia.

Cardiovascular System

There have been rare 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.

Human Albumin

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) also is considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been identified for albumin.

PRECAUTIONS

General:

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/or orbital anatomy of the area involved, as well as any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures and avoid injection into vulnerable anatomic areas. Caution should be used when **BOTOX[®] Cosmetic** treatment is used in the presence of inflammation at the proposed injection site(s) or when excessive weakness or atrophy is present in the target muscle(s).

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. In the use of **BOTOX[®]** for the treatment of blepharospasm, one case of corneal perforation in an aphakic eye requiring corneal grafting has occurred because of this effect. Careful testing of corneal sensation in eyes previously operated upon, avoidance of injection into the lower lid area to avoid ectropion, and 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.

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.

Caution should be used when **BOTOX[®] Cosmetic** treatment is used in patients who have an inflammatory skin problem at the injection site, marked facial asymmetry, ptosis, excessive dermatochalasis, deep dermal scarring, thick sebaceous skin or the inability to substantially lessen glabellar lines by physically spreading them apart as these patients were excluded from the Phase 3 safety and efficacy trials.

Needle-related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, (including e.g., syncope, hypotension) which may require appropriate medical therapy.

Injection intervals of **BOTOX[®] Cosmetic** should be no more frequent than every three months and should be performed using the lowest effective dose (See: Adverse Reactions, Immunogenicity).

Information for Patients:

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

Drug Interactions:

Co-administration of **BOTOX[®] Cosmetic** and aminoglycosides¹ or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., curare-like nondepolarizing blockers, lincosamides,

polymyxins, quinidine, magnesium sulfate, anticholinesterases, succinylcholine chloride) should only be performed with caution as the effect of the toxin may be potentiated.

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.

Pregnancy: Pregnancy Category C

Administration of **BOTOX[®] Cosmetic** is not recommended during pregnancy. There are no adequate and well-controlled studies of **BOTOX[®] Cosmetic** in pregnant women. When pregnant mice and rats were injected intramuscularly during the period of organogenesis, the developmental NOEL (No Observed Effect Level) of **BOTOX[®] Cosmetic** was 4 U/kg. Higher doses (8 or 16 U/kg) were associated with reductions in fetal body weights and/or delayed ossification.

In a range finding study in rabbits, daily injection of 0.125 U/kg/day (days 6 to 18 of gestation) and 2 U/kg (days 6 and 13 of gestation) produced severe maternal toxicity, abortions and/or fetal malformations. Higher doses resulted in death of the dams. The rabbit appears to be a very sensitive species to **BOTOX[®] Cosmetic**.

If the patient becomes pregnant after the administration of this drug, the patient should be apprised of the potential risks, including abortion or fetal malformations that have been observed in rabbits.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:

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

The reproductive NOEL following intramuscular injection of 0, 4, 8, and 16 U/kg was 4 U/kg in male rats and 8 U/kg in female rats. Higher doses were associated with dose-dependent reductions in fertility in male rats (where limb weakness resulted in the inability to mate), and testicular atrophy or an altered estrous cycle in female rats. There were no adverse effects on the viability of the embryos.

Nursing mothers:

It is not known whether this drug 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.

Pediatric use:

Use of **BOTOX[®] Cosmetic** is not recommended in children.

Geriatric use:

The two clinical studies of **BOTOX[®] Cosmetic** did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. However, the responder rates appeared to be higher for patients younger than age 65 than for patients 65 years or older. (See: CLINICAL STUDIES)

There were too few patients (N=3) over the age of 75 to allow any meaningful comparisons.

ADVERSE REACTIONS

General:

BOTOX[®] and **BOTOX[®] Cosmetic** contain the same active ingredient in the same formulation. Therefore adverse events observed with the use of **BOTOX[®]** also have the potential to be associated with the use of **BOTOX[®] Cosmetic**.

The most serious adverse events reported after treatment with botulinum toxin include rare spontaneous reports of death, sometimes associated with anaphylaxis, dysphagia, pneumonia, and/or other significant debility. There have also been rare 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 pre-existing cardiovascular disease. (See: WARNINGS). New onset or recurrent seizures have also been reported, typically in patients who are predisposed to experiencing these events. The exact relationship of these events to the botulinum toxin injection has not been established. Additionally, a report of acute angle closure glaucoma one day after receiving an injection of botulinum toxin for blepharospasm was received, with recovery four months later after laser iridotomy and trabeculectomy. Focal facial paralysis, syncope and exacerbation of myasthenia gravis have also been reported after treatment of blepharospasm.

In general, adverse events 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.

Glabellar Lines:

In clinical trials of **BOTOX[®] Cosmetic** the most frequently reported adverse events following injection of **BOTOX[®] Cosmetic** were headache*, respiratory infection*, flu syndrome*, blepharoptosis and nausea.

Less frequently occurring (<3%) adverse reactions included pain in the face, erythema at the injection site*, paresthesia* and muscle weakness. While local weakness of the injected muscle(s) is representative of the expected pharmacological action of botulinum toxin, weakness of adjacent muscles may occur as a result of the spread of toxin. These events are thought to be associated with the injection and occurred within the first week. The events were generally transient but may last several months or longer.

(* incidence not different from Placebo)

The data described in Table 4 reflect exposure to **BOTOX[®] Cosmetic** in 405 subjects 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 (See: CLINICAL STUDIES). Adverse events of any cause were reported for 44% of the **BOTOX[®] Cosmetic** treated subjects and 42% of the placebo treated subjects. The incidence of blepharoptosis was higher in the **BOTOX[®] Cosmetic** treated arm than in placebo (3% vs. 0).

In the open-label, repeat injection study, blepharoptosis was reported for 2% (8/373) of subjects in the first treatment cycle and 1% (4/343) of subjects in the second treatment cycle. Adverse events of any type were reported for 49% (183/373) of subjects overall. The most frequently reported of these adverse events in the open-label study included respiratory infection, headache, flu syndrome, blepharoptosis, pain and nausea.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, 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 be predictive of rates observed in practice.

TABLE 4.
Adverse Events Reported at Higher Frequency (>1%) in the BOTOX[®] Cosmetic Group Compared to the Placebo Group

Adverse Events by Body System	Percent of Patients Reporting Adverse Events	
	BOTOX [®] Cosmetic (N=405) %	Placebo (N=130) %
Overall	44	42
Body as a Whole Pain in Face	2	1
Skin and Appendages Skin Tightness	1	0
Digestive System Nausea	3	2
Dyspepsia	1	0
Tooth Disorder	1	0
Special Senses Blepharoptosis	3	0
Musculoskeletal System Muscle Weakness	2	0
Cardiovascular Hypertension	1	0

Immunogenicity:

Treatment with **BOTOX[®] Cosmetic** may result in the formation of neutralizing antibodies that may reduce the effectiveness of subsequent treatments with **BOTOX[®] Cosmetic** by inactivating the biological activity of the toxin. The rate of formation of neutralizing antibodies in patients receiving **BOTOX[®] Cosmetic** has not been well studied.

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 the lowest effective dose given at the longest feasible intervals between injections.

Postmarketing Experience

Transient ptosis, the most frequently reported complication, has been reported in the literature in approximately 5% of patients. There has been a single report of diplopia, which resolved completely in three weeks.

The following other adverse reactions have been identified since the drug has been marketed: abdominal pain; blurred vision; brachial plexopathy; decreased hearing; diarrhea; ear noise; erythema multiforme; fever; focal facial paralysis; glaucoma; localized numbness; loss of appetite; malaise; myalgia; myasthenia gravis; pruritus; psoriasiform eruption; retinal vein occlusion; sweating; syncope; vertigo with nystagmus, and vomiting.

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 botulinum toxin.

Reporting Adverse Events

Adverse events following use of **BOTOX[®] Cosmetic** should be reported to the Pharmacovigilance Department, Allergan Inc. (1-800-433-8871). Adverse events may also be reported to the U. S. Department of Health and Human Services (DHHS) Adverse Event Reporting System. Report forms and reporting requirement information can be obtained from Adverse Event Reporting System (AERS) through a toll free number 1-800-822-7967.

Overdosage:

Signs and symptoms of overdose are not apparent immediately post injection. Should accidental injection or oral ingestion occur, the person should be medically supervised for up to several weeks for signs or symptoms of systemic weakness or muscle paralysis.

An antitoxin is available in the event of immediate knowledge of an overdose or misinjection. In the event of an overdose or injection into the wrong muscle, immediately contact Allergan for additional information at (800) 433-8871 from 8:00 AM to 4:00 PM Pacific Time, or at (714)

246-5954 for a recorded message at other times. The antitoxin will not reverse any botulinum toxin induced muscle weakness effects already apparent by the time of antitoxin administration.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For Intramuscular Injection Only

BOTOX[®] Cosmetic is to be reconstituted only with 0.9% sterile, non-preserved saline prior to intramuscular injection. Per the dilution table below, draw up the required amount of 0.9% sterile non-preserved sodium chloride solution into a syringe to obtain a reconstituted solution at a concentration of 4.0 Units/0.1 mL and a total treatment dose of 20 Units in 0.5 mL. The duration of activity of **BOTOX[®] Cosmetic** for glabellar lines is approximately 3-4 months. The safety and effectiveness of more frequent dosing with **BOTOX[®] Cosmetic** has not been clinically evaluated and is not recommended.

Dilution Table

Diluent Added to 100 Unit Vial (0.9% Sodium Chloride Only)	Resulting Dose Units per 0.1 mL	Diluent Added to 50 Unit Vial (0.9% Sodium Chloride Only)	Resulting Dose Units per 0.1 mL
2.5 mL	4.0 Units	1.25 mL	4.0 Units

Reconstituted **BOTOX[®] Cosmetic** should be clear, colorless, and free of particulate matter.

BOTOX[®] Cosmetic is supplied as a single patient use vial. The product and diluent do not contain a preservative. Once opened and reconstituted it should be stored in a refrigerator (2° to 8°C) and used within four hours. Discard any remaining solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Do not freeze reconstituted **BOTOX[®] Cosmetic**.

Dilution Technique:

Using a 21-gauge needle and an appropriately sized syringe draw up a total of 2.5 mL/100 Unit vial or 1.25 mL/50 Unit vial of 0.9% sterile saline without a preservative. Insert the needle at a 45° angle and slowly inject into the **BOTOX[®] Cosmetic** vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently rotate the vial and record the date and time of reconstitution on the space on the label.

Draw at least 0.5 mL 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-gauge needle. Confirm the patency of the needle.

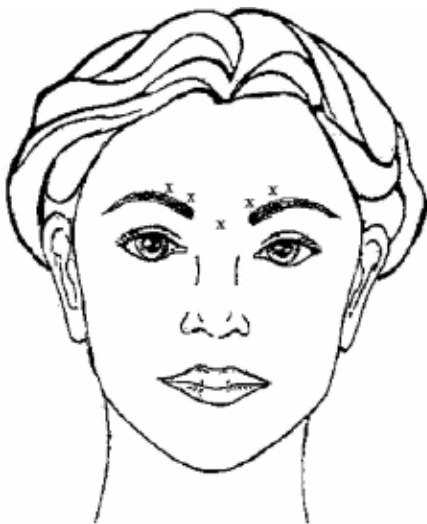
Injection Technique:

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 centimeter 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.

Using a 30-gauge needle, inject a dose of 0.1 mL into each of 5 sites, 2 in each corrugator muscle and 1 in the procerus muscle for a total dose of 20 Units. 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.



HOW SUPPLIED:

BOTOX[®] Cosmetic is supplied in a single patient use vial in the following sizes.

50 Units: NDC 0023-9232-50

100 Units: NDC 0023-9232-01

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/batch area.) If you do not see the lines of rainbow color or the name “Allergan,” do not use the product and contact Allergan for additional information at (800) 890-4345 from 7:00 AM to 3:00 PM Pacific Time.

Rx Only

Single use vial.

Storage:

Unopened vials of **BOTOX[®] Cosmetic** should be stored in a refrigerator (2° to 8°C) for up to 36 months for the 100 Unit vial or up to 24 months for the 50 Unit vial. Administer **BOTOX[®] Cosmetic** within 4 hours of reconstitution; during this period reconstituted **BOTOX[®] Cosmetic** should be stored in a refrigerator (2° to 8°C). Reconstituted **BOTOX[®] Cosmetic** should be clear, colorless and free of particulate matter. Do not use after the expiration date on the vial.

All vials, including expired vials, or equipment used with the drug should be disposed of carefully as is done with all medical waste.

® marks owned by Allergan, Inc.

© 2008 Allergan, Inc.

Revised April 2008

Manufactured by: Allergan Pharmaceuticals Ireland
a subsidiary of: Allergan, Inc., 2525 Dupont Dr., Irvine, CA 92612

Reference:

1. Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H. Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism. *Appl Environ Microbiol* 1984; 48:951-955.

71823US10X or
71711US15X

BOTOX® Cosmetic
(A型ボツリヌス毒素)
精製神経毒素複合体

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

2525 Dupont Dr., Irvine California 92612 の子会社

性状

BOTOX® Cosmetic (A型ボツリヌス毒素) 精製神経毒素複合体は、カゼイン水解物、グルコース及び酵母抽出物を含有する培地で増殖させた 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 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。定量に用いた方法は、アラガン社の製品である **BOTOX® Cosmetic** に専用のものである。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ールがそれぞれ異なるため、**BOTOX® Cosmetic** 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。さらに、ボツリヌス神経毒素の血清型によって種の感受性が異なることから、動物に投与した際の活性を外挿してヒトに投与した際の活性を推定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 はそれぞれ 1 バイアルに 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 あるいは、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 を含有しており、滅菌・真空乾燥されていて保存剤は含まない。

薬効薬理

BOTOX® Cosmetic は、運動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® Cosmetic** 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。

薬物動態

推奨用量を筋肉内注後に、末梢血中で A 型ボツリヌス毒素が検出されることはないと予想される。神経毒素の 1 回あたり推奨用量では、特に神経筋機能障害がない患者で、筋脱力などの全身性の明らかな遠位臨床作用が起こることはないと思われる。ただし、臨床的に観測可能な局所筋脱力をもたらすに十分な量のボツリヌス毒素を筋肉内注射後に、単線維筋電図検査により不顕性の全身作用が認められている。これらの副作用は、毒素が注射部位から局所的に広がったか、誤った場所に注射したことによると思われる。

臨床試験では、**BOTOX®** 注射部位から遠位の筋で臨床筋電図パラメータの変化（すなわち震え）が報告されている。これは、毒素が循環血、逆行性又は順行性の軸索輸送によって毒素が広まったか、あるいは関係のない中枢部位又は不明部位において毒素が何らかの作用をもたらしたことを示しているのかもしれない。

臨床成績

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、深い皮膚癒痕があるか、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。注射部位 1 カ所あたり 0.1ml を注射し、本剤投与群は 1 カ所あたり 4 単位投与された。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、最も眉をひそめたとき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。変化に関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。試験開始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又は重度であった。

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1）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2）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 1

最も眉をひそめたときの眉間の皺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 括弧内は 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 2

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 括弧内は 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3）。

表3
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 括弧内は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。

効能・効果

BOTOX[®] Cosmetic は、65歳以下の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。

禁忌

BOTOX[®] Cosmetic は、注射予定部位に感染がある場合、及び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

BOTOX[®] 及び **BOTOX[®] Cosmetic** は、同一有効成分を同一配合で含有する。したがって、**BOTOX[®]** 使用時に認められた有害事象が、**BOTOX[®] Cosmetic** 使用時にも生じる可能性がある。

BOTOX[®] Cosmetic の投与に際しては、推奨用量及び投与頻度を超えないこと。より高用量での投与によるリスクは不明である。

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、蕁麻疹、軟組織浮腫、呼吸困難がある。リドカインを希釈剤として使用し、アナフィラキシ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。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。

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運動ニューロパシー等）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慎重に投与すること。神経筋障害を有する患者においては、**BOTOX[®] Cosmetic** の標準的な臨床用量を投与することにより、重度の嚥下障害又は呼吸障害を含む臨床的に重大な全身性の影響のリスクが高まることがある。文献では、既知又は未知の神経筋障害患者にボツリヌス毒素を投与したところ、標準的な臨床用量使用において極度に全身性の影響が生じた例が稀に報告されている。これらの症例のうち、数カ月にわたり嚥下障害が続き、経管栄養を必要とした例がある。

嚥下障害

嚥下障害は、ボツリヌス毒素製剤を痙攣性斜頸患者に投与した際に一般的に報告される有害事象である。これらの患者では、稀に経管栄養を必要とするほど重度となることがある。また、嚥下障害発現後に誤嚥性肺炎を発症し、死亡に至った例が報告されている。

心血管系

BOTOX[®] 投与後の有害事象として、不整脈や心筋梗塞などの心血管系障害が稀に報告されており、死亡例も認められている。これらの患者のうち数例は、以前からあった心血管疾患等の危険因子を有していた。

人血清アルブミン

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。

使用上の注意

一般的注意：

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あるいは眼窩部の解剖学、外科的な前治療による解剖学的構造の変化を理解し、影響を受けやすい領域には注射をしないようにすること。注射予定部位に炎症がある場合、又は対象筋に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。

眼輪筋への注射により瞬きの回数が減少し、角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍形成に至る場合がある。これらは特に第 VII 脳神経障害患者に認められることがある。眼瞼痙攣の治療に **BOTOX[®]** を使用して、瞬きの回数減少により無水晶体眼に角膜移植を要する角膜穿孔をきたした例が 1 例報告されている。眼科手術の既往がある場合は注意深く角膜知覚検査を行い、眼瞼外反を招かぬよう下眼瞼への注射を避け、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。

1 ないし複数の外眼筋に麻痺が起これり、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。

注射部位の炎症性皮膚障害、著しい顔面非対称、眼瞼下垂、過剰な皮膚弛緩症、深い皮膚瘢痕が認められる患者、皮脂性の皮膚が厚い患者、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患者に対しては **BOTOX[®] Cosmetic** を慎重に投与すること。これらの患者は、安全性及び有効性を検討した第 III 相臨床試験において除外されている。

針に関連する疼痛や不安のために血管迷走神経反応（失神、低血圧等）が生じ、適切な治療が必要になる場合がある。

BOTOX[®] Cosmetic の投与間隔は最低 3 カ月とし、最小有効量を用いること（「副作用」の「免疫原性」の項参照）。

患者向け情報：

嚥下障害、会話障害又は呼吸障害等の発現が認められた場合には、直ちに専門医の診察を受けるよう患者又は介護者に指導すること。

相互作用：

アミノグリコシド系抗生物質¹あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（クラレー様非脱分極遮断剤、リンコサミド、ポリミキシン、キニジン、硫酸マグネシウム、抗コリンエステラーゼ剤、塩化サクシニルコリン等）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。

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。

妊婦への投与：妊娠カテゴリーC

妊婦への **BOTOX[®] Cosmetic** 投与は推奨しない。妊婦を対象とした適切かつ良好にコントロールされた試験は実施していない。器官形成期の妊娠マウス及びラットに **BOTOX[®] Cosmetic** を筋肉内注射した場合、発生毒性の NOEL（無作用レベル）は 4 単位/kg であった。高用量（8 又は 16 単位/kg）では、胎児体重の減少あるいは骨化遅延が認められた。

ウサギの用量設定試験では、0.125 単位/kg/day を連続投与（妊娠 6～18 日）及び 2 単位/kg/day を投与（妊娠 6 及び 13 日）した結果、重度の母動物毒性、流産あるいは胎児奇形が認められた。高用量では、母動物の死亡が認められた。ウサギは **BOTOX[®] Cosmetic** に対して極めて感受性の高い動物種であると考えられる。

本剤投与後に妊娠した患者に対しては、ウサギで認められた流産、胎児奇形といったリスクを伴う可能性があることを知らせること。

発がん性、変異原性、受胎能：

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。

生殖試験における 0、4、8 及び 16 単位/kg の筋肉内注射後の NOEL は雄ラットで 4 単位/kg、雌ラットで 8 単位/kg であった。高用量投与により、雄ラットで用量依存的な授精能の低下

(四肢脱力による交尾不能)及び精巣萎縮、雌ラットで性周期の変化が認められた。胚の生存率に及ぼす影響は認められなかった。

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。

小児等への投与：

BOTOX® Cosmetic の小児への投与は推奨しない。

高齢者への投与：

BOTOX® Cosmetic の 2 臨床試験では十分な例数の 65 歳以上の被験者を含めなかったことから、これらの患者が若年被験者と異なった反応をするかどうかについては確認されていない。ただし、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。（「臨床成績」の項参照）

75 歳以上の患者数は少なく（3 例）、有意な比較はできなかった。

副作用

一般的事項：

BOTOX® 及び **BOTOX® Cosmetic** は、同一有効成分を同一配合で含有する。したがって、**BOTOX®** 使用時に認められた有害事象が、**BOTOX® Cosmetic** 使用時にも生じる可能性がある。

最も重篤な有害事象として、稀にボツリヌス毒素投与後の死亡が報告されており、時にはアナフィラキシー、嚥下障害、肺炎あるいはそのほかの重大な衰弱を伴っていた。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、以前からあった心血管系疾患等の危険因子を有していた（「警告」の項参照）。新規又は再発性の発作も報告されているが、主にこうした発作を起こしやすい患者で発現していた。これらの事象とボツリヌス毒素投与との明らかな因果関係は確認されていない。さらに、眼瞼痙攣治療の目的でボツリヌス毒素の投与を受け、1 日後に急性閉塞隅角緑内障を発現した例が 1 例報告されている。本症例はレーザー虹彩切開術及び線維柱帯切除

術により、4カ月後に回復した。眼瞼痙攣に対する治療では他に局所性顔面麻痺、失神及び重症筋無力症の増悪が報告されている。

一般に有害事象は **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。なお、注射部位に局所性疼痛、感染症、炎症、圧痛、腫脹、紅斑、出血・挫傷を生じることがある。

眉間の表情皺：

臨床試験において **BOTOX[®] Cosmetic** 投与後に最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛*、呼吸器感染*、インフルエンザ症候群*、眼瞼下垂及び悪心であった。

これより低頻度 (<3%) で報告された有害事象は、顔面痛、注射部位の紅斑*、錯感覚*及び筋力低下であった。注射部位筋肉の局所性脱力はボツリヌス毒素の薬理作用として代表的な作用であるが、毒素の拡散により近隣筋の脱力が生じる場合がある。これらの事象は投与後 1 週間以内に認められており、**BOTOX[®] Cosmetic** の注射に関連していると考えられている。事象は概して一過性であるが、数カ月以上持続する場合もある。

(*の発現率はプラセボ群と有意差なし。)

表 4 には、18～75 歳の被験者 405 例を対象として **BOTOX[®] Cosmetic** の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照臨床試験におけるデータを示した（「臨床成績」の項参照）。有害事象（原因を問わず）は **BOTOX[®] Cosmetic** 投与群の 44%、プラセボ群の 42% で認められた。眼瞼下垂の発現率は、**BOTOX[®] Cosmetic** 投与群でプラセボ群より高かった（3%対 0%）。

非盲検反復投与試験では、初回投与の被験者の 2%（8/373 例）、2 回目投与の被験者の 1%（4/343 例）に眼瞼下垂が認められた。有害事象（種類を問わず）は全被験者の 49%（183/373 例）で認められた。この非盲検試験で最も高頻度に報告された有害事象は、呼吸器感染、頭痛、インフルエンザ症候群、眼瞼下垂、疼痛及び悪心であった。

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害事象発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することは不可能であり、またこれから臨床での発現率を予測することも難しい。

表 4
高頻度 (>1%) で報告された有害事象：本剤投与群とプラセボ群の比較

器官系別有害事象	有害事象を生じた被験者の割合	
	本剤投与群 (N=405) %	プラセボ群 (N=130) %
合計	44	42
全身障害 顔面痛	2	1
皮膚・皮膚付属器障害 皮膚のつっぱり感	1	0
消化管障害 悪心 消化不良 歯の障害	3 1 1	2 0 0
特殊感覚障害 眼瞼下垂	3	0
筋・骨格系障害 筋脱力	2	0
心血管系障害 高血圧	1	0

免疫原性：

BOTOX® Cosmetic での治療により中和抗体が産生され、毒素が生物学的に不活性化されて、その後の **BOTOX® Cosmetic** による効果が低下する場合がある。**BOTOX® Cosmetic** 投与患者における中和抗体の産生率について、まだ十分には調査されていない。

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。

市販後の経験

最も高頻度に報告された合併症は一過性下垂であり、文献では患者の約 5%で認められたと報告されている。複視の報告が 1 例あるが、3 週間で完全に回復している。

その他、市販後に確認された副作用は、腹痛、霧視、腕神経叢障害、聴力低下、下痢、耳鳴、多形紅斑、発熱、限局性顔面麻痺、緑内障、限局性しびれ感、食欲不振、倦怠感、筋肉痛、重症筋無力症、そう痒症、乾癬状皮疹、網膜静脈閉塞、発汗、失神、眼振を伴う回転性眩暈、嘔吐である。

これらは人数がわからない母集団からの自発的報告であるため、これらの事象の発現頻度を信頼性を持って推定すること、またボツリヌス毒素との因果関係を確認することは必ずしも可能ではない。

有害事象の報告

BOTOX® Cosmetic 投与後に有害事象を生じた場合には、アラガン社のファーマコビジランス部（1-800-433-8871）に報告すること。米国保健福祉省（DHHS）有害反応情報管理システムにも報告できる。報告書式及び報告すべき内容については、有害反応情報管理システム（AERS）にフリーダイヤル（1-800-822-7967）で問い合わせることができる。

過量投与：

過量投与による徴候及び症状は、投与直後には認められない。誤投与又は誤飲した場合には、全身性脱力や筋麻痺の徴候又は症状を数週間以上医学的に観察すること。

抗毒素は、過量投与又は誤投与を即座に認識した場合に利用可能である。過量投与時又は対象以外の筋に注射した場合は、直ちにアラガン社に問い合わせること（連絡先：（800）433-8871、太平洋標準時地域で午前 8 時～午後 4 時；これ以外の時間は（714）246-5954 が留守番電話で受け付ける）。既にボツリヌス毒素による筋力低下作用が発現した時点での抗毒素投与は無効である。

用法・用量

筋肉内注射のみとする

BOTOX® Cosmetic は、筋肉内に注射する前に、必ず保存剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液を用いて溶解する。下の希釈表に従い、4.0 単位/0.1mL の薬液になるよう、保存剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液の必要量を注射器内に採り、1 回の投与量は合計 20 単位/0.5mL とする。眉

間の表情皺に対する **BOTOX[®] Cosmetic** の効果持続時間は約 3~4 カ月である。頻回な投与の安全性及び有効性は臨床試験において検討していないので、推奨しない。

希釈表

100 単位のバイアルに追加する希釈液 (0.9%生理食塩液のみ)	0.1mL 当たりの 投与量	50 単位のバイアルに追加する希釈液 (0.9%生理食塩液のみ)	0.1mL 当たりの 投与量
2.5 mL	4.0 単位	1.25 mL	4.0 単位

BOTOX[®] Cosmetic の溶解後の性状は、無色透明で浮遊物を認めない。

BOTOX[®] Cosmetic は 1 回限りの使い捨てバイアルで供給される。本剤及び希釈剤は保存剤を含んでいないので、開封及び調製後は冷蔵庫 (2~8°C) に保存し、4 時間以内に使用すること。残った薬液は廃棄すること。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。

希釈法：

21 ゲージの針と適当なサイズの注射器を使用し、保存剤を含まない滅菌 0.9%生理食塩液を 100 単位のバイアルでは 2.5mL 又は 50 単位のバイアルでは 1.25mL 採る。**BOTOX[®] Cosmetic** のバイアルに針を 45°の角度で挿入し、中身を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。バイアルを静かに回して混和し、ラベルの空いている場所に調製日時を記録しておく。

適正に調製した毒素 0.5mL を滅菌注射器 (ツベルクリン注射器(筒)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 ゲージの針をはめる。針が開通していることを確認する。

注射法：

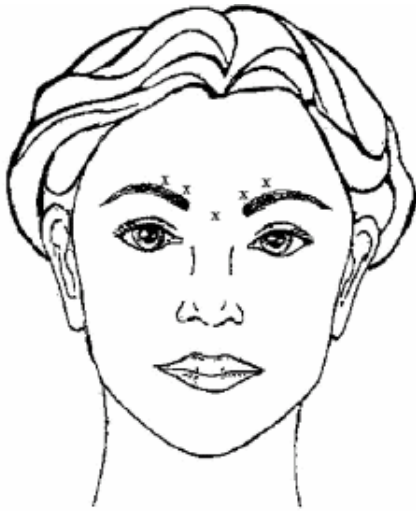
眉間の表情皺は皺眉筋と眼輪筋の動きによって生じる。これらの筋は眉を顔面の中央側に動かす、鼻根筋と眉毛下制筋が眉毛を下方に引く。こうした作用でしかめ面もしくは「まゆをひそめた」表情になる。筋肉の位置、大きさ、使い方には著しい個人差が見られる。顔の表情でできる皺は、収縮する顔面筋肉の作用の方向に対して垂直に生じる。顔面の皺に対する有効量は、注射対象の表面筋を患者がどのくらい動かせるかを肉眼で観察した結果に基づいて決める。

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。
- 眉毛の中央から 1cm 以内に注射しないこと。

30 ゲージの針を用いて 0.1mL 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。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。



供給形態：

BOTOX[®] Cosmetic は下記に示すサイズで、1 回限りの使い捨てバイアルで供給される。

50 単位： NDC 0023-9232-50

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っている。（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：（800）433-8871、太平洋標準時地域で午前 7 時～午後 3 時）。

処方箋薬

使い捨てバイアル

貯法：

BOTOX® Cosmetic は、冷蔵庫（2～8°C）内に保管し、未開封の状態であれば100単位のバイアルは36カ月間又は50単位のバイアルは24カ月間保存できる。調製後は4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。溶解後の**BOTOX® Cosmetic**の性状は、無色透明で浮遊物を認めない。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。

有効期限切れのものも含めたバイアルすべて、また本剤が触れた器具等は、医療廃棄物一般と同様に注意深く処分すること。

®はアラガン社の登録商標である。

©2008年アラガン社

改定日：2008年4月

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（2525 Dupont Dr., Irvine California 92612）の子会社

参考文献：

1. Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H. Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism. Appl Environ Microbiol 1984; 48:951-955.

71823US10X 又は
71711US15X

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Botulinum toxin type A¹4 Allergan units per 0.1ml 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

VISTABEL is indicated for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe vertical lines between the eyebrows seen at frown, in adults <65 years old, when the severity of these lines has an important psychological impact for the patient.

4.2 Posology and method of administration

Considering that botulinum toxin units are different depending on the medicinal products, doses of botulinum toxin are not interchangeable from one product to another.

There is limited phase 3 clinical data with VISTABEL in patients older than 65 years (see section 5.1). Until more studies have been performed in this age group, VISTABEL is not recommended in patients older than 65 years.

The safety and effectiveness of VISTABEL in the treatment of vertical lines between the eyebrows (known as glabellar lines) 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).

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

VISTABEL, after reconstitution, must be used only for one session of injection(s) per patient.

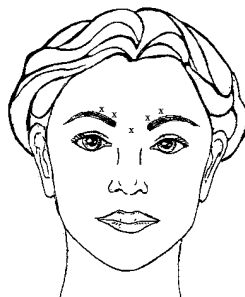
The recommended injection volume per muscle site is 0.1 ml. See also dilution table in section 6.6.

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 also called Glabellar Lines.

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

Before injection, the thumb or index finger are 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 ptosis, injections near the levator palpebrae superioris muscle must be avoided, particularly in patients with larger brow-depressor complexes (depressor supercillii). Injections in the corrugator muscle must be done in the central part of that muscle, at least 1 cm above the arch of the eyebrows.



Improvement of severity of vertical lines between the eyebrows (glabellar lines) 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.

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 case of insufficient dose and in the absence of any undesirable effects secondary to the first treatment session, initiate a second treatment session as follows:

- i) Consider adjusting the total dose up to 40 or 50 units, taking into account the analysis of the previous treatment failure;
- ii) At least a three-month interval between the two treatment sessions should be maintained.

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

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

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. 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.

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

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.

The use of VISTABEL is not recommended in individuals under 18 years and 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. tubocurarine-type muscle relaxants).

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 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 should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

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

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Attention is drawn in vehicle drivers and users of machines to the potential risks of asthenia, muscle weakness, dizziness and visual disturbance linked with the use of this medicinal product, which could make driving or using machines dangerous.

4.8 Undesirable effects

a) General

Based on controlled clinical trial data, the proportion of patients that would be expected to experience an adverse reaction after treatment with VISTABEL is 23,5% (placebo: 19,2%). These 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. 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.

b) Adverse reactions - frequency

The frequency is 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 ($<1/10,000$).

Infections and infestations

Uncommon: Infection

Psychiatric disorders

Uncommon: Anxiety

Nervous system disorders

Common: Headache

Uncommon: Paresthesia, dizziness

Eye disorders

Common: Eyelid ptosis

Uncommon: Blepharitis, eye pain, visual disturbance

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Nausea, oral dryness

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Erythema

Uncommon: Skin tightness, oedema (face, eyelid, periorbital), photosensitivity reaction, pruritus, dry skin

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Localised muscle weakness

Uncommon: Muscle twitching

General disorders and administration site conditions

Common: Face pain

Uncommon: Flu syndrome, asthenia, fever

c) **Post-Marketing data (frequency not known)**

The following adverse reactions have been reported rarely since the drug has been marketed for the treatment of Glabellar Lines and other clinical indications: rash, urticaria, pruritus, erythema multiforme, psoriasiform eruption, anaphylactic reaction (angiodema, bronchospasm), alopecia, madarosis, tinnitus and hypoacusia.

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, or aspiration pneumonia which can be fatal) (see section 4.4).

4.9 Overdose

No cases of systemic toxicity resulting from accidental injection of botulinum toxin type A have been observed. 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:

537 patients with moderate to severe vertical lines between the eyebrows (glabellar lines) at maximum frown have been included in clinical studies.

VISTABEL injections significantly reduced the severity of glabellar lines 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 vertical lines between the eyebrows (glabellar lines). 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.

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

2 years.

After reconstitution, immediate use of the solution is recommended; however, stability has been demonstrated for 4 hours at 2°C - 8°C.

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 9mg/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 4U/0.1 ml;

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

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

Date of first authorisation: <...>

Date of last renewal: <...>

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<[To be completed nationally]>

1. 医薬品の名称

VISTABEL、4 アラガン単位/0.1mL、粉末状溶解注射剤

2. 成分及び分量

A 型ボツリヌス毒素¹.....調製後 0.1mL 中 4 アラガン単位

¹ *Clostridium botulinum*

アラガン単位は、他で調整されたボツリヌス毒素に適用することはできない。

50 単位バイアル

全添加物一覧は6.1項参照。

3. 剤型

粉末状溶解注射剤

白色の粉末

4. 使用上の注意

4.1 効能・効果

VISTABEL は、65 歳未満の成人が眉をひそめたときに見られる中等度から重度の眉間の垂直な皺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させるために適用する。

4.2 用法・用量

ボツリヌス毒素の単位が医薬品ごとに異なることを考慮すると、他の製品における用量を適用することはできない。

65 歳以上の患者における VISTABEL の第 III 相臨床試験データは限られている（5.1 項参照）。この年齢層における試験成績が限られている間、65 歳以上の患者に対する VISTABEL の投与は推奨しない。

18 歳未満の患者における眉間の垂直な皺（眉間の表情皺）に対する VISTABEL の安全性及び有効性は確立していないので、18 歳未満の患者に対する投与は推奨しない（4.4 項参照）。

VISTABEL の投与は、施注技術に関する適正な資格、十分な経験、必要な機器を備えた医師のみが行うこと。

VISTABEL 調製後は 1 患者につき 1 回限りの使い捨てとする。

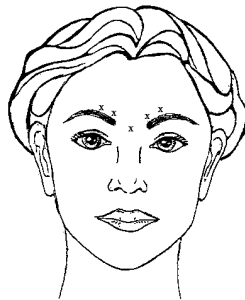
筋肉部位当たりの推奨投与量は 0.1mL である。6.6 項の希釈表も参照。

適用上の注意、取扱い上の注意及びバイアルの廃棄方法については 6.6 項参照。

眉間の表情皺と呼ばれる眉と眉の間の垂直な皺に投与する場合、VISTABEL を血管に注射しないよう注意すること。

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 5 部位に注射する。皺眉筋では左右各々2 カ所、鼻根筋では 1 カ所に注射し、合計で 20 単位を投与する。

眼窩縁より下に溢出しないよう、注射前に眼窩縁の下に親指又は人差し指をしっかりと置くこと。眼窩縁より上方かつ顔面の中央寄りの正しい位置に注射すること。眼瞼下垂のリスクを低下させるため、特に眉毛下制筋が大きい患者では、上眼瞼挙筋近位への注射を避けること。皺眉筋へ注射する場合は皺眉筋の中心部かつ眼窩縁から少なくとも 1cm 上部に行うこと。



眉間の垂直な皺（眉間の表情皺）に対する治療効果は通常、投与後 1 週間以内に認められる。効果は最長 4 カ月持続することが認められている。

3 カ月以内の再投与は行わないこと。投与による効果が認められない、又は反復投与による効果の減弱が見られる場合は、代替療法を用いること。

一般的情報

初回投与後に効果が認められない、すなわち投与後 1 カ月の時点でベースラインからの有意な改善が認められない場合は、次のことを考慮すること：

- 不適切な筋肉への注射、施注技術、中和抗体の産生、用量不足など、治療効果が認められない原因の分析
- A 型ボツリヌス毒素を用いた治療との関連性の再評価

用量不足の症例で初回投与後に有害事象が認められない場合は、以下の要領で 2 回目の投与を開始すること。：

- i) 前回投与による無効の原因を分析し、40 又は 50 単位までの投与量での調整を考慮する。
- ii) 少なくとも 3 カ月の投与間隔をとる。

4.3 禁忌

VISTABEL は、以下の場合に禁忌である：

- － A 型ボツリヌス毒素又は本剤に含まれる添加物に対して過敏症の既往歴がある患者
- － 重症筋無力症患者又はイトン・ランバート症候群患者
- － 注射予定部位に感染がある患者

4.4 警告及び使用上の注意

VISTABEL は、一人の患者の治療に対する 1 回の処置に使用するものである。使用後の残液は 6.6 項に述べる方法に従って廃棄すること。調製時及び投与時においても、残液の失活及び廃棄と同様に特定の予防措置を講じること。（6.6 項参照）

製品には、投与量当たり 1mmol (23mg) 未満のナトリウムが含まれている。すなわち、ほとんどナトリウムを含まない。

VISTABEL を投与する前に、関連する解剖学的構造及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化を十分に理解していなければならない。推奨用量及び投与頻度を超えて投与しないこと。

ボツリヌス毒素の注射後、非常に稀ではあるがアナフィラキシー反応を起こす場合がある。その場合には、エピネフリン（アドレナリン）投与や抗アナフィラキシー処置など適切な処置を行うこと。

ボツリヌス毒素での投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる有害事象が非常にまれに報告されている（4.8 項参照）。薬用量で治療している患者で筋力低下が悪化する可能性がある。嚥下障害や誤嚥の既往歴のある患者に対する VISTABEL の投与は推奨しない。嚥下障害、会話障害、呼吸障害などの発現が認められた場合は、直ちに専門医の診療を受けるよう患者又は介護者に指導すること。高頻度又は高用量の投与により、治療に抵抗を示すと考えられる抗体の産生をもたらす。抗体の産生により、他の適応症であっても A 型ボツリヌス毒素による治療効果が低下する可能性が考えられる。

注射予定部位の炎症、対象筋の過度の脱力又は萎縮が認められる場合は VISTABEL を慎重に投与すること。また、筋萎縮性側索硬化症又は末梢神経筋障害のある患者に VISTABEL を投与する場合も注意すること。

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。

18歳未満及び65歳を超える患者への VISTABEL の投与は推奨されない。

4.5 相互作用

理論上、ボツリヌス毒素の作用は、アミノグリコシド系抗生物質、スペクチノマイシン、あるいは神経筋伝達を阻害する他の薬剤（ツボクラリントタイプの筋弛緩剤等）によって増強すると考えられる。

他の医薬品との臨床的相互作用の可能性を立証する試験は実施していない。この適応症では臨床的に問題となる他の相互作用は報告されていない。

4.6 妊婦・授乳婦への投与

妊婦への投与

妊婦への A 型ボツリヌス毒素投与に関する十分なデータはない。動物における試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトでのリスクの可能性についてはわかっていない。VISTABEL は、明らかに必要な場合を除いて妊婦への投与は推奨されていない。

授乳婦への投与

VISTABEL がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であるため、VISTABEL の授乳婦への投与は推奨しない。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

本剤の使用により無力症、筋力低下、浮動性めまい及び視覚障害が現れる場合があるため、自動車の運転や機械の操作に危険が生じるので、注意すること。

4.8 有害事象

a) 一般

コントロールされた臨床試験成績によれば、VISTABEL 投与後に有害事象をきたす恐れのある患者の割合は 23.5%（プラセボは 19.2%）である。これらの有害事象は、治療又は施注手技あるいはその両方と関係している可能性がある。

一般的に有害事象は投与後数日の間に発現し、一過性である。報告された有害事象のほとんどは軽度ないし中等度であった。

ボツリヌス毒素に予想される薬理作用は局所の筋力低下である。眼瞼下垂は、施注技術と関係している可能性があり、VISTABEL の薬理作用によるものである。注射による疼痛、熱感、刺痛感、浮腫、挫傷などの発現が予想される。

b) 有害事象－頻度

頻度は次のように定義する。： 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 ($< 1/10,000$)

感染症及び寄生虫症

Uncommon : 感染

精神障害

Uncommon : 不安

神経系障害

Common : 頭痛

Uncommon : 錯感覚、浮動性めまい

眼障害

Common : 眼瞼下垂

Uncommon : 眼瞼炎、眼痛、視覚障害

胃腸障害

Uncommon : 悪心、口腔乾燥

皮膚及び皮下組織障害

Common : 紅斑

Uncommon : 皮膚のつっぱり感、浮腫（顔面、眼瞼、眼窩周囲）、光線過敏性反応、そう痒症、皮膚乾燥

筋骨格系及び結合組織障害

Common : 局所性筋力低下

Uncommon : 筋痙縮

全身障害及び投与局所様態

Common : 顔面痛

Uncommon : インフルエンザ症候群、無力症、発熱

c) 市販後のデータ (頻度不明)

眉間の表情皺と他の適応症による治療において、本剤を市販して以来、稀に以下のような有害事象が報告されている：発疹、蕁麻疹、そう痒症、多形紅斑、乾癬様皮疹、アナフィラキシー反応（血管浮腫、気管支痙攣）、脱毛症、睫毛眉毛脱落症、耳鳴、聴力低下。ボツリヌス毒素での投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる有害事象が非常にまれに報告されている（例えば、致命的な転帰に至る筋力低下、嚥下障害や嚥下性肺炎）（4.4項参照）。

4.9 過量投与

A 型ボツリヌス毒素の誤投与による全身毒性の例は認められていない。A 型ボツリヌス毒素の誤飲の例は報告されていない。過量投与の徴候は、注射後すぐには発現しない。誤投与及び誤飲が生じた場合には、全身脱力や筋麻痺の徴候や症状を数日間医学的に観察すること。

A 型ボツリヌス毒素の中毒症状（全身脱力、眼瞼下垂、複視、嚥下及び会話障害、呼吸筋の不全麻痺等）が認められた場合は入院を考慮すること。

5. 薬効薬理**5.1 薬力学的特性**

薬物療法領域：筋弛緩剤、末梢作用薬、

ATC コード：M03A X01

A 型ボツリヌス毒素 (*Clostridium botulinum* 神経毒素) は、シナプス前コリン作動性神経終末における末梢アセチルコリン放出を遮断する。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を実現するの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。その結果、筋の除神経が生じ、麻痺状態になる。

本剤を注射すると、最初に毒素は特異的細胞表面受容体に高い親和性で迅速に結合する。その後、毒素は受容体媒介性エンドサイトーシスにより血漿膜を通過して移動し、最終的に細胞質ゾル内に放出される。細胞質ゾル内に毒素が放出されるに従いアセチルコリン放出が次第に阻害されるので、臨床徴候は注射後 2~3 日で現れ、5~6 週以内に最大効果が認められる。

筋肉内注射してから 12 週間以内に、神経終末が出芽して終板と再接続することで元の状態に戻る。

臨床データ：

これまでに、最も眉をひそめたときに中等度から重度の眉間の皺が出る患者合計 537 例を対象に臨床試験を実施している。

VISTABEL を投与すると最長 4 ヶ月間にわたり眉間の皺の重症度が有意に低下することが、最も眉をひそめたときの眉間の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皺の外観の変化に関する被験者自身の全般的評価によって明らかになっている。心理的影響の客観的評価は臨床的エンドポイントに入っていない。注射後 30 日の時点で、治験責任医師が治療効果あり（最も眉をひそめたときの重症度が「なし」又は「軽度」）と判定した患者は、VISTABEL 投与群で 80%（325/405 例）、プラセボ群では 3%（4/132 例）であった。同一時点における患者自身の評価で中等度以上の改善が認められたのは、VISTABEL 投与群で 89%（362/405 例）、プラセボ群で 7%（9/132 例）であった。VISTABEL の投与により、静止時における眉間の皺の重症度も有意に低下している。試験に組み入れた 537 例のうち 39%（210/537 例）で静止時にも中等度から重度の眉間の皺が認められた（15%は静止時には皺がなかった）。そのうち、注射後 30 日の時点で治療効果あり（「なし」又は「軽度」）とみなされた患者は、VISTABEL 投与群で 74%（119/161 例）、プラセボ群で 20%（10/49 例）であった。65 歳を超える患者における VISTABEL の第 III 相臨床試験データは不十分なものでしかない。65 歳を超える被験者は 6%（32/537 例）しかおらず、この患者群での有効性に関する成績は相対的に良くないものであった。

5.2 薬物動態

a) 有効成分の一般的特性：

ラットにおける分布試験では、注入後の ^{125}I -A 型ボツリヌス神経毒素複合体は腓腹筋内にゆっくりと拡散し、その後、迅速に全身で代謝されて尿中排泄された。筋肉中の放射標識物質濃度は約 10 時間の半減期で低下した。放射性物質は注射部位で大型蛋白分子に結合したが、血漿内では小型分子と結合し、基質が迅速に全身代謝を受けることが示唆された。投与後 24 時間以内に放射性物質の 60%が尿中に排泄された。毒素はプロテアーゼにより代謝され、分子成分は通常代謝経路により再循環されると思われる。

本製品の性質上、有効成分について従来型の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験は実施していない。

b) ヒトでの薬物動態：

治療量で投与した際の VISTABEL の全身分布は小さいと考えられる。単線維筋電図法を用いた臨床試験で、注射部位から離れた筋肉で電気生理学的神経筋活性の亢進が認められたが、それに伴う臨床徴候・症状はなかった。

5.3 前臨床安全性データ

マウス、ラット、ウサギを用いた生殖試験において、胚毒性が高用量で認められた（骨化遅延及び胎児体重の減少）。これらの種で催奇形作用は認められなかった。雄の妊性、雌の性周期、妊孕能に関するラットでの有害事象は、高用量のみで認められた。急性毒性試験、反復投与毒性試験、局所耐性試験、変異原性試験、抗原性試験、血液適合性試験において、臨床に関連した投与量レベルでは異常な局所又は全身の有害事象はみられなかった。

6. 製剤について

6.1 添加物一覧

ヒト血清アルブミン
塩化ナトリウム

6.2 配合禁忌

適合試験を実施していないので、本剤は他の薬剤と混合しないこと。

6.3 有効期限

2年間

調製後は薬液を直ちに使用することを推奨するが、2～8°Cで冷蔵すれば4時間は安定していることが確認されている。

6.4 貯蔵上の注意

冷蔵庫（2～8°C）に保管すること。
調製後の製剤の保存方法については、6.3項を参照。

6.5 容器の性質及び内容量

粉末はクロブチル製のゴム栓をはめてアルミニウムシールをしたI型ガラス製バイアルに入っている。

A型ボツリヌス毒素の50アラガン単位入りバイアルー1パック1又は2製剤入り

すべてのパックサイズが市販されているわけではない場合がある

6.6 廃棄に関する注意とその他の取扱い

特に無菌を重視し、優れた実践基準に従い調製を行うこと。VISTABELは、保存剤を含まない0.9%食塩液を用いて溶解すること。下の希釈表に従い、4単位/0.1mLの薬液になるよう、必要量の塩化ナトリウム9mg/ml（0.9%）注射液を注射器内に採る。

50 単位バイアルに添加する 溶解液（0.9%塩化ナトリウム 溶液）の量	薬液の用量 （単位/0.1ml）
1.25 ml	4.0 単位

ゴム栓中央部をアルコールで拭うこと。

VISTABEL の変性を防ぐため、溶解液は静かにバイアルに注入し、また気泡ができないようバイアルを静かに回して混和する。溶解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。調製した薬液は、投与前に目視検査して、無色から微黄色の透明な液で浮遊物がないことを確認して使用する。

VISTABEL は 1 回限りの使い捨てとする。

使用済みのバイアル、注射器、資材の安全な廃棄方法：

注射後にバイアル又は注射器内に残った VISTABEL 液は、直ちに 0.5% もしくは 1% の次亜塩素酸ナトリウム溶液 2mL を加えて失活させてから廃棄すること。また、地域の規制に従い廃棄すること。

使用済みのバイアル、注射器、その他の資材は、中身を出さず、医療バイオハザード廃棄物として適切な容器に入れ、地域の決まりに従って廃棄すること。

ボツリヌス毒素取扱い中の事故発生時の対応

本剤の使用時に事故が発生した場合は、真空乾燥状態か溶解した状態かに関わらず、直ちに以下の対応策を講じること：

- 毒素は熱及び特定の化学薬品に対して非常に感受性が高い。
- 本剤が漏出した場合は全て拭き取る。溶解前の場合は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（ジャベル溶液）をしみ込ませた吸収性素材で拭き取る。溶解後の場合は乾いた吸収性素材で拭き取る。
- 本剤で汚染された表面は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（ジャベル溶液）をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾かす。
- バイアルが壊れた場合は、皮膚を切らないよう、ガラスの破片を注意深く集め、上述のように本剤を拭き取る。
- 本剤がはね散って付着した場合は、次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗ってから、大量の水で十分に洗い流す。
- 本剤が眼に入った場合は、大量の水又は洗眼剤で十分に洗い流す。
- 施注者が切り傷、刺し傷等を負った場合は、上述のように対応してから、使用した毒素の量に応じて適切な医療処置を受ける。

これらの使用上の注意、取扱い上の注意、廃棄上の注意は厳守すること。

7. 市販承認取得者

8. 市販承認番号

9. 初回承認日／承認更新日

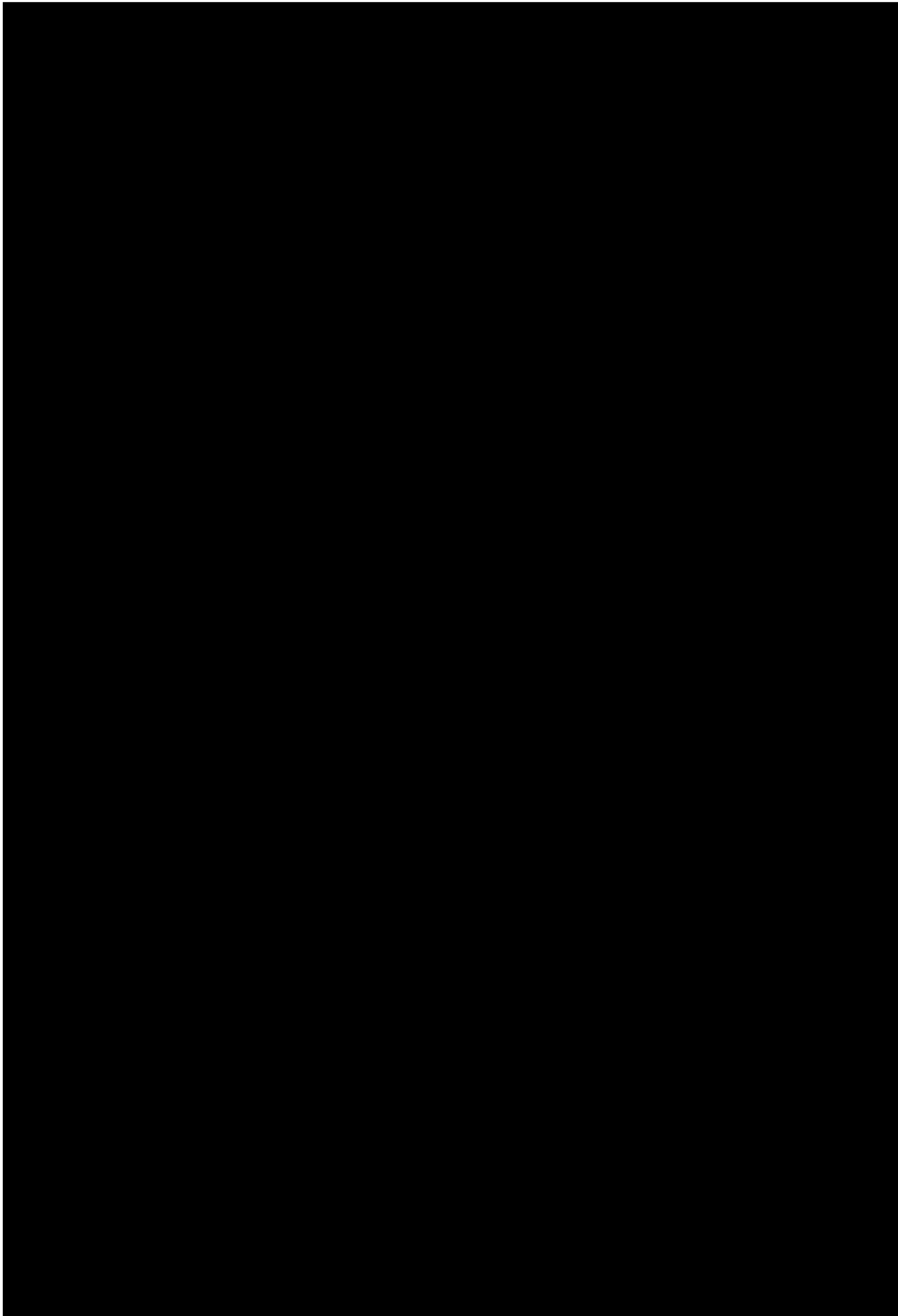
10. 本製品概要の改訂日



**BOTOX[®] & BOTOX[®] COSMETIC
(Botulinum Toxin Type A)
Purified Neurotoxin Complex**

CORE DATA SHEET





1.7 同種同効品一覧表

2008年8月現在、同種同効品はない。

添付文書（案）の目次

	頁
1.8.1 添付文書（案）	1
1.8.2 効能・効果およびその設定根拠	6
1.8.3 用法・用量およびその設定根拠	11
1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠	20

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

年 月作成(第1版)

A型ボツリヌス毒素製剤

日本標準商品分類番号
871229

規制区分：

生物由来製品、
毒薬、指定医薬品、
処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せん
により使用すること)**ボトックスビスタ**注用50単位
BOTOX Vista Injection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：包装に表示本剤は、製造工程の初期段階において米国産のウシ(心臓、
血液、乳、骨格筋、骨髄)由来成分を用いて製造されたもの
である。ウシ成分を製造工程に使用しており、**本剤による
伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定
し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、
本剤を投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。**

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

【警告】

- 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]
- 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。
- 痙性斜頸患者へのボトックス注の投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある。[ボトックス注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。嚥下障害から誤飲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があらわれることがある。]
- 眼瞼痙攣患者に、ボトックス注を1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

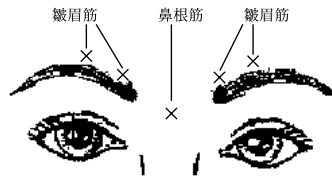
	成分名	含有量(バイアル中)	備考
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄、脾臓)及びヒツジ(血液)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤		
pH	本剤を生理食塩液1.4mLで溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内		
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mLで溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10		

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

- 使用にあたっては本剤の用法・用量を遵守し、1回の投与量は最大で合計20単位までとすること。
- 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(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。

【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)

- 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)
- 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。]
- 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。]
- 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[本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は眉間の表情皺の適応のみに使用する製剤のため、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸の適応に対しては、ボトックス注50又はボトックス注100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。
- 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。
 - 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。
 - 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 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。
 - 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 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。]
 - 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]

1.8.1 添付文書（案）

- (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。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
- (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）
- (8) 本剤は、製造工程の初期段階で種培養のコロニー選択に培地成分として、ウシ由来成分を用いて製造されている。これらのウシ由来成分は米国農務省による検疫済の米国産ウシを用い、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準にも適合している。本剤中にウシ由来成分は含まれていない。また他剤と同様、現在までに本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（承認時）。

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸（参考）

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445例中、652例（10.12%）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、眼瞼下垂141例（2.19%）、兔眼・閉瞼不全138例（2.14%）、流涙67例（1.04%）であった（再審査申請時）。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査8070症例中、664例（8.23%）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、兔眼・閉瞼不全177例（2.19%）、局所性筋力低下、顔面麻痺各147例（1.82%）、流涙76例（0.94%）であった（第11回安全性定期報告時）。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査2844症例中、200例（7.03%）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、嚥下障害85例（2.99%）、局所性筋力低下33例（1.16%）、発疹10例（0.35%）であった（第9回安全性定期報告時）。なお、痙性斜頸の国内臨床試験においてボトックス注との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

以下の副作用頻度については、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸及び眉間の表情皺の合計で示した。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病（0.01%）：ショック、アナフィラキシー様症状、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（0.56%）：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、兔眼、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) 呼吸障害、嚥下障害（0.49%）：嚥下障害から誤飲性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、ボトックス注の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び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留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兔眼、閉瞼不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）	顔面麻痺、眼瞼内反	眼瞼外反
眼		複視、霧視（感）、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、多形紅斑、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）	乾癬様皮疹
注射部位		注射部ひきつり感、注射部腫脹、注射部出血斑、注射部疼痛、注射部熱感、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		嚥下障害、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、口内乾燥	腹痛
精神神経系		頭痛、めまい、失神、神経根障害、感覚異常、しびれ感	
その他		脱力（感）、倦怠（感）、発熱、CK（CPK）上昇、耳鳴、聴力低下、発汗、感冒様症状	顔面痛

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。

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。また、眉間の表情皺の適応における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

- 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。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。〔その他の注意(5)〕の項参照]
- 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

- 投与部位
用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内のみ注射すること。
- 調製方法
1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。投与する液量が多い場合には目的とする筋肉以外の部位へ拡散するおそれがあるため、各投与部位への投与容量は0.1mLを超えないこと。

溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
1.25mL	4.0単位/0.1mL
2.5mL	2.0単位/0.1mL

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

- 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。
- 外国において、妊娠初期にボトックス注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。
- 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。
- 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】

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。

【薬効薬理】^{2)~4)}

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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：振り混ぜるととき、白濁する。

【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】

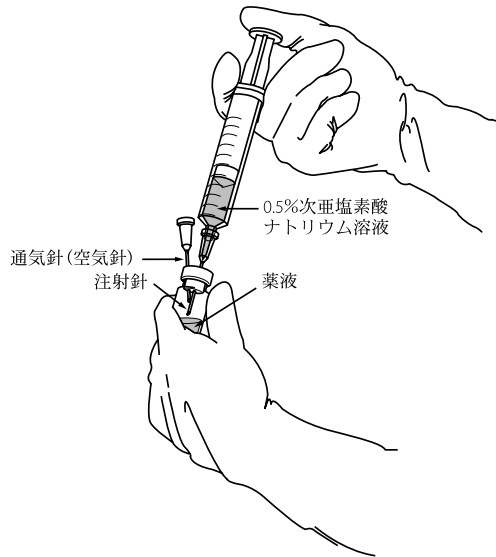
- 社内資料
- 社内資料
- R. Aoki, et al.: Eur. J. Neurol., 2, 3-9, 1995
- 社内資料

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-077(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

00000000000000

・ボトックスビスタ注用50単位の廃棄の方法



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



製造発売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標
00000000000000

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

65 歳未満の成人における眉間の表情皺

1.8.2.2 設定根拠

(1) 眉間の表情皺

眉間の表情皺は、眉間部の表情筋である皺眉筋および鼻根筋の収縮に伴い、その表情筋を覆う皮膚がひっぱられることによって生じる線や溝である。また、筋肉は常に緊張していると肥厚する^{1), 2), 3)}。AGN191622 (以下、「本剤」という。) を皺眉筋および鼻根筋に筋肉内注射することにより、これらの表情筋の収縮を阻害し、その結果、本剤は表情皺の形成を抑制するものと考えられる⁴⁾。

(2) 効能・効果の設定根拠

今般、承認申請を行う「眉間の表情皺」の効能・効果については、2008 年 8 月現在、米国をはじめとし、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、イタリア、オーストラリア、デンマーク、スペイン、スウェーデン、スイス、ニュージーランドなど 57 カ国で承認されている。

米国では、2 つの第Ⅲ相試験〔治験 No.191622-010 (以下、「010 試験」という。) および治験 No.191622-023 (以下、「023 試験」という。)] とオープン試験の長期投与試験〔治験 No.191622-018 (以下、「018 試験」という。)] を実施し、2002 年 4 月に「眉間の表情皺」の効能で承認を取得した。これらの試験で得られた投与 30 日後の表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度評価 (医師評価) (以下、「最大緊張時の皺の程度評価」という。) の改善率を表 1.8.2.2-1 に示した。

表 1.8.2.2-1 投与 30 日後の最大緊張時の皺の程度の改善率 (海外試験)

試験の種類	有効性評価対象例数	投与群	投与回	投与 30 日後の最大緊張時の皺の程度の改善率 % (改善例数/評価例数)
第Ⅲ相試験 (010 試験)	203	20 単位群	1	83.7 (170/203)
	61	プラセボ群		1.6 (1/61)
第Ⅲ相試験 (023 試験)	202	20 単位群	1	76.7 (155/202)
	71	プラセボ群		4.2 (3/71)
長期投与試験 ^{a)} (018 試験)	373	20 単位群	1 ^{b)}	85.8 (320/373)
		20 単位群	2 ^{c)}	88.0 (302/343)

a) 長期投与試験 (018 試験) は、プラセボを対照として本剤 20 単位を単回投与し有効性および安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (010 試験、023 試験) を完了した被験者のうち、最大緊張時の眉間の皺の程度が「軽度」以上の者を対象として実施した。

b) 初回投与 30 日後

c) 2 回目投与 30 日後 (初回投与 150 日後)

国内では、一般臨床試験〔治験 No.191622-907 (以下、「907 試験」という。)]、第Ⅲ相試験〔治験 No.191622-908 (以下、「908 試験」という。)]および長期投与試験〔治験 No.191622-909 (以下、「909 試験」という。)]を実施した。

(国内試験成績：有効性)

本剤の眉間の表情皺に対する有効性を確認するために、20 歳以上 65 歳未満で、眉間に表情皺を有し、最大緊張時の皺の程度評価が「中等度」または「高度」の被験者を対象に、本剤の表情筋の弛緩作用をもっとも反映すると考えられる最大緊張時の皺の程度評価を行った。最大緊張時の皺の程度評価は、「0.なし」、「1.軽度」、「2.中等度」、「3.高度」の 4 段階で評価し、投与後に「0.なし」または「1.軽度」と評価された症例を改善例とし改善率を算出した。

【一般臨床試験 (907 試験)】

国内で最初に実施した一般臨床試験 (907 試験) では、米国で実施した臨床試験で有効性が認められ、かつ安全性に問題がないと考えられている用法・用量、すなわち左右の皺眉筋に各 2 部位 (鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位) に本剤 4 単位/部位、鼻根筋 1 部位に 4 単位/部位の合計 20 単位を単回投与し、有効性および安全性を検討した。その結果、投与 30 日後の最大緊張時の皺の程度評価における改善率は 92.6% (113/122 例) であり (表 2.7.3.2-2 参照)、この結果は、海外で実施した 2 つの第Ⅲ相試験 (010 試験、023 試験) と長期投与試験 (018 試験) の投与 30 日後の改善率 (表 1.8.2.2-1 参照) より高く、本剤は日本人の眉間の表情皺に対しても有効であることが示唆された。

【第Ⅲ相試験 (908 試験)】

一般臨床試験 (907 試験) に引き続き実施した第Ⅲ相試験 (908 試験) は、■■■■年■月■日に開催された医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (現、医薬品医療機器総合機構) との初回治験相談および■■■■年■月■日に開催された第Ⅱ相試験終了後相談の助言に基づき、本剤単回投与によるプラセボを対照とした二重盲験比較法で実施した。先行して実施した国内一般臨床試験 (907 試験) の結果、日本人の眉間の表情皺に対する本剤 20 単位は、ほとんどの症例で有効であり、かつ安全性上、特段の問題はないと考えられた。しかしながら、20 単位未満の用量でも有効性が同等で安全性に優れる結果が得られる可能性について否定できず、また、海外の臨床研究にて効果持続期間が用量に依存するとの報告⁵⁾がなされたため、本剤 10 単位についても検討する必要があると考えた。したがって、これらを踏まえ、第Ⅲ相試験 (908 試験) では本剤 10 単位、20 単位およびプラセボを左右の皺眉筋に各 2 部位 (鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位) および鼻根筋 1 部位に等分割で筋肉内注射したときの眉間の表情皺に対する有効性の検証および安全性を検討し、本試験後に実施を予定している長期投与試験 (909 試験) における推奨用量を決定した。その結果、主要評価項目である投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価での改善率は、10 単位群が 86.4% (38/44 例)、20 単位群が 88.6% (39/44 例) であったのに対し、プラセボ群では改善例は認められず、10 単位群および 20 単位群は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高い改善率を示した (Williams 検定) (表 1.8.2.2-2 参照)。また、投与 4 週後以外の観察時期においても、10 単位群および 20 単位群の改善率は、プラセボ群に比べて有意に高かった (カイ二乗検定あるいは Fisher の直接検定、 $p < 0.001$) (表 1.8.3.2-1 参照)。以上のことより、本剤の眉間の表情皺に対する有効性が検証された。

表 1.8.2.2-2 投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価 対象例数	改善	非改善	合計	Williams 検定
		例数 (%)	例数 (%)	例数	
10 単位群	45	38 (86.4)	6 (13.6)	44	20 単位群 vs プラセボ群 p<0.001 10 単位群 vs プラセボ群 p<0.001
20 単位群	46	39 (88.6)	5 (11.4)	44	
プラセボ群	49	0 (0.0)	48(100.0)	48	

【長期投与試験（909 試験）】

長期投与試験（909 試験）では、第Ⅲ相試験（908 試験）で単回投与時の有効性が検証され、かつ安全性にも問題がないと考えられた 10 単位と 20 単位を用いて、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に等分割で筋肉内注射し、反復投与時の有効性および安全性を検討した。再投与の条件は、最大緊張時の皺の程度評価が「中等度」以上になり、かつ前回の投与から 12 週以上経過した際に同用量を投与することとした。その結果、最大緊張時の皺の改善率を各投与 4 週後と比較したところ、初回投与で 10 単位群 92.2%（166/180 例）、20 単位群 95.1%（174/183 例）、2 回目投与で 10 単位群 96.5%（166/172 例）、20 単位群 95.2%（158/166 例）、3 回目投与で 10 単位群 97.5%（156/160 例）、20 単位群 98.7%（150/152 例）、4 回目投与で 10 単位群 97.6%（124/127 例）、20 単位群 97.9%（93/95 例）、5 回目投与で 10 単位群 97.2%（35/36 例）、20 単位群 91.7%（22/24 例）であり、いずれの観察時期においても良好な有効性が認められた（表 1.8.3.2-3 参照）。本剤を反復投与した場合でも効果の減弱もしくは増強は認められなかった。

（国内試験成績：安全性）

一般臨床試験（907 試験）、第Ⅲ相試験（908 試験）および長期投与試験（909 試験）における有害事象の発現率は、本剤 10 単位または 20 単位を投与した群（以下、「本剤投与群」という。）で 78.5%（454/578 例）、プラセボ群で 59.2%（29/49 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」という。）の発現率は、本剤投与群で 32.5%（188/578 例）、プラセボ群で 22.4%（11/49 例）であった（表 2.7.4.2-1 参照）。本剤投与群の有害事象および副作用の発現率はプラセボ群に比べて高かった。また、発現率が 5%以上の比較的よくみられた有害事象は、本剤投与群 578 例中、鼻咽頭炎 33.0%（191 例 268 件）、頭痛 10.4%（60 例 74 件）、眼の異常感 10.4%（60 例 68 件）および眼瞼下垂 5.0%（29 例 31 件）であった。一方、本剤投与群で比較的よくみられた有害事象のプラセボ群での発現率をみると、49 例中、鼻咽頭炎 8.2%（4 例 4 件）、頭痛 10.2%（5 例 7 件）、眼の異常感 2.0%（1 例 1 件）で、眼瞼下垂はみられなかった。本剤投与群における鼻咽頭炎、眼の異常感および眼瞼下垂の発現率はプラセボ群に比べて高かったが、頭痛の発現率は、プラセボ群と同様であった（表 2.7.4.2-11 参照）。しかしながら、本剤投与群での発現率が 33.0%と高かった鼻咽頭炎については、治験責任医師または治験分担医師は、他の人からの感染などにより偶発的に発現した一般的な感冒（感染症）、季節的に発現したもの、本剤投与から発現までの日数などの理由から本剤との因果関係を否定した。また、眼の異常感および眼瞼下垂の発現は、施注技術に関連するとの報告がある⁶⁾。

長期投与試験（909 試験）における、投与回別の有害事象発現頻度を表 1.8.2.2-3 に示した。

初回投与時では合計 363 例中 192 例 (52.9%) に 349 件、2 回目投与時では 338 例中 173 例 (51.2%) に 292 件、3 回目投与時では 312 例中 131 例 (42.0%) に 224 件、4 回目投与時では 222 例中 79 例 (35.6%) に 113 件、5 回目投与時では 60 例中 14 例 (23.3%) に 22 件の有害事象が発現した。有害事象発現率は初回投与時がもっとも高く、投与回数が増えるにしたがって低下した。また、10 単位群と 20 単位群で比較すると、20 単位群の初回投与時では 60.7% (111/183 例) で、10 単位群では 45.0% (81/180 例) と 20 単位群で高い発現率を示したが、2 回目以降の投与では、忍容性に問題ない症例が投与を継続したことによる可能性は否定できないものの、10 単位群と 20 単位群の発現率に違いはなかった。なお、副作用については、20 単位群の初回投与時では 29.0% (53/183 例) で、10 単位群の 20.6% (37/180 例) と同様の発現率であり、2 回目以降の投与では 10 単位群 3.9% (5/127 例) ~7.6% (13/172 例)、20 単位群 5.3% (5/95 例) ~8.3% (2/24 例) であった (表 1.8.3.2-6 参照)。

表 1.8.2.2-3 投与回別の有害事象発現頻度 (国内長期投与試験)

	10 単位群			20 単位群			合計		
	有害事象 例数 (%)	件数	投与 ^{a)} 例数	有害事象 例数 (%)	件数	投与 ^{a)} 例数	有害事象 例数 (%)	件数	投与 ^{a)} 例数
初回投与	81 (45.0)	139	180	111 (60.7)	210	183	192 (52.9)	349	363
2 回目投与	87 (50.6)	141	172	86 (51.8)	151	166	173 (51.2)	292	338
3 回目投与	75 (46.9)	120	160	56 (36.8)	104	152	131 (42.0)	224	312
4 回目投与	48 (37.8)	68	127	31 (32.6)	45	95	79 (35.6)	113	222
5 回目投与	9 (25.0)	13	36	5 (20.8)	9	24	14 (23.3)	22	60

a) 投与例数は、各投与回における安全性評価対象の例数である。発現率は、各投与回における発現例数の投与例数に対する割合とした。

一般臨床試験 (907 試験)、第Ⅲ相試験 (908 試験) および長期投与試験 (909 試験) の各症例の投与終了までに投与された累積投与量を算出し、累積投与量ごとに症例をグループ化し検討した結果、累積投与量に依存して発現率が増加する傾向はみられず、個々の有害事象についても発現頻度と累積投与量との間に関連性は認められなかった (表 2.7.4.2-10 参照)。

また、国内で実施した試験において死亡例はなかったが、重篤な有害事象は本剤投与群で 578 例中 5 例 (0.9%) に 6 件が認められた。しかし、すべての症例で本剤との因果関係は否定された。なお、重篤な有害事象はすべて国内長期投与試験 (909 試験) で報告され、症状は出血性胃潰瘍、蕁麻疹、ネフローゼ症候群、転移性乳癌、子宮平滑筋腫および子宮内膜炎が各 1 件であった。本剤投与により特定の重篤な有害事象が発現することはなかった (表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17 参照)。

したがって、第Ⅲ相試験 (908 試験) の成績から、本剤は眉間の表情皺に対し有効性を示すことが検証され、長期投与試験 (909 試験) の結果より、本剤を反復投与した際の有効性も認められ、本剤を繰り返し投与しても、有効性が減弱もしくは増強することもなく、安定した効果を得ることができた。また、安全性においても、本剤の反復投与により特段の問題がないことが示唆されたことから、本申請において「眉間の表情皺」を効能・効果と設定した。

その後、審査過程において、本剤の高齢者への投与は推奨できないとの見解が示されたことから、「効能・効果」を「65 歳未満の成人における眉間の表情皺」に変更することとした。

参考文献

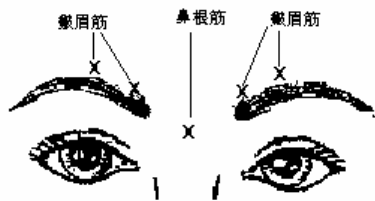
- 1) Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:1018-22.
- 2) 榎堀みき子. ボツリヌス毒素注入療法. In: 葛西健一郎, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 17 Rejuvenation の実際－皮膚の若返り－. 榊文光堂, 2004:198-206.
- 3) Prystowsky JH, Siegel DM. Anatomy of facial lines and wrinkles. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, editors. Management of facial lines and wrinkles. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1-7.
- 4) Carruthers A, Carruthers DJA. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. In: Jankovic J, Hallert M, editors. Therapy with Botulinum Toxin. New York:Dekker, 1994:577-95.
- 5) Carruthers A, Carruthers J, Said S. Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females. *Dermatol Surg.* 2005;31(4):414-22.
- 6) American society of plastic surgeons, executive committee. Policy statement Administration of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):4S-5S.

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1 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ヵ月以内の再投与は避けること。

<注射部位>



1.8.3.2 設定根拠

(1) 用法・用量の設定根拠

米国では、2つの第Ⅲ相試験（010試験、023試験）と長期投与試験（018試験）を実施し、2002年4月に「眉間の表情皺」の効能で承認を取得した。米国における承認用量は、「保存剤を含まない滅菌0.9%生理食塩液を用いて本剤を溶解する（100単位/2.5mL生理食塩液）。溶解後の濃度は4.0単位/0.1mLで、1回の投与量は合計20単位/0.5mLとする。注射方法は、30ゲージの針を用いて0.1mLずつを、左右の皺眉筋に各2部位（合計4部位）および鼻根筋1部位に注射する。」としている。上記3試験（010試験、023試験および018試験）で用いた20単位の用量は、以下の理由に基づき設定された。

1. 眉間の表情皺の治療に本剤を使用した経験が豊富である医学専門家パネルにより、性別を問わない幅広い年齢層の様々な患者において、最大の有効性および効果持続期間を示すとともに、副作用が最小限に抑えられるとして、20単位が推奨されたこと。
2. 海外の臨床試験が計画された当時、公表されていた計961例の治療成績において、5～50単位の用量で安全性が示されていたこと。
3. 二つの用量反応試験[Pribitkinら,1997およびHankinsら,1998]の客観的エビデンスから、20単位という用量の適切性がさらに裏付けられたこと。

今回、承認申請を行う「眉間の表情皺」における用法・用量は、国内で実施された一般臨床試験（907試験）、第Ⅲ相試験（908試験）および長期投与試験（909試験）の結果を踏まえて設定した。

有効性の評価項目は以下の項目とした。

- ・ 最大緊張時の皺の程度評価
- ・ 平静時の皺の程度評価（医師評価）（以下、「平静時の皺の程度評価」という。）

- ・ 投与前と比較した皺の改善度評価（被験者評価）（以下、「被験者による皺の改善度評価」という。）
- ・ 満足度評価（被験者評価）（以下、「被験者による満足度評価」という。）

（国内試験成績：有効性）

【一般臨床試験（907 試験）】

米国の臨床試験ですでに有効性が確認され、安全性においても問題がないと考えられている用法・用量、すなわち左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）に本剤 4 単位/部位、鼻根筋 1 部位に 4 単位、合計 20 単位を筋肉内注射した。その結果、本剤の筋弛緩作用をもっとも反映する最大緊張時の皺の程度評価において、投与 7 日後には 91.7%（111/121 例）、30 日後では 92.6%（113/122 例）と高い改善率を示し、投与 60 日後以降では経時的に低下した（表 2.7.3.2-2 参照）。

【第Ⅲ相試験（908 試験）】

海外では、Carruthers らが本剤 10 単位、20 単位、30 単位および 40 単位を用いて、二重盲験比較法で 1 年間の臨床研究を実施した。その結果 10 単位群においては、投与 2 週後の最大緊張時の皺の程度評価において 85%と もっとも高い改善率を示し、投与 4 週後では 20 単位群にやや劣るものの、約 70%と高い改善率であった¹⁾。この臨床研究および一般臨床試験（907 試験）の結果から、20 単位未満の用量でも有効性が同等で安全性に優れる結果が得られる可能性について否定できないために、第Ⅲ相試験（908 試験）ではプラセボを対照として 10 単位および 20 単位を、一般臨床試験（907 試験）と同様に、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に等分割で単回投与したときの有効性の検証および安全性を検討した。本剤の最大の効果が得られると考えられる投与 4 週後の最大緊張時の皺の改善率を主要評価項目とした。その結果、10 単位群 86.4%（38/44 例）、20 単位群 88.6%（39/44 例）、プラセボ群 0%（0/48 例）であり、10 単位群および 20 単位群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高い改善率を示した（Williams 検定）（表 1.8.2.2-2 参照）。

副次評価項目である、すべての観察時期における最大緊張時の皺の程度評価、平静時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価での改善率を表 1.8.3.2-1 に、また被験者による満足度評価における満足率を表 1.8.3.2-2 に示した。最大緊張時の皺の程度評価、被験者による皺の改善度評価および被験者による満足度評価を検討した結果、被験者による皺の改善度評価の投与 8 週後で、20 単位群の改善率が 10 単位群より有意に高かった（カイ二乗検定、 $p=0.035$ ）以外は、10 単位群と 20 単位群の群間では有意な差がみられなかった。しかし、被験者による皺の改善度評価の投与 1 週後を除くすべての観察時期において、20 単位群の改善率は 10 単位群を上回っていた。また、平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 の被験者が、10 単位群で 62.2%（28/45 例）、20 単位群で 52.3%（23/44 例）、プラセボ群で 69.4%（34/49 例）存在したが、投与後の 10 単位群および 20 単位群の改善率はすべての観察時期で 80%を超えていた。これらの結果より、本剤 10 単位および 20 単位を次に実施する長期投与試験（909 試験）で用いる推奨用量とした。

表 1.8.3.2-1 最大緊張時の皺の程度評価、平静時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における改善率（国内第Ⅲ相試験）

	投与群	有効性評価対象例数	投与開始時 ^{a)}	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	
			%(改善例数/評価例数)	%(改善例数/評価例数)	%(改善例数/評価例数)	%(改善例数/評価例数)	%(改善例数/評価例数)	%(改善例数/評価例数)	
最大緊張時の皺の程度評価	10 単位群	45		81.8 (36/44)	86.4 (38/44)	68.2 (30/44)	48.8 (21/43)	23.8 (10/42)	
	20 単位群	46		88.6 (39/44)	88.6 (39/44)	81.8 (36/44)	63.6 (28/44)	31.8 (14/44)	
	プラセボ群	49		0.0 (0/48)	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	0.0 (0/48)	
	カイ二乗検定	10 単位群 vs. プラセボ群			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001 ^{c)}
		20 単位群 vs. プラセボ群			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		10 単位群 vs. 20 単位群			p=0.367	p=0.747	p=0.140	p=0.164	p=0.408
平静時の皺の程度評価	10 単位群	45	62.2 (28/45)	81.8 (36/44)	84.1 (37/44)	81.8 (36/44)	81.4 (35/43)	81.0 (34/42)	
	20 単位群	46	52.3 (23/44 ^{b)})	90.9 (40/44)	93.2 (41/44)	93.2 (41/44)	90.9 (40/44)	88.6 (39/44)	
	プラセボ群	49	69.4 (34/49)	72.9 (35/48)	66.7 (32/48)	68.8 (33/48)	68.8 (33/48)	70.8 (34/48)	
	カイ二乗検定	10 単位群 vs. プラセボ群		p=0.464	p=0.310	p=0.054	p=0.148	p=0.166	p=0.265
		20 単位群 vs. プラセボ群		p=0.091	p=0.026	p=0.002	p=0.003	p=0.009	p=0.035
		10 単位群 vs. 20 単位群		p=0.343	p=0.214	p=0.179	p=0.107	p=0.198	p=0.320
被験者による皺の改善度評価	10 単位群	45		84.1 (37/44)	84.1 (37/44)	70.5 (31/44)	55.8 (24/43)	35.7 (15/42)	
	20 単位群	46		81.8 (36/44)	93.2 (41/44)	88.6 (39/44)	68.2 (30/44)	45.5 (20/44)	
	プラセボ群	49		0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	
	カイ二乗検定	10 単位群 vs. プラセボ群			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		20 単位群 vs. プラセボ群			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		10 単位群 vs. 20 単位群			p=0.777	p=0.179	p=0.035	p=0.235	p=0.358

a) 平静時の皺の程度評価における投与開始時の改善例数はグレード 0 およびグレード 1 の合計例数を、非改善例数はグレード 2 およびグレード 3 の合計例数を示した。 b) 投与前中止 2 例の投与開始時の平静時の皺の程度評価は得られていない。 c) Fisher の直接検定

表 1.8.3.2-2 被験者による満足度評価における満足率（国内第Ⅲ相臨床試験）

投与群	有効性評価対象例数	4 週後	16 週後	観察期間全体
		% (満足例数/ 評価例数)	% (満足例数/ 評価例数)	% (満足例数/ 評価例数)
10 単位群	45	70.5 (31/44)	31.0 (13/42)	59.5 (25/42)
20 単位群	46	72.7 (32/44)	31.8 (14/44)	65.9 (29/44)
プラセボ群	49	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	4.2 (2/48)
カイ二乗検定	10 単位群 vs プラセボ群	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	20 単位群 vs プラセボ群	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	10 単位群 vs 20 単位群	p=0.813	p=0.931	p=0.540

【長期投与試験（909 試験）】

長期投与試験（909 試験）では、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に等分割で合計 10 単位または 20 単位を反復投与したときの安全性と有効性を検討した。また、前回投与日から 12 週間以上経過し、かつ最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」と判定された場合に同用量を再投与することとした。なお、有効性主要評価項目を最大緊張時の皺の程度評価における改善率と効果持続期間とした。

最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における改善率を表 1.8.3.2-3 に、また被験者による満足度評価における満足率を表 1.8.3.2-4 に示した。

最大緊張時の皺の程度評価では、いずれの投与回においても投与 4 週後では群間に差はなかったものの、投与 8 週後以降で 10 単位群と 20 単位群との間に有意な差が認められた観察時期があった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。また、平均効果持続期間の比較では、10 単位群 14.8 週、20 単位群 17.1 週と 20 単位群のほうが長く、群間に有意差が認められた（対応のない t 検定、 $p < 0.001$ ）（表 2.7.3.3.2-12 参照）。なお、前述の Carruthers らが実施した臨床研究でも、眉間の表情皺に対する効果持続期間は用量に依存し、また 20 単位群、30 単位群および 40 単位群は 10 単位群より有意に高い効果がみられたと結論づけている¹⁾。

さらに、被験者による皺の改善度評価についても検討した。各投与回 4 週後の改善率は、10 単位群では 80~90% 台、20 単位群では 90% を超えていた。20 単位群と 10 単位群の比較を行った結果、初回投与の 1~16 週後、2 回目投与の 4~16 週後、3 回目投与の 4~12 週後、4 回目投与の 4~12 週後において、20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。被験者による皺の改善度評価は、医師評価である最大緊張時の皺の程度評価における改善率の群間比較と異なり、投与後比較的早い時期に 10 単位群と 20 単位群の差が検出された。

また、投与 4 週後の被験者による満足度評価の満足率は、初回投与から 5 回目投与において 10 単位群で 60~70% 台、20 単位群で 70~90% 台であり、20 単位群の満足率は、5 回目投与を除くすべての観察時期において 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。試験終了時に試験期間全体をとおした満足度を調査した結果においても、10 単位群では 61.8%（110/178 例）、20 単位群では 76.7%（138/180 例）の被験者が本剤の治療に満足しており、20 単位群は 10 単位群に比べて有意に高い満足率が得られた（カイ二乗検定、 $p = 0.002$ ）。

表 1.8.3.2-3 最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価における改善率（国内長期投与試験）

		最大緊張時の皺の程度評価			被験者による皺の改善度評価		
投与群		10 単位群	20 単位群	カイ二乗 検定 (p 値)	10 単位群	20 単位群	カイ二乗 検定 (p 値)
		改善例数/ 評価例数 (%)	改善例数/ 評価例数 (%)		改善例数/ 評価例数 (%)	改善例数/ 評価例数 (%)	
有効性評価 対象例数		180	183		180	183	
初回投与	投与前	0/180 (0.0)	0/183 (0.0)				
	1 週後	169/180 (93.9)	170/183 (92.9)	0.704	150/180 (83.3)	166/183 (90.7)	0.036
	4 週後	166/180 (92.2)	174/183 (95.1)	0.263	159/180 (88.3)	173/183 (94.5)	0.035
	8 週後	140/180 (77.8)	152/183 (83.1)	0.205	129/180 (71.7)	156/183 (85.2)	0.002
	12 週後	74/180 (41.1)	105/183 (57.4)	0.002	73/180 (40.6)	107/183 (58.5)	0.001
	16 週後	32/180 (17.8)	63/183 (34.4)	p<0.001	31/180 (17.2)	55/183 (30.1)	0.004
2 回目投与	投与前	0/172 (0.0)	0/166 (0.0)				
	4 週後	166/172 (96.5)	158/166 (95.2)	0.539	159/172 (92.4)	163/166 (98.2)	0.013
	8 週後	146/172 (84.9)	151/166 (91.0)	0.087	132/172 (76.7)	155/166 (93.4)	p<0.001
	12 週後	89/172 (51.7)	110/166 (66.3)	0.007	83/172 (48.3)	106/166 (63.9)	0.004
	16 週後	45/172 (26.2)	71/166 (42.8)	0.001	53/172 (30.8)	74/166 (44.6)	0.009
3 回目投与	投与前	0/160 (0.0)	0/152 (0.0)				
	4 週後	156/160 (97.5)	150/152 (98.7)	0.446	138/160 (86.3)	148/152 (97.4)	p<0.001
	8 週後	138/160 (86.3)	144/152 (94.7)	0.011	120/160 (75.0)	141/152 (92.8)	p<0.001
	12 週後	88/160 (55.0)	115/152 (75.7)	p<0.001	87/160 (54.4)	113/152 (74.3)	p<0.001
	16 週後	41/160 (25.6)	50/152 (32.9)	0.158	52/160 (32.5)	57/152 (37.5)	0.354
4 回目投与	投与前	0/127 (0.0)	0/95 (0.0)				
	4 週後	124/127 (97.6)	93/95 (97.9)	0.898	107/127 (84.3)	93/95 (97.9)	0.001
	8 週後	101/127 (79.5)	86/95 (90.5)	0.026	98/127 (77.2)	89/95 (93.7)	0.001
	12 週後	70/127 (55.1)	58/95 (61.1)	0.376	63/127 (49.6)	70/95 (73.7)	p<0.001
	16 週後	19/127 (15.0)	25/95 (26.3)	0.036	26/127 (20.5)	28/95 (29.5)	0.122
5 回目投与	投与前	0/36 (0.0)	0/24 (0.0)				
	4 週後	35/36 (97.2)	22/24 (91.7)	0.333	31/36 (86.1)	23/24 (95.8)	0.219
	8 週後	28/36 (77.8)	21/24 (87.5)	0.340	28/36 (77.8)	17/24 (70.8)	0.543
	12 週後	13/36 (36.1)	15/24 (62.5)	0.045	18/36 (50.0)	14/24 (58.3)	0.526
	16 週後	0/36 (0.0)	1/24 (4.2)	0.400 ^{a)}	2/36 (5.6)	1/24 (4.2)	1.000 ^{a)}

a) Fisher の直接検定

表 1.8.3.2-4 被験者による満足度評価における満足率（国内長期投与試験）

（有効性評価対象例数：10 単位群 180 例、20 単位群 183 例）

観察時期		10 単位群 満足例数/評価例数 (%)	20 単位群 満足例数/評価例数 (%)	カイ二乗検定
初回投与	4 週後	118/180 (65.6)	139/183 (76.0)	p=0.029
2 回目投与	投与前	41/172 (23.8)	44/166 (26.5)	p=0.572
	4 週後	123/172 (71.5)	136/165 (82.4)	p=0.018
3 回目投与	投与前	45/160 (28.1)	53/152 (34.9)	p=0.200
	4 週後	116/160 (72.5)	132/152 (86.8)	p=0.002
4 回目投与	投与前	36/127 (28.3)	34/95 (35.8)	p=0.238
	4 週後	89/126 (70.6)	87/95 (91.6)	p<0.001
5 回目投与	投与前	11/36 (30.6)	9/24 (37.5)	p=0.576
	4 週後	25/36 (69.4)	21/24 (87.5)	p=0.105
試験全体の満足度評価		110/178 (61.8)	138/180 (76.7)	p=0.002

（国内試験成績：安全性）

3 試験を併合した安全性評価対象例数は 627 例で、10 単位群は 226 例中 187 例（82.7%）に有害事象が発現し、20 単位群では 352 例中 267 例（75.9%）、プラセボ群では 49 例中 29 例（59.2%）に発現した。副作用の発現例数は 10 単位群 226 例中 70 例（31.0%）、20 単位群で 352 例中 118 例（33.5%）、プラセボ群では 49 例中 11 例（22.4%）であり、10 単位群および 20 単位群の発現率はほぼ同様であった（表 2.7.4.2-1 参照）。また、すべての被験者の試験終了時までの投与量を累積し、累積投与量と有害事象の発現率を検討したところ、累積投与量に依存して有害事象の発現率が増加する傾向はみられず、特定の事象の発現率が増加することもなかった（表 2.7.4.2-10 参照）。

また、長期投与試験（909 試験）における投与回別の有害事象発現頻度を表 1.8.3.2-5 に、副作用発現頻度を表 1.8.3.2-6 に示した。20 単位群の初回投与時では 60.7%（111/183 例）で、10 単位群では 45.0%（81/180 例）と 20 単位群で高い発現率を示したが、2 回目以降の投与では、忍容性に問題ない症例が投与を継続したことによる可能性は否定できないものの、10 単位群と 20 単位群の発現率に違いはなかった。なお、副作用については 20 単位群の初回投与時では 29.0%（53/183 例）で、10 単位群の 20.6%（37/180 例）と同様の発現率であり、2 回目以降の投与では 10 単位群 3.9%（5/127 例）～7.6%（13/172 例）、20 単位群 5.3%（5/95 例）～8.3%（2/24 例）であった。

表 1.8.3.2-5 投与回別の有害事象発現頻度（国内長期投与試験）

	10 単位群			20 単位群			合計		
	有害事象 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数		有害事象 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数		有害事象 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数	
初回投与	81 (45.0) 139	180		111 (60.7) 210	183		192 (52.9) 349	363	
2 回目投与	87 (50.6) 141	172		86 (51.8) 151	166		173 (51.2) 292	338	
3 回目投与	75 (46.9) 120	160		56 (36.8) 104	152		131 (42.0) 224	312	
4 回目投与	48 (37.8) 68	127		31 (32.6) 45	95		79 (35.6) 113	222	
5 回目投与	9 (25.0) 13	36		5 (20.8) 9	24		14 (23.3) 22	60	

a) 投与例数は、各投与回における安全性評価対象の例数である。発現率は、各投与回における発現例数の投与例数に対する割合とした。

表 1.8.3.2-6 投与回別の副作用発現頻度（国内長期投与試験）

	10 単位群			20 単位群			合計		
	副作用 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数		副作用 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数		副作用 例数 (%) 件数	投与 ^{a)} 例数	
初回投与	37 (20.6) 50	180		53 (29.0) 78	183		90 (24.8) 128	363	
2 回目投与	13 (7.6) 15	172		10 (6.0) 11	166		23 (6.8) 26	338	
3 回目投与	7 (4.4) 8	160		9 (5.9) 18	152		16 (5.1) 26	312	
4 回目投与	5 (3.9) 5	127		5 (5.3) 6	95		10 (4.5) 11	222	
5 回目投与	2 (5.6) 2	36		2 (8.3) 2	24		4 (6.7) 4	60	

a) 投与例数は、各投与回における安全性評価対象の例数である。発現率は、各投与回における発現例数の投与例数に対する割合とした。

3 試験における本剤投与群 578 例において発現率 5%以上の比較的良好にみられた有害事象は、鼻咽頭炎 33.0% (191 例 268 件)、頭痛 10.4% (60 例 74 件)、眼の異常感 10.4% (60 例 68 件) および眼瞼下垂 5.0% (29 例 31 件) で、これらの事象の発現率について 10 単位群と 20 単位群を比較すると、鼻咽頭炎では 10 単位群 38.5% (87/226 例)、20 単位群 29.5% (104/352 例)、頭痛では 10 単位群 10.6% (24/226 例)、20 単位群 10.2% (36/352 例)、眼の異常感では 10 単位群 8.4% (19/226 例)、20 単位群 11.6% (41/352 例)、眼瞼下垂では 10 単位群 3.1% (7/226 例)、20 単位群 6.3% (22/352 例) であった。眼瞼下垂および眼の異常感の発現率は、10 単位群に比べて 20 単位群で高かったが、鼻咽頭炎と頭痛では 20 単位群で低かった (表 2.7.4.2-11 参照)。

なお、20 単位群での発現率が 10 単位群より高かった眼の異常感および眼瞼下垂について重症度の程度別^{*)}で検討したところ、眼の異常感で中等度と判定された症例は、国内長期投与試験 (909 試験) の 10 単位群で初回投与後に発現した 1 例のみで、その他はすべて軽度であった (表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11b 参照)。また、眼瞼下垂で中等度と判定された症例は、国内長期投与試験 (909 試験) の 20 単位群で初回投与後に発現した 2 例および同一の症例で 2 回目、3 回目投与後に発現した 1 例の合計 3 例であり、その他はすべて軽度であった (表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11a 参照)。眼の異常感および眼瞼下垂は 20 単位群での発現が 10 単位

*) ある症例で、同一の有害事象 (PT) を複数回発現した場合には、程度が高いほうをカウントした (重症度の程度の順位は、不明<軽度<中等度<高度)。全有害事象の集計および器官別大分類 (SOC) 別の集計も同様とした。

群より多かったものの後遺症があった症例はなく、眼の異常感（症例報告書の記載：ドライアイ）の1例を除くすべての症例で軽快または回復していた。

重篤な有害事象は本剤投与群で578例中5例（0.9%）に6件（10単位群2例3件、20単位群3例3件）が認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。なお、症状は10単位群で出血性胃潰瘍、子宮平滑筋腫および子宮内膜炎が各1件、20単位群で蕁麻疹、ネフローゼ症候群、転移性乳癌が各1件であった。また死亡の報告はなかった（表2.7.4.2-16、表2.7.4.2-17参照）。

以上、有効性については、長期投与試験（909試験）の結果より、最大緊張時の皺の程度評価における改善率において、投与8週後以降で10単位群と20単位群で有意な差がみられた観察時期もあり、平均効果持続期間において、20単位群のほうが10単位群より有意に長いことが証明された。また、被験者による皺の改善度評価および満足度評価においても、20単位群が10単位群より有意に高い改善率または満足率が得られ、医師評価である最大緊張時の皺の程度評価の投与4週後の改善率では10単位群と20単位群で有意な差はみられなかったが、被験者評価の投与4週後では、5回目投与を除き20単位群の改善率および満足率が10単位群より有意に高かった。安全性の観点からは、10単位群の有害事象の発現率は、75.9%（267/352例）で、20単位群では、82.7%（187/226例）であった。個々の有害事象では、眼瞼下垂および眼の異常感の発現率は、10単位群に比べて20単位群で高かったものの、後遺症があった症例はなく、眼の異常感（症例報告書の記載：ドライアイ）の1例を除くすべての症例で軽快または回復していた。なお、その他の有害事象では、種類および発現頻度などに両群で差は認められなかった。また、副作用でみても10単位群は31.0%（70/226例）、20単位群は33.5%（118/352例）で、10単位群と20単位群では差はみられなかった。したがって、両用量とも安全性上、特段の問題が生じることはないと考えられた。この結果を踏まえ、眉間の表情皺に対する本剤の用法・用量は「通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として合計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4単位ずつ分割して筋肉内注射する。」と設定した。また、長期投与試験（909試験）の結果、反復投与時の有効性および安全性が認められたことから「症状再発の場合には再投与することができる。」と設定した。

その後、審査の過程において、本剤20単位に加えて10単位を推奨用量に含めることは選択肢として有用であるとの見解が示されたことから、推奨用量を合計10～20単位に設定することとした。また、この変更に合わせて、「4単位ずつ分割して筋肉内注射する」との用法を「均等に分割して筋肉内注射する」に変更することとした。

(2) 投与間隔の設定根拠

国内長期投与試験（909試験）での再投与基準は、前回投与日から12週間以上経過し、かつ最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」と判定された場合に同用量を再投与することとした。12週間以内での再投与ができない状況で実施された試験であったが、試験終了時に試験期間全体をとおした満足度を調査した結果では、10単位群では61.8%

（110/178例）、20単位群では76.7%（138/180例）の被験者が本剤の治療に満足しており、20単位群は10単位群に比べて有意に高い満足率が得られた（表1.8.3.2-4参照）。

また、Greeneらは、斜頸の患者で本剤に対し治療抵抗性を示した症例を調査した結果、3ヵ月間で300単位以上を投与していたことより、「中和抗体産生のリスクを避けるため、投与間隔をできれば3ヵ月以上、少なくとも4週間は空け、できるだけ低用量を投与するのが望ましい」と報告している²⁾。今回、申請する眉間の表情皺では、1回の投与量を合計20単位とするため中和抗体産生の問題は大きなリスクにはならないと考えられる。実際に、

国内長期投与試験（909 試験）で 12 週間の投与間隔で反復投与（投与回数は 1 回～5 回）をした結果、終了後の中和抗体検査で陽性を示した例はなかった。しかし、本剤 20 単位およびプラセボを単回投与した海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）では、010 試験の 20 単位群およびプラセボ群で 1 例ずつ、023 試験のプラセボ群で 1 例、本剤 20 単位を 120 日間隔で 2 回投与した長期投与試験（018 試験）における初回投与後に 2 例が、本剤投与 120 日後の中和抗体検査で陽性を示した。今回の眉間の表情皺の効能・効果を取得するための承認申請でも、本剤の有効成分は蛋白質であることより、中和抗体産生のリスクを考慮し、用法・用量において「3 ヶ月以内の再投与は避けること。」と設定した。なお、海外においても本適応症において投与間隔を 3 ヶ月以上と設定している。

参考文献

- 1) Pribitkin EA, Greco TM, Goode RL, Keane WM. Patient selection in the treatment of glabellar wrinkles with botulinum toxin type A injection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(3):321-6.
- 2) Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum A toxin for glabellar wrinkles. Dermatol Surg. 1998;24(11):1181-3.
- 3) Carruthers A, Carruthers J, Said S. Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females. Dermatol Surg. 2005;31(4):414-22.
- 4) Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. Mov Disord. 1994;9(2):213-7.

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本使用上の注意（案）は、ボトックス注 100 の添付文書内容を基に今回申請する「眉間の表情皺」に関わる注意を設定したものである。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>＜本文冒頭＞</p> <p>本剤は、製造工程の初期段階において米国産のウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄）由来成分を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>【警告】</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p> <p>(3) 痙性斜頸患者へのボトックス注の投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある。[ボトックス注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。嚥下障害から誤飲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があらわれることがある。]</p> <p>(4) 眼瞼痙攣患者に、ボトックス注を 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]</p> <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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。]</p> <p>(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）</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>米国産ウシの使用により設定。なお、本文冒頭部分の記載については、軽微変更届（米統一変による）の提出後に削除予定である。</p> <p>(1)本剤はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、適正使用を考慮し設定した。</p> <p>(2)ボトックス注 100 と同様に、本剤投与時に対する注意喚起を設定した。</p> <p>(3)ボトックス注 100 より痙性斜頸患者での呼吸困難に関する注意喚起を設定した。</p> <p>(4)ボトックス注 100 より眼瞼痙攣患者での遠隔筋に関する注意喚起を設定した。</p> <p>ボトックス注 100 と同様に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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]</p> <p>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・用量を遵守し、1回の投与量は最大で合計20単位までとすること。 (2) 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。</p> <p>【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〔本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は眉間の表情皺の適応のみに使用する製剤のため、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙攣性斜頸の適応に対しては、ボトックス注50又はボトックス注100を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。 (2) 本剤の投与に際しては、患者に次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。 1) 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。 4) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。 5) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>	<p>65歳以上の日本人における使用経験がほとんどないために設定した。</p> <p>(1)国内臨床試験において20単位以上での有効性・安全性が確認されていないため設定した。 (2)眼瞼下垂の副作用を減らすための注意喚起として、CCDSの記載に基づき設定した。</p> <p>ボトックス注100と同様に設定した。</p> <p>(1)本剤は眉間の表情皺にのみ使用する製剤のため設定した。 (2)患者への説明内容について、ボトックス注100と同様に設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠						
<p>6) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3カ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。</p> <p>(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）</p> <p>(8) 本剤は、製造工程の初期段階で種培養のコロニー選択に培地成分として、ウシ由来成分を用いて製造されている。これらのウシ由来成分は米国農務省による検疫済の米国産ウシを用い、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準にも適合している。本剤中にウシ由来成分は含まれていない。また他剤と同様、現在までに本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。</p>		<p>(3)～(8) ボトックス注 100 と同様に設定した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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。	<p>重要な基本的注意(8)の記載については、軽微変更届（米統一変による）の提出後に削除予定である。</p> <p>ボトックス注 100 と同様に設定した。</p>
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。						

使用上の注意（案）			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボトックス注 100 と同様に設定した。
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（承認時）。 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸（参考） 眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 例中、652 例(10.12%)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、眼瞼下垂 141 例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全 138 例(2.14%)、流涙 67 例(1.04%)であった（再審査申請時）。 片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査 8070 症例中、664 例(8.23%)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、兎眼・閉瞼不全 177 例(2.19%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各 147 例(1.82%)、流涙 76 例(0.94%)であった（第 11 回安全性定期報告時）。 痙性斜頸を対象とした使用成績調査 2844 症例中、200 例(7.03%)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、嚥下障害 85 例(2.99%)、局所性筋力低下 33 例(1.16%)、発疹 10 例(0.35%)であった（第 9 回安全性定期報告時）。なお、痙性斜頸の国内臨床試験においてボトックス注との因果関係が完全には否定しきれない突然死が 1 例報告されている。			眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験結果に、眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした使用成績調査結果を参考として記載した。

使用上の注意（案）				設定根拠												
<p>以下の副作用頻度については、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸及び眉間の表情皺の合計で示した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病（0.01%）： ショック、アナフィラキシー様症状、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。</p> <p>2) 眼（0.56%）：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 呼吸障害、嚥下障害（0.49%）：嚥下障害から誤飲性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、ボトックス注の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び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留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p>				<p>眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした使用成績調査結果に、眉間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。</p>												
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過剰な筋弛緩作用</td> <td>兎眼、閉瞼不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）</td> <td>顔面麻痺、眼瞼内反</td> <td>眼瞼外反</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下</td> <td>眼の刺激</td> </tr> </tbody> </table>					1～5%未満	1%未満	頻度不明	過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）	顔面麻痺、眼瞼内反	眼瞼外反	眼		複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激	<p>眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸を対象とした使用成績調査結果に、眉間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。 また、CCDSの記載に基づき副作用を追記した。</p>
	1～5%未満	1%未満	頻度不明													
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）	顔面麻痺、眼瞼内反	眼瞼外反													
眼		複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激													

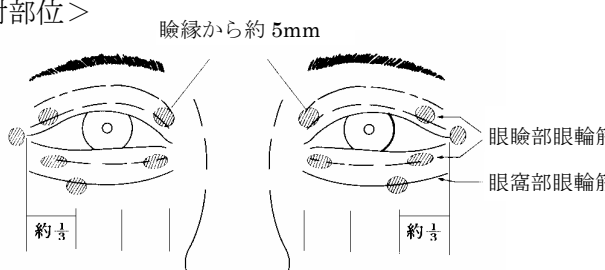
使用上の注意（案）				設定根拠
	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、多形紅斑、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）	乾癬様皮疹	
注射部位		注射部ひきつり感、注射部腫脹、注射部出血斑、注射部疼痛、注射部熱感、注射部感染、近隣筋の疼痛及び緊張亢進		
血液		白血球減少、血小板減少		
消化器		嚥下障害、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、口内乾燥	腹痛	
精神神経系		頭痛、めまい、失神、神経根障害、感覚異常、しびれ感		
その他		脱力(感)、倦怠(感)、発熱、CK(CPK)上昇、耳鳴、聴力低下、発汗、感冒様症状	顔面痛	
注：このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。				
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。また、眉間の表情皺の適応における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]。			眉間の表情皺において、65 歳以上での国内臨床試験成績がほとんどないこと、また高齢者は非高齢者と比較して有効性が低く、有害事象発現率が高くなることから設定した。	
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。]			ボトックス注 100 と同様に設定した。	
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）。			眉間の表情皺の適応では小児等への使用経験がないことから設定した。	

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>8. 過量投与</p> <p>(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。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。[「その他の注意(5)」の項参照]</p> <p>(2) 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。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 調製方法</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="296 954 970 1106"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>1.25 mL</td> <td>4.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td>2.5 mL</td> <td>2.0 単位/0.1mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 汚染時</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。</p>	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	<p>ボトックス注 100 と同様に設定した。</p> <p>(1)本剤は筋肉内投与の製剤のため設定した。</p> <p>(2)-1) 治験時と同じ調製方法で溶解するよう設定した。</p> <p>(2)-2)～(4) ボトックス注 100 と同様に設定した。</p>
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						

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 外国において、妊娠初期にボトックス注 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>ボトックス注 100 と同様に設定した。</p>

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	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸
用法・用量	<p>【眼瞼痙攣の場合】 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p>  <p>【片側顔面痙攣の場合】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋[※]に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。 ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 [※]痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p> <p>【痙性斜頸の場合】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋[※]に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。 ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 [※]緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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：ボトックス注 100 1バイアル中A型ボツリヌス毒素として 100 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 LD ₅₀ 値に相当							
毒	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ヵ月と長く、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ヵ月	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。		

<p>副 作 用</p>	<p>【眼瞼痙攣の場合】 副作用発現率 8/81 例 = 9.9% 副作用の種類 (件数) 複視 (2)、閉瞼不全 (2)、眼瞼下垂 (1)、注射部位引きつり感 (1)、 結膜炎 (1) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) 白血球減少 (2)、血小板減少 (1) 等</p> <p>【片側顔面痙攣の場合】 副作用発現率 32/89 例 = 36.0 % 副作用の種類 (件数) 顔面麻痺 (10)、閉瞼不全 (9)、眼瞼下垂 (6)、口角下垂 (4)、霧視 (3)、 流涙 (3) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CK 上昇 (2)、好酸球増加 (1)、GOT 上昇 (1)、血清 Ca 増加 (1) 等</p> <p>【痙性斜頸の場合】 副作用発現率 55/155 例 = 35.5 % 副作用の種類 (件数) 嚙下障害 (21)、頸部筋脱力 (21) 等 臨床検査値異常 臨床検査値異常の種類 (件数) CPK 上昇 (5)、リンパ球増加 (4)、GPT 上昇 (3)、LDH 上昇 (3)、 白血球増多 (3) 等</p>
<p>会 社</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入</p>

【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眉間の表情皺							
用法・用量	<p>通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計10～20単位を左右の皺眉筋に各2部位（合計4部位）及び鼻根筋1部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p><注射部位></p>							
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	<p>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</p>							
毒性								
副作用	<p>【眉間の表情皺の場合】 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） 眼の異常感（55）、頭痛（31）、眼瞼下垂（29）、注射部位そう痒感（22）、注射部位不快感（21）等</p> <p>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</p>							
会社								

※新薬承認情報提供時に追記

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。また参考資料の添付資料番号は、末尾に「/ref」を付記した。

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3	品質に関する文書	19 年 月 ~ 20 年 月	Allergan, Inc	海外	社内資料	評価資料

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2.1	BOTOX® (BOTULINUM TOXIN TYPE A) PURIFIED NEUROTOXIN COMPLEX PREPARED FROM NEW BULK TOXIN : A ONE-YEAR REPEAT-DOSE INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.1	BOTOX® (BOTULINUM TOXIN TYPE A) PURIFIED NEUROTOXIN COMPLEX : AN EMBRYO/FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RATS EVALUATING SINGLE INTRAMUSCULAR INJECTIONS ADMINISTERED AT CRITICAL TIMES OF GESTATION	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価資料

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
5.3.5.1.1	AGN191622の眉間の表情皺を対象とした有効性の検証的試験（治験番号：191622-908）	20 年 月 ~ 20 年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2/ref	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Study of the Safety and Efficacy of BOTOX®(Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Glabellar Lines（治験番号：191622-010）	19 年 月 ~ 19 年 月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.3/ref	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Study of the Safety and Efficacy of BOTOX®(Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Glabellar Lines（治験番号：191622-023）	19 年 月 ~ 19 年 月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2.1	AGN191622の顔面上部の表情皺を対象とした一般臨床試験（治験番号：191622-907）	20 年 月 ~ 20 年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2	AGN191622の眉間の表情皺を対象とした長期投与試験（治験番号：191622-909）	20 年 月 ~ 20 年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.3/ref	A Multicenter, Open Label Study of the Safety of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Glabellar Lines（治験番号：191622-018）	19 年 月 ~ 20 年 月	Allergan, Inc	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.1	ボトックス注100 安全性定期報告書（2006年3月報告）	20 年 月 ~ 20 年 月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	—

第5部（臨床試験報告書）－続き

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
5.3.6.2	ボトックス注100 眼瞼痙攣 再審査申請資料概要（2006年12月報告）	19年 月 ～20年 月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	－
5.3.6.3	ボトックス注100 安全性定期報告書（2008年3月報告）	20年 月 ～20年 月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	－
5.3.7.1	患者データ一覧表及び症例記録 191622-908試験	20年 月 ～20年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	－
5.3.7.2	患者データ一覧表及び症例記録 191622-907試験	20年 月 ～20年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	－
5.3.7.3	患者データ一覧表及び症例記録 191622-909試験	20年 月 ～20年 月	アラガン株式会社	国内	社内資料	－
5.4.1.1	治験相談記録（医機治発 74 号 平成 年 月 日）	－	－	国内	社内資料	－
5.4.1.2	治験相談記録（医機治発 218 号 平成 年 月 日）	－	－	国内	社内資料	－
5.4.2	参考文献	－	－	－	－	－

1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1 薬理試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書