

---

# 行业指导原则

## 上面部皱纹： 研发肉毒杆菌毒素药品

### *指导原则草案*

本指导原则仅供征求意见

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指导原则草案有效性的通知后 60 天内提交。以电子形式提交至下述网站 <http://www.regulations.gov>，以书面形式提交至下述地址：Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852. 所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

如对本草案文件有疑问，请联系 Cristina Attinello，电话 301-796-3986。

美国卫生与公众服务部

美国食品药品监督管理局

药品评价和研究中心 (CDER)

2014 年 8 月

临床/医学

# 行业指导原则

## 上面部皱纹：

### 研发肉毒杆菌毒素药品

如需副本，请联系：

对外信息办公室，药品信息处

药品评价和研究中心

美国食品药品监督管理局

新罕布什尔大道10903号，51号楼2201室

马里兰州银泉市，邮编：20993-0002

电话：301-796-3400；传真：301-847-8714；电子邮箱：[druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部

美国食品药品监督管理局

药品评价和研究中心（CDER）

2014年8月

临床/医学

## 目录

I. 简介 .....	2
II. 背景 .....	3
III. 研发计划 .....	3
A. 一般药品研发考虑 .....	3
1. 早期临床研究考虑.....	3
2. 药品研发人群.....	4
3. 有效性考虑.....	4
4. 安全性考虑.....	5
B. 3期有效性试验考虑 .....	6
1. 试验设计.....	6
2. 试验人群.....	6
3. 入选和排除标准.....	6
4. 伴随治疗.....	7
5. 随机、分层和盲法.....	7
6. 特殊人群.....	8
7. 剂量选择.....	8
8. 对照组的选择.....	8
9. 有效性终点.....	8
a. 评价指标.....	8
b. 终点.....	10
10. 试验程序和评估时间 .....	10
11. 终点裁定 .....	11
12. 统计学考虑 .....	11
13. 加速审批（H分部）考虑 .....	12
14. 风险-获益考虑.....	12
C. 其他考虑 .....	12
1. 风险管理考虑.....	12
2. 药代动力学/药效学考虑 .....	12
3. 特殊研究考虑.....	12
4. 说明书考虑.....	13
附录 A.....	14

# 行业指导原则<sup>1</sup>

## 上面部皱纹：研发肉毒杆菌毒素药品

本草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指南的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指南标题页所列的相应电话号码。

### I. 简介

本指南的目的是协助申办方临床研发治疗性生物制品，尤指肉毒杆菌毒素，以用于暂时改善上面部皱纹的外观，如眉间纹或外眦线（LCLs）。本指南论述了 FDA 对于肉毒杆菌毒素药品总体研发计划和临床试验设计的当前想法，以支持上面部皱纹适应症的批准。所提供的信息旨在帮助申办方计划临床试验、设计临床方案以及实施和适当监测临床试验的开展。本指南草案意欲作为皮肤病与牙科药品部、药品申办方、学术界和公众之间持续讨论的一个焦点<sup>2</sup>。为了确保临床试验设计符合既定目标，应在与审评部门讨论过研发计划后，才能将其投用于试验。

本指南并未包含统计分析或临床试验设计的一般问题的讨论。这些问题分别在 ICH 行业指南 *E9 临床试验统计原则* 和 *E10 临床试验中对照组的选择及相关问题* 中予以论述<sup>3</sup>。

<sup>1</sup>本指南由美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）皮肤病与牙科药品部编制。

<sup>2</sup>除参考指南以外，还鼓励申办方联系相关部门以讨论在肉毒杆菌毒素药品研发期间出现的具体问题。

<sup>3</sup>我们会定期更新指南。为确保您有最新版本的指南，请参见 FDA 药物指南网页 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

本指南并未包含非临床或化学、生产和控制（CMC）问题的讨论。关于非临床和/或 CMC 问题的信息，参见 ICH 行业指南 *M3(R2) 进行药品人体临床试验和上市申请所需的非临床安全性研究和行业指南 体内使用的治疗用重组 DNA 制品或单克隆抗体制品化学、生产和控制信息的递交*。

FDA 的指南文件，包括本指南，无法律责任约束力。指南文件描述的是 FDA 现在对某问题的看法，除非参考了特定法律法规要求，这份指南只能被视为是对这些问题的建议。FDA 指南文件用到的 **Should** 一词表示相关要求只是建议或推荐，并非强制要求。

## II. 背景

上面部皱纹，也称为动力性皱纹或面部表情纹，发生于覆盖特定肌肉组织（如皱眉肌、降眉间肌、眼轮匝肌）的解剖区域（如眉间、外眦区）的皮肤中。

采用美容技术来治疗衰老所致面部皱纹逐渐发展的需求日渐增加。通过注射肉毒杆菌毒素来改善面部皱纹的外观是最常采用的美容技术之一<sup>4</sup>。

一些用于暂时改善眉间纹外观的肉毒杆菌毒素药品已获得 FDA 批准，包括 onabotulinumtoxinA（2002）、abobotulinumtoxinA（2009）和 incobotulinumtoxinA（2011）。

## III. 研发计划

### A. 一般药品研发考虑

#### 1. 早期临床研发考虑

确定合适（安全和有效）剂量的试验是肉毒杆菌毒素药品 2 期研发的一个重要组成部分。在临床研发早期阶段开展的旨在评估多种不同剂量安全性和有效性的剂量反应试验（如 2 期临床试验）可有助于确保不会使用次优剂量或过多剂量（超过最佳疗效的使用剂量）并可以发现某些剂量相关的副作用。有关更多 FDA 对于剂量反应的当前想法，参见 ICH 行业指南 *E4 支持药品注册的剂量反应信息* 和行业指南 *提供人用药品和生物制品有效性的临床证据和暴露量-效应关系 - 研究设计、数据分析和注册申请*。

---

<sup>4</sup>Sadick, N, 2004, The Cosmetic Use of Botulinum Toxin Type B in the Upper Face, *Clinics in Dermatology*, 22:29-33.

对于局部用药，申办方应关注特有的问题，如无意注射、意外粘膜接触和意外药品转移。在研发过程早期应考虑采用能降低无意注射风险的给药系统。

## 2. *药品研发人群*

试验人群应能代表药品在临床实践中的拟定目标人群（例如，反映将使用其来改善上面部皱纹的美国人群的年龄、种族和性别）。入选和排除标准应足够宽泛以使得入组人群将能代表拟定说明书所期望的人群（如代表实际应用）。

申办方应在不晚于 2 期结束会议后 60 天递交儿科研究计划<sup>5</sup>。由于上面部皱纹在儿科人群中是不常见的，申办方可以请求豁免在儿科研究计划中递交儿科评估的要求。

如果申办方计划在美国以外的国家开展临床试验，申办方应考虑到可能会影响这些数据用于药品在美国寻求批准的可接受性的因素。应提供充足的信息来证明从在美国以外的国家开展的临床试验中获得的数据适用于美国患者，并将能预测在美国患者中的临床结局（见 21 CFR 314.106）。我们还鼓励申办方参考 ICH 行业指南 *E5 国外临床数据可接受性的种族因素* 和行业指南 *临床试验中人种和种族数据的收集*。

## 3. *有效性考虑*

一般而言，需要两项充分且良好对照的研究来确立寻求暂时改善上面部皱纹适应症的药品的安全性和有效性。申办方可参考行业指南 *提供人用药品和生物制品有效性的临床证据*。

我们推荐同时使用研究者评估的和患者报告的结局评价工具来支持主要有效性终点。我们鼓励使用严格定义的、有效的和可靠的患者报告结局指标来评估受试者与药品有效性相关的观点。

---

<sup>5</sup>参见儿科研究平安法（公法 108-155；联邦食品、药品和化妆品法案第 505B(e)(2)(A)条；21 U.S.C. 355B），经食品药品监督管理局安全和创新法案修订（公法 112-144）。

有关终点和终点评估的详细讨论，参见第 III.B.9.节有效性终点。

#### 4. 安全性考虑

方案应详细说明所使用的在临床试验过程中获取安全性数据的方法。一般而言，在临床试验期间应收集不良事件信息和安全性实验室数据。在每次试验访视或评估时应对所有受试者的安全性进行评价，不论试验药物是否已被停用。应对所有不良事件进行随访直至妥善解决，即使临床试验时程或已完成。

肉毒杆菌毒素药品存在一系列特有的安全性问题，与潜在的毒素效应的局部和远处播散相关。因此，应获得与这一特殊潜在效应相关的安全性数据，通过直接询问和体格检查来评估毒素效应局部和远处播散的体征和症状（见附录 A）。对神经肌肉组织的影响的评估应在治疗后足够的时间进行，以捕捉迟发性事件。

申办方应开展重复给药试验来评价试验药物重复给药对于改善上面部皱纹的有效性和安全性。对于在多个解剖区域寻求上面部皱纹适应症的药品，将需要单独每个区域以及多个解剖区域伴随用药的药品安全性信息，因为与毒素效应局部播散相关的不良反应通常与解剖区域具有特异性。

暂时改善上面部皱纹的药品存在长期间歇性使用的可能性；因此，申办方应在拟定人群中采用拟定剂量确立药品的长期安全性。长期对照试验数据优于开放性扩展安全性数据，因为很难在缺乏同期对照的情况下对不良事件数据进行诠释。ICH 行业指南 *E1A 评估临床安全性的人群暴露程度：长期治疗非致命性疾病的药物* 提供了关于建立安全性数据库所需的受试者暴露人数和治疗持续时间的建议。但是，由于上面部皱纹是美容学适应症，这一适应症的风险-获益评估不同于诸如睑痉挛、颈部肌张力障碍、偏头痛或僵直的适应症，ICH E1A 中描述的最小受试者人数可能不足以允许在致病率最低的条件下评估上面部皱纹适应症的风险与获益。安全性数据库的规模可能根据剂型和待治解剖部位而有所不同。关于这个问题，我们建议咨询审评部门。

申办方应留意肉毒杆菌毒素潜在的免疫原性（尤其是对于长期治疗模式），并评估免疫原性对有效性和安全性的影响。

## B. 3 期有效性试验考虑

方案应描述试验目的、目标人群、试验药物剂量和治疗持续时间、主要终点和关键的计划统计分析。此外，试验设计应支持所提出的主张，考虑以下因素。

### 1. 试验设计

一般而言，申办方应开展两项随机、双盲、对照试验来确立有效性和安全性。优选设计应包括与安慰剂或溶剂的比较。在安慰剂对照设计中，对疾病过程的潜在影响（那些由试验药物的药理作用所引起的影响除外）可以通过随机和设盲来加以控制。申办方可参考行业指南 *提供人用药品和生物制品有效性的临床证据*。

### 2. 试验人群

试验人群应能反映将会合理考虑使用试验药物进行治疗的患者人群，在这些人群中试验药物应当能被证明是有效的。重要的是，试验人群不能被人为地缩小。

肉毒杆菌毒素药品的既往用药可能会对其用于暂时治疗上面部皱纹的安全性和有效性相关结局造成影响，应在方案中对此予以说明。此外，意外破盲的可能性可能会增加，因为先前接受过肉毒杆菌毒素治疗上面部皱纹的患者更有可能确定其所接受的是试验药物或是安慰剂。如果入组了先前接受过肉毒杆菌毒素治疗的受试者，申办方应在基线记录这一状况以便进行亚组分析来考察先前暴露如何影响安全性和有效性。

为了能充分代表预期用药人群，关键性临床试验应入组符合入选标准的所有严重程度级别的面部皱纹受试者，包括严重程度最高的受试者。

我们鼓励入组存在 Fitzpatrick 皮肤类型多重性的受试者。

应在拟定用药暴露水平下（剂量和持续时间）对足够数量的年龄为 65 岁及以上的受试者进行评估，以支持药品在这一人群中的安全性和有效性结论。参见 ICH 行业指南 *E7 支持特殊人群的研究：老年人*。

### 3. 入选和排除标准

入选标准应规定病情严重程度的最低基线水平。

在暂时改善上面部皱纹的临床试验中，应排除存在以下特征的受试者：

- 正在使用或近期使用（如过去 6 个月内）任何其他肉毒杆菌毒素药品
- 已知对任何肉毒杆菌毒素血清型免疫或过敏
- 预计在试验期间出于任何原因而需要使用任何血清型肉毒杆菌毒素进行治疗（除试验药物以外）
- 任何可能会使受试者暴露于肉毒杆菌毒素的风险增加的医学状况，包括确诊的重症肌无力、Eaton-Lambert 综合征、肌肉萎缩性侧索硬化症，或任何其他可能会影响神经肌肉功能的疾病
- 妊娠或哺乳

#### 4. *伴随治疗*

申办方应在暂时改善上面部皱纹的方案中说明拟用于治疗皱纹或面部皱纹的其他药物的使用，如类维生素 A 和填充料，因为这些药物的伴随使用可能会影响结果。方案应对可接受的伴随治疗予以规定，申办方应在试验前指定时间内和试验期间记录伴随药物的使用信息。一种选择是在试验启动前适当间隔内和试验持续期间（或至少在主要评估时间点之前）排除此类药物（如类维生素 A 和填充料）的使用。

#### 5. *随机、分层和盲法*

受试者在入组时应随机接受试验药物。所有临床试验都应为多中心、严格对照和双盲。随机和盲法对于减少偏倚而言很重要。

在用于暂时改善上面部皱纹的药品的评价中，有效性评估具有一定程度的主观性。此外，肉毒杆菌毒素的作用机制（麻痹或减少面部肌肉活动）可能会导致破盲，即使是在不符合被认为是应答者的客观标准的受试者中。因此，重要的是，方案文件应尽可能采取措施来维持双盲（受试者和评估者）。（见第 III.B.11.节，终点裁定）。

如果预计治疗效果在不同受试者组（如基线病情严重程度、既往肉毒杆菌毒素的使用）中存在显著差异，较为可取的是在随机时对该因素进行分层。

## 6. 特殊人群

当前批准的肉毒杆菌毒素药品说明书声称，尚未在妊娠女性中开展充分且严格对照的临床试验。

如第 III.B.3.节入选和排除标准中所述，妊娠受试者和哺乳期女性应从肉毒杆菌药品用于暂时治疗上面部皱纹的临床试验中排除。

关于儿科受试者，如第 III.A.2.节药品研发人群中所述，上面部皱纹在儿科人群中是不常见的；申办方可以请求豁免递交儿科评估的要求。

关于老年受试者，如第 III.A.2.节药品研发人群中所述，应在拟定用药暴露水平下(剂量和持续时间)对足够数量的年龄为 65 岁及以上的受试者进行评估，以支持药品在这一人群中的安全性和有效性结论。

## 7. 剂量选择

确定合适(安全和有效)剂量的临床试验是肉毒杆菌毒素药品 2 期研发的一个重要组成部分。(有关剂量范围的更详细讨论，参见第 III.A.1.节早期临床研发考虑。)研发计划中应包括重复治疗的安全性和有效性评价。

## 8. 对照组的选择

有关对照组的讨论，参见第 III.B.1.节试验设计。

## 9. 有效性终点

### a. 评价指标

应采用最大收缩度指标来评价肉毒杆菌毒素药品的有效性，以证明肉毒杆菌毒素的麻痹作用。这是为用于美容用途的药品中使用肉毒杆菌毒素提供依据(即证明该毒素对肌肉具有麻痹作用，从而对于药品有效性而言是必需的)。

推荐的协同主要有效性终点应基于*定义明确的和可靠的*<sup>6</sup>医生报告的评估和患者报告的评估，以评价对于总体成功或失败的结论而言至关重要的结局。

---

<sup>6</sup>见 21 CFR 314.126。

对于目标区域皱纹严重程度的受试者评估的工具开发，应基于在目标患者人群中开展的定性研究，以确保工具内容适用于临床试验中的待研目标患者人群<sup>7</sup>。同样地，在定义明确的和可靠的医生报告的结局指标的开发中，医生信息是有价值的。上面部皱纹是美容学病症；因此，终点应包括药品对目标患者人群重要结局的影响的评估。如果没有可用于评估上面部皱纹的合适的患者报告的或医生报告的工具，应在 3 期临床试验前充分启动新工具开发程序，以便该工具可以编入 3 期方案。

对于研究者和受试者评估工具，量表应是有序的、静态的（指的是当前严重程度的评估，而不是相对于先前时间点的严重程度变化），并由数量有限的类别或分数组成。每个类别应代表病情一个明显的且有临床意义的分级，并应使用非比较、非重叠、临床相关的形态描述进行定义，以尽量减少观察者间的变异性。类别“没有”或零应代表确实不存在该病症。可以向研究者和受试者提供各等级例子的数字照片指导，以作为评估工具来优化评分者间和评分者内的信度。在整个试验期间应使用相同的量表，包括在入组时、在主要有效性时间点和在评估作用的消失时。为了提供内部相关性，受试者自我评估（SSA）和研究者评估（IA）量表应包含相同数量的类别。

被认为具有临床意义的改善程度（并因此供监管决策所用）应在工具开发期间予以确定并应在试验启动前与 FDA 进行讨论。如果治疗应答未被证明具有临床意义，与对照组方案之间具有统计学意义的差异可能不足以证明获益。

对于 LCLs，有效性应基于双侧结果（两侧面部），而不是每侧面部分别计数的结果。成功应在受试者水平上确定，这样只有在左侧和右侧评估均符合成功标准时该受试者才会被视为成功。

我们还鼓励申办方在临床研发的早期计划阶段与 FDA 讨论终点指标。对于新的结局指标，我们建议申办方在研发计划中尽早向研究性新药申请递交一份工具草案（完整的工具以及工具开发和测试计划的描述）以供 FDA 审核。

---

<sup>7</sup>关于如何确定一种临床结局评估是定义明确的和可靠的建议，参见行业指南 *患者报告的结局指标：在药品研发中用于支持说明书要求*。

## b. 终点

对于每个解剖区域，主要有效性终点应基于通过最大收缩度 IA 量表和最大收缩度 SSA 量表确定的应答率。最大收缩度应根据目标区域来确定（例如，对于眉间纹，最大程度的皱眉；对于 LCLs，最大程度的微笑）。

如第 III.B.9.a. 节评价指标中所述，需进行最大收缩度评估来证明肉毒杆菌毒素对肌肉具有麻痹作用，从而对于药品有效性而言是必需的。对于含有肉毒杆菌毒素的药品，如果未能表现出最大收缩度作用，则可能很难证明良好的风险-获益特征，而这正是监管决策的核心。此外，两个极端的有效性证明（最大收缩度（代表上面部皱纹的最差外观，肌肉负荷最大）和静止状态（代表上面部皱纹的最佳外观，肌肉负荷最小）可以支持面部处于动态运动时（肌肉负荷变化）的获益。

在基线应采用最大收缩度皱纹严重程度的医生和受试者评估来确定入组资格。在入组时对于每个工具的评分应足够，以便能观察到具有临床意义的应答。

成功应定义为 IA 和 SSA 量表同时达到 0 或 1 分以及相比于基线的 2 级改善，以确保有临床意义。由于仅小小的改善可能会导致在评估量表上移动至相邻类别，1 级改变可能并不代表具有临床意义的受试者变化。

次要终点应是临床相关的、数量有限、并经过多重性调整以控制 I 类错误率。静止状态时的评估（与最大收缩度相对）提供支持性的有效性证据，可以作为次要终点。

## 10. 试验程序和评估时间

临床试验持续时间应基于药品的起效时间并应具有足够的时长来评估治疗获益的持久性。临床研发计划应包括为期至少 1 年的重复给药试验来评估重复给药的安全性。

申办方还应提供充足的证据来支持主要有效性结局的评估时间点的选择。主要结局的评估时间点应在肉毒杆菌毒素药品完全起效之时或之后。

申办方应采用具有临床意义和统计学意义的方法来评价药效持续时间。药效持续时间的评价指标应与主要有效性终点相同。药效持续时间的评价应反映有临床意义的比例的受试者维持应答的时间。

## 11. 终点裁定

在肉毒杆菌毒素药品用于改善面部皱纹外观的临床试验中，破盲是一个主要担忧。因此，由设盲的独立专家委员会采用研究者静态量表对最大收缩度照片进行审核的结果应作为次要终点。

## 12. 统计学考虑

申办方应在肉毒杆菌毒素药品用于改善上面部皱纹的临床试验中采用与其他药品临床试验中所使用的相同的方法来执行一般统计原则（如随机、盲法、预设规格、I类错误的多重性控制）。但是，在上面部皱纹临床试验中某些统计学问题可能需要予以特殊的考虑。

申办方应描述随机化方案，包括随机比例和任何分层因素或区块大小，以及如何进行受试者分配的充分细节。鉴于有效性评估的主观性质，应尽可能开展双盲试验。

临床试验应具备足够的效能来检测主要有效性终点。样本量计算通常是基于I类错误、效能和预期结果。在某些情况下，试验可能还需要具备足够的效能来检测安全性，以便充分表征重要的不良反应，因为与美容用药品相关的严重或麻烦的不良反应的耐受性可能很低。

如果试验设有多个主要终点，方案应详细说明将用来控制总体I类错误率的方法。方案应包括在多个主要或次要终点的情况下进行多重性调整的计划。如果主要有效性终点是基于符合达到应答的多重标准的成功率，则达到成功标准应予以确定（如IA和SSA量表同时达到0或1分以及至少2级减轻）。

申办方应详细说明所有终点分析所使用的统计方法。这些方法应适用于所收集的数据类型。应说明统计方法的充分细节，包括任何模型期限、协变量或分层因素。如果有关注的特定亚组，方案中应描述计划的亚组分析。亚组分析应设计成维持I类错误率的控制。

主要分析人群应是意向治疗人群，定义为被随机和分配试验药物的所有受试者。方案应预先描述处理缺失数据的计划，以及插补方法所需的任何假设的依据。方案还应预先描述关于缺失数据处理的敏感性分析的计划。

申办方应描述随访计划。可能需要进行长期随访来评估药效持续时间。方案应包括尽可能减少失访的计划，因为受试者在接受治疗后可能缺乏返回中心接受随访的积极性，或者可能仅遵守某些治疗后访视。

由于肉毒杆菌毒素药品通常由研究者进行给药，因此研究者的技术或技能可能会影响结果。临床试验应设计成在每个中心入组足够数量的受试者，以便能对研究者-研究者变异性和治疗-中心相互作用进行充分评估。

### 13. *加速审批 (H 分部) 考虑*

上面部皱纹不是一种“严重或危及生命的疾病”；因此，加速审批并不适用。

### 14. *风险-获益考虑*

风险和获益的评估包括了肉毒杆菌毒素药品对上面部皱纹病情的作用的评估。主要有效性分析应证明具有统计学意义的结果，并且测得的肉毒杆菌毒素药品的临床效果应具有临床意义。与肉毒杆菌毒素药品的药理作用相关的毒性（如毒素效应远处播散的可能性）也应考虑作为总体风险-获益评估的一部分。

## C. **其他考虑**

### 1. *风险管理考虑*

用于治疗上面部皱纹的肉毒杆菌毒素药品是处方药。患者需要知晓使用这些药品可能会产生的潜在安全性问题，并对于其是否愿意接受这一治疗作出知情决定。出于这一原因，应在批准后且治疗之前向每名患者提供一份用药指南。

### 2. *药代动力学/药效学考虑*

当前，由于现有分析技术的局限性，采用已批准用于上面部皱纹的药品的推荐剂量肌注给药后，不可能在外周血中检测到肉毒杆菌毒素。药代动力学评价的需求可以在有新技术可用时重新评估。

### 3. *特殊研究考虑*

对于局部用药，最终上市药品的皮肤安全性研究应提供关于累积刺激性、接触致敏性、光毒性和光接触过敏可能性的信息。

#### 4. 说明书考虑

肉毒杆菌毒素药品的说明书应包括一个加框警告，以描述毒素效应远处播散的风险；以及一份用药指南，以帮助患者更好地理解与这些药品相关的潜在风险。

说明书还应在警告与注意事项部分中列入一个分段，以警示一种肉毒杆菌毒素药品的效价单位不可与其他肉毒杆菌毒素药品制剂进行互换。重复治疗的推荐频率应列入用量与用法部分。

对于用于改善上面部皱纹的肉毒杆菌毒素药品的说明书，适应症与用途部分应明确描述皱纹的解剖部位以及参与其形成的相关肌肉组织。治疗的非永久性应予以传达。

用于改善上面部皱纹的肉毒杆菌毒素药品的适应症说明的代表性例子可以包括：

- 暂时改善成人与皱眉肌和降眉间肌肌肉活动相关的中重度眉间纹的外观
- 暂时改善成人与眼轮匝肌活动相关的轻中度 LCLs 的外观

## 附录 A

以下不良事件可能提示毒素的远处播散，因此需予以特殊关注，包括：

调节障碍	眼外肌麻痹	颅神经轻瘫
反射消失	眼睑功能异常	周围神经麻痹
吸气	上睑下垂	周围性瘫痪
视力模糊	面神经麻痹	盆底肌肉无力
肉毒杆菌中毒	面瘫	吸入性肺炎
心动过缓	第四颅神经麻痹	瞳孔反射异常
延髓性麻痹	偏瘫	四肢瘫痪
便秘	舌下神经麻痹	呼吸骤停
颅神经麻痹	反射减弱	呼吸抑制
颅神经瘫痪	肌张力低下	呼吸衰竭
膈肌麻痹	单肢轻瘫	言语障碍
复视	肌肉无力	第三颅神经麻痹
口干	瘫痪	三叉神经麻痹
构音障碍	弛缓性麻痹	尿潴留
吞咽困难	麻痹性肠梗阻	声带麻痹
发音障碍	截瘫	声带轻瘫
呼吸困难	轻瘫	