ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

帝人ファーマ株式会社

（1）毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>インコボツリヌストキシン A　Incobotulinumtoxin A</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>［アミノ酸配列及びジスルフィド結合］

L 鎖:
PFVNKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF
TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST
DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEESLE
VDTNPLLGAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK
SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLSEDTSGKF SVDKLKFDKL YKMLTEIYTE
DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
NGQNTEINNM NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H 鎖:
ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAEENISLDL
IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY
TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFFSS DYVKKVNKAT
EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY
KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA
LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN
YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN
SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRLK DKVNNTLSTD
IPFQLSKYVD NQRLLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI
NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR
IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV
FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH
ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDKE LNEKEIKDLY DNQSNSGILK
DFWGDYLQYD KPYYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI
YLNSSLYRGT KFIIKKYASG NKDNIVRNND RVYINVVVKN KEYRLATNAS
QAGVEKILSA LEIPDVGNLS QVVVMKSKND QGITNKGKMN LQDNNGNDIG
FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

分子式及び分子量
$C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$：148,171.49（2 本鎖）
L-鎖：$C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_{9}$：50,024.31
H-鎖：$C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$：98,149.20</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>上肢痙縮</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋注）に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋注）の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。
注）緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>販売名及び有効成分・分量</td><td>原体：インコボツリヌストキシン A
販売名：ゼオマイン®筋注用 50 単位、ゼオマイン®筋注用 100 単位、
ゼオマイン®筋注用 200 単位
（1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A　50 単位、100 単位、200 単位含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与試験
<table>
<tr><th>動物種／性</th><th>投与経路</th><th>被験物質 a)及び投与量 b)</th><th>概略の致死量または LD_{50}</th></tr>
<tr><td>マウス／雄</td><td>経口</td><td>NT 101
0、1000、10000、100000 LDU/animal</td><td>LD_{50}：約 100000 LDU/animal</td></tr>
<tr><td>マウス／雄</td><td>腹腔内</td><td>NT 101
2.500、3.125、3.910、4.890、6.110、7.640、9.550 pg/animal</td><td>LD_{50}：6.9698 pg/animal</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

単回投与試験（続き）

動物種／性	投与経路	被験物質 a)及び投与量 b)	概略の致死量または LD_{50}
マウス／雄	腹腔内	NT 201 3.910、4.890、6.110、7.640、9.550、11.940 pg/animal	LD_{50}：5.37 pg/animal
マウス／雄	静脈内	NT 201 0、9、20、30、45、68 LUD/kg	LD_{50}：約 50 LDU/kg
マウス／雌雄	筋肉内	NT 201 0、5、50、 150 LDU/kg	概略の致死量：50 LDU/kg LD_{50}：雄 41 LDU/kg、雌 87 LDU/kg
ラット／雌雄	経口	NT 101 0、300000、1000000、3000000 LDU/animal	概略の致死量：300000 LDU/animal LD_{50}：636600 LDU/animal

a）NT 201 はインコボツリヌストキシン A を有効成分とする注射剤、NT 101 は NT 201 の有効成分

b）LDU：致死量単位 (Lethal Dose Unit)

反復投与試験

動物種（投与期間 a)）	投与経路	被験物質及び投与量（LDU/kg/回）	無毒性量	主な所見
カニクイザル（13 週間）	筋肉内	NT 201 0、4、8、16 （4 週間間隔で計 4 回投与）	8	投与部位である左腓腹筋では、筋萎縮及び筋重量低値などが認められ、一般状態変化として跛行も認められた。投与部位の病理組織学的検査では、筋線維萎縮及び線維化などが認められた。また高用量群では削痩及び体重低下も認められた。さらに、非投与部位である骨格筋でも筋重量低値、病理組織学的変化として筋線維萎縮などが認められた。9 カ月間反復投与試験では、6 カ月間の休薬期間により、投与部位及び非投与部位の骨格筋の変化について回復性が認められた。
カニクイザル（9 カ月間）	筋肉内	NT 201 0、4、8、12 （4 週間間隔で計 10 回投与）	12	

a）投与期間は投与開始から最終投与終了後の剖検までの期間を示す。

副　作　用	国内第Ⅲ相試験 二重盲検期における副作用発現頻度は、本剤 400 単位投与群で 6.8%（3/44 例）及び本剤 250 単位投与群で 8.7%（2/23 例）であり、プラセボ 400 単位群及び 250 単位群はいずれも 0.0%（0/22 例及び 0/11 例）であった。本試験の全投与期間における主な副作用の内訳は、筋力低下 3.7%（4/108 例）、注射部位内出血 1.9%（2/108 例）、構語障害 1.9%（2/108 例）等であった。
会　　社	帝人ファーマ株式会社　製剤：輸入

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	インコボツリヌストキシンA
販売名：	ゼオマイン筋注50単位、100単位、200単位
申請者：	帝人ファーマ株式会社
効能・効果：	上肢痙縮
用法・用量：	通常、成人にはインコボツリヌストキシンAとして複数の緊張筋に合計400単位を分割して筋肉内注射する。
生物由来原料等の使用の有無	☑ 使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☑ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☑動物由来成分（血液、その他） 原材料名；人血清アルブミン A型ボツリヌス菌 プロテオースペプトン[redacted]
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞 ☑培地添加物（プロテオースペプトン[redacted]） ☐その他の製造原材料 ☑製剤添加物（人血清アルブミン） ☑その他（原薬の製造材料、A型ボツリヌス菌）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用 （生物学的製剤基準　人血清アルブミン）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙2参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称注１），注２）	ヒト血清アルブミン 製品名：「[redacted]」 [redacted] 承認番号：[redacted]
使用した生物由来原料等の分類	☑ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐有効成分、　☐宿主細胞、☐培地添加物、 ☐その他の製造原料等（　　）、☑製剤添加物、 ☐その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注3)	生物学的製剤基準　人血清アルブミン
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注4)	「[redacted]」と同処理を行う。 別紙1参照
製造工程の概要（フローチャート）注5）注6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	「[redacted]」と同製造工程で製する。 別紙1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注7)	「[redacted]」と同試験を行う。 別紙1参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称注１），注２）	A型ボツリヌス菌
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、☑その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、　□宿主細胞、□培地添加物、 ☑その他の製造原料等（原薬の製造材料)、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]	A型ボツリヌス菌は、[redacted]および[redacted]として使用される。 [redacted]及び[redacted]に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4)]	A型ボツリヌス菌は、ボツリヌス神経毒素A型を産生する細菌であり、この細菌が人に感染するウイルスに感染したという報告はないことから、ウイルスの不活化・除去は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）[注5)注6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	残存する可能性のあるA型ボツリヌス菌は原薬の製造方法（別紙2）における[redacted]ろ過工程により除去される。 さらに、製剤の製造方法における無菌ろ過工程により除去される。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7)]	A型ボツリヌス菌がウイルスに感染したという報告はなく、生物由来原料を介したウイルスの潜在的な混入は不活化及び除去処理を実施して管理されていることから、ウイルスクリアランス試験は実施していない。

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称注１），注２）	プロテオースペプトン[redacted]（ブタ、胃由来） 製造業者：[redacted]
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☑動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、　□宿主細胞、☑培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注３）	健康なブタ由来の原料を使用。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注４）	プロテオースペプトン[redacted]は健康なブタの胃に由来し、製造工程において、30分間煮沸、85℃で10時間熱処理を行う。さらにプロテオースペプトン[redacted]を含む培地は123℃、20分の高圧蒸気滅菌処理を行う。
製造工程の概要（フローチャート）注５）注６） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙2
ウイルスクリアランス試験結果の概要注７）	プロテオースペプトン[redacted]を含む培地はオートクレーブによる高圧蒸気滅菌処理されていることから、ウイルスクリアランス試験は実施していない。

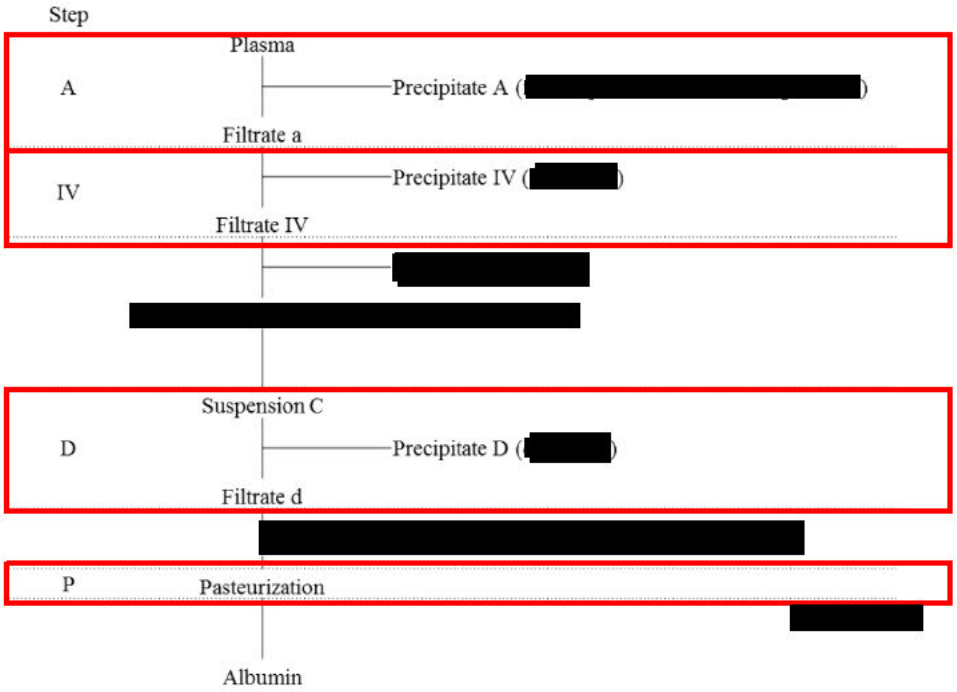
注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙1:人血清アルブミン

本品に使用する人血清アルブミンについて、製造工程の概要（製造フロー、不活化工程）及びウイルスクリアランス試験結果の概要等を以下の順に示す。

➢ 製造工程の概要

人血清アルブミンの製造工程の概要を下のフロー図に示す。赤枠で示すA工程、IV工程及びD工程において、低温エタノール分画法によりウイルスを除去し、P工程において、60℃、10時間の加熱処理による低温殺菌でウイルスの不活化処理を行う。
各工程におけるウイルス不活化／除去の条件を表1に示す。



図：人血清アルブミンの製造工程のフロー図

表 1：ウィルス不活化／除去工程の工程条件

工程	不活化／除去	工程条件
A	ろ液 A の分離	[redacted]
IV	ろ液 IV の分離	[redacted]
D	ろ液 D の分離	[redacted]
P	低温殺菌	[redacted]

別紙

➢ ウイルスクリアランス試験結果の概要

1. ウイルスクリアランス試験

[redacted]最終製品である人血清アルブミンの安全性を保証できることを確認した。

1.1. モデルウイルスの選択

[redacted]

表 2：ウイルスクリアランス試験に使用したモデルウイルス

ウイルス	科	ゲノム	外被	サイズ（nm）
ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）	レトロウイルス	ssRNA（+）	有	80～100
仮性狂犬病ウイルス（PRV）	ヘルペスウイルス	dsDNA	有	120～200
シンドビスウイルス（SIN）	トガウイルス	ssRNA（+）	有	60～70
牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）	フラビウイルス	ssRNA（+）	有	50～70
牛エンテロウイルス 2 型（BEV）	ピコルナウイルス	ssRNA（+）	無	28
脳心筋炎ウイルス（EMCV）	ピコルナウイルス	ssRNA（+）	無	25～30
A 型肝炎ウイルス（HAV）	ピコルナウイルス	ssRNA	無	25～30
B19 ウイルス（B19V）	パルボウイルス	ssDNA	無	18～25

1.2.　ダウンスケールモデルの妥当性

[redacted]は妥当と判断した。

[redacted]実施し、評価した。

1.3.　ウイルスクリアランス試験結果

[redacted]ウイルスの不活化を確認した。

ウイルスクリアランス試験の結果を表3に示す。[redacted]

[redacted]を確認した。

別紙

表 3：ウイルスクリアランス試験の結果

Table 1 **Overall Minimum Log Reduction Factors (**[redacted]

	HIV	PRV	SIN	BVDV	BEV	HAV	B19V
Step A	[redacted] 1)	[redacted] 1)	[redacted]				
Step IV	[redacted]						
Step D 1)	[redacted]	[redacted]					
Step P 3)	[redacted]						
Overall Minimum LRFs	**≥ 9.3**	**≥ 11.2**	**n.a.4)**	**≥ 10.8**	**n.a. 4)**	**≥ 7.1**	**> 7.3**

1) not considered in calculating the overall virus reduction as overlapping removal mechanisms (partitioning) [redacted]

3) for 25% albumin

4) n.a. = not applicable (pasteurization data is lacking and therefore no Overall Mininum LRFs was calculated)

n.d. = not determined

* LRFs were rounded to one decimal place using mathematical rounding rules

Table 2 **Overall Mean Log Reduction Factors (**[redacted]

	HIV	PRV	SIN	BVDV	BEV	HAV	B19V
Step A	[redacted] 1)	[redacted] 1)	[redacted]				
Step IV	[redacted]						
Step D 1)	[redacted]	[redacted]					
Step P 3)	[redacted]						
Overall Mean LRFs	**≥ 9.8**	**≥ 11.4**	**n.a. 4)**	**11.0**	**n.a. 4)**	**≥ 7.3**	**≥ 8.4**

1) not considered in calculating the overall virus reduction as overlapping removal mechanisms (partitioning) [redacted]

3) for 25% albumin

4) n.a. = not applicable (pasteurization data is lacking and therefore no Overall Mean LRFs was calculated)

n.d. = not determined

* LRFs were rounded to one decimal place using mathematical rounding rules

別紙 2:A 型ボツリヌス菌

➢ 製造工程の概要

原薬の製法のフローを図 1 に示します。

原薬は、[redacted]製造されます。本工程における不活化及び[redacted]工程を赤枠で示します。

[redacted]

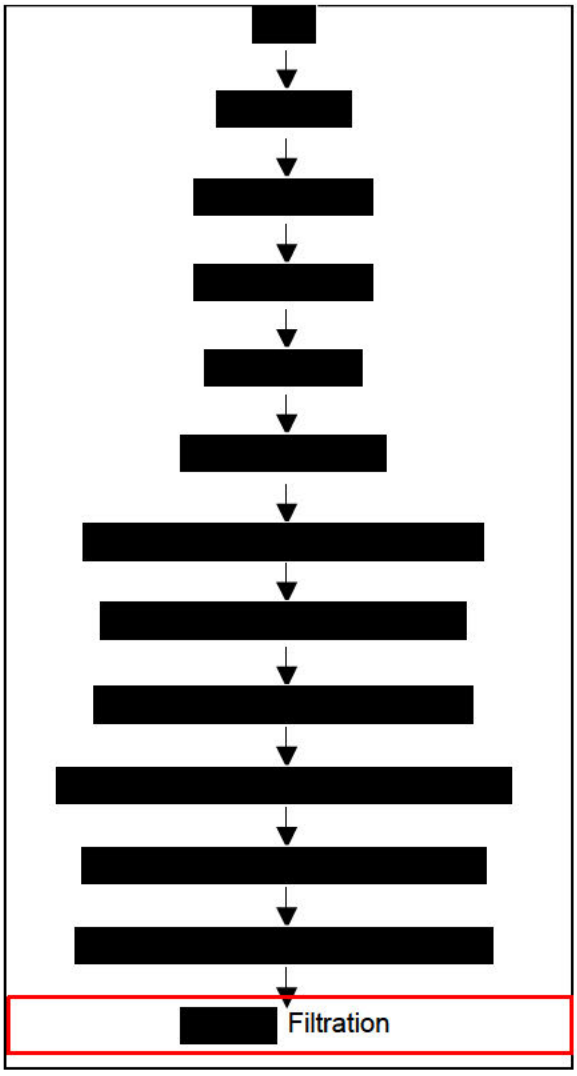


図 1：インコボツリヌストキシン A の製造工程のフロー図

- A型ボツリヌス菌の不活化

  残存する可能性のあるA型ボツリヌス菌は、原薬製造の最終工程である[redacted]フィルターを用いたろ過工程により除去されます。

  なお、製造に用いる[redacted]については、次に示すとおり適切な管理を行っています。

  ・[redacted]の洗浄

  [redacted]

  ・原材料管理

  [redacted]

  ・バイオバーデン

  [redacted]

ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.12　添付資料一覧

帝人ファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）品質に関する文書 添付資料一覧

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.1 Table of Contents of Module 3					
3.2 Body of Data					

3.2.S 原薬（インコボツリヌストキシン A）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S Drug Substance [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]					
3.2.S.1	GENERAL INFORMATION [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.1.1	帝人ファーマ株式会社	NOMENCLATURE [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	帝人ファーマ株式会社	STRUCTURE [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	帝人ファーマ株式会社	GENERAL PROPERTIES [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2	MANUFACTURE [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.2.1	帝人ファーマ株式会社	MANUFACTURE(S) [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	帝人ファーマ株式会社	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3	CHARACTERIZATION [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.3.1	帝人ファーマ株式会社	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	帝人ファーマ株式会社	IMPURITIES [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4	CONTROL OF DRUG SUBSTANCE [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.4.1	帝人ファーマ株式会社	SPECIFICATION [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	帝人ファーマ株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S.4.3	帝人ファーマ株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	帝人ファーマ株式会社	BATCH ANALYSES [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	帝人ファーマ株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.5	帝人ファーマ株式会社	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.6	帝人ファーマ株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7	STABILITY [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]				
3.2.S.7.1	帝人ファーマ株式会社	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	帝人ファーマ株式会社	POSTAPPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	帝人ファーマ株式会社	STABILITY DATA [NT 101, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Dessau]	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤（ゼオマイン筋注用 50 単位/100 単位/200 単位）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
3.2.P Drug Product [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]					
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.1	帝人ファーマ株式会社	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.2.1	帝人ファーマ株式会社	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	帝人ファーマ株式会社	DRUG PRODUCT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	帝人ファーマ株式会社	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	帝人ファーマ株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	帝人ファーマ株式会社	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	帝人ファーマ株式会社	COMPATIBILITY [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3	MANUFACTURE [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.3.1	帝人ファーマ株式会社	MANUFACTURERS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	帝人ファーマ株式会社	BATCH FORMULA [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	帝人ファーマ株式会社	DESCRIPTION OF MANUFACTURINIG PROCESS AND PROCESS CONTROLS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	帝人ファーマ株式会社	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	帝人ファーマ株式会社	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4	CONTROL OF EXCIPIENTS [NT 201, 50 LD50 Units/100 LD50 Units/200 LD50 Units]				
3.2.P.4.1	帝人ファーマ株式会社	SPECIFICATIONS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.P.4.2	帝人ファーマ株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	帝人ファーマ株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	帝人ファーマ株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	帝人ファーマ株式会社	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	帝人ファーマ株式会社	NOVEL EXCIPIENTS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5	CONTROL OF DRUG PRODUCT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.5.1	帝人ファーマ株式会社	SPECIFICATIONS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	帝人ファーマ株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	帝人ファーマ株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	帝人ファーマ株式会社	BATCH ANALYSES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	帝人ファーマ株式会社	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	帝人ファーマ株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [NT 201, 50 LD50 Units/100 LD50 Units/200 LD50 Units]				
3.2.P.6	帝人ファーマ株式会社	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.7	帝人ファーマ株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8	STABILITY [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]				
3.2.P.8.1	帝人ファーマ株式会社	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION [NT 201, 50 LD_{50} Units/100	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]			
3.2.P.8.2	帝人ファーマ株式会社	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	帝人ファーマ株式会社	STABILITY DATA [NT 201, 50 LD_{50} Units/100 LD_{50} Units/200 LD_{50} Units]	海外	社内資料	評価

3.2.A　その他

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.A　Appendices					
3.2.A.1	帝人ファーマ株式会社	FACILITIES AND EQUIPMENT [NT 201, Merz Pharma]	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	帝人ファーマ株式会社	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION [NT 201, Merz Pharma]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	帝人ファーマ株式会社	NOVEL EXCIPIENTS [NT 201, Merz Pharma]	海外	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.R	帝人ファーマ株式会社	各極の要求資料（ゼオマイン筋注用 50 単位/100 単位/200 単位、注射剤）	該当なし		

3.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.3	帝人ファーマ株式会社	参考文献（ゼオマイン筋注用 50 単位/100 単位/200 単位、注射剤）	該当なし		

第 4 部（モジュール 4）非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted] Germany	Determination of the biological activity of NT 201 in the regional paralysis test in CD-1 mice.	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted] France	Comparative combined efficacy and cardiovascular risk assessment of NT 201 and Botox® after single intramuscular administration (gluteus medius muscle) in the telemetered conscious cynomolgus monkey.	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted] Germany	NT 201 – Recovery in the male Han Wistar rat following 10 weekly intramuscular administrations.	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験　　該当試験なし						
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	[redacted] Germany	Comparative systemic toxicity of NT 201 in mice following intravenous administration	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	[redacted] Germany	Effects of NT-101 on patch clamp responses of human ether-à-gogo related gene product (hERG) channels expressed in CHO cells	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	[redacted] France [redacted] France	Comparative combined efficacy and cardiovascular risk assessment of NT 201 and Botox® after single intramuscular administration (gluteus medius muscle) in the telemetered conscious cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – 13 week toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	[redacted] France	NT 201 – 9 month toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey followed by a 6-month treatment-free	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
	[redacted] France	period	月			
4.2.1.3-6	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Comparative intramuscular toxicity study in the Cynomolgus monkey after 4 administrations at different intervals	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-7	[redacted] France [redacted] France	NT 201: Charcoal propulsion test in the conscious rat after one single intramuscular administration	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験

該当試験なし

4.2.3 毒性試験

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	[redacted] Germany	Acute toxicity study of NT 201 and Botox in mice by intramuscular administration	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[redacted] Germany	Oral toxicity of NT-101 in CD-1 mice	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	[redacted] Germany	Oral toxicity of NT-101 in CD-1 mice - follow-up experiment -	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	[redacted] Germany	Comparative systemic toxicity of NT 201 in mice following intravenous administration	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	[redacted] Germany	Determination of the biological activity of botulinum toxin	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
	[redacted] Germany		月			
4.2.3.1-6	[redacted] Germany	Determination of the biological activity of NT 201	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-7	[redacted] Germany [redacted] France [redacted] France	NT 201 - Dose-range finding for single intramuscular administration in the rat	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-8	[redacted] Germany	Comparative acute toxicity study of 900 kDa botulinum neurotoxin type A complex and purified botulinum neurotoxin type A in CD rats by oral administration	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	[redacted] Germany	Determination of the biological activity of NT-201 in the regional paralysis test in CD-1 mice	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Dose range-finding study by the intramuscular route in the non-pregnant rabbit	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – 13 week toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – 9 month toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey followed by a 6-month treatment-free period	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Comparative intramuscular toxicity study in the Cynomolgus monkey after 4 administrations at different intervals	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験　該当試験なし						
4.2.3.4 がん原性試験　該当試験なし						

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
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						
4.2.3.5.1-1	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Fertility Study by the intramuscular Route in the Rabbit (Segment I)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Dose range-finding study by the intramuscular route in the pregnant rat	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Embryo toxicity study by the intramuscular route in the rat (Segment II)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Embryo toxicity study by the intramuscular route in the rabbit (Segment II)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
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						
4.2.3.5.3-1	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Pre- and postnatal development study by the intramuscular route in the rat (Segment III)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Dose range-finding post-weaning juvenile toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	[redacted] France [redacted] France	NT 201 – Post-weaning juvenile toxicity study in the rat	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月最終報告書修正）	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	[redacted] Germany	Acute eye irritation/corrosion test of NT 201 in rabbits	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	各試験を参照 （筋肉内投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験、並びに皮内投与による抗原性試験で、投与部位の肉眼観察又は病理組織学的検査により評価） (CTD No. 4.2.3.2-1) Determination of the biological activity of NT-201 in the regional paralysis test in CD-1 mice (CTD No. 4.2.3.2-2) NT 201 – Dose range-finding study by the intramuscular route in the non-pregnant rabbit (CTD No. 4.2.3.2-3) NT 201 – 13 week toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey (CTD No. 4.2.3.2-4) NT 201 – 9 month toxicity study with repeated intramuscular administrations in the Cynomolgus monkey followed by a 6-month treatment-free period (CTD No. 4.2.3.2-5) NT 201 – Comparative intramuscular toxicity study in the Cynomolgus monkey after 4 administrations at different intervals (CTD No. 4.2.3.5.1-1) NT 201 – Fertility Study by the intramuscular Route in the Rabbit (Segment I) (CTD No. 4.2.3.5.2-3) NT 201 – Embryo toxicity study by the intramuscular route in the rabbit (Segment II) (CTD No. 4.2.3.5.3-1) NT 201 – Pre- and postnatal development study by the intramuscular route in the rat (Segment III) (CTD No. 4.2.3.5.4-2) NT 201 – Post-weaning juvenile toxicity study in the rat (CTD No. 4.2.3.7.1-1) Comparative antigenicity of Botox and NT-201 in the rabbit (CTD No. 4.2.3.7.1-2) Comparative antigenicity of three preparations of botulinum toxin A in the rabbit				
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1-1	[redacted] Germany	Comparative antigenicity of Botox and NT-201 in the rabbit	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1-2	[redacted] Germany	Comparative antigenicity of three preparations of botulinum toxin A in the rabbit	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	[redacted] Germany	Examination of NT 101 on haemolytic properties in human blood (in vitro)	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Frevert J.	Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products.	Drugs R D. 2015; 15: 1-9.	2.4, 2.6.1, 2.6.2
4.3-2	Binz T, Kurazono H, Wille M, Frevert J, Wernars K, Niemann H.	The complete sequence of botulinum neurotoxin type A and comparison with other clostridial neurotoxins.	J Biol Chem. 1990; 265: 9153-8.	2.4, 2.6.1, 2.6.2
4.3-3	小崎　俊司.	ボツリヌス毒素の構造と作用.	国立感染症研究所 感染症情報センター 病原微生物検出情報. 2008; 29: 37-8.	2.4, 2.6.1, 2.6.2
4.3-4	Dolly JO.	Therapeutics and research exploitation of botulinum neurotoxins.	Eur J Neurol. 1997; 4: S5-S10.	2.4, 2.6.1
4.3-5	Schiavo G, Montecucco C.	The structure and mode of action of botulinum and tetanus toxins.	The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis Eds. Rood JI, McClane BA, Songer JG, Titball RW. Academic Press. 1997; 295-322.	2.4, 2.6.1, 2.6.2
4.3-6	Dressler D.	Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin(®)): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins.	Eur J Neurol. 2012; 19: 385-9.	2.4, 2.6.1
4.3-7	Sharma SK, Singh BR.	Immunological properties of Hn-33 purified from type A Clostridium botulinum.	J Nat Toxins. 2000; 9: 357-62.	2.4, 2.6.1
4.3-8	Frevert J, Dressler D.	Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance?	Biologics. 2010; 4: 325-32.	2.4, 2.6.1
4.3-9	Dolly JO, Black J, Williams RS, Melling J.	Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization.	Nature. 1984 Feb 2-8;307(5950):457-60.	2.4, 2.6.4
4.3-10	Black JD, Dolly JO.	Interaction of ^{125}I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves.	J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):521-34.	2.4, 2.6.4
4.3-11	Black JD, Dolly JO.	Interaction of ^{125}I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis.	J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):535-44.	2.4, 2.6.4
4.3-12	Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, de Paiva A, Houchen TL, Chasseaud LF, et al.	Intramuscular injection of ^{125}I-botulinum neurotoxin-complex versus ^{125}I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution.	Toxicon. 2003 Oct;42(5):461-9.	2.4, 2.6.4
4.3-13	Carli L, Montecucco C, Rossetto O.	Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mouse leg.	Muscle Nerve. 2009 Sep;40(3):374-80.	2.4, 2.6.4

4.3-14	Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV.	Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes.	Toxicon. 2011 Mar 15;57(4):555-65.	2.4, 2.6.4
4.3-15	Breitzka RL, Sandritter TL, Hatzopoulos FK.	Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant.	J Hum Lact. 1997 Jun;13(2):155-8.	2.4, 2.6.4
4.3-16	Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al.	Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management.	JAMA. 2001; 285: 1059-70.	2.6.1, 2.6.2
4.3-17	Poulain B, Popoff MR.	Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and Botulinum Neurotoxins So Toxic?	Toxins. 2019; 11: E34.	2.6.1
4.3-18	Ohyama T.	Structure and Function of Botulinum Toxin Complex.	J Agric Sci Tokyo Univ Agric. 2013; 57: 223-32.	2.6.1, 2.6.2
4.3-19	Fujinaga Y, Inoue K, Nomura T, Sasaki J, Marvaud JC, Popoff MR, et al.	Identification and characterization of functional subunits of Clostridium botulinum type A progenitor toxin involved in binding to intestinal microvilli and erythrocytes.	FEBS Letters. 2000; 467: 179-83.	2.6.1
4.3-20	Lance JW.	Symposium synopsis in spasticity: disordered motor Control Eds.	Feldman RG, Young RR, Koella WP. Year Book Medical Publishers. 1980; 485-94.	2.6.2
4.3-21	大澤　美貴雄.	日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: ボツリヌス治療.	神経治療. 2013; 30: 471-94.	2.6.2
4.3-22	Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E.	Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles.	Acta Otolaryngol. 1993; 113: 400-4.	2.6.2
4.3-23	Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M.	Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection.	Muscle Nerve. 1996; 19: 488-96.	2.6.2
4.3-24	Aoki KR.	Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes.	J Neurol. 2001; 248 Suppl 1: 3-10.	2.6.2
4.3-25	Dressler D, Adib Saberi F.	Botulinum toxin: mechanisms of action.	Eur Neurol. 2005; 53: 3-9.	2.6.2
4.3-26	Ginalski K, Venclovas C, Lesyng B, Fidelis K.	Structure-based sequence alignment for the beta-trefoil subdomain of the clostridial neurotoxin family provides residue level information about the putative ganglioside binding site.	FEBS Lett. 2000; 482: 119-24.	2.6.2
4.3-27	Stenmark P, Dupuy J, Imamura A, Kiso M, Stevens RC.	Crystal structure of botulinum neurotoxin type A in complex with the cell surface co-receptor GT1b-insight into the toxin-neuron interaction.	PLoS Pathog. 2008; 4: e1000129.	2.6.2
4.3-28	de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO.	Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals.	Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 3200-5.	2.6.2

4.3-29	Dressler D, Mander G, Fink K.	Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox(®)) and incobotulinumtoxinA (Xeomin (®)) in an LD50 assay.	J Neural Transm (Vienna). 2012; 119: 13-5.	2.6.2
4.3-30	Schantz EJ, Kautter DA.	Microbiological Methods. Standardized Assay for Clostridium botulinum toxins.	J Assoc Off Anal Chem. 1978;61(1):96-99.	2.6.4, 2.6.6
4.3-31	Pearce LB, Borodic GE, Johnson EA, First ER, MacCallum R.	The median paralysis unit: a more pharmacologically relevant unit of biologic activity for botulinum toxin.	Toxicon. 1995 Feb;33(2):217-27.	2.6.4
4.3-32	Sugiyama H, Brenner SL, Dasgupta BR.	Detection of Clostridium botulinum toxin by local paralysis elicited with intramuscular challenge.	Appl Microbiol. 1975 Sep;30(3):420-3.	2.6.4
4.3-33	Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H.	Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences.	Exp Neurol. 1997 Sep;147(1):96-102.	2.6.4
4.3-34	Fujinaga Y, Sugawara Y, Matsumura T.	Uptake of botulinum neurotoxin in the intestine.	Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 364: 45-59.	2.6.4
4.3-35	グラクソ・スミスクライン株式会社	医薬品インタビューフォーム　ボトックス注用 2018 年 5 月改訂（第 14 版）	-	2.6.6

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書　添付資料一覧

第 5 部

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.2　全臨床試験一覧表							
5.3　試験報告書及び関連情報							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]	[redacted]	FIA-AB Method Validation (anti-BoNT antibody [redacted] assay)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日最終報告書修正）	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[redacted]	[redacted]	Validation report for Qualitative determination of BoNT/A neutralizing antibodies by the hemidiaphragm assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[redacted]	[redacted]	Validation report for The hemidiaphragm assay (HDA-AB) for the quantitative determination of Botulinum neurotoxin serotype A neutralizing antibodies	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[redacted]	[redacted]	Validation report on Determination and confirmation of the “Cut-off” value for the hemidiaphragm assay (HDA-AB)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.1-1	BTC 60201-9901	Merz Pharmaceuticals GmbH	Neurophysiological study of different intramuscular Botulinum-A toxins in human extensor digitorum brevis (EDB)-muscles	1999 年 6 月[redacted]日～1999 年 10 月[redacted]日	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-2	MRZ 60201-0113/1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Dose-response profile of NT 201 (Botulinum Neurotoxin Type A free of complexing proteins) in human EDB muscles and comparison of systemic diffusion of different Botulinum Neurotoxins Type A in healthy male volunteers	2002 年 4 月[redacted]日～2003 年 7 月[redacted]日	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-3	MRZ 60201-	Merz	Double-blind, randomized, single-dose, single-	2007 年 8 月[redacted]日～	海外	社内資料	参考

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
	0709/1	Pharmaceuticals GmbH	center study with healthy female subjects to evaluate the migration potential of Xeomin® as compared to two other botulinum toxin type A products Vistabel® and Dysport®	2008 年 2 月 [redacted] 日			

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	MRZ60201_3099_1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study with an open-label lead-in tolerability period and an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of two different doses of NT 201 in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb	2015 年 11 月 [redacted] 日～2018 年 4 月 [redacted] 日	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	MRZ-60201/SP/3001	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb	2011 年 9 月 [redacted] 日～2014 年 2 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-3	MRZ 60201-0410/1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center trial with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb	2006 年 6 月 [redacted] 日～2007 年 1 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-4	MRZ 60201-0410/2	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center trial with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb	2006 年 9 月 [redacted] 日～2008 年 5 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-5	MRZ 60201-0607/1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, randomized, observer-blind, parallel group, multi-center trial to assess efficacy and safety of two different dilutions of NT 201 in patients with upper limb spasticity	2007 年 2 月 [redacted] 日～2008 年 5 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.5.2-1	MRZ60201_3053_1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, open-label, non-randomized, single-arm, multi-center dose titration study to investigate the safety and efficacy of NT 201 in subjects deemed to require total body doses of 800 U of NT 201 during the course of the study for the treatment of upper and lower limb spasticity of the same body side due to cerebral causes	2012 年 5 月 [redacted] 日～2014 年 9 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Posthoc Efficacy Analyses by Etiology (Stroke vs. Non-Stroke)	—	海外	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Posthoc analysis on muscle groups Studies in Upper Limb Spasticity Final Version 1.0	—	海外	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Posthoc Analyses MRZ 60201_3053_1 (Tower) Final	—	海外	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Output for Study MRZ60201_3099_1 (J-PURE)	—	国内	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Summary Statistics of Disability Assessment Scale Study MRZ 60201 - 0410/1 Efficacy	—	海外	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Output for Study MRZ60201_3099_1 (J-PURE)	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App A: Statistical Analysis Plan for Integrated Clinical Data Base (including Appendix 1 Tables, Figures, Listings)	—	—	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App B: Safety analysis of pooled single-dose data	—	—	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App C: Safety analysis of pooled repeated-dose data	—	—	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App D: Post hoc Safety Analyses by Etiology (Stroke vs. Non-Stroke)	—	—	社内資料	参考
	—	Merz	App E:	—	—	社内資料	参考

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Pharmaceuticals GmbH	Post hoc Safety Analyses of Study 3053/1 by Shoulder Treatment				
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App F: Post hoc Safety Analyses by length of injection cycle	—	—	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App G: Narrative summaries of studies not included in Module 2, Section 2.7.6 and Section 5.3.5	—	—	社内資料	参考
	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	App H: Narratives of fatal events, non-fatal SAEs, premature discontinuations, subjects who developed antibodies and subjects with pregnancies	—	—	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	BTC 60201-9801	Merz Pharmaceuticals GmbH	Dose-finding study NT 201 in the dystonic sternocleidomastoid muscle-Evaluation of the decrease in muscle dystonia in the sternocleidomastoid muscle (SCM) by surface electromyography (EMG) measurement in Cervical Dystonia patients 2 weeks after a single dose administration of three different doses of NT 201 versus BOTOX®	1999 年 2 月～2000 年 1 月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	MRZ 60201-0003/1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Safety and efficacy of NT 201 compared to BTXCo (purified Botulinum Neurotoxin A complex) in blepharospasm	2001 年 3 月 [redacted] 日～2002 年 1 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	MRZ 60201-0013/1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Safety and efficacy of NT 201 (highly purified Botulinum Neurotoxin A) compared to BOTOX® (purified Botulinum Neurotoxin A-complex) in cervical dystonia	2001 年 3 月～2002 年 4 月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-4	MRZ 60201/GL/3002	Merz Pharmaceuticals GmbH	A prospective, multicenter, randomized, rater- and subject-blind, parallel group trial to investigate the non-inferiority of NT 201, free of complexing proteins, in comparison with Clostridium botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines	2008 年 11 月 [redacted] 日～2009 年 5 月 [redacted] 日	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	—	Merz Pharmaceuticals GmbH	Periodic safety update report （Interval covered by this report：from 01-JAN-2018 to 31-DEC-2018）	—	海外	社内資料	参考

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	MRZ60201_3099_1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Case Report Forms and Individual Patient Listings	－	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.4-1	－	Afssaps.	Recommandations de Bonne Pratique,	－	－	Traitements medicamenteux de la Spasticite. 2009.	－
5.4-2	－	Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, et al.	High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy.	－	－	Neurology. 2019;92(1):e48-e54.	－
5.4-3	－	Appelros P, Stegmayr B, Terént A.	Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review.	－	－	Stroke. 2009;40(4):1082-90.	－
5.4-4	－	Arimura K, Arimura Y, Takata Y, Nakamura T, Kaji R.	Comparative electrophysiological study of response to botulinum toxin type B in Japanese and Caucasians.	－	－	Mov Disord. 2008;23(2):240-5.	－
5.4-5	－	Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al.	Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management.	－	－	JAMA. 2001 ;285(8):1059-70.	－
5.4-6	－	Ashworth B.	Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis.	－	－	Practitioner. 1964;192:540-2.	－
5.4-7	－	Barnes M, Schnitzler A,	Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies - a randomized	－	－	Acta Neurol Scand. 2010;122(4):295-	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Madeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P.	parallel-group study.			302.	
5.4-8	－	Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM.	Spasticity in multiple sclerosis.	－	－	Neurorehabil Neural Repair. 2003;17(1):66-70.	－
5.4-9	－	Dressler D, Bigalke H.	Antibody-induced failure of botulinum toxin type B therapy in de novo patients.	－	－	Eur Neurol. 2004;52(3):132-5.	－
5.4-10	－	Bensmail D, Hanschmann A, Wissel J.	Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two cross-sectional surveys (patients and physicians).	－	－	J Med Econ. 2014;17(9):618-25.	－
5.4-11	－	Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, Julin P.	Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effects on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients.	－	－	J Rehabil Med. 2006;38(3):166-71.	－
5.4-12	－	Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM.	Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial.	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(2):217-221.	－
5.4-13	－	Bohannon RW, Smith MB.	Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity.	－	－	Phys Ther. 1987;67(2):206-7.	－
5.4-14	－	Brashear A, Mayer NH.	Dosing and Administration of Botulinum Toxin for Muscle Overactivity in Adults with an Upper Motor Neuron Syndrome.	－	－	In: Brashear A, Mayer NH, editors. Spasticity and Other Forms of Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome-Etiology, Evaluation, Management, and the Role of Botulinum Toxin WE MOVE; 2008. p. 207-18.	－
5.4-15	－	Brashear A, Zafonte R,	Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in	－	－	Arch Phys Med Rehabil.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies JM, Gordon MF, et al.	patients with upper-limb poststroke spasticity.			2002;83(10):1349-54.	
5.4-16	－	Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ.	The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study.	－	－	Disabil Rehabil. 1999;21(8):357-64.	－
5.4-17	－	Carruthers A, Kane MA, Flynn TC, Huang P, Kim SD, Solish N, Kaeuper G.	The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice.	－	－	Dermatol Surg. 2013;39(3 Pt 2): 493-509.	－
5.4-18	－	Carruthers J, Fournier N, Kerscher M, Ruiz-Avila J, Trindade de Almeida AR, Kaeuper G.	The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part II: incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice.	－	－	Dermatol Surg. 2013;39(p Pt 2): 510-25.	－
5.4-19	－	Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al.	Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation.	－	－	JAMA. 2006 ;296(20): 2476-9.	－
5.4-20	－	Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V.	The Barthel ADL Index: a reliability study.	－	－	Int Disabil Stud 1988;10(2):61-3.	－
5.4-21	－	Dressler D, Bigalke H, Rothwell JC.	The sternocleidomastoid test: an in vivo assay to investigate botulinum toxin antibody formation in humans.	－	－	J Neurol. 2000;247(8):630-2.	－
5.4-22	－	Dressler D, Dirnberger G, Bhatia KP, et al.	Botulinum Toxin Antibody Testing: Comparison Between the Mouse Protection Assay and the Mouse Lethality Assay.	－	－	Mov Disord. 2000;15(5):973-6.	－
5.4-23	－	Intiso D, Simone V, Rienzo FD, Iarossi A,	High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) in adult patients with severe spasticity following brain injury	－	－	Nero Rehabilitation. 2014;34:515-522.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Pazienza L, Santamato A, et al.	and cerebral palsy.				
5.4-24	—	Dressler D, Hallett M.	Immunological aspects of Botox®, Dysport® and Myobloc™/NeuroBloc®.	—	—	Eur J Neurol. 2006;13 Suppl 1 :11-5.	—
5.4-25	—	Dressler D, Mander G, Fink K.	Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay.	—	—	J Neural Transm. 2012;119(1):13-5	—
5.4-26	—	Dressler D, Adib Saberi F, Bigalke H.	IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) can produce antibody-induced therapy failure in a patient pretreated with abobotulinumtoxinA (Dysport®).	—	—	J Neural Transm. 2014;121(7):769-71.	—
5.4-27	—	Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F.	Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®).	—	—	J Neural Transm (Vienna). 2014;121(1):29-31.	—
5.4-28	—	Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group.	A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke.	—	—	Clin Rehabil. 2012;26(9):787-97.	—
5.4-29	—	Eisele KH, Taylor HV.	Dissociation of the 900kDa neurotoxin complex from C. botulinum under physiological conditions.	—	—	Toxicon. 2008;51 suppl 1 :10.	—
5.4-30	—	Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV.	Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes.	—	—	Toxicon. 2011;57(4):555-65.	—
5.4-31	—	Elovic E, Zafonte R.	Spasticity Management in traumatic brain injury.	—	—	Phys Med Rehabil State Art Rev. 2001;15(2):327-48.	—
5.4-32	—	Elovic E, Munin MC, Kanovsky P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C.	Results from a randomized, placebo-controlled, phase 3 study investigating the safety and efficacy of Xeomin in treating poststroke spasticity of the upper limb.	—	—	Toxicon. 2015;93:S23.	—
5.4-33	—	Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C.	Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxin A for upper-limb post-stroke spasticity.	—	—	Muscle Nerve. 2016;53(3):415-21.	—

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.4-34	－	EMA	Guideline on bioanalytical method validation.	－	－	EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2011.	－
5.4-35	－	Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al.	A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia.	－	－	J Neural Transm (Vienna). 2013;120(12):1699-707.	－
5.4-36	－	FDA	Draft Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins.	－	－	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2009.	－
5.4-37	－	Frevert J, Dressler D.	Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance?	－	－	Biologics. 2010;4:325-32.	－
5.4-38	－	Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H.	Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies -- Therapeutic Consequences.	－	－	Exp Neurol. 1997;147(1):96-102.	－
5.4-39	－	Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al.	Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension.	－	－	Neurology. 2017;89(22):2245-53.	－
5.4-40	－	Gracies JM.	Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity.	－	－	Muscle Nerve. 2005;31(5):552-71.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.4-41	－	Gracies JM.	Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes.	－	－	Muscle Nerve. 2005;31(5):535-51.	－
5.4-42	－	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.	－
5.4-43	－	Haferkorn J.	Comparative acute toxicity study of 900 kDa Botulinum neurotoxin type A complex and purified Botulinum neurotoxin type A in CD® rats by oral administration.	－	－	2008 Report No.: LPT 21713, Date 20-AUG-2008.	－
5.4-44	－	Hathway CL, Dang C.	Immunogenicity of neurotoxins of Clostridium botulinum. In: Jankovic J, Hallett M, editors.	－	－	In:Jankovic J, Hallett M, editors. Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 93-107.	－
5.4-45	－	Hefter H, Jost WH, Reissig A, Zakine B, Bakheit AM, Wissel J.	Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment?	－	－	Int J Rehabil Res. 2012;35(3):227-33.	－
5.4-46	－	Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H.	Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins--a single cohort 4-year follow-up study.	－	－	BMJ Open. 2012;2(4). pii: e000646.	－
5.4-47	－	Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J.	Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia.	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193-9.	－
5.4-48	－	Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR.	Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment.	－	－	Phys Ther. 1986;66(10):1530-9.	－
5.4-49	－	Iaccarino MA.	Management of Brain Injury Related Spasticity. In: Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity : diagnosis and management. 2nd ed	－	－	demos Medical; 2015. p. 413-28.	－
5.4-50	－	Jankovic J.	Botulinum Toxin - Therapeutic Clinical Practice & Science. In: Jankovic J, editor. Botulinum Toxin - Therapeutic Clinical Practice & Science. 1st, 2009 ed	－	－	Saunders Elsevier; 2009.. P. 41-50.	－
5.4-51	－	Jost WH, Kohl	Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type	－	－	J Neural Transm	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		A, Brinkmann S, Comes G.	A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX®) in healthy volunteers.			(Vienna). 2005;112(7):905-13.	
5.4-52	－	Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M.	Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity.	－	－	Curr Med Res Opin. 2010,26(8) :1983-92.	－
5.4-53	－	Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M.	Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.	－	－	J Neurol. 2010;257:1330-7.	－
5.4-54	－	Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al.	Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity.	－	－	Clin Neuropharmacol. 2009;32(5):259-65.	－
5.4-55	－	Kanovsky P, Barnes M, Pulte I, Minnasch P, Grafe S.	Efficacy of NT 201 (Botulinum Neurotoxin Type A, Free from Complexing Proteins) in the Treatment of Patients with Upper Limb Spasticity.	－	－	Neurology. 2010;74(9).	－
5.4-56	－	Kanovsky P, Pulte I, Comes G, Grafe S.	Repeated treatments with NT 201 (Xeomin; Botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins) are safe and effective for up to 89 weeks in upper limb post-stroke spasticity.	－	－	J Neural Transm. 2010;117:1236.	－
5.4-57	－	Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al.	Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity.	－	－	J Rehabil Med. 2011;43(6):486-92.	－
5.4-58	－	Kerscher M, Yutskovskaya Y, Flynn TC.	IncobotulinumtoxinA in esthetics.	－	－	J Drugs Dermatol. 2013;12(6):e111-20.	－
5.4-59	－	Lance JW.	Symposium Synopsis.	－	－	In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity, disordered motor control. Miami: Symposia Specialists; 1980. p. 485-94.	－
5.4-60	－	Lange O, Bigalke H, Dengler R,	Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing?	－	－	Clin Neuropharmacol. 2009;32(4):213-8.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K.					
5.4-61	－	Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL.	Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months.	－	－	Clin Rehabil. 2004;18(4):438-43.	－
5.4-62	－	LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology.	Determination of the Biological Activity of NT 201 in the Regional Paralysis Test in CD-1 Mice.	－	－	LPT 11125/1/98. Date 16-SEP-1999.	－
5.4-63	－	Makino K, Tilden D, Guarnieri C, Mudge M, Baguley IJ.	Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective.	－	－	Pharmacoecon Open. 2019;3(1):93-102.	－
5.4-64	－	Marchini C.	Intranasal neostigmine therapy of botulinum toxin (BTX) treatment dysphagia.	－	－	Clin Neuropharmacol. 1997 ;20(3):279-80.	－
5.4-65	－	Mayer NH.	Spasticity and Other Signs of the Upper Motor Neuron Syndrome.	－	－	In: Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity : diagnosis and management. 2nd ed: demos Medical; 2016. p. 17-32.	－
5.4-66	－	Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK.	Common patterns of clinical motor dysfunction.	－	－	Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S21-S35.	－
5.4-67	－	McGuire JR.	Epidemiology of Spasticity in the Adult and Child.	－	－	In: Elovic E, Brashear A, editors. Spasticity: Diagnosis and Management. 2nd ed: Springer Publishing Company; 2015. p. 5-15.	－
5.4-68	－	Mehrholz J,	Predictive validity and responsiveness of the	－	－	Arch Phys Med	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Wagner K, Rutte K, Meissner D, Pohl M.	functional ambulation category in hemiparetic patients after stroke.			Rehabil. 2007;88(10):1314-9.	
5.4-69	－	Merz Pharmaceuticals GmbH.	Summary of Product Characteristics, XEOMIN 100 units powder for solution for injection. 2014.	－	－	－	－
5.4-70	－	Minor V.	Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung.	－	－	Dtsch Z Nervenheilkd. 1928;101(1):302-8.	－
5.4-71	－	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al.	Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products.	－	－	J Immunol Methods. 2004 ;289(1-2):1-16.	－
5.4-72	－	Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ.	Immunogenicity of botulinum toxins.	－	－	J Neural Transm. 2013;120(2):275-90.	－
5.4-73	－	Pandey K.	Spasticity [internet]. Medscape.[updated 2018 Mar 1; cites 2019 May 29].	－	－	Available from: https://emedicine.medscape.com/article/2207448-print	－
5.4-74	－	Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H.	A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity.	－	－	Clin Rehabil. 1999;13(5):373-83.	－
5.4-75	－	Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, Van Kaick S, Heise K.	REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity.	－	－	Disabil Rehabil. 2008;30(1):44-53.	－
5.4-76	－	Poulain B, Popoff M, Molgo J.	How do the Botulinum Neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action.	－	－	The Botulinum J. 2008;1(1):14-87.	－
5.4-77	－	Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM,	Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement.	－	－	Eur J Neurol. 2010 ; 17 Suppl 2:109-21.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		Jongerius PH.					
5.4-78	－	Roggenkamper P, Hauschke D.	Poster: Incobotulinumtoxin A demonstrated equal efficacy to onabotulinumtoxinA in the treatment of blepharospasm-presented.	－	－	Presented at the Toxin Congress in Miami Beach, 2012.	－
5.4-79	－	Rousseaux M, Compere S, Launay MJ, Kozlowski O.	Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles.	－	－	J Neurol Sci. 2005;232(1-2):51-7.	－
5.4-80	－	Royal College of Physicians.	Spasticity in adults: management using botulinum toxin	－	－	British Society of Rehabilitation Medicine 2009:1-72.	－
5.4-81	－	Royal College of Physicians.	Spasticity inadults: management using botulinum toxin	－	－	British Society of Rehabilitation Medicine 2018.	－
5.4-82	－	Santos JI, Swensen P, Glasgow LA.	Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations.	－	－	Pediatrics. 1981;68(1):50-4.	－
5.4-83	－	木村彰男, 安保雅博, 正門由久, 山下義之, 前田俊夫.	上肢痙縮を有する脳卒中後の片麻痺患者を対象としたA 型ボツリヌス毒素製剤投与状況の調査.	－	－	Jpn J Rehabil Med 2015; 52:421-430.	－
5.4-84	－	Schinwelski M, Slawek J.	Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review.	－	－	Neurol Neurochir Pol. 2010;44(4):404-11.	－
5.4-85	－	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al.	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	－	－	J Pharm Biomed Anal. 2008 Dec 15;48(5):1267-81.	－
5.4-86	－	Sharma SK, Singh BR.	Immunological properties of Hn-33 purified from type A Clostridium botulinum.	－	－	J Nat Toxins. 2000;9(4):357-62.	－
5.4-87	－	Sheean G.	The pathophysiology of spasticity.	－	－	Eur J Neurol.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
						2002 ;9 Suppl 1:3-9	
5.4-88	－	Sheean G.	Botulinum toxin should be first-line treatment for poststroke spasticity.	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):359.	－
5.4-89	－	Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ.	Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement.	－	－	Eur J Neurol. 2010;17 suppl 2:74-93.	－
5.4-90	－	Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al.	Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	－	－	Neurology. 1996;46(5):1306-10.	－
5.4-91	－	Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al.	Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.	－	－	Neurology. 2008;70(19):1691-8.	－
5.4-92	－	Simpson DM, Gracies JM, Graham K, Hallett M, Miyasaki J, Naumann M, et al.	Assessment: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Spasticity (an evidence-based review).	－	－	Neurology. 2009;73:737-8.	－
5.4-93	－	Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, Von Arbin MH.	Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations.	－	－	Stroke. 2004;35(1):134-9.	－
5.4-94	－	Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Miyamatsu N, Komori M, Sugimoto Y, Nagata S, Miura	Incidence, Management and Short-Term Outcome of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese - Shiga Stroke Registry.	－	－	Circ J. 2017;81(11):1636-46.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		K, Nozaki K.					
5.4-95	－	Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A, et al;	Xeomin US Blepharospasm Study Group. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm.	－	－	J Neural Transm . 2013;120(9):1345-53.	－
5.4-96	－	Turner-Stokes L, Williams H.	Goal attainment scaling: a direct comparison of alternative rating methods.	－	－	Clin Rehabil. 2010;24(1):66-73.	－
5.4-97	－	Uchiyama T, Yoshioka H, Fukawa N, Kato	A. Clinical Epidemiology and Treatments for Spasticity.	－	－	Jpn J Neurosug 2017 26(12) :882-91	－
5.4-98	－	Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H.	Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism.	－	－	Appl Environ Microbiol. 1984;48(5):951-5.	v
5.4-99	－	Ward AB.	A summary of spasticity management--a treatment algorithm.	－	－	Eur J Neurol. 2002;9 Suppl 1:48-52.	－
5.4-100	－	Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, et al.	Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity - A European consensus statement.	－	－	J Rehabil Med. 2003;35(2):98-9.	－
5.4-101	－	Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK.	Prevalence of spasticity post stroke.	－	－	Clin Rehabil. 2002;16(5):515-22.	－
5.4-102	－	Wein T, Esquenazi A, Jost WH, Ward AB, Pan G, Dimitrova R.	OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Poststroke Distal Lower Limb Spasticity A Randomized Trial.	－	－	PM R. 2018;10(7):693-703.	－
5.4-103	－	Wissel J, Muller J, Heinen F, Mall V, Sojer M, Ebersbach G, et al.	Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen Botulinum Toxin Typ A-Behandlung bei 204 Patienten mit Spastizität und lokalen assoziierten Störungen.	－	－	Wien Klin Wochenschr. 1999;111(20):837-42.	－
5.4-104	－	Wissel J, Ward	European consensus table on the use of botulinum	－	－	J Rehabil Med.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al.	toxin type A in adult spasticity.			2009;41(1):13-25.	
5.4-105	－	Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J.	Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial.	－	－	J Neurol. 2010; 257(7):1067-72	－
5.4-106	－	Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, et al.	Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study.	－	－	Neurology. 2017;88(14):1321-1328.	－
5.4-107	－	Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, Grafe S.	Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins.	－	－	Clin Neuropharmacol. 2007;30(2):86-94.	－
5.4-108	－	Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, et al.	Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States.	－	－	Stroke 2006;37(10):2567-72.	－
5.4-109	－	Yamada S, Kuno Y, Iwanaga H.	Effects of aminoglycoside antibiotics on the neuromuscular junction: Part I.	－	－	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24(3):130-8.	－
5.4-110	－	岡島康之.	脳卒中後の痙縮治療における医療介護連携の必要性	－	－	杏林医会誌. 2015;46:53-6.	－
5.4-111	－	川手信行, 水間正澄.	当科における痙縮に対する治療的アプローチ.	－	－	昭和学士会誌. 2014;74:389-94.	－
5.4-112	－	田中勵作.	痙縮の神経機構－再訪.	－	－	リハビリテーション医学. 1995;32:97-105.	－
5.4-113	－	松元秀次.	最新のリハビリテーション－痙縮のマネジメント－.	－	－	Jpn J Rehabil Med 2008;45:591-7.	－
5.4-114	－	宮城愛.	痙縮に対するボツリヌス療法.	－	－	臨床神経. 2013;53:1258-60.	－

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.4-115	－	厚生労働省.	2014 年患者調査の概況	－	－	－	－
5.4-116	－	小川彰.	日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン編. 脳卒中治療ガイドライン（2015）	－	－	－	－
5.4-117	－	正門由久.	痙縮の病態生理.	－	－	Jpn J Rehabil Med. 2013;50;505-10.	－
5.4-118	－	大澤美喜雄.	日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療：ボツリヌス治療.	－	－	神経治療. 2013;30(4):473-494	－