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

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

帝人ファーマ株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 15
1.8.2.1 効能又は効果（案） 15
1.8.2.2 設定根拠 15
1.8.2.3 慢性流涎適応において ALS 患者を禁忌としない理由 18
1.8.2.4 まとめ 19
1.8.2.5 参考文献 19
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 21
1.8.3.1 用法及び用量（案） 21
1.8.3.2 設定根拠 21
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 24

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

貯法：室温保存
有効期間：3年
生物由来製品
毒薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

A型ボツリヌス毒素製剤
インコボツリヌストキシンA製剤
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

XEOMIN® 50 units/100 units/200 units
for Intramuscular injection

日本標準商品分類番号		871229 87129
承認番号	50単位	30200AMX00499000
	100単位	30200AMX00500000
	200単位	30200AMX00501000
販売開始		2020年12月

1. 警告

1.1 本剤は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素製剤であり、有効成分としてインコボツリヌストキシンAを含有している。本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮、下肢痙縮、及び慢性流涎以外には使用しないこと。

1.2 A型ボツリヌス毒素を緊張筋又は唾液腺以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがある。本剤は、講習を受け、本剤についての十分な知識と、原疾患及び本剤の施注手技に必要な十分な知識・経験のある医師のもとで投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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・イートン筋無力症候群等）［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。］

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

2.3 筋萎縮性側索硬化症患者［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。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分	インコボツリヌストキシンA注1)		
含有量（1バイアル中）	50単位注2)	100単位注2)	200単位注2)
添加剤	精製白糖4.7mg、人血清アルブミン1.0mg		

注1）A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

注2）1単位はマウス腹腔内投与 LD_{50} 値

3.2 製剤の性状

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
性状	白色の凍結乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる		
剤形	注射剤		
pH	本剤を生理食塩液に溶解した場合　5.0～7.0		
浸透圧比	本剤を生理食塩液4.0mLで溶解した場合、生理食塩液との浸透圧比約1.0		

4. 効能又は効果

〇上肢痙縮

〇下肢痙縮

〇慢性流涎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

5.1 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。

5.2 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。

5.3 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

〈慢性流涎〉

5.4 神経・筋疾患が原因となる慢性の流涎を有する患者に使用すること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、重症度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

5.6 慢性流涎の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

6. 用法及び用量

〈上肢痙縮〉

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1)]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 1）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

〈下肢痙縮〉

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2)]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 2）緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

〈慢性流涎〉

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 複数の適応に本剤を同時投与する場合には、それぞれの効能又は効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守すること。

- 上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与では、合計で 800 単位を上限とし、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。海外臨床試験において、上肢痙縮及び下肢痙縮に 400 単位から 200 単位ずつ増量し、合計 800 単位までを同時に投与した経験はあるが[1)]、国内臨床試験では、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を同時投与した経験はない。
- 上肢痙縮又は下肢痙縮と、慢性流涎に対して本剤を同時投与した経験はないため、同時投与は避けること。

7.2 本剤の力価（単位）は、A 型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B 型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。

7.3 他の A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の用法及び用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の投与後 12 週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。［10.2 参照］

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

7.4 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。［10.2 参照］

7.5 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.6 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。［14.2.2 参照］

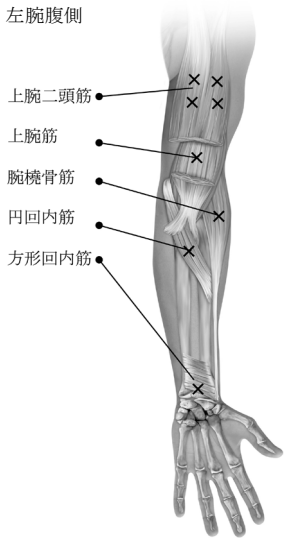
〈上肢痙縮〉

	投与筋	投与量[注1),注2)]（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25-100	1-2
	尺側手根屈筋	20-100	1-2
手指関節の屈曲	浅指屈筋	25-100	1-2
	深指屈筋	25-100	1-2

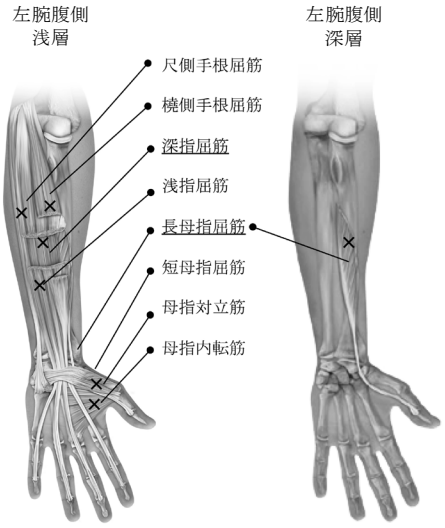
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25-100	1-3
	上腕二頭筋	50-200	2-4
	上腕筋	25-100	1-2
前腕の回内	方形回内筋	10-50	1
	円回内筋	25-75	1-2
母指関節の屈曲	長母指屈筋	10-50	1
	母指内転筋	5-30	1
	短母指屈筋又は母指対立筋	5-30	1

注 1）医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注 2）投与部位一カ所につき最大 1.0 mL が推奨されている。



×印：臨床試験での投与部位



×印：臨床試験での投与部位
下線：深層筋を示す

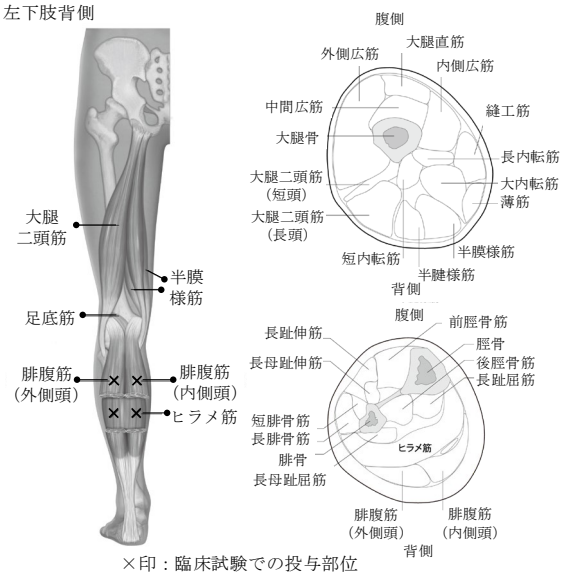
図　上肢痙縮関連筋

〈下肢痙縮〉

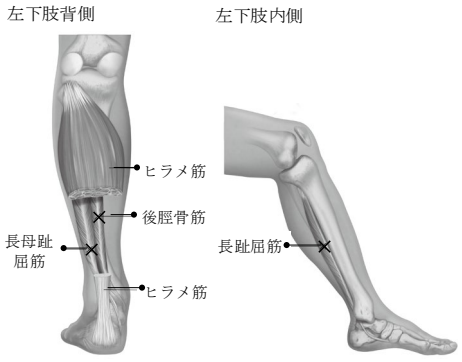
	投与筋	投与量[注3），注4)]（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
足関節の底屈（尖足）	腓腹筋（内側頭／外側頭）	50-200	2-6
	ヒラメ筋	50-200	2-4
足関節の回外（内反）／底屈（尖足）	後脛骨筋	50-150	2-3
足趾の屈曲	長趾屈筋	50-100	1-3
	長母趾屈筋	25-75	1-2

注 3）医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注 4）投与部位一カ所につき最大 1.0 mL が推奨されている。



×印：臨床試験での投与部位



×印：臨床試験での投与部位

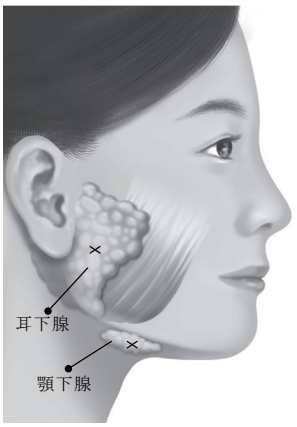
図　下肢痙縮関連筋

〈慢性流涎〉

7.7 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の同時投与は避けること。本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒

素製剤を同時投与した経験はない。［10.2 参照］

7.8 投与に際して、解剖学的ランドマーク又は超音波検査を用いて注意深く唾液腺（耳下腺、顎下腺）を同定すること。臨床成績等から超音波検査での同定を推奨する。



×印：臨床試験での投与部位

図　慢性流涎の投与対象唾液腺

7.9 投与対象唾液腺ごとの適切な投与量に留意すること。臨床成績等から、以下の投与量及び投与部位数が推奨されている。［14.1.6、14.2.3 参照］

投与対象唾液腺		投与量 注5)（単位）	投与部位数（部位）
耳下腺	右側	30	1
	左側	30	1
顎下腺	右側	20	1
	左側	20	1

注 5）施注用注射針は 27-30 G、12.5-13 mm 注射針が推奨されている。

7.10 患者の状態に応じて下表を参考に、本剤を減量することができる。［14.1.6、14.2.3 参照］

投与対象唾液腺		投与量 注5)（単位）	投与部位数（部位）
耳下腺	右側	22.5	1
	左側	22.5	1
顎下腺	右側	15	1
	左側	15	1

注 5）施注用注射針は 27-30 G、12.5-13 mm 注射針が推奨されている。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、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、使用すること。

- 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（一般的名称：インコボツリヌストキシン A）である。
- 本剤の投与は対症療法であり、その効果は上肢痙縮及び下肢痙縮では通常 12-16 週[2]、慢性流涎では通常 16 週[3-4]で消失し、投与を繰り返す必要がある。
- 本剤投与により、投与部位以外の筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。
- 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。［9.4、9.5 参照］
- 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出ること。

8.2 本剤投与後、無力症、筋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。

〈下肢痙縮〉

8.3 下肢の緊張筋への本剤投与に伴う活動性上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

〈慢性流涎〉

8.4 本剤の投与により口内乾燥があらわれることがあるため、患者又は介護者に対し本剤投与中は口腔内を清潔に保つように指導すること。

8.5 慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることから、本剤投与後は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に留意すること。本剤投与後にこれらの事象が発現した際には、本剤の効果が消失すると想定されるまでの期間は再投与を控えるとともに、再投与の可否は患者の状態を踏まえて慎重に検討すること。［11.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

9.1.1 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く）

治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。

〈慢性流涎〉

9.1.2 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者を除く）

治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から16週後まで避妊を考慮すること。［8.1、9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。［8.1、9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ダントロレンナトリウム水和物等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
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	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
唾液分泌抑制作用を有する薬剤 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	慢性流涎患者においては、過剰な唾液分泌抑制があらわれるおそれがあり、口内乾燥、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに唾液分泌抑制作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
他のボツリヌス毒素製剤 ［7.3、7.4、7.7参照］	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるので、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹、悪心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。

11.1.2 嚥下障害

嚥下障害（2.5%）、誤嚥性肺炎（0.2%）があらわれることがある。［8.5参照］

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		湿疹、紅斑、蕁麻疹、過角化	そう痒症、発疹
消化器	口内乾燥	便秘、口渇、唾液変性、味覚障害	悪心
筋骨格	筋力低下	四肢不快感、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、筋緊張低下	
精神神経系		麻痺、錯感覚、会話障害、頭痛、感覚鈍麻	血管迷走神経反応（一過性症候性低血圧、耳鳴、失神）
注射部位		皮下出血、注射部位内出血、筋肉内出血、疼痛	炎症、知覚異常、注射部位知覚低下、圧痛、注射部位腫脹、注射部位浮腫、紅斑、そう痒、感染、血腫、出血、挫傷
泌尿器		排尿後の尿滴下、頻尿、尿閉	
その他		構語障害、転倒、血中CK増加、靭帯捻挫、末梢性浮腫、倦怠感、蜂巣炎、無力症	軟部組織浮腫、腫脹、インフルエンザ様症状、上咽頭炎

13. 過量投与

13.1 症状

A型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与部位以外の筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある。

13.2 処置

投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺等）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は2℃～8℃に保存し、調製24時間以内に使用すること。

14.1.2 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。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。

14.1.3 溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。激しい撹拌を避けること。

14.1.4 混和後の溶液は清澄かつ無色であり微粒子を含まない液体である。混和後の溶液の外観が濁っていたり、沈降物又は浮遊物がある場合は使用しないこと。

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

14.1.5 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	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
50単位	0.25 mL	20単位/0.1 mL
	0.5 mL	10単位/0.1 mL
	1.0 mL	5.0単位/0.1 mL
	1.25 mL	4.0単位/0.1 mL
	2.0 mL	2.5単位/0.1 mL
	2.5 mL	2.0単位/0.1 mL
	4.0 mL	1.25単位/0.1 mL
	5.0 mL	1.0単位/0.1 mL

	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
100単位	0.5 mL	20単位/0.1 mL
	1.0 mL	10単位/0.1 mL
	1.25 mL	8.0単位/0.1 mL
	2.0 mL	5.0単位/0.1 mL
	2.5 mL	4.0単位/0.1 mL
	4.0 mL	2.5単位/0.1 mL
	5.0 mL	2.0単位/0.1 mL

	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
200単位	0.5 mL	40単位/0.1 mL
	1.0 mL	20単位/0.1 mL
	1.25 mL	16単位/0.1 mL
	2.0 mL	10単位/0.1 mL
	2.5 mL	8.0単位/0.1 mL
	4.0 mL	5.0単位/0.1 mL
	5.0 mL	4.0単位/0.1 mL

〈慢性流涎〉

14.1.6 本剤 100 単位を 2.0mL の日局生理食塩液を用いて溶解し、5.0 単位/0.1 mL 溶液を調製する。［7.9、7.10 参照］

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 皮膚に異常のある部位（感染、炎症等）には注射しないこと。

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

14.2.2 適用部位の筋肉内にのみ投与すること。［7.6 参照］

〈慢性流涎〉

14.2.3 唾液腺（耳下腺及び顎下腺）にのみ投与すること。［7.9、7.10 参照］

14.3 薬剤廃棄時の注意

残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）により失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。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かける、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）にかけて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合

すべて拭き取る。

(1) 溶解前の場合には 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いてから乾燥させる。

(2) 溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に 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いてから乾燥させる。

14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合

0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

14.4.3 本剤が眼に入った場合

大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈上肢痙縮〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象に、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成される国内第III相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された二重盲検期において、本剤各用量[注1)]又は対応するプラセボを複数の緊張筋に単回筋肉内投与したとき、主要評価項目である手関節の屈曲における Modified Ashworth Scale（MAS：筋痙縮の度合いを6段階で評価）のベースラインから投与12週後までの変化量に基づく時間曲線下面積は、下表のとおりであり、本剤400単位群、250単位群ともにプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた[5)]。

400 単位群		250 単位群	
本剤群（44 例）	プラセボ群（22 例）	本剤群（23 例）	プラセボ群（11 例）
MAS の変化量に基づく時間曲線下面積 a)			
-13.85 ± 1.560	-6.10 ± 2.006	-13.76 ± 1.789	-5.41± 2.188
群間差 a)			
-7.75 ± 2.322 [-12.39; -3.10] b)		-8.35 ± 2.593 [-13.64; -3.05] b)	
P=0.0014 c)		P=0.0031 c)	

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 95%信頼区間

c) 階層的手順（400 単位投与において本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた場合にのみ、250 単位投与における本剤群とプラセボ群と比較検定を行う）によって検証的検定を実施した。「手関節の屈曲の MAS スコアのベースライン値」を共変量とし、「施設」、「投与群」、及び「性別」を因子として、共分散分析を行った。

各評価時期の手関節の屈曲における MAS のベースラインからの変化量の推移は、下表のとおりであった。

	400 単位群		250 単位群	
	本剤群（44 例）	プラセボ群（22 例）	本剤群（23 例）	プラセボ群（11 例）
MAS a)				
投与前	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00
MAS 変化量 b) 群間差[95%信頼区間]				
投与 1 週後	-1.17 ± 0.117	-0.51 ± 0.150	-1.28 ± 0.164	-0.55 ± 0.201
	-0.66 ± 0.174 [-1.01; -0.31]		-0.73 ± 0.238 [-1.21; -0.24]	
投与 4 週後	-1.39 ± 0.167	-0.54 ± 0.215	-1.32 ± 0.191	-0.39 ± 0.233
	-0.85 ± 0.248 [-1.35; -0.35]		-0.92 ± 0.276 [-1.49; -0.36]	

投与6週後	-1.36 ± 0.165	-0.63 ± 0.212	-1.24 ± 0.178	-0.53 ± 0.217
	-0.73 ± 0.246 [-1.22; -0.24]		-0.72 ± 0.258 [-1.24; -0.19]	
投与8週後	-1.20 ± 0.148	-0.56 ± 0.190	-1.18 ± 0.179	-0.49 ± 0.219
	-0.63 ± 0.220 [-1.07; -0.19]		-0.69 ± 0.260 [-1.22; -0.16]	
投与12週後	-0.86 ± 0.150	-0.38 ± 0.193	-0.94 ± 0.162	-0.40 ± 0.198
	-0.48 ± 0.224 [-0.93; -0.03]		-0.54 ± 0.235 [-1.02; -0.06]	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

また、忍容性導入期又は二重盲検期に引き続いて実施した非盲検継続期において、本剤 400 単位[注 1)] を複数の投与筋に反復筋肉内投与したときの各投与の手関節の屈曲における MAS のベースライン（忍容性導入期又は二重盲検期における本剤投与開始時）からの変化量の推移は、下表のとおりであった。

	投与1回目	投与2回目	投与3回目
MAS 変化量[a)]			
投与前	-0.54 ± 0.78 (100)	-0.88 ± 0.69 (91)	-1.01 ± 0.69 (82)
投与 4 週後	-1.43 ± 0.78 (99)	-1.49 ± 0.74 (89)	-1.50 ± 0.69 (82)
投与 10-14 週後	-0.88 ± 0.69 (91)	-1.01 ± 0.69 (82)	—
投与 12 週後	—	—	-1.22 ± 0. 72 (82)

a) 平均値±標準偏差（例数）

二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤 400 単位群で 6.8%（3/44 例）及び 250 単位群で 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本剤投与時の主な副作用は、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）であった。

注 1）手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する緊張筋に本剤を合計 400 単位又は 250 単位分割投与した。

〈下肢痙縮〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象に、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成される国内第III相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された二重盲検期において、本剤 400 単位[注 2)] 又はプラセボを複数の緊張筋に単回筋肉内投与したとき、主要評価項目である足関節の底屈における MAS のベースラインから投与 12 週後までの変化量に基づく時間曲線下面積は、下表のとおりであり、本剤 400 単位群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた[b)]。

	本剤 400 単位群（104 例）	プラセボ群（104 例）
MAS の変化量に基づく時間曲線下面積[a)]	-8.40 ± 0.661	-5.81 ± 0.713
群間差[a)]	-2.59 ± 0.892 [-4.35; -0.83][b)]	
	P=0.0041[c)]	

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 95%信頼区間

c) 「足関節の底屈における MAS スコアのベースライン値」を共変量とし、「施設」、「投与群」、及び「性別」を因子として、共分散分析を行った。

各評価時期の足関節の底屈における MAS のベースラインからの変化量の推移は、下表のとおりであった。

	本剤 400 単位群（104 例）	プラセボ群（104 例）
MAS[a)]		
投与前	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00
MAS 変化量[b)] 群間差[95%信頼区間]		
投与 1 週後	-0.59 ± 0.065	-0.45 ± 0.070
	-0.13 ± 0.088 [-0.31; 0.04]	
投与 4 週後	-0.81 ± 0.070	-0.57 ± 0.076
	-0.24 ± 0.095 [-0.42; -0.05]	
投与 6 週後	-0.91 ± 0.076	-0.62 ± 0.082
	-0.30 ± 0.103 [-0.50; -0.09]	
投与 8 週後	-0.81 ± 0.071	-0.52 ± 0.076
	-0.28 ± 0.096 [-0.47; -0.10]	
投与 12 週後	-0.46 ± 0.059	-0.34 ± 0.064
	-0.11 ± 0.079 [-0.27; 0.04]	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

また、忍容性導入期又は二重盲検期に引き続いて実施した非盲検継続期において、本剤 400 単位[注 2)] を複数の投与筋に反復筋肉内投与したときの各投与の足関節の底屈における MAS のベースライン（忍容性導入期又は二重盲検期における本剤投与開始時）からの変化量の推移は、下表のとおりであった。

	投与 1回目	投与 2回目	投与 3回目
MAS変化量[a)]			
投与前	-0.32 ± 0.53 (202)	-0.51 ± 0.63 (190)	−0.60 ± 0.65 (184)
投与4週後	-1.05 ± 0.75 (201)	−1.16 ± 0.77 (188)	−1.18 ± 0.73 (182)
投与10-14週後	-0.51 ± 0.63 (190)	−0.60 ± 0.65 (184)	—
投与12週後	—	—	−0.83 ± 0.77 (182)

a) 平均値±標準偏差（例数）

二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤400単位群で5.8%（6/104例）、プラセボ群は4.8%（5/104例）であった。本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用は、筋力低下 2.4%（5/212 例）、四肢不快感、便秘、転倒、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 0.9%（2/212 例）であった。

注 2）腓腹筋（内側頭及び外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋に加え、治療が必要な場合は長趾屈筋、長母趾屈筋に本剤を合計400単位分割投与した。

〈慢性流涎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

神経・筋疾患に関連する慢性流涎が認められる成人の慢性流涎患者を対象に国内第Ⅲ相試験を実施した。本試験はグループA及びグループBで構成され、グループAはパーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象とし、グループBはより広範な慢性流涎患者を対象とした[注3)]。非盲検、非対照デザインとし、本剤100単位を唾液腺内[注4)]に16±2週の投与間隔で3回投与した[3)]。

主要評価項目であるグループAにおける1回目投与4週後の安静時唾液分泌量（uSFR）[注5)]のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差（MMRM解析）［95%信頼区間］）は-0.08±0.01［-0.10; -0.06］g/min（56例）であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した閾値-0.04 g/minを下回った。グループAにおける1回目投与16週後までのuSFRのベースラインからの変化量、並びにグループA及びグループBの被験者による1回目投与16週後までのGlobal impression of change scale（GICS：全般印象度の変化スケール）[注6)]は下表のとおりであった。

	uSFR （g/min）[a)]	uSFRの 変化量[b), c)]	GICS[d), e)]	
			グループA	グループB
ベースライン	0.21 ± 0.19 (57)	-	-	-
投与1週後	-	-	0.46 ± 0.13 (57) [0.20; 0.71]	0.68 ± 0.15 (34) [0.37; 0.98]
投与4週後	0.14 ± 0.15 (56)	-0.08 ± 0.01 ［-0.10; -0.06］	0.52 ± 0.16 (56) [0.20; 0.84]	0.82 ± 0.15 (32) [0.53; 1.12]
投与8週後	0.15 ± 0.15 (55)	-0.07 ± 0.01 ［-0.09; -0.05］	0.31 ± 0.16 (55) [-0.02; 0.63]	0.75 ± 0.19 (33) [0.38; 1.13]
投与12週後	0.16 ± 0.18 (55)	-0.06 ± 0.01 ［-0.08; -0.03］	0.60 ± 0.13 (55) [0.34; 0.86]	0.46 ± 0.20 (33) [0.05; 0.86]
投与16週後	0.15 ± 0.14 (54)	-0.07 ± 0.01 ［-0.09; -0.04］	0.54 ± 0.14 (54) [0.25; 0.82]	0.66 ± 0.19 (30) [0.26; 1.05]

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 上段：最小二乗平均値±標準誤差、下段：95%信頼区間

c) 評価時点を固定効果、ベースライン時のuSFRを共変量とし、被験者内の分散共分散構造をUnstructuredと仮定し自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRMに基づく。

d) 上段：最小二乗平均値±標準誤差（例数）、下段：95%信頼区間

e) 検査時点を固定効果、DSFS合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造をUnstructuredと仮定し自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRMに基づく。

また、グループAにおける2回目及び3回目投与時のuSFRのベースライン（1回目投与前）からの変化量、並びにグループA及びグループBにおけるGICSは下表のとおりであった。

	uSFR （g/min）	uSFRの 変化量	GICS	
			グループA	グループB
投与2回目4週後	0.12 ± 0.13 (48)	-0.10 ± 0.13	0.60 ± 0.96 (48)	0.71 ± 1.00 (24)
投与2回目16週後	0.12 ± 0.14 (48)	-0.09 ± 0.15	0.52 ± 0.99 (48)	0.73 ± 0.88 (22)
投与3回目4週後	0.10 ± 0.10 (48)	-0.12 ± 0.14	0.44 ± 1.07 (48)	0.76 ± 1.04 (21)
投与3回目16週後	0.12 ± 0.16 (46)	-0.10 ± 0.13	0.50 ± 1.03 (46)	0.63 ± 1.07 (19)

平均値±標準偏差（例数）

本試験の全投与期間における副作用の発現頻度[注7)]は21.7%（20/92 例）、主な副作用は口内乾燥 8.7%（8/92 例）、嚥下障害8.7%（8/92例）、及び口渇3.3%（3/92例）であった。

［5.5参照］

注 3）本剤を投与した 92 例の慢性流涎の原因と推定される原疾患の内訳は、グループAは、パーキンソン病が51例、非定型パーキンソニズムが4例、脳卒中後が3例、グループBは、パーキンソン病が25例、筋ジストロフィーが3例、筋萎縮性側索硬化症が2例、先天性ミオパチーが1例、多発性硬化症が1例、非定型パーキンソニズムが1例、脳性麻痺が1例であった。いずれのグループもスクリーニング時の 12 週以上前から流涎症状が一定以上（Drooling Severity and Frequency Scaleの合計スコアが6以上、かつ重症度及び頻度の各スコアが2以上）の患者を対象とし、嚥下機能が一定以下の患者、誤嚥性肺炎の既往を2回以上有する患者、既往歴を1回有する者で再発のリスクが高いと治験担当医師が判断する患者、又は全身性の神経筋接

合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群等）は除外した。

注 4）本剤 100 単位を 3:2 の割合で分割し、両側の耳下腺及び顎下腺に片側 1 ヵ所ずつ投与した。本剤投与後に中等度以上の口内乾燥が発現し、かつ投与量の減量が必要と治験担当医師が判断した場合は本剤 75 単位への減量が可能とし、2 回目投与時に減量した場合、3 回目投与時には治験担当医師の判断により本剤 100 単位投与に戻すことも可能とした。

注 5）グループ A のみ uSFR を測定した。

注 6）前回本剤を投与したときと比べた本剤の投与による全般的な状態の変化を 7 段階（−3～+3）で評価した。被験者が回答できない場合は介護者が評価した。

注 7）グループ A 及び B を併合した集団の副作用発現頻度を示す。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

成人のパーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者[注 8)]を対象に、主要評価期及び継続投与期から構成される海外第Ⅲ相試験を実施した[4)]。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された主要評価期では、本剤 75 単位、100 単位、又はプラセボを単回唾液腺内投与[注 9)]し、継続投与期では本剤 75 単位又は 100 単位を 16±2 週の投与間隔で 3 回唾液腺内投与した。主要評価項目は投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び投与 4 週後の被験者の評価による GICS[注 10)]の co-primary endpoints とし、ある用量で 2 つの主要評価項目がいずれも検証された場合に当該用量の有効性が検証されたと解釈することとした。

uSFR のベースラインから投与 4 週後までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）、及び投与 4 週後の被験者による GICS（最小二乗平均値±標準誤差）は下表のとおりであり、本剤 100 単位群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた[4)]。本剤 75 単位投与群では、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。

投与群	uSFR（g/min）[a)]		uSFR の変化量[b), c)]	プラセボ群との群間差[c), d)]	p 値[e)]
	ベースライン	投与 4 週後			
プラセボ群	0.38 ± 0.23 (36)	0.36 ± 0.19 (36)	-0.04 ± 0.03	-	-
本剤 100 単位群	0.40 ± 0.27 (74)	0.27 ± 0.18 (73)	-0.13 ± 0.02	-0.09 [-0.15; -0.03]	0.004
本剤 75 単位群	0.42 ± 0.28 (74)	0.36 ± 0.25 (73)	-0.06 ± 0.02	-0.02 [-0.08; 0.04]	0.542

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、性別、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、uSFR のベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

d) 上段：最小二乗平均値、下段：95%信頼区間

e) 有意水準両側 0.05

投与群	投与 4 週後の GICS スコア[a), b)]	プラセボ群との群間差[b), c)]	p 値[d)]
プラセボ群	0.67± 0.19	-	-
本剤 100 単位群	1.25± 0.14	0.58 [0.22; 0.94]	0.002
本剤 75 単位群	1.02± 0.15	0.35 [-0.01; 0.71]	0.055

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、性別、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、DSFS のベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

c) 上段：最小二乗平均値、下段：95%信頼区間

d) 有意水準両側 0.05

主要評価期の uSFR のベースラインからの変化量及び GICS の推移は下表のとおりであった。

	プラセボ群		本剤 100 単位群		本剤 75 単位群	
	uSFR[a)]	uSFR の変化量[b), c)]	uSFR[a)]	uSFR の変化量[b), c)]	uSFR[a)]	uSFR の変化量[b), c)]
ベースライン	0.38 ± 0.23 (36)	-	0.40 ± 0.27 (74)	-	0.42 ± 0.28 (74)	-
投与 4 週後	0.36 ± 0.19 (36)	−0.04 ± 0.03 [−0.08; 0.01]	0.27 ± 0.18 (73)	−0.13 ± 0.02 [−0.16; −0.09]	0.36 ± 0.25 (73)	−0.06 ± 0.02 [−0.09; −0.02]
投与 8 週後	0.39 ± 0.21 (35)	−0.01 ± 0.02 [−0.06; 0.04]	0.27 ± 0.20 (72)	−0.13 ± 0.02 [−0.17; −0.10]	0.33 ± 0.24 (72)	−0.08 ± 0.02 [−0.12; −0.05]
投与 12 週後	0.37 ± 0.20 (35)	−0.02 ± 0.03 [−0.07; 0.03]	0.29 ± 0.19 (72)	−0.12 ± 0.02 [−0.15; −0.08]	0.32 ± 0.23 (70)	−0.10 ± 0.02 [−0.13; −0.07]
投与 16 週後	0.39 ± 0.22 (34)	−0.01 ± 0.03 [−0.06; 0.05]	0.29 ± 0.18 (72)	−0.11 ± 0.02 [−0.15; −0.08]	0.37 ± 0.25 (68)	−0.06 ± 0.02 [−0.09; −0.02]

単位：g/min

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 上段：最小二乗平均値±標準誤差、下段：95%信頼区間

c) 投与群、検査時点、検査時点と投与群の交互作用を固定効果、uSFR のベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

	プラセボ群	本剤 100 単位群	本剤 75 単位群
	GICS[a), b)]	GICS[a), b)]	GICS[a), b)]
投与 1 週後	0.48 ± 0.13 (36) [0.23; 0.73]	0.75 ± 0.09 (74) [0.58; 0.93]	0.54 ± 0.09 (74) [0.37; 0.72]

投与 2 週後	0.64 ± 0.14 (35) [0.36; 0.91]	0.90 ± 0.10 (74) [0.71; 1.09]	0.72 ± 0.10 (74) [0.53; 0.91]
投与 4 週後	0.48 ± 0.15 (36) [0.19; 0.78]	1.04 ± 0.11 (73) [0.83; 1.24]	0.83 ± 0.11 (73) [0.62; 1.04]
投与 8 週後	0.28 ± 0.16 (35) [−0.03; 0.58]	1.09 ± 0.11 (72) [0.88; 1.31]	0.88 ± 0.11 (72) [0.67; 1.10]
投与 12 週後	0.37 ± 0.17 (36) [0.04; 0.69]	1.00 ± 0.12 (72) [0.77; 1.22]	0.79 ± 0.12 (70) [0.56; 1.02]
投与 16 週後	0.22 ± 0.17 (35) [−0.11; 0.55]	0.72 ± 0.12 (72) [0.49; 0.95]	0.34 ± 0.12 (68) [0.11; 0.58]

a) 上段：最小二乗平均値±標準誤差（例数）、下段：95%信頼区間

b) 投与群、検査時点、検査時点と投与群の交互作用を固定効果、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

主要評価期における副作用の発現頻度は本剤 100 単位群 8.1%（6/74 例）、本剤 75 単位群 9.5%（7/74 例）、プラセボ群 8.3%（3/36 例）であった。主要評価期における本剤 100 単位群の主な副作用は口内乾燥 2.7%（2/74 例）であり、本剤 75 単位群の主な副作用は口内乾燥 5.4%（4/74 例）及び嚥下障害 2.7%（2/74 例）であった。また、全投与期間における本剤 100 単位群の主な副作用は口内乾燥 11.0%（10/91 例）及び嚥下障害 3.3%（3/91 例）であり、本剤 75 単位群の主な副作用は口内乾燥 6.7%（6/89 例）、嚥下障害 3.4%（3/89 例）、及び会話障害 3.4%（3/89 例）であった。［5.5 参照］

注 8) 本剤を投与した 184 例の慢性流涎の原因と推定される原疾患の内訳は、パーキンソン病が 130 例、非定型パーキンソニズムが 16 例、脳卒中後が 35 例、及び外傷性脳損傷後が 5 例であった。スクリーニング時の 12 週以上前から流涎症状が一定以上（Drooling Severity and Frequency Scale の合計スコアが 6 以上、かつ重症度及び頻度の各スコアが 2 以上）の患者を対象とし、嚥下機能が一定以下の患者、複数回の誤嚥性肺炎の既往歴がある患者、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・イートン筋無力症候群等）は除外した。

注 9) 本剤 75 単位、又は 100 単位を 3:2 の割合で分割し、両側の耳下腺及び顎下腺に片側 1 カ所ずつ投与した。有害事象が発現した場合は継続投与期の 2 回目又は 3 回目投与時に投与量を 25%減量することを 1 回に限り可能とした。

注 10) 前回本剤を投与したときと比べた本剤の投与による全般的な状態の変化を 7 段階（−3～+3）で評価した。被験者が回答できない場合は介護者が評価した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インコボツリヌストキシン A は、末梢神経筋接合部における神経終末内で Synaptosomal Associated Protein 25（SNAP-25）を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリンの放出を抑制する。

痙縮に対し、本剤は、神経筋接合部のコリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出を阻害することにより筋弛緩作用を示すと考えられる[7]。

慢性流涎に対し、本剤は、副交感神経のコリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出を阻害し、唾液腺において水及び電解質の分泌を阻害することにより、唾液分泌抑制作用を示すと考えられる[8]。

18.2 筋弛緩作用

マウスの後肢腓腹筋に本剤を単回投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた[9]。

サルの左中臀筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中臀筋活動電位は投与 1～2 週後に最も抑制された後、投与 36 週後には投与前の値まで回復が認められた[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インコボツリヌストキシン A（IncobotulinumtoxinA）

性状

白色の凍結乾燥製剤であり、溶解後に無色澄明な液となる。

本質

インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質（分子量：148,171.49）である。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

21.3 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

22. 包装

〈ゼオマイン筋注用 50 単位〉

50 単位× 1 バイアル

〈ゼオマイン筋注用 100 単位〉

100 単位× 1 バイアル

〈ゼオマイン筋注用 200 単位〉

200 単位× 1 バイアル

23. 主要文献

1) Wissel J, et al.：Neurology 2017; 88 (14): 1321-8.

2) 社内報告：海外臨床試験. 2020.（2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.3.5.1）

3) 社内報告：国内第 III 相試験（慢性流涎）. 2025.（年月日承認、CTD2.7.3.5）

4) 社内報告：海外第 III 相試験（慢性流涎）. 2025.（年月日承認、CTD2.7.3.5）

5) Masakado Y, et al.：J Neurol. 2020; 267(7): 2029-41.

6) 社内報告：国内第 III 相試験（下肢痙縮）. 2021.

7) Arnon SS, et al.：JAMA. 2001; 285: 1059-70.

8) Shan XF, et al.：Int J Oral Sci. 2013; 5: 217-23.

9) 社内報告：筋麻痺作用（マウス）. 2020.（2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.2）

10) 社内報告：筋麻痺作用（サル）. 2020.（2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ

〒100-8585　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号

フリーダイヤル　0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入元）

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号

ゼオマイン®/XEOMIN® is the registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Frankfurt, Germany

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

慢性流涎

1.8.2.2 設定根拠

慢性流涎は、嚥下する唾液の量に比して分泌される唾液の量が過多となることで、慢性的に口腔からよだれが流れ出る疾患である。慢性流涎は神経系疾患、唾液の分泌過剰、感覚機能障害、又は解剖学的機能不全（不正咬合など）によって引き起こされる [1)]。特に神経系疾患による慢性流涎が多く、原因となる神経系疾患としては、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）、筋ジストロフィーなどが知られている [1)~6)]。唾液の分泌過剰には、口腔感染症などの炎症や薬剤（抗精神病薬、抗けいれん薬など）による副作用が知られている [1)]。

慢性流涎は患者本人及びその介護者に対して種々の負の影響を与えている。慢性流涎患者は、恥ずかしさによる社会的孤立、衛生上の問題（悪臭、衣服・周辺機器への付着）、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の難しさに苦しんでいる [2)、7)~10)]。介護者は流涎に起因して、介護負担の増加、不安やうつにより介護者自身の生活の質（Quality of life：QoL）の低下に苦しんでいる [10)]。さらに、慢性流涎により引き起こされる誤嚥性肺炎は、生命予後に重大な影響を及ぼす可能性がある [3)、11)~13)]。

唾液の分泌は交感神経及び副交感神経により調節されている。交感神経が興奮すると、アドレナリン作動性神経終末からノルアドレナリンが放出され、たん白質の分泌が促進される。一方、副交感神経が興奮すると、コリン作動性神経終末からアセチルコリンが放出され、水及び電解質の分泌が促進される [14)、15)]。A 型ボツリヌス毒素製剤である NT 201（本剤）は、コリン作動性神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害し、唾液腺において水及び電解質の分泌を低下させることにより、唾液分泌の抑制効果を示す。

本剤は欧米販売名「XEOMIN®」として、2005 年にドイツで最初に承認され、現在、欧州では成人における眼瞼痙攣・片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、及び神経障害による慢性流涎に対する効能・効果で、米国では成人における眼瞼痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、慢性流涎、及び眉間の皺に対する効能・効果で承認されている。

慢性流涎については、米国では 2018 年 7 月に FDA より「慢性流涎（Chronic Sialorrhea）」の適応にて、欧州（英国、独国、仏国を含む）では 2019 年 5 月に EMA より「神経系疾患による慢性的な流涎症状（流涎）［chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders.］」の適応にて承認されている。さらに、米国では 2020 年 12 月に小児の慢性流涎への適応追加が承認されている。

海外での承認状況は表 1.8-1 のとおりである。

表 1.8-1 海外の承認状況

承認国 承認時期	効能・効果	用法・用量
米国 2018 年 7 月 2020 年 12 月 （小児への効能追加）	慢性流涎（2 歳以上） Chronic Sialorrhea in patients 2 years of age and older	推奨投与量は 1 回当たり 100 U（耳下腺 1 ヵ所当たり 30 U、顎下腺 1 ヵ所当たり 20 U）とし、投与間隔は 16 週間以上とする。 The recommended total dose is 100 units per treatment session consisting of 30 units per parotid gland and 20 units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks
ドイツ、フランス、英国 2019 年 5 月	神経疾患による慢性的な流涎症状（流涎） Chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders	推奨投与量は 1 回当たり 100 U とする。1 回当たりの投与量は 100 U を超えないこと。投与間隔は 16 週間以上とする。 The recommended dose is 100 units per treatment session. This maximum dose should not be exceeded. The period between each treatment session should be at least 16 weeks

本邦では、本剤の慢性流涎に対する有効性及び安全性は、海外 3090 試験及び国内 301 試験を評価資料として評価した。以下に各試験の結果要約を示す。

（1）慢性流涎患者を対象とした海外第 III 相試験（海外 3090 試験）

海外 3090 試験は、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験であり、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象に、プラセボと比較して NT 201 の異なる 2 用量（75 U 又は 100 U）の有効性と安全性を評価した。本治験は、二重盲検主要評価期（Main period：MP）の 1 サイクルと継続投与期（Extension period：EP）の 3 サイクル（1 サイクル＝治験薬投与＋観察期間）からなり、投与間隔は 16 週間（許容範囲：14～18 週間）、総観察期間は 64 週間（許容範囲：56～72 週間）とした［2.7.3.1.1.1 項］。

主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、NT 201 100 U 群で−0.13 ± 0.026、プラセボ群で−0.04 ± 0.033 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は−0.09 ± 0.031（95%信頼区間：−0.15、−0.03）であり、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な uSFR の減少を認めた（P=0.004）。副次評価項目である投与 8 及び 12 週後の uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（MMRM 解析）についても、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な uSFR の減少を認めた。もう一つの主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、NT 201 100 U 群で 1.25 ± 0.144、プラセボ群で 0.67 ± 0.186 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は 0.58 ± 0.183（95%信頼区間：0.22、0.94）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差を認めた（P=0.002）。副次評価項目である投与 1、2、8、及び 12 週後の被験者（被験者が回答

できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値（MMRM 解析）は、いずれの検査時点でも改善方向の値を示し、投与 8 及び 12 週後では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった。その他の評価項目［介護者の評価による GICS、DSFS 及び mROMP drooling（流涎症状）］も、一貫して被験者の流涎の改善を支持する結果であった。2 回目投与以降も単回投与と同様の治療効果を認めた［2.5.4.2.1 項］。

MP の有害事象及び副作用の発現割合に、NT 201 投与群とプラセボ群で特筆すべき差はなかった。EP では、投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。治験期間全体で、重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は会話障害及び嚥下障害（各 1 名）であったが、いずれも転帰は回復であった。NT 201 投与時の安全性及び忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性上の懸念はなかった［2.7.6.1.6 項］。

（2）慢性流涎患者を対象とした国内試験（国内 301 試験）

国内 301 試験は、非盲検、非対照、単群、多施設共同試験であり、本邦における成人の慢性流涎患者を対象に、NT 201 100 U の有効性及び安全性を評価した。本治験は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象としたグループ A と、安全性評価を主な目的に、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B で構成した。グループ A 及びグループ B 共に、NT 201 100 U を 3 回投与した。投与間隔は 16 週間（許容範囲：14～18 週間）、総観察期間は 48 週間（許容範囲：42～54 週間）とした［2.7.3.1.1.2 項］。

主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は−0.08 ± 0.009（95%信頼区間：−0.10、−0.06）であり、事前に設定した有効性評価基準（1 回目投与 4 週後の uSFR の変化量の 95%信頼区間の上限が閾値である−0.04 g/min を下回る）を満たしたことから、主要評価項目を達成した。副次評価項目について、いずれの検査時点でも、uSFR は同程度の減少を認めた。被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は、グループを併合した集団及びいずれのグループでも、改善方向の値を示した。DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）は、グループを併合した集団及びいずれのグループでも、減少（改善）を認めた。mROMP drooling スコアも減少（改善）を認めた。2 回目投与以降も単回投与と同様の治療効果を認めた［2.5.4.2.2 項］。

安全性では、有害事象として発現割合が高く、かつ治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は口内乾燥及び嚥下障害であった。重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）で、重篤な副作用（PT）は嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった。2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は嚥下障害［6.5%（6/92 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。治験中止に至った副作用（PT）は嚥下障害［6.5%（6/92 名）］、誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］、及び口内乾燥［1.1%（1/92 名）］であった。2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象は誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。重症度が高度の副作用はなかった。特に注目すべき有害

事象でよくみられたのは遠隔筋への影響及び口内乾燥に関連する事象であった。本治験でよくみられた口内乾燥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎は、NT 201 を唾液腺内に投与した際に発現することを予測していた事象であった。本治験の安全性の結果に、既存の安全性プロファイルと比較して、予期せぬものはなかった［2.7.6.2.6 項］。

1.8.2.3　慢性流涎適応において ALS 患者を禁忌としない理由

本剤は筋弛緩作用を有するために、筋肉内投与により ALS 患者の病態を悪化させる可能性があり、既承認の上肢痙縮及び下肢痙縮の適応では ALS 患者を禁忌としている。その一方で、慢性流涎では、原因疾患の一つとして ALS が知られており、本適応症の追加承認後、本剤による慢性流涎の治療が必要とされる患者が存在する。

国内 301 試験で ALS 患者 2 名を組み入れた結果、いずれの ALS 患者にも中止に至った有害事象を認めず、その他の PT 別の有害事象及び副作用に特筆すべき傾向はなかった［2.7.4.5.1.5 項］。

ALS の慢性流涎患者を対象にしたボツリヌス毒素製剤の臨床試験、臨床報告及び総説 [16)-23)]がある。代表的な臨床試験成績を下記に示すが、ALS に特異的な副作用は報告されていない。

- Paracka 等 [16)]は、「ALS 患者 14 名に XEOMIN®（両側耳下腺に 100 単位、両側顎下腺に 50 単位）を投与した結果、唾液分泌量（uSFR）、drooling frequency scale 及び drooling severity scale は投与 4 週後及び 8 週後に有意に減少した。嚥下機能に変化はなく、有害事象は 認められなかった」と報告している。
- Guidubaldi 等 [19)]は、「ALS 患者 15 名とパーキンソン病患者 12 名の重度の流涎患者を対象に、A 型ボツリヌス毒素製剤（Dysport®）と B 型ボツリヌス毒素製剤（Nerobloc®）の無作為化比較試験を実施し、両製品ともに唾液分泌量の改善及び主観的評価の有意な効果が認められた。副作用は唾液量の変化による口渇（26.8%）、粘性唾液（14.6%）であった」と報告している。
- Singh 等 [21)]は、「筋ジストロフィー、封入体筋炎、原発性側索硬化症、ALS、脊髄性筋萎縮症等の流涎患者 25 名を対象に A 型ボツリヌス毒素製剤 20～30 単位を投与した臨床報告では、 投与 4 週後及び 6 週後の drooling thickness score が、投与前に比べ有意に減少し、有害事象は 認められなかった」と報告している。
- Weikamp 等 [23)]は、「ALS 患者 10 名に A 型ボツリヌス毒素製剤（Dysport®）を投与した結果、投与後 4 週～12 週まで有効であり、重篤な副作用はなかった」と報告している。

本剤は投与局所で効果を発現することから、唾液腺内に投与する慢性流涎治療では本剤投与による ALS 患者の病態への影響は小さいと考えられる。

また、米国の添付文書、欧州の SmPC、及び CCDS では、ALS 患者は禁忌（CONTRAINDICATIONS）ではなく、「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」又は「4.4 Special Warnings and Precautions for Use」に注意として記載されている。

以上、国内治験成績、文献情報、及び海外における承認情報を踏まえて、慢性流涎適応では ALS 患者を禁忌としないこととした。なお、ALS 患者の投与実績は限られていること、有害事象

が発現した場合に重篤な転帰に至る可能性があることから、「9.1.2 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者を除く）」を設定し、注意喚起することとした。

1.8.2.4　まとめ

パーキンソン病、非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象とした海外 3090 試験では、有効性の主要評価項目である投与 4 週後の uSFR の変化量及び GICS において、NT 201 100 U 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めた。NT 201 100 U 投与時の安全性及び忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性上の懸念はなかった［2.7.6.1.6 項］。海外 3090 試験と同一の患者集団に加えて、本邦で治療対象となりうる患者集団（脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィーなど）を対象とした国内 301 試験において、海外 3090 試験成績を支持する NT 201 100 U の有効性及び安全性を確認できた［2.7.6.2.6 項］。また、海外 3090 試験及び国内 301 試験の部分集団解析及び内因性要因別の有害事象の結果より、NT 201 の投与により、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず流涎症状の改善を認め、安全性に関する新たな懸念は認めなかった［2.7.3.3.3.1 項］［2.7.4.5.1 項］。

以上より、NT 201 は幅広い疾患を原因とする慢性流涎に対して適応可能と考え、NT 201 の効能・効果を、米国と同様に慢性流涎の原因と推定される疾患を限定しない「慢性流涎」とした。

1.8.2.5　参考文献

1. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. Am Fam Physician. 2004;69(11):2628-34.
2. Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH; Cereral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.
3. 日本神経治療学会. 標準的神経治療ボツリヌス治療. 神経治療. 2013;30(4):473-94.
4. Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, Mir P. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. Neurol Sci. 2015;36(2):275-9.
5. Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-21.
6. Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. Front Neurol. 2020;11:513.
7. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. Parkinsonism and Related Disorders. 2014;20(11):1109-18.
8. Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson C 4th, et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(7):475-7.

9. Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2023;9:100223.
10. Ozdilek B, Gunal DI. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):478-83.
11. Raval TH, Elliott CA. Botulinum toxin injection to the salivary glands for the treatment of sialorrhea with chronic aspiration. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(2):118-22.
12. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. Toxins (Basel). 2020;12(11):691.
13. Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, Willemsen MA, Jongerius PH. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. Eur J Pediatr. 2012;171(3):409-14.
14. 杉谷　博士. 唾液腺からの水とタンパク質の分泌の仕組み. 歯科学報. 2010;110(6):800-805.
15. 谷村 明彦, 東城 庸介. 唾液分泌とシグナルトランスダクション. 日薬理誌. 2006;127(4):249-255.
16. Lejla Paracka, Katja Kollewe, Martin Klietz, Susanne Petri, Dirk Dressler. Journal of Neural Transmission. IncobotulinumtoxinA for hypersalivation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an open-label single-centre study. 2019;126:1341-1345.
17. Banfi Paolo, Nicola Ticozzi, Agata Lax, Giulia Andrea Guidugli, Antonello Nicolini, Vincenzo Silani. A Review of Options for Treating Sialorrhea in Amyotrophic Lateral Sclerosis.Respir Care 2015;60(3):446–454.
18. Garuti Giancarlo, Fabrizio Rao, Viviana Ribuffo, Valeria A Sansone. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease. 2019;9: 19–26
19. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. Mov Disord.2011; 1;26(2):313-9.
20. Oliveira Filho AF, Silva GA, Almeida DM. Application of botulinum toxin to treat sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis patients: a literature review. einstein. 2016;14(3):431-4.
21. Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions.Frontiers in Neurology. 2020; 11(513)
22. Waseem A. Abboud, Sahar Nadel, Sharon Hassin-Baer, Abigail Arad, Alex Dobriyan, Ran Yahalom.Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Injections into the Salivary Glands for the Treatment of Drooling. IMAJ. 2019; 21:116-119.
23. Weikamp JG, Schinagl DA, Verstappen CC, Schelhaas HJ, de Swart BJ, Kalf JG. Botulinum toxin-A injections vs. radiotherapy for drooling in ALS. Acta Neurol Scand. 2016; 134:224–231.

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

1.8.3.2　設定根拠

（1）用量の設定根拠

海外 3090 試験では、有効性の主要評価項目である投与 4 週後の uSFR の変化量及び GICS において、NT 201 100 U 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めたが、NT 201 75 U 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった。NT 201 投与による新たな安全性の懸念はなく、NT 201 100 U 群と NT 201 75 U 群で有害事象の発現割合は同程度であり、用量の増加に伴う安全性の問題もなかった［2.7.3.4.2 項］。海外 3090 試験の結果をもとに、米国では 2018 年、欧州では 2019 年に、100 U の承認用量で NT 201 の慢性流涎に対する適応が承認された。

国内 301 試験の用量設定において、唾液分泌抑制の作用メカニズムや、他の適応症でこれまでに実施した NT 201 の臨床試験では有効性及び安全性に民族差はなかったことなどから、慢性流涎に対する NT 201 の投与は内因性民族的要因による影響を受けにくいと考えた。また、慢性流涎の治療薬、パーキンソン病や脳卒中の診断又は疾患定義などの外因性民族的要因の異同もないと考えた。以上から、有効性に関する用量反応性及び海外 3090 試験で確認した安全性プロファイルを日本人に外挿可能と考え、国内 301 試験の NT 201 の用量を米国及び欧州での承認用量と同じ 100 U とした［2.7.3.4.2 項］。

国内 301 試験で慢性流涎患者に NT 201 100 U を投与した結果、海外 3090 試験と同程度の流涎症状の改善を認め、安全性に関する新たな懸念はなかったことから、本邦における NT 201 の最大用量を 100 U とすることは妥当であると考えた。海外 3090 試験及び国内 301 試験では、本剤 100 U を分割して耳下腺及び顎下腺に投与したことから、「通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射する。」と設定した。また、海外 3090 試験及び国内 301 試験では、口内乾燥の発現等に伴う減量を必要とした被験者がいたことから、100 U よりも低い用量を選択する可能性を考慮し、「患者の状態により適宜減量する」ことを付記した［2.7.3.4.2 項］。

（2）投与間隔の設定根拠

海外 3090 試験では、投与間隔別（14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下、18 週間超）の部分集団解析において、NT 201 100 U 群の 2 回目投与 4 週後の uSFR のベー

スラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−0.17（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−0.14（n=63）、18 週間超で 0.04（n=4）であった。3 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−0.24（n=23）、16 週間以上 18 週間以下で−0.14（n=60）、18 週間超で−0.23（n=1）であった。NT 201 の投与により、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満又は 16 週間以上 18 週間以下のいずれにおいても、uSFR は減少した。また、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は投与間隔によらず改善方向の値を示し、DSFS の合計スコアは投与間隔によらず減少（改善）した［2.7.3.3.3.10 項］。安全性については、投与回ごと及び反復投与全体で、投与間隔が 16 週間以上と 16 週間未満で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差はなく、また、投与間隔が 16 週間未満での PT 別の有害事象及び副作用の発現状況にも特筆すべき傾向はなかった［2.7.4.2.1.1.5 項］。これらの結果を踏まえて、FDA 及び EMA より、1 回当たり推奨投与量を 100 U、投与間隔は 16 週間以上で、承認が得られている。

国内 301 試験では、投与間隔別（14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下）の部分集団解析において、2 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−0.11（n=14）、16 週間以上 18 週間以下で−0.09（n=34）であった。3 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−0.07（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−0.16（n=27）であった。NT 201 の投与により、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満又は 16 週間以上 18 週間以下のいずれにおいても、uSFR は減少した。また、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は投与間隔によらず改善方向の値を示し、DSFS の合計スコアは投与間隔によらず減少（改善）した［2.7.3.3.3.10 項］。また、投与回ごと及び反復投与全体で、投与間隔が 16 週間未満の場合に有害事象又は副作用の発現割合が高くなる傾向はなく、投与間隔が 16 週間未満での PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［2.7.4.2.1.1.5 項］。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、投与間隔によらず、NT 201 投与による流涎症状の改善（uSFR の減少、DSFS の改善、及び改善方向の GICS）は概して投与 16 週後まで持続し、安全性に関する懸念はなかったことから、投与間隔を 16 週以上とすることは妥当と考えた［2.7.3.4.2 項］。

一方、国内 301 試験のグループを併合した集団で、1 回目投与後に GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の 29.4%及び DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者の 20.9%は効果の持続期間が 14 週間未満であり、16 週間よりも短い投与間隔を必要とする患者が一定の割合で存在することを確認した。投与間隔が 16 週間未満の被験者で、臨床上問題となる安全性の懸念はなかった［2.7.3.4.2 項］。

以上より、本邦における慢性流涎に対する用法は、欧米の用法と同様に、NT 201 を分割して唾液腺（耳下腺、顎下腺）に投与することとし、投与間隔は 16 週間以上とした。また、NT 201 を 16 週間よりも短い投与間隔を必要とする患者に NT 201 による治療を提

供できるように、「患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる」ことを付記した［2.7.3.4.2 項］。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の臨床試験の成績に基づき、また、本剤の海外添付文書及び既承認同種同効薬の使用上の注意を参考にして設定した。なお、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日、薬生発第 0611 第 1 号）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日、薬生安発第 0608 第 1 号）に準拠した。変更箇所を下線で示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素製剤であり、有効成分としてインコボツリヌストキシン A を含有している。本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮、下肢痙縮、及び慢性流涎以外には使用しないこと。 1.2 A 型ボツリヌス毒素を緊張筋又は唾液腺以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがある。本剤は、講習を受け、本剤についての十分な知識と、原疾患及び本剤の施注手技に必要な十分な知識・経験のある医師のもとで投与すること。	本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生される毒素であり、慢性流涎でも「用法及び用量」を厳守して使用する必要がある。 本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤についての十分な知識と、原疾患及び本剤の施注手技に必要な十分な知識・経験のある医師に限定している。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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・イートン筋無力症候群等）［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。］ 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 2.3 筋萎縮性側索硬化症患者［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。］	「過敏症の既往歴のある患者」及び「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・イートン筋無力症候群等）は慢性流涎でも禁忌であり〈効能共通〉として記載整備した。 上肢痙縮、下肢痙縮では「筋萎縮性側索硬化症患者」は禁忌であることから〈上肢痙縮、下肢痙縮〉を付記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 5.1 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。 5.2 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。 5.3 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。	2021年6月改訂（第2版）添付文書から変更なし。
〈慢性流涎〉 5.4 神経・筋疾患が原因となる慢性の流涎を有する患者に使用すること。 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、重症度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］	国内外臨床試験では神経・筋疾患に伴う慢性の流涎をきたす患者が組み入れられたこと、本剤の投与にあたっては、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤の投与対象としての適否を判断することが重要であることから設定した。
5.6 慢性流涎の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。	ボツリヌス毒素療法は慢性流涎の原因療法ではない。慢性流涎の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うことが必要なため設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 複数の適応に本剤を同時投与する場合には、それぞれの効能又は効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守すること。	複数の適応に本剤を同時投与する場合の注意喚起を記載整備した。
・上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与では、合計で 800 単位を上限とし、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。海外臨床試験において、上肢痙縮及び下肢痙縮に 400 単位から 200 単位ずつ増量し、合計 800 単位までを同時に投与した経験はあるが [1]、国内臨床試験では、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を同時投与した経験はない。 ・上肢痙縮又は下肢痙縮と、慢性流涎に対して本剤を同時投与した経験はないため、同時投与は避けること。	上肢及び下肢痙縮と慢性流涎を合併する患者に対して、本剤を同時に投与した経験はないことから設定した。
7.2 本剤の力価（単位）は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。 7.3 他の A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の用法及び用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の投与後 12 週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。［10.2 参照］	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>〈上肢痙縮、下肢痙縮〉
7.4 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。［10.2 参照］
7.5 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
7.6 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。［14.2.2 参照］

以下、表及び図（上肢痙縮関連筋、下肢痙縮関連筋）は省略</td><td>上肢痙縮、下肢痙縮の注意事項であるため〈上肢痙縮、下肢痙縮〉を付記した。</td></tr>
<tr><td>〈慢性流涎〉
7.7 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の同時投与は避けること。本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はない。［10.2 参照］
7.8 投与に際して、解剖学的ランドマーク又は超音波検査を用いて注意深く唾液腺（耳下腺、顎下腺）を同定すること。臨床成績等から超音波検査での同定を推奨する。
図は省略

7.9 投与対象唾液腺ごとの適切な投与量に留意すること。臨床成績等から、以下の投与量及び投与部位数が推奨されている。［14.1.6、14.2.3 参照］
<table><tr><th colspan="2">投与対象唾液腺</th><th>投与量注 5)
（単位）</th><th>投与部位数
（部位）</th></tr><tr><td rowspan="2">耳下腺</td><td>右側</td><td>30</td><td>1</td></tr><tr><td>左側</td><td>30</td><td>1</td></tr><tr><td rowspan="2">顎下腺</td><td>右側</td><td>20</td><td>1</td></tr><tr><td>左側</td><td>20</td><td>1</td></tr></table>注 5）施注用注射針は 27-30 G、12.5-13 mm 注射針が推奨されている。

7.10 患者の状態に応じて下表を参考に、本剤を減量することができる。［14.1.6、14.2.3 参照］
<table><tr><th colspan="2">投与対象唾液腺</th><th>投与量 注 5)
（単位）</th><th>投与部位数
（部位）</th></tr><tr><td rowspan="2">耳下腺</td><td>右側</td><td>22.5</td><td>1</td></tr><tr><td>左側</td><td>22.5</td><td>1</td></tr><tr><td rowspan="2">顎下腺</td><td>右側</td><td>15</td><td>1</td></tr><tr><td>左側</td><td>15</td><td>1</td></tr></table>注 5）施注用注射針は 27-30 G、12.5-13 mm 注射針が推奨されている。</td><td>慢性流涎において、本剤と他のA型及びB型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していないため設定した。
唾液腺の同定の留意事項を付記した。海外臨床試験、本剤の欧州添付文書（SmPC）及び本邦のガイドラインを踏まえてエコーガイド下での投与を推奨とした。
適正使用を推奨するために、臨床試験等の投与量、投与部位数、及び施注用注射針（ゲージ及び長さ）を推奨として記載した。

減量時の用法・用量の参考として、海外及び国内臨床試験の実績を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、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、使用すること。 ・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（一般的名称：インコボツリヌストキシン A）である。 ・本剤の投与は対症療法であり、その効果は上肢痙縮及び下肢痙縮では通常 12-16 週 [2)]、慢性流涎では通常 16 週 [3-4)] で消失し、投与を繰り返す必要がある。 ・本剤投与により、投与部位以外の筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。 ・妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。［9.4、9.5 参照］ ・他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出ること。	本剤による慢性流涎の治療は対症療法であること、臨床試験の結果より期待される効果の持続期間は通常 16 週であり、治療効果を維持させるためには投与を繰り返す必要があることを示すため設定した。 慢性流涎も含め、効能共通の注意事項であるため、記載整備した。 修正前：投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる 修正後：投与部位以外の筋に対する影響と考えられる
8.2 本剤投与後、無力症、筋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。	2021 年 6 月改訂（第 2 版）添付文書から変更なし。
〈下肢痙縮〉 8.3 下肢の緊張筋への本剤投与に伴う活動性上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。	2021 年 6 月改訂（第 2 版）添付文書から変更なし。
〈慢性流涎〉 8.4 本剤の投与により口内乾燥があらわれることがあるため、患者又は介護者に対し本剤投与中は口腔内を清潔に保つように指導すること。 8.5 慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることから、本剤投与後は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に留意すること。本剤投与後にこれらの事象が発現した際には、本剤の効果が消失すると想定されるまでの期間は再投与を控えるとともに、再投与の可否は患者の状態を踏まえて慎重に検討すること。［11.1.2 参照］	口内乾燥は齲歯や歯周病等の歯の健康障害のリスク因子であることから、本剤投与時には口内環境に注意が必要である。 慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることから、本剤投与後は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に留意する必要がある。嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現した場合には、本剤の効果が消失すると想定される期間は再投与を控え、個々の患者の状態を踏まえて再投与の可否を慎重に検討することが重要である。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 9.1.1 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く） 治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。	上肢痙縮、下肢痙縮の注意事項である旨を明記するため〈上肢痙縮、下肢痙縮〉を付記した。 「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（事務連絡、平成 31 年 1 月 17 日）No.29 に準じて、注意事項、設定理由の順に記載整備した。

使用上の注意（案）	設定根拠
〈慢性流涎〉 9.1.2 神経筋障害を有する患者（全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者を除く） 治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。	神経筋障害を有する患者に対する本剤の投与実績は限られていること、臨床試験では神経筋障害患者において嚥下障害を理由とした中止例が認められていることから、これら患者に本剤を投与する場合には、治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用することが適切である。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から16週後まで避妊を考慮すること。［8.1、9.5参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。［8.1、9.4参照］ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	2021年6月改訂（第2版）添付文書から変更なし。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>筋弛緩剤
ダントロレンナトリウム水和物等</td><td>過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>唾液分泌抑制作用を有する薬剤
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</td><td>慢性流涎患者においては、過剰な唾液分泌抑制があらわれるおそれがあり、口内乾燥、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある</td><td>本剤及びこれらの薬剤はともに唾液分泌抑制作用を有するため作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>他のボツリヌス毒素製剤
［7.3、7.4、7.7参照］</td><td>過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>抗コリン剤は唾液分泌抑制作用を有する。本剤と併用した場合、慢性流涎患者では過剰な唾液分泌抑制を引き起こすおそれがある。
他のボツリヌス毒素製剤の注意喚起（臨床症状・措置方法、相互参照）を記載整備した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 過敏症（頻度不明）
アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるので、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹、悪心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。
11.1.2 嚥下障害
嚥下障害（2.5%）、誤嚥性肺炎（0.2%）があらわれることがある。［8.5 参照］</td><td>慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることがある。本剤投与後、唾液分泌量の減少によると思われる嚥下障害、及び嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が発現する可能性があるため、設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>湿疹、紅斑、蕁麻疹、過角化</td><td>そう痒症、発疹</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口内乾燥</td><td>便秘、口渇、唾液変性、味覚障害</td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>筋力低下</td><td>四肢不快感、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、筋緊張低下</td><td></td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td></td><td>麻痺、錯感覚、会話障害、頭痛、感覚鈍麻</td><td>血管迷走神経反応（一過性症候性低血圧、耳鳴、失神）</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td></td><td>皮下出血、注射部位内出血、筋肉内出血、疼痛</td><td>炎症、知覚異常、注射部位知覚低下、圧痛、注射部位腫脹、注射部位浮腫、紅斑、そう痒、感染、血腫、出血、挫傷</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿後の尿滴下、頻尿、尿閉</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>構語障害、転倒、血中CK 増加、靭帯捻挫、末梢性浮腫、倦怠感、蜂巣炎、無力症</td><td>軟部組織浮腫、腫脹、インフルエンザ様症状、上咽頭炎</td></tr>
</table></td><td>既存適応の国内臨床試験結果に、慢性流涎を対象とした国内外臨床試験の結果を追加し、副作用の頻度を再集計した。また、CCDS の記載に基づき慢性流涎に関連する副作用を追加した。なお、嚥下障害は 11.1 の重大な副作用に記載した。

新たに追加した副作用：
「消化器：口渇、唾液変性、味覚障害」
「精神神経系：錯感覚、会話障害」

発現頻度の区分を変更した副作用：
「消化器：口内乾燥」
「精神神経系：頭痛、感覚鈍麻」
「注射部位：疼痛」
「その他：無力症」

種類／注射部位に記載していた副作用をより適切な表現に修正
（修正前→修正後）：錯感覚→知覚異常、注射部位感覚鈍麻→注射部位知覚低下</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
13. 過量投与 13.1 症状 A 型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与部位以外の筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある。	慢性流涎も含め、効能共通の注意事項であるため、記載整備した。 修正前：投与筋以外の遠隔筋に対する 修正後：投与部位以外の筋に対する
13.2 処置 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺等）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。	2021 年 6 月改訂（第 2 版）添付文書から変更なし。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 〈効能共通〉 14.1.1 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は 2℃～8℃に保存し、調製 24 時間以内に使用すること。 14.1.2 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。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。 14.1.3 溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。激しい撹拌を避けること。 14.1.4 混和後の溶液は清澄かつ無色であり微粒子を含まない液体である。混和後の溶液の外観が濁っていたり、沈降物又は浮遊物がある場合は使用しないこと。 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 14.1.5 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。 （表は記載省略） 〈慢性流涎〉 14.1.6 本剤 100 単位を 2.0 mL の日局生理食塩液を用いて溶解し、5.0 単位/0.1mL 溶液を調製する。［7.9、7.10 参照］	効能共通の注意事項、及び各適応の注意事項を記載整備した。 上肢痙縮の承認申請時、同種同効薬の記載を参考に注意事項を設定したが、CCDS の記載に基づき整備した。 修正前：変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。 修正後：激しい攪拌を避けること。 臨床試験等の調製方法、溶解後のボツリヌス毒素濃度を記載した。
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与部位 〈効能共通〉 14.2.1 皮膚に異常のある部位（感染、炎症等）には注射しないこと。 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 14.2.2 適用部位の筋肉内にのみ投与すること。［7.6 参照］ 〈慢性流涎〉 14.2.3 唾液腺（耳下腺及び顎下腺）にのみ投与すること。［7.9、7.10 参照］	慢性流涎でも、皮膚に異常のある部位への投与を避ける必要があるため、〈効能共通〉の注意喚起とした。 上肢痙縮、下肢痙縮の注意事項であるため、〈上肢痙縮、下肢痙縮〉を付記した。 慢性流涎の治療では、唾液腺（耳下腺及び顎下腺）に投与する必要があるため設定した。
14.3 薬剤廃棄時の注意 残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）により失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。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かける、又は滅菌処理（121℃、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120℃、10 分で乾熱滅菌を行う）にかけて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。	2021 年 6 月改訂（第 2 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.4 汚染時の注意 14.4.1 本剤が飛散した場合 すべて拭き取る。 (1) 溶解前の場合には 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いてから乾燥させる。 (2) 溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に 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いてから乾燥させる。 14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。 14.4.3 本剤が眼に入った場合 大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。	2021年6月改訂（第2版）添付文書から変更なし。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 動物実験（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。	2021年6月改訂（第2版）添付文書から変更なし。

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

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

帝人ファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names, JAN）

インコボツリヌストキシン A は、以下のとおり平成 30 年 10 月 25 日付で医薬品一般的名称の指定を受けた。

平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発 1025 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について」に掲載。

医薬品一般的名称	英名	日本名
	IncobotulinumtoxinA	インコボツリヌストキシン A

［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 QGITNKCKMN LQDNNGNDIG
FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L 鎖 C429 – H 鎖 C6：ジスルフィド結合

$C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$（2 本鎖）

L 鎖　$C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_{9}$

H 鎖　$C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

インコボツリヌストキシン A は，ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり，437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である．

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

なお、INN は未登録であるが、米国一般名（United States Adopted Names；USAN）は「IncobotulinumtoxinA」として決定されている。

薬生薬審発 1025 第 3 号
平成 30 年 10 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成8年6月25日薬研第24号厚生省薬務局研究開発振興課長通知）の別表２中、登録番号8-3-2の記載内容及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について」（平成30年9月4日薬生薬審発0904第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２中、No.40の記載内容について、別添２のとおり変更するので併せて御留意願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表 1）INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1）

登録番号　30-1-A2
JAN（日本名）：インコボツリヌストキシンA
JAN（英　名）：IncobotulinumtoxinA

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 QGITNKCKMN LQDNNGNDIG

FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L鎖 C429 – H鎖 C6：ジスルフィド結合

$C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$（2本鎖）

L鎖 $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_{9}$

H鎖 $C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

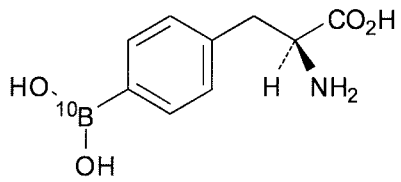
インコボツリヌストキシンAは，ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素A型であり，437個のアミノ酸残基からなるL鎖1本及び848個のアミノ酸残基からなるH鎖1本からなるタンパク質である．

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

登録番号　30-3-A1

JAN（日本名）：ボロファラン（^{10}B）

JAN（英　名）：Borofalan (^{10}B)



$C_9H_{12}{}^{10}BNO_4$

4-[(^{10}B)ボロノ]-L-フェニルアラニン

4-[(^{10}B)Borono]-L-phenylalanine

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

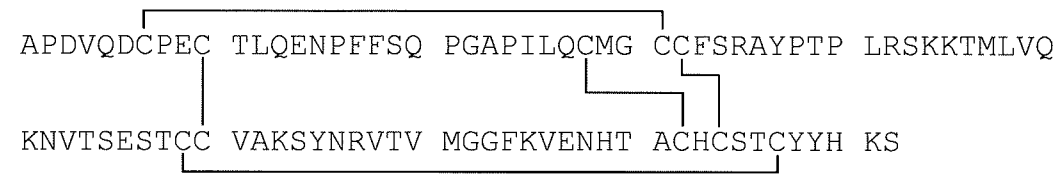
登録番号　29-4-B12

JAN（日本名）：ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）

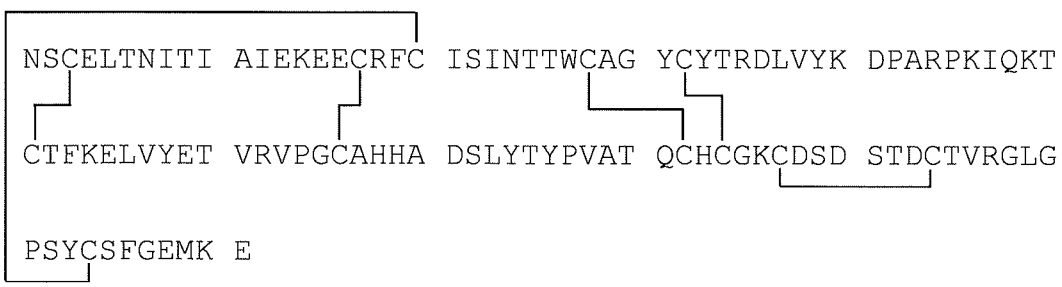
JAN（英　名）：Follitropin Delta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α サブユニット：

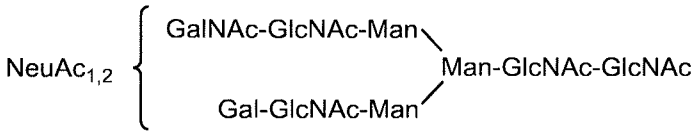


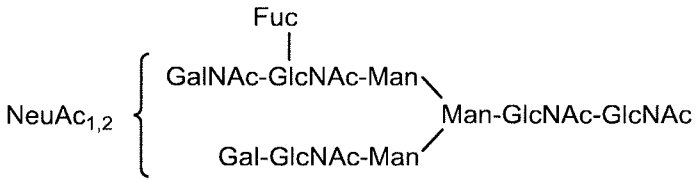
β サブユニット：

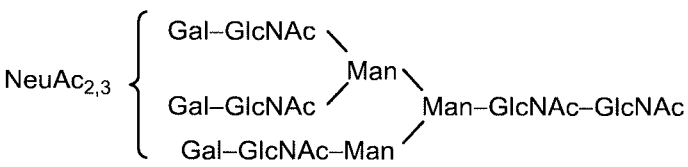


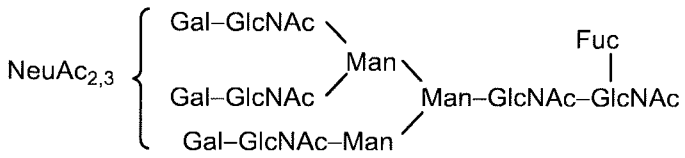
α サブユニット N52，N78，β サブユニット N7，N24：糖鎖結合

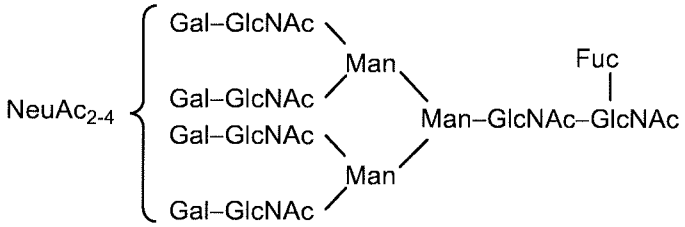
主な糖鎖の推定構造











$C_{975}H_{1493}N_{267}O_{305}S_{26}$（タンパク質部分，2 量体）
α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$
β サブユニット　$C_{538}H_{821}N_{145}O_{171}S_{13}$

ホリトロピン　デルタは，遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり，β-ガラクトシド α-2,3-シアル酸転移酵素 4 の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される．ホリトロピン　デルタは，92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 34,000）である．

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β-galactoside α-2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

登録番号　30-2-B8

JAN（日本名）：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK

LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP

PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA

KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC

EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖　EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA

IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM

EYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH

KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS

RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS

VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS

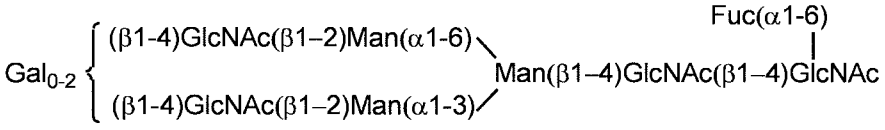
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF

FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

H 鎖 N293：糖鎖結合；H 鎖 K443：部分的プロセシング

L 鎖 C220－H 鎖 C216，H 鎖 C222－H 鎖 C222，H 鎖 C225－H 鎖 C225：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6422}H_{9982}N_{1722}O_{2008}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2153}H_{3335}N_{567}O_{668}S_{18}$

L 鎖　$C_{1058}H_{1660}N_{294}O_{336}S_{6}$

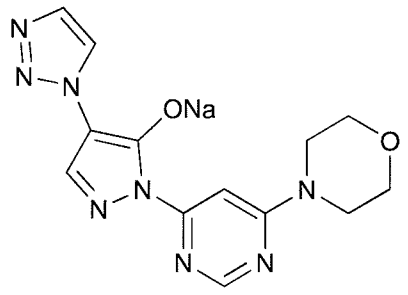
ジヌツキシマブは，遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり，マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる．ジヌツキシマブは，マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される．ジヌツキシマブは，443個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である．

Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号　30-3-B1

JAN（日本名）：モリデュスタットナトリウム

JAN（英　名）：Molidustat Sodium



$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

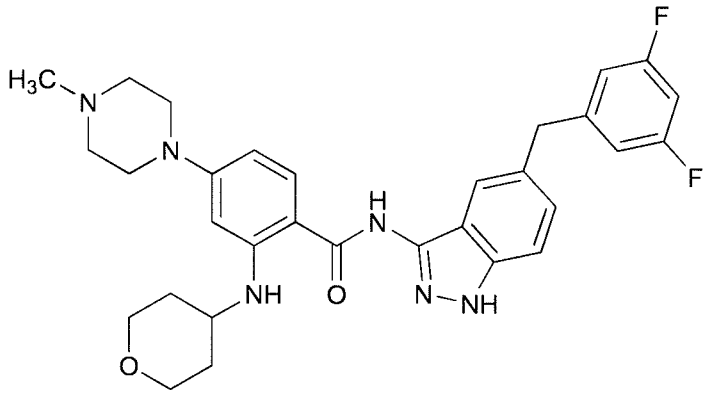
1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラート一ナトリウム

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

登録番号　30-3-B3

JAN（日本名）：エヌトレクチニブ

JAN（英　名）：Entrectinib



$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

N-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

N-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添２

平成８年６月25日薬研第24号厚生省薬務局研究開発振興課長通知の別表２
登録番号　8-3-2

	変更前	変更後
JAN（英　名）	Pentetoreotide	Pentetreotide

※（参考）JAN日本名：ペンテトレオチド

平成30年９月４日薬生薬審発0904第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２

変更前

No.	旧JAN日本名		新JAN日本名
40	塩酸レナペネム水和物	→	レナペネネム塩酸塩水和物

変更後

No.	旧JAN日本名		新JAN日本名
40	塩酸レナペネム水和物	→	レナペネム塩酸塩水和物

STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL

USAN	incobotulinumtoxinA
PRONUNCIATION	in" koe bot" ue lye' num tox" in ay"
THERAPEUTIC CLAIM	Treatment of spasticity, cervical dystonia, benign essential blepharospasm and glabellar lines

CHEMICAL NAMES

1. Botulinum Toxin A

2. highly purified Botulinum neurotoxin type A (free from complexing proteins)

STRUCTURAL FORMULA

```
   1 PFVNKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF
  51 TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST
 101 DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
 151 VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEESLE
 201 VDTNPLLGAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
 251 EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK
 301 SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLSEDTSGKF SVDKLKFDKL YKMLTEIYTE
 351 DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
 401 NGQNTEINNM NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSKTKS LDKGYNKALN
 451 DLCIKVNNWD LFFSPSEDNF TNDLNKGEEI TSDTNIEAAE ENISLDLIQQ
 501 YYLTFNFDNE PENISIENLS SDIIGQLELM PNIERFPNGK KYELDKYTMF
 551 HYLRAQEFEH GKSRIALTNS VNEALLNPSR VYTFFSSDYV KKVNKATEAA
 601 MFLGWVEQLV YDFTDETSEV STTDKIADIT IIIPYIGPAL NIGNMLYKDD
 651 FVGALIFSGA VILLEFIPEI AIPVLGTFAL VSYIANKVLT VQTIDNALSK
 701 RNEKWDEVYK YIVTNWLAKV NTQIDLIRKK MKEALENQAE ATKAIINYQY
 751 NQYTEEEKNN INFNIDDLSS KLNESINKAM ININKFLNQC SVSYLMNSMI
 801 PYGVKRLEDF DASLKDALLK YIYDNRGTLI GQVDRLKDKV NNTLSTDIPF
 851 QLSKYVDNQR LLSTFTEYIK NIINTSILNL RYESNHLIDL SRYASKINIG
 901 SKVNFDPIDK NQIQLFNLES SKIEVILKNA IVYNSMYENF STSFWIRIPK
 951 YFNSISLNNE YTIINCMENN SGWKVSLNYG EIIWTLQDTQ EIKQRVVFKY
1001 SQMINISDYI NRWIFVTITN NRLNNSKIYI NGRLIDQKPI SNLGNIHASN
1051 NIMFKLDGCR DTHRYIWIKY FNLFDKELNE KEIKDLYDNQ SNSGILKDFW
1101 GDYLQYDKPY YMLNLYDPNK YVDVNNVGIR GYMYLKGPRG SVMTTNIYLN
1151 SSLYRGTKFI IKKYASGNKD NIVRNNDRVY INVVVKNKEY RLATNASQAG
1201 VEKILSALEI PDVGNLSQVV VMKSKNDQGI TNKCKMNLQD NNGNDIGFIG
1251 FHQFNNIAKL VASNWYNRQI ERSSRTLGCS WEFIPVDDGW GERPL
```

The processed protein consists of a light chain (precursor amino acid 1 – 437) and a heavy chain (precursor amino acids 448 – 1295) linked by a disulphide bridge between the cysteines at protein 429 and 453 of the precursor protein (respectively position 6 of the heavy chain).

MOLECULAR FORMULA	Light Chain: $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_9$ Heavy Chain: $C_{4422}H_{6863}N_{1151}O_{1329}S_{23}$
MOLECULAR WEIGHT	150 kD
TRADEMARK	Xeomin®; Bocouture®
MANUFACTURER	Merz Pharmaceuticals GmbH
CODE DESIGNATION	NT 201
CAS REGISTRY NUMBER	93384-43-1

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

製造販売承認事項一部変更承認申請

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	インコボツリヌストキシン A　Incobotulinumtoxin A
構造式	［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 QGITNKCKMN 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
効能・効果	上肢痙縮、下肢痙縮
用法・用量	上肢痙縮、 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 〈下肢痙縮〉 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：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等
劇薬等の指定	生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品
販売名及び 有効成分・分量	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）

毒性

単回投与試験

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	経口	NT 101 0、1000、10000、100000 LDU/animal	LD_{50}：約 100000 LDU/animal
マウス／雄	腹腔内	NT 101 2.500、3.125、3.910、4.890、6.110、7.640、9.550 pg/animal	LD_{50}：6.9698 pg/animal
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 c))	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	

c）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

〈上肢痙縮〉

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。

	〈下肢痙縮〉 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤 400 単位群で 5.8%（6/104 例）、プラセボ群は 4.8%（5/104 例）であった。本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用の内訳は、筋力低下 1.4%（3/212 名）であり、次いで転倒 0.9%（2/212 名）、筋肉痛、便秘、倦怠感、蜂巣炎、血中 CK 増加、麻痺、排尿後の尿滴下、及び過角化が各 0.5%（1/212 名）であった。
会社	帝人ファーマ株式会社　製剤：輸入

1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>上肢痙縮、下肢痙縮、慢性流涎</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈上肢痙縮〉
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

〈下肢痙縮〉
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：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

〈慢性流涎〉
通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>販売名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与試験
<table>
<tr><td>動物種／性</td><td>投与経路</td><td>被験物質 a)及び投与量 b)</td><td>概略の致死量または LD_{50}</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>NT 101</td><td>LD_{50} ： 約 100000</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

／雄		0 、 1000 、 10000 、 100000 LDU/animal	LDU/animal
マ ウ ス ／雄	腹腔内	NT 101 2.500、3.125、3.910、4.890、6.110、7.640、9.550 pg/animal	LD_{50}：6.9698 pg/animal
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
ラ ッ ト ／雌雄	顎下腺内	NT 201 0、2、20、80/50 LDU/kg	概略の致死量：50 LDU/kg

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 c))	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	
SD ラット（26 週間）	顎 下 腺内	NT 201 0、2、10、40 （8 週間間隔で計 4 回投与）	10（顎下腺内）	顎下腺内投与群では、左顎下腺（投与部位）の絶対重量の低値、左顎下腺の腺房萎縮、及び肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられ体重及び摂餌量の顕著な減少を伴う死亡がみられた。投与部位の変化について回復性が示唆された。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。
	筋 肉 内	NT 201 40（8 週間間隔で計 4 回投与）		

c) 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	〈上肢痙縮〉 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。 〈下肢痙縮〉 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤 400 単位群で 5.8%（6/104 例）、プラセボ群は 4.8%（5/104 例）であった。本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用の内訳は、筋力低下 1.4%（3/212 名）であり、次いで転倒 0.9%（2/212 名）、筋肉痛、便秘、倦怠感、蜂巣炎、血中 CK 増加、麻痺、排尿後の尿滴下、及び過角化が各 0.5%（1/212 名）であった。 〈慢性流涎〉 国内第Ⅲ相試験の全投与期間における副作用の発現頻度は 21.7%（20/92 例）、主な副作用は口内乾燥 8.7%（8/92 例）、嚥下障害 8.7%（8/92 例）、及び口渇 3.3%（3/92 例）であった。 海外第Ⅲ相試験の二重盲検期における副作用の発現頻度は本剤 100 単位群 8.1%（6/74 例）、本剤 75 単位群 9.5%（7/74 例）、プラセボ群 8.3%（3/36 例）であった。二重盲検期における本剤 100 単位群の主な副作用は口内乾燥 2.7%（2/74 例）であり、本剤 75 単位群の主な副作用は口内乾燥 5.4%（4/74 例）及び嚥下障害 2.7%（2/74 例）であった。また、全投与期間における本剤 100 単位群の主な副作用は、口内乾燥 11.0%（10/91 例）及び嚥下障害 3.3%（3/91 例）であり、本剤 75 単位群の主な副作用は口内乾燥 6.7%（6/89 例）、嚥下障害 3.4%（3/89 例）、及び会話障害 3.4%（3/89 例）であった。
会社	

（下線部追加）

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：	ゼオマイン筋注用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、下肢痙縮、慢性流涎
用法・用量：	〈上肢痙縮〉 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 〈下肢痙縮〉 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：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等 〈慢性流涎〉 通常、成人にはインコボツリヌストキシンAとして合計100単位を分割して両側の耳下腺（片側につき30単位）及び顎下腺（片側につき20単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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16週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は14週まで短縮できる。
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 ■） □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

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（　　）、□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。

別紙様式２

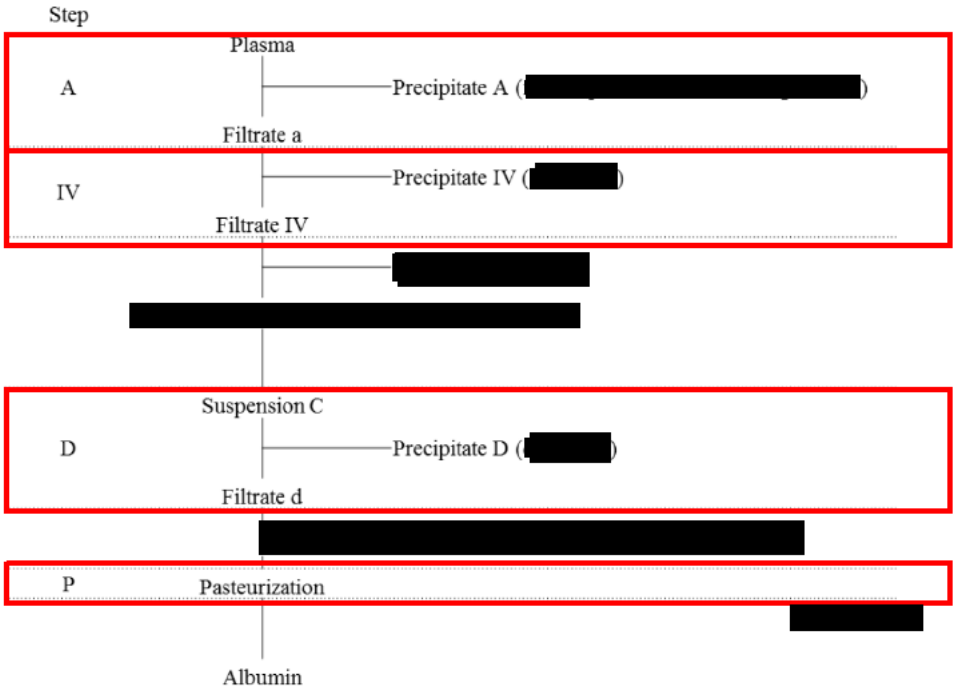
使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	プロテオースペプトン[redacted]（ブタ、胃由来） 製造業者：[redacted]
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☑動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、　□宿主細胞、☑培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	健康なブタ由来の原料を使用。
生物由来原料等のウイ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。

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]

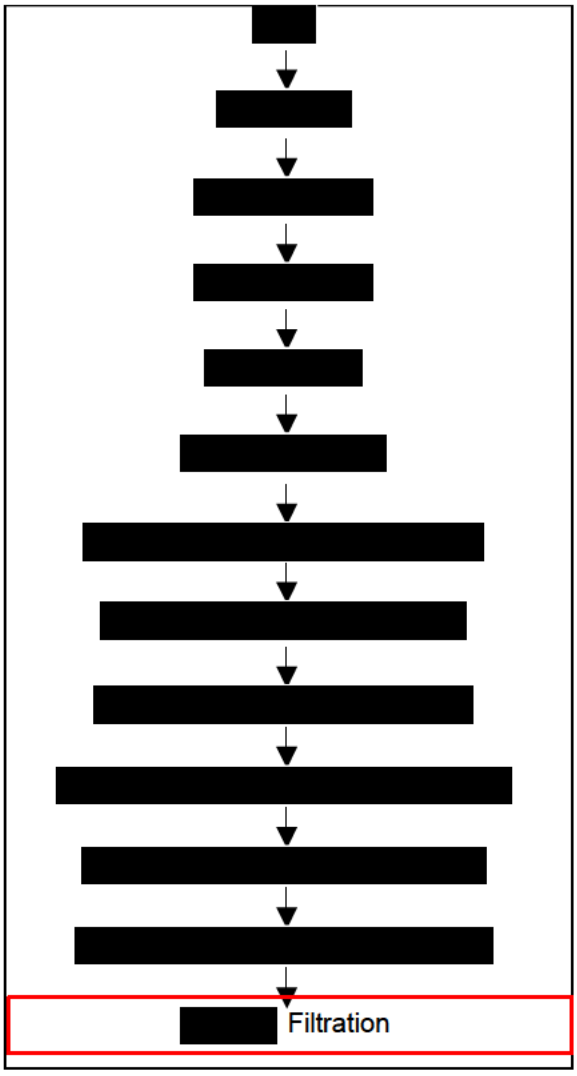


図 1：インコボツリヌストキシン A の製造工程のフロー図

- 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

製造販売承認事項一部変更承認申請

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 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

該当試験なし

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	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ提出有無
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	[redacted]	NT 201 - Single dose toxicity study by the intra-mandibular gland route in the Sprague-Dawley rat followed by a 2-week or 8-week observation period.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	[redacted]	NT 201 – 26-week toxicity study by the intraglandular route in the Sprague-Dawley rat followed by an 8-week treatment-free period.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	無
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							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験　該当試験なし							

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　　該当試験なし
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験　　該当試験なし
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験　　該当試験なし
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　　該当試験なし
4.2.3.5.4　幼若動物を用いた試験　　該当試験なし
4.2.3.6　局所刺激性試験　　該当試験なし
4.2.3.7　その他の毒性試験　　該当試験なし
4.2.3.7.1　抗原性試験　　該当試験なし
4.2.3.7.7　その他の試験　　該当試験なし

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):1-9.	m2.4, m2.6.2
4.3- 2	杉谷博士	唾液腺からの水とタンパク質の分泌の仕組み.	歯科学報. 2010;110(6):800-805.	m2.4, m2.6.2
4.3- 3	谷村明彦, 東城庸介	唾液分泌とシグナルトランスダクション.	日薬理誌. 2006;127(4):249-255.	m2.4, m2.6.2
4.3- 4	S S Arnon	Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management.	JAMA. 2001;285(8):1059-1070.	m2.4, m2.6.1, m2.6.2
4.3- 5	Jonathan Isaacson	Sialorrhea in Parkinson's Disease.	Toxins. 2020;12(11):691.	m2.4, m2.6.2
4.3- 6	Roongroj Bhidayasiri	Expanding use of botulinum toxin.	J Neurol Sci. 2005;235(1-2):1-9.	m2.4, m2.6.2
4.3- 7	Xiao-Feng Shan	Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland.	Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-223.	m2.4, m2.6.2
4.3- 8	H Xu.	Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands.	J Dent Res. 2015;94(10):1454-1462.	m2.4, m2.6.2
4.3- 9	M Ellies	The effect of local injection of botulinum toxin A on the parotid gland of the rat: an immunohistochemical and morphometric study.	J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(11):1251-1256.	m2.4, m2.6.2
4.3- 10	Bernard	Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and	Toxins. 2019;11(1):34.	m2.6.1

	Poulain	Botulinum Neurotoxins So Toxic?.		
4.3- 11	Tohru Ohyama	Structure and Function of Botulinum Toxin.	J. Agric. Sci., Tokyo Univ. Agric. 2013;57(4):223-232.	m2.6.1
4.3- 12	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;29:37-38.	m2.6.1
4.3- 13	Y Fujinaga	Identification and characterization of functional subunits of Clostridium botulinum type A progenitor toxin involved in binding to intestinal microvilli and erythrocytes.	FEBS Lett. 2000;467(2-3):179-183.	m2.6.1
4.3- 14	Jürgen Frevert	Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products.	Drugs R D. 2015;15(1):1-9.	m2.6.1
4.3- 15	T Binz	The complete sequence of botulinum neurotoxin type A and comparison with other clostridial neurotoxins.	J Biol Chem. 1990 ;265(16):9153-9158.	m2.6.1
4.3- 16	J. Oliver Dolly	Therapeutic and researtch exploitation of botulinum neurotoxins.	European Journal of Neurology. 1997;4(suppl 2):S5-S10.	m2.6.1
4.3- 17	Schiavo G	The structure and mode of action of botulinum and tetanus toxins.	Academic Press. 1997:295-322.	m2.6.1
4.3- 18	Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al.	Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin.	Neurol Ther. 2019;8(2):273-288.	m2.6.1

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書　添付資料一覧

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	申請電子データ提出有無
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								
5.3.1.4-1	[redacted]	[redacted]	Partial Validation: anti-BoNT antibody [redacted] assay	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	[redacted]	[redacted]	1st Amendment to Report, Partial Validation: anti-BoNT antibody [redacted] assay	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	[redacted]	[redacted]	Qualification Report: ELISA (FIA-AB) for the detection of Antibodies against Botulinum Toxin (BoNT/A) in Human Serum	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-4	[redacted]	[redacted]	Qualification Report (a new serum lot): ELISA (FIA-AB) for the detection of Antibodies against Botulinum Toxin (BoNT/A) in Human Serum	—	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-5	[redacted]	[redacted]	Revalidation of the hemidiaphragm assay (HDA-AB) method for quantification of BoNT/A-neutralizing antibodies in serum samples derived from patients treated with IncobotulinumtoxinA in clinical studies	－	海外	社内資料	参考	無
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_3090_1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicenter study, with an extension period of dose-blinded active treatment, to investigate the efficacy and safety of two dose levels of NT 201 in treating chronic troublesome sialorrhea in various neurological conditions	2014 年 4 月 11 日～2016 年 11 月 9 日	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	NT 201S-301	帝人ファーマ株式会社	慢性流涎症（唾液過多）患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照試験 ［2 回目投与後 16 週検査までの結果］ 治験総括報告書補遺 慢性流涎症（唾液過多）患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照試験 ［2 回目投与後 16 週検査までの結果］	2021 年 11 月 4 日～2023 年 12 月 21 日	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	NT 201S-301	帝人ファーマ株式会社	慢性流涎症（唾液過多）患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照試験 ［治験終了時までの結果］ 治験総括報告書補遺	2021 年 11 月 4 日～2023 年 12 月 21 日	国内	社内資料	評価	有

			慢性流涎症（唾液過多）患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照試験 ［治験終了時までの結果］					
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	－	帝人ファーマ株式会社	CTD 用安全性解析	－	－	社内資料	評価	有
5.3.5.3-2	－	帝人ファーマ株式会社	CTD 用有効性解析	－	－	社内資料	評価	有
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
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 No. 26 (Interval covered by this report: from 01-JAN-2023 to 31-DEC-2023)	－	海外	社内資料	参考	無
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_3090_1	Merz Pharmaceuticals GmbH	Clinical Study Report version 1.0 16.2Subject data listings	－	海外	社内資料	評価	有
5.3.7.1-2	NT 201S-301	帝人ファーマ株式会社	治験総括報告書［治験終了時までの結果］ 16.2 被験者データ一覧表	－	国内	社内資料	評価	有

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 1	—	日本唾液腺学会, editors 徹底レクチャー唾液・唾液腺	金原出版; 2016 年	m2.5
5.4- 2	Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD	Sialorrhea: a management challenge	Am Fam Physician. 2004;69(11):2628-34.	m2.5
5.4- 3	Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH	Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement.	Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.	m2.5
5.4- 4	—	日本神経治療学会　標準的神経治療ボツリヌス治療	神経治療. 2013;30(4):473-94.	m2.5
5.4- 5	Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et al	The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders.	Neurol Sci. 2015;36(2):275-9.	m2.5
5.4- 6	Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B.	The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®).	Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-21.	m2.5
5.4- 7	Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R.	Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions.	Front Neurol. 2020;11:513.	m2.5
5.4- 8	Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M.	Drooling in Parkinson's disease: a review.	Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(11):1109-18.	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 9	Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson C 4th, et al.	The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(7):475-7.	m2.5
5.4- 10	Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T.	Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease.	Clin Park Relat Disord. 2023;9:100223.	m2.5
5.4- 11	Ozdilek B, Gunal DI.	Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):478-83.	m2.5
5.4- 12	Raval TH, Elliott CA.	Botulinum toxin injection to the salivary glands for the treatment of sialorrhea with chronic aspiration.	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(2):118-22.	m2.5
5.4- 13	Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F.	Sialorrhea in Parkinson's Disease.	Toxins (Basel). 2020;12(11):691.	m2.5
5.4- 14	Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, Willemsen MA, Jongerius PH.	Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy.	Eur J Pediatr. 2012;171(3):409-14.	m2.5
5.4- 15	－	全国パーキンソン病友の会　友の会アンケート結果. 2017.	－	m2.5
5.4- 16	Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P.	Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective.	Mov Disord. 2010;25(11):1646-51.	m2.5
5.4- 17	－	[redacted]　調査報告書. 20[redacted].	－	m2.5
5.4- 18	－	[redacted]［定量調査］流涎症に関する調査報告書. Aug 21, 20[redacted].	－	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 19	National Institute for Health and Care Excellence (NICE).	Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea. 2019 Oct 9.	―	m2.5
5.4- 20	Miller N, Walshe M, Walker RW.	Sialorrhea in Parkinson's disease: prevalence, impact and management strategies.	Research and Reviews in Parkinsonism 2019;9: 17-28.	m2.5
5.4- 21	Steffen A, Jost W, Bäumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, Groß M, et.al.	Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form.	J Neural Transm (Vienna). 2019;126(7):853-62.	m2.5
5.4- 22	Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al.	Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease.	Mov Disord. 2009;24(5):635-46.	m2.5
5.4- 23	前田哲也	パーキンソン病の流涎.	Frontiers in Parkinson Disease. 2016;9(2):88-91.	m2.5
5.4- 24	Jongerius PH, van Limbeek J, Rotteveel JJ.	Assessment of salivary flow rate: biologic variation and measure error.	Laryngoscope. 2004;114(10):1801-4.	m2.5
5.4- 25	Navazesh M, Kumar SK	Measuring salivary flow: challenges and opportunities	J Am Dent Assoc. 2008;139 Suppl:35S-40S.	m2.5
5.4- 26	―	[redacted]【流涎症】ボツリヌス治療の適応追加に関する調査報告書. 20[redacted].	―	m2.5
5.4- 27	Han DS, Pan SL, Chen SY, Lie SK, Lien IN, Wang TG.	Predictors of long-term survival after stroke in Taiwan.	J Rehabil Med. 2008;40(10):844-9.	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 28	Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, Bertrand JC.	Drooling of saliva: a review of the etiology and management options.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(1):48-57.	m2.5
5.4- 29	Shan XF, Xu H, Cai ZG, Wu LL, Yu GY.	Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland.	Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-23.	m2.5
5.4- 30	Xu H, Shan XF, Cong X, Yang NY, Wu LL, Yu GY, et al.	Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands.	J Dent Res. 2015;94(10):1454-62.	m2.5
5.4- 31	Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al.	Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin.	Neurol Ther. 2019;8(2):273-88.	m2.5
5.4- 32	Santos Junior LC, Santos JR, Reis A, Faria-E-Silva AL, Leal PC.	Effectiveness of the pharmacological treatments for sialorrhea in patients with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis.	Clin Oral Investig.	m2.5
5.4- 33	Naeem F, Reid J, Bailey M, Reid A, Smyth C, Taylor-Rowan M, et al.	Pharmacological Interventions for Sialorrhoea in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Mov Disord Clin Pract. 2023;10(4):558-68.	m2.5
5.4- 34	Sridharan K, Sivaramakrishnan G.	Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials.	J Clin Neurosci. 2018;51:12-7.	m2.5
5.4- 35	James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA.	Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD006981.	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 36	Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V.	A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis.	Respir Care. 2015;60(3):446-54.	m2.5
5.4- 37	Hung SA, Liao CL, Lin WP, Hsu JC, Guo YH, Lin YC.	Botulinum Toxin Injections for Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Children (Basel). 2021;8(12):1089.	m2.5
5.4- 38	Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, et al.	SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea.	Neurology. 2019;92(17):e1982-91.	m2.5
5.4- 39	Lungren MP, Halula S, Coyne S, Sidell D, Racadio JM, Patel MN.	Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Type A Salivary Gland Injection in Children for Refractory Sialorrhea: 10-Year Experience at a Large Tertiary Children's Hospital.	Pediatr Neurol. 2016;54:70-5.	m2.5
5.4- 40	Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trillenberg P, Klein C, Lencer R.	Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation.	Psychopharmacology (Berl). 2004;173(1-2):229-30.	m2.5
5.4- 41	Steffen A, Hasselbacher K, Heinrichs S, Wollenberg B.	Botulinum toxin for salivary disorders in the treatment of head and neck cancer.	Anticancer Res. 2014;34(11):6627-32.	m2.5
5.4- 42	Dand P, Sakel M.	The management of drooling in motor neurone disease.	Int J Palliat Nurs. 2010;16(11):560-4.	m2.5
5.4- 43	Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B.	Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins.	Toxins (Basel). 2013;5(5):1010-31.	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 44	Işıl Adadan Güvenç.	Sialorrhea: A Guide to Etiology, Assessment, and Management.	In: Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment. Chapter 3. 2018. p. 37-47.	m2.5
5.4- 45	Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, et al.	Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Neurology. 2008;70(19):1707-14.	m2.5
5.4- 46	Makino K, Mahant N, Tilden D, Aghajanian L.	Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions.	Neurol Ther. 2020;9(1):117-33.	m2.5
5.4- 47	－	ドパゾール®錠 200mg 添付文書	－	m2.5
5.4- 48	中村雄作	ボツリヌス毒素療法の現状と新しい展開	神経治療学. 2013;30(2):105-8.	m2.5
5.4- 49	Wasnich R, Gallagher S, Stanek S, Macdonald JR, Balan G, Omori Y, et al.	Salivary Flow Rates andPharmacokinetics in Healthy Japaneseand Caucasian VolunteersAdministered Oral Pilocarpine : A Comparative Study.	Clin Drug Investig. 2003;23(6):411-7.	m2.5
5.4- 50	Ketel EC, de Wijk RA, de Graaf C, Stieger M.	Relating oral physiology and anatomy of consumers varying in age, gender and ethnicity to food oral processing behavior	Physiol Behav. 2020;215:112766.	m2.5

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・ その他	引用 CTD No.
5.4- 51	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.	m2.5
5.4- 52	―	Parkinson's Disease.	American academy of neurology; 2015.	m2.5
5.4- 53	―	日本神経学会　パーキンソン病診療ガイドライン 2018	医学書院;2018.	m2.5
5.4- 54	―	日本脳卒中学会　脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕	協和企画;2023.	m2.5
5.4- 55	Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L.	Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial.	Movement Disorders. 2012;27(2):219-26	m2.7.6