

市販直後調査

2025年6月～2025年12月

対象:慢性流涎

2025年6月改訂(第8版)

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

871229・87129

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

<p>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</p> <p>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</p> <p>XEOMIN[®] 50 units/100 units/200 units for Intramuscular injection</p>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ゼオマイン [®] 筋注用 50 単位：1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 50 単位*を含有 ゼオマイン [®] 筋注用 100 単位：1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 100 単位*を含有 ゼオマイン [®] 筋注用 200 単位：1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 200 単位*を含有 (*1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値)
一般名	和名：インコボツリヌストキシンA(JAN) 洋名：IncobotulinumtoxinA(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年11月18日 販売開始年月日：2020年12月4日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元(輸入元)：帝人ファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/

本IFは2025年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………2
3. 製品の製剤学的特性……………3
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………5
6. RMP の概要……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法)又は本質……………8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………11
2. 製剤の組成……………11
3. 添付溶解液の組成及び容量……………12
4. 力価……………12
5. 混入する可能性のある夾雑物……………12
6. 製剤の各種条件下における安定性……………12
7. 調製法及び溶解後の安定性……………14
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………15
9. 溶出性……………15
10. 容器・包装……………15
11. 別途提供される資材類……………16
12. その他……………16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………17
2. 効能又は効果に関連する注意……………19
3. 用法及び用量……………20
4. 用法及び用量に関連する注意……………26
5. 臨床成績……………32

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………99
2. 薬理作用……………99

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………103
2. 薬物速度論的パラメータ……………103
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………104
4. 吸収……………104
5. 分布……………104
6. 代謝……………105
7. 排泄……………106
8. トランスポーターに関する情報……………106
9. 透析等による除去率……………106
10. 特定の背景を有する患者……………106
11. その他……………106

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………107
2. 禁忌内容とその理由……………107
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………108
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………108
5. 重要な基本的注意とその理由……………108
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………110
7. 相互作用……………112
8. 副作用……………114
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………125
10. 過量投与……………125
11. 適用上の注意……………126
12. その他の注意……………129

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………130
2. 毒性試験……………131

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………136
2. 有効期間……………136
3. 包装状態での貯法……………136
4. 取扱い上の注意……………136
5. 患者向け資材……………136
6. 同一成分・同効薬……………136
7. 国際誕生年月日……………136
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準
収載年月日、販売開始年月日……………137
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容……………137
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
内容……………137
11. 再審査期間……………137
12. 投薬期間制限に関する情報……………137
13. 各種コード……………137
14. 保険給付上の注意……………137

XI. 文献

1. 引用文献……………138
2. その他の参考文献……………139

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………140
2. 海外における臨床支援情報……………147

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報……………155
2. その他の関連資料……………155

略 語 表

略語	英名	略語内容
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AS	Ashworth Scale	他動運動への抵抗感をスコア化することにより痙縮の重症度を評価する 5 段階の尺度
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	ベースライン値による欠測値の補完
CAmR	CMAP Amplitude M-wave Reduction	CMAP の M 波振幅の低下率
CI	Confidence Interval	信頼区間
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
DSFS	Drizzling severity and frequency scale	流涎症状を重症度(5 段階)及び頻度(4 段階)で評価する合計 8 段階のリッカート尺度
EP	Extension period	継続投与期
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FIA	Fluorescence Immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定(法)
GATR	Global Assessment of Treatment Response	治療反応の全般的評価
GICS	Global Impression of Change Scales	全般的印象の変化スケール
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
ITT	Intent-to-Treat	割付けられたすべての患者集団
LD ₅₀	Lethal Dose, 50 %	50 %致死量
LDU	Lethal Dose Unit	致死量単位
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期
MAS	Modified Ashworth Scale	AS に「1.5」のスコアを加えて 6 段階に改訂し、病態の変化をより感受性高く検出できるようにした評価尺度
MMRM	Mixed-Model for Repeated Measurement	反復測定混合モデル、線形混合モデルの一種
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
mROMP	modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease	発話症状、嚥下症状、及び流涎症状を 5 段階のリッカート尺度(1:通常の状態、5:最悪の状態)で評価する 24 項目の質問票(ROMP の一部改変)
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule	神経細胞接着因子
NPPV	Non-Invasive Pressure Ventilation	非侵襲的陽圧換気
OC	Observed Case	欠測のない患者のみの解析
OLEX	Open-Label Extension	非盲検反復投与期
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PRS	(Gait) Physician Rating Scale	(歩行に関する)医師の判定スケール
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
TPPV	Tracheostomy Positive Pressure Ventilation	気管切開下陽圧人工呼吸
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量
WC	Worst Case	欠測の患者を非レスポonderとする解析

1. 開発の経緯

ドイツの Merz Pharma GmbH & Co.KGaA (以下、Merz 社)は、A 型ボツリヌス毒素製剤の中和抗体産生及び二次無効の可能性の低減を目指して、菌体由来の複合タンパク質を除去したゼオマイン[®] (一般的名称:インコボツリヌストキシン A、以下、本剤)を創製した。

本剤は、A 型ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) の培養により製造した後、精製の過程で菌体由来の複合タンパク質を除去し、神経毒素のみを有効成分とした A 型ボツリヌス毒素製剤である。

本剤は、2005 年 5 月にドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。その後、欧州で 2009 年 11 月に「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、2017 年 9 月に「上肢痙縮」、2018 年に米国で「慢性流涎」、2019 年に欧州で「神経系疾患による慢性的な流涎症状(流涎)」が適応追加された。

本剤は、米国、欧州等世界 81 ヶ国以上で承認されている(2025 年 4 月現在)。なお、流涎に対する効能又は効果では、世界 51 ヶ国以上で承認されている(2025 年 4 月現在)。

国内では、Merz 社が上肢痙縮患者及び下肢痙縮患者を対象とした第III相臨床試験を実施した。その結果、それぞれ最大投与量 400 単位/回、10~14 週間の投与間隔における最長 52 週間の有効性及び安全性が評価され、2020 年 6 月に「上肢痙縮」の効能又は効果で製造販売承認を、2021 年 6 月に「下肢痙縮」の効能又は効果で製造販売承認事項一部変更承認を帝人ファーマ株式会社が取得した。

その後、帝人ファーマ株式会社が慢性流涎を対象とした第III相臨床試験を国内で実施した。その結果、最大投与量 100 単位/回、16±2 週間の投与間隔で最長 54 週間の有効性及び安全性が評価され、2025 年 6 月に「慢性流涎」の効能又は効果で帝人ファーマ株式会社が製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

● 上肢痙縮、下肢痙縮

1) 上肢痙縮、下肢痙縮に対する効果が認められた。

- 上肢痙縮:国内第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目[手関節の屈曲における MAS スコア*のベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC]において、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

(「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の項 38 ページ参照)

- 下肢痙縮:国内第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目[足関節底屈における MAS スコア*のベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC]において、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

(「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の項 53 ページ参照)

* 痙縮の重症度を評価する尺度(92 ページ参照)

2) 上肢痙縮及び下肢痙縮への投与量はそれぞれ合計最大400単位である^{注1)}。

上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与では^{注2)}、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。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 26 ページ参照)

注1) 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こと。

注2) 海外第Ⅲ相臨床試験*は88ページを参照すること。国内臨床試験では同時投与した経験はない。

※この臨床成績には国内の承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

3) 本剤の効果は上肢痙縮及び下肢痙縮では通常 12～16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 108 ページ参照)

再投与は前回の効果が減弱した場合に可能である。投与間隔は 12 週以上であり、症状に応じて 10 週まで短縮できる。

(「V. 3.(1) 用法及び用量の解説」の項 20 ページ参照)

● 慢性流涎

1) 本剤は、日本で初めて「慢性流涎」に対する効能又は効果が認められた医療用医薬品である。

(「V. 1. 効能又は効果」の項 17 ページ参照)

2) 慢性流涎に対しては、両側の耳下腺(片側につき 30 単位)と顎下腺(片側につき 20 単位)に合計 100 単位投与する。

※患者の状態により適宜減量する。患者の状態に応じて以下の投与量を参考に、本剤を減量することができる。

[耳下腺(片側につき22.5単位)、顎下腺(片側につき15単位)]

※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。

(「V. 3.(1) 用法及び用量の解説」の項 20 ページ参照)

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 26 ページ参照)

● 安全性

< 効能共通 >

重大な副作用として過敏症(頻度不明)、嚥下障害(2.5%)、誤嚥性肺炎(0.2%)が報告されている。主な副作用は口内乾燥、筋力低下(1~5%未満)であった。

(「VIII. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項 114 ページ参照)

(「VIII. 8.(2) その他の副作用」の項 115 ページ参照)

< 上肢痙縮 >

国内第Ⅲ相臨床試験における主な副作用は、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。

(「VIII. 8. 副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)」の項 116 ページ参照)

< 下肢痙縮 >

国内第Ⅲ相臨床試験における主な副作用は、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。

(「VIII. 8. 副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)」の項 119 ページ参照)

< 慢性流涎 >

国内第Ⅲ相臨床試験における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。

(「VIII. 8. 副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)」の項 124 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 菌体由来の複合タンパク質を含有しない A 型ボツリヌス毒素製剤である。

(「I. 1. 開発の経緯」の項 1 ページ参照)

- 2) 貯法は室温保存である。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項 12 ページ参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<p><医療従事者向け資材></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって ・ 慢性流涎に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって ・ ゼオマイン[®]筋注用適正使用のためのフロー ・ ゼオマイン[®]筋注用患者登録票 ・ ゼオマイン[®]筋注用管理記録簿 <p>(「XIII. 備考」の項参照)</p> <p><患者向け資材></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゼオマイン[®]筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ ・ ゼオマイン[®]筋注用による慢性流涎の治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ <p>(「XIII. 備考」の項参照)</p>
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	<p>本製剤は、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、警告において、「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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、上肢痙縮、下肢痙縮及び慢性流涎に使用した場合に限り算定するものであること。</p> <p>(令和 7 年 6 月 24 日保医発 0624 第 5 号)</p>

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

- ① 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。なお、講習を受けた医師は、施注医師登録をすること。 (「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
- ② 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。なお、投与する前に使用する患者の事前登録をすること。
 - ・ 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、慢性流涎では通常 16 週で消失し、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。
 - ・ 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。 (「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ③ 本剤の使用後、薬剤部等において失活措置を講じ、廃棄に関する記録及び記録の保管をすること。 (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 遠隔筋への影響 神経筋障害を有する患者への投与 過敏症反応 嚥下障害・誤嚥性肺炎(慢性流涎適応) 	<ul style="list-style-type: none"> 中和抗体の産生 筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用 痙攣発作(上肢痙縮、下肢痙縮適応) 転倒(下肢痙縮適応) 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行) 	通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(慢性流涎) 特定使用成績調査(上肢痙縮又は下肢痙縮) 特定使用成績調査(上肢痙縮及び下肢痙縮) 特定使用成績調査(慢性流涎) 	追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供(慢性流涎) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 流通管理 失活・廃棄の管理 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材の作成、配布
有効性に関する調査・試験の計画	
該当なし	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

XEOMIN[®] 50 units for Intramuscular injection

XEOMIN[®] 100 units for Intramuscular injection

XEOMIN[®] 200 units for Intramuscular injection

(3) 名称の由来

Xeomin[®]は xéno (ギリシャ語)、neo、min の三つの単語を組み合わせた名称である。xéno は foreign、neo は new、min は minimal を意味し、最小限の修飾タンパク質含有の新規 A 型ボツリヌス毒素を指す。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インコボツリヌストキシン A (JAN)

(2) 洋名(命名法)

IncobotulinumtoxinA (JAN)

IncobotulinumtoxinA (USAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

インコボツリヌストキシン A は単鎖ポリペプチドで、ジスルフィド結合で架橋された L 鎖(約 50 kDa)と H 鎖(約 100 kDa)の 2 つのサブユニットからなる。

4. 分子式及び分子量

分子量 : 148,171.49

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

<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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

- ・記号番号: NT 201(治験成分記号)、NT 101(有効成分の治験番号)
- ・別名 : BoNT/A、Botulinum (Neuro) toxin Type A、*Clostridium botulinum* (neuro) toxin Type A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ポリプロピレンチューブ(気密容器)保存での安定性は以下のとおりである。

試験名	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-80 °C	60 ヶ月	規格内
加速試験	-20 °C	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	40 °C / 75 %RH	4 週間	力価、インコボツリヌストキシン A 含量及びタンパク質含量の低下、類縁物質の増加を認め、いずれも規格外となった。

<試験項目>

性状、確認試験、純度試験(SDS-PAGE)、微生物限度、エンドトキシン、インコボツリヌストキシン A 含量、タンパク質含量、力価

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

(1)ウエスタンブロット

(2)SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

<定量法>

力価：マウスLD₅₀試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥)

(2) 製剤の外観及び性状

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
外観	ガラス製バイアルの凍結乾燥注射剤		
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		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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 4.0 mL で溶解した場合、生理食塩液との浸透圧比約 1.0

(5) その他

窒素による置換(バイアル内は陰圧である。)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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 4.7 mg、人血清アルブミン 1.0 mg		

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 LD₅₀ 値

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

マウス腹腔内投与の LD₅₀ 値を 1 単位とする。

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程不純物及び目的物質由来不純物があるが、製剤では高倍率に希釈するため極めて微量である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゼオマイン®筋注用 50 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製 バイアル ^{a)}	60 ヶ月	規格内
	30±2 °C	75±5 %RH	暗所		36 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所		6 ヶ月	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

<試験項目>

性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

IV. 製剤に関する項目

ゼオマイン®筋注用 100 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製 バイアル ^{a)}	60 ヶ月	規格内
	30±2 °C	75±5 %RH	暗所		36 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	-20±5 °C	成り行き	暗所		60 ヶ月	規格内
	25±5 °C	60±5 %RH	照射 ^{b)}		24 ヶ月 保存後曝光	規格内
使用時 安定性試験 ^{c)}	5±3 °C	—	暗所		再調製後 24 時間	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

b) 総照度:120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー:820 W・h/m²

c) 生理食塩液 4 mL で再調製した試料を用いた。

<試験項目>

長期保存試験、加速試験： 性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

苛酷試験： 性状、確認試験、pH、水分、不溶性異物、エンドトキシン、無菌性、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

使用時安定性試験： 性状、確認試験、pH、精製白糖の確認試験、不溶性異物、エンドトキシン、無菌性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

ゼオマイン®筋注用 200 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製 バイアル ^{a)}	60 ヶ月	規格内
	30±2 °C	75±5 %RH	暗所		36 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所		6 ヶ月	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

<試験項目>

性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

<調製法>

- ・ 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。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）
- ・ 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。
- ・ 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。激しい攪拌を避けること。

<上肢痙縮、下肢痙縮>

- ・ 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

IV. 製剤に関する項目

	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>

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/0.1 mL 溶液を調製する。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.8」の項参照)

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

日局生理食塩液以外の溶液を配合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

ゴム栓 : ゴム

キャップ : アルミニウム

バイアル : ガラス(無色透明ガラス瓶)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 上肢痙縮
- 下肢痙縮
- 慢性流涎

(解説)

○上肢痙縮

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第III相試験(国内 3099 試験^{1,2)})において、主要評価項目の手関節の屈曲における Modified Ashworth Scale(MAS)スコアの試験開始時ベースラインから二重盲検主要評価期(MP 期)終了時(12 週時)までの変化量の AUC(平均値±SD)は、本剤 400 U 群で -13.09 ± 9.67 であり、プラセボ 400 U 群(-5.65 ± 6.77)と比較して統計学的に有意に大きく、本剤 400 U 群のプラセボ 400 U 群に対する優越性が検証された($p=0.0014$: ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。本剤 250 U 群でも変化量の AUC が -11.27 ± 7.74 であり、プラセボ 250 U 群(-3.86 ± 6.27)との比較で統計学的に有意な差が確認された($p=0.0031$: 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。また、本剤 400 U 群のすべての臨床症状(手関節の屈曲、肘関節の屈曲、手指関節の屈曲、母指関節の屈曲、及び前腕の回内)で、プラセボ群と比較して有効性が認められた。さらに、本剤 400 U を 3 回反復投与した非盲検反復投与期(OLEX 期)でも、すべての臨床症状で反復投与後も MAS スコアの改善が認められた。

この結果は、過去に海外で実施された脳卒中後の上肢痙縮に対するプラセボ対照第III相試験(海外 SP3001 試験^{3,4)}及び海外 0410 試験⁵⁾)の結果と一貫しており、本邦において脳卒中後の上肢痙縮患者に対する本剤の有用性が確認された。

国内 3099 試験^{1,2)}と上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験(海外 SP3001 試験^{3,4)}、海外 0410 試験⁵⁾、海外 0607 試験⁶⁾)の結果から、本剤の有効性及び安全性に国内外で大きな差異はなく、民族的要因を考慮する必要はないと考えた。

また、脳卒中以外の原因疾患による上肢痙縮患者も含まれた海外第III相試験(海外 0607 試験⁶⁾、海外 3053 試験^{7,8)})において、本剤は脳卒中と脳卒中以外の原因による上肢痙縮に対して同様な効果を示しており、また有害事象の発現にも特別な傾向は認められなかったことから、本剤の有効性及び安全性に対する上肢痙縮の原因疾患の影響はないと考えられた。

以上から、脳卒中後の上肢痙縮に限らず、痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮」を本剤の効能又は効果とした。

○下肢痙縮

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第III相試験(国内 3098 試験⁹⁾)において、主要評価項目の足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 終了時(12 週後)までの変化量の AUC(最小二乗平均値±SE)は、本剤群で -8.40 ± 0.661 及びプラセボ群で

V. 治療に関する項目

-5.81±0.713 であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に大きく、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p=0.0041$: 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。本剤の反復投与でも効果が持続した。また、試験全体を通して、本剤の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

痙縮は原因疾患にかかわらず上位運動ニューロンの障害の一徴候であるため、本剤は脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対しても症状を改善すると考えられる。脳卒中以外の疾患に由来する下肢痙縮を有する患者も含めた海外 3053 試験^{7,8)}では、痙縮の原因を問わず本剤の有効性が認められ、本剤の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

痙縮のメカニズムは上肢と下肢で同様と考えられるため、脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内 3098 試験⁹⁾及び脳卒中以外の疾患に由来する上下肢痙縮患者を対象とした海外 3053 試験^{7,8)}での有効性の結果を踏まえ、本承認申請の適応においても、痙縮の原因となる疾患を特定しない「下肢痙縮」とした。

○慢性流涎

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海外第III相試験(海外 3090 試験¹⁰⁾)において、2つの主要評価項目である1回目投与4週後の安静時唾液分泌量(uSFR)のベースラインからの変化量、並びに1回目投与4週後の患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による全般的印象の変化スケール(GICS)は、いずれもプラセボ群と比較して本剤 100 U 群で統計学的に有意な差を認め、本剤 100 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。試験全体を通して、本剤の投与群による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

国内第III相試験(国内 301 試験¹¹⁾)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を対象としたグループ A において、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±SE 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(95%信頼区間の上限が -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。1回目投与16週後までの検査時点、並びに2回目投与以降の検査時点でも uSFR は同程度の減少を認めた。また、安全性評価を主な目的として実施した、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B を含めた主な副作用は口内乾燥及び嚥下障害等であった。いずれも本剤を唾液腺内に投与した際に発現することが予測された事象であり、本剤の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

以上から、本剤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、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」を本剤の効能又は効果とした。

なお、本剤は筋弛緩作用を有するために、筋肉内投与により筋萎縮性側索硬化症(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。一方で、慢性流涎の原因疾患の一つとして ALS が知られており、国内 301 試験では

V. 治療に関する項目

ALS 患者 2 例を組み入れた結果、いずれの ALS 患者にも中止に至った有害事象を認めず、その他の有害事象及び副作用に特筆すべき傾向は認められなかった。また、ALS の慢性流涎患者を対象としたボツリヌス毒素製剤の臨床報告^{12~15)}では ALS に特異的な副作用は報告されていない。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。以上から、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おり、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。

(「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項を参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素療法は原因療法ではなく、治療が必要とされる痙縮を対症的に軽減させる。理学療法、作業療法等の標準的治療と併用して使用することにより、治療目標である日常生活動作の改善、歩行機能の改善、痙縮に伴う疼痛の軽減、介護負担の軽減等の効果を增強することが期待されるため設定した。

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。

(解説)

本剤は、筋伸張反射の異常な亢進を正常化する働きがあるが、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ため設定した。

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。

(解説)

ボツリヌス毒素療法は原因療法ではない。そのため、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療についても、ボツリヌス毒素療法と併せて行うことが必要であるため設定した。

V. 治療に関する項目

<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]

(解説)

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。

(解説)

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のため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<上肢痙縮>

1) 用量の設定根拠

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象にした国内 3099 試験^{1,2)}では、緊張筋に対して二重盲検主要評価期(MP 期)では本剤 400 U 又は 250 U を、非盲検反復投与期(OLEX 期)では本剤 400 U を投与した結果、主要評価項目の手関節の屈曲(橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋)における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC は、いずれの投与群もプラセボ群に対する優越性が検証された(その他の臨床症状の結果については 38 ページ参照)。さらに、OLEX 期では、いずれの緊張筋でも本剤 400 U の反復投与により継続して効果が発現し、本剤投与後の新たな中和抗体の発現は認めず、二次的な効果減弱は認められなかった。

MP 期及び OLEX 期を通じて、本剤 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。この結果は、過去に実施した上肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験(海外 SP3001 試験^{3,4)}、海外 0410 試験⁵⁾、海外 0607 試験⁶⁾)と一貫していた。

2) 再投与間隔(最短 10 週以上)の設定根拠

国内 3099 試験^{1,2)}の本剤投与後の観察期間は、OLEX 期の投与 1 及び 2 回目は 10~14 週間とし、投与 3 回目では 12 週間とした。投与間隔ごと(10 週間、12 週間、14 週間)の部分集団を比較すると、本剤 400 U を 10 週間隔で投与した患者集団(55 例)の安全性は、全体集団(108 例)と同程度であった。また、手関節の屈曲における MAS スコアの忍容性導入期(LITP 期)/MP 期の試験開始時ベースラインからの変化量を比較すると、「12 週間」及び「14 週間」の症例数は少ないものの、投与間隔が「12 週間」及び「14 週間」の MAS スコアの変化量の範囲は、投与間隔「10 週間」の変化量の範囲内(-3.0, 0.0)であり、投与間隔ごとに大きな違いはみられなかった。

以上より、投与間隔ごと、及び患者全体(投与間隔 10~14 週間)と投与間隔 10 週間の患者との比較で、安全性及び有効性に大きな差異はみられず、投与間隔 10 週間以上での再投与は問題なく、最短で 10 週間とした。

V. 治療に関する項目

有効性の比較: OLEX サイクル 1 及び 2 で同じ投与間隔であった症例における投与間隔別の、手関節の屈曲の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(FAS) (OLEX 期)

		10 週間 (55 例)	12 週間 (9 例)	14 週間 (6 例)
サイクル 1	試験開始時 ベースライン	-0.37±0.55 0.00 [-1.5, 0.0]	-0.61±1.05 0.00 [-3.0, 0.0]	-0.33±0.52 0.00 [-1.0, 0.0]
	4 週時	-1.14±0.61 -1.00 [-2.0, 0.0]	-1.78±0.75 -1.50 [-3.0, -1.0]	-1.92±0.86 -1.50 [-3.0, -1.0]
サイクル 2	試験開始時 ベースライン	-0.75±0.64 -1.00 [-2.0, 0.0]	-0.89±0.86 -1.50 [-2.0, 0.0]	-1.00±0.55 -1.00 [-1.5, 0.0]
	4 週時	-1.29±0.70 -1.50 [-3.0, 0.0]	-1.61±1.08 -1.50 [-3.0, 0.0]	-2.08±0.49 -2.00 [-3.0, -1.5]
サイクル 3	試験開始時 ベースライン	-0.92±0.73 -1.00 [-2.0, 0.0]	-0.83±0.71 -1.00 [-2.0, 0.0]	-1.00±0.00 -1.00 [-1.0, -1.0]
	4 週時	-1.35±0.62 -1.50 [-3.0, 0.0]	-1.78±0.91 -1.50 [-3.0, 0.0]	-2.00±0.00 -2.00 [-2.0, -2.0]
	12 週時 (治験終了時)	-1.07±0.70 -1.00 [-3.0, 0.0]	-1.11±0.70 -1.50 [-2.0, 0.0]	-1.75±0.29 -1.75 [-2.0, -1.5]

上段: 平均値±SD、下段: 中央値 [最小値, 最大値]

安全性の比較

	有害事象の発現割合	副作用の発現割合	重篤な有害事象の発現割合
本剤 400 U 投与の 10 週間時 (n=55)	63.6 % (35 例)	5.5 % (3 例)	1.8 % (1 例)
患者全体 (n=108)	70.4 % (76 例)	13.0 % (14 例)	5.6 % (6 例)

<下肢痙縮>

1) 用量の設定根拠

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内 3098 試験⁹⁾では、緊張筋に対して MP 期及び OLEX 期に本剤 400 U を投与した。有効性主要評価項目である「足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時 (12 週間) までの変化量の AUC」において、本剤 400 U のプラセボに対する優越性が検証された。MP 期では、足関節底屈に加え、足関節内反/回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量の最小二乗平均値は、4 週間後、6 週間後、及び 8 週間後でプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に大きかった。OLEX 期では、MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量を評価した結果、いずれの緊張筋でも本剤 400 U の反復投与により効果が持続した。MP 期及び OLEX 期を通じて、本剤 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題

V. 治療に関する項目

はなかった。以上より、国内 3098 試験⁹⁾での結果を踏まえて、下肢痙縮に対する本剤の用量は最大 400 U とした。

2) 再投与間隔(最短 10 週以上)の設定根拠

国内 3098 試験⁹⁾では、観察期間を 3 区分[10 週間、12 週間、14 週間]に分けて有効性及び安全性への影響を検討した。その結果、いずれの投与間隔でも効果が持続し、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。なお、OLEX 期に移行した症例(202 例)のうち、半数以上[57.9 % (117/202 例)]が投与間隔「10 週間」に該当した。また、投与間隔ごとの患者数に大きな偏りがあるものの、MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量、足関節底屈の MAS スコア変化量等の有効性は、投与間隔別で大きな差はなかった。以上より、投与間隔ごとの比較、及び患者全体(観察期間 10~14 週間)と投与間隔が「10 週間」の症例との比較で、安全性及び有効性に大きな差異はみられず、投与間隔 10 週間以上での再投与は問題ないと考ええる。

有効性の比較:OLEX サイクル 1 及び 2 で同じ投与間隔であった症例における投与間隔別の、足関節底屈及び足関節内反/回外の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(FAS) (OLEX 期)

		10 週間 (n=117)	12 週間 (n=14)	14 週間 (n=6)
		平均値±SD	平均値±SD	平均値±SD
足関節底屈				
サイクル 1	4 週時	-0.90±0.71	-1.25±0.80	-1.50±0.77
	10~14 週時	-0.45±0.58	-1.04±0.87	-0.58±0.66
サイクル 2	4 週時	-0.99±0.64	-1.29±0.78	-1.67±1.17
	10~14 週時	-0.51±0.61	-0.96±0.72	-0.40±0.55
サイクル 3	4 週時	-1.03±0.70	-1.36±0.66	-1.40±0.82
	12 週時	-0.70±0.74	-1.0±0.84	-0.70±0.97
足関節内反/回外				
サイクル 1	4 週時	-0.87±0.80	-0.50±0.48	-0.83±0.82
	10~14 週時	-0.41±0.69	-0.46±0.41	-0.58±0.58
サイクル 2	4 週時	-0.83±0.77	-0.64±0.53	-1.25±0.08
	10~14 週時	-0.46±0.64	-0.46±0.41	-0.50±0.71
サイクル 3	4 週時	-0.90±0.76	-0.82±0.61	-0.90±0.74
	12 週時	-0.63±0.78	-0.43±0.70	-0.10±0.74

V. 治療に関する項目

安全性の比較

	有害事象の発現割合	副作用の発現割合	重篤な有害事象の発現割合
本剤 400 U 投与の 10 週間時 (n=117)	63.2 % (74 例)	4.3 % (5 例)	4.3 % (5 例)
患者全体 (n=212)	70.3 % (149 例)	8.0 % (17 例)	7.1 % (15 例)

<慢性流涎>

1) 用量の設定根拠

慢性流涎患者を対象とした海外 3090 試験¹⁰⁾における有効性の主要評価項目(投与 4 週後の uSFR の変化量及び GICS)では、プラセボ群に対する本剤 100 U 群の有用性が検証されたが、本剤 75 U 群では統計学的に有意な差を認めなかった。また、本剤 100 U 群では新たな安全性の懸念はなく、有害事象の発現割合は本剤 75 U 群と同程度であり、用量の増加に伴う安全性の問題もなかった。

国内 301 試験¹¹⁾の実施にあたり、唾液分泌抑制の作用メカニズムや、他の適応症で実施した本剤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等から、慢性流涎に対する本剤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等の外因性民族的要因の異同もないと考え、国内 301 試験の用量を 100 U に設定して実施した。その結果、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。以上から、慢性流涎に対する本剤の最大用量を 100 U とした。

また、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、本剤の用法及び用量として「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。なお、口内乾燥の発現等に伴う減量を必要とした患者が存在したことから、100 U より低い用量を選択する可能性を考慮して、「患者の状態により適宜減量する」ことを付記した。

2) 再投与間隔(最短 16 週以上、患者の状態により 14 週以上)の設定根拠

海外 3090 試験¹⁰⁾の本剤 100 U 群における投与間隔別(14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下、18 週間超)の部分集団解析では、2 回目投与 4 週後及び 3 回目投与 4 週後のいずれにおいても、uSFR は減少し、DSFS 及び GICS は改善した。また、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、投与間隔が 16 週間未満での有害事象及び副作用の発現状況にも特筆すべき傾向がなかったことから、FDA 及び EMA より、1 回あたり推奨投与量を 100 U、投与間隔を 16 週間以上で、承認が得られている。

V. 治療に関する項目

一方で、国内 301 試験¹⁾では 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しており、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)の部分集団解析では、投与間隔が 16 週間未満の患者で、臨床上問題となる安全性の懸念はなかった。以上より、本剤を分割して唾液腺(耳下腺、顎下腺)に投与する投与間隔を 16 週間以上とし、16 週間よりも短い投与間隔を必要とする患者に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。

国内 301 試験グループ A の投与間隔別の部分集団における 2 回目投与以降の 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量、GICS 及び DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量

	14 週間以上 16 週間未満	16 週間以上 18 週間以下
	平均値	平均値
uSFR のベースラインからの変化量(g/min)		
2 回目投与 4 週時	-0.11 (n=14)	-0.09 (n=34)
3 回目投与 4 週時	-0.07 (n=21)	-0.16 (n=27)
GICS		
2 回目投与 4 週時	0.50 (n=14)	0.65 (n=34)
DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量		
2 回目投与 4 週時	-1.86 (n=14)	-1.74 (n=34)

国内 301 試験の投与間隔別の部分集団における 2 回目投与時の有害事象及び副作用の発現頻度

	14 週間以上 16 週間未満	16 週間以上 18 週間以下
	発現頻度(発現例数/対象例数)	発現頻度(発現例数/対象例数)
有害事象		
グループ A	35.7 % (5/14)	50.0 % (17/34)
グループ B	30.0 % (3/10)	60.0 % (9/15)
全体	33.3 % (8/24)	53.1 % (26/49)
副作用		
グループ A	0.0 % (0/14)	2.9 % (1/34)
グループ B	10.0 % (1/10)	13.3 % (2/15)
全体	4.2 % (1/24)	6.1 % (3/49)

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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⁸⁾、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。

(解説)

上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与経験について、海外 3053 試験^{7,8)}では上肢と下肢に本剤合計 400～800 U を同時に投与した結果、用量に応じた有効性を認め、本剤 800 U までの投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題なかった。Santamato らの報告では、脳卒中後の上肢下肢痙縮患者 20 例に本剤 750～830 U を 8 回反復投与した前向き臨床試験で、反復投与による有効性の持続を認め、安全性に問題は認められなかった¹⁶⁾。Ianieri らの報告では、上下肢痙縮患者で本剤 100～1,000 U を投与された 120 例について 2 年間の後ろ向き観察研究を実施した結果、700～1,000 U を投与された患者数は開始時で 50 例、9 ヶ月後時点で低用量から増量した患者を含む 58 例であり、これらの患者で反復投与時の有効性の持続が認められており、安全性に問題は認められなかった¹⁷⁾。さらに、2021 年に発行された専門医グループによる国際コンセンサス・ステートメントは、本剤 800 U を実臨床で問題なく使用できると報告した¹⁸⁾。以上より、上肢及び下肢に同時に投与が必要な場合の 1 回の総投与量は 800 U まで可能と考える。

一方で、筋肉内と唾液腺内に本剤を同時に投与した経験は得られていないことに加えて、本剤を唾液腺内投与した場合と筋肉内投与した場合に想定される嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現機序は異なり、同時投与したときの安全性は不明であること、嚥下障害及び誤嚥性肺炎は生命予後に影響を及ぼす重大な事象であること、また、ボツリヌス毒素製剤には拮抗薬等が存在しないことを踏まえて設定した。

V. 治療に関する項目

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。

(解説)

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ある。B型ボツリヌス毒素製剤とは異なる力価(単位)であり、両製剤間で換算もできないため設定した。

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]

(解説)

先に投与された他のボツリヌス毒素製剤の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

<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]

(解説)

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。同時に投与した場合には、両剤の作用により神経筋接合部の麻痺等が増強し、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

7.5 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイ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。

(解説)

上肢痙縮、下肢痙縮に投与する際には、緊張筋の厚さ及び深さが様々であるため、触診により同定が困難となることがあることから設定した。

V. 治療に関する項目

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。

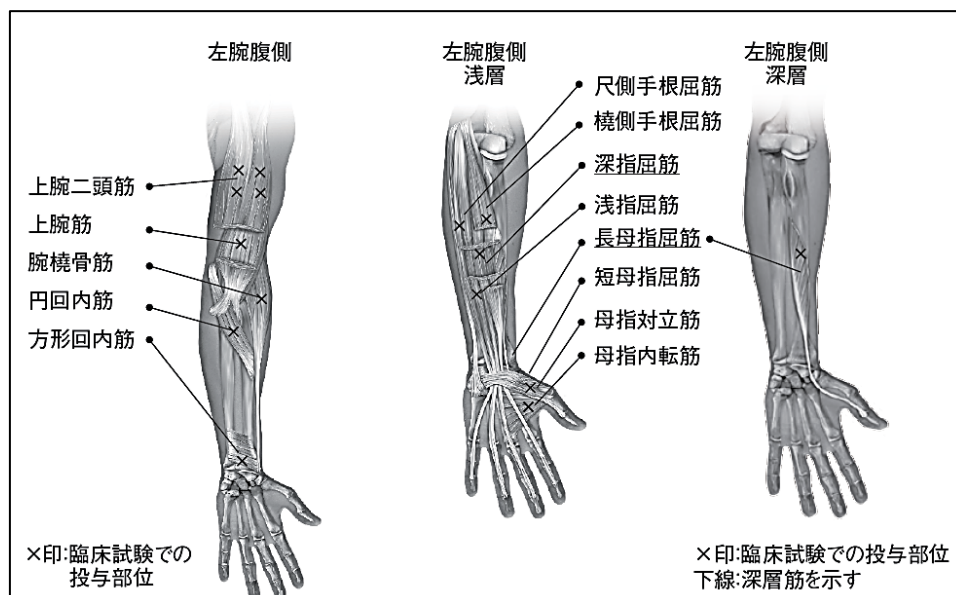


図 上肢痙縮関連筋

V. 治療に関する項目

<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1.0mLが推奨されている。

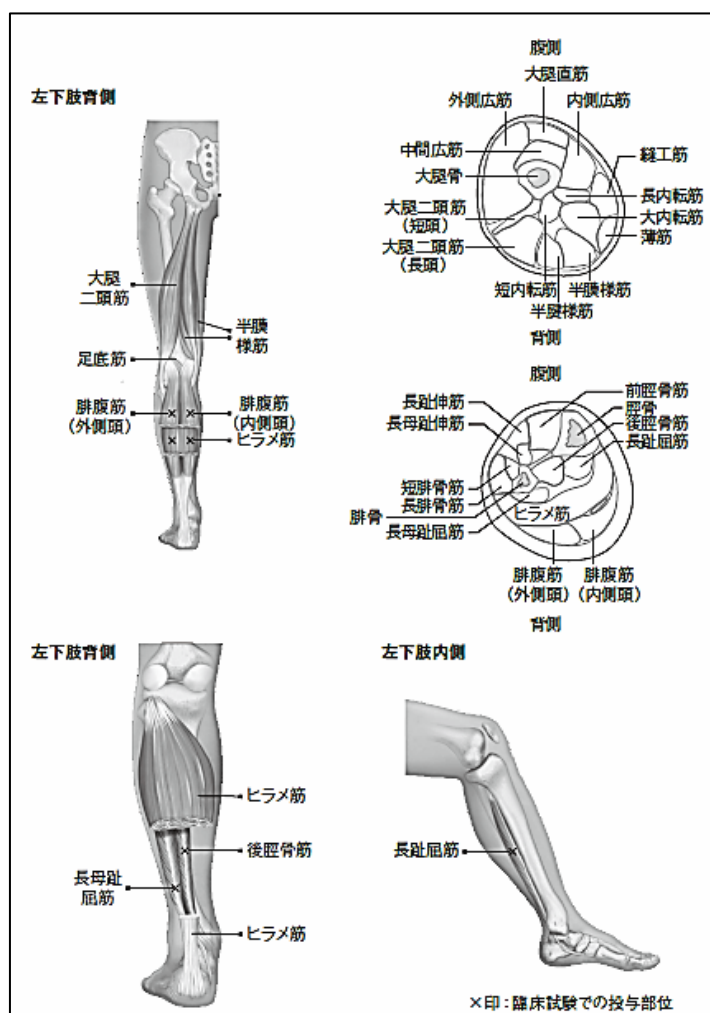


図 下肢痙縮関連筋

(解説)

患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、国内の臨床試験成績を勘案し設定した。

V. 治療に関する項目

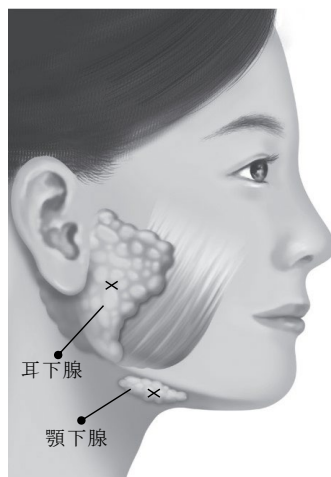
<慢性流涎>

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]

(解説)

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。同時に投与した場合には、嚥下障害、誤嚥性肺炎等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

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

(解説)

唾液腺の同定の留意事項として設定した。海外臨床試験、本剤の欧州添付文書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。

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。

V. 治療に関する項目

(解説)

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)を推奨として設定した。

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。

(解説)

減量時の用法及び用量の参考として、海外及び国内臨床試験の実績を記載した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<2020年6月承認時資料>

上肢痙縮患者^{a)}を対象とした国内試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数(筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第III相 3099 試験	有効性 安全性	LITP 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):11 例
		MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	単回 12 週間	本剤 400 U 群(400 U):44 例 プラセボ 400 U 群 :22 例 本剤 250 U 群(250 U):23 例 プラセボ 250 U 群 :11 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 1 回目:10~14 週間 2 回目:10~14 週間 3 回目:12 週間	本剤群(400 U):100 例

上肢痙縮患者^{a)}を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数(筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第III相 SP3001 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):171 例 プラセボ群 :88 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル:12 週間	本剤群(400 U):234 例
第III相 0410 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、多施設共同	単回 12~20 週間	本剤群(170~400 U):73 例 プラセボ群 :75 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 5 回 12 週間以上 最終投与後の観察期間 は最大で 20 週間	本剤群(最大 400 U):145 例
第III相 0607 試験	有効性 安全性	前向き、 観察者盲検、無作 為化、並行群間、 多施設共同	単回 観察者盲検期間:12 週間 後観察期間:8 週間	本剤 20 U/mL 群 (最大 400 U) :97 例 本剤 50 U/mL 群 (最大 400 U) :95 例

FAS: Full Analysis Set, ITT: Intent-to-Treat

a) 海外 0607 試験(様々な病因による慢性上肢痙縮患者)以外はすべて脳卒中後の上肢痙縮患者

V. 治療に関する項目

健康被験者を対象とした海外薬力学試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数 (筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第I相 9901 試験	薬力学	単一施設、個体内対照、 非盲検(男性被験者)	単回 90 日間	本剤群(4 U): OnabotulinumtoxinA 群(4 U): 14 例
第I相 0113 試験	薬力学	単一施設、無作為化、 二重盲検、個体内及び実 薬対照(男性被験者)	単回 52 週間	本剤群及び OnabotulinumtoxinA 群 (各 2 U):7 例、(各 16 U):6 例、 (各 4 U):7 例、(各 32 U):6 例
第I相 0709 試験	薬力学	単一施設、無作為化、 二重盲検(女性被験者)	単回 6 ヶ月	本剤群(5 U):19 例 OnabotulinumtoxinA(美容用)群(5 U):19 例 Abobotulinumtoxin ^{注)} A 群(12.5 U): 20 例

注) 日本未承認

他のボツリヌス毒素製剤との有効性の比較を目的とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	対象/ 試験デザイン	投与回数 (筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第II相 9801 試験	有効性	痙性斜頸を有する患者/ 非盲検、無作為化、 実薬対照、多施設共同	単回 用量設定期: 14 日間 後観察期: 106 日間	本剤群(30 U):14 例 本剤群(60 U):13 例 本剤群(90 U):14 例 OnabotulinumtoxinA 群(90 U) :12 例
第III相 0003 試験	有効性	眼瞼痙攣を有する患者/ 二重盲検、無作為化、実薬対 照、並行群間、多施設共同	単回 16 週間	本剤群(70 U):148 例 OnabotulinumtoxinA 群(70 U) :152 例
第III相 0013 試験	有効性	痙性斜頸を有する患者/ 二重盲検、無作為化非劣性、 実薬対照、並行群間、多施設 共同	単回 16 週間	本剤群(70~300 U):231 例 OnabotulinumtoxinA 群(70~ 300 U) :232 例
第III相 GL3002 試験	有効性	眉間の表情皺をもつ患者/前 向き、無作為化、評価者及び 患者盲検、並行群間、多施設 共同	単回 12 週間	本剤群(24 U):284 例 OnabotulinumtoxinA(美容用) 群(24 U) :97 例

<作用強度>

OnabotulinumtoxinA 及び OnabotulinumtoxinA(美容用) : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤

(本剤と比較した作用強度=1:1)

Abobotulinumtoxin^{注)}A

: A 型ボツリヌス毒素複合体製剤

(本剤と比較した作用強度=1:3~1:4)

注) 日本未承認

V. 治療に関する項目

<2021年6月承認時資料>

下肢痙縮患者^{a)}を対象とした国内試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数(筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第III相 3098 試験	有効性 安全性	LITP 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):11 例
		MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、並行群間、多 施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):104 例 プラセボ群 :104 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 1 回目:10~14 週間 2 回目:10~14 週間 3 回目:12 週間	本剤群(400 U):202 例

下肢痙縮患者^{a)}を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数(筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第III相 SP3002 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、並行群間、 多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):144 例 プラセボ群 :145 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル:10~14 週間	本剤群(400 U):267 例

脳疾患を原因とする同側の upper 及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数(筋肉内注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第III相 3053 試験	安全性 有効性	前向き、非盲検、 単一群、 多施設共同、 用量漸増	最大 3 回 1 回目:本剤 400 U 2 回目:本剤 600 U 3 回目:本剤 800 U* 各サイクル:12~16 週間	本剤群:155 例

FAS: Full Analysis Set, ITT: Intent-to-Treat

a) 脳卒中後の下肢痙縮患者

* :800 U の投与が妥当でないと判断された場合は 600~800 U の範囲で投与した。

V. 治療に関する項目

<2025年6月承認時資料>

慢性流涎患者^{a)}を対象とした海外試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数 (耳下腺/顎下腺注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数(無作為化例数)
第III相 3090 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ対照、 並行群間、多施設共同	単回 14~18 週間	184 例 ・本剤群(75 U):74 例 ・本剤群(100 U):74 例 ・プラセボ群:36 例
		EP 期: 前向き、無作為化、 用量盲検、並行群間、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル: 14~18 週 間	173 例(MP 期から EP 期 への移行例数) ・75 U 群:84 例 ・100 U 群:89 例

慢性流涎患者^{a)}を対象とした国内試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与回数 (耳下腺/顎下腺注射) 観察期間	投与群(投与量): 症例数
第III相 301 試験	有効性 安全性	前向き、非盲検、非対照、 単群、多施設共同	最大 3 回 各サイクル: 14~18 週 間	本剤群(100 U):92 例(グ ループ A:58 例、グルー プ B:34 例)

a) 慢性流涎の原因と推定される以下の疾患を有する患者

- ・パーキンソン病
- ・非定型パーキンソニズム(多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺)
- ・脳卒中後
- ・外傷性脳損傷後
- ・(国内 301 試験のグループ B のみ)筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー、脳性麻痺 等

グループ A:

- 1) 発症から 24 週間以上経過している以下の患者
 - ・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
 - ・外傷性脳損傷後

2) 安静時唾液分泌量(uSFR)測定等規定したスケジュールを遵守可能な患者

グループ B:

- グループ A に該当しない患者
- ・筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー、脳性麻痺 等

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬理的試験

① 複合筋活動電位(CMAP)による麻痺の程度及び持続時間 等(海外 9901 試験¹⁹⁾)

外国人健康男性被験者 14 例を対象に、本剤及び OnabotulinumtoxinA を左右の足の短趾伸筋に各 4 U で筋肉内単回投与したときの麻痺効果を表面筋電図で測定したところ、試験開始時ベースラインと比較して、投与後 1 日の CMAP 振幅(平均値)は、それぞれ 30 %及び 22 %の低下を示し、CMAP 振幅の減少は投与後 7~14 日で最大となり、いずれも約 60 %低下した。投与後 90 日目では約 40 %の低下がみられた。

以上より、本剤と OnabotulinumtoxinA を筋肉内投与したときの筋肉の麻痺効果の程度及び持続時間は同様であった。

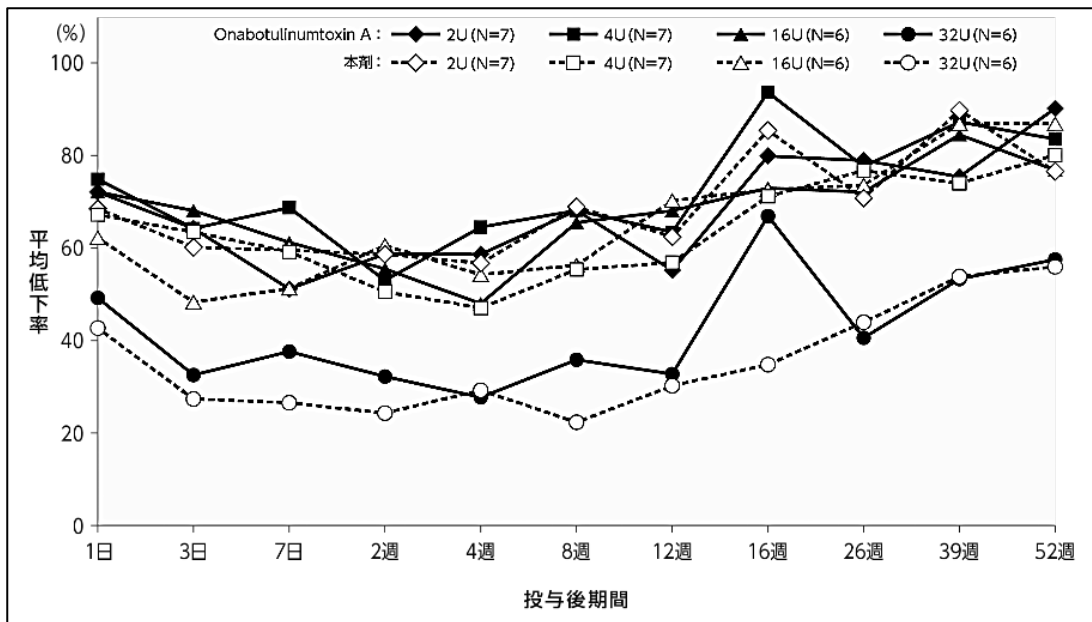
② CMAP の M 波振幅の低下率(CAmR)で評価した麻痺効果・拡散能 等(海外 0113 試験²⁰⁾)

外国人健康男性被験者 26 例を対象に、一方の足の短趾伸筋に本剤、反対側に Onabotulinumtoxin A を 2、4、16、32 U で単回筋肉内投与し、表面筋電図を測定して CAmR を算出した。

4 週時の本剤と OnabotulinumtoxinA の CAmR は下図のとおりであった。効果の持続時間は、16 U 以下の低用量で本剤がやや長く(2 U 群で本剤 22.6 週、OnabotulinumtoxinA 16.3 週)、32 U 群では両製剤とも 52 週時点で効果が持続していた。

V. 治療に関する項目

短趾伸筋の CAmR(%) (海外 0113 試験) (ITT)



CMAP:複合筋活動電位、CAmR:CMAPのM波振幅の低下率、ITT:Intent-to-Treat

小趾外転筋及び母趾外転筋の平均 CAmR の解析では、本剤及び OnabotulinumtoxinA の全投与量で 4 週時の CMAP の M 波振幅の平均値は試験開始時ベースライン値の 80 % を超えており、隣接する筋肉への拡散はないと考えられた。これらは、1~4 週時の平均 CAmR の結果からも支持された。

以上から、本剤及び OnabotulinumtoxinA の麻痺効果は同程度で、最低投与量と最高投与量には統計学的に有意な用量反応性が示された。麻痺効果の持続時間は、最低投与量と最高投与量の比較で用量依存的であり、低用量で本剤がやや長かった。また、短趾伸筋から隣接する小趾外転筋及び母趾外転筋への拡散はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<上肢痙縮>

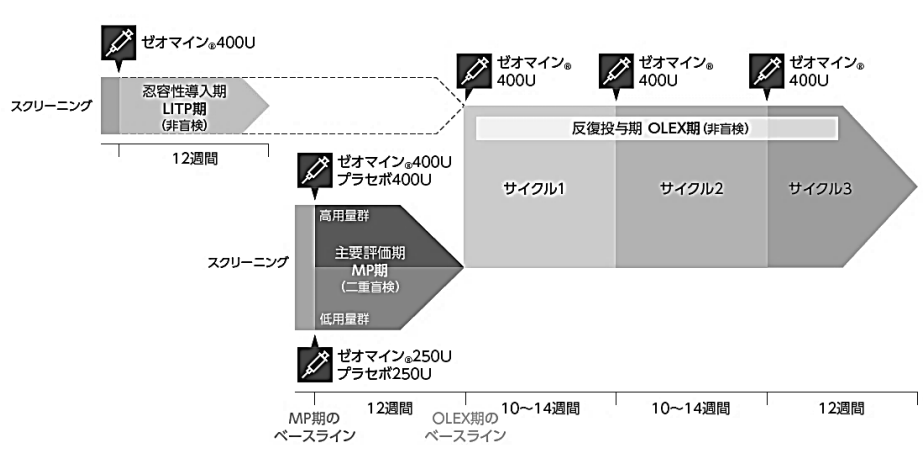
脳卒中後の上肢痙縮に対する国内第III相試験(国内 3099 試験^{1,2)})

項目	内容
目的	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、2 用量の本剤を単回投与した時のプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討、並びに本剤の反復投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	<p>忍容性導入期(LITP 期)、二重盲検主要評価期(MP 期)及びその後の非盲検反復投与期(OLEX 期)(3 回の投与サイクル)で構成されている。</p> <p>LITP 期及び OLEX 期:多施設共同、前向き、非盲検・非対照試験</p> <p>MP 期 :多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検、検証的試験</p>
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者 111 例(LITP 期:11 例、MP 期:100 例、OLEX 期:100 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女(LITP 期では 65 歳未満) ● 体重が 40 kg 以上の患者 ● 各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)の 6 ヶ月以上前の脳卒中による手首及び手指の片側上肢痙縮が、適切な医師(神経内科医、リハビリテーション科医等)によって診断された患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者、又は治療歴のある患者。ボツリヌス毒素製剤の治療歴のある患者の場合、最後のボツリヌス毒素製剤投与から、各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)までに 16 週以上経過していること。 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の MAS スコアが、手関節の屈曲で 3 以上及び手指関節の屈曲で 2 以上である患者 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の DAS スコアが、1つ以上の項目[手の衛生状態、疼痛、着衣動作、又は肢位]で 2 以上である患者 <p>LITP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の肘関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上である患者 ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> A) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められ、母指関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、母指関節の屈曲を含む上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 B) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められない場合、母指関節の屈曲の治療以外の上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 <p>MP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の肘関節の屈曲及び/又は前腕の回内の MAS スコアが 2 以上の患者 ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者

V. 治療に関する項目

<p>主な選択基準</p>	<p>A) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められ、母指関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、母指関節の屈曲を含む上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者</p> <p>B) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められない場合、母指関節の屈曲の治療以外の上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者</p> <p>OLEX 期の再投与のための主な適格性基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に予定される用量の本剤投与が必要と判断した患者 ● 体重が 40 kg 以上の患者 ● 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性の患者 ● 抗凝固療法を受けている場合、活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time : APTT) 値が 80 秒以下又は国際標準比 (International Normalized Ratio : INR) 値が 2.5 以下の患者 ● 来院時に投与予定部位に感染又は炎症がない患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与予定の患部関節に、固定性拘縮 (定義: 受動的に伸張させる場合、関節可動域が重度に制限されるもの) 又はその他の筋緊張亢進 (固縮等) が認められる患者 ● 両側の upper 肢に不全麻痺、麻痺又は四肢不全麻痺が認められる患者 ● スクリーニング前 8 週間又はスクリーニング期間中に、治療標的肢に対して外科手術を受けた患者 ● 治療標的筋の痙縮に対して外科的治療歴又はその計画がある患者 ● 治療標的肢の筋肉に重度の萎縮がある患者 ● 治療標的肢へのフェノール又はアルコール注入の治療歴又はその計画がある患者、及び治験中に身体 (注入部位は問わない) へのフェノール又はアルコール注入の治療予定がある患者 ● 投与予定部位に、神経筋伝達に影響する非経口薬 (バクロフェンの髄腔内投与、麻酔に使用するツボクラリン型の筋弛緩剤等)、アミノキノリン、又は局所麻酔薬が、スクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者 ● 末梢筋弛緩作用をもつ鎮痙薬 (ダントロレンの筋肉内投与等) をスクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者
<p>試験方法</p>	<p>LITP 期又は MP 期及びその後の OLEX 期 (3 回の投与サイクル) で構成されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LITP 期: 本剤 400 U を片腕の前腕筋及び上腕筋に単回投与し、12 週間の観察期間を設け、MP 期の高用量及び OLEX 期の投与量を決定した。 ● MP 期: 高用量本剤群、高用量プラセボ群、低用量本剤群、低用量プラセボ群に 4:2:2:1 の比で患者を無作為に割付け、各上肢筋にいずれかを単回投与し、12 週間の観察期間を設けた。LITP 期の結果に基づき本剤の高用量は 400 U、低用量は 250 U とした。 ● OLEX 期: LITP 期又は MP 期を完了した患者を組み入れた。投与量は本剤 400 U とし、3 回の投与サイクルを設けた。各投与サイクル開始時に投与継続の適格性を確認し、OLEX サイクルの投与 1 回目及び 2 回目では 10~14 週間、投与 3 回目では 12 週間の観察期間を設けた。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与する筋は、筋電計、ステイミュレーター又は超音波検査を用いて特定し、片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に筋肉内投与した。  <p>The diagram illustrates the trial timeline. It starts with a 12-week screening period. This is followed by a 12-week LITP period (non-blind). The OLEX period (non-blind) begins, consisting of three cycles (Cycle 1, Cycle 2, Cycle 3), each lasting 10-14 weeks. The baseline for the OLEX period is established 10-14 weeks before the start of the first cycle. The trial involves three groups: a high-dose group (ゼオマイン®400U プラセボ400U), a low-dose group (ゼオマイン®250U プラセボ250U), and a placebo group (ゼオマイン®400U). Injections are indicated at the start of the LITP period and at the beginning of each OLEX cycle.</p>
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC</p> <p><副次評価項目 (MP 期)> 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時までの変化量</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等</p>
<p>解析方法</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> 最初に本剤 400 U 群とプラセボ 400 U 群を比較して統計学的に有意な差が認められた場合に、本剤 250 U 群とプラセボ 250 U 群を比較する階層的手順にて検証的検定を実施した。比較には共分散分析を用いた(手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量、施設[地域で併合]、投与群及び性別を因子、有意水準を両側 5%とした)。AUC の算出に際して、単発の欠損値は補完せず、連続した欠測値はベースライン値による欠測値の補完(BOCF)法により補完した。</p> <p><副次評価項目 (MP 期)> 主要評価項目の解析と同様に共分散分析を行い、欠測値は BOCF 法で補完した。</p>

MAS、DAS は 92 ページ参照。

V. 治療に関する項目

結果

■投与部位及び投与量(MP 期)

上肢痙縮を発症した筋肉に対して本剤を分割して筋肉内投与することとし、臨床症状ごとに投与量を固定した。なお、母指関節の屈曲への投与の要否により、各筋肉への投与量を調整している。

<投与筋別投与量>

投与筋	母指関節の屈曲への投与あり		母指関節の屈曲への投与なし	
	400 U 投与	250 U 投与	400 U 投与	250 U 投与
上腕二頭筋	100	62.5	100	62.5
上腕筋	—	—	50	31.25
円回内筋	50	31.25	50	31.25
橈側手根屈筋	50	31.25	50	31.25
尺側手根屈筋	50	31.25	50	31.25
深指屈筋	50	31.25	50	31.25
浅指屈筋	50	31.25	50	31.25
長母指屈筋	20	12.5	—	—
短母指屈筋又は母指対立筋	10	6.25	—	—
母指内転筋	20	12.5	—	—

V. 治療に関する項目

■有効性

主要評価項目：手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC

主要評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差(95%信頼区間)は、400 U 群で-7.75 (-12.39, -3.10)及び 250 U 群で-8.35(-13.64, -3.05)といずれも統計学的に有意な差(それぞれ p=0.0014 及び p=0.0031)が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC (FAS、BOCF)(MP 期)

400 U 投与		250 U 投与	
本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)
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±SE

b) 95%信頼区間

c) 階層的手順(400 U 投与において本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた場合にのみ、250 U 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。

V. 治療に関する項目

副次評価項目 : 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時までの変化量

副次評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差(95%信頼区間)は、400 U 群で-0.85 (-1.35, -0.35)、250 U 群で、-0.92(-1.49, -0.36)であり、いずれも本剤群の統計学的に有意な改善が示された(それぞれ $p=0.0011$ 及び $p=0.0022$:試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。

手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから4週時までの変化量(FAS、BOCF) (MP 期)

	400 U 投与		250 U 投与	
	本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)
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 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]

a) 平均値±SD

b) 最小二乗平均値±SE

V. 治療に関する項目

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検査は、最初に蛍光免疫測定法 (FIA) の抗体検査を実施し、FIA で陽性を示した検体のみ片側横隔膜アッセイ (HDA) で中和抗体を測定した。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった 7 例の測定結果は下表のとおりであった。なお、試験開始時ベースライン時から治験終了時まで HDA 検査で陽性を示した本剤 400 U 群の 1 例において、手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、4 週時、MP 期終了時 (12 週時) 及び治験終了時で、それぞれ -1.00、0.00 及び -1.00 であった。安全性については、陽性例において本剤と因果関係のある有害事象は認められなかった。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった患者の一覧

患者番号*	試験開始時ベースライン時		MP 期終了時		治験終了時	
	FIA	HAD	FIA	HDA	FIA	HDA
本剤 400 U (MP 期)						
1	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
2	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
プラセボ 400 U (MP 期)						
3	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
4	陽性	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性
プラセボ 250 U (MP 期)						
5	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性
6	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
7	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性

FIA : Fluorescence Immunoassay、HAD : Hemidiaphragm Assay

NA : 該当なし

* : すべての症例が他のボツリヌス毒素製剤による治療歴を有する患者であった。

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)の発現率

<LITP 期>

安全性解析対象集団 11 例のうち、副作用の発現は 3 例(27.3 %)で、注射部位内出血 2 例(18.2 %)及び筋力低下 1 例(9.1 %)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

<MP 期>

安全性解析対象集団 100 例のうち、副作用は本剤 400 U 群(44 例)で 3 例(6.8 %)、250 U 群(23 例)で 2 例(8.7 %)に発現した。副作用の内訳は、本剤 400 U 群で構語障害 2 例(4.5 %)、筋力低下、筋骨格痛、嚥下障害各 1 例(2.3 %)、250 U 群で紅斑及び皮下出血各 1 例(4.3 %)であった。また、プラセボ 400 U 群及び 250 U 群はいずれも 0.0 %(0/22 例及び 0/11 例)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

<OLEX 期>

安全性解析対象集団 100 例のうち、副作用は 6 例(6.0 %)に発現した。副作用の内訳は、筋力低下 2 例(2.0 %)、筋肉内出血、湿疹、蕁麻疹、末梢性浮腫、筋緊張低下各 1 例(1.0 %)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

OLEX サイクル別では、投与 1 回目(100 例)、2 回目(91 例)及び 3 回目(82 例)で発現した副作用は、それぞれ 3 例(3.0 %)、0 例及び 3 例(3.7 %)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 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。

V. 治療に関する項目

脳卒中後の上肢痙縮に対する海外第III相試験(海外 0410 試験⁵⁾)

項目	内容
目的	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、プラセボに対する本剤の有効性の検証、及び安全性の検討、並びに本剤の反復投与時の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	本試験は、二重盲検主要評価期(MP 期)と非盲検反復投与期(OLEX 期)の2つの連続する投与期で構成されている。 MP 期 : 多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 OLEX 期: 多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者 148 例(MP 期:148 例、OLEX 期:145 例)
主な選択基準	ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者及び治療歴のある患者で、下記に示す選択基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 手関節の屈曲を伴う手関節屈筋に AS スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ● 手指関節の屈曲を伴う手指屈筋に AS スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ● 神経科医等の適切な医師により、直近の脳卒中から 6 ヶ月以上経過していると診断された患者 ● 治療歴のある患者では以下の選択基準を満たす患者を組み入れた。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤の最大投与量が、OnabotulinumtoxinA で 50 U、AbobotulinumtoxinA^{注)}で 200 U、RimabotulinumtoxinB で 2,000 U の患者 ・ 橈側手根屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤投与が、OnabotulinumtoxinA で最大 60 U、AbobotulinumtoxinA^{注)}で最大 240 U、RimabotulinumtoxinB で最大 2,400 U の患者
試験方法	MP 期と OLEX 期の2つの連続する投与期で構成されている。 MP 期 : 二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為化し、単回筋肉内投与して 12~20 週間観察した。本剤の投与量は 400 U とした。 OLEX 期 : 治験担当医師と患者が本剤の再投与が必要と合意した時点で、直近の投与から 12 週間以上は投与間隔を設けて、非盲検下に本剤 400 U を最大 5 回筋肉内投与した。 本剤投与時は、筋電計(ステイミュレーター併用の推奨)を用い、MP 期では筋肉ごとに投与量を固定し、OLEX 期では規定された範囲内で投与量を選択した。
評価項目	<主要評価項目(MP 期)> 手関節の屈曲における 4 週時のレスポンス(AS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合(オッズ比) <副次評価項目(OLEX 期)> 治療効果持続期間[投与日から最終来院日(すなわち、新たな投与が必要となった日)までの期間]等 <安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等
解析方法	<主要評価項目(MP 期)> 本剤群とプラセボ群の比較(オッズ比)は、試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、年齢カテゴリ、BMI カテゴリ、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無、国ごとに併合した施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いて検証した(主解析)。欠測値は補完せず OC で解析した。 その他、投与群に加えて変数減少法により有意な(p=0.2)共変量又は因子を用いたモデル、

V. 治療に関する項目

解析方法	及び独立変数を投与群のみとしたモデルを用いた解析を実施した。 <副次評価項目 (OLEX 期)> 記述的及び探索的な方法で解析した。多重性の調整は行わなかった。
------	---

<作用強度>

- OnabotulinumtoxinA :A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:1)
 AbobotulinumtoxinA^{注)} :A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:3~1:4)
 RimabotulinumtoxinB :B 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:40~1:50)

注) 日本未承認

結果

■有効性

主要評価項目：手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドー(AS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合

手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドーの割合は、本剤群で 68.5 %及びプラセボ群で 37.3 %となり、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比(95%信頼区間)は 3.97(1.90, 8.30)で統計学的に有意に大きく(p<0.001)、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

主解析の感度分析として、投与群以外の独立変数を性別及び脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴としたモデル(モデル 2)、並びに独立変数を投与群のみとしたモデル(モデル 3)を用いた解析でも、主解析を支持する結果が示された。

手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドーの割合(ITT、OC) (MP 期)

	n (%)		
	本剤群(n=73)	プラセボ群(n=75)	合計(n=148)
レスポンドー	50 (68.5)	28 (37.3)	78 (52.7)
ノンレスポンドー	23 (31.5)	46 (61.3)	69 (46.6)
欠損	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
合計	73 (100.0)	75 (100.0)	148 (100.0)
解析(ロジスティック回帰モデル)	本剤群 vs プラセボ群のオッズ比[95%信頼区間]		p 値
モデル 1 ^{a)}	3.97 [1.90, 8.30]		<0.001
モデル 2 ^{b)}	3.77 [1.86, 7.61]		<0.001
モデル 3 ^{c)}	3.57 [1.81, 7.06]		<0.001

- a) モデル 1 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、年齢カテゴリ、BMI カテゴリ、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無、国ごとに併合した施設を因子とした。
 b) モデル 2 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無を因子とした。
 c) モデル 3 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群を因子とした。

V. 治療に関する項目

副次評価項目：治療効果持続期間(OLEX 期)

本剤の反復投与による治療効果持続期間(平均値)は、112 日(16 週間)であった。

治療効果持続期間：投与日から最終来院日(すなわち、新たな投与が必要となった日)までの期間(安全性解析対象集団)(OLEX 期)

	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	全投与期 ^{a)}
患者数	145	129	111	88	145
投与されなかった患者数	0	16	34	57	0
効果無効であった患者数	4	4	2	0	1
継続投与を受けなかった患者数 ^{b)}	16	18	22	72	16
治療効果持続期間(日数) ^{c)}					
中央値(95%信頼区間)	93 (91.0, 98.0)	93 (91.0, 100.0)	95 (91.0, 98.0)	84 (84.0, 86.0)	99 (95.7, 108.7)
第 1 及び第 3 四分位点	85, 112	85, 128	85, 105	83, 86	91, 114
平均値(最小-最大)	104 (0-337)	109 (0-233)	97 (0-166)	86 (82-97)	112 (0-337)

a) 全投与サイクルにわたる各患者の平均期間に基づいて解析を行った。

b) 継続投与を受けなかった患者は、期間を欠測値とし、要約統計量には含めなかった。

c) 治療効果持続期間は、2 回の投与サイクルの期間(日数)として算出した。投与後に治療効果が認められなかった患者は、投与来院の期間をゼロに設定した。

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

MP 期において、スクリーニング時、4 週時及び最終来院時に蛍光免疫測定法(FIA)及び片側横隔膜アッセイ(HDA)を用いて抗 A 型ボツリヌス毒素抗体を測定した。その結果、本剤群(73 例)及びプラセボ群(75 例)の FIA 陽性例は、それぞれスクリーニング時で 2 例(2.7%)及び 2 例(2.7%)、4 週時で 2 例(2.7%)及び 1 例(1.3%)、最終来院時で 3 例(4.1%)及び 0 例であったが、HDA はいずれも陰性であり、本剤投与による中和抗体は検出されなかった。

OLEX 期では、MP 期を含めて最大 6 回の投与を通じて中和抗体が認められた患者はいなかった。

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)等の発現率

<MP 期>

安全性解析対象集団 148 例のうち、副作用は本剤群(73 例)で 2 例(2.7%)に発現した。副作用の内訳は、頭痛、異常感覚、感覚鈍麻及び熱感が各 1 例(1.4%)であった。また、プラセボ群(75 例)では 3 例(4.0%)に発現し、嚥下障害、注射部位血腫及び注射部位疼痛が各 1 例(1.3%)であった。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例(頭蓋内血腫)に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

V. 治療に関する項目

<OLEX 期>

安全性解析対象集団 145 例のうち、副作用は 16 例(11.0 %)に発現した。副作用の内訳は筋力低下 5 例(3.4%)、注射部位疼痛 4 例(2.8%)、嚥下障害及び四肢痛各 2 例(1.4%)、末梢性浮腫、咳嗽、筋痛及び口内乾燥各 1 例(0.7%)であった。

重篤な副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象は 3 例(死亡、心停止、脳血管発作各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。投与中止に至った副作用は 3 例にみられ、注射部位疼痛 2 例及び嚥下障害 1 例であった。

V. 治療に関する項目

脳卒中を含む原因疾患による上肢痙縮患者に対する海外第III相試験(海外 0607 試験⁶⁾)

項目	内容
目的	脳卒中及びその他の原因疾患による上肢痙縮患者を対象に、2 種類の希釈率 (50 U/mL、20 U/mL) の本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、並行群間、観察者盲検、非劣性試験
対象	脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、脳性麻痺による上肢痙縮患者 192 例
主な選択基準	<p>脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症又は脳性麻痺のいずれかによる上肢痙縮を有し、上肢痙縮に対しボツリヌス毒素製剤による治療歴のある又は治療歴のない患者で下記に示す選択基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上の男女 ● 次の病因による上肢痙縮が持続している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中、脳損傷又は脊髄損傷発症後 6 ヶ月以上経過 ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に再発がない多発性硬化症 ・脳性麻痺 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時に、手関節屈筋又は手関節(臨床症状として手関節の屈曲を含む)及び肘関節屈筋(臨床症状として肘関節の屈曲を含む)の AS スコアが 2 以上の局所性痙縮を有する患者 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の主要な DAS 評価項目の DAS スコアが 2 以上の患者 ● 手関節屈筋又は手関節及び肘関節屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤の総投与量は、OnabotulinumtoxinA 400 U、AbobotulinumtoxinA^{注)} 1,600 U 又は RimabotulinumtoxinB 16,000 U 以下とし、尺側手根屈筋には最大投与量がそれぞれ 50 U、200 U 又は 2,000 U 以下、橈側手根屈筋には最大投与量がそれぞれ 60 U、240 U 又は 2,400 U 以下の患者等
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の希釈率を 50 U/mL 又は 20 U/mL とし、1:1 の比で無作為化して、観察者盲検下で単回筋肉内投与し、12 週間観察した。8 週間の後観察期間 (20 週時) を設けた。 ● AS スコアが 2 以上の筋肉には本剤投与を必須とし、それ以外の筋肉には必要に応じて投与することとして、1 回の総投与量が 400 U を超えないこととした。 ● 本剤投与時は、任意で筋電計、ステイミュレーター又は超音波検査を用いた。
評価項目	<p><主要評価項目> 主要な DAS 評価項目における 4 週時のレスポナー (DAS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者) の割合</p> <p><副次評価項目> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 及び 20 週時での DAS のレスポナーの割合 ・ 医師による治療反応の全般的評価 (GATR) の試験開始時ベースラインから 4、12 及び 20 週時までの変化等 </p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値等</p>
解析方法	<p><主要評価項目> 対象集団は、主解析を PPS、副次解析を FAS とした。DAS のレスポナーの投与群間差の両側 95%信頼区間 (CI) を Newcombe-Wilson スコア法にて算出し、CI の下限 -25 % を非劣性マージンとした。さらに、未調整オッズ比とその 95%CI (分割表から直接推定)、調整オッズ比とその 95%CI (投与群及び併合した施設を因子、試験開始時ベースラインの DAS スコアを共変量としたロジスティック回帰モデルから推定) を算出した</p> <p><副次評価項目> すべての検定手順及び信頼区間の算出は、記述的及び探索的に実施した。痙縮の原因 (脳卒中及び脳卒中以外) 別の有効性についてサブグループ解析を行った。</p>

<作用強度>

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤 (本剤と比較した作用強度 = 1:1)

AbobotulinumtoxinA^{注)} : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤 (本剤と比較した作用強度 = 1:3~1:4)

RimabotulinumtoxinB : B 型ボツリヌス毒素複合体製剤 (本剤と比較した作用強度 = 1:40~1:50)

注) 日本未承認

V. 治療に関する項目

結果

■有効性

主要評価項目：主要な DAS 評価項目における 4 週時の DAS のレスポンドー (DAS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者) の割合

PPS における 4 週時の DAS のレスポンドーの割合の投与群間差 (95%信頼区間) は 10.6% (-4.4%, 24.9%) であり、信頼区間の下限が非劣性マージン -25% を上回ったことから、20 U/mL 群の 50 U/mL 群に対する非劣性が検証された。

主要な DAS 評価項目における 4 週時の DAS のレスポンドーの割合 (PPS 及び FAS)

解析対象集団	n/N (%)			割合の差 (%)	割合の差の 95%信頼区間 ^{a)}
	20 U/mL 群	50 U/mL 群	合計		
PPS	51/81 (63.0)	44/84 (52.4)	95/165 (57.6)	10.6	-4.4, 24.9
FAS ^{b)}	59/94 (62.8)	49/95 (51.6)	108/189 (57.1)	11.2	-2.9, 24.6

a) 信頼区間は Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。

b) 本解析の FAS は評価のある患者のみを対象としたため、20 U/mL 群の患者数が 94 例となった (FAS:97 例)。

サブグループ解析: 痙縮の原因別 (脳卒中と脳卒中以外) の有効性の比較

FAS 192 例における痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 169 例 (88.0%)、脳卒中以外 (脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他) の疾患が 23 例 (12.0%) であった。

脳卒中が原因の患者と脳卒中以外の疾患が原因の患者の各評価項目について、AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量、DAS スコア、AS スコアのレスポンドーの割合及び医師による治療反応の全般的評価 (FAS) は、以下のとおりであった。

痙縮の原因別 AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS、OC)

		脳卒中		脳卒中以外		合計	
		例数 ^{a)}	平均値±SD	例数 ^{a)}	平均値±SD	例数 ^{a)}	平均値±SD
肘関節の屈曲	4 週時	140 (4)	-0.7±0.8	16 (1)	-1.0±0.6	156 (5)	-0.7±0.8
	12 週時	140 (4)	-0.5±0.8	16 (1)	-0.9±0.9	156 (5)	-0.5±0.8
	20 週時 ^{b)}	111 (33)	-0.4±0.8	10 (7)	-0.9±0.7	121 (40)	-0.4±0.8
手関節の屈曲	4 週時	156 (4)	-1.0±0.8	20 (1)	-0.8±0.7	176 (5)	-1.0±0.8
	12 週時	156 (4)	-0.6±0.8	20 (1)	-0.5±0.7	176 (5)	-0.6±0.8
	20 週時 ^{b)}	123 (37)	-0.5±0.8	13 (8)	-0.5±0.8	136 (45)	-0.5±0.8
手指関節の屈曲	4 週時	144 (4)	-0.9±0.9	15 (1)	-0.7±1.1	159 (5)	-0.8±0.9
	12 週時	144 (4)	-0.5±0.9	15 (1)	-0.7±1.0	159 (5)	-0.5±0.9
	20 週時 ^{b)}	112 (36)	-0.2±0.8	10 (6)	-1.0±0.9	122 (42)	-0.2±0.9

a) 解析対象患者数 (データ欠測患者数)

b) 有効性の観察期間は 12 週間で、8 週間の後観察期間を設定した。

V. 治療に関する項目

痙縮の原因別 DAS スコア及び AS スコアのレスポンスの割合、及び医師による治療反応の 全般的評価 (FAS)

			脳卒中 n (%)	脳卒中以外 n (%)	合計 n (%)
DAS のレスポンス	4 週時		91 (54.49)	17 (77.27)	108 (57.14)
	12 週時		68 (40.72)	16 (72.73)	84 (44.44)
	20 週時 ^{a)}		62 (47.33)	11 (73.33)	73 (50.00)
AS の レスポンス	肘関節の屈曲	4 週時	84 (60.00)	13 (81.25)	97 (62.18)
		12 週時	67 (47.86)	10 (62.50)	77 (49.36)
		20 週時 ^{a)}	44 (39.64)	7 (70.00)	51 (42.15)
	手関節の屈曲	4 週時	119 (76.28)	12 (60.00)	131 (74.43)
		12 週時	79 (50.64)	10 (50.00)	89 (50.57)
		20 週時 ^{a)}	52 (42.28)	7 (53.85)	59 (43.38)
	手指関節の 屈曲	4 週時	97 (67.36)	8 (53.33)	105 (66.04)
		12 週時	63 (43.75)	7 (46.67)	70 (44.03)
		20 週時 ^{a)}	31 (27.68)	6 (60.00)	37 (30.33)
4 週時における医師による 治療反応の全般的評価	データ欠損		2 (1.18)	1 (4.35)	3 (1.56)
	-2 : 中等度の悪化		3 (1.78)	0	3 (1.56)
	-1 : 軽度の悪化		2 (1.18)	0	2 (1.04)
	0 : 変化なし		13 (7.69)	0	13 (6.77)
	+1 : 軽度の改善		53 (31.36)	9 (39.13)	62 (32.29)
	+2 : 中等度の改善		70 (41.42)	9 (39.13)	79 (41.15)
	+3 : 著しい改善		22 (13.02)	3 (13.04)	25 (13.02)
	+4 : 極めて著しい改善		4 (2.37)	1 (4.35)	5 (2.60)
	合計		169 (100.00)	23 (100.00)	192 (100.00)

a) 有効性の観察期間は 12 週間で、8 週間の後観察期間を設定した。

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)等の発現率

安全性解析対象集団 192 例のうち、副作用は 18 例(9.4%)に認められ、20 U/mL 群(96 例)及び 50 U/mL 群(96 例)で、それぞれ 8 例(8.3%)及び 10 例(10.4%)であった。主な副作用は注射部位血腫で、4 例(4.2%)に認められた(50 U/mL 群)。

死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

脳卒中集団(169 例)と脳卒中以外の集団(23 例)の比較では、副作用はそれぞれ 15 例(8.9%)及び 3 例(13.0%)に認められた。

V. 治療に関する項目

<下肢痙縮>

脳卒中後の下肢痙縮に対する国内第III相試験(国内 3098 試験⁹⁾)

項目	内容
目的	脳卒中後の下肢痙縮患者を対象に、本剤を単回投与したときのプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討、並びに反復投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	<p>忍容性導入期(LITP 期)、二重盲検主要評価期(MP 期)及びその後の非盲検反復投与期(OLEX 期)(3 回の投与サイクル)で構成されている。</p> <p>LITP 期及び OLEX 期 : 多施設共同、前向き、非盲検・非対照試験</p> <p>MP 期 : 多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検、検証的試験</p>
対象	脳卒中後の下肢痙縮患者 219 例(LITP 期:11 例、MP 期:208 例、OLEX 期:202 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女(LITP 期では 65 歳未満) ● 体重が 50kg 以上の患者 ● 各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)の 6 ヶ月以上前の脳卒中による片側下肢痙縮と尖足変形(足関節の底屈の状態)が適切な医師(神経内科医、リハビリテーション科医等)によって診断された患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者、又は治療歴のある患者。治療歴のある患者の場合、最後のボツリヌス毒素製剤の投与から各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)までに 16 週間以上経過していること ● スクリーニング時及び試験開始時ベースラインの足関節底屈における MAS スコアが 3 以上である患者 ● 歩行の障害となる内反尖足の臨床症状を有する患者 <p>LITP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師の臨床経験に基づく見解として、下肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者 <p>MP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師の臨床経験に基づく見解として、下肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者 <p>OLEX 期の再投与のための主な適格性基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験責任/分担医師の臨床経験に基づき下肢に予定される用量の本剤投与が必要と判断した患者 ● 体重が 50 kg 以上の患者 ● 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性の患者 ● 抗凝固療法を受けている患者の場合、活性化部分トロンボプラスチン時間(Activated Partial Thromboplastin Time: APTT)値が 80 秒以下又は国際標準比(International Normalized Ratio: INR)値が 2.5 以下の患者 ● 来院時に投与予定部位に感染又は炎症がない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳卒中以外の原因に由来する痙縮を有する患者 ● 投与予定の患部関節に、固定性拘縮(定義:受動的に伸展させる場合、関節可動域が重度に制限されるもの)又はその他の筋緊張亢進(固縮等)が認められる患者 ● 両側下肢の不全麻痺、麻痺又は四肢不全麻痺が認められる患者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング前 8 週間又はスクリーニング期間中に、治療標的肢に対して外科手術を受けた患者 ● 治療標的筋の痙縮に対して外科的治療歴又はその計画がある患者 ● 本治験の期間中に身体の内臓領域でボツリヌス毒素製剤の併用投与計画がある患者 ● 治療標的肢の筋肉に重度の萎縮がある患者 ● スクリーニング前 4 週間以内に患部の不全麻痺の標的肢にギブス除去、機能的電気刺激又は連続ギブス矯正があった患者、若しくは治験期間中に実施する予定の患者 ● 治療標的肢へのフェノール又はアルコール注入の治療歴又はその計画がある患者、及び治験中に身体(注入部位は問わない)へのフェノール又はアルコール注入の治療予定がある患者 ● 投与予定部位に、神経筋伝達に影響する非経口薬(バクロフェンの髄腔内投与、麻酔に使用するツボクラリン型の筋弛緩剤等)、アミノキノリン、又は神経ブロック又は筋肉麻痺を目的として使用する局所麻酔薬がスクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画された患者 ● アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質又は硫酸エンビオマイシン等の神経筋伝達に影響する抗生物質を併用している患者 ● 末梢筋弛緩作用をもつ鎮痙薬がスクリーニング前 2 週間以内、スクリーニング期間中に投与された、又は治験中に投与が計画された患者 ● スクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中、若しくは MP 期の期間中に、経口投与の筋弛緩薬(ベンゾジアゼピン系薬剤を含む)又はクロニジンによる抗痙縮薬の投与変更、若しくは投与が計画された患者 ● スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中、若しくは MP 期の期間中に、抗うつ薬の投与変更、若しくはその計画がある患者
<p>試験方法</p>	<p>LITP 期、MP 期及びその後の OLEX 期(3 回の投与サイクル)で構成されている。</p> <p>LITP 期：本剤 400 U を単回筋肉内投与し、12 週間の観察期間を設けた。投与筋は腓腹筋(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、長母趾屈筋への投与を必須とした。LITP 期の結果に基づき MP 期の投与量を決定した。</p> <p>MP 期：下肢痙縮に対し本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で患者を無作為に割付け、いずれかを単回筋肉内投与し、12 週間の観察期間を設けた。LITP 期の結果に基づき本剤の投与量は 400 U とした。投与筋は腓腹筋(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、長母趾屈筋への投与を必須とした。</p> <p>OLEX 期：LITP 又は MP 期を完了した患者を組み入れた。投与量は本剤 400 U とし、3 回の投与サイクルを設けた。各投与サイクル開始時に本剤投与継続の適格性を確認し、OLEX サイクルの投与 1 回目及び 2 回目では 10~14 週間、投与 3 回目では 12 週間の観察期間を設けた。投与筋は腓腹筋(内側頭及び外側頭)への投与を必須とし、ヒラメ筋への投与は推奨とし、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋は必要な場合に投与した。</p> <p>投与する筋は、筋電計、スティミュレーター又は超音波検査を用いて特定した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>The diagram illustrates the study timeline. It begins with a 'スクリーニング' (Screening) phase. This is followed by the '忍容性導入期 LITP期 (非盲検)' (Tolerability Introduction Period LITP, Non-blind) for 12 weeks, during which 'ゼオメイン®400U' (ZeoMain 400U) is administered. Simultaneously, the '主要評価期 MP期 (二重盲検)' (Main Evaluation Period MP, Double-blind) for 12 weeks begins, with 'ゼオメイン®400U プラセボ400U' (ZeoMain 400U Placebo 400U) administered. The OLEX period (OLEX期) follows, consisting of three cycles: 'サイクル1' (Cycle 1), 'サイクル2' (Cycle 2), and 'サイクル3' (Cycle 3). Each cycle is 10-14 weeks long, and the OLEX period as a whole is 10-14 weeks. '反復投与期 OLEX期 (非盲検)' (Re-dosing Period OLEX, Non-blind) covers these cycles, with 'ゼオメイン®400U' administered at the start of each cycle. The final 12-week period is also labeled as 'OLEX期のベースライン' (OLEX period baseline). The timeline ends with a 'スクリーニング' (Screening) phase.</p>
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> 足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時 (12 週時) までの変化量の AUC</p> <p><副次評価項目 (MP 期)></p> <ul style="list-style-type: none"> 足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点 (4 週時、6 週時、8 週時) までの変化量 足関節底屈における各評価時点 (4 週時、6 週時、8 週時) での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから 1 以上低下 (改善) した患者] の割合 <p><安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等</p>
<p>解析方法</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> FAS (本剤が投与され、少なくとも試験開始時ベースラインの足関節底屈における MAS スコアが得られている全患者) を対象に、検証的検定を実施した。足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量とし、施設 (地域を併合)、投与群及び性別を因子として、共分散分析を実施した (有意水準は両側 5%)。各投与群の最小二乗平均値とその投与群間差に関して、SE 及び 95% 信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。単発の欠測値は補完せず、欠測値以外のスコアで変化量の AUC を算出した。連続した欠測値は、試験開始時ベースライン値による欠測値の補完 (BOCF) 法により補完した。主要評価項目に対する感度分析として、MP 期の PPS (FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者) を対象に解析した。</p> <p>さらに、全体及び共分散分析の因子レベルの両方について、投与群ごとに標準的な記述統計量で示した。投与群ごとに下肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に記述統計量を算出し、変化量の AUC への影響を評価した。</p> <p><副次評価項目 (MP 期及び OLEX 期)> FAS 及び PPS を対象として解析し、有意水準は両側 5% とした。足関節底屈における MAS スコアの変化量は有効性主要評価項目と同じモデルを適用し、欠測値は BOCF 法で補完し、その影響を、Observed case (OC) による解析及び Mixed-Model for Repeated Measurement (MMRM) 法による解析で確認した。標準的な記述統計量を、値と試験開始時ベースラインからの変化量について示すと共に、探索的に共分散分析を行った。レスポonder の割合は、レスポonder / 非レスポonder を従属変数、足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量、施設 (地域を併合)、投与群及び性別を因子としてロジスティック回帰分析モデルを使用して投与群間の比較を行った。足関節底屈</p>

V. 治療に関する項目

解析方法	における MAS スコアが欠測の患者は、非レスポnderとした(Worst Case:WC)。欠測値補完の影響は、OC による解析で確認した。
------	---

MAS は 92 ページ参照。

結果

■投与部位及び投与量(MP 期)

下肢痙縮を発症した筋肉に対して、本剤を分割して筋肉内投与した。なお、長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与の要否により、各筋肉への投与量を調整している。

<投与筋別投与量*>

投与筋	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与あり	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与なし
腓腹筋(内側頭/外側頭)	75+75	100+100
ヒラメ筋	75	100
後脛骨筋	75	100
長母趾屈筋	50	—
長趾屈筋	50	—

*:U

V. 治療に関する項目

■有効性

主要評価項目：足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC

主要評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差(95%信頼区間)は、-2.59(-4.35, -0.83)であり、統計学的に有意な差 (p=0.0041)が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC (FAS、BOCF) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
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±SE

b) 95%信頼区間

c) 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

副次評価項目(4 週時、6 週時、8 週時)：

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

副次評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差(95%信頼区間)は、4 週時で-0.24 (-0.42, -0.05)、6 週時で-0.30(-0.50, -0.09)、8 週時で-0.28(-0.47, -0.10)であり、いずれも本剤群で統計学的に有意な改善が示された(p=0.0125、p=0.0042 及び p=0.0033)。

V. 治療に関する項目

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量 (FAS、BOCF) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
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 4 週後	-0.81±0.070	-0.57±0.076
	-0.24±0.095 [-0.42, -0.05] p=0.0125	
投与 6 週後	-0.91±0.076	-0.62±0.082
	-0.30±0.103 [-0.50, -0.09] p=0.0042	
投与 8 週後	-0.81±0.071	-0.52±0.076
	-0.28±0.096 [-0.47, -0.10] p=0.0033	

共分散分析 (Analysis of Covariance: ANCOVA)

a) 平均値±SD

b) 最小二乗平均値±SE

副次評価項目 (4 週時、6 週時、8 週時):

足関節底屈における各評価時点での MAS スコアのレスポナー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合

本剤群のレスポナーの割合は、4 週時で 55.8 %、6 週時で 59.6 %、8 週時で 52.9 %であった。また、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 (95%信頼区間) は、4 週時で 1.72 (0.98~3.02)、6 週時で 2.16 (1.23~3.80)、8 週時で 2.05 (1.16~3.64) であり、6 週時及び 8 週時にプラセボ群と比較し統計学的に有意に高かった (p=0.0074 及び p=0.0140)。

V. 治療に関する項目

足関節底屈における MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ (n=104)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	例数(%)	例数(%)		
4 週時	58 (55.8)	43 (41.3)	1.72 [0.98, 3.02]	0.0577
6 週時	62 (59.6)	41 (39.4)	2.16 [1.23, 3.80]	0.0074
8 週時	55 (52.9)	35 (33.7)	2.05 [1.16, 3.64]	0.0140

レスポンドー／非レスポンドーを従属変数、試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子としたロジスティック回帰分析

V. 治療に関する項目

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

抗A型ボツリヌス毒素抗体の検査は、最初に蛍光免疫測定法(FIA)の抗体検査を実施し、FIAで陽性を示した検体のみ片側横隔膜アッセイ(HDA)で中和抗体を測定した。

FIA又はHDAで抗A型ボツリヌス毒素抗体陽性であった10例の測定結果は下表のとおりであった。なお、試験開始時ベースライン時のFIA検査で陰性、治験期間中にボーダーラインを示した本剤投与例の1例において、4週時、MP期終了時(12週時)及び治験終了時で、足関節の底屈におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量はいずれも0.00、足関節の内反/回外におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量は-1.0、-1.5、-2.0であった。歩行に関するPRSスコアの評価は実施されなかった。また、試験開始時ベースライン時から治験終了時までHDA検査で陽性を示した本剤投与例の1例では、4週時、MP期終了時(12週時)及び治験終了時で、足関節の底屈及び足関節の内反/回外におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量はいずれも0.00、歩行に関するPRSスコアは0.0、0.0、2.0であった。

安全性については、陽性例において本剤と因果関係のある有害事象は認められなかった。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった患者の一覧

患者番号	他のボツリヌス毒素製剤による治療歴	試験開始時ベースライン時		MP 期終了時		治験終了時	
		FIA	HDA	FIA	HDA	FIA	HDA
本剤投与群(MP 期)							
1	あり	陽性	陰性	陰性	NA	NA	NA
2	あり	陽性	陰性	陰性	NA	陰性	NA
3	なし	陰性	NA	陰性	NA	陽性	ボーダーライン
4	あり	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
プラセボ投与群(MP 期)							
5	なし	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	NA
6	なし	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	NA
7	あり	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
8	あり	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
9	あり	陽性	ボーダーライン	陰性	NA	陰性	NA
10	なし	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性

FIA : Fluorescence Immunoassay、HDA: Hemidiaphragm Assay

NA : 該当なし

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)の発現率

<LITP 期>

安全性解析対象集団 11 例のうち、副作用は認められなかった。また、死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用も認められなかった。

<MP 期>

安全性解析対象集団 208 例のうち、副作用は本剤群(104 例)で 6 例(5.8%)、プラセボ群(104 例)で 5 例(4.8%)に発現した。副作用の内訳は、本剤群で筋力低下 2 例(1.9%)、便秘、倦怠感、蜂巣炎及び排尿後の尿滴下各 1 例(1.0%)、プラセボ群で筋肉痛 3 例(2.9%)、筋力低下 2 例(1.9%)、四肢痛、失禁、神経因性膀胱、挫傷、転倒及び浮動性めまい各 1 例(1.0%)であった。重篤な副作用は本剤群で 1 例(蜂巣炎)に認められた。死亡、投与中止に至った副作用は認められなかった。

<OLEX 期>

安全性解析対象集団 202 例のうち、副作用は 14 例(6.9%)に発現した。副作用の内訳は、筋力低下 3 例(1.5%)、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が各 2 例(1.0%)、関節痛、筋肉痛、四肢痛、靭帯捻挫、頻尿、尿閉、皮下出血、過角化、及び麻痺が各 1 例(0.5%)であった。投与中止に至った副作用は便秘が 1 例(0.5%)認められた。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

OLEX サイクル別では、投与 1 回目(202 例)、2 回目(190 例)及び 3 回目(184 例)で発現した副作用は、それぞれ 4 例(2.0%)、4 例(2.1%)及び 8 例(4.3%)であった。

<全投与期間>

本試験の全投与期間における安全性解析対象集団の本剤投与時の主な副作用は、筋力低下 5 例(2.4%)、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が各 2 例(0.9%)であった。

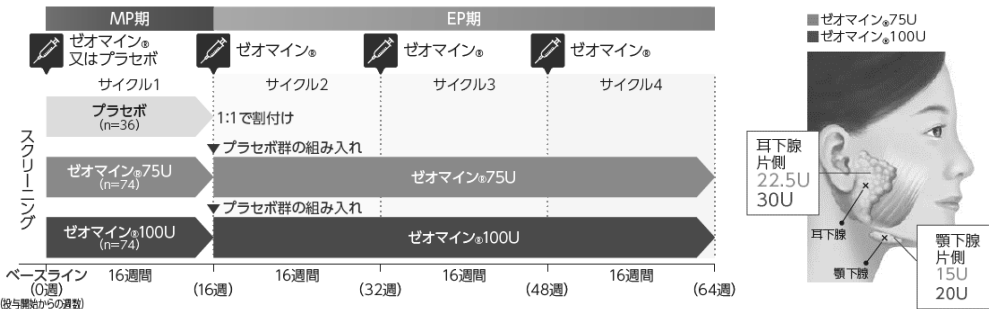
V. 治療に関する項目

<慢性流涎>

慢性流涎患者に対する海外第III相試験(海外 3090 試験¹⁰⁾)

項目	内容
目的	パーキンソン病、非定型パーキンソニズム(多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺)、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象に、本剤の異なる2用量(75 U 及び 100 U)の有効性及び安全性をプラセボと比較して検討する。
試験デザイン	本試験は、二重盲検主要評価期(MP 期)1 サイクルと継続投与期(EP 期)3 サイクルの2つの連続する投与期からなる。 MP 期:多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間、二重盲検、検証的試験 EP 期:多施設共同、前向き、並行群間、盲検試験、検証的試験
対象	慢性流涎患者※184 例(MP 期:75 U 群 74 例、100 U 群 74 例、プラセボ群 36 例、EP 期:75 U 群 84 例、100 U 群 89 例) ※慢性流涎の原因と推定される以下の疾患を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 ・非定型パーキンソニズム(多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺) ・脳卒中後 ・外傷性脳損傷後
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 80 歳以下の男女 ● スクリーニングの少なくとも3 ヶ月前の流涎症状が以下をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ Drooling severity and frequency scale (DSFS) の合計スコアが6 以上 ・ DSFS の各項目(重症度及び頻度)のスコアが2 以上 ・ Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease (mROMP) (流涎症状) A) のスコアが3 以上 ● スクリーニング時及び登録前検査日に mROMP(嚥下症状) A) のスコアが2 以下、かつ C) のスコアが3 以下である患者 <p><EP 期の主な適格基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療継続の必要性について、患者と治験責任医師又は治験分担医師が合意している ● 「mROMP(嚥下症状)A) のスコアが2 以下、かつ C) のスコアが3 以下」に該当する嚥下障害がない ● 治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された中等度又は高度の注目すべき有害事象がない ● 投与予定部位に感染又は炎症がない ● 妊娠検査が陰性である ● 治験責任医師又は治験分担医師が重大な自殺のリスクはないと判断している、Electronic Columbia-suicide severity rating scale の自殺念慮に関する質問4 又は5 に対する回答が「いいえ」である、自殺につながる自傷行為がない、又は前回投与から18 週間以内に自殺行動がない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、又は外傷性脳損傷以外の慢性流涎の二次的原因がある患者(例:運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症、唾液腺又は唾液管の形成異常、胃食道逆流症等) ● 流涎に影響する治療薬(例:抗コリン薬、三環系抗うつ薬)を登録前検査日の4 週間以内に投与した、又は MP 期中に投与予定の患者(ただし、パーキンソニズムの治療を目的とした抗コリン薬の投与は、用法及び用量が一定である場合、許容する)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 複数回の誤嚥性肺炎の既往歴のある患者 ● 歯科医によって重症と評価された歯科口腔状態である患者 ● スクリーニング前 14 週間以内(流涎に対しては 1 年以内)又はスクリーニング期に、ボツリヌス毒素の治療を受けた患者 ● ボツリヌス毒素又は本剤のいずれかの成分に対する既知の過敏症のある患者 ● 抗パーキンソン病薬を登録前検査日の 4 週間以内に変更した患者 ● 流涎を治療するため手術若しくは放射線照射の既往又はそれらの予定がある患者 									
<p>試験方法</p>	<p>MP 期及び EP 期の 2 つの連続する投与期で構成されている。</p> <p>MP 期 : 患者を本剤 75 U 群、本剤 100 U 群又はプラセボ群に 2:2:1 の比で無作為に割付け、いずれかを 1 回投与した(サイクル 1)。MP 期を完了し、適格性基準を満たした患者は EP 期へ移行した。</p> <p>EP 期 : すべての患者に盲検下で本剤(75 U 又は 100 U)を 3 回投与した(サイクル 2~サイクル 4)。MP 期で本剤を投与した患者には EP 期でも同じ用量を投与した。MP 期でプラセボを投与した患者は、EP 期では本剤の 2 用量(75 U 又は 100 U)に 1:1 の比で無作為に再割付けし、本剤(75 U 又は 100 U)を投与した。</p> <table border="1" data-bbox="387 842 1342 958"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>耳下腺/片側</th> <th>顎下腺/片側</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>両側合計 75 U</td> <td>22.5 U (0.6 mL)</td> <td>15 U (0.4 mL)</td> </tr> <tr> <td>両側合計 100 U</td> <td>30 U (0.6 mL)</td> <td>20 U (0.4 mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中 () は、本剤 100 U 又は 75 U を 2.0 mL の日局生理食塩液を用いて溶解した時の施注容量を示す 投与間隔は 14~18 週とし、総観察期間は 64 週間(許容範囲 56~72 週)とした。 EP 期のサイクル 3 及びサイクル 4 では、前回のサイクルで有害事象が発現した場合、1 回に限り、投与用量を 25 %減量することを許容した。</p>  <p>スクリーニング</p> <p>ベースライン (0週) 16週間 (16週) 16週間 (32週) 16週間 (48週) 16週間 (64週) (投与開始からの週数)</p> <p>■ゼオマイン®75U ■ゼオマイン®100U</p> <p>耳下腺片側 22.5U 30U 顎下腺片側 15U 20U</p>	投与量	耳下腺/片側	顎下腺/片側	両側合計 75 U	22.5 U (0.6 mL)	15 U (0.4 mL)	両側合計 100 U	30 U (0.6 mL)	20 U (0.4 mL)
投与量	耳下腺/片側	顎下腺/片側								
両側合計 75 U	22.5 U (0.6 mL)	15 U (0.4 mL)								
両側合計 100 U	30 U (0.6 mL)	20 U (0.4 mL)								
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目(MP 期)></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安静時唾液分泌量(uSFR)のベースラインからの変化量:投与 4 週後 ● 患者の評価による全般的印象の変化スケール(GICS)[*]:投与 4 週後 <p><副次評価項目(MP 期)></p> <ul style="list-style-type: none"> ● uSFR のベースラインからの変化量:投与 8、12 週後 ● 患者の評価による GICS[*]:投与 1、2、8、12 週後 <p><その他の評価項目(MP 期及び EP 期)></p> <ul style="list-style-type: none"> ● uSFR ● 患者の評価による GICS[*] ● 患者の評価による GICS[*]が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合 ● 介護者の評価による GICS ● DSFS ● mROMP(流涎症状) 等 <p>[*]:患者が回答できない場合は介護者の評価による GICS</p>									

V. 治療に関する項目

評価項目	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体 等
解析方法	<p><解析対象集団></p> <ul style="list-style-type: none"> MP 期の安全性解析対象集団 (SES-MP) : 1 回以上本剤を投与した患者集団 最大の解析対象集団 (FAS) : SES-MP のうち uSFR のベースライン値を有する患者集団 EP 期の安全性解析対象集団 (SES-EP) : EP 期に 1 回以上本剤を投与した患者集団 <p><主要評価項目 (MP 期)></p> <p>投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び患者の評価による GICS は、Mixed-model for repeated measurement (MMRM) を用いて、本剤投与群とプラセボ群の最小二乗平均値を比較した (両側有意水準 5%)。従属変数である uSFR のベースラインからの変化量又は GICS のそれぞれについて、独立変数は、投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、及び性別を固定因子、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子と設定した。ベースラインを調整する目的で、MMRM 解析における uSFR のベースライン値を共変量とした。GICS の MMRM 解析では、DSFS のベースライン値を共変量とした。検証的解析は、FAS を対象として欠測値を考慮した MMRM 解析を用いた。GICS は、記述統計量と頻度表を示した。</p> <p><副次評価項目></p> <p>有効性の副次評価項目は、主要評価項目と同様に解析した。</p> <p><その他の評価項目></p> <p>各検査時点の uSFR 及び変化率、GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合、介護者の評価による GICS、DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量、mROMP (流涎症状) スコアの変化量は欠測値を補完しない Observed Cases (OC) 解析により行った。</p>

uSFR、DSFS 及び mROMP は 94~96 ページ参照。

V. 治療に関する項目

結果

■患者背景

<MP 期>

		本剤 75 U 群 (n=74)	本剤 100 U 群 (n=74)	プラセボ群 (n=36)	全体 (n=184)
性別	男性	50 (67.6)	52 (70.3)	28 (77.8)	130 (70.7)
	女性	24 (32.4)	22 (29.7)	8 (22.2)	54 (29.3)
年齢[歳]	平均値±SD	65.2±11.7	66.0±11.6	63.5±10.6	65.2±11.4
	18～64 歳	30 (40.5)	28 (37.8)	19 (52.8)	77 (41.8)
	65～84 歳	44 (59.5)	46 (62.2)	17 (47.2)	107 (58.2)
	85 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人種	白人	74 (100.0)	73 (98.6)	36 (100.0)	183 (99.5)
	アジア人	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重[kg]	平均値±SD	78.4±17.1	79.8±14.0	80.6±16.4	79.4±15.7
BMI[kg/m ²]	平均値±SD	26.7±5.2	27.7±3.8	28.5±6.0	27.5±4.9
流涎の原因と推定される疾患	パーキンソン病	51 (68.9)	53 (71.6)	26 (72.2)	130 (70.7)
	非定型パーキンソニズム	8 (10.8)	5 (6.8)	3 (8.3)	16 (8.7)
	多系統萎縮症	6 (8.1)	3 (4.1)	1 (2.8)	10 (5.4)
	大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
	進行性核上性麻痺	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.6)	5 (2.7)
	脳卒中	14* (18.9)	14 (18.9)	7* (19.4)	35 (19.0)
	外傷性脳損傷	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (2.8)	5 (2.7)
流涎の罹病期間[月], 平均値±SD		29.6±28.3 (n=47)	33.7±38.4 (n=49)	37.1±38.7 (n=21)	32.7±34.5 (n=117)
無歯顎	あり	20 (27.0)	19 (25.7)	10 (27.8)	49 (26.6)
	入れ歯/義歯を使用	17 (23.0)	15 (20.3)	8 (22.2)	40 (21.7)
	入れ歯/義歯を不使用	3 (4.1)	4 (5.4)	2 (5.6)	9 (4.9)

特に説明のないものは n (%) を示す。

※ それぞれ 1 例に重複を含む

V. 治療に関する項目

<EP 期>

		本剤 75 U 群 (n=84)	本剤 100 U 群 (n=89)	全体 (n=173)
性別	男性	59 (70.2)	65 (73.0)	124 (71.7)
	女性	25 (29.8)	24 (27.0)	49 (28.3)
年齢[歳]	平均値±SD	65.0±11.0	65.3±11.8	65.2±11.4
	18～64 歳	39 (46.4)	34 (38.2)	73 (42.2)
	65～84 歳	45 (53.6)	55 (61.8)	100 (57.8)
	85 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人種	白人	84 (100.0)	88 (98.9)	172 (99.4)
	アジア人	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
体重[kg]	平均値±SD	79.8±15.9	80.5±14.8	80.2±15.3
BMI[kg/m ²]	平均値±SD	27.5±5.0	28.0±4.6	27.7±4.8
流涎の原因と推定される疾患	パーキンソン病	57 (67.9)	66 (74.2)	123 (71.1)
	非定型パーキンソニズム	10 (11.9)	5 (5.6)	15 (8.7)
	多系統萎縮症	6 (7.1)	3 (3.4)	9 (5.2)
	大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
	進行性核上性麻痺	4 (4.8)	1 (1.1)	5 (2.9)
	脳卒中	16 (19.0)	16 (18.0)	32 (18.5)
	外傷性脳損傷	2 (2.4)	3 (3.4)	5 (2.9)
流涎の罹病期間[月], 平均値±SD		28.5±29.0 (n=51)	33.2±36.6 (n=56)	31.0±33.1 (n=107)
無歯顎	あり	22 (26.2)	24 (27.0)	46 (26.6)
	入れ歯/義歯を使用	18 (21.4)	19 (21.3)	37 (21.4)
	入れ歯/義歯を不使用	4 (4.8)	5 (5.6)	9 (5.2)

特に説明のないものは n (%) を示す。

V. 治療に関する項目

■有効性

<MP 期>

主要評価項目：uSFR のベースラインからの変化量:投与 4 週後

uSFR のベースラインからの変化量 (g/min) の最小二乗平均値の本剤 100 U 群とプラセボ群の差 (95%信頼区間) は、 $-0.09 (-0.15, -0.03)$ であり、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.004$)。一方で、本剤 75 U 群とプラセボ群の差に有意な差は認められなかった ($p=0.542$)。

uSFR のベースラインからの変化量:投与 4 週後(FAS、MMRM)(MP 期)

	本剤 100 U 群 (n=73)	本剤 75 U 群 (n=73)	プラセボ群 (n=36)
uSFR の変化量 (g/min) ^{a)}	-0.13 ± 0.026	-0.06 ± 0.027	-0.04 ± 0.033
プラセボ群との群間差 ^{a)}	$-0.09 \pm 0.031 [-0.15, -0.03]$ ^{b)}	$-0.02 \pm 0.030 [-0.08, 0.04]$ ^{b)}	—
	$p=0.004$	$p=0.542$	—

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

MMRM 解析: 最小二乗平均値は、投与群、原因疾患、超音波検査の使用、国、性別を固定因子、uSFR のベースライン値を共変量としたモデルにより算出した。MMRM 解析では、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。

主要評価項目：患者の評価による GICS:投与 4 週後

患者 (患者が回答できない場合は介護者) の評価による GICS の最小二乗平均値の本剤 100 U 群とプラセボ群の差 (95%信頼区間) は、 $0.58 (0.22, 0.94)$ であり、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.002$)。一方で、本剤 75 U 群とプラセボ群の差に有意な差は認められなかった ($p=0.055$)。

患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS:投与 4 週後(FAS、MMRM)(MP 期)

	本剤 100 U 群 (n=74)	本剤 75 U 群 (n=74)	プラセボ群 (n=36)
GICS ^{a)}	1.25 ± 0.144	1.02 ± 0.148	0.67 ± 0.186
プラセボ群と の群間差 ^{a)}	$0.58 \pm 0.183 [0.22, 0.94]$ ^{b)}	$0.35 \pm 0.181 [-0.01, 0.71]$ ^{b)}	—
	$p=0.002$	$p=0.055$	—

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

MMRM 解析: 最小二乗平均値は、投与群、原因疾患、超音波検査の使用、国、性別を固定因子、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量としたモデルにより算出した。MMRM 解析では、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。

V. 治療に関する項目

副次評価項目及びその他の評価項目

i) uSFR のベースラインからの変化量:

投与 8 及び 12 週後(副次評価項目)、投与 16 週後(その他の評価項目)

投与 8 及び 12 週後(副次評価項目)並びに投与 16 週後(その他の評価項目)における uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の本剤 100 U 群とプラセボ群の差は、下表のよう
にすべての時点で統計学的に有意な差が認められた。

uSFR のベースラインからの変化量:

投与 8 及び 12 週後(副次評価項目)、投与 16 週後(その他の評価項目)(FAS、MMRM)(MP 期)

	本剤 100 U 群 (n=73)	本剤 75 U 群 (n=73)	プラセボ群 (n=36)
8 週後のベースラインからの変化量(副次評価項目)			
uSFR の変化量(g/min) ^{a)}	-0.13±0.026	-0.08±0.027	-0.02±0.033
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-0.12±0.030 [-0.18, -0.06] ^{b)}	-0.07±0.029 [-0.13, -0.01] ^{b)}	—
	p<0.001	p=0.022	—
12 週後のベースラインからの変化量(副次評価項目)			
uSFR の変化量(g/min) ^{a)}	-0.12±0.026	-0.10±0.027	-0.03±0.033
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-0.09±0.031 [-0.15, -0.03] ^{b)}	-0.07±0.031 [-0.13, -0.01] ^{b)}	—
	p=0.004	p=0.019	—
16 週後のベースラインからの変化量(その他の評価項目)			
uSFR の変化量(g/min) ^{a)}	-0.11±0.027	-0.06±0.028	-0.01±0.035
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-0.10±0.033 [-0.17, -0.04] ^{b)}	-0.04±0.033 [-0.11, 0.02] ^{b)}	—
	p=0.002	p=0.180	—

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

MMRM 解析: 最小二乗平均値は、投与群、原因疾患、超音波検査の使用、国、性別を固定因子、uSFR のベースライン値を共変量としたモデルにより算出した。MMRM 解析では、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。

ii) 患者の評価による GICS:

投与 1、2、8 及び 12 週後(副次評価項目)、投与 16 週後(その他の評価項目)

投与 1 週後から 16 週後における患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS の最小二乗平均値の本剤 100 U 群とプラセボ群の差の推移は、下表に示すように、投与 8、12 及び 16 週後で統計学的に有意な差が認められた。

V. 治療に関する項目

患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS:

投与 1、2、8 及び 12 週後(副次評価項目)、投与 16 週後(その他の評価項目)(FAS、MMRM)(MP 期)

	本剤 100 U 群 (n=74)	本剤 75 U 群 (n=74)	プラセボ群 (n=36)
投与 1 週後の GICS ^{a)}	0.96±0.133	0.73±0.138	0.67±0.170
プラセボ群との群間差 ^{a)}	0.29±0.158 [-0.02, 0.60] ^{b)}	0.06±0.156 [-0.25, 0.37] ^{b)}	—
	p=0.065	p=0.689	—
投与 2 週後の GICS ^{a)}	1.11±0.139	0.91±0.143	0.83±0.178
プラセボ群との群間差 ^{a)}	0.29±0.171 [-0.05, 0.62] ^{b)}	0.08±0.170 [-0.25, 0.42] ^{b)}	—
	p=0.096	p=0.626	—
投与 8 週後の GICS ^{a)}	1.30±0.148	1.07±0.151	0.47±0.192
プラセボ群との群間差 ^{a)}	0.84±0.192 [0.46, 1.21] ^{b)}	0.61±0.190 [0.23, 0.98] ^{b)}	—
	p<0.001	p=0.002	—
投与 12 週後の GICS ^{a)}	1.21±0.152	0.98±0.156	0.56±0.197
プラセボ群との群間差 ^{a)}	0.65±0.201 [0.25, 1.04] ^{b)}	0.42±0.200 [0.03, 0.82] ^{b)}	—
	p=0.001	p=0.035	—
投与 16 週後の GICS ^{a)}	0.93±0.152	0.54±0.158	0.41±0.199
プラセボ群との群間差 ^{a)}	0.52±0.203 [0.12, 0.92] ^{b)}	0.13±0.203 [-0.27, 0.53] ^{b)}	—
	p=0.011	p=0.531	—

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

MMRM 解析: 最小二乗平均値は、投与群、原因疾患、超音波検査の使用、国、性別を固定因子、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量としたモデルにより算出した。MMRM 解析では、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。

iii) 患者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合(その他の評価項目)

患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合は、いずれの検査時点もプラセボ群に比べて本剤 100 U 群で高かった。

V. 治療に関する項目

患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合(FAS、OC)(MP 期)

	レスポンドアの割合				
	本剤 100 U 群		本剤 75 U 群		プラセボ群
	% (n/N)	p 値 ^{a)}	% (n/N)	p 値 ^{a)}	% (n/N)
投与 1 週後	59.5 (44/74)	0.026	51.4 (38/74)	0.157	36.1 (13/36)
投与 2 週後	66.2 (49/74)	0.095	62.2 (46/74)	0.215	48.6 (17/35)
投与 4 週後	72.6 (53/73)	0.006	64.4 (47/73)	0.064	44.4 (16/36)
投与 8 週後	76.4 (55/72)	<0.001	68.1 (49/72)	<0.001	28.6 (10/35)
投与 12 週後	70.8 (51/72)	0.002	58.6 (41/70)	0.066	38.9 (14/36)
投与 16 週後	59.7 (43/72)	0.065	41.2 (28/68)	1.000	40.0 (14/35)

a) Fisher's exact test vs プラセボ群

レスポンドア: GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者(患者が回答できない場合は介護者が回答)
欠損値を有する患者はノンレスポンドアとみなした。

n/N: 来院時レスポンドア例数/来院時の解析対象例数

iv) 介護者の評価による GICS(その他の評価項目)

介護者の評価による GICS の平均値は、いずれの検査時点でもプラセボ群に比べて本剤 100 U 群で高値を示した。

介護者の評価による GICS: 投与 1、2、4、8、12 及び 16 週後(FAS、OC)(MP 期)

	本剤 100 U 群 (n=74)		本剤 75 U 群 (n=74)		プラセボ群 (n=36)	
	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD
投与 1 週後	59	0.69±0.93	61	0.66±0.73	30	0.57±0.82
投与 2 週後	59	0.90±0.90	62	0.87±0.76	30	0.67±0.84
投与 4 週後	58	1.14±0.98	61	0.95±0.85	29	0.48±0.83
投与 8 週後	59	1.20±0.87	57	0.88±1.04	28	0.32±0.86
投与 12 週後	60	1.05±1.02	52	0.71±0.94	27	0.30±0.87
投与 16 週後	57	0.95±0.99	51	0.47±0.92	27	0.41±0.97

a) 解析(評価)対象例数

SD: 標準偏差

V. 治療に関する項目

v) DSFS の合計スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量(その他の評価項目)

投与 4、8 及び 12 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本剤 100 U 群がプラセボ群より大きく、統計学的に有意な改善が認められた(いずれも $p < 0.05$)。投与 16 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は有意な差が認められなかったが、変化量は本剤 100 U 群が大きかった。投与 4、8、12 及び 16 週後の DSFS のサブスコア(重症度スコア及び頻度スコア)はベースラインと比べて減少(改善)し、ベースラインからの変化量は、いずれも本剤 100 U 群でプラセボ群より大きかった。

DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量:投与 4、8、12 及び 16 週後(FAS、MMRM)(MP 期)

ベースラインからの 変化量	本剤 100 U 群 (n=73)	本剤 75 U 群 (n=73)	プラセボ群 (n=36)
投与 4 週後の DSFS ^{a)}	-1.66±0.234	-1.37±0.240	-0.50±0.296
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-1.17±0.278 [-1.71, -0.62] ^{b)}	-0.88±0.275 [-1.42, -0.33] ^{b)}	—
	p<0.001	p=0.002	—
投与 8 週後の DSFS ^{a)}	-1.97±0.239	-1.60±0.244	-0.68±0.305
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-1.29±0.291 [-1.86, -0.71] ^{b)}	-0.93±0.289 [-1.50, -0.36] ^{b)}	—
	p<0.001	p=0.002	—
投与 12 週後の DSFS ^{a)}	-1.62±0.237	-1.77±0.244	-1.00±0.301
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-0.63±0.286 [-1.19, -0.06] ^{b)}	-0.77±0.284 [-1.33, -0.21] ^{b)}	—
	p=0.030	p=0.008	—
投与 16 週後の DSFS ^{a)}	-1.18±0.232	-1.08±0.240	-0.75±0.294
プラセボ群との群間差 ^{a)}	-0.43±0.275 [-0.98, 0.11] ^{b)}	-0.33±0.273 [-0.87, 0.21] ^{b)}	—
	p=0.116	p=0.223	—

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

MMRM 解析:最小二乗平均値は、投与群、原因疾患、超音波検査の使用、国、性別を固定因子、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量としたモデルにより算出した。MMRM 解析では、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。

V. 治療に関する項目

DSFS のサブスコアのベースラインからの変化量: 投与 4、8、12 及び 16 週後 (FAS、OC) (MP 期)

ベースラインからの 変化量	本剤 100 U 群 (n=74)		本剤 75 U 群 (n=74)		プラセボ群 (n=36)	
	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD
重症度スコア						
投与 4 週後	73	-0.86±1.05	73	-0.79±0.91	36	-0.31±0.75
投与 8 週後	72	-1.06±1.03	72	-0.85±0.96	35	-0.37±0.77
投与 12 週後	72	-0.92±1.00	70	-0.96±0.98	36	-0.64±0.87
投与 16 週後	72	-0.67±0.95	68	-0.60±0.88	35	-0.40±0.91
頻度スコア						
投与 4 週後	73	-0.71±0.70	73	-0.58±0.66	36	-0.22±0.64
投与 8 週後	72	-0.83±0.73	72	-0.75±0.69	35	-0.34±0.59
投与 12 週後	72	-0.63±0.72	70	-0.80±0.71	36	-0.39±0.69
投与 16 週後	72	-0.43±0.69	68	-0.47±0.70	35	-0.37±0.55

a) 解析(評価)対象例数

vi) mROMP(流涎症状)のベースラインからの変化量(その他の評価項目)

投与 4、8、12 及び 16 週後の mROMP(流涎症状)スコアのベースラインからの変化量は、いずれの検査時点もプラセボ群に比べて本剤 100 U 群で大きく、改善を認めた。

mROMP(流涎症状)スコアのベースラインからの変化量: 投与 4、8、12 及び 16 週後 (FAS、OC) (MP 期)

ベースラインからの 変化量	本剤 100 U 群 (n=74)		本剤 75 U 群 (n=74)		プラセボ群 (n=36)	
	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD
投与 4 週後	73	-5.66±6.16	72	-4.63±5.26	36	-1.00±4.71
投与 8 週後	72	-6.58±5.90	72	-6.29±6.52	35	-1.26±4.91
投与 12 週後	72	-6.40±5.20	70	-6.77±6.05	35	-1.77±4.54
投与 16 週後	70	-4.61±5.40	68	-4.44±5.56	35	-1.46±5.03

a) 解析(評価)対象例数

V. 治療に関する項目

<EP 期>

その他の評価項目

i) uSFR のベースラインからの変化量

本剤 100 U 群の各検査時点における uSFR は、ベースライン及び各投与サイクルの投与前と比べて減少した。

uSFR のベースラインからの変化量及び各投与サイクルの投与前からの変化量 (SES-EP) (EP 期)

	本剤 100 U 群 (n=74)		本剤 75 U 群 (n=74)	
	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD
ベースラインからの変化量				
サイクル 2 の投与 4 週後	88	-0.14±0.27	83	-0.16±0.19
サイクル 2 の投与 16 週後	85	-0.14±0.24	79	-0.13±0.22
サイクル 3 の投与 4 週後	84	-0.17±0.25	78	-0.19±0.22
サイクル 3 の投与 16 週後	81	-0.17±0.23	79	-0.16±0.20
サイクル 4 の投与 4 週後	77	-0.20±0.22	78	-0.21±0.20
サイクル 4 の投与 16 週後	74	-0.16±0.22	76	-0.18±0.23
サイクル 2 のベースラインからの変化量				
サイクル 2 の投与 4 週後	88	-0.06±0.19	83	-0.10±0.16
サイクル 2 の投与 16 週後	85	-0.06±0.14	79	-0.08±0.19
サイクル 3 のベースラインからの変化量				
サイクル 3 の投与 4 週後	84	-0.03±0.13	78	-0.07±0.18
サイクル 3 の投与 16 週後	81	-0.02±0.14	79	-0.03±0.18
サイクル 4 のベースラインからの変化量				
サイクル 4 の投与 4 週後	77	-0.05±0.12	78	-0.06±0.14
サイクル 4 の投与 16 週後	74	-0.01±0.13	76	-0.03±0.13

a) 解析 (評価) 対象例数

ii) 患者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合

本剤 100 U 群の患者 (患者が回答できない場合は介護者) の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合は 58.4 %~80.9 %であり、いずれの投与サイクルも投与 4 及び 8 週後でより高く、その後わずかに減少した。

V. 治療に関する項目

患者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合 (SES-EP、OC) (EP 期)

	レスポnderの割合	
	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群
	% (n/N)	% (n/N)
サイクル 2 の投与 1 週後	69.7 (62/89)	75.9 (63/83)
サイクル 2 の投与 2 週後	79.8 (71/89)	79.5 (66/83)
サイクル 2 の投与 4 週後	80.9 (72/89)	83.1 (69/83)
サイクル 2 の投与 8 週後	77.5 (69/89)	78.3 (65/83)
サイクル 2 の投与 16 週後	58.4 (52/89)	62.7 (52/83)
サイクル 3 の投与 4 週後	72.6 (61/84)	82.3 (65/79)
サイクル 3 の投与 8 週後	72.6 (61/84)	81.0 (64/79)
サイクル 3 の投与 16 週後	60.7 (51/84)	73.4 (58/79)
サイクル 4 の投与 4 週後	76.9 (60/78)	79.7 (63/79)
サイクル 4 の投与 8 週後	76.9 (60/78)	78.5 (62/79)
サイクル 4 の投与 16 週後	70.5 (55/78)	75.9 (60/79)

レスポnder: GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者 (患者が回答できない場合は介護者が回答した)

n/N: 来院時レスポnder例数/来院時の解析対象例数

iii) DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量

本剤 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の DSFS の合計スコア及びサブスコア (重症度スコア及び頻度スコア) は、ベースラインと比べて減少 (改善) した。EP 期の投与サイクルを通して、スコアの減少幅は増加した。

DSFS の合計スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量 (SES-EP、OC) (EP 期)

	本剤 100 U 群		本剤 75 U 群	
	n ^{a)}	平均値±SD	n ^{a)}	平均値±SD
合計スコアのベースラインからの変化量				
サイクル 2 の投与 4 週後	88	-2.34±1.55	83	-2.54±1.59
サイクル 3 の投与 4 週後	84	-2.64±1.56	78	-3.00±1.48
サイクル 4 の投与 4 週後	77	-3.04±1.71	78	-3.09±1.48
重症度スコアのベースラインからの変化量				
サイクル 2 の投与 4 週後	88	-1.28±1.05	83	-1.40±1.07
サイクル 3 の投与 4 週後	84	-1.50±1.12	78	-1.60±0.93
サイクル 4 の投与 4 週後	77	-1.70±1.08	78	-1.67±0.92
頻度スコアのベースラインからの変化量				
サイクル 2 の投与 4 週後	88	-1.06±0.75	83	-1.14±0.70
サイクル 3 の投与 4 週後	84	-1.14±0.70	78	-1.40±0.73
サイクル 4 の投与 4 週後	77	-1.34±0.87	78	-1.42±0.71

a) 解析 (評価) 対象例数

V. 治療に関する項目

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)等の発現率

<MP 期>

安全性解析対象集団 184 例のうち、副作用は本剤 100 U 群(74 例)で 6 例(8.1%)、本剤 75 U 群(74 例)で 7 例(9.5%)、プラセボ群(36 例)で 3 例(8.3%)に発現した。本剤群に発現した副作用の内訳は、100 U 群で口内乾燥が 2 例(2.7%)、唾液変性、錯感覚、注射部位疼痛、筋攣縮が各 1 例(1.4%)、75 U 群で口内乾燥が 4 例(5.4%)、嚥下障害が 2 例(2.7%)、錯感覚、浮動性めまい、味覚異常、会話障害、無力症、眼瞼下垂、扁桃炎、挫傷が各 1 例(1.4%)であった。プラセボ群では、頭痛、注射部位疼痛、疲労、唾液腺炎、及び発疹が各 1 例(2.8%)であった。死亡、重篤な副作用、治験中止に至った副作用は認められなかった。

<EP 期>

安全性解析対象集団 171 例のうち、副作用は本剤 100 U 群(89 例)で 15 例(16.9%)、本剤 75 U 群(82 例)で 8 例(9.8%)に発現した。副作用の内訳は、本剤 100 U 群で口内乾燥が 9 例(10.1%)、嚥下障害が 3 例(3.4%)、便秘、口唇乾燥、口唇痛、耳下腺腫大、頭痛、歯肉炎、及び排尿困難が各 1 例(1.1%)、75 U 群で口内乾燥が 3 例(3.7%)、会話障害が 2 例(2.4%)、嚥下障害、流涎過多、感覚鈍麻、注射部位内出血、アミラーゼ増加、及び高血圧が各 1 例(1.2%)であった。死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は、本剤 100 U 群で嚥下障害が 1 例(1.1%)及び本剤 75 U 群で会話障害が 1 例(1.2%)に認められた。治験中止に至った副作用は本剤 100 U 群で 4 例(4.5%)に認められ、内訳は、口内乾燥 3 例(3.4%)及び嚥下障害 1 例(1.1%)であった。本剤 75 U 群に治験中止に至った副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

慢性流涎患者に対する国内第III相試験(国内 301 試験¹¹⁾)

項目	内容
目的	慢性流涎患者を対象に、本剤を耳下腺及び顎下腺内に合計 100 U 投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、単群、多施設共同試験
対象	慢性流涎患者 92 例(グループ A:58 例、グループ B:34 例) グループ A 1) 発症から 24 週間以上経過している以下の患者 ・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 ・外傷性脳損傷後 2) 安静時唾液分泌量(uSFR)測定等規定したスケジュールを遵守可能な患者 グループ B グループ A に該当しない患者 ・グループ A の該当疾患で安静時唾液分泌量(uSFR)測定などができない患者 ・筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー、脳性麻痺 等
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女 ● 登録前検査時、及び登録前検査日の 12 週間以前から継続的に以下 1)～3)をすべて満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) Drooling severity and frequency scale (DSFS) の合計スコアが 6 以上 2) DSFS の各項目(重症度及び頻度)のスコアが 2 以上 3) Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease (mROMP) (流涎症状) A) のスコアが 3 以上 <p><継続投与適格基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 患者が流涎に対する治療継続を必要としていることについて治験責任医師又は治験分担医師が確認している ● 投与前に実施する 16 週検査の嚥下機能に関して、mROMP(嚥下障害) A) のスコアが 2 以下、かつ C) のスコアが 3 以下である。ただし、栄養補助の目的で経管栄養を行っている場合は mROMP(嚥下障害) C) の 5「胃ろうや経鼻チューブを使用する必要があった。」には該当しない ● 予定している注射部位、又はその周囲に感染又は炎症を有していない <p><ALS 患者にのみ適用する継続投与適格基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● %FVC が 60 %以上である ● 胃ろう、非侵襲的陽圧換気(NPPV)、又は気管切開下陽圧人工呼吸(TPPV)を 4 ヶ月以内に導入する可能性が低いと治験責任医師又は治験分担医師が判断している。ただし、既に TPPV 導入済みの患者は、本適格性基準の適用対象としない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 登録前検査時の嚥下機能に関して、mROMP(嚥下症状) A) のスコアが 3 以上、又は C) のスコアが 4 以上である患者。ただし、栄養補助の目的で経管栄養を行っている場合は mROMP(嚥下症状) C) の 5「胃ろうや経鼻チューブを使用する必要があった。」には該当しない ● 誤嚥性肺炎の既往歴を 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責任医師又は治験分担医師が判断する患者、又は TPPV 導入済みで

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>胃ろうを造設していない患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全身性の神経筋接合部の障害(重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群等)を合併する患者 ● 歯科口腔衛生状態が極端に不良で、安全な治験参加が妨げられるおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者 ● 登録前検査日の4週前以降に、抗パーキンソン病薬の用法及び用量を変更した患者(ただし、運動症状を一定に保つことを目的としたL-ドパ製剤の頓服投与は許容する) ● 登録前検査日の14週前以降(流涎に対しては登録前検査日の1年前以降)に、ボツリヌス毒素製剤による治療を受けた患者 ● 登録前検査日の24週前以降に、機能的脳神経外科手術(脳深部刺激療法、定位的破壊術)又は集束超音波治療を受けた患者 ● 過去に、流涎の治療を目的とした頭頸部の手術又は放射線治療(唾液腺手術や唾液腺放射線治療等)を受けた患者 ● 筋弛緩剤/筋弛緩作用を有する薬剤、及び抗凝固薬を投与している患者(ただし、アスピリン及び抗血小板薬は許容する) <p><グループ A のみに適用する主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 登録前検査日の4週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤(クロザピン等)を投与した患者 ● 登録前検査日の4週前以降に、唾液分泌を抑制することが知られている薬剤(フェソテロジンフマル酸塩等)を投与した患者(ただし、パーキンソニズムの治療を目的とした抗コリン薬の投与は、用法及び用量が一定である場合、許容する) ● 唾液採取用スワブを口腔内に留置した状態で5分間安静を保てない患者 <p><グループ B のみに適用する主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 登録前検査日の4週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤(クロザピン等)の用法及び用量を変更した患者 ● 登録前検査日の4週前以降に、唾液分泌を抑制することが知られている薬剤(フェソテロジンフマル酸塩等)の用法及び用量を変更した患者 <p><グループ B の ALS 患者にのみ適用する除外基準(既に TPPV 導入済みの患者は本除外基準の適応対象外)></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 呼吸機能低下が進行しており、1年以内に NPPV 又は TPPV を導入する可能性がある患者 ● 登録前検査時のパーセント努力性肺活量(%FVC)が80%未満であることが確認された患者 									
<p>試験方法</p>	<p>本剤 100 U(耳下腺 30 U ずつ、顎下腺 20 U ずつ)を 14~18 週ごとに 1 回、合計で 3 回、唾液腺内投与した。</p> <p>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責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、下表に従い減量を許容した。2 回目の投与時に減量した場合、3 回目の投与では治験責任医師又は治験分担医師が患者の安全性を考慮した上で通常の用量に戻すことも可とした。</p> <table border="1" data-bbox="387 1760 1345 1890"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>耳下腺/片側</th> <th>顎下腺/片側</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>両側合計 100 U</td> <td>30 U(0.6 mL)</td> <td>20 U(0.4 mL)</td> </tr> <tr> <td>減量時: 両側合計 75 U</td> <td>22.5 U(0.45 mL)</td> <td>15 U(0.3 mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中()は、本剤 100 U を 2.0 mL の日局生理食塩液(減量時は本剤 75 U を 1.5 mL の日局生理食塩液)を用いて溶解した時の施注容量を示す</p>	投与量	耳下腺/片側	顎下腺/片側	両側合計 100 U	30 U(0.6 mL)	20 U(0.4 mL)	減量時: 両側合計 75 U	22.5 U(0.45 mL)	15 U(0.3 mL)
投与量	耳下腺/片側	顎下腺/片側								
両側合計 100 U	30 U(0.6 mL)	20 U(0.4 mL)								
減量時: 両側合計 75 U	22.5 U(0.45 mL)	15 U(0.3 mL)								

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 4 週後における uSFR のベースライン(1 回目の本剤投与前)からの変化量(グループ A) <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 各検査時点における uSFR(グループ A) 全般的印象の変化スケール(GICS)(患者の評価、介護者の評価) DSFS mROMP(流涎症状)(グループ A) 等 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン グループ A: 体重、mROMP(嚥下症状)、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体 グループ B: 呼吸機能(%FVC)
<p>解析方法</p>	<p><主要評価項目></p> <p>FAS(本剤が投与され、投与後の有効性評価が存在する患者の集団)を対象とした。グループ A について、1 回目投与後(投与 16 週後まで)のデータを対象として、投与 4 週後までの uSFR の 1 回目の本剤投与前(ベースライン)からの変化量の 95%信頼区間の上限が閾値である-0.04 g/minを下回ったときに有効と判定した。目的変数である uSFR のベースラインからの変化量は、説明変数としてベースラインの uSFR、検査時点を固定効果とした Mixed-model for repeated measurement(MMRM)解析を用いて、検査時点ごとの最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。</p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 患者(患者が回答できない場合は介護者、以下同様)の評価による GICS は、1 回目投与後(投与 16 週後まで)のデータを対象として、測定値を目的変数、ベースラインの DSFS の合計スコア、検査時点を固定効果とした MMRM 解析を用いて最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。 DSFS の合計スコアについて、1 回目投与後(投与 16 週後まで)のデータを対象とし、DSFS の合計スコアの変化量を目的変数、ベースラインの DSFS の合計スコア、検査時点を固定効果とした MMRM 解析を用いて、最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。 各検査時点の uSFR の変化量、患者の評価による GICS、GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合、DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量等について 1 標本 t 検定に基づく 95%信頼区間を算出した。 <p>注) 海外第III相試験(3090 試験)において、プラセボ群の投与 4 週後の uSFR 変化量の最小二乗平均値が-0.04 g/minであったことから、本試験の閾値を-0.04 g/minと設定した。</p>

uSFR、DSFS 及び mROMP は 94~96 ページ参照。

V. 治療に関する項目

結果

■患者背景 (FAS)

		グループ A (n=57)	グループ B (n=34)	全体 (n=91)
性別	男性	43 (75.4)	26 (76.5)	69 (75.8)
	女性	14 (24.6)	8 (23.5)	22 (24.2)
年齢[歳]	平均値±SD	67.6±9.7	67.5±14.2	67.5±11.5
	18～64 歳	19 (33.3)	8 (23.5)	27 (29.7)
	65～80 歳	38 (66.7)	26 (76.5)	64 (70.3)
体重[kg]*	平均値±SD	58.5±11.9	—	58.5±11.9
無歯顎	なし	41 (71.9)	21 (61.8)	62 (68.1)
	あり	16 (28.1)	13 (38.2)	29 (31.9)
	入れ歯なし	1 (1.8)	2 (5.9)	3 (3.3)
	入れ歯あり	15 (26.3)	11 (32.4)	26 (28.6)
流涎の原因と 推定される疾患	パーキンソン病	50 (87.7)	25 (73.5)	75 (82.4)
	非定型パーキンソニズム	4 (7.0)	1 (2.9)	5 (5.5)
	多系統萎縮症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
	大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	進行性核上性麻痺	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)
	脳卒中	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.3)
	外傷性脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳性麻痺	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
	筋萎縮性側索硬化症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
	筋ジストロフィー	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
その他	1 ^{a)} (1.8)	2 ^{b)} (5.9)	3 (3.3)	
流涎の罹病期間[月]	平均値±SD	28.3±27.4 (n=29)	46.1±79.9 (n=16)	34.6±52.2 (n=45)
流涎の原因と 推定される疾患を 発症してからの期間[月] 平均値±SD	パーキンソン病	97.5±46.5 (n=19)	160.4±80.3 (n=8)	116.1±64.0 (n=27)
	非定型パーキンソニズム 進行性核上性麻痺	132.6 (n=1)	93.7 (n=1)	113.1±27.5 (n=2)
	脳卒中	114.7±82.0 (n=3)	— (n=0)	114.7±82.0 (n=3)
	脳性麻痺	— (n=0)	362.8 (n=1)	362.8 (n=1)
	筋萎縮性側索硬化症	— (n=0)	69.2±86.7 (n=2)	69.2±86.7 (n=2)

V. 治療に関する項目

		グループ A (n=57)	グループ B (n=34)	全体 (n=91)	
流涎原因と推定される疾患を発症してからの期間[月] 平均値±SD	その他	33.0 (n=1)	449.3±166.0 (n=2)	310.5±267.5 (n=3)	
抗パーキンソン病薬の用量[mg](LEDD)	平均値±SD	930.5±462.5 (n=50)	816.3±336.5 (n=25)	892.5±425.8 (n=75)	
	600mg 未満	11(22.0)	8(32.0)	19(25.3)	
	600mg 以上	39(78.0)	17(68.0)	56(74.7)	
筋萎縮性側索硬化症患者の栄養・呼吸状態	経皮内視鏡的胃瘻造設(PEG)	なし	0(—)	0(0.0)	0(0.0)
		あり	0(—)	2(100.0)	2(100.0)
	NPPV	なし	0(—)	2(100.0)	2(100.0)
		あり	0(—)	0(0.0)	0(0.0)
	TPPV	なし	0(—)	0(0.0)	0(0.0)
		あり	0(—)	2(100.0)	2(100.0)

特に説明のないものは n (%) を示す。

※ グループ A のみ測定

a) 症候性てんかん及び失語症(脳卒中後の患者と同一) b) 先天性ミオパチー、多発性硬化症

LEDD:L-ドパ換算用量相当量、NPPV:非侵襲的陽圧換気、SD:標準偏差、TPPV:気管切開下陽圧人工呼吸

V. 治療に関する項目

■有効性

1 回目投与後における uSFR のベースラインからの変化量(主要評価項目:投与 4 週後、副次評価項目:投与 8、12 及び 16 週後)(グループ A)

主要評価項目であるグループ A における本剤 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(MMRM 解析)は-0.08(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(95%信頼区間の上限が-0.04 g/min を下回る)を満たした。

1 回目投与 8、12 及び 16 週後の uSFR のベースラインからの変化量(g/min) (副次評価項目)の最小二乗平均値(MMRM 解析)も-0.06~-0.07 であり、uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。

1 回目投与後における uSFR のベースラインからの変化量(g/min):投与 4 週後(主要評価項目)、8、12 及び 16 週後(副次評価項目)(FAS、MMRM)(グループ A)

	n	最小二乗平均値±SE	95%信頼区間
1 回目投与 4 週後	56	-0.08±0.009	-0.10, -0.06
1 回目投与 8 週後	55	-0.07±0.010	-0.09, -0.05
1 回目投与 12 週後	55	-0.06±0.013	-0.08, -0.03
1 回目投与 16 週後	54	-0.07±0.012	-0.09, -0.04

MMRM モデルにはベースラインの uSFR、検査時点を固定効果とした。
非構造化共分散構造を患者内誤差として用いた。
自由度は Kenward-Roger 法を用いて推定した。

各検査時点における uSFR のベースラインからの変化率(副次評価項目)(グループ A)

uSFR のベースラインからの変化率(OC 解析)の平均値は、-20.77 %~-43.92 %であった。

各検査時点における uSFR のベースラインからの変化率(副次評価項目)(FAS、OC)(グループ A)

	n	最小二乗平均値±SD (%)
1 回目投与 4 週後	56	-34.42±35.46
1 回目投与 8 週後	55	-27.20±33.51
1 回目投与 12 週後	55	-22.79±41.86
1 回目投与 16 週後	54	-20.77±42.67
2 回目投与 4 週後	48	-35.59±42.55
2 回目投与 16 週後	48	-33.82±41.98
3 回目投与 4 週後	48	-43.92±45.31
3 回目投与 16 週後	46	-37.23±46.16

V. 治療に関する項目

GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合(副次評価項目)

グループ A と B を合計した集団における患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合は、1 回目投与 1 週後の 54.9 % (50/91 例) から 3 回目投与 16 週後の 50.8 % (33/65 例) まで、ほとんどの検査時点で、50 %以上の患者の GICS が 1 以上の改善方向の値を示した。グループごとについても同様であった。

患者(患者が回答できない場合は介護者)の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した患者の割合(副次評価項目)(FAS、OC)(グループ A、グループ B、全体)

	n	n (%)	95%信頼区間 ^{a)}
グループ A			
1 回目投与 1 週後	57	30 (52.6)	39.0, 66.0
1 回目投与 2 週後	57	31 (54.4)	40.7, 67.6
1 回目投与 4 週後	56	31 (55.4)	41.5, 68.7
1 回目投与 8 週後	55	28 (50.9)	37.1, 64.6
1 回目投与 12 週後	55	35 (63.6)	49.6, 76.2
1 回目投与 16 週後	54	31 (57.4)	43.2, 70.8
2 回目投与 1 週後	48	25 (52.1)	37.2, 66.7
2 回目投与 2 週後	48	27 (56.3)	41.2, 70.5
2 回目投与 4 週後	48	30 (62.5)	47.4, 76.0
2 回目投与 8 週後	48	22 (45.8)	31.4, 60.8
2 回目投与 16 週後	48	26 (54.2)	39.2, 68.6
3 回目投与 4 週後	48	25 (52.1)	37.2, 66.7
3 回目投与 8 週後	47	19 (40.4)	26.4, 55.7
3 回目投与 16 週後	46	23 (50.0)	34.9, 65.1
グループ B			
1 回目投与 1 週後	34	20 (58.8)	40.7, 75.4
1 回目投与 2 週後	34	22 (64.7)	46.5, 80.3
1 回目投与 4 週後	32	24 (75.0)	56.6, 88.5
1 回目投与 8 週後	33	23 (69.7)	51.3, 84.4
1 回目投与 12 週後	33	17 (51.5)	33.5, 69.2
1 回目投与 16 週後	30	17 (56.7)	37.4, 74.5
2 回目投与 1 週後	25	16 (64.0)	42.5, 82.0
2 回目投与 2 週後	25	16 (64.0)	42.5, 82.0
2 回目投与 4 週後	24	13 (54.2)	32.8, 74.4
2 回目投与 8 週後	24	13 (54.2)	32.8, 74.4
2 回目投与 16 週後	22	15 (68.2)	45.1, 86.1
3 回目投与 4 週後	21	12 (57.1)	34.0, 78.2
3 回目投与 8 週後	20	14 (70.0)	45.7, 88.1
3 回目投与 16 週後	19	10 (52.6)	28.9, 75.6

V. 治療に関する項目

	n	n (%)	95%信頼区間 ^{a)}
全体			
1回目投与1週後	91	50 (54.9)	44.2, 65.4
1回目投与2週後	91	53 (58.2)	47.4, 68.5
1回目投与4週後	88	55 (62.5)	51.5, 72.6
1回目投与8週後	88	51 (58.0)	47.0, 68.4
1回目投与12週後	88	52 (59.1)	48.1, 69.5
1回目投与16週後	84	48 (57.1)	45.9, 67.9
2回目投与1週後	73	41 (56.2)	44.1, 67.8
2回目投与2週後	73	43 (58.9)	46.8, 70.3
2回目投与4週後	72	43 (59.7)	47.5, 71.1
2回目投与8週後	72	35 (48.6)	36.7, 60.7
2回目投与16週後	70	41 (58.6)	46.2, 70.2
3回目投与4週後	69	37 (53.6)	41.2, 65.7
3回目投与8週後	67	33 (49.3)	36.8, 61.8
3回目投与16週後	65	33 (50.8)	38.1, 63.4

a) Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

DSFS の合計スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

グループ A と B を合計した集団における 1 回目投与 4 週後から 3 回目投与 16 週後までの DSFS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、合計スコアで-1.36~-1.92、サブスコアの重症度スコアで-0.80~-1.08、頻度スコアで-0.53~-0.82 であり、いずれの検査時点でも DSFS の合計スコア及びサブスコアの減少(改善)を認めた。グループごとについても同様であった。

DSFS の合計スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量: (副次評価項目) (FAS、OC) (グループ A、グループ B、全体)

	n	平均値±SD	95%信頼区間 ^{a)}
合計スコア			
グループ A			
1回目投与4週後	56	-1.11±1.61	-1.54, -0.67
1回目投与8週後	55	-1.44±1.61	-1.87, -1.00
1回目投与12週後	55	-1.45±1.54	-1.87, -1.04
1回目投与16週後	54	-1.35±1.58	-1.78, -0.92
2回目投与4週後	48	-1.77±1.51	-2.21, -1.33
2回目投与16週後	48	-1.60±1.62	-2.07, -1.13
3回目投与4週後	48	-1.92±1.69	-2.41, -1.43
3回目投与16週後	46	-1.96±1.74	-2.47, -1.44

V. 治療に関する項目

	n	平均値±SD	95%信頼区間 ^{a)}
グループ B			
1 回目投与 4 週後	33	-1.79±2.07	-2.52, -1.05
1 回目投与 16 週後	30	-1.47±2.15	-2.27, -0.67
2 回目投与 16 週後	22	-1.59±1.92	-2.44, -0.74
3 回目投与 16 週後	19	-1.74±1.56	-2.49, -0.99
全体			
1 回目投与 4 週後	89	-1.36±1.82	-1.74, -0.98
1 回目投与 8 週後	55	-1.44±1.61	-1.87, -1.00
1 回目投与 12 週後	55	-1.45±1.54	-1.87, -1.04
1 回目投与 16 週後	84	-1.39±1.79	-1.78, -1.00
2 回目投与 4 週後	48	-1.77±1.51	-2.21, -1.33
2 回目投与 16 週後	70	-1.60±1.71	-2.01, -1.19
3 回目投与 4 週後	48	-1.92±1.69	-2.41, -1.43
3 回目投与 16 週後	65	-1.89±1.68	-2.31, -1.48
サブスコア		平均値±SD	95%信頼区間 ^{a)}
重症度スコア			
グループ A			
1 回目投与 4 週後	56	-0.73±1.09	-1.02, -0.44
1 回目投与 8 週後	55	-0.89±1.07	-1.18, -0.60
1 回目投与 12 週後	55	-0.85±1.18	-1.17, -0.54
1 回目投与 16 週後	54	-0.76±1.13	-1.07, -0.45
2 回目投与 4 週後	48	-1.00±1.07	-1.31, -0.69
2 回目投与 16 週後	48	-0.94±1.10	-1.26, -0.62
3 回目投与 4 週後	48	-1.10±1.22	-1.46, -0.75
3 回目投与 16 週後	46	-1.11±1.27	-1.49, -0.73
グループ B			
1 回目投与 4 週後	33	-1.00±1.35	-1.48, -0.52
1 回目投与 16 週後	30	-0.87±1.25	-1.33, -0.40
2 回目投与 16 週後	22	-0.91±1.31	-1.49, -0.33
3 回目投与 16 週後	19	-1.00±1.11	-1.53, -0.47
全体			
1 回目投与 4 週後	89	-0.83±1.19	-1.08, -0.58
1 回目投与 8 週後	55	-0.89±1.07	-1.18, -0.60
1 回目投与 12 週後	55	-0.85±1.18	-1.17, -0.54
1 回目投与 16 週後	84	-0.80±1.17	-1.05, -0.54
2 回目投与 4 週後	48	-1.00±1.07	-1.31, -0.69
2 回目投与 16 週後	70	-0.93±1.16	-1.20, -0.65
3 回目投与 4 週後	48	-1.10±1.22	-1.46, -0.75
3 回目投与 16 週後	65	-1.08±1.22	-1.38, -0.78

V. 治療に関する項目

	n	平均値±SD	95%信頼区間 ^{a)}
頻度スコア			
グループ A			
1 回目投与 4 週後	56	-0.38±0.80	-0.59, -0.16
1 回目投与 8 週後	55	-0.55±0.90	-0.79, -0.30
1 回目投与 12 週後	55	-0.60±0.81	-0.82, -0.38
1 回目投与 16 週後	54	-0.59±0.77	-0.80, -0.38
2 回目投与 4 週後	48	-0.77±0.78	-1.00, -0.54
2 回目投与 16 週後	48	-0.67±0.88	-0.92, -0.41
3 回目投与 4 週後	48	-0.81±0.79	-1.04, -0.58
3 回目投与 16 週後	46	-0.85±0.84	-1.10, -0.60
グループ B			
1 回目投与 4 週後	33	-0.79±0.96	-1.13, -0.45
1 回目投与 16 週後	30	-0.60±1.00	-0.97, -0.23
2 回目投与 16 週後	22	-0.68±0.84	-1.05, -0.31
3 回目投与 16 週後	19	-0.74±0.73	-1.09, -0.38
全体			
1 回目投与 4 週後	89	-0.53±0.88	-0.71, -0.34
1 回目投与 8 週後	55	-0.55±0.90	-0.79, -0.30
1 回目投与 12 週後	55	-0.60±0.81	-0.82, -0.38
1 回目投与 16 週後	84	-0.60±0.85	-0.78, -0.41
2 回目投与 4 週後	48	-0.77±0.78	-1.00, -0.54
2 回目投与 16 週後	70	-0.67±0.86	-0.88, -0.47
3 回目投与 4 週後	48	-0.81±0.79	-1.04, -0.58
3 回目投与 16 週後	65	-0.82±0.81	-1.02, -0.62

a) 1 標本 t 検定に基づいて 95%信頼区間を算出した。

V. 治療に関する項目

DSFS の合計スコアが 1 以上改善した患者の割合 (副次評価項目)

グループ A と B を合計した集団において、DSFS の合計スコアがベースラインから 1 以上減少 (改善) した患者の割合は、1 回目投与 4 週後から 3 回目投与 16 週後までで、60.7 % (54/89 例) ~ 76.9 % (50/65 例) であり、治験期間を通して、DSFS の合計スコアが 1 以上減少 (改善) した患者の割合は約 70 % であった。グループごとについても同様の傾向を示した。

DSFS の合計スコアが 1 以上改善した患者の割合 (副次評価項目) (FAS、OC) (グループ A、グループ B、全体)

	n	n (%)	95%信頼区間 ^{a)}
グループ A			
1 回目投与 4 週後	56	31 (55.4)	41.5, 68.7
1 回目投与 8 週後	55	37 (67.3)	53.3, 79.3
1 回目投与 12 週後	55	40 (72.7)	59.0, 83.9
1 回目投与 16 週後	54	35 (64.8)	50.6, 77.3
2 回目投与 4 週後	48	37 (77.1)	62.7, 88.0
2 回目投与 16 週後	48	36 (75.0)	60.4, 86.4
3 回目投与 4 週後	48	39 (81.3)	67.4, 91.1
3 回目投与 16 週後	46	36 (78.3)	63.6, 89.1
グループ B			
1 回目投与 4 週後	33	23 (69.7)	51.3, 84.4
1 回目投与 16 週後	30	19 (63.3)	43.9, 80.1
2 回目投与 16 週後	22	16 (72.7)	49.8, 89.3
3 回目投与 16 週後	19	14 (73.7)	48.8, 90.9
全体			
1 回目投与 4 週後	89	54 (60.7)	49.7, 70.9
1 回目投与 8 週後	55	37 (67.3)	53.3, 79.3
1 回目投与 12 週後	55	40 (72.7)	59.0, 83.9
1 回目投与 16 週後	84	54 (64.3)	53.1, 74.4
2 回目投与 4 週後	48	37 (77.1)	62.7, 88.0
2 回目投与 16 週後	70	52 (74.3)	62.4, 84.0
3 回目投与 4 週後	48	39 (81.3)	67.4, 91.1
3 回目投与 16 週後	65	50 (76.9)	64.8, 86.5

a) Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

V. 治療に関する項目

mROMP(流涎症状)スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)(グループ A)

mROMP(流涎症状)スコアのベースラインからの変化量の平均値は、1回目投与4週後から3回目投与16週後まで-3.91~-6.07であり、いずれの検査時点でもmROMP(流涎症状)スコアの減少(改善)を認めた。

mROMP(流涎症状)スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)(FAS、OC)(グループ A)

	n	平均値±SD
1回目投与4週後	56	-3.91±6.28
1回目投与8週後	55	-3.85±6.30
1回目投与12週後	55	-4.16±6.28
1回目投与16週後	54	-4.26±6.32
2回目投与4週後	48	-5.00±6.44
2回目投与16週後	48	-5.50±6.11
3回目投与4週後	48	-5.79±6.22
3回目投与16週後	46	-6.07±4.92

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)等の発現率

安全性解析対象集団92例のうち、副作用は20例(21.7%)に発現し、グループA(58例)で9例(15.5%)及びグループB(34例)で11例(32.4%)であった。

副作用の内訳は、グループAで口内乾燥及び嚥下障害各4例(6.9%)、口渇、栄養障害、構語障害、構音障害、口内炎、咀嚼障害、筋萎縮、及び不動症候群各1例(1.7%)、グループBで口内乾燥及び嚥下障害各4例(11.8%)、口渇2例(5.9%)、誤嚥性肺炎、眼瞼下垂、及び両眼球運動障害各1例(2.9%)であった。重篤な副作用は、グループAで嚥下障害2例(3.4%)、グループBで誤嚥性肺炎1例(2.9%)であった。治験中止に至った副作用は、グループAで嚥下障害2例(3.4%)、グループBで嚥下障害4例(11.8%)、誤嚥性肺炎、及び口内乾燥各1例(2.9%)であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

抗A型ボツリヌス毒素抗体(グループA)

いずれの検査時点でも、抗A型ボツリヌス毒素抗体が陽性の患者は認められなかった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

脳疾患を原因とする同側の upper 肢・下肢痙縮に対する海外第III相試験(海外 3053 試験)^{7,8)}

項目	内容														
目的	脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮を有する患者を対象に用量漸増法による3回の投与サイクルを通して、本剤を最大800 U投与したときの安全性と有効性を検討する。														
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検、非無作為化、単一群、用量漸増試験														
対象	脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮、若しくは脳又は脳幹領域の疾患を原因とする両側性の症状を有する患者155例														
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮を有する患者、若しくは治験期間中に両側の治療を行わないことに同意した脳又は脳幹領域の疾患を原因とする両側性の症状を有する患者 ● 適切な医師(神経内科医等)によって、痙縮に至った疾患を診断されてから12週間以上経過している患者 ● ASスコアが2以上の局所性痙縮を有する患者 ● 治験担当医師により、試験期間中に全身投与量として本剤800 Uが必要と考えられた患者 														
試験方法	投与後12～16週間の観察期を設けた3回の投与サイクルを設定した。本剤は、同側の上下肢にのみ投与した。upper 肢のみ、下肢のみ又は上下肢に対して、以下の用量を投与した。 <table border="1" data-bbox="434 987 1385 1323"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象</th> <th>本剤用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 1 回目</td> <td>upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢</td> <td>合計 400 U</td> </tr> <tr> <td>投与 2 回目</td> <td>upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢</td> <td>合計 600 U</td> </tr> <tr> <td>投与 3 回目</td> <td>同側の upper 肢及び下肢</td> <td>原則合計800 U ※ 臨床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与</td> </tr> </tbody> </table> 注) 本剤は、筋電計、ステイムレーター又は超音波検査を用いて投与する筋を特定し、投与部位を同側の体肢として治験期間を通じて変更しないこととした。				対象	本剤用量	投与 1 回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 400 U	投与 2 回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 600 U	投与 3 回目	同側の upper 肢及び下肢	原則合計800 U ※ 臨床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与
	対象	本剤用量													
投与 1 回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 400 U													
投与 2 回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 600 U													
投与 3 回目	同側の upper 肢及び下肢	原則合計800 U ※ 臨床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与													
評価項目	<安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、抗A型ボツリヌス毒素抗体 等 <有効性評価項目> 各臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 等														
解析方法	<安全性評価項目> 安全性解析対象集団は本剤を1回以上投与されたすべての患者を含めた。FASは安全性解析対象集団と一致し、すべての有効性解析に用いた。PPSはFASのうち治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者と定義した。 <有効性評価項目> すべての有効性解析は主にFASを対象とし、感度分析としてPPSを対象に実施した。連続変数(測定値及び試験開始時ベースラインからの変化量)は欠測値の数、観測値の数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、及び最大値を示した。質的変数については、データ数及び割合並びにシフトテーブルを示した。95%信頼区間も算出した。														

AS スコアは 92 ページ参照。

承認された用法及び用量については、次ページを参照

V. 治療に関する項目

結果

■投与部位及び投与量

サイクル別の投与部位

投与サイクル	投与部位	n (%)
投与 1 回目 (n=155)	上肢のみ	46 (29.7)
	上下肢	97 (62.6)
	下肢のみ	12 (7.7)
投与 2 回目 (n=152)	上肢のみ	15 (9.9)
	上下肢	136 (89.5)
	下肢のみ	1 (0.7)
投与 3 回目 (n=140)	上肢のみ	3 (2.1)
	上下肢	137 (97.9)
	下肢のみ	0

サイクル別の投与量

投与サイクル	投与量(U)	n (%)
投与 1 回目 (n=155)	≥375 - <400	14 (9.0)
	400	141 (91.0)
投与 2 回目 (n=152)	≥560 - <600	13 (8.6)
	600	138 (90.8)
	625	1 (0.7)
投与 3 回目 (n=140)	500	1 (0.7)
	≥600 - <700	8 (5.7)
	≥700 - <800	15 (10.7)
	800	116 (82.9)

投与部位別投与量

臨床症状	投与量(U)
上肢痙縮	
肩内旋/肩伸展/肩内転	100 - 250
肘屈曲	150 - 300
肘伸展	50 - 100
前腕回内	75 - 100
手関節屈曲	75 - 150
握りこぶし状変形	75 - 150
掌中の母指屈曲	50 - 100

V. 治療に関する項目

下肢痙縮	
股関節屈曲	100－400
股関節内転	100－400
股関節内旋	100－400
膝関節屈曲	125－400
膝関節伸展	100－400
内反尖足	100－400
外反尖足	100－400
母趾伸展	25－100
足趾屈曲	50－100

■安全性

安全性解析対象集団155例のうち、副作用は17例(11.0%)に認められた。主な副作用は、四肢痛3例(1.9%)、嚥下障害及び筋力低下各2例(1.3%)であった。投与中止に至った副作用は4例にみられ、複視、無力症、疲労1例、並びに筋力低下、嚥下障害、口内乾燥各1例であった。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

なお、投与サイクル別の副作用は、投与1回目(155例)で7例(4.5%)、投与2回目(152例)で8例(5.3%)、投与3回目の全例(140例)で4例(2.9%)、投与3回目で800 Uを投与された症例(116例)で3例(2.6%)に発現した。

投与回数 (投与量)	例数	副作用 n (%)
サイクル1 (400 U ^{※1})	155	7(4.5%)
サイクル2 (600 U ^{※2})	152	8(5.3%)
サイクル3 (800 U ^{※1})	140	4(2.9%)
サイクル3 (800 U)	116	3(2.6%)

※1：記載の投与量未満の症例を含む

※2：記載の投与量未満の症例及び625 Uを投与された1例を含む

V. 治療に関する項目

■有効性

【有効性評価項目】各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

各臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量は、以下のとおりであった。

上肢痙縮の各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量*

臨床症状	肩内旋/ 肩伸展/ 肩内転	肘関節の 屈曲	肘伸展	前腕の回内	手関節の 屈曲	手指関節 の屈曲	母指関節 の屈曲
サイクル 1 4 週時	-0.5±0.8 (n=52)	-0.7±0.8 (n=117)	-0.9±0.8 (n=11)	-1.1±0.6 (n=37)	-0.9±0.8 (n=84)	-0.9±0.8 (n=96)	-0.9±1.0 (n=53)
サイクル 2 4 週時	-0.6±0.9 (n=68)	-0.9±0.8 (n=121)	-0.7±0.8 (n=15)	-1.0±0.9 (n=50)	-1.1±0.9 (n=85)	-1.1±0.9 (n=108)	-1.0±1.2 (n=61)
サイクル 3 4 週時	-0.5±1.0 (n=83)	-1.2±0.9 (n=122)	-0.9±1.0 (n=19)	-1.1±0.9 (n=47)	-1.2±1.1 (n=90)	-1.4±0.9 (n=108)	-1.1±1.3 (n=63)

*: 平均値±SD
AS スコアは 92 ページ参照。

下肢痙縮の各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量*

臨床症状	股関節の 屈曲	股関節内転	股関節内旋	膝関節の 屈曲	膝関節伸展	内反尖足	外反尖足
サイクル 1 4 週時	- (n=0)	-0.3±0.5 (n=4)	-1.0 (n=1)	-0.4±0.5 (n=12)	-0.4±0.5 (n=11)	-0.7±0.8 (n=88)	-0.4±1.1 (n=5)
サイクル 2 4 週時	- (n=0)	-0.1±0.7 (n=7)	-0.5±0.7 (n=2)	-0.4±0.8 (n=23)	-0.4±0.6 (n=21)	-0.8±0.9 (n=115)	-0.9±0.6 (n=10)
サイクル 3 4 週時	-0.6±1.5 (n=5)	-0.6±0.8 (n=7)	-0.7±1.5 (n=3)	-0.4±1.2 (n=32)	-0.6±0.6 (n=26)	-1.1±0.9 (n=120)	-0.4±0.7 (n=8)

臨床症状	母趾伸展	足趾屈曲
サイクル 1 4 週時	-0.8±0.9 (n=10)	-0.5±0.8 (n=27)
サイクル 2 4 週時	-0.9±1.1 (n=10)	-0.5±0.7 (n=34)
サイクル 3 4 週時	-0.2±1.3 (n=19)	-0.6±0.8 (n=45)

*: 平均値±SD
AS スコアは 92 ページ参照。

V. 治療に関する項目

【参考】評価項目

<上肢痙縮・下肢痙縮>

MAS (Modified Ashworth Scale) / AS (Ashworth Scale)

他動運動への抵抗感をスコア化することにより痙縮の重症度を評価する尺度。

MAS は AS (5 段階評価:0~4) に 1.5 を加えた 6 段階評価であり、病態の変化をより感受性高く検出できる。

	MAS	AS
0	筋緊張の亢進はない。	同左
1	軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある。	同左
1+ (1.5)	軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の 1/2 以下で認める。	—
2	よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能。	同左
3	かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。	同左
4	患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。	同左

DAS (Disability Assessment Scale: 機能障害スケール)

痙縮に伴う機能障害度を評価する尺度で、日常生活の活動性に対する治療効果の評価に用いられる。

主要な DAS 評価項目は 4 つの DAS 項目のうち 1 項目を選択した。

DAS 評価項目	
手の衛生状態	浸軟・潰瘍形成・手掌感染の程度、手掌、及び手の清潔さ、手洗いができるか、爪の手入れができるか、衛生に関わる障害がどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。
着衣動作	患者が衣服(シャツ、上着、手袋等)の着脱をどの程度容易にできるか、また、上肢の位置異常が更衣動作に関してどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。
肢位	上肢の位置異常の程度を評価する。
疼痛	上肢痙縮に関連する疼痛又は不快感の程度を評価する。
評価基準	
0	障害なし
1	軽度の障害(障害が認められるが、正常活動に顕著な支障はない)
2	中等度の障害 (正常活動に多くの努力や補助の両者又はいずれか一方を要する)
3	高度の障害(正常活動が制限される)

V. 治療に関する項目

PRS ((Gait) Physician Rating Scale)

観察による歩行の評価スケール。イニシャルコンタクト、ミッドスタンス(立脚中期)、及び歩行補助器具の項目について評価し、歩行に関する PRS の合計スコアは、-1(最も悪い)から 9(最も良い)の 11 段階で評価し、点数が高いほど自力歩行ができることを意味する。

患者が歩行補助器具(歩行器、松葉杖、杖、及び整形外科靴を含むが、スプリント装具及び装具は含まない)の有無にかかわらず、10メートルを自立(他人による補助を必要としない)で歩行できる場合のみ、この評価を実施することとしている。

歩行パラメータ	定義	下肢スコア
イニシャルコンタクト	つま先	0
	足の前部	1
	足底全面	2
	踵	3
ミッドスタンス(立脚中期)	つま先/つま先(尖足)	-1
	足底全面/早期に踵が上がる	0
	足底全面/早期に踵が上がることはない	1
	時折踵/足底全面	2
	踵/つま先(正常な歩行周期)	3
歩行補助器具	歩行器(前方/後方)、補助をつけて	0
	歩行器(自力で)	1
	松葉杖、杖	2
	なし、自力で 10メートル	3

V. 治療に関する項目

<慢性流涎>

uSFR(Unstimulated Salivary Flow Rate): 安静時唾液分泌量

唾液分泌量の変化を客観的かつ定量的に評価する指標で、唾液採取用コットンロール(スワブ)4本を患者の口腔内に留置し、5分後のスワブの重量差から唾液分泌量を測定する。

1分あたりの唾液分泌量(g/min)であらわす。



DSFS(Drooling Severity and Frequency Scale): 日中の流涎の重症度及び頻度を評価する尺度

過去7日間の流涎症状について重症度(5段階)及び頻度(4段階)をリッカート尺度で評価する指標で、心理社会的影響の評価は含まれない。

合計スコアは2(最も良い状態)~9(最も悪い状態)となる。

重症度	1	乾燥している(まったく流涎がない)
	2	軽度(唇のみが濡れている)
	3	中等度(唇とあごが濡れている)
	4	重度(衣服が湿るほど唾液が垂れる)
	5	多量(手、トレー、床が濡れている)
頻度	1	まったくない
	2	ときどき
	3	頻繁
	4	常時

mROMP(modified Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's Disease):

発話症状、嚥下症状、及び流涎症状を5段階のリッカート尺度(1:通常の状態、5:最悪の状態)で評価する24項目の質問票である。

mROMP(嚥下症状)

過去7日間の日常生活における嚥下症状を評価する指標

質問項目	評価
A) (過去7日間)どのくらいの頻度で食事や水分摂取の際にむせましたか?	1. 過去7日間はむせなかった。 2. 過去7日間で1回以上むせた。 3. 1日に約1回はむせた。 4. 1日に約3回(又は食事のたびに1回)はむせた。 5. 1日に3回以上(又は食事のたびに数回)むせた。
B) (過去7日間)飲み込みに関して:	1. 息苦しくならず飲み込むことができた。 2. 飲み込むのがやや困難であった。 3. 飲み込むのが困難であった。 4. 飲み込むのがかなり困難であった。息苦しくならないように、特別なカップやテクニックを使わないと飲み込めなかった。 5. さらっとした液体はまったく飲むことができない。息苦しくならないように、とろみのある液体しか飲むことができない。

V. 治療に関する項目

C) (過去 7 日間)食事の選択に関して:	<ol style="list-style-type: none"> 1. 時間をかけたり、特別な準備やテクニックを必要とすることなく、食べたいものを食べることができた。 2. 食べられる食べ物の種類に制限はなかったが、咀嚼(そしゃく)(食べ物を噛んで細かくすること)や嚥下(えんげ)に通常よりも時間が必要だった。 3. 肉やナッツ等の硬くてよく噛む必要のある食べ物は避ける必要があった。 4. 食べるものはピューレ状に、すりつぶしたり、とろみをつける必要があった。 5. 胃ろうや経鼻チューブを使用する必要があった。
D) (過去 7 日間)錠剤(薬)の飲み込みに関して:	<ol style="list-style-type: none"> 1. 容易に錠剤を飲み込むことができた。 2. 錠剤を飲み込むのがやや困難であった。 3. 錠剤を飲み込むのに、かなりの努力を必要とした。 4. 錠剤を飲み込むことは非常に困難であった。とろみ等の液体で飲み込むことができた。 5. 錠剤を飲み込むことはできなかった。どんな方法を使っても飲み込むことはできなかった。
E) (過去 7 日間)他の人と一緒に食事をするのに、咀嚼(そしゃく)や嚥下(えんげ)困難のために困ることがありましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. どのような状況でも他の人と問題なく食事でき、食べ物や飲み物に対する心配はなかった。 2. どこでも食事することができたが、食べ物と飲み物には注意が必要であった。 3. 食事に対して、嚥下障害等があることを配慮できる人や場所を選んだ。 4. 自宅で、介助してもらえる人と食事した。 5. 嚥下障害に対する専門的援助が必要であり、自宅以外では食事はできなかった。
F) (過去 7 日間)食事の際の飲み込みにくさに関してどの程度気になりましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. 飲み込みにくさはなかった。 2. 飲み込みにくさはあったが、気にならなかった。 3. 嚥下障害が少し気になった。 4. 嚥下障害が、かなり気になった。 5. 嚥下障害が、すごく気になった。
G) (過去 7 日間)飲み込みにくさによってどの程度困りましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. 飲み込みにくさはなかった。 2. やや困った。 3. 嚥下障害は不便だったが、以前より悪化した。 4. 嚥下障害が強く非常に困った。 5. 嚥下障害が、もっとも悪い状態である。

mROMP (流涎症状)

過去 7 日間の日常生活における流涎症状を評価する指標

質問項目	評価
A) (過去 7 日間)目覚めている間にどの程度よだれが垂れる傾向がありましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. 口内でよだれが多いと感じたことはなく、よだれは垂れなかった。 2. 口内でよだれが多いと感じたが、よだれは垂れなかった。 3. 口の隅によだれがたまり、時々あごに垂れた。 4. よだれが垂れて、衣服がよだれで汚れた。 5. よだれが垂れて、本、床、家の中等をよだれで汚した。
B) (過去 7 日間)日中どの程度よだれが出ましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. めったにない、又は 1 日 1 回未満 2. 1 日 1 回又は 2 回 3. 1 日 2~5 回 4. 1 日 6~10 回 5. ほとんど常に出ている
重要: 上記のよだれに関する質問 A)と B)のどちらも 1 と答えた場合には、これで終了です。質問 A)と B)で、1 つでも 2、3、4 又は 5 と答えた場合、次の質問に進んでください。	
C) (過去 7 日間)夜間又は昼寝中によだれが垂れましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. 夜間によだれは垂れなかった。 2. 夜間に時々枕が濡れた。 3. 夜間にしばしば枕が濡れた。 4. 毎晩いつも枕が濡れた。 5. 枕とベッドが毎晩濡れた。
D) (過去 7 日間)よだれが垂れることによりどの程度食事や飲食が困難になりましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. まったく困難さはなかった。 2. ほとんど困難ではなかった。 3. 時々困難であった。 4. しばしば困難だった。 5. いつも食事や飲食が困難であった。
E) (過去 7 日間)よだれが垂れることによりどの程度会話が制限されましたか?	<ol style="list-style-type: none"> 1. まったく困難さはなかった。 2. ほとんど困難ではなかった。 3. 時々困難であった。 4. しばしば困難だった。 5. いつも会話が困難であった。

V. 治療に関する項目

<p>F) (過去7日間)唾液を拭くのにどのように対処しましたか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 拭くほどの唾液は垂れなかった。 常に、唾液をすぐ拭けるようにハンカチやティッシュを用意していた。 毎日、唾液を拭くためのハンカチが1枚か2枚必要であった。 唾液を拭くためのハンカチが1日に3枚以上必要であった。 唾液を頻回に拭かなければならぬため、常に多数の布を用意するか、服が濡れないようにタオルを使用した。
<p>G) (過去7日間)よだれが垂れることにより、他人との関わりがどの程度妨げられましたか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 他人との関わりは妨げられなかった。 他人との関わりは妨げられなかったが、注意を払う必要があった。 他の人が、よだれが垂れていることを気づくため、細心の注意を払う必要があった。 よだれが垂れる時には、他人に会うのを避けた。 自分がいつもよだれを垂れているために、他の人は自分を避けている。
<p>H) (過去7日間)よだれが垂れることにより、あなたの活動(仕事や趣味等)がどの程度妨げられましたか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 活動は妨げられなかった。 活動は妨げられなかったが、細心の注意を払う必要があった。 よだれに余計な時間と注意を払うため、活動が妨げられた。 よだれのために、大変活動が妨げられた。 よだれが多く、沢山のことができず困った状態であった。
<p>I) (過去7日間)よだれが垂れることによってどの程度困りましたか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> よだれが垂れて困ることはなかった。 やや困った。 よだれが出ることは不便で多くのことが困った。 大変困った。 よだれの出る状態は、現在までの自分の病気を経験した中で、もっとも困っている状態になった。

<上肢痙縮・下肢痙縮、慢性流涎>

GICS(Global Impression of Change Scales: 全般的印象の変化スケール)

7段階のリッカートスケール(-3~+3)を用いて、直近の投与前からの全般的な変化を評価。

評価基準	
+3	Very much improved (極めて著しい改善)
+2	Much improved (著しい改善)
+1	Minimally improved (軽度の改善)
0	No change (変化なし)
-1	Minimally worse (軽度の悪化)
-2	Much worse (著しい悪化)
-3	Very much worse (極めて著しい悪化)

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

① 特定使用成績調査(上肢痙縮又は下肢痙縮)(実施中)

試験の目的	通常診療下で上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者に本剤を投与した場合の安全性に関する情報を収集し、適正に使用するための情報を得る。また、投与間隔(12週未満、12週以上)の及ぼす遠隔筋及び転倒への影響について検討する。
調査方式	中央登録方式
調査症例予定数	940例(安全性評価対象例数)
観察期間	本剤投与開始日から52週間

② 特定使用成績調査(上肢痙縮及び下肢痙縮)(実施中)

試験の目的	通常診療下で、上肢痙縮及び下肢痙縮患者に本剤を投与した場合の安全性に関する情報を収集し、適正に使用するための情報を得る。また、本剤合計400U超を長期使用した場合の遠隔筋及び転倒への影響について検討する。
調査方式	中央登録方式
調査症例予定数	340例(安全性評価対象例数)
観察期間	本剤投与開始日から52週間

③ 特定使用成績調査(慢性流涎)(計画中)

試験の目的	慢性流涎患者を対象に本剤の使用実態下の安全性等の調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。特に、現時点までに得られている臨床試験成績から、致死的な転帰に至る可能性のある誤嚥性肺炎の発現に特に留意が必要であるため、使用実態下における誤嚥性肺炎の発現リスクを調査し、そのリスク因子を探索する。また、投与経験の少ない神経筋障害を有する患者での嚥下障害・誤嚥性肺炎の発現リスクについても可能な限り調査する。
調査方式	中央登録方式
調査症例予定数	290例(安全性評価対象例数)
観察期間	本剤投与開始日から最長52週間

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

同系統：A型ボツリヌス毒素、B型ボツリヌス毒素

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

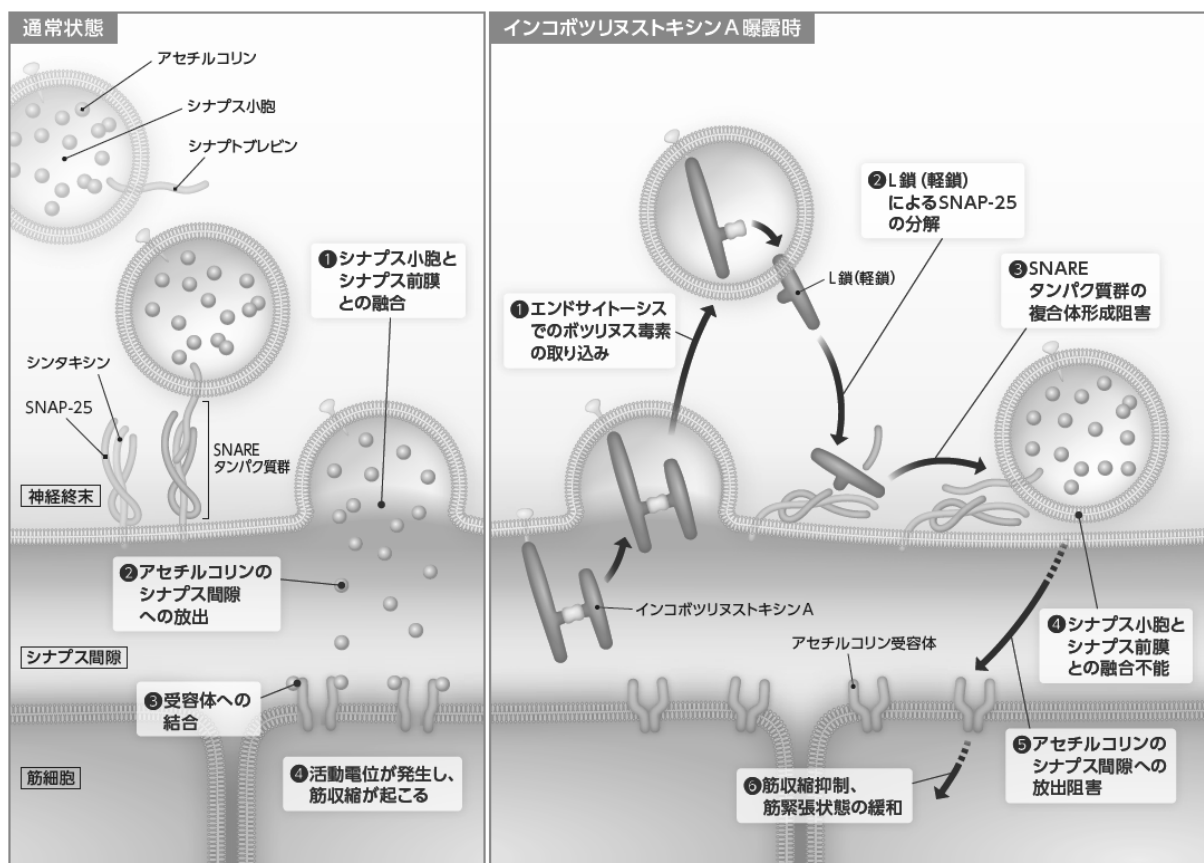
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<上肢痙縮・下肢痙縮>

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ことで²¹⁾、痙縮における異常な筋緊張を緩和すると考えられる。

神経筋接合部におけるA型ボツリヌス毒素の作用機序



SNAP-25：Synaptosomal Associated Protein 25

SNARE：Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor

VI. 薬効薬理に関する項目

<慢性流涎>

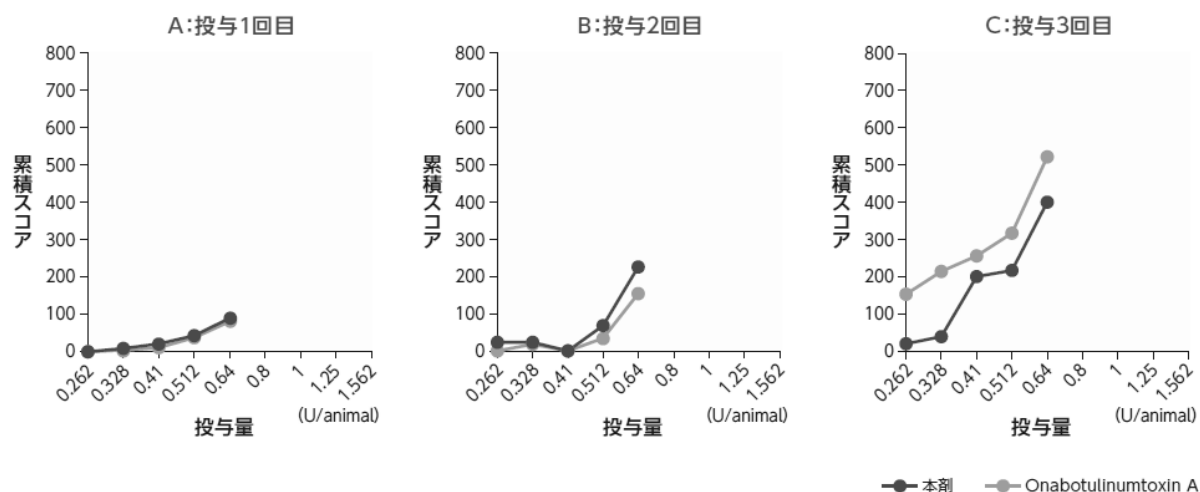
インコボツリヌストキシン A は、コリン作動性神経終末内で SNAP-25 を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリン放出を抑制することで、唾液腺での水及び電解質の分泌を抑制し、流涎における唾液分泌の抑制効果を示すと考えられる^{22~25)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 筋麻痺作用(マウス)²⁶⁾

マウスの右後肢腓腹筋に本剤を 3 回筋肉内投与し、右後肢の筋麻痺累積スコアを比較した結果は以下のとおりであった。

マウス右後肢腓腹筋へ各種 A 型ボツリヌス毒素を筋肉内投与したときの筋麻痺累積スコア



方法: 雄性 CD-1 マウス(各群 10 匹)の右後肢腓腹筋に本剤、OnabotulinumtoxinA (0.262~0.641 U/animal/回) 及び AbobotulinumtoxinA^{注)} (0.640~1.562 U/animal/回) を 3 回筋肉内投与した。2 回目の投与は初回の 6 週間後、3 回目の投与は 2 回目の 13 週間後とした。いずれの投与日も 投与 2、4 及び 6 時間後に症状観察を行い、投与日以外は筋麻痺から回復するまで 1 日 1 回後肢の症状を観察して筋麻痺の状態をスコア化^{a)}した。各個体の筋麻痺スコアを群及び投与回ごとに累積し、3 群間で比較検討した。

注) 日本未承認のため、結果は非掲載

a) 0 点: 正常

1 点: 足趾の屈曲

2 点: 足趾の屈曲及び足関節の脱力、

3 点: 後肢を引きずる又は後肢が体に膠着している状態(完全な麻痺状態)

<作用強度>

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:1)

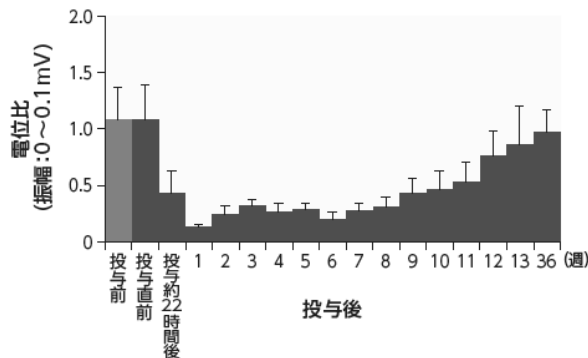
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 筋麻痺作用(サル)²⁷⁾

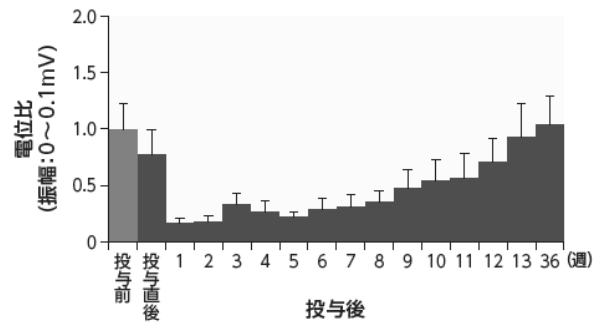
サルの左中臀筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中臀筋活動電位の経時的推移は、以下のとおりであった。

サル中臀筋へ各種 A 型ボツリヌス毒素を筋肉内投与したときの中臀筋活動電位比

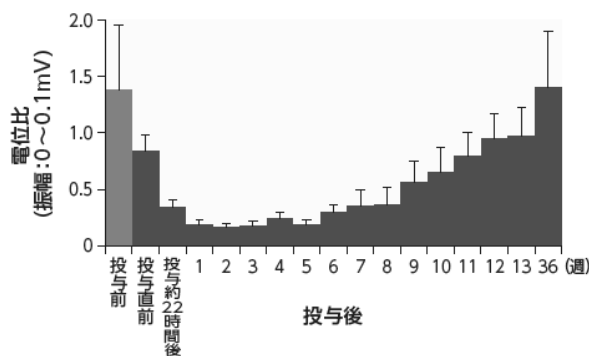
本剤筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午前)



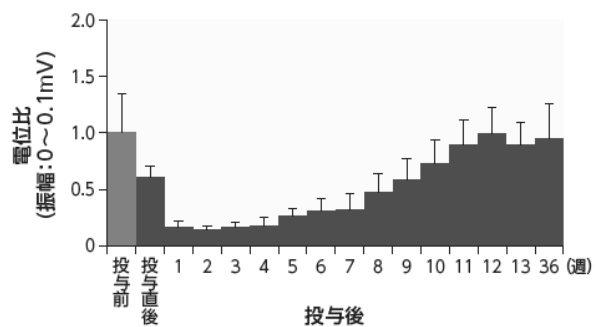
本剤筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午後)



OnabotulinumtoxinA 筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午前)



OnabotulinumtoxinA 筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午後)



中臀筋活動電位比 = 左中臀筋活動電位(被験物質投与) / 右中臀筋活動電位(媒体投与)

方法:テレメリー送信器を埋設した雄性カニクイザル(本剤群 6 匹、OnabotulinumtoxinA 群 5 匹)の左中臀筋に本剤又は OnabotulinumtoxinA を 16 LDU*/kg で単回筋肉内投与し、覚醒・非拘束下で筋電図検査を実施した。右中臀筋には媒体(人血清アルブミン含有生理食塩液)を投与し、右中臀筋活動電位に対する左中臀筋活動電位比を算出した。筋線維の活動電位は、0~0.1 mV の振幅でそれぞれ午前及び午後計測し、計測ポイントは、投与前、投与日、投与 13 週間後までの週 1 回、及び投与 36 週間後とした。

<作用強度>

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:1)

*: マウス腹腔内投与によって算出された LD₅₀ を 1 LDU とし、1 U と同義に扱う。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 筋麻痺作用からの回復(ラット)²⁸⁾

ラットの右後肢腓腹筋に、本剤 0~16 LDU/kg を 10 週間(1 回/週)連続筋肉内投与し、筋麻痺作用からの回復を、運動機能検査により検討した。その結果、オープンフィールド試験、尾懸垂中の後肢外転、座位中の足指伸展で評価した筋麻痺作用は、最終投与から 26 週間後までに回復した。

投与部位の右腓腹筋の病理組織学的検査では、最終投与 26 週間後には、本剤の全投与群において筋線維サイズの減少、脂肪組織及びコラーゲンの増加の各所見が軽度となり、部分的に筋萎縮から回復した。

ラットの右後肢腓腹筋へ本剤を筋肉内投与したときの筋麻痺作用からの回復

評価方法	2 LDU/kg		8 LDU/kg		16 LDU/kg	
	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}
オープンフィールド試験	1.2	15 週間	2.2	23 週間	3.0	23 週間
尾懸垂中の後肢外転	0.6	5 週間	1.8	15 週間	2.0	17 週間
座位中の足指伸展	1.3	16 週間	2.0	25 週間	2.0	25 週間

a) 最大スコア:各評価における最大平均スコア

b) 回復:最終投与から完全回復までの期間

方法:各群 6 匹の雄性 Wistar ラットの右後肢腓腹筋に、本剤 0(1 mg/mL 人血清アルブミン含有生理食塩液)、2、8 及び 16 LDU/kg を週 1 回 10 週間連続で筋肉内投与した。初回投与前、投与翌日及び 4 日後、2 回目投与以降は投与前、最終投与後から解剖まで 2 週間ごとに 3 種類の試験(①オープンフィールド試験、②尾懸垂中の後肢の外転、③座位中の足指伸展)において筋麻痺の状態をスコア化^{c)}し、筋麻痺の評価を行った。最終投与 1、17 及び 26 週間後の右腓腹筋について病理組織学的検査(HE 染色、マーチウス・スカーレットブルー染色、NCAM 及びネスチンに対する免疫組織染色)を実施した。

c) ① 0 点:正常、1 点:足趾の屈曲、2 点:足趾の屈曲及び足関節の脱力、3 点:後肢を引きずる又は後肢が体に膠着している状態

② 0 点:正常、1 点:わずかな後肢の外転又は後肢の外転の遅れ、2 点:後肢の外転なし

③ 0 点:正常、1 点:足趾の屈曲、2 点:足趾及び肢の屈曲

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (2) 2) 薬理学的試験」の項を参照すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤の有効成分であるA型ボツリヌス毒素は生物活性が高く、ごく微量の生体試料中濃度を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難であるため、血中薬物濃度測定を伴う薬物動態試験は実施していない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞マウス²⁹⁾

本剤又はその有効成分の単回投与毒性試験において、マウスに静脈内投与又は経口投与したときのLD₅₀の比較から、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約0.001%と推測された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラット、マウス

1) A型ボツリヌス毒素(ラット)³⁰⁾

ラットの左腓腹筋に、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素(神経毒素)又は複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素(複合体毒素)の各 ¹²⁵I 標識体を、それぞれ約 344 U/animal(約 880~1,210 U/kg)又は約 70 U/animal(約 180~250 U/kg)で単回筋肉内投与(各時点 3 例)した際の組織中総放射能分布率は、投与 0.5 時間後に投与総放射能の大部分(神経毒素: 66.6 %、複合体毒素: 68.7 %)が投与筋に留まり、その後経時的に減少して、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.5 %及び 1.8 %まで減少した。血漿中総放射能分布率の最大値は、神経毒素で投与 6 時間後に 3.9 %、複合体毒素で投与 2 時間後に 3.3 %であり、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.4 %及び 0.6 %まで低下した。非投与側の筋肉、坐骨神経、脳、肺、消化管、消化管内容物、肝臓及び腎臓における総放射能分布率はわずかであり、組織中放射能の多くは ¹²⁵I 含有ペプチドや遊離 ¹²⁵I 等の低分子代謝物に由来することが示唆された。また、投与筋、血漿及び各組織での総放射能分布率、並びにその経時的変化は、複合タンパク質の有無にかかわらず同様であった。

2) 製剤(マウス)³¹⁾

マウスの前脛骨筋に本剤、OnabotulinumtoxinA 又は AbobotulinumtoxinA^{注)}をそれぞれ 0.25、0.25 又は 1.0 U/animal(8.3、8.3 又は 33.3 U/kg)の投与量で単回筋肉内投与(各時点 8 例)し、A 型ボツリヌス毒素による除神経によって筋線維膜に発現する神経細胞接着因子(NCAM)を解析した結果、投与筋及びその周辺筋肉(腓腹筋及び大腿四頭筋)の NCAM の発現量及び経時的変化は、本剤と複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素である OnabotulinumtoxinA 及び AbobotulinumtoxinA^{注)}で同様であった。

注): 日本未承認

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考＞ラット³⁰⁾

ラットの左腓腹筋に、複合タンパク質を含まないA型ボツリヌス毒素(神経毒素)の¹²⁵I標識体を約344 U/animal(約880~1,210 U/kg)で単回筋肉内投与(各時点3例)したとき、投与後48時間までの尿中及び糞中への累積総放射能排泄率は、それぞれ投与量の約72.0%及び約0.8%であった。よって、投与された神経毒素は、他の生体内タンパク質と同様にペプチドや各種アミノ酸等へ代謝・分解された後、主に尿中に排泄されると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

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ることから、「効能又は効果」ごとに本剤の「用法及び用量」を厳守して使用する必要があるため設定した。

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. 禁忌内容とその理由

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。]

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症症状が発現するおそれがあるため設定した。

本剤は、神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより、神経筋伝達障害作用を発揮するため、全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者に投与した場合、症状の増悪が予想されることから設定した。

〈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。]

(解説)

本剤は筋弛緩作用を有するため、上肢痙縮、下肢痙縮のある筋萎縮性側索硬化症患者に投与した場合、症状の増悪が予想されることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

(解説)

本剤の使用に際しては、本剤の特性について文書を用いて患者に十分説明し、本剤に関して十分理解した上で、さらにその旨を文書による同意を得てから投与する必要があるため、患者への説明についての注意を設定した。

・ 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。

(解説)

本剤は、ボツリヌス菌がつくり出す A 型ボツリヌス毒素(天然のタンパク質)を有効成分とする医薬品であり、ボツリヌス菌そのものを注射するわけではないので、ボツリヌス菌に感染するといった危険性がないことを明確にするため設定した。

・ 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⁵⁾、慢性流涎では通常 16 週^{10,11)}で消失し、投与を繰り返す必要がある。

(解説)

本剤による治療は対症療法であること、及び臨床試験の結果より期待される効果の持続期間が、上肢痙縮及び下肢痙縮では通常 12-16 週、慢性流涎では通常 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。

・ 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。

(解説)

海外において、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報告されているため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- ・ 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]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため設定した。

- ・ 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。

(解説)

本剤の用法及び用量厳守のため、他の医療施設でボツリヌス毒素製剤の投与を受けている場合には、先に投与されたボツリヌス毒素の効果が消失していることを確認する必要があるため設定した。

- 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。

(解説)

一般的に多くの環境下では自動車の運転等機械操作をする際には、体力、筋力、十分な視覚機能が求められるため、機械操作を行う前にこれらの機能を害するような有害事象の発現に注意が必要である。さらに、自動車等の運転は、安全操作にバランス感覚がしばしば必要とされ、同様に運転前にはめまいの症状にも注意が必要である。国内外で本剤投与後に、無力症、筋力低下の副作用があらわれることが報告されていることから、自動車等の機械を操作する際の注意喚起のため設定した。

〈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。

(解説)

国内 3098 試験⁹⁾及び海外 SP3002³²⁾試験成績で認められた転倒と本剤の関連性は明確でなかったものの、一般的に下肢痙縮を有する患者は転倒するリスクが高いと考えられる。それに加えて、本剤の薬理作用による一時的な局所筋弛緩及び筋力低下によって、転倒リスクが増大する可能性も否定できないこと、また転倒は重大な転帰に至る可能性があることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈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]

(解説)

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ため設定した。

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ため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

本剤は筋弛緩作用を有するため、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)に対し本剤を投与すると、筋力低下あるいは萎縮の症状を悪化させる可能性があることから、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ため設定した。

〈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。

(解説)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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ため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できない。

臨床試験の結果より、本剤の効果は通常 12～16 週で消失するため、16 週後まで避妊を考慮する必要があることから設定した。

(5) 妊婦

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]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから設定した。

(「XI. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

(解説)

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

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。

(解説)

小児では、安全性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

海外の使用上の注意及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

筋弛緩剤、筋弛緩作用を有する薬剤、他のボツリヌス毒素製剤と本剤を併用した場合、過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあることから設定した。

抗コリン剤は唾液分泌抑制作用を有するため、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があらわれるおそれがあることから、設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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ため、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]

(解説)

国内及び海外の臨床試験や海外市販後において本剤との関連性が否定できないそう痒感、蕁麻疹、浮腫・腫脹及びアレルギー反応が報告されていることから、過敏症を重大な副作用として設定した。

国内及び海外の臨床試験や海外市販後において本剤との関連性が否定できない、嚥下障害や誤嚥性肺炎が報告されている。また、慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることがあり、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

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

(解説)

企業中核データシート(CCDS:Company Core Data Sheet)並びに国内外の臨床試験及び市販後で報告された因果関係を否定できない有害事象をもとに設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)

<上肢痙縮>(承認時臨床試験)

① 国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験)^{1,2)}

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験)において、本剤を投与した 108 例中 14 例(13.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回(MP 期:1 回+OLEX 期:3 回)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目 ^{a)}
安全性評価例数	108	108	97	88	58
副作用発現例数 (%)	14 (13.0)	9 (8.3)	2 (2.1)	2 (2.3)	1 (1.7)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目 ^{a)}
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.6)	4 (3.7)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋力低下	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉内出血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.7)
湿疹	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
紅斑	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張低下	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) MP 期プラセボ投与例は OLEX 期で本剤投与を受けた際に 1 回目投与として解析されているため、4 回目投与時の症例数は MP 期に本剤投与群のみの症例数を表す。

MedDRA/J Ver 20.1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

② 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{3,5)}

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3001 試験と海外 0410 試験の併合解析)において、本剤を投与した 456 例中 34 例(7.5%)に副作用が発現した。

なお、本剤の投与回数は、海外 SP3001 試験では最大 4 回(MP 期:1 回+OLEX 期:3 回)、海外 0410 試験では最大 6 回(MP 期:1 回+OLEX 期:最大 5 回)であった。

投与回数 ^{a)}	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	456	456	429	390	268
副作用発現例数 (%)	34 (7.5)	17 (3.7)	12 (2.8)	9 (2.3)	2 (0.7)

副作用の種類	発現例数 (%)				
筋骨格系および結合組織障害	13 (2.9)	4 (0.9)	4 (0.9)	4 (1.0)	2 (0.7)
筋力低下	7 (1.5)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
四肢痛	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (1.8)	7 (1.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (0.9)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.8)	3 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)
注射部位疼痛	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)
熱感	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
複視	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤底筋力低下	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

投与回数 ^{a)}	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
副作用の種類	発現例数 (%)				
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

a) 海外 0410 試験で実施した 5 回目 (51 例) 及び 6 回目 (7 例) の投与では副作用が発現しなかったため省略した。

MedDRA/J Ver 20.1

③ 脳卒中後及び脳卒中以外に起因する上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁶⁾

脳卒中後及び脳卒中以外に起因する上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (海外 0607 試験) において、本剤を投与した 192 例中 18 例 (9.4 %) に副作用が発現した。なお、本剤の投与回数は 1 回であった。

疾患別	全体	脳卒中	脳卒中以外 ^{a)}
安全性評価例数	192	169	23
副作用発現例数 (%)	18 (9.4)	15 (8.9)	3 (13.0)

副作用の種類	発現例数 (%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.2)	7 (4.1)	1 (4.3)
注射部位血腫	4 (2.1)	4 (2.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (4.3)
無力症	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.6)	4 (2.4)	1 (4.3)
筋力低下	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (4.3)
関節腫脹	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (4.3)
悪心	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (4.3)
神経系障害	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
血腫	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)

a) 「脳卒中以外」に起因する 23 例の疾患は、脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺及びその他であった。

MedDRA/J Ver 20.1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

＜下肢痙縮＞(効能効果追加承認時臨床試験)

① 国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験)⁹⁾

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験)において、本剤を投与した 212 例中 17 例(8.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回(MP 期: 1 回+OLEX 期: 3 回)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	212	212	196	190	93
副作用発現例数 (%)	17 (8.0)	7 (3.3)	4 (2.0)	6 (3.2)	5 (5.4)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.1)	2 (2.2)
筋力低下	5 (2.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.1)
四肢不快感	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
関節痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
便秘	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
転倒	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
腎および尿路障害	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿後の尿滴下	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver 22.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

② 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験)³²⁾

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験)において、本剤を投与した284例中22例(7.7%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で4回(MP期:1回+OLEX期:3回)であった。

投与回数	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
安全性評価例数	284	284	256	236	108
副作用発現例数 (%)	22 (7.7)	12 (4.2)	8 (3.1)	7 (3.0)	0 (0.0)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.8)	4 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5)	4 (1.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
筋力低下	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
不全片麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver 22.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

③ 脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

(海外 3053 試験)^{7,8)}

脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 3053 試験)において、本剤を投与した 155 例中 17 例(11.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 3 回(用量漸増)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目
安全性評価例数	155	155	152	140
副作用発現例数 (%)	17 (11.0)	7 (4.5)	8 (5.3)	4 (2.9)

副作用の種類	発現例数 (%)			
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.9)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
四肢痛	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
筋力低下	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.2)	2 (1.3)	3 (2.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
嚥下障害	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
複視	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
徐脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA/J Ver 22.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<慢性流涎>(効能効果追加承認時臨床試験)

① 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に対する海外第Ⅲ相試験(海外 3090 試験)¹⁰⁾

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に対する海外第Ⅲ相試験(海外 3090 試験)において、本剤 100 U を投与した 91 例中 17 例(18.7%)、本剤 75 U を投与した 89 例中 12 例(13.5%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回であった。

100 U					
投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	91	91	88	83	63
副作用発現例数 (%)	17 (18.7)	6 (6.6)	8 (9.1)	6 (7.2)	2 (3.2)
副作用の種類	発現例数 (%)				
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	15 (16.5)	3 (3.3)	7 (8.0)	6 (7.2)	2 (3.2)
便秘	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
口内乾燥	10 (11.0)	2 (2.2)	5 (5.7)	3 (3.6)	2 (3.2)
嚥下障害	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺腫大	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液変性	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
排尿困難	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

75 U					
投与回数	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
安全性評価例数	89	89	84	79	63
副作用発現例数 (%)	12 (13.5)	7 (7.9)	4 (4.8)	2 (2.5)	3 (4.8)
副作用の種類	発現例数 (%)				
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (5.6)	3 (3.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
味覚障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (9.0)	5 (5.6)	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (3.2)
口内乾燥	6 (6.7)	4 (4.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.2)
嚥下障害	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
アミラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver 26.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

② 慢性流涎患者に対する国内第Ⅲ相試験(国内 301 試験)¹¹⁾

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、及びより広範なその他の慢性流涎患者を含むグループ B を合計した集団における国内第Ⅲ相試験(国内 301 試験)において、本剤 100 U を投与した 92 例中 20 例(21.7 %)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 3 回であった。

投与回数	全体 ^{a)}	1 回目 ^{a)}	2 回目 ^{b)}	3 回目 ^{c)}
安全性評価例数	92	92	73	69
副作用発現例数 (%)	20 (21.7)	15 (16.3)	4 (5.5)	2 (2.9)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	全体 ^{a)}	1 回目 ^{a)}	2 回目 ^{b)}	3 回目 ^{c)}
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
構音障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
両眼球運動障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	14 (15.2)	11 (12.0)	3 (4.1)	1 (1.4)
口内乾燥	8 (8.7)	6 (6.5)	2 (2.7)	0 (0.0)
嚥下障害	8 (8.7)	7 (7.6)	1 (1.4)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.4)	0 (0.0)
咀嚼障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
不動症候群	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.4)
口渇	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.4)

a) 国内 301 試験におけるグループ A (58 例) とグループ B (34 例) を合計して表示した。

b) 国内 301 試験におけるグループ A (48 例) とグループ B (25 例) を合計して表示した。

c) 国内 301 試験におけるグループ A (48 例) とグループ B (21 例) を合計して表示した。

MedDRA/J Ver 26.0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)

用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用が発現することがあり、その症状や兆候は本剤の投与直後に発現しないこともある。また、投与部位以外の筋に対する影響による筋力低下、嚥下障害、誤嚥性肺炎による死亡がまれに報告されているため設定した。

また、動物実験において遠隔筋への影響(「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)に関する報告があるため設定した。

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。

(解説)

抗毒素は本剤が既に膜受容体へ結合し、中毒症状が発現した状態で投与しても無効であることから設定した。A型ボツリヌス毒素に対する抗毒素の効果についてのデータはないため、過量投与により抗毒素を使用する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上使用すること。なお、日本で準備されている抗毒素は、ウマ抗毒素のみである。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

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。

(解説)

調製後は速やかに使用するよう注意するために設定した。調製後に凍結させた場合の安全性は確立していないので、2～8℃で保存し、調製後は24時間以内に使用することと設定した。

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。

(解説)

本剤は、未開封状態では陰圧に保たれている。陰圧状態が保たれている場合は、日局生理食塩液を充てんした注射針を瓶に差し込むと、シリンジを押さなくても自然に日局生理食塩液が瓶の中に注入される。自然に日局生理食塩液が注入されない場合は、陰圧状態が保持されていないため設定した。

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。激しい攪拌を避けること。

(解説)

調製時、激しい攪拌を避ける必要があるため設定した。

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。

(解説)

タンパク質製剤であるため、溶解時に雑菌が混入すると溶液中で増殖する可能性があるため設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈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 2.0 mL 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]

(解説)

上肢痙縮、下肢痙縮に対しては、本剤の国内臨床試験での調製濃度をもとに、使用される日局生理食塩液の量を設定した。

慢性流涎に対しては、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

(解説)

本剤は、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設定した(効能共通)。

上肢痙縮及び下肢痙縮の患者を対象とした国内外の臨床試験において、筋肉内投与以外の使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した(上肢痙縮、下肢痙縮)。

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(慢性流涎)。

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。

(解説)

本剤の使用後は、タンパク質である本剤を変性させて、その薬効を確実に失活させるため設定した。

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。

(解説)

汚染時にも、本剤の薬効を確実に失活させるために、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液にて処理するため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(解説)

本剤が皮膚に触れた場合に適切な処置が必要なことから設定した。

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。

(解説)

眼に入った場合には、本剤を完全に洗い流すことが必要であることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

サルを用いた本剤反復投与毒性試験(投与部位:左腓腹筋)において、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告³³⁾があり、重要な情報であると判断して設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び消化器系に及ぼす本剤の影響を評価した。中枢神経系及び呼吸器系はマウスの単回静脈内投与、心血管系はサルの筋肉内投与(4 試験)、消化器系はラットの単回筋肉内投与にて検討した。

評価項目	動物種	投与方法 (投与期間)	投与量 (LDU/kg)	結果
中枢神経系及び呼吸器系 ³⁴⁾				
死亡例	CD-1 系マウス (n=10/群)	静脈内 (単回)	0、9、20、30、45、68	45 LDU/kg: 2 例 68 LDU/kg: 全例
一般状態 観察				≥ 20 LDU/kg: 立毛 ≥ 30 LDU/kg: 体温低下、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難、筋緊張低下及び散瞳 ≥ 45 LDU/kg: 運動性低下、運動失調
自発運動量				≥ 20 LDU/kg: 静的及び動的動作回数の減少
心血管系 ^{33,35)}				
心血管系	カニクイザル (テレメトリー送信機埋め込み) (n=6)	筋肉内 (単回)	16	<ul style="list-style-type: none"> 心血管パラメータに影響なし 筋麻痺によるストレスに関連する変化と考えられる心拍数高値が1 週目からみられ、4~9 週目までに回復
	カニクイザル (n=3/性/群)	筋肉内 (13 週間 ^{a)})	0、4、8、16/回(4 週間隔で計 4 回)	影響なし
	カニクイザル (n=4 又は 6/性/群)	筋肉内 (9 ヶ月間 ^{a)})	0、4、8、12/回(4 週間隔で計 10 回)	影響なし
	カニクイザル (n=4/性/群)	筋肉内(13、25、37 週間 ^{a)})	16/回(4、8 又は 12 週間隔でそれぞれ計 4 回)	影響なし
消化器系 ³⁵⁾				
消化管輸送能への影響	SD 系ラット (n=10/群)	筋肉内 (単回)	0、8、16、32	影響なし

a) 投与期間は投与開始から最終投与終了後の剖検までの期間を示す。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{29,34,36)}

動物種	投与経路	投与物質	投与量	概略の致死量又はLD ₅₀
CD系マウス (n=10/性/群)	筋肉内	本剤	0、5、50、150 LDU/kg	概略の致死量:50 LDU/kg
CD-1系マウス (n=10/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、100、1,000、10,000 LDU/animal	概略の致死量:>10,000 LDU/animal
CD-1系マウス (n=10/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、1,000、10,000、100,000 LDU/animal	LD ₅₀ :約100,000 LDU/animal
CD-1系マウス (n=10/群)	静脈内	本剤	0、9、20、30、45、68 LDU/kg	概略のLD ₅₀ :約50 LDU/kg
CD-1系マウス (n=10/群)	腹腔内	有効成分 ^{a)}	2.500、3.125、3.910、 4.890、6.110、7.640、9.550 pg/animal	LD ₅₀ :6.9698 pg/animal ^{b)}
CD-1系マウス (n=10/群)	腹腔内	本剤	3.910、4.890、6.110、 7.640、9.550、11.940 pg/animal	LD ₅₀ :5.37 pg/animal ^{b)}
SD系ラット (n=5/性/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、300,000、1,000,000、 3,000,000 LDU/animal	概略の致死量:300,000 LDU/animal
SD系ラット (n=10/性/群)	顎下腺内	本剤	0、2、20、80/50 ^{c)} LDU/kg	概略の致死量:50 LDU/kg

a) 有効成分:インコボツリヌストキシシン A

b) プロビット解析にて算出した

c) 80 LDU/kg 群の雌全例で死亡又は状態悪化が認められたため、投与後8週剖検群の投与量を50 LDU/kgに減量した。

(2) 反復投与毒性試験^{33,37)}

本剤の筋肉内投与に関して、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施した。

主な所見として、投与部位である左腓腹筋及び左上腕二頭筋では、筋萎縮及び筋重量低値(減少)等が認められ、一般状態変化として跛行も認められた。本剤投与に関連する死亡例は認められなかった。投与部位に、本剤投与に関連する局所刺激性を示唆する所見は認められなかったが、病理組織学的検査では、筋線維萎縮及び線維化等が認められた。

高用量群では削瘦及び体重低下も認められ、非投与部位である骨格筋でも筋重量低値(減少)、病理組織学的変化として筋線維萎縮等が認められた。また、9ヵ月間反復投与後の6ヵ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。

4、8又は12週間間隔でそれぞれ計4回筋肉内投与したとき、いずれの投与間隔でも薬理作用に関連する変化が認められ、4週間間隔投与では全身毒性として体重低下が認められた。全身

IX. 非臨床試験に関する項目

毒性が認められない投与間隔は 8 週間及び 12 週間間隔と考えられた。

本剤の顎下腺内投与に関して、ラットの 26 週間反復投与毒性試験を実施した。すべての投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値がみられ、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg/回群では、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る死亡がみられ、同例では体重及び摂餌量の顕著な減少を伴った。肺への異物混入(誤嚥)は、本剤の薬理作用に関連した咽頭/喉頭周囲の筋肉の麻痺によるものと考えられた。10 LDU/kg/回群の所見は、体重増加量の低値/軽度な体重減少など毒性学的意義が乏しい軽度又は一過性の変化であった。

筋肉内投与との比較のために設定した群(n=15/性、40 LDU/kg/回を同用法で、初回:左腓腹筋、2 回目:右腓腹筋、3 回目:左脛骨筋、4 回目:右脛骨筋に筋肉内投与)と顎下腺内投与の全身性の影響に差は認められなかった。

動物種	投与期間 ^{a)}	投与経路 (投与部位)	本剤投与量 (LDU/kg/回)	無毒性量 (LDU/kg/回)
カニクイザル (n=3/性/群)	13 週間	筋肉内 (左腓腹筋)	0、4、8、16 (4 週間隔で計 4 回)	8
カニクイザル (n=4 又は 6/性/群)	9 ヶ月間	筋肉内 (左腓腹筋)	0、4、8、12 (4 週間隔で計 10 回)	12
カニクイザル (n=4/性/群)	13、25、 37 週間	筋肉内(左腓腹筋 及び左上腕二頭筋)	0、16(4、8、12 週間隔でそれ ぞれ計 4 回)	16 (4 週間隔を除く)
SD ラット (n=15/性/群)	26 週間	顎下腺内(左顎下腺) 及び筋肉内投与	顎下腺内投与:0、2、10、40 (8 週間隔で計 4 回) 筋肉内投与:40	10

a) 投与期間は投与開始から最終投与終了後の剖検までの期間を示す。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(参考)

サルを用いた反復投与毒性試験では、前がん病変は認められなかった³³⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

動物種性	投与経路 (投与部位)	投与量 (LDU/kg/回)	投与期間	無毒性量 (LDU/kg/回)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
NZW 系ウサギ 雌雄(n=20/群)	筋肉内 (左腰部筋)	0、1.25、2.5、 3.5	雄:交配前 2 週間～剖検前 日まで 2 週間隔で計 5 回 雌:交配前 2 週間～妊娠 13 日まで約 2 週間隔で計 3 回	一般毒性:1.25 生殖機能・初期胚 発生:3.5
胚・胎児発生に関する試験				
SD 系妊娠ラット 雌(n=22～25/群)	筋肉内 (左腓腹筋)	3、10、30	週 1 回:妊娠 6、12、19 日に 投与	一般毒性:10(週 1 回)、6(週 2 回) 生殖機能・胚・胎 児: 30(週 1 回)、18(週 2 回)、7(連日)
		2、6、18	週 2 回:妊娠 6、9、12、16、19 日に投与	
		0、7	連日:妊娠 6～19 日に連日 投与	
NZW 系妊娠ウサ ギ 雌(n=21 又は 22/ 群)	筋肉内 (左腰部筋)	0、1.25、2.5、5	妊娠 6、18、28 日に投与	一般毒性:1.25 生殖機能:2.5 胚・胎児:5
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				
SD 系妊娠ラット 雌(n=22～25/群)	筋肉内 (左又は右腓腹 筋)	2、6、20	週 1 回:妊娠 6、12、19 日、 分娩後 6、13、20 日に投与	母動物の一般毒 性: 6(週 1 回) 生殖機能・次世代 の発生関連: 20(週 1 回)、3(連 日)
		0、3	連日:妊娠 6 日～分娩後 21 日 に連日投与	

IX. 非臨床試験に関する項目

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ウサギ)

3.5 LDU/kg/回群の雄 1 例が死亡し、他の雄 1 例が状態悪化のため途中解剖となった。3.5 LDU/kg/回群の親動物で後肢麻痺、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

ラットでは、すべての群において、本剤投与に関連する死亡例は認められず、胚・胎児に本剤投与の影響は認められなかった。

ウサギでは、5 LDU/kg/回群の母動物が流産及び後肢麻痺のため途中解剖となった(各 5 匹及び 1 匹)。流産した動物では、流産前に体重低下及び摂餌量減少が認められた。

胚・胎児に本剤投与の影響は認められなかった。

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(ラット)

母動物、出生児において、母動物への本剤投与に関連する死亡は認められなかった。

母動物への本剤投与は、出生児に影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた眼刺激性試験³⁹⁾

0.1 mL の本剤 100 LDU 含有溶液を Himalayan 系ウサギ 3 例の右眼結膜囊内に滴下し、適用前、適用後 1、24、48 及び 72 時間に、細隙灯顕微鏡によって、眼(角膜、虹彩、結膜等)を検査した。

また、適用後 24 時間の検査では、フルオレセインを点眼し、角膜病変の有無も評価した。

その結果、角膜、虹彩及び結膜に影響は認められなかった。

2) 各試験における投与部位の局所刺激性評価⁴⁰⁾

マウス、ウサギ及びサルを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験、ウサギ及びラットを用いた筋肉内投与による生殖発生毒性試験、並びにウサギを用いた皮内投与による抗原性試験において、投与部位の肉眼観察又は病理組織学的検査により評価した。

その結果、一部の試験の投与部位肉眼観察において、一過性の炎症反応を示唆する所見(紅斑、浮腫、血腫、落屑又は痂皮形成)が認められたが、明白な局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物を用いた毒性試験(ラット)⁴¹⁾

離乳後 3 週齢の SD 系ラット各 16 例/性/群に本剤 0 (0.1 %人血清アルブミン含有生理食塩液)、5、10、30 LDU/kg/回を左又は右臀筋に、2 週間隔で計 5 回筋肉内投与した。その結果、本剤投与に関連する死亡は認められなかった。投与部位の臀筋萎縮、後肢麻痺、後肢跛行、体重増加抑制、摂餌量の減少、脛骨長低値、臀筋の小型及び重量低値、精巣及び精巣上体の小型、重量低値及び病理組織学的変化、総骨密度、総骨面積及び総骨量の低値等の変化が認められた。離乳後の発達に対する無毒性量は 5 LDU/kg/回 (2 週間隔で計 5 回投与) 未満と考えられた。

2) 抗原性試験(ウサギ)⁴²⁾

NZW 系ウサギ各最大 20 例/群の背部皮膚に、本剤 16 又は 25 LDU/animal/回を最大 36 週間皮内に間歇投与して抗原性を検討した結果、中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の産生を誘導しなかった。

3) 溶血性試験(*in vitro*)⁴³⁾

健康人 3 例から採血したクエン酸ナトリウム加全血を遠心分離して調製した赤血球含有溶液に本剤の有効成分を加えて、終濃度 100、200、400 LDU/mL の有効成分添加調製液を調製した。溶血度を評価した結果、すべての濃度で溶血性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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）

: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

有効成分(インコボツリヌストキシンA): 毒薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向資料:

ゼオマイン[®]筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮治療を受ける患者さんとご家族のみなさまへ
ゼオマイン[®]筋注用による慢性流涎の治療を受ける患者さんとご家族のみなさまへ
(RMP のリスク最小化のために作成された資材)

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

(TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : A 型ボツリヌス毒素製剤「ボトックス注用 50 単位/100 単位」

7. 国際誕生年月日

2005 年 5 月 31 日(ドイツ)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼオマイン [®] 筋注用 50 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00499000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日
ゼオマイン [®] 筋注用 100 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00500000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日
ゼオマイン [®] 筋注用 200 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00501000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 6 月 23 日 下肢痙縮の効能又は効果、用法及び用量の追加

2025 年 6 月 24 日 慢性流涎の効能又は効果、用法及び用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

上肢痙縮：8 年(2020 年 6 月 29 日～2028 年 6 月 28 日)

下肢痙縮：残余期間(2021 年 6 月 23 日～2028 年 6 月 28 日)

慢性流涎：6 年(2025 年 6 月 24 日～2031 年 6 月 23 日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算 コード
ゼオマイン [®] 筋注用 50 単位	1229407E1029	1229407E1029	128197201	622819701
ゼオマイン [®] 筋注用 100 単位	1229407E2025	1229407E2025	128198901	622819801
ゼオマイン [®] 筋注用 200 単位	1229407E3021	1229407E3021	128199601	622819901

14. 保険給付上の注意

本製剤は、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、警告において、「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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、上肢痙縮、下肢痙縮及び慢性流涎に使用した場合に限り算定するものであること。

(令和 7 年 6 月 24 日保医発 0624 第 5 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検国内第III相試験(国内 3099 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4)
- 2) Masakado Y et al. *J Neurol.* 2020; 267(7): 2029-2041. (PMID:32219557)
- 3) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第III相試験(海外 SP3001 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.5)
- 4) Elovic EP et al. *Muscle Nerve.* 2016; 53(3): 415-421. (PMID:26201835)
- 5) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第III相試験(海外 0410 試験), 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.7.3.5.1)
- 6) 社内資料:上肢痙縮を有する患者に対する無作為化観察者盲検海外第III相試験(海外 0607 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.8)
- 7) 社内資料:脳疾患を原因とする同側の上肢・下肢痙縮に対する海外第III相試験(海外 3053 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) Wissel J et al. *Neurology* 2017; 88 (14): 1321-1328. (PMID:28283596)
- 9) 社内資料:脳卒中後の下肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検国内第III相試験(国内 3098 試験), 2021.
- 10) 社内資料:慢性流涎に対する二重盲検海外第III相試験(海外 3090 試験)(2025年6月24日承認、CTD2.7.3.5)
- 11) 社内資料:慢性流涎に対する非盲検国内第III相試験(国内 301 試験)(2025年6月24日承認、CTD2.7.3.5)
- 12) Paracka L et al. *J Neural Transm.* 2019; 126(10): 1341-1345. (PMID:31317261)
- 13) Guidubaldi A et al. *Mov Disord.* 2011; 26(2): 313-319. (PMID:21259343)
- 14) Singh H et al. *Front Neurol.* 2020; 11: 513. (PMID:32587569)
- 15) Weikamp JG et al. *Acta Neurol Scand.* 2016; 134(3): 224-231. (PMID:26803950)
- 16) Santamato A et al. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 182-186. (PMID:28566161)
- 17) Ianieri G et al. *Toxins.* 2018; 10(4): 140. (PMID:29597251)
- 18) Francisco GE et al. *J Rehabil Med.* 2021; 53(1): jrm00134. (PMID:33057730)
- 19) 社内資料:健康成人男性に対する第I相神経生理学試験(海外 9901 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.1)
- 20) 社内資料:健康成人男性に対する第I相用量反応性試験(海外 0113 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
- 21) Arnon SS et al. *JAMA.* 2001; 285(8): 1059-1070. (PMID:11209178)
- 22) Morgante F et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419888601. (PMID:31819763)
- 23) Shan XF et al. *Int J Oral Sci.* 2013; 5(4): 217-223. (PMID:24158141)
- 24) Jost WH et al. *Neurol Ther.* 2019; 8(2): 273-288. (PMID:31542879)
- 25) Xu H et al. *J Dent Res.* 2015; 94(10): 1454-1462. (PMID:26078423)

- 26) 社内資料:マウス後肢腓腹筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋麻痺作用の比較検討, 2020.(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 27) 社内資料:カニクイザル中臀筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋活動電位の比較検討, 2020.(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 28) 社内資料:ラット後肢腓腹筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋麻痺作用からの回復に関する検討, 2020.(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 29) 社内資料:マウスの有効成分又は製剤(注射剤)による単回投与毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.2/2.6.4.3)
- 30) Tang-Liu DD et al. *Toxicol.* 2003; 42(5): 461-469. (PMID: 14529727)
- 31) Carli L et al. *Muscle Nerve.* 2009; 40(3): 374-380. (PMID: 19618426)
- 32) 社内資料:脳卒中後の下肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第III相試験(海外 SP3002 試験), 2021.
- 33) 社内資料:サルの反復投与毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.3/2.6.2.4)
- 34) 社内資料:マウスの製剤(注射剤)による単回投与毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.2/2.6.2.4)
- 35) 社内資料:安全性薬理試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.4)
- 36) ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験(2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.2)
- 37) ラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験(2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.6.3)
- 38) 社内資料:ラット・ウサギの生殖発生毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.6)
- 39) 社内資料:ウサギの眼刺激性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.7.1)
- 40) 社内資料:筋肉内投与及び皮内投与による局所刺激性の評価(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.7.2)
- 41) 社内資料:離乳後幼若ラットの反復筋肉内投与毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.6.4.2.1)
- 42) 社内資料:ウサギの反復皮内投与抗原性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.8.1/2.6.6.8.2)
- 43) 社内資料:*In vitro* 溶血性試験(2020 年 6 月 29 日承認、CTD 2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2005年5月31日にドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。上肢痙縮に関しては、2009年11月10日に欧州にて「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後2017年9月1日に「上肢痙縮」、2019年5月に「神経系疾患による慢性的な流涎症状(流涎)」に適応拡大された。米国では、2015年12月22日に「上肢痙縮」の適応で承認され、その後2018年7月に「慢性流涎」に適応拡大された。

本剤は、海外において「上肢痙縮」、「下肢痙縮」及び「慢性流涎」以外の効能・効果として、成人における痙性斜頸、眼瞼痙攣、眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び顔面上部の皺を取得しており、米国や欧州をはじめとする世界81ヵ国以上で承認されている(2025年6月現在)。

海外の承認状況


国名	欧州 (2024年3月6日改訂)
会社名	Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA (ドイツ)
販売名	XEOMIN [®] 50 units powder for solution for injection XEOMIN [®] 100 units powder for solution for injection XEOMIN [®] 200 units powder for solution for injection (ベルギーの商品名は XEOMEEN [®])
剤形・規格	剤形:注射液用粉末/白色の粉末 規格:50単位/バイアル、100単位/バイアル、200単位/バイアル
承認年月	初回:2005年5月(ドイツ)、脳卒中後の上肢痙縮:2009年11月(欧州) 上肢痙縮:2017年9月(欧州)、神経系疾患による慢性的な流涎症状(流涎):2019年5月(欧州)
効能又は効果	XEOMIN は、以下の成人の対症療法に適応となる。 <ul style="list-style-type: none"> 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣 主に回転型の頸部ジストニア(痙性斜頸) 上肢痙縮 神経系疾患による慢性的な流涎症状(流涎) XEOMIN は、2~17歳で、体重が12kg以上の小児及び青年の対症療法に適応となる。 <ul style="list-style-type: none"> 神経系疾患/神経発達障害による慢性流涎
用法及び用量	4.2 用量・用法 (眼瞼痙攣、痙性斜頸及び小児・青年の慢性流涎は省略) 力価アッセイの単位が異なるため、XEOMIN [®] の単位を他の A 型ボツリヌス毒素製剤の単位に換算することはできない。従来の A 型ボツリヌス毒素複合体(900 kD)との比較における XEOMIN [®] の臨床成績に関する詳細情報については、5.1 項を参照すること(省略)。 XEOMIN [®] の投与は、適切な資格を有し、A 型ボツリヌス毒素の投与に必要な経験を有する医師のみが行うこと。 至適用量、投与頻度、及び投与部位数については、患者ごとに医師が個別に判断すること。また、用量の漸増を行うこと。 推奨の単回投与量を遵守すること。

用法及び 用量(続き)	<u>用量^a</u>			
	<u>上肢痙縮</u>			
	正確な投与量と投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、及び局所性筋力低下の有無に応じて患者ごとに調整すること			
	筋別の推奨投与量:			
	臨床症状	筋肉	単位(範囲)	筋あたりの 投与部位数
	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	2
		深指屈筋	25-100	2
	肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25-100	1-3
二頭筋		50-200	1-4	
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/ 母指対立筋	5-30	1	
肩の内旋/伸展/内転	三角筋、鎖骨部	20-150	1-3	
	広背筋	25-150	1-4	
	大胸筋	20-200	1-6	
	肩甲下筋	15-100	1-4	
	大円筋	20-100	1-2	
上肢痙縮の治療においては、投与セッションあたりの総投与量が、最大 500 単位を超えないこと。また、肩の筋肉には 250 単位を超えて投与しないこと。				
患者は投与の 4 日後に作用発現を報告した。筋緊張の改善としての最大効果は、4 週間以内に認められた。治療効果は通常 12 週間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。				
反復投与は一般に 12 週間超の間隔をあけて行うこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定める。				
<u>慢性流涎(成人)</u>				
溶解液は 5 単位/0.1 mL とすること。				
両側の耳下腺及び顎下腺に XEOMIN [®] を注射する(1 治療あたり計 4 回注射)。用量は、以下のように耳下腺と顎下腺の間で 3:2 の比率で分割する:				
部位	単位	容量		
耳下腺	片側 30 単位	注射あたり 0.6 mL		
顎下腺	片側 20 単位	注射あたり 0.4 mL		

XII. 参考資料

<p>用法及び 用量(続き)</p>	<p>注射部位は、腺の中心付近とすること。 治療セッションあたりの推奨用量は 100 単位である。最大用量を超えて投与しないこと。 治療間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて定めること。 16 週間隔よりも頻回の反復投与は推奨されない。</p> <p><u>全適応症</u> 初回投与後 1 ヶ月以内に治療効果がみられない場合には、以下の措置を講じること：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 投与筋に対する神経毒素作用の臨床的検証(専門施設での筋電図検査等) • 効果が得られない原因の分析(投与予定の筋肉がうまく特定できない、用量が少ない、未熟な投与手技、固定性拘縮、拮抗薬が弱すぎる、抗体発現の可能性等) • A 型ボツリヌス神経毒素治療の妥当性の再検討 • 初回投与中に副作用が発現しなければ、以下の条件下で追加投与を実施できる。 1)直近の治療不奏効の分析に基づく用量調整、2)筋電図ガイド等の手技を用いた患部筋の位置確認、3)初回投与から最小推奨投与間隔での追加投与 <p><u>投与方法</u> <u>全適応症</u> 投与前の本剤の調製方法に関しては、6.6 項を参照すること。調製後の XEOMIN[®]は、1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用すること。 調製後の XEOMIN[®]は、筋肉内及び腺内(唾液腺内)投与用である。</p> <p><u>上肢痙縮</u> 調製後の XEOMIN[®]は、滅菌した適切な注射針(表在筋には 26 ゲージ/直径 0.45 mm /長さ 37 mm、深部筋には 22 ゲージ/直径 0.7 mm/長さ 75 mm の長い注射針等)を使用して投与する。 個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波等の手技を用いた患部筋の位置確認を推奨する。複数部位に投与することにより、筋肉の神経支配領域に XEOMIN[®]をより均一に適用することができ、特に大きな筋肉に注射する場合に有効である。</p> <p><u>慢性流涎(成人)</u> 再調製後、XEOMIN[®]溶液を滅菌した適当な注射針(例:27~30 ゲージ/直径 0.30~0.40 mm/長さ 12.5 mm)を用いて、腺内に注射する。 成人では、解剖学的ランドマーク、又は超音波ガイドの両方を用いて、唾液腺の特定が可能であるが、より良好な治療効果をもたらす可能性があるため、超音波ガイドが望ましい(5.1 項参照)(省略)。</p>
------------------------	--

<p>国名</p>	<p>米国(2023 年 9 月改訂)</p>
<p>会社名</p>	<p>Merz Pharmaceuticals, LLC 及び Merz North America, Inc.</p>
<p>販売名</p>	<p>XEOMIN[®]</p>
<p>剤形・規格</p>	<p>剤形:注射液 規格:単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、又は 200 単位を含有する。 必ず保存剤を含有しない 0.9 %塩化ナトリウム注射液(USP)を用いて溶解する。</p>
<p>承認年(月)</p>	<p>初回:2010 年、上肢痙縮:2015 年 12 月、慢性流涎:2018 年 7 月)</p>

<p>効能又は効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・2 歳以上の慢性流涎 ・成人の上肢痙縮 ・脳性麻痺による痙縮を除く 2～17 歳の小児患者の上肢痙縮 ・成人における痙性斜頸 ・成人における眼瞼痙攣 ・成人における皺眉筋及び／又は鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺の外観の一時的改善を適応とする。
<p>用法及び用量</p>	<p>2 用法・用量（「上肢痙縮」及び「成人の慢性流涎」に関連した情報以外は省略）</p> <p>2.1 安全上の注意</p> <p>注射用 XEOMIN[®]の力価単位は、本製剤及び使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN[®]の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない[警告及び使用上の注意(5.2)並びに組成・性状(11)参照:省略]。調製後の XEOMIN[®]は、筋肉内投与用又は唾液腺内投与用である。</p> <p>最大累積用量は、いずれの適応症についても、1 回の投与セッションで 400 単位を超えないことが推奨される。</p> <p>2.2 慢性流涎</p> <p><u>成人の慢性流涎</u></p> <p>XEOMIN[®]は両側の耳下腺及び顎下腺に投与する(1 回の投与セッションにつき 4 カ所に投与)。治療セッションごとの推奨用量は合計 100 単位である。用量は、耳下腺と顎下腺で 3:2 の比率で分ける(表 1)。</p> <p>図 1:成人の慢性流涎の投与対象腺</p>  <p>解剖学的ランドマークを使用して唾液腺を特定する場合には、以下の指針を用いること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 耳下腺に投与するときは、耳珠と下顎角を結ぶ線の中点(それぞれ図 1 の A 及び B の位置)を探す(ほぼ耳朶の高さになる)。この位置から 1 指分前方に投与する(図 1 の☆1)。 2) 顎下腺に投与するときは、下顎角と顎の先端の中点(それぞれ図 1 の B 及び C の位置)を探す。この位置で、下顎骨下面の 1 指分内側に投与する(図 1 の☆2)。

XII. 参考資料

用法及び
用量(続き)

表 1:成人の慢性流涎の治療に用いる腺ごとの投与量

腺	単位/片側	合計用量
耳下腺	30 単位	60 単位
顎下腺	20 単位	40 単位
耳下腺+顎下腺	50 単位	100 単位

臨床試験で使用した調製後の濃度は 5 単位/0.1 mL である。反復投与の時期は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定め、16 週間以上の間隔をあけること。

2.3 上肢痙縮

成人の上肢痙縮

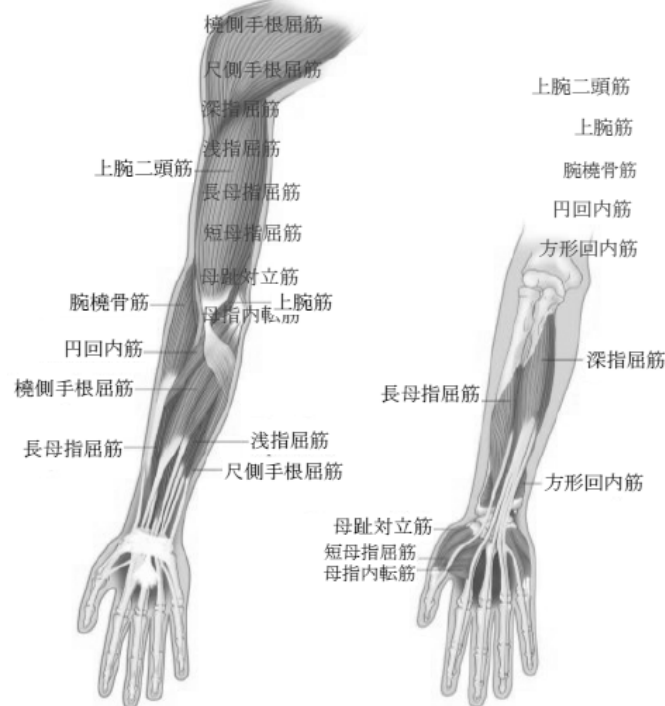
用量、投与頻度、及び投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、前回投与に対する反応、及び XEOMIN[®]投与に伴う有害事象歴に基づき、患者ごとに個別に調整すること。XEOMIN[®]の投与頻度は 12 週間に 1 回を上回ってはならない。ボツリヌス毒素の投与歴のない痙縮患者では、推奨用量域の下限から初回投与を開始し、臨床的必要性に応じて漸増する。臨床試験では、大半の患者が 12～14 週間の間隔で再投与を受けた。

表 3:成人の上肢痙縮の治療に用いる筋ごとの投与量:

臨床症状	筋肉	単位(範囲)	筋あたりの投与部位数
手指関節の屈曲	浅指屈筋	25～100 単位	2
	深指屈筋	25～100 単位	2
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25～100 単位	1-2
	尺側手根屈筋	20～100 単位	1-2
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25～100 単位	1-3
	二頭筋	50～200 単位	1-4
	上腕筋	25～100 単位	1-2
前腕の回内	方形回内筋	10～50 単位	1
	円回内筋	25～75 単位	1-2
母指関節の屈曲	長母指屈筋	10～50 単位	1
	母指内転筋	5～30 単位	1
	短母指屈筋/	5～30 単位	1
	母指対立筋		

用法及び
用量(続き)

図 3: 成人の上肢痙縮に関わる筋肉



2.8 投与

調製後の XEOMIN[®]は、筋肉内投与用又は唾液腺内投与用である。

投与予定の部位にペンで印をつけている場合は、印の上から製剤を投与してはならない。投与した場合には、永続的な刺青作用が生じるおそれがある。

筋肉内投与では、投与筋の大きさ及び溶解後の XEOMIN[®]の投与量に応じて投与部位数が決まる。

頸動脈、肺尖部、及び食道等の影響を受けやすい構造に近い部位に XEOMIN[®]を注射する際には、慎重に投与を行うこと。XEOMIN[®]の投与前に、医師は患者の解剖学的構造及び外科的な全治療等による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。

慢性流涎

成人の慢性流涎

慢性流涎の治療として唾液腺内投与を行う際には、滅菌した注射針(例:27～30 ゲージ [直径 0.30～0.40 mm]、長さ 12.5 mm)を使用すること。

注射部位は腺の中心付近とすること。

唾液腺の位置は、超音波画像診断又は解剖学的体表ランドマークを用いて特定することができる[用法・用量(2.2)参照]。

上肢痙縮

成人の上肢痙縮

成人の上肢痙縮の治療では、滅菌した注射針(例えば表在筋には 26 ゲージ[直径 0.45 mm]、長さ 37 mm の針を使用し、深部筋には 22 ゲージ[直径 0.70 mm]長さ 75 mm の注射針を使用する)を使用して筋肉内投与すること。

患部筋の特定には、筋電図ガイド、神経刺激術、又は超音波技術の使用を推奨する。

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

- 上肢痙縮
- 下肢痙縮
- 慢性流涎

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。症状に応じて適宜減量する。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、症状に応じて投与間隔は14週まで短縮できる。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する海外情報>

欧州

■製品概要、ラベリング及び添付文書

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Botulinum neurotoxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore, XEOMIN should not be used during pregnancy unless clearly necessary and unless the potential benefit justifies the risk.

Breastfeeding

It is unknown whether Botulinum neurotoxin type A is excreted into breast milk. Therefore, XEOMIN should not be used during breast-feeding.

Fertility

There are no clinical data from the use of Botulinum neurotoxin type A. No adverse effects on male or female fertility were detected in rabbits (see section 5.3).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of cardiovascular and intestinal safety pharmacology.

The findings from repeated-dose toxicity studies on the systemic toxicity of XEOMIN after intramuscular injection in animals were mainly related to its pharmacodynamic action, i.e. atony, paresis and atrophy of the injected muscle.

Similarly, the weight of the injected submandibular salivary gland was reduced at all dose levels, and salivary gland acinar atrophy was seen at the highest dose of 40 units/kg after four repeated injections of XEOMIN at 8 weeks intervals in rats.

No evidence of local intolerance was noted. Reproductive toxicity studies with XEOMIN did neither show adverse effects on male or female fertility in rabbits nor direct effects on embryo-foetal or on pre- and postnatal development in rats and/or rabbits. However, the administration of XEOMIN at daily, weekly or biweekly intervals in embryotoxicity studies at dose levels exhibiting maternal body weight reductions increased the number of abortions in rabbits and slightly decreased foetal body weight in rats. Continuous systemic exposure of the dams during the (unknown) sensitive phase of organogenesis as a pre-requisite for the induction of teratogenic effects cannot necessarily be assumed in these studies.

In a post-weaning juvenile toxicity study in rats, atrophy of the testicular germinal epithelium and hypospermia were observed at the highest dose tested (30 units/kg/adm) without any impact on male fertility. When males and females were paired at 14 weeks of age, mating performance was reduced in high dose males possibly due to the limb weakness or the markedly lower body weight. In the absence of any effect on the mean number of corpora lutea, preimplantation loss was increased at 10 units/kg/adm and above. Whether this finding was a male or female mediated effect could not be conclusively clarified.

Accordingly, safety margins with regard to clinical therapy were generally low in terms of high clinical doses.

No genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted with XEOMIN.

2024年3月6日

XII. 参考資料

■患者向け添付文書

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist for advice before this medicine is administered.

XEOMIN should not be used during pregnancy, unless your doctor decides that the necessity and potential benefit of the treatment justifies the possible risk on the foetus.

XEOMIN is not recommended if you are breast-feeding.

2024年3月6日

米国

■添付文書

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy**Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of XEOMIN in pregnant women. XEOMIN should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. XEOMIN was embryotoxic in rats and increased abortions in rabbits when given at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) for cervical dystonia (120 Units), on a body weight basis.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

DataAnimal Data

When XEOMIN was administered intramuscularly to pregnant rats during organogenesis (3 Units/kg, 10 Units/kg, or 30 Units/kg on gestational days [GDs] 6, 12, and 19; or 7 Units/kg on GDs 6 to 19; or 2 Units/kg, 6 Units/kg, or 18 Units/kg on GDs 6, 9, 12, 16, and 19), decreases in fetal body weight and skeletal ossification were observed at doses that were also maternally toxic. The no-effect level for embryotoxicity in rats was 6 Units/kg (3 times the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis). Intramuscular administration to pregnant rabbits during organogenesis (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 5.0 Units/kg on GDs 6, 18, and 28) resulted in an increased rate of abortion at the highest dose, which was also maternally toxic. In rabbits, the no-effect level for increased abortion was 2.5 Units/kg (similar to the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis).

8.2 LactationRisk Summary

There are no data on the presence of XEOMIN in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XEOMIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from XEOMIN or from the underlying maternal conditions.

2023年9月

日本の電子添付「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州、FDA(米国添付文書)とは異なる。

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。

XII. 参考資料

<小児等への投与に関する海外情報>

欧州

■製品概要、ラベリング及び添付文書

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Upper limb evaluation

In a second double-blind, parallel-group, dose-response Phase III study a total of 350 children and adolescents (aged 2-17 years) with upper limb spasticity alone or with combined upper and lower limb spasticity due to cerebral palsy were treated with XEOMIN. For treatment of upper limb (flexed elbow, flexed wrist, clenched fist, pronated forearm, thumb-in-palm) or combined upper and lower limb spasticity (pes equinus, flexed knee, adducted thigh) XEOMIN was administered in three treatment groups in the Main Period with one injection cycle: 2 to 5 units/kg body weight with a maximum of 50 to 125 units, 6 to 15 units/kg body weight with a maximum of 150 to 375 units and 8 to 20 units/kg body weight with a maximum of 200 to 500 units. Patients continued with the highest dose in the Open-label Extension Period of the study with three injection cycles.

A statistical significant difference between the low and high dose was seen in change from baseline in Ashworth Scale for elbow flexor or wrist flexor at week 4 post injection (-0.22 [95% CI -0.4;-0.04] p=0.017). Improvements in muscle tone was not reflected in an effect on function and Investigator's Global Impression of Change. Adequate posology of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity in paediatric patients can therefore not be determined from this study.

No unexpected safety concerns were reported in the upper limb and lower limb spasticity treatment with XEOMIN up to four injection cycles (14±2 weeks each).

Chronic sialorrhea (children/adolescents)

In one double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial, a total of 255 children and adolescents (aged 2-17 years) with a body weight (BW) of at least 12 kg suffering from chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability were treated. During the Main Period (MP), 220 patients aged 6-17 years received XEOMIN treatment according to BW class and up to 75 U, or placebo. Treatment was administered ultrasound guided intraglandularly with a defined dose ratio of 3:2 into the parotid and submandibular salivary glands, respectively.

Treatment	Timepoint	uSFR (g/min)		GICS (score points)	
		n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
Placebo	Week 4	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN according to BW class	Week 4	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	Week 8	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	Week 12	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	Week 16	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)

uSFR: Unstimulated Salivary Flow Rate; GICS: Global Impression of Change Scale; BW: Body Weight; n obs: Number observed; LS: Mean difference to baseline; SE: Standard Error

The confirmatory analysis of the co-primary efficacy variables (uSFR and GICS at week 4 postinjection) demonstrated statistically significant and clinically relevant improvements of the XEOMIN group compared to placebo. For both efficacy parameters, statistically significant differences between treatment groups were observed until the end of the MP at week 16.

All 35 children aged 2-5 years were treated with XEOMIN according to their BW class, no placebo arm was used as control showing an improvement in the investigated efficacy variables similar to those observed in the 6-17 years XEOMIN treatment group.

247 patients participated in the subsequent first cycle of the Open-label Extension Period (OLEX). The OLEX consisted of three additional cycles, each with a single treatment session followed by a 16-week observation period. All patients received XEOMIN according to the same pre-determined dosing scheme and the same dose ratio used in the MP. A total of 222 patients completed the OLEX. Results from the OLEX confirmed the findings of the MP showing continued treatment benefits. No new or unexpected safety concerns were identified.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XEOMIN:

- in all subsets of the paediatric population in the treatment of dystonia
- in infants and toddlers from 0-24 months in the treatment of muscle spasticity and chronic sialorrhea.

See section 4.2 for information on paediatric use.

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of XEOMIN in indications other than the one described for the paediatric population in section 4.1 have not been established. No recommendations on posology can be made for indications other than chronic sialorrhea in children and adolescents aged 2 to 17 years and weighing ≥ 12 kg.

Currently available paediatric clinical data with XEOMIN are described in section 5.1.

2024年3月6日

■患者向け添付文書

Children and adolescents

Do not give this medicine to children below the age of 2 years, to children weighing less than 12 kg, or to children and adolescents for treatments other than chronic drooling because the use of XEOMIN has not been established in this population and is therefore not recommended

2024年3月6日

XII. 参考資料

米国

■添付文書

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of XEOMIN in patients less than 18 years of age have not been established for lower limb spasticity, cervical dystonia, blepharospasm, or glabellar frown lines [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from an adequate and well-controlled study of XEOMIN in patients 6 to 17 years of age with chronic sialorrhea [See *Clinical Studies (14.1)*]. Use of XEOMIN in patients 2 to 5 years of age is supported by the findings of efficacy and safety in patients 6 years and older with chronic sialorrhea, and by safety data in patients 2 to 5 years of age. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy

Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 to 17 years of age [see *Warnings and Precautions (5.1)*, *Adverse Reactions (6.1)*, and *Clinical Studies (14.2)*]. The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from adequate and well-controlled studies of XEOMIN in patients 2 to 17 years of age with upper limb spasticity. A pediatric assessment for XEOMIN demonstrates that XEOMIN is safe and effective in another pediatric population. However, XEOMIN is not approved for such patient population due to marketing exclusivity for another botulinum toxin. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Juvenile Animal Toxicity Data

In a study in which juvenile rats received intramuscular injections of Xeomin (0, 5, 10, or 30 Units/kg) every other week from postnatal day 21 for 10 weeks, decreased limb use, decreased body weight gain, skeletal muscle atrophy, and decreased bone growth and density were observed at all doses. Male reproductive organ histopathology (atrophy of the germinal epithelium of the testis, associated with hypospermia) was observed at the mid and high doses, and mating behavior was impaired at the high dose. A no-effect dose for adverse effects on development in juvenile animals was not established. The lowest dose tested (5 Units/kg) is less than the human dose of 400 Units on a body weight (kg) basis.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Spread of Toxin Effect

Postmarketing safety data from XEOMIN and other approved botulinum toxins suggest that botulinum toxin effects may, in some cases, be observed beyond the site of local injection. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, blurred vision, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death related to the spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including lower limb spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia.

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

5.2 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products

The potency Units of XEOMIN are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with the other preparations of botulinum toxin products and, therefore, Units of biological activity of XEOMIN cannot be compared to or converted into Units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method [see *Description (11)*].

6 ADVERSE REACTIONS**6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chronic Sialorrhea*Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients*

Table 7 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 1\%$ of XEOMIN-treated patients 6-17 years of age in the double-blind, placebo-controlled portion of the study in pediatric patients with chronic sialorrhea [see *Clinical Studies (14.1)*]. Of the patients 6-17 years of age, 148 patients received a dose of XEOMIN according to body weight, and 72 patients received placebo. Thirty-five patients 2-5 years of age received an open-label dose of XEOMIN according to body weight. XEOMIN-treated patients were 2-17 years of age (mean 10 years), predominately male (63%) and White (100%). (Table 7 省略)

The most frequently reported adverse reaction in patients ages 2-5 years after XEOMIN injections was nasopharyngitis (6%).

In the open-label extension period, 222 patients 2-17 years of age received up to three additional treatments with XEOMIN every 16 ± 2 weeks. The safety profile of XEOMIN during the open-label extension period was similar to that observed in the double-blind phase of the placebo-controlled pediatric chronic sialorrhea study.

Upper Limb Spasticity*Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients*

Table 9 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of XEOMIN-treated patients in Study 1 in pediatric patients 2 years of age and older with upper limb spasticity. In the controlled portion of Study 1, 350 patients were randomized to one of three doses of XEOMIN: 87 received 2 Units/kg per affected upper limb, 87 received 6 Units/kg per affected upper limb, and 176 received 8 Units/kg per affected upper limb [see *Clinical Studies (14.2)*]. XEOMIN-treated patients were 2 to 17 years of age (mean 7 years), 63% were male, and 90% were White.

No relationship between increased dose and increased occurrence of adverse reactions was observed. The most common adverse reactions ($\geq 3\%$ of XEOMIN-treated patients) at the recommended dose of XEOMIN (8 Units/kg) were nasopharyngitis and bronchitis. (Table 9 省略)

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other botulinumtoxinA products may be misleading.

Of the 2649 patients treated with XEOMIN in clinical trials [see *Clinical Studies (14)*], 9 (0.3%) patients were positive for neutralizing antibodies after treatment whose antibody status at baseline was unknown and 4 (0.2%) additional patients developed neutralizing antibodies after treatment. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Chronic Sialorrhea*Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients*

XII. 参考資料

Of the 252 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the pediatric chronic sialorrhea clinical trial [see *Clinical Studies (14.1)*], antibody measurements were only performed in patients with body weight of 30 kg or more, resulting in 80 patients tested for antibodies at baseline. Three patients tested positive for neutralizing antibodies at baseline and remained positive at the end of the study. No additional patients developed neutralizing antibodies, and none of the patients demonstrated a secondary lack of treatment response.

Upper Limb Spasticity

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients

Of the 907 patients treated with XEOMIN in clinical trials for treatment of pediatric spasticity [see *Clinical Studies (14.2)*], 7 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, and 4 (0.4%) additional patients (with unknown antibody status at baseline) were positive after treatment. All of these patients were treated with onabotulinumtoxinA and/or abobotulinumtoxinA prior to enrollment in the study. Patients who had never received a botulinum toxin treatment did not develop neutralizing antibodies after being treated with XEOMIN. Antibody measurements were not performed in patients with <21 kg body weight. No patients

2023年9月

日本の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州、FDA (米国添付文書)とは異なる。

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。

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

<医療従事者向け資料>

上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって

慢性流涎に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって

ゼオマイン[®]筋注用適正使用のためのフロー

ゼオマイン[®]筋注用患者登録票

ゼオマイン[®]筋注用管理記録簿

<患者向け資料>

ゼオマイン[®]筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮の治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ

ゼオマイン[®]筋注用による慢性流涎の治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp>

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 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ