

* 2021年6月改訂(第2版、効能変更)
2020年6月作成(第1版)

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

日本標準商品分類番号
871229

貯法：25℃以下で保存
有効期間：3年

ゼオマイン[®]筋注用50単位
ゼオマイン[®]筋注用100単位
ゼオマイン[®]筋注用200単位
XEOMIN[®] 50 units/100 units/200 units
for Intramuscular injection

生物由来製品
毒薬
処方箋医薬品^{注)}

承認番号	50単位	30200AMX00499000
	100単位	30200AMX00500000
	200単位	30200AMX00501000
販売開始	2020年12月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

* 1. 警告

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。A型ボツリヌス毒素を緊張筋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ため、本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図、超音波検査、又はスティミュレーター等の測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。また、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、上肢痙縮及び下肢痙縮以外には使用しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群等)又は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。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼオマイン筋注用50単位	ゼオマイン筋注用100単位	ゼオマイン筋注用200単位
有効成分	インコボツリヌストキシンA ^{注1)}		
含有量(1バイアル中)	50単位 ^{注2)}	100単位 ^{注2)}	200単位 ^{注2)}
添加剤	精製白糖4.7mg、人血清アルブミン1.0mg		

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

注2)1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

3.2 製剤の性状

販売名	ゼオマイン筋注用50単位	ゼオマイン筋注用100単位	ゼオマイン筋注用200単位
性状	白色の凍結乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる		
剤形	注射剤		
pH	本剤を生理食塩液に溶解した場合 5.0~7.0		
浸透圧比	本剤を生理食塩液4.0mLで溶解した場合、生理食塩液との浸透圧比約1.0		

* 4. 効能又は効果

- 上肢痙縮
- 下肢痙縮

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

* 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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- * 7.1 上肢痙縮及び下肢痙縮に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した上で、1回あたりの投与量は合計で800単位までとし、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。海外臨床試験において、上肢痙縮及び下肢痙縮に400単位から200単位ずつ増量し、合計800単位までを同時に投与した経験はあるが¹⁾、国内臨床試験では、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を同時投与した経験はない。

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

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

7.4 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]

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

*7.6 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。[14.2.1 参照]

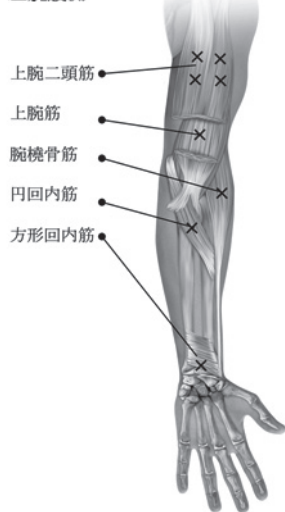
〈上肢痙縮〉

	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
前腕の回内	上腕筋	25-100	1-2
	方形回内筋	10-50	1
母指関節の屈曲	円回内筋	25-75	1-2
	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

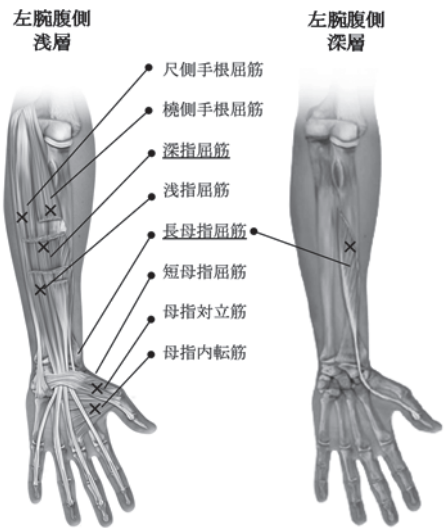
注1) 医師の判断により合計で最大400単位を配分

注2) 投与部位一カ所につき最大1.0mLが推奨されている。

左腕腹側



×印：臨床試験での投与部位



×印：臨床試験での投与部位
下線：深層筋を示す

図 上肢痙縮関連筋

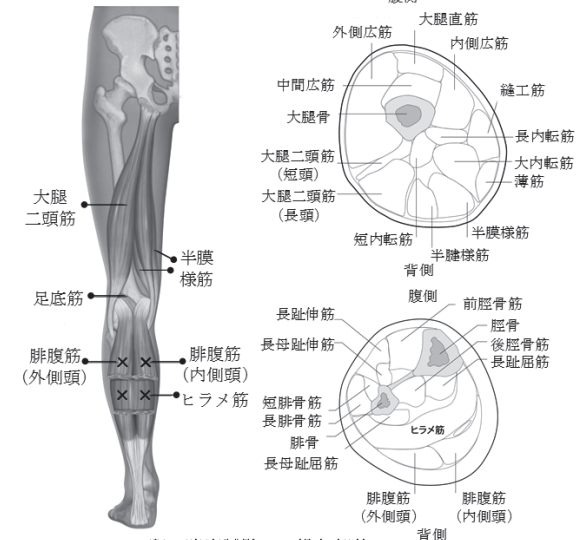
〈下肢痙縮〉

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

注3) 医師の判断により合計で最大400単位を配分

注4) 投与部位一カ所につき最大1.0mLが推奨されている。

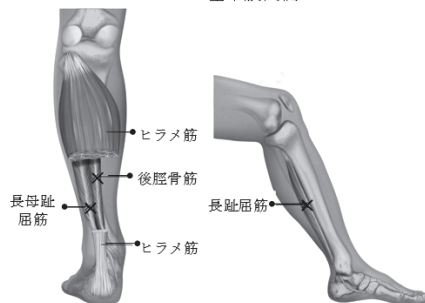
左下肢背側



×印：臨床試験での投与部位

左下肢背側

左下肢内側



×印：臨床試験での投与部位

図 下肢痙縮関連筋

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用すること。

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

8.2 本剤投与後、無力症、筋力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈下肢痙縮〉

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

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

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)
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。治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用し、投与の際には専門医の管理のもとに投与すること。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ダントロレンナトリウム水和物等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
他のボツリヌス毒素製剤 [7.3、7.4 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ため、本剤と他の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。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるため、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。

11.2 その他の副作用

種類	頻度	1~3%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			便秘、嚥下障害	悪心、口内乾燥
* 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	

頻度 種類	1～3% 未満	1%未満	頻度不明
* 精神 神経系		麻痺	血管迷走神経反応 (一過性症候性低血 圧、耳鳴、失神)、 頭痛、感覚鈍麻
注射部位		皮下出血、注射部 位内出血、筋肉内 出血	疼痛、炎症、錯感 覚、注射部位感覚 鈍麻、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	軟部組織浮腫、腫 脹、無力症、イン フルエンザ様症状、 上咽頭炎

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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	0.25mL	20単位/0.1mL
	0.5mL	10単位/0.1mL
	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	1.25mL	4.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	2.5mL	2.0単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
	5.0mL	1.0単位/0.1mL

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

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

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

14.1.3 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。

14.1.4 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。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

14.1.5 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

(1) 適用部位の筋肉内のみ投与すること。[7.6 参照]

(2) 皮膚に異常のある部位(感染、炎症等)には注射しないこと。

14.3 薬剤廃棄時の注意

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

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合

すべて拭き取る。

(1) 溶解前の場合には0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾燥させる。

(2) 溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾燥させる。

14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合

0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

14.4.3 本剤が眼に入った場合

大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(サル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<上肢痙縮>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象に、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成される国内第Ⅲ相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された二重

盲検期において、本剤各用量^{注1)}又は対応するプラセボを複数の緊張筋に単回筋肉内投与したとき、主要評価項目である手関節の屈曲におけるModified Ashworth Scale(MAS：筋痙縮の度合いを6段階で評価)のベースラインから投与12週後までの変化量に基づく時間曲線下面積は、下表のとおりであり、本剤400単位群、250単位群ともにプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた³⁾。

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

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 95%信頼区間

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

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

	400単位群		250単位群	
	本剤群 (44例)	プラセボ群 (22例)	本剤群 (23例)	プラセボ群 (11例)
MAS ^{a)}				
投与前	3.00± 0.00	3.00± 0.00	3.00± 0.00	3.00± 0.00
MAS変化量 ^{b)} 群間差[95%信頼区間]				
投与1週後	-1.17± 0.117	-0.51± 0.150	-1.28± 0.164	-0.55± 0.201
	-0.66±0.174 [-1.01; -0.31]		-0.73±0.238 [-1.21; -0.24]	
投与4週後	-1.39± 0.167	-0.54± 0.215	-1.32± 0.191	-0.39± 0.233
	-0.85±0.248 [-1.35; -0.35]		-0.92±0.276 [-1.49; -0.36]	
投与6週後	-1.36± 0.165	-0.63± 0.212	-1.24± 0.178	-0.53± 0.217
	-0.73±0.246 [-1.22; -0.24]		-0.72±0.258 [-1.24; -0.19]	
投与8週後	-1.20± 0.148	-0.56± 0.190	-1.18± 0.179	-0.49± 0.219
	-0.63±0.220 [-1.07; -0.19]		-0.69±0.260 [-1.22; -0.16]	
投与12週後	-0.86± 0.150	-0.38± 0.193	-0.94± 0.162	-0.40± 0.198
	-0.48±0.224 [-0.93; -0.03]		-0.54±0.235 [-1.02; -0.06]	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

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

	投与 1回目	投与 2回目	投与 3回目
MAS変化量 ^{a)}			
投与前	-0.54±0.78 (100)	-0.88±0.69 (91)	-1.01±0.69 (82)
投与4週後	-1.43±0.78 (99)	-1.49±0.74 (89)	-1.50±0.69 (82)
投与10-14週後	-0.88±0.69 (91)	-1.01±0.69 (82)	-
投与12週後	-	-	-1.22±0.72 (82)

a) 平均値±標準偏差(例数)

二重盲検期における副作用の発現頻度は、本剤400単位群で6.8%(3/44例)及び250単位群で8.7%(2/23例)であり、プラセボ400単位群及び250単位群はいずれも0.0%(0/22例及び0/11例)であった。本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用は、筋力低下3.7%(4/108例)、注射部位内出血1.9%(2/108例)、構語障害1.9%(2/108例)であった。注1)手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する緊張筋に本剤を合計400単位又は250単位分割投与した。

<下肢痙縮>

* 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象に、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成される国内第Ⅲ相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された二重盲検期において、本剤400単位^{注2)}又はプラセボを複数の緊張筋に単回筋肉内投与したとき、主要評価項目である足関節の底屈におけるMASのベースラインから投与12週後までの変化量に基づく時間曲線下面積は、下表のとおりであり、本剤400単位群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた⁴⁾。

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

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 95%信頼区間

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

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

	本剤 400単位群 (104例)	プラセボ群 (104例)
MAS ^{a)}		
投与前	3.00±0.00	3.00±0.00
MAS変化量 ^{b)} 群間差[95%信頼区間]		
投与1週後	-0.59±0.065	-0.45±0.070
	-0.13±0.088 [-0.31; 0.04]	
投与4週後	-0.81±0.070	-0.57±0.076
	-0.24±0.095 [-0.42; -0.05]	

	本剤 400単位群 (104例)	プラセボ群 (104例)
投与6週後	-0.91±0.076	-0.62±0.082
	-0.30±0.103 [-0.50; -0.09]	
投与8週後	-0.81±0.071	-0.52±0.076
	-0.28±0.096 [-0.47; -0.10]	
投与12週後	-0.46±0.059	-0.34±0.064
	-0.11±0.079 [-0.27; 0.04]	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

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

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

a) 平均値±標準偏差(例数)

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インコボツリヌストキシンAは、末梢神経筋接合部における神経終末内でSynaptosomal Associated Protein 25(SNAP-25)を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリンの放出を抑制することで、筋弛緩作用を示すと考えられる⁵⁾。

18.2 筋弛緩作用

マウスの後肢腓腹筋に本剤を単回投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた⁶⁾。サルの中臀筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中臀筋活動電位は投与1～2週後に最も抑制された後、投与36週後には投与前の値まで回復が認められた⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インコボツリヌストキシンA(IncobotulinumtoxinA)

性状

白色の凍結乾燥製剤であり、溶解後に無色澄明な液となる。

本質

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

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- 21.3 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

22. 包装

- 〈ゼオメイン筋注用50単位〉
50単位×1バイアル
- 〈ゼオメイン筋注用100単位〉
100単位×1バイアル
- 〈ゼオメイン筋注用200単位〉
200単位×1バイアル

* 23. 主要文献

- 1) Wissel J, et al. : Neurology 2017; 88(14): 1321-28.
- 2) 社内報告：海外臨床試験. 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.7.3.5.1)
- 3) Masakado Y, et al. : J Neurol. 2020; 267(7): 2029-41.
- 4) 社内報告：国内第Ⅲ相試験(下肢痙縮). 2021.
- 5) Arnon SS, et al. : JAMA. 2001; 285: 1059-70.
- 6) 社内報告：筋麻痺作用(マウス). 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 7) 社内報告：筋麻痺作用(サル). 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入元)

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

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