

\*\* 2026年6月改訂(第6版、効能変更、用法用量変更)  
\* 2025年10月改訂(第5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・87129

貯法：室温保存  
有効期間：3年

\*ゼオマイン<sup>®</sup> 注用50単位  
\*ゼオマイン<sup>®</sup> 注用100単位  
\*ゼオマイン<sup>®</sup> 注用200単位  
\*XEOMIN<sup>®</sup> 50units/100units/200units  
for injection

生物由来製品  
毒薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

* 承認番号	50単位	30700AMX00126000
	100単位	30700AMX00127000
	200単位	30700AMX00128000
販売開始	2020年12月	

### 1. 警告

#### 〈効能共通〉

\*\* 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、慢性流涎、痙性斜頸、及び眼瞼痙攣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。

#### 〈痙性斜頸〉

\*\* 1.3 頸部関連筋への投与により、嚥下障害、呼吸困難があらわれるおそれがある。他のボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害から誤嚥性肺炎を引き起こし呼吸困難から死亡に至った症例や投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至った症例が報告されている。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

#### 〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]

#### 〈上肢痙縮、下肢痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣〉

\*\* 2.3 筋萎縮性側索硬化症患者[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

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

注2) 1単位はマウス腹腔内投与LD<sub>50</sub>値

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ゼオマイン 注用50単位	ゼオマイン 注用100単位	ゼオマイン 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
- 慢性流涎
- 痙性斜頸
- 眼瞼痙攣

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

- 5.1 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
- 5.2 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
- 5.3 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

##### 〈慢性流涎〉

- 5.4 神経・筋疾患が原因となる慢性の流涎を有する患者に使用すること。
- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、重症度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4 参照]
- 5.6 慢性流涎の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

#### \*\* 6. 用法及び用量

##### 〈上肢痙縮〉

通常、成人にはインコボツリヌストキシンAとして複数の緊張筋<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>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。

### 〈痙性斜頸〉

通常、成人にはインコボツリヌストキシンAとして以下の用法及び用量で緊張筋<sup>注3)</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

- ・初回投与の場合には合計で120単位を上限として投与する。痙性斜頸に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で500単位を上限として投与する。
- ・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で500単位を上限として可能であるが、投与間隔は8週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は6週まで短縮できる。

注3) 緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、僧帽筋前縁、頭板状筋、下頭斜筋、頭半棘筋、頸半棘筋、肩甲挙筋、斜角筋、広頸筋、傍脊柱筋等

### 〈眼瞼痙攣〉

通常、成人にはインコボツリヌストキシンAとして以下の用法及び用量で緊張筋<sup>注4)</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

- ・初回投与の場合には合計で50単位(片側あたり25単位)を上限として投与する。眼瞼痙攣に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で100単位(片側あたり50単位)を上限として投与する。
- ・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で100単位(片側あたり50単位)を上限として可能であるが、投与間隔は6週以上とすること。

注4) 緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、前頭筋、大頬骨筋、小頬骨筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋等

## 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、以下の点に留意した上で、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。
  - ・唾液腺内及び筋肉内への同時投与：唾液腺内と筋肉内に本剤を同時投与した経験はないため、慢性流涎とその他の適応に対する同時投与は避けること。
  - ・上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与：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<sup>1)</sup>、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。

- ・その他の複数の適応に対する筋肉内への同時投与：その他の複数の適応に対して本剤を同時に筋肉内投与した経験はないため、同時投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合は、合計で500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。

\*\*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、A型以外のボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。

\*\*7.3 他の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。他のボツリヌス毒素製剤の投与後12週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照]

### 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

\*\*7.4 本剤と他の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。本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照]

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

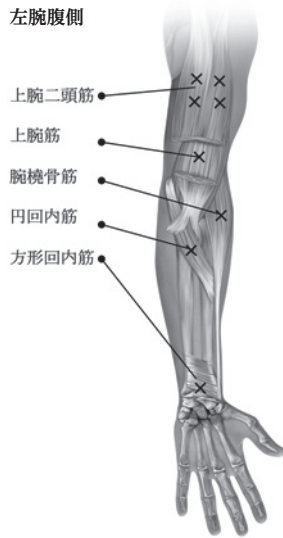
7.6 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。[14.2.2 参照]

### 〈上肢痙縮〉

	投与筋	投与量 <sup>注1), 注2)</sup> (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

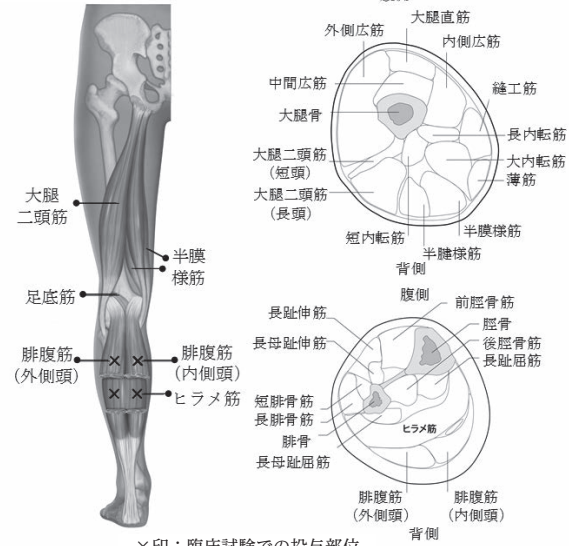
注1) 医師の判断により合計で最大400単位を配分

注2) 投与部位一カ所につき最大1.0mLが推奨されている。

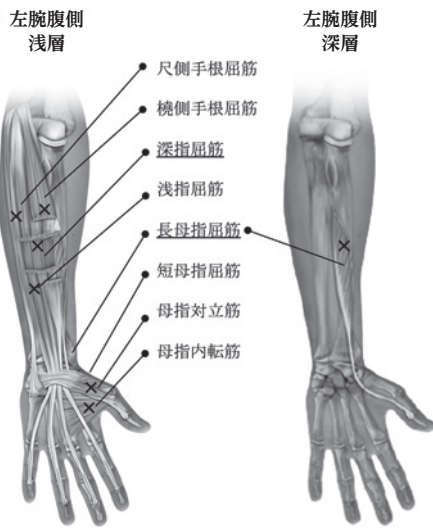


×印：臨床試験での投与部位

左下肢背側



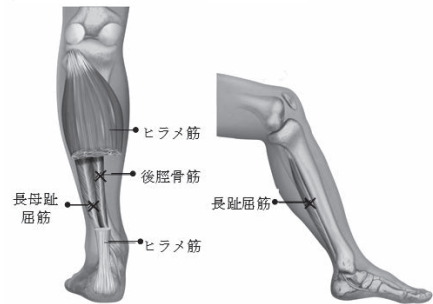
×印：臨床試験での投与部位



×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

左下肢背側



×印：臨床試験での投与部位

図 下肢痙縮関連筋

〈慢性流涎〉

\*\*7.7 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は避けること。本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はない。[10.2 参照]

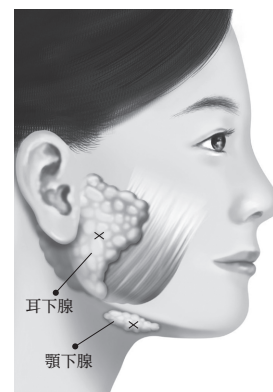
7.8 投与に際して、解剖学的ランドマーク又は超音波検査を用いて注意深く唾液腺(耳下腺、顎下腺)を同定すること。臨床成績等から超音波検査での同定を推奨する。

〈下肢痙縮〉

	投与筋	投与量 <sup>注3), 注4)</sup> (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。



×印：臨床試験での投与部位

図 慢性流涎の投与対象唾液腺

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

投与対象唾液腺		投与量 <sup>注5)</sup> (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27-30G、12.5-13mm注射針が推奨されている。

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

投与対象唾液腺		投与量 <sup>注6)</sup> (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6) 施注用注射針は27-30G、12.5-13mm注射針が推奨されている。

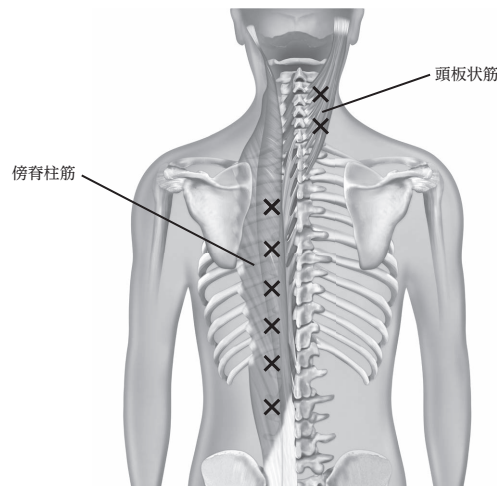
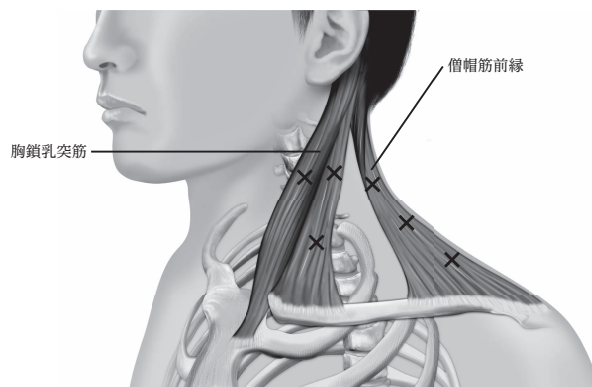
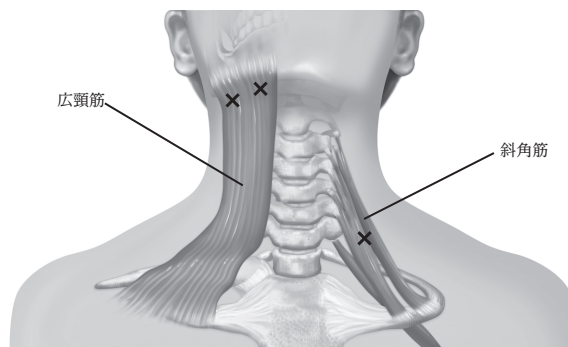
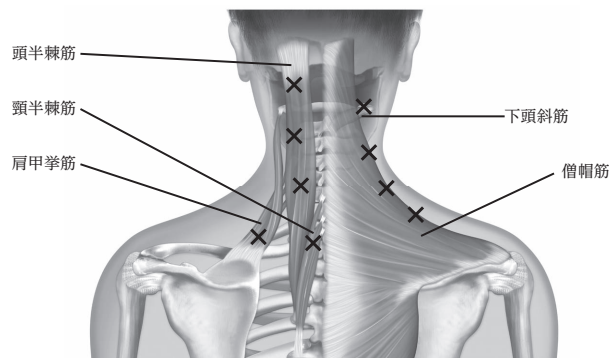
#### 〈痙性斜頸〉

- \*\*7.11 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。本剤と他の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]
- \*\*7.12 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- \*\*7.13 本剤注射により投与筋の緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。[8.7 参照]
- \*\*7.14 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。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]

投与筋	初回投与量 <sup>注8)</sup> (単位/筋)	再投与量 (単位/筋)	投与部位数 (部位)
胸鎖乳突筋 <sup>注7)</sup>	15-120	15-120	2-4
僧帽筋	20-120	20-200	2-6
僧帽筋前縁	20-120	20-180	1-4
頭板状筋	20-120	20-300	2-15
下頭斜筋	10-60	10-90	1-3
頭半棘筋	10-80	10-100	1-6
頸半棘筋	10-50	10-50	2-4
肩甲挙筋	10-80	10-100	1-6
斜角筋	10-60	10-90	1-3
広頸筋	10-80	10-80	2-8
傍脊柱筋	50-120	50-300	1-21

注7) 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害の発現するリスクが高まるおそれがあり、特に両側への投与時は注意すること。

注8) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。



×印：推奨投与部位

図 痙性斜頸関連筋

#### 〈眼瞼痙攣〉

- \*\*7.15 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。本剤と他の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]
- \*\*7.16 眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。
- \*\*7.17 本剤の薬理作用である筋弛緩作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副

作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

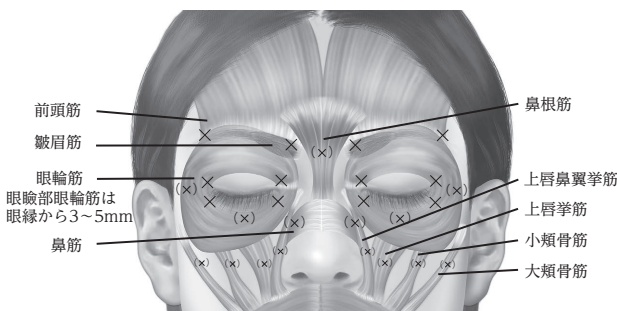
**\*\*7.18** 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。[14.2.2 参照]

投与筋	初回投与量 <sup>注9)</sup> 、 <sup>注10)</sup> (単位/部位)	再投与量 <sup>注9)</sup> (単位/部位)	投与部位数 (部位)
眼輪筋	1.25-2.5	1.25-5.0	8-12
皺眉筋	1.25-5.0	1.25-5.0	2
鼻根筋	1.25-5.0	1.25-5.0	1
鼻筋	1.25-2.5	1.25-2.5	2
前頭筋	1.25-2.5	1.25-5.0	2
大頬骨筋	1.25	1.25-2.5	2
小頬骨筋	1.25	1.25-2.5	2
上唇鼻翼挙筋	1.25	1.25-2.5	2
上唇挙筋	1.25	1.25-2.5	2

注9) 投与部位一カ所につき0.05-0.1mLが推奨されている。

施注用注射針は30-34G注射針が推奨されている。

注10) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。



×印：推奨投与部位

図 眼瞼痙攣関連筋

## 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、その効果は上肢痙縮、下肢痙縮及び眼瞼痙攣では通常12-16週<sup>2), 3)</sup>、慢性流涎では通常16週<sup>4), 5)</sup>、痙性斜頸では通常12週<sup>6)</sup>で消失し、投与を繰り返す必要がある。
  - ・本剤投与により、投与部位以外の筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から16週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。
  - ・妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から16週後まで避妊を考慮すること。[9.4、9.5 参照]
  - ・他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出ること。

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

### 〈下肢痙縮〉

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

### 〈慢性流涎〉

- 8.4** 本剤の投与により口内乾燥があらわれることがあるため、患者又は介護者に対し本剤投与中は口腔内を清潔に保つように指導すること。
- 8.5** 慢性流涎患者では嚥下機能が低下していることから、本剤投与後は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に留意すること。本剤投与後にこれらの事象が発現した際には、本剤の効果が消失すると想定されるまでの期間は再投与を控えるとともに、再投与の可否は患者の状態を踏まえて慎重に検討すること。[11.1.2 参照]

### 〈痙性斜頸〉

- \*\*8.6** 本剤投与後、嚥下障害の発現に留意すること。本剤投与後に嚥下障害が発現した際には、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]
- \*\*8.7** 本剤投与後、姿勢の変化によりそれまで緊張していなかった筋が緊張することがある。[7.13 参照]

### 〈眼瞼痙攣〉

- \*\*8.8** 本剤を下眼瞼中央部の眼窩部眼輪筋に投与する場合には、本剤が下斜筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- \*\*8.9** 本剤を下眼瞼中央部の眼窩部眼輪筋に投与する場合には、低用量でも閉瞼不全等があらわれることがあるので、慎重に投与すること。

## 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、痙性斜頸、眼瞼痙攣〉

- \*\*9.1.1** 神経筋障害を有する患者(全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く)治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。

### 〈慢性流涎〉

- 9.1.2** 神経筋障害を有する患者(全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者を除く)治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用すること。

### 〈眼瞼痙攣〉

- \*\*9.1.3** 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者  
本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。

### 9.4 生殖能を有する者

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

### 9.5 妊婦

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

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ダントロレンナトリウム水和物等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
唾液分泌抑制作用を有する薬剤 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等	慢性流涎患者においては、過剰な唾液分泌抑制があらわれるおそれがあり、口内乾燥、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに唾液分泌抑制作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
他のボツリヌス毒素製剤 [7.3、7.4、7.7、7.11、7.15 参照]	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

## 11. 副作用

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

### \*\*11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるため、呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、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(7.4%)、誤嚥性肺炎(0.1%)があらわれることがある。[8.5、8.6 参照]

### 11.1.3 眼障害(頻度不明)

ボツリヌス毒素製剤において、重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

種類	頻度 1~10% 未満	1%未満	頻度不明
** 皮膚		湿疹、紅斑、蕁麻疹、過角化、多汗症、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、関節痛、頸部痛	四肢不快感、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、筋緊張低下、筋痙縮、筋骨格硬直	
** 精神神経系	頭痛	麻痺、錯感覚、会話障害、感覚鈍麻、浮動性めまい、失神寸前の状態、顔面不全麻痺	血管迷走神経反応(一過性症候性低血圧、耳鳴、失神)
** 呼吸器		発声障害、呼吸困難	
** 注射部位	疼痛	皮下出血、注射部位内出血、筋肉内出血、紅斑、血腫、熱感、注射部位腫脹	炎症、知覚異常、注射部位知覚低下、圧痛、注射部位浮腫、そう痒、感染、出血、挫傷
	泌尿器	排尿後の尿滴下、頻尿、尿閉	
** 眼	ドライアイ、眼瞼下垂	複視、流涙増加、兎眼、霧視、視力障害	
** その他		構語障害、転倒、血中CK増加、靱帯捻挫、末梢性浮腫、倦怠感、蜂巣炎、無力症、上気道感染、疲労	軟部組織浮腫、腫脹、インフルエンザ様症状、上咽頭炎

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

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

### 13.2 処置

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### <効能共通>

14.1.1 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は2℃

～8℃に保存し、調製24時間以内に使用すること。

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

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

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

〈上肢痙縮、下肢痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣〉

\*\*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)	溶解後のポツリヌス 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)	溶解後のポツリヌス 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)	溶解後のポツリヌス 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

〈慢性流涎〉

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

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 皮膚に異常のある部位(感染、炎症等)には注射しないこと。

〈上肢痙縮、下肢痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣〉

\*\*14.2.2 適用部位の筋肉内にもみ投与すること。[7.6、7.14、7.18 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]

〈眼瞼痙攣〉

\*\*14.2.4 本剤投与による疼痛を軽減するために、必要に応じて本剤投与前に局所麻酔薬の使用やクーリングを行うこと。

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<sup>注1)</sup>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<sup>7)</sup>。

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 <sup>a)</sup>			
-13.85± 1.560	-6.10± 2.006	-13.76± 1.789	-5.41± 2.188
群間差 <sup>a)</sup>			
-7.75±2.322 [-12.39; -3.10] <sup>b)</sup>		-8.35±2.593 [-13.64; -3.05] <sup>b)</sup>	
P=0.0014 <sup>c)</sup>		P=0.0031 <sup>c)</sup>	

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 <sup>a)</sup>				
投与前	3.00± 0.00	3.00± 0.00	3.00± 0.00	3.00± 0.00
MAS変化量 <sup>b)</sup> 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<sup>注1)</sup>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			
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)

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<sup>注2)</sup>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<sup>8)</sup>。

	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 <sup>a)</sup>	-8.40±0.661	-5.81±0.713
群間差 <sup>a)</sup>	-2.59±0.892 [-4.35; -0.83] <sup>b)</sup> P=0.0041 <sup>c)</sup>	

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

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

また、忍容性導入期又は二重盲検期に引き続いて実施した非盲検継続期において、本剤400単位<sup>注2)</sup>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			
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)

平均値±標準偏差(例数)

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

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

〈慢性流涎〉

### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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

主要評価項目であるグループAにおける1回目投与4週後の安

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

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

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 上段: 最小二乗平均値±標準誤差、下段: 95%信頼区間

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

d) 上段: 最小二乗平均値±標準誤差(例数)、下段: 95%信頼区間

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

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

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

平均値±標準偏差(例数)

本試験の全投与期間における副作用の発現頻度<sup>注7)</sup>は21.7%(20/92例)、主な副作用は口内乾燥8.7%(8/92例)、嚥下障害8.7%(8/92例)、及び口渇3.3%(3/92例)であった。[5.5参照]

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

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

には治験担当医師の判断により本剤100単位投与に戻すことも可能とした。

注5) グループAのみuSFRを測定した。

注6) 前回本剤を投与したときと比べた本剤の投与による一般的な状態の変化を7段階(-3~+3)で評価した。被験者が回答できない場合は介護者が評価した。

注7) グループA及びBを併合した集団の副作用発現頻度を示す。

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

成人のパーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者<sup>注8)</sup>を対象に、主要評価期及び継続投与期から構成される海外第Ⅲ相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された主要評価期では、本剤75単位、100単位、又はプラセボを単回唾液腺内投与<sup>注9)</sup>し、継続投与期では本剤75単位又は100単位を16±2週の投与間隔で3回唾液腺内投与した。主要評価項目は投与4週後のuSFRのベースラインからの変化量及び投与4週後の被験者の評価によるGICS<sup>注10)</sup>のco-primary endpointsとし、ある用量で2つの主要評価項目がいずれも検証された場合に当該用量の有効性が検証されたと解釈することとした<sup>5)</sup>。

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

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

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 最小二乗平均値±標準誤差

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

d) 上段: 最小二乗平均値、下段: 95%信頼区間

e) 有意水準両側0.05

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

a) 最小二乗平均値±標準誤差

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

c) 上段: 最小二乗平均値、下段: 95%信頼区間

d) 有意水準両側0.05

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

	プラセボ群		本剤100単位群		本剤75単位群	
	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b), c)</sup>	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b), c)</sup>	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b), c)</sup>
ベースライン	0.38 ±0.23 (36)	—	0.40 ±0.27 (74)	—	0.42 ±0.28 (74)	—
投与4週後	0.36 ±0.19 (36)	-0.04 ±0.03 [-0.08; 0.01]	0.27 ±0.18 (73)	-0.13 ±0.02 [-0.16; -0.09]	0.36 ±0.25 (73)	-0.06 ±0.02 [-0.09; -0.02]

	プラセボ群		本剤100単位群		本剤75単位群	
	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b, c)</sup>	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b, c)</sup>	uSFR <sup>a)</sup>	uSFRの変化量 <sup>b, c)</sup>
投与8週後	0.39 ±0.21 (35)	-0.01 ±0.02 [-0.06; 0.04]	0.27 ±0.20 (72)	-0.13 ±0.02 [-0.17; -0.10]	0.33 ±0.24 (72)	-0.08 ±0.02 [-0.12; -0.05]
投与12週後	0.37 ±0.20 (35)	-0.02 ±0.03 [-0.07; 0.03]	0.29 ±0.19 (72)	-0.12 ±0.02 [-0.15; -0.08]	0.32 ±0.23 (70)	-0.10 ±0.02 [-0.13; -0.07]
投与16週後	0.39 ±0.22 (34)	-0.01 ±0.03 [-0.06; 0.05]	0.29 ±0.18 (72)	-0.11 ±0.02 [-0.15; -0.08]	0.37 ±0.25 (68)	-0.06 ±0.02 [-0.09; -0.02]

単位：g/min

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 上段：最小二乗平均値±標準誤差、下段：95%信頼区間

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

	プラセボ群	本剤100単位群	本剤75単位群
	GICS <sup>a, b)</sup>	GICS <sup>a, b)</sup>	GICS <sup>a, b)</sup>
投与1週後	0.48±0.13 (36) [0.23; 0.73]	0.75±0.09 (74) [0.58; 0.93]	0.54±0.09 (74) [0.37; 0.72]
投与2週後	0.64±0.14 (35) [0.36; 0.91]	0.90±0.10 (74) [0.71; 1.09]	0.72±0.10 (74) [0.53; 0.91]
投与4週後	0.48±0.15 (36) [0.19; 0.78]	1.04±0.11 (73) [0.83; 1.24]	0.83±0.11 (73) [0.62; 1.04]
投与8週後	0.28±0.16 (35) [-0.03; 0.58]	1.09±0.11 (72) [0.88; 1.31]	0.88±0.11 (72) [0.67; 1.10]
投与12週後	0.37±0.17 (36) [0.04; 0.69]	1.00±0.12 (72) [0.77; 1.22]	0.79±0.12 (70) [0.56; 1.02]
投与16週後	0.22±0.17 (35) [-0.11; 0.55]	0.72±0.12 (72) [0.49; 0.95]	0.34±0.12 (68) [0.11; 0.58]

a) 上段：最小二乗平均値±標準誤差(例数)、下段：95%信頼区間

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

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

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

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

注10) 前回本剤を投与したときと比べた本剤の投与による一般的な状態の変化を7段階(-3~+3)で評価した。被験者が回答できない場合は介護者が評価した。

### 〈痙性斜頸〉

#### \*\* 17.1.5 国内第Ⅲ相試験(jRCT2031230690)

成人の痙性斜頸患者を対象に国内第Ⅲ相試験を実施した。本試験はグループA及びグループBで構成され、グループAは痙性斜頸患者を対象とし、グループBは安全性評価を主な目的に、遅発性ジスキネジア(頸部)又は遅発性ジストニア(頸部)患者を対象とした(グループA:27例、グループB:3例)。非盲検、非対照デザインとし、初回投与では、痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者には本剤120単位、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には本剤120~500単位を、被験者の症状や過去のボツリヌス毒素製剤による治療時の用法及び用量を参考に選択し、緊張筋に単回投与した。反復投与では、痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者には2回目の投与は最大240単位を、3回目以降は最大500単位を筋肉内投与し、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には2回目以降は最大500単位を筋肉内投与した。投与間隔は、2回目投与は初回投与から8週以上あけ、3回目以降は前回の投与から6週以上あけることとした。痙性斜頸患者を対象としたグループAでは、主要評価項目であるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale(TWSTRS:痙性斜頸の重症度、機能障害、痛みの評価尺度)合計スコアのベースラインから初回投与4週後までの変化量の最小二乗平均値[95%信頼区間](ベースラインのTWSTRS合計スコア、時点を固定効果とし、共分散構造はUnstructuredとして、自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRM解析)は-11.0 [-14.6; -7.3]であり、95%信頼区間の上限は事前に設定した閾値-3.0を下回った<sup>6)</sup>。初回投与8週後までのTWSTRS合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

	TWSTRS合計スコア	TWSTRS合計スコアの変化量
ベースライン	46.2±10.3 (27)	-
初回投与4週後	35.2±11.8 (27)	-11.0±9.44 (27)
初回投与8週後	37.6±11.7 (26)	-8.18±8.93 (26)

グループAの結果

平均値±標準偏差(例数)

反復投与時のTWSTRS合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

	TWSTRS合計スコア	TWSTRS合計スコアの変化量
2回目投与4週後	33.0±11.9 (27)	-13.3±9.11 (27)
3回目投与4週後	30.4±13.3 (26)	-15.9±9.33 (26)
4回目投与4週後	31.3±12.1 (24)	-15.3±9.17 (24)
5回目投与4週後	30.6±12.8 (22)	-14.9±8.51 (22)
6回目投与4週後	31.0±12.9 (15)	-18.0±8.57 (15)
7回目投与4週後	41.8±7.28 (3)	-18.7±5.39 (3)

グループAの結果

平均値±標準偏差(例数)

本試験の全投与期間における副作用の発現頻度は46.7%(14/30例)、主な副作用は嚥下障害33.3%(10/30例)、筋力低下20.0%(6/30例)であった。

#### \*\* 17.1.6 海外第Ⅲ相試験(NCT00407030)

痙性斜頸患者を対象に、主要評価期及び継続投与期から構成される海外第Ⅲ相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された主要評価期において、本剤120単位、240単位、又はプラセボを緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるTWSTRS合計スコアのベースラインから初回投与4週後までの変化量の最小二乗平均値の差は下表のとおりであり、本剤120単位群及び240単位群のいずれもプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた<sup>9), 10)</sup>。

	プラセボ群	本剤 120単位群	本剤 240単位群
TWSTRS合計スコア の変化量 <sup>a)</sup>	-2.2±7.3 (74)	-9.9±10.4 (78)	-10.9±11.7 (81)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		-7.5 [-10.4; -4.6]	-9.0 [-12.0; -5.9]
		p<0.001	p<0.001

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 最小二乗平均値の差。投与群、ベースラインのTWSTRS合計スコア、性別、年齢、癱性斜頸に対する前治療の有無及び施設を独立変数とする共分散分析により算出され、欠測値は変化量0として補完された。有意水準両側5%。プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法により制御され、240単位群、120単位群の順で検定が行われた。

継続投与期では、本剤120単位又は240単位を6週以上あけて緊張筋に投与し、反復投与回数は最大5回とした。

主要評価期における副作用の発現頻度は本剤120単位群35.9%(28/78例)、本剤240単位群35.8%(29/81例)、プラセボ群14.9%(11/74例)であった。本剤群の主な副作用は嚥下障害で、発現頻度は本剤120単位群10.3%(8/78例)、本剤240単位群16.0%(13/81例)であった。全投与期間における本剤群の主な副作用は、嚥下障害22.5%(51/227例)であった。

(眼瞼痙攣)

#### \*\* 17.1.7 国内第Ⅲ相試験(jRCT2031230711)

成人の眼瞼痙攣患者を対象に国内第Ⅲ相試験を実施した。非盲検、非対照デザインとし、初回投与では、眼瞼痙攣に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者には本剤50単位(片側あたり25単位)、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には本剤50単位(片側あたり25単位)、75単位(片側あたり37.5単位)、又は100単位(片側あたり50単位)を被験者の症状や過去のボツリヌス毒素製剤による治療時の用法及び用量を参考に選択し、緊張筋に単回投与した。反復投与では、前回の投与から6週以上あけて最大100単位(片側あたり50単位)を筋肉内投与した。主要評価項目であるJankovic Rating Scale (JRS: 眼瞼痙攣の重症度を評価する指標)重症度スコアのベースラインから初回投与6週後までの変化量の最小二乗平均値[95%信頼区間](ベースラインのJRS重症度スコア、時点を固定効果とし、共分散構造はUnstructuredとして、自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRM解析)は-2.08[-2.49; -1.66]であり、95%信頼区間の上限は事前に設定した閾値-0.59を下回った<sup>3)</sup>。初回投与6週後までのJRS重症度スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

	JRS重症度スコア	JRS重症度スコアの変化量
ベースライン	3.24±0.577 (29)	-
初回投与6週後	1.18±1.090 (28)	-2.11±1.100 (28)

平均値±標準偏差(例数)

反復投与時のJRS重症度スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

	JRS重症度スコア	JRS重症度スコアの変化量
2回目投与6週後	1.45±0.870 (29)	-1.79±0.978 (29)
3回目投与6週後	1.69±0.967 (29)	-1.55±1.021 (29)
4回目投与6週後	1.65±1.164 (26)	-1.62±1.329 (26)
5回目投与6週後	1.77±0.927 (13)	-1.38±1.261 (13)
6回目投与6週後	1.80±0.447 (5)	-2.00±0.000 (5)
7回目投与6週後	2.00±0.000 (3)	-2.00±0.000 (3)

平均値±標準偏差(例数)

本試験の全投与期間における副作用の発現頻度は24.1%(7/29例)、主な副作用は眼瞼下垂13.8%(4/29例)であった。

#### \*\* 17.1.8 海外第Ⅲ相試験(ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者)(NCT00406367)

A型ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある眼瞼痙攣患者を対象に、主要評価期及び継続投与期から構成される海外第Ⅲ相試験を実施した。プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された主要評価期において、上限を100単位(片側あたり50単位)として、本剤又はプラセボを緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるJRS重症度スコアのベースラインから初回投与6週後までの変化量の最

小二乗平均値の差は下表のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた<sup>11)</sup>。

	本剤群	プラセボ群
JRS重症度スコアの変化量 <sup>a)</sup>	-0.83±1.178 (75)	0.21±0.914 (34)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		-1.0 [-1.4; -0.5]
		p<0.001

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 最小二乗平均値の差。投与群、ベースラインのJRS重症度スコア、性別、年齢、用量及び施設を独立変数とする共分散分析により算出され、欠測値は直前の測定値で補完された。有意水準両側5%。

継続投与期では、上限を100単位(片側あたり50単位)として、6週以上あけて本剤を緊張筋に投与し、反復投与回数は最大5回とした。

主要評価期における副作用の発現頻度は本剤群45.9%(34/74例)、プラセボ群20.6%(7/34例)であった。本剤群の主な副作用は、眼瞼下垂17.6%(13/74例)、ドライアイ14.9%(11/74例)であった。継続投与期における本剤群の主な副作用は、眼瞼下垂27.5%(28/102例)及びドライアイ15.7%(16/102例)であった。

#### \*\* 17.1.9 海外第Ⅲ相試験(少なくとも12カ月間ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない患者)(NCT01896895)

眼瞼痙攣に対して少なくとも12カ月間ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない眼瞼痙攣患者を対象に、主要評価期及び非盲検投与期から構成される海外第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主要評価期において、本剤50単位(片側あたり25単位)、25単位(片側あたり12.5単位)、又はプラセボを緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるJRS重症度スコアのベースラインから初回投与6週後までの変化量の最小二乗平均値の差は下表のとおりであり、本剤50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<sup>12)</sup>。

	プラセボ群	本剤 25単位群	本剤 50単位群
JRS重症度スコアの変化量 <sup>a)</sup>	-0.5±0.89 (18)	-1.0±1.09 (21)	-1.9±1.20 (17)
プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		-0.5 [-1.1; 0.2]	-1.2 [-1.9; -0.6]
		p=0.1452	p=0.0004

a) 平均値±標準偏差(例数)

b) 最小二乗平均値の差。投与群、国及び性別を固定効果、ベースラインのJRS重症度スコア及び年齢を共変量とする共分散分析により算出され、欠測値は直前の値で補完された。有意水準両側5%。プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法により制御され、50単位群、25単位群の順で検定が行われた。

非盲検投与期では、上限を70単位(片側あたり35単位)として、6週以上あけて本剤を緊張筋に単回投与した。

主要評価期における副作用の発現頻度は本剤50単位群21.1%(4/19例)、本剤25単位群22.7%(5/22例)、プラセボ群10.0%(2/20例)であった。本剤群の主な副作用は眼瞼下垂で、発現頻度は本剤50単位群15.8%(3/19例)、本剤25単位群9.1%(2/22例)であった。非盲検投与期における本剤群の主な副作用は、眼瞼下垂5.1%(2/39例)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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

痙攣に対し、本剤は、神経筋接合部のコリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出を阻害することにより筋弛緩作用を示すと考えられる<sup>13)</sup>。

慢性流涎に対し、本剤は、副交感神経のコリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出を阻害し、唾液腺において水及び電解質の分泌を阻害することにより、唾液分泌抑制作用を示すと考えられる<sup>14)</sup>。

### 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<sup>15)</sup>。

サルの左中腎筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中腎筋活動電位は投与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<sup>16)</sup>。

## 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

〈ゼオメイン注用50単位〉

50単位×1バイアル

〈ゼオメイン注用100単位〉

100単位×1バイアル

〈ゼオメイン注用200単位〉

200単位×1バイアル

## \*\*23. 主要文献

- 1) Wissel J, et al. : Neurology 2017; 88(14): 1321-8.
- 2) 社内報告：海外臨床試験(上肢痙縮). 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.7.3.5.1)
- 3) 社内報告：国内第Ⅲ相試験(眼瞼痙攣). 2026.
- 4) 社内報告：国内第Ⅲ相試験(慢性流涎). 2025.(2025年6月24日承認、CTD2.7.3.5)
- 5) 社内報告：海外第Ⅲ相試験(慢性流涎). 2025.(2025年6月24日承認、CTD2.7.3.5)
- 6) 社内報告：国内第Ⅲ相試験(痙性斜頸). 2026.
- 7) Masakado Y, et al. : J Neurol. 2020; 267(7): 2029-41.
- 8) 社内報告：国内第Ⅲ相試験(下肢痙縮). 2021.
- 9) Comella CL, et al. : J Neurol Sci. 2011; 308(1-2): 103-9.
- 10) 社内報告：海外第Ⅲ相試験(痙性斜頸). 2026.
- 11) Jankovic J, et al. : Mov Disord. 2011; 26(8): 1521-8.
- 12) Mitsikostas DD, et al. : Adv Ther. 2020; 37(10): 4249-65.
- 13) Arnon SS, et al. : JAMA. 2001; 285: 1059-70.
- 14) Shan XF, et al. : Int J Oral Sci. 2013; 5: 217-23.
- 15) 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)
- 16) 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