

ゼオマイン筋注用
50 単位/100 単位/200 単位
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は帝人ファーマ株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ゼオマイン筋注用 50 単位/100 単位/200 単位に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	871229、87129
提出年月日		令和7年6月24日	

1.1. 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】
<u>遠隔筋への影響</u>	<u>中和抗体の産生</u>	<u>なし</u>
<u>神経筋障害を有する患者への投与</u>	<u>筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用</u>	
<u>過敏症反応</u>	<u>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</u>	
<u>嚥下障害・誤嚥性肺炎（慢性流涎適応）</u>	<u>痙攣発作（上肢痙縮、下肢痙縮適応）</u>	
	<u>転倒（下肢痙縮適応）</u>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
<u>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）</u>
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
<u>市販直後調査（慢性流涎）</u>
<u>特定使用成績調査（上肢痙縮又は下肢痙縮）</u>
<u>特定使用成績調査（上肢痙縮及び下肢痙縮）</u>
<u>特定使用成績調査（慢性流涎）</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> リスク最小化活動
<u>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</u>
追加 <small>の</small> リスク最小化活動
<u>市販直後調査による情報提供（慢性流涎）</u>
<u>専門的知識・経験のある医師による使用の確保</u>
<u>流通管理</u>
<u>失活・廃棄の管理</u>
<u>医療従事者向け資材の作成、配布</u>
<u>患者向け資材の作成、配布</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：帝人ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年6月29日	薬効分類	871229、87129
再審査期間	<p>【上肢痙縮】 8年</p> <p>【下肢痙縮】2021年6月23日～2028年6月28日 (残余期間)</p> <p>【慢性流涎】 6年</p>	承認番号	<p>①30200AMX00499000</p> <p>②30200AMX00500000</p> <p>③30200AMX00501000</p>
国際誕生日	2005年5月31日		
販売名	<p>①ゼオマイン筋注用 50 単位</p> <p>②ゼオマイン筋注用 100 単位</p> <p>③ゼオマイン筋注用 200 単位</p>		
有効成分	インコボツリヌストキシン A		
含量及び剤形	<p>①1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 50 単位*含有する注射剤</p> <p>②1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 100 単位*含有する注射剤</p> <p>③1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 200 単位*含有する注射剤</p> <p>*：1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値</p>		
用法及び用量	<p>【上肢痙縮】</p> <p>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。</p> <p>^{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</p>		

	<p>【下肢痙縮】</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>【慢性流涎】</p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>上肢痙縮、下肢痙縮、慢性流涎</p>
<p>承認条件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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。
<p>備考</p>	<p>2021 年 6 月 23 日に、「下肢痙縮」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2025 年 6 月 24 日に、「慢性流涎」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴

前回提出日：

令和6年10月11日

変更内容の概要：

1. 品目の概要：「用法及び用量」、「効能又は効果」に慢性流涎の承認事項一部変更承認に関する記載を追記
2. 「1.1 安全性検討事項」の各リスクの「リスクとした理由」の項に、慢性流涎に関する臨床試験（慢性流涎 NT 201S-301 試験、慢性流涎 3090 試験）成績を記載
3. 「1.1 安全性検討事項」の各リスクの「医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動の内容及びその選択理由」の項に、慢性流涎に関する記載を追記
4. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに「嚥下障害・誤嚥性肺炎（慢性流涎適応）」を追加
5. 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスク「他のボツリヌス毒素製剤を同時又は12週間以内に投与したときの相互作用」の名称を「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」に変更
6. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」に「市販直後調査（慢性流涎）」及び「特定使用成績調査（慢性流涎）」を追加
7. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」に「市販直後調査による情報提供（慢性流涎）」を追加
8. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」に「市販直後調査（慢性流涎）」を追加
9. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」に「市販直後調査による情報提供（慢性流涎）」を追加

変更理由：

1～9：慢性流涎に対する効能・効果の一部変更承認を取得したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
遠隔筋への影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>遠隔筋（投与部位以外の筋）への影響と考えられる有害事象（嚥下障害、不全麻痺、便秘、筋力低下、誤嚥性肺炎等）が国内外の臨床試験及び市販後で報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（以下、上肢 3099 試験）に基づく、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 8.3%（9/108 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 4.5%（3/67 名）の発現頻度に対しプラセボ群では 0%（0/33 名）であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（2 試験）の併合解析（以下、上肢海外試験併合解析）に基づく、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 5.9%（27/456 名）であり、そのうち重篤例は不全片麻痺 0.4%（2/456 名）、不全対麻痺 0.2%（1/456 名）、急性呼吸不全 0.2%（1/456 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 2.8%（8/283 名）の発現頻度に対しプラセボ群では 2.2%（4/182 名）であり、そのうち重篤例は本剤投与群で不全対麻痺 0.4%（1/283 名）であった。・ 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（以下、下肢 3098 試験）に基づく、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 7.5%（16/212 名）であり、そのうち重篤例は筋力低下 1.4%（3/212 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 4.8%（5/104 名）の発現頻度に対しプラセボ群では 3.8%（4/104 名）であり、そのうち重篤例は本剤投与群で筋力低下 1.9%（2/104 名）であった。 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下、下肢 SP3002 試験）に基づく、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 5.6%（16/284 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 4.2%（6/144 名）の発現頻度に対しプラセボ群では 2.1%（3/145 名）であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。 <p>また、類薬では嚥下障害から肺炎を引き起こし、呼吸困難から死亡に至った症例が海外で報告されている。</p> <p><u>本剤を唾液腺内に投与する慢性流涎患者に対しては、遠隔筋への影響と考えられる有害事象が発現するリスクは小さいと考えられるものの、発現する可能性を完全には否定できない。</u></p> <p>以上、<u>国内外</u>の臨床試験及び市販後で遠隔筋への影響に関連する<u>重篤な有害事象</u>が報告されていること、<u>重大な転帰</u>に至る可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（上肢痙縮又は下肢痙縮）

	<p>2. 特定使用成績調査（上肢痙縮及び下肢痙縮）</p> <p>【選択理由】</p> <p>1,2 通常診療下において、遠隔筋への影響に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。また、遠隔筋への影響に関連する事象が発現した場合、発現に関連するリスク因子を調査するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」「13. 過量投与」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
<p>神経筋障害を有する患者への投与</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は筋弛緩作用を有するため、筋力低下又は筋萎縮のある筋肉に対して本剤を投与すると、投与前の病状を悪化させるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常¹⁾の医薬品安全性監視活動 ・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>特定使用成績調査（慢性流涎）</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>通常診療下において、神経筋障害を有する患者への投与での有害事象発現状況等をより詳細に把握するため。</u></p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「2. 禁忌」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
--	--

過敏症反応

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>過敏症反応に関連する有害事象が国内外の臨床試験及び市販後で報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>上肢 3099 試験に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 7.4% (8/108 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 1.5% (1/67 名) の発現頻度に対しプラセボ群で 9.1% (3/33 名) であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。</u> 上肢海外試験併合解析に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 1.5% (7/456 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群での発現は認めなかったがプラセボ群で 0.5% (1/182 名) の発現頻度であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。 ・ <u>下肢 3098 試験に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 9.4% (20/212 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 6.7% (7/104 名) の発現頻度に対しプラセボ群で 2.9% (3/104 名) であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。</u> 下肢 SP3002 試験に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与では 1.1% (3/284 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 2.1% (3/144 名) の発現頻度に対しプラセボ群で 1.4% (2/145 名) であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。 ・ <u>慢性流涎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（以下、慢性流涎 NT 201S-301 試験）に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は 6.5% (6/92 名) であり、重篤例はなかった。</u> <u>慢性流涎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（以下、慢性流涎 3090 試験）に基づく、過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は反復投与では 2.2% (4/180 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 1.4% (2/148 名) の発現頻度に対しプラセボ群では 2.8% (1/36 名) であった。重篤例はなかった。</u> <p>類薬ではアナフィラキシーによる死亡例が海外で 1 例報告されている。</p> <p>以上、<u>国内外の臨床試験及び市販後で過敏症反応に関連する有害事象が報告されていること、類薬では死亡例を含む重篤な過敏症反応が報告されていること、重篤な過敏症反応が発現した場合に重大な転帰に至る可能性があることから、重要な特定された</u></p>
--	--

	<p>リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により副作用の発現状況等の情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「2. 禁忌」「11.1 重大な副作用」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
<p><u>嚥下障害・誤嚥性肺炎（慢性流涎適応）</u></p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>口内乾燥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象が慢性流涎患者を対象とした国内外の臨床試験で報告されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>慢性流涎 NT 201S-301 試験に基づく、口内乾燥、嚥下障害、誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現頻度はそれぞれ 14.1% (13/92 名)、9.8% (9/92 名)、5.4% (5/92 名) であった。重篤例は嚥下障害 2.2% (2/92 名) 及び誤嚥性肺炎 3.3% (3/92 名) であった。</u> ・ <u>慢性流涎 3090 試験に基づく、口内乾燥、嚥下障害、誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現頻度は、反復投与ではそれぞれ 10.0% (18/180 名)、6.1% (11/180 名)、1.1% (2/180 名) であった。重篤例は嚥下障害 0.6% (1/180 名)、食道食物嵌入 0.6% (1/180 名)、誤嚥性肺炎 1.1% (2/180 名) であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で口内乾燥、嚥下障害、誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現頻度はそれぞれ 4.7% (7/148 名)、2.0% (3/148 名)、0.0% (0/148 名) に対しプラセボ群ではいずれも発現はなかった。重篤例はなかった。</u> <p><u>以上、慢性流涎患者を対象とした国内外の臨床試験及び海外市販後で嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する重篤な有害事象が報告されていること、また嚥下障害及び誤嚥性肺炎は慢性流涎の原疾患に起因した嚥下機能低下による発現の可能性はあるものの、本剤との因果関係が否定できない事象が報告されており、本剤の薬理作用である唾液分泌量減少、口内乾燥を起点として発現する可能性もあることから、重要な特定されたリスクとした。</u></p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（慢性流涎）

【選択理由】

通常診療下において、誤嚥性肺炎に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。また、誤嚥性肺炎に関連する事象が発現した場合、発現に関連するリスク因子を調査するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」「10.2 併用注意（併用に注意すること）」「11.1 重大な副作用」「13. 過量投与」の項への記載
 2. 患者向医薬品ガイドへの記載
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布
 3. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。

重要な潜在的リスク

中和抗体の産生

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤投与後に抗ボツリヌス毒素抗体が産生されることがあるが、国内外の臨床試験では抗体産生による効果減弱や安全性上の問題の発生を示す例は報告されていない。

本剤投与後に抗体産生が認められていること、類薬で中和抗体リスクが報告されていることから、本剤投与により発生した中和抗体が有効性の低下に寄与する可能性を否定できないため、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により副作用の発現状況等の情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合に電子添文等での注意喚起の可否を検討する。

筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用

重要な潜在的リスクとした理由：

他の筋弛緩剤や、神経筋伝達を阻害するその他の薬剤を併用した場合、本剤の神経筋伝達阻害作用との相互作用に起因する過剰な薬理作用が発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により副作用の発現状況等の情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 電子添文の「10.2 相互作用（併用注意）」の項への記載
 2. 患者向医薬品ガイドへの記載
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保
 2. 医療従事者向け資料の作成、配布

	<p>3. 患者向け資材の作成、配布</p> <p>【選択理由】 本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
<p>他のボツリヌス毒素製剤を同時又は<u>数ヵ月間隔</u>で投与したときの相互作用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>他のボツリヌス毒素製剤との併用又は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すると、過度の筋弛緩が発現するおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により副作用の発現状況等の情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「10.2 相互作用（併用注意）」「7. 用法及び用量に関連する注意」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。</p>
<p><u>痙攣発作（上肢痙縮、下肢痙縮適応）</u></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験で本剤との因果関係を否定できない痙攣発作に関連する有害事象は報告されていないが、製造販売されている類薬で痙攣発作の発現が認められており、類薬の電子添文で重大な副作用として<u>痙攣発作の素因のある患者で痙攣発作の起こる可能性が注意喚起されていることから、重要な潜在的リスクとした。</u></p> <p><u>一方、本剤を唾液腺内に投与する慢性流涎患者では、局所的に効果を発揮し、痙攣発作に至るような筋肉への作用は想定し難いため、重要なリスクとはならないと考える。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の医薬品安全性監視活動により副作用の発現状況等の情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし ・ 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合に電子添文等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<p><u>転倒（下肢痙縮適応）</u></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>転倒が国内外の臨床試験及び海外市販後で報告されている。</p> <p>下肢 3098 試験に基づく、転倒の発現頻度は、反復投与では 11.3%（24/212 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 6.7%（7/104 名）の発現頻度に対しプラセボ群で 2.9%（3/104 名）であった。単回投与と反復投与のいずれでも重篤例はなかった。</p> <p>下肢 SP3002 試験に基づく、転倒の発現頻度は、反復投与では 4.2%（12/284 名）であり、そのうち重篤例は 0.4%（1/284 名）であった。プラセボ対照の単回投与では、本剤投与群で 0.7%（1/144 名）の発現頻度に対しプラセボ群で 1.4%（2/145 名）であり、重篤例は本剤群で 0.7%（1/144 名）であった。</p> <p>以上、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本剤との関連性は明確ではないが、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、また重大な転帰に至る可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（上肢痙縮又は下肢痙縮） 2. 特定使用成績調査（上肢痙縮及び下肢痙縮） <p>【選択理由】</p> <p>1,2 通常診療下において、本剤の転倒に関連する事象の発現状況をより詳細に把握するため。また、転倒に関連する事象が発現した場合、発現に関連するリスク因子を調査するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項への記載 2. 患者向医薬品ガイドへの記載 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

本剤の性質上、医療従事者及び患者に対し安全性の確保、適正使用の遵守を促す必要があるため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
<u>市販直後調査（慢性流涎）</u>	
	実施期間：承認取得後 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（上肢痙縮又は下肢痙縮）	
	<p>【安全性検討事項】 遠隔筋への影響、転倒</p> <p>【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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査実施期間：調査開始 ～ 2027年2月 ・ 登録期間：調査開始 ～ 2025年9月 ・ 調査予定症例数：940例（安全性評価対象例数） ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 観察期間：本剤投与開始日から52週間 <p>【実施計画の根拠】 観察期間設定の根拠： 本剤は長期に使用されることが想定されるため、長期の安全性情報の収集を目的に、52 週と設定した。 調査予定症例数の設定根拠： 本剤は 12 週未満間隔の投与を可能とする用法・用量が特徴の一つであるが、本剤を 12 週未満間隔で連続して投与した実績が限られている。これまでに得られた情報から、12 週未満間隔の投与によって「遠隔筋への影響」及び「転倒」に関連する有害事象の発現に注意を要する情報は得られておらず、12 週未満間隔での投与に懸念は無いと予想する。そのため、上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者において、投与間隔が 12 週未満の集団と 12 週以上の集団で「遠隔筋への影響」の発現に差がないこと、また下肢痙縮患者において、投与間隔が 12 週未満の集団と 12 週以上の集団で「転倒」の発現に差がないことを確認することを目的に、情報収集することとした。 上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者において、投与間隔が 12 週未満の集団と 12 週以上の集団で、各集団の「遠隔筋への影響」の発現割合を 8.3%（上肢 3099 試験全体の発現割合）、それらの差の信頼区間の上限値が 10%以内となるよう有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%（カイ二乗検定に基づく）として症例数を算出すると、各集団 120 例となる。上肢 3099 試験の結果から、12 週未満又は 12 週以上の集団に割り振れない患者が約 3 割存在すると想定され、その分を補正すると合計 350 例が必要例数となる。 また、下肢痙縮患者において、投与間隔が 12 週未満の集団と 12 週以上の集団で各集団</p>

	<p>の「転倒」の発現割合を 11.3%（下肢 3098 試験全体の発現割合）とし、同様の条件にて症例数を算出すると各集団 158 例となる。下肢 3098 試験の結果から、12 週未満又は 12 週以上の集団に割り振れない患者が約 3 割存在すると想定され、その分を補正すると合計 470 例が必要例数となる。上肢痙縮患者と下肢痙縮患者の割合を 1 : 1 と仮定し、「遠隔筋への影響」について解析する場合は上肢痙縮患者と下肢痙縮患者の合計で 350 例が必要であること、また「転倒」について解析する場合は下肢痙縮患者のみで 470 例が必要であることから 940 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、総括報告書作成時及び再審査申請時。安全性情報に関して包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（上肢痙縮及び下肢痙縮）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 遠隔筋への影響、転倒</p> <p>【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 400 単位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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査実施期間：調査開始 ～ 2027年2月 ・ 登録期間：調査開始 ～ 2025年9月 ・ 調査予定症例数：340例（安全性評価対象例数） ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 観察期間：本剤投与開始日から52週間 <p>【実施計画の根拠】 観察期間設定の根拠： 本剤は長期に使用されることが想定されるため、長期の安全性情報の収集を目的に、52 週と設定した。 調査予定症例数の設定根拠： 本剤は複数の適応に同時投与する場合、再投与までのインコボツリヌストキシン A の累積投与量として 800 単位を上限とする用法・用量である。海外第Ⅲ相臨床試験（3053 試験）において、合計 400 単位超を投与した期間は短かったものの、有害事象の発現割合は投与量の増加と共に上昇することはなかったことから、合計 400 単位超の連続投与に懸念は無いと予想する。しかし、本剤合計 400 単位超を長期使用した経験はないことから、上肢及び下肢痙縮に対し本剤を合計 400 単位以下と 400 単位超で長期使用した場合の「遠隔筋への影響」及び「転倒」の発現に差がないことを確認することを目的に、情報収集することとした。 3053 試験では、「遠隔筋への影響」及び「転倒」の発現割合は、それぞれ 12.3%、7.7% であった。本調査における「遠隔筋への影響」の発現割合について、1 回投与量が合計</p>

	<p>400 単位以下・400 単位超のいずれの集団も 12.3%と仮定し、それらの差の信頼区間の上限値が 10%以内となるよう有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%（カイ二乗検定に基づく）として症例数を算出した結果、各集団 170 例となった。同様に、「転倒」の発現割合を各集団 7.7%と仮定し、同様の条件にて症例数を算出した結果、各集団 112 例となった。「遠隔筋への影響」及び「転倒」の両方を評価できる各集団 170 例を選択し、340 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、総括報告書作成時及び再審査申請時。安全性情報に関して包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p><u>特定使用成績調査（慢性流涎）</u></p>	
	<p>【安全性検討事項】 <u>嚥下障害・誤嚥性肺炎、神経筋障害を有する患者への投与</u></p> <p>【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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>調査実施期間：調査開始 ～ 2030年9月</u> ・ <u>登録期間：調査開始 ～ 2029年4月</u> ・ <u>調査予定症例数：290例（安全性評価対象例数）</u> ・ <u>実施方法：中央登録方式</u> ・ <u>観察期間：本剤投与開始日から最長52週間</u> <p>【実施計画の根拠】 <u>観察期間設定の根拠：</u> 本剤は長期に使用されることが想定されるため、長期の安全性情報の収集を目的に、最長 52 週間と設定した。</p> <p><u>調査予定症例数の設定根拠：</u> 慢性流涎 NT 201S-301 試験における「誤嚥性肺炎」の有害事象発現割合は 5.4%であった。本剤使用実態下における「誤嚥性肺炎」の想定発現割合を 10.8%と仮定した場合、閾値発現率を 5.4%とし、片側有意水準 2.5%、検出力 90%とすると、二項検定に基づく必要な症例数は 279 例となることから、安全性評価対象症例数を 290 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、総括報告書作成時及び再審査申請時。安全性情報に関して包括的な検討を行うため。</p>

	<p><u>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</u></p> <p><u>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</u></p> <ul style="list-style-type: none">・ <u>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</u>・ <u>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</u>・ <u>現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</u>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（慢性流涎）	
	<p>実施期間：承認取得後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
	<p>【目的】 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施放手技に関する十分な知識・経験のある医師による使用を通じて本剤の適正使用を推進し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤を使用予定の医師は、本剤 WEB 講習（随時）、本剤講習会（随時）又は本剤オンライン講習会（随時）を受講後、本剤の登録医とする。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告、再審査申請資料作成時に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には追加の措置の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</p>
流通管理	
	<p>【目的】 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施放手技に関する十分な知識・経験のある医師による使用を通じて本剤の適正使用を推進し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の使用に際して医師等に、「ゼオマイン筋注用適正使用のためのフロー」を参照しつつ、事前に本剤患者登録票等を用いた患者登録を依頼する。 ・ 患者登録が、本剤の登録医からの登録であることを確認する。 ・ 卸の協力を得て、医療機関より本剤の初回発注を受領したら、本剤の登録医からの発注であることを確認した上で医療機関へ納入を行う。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告、再審査申請資料作成時に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には追加の措置の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</p>

失活・廃棄の管理

【目的】

本剤使用後に失活・廃棄を確実にいき、本剤の薬剤管理を適正に行うことにより安全性の確保を図るため。

【具体的な方法】

本剤の納入医療機関に対し、失活・廃棄の記録（「ゼオマイン筋注用管理記録簿」）を依頼し、その記録を回収又は確認し、実施状況を確認する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告各時点において、失活・廃棄の記録状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、実施方法の変更等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

医療従事者向け資材の作成、配布

【安全性検討事項】

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、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、転倒

【目的】

本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報及び用法・用量遵守の重要性に関する情報を提供する。

【具体的な方法】

以下の資材を本剤 WEB 講習（随時）、本剤講習会（随時）又は本剤オンライン講習会（随時）において、使用・配布する。

- ・ 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

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告、再審査申請資料作成時に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

患者向け資材の作成、配布

【安全性検討事項】

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、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、転倒

【目的】

本剤でよくみられる副作用、副作用発現時の対処法等の情報を提供することにより、副作用の早期発見や本剤の適正使用について理解を促すため。

【具体的な方法】

以下の資材を医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼するとともに、企業の医療関係者向けホームページに掲載する。

- ・ 上肢痙縮・下肢痙縮、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

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告、再審査申請資料作成時に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 （上肢痙縮）	該当せず	販売開始から6 ヵ月後	終了	作成済み（2021 年7月提出）
市販直後調査 （下肢痙縮）	該当せず	承認取得から6 ヵ月後	終了	作成済み（2022 年2月提出）
<u>市販直後調査 （慢性流涎）</u>	<u>該当せず</u>	<u>承認取得から6 ヵ月後</u>	<u>計画中</u>	<u>調査終了から2 ヵ月以内</u>
特定使用成績調査 （上肢痙縮又は下 肢痙縮）	940 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 総括報告書作成時 ・ 再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 総括報告書作成時 ・ 再審査申請時
特定使用成績調査 （上肢痙縮及び下 肢痙縮）	340 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 総括報告書作成時 ・ 再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 総括報告書作成時 ・ 再審査申請時
<u>特定使用成績調査 （慢性流涎）</u>	<u>290 例</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>総括報告書作成時</u> ・ <u>再審査申請時</u> 	<u>計画中</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>総括報告書作成時</u> ・ <u>再審査申請時</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
専門的知識・経験のある 医師による使用の確保	安全性定期報告時、再審査申請 時	実施中
流通管理	安全性定期報告時、再審査申請 時	実施中
失活・廃棄の管理	安全性定期報告時、再審査申請 時	実施中
医療従事者向け資材の作 成、配布	安全性定期報告時、再審査申請 時	実施中
患者向け資材の作成、配 布	安全性定期報告時、再審査申請 時	実施中
市販直後調査による情報 提供（上肢痙縮）	実施期間：販売開始から6ヵ月 間	終了
市販直後調査による情報 提供（下肢痙縮）	実施期間：承認取得から6ヵ月 間	終了
市販直後調査による情報 提供（慢性流涎）	実施期間：承認取得から6ヵ月 間	適応追加承認時から実施予定