ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

2.2　緒言

痙縮は、腱反射亢進を伴った筋緊張の速度依存的な増加を特徴としており、伸張反射（伸展反射）の興奮性亢進の結果として生じる上位運動ニューロン症候群の一症候である。上位運動ニューロン症候群は筋の活動亢進を特徴としており、これにより痙攣及びその他の活発な不随意筋収縮に至ることや、これと同時に自発的運動の障害又は消失に至ることがある。

痙縮の主な症状としては、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、及び知覚障害などがあげられる。痙縮が高度になると、クローヌスや折り畳みナイフ現象を示す。

痙縮の原因は、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患などが原因疾患となるが、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一症候である。脳卒中は痙縮の主要な原因である。ほとんどの脳卒中患者は歩行能力を回復するが、約半数の患者が上肢機能に長期的な制限を経験する。肘の屈曲や手関節の屈曲などの典型的な姿勢パターンを伴う臨床的な運動機能障害が高頻度に認められ、更衣の困難さ、衛生状態の悪化、随意運動の妨げを引き起こすと共に、筋肉のスパズムによる疼痛や不眠の原因となり、日常生活動作の妨げとなっている。

本邦における痙縮の治療法としては、理学療法や作業療法、装具療法、物理療法、電気刺激療法、脳神経外科的治療、整形外科的治療の他に、薬剤を用いた治療として経口抗痙縮薬による治療、バクロフェン髄腔内投与、ブロック療法などがある。本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」では、痙縮に対するリハビリテーションとして、ボツリヌス毒素製剤による療法の推奨グレードはグレード A とされており、ボツリヌス毒素製剤による治療の目指すところは、日常生活動作の改善であり、歩行機能の改善、介護負担の軽減、関節可動域制限や変形の改善、痛みの緩和などである。

NT 201（商品名：ゼオマイン）は、ドイツの Merz Pharmaceutical GmbH（以下、Merz 社）が製造している A 型ボツリヌス毒素（一般名：インコボツリヌストキシン A）の注射剤（凍結乾燥製剤）である。NT 201 の有効成分である NT 101 原薬は、嫌気性細菌である A 型ボツリヌス菌（Clostridium botulinum）の培養により製造された 100 kDa の重鎖と 50 kDa の軽鎖がジスルフィド結合によって共有結合した A 型ボツリヌス毒素であり、精製の過程で細菌由来の複合タンパク質を除去された純粋な A 型ボツリヌス毒素である。

A 型ボツリヌス毒素は末梢コリン作動性神経終末に作用し、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより、随意筋の筋力を弱め、筋緊張状態を緩和し、その効果は 2～5 ヵ月間継続する。この作用機序が、痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣、及び眉間の表情皺といった局所ジストニアと呼ばれる病理学的に筋緊張亢進を伴う疾患に有効な治療効果を発揮している。

海外では、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。2020 年 1 月 31 日現在、NT 201 は「上肢痙縮」の適応で、欧州及び米国を含む 73 ヵ国で承認されている。NT 201 の上肢痙縮に対する効能・効果は、欧州では、2009 年 11 月 10 日に「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後一変申請がなされ、2017 年 9 月 1 日に「上肢痙縮」に適応拡大された。米国では、2015 年 12 月 22 日に「上肢痙縮」の適応で承認された。

国内では、NT 201 の上肢痙縮に対する有効性は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、Merz 社が本邦で実施した国内 3099 試験を評価資料とし、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に海外で実施した 2 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験）、上肢痙縮患者（脳卒中以外の疾患が原因の患者も含む）を対象に海外で実施した 1 試験（海外 0607 試験）、並びに上肢及び下肢痙縮患者（脳卒中以外の疾患が原因の患者も含む）を対象に海外で実施した 1 試験（海外 3053 試験）を参考資料として提出する。

国内 3099 試験成績により、日本人の脳卒中後上肢痙縮患者に対する NT 201 400 U の有効性と安全性が確認された。国内 3099 試験の結果は、参考資料として添付した海外での臨床試験結果によっても支持されており、脳卒中以外の原因疾患に基づく上肢痙縮に対しても海外試験で有効性と安全性が確認された。

帝人ファーマ株式会社は、2017 年[redacted]月に Merz 社より NT 201 の本邦における共同開発・独占販売権を取得し、以下の内容で NT 201 の製造販売承認申請を行う。

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
申請品目	販売名：ゼオマイン®筋注用　50 単位／100 単位／200 単位 一般名：インコボツリヌストキシン A
効能・効果（案）	上肢痙縮
用法・用量（案）	通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋[注)]に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は通常 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。 注）緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等