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

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

目次

2.2.1 緒言 4
2.2.2 参考文献 6

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
GICS	Global impression of change scale	全般印象度の変化スケール
Merz	Merz Pharma GmbH & Co. KGaA	Merz 社
NT 201	NT 201	被験薬の識別記号 インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む注射剤
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量
XEOMIN®	XEOMIN® 100 units powder for solution for injection XEOMIN® (incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use	インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む注射剤の海外での販売名の総称

2.2.1　緒言

慢性流涎は、嚥下する唾液の量に比して分泌される唾液の量が過多となることで、慢性的に口腔からよだれが流れ出る疾患である。慢性流涎は神経系疾患、唾液の分泌過剰、感覚機能障害、又は解剖学的機能不全（不正咬合など）によって引き起こされる[1)]。特に神経系疾患による慢性流涎が多く、原因となる神経系疾患としては、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）、筋ジストロフィーなどが知られている[1)~6)]。唾液の分泌過剰には、口腔感染症などの炎症や薬剤（抗精神病薬、抗けいれん薬など）による副作用が知られている[1)]。

慢性流涎は患者本人及びその介護者に対して種々の負の影響を与えている。慢性流涎患者は、恥ずかしさによる社会的孤立、衛生上の問題（悪臭、衣服・周辺機器への付着）、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の難しさに苦しんでいる[2)、7)~10)]。また、介護者は、流涎に起因して、介護負担の増加、不安やうつにより介護者自身の生活の質の低下に苦しんでいる[10)]。

海外では、慢性流涎の治療選択肢として、外科的治療、運動療法（口腔運動療法、聴覚刺激音で嚥下するように行動を修正する療法、口腔顔面協調訓練療法）、放射線療法、及び薬物療法がある[1)、11)、12)]。薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤及びコリン作動性ムスカリン受容体拮抗薬（以下、抗コリン薬）がある。

ボツリヌス毒素は末梢のコリン作動性神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害し、唾液腺での水及び電解質の分泌を抑制することで、慢性流涎患者に対して唾液分泌の抑制効果を示すと考えられる[13)~15)]。2019 年に発行されたドイツの流涎に関する National German Guideline（S2k）[11)] では、唾液量を減少させるための有効かつ安全な治療選択肢として、ボツリヌス毒素を大唾液腺（耳下腺及び顎下腺）に投与することが推奨されており、特に、パーキンソン病やその他の神経系疾患では、併用薬との相互作用が少ないため、第一選択薬として推奨されている。抗コリン薬については、グリコピロニウム臭化物、アトロピン、及びスコポラミンなどが慢性流涎の治療に使用されているが、全身性の副作用［排尿困難又は尿閉、口渇、視覚障害、便秘、頻脈・動悸・不整脈、中枢神経系障害（血液脳関門を通過する薬剤の場合）など］があり、高齢者では忍容性に乏しいとされている[16)、17)]。

本邦では、慢性流涎治療として、海外と同様に、外科的治療、運動療法、及び薬物療法がある。薬物療法としてはボツリヌス毒素製剤や抗コリン薬等が用いられているが、本邦では慢性流涎を効能・効果として承認されている医薬品はなく、いずれも適応外使用である。日本神経治療学会作成の治療指針には、唾液分泌過多に対するボツリヌス毒素製剤の推奨度はグレード B と示されている[3)]。

A 型ボツリヌス毒素製剤である NT 201 は、唾液腺内投与により慢性流涎患者の唾液分泌を局所的に抑制することが可能であるため、抗コリン薬のように全身性の副作用を懸念することなく、流涎症状を改善することができると考える。慢性流涎はパーキンソン病、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、ALS などの神経系疾患、薬剤性の副作用などによる唾液の過剰分泌など様々な原因で起こ

るが、NT 201 は唾液腺からの唾液分泌を抑制するというシンプルな作用機序であり、原因疾患を限定しない広範な慢性流涎患者に対して流涎症状を改善することができる。

NT 201 は 1 回の投与で約 4 ヵ月有効性が持続することから、患者の来院の負担を増加させることなく治療することができる。また、NT 201 は A 型ボツリヌス毒素製剤であるが、天然の A 型ボツリヌス毒素から複合たん白質を除去した毒素本体を含有する製剤であり、低抗原性のため中和抗体が発現しにくいという特徴を有している。このため中和抗体によって有効性が減弱することなく長期間使用しやすいことが期待される。

本邦では、慢性流涎に対する保険適応薬がないため、NT 201 が適応を取得すると本邦で初めての慢性流涎治療薬となる。また、ボツリヌス毒素製剤は慢性流涎に対する有効かつ安全な治療選択肢として国内外のガイドラインで推奨されており、さらに、NT 201 が海外で既に承認され販売されている状況で、ドイツ及び英国のガイドラインでは XEOMIN®が慢性流涎の第一選択薬とされていることを踏まえると、NT 201 は本邦においても慢性流涎治療の第一選択として位置付けられると考える。

NT 201 は、ドイツの Merz Pharma GmbH & Co. KGaA が製造し、「XEOMIN®」として海外で販売している A 型ボツリヌス毒素製剤である。慢性流涎に対しては、成人の様々な神経障害により発症する、慢性的で問題となる流涎患者を対象とした第 III 相試験（海外 3090 試験）の結果に基づき、米国では 2018 年 7 月に、欧州では 2019 年 5 月に承認された。さらに、米国では、2020 年 12 月に小児の慢性流涎への適応追加が承認された。

本邦では、帝人ファーマ株式会社が、販売名「ゼオマイン®筋注用 50 単位、100 単位、200 単位」として、上肢痙縮（2020 年 6 月承認）及び下肢痙縮（2021 年 6 月承認）に対する効能・効果で承認を取得した。

今回、海外での承認申請に用いられたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 3090 試験と、本邦で実施した非盲検非対照単一用量第 III 相試験（国内 301 試験）の 2 試験から成る臨床データパッケージにより、製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。

本承認申請の評価資料である海外 3090 試験で、NT 201 100U の有効性が検証された。国内 301 試験でも 100U の投与量での有効性と安全性を確認した。また国内 301 試験では、海外 3090 試験で対象としなかった、より広範な慢性流涎患者にも NT 201 を投与し、流涎症状の改善を認めた。

以上より、本邦において、原因疾患を限定しない幅広い疾患を原因とする慢性流涎患者に対して、NT 201 の有効性及び忍容性を確認できたため、以下の内容で NT 201 の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
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）	慢性流涎
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。

2.2.2　参考文献

1）Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. Am Fam Physician. 2004;69(11):2628-34.

2）Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH; Cereral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.

3）日本神経治療学会. 標準的神経治療ボツリヌス治療. 神経治療. 2013;30(4):473-94.

4）Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, Mir P. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. Neurol Sci. 2015;36(2):275-9.

5）Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-21.

6）Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. Front Neurol. 2020;11:513.

7）Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. Parkinsonism and Related Disorders. 2014;20(11):1109-18.

8）Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson C 4th, et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(7):475-7.

9）Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2023;9:100223.

10）Ozdilek B, Gunal DI. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):478-83.

11）Steffen A, Jost W, Bäumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, Groß M, et.al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. J Neural Transm (Vienna). 2019;126(7):853-62.

12）Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(1):48-57.

13）Shan XF, Xu H, Cai ZG, Wu LL, Yu GY. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland. Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-23.

14）Xu H, Shan XF, Cong X, Yang NY, Wu LL, Yu GY, et al. Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands. J Dent Res. 2015;94(10):1454-62.

15）Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. Neurol Ther. 2019;8(2):273-88.

16）Dand P, Sakel M. The management of drooling in motor neurone disease. Int J Palliat Nurs. 2010;16(11):560-4.

17）Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. Toxins (Basel). 2013;5(5):1010-31.