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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 4
2.6.4.2.1　A 型ボツリヌス毒素の分析法 4
2.6.4.2.2　ウサギ血清中抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の分析法 5
2.6.4.3　吸収 5
2.6.4.4　分布 6
2.6.4.4.1　A 型ボツリヌス毒素の分布に関する知見 6
2.6.4.4.2　A 型ボツリヌス毒素製剤の分布に関する知見 7
2.6.4.4.3　胎盤・胎児移行性 7
2.6.4.5　代謝 7
2.6.4.6　排泄 8
2.6.4.6.1　A 型ボツリヌス毒素の排泄に関する知見 8
2.6.4.6.2　乳汁中排泄 8
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 8
2.6.4.9　考察及び結論 8
2.6.4.10　参考文献 9
2.6.4.11　付録 10

略号一覧表

略号	英名	日本語・定義
CD-1	－	マウスの系統名
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫測定法
^{125}I	Iodine-125	ヨウ素の放射性同位体
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LD_{50}	Lethal Dose, 50 %	50 %致死量
LDU	Lethal Dose Unit	致死量単位。A 型ボツリヌス毒素をマウスに単回腹腔内投与したときの LD_{50} を 1 単位とする。
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule	神経細胞接着因子
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
pH	Potential of Hydrogen	水素イオン指数
SD	Sprague-Dawley	ラットの系統名
U	Unit	単位。A 型ボツリヌス毒素をマウスに単回腹腔内投与したときの LD_{50} を 1 単位とする。1 U は 1 LDU と同義。

略号一覧表（製剤・有効成分）

略号	英名	日本語・定義
Botox®	Botox® for Injection	ボトックス® 複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素［一般名：A 型ボツリヌス毒素（JAN）］を有効成分とする注射剤 （製造販売元：グラクソ・スミスクライン㈱　他）
Dysport®	Dysport® for Injection	複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素［一般名：abobotulinumtoxinA（USAN）］を有効成分とする注射剤 （製造販売元：Ipsen 他）
NT 101	IncobotulinumtoxinA	XEOMIN®の有効成分 複合タンパク質を含まない 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（JAN）
NT 201, XEOMIN®	XEOMIN 50 units for Intramuscular injection XEOMIN 100 units for Intramuscular injection XEOMIN 200 units for Intramuscular injection	インコボツリヌストキシン A を有効成分とする注射剤 NT201 は XEOMIN®の治験成分記号 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

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

NT 201 の有効成分である NT 101 は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素（神経毒素、約 150 kDa）であり、生物活性の高い物質である。そのため、薬物動態評価に使用できる NT 101 の最大用量は、サルでの反復筋肉内投与毒性試験の NOAEL である 12 LDU/kg（[redacted] pg/kg）とごく微量となる。生体試料中の NT 101 を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難なため薬物動態試験は実施せず、A 型ボツリヌス毒素の文献情報や毒性試験における生物活性に基づいて NT 101 の体内動態を考察すると共に、本邦又は海外で上市されているボトックス®（約 900 kDa）や Dysport®といった複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素（複合体毒素）との薬物動態学的観点からの比較を行った。

神経毒素及び複合体毒素の ^{125}I 標識体を用いた組織分布試験や上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤を用いた拡散性評価試験などの結果から、NT 201 の筋肉内投与後の薬物動態特性は、本邦及び海外で上市されているボトックス®と同様と考えられた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　A 型ボツリヌス毒素の分析法

NT 201 の有効成分である NT 101 は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素（神経毒素、約 150 kDa）であり、生物活性の高い物質である。そのため、薬物動態評価に用いることができる NT 101 の最大用量は、サルでの反復筋肉内投与毒性試験の NOAEL である 12 LDU/kg（[redacted] pg/kg）とごく微量となる。このため、生体試料中の NT 101 を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難であると判断し、マウスを用いた in vivo のバイオアッセイで A 型ボツリヌス毒素の生物活性を測定し、NT 101 の体内動態を考察するための指標とした。

（1）マウス LD_{50} バイオアッセイ

本分析法は、マウスに A 型ボツリヌス毒素を投与したときの 50 %致死量（LD_{50}）から生物活性を評価する in vivo のバイオアッセイであり、特に腹腔内投与したときの LD_{50}[1)] は、本邦又は海外で上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤［ボトックス®（約 900 kDa）及び Dysport®：複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素（複合体毒素）］の評価やボツリヌス症の診断に用いられる標準的な生物活性指標となっている。A 型ボツリヌス毒素の生物活性の 1 単位（1 U 又は 1 LDU）は、マウスに単回腹腔内注射したときの LD_{50} として定義される。本分析法は、マウスでの単回投与毒性試験（筋肉内投与［2.6.6.2.1 項］、経口投与［2.6.6.2.2 項］［2.6.6.2.3 項］、静脈内投与［2.6.6.2.4 項］及び腹腔内投与［2.6.6.2.5 項］［2.6.6.2.6 項］）における A 型ボツリヌス毒素の生物活性の評価に適用した。

（2）マウス後肢麻痺検査

本分析法は、Pearce らの方法[2)] を応用して、マウスの後肢腓腹筋に A 型ボツリヌス毒素を筋

肉内投与したときの筋麻痺スコア[3]を生物活性の指標とした用量反応関係から、異なるA型ボツリヌス毒素製剤の用量と生物活性の関係性を評価する非致死性のin vivoのバイオアッセイである。本分析法は、マウスでの反復筋肉内投与毒性試験［2.6.6.3.1.1項］におけるA型ボツリヌス毒素製剤の生物活性の比較に適用した。

2.6.4.2.2　ウサギ血清中抗A型ボツリヌス毒素抗体の分析法

抗A型ボツリヌス毒素抗体の測定は、Göschelらの分析法[4]に基づいて段階的に評価した。最初に、全てのウサギ血清検体について酵素結合免疫測定法（ELISA）による抗A型ボツリヌス毒素抗体分析を実施し、カットポイントを超えた検体を抗A型ボツリヌス毒素抗体陽性と判定した。次に、抗体陽性検体についてex vivoのマウス片側横隔膜アッセイにより中和活性を評価した。これらの方法はウサギでの反復皮内投与毒性試験におけるA型ボツリヌス毒素製剤の免疫原性評価に適用した［2.6.6.8.1項］［2.6.6.8.2項］。

（1）ELISAによる抗A型ボツリヌス毒素抗体分析法

本分析法では、マイクロプレートに固相化したA型ボツリヌス毒素に血清試料を反応させ、その後ペルオキシダーゼ標識した[redacted]を添加して反応させた。検出は、発色基質として*o*-フェニレンジアミンを用いた吸光度測定により行った。抗A型ボツリヌス毒素抗体の陽性判定は、本分析法の適用試験の中で規定したカットポイントに基づいて行った。各分析単位の妥当性は、陽性対照抗体として[redacted]を用いて確認した。

（2）マウス片側横隔膜アッセイによる中和抗体分析法

本分析法は、マウスの横隔膜（筋組織）の筋収縮強度に対するA型ボツリヌス毒素の減弱作用に基づいたex vivoのバイオアッセイである。本分析法では、まずマウスから摘出した横隔神経が付随する片側横隔膜をクレブス・リンゲル液に浸し、横隔神経を介して片側横隔膜を持続的に刺激し、筋収縮状態（筋収縮強度は一定）を維持した。その後、一定量のA型ボツリヌス毒素と血清試料（前処理としてバッファー交換した血清試料）を含んだクレブス・リンゲル液に置換して反応させ、筋収縮強度を経時的に測定した。A型ボツリヌス毒素の生物活性によって筋収縮強度が初期値の50％までに低減するのに要した時間（麻痺時間）を求め、この麻痺時間を抗A型ボツリヌス毒素抗体の中和活性を評価するための指標とした。麻痺時間は、血清試料中のA型ボツリヌス毒素中和抗体の濃度に依存して延長される。中和抗体の陽性判定は、本分析法の適用試験の中で規定したカットポイント又は中和抗体価に基づいて行った。各分析単位の妥当性は、陽性対照抗体として中和活性を有する[redacted]を用いて確認した。

2.6.4.3　吸収

NT 101の筋肉内投与時の吸収に関する特性は、2.6.4.4項にて記載した。また、NT 101の安全取扱いの観点から経口投与時の吸収特性も考察した。LD_{50}は、A型ボツリヌス毒素の全身暴露を介

した生物活性の指標となるため、A 型ボツリヌス毒素の生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）を反映する指標と考えられる。そこで、マウスに NT 201 を静脈内投与したときの LD_{50} 及び NT 101 を経口投与したときの LD_{50} の比較から経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを間接的に評価した。

CD-1 系雄性マウスに NT 201 を 9、20、30、45 及び 68 LDU/kg の用量で単回静脈内投与（各用量 10 例）したとき、LD_{50} は約 50 LDU/kg となり、これは 20 g のマウス 1 匹当たりの 1 LDU（1 LDU/animal）に相当した［2.6.6.2.4 項］。また、CD-1 系雄性マウスに NT 101 を 100、1000、10000 及び 100000 LDU/animal（約 5000、50000、500000 及び 5000000 LDU/kg）の用量で単回経口投与（各用量 10 例）したとき、LD_{50} は約 100000 LDU/animal であった［2.6.6.2.2 項］［2.6.6.2.3 項］。

単回静脈内投与時の LD_{50} に対する単回経口投与時の LD_{50} の比率から、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 0.001 %と推測された。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが低値を示した要因として、神経毒素の消化液中での保護や消化管吸収の促進にかかわる複合タンパク質[5]を NT 101 は有していないことが考えられた。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　A 型ボツリヌス毒素の分布に関する知見

^{125}I 標識した A 型ボツリヌス毒素の神経毒素（約 150 kDa：約 50 kDa の軽鎖と約 100 kDa の重鎖の 2 本鎖構造）を 0.5～28 nM の濃度でマウスから摘出した片側横隔膜とクレブス・リンゲル液中で反応させ、その組織切片を電子顕微鏡オートラジオグラフィーで解析した結果、^{125}I 標識した神経毒素を 0.5 nM で反応させた場合でも神経筋接合部の運動神経（コリン作動性神経）の神経終末に放射能が検出された。また、この神経終末の放射能は、シナプス前膜の膜上だけでなく神経終末内にも認められたが、過剰量の A 型ボツリヌス毒素の重鎖を添加したときには検出されなかった。これより、A 型ボツリヌス毒素は重鎖を介して神経筋接合部のコリン作動性神経細胞のシナプス前膜に高い親和性で結合し、不可逆的に取り込まれた。また、A 型ボツリヌス毒素の特異的な結合は、シュワン細胞及びアドレナリン作動性神経細胞並びに筋肉、血管、結合組織及びミエリン鞘では認められなかった[6) 7) 8)]。

SD 系雄性ラットの左腓腹筋に、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素（神経毒素、約 150 kDa）又は複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素（複合体毒素、約 900 kDa）の各 ^{125}I 標識体をそれぞれ約 344 U/animal（約 880～1210 U/kg）又は約 70 U/animal（約 180～250 U/kg）の用量で単回筋肉内投与（各時点 3 例）し、摘出した各組織中の放射能濃度をガンマカウンターで測定して各 ^{125}I 標識体の組織中総放射能分布率を評価した。その結果、神経毒素及び複合体毒素のいずれの ^{125}I 標識体についても、投与 0.5 時間後では投与総放射能の大部分（神経毒素：66.6 %、複合体毒素：68.7 %）が投与筋に留まり、その後経時的に減少し、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.5 %及び 1.8 %まで減少した。血漿中の総放射能分布率は、神経毒素では投与 6 時間後に 3.9 %、複合体毒素では投与 2 時間後に 3.3 %と最大となり、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.4 %及び 0.6 %まで低下した。遊離 ^{125}I の集積組織である甲状腺の総放射能分布率は、神経毒素では投与 24 時間後に 13.7%、複合体毒素では投与 48 時間後に 11.3%と最大であった。また、遊離 ^{125}I の移行性が高い組

織である皮膚の総放射能分布率は、神経毒素と複合体毒素のいずれも投与 6 時間後に最大であり、それぞれ 25.4%と 18.0%であった。非投与側の筋肉、坐骨神経、脳、肺、消化管、消化管内容物、肝臓及び腎臓における総放射能分布率はわずかであり、組織中放射能の多くは ^{125}I 含有ペプチドや遊離 ^{125}I などの低分子代謝物に由来することが示唆された。また、投与筋、血漿及び各組織での総放射能分布率、並びにその経時的変化は、複合タンパク質の有無にかかわらず同様であった[9)]。

複合体毒素（約 900 kDa）は、pH 6.5 以上の条件下で神経毒素（約 150 kDa）と複合タンパク質に解離し、特に pH 6.9 以上の条件下ではその大部分（約 80 %以上）が速やかに解離する（半減期：1 分未満）ことが in vitro 実験で示されており、生理的 pH 条件下での神経毒素の拡散は複合タンパク質の有無に影響されないことが示唆された[10)]。

2.6.4.4.2　A 型ボツリヌス毒素製剤の分布に関する知見

CD-1 系雄性マウスの前脛骨筋に NT 201、ボトックス®又は Dysport®をそれぞれ 0.25、0.25 又は 1.0 U/animal（8.3、8.3 又は 33.3 U/kg）の投与量で単回筋肉内投与（各時点 8 例）し、A 型ボツリヌス毒素による除神経によって筋線維膜に発現する神経細胞接着因子（NCAM）を免疫組織化学的検査及びウエスタンブロット法で解析した結果、投与した前脛骨筋での NCAM の発現量及び経時的変化は 3 製剤間で有意な差は認められなかった。また、投与筋の周辺筋肉（腓腹筋及び大腿四頭筋）でも NCAM はわずかに認められたが、その発現量及び経時的変化も 3 製剤間で同様であった。この結果から、神経毒素である NT 201 と複合体毒素であるボトックス®及び Dysport®の投与筋から周辺筋肉への拡散に有意な差は認められなかった[11)]。

CD-1 系雄性マウスの右腓腹筋に NT 201、ボトックス®又は Dysport®をそれぞれ 0.262 ~ 0.641、0.262 ~ 0.641 又は 0.640 ~ 1.562 LDU/animal（約 13~32、13~32 又は 32~78 U/kg）の用量で反復筋肉内投与（6 及び 13 週間間隔で計 3 回、各用量 10 例）したとき、用量と麻痺スコアの用量反応性は NT 201 とボトックス®とで同様であった。また、A 型ボツリヌス毒素の全身暴露の代替指標となる体重減少は、3 製剤間で同程度であった［2.6.6.3.1.1 項］。

2.6.4.4.3　胎盤・胎児移行性

ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（薬食審査発 0323 第 1 号）」の「高分子量のタンパク質（> 5,000 D）は、単純拡散では胎盤を通過しない。」との記載から、高分子量（約 150 kDa）である NT 101 が単純拡散によって胎盤を通過する可能性は低いと考えられた。加えて、無毒性条件下で生体試料中のごく微量の NT 101 を定量するには測定上の限界があることを考慮し［2.6.4.2.1 項］、胎盤・胎児移行性試験は実施しなかった。

2.6.4.5　代謝

ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（薬食審査発 0323 第 1 号）」の「バイオ医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施さ

れる従来の生体内変化を調べる試験は必要ない。」との記載を踏まえて、天然型アミノ酸により構成される NT 101 の代謝に関する検討は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　A 型ボツリヌス毒素の排泄に関する知見

ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（薬食審査発 0323 第 1 号)」の「物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有益な情報は得られない。」との記載を踏まえて、NT 101 の排泄に関する検討は実施しなかった。

なお、SD 系雄性ラットの左腓腹筋に ^{125}I 標識した神経毒素を約 344 U/animal（約 880 ~ 1210 U/kg）の用量で単回筋肉内投与（各時点 3 例）したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中への累積総放射能排泄率はそれぞれ約 72.0 % of dose 及び約 0.8 % of dose であったことから、筋肉内投与された神経毒素は、他の生体内タンパク質と同様に小さなペプチドや各アミノ酸などへ代謝分解された後、主に尿中に排泄されると考えられた [9)]。

2.6.4.6.2　乳汁中排泄

高分子量のタンパク質の乳汁中への排泄は制限されることが報告されている [12)]。加えて、無毒性条件下で生体試料中のごく微量の NT 101 を定量するには測定上の限界があることを考慮し［2.6.4.2.1 項］、乳汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

タンパク質は、チトクローム P450（CYP）に依存しない生化学的な経路により小さなペプチドや各アミノ酸へ代謝分解されることから、NT 101 が CYP などの薬物代謝酵素で代謝される薬物と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。したがって、薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

NT 201 の有効成分である NT 101 は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素（神経毒素、約 150 kDa）であり、軽鎖と重鎖の 2 本鎖構造を有した生物活性の高い物質である。そのため、薬物動態評価に使用できる NT 101 の最大用量は、サルでの反復筋肉内投与毒性試験の NOAEL である 12 LDU/kg（[redacted] pg/kg）とごく微量となる。生体試料中の NT 101 を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難なため薬物動態試験は実施せず、A 型ボツリヌス毒素の文献情報や毒性試験での生物活性に基づいて NT 101 の体内動態を考察すると共に、本邦又は海外で上市さ

れているボトックス®（約 900 kDa）や Dysport®といった複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素（複合体毒素）との薬物動態学的観点からの比較を行った。

NT 101 又は NT 201 をマウスに単回投与した毒性試験の LD_{50} から間接的に評価した NT 101 の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 0.001 %であり、NT 101 の経口吸収性は低いと推測された。この要因としては、NT 101 は神経毒素の消化液中での保護や消化管吸収の促進にかかわる複合タンパク質を有さないことが考えられた。

^{125}I 標識した神経毒素をマウスの片側横隔膜と反応させた ex vivo 実験の結果から、NT 101 は重鎖を介して神経筋接合部のコリン作動性神経細胞のシナプス前膜に特異的にかつ高い親和性で結合し、不可逆的に取り込まれると考えられた。また、^{125}I 標識した神経毒素（約 150 kDa）又は ^{125}I 標識した複合体毒素（約 900 kDa）をそれぞれラットに単回筋肉内投与したときの組織中総放射能分布率から、NT 101 の投与筋から全身循環血液及び脳を含む他組織への移行性は低く、各組織中分布率及びその経時的変化は複合体毒素と同程度と考えられた。

NT 101 は天然型アミノ酸で構成されているため、生体内タンパク質の異化過程と同様に小さなペプチドや各アミノ酸などへ代謝分解された後、主に尿中に排泄されると考えられた。

A 型ボツリヌス毒素製剤の比較として、NT 201、ボトックス®又は Dysport®をそれぞれマウスに単回筋肉内投与したときの神経細胞接着因子（NCAM）の発現量の変化から、NT 201 の投与筋から周辺筋肉への拡散は、ボトックス®及び Dysport®と有意な差は認められなかった。また、NT 201、ボトックス®又は Dysport®をそれぞれマウスに反復筋肉内投与した毒性試験の結果から、NT 201 の用量反応性はボトックス®と同様であり、全身への移行性は 3 製剤間で同程度と考えられた。NT 201 とボトックス®の分布特性が同様となる要因として、ボトックス®や Dysport®のような複合体毒素は pH 6.9 以上の条件下でその大部分が神経毒素と複合タンパク質に速やかに解離することが報告されている。すなわち、正常時の筋肉の生理的 pH 条件下では製剤にかかわらず、神経毒素としての構造・物理的化学的性質が類似しているためと推察された。

以上のとおり、NT 201 の筋肉内投与後の薬物動態特性は、本邦及び海外で上市されているボトックス®と同様と考えられた。

2.6.4.10　参考文献

1）Schantz EJ, Kautter DA. Microbiological Methods. Standardized assay for Clostridium botulinum toxins. J Assoc Off Anal Chem. 1978;61(1):96-99.

2）Pearce LB, Borodic GE, Johnson EA, First ER, MacCallum R. The median paralysis unit: a more pharmacologically relevant unit of biologic activity for botulinum toxin. Toxicon. 1995 Feb;33(2):217-27.

3）Sugiyama H, Brenner SL, Dasgupta BR. Detection of Clostridium botulinum toxin by local paralysis elicited with intramuscular challenge. Appl Microbiol. 1975 Sep;30(3):420-3.

4）Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences. Exp Neurol. 1997 Sep;147(1):96-102.

5）Fujinaga Y, Sugawara Y, Matsumura T. Uptake of botulinum neurotoxin in the intestine. Curr Top Microbiol Immunol. 2013;364:45-59.
6）Dolly JO, Black J, Williams RS, Melling J. Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. Nature. 1984 Feb 2-8;307(5950):457-60.
7）Black JD, Dolly JO. Interaction of ^{125}I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):521-34.
8）Black JD, Dolly JO. Interaction of ^{125}I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):535-44.
9）Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, de Paiva A, Houchen TL, Chasseaud LF, et al. Intramuscular injection of ^{125}I-botulinum neurotoxin-complex versus ^{125}I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. Toxicon. 2003 Oct;42(5):461-9.
10）Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. Toxicon. 2011 Mar 15;57(4):555-65.
11）Carli L, Montecucco C, Rossetto O. Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mouse leg. Muscle Nerve. 2009 Sep;40(3):374-80.
12）Breitzka RL, Sandritter TL, Hatzopoulos FK. Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant. J Hum Lact. 1997 Jun;13(2):155-8.

2.6.4.11　付録

該当事項なし。

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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験の概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　分析法及びバリデーション試験 3
2.6.5.2　薬物動態試験：吸収 3
2.6.5.3　薬物動態試験：分布 3
2.6.5.4　薬物動態試験：代謝 3
2.6.5.5　薬物動態試験：排泄 3
2.6.5.6　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 3
2.6.5.7　薬物動態試験：その他 4

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.4.2.1 項で述べたとおり、生体試料中のごく微量の NT 101 の定量は技術的に困難なため薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.5.1 分析法及びバリデーション試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.2 薬物動態試験：吸収

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.3 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.4 薬物動態試験：代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.7　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施しなかった。