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

2.4　非臨床試験の概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 5
2.4.2.3　安全性薬理試験 5
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.4.1　単回投与毒性試験 5
2.4.4.2　反復投与毒性試験 5
2.4.4.3　遺伝毒性試験 6
2.4.4.4　がん原性試験 6
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 6
2.4.4.6　局所刺激性試験 6
2.4.4.7　その他の毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考資料 7

略号一覧表

略号	英名	日本語・定義
Botox®	Botox® for Injection	ボトックス® 複合たん白質を含む 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(株) 他）
Dysport®	Dysport® for Injection	複合たん白質を含む 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）
L 鎖	Light Chain	軽鎖
LD50	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 LD50 を 1 単位とする。
NT 101	IncobotulinumtoxinA	XEOMIN®の有効成分 複合たん白質を含まない 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	NT 201	被検薬の識別記号 インコボツリヌストキシン A を有効成分とする注射剤
SNAP-25	Synaptosomal-Associated Protein-25	シナプトソーム関連たん白質 25 kDa
U	Unit(s)	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 LD50 を 1 単位とする。1 U は 1 LDU と同義。
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

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

NT 201 は、ドイツの Merz Pharma GmbH & Co. KGaA が製造する A 型ボツリヌス毒素製剤である。本邦ではすでに、「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」を効能・効果として承認されている。

本承認申請は「慢性流涎」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請である。

NT 201 と同じ A 型ボツリヌス毒素製剤であるボトックス®及び Dysport®の有効成分は、神経毒素（A 型ボツリヌス毒素）及び複合たん白質の複合体（複合体毒素）であるが、NT 201 は複合たん白質が除かれた A 型ボツリヌス毒素と添加物である人血清アルブミン及び精製白糖で構成されている [1)]。

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。唾液の分泌は、自律神経系すなわち交感神経及び副交感神経により調節されている。交感神経が興奮すると、アドレナリン作動性神経終末からノルアドレナリンが放出され、たん白質の分泌が促進される。一方、副交感神経が興奮すると、コリン作動性神経終末からアセチルコリンが放出され、水及び電解質の分泌が促進される [2)、3)]。

NT 201 の有効成分である A 型ボツリヌス毒素は、末梢のコリン作動性神経終末で細胞小胞内に取り込まれ、プロテアーゼ活性を持つ毒素の L 鎖（Light chain）部分が細胞質内へ移行して小胞膜たん白質 SNAP-25（Synaptosomal-Associated Protein-25）を切断することで、神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害する [4)、5)]。

A 型ボツリヌス毒素の流涎における改善作用は、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することにより、唾液腺での水及び電解質の分泌を低下させ、唾液分泌を抑制することがメカニズムの 1 つとして報告されている [6)]。非臨床研究においても、このメカニズムを裏付ける複数の報告がある。ウサギ顎下腺に A 型ボツリヌス毒素を投与した報告では、休息時の唾液分泌が抑制され、この時、唾液中のアミラーゼ濃度は増加する一方で電解質濃度は不変であったことから、主に水及び電解質の分泌が抑制されたことが示唆されている [7)]。また、ラット顎下腺への A 型ボツリヌス毒素投与による唾液分泌抑制は、SNAP-25 の分解促進を伴っていることや、ラット耳下腺への投与によりアセチルコリンエステラーゼの発現低下を認めることから、A 型ボツリヌス毒素は、アセチルコリンの放出阻害により、唾液分泌を抑制すると考えられる [8)、9)]。

薬理試験に関して、今回申請する効能・効果の「慢性流涎」に関する本剤の作用機序は、既承認申請時に提出した資料及び、A 型ボツリヌス毒素及び他の A 型ボツリヌス毒素製剤を用いた既存の情報から考察可能と考えたため、今回新たに提出する資料はない。

薬物動態試験に関して、NT 201 の有効成分である NT 101 は、複合たん白質を含まない A 型ボツリヌス毒素であり、生物活性の高い物質である。非臨床試験の投与量はごく微量となるため、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り、薬物動態試験は実施していない。NT 101 の薬物動態については、既承認申請時に A 型ボツリヌス毒素に関する文献情報や NT 201 又は NT 101 の毒性試験における生物活性に基づいて考察し、評価済みである［1.13.1 項 初回承認申請時 CTD 2.6.4 項］。

NT 201 の毒性試験として、ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験の試験成績を提出する。毒性試験については GLP に準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

該当資料なし

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.4.3 薬物動態試験

該当資料なし

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験では、NT 201 の薬理作用である筋弛緩作用に関連する変化、又は自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化がみられた。また、高用量では死亡例もみられた。NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えられた。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験では、すべての NT 201 投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値がみられ、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg/回群では、肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられる死亡がみられ、同例では体重及び摂餌量の顕著な減少を伴っていた。肺への異物混入（誤嚥）は、NT 201 の薬理作用に関連した咽頭／喉頭周囲の筋肉の麻痺によるものと考えられた。10 LDU/kg/回群で認められた変化は、いずれも軽度又は一過性の変化であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本試験条件下、ラットに NT 201

を 26 週間反復顎下腺内投与した場合の無毒性量は 10 LDU/kg/回と考えられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当資料なし

2.4.4.4　がん原性試験

該当資料なし

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.4.4.6　局所刺激性試験

該当資料なし

2.4.4.7　その他の毒性試験

該当資料なし

2.4.5　総括及び結論

薬理試験に関して、今回申請する効能の「慢性流涎」に関する本剤の作用機序は、既承認申請時に提出した資料及び、A 型ボツリヌス毒素及び他の A 型ボツリヌス毒素製剤を用いた既存の情報から考察可能と考えたため、今回新たに提出する資料はない。

薬物動態試験に関して、NT 201 の有効成分である NT 101 は、複合たん白質を含まない A 型ボツリヌス毒素であり、生物活性の高い物質である。非臨床試験の投与量はごく微量となるため、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り、薬物動態試験は実施していない。NT 101 の薬物動態については、既承認申請時に A 型ボツリヌス毒素に関する文献情報や NT 201 又は NT 101 の毒性試験における生物活性に基づいて考察し、評価済みである［1.13.1 項 初回承認申請時 CTD 2.6.4 項］。

NT 201 の毒性試験として、ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験を実施した。

NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えられた。この試験でみられた変化として、NT 201 の薬理作用である筋弛緩作用に関連する変化、又は自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化がみられた。高用量では死亡例もみられた。

ラットに NT 201 を 26 週間反復顎下腺内投与した場合の無毒性量は 10 LDU/kg/回と考えられた。この試験では、すべての NT 201 投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg/回群では、死亡例がみられ、

肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられた。10 LDU/kg/回群で認められた変化は、いずれも軽度又は一過性の変化であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。

2.4.6 参考資料

1）Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. Drugs R D. 2015;15(1):1-9.

2）杉谷　博士. 唾液腺からの水とタンパク質の分泌の仕組み. 歯科学報. 2010;110(6):800-805.

3）谷村　明彦, 東城　庸介. 唾液分泌とシグナルトランスダクション. 日薬理誌. 2006;127(4):249-255.

4）S S Arnon. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 2001;285(8):1059-1070.

5）Jonathan Isaacson. Sialorrhea in Parkinson's Disease. Toxins. 2020;12(11):691.

6）Roongroj Bhidayasiri. Expanding use of botulinum toxin. J Neurol Sci. 2005;235(1-2):1-9.

7）Xiao-Feng Shan. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland. Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-223.

8）H Xu. Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands. J Dent Res. 2015;94(10):1454-1462.

9）M Ellies. The effect of local injection of botulinum toxin A on the parotid gland of the rat: an immunohistochemical and morphometric study. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(11):1251-1256.