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

2.6　非臨床概要

2.6.1　緒言

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6　非臨床試験の概要文 3
2.6.1　緒言 3

2.6　非臨床試験の概要文

2.6.1　緒言

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。

ボツリヌス毒素は、偏性嫌気性有芽胞菌であるボツリヌス菌（Clostridium botulinum）によって産生される神経毒素である [1)]。ボツリヌス菌は芽胞の形で自然界に広く分布し、食品内での増殖により産生された毒素をヒトが摂取することで、ボツリヌス症を引き起こす [2)、3)]。ボツリヌス菌は産生する毒素の抗原性の違いにより、A～G の毒素型に分類される [4)]。すべての型の毒素は、菌体内で神経毒素及び複合たん白質の複合体（複合体毒素）を形成し、菌融解時に放出される。複合体毒素は分子量の違いにより、LL 毒素（分子量 90 万）、L 毒素（分子量 50 万）、M 毒素（分子量 30 万）に分類される。A 型毒素を産生するボツリヌス菌は LL、L 及び M 毒素を産生する。LL 毒素及び L 毒素の複合たん白質は、血球凝集活性を有する。複合たん白質は、神経毒素を胃酸などの消化酵素から保護し、小腸の微絨毛への結合を介して吸収促進作用を示すことから、ボツリヌス毒素が経口毒として作用する際に重要な役割を担っている [4)、5)]。

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 [6)]。A 型ボツリヌス毒素は、A 型ボツリヌス菌によって分子量約 15 万、1296 アミノ酸の単鎖ポリペプチドとして生合成され [7)]、菌体から放出される前に[redacted]により切断され、ジスルフィド結合で架橋された分子量 10 万の H 鎖（Heavy chain）及び 5 万の L 鎖（Light chain）となる（図 2.6.1-1）。H 鎖は、シナプス前膜への結合に関与するカルボキシル末端（Hc）、L 鎖の細胞内移行に関与するアミノ末端（H_N）の二つの機能ドメインを有する [4)、8)]。L 鎖は、神経伝達物質アセチルコリン放出に関与する SNAP-25（Synaptosomal-Associated Protein-25）を切断する亜鉛依存性プロテアーゼ活性を有し、アセチルコリンの放出を阻害する [9)、10)]。

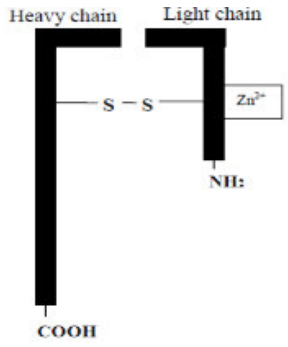


図 2.6.1-1　A 型ボツリヌス毒素の構造

なお、2.6 項における NT 201 の力価は、マウス腹腔内投与によって算出された LD50 を 1 単位と規定した。本文中では「致死量単位：LDU」又は「単位：U」で示し、同義に使用した。

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1　本剤の効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	慢性流涎
用法・用量	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。

参考資料

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

2）Bernard Poulain. Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and Botulinum Neurotoxins So Toxic?. Toxins. 2019;11(1):34.

3）Tohru Ohyama. Structure and Function of Botulinum Toxin. J. Agric. Sci., Tokyo Univ. Agric. 2013;57(4):223-232.

4）小崎　俊司. ボツリヌス毒素の構造と作用. 国立感染症研究所 感染症情報センター病原微生物検出情報. 2008;29:37-38.

5）Y Fujinaga. Identification and characterization of functional subunits of Clostridium botulinum type A progenitor toxin involved in binding to intestinal microvilli and erythrocytes. FEBS Lett. 2000;467(2-3):179-183.

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

7）T Binz. The complete sequence of botulinum neurotoxin type A and comparison with other clostridial neurotoxins. J Biol Chem. 1990 ;265(16):9153-9158.

8）J. Oliver Dolly. Therapeutic and researtch exploitation of botulinum neurotoxins. European Journal of Neurology. 1997;4(suppl 2):S5-S10.

9）Schiavo G. The structure and mode of action of botulinum and tetanus toxins. Academic Press. 1997:295-322.

10）Wolfgang H Jost. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. Neurol Ther. 2019;8(2):273-288.

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

2.6　非臨床概要

2.6.2　薬理試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 4

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
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
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

2.6.2　薬理試験の概要文

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。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剤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。唾液腺は腺房部及び導管部から構成されており、腺房部の腺房細胞にて血漿成分を元に原唾液が作られ、導管部を通る過程で一部の成分が再吸収され、最終的に口腔内へ分泌される唾液となる。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おり、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、ノルアドレナリンが腺房細胞の基底側膜に存在するβ1 アドレナリン受容体に結合し、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、アセチルコリンが腺房細胞の基底側膜に存在する M3 ムスカリン受容体に結合し、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)]。

したがって、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。

参考文献

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.

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

帝人ファーマ株式会社

2.6.3　薬理試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3

2.6.3　薬理試験概要表

該当する試験は実施していない。