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

2.7 臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1　抗 NT 101 抗体分析法（FIA 法） 4
2.7.1.2.2　中和抗体分析法（HDA 法） 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4　付録 6

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
CV	Coefficient of Variation	変動係数
[redacted]	[redacted] Fluorescence Immunoassay	[redacted]蛍光免疫測定法（時間分解蛍光免疫測定法の一種）
FIA	Fluorescence Immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定（法）
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
HQC	High Quality Control Sample	高濃度 QC 試料
IU	International Unit	FIA 法及び HDA 法で用いた陽性対照抗体の力価の単位：[redacted]
LQC	Low Quality Control Sample	低濃度 QC 試料
MQC	Medium Quality Control Sample	中濃度 QC 試料
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
QC	Quality Control	品質管理
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

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

NT 201（一般名：インコボツリヌストキシン A）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り、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・効果で製造販売承認を取得している。

本承認申請における NT 201 の効能・効果（案）は「慢性流涎」である。

慢性流涎に対する NT 201 の有効性は、成人の慢性流涎患者を対象に海外で実施した第 III 相試験（以下、海外 3090 試験）及び成人の慢性流涎患者を対象に本邦で実施した第 III 相試験（以下、国内 301 試験）の 2 試験を評価資料として評価した。

本承認申請において、NT 201 に関する新たな生物薬剤学試験は実施していない。

海外 3090 試験におけるヒト血清中抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の分析には、既承認申請で評価済みのブリッジングアッセイによる抗 NT 101 抗体分析法（FIA 法）及びマウス片側横隔膜アッセイによる中和抗体分析法（HDA 法）を用いた［1.13.1 項 初回承認申請時 CTD 2.7.1 項］。

国内 301 試験におけるヒト血清中抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の分析には、重要試薬のロット変更に伴うパーシャルバリデーションを実施した FIA 法及び HDA 法を用いた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　抗 NT 101 抗体分析法（FIA 法）

本分析法は、[redacted]蛍光免疫測定法（[redacted]）に基づくブリッジングアッセイであり、[redacted]（現在の[redacted]）でフルバリデートし、海外 3090 試験におけるヒト血清中抗 NT 101 抗体分析に用いた［1.13.1 項 初回承認申請時 CTD 2.7.1 項］。その後、国内 301 試験におけるヒト血清中抗 NT 101 抗体分析に際して、重要試薬のロット変更の影響を評価するためのパーシャルバリデーションを同社で実施した。その結果、スクリーニング試験の分析単位特異的なカットポイントを算出するための Normalization factor、検出感度、及び精度、並びに確認試験のカットポイント及び精度についてロット変更による明らかな影響は認められず、本分析法の妥当性が維持されていることを確認した。本分析法のパーシャルバリデーション結果を表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1　抗 NT 101 抗体分析法（FIA 法）のパーシャルバリデーション結果

分析施設		[redacted]
報告書番号［CTD 資料番号］		[redacted] ［5.3.1.4-1］［5.3.1.4-2］［5.3.1.4-3］［5.3.1.4-4］
分析プラットフォーム（フォーマット）		[redacted]（ブリッジングアッセイ）
分析マトリックス		ヒト血清
スクリーニング試験	カットポイント a)（Floating cut point）	各分析単位の陰性対照試料の分析値に Normalization factor（1.6）を乗じた値
	検出感度	[redacted] mIU/mL（陽性対照抗体換算濃度）
	分析単位内精度（CV%）	LQC: [redacted] % MQC: [redacted] % HQC: [redacted] %
	分析単位間精度（CV%）	LQC: [redacted] % MQC: [redacted] % HQC: [redacted] %
確認試験	カットポイント b)（Fixed cut point）	[redacted] %（シグナル阻害率の 99 パーセンタイル値）
	分析単位内精度（CV%）	HQC: [redacted] %未満
	分析単位間精度（CV%）	HQC: [redacted] %未満

LQC：低濃度 QC（[redacted] mIU/mL）、MQC：中濃度 QC（[redacted] mIU/mL）、HQC：高濃度 QC（[redacted] mIU/mL）
a)　シグナルがカットポイント以下の場合に陰性、カットポイント超えの場合に陽性と判断する。
b)　シグナル阻害率がカットポイント未満の場合に陰性、カットポイント以上の場合に陽性と判断する。

2.7.1.2.2　中和抗体分析法（HDA 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り、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（麻痺半減期）を指標として、中和活性を評価する系である。麻痺半減期は、ヒト血清試料中の 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。本分析法は、[redacted]（現在の [redacted]）でフルバリデートし、海外 3090 試験におけるヒト血清中中和抗体分析に用いた［1.13.1 項 初回承認申請時 CTD 2.7.1 項］。その後、国内 301 試験におけるヒト血清中中和抗体分析に際して、重要試薬のロット変更の影響を評価するためのパーシャルバリデーションを同社で実施した。その結果、カットポイント及び検出感度についてロット変更による明らかな影響は認められず、本分析法の妥当性が維持されていることを確認した。本分析法のパーシャルバリデーション結果を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2　中和抗体分析法（HDA 法）のパーシャルバリデーション結果

分析施設	[redacted]
報告書番号［CTD 資料番号］	[redacted] ［5.3.1.4-5］
分析プラットフォーム	マウスの横隔膜を用いた ex vivo バイオアッセイ
分析マトリックス	ヒト血清
カットポイント a) （Fixed cut point）	[redacted] min（麻痺半減期のスクリーニングカットポイント） [redacted] min（麻痺半減期の確認カットポイント）
検出感度	[redacted] mIU/mL（スクリーニングカットポイントにおける陽性対照抗体換算濃度）

a)　麻痺半減期が [redacted] min 以下の場合に陰性、[redacted] min を超え、かつ、[redacted] min 以下の場合に疑陽性、[redacted] min を超える場合に陽性と判断する。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当する試験成績資料はない。

2.7.1.4　付録

該当する試験成績資料はない。