

論 文 内 容 要 旨

題目 Clinical Safety and Tolerability of A2NTX, a Novel Low-Molecular-Weight Neurotoxin Derived from Botulinum Neurotoxin Subtype A2, in Comparison with Subtype A1 Toxins

(A1型毒素との比較でボツリヌス神経毒素A2型、新規低分子量神経毒素A2NTXの臨床安全性と忍容性)

著者 武内俊明, 奥野剛, 宮城愛, 幸田知子, 宮本亮介, 和泉唯信, 小崎俊司, 梶龍兒

令和3年11月22日発行 Toxins 第13巻第11号 824

内容要旨

不随意運動のジストニアや脳卒中後の痙縮は難治性の病態であるが、弱毒化したボツリヌス毒素の注射によりこれまでの薬物治療よりも良好な治療効果を認めるようになってきている。従来のボツリヌス治療で使われるボツリヌスA型毒素(BoNT/A)は軍事目的で開発された神経毒素を臨床応用したものであり、治療上において不必要な拡散による筋力低下といった副作用や抗体産生による治療抵抗性の出現といった問題があった。BoNT/AにはLL毒素(900kD)、L毒素(500kD)、M毒素(300kD)、S毒素(150kD)が存在する。本邦で流通しているボツリヌス毒素のBOTOX®はLL毒素(A1LL)が主体である。我々は大阪府立大学との共同研究でそれらの副作用が少ない新規低分子量のボツリヌス毒素(A2NTX)の開発を行った。本研究では、A2NTXの臨床的安全性と忍容性を証明するため従来のボツリヌス毒素(A1由来のLL毒素A1LL、A1由来のS毒素A1NTX、A2由来のS毒素A2NTX)と比較した長期臨床試験を実施した。

2010年～2018年に痙縮、ジストニア、振戦でボツリヌス治療中の外来患者を対象とした。A1LL投与が90名、A1NTX投与が89名、A2NTX投与が120名であった。患者はボツリヌス注射後の1ヵ月後の受診時にボツリヌス毒素(A1LL、A1NTX、A2NTX)の種類・投与量を知らされていない看護師または治験コーディネーターから有害事象について質問され、評価者(医師)は注射された筋だけでなく、注射されていない筋も徒手筋力テストで筋力を評価した。

A2NTXの注射群は14～93歳(平均54.5歳)で治療期間は1～8年(平均5.15年)、累積投与量は25～11,640単位(平均2527単位)であり、注射投与回数

様式(8)

は1~27回であった(平均9.5回)。A1NTX注射群は19~79歳(平均53.0歳)で、治療期間は1~10年(平均3.0年)、累積投与量は50~8200単位(平均2653単位)であり、注射投与回数は1~25回(平均9.0回)。全体として、A1NTX治療群とA2NTX治療群の患者間の背景と投薬量で有意差は認めなかった。A1LL患者の多くが他の診療所から研究目的に紹介されていたため以前の累積投与量と投与期間の分析は不可能であった。

中等度の有害事象として注射された筋以外の周囲にも筋力低下を来す発生率はA2NTX群よりもA1LL群とA1NTX群の方が高く、投与量に関してもより少ない量にもかかわらず、A1LLはA2NTXよりも発生率が高かった。

重篤な有害事象として全身性の筋力低下を3例で生じ、A2NTX群が1例、A1NTX群が2例であった。しかしながら、A2NTX群の1例はアルコール依存症があり、反復運動神経刺激で通常のリズミクス中毒症で観察される30Hzでのwaxingを示さなかった。神経学的所見はアルコール性多発神経障害があり、ビタミンB1補充後に完全に回復したことから因果関係は否定された。

また、観察期間中にA2NTXが無毒化した症例もなかったことを確認した。

以上より本研究は、A2NTXの長期間の忍容性と安全性を明らかにした。