

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1533 号	氏名	武内 俊明
審査委員	主査 石澤 啓介 副査 高木 康志 副査 森野 豊之		

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 Toshiaki Takeuchi, Tsuyoshi Okuno, Ai Miyashiro, Tomoko Kohda, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Shunji Kozaki, Ryuji Kaji

令和 3 年 11 月 22 日発行 Toxins 第 13 巻 第 11 号 824 ページに発表済

(主任教授 和泉唯信)

要旨 不随意運動の一種であるジストニアや脳卒中後の痙縮は難治性の病態であり、ボツリヌス毒素注射がその治療に用いられるが、現在使われているボツリヌス製剤では治療上不必要な拡散による筋力低下や抗体産生による治療抵抗性の出現などの問題がある。申請者らは大阪府立大学との共同研究で、不必要な拡散が少なく抗体産生のリスクも低い、A2 由来の S 毒素である新規低分子量ボツリヌス毒素 (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明らかにする目的で、A1 由来の LL 毒素 (A1LL) と A1 由来の S 毒素 (A1NTX) との長期比較臨床試験を実施した。試験期間は 2005 年～2018 年であり、痙縮、ジストニア、振戦の患者を対象とした。各ボツリヌス毒素の投与を受けた患者数は

A1LL 投与が 90 例、A1NTX 投与が 89 例、A2NTX 投与が 120 例であった。筋力と有害事象について評価を行った。結果は以下の通りである。

1. 中等度の有害事象に関して、施注筋以外の筋の筋力低下の発生率は、A1LL 群と A1NTX 群と比較して A2NTX 群の方が低かった。
2. 重篤な有害事象として全身性の筋力低下が 3 例で生じ、その内訳は A2NTX 群が 1 例、A1NTX 群が 2 例であった。A2NTX 群の 1 例はアルコール性多発神経障害で矛盾せず、A2NTX 投与との因果関係は否定された。
3. A2NTX の投与を受けた患者について、痙縮、ジストニアでは 400 単位の投与を受けた患者が最も多かったが、500 単位投与の際の忍容性も保たれていた。

以上の結果は、A1LL と A1NTX との比較に基づいて、A2NTX (500 単位まで) の安全性と長期間(7 年 4 ヶ月)の忍容性を明らかにしており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。