ボトックス注用100単位
ボトックス注用50単位

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.4. 非臨床試験の概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 09 2017 10:37:59

2.4. 非臨床試験の概括評価

A 型ボツリヌス毒素製剤（販売名：ボトックス®注用 50 及び 100 単位）（以下、本剤）は、A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩作用を有する製剤であり、既に「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」、「2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足」、「重度の原発性腋窩多汗症」及び「斜視」を効能・効果として承認されている。本承認申請は「痙攣性発声障害」の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請である。

痙攣性発声障害は発声時に内喉頭筋が不随意的かつ断続的に痙攣することによって起こる疾患である。病型は内喉頭筋のうち甲状披裂筋等の内転筋群が関与する内転型並びに外転筋である後輪状披裂筋が関与する外転型に分類され[熊田, 2007]、内転型が 90%以上を占める[兵頭, 2016]。いずれの病型においても円滑な会話が妨げられ、社会生活に大きな支障をきたすことから治療薬の開発が期待されている。痙攣性発声障害の病因は明らかではないが、内喉頭筋の不随意的かつ断続的な過度の収縮が生じる要因として、神経筋接合部のコリン作動性神経終末部における過度のアセチルコリン遊離が関与していると推察され、筋弛緩作用を有する本剤は、海外において痙攣性発声障害に対する治療効果を有することが報告されている[Blitzer, 2010]。

本剤はコリン作動性神経終末部における synaptosomal-associated protein of 25 kDa（SNAP-25）の働きを阻害することにより、アセチルコリンの遊離を抑制することが知られている[Dressler, 2005]。発声に重要な役割を果たしている内喉頭筋のうち、筋収縮が過剰となっている内転筋又は外転筋へ本剤を筋肉内投与することにより、神経筋接合部におけるアセチルコリン遊離抑制を介して筋麻痺を誘導し、過度の筋収縮を軽減することにより痙攣性発声障害に対する治療効果を発揮すると考えられている。

以上のことから、本効能である「痙攣性発声障害」に関する本剤の作用機序は、「眼瞼痙攣」等の既承認効能と同様のアセチルコリン遊離抑制作用に基づくと考えられる。

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関して、本申請は本剤の既承認申請時に提出した資料で評価可能であり、今回新たに提出する資料はない。

本剤は神経筋接合部におけるアセチルコリンの遊離を抑制し、発声の異常に関わる過度の筋収縮を抑制すると考えられることから、「痙攣性発声障害」に対する治療薬としての有用性が期待される。

参考文献

Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. Eur J Neurol. 2010;17 (Suppl 1):28-30.

Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin: mechanisms of action. Eur Neurol. 2005;53:3-9.

熊田 政信. 喉頭筋電図･ボツリヌストキシン･音声治療 -痙攣性発声障害を中心に-. 喉頭. 2007;19:40-6.

兵頭 政光, 弘瀬 かほり, 長尾 明日香, ら. 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査. 音声言語医学. 2016;57:1-6.