(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515346
(P2025-515346A)
(43)公表日　令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ｃ０７Ｋ	*14/33*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/33		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全128頁）

(21)出願番号　特願2024-563505(P2024-563505)
(86)(22)出願日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月17日(2024.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/GB2023/050746
(87)国際公開番号　WO2023/209327
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　2206361.4
(32)優先日　令和4年4月29日(2022.4.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　517340507
イプセン　バイオファーム　リミテッド
ＩＰＳＥＮ　ＢＩＯＰＨＡＲＭ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス，エルエル１３　９ユーエフ　レクサム，レクサム　インダストリアル　エステート，ユニット　９　アッシュ　ロード
(74)代理人　110000774
弁理士法人　もえぎ特許事務所
(72)発明者　ポンス，ローラン
イギリス，エルエル１３　９ユーエフ　レクサム，レクサム　インダストリアル　エステート，ユニット　９　アッシュ　ロード，イプセン　バイオファーム　リミテッド内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　顔面ジストニアを治療する用途のＢｏＮＴ／Ａ

(57)【要約】
本発明は、眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣を含む顔面ジストニアを治療する用途の修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を対象とし、前記修飾BoNT/Aの単位用量は少なくとも240pgの修飾BoNT/Aであり、前記修飾BoNT/Aは、患者の罹患筋に筋肉内注射により投与され、治療中に投与される総用量は24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の前記修飾BoNT/Aであり、前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HNドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。また、関連する方法、使用、単位剤形及びキットも提供される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者の眼瞼痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A): ここで、前記修飾BoNT/Aは、前記患者の顔面の複数部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は、以下を含む:
a) 前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
ii) 上眼窩眼輪筋;
iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
iv) 外方眼窩眼輪筋;
v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
b) 前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
i) 内側下眼輪筋;及び
ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:
i) 前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
ii) 前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の前記修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。
【請求項２】
患者の眼瞼痙攣を治療する方法: 前記方法は、筋肉内注射により修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
ii) 上眼窩眼輪筋;
iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
iv) 外方眼窩眼輪筋;
v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
a) 前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
b) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:
i) 前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
ii) 前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の前記修飾BoNT/Aであり、且つ前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項３】

定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用:ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記治療は以下を含む:

(a)前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i)内側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(ii)上眼窩眼輪筋;

(iii)外側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(iv)外方眼窩眼輪筋;

(v)内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

(vi)外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

(b)前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i)内側下眼輪筋;及び

(ii)外側下眼輪筋;及び/又は

(c)以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:

(i)前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び

(ii)前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の前記修飾BoNT/Aであり、且つ前記修飾BoNT/Aが、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項４】

前記修飾BoNT/Aが、筋肉内注射により前記患者の顔面の少なくとも6つの異なる注射部位に投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項５】

前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:ここで、眼瞼痙攣を治療するための前記方法は、更に以下を含む:

(a)前記患者の第二眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は、以下から選択される:

(i)内側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(ii)上眼窩眼輪筋;

(iii)外側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(iv)外方眼窩眼輪筋;

(v)内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

(vi)外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

(b)前記患者の第二眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は

以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:
(i) 前記患者の第二眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 前記患者の第二眼の近位にある鼻根筋上の1部位。
【請求項6】
前記修飾BoNT/Aが、前記患者の眼ごとに少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与される、請求項5に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。
【請求項7】
前記請求項の少なくとも一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:ここで、前記方法は、以下を含む:
(a) 前記患者の第一眼に近位する外側上眼窩隔膜前眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;
(b) 前記患者の第一眼に近位する内側上眼窩隔膜前眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び
(c) 前記患者の第一眼に近位する外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること。
【請求項8】
定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:
(a) 前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
(b) 前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:
(i) 前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;及び/又は
(d) 前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣が影響を及ぼす一つ又は複数の更なる筋肉に投与する:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;

(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであって、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項9】

定型的片側顔面痙攣を治療する方法: 前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
(a) 前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
(b) 前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:
(i) 前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;及び/又は
(d) 前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣が影響を及ぼす一つ又は複数の更なる筋肉に投与する:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであって、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記

修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１０】

定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用:ここで、前記修飾BoNT/Aは、前記患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記治療は以下を含む:

(a)前記患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i)内側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(ii)上眼窩眼輪筋;

(iii)外側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(iv)外方眼窩眼輪筋;

(v)内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

(vi)外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

(b)前記患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与し、ここで前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i)内側下眼輪筋;及び

(ii)外側下眼輪筋;及び/又は

(c)以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与する:

(i)前記患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び

(ii)前記患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;及び/又は

(d)前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣が影響を及ぼす一つ又は複数の更なる筋肉に投与する:

(i)上口輪筋に1単位用量;

(ii)下口輪筋に1単位用量;

(iii)大頬骨筋に1単位用量;

(iv)小頬骨筋に1単位用量;

(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi)オトガイ筋に1単位用量;

(vii)広頸筋に1単位用量;

(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix)頬筋に1単位用量;

(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(xi)鼻根筋に1単位用量;

(xii)鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aはボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１１】

前記修飾BoNT/Aが、前記患者の少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項１２】

前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:こ

こで、前記方法は、以下を含む:
(a) 前記患者の第一眼の近位にある外側上眼窩隔膜前眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;
(b) 前記患者の第一眼の近位にある内側上眼窩隔膜前眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び
(c) 前記患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること。
【請求項１３】
非定型的片側顔面痙攣の治療において使用される修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):
ここで、前記修飾BoNT/Aは、前記患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は、以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び
b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 頬筋に1単位用量;
(vii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(viii) 鼻筋に1単位用量;
(ix) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は
c) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。
【請求項１４】
非定型的片側顔面痙攣を治療する方法: 前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること

(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;

(ii) 小頬骨筋に1単位用量;

(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;

(vi) 頬筋に1単位用量;

(vii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(viii) 鼻筋に1単位用量;

(ix) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は

c) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:

(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(ii) 上眼窩眼輪筋;

(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;

(iv) 外方眼窩眼輪筋;

(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:

(i) 内側下眼輪筋;及び

(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は

以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:

(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び

(ii) 鼻根筋上の1部位;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１５】

非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における、修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用: ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記治療は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び

(b) 以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;

(ii) 小頬骨筋に1単位用量;

(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;

(vi) 頬筋に1単位用量;

(vii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(viii) 鼻筋に1単位用量;
(ix) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は
(c) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋;
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側下眼輪筋;及び
(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は
以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１６】

患者の眼瞼痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A): ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:
a) 前記患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;
b) 前記患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び
c) 前記患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１７】

患者の眼瞼痙攣を治療する方法: 前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
a) 前記患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;
b) 前記患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び
c) 前記患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修

飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１８】

患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用:ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記治療は、以下を含む:

a)前記患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

b)前記患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び

c)前記患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項１９】

定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用される修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):

ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:

a)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋へと単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

b)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋へと単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

c)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋へと単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び

d)以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;
(ii)下口輪筋に1単位用量;
(iii)大頬骨筋に1単位用量;
(iv)小頬骨筋に1単位用量;
(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi)オトガイ筋に1単位用量;
(vii)広頚筋に1単位用量;
(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix)頬筋に1単位用量;
(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi)鼻根筋に1単位用量;
(xii)鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２０】

定型的片側顔面痙攣を治療する方法:

前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:

a)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

b)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

c)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び

d)以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;

(ii)下口輪筋に1単位用量;

(iii)大頬骨筋に1単位用量;

(iv)小頬骨筋に1単位用量;

(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi)オトガイ筋に1単位用量;

(vii)広頸筋に1単位用量;

(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix)頬筋に1単位用量;

(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(xi)鼻根筋に1単位用量;

(xii)鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２１】

定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用:ここで前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に注射され、前記治療は以下を含む:

a)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

b)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;

c)片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び

d)以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;

(ii)下口輪筋に1単位用量;

(iii)大頬骨筋に1単位用量;

(iv)小頬骨筋に1単位用量;

(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi)オトガイ筋に1単位用量;

(vii)広頸筋に1単位用量;

(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix)頬筋に1単位用量;

(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２２】

非定型的片側顔面痙攣の治療における使用のための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A): ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に注射され、前記方法は以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び
b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２３】

非定型的片側顔面痙攣を治療する方法: 前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び
b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２４】

非定型的片側顔面痙攣の治療のための医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用:

ここで、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により前記患者の顔面の複数の部位に注射され、前記治療は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した眼輪筋へと前記修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、前記修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び/又は下眼輪筋に投与すること;好ましくは1単位用量の前記修飾BoNT/Aを、前記片側顔面痙攣に罹患した上眼輪筋及び下眼輪筋へと投与すること);及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく、且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【請求項２５】

更に、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与することを含む前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:

(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量。

【請求項２６】
更に、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与することを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:
(i) 上眼瞼挙筋に1単位用量。

【請求項２７】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が240pg乃至5,500pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項２８】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が240pg乃至5,000pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項２９】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が240pg乃至2,400pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３０】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が240pg乃至2,000pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３１】
前記単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも500pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３２】
前記単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも1,000pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３３】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が2,000pg乃至4,500pgの修飾BoNT/Aである、請求項1乃至28のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３４】
治療中に投与される総用量が25,000pg乃至50,000pgの修飾BoNT/Aである、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３５】
前記修飾BoNT/Aの単位用量が2,000pg乃至4,500pgの修飾BoNT/Aであり;且つ治療中に投与される総用量が25,000pg乃至50,000pgの修飾BoNT/Aである、請求項1乃至28又は請求項33のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。

【請求項３６】
前記修飾BoNT/Aが、配列番号6に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、

方法、又は使用。
【請求項３７】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用: ここで、前記修飾BoNT/Aは、7よりも大きい安全率を有し、 前記安全率は以下のように算出され:pg/マウスで測定された体重を-10%変化させるために必要な毒素の用量を、pg/マウスで測定されたDAS ED_{50}で除算する、且つ ED_{50}は、DASスコア2を得るために必要な用量である。
【請求項３８】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用: 前記眼瞼痙攣を治療するための方法は更に以下を含む:
前記患者の第二眼に近接する外側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;
前記患者の第二眼に近接する内側上眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること;及び
前記患者の第二眼に近接する外側下眼輪筋に単位用量の前記修飾BoNT/Aを投与すること。
【請求項３９】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用: 前記眼瞼痙攣を治療するための方法は、更に、以下を投与することを含む: 前記患者の眼に近接する内側下眼輪筋に対して、前記修飾BoNT/Aの1単位用量、 ここで、治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、記載された量(例えば前記請求項において)を超えない。
【請求項４０】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用: 前記眼瞼痙攣を治療するための方法は、更に、以下を投与することを含む: 前記患者の眼に近接する前頭筋に対して、前記修飾BoNT/Aの少なくとも1単位用量(例えば2単位用量)、 ここで、治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、記載された量(例えば前記請求項において)を超えない。
【請求項４１】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用: 前記眼瞼痙攣を治療するための方法は、更に、以下を投与することを含む: 前記患者の眼に近接する皺眉筋に対して、前記修飾BoNT/Aの少なくとも1単位用量(例えば2単位用量)、 ここで、治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、記載された量(例えば前記請求項において)を超えない。
【請求項４２】
前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用:
前記眼瞼痙攣を治療するための方法は、更に、以下を投与することを含む: 前記患者の眼に近接する内側下眼輪筋に対して、前記修飾BoNT/Aの1単位用量、こで、治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、記載された量(例えば前記請求項において)を超えない。
【請求項４３】
前記修飾BoNT/Aが注射部位あたり単回単位用量で投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A、方法、又は使用。
【請求項４４】
修飾BoNT/Aの単位剤形: 当該単位剤形は、以下を含む:
a) 少なくとも10単位(好ましくは10単位乃至333単位)の修飾BoNT/A、 ここで、1単位はマウスの算出半致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量である;
b) 少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/A;及び
c) 随意により、薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、及び/又は塩類、ここで、前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結

合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。
【請求項４５】
以下を含むキット:
(a)請求項44に記載の単位剤形;と
(b)眼瞼痙攣の治療における同剤使用の指示書;と
(c)随意により、希釈剤。
【請求項４６】
以下を含むキット:
(a)請求項44に記載の単位剤形;と
(b)定型的片側顔面痙攣の治療における同剤使用の指示書;と
(c)随意により、希釈剤。
【請求項４７】
以下を含むキット:
(a)請求項44に記載の単位剤形;と
(b)非定型的片側顔面痙攣の治療における同剤使用の指示書;と
(c)随意により、希釈剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害の治療に関する
【背景技術】
【０００２】
眼瞼筋に影響を及ぼす障害は、それらに苦しむ患者の生活に悪影響を及ぼす可能性がある。これらの障害の中でも、眼瞼痙攣及び顔面痙攣(例えば片側顔面痙攣)は特に不快である。
【０００３】
眼瞼痙攣は、主に眼輪筋の異常な収縮を特徴とする。より具体的には、眼瞼痙攣は、片目又は両目の制御不能な過剰瞬目及び痙攣として現れ、更に、通常の瞬目反射よりも持続期間が長い制御不能な眼瞼閉鎖を特徴とする。眼瞼痙攣の症状は再発する可能性があり、一度に数時間又は数日間続くことがあり、場合によっては、症状(痙攣など)が慢性且つ持続的で、この健康状態に苦しむ患者に生涯にわたる困難を引き起こし得る。その他の症状には、鼻、顔、及び首に広がる痙攣と、目の乾燥と、太陽及び明るい光に対する過敏症と、を含んでもよい。
【０００４】
眼瞼痙攣の原因はよくわかっていない。例えば、パーキンソン病の治療薬、エストロゲン補充療法、ベンゾジアゼピン系薬剤の急性離脱など、特定の薬剤により眼瞼痙攣が誘発されうると示唆されている。眼瞼痙攣は脳障害(例えば、神経変性疾患、脳の大脳基底核の機能異常、及び多発性硬化症を含む)、脳損傷、又は頭部外傷(例えば脳震盪)にも関連し得る。
【０００５】
片側顔面痙攣は、顔の片側の表情筋の不随意な強直間代性収縮を特徴とする運動障害である。両側性の場合が時に見られるが、極めてまれである。罹患筋は、顔面神経(脳神経VII)に支配されている筋肉である。前記障害の初期症状は通常、眼輪筋に現れ、他の表情筋に波及することがある。片側顔面痙攣(HFS)には、2つの型がある:定型的HFS及び非定型的HFS。定型的HFSにおいて、痙攣/単収縮は通常、下眼瞼の眼輪筋から始まる。経時により、瞼全体に広がり、次いで唇の周りの口輪筋、頬骨部の頬筋に広がる。非定型的HFSでは、痙攣は通常、唇の周りの口輪筋と、下顔面の頬骨部の頬筋と、において始まり、次に時間の経過とともに瞼の眼輪筋まで進行する。最も一般的なのは典型型であり、非典型型は片側顔面痙攣患者の約2乃至3%にしかみられない。
【０００６】

患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害に対する薬物療法は、一般的に予測不可能且つ短期的であることが証明されている。抗コリン剤、精神安定剤、及びボツリヌス神経毒(例えば、Dysport(登録商標)、Botox(登録商標)、Xeomin(登録商標))は、最も一般的に使用される治療の選択肢である。しかし、これらの治療の選択肢は最適ではなく、毒性と、顔面筋の望ましくない麻痺と、を含む深刻な副作用を伴う。場合によっては、薬物療法又はボツリヌス神経毒注射に十分に反応しない患者に対して、侵襲的な外科手術が検討されることがある。したがって、眼瞼痙攣の治療の用途の新しく効果的な治療法が常にテスト又は探求されている。

【０００７】

より詳細には、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)は、シナプス前神経終末からのアセチルコリンの放出を選択的に阻害し、それにより神経筋接合部でのコリン作動性伝達を阻害し、筋収縮及び筋緊張の低下を誘発し、注射を受けた筋肉を弛緩させる。しかし、現在入手可能なBoNT/A製品の作用持続期間は約12乃至14週間であり、この間に新たな神経終末が発芽して神経機能を正常に戻し、元の症状が再発する。したがって、効果を維持するためには、注射を定期的に繰り返す必要がある。したがって、BoNT/Aを注射する頻度は、症状の慢性化の可能性と、必要な治療の長期性と、を考慮すると、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣など)の治療について重要な考慮事項である。実際、これは患者と、介護者と、にかかる直接的及び間接的な健康上のコストと、病院/診療所内での注射のロジスティクスと、最も重要なことに、患者の生活の質と、に影響を与える。

【０００８】

Dysport(登録商標)は、眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣の治療法として承認されており、1回の治療セッションあたりの最大総用量は片眼あたり120単位である。臨床医は、治療セッションごとに、Dysport(登録商標)を、患者の眼瞼筋に片眼あたり合計120単位(両眼を治療する場合は240単位)の閾値上限まで投与する必要がある。臨床医は、患者の治療中に難しい選択を強いられる。換言すると、従来の治療計画において、臨床医は、投与可能な比較的少ないBoNT/Aの総量(BoNT/Aの高い毒性のため必要)と、複数の異なる筋肉及び/又はそれらの部位での有効量と、の間でバランスを取らなければならない。そのため、特定の筋肉が無視される一方で、他の筋肉は最善ではない量のBoNT/Aを受け、その結果、最適とは言えない治療となることがある。

【０００９】

更に、このような障害に対する従来の治療計画は複雑であり、その結果、患者への毒性を避けるために、臨床医が過少投与する。したがって、患者に毒性を結果として及ぼさない治療セッションにおいて、眼瞼筋に投与できる単位数(例えば、筋肉あたりの注射部位の数を含む)に関する、便利で安全かつ有効な単回用量単位及びそれに対応するガイドが必要である。

【００１０】

結論として、障害の分布と、程度と、重症度と、によって注射を受ける筋肉及び/又はその部位の組み合わせが異なることを許容する標的臨床パターンにあわせた治療を作り上げると同時に、毒性を避け長きにわたって持続する治療(結果として投与頻度が少なくなる)をもたらす、個人に合わせた患者本位のアプローチを可能とする改善された患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(例えば、眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣)に対する治療法が必要である。

【００１１】

本発明は、一つ又は複数の上述の問題を克服するものである。

【発明の概要】

【００１２】

本発明者らは、驚くべきことに、修飾BoNT/Aが患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(例えば、眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣)の治療に特に有用であることを見出した。前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(Hc

ドメイン)と、を含み得る。その結果、投与部位での残留の増加(投与位置からの拡散の減少)及び/又は作用持続期間の延長(例えば6カ月乃至9カ月)を示す修飾BoNT/Aがもたらされる。

【００１３】

有利なことに、修飾BoNT/Aは、非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))と比較した場合に改善された安全性プロファイルを有する。この改善された安全性プロファイルは、前記修飾BoNT/Aに対して本明細書に記載される高い安全率によって表現されてもよい。

【００１４】

本明細書の前臨床データ及び臨床データに基づき、より総用量が大きい修飾BoNT/Aを患者に投与してもよいのと同時に、このような高用量ではあるが非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))と同様の安全性プロファイルが達成されることが示された。したがって、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(例えば、眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣)の治療において、最大総用量に達するまで、より多くの修飾BoNT/Aを注射してもよく、及び/又は、より多くの筋肉及び/又はその部位に注射してもよい。これは重要且つ有利な発見であり、このような疾患の治療を改善するとともに、臨床医により幅広い治療の選択肢を提供する。前記治療は、より永続性のある治療(結果として投与頻度が少なくなる)を提供し、及び/又は前記患者に適合させることが可能であって及び/又は非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))を用いた治療と比較した場合に、患者の生活の質を向上させる結果となるという点において改善される可能性がある。したがって、本発明における治療法は従来の治療計画と比較して改善されている。

【００１５】

更に本発明は便利で、安全、且つ有効な単回単位用量のみならず、単回の治療において安全に投与されうる総(最大)用量を提供する。本発明はまた、患者に毒性を結果として発生させずに、前記単位用量を筋肉に投与することができる回数(例えば筋肉ごとの注射部位の数を含む)に対応したガイドを提供する。したがって、本発明による患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(例えば、眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣)の治療は、前記臨床医にとってさほど複雑ではなく、過小投与及び/又は過剰投与を回避する一助となる。更に、本発明に記載の治療は、従来の治療と比較した場合、前記患者のニーズによりよく適合しているため、前記患者にとってはるかに満足できるものである。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

本発明の広範な態様は以下を提供する:

- 患者の眼瞼痙攣を治療する方法における使用のための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)であって、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与される修飾BoNT/A;

- 患者の眼瞼痙攣を治療する方法であって、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により修飾BoNT/Aを投与することを含む方法;

- 患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用であって、修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射によって投与される;

ここで修飾BoNT/Aは、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aを含む単位用量として投与され、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B 受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００１７】

本発明の更に広範な態様は以下を提供する:

- 修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射によって投与される、定型的片側顔面痙攣を治療する方法における使用のための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A);

- 定型的片側顔面痙攣を治療する方法であって、修飾BoNT/Aを、患者の顔面の複数の部位に、筋肉内注射により投与することを含む方法;
- 修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与される、定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用;

修飾BoNT/Aは、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aを含む単位用量として投与され、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば、最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００１８】

本発明の更に広範な態様は以下を提供する:

- 非定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)であって、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に、筋肉内注射により、投与される;
- 非定型的片側顔面痙攣を治療する方法であって、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により、患者の顔面の複数の部位に、投与することを含む方法;
- 修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与される、非定型的片側顔面痙攣の治療の用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用;

ここで、前記修飾BoNT/Aは、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aを含む単位用量として投与され、

治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg以下)の修飾BoNT/Aであり、且つ

修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００１９】

一態様は、患者の眼瞼痙攣を治療する方法における使用のための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射によって投与され、前記方法は以下を含む:

a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、修飾BoNT/Aの注射部位当たり単位用量を投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:

i) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);

ii) 上眼窩眼輪筋;

iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部分、好ましくは眼窩隔膜前部);

iv) 外方眼窩眼輪筋;

v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、修飾BoNT/Aの注射部位当たり単位用量を投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:

i) 内側下眼輪筋(例えば、前記内側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜部);及び

ii) 外側下眼輪筋(例えば、外側下眼輪筋の眼窩隔膜部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜部);及び/又は

c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修

飾BoNT/Aを投与すること:
i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
ii) 患者の第一眼に近位にある鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大82,500 pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００２０】

一態様は、患者の眼瞼痙攣を治療する方法を提供し、前記方法は、患者の顔面の複数の部位に、筋肉内注射により修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を投与することを含み、前記方法は以下を含む:
a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、修飾BoNT/Aの注射部位当たり単位用量を投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
i) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
ii) 上眼窩眼輪筋;
iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
iv) 外方眼窩眼輪筋;
v) 内側上眼瞼前部眼窩眼輪筋;及び
vi) 外側上眼瞼前部眼窩眼輪筋;及び/又は
b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
i) 内側下眼輪筋(例えば、前記内側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び
ii) 外側下眼輪筋(例えば、外側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は
c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:
i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
ii) 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく、且つ最大82,500pg(例えば、最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B 受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００２１】

一態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、治療は以下を含む:
(a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩分、好ま

しくは眼窩隔膜前部);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
(b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋(例えば、前記内側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び
(ii) 外側下眼輪筋(例えば、外側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は
(c) 以下の中から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:
(i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1部位;
ここで、修飾 BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aで であり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば、最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００２２】

本開示全体に亘って、例えば、「外方眼窩眼輪筋」部位が、下眼瞼に比べて、上眼瞼に近いために、注射部位「外方眼窩眼輪筋」は、「上眼輪筋」の注射部位の文脈で言及される。そうは言うものの、本明細書に記載される実施の形態のいずれの態様において(眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣、又は非定型的片側顔面痙攣の治療であるかにかかわらず)、(1)で引用される以下の用語は、(2)で引用される以下の用語と同義に使用することができる:

(1) 患者の第一眼(及び/又は第二眼)の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は、以下から選択される:
(iii) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(iv) 上眼窩眼輪筋;
(v) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(vi) 外方眼窩眼輪筋;
(vii) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;
(viii) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;
(2) 「患者の第1(及び/又は第2)眼の近位にある上眼輪筋及び/又は外方眼窩眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋。

【００２３】

前記修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与されてもよい。言い換えれば、修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与されてもよい。更に言い換えれば、単位用量が投与される異なる注射部位の数は、好ましくは少なくとも6であってもよい。

【００２４】

本発明の注射計画により、臨床医は、患者の眼瞼痙攣における筋肉に関与する個別のパターンを提供し、露出した筋肉のどこに注射をするかを指示することができる。同時に、眼瞼下垂を軽減するリスクを和らげることができる。

【００２５】

上瞼の瞼板前筋が関与している場合、好ましくは上瞼の眼輪筋の瞼板前部に最大2回の注射を行ってもよい。本計画では、眼瞼下垂を発症する可能性を減らすために、上眼瞼の溝を避けるのが好ましい。皺眉筋/鼻根筋が関与している場合、各側の眉間に最大2回の注射を行うのが好ましい。

【００２６】

眼瞼痙攣を治療する方法は、更に以下を含んでもよい:

(a) 患者の第二眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記内側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);

(ii) 上眼窩眼輪筋;

(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記外側上眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);

(iv) 外方眼窩眼輪筋;

(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び

(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

(b) 患者の第二眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i) 内側下眼輪筋(例えば、前記内側下眼輪筋の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び

(ii) 外側下眼輪筋;及び/又は

(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:

(i) 患者の第二眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び

(ii) 患者の第二眼の近位にある鼻根筋上の1部位。

【００２７】

前記修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位で筋肉内注射により投与されてもよい。換言すれば、修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与してもよい。更に言い換えれば、単位用量が投与される異なる注射部位の数は、好ましくは、少なくとも6である。

【００２８】

眼瞼痙攣を治療するための方法は、好ましくは以下を含む:

(a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋) に投与すること;

(b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは内側上眼窩隔膜前部眼輪筋)に投与すること;及び

(c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側下眼輪筋)に投与すること。

【００２９】

言い換えれば、眼瞼痙攣を治療するための方法は、好ましくは、修飾BoNT/Aの単位用量を以下のそれぞれに投与することを含んでもよい:

(a) 患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側上眼窩隔膜前部眼輪筋);

(b) 患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは内側上眼窩隔膜前部眼輪筋);及び

(c) 患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側下眼輪筋)。

【００３０】

一態様は、患者の眼瞼痙攣を治療する方法における使用のための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総投与量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgよりも大きく;より好ましくは35,000pgよりも大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３１】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも持続期間が長い、患者の眼瞼痙攣を治療する方法において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３２】

関連する態様において、本発明は、患者の眼瞼痙攣を治療する方法を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３３】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療する方法を提供し、ここで、修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋 (好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００３４】

一態様において、本発明は、患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総投与量は、24,000pgより大きい(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００３５】

一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬

品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きい(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００３６】

一態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
(a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
(b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び
(ii) 外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は
(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:
(i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1部位;及び/又は
(d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の前記修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３７】

一態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により、患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:

(a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
(b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:
(i) 内側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び
(ii) 外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は
(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:
(i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1部位;及び/又は
(d) 修飾BoNT/Aの一回又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３８】

一態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記治療は以下を含む:

(a) 患者の第一眼の近位にある上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大6つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i) 内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);

(ii) 上眼窩眼輪筋;

(iii) 外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);

(iv) 外方眼窩眼輪筋;

(v) 内側上瞼板前部窩眼輪筋;及び

(vi) 外側上瞼板前部窩眼輪筋;及び/又は

(b) 患者の第一眼の近位にある下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること、ここで、前記最大2つの異なる注射部位は以下から選択される:

(i) 内側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び

(ii) 外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は

(c) 以下から選択される最大2つの異なる注射部位に、注射部位あたり単位用量の修飾BoNT/Aを投与すること:

(i) 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び

(ii) 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1部位;及び/又は

(d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;

(ii) 下口輪筋に1単位用量;

(iii) 大頬骨筋に1単位用量;

(iv) 小頬骨筋に1単位用量;

(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi) オトガイ筋に1単位用量;

(vii) 広頚筋に1単位用量;

(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは 1 単位用量);

(ix) 頬筋に1単位用量;

(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは 1 単位用量);

(xi) 鼻根筋に1単位用量;

(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

【００３９】

前記修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位で筋肉内注射により投与されてもよい。換言すると、前記修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の顔面の少なくとも6つの異なる部位に筋肉内注射により投与されてもよい。更に言い換えると、単位用量が投与される異なる注射部位の数は、好ましくは、少なくとも6であってもよい。

【００４０】

定型的片側顔面痙攣を治療するための方法は好ましくは、以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、

言い換えると、定型的片側顔面痙攣を治療するための方法は、好ましくは、修飾BoNT/Aの単位用量を、以下の各々に投与することを含んでもよい:

a) 患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側上眼窩隔膜前眼輪筋);

b) 患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋);及び

c) 患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(例えば、前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部、好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)。

【００４１】

別の態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

b) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

c) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、片側顔面痙攣に罹患した 一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００４２】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾BoNT/Aを提供し、前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

b) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

c) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;

(ii) 下口輪筋に1単位用量;

(iii) 大頬骨筋に1単位用量;

(iv) 小頬骨筋に1単位用量;

(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi) オトガイ筋に1単位用量;

(vii) 広頚筋に1単位用量;

(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 頬筋に1単位用量;

(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(xi) 鼻根筋に1単位用量;

(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００４３】

関連する態様において、本発明は、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

b) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;

c) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜

前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び
d)修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;
(ii)下口輪筋に1単位用量;
(iii)大頬骨筋に1単位用量;
(iv)小頬骨筋に1単位用量;
(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi)オトガイ筋に1単位用量;
(vii)広頸筋に1単位用量;
(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix)頬筋に1単位用量;
(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi)鼻根筋に1単位用量;
(xii)鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００４４】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、前記方法は以下を含む:
a)片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
b)片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
c)片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び
d)修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;
(ii)下口輪筋に1単位用量;
(iii)大頬骨筋に1単位用量;
(iv)小頬骨筋に1単位用量;
(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi)オトガイ筋に1単位用量;
(vii)広頸筋に1単位用量;
(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix)頬筋に1単位用量;
(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi)鼻根筋に1単位用量;
(xii)鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至

8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００４５】
一態様において、本発明は、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により患者の顔面の複数の部位に投与され、以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
b) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
c) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び
d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００４６】
一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
b) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;
c) 片側顔面痙攣に罹患した眼に近接する外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００４７】

一態様は、非定型的片側顔面痙攣の治療において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);
b) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 頬筋に1単位用量;
(vii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(viii) 鼻筋に1単位用量;
(ix) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は
c) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側上眼窩隔膜前眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部にする、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼窩隔膜前眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;

(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);及び
(ii) 外側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);及び/又は
以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む修飾BoNT/A。

【００４８】

一態様は、非定型的片側顔面痙攣の治療方法を提供し、前記方法は、修飾BoNT/Aを、筋肉内注射により、患者の顔面の複数の部位に投与することを含み、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);
b) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(x) 大頬骨筋に1単位用量;
(xi) 小頬骨筋に1単位用量;
(xii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(xiii) オトガイ筋に1単位用量;
(xiv) 広頚筋に1単位用量;
(xv) 頬筋に1単位用量;
(xvi) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xvii) 鼻筋に1単位用量;
(xviii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は
c) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(iii) 内側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);及び
(iv) 外側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);及び/又は

以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む修飾BoNT/A。

【００４９】

一つの態様は、非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記治療は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);
b) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 頬筋に1単位用量;
(vii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(viii) 鼻筋に1単位用量;
(ix) 上眼瞼挙筋に1単位用量;及び/又は
c) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
以下から選択される上眼輪筋の最大6つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部に位置する、好ましくは眼窩隔膜前部に位置する);
(ii) 上眼窩眼輪筋;
(iii) 外側上眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部の、好ましくは眼窩隔膜前部の);
(iv) 外方眼窩眼輪筋;
(v) 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
(vi) 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は
以下から選択される下眼輪筋の最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 内側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部の、好ましくは眼窩隔膜前部の);及び
(ii) 外側下眼輪筋(例えば,前記筋肉の眼窩隔膜前部又は眼窩部の、好ましくは眼窩隔膜前部);及び/又は
以下から選択される最大2つの異なる注射部位での注射部位あたり単位用量:
(i) 皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
(ii) 鼻根筋上の1部位;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aはボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_N)と、BoNT/B受容

体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５０】

別の態様は、非定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);

b) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は24,000pgよりも大きく且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５１】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣の治療方法において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);及び

b) 随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５２】

関連する態様において、本発明は、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);及び
b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:
(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５３】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣の治療方法を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例

えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;

(ii) 小頬骨筋に1単位用量;

(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;

(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(vii) 頬筋に1単位用量;

(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 鼻根筋に1単位用量;

(x) 鼻筋に1単位用量;

(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;

(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;

(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は

(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、

治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５４】

一態様において、本発明は、患者の非定型的片側顔面痙攣の治療のための医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;

(ii) 小頬骨筋に1単位用量;

(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;

(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(vii) 頬筋に1単位用量;

(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 鼻根筋に1単位用量;

(x) 鼻筋に1単位用量;

(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;

(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;

(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は

(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５５】

一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣の治療のための医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:

a) 片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に、修飾BoNT/Aの単位用量を投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること);及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 小頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/Aであり、
治療中に投与される総用量は、24,000pgより大きく(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;より好ましくは35,000pgより大きい)且つ最大82,500pg(例えば最大75,000pg)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(HN)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００５６】

本開示の全体に亘って、治療中に投与される24,100pgよりも大きな修飾BoNT/Aの総用量への言及は、治療中に投与される総用量が、24,100pgよりも大きな修飾BoNT/Aであることを意味してもよい。より好ましくは、治療中に投与される24,000pgよりも大きな修飾BoNT/Aの総用量への言及は、治療中に投与される総用量が、35,000pgよりも大きな修飾BoNT/Aであることを意味し得る。

【００５７】

「定型的片側顔面痙攣」という用語を、本開示の全体に亘り、「片側顔面痙攣」という用語と同義に用いうる。

【００５８】

「非修飾BoNT/Aにより治療された場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療すること」という用語は、修飾BoNT/Aの投与後に、患者の前記障害の一つ又は複数の症状が、非修飾BoNT/Aの投与と比較して、より長期間(例えば、6乃至9カ月)低減されることを意味してもよい。前記低減は、非修飾BoNT/Aにより処置された同等の症状を示す同等の対照被験体との比較により決定されてもよい。前記対照被験体の一つ又は複数の症状の重症度が、非修飾BoNT/A処置前と実質的に同じ(例えば同じ)である期間において、本発明による修飾BoNT/Aで治療された患者は、前記修飾BoNT/Aでの治療前の一つ又は複数の症状の重症度と比較して、同等の一つ又は複数の症状において、少なくとも5%、10%、25%、又は50%の改善を示し得る。前記非修飾BoNT/Aは、好ましくは、二鎖型で存在する配列番号2である。

【００５９】

「患者の定型的片側顔面痙攣を、非修飾BoNT/Aにより治療された場合よりも長い持続期間で、治療する」という用語は、非修飾BoNT/Aの投与と比較した場合、非修飾BoNT/Aの投与後に、患者の前記障害の一つ又は複数の症状が、より長期間(例えば、6乃至9カ月)低減されることを意味してもよい。前記軽減は、非修飾BoNT/Aにより治療された同等の症状を示す同等の対照被験者との比較により決定されてもよい。前記対照被験者の一つ又は複数の症状の重症度が、非修飾BoNT/A処置前と実質的に同じ(例えば同じ)である期間において、本発明による修飾BoNT/Aで治療された患者は、前記修飾BoNT/Aによる処置前の一つ又は複数の症状の重症度と比較して、同等の一つ又は複数の症状において少なくとも5%、10%、25%、又は50%の改善を示し得る。

【００６０】

「患者の非定型的片側顔面痙攣を、非修飾BoNT/Aにより治療されたものよりも、長い持続期間で治療する」という用語は、非修飾BoNT/Aの投与と比較して、本発明の修飾BoNT/Aの投与後に、患者の前記障害の一つ又は複数の症状がより長期間(例えば、6乃至9カ月)低減されることを意味し得る。前記軽減は、非修飾BoNT/Aで治療された同等の症状を示す同等の対照被験者との比較により判定されうる。前記対照被験者の一つ又は複数の症状の重症度が、非修飾BoNT/A治療前と実質的に同じ(例えば同じ)である期間において、本発明による修飾BoNT/Aで治療された患者は、前記修飾BoNT/Aによる治療前の一つ又は複数の症状の重症度と比較して、同等の一つ又は複数の症状において、少なくとも5%、10%、25%、又は50%の改善を示し得る。

【００６１】

単位用量は、少なくとも 240.4pg、500pg、1,000pg、2,000pg、3,000pg又は4,000pgであってもよく、例えば少なくとも1,000pgの修飾BoNT/A。

【００６２】

単位用量は、少なくとも240.4pg、500pg、1,000pg、2,000pg、3,000pg、4,000pg、5,000pg、6000pg、又は7,000pgであってもよく、好ましくは、少なくとも4,000pgの修飾BoNT/A。

【００６３】

一実施の形態において、本発明の単位用量の上限は、治療中に投与される総用量と、修飾BoNT/Aが投与される筋肉及び/又はその部位の数に基づいて決定されうる。例えば、眼瞼痙攣の治療中に投与される総投与量が、最大75,000pgの修飾BoNT/Aであり、且つ投与が、(i)患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋への(単回)単位用量、(ii) 第一眼の近位にある内側上眼輪筋への(単回)単位用量、(iii)第一眼の近位にある外側下眼輪筋のみへの(単回)単位用量、(iv)第一眼の近位にある前頭筋のみへの2単位用量、(v)第一眼の近位にある皺眉筋のみへの2単位用量、及び(vi)鼻根筋への(単回)単位投与量(例えば、複数の部位に8単位用量)を含む場合、単位用量の上限は9,375pgであってもよい。追加投与が、(i)患者の第二眼の近位にある外側上眼輪筋への(単回)単位用量、(ii)第二眼の近位にある内側上眼輪筋への(単回)単位用量、(iii)第二眼の近位にある外側下眼輪筋への(単回)単位用量、(iv)第二眼の近位にある前頭筋への2単位用量、及び(v)第二眼の近位にある皺眉筋への2単位用量(例えば、追加の7単位用量で、単位用量の総数が15

になる)を含む場合、上限は5,000pgであってもよい。

【００６４】

単位用量は、240pg乃至8,000pgの修飾BoNT/Aであってもよく、ここで前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A 軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(Hcドメイン)と、を含む。単位用量範囲の上限は、7,500、7,000、6,500、6,000、5,500、5,000、4,800、4,500、4,000、3,500、3,000、2,500、2,400、2,000、1,500、又は1,250pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量範囲の上限は、5,500、5,000、又は4,800pgの修飾BoNT/Aであってもよい。好ましい単位用量範囲の上限は、5,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量範囲の下限は、300、400、500、600、700、800、900、1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、又は5,000pgの修飾BoNT/Aであってもよく、好ましくは、下限は1,000pgである。単位用量は、1,000pg乃至6,000pg、1,000pg乃至5,500pg、1,000pg乃至5,000pg、又は1,000pg乃至4,500pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量は、1,000pg乃至4,800pg、1,000pg乃至4,000pg、1,000pg乃至2,400pg、又は 1,000pg乃至2,000pgであってもよい。

【００６５】

単位用量は1,500乃至5,000pgの修飾BoNT/Aであってもよく、好ましくは、2,000pg乃至4,500pgの修飾BoNT/Aである。適切な単位用量の例として、約2,500pg(例えば2,000pg±10%)の修飾BoNT/A:及び約4,000pg(例えば4,000pg±10%)の修飾BoNT/Aを含む。このような単位用量は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適している。

【００６６】

本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、24,000pgより大きい(例えば、好ましくは24,100pgより大きく;更に好ましくは35,000pgより大きい) 修飾BoNT/Aであってもよい。言い換えれば、所与の治療セッションで投与される修飾BoNT/Aの総量は24,000pgより大きくてもよい。総用量は最大82,500、80,000、75,000、70,000、65,000、60,000、55,000、50,000、45,000、40,000、35,000、30,000又は25,000pgであってもよい。総用量は、少なくとも24,500、25,000、30,000、35,000、40,000、45,000、50,000、55,000、60,000、65,000又は70,000pgであってもよい。好ましくは、総用量は少なくとも30,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。総用量は24,000pgより大きく、70,000pgまででであってもよく、好ましくは30,000pg乃至60,000pg。

【００６７】

総用量は35,000pgより大きく、70,000pgまででであってもよい。

【００６８】

総用量は、25,000pgから50,000pgの間(例えば、25,000pg乃至50,000pg)の修飾BoNT/Aであってもよい。総用量の適切な範囲の例には、25,000pg乃至35,000pgの修飾BoNT/A;及び45,000pg乃至50,000pgの修飾BoNT/Aを含む。適切な総用量の例には、約30,000pg(例えば30,000pg±10%)及び約48,000pg(例えば48,000pg±10%)の修飾BoNT/Aを含む。このような単位用量は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適している。

【００６９】

したがって、単位用量は少なくとも240pgの修飾BoNT/Aであってもよく、本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大82,500pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量は少なくとも240pgの修飾BoNT/Aであり、且つ本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、35,000pgより大きく且つ最大82,500pgの修飾BoNT/Aであってもよい。

【００７０】

好ましい実施の形態において、単位用量は少なくとも240pgの修飾BoNT/Aであってもよく、本発明の治療計画を実施する際に投与される総用量は、24,000pgより大きく

且つ最大75,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量は少なくとも240pgの修飾BoNT/Aであり且つ本発明の治療計画を実施する際に投与される総用量は、35,000pgより大きく且つ最大75,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。

【００７１】

別の好ましい実施の形態において、単位用量は最大5,000pgの修飾BoNT/Aであってもよく、本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、24,000pgより大きく且つ最大75,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量は最大5,000pgの修飾BoNT/Aであり、且つ本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、35,000pgより大きく且つ最大75,000pgの修飾BoNT/Aであってもよい。

【００７２】

別の好ましい実施の形態において、単位用量は2,000乃至4,500pgの修飾BoNT/Aであってもよく、本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、25,000pg乃至50,000pgの修飾BoNT/Aである。このような計画は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適し得る。例えば適切な投与計画には以下を含む。

- 約2,500pg(例えば2,000pg±10%)の修飾BoNT/Aの単位用量及び約30,000pg(例えば30,000pg±10%)の修飾BoNT/Aの総用量
- 約4,000pg(例えば4,000pg±10%)の修飾BoNT/Aの単位用量及び約48,000pg(例えば48,000pg±10%)の修飾BoNT/Aの総用量。

【００７３】

片側性疾患の場合(例えば、片側性眼瞼痙攣の片眼など、顔面の片側に影響を及ぼす)、前記総用量は、前記疾患に罹患した顔面側に投与される総用量を指してもよい。両側性疾患の場合(例えば、片側性眼瞼痙攣の両眼など、顔面の両側に影響に影響を及ぼす)、前記総用量は、顔面の両側に投与される総用量を指してもよい。総用量の50%が、顔面の各側(例えば、両側性眼瞼痙攣の場合は各眼)に投与されることが好ましい。

【００７４】

一態様は、患者の眼瞼痙攣の治療方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、 治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば、最大 3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ 前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、 を含む。

【００７５】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば、配列番号2[二鎖型の配列番号2など]) により治療される場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)であって、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましく

は、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
ここで治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００７６】
関連する態様において、本発明は、患者の眼瞼痙攣を治療する方法を提供し、ここで、修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位の外側下眼輪筋(好ましくは外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1Uは、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００７７】
関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型配列番号2など])により治療された場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療する方法を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1Uは、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００７８】
一態様において、本発明は、患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであ

り、1Uは、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００７９】

一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の眼瞼痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用することを提供し、以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、修飾BoNT/Aの少なくとも10単位(U)であり、1単位はマウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８０】

別の態様は、定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位はマウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120

U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００８１】
関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用する修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上瞼板前部眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下瞼板前部眼輪筋)に投与すること;及び
d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に、投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;
ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。
【００８２】
関連する態様において、本発明は、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:
a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;
c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び
d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に、投与すること:
(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;

(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８３】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に、投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８４】

一態様において、本発明は、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;

(ii) 下口輪筋に1単位用量;

(iii) 大頬骨筋に1単位用量;

(iv) 小頬骨筋に1単位用量;

(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi) オトガイ筋に1単位用量;

(vii) 広頸筋に1単位用量;

(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(ix) 頬筋に1単位用量;

(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);

(xi) 鼻根筋に1単位用量;

(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は

(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８５】

一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側上眼輪筋(好ましくは、外側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

b) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある内側上眼輪筋(好ましくは、内側上眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;

c) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した眼の近位にある外側下眼輪筋(好ましくは、外側下眼窩隔膜前眼輪筋)に投与すること;及び

d) 修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与すること:

(i) 上口輪筋に1単位用量;

(ii) 下口輪筋に1単位用量;

(iii) 大頬骨筋に1単位用量;

(iv) 小頬骨筋に1単位用量;

(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);

(vi) オトガイ筋に1単位用量;

(vii) 広頸筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８６】

別の態様は、非定型的片側顔面痙攣の治療方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋に投与し、及び/又は修飾BoNT/Aの1単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、orbiculに投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８７】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例

えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８８】

関連する態様において、本発明は、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであ

り、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD$_{50}$)に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００８９】

関連する態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2])によって治療される場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する方法を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD$_{50}$)に相当する修飾BoNT/Aの量であり、
治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ
前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００９０】

一態様において、本発明は、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、ここで、前記修飾BoNT/Aが、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、前記方法は以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;

(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００９１】

一態様において、本発明は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2[二鎖型の配列番号2など])によって治療された場合よりも長い持続期間で、患者の非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の医薬品の製造における修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)の使用を提供し、前記修飾BoNT/Aは、患者の顔面の複数の部位に筋肉内注射により投与され、以下を含む:

a) 修飾BoNT/Aの単位用量を、片側顔面痙攣に罹患した口輪筋に投与すること(例えば、修飾BoNT/Aの1単位用量を片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び/又は下口輪筋に投与すること;好ましくは、修飾BoNT/Aの1単位用量を、前記片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋及び下口輪筋に投与すること;及び

b) 随意により、以下の投与計画に従って、前記片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に前記修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与すること:

(i) 大頬骨筋に1単位用量;
(ii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(iv) オトガイ筋に1単位用量;
(v) 広頸筋に1単位用量;
(vi) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(vii) 頬筋に1単位用量;
(viii) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ix) 鼻根筋に1単位用量;
(x) 鼻筋に1単位用量;
(xi) 外側上眼輪筋に1単位用量;
(xii) 内側上眼輪筋に1単位用量;
(xiii) 外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は
(xiv) 上眼瞼挙筋に1単位用量;

ここで、前記修飾BoNT/Aの単位用量は、少なくとも10単位(U)の修飾BoNT/Aであり、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、

治療中に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3,432U(例えば最大3,120U)の修飾BoNT/Aであり、且つ

前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００９２】

単位用量は、少なくとも21U、42U、83U、125U、又は166Uであってもよく、好

ましくは、少なくとも42Uであり、ここで前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む。

【００９３】

単位用量は、10U乃至332.7Uの修飾BoNT/Aであってもよく、修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B 受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。単位用量範囲の上限は、312、291、270、250、229、208、199.6、187、166.3、146、125、104、99.8、89.17、62、又は52Uの修飾BoNT/Aであってもよい。単位用量範囲の下限は、12、17、21、25、29、33、37、42、62、83、104、125、146、166、187、又は208Uの修飾BoNT/Aであってもよく、好ましくは、下限は42Uである。単位用量は、42U乃至199.6U、42U乃至166.3U、42U乃至99.8U、又は42U乃至83.17 Uであってもよい。

【００９４】

単位用量は、62.4乃至208Uの修飾BoNT/Aであってもよく、好ましくは83.2乃至187.2Uの修飾BoNT/A。適切な単位用量の例として、約104U(例えば104U±10%)を含み;且つ約166.4U(例えば166.4U±10%)の修飾BoNT/A。このような単位用量は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適する。

【００９５】

本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は、998Uの修飾BoNT/Aより多くてもよい。言い換えれば、所与の治療セッションで投与される修飾BoNT/Aの総量は、998Uより多くてもよい。総用量は、最大3430U、3326U、3119U、2911U、2703U、2495U、2287U、2079U、1871U、1663U、1455U、1247U、又は1040Uであってもよい。総用量は、少なくとも1019U、1040U、1247U、1455U、1663U、1871U、2079U、2287U、2495U、2703U又は2911Uであってもよい。好ましくは、総用量は、少なくとも125Uの修飾BoNT/Aであってもよい。総用量は998U以上乃至2911Uまででであってもよく、好ましくは、1247U乃至2495U。

【００９６】

総用量は、1,040Uから2080Uの間の修飾BoNT/Aであってもよく。総用量の適切な範囲の例として、1,040U乃至1456Uの修飾BoNT/A;及び1871.9U乃至2079.9Uの修飾BoNT/Aを含む。適切な総用量の例として、約1247.9U(例えば1247.9U±10%)の修飾BoNT/A;及び約1996.7U(例えば1996.7U±10%)の修飾BoNT/Aを含む。このような単位用量は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適する。

【００９７】

したがって、単位用量は,少なくとも10Uの修飾BoNT/Aであってもよく、且つ本発明の治療計画を実施する際に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3430Uの修飾BoNT/Aであってもよい。好ましい実施の形態において、単位用量は、少なくとも10Uの修飾BoNT/Aであってもよく、且つ本発明の治療計画を実施する際に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3119Uの修飾BoNT/Aであってもよい。別の好ましい実施の形態において、単位用量は最大208Uの修飾BoNT/Aであってもよく、且つ本発明の治療計画を実施する際に投与される総用量は、998Uより大きく且つ最大3119Uの修飾BoNT/Aであってもよい。

【００９８】

別の好ましい実施の形態において、単位用量は、83.2U乃至187.2Uの修飾BoNT/Aであってもよく、且つ本発明の治療計画を実行する際に投与される総用量は1039.9U乃至2079.9Uの修飾BoNT/Aでであってもよい。このような計画は、眼瞼痙攣(両側性又は片側性)の治療に特に適し得る。例えば、適切な投与計画は以下を含む:

- 修飾BoNT/Aの約104U(例えば104U±10%)の単位用量、及び修飾BoNT/Aの約1247.9U(例えば1247.9単位±10%)の総用量

- 修飾BoNT/Aの約166.4U(例えば166.4U±10%)の単位用量、及び修飾BoNT/Aの約1996.7U (例えば1996.7U±10%)の総用量。

【００９９】

片側性疾患の場合(例えば、片側性眼瞼痙攣の片眼など、顔の片側に影響がある)、前記総用量は、前記疾患に罹患した顔面側に投与される総用量を指し得る。両側性疾患の場合(例えば、片側性眼瞼痙攣の両目など、顔面の両側に影響がある)、前記総用量は、顔の両側に投与される総用量を指し得る。総用量の50%が、顔面の両側(例えば、両側性眼瞼痙攣の場合は各眼)に投与されることが好ましい。

【0100】

眼瞼筋に影響を及ぼす(例えば、二つ又はそれ以上の眼瞼筋に影響を及ぼす)適当な障害として、眼瞼痙攣及び顔面痙攣(例えば、片側顔面痙攣)を含む。好ましくは、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害は眼瞼痙攣である。したがって、本発明は、眼瞼痙攣及び/又は顔面痙攣(例えば、片側顔面痙攣)の治療を対象としてもよく、好ましくは眼瞼痙攣の治療を対象とする。

【0101】

本発明は、クロストリジウム神経毒の高用量治療(例えば、24,000pgより大きく且つ最大82,500pg)が、許容可能な毒性レベルを超えることなく、これらの障害を治療する用途に使用されうると実証する用量漸増研究の驚くべき結果に基づいて予測される(例を参照)。

【0102】

患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害は、眼瞼筋障害でありうる。障害の原因は、神経に関する障害(例えば第7神経障害)でありうる。

【0103】

修飾BoNT/Aは、疾患に罹患したあらゆる筋肉(例えば、罹患眼瞼筋)に投与してもよい。罹患筋は、疾患の一つ又は複数の症状(例えば、眼瞼痙攣及び/又は片側顔面痙攣などの顔面痙攣)に寄与し(たとえば原因となり)うる。

【0104】

一実施の形態(好ましくは、眼瞼痙攣の治療を対象とする実施の形態)において、修飾BoNT/Aの単回単位用量のみが、少なくとも以下の各々で投与される:患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋(例えば、上瞼の外側瞼板前眼輪筋);患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋(例えば、上瞼の内側瞼板前眼輪筋);及び患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋(例えば、下瞼の外側瞼板前眼輪筋)。好ましくは、注射部位ごとに単回用量が投与され、この実施の形態において、これは3つの注射部位での投与に相当し得る。したがって、上記に従い、3つの単位用量を投与してもよいが、本発明に従い、更に筋肉及び/又はその部位を治療し得るため、投与される単位用量の総数は3より多くてもよい。

【0105】

一実施の形態(好ましくは、眼瞼痙攣の治療を対象とする実施の形態)において、疾患が、患者の両眼の近位にある眼瞼筋に影響を及ぼす場合(例えば両側性眼瞼痙攣)、修飾BoNT/Aの単回単位用量のみを、以下の各々に投与してもよい:患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋;患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋;患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋;患者の第二眼の近位にある外側上眼輪筋;患者の第二眼の近位にある内側上眼輪筋;及び患者の第二眼の近位にある外側下眼輪筋。好ましくは、注射部位ごとに単回単位を投与し、これは、この実施の形態において、6つの注射部位への投与に相当する。したがって、上記に従って6つの単位用量を投与してもよいが、本発明に従って更に筋肉及び/又はその部位を治療し得るので、投与される単位用量の総数は6より多くてもよい。

【0106】

「第一眼」及び「第二眼」という用語は、左眼又は右眼のいずれかを指し得る。前記用語は、2つの眼を互いに区別するためにのみ使用される。言い換えると、第一眼が左目であれば、第二眼は右目となり、その逆も同様である。「第一眼」への言及は、「第二眼」の近位にある筋肉及び/又はその部位を、常に処置する必要があることを意味するものではない。例えば、「第一眼」は、片側性眼瞼痙攣などの片側性疾患の文脈で言及されてもよく、その場合、第二眼の近位にある筋肉及び/又はその部位は影響を受けず、したがって、処置されない。

【０１０７】
「近位にある」という用語は、言及されている筋肉及び/又はその部位が、言及されている眼に最も近いことを意味する。例えば、第一眼が患者の左眼である場合、前記第一眼の近位にある筋肉及び/又はその部位は、患者の右眼よりも左眼に近い筋肉及び/又はその部位である。
【０１０８】
修飾BoNT/Aは、一つ又は複数の更なる筋肉及び/又はその部位に投与されてもよい。更なる筋肉及び/又はその部位に投与する場合、投与される修飾BoNT/Aの総量が、本発明に従って定義される治療中に投与される総用量を超えないように、単位用量の上限を設定することが好ましい。
【０１０９】
処置される追加の筋肉及び/又はその部位は、以下から選択される一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12、又は全ての筋肉及び/又は部位)であってもよい:内側下眼輪筋、口輪筋(例えば、上口輪筋及び/又は下口輪筋);頬骨筋(例えば大頬骨筋);鼻筋;オトガイ筋;広頚筋;前頭筋;皺眉筋;頬筋;咬筋;鼻根筋;および外眼角。処置される追加の筋肉及び/又はその部位は、以下から選択される一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12、又は全ての筋肉及び/又は部位)であってもよい:内側下眼輪筋、上口輪筋、下口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、前頭筋、オトガイ筋、広頚筋、皺眉筋、頬筋、咬筋、鼻根筋、鼻筋、及び上眼瞼挙筋。処置される追加の筋肉及び/又はその部位は、以下から選択される一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12、又は全ての筋肉及び/又は部位)であってもよい:上口輪筋、下口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、前頭筋、オトガイ筋、広頚筋、皺眉筋、頬筋、咬筋、鼻根筋、鼻筋、及び上眼瞼挙筋。
【０１１０】
本発明の治療に従って投与するために筋肉が列挙されている場合、本発明は、列挙されていない追加の筋肉を投与することを更に含んでもよい。
【０１１１】
必要に応じて、片眼又は両眼の近位にある筋肉及び/又はその部位が治療されてもよい。少なくとも単回単位用量を、前記筋肉及び/又はその部位に投与してもよく、例えば2又はそれ以上(例えば、3又はそれ以上、4又はそれ以上、又は5又はそれ以上)の単位用量を投与してもよい。
【０１１２】
修飾BoNT/Aは、内側下眼輪筋(例えば、下瞼の内側上眼窩隔膜前眼輪筋)にも投与してもよい。一実施の形態において、単回単位用量のみが内側下眼輪筋に投与されうる。必要に応じて、片眼又は両眼の近位にある内側下眼輪筋が処置されうる。
【０１１３】
修飾BoNT/Aは前頭筋にも投与してもよい。一実施の形態において、少なくとも単回単位用量のみを前頭筋に投与してもよく、例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、又は5又はそれ以上の単位用量を投与してもよい。必要に応じて、片眼又は両眼の近位にある前頭筋が処置されうる。
【０１１４】
修飾BoNT/Aは皺眉筋にも投与してもよい。一実施の形態において、少なくとも単回単位用量のみを皺眉筋に投与してもよく、例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、又は5又はそれ以上の単位用量を投与してもよい。必要に応じて、片眼又は両眼の近位にある皺眉筋が処置されうる。
【０１１５】
顔面痙攣を治療する場合、一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12、又は全て)の追加の筋肉及び/又はその部位を、処置してもよく、ここで、前記一つ又は複数の筋肉及び/又はその部位は、以下から選択される:口輪筋(例えば、上口輪筋及び/又は下口輪筋);頬骨筋(例えば大頬骨筋);鼻筋;オトガイ筋;広頚筋;

前頭筋;皺眉筋;頬筋;咬筋;鼻根筋;及び外眼角。顔面痙攣を治療する場合一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12、又は全て)の追加の筋肉及び/又はその部位を治療してもよく、ここで、一つ又は複数の筋肉及び/又はその部位は以下から選択される:口輪筋(例えば、上口輪筋及び/又は下口輪筋);頬骨筋(例えば、大頬骨筋及び/又は小頬骨筋);鼻筋;オトガイ筋;広頸筋;前頭筋;皺眉筋;頬筋;咬筋;鼻根筋;及び上眼瞼挙筋。

【0116】

好ましくは、以下から選択される一つ又は複数(例えば、少なくとも2、3、又は4、又は全て)の追加の筋肉及び/又はその部位:皺眉筋、前頭筋、大頬骨筋、頬筋、及び咬筋。

【0117】

顔面痙攣が両側性である場合、修飾BoNT/Aは、患者の顔面の両側の任意の筋肉及び/又はその部位に投与されてもよい。顔面痙攣が片側顔面痙攣である場合、修飾BoNT/Aは、患者の顔面の罹患側の任意の筋肉及び/又はその部位に投与してもよい。少なくとも単回単位用量を前記筋肉及び/又はその部位に投与してもよく、例えば2又はそれ以上(例えば3又はそれ以上、4又はそれ以上、又は5又はそれ以上)の単位用量を投与してもよい。

【0118】

前頭筋はventer frontalis muscleであってもよい。

【0119】

皺眉筋はcorrugator supercilii muscleであってもよい。

【0120】

眼瞼痙攣の治療に関する本発明の任意の態様又は実施の形態において、修飾BoNT/Aを、以下の部位の各々に、筋肉内注射により投与することが特に好ましい:

a)外側上眼輪筋;

b)内側上眼輪筋;及び

c)外側下眼輪筋。

【0121】

直前の段落で概説した前記(3つの)部位は、眼瞼痙攣の治療における「最小限」の部位と呼んでもよい。

【0122】

言い換えれば、眼瞼痙攣の治療に関する本発明の任意の態様又は実施の形態において、修飾BoNT/Aを、以下の筋肉の各々に、筋肉内注射により投与することが特に好ましい:

a)前記眼瞼痙攣に罹患した外側上眼輪筋;

b)前記眼瞼痙攣に罹患した内側上眼輪筋;及び

c)前記眼瞼痙攣に罹患した外側下眼輪筋。

【0123】

更に言い換えれば、眼瞼痙攣の治療に関する本発明の任意の態様又は実施の形態において、修飾BoNT/Aが、以下の各筋肉に、筋肉内注射により投与されることが特に好ましい:

a)前記眼瞼痙攣に罹患した各外側上眼輪筋;

b)前記眼瞼痙攣に罹患した各内側上眼輪筋;及び

c)前記眼瞼痙攣に罹患した各外側下眼輪筋。

【0124】

例えば、眼瞼痙攣を治療する場合、前記方法は以下を含むことが特に好ましい:

a)修飾BoNT/Aの最大2単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;

b)修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び

c)修飾BoNT/Aの単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること。

【０１２５】
言い換えれば、眼瞼痙攣を治療する場合、前記方法は以下を含むことが特に好ましい:
a）修飾BoNT/Aの最大2単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各外側上眼輪筋に投与すること;
b）修飾BoNT/Aの単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各内側上眼輪筋に投与すること;及び
c）修飾BoNT/Aの単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各外側下眼輪筋に投与すること。
【０１２６】
例えば、眼瞼痙攣を治療する場合、前記方法は以下を含むことが特に好ましい:
a）修飾BoNT/Aの2単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;
b）修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び
c）修飾BoNT/Aの単回単位用量を、被験者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること。
【０１２７】
言い換えれば、眼瞼痙攣を治療する場合、前記方法は以下を含むことが特に好ましい:
a）修飾BoNT/Aの2単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各外側上眼輪筋に投与すること;
b）修飾BoNT/Aの単回単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各内側上眼輪筋に投与すること;及び
c）修飾BoNT/Aの単回単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した各外側下眼輪筋に投与すること。
【０１２８】
「上」眼輪筋への言及は、上瞼の眼輪筋を指す。同様に、「下」眼輪筋とは、下瞼の眼輪筋を指す。
【０１２９】
当業者は、「内側」という用語(例えば、解剖学の文脈において)が、身体の正中線に向かうことを意味することを理解している。同様に、当業者は、「外側」という用語(例えば、解剖学の文脈において)が身体の正中線から離れることを意味することを理解している。したがって:
-「外側」上眼輪筋とは、体の正中線から離れた位置にある、上瞼の、眼輪筋の部位を指す(例えば、図8の位置(1)及び(2)を参照)。
【０１３０】
-「内側」上眼輪筋とは、体の正中線に近い位置にある、上瞼の、眼輪筋の部位を指す(例えば、図8の位置(2)を参照)。
【０１３１】
-「外側」下眼輪筋とは、体の正中線から離れた位置にある、上瞼の、眼輪筋の部位を指す(例えば、図8の位置(4)を参照)。
【０１３２】
「外側上眼輪筋」という用語は、「上瞼の眼輪筋の外側部分」という用語と同義に使用されてもよい。「内側上眼輪筋」という用語は、「上瞼の眼輪筋の内側部分」という用語と同義に使用されてもよい。「外側下眼輪筋」という用語は、「下瞼の眼輪筋の外側部分」という用語と同義に使用されてもよい。
【０１３３】
眼輪筋は「上瞼板前部」と、「眼窩隔膜前部」と、を含む(どちらにも注射が可能である)。
【０１３４】
したがって、外側上眼輪筋への投与は、外側「上瞼板前部」上眼輪筋、又は外側「眼瞼

隔膜前」上眼輪筋への投与を意味し得る。

【０１３５】

内側上眼輪筋への投与は、内側上「上瞼板前部」眼輪筋、又は内側上「眼瞼隔膜前」眼輪筋への投与を意味し得る。

【０１３６】

外側下眼輪筋への投与は、外側下「上瞼板前部」眼輪筋、又は外側下「眼瞼隔膜前」眼輪筋への投与を意味し得る。

【０１３７】

外側上眼輪筋に投与する場合、前記単位用量が、隔膜前部(言い換えれば、外側「眼瞼隔膜前」上眼輪筋)に投与されることが好ましい。内側上眼輪筋に投与する場合、前記単位用量が、眼瞼隔膜前部(言い換えれば、内側上「眼瞼隔膜前」眼輪筋)に投与されることが好ましい。外側下眼輪筋に投与する場合、前記単位用量が、眼瞼隔膜前部(言い換えれば、外側下「眼瞼隔膜前」眼輪筋)に投与されることが好ましい。

【０１３８】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:

(i) 上口輪筋に1単位用量;
(ii) 下口輪筋に1単位用量;
(iii) 大頬骨筋に1単位用量;
(iv) 小頬骨筋に1単位用量;
(v) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);
(vi) オトガイ筋に1単位用量;
(vii) 広頚筋に1単位用量;
(viii) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは 1 単位用量);
(ix) 頬筋に1単位用量;
(x) 咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(xi) 鼻根筋に1単位用量;
(xii) 鼻筋に1単位用量;及び/又は
(xiii) 上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１３９】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:

(i) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);及び/又は
(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１４０】

言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:

(i) (例えば、前記眼瞼痙攣に罹患した)皺眉筋一つあたり最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);及び/又は
(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１４１】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:

(i) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位投与量);又は鼻根筋に1単位投与量;

及び/又は
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。
【０１４２】
言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋(例えば、眼瞼痙攣罹患筋)一つあたり最大2単位用量(好ましくは1単位投与);又は鼻根筋に1単位投与;及び/又は
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。
【０１４３】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)、及び/又は鼻根筋に1単位用量;及び任意で、
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。
【０１４４】
言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋(例えば、眼瞼痙攣に罹患した筋)一つあたり最大2単位用量(好ましくは1単位用、及び/又は鼻根筋に1単位用量;及び任意で、
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。
【０１４５】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);及び
(iii) 鼻根筋に1単位用量。
【０１４６】
言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋(例えば、前記眼瞼痙攣に罹患した筋)一つあたり最大2単位用量(好ましくは、1単位用量);及び
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);及び
(iii) 鼻根筋に1単位用量。
【０１４７】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)、又は鼻根筋に1単位用量;及び
(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。
【０１４８】
言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを含んでもよい:
(i) 皺眉筋(例えば、眼瞼痙攣に罹患した筋)一つあたり最大2単位用量(好ましくは1単位用量)、又は鼻根筋に1単位用量;及び

(ii) 前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量)。

【０１４９】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 皺眉筋に1単位用量;

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量);及び/又は

(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１５０】

言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 1皺眉筋(前記顔面痙攣罹患筋)あたり1単位用量;

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量);及び/又は

(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１５１】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 皺眉筋に1単位用量、又は鼻根筋に1単位用量;及び/又は

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量)。

【０１５２】

言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 1皺眉筋(例えば、前記眼瞼痙攣罹患筋)あたり1単位用量、又は鼻根筋に1単位用量;及び/又は

(ii) 前頭筋に2単位用量。

【０１５３】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 皺眉筋に1単位用量;

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量);及び/又は

(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１５４】

言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 1皺眉筋(例えば、前記眼瞼痙攣罹患筋)あたり1単位用量;

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量);及び

(iii) 鼻根筋に1単位用量。

【０１５５】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾BoNT/Aを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i) 皺眉筋に1単位用量、又は鼻根筋に1単位用量;及び

(ii) 前頭筋に2単位用量(例えば、1罹患眼あたり1単位用量)。

【０１５６】
言い換えれば、眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、以下の投与計画に従って、修飾ＢｏＮＴ/Ａを、前記眼瞼痙攣に罹患した更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:
(i) １皺眉筋(例えば、前記眼瞼痙攣罹患筋)あたり１単位用量、又は鼻根筋に１単位用量;及び
(ii) 前頭筋に２単位用量。
【０１５７】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、上口輪筋に、１単位用量を投与すること;及び随意により、修飾ＢｏＮＴ/Ａの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、２又はそれ以上、３又はそれ以上、４又はそれ以上、５又はそれ以上、６又はそれ以上、７又はそれ以上、８又はそれ以上、９又はそれ以上、１０又はそれ以上、１１又はそれ以上、又は１２又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:
(i)下口輪筋に１単位用量;(ii)大頬骨筋に１単位用量;(iii)小頬骨筋に１単位用量;(iv)前頭筋に最大５単位用量(好ましくは１単位用量);(v)オトガイ筋に１単位用量;(vi)広頚筋に１単位用量;(vii)皺眉筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(viii)頬筋に１単位用量;(ix)咬筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(x)鼻根筋に１単位用量;(xi)鼻筋に１単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に１単位用量。
【０１５８】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、下口輪筋に、１単位用量を投与すること;及び随意により、修飾ＢｏＮＴ/Ａの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、２又はそれ以上、３又はそれ以上、４又はそれ以上、５又はそれ以上、６又はそれ以上、７又はそれ以上、８又はそれ以上、９又はそれ以上、１０又はそれ以上、１１又はそれ以上、又は１２又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:
(i)上口輪筋に１単位用量;(ii)大頬骨筋に１単位用量;(iii)小頬骨筋に１単位用量;(iv)前頭筋に最大５単位用量(好ましくは１単位用量);(v)オトガイ筋に１単位用量;(vi)広頚筋に１単位用量;(vii)皺眉筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(viii)頬筋に１単位用量;(ix)咬筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(x)鼻根筋に１単位用量;(xi)鼻筋に１単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に１単位用量。
【０１５９】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、大頬骨筋に、１単位用量を投与すること;及び随意により、修飾ＢｏＮＴ/Ａの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、２又はそれ以上、３又はそれ以上、４又はそれ以上、５又はそれ以上、６又はそれ以上、７又はそれ以上、８又はそれ以上、９又はそれ以上、１０又はそれ以上、１１又はそれ以上、又は１２又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:
(i)下口輪筋に１単位用量;(ii)上口輪筋に１単位用量;(iii)小頬骨筋に１単位用量;(iv)前頭筋に最大５単位用量(好ましくは１単位用量);(v)オトガイ筋に１単位用量;(vi)広頚筋に１単位用量;(vii)皺眉筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(viii)頬筋に１単位用量;(ix)咬筋に最大２単位用量(好ましくは１単位用量);(x)鼻根筋に１単位用量;(xi)鼻筋に１単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に１単位用量。
【０１６０】
眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、小頬骨筋に、１単位用量を投与すること;及び随意により、修飾ＢｏＮＴ/Ａの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、２又はそれ以上、３又はそれ以上、４又はそれ以上、５又はそれ以上、６又はそれ以上、７又はそれ以上、８又はそれ以上、９又はそれ以上、１０又はそれ以上、１１又はそれ以上、又は１２又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)上口輪筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６１】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、前頭筋に、最大5単位用量(好ましくは1単位用量;より好ましくは、2単位用量;最も好ましくは、3単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)上眼輪筋に1単位用量;(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６２】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、オトガイ筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)上口輪筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６３】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、広頚筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)上口輪筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６４】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、皺眉筋に、最大2単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)上口輪筋に1単位用量;(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６５】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、頬筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)上口輪筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６６】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、咬筋に、1乃至最大2単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)上口輪筋に1単位用量;(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６７】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、鼻根筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)上口輪筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６８】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、鼻筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1

単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)上口輪筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１６９】

眼瞼痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、上眼瞼挙筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記眼瞼痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上口輪筋に1単位用量。

【０１７０】

上で概説したように、定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の態様において、本発明は、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与することを含んでもよい:(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)下口輪筋に1単位用量;(iii)大頬骨筋に1単位用量;(iv)小頬骨筋に1単位用量;(v)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(vi)オトガイ筋に1単位用量;(vii)広頚筋に1単位用量;(viii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)頬筋に1単位用量;(x)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(xi)鼻根筋に1単位用量;(xii)鼻筋に1単位用量、及び/又は(xiii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７１】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に、(i)前記定型的片側顔面痙攣に罹患した上口輪筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与することを、含んでもよい:

(i)下口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７２】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した下口輪筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７３】
定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した大頬骨筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)下口輪筋;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７４】
定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した小頬骨筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)下眼輪筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７５】
定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した前頭筋に、最大5単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)下口輪筋に1単位用量;(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７６】
定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患したオトガイ筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)下口輪筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix

)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７７】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した広頚筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)下口輪筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７８】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した皺眉筋に、最大2単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)下口輪筋に1単位用量;(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１７９】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した頬筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頚筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)下口輪筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８０】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した咬筋に、最大2単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前

頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頸筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)下口輪筋に1単位用量;(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８１】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した鼻根筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頸筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)下口輪筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８２】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した鼻筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頸筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)下口輪筋に1単位用量;及び/又は(xii)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８３】

定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:前記定型的片側顔面痙攣に罹患した上眼瞼挙筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、又は12又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(i)上口輪筋に1単位用量;(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)小頬骨筋に1単位用量;(iv)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(v)オトガイ筋に1単位用量;(vi)広頸筋に1単位用量;(vii)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(viii)頬筋に1単位用量;(ix)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(x)鼻根筋に1単位用量;(xi)鼻筋に1単位用量;及び/又は(xii)下口輪筋に1単位用量。

【０１８４】

上で概説したように、非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の態様において、本発明は、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数の更なる筋肉に、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を投与することを含んでもよい:

(i)大頬骨筋に1単位用量;(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頸筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最

大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側下眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８５】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した大頬骨筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８６】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した小頬骨筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)大頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８７】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前頭筋に、最大5単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)大頬骨筋に1単位用量;(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１８８】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患したオトガイ筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(

例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)大頬骨筋に1単位用量;(v)広頸筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0189】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した広頸筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)小頬骨筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0190】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した皺眉筋に、最大2単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頸筋に1単位用量;(vi)大頬骨筋に1単位用量;(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0191】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した頬筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頸筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)大頬骨筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単

位用量。

【０１９２】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した咬筋に、最大2単位用量(好ましくは1単位用量)を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(vii)頬筋に1単位用量;(viii)大頬骨筋に1単位用量;(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１９３】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した鼻根筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)大頬骨筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１９４】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した鼻筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:

(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)大頬骨筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【０１９５】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した外側上眼輪筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ

以上、12又はそれ以上、又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)大頬骨筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0196】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した内側上眼輪筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)大頬骨筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0197】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した外側下眼輪筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上、又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)大頬骨筋に1単位用量;及び/又は(xiv)上眼瞼挙筋に1単位用量。

【0198】

非定型的片側顔面痙攣の治療を対象とする本発明の任意の態様又は実施の形態において、本発明は、更に以下を含んでもよい:(i)前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した上眼瞼挙筋に、1単位用量を投与すること;及び随意により、修飾BoNT/Aの一つ又は複数の単位用量を、以下の投与計画に従って、前記非定型的片側顔面痙攣に罹患した一つ又は複数(例えば、2又はそれ以上、3又はそれ以上、4又はそれ以上、5又はそれ以上、6又はそれ以上、7又はそれ以上、8又はそれ以上、9又はそれ以上、10又はそれ以上、11又はそれ以上、12又はそれ以上又は、13又はそれ以上)の更なる筋肉に投与すること:
(ii)小頬骨筋に1単位用量;(iii)前頭筋に最大5単位用量(好ましくは1単位用量);(iv)オトガイ筋に1単位用量;(v)広頚筋に1単位用量;(vi)皺眉筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量)(vii)頬筋に1単位用量;(viii)咬筋に最大2単位用量(好ましくは1単位用量);(ix)鼻根筋に1単位用量;(x)鼻筋に1単位用量;(xi)外側上眼輪筋に1単位用量;(xii)内側上眼瞼筋に1単位用量;(xiii)外側下眼輪筋に1単位用量;及び/又は(xiv)大頬骨筋に1単位用量。

【0199】

修飾BoNT/Aは、任意の適切な手段により、本発明に関わる、筋肉及び/又はその部位に投与されてもよい。

【0200】

筋肉内注射の代替として、修飾BoNT/Aを、例えば皮下注射により皮下投与してもよい。必要に応じて、前記皮下注射は、上眼輪筋及び/又は下眼輪筋の眼窩隔膜前部と、眼窩部と、の間の接合部への内側注射及び/又は外側注射を含んでもよい。

【０２０１】

最も好ましくは、修飾BoNT/Aは、例えば、筋肉内注射により筋肉内投与される。

【０２０２】

本発明に従って、筋電図制御/筋電図誘導を用いて、修飾BoNT/Aの投与を支援してもよい。

【０２０３】

「単位用量」という用語は、一つ又は複数の単位用量を包含してもよい。例えば、「単位用量」という用語は、最大2単位用量、最大3単位用量、最大4単位用量、又は最大5単位用量を意味し得る。「単位用量」という用語は、単回単位用量をも指し得る。

【０２０４】

単回単位用量は、一つ又は複数の注射部位の罹患筋に投与されてもよい。単回単位用量が、複数の注射部位に投与される場合、前記単位用量は、2つ又はそれ以上の注射部位に(均等又は不均等に)分割されてもよい。しかし、単回単位用量は注射部位ごとに投与することが好ましい。

【０２０５】

「単回単位用量を投与する」という用語は、実質的に全ての単回単位用量が、投与されることを意味する。例えば、単位用量の残余(例えば、最大1%、0.1%、又は0.01%)は、修飾BoNT/Aが再構成されているバイアル内に、残留してもよい。しかし、好ましくは、全ての単回単位用量が投与される(例えば、1つ又は複数の注射部位、好ましくは注射部位ごとに)。この定義は、2単位用量、3単位用量などの投与にも、同様に適用される。

【０２０６】

本発明に記載の、使用のための修飾BoNT/Aの効力は、標準的な技術によるマウスLD_{50}アッセイにより決定されてもよい。前記アッセイにおいて、1単位は、マウスの算出半数致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量として定義される。好ましくは、マウスの算出腹腔内半数致死量(LD_{50})。

【０２０７】

本発明で使用するための修飾BoNT/Aが、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む修飾BoNT/Aである場合、前記アッセイにおける1単位に相当する修飾BoNT/Aの量は、好ましくは、24.04pgである。

【０２０８】

「最大」という用語は、値に関連して使用される場合(例えば最大82,500pg)は、記載値まで且つ記載値を含むことを意味する。したがって、例えば、「最大82,500pg」の修飾BoNT/Aを投与するという言及は、82,500pgの修飾BoNT/Aの投与だけではなく、82,500pg未満の修飾BoNT/Aの投与も含む。

【０２０９】

単位用量は、修飾BoNT/Aの量、修飾BoNT/Aの単位、又はそれらの組み合わせで表してもよい。

【０２１０】

投与される単位用量の総数は、最大20、15、10、5、又は3であってもよい。投与される単位用量の総数は、少なくとも3、5、10、又は15であってもよい。投与される単位用量の総数は、3乃至20、4乃至16、又は5乃至12であってもよい。一実施の形態では、5単位用量が投与される。一実施の形態では、6単位用量が投与される。一実施の形態では、10単位用量が投与される。一実施の形態では、12単位用量が投与される。一実施の形態では、15用量が投与される。特に眼瞼痙攣(より具体的には、両側性眼瞼痙攣)の治療においては、合計12単位用量の投与が好ましい。

【０２１１】

修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により、患者の第一眼の合計6、7、8、9、10、11、又は12部位に投与されてもよい。修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により、患者の第一眼の合計6、7、8、9、10、又は11部位に投与されてもよい。付加的又は代替的に、修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により、患者の第二眼の合計6、7、8、9、10、11、又は12部位に投与されてもよい。修飾BoNT/Aは、筋肉内注射により、患者の第二眼の合計6、7、8、9、10、又は11部位に投与されてもよい。

【０２１２】

好ましい実施の形態において、修飾BoNT/Aは、患者の第一眼の合計6カ所に筋肉内注射により投与される。付加的又は代替的に、修飾BoNT/Aは、好ましくは、患者の第二眼の合計6カ所に筋肉内注射により投与されてもよい。

【０２１３】

眼瞼痙攣(例えば、好ましくは両側性眼瞼痙攣)を治療する場合、以下の部位にわたり最大12単位用量を投与することが好ましい:

- 罹患眼の外側上眼輪筋に2単位用量(例えば、各眼の前記部位に2単位用量で合計4単位用量);
- 罹患眼の内側上眼輪筋に1単位用量(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で合計2単位用量);
- 罹患眼の外側下眼輪筋に1単位用量(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で合計2単位用量);
- 鼻根筋に1単位用量;
- 罹患眼の近位にある皺眉筋に1単位投与(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で合計2単位用量);及び
- 罹患眼の近位にある前頭筋に1単位用量(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で合計2単位用量)。

【０２１４】

例えば、前記治療は、上述部位にわたり合計12単位用量の注射を含んでもよい。上述部位にわたり12回単位用量注射(特に、眼瞼痙攣に対して、より詳細には両側性型)を行うことが好ましい。

【０２１５】

片側性眼瞼痙攣を治療する場合は、以下の部位にわたり最大6単位用量を投与することが望ましい:

- 罹患眼の外側上眼輪筋に2単位用量;
- 罹患眼の内側上眼輪筋に1単位用量;
- 罹患眼の外側下眼輪筋に1単位用量;
- 鼻根筋に1単位用量;
- 罹患眼の近位にある皺眉筋に1単位用量;及び
- 罹患眼の近位にある前頭筋に1単位用量。

【０２１６】

例えば、前記治療は、上述部位にわたる合計6単位用量の注射を含んでもよい。

【０２１７】

随意により、単位用量は、鼻根筋及び皺眉筋から選択されたただ一つ(両方ではない)に投与されてもよい。

【０２１８】

以下の各注射部位が、上述の治療計画に含まれることが好ましい(例えば、「最小」注射部位と呼ばれうる):

- 罹患眼の外側上眼輪筋に、2単位用量(例えば、各眼の前記部位に2単位用量で、合計4単位用量);
- 罹患眼の内側上眼輪筋に、1単位投与(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で、合計2単位用量);及び
- 罹患眼の外側下眼輪筋に、1単位用量(例えば、各眼の前記部位に1単位用量で、合計

2単位用量)。

【０２１９】

前記「最小」注射部位は、前記治療を行うのに十分でありうるため、片眼あたり合計4単位用量(例えば片側性眼瞼痙攣の場合は合計4単位用量)が投与される。そうは言っても、前記治療は、鼻根筋及び/又は皺眉筋(好ましくは鼻根筋又は皺眉筋)まで拡張され、鼻根筋のための追加単位用量及び/又は皺眉筋のための追加単位用量が、治療計画に追加されてもよい。付加的又は代替的に、前記治療は、罹患眼の前頭筋まで拡張され、1罹患眼あたり(前頭筋のため)の追加単位用量が追加されてもよい。

【０２２０】

患者が、例えば美容整形や他の症状に対する治療の一部としてクロストリジウム神経毒(例えば非修飾BoNT)を用いた追加的治療を、直近で受けたことがある(又は後で受ける予定がある)場合について、当業者は考慮に入れうる。前記技術分野において日常的な技術を使用して、前記当業者は、本治療計画を適切に適応させうる。好ましくは、本発明は、更なるクロストリジウム神経毒(例えば、BoNT)を用いた治療を除外する。

【０２２１】

本発明の修飾BoNT/Aは、非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))と比較した場合、好ましくは、より長い作用持続期間、例えば眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣の一つ又は複数の症状において、前記一つ又は複数の治療前症状と比較した場合の、少なくとも5%、10%、25%、又は50%の改善、を有する。前記作用持続期間は少なくとも1.25倍、1.5倍、1.75倍、2.0倍、又は2.25倍でありうる。修飾BoNT/Aの前記作用持続期間は6カ月と、9カ月と、の間でありうる。例えば、作用持続期間は少なくとも以下でありうる:(発現より)4.5カ月、5.0カ月、5.5カ月、6カ月、6.5カ月、7.0カ月、7.5カ月、8カ月、8.5カ月、又は9.0カ月。特定の実施の形態において、作用持続期間は9.0カ月よりも長くなりうる。

【０２２２】

修飾BoNT/Aの投与後の適切な期間に治療を繰り返してもよい。前記作用持続期間が非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))の約2倍であることを考慮に入れると、患者が非修飾BoNT/A(例えばDysport(登録商標))を用いた治療を受ける場合よりも、後続の投与の間に適切に長い期間が存在する。本発明において、患者は先行する投与後少なくとも18週間、20週間、25週間、又は30週間でBoNT/Aを再投与されてもよい。例えば、本発明において、患者は先行する投与後少なくとも18週間乃至45週間、好ましくは20週間乃至35週間で、修飾BoNT/Aを再投与されてもよい。

【０２２３】

本明細書で使用する場合、「患者」はヒト又は他の哺乳動物などの哺乳動物であってもよい。好ましくは、「患者」はヒトの患者を意味する。「患者」は好ましくは成人の患者であり、即ち少なくとも18歳の患者である。「患者」と、「患者」と、いう用語は本明細書では同意語として使う。好ましくは、前記患者は本発明の顔面ジストニア(眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣、又は非定型的片側顔面痙攣)であると診断されている。

【０２２４】

本発明の治療のための患者は、非修飾BoNT/A(例えば配列番号2の)を用いた治療に適さない患者でありうる。前記患者は、非修飾BoNT/Aを用いた治療に耐性のある患者でありうる。耐性は、患者による抗クロストリジウム神経毒抗体の産生を含み、クロストリジウム神経毒に対する免疫応答の発達によって生じうる。

【０２２５】

本明細書で使用する場合、「治療」又は「治療する」という用語は、矯正治療(すでに病気を患っている患者の治療)だけではなく、予防的治療(例えば病気の発症を予防するため)も包含する。好ましくは、本明細書で使用する場合、「治療」又は「治療する」は矯正治療を意味する。本明細書で使用する場合、「治療」又は「治療する」という用語は、前記疾患及び/又はその症状を指す。

【０２２６】

クロストリジウム属の細菌が産生するクロストリジウム神経毒の一例がBoNT/Aである。このようなクロストリジウム神経毒の他の例として、C. baratiiと、C. butyricumと、により産生される神経毒に加えて、破傷風菌(TeNT)と、ボツリヌス菌(BoNT)血清型B乃至Gと、により産生される神経毒も含まれる。前記神経毒は非常に強力且つ特異的であり、送達先の神経及び他の細胞を毒する可能性がある。前記クロストリジウム毒素は既知の最も強力な毒素の一部である。例としてボツリヌス神経毒は、血清型によるが、0.5乃至5ng/kgの範囲の、マウスに対する半数致死量(LD_{50})値を有する。破傷風毒素とボツリヌス毒素は両方とも、罹患したニューロンの機能、特に神経伝達物質の放出を阻害することにより作用する。ボツリヌス毒素が神経筋接合部で作用し、末梢神経系でのコリン作用性伝達を阻害する一方で、破傷風毒素は中枢神経系で作用する。

【０２２７】

自然界ではクロストリジウム神経毒(BoNT/Aを含む)は、ジスルフィド結合によって連結している2本のポリペプチド鎖を形成するタンパク質分解的切断事象により、単鎖ポリペプチドとして合成される。切断は、鎖間ジスルフィド結合を提供するシステイン残基間に位置する、しばしば活性部位と呼ばれる、特定の切断部位で起こる。前記毒素の活性形態はこの二鎖型である。前記二鎖は約100kDaの分子量を有する重鎖(H鎖)、及び約50kDaの分子量を有する軽鎖(L鎖)と呼ばれる。H鎖はN末端側転位置成分(H_Nドメイン)と、C末端側標的成分(H_Cドメイン)と、を含む。前記切断部位はL鎖と、転位置ドメイン成分と、の間に位置する。前記H_Cドメインが標的ニューロンに結合し、エンドソームにより前記結合毒素が前記細胞内へ取り込まれた後に、前記H_Nドメインにより前記L鎖がエンドソーム膜を透過し、細胞質基質中に移動し、前記L鎖はプロテアーゼ機能(非細胞毒性プロテアーゼとしても知られている)を提供する。

【０２２８】

非細胞毒性プロテアーゼは、SNAREタンパク質(例えばSNAP‐25、VAMP又はシンタキシン)として知られる細胞間輸送タンパク質を、タンパク質分解切断することで作用する-Gerald K (2002) “ Cell and Molecular Biology “ (4th edition) John Wiley & Sons, Inc参照。SNAREの頭字語は可溶性NSF付着受容体(Solute NSF Attachment Receptor)に由来し、NSFはN‐エチルマレイミド感度因子を意味する。SNAREタンパク質は細胞内小胞融合に不可欠であり、したがって小胞輸送を介した細胞からの分子分泌に不可欠である。プロテアーゼ機能は亜鉛依存エンドペプチダーゼ活性であり、SNAREタンパク質に対して高い基質特異性を示す。したがって、望ましい目標細胞に送達されるとすぐに、非細胞毒性プロテアーゼは、標的細胞からの細胞分泌を抑制することができる。クロストリジウム毒素のL鎖プロテアーゼは、SNAREタンパク質を切断する非細胞毒性プロテアーゼである。

【０２２９】

SNAREタンパク質の遍在的性質を考えると、ボツリヌス毒素などのクロストリジウム神経毒の使用は、幅広い治療法において成功している。

【０２３０】

ボツリヌス菌及び破傷風菌における毒素産生の遺伝的基盤に関する更なる詳細についてはHenderson et al (1997) in The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis、Academic pressを参照。

【０２３１】

上述のように、クロストリジウム神経毒は2本のポリペプチド鎖、約100kDaの分子量を持つ重鎖(H鎖)、及び約50kDaの分子量を持つ軽鎖(L鎖)から形成される。H鎖はC末端側標的成分(受容体結合ドメイン又はH_Cドメイン)と、N末端側転位置成分(H_Nドメイン)と、を含む。

【０２３２】

クロストリジウム神経毒ドメインは、以下でより詳細に記述される。

【０２３３】

L鎖参照配列の例は以下を含む:

A型ボツリヌス神経毒:アミノ酸残基 1～448
B型ボツリヌス神経毒:アミノ酸残基 1～440
【0234】
亜血清型に応じて若干の違いが生じる可能性があるので、上記特定参照配列は指針とみなされるべきである。例としてUS2007/0166332(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)は、以下のわずかに異なるクロストリジウム配列を引用している:
A型ボツリヌス神経毒: アミノ酸残基 M1～K448
B型ボツリヌス神経毒: アミノ酸残基 M1～K441
【0235】
転位置ドメインはH鎖のアミノ末端の半分にほぼ等しいクロストリジウム神経毒のH鎖の断片、又は無傷のH鎖におけるその断片に相当するドメインである。
【0236】
転位置ドメイン参照の例は以下を含む:
A型ボツリヌス神経毒-アミノ酸残基(449～871)
B型ボツリヌス神経毒-アミノ酸残基(441～858)
【0237】
亜血清型に応じて若干の違いが生じる可能性があるので、上記特定参照配列は指針とみなされるべきである。例としてUS2007/0166332(参照により本明細書に組み込まれる)は、以下のわずかに異なるクロストリジウム配列を引用している:
A型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基 (A449～K871)
B型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基 (A442～S858)
【0238】
本発明の文脈において、転位置ドメインを含む様々なBoNT/AH_N領域は、本発明の態様において有用でありうる。BoNT/A重鎖由来のH_N領域は、長さにおいて約410乃至430のアミノ酸であり、転位置ドメインを含む。クロストリジウム神経毒重鎖由来H_N領域の全長は、転位置ドメインの転位置活性に必要でないということが研究により示された。したがって本実施の形態の態様は、例えば少なくとも350アミノ酸、少なくとも375アミノ酸、少なくとも400アミノ酸、又は少なくとも425アミノ酸の長さを有する転位置ドメインを含むBoNT/AH_N領域を含む可能性がある。本実施の形態の他の態様は、例えば多くとも350アミノ酸、多くとも375アミノ酸、多くとも400アミノ酸、又は多くとも425アミノ酸の長さを有する転位置ドメインを含むBoNT/AH_N領域を含む可能性がある。
【0239】
H_Nという用語は自然発生のBoNT/AH_N部分と、自然発生しないアミノ酸配列及び/又は人工アミノ酸残基を有する修飾BoNT/AH_N部分と、を包含する。好ましくは、前記修飾BoNT/AH_N部分は、上記転位置機能を依然として示す。
【0240】
クロストリジウム神経毒受容体結合ドメイン(H_C)参照配列の例は以下を含む:
BoNT/A‐N872-L1296
BoNT/B‐E859-E1291
【0241】
約50kDaのクロストリジウム神経毒(BoNT/Aなど)のHcドメインは、H_{CC}ドメイン及びH_{CN}ドメインと呼ばれる2つの異なる構造的特徴を含み、各々が典型的には約25kDaである。受容体結合に関与するアミノ酸残基は主にH_{CC}ドメインに位置すると考えられる。天然のクロストリジウム神経毒のH_Cドメインは、約400乃至440のアミノ酸残基を含み得る。この事実は、以下の刊行物により確認されており、各刊行物は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる: Umland TC (1997) Nat. Struct. Biol. 4: 788-792; Herreros J (2000) Biochem. J. 347: 199-204; Halpern J (1993) J. Biol. Chem. 268: 15, pp. 11188-11192; Rummel A (2007) PNAS 104: 359-364; Lacey DB (1998) Nat. Struct. Biol. 5: 898-902; Knapp (1998) Am.

Cryst. Assoc. Abstract Papers 25: 90; Swaminathan and Eswaramoorthy (2000) Nat. Struct. Biol. 7: 1751-1759; and Rummel A (2004) Mol. Microbiol. 51(3), 631-643。

【０２４２】

H_{CN}ドメイン(参照)例は以下を含む:

A型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(872～1110)

B型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(859～1097)

【０２４３】

上記配列位置は血清型/亜血清型に応じて多少異なってもよく、更なるH_{CN}ドメイン(参照)例は以下を含む:

A型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(874～1110)

B型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(861～1097)

【０２４４】

H_{CC}ドメインの(参照)例は以下を含む:

A型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(Y1111～L1296)

B型ボツリヌス神経毒‐アミノ酸残基(Y1098～E1291)

【０２４５】

L鎖及びH_Nドメイン(随意により、完全な又は部分的な活性化ループ、例えば修飾BoNT/Aが単鎖形態である場合には、完全な活性化ループを含み、二鎖型である場合には切断された/部分的な活性化ル-プを含む)は、集合的にLH_Nドメインと呼ばれてもよい。前記LH_Nドメインは、したがって、更にH_Cドメインを含むことはない。

【０２４６】

WO2017/191315A1(参照により本明細書に組み込まれる)は、修飾BoNT/Aと、それらを調製及び製造するための方法と、を教示する。 したがって、本発明で使用するボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(BoNT/AH_N)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む修飾BoNT/Aは、WO 2017/191315A1に教示されているものであってもよい。

【０２４７】

本明細書で使用する場合、「修飾BoNT/A」又は「キメラクロストリジウム神経毒」又は「キメラ神経毒」という用語は、好ましくは、第一のクロストリジウム神経毒血清型由来のクロストリジウム神経毒軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、第二の異なるクロストリジウム神経毒血清由来の受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む(好ましくは前記各ドメインからなる)神経毒を意味する。具体的には、本発明で使用する修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。前記修飾BoNT/AのBoNT/ALH_Nドメインは、BoNT/BH_Cドメインと共有結合している。本発明の前記修飾BoNT/Aは、キメラボツリヌス神経毒素と呼ばれてもよい。前記修飾BoNT/Aは本明細書では「BoNT/AB」、「mrBoNT/AB」又は「BoNT/ABキメラ」とも呼ばれる。

【０２４８】

L鎖及びH_Nドメイン(随意により、完全な又は部分的な活性化ループ、例えば修飾BoNT/Aが単鎖形態である場合には、完全な活性化ループを含み、二鎖型である場合には、切断された/部分的な活性化ループを含む)は、集合的にLH_Nドメインと呼ばれてもよい。前記LH_Nドメインは、したがって、更にH_Cドメインを含むことはない。

【０２４９】

修飾BoNT/Aは、実質的に、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H_Nドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、から成る。

【０２５０】

この文脈で使用する場合、「実質的に～から成る」という用語は、前記修飾BoNT/Aは、例えば患者に投与される場合、ポリペプチドに付加的な機能性を付与する一つ又は複数のアミノ酸残基を更に含まないことを意味する。 換言すると、ボツリヌス神経毒素A(

BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H$_N$ドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H$_C$ドメイン)と、「から本質的になる」ポリペプチドは、一つ又は複数のアミノ酸残基(ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H$_N$ドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H$_C$ドメイン)の残基)を更に含んでもよいが、前記一つ又は複数の更なるアミノ酸残基は、例えば、患者に投与される場合に、ポリペプチドに更なる機能性を付与しない。付加的な機能性には、酵素活性、結合活性及び/又は任意の生理学的活性も含まれうる。

【０２５１】

修飾BoNT/Aは、非クロストリジウム神経毒配列が、修飾BoNT/A自体の治療効果を達成する能力を破壊しない限り、任意のクロストリジウム神経毒配列に加え、非クロストリジウム神経毒配列を含んでもよい。好ましくは、前記非クロストリジウム神経毒配列は、触媒活性、例えば酵素活性を有するものではない。一実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは、非クロストリジウム触媒活性ドメインを含まない。一実施の形態において、修飾BoNT/Aは、更なる触媒活性ドメインを含まない。一実施の形態において、非クロストリジウム配列は、細胞受容体に結合する配列ではない。換言すると、一実施の形態において、非クロストリジウム配列は、細胞受容体のリガンドではない。細胞受容体は、インテグラル膜タンパク質などの、タンパク質細胞受容体であってもよい。細胞受容体の例は、https://www.guidetopharmacology.org/download.jsp#db_reportsで利用可能なIUPHAR Guide to Pharmacology Database、バージョン2019.4で見出すことができる。非クロストリジウム神経毒配列は、Hisタグのような精製を助けるためのタグを含み得る。一実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは、ソルターゼアクセプター又はドナー部位などのラベル又はラベル付加のための部位を含まない。

【０２５２】

好ましくは、修飾BoNT/Aは、ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A)軽鎖及び転位置ドメイン(H$_N$ドメイン)と、BoNT/B受容体結合ドメイン(H$_C$ドメイン)と、から成りうる。

【０２５３】

修飾BoNT/Aは非細胞毒性プロテアーゼを示すことが可能、且つ標的ニューロンの細胞質中のSNAREタンパク質を切断することが可能な軽鎖を含む。L鎖と、機能的細胞結合ドメイン及び転位置ドメインと、を含むクロストリジウム神経毒が、非細胞毒性プロテアーゼ活性を有するかを決定するために、細胞ベース及びイン・ビボアッセイを使用してもよい。指外転スコア(DAS)アッセイ、後根神経節(DRG)アッセイ、脊髄ニューロン(SCN)アッセイ、及びマウス横隔神経半横隔膜(PNHD)アッセイなどのアッセイは、前記技術分野において日常的である。非細胞毒性プロテアーゼ活性を決定するのに好適なアッセイは、Aoki KR, Toxicon 39: 1815-1820; 2001or Donaldet al (2018), Pharmacol Res Perspect, e00446, 1-14に記載されるものであってもよく、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５４】

患者に投与される場合、修飾BoNT/Aは、好ましくは、ジスルフィド結合により軽鎖及び重鎖が結合している活性二鎖型である。BoNT/A(例えば修飾BoNT/A)が本明細書においてポリペプチド配列(配列番号1)で定義されている場合、前記配列(配列番号1)のL鎖部分が、二鎖クロストリジウム神経毒(例えば二鎖修飾BoNT/A)の第一鎖を構成してもよく、且つH$_N$ドメイン及びH$_C$ドメインは共に、二鎖クロストリジウム神経毒(例えば、二鎖修飾BoNT/A)の第二鎖を構成してもよく、ここで、第一鎖及び第二鎖は共に、ジスルフィド結合により結合している。当業者は、プロテアーゼが前記クロストリジウム神経毒(例えば修飾BoNT/A)の活性化ループ内の一つ又は複数の位置、好ましくは活性化ループ内の2つの位置、で切断し得ることを理解するであろう。活性化ループ内の一つ又は複数の位置(好ましくは2つの位置)で切断が起こる場合、配列のC末端L鎖部分の小さな断片は、二鎖クロストリジウム神経毒配列(例えば二鎖修飾BoNT/A)に不在でありうる。これを考慮すると、二鎖クロストリジウム神経毒(例えば二鎖修飾BoNT/A)の配列は、対応する単鎖クロストリジウム神経毒(例えば単鎖修飾BoNT/A)の配列とわずかに異なっていて

もよい。小断片は、1乃至15アミノ酸でありうる。特に、一実施の形態において、Lys-Cが、単鎖修飾BoNT/Aを二鎖修飾BoNT/Aに変換するために使用される場合、存在しない配列のC末端L鎖部分の小断片は、配列番号9又は10であってもよい。

【０２５５】

最も好ましくは、本発明で使用する修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメイン(BoNT/ALH_Nドメイン)と、BoNT/BH_Cドメインと、を含み得る。BoNT/ALH_Nドメインは、BoNT/BH_Cドメインと共有結合している。前記修飾BoNT/Aは、本明細書において「BoNT/AB」又は「BoNT/ABキメラ」をも指す。

【０２５６】

LH_NドメインのC末端アミノ酸残基は、BoNT/AのLH_N及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスの最初のアミノ酸残基に対応し得る、且つ前記H_CドメインのN末端アミノ酸残基は、BoNT/BのLH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスの二番目のアミノ酸残基に対応し得る。

【０２５７】

BoNT/Aポリペプチド配列の例は、配列番号2として提供される(配列番号の二鎖型など)。

【０２５８】

BoNT/Bポリペプチド配列の例は、配列番号8として提供される(UniProtアクセッション番号B1INP5)。

【０２５９】

本明細書において「BoNT/AのLH_N及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスの第一アミノ酸残基」という言及は、LH_N及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスのN末端残基を意味する。

【０２６０】

本明細書中の「BoNT/BのLH_N及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスの第二アミノ酸残基」への言及は、LH_N及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスのN末端残基に続くアミノ酸残基を意味する。

【０２６１】

「3_{10}ヘリックス」は、α-ヘリックス、β-シート及びリバースターンと共に、タンパク質及びポリペプチドにおいて見出される二次構造の一種である。3_{10}ヘリックスのアミノ酸は、3つの残基と、分子内水素結合を隔てる10個の原子と、により、それぞれのフルターンが完成する右巻きヘリックス構造に配置されている。各アミノ酸はヘリックスの120°ターン(即ち、ヘリックスは1ターンにつき3つの残基を持つ)に対応し、ヘリックス軸に沿って2.0Å(=0.2nm)の並進を持ち、水素結合を作ることによって形成される環に10個の原子を持つ。最も重要なことは、アミノ酸のN-H基が3残基前のアミノ酸のC=O基と水素結合を形成することである。このi+3→iの水素結合の繰り返しが3_{10}ヘリックスを定義する。3_{10}ヘリックスは、当業者が精通する構造生物学における標準的な概念である。

【０２６２】

この3_{10}ヘリックスは実際の螺旋を形成する4つの残基と、これら4つの残基の各末端に1つずつ位置する2つのキャップ(又は移行)残基に相当する。本明細書で使用される「LH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックス」という用語は、それら6残基からなる。

【０２６３】

構造分析と配列アラインメントの実行を通して、LH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスが同定された。この3_{10}ヘリックスは、そのN末端(つまり前記LH_NドメインC末端部)でαヘリックスに囲まれ、そのC末端(つまり、前記H_CドメインのN末端部)でβ鎖に囲まれる。前記3_{10}ヘリックスの最初の(N末端)残基(キャップ又は移行残基)はこのαヘリックスのC末端残基にも相当する。

【０２６４】

LH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスは、例えば公開されているボツリヌス神経毒の結晶構造、例えばボツリヌス神経毒A1及びB1はそれぞれ3BTA(http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3BTA)と、1EPW(http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1EPW)と、から決定されうる。

【０２６５】

例えば、相同性モデリングサーバーLOOPP(Learning, Observing and Outputting Protein Patterns、http://loopp.org)、PHYRE(Protein Homology/analogY Recognition Engine、http://www. sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/)及びRosetta(https://www.rosettacommons.org/)、タンパク質の重ね合わせサーバーSuperPose(http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/)、アライメントプログラムClustal Omega(http://www.clustal.org/omega/)、及びInternet Resources for Molecular and Cell Biologists(http://molbiol-tools.ca/)に掲載されている他の多くのツール/サービスなど、一般に公開されているイン・シリコなモデリング及びアラインメントツールを用いて、他の神経毒中の各LH_Nドメインと、各H_Nドメインと、を分離する3_{10}ヘリックスの位置をも決定し得る。特に、「HN/HCN」接合部周辺部は構造的に高度に保存されている可能性があり、異なる血清型を重ね合わせるのに理想的な領域となる。

【０２６６】

例えば、次の方法論を用いて他の神経毒中の本3_{10}ヘリックスの配列を決定し得る。

1．構造相同性モデリングツールLOOP(http://loopp.org)を用いて、BoNT/A1結晶構造（3BTA.pdb)に基づいた他のBoNT血清型の予測構造を取得し得る;

2．このように取得した構造(pdb)ファイルを編集し、HCNドメインのN末端と、それ以前の約 80残基(HNドメインの一部)のみを含有させてもよい。これにより、構造的に高度に保存される「HN/HCN」領域が保持される;

3．タンパク質重ね合わせサーバーSuperPose (http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/) を用いて、各血清型を3BTA.pdb構造に重ね合わせ得る;

4．重ね合わせたpdbファイルを検査し、BoNT/A1のHCドメインの開始位置の3_{10}ヘリックスを特定し、他の血清型中の相当する残基を特定し得る。

5．相当する残基が正しいことを確認するために、他のBoNT血清型配列をClustal Omegaとアラインメントしてもよい。

【０２６７】

この方法により決定されたLH_N、H_C及び3_{10}ヘリックスドメインの例を以下に示す。

【表Ａ】

神経毒	受託番号（プラス小数の後に配列のバージョン）	LH_N	H_C	3_{10} ヘリックス
BoNT/A1 (配列番号2)	A5HZZ9.1	1–872	873–1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A2	X73423.3	1–872	873–1296	^{872}NIVNTS^{877}
BoNT/A3	DQ185900.1 (別名 Q3LRX9.1)	1–872	873–1292	^{872}NIVNTS^{877}
BoNT/A4	EU341307.1 (別名 Q3LRX8.1)	1–872	873–1296	^{872}NITNAS^{877}
BoNT/A5	EU679004.1 (別名 C1IPK2.1)	1–872	873–1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A6	FJ981696.1	1–872	873–1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A7	JQ954969.1 (別名 K4LN57.1)	1–872	873–1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A8	KM233166.1	1–872	873–1297	^{872}NITNTS^{877}
BoNT/B1 (配列番号8)	B1INP5.1	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B2	AB084152.1 (別名 Q8GR96.1)	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B3	EF028400.1 (別名 A2I2S2.1)	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B4	EF051570.1 (別名 A2I2W0.1)	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B5	EF033130.1 (別名 A2I2U6.1)	1–859	860–1291	^{859}DILNNI^{864}
BoNT/B6	AB302852.1 (別名 A8R089.1)	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B7	JQ354985.1 (別名 H9CNK9.1)	1–859	860–1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B8	JQ964806.1 (別名 I6Z8G9.1)	1–859	860–1292	^{859}EILNNI^{864}

【０２６８】

構造分析及び配列アラインメントを使用することで、LH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスに続くβ鎖が、全てのボツリヌス神経毒と破傷風神経毒において保護されている構造であり、LH_Nドメイン及びH_Cドメインを分離する3_{10}ヘリックスの最初の残基(例えばBoNT/A1残基879)から開始した場合に8番目の残基から始まることが判明した。

【０２６９】

BoNT/ABキメラは、BoNT/B由来のH_Cドメインと共有結合しているBoNT/A由来のLH_Nドメインを含むかもしれず、ここでは前記LH_NドメインのC末端アミノ酸残基が、Bo

NT/Aの前記H_Cドメインの最初(N末端)に位置する前記β鎖のN末端から8番目のアミノ酸残基に相当し、前記H_CドメインのN末端アミノ酸残基が、BoNT/Bの前記H_Cドメインの最初(N末端)に位置する前記β鎖のN末端から7番目のアミノ酸残基に相当する。

【０２７０】

BoNT/ABキメラは、BoNT/B由来のH_Cドメインと共有結合しているBoNT/A由来のLH_Nドメインを含むかもしれず、ここでは前記LH_NドメインのC末端アミノ酸残基が、BoNT/Aの前記LH_Nドメインの最後(C末端)に位置する前記αヘリックスのC末端アミノ酸残基に対応し、前記H_CドメインのN末端アミノ酸残基が、BoNT/Bの前記LH_Nドメインの最後(C末端)に位置する前記αヘリックスのC末端アミノ酸残基に対してC末端で接しているアミノ酸残基に対応する。

【０２７１】

前記BoNT/ABキメラの設計プロセスの論理的根拠は、二次構造が損なわれていないことを保証し、それによって三次構造及び各ドメインの機能に対するあらゆる変化を最小限に抑えようと試みるものである。理論に拘束されることを望むものではないが、前記BoNT/ABキメラにおける3_{10}ヘリックス中央の4つのアミノ酸残基を破壊しないことで、前記キメラ神経毒にとって最適な立体構造が保証され、それにより前記キメラ神経毒がその効用を最大に発揮できるようになるとの仮説が立てられる。実際、驚くべきことに、前記BoNT/Aの3_{10}ヘリックスの最初のアミノ酸残基及び、BoNT/Bの3_{10}ヘリックス以降2番目のアミノ酸残基のみを保持することにより、可溶且つ機能的なBoNT/ABの生成が可能になるだけではなく、特に効力の増加、安全率の増加及び/又はより長い作用持続期間(非修飾BoNT/Aと比較した場合の安全率及び/又は作用持続期間の増加と同様)といった他のBoNT/ABキメラを上回る優れた特性につながる。

【０２７２】

前記BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BHcドメインは、修飾BoNT/A軽鎖、修飾BoNT/A転位置ドメイン、及び/又は修飾BoNT/BHcドメイン、もしくはこれらの誘導体であってもよく、以下に説明するものを含むがこれらに限定されない。修飾BoNT/A軽鎖、修飾BoNT/A転位置ドメイン、及び/又は修飾BoNT/BH_Cドメイン、もしくは誘導体は、前記BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメインの、天然の(非修飾)形態と比較して修飾された一つ又は複数のアミノ酸を含んでもよく、又は前記BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメインの、天然の(非修飾)形態においては存在しない、挿入されたアミノ酸を一つ又は複数含んでもよい。例として、修飾BoNT/A軽鎖、修飾BoNT/A転位置ドメイン、及び/又は修飾BoNT/BHcドメインは、天然の(非修飾)BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメイン配列と比較して、一つ又は複数のドメインにおいて修飾アミノ酸配列を有してもよい。このような修飾により、その機能的側面、例えば生物学的活性又は持続性が変更されうる。したがって、一実施の形態において、前記BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメインは、修飾BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメイン、又は修飾BoNT/A軽鎖、BoNT/A転位置ドメイン、及び/又はBoNT/BH_Cドメインの誘導体である。

【０２７３】

標的神経細胞への結合を変化させる修飾、例えば天然の(非修飾)BoNT/BH_Cドメインと比べて高い、又は低い結合親和性を示す、を修飾BoNT/BH_Cドメインは一つ又は複数、有してもよい。前記BoNT/BH_Cドメインにおけるそのような修飾には、前記標的神経細胞のガングリオシド受容体、及び/又はタンパク質受容体への結合を変化させる、前記H_Cドメインのガングリオシド結合部位又はタンパク質(例えばシナプトタグミン)結合部位における残基の修飾が含まれてもよい。このような修飾神経毒の例は、WO2006/027207と、WO2006/114308と、に記載されており、これらの両方ともその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２７４】

修飾軽鎖は、そのアミノ酸配列に一つ又は複数の修飾、例えば前記修飾軽鎖のSNARE

タンパク質特異性を変更又は修飾する可能性のある基質結合ドメイン又は触媒ドメインにおける修飾、を有してもよく、好ましくは、前記修飾は前記軽鎖を触媒的に不活性化しないという条件を伴う。このような修飾神経毒の例は、WO2010/120766と、US2011/0318385と、に記載されており、これらの両方ともその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２７５】

BoNT/A由来のLH_Nドメインは、配列番号2のアミノ酸残基1乃至872、又はそれらに対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列に相当してもよい。BoNT/A由来の前記LH_Nドメインは、配列番号2のアミノ酸残基1乃至872、又はそれらに対して少なくとも80%、90%、又は95%の配列同一性を有するポリペプチド配列に相当してもよい。好ましくは、BoNT/A由来の前記LH_Nドメインは、配列番号2のアミノ酸残基1乃至872に相当する。

【０２７６】

BoNT/B由来のH_Cドメインは、配列番号8のアミノ酸残基860乃至1291、又はそれらに対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列に相当してもよい。BoNT/B由来の前記H_Cドメインは、配列番号8のアミノ酸残基860乃至1291、又はそれらに対して少なくとも80%、90%、又は95%の配列同一性を有するポリペプチド配列に相当してもよい。好ましくは、BoNT/B由来の前記H_Cドメインは、配列番号8のアミノ酸残基860乃至1291に相当する。

【０２７７】

好ましくはBoNT/ABキメラは、BoNT/A1LH_Nドメインと、BoNT/B1H_Cメインと、を含む。より好ましくは、前記LH_NドメインはBoNT/A1(配列番号2)のアミノ酸残基1乃至872に相当し、前記H_CドメインはBoNT/B1(配列番号8)のアミノ酸残基860乃至1291に相当する。

【０２７８】

最も好ましくは、BoNT/BH_Cドメインは更に、天然のBoNT/B配列と比較して、BoNT/B神経毒のヒトSyt2に対する結合親和性を増加させる効果を有する、H_{CC}サブドメインにおけるアミノ酸残基の置換、挿入、インデル又は削除を少なくとも一つ含む。BoNT/BHccサブドメインにおける適切なアミノ酸残基の置換、挿入、インデル 又は削除はWO2013/180799と、WO2016/154534と、において開示されている(両方とも参照により本明細書に組み込まれる)。

【０２７９】

前記BoNT/BHccサブドメインにおける適切なアミノ酸残基の置換、挿入、インデル又は削除には、以下で構成される基から選択される置換突然変異が含まれてもよい:V1118M;Y1183M;E1191M;E1191I;E1191Q;E1191T;S1199Y;S1199F;S1199L;S1201V;E1191C;E1191V;E1191L;E1191Y;S1199W;S1199E;S1199H;W1178Y;W1178Q;W1178A;W1178S;Y1183C;Y1183P,及びそれらの組み合わせ。

【０２８０】

前記BoNT/BHccサブドメインにおける適切なアミノ酸残基の置換、挿入、インデル又は削除には、以下で構成される基から選択される2つの置換突然変異の組み合わせが含まれてもよい:E1191M及びS1199L、E1191M及びS1199Y、E1191M及びS1199F、E1191Q及びS1199L、E1191Q及びS1199Y、E1191Q及びS1199F、E1191M及びS1199W、E1191M及びW1178Q、E1191C及びS1199W、E1191C及びS1199Y、E1191C及びW1178Q、E1191Q及びS1199W、E1191V及びS1199W、E1191V及びS1199Y、又はE1191V及びW1178Q。

【０２８１】

前記BoNT/BHccサブドメインにおける適切なアミノ酸残基の置換、挿入、インデル又は削除には、E1191M、S1199W、及びW1178Qの3つの置換突然変異の組み合わせも含まれてもよい。

【０２８２】

好ましくは、前記BoNT/BHccサブドメインにおけるアミノ酸残基の置換、挿入、インデル又は削除には、E1191M及びS1199Yの2つの置換突然変異の組み合わせが含まれる。このような修飾は、例えば配列番号5及び配列番号6の修飾BoNT/A(例えばBoNT/ABキメラ)に存在する。E1191Mは配列番号6の1204の位置に相当してもよく、S1199Yは1212の位置に相当してもよい。したがって、配列番号6は1204M及び1212Yを含んでもよい。

【0283】

前記修飾は、配列番号8として示される非修飾BoNT/Bと比較した場合の修飾であってもよく、ここでアミノ酸残基の番号付けは、配列番号8とのアラインメントによって決定される。配列番号8の1の位置におけるメチオニン残基の存在は(本明細書に記載の修飾BoNT/Aポリペプチドに相当する配列番号と同様)任意であるので、アミノ酸残基の番号付けを決定する際に当業者は、メチオニン残基の存在/不存在を考慮しよう。例えば、配列番号8がメチオニンを含む場合、その位置の番号付けは上で定義した通りとなる(例えば、E1191は配列番号8のE1191となる)。あるいは、メチオニンが配列番号8に存在しない場合、前記アミノ酸残基の番号付けは‐1だけ修正されるべきである(例えば、E1191は配列番号8のE1190となる)。したがって、修飾BoNT/Aのポリペプチド配列の1の位置にあるメチオニンアミノ酸残基は、任意又は不在であってもよい。本明細書に記載の他のポリペプチド配列の1の位置にあるメチオニンが存在/不存在である場合にも、同様の考えが適用され、当業者は当技術分野で日常的な技術を用いて容易にアミノ酸残基の正しい番号付けを決定しよう。

【0284】

本発明で使用される修飾BoNT/Aは、配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含んでもよい。例えば、配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するプリペプチド配列である。好ましくは、本発明で使用される修飾BoNT/Aは配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列を含んでもよい(より好ましくは、前記リペプチド配列からなる)。

【0285】

修飾BoNT/Aが配列番号6に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含むことが好ましい。例えば、配列番号6に対して少なくとも80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するポリペプチド配列である。最も好ましくは、本発明で使用される修飾BoNT/Aは配列番号6を含んでもよい(より好ましくは配列番号6からなる)。

【0286】

本明細書で使用する場合、「削除」という用語は、削除部位の一つ又は複数のアミノ酸残基を置換することなく、ポリペプチドの一つ又は複数のアミノ酸残基を除去することを指す。したがって、(例えば)x個のアミノ酸残基を有するポリペプチド配列から1アミノ酸残基が削除した場合、結果として生じるポリペプチドはx-1アミノ酸残基を有する。

【0287】

本明細書で使用する場合、「インデル」という用語は、ポリペプチドの一つ又は複数のアミノ酸残基の削除と、削除されたアミノ酸残基の数と比較して、削除部位に異なる数のアミノ酸残基(より多いアミノ酸残基又はより少ないアミノ酸残基のいずれか)が挿入されることと、を指す。したがって、(例えば)x個のアミノ酸残基を有するポリペプチド配列から2アミノ酸残基が削除されたインデルの場合、結果として生じるポリペプチドはx-1のアミノ酸残基又はx+≧1のアミノ酸残基を有する。挿入および削除は、順次又は同時に、任意の順序で実施することができる。

【0288】

本明細書で使用する場合、「置換」という用語は、一つ又は複数のアミノ酸残基を、同じ部位で、同数のアミノ酸残基と置換することを指す。したがって、(例えば)x個のアミノ酸残基を有するポリペプチド配列の置換の場合、結果として生じるポリペプチドもx個

のアミノ酸残基を有する。好ましくは、置換は単一のアミノ酸位置での置換である。

【０２８９】

本明細書で使用する場合、「挿入」という用語は、挿入部位でポリペプチドの一つ又は複数のアミノ酸残基を欠失させることなく、ポリペプチドの一つ又は複数のアミノ酸残基を付加することを指す。したがって、(例えば)x個のアミノ酸残基を有するポリペプチド配列に1個のアミノ酸残基が挿入された場合、結果として得られるポリペプチドはx+1個のアミノ酸残基を有する。

【０２９０】

アミノ酸残基の置換、挿入又は削除によりタンパク質を修飾する方法は、当技術分野で知られている。例として、アミノ酸修飾は、BoNT/AをコードするDNA配列(例えば、非修飾のBoNT/Aをコードする)の修飾により導入されうる。これは、例えば、所望のアミノ酸をコードするDNA(オリゴヌクレオチド)の短鎖が、ポリメラーゼ酵素を使用して元のコード配列を置換する部位特異的変異導入により、又は様々な酵素(例えば、リガーゼ及び制限エンドヌクレアーゼ)を使用して一部の遺伝子を挿入/削除することにより、標準的な分子クローニング技術を使用して達成されうる。あるいは、修飾遺伝子配列は、化学的に合成されうる。通常、修飾は、天然のクロストリジウム神経毒(又はその一部)をコードする核酸を、前記核酸によりコードされる修飾BoNT/A(又はその一部)が前記修飾を含むように修飾することのいずれかによって実施されうる。あるいは、前記修飾を含む修飾クロストリジウム神経毒(又はその一部)をコードする核酸が、合成されうる。

【０２９１】

本明細書に記載の修飾BoNT/Aのポリペプチド配列が、例えば精製のために、Hisタグなどのタグを含む場合、前記タグは任意である。好ましくは、前記タグは本発明における前記修飾BoNT/Aの使用に先立って除去される。

【０２９２】

上述したように、本明細書に記載の修飾BoNT/Aは、有効性及び/又は作用持続期間の増大もまたもたらす、増大した組織保持特性を有しており、追加的な負の効果を与えることなく投薬量を増やすことが可能である。これらの有利な特性を定義し得る一つの方法は、前記修飾BoNT/Aの安全率の観点からのものである。このことについて、クロストリジウム毒素の望ましくない影響(投与部位からの前記毒素の拡散により引き起こされる)は、適合する動物モデル(例えば、投与してから7日間以内に体重減少が検知されるマウス)における体重減少の割合を測定することによって実験的に評価できる。逆に、クロストリジウム毒素の望ましいオン・ターゲット効果は、筋肉麻痺の指標である指外転スコア(DAS)アッセイによって実験的に評価できる。前記DASアッセイは、ゼラチンリン酸緩衝液に配合されたクロストリジウム毒素20μlを、マウスの腓腹筋/ヒラメ筋複合体に注射し、その後Aokiの方法(Aoki KR、Toxicon 39: 1815-1820;2001)を用いた指外転スコアの評価によって実行されてもよい。前記DASアッセイにおいて、マウスが後肢を伸ばし、後ろ指を外転させる特徴的な驚愕反応を引き出すためにマウスを短時間その尾で吊り下げる。クロストリジウム毒素注射の後、様々な程度の指の外転を5段階評価でスコア化する(0=正常、4=指の外転と肢の伸展の減少が最大)。

【０２９３】

次に、神経毒(例えば本発明の修飾BoNT/A(又は比較のための非修飾BoNT/A))の安全率は、体重の10%減少に必要な毒素の量(マウスに投与後初めての7日間におけるピーク効果で測定)と、DASスコア2に必要な毒素の量と、の比として表されてもよい。したがって、高い安全率スコアは望ましく、望ましくないオフ・ターゲット効果をほとんど伴わずに標的筋を効果的に麻痺させることができる神経毒を示す。本発明の修飾BoNT/Aは、同等の非修飾(天然)BoNT/Aの安全率よりも高い安全率を有する。

【０２９４】

高い安全率は治療指数の増大を意味するので、治療において特に有利である。言い換えると、このことは代替のクロストリジウム神経毒治療と比べて、より少ない用量で使用できること、及び/又は追加の(例えば有害な)影響を与えずに、より多くの用量で使用でき

ることを意味する。通常、高用量により前記神経毒の作用持続期間が増加するので、追加的影響を伴わない高用量の神経毒使用の可能性は特に有利である。

【０２９５】

修飾BoNT/Aの効用は、マウスの腓腹筋/ヒラメ筋複合体に投与した場合の所与のDASスコア、例えばDASスコア2(ED$_{50}$用量)又はDASスコア4、をもたらす神経毒の最小用量として表されてもよい。修飾BoNT/Aの前記効用は、前記神経毒によるSNARE切断を測定する細胞分析におけるEC$_{50}$用量、例えば修飾BoNT/AによるSNAP25切断を測定する細胞アッセイにおけるEC$_{50}$用量、としても表されてもよい。

【０２９６】

修飾BoNT/Aの作用持続期間は所定用量の神経毒、例えばDASスコア4をもたらす神経毒の最小用量、をマウスの腓腹筋/ヒラメ筋複合体へ投与した後、DASスコア0にまで回復するために必要な時間として表されてもよい。

【０２９７】

したがって、一実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは7を超える安全率(例えば少なくとも8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、又は50)を有し、ここで安全率は以下のものとして計算される:DAS ED$_{50}$(pg/マウス)で割った-10%の体重変化に必要な毒素の用量(pg/マウス) [ED$_{50}$=DASスコア2を生じるのに必要な用量]。例えば修飾BoNT/Aは、少なくとも8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、又は50の安全率を有してもよい。

【０２９８】

一実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは少なくとも10の安全率を有する。一実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは少なくとも15の安全率を有する。好ましくは、前記修飾BoNT/Aは少なくとも10の安全率(例えば安全率10)を有し、より好ましくは少なくとも12又は13(例えば14乃至15)。

【０２９９】

本発明で使用される修飾BoNT/Aは、配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含んでもよい。例えば、配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するプリペプチド配列である。好ましくは、本発明で使用される修飾BoNT/Aは配列番号3乃至7から選択されるポリペプチド配列を含んでもよい(より好ましくは、前記ポリペプチド配列からなる)。前記修飾BoNT/Aのうち、配列番号6が好ましい。

【０３００】

したがって、前記修飾BoNT/Aが、配列番号6に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含むことが望ましい。より好ましくは、配列番号6に対して少なくとも80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するポリペプチド配列である。最も好ましくは、本発明で使用される修飾BoNT/Aは配列番号6を含んでもよい(より好ましくは、前記配列番号からなる)。

【０３０１】

本発明の二鎖修飾BoNT/Aは、前記二鎖修飾BoNT/Aの第一鎖を構成する配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列のL鎖部分を含んでもよく、且つ前記二鎖修飾BoNT/Aの第二鎖を共に構成する配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列のH$_N$及びH$_C$ドメインを含んでもよく、ここで第一鎖と、第二鎖と、はジスルフィド結合により結合している。

【０３０２】

配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む修飾BoNT/Aの活性化ループ内の一つ又は複数の位置で切断が起こる場合、配列番号3乃至7のいずれか一つに対し

て少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有する配列のC末端L鎖部分の小断片は、二鎖修飾BoNT/Aに不在であってもよい。これを考慮すると、前記二鎖修飾BoNT/A(例えば、配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む)の配列は、配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む対応する単鎖修飾BoNT/Aの配列とわずかに異なっていてもよい。小断片は、1乃至15アミノ酸でありうる。特に、一実施の形態において、Lys-Cが、単鎖修飾BoNT/Aを二鎖修飾BoNT/Aに変換するために使用される場合、存在しない配列のC末端L鎖部分の小断片は、配列番号9又は10であってもよい。

【0303】

好ましくは、本発明の二鎖修飾BoNT/Aは、二鎖修飾BoNT/Aの第一鎖を構成する配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列のL鎖部分を含んでもよく、且つ前記二鎖修飾BoNT/Aの第二鎖を構成する配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列のH_N及びH_Cドメインを含んでもよく、ここで第一鎖及び第二鎖はジスルフィド結合により結合している。

【0304】

配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む修飾BoNT/Aの活性化ループ内の一つ又は複数の位置(好ましくは、2つの位置)で切断が起こる場合、配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有する配列のC末端L鎖部分の小断片は、二鎖修飾BoNT/Aに不在であってもよい。これを考慮すると、前記二鎖修飾BoNT/A(例えば、配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む)の配列は、配列番号6に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、99.9%、又は100%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む対応する単鎖修飾BoNT/Aの配列とわずかに異なっていてもよい。小断片は、1乃至15アミノ酸でありうる。特に、一実施の形態において、Lys-Cが、単鎖修飾BoNT/Aを二鎖修飾BoNT/Aに変換するために使用される場合、存在しない配列のC末端L鎖部分の小断片は、配列番号9又は10であってもよい。

【0305】

特に好ましい実施の形態において、二鎖修飾BoNT/Aは、配列番号11又は12(好ましくは配列番号11)に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するポリペプチド配列を有する軽鎖と、配列番号13に対して少なくとも70%、80%、90%、95%、又は99.9%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む重鎖と、を含み、ここで前記軽鎖及び重鎖は、ジスルフィド結合により共に結合している。より好ましくは、二鎖修飾BoNT/Aは、配列番号11又は12(好ましくは配列番号11)を有する軽鎖と、配列番号13を有する重鎖と、を含み(又はこれから成る)、ここで前記軽鎖及び重鎖は、ジスルフィド結合により共に結合している。更により好ましくは、単鎖修飾BoNT/Aは、配列番号11を含む軽鎖と、配列番号13を含む重鎖と、を含み(又はこれから成る)、ここで前記軽鎖及び重鎖は、ジスルフィド結合により共に結合している。前記ジスルフィド結合は、好ましくは、配列番号11又は12のシステイン残基429と、配列番号13のシステイン残基6によって形成され、及び/又はこれらの間にある。

【0306】

好ましい実施の形態において、本発明の修飾BoNT/Aは、前記軽鎖及び重鎖に添加される治療薬又は診断薬(例えば、核酸、タンパク質、ペプチド又は小分子の治療薬又は診断薬)を含まない。例えば、一実施の形態において、前記修飾BoNT/Aが、共有結合又は非共有結合した治療薬又は診断薬を含まないことがある。したがって、本発明の修飾BoNT/Aは、好ましくは、更なる治療薬または診断薬の送達媒体として機能しない。

【0307】

本明細書に記載の修飾BoNT/Aが、例えば精製のためのタグ(例えばHisタグ)及び/又はリンカーを含む場合、前記タグ及び/又はリンカーは任意である。好ましくは、前記タグは本発明における前記修飾BoNT/Aの使用に先立って除去される。

【０３０８】

前記修飾BoNT/Aは、好ましくは、非複合型である(即ち、天然に存在するクロストリジウム神経毒複合体、例えばBoNT/A複合体中に存在する複合タンパク質を含まなくてもよい)。このような複合タンパク質の例には、神経毒関連タンパク質(NAP)及び非毒性非ヘマグルチニン成分(NTNH)が含まれる。しかし、修飾BoNT/Aは、組換え修飾BoNT/Aであることが好ましい。本発明の修飾BoNT/Aは、組換え核酸技術を使用して製造することができる。したがって、一実施の形態では、修飾BoNT/A(本明細書に記載)は、組換え修飾BoNT/Aである。

【０３０９】

一実施の形態において、修飾BoNT/Aをコードする核酸配列を含む核酸(例えばDNA)が提供される。一実施の形態において、前記核酸配列は、プロモーター及びターミネーターを含むDNAベクターの一部として調製される。前記核酸配列は、本明細書に記載される核酸配列のいずれかから選択してもよい。

【０３１０】

好ましい実施の形態において、前記ベクターは以下から選択されるプロモーターを有する:

プロモーター / 誘導剤 / 典型的な誘導条件

Tac (hybrid) / IPTG / 0.2 mM (0.05-2.0mM)

AraBAD / L-アラビノース / 0.2% (0.002-0.4%)

T7-lac オペレーター / IPTG / 0.2 mM (0.05-2.0mM)

【０３１１】

別の好ましい実施の形態において、前記ベクターは以下から選択されるプロモーターを有する:

プロモーター / 誘導剤 / 典型的な誘導条件

Tac (hybrid) / IPTG / 0.2 mM (0.05-2.0mM)

AraBAD / L-アラビノース / 0.2% (0.002-0.4%)

T7-lac オペレーター / IPTG / 0.2 mM (0.05-2.0mM)

T5-lac オペレーター / IPTG / 0.2 mM (0.05-2.0mM)

【０３１２】

前記核酸分子は、当技術分野で知られている任意の適切な処置を用いて作製されてもよい。したがって、前記核酸分子は化学合成技術を用いて作製されてもよい。あるいは、本発明の前記核酸分子は分子生物学技術を用いて作製されてもよい。

【０３１３】

本発明のDNAコンストラクタは、好ましくはイン・シリコで設計されてから従来のDNA合成技術によって合成される。

【０３１４】

上述の核酸配列情報は、随意により、使用される最終的なホスト細胞(例えば大腸菌)の発現系において、コドンバイアスのために修飾される。

【０３１５】

「ヌクレオチド配列」及び「核酸」という用語は、本明細書では同義に使用される。好ましくは、前記ヌクレオチド配列はDNA配列である。

【０３１６】

本発明の修飾BoNT/Aは単鎖又は二鎖として存在してもよい。しかしながら前記修飾BoNT/Aは、L鎖がジスルフィド結合を介してH鎖(又はその成分、例えばHNドメイン)に結合している二鎖として存在することが好ましい。

【０３１７】

軽鎖と、重鎖と、を有する単鎖修飾BoNT/Aの産生を、発現ホストにおける修飾BoNT

/Aをコードする核酸の発現と、前記ホスト細胞の崩壊による、前記単鎖修飾BoNT/Aを含むホスト細胞ホモジネートの提供と、前記単鎖修飾BoNT/Aの分離と、を含む方法を用いて達成してもよい。本明細書に記載の前記単鎖修飾BoNT/Aは、単鎖修飾BoNT/Aを、前記修飾BoNT/Aの活性化ループ内のペプチド結合を加水分解するプロテアーゼ(例えばLys-C)と接触させることにより、前記単鎖修飾BoNT/Aを、対応する二鎖修飾BoNT/Aへの変換すること(例えばここでは軽鎖及び重鎖がジスルフィド結合によって結合される)を含む方法を用いて、タンパク質分解的に処理されてもよい。二鎖修飾BoNT/Aは、好ましくは、そのような方法によって取得される。

【０３１８】

したがって、本発明で使用される修飾BoNT/Aは、好ましくは、単鎖BoNT/Aから生成された二鎖修飾BoNT/Aであり、ここで前記単鎖BoNT/Aは、本明細書に記載のポリペプチド配列を含む、又は前記ポリペプチド配列からなる。例えば、本発明で使用される前記修飾BoNT/Aは、配列番号6に対して少なくとも70%(例えば少なくとも80%、90%、95%、又は99.9%)の配列同一性を有するポリペプチド配列を含むポリペプチドから生成された二鎖修飾BoNT/Aであることが好ましい。最も好ましくは、本発明で使用される前記修飾BoNT/Aは、配列番号6を含む(更により好ましくは前記配列番号6からなる)ポリペプチドから生成された二鎖修飾BoNT/Aである。したがって、一部の実施の形態において、前記修飾BoNT/Aは、配列番号6を含む単鎖修飾BoNT/Aと、その活性化ループ内のペプチド結合を加水分解するプロテアーゼと、を接触させることにより、前記単鎖修飾BoNT/Aを、対応する二鎖修飾BoNT/Aへ変換することを含む方法によって得られる、軽鎖(L鎖)がジスルフィド結合を介して重鎖(H鎖)と結合している二鎖修飾BoNT/Aである。一部の実施の形態において、前記修飾BoNT/Aは、配列番号6から成る単鎖修飾BoNT/Aと、その活性ループにおいてペプチド結合を加水分解するプロテアーゼと、を接触されることにより、前記単鎖修飾BoNT/Aを、対応する二鎖BoNT/Aへ変換することを含む方法によって得られる、L鎖がジスルフィド結合を介してH鎖と結合している二鎖修飾BoNT/Aである。

【０３１９】

活性化ループの切断に使用されるプロテアーゼは、好ましくはLys-Cである。活性化ループを切断して二鎖クロストリジウム神経毒を生成するための適切なプロテアーゼ及び方法は、WO2014/080206、WO2014/079495、及びEP2677029A2に教示されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。Lys-Cは、活性化ループC末端に存在する一つ又は複数のリジン残基に対して、活性化ループC末端を切断してもよい。Lys-Cが前記活性化ループを複数回切断する場合、二鎖修飾BoNT/Aの前記活性化ループの小さなペプチドが、本明細書に示される配列番号と比較した場合に、存在しない可能性があることは当業者に理解されよう。

【０３２０】

本明細書で使用する場合、「得られる」という用語は「得た」という用語も包含する。一実施の形態において、「得られる」という用語は、得たことを意味する。

【０３２１】

本明細書で使用する場合、「一つ又は複数の」という用語は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、又は20個を意味する。一実施の形態では、「一つ又は複数の」がリストの前にある場合、「一つ又は複数の」は前記リストの全ての構成物を意味し得る。同様に、本明細書で使用する場合、「少なくとも1つ」という用語は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、又は20を意味し得る。一実施の形態では、「少なくとも1つ」がリストの前にある場合、「少なくとも1つ」は前記リストの全ての構成物を意味し得る。

【０３２２】

本明細書で用いる場合、「病気」という単語は「障害」を包含する。一実施の形態において、障害は疾患である。

【０３２３】

本発明の修飾BoNT/Aは、例えば医薬組成物の一部として、患者への投与のための任意の適切な方法で処方されてもよい。このような医薬組成物は、本発明の修飾BoNT/A及び薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、推進剤及び/又は塩を含む。

【０３２４】

液体剤形は、典型的には、前記修飾BoNT/Aと、パイロジェンフリーの滅菌溶媒と、を利用して調合される。前記修飾BoNT/Aは、使用する溶媒及び濃度に応じて、前記溶媒中に溶解又は懸濁され得る。溶液調合において、前記修飾BoNT/Aは前記溶媒に溶解することができ、必要に応じた塩化ナトリウムの添加により前記溶液を等張にし、無菌技術を用いた滅菌フィルターを介した濾過による滅菌を行ってから、適切な滅菌瓶またはアンプルに充填し、密封する。あるいは、溶液の安定性が十分であれば、密閉容器内の前記溶液は高圧蒸気殺菌法によって滅菌されてもよい。有利には、緩衝剤、可溶化剤、安定化剤、防腐剤又は殺菌剤、懸濁剤又は乳化剤、及び/又は局所麻酔薬などの添加物を前記溶媒に溶解してもよい。

【０３２５】

使用に先立ち適切な溶媒に溶解又は懸濁される乾燥粉末を、無菌区域で無菌技術を用いて、滅菌済みの成分を無菌容器に充填して調合してもよい。あるいは、無菌区域で無菌技術を用いて前記成分を適切な容器に溶解してもよい。次に前記生産物を凍結乾燥し、前記容器を無菌状態で密封する。

【０３２６】

本明細書に記載の投与経路に適した、非経口で投与される懸濁液は、滅菌成分が溶解される代わりに滅菌溶媒中に懸濁されること、及び濾過による滅菌を達成できないことを除き、実質的に同じ方法で調合される。前記成分は無菌状態で単離されてもよく、又は単離後に例えばガンマ線照射などにより滅菌されてもよい。

【０３２７】

有利には、例えばポリビニルピロリドンなどの懸濁材が組成物に含まれ、成分の均一な分布を促進する。

【０３２８】

眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣及び/又は非定型的片側顔面痙攣を治療する使用のための修飾BoNT/Aの単位剤形もまた提供され、前記単位剤形は以下を含む:

(a) 少なくとも10単位(好ましくは、10単位乃至333単位)の修飾BoNT/A、ここで1単位はマウスにおける算出半数致死量(LD50)に相当する前記修飾BoNT/Aの量であり;又は

(b) 少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8000pg)の修飾BoNT/Aであり;及び

(c) 随意により、薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、及び/又は塩類、

ここで、前記修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(Hcドメイン)と、を含む。

【０３２９】

単位用量は、1,500乃至5,000pgmp修飾BoNT/A、好ましくは2,000乃至4,500pg修飾BoNT/Aであってもよい。適切な単位用量の例としては、約2,500pg(例えば、2,000pg±10%)の修飾BoNT/A;及び約4,000pg(例えば、4,000pg±10%)の修飾BoNT/Aが含まれる。

【０３３０】

単位用量は、62.4乃至208Uの修飾BoNT/A、好ましくは83.2乃至187.2 Uの修飾BoNT/Aであってもよい。適切な単位用量の例として、約104U(例えば、104U±10%)の修飾BoNT/A;及び約166.4U(例えば、166.4U±10%)の修飾BoNT/Aを含む。

【０３３１】

眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣及び/又は非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の単位剤形は、10単位乃至333単位の修飾BoNT/Aを含んでもよい。前記範囲の上限は、300、250、200、150、又は100単位の修飾BoNT/A、好ましくは、ここで上限は250単位であってもよい。前記範囲の下限は、40、45、50、60、65、70、75、80、85、

90、又は100単位、好ましくは50単位であってもよい。好ましくは、単位剤形は、42単位乃至300単位の修飾BoNT/A、例えば200単位乃至300単位の修飾BoNT/Aを含んでもよい。

【0332】

眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣及び/又は非定型的片側顔面痙攣を治療する用途の単位剤形は、240単位乃至8,000単位の修飾BoNT/Aを含んでもよい。前記範囲の上限は、7,500、6,500、5,500、4,500、3,500、2,500、1,500又は500pgの修飾BoNT/A、好ましくは、ここで前記上限は5,500pgであってもよい。前記範囲の下限は、750、850、950、1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500又は5,000pgの修飾BoNT/A、好ましくは1,000単位であってもよい。好ましくは、単位剤形は、2,000pg乃至7,000pgの修飾BoNT/A、例えば4,000pg乃至6,000pgの修飾BoNT/Aを含んでもよい。

【0333】

本発明の別の態様は以下を含むキットを提供する:

(a) 本明細書に記載の修飾BoNT/Aの単位剤形、前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む;と

(b) 眼瞼痙攣の治療における同単位剤形の使用についての指示書;と、

(c) 随意により、希釈剤。

【0334】

本発明の別の態様は以下を含むキットを提供する:

(a) 本明細書に記載の修飾BoNT/Aの単位剤形、ここで前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む;と

(b) 定型的片側顔面痙攣の治療における同単位剤形の使用についての指示書;と、

(c) 随意により、希釈剤。

【0335】

本発明の別の態様は以下を含むキットを提供する:

(a) 本明細書に記載の修飾BoNT/Aの単位剤形、ここで前記修飾BoNT/AはBoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(HCドメイン)と、を含む;と

(b) 非定型的片側顔面痙攣の治療における同単位剤形の使用についての指示書;と、

(c) 随意により、希釈剤。

【0336】

前記単位剤形の修飾BoNT/Aは、配列番号3乃至7に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含んでもよい。例えば、配列番号3乃至7のいずれか一つに対して少なくとも80%、90%、95%又は99.5%の配列同一性を有するポリペプチド配列。

【0337】

前記単位剤形の修飾BoNT/Aが、配列番号6に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含むのが好ましい。例えば、配列番号6に対して少なくとも80%、90%、95%又は99.5%の配列同一性を有するポリペプチド配列。最も好ましくは、修飾BoNT/Aは配列番号6を含んでもよい(より好ましくは配列番号6から成る)。

【0338】

本発明の様々な治療用途に関する実施の形態は、本発明の方法に適用することができ、またその逆も同様である。

【0339】

配列相同性

【0340】

同一性パーセントを決定するために、グローバル法、ローカル法及びセグメントアプローチ法などのハイブリッド法を含むがこれらに限定されない、任意の様々な配列アラインメント法を使用することができる。同一性パーセントを決定するプロトコルは、当業者の範囲内の日常的な手順である。グローバル法では、分子配列を最初から最後まで整列させ

、個々の残基対のスコアを合計し、ギャップペナルティを課すことによって最適な整列を決定する。非限定的な方法としては、例えばCLUSTALWは、例えばJulie D. Thompson et al., CLUSTAL W: Improving the Sensitivity of Progressive Multiple Sequence Alignment Through Sequence Weighting, Position- Specific Gap Penalties and Weight Matrix Choice, 22(22) Nucleic Acids Research 4673-4680 (1994) を参照し;反復改良法は、例えば、Osamu Gotoh, Significant Improvement in Accuracy of Multiple Proteinを参照。Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments,264(4) J. MoI. Biol. 823-838 (1996)。ローカル法は、全ての入力配列に共有される一つ又は複数の保存されたモチーフを同定することによって配列を整列させる。非限定的な方法には、例えばマッチボックスが含まれ、例えば、Eric Depiereux and Ernest Feytmans, Match-Box: A Fundamentally New Algorithm for the Simultaneous Alignment of Several Protein Sequences, 8(5) CABIOS 501-509 (1992) を参照;ギブズサンプリングは、例えば、CE Lawrence et al., Detecting Subtle Sequence Signals: A Gibbs Sampling Strategy for Multiple Alignment, 262(5131) Science 208-214 (1993) を参照;Align-Mは、例えば、Ivo Van Walle et al., Align-M - A New Algorithm for Multiple Alignment of Highly Divergent Sequences, 20(9) Bioinformatics:1428-1435 (2004)を参照。

【０３４１】

したがって、配列同一性パーセントは従来の方法によって決定される。例えば、Altschul et al, Bull. Math. Bio. 48: 603-16, 1986 and Henikoff and Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-19, 1992を参照。簡潔に言うと、以下に示すように(アミノ酸は標準的な一文字コードで示される)、2つのアミノ酸配列は10のギャップオープンペナルティと、1のギャップ延長ペナルティと、 Henikoff及びHenikoff(ibid.)の「blosum62」スコアマトリックスと、を用いて一列に並べられ、前記アラインメントスコアを最適化する。好ましくは、この方法は本明細書に記載されるように、配列を本明細書の対象配列(例えば配列番号2)と整列させてアミノ酸位置の番号付けを定義するために使用される。

【０３４２】

二つ又はそれ以上の核酸又はアミノ酸配列間における「配列同一性パーセント」は、前記配列によって共有される同一位置の数についての関数である。したがって、同一性パーセントは、同一のヌクレオチド/アミノ酸の数をヌクレオチド/アミノ酸の総数で割り、100を掛けたものとして計算されてもよい。配列同一性パーセントの計算では、また、ギャップの数と、二つ又はそれ以上の配列のアラインメントを最適化するために挿入する必要がある各ギャップの長さと、を考慮に入れてもよい。二つ又はそれ以上の配列間の配列比較及び同一性パ-セントの決定は、当業者にはよく知られているBLASTなどの特定の数学的アルゴリズムを用いて実行することができる。

【０３４３】

配列同一性決定のためのアラインメントスコア

【数１】

```
   A  R  N  D  C  Q  E  G  H  I  L  K  M  F  P  S  T  W  Y  V
A  4
R -1  5
N -2  0  6
D -2 -2  1  6
C  0 -3 -3 -3  9
Q -1  1  0  0 -3  5
E -1  0  0  2 -4  2  5
G  0 -2  0 -1 -3 -2 -2  6
H -2  0  1 -1 -3  0  0 -2  8
I -1 -3 -3 -3 -1 -3 -3 -4 -3  4
L -1 -2 -3 -4 -1 -2 -3 -4 -3  2  4
K -1  2  0 -1 -3  1  1 -2 -1 -3 -2  5
M -1 -1 -2 -3 -1  0 -2 -3 -2  1  2 -1  5
F -2 -3 -3 -3 -2 -3 -3 -3 -1  0  0 -3  0  6
P -1 -2 -2 -1 -3 -1 -1 -2 -2 -3 -3 -1 -2 -4  7
S  1 -1  1  0 -1  0  0  0 -1 -2 -2  0 -1 -2 -1  4
T  0 -1  0 -1 -1 -1 -1 -2 -2 -1 -1 -1 -1 -2 -1  1  5
W -3 -3 -4 -4 -2 -2 -3 -2 -2 -3 -2 -3 -1  1 -4 -3 -2 11
Y -2 -2 -2 -3 -2 -1 -2 -3  2 -1 -1 -2 -1  3 -3 -2 -2  2  7
V  0 -3 -3 -3 -1 -2 -2 -3 -3  3  1 -2  1 -1 -2 -2  0 -3 -1  4
```

【０３４４】

同一性パーセントは次のように計算される:

[完全一致の総数×１００] / [長い方の配列の長さ+二つの配列を整列させるために長い方の配列に挿入されたギャップの数]

【０３４５】

実質的に相同なポリペプチドは一つ又は複数のアミノ酸の置換、削除又は付加を有するとみなされる。これらの変化は、好ましくは比較的重要ではない性質のものであり、即ち前記ポリペプチドのフォールディングまたは活性に有意に影響しない保存的アミノ酸置換(下記参照)及び他の置換である:典型的には1乃至約30のアミノ酸の小さな削除と;アミノ末端メチオニン残基、最大で約20乃至25残基の小さなリンカーペプチド、又はアフィニティタグなどの小さなアミノ末端又はカルボキシル末端の伸長である。

【０３４６】

保存的アミノ酸置換

塩基性:

アルギニン

リジン

ヒスチジン

酸性:

グルタミン酸

アスパラギン酸

極性:

グルタミン
アスパラギン
疎水性:
ロイシン
イソロイシン
バリン
芳香族:
フェニルアラニン
トリプトファン
チロシン
小さい:
グリシン
アラニン
セリン
トレオニン
メチオニン

【０３４７】

20の標準アミノ酸に加えて、非標準アミノ酸(4-ヒドロキシプロリンと、6‐N‐メチルリジンと、2‐アミノイソ酪酸と、イソバリンと、α‐メチルセリンなど)が本発明のポリペプチドのアミノ酸残基を置換してもよい。限られた数の非保存アミノ酸及び、遺伝暗号によってコードされないアミノ酸及び、自然に発生しないアミノ酸が、ポリペプチドアミノ酸残基に置換されてもよい。本発明のポリペプチドは自然に発生しないアミノ酸残基を含むこともできる。

【０３４８】

自然に発生しないアミノ酸には、トランス‐3-メチルプロリン、2,4‐メタノプロリン、シス‐4‐ヒドロキシプロリン、トランス‐4‐ヒドロキシプロリン、N‐メチルグリシン、アロトレオニン、メチルトレオニン、ヒドロキシエチルシステイン、ヒドロキシエチルホモシステイン、ニトログルタミン、ホモグルタミン、ピペコリン酸、テルトロイシン、ノルバリン、2‐アザフェニルアラニン、3‐アザフェニルアラニン、4‐アザフェニルアラニン及び4‐フルオロフェニルアラニンを含むが、これらに限定されない。自然発生しないアミノ酸残基をタンパク質に組み込むための様々な方法が当技術分野で知られている。例えば、化学的にアミノアシル化したサプレッサーtRNAを用いてナンセンス突然変異が抑制されるイン・ビトロ系を使用することができる。アミノ酸を合成し、tRNAをアミノアシル化する方法は当技術分野で知られている。ナンセンス突然変異を含むプラスミドの転写及び翻訳を、大腸菌S30抽出物と、市販の酵素及びその他の試薬と、を含む無細胞系で実行する。タンパク質をクロマトグラフィーによって精製する。例えば、Robertson et al., J. Am. Chem. Soc. 113:2722, 1991; Ellman et al., Methods Enzymol. 202:301, 1991; Chung et al., Science 259:806-9, 1993; and Chung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10145-9, 1993) を参照。第二の方法では、突然変異mRNA及び化学的にアミノアシル化したサプレッサーtRNAをマイクロインジェクションすることで、アフリカツメガエル卵母細胞中で翻訳が行われる (Turcatti et al., J. Biol. Chem. 271:19991-8, 1996)。第三の方法では、大腸菌細胞を置換されるであろう天然アミノ酸(例えばフェニルアラニン)の不存在下と、所望の非自然発生アミノ酸(例えば2‐アザフェニルアラニン、3‐アザフェニルアラニン、4‐アザフェニルアラニン、または4‐フルオロフェニルアラニン)の存在下と、において培養する。前記非自然発生アミノ酸は、天然アミノ酸の代わりに前記ポリペプチドに組み込まれる。Koide et al., Biochem. 33:7470-6, 1994を参照。自然発生アミノ酸残基をイン・ビトロ化学修飾によって、非自然発生種に変換することができる。化学修飾を部位特異的突然変異誘発と組み合わせて前記置換の範囲を更に拡大することができる(Wynn and Richards, Protein Sci. 2:395-403, 1993)。

【０３４９】
限られた数の非保存的アミノ酸と、遺伝暗号によってコードされないアミノ酸と、非自然発生アミノ酸と、非天然アミノ酸と、を本発明のポリペプチドのアミノ酸残基に置換してもよい。
【０３５０】
本発明のポリペプチドにおける必須アミノ酸は、部位特異的突然変異誘発又はアラニンスキャニング突然変異誘発など(Cunningham and Wells, Science 244: 1081-5, 1989)当技術分野で知られている手順に従って同定することができる。生物相互作用部位は、想定されるコンタクト部位アミノ酸の突然変異と組み合わせて、核磁気共鳴、結晶学、電子回折または光親和性標識などの技術により決定される構造の物理的分析によって決定することもできる。例えば、de Vos et al., Science 255:306-12, 1992; Smith et al., J. Mol. Biol. 224:899-904, 1992; Wlodaver et al., FEBS Lett. 309:59-64, 1992を参照。必須アミノ酸の同一性は、本発明のポリペプチドの関連成分(例えば転位置成分またはプロテアーゼ成分)との相同性の分析から推測することもできる。
【０３５１】
多数のアミノ酸置換は、Reidhaar-Olson and Sauer (Science 241:53-7, 1988)またはBowie and Sauer (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2152-6, 1989) などにより開示されているような既知の突然変異誘発及びスクリーニングについての方法を用いて作成及びテストすることができる。簡潔に言うと、これらの著者らは、ポリペプチド内の2つまたはそれ以上の位置を同時にランダム化し、機能性ポリペプチドを選択し、次に突然変異誘発されたポリペプチドを配列決定して、各位置で許容される置換のスペクトルを決定する方法を開示している。使用可能な他の方法としては、ファージディスプレイ(例えばLowman et al., Biochem. 30:10832-7, 1991; Ladner et al., U.S. Patent No. 5,223,409; Huse, WIPO Publication WO 92/06204)と、部位特異的突然変異誘発(Derbyshire et al., Gene 46:145, 1986; Ner et al., DNA 7: 127, 1988)と、が含まれる。
【０３５２】
他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。Singleton, et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 2ED., John Wiley and Sons, New York (1994), and Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY, Harper Perennial, NY (1991)は、当業者に本開示で使用される多くの前記用語の一般的な辞書を提供する。
【０３５３】
本開示は、本明細書で開示される例示的な方法及び材料によって限定されず、本明細書に記載されたものと類似の、または同等の任意の方法及び材料を、本開示の実施の形態の実践またはテストに使用することができる。数値範囲には、前記範囲を定義する数値が含まれる。特に明記しない限り、それぞれ、任意の核酸配列は5′から3′の方向に、左から右へと、アミノ酸配列は、アミノ基方向からカルボキシ基方向に、左から右へと書かれる。
【０３５４】
本明細書に提供される見出しは、本開示の様々な態様または実施の形態を制限するものではない。
【０３５５】
本明細書でアミノ酸は、アミノ酸の名称、3文字の略語、又は1文字の略語を用いて言及される。本明細書で使用する場合、用語「タンパク質」には、タンパク質と、ポリペプチドと、ペプチドと、が含まれる。本明細書で使用する場合、用語「アミノ酸配列」は用語「ポリペプチド」及び/又は用語「タンパク質」と同義である。場合によっては、用語「アミノ酸配列」は用語「ペプチド」と同義である。場合によっては、用語「アミノ酸配

列」は用語「酵素」と同義である。用語「タンパク質」及び「ポリペプチド」は本明細書では互換的に使用される。本開示及び特許請求の範囲において、アミノ酸残基についての従来の一文字コード及び三文字コードが使用されてもよい。アミノ酸の前記三文字コードはIUPACIUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature(JCBN)に従って定義されたものである。遺伝暗号の縮重により、ポリペプチドが一つ又は複数のヌクレオチド配列によってコードされてもよいことも理解されている。

【０３５６】

用語の異なる定義が明細書の全体に亘って現れることもある。例示的な実施の形態についてのより詳細な説明の前に、本開示は述べられた特定の実施の形態に限定されず、よって変更され得ることは理解されるべきである。また、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ定義されるので、本明細書で使用される用語は特定の実施の形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図したものではないことも理解されるべきである。

【０３５７】

値の範囲が与えられる場合に、前記範囲の上限と下限との間の各介在値はその上、文脈が明確に他の指示をしない限り、前記下限の単位の10分の1まで、明確に開示されることが理解される。記載範囲内における任意の記載値または介在値と、前記記載範囲内における他の記載値または介在値と、の間のより小さな範囲の各々は本開示内に含まれる。これらのより小さな範囲の上限及び下限はそれぞれ独立して、その範囲に包含又は除外されてもよく、より小さな範囲において、それらの限度のいずれかが含まれる範囲、どちらも含まれない範囲、又はその両方が含まれる範囲の各々もまた本開示に包含されるが、前記記載範囲において特に除外された限度がある場合はこれを条件とする。前記記載範囲が前記限度の一方又は両方を含む場合、それらの包含されている制限の一方又は両方を除く範囲もまた本開示に含まれる。

【０３５８】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されているように、文脈上明らかな他の指示がない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」には複数の指示対象が含まれることに留意すべきである。したがって、例えば、「修飾ボツリヌス神経毒素A」への言及には、複数のそのような候補薬剤が含まれ、「前記修飾ボツリヌス神経毒素A」への言及には、一つ又は複数の修飾ボツリヌス神経毒素A及び当業者が既知のその均等物等への言及が含まれる。

【０３５９】

本明細書で論じる刊行物は、本出願の出願日前の開示のためにのみ提供される。本明細書のいかなる部分も、そのような刊行物が本明細書に添付の特許請求の範囲に対する先行技術を構成することを認めるものとして解釈されるべきではない。

【０３６０】

本発明の実施の形態を、例示のためにのみ、以下の図及び実施例を参照して説明する。

【図面の簡単な説明】

【０３６１】

【図１】図1は、精製した組換えBoNT/ABキメラ1、2及び3A(それぞれ配列番号3、4及び5)のSDS-PAGEを示す。レーンは、「マーカー」(分子量マーカー)、「-DTT」(酸化BoNT/ABキメラサンプル)、及び「+DTT」(還元BoNT/ABキメラサンプル)とラベルされている。

【図２】図2は、ラット脊髄ニューロンにおける、組換えBoNT/ABキメラ1、2及び3A(それぞれ配列番号3、4及び5)によるSNAP-25の切断を示す。初代培養ラット脊髄ニューロン(SCN)を、様々な濃度の組換えBoNT/ABキメラ1、2又は3Aに、24時間、10%のCO2を含む湿気を含んだ大気中に、37℃で曝露した。次に、細胞をDTT及びベンゾナーゼ添加1xNuPAGEバッファーに溶解させた。前記サンプルを微量遠心管に移し、ヒートブロック上で5分間、90℃で加熱、-20℃で保存した後にウェスタンブロットでSNAP-25切断を分析した。SNAP-25の全長と、切断型と、の両方を検出するポリクローナル

抗体(Sigma #S9684)を用いてSNAP-25を検出した。二次抗体として抗ウサギ HRP(Sigma #A6154)を用いた。

【図３】図3はマウスの指外転スコアリングアッセイを示す。短時間の全身麻酔下で、マウスの片方の後肢の腓腹筋・ヒラメ筋複合筋に注射し;指外転スコア(DAS)を用いて筋力低下を0乃至4のスケールで測定した。各容量のDAS最大値を決定して用量に対してプロットし、前記データを4パラメーターのロジスティック方程式に当てはめて、ED50と、DAS4を導く用量(DAS4用量)値を決定した。

【図４】図4は、精製された組換えBoNT/ABキメラ3B及び3C(配列番号がそれぞれ14と15)のSDS‐PAGEを示す。レーンには「マーカー」(分子量マーカー)と、「-DTT」(酸化型BoNT/ABキメラサンプル)と、「+DTT」(還元型BoNT/ABキメラサンプル)と、ラベルされる。

【図５】図5はヒト人工多能性幹細胞由来末梢ニューロン(PERI.4U‐Axiogenesis,Germany)における、非修飾BoNT/Aと、BoNT/ABキメラ3B及び3C(配列番号がそれぞれ2と、14と、15と、で二鎖型に変換されている)と、によるSNAP-25の切断を示す。PEDRI.4U細胞を様々な濃度の組換えBoNT/A、又はBoNT/ABキメラ3B又は3Cに、24時間、37℃で5%CO2を含む湿気を含んだCO2大気中に曝露した。次に細胞をDTT及びベンゾナーゼ添加1xNuPAGEバッファーに溶解させた。前記サンプルを微量遠沈管に移し、ヒートブロック上で5分間、90度で加熱し、-20℃で保存した後に、ウェスタンブロットでSNAP‐25切断を分析した。SNAP‐25(Sigma #S9684)の全長及び切断型の両方を検出するポリクローナル抗体を用いて、SNAP‐25を検出した。抗ウサギHRP(Sigma #A6154)を二次抗体として使用した。

【図６】図6はマウス指外転スコアリングアッセイにおける経時的な筋力低下の持続期間を示す。短時間の全身麻酔下で、マウスの片方後肢の腓腹筋・ヒラメ筋複合筋に注射し;指外転スコア(DAS)を用いて、筋力低下について0乃至4のスケールで測定した。注射後最初の4日間にDAS4を誘発する最低用量を注射した群の動物を、筋力低下が完全に回復しDAS0(筋力低下が観察されない)になるまで監視した。

【図７】図7は、参考のため、眉間の皺、額の皺、及び外眼角の皺を治療する場合の修飾BoNT/Aの筋肉内投与のための典型的な注射部位を示す。

【図８】図8は 、眼瞼痙攣を治療する場合に、修飾BoNT/Aの筋肉内投与に特に適した注射部位を示す。位置(1)及び(3)は、上瞼の外側瞼板前部眼輪筋;位置(2)は、上瞼の内側瞼板前部眼輪筋;位置(4)は、下瞼の外側瞼板前部眼輪筋;位置(5)は皺眉筋;位置(6)は鼻根筋;位置(7)は前頭筋を指す。

【０３６２】

配列表

【０３６３】

最初のMetアミノ酸残基、又は対応する最初のコドンが以下の配列番号のいずれかに示されている場合、前記残基/コドンは任意である。

【０３６４】

配列番号1(非修飾BoNT/Aのヌクレオチド配列)

ATGCCATTCGTCAACAAGCAATTCAACTACAAAGACCCAGTCAACGGCGTCGACAT
CGCATACATCAAGATTCCGAACGCCGGTCAAATGCAGCCGGTTAAGGCTTTTAAGA
TCCACAACAAGATTTGGGTTATCCCGGAGCGTGACACCTTCACGAACCCGGAAGAA
GGCGATCTGAACCCGCCACCGGAAGCGAAGCAAGTCCCTGTCAGCTACTACGATTC
GACGTACCTGAGCACGGATAACGAAAAAGATAACTACCTGAAAGGTGTGACCAAGC
TGTTCGAACGTATCTACAGCACGGATCTGGGTCGCATGCTGCTGACTAGCATTGTT
CGCGGTATCCCGTTCTGGGGTGGTAGCACGATTGACACCGAACTGAAGGTTATCGA
CACTAACTGCATTAACGTTATTCAACCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAGCTGA
ATCTGGTCATCATTGGCCCGAGCGCAGACATTATCCAATTCGAGTGCAAGAGCTTT
GGTCACGAGGTTCTGAATCTGACCCGCAATGGCTATGGTAGCACCCAGTACATTCG
TTTTTCGCCGGATTTTACCTTCGGCTTTGAAGAGAGCCTGGAGGTTGATACCAATC

CGTTGCTGGGTGCGGGCAAATTCGCTACCGATCCGGCTGTCACGCTGGCCCATGAA
CTGATCCACGCAGGCCACCGCCTGTACGGCATTGCCATCAACCCAAACCGTGTGTT
CAAGGTTAATACGAATGCATACTACGAGATGAGCGGCCTGGAAGTCAGCTTCGAAG
AACTGCGCACCTTCGGTGGCCATGACGCTAAATTCATTGACAGCTTGCAAGAGAAT
GAGTTCCGTCTGTACTACTATAACAAATTCAAAGACATTGCAAGCACGTTGAACAA
GGCCAAAAGCATCGTTGGTACTACCGCGTCGTTGCAGTATATGAAGAATGTGTTTA
AAGAGAAGTACCTGCTGTCCGAGGATACCTCCGGCAAGTTTAGCGTTGATAAGCTG
AAGTTTGACAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTACACCGAGGACAACTTTGT
GAAATTCTTCAAAGTGTTGAATCGTAAAACCTATCTGAATTTTGACAAAGCGGTTT
TCAAGATTAACATCGTGCCGAAGGTGAACTACACCATCTATGACGGTTTTAACCTG
CGTAACACCAACCTGGCGGCGAACTTTAACGGTCAGAATACGGAAATCAACAACAT
GAATTTCACGAAGTTGAAGAACTTCACGGGTCTGTTCGAGTTCTATAAGCTGCTGT
GCGTGCGCGGTATCATCACCAGCAAAACCAAAAGCCTGGACAAAGGCTACAACAAG
GCGCTGAATGACCTGTGCATTAAGGTAAACAATTGGGATCTGTTCTTTTCGCCATC
CGAAGATAATTTTACCAACGACCTGAACAAGGGTGAAGAAATCACCAGCGATACGA
ATATTGAAGCAGCGGAAGAGAATATCAGCCTGGATCTGATCCAGCAGTACTATCTG
ACCTTTAACTTCGACAATGAACCGGAGAACATTAGCATTGAGAATCTGAGCAGCGA
CATTATCGGTCAGCTGGAACTGATGCCGAATATCGAACGTTTCCCGAACGGCAAAA
AGTACGAGCTGGACAAGTACACTATGTTCCATTACCTGCGTGCACAGGAGTTTGAA
CACGGTAAAAGCCGTATCGCGCTGACCAACAGCGTTAACGAGGCCCTGCTGAACCC
GAGCCGTGTCTATACCTTCTTCAGCAGCGACTATGTTAAGAAAGTGAACAAAGCCA
CTGAGGCCGCGATGTTCCTGGGCTGGGTGGAACAGCTGGTATATGACTTCACGGAC
GAGACGAGCGAAGTGAGCACTACCGACAAAATTGCTGATATTACCATCATTATCCC
GTATATTGGTCCGGCACTGAACATTGGCAACATGCTGTACAAAGACGATTTTGTGG
GTGCCCTGATCTTCTCCGGTGCCGTGATTCTGCTGGAGTTCATTCCGGAGATTGCG
ATCCCGGTGTTGGGTACCTTCGCGCTGGTGTCCTACATCGCGAATAAGGTTCTGAC
GGTTCAGACCATCGATAACGCGCTGTCGAAACGTAATGAAAAATGGGACGAGGTTT
ACAAATACATTGTTACGAATTGGCTGGCGAAAGTCAATACCCAGATCGACCTGATC
CGTAAGAAAATGAAAGAGGCGCTGGAGAATCAGGCGGAGGCCACCAAAGCAATTAT
CAACTACCAATACAACCAGTACACGGAAGAAGAGAAGAATAACATTAACTTCAATA
TCGATGATTTGAGCAGCAAGCTGAATGAATCTATCAACAAAGCGATGATCAATATC
AACAAGTTTTTGAATCAGTGTAGCGTTTCGTACCTGATGAATAGCATGATTCCGTA
TGGCGTCAAACGTCTGGAGGACTTCGACGCCAGCCTGAAAGATGCGTTGCTGAAAT
ACATTTACGACAATCGTGGTACGCTGATTGGCCAAGTTGACCGCTTGAAAGACAAA
GTTAACAATACCCTGAGCACCGACATCCCATTTCAACTGAGCAAGTATGTTGATAA
TCAACGTCTGTTGAGCACTTTCACCGAGTATATCAAAAACATCATCAATACTAGCA
TTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCA
GCTGTTTAATCTGGAATCGAGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCT
ACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTCGCATCCCGAAATAC
TTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAA
CAGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAGGACA
CCCAAGAGATCAAGCAGCGCGTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCC
GATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAATAACCGTCTGAATAACAG
CAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTA
ATATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACCCAT
CGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGA
GATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTCTGGG
GCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGTATGATCCGAAC
AAATATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCC

GCGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTA
CGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAAT
AACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGAC
CAACGCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATG
TCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTGGTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACT
AACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGACATCGGCTTTATTGG
TTTCCACCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTC
AGATTGAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGAT
GATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG

【０３６５】

配列番号2(非修飾BoNT/Aのポリペプチド配列)

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEG
DLNPPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI
PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLN
LTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRL
YGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNK
FKDIASTLNKAKSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLT
EIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNG
QNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNW
DLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIEN
LSSDIIGQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALL
NPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIP
YIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTI
DNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQY
NQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLE
DFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTF
TEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEV
ILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEII
WTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPIS
NLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKD
FWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSL
YRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIP
DVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWY
NRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

【０３６６】

配列番号3(修飾BoNT/A "キメラ1" のポリペプチド配列)

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPE
EGDLN

PPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGG

STIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRN
GY

GSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGIAI
NPN

RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIAST
LNKA

KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVK
FFKV

LNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTK
LKNFT

GLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLN
KGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFP
NG
KKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVN
KATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALI
FSG
AVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNW
LAK
VNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESI
NKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDR
LKDK
VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKSEILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGA
KVE
VYDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGI
QNYI
HNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWF
FVT
ITNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNT
EL
SQSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEIL
TRSK
YNQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTY
KYF
KKEEMKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRF
YES
GIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTEHHHHHHHHHH
H
【０３６７】
配列番号４(修飾BoNT/A "キメラ2" のポリペプチド配列)
MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPE
EGDLN
PPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGG
STIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRN
GY
GSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGIAI
NPN
RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIAST
LNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVK
FFKV
LNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTK
LKNFT
GLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLN
KGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFP
NG

KKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVN
KATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALI
FSG
AVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNW
LAK
VNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESI
NKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDR
LKDK
VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIIELGGGGSELSEILNNIILNLRYKD
NN
LIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSF
WIRI
PKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNI
RED
ISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQ
FI
WMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSY
IKLKK
DSPVGEILTRSKYNQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFF
NL
NQEWRVYTYKYFKKEEMKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEE
STDE
IGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWT
EHHH
HHHHHHH
【０３６８】
配列番号５(修飾BoNT/A "キメラ3A" のポリペプチド配列)
MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPE
EGDLN
PPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGG
STIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRN
GY
GSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGIAI
NPN
RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIAST
LNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVK
FFKV
LNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTK
LKNFT
GLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLN
KGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFP
NG
KKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVN
KATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALI

FSG
AVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNW
LAK
VNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESI
NKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDR
LKDK
VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAK
VEV
YDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQ
NYIH
NEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFF
VTI
TNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNT
ELS
QSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILT
RSKY
NQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYK
YFK
KEEMKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYE
SG
IVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTEHHHHHHHHHH
【０３６９】
配列番号6(修飾BoNT/A"キメラ3B"のポリペプチド配列)
MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEG
DLNPPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI
PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLN
LTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRL
YGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNK
FKDIASTLNKAKSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLT
EIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNG
QNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNW
DLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIEN
LSSDIIGQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALL
NPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIP
YIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTI
DNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQY
NQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLE
DFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTF
TEYIKNILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRV
TQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGN
RIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYINGKLESNTDI
KDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEYLKDF
WGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKYINYRDLYIGEK
FIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEMKLFLAPIYDSD
EFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISK
WYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE
【０３７０】
配列番号7(修飾BoNT/A "キメラ3C" のポリペプチド配列)
MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPE

EGDLN
PPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGG
STIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRN
GY
GSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGIAI
NPN
RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIAST
LNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVK
FFKV
LNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTK
LKNFT
GLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLN
KGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFP
NG
KKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVN
KATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALI
FSG
AVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNW
LAK
VNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESI
NKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDR
LKDK
VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAK
VEV
YDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQ
NYIH
NEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFF
VTI
TNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNT
ELS
QSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILT
RSKY
NQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYK
YFK
KEEEKLFLAPISDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYE
SG
IVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

【０３７１】

配列番号8(BoNT/Bのポリペプチド配列)

MPVTINNFNYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRYYKAFKITDRIWIIPERYTFGYKP
EDFN
KSSGIFNRDVCEYYDPDYLNTNDKKNIFLQTMIKLFNRIKSKPLGEKLLEMIINGIP
YLG
DRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIFGPGPVLNENETIDIGIQ
NH

FASREGFGGIMQMKFCPEYVSVFNNVQENKGASIFNRRGYFSDPALILMHELIHVL
HGLY
GIKVDDLPIVPNEKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIITPSTDKSIYDKVLQNFR
GIV
DRLNKVLVCISDPNININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLYKSLMFGFT
ETN
IAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIEEGFNISDKDMEKEYRGQNKAIN
KQA
YEEISKEHLAVYKIQMCKSVKAPGICIDVDNEDLFFIADKNSFSDDLSKNERIEYNT
QSN
YIENDFPINELILDTDLISKIELPSENTESLTDFNVDVPVYEKQPAIKKIFTDENTIF
QY
LYSQTFPLDIRDISLTSSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQI
VND
FVIEANKSNTMDKIADISLIVPYIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPEL
LI
PVVGAFLLESYIDNKNKIIKTIDNALTKRNEKWSDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIK
EGMY
KALNYQAQALEEIIKYRYNIYSEKEKSNINIDFNDINSKLNEGINQAIDNINNFINGC
SV
SYLMKKMIPLAVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYLIGSAEYEKSKVNKYLKTIM
PFDL
SIYTNDTILIEMFNKYNSEILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKN
QFK
LTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMK
NNS
GWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYI
NG
KLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQ
SY
SEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKYIN
YRDLY
IGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEEKLFLAP
ISD
SDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFC
IS
KWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

【０３７２】

配列番号９ - Ｃ末端Ｌ鎖断片

TKSLDKGYNK

【０３７３】

配列番号１０ - Ｃ末端Ｌ鎖断片２

SLDKGYNK

【０３７４】

配列番号１１ - 二鎖Ｌ鎖１

PFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGD
LNPPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNL
TRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLY
GIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKF

KDIASTLNKAKSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEI
YTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQN
TEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSK

【０３７５】

配列番号１２ - 二鎖Ｌ鎖２

PFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGD
LNPPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIP
FWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNL
TRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLY
GIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKF
KDIASTLNKAKSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEI
YTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQN
TEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTK

【０３７６】

配列番号１３ - 二鎖Ｈ鎖

ALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTF
NFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKS
RIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEV
STTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPVLGTFALV
SYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALEN
QAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYL
MNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQL
SKYVDNQRLLSTFTEYIKNILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQ
FKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMK
NNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKI
YINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERY
KIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSK
YINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEE
MKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIV
FEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

【実施例】

【０３７７】

[実施例１]

【０３７８】

修飾BoNT/A(BoNT/ABキメラ)のクローニング、発現、及び精製

【０３７９】

BoNT/ABキメラコンストラクト１、２、３A、３B及び３C(配列番号はそれぞれ３乃至７)を、標準的な分子生物学技術を使用して、親血清型分子をコードするDNA及び適切なオリゴヌクレオチドから構築した。次に、これらをC末端His_{10}タグの有無にかかわらずpJ401発現ベクターにクローニングし、BLR(DE3)大腸菌細胞に形質転換して過剰発現させた。これらの細胞を、適切な抗生物質を添加した１Lの修飾テリフィックブロス(mTB)を含むバッフル付き三角フラスコ内で、３７℃及び２２５RPMで振とうして増殖した。A_{600}が〉０.５に達したらすぐに、培養器の温度を１６℃に下げて、１時間後に１mMのIPTGを用いて２０時間、２２５RPMで振とうして誘導し、組換えBoNT/ABコンストラクトを発現させた。

【０３８０】

採取した細胞を超音波処理により溶解させ、４５００RPM、４℃で１時間遠心分離を行って清澄化した。次に、前記組換えBoNT/ABキメラ分子を硫酸アンモニウムで抽出し、標準的な高速タンパク質液体クロマトグラフィー(FPLC)技術によって精製した。これには、捕捉における疎水性相互作用樹脂及び中間精製ステップにおける陰イオン交換樹脂の使

用を伴った。続いて、部分精製した分子をエンドプロテイナーゼLys-C を用いてタンパク質分解的に切断し、活性二鎖を生成した。これを更に、2番目の疎水性相互作用樹脂を用いて精製して最終的な BoNT/ABキメラを得た。

【０３８１】

デカヒスチジン(H_{10})タグを有するBoNT/ABキメラ分子(キメラ1、2、3A)について、捕捉段階では疎水性相互作用樹脂の代わりに固定化ニッケル樹脂を使用した。

【０３８２】

各キメラの配列を表1に示す。

【表１】

分子	配列番号	配列
キメラ 1	3	A1:1–871 + B1:858–1291 (E1191M/S1199Y) + His_{10}–タグ
キメラ 2	4	A1:1–874 + ELGGGGSEL + B1:858–1291 (E1191M/S1199Y) + His_{10}–タグ
キメラ 3A	5	A1:1–872 + B1: 860–1291 (E1191M/S1199Y) + His_{10}–タグ
キメラ 3B	6	A1:1–872 + B1: 860–1291 (E1191M/S1199Y)
キメラ 3C	7	A1:1–872 + B1: 860–1291

表 1 – キメラ BoNT/AB コンストラクト

【０３８３】

[実施例2]

【０３８４】

BoNT/ABキメラ1、2及び3Aの比較

【０３８５】

C末端His_{10}タグと、E1191M/S1199Y二重突然変異と、を有するBoNT/ABキメラ1、2及び3Aを実施例1(図2)に記載のように精製し、機能活性について試験した。

【０３８６】

ラット脊髄ニューロンSNAP‐25切断アッセイ

【０３８７】

ラット脊髄ニューロン(SCN)の初代培養を作製し、96ウェル組織培養プレート(Masuyer et al., 2011, J. Struct. Biol. Structure and activity of a functional derivative of Clostridium botulinum neurotoxin B;and in: Chaddock et al., 2002, Protein Expr. Purif. Expression and purification of catalytically active, non-toxic endopeptidase derivatives of Clostridium botulinum toxin type Aに記載のように)で3週間増殖した。BoNT/ABの希釈系列をSCNフィーディング培地で調製した。処理対象のウェルに由来する増殖培地を集め、濾過した(0.2μmのフィルター)。125μLの濾過済み培地を各テストウェルに戻した。次に125μLの希釈毒素をプレート(3連ウェル)に添加した。前記処理細胞を37℃、10%CO_2で24±1時間インキュベートした。

【０３８８】

SNAP‐25切断アッセイを用いたBoNT活性の分析

【０３８９】

処理後にBoNTを除去し、細胞をPBS(Gibco, UK)で1回洗浄した。0.1Mジチオスレイトール(DTT)及び250単位/mLベンゾナ-ゼ(Sigma)を添加した1xNuPAGE溶解バッファー(Life Technologies)に、細胞を溶解させた。タンパク質ライセートをSDS‐P

AGEで分離し、ニトロセルロース膜に転写した。BoNT/Aエンドペプチダーゼにより切断されたSNAP-25だけでなく未切断のSNAP-25も認識する、SNAP-25に特異な一次抗体(Sigma#S9684)を用いて、膜を調べた。使用した二次抗体は、HRP標識抗ウサギIgG(Sigma #A6154)であった。バンドは増強化学発光により検出され、pXi6 Access(Synoptics, UK)を用いて画像化した。GeneToolsソフトウェア(Syngene, Cambridg, UK)を用いてバンドの強度を決定し、BoNTの各濃度で切断したSNAP‐25の割合を計算した。データを4パラメーターロジスティック方程式にあてはめ、GraphPad Prismバージョン6(Graphpad)を用いてpEC_{50}を算出した。

【０３９０】

以下の表2はラットSCN SNAP-25切断アッセイにおいて、キメラ1、2及び3Aについて決定したpEC_{50}値を示す。これらの結果により、前記3つのBoNT/Aキメラがラット脊髄ニューロンに侵入して標的基質を切断する能力を保持していることが示された。しかし、キメラ1及び2よりもキメラ3Aが本アッセイにおいて効力を有した(図2も参照)。

【０３９１】

【表２】

	pEC_{50} ±平均値の標準誤差
キメラ 1	12.42 ±0.04
キメラ 2	12.57 ±0.01
キメラ 3A	12.89 ±0.04

表 2. pEC_{50} 値

【０３９２】

指外転スコア(DAS)アッセイ

【０３９３】

DASアッセイにおいてBoNT/ABキメラ1、2及び3Aの活性を測定する方法は、マウスを尾で一時的に吊り下げた時の驚愕反応肢指拡張反射に基づく。この反射は指外転スコア(DAS)として記録され、後肢の腓腹筋・ヒラメ筋へのBoNT投与の後に抑制される。マウスを尾で短時間吊り下げると、前記動物が後肢を伸ばして、後ろ指を外転させる特徴的な驚愕反応が引き起こされる(Aoki et al. 1999, Eur. J. Neurol.;6(suppl. 4)S3-S10)。

【０３９４】

注射当日、酸素中3%のイソフルランを導入した誘導室内でマウスに麻酔をかけた。各マウスはBoNT/ABキメラ又はビヒクル(0.2%ゼラチン含有リン酸緩衝液)の筋肉内注射を右後肢の腓腹筋・ヒラメ筋に受けた。

【０３９５】

神経毒注射後に、様々な程度の指外転を0乃至4のスケール、ここでは0=正常、4=指外転及び肢の伸展における最大の減少、でスコア付けした。ED_{50}は各用量での最大効果の平均を用いる非線形調整分析によって決定された。使用された数学的モデルは4パラメーターロジスティックモデルであった。

【０３９６】

投与初日では、2時間ごとにDASを実施し;その後、4日間は1日3回DASを実施した。

【０３９７】

図3は、キメラ1、2及び3A(それぞれ配列番号3、4及び5)の適合曲線を示す。キメラ3A曲線は左にシフトしており、これはキメラ1及び2と比較してより低用量のキメラ3Aで同様のDAS応答を達成したことを意味し、したがって、前記マウスDASアッセイにおいてキメラ3Aが他のものよりも有効であることを示す。各キメラの算出ED_{50}及び、各キメラのDAS4(最大スコア)を導く前記用量を示す以下の表(表3)も参照。

【０３９８】

以下の表3は、前記マウスDASアッセイにおける、非修飾組換えBoNT/A1(rBoNT/A1-配列番号2)と、キメラ1、2及び3Aと、について決定されたED$_{50}$及びDAS4用量を示す。これらの結果は、前記3つのキメラのうち、筋力低下を誘導する効力がイン・ビボで最も高いのはキメラ3Aであることを示す。図3及び表3に示す研究は、Charles River laboratoriesから入手したマウスで実施された。

【０３９９】

【表３】

	ED$_{50}$ (pg/マウス)	DAS 4 用量 (pg/マウス)
rBoNT/A1	1	5
キメラ 1	23	200
キメラ 2	89	>300
キメラ 3A	18	133

表 3. ED$_{50}$ 値

【０４００】

[実施例3]

【０４０１】

BoNT/ABキメラ3B及び3Cと、非修飾BoNT/A1と、の比較

【０４０２】

タグなしのBoNT/ABキメラ3B及び3C、それぞれE1191M/S1199Y二重修飾(配列番号6及び7)を有する及び有さない、を実施例3(図4)に記載のように精製し、参照として非修飾BoNT/A(配列番号2)を用いて機能活性についてテストした。

【０４０３】

ヒト多能性幹細胞SNAP-25切断アッセイ

【０４０４】

凍結保存されたPERI.4U細胞をAxiogenesis(Cologne, Germany) から購入した。前記細胞の解凍及びプレーティングを、前記メーカーの推奨に従って実行した。簡潔に言うと、前記細胞を含むクライオバイアルを37℃の水浴で2分間、解凍した。穏やかに再懸濁した後、前記細胞を50mLチューブに移した。前記メーカーから提供された1mLのPeri.4U(登録商標)解凍培地で前記クライオバイアルを洗浄し、更に2mLのPeri.4U(登録商標)解凍培地を50mLチューブに滴下して移す前に、前記培地を細胞懸濁液に滴下して50mLチューブへ移した。次に、血球計算盤を用いて細胞を数えた。この後、更に6mLのPeri.4U(登録商標)解凍培地を前記細胞懸濁液に添加した。室温で6分間、260xg(例えば1,100RPM)で遠心分離することにより細胞ペレットを得た。次に、前記メーカーから提供されたPeri.4U(登録商標)完全培地中に、細胞を再懸濁した。ポリ-L-オルニチン及びラミニンでコーティングされた細胞培養プレート上に、1cm^{2}あたり50,000乃至150,000細胞の密度で、細胞をプレーティングした。湿気を含んだCO_2大気下、37℃で細胞を培養し、培養中の2～3日ごとに培地を完全に交換した。

【０４０５】

毒素処理のために、BoNTの希釈系列をPeri.4U(登録商標)培地で調製した。処理対象のウェル由来の培地を収集し、濾過した(0.2μmのフィルター)。125μLの前記濾過済み培地を、各テストウェルに戻した。次に、125μLの希釈毒素をプレートに添加した(3連ウェル)。処理した細胞を37℃、10%CO_2で48±1時間インキュベートした。

【０４０６】

SNAP‐25切断アッセイを用いたBoNT活性分析

【０４０７】

処理後、BoNTを除去し、細胞をPBS(Gibco, UK)で1回洗浄した。細胞を0.1Mジチ

オスレイトール(DTT)及び250単位/mLベンゾナーゼ(Sigma)添加の1xNuPAGE溶解バッファー(Life Technologies)に溶解させた。タンパク質ライセートをSDS-PAGEで分離し、ニトロセルロース膜に転写した。BoNT/Aエンドペプチダーゼによって切断されたSNAP-25だけでなく、未切断のSNAP-25も認識する、SNAP-25に特異的な一次抗体(Sigma #S9684)を用いて膜を調べた。使用した二次抗体は、HRP標識抗ウサギIgG (Sigma #A6154)であった。バンドを増強化学発光により検出し、pXi6Access(Synoptics, UK)を用いて画像化した。GeneToolsソフトウェア(Syngene,Cambridge, UK)を用いてバンドの強度を決定し、BoNTの各濃度で切断されたSNAP-25の割合を算出した。データを4パラメーターロジスティック方程式にあてはめ、GraphPad Prism version(GraphPad)を用いてpEC_{50}を算出した。

【0408】

図5は、キメラ3B及び3Cが、ヒト人工多能性幹細胞でのSNAP-25の切断において、rBoNT/A1よりも高い能力を示し、前者が顕著に高い能力を有していたことを示す。このことは、これらの細胞に存在する、ヒトシナプトタグミンIIタンパク質受容体についてのキメラ3Bの親和性を増す二重修飾によって、説明が可能である(図5、表4)。

【表4】

	pEC_{50} ±平均値の標準誤差
rBoNT/A1	10.21 ±0.05
キメラ 3B	12.38 ±0.06
キメラ 3C	10.72 ±0.08

表 4. pEC_{50} 値

【0409】

指外転スコアリング(DAS)アッセイ-安全率

【0410】

DASアッセイにおけるBoNTの活性を測定する方法は、尾で短時間吊り下げられた時の、マウスの驚愕反応肢指拡張反射に基づく。この反射は指外転スコア(DAS)としてスコア付けされ、前記後肢の腓腹筋・ヒラメ筋へのBoNT投与後に阻害される。マウスを尾で短時間吊り下げることで、前記動物が後肢を伸ばし、後ろ指を外転させる特徴的な驚愕反応を誘発する(Aoki et al. 1999, Eur. J. Neurol.;6 (suppl. 4) S3-S10)。

【0411】

注射当日、酸素中3%のイソフルランを導入した誘導室内でマウスに麻酔をかけた。各マウスは、BoNTまたはビヒクル(0.2%ゼラチン含有リン酸緩衝液)の、右後肢の腓腹筋・ヒラメ筋への筋肉内注射を受けた。

【0412】

神経毒注射の後、様々な程度の指の外転を0乃至4のスケールでスコア付けし、ここでは0=正常、4=指の外転と脚の伸展における最大の減少である。各用量での最大効果の平均を用いる非線形調整分析により、ED_{50}を決定した。使用された数学的モデルは4パラメーターロジスティックモデルであった。

【0413】

投与後初日では、DASを2時間ごとに実施し;その後、すべての投与について4日間、1日3回実施した。ビヒクルと、注射後最初の4日間にDAS4を誘発した最小用量と、を投与された群の動物をその後、筋力低下がDAS0(筋力低下が観察されない)へと完全に回復するまで監視した。

【0414】

安全率を算出するために、毒素注射の前日(D0)に全ての動物の体重を測定した後、前記研究期間中に亘り1日1回体重を測定した。平均体重、その標準偏差、及び標本平均の標準誤差を、各用量群について毎日計算した。BoNTの安全率(-10%ΔBW/ED_{50})を得

るために、前記研究中の任意の時点で、投与群の平均体重が同投与群のD0における平均体重の10%未満になる用量を、研究対象のBoNTについてのED$_{50}$で割った。その投与群のうち1匹または複数の動物が死亡する用量として、致死量を定義した。

【0415】

図6は非修飾BoNT/Aと、キメラ3Bと、キメラ3Cと、についての(二鎖型に変換された配列番号2、6、及び7)前記マウスの指外転スコアリングアッセイにおける、経時的な筋力低下の持続期間を示し、前記キメラがより長い作用持続期間を有することを示す。

【0416】

以下の表5は、前記マウスDASアッセイにおいて、rBoNT/A1と、キメラ3B及び3Cと、について決定されたED$_{50}$及びDAS4用量を示す。前記表は筋力低下から完全に回復してDAS0(筋力低下が観察されない)になるまでの、DAS4用量の総作用持続期間も示す。更に、上記本文で定義したように、前記表はマウスの致死量及び安全率(-10%ΔBW/ED$_{50}$)を示す。rBoNT/A1と比較して、キメラ3B及び3Cはより長い作用持続期間と、より良い安全率と、より多い致死量と、を有する。図6及び表5に示す研究は、Janvier laboratoriesから入手したマウスで実施した。

【表5】

	ED$_{50}$ (DAS 2) 用量 (pg/マウス)	DAS 4 用量 (pg/マウス)	最小 DAS4 用量での総作用持続期間(日)	マウス致死量 (pg)	安全率 (-10%ΔBW/ED$_{50}$)
rBoNT/A1	0.9	2.3	29	18	4.5
キメラ 3B	8.0	89	42	200	14.1
キメラ 3C	5.0	26	42	8.9	7.4

表 5. BoNT/AB キメラの DAS 及び安全率

【0417】

[実施例4]

【0418】

修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6)の前臨床試験

【0419】

二鎖型に変換された配列番号6のBoNT/ABキメラをマウスLD$_{50}$アッセイで試験し、1.202 ng/kg という結果を得た。したがって、本アッセイにおいて配列番号6の1単位は24.04 pgに相当する。

【0420】

更に、前記BoNT/ABキメラをラットDASアッセイにおいて試験し、Dysport(登録商標)と比較した場合の作用持続期間を決定した(実施例6に従って)。結果を以下の表6に示す。

【表6】

	Dysport® 3 U/ラット 15 U/kg	BoNT/AB 300 pg/ラット 1.5 ng/kg
作用持続期間(日数の中央値)	21.9	47.7

表 6. 作用持続期間

【0421】

結論として、BoNT/ABの前記作用持続期間はDysport(登録商標)よりもはるかに長かった。

【0422】

[実施例5]

【0423】

患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害の治療のための修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配

列番号6)の単位用量の決定

【０４２４】

前臨床薬理学データを考慮して、ヒトにおける修飾BoNT/Aの投与に適した単位用量(UD)を決定した。

【０４２５】

配列番号6について、13pg/kgのDAS ED_{50}が算出された。ED_{50}は薬理学的効用のある最小用量と考えられ、同じ動物種における無毒性量(NOAEL)の4ng/kgと比べ、約300倍低い。ラットにおける配列番号6のED_{50}13pg/kgは、体重60kgのヒトの0.8ng用量に相当する。

【０４２６】

したがって、単位用量1,000pgが好ましいと考えられた。しかし、上述のように、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害(例えば、眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣)の治療中に、1部位あたり10UのDysport(登録商標)を投与すると治療効果が得られることから、相当する10Uの修飾BoNT/A(配列番号6)もまた有効な最小単位用量(例えば、Dysport(登録商標)と同様に投与)であると考えられた。上述のマウス腹腔内LD_{50}データを用いると、240.4pg(四捨五入して240pg)の修飾BoNT/Aは、約10UのDysport(登録商標)に相当する。

【０４２７】

NOAELは、両非臨床安全性動物種(ラット及びサル)について4ng/kgであり、体重60kgのヒト用量に換算すると240,000pgである。

【０４２８】

十分な注意を払って、治療の上限を、NOAELの10分の1である24,000pg(約998U)に設定した。

【０４２９】

したがって、患者の眼瞼筋に影響を与える障害に対する適切な治療には、治療中の総用量である24,000pg(約998U)に達するまで、少なくとも240pg(10U)の修飾BoNT/Aを用いる。単位用量の上限は修飾BoNT/Aが投与される筋肉及び/又は部位の数に基づいて決定されてもよい。例えば、前記修飾BoNT/Aを、3つの筋肉及び/又は部位(例えば、片側眼瞼痙攣の治療における外上眼輪筋、内上眼輪筋、及び外下眼輪筋)へと投与する場合、適切な単位用量は240pg乃至8,000pg(10U乃至332.7U)の修飾BoNT/Aである。6つの筋肉/部位に投与するならば(例えば、両側眼瞼痙攣の治療における2倍の外上眼輪筋、2倍の内上眼輪筋、2倍の外下眼輪筋)、適切な単位用量は、240pg乃至4,000pg(10U乃至約166.3U)の修飾BoNT/Aになる。これにより、総用量を超過しないことが保証される。

【０４３０】

実施例4の前臨床データによって決定されたように、Dysport(登録商標)と比較した場合の安全性プロファイルの改善を考慮すると、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害の治療において投与される総用量(単位)は、Dysport(登録商標)の4倍強になると予想される。眼瞼痙攣と、別に、片側顔面痙攣と、の治療のためのDysport(登録商標)の最大総用量は240単位 (片目あたり120単位)である。

【０４３１】

有利には、最大用量に達する前に、より多くの修飾BoNT/A(配列番号6)を注射することができ、及び/又は患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害の治療において、より多くの修飾BoNT/A(配列番号6)を、より多くの筋肉及び/又は部位に注射することができる。これは、臨床医に、より幅広い治療の選択肢を提供するとともに、このような状態の治療の改善につながる、重要且つ有利な発見である。

【０４３２】

[実施例6]

【０４３３】

修飾BoNT/A(配列番号6)を用いる、患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害を治療するため

の投与計画

【０４３４】

修飾BoNT/Aは、1バイアルあたり36ngの修飾BoNT/Aを含むバイアル中の凍結乾燥粉末として提供される。前記凍結乾燥粉末は再構成される。

【０４３５】

単位用量(UD)は240乃至8,000pg(約10乃至332.7単位[マウスLD_{50}による測定])である。

【０４３６】

障害は、以下の投与計画に従った注射によって治療される(表7)。

【表７】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	1 x 単位用量(UD)
内側上眼輪筋	1 x UD
外側下眼輪筋	1 x UD

表 7. 投与計画

【０４３７】

投与される最大総用量は24,000pg(約998U)である。これは、毒性限度(従来の治療計画における懸念事項)に近づくことなく、眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣の治療中に投与できるDysport(登録商標)の最大総用量の4倍強である。したがって、臨床医は、毒性の懸念なしに2,4000pg(約998U)を投与できるという知識によって患者に治療を適合させることができ、それによって前記患者の更なる筋肉の治療が可能になり、及び/又は各筋肉及び/又は部位が薬理学的に有効な用量を受け取ることを保証する。

【０４３８】

[実施例7]

【０４３９】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４４０】

52歳のロレッタは、総合診療医によって両側眼瞼痙攣と診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、ロレッタの以下の筋肉/部位の各々に投与される:

・左目の外側上眼輪筋に2,000pgの単位用量(UD)の1倍;
・左目の内側上眼輪筋に2,000pgの単位用量の1倍;
・左目の外側下眼輪筋に2,000pgの単位用量の1倍;
・右目の外側上眼輪筋に2,000pgの単位用量の1倍;
・右目の内側上眼輪筋に2,000pgの単位用量の1倍;及び
・右目の外側下眼輪筋に2,000pgの単位用量の1倍。

【０４４１】

修飾BoNT/Aの総量は2,4000pg未満である。眼瞼痙攣は緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ロレッタは9カ月間、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ロレッタが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ロレッタは副作用を示さない。

【０４４２】

[実施例8]

【０４４３】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４４４】

63歳のエレノアは、彼女の左目の近位にある眼瞼筋に影響を及ぼす片側眼瞼痙攣であると総合診療医によって診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、ロレッタの以下の筋肉/部位の各々に投与される:

・左目の外側上眼輪筋に250pgの単位用量(UD)の1倍;
・左目の内側上眼輪筋に250pgの単位用量の1倍;
・左目の外側下眼輪筋に250pgの単位用量の1倍;及び
・左目の前頭筋に500pgの単位用量の2倍(2倍の部位で)。

【0445】

修飾BoNT/Aの総量は2,000pg未満である。眼瞼痙攣は緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、エレノアは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、エレノアが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、エレノアは副作用を示さない。

【0446】

[実施例9]

【0447】

片側顔面痙攣患者の治療

【0448】

49歳のデレックは、彼の顔の左側に影響を及ぼす片側顔面痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、デレックの以下の筋肉/部位の各々に投与される:

・左目の外側上眼輪筋に3,000pgの単位用量(UD)の1倍;
・左目の内側上眼輪筋に3,000pgの単位用量の1倍;
・左目の外側下眼輪筋に3,000pgの単位用量の1倍;
・顔の左側の皺眉筋に3,000pgの単位用量の1倍;
・顔の左側の前頭筋に3,000pgの単位用量の1倍;
・顔の左側の大頬骨筋に3,000pgの単位用量の1倍;
・顔の左側の頬筋に3,000pgの単位用量の1倍;及び
・顔の左側の咬筋に3,000pgの単位用量の1倍。

【0449】

修飾BoNT/Aの総量は最大2,4000pgである。片側顔面痙攣は緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、デレックは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、デレックが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、デレックは副作用を示さない。

【0450】

[実施例10]

【0451】

片側顔面痙攣患者の治療

【0452】

41歳のケイレイは、総合診療医によって、彼女の右目に近位する眼瞼筋に影響を及ぼす片側眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、ケイレイの以下の筋肉/部位の各々に投与される:

・右目の外側上眼輪筋に650pgの単位用量(UD)の1倍;
・右目の内側上眼輪筋に650pgの単位用量の1倍;及び
・右目の外側下眼輪筋に650pgの単位用量の1倍。

【0453】

修飾BoNT/Aの総量は上限の2000pg未満である。片側顔面痙攣は緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ケイレイは9カ月間、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ケイレイが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ケイレイは副作用を示さない。

【0454】

[実施例11]

【０４５５】
ヒトにおける修飾BoNT/A(配列番号6)の安全性及び有効性
【０４５６】
中度から重度の顔面上部のしわの治療における修飾BoNT/A(配列番号6)の安全性及び有効性を評価するための、マルチセンター、二重盲検、ランダム化、Dysport及びプラセボ対照、用量漸増及び用量設定の統合第I/II相試験を、成人を対象として実施した。前記上顔面の皺には、眉間の皺、額の皺、外眼角の皺が含まれる。
【０４５７】
本研究には、成人性の上顔面の皺を有するユニークな患者のコホートにおけるヒト逐次的用量漸増が含まれた。前記上顔面の皺には、眉間の皺、額の皺、外眼角の皺が含まれる。各筋肉に単回単位用量の修飾BoNT/A、Dysport、又はプラセボを注射した。6つのコホートに異なる(増加する)量の修飾BoNT/A(配列番号6)を投与した。総投与用量の範囲は0.1乃至6.0ngであった。修飾BoNT/Aを、顔面上部の最大16部位に注射した(眉間の皺に5カ所、額の皺に5カ所、及び外眼角の各側3部位-図7参照)。
【０４５８】
結果は、筋肉当たりの非常な高用量にもかかわらず、試験した修飾BoNT/Aの全ての単位用量及び総用量(すなわち最大6,000pg)が有効であり、安全性が許容され、且つ副作用が観察されなかったことを示した。これは、修飾BoNT/Aが注射部位から拡散しないことを示し、且つ修飾BoNT/A(配列番号6)の例外的な安全性プロファイルを強調する。これらの結果に基づいて、結果として生じる副作用を伴うことなく、筋肉ごとに更なる高用量を投与できることは疑いようがないと考えられる。更に、毒素が全身に拡散しないことを考慮すると、安全性の懸念なく、最大13乃至14倍の単位用量を投与できることは疑いようがないと考えられる。
【０４５９】
したがって、上顔面の皺の治療のために、最大5,000pg±10%の単位用量(各々が、上顔面の領域全体に最大16回投与される(例えば、眉間の皺に5部位、額の皺に5部位、及び外眼角の皺の各側3部位))が選択されている。したがって、治療セッション中に投与される総用量は、それぞれ最大80,000pg(±10%)となる。
【０４６０】
修飾BoNT/Aが注射される筋肉(図7参照)は、眼瞼痙攣や片側顔面痙攣のような顔面ジストニア患者の顔面領域に注射される筋肉と広く重なる。したがって、本研究(上顔面の皺に関する)は、顔面ジストニアの治療に適切且つ安全な投与戦略をも示す。顔面ジストニアの場合、最大15部位に注射することが想定される。
【０４６１】
[実施例12]
【０４６２】
修飾BoNT/A(配列番号6)を用いた眼瞼痙攣の治療のための投与計画
【０４６３】
修飾BoNT/Aは、1バイアルあたり36ngの修飾BoNT/Aを含むバイアル中の凍結乾燥粉末として提供される。前記凍結乾燥粉末は再構成される。
【０４６４】
単位用量(UD)は240乃至8,000pg(約10乃至332.7単位[マウスLD50による測定])である。
【０４６５】
前記障害は、次の投与計画に従って注射により治療される(表8):

【表８】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	1 x UD
内側上眼輪筋	1 x UD
外側下眼輪筋	1 x UD

表 8. 投与計画

【０４６６】
前記投与は特定の症状に基づき、必要に応じて、片側又は両側で行ってもよい。

【０４６７】
上記で概説したように、例11は、修飾BoNT/Aが注射部位から拡散しないことを示し、且つ修飾BoNT/A(配列番号6)の例外的な安全性プロファイルを強調する。これらの結果に基づき、結果として生じる副作用を伴わず、筋肉ごとに更なる高単位用量を投与することができることは疑いようないと考えられる。更に、毒素が全身に拡散しないことを考慮すると、安全性の懸念なく、最大13乃至14倍の単位用量を投与できると考えられる。

【０４６８】
したがって、投与される最大総用量は82,500pgである。これは、眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣の治療中に毒性限界(従来の治療計画の懸念事項)に近づくことなく投与できるDysport(登録商標)の最大総投与量の13倍強である。したがって、臨床医は、毒性の懸念なしに総用量82,500pgを投与できるという知識によって、患者に治療を適合させることができ、それによって前記患者の更なる筋肉への治療が可能になり、及び/又は各筋肉及び/又はその部位が有効な用量を受け取ることが保証される。

【０４６９】
[実施例13]

【０４７０】
修飾BoNT/A(配列番号6)を用いた定型的片側顔面痙攣の治療のための投与計画

【０４７１】
修飾BoNT/Aは、1バイアルあたり36ngの修飾BoNT/Aを含むバイアル中の凍結乾燥粉末として提供される。前記凍結乾燥粉末は再構成される。

【０４７２】
単位用量(UD)は240乃至8,000pg(約10乃至332.7単位[マウスLD50による測定])である。

【０４７３】
前記障害は、次の投与計画に従った注射により治療される(表9):

【表９】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	1 x UD
内側上眼輪筋	1 x UD
外側下眼輪筋	1 x UD

表 9. 投与計画

【０４７４】
及びまたは:

【表Ｂ】

上口輪筋	1 x UD
下口輪筋	1 x UD
大頬骨筋	1 x UD
小頬骨筋	1 x UD
前頭筋	最大 5 x UD
オトガイ筋	1 x UD
広頚筋	1 x UD
皺眉筋	1 x UD
頬筋	1 x UD
咬筋	最大 2x UD
鼻根筋	1 x UD
鼻筋	1 x UD
上眼瞼挙筋	1 x UD

【０４７５】

投与される最大総用量は82,500pgである。これは、眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣の治療中に毒性限界(従来の治療計画の懸念事項)に近づくことなく投与できるDysport(登録商標)の最大総投与量の13倍強である。したがって、臨床医は、毒性の懸念なしに総用量82,500pgを投与できるという知識によって、患者に治療を適合させることができ、それによって前記患者の更なる筋肉への治療が可能になり、及び/又は各筋肉及び/又はその部位が有効な用量を受け取ることが保証される。

【０４７６】

[実施例14]

【０４７７】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４７８】

53歳のビルは、総合診療医によって、眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、以下に示される筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(1単位用量=5000pg)で投与される。

【表Ｃ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)	総体積
外側上眼輪筋	1 x UD	1ml
内側上眼輪筋	1 x UD	1ml
外側下眼輪筋	1 x UD	1ml

【０４７９】
投与される総用量は82,500pgの修飾BoNT/A(配列番号6)である。
【０４８０】
眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ビルは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ビルが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ビルは副作用を示さない。
【０４８１】
[実施例15]
【０４８２】
定型的片側顔面痙攣患者の治療
【０４８３】
45歳のジェーンは、総合診療医によって、定型的片側顔面痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、以下に示される筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(1単位用量=5000pg)で投与される。
【表Ｄ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)	総体積
外側上眼輪筋	1 x UD	1ml
内側上眼輪筋	1 x UD	1ml
外側下眼輪筋	1 x UD	1ml

【０４８４】
及び又は:
【表Ｅ】

上口輪筋	1 x UD	1ml
下口輪筋	1 x UD	1ml
大頬骨筋	1 x UD	1ml
小頬骨筋	1 x UD	1ml
前頭筋	最大 5 x UD	最大 5ml
オトガイ筋	1 x UD	1ml
広頚筋	1 x UD	1ml
皺眉筋	1 x UD	1ml
頬筋	1 x UD	1ml
咬筋	最大 2x UD	最大 2ml
鼻根筋	1 x UD	1ml
鼻筋	1 x UD	1ml
上眼瞼挙筋	1 x UD	1ml

【０４８５】
投与される総用量は82,500pgの修飾BoNT/A(配列番号6)である。
【０４８６】
片側顔面痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ジェーンは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ジェーンが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの

頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ジェーンは副作用を示さない。

【０４８７】

[実施例16]

【０４８８】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４８９】

50歳のジェームズは、総合診療医によって、片側眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、以下に示される(片側眼瞼痙攣に罹患した眼の)筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(1単位用量=2500pg)で投与される。

【表Ｆ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	2 x UD
内側上眼輪筋	1 x UD
外側下眼輪筋	1 x UD

【０４９０】

投与される総用量は(一つの眼に対して)15,000pgの修飾BoNT/A(配列番号6)である。

【０４９１】

眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ジェームズは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ジェームズが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ジェームズは副作用を示さない。

【０４９２】

[実施例17]

【０４９３】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４９４】

46歳のアリスは、総合診療医によって、片側眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号6)は、以下に示される(片側眼瞼痙攣に罹患した眼の)筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(1単位用量=4000pg)で投与される。

【表Ｇ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	2 x UD
内側上眼輪筋	1 x UD
外側下眼輪筋	1 x UD

【０４９５】

投与される総用量は(一つの眼に対して)24,000pgの修飾BoNT/A(配列番号6)である。

【０４９６】

眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、アリスは9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、アリスが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更

に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、アリスは副作用を示さない。

【０４９７】

[実施例１８]

【０４９８】

眼瞼痙攣患者の治療

【０４９９】

４５歳のピーターは、総合診療医によって、両側眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号６)は、以下に示される(両側眼瞼痙攣に罹患した両眼の)筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(１単位用量=２５００pg)で投与される。

【表Ｈ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	２ｘUD
内側上眼輪筋	１ｘUD
外側下眼輪筋	１ｘUD

【０５００】

投与される総用量は各眼に対して１５,０００pg(したがって両眼では３０,０００pg)の修飾BoNT/A(配列番号６)である。

【０５０１】

眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、ピーターは９カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、ピーターが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば１年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、ピーターは副作用を示さない。

【０５０２】

[実施例１９]

【０５０３】

眼瞼痙攣患者の治療

【０５０４】

４１歳のグレタは、総合診療医によって、両側眼瞼痙攣であると診断される。修飾BoNT/A(配列番号６)は、以下に示される(両側眼瞼痙攣に罹患した両眼の)筋肉群に対して一つ又は複数の単位用量(１単位用量=４,０００pg)で投与される。

【表Ｉ】

筋肉/部位	投与量(単位用量)
外側上眼輪筋	２ｘUD
内側上眼輪筋	１ｘUD
外側下眼輪筋	１ｘUD

【０５０５】

投与される総用量は各眼に対して２４,０００pg(したがって両眼では４８,０００pg)の修飾BoNT/A(配列番号６)である。

【０５０６】

眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、グレタは９カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、グレタが受ける注射の頻度は少なくなる(例えば１年当たりの頻度)。更

に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、グレタは副作用を示さない。

【０５０７】

[実施例２０]

【０５０８】

眼瞼痙攣患者の治療

【０５０９】

ある患者が両側眼瞼痙攣を呈する。総合診療医が片眼あたり6回、全体で１２回の修飾BoNT/A(各注射の単位用量は同じ)の注射を処方する。正確な場所は患者の眼瞼痙攣のパパターンに基づく。前記注射計画は、片眼につき6回の以下の位置への注射を行うというオーダーメードの計画である:

以下の部位にかかる眼輪筋上部の最大6つの異なる注射部位:

- 内側上眼輪筋
- 上眼窩眼輪筋;
- 外側上眼輪筋
- 外方眼窩眼輪筋;
- 内側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び
- 外側上瞼板前部眼窩眼輪筋;及び/又は

以下の部位の近位にある眼輪筋下部の最大2つの異なる注射部位;

- 内側下眼輪筋;及び
- 外側下眼輪筋;及び/又は

以下から選択される最大2つの異なる注射部位:

- 患者の第一眼の近位にある皺眉筋の2つの異なる注射部位;及び
- 患者の第一眼の近位にある鼻根筋上の1つの部位。

【０５１０】

眼瞼痙攣が緩和され、前記修飾BoNT/Aの持続期間が長いので、前記患者は9カ月を超えて、更なる治療を必要としない。したがって、非修飾BoNT/Aを投与された同等の患者と比較した場合、前記患者が受ける注射の頻度は少なくなる(例えば1年当たりの頻度)。更に、前記修飾BoNT/Aの安全性プロファイルが改善されているため、前記患者は副作用を示さない。

【０５１１】

[実施例２１]

【０５１２】

ヒトにおける修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6)の安全性及び有効性

【０５１３】

配列番号6(二鎖に変換された)を筋肉内注射によりヒト患者に投与した。患者に、15,000pg単位用量の2倍(すなわち、合計30,000pg)、25,000pg単位用量の2倍(すなわち、合計50,000pg)、又は36,000pg単位用量の2倍(すなわち、合計72,000pg)の修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6)を投与した。

【０５１４】

結果は、筋肉当たりの非常な高用量(例えば25,000pg及び36,000pg単位用量)にもかかわらず、試験された修飾BoNT/Aの全ての単位用量が、筋肉麻痺に有効であり、安全性が許容され、且つ副作用が観察されなかったことを示した。これは、修飾BoNT/Aが注射部位から拡散しないことを示し、且つ修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6)の例外的な安全性プロファイルを強調する。

【０５１５】

顔面の(眼瞼痙攣、定型的片側顔面痙攣、非定型的片側顔面痙攣を含む)の治療の文脈において、又はその処置のために本明細書に記載される単位用量及び総用量は、本明細書に記載のこの有利な修飾BoNT/A分子が安全且つ有効であると示される用量範囲内において十分であり、臨床医に、修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6など)の有利な特

性及び例外的な安全性プロファイルの利用を含む治療の選択肢に関して柔軟性を提供する。

【０５１６】

[項目]

【０５１７】

1．患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):前記方法は、以下を含む:

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単回単位用量は、少なくとも240pg(好ましくは240pg乃至8,000pg)の修飾BoNT/A(二鎖型に変換された配列番号6)であり、 治療中に投与される総用量は、最大24,000pgの修飾BoNT/Aであり、且つ 修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

2．修飾BoNT/Aの単回単位用量が240pg乃至4,800pgの修飾BoNT/Aである、項目1に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

3．修飾BoNT/Aの単回単位用量が240pg乃至4,000pgの修飾BoNT/Aである、項目1又は2に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

4．修飾BoNT/Aの単回単位用量が240pg乃至2,400pgの修飾BoNT/Aである、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

5．修飾BoNT/Aの単回単位用量が240pg乃至2,000pgの修飾BoNT/Aである、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

6．単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも500pgの修飾BoNT/Aである、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

7．単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも1,000pgの修飾BoNT/Aである、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A

8．患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):前記方法は以下を含む:

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること、

ここで、前記修飾BoNT/Aの単回単位用量は、少なくとも10単位(U)(好ましくは10U乃至332.7U)の修飾BoNT/Aであり、1単位はマウスの算出半致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、 治療中に投与される総用量は、最大998単位の修飾BoNT/Aであり、且つ 修飾BoNT/Aは、BoNT/A軽鎖及び転位置ドメインと、BoNT/B受容体結合ドメイン(H_Cドメイン)と、を含む。

9．修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至199.6Uの修飾BoNT/Aである、項目8に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

10．修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至166.3Uの修飾BoNT/Aである、項目8又は9に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

11．修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至99.8Uの修飾BoNT/Aである、項目8乃至10のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

12．修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至83.17Uの修飾BoNT/Aである、項目8乃至11のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

13. 修飾BoNT/Aの単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも21Uの修飾BoNT/Aである、項目8乃至12のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
14. 修飾BoNT/Aの単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも42Uの修飾BoNT/Aである、項目8乃至13のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
15. 修飾BoNT/Aが配列番号14に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
16. 患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):前記方法は、以下を含む:
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単回単位用量は、少なくとも84pg(好ましくは84pg乃至666.7pg)の修飾BoNT/Aであり、 治療中に投与される総用量は、最大2000pgの修飾BoNT/Aであり、且つ 修飾BoNT/Aは、以下から選択される一つ又は複数のアミノ酸残基に修飾を含む: ASN886、ASN905、GLN915、ASN918、GLU920、ASN930、ASN954、SER955、GLN991、GLU992、GLN995、ASN1006、ASN1025、ASN1026、ASN1032、ASN1043、ASN1046、ASN1052、ASP1058、HIS1064、ASN1080、GLU1081、GLU1083、ASP1086、ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、GLN1229、ASN1242、ASN1243、SER1274、及びTHR1277、前記修飾は以下から選択される:
(i) 酸性表面露出アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換;
(ii) 酸性表面露出アミノ酸残基の非荷電アミノ酸残基による置換;
(iii) 非荷電表面露出アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換;
(iv) 塩基性アミノ酸残基の挿入;と
(v) 酸性表面露出アミノ酸残基の削除。
17. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が84pg乃至400pgの修飾BoNT/Aである、項目16に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
18. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が84pg乃至333.3pgの修飾BoNT/Aである、項目16又は17に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
19. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が84pg乃至200pgの修飾BoNT/Aである、項目16乃至18のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
20. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が84pg乃至166.7pgの修飾BoNT/Aである、項目16乃至19のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
21. 単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも100pgの修飾BoNT/Aである、項目16乃至20のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
22. 患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害を治療する方法において使用するための修飾ボツリヌス神経毒素A(BoNT/A):前記方法は、以下を含む:
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び
修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第一眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること、
ここで、前記修飾BoNT/Aの単回単位用量は、少なくとも10U(好ましくは10U乃至79U)の修飾BoNT/Aであり、1単位はマウスの算出半致死量(LD_{50})に相当する修飾BoNT/Aの量であり、 治療中に投与される総用量は最大237Uの修飾BoNT/Aであり、且つ修飾BoNT/Aは、以下から選択される一つ又は複数のアミノ酸残基に修飾を含む: ASN8

86、ASN905、GLN915、ASN918、GLU920、ASN930、ASN954、SER955、GLN991、GLU992、GLN995、ASN1006、ASN1025、ASN1026、ASN1032、ASN1043、ASN1046、ASN1052、 ASP1058、HIS1064、ASN1080、GLU1081、GLU1083、ASP1086、ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、GLN1229、ASN1242、ASN1243、SER1274、及びTHR1277、前記修飾は以下から選択される:

(i) 酸性表面露出アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換;
(ii) 酸性表面露出アミノ酸残基の非荷電アミノ酸残基による置換;
(iii) 非荷電表面露出アミノ酸残基の塩基性アミノ酸残基による置換;
(iv) 塩基性アミノ酸残基の挿入;と
(v) 酸性表面露出アミノ酸残基の削除。

23. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至47.4Uの修飾BoNT/Aである、項目22に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

24. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至39.5Uの修飾BoNT/Aである、項目22又は23に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

25. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至23.7Uの修飾BoNT/Aである、項目22乃至24のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

26. 修飾BoNT/Aの単回単位用量が10U乃至19.75Uの修飾BoNT/Aである、項目22乃至25のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

27. 単回単位用量(例えば単回単位用量の下限)が少なくとも12Uの修飾BoNT/Aである、項目22乃至26のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

28. 項目16乃至27のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A: 前記修飾は以下から選択される一つ又は複数のアミノ酸残基に修飾を含む(好ましくは前記修飾からなる): ASN886、ASN930、ASN954、SER955、GLN991、ASN1025、ASN1026、ASN1052、ASN1188、ASP1213、GLY1215、ASN1216、GLN1229、ASN1242、ASN1243、SER1274、又はTHR1277、且つ ここで、前記修飾BoNT/Aは配列番号3、5、7、及び9から選択された核酸配列に対して、少なくとも70%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、且つ/又は配列番号4、6、8、及び10から選択されるポリペプチド配列に対して、少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含み、 好ましくは前記修飾は、以下から選択される一つ又は複数のアミノ酸残基に修飾を含む(好ましくは前記修飾からなる):ASN886、ASN930、SER955、GLN991、ASN1026、ASN1052、及びGLN1229、且つ 前記修飾BoNT/Aは配列番号3に対して少なくとも70%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、且つ/又は配列番号4から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含む。

29. 修飾が置換、好ましくはリシン又はアルギニンによる置換である、項目16乃至28のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

30. 前記修飾BoNT/Aは、7よりも大きい安全率を有し、前記安全率は以下のように算出される:pg/マウスで測定された体重を-10%変化させるために必要な毒素の用量を、pg/マウスで測定されたDAS ED_{50}で除算され、ED_{50}はDASスコア2を得るために必要な用量である、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

31. 項目1,3乃至8,10乃至16,18乃至22,又は24乃至30のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A:前記方法は、以下を含む:

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第2眼の近位にある外側上眼輪筋に投与すること;

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第2眼の近位にある内側上眼輪筋に投与すること;及び

修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の第2眼の近位にある外側下眼輪筋に投与すること。

32. 患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害が眼瞼痙攣である、前記項目のいずれか一項に

記載の、使用のための修飾BoNT/A。
33. 更に、修飾BoNT/Aの単回単位用量を、患者の眼の近位にある内側下眼輪筋に投与することを含み、ここで治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、(例えば前記項目で)記載された量を超えない、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
34. 更に、修飾BoNT/Aの少なくとも単回単位用量(例えば2単位用量)を、患者の眼の近位にある前頭筋に投与することを含み、ここで治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、(例えば前記項目で)記載された量を超えない前、記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
35. 更に、修飾BoNT/Aの少なくとも単回単位用量(例えば2単位用量)を、患者の眼の近位にある皺眉筋に投与することを含み、ここで治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、(例えば前記項目で)記載された量を超えない、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
36. 患者の眼瞼筋に影響を及ぼす障害が片側顔面痙攣である、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
37. 更に、修飾BoNT/Aを、以下から選択される一つ又は複数の筋肉へ投与することを含む:口輪筋(例えば上口輪筋及び/又は下口輪筋);頬骨筋(例えば大頬骨筋);鼻筋;オトガイ筋;広頚筋;前頭筋;皺眉筋;頬筋;咬筋;鼻根筋;及び外眼角、ここで治療中に投与される修飾BoNT/Aの総用量は、(例えば前記項目で)記載された量を超えない、項目36に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
38. 修飾BoNT/Aが皮下投与され、好ましくは皮下注射によって投与される、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
39. 修飾BoNT/Aが筋肉内投与され、好ましくは筋肉内注射によって投与される、項目1乃至38のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。
40. 修飾BoNT/Aが注射部位あたり単回単位用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の、使用のための修飾BoNT/A。

【０５１８】

上記明細書記載の全ての出版物は、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の、記載された方法及びシステムについての様々な修正及び変形は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく当業者には明らかであろう。本発明を特定の好適な実施の形態に関連して述べてきたが、特許請求の範囲に記載された本発明は、そのような特定の実施の形態に必要以上に限定されるべきではないことを理解されたい。実際、生化学及びバイオテクノロジー、又は関連分野の当業者にとって自明である、本発明を実施するための記載された様態の様々な修正は、特許請求の範囲に含まれるものである。

【符号の説明】

【０５１９】

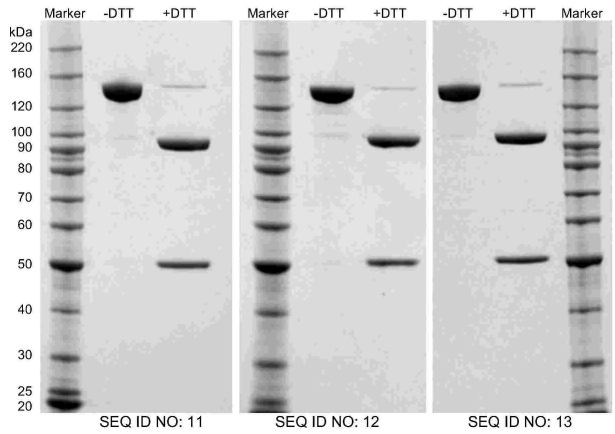
[図1、4]
Marker: マーカー
SEQ ID NO: 配列番号
[図2、5]
% SNAP-25 cleavage: SNAP-25切断百分率
(in rat spinal cord neurones): (マウス脊髄ニューロンにおける)
(in human pluripotent stem cells): (ヒト多能性幹細胞における)
Un-Tr: 未処置
SEQ ID NO: 配列番号
[図3]
Mean DAS: 平均DAS
Dose (pg/mouse): 用量(pg/マウス)
SEQ ID NO: 配列番号
[図6]

Time (day): 時間(日)
SEQ ID NO: 配列番号
[図7]
Glabeller line injection point: 眉間の皺注射位置
Lateral canthal line injection point: 外眼角の皺注射位置
Forehead lines injection point: 額の皺注射位置

【図面】

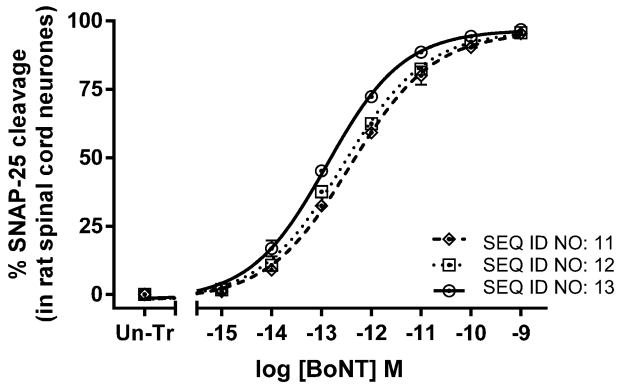
【図１】

FIGURE 1



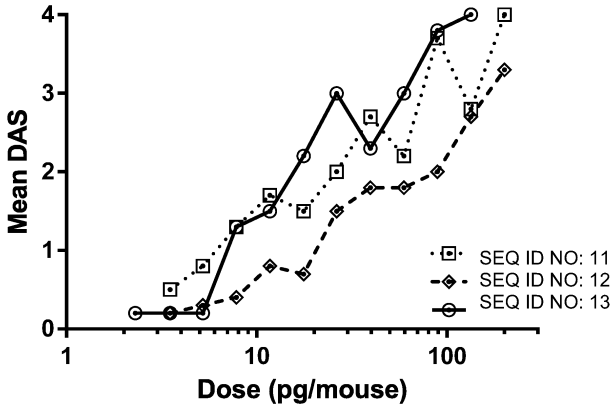
【図２】

FIGURE 2



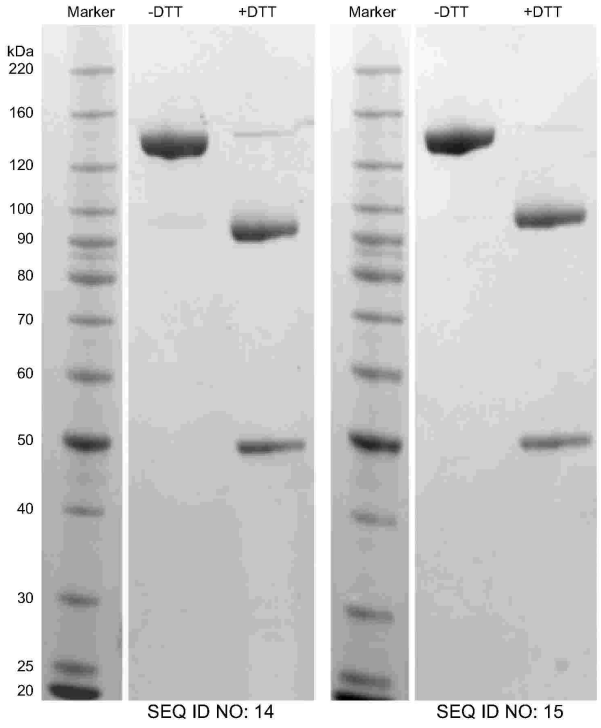
【図３】

FIGURE 3



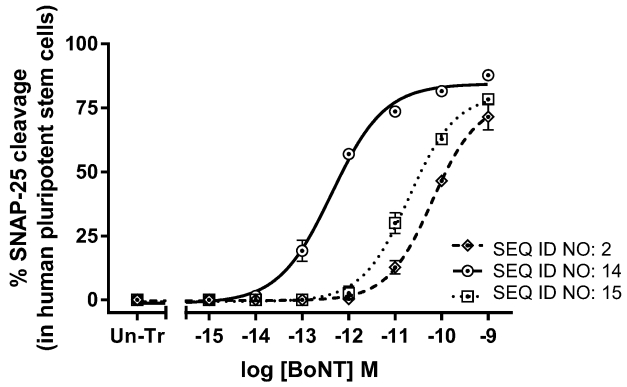
【図４】

FIGURE 4



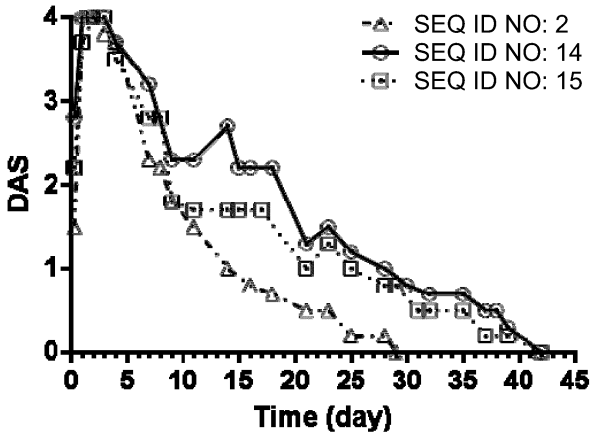
【図５】

FIGURE 5



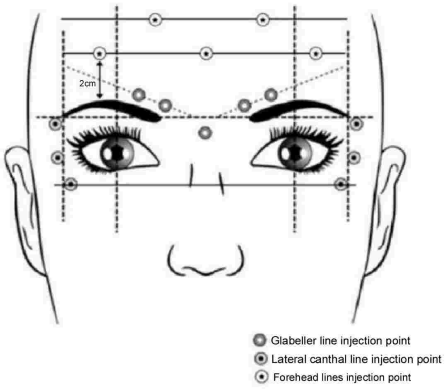
【図６】

FIGURE 6



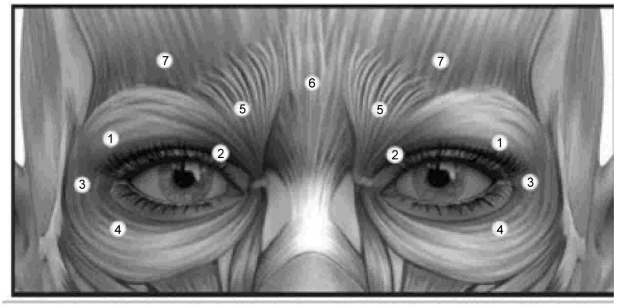
【図７】

FIGURE 7



【図８】

FIGURE 8



【配列表】

<u>２０２５５１５３４６０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/33 A61K38/16 A61P21/00 A61P21/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K C12R A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/186167 A1 (IPSEN BIOPHARM LTD [GB]) 23 September 2021 (2021-09-23)	3-7, 10-12, 15,18, 21,24-47
Y	pages 4,8; claims 1,2,4	1-47
X	WO 2017/191315 A1 (IPSEN BIOPHARM LTD [GB]) 9 November 2017 (2017-11-09)	3-7, 10-12, 15,18, 21,24-43
Y	pages 4,5,13; claims 1,22 pages 18,23 - pages 24,26	1-47
T	WO 2023/047127 A1 (IPSEN BIOPHARM LTD [GB]) 30 March 2023 (2023-03-30) the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 June 2023	19/06/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Weisser, Dagmar

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2023/050746

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2023/050746

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021186167 A1	23-09-2021	AU 2021238928 A1	01-09-2022
		BR 112022018457 A2	01-11-2022
		CA 3166944 A1	23-09-2021
		CN 115279337 A	01-11-2022
		EP 4120997 A1	25-01-2023
		JP 2023517727 A	26-04-2023
		KR 20220154739 A	22-11-2022
		TW 202140522 A	01-11-2021
		WO 2021186167 A1	23-09-2021
WO 2017191315 A1	09-11-2017	AR 108689 A1	19-09-2018
		AU 2017260389 A1	22-11-2018
		AU 2021266312 A1	09-12-2021
		BR 112018072587 A2	19-02-2019
		CA 3020640 A1	09-11-2017
		CN 109069576 A	21-12-2018
		DK 3452071 T3	07-06-2021
		EA 201892386 A1	30-04-2019
		EP 3452071 A1	13-03-2019
		EP 3889168 A1	06-10-2021
		ES 2866899 T3	20-10-2021
		HU E054856 T2	28-10-2021
		JP 2019520799 A	25-07-2019
		JP 2022105100 A	12-07-2022
		KR 20190003698 A	09-01-2019
		PL 3452071 T3	25-10-2021
		PT 3452071 T	31-05-2021
		SA 518400335 B1	31-01-2023
		SG 11201809064Q A	29-11-2018
		TW 201808986 A	16-03-2018
		TW 202237627 A	01-10-2022
		US 2019127427 A1	02-05-2019
		US 2023025090 A1	26-01-2023
		WO 2017191315 A1	09-11-2017
WO 2023047127 A1	30-03-2023	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　グリゴール，ニコラエ
イギリス，エルエル１３　９ユーエフ　レクサム，レクサム　インダストリアル　エステート，ユニット　９　アッシュ　ロード，イプセン　バイオファーム　リミテッド内
(72)発明者　チョードリー，ファティマ　アフザル
イギリス，エルエル１３　９ユーエフ　レクサム，レクサム　インダストリアル　エステート，ユニット　９　アッシュ　ロード，イプセン　バイオファーム　リミテッド内

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB15 CC01 CC10
4C084　AA02 AA03 BA44 CA04 DA33 MA17 MA66 NA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA94
4H045　AA10 AA30 CA11 DA83 EA28 FA74 GA26