

I283177

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 2000年2月15日 09/504,538 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

背景

本發明是有關治療甲狀腺失調症之方法。特別地本發明是有關投予神經毒素至病人以治療甲狀腺失調症之方法。

據估計全世界至少有約2億人口罹患甲狀腺失調症，在和男性比較下，女性以約10比1不成比例的比例患病。在美國，約有一千萬人口，包括10%所有超過45歲的婦女，具有活動過度或活動低下之甲狀腺。Bayliss et al., Thyroid Disease The Facts, preface, Oxford University Press (1998)。

甲狀腺功能

甲狀腺是一種內分泌腺體，由濾泡細胞及非濾泡細胞或C細胞所組成。濾泡細胞可製造二種激素，三碘甲腺原氨酸(T_3)，其中含有三個碘原子，及甲狀腺素(T_4)其則含有四個。甲狀腺激素的反應，主要是有關代謝速率之調控，如增加大多數組織對能量的產製及氧氣之消耗。甲狀腺細胞對 T_3 及 T_4 之合成及釋出，係受由腦下垂體所製造之甲狀腺刺激激素(TSH，也稱為促甲狀腺激素)所影響。C細胞可製造降血鈣素，其似乎可影響鈣的代謝。很重要的，降血鈣素是一種強力的降血鈣劑。甲狀腺的失調症包括自體免疫失調症(如格雷武司氏病)，甲狀腺炎(甲狀腺的發炎或感染)及癌症，所有狀況均會造成甲狀腺官能低下(如見於橋本氏甲狀腺炎)或甲狀腺官能亢進(甲狀腺毒病，如見於格雷武司氏病)。甲狀腺腫大(甲狀腺腫)可能是甲狀腺官能正常，甲狀腺官能亢進(甲狀腺毒病)或甲狀腺官能低下任一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(²)

者之症狀。

咸信甲狀腺官能亢進的許多病例，為甲狀腺刺激抗體對整體甲狀腺作用所致(格雷武司氏病，滲透毒性甲狀腺腫)。

據估計，格雷武司氏病在0.4%美國人中發生，其中有1%有致命危險性。最常發作在30或40多歲時，且女性和男性的比例是約7：1至約10：1。格雷武司氏病中的甲狀腺不正常特性，主要肇因自IgG型免疫球蛋白對甲狀腺之作用。這些抗體可直接拮抗漿膜組份及其區域，其中包括甲狀腺刺激激素(TSH)本身的受體。而造成自體免疫甲狀腺疾病的主要破壞穩定因素似乎是抑制T淋巴細胞上和器官具特異性之缺失。甲狀腺官能亢進本身對於已一般化之抑制T細胞功能，似乎具有不良的作用，因此此點可能是造成格雷武司氏病中自我-不朽化或更加強之因素。顯然地，對於格雷武司氏病，此中並無已知之治療法，所作的處理僅是減低甲狀腺產生甲狀腺激素之能力。

甲狀腺官能亢進之病因，除了格雷武司氏病外，包括毒性多結節性甲狀腺腫，毒性腺瘤，惡急性病毒型甲狀腺炎，分娩後甲狀腺炎，甲狀腺-性腺及腦下垂體腫瘤，及腦下垂體TSH分泌過量。

甲狀腺腺體正常重量約15克。因其和氣管及喉頭前側的相關位置(二者與其以纖維組織牢牢固定)，故前方中凸而後方內凹。甲狀腺的二側葉沿著喉頭側面延伸，到達甲狀腺軟骨之中段。各甲狀腺葉平均地駐留在氣管及喉頭間之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (³)

床上，並側座在動脈管鞘及胸鎖乳突肌肉。

甲狀腺由球狀或卵形之大小不同的囊狀濾泡之聚集物所組成。濾泡間區域由高度血管化之網路所佔據，其中包括負責降血鈣素分泌之副濾泡細胞(C細胞)。副甲狀腺激素(PTH，由副甲狀腺所製造)，降血鈣素(由甲狀腺之C細胞所製造)及二羥膽鈣化醇(在腎中自維生素D代謝而來)均是與離子代謝有關之主要激素，如鈣，磷酸鹽，焦磷酸鹽，檸檬酸鹽及鎂，也與骨骼及其有機組份之代謝調控有關。在人體，降血鈣素以拮抗PTH的方式作用，可降低血漿中之鈣離子。

甲狀腺腺體由增厚的纖維囊所被覆著。深頸筋膜分成前方及後方鞘，造成甲狀腺鬆鬆地施加上偽囊。在甲狀腺葉前方的是條帶肌肉。位在甲狀腺側葉後方表面上的是副甲狀腺腺體及喉的返神經。後者通常位在氣管及食道間之裂內。甲狀腺的側葉為跨越氣管的峽所連接。常會出現錐狀葉。錐狀葉是甲狀腺組織長窄的突出物，由位在甲狀腺軟骨表面之峽向上延伸。其代謝胚胎甲狀舌管之退化器官。

甲狀腺血管供應

甲狀腺有許多的血液供應。其四個主要的動脈是成對的甲狀腺上動脈，其由頸外動脈升起並在頸中下降數公分，到達各甲狀腺葉之上極，在此其分支，且成對的甲狀腺下動脈(其各自始自鎖骨下動脈之甲狀頸幹)，平均地分佈在頸動脈後，並由後方進入甲狀腺葉之較下或中部份。第五條動脈是，最下甲狀腺，有時存在；其始自大動脈弓並進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(⁴)

入甲狀腺中線。

在甲狀腺囊下方形成一個靜脈叢。各葉由上極之甲狀腺上靜脈及葉中段部份之甲狀腺中靜脈所排液，二者均進入內頸靜脈。由各下極上升的是甲狀腺下靜脈，其直接排液至無各靜脈。

甲狀腺神經分佈

很重要地，甲狀腺接受由自主神經系之交副及副交感神經之支配。交感神經纖維始自頸神經節，並與血管一起進入，由此副交感或神經纖維由迷走神經所衍生，並經由喉神經分支到達腺體。甲狀腺與喉返神經及與喉上神經外在分支之相互關係，在外科上特具意義，因為這些神經之損傷會造成發音失能。

甲狀腺細胞之交感神經支配，據報告經由對濾泡細胞上正腎上腺素之腎上腺素能受體，對甲狀腺激素之釋出可展現刺激作用。Endocrinology 1979；105：7-9。很重要的，人類甲狀腺也受膽鹼能，副交感神經纖維之神經支配。Cell Tiss Res 1978；195：367-370。也見Biol. Signals 1994；3：15-25。而其他的哺乳動物已知也有由膽鹼能神經支配之甲狀腺細胞。見如，Z. Mikrosk Anat Forsch Leipzig 1986；100：1, S, 34-38(豬甲狀腺由膽鹼能神經支配)；Neuroendocrinology 1991；53：69-74(大鼠甲狀腺為膽鹼能神經支配)；Endocrinology 1984；114：1266-1271的甲狀腺為膽鹼能神經支配)；

也有報告指出，迷走神經之刺激可增加甲狀腺血流，及

五、發明說明()⁵

甲狀腺激素分泌(Cell Tiss Res 1978 ; 195 : 367-370)，但很明顯地此肇因自迷走刺激之多方廣泛作用，其可因完全的迷走版圖而啟動許多的反射。因此，由此觀察中並不適合結論出，迷走刺激直接作用在甲狀腺上以增加甲狀腺激素之釋出。

很重要的，一致的看法是膽鹼能，副交感神經對於由甲狀腺濾胞細胞所分泌的甲狀腺激素是抑制性影響，且與其緊密相關之C細胞可能也是抑制性影響。Endocrinology 1979 ; 105 : 7-9 ; Endocrinology 1984 ; 114 : 1266-1271 ; Peptides 1985 ; 6 : 585-589 ; Peptides 1987 ; 8 : 893-897，及Brazilian J Med Biol Res 1994 ; 27 : 573-599。對於甲狀腺之直接膽鹼能影響似乎由甲狀腺濾胞細胞之蕁毒鹼乙醯膽鹼受體所調介，因為膽鹼能抑制作用為阿托品所阻斷。Endocrinology 1979 ; 105 : 7。甲狀腺之非濾胞，降血鈣素分泌細胞，與甲狀腺激素分泌濾胞細胞之接近，生成了以下結論即在C細胞上之副交感神經影響也是抑制性的。

目前的治療方法

對甲狀腺失調症之治療法包括系統地投予藥物，放射治療及外科切除。不幸地，目前這三種治療甲狀腺失調症之步驟，包括格雷武司氏病，均有重大的缺點及缺失。

甲狀腺官能亢進的藥物治療包括使用抗甲狀腺藥物，丙基硫尿嘧啶(PTU)及甲硫咪唑(Tapazole)，二者均可抑制碘之有機結合。此外，丙基硫尿嘧啶可抑制T₄至T₃之周邊轉化作用。值得注意，丙基硫尿嘧啶之半衰期僅有約1.5小時，

五、發明說明(⁶)

而甲硫咪唑僅約6小時。丙硫尿嘧啶之最初劑量是200至300毫克，高達每天1200毫克，當需大劑量時可每8至12小時或每4至6小時投予。甲硫咪唑的一般療程是20至40毫克/每天，分一至三次分次劑量。此藥物治療通常開給12至18個月。

如所熟知的，藥物之靜脈內，口服或其他全身路徑投藥，可造成許多不要之副作用，包括噁心，下痢及藥物抗性。另外，病人要記得服藥。雖然治療甲狀腺官能亢進之抗甲狀腺藥物，如甲亢平，甲硫咪唑及丙硫尿嘧啶，可遏止甲狀腺製造激素之能力，且使病人甲狀腺正常，但其也會造成噁心，消化不良，皮膚出疹，關節疼痛，發燒及淋巴腺腫大。另外的副作用包括嗜中性白血球減少及粒性白血球缺乏症。 β -腎上腺素能阻斷藥，如心得安(一天口服數次)已被用來治療甲狀腺官能亢進的第二症狀，如過度出汗，心律不整，手顫抖及焦慮。碘因為其在甲狀腺激素釋出上之遏止作用，也被用來治療甲狀腺官能亢進。不幸的是，此作用只持續約3或4週。

利用 ^{131}I 治療之放射活性碘療法，經設計將充份的放射性劑量投予以部份破壞甲狀腺實質。 ^{131}I 之生物作用包括濾泡細胞之崩解，之後是血管及基質纖維化。所遞送之按微居里(μCi)計之 ^{131}I 劑量，利用下式計算：甲狀腺腺體重量(克) $\times$ 劑量(微居里/克)/吸收率(%)。甲狀腺腺體重量由觸診估計，24小時碘之吸收利用痕量 ^{123}I 來偵測。用於治療格雷武司氏病之 ^{131}I 劑量在70至215微居里/克之間。

五、發明說明 (7)

較高的劑量與較少之復發有關，但也與治療後第一個數年間甲狀腺官能低下之高罹病率有關。

放射線治療，如利用放射性碘(^{131}I)其可集中在甲狀腺，可放射線破壞健康組織，並造成有毒的反應，且放射線治療有潛在的有害作用。值得注意的，碘之治療不應用於妊娠首三個月或15歲以下的孩童。另外，放射性碘治療之作用變得明顯前通常得花到2或3個月。再者，甲狀腺細胞的破壞會造成往後的甲狀腺官能低下。

很顯然，以 ^{131}I 治療格雷武司氏病病患，有80%左右接下來會造成甲狀腺官能不足。另外，有證據指出以放射性碘治療格雷武司氏病中甲狀腺之過度活性，所加劇的各種眼睛病變狀況更甚於抗甲狀腺藥物。Bayliss et al., 上示，P69-70。

格雷武司氏病的一般外科治療包括近於完全的甲狀腺切除術，只留下3至5克殘留的甲狀腺組織黏附至完整的甲狀腺下動脈。治療方法的選擇受費用，年齡，甲狀腺腫的大小，甲狀腺毒病之程度，妊娠狀況，病人喜好，對最初治療的反應等而影響。外科手術，因為潛在的併發症及美容作用，因此在格雷武司氏病治療中僅佔少量角色，且只在其他治療受限或拒絕之婦女病患上建議採用。

手術的選擇，即甲狀腺切除術，已作為甲狀腺毒症的治療法，用以移去良性及惡性腫瘤，舒緩由甲狀腺造成之壓力症狀或呼吸阻礙，且經常是移去難看的甲狀腺腫。由電視影像輔助之甲狀腺切除術，已被用來將頸部之切口長度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(⁸)

減至最小，或將其置於鎖骨下方以隱藏切口，或在頸之遠側方進行。當進行甲狀腺葉切除術後，可看到喉返神經及副甲狀腺。雖然手術移去官能不佳之甲狀腺組織是一個有效率的治療方式，但是其不可逆的且大部份和外科醫師的技術極有關。另外，某些甲狀腺腫瘤及癌症因為接近或黏附在關乎生命的結構上時是無法手術的。再者，雖然伴隨甲狀腺切除術之死亡率極低(據報告是0.19%)，但當考慮所有的併發症，包括最少數型式，罹病率仍有約13%。

由手術所造成的併發症包括甲狀腺官能低下，甲狀腺風暴，傷口感染，傷口出血並形成血腫，喉返神經受損，副甲狀腺官能低下及氣管軟骨軟化。很重要的，完成完全的或近乎完全的甲狀腺切除術病人，在其餘生均需服用甲狀腺激素替代品，或遭受黏液水腫的嚴重症狀及跡象，包括疲勞，衰弱，抑鬱，精神病，精神遲緩，昏迷及死亡。

值得注意，接受外科甲狀腺切除術的甲狀腺官能亢進病人中，有約20%在一年內會變成甲狀腺官能低下。另外手術中損及喉返神經者，會造成永久性的聲音嘶啞。再者對副甲狀腺之手術內損害會造成血鈣水平下降，結果會有肢搦病。

甲狀腺活性不足可能是由飲食中缺碘所致，此缺乏使甲狀腺細胞無法合成甲狀腺激素。在西方世界，橋本氏病(Hashimoto's disease)是甲狀腺官能低下最常見的病因。甲狀腺官能低下也可由放射碘治療或手術校正甲狀腺活性過度，以及腦下垂體失調症而來。甲狀腺官能低下的首選治

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

療法為甲狀腺素之替補治療法。以甲狀腺激素替補的甲狀腺官能低下治療需長期進行，以昂貴藥物每天投予，由此也會發生不良副作用。

眼科病變

甲狀腺官能亢進會造成交感神經系統的過度活性，而造成眼瞼退縮。其他的眼科失調症，當自體抗體也影響眼部肌肉時，也可能是自體免疫甲狀腺官能亢進的結果(即格雷武司氏病及橋本氏甲狀腺炎)。因此，凸眼或眼外凸(眼向前凸出)，眼液排液破壞會使流體壓力增加及眼盲，眼肌麻痺(眼肌肉控制受損)，複視(雙重視覺)及失明。治療途徑包括 β 阻斷劑以減少眼瞼的退縮，手術以降低眼瞼及矯正複視，皮質固醇類(如強的松及甲基強的松龍)以遏止眼自體免疫反應來減少眼之外凸，及X照射眼眶並手術增加眶大小。

顯然的，且如所指示的，以 ^{131}I 治療甲狀腺官能亢進可加劇的眼睛病變更甚於抗甲狀腺藥物之治療。在此，有效藥物的治療可能較放射碘或手術來得較佳，因其有潛在的併發症且需一定的技術水準。

因此，藥物，放射性碘及外科治療在治療甲狀腺失調症上各自有顯著的伴隨危險性，併發症，缺點及缺失。目前可運用的藥物只有抗甲狀腺劑，和輔甲狀腺作用相反，且是全身性投藥。很清楚地，此中極需有效的抗甲狀腺劑來治療甲狀腺官能亢進，及對治療甲狀腺官能低下所採用的甲狀腺激素替補有適當的變化方式。

五、發明說明(¹⁰)

肉毒桿菌毒素

厭氧，革蘭氏陽性菌-肉毒梭菌(肉毒桿菌)(*Clostridium botulinum*)可產生強力的多肽神經毒素-肉毒桿菌毒素，其可在人類及動物中造成神經麻痺型病，稱之為臘腸毒菌病。肉毒梭菌之孢子可見於土壤，且在家用罐頭容器未適當滅菌且密封食品中可生長，此為許多臘腸毒菌病例的病因。臘腸毒菌病之作用通常在吃下為肉毒梭菌培養物或孢子感染之食品後18至36小時時出現。肉毒桿菌毒素很顯然的在未注意下由腸道經過並侵犯周邊運動神經元。肉毒桿菌中毒之症狀由難以行走，吞嚥及說話，逐漸變成呼吸道肌肉之麻痺及死亡。

肉毒桿菌A型是已知對人類而言最致命的天然生物作用物。約50微微克商品化的A型肉毒桿菌毒素(經純化的神經毒素複合物)¹是老鼠的LD₅₀(即1單位)。令人感興趣的，就莫耳濃度基礎而言，A型肉毒桿菌毒素致死性為白喉毒素的約18億倍，為氰化鈉的約60億倍，為眼鏡蛇毒素的3億倍及為霍亂弧菌素的約1.2億倍。Singh, Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins, p63-84 (ch4) of Natural Toxins II, edited by B.R. Singh et al., Plenum Press, New York (1976)(在此A型肉毒桿菌毒素之LD₅₀是0.3毫微克，相當於1單位，此乃由約0.05毫微克BOTOX®相當於1單位之事實校正而來)。1單位的肉毒桿菌毒素定義為，由腹膜內注入重約18克至20克之雌性Swiss Webster老鼠時之LD₅₀值。

五、發明說明 (11)

¹ 可得自 Allergan, Inc., of Irvine, California, 商品名為 BOTOX®, 100 單位 1 小瓶。1 單位的 BOTOX® 含有約 50 微克 A 型肉毒桿菌毒素複合物。

七種免疫學上不同的肉毒桿菌神經毒素已被鑑定，其個別為 A, B, C₁, D, E, F 及 G 血清型肉毒桿菌毒素，可由為型-特異抗體之中和作用中區別。不同的肉毒桿菌血清型，因動物受侵犯及所涉及之麻痺嚴重度及時間而有異。例如，已決定知(由在大鼠所造成之麻痺速率中測得)A 型肉毒桿菌毒素較 B 型強力達 500 倍以上。另外，B 型肉毒桿菌毒素已知在 480 單位/公斤之劑量下對靈長類是無毒的，其為 A 型肉毒桿菌毒素靈長類 LD₅₀ 的約 12 倍。肉毒桿菌毒素很顯然以高親和力結合至膽鹼能運動神經元，轉位至神經元內，並阻斷乙醯膽鹼之釋放。

肉毒桿菌毒素在臨床定位上已被用於治療特性為過度活性之骨骼肌肉之神經肌肉失調症上。A 型肉毒桿菌毒素已為美國 FDA 許可用於治療臉痙攣，斜視及半面痙攣。非 A 型肉毒桿菌毒素顯然較 A 型有較低之活性強度及/或較短的作用期。A 型肉毒桿菌毒素周邊肌肉臨床作用，通常可在注射 1 週內看得到。由 A 型肉毒桿菌毒素單一肌肉注射之典型症狀舒緩期平均約 3 個月。

顯然所有的肉毒桿菌毒素血清型均可在神經肌肉接合處，明顯地抑制神經遞質乙醯膽鹼之釋出。其之所以如此係因可影響不同的神經分泌性蛋白質及/或可在不同位置處解離這些蛋白質。例如，A 及 E 型肉毒桿菌毒素均可解離 25

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(¹²)

(kD)突觸體相關蛋白質(SNAP-25)，但其對準此蛋白質內不同的胺基酸序列。B，D，F及G型肉毒桿菌毒素作用在與胞有關的蛋白質上(VAMP，也稱為突觸短桿素)，各血清型在不同位置處解離蛋白質。最後，C₁型肉毒桿菌毒素已示出可解離突觸趨素(syntaxin)及SNAP-25。這些在作用機制上之差異，可影響各種肉毒桿菌毒素血清型之相對強度及/或作用期。顯然，已知胰臟蘭氏小島B細胞之胞液含有至少SNAP-25(Biochem J 1:339 (pt 1): 159-65(1999年4月)，及突觸短桿素(Mov Disord 1995 May: 10(3): 376)。

就七種已知之肉毒桿菌毒素血清型而言，肉毒桿菌毒素蛋白質分子之分子量為約150 kD。令人感興趣的，由梭菌所產生之肉毒桿菌毒素是由150 kD肉毒桿菌毒素蛋白質分子加上非毒素蛋白質之複合體型式。因此，A型肉毒桿菌毒素複合體可呈900 kD，500 kD及300 kD型式由梭菌所產生。B及C₁型肉毒桿菌毒素明顯地僅以500 kD複合物型式產生。D型肉毒桿菌毒素呈300 kD及500 kD複合物型式產生。最後，E及F型肉毒桿菌毒素則僅以約300 kD複合物產生。咸信複合物(即分子量大於約150 kD)含有非毒素之血球凝集素蛋白質及非毒素及非毒性非血球凝集素蛋白質。此二種非毒素蛋白質(其配合肉毒桿菌毒素分子含有相關的神經毒素複合物)可作用以對肉毒桿菌毒素分子之變性作用提供穩定性，且當毒素被攝入時可保護拮抗消化道的酸。另外，有可能較大的(大於約150 kD分子量)肉毒桿菌毒素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹³)

複合物乃始自肉毒桿菌毒素自肉毒桿菌毒素複合物之肌肉接合處擴散速率減緩。

試管內研究顯示，肉毒桿菌毒素可抑制鉀陽離子誘導之乙醯膽鹼及正腎上腺素自腦幹組織之原生細胞培養物中之釋出。另外，也有報告指出，肉毒桿菌毒素可抑制甘胺酸及穀胺醯胺在脊柱神經元原生培養中引起的釋出，而在腦突觸體製劑中，肉毒桿菌毒素可抑制各神經遞質，乙醯膽鹼，多巴胺，正腎上腺素，CGRP及穀胺醯胺之釋出。

A型肉毒桿菌毒素之獲得，可在醱酵槽中發展及培養肉毒梭菌培養物，再回收及純化已醱酵的混合物，依已知步驟進行。所有的肉毒桿菌毒素血清型最初均合成呈不活性之單鏈蛋白質，其必須為蛋白酶所解離或加缺口，才可變成具神經活性。製造A及G血清型之肉毒桿菌毒素之菌株具有內源的蛋白酶，因此A及G血清型可以其活性型式回收自細菌培養物。相反的，C₁，D及E血清型肉毒桿菌毒素由非蛋白水解菌株所合成，且因此當自培養物中回收時通常是無活性的。B及F血清型由蛋白水解及非蛋白水解菌株所產生，且因此可以活性或無活性型式回收。然而即使是可產生B血清型之肉毒桿菌毒素之蛋白水解株，也僅可解離部份毒素。有缺口與無缺口分子之確實比例依培育之時間長短及培養溫度而定。因此，如B型肉毒桿菌毒素任何製劑之某一百分率似乎是無活性的，可能可歸因於和A型肉毒桿菌毒素比較下，B型肉毒桿菌毒素已知有顯著的較低強度。在臨床製劑中有無活性肉毒桿菌毒素存在，可歸因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

於製劑整體的蛋白質負荷，其與增加之抗原性有關，而與其臨床效力無關。另外，已知B型肉毒桿菌毒素一旦肌肉注射後，有較短的活性期，且在相同劑量水平下也較A型肉毒桿菌毒素較不強力。

高品質之晶狀A型肉毒桿菌毒素，可自肉毒梭菌的Hal1A株中產生，具有以下特性： $\geq 3 \times 10^7$ 單位/毫克， A_{260}/A_{278} 少於0.60，及在凝膠電泳中有不同的成帶型式。已知的Shantz方法可用來獲得晶狀A型肉毒桿菌毒素，見Shantz, E. J., et al, Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. 56: 80-99 (1992)。一般而言，A型肉毒桿菌毒素複合物可由在適合的培養基中培養肉毒梭菌而自厭氧發酵作用中分離及純化。在分出非毒素蛋白質上，也可使用已知方法獲得純的肉毒桿菌毒素，如經純化的肉毒桿菌毒素A型，有約150 kD分子量，比強度為 $1-2 \times 10^8$ LD₅₀單位/毫克以上；經純化的B型肉毒桿菌毒素，具約156 kD分子量及 $1-2 \times 10^8$ LD₅₀單位/毫克以上之比強度，及經純化之F型肉毒桿菌毒素，具有約155 kD分子量， $1-2 \times 10^7$ LD₅₀單位/毫克以上之比強度。

已製備好且純化之肉毒桿菌毒素及毒素複合物可得自List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California； the Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, U.K.； Wako (Osaka, Japan)，以及Sigma Chemicals of St Louis, Missouri。

五、發明說明(¹⁵)

純的肉毒桿菌毒素是如此不安定，其通常不用來製成藥學組成物。再者，肉毒桿菌毒素複合物，如A型毒素複合物由於表面變性，熱及鹼性條件也極易變性。而無活性之毒素型式-類毒素蛋白質，可具有免疫原性。所生成的抗體可使病人抗拒注射毒素。

就如同酵素一般，肉毒桿菌毒素(其係細胞內肽酶)至少部份依其三度空間構型而定。因此，A型肉毒桿菌可由加熱，各種化學品表面擴張及表面乾燥而減毒。另外，已知將所得之毒素複合物以已知之培養，醱酵及純化至最低最低毒素濃度之稀釋而應用於藥學組成調和物上，除非有適合的穩定劑存在，可造成毒素快速的減毒。將毒素由毫克量稀釋至每毫升存在有毫微克之溶液是十分困難的，因為在此大量稀釋下會快速喪失比毒性。一旦含有毒素之藥學組成物被調和好，由於毒素可使用數月或數年，因此毒素必須以穩定劑調和之，如白蛋白。

含有肉毒桿菌毒素之商品化藥學組成物，以BOTOX®之商品名上市(可購自Allergan, Inc., of Irvine, California)。BOTOX®含有經純化的A型肉毒桿菌毒素複合物，白蛋白，及氯化鈉，包裝在無菌，真空-乾燥型式下。肉毒桿菌毒素A型，由培養在含有N-Z胺及酵母浸膏之培養基之肉毒梭菌Hall株中製成。A型肉毒桿菌毒素純化自培養溶液，係利用一系列酸沉澱成為晶狀複合物，其中含有具活性之高分子量毒素蛋白質及相關之血球凝集素蛋白質。晶狀複合物再溶於含有食鹽水及白蛋白之溶液中，於真空乾

五、發明說明 (¹⁶)

燥前再行無菌過濾(0.2微米)。在肌肉注射前，BOTOX®可以無菌，無保藏劑之食鹽水重組。各BOTOX®小瓶內含有約100單位的經純化的A型肉毒梭菌神經毒素複合物，0.5毫克人類血清白蛋白及0.9毫克氯化鈉，於無保藏劑之無菌，真空乾燥型式下。

BOTOX®可以0.9%氯化鈉注射水重組。由於BOTOX®可以泡騰或類似的劇烈攪拌使變性，稀釋劑因此有緩和地注入小瓶內。在重組4個小時內要使用BOTOX®。在此期間，經重組之BOTOX®貯放在冷藏室中(2° - 8°C)。經重組之BOTOX®是澄清無色的，且無粒子。經真空乾燥之產物貯放在冰凍室或-5°C以下。小瓶自冷凍室中移除並重組後4個小時內要使用BOTOX®。在此4個小時內，經重組之BOTOX®可貯放在冷藏室中(2° - 8°C)。經重組之BOTOX®是澄清無色，且無粒子的。

有報告指出，A型肉毒桿菌毒素已如下應用於臨床定位上：

- (1) 每次肌肉注射約75-125單位的BOTOX®(多處肌肉)以治療頸肌緊張不足；
- (2) 每次肌肉注射約5-10單位的BOTOX®以治療眉間線(眉溝)(5單位肌肉注射稜錐肌，及10單位肌肉注入各皺眉肌中)；
- (3) 約30-80單位的BOTOX®可治療便秘，係在括約肌內進行恥骨肛門之注射；
- (4) 每條肌肉約1-5單位肌肉注射BOTOX®以治療臉癢

五、發明說明 (17)

攣，係注入上眼瞼之側前臉板眼輪吊肌，及下眼瞼之側前臉板眼輪吊肌。

(5) 治療斜視，眼球外肌以約1-5單位BOTOX®肌肉注射，注射量依欲注射肌肉之大小及欲求肌肉麻痺之程度而定(即欲求之屈光度校正量)。

(6) 可治療上肢痙攣(中風後)係將BOTOX®肌肉注射至下列5個不同的上肢屈肌上：

(a) 屈指深肌：7.5U至30U

(b) 屈指淺肌：7.5U至30U

(c) 尺側屈腕肌：10U至40U

(d) 橈側屈腕肌：15U至60U。

(e) 肱二頭肌：50U至200U。上示五處肌肉在同一治療期間被注射，如此病人的上肢屈肌在各治療期間經由肌肉注射，可接受90U至360U的BOTOX®。

(7) 可治療偏頭痛，臚周注入25U的BOTOX®和賦形劑比較下有更顯著之益處可作為偏頭痛之預防性治療，此係由檢查偏頭痛頻率之減低，最大嚴重度減低，相關嘔吐及急性醫療使用在注入25U後3個月內減少而定。

A型肉毒桿菌毒素在治療各種臨床狀況之成功，引發吾等對其他血清型肉毒桿菌毒素之興趣。於是進行二種商品化肉毒桿菌毒素製劑(BOTOX®及Dysport®)及B及F型肉毒桿菌毒素(二者均得自Wako Chemicals, Japan)製劑之研究，以決定局部肌肉變虛弱效力，安全性及抗原性潛力。將肉毒桿菌毒素注入右腓腸肌頭部(0.5-200.0單位/公斤)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁸)

再利用老鼠趾外展計分分析法(DAS)來評估肌肉之虛弱度。由劑量反應曲線可得ED₅₀值。另外的老鼠給予肌肉注射以決定LD₅₀劑量。治療指數以LD₅₀/ED₅₀表示。不同組的老鼠接受BOTOX[®](5.0-10.0單位/公斤)或B型肉毒桿菌毒素(50.0-400.0單位/公斤)之後肢注射，並測試肌肉虛弱度及增加之水消耗量，後者為口乾之推想模式。抗原性潛力之評估則是在兔子中進行每個月之肌肉注射(1.5或6.5毫微克/公斤於B型肉毒桿菌毒素，及0.15毫微克/公斤於BOTOX[®])。所有血清型之肌肉虛弱性之高峰及期間均與劑量有關。DAS ED₅₀值(單位/公斤)如下：BOTOX[®]：6.7，Dysport[®]：24.7，B型肉毒桿菌毒素：27.0至244.0，F型肉毒桿菌毒素：4.3。BOTOX[®]和B型及F型肉毒桿菌毒素比較下有較長之作用期。治療指數如下：BOTOX[®]：10.5，Dysport[®]：6.3，B型：3.2。水的消耗在注入B型肉毒桿菌毒素者甚於BOTOX[®]，然而在虛弱肌肉上，B型較無效。在注入4個月後，4隻中的2隻(以1.5毫微克/公斤治療)及4隻中的4隻(以6.5毫微克/公斤治療)兔子會展開拮抗B型肉毒桿菌毒素之抗體。在另一研究中，9隻以BOTOX[®]處理之兔子中無一者有拮抗A型肉毒桿菌毒素之抗體生成。DAS結果顯示，A型肉毒桿菌毒素之相對高峰強度和F型相當，而F型又大於B型。關於作用期，A型肉毒桿菌毒素大於B型，B型又大於F型。如治療指數所顯示的，二種商品化A型肉毒桿菌毒素製劑(BOTOX[®]及Dysport[®])是不同的。注入B型肉毒桿菌毒素至後肢後可觀察到水的消耗增加，顯示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

在臨床上此血清型相當大量地進入鼠循環系統中。結果也顯示，爲了達到可與A型比得上之效力，其他受檢血清型有必要增加劑量。增加劑量也包括安全性。再者在兔子中，B型之抗原性高過BOTOX[®]，可能是爲了達到B型之有效劑量，因而注入了較高負荷之蛋白質之故。Eur J Neurol 1999 Nov；6(Suppl 4)：S3-S10。

乙醯膽鹼

通常在哺乳動物神經系統中，各型式神經元僅釋放出單一型式之小分子神經遞質。神經遞質乙醯膽鹼爲腦中許多區域之神精元所分泌，但特異地是爲運動皮質之大錐體細胞，基礎神經節中許多不同的神經元，支配骨骼肌肉神經之運動神經元，自主神經系之神經節前神經元(交感及副交感神經)，副交感神經系之神經節後神經元及交感神經系的某些神經節後神經元。基本上，僅有至汗腺之神經節後交感神經纖維，豎毛肌及一些血管是膽鹼能的，因爲交感神經系中大多數的神經節後神經元分泌的神經遞質是正腎上腺素。在大多數例子中，乙醯膽鹼具刺激作用。然而，已知乙醯膽鹼在某些周邊副交感神經結尾具抑制作用，如由迷走神經對心跳速率之抑制作用。

自主神經系之傳出訊號是由交感神經系或副交感神經系而傳送至全身。交感神經系之神經節前神經元，由位在脊柱中間及外側角之神經節前交感神經元細胞體伸出。由細胞體伸出之神經節前交感神經纖維，與位在脊柱旁交感神經節或在脊柱前神經節中之神經節後神經元胞突接合。因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(²⁰)

為交感及副交感神經系之神經節前神經元是膽鹼能的，在神經元上應用乙醯膽鹼可刺激交感及副交感節經節後神經元。

乙醯膽鹼可活化二種型式的受體，蕁毒鹼及菸鹼受體。蕁毒鹼受體見於由副交感神經系之神經節後神經元所刺激之所有效應細胞，以及由交感神經系之神經節係膽鹼能神經元所刺激者。菸鹼受體見於交感及副交感神經節前及神經節後神經元間之胞突接合中。菸鹼受體也出現在神經肌肉接合處許多骨骼肌肉纖維之膜中。

當小且澄清之細胞內胞與突觸前神經元細胞膜融合時，乙醯膽鹼可自膽鹼能神經元中釋出。各種的非神經元-分泌細胞，如腎上腺髓質(以及PC12細胞株)及胰臟蘭氏小島細胞，可分別自大的密實核胞中釋出兒茶酚胺及甲狀腺激素。PC12細胞株是一種大鼠嗜鉻細胞，充分充作組織培養模式用以研究交感腎上腺之發展。肉毒桿菌毒素可於試管內抑制此二種化合物自二種細胞之釋出，經由滲透(如電泳脈動)或直接注射，毒素可注入神經切除之細胞中。也已知肉毒桿菌毒素可阻斷神經遞質穀胺醯胺自皮質突觸體細胞培養中之釋出。

因此在此需要的是有效，長效，非外科切除，非放射療法，非全身性投藥之治療性藥物，及治療甲狀腺失調症之方法。

發明要點

本發明符合此需求，並提出一種有效，非外科切除，相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (²¹)

當長期，非放射治療，非全身性投藥之治療甲狀腺失調症之方法。在本發明範圍中治療甲狀腺失調症之藥物是神經毒素。很顯然的，依據神經毒素局部投予之部位及欲投予之用量，相同的神經毒素可用來治療甲狀腺官能低下，甲狀腺官能亢進，低血鈣病及高血鈣病。

如此中所用的"局部投藥"表示將神經毒素直接注入甲狀腺，或至可支配甲狀腺細胞神經之交感神經節內(如甲狀腺濾泡細胞或甲狀腺(細胞)。全身性投藥，如口服及靜脈內均排除在神經毒素"局部投藥"之範圍外。

如此中所用的，"甲狀腺激素"表示甲狀腺素(T_4)，而"甲狀腺激素群"表示三碘甲腺原胺酸(T_3)及甲狀腺素(T_4)。

依據本發明治療甲狀腺失調症的方法可對病人投予治療有效劑量之神經毒素，由是可治療甲狀腺失調症。當欲治療之甲狀腺失調症是甲狀腺官能低下時；神經毒素可投予至病人的甲狀腺。另外，欲治療之甲狀腺失調症是甲狀腺官能亢進時，神經毒素投予至支配甲狀腺神經之交感神經節。

依據本發明治療甲狀腺失調症的一個詳細方法包括投予治療有效劑量之肉毒桿菌毒素至病人。因此依據本發明治療甲狀腺官能低下的方法包括局部投予治療有效劑量之肉毒桿菌毒素至甲狀腺，由是增加具缺失之甲狀腺激素自甲狀腺細胞中之分泌，且可有效率地治療甲狀腺官能低下。再者，在本發明內治療甲狀腺官能亢進的方法包括，將治療有效劑量之甲狀腺毒素投予至支配甲狀腺細胞神經之交

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

感神經節上，由是減少過量的甲狀腺激素自甲狀腺細胞之分泌，且因此可有效率地治療甲狀腺官能亢進。

可投予之神經毒素劑量介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤之間。35單位/公斤是上限，因為其趨近某些神經毒素之致死劑量，如A型肉毒桿菌毒素。其他的肉毒桿菌毒素，如B型肉毒桿菌毒素，在數倍幅度高之劑量下仍可安全地投予。較好，神經毒素投予之量在約 10^{-2} 單位/公斤及約25單位/公斤之間。較好在約 10^{-1} 單位/公斤及約15單位/公斤之間。最好，在約1單位/公斤及約10單位/公斤之間。在許多例子中，投予由約1至約500單位之神經毒素，如A型肉毒桿菌毒素，可提供有效且長效之治療舒緩。較好可使用由約5單位至約300單位之神經毒素，如A型肉毒桿菌毒素，且最好是由約10單位至約200單位的神經毒素，如A型肉毒桿菌毒素，局部投予至標的組織，如甲狀腺或交感神經節可有有效率之結果。在本發明特別較佳具體實例中，由約10單位至約100單位之肉毒桿菌毒素，如A型，可局部投予至標的組織，如甲狀腺或交感神經節，而可有治療上有效的結果。

神經毒素可由梭菌製造，如肉毒梭菌(桿菌)，丁酸梭菌，貝弟梭菌或破傷風梭菌。另外，神經毒素可以是經修飾的神經毒素，其是神經毒素但其胺基酸至少一者被刪除，修飾或置換；和天然的或野生型神經毒素比較下。再者，神經毒素可為重組體產生之神經毒素或其衍生物或片段。

五、發明說明 (²³)

神經毒素可以是肉毒桿菌毒素，如，A，B，C₁，D，E，F或G血清型肉毒桿菌毒素之一。較好是A型，且神經毒素可直接注入甲狀腺或支配甲狀腺神經之交感神經節內而局部投藥。

在本發明範圍內治療甲狀腺失調症的一個詳細具體實例包括，將治療有效劑量之肉毒桿菌毒素注入人類患者之甲狀腺，由是增加甲狀腺激素自甲狀腺細胞中之分泌，並治療甲狀腺失調症。

在本發明範圍內治療人類甲狀腺失調症的另一個詳細具體實例可包括將治療有效劑量之A型肉毒桿菌毒素投予至病人膽鹼能影響之甲狀腺細胞中，由是增加膽鹼能影響之缺失甲狀腺激素自甲狀腺細胞之釋出，並治療甲狀腺失調症。

在本發明範圍內的另一方法是將神經毒素投予至病人的交感神經系而治療甲狀腺失調症。在此方法中，神經毒素局部投予至支配甲狀腺細胞神經之交感神經節，且此甲狀腺失調症是甲狀腺官能亢進。

在本發明治療人類甲狀腺失調症的一個詳細具體實例包括於活體內，將治療有效劑量之肉毒桿菌毒素局部投予至支配甲狀腺細胞神經之交感神經節上，由是減低過量的甲狀腺激素自甲狀腺細胞之分泌，並治療甲狀腺官能亢進。

在本發明治療甲狀腺失調症方法的詳細具體實例是將治療有效劑量之肉毒桿菌毒素注入病人之甲狀腺，由是增加甲狀腺激素自甲狀腺細胞中之分泌，並可治療甲狀腺失調

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

症。較好，所處理的分泌是膽鹼能影響之分泌，且所使用的肉毒桿菌毒素是A型肉毒桿菌毒素，然而肉毒桿菌毒素可選自下列，包括A，B，C(即C₁)，D，E，F及G型肉毒桿菌毒素。

吾等發現在其範圍內包括治療高血鈣之方法，方法中包括以治療有效劑量之肉毒桿菌毒素局部投予至甲狀腺C細胞，由是增加缺失性降血鈣素自甲狀腺C細胞之分泌，並可治療高血鈣病。另外，吾等的發現在方法範圍內也包括治療低血鈣，方法包括以治療有效劑量之肉毒桿菌毒素局部投予至支配甲狀腺C細胞神經之交感神經節上，由是增加具缺失性降血鈣素自甲狀腺C細胞之分泌，並可治療低血鈣病。

發明說明

本發明乃根據以下發現，即甲狀腺失調症可由活體內投予神經毒素而予以治療。因此對病人之甲狀腺投予神經毒素可移去甲狀腺激素分泌上之抑制性膽鹼能作用，由是對甲狀腺官能低下提供有效的治療。另外，對支配甲狀腺神經之交感神經節投予神經毒素，可移去甲狀腺激素分泌上之刺激性腎上腺能作用，由是對甲狀腺官能亢進可提供有效的治療。

因此，依據本發明可治療甲狀腺失調症，即(a)局部投予神經毒素至甲狀腺，或(b)局部投予神經毒素至病人的交感神經節之另一方式療法，可分別造成甲狀腺細胞分泌的增加，或甲狀腺細胞分泌之減少。

五、發明說明 (25)

吾等發現在治療甲狀腺失調症上，一種特殊的神經毒素-肉毒桿菌毒素可被使用，而有戲劇性舒緩作用，由是取代目前之治療療程，如口服甲狀腺激素(以治療甲狀腺官能低下)或放射碘治療(以治療甲狀腺官能亢進)。很重要的，依據本發明，神經毒素如肉毒桿菌毒素單一局部投予至甲狀腺，可增加甲狀腺激素之分泌，由是治療甲狀腺官能低下之症狀。吾等也發現，依據本發明將神經毒素，如肉毒桿菌毒素單一局部投予至支配甲狀腺腺體之交感神經節上，可減少甲狀腺激素之分泌，由是治療甲狀腺官能亢進之症狀。在任一例子中，在每次神經毒素投予下，甲狀腺失調症之症狀可舒緩達至少約由2個月至約6個月。值得注意，有報告指出，在注入毒素後以肉毒桿菌毒素治療之腺體組織可減低分泌活性長達27個月。Laryngoscope 1999；109：1344-1346，Laryngoscope 1998；108：381-384。

可以本發明治療之甲狀腺官能低下是有病因之甲狀腺官能低下，其中對支配甲狀腺神經之副交感甲狀腺激素分泌具有抑制活性。因此，直接得自且僅因於如飲食中碘之缺乏，或由抗-甲狀腺抗體作用所致之甲狀腺官能低下之治療，均在本發明範圍之外。類似的，可以本發明治療之甲狀腺官能亢進，是有病因之甲狀腺官能亢進，其中對支配甲狀腺神經之甲狀腺激素分泌具有刺激活性。因此，直接得自且僅因於如甲狀腺刺激性抗體在甲狀腺上之作用之甲狀腺官能亢進之治療，均在本發明範圍之外。

值得注意的，由於綜合因素所致之甲狀腺官能亢進，包

五、發明說明 (²⁶)

括抑制副交感活性，是可以本發明範圍內之方法治療的。類似的，由綜合因素所致之甲狀腺官能亢進，包括刺激性交感活性，也是可以本發明範圍內之方法所治療的。

對甲狀腺局部投予神經毒素

本發明一個較佳具體實例是以由1至500單位，較好10至200單位，且最好20至100單位的神經毒素(如A型肉毒桿菌毒素)注入病人之甲狀腺，由是造成甲狀腺濾泡激素分泌之減少。本發明在其範圍內也包括由於增殖，高張或肥厚的甲狀腺濾泡細胞之甲狀腺失調症之治療。甲狀腺失調症由局部投予神經毒素可有效地治療，如以10至500單位的A型肉毒桿菌毒素投予至支配失去官能之甲狀腺細胞神經之膽鹼能，神經節後，副交感神經元上。不欲為理論所縛，咸信肉毒桿菌毒素之作用是抑制乙醯膽鹼神經遞質自支配甲狀腺濾泡細胞神經之膽鹼能，神經節後副交感神經纖維中之釋出。

神經毒素，如肉毒桿菌毒素，於活體內局部投予至甲狀腺，可移去在甲狀腺濾泡細胞分泌活性上之抑制作用。甲狀腺濾泡細胞是膽鹼能神經支配的，或易感受高毒素劑量，如此毒素之蛋白水解輕鏈可為膽鹼能神經元所內含，其影響甲狀腺細胞之分泌活性。

因此，膽鹼能神經支配之甲狀腺細胞，可由神經毒素，如肉毒桿菌毒素，局部投予而治療。而局不投予意指神經毒素直接投予至欲治療之甲狀腺組織或其緊鄰處。

適於投予之特殊劑量可由精藝者依上文討論之因素容易

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

地決定。劑量也可依欲治療之甲狀腺組織團塊大小或切除神經之大小，及毒素之商品化製劑而定。因此，人類中適當劑量之估計，可由將其他組織有效切除神經所需之肉毒桿菌毒素劑量之決定值中外插而得。因此，欲注射之A型肉毒桿菌毒素劑量和欲處理之甲狀腺組織之團塊及活性水平成比例。一般而言，每公斤病人體重投予約0.01及35單位間之肉毒桿菌毒素，如A型肉毒桿菌毒素，至甲狀腺可有效地完成由毒素誘生之甲狀腺組織分泌正向調控。低於約0.01單位/公斤之肉毒桿菌毒素對於甲狀腺細胞之分泌活性不會有顯著的治療作用，而大於35單位/公斤之肉毒桿菌毒素趨近神經毒素之中毒劑量。將注射針頭小心地安放，且使用低量之神經毒素，可避免大量肉毒桿菌毒素全身性出現。較佳的劑量是由約0.01單位/公斤至約25單位/公斤肉毒桿菌毒素，如調和成BOTOX®。欲投予之肉毒桿菌毒素單位/公斤確實劑量，依以下因素而定，如欲治療之甲狀腺組織活性程度(團塊)及水平，及所選用之投藥路徑。A型肉毒桿菌毒素是可用於本發明方法中較佳之肉毒桿菌毒素血清型。

有報告指出，梭菌神經毒素之神經元選擇性是非常具選擇性之結合及細胞進入機制。雖然肉毒桿菌毒素之作用位置是神經肌肉接合處，在此毒素快速地結合並可避免乙醯膽鹼自膽鹼能神經元之釋出，已知若梭菌神經毒素以高濃度與細胞長期培育，則其可經由低親和力受體進入某些血清分泌性細胞(如PC12細胞)。此過程使用之路徑中其受體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(²⁸)

和出現在神經肌肉接合處之高特異性及高親和力受體不同。另外，有報告指出，某些梭菌毒素在吞噬細胞上有作用，如巨噬細胞，其中推測是經由這些細胞之特異吞噬活性進入細胞中。再者，某些脂肪細胞(即脂質細胞)與A型肉毒桿菌毒素培育，據報告可抑制脂肪細胞攝入葡萄糖。葡萄糖攝入抑制作用機制，很明顯的是由於毒素抑制漿膜融合或胞質，可再循環膜囊(RMVs)(RMVs含有葡萄糖運送子蛋白質)之停滯。PCT publication WO 94/21300。

因此，雖然已知肉毒桿菌毒素對於膽鹼能，突觸前，周邊運動神經元之有結合親和力，有報告指出肉毒桿菌毒素也可與各樣的非神經元分泌細胞結合及轉位，在此毒素以已知方式作用，如同蛋白內切酶在其個別的分泌性血管-膜停駐蛋白質上作用一般。由於肉毒桿菌毒素對於分泌細胞之相當低的親和力，如甲狀腺細胞，此係與對支配甲狀腺細胞神經之膽鹼能神經元之親和力比較而言，肉毒桿菌毒素可注入分泌或腺體組織，提供毒素高的局部濃度，由是促進毒素在膽鹼能神經元及直接在甲狀腺分泌細胞上之作用。因此本發明可應用至治療其中標的甲狀腺細胞少有或無膽鹼能神經支配之甲狀腺失調症。

較好，在本發明範圍內用來實行方法之神經毒素是肉毒桿菌毒素，如A，B，C，D，E，F或G血清型之一肉毒桿菌毒素。較好所使用的肉毒桿菌毒素是A型，因為其在人類有高強度，易利用性，及當肌肉注射局部投藥時對於治療骨骼肌及平滑肌失調症中有已知之安全性及效率。

五、發明說明(29)

本發明在範圍之內包括任何神經毒素之用法，其當局部應用以治療病人之甲狀腺細胞失調症時，具有長期治療作用。例如，可使用由任何產製毒素之菌株所製造之神經毒素，如肉毒梭菌(肉毒桿菌)，丁酸梭菌及貝弟梭菌，並使適合用於本發明中。另外，所有A，B，C，D，E，F及G血清型肉毒桿菌，均可有益地用於實行本發明，然而A型是最佳之血清型，如上文所解釋的。實行本發明可對甲狀腺失調症提供人類2-27個月以上有效的舒緩。

威信肉毒桿菌毒素可阻斷任何分泌性(即神經元，腺體，分泌性，嗜鉻性)細胞型式由囊調介之胞吐作用，只要肉毒桿菌毒素之輕鏈轉位至細胞內介質即可。例如，細胞內蛋白質SNAP-25廣泛分佈在神經元及非神經元分泌性細胞，且A型肉毒桿菌毒素是肽鏈內切酶，其特異的受質即是SNAP-25。因此，雖然膽鹼能神經元對肉毒桿菌毒素及破傷風毒素均具高的親和力受體(且因此在抑制分泌性化合物之由囊調介之胞吐作用上，較其他神經元及其他細胞更為敏感)，當毒素濃度升高時，非膽鹼能交感神經元，嗜鉻細胞及其他細胞型式可吸收肉毒桿菌毒素，並顯示減低之胞吐作用。

因此，經由實行本發明揭示，非膽鹼能神經纖維以及非或少有神經支配之甲狀腺細胞，可利用適當高濃度之肉毒桿菌毒素治療，使甲狀腺失調症得到治療性舒緩。

對交感神經節局部投予神經毒素

顯然地，在本發明範圍內減低過度甲狀腺激素分泌的方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

法包括對交感神經系統局部投予神經毒素。已知甲狀腺之交感神經支配是存在的。因此，經由作用在甲狀腺濾泡上之腎上腺素能受體，交感神經纖維可抑制甲狀腺激素之分泌。因此，將神經毒素局部投予至膽鹼能，神經節前交感神經元，可實行本發明範圍內之方法。膽鹼能，神經節前，交感神經元突觸具有腎上腺素能，神經節後，交感神經纖維，且後者之交感神經元對於甲狀腺細胞之甲狀腺激素分泌具有刺激性作用。較好，投予神經毒素的交感神經節，依據本發明是頸神經節。

依據本發明頸神經節之阻斷，可如腹腔神經叢阻斷之相同方式。因此，已知神經組織崩解的腹腔神經叢阻斷，是治療由上腹臟癌所致之頑固疼痛之步驟。Reg Anest Pain Med 1998；23(1)：37-48。因此，已知將乙醇或酚注入腹腔神經叢可舒緩由於胰臟癌或炎所致之疼痛。AJG 1999；94(4)：872-874。因此，頸神經節之抗感受傷害注射，可以穿皮步驟或開放式(手術內)注射方式進行。穿皮(封閉式)步驟可利用極細針頭(22號針)向前方式進行。頸神經節阻斷較好利用配合電腦之局部x射線檢法(CT)(和螢光鏡法相反)，並有單一細針之引導。

再者，在本發明範圍內的方法可提供改善的病人功能。"改善的病人功能"可定義為以下因素可測知之改進，如疼痛減少，臥床時間減少，步行增加，更健康的態度，更多變化的生活形勢及/或正常肌肉張力許可下之復原。改善的病人功能與改善的生活品質(QOL)同義。QOL的評估可利

五、發明說明 (31)

用已知之SF-12或SF-36健康檢示計分步驟。SF-36評估病人的身體及精神健康，分8部份：身體功能，由於身體問題造成的功用限制，社會功能，身體上的疼痛，一般的精神健康，由於情緒問題造成的功用限制，生活力，及一般健康感覺。所得的分數可與各樣大眾及病人族群所得之已發表數值比較。

如上文所示，吾等發現將神經毒素局部投予至甲狀腺或至支配病人甲狀腺神經之交感神經節，可達到令人驚訝有效及長效之治療作用。在其最佳具體實例中，本發明之實行係將A型肉毒桿菌毒素直接注入甲狀腺或至交感神經節內。有報告指出，在神經腺體接合處，肉毒桿菌毒素如A型肉毒桿菌毒素之化學神經切除作用有長的作用期，即27個月相對於3個月。

本發明在其範圍內包括：(a)由細菌培養，毒素萃取，濃縮，保存，冷凍乾燥及/或重新組合而得或處理而成之神經毒素複合物以及純的神經毒素；(b)經修飾或重組體神經毒素，其是神經毒素經由一個以上胺基酸或胺基酸序列有計劃的刪除，修飾或替代，可經由已知的化學/生化胺基酸修飾步驟或利用已知宿主細胞/重組載體重組技術，以及如此製成之神經毒素之衍生物或片段，且包括有一個以上黏附的標的部份(此針對甲狀腺細胞上存在之細胞表面受體而言)之神經毒素。

依據本發明所使用的肉毒桿菌毒素，可以冷凍乾燥或真空乾燥型式貯存在真空壓力下之容器內。在冷凍乾燥前，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (³²)

肉毒桿菌毒素可混合以藥學上可接受之賦形劑，穩定劑及/或載劑，如白蛋白。經冷凍乾燥或真空乾燥的物質，可以食鹽水或水重組之。

依據本發明在治療甲狀腺失調症時，所投予神經毒素(如A，B，C，D，E，F或G血清型肉毒桿菌毒素)之路徑及劑量可依據病人各種變數而在大範圍內變化，包括體型，體重，年齡，疾病嚴重度，對治療的反應性及所選用之神經毒素溶解度及擴散特性。再者，咸信所影響之甲狀腺或神經節組織之程度，和注入神經毒素之量成比例，而在大多數劑量範圍下咸信神經切除之量和注入神經毒素之濃度成比例。

適當投藥路徑及劑量之決定方法，通常由主治醫師依各個病例為基礎而決定。此決定為精藝者例常工作(如見Harrison's Principles of Internal Medicine (1998), edited by Anthony Fauci et al., 14th edition, published by McGraw Hill)。例如，在治療甲狀腺失調症時，A型肉毒桿菌毒素複合物溶液，可由內視鏡或腹膜內方式直接注入甲狀腺組織內，由是實質地避免毒素進入全身循環之中。

實例

以下實例可提供精藝者在本發明範圍內特殊較佳的方法以進行本發明，而不欲限制本發明者視為其發明之範圍。在以下各實例中，所投予之肉毒桿菌毒素特殊劑量依欲考量之各種因素下而定，且是在主治醫師判斷內考量，且在各實例中微不足道的肉毒桿菌毒素量可在全身中出現，且

五、發明說明 (33)

無明顯的副作用。每公斤注射之肉毒桿菌毒素單位為每公斤病人總體重計。例如，對70公斤病人而言，3單位/公斤表示需要注入210單位的肉毒桿菌毒素。

實例1

手術內投予神經毒素

在手術內局部投予神經毒素至甲狀腺，可如下進行。所進行的步驟是在一般氣管內麻醉狀況下。病人的頸部由脹大枕頭或在肩膀下塞入甲狀腺捲物而拉長。再於鎖骨上方約1至2公分之天然皮膚皺折線上做一個對稱，低的，環狀切開。切開可穿過皮膚，皮下組織，及頸闊肌到深頸筋膜，其覆蓋著條狀肌及頸前靜脈。上方瓣狀皮膚可向頭方向掀至環狀軟骨。小心避免切到感覺神經。下方小的瓣狀皮膚也提至胸骨柄切迹。在頸闊肌及被覆條狀肌之筋膜間之平面進行皮膚瓣之切開使流血可減至最少。再於中線垂直切開頸筋膜，由甲狀軟骨至胸骨切迹。

甲狀腺上及側面之曝出則利用胸骨及舌骨及胸骨及甲狀軟骨肌肉側邊縮回而成，或在極大腺體中則分出這些肌肉。這些肌肉之分開幾乎無或無不可行的，但除非腺體是明顯地腫大否則是無必要的。以高截面為較佳，因為頸襍神經之神經支配始自下方肌肉。此步驟使得被麻醉之肌肉數量減少。

用指或鈍器解剖，可使甲狀腺自周圍筋膜中分離。在最初步驟中，通常可曝露出甲狀腺峽。鈍器解剖後繼之是甲狀腺-葉的轉動。先遇到的是甲狀腺中靜脈，並予以連接及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

分離。此技術有助於曝露出甲狀腺葉之上及下極。將懸韌帶由頭側橫斷至峽，並移出錐狀葉及Delphian結節。打開環甲空間，以將上極與周圍組織分開。若要進行上葉的解剖(即甲狀腺切除術配合神經毒素之投予)，要小心以免傷及咽上神經。神經之內側分支，其提供會厭及喉感覺神經纖維，此在手術領域中罕見。而外側分支，提供咽上縮肌及環甲肌運動神經支配，是必需予以保護的。為達成此目的可將神經自上極血管中切除(此指若其可被鑑定時)，或分別地連接及區分出鄰接在甲狀腺葉上極之甲狀腺上血管各分支，而非向頭方向切除。

葉再向中縮回，以可鑑定出甲狀腺下動脈及咽返神經。在此解剖部份中必需達到嚴密的血流靜止。分出甲狀腺下動脈，但勿需側向連結。反之，當進行葉切除時，在副甲狀腺之分支已被放出後，較好可將各小動脈分支連接及區分在近甲狀腺囊的某一點上。此技術減低副甲狀腺減弱血液供給之發生率。若副甲狀腺血液供給減少，在由冷凍切片分析證實後可切細及自體移植至胸鎖乳突。由此過程，經由鈍器解剖可鑑定出咽返神經。纖維組織由神經前頭輕巧地剝除。神經的處理十分小心，因為過度的外傷或其分離會造成同側聲帶麻痺。在氣管及喉接合處，咽返神經緊接著甲狀腺葉，且有極大的危險性(若看不到它時)。曝露出的甲狀腺葉目前即可直接注入10-300單位的肉毒桿菌毒素，如A型肉毒桿菌毒素。

在甲狀腺後表面曝露之中，副甲狀腺應予以確定及保

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

存，配合其血管莖。應該十分小心以免副甲狀腺被切除或供血減少。

再檢視整個傷口，閉合前做到小心的血液靜止。在大多例子中，使用抽吸導管使甲狀腺葉床座可排液，應用小且軟的塑質排液管，由切口側針刺傷口帶出來。應用此技術後手術後傷口之外觀較未排液時更理想。若已截斷胸骨甲骨及胸骨舌骨肌肉，其要再接密。中線垂直之筋膜切口僅由一個間斷縫線鬆散地接合，排液定位在條狀肌肉上方。對於頸闊肌一般無縫合的必要，取而代之的是以間斷的4-0可再吸收縫線接合深真皮，而上皮以5-0連續表皮下縫線接合。最後，上皮表面以無菌的皮膚膠帶接合。在1至7天內，由於移去膽鹼能抑制作用，甲狀腺激素之分泌可實質地增加，且此作用可持續2至6個月。

實例2

對甲狀腺局部投予神經毒素

可以許多方法完成神經毒素直接局部投藥，或投至甲狀腺四週。例如，甲狀腺內視鏡可予以運用。用於甲狀腺治療中之內視鏡可加以變化，使其可用於神經毒素之直接注射，如將肉毒桿菌毒素直接注入甲狀腺。如見U.S. Pat No. 5,674,205。一旦適當地定位，中空的針尖可由內視鏡延伸至甲狀腺組織，而神經毒素可經由此針注入甲狀腺組織內。另外，以細針抽取以進行甲狀腺活組織檢之目的是熟知的，且可用來注射神經毒素而非抽取甲狀腺組織。由是可將10-300單位的肉毒桿菌毒素，如A型，注入甲狀腺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (³⁶)

內。在1至7天內，由於移去膽鹼能抑制作用，甲狀腺激素的分泌可有實質地增加，且此作用持續2至6個月。

實例3

以A型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

一位43歲，肥胖男性，在過去8個月不斷有疲勞現象，且同時有加劇的足及腓腸水腫，此在站立長久後更加惡化。在此同時病人劇渴且少尿。值得注意，TSH是690(正常值3-5)。診斷出甲狀腺官能低下。利用上文實例1或2所示之技術之一，將約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之A型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約10單位及300單位間之BOTOX[®])直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下之症狀可舒緩。甲狀腺激素水平可回復至實質上正常的水平。甲狀腺官能低下之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例4

以B型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

一位52歲女性診斷出是甲狀腺官能低下。利用上文實例1或2所示之技術之一，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之B型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約1000單位及約20,000單位間之B型肉毒桿菌製劑)直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下之症狀可舒緩。甲狀腺激素水平回復至實質上正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至6個月。

實例5

五、發明說明 (37)

以C型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

一位58歲女性被診斷出甲狀腺官能低下。利用上文實例1或2所示之技術之一，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之C型肉毒桿菌毒素製劑(如約10單位及約10,000單位間之B型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺內。在1-7天內甲狀腺官能低下之症狀可舒緩。甲狀腺激素水平回復至實質上正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例6

以D型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

一位56歲肥胖女性被診斷出甲狀腺官能低下。利用上文實例1或2所示之技術之一，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤之D型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約10單位及約10,000單位間之D型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下之症狀可舒緩。甲狀腺激素水平回復至實質的正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例7

以E型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

61歲女性被診斷出甲狀腺官能低下。利用上文所示實例1或2技術之一，將介於 10^{-3} 單位/公斤及35單位/公斤間之E型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約10單位及約10,000單位間之E型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下的症狀可舒緩。甲狀腺激素水平可回復至實

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

質正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例8

以F型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

52歲男性被診斷出甲狀腺官能低下。利用上文實例1或2所示技術之一，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及35單位/公斤間之F型肉毒桿菌毒素製劑(如約10單位及約10,000單位間之F型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下的症狀可舒緩。甲狀腺激素水平可回復至實質正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例9

以G型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能低下

一位59歲女性被診斷出甲狀腺官能低下。以上文實例1或2所示技術之一，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及35單位/公斤間之G型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約10單位及約10,000單位間之G型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺。在1-7天內甲狀腺官能低下的症狀可舒緩。甲狀腺激素水平可回復至實質正常水平。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例10

以A型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能亢進

27歲女性出現甲狀腺官能亢進之症狀及跡象，包括甲狀腺毒病及二側眼病變。甲狀腺功能測試證實甲狀腺官能亢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

進的診斷。甲狀腺閃爍圖顯示有腫大的腺體，表示甲狀腺增殖。以阿托品試驗可減低甲狀腺激素水平。如下，將約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之A型肉毒桿菌毒素製劑(如約10單位及約300單位間之BOTOX®)直接注入頸神經節內。病人在仰臥姿式下以向前方式進行經皮的步驟，其中利用極細針(22號針)在電腦輔助之局部x射線檢針引導下到達頸神經節。在1-7天內，甲狀腺官能亢進症狀可舒緩。甲狀腺激素水平回復至正常(即較低)。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例 11

以B-G型肉毒桿菌毒素治療甲狀腺官能亢進

一位62歲女性被診斷出甲狀腺官能亢進。如下，將介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之B，C，D，E，F或G型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約10單位及約20,000單位間之B，C，D，E，F或G型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入頸神經節內。病人在仰臥姿式下以向前方式進行穿皮步驟，利用極細針(22號針)及電腦輔助的局部x射線檢法在針引導下到達頸神經節。1-7天內甲狀腺官能亢進症狀可舒緩。甲狀腺激素水平回復至正常(即較低)。甲狀腺失調症之舒緩可持續至少約2個月至約6個月。

實例 12

以A-G型肉毒桿菌毒素治療鈣代謝失調症

28歲女性被診斷有高血鈣病。利用上文實例1或2所示技術之一，將約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤間之A，B，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴⁰)

C, D, E, F 或 G 型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約 10 單位及約 200 單位間之 A 型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入甲狀腺內。1-7 天內高血鈣症狀可舒緩。血漿鈣水平回復至正常水平。高血鈣之舒緩可持續至少約 2 個月至約 6 個月。

另外, 為治療低血鈣病, 可如下將約 10^{-3} 單位/公斤及約 35 單位/公斤間之 A, B, C, D, E, F 或 G 型肉毒桿菌毒素製劑(如介於約 10 單位及約 200 單位間的 A 型肉毒桿菌毒素製劑)直接注入頸神經節內。病人在仰臥姿式下以向前方式進行穿皮步驟, 利用極細的針(22 號針)在電腦輔助局部 x 射線檢法下由針引導到頸神經節。在 1-7 天內低血鈣症狀可舒緩。血漿鈣水平回復至正常(即增加)。低血鈣病的舒緩可持續至少約 2 個月至約 6 個月。

在此揭示的本發明方法有許多優點, 包括下列:

(1) 本發明使甲狀腺失調症之有效治療勿需許多手術步驟。

(2) 依據本發明之神經毒素直接局部應用可避免全身性藥物作用。

(3) 本發明之舒緩作用, 由此中所示神經毒素之單一局部投予, 平均可持續由約 2 個月至約 6 個月。

雖然本發明就某些較佳方法已有所詳述, 然而本發明範圍內之其他具體實例, 變化型式及修飾也是可能的。例如, 在本發明方法中可有效地使用各樣神經毒素。另外, 本發明包括局部甲狀腺投予方法, 其中二種以上的神經毒素, 如二種以上的肉毒桿菌毒素可同時或連續地投予。例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴¹)

如可投予A型肉毒桿菌毒素直到臨床反應失去或有中和抗體之展開為止，繼之投予E型肉毒桿菌毒素。另外，A-G血清型肉毒桿菌毒素任二種以上的組合可局部投予，以控制欲求治療結果之開始及作用期。再者，非神經毒素化合物可在神經毒素投予之前，同時或持續地投予，以證明附隨作用，如加強的或在神經毒素(如肉毒桿菌毒素)開始展現其治療作用之前更快的啟動失神經作用。

吾等發明在其範圍內也包括神經毒素之用法，如肉毒桿菌毒素，可應用於藥物製劑中以局部投予神經毒素方式治療甲狀腺失調症。

因此，以下申請專利範圍之精神及範圍並不為上示較佳具體實例之說明所限。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

96年4月16日

修正
補充

申請日期	90.2.14
案 號	090103247
類 別	A61K35/94, A61P5/14

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(96年4月)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明名稱	中 文	治療甲狀腺及血鈣失調之神經毒素之新用途
	英 文	NEW USE OF NEUROTOXIN FOR TREATING THYROID AND CALCEMIA DISORDERS
二、發明人	姓 名	史蒂芬 多納文 STEPHEN DONOVAN
	國 籍	加拿大
	住、居所	美國加州卡比史翠諾海灘市卡里安尼約街27252號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商歐樂根公司 ALLERGAN, INC.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州歐文鎮杜邦道2525號
	代 表 人 姓 名	馬丁 阿 福耶特 MARTIN A. VOEL

四、中文發明摘要 (發明之名稱：治療甲狀腺及血鈣失調之神經毒素之新用途)

本發明是有關治療甲狀腺官能低下病之方法，係將一種神經毒素，如肉毒桿菌毒素，局部投予至甲狀腺，由是減少在甲狀腺激素分泌上之抑制作用。一種治療甲狀腺官能亢進之方法，此方法是局部投予神經毒素-肉毒桿菌毒素，至交感神經節其支配神經至甲狀腺，由是減少在甲狀腺激素分泌上之刺激作用。也揭示經由局部投予神經毒素，調控降血鈣素分泌以治療鈣代謝失調症之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱：NEW USE OF NEUROTOXIN FOR TREATING THYROID AND CALCEMIA DISORDERS)

A method for treating hypothyroidism by local administration of a neurotoxin, such as a botulinum toxin, to a thyroid, thereby reducing an inhibitory effect upon thyroid hormone secretion. A method for treating hyperthyroidism by local administration of a neurotoxin, such as a botulinum toxin, to a sympathetic ganglion which innervates the thyroid, thereby reducing a stimulatory effect upon thyroid hormone secretion. Methods for treating calcium metabolism disorders by local administration of a neurotoxin to modulate calcitonin secretion are also disclosed.

六、申請專利範圍

1. 一種肉毒桿菌毒素在製備治療甲狀腺失調症之藥劑之用途，其中該藥劑係局部投予至病人的甲狀腺或支配甲狀腺神經之交感神經節，及該肉毒桿菌毒素之量介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤。
2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該甲狀腺失調症是甲狀腺官能低下。
3. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該甲狀腺失調症是甲狀腺官能亢進。
4. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該肉毒桿菌毒素係由梭菌(Clostridial)所製成。
5. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該肉毒桿菌毒素選自下列群組：A，B，C₁，D，E，F及G型肉毒桿菌毒素。
6. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該肉毒桿菌毒素是A型肉毒桿菌毒素。
7. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該甲狀腺失調症為甲狀腺官能低下及該藥劑係局部投予至甲狀腺，藉此增加缺失的甲狀腺激素自甲狀腺細胞中之分泌並治療甲狀腺官能低下。
8. 根據申請專利範圍第7項之用途，其中的肉毒桿菌毒素係選自下列包括A，B，C₁，D，E，F及G型肉毒桿菌毒素。
9. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該甲狀腺失調症為甲狀腺官能亢進及該藥劑係局部投予至對支配甲狀腺細

六、申請專利範圍

胞神經之交感神經節，藉此減少過量的甲狀腺激素自甲狀腺細胞之分泌並治療甲狀腺官能亢進。

10. 根據申請專利範圍第9項之用途，其中的肉毒桿菌毒素係選自下列包括A，B，C₁，D，E，F及G型肉毒桿菌毒素。
11. 一種肉毒桿菌毒素在製備治療高血鈣病之藥劑之用途，其中該藥劑係局部投予至甲狀腺C細胞，藉此增加缺失的降血鈣素自甲狀腺C細胞之分泌並治療高血鈣病，及該肉毒桿菌毒素之量介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤。
12. 一種肉毒桿菌毒素在製備治療低血鈣病之藥劑之用途，其中該藥劑係局部投予至對支配甲狀腺C細胞神經之交感神經節，藉此減少過量的降血鈣素自甲狀腺C細胞中之分泌並治療低血鈣病，及該肉毒桿菌毒素之量介於約 10^{-3} 單位/公斤及約35單位/公斤。