

「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」班

小児薬物療法根拠情報収集事業における検討薬剤について

小児神経学会

東京女子医科大学小児科 大澤真木子、林 北見、石垣景子、中野和俊、平野幸子、滋賀県立小児保健医療センター 伊藤正利、横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 根津敦夫、大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 山野恒一、服部英司、宮城県立子ども病院神経科 吉川秀人

小児薬物療法根拠情報収集事業における検討薬剤について 小児神経学会においては、過去の評議員アンケート、小児神経学会におけるワークショップ、使用ガイドライン提供が強く望まれるなどの背景、また海外における承認状況、効果についての証拠などを踏まえ、別添リストのような順位で薬剤の適応拡大の要望をする。

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

学会名：日本小児神経学会

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類 医薬品の類型優先度の根拠	海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり				備考
					米	英	独	仏	
ボトックスR注 100(A型)毒素 スス毒素)	眼瞼けいれん、 片側顔面けいれ んの改善。痙性 斜頸の改善。脳 性麻痺における 下肢痙縮の改 善。	脳性麻痺に おける下肢痙 縮に対しては 2歳以上。	8→1	2)-(ア)-① (ア)-① (イ)-② (ウ)-②	注)①12 歳以上の 眼瞼痙攣 (良性本 態性眼瞼 痙攣及び 第七神経 障害を含 む)②12 歳以上の 斜視③成 人の痙性 斜頸④65 歳以下の 成人にお ける中等 度以上の 眉間の皺 の改善	注)①1998 年、2歳以 上の小児 性麻痺に よる下肢 痙縮 ②2002年、 脳卒中に よる上肢 痙縮	注)1998 年、2歳以 上の小児 性麻痺に よる下肢 痙縮	小児脳性麻痺における 下肢痙縮を適応症とした 承認国	現在、小児脳性麻痺における下 肢痙縮を十分に軽減できる治療 はなく、その予後は不良である。 すなわち自立歩行の困難と足関 節拘縮による尖足変形が多くの 場合にみられる。A型ボツリヌス 毒素の治療が施工されれば下 肢痙縮は改善され、尖足変形は 大幅に軽減させることができる。 理学療法や下肢補装具の装着 も治療後にはより順調に行われ るようになり、約半数の障害児は 比較的早い時期に安定した自 立歩行の獲得が可能となる。 よって身体障害者手帳2級を要 する小児脳性麻痺児の比較は 減少し、また整形外科的手術件 数も大幅に減少することが期待 できる。
					注)①1998 年、2歳以 上の小児 性麻痺に よる下肢 痙縮 ②2001年、 脳卒中に よる上肢 痙縮	注)1998 年、2歳以 上の小児 性麻痺に よる下肢 痙縮	小児脳性麻痺における 下肢痙縮を適応症とした 承認国	オーストラリア(1998年10 月)、オーストリア(2000年 7月)、ベルギー(1998年9 月)、カナダ(1999年7 月)、デンマーク(1997年 8月)、フィンランド(1998 年11月)、イタリア(1999 年10月)、アイルランド (1997年6月)、オランダ (2003年3月)、ノルウェイ (1999年2月)、ニュー ジーランド(2001年7月)、 ポルトガル(1998年7月)、 ロシア(1999年1月)、スベ リン(1998年2月)、南ア リカ(1998年10月)、ス ウェーデン(1998年2 月)、スイス(1998年2 月)、その他計65カ国	

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり				備考
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	
ミダゾラム注	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	乳児から成 人	3→2	2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③			過去に○		Nelsonのけいれん重積治療 の第一選択薬はベンゾジアゼ ピンの静注(ジアゼパム、ロラ ゼパム、ミダゾラム)。ミダゾラ ム0.15-0.3mg/kg静注が推 賞されている。
ステロイド ホ ルモン	筋ジストロフィー	幼児から成 人	1→3	2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③					Duchenne型に対する糖質コ ルチコイド投与による治療に 関し全無作為二重盲検法を 含み約30の報告がある。
塩酸リドカイン	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)けいれ ん発作頻発状態 の改善	新生児から 乳幼児	4	2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③					
ジアゼパム注 腸液	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	乳児から成 人	5	1)	(ア)-① (イ)-① (ウ)-③	○	○			Nelsonにけいれん重積治療 の第一選択薬投与ベンゾジ アゼピンの静注のための血管 確保不可能なら、ジアゼパ ム、ロラゼパムの注腸をすと 記載あり。
フェノバルビ ターナルナトリウ ム	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	新生児から 成人	2→6	1)	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③					Nelsonに第一選択薬ベンゾジ アゼピンの静注、注腸不可能 あるいは無効なら、フェニトイ ンまたはフェノバルビタールの 静注をと記載あり。

小児薬物療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

学会名：小児神経学会2

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の 類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他	
ロラゼパム	けいれん重積状態 の効能追加	新生児から成人	6→7	1)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	○	○	不明	不明		小児神経学の代表的教科書であるPediatric Neurology (Swaiman KF, Ashwal S, ed) に第一選択薬として記載されるなど、世界的標準薬である。国内では静注用製剤がないため、使用実績はない。新規に静注製剤が必要。
クロラゼパム 二カルウム	他剤で無効のてん かん部分発作の効 能追加	小児	9	2)-(イ)-①	(ア) - ① (イ) - ② (ウ) - ③	○	X	X	X		55例の成人てんかん患者にフェニトインにフェノバルビタールまたはクロラゼパムを追加して効果を比較した二重盲検試験では、クロラゼパムの方がフェノバルビタールよりも有意に発作に対する効果が高く、副作用が少なかった。 国内の170例の小児の難治性てんかん患者に、他剤にクロラゼパムを追加し、短期および長期効果について検討した報告では、短期的には70%で有効であり18%で発作消失した、長期的には80%で有効で26%で発作消失していた。局在関連てんかんで全般てんかんより効果が高かった。副作用は31%に見られた。現在、国内ではカプセルのみが販売されているが、小児に使用するには、錠剤や散剤の開発が必要。

脳性麻痺とは「新生児期までに生じた非進行性脳病変に基づく、永続的かつ変動しうる運動障害・姿勢異常」であり、その症状は満2歳までに発現する。本邦での発生率は、周生期医療の進歩によって、1960年代の約0.2%から1980年代には約0.1%に低下したものの¹⁾、その後高齢出産率・未熟児出生率の増加などによって停滞している。発生率は他の先進国でも同様であり、今後も約0.1%のまま推移し大きな改善は予想されない。

脳性麻痺の痙縮症状は、ほとんどの症例で認められる異常な筋緊張状態であり、麻痺とともに障害の大きな原因となっている。近年脳性麻痺の重症例の割合が増加傾向を示す中で、脳性麻痺の痙縮治療は、運動・姿勢改善の目的だけでなく介護のしやすさという視点からも、より重要視されている。特に未熟児出生が原因となる脳性麻痺の割合は近年増加しているが、その場合の痙縮は両下肢に強く現れる特徴があるため尖足姿勢となり、起立・歩行困難の大きな要因となる。現在の理学療法や短下肢補装具などでの対応では不十分なため、歩行器や車椅子を必要とする場合が多く、しばしば5歳以降に尖足拘縮の整形外科的手術を要す。そのため、下肢痙縮を改善させる新たな治療法の開発は、医学的・社会的にみて極めて重要である。

A型ボツリヌス毒素は、1990年代から脳性麻痺児の下肢痙縮治療に試みられた。その有用性・安全性は高く評価され、1998年以降英国、フランス、ドイツはじめ欧州・豪州の65カ国で承認されている。A型ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌が産生する神経毒素の1つで、1981年米国 Scott 博士によって初めて臨床応用された。その除神経作用は臨床的有用性が高く、1989年には眼瞼痙攣・斜視を適応症として米国でその製剤が承認された。本邦では1996年に眼瞼痙攣、2001年に片側顔面痙攣と痙性斜頸に対して承認を得、高い治療実績を上げている。

A型ボツリヌス毒素による脳性麻痺小児の下肢痙縮に対する治療成績は、ランダム化二重盲検プラセボ試験(1999年 Flett らによる20症例、1999年 Sutherland らによる20症例、2000年 Koman らによる114症例、2000年 Ubhi らによる40症例)において²⁻⁵⁾、いずれも有意な痙縮と歩行機能の改善を示している。またオープンラベル試験(1994年 Cosgrove らによる26症例、1999年 Boyd らによる197症例、2001年 Koman らによる9センター207症例)においても⁶⁻⁸⁾、同様の有効性が示されている。Sutherland と Koman の報告は米国における臨床成績であり、米国でも多くの使用実績をみている。製剤販売元の米国アラガン社の報告では、米国とカナダにおいて脳性麻痺小児の下肢痙縮に対し、2004年一年間で約43500人がこの治療を受けた(ただしA型ボツリヌス毒素の下肢痙縮治療はまだ米国FDAの適応承認は得られていない)。

長期治療成績の報告はまだ少ないが、2006年 Molenaers らは、A型ボツリヌ

ス毒素療法が整形外科的手術の施行症例数を有意に減少させたと後方視的研究の報告を行った⁹⁾。すなわち7歳までに手術を施行された脳性麻痺児は、理学療法のみ行われた170例では27%、A型ボツリヌス毒素療法を併用された132例では10%であった。

A型ボツリヌス毒素療法の安全性は高く、2004年Naumannらによる検証報告にでも確認されている¹⁰⁾。すなわち2003年までの様々な疾患におけるランダム化コントロール試験の報告を検証したところ、副作用出現は治療1425例での約25%に対しコントロール884例では約10%であったこと、その内容は軽度から中等度の一時的かつ局所的なもので作用機序に関連したものであったこと、全身的な副作用の事例はなかったことなどが報告されている。脳性麻痺小児に限った報告では、2003年Bakheitが欧州17センター758症例の1594治療における安全性が報告されている。

A型ボツリヌス毒素の製剤ボトックス[®]注100は、1瓶中に100単位（1単位はマウス腹腔内投与LD50値）を含有する。脳性麻痺小児の下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素の用法・用量は、承認国においては共通する確立したものになっている。対象年齢は2歳以上。罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のそれぞれ2カ所に投与する（すなわち1側下肢に4箇所、両側下肢で計8箇所）。推奨総投与量は4単位/kg体重（両側の場合は6単位/kg体重）とする。2ヶ月以内に頻回投与しない。この投与によって、10から14日後に効果（下腿の痙縮が軽減）が発現し、約3ヶ月間持続する。そして下肢痙縮による尖足姿勢が改善し、踵が着地した立位姿勢がとりやすくなる。

現在本邦では、脳性麻痺の小児下肢痙縮の予後は不良である。すなわち自立歩行困難と足関節拘縮による尖足変形が多くの場合にみられる。A型ボツリヌス毒素の治療が施行されれば下肢痙縮は改善され、尖足変形は大幅に軽減させることができ、歩行機能の改善と介護援助の軽減を得ることができる。またより多くの症例で安定した自立歩行の獲得が可能となる。身体障害者手帳2級を要する小児脳性麻痺児の比率は減少し、また整形外科的手術件数も大幅に減少することが期待できる。脳性麻痺に対する理想的なマネージメントには、理学療法士による十分な訓練、介護者の献身、手厚い社会的援助、補装具や車椅子の作成、整形外科的手術費用など、多くの経費を要する。A型ボツリヌス療法が下肢痙縮の適応に追加承認されれば、このような経費の節約にも大きく貢献できることが予想される。

- 1) 江部高廣、乳幼児保健活動における障害児の把握状況。脳性麻痺 1985 ; 4 : 25-39。
- 2) Flett PJ et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Pediatr Child Health* 1999; 35: 71-77.
- 3) Sutherland DH et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999; 10: 1-9.
- 4) Koman LA et al. Botulinum toxin A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108-115.
- 5) Ubhi T et al. Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481-487.
- 6) Cosgrove AP et al. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-396.
- 7) Boyd RN et al. Medium-term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin A in the management of spasticity in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6: s37-45.
- 8) Koman LA, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockage in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 2001; 108: 1062-1071.
- 9) Molenaers G et al, The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 2006; 88: 161-170.
- 10) Naumann M et al. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990.
- 11) Bakheit AMO. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment center. *Eur J Neurol* 2003; 10: 415-419.

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	ボトックス®注 100 (A型ボツリヌス毒素)
	関係企業	グラクソ・スミスクライン株式会社 (国内営業) アラガン株式会社 (海外製造)
	剤形・規格	剤形：注射剤 規格：1 瓶中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有 (1 単位はマウス腹腔内投与 LD50 値)
	効能・効果	痙性斜頸の改善。 <u>脳性麻痺における下肢痙縮の改善。</u>
	用法・用量	(注射適応局所によって単位数は異なるので概要のみ記載。いずれの疾患でも 2 カ月以内の再投与は避ける。) 眼瞼けいれん：初回 1.25-2.5 単位/部位を 1 眼あたり 6 部位に筋肉内注射。 片側顔面けいれん：筋肉内に合計で 10 単位を投与。症状再発の際には合計 30 単位を上限として再投与。 痙性斜頸：初回投与は合計で 30-60 単位を投与。効果不十分の場合はさらに追加で合計 180 単位を上限として投与。 <u>脳性麻痺における下肢痙縮：罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のそれぞれ 2 ヶ所に投与する。推奨総投与量は 4 単位/kg 体重とする。両下肢に同時に投与するときは両足に分割投与する。2 ヶ月以内に頻回投与しない。</u>
	対象年齢	<u>脳性麻痺における下肢痙縮に対しては 2 歳以上。</u>
	その他	
	別添 1 の類型	<u>脳性麻痺における痙性歩行の適応については 2) (ア) ①。</u>
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	アメリカ ①、②1989年、③2000年、④2002年

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：A型ボツリヌス毒素

販売名	BOTOX®、BOTOX® COSMETIC (④のみ)
関係企業名	ALLERGAN,INC.
剤形・規格	剤形：注射剤 規格：1 瓶中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有
効能・効果	①12 歳以上の眼瞼痙攣(良性本態性眼瞼痙攣及び第Ⅶ神経障害を含む)、②12 歳以上の斜視 ③成人の痙攣性斜頸、 ④65 歳以下の成人における中等度以上の眉間の皺の改善

<p>用法・用量</p>	<p>①眼瞼痙攣</p> <p>●初回推奨投与量</p> <table border="1" data-bbox="572 309 1362 479"> <thead> <tr> <th>投与部位</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>上眼瞼の眼輪筋内側及び外側の瞼板前部</td> <td>各 1.25～ 2.5 単位/部位</td> </tr> <tr> <td>下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>●再投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与での治療効果が不十分な場合、通常 2 ヶ月以上効果が持続しない場合は、再投与量を 2 倍量まで増量することができる。 ・30 日間当たりの累積投与量は 200 単位を超えないこと。 <p>②斜視【日本未承認】</p> <p><u>注射針先端で標的筋の活動電位を記録する装置をモニター用ガイドとして用い、本剤を外眼筋に注射する。外科的筋露出又は筋電計モニタリングをせずに投与を行わないこと。医師は筋電計の手技に精通すること。</u></p> <p><u>斜視治療のために投与する本剤の容量は、1 筋当たり 0.05 mL～0.15 mL までとすること。</u></p> <p><u>I. 初回投与量。偏位が少ない患者の治療に当たっては、以下に記載した用量範囲で低用量を使用する。偏位が大きい患者に対してのみ高用量を投与すること。</u></p> <p>A. <u>垂直筋、20 プリズムジグワトリ以内の水平斜視：1 筋当たり 1.25-2.5 単位。</u></p> <p>B. <u>20-50 プリズムジグワトリの水平斜視：1 筋当たり 2.5-5.0 単位。</u></p> <p>C. <u>1 ヶ月以上の持続性の第 VI 神経不全麻痺：内直筋に 1.25-2.5 単位。</u></p> <p><u>II. 投与後残存する斜視又は再発時の再投与量</u></p> <p>A. <u>用いた投与量に対する効果を評価するため、投与後 7-14 日に患者を診察することが望ましい。</u></p> <p>B. <u>投与筋に適度の麻痺が認められた患者には、再投与を必要とする場合、初回投与と同用量を再投与すること。</u></p> <p>C. <u>投与筋の麻痺が不十分であった患者への再投与に当たっては、前回投与の 2 倍量まで増量することができる。</u></p> <p>D. <u>投与筋及び隣接する筋の機能が元に戻るなど、前回投与の効果が消失するまで再投与は行わないこと。</u></p> <p>E. <u>各投与時の 1 筋当たりの最大推奨用量は 25 単位である。</u></p> <p>③痙性斜頸</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤に治療歴のない患者では、初回投与時には低用量から開始し、その後の反応により投与量を調節すること。 ・胸鎖乳突筋への総投与量を 100 単位以下とすることにより、嚥下障害の発現リスクが低下することがある。 <p>④眉間の皺【日本未承認】</p> <p>4.0 単位/0.1mL を左右皺眉筋 2 ヶ所ずつ、鼻根筋 1 ヶ所の合計 5 ヶ所、合計 20 単位/0.5mL 投与する。</p>	投与部位	投与量	上眼瞼の眼輪筋内側及び外側の瞼板前部	各 1.25～ 2.5 単位/部位	下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	
投与部位	投与量						
上眼瞼の眼輪筋内側及び外側の瞼板前部	各 1.25～ 2.5 単位/部位						
下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部							

	対象年齢	①、②は 12 歳以上 ④は 65 歳以下の成人
	その他	
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	イギリス ①、②1994年、③1997年、④1998年、⑤2001年、⑥2002年
	販売名	BOTOX®
	関係企業名	ALLERGAN,LTD.
	剤形・規格	剤形：注射剤 規格：1 瓶中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有
	効能・効果	①眼瞼痙攣、②片側顔面痙攣 ③特発性痙攣性斜頸 ④2 歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮 ⑤腋窩の多汗症 ⑥脳卒中による上肢痙縮

用法・用量

①眼瞼痙攣

●初回推奨投与量

投与部位	投与量
上眼瞼の眼輪筋内側及び外側、下眼瞼の眼輪筋外側（眉部周辺、外側眼輪筋、上部顔面部位に痙攣が及んでいる場合には補助的に投与）	各1.25-2.5単位/部位、1眼当たり合計25単位を超えないこと

●再投与量

- ・初回投与での治療効果が不十分な場合、通常2ヵ月以上効果が持続しない場合、再投与量を2倍まで増量することができる。
- ・眼瞼痙攣の治療では12週間で総投与量が100単位を超えないこと。

②片側顔面痙攣

片側顔面痙攣或いは第Ⅶ神経障害の患者に対しては、眼瞼痙攣に対する処方を片側に行い、それ以外の痙攣顔面筋に必要に応じて投与する。

③痙性斜頸

- ・個々の患者の頭頸部の位置、疼痛部位、筋肥大の程度、体重及び治療効果を基に個々の患者ごとに最適化すること。
- ・胸鎖乳突筋に投与する場合には、両側に又は100単位を超えて投与すると副作用（特に嚥下障害）が発現する危険性が増大するため、両側に投与してはならない。
- ・1投与部位当たり50単位を超えないこと。

推奨投与量

痙性斜頸の種類	投与筋	投与量
I型 肩挙上側への頭部回旋	胸鎖乳突筋 肩甲挙筋 斜角筋 頭板状筋 僧帽筋	50-100単位、2ヵ所以上 50単位、1-2ヵ所 25-50単位、1-2ヵ所 25-75単位、1-3ヵ所 25-100単位、1-8ヵ所
II型 頭部回旋のみ	胸鎖乳突筋	25-100単位、25単位を超えて投与する場合は2ヵ所以上に分割投与
III型 肩挙上側への頭部側屈	胸鎖乳突筋 肩甲挙筋 斜角筋 僧帽筋	後縁に25-100単位、25単位を超えて投与する場合は2ヵ所以上に分割投与 25-100単位、2ヵ所以上 25-75単位、2ヵ所以上 25-100単位、1-8ヵ所
IV型 顔面挙上を伴う両側性頸部後部筋の攣縮	頭板状筋 頸板状筋	50-200単位、2-8ヵ所 両側（頸部片側ではなく投与量合計）

④小児脳性麻痺による下肢痙縮【日本未承認】

- ・罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のそれぞれ2ヵ所に投与する。
- ・推奨総投与量は4単位/kg体重とする。両下肢に同時に投与するときは両足に分割投与する。
- ・2ヵ月以内に頻回投与しない。

⑤腋窩の多汗症【日本未承認】

- ・腋窩の多汗症への皮内注射の際の推奨容量は0.1-0.2mLである。
- ・50単位ずつを両側の腋窩に約1-2cm間隔で多数の部位

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：A型ボツリヌス毒素

	対象年齢	④は2歳以上
	その他	
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	ドイツ ①、②1993年、③1996年、④1998年、⑤2001年
	販売名	BOTOX®
	関係企業名	Merz + Co. GmbH & Co.
	剤形・規格	剤形：注射剤 規格：1 瓶中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有
	効能・効果	①眼瞼痙攣、②片側顔面痙攣、 ③痙性斜頸 ④2歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮 ⑤脳卒中による上肢痙縮

用法・用量	<p>①眼瞼痙攣</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 25-2.5 単位を初回推奨用量として 1 投与部位当たり注射液 0.05-0.1 mL を推奨容量とする。 上眼瞼の眼輪筋内側及び外側、下眼瞼の眼輪筋外側に投与する。眉毛部周辺、眼輪筋外側、上部顔面に痙攣が及んでいる場合には、これらの部位にも投与する。 初回投与での治療効果が不十分な場合、再投与量を 2 倍まで増量することができる。 初回投与では、1 眼当たり 25 単位以上を投与してはならない。 再投与では総投与量として 100 単位を超えないこととする。 <p>②片側顔面痙攣</p> <p>片側眼瞼痙攣に準じて行う。その他の顔面筋に対しても痙攣の強さに応じて投与する。</p> <p>③痙性斜頸</p> <ul style="list-style-type: none"> 筋の大きさ、肥大や萎縮の程度を考慮して投与量を決定し、胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、斜角筋、頭板状筋及び僧帽筋に投与する。 関与している筋の同定には筋電計の使用が役立つ。 1 ヲ所につき 50 単位を超えて投与しないこと。 胸鎖乳突筋への投与は 100 単位を超えないこと。 胸鎖乳突筋への投与は両側に行ってはならない。 初回投与では合計 200 単位を超えないこと。 再投与では、初回投与の治療効果に従い、用量を変更することができるが、合計 300 単位を超えないこと。 通常 10 週間に 1 回以上の頻度で投与しないこと。 <p>④2 歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>罹患腓腹筋の内・外側頭にそれぞれ 2 ヲ所投与する。</u> <u>片麻痺では初回推奨用量は 4 単位/kg 体重とし、両麻痺では 6 単位/kg 体重とし両側に分割投与する。</u> <u>1 回当たりの総投与量は 200 単位を超えないこと。</u> <u>反復投与にあたっては、3 ヲ月ごとに 1 回を超える頻度で行わないこと。</u> <p>⑤脳卒中による上肢痙縮【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>正確な用量と注射部位数は、当該筋の大きさ、数及び局在部位や、痙縮の重症度、局所的筋力低下の有無、前回投与に対する反応性などを基準に、個々の患者ごとに決定すべきである。</u> <u>前回の注射の効果が消失した時点で医師が適切であると判断した場合には、再投与することができる。</u> <u>再投与は 12 週後に行うべきである。</u> <u>再投与の際には筋の痙縮の程度と種類から判断して、ボトックスの用量と投与筋の変更が必要になることがある。</u> <u>最低有効量を投与すべきである。</u>
-------	--

学会名：日本小児神経学会

医薬品名：A型ボツリヌス毒素

	対象年齢	④は2歳以上
	その他	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	フランス ①～③1993年、④1993年、⑤1998年、⑥2003年
	販売名	BOTOX®、VISTABEL® (⑥のみ)
	関係企業名	ALLERGAN FRANCE SAS
	剤形・規格	剤形：注射剤 規格：1 瓶中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有
	効能・効果	①眼瞼痙攣、②片側顔面痙攣、③痙攣性斜頸、 ④眼球運動障害（斜視、動眼神経麻痺及び甲状腺神経障害の新鮮例） ⑤2 歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮 ⑥65 歳未満の成人における中等度以上の眉間の皺の改善

用法・用量

①眼瞼痙攣

● 初回推奨投与量

眼瞼痙攣治療における初回推奨量は17.5単位/眼であり、以下の分割投与が推奨される。なお、筋電計モニタリングは必要でない。

投与部位	投与量
上眼瞼の眼輪筋内側及び外側の瞼板前部、下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	7.5単位を3カ所に分割投与
眉弓	5単位を2カ所に分割投与
顔面上部	5単位

初回投与量として眼輪筋当たり25単位を超えないこと。

● 再投与量

- ・初回投与による効果が不十分な場合（効果が2ヵ月以内に消失した場合）、再投与量は初回投与量の2倍まで増量することができる。
- ・総投与量として、3ヵ月間で100単位を超えないこと。

②片側顔面痙攣

- ・用量及び投与方法は片側眼瞼痙攣の治療の場合と同様である。
- ・投与対象筋を識別するために、筋電計モニタリングが必要となることがある。

③痙性斜頸

● 初回推奨投与量

投与筋の特定が困難な場合は、筋電計モニタリングのもと、投与を行う。

投与部位	投与量
胸鎖乳突筋	40～75単位
板状筋	75単位～50～150単位
僧帽筋	75単位～50～100単位
肩甲挙筋	50単位、2カ所に分割投与
斜角筋	25単位

それぞれ3カ所に分割投与

- ・1部位あたりの投与量は、50単位を超えて投与しないこと。
- ・初回投与時に合計200単位を超えて投与しないこと。
- ・嚥下障害発現の可能性を最小限に抑えるために、両側の胸鎖乳突筋への同時投与は行わず、合計投与量は100単位を超えないこと。
- ・再投与の用量は臨床効果に応じて増減するが、合計300単位を超えないこと。
- ・前回の投与による効果が減弱した時点で再投与を行っても良い。但し、2ヵ月以内に再投与はしないこと。

<p>用法・用量</p>	<p>④斜視【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> 必ず筋電計モニタリング下で投与を行うこと。 ボトックス投与の数分前に局所麻酔及び眼科用充血治療薬を数滴点眼するとよい。 初回投与量：軽度の偏位の治療に際しては最小用量を、顕著な偏位に対しては、より高用量を投与する。 垂直筋、並びに20ジワトリ以下の水平斜視に対しては、投与対象筋にかかわらず1.25-2.5単位(0.05-0.10mL)を投与する。 20-50ジワトリの水平斜視に対しては、投与筋にかかわらず2.5-5単位(0.10-0.20mL)を投与する。 動眼神経外側の持続的麻痺に対しては、1.25-2.5単位(0.05-0.10mL)を内直筋に投与する。 <p>⑤小児脳性麻痺による下肢痙縮【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与は罹患腓腹筋の内・外側頭の計2カ所に行う。 用量は小児の体重をもとに決定する。 片麻痺の場合には、初回推奨投与量は4単位/kgで、患肢に投与する。 両麻痺の場合には、初回推奨投与量は6単位/kgで、両肢に分割投与する。 投与対象筋がほとんど発達していない患者又は他の筋群への同時投与を要する患者では、初回投与量を少なくしておくことが望ましい。 再投与は最低3カ月の間隔をおかなければならない。 <p>⑥眉間の皺【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.1mL(4単位)をそれぞれ5カ所に投与する。：左右の皺眉筋に2カ所ずつ、鼻根筋に1カ所で合計20単位 皺眉筋中央部分への投与は、眉のアーチの少なくとも1cm上に投与すること。 投与間隔は3カ月ごとより頻回であってはならない。
<p>対象年齢</p>	<p>⑤は2歳以上</p> <p>⑥は65歳未満の成人における中等度以上の眉間の皺の改善</p>
<p>その他</p>	

1. 過去に効能削除、承認取り消し等の措置を講じた国はない。

2. 小児脳性麻痺における下肢痙縮を適応症とした上記以外の承認国

オーストラリア(1998年10月)、オーストリア(2000年7月)、ベルギー(1998年9月)、カナダ(1999年7月)、デンマーク(1997年8月)、フィンランド(1998年11月)、イタリア(1999年10月)、アイルランド(1997年6月)、オランダ(2003年3月)、ノルウェイ(1999年2月)、ニュージーランド(2001年7月)、ポルトガル(1998年7月)、ロシア(1999年1月)、スペイン(1998年2月)、南アフリカ(1998年10月)、スウェーデン(1998年2月)、スイス(1998年2月)、その他計65カ国。

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	2歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮に対し、英国・仏国・独 国、及びその他欧州諸国では、その効能・効果を承認している。 また承認された用法・用量は各国共通であり、適正なものと考え られる。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて 2歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素の効果 について： 1. 英国、独国を中心とした欧州各国、米国で、複数のランダム化二重盲検プラ セボ対照用量設定試験(論文別表 1-4)や前方視的多施設共同オープン試験(論 文別表 5-7)が行なわれた。その結果、長期的に有意な下肢運動機能の改善を 認めた。また安全性に対しても問題のないことが確認された。 2. Berweck S, Heinen F 著 Treatment of Cerebral Palsy with Botulinum Toxin Principles, Clinical Practice, Atlas 2003 Child & Brain 社、Koman LA, Smith BP, Goodman A 著 Botulinum toxin A in the management of cerebral palsy, 2002 Wake Forest University Press のような教科書が出版 されており、各国での治療の普及に貢献している。	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		
4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	

	<p>別添2 (イ) ②の該当性 について</p>	<p>小児脳性麻痺の下肢痙縮は、歩行不能の原因となる重篤な疾患である。また加齢によって足関節拘縮が進行し、5歳以降しばしば整形外科的手術を必要とする。これらの問題は明らかに成長・発達や日常生活に著しい悪影響を及ぼす。</p>
	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	
<p>評価理由</p> <p>小児脳性麻痺の下肢痙縮は、両側大腿屈筋群と内転筋、下腿筋の痙縮によってハサミ足・尖足姿勢となるため、自立歩行を困難にさせる。通常乳児期から理学療法が始められるが、多くの場合改善はあまり認めず、幼児期から短下肢装具を要する。また5歳以降、尖足姿勢による足関節の拘縮が出現し、しばしば整形外科的手術療法を必要とする。学童期の予後は、歩行器による支持歩行や歩行困難による車椅子移動などの障害をみる。</p>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
<p>4. (2) 小児科領域における医療上</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性 について</p>	<p>近年脳性麻痺の発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず、約0.1%とほぼ横ばいである。そのため完全な予防は不可能である。また理学療法や経口筋弛緩薬による改善は不十分で、有用な治療法が存在しない。</p>