

2)

- ① γ -グロブリン
- ② 血液型不適合溶血性黄疸
- ③ その他 (Cochrane Library でのエビデンスレベル Ia であり、国内でも標準的治療法になりつつある。保険で査定されると医療側の負担が大きい)

3)

- ① 塩酸ドキサプラム
- ② 早産児無呼吸発作
- ③ その他 (国内の検討で、小容量での有効性・安全性が確認されている。早産児で禁忌医薬品に指定されている)

4)

- ① ガンシクロビル
- ② 新生児サイトメガロウイルス感染症
- ③ その他 (難聴を予防するランダム化比較試験がある)

5)

- ① ビタミン K
- ② 乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防
- ③ 欧米で標準的に使用されている方法が国内では適応外使用

7. 保険制度との関係で費用が高み困っているディスプレイ製品や医療機器について品名とその理由を記載

- ① ポリ塩化ビニル製でない輸液セット：リプルをポリ塩化ビニル製の輸液セット等を用いて使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate] が製剤中に溶出することが報告されている。特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては、持続投与により DEHP の溶出量が増加するので、ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を避けることが望ましい。

「ガイドラインに記載された小児適応外使用医薬品
小児循環器疾患に関する治療ガイドラインの検討」

分担研究者 日本小児循環器学会 中川雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

研究要旨

小児の薬物療法において適応外使用を余儀なくされることが多いなか、治療に関するガイドラインがどのように作成され、日常の診療においてどういった位置づけになっているかはきわめて重要な関心事である。そこで、これまでに発表された小児循環器疾患関係の治療ガイドラインについて、作成の目的と背景、エビデンスの収集法、記載されている医薬品と小児適応の有無という観点から検討した。

日本小児循環器学会が中心となり作成され、公表された治療ガイドラインは、①小児不整脈治療のガイドライン、②小児心不全薬物治療ガイドライン、③川崎病急性期治療のガイドライン、④先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン、⑤川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドラインの5つであった。小児においては大規模臨床研究によるエビデンスは少なく、一部国内外の文献情報と小児科医の経験に基づき作成されていた。小児不整脈治療のガイドラインに記載されている医薬品16のうち小児適応を有するのは1医薬品のみであった。同様に小児心不全薬物治療ガイドラインには31の医薬品が記載され、そのうち小児適応を有するのは5品目のみ、川崎病急性期治療のガイドラインに記載された10医薬品のうち小児適応を有するのは2品目のみであった。先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドラインには、添付文書に記載のない心筋症や不整脈に対する使用が記されており、添付文書の内容と齟齬があった。川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドラインには16剤の医薬品が記載されており、うち小児適応を有するのはアスピリンの1品目のみであった。

治療ガイドラインは診療に携わる医師と患者への標準的指針となるものであり、エビデンスに基づいたものが理想的と思われる。しかし、小児を対象とした臨床試験が実施され、そのエビデンスに基づいて小児への使用が承認されている医薬品は極めて少なく、それだけでは必要な治療が行えない現状から、小児への適応はないが臨床的に必要な医薬品が織り込まれていることが明らかとなった。適応外の医薬品については、適応外であることを示すとともに、根拠となったエビデンスを提示するなどの工夫が必要と考えられた。

共同研究者 佐地 勉 東邦大学医療センター
大森病院小児科

治療、特に薬物療法においては日常の診療で適応外使用を余儀なくされることが多く、治療に関するガイドラインがどのように作成され、どういった位置づけになっているかはきわめて重要な関心事である。

そこで、小児循環器疾患関係の治療ガイドラインについて、作成時期、作成の目的と背景、記載されている医薬品と小児適応の有無という観点から検討した。

A. 研究目的

小児の診療において、成人同様に診療ガイドラインが整備されつつある。しかし、成人と異なり、小児の

B. 研究方法

これまでに日本小児循環器学会が中心となって作成され、公表された治療ガイドラインについて、その記載内容から、「作成年」、「作成の目的と背景」、「エビデンスの収集方法」、「記載されている医薬品と小児適応の有無」について検討した。

C. 研究結果

日本小児循環器学会が中心となって作成され、公表された治療ガイドラインは、①小児不整脈治療のガイドライン¹⁾、②小児心不全薬物治療ガイドライン²⁾、③川崎病急性期治療のガイドライン³⁾、④先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン⁴⁾、⑤川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドライン⁵⁾、の5つであった。

この5つのガイドラインに記載されている「作成年」、「作成の背景と目的」、「エビデンス収集法」、「医薬品と小児適応の有無」は以下のとおりであった。

① 小児不整脈治療のガイドライン¹⁾

作成年：2000年

作成者：日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会

作成の背景と目的：小児不整脈治療の適正化

エビデンス収集法：成人に比較して症例数が少ないため、まとまった治験が行われていない。それゆえ、小児に対する有効性や安全性は確立されていない（使用経験が少ない）ものがほとんどであり、有効性や安全性については国内外の過去の報告や小児科医の経験から明らかであるものが選択された。

記載されている医薬品：リドカイン、メキシレチン、プロカインアミド、ジソピラミド、キニジン、プロパフェノン、フレカイニド、ベラパミル、ソタロール、アミオダロン、プロプラノロール、アトロピン、ATP、ジゴキシン、硫酸マグネシウム、イソプロテレノールの計16医薬品

適応外使用となる医薬品：ジゴキシンを除く15医薬品が適応外であった。

②小児心不全薬物治療ガイドライン²⁾

作成年：2002年

作成者：日本小児循環器学会学術委員会小児心不全薬

物治療ガイドライン作成班

作成の背景と目的：厚生労働科学研究費補助金「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」（主任研究者：大西鐘壽）の分担研究として、公表されているデータをもとに、小児期心不全の薬物治療の適正化を図ること、抗心不全薬の小児での法的な適正化へ向けての一参考資料とすることを目的に作成された。

エビデンス収集法：大規模研究によってのみ得られるエビデンスに基づくべきであるが、小児では困難であるので、科学的手法で分析され臨床的に有用と判定されれば、logically evidencedとして採用された。

記載されている医薬品：塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、塩酸イソプロテレノール、エピネフリン、ジゴキシン、デノパミン、ドカルパミン、ピモベンダン、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノン、フロセミド、エタクリン酸、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、マレイン酸エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、シラザプリル、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、バルサルタン、ニトログリセリン、ニトロプルシド、NOガス、lipPGE1、PGE1CD、PGE2、塩酸ベラパミルの計31医薬品

適応外使用となる医薬品：塩酸ドブタミン、ジゴキシン、フロセミド、lipPGE1、PGE1CDを除く26医薬品

③川崎病急性期治療のガイドライン³⁾

作成年：2004年

作成者：日本小児循環器学会学術委員会

作成の背景と目的：川崎病急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発症頻度を最小限にすること

エビデンス収集法：川崎病における冠動脈瘤の抑制に関しては、アスピリンと免疫グロブリンの治療効果に関するメタアナリシスがあったので、参考資料としてガイドライン中に参考資料として添付された。

記載されている医薬品：完全分子型免疫グロブリン、アスピリン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ウリナスタチン、5%アルブミン、チクロピジン、ジピリダモール、ワルファリン、フルルビプロフェンの計10医薬品

適応外使用となる医薬品：完全分子型免疫グロブリン、アスピリンを除く 8 医薬品

④先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン⁴⁾

作成年：2005 年

作成者：ガイドライン作成検討委員会（小児循環器学会員の中から選抜）

作成の背景と目的：「先天性心疾患を有する乳幼児に対してパリビズマブによる受動免疫を行なうことが可能になった際に、小児循環器の診療に関わる医師、新生児科医、小児科医が適正に使用できること」と記載され、このガイドラインが公表された 3 か月後に先天性心疾患児に対する効能追加がなされた。また、先天性心疾患児に対する適応取得のため、先天性心疾患児を対象とした臨床試験が実施された。

エビデンス収集法：欧米における臨床試験と治療成績、国内で実施された使用調査結果

記載されている医薬品：パリビズマブ

適応外使用となる医薬品：記載されているのはこの医薬品のみであり、基本的に適応外に該当するものはない。しかし、ガイドラインには「生後 24 カ月齢以下の心筋症、不整脈を有する乳幼児で、明らかな循環動態の異常を示すもの」と記されており、これが添付文書に記載がなく、適応外に該当した。

⑤川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドライン⁵⁾

作成年：2005 年

作成者：Japanese Circulation Society Joint Research Group

作成の背景と目的：川崎病が報告され 35 年以上が経過し、小児科から内科管理へ移った患者が多い。こういった背景があるので、これまでに発表された病理、自然歴、診断と治療に関する情報をもとに川崎病の心血管続発症に対する総括的なガイドラインが必要となってきた。

エビデンス収集法：薬物治療についてのエビデンス収集法の記載はない。用法・用量に関しては、成人で使用されている用量をもとに換算された。

記載されている医薬品：抗血小板薬あるいは抗凝固剤として、アスピリン、フルルビプロフェン、ジピリダ

モール、チクロピジン、ワーファリンの 5 剤。

血管拡張薬として、ニフェジピン、アムロジピン、ジルチアゼムの 4 剤。

抗心不全薬として、メトプロロール、カルベジロール、エナラプリル、シラザプリルの 4 剤。

狭心発作に対して、イソソルビド、亜硝酸薬、ニトログリセリンの 3 剤。

以上、16 医薬品が記載されている。

適応外使用となる医薬品：小児適応を有するものはアスピリンの 1 剤のみで、他の 15 医薬品はすべて小児には適応外であった。

ただし、成人期に達した患者が多く存在するので、このガイドラインは小児に限定したものでないことを考慮しておくべきである。

D. 考案

小児循環器疾患に関する診療ガイドラインを検討した結果、小児において未承認の医薬品がガイドラインに極めて多く記載されていることが改めて認識された。換言すれば、小児に適応を有する医薬品だけでは治療の選択肢が少なく、臨床の現場で十分かつ必要な治療が行なえないため、小児には未承認であることを承知しながら必要な医薬品を記載せざるを得ない現状を物語っている。この背景として、診療上不可欠な医薬品でも小児においては治験が進まず小児の適応取得にいたっていないことがある。

『日本医療機能評価機構医療技術評価総合研究医療情報サービス事業（Minds）診療ガイドライン作成の手引き 2007』によると、診療ガイドライン（clinical practice guideline）は「医療者と患者が特定の臨床状況で適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に則って作成された文書」と位置づけられている。これから判断すると、有効性・安全性が担保され小児にも適応がある医薬品を記載し、エビデンスレベルの高い文献情報に基づいたガイドラインが理想的である。しかし、小児においては未承認の医薬品が多いだけでなく、大規模臨床研究によるエビデンスが少ないので、一部国内外の文献情報と小児科医の経験に基づいて作成されているのは仕方のないことかもしれない。重要なことはガイドラインの目標とするところ

は標準的な治療指針であって、すべての患者に画一的な診療を強制するものではないことを利用する小児科医や患者が理解しておくことと思われる。したがって、添付文書の記載と齟齬が存在する場合や適応外である場合には、誤解が生じないように根拠となったエビデンスを提示したり、決して適応外使用を奨励するものではないことを周知するなどの工夫が必要と考えられた。

療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」、2008. 1.18

E. 結論

治療ガイドラインは診療に携わる医師と患者への標準的指針となるものであり、この意味ではエビデンスに基づいたものが理想的と思われる。しかし、小児への使用が承認されている医薬品だけでは選択肢が少なく、必要な治療が行えない現状から小児への適応はないが臨床的に必要な医薬品が織り込まれているのは止むを得ない。適応外使用も医薬品については、適応外であることを示すとともに根拠となったエビデンスを提示するなどの工夫が必要と考えられた。

F. 参考論文

- 1) 小児不整脈治療のガイドライン、日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会、日小循誌、16:967-972、2000
- 2) 小児心不全薬物治療ガイドライン、日本小児循環器学会学術委員会小児心不全薬物治療ガイドライン作成班、小児科臨床、55:1090-1100、2002
- 3) 川崎病急性期治療のガイドライン、日本小児循環器学会学術委員会、日小循誌、20:54-62、2004
- 4) 先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン、ガイドライン作成検討委員会、日児誌、108:1548-1551、2004
- 5) 川崎病の心血管続発症に対する診断と管理のガイドライン、Japanese Circulation Society Joint Research Group、Ped Intern、47:711-732、2005

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・中川雅生、ガイドラインに記載された小児適応外使用医薬品、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医

「小児神経疾患治療薬の使用ガイドライン作成に関する検討」

分担研究者 日本小児神経学会 大塚頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学

研究要旨

日本小児神経学会は本年度、脳性麻痺の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素の適応拡大に向けて活動した。最近承認の見通しがつき、今後は上肢への適応拡大に取り組みつつ、ボツリヌス毒素の使用ガイドラインの検証を進める。小児脳梗塞に関しては、エダラボンの治験に向けて活動した。けいれん重積状態の治療に静注用のフェノバルビタールが承認予定であり、今後フォスフェニトインの治験も準備中である。これらの保険適応を有する薬、さらに適応外使用されているミダゾラムなどを含めて重積状態のガイドラインのさらなる整備が必要になる。AD/HD に対するメチルフェニデートについては、今後も日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動していく。

共同研究者

大澤真木子	東京女子医科大学小児科
根津 敦夫	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
林 北見	東京女子医科大学八千代医療センター小児総合医療センター
林 雅晴	財団法人東京都医学研究機構東京都神経科学研究所臨床神経病理研究部門
山本 仁	聖マリアンナ医科大学小児科
宮島 祐	東京医科大学小児科
石崎 優子	関西医科大学小児科

さらにてんかん重積状態（けいれん重積状態）に対する治療薬、てんかんに対する抗てんかん薬についても新薬の承認や治験の予定があるため、現状を把握した。

また、AD/HD に対するメチルフェニデートについても、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して活動している。

C. 研究結果

1) 脳性麻痺の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素療法ガイドライン

小児神経学会薬事委員会では根津委員が中心となって、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス注 100）の脳性麻痺患者の下肢痙縮（2 歳以上）に対する適応拡大のために、欧米 4 カ国（英国、ドイツ、フランス、米国）での承認状況、有効性、安全性に対するエビデンス、用法、用量、国内での使用状況をまとめて報告書を作成し、「小児薬物療法検討会議」でその承認に向けて努力してきた。2008 年 1 月 9 日のワーキング委員会の審議に基づき、2 月の本会議で承認の見通しである。A 型ボツリヌス毒素の使用法のガイドライン（案）を示す（資料 1）。下肢への適応が認められれば、その後上肢への適応拡大も目指す予定である。

A. 研究目的

小児神経疾患治療薬の使用法に関するガイドライン作成の優先順位を検討した上で、優先順位の高い薬からエビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成する。

B. 研究方法

日本小児神経学会では薬事委員会が中心になり神経疾患治療薬のなかで優先順位の高い薬につき、エビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成するために、本年度は特に痙性麻痺に対する A 型ボツリヌス毒素と小児脳梗塞に対するエダラボンについて取り組んだ。

2) 小児脳梗塞の薬物治療

脳保護剤であるエダラボンの小児脳梗塞への適応拡大に向けて臨床治験準備中である。2007年3月と4月に治験案作成のための専門医検討会議が開催された。2007年夏には医薬品医療機器総合機構（機構）との事前相談が行われ、三菱ウエルファーマ（当時）が検討会議の結果をふまえて治験案を提出した。2007年夏と秋に、以前に行った一次調査にエダラボンの使用経験ありと回答した22名を対象に二次調査を行ったところ、15名から回答がえられた（資料2）。2008年には田辺三菱製薬株式会社は「対象：1～18歳の発症24時間以内の脳梗塞患者、用量：M群（0.6mg/kg/回）とL群（0.2mg/kg/回）1日2回の二重盲検・用量比較試験、グリセオール等の併用、評価スケール：PCPC・POPC、患者数：3年間30例」を骨子とする治験案を作成し、機構と相談の予定である。

3) 小児のけいれん重積の治療ガイドライン

小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班（大澤班）^{1,2)}により、小児のけいれん重積状態の治療ガイドラインが提案された。これではジアゼパムを第一選択薬とし、その後ミダゾラムの静注ないし点滴静注を行うことを骨子とした案であるが、この案に含まれるミダゾラム³⁾をはじめとする薬にはけいれん重積状態に対する適応がない。一方、この案には静注用のフェノバルビタールは入っていなかったが、2007年てんかん様重積状態（けいれん重積症）の新生児における医師主導治験が終了し、それに伴い小児のてんかん重積状態にも承認される見通しである。また、「未承認薬使用問題検討会議」でフェニトインと類似の薬で副作用のより少ない静注薬であるフォスフェニトインが採択され、厚労省の指導のもとに治験が開始される予定である。

4) 小児科におけるAD/HD診断治療ガイドライン

日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本心身医学会の合同による厚労省班会議（宮島班）によるガイドラインが出された⁴⁾。第一選択薬としてメチルフェニデートがあげられているが、我が国で初めて2008年1月より速効性と徐放性を

併せ持ったメチルフェニデートであるコンサータ錠が保険適応のもとに使用可能になった。一方、臨床現場ではいまだに散剤に対する要望が根強く、日本小児神経学会では散剤の必要なAD/HD患者の実態調査に着手している。

D. 考察

本班会議の分担研究の目的は小児神経疾患治療薬の使用法に関するガイドライン作成の優位順位を検討した上で、優先順位の高い薬からエビデンスに基づいた使用法のガイドラインを作成することである。この中で長年取り組んできたA型ボツリヌス毒素療法の承認の見通しが立った⁵⁾。今後はさらなる適応拡大に努力しつつ、保険適応に基づく実際の使用経験を広げながら、このガイドラインの妥当性をさらに確認、発展させることを推進する必要がある。

小児脳梗塞はけいれん重積状態や麻痺症状、意識障害などで発症し、しばしば麻痺や高次脳機能障害などの後遺症を残す重篤な疾患であるが、有効な治療法が乏しかった。成人ではフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの有効性が明らかにされ、急性期の治療に頻用されている。小児の脳梗塞も成人の脳梗塞と病態生理は共通する部分が多く、エダラボンの有効性が期待される⁶⁾。速やかに治験が行われるように協力し、小児脳梗塞に対するエダラボン治療のガイドライン作成に向けて準備を進めたい。

小児のけいれん重積状態は様々な原因で起こるが、中枢神経系の急性疾患によるものとてんかんなどによるものに分けられる。予後には重積状態の原因が大きく関与すると言われるが、けいれん自体を一刻も早く頓挫させることが生命予後や後遺症の発生に決定的な要因となりうる。このように治療の迅速性が求められるが、我が国では静注用の薬のなかで保険適応があるのはジアゼパム、フェニトインのみで、最終的にはバルビツール剤による全身麻酔を行うしかない。一方、保険適応外使用として、ミダゾラム、リドカイン、さらに静注用のバルビツール剤の使用が行われてきた。この現状に基づきミダゾラムを中心としたガイドライン（案）が作成され、臨床現場では使用されている⁷⁾。今後これらの保険適応のない薬の使用に関し、どうい

う活動をすべきかが課題である。

一方、承認予定の静注用フェノバルビタール、さらに治験予定のフォスフェニトインを加え、小児のけいれん重積状態の治療ガイドラインの整備も必要になってくると考えられる。また、諸外国で広く用いられている静注用のロラゼパムは静注薬が我が国には存在しないという問題があるが、欧米でのエビデンスが豊富である点から、今後我が国への導入の方策を探る価値があるかもしれない。

AD/HD のメチルフェニデートに関しては共同して推進してきた他学会からの報告を参照されたい。日本小児神経学会の調査は始まったところであるが、散剤に対する要望はかなりあるようで、今後この問題にどう取り組むかも日本小児精神神経学会、日本心身医学会などの関連学会と協議しつつ進めていきたい。

E. 結論

本年度は小児神経疾患に対するいくつかの新たな薬の承認や承認予定がえられた。今後これらの薬の使用ガイドライン、さらにこれらの薬を含めた対象疾患の治療ガイドラインの作成に向けて努力する必要がある。

F. 参考論文

- 1) 大澤真木子(主任研究者). 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 (H14-小児-004) 厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005 年 3 月
- 2) Hayashi K, Osawa M, Aihara M et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372.
- 3) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有用性. *脳と発達* 1998; 30: 290-294.
- 4) 宮島祐, 田中英高, 林北見 編著. 小児科医のための注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断治療ガイドライン. 中央法規, 2007.
- 5) 根津敦夫, 市川和志, 武下草生子. 脳性麻痺児の下肢攣縮に対する A 型ボツリヌス毒素療法の試み. *脳と発達* 2008; 40:15-19.

- 6) 山本 仁, 林雅晴. エタラボ小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2008; 40 (掲載予定)

G. 研究発表

- ・第 49 回日本小児神経学会総会 夜間集会 2 (薬事委員会) 脳性麻痺の薬物療法・ボツリヌス毒素療法を中心に・2007 年 7 月 6 日大阪
- ・島袋智志. 小児下肢痙縮の治療指針
- ・舟塚真. 脳性麻痺の薬物療法ガイドライン・文献レビュー
- ・井合瑞江. 重症脳性麻痺児のボツリヌス毒素療法
- ・根津敦夫. 脳性麻痺に対するボツリヌス毒素療法の適応と安全性

ボトックス

A型ボツリヌス毒素療法の小児科領域における医療上の必要性

1. 医療上の必要性について

①適応疾患の重症度について

脳性麻痺の完全な予防は不可能である。日本でのその発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず、近年0.2%と上昇傾向にある(小寺澤敬子ら、脳と発達 2007; 39: 32-36.)。また脳室周囲白質軟化症による下肢痙縮型の割合が増加していることから、下肢痙縮の治療の重要性は増大している。脳性麻痺の下肢痙縮は、歩行困難・歩行不能の予後を示す重篤な障害であり、しばしば車椅子、あるいは歩行器や杖を要する。また自立歩行可能な場合でも、尖足(下肢痙縮によるつま先立ちの状態)によって容易に転倒するため、しばしば短下肢装具を必要とする。早期理学療法や既存の経口筋弛緩薬による改善は不良で、現在まで満足しうる内科的治療がない。それゆえ現状では、下肢変形が進行し、しばしば5歳以降にアキレス腱延長術などの整形外科的手術を必要とする。これらの歩行障害や下肢変形の問題は、患児の成長・発達に重篤な悪影響を及ぼすため、有効な治療が切望されている。

②医療上の有用性について

A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)療法は、施注約2週後から下肢痙縮を有意に軽減させ、その効果は約3ヵ月間持続する。有効期間中は尖足姿勢が改善するため、初回治療後でも実際の歩行機能が、50~61%の症例で改善される(Heinen F, et al. Eur J Ped Neurol 2006; 215-25)。また毎3~4ヵ月の反復投与によって、効果は長期間持続し、75%まで改善率を高めることができると示唆されている。そのため歩行器や車椅子の必要頻度を減少させると考えられる。また Molenaers らは、下肢関節の拘縮・変形のために、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%、BoNT-A療法を併用された132例では10%であったと報告し、長期治療によって下肢関節の拘縮・変形の頻度を減少させると示唆している。(Molenaers G et al, J Bone Joint Surg 2006; 88: 161-170.)。

安全性については、欧米での下肢痙縮治療に関する重篤な副作用は、まれに過量投与による嚥下・呼吸障害を認めるものの、アナフィラキシーなどはほとんど認められておらず、通常の用法・用量を遵守すれば、比較的安全な治療である。

欧米においてBoNT-A療法は、1990年代前半から試みられており、1995年以降60カ国以上において、2歳以上の脳性麻痺児に対して適応承認されている。2006年まで、欧州9カ国の13の代表的治療機関だけでも、5,500名以上の治療実績が報告され(Heinen F, et al. Eur J Ped Neurol 2006; 215-25)、その高い有効性に対するコンセンサスが得られている。一方我が国では、製剤認可はあるものの、適応外使用が厳しく制限されているため、小児脳性麻痺の下肢痙縮に対する治療はほとんど行われていない。

BoNT-A療法以外に、比較的簡便かつ安全に施行でき、短期間で顕著な痙縮や歩行機能の改善を得ることができる内科的治療は存在せず、本剤は、我が国でも早急に追加適応承認されることが切望される。またBoNT-A療法の有用性は患者自身の利益のみならず、医療・福祉費全体の削減にも及ぶ。すなわち、脳性麻痺児に対するマネジメントには、理学療法費、補装具や車椅子の制作費、介護者の献身や介護費、身体障害者手帳などの福祉手当費、下肢の整形外科的手術費用などを要するが、このような経費の節減にも大きく貢献することが見込まれる。

2. 小児医療を行うに当たり必要と考えられる処方等に関する概要

対象医薬品	A型ボツリヌス毒素
予定効能・効果	小児脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足。
予定用法・用量	2歳以上の小児脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足： <ul style="list-style-type: none"> 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。 初回推奨投与量は4単位/kg体重とし、両麻痺では両肢に分割投与する。 1回の総投与量は、200単位を超えないこと。 再投与は、前回の効果が消失した場合に可能であるが、投与間隔は3ヶ月ごとより頻回であってはならない。
予定効能・効果及び予定用法・用量に関する参考情報	予定用法・用量とその対象年齢は、すでに小児脳性麻痺による下肢痙縮が適応承認されている、イギリス、フランス、ドイツ等での用法・用量および本邦での使用実態調査を参考にした。
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> 施注する医師は、脳性麻痺の病態や下肢筋の詳細な解剖に関して、十分な知識をもたなければならない。 初回投与による効果が不十分な場合、用量及び投与部位(海外での使用経験から、ヒラメ筋・後脛骨筋・大腿屈筋群・大腿内転筋群等が推奨される)を再検討した上で、2回目以降の治療を行うこと。

3. 海外の承認状況及び文献情報等

(1) 欧米4カ国の承認状況について

米国							
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ① 12歳以上の眼瞼痙攣(良性本態性眼瞼痙攣および第Ⅶ脳神経障害を含む) ② 12歳以上の斜視 ③ 成人の痙性斜頸 ④ 65歳以下の成人における中等度以上の眉間の皺の改善 ⑤ 従来の治療法では効果不十分な重症の腋窩多汗症 						
用法・用量	<p>①眼瞼痙攣</p> <p>* 初回推奨投与量</p> <table border="1"> <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および外側の瞼板前部</td> <td>各 1.25-2.5</td> </tr> <tr> <td>下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部</td> <td>単位/部位</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ヵ月以上効果が持続しない場合)、再投与量を2倍量まで増量することができる。 30日間あ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> <ul style="list-style-type: none"> 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。外科的筋露出また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。 斜視治療のために投与する本剤の容量は、1筋あたり0.05 mL~0.15 mLまでとすること。 <p>I. 初回投与量</p> <p>偏位が小さ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。</p>	投与部位	投与量	上眼瞼の眼輪筋内側および外側の瞼板前部	各 1.25-2.5	下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	単位/部位
投与部位	投与量						
上眼瞼の眼輪筋内側および外側の瞼板前部	各 1.25-2.5						
下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	単位/部位						

	<p>A) 垂直筋、ならびに 20 プリズムジオプトリー以内の水平斜視： 1 筋あたり 1.25-2.5 単位。</p> <p>B) 20-50 プリズムジオプトリーの水平斜視： 1 筋あたり 2.5-5.0 単位。</p> <p>C) 1 カ月以上の持続性の第七神経不全麻痺： 内直筋に 1.25-2.5 単位。</p> <p>II. 投与後残存する斜視または再発時の再投与量</p> <p>A) 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。</p> <p>B) 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。</p> <p>C) 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。</p> <p>D) 投与筋およ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。</p> <p>E) 各投与時の1筋あたりの最大推奨用量は 25 単位である。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4.0 単位/0.1mL を左右皺眉筋 2 カ所ずつ、鼻根筋 1 カ所の合計 5 カ所、合計 20 単位 /0.5mL 投与する。 <p>⑤腋窩多汗症【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腋窩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 間隔で多数の部位に皮内注射する。 				
参考情報	小児脳性麻痺の下肢痙縮に対する治療は、FDAの適応認可を得ていないが、健康保険の支払いは行われており、米国でも広く普及している。				
英国					
効能・効果	<p>① 眼瞼痙攣</p> <p>② 片側顔面痙攣</p> <p>③ 痙性斜頸</p> <p>④ 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形</p> <p>⑤ 腋窩の多汗症</p> <p>⑥ 脳卒中による上肢痙縮</p> <p>⑦ 65 歳以下の成人の眉間の皺</p>				
用法・用量	<p>①眼瞼痙攣</p> <p>* 初回推奨投与量</p> <table border="1" data-bbox="354 1809 1193 2048"> <thead> <tr> <th data-bbox="354 1809 847 1853">投与部位</th> <th data-bbox="847 1809 1193 1853">投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="354 1853 847 2048">上眼瞼の眼輪筋内側および外側、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)</td> <td data-bbox="847 1853 1193 2048">各 1.25-2.5 単位/部位、1 眼あたり合計 25 単位を超えないこと</td> </tr> </tbody> </table>	投与部位	投与量	上眼瞼の眼輪筋内側および外側、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 眼あたり合計 25 単位を超えないこと
投与部位	投与量				
上眼瞼の眼輪筋内側および外側、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 眼あたり合計 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 ヶ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

- ・ 片側顔面痙攣あるいは第七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な応じて投与する。

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、体重および治療効果を基に、個々の患者ごとに最適な投与量を用いること。
- ・ 胸鎖乳突筋に投与する場合には、両側に、あるいは 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 投与部位あたり 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 ヶ所以上 50 単位、1-2 ヶ所 25-50 単位、1-2 ヶ所 25-75 単位、1-3 ヶ所 25-100 単位、1-8 ヶ所
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 ヶ所以上に分割投与
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 ヶ所以上に分割投与 25-100 単位、2 ヶ所以上 25-75 単位、2 ヶ所以上 25-100 単位、1-8 ヶ所
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 ヶ所 両側(頸部片側ではなく 投与量合計)

④2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形【日本未承認】

- ・ 罹患している腓腹筋の内側頭およ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。

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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50 単位ずつを両側の腋窩に約 1-2cm 間隔で多数の部位に皮内注射する。 ⑥脳卒中による上肢痙縮【日本未承認】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 正確な用量と注射部位数は、筋の大きさ、数および部位や、痙縮の重症度、局所的筋力低下の有無などに基づき、個々の患者ごとに決定する。 ⑦眉間の皺【日本未承認】
ドイツ	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ① 眼瞼痙攣 ② 片側顔面痙攣 ③ 痙性斜頸 ④ 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形 ⑤ 脳卒中による上肢痙縮 ⑥ 腋窩の多汗症 ⑦ 65 歳以下の成人の眉間の皺
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ①眼瞼痙攣 <ul style="list-style-type: none"> ・ 1.25-2.5 単位を初回推奨用量として 1 投与部位あたり注射液 0.05-0.1 mL を推奨容量とする。 ・ 上眼瞼の眼輪筋内側および外側、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 眼あたり 25 単位以上を投与してはならない。 ・ 再投与では 12 週間以内に総投与量として 100 単位を超えないこととする。 ②片側顔面痙攣 <ul style="list-style-type: none"> ・ 片側性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。 ③痙性斜頸 <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、および僧帽筋等に投与する。 ・ 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。 ④2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形【日本未承認】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 罹患腓腹筋の内・外側頭にそれぞれ 2 ヲ所投与する。 ・ 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。 ・ 1 回あたりの総投与量は 200 単位を超えないこと。 ・ 再投与は、前回の注射の効果が減弱した場合に限る。3 ヲ月ごとに 1 回を超える頻度で行わないこと。 ⑤脳卒中による上肢痙縮【日本未承認】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 正確な用量と注射部位数は、当該筋の大きさ、数および局在部位や、痙縮の重症

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 再投与は 12 週後に行うべきである。 ・ 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。 ・ 最低有効量を投与すべきである。 <p>⑥腋窩の多汗症【日本未承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 間隔で多数の部位に均等に分割して皮内注射する。 ・ 前回の注射の効果が消失し、担当医師が適切とみなした場合は、再投与できる。再投与は、16 週間後に行うべきである。 ・ 1 腋下あたり 50 単位以外の投与量は推奨できない。 <p>⑦眉間の皺【日本未承認】</p>
--	---

フランス

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① 眼瞼痙攣 ② 片側顔面痙攣 ③ 痙性斜頸 ④ 眼球運動障害(斜視、動眼神経麻痺および甲状腺神経障害の新鮮例) ⑤ 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形 ⑥ 脳卒中による上肢痙縮 ⑦ 腋窩の多汗症 ⑧ 65 歳未満の成人における中等度以上の眉間の皺の改善 ⑨ 上肢およびあるいは下肢における痙縮(筋過緊張)の限局的対症療法
--------------	---

<p>用法・用量</p>	<p>①眼瞼痙攣</p> <p>*初回推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 初回投与量として眼輪筋あたり 25 単位を超えないこと。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">投与部位</th> <th style="width: 50%;">投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>上眼瞼の眼輪筋内側および外側の瞼板前部、下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部</td> <td>7.5 単位を 3 ヲ所に分割投与</td> </tr> <tr> <td>眉弓</td> <td>5 単位を 2 ヲ所に分割投与</td> </tr> <tr> <td>顔面上部</td> <td>5 単位</td> </tr> </tbody> </table> <p>*再投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与による効果が不十分な場合(効果が 2 ヲ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 ヲ月間で 100 単位を超えないこと。 <p>②片側顔面痙攣</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量およ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。 	投与部位	投与量	上眼瞼の眼輪筋内側および外側の瞼板前部、下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	7.5 単位を 3 ヲ所に分割投与	眉弓	5 単位を 2 ヲ所に分割投与	顔面上部	5 単位
投与部位	投与量								
上眼瞼の眼輪筋内側および外側の瞼板前部、下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部	7.5 単位を 3 ヲ所に分割投与								
眉弓	5 単位を 2 ヲ所に分割投与								
顔面上部	5 単位								

③痙性斜頸

* 初回推奨投与量

投与部位	投与量	
胸鎖乳突筋	40-75 単位	それぞれ3カ所に 分割投与
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	

- ・ 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。
- ・ 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。ただし、2 カ月以内に再投与はしないこと。

④眼球運動障害【日本未承認】

- ・ 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およ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、ならびに 20 プリズムジオプリー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 プリズムジオプリー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。

⑤2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮による尖足変形【日本未承認】

- ・ 投与は罹患している腓腹筋の内・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または他の筋群への同時投与を要する患者では、初回投与量を半量に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なければならない。

⑥脳卒中による上肢痙縮【日本未承認】

⑦腋窩の多汗症【日本未承認】

- ・ 30 ゲージの注射針を使用すること。
- ・ 各腋の多汗部位に 1-2cm 離して、本剤 50 単位を均一に分割し、経皮的に投与する。
- ・ 腋毎に 50 単位以外の用量で投与することは、試験が行われていないので、推奨できない。
- ・ 一般に投与後 1 週間以内に臨床効果が認められ、治療効果は、4 カ月後で良好となり、1 年以上維持される。
- ・ 前回投与の臨床効果が低下した時点で、追加投与が可能であるが、投与間隔は 4 カ月以上設けること。

⑧眉間の皺【日本未承認】

- ・ 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。

⑨上肢および/あるいは下肢の痙縮(筋過緊張)に対する限局的な対症療法【日本未承認】

- ・ 各患者の身長、該当筋の部位数、痙縮の重症度、局所的筋力低下の存在および前回治療に対する奏功率に適した正確な用量および投与部位数を選択する。

各投与筋の平均用量(比較対照臨床試験結果による)

対象筋	総用量(部位数)
上腕二頭筋	100-200 単位: 4 部位まで
深指屈筋	15-50 単位: 1-2 部位
浅指屈筋	15-50 単位: 1-2 部位
橈側手根屈筋	15-60 単位: 1-2 部位
尺側手根屈筋	10-50 単位: 1-2 部位
手の母指内転筋	20 単位: 1-2 部位
手の長母指屈筋	20 単位: 1-2 部位
後脛骨筋	50-150 単位: 2-4 部位
前脛骨筋	70-100 単位: 2 部位
ヒラメ筋	50-200 単位: 2-4 部位
足の長指屈筋/短指屈筋	50-150 単位: 2-4 部位
腓腹筋(内側頭および外側頭)	50-200 単位: 2-4 部位
足の長母趾伸筋	50-100 単位: 2-4 部位
内転筋	50-200 単位: 2-4 部位
大腿二頭筋、半腱様筋、 半膜様筋、縫工筋	50-200 単位: 2-4 部位

- ・ 臨床試験では、投与期間毎の総用量は 360 単位を超えなかった。選択された各筋に、この総用量を分割して投与すること。
- ・ 一般に、最大総用量は、6 単位/kg に定められている。
- ・ 筋表面では、25、27 および 30 ゲージの注射針を、筋深部では、それより長い注射針を使用すること。
- ・ 関連筋を識別するには、筋電図誘導または神経刺激法が有用である。筋毎に投与部位を数箇所選択すると、本剤をより均一に分割投与でき、特に大型の筋の場合には、明らかに有用である。
- ・ 一般に投与期間の 2 週間以内に、筋緊張亢進の臨床的改善が認められる。最大投与効果は、一般に投与の 4-6 週後に認められる。必要に応じて、再投与可能であるが、再投与まで常に 3 カ月以上の間隔を置く。臨床試験では、投与間隔は 12-16 週

間であった。

- ・ 新たな投与期間では、筋緊張の強度および型に基づいて、本剤投与量および投与筋の選択を調整できる。

(2) 欧州主要国での適応認可の根拠となった公表論文

下記の無作為化二重盲検試験と多施設オープンラベル臨床試験は、それぞれ短期的・長期的有効性を示しており、欧州での適応認可に重要な役割を果たした報告である。

1) Koman LA, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. Orthop 2000; 20:108-115.

<対象> 2歳から16歳の脳性麻痺児 114名。56名にBoNT-A、58名にプラセボを投与した。

<用法・用量> BoNT-A(Botox[®])を腓腹筋に投与した。投与量は4単位/kgで、一回の上限量は200単位とした。両下腿の治療には分割して治療した。

<評価方法> 以下の3項目を、治療前と治療2、4、8、12週後を比較した。

- ① 観察的歩行評価; Physician Rating Scale (PRS) は、下位項目に歩行様式、歩行速度、立位姿勢や着足時の足関節姿勢、膝の屈曲度、股関節のかがみ度を含み(計0から14点)、2点以上の変動で、有効と判定した。
- ② 足関節の受動的可動域の変化。
- ③ 足関節の随意的可動域の変化。

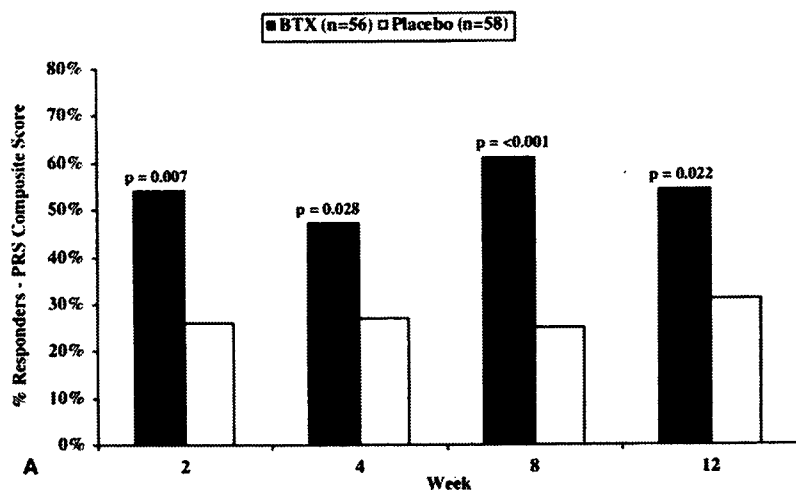
<統計解析方法> ①は Wilcoxon rank-sum test、②と③は、群間では Wilcoxon rank-sum test、群内では Wilcoxon signed-rank test を用い、5%未満を有意差とした。

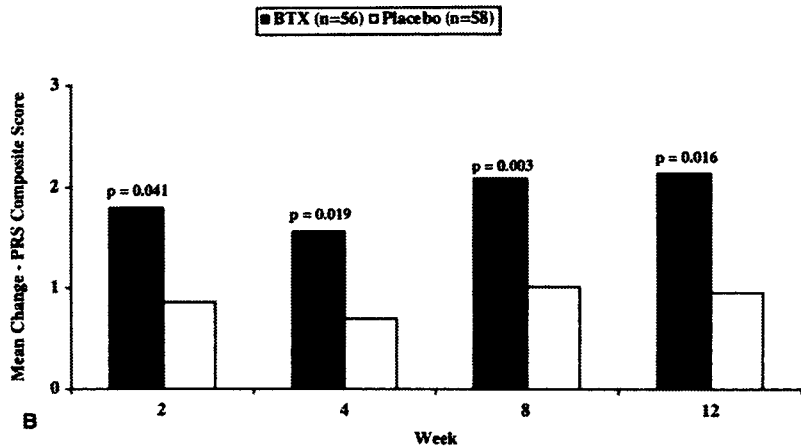
<結果> ① BoNT-A治療群はすべての週で有意な有効性($p=0.006\sim 0.042$)を示した。例えば8週目の有効例はBoNT-A治療群で31名(61%)、プラセボ群で14名(25%)であった($p=0.006$)。

② 有意な差を認めなかった。

③ BoNT-A治療群では12週目で7°の足関節可動域の広がりを認め、プラセボ群では変化はなく、有意な差($P<0.05$)を認めた。

図Aは改善した患者の%、図Bは治療前(治療群で平均6.16、プラセボ群で6.77)からの改善度を示す。黒柱は治療群、白柱はプラセボ群を表す。





<有害事象> BoNT-A治療群では12件、プラセボ群では3件の副作用をみた。

すべての副作用は軽度・中等度(施注部位の疼痛、下腿筋力低下、歩行の不安定、疲れやすい等)であり、有害事象により試験を中断した症例はなかった。

<結論>

- ・BoNT-Aを外来で腓腹筋に投与することによって、非手術的に尖足が改善し、5~6割の脳性麻痺児が歩行機能の改善を得られることを示した。
- ・重大な副作用は認められなかった。

2) 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.

<目的> 脳性麻痺の尖足歩行に対するBoNT-A反復投与の長期的安全性と有効性を評価するため、多施設での前方視的・オープンラベル臨床試験を行った。

<対象> 2から18歳の歩行可能な患者。9施設から207症例(両麻痺130名、片麻痺77名、平均年齢5.6±2.76歳)が候補になった。

<用法・用量> ボトックス4単位/kg(上限は200単位)を約3ヶ月間隔で投与した。

<評価方法> 以下の3項目を、治療前と毎回の治療後6週目を比較し、1年以上の長期的安全性と有効性を評価した。

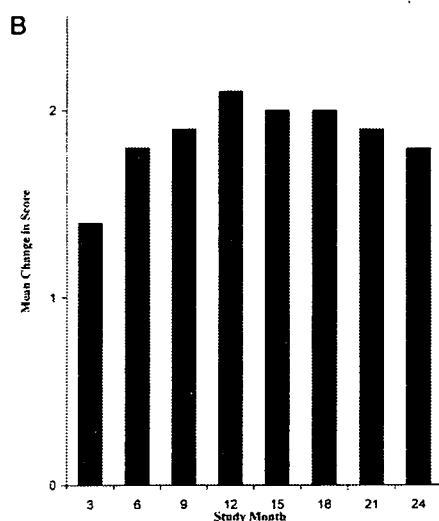
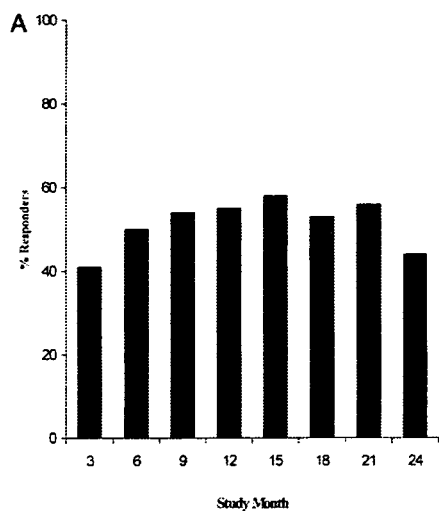
- ① 観察的歩行評価; Physician Rating Scale (PRS)は、下位項目に歩行様式、歩行速度、立位姿勢や着足時の足関節姿勢、膝の屈曲度、股関節のかかみ度を含み(計0から14点)、2点以上の変動で、有効と判定した。
- ② 足関節の受動的可動域の変化。
- ③ 足関節の随意的可動域の変化。

<統計解析方法> 治療前と、その後の評価ごとの変化量を、paired t test for both で比較した。

<結果> 207例中203例が試験基準を満たした。47名が試験治療と関係のない理由で中断し、1名が可逆的な全身筋力低下の副作用で中断した。したがって残り155名が1年以上、42名が2年以上、7名が3年以上治療を継続できた。1名あたりの平均治療期間は1.46年であった。

- ① PRS の治療前は平均6.9点であった。治療1年目には55%(63/115)、2年目には44%(20/45)で有効であり、その間41から58%の症例で、平均1.4から2.1点の改善が持続し、期間を通して有意な改善であった(p<0.001)。

図Aは改善した患者の%、図Bは治療前(平均6.9)からの改善度を示す。すべての時点で $P < 0.05$ の有意差をみた。



②足関節可動域は、1年目に14名が評価され、平均3度の改善をみた($p < 0.016$)。

<有害事象> 治療に関係した有害事象はすべて軽度・中等度で、歩行時の転倒(9%、20/215)、足の疼痛(2%、5/215)、下肢筋けいれん(1%、3/215)、足の筋力低下(2%、5/215)、全身の筋力低下(2%、4/215)、ふくらはぎの萎縮を(11%、22/207)などがあった。このうち1例は、全身の筋力低下によって試験を中断したが、重篤な有害事象は認めなかった。

中和抗体の産生は28%(33/117)に認めた。そのうち31名は抗体出現前には治療の有効性を示していたが、6%(7/117)で後に治療の有効性が消失した。

<結論>

- ・BoNT-Aを一年以上継続することによって、55%の症例で歩行改善の有効性を維持できた。
- ・重大な副作用は認められなかった。

(3) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

本報告書に記載した論文は、米国 National Institute of Health の機関である National Center for Biotechnology Information 内にある文献データベース National Library of Medicine の PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) にアクセスし、botulunum toxin、cerebral palsy のキーワードを掛け合わせ、2007年12月までの文献を検索した。これらの公表論文371件のうち、主な無作為化比較試験とオープンラベル試験の報告を引用した。

[脳性麻痺小児における下肢痙縮に関する無作為化比較試験]

コクラン・ライブラリ・レビューは 1999 年 10 月までの報告に基づいて行われているが、下記1~3)の無作為化比較試験が引用されている(Ade-Hall RA, Moore AP, Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. 24th January 2000.)。結語には、「BoNT-A療法を支持あるいは否定する強いエビデンスは明らかにされなかった。進行中の無作為化比較試験によって、短期効果についての有用な報告がなされるであろう。」と記述されている。

1、4~6、8)はプラセボとの比較、2~3)は短下肢装具との比較、7)は無治療例との比較であり、すべて有意な有効性と安全性が示されている。

1) Koman LA, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with Botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. J. Pediatr. Orthop 1994; 14: 299-303.

<対象>4歳から11歳の脳性麻痺児12名。6名にBoNT-A、6名にプラセボを投与した。

<用法・用量>BoNT-Aを腓腹筋に投与した。但し、内反尖足には後脛骨筋にも投与した。Botox[®]を両下肢では2単位/kg、片麻痺では1単位/kg投与した。

<評価方法>①観察的歩行評価; Physician Rating Scale の変化。

治療前と治療2週後、終了時を比較した。

<統計解析方法>記載、報告なし。

<結果>①治療群で5名(83%)、プラセボ群で2名(33%)の改善例をみた。

<有害事象>BoNT-A群では、6例中3例に施注部位の疼痛をみた。プラセボ群では、施注部位の疼痛(3例)、不安定(2例)、疲労(1例)および頭痛(1例)をみた。これらの局所性の副作用は、1~2日間で回復し、両群で全身性の副作用はなかった。

2) Corry IS, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: A randomized prospective trial. J. Pediatr. Orthop 1998; 18: 304-311.

<対象>2歳から9歳(平均年齢4.6歳)の脳性麻痺児20名。10名にBoNT-A、10名に尖足に対する下腿補装具を引き続き装着させた。

<用法・用量>BoNT-Aを腓腹筋とヒラメ筋に投与した。8名にはBotox[®](6~8単位/kg、総量80~200単位)、2名にはDysport[®](日本未承認薬、15単位/kg、総量240~320単位)を用いた。両下腿の治療には分割して治療した。

<評価方法>①観察的歩行評価; 改訂した Physician Rating Scale の変化。

②Vicon (Oxford Metrics, Oxford, U.K.)による3次元歩行解析; 各歩行要素の変化をみた。

③足関節の受動的背屈度の変化