

び標準偏差は、 19.25 ± 13.74 mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 0.75 ± 0.43 mg/kg/日であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 183 例(89.3%)と最も多かった。調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 26.98 ± 17.9 mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 0.89 ± 0.55 mg/kg/日であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 183 例(89.3%)と最も多かった。安全性だが、205 例中、有害事象は 6 例(2.9%)に 6 件発現し、副作用は 6 例(2.9%)に 6 件発現した。重大な副作用はなかった。

5) リシノプリル水和物に関する調査結果

基礎疾患は、慢性糸球体腎炎 145 例、先天性心疾患手術後 59 例、ネフローゼ症候群 47 例等であった。

投与理由(調査期間中)は、蛋白尿 170 例、腎保護作用 152 例、高血圧症 53 例等であった。投与開始時の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 3.77 ± 2.98 mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 0.15 ± 0.08 mg/kg/日であった。投与開始時の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 250 例(79.6%)と最も多かった。

調査期間中の 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 6.48 ± 4.59 mg/日であり、体重換算 1 日投与量の平均値及び標準偏差は、 0.2 ± 0.11 mg/kg/日であった。調査期間中の 1 日投与回数は、1 日 1 回が 255 例(81.2%)と最も多かった。安全性だが、314 例中、有害事象は 14 例(4.5%)に 16 件発現し、副作用は 14 例(4.5%)に 15 件発現した。重大な副作用はなかった。

この調査結果を受けて、平成 24 年 9 月にエナラプリルマレイン酸塩(レニベース錠®とその後発薬品、アムロジピンベシル酸塩(アムロジン錠®/OD 錠、ノルバスク錠®/OD 錠とその後発薬品))と、小児腎臓病学会の提出した薬

剤：リシノプリル水和物(ゼストリル®錠、ロングス錠とその後発薬品)が小児での薬事法上の保険償還可能と通知された。

3. 平成 24 年度

2012 年 9 月 24 日付けの、厚労省保険局医療課長通知(保医発 0924 第 1 号)で、オルプリノン塩酸塩、デノパミン、ミルリノン、アテノロール、ピリジカイニド(内服、静注)、メキシレチン塩酸塩、ランジオロール塩酸塩、カルベジロールが、保険償還対応とすることが周知された。

下記に、上記の薬剤の小児に保険償還対象となった内容を記載する。

1) オルプリノン塩酸塩水和物

- 標榜薬効(薬効コード)
強心剤(211)
- 成分名
オルプリノン塩酸塩水和物【注射薬】
- 主な製品名
コアアテク注
- 承認されている効能・効果
下記の状態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合
- 薬理作用
心収縮力増強作用、血管拡張作用
- 使用例
原則として、「オルプリノン塩酸塩水和物【注射薬】」を「現行の適応症について小児」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上において、「小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない)」と記載があることに留意して使用されるべきであること。
- その他参考資料等
小児心不全薬物治療ガイドライン 2002 (日本小児循環器学会)

2) デノパミン

- 標榜薬効（薬効コード）
強心剤（211）
- 成分名
デノパミン【内服薬】
- 主な製品名
カルグート錠、カルグート細粒、他後発品あり
- 承認されている効能・効果
デノパミンとして通常成人1日量 15～30mg を3回に分けて経口投与する。年齢、症状により、適宜増減する。
- 薬理作用
心筋収縮力増強作用、末梢血流増加作用
- 使用例
原則として、「デノパミン【内服薬】」を「現行の適応症について小児」に対して「1～1.5（最大 3）mg/kg/日を1日3回に分けて（成人量を超えない）」処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上の注意において、「小児に対する安全性は確立していない。（少量より開始するなど慎重に投与すること）。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。使用経験が少ない」と記載があること。
- その他参考資料等
小児心不全薬物治療ガイドライン 2002（日本小児循環器学会）

3) アテノロール

- 標榜薬効（薬効コード）
不整脈用剤（212）
- 成分名
アテノロール【内服薬】
- 主な製品名
テノーミン錠、他後発品あり

- 承認されている効能・効果

1) テノーミン錠 50

通常成人には1錠（アテノロールとして50mg）を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により、適宜増減できるが、最高量は1日1回2錠（100mg）までとする。

2) テノーミン錠 25

通常成人には2錠（アテノロールとして50mg）を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により、適宜増減できるが、最高量は1日1回4錠（100mg）までとする。

- 薬理作用
 β 1受容体遮断作用
 - 使用例
原則として、「アテノロール【内服薬】」を「小児の頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮）」に対して「0.5～2mg/kgを1日1回処方した場合及び「20歳未満で体重が成人と同等の者の頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮）」に対して[25～100mgを1日1回]処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
 - 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
 - 留意事項
使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。また、小児に特化した注意点はないが、低血統には留意すべきである。
 - その他参考資料等
小児不整脈の診断・治療ガイドライン 2010（日本小児循環器学会）
- ## 4) ピルジカイニド塩酸塩水和物①
- 標榜薬効（薬効コード）
不整脈用剤（212）

- 成分名
ピルジカイニド塩酸塩水和物【内服薬】
- 主な製品名
サンリズムカプセル、他後発品あり
- 承認されている効能・効果
下記の状態で他の不整脈が使用できないか、又は無効の場合。
- 薬理作用
Na チャネル抑制作用
- 使用例
原則として、「ピルジカイニド塩酸塩水和物【内服薬】を「現行の適応について小児」に対して「2mg/kg/日を1日3回に分けて」処方した場合、当該使用事例の審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。
- その他参考資料
小児不整脈の診断・治療ガイドライン 2010（日本小児循環器学会）

5) ピルジカイニド塩酸塩水和物②

- 標榜薬効（薬効コード）
不整脈用剤（212）
- 成分名
ピルジカイニド塩酸塩水和物【注射薬】
- 主な製品名
サンリズム注射液
- 承認されている効能・効果
緊急治療を要する頻脈性不整脈（上室性及び心室性）。
- 承認されている用量・効果

① 期外収縮

通常、成人には1回 0.075ml/kg（ピル

ジカイニド塩酸塩水和物として 0.75mg/kg）を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に10分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

② 頻拍

通常、成人には1回 0.1ml/kg（ピルジカイニド塩酸塩水和物として 1.0mg/kg）を必要に応じて本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に10分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

- 薬理作用
Na チャネル抑制作用
- 使用例
原則として、「ピルジカイニド塩酸塩水和物【注射薬】を「現行の適応について小児」に対して「1～1.5mg/kgを10分かけて静脈内に投与」した場合、当該使用事例の審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。
- その他参考資料
小児不整脈の診断・治療ガイドライン 2010（日本小児循環器学会）

6) メキシレチン塩酸塩

- 標榜薬効（薬効コード）
不整脈用剤（212）
- 成分名
メキシレチン塩酸塩水和物【内服薬】
- 主な製品名

メキシチールカプセル、他後発品あり

- 承認されている効能・効果
 - ① 頻脈性不整脈（心室性）
 - ② 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善
- 承認されている用量・効果
 - ① 頻脈性不整脈（心室性）
通常、成人にはメキシレチン塩酸塩として、1日 300mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 450mg まで増量し、1日 3回に分割し食後に経口投与する
 - ② 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）
通常、成人にはメキシレチン塩酸塩として、1日 300mg を1日 3回に分割し食後に経口投与する
- 薬理作用
Na チャネル阻害作用による局所麻酔作用・抗不整脈作用
- 使用例
原則として、「メキシレチン塩酸塩【内服薬】」を「小児の頻脈性不整脈（心室性）に対して「5～10mg/kg/日を1日 3回に分けて」処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。
- その他参考資料
小児不整脈の診断・治療ガイドライン 2010（日本小児循環器学会）

7) ランジオロール塩酸塩

- 標榜薬効（薬効コード）
不整脈用剤（212）

- 成分名
ランジオロール塩酸塩水和物【注射薬】
- 主な製品名
注射用オノアクト、コアベータ静注用
- 承認されている効能・効果
 - ① 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈
 - ② 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈
- 承認されている用量・効果
 - ① 手術時
ランジオロール塩酸塩として、1分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜増減する。
 - ② 手術後
ランジオロール塩酸塩として、1分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。3～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04 mg/kg/min の用量で適宜増減する。
- 薬理作用
 β 1 遮断作用による抗不整作用
- 使用例
原則として、「ランジオロール塩酸塩【注射薬】」を「現行の適応症ついて小児」に対して「2.5 μ g/kg/分で開始し、数分ごとに倍々にして最大 80 μ g/kg/分」処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠

薬理作用が同様と推定される。

- 留意事項
使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」と記載があることに留意して使用されるべきであること。
- その他参考資料
小児不整脈の診断・治療ガイドライン 2010（日本小児循環器学会）

8) カルベジロール

- 標榜薬効（薬効コード）
血圧降下剤（214）
- 成分名
カルベジロール【内服薬】
- 主な製品名
アーチスト錠、他後発品あり
- 承認されている効能・効果
 - ① 本態性高血圧症（軽症～中等症）
 - ② 腎実質性高血圧症
 - ③ 狭心症
 - ④ 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤などの基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- 承認されている用量・効果
 - 本態性高血圧症（軽症～中等度）、腎実質性高血圧症
カルベジロールとして、通常、成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - 狭心症
カルベジロールとして、通常、成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
カルベジロールとして、通常、成人1

回1.25mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に認容性がある場合には、1週間以上の間隔で認容性をみながら段階的に増量し、認容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。つうじょう、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。または、患者の本材に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

- 薬理作用
 β 受容体遮断作用、 $\alpha 1$ 受容体遮断作用
- 使用例
原則として、「カルベジロール【内服薬】」を「アンジオテンシン変換酵素粗味薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている小児の虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」に対して「0.05mg/kg/日（最大6.25mg/日）を1日2回に分けて処方開始し、2週間ごとに徐々に0.35～0.4mg/kg/日を1日2回に分けて維持。本材に対する反応性により維持量を増減。」し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様と推定される。
- 留意事項
使用上の注意において、「小児に対する安全性及び有効性は確立していない。」乳児、乳児及び小児には使用経験が少ない。）重症心不全を有する乳児及び小児において、本材の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。」と記載があることを留意して使

用されるべきであること。

- その他参考資料

慢性心不全治療のガイドライン（2010年版）（日本小児循環器学会、日本循環器学会ほか）

D. 考察

平成 22 年度の検討会議における検討対象薬として日本小児循環器学会から要望書を提出した 5 品目のうち、ワルファリンカリウム、ベラパミル塩酸塩は医学薬学上の公知として小児への適応拡大がなされるにいたった。

平成 24 年度には、平成 23 年度の調査した薬剤の内 3 種類が保険償還となり、他に 8 種類の薬剤も保険償還となった。

プロプラノロール塩酸塩については英国での小児適応の取り消しがこの事業の検討条件に抵触する可能性があるため、現在検討が中断されている。しかし、米国で小児の不整脈に対し健康保険償還の対象とされているとの情報があり、この場合、検討会議の条件を満たすため再度検討が行なわれると期待される。

これらの医薬品はいずれも診療ガイドラインに記載され、日常の診療で使用される機会の多いものである。しかし、成人での開発が古く、小児での有効性や安全性を確認するための新たな臨床試験を実施されることは期待できないため、既存の研究成果やエビデンスを利用して適応拡大を可能にする「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」のような取り組みにおいてのみ小児への承認取得が可能な医薬品と思われる。

今回検討対象としたもののうち、ワルファリンカリウムやベラパミル塩酸塩は医学薬学上の公知として企業が承認申請が可能なだけのエビデンスが存在したことにより、検討会議に対し期待されたことが確認できる結果であった。しかし、エナラプリルマレイン酸塩やアムロジピンベシル酸塩のように有効性や安全性に関する

海外でのエビデンスがあっても、国内での情報が不足する場合は、必要なエビデンスの収集を目的とした使用実態調査を実施することを考慮せねばならず、そのための体制整備をしておく必要がある。学会全体で考えるべき課題と思われる。

小児に適応のない既存の医薬品の適応拡大を行なうことは小児の治療法の選択肢を広げる上で必要であるのは言うまでもないが、最も重要なことは、欧米ですでに法制化されているように、成人での開発を行なうのと同時に小児での開発を促すことである。また、小児において適応外使用されていても、開発が新しく、小児で臨床試験が実施される可能性のある医薬品や製造販売後調査で使用頻度が高いものは、小児を対象とした製造販売後臨床試験の実施を法制化する等の方策が必要と思われ、行政を中心とした対応が望まれるところである。

E. 結論

平成 22 年度から 24 年度にかけて、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩（偏頭痛、不整脈への適応）、オルプリノン塩酸塩、デノパミン、ミルリノン、アテノロール、ピリジカイニド（内服、静注）、メキシレチン塩酸塩、ランジオロール塩酸塩、カルベジロールが、アムロジピンベシル酸塩を、小児でも保険償還対応とすることが周知された。

しかし、これらは日常の診療で適応外ながら使用されている医薬品のほんの一部でしかない。小児には適応外ながら日常診療でよく使用される医薬品について、新たな臨床試験を実施することは困難であっても、小児の有効性・安全性、あるいは小児への用法・用量を明確にできるようなエビデンスを作成しておくことの重要性が改めて認識された。

G. 研究発表

1. 賀藤 均、中西敏雄、中川雅生、水上愛弓、藤原優子、佐地 勉. 本邦の小児に対する ACEI、ARB、Ca 拮抗薬の使用実態把握のための調査報告. 第 48 回日本小児循環器学会学術集会. 京都、2012

「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」

研究分担者 日本小児神経学会 大澤真木子 東京女子医科大学 小児科

研究要旨

小児の脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対する A 型ボツリヌス毒素の適応追加が 2009 年に承認され、2010 年 10 月には成人に対して上肢と下肢の痙縮に対する適応追加が認められた。今後疾患の如何を問わずすべての痙縮に対し上肢・下肢ともに小児への適応追加・適応拡大を要望していくとともに、ボツリヌス毒素の使用ガイドラインを作成する。

てんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療に関し、静注用のフェノバルビタールに次いで、ホスフェニトインが承認された。さらにミダゾラムの治験が行われており、近いうちに申請されることが期待される。これらの成果に従っててんかん重積状態（けいれん重積状態）の治療ガイドラインのさらなる整備を進める予定である。新規抗てんかん薬に関してはここ数年で 4 剤の新薬が承認されたが、小児適応は 2 剤で既に承認され、残りの 2 剤も治験中である。2 つの難治てんかんに対してオーファンドラッグの治験がされていたが、Dravet 症候群に対するストリペントールは承認、Lennox Gastaut 症候群の治験は進捗している。単剤治療の治験が開始された薬もある。

AD/HD に対する治療薬については、2009 年に承認されたアトモキセチン塩酸塩と先に承認されたメチルフェニデート製剤を中心とした AD/HD 薬物治療のガイドラインの整備を進めている。18 歳以降の処方継続を要望してきたが、両薬剤とも 18 歳以降の処方継続が認められ、前者については成人への新規使用が認められた。AD/HD や広汎性発達障害関連の薬物に関しては、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する。小児脳梗塞の治療薬としてのエダラボンの小児適応に関して、添付文書の記載が変更され使用しやすくなった。ステロイドの筋ジストロフィーに対する公知申請が進み保険償還が認められた。

協同研究者

大塚 頌子	旭川荘療育・医療センター
根津 敦夫	横浜療育医療センター 小児神経内科
林 北見	東京女子医科大学八千代医療センター 発達小児科
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
福水 道郎	府中寮育センター 小児科
藤井 達哉	滋賀県立小児保健医療センター
宮島 祐	東京医科大学 小児科

A. 研究目的

小児神経疾患治療薬の使用方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、痙性麻痺（痙縮）に対する A 型ボツリヌス毒素の適応拡大と適応追加に取り組んだ。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

の承認や治験が進行している現状をふまえて、特に小児治験の推進に取り組んだ。

また、筋ジストロフィーのステロイドホルモンの公知申請に取り組み、さらに、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会と連携して、AD/HD治療薬などについて取り組んだ。

C. 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のガイドライン

小児神経学会薬事委員会では根津敦夫委員が中心となって、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス注）の脳性麻痺患者の下肢痙縮（2 歳以上）に対する適応追加のために、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¹⁾、「小児薬物療法検討会議」で承認された。2009 年 2 月に厚生労働省から正式に承認された。その後、上肢・下肢ともに、疾患の如何を問わず、小児の痙縮に対するボツリヌス療法が可能になるように、適応拡大と適応追加を厚生労働省に、開発を製薬企業に対し要望してきた。2010 年 10 月末には成人に対し「上肢痙縮」と「下肢痙縮」の効能・効果の追加が承認された。（資料 1）しかし、未だ小児では「2 歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足」にしか適応症は認められていない。今後小児への投与の安全性、投与量について検討を進める。小児神経学会薬事委員会主催のボツリヌス療法に関するイブニングセミナーを、2011 年と 2012 年も総会時に開催した。最新のガイドラインは日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会から「脳性麻痺に合併する痙性斜頸（頸部ジストニア）のボツリヌス毒素療法ガイドライン」、小児脳性麻痺のボツリヌス治療（シリーズボツリヌス治療の実際）根津 敦夫（編集）、梶龍児として発表されている²⁾。

2) 小児脳梗塞に対する薬物療法^{1)~3)}

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、製薬企業と薬事委員会ワーキンググループの林雅晴委員、山本仁委員が中心になり、臨床治験につき医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談してきた。その詳細はこれまでの報告書に記載した。エダラボンの再審査が終了し、PMDA から報告書が出された。その中で小児適応に関する変更が指示され、「使用上の注意」について「小児等への投与」の項の「使用経験がない」を「使用経験が少ない」に変更することになり、添付文書の記載を「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」に変更した。（資料 2）また PMDA の指示に従い、エダラボンの販売後使用調査結果（小児科臨床 2008）²⁾による 1.0~1.2mg/kg/day の用量の情報が臨床現場に周知されることになった。

3) 小児のけいれん重積状態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）⁴⁾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ている。これ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^{5, 6, 7)}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。そこで、以前からミダゾラムの早期承認について厚生労働省へ要望してきた。また、「医薬品希望書」を提出したところ、2010 年からミダゾラムのてんかん重積状態への使用に関しては保険償還が認められた。その後 2010 年秋からミダゾラムのけいれん重積状態への開発治験が開始され、近いうちに承認申請されることが期待される。

また、ガイドライン（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、新生児けいれんを対象とした医師主導治験により 2008 年 12 月に承認され、それに伴っててんかん重積状態については、いわゆる「公知申請」を行い、治験を経ずに承認を得た。てんかん重積状態に対する国内での治験を行っていないため、用法・用量は諸外国のデータを参考に決定された。（資料 3）今後我

が国でのエビデンスを集積し、より適切な使用方法を確立する必要がある。そこで、日本小児神経学会の薬事委員会が中心になり静注用フェノバルビタールによるてんかん重積状態の治療法の確立に向けて共同研究を実施している。また、2010年の第52回日本小児神経学会総会時に「静注用フェノバルビタールによるてんかん重積状態の治療法の確立に向けて」と題するイブニングセミナーを行い、議論を深めた⁷⁾。

また、フェニトインのプロドラッグであり、血管炎などの副作用のより少ない静注薬であるホスフェニトイン⁸⁾が承認され、平成24年1月に発売された(資料4)。承認に当たり、開発企業を通じてPMDAから用法・用量の記載について関連学会の意向調査が要請され、日本小児神経学会(薬事委員会)と日本てんかん学会の両学会では、学会評議員を対象に調査を実施したが、両学会の意向は用法・用量の記載には残念ながら反映されなかった。

今後これらの薬を含めた小児のてんかん重積状態の治療ガイドラインの見直しを薬事委員会のワーキンググループを中心に検討中である。

4) 新規抗てんかん薬

抗てんかん薬に関しては、ガバペンチンの小児の部分発作に対する小児適応が2011年夏に承認された。(資料5-1、5-2)オクスカルバゼピンの小児治験(二重盲検比較試験)が2009年に開始され難航していたが、何とか目処がつきそうな状況である。レベチラセタム(資料6)の小児治験(オープン試験)、トピラマート(資料7)の小児治験(オープン試験)も2010年に開始され、ともに2011年にエントリーを終了した。

前者は2013年には小児の部分発作に追加承認が期待されている。

さらにレベチラセタムの強直間代発作を対象とする成人治験(日中国際共同治験)が開始され、同じ発作型を対象とする小児のオープン試験も2010年秋に開始され進行中である。

また、上記の新薬はすべて従来薬への追加投与

であるが、ラモトリギン(資料8)の定型欠神発作(小児治験)と成人の部分発作と強直間代発作の単剤投与の治験(ともに日韓共同治験)が2011年に開始された。

2010年にDravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)を対象とするスチリペントール^{9,10)}の治験(オーファンドラッグ)とLennox-Gastaut症候群(LGS)に対するルフィナミドの治験(オーファンドラッグ)が開始され、前者は2011年12月27日に承認申請、2012年9月28日に製造販売承認となり、2012年11月販売開始された(資料9)。後者も順調に進捗し、現在承認申請中である。

さらに日本小児神経学会、日本てんかん学会から強く開発を要望してきたビガバトリン^{11,12)}については、1989年 英国で小児及び成人の「治療抵抗性部分てんかんの併用療法」として承認、1995年 英国で「點頭てんかんの単独療法」の追加承認點頭てんかんの第一選択薬となり、2009年 米国で點頭てんかんの単独療法の承認が得られ、現在、50ヵ国以上で発売され、国内で成人の難治てんかんを対象として開発中、1997年に海外で視野狭窄が報告されたことから、国内開発を中止しており、主要先進国で未承認は日本のみであったが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議され、點頭てんかんを対象に2012年治験が再開された^{7,8)}。

てんかんの薬物治療ガイドラインは日本神経学会監修(協力学会:日本てんかん学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会)、編集「てんかん治療ガイドライン」作成委員会(委員長 辻貞俊)により、2010年10月1日に発刊された¹³⁾。

5) ケトン食療法(ケトンフォーミュラ)

點頭てんかんを初めとする乳幼児期の難治てんかんにはケトン食が著効する症例があり、難治てんかんの治療には不可欠である。ケトン食療法はグルコーストランスポーター1欠損症、ミトコンドリア脳筋症などを基礎疾患とする難治てんかんでは代謝異常のためにエネルギー源としてのグルコースの利用が阻害されるために必須で

あるし、それ以外の原因の難治てんかんにも有効性を発揮する。乳幼児の場合にはケトンフォーミュラを使用することが多い。特殊ミルクは一定の先天性代謝異常症を対象とする登録内特殊ミルクとそれ以外の登録外特殊ミルクに分類されており、前者のみを対象に、費用の一部として、厚生労働省からの補助金が支給されているという現状がある。これは登録外の特殊ミルクである。特殊ミルクの問題は日本小児神経学会では 2010 年から問題になり、厚生労働省に要望書を提出した。一方、特殊ミルク全体を考えると、登録外の特殊ミルクはケトンフォーミュラ以外に腎疾患の特殊ミルクなど多くの種類が存在する。個別の疾患や個別の特殊ミルクだけに焦点をあてるのではなく、特殊ミルク全体の問題として包括的に取り組むべきであると考えられ、日本小児科学会薬事委員会でも討議され、小児科学会全体としても取り組まれている。

6) 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生労働班会議（宮島班）によるガイドラインが出されている¹⁴⁾。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 2007 年 12 月に即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（資料 10）が承認され、保険適応のもとに使用可能になった。その過程でコンサータ錠適正流通管理委員会が設立されたが、その管理の下に、発売後大きな問題はなく流通している。また、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン塩酸塩（資料 11）も 2009 年春に承認された。現在これら 2 剤をどのように選択していくのかなど AD/HD の薬物治療ガイドラインの整備が検討されており、2013 年の日本小児神経学会薬事委員会主催夜間集会でも取り上げられる。また、AD/HD の患者によっては、大学進学、就職などの環境変化の中では、これらの治療薬を 18 歳以後も継続する必要がある。そこで、小児期から AD/HD 患者を診療している立場から、厚生労働省に対し、

小児期から治療している患者について、成人以降の処方継続に関する要望書を日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会の 3 学会共同で提出した。アトモキセチンについては、2010 年に添付文書の改訂により 18 歳以降の継続投与が可能になった。コンサータ錠に関しても 2011 年 8 月に同様の継続投与が可能になった。更に、ADHD の児の診療に際し、しばしば環境要因である保護者に同一傾向を認め、児の環境改善という点からも成人に投薬可能となるとが期待されていたが、前者では成人の新規投与も承認され、後者についても同様のことが期待されている。

7) メラトニンとラメルテオンに対する取り組み

メラトニン (Mel) は本邦では薬品として承認されていないが、小児の睡眠障害にはエビデンスのある薬剤である。現状では小児の睡眠障害に対し、Mel は諸外国でサプリメントとして販売されているものを購入する、または試薬が使用されている。

2010 年商品名ロゼレム（一般名ラメルテオン Ram）が発売され（資料 12）効能・効果は 20 歳以上の成人不眠症における入眠困難の改善であるが、Mel が承認されていない現状では小児への適応拡大が望まれている。小児神経学会薬事委員会の協力のもと、「小児メラトニンコンソーシアム」が結成され、薬事委員の有志を中心に、小児神経学会、小児精神神経学会、小児心身医学会 3 学会合同で、Mel と Ram の小児使用例に関する全国調査が実施され、結果は 2013 年 55 回日本小児神経学会で報告される。広汎性発達障害、脳性麻痺、ADHD、Rett 症候群などに使用されている。Ram の小児睡眠障害への適応拡大を目指したい（資料 3）。

8) 結節性硬化症治療薬としてのエベロリムス

結節性硬化症治療薬としてのエベロリムスの早期承認について日本小児神経学会から 2012 年 4 月に要望書を提出し（資料 13-1）、2012 年 11 月 21 日：抗悪性腫瘍剤 (mTOR 阻害剤) アフィニトール錠 2.5mg および錠 5mg（一般名：エベロリムス）が「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」、「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の新

効能を取得した。(資料 13-2) アフィニトール錠 2.5mg は薬価収載、条件付承認：結節性硬化症の診断・治療に精通した医師のみ処方が可能となった。本剤投与による間質性肺疾患や、肝炎ウイルスキャリアで再活性化による肝不全の死亡例の報告あり、定期的な胸部 CT や肝機能検査の実施要とされている。また、本剤は血中濃度測定で投与量を管理することが必須であり、小児患者で確実に投与量管理するため、エベロリムスの血中濃度測定による Therapeutic Drug Monitoring (TDM) に対して「特定薬剤治療管理料」が保険償還の対象となることを要望し、制度を整備するよう希望した。

9) 筋ジストロフィーに対する治療薬としてのプレドニゾロンの公知申請

Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療が提唱され、患者登録が開始されているが、その治験のプロトコールによってはステロイド治療が前提条件となるものもあり、その適応が認めされることが期待されている。

適応外薬の公知申請について、未承認薬同様に欧米等 6 カ国のいずれかの国で承認されていることが大前提で、DMD へのステロイドの適応拡大については、現在でも欧米等 6 カ国では未承認なので、門前払いであった。しかし、2012 年から欧米等 6 カ国で承認されていることという文言に引き続き、カッコで欧米等 6 カ国のいずれかの国で、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できる場合を含むという文が追記された。このことが、ステロイドの公知申請に大きく寄与し、結果として、欧米 6 カ国で承認されていない薬剤が本邦で承認されるという画期的な事態になることが期待される。2013 年 2 月 7 日の薬食審医薬品第一部会において、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に基づく事前評価では「プレドニン錠 5mg」(プレドニゾロン) について「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の効能効果の追加の公知申請を行って差し支えないと判断された。また、

厚労省の厚生労働省保険局医療課からも塩野義製薬「プレドニン錠 5mg」(一般名=プレドニゾロン) におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーについて、「プレドニン錠」の保険適応を認める通知が都道府県等に発出された。

9) 自己免疫性神経筋疾患に対するγグロブリン療法の適応追加

全身型重症筋無力症、ステロイドの効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(含多巣性運動ニューロパチー)(ヴェーのグロブリン IH)(資料 14) に対する適応が 2011 年 9 月に追加され、ギランバレー症候群(ベニロン)(資料 15) に対する適応も追加された。

D. 考察

本班会議の目的は小児神経疾患治療薬の使用方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が承認され、さらなる適応拡大と適応追加も進捗したが、未だ小児では「2 歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足」にしか適応症は認められていない。今後小児における適応追加と適応拡大に向けて活動するとともに、A 型ボツリヌス毒素療法のガイドラインの妥当性をさらに検証、発展させる必要がある。

日本小児神経学会薬事委員会では 2008 年、2009 年、2010 年、2011 年、2012 年に A 型ボツリヌス毒素療法に関する夜間集会を行い、学会員の間でガイドラインや治療法の実践について議論を深めてきた。

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¹³⁾。小児の脳梗塞に対して市販後調査結果が報告された。

小児のてんかん重積状態（けいれん重積状態）では、発作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り入手可能な薬はジアゼパム、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かった。一方、適応外使用として、ミダゾラム^{5, 6, 7)}、リドカイン¹⁵⁾、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きた⁴⁾。そこで、これらの保険適応のない薬の使用に関し、どうすべきかを課題としてここ数年間活動した。この中で静注用のフェノバルビタールが医師主導治験により承認され、さらにホスフェニトインも2012年に発売された。前者に関しては我が国でのエビデンスを確立すべく現在共同研究を行っており、今後これら2剤をガイドラインのなかで、どのように位置づけていくのか問題になる。ミダゾラムに関しても2010年秋に治験が開始された。自宅での応急処置としてミダゾラム口腔内投与も望まれる。将来的に静注用ロラゼパムの治験も企画されている。これらの変化の中で、小児のてんかん重積状態、けいれん重積状態の治療ガイドラインの整備が必要になってくると考えられる。けいれん重積時にみられる低カルニチン血性に対する薬剤としてエルカルチンが認められたことも福音である。（資料16）

てんかんの治療に関しては、近年新規抗てんかん薬が次々導入され、「医療上必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」によりドラッグラグ解消の動きが促進されている。この動きの中で、オーファンドラッグとして、Dravet症候群に対するスチリペントールが承認申請され^{9) 10)}、同じくオーファンドラッグとして、Lennox-Gastaut症候群

に対するルフィナミドの治験も順調に進捗したことは明るい話題である。今後店頭てんかんにピガバトリンが使用可能になれば我が国の小児の代表的な難治てんかん治療は欧米にかなり近づくことになる。しかし、現在の仕組みでは欧米で承認されているが我が国では未承認の薬を速やかに導入するというスタンスで進んでいる。これではいつまでも欧米の後を追うことになるため、今後は新薬の開発の早い時期から国際共同治験などに積極的に参加する方向性が必要である。また、新薬だけでなく費用と有効性のバランスを考慮して、有効性が高く比較的安価な従来の抗てんかん薬を適切に使用していくこと、またケトン食療法や小児への適応症も含めて承認された迷走神経刺激療法などの治療にも薬事委員会として関与する必要がある。

AD/HDの治療薬に関しては、メチルフェニデートの徐放剤であるコンサータ錠とアトモキセチン塩酸塩を中心にAD/HDの薬物療法をどのように行うべきか検討してきた。また小児期から治療をはじめ18歳に達した患者の処方継続に関する活動を行った結果、両剤とも18歳以上の処方継続が認められた。海外ではこれら2剤以外にAD/HDに対する治療薬が承認されているが、我が国ではそれらの薬をどう考えるかなど、AD/HD治療については、従来から共同して推進してきた日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会との連携を密に活動していく必要がある。本報告書のそれぞれの学会からの報告も参照されたい。

公知申請の条件が変化した事は今回画期的である。適応外薬の公知申請について、未承認薬同様に欧米等6カ国のいずれかの国で承認されていることが大前提であったが、2012年から欧米等6カ国で承認されていることという文言に引き続き、カッコで欧米等6カ国のいずれかの国で、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できる場合を含むという文が追記された。このことが、今後薬剤の公知申請に大きく寄与していくことが期待される。

2011年夏に厚生労働省から未承認薬と適応外使用薬の第2回目の公募が行われ、日本小児神経学会からも要望リストを提出した(11品目:1. プレドニゾロン(デュシェンヌ型筋ジストロフィー)、2. lacosamide(部分発作に対する付加療法:成人)3. レベチラセタム(部分発作に対する付加療法:成人)、4. トピラマート(部分発作に対する単独療法:小児)5. トピラマート(部分発作に対する単独療法:成人)、6. トピラマート(全般性強直間代発作の付加療法:小児)、7. トピラマート(全般性強直間代発作の付加療法:成人)、8. トピラマート(LGSの発作に対する付加療法:小児)、9. トピラマート(LGSの発作に対する付加療法:成人)、10. retigabine(部分発作に対する付加療法:成人)、11. アリピゾール(自閉障害における興奮性:小児)

まだ解決すべき薬剤はあるが、これらの薬剤の大半は保険適応が追加され、また、治験などが進捗している事は大変ありがたい。

E. 結論

最近小児神経疾患に対するいくつかの新たな薬の承認がえられ、現在申請中、治験中、治験開始予定の薬もある。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) 山本 仁, 林雅晴. エダラボ小児使用例に関する全国調査. 脳と発達 2008; 40: 333-336.
- 2) 鳥山哲志, 景山元嗣, 木村史典, 山田輝昭, 石橋昭. エダラボン(ラジカット注 30mg)の小児脳梗塞に対する市販後調査結果. 小児科臨床 2008; 61: 155-164.
- 3) 鳥山哲志, 景山元嗣, 木村史典, 山田輝昭, 石橋 昭. エダラボン(ラジカット注 30mg)の小児脳梗塞に対する市販後調査結果(第2報). 小児科臨床 2008; 61(4): 879-87.

- 4) 大澤真木子. 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
- 5) Hayashi K, Osawa M, Aihara M et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372.
- 6) 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.
- 7) 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療におけるmidazolamの有用性. てんかん研究 2005; 23: 2-13.
- 8) Inoue Y, Otsuki T, Hakamura H, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. *臨床医薬* 2012; 28(7): 623-32.
- 9) Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trail. *Lancet* 2000; 356: 1638-42
- 10) Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentaol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 2362-8.
- 11) 大塚頌子. 日本における vigabatrin の使用実態調査. 脳と発達 2011; 43: 61-64.
- 12) 日本てんかん学会薬事委員会報告(委員長: 大澤真木子). Vigabatrin の使用実態調査. てんかん研究 2011; 28: 526-528.
- 13) てんかん治療ガイドライン 2010 監修 日本神経学会 編集 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会 医学書院, 東京, 2010.
- 14) 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.

- 15) Hattori H, Yamano T, Hayashi K et al. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood: a retrospective multi-institutional study in Japan. Brain Dev 2008; 30: 504-512.

G. 研究発表

- 1) 第 53 回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー2(薬事委員会) 脳性麻痺のボツリヌス治療-問題症例検討会- (座長: 根津敦夫、足立昌夫) 2011年5月27日
- ①根津敦夫. 小児脳性麻痺の上肢痙縮治療
 - ②足立昌夫. 小児の軽症下肢痙縮に対するボツリヌス投与-幼少例に対する早期投与と併用リハビリテーションについての考察-
 - ③吉田菜穂子, 廣田陽代, 岩見美香, 小嶋保二. 重症心身障害および脳性麻痺における頸部・上肢帯・上肢へのボツリヌス治療の有用性
- 2) 第 54 回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー2(薬事委員会) 小児脳性麻痺のボツリヌス治療 (座長: 根津敦夫、岩崎信明) 2012年5月17日
- ①石井光子 四肢麻痺患者におけるボツリヌス治療
 - ②曾根 翠、荒木克仁、浜口 弘、武田佳子、江添隆範、西條晴美、平山恒憲、岡田真由美、鈴木文晴、倉田清子. 痙性斜頸に対するA型ボツリヌス治療経過中に重篤な呼吸障害を来した成人脳性麻痺2例の検討
 - ③岩崎信明、中山純子、清水如代、井原哲、西上奈緒子、衣笠英世、稲田恵美、新健治、佐藤秀郎 小児の痙性四肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素による治療経験。
 - ④根津敦夫 小児へのボツリヌス治療における国内エキスパートオピニオン

※※2012年11月改訂(第16版)(___ : 改訂箇所)
 ※2010年10月改訂(第15版)

日本標準商品分類番号
 8 7 1 2 2 9

A型ボツリヌス毒素製剤

規制区分：
 生物由来製品、
 毒薬、
 処方せん医薬品
 (注意—医師等の処方せん
 により使用すること)

ボトックス®注用50単位
ボトックス®注用100単位

BOTOX® for injection

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2012年3月	
効能追加	2012年11月	
国際誕生	1989年12月	

貯法：5℃以下の冷所に保存
 保存剤を含んでいないので、
 調製後は速やかに使用する。
 なお、調製後は冷凍しないこと。
 使用期限：包装に表示

※※、※
 ※※、※

※※※

【警告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の痙攣性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意①」の項参照
- (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸及び上肢痙攣患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- (4) 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]
- (5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等) [本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、脾臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95~1.10			

* : 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

※※【効能・効果】

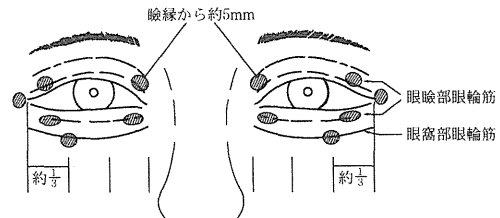
※※ 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症

※※ 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を上肢痙攣、下肢痙攣及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
 - 2) 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
 - 3) 上肢痙攣、下肢痙攣については、痙攣の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- (2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン¹⁾等の情報を参考にして慎重に行うこと。

※※【用法・用量】

※※ 眼瞼痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25~2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3~4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
 <注射部位>



片側顔面痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- ※痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頭筋、オトガイ筋等

痙攣性斜頸：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30~60単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- ※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊筋、広頭筋等

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10~15ヵ所)に1~2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。

※※※ **用法・用量に関連する使用上の注意**

- 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として360単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計360単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]
- 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」の項参照)
- 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」の項参照)

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

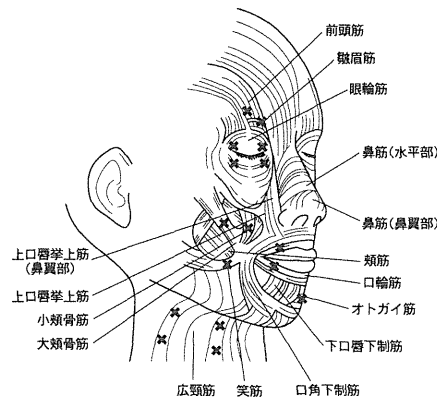
片側顔面痙攣：

- 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注1)}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頰骨筋	5.0	1
	小頰骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
オトガイ筋	5.0	1	
広頰筋 ^{注2)}	2.5	上限4	

注1:臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2:広頰筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮膚であるため穿通しないよう注意すること。



※印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

- 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
- 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

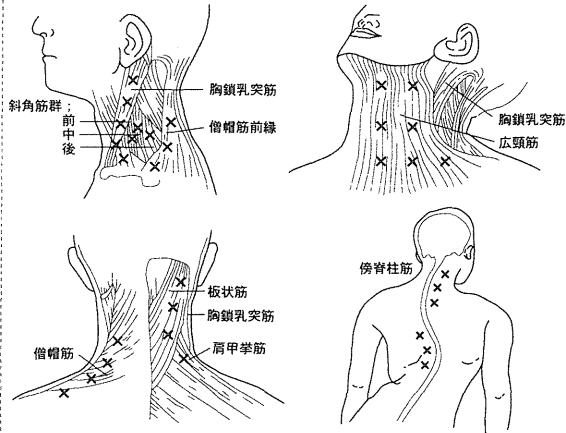
投与筋	初回投与量 ^{注3)} 投与部位数	最高投与量 ^{注4)}
胸鎖乳突筋 ^{注1)}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2)}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頰筋	20-30単位	80単位

注1:胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2:肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるため注意すること。

注3:各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4:各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

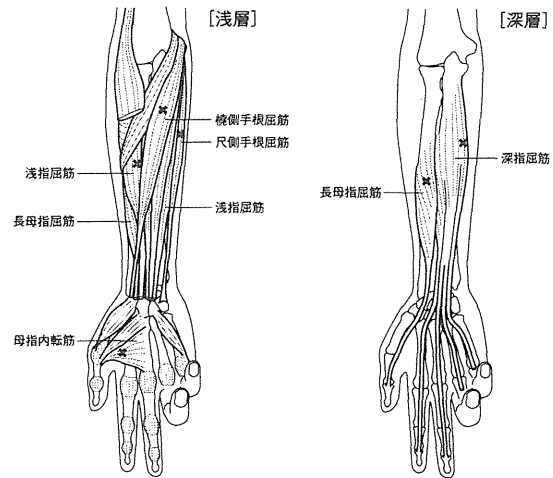


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。〔臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。〕

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

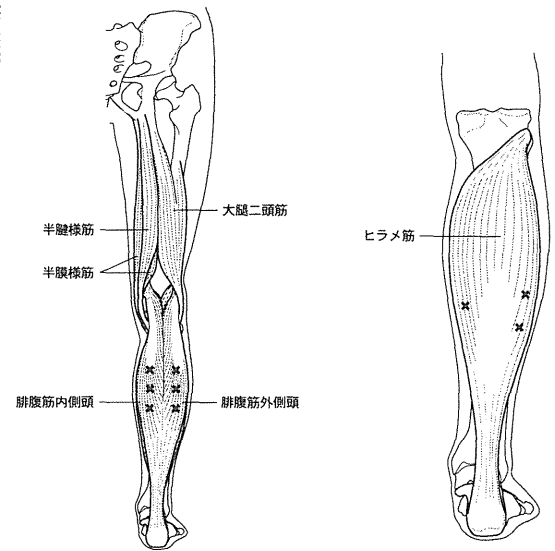


×印：臨床試験での投与部位

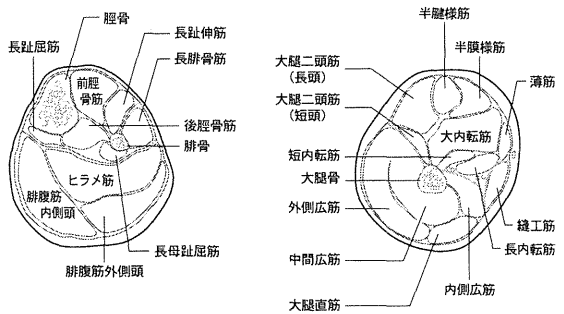
下肢痙縮：

- 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。〔臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。〕

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

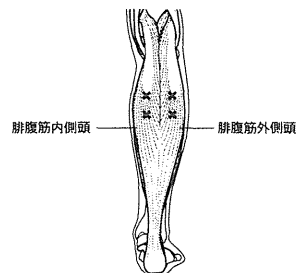


×印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：

- 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

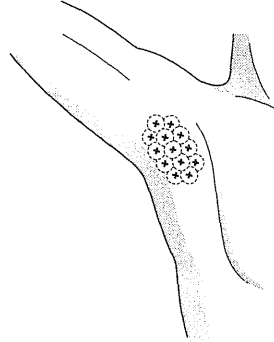


×印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

重度の原発性腋窩多汗症：

- (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



【使用上の注意】

※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]（「相互作用」の項参照）
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
- (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症の適応のみに使用する製剤のため、眉間の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
 - 6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]
 - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
 - 11) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
 - (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。

- (4) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[「その他の注意(2)」の項参照]
 - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分にを行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分にしながら慎重に投与すること。
- (7) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」及び「小児等への投与」の項参照]
- (8) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(「副作用」の項参照)
- (9) 本剤はできるだけ少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

※※3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロネナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スベクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコプラミン臭化物、トリヘキスフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

※※4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉瞼不全195例(1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査申請時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。

2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病(0.01%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼(0.38%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉鎖不全等があらわれた場合には、眼球的乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 嚥下障害(0.75%)、呼吸障害(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉鎖不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、眼の刺激、斜視	
皮膚	発疹、そう痒感、多形紅斑、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎		乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑 ^{注1)} 、注射部疼痛、注射部ひきつり感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2)}
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
その他		倦怠(感)、肝機能検査値異常、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 ^{注3)} 、感冒様症状、肺炎、耳鳴、呼吸不全、構語障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ほてり	聴力低下、ウイルス感染、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

- 注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。
- 注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺尖部)に近い部位に投与する場合には注意すること。
- 注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

※5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

※7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

※※8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意[5]」の項参照]
- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

※※9. 適用上の注意

- (1) 投与部位
用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。