

## A型ボツリヌス毒素

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	A型ボツリヌス毒素（ボトックス）
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	脳性麻痺における痙攣の改善、運動機能の改善
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	不明 おそらくは5万例は超えないであろう
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	アラガン
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人に対して適応疾患が限定されて市販されている 小児に対する適応はなく、開発も進んでいない
c. 海外での開発・販売企業	Allergan
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	米国では12歳以上（一部16歳以上）の小児と成人の頸部ジストニア、眼瞼けいれん、斜視に対してFDAの承認を受けている。 欧州諸国など49カ国で成人と小児の脳性麻痺に対する承認を受けている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ボトックス
b. 効能・効果、対象疾患	眼瞼けいれん、片側顔面けいれん、痙攣性斜頸
c. 用法・用量	局所筋肉内注射 眼瞼けいれんで初回1.25-2.5単位／部位を1眼あたり6部位に筋肉内注射 2ヶ月以内の再投与は避ける 2倍まで增量可 1ヶ月間に累積で45単位を超えない 片側顔面けいれんで筋肉内に合計で10単位を投与 初回投与後4週間で評価し、効果不十分の場合に追加で合計20単位を上限として投与 症状再発の際には合計30単位を上限として再投与 痙攣性斜頸で初回投与は合計で30-60単位を投与。 4週間観察し、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 症状再発の際には合計で240単位を上限として再投与
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	警告 a 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、眼瞼けいれん及び片側顔面けいれん及び痙攣性斜頸以外には安全性が確立していないので絶対使用しない [痙攣性斜頸患者、ミオクローネス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型のれん縮性発声障害の患者（外国）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] b 眼瞼けいれん及び片側顔面けいれんに対する投与は、講習を受けた医師で、安全性及び有効性を十分理解し、施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行う c 痙攣性斜頸に対する投与は、講習を受けた医師で、安全性及び有効性を十分に理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行う [本剤による治験中に因果関係を完全に否定しきれない死亡例の報告がある。また嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用が現れるおそれがある] d 痙攣性斜頸患者への投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある [嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下が現れる事がある] e 眼瞼けいれん患者（外国）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 a 全身性の神経筋接合部の障害を持つ患者（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）[筋弛緩作用を持つため、病態を悪化させる可能性がある] b 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者 [投与により、病態を悪化させる恐れがある] c 妊婦また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

	<p>立していない] [妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]</p> <p>d 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与</p> <p>a 筋弛緩剤を投与中の患者</p> <p>b 省略（併用薬）</p> <p>c 慢性の呼吸障害のある患者</p> <p>d 高齢者</p> <p>小児への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない [本剤の適応では使用経験が無い]</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	適応症自体が制限されており、かつ、他の疾患、症候に対しては禁忌となっている。 小児の適応がない。(使用経験がない)

#### 4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況 (できれば数ヶ国について)

米国の状況	<p>承認状況: 成人では3疾患に対しての適応であり、脳性麻痺に対する適応はとれていないが、現実に広く使用され、保険からの還付が行われている。小児についても同様</p> <p>添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患：頸部ジストニア、眼瞼けいれん、斜視</p> <p>用法・用量：治療対象部位によって用量が異なる。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <p>禁忌：注射部位に感染を起こしている場合</p> <p>成分に対する過敏症の既往のある場合</p> <p>警告：推奨される用量、回数を超えないこと。</p> <p>末梢性運動神経疾患、神經筋接合部疾患では十分な注意のもとに使用されるべきである。</p> <p>注意：アナフィラキシーに対応できる準備を行う</p>
欧州の状況	<p>承認状況 49カ国で脳性麻痺に対する適応が承認されている。</p> <p>添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患</p> <p>用法・用量</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p>

#### 5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)

Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	<p>Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy.</p> <p>Ade-Hall RA, Moor AP</p> <p>Date of Most Recent Update 27-February-2002</p> <p>入手できるデータをレビューし、現時点では確実な結論は得られなかった。ボツリヌス毒素の機能改善に対する有用性を支持あるいは否定するいずれの根拠も見いだせなかった。脳性麻痺における下肢の痙攣に対する治療として、ボツリヌス毒素の使用は臨床的トライアルの一部としてrecommendされる。</p>
Cochrane Review の採用文献	(別添可)

Corry IS et al J Pediatr Orthop 1998;18:304-311  
Flett PJ et al J Pediatr Child Health 1999;35:71-77  
Koman LA et al J Pediatr Orthop 1994;14:299-303

Botulinum toxin type A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus. A randomised prospective trial.  
Botulinum toxin type A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum -A toxin : report of preliminary, randomised double-blind trial.

#### 5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載

教科書（雑誌）名、ページ、版発行年など	記載内容のサマリー
Pediatric Neurology P319-320 3rd ed 1999	文献を引用し、その有用性を述べている
Textbook of Child Neurology P360 5th ed 1995	文献を引用し、その有用性を述べている

#### 5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)

対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、	記載内容のサマリー

発行年など	ボツリヌス毒素の筋注後には血中では検出できないと考えられている	
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Baker R et al. Dev Med Child Neurol 2002;44:666-675	ボツリヌス毒素(Dysport)を 10, 20, 30 U/kg とプラセボによるランダム化二重盲検プラセボ対照用量設定試験を痙性両麻痺の125例を行い、治療群において4週後に対照群と比較して有意に下肢の運動機能改善を認めた。安全性に問題を認めなかった。	
Koman LA et al. J Pediatr orthop 2000;20:108-115	114例の痙性麻痺による尖足変形に対してボツリヌス毒素の効果をランダム化二重盲検プラセボ対照試験として行った。約70%の症例で有効性を認めた。	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Koman LA et al. Pediatrics 2001;108:1062-1071	脳性麻痺による尖足変形に対するボツリヌス毒素の反復注射の長期効果と安全性を、前方視的多施設共同オープン試験で検討した。155例の小児で1年間の試験が終了し、46%で機能改善を認めた。1-11%で下肢の知覚異常、攣縮、筋力低下、筋萎縮などの副作用を認めたが、重度の副作用は認めなかった。	
Reddihough DS et al. Dev Med Child Neurol 2002;44: 820-827	痙性麻痺による下肢機能障害を対象に理学療法にボツリヌス毒素を加えた治療の有効性を理学療法を対象とした、クロスオーバー方式のランダム化比較試験によって検討した。3から6ヶ月後に客観的な運動機能評価と家族の満足度において有意に改善を認めた。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	脳性麻痺に適応のある筋弛緩薬(「小児等に対する安全性は確立していない」とされる薬剤のみだが)によって対処の困難な痙性に対して、補装具や整形外科、神経外科治療も試みられている。より負担の少ない、幅広い重症度の症候に対して使用できる薬剤が求められている。	
開発が行われなかつた理由	適応症の厳格な制限	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	既に諸外国で承認を得ているので、ブリッジングを前提にした治験が期待できる。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
アラガン社	東京女子医大小児科大澤教授	脳性麻痺に対する臨床研究の可能性を打診