

要約表 (様式)

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 ※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。	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 ヲ所に投与する。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 ヲ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

	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

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	

●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。

②斜視【日本未承認】

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。

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。

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。

- 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。
- 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。
- 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。

II. 投与後残存する斜視又は再発時の再投与量

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 各投与時の 1 筋当たりの最大推奨用量は 25 単位である。

③痙攣性斜頸

- ・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。

④眉間の皺【日本未承認】

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。

	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至適化すること。
- ・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

	対象年齢	<u>④は2歳以上</u>
	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、 <u>④1998年、⑤2001年</u>
	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 <u>④2歳以上の小児脳性麻痺による下肢痙縮</u> <u>⑤脳卒中による上肢痙縮</u>

	用法・用量	①眼瞼痙攣 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。 ②片側顔面痙攣 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。 ③痙性斜頸 - 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 ヶ所につき 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による下肢痙縮【日本未承認】 <u>罹患腓腹筋の内・外側頭にそれぞれ 2 ヶ所投与する。</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 ヶ月ごとに 1 回を超える頻度で行わないこと。</u> ⑤脳卒中による上肢痙縮【日本未承認】 <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>
--	-------	--

	対象年齢	<u>④は2歳以上</u>
	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®、 <u>VISTABEL® (⑥のみ)</u>
	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 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

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 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。

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痙攣性斜頸

● 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	それぞれ 3 ヲ所に分割投与
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 ヲ所に分割投与	
斜角筋	25 単位	

- ・ 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 ヲ月以内に再投与はしないこと。

用法・用量	<u>④斜視【日本未承認】</u> ・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 ショー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 ショー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。 <u>⑤小児脳性麻痺による下肢痙縮【日本未承認】</u> ・投与は罹患腓腹筋の内・外側頭の計 2 ヲ所に行う。 ・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 ヲ月の間隔をおかなければならない。 <u>⑥眉間の皺【日本未承認】</u> ・0.1mL (4 単位) をそれぞれ 5 ヲ所に投与する。：左右の皺眉筋に 2 ヲ所ずつ、鼻根筋に 1 ヲ所で合計 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 ヲ月ごとより頻回であってはならない。
対象年齢	<u>⑤は 2 歳以上</u> <u>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</u>
その他	

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	

	別添2 (イ) ②の該当性 について	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。
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 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。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上	別添2 (ウ) ①の該当性 について	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。

の有用性	別添2 (ウ) ②の該当性について	本邦で脳性麻痺に適応のある経口筋弛緩薬の有効性と比し、A型ボツリヌス毒素の治療成績は、有意に優れた有効性を示している。すなわち短期に尖足姿勢は消失し、踵が床に着地した姿勢がとれるようになり、歩行も改善する。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	本邦でA型ボツリヌス毒素の治療が広範に行なわれることにより、脳性麻痺児の歩行機能は有意に改善する。すなわち短下肢装具、歩行器や車椅子の必要頻度や整形外科的手術頻度は減少する。
	評価理由 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（論文別表8）。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 1 位	

6. 参考 情報	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。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（論文別表 9 - 10）。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本小児神経学会、大澤真木子、東京女子医科大学小児科（〒162-8666 新宿区河田町 8 - 1、Tel: 03-3353-8111、Fax: 03-5379-1440、E-mail: mosawa@ped.twmu.ac.jp） （日本小児神経学会、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（〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57、Tel: 045-261-5656、Fax: 045-243-3886、E-mail: anezu@urahp.yokohama-cu.ac.jp））