

1. 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(総論)

有効成分名	ボトックス注 100 (A型ボツリヌス毒素製剤) 成分名:A型ボツリヌス毒素
必要な剤型・規格	1バイアル中にA型ボツリヌス毒素100単位*を含有する乾燥製剤。 添加剤として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mg。添加剤として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mg。 (*:1単位はマウス腹腔内投与LD50値)
予定効能・効果 (対象年齢を含む)	脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)を改善する。
医療上の必要性	<u>①適応疾患の重症度について</u> 脳性麻痺の発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず完全な予防は不可能なことから、近年でも約0.1%とほぼ横ばいである。脳性麻痺でみられる下肢痙縮は、歩行困難・歩行不能の予後を示す重篤な障害である。すなわち理学療法や既存の経口筋弛緩薬による改善は不十分で、有効な治療法がない。多くの場合車椅子での移動、あるいは歩行器や杖を利用したの介助歩行を余儀なくされる。軽症の自立歩行可能な場合でも、尖足姿勢(カカトが床に着地できず、つま先立ち状態であること)によって容易に転倒するため短下肢装具を必要とする。また加齢によって下肢関節拘縮が進行するため、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与えており、より有効な治療が切望されている。 <u>②医療上の有用性について</u> A型ボツリヌス毒素療法は、施注約2週間から下肢痙縮を有意に軽減する。それにより尖足姿勢や歩行機能も有意に改善する。長期治療予後も、年3～4回の施注を継続することによって、良好である。すなわち歩行機能の安定した改善の結果、理学療法、短下肢装具、歩行器や車椅子の必要頻度を減少させることが可能である。また下肢変形の頻度も減少する。例えば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。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(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.)。 このようにA型ボツリヌス毒素療法を歩行訓練が可能となる2歳以降の早期から開始することによって、歩行機能の改善と関節拘縮による下肢変形の予防が可能となる。現在ボツリヌス毒素療法は、欧州をはじめ豪州、アジア諸国など65カ国以上で小児脳性麻痺の下肢痙縮治療に対して適応承認され、多くの脳性麻痺児が治療を受けている。現在まで本剤以外に、このように短期間で顕著な改善を得ることができる治療薬は存在せず、我が国でも早期の適応認可が切望される。

参考情報	・歩行機能の改善によって、リハビリテーション医療費（理学療法費、車椅子作成費など）の節減のみならず、身体障害者手帳に関する福祉費や介護費の節減が見込まれる。
------	--

2. 我が国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要

有効成分名	ボトックス注 100（A 型ボツリヌス毒素製剤） 成分名：A 型ボツリヌス毒素
必要な剤型・規格	1バイアル中に A 型ボツリヌス毒素 100 単位 * を含有する乾燥製剤。 添加剤として塩化ナトリウム 0.9mg、人血清アルブミン 0.5 mg。 (*：1単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値)
効能・効果 (下線は予定効能・効果)	眼瞼けいれん、片側顔面けいれんの改善。 痙性斜頸の改善。 <u>脳性麻痺患者の下肢痙縮(2歳以上)に伴う尖足を改善する。</u>
用法・用量 (下線は予定用法・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>2歳以上の小児脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足：</u> ・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、片麻痺の場合 4 単位 /kg 体重とし、両麻痺では 6 単位 /kg 体重とし両肢に分割投与する。 ・また1回の総投与量は 200 単位を超えないこと。 ・投与間隔は 3 ヶ月ごとより頻回であってはならない。
参考情報	・予定用法・用量とその対象年齢は、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・用量と同様である。

3. 文献情報等

① 欧米4ヵ国での承認状況

承認取得国(販売名および販売企業)	英国 (BOTOX: ALLERGAN、LTD)	
剤型・規格	真空乾燥注射製剤 (100 単位 / バイアル)	
効能・効果	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の下肢痙縮に伴う尖足 ⑤ 腋窩の多汗症 ⑥ 成人脳卒中後の上肢痙縮に伴う手首や手指の痙縮	
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なに応じて投与する。	
	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 ヲ所以上 50 単位、1-2 ヲ所 25-50 単位、1-2 ヲ所 25-75 単位、1-3 ヲ所 25-100 単位、1-8 ヲ所
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 ヲ所以上に分割投与
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 ヲ所以上に分割投与 25-100 単位、2 ヲ所以上 25-75 単位、2 ヲ所以上 25-100 単位、1-8 ヲ所
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 ヲ所 両側（頸部片側ではなく投与量合計）

④ 2 歳以上の小児脳性麻痺の下肢攣縮に伴う尖足【日本未承認】

- ・罹患している腓腹筋の内側およ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。

	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 間隔で多数の部位に皮内注射する。 ⑥成人脳卒中後の上肢痙縮に伴う手首や手の痙縮【日本未承認】 ・ 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。
参考情報	承認年：①② 1994 年、③ 1997 年、④ 1998 年、⑤ 2001 年、⑥ 2002 年

承認取得国(販売名および販売企業)	独国 (BOTOX: Merz+Co.G mb H & Co.)
剤型・規格	真空乾燥注射製剤 (100 単位 / バイアル)
効能・効果	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の下肢痙縮に伴う尖足 ⑤ 成人脳卒中後の手首や手の痙縮 ⑥ 日常生活に支障を来し、従来の治療法に抵抗する、腋窩の持続性重症多汗症
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、頭板状筋およ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カ所につき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の下肢痙縮に伴う尖足【日本未承認】

- ・ 罹患腓腹筋の内・外側頭にそれぞれ2カ所投与する。
- ・ 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。
- ・ 反復投与にあたっては、3ヵ月ごとに1回を超える頻度で行わないこと。

⑤成人脳卒中後の手首や手の痙縮【日本未承認】

- ・ 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。
- ・ 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。

	⑥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 間隔で多数の部位に皮内注射する。
参考情報	承認年：①② 1993 年、③ 1996 年、④ 1998 年、⑤⑥ 2001 年

承認取得国(販売名および販売企業)	仏国 (BOTOX 100 UNITES, VISTEL (⑦のみ) : ALLERGAN)								
剤型・規格	真空乾燥注射製剤 (100 単位 / バイアル)								
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による下肢痙縮に伴う尖足 ⑥ 成人脳卒中後の上肢痙縮 ⑦ 眉間の皺 ⑧ 腋窩の多汗症								
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。 ・ 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"> <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、下眼瞼の眼輪筋外側の瞼板前部</td><td>7.5 単位を 3 ヵ所に分割投与</td></tr> <tr> <td>眉弓</td><td>5 単位を 2 ヵ所に分割投与</td></tr> <tr> <td>顔面上部</td><td>5 単位</td></tr> </tbody> </table> * 再投与量 ・ 初回投与による効果が不十分な場合(効果が 2 ヶ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 ヶ月間で 100 単位を超えないこと。 ②片側顔面痙攣	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 ヵ所に分割投与	眉弓	5 単位を 2 ヵ所に分割投与	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 ヵ所に分割投与								
眉弓	5 単位を 2 ヵ所に分割投与								
顔面上部	5 単位								

- ・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。

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 ヵ所に 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 ヵ所に分割投与	
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 ヶ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 プリズムジオプト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 プリズムジオプト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。 ⑤ 2 歳以上の小児脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足【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。 ⑥ 成人脳卒中後の上肢痙縮 ⑦ 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。 ⑧ 腋窩の多汗症 〈資料：翻訳依頼中〉
参考情報	承認年：①～④ 1993 年、⑤ 1998 年、⑥ 2002 年、⑦⑧ 2003 年

承認取得国(販売名および販売企業)	米国 (BOTOX、BOTOX COSMETIC (④のみ) : ALLEGAN,INC.)						
剤型・規格	真空乾燥注射製剤 (100 単位 / バイアル)						
効能・効果	① 12 歳以上の眼瞼痙攣 (良性本態性眼瞼痙攣および第Ⅶ神経障害を含む) ② 12 歳以上の斜視 ③ 痙攣性斜頸 ④ 眉間の皺の改善 ⑤ 原発性腋窩多汗症						
用法・用量	①眼瞼痙攣 ＊初回推奨投与量 <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> ＊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。 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。 I. 初回投与量 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。 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。 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。 C) 1 ヶ月以上の持続性の第Ⅶ神経不全麻痺： 内直筋に 1.25-2.5 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	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						

	II. 投与後残存する斜視または再発時の再投与量 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。 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。 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。 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。 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。 ③痙性斜頸 ・ 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 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。 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 間隔で多数の部位に皮内注射する。
参考情報	承認年：①② 1989 年、③ 2000 年、④ 2002 年、⑤ 2004 年

②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、2006年9月までの文献を検索した。これらの公表論文のうち、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、「A 型ボツリヌス毒素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。

4～6) は上記コクラン・レビュー以降の報告で、すべて高い有用性と安全性が示されている。

なお1、4～6) はプラセボとの比較、2～3) は短下肢装具との比較である。

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A型ボツリヌス毒素、6名にプラセボを投与した。

〈用法・用量〉 A型ボツリヌス毒素を腓腹筋に投与した。ボトックスを両下肢では2単位/kg、片麻痺では2単位/kg投与した。

〈評価方法〉 ①観察的歩行評価；改訂した Physician Rating Scale の変化。治療前と治療2、4週後を比較した。

〈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(Peto オッズ比:6.59、95%信頼区間 0.73-59.34、すなわち有意差なし)。

〈有害事象〉 両群で、1～2日間持続した、施注部位の疼痛をみた。

2) Corry IS, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: 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A型ボツリヌス毒素、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〉 A型ボツリヌス毒素を腓腹筋とヒラメ筋に投与した。8名にはボトックス(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。

② Vicon (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

④足関節の Ashworth scale による下腿痙縮の評価。

の4つ。治療前と治療2、12週後を比較した。

〈統計解析方法〉 群内での治療前後の比較は Wilcoxon signed-rank test for paired variables を用い、群間の比較は Mann-Whitney U test for unpaired を用いた。5%未満を有意差とした。

〈結果〉

①両群で尖足要素の改善(1点上昇)と合計スコアの改善(3点上昇)を有意にみた。両群間での差は認められなかった。

②尖足に関する要素が両群で有意に改善したが、両群間での差はなかった。A型ボツリヌス毒素治療群では歩行速度が0.05 m/秒早くなり、下腿補装具群では0.14 m/秒遅くなったが、有意な差ではなかった。

③両群とも5°以上有意に改善したが、両群間での差は認められなかった。

④両群とも2から1へと有意に改善したが、両群間での差は認められなかった。

〈有害事象〉

A型ボツリヌス毒素治療群では1名、下腿補装具群では6名に下腿疼痛の副作用をみた。

〈結論〉

・A型ボツリヌス毒素は少なくとも短下肢装具と同様の効果があり、副作用はより少なかった。費用はほぼ同等であるが、A型ボツリヌス毒素は普及による製造販売経費の軽減が期待できる。

3) 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.

〈対象〉 2歳から8歳の脳性麻痺児18名。8名(平均年齢3.9歳)にA型ボツリヌス毒素、10名(平均年齢3.6歳)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〉 A型ボツリヌス毒素を腓腹筋に投与した。ボトックス投与量は4～8単位/kgを用いた(一箇所の大投与量は20単位)。両下腿の治療には分割して治療した。

〈評価方法〉

- ①足関節の受動的背屈度(°)の変化。
 - ②足関節のAshworth scaleによる下腿痙縮の評価。
 - ③Gross motor function measure (GMFM) の変化。
 - ④観察的歩行評価;改訂したPhysician Rating Scale。
 - ⑤Global scoring scaleによる歩行機能の改善の評価。
- の5つ。治療前と治療2、4、6ヵ月後を比較した。

〈統計解析方法〉 群間の比較はANOVAを用いた。1%未満を有意差とした。

〈結果〉 両群とも①②③④において改善を示したが、両群間に有意な差はなかった。

ボトックス		短下肢装具	
治療前	治療2ヵ月後	治療前	治療2ヵ月後
①	5.90 (4.98) 12.00 (3.80)	8.17 (5.13)	15.00 (8.76)
②	2.69 (0.75) 1.40 (0.51)	2.55 (0.69)	1.47 (1.19)
③	40.61 (24.00) 46.63 (32.14)	42.62 (27.17)	45.36 (28.12)
④	2.20 (1.08) 2.87 (1.92)	1.87 (0.83)	2.87 (1.60)
⑤	2.25 (0.89)	1.90 (0.88)	
平均値(標準偏差値)			

〈有害事象〉 副作用は認めなかった。

〈結論〉

・A型ボツリヌス毒素は短下肢装具と同様の効果があり、副作用はなかった。短下肢装具は不便であり、A型ボツリヌス毒素療法の方が好ましい治療と考えられた

4) Ubhi BB, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch. Dis. Child 2000;83:481-487.

〈対象〉 2歳から16歳の脳性麻痺児40名。22名(平均年齢5.5歳)にA型ボツリヌス毒素、18名(平均年齢6.2歳)にプラセボを投与した。

〈用法・用量〉 A型ボツリヌス毒素(Dysport、日本未承認薬)を腓腹筋とヒラメ筋に投与した。両側では25単位/kg、片側では15単位/kgを用いた。

〈評価方法〉

- ①ビデオ歩行解析；歩行障害を0から4の5段階にスコア化し1段階以上の改善を有効とした。
 - ②GMFM (Gross Motor Function Measure) の歩行項目のスコアで6%以上の改善を有効とした。
 - ③足関節の受動的背屈角度の変化。
 - ④PCI (Physiological Cost Index、歩行速度と心拍数の変化から算出) の変化。
- の4つ。治療前と治療6週後を比較した。

〈統計解析方法〉 ①と②は χ^2 for trendとMann-Whitney test、③と④はanalysis of covarianceで行い、5%未満を有意差とした。

〈結果〉

- ①有効例は治療群で10名(48%)、プラセボ群で3名(17%)であり、有意な改善($p=0.02$)を見た。
- ②有効例は治療群で37%、プラセボ群で7%であり、有意な改善($p=0.04$)を見た。
- ③と④有意な差を認めなかった。

〈有害事象〉 治療群の6名に施注部位の痛み、2名に施注後2週間転倒しやすくなったことをみた。また1名に喘鳴、1名にてんかん発作(元々起こしやすいと考えられていた症例)をみた。これらはすべてself limitingであった。

〈結論〉

- ・従来の理学療法に加え、A型ボツリヌス毒素を筋注することで、脳性麻痺児の痙縮の軽減と運動機能のさらなる改善が示された。
- ・A型ボツリヌス毒素は安全かつ容易に投与できる外来処置法の一つであり、従来の手術療法の代替となるものである。

5) 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A型ボツリヌス毒素、58名にプラセボを投与した。

〈用法・用量〉 A型ボツリヌス毒素(ボトックス)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〉

- ①観察的歩行評価；Physician Rating Scaleで2点以上の上昇をみれば、“有効”と判断。
 - ②足関節の受動的可動域の変化。
 - ③足関節の随意的背屈度の変化。
- の3つ。治療前と治療2、4、8、12週後を比較した。

〈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治療群では 12 週目で 4° 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。

〈有害事象〉 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あるいは中等度 (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、治験を中断した症例はなかった。

〈結論〉

- ・ A 型ボツリヌス毒素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。

6) 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.

〈対象〉 2.4 歳から 12.5 歳の脳性麻痺児 19 名。10 名に A 型ボツリヌス毒素、9 名にプラセボを投与した。

〈用法・用量〉 A 型ボツリヌス毒素 (ボトックス) を腓腹筋に投与した。投与量は 4 単位 /kg (両側では 2 単位 /kg ずつ) を用いた。

〈評価方法〉

①ビデオ歩行解析; 歩行中の動的足関節背屈度が 3° 以上改善した時、“有効” とした。

②足関節の受動的背屈角度の変化。

の 2 つ。治療前と治療 8 週後を比較した。

〈統計解析方法〉 Fisher' s exact test で、改善例と不変例の差を検定した。5%未満を有意差とした。

〈結果〉

①治療群で 7 名 (70%)、プラセボ群で 1 名 (11%) 改善を示し、有意な改善 ($p = 0.02$) を見た。

②有意な差を認めなかった。

〈有害事象〉 施注による合併症はなかった。

〈結論〉

- ・ A 型ボツリヌス毒素は脳性麻痺児の歩行機能を短期間改善し、その安全性と有効性が認められた。

[脳性麻痺小児における下肢痙縮に関するオープンラベル試験]

Cosgrove らは 26 症例、Boyd らは 197 症例、Koman らは 9 施設での 207 症例に関して、A 型ボツリヌス毒素療法による歩行機能、痙縮、関節可動域の変化を評価し、いずれも有意な改善を報告している。

1) Cosgrove AP et al. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-396.

2) 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.

3) 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.

③ peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況とそれぞれのエビデンス評価

上記 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) にアクセスし、botulinum toxin、cerebral palsy のキーワードを掛け合わせ検索した。これらの公表論文のうち、メタ・アナリシスの報告、長期治療予後、安全性に関する報告、総説を引用した。

[メタ・アナリシスの報告]

- 1) Cardoso ES, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol* 2006; 34:106-109.

この論文では、A 型ボツリヌス毒素療法が脳性麻痺による痙縮に対して適切な治療なのかどうかを、メタ解析を用いて評価した。発表された無作為化二重盲検臨床試験のデータをレビューした。結果は、プラセボと比較して、A 型ボツリヌス毒素療法の統計的な有用性が示された。評価には、医師評価尺度 (Physician Rating Scale) とビデオ歩行解析が用いられた (Peto オッズ比: 3.49、95%信頼区間 1.5-8.12)。副作用は、A 型ボツリヌス毒素を使用した後でより多く見られたが、それらは軽度で Self-limited なものであった。

- 2) Naumann M et al. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990.

2003 年までの、様々な疾患に対する A 型ボツリヌス毒素療法に関する、無作為化二重盲検臨床試験の報告を副作用について検証した。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、それらの内容は軽度から中等度の一時的かつ局所的、また作用機序に関連したものであったことや全身的な副作用の事例はなかったことなどが報告された。

[長期治療予後の報告]

- 3) Linder M, et al. Medium-term functional benefits in the children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow up using gross motor function measure. *Eur. J. Neurol* 2001; 8:120-126.

25 名のオープン前向き試験で、脳性麻痺の下肢痙縮における A 型ボツリヌス療法の 1 年後の治療成績を評価した。治療前と比べて、関節の動きの有意な改善と痙縮の有意な減少 ($p < 0.01$) が認められた。また全体的な運動機能 (GMFM: Gross Motor Function Measure) に有意な改善 (平均 6%: $p < 0.001$) が認められた。副作用は認められなかった。

- 4) 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. Am., 88 (1) :161-170, 2006.

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。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。

[総説]

- 5) 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.

脳性麻痺治療の治療を行う主な欧州の17センターにおける758症例の1594治療における検証。A型ボツリヌス毒素療法の有効性、重篤な副作用はみられず安全性の高いことが後方視的に報告されている。

- 6) Gaebler-Spira D, Revivo G. The use of botulinum toxin in pediatric disorders. Phys Med Rehabil Clin N Am 2003; 14: 703-725.

ボツリヌス毒素療法の脳性麻痺児に対する臨床的有用性は過去10年の高く評価される研究によって広く知られるようになった。特に部分的な痙縮やジストニアに使用されるべきである。小児では特に整形外科的予後の面から、成人よりも重視される。

- 7) Tilton AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. J Child Neurol 2003; 18: S50-66.

ボツリヌス毒素療法は、他の神経筋ブロック剤と比し手技的に簡便であり、また3ヶ月間の安定した効果が得られる。抗体産生によって無効になる可能性はあるが、重篤な副作用はほとんどみられない。数多くの文献が、脳性麻痺児の下肢痙縮やジストニアの改善における有用性を示しており、また上肢機能においてもその有用性が期待される。

- 8) Koman LA, Smith BP, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children. Guidelines for the use of botulinum A toxin. Pediatr Drugs 2003; 5: 11-23.

ボツリヌス毒素は脳性麻痺児の痙縮の改善に有用であり、下肢の尖足や股関節変形、頸部、上肢の姿勢や機能を改善させる。また痙縮の痛みを軽減させ QOL を向上させる。

④ 教科書等への標準的治療としての記載状況とそれぞれのエビデンス評価

- 1) "Nelson Textbook of Pediatrics 17th " 2004, Saunders

Chapter 591.1 Cerebral Palsy

世界的な小児科の教科書の中で、脳性麻痺の章に「ボツリヌス毒素療法は痙縮の管理に有用である。」と簡潔に紹介されている。

以下の2-5) はボツリヌス療法を紹介した原著本である。欧米、豪州、アジア諸国など65カ国以上で、ボツリヌス療法は小児脳性麻痺の下肢痙縮に対し適応認可されており、これら4冊は各国において広く参照されている。

- 2) "Botulinum Toxin Type A in the Management of Cerebral Palsy"

L. Andrew Koman, et al., 2002. Wake Forest University Press, North Carolina

- 3) "Treatment of Cerebral Palsy with Botulinum Toxin Principles, Clinical Practice, Atlas" S. Berweck, F. Heinen. 2003. Child & Brain Press, Berlin

- 4) Spasticity in children. Chapter 11 Handbook of botulinum toxin treatment, Moore P and Naumann M. Blackwell; Malden MA 2003; 272-305.

- 5) Russman BS et al. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. . Mayer NH, Simpson DM (eds) . Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. WE MOVE 2002; 134-42.

以下の6, 7) において、ボツリヌス毒素療法は下肢痙縮を軽減させる治療として、海外で広く行われていることが紹介されている。

- 6) 小児のリハビリテーション 病態とライフステージへの対応、痙性のブロック療法
大澤美貴雄。リハビリテーションMOOK8号193-204. 2004年
- 7) 小児整形外科 神経・筋疾患 脳性麻痺
柴田徹。 NEW MOOK整形外科15号217-225. 2004年

⑤ 学会または組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況とそれぞれのエビデンス評価

W. Carl Cooley, MD and Committee on Children with Disabilities. Providing a Primary Care Medical Home for Children and Youth With Cerebral Palsy. PEDIATRICS 2004; 114: 1106-1113.

American Academy of Pediatrics が発行した脳性麻痺小児および青年に対する初期治療の指針に関する報告。痙縮が局所的な場合、局所神経ブロックやボツリヌス毒素投与などの治療が考慮される。

4. 国内での使用実態

〈小児の治療に関する公表論文等について〉

文献検索システム JMEDPlus において、ボツリヌス毒素と脳性麻痺というキーワードで検索を行い、2006年11月までに報告された小児期の使用状況と治療成績を示す原著論文、学会発表を以下に挙げた。無作為化比較試験はなく、1施設での症例報告あるいはオープン前向き試験の報告であった。主には脳性麻痺に伴う痙性斜頸の治療報告であるが、A型ボツリヌス毒素は有効性を示し、かつ重篤な副作用を認めなかったことが報告されている。また下肢痙縮の治療に関しては2006年根津敦夫らの報告によると、11例に対して、海外で適応承認されている用法・用量に準じて腓腹筋の痙縮の治療を行ったところ、海外から報告された成績と同様に、有効性（Ashworth 痙縮スコアで、治療前 4.0 ± 0.6 、治療後 2.2 ± 0.8 と改善し、 $p < 0.001$ の有意な差を認めた）を認めた。

- 1) 田中信幸、ボツリヌス治療により痙性斜頸、側彎が改善した先天性水頭症の1例。医学と薬学 2004; 51: 619-621.
- 2) 高橋右彦ほか、脳性麻痺に伴う痙性斜頸に対するボトックス治療とQOLについて。リハビリテーション医学 2004; 41: S207.
- 3) 朝貝芳美ほか、脳性麻痺の筋緊張に対するボツリヌス毒素治療の検討。リハビリテーション医学 2004; 41: S304.
- 4) 朝貝芳美ほか、重症脳性麻痺児痙性斜頸に対するボツリヌス毒素治療の小経験。日本整形外科学会雑誌 2004; 13: 253.
- 5) 久保温子ほか、喉頭全摘出した重度脳性麻痺児に対するボツリヌス毒素治療報告。理学療法学 2005; 32: 134.
- 6) 根津敦夫ほか、脳性麻痺のA型ボツリヌス毒素治療における問題点。脳と発達 2005; 37: S176.

- 7) 劉斯允ほか、ボツリヌス毒素製剤による脳性麻痺患者の治療経験。リハビリテーション医学2005；42：S297.
- 8) 高橋秀寿、Gross Motor Function Measure を用いた小児リハビリテーション治療の検討。リハビリテーション医学2005；42：475-488.
- 9) 荒木克仁。実地臨床におけるボツリヌス療法の実際。日本重症心身障害学会誌2005；30：166.
- 10) 橋本千恵子ほか、書字、描画活動を得意とする脳性麻痺児にボツリヌス毒素療法を施行して。日本重症心身障害学会誌2005；30：178.
- 11) 小森谷聡子ほか、学童期の重症心身障害児に対するボツリヌス毒素治療と理学療法、1年間の治療経過報告。日本重症心身障害学会誌2005；30：179.
- 12) 和泉美奈ほか、脳性麻痺児・者に対するボツリヌス毒素療法の急性期副作用についての検討、クリニカルパスの作成に向けて。日本重症心身障害学会誌2005；30：238.
- 13) 島袋智志ほか、脳性麻痺児に対するボツリヌス療法の試み。日本小児科学会雑誌2005；109：1494.
- 14) 佐浦隆一ほか、脳性麻痺児に対するボツリヌス菌A型毒素治療の小経験。リハビリテーション医学2005；42：796.
- 15) 劉斯允ほか、ボツリヌス毒素製剤による脳性麻痺患者の治療経験。日本小児整形外科学会雑誌2005；14：287.
- 16) 川口千晴ほか、痙性斜頸を伴う痙直型四肢麻痺児に対するボツリヌス療法の効果。日本周産期・新生児医学会雑誌2005；41：396.
- 17) 足立昌夫ほか、重症心身障害児者の痙性斜頸および過緊張に対するボツリヌスA型毒素の効果。日本重症心身障害学会誌2005；30：178.
- 18) 井合瑞江ほか、重症心身障害児者に対するA型ボツリヌス毒素治療経験。日本重症心身障害学会誌2005；30：177.
- 19) 荒木克仁、実地臨床におけるボツリヌス療法の実際。日本重症心身障害学会誌2005；30：166.
- 20) 西條晴美ほか、重症心身障害児（者）にみられる気管支狭窄・軟化に対する治療法の検討 ボツリヌストキシンの使用経験について。脳と発達2005；37：S237.
- 21) 高橋右彦ほか、脳性麻痺の痙性斜頸に対するA型ボツリヌス毒素注射、治療成績とQOLについて。日本小児整形外科学会誌2006；15：45-49.
- 22) 志村司ほか、脳性麻痺に対するボツリヌス毒素治療の経験。日本整形外科学会誌2006；80：S323.
- 23) 高橋保彦ほか、痙性麻痺にともなう諸症状に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の治療効果について。日本小児科学会雑誌2006；110：721.
- 24) 窪田秀明ほか、脳性麻痺患者に対するボツリヌス毒素Aを用いた治療。日本整形外科学会雑誌2006；80：21-25.
- 25) 根津敦夫ほか、小児の痙性歩行に対するA型ボツリヌス毒素療法。脳と発達2006；38：S190.
- 26) 足立昌夫ほか、重症心身障害児（者）の痙性斜頸・過緊張に対するボツリヌスA型毒素療法の初期効果。脳と発達2006；38：425-430.

〈グラクソ・スミスクライン社のボトックス市販後調査結果の概要〉

本剤については、発売開始時（1997年4月）から使用症例全例を対象とした市販後調査（使用成績調査）を実施しており、2005年12月までに収集されたデータの集計を行ない、2006年6月にその結果が公表された。

1. 副作用発現率 (表1)

表1 副作用発現症例率

適応疾患	安全性解析対象症例	副作用発現症例	副作用発現率
眼瞼痙攣	6,149 例	634 例	10.31%
片側顔面痙攣	8,354 例	641 例	7.67%
痙性斜頸	1,923 例	113 例	5.88%

2. 副作用発現状況

眼瞼痙攣では眼障害 (兎眼・眼瞼下垂・流涙増加) が 475 例 686 件と最も多かった。片側顔面痙攣も同様に眼障害が 461 例 629 件と最も多かった。痙性斜頸では嚥下障害が 57 件と最も多かった。これらは、本剤の主作用の過剰な発現が原因と考えられ、減量によって再発を予防できると考えられた。

3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の累積は 70 例 91 件であり、91 件中 71 件は本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象発現率は 0.43% (70 / 16,426 例) で、主な事象は感染症 5 例、肺癌 3 例、脳梗塞 6 例、眼障害 5 例、心臓障害 6 例、ショック 1 例、肝障害 5 例、呼吸障害 6 例、死亡・突然死 3 例であった。

4. 小児における副作用発現率

小児における副作用発現率は 25.0% (3 例 / 12 例) であり、成人に比べ高かったが、小児の収集例数は少ないため要因は不明であった。副作用の内容は、「嚥下障害」、「ジスキネジー」、「外傷性仮死」、「低酸素脳症」の 3 例 4 件であった。

- ・「嚥下障害」は約 15 ヶ月後に自然回復した。
- ・「ジスキネジー」は、家族性遺伝性ジストニアの症例で発現した。潜在的に全身性ジストニアの素因を持つ症例では、本剤による局所的改善が、全身の不随意運動を増悪させる可能性があった。
- ・「外傷性仮死」と「低酸素脳症」は、脳性麻痺の 3 歳患児に、本剤 3 回目の投与において 11 日後に発現した。誤嚥から「外傷性仮死」「低酸素脳症」を認めた。担当医は、「今回の窒息に関して本剤との直接的な因果関係はないと思われる」と言及した。

5. 有効性 (表2) 注) 有効性の評価は観察期間終了時に「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」、「判定不能」の 6 段階中、「著明改善」、「改善」と判定された症例を有効例とした。

表2 有効率

適応疾患	有効性解析対象症例	改善以上症例	有効率
眼瞼痙攣	4,896 例	4,067 例	83.07%
片側顔面痙攣	6,227 例	6,227 例	92.62%
痙性斜頸	1,645 例	851 例	51.73%

5. 有効性の総合評価

本剤は1回の施注によって、約2週間後から早期に効果が発現し下肢痙縮を約3ヶ月間安定して軽減することができる。それによって尖足姿勢と歩行機能の有意な改善を得られる。また年4回の施注を行えば長期的予後を改善できる。すなわち歩行機能の改善が維持され、また関節拘縮による下肢変形を予防することが可能となる。

本剤による小児脳性麻痺の下肢痙縮に対する治療は、欧米では1990年代前半から試みられており、上記(3. 文献情報等、12～16ページ)した複数の無作為化比較試験では、高い有用性と安全性が報告されている。1998年以降は英国、フランス、ドイツはじめ欧州・豪州・アジアの65カ国以上で2歳以上の下肢痙縮に対して適応承認されている。特に米国(適応未承認ではあるが)、欧州主要国、豪州においては、多数の脳性麻痺児が本剤の治療を受けており、主要な治療施設では年間500回以上の施注が行われている。2000年以降は中長期的に本剤が有効である治療成績の報告もなされ、近年出版された教科書および総説にもその有用性が記述されている。一方我が国では現在その適応がなく、またA型ボツリヌス毒素療法に相当する有効な代用薬も存在しないため、脳性麻痺児の下肢痙縮における医療レベルは低く据え置かれたままである。

よって本剤は、我が国においても、2歳以上の脳性麻痺児にみられる下肢痙縮に対して早急に追加適応承認されることが切望される。学童からの治療では、すでに下肢の変形・拘縮が出現し手遅れとなってしまう。またそ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ージメントには、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。

6. 安全性の総合評価

文献または公表されている医薬品安全情報に記載されているA型ボツリヌス毒素の副作用・有害事象は、下記の3種類に大別される。

1. 施注に伴う局所的な軽度の副作用；一時的な注射部位の疼痛、腫脹、出血斑、熱感などを5%未満に認める。
2. 過量投与による過剰な薬理作用による副作用；過量投与によって注射部位近傍への拡散による過剰な脱力が見られるが、これらの副作用は通常約3ヶ月以内に自然軽快・消失する。例えば顔面筋や頸部筋の治療では、閉眼不全や眼瞼下垂、また嚥下障害や合併する誤嚥性肺炎、声質の変化、頸部筋脱力などが5%未満にみられる。同様に下肢痙縮治療においては、下腿筋の過剰な脱力による歩行機能の悪化をみることがある。下肢の治療によって嚥下障害などの頭頸部筋に関する遠隔的な副作用は通常予想されない。
3. 全身的副作用またはすべての有害事象；
 - 3-1. 倦怠感、発熱、頭痛・頭重、食欲不振、発疹・掻痒感を5%未満みる。
 - 3-2. アナフィラキシー様症状を起こす可能性は否定できない(アラガン社の集計では1990年1月から2006年6月までに世界中で2例にみられた)。
 - 3-3. 突然死を起こす可能性は否定できない(痙性斜頸の国内臨床試験中に1例の報告があり、本剤との因果関係が完全には否定しきれなかった)。
 - 3-4. 熱性けいれん、けいれん、意識障害を起こす可能性は否定できない(アラガン社の集計では1990年1月から2006年6月までに世界中で35例にみられたが、患者要因等との関連が疑われる症例が多く、本剤との関連性は明らかではなかった)。
 - 3-5. A型ボツリヌス毒素に対する抗体が産生され、治療が無効化する可能性がある。

3-6. 通常量筋注されたA型ボツリヌス毒素は速やかに近傍の神経終末に吸収されるため、遠隔的あるいは全身的に筋弛緩作用を発現する可能性は理論上予想されないが、海外では遠隔的な呼吸筋に対する影響が疑われた呼吸困難の例が報告されている。

3-7. 本剤は製造工程の初期段階で、培地成分中に米国産ウシ由来成分を用いている。しかしながら米国農務省による欧州連合基準の検疫済のウシを用いており、現在まで伝達性海綿状脳症が本剤によってヒトに伝播した報告はなく、危険性は極めて低いと評価できる。ただし感染の理論的危険性は完全には否定し得ない。

〈安全性の総合評価〉 用法・用量を厳守することによって、重大な副作用・有害事象が発生する可能性は極めて低いものと考えられる。また成人と比して、小児で有害事象が多く発現する可能性は国内外で確認されず、小児への適応は制限される必要はないと考えられる。ただし本剤についての講習を受け、本剤の施注手技かつ失活・廃棄に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じることが重要である。

7. 用法・用量の妥当性

本剤は国内での使用症例の全例を事前登録制とし、適応外使用を制限しているため、下肢痙縮に対する国内経験はほとんどないが、上記の小児 11 例に対する国内使用経験（4. 国内での使用実態、根津敦夫ほか、脳と発達 2006;38:S190.）では、海外主要先進国と同様の用法・用量で明らかな有効性を認めている。

本剤は筋注後ただちに局所筋肉内の末梢神経終末に取り込まれるため、肝臓・腎臓が関与する薬物代謝の人種差に関する影響を受けない。実際、各適応疾患における用法・用量は海外諸国で共通している。またすでに国内で適応されている他疾患においては、本剤を海外諸国と同様の用法・用量で使用することによって、海外諸国と同様の有効性が認められている。

以上の理由から小児下肢痙縮に対しても、国内における本剤の用法・用量は、すでに有用性が確認されている海外主要先進国のものに基づいて決定されることが重要である。たとえば英国では推奨総投与量は4単位/kg（両下肢に同時投与する場合は分割すること）とされているが、仏国と独国では両下肢に同時投与する場合は6単位/kgとされている。ただし英国では1回の上限量は記述されていないが、仏国と独国では上限量は200単位を超えないこととしている。欧米からの臨床経験によると、1回に6単位/kgかつ上限量を200単位とすれば安全性は維持できるので、この用量が妥当と考えられる。また適応年齢を歩行訓練が本格的に開始される2歳以上とすることは、歩行機能の改善とともに下肢拘縮・変形などの合併に対する予防効果上重要であり、妥当であると考えられる。

8. 追加国内使用実態調査の必要性

脳性麻痺の小児に対するA型ボツリヌス毒素療法は、上記（4. 国内の使用実態）のように、我が国でも2004年から積極的に用いられ始め、日常的な使用状況を示す報告も多数なされている。ただしこれらの報告は、痙性斜頸の治療に関するものがほとんどである。

安全性については、国内外の文献あるいは販売元グラクソ・スミスクライン社から公表されている国内使用成績調査において、本剤が誘因となった重篤な有害事象の頻度は極めて低く、比較的 안전한治療薬であることが認められている。

本剤は国内での使用症例の全例を事前登録制とし、適応外使用を制限しているため、下肢痙縮に対する国内経験はほとんどなく、その有効性に関する使用実態を調査することは不可能である。しかしながら本剤の有効性については、すでに適応された疾患において、海外諸国とほぼ共通した用法・用量から同様の効果が示されており、そ

の効果に人種差を認めない。したがって下肢痙縮に対しても、本剤を海外諸国と同様の用法・用量で使用することによって、同様の効果が得られるものと推定される。

以上、現在までの国外における脳性麻痺小児の下肢痙縮例に関する重大な副作用の発現率が極めて低いこと、国内小児例において下肢痙縮に関する実態調査が不可能であること、下肢痙縮に対しても海外と同様の用法・用量で同等の有効性が得られると推定されることなどから、追加国内使用実態調査の必要性は認められないと考えられる。しかしながら適応承認後は使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、有効性の再審査とすべての有害事象を把握する適切な措置を講じることが重要である。

9. その他

小児の脳性麻痺による痙縮に対する本剤の有効性は、大腿内転筋、大腿屈筋群、上肢筋に対しても、近年の海外からの複数の無作為化二重盲検試験で示されており、主要先進国においてはすでに実際の治療に多く使用されている実態が認められる。よって今後、それらの適応拡大についても検討されるべきであると考えられる。