

審査報告書

令和6年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名] A 型ボツリヌス毒素
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号) に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における上肢痙縮及び下肢痙縮に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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、~~重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

(取消線部削除)

[用法及び用量]

【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 眼当あたり眼輪筋 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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただ

し、投与間隔は8週以上とすること。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あらわれた場合には、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。

【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、投与間隔は8週以上とすること。

※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、広頸筋、オトガイ筋等

【痙性斜頸】

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、投与間隔は8週以上とすること。

※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、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮】

成人

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400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最大400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、投与間隔は12週以上とすること。

小児

通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋^{*}に合計3～6単位/kgを分割して筋肉内注射する。1回あたりの投与量は6単位/kgと200単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は12週以上とすること。

※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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】

成人

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最大 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、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋^{*}に合計 4~8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は 12 週以上とすること。

※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 ヶ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、投与間隔は 12 週以上とすること。~~

【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 ヶ所）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、投与間隔は 16 週以上とすること。

【斜視】

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25~2.5 単位
- (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25~2.5 単位
- (3) 20~50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5~5.0 単位
- (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25~2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。

・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

審査報告(1)

令和6年4月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名] A 型ボツリヌス毒素
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

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~~、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

(取消線部削除)

[申請時の用法・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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。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 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【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、投与間隔は 8 週以上とすること。

※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、広頸筋、オトガイ筋等

【痙性斜頸】

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、投与間隔は 8 週以上とすること。

※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、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮】

成人

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 400 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最大 400 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、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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】

成人

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最大 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、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 4～8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は 12 週以上とすること。

※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カ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、投与間隔は12週以上とすること。~~

【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カ所）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、投与間隔は16週以上とすること。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
- (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
- (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

A型ボツリヌス毒素は、末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示すものであり、本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする注射剤である。本邦では、本剤は、アラガン株式会社により開発され、1996年10月に「眼瞼痙攣」を効能・効果として承認されて以降、2009年2月に「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」、2010年10月に「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」等の効能・効果で承認されている。なお、本剤は、2005年12月に申請者であるグラクソ・スミスクライン株式会社に承継された。また、海外では、本剤は、2024年1月現在、欧米を含む100以上の国又は地域で承認されており、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する小児の効能・効果及び用法・用量については、2008年5月にオーストラリアで承認されて以降、上肢痙縮については欧米を含む20カ国以上で、下肢痙縮については欧米を含む60カ国以上の国又は地域で承認されている。

脳性麻痺を含めた小児における不可逆的な中枢神経障害の原因としては、乳幼児突然死症候群等に伴う低酸素性脳障害、脳外傷、急性脳症、原因療法のない遺伝性脳変性疾患等が挙げられる。いずれの原因によっても中枢神経障害に起因した運動障害は、痙縮を伴うことが多い。痙縮は、腱反射亢進を伴った筋伸張反射の速度依存的亢進を特徴とする筋緊張亢進である。痙縮によって覚醒時に持続的な筋収縮が生じると、様々な異常肢位が出現し、長期的には骨格の変形・拘縮の要因となる。

小児の痙縮に対する治療では、経口筋弛緩剤による薬物治療、ボツリヌス毒素治療、バクロフェン髄注投与法、手術に加え、理学療法、作業療法及び装具療法等のリハビリテーション等の治療が一般的に行われている（小児痙縮・ジストニア診療ガイドライン2023, 診断と治療社; 2024）。

申請者は、海外の承認状況、海外臨床試験成績、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに国内の実態等を検討した結果、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号・医薬審第104号）に基づき、小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の有効性及び安全性はいずれも医学薬学上公知であると判断し、今般、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する小児用量の追加等の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料として、海外の承認状況、海外臨床試験成績、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに国内の実態に関する資料が提出された。

7.1 海外における承認状況

欧米等における小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に係る本剤の効能・効果及び用法・用量（投与量）は表1のとおりである。

表1 欧米等における小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に係る本剤の効能・効果及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量（投与量に関する情報）
米国	2歳以上の痙縮	<p>全般 針筋電図や電気刺激、超音波等の検査による関与筋の同定が推奨される。両下肢又は上下肢に対する同時投与では、3カ月間の累積投与量として合計10単位/kg又は合計340単位のいずれか低い方を上限とすること。さらに、成人痙縮の用法及び用量に関連する全般的な注意は、小児の痙縮患者にも適用される。</p> <p>小児の上肢痙縮 小児の上肢痙縮に対する治療では、3～6単位/kgを罹患筋に分割して投与することが推奨される。上肢における1回投与量は、合計6単位/kg又は合計200単位のいずれか低い方を上限とすること。</p> <p>小児の下肢痙縮 小児の下肢痙縮に対する治療では、4～8単位/kgを罹患筋に分割して投与することが推奨される。下肢における1回投与量は、合計8単位/kg又は合計300単位のいずれか低い方を上限とすること。</p>
英国	<p>限局性痙縮の対症治療： ・2歳以上の小児脳性麻痺患者における肘関節、手関節及び手指関節に対するリハビリテーションの補助療法 ・2歳以上の歩行可能な小児脳性麻痺患者における足関節及び足趾関節に対するリハビリテーションの補助療法</p>	<p>小児患者における限局性の上肢痙縮 推奨投与量： 小児の上肢痙縮に対する治療では、3～6単位/kgを罹患筋に分割して投与することが推奨される。 最大投与量： 上肢における1回投与量は、合計6単位/kg又は合計200単位のいずれか低い方を上限とすること。前回投与の臨床効果が減弱したときには、担当医師が再投与することが適切と判断し、かつ前回投与から12週以上が経過している場合に再投与を検討すること。 上下肢に対する同時投与では、12週間の累積投与量として合計10単位/kg又は合計340単位のいずれか低い方を上限とすること。 追加情報： 本剤による治療は、標準的治療とされる一般的なリハビリテーション施行を代替するものではない。臨床的改善は一般に投与後2週間以内にみられる。再投与は、前回投与の臨床効果が減弱してから行うこと。ただし、投与頻度は12週間に1回までとする。</p> <p>小児患者における限局性の下肢痙縮 推奨投与量： 小児の下肢痙縮に対する治療では、4～8単位/kgを罹患筋に分割して投与することが推奨される。 最大投与量： 下肢における1回投与量は、合計8単位/kg又は合計300単位のいずれか低い方を上限とすること。前回投与の臨床効果が減弱したときには、担当医師が再投与することが適切と判断し、かつ前回投与から12週以上が経過している場合に再投与を検討すること。両下肢又は上下肢に対する同時投与では、12週間の累積投与量として合計10単位/kg又は合計340単位のいずれか低い方を上限とすること。 追加情報： 本剤による治療は、標準的治療とされる一般的なリハビリテーション施行を代替するものではない。臨床的改善は一般に投与後2週間以内にみられる。再投与は、前回投与の臨床効果が減弱してから行うこと。ただし、投与頻度は12週間に1回までとする。</p>

独 国	2 歳以上の歩行可能な小児脳性麻痺患者における足関節及び足趾関節の限局性痙縮に対するリハビリテーションの補助療法	<p>小児患者における限局性の下肢痙縮</p> <p>推奨投与量： 小児の下肢痙縮に対する治療では、4～8 単位/kg を罹患筋に分割して投与することが推奨される。</p> <p>最大投与量： 下肢における 1 回投与量は、合計 8 単位/kg 又は合計 300 単位のいずれか低い方を上限とすること。前回投与の臨床効果が減弱したときには、担当医師が再投与することが適切と判断し、かつ前回投与から 12 週以上が経過している場合に再投与を検討すること。両下肢に対する同時投与では、12 週間の累積投与量として合計 10 単位/kg 又は合計 340 単位のいずれか低い方を上限とすること。</p> <p>追加情報： 本剤による治療は、標準的治療とされる一般的なリハビリテーション施行を代替するものではない。臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内にみられる。再投与は、前回投与の臨床効果が減弱してから行うこと。ただし、投与の頻度は 3 カ月に 1 回までとする。</p>
仏 国	2 歳以上の小児における上下肢痙縮（筋過緊張）の限局性対症治療	<p>投与量及び投与方法 生理食塩液で調製（溶解）した本剤は、目標とする筋肉に達するため、適切な長さの 27 又は 30 ゲージの無菌注射針を使用して注射する。 筋肉の同定には、筋電図又は電気刺激が含まれる。 実際の投与量と注射部位数は、関与する筋肉の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所筋力の低下の有無、及び前回投与への患者の反応に基づき、患者の必要性に応じて調整する必要がある。臨床試験では、上肢の筋肉 1 回あたりの投与量は 0.5～2.0 単位/kg、下肢は 2.0～4.0 単位/kg であった。 治療を開始するときは、下記の推奨される初回投与量を超えないこと。 尖足変形の治療では、腓腹筋内側頭・外側頭にそれぞれ 2 回の注射が行われる。 片麻痺では、推奨される初回投与量は 4 単位/kg で、影響を受ける肢に注射される。 両麻痺では、推奨される初回投与量は 6 単位/kg で、両肢に分割して投与される。 上記の推奨される初回投与量は、特に以下の小児には厳格に適用する必要がある： ・既存の嚥下又は呼吸器系障害に関連する合併症を有する者 ・治療する筋肉が未発達の者 ・複数の部位に注射が必要な者 ・全身麻酔下での注射が必要な者</p> <p>投与量を選択する際には、遠隔部位に対する作用の拡散等の有害事象の発現リスクを減じるため、すべてのケースで個々のリスクベネフィットを考慮する必要がある。前回投与に対する反応に基づき、非常に慎重に推奨された最大投与量まで増量できる。有害事象が発生した場合、投与量と治療計画を再評価する必要がある。 臨床的改善は一般に投与後 2 週間以内に認められる。投与は臨床効果の持続期間に応じて繰り返す必要がある。 投与間隔は、3 カ月ごと以上とし、頻繁に行うべきではない。投与量の調整により、2 回の投与の間に少なくとも 6 カ月の間隔を空けることもできる。</p>
加 国	限局的な痙縮 2 歳以上の小児における上肢及び/又は下肢痙縮の限局性対症療法	<p>小児の限局的な痙縮</p> <p>上肢 適切な長径の滅菌針が推奨される。針の長さは、筋肉の位置と深さに基づいて決定する必要がある。針筋電図や電気刺激、超音波等の検査による関与筋の同定が推奨される。 小児の上肢痙縮に対する治療では、3～6 単位/kg を罹患筋に分割して投与することが推奨される。 上肢における 1 回投与量は、合計 6 単位/kg 又は合計 200 単位のいずれか低い方を上限とすること。前回投与の臨床効果が減弱したときには、担当医師が再投与することが適切と判断し、かつ前回投与から 12 週以上が経過している場合に再投与を検討すること。上下肢の同時投与あるいはその他の任意の箇所での同時投与では、12 週間の累積投与量として合計 10 単位/kg 又は合計 340 単位のいずれか低い方を上限とすること。 臨床的な改善は投与後 7 日以内に認められる。本剤による治療は、標準的治療とされる一般的なリハビリテーション施行を代替するものではない。</p> <p>下肢 適切な長径の滅菌針が推奨される。針の長さは、筋肉の位置と深さに基づいて決定する必要がある。針筋電図や電気刺激、超音波等の検査による関与筋の同定が推奨される。 小児の下肢痙縮に対する治療では、4～8 単位/kg を罹患筋に分割して投与することが推奨される。 下肢における 1 回投与量は、合計 8 単位/kg 又は合計 300 単位のいずれか低い方を上限とすること。前回投与の臨床効果が減弱したときには、担当医師が再投与することが適切と判断し、かつ前回投与から 12 週以上が経過している場合に、再投与を検討すること。両下肢又は上下肢、あるいはその他の任意の箇所での同時投与では、12 週間の累積投与量として合計 10 単位/kg 又は合計 340 単位のいずれか低い方を上限とすること。 臨床的な改善は本剤投与後 7 日以内に認められる。本剤による治療は、標準的治療とされる一般的なリハビリテーション施行を代替するものではない。</p>

豪州	2歳以上の小児脳性麻痺患者における限局性上肢痙縮及び下肢痙縮の治療（動的尖足変形を含む）	<p>実際の投与量と注射部位の数は、関与する筋肉の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所筋力の低下の存在、及び前回投与への患者の反応に基づき、患者の必要性に応じて調整する必要がある。臨床試験では、上肢の筋肉あたりの投与量は0.5～2.0単位/kg、下肢は2.0～4.0単位/kgであった。</p> <p>尖足変形の治療では、総投与量は最大4単位/kg又は200単位（いずれか少ない方）で影響を受ける腓腹筋内側頭・外側頭にそれぞれ2回投与する。他の筋肉については、投与量は3.0～8.0単位/kgで、1回投与量の累計は300単位を超えなかった。腓腹筋への投与後、踵接地や立位における肢位をさらに改善するために、前脛骨筋又は後脛骨筋へさらなる投与が必要になる可能性がある。</p> <p>目標とする筋肉に達するため、適切な長さの27又は30ゲージの針を使用する必要がある。限局型の痙縮の場合、関与筋の同定は針筋電図や電気刺激、超音波等の検査により行われる。</p> <p>臨床的な改善は一般に投与後2週間以内に認められる。前回投与の効果が減弱したときには再投与されるべきであるが、通常は3カ月以内に行うべきではない。再投与時の筋痙縮の程度により、投与量と注射する筋肉の変更が必要となる場合がある。</p> <p>複数の選択筋に分割投与した場合の合計投与量（1回投与量）及び3カ月間の累積投与量は、通常8.0単位/kgを超えてはならず、かつ最大300単位とする。</p>
----	--	---

7.2 診療ガイドライン及び成書

小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素治療に関する国内外の主な診療ガイドライン及び成書における記載の概要は、表2のとおりである。

表2 小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素治療に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要

出典	推奨内容又は小児へのボツリヌス毒素治療に関する記載、用法・用量に関する記載等
1 小児痙縮・ジストニア診療ガイドライン2023. 診断と治療社; 2024	<p>[主な推奨事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> 脳性麻痺児に対し、局所的な痙縮による Activities of Daily Living (ADL) ・ Quality Of Life (QOL) の低下がある場合、ボツリヌス毒素治療は痙縮軽減に有効であり、第一選択として推奨される (GRADE 1A)。 脳性麻痺の上肢痙縮に対し、ボツリヌス毒素治療は、適切な作業療法との併用によって上肢機能を改善でき、第一選択として推奨される (GRADE 1A)。 脳性麻痺の尖足に対し、ボツリヌス毒素治療は歩行機能を改善でき、第一選択として推奨される (GRADE 1A)。 ボツリヌス毒素治療は、小児へも比較的安全に施行できる (GRADE 1A)。 <p>[用法・用量に関する記載]</p> <ul style="list-style-type: none"> 脳性麻痺の上肢痙縮に対し、ボツリヌス毒素治療は低年齢から開始したほうがより有効であるため、5歳未満からの開始を推奨する (GRADE 1B)。 脳性麻痺の下肢痙縮に対し、ボツリヌス毒素治療は低年齢から開始したほうがより有効であるため、2歳以降からの開始を推奨するが、十分な科学的根拠は乏しい (GRADE 2C)。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none"> 嚥下・呼吸障害をもつ重症脳性麻痺児では、高用量のボツリヌス毒素治療による誤嚥性肺炎や排痰・呼吸機能の低下に注意しなければならない (GRADE D)。
2 脳性麻痺リハビリテーションガイドライン第2版. 金原出版; 2014	<p>[主な推奨事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> A型ボツリヌス毒素注射による痙縮の治療は、上下肢の痙縮、筋緊張、関節可動域において時間制限つきであるが有益な効果を発揮し、歩行も改善するので強く勧められる (グレードA)。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は重篤なものは少なく、多くは一過性、自限内であり、処置を施すものは少ないが、稀に全身性の重篤な有害事象を認めるため、注意を払うことが勧められる。
3 American Academy of Neurology ガイドライン (Neurology 2010; 74: 336-43)	<p>[主な推奨事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療を要する小児脳性麻痺患者の上肢及び下肢の局所性痙縮に対しては、A型ボツリヌス毒素は有効かつ総じて安全な治療法として使用されるべきである (Level A)。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none"> 一部の専門家は、抗体産生のリスクを最小限にするため、最小量のA型ボツリヌス毒素を投与し、また3カ月に1回を超える頻度で投与することを避けることを推奨している。 A型ボツリヌス毒素投与後の嚥下障害、発声障害、筋力低下、呼吸困難等には注意する。

4	<p>National Institute for Health and Care Excellence ガイドライン (https://www.nice.org.uk/guidance/cg145 (最終確認日：2024年3月25日))</p>	<p>[主な推奨事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 上肢の局所性痙縮により、巧緻運動機能（小さな筋肉群を使って正確に動かす能力）の障害がみられる、介護や衛生上の問題がある、痛みが生じている、装具等の他の治療法への忍容性が低い、又は外見上の悩みがある小児や若年者には A 型ボツリヌス毒素による治療を検討する。 • 下肢の局所性痙縮により、粗大運動機能（大きな筋肉群を使って、座る、立つ、歩く、走るといった身体運動を行う能力）の障害がみられる、介護や衛生上の問題がある、痛みが生じている、睡眠が障害されている、装具や姿勢保持装置等の他の治療法への忍容性が低い、又は外見上の悩みがある小児や若年者には A 型ボツリヌス毒素による治療を検討する。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 型ボツリヌス毒素投与後の嚥下困難や呼吸困難のような重篤な合併症には注意する。
5	<p>小児脳性麻痺のボツリヌス治療 改訂第 2 版、診断と治療社、2012</p>	<p>[用法・用量に関する記載]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 上肢痙縮： <ul style="list-style-type: none"> 初回：4 単位/kg 以下（上限は 50 単位） 2 回目以降：9 単位/kg 以下（上限は幼児期で 150 単位、学童期以降は 240 単位） 1 筋あたりの投与量： <ul style="list-style-type: none"> 小手指筋は 0.5 単位/kg 以下（上限は 10 単位） 前腕筋は 2 単位/kg 以下（上限は 25 単位） 上腕筋は 4 単位/kg 以下（上限は 50 単位） • 下肢痙縮： <ul style="list-style-type: none"> 初回：4～6 単位/kg 以下（上限は 100 単位） 2 回目以降：12 単位/kg 以下（上限は幼児期で 200 単位、学童期以降は 300 単位） 1 筋あたりの投与量：5 単位/kg 以下（上限は 100 単位） 1 注射部位あたりの投与量：50 単位以下 • 上下肢痙縮： <ul style="list-style-type: none"> 上肢と下肢を同時に治療する場合は、12 単位/kg 以下（上限は幼児期で 200 単位、学童期で 360 単位）に抑え、全身のボツリヌス毒素による中毒の副作用を回避しなければならない。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 投与間隔が 3 カ月より短いと、ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生されやすくなるので、3 カ月以上空けなければならない。
6	<p>脳性麻痺ハンドブック（第 2 版）．医歯薬出版、2015</p>	<p>[用法・用量に関連する記載]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 施注量は、現在のところ日本では 2 歳以上の小児には 1 回の総施注量は 200 単位までと施注量上限が定められている。 • 小児の場合、上肢で体重 1kg あたり 4 単位、下肢でも 6 単位が安全な量とも言われているが、実際には施注者の裁量に任されている部分がある。日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会（JBCP）のアンケート調査報告によると、上肢で 4 単位/kg（合計 100 単位）施注する者と 8～10 単位/kg（合計 200 単位）施注する者に分かれ、下肢では 6 単位/kg（合計 200 単位）施注者と 12～15 単位（合計 300 単位）施注者に分かれていて、安全な適量は定かではない。

7.3 海外臨床試験

小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に係る本剤の効能・効果及び用法・用量の海外での承認取得に際して、海外で実施された主な臨床試験の成績の概要は表 3 のとおりである。

表3 有効性及び安全性に関する主な海外臨床試験の一覧

試験デザイン	主な選択基準	用法・用量の概略	投与例数	試験成績の概要	
上肢痙縮					
1916 22-101 試験	多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間比較	・2歳以上16歳以下 ・脳性麻痺による又は脳卒中後の単麻痺、片麻痺又は三肢麻痺の上肢痙縮を有する患者	標準化された作業療法施行下で、①プラセボ、②本剤3単位/kg(最大100単位)又は③本剤6単位/kg(最大200単位)を、手関節屈筋群(尺側手根屈筋及び橈側手根屈筋)、手指関節屈筋群(深指屈筋及び浅指屈筋)、肘関節屈筋群(上腕二頭筋、上腕筋及び腕橈骨筋)に単回投与	①79例 ②78例 ③77例	【有効性】 主要評価項目である主要筋群(肘関節屈筋群又は手関節屈筋群)のMASスコアの投与後4週及び6週の平均値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はプラセボ群 -1.2 ± 0.85 、本剤3単位/kg群 -1.9 ± 0.97 、本剤6単位/kg群 -1.9 ± 0.98 であり、プラセボ群に比べて本剤3単位/kg群及び6単位/kg群のいずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた ^{a)} 。 【安全性】 有害事象の発現割合は、本剤6単位/kg群46.8%(36/77例)、3単位/kg群42.3%(33/78例)及びプラセボ群41.8%(33/79例)であった。本剤群全体で発現割合が6%以上の有害事象は、上気道感染7.1%(11/155例)及びウイルス性上気道感染6.5%(10/155例)であった。 副作用の発現割合は、本剤6単位/kg群9.1%(7/77例)、3単位/kg群9.0%(7/78例)及びプラセボ群2.5%(2/79例)であった。本剤群全体で2例以上に認められた副作用は、注射部位疼痛2.6%(4/155例)、筋力低下2.6%(4/155例)及び無力症1.3%(2/155例)であった。
1916 22-105 試験	多施設共同 非対照 非盲検	・191622-101試験から移行した患者 ・191622-101試験と同等の基準を満たす新規患者	以下の用量を上下肢の筋肉に48週間の期間中に、最大5回筋肉内投与 1サイクル目:下肢又は上下肢最大8単位/kg(最大300単位) 2~5サイクル目:一側の上肢又は下肢にのみ投与する場合は1サイクルあたり最大8単位/kg(最大300単位)、上肢及び下肢の両方、又は両下肢に投与する場合は最大投与量10単位/kg(最大340単位)	213例	【有効性】 ベースライン時の全被験者におけるMASスコアの平均値は3.1であり、全投与サイクルをとおして、投与後6週におけるベースラインからの変化量の平均値は、 $-1.3 \sim -1.9$ であった。 【安全性】 有害事象の発現割合は58.7%(125/213例)であった。発現割合が6%以上の有害事象は、上気道感染13.6%(29/213例)、上咽頭炎10.3%(22/213例)及び咳嗽6.1%(13/213例)であった。 副作用の発現割合は7.0%(15/213例)であった。2例以上に認められた副作用は、筋力低下2.8%(6/213例)及び注射部位疼痛1.4%(3/213例)であった。
下肢痙縮					
1916 22-111 試験	多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間比較	・2歳以上16歳以下 ・足関節底屈筋群の動的筋性拘縮を有する単麻痺又は片麻痺の脳性麻痺患者	標準化された理学療法施行下で、①プラセボ、②本剤4単位/kg(最大150単位)又は③本剤8単位/kg(最大300単位)を、腓腹筋(内側頭及び外側頭)、ヒラメ筋及び後脛骨筋に、単回投与	①128例 ②126例 ③128例	【有効性】 主要評価項目である膝関節伸展時の足関節のMASスコアの投与後4週と6週の平均値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はプラセボ群 -0.8 ± 0.73 、本剤4単位/kg群 -1.0 ± 0.84 、本剤8単位/kg群 -1.1 ± 0.94 であり、プラセボ群と比べて、本剤4単位/kg群及び8単位/kg群のいずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた ^{b)} 。 【安全性】 有害事象の発現割合は、本剤8単位/kg群43.8%(56/128例)、4単位/kg群42.9%(54/126例)及びプラセボ群49.2%(63/128例)であった。本剤群全体で発現割合が6%以上の有害事象は、ウイルス性上気道感染10.2%(26/254例)及び上気道感染7.1%(18/254例)であった。 副作用の発現割合は、本剤8単位/kg群3.1%(4/128例)、及び4単位/kg群2.4%(3/126例)と同程度であり、プラセボ群1.6%(2/128例)であった。本剤群全体で2例以上に認められた副作用は、発熱0.8%(2/254例)のみであった。

	試験デザイン	主な選択基準	用法・用量の概略	投与例数	試験成績の概要
191622-112試験	多施設共同 非対照 非盲検	<ul style="list-style-type: none"> 191622-111 試験から移行した患者 191622-111 試験と同等の基準を満たす新規患者 	以下の用量を上下肢の筋肉に48週間の期間中に最大5回筋肉内投与 1 サイクル目：全身最大8単位/kg（最大300単位） 2～5 サイクル目：一側の上肢又は下肢にのみ投与する場合は1サイクルあたり全身最大8単位/kg（最大300単位）、上肢及び下肢の両方、又は両下肢に投与する場合は全身最大10単位/kg（最大340単位）	367例	【有効性】 ベースライン時の膝関節伸展時の足関節の MAS スコアの平均値は3.5であり、全投与サイクルをとおして、投与後6週におけるベースラインからの変化量の平均値は-1.01～-1.45であった。 【安全性】 有害事象の発現割合は、65.4%（240/367例）であった。発現割合が6%以上の有害事象は、上気道感染18.3%（67/367例）、上咽頭炎17.7%（65/367例）、発熱7.4%（27/367例）及び気管支炎6.3%（23/367例）であった。 副作用の発現割合は、4.9%（18/367例）であった。2例以上に認められた副作用は、四肢痛1.6%（6/367例）、注射部位疼痛1.1%（4/367例）、関節痛0.5%（2/367例）、頭痛0.5%（2/367例）及び注射部位紅斑0.5%（2/367例）であった。

- a) ベースライン値を共変量とし、年齢層（6歳以下、6歳超）、主要筋群、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、施設、ボツリヌス毒素の投与歴の有無を因子とした MMRM（被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた）。主要評価項目におけるプラセボとの比較では、第1種の過誤率をコントロールするためにゲートキーピング法（最初に本剤6単位/kg群とプラセボ群の比較の検定を実施し、当該検定で有意であった場合のみ、次いで本剤3単位/kg群とプラセボ群の比較の検定を実施）を適用した。いずれも有意水準は両側0.05。
- b) ベースライン値を共変量とし、年齢層（6歳以下、6歳超）、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、施設、ボツリヌス毒素の投与歴の有無を因子とした MMRM（被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた）。主要評価項目におけるプラセボ群との比較では、第1種の過誤率をコントロールするためにゲートキーピング法（最初に本剤8単位/kg群とプラセボ群の比較の検定を実施し、当該検定で有意であった場合のみ、次いで本剤4単位/kg群とプラセボ群の比較の検定を実施）を適用した。いずれも有意水準は両側0.05。

7.4 国内での実態に関する検討

小児の上肢痙縮及び下肢痙縮への本剤投与に係る国内の使用実態に関して、公表文献、上肢痙縮及び下肢痙縮に係る製造販売後に実施された特定使用成績調査結果、医療機関への納入時に適正使用遵守のために確認している投与患者の事前登録データ並びに申請者が実施した尖足の国内使用実態調査結果を用いた検討結果が提示された。

7.4.1 公表文献

国内の小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤投与を含むボツリヌス毒素治療に関する主な公表文献¹⁾の概要は表4のとおりである。

1) 医中誌 Web を用いて「痙縮」及び「ボツリヌス」の検索ワードによって調査した公表文献63件のうち、小児痙縮患者5例以上における用法・用量を含む投与実績が記載されているものを選定した。

表 4 国内の小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素治療に関する主な公表文献

出典		有効性及び安全性等に関する記載の概要
本剤投与に係る公表文献		
1	総合リハ 2020; 48: 379-82	<p>【対象等】 片麻痺脳性麻痺に起因する上肢痙縮により上肢機能が制限されており、痙縮の軽減により上肢機能訓練が支障なく施行されることが期待される小児 6 例（男児 4 例、女児 2 例、3～6 歳）</p> <p>【用法・用量】 6 例中 4 例で 50 単位が投与され、残り 2 例はそれぞれ 95、100 単位が投与された。本剤投与後 1 カ月間は週 1 回、以後は月 1 回の作業療法を行った。</p> <p>【有効性】 痙縮の程度を MAS で評価したところ、本剤投与 3 カ月後時点ですべての症例で MAS の改善が認められた。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
2	脳と発達 2008; 40: 15-9	<p>【対象等】 脳性麻痺による歩行障害を有する小児 11 例（2.4～11.5 歳、平均年齢 5.6 歳）</p> <p>【用法・用量】 初回治療における両下肢への総投与量は最大 8 単位/kg、最大量 100 単位とした。なお、1 肢への投与量は腓腹筋へ 2～3 単位/kg とし、必要に応じ、大腿内転筋群と内側ハムストリングへそれぞれ 1～1.5 単位/kg 投与した。</p> <p>【有効性】 腓腹筋の痙縮の評価に用いた Ashworth 痙縮評価尺度では全例で 1 から 2 段階の改善を認め（治療前の平均値：4.0、治療 4 週後の平均値：2.2）、歩行機能は全例で Initial FCS の 1 から 2 段階の改善を認めた（治療前の平均値：3.7、治療 4 週後の平均値：2.2）。</p> <p>【安全性】 全例において全身性及び局所的な副作用や有害事象は認めなかった。</p>
3	日小整会誌 2014; 23: 328-32	<p>【対象等】 歩行可能な痙性尖足児 19 例 29 足（2～9 歳）</p> <p>【用法・用量】 腓腹筋への投与量はほとんどの症例において 3 単位/kg 以下であった。</p> <p>【有効性】 膝伸展足関節背屈角（DKE）は矯正ギプスの有無に関わらず両群で改善を認めた。一方、MAS は矯正ギプスの併用無の症例 14 例 20 足中 14 足、矯正ギプスの併用有の症例 6 例 9 足中 4 足で改善を認めた。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
4	日本脳性麻痺 の外科研究会 誌 2014; 24: 33-9	<p>【対象等】 麻痺性内反尖足に対して本剤を投与した 146 例</p> <p>【用法・用量】 投与量は、平均 1 回目 4.3 単位/kg、2 回目以降 6.5 単位/kg であった。</p> <p>【有効性】 関節可動域（膝屈曲位足関節背屈角度）では投与前の平均背屈角度の差が認められるも、本剤投与後 1 カ月においては明らかな改善が認められた。また、足関節背屈角度の経時変化においては本剤にギプス矯正を併用した症例の効果持続期間が長い傾向にあった。GMFCS による歩行の評価では、改善 15%、不変 78%、悪化 7%であった。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
上記以外のボツリヌス毒素治療に係る公表文献 ^{a)}		
5	Brain Dev 2018; 40: 452-7	<p>【対象等】 下肢又は上肢にボツリヌス毒素製剤が投与された小児脳性麻痺患者 9 例（4～8 歳）</p> <p>【用法・用量】 総投与量は、95～230 単位で、平均値±標準偏差は 142.8±39.5 単位であった。</p> <p>【有効性】 歩行時の足関節最大背屈角度、膝関節伸展時の足関節可動域及び Gross Motor Function Measure-66（GMFM-66）において投与 8 週後に改善が認められたほか、投与 12 週後における膝関節伸展トルク検査においても改善が認められた。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

6	日本脳性麻痺の外科研究会誌 2022; 31: 41-50	<p>【対象等】 初回施注年齢が17歳以下であった111例を含む男女計125例（歩行可能66例、歩行不能59例）</p> <p>【用法・用量】 初回投与量は、上肢は合計0.5～1単位/kg、下肢は合計4～6単位/kgから開始し、2回目以降上肢は合計0.5～2単位/kg、下肢は合計4～9単位/kgであった。</p> <p>上肢では、肩内転に対し大胸筋、広背筋に、肘屈曲に対し上腕二頭筋、腕橈骨筋に、前腕回内に対し円回内筋に、手関節掌屈に対し橈側・尺側手根屈筋に、手指屈曲に対し浅指・深指屈筋に投与した。</p> <p>下肢では、股関節開排制限に対し長内転筋に、クラウチング肢位や膝屈曲に対し薄筋、半腱様筋に、股関節内転拘縮やはさみ脚に対し長内転筋、薄筋、大腿直筋に、尖足に対し腓腹筋、ヒラメ筋に、内反足に対し後脛骨筋に投与した。</p> <p>【有効性】 歩行可能症例では95%（63/66例）、歩行不能症例では94%（56/59例）が「とても効果があった」又は「効果があった」と回答した。また一部の症例（30例）において施注前後での膝伸展位・足関節背屈（DKE）及びMASを評価したところ、DKEでは76%（34/46足）、MASでは82%（38/46足）に改善がみられた。</p> <p>【安全性】 副作用は歩行可能症例では下肢の疲労感4例、腓腹神経損傷1例に認め、歩行不能症例では発熱1例に認めた。なお、腓腹神経損傷は2週間で回復した。</p>
7	新潟整外研会誌 2020; 36: 11-6	<p>【対象等】 脳性麻痺による下肢痙縮を認める小児18例（男児11例、女児7例）</p> <p>【用法・用量】 初回は4単位/kgから開始し、それ以降は1回量10～12単位/kgを上限、かつ最大でも200単位を超えないよう施注された。注射回数は平均5.5回（3～9回）であった。</p> <p>【有効性】 経過観察期間は平均3年8カ月（10カ月～8年11カ月）であった。ボツリヌス毒素製剤治療前のMigration Percentage（MP）40%未満は18関節、40%以上は14関節であったが、最終調査時はMP40%未満が22関節、40%以上は10関節となった。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
8	日小整会誌 2014; 23: 333-8	<p>【対象等】 15歳以下の痙性尖足歩行73例</p> <p>【用法・用量】 投与量は、下肢痙縮に対して300単位を上限とし、年齢、体重、尖足の程度等を考慮して、それぞれ決定した。1足あたりの注射箇所は平均8.5箇所、投与量は平均83.5単位であった。</p> <p>【有効性】 施注前及び施注後6カ月以内で最も効果の認められた時期の記録で調査した。MASは投与前後で概ね1段階の改善が認められ、FCSにおいてもほとんどの症例で歩行時踵接地が可能となっていた。加えて、膝屈曲足関節背屈角（DFKF）、膝伸展足関節背屈角（DFKE）においても、統計学的に有意な改善が認められた。</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

a) 文献の出版年度、各ボツリヌス毒素製剤の本邦における発売時期等を踏まえて、公表文献内で言及されているボツリヌス毒素治療は本剤投与である可能性が高いと申請者は説明している。

7.4.2 上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査データを用いた検討

上肢痙縮又は下肢痙縮に対して本剤を初めて投与した患者を対象に実施した特定使用成績調査（実施期間：2011年6月から2014年4月、調査対象施設数：111施設、観察期間：52週間、安全性解析対象例数：995例、有効性解析対象例数：940例）より、日本人小児患者への使用実態を検討した。

安全性解析対象症例995例のうち、15歳未満（1～14歳）は91例であった。当該91例について、年齢は、2歳未満2例、2歳以上12歳未満76例、12歳以上15歳未満13例であり、痙縮の原因疾患は、脳性麻痺74例、脳性麻痺以外の疾患17例（脳卒中、脳室周囲白質軟化症各2例等）であり、痙縮の発現部位は上肢4例、下肢51例、上下肢36例であった。

投与部位別の1回投与量は表5、投与部位別の体重換算1回投与量は表6のとおりであり、大部分の症例は申請用量の範囲内で投与している実態が確認された。

表5 15歳未満における各投与部位別の1回投与量の分布
(上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査、安全性解析対象集団)

1回投与量(単位)	上肢のみ (18)	下肢のみ (片肢) (45)	下肢のみ (両肢) (114)	上下肢同時投与 ^{a)} (23)		
				上肢	下肢	上下肢同時
平均値±標準偏差	101.28±52.89	113.65±59.07	113.55±60.94	113.97±75.73		
範囲	48~200	50~300	10~300	19.5~300		
内訳						
100単位以下	12	29	75	21	19	17
100単位超200単位以下	6	15	33	2	4	3
200単位超300単位以下	0	1	6	0	0	3
300単位超340単位以下	0	0	0	0	0	0
340単位超	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	0	0	0	0

投与回数別に集計回数(総投与回数)

a) 上下肢に同時投与された患者を対象に投与部位ごとの1回投与量を集計

表6 15歳未満における各投与部位別の体重換算1回投与量の分布
(上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査、安全性解析対象集団)

体重換算1回投与量 (単位/kg)	上肢のみ (18)	下肢のみ (片肢) (45)	下肢のみ (両肢) (114)	上下肢同時投与 ^{a)} (23)		
				上肢	下肢	上下肢同時
平均値±標準偏差	4.82±2.58	4.39±2.09	6.63±2.95	8.20±5.07		
範囲	1.35~10.71	1.22~11.11	1.11~14.42	1.57~25.00		
内訳						
3単位/kg未満	4	—	—	12	—	—
3単位/kg以上6単位/kg以下	8	—	—	8	—	—
6単位/kg超	3	—	—	1	—	—
不明	3	—	—	2	—	—
4単位/kg未満	—	17	22	—	8	—
4単位/kg以上8単位/kg以下	—	13	52	—	9	—
8単位/kg超10単位/kg以下	—	1	15	—	3	—
10単位/kg超	—	1	14	—	1	—
不明	—	13	11	—	2	—
10単位/kg以下	—	—	—	—	—	16
10単位/kg超	—	—	—	—	—	5
不明	—	—	—	—	—	2

投与回数別に集計(総投与回数)

a) 上下肢に同時投与された患者を対象に投与部位ごとの1回投与量を集計

投与間隔について、情報が得られた59例(投与1~2回目59例、2~3回目35例、3~4回目12例、4~5回目3例)における各投与間隔の平均値の範囲は117~161.83日、投与部位別では、上肢のみ228~233.2日、下肢のみ91~155.79日、上下肢130~153日であり、いずれも12週(84日)以上で、今回の申請用法・用量と同様であった。

また、投与筋別での体重換算1回投与量は表7のとおりであり、申請用法・用量で推奨されているほぼすべての筋への投与実態が確認された。

表7 15歳未満における投与筋別の体重換算1回投与量
(上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査、安全性解析対象集団)

投与筋		体重換算1回投与量 [平均値(単位/kg)]	調査症例数
上肢	円内筋	1.35	7
	回内筋(詳細不明)	0.32	1
	広背筋	0.84	3
	尺側手根屈筋	0.77	6
	小円筋	2.00	1
	上腕筋	0.35	2
	上腕三頭筋	1.33	2
	上腕二頭筋	1.82	15
	深指屈筋	0.53	3
	浅指屈筋	0.36	2
	僧帽筋	1.05	2
	大円筋	0.93	6
	大胸筋	0.88	7
	短母指屈筋	0.83	1
	菱形筋	2.14	1
	母指内転筋	0.99	5
	方形回内筋	0.71	1
	腕橈骨筋	0.62	4
	橈側手根屈筋	0.77	7
下肢	ハムストリングス	2.71	11
	ハムストリングス(詳細不明)	2.28	11
	ヒラメ筋	1.61	24
	外側広筋	1.90	3
	股関節屈筋群(詳細不明)	2.22	2
	股関節内転筋群(詳細不明)	3.58	5
	後脛骨筋	1.57	16
	前脛骨筋	1.02	3
	大腿四頭筋	1.28	2
	大腿直筋	3.20	12
	大腿二頭筋	2.14	10
	大内転筋	1.11	7
	短内転筋	0.80	3
	腸骨筋	0.95	2
	長内転筋	2.42	21
	内側広筋	1.88	2
	薄筋	1.73	16
	半膜様筋	1.51	4
	半腱様筋	2.65	3
	縫工筋	1.30	4
	腓骨筋(詳細不明)	1.00	1
	腓腹筋(外側頭)	1.74	40
	腓腹筋(内側頭)	1.70	40

投与筋別に集計

安全性解析対象集団のうち、15歳未満の91例の副作用の発現例数及び件数は、2例5件(注射部位疼痛3件、注射部位発疹2件)であり、副作用はすべて両下肢投与例(体重換算平均1回投与量4単位/kg以上8単位/kg以下、不明各1例)に発現し、いずれも非重篤かつ既知の事象で、転帰はすべて回復であった。また、副作用発現率は、15歳未満では2.20%(2/91例)、15歳以上65歳未満では1.42%(7/493例)、65歳以上では2.22%(9/405例)であり、年齢層間で大きな差異は認められなかった。

有効性解析対象集団のうち、15歳未満89例における観察期間終了時の有効割合(総合的な全般改善度²⁾により「改善」と評価された症例の割合)は85.39%(76/89例)であり、痙縮の部位(上肢のみ、下肢のみ(片肢)、下肢のみ(両肢)、上肢及び下肢投与例)及び体重換算1回投与量によらず同様の傾

2) 「1. 改善」「2. 不変」「3. 悪化」「4. 判定不能」から構成される。

向であった（表 8）。また、有効割合は、15 歳以上 65 歳未満では 81.58%（381/467 例）、65 歳以上では 80.42%（304/378 例）であり、年齢層間で大きな差異は認められなかった。

表 8 15 歳未満における投与部位別の体重換算 1 回投与量の分布と有効割合
（上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査、有効性解析対象集団）

分類	体重換算 1 回投与量 [平均値（単位/kg）]	調査症例数	有効例数	有効割合（%）
上肢のみ	3 単位/kg 未満	2	2	100
	3 単位/kg 以上 6 単位/kg 以下	4	3	75
	6 単位/kg 超	2	1	50
	不明	1	1	100
下肢のみ（片肢）	4 単位/kg 未満	10	10	100
	4 単位/kg 以上 8 単位/kg 以下	4	4	100
	8 単位/kg 超	0	0	—
	不明	4	4	100
下肢のみ（両肢）	4 単位/kg 未満	10	10	100
	4 単位/kg 以上 8 単位/kg 以下	22	15	68
	8 単位/kg 超 10 単位/kg 以下	5	4	80
	10 単位/kg 超	5	4	80
	不明	7	6	86
上下肢同時投与	10 単位/kg 以下	11	10	91
	10 単位/kg 超	1	1	100
	不明	1	1	100

7.4.3 投与患者の事前登録データを用いた検討

本剤の有効性及び安全性、並びに施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ本剤が用いられるための方策の一環として、投与ごとに投与医師名、使用バイアル数、使用目的等の情報が事前に登録されている。当該事前登録データにおいて、2011 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日に初回投与が予定されていた患者のうち、投与予定日の時点で年齢が 15 歳未満であった患者を対象に、日本人小児患者への使用実態を検討した。

総投与例数は 14,236 例（上肢：4,104 例、下肢：10,132 例、重複あり）であり、初回投与時の年齢の内訳は、2 歳未満 232 例、2 歳以上 12 歳未満 11,102 例、12 歳以上 15 歳未満 2,902 例であった。

投与部位別の 1 回投与量は表 9 のとおりであり、上肢のみ、下肢のみ、上下肢同時のいずれにおいても、大部分の患者で申請用量の範囲内で投与している実態が確認された。

表 9 15 歳未満における投与部位別での 1 回投与量の分布
（投与患者の事前登録データ、2011～2022 年の集計対象症例）

1 回投与量	上肢のみ（回）	下肢のみ（回）	上下肢同時投与（回）
100 単位以下	2,310	17,249	3,734
100 単位超 200 単位以下	1,557	12,439	6,888
200 単位超 300 単位以下	419	2,304	1,974
300 単位超 350 単位以下	13	40	184
350 単位超	14	33	159
総投与回数	4,313	32,065	12,939

7.4.4 尖足の国内使用実態調査データを用いた検討

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を対象に実施した国内使用実態調査（承認日（2009 年 2 月 23 日）から 1 年間で、副作用自発報告が行われた 2 例³⁾及び 24 施設から調査票を回収

3) 副作用自発報告より得られた副作用は 2 例（突然死、蕁麻疹各 1 例）であり、いずれも本剤投与との関連性が明確ではないと判定された。

した 326 例のうち体重や投与量が不明の計 6 例を除く 320 例（15 歳未満 266 例、15～19 歳 28 例、20 歳以上 26 例の計 322 例）のデータを用いて、日本人小児患者への使用実態を検討した。

集計対象症例 322 例のうち、15 歳未満の小児 266 例について、投与部位別の 1 回投与量は表 10、投与部位別での体重換算 1 回投与量は表 11 のとおりであり、概ね申請用量の範囲内で投与している実態が確認された。

また、投与筋について、下腿筋（腓腹筋 223 例、後脛骨筋 57 例、ヒラメ筋 47 例等）、大腿筋 156 例への投与が認められ、申請用法・用量で推奨されている筋への投与実態が確認された。

表 10 15 歳未満における投与部位別の 1 回投与量の分布（尖足の国内使用実態調査、集計対象症例）

1 回投与量（単位）	下肢のみ（片肢） (105)	下肢のみ（両肢） (257 ^{a)})	上下肢同時投与（合計） (27)
平均値±標準偏差	80.93 ± 31.43	93.63 ± 41.43	121.75 ± 53.94
範囲	20～200	24～200	40～210
内訳			
100 単位以下	100	198	13
100 単位超 200 単位以下	5	59	12
200 単位超 300 単位以下	0	0	2
300 単位超 340 単位以下	0	0	0
340 単位超	0	0	0

（総投与回数）

a) 下肢（両肢）投与のうち 1 回は、不明な筋への投与（下肢 3 筋、不明 1 筋）を含む。

表 11 15 歳未満における投与部位別での体重換算 1 回投与量の分布（尖足の国内使用実態調査、集計対象症例）

体重換算 1 回投与量（単位/kg）	下肢のみ（片肢） (105)	下肢のみ（両肢） (257 ^{a)})	上下肢同時投与（合計） (27)
平均値±標準偏差	3.75 ± 1.35	5.31 ± 2.75	8.53 ± 4.37
範囲	1.00～7.09	1.25～16.80	2.78～19.09
内訳			
4 単位/kg 未満	59	85	4
4 単位/kg 以上 8 単位/kg 以下	46	133	12
8 単位/kg 超 10 単位/kg 以下	0	23	3
10 単位/kg 超	0	16	8

（総投与回数）

a) 下肢（両肢）投与のうち 1 回は、不明な筋への投与（下肢 3 筋、不明 1 筋）を含む。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下の点を踏まえ、上肢痙縮及び下肢痙縮について、小児への本剤投与時の有効性は医学薬学上公知と考える旨を説明した。

- 本邦では、本剤は、「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」の効能・効果で、成人に対する用量が承認されており、小児に対しては「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」が承認されている。
- 欧米等では、「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」の成人での使用に加え、海外臨床試験成績（7.3 参照）等に基づき、小児においても上肢痙縮及び下肢痙縮での使用が既に承認されている（7.1 参照）。
- 国内外の診療ガイドライン及び成書において、国内外で同様に、ボツリヌス毒素治療は、小児においても上肢痙縮及び下肢痙縮の治療として推奨されている（7.2 参照）。
- 公表文献において、本邦で小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を用いて有効であったこと等が報告されている。また、上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査、投与患者事前登録データ、尖足の国内使用実態調査の小児のデータを用いた検討結果から、本邦において、上肢痙縮及び下肢痙

縮の小児に対する本申請用法・用量の範囲内での投与実績が多数あり、本剤が上肢痙縮や尖足以外の下肢痙縮に対する日本人小児患者にも広く使用されている実態が確認された（7.4 参照）。

機構は、提出された資料等から、以下のように考える。

本剤は、抗コリン作用による筋弛緩作用を有する薬剤であり、緊張筋への投与によって当該筋肉を弛緩させることにより効果を発揮することが期待される。本邦では、欧米等と同様に「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」での成人の使用が承認されていることに加え、小児の痙縮に関しては「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」での使用が承認されている。今般申請された「上肢痙縮」及び尖足に限定されない「下肢痙縮」での小児への使用について、欧米等では、海外臨床試験成績等に基づき承認されている。加えて、国内外の診療ガイドライン及び成書では、国内外で同様に、小児においても、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の投与が推奨されており、公表文献や特定使用成績調査等の情報から、本邦でも、小児において上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤が広く使用されている実態が確認でき、有効性の問題も報告されていない。

以上を踏まえると、上肢痙縮及び下肢痙縮について、小児への本剤投与の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の安全性について、以下の点より、新たな安全性の懸念は認められないと考えると説明した。

- 海外臨床試験において、認められた有害事象の発現割合に本剤群とプラセボ群で大きな差異はなく、本剤群で 2 例以上に認められた副作用は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、関節痛、四肢痛、頭痛、筋力低下、無力症及び発熱であったが、これらの事象は本剤投与時に発現することが知られている事象であり、本剤使用において問題となるような事象は認められていない（表 3）。
- 本邦で実施された上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査において、安全性解析対象症例のうち、15 歳未満の 91 例で報告された副作用は 2 例 5 件（注射部位疼痛 1 例 3 件、注射部位発疹 1 例 2 件）であり、いずれも非重篤かつ既知の事象で、転帰はすべて回復であった。いずれも両下肢のみに投与した患者に発現し、体重換算 1 回投与量は 7.27 単位/kg が 1 例、不明が 1 例⁴⁾であった。15 歳未満の副作用の発現割合は 2.20% (2/91 例) であり、成人と比較して異なる傾向は認められなかった（7.4.2 参照）。
- 製造販売後の副作用報告のうち、小児における上肢痙縮又は下肢痙縮が投与目的であった報告⁵⁾について、国内で 3 件以上報告された重篤な事象は誤嚥性肺炎 4 件であり、添付文書で既に注意喚起している事象であった。また、海外での報告状況と大きな差異はなく、日本人小児特有のリスクは認められていない。
- 国内の使用実態に係る公表文献では、安全性に関する詳細な記載はなかったが、一部の公表文献において、副作用として疲労感、腓腹神経損傷、発熱が認められたと記載されていた。腓腹神経損傷の転帰は回復であったと記載されており、本剤使用において問題となるような事象は認められていない（表 4）。

4) 当該症例での平均 1 回投与量は 76.67 単位であったが、体重が不明であった。

5) 1990 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までに収集された、小児における下肢痙縮及び／又は上肢痙縮に対する治療を目的とした全世界の臨床試験及び自発報告由来の本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象

機構は、以下のように考える。

小児の上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした海外臨床試験で認められた有害事象の発現割合に本剤群とプラセボ群で大きな差異はなく、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤投与時に発現することが知られている事象である。本邦の上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査では上肢痙縮及び下肢痙縮の小児における本剤の安全性について成人と異なる傾向は認められず、製造販売後の副作用報告状況及び公表文献からも新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本申請用法・用量における本剤の安全性は、臨床使用するにあたって大きな問題とはならないものと判断する。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、以下の点から、本剤の小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本申請用法・用量は適切と考える旨を説明した。

- 乳幼児期における脳性麻痺による痙縮は正確な診断が難しいとされること、筋緊張による機能障害等の臨床上的問題が生じた時点でボツリヌス毒素治療が必要とされること等から、海外臨床試験を、2歳以上の上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象として以下の用量で実施した。その結果、有効性が検証され、安全性上の問題も特に認められておらず（表3）、欧米等では、2歳以上の小児について、以下の用量で承認されている。
 - 上肢痙縮に対しては3～6単位/kg（1回投与量は合計6単位/kg又は200単位のいずれか低い方を上限）
 - 下肢痙縮に対しては4～8単位/kg（1回投与量は合計8単位/kg又は300単位のいずれか低い方を上限、両下肢に対する1回投与量は合計10単位/kg又は340単位のいずれか低い方を上限）
- 本邦では、上肢痙縮及び下肢痙縮の特定使用成績調査の小児のデータ、投与患者の事前登録データ、尖足の国内使用実態調査のデータを用いた検討から、多くの小児患者において海外承認用法・用量の範囲内で使用されている実態が確認された。また、上肢痙縮及び下肢痙縮の特定使用成績調査の小児のデータから、上肢痙縮及び下肢痙縮への投与いずれにおいても、有効性及び安全性に関して特段の問題は確認されていない（7.R.1及び2参照）。なお、国内の使用実態として2歳未満への本剤の使用も一定数確認でき、国内の成書等では、ボツリヌス毒素治療は乳幼児に対しても比較的安全に施行可能との記載があるものの、低年齢児は異常姿勢や筋緊張等の症状が固定していない場合が多く、低年齢児にボツリヌス毒素治療を安易に早期に開始すべきではないとも記載されている（小児脳性麻痺のボツリヌス治療 改訂第2版. 診断と治療社; 2012）。以上の内容と海外の承認状況等も踏まえると、2歳未満の小児痙縮に対する本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるとは言い難い状況と考える。
- 再投与時の投与間隔について、欧米等では、上肢痙縮及び下肢痙縮の小児患者を対象とした海外臨床試験の結果等から12週間以上の間隔が承認されている（表1）。本邦の上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査の小児のデータにおいても、上肢のみ、下肢のみ、上下肢同時に投与した患者のいずれも12週以上の間隔で投与されていることが確認され、有効性及び安全性上の問題も認められなかった（7.4.2参照）。そのため、本邦においても再投与時の投与間隔を12週間以上と設定することは妥当と考える。

なお、海外臨床試験において検証された投与筋ごとの投与量及び投与部位数を情報提供する。

機構は、小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合に、12 週間での本剤の累積投与量として合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えない旨を添付文書にて注意喚起することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

痙縮の発症パターンは発育過程の脳の障害部位に依存し、小児脳性麻痺患者の約 25%でみられる片麻痺の痙縮では、一側の四肢（片腕及び片脚）に痙縮がみられる（*Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways*. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS; 2000）。痙縮では患者ごとに緊張筋の種類や数、痙縮の程度が異なるが、本剤は投与する緊張筋を弛緩させることで治療効果を発現する薬剤であることを踏まえ、本剤の投与が必要となる緊張筋の種類及び数、並びに投与量は患者によって様々である。

欧米等では、海外臨床試験（191622-105 試験及び 191622-112 試験）で上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与の安全性等が確認されていることを踏まえ、海外臨床試験で設定された上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与時の最大投与量が承認されている。本邦では、使用実態（7.4 参照）の検討で大半の患者において、海外で承認された上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与時の最大投与量の範囲内での投与であったことが確認されている。これらを踏まえると、本邦における小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与時の最大投与量を 12 週間での本剤の累積投与量として合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないよう注意喚起することは適切である。

なお、小児において痙縮以外の複数の適応症に対して同時投与した臨床試験は実施されていないものの、欧米等では痙縮以外の適応症も含めて同時投与する場合も上述の最大投与量が承認されていること等も考慮して、国内添付文書においてその他の複数の適応に対して同時投与する場合も 12 週間での本剤の累積投与量として合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないよう注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量は海外臨床試験の成績等に基づき海外で承認された用法・用量と同一であり、国内外の診療ガイドライン等における小児の痙縮に対するボツリヌス毒素治療の位置付けや用法・用量は同様であること、国内での特定使用成績調査の検討等から本邦でも概ね海外承認用法・用量の範囲内での使用実態が確認され、有効性及び安全性に関して特に問題なく使用されていたことを踏まえ、本申請の用法・用量は妥当と判断する。

また、小児痙縮に対するボツリヌス毒素治療において、患者の状態により上下肢への同時投与が必要とされる症例も一定数存在する。当該症例には上肢又は下肢単独よりも多くの緊張筋への投与が想定されることから、複数の適応症に対して同時投与する際の最大投与量について、海外臨床試験の成績及び本邦での使用実態から安全に投与可能であることが確認された、12 週間の累積投与量として合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないよう注意喚起することは妥当と判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。

本邦では、「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」の効能・効果が承認されている。しかしながら、小児における痙縮の原因として、脳性麻痺は大きな割合を占めるものの、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷等も一定の割合でみられることが報告されている（*Eur J Neurol* 2003; 10: 415-9、*日小整会誌* 2014; 23: 398-401）。

下肢痙縮の海外臨床試験では脳性麻痺患者における尖足が対象とされたが、海外臨床試験成績等に基づき承認された米国等では、小児も原因疾患によらず、また尖足に限定せずに下肢痙縮全般に対して承認されている（表1）。

本邦では、成人は原因疾患によらず「下肢痙縮」で承認されており、国内の成書では、小児において、脳性麻痺のみならず、脳血管障害、急性脳症や脊髄炎の後遺症等、原因疾患を問わず、また尖足に限定せずに下肢痙縮全般に対して本剤で治療ができる旨が記載されている（小児脳性麻痺のボツリヌス治療改訂第2版、診断と治療社;2012）。また、上肢痙縮及び下肢痙縮に係る特定使用成績調査の小児のデータでは、脳性麻痺以外の疾患に起因する下肢痙縮への本剤の使用実態が確認でき、また後脛骨筋も含めて様々な投与筋への使用実態から尖足に限定せずに下肢痙縮全般への使用がなされている。加えて、当該特定使用成績調査の小児のデータから有効性及び安全性について特段の懸念は認められていない（7.4.2 参照）。

以上より、原因疾患によらず、また尖足に限らず下肢痙縮全般に対して、小児への本剤の使用は医学薬学上公知と考えることから、「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」は削除し、「下肢痙縮」に統合する。

機構は、本剤の薬理作用及び提出された資料等に基づく7.R.1～3項の検討を踏まえると、「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」を「下肢痙縮」に統合する申請効能・効果は適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の上肢痙縮及び下肢痙縮の小児に用いた際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年5月13日

申請品目

[販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名] A 型ボツリヌス毒素
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 8 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、用法・用量、及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

- 欧米等での臨床試験に基づく承認状況、国内外での診療ガイドラインの推奨内容及び国内での使用実績から、小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の有効性は明らかであり、医学薬学上公知と判断できる。
- 海外臨床試験、国内の特定使用成績調査、製造販売後の副作用報告状況等から、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する小児の用法・用量の追加に伴う新たな安全性上の懸念はないとする機構の判断は妥当である。
- 海外での承認内容及び国内外の診療ガイドライン等に照らして、本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおりとすることは適切であると考えられる。また、上下肢への同時投与を要する症例も存在することから、同時投与する際の最大投与量の注意喚起についても妥当である。
- 本剤の薬理作用、海外の承認内容、国内の公表文献等も考慮すると、効能・効果を原因疾患及び投与部位によらず「下肢痙縮」に統合することは妥当である。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

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、~~重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療

が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

(取消線部削除)

[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 眼当あたり眼輪筋 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 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。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あらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【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、投与間隔は 8 週以上とすること。

※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、広頸筋、オトガイ筋等

【痙性斜頸】

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、投与間隔は 8 週以上とすること。

※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、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮】

成人

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 400 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最大 400 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、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋^{*}に合計3～6単位/kgを分割して筋肉内注射する。1回あたりの投与量は6単位/kgと200単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は12週以上とすること。

※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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】

成人

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最大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、投与間隔は12週以上とすること。

小児

通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋^{*}に合計4～8単位/kgを分割して筋肉内注射する。1回あたりの投与量は、一側下肢への投与で8単位/kgと300単位、両下肢への投与で10単位/kgと340単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、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、投与間隔は12週以上とすること。

※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カ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、投与間隔は12週以上とすること。~~

【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カ所）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、投与間隔は16週以上とすること。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
- (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位

- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。
- ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。
- ・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

- ・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

- ・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FCS	Foot Contact Scale	動的尖足度
GMFCS	Gross motor function classification system	粗大運動能力分類システム
MAS	Modified Ashworth Scale	修正アシュワーススケール
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位