

先進医療Bの継続の可否及び試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

東京都立小児総合医療センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B55

ボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法

【適応症】

神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害（五歳以上十八歳未満の患者に係るものに限る。）

【試験の概要】

本試験は、小児の神経因性排尿筋過活動(NDO)による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の毒性を評価しつつ、推奨用量を決定する。

- ・ 主要評価項目：用量規制毒性(DLT)、最大耐容量(MTD) および推奨容量(RD)
- ・ 副次評価項目：1日当たりの尿失禁回数の改善する患者割合、1日当たりの尿失禁回数の変化、健康アウトカムの変化に基づく有用性、生活の質、有害事象の発生割合(各々の重症度、回復性、試験治療との因果関係、用量相関性)、尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化、最大排尿筋圧、膀胱内圧測定における最大膀胱容量、排尿筋過活動の有無、排尿筋漏出時圧、膀胱コンプライアンス、夜間尿失禁の有無、起床時尿量、尿失禁回数の再増悪までの期間

【医薬品・医療機器情報】

ボトックス®

【実施期間】

被験者登録期間：2020年1月1日～2021年3月30日

試験実施期間：2020年1月1日～2022年9月30日

【予定症例数】

9～12例

【現在の登録状況】

3例（2021年5月31日現在）

【継続の可否の評価に必要な症例数】

3例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

本試験では、研究実施計画書にて以下の旨が規定されている。

- 1) 試験薬用量レベル1：100U（最大量 3U/kg）を開始用量とし、治療後6週間を観察期間として、毒性を観察および評価する。
- 2) まず、レベル1に3症例を登録し、全ての症例で治療後6週間の安全性評価が終了するまで一時的に症例登録を中断する。
- 3) 各症例において治療後6週間が経過した時点で、まず担当医師による有害事象評価を行う。3症例の情報が集積した時点で効果・安全性評価委員会を開催し、用量規制毒性（DLT）を含めた安全性評価を行う。
- 4) なお、プロトコール治療の手技中に安全性以外の理由により中止となる等、DLTの評価を適切に行えない症例が生じた場合には、当該薬剤投与レベルに必要な症例数を適宜追加する。
- 5) 効果・安全性評価委員会により、レベル1の最初の3例でDLTが観察されなければ試験継続可能と判断し、この判定結果を先進医療技術審査部会に提出して試験の継続について承認を得る。その後、試験薬用量レベル2：200U（最大量 6U/kg）に症例登録を開始する。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

研究責任医師の報告によると、投与後6週の評価を終えた時点で、3例中2例で3件の有害事象を認めたが、重篤な有害事象の発生はなく、すべて重症度はCTCAE Grade2で、原病の悪化以外はすべて回復の転帰をとっている。いずれの有害事象も試験薬との関連性はなかったと判断し、ボツリヌス毒素膀胱内の注入療法（試験薬用量レベル1）は安全に施行できたと考えられている。

効果安全性評価委員会での審議の結果、実施計画書の変更等を条件に継続可とされ、下記の試験計画変更を行ったことから、試験継続可と判断された。

【主な変更内容】（※③～⑥が効果安全性評価委員会の勧告に基づく変更）

① 試験実施期間の延長の変更

被験者登録期間：2020年1月1日～2022年9月30日

試験実施期間：2020年1月1日～2024年3月31日

- ② 監査体制の変更
- ③ ボツリヌス毒素（ボトックス®）が米国で小児の神経因性排尿筋過活動に適応拡大したことによる変更
- ④ CTCAE バージョンの改訂（用量規制毒性（DLT）の定義、有害事象の重症度の評価、有害事象の診断名と重症度（グレード））
- ⑤ 観察項目（血液検査）の追加
- ⑥ 研究計画変更に伴う再同意の必要性の追加
- ⑦ 異動等による研究組織の変更

【変更申請する理由】

① 症例集積に伴う研究期間の変更
新型コロナウイルス感染症等による症例集積状況から、研究期間の延長を要するため変更した。

② 監査体制の変更
本試験では当初監査は予定していなかったが、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために監査体制を整備することとしたことから、監査体制について変更した。

③ ボツリヌス毒素（ボトックス®）が米国で小児の神経因性排尿筋過活動に適応拡大したことによる変更
試験薬であるボツリヌス毒素（ボトックス®）について、2021年2月に米国FDAは、小児の神経因性排尿筋過活動に適応拡大が認められ、添付文書の記載が修正された。試験薬に関わる重要な変更であり、研究の実施の合理性や患者の利益や不利益などに影響し、また、小児における神経因性排尿筋過活動膀胱患者へ行われた試験の安全性情報が提供可能になったことから、実施計画書や同意説明文書等の関連する記載の修正を要した。

④ CTCAE バージョンの改訂（用量規制毒性（DLT）の定義、有害事象の重症度の評価、有害事象の診断名と重症度（グレード））
CTCAE が 4.0 から 5.0 に改訂されたため、最新のものを活用するために変更した。

⑤ 観察項目（血液検査）の追加
膀胱機能の低下をしている患者を対象とした試験のため、尿路感染症と無症候

性細菌尿など、その鑑別などのために試験実施上、有害事象の評価に必要と思われる項目として血液検査項目としてCRPを追加した。

⑥ 研究計画変更に伴う再同意の必要性の追加

試験変更に伴う再同意の必要性についての記載がなかったため、追記した。

⑦ 異動等による研究組織の変更

異動に伴い人員・組織を変更した。

【本試験に係る書類一式の変更承認状況】

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床研究審査委員会(CRB3180026)にて2021年1月12日付(実施計画書2.0版、同意説明文書1.6版への変更)、同年2月15日付(実施計画書2.1版への変更)、同年7月9日付(実施計画書2.2版および2.3版への変更)で承認。

以上