

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B097）

評価委員 主担当：真田
副担当：伊藤 副担当：田島 技術専門委員： 斎藤

先進医療の名称	小児の神経因性排尿筋過活動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
申請医療機関の名称	東京都立小児総合医療センター
医療技術の概要	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は、NDO の臨床症状の改善が期待でき、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ長期的な腎機能保持ができる可能性がある。一方で、現時点で小児における当該疾患に対する保険適応はない。さらに、本邦において小児に対する泌尿器科領域の使用実績がなく、小児に対する投与に関しては、手技の普及も必要と考えられる。本試験では、小児の 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：①用量規制毒性（DLT）、②最大耐容量（MTD）および推奨容量（RD） ・副次評価項目：①1日当たりの尿失禁回数の改善する患者割合、②1日当たりの尿失禁回数の変化、③健康アウトカムの変化（modified Total Benefit Scale [mTBS] に基づく有用性、Dysfunctional Voiding Symptom Score [DVSS] に基づく生活の質 [QOL]、Pediatric Incontinence Questionnaire [PinQ] に基づく生活の質 [QOL]）、④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） ・予定試験期間：総研究期間 ～2022 年 9 月末（登録期間 ～2021 年 3 月末） ・予定症例数：最大 12 例

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 申請医療機関によると、本技術は成人では既に国外で保険償還されており、国内では治験が終了しまもなく承認予定であり、小児についても海外では知見の集積が進んでいるが、国内では経験例はないようである。また適応症例数は少ないが、現		

在の対象疾患に対する保険診療の状況から本技術が早期に対象症例に届けられることについて、その必要性は充分にあると思われる。

一方、本研究は早期臨床試験として計画されているが、上記に示された研究計画では先進医療としての実施を妥当とする有効性、安全性の評価を最低限行うにもなお不足と考えられたため、いくつかの照会を行った。その結果、申請医療機関からの回答により・研究計画の変更、・実施体制の変更検討をいずれも行う旨が確約されたため、その変更確認をもって「適」とすることができると考えられる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

申請医療機関より回答された以下の計画変更の適切な実施を条件に、「適」としてよいと考える。

1) 推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大6例まで登録するよう研究計画を変更すること。

2) 当初本研究を単施設で開始した場合でも、特例申請にかかる最初の数例の治療実績に基づく研究継続申請の際に、複数施設での実施への変更を検討すること。

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○説明文書・同意文書・アセント文書の総てについて、事前の指摘に従い適切に修正がなされたので、適と評価した。但し、今後の研究計画変更の際には同意文書も含め適切に改訂することを求める。 ○補償については保険加入し適切に対応されている。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適

8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	最大 12 例	予定試験期間	総研究期間：2022 年 9 月 末（登録期間：2021 年 3 月末）	
実施条件：下記コメント欄に示す。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 以下の事項を条件に、「適」としてよいと考える。 ○申請医療機関より回答された以下の計画変更を関連文書の整備も含め適切に実施すること。 1）推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大 6 例まで登録するよう研究計画を変更すること。 2）当初本研究を単施設で開始した場合でも、特例申請にかかる最初の数例の治療実績に基づく研究継続申請の際に、複数施設での実施への変更を検討すること。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動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

2019 年 10 月 21 日

所属・氏名：佐藤裕之

1. 説明文書について、どのような作用機序で本療法が患者さんの病気に奏功するのかを説明して下さい。

【回答】

詳細なご確認をいただきありがとうございます。ご指摘の通り、作用機序の説明が欠如しておりましたので、説明を加えさせていただきました。

2. 臨床研究の方法について

- ・膀胱鏡や針をどのように使用して行うのか、挿入の手順から分かるように説明して下さい。また、投与方法の概要図に膀胱鏡と針の説明が無いので記入して下さい。
- ・試験薬の投与量、被験者数及び投与方法について表 1 の形で纏めてしまうのではなく、3 例コホート法を具体的に説明し、対象となる個々の患者さんが試験薬を増量する手順のどの段階に位置にするかが分かるようにして下さい。

【回答】

- ・挿入の手順から終了までを記載しました。また、概要図の説明が不足しておりましたので、ご指摘の通り、膀胱鏡と針について追記いたしました。
- ・試験薬の投与量、被験者数及び投与方法についてもご指摘に従い、説明文書の内容を変更させていただきました。

3. 表 2 スケジュール表について、縦軸と横軸の項目建ての関係が分かりにくく理解出来ません。例えば「観察・検査許容範囲」欄に「年月日」、「同意取得」、「被験者背景」、「試験薬投与」といった項目が入っていますが、関連が分かりませんし、「同意取得」の項目が縦軸にも横軸にも入っていて何を示したいのか不明です。表全体を見直して整理し、スケジュールが一目瞭然になる表にして下さい。

【回答】

ご指摘の通り、読み手に理解しにくい部分が多々あり、失礼致しました。表全体を見直して整理致しました。また、この表に対応する研究実施計画書の 6.2. の表に関しても、整合性を保持したまま整理致しました。

4. 臨床研究に参加しない場合の他の治療方法について、「現在この病院で使用しているほかの薬や処置」と纏めるのではなく、具体的に記載して下さい。

【回答】

本研究の対象となる患者さんでは、抗コリン薬投与による保存的治療と清潔簡潔導尿を行っていますので、具体的に記載致しました。それが無効である場合には膀胱拡大術等の外科的手術療法を行っていますので、その旨を追記致しました。

5. 補償の説明について、賠償との混乱が見られ、また誤った記述をしている箇所があります。説明文では、医師賠償責任保険と臨床研究保険の二つの保険に加入し、前者の被保険者は担当医師のみであるのに対し、後者の被保険者は研究に携わる総ての者（医師に限りません。）となっていますが、正しいのでしょうか？ また、健康被害を説明する2箇所の括弧書きの内容が異なっていますが、これらは別のものですか？ 賠償責任は健康被害の内容如何に拘わらず負うべきものですが、保険では対象となる健康被害の内容を限定しているのでしょうか？ 先進医療実施届出書の補償欄で、医療費の補償は無しとされていますが、研究実施計画書では医療費も補償する旨の記載があり、加入している保険では医療費の補償もされる内容になっているのではないのでしょうか。

補償保険の内容について再度確認し、賠償と混同しないよう注意しつつ、正しく記載し直して下さい。

【回答】

医師賠償責任保険と臨床研究保険の二つの保険に加入し、前者の被保険者は担当医師のみであるのに対し、後者の被保険者は研究に携わる総ての者が加入致します。誤解を招かないように文章を明確化しました。

健康被害については、賠償責任がある場合にはその内容如何にかかわらず追うべきものですので、補償対象となる括弧書きの内容（保険で規定されたもの）を残し、賠償責任については分けて記載致しました。

先進医療実施届出書の補償欄で、医療費の補償は無しとしているのは誤記ですので、修正させていただきました。

6. 臨床研究参加に伴う先進医療部分の患者さんの自己負担額を記載して下さい。

【回答】

記載漏れがあり失礼いたしました。先進医療と費用負担についての章を追加し、内容を追記しました。

7. 患者相談窓口として、研究担当者以外の病院全体の相談窓口（「患者の声相談窓口」がそれに当たるでしょうか？）の名称や電話番号等も記載して下さい。

【回答】

患者相談窓口として、治験や臨床試験の患者窓口としております、臨床研究支援センターを追記いたしました。

8. アセント文書3通について、それぞれ対象者（例えば〇歳～〇歳の中学生用）を表紙に明記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。おっしゃる通り、使用の目安として年齢を記載しておくのは有用と考えます。一方でアセントの利用は年齢に考慮するのではなく、発達段階や理解状況に合わせて使用する必要があり、年齢が記載されていることでその年齢よりも実年齢が高い小児への不必要な不安や不利益を与えない配慮も必要です。そのため、年齢の表記はしておりません。

9. アセント文書Bの研究に関する説明で、膀胱内注入療法とのみ記載されていますが、この療法の内容についても簡単に説明を加えて下さい。また、参加者の記載が「5～18才」となっていますが、「5～17才」に訂正して下さい。

【回答】

膀胱内注入療法について見出しを作り、簡単な説明を記載しました。誤記修正し、5～17歳と表記しました。

10. アセント文書Cの投与方法の概要図に、膀胱鏡と針の説明が無いので記入して下さい。また、ボトックスの注入療法に関し、その作用機序について簡単に説明を加えて下さい。

【回答】

概要図に膀胱鏡と針の説明を追加しました。また、作用機序については臨床研究の目的でボツリヌス毒素について追記いたしました。

11. 同意撤回文書について、同意撤回、全同意撤回等の区別が明らかになる内容にして下さい。なお、研究実施計画書の同意撤回説明欄で、「①患者拒否」とされている分類の内容が何か分かりませんので、これについて詳しくご教示下さい。

【回答】

同意撤回書を追記しました。

患者拒否の内容がわかりづらく申し訳ありませんでした。治療撤回に該当いたしますので、誤記修正をさせていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動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

2019 年 10 月 24 日

所属・氏名：佐藤裕之

1. 研究実施計画書の研究利用する個人情報の取扱いに関する説明で、CRF やデータベースにアクセス可能なのは本研究責任者および研究協力者とされていますが、後者は具体的に誰を指していますか？

説明文書の個人情報保護に関する説明では、単にデータは「個人を特定出来ない形式に記号化した番号により（または 特定の個人を識別できない形式で）管理されるので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。」と記載されているだけのため、研究責任者を含む総ての者に個人情報が知られることは無いと受け取られる可能性があります。個人情報を知り得る者総て（出来るだけ少数に限定することが望ましい。）を列挙した上、それらの者も情報漏洩をしないことを追記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。研究実施計画書に記載されている研究協力者を具体的に記載しました。また、説明文書は研究データと匿名化データの閲覧について混じって記載されており大変わかりにくい記載となっておりました。切り離して誰が閲覧するのかを記載いたしました。

2. 患者費用負担額について、先進医療部分のみ追記をお願いしましたが、その約 2 万円以外に、患者さんが本研究に参加することにより追加負担する額を示した上、先進医療実施届出書にある総負担額 101,675 円も記載して下さい。

なお、上記届出書では本技術に係る総費用は 429,010 円となっていて、説明文書の記載額 29 万円と異なります。また、説明文書の記載からは、ボトックス注の費用が約 27 万円と取れますが、同届出書には 139,388 円と記載されていて、これにも齟齬があります。どの数字にも齟齬が出ないように整理して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。齟齬を確認し、先進医療部分と保険診療部分の金額を記載いたしました。ご教示ありがとうございました。

3. 説明文書の臨床研究参加に伴う費用負担・研究資金などについての項目で記載されている内容は、その前と後の項目に記載していることと同じ趣旨のことを繰り返していますので、不要です。この項目は削除し、後の項目に、「研究代表施設における各科研究研

修費・受託研究費」を付記されるのが良いのではないのでしょうか。

【回答】

前回のご指摘で項を新規に立てたことにより、重複等が発生し、全体の調整が出来ておりませんでした。ご指摘いただきました通り 14.の項目を削除、ご教示いただいた内容を追記いたしました。

4. 説明文書の臨床研究への参加の自由と取りやめについて記載した項目に、「参加を取りやめる前までに得たデータは、研究のデータとして使用させていただきます。」と記載されていますが、全同意撤回の場合はすべてのデータの利用を不可とすることが出来ますので、この部分は削除するか、治療撤回、同意撤回及び全同意撤回の3つに場合分けした記載に直して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意撤回書の内容と齟齬がありましたので、撤回書の内容に揃えました。

5. 本療法の作用機序の説明を加えて頂きましたが、専門的で、一般人には理解しにくい内容になっています。一般人でも理解出来る噛み砕いた内容にして下さい。特にアセント文書に説明文書と同じ内容が書かれていても分かりません。配慮をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。表現が専門的で理解しにくい内容となっておりました。改めて表現を見直し、同意説明文書を簡潔にわかりやすい表現といたしました。また、中学生にもわかる表現としましたので、同じ表現とさせていただきます。

6. アセント文書に対象年齢を記載しない理由を説明して頂きましたが、研究実施計画書の小児患者への説明とアセントについて記載した部分にも、「概ね13歳以上の患者には中学生用アセント文書、概ね6歳以上12歳以下の患者には小児患者（小学校低学年/高学年用）アセント文書を用いることを目安とする。」と記載されていますし、各アセント文書が一見して対象者が分かるようになっていないと患者さんに誤って渡す可能性もありますので、それを避けるためにも、目安であることを示して対象年齢をアセント文書表紙に記載すべきだと思料します。

【回答】

ご教示ありがとうございます。ご指摘の通り、使用について選択を誤認する可能性があります。一方で保護者や本人への配慮も必要であるため、ヘッダーに記載して誤認を防ぐようにいたしました。

7. アセント文書Cの参加人数について説明した箇所にも「5～18才」と記載されて

いますが、「5～17才」に直して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。不備があり申し訳ありませんでした。修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動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

2019 年 10 月 25 日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター・佐藤裕之

1. 本試験の技術的成熟度として、日本人小児においては初めての臨床使用であり、先行する実績例はなく、成人領域における同療法を実施している専門家の協力を得て手技を確立して実施すると記載されています。また、小児泌尿器科領域において、「膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法」という膀胱粘膜への薬剤の局所注入技術が保険承認されており、膀胱壁内への薬剤注入の技術に関しては実績があり、技術的に成熟していると考えられると記載されています。しかし、Deflux とはヒアルロン酸とデキストラノマーの混合物であり、局所注入によって物理的な「膨隆」を作成することが治療目的の製品です。また、膀胱尿管逆流症の治療のためには Deflux を尿管口の近傍に 1 箇所注入し、膨隆によって尿管口を物理的に狭窄させて逆流を防ぐことで効果を発揮させます。一方で本研究では、膀胱に広く分布する排尿筋にボツリヌス毒素を（物理的ではなく）薬理的に作用させて効果を得るために、膀胱内壁に複数まんべんなく、いずれも最適な浸透度を図るための安定した注入技術を必要とすることや、今回の対象疾患においては国内でまだ成人にても承認を取得していないことから、本研究における必要技術は「膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法」とは次元の異なる高い正確性を要求されるところと考えざるを得ないのではないのでしょうか。この考えに基づけば、本研究では使用する薬液濃度と、注入技術の精度という、2つの不確定因子を同時に評価しなければならないことから、たとえ対象者が少ない小児疾患であるといえども実薬単群にて実施する事ではこれら各々の単独の影響を評価できないこととなり、不適切ではないかとの懸念を禁じ得ません。換言すれば、通常の第Ⅰ相試験のようにプラセボ群を置く重要性は、たとえ小児で例数の少ない疾患といえども本研究では通常の試験よりさらに高まっているのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、本試験で評価するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、日本人小児における初めての臨床使用となります。ただし、この試験治療の安全性や有効性の根拠は成人および小児において蓄積されてきております。実施計画書の背景「1.4. ボツリヌス毒素の開発の現状について」に記載の通り、成人では米国 FDA および欧州 EMA において数年前に承認されており、さらに日本でも治験が終了してまもなく承認予定と聞いております。小児においても米国での適応拡大のための臨床試験が 50U/100U/200U の 3 用量にて実施され、中間解析結果が公表されたところです。

このように成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であるということ、小児においても海外では上述の **pivotal** な臨床試験に先行して多数の臨床試験報告があり、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積され、安全性と有効性において成人データを小児にも外挿可能と考えます。この観点から、通常の新規薬剤の **first-in-human** 試験とは異なり、薬効上の安全性確認のためにプラセボ群を置く必要性はないと考えております。

一方、治療手技の安全性についての側面について、小児泌尿器科専門医としての見解を説明致します。本試験治療と **Deflux** 注入療法ともに、経尿道的に膀胱内へ膀胱鏡を挿入し、その側溝から挿入した針を用いて薬剤を注入する点は全く同じです。ご指摘のように **Deflux** 注入療法は、尿管口近傍の粘膜内局所注入により物理的膨隆を作成して膀胱尿管逆流症を治療するものですが、適切な位置に適切な大きさの膨隆を作成しなければ有効性が発揮できない高度な技術を要する治療です。一方で、本試験治療は、組織学的には膀胱粘膜よりも厚い膀胱粘膜下～筋層に対し、尿管口近傍というような小さな標的ではなく、全体としてまんべんなく 20 カ所に投与するという手技であるため、むしろ技術としての難易度は低いと考えております。

よって、「注入手技の精度という不確定因子」を検討するためのプラセボ群の設置は必要とは考えておりません。少数例のプラセボ群データによって本試験治療と **Deflux** 注入療法との差分を評価できる科学的妥当性もなく、さらに、先進医療として患者負担にて実施する治療における小児へプラセボ使用は倫理的とは考えていませんので、ご提示のプラセボ群の設定は考えておりません。ただし、**learning curve** が影響する可能性を含めて、対照群を置かなくては技術の正確な評価はできないのではないかとのご指摘であるならば、理解できます。上述の通り本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医であるならば、習熟に時間を要するとは考えられません。習熟度による手技のばらつきが結果に影響する可能性を抑える対策を講じます。つまり、ボツリヌス毒素を用いた膀胱内局所注入の当院での経験はございませんので、被験者の安全性確保のために、国内成人治験等で十分な治療経験を持つ専門医師および国内開発企業の協力を得て、治療手技の研鑽に最大限努めた後に本試験を開始する予定です。また、試験開始後も 1 例 1 例の治療を慎重に実施し、新たなリスクが懸念される場合には症例登録の中止、試験計画の見直しなど、適切な措置をとる計画としております。

2. 加えて、第 I 相試験にて通常、本研究の主要評価項目と密接に関連する用量反応性曲線を考察するには最低 3 用量のプロットが必要ですが、今回 100U と 200U の 2 用量のみの使用とされている理由が明確ではありません。また最低用量は凡そ **MTD** とはなり得ない用量を選択すべきではないでしょうか。

【回答】

本試験のデザインに当たっては、平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号「小児集団に

おける医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（ICH-E11）」を熟読致しました。

ご指摘の用量反応性の考え方は、外挿するデータがない first-in-human 試験での考え方だと推察いたします。照会事項 1 の回答で申し上げた通り、成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であり、小児においても pivotal な臨床試験に加え、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積されております。実施計画書「1.6. 治療計画設定の根拠」で述べた通り、海外小児臨床試験で 50U/100U/200U の群間比較試験が行われてデータが公開されており、安全性については 200U 群でも問題はなく、有効性については用量反応性が推測され、50U ではやや効果が不十分と読み取れます。海外データの外挿は人種差等の内因性および外因性要因を考慮する必要はあるものの、本試験治療の効果は注入局所での薬効に基づくものであるため、この懸念は最小化できると考えております。

本試験の対象疾患となる小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害は希な疾患であり、症例数設定においても特段の配慮が必要とされること、また、成人の同疾患と疾患経過が類似し、治療結果の比較が可能であると推定できますので、成人におけるデータの外挿が可能であること、さらには海外における小児データの外挿も（内因性・外因性要素を考慮した上で）可能であることが、ICH-E11 の記載から読み取ることができます。この記載は、単に実行可能性を高めるためではなく、低用量（すなわち効果不十分な可能性のある用量）に暴露される小児患者数を最低限に抑える目的であると理解しております。

このような考えに基づいて本試験デザインを立てましたが、これについては、PMDA の事前相談でも一定の理解を得られたと考えております。

3. さらに、そもそも先進医療の枠組みでは、たとえ先行実施例のない技術であっても、当該技術の（既存療法と比較した）有効性は主に評価されるべきと考えます。よって本研究を先進医療として実施するならば、少なくとも本試験内で設定された推奨用量で一定数、有効性を主眼とした観察・解析を行って有効性を推定する早期第 II 相試験による症例を付加した第 I/II 相試験とすべきではないでしょうか。確かに本研究の副次評価項目には尿失禁回数の変化やスコアリングによる健康アウトカムの変化等が設定されているものの、各群の症例数はひとえに安全性評価によってのみ設定され、さらに有効性は PPS にて評価するとされている為、初めから有効性を合理的に評価できる設定にはなっていません。一例として、レベル 1 では DLT が 0 例、レベル 2 では DLT が 2 例以上であった場合は、最終的に各群 3 例（さらに追跡不能や拒否などで中止された症例がある場合はさらにそれ未満）にて有効性を判定せねばならず、有効性に関する適切な点推定値を得るには凡そ症例数が不足する事態が容易に起こり得るデザインです。

【回答】

第 I 相、第 I/II 相という名称としての相違はあまり重要な議論ではないと考えておりま

す。日本の小児に対する初めての試験となる当該試験の目的は、実施計画書にも記載した通り、一義的には安全性の評価であり、さらに成人データや海外データを含めた推奨用量の決定です。本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価する計画としているに過ぎません。本試験が終了し、その際に得られている成人データや海外データも勘案した上で、有効性の確認に必要と判断されるのであれば、追加の（第 II 相的な）臨床試験を計画することも考えております。本試験は、成人での標準的治療を小児の同疾患にも早期に届けるようにしたいという考えから計画したもので、安全性重視で、少数例で詳細に評価することに重点を置いております。そのため、ご指摘の通り、有効性につきまして十分な症例数で評価できる状況ではありません。しかしながら、組み入れられた全症例について、有効性評価項目を多項目・多時点収集しております。試験薬の有効性の指標の点推定値と信頼区間の算出、個別症例の継時的推移の記述を正確に行い、併せて、得られた多項目多時点の有効性反応データに基づき、試験薬の有効性を合理的に記述します。ご理解いただけましたら幸いに存じます。

4. 本研究では、投与時とその後最大4時点（2週間後、6週間後、3か月後、6か月後）において、安全性と有効性の指標を測定するとされています。このうち特に有効性の評価指標にかかる項目について、「変化」「改善」とはどの時点でどのように「変化」「改善」しているものを指すのか、明確ではありません。例えばある任意の1点でも「変化」「改善」していればよいのか、ある定まった時点で「変化」「改善」している必要があるのか、あるいはさらに何点かで連続して「変化」「改善」しているかを統計的に解析するのか、など、これらの定義が必要と考えます。さらにその決定に際し、成人における同療法の治療成績メタアナリシスから、成人における効果が一般的には6～9カ月持続するとされていることも参考にすべきと思われます。

【回答】

的確なご指摘をありがとうございます。実施計画書ではご指摘の点が曖昧ですので、統計解析計画書にて補足する予定でございました。詳細は統計解析計画書をご参照いただきたいのですが、簡単に申し上げますと、有効性に関しては、海外小児臨床試験の評価方法に準じ、6週後の観察ポイントでの評価とベースライン評価で各々の評価項目の値を比較し、任意の一点、6週後で改善がみられた時に「改善」、不変の時に「不変」、悪化の時に「悪化」と評価するよう考えております。また、その他の観察ポイント、介入前、2週、6週、3か月、6か月の測定データを含めた時間的推移を記述し、評価項目の値がどのように変化していったかを併せて示す予定です。

以上につきましては、提出いたします解析計画書第1版に記載しております。

5. 本研究では、他の類似した用量用法による成人での臨床試験実施及び診療状況から抗コリン薬があくまで第一選択と考えられます。本研究でも選択基準には既にその旨考慮

されているが、適応症に関する患者の誤解を避けるため、先進医療技術名にも明示的に「抗コリン薬で効果不十分又は忍容性不良の」の旨、付け加えるのが望ましいと考えます。

【回答】

ご意見をいただき、ありがとうございます。小児 NDO 患者においても成人に準じて抗コリン薬による治療が実臨床として行われており、ガイドライン記載がございます。添付文書上は適応を否定はしていないものの「小児等を対象とした臨床試験は実施していない」ことから、厳密には、小児でエビデンスが確立されている治療法とは公言できません。事実、ガイドラインの推奨は B レベルで RCT はないことが記載されておりますし、実際には個別にリスクベネフィットを考慮して治療を選択する余地のあると考えてられます。また、抗コリン薬に加えて、自己導尿も行なっております。以上より、「抗コリン薬」の名称はさけ、主治医が標準と判断する治療法を実施しても難治である症例に対し本治療を適応することを考えておりますが、いかがでしょうか。したがいまして、ご提案の先進医療技術名に記載することは避けた方が良くと考えております。

6. 実施届出書 13. 個人情報保護の方法において、CRF・データベースは最終結果が公表された後2年間は保管されるとありますが、こちらは臨床研究校が定める「その他特定臨床研究に関連する書類」に該当しないのでしょうか？該当する場合は研究終了後5年が法定保存期間となります。

【回答】

詳細にご確認を頂きありがとうございます。ご指摘頂きましたとおり、特定臨床研究を行うことにより得られたデータに該当すると考えられます。実施届出書、ならびに、実施計画書の該当箇所を修正させていただきました。

7. 実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数の文末、「先進医療技術部会」は正しくは「先進医療技術審査部会」です。

【回答】

詳細にご確認を頂きありがとうございます。ご指摘頂きましたとおり、修正をさせていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動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

2019 年 10 月 29 日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター・佐藤裕之

ご回答を拝見いたしました。本療法が国内小児に届けられることの必要性の趣旨は十分に理解いたします。その前提の上で、本試験のデザイン及び実施方法等につき、さらに指摘及び質問させていただきます。

1. ご回答の中で、本技術について、

○本試験で評価するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法は、日本人小児における初めての臨床使用である旨、

○成人では米国 FDA および欧州 EMA において数年前に本技術が承認されており、さらに日本でも治験が終了してまもなく承認予定である旨、

○小児では米国での適応拡大のための臨床試験が 50U/100U/200U の 3 用量にて実施され、中間解析結果が公表された旨、

以上をもって「既に成人においては国内外において安全性と有効性が確認された治療であり、小児においても海外では上述の pivotal な臨床試験に先行して多数の臨床試験報告があり、さまざまな用量（最大 300U [10U/kg]）の投与経験と安全性データが蓄積されている」との旨ご回答され、そこから、「安全性と有効性において成人データを小児にも外挿可能」とご回答されています。

また、治療手技の安全性についての側面について、「小児泌尿器科専門医としての見解からは、技術としての難易度はむしろ低いと考えており、技術の不確定さに係る検討という意味ではプラセボ群を設定する必要はない」とのご回答の旨、理解いたしました。

しかし、仮に安全性および有効性のデータが既に確立されて外挿可能であり、かつ、技術の難易度がむしろ低いのであれば、あえて本試験を外挿可能な最有効濃度を全例に用いるのではなく「推奨用量を決定する」ための用量設定試験として複数用量で計画する必要は無いのではないかと考えます。仮に最有効濃度が推定できているのであれば、今回のご回答でも「効果不十分な可能性のある用量に暴露される小児患者数を最低限に抑える」ことが重要であるとの趣旨をご回答されている通り、最有効濃度と推定された用量の設定根拠を中心とした用量を最大限の患者に使用しないのはむしろ非倫理的と考えられます。一方で、それでも用量設定試験が必要であるとのお考えであれば、日本人の小児では最有効濃度が現在設定できていない状況であり、安全性および有効性のデータを日本人の小児でも個別に追加検討しなければならない余地があるものと理解されます。

そのような状況下では、本試験がたとえロードマップに記載されたように未承認薬検

討会議に諮ることを前提に位置付けられたものであるとしても、最低限の安全性と有効性を「日本人の小児においても推定・設定できる」データを追加取得しなければ、承認には至らないのではないかと考えます。その意味で、本試験のデザインは先進医療として行われるにあたっての最低限の安全性と有効性の評価、そのいずれにおいても不足しているとの懸念を禁じえません。

まず、【有効性】についてですが、先の指摘にて「各群の症例数はひとえに安全性評価によってのみ設定され、さらに有効性は PPS にて評価するとされている為、初めから有効性を合理的に評価できる設定にはなっていません。一例として、レベル 1 では DLT が 0 例、レベル 2 では DLT が 2 例以上であった場合は、最終的に各群 3 例（さらに追跡不能や拒否などで中止された症例がある場合はさらにそれ未満）にて有効性を判定せねばならず、有効性に関する適切な点推定値を得るには凡そ症例数が不足する事態が容易に起こり得るデザインです。」と申し上げたところ、ご回答として

○本試験が一義的には安全性の評価である旨、

○本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価するに過ぎない旨、

○本試験が終了し、その際に得られている成人データや海外データも勘案した上で、有効性の確認に必要と判断されるのであれば、追加の臨床試験を計画する旨、

さらに、

○指摘の通り、有効性について十分な症例数で評価できる状況ではない旨、
これらが記載されています。

早期臨床試験の場合、有効性の判定には同一条件で 5～6 例程度の集積があれば、点推定値とばらつきを最低限推定できるとされているのが通例です。先に指摘した通り、本試験のデザインでは、たとえ回答にご記載のように「試験薬の有効性の指標の点推定値と信頼区間の算出、個別症例の継時的推移の記述を正確に行い」得たとしても、最終的に各群で 3 例、あるいは場合によってはそれ以下の集積しか担保されず、それ以上（最大 6 例まで）の症例数の集積には当初 3 例で DLT が発生した場合のみしか進まず、しかもそれが推奨用量であるか否かは最後までわからないデザインですので、有効性の推定においては、本試験が早期臨床試験であることを勘案しても、さらに未承認薬検討会議を経て承認に至ることを検討したとしても、症例数を始めとした判断材料が不足する一方で不確定要素が多く、たとえ効果安全性評価委員会での検討を経ても、その前に更に追加試験が必要になる確率が非常に高いデザインであると言わざるを得ません。

次に、【安全性】についてですが、ご回答の中で、本技術について

○本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない旨、

一方で、

○習熟度による手技のばらつきが結果に影響する可能性を抑える対策が必要な旨、

○ボツリヌス毒素を用いた膀胱内局所注入の当院での経験がないため、国内成人治験

等で十分な治療経験を持つ専門医師および国内開発企業の協力を得て、事前に治療手技の研鑽に最大限努める旨が記載されています。

本試験のように医師の手技による器具の使用を用いた臨床試験では、その手技の平準化が担保されている必要性から複数施設によるばらつきが検討されるのが一般的です。一方で、国内小児への本技術の使用は貴施設を含め、記載からはいずれの施設でもその経験が無いと理解されますので、普及性の観点からも、複数施設での使用経験データが承認には必須のものと推測されます。その観点からは本試験は単施設試験でありその要件を満たさない、つまり安全性の推定においても、未承認薬検討会議を経て承認に至ることを検討したとしても、その前に更に追加試験が必要になる確率が非常に高いデザインであると言わざるを得ません。

特に先進医療で実施する技術においては、普及性の検討は重要な検討項目であると思われるので、本手技がご回答のように「既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない」ものであればなおさら、それを実際に多施設データで示すことは必要かつ、実施上の困難は少ないものと理解されます。

【回答】

貴重なご助言をいただき、ありがとうございます。私達も、当該試験治療を評価するに当たり、可能であれば一定の有効性を示せる試験デザインが望ましいと考え、当初は推奨用量決定後に **expansion cohort** を設定したフェーズ 1/2 試験を計画しておりました。ところが、PMDA の RS 事前相談にて、安全性評価と有効性評価は別試験で行うことを推奨され、フェーズ 1 部分を切り離して、安全性評価を主体として作成したのが現在の実施計画書です（当方作成の議事録は資料として提出しておりますので、ご参照下さい）。

その RS 事前相談でいただいた助言の意図として、本試験のみで有効性を探索するという位置付けではなく、海外データ、成人データ等を踏まえたパッケージの一部として使用することが可能であるという意味だと理解しております。したがって、この度、早期臨床試験で有効性まで示すようにお勧めいただいた意図は理解できるのですが、やや目的に相違があるのではないかと推察します。

とはいえ、ご指摘のように 3 例で 1 用量が終了する試験は確かに非常に少数であるため、推奨用量での評価は、効果・安全性評価委員会および先進医療技術審査部会の審査をへて最低 6 例で実施することを考えておりました。この度の意見を受けて詳細にプロトコルを検討したところ、必ずしもそういった記載ではありませんでしたので、推奨用量の決定後に当該用量レベルに合計最大 6 例まで登録するようデザイン変更を致します。

なお、前回の照会事項 3 への回答にて記載いたしました海外小児の国際共同臨床試験で、日本としては当該試験に参加できなかった訳ですが、各国の登録症例数をみるとカナダ 3 例、イタリア 6 例、チェコ 5 例、トルコ 2 例というように、必ずしも多数例の登録がされ

ている訳ではございませんでした。国際共同試験に参加できていればこのような少数例でも承認申請できた可能性はありますし、この国際共同試験を添付資料、本試験を参考資料と考えるならば、日本人のみで全てを説明することが必須であるとは思っておりません。本試験の目的は手技実施可能性の確認、主な安全性確認そして、国際共同臨床試験とのパッケージを考えた際の有効性の補足説明だと考えております。

ただし、国内の医療環境における手技実施可能性と手技および薬剤に起因する安全性確認については必須の事項と考えており、これらを目的としても 3 例では確かに症例数不足と理解致しますので、上述の通り、推奨用量で最低 6 症例が治療されるようなデザイン変更を致します。ご助言いただいた通り、これによって有効性もより科学的に探索できると考えております。

一方、手技の平準化の担保のために多施設共同臨床試験が必要とのご助言は、十分に理解しております。多施設共同臨床試験の実施に関しては、当初フェーズ 1/2 試験として計画していた時期から可能性を考慮して参りました。本申請は、数例以上の臨床使用実績が無い場合の申請（いわゆる「ゼロ例申請」）であり、申請要件といたしましては、申請医療機関が臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院又は先進医療会議において、国家戦略特別区域内で「保険外併用療養に関する特例」を利用可能と判断された医療機関等であって、当該医療機関において整備する臨床研究支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっている場合になります。また、協力医療機関は、臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関であることとする、と定められております。このような状況も踏まえたと、治療手技については実施可能と考えられる医療施設はいくつかあるものの、先進医療制度を理解して協力意思を示して下さる医療施設を探す事ができませんでした。そうした折、RS 事前相談にてフェーズ 1/2 ではなく、安全性評価を主体としたフェーズ 1 の実施を推奨されたことから、被験者の安全性確保という観点も併せ、単施設の試験として実施することに決定しました。

とはいえ、フェーズ 1 以後の追加試験が必要となった際には多施設共同臨床試験の実施を考えていましたので、効果・安全性評価委員会および先進医療技術審査部会の審査をへて一定程度の手技実施可能性の確認、主な安全性確認が確認された後に、試験の進捗状況等も踏まえて改めて要件を満たす医療機関との多施設化を検討することは可能と存じます。しかしながら、先進医療制度に対応するための医療機関内の準備は多岐にわたり、特区医療機関である当院においても正直手探りで対応している状況でございます。そのため、当院単施設でまず臨床試験を開始し、その後に具体的な情報（特に制度対応のノウハウ）を共有しながら他施設の協力を仰ぐことが必須であると考えております。まずは当院単施設で開始させていただき、ゼロ例申請における最初の数例の治療実績の審査をいただく機会に、多施設化を検討したいと存じます。

2. 本試験が、ご回答のように「一義的には安全性の評価であり、本試験への登録症例での有効性は可能な範囲で探索的に評価するに過ぎない」試験であり、またご回答のように「このような考えに基づいて本試験デザインを立てたが、これについては、PMDAの事前相談でも一定の理解を得られた」のであれば、なぜ本試験を医師主導治験で実施しないのでしょうか。その理由をお示してください。

【回答】

前回の照会事項3、項目1でご指摘のあった通り、「本研究では使用する薬液濃度と、注入技術の精度という、2つの不確定因子を同時に評価しなければならない」ことは事実です。それに対する回答として、「本手技は既存の手技に比較してむしろ容易であることが予測され、専門医ならば習熟に時間を要するとは考えられない」とは申し上げましたものの、国内小児への本技術の使用はいずれの施設でもその経験が無いものであり、その手技が実際に容易かつ安全に実施できるかという実施可能性の評価は必要だと考えております。

我々としても医師主導治験としての実施を検討した事がございますが、手技の習熟という部分に懸念があり、経験がない状況でいきなり治験として行うよりも、まずは先進医療として、より臨床現場に近いところでの実施状況を評価した上で、必要な追加試験などの情報収集を行うことが開発戦略上望ましいと考えた次第です。

3. また、前述のように本試験は先進医療で実施するには有効性および安全性いずれの評価においても不十分なデザインとの懸念を禁じえませんが、こちらもご回答のように

○本試験は、成人での標準的治療を小児の同疾患にも早期に届けるようにしたいという考えから計画した旨

○安全性重視で、少数例で詳細に評価することに重点を置いている旨、
そのようにお考えの試験であれば、その趣旨は十分に理解いたしますが、海外で既に承認されあるいは汎用されており、国内でそのようなご希望がある際に、同じく保険外併用療養を利用できる制度として患者申出療養があり、それを用いて迅速に検討する中で得られたデータを基に体系的検討に向けた基本情報を取得し、追加的な（いわゆる早期第II相的な）検討については先進医療も検討されることが最も無理がないと考えられますが、そのような検討をされたか否か、またそれが難しいと考えられてなお先進医療による本試験デザインの実施を希望されるのならば、その妥当性に係る理由をお示してください。

【回答】

厚生労働省の資料によりますと、患者申出療養は「国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者さんの思いに応えるため、『患者からの申出を起点とする』新たな保険外併用療養の仕組み」と定義されております。

当該試験治療は、専門医の間ではよく知られておりますが、患者から申出があるほど普及した医療技術ではございません。従って、『患者からの申出を起点とする』という前提を満たす事ができません。仮に患者が当該治療と患者申出療養制度を共に知り得たとしても、こ

の制度を主体的に利用し得る臨床研究中核病院または特定機能病院である小児専門医療機関が存在しないため、申し出る手続きから実施計画書や必要書類の作成について、すべて臨床研究中核病院または特定機能病院との相談の上で準備し、臨床研究中核病院でも特定機能病院でもない小児専門医療施設で治療を行うという複雑な体制となり、現実的ではありません。

また、本試験において用いる医薬品は、小児における至適用量が確定していないことから、本試験では複数の用量による手技および薬剤に起因する安全性確認と国内の医療環境における手技実施可能性を評価することを目的としています。複数の用量の評価を行うことは、患者申出療養では困難であり、また、一用量で行う前提でも、適切な用量を提示することが困難な状況です。

上記の理由から、当該治療に関して患者申出療養の制度が機能する可能性は極めて低いと考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5

先進医療技術名： 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒の膀胱内局所注入療法

2019 年 10 月 29 日

所属・氏名：都立小児総合医療センター・佐藤裕之

1. モニタリング体制及び実施方法については、東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センターのモニタリング担当者がモニタリングを行うということになっていますが、研究計画書 14.3.4 にデータセンターによる中央モニタリングの記載があり、オンサイトモニタリングを行うのか中央モニタリングを行うのか判然としません。また実施体制である研究計画書 17 研究組織では、付録参照となっており、詳細不明です。特に、頻繁に出てくるデータセンターについて、どこのデータセンターでデータを管理するのか明示されていないのは問題だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。モニタリング手順書第 8 条に記載しております通り、本研究はサイトモニタリングと中央モニタリングを並行して行うこととしております。実施計画書での記載に不備があり申し訳ありませんでした。15.1.モニタリングを加筆させていただきました。

研究組織については別添で示しておりましたが、ご指摘の通り詳細が読み取りにくいと思われるので、実施計画書内に加筆し、別添を削除いたします。

以上

評価者 構成員： 五十嵐 隆 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	小児の神経因性排尿筋過活動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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 本療法は成人の排尿筋過活動による尿失禁 NDO の治療薬として海外で承認されている。現在わが国でも治験が実施され、まもなく承認予定となっている。小児の NDO にも第三相試験が海外にて実施中で、その中間解析によると安全性には問題がないが有効性についての結果は出ていない。小児 NDO への治療を保険収載する際は、事前に本療法の安全性や合併症と有効投与量について確認しておく必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ ☒ 条件付き適 ・ 否 コメント： 先進医療技術審査部会から研究計画・実施体制・同意文書の一部を変更・修正することが求められている。これらの指摘事項が適切に変更・修正されたことが確認できた段階で、適と判断する。

先進医療の名称：小児の神経因性排尿筋過活動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
適応症：小児の神経因性排尿筋過活動（Neurogenic detrusor overactivity, NDO）による膀胱機能障害
内容： （先進性） 神経因性排尿筋過活動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は、NDO の臨床症状の改善が期待出来、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持が出来る可能性があるが、現時点で、小児における当該疾患に対する保険適応はない。さらに、本邦において小児に対する泌尿器科領域の使用実績が全くなく、小児に対する投与に関しては、手技の普及も必要と考えられる。 （概要） <試験薬の使用方法> (1) 抗菌薬 全ての被験者は治療薬投与前に抗菌薬投与を行う。 抗菌薬の投与は担当主治医の判断に基づいて行うが、投与は施術前、および、施術後 1 ～ 3 日間実施する。 (2) 麻酔 麻酔は麻酔医による管理の上、全身麻酔で行う。 (3) 試験薬の準備 A 型ボツリヌス毒素を生理食塩水 10mL で溶解する。 (4) 試験薬の投与 カテーテルを挿入し、膀胱内を空にする。 膀胱鏡を尿道から挿入し、三角部の約 1cm 上から試験薬の注射を開始する。 針先は膀胱壁に約 2mm 挿入して投与する。膀胱頂部・三角部への投与は避け、少なくとも 1cm 以上離す。1 ヶ所につき 0.5mL の試験薬を、合計 20 ヶ所投与する。それぞれの投与間隔は約 1cm を開けて膀胱壁に注入する。 最後の注入部では生理食塩水で注射針に残っている試験薬をフラッシュし、試験薬の規定量が被験者に完全に投与されるようにする。 （効果） 成人に対しては、すでに米国、欧州で当該疾患に対して承認が得られており、小児に対しても第 3 相試験が進んでいる。様々な臨床研究においては、小児においても有効性が確認されており、ボトックス®は、新たな治療選択肢となり得る （先進医療にかかる費用） 本技術に係る総費用は 429,010 円である。先進医療に係る費用は 159,000 円で、このうち薬剤は企業から無償提供を受けるため、患者負担額は 101,675 円である。

概要図

小児の神経因性排尿筋過活動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

目的

日本人小児の神経因性排尿筋過活動（Neurogenic detrusor overactivity, 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。

対象

脊髄等の神経病変に起因する神経因性膀胱により難治性尿失禁を来している小児患者

1. 年齢5歳以上18歳未満のもの
2. 器質的脊髄病変に起因するNDOのあるもの
3. 脊髄機能損傷のレベルは第一胸髄以下であるもの
4. 自己導尿が開始されて3ヵ月が経過しており、1日3回以上の自己導尿が確立しているもの
5. 1日2回以上の尿失禁エピソードがみられる日が週5日以上あるもの
6. 1種類以上の抗コリン薬内服で症状が制御できないもの

試験デザイン：単施設／単
群の非比較オープン試験
試験薬：ボツリヌス毒素A型
（ボトックス®）



登録

適格性評価
スコア等
検査等
併用薬

試験薬投与

用量：200 U(最大 6 U/kg)または、
100 U(最大 3U/kg)
用法：排尿筋へ20ヵ所
0.5mlずつ注射
注射間は1cmの間隔注射後、
生理食塩水でフラッシュする

6週間後

スコア等
検査等

3ヶ月後

スコア等
検査等

6ヶ月後

スコア等
検査等



レベル1の最初の3例終了時点で効果・安全性評価委員会、および、
先進医療技術審査部に報告する

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）

副次的評価項目

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、有害事象の発生割合、尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化、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

小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素A型の薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ボツリヌス毒素A型（製品名：ボトックス®）

先進医療での適応疾患：小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害

先進医療B

- ・ 試験名：小児の神経因性排尿筋過活動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第1相試験
- ・ 試験デザイン：単群非盲検試験
- ・ 予定試験期間：先進医療告示日～2022/9
- ・ 被験者数：6～12例
- ・ 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：安全性・有効性

選択基準：5-17歳の内服薬でコントロール困難な神経因性排尿筋過活動の症例など

除外基準：制御されていない全身性疾患、先天性泌尿器系器質性疾患を合併しているもの、膀胱内留置カテーテルを使用しているもの、6か月以内に脊髄または膀胱・尿路の手術を受けたもの、妊娠もしくは授乳しているものなど

予想される有害事象：手技に伴う尿路感染症、アナフィラキシー、けいれん発作など

未承認薬迅速実用化スキーム

未承認薬検討会議

薬事承認申請
（公知申請等）

必要に応じて

国内外承認申請(予定)

- ・ 海外：小児NDO適応
- ・ 国内：成人NDO適応

臨床実地での報告例

- ・ 使用実態調査
(成人承認後の小児投与例)

要望：日本小児泌尿器科学会、患者会

【PMDA相談】

治験（医師・企業）

欧米での現状

薬事承認：米国（有：成人） 欧州（有：成人）

ガイドライン記載：膀胱壁内注入療法の有効性・安全性が認められているが、未承認薬のため推奨グレードは保留（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン[2017年版]）

進行中の臨床試験（有）

→米国：小児(5-17歳) NDOに対するボツリヌス毒素（3用量）の安全性・有効性を評価（NCT01852045）

→日本：成人NDOに対するボツリヌス毒素有効性・安全性評価(NCT02849418)

国内小児に対する開発ラグ

【別添 1】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東京都立小児総合医療センター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添 2】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の期待される適応症、効能及び効果
(申請書類より抜粋)**

3. 期待される適応症、効能及び効果

「小児における神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害」

<適応症の根拠>

BTX-A のヒトに対する臨床応用としては、斜視に対する BTX 療法を Alan B. Scott が 1980 年に報告したのが最初である。それ以降、痙性麻痺等の神経疾患を中心に広く臨床応用されている。泌尿器科領域での臨床報告は、1988 年に Dykstra らが脊髄損傷患者の detrusor sphincter dyssynergia (DSD) に対して BTX-A を外尿道括約筋に注射し良好な成績を得たことを報告したことに始まる。2000 年には Schurch らが脊髄損傷患者の NDO に対する治療成績を報告した。小児例においては、2002 年に Schlter-Baukloh らが、脊髄髄膜瘤による NDO の患児 17 例に対して BTX-A 療法を施行し、膀胱容量の増大と膀胱コンプライアンスの改善を報告したのが最初である。

ボトックス®は、成人 NDO に対して膀胱壁内注入療法、多くの国で用量 200U が承認されている。成人 NDO に対する開発は、最初に第 2 相試験 (191622-5111, N=59) として実施された。単回投与、3 群 (placebo/200U/300U) で行い、尿失禁の改善と urodynamic 所見、HRQOL の改善を認めた。2 つの重要な phase 3 study (191622-515, N=416 と 191622-516, N=275) が上記に続き実施された。脊髄損傷か多発硬化症の患者で抗コリン薬でのコントロール不良例を対象として、3 群 (placebo/200U/300U) に分け、追加投与もあり。48 週の観察期間で、追加投与した場合は更に 12 週間を観察することとした。現在は長期観察を意図した拡大臨床試験 (191622-094, 3 年間) が継続施行されている。6 週の時点で、尿失禁の改善と urodynamic 所見、HRQOL の有意な改善を認めた。200U と 300U の間で効果に有意差はなかった。効果は、約 9-10 ヶ月間持続した。adverse event は局所に限局しており、CIC 未施行例での尿閉と尿路感染症があった。

成人 NDO での開発に引き続き、小児 NDO 開発プログラムによる第 3 相試験 (191622-120) が行われている。現在、中間解析結果が公表され、安全性については問題なく試験が進められているが、有効性を評価するには時期尚早である。対象は 5-17 歳の NDO の患児であり、用量設定は 50U/100U/200U で、成人用量である 6U/kg を超えないよう設定されている。主要評価項目は尿失禁回数で、副次評価項目は urodynamic 所見と QOL スコアである。BTX 療法により NDO の臨床症状が改善し、尿失禁の減少、抗コリン薬の減量中止が期待される上、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持ができる可能性がある。膀胱拡大術を小児期に実施する場合、以後の成長に伴う膀胱サイズの問題ことから、可能な限り成長期を経過した後に実施するべきであり、特に小児は BTX 療法の良い適応となると考える。

【別添 3】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

難治性尿失禁を来している小児患者を対象とする。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないものを本研究の対象者とする。

<選択基準>

1. 年齢 5 歳以上 18 歳未満のもの
2. 器質的脊髄病変（※）に起因する NDO のあるもの
3. 脊髄機能損傷のレベルは第一胸髄以下であるもの
4. 自己導尿が開始されて 3 ヶ月が経過しており、1 日 3 回以上の自己導尿が確立しているもの（*）
5. 1 日 2 回以上の尿失禁エピソードがみられる日が週 5 日以上あるもの（*）
6. 1 種類以上の抗コリン薬内服で症状が制御できないもの（副作用等の理由で内服できない場合も含む）
7. 本人もしくは代諾者による同意を得たもの

（※）二分脊椎を含む脊椎癒合不全、脊髄損傷、横断性脊髄炎、その他の器質的脊髄病変

（*）登録日に先立って 28 日間のスクリーニング期間を設けて評価する

<除外基準>

- (1) 制御されていない以下の全身疾患、または悪性腫瘍を合併しているもの
 - （ア）脳性麻痺
 - （イ）てんかん
 - （ウ）嚥下障害、誤嚥性肺炎、重大な肺疾患（気管支拡張症など）
 - （エ）その他、本試験治療の実施に影響を与える疾患
- (2) 泌尿器系に先天性の器質性疾患を合併しているもの（膀胱尿管逆流は除く）
- (3) 膀胱内留置カテーテルを使用しているもの
- (4) 6 か月以内に脊髄または膀胱・尿路の手術を受けたもの
- (5) 妊娠もしくは授乳しているもの
- (6) その他担当医が不適当と判断したもの

当院に外来受診する対象疾患（難治性尿失禁を来している小児患者）に対し文書を用いた説明を行い、本人または代諾者より同意を得て、適格性の判定の後、EDC を用いて中央登録を行う。

【別添 4】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7－1．有効性及び安全性の評価

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）

副次的評価項目

- ・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

modified Total Benefit Scale（mTBS）に基づく有用性

Dysfunctional Voiding Symptom Score（DVSS）に基づく生活の質（QOL）

Pediatric Incontinence Questionnaire（PinQ）に基づく生活の質（QOL）

- ・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

その他の評価項目

- ・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（Maximum detrusor pressure; PdetMax）、膀胱内圧測定における最大膀胱容量（Maximum cystometric capacity、MCC）、排尿筋過活動（detrusor overactivity、DO）の有無、排尿筋漏出時圧（detrusor leak point pressure、DLPP）、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

【別添 5】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療告示後～2022 年 9 月 30 日（jRCT 概要公表まで）

登録期間：先進医療告示後～2021 年 3 月 31 日

観察期間：観察期間は症例登録完了後の試験薬投与前から、試験薬投与完了後 6 ヶ月を経過する日（試験薬投与後 6 か月の評価日まで）とする。ただし、試験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合は、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行う。なお、観察期間の終了前に以下のいずれかに該当した場合は、有害事象の経過の追跡はその時点で終了する。観察を打ち切った場合には、その理由を症例報告書へ記載すること。

- ① 転院等により以後の観察が不可能となった場合
- ② 被験者または代諾者が観察・検査の実施を拒否し、代諾者が同意を撤回した場合

予定症例数：6-12 例

既に実績のある症例数：0 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は、慣例的な 3 例コホート法に従い、開始用量での DLT 発現症例数が許容される範囲であれば開始用量を推奨用量とする。この試験計画に基づく必要症例数は 6 例から 12 例の間となり、当院単施設でも 1 年間で症例登録完了が可能な症例数である。

なお、本試験は平成 28 年 3 月 4 日付け「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」に示された制度にのっとり、少数例（試験治療が完了した症例が 3 例）の時点で、効果安全性委員会による評価及び先進医療技術審査部会への報告をおこなって、継続の可否をはかる。

【別添 6】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

＜試験薬の使用方法＞

(1) 抗菌薬

全ての被験者は治療薬投与前に抗菌薬投与を行う。

抗菌薬の投与は担当主治医の判断に基づいて行うが、投与は施術前、および、施術後 1～3 日間実施する。

抗菌薬は、アミノグリコシド系抗菌薬（ゲンタマイシン、カナマイシン、 Tobramycin、Streptomycin、Amikacin）を除く、尿路感染症に利用可能な抗菌薬を投与する。なお、アミノグリコシド系抗菌薬は、試験薬投与後 8 週間は投与を控えるべきである。

(2) 麻酔

麻酔は麻酔医による管理の上、全身麻酔で行う。

(3) 試験薬の準備

A 型ボツリヌス毒素を生理食塩水 10mL で溶解する。

(4) 試験薬の投与

カテーテルを挿入し、膀胱内を空にする。

膀胱内に試験薬投与のために十分に可視化ができる十分な量の生理食塩水を注入する。

膀胱鏡を尿道から挿入し、三角部の約 1cm 上から試験薬の注射を開始する。

針先は膀胱壁に約 2mm 挿入して投与する。膀胱頂部・三角部への投与は避け、少なくとも 1cm 以上離すべきである。1 ヶ所につき 0.5mL の試験薬を、合計 20 ヶ所投与する。それぞれの投与間隔は約 1cm を開けて膀胱壁に注入する。

最後の注入部では生理食塩水で注射針に残っている試験薬をフラッシュし、試験薬の規定量が被験者に完全に投与されるようにする。

【別添 7】「小児の神経因性排尿筋過活動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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：小児の神経因性排尿筋過活動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	
小児の神経因性排尿筋過活動（Neurogenic detrusor overactivity, NDO）による膀胱機能障害	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要（泌尿器科）
資格	要（日本泌尿器学会指導医・専門医、日本小児泌尿器科学会認定医）
当該診療科の経験年数	要（10）年以上
当該技術の経験年数	不要
当該技術の経験症例数 注 1)	
その他（上記以外の要件）	膀胱鏡の使用経験があり尿管下注入手技の経験があるもの
II. 医療機関の要件	
診療科	要（泌尿器科）
実施診療科の医師数 注 2)	要（内容：日本泌尿器学会指導医・専門医、日本小児泌尿器科学会認定医、当該診療科経験年数 10 年以上、膀胱鏡の使用経験があり尿管下注入手技の経験があるものが 1 名以上）
他診療科の医師数 注 2)	要 具体的内容：麻酔科常勤医師 1 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（職種：薬剤師）
病床数	要（20 床以上）
看護配置	要（ 7 対 1 看護以上）・
当直体制	要（外科系医師、麻酔科）
緊急手術の実施体制	要
院内検査（24 時間実施体制）	要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	不要
医療機器の保守管理体制	要
倫理委員会による審査体制	（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	要
医療機関としての当該技術の実施症例数	不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	特になし

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。