

先進医療合同会議(令和元年11月7日)
(第80回先進医療会議、第90回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的 対応等)
133	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	小児における神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害	・ボトックス注用 (グラクソ・スミスクライン株式会社) ・デフラックスメタルニードル (光洋産業株式会社)	東京都立小児総合医療センター (国家戦略特区)	15万9千円 (企業より薬剤の無償提供を受けるため、患者負担額は2万円)	18万8千円	8万2千円	条件付き適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担額を求められることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>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。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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 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	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>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</p>		

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：齋藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 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。				
<p>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。</p> <p>○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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>				

概略図

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。

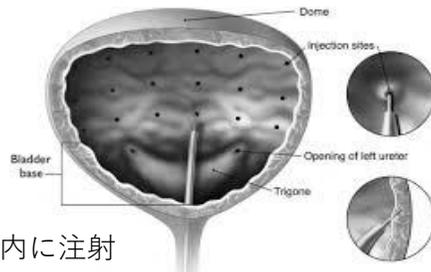
対象

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

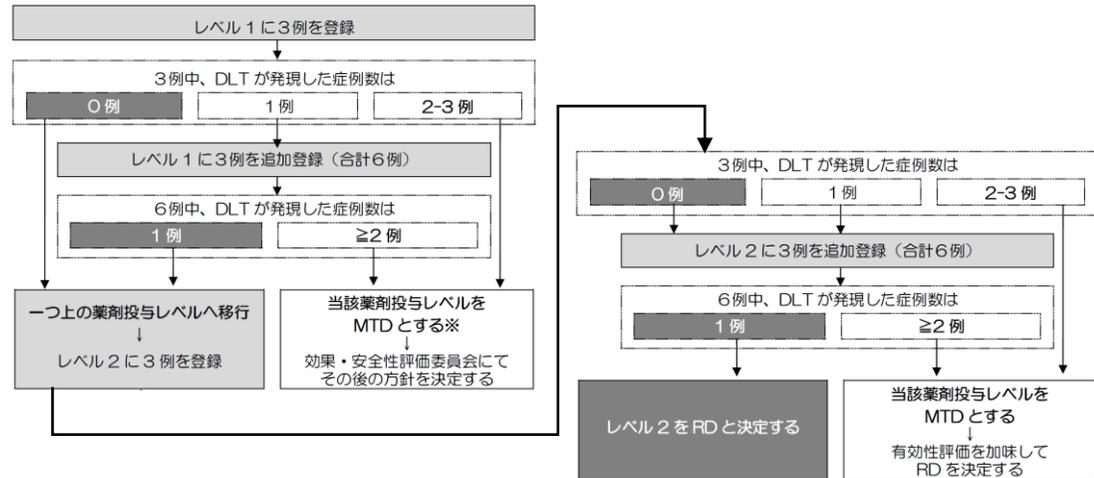
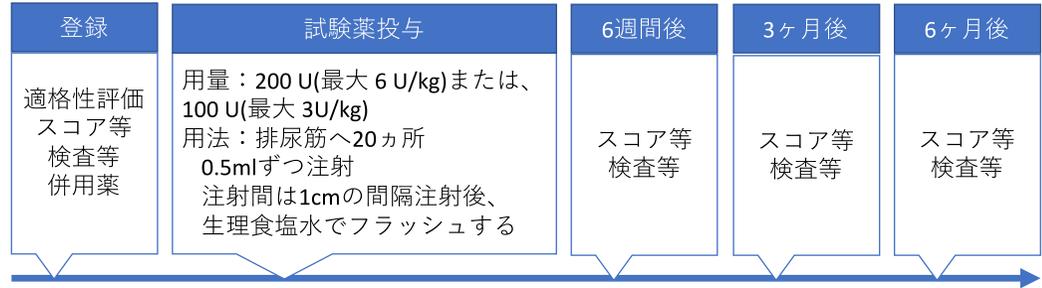
1. 年齢5歳以上18歳未満のもの
2. 器質的脊髄病変に起因するNDOのあるもの
3. 脊髄機能損傷のレベルは第一胸髄以下であるもの
4. 自己導尿が開始されて3か月が経過しており、1日3回以上の自己導尿が確立しているもの
5. 1日2回以上の尿失禁エピソードがみられる日が週5日以上あるもの
6. 1種類以上の抗コリン薬内服で症状が制御できないもの

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®）



排尿筋内に注射



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会に報告する

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：9～12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

検討会議
未承認薬

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