

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本排尿機能学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>A型ボツリヌス毒素製剤</p>
	<p>販売名</p>	<p>ボトックス注用 50 単位、 ボトックス注用 100 単位</p>
	<p>会社名</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本泌尿器科学会 (選定理由) 対象が泌尿器科疾患であるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・)</p> <p>抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症等)により生じた神経</p>	

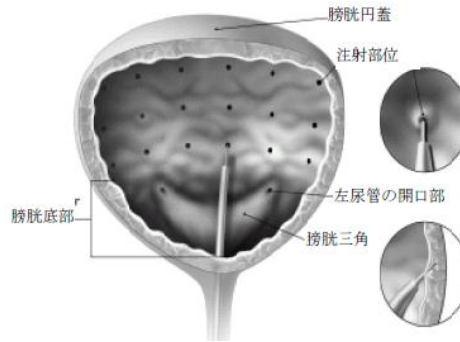
	効果について記載する。)	因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	推奨用量は 200 単位
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 <u>350</u> 人 <推定方法> 2009 年に日本排尿機能学会が行ったアンケート調査:対象患者数 166 人【144 施設 (大学病院および日本排尿機能学会会員の所属する施設) にアンケートを送付し 73 施設 (51%) より回答】この結果より、対象患者数を推定した。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 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</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 脊髄損傷や多発性硬化症などの神経障害により排尿筋過活動となっている症例では尿失禁が重度の場合が多く、ADL も低下しているため QOL に大きな影響がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 海外のガイドラインにおいて抗コリン薬では対応できない神経因性排尿筋過活動に対して、ボトックス膀胱内注入は標準的治療とされており、本邦の各種ガイドラインにおいても有効な治療法とされている。また、本邦においても本剤の有効性と安全性について検討がなされているため、有用性が期待できる。</p>	

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)						
	米国	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">販売名 (企業名)</td> <td>BOTOX (ALLERGAN)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <p><u>膀胱機能障害</u> <u>過活動膀胱</u></p> <p>抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療。 <u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p><u>抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患 (脊髄損傷、多発性硬化症等) に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療。</u></p> </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <p>膀胱機能障害 一般的事項</p> <p>投与前に尿路感染症がないことを確認する。投与手技に関連した尿路感染症の可能性を低減するために、アミノグリコシド系を除く抗生物質の予防投与 (薬物相互作用 (7.1項) 参照) を本剤投与前1~3 日、投与日、投与後1~3 日の間実施する。投与前最低3 日間は抗血小板療法を中止する。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすために適切に管理する必要がある。膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。</p> <p><u>過活動膀胱</u></p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入 (鎮静剤併用又は非併用) を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄す</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	BOTOX (ALLERGAN)	効能・効果	<p><u>膀胱機能障害</u> <u>過活動膀胱</u></p> <p>抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療。 <u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p><u>抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患 (脊髄損傷、多発性硬化症等) に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療。</u></p>	用法・用量
販売名 (企業名)	BOTOX (ALLERGAN)						
効能・効果	<p><u>膀胱機能障害</u> <u>過活動膀胱</u></p> <p>抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴う過活動膀胱の治療。 <u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p><u>抗コリン薬に対して効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患 (脊髄損傷、多発性硬化症等) に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療。</u></p>						
用法・用量	<p>膀胱機能障害 一般的事項</p> <p>投与前に尿路感染症がないことを確認する。投与手技に関連した尿路感染症の可能性を低減するために、アミノグリコシド系を除く抗生物質の予防投与 (薬物相互作用 (7.1項) 参照) を本剤投与前1~3 日、投与日、投与後1~3 日の間実施する。投与前最低3 日間は抗血小板療法を中止する。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすために適切に管理する必要がある。膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。</p> <p><u>過活動膀胱</u></p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入 (鎮静剤併用又は非併用) を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄す</p>						

			<p>る。</p> <p>推奨用量は100 単位であり、これを超えてはならない。推奨されるBOTOXの希釈は、保存剤を含まない0.9%食塩液を用いて、100単位／10mLである（表1参照）。未使用の生理食塩液は廃棄すること。</p> <p>調製後のBOTOX（100 単位/10mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に、調製後のBOTOX 約1mL を注射針に満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約2mm挿入し、0.5mLずつ20 箇所（薬液総量10 mL）約1cm の間隔をあけて注射する（図1 参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。</p> <p>注射後、患者の帰宅前に排尿機能を確認すべきである。自分自身で排尿を起こすまで、注射後少なくとも30 分間患者を観察すること。</p> <p>前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における再投与の適格性確認までの期間の中央値は、BOTOX 群で169 日 [～24 週間]である）、少なくとも前回の膀胱内投与から12 週間以上経過していること。</p> <p>図1：過活動膀胱および神経疾患に伴う排尿筋過活動の排尿筋内注射治療における注射パターン</p>
--	--	--	--



神経疾患に伴う排尿筋過活動

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）か、又は全身麻酔を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌生理食塩液で洗浄する。

推奨用量は1 治療当たり200 単位であり、これを超えてはならない。

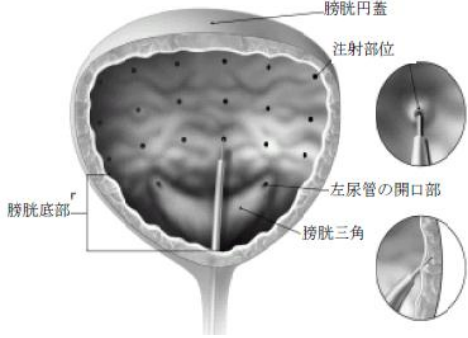
Botox200 単位バイアル

- ・200 単位バイアルのBOTOX を、保存剤を含まない0.9%食塩液6mL を用いて溶解し、バイアルを穏やかに混和する。
- ・10mL注射器3本各々に、バイアルから2mLを採る。
- ・各10mL 注射器に保存剤を含まない0.9%食塩液8mL を添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後のBOTOX 総量200 単位に対して、各10mL（約67 単位）を含む3 本の10mL 注射器が得られる。
- ・注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

Botox100 単位バイアル

- ・2 本の100 単位バイアルのBOTOXを、保存剤を含まない0.9%食塩液6mL を各バイアルに添加して溶解し、穏やかに混和する。
- 10mL 注射器2本各々に、バイアルから4mLを採る。各バイアルに残った2 mLを、もう1

		<p>本の10 mL注射器に採り、各注射器の充填量を4mLとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各10mL 注射器に保存剤を含まない0.9%食塩液6mL を添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後のBOTOX 総量200 単位に対して、各10mL (約67 単位) を含む3 本の10mL 注射器が得られる。 ・注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。 <p>調製後のBOTOX (200 単位/30mL) は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に、調製後のBOTOX 約1mL を注射針に満たして(針の長さに応じて行う)、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約2mm挿入し、1mL (約6.7 単位) ずつ30 箇所(薬液総量30 mL) 約1cmの間隔をあけて注射する(図1 参照)。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入していた生理食塩液を排液する。患者を注射後少なくとも30 分間観察すること。</p> <p>前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが(二重盲検プラセボ対照臨床試験における再投与の適格性確認までの期間の中央値は、BOTOX 200単位で295~337 日 [42~48 週間])、少なくとも前回の膀胱内投与から12 週間以上経過していること。</p>
	備考	
英国	販売名(企業名)	BOTOX (Allergan Limited)
	効能・効果	<p><u>抗コリン薬による治療で十分に管理できない膀胱機能障害の管理</u></p> <p>-切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴</p>

		<p>う過活動膀胱 <u>-頸部下脊髄損傷（外傷性又は非外傷性）あ るいは多発性硬化症に起因する尿失禁をと もなう神経因性排尿筋過活動</u></p>
	<p>用法・用量</p>	<p>過活動膀胱 推奨用量は 100 単位であり、排尿筋の 20 箇所に 0.5 mL（5 単位）ずつ注射する。 調製後の BOTOX 溶液（100 単位/10 mL）は、軟性膀胱鏡または硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部及び膀胱基底部以外に注射する。 注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにし、また薬液が逆流しないようにする必要はあるが、過膨張にならないよう注意する。 注射開始前に注射針に BOTOX 溶液約 1 mL を満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。 排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、0.5 mL ずつ 20 箇所に（薬液総量 10 mL）、約 1 cm の間隔をあけて注射する（下図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。少なくとも注射後 30 分間は膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液せず、自然排尿するまで患者を観察する。自然排尿が起こるまで、少なくとも注射後 30 分間は、患者を観察する。</p>  <p>患者の準備とモニタリングについては 4.4 項を参照のこと。</p>

			<p>再投与</p> <p>前回投与の臨床効果が減弱している場合は再投与について検討するが（第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、24 週間まで）、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。</p> <p><u>神経性排尿筋過活動による尿失禁</u></p> <p><u>推奨用量は 200 単位であり、排尿筋の 30 箇所に 1 mL（約 6.7 単位）ずつ注射する。</u></p> <p>調製後の BOTOX 溶液（200 単位/30 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにし、また薬液が逆流しないようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に注射針に薬液約 1 mL を満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL ずつ 30 箇所に（薬液総量 30 mL）、約 1 cm の間隔をあけて注射する（上図参照）。最後の注射部位では、保存剤を含まない 9 mg/mL (0.9%) 注射用塩化ナトリウム溶液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液する。</p> <p>患者の準備とモニタリングについては 4.4 項を参照のこと。</p> <p>再投与</p> <p>前回投与の効果が減弱している場合は、再投与について検討するが、前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。第Ⅲ相臨床試験における初回投与から 2 回目投与までの期間の中央値は、脊髄損傷患者で 42 週間、多発性硬化症患者で 45 週間であった。</p> <p>2 回を超える投与に関するデータは限られて</p>
--	--	--	--

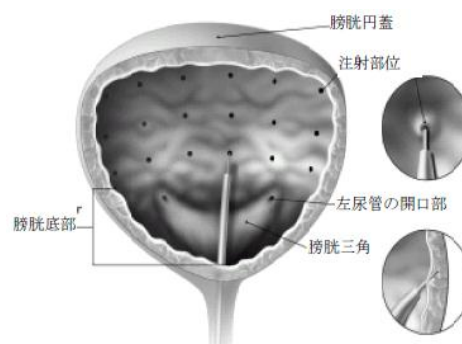
		<p>いる。現時点では、2回を超える投与の尿流動態データはなく、再投与後の組織病理学的データもない。</p> <p>症状の改善があまりみられない患者には再投与しないこと。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	BOTOX（ALLERGAN）
	効能・効果	<p><u>膀胱機能障害の管理</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 抗コリン薬で効果不十分または忍容性のない成人患者における尿失禁、尿意切迫感および頻尿を症状として呈する特発性過活動膀胱の管理 - <u>安定した頸部下脊髄損傷または多発性硬化症に起因する神経因性膀胱により生じた神経因性排尿筋過活動の成人患者における尿失禁の管理</u>
	用法・用量	<p>膀胱機能障害</p> <p>投与時に尿路感染症がないことを確認する。抗生物質の予防投与を投与前1～3日、投与日、投与後1～3日の間実施する。</p> <p>投与前最低3日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすため適切に管理する必要がある。</p> <p>尿失禁の管理を目的とする投与は、膀胱機能障害の評価および治療の経験が豊富な医師（泌尿器科医および泌尿婦人科医等）が行うこと。</p> <p>過活動膀胱：</p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用または非併用）を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、次の手順に移る前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。</p> <p>推奨用量は100単位であり、排尿筋の20箇所につき0.5 mL（5単位）ずつ注射する。</p> <p>調製後のBOTOX溶液（100単位/10 mL）は、</p>

軟性膀胱鏡または硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部及び膀胱基底部分以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

注射開始前に注射針に BOTOX 溶液約 1 mL を満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。

排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、0.5 mL ずつ 20 箇所（薬液総量 10 mL）、約 1 cm の間隔をあけて注射する（下図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。少なくとも注射後 30 分間は膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液せず、自然排尿するまで患者を観察する。自然排尿が起こるまで、少なくとも注射後 30 分間は、患者を観察する。

臨床症状の改善は 2 週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱している場合は再投与について検討するが（第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、166 日〔約 24 週間まで〕）、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。



神経因性排尿筋過活動による尿失禁

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用または非併用）あるいは全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、次の手順に移る前に膀胱から排

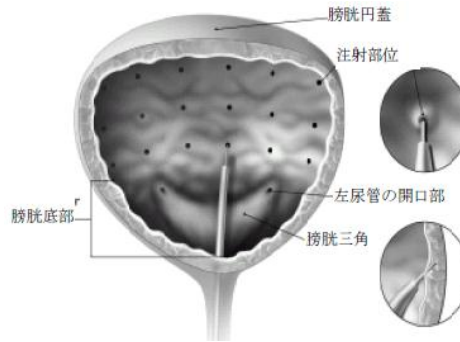
		<p>液し、滅菌食塩液で洗淨する。</p> <p><u>推奨用量は 200 単位であり、排尿筋の 30 箇所</u>に 1 mL (約 6.7 単位) ずつ注射する。</p> <p>調製後の BOTOX 溶液 (200 単位/30 mL) は、軟性膀胱鏡または硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部および膀胱基底部分以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に注射針に薬液約 1 mL を満たして (針の長さに応じて行う)、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL ずつ 30 箇所に (薬液総量 30 mL)、約 1 cm の間隔をあけて注射する (上図参照)。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液する。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。</p> <p>概ね 2 週間以内に臨床症状の改善がみられる。前回投与の臨床効果が減弱している場合に再投与について検討するが (第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、BOTOX 200 単位で 256~295 日)、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。</p>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	BOTOX (ALLERGAN France S.A.S)
	効能・効果	<p><u>成人：</u></p> <p><u>抗コリン薬療法で十分管理できない以下の患者における尿失禁を伴う神経因性排尿筋過活動の治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>脊髄損傷患者</u> - <u>多発性硬化症があり、かつ排尿のために清潔間欠導尿を必要とする患者</u>
	用法・用量	<p><u>成人：神経因性排尿筋過活動</u></p> <p>1. 薬液の調製</p>

			<p>投与量に適した希釈率で希釈して薬液を調製する（6.6 項参照）。</p> <p>2. 用法・用量</p> <p>投与時に尿路感染症がないことを確認する（4.3 項参照）。</p> <p>投与の 5 日前に系統的な尿培養を実施する。菌が検出されなければ、抗生物質の予防投与を投与前 1～3 日、投与日、投与後 1～3 日の間実施する。症状はないが細菌叢が検出された場合は、適切な抗生物質療法を投与前 2 日、投与日、投与後 2 日以上にわたり実施する。</p> <p>排尿のために清潔間欠導尿（CIC）が必要になることを患者に知らせる。患者自身または介護者が CIC を行える必要がある（4.4 項参照）。</p> <p>投与前最低 3 日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすため適切に管理する必要がある。</p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用または非併用）あるいは全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、次の手順に移る前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。</p> <p><u>推奨用量は 200 単位であり、排尿筋の 30 箇所</u>に 1 mL（約 6.7 単位）ずつ注射する。</p> <p>軟性膀胱鏡下または硬性膀胱鏡を使って視覚下で、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に注射針に薬液約 1 mL を満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL ずつ 30 箇所に（薬液総量 30 mL）、約 1 cm の間隔</p>
--	--	--	---

		<p>をあけて注射する（図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液する。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。</p> <p>概ね 2 週間以内に臨床症状の改善がみられる。9 ヶ月ほどたって前回投与の臨床効果が減弱している場合に再投与について検討するが（第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、BOTOX 200 単位で 256～295 日）、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	BOTOX (Allergan, Inc.)
	効能・効果	<p><u>膀胱機能障害</u></p> <p><u>神経疾患に伴う神経因性排尿筋過活動</u></p> <p>・抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における多発性硬化症又は頸部下脊髄損傷に伴う神経因性膀胱により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療</p> <p>過活動膀胱</p> <p>・抗コリン薬で効果不十分または忍容性のない成人患者における尿失禁、尿意切迫感および頻尿を症状として呈する過活動膀胱の治療</p>
	用法・用量	<p><u>膀胱機能障害</u></p> <p>投与前に急性尿路感染症がないことを確認する。抗生物質の予防投与（アミドグリコシド系を除く、薬物相互作用の項参照）を投与</p>

			<p>前1～3日、投与日、投与後1～3日の間実施する。</p> <p>投与前最低3日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすため適切に管理する必要がある。</p> <p><u>神経疾患に伴う神経因性排尿筋過活動：</u></p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）あるいは全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。</p> <p><u>推奨用量は200単位である。</u></p> <p><u>200単位バイアルの調製</u></p> <p>200単位バイアルのBOTOX®を、保存剤を含まない0.9%食塩液6mLを用いて溶解し、バイアルを穏やかに混和する。10mL注射器3本各々に、バイアルから2mLを採る。各10mL注射器に保存剤を含まない0.9%食塩液8mLを添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後のBOTOX®総量200単位に対して、各10mL（約67単位）を含む3本の10mL注射器が得られる。注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。</p> <p><u>100単位バイアルの調製</u></p> <p>2本の100単位バイアルのBOTOX®を、保存剤を含まない0.9%食塩液6mLを各バイアルに添加して溶解し、穏やかに混和する。10mL注射器2本各々に、バイアルから4mLを採る。各バイアルに残った2mLを、もう1本の10mL注射器に採る。3本の10mL注射器各々に保存剤を含まない0.9%食塩液6mLを添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後のBOTOX®総量200単位に対して、各10mL（約67単位）</p>
--	--	--	--

			<p>を含む 3 本の 10 mL 注射器が得られる。注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。</p> <p><i>投与方法</i></p> <p>調製後の BOTOX[®] (200 単位/30 mL) は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に、薬液約 1 mL を注射針に満たして (針の長さに応じて行う)、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL ずつ 30 箇所 (薬液総量 30 mL) 約 1 cm の間隔をあけて注射する (下図 参照)。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。</p> <p>注射後、膀胱壁の視覚化のために注入していた食塩液を排液する。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。</p> <p>通常、臨床症状の改善は 2 週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱している場合は再投与について検討するが (第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、BOTOX[®] 200 単位で 256~295 日 [36~42 週間])、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。2 回を超える排尿筋内投与の安全性及び有効性データは限られている。</p> <p>排尿筋内注射治療における注射パターン</p>
--	--	--	--



過活動膀胱

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）あるいは全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。

推奨用量は100 単位である。推奨されるBOTOXの希釈は、保存剤を含まない0.9%食塩液を用いて、100単位／10mLである（希釈に関する表を参照）。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

調製後のBOTOX（100 単位/10mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

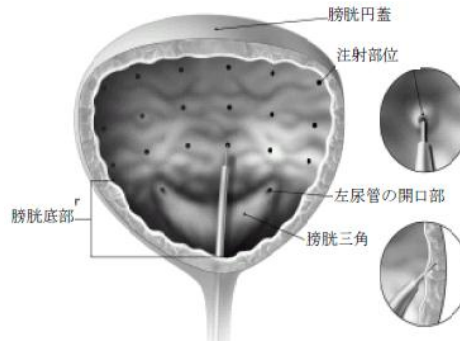
注射開始前に、調製後のBOTOX 約1mL を注射針に満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。

排尿筋に注射針を約2mm挿入し、0.5mLずつ20 箇所（薬液総量10 mL）約1cm の間隔をあけて注射する（上の図を参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。

注射後、患者の排尿機能を確認するため、膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液しない。注射後、自分自身で排尿

		<p>を起こすまで、注射後少なくとも30分間患者を観察すること。注射後の2週間以内に残尿量を測定し、必要に応じて清潔間欠導尿（CIC）を行わせる。</p> <p>臨床効果は注射後2週間以内に現れる。前回投与の臨床効果が減弱している場合は、再投与について検討するが（二重盲検プラセボ対照臨床試験における再投与の適格性確認までの期間の中央値は、BOTOX 群で166日[~24週間]である）、少なくとも前回の膀胱内投与から3か月以上経過していること。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	BOTOX (Allergan Australia Pty Ltd)
	効能・効果	<p>抗コリン薬で効果不十分または忍容性のない成人患者における尿失禁、尿意切迫感および頻尿を症状として呈する特発性過活動膀胱の管理</p> <p><u>抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症等）により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療。</u></p>
	用法・用量	<p>膀胱機能障害</p> <p>BOTOX®の排尿筋内投与は必ず、この特殊な技術の訓練を受けた泌尿器科医／泌尿婦人科医が行うか、又はその訓練を受けた泌尿器科医／泌尿婦人科医の直接的な監督下で泌尿器科医／泌尿婦人科医が行うこと。</p> <p>投与前に急性尿路感染症がないことを確認する。アミノグルコシド（薬物相互作用の個所を参照）以外の抗生物質の予防投与を投与前1～3日、投与日、投与後1～3日の間実施する。</p> <p>投与前最低3日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすために適切に管理する必要がある。</p> <p>過活動膀胱</p> <p>各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所</p>

			<p>麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）又は全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。</p> <p>推奨用量および最大投与量は100単位であり、排尿筋の20箇所（0.5 mL（5単位）ずつ）に注射する。</p> <p>推奨される希釈は、0.9%食塩液にて100単位/10 mLとする（希釈に関する表参照）。未使用の食塩液は廃棄すること。</p> <p>調製後のBOTOX溶液（100単位/10 mL）は、軟性膀胱鏡または硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部及び膀胱基底部分以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に注射針にBOTOX溶液約1 mLを満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約2 mm挿入し、0.5 mLずつ20箇所に（薬液総量10 mL）、約1 cmの間隔をあけて注射する（下図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1 mLを注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入した食塩液を膀胱から排液せず、自然排尿するまで患者を観察する。自然排尿が起こるまで、少なくとも注射後30分間は、患者を観察する。</p> <p>臨床症状の改善は2週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱している場合は再投与について検討するが（第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、166日〔約24週間まで〕）、少なくとも前回の膀胱内投与から3ヵ月以上経過している必要がある。</p>
--	--	--	---



神経因性排尿筋過活動

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）又は全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。

推奨用量は 200 単位である。

200 単位バイアルの BOTOX[®] を、保存剤を含まない 0.9%食塩液 6 mL を用いて溶解し、バイアルを穏やかに混和する。10 mL 注射器 3 本各々に、バイアルから 2 mL を採る。各 10 mL 注射器に保存剤を含まない 0.9%食塩液 8mL を添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後の BOTOX[®]総量 200 単位に対して、各 10 mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10 mL 注射器が得られる。注射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。

2 本の 100 単位バイアルの BOTOX[®]を、保存剤を含まない 0.9%食塩液 6 mL を各バイアルに添加して溶解し、穏やかに混和する。10 mL 注射器 2 本各々に、バイアルから 4 mL を採る。各バイアルに残った 2 mL を、もう 1 本の 10 mL 注射器に採る。3 本の 10 mL 注射器各々に保存剤を含まない 0.9%食塩液 6 mL を添加して穏やかに混和し、調製を終了する。この結果、調製後の BOTOX[®]総量 200 単位に対して、各 10 mL（約 67 単位）を含む 3 本の 10 mL 注射器が得られる。注

			<p>射器内に調製後は速やかに使用すること。未使用の生理食塩液は廃棄すること。</p> <p>調製後の BOTOX® (200 単位/30 mL) は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。</p> <p>注射開始前に、薬液約 1 mL を注射針に満たして (針の長さに応じて行う)、空気を除去する。</p> <p>排尿筋に注射針を約 2 mm 挿入し、1 mL (約 6.7 単位) ずつ 30 箇所 (薬液総量 30 mL) 約 1 cm の間隔をあけて注射する。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約 1 mL を注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入していた食塩液を排液する。患者を注射後少なくとも 30 分間観察すること。</p> <p>概ね 2 週間以内に臨床症状の改善がみられる。あらかじめ決めた一定間隔で再投与することは望ましくない。前回投与の臨床効果が減弱している場合に再投与について検討するが (第Ⅲ相臨床試験における効果持続期間の中央値は、BOTOX® 200 単位で 256~295 日 [36~42 週間])、少なくとも前回の膀胱内投与から 3 ヶ月以上経過している必要がある。</p> <p>2 回を超える投与に関するデータは限られているので、2 回目投与の決定はリスクとベネフィットを十分考慮したうえで下すこと。</p>									
		備考										
<p>欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 개국での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1825 1380 2040"> <tr> <td data-bbox="406 1825 507 1870"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1825 1380 1870">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1870 507 1960">米国</td> <td data-bbox="507 1870 715 1960">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1870 1380 1960">同国で承認されているため省略</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1960 507 2040"></td> <td data-bbox="507 1960 715 2040">効能・効果 (または効能・</td> <td data-bbox="715 1960 1380 2040">-</td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略		効能・効果 (または効能・	-
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)											
米国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略										
	効能・効果 (または効能・	-										

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-
	英国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	-
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-
	独国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	-
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-
	仏国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	-
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	-	
	ガイドライン の根拠論文	-	

	備考	-
加国	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
	用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
	ガイドライン の根拠論文	-
	備考	-
豪州	ガイドライ ン名	同国で承認されているため省略
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	-
	ガイドライン の根拠論文	-
	備考	-

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) アメリカ国立医学図書館が提供する文献データベースである PubMed を用い、下記の検索式を用いて論文を検索した。結果、7報の文献が得られたが、その中で比較的大規模（症例数 100 例以上）の臨床試験について、<海外における臨床試験等>に記載した。日本では 2 重盲検比較試験が実施されていないことから、国内の文献においては、検索式 2 を用いて検索した。結果、5 件の文献が抽出された。その中で、実際の日本人での投与の報告である 2 報について、<国内の臨床試験等>の箇所に記載した。

検索式 1 : 「(botulinum A toxin) and (neurogenic) and ((detrusor overactivity) or (overactive bladder)) and (double blind study) and (placebo controlled)」

実施日 : 2013 年 9 月 4 日

検索式 2 : 「(botulinum A toxin) and (neurogenic) and ((detrusor overactivity) or (overactive bladder) and (Japan))」

実施日 : 2013 年 9 月 4 日

<海外における臨床試験等>

1) Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. [1]

神経因性排尿筋過活動による尿失禁に対する onabotulinumtoxin A の第Ⅲ相有効性および忍容性試験

Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, Brin MF, Jenkins B, Haag-Molkenteller C.

J Urol. 2012 Jun;187(6):2131-9.

目的 : 神経因性排尿筋過活動患者において、onabotulinumtoxin A の有効性、安全性および QOL への影響を評価した。

材料と方法 : この 52 週間の国際多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験では、多発性硬化症 (227 例) および脊髄損傷 (189 例) に起因する神経因性排尿筋過活動があり尿失禁 (1 週間あたりの尿失禁回数が 14 回以上) を有する患者 416 例に onabotulinumtoxin A (200 または 300 単位) またはプラセボを排尿筋内に投与した。主要評価項目は、6 週時における 1 週間あたりの平均尿失禁回数のベースラインからの変化量とした。副次的評価項目は、最大膀胱容量、初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧、および Incontinence Quality of Life (I-QOL) 総スコアとした。有害事象を評価した。

結果 : Onabotulinumtoxin A 200 単位 (135 例) および 300 単位 (132 例) は、6 週時における 1 週間あたりの平均尿失禁回数をそれぞれ 21 回および 23 回減少させたのに対し、プラセボ (149 例) では 9 回であった (各用量について $p < 0.001$)。また、最大膀胱容量、初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧、および I-QOL スコアは、プラセボ群よりも有意に改善した (各用量について $p < 0.001$)。患者が再投与を要望するまでの期間の中央値は、onabotulinumtoxin A 200 単位群および 300 単位群のほうがプラセボ群よりも長かった (それぞれ 256 日および 254 日 対 92 日)。最も多くみられた有害事象は尿路感染症および尿閉であった。ベースラインにおいて導尿していなかった患者のうち、プラセボ群の 10%、200 単位群の 35%、300 単位群の 42%が尿閉により導尿を開始した。

2) Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind,

placebo-controlled trial.[2]

神経因性排尿筋過活動による尿失禁患者における onabotulinumtoxin A の有効性と安全性：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C.
Eur Urol. 2011 Oct;60(4):742-50.

背景：神経因性排尿筋過活動（NDO）は、QOLを低下させる尿失禁（UI）の原因になることが多く、上部尿路障害の危険因子にもなる。

目的：NDOによる尿失禁患者（1週間あたりの尿失禁回数が14回以上）を対象に、UI、尿流動態パラメータ、およびQOLに対するonabotulinumtoxin A（BOTOX®、Allergan社）の効果を評価する。

計画・設定・参加者：この多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験には、NDOによるUI（1週間あたりのUI回数が14回以上）を伴う多発性硬化症（MS、n=154）または脊髄損傷（SCI、n=121）患者を組み入れた。

介入：Onabotulinumtoxin A 200単位（n=92）、300単位（n=91）、またはプラセボ（n=92）を膀胱三角部以外の排尿筋内に30ヵ所に分割して注入した。

評価項目：主要評価項目は1週間あたりのUI回数のベースラインからの変化量（6週時）とした。副次的評価項目は、尿流動態（最大膀胱容量[MCC]、初発排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧[P_{detmaxIDC}]）およびIncontinence Quality of Life (I-QOL) 総スコアとした。有害事象を評価した。

結果と限界：ベースラインにおける1週間あたりの平均UI回数（33.5）は群間で同程度であった。6週時では、onabotulinumtoxin A 200単位および300単位は（それぞれ-21.8、-19.4）、1週間あたりのUI回数をプラセボに比べて有意に減少させ（-13.2、p<0.01）、onabotulinumtoxin Aの効果は2週時における投与後初回来院から認められた。Onabotulinumtoxin Aではいずれの用量においても、6週時におけるMCC、P_{detmaxIDC}およびI-QOLの改善がプラセボよりも有意に大きかった（p<0.001）。これらの効果はMSおよびSCIの両患者集団で認められた。患者が再投与を要望するまでの期間の中央値は、onabotulinumtoxin Aの両用量で同等であり（42.1週）、プラセボよりも長かった（13.1週、p<0.001）。最も多くみられた有害事象は泌尿器系事象に局限していた（尿路感染症および尿閉で、これらはベースラインにおいて清潔間欠導尿[CIC]を使用していない患者で用量依存的にみられた）。残尿量の有意な増加が投与前にCICを使用していない患者で認められ、プラセボ、200単

位、300 単位群のそれぞれ 12%、30%、42%が投与後に CIC を開始した。

結論： Onabotulinumtoxin A は、NDO を伴う MS および SCI 患者において UI を有意に減少させ、尿流動態および QOL を改善した。両用量とも忍容性が高く、有効性または効果持続期間において 2 用量間に臨床的に問題となる差は認められなかった (<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT00461292)。

<日本における臨床試験等* >

1) Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients. [3]

神経因性排尿筋過活動に対する A 型ボツリヌス毒素注射：日本人患者における臨床転帰

Hikita K, Honda M, Kawamoto B, Panagiota T, Inoue S, Hinata N, Muraoka K, Takenaka A.

Int J Urol. 2013 Jan;20(1):94-9.

目的：仙骨上脊髄病変または多発性硬化症に続発した神経因性排尿筋過活動患者における A 型ボツリヌス毒素の膀胱排尿筋内注射に関する経験を報告する。

方法：2003 年 1 月～2011 年 3 月の間に、11 例の患者（年齢 23～75 歳）に A 型ボツリヌス毒素 300 単位を 40 ヶ所に分割して注射した。患者には、投与後 4、8、12 週に追跡調査を行った。ベースラインおよび投与後 8 週に、King's Health Questionnaire への記入と膀胱内圧測定を実施した。

結果：女性 6 例と男性 5 例が治療を受けた。King's Health Questionnaire の解析により、8 週時には、9 領域中 8 領域のスコアがベースラインから有意に改善したことが示された。膀胱内圧測定では、8 週時には、すべての患者において最大膀胱容量平均値がベースラインから有意に増加した ($P < 0.001$)。膀胱コンプライアンスも有意に増加した ($P < 0.001$)。1 日あたりの尿失禁回数は、投与後、ベースラインから有意に改善した (4 週時： $P < 0.001$ 、8 週時： $P < 0.001$ 、12 週時： $P < 0.001$)。効果の欠如は投与後 7.15 ± 3.4 ヶ月に現れた。

結論：仙骨上脊髄病変または多発性硬化症に続発した神経因性排尿筋過活動患者の排尿筋への A 型ボツリヌス毒素注射は、膀胱コントロールと QOL を一貫して改善する。

2) Experience with injections of botulinum toxin type A into the detrusor muscle. [4]

Miyagawa I, Watanabe T, Isoyama T, Honda M, Kobayasi N, Hikita K, Saito M, Hirakawa S. *Aktuelle Urol.* 2010 Jan;41 Suppl 1:S24-6.

背景：非神経因性、神経因性、又は間質性膀胱炎を伴う過活動膀胱の患者を対象としてボツリヌス毒素 A 製剤の膀胱内投与の効果を評価した。

材料と方法：2003 年 1 月から 2006 年 12 月の間で、ボツリヌス毒素 A 製剤 100 単位から 300 単位を排尿筋内への投与を行った。患者を投与後 4 週、12 週、36 週に臨床的および尿流動能的に観察した。

結果：神経因性過活動膀胱：7 例に 19 回投与中 18 回が有効と判断された (94.7%)。200U を投与した 1 回が無効と判断された (5.2%)。平均膀胱容量は 137mL から 396mL へ増加した。非神経因性過活動膀胱：5 例に 7 回投与中 6 回 (85.7%) が有効と判断された (85.7%)。平均膀胱容量は 149mL から 322mL へ増加した。間質性膀胱炎：投与した 4 例は全て効果なしと判断させた。

結論：切迫性もしくは反射性の尿失禁を伴い間欠的導尿を行っている神経因性膀胱患者に対して、ボツリヌス毒素 A 製剤 300 単位の膀胱内の筋肉 30 箇所への投与は有効であった。尿失禁を伴う非神経因性の過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素 A 製剤 100 単位又は 200 単位共に尿閉を生じさせなかった。ボツリヌス毒素 A 製剤の最適な投与量に関しては、更なる研究が必要である。ボツリヌス毒素 A 製剤 200 単位は、間質性膀胱炎に対しては有用ではなかった。ボツリヌス毒素 A 製剤を膀胱壁へ投与した後に、有害事象が認められた患者はいなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome [5]

成人の過活動膀胱症候群に対するボツリヌス毒素注入

Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12)

背景

過活動膀胱症候群 (OAB) は、尿意切迫感、頻尿および夜間頻尿を特徴とし、切迫性尿失禁を伴うこともあれば伴わないこともある状態で、比較的よくみられ、生活の質に重大な悪影響を及ぼす。標準的治療法で効果がない重度の過活動膀胱に対し、ボツリヌス毒素の膀胱内注入が用いられることが増えつつある。この治療法が有効で忍容性が良好かつ安全であることを裏付ける文献が次々と出されている。本レビューは、2007 年に発表した同一表題のレビューを新たな情報を加えて大きく改訂したものである。

目的

成人の神経因性および特発性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱内注入療法を他の治療法と比較する。具体的には、ボツリヌス毒素膀胱内注入療法がプラセボ投与または無治療、薬物療法、非薬物療法と比べて優れているか、ボツリヌス毒素の高用量投与は低用量投与より効果があるか、ボツリヌス毒素単独療法より他の治療法と併用したほうがよいか、ボツリヌス毒素製剤の中で特に優れているものはあるか、特に好ましい注入法はあるかを検討する。

検索方法

Cochrane Incontinence Group Specialized Trials Register を検索対象とした（2010年2月23日に検索実施）。同 Register には MEDLINE、CINAHL、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) から見つけ出した臨床試験、ならびに学術雑誌および学会発表論文集から手作業で検索した臨床試験が登録されている。さらに、一部臨床試験の全参考文献、また関連するレビュー論文も検索した。検索にあたり制限は設けなかった。

選択基準

成人 OAB の治療に関する無作為化または疑似無作為化比較試験で、ボツリヌス毒素膀胱内注入を実施する投与群が 1 群以上ある試験すべてを選択した。試験対象は神経因性 OAB 又は特発性 OAB 患者とし、腹圧性尿失禁の有無は問わなかった。比較対象の治療法は、介入なし、プラセボ、生活指導、膀胱再訓練、薬物療法、外科療法、膀胱内注入法、neuromodulation、ならびにボツリヌス毒素の異なる種類、用量および注入法のいずれでもよいこととした。

データの収集および解析

2 値変数については相対リスクを、連続変数については平均値の差を示した。試験デザインおよび評価項目が試験によって異なるため、複数の試験を併合して得られたデータはわずかであった。適切な場合は、Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions の 7.7.3.3 項に記載の式を用いて P 値から標準偏差を算出した。データは可能な限り表の形で表示し、それが不可能な場合は試験報告に記載されている結果をそのまま提示した。1 試験につき複数の公表論文等がある場合、すべて単一試験のデータとして扱った。

主要結果

選択基準を満たした臨床試験は 19 試験である。これらの試験の対象患者は大部分が神経因性 OAB であったが、一部は特発性 OAB 患者であった。全試験で、ボツリヌス毒素のプラセボに対する優越性が実証されていた。ボツリヌス毒素は低用量（100～150 単位）で治療効果を発揮するようであり、高用量（300 単位）では効果がより大きく持続期間も長くなる場合もあるが、副作用も増加した。尿路上皮下注入と排尿筋内注入で効果は同程度であった。ボツリヌス毒素の効果は数ヶ月間にわたり持続し、用量および使用した毒素の種類には無関係であった。反復投与によりボツリヌス毒素に対し不応性になることはないようである。ボツリヌス毒素は OAB に対し治療効果があると思われ、数値上もレジニフェラトキシシン膀胱内注入を上回る効果が認められた。ボツリヌス毒素膀胱内注入は十分

安全と思われるが、尿閉の発現率が許容し難いと判断されて中止した試験が 1 試験あった。

執筆者らの結論

ボツリヌス毒素膀胱内注入は難治性 OAB 症状の治療に有効と考えられるが、その効果および安全性を他の介入法またはプラセボを対照として比較した試験のデータがまだ少ない。OAB 治療におけるボツリヌス毒素の長期的治療成績、安全性、および至適用量に関し、さらに頑健なデータを得る必要がある。

2) Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Review [6]

成人の神経因性排尿筋過活動／神経因性過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素排尿筋内注入の有効性および安全性：系統的レビュー

Irina Soljanik

Drugs , July 2013, Volume 73, Issue 10, pp 1055-1066

背景 抗ムスカリン薬で効果がない、または抗ムスカリン薬の副作用が発現している患者の神経因性排尿筋過活動（NDO）の治療に、A 型ボツリヌス毒素を使用することが増えている。

目的 成人の神経因性膀胱機能障害に対する A 型ボツリヌス毒素の有効性および安全性に関する報告を比較し、批判的に検討する。

データ入手源 MEDLINE (PubMed) および SCOPUS データベースで 1985 年 1 月～2012 年 7 月の期間中に発表された試験報告を検索した。

試験の選択法・評価法・併合法 NDO 成人患者を対象として米国 FDA が唯一承認している A 型ボツリヌス毒素製剤である onabotulinumtoxinA を用いた試験を検索した。尿道括約筋に注入した試験、onabotulinumtoxinA と他の A 型ボツリヌス毒素製剤を分けて解析していない試験、平均追跡期間が 4 週間を超えない試験、および被験者数が 10 例以下の試験は対象から除外した。診療および今後の研究に関する提言を行うため、有効性に関する臨床的パラメータおよび尿流動態パラメータ、有害事象、ならびに忍容性を検討した。

結果 計 28 試験について検討した結果、onabotulinumtoxinA は尿禁制の達成、尿失禁回数の低減、尿流動態パラメータの改善、健康関連生活の質の改善でプラセボに比し大きな効果を示すことが明らかであった。最も発現頻度の高い有害事象は新規の間欠導尿、尿閉、および無症候性の尿路感染であった。

限界 本レビューの限界は、エビデンスレベルが 3 の試験が多く含まれていること（28 試験中 22 試験）、各試験の評価項目および追跡調査時点がまちまちな点であった。

結論 OnabotulinumtoxinA 療法は、神経因性膀胱機能障害の成人にとって有効で安全かつ忍容性が良好な治療法である。より質の高い前向き試験を実施してさらにデータを集積

し、至適用量、最適な注入法、長期的安全性、望ましい投与時期、再投与が適応となる場合、また併用した抗ムスカリン薬が onabotulinumtoxinA 療法に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Campbell-Walsh Urology 10th Edition 2011 [7]

神経因性排尿筋過活動による尿失禁に対して、セカンドラインの治療法として行われている。ボツリヌストキシンの効果は少なくとも 3-4 か月継続し、中には 1 年間続くものもある。繰り返しの治療でもその効果は減弱しない。ボツリヌストキシンの治療によって患者の QOL は向上する。副作用としては、穿刺部痛、尿路感染症、軽度の血尿が報告されているが、全身的な副作用は稀である。

<日本における教科書等>

1) 過活動膀胱のマネジメント 改訂版 2007 [8]

ボツリヌストキシンの主な作用機序は、化学的に脱神経を起こしコリン作動性神経からの Ach 放出を抑えることでの膀胱収縮抑制であると考えられる。また、ノルアドレナリン放出量の抑制作用や求心性神経にも作用することも示唆されている。米国では、眼瞼や顔面麻痺、痙性麻痺、皺とり、多汗症、食道アカラシアなどに使用されており、ゲル製剤も開発されている。本毒素の膀胱壁への注入は過活動膀胱に対して有望な治療法と思われ、有用性についてのエビデンスが確立されつつある。わが国においても、この薬剤への理解が必要と考えられる。

泌尿器科領域では、脊髄損傷患者の排尿筋外尿道括約筋協調不全の治療として、外尿道括約筋への注入が最初に行われた。この注入により、尿道閉鎖圧や排尿圧の低下がみられ、自覚症状の改善が 70~90%の症例で認められている。

膀胱への使用にあたっては、膀胱全体に 30 ヶ所程に分けて注入する方法や、膀胱三角部の 5~7 ヶ所に限って注入を行う方法などがある。抗コリン薬に抵抗性の排尿筋過活動を有する脊髄損傷患者 25 例を対象とした、レジニフェラトキシン膀胱内注入とボツリヌストキシンの膀胱壁内注入療法の比較試験では、ボツリヌストキシンの方が尿失禁消失率、不随意収縮発生の閾値圧の上昇・最大圧の低下、最大膀胱容量の増加の点でレジニフェラトキシン群より有意に優れていた。また、脊椎損傷患者の排尿筋過活動に対し 300U のボツリヌストキシンの膀胱平滑筋内への注入で、73%で禁制が獲得された。しかし排尿筋低活動をきたし、CIC（清潔間歇自己導尿）が余儀なくされた症例も存在したと報告されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Guideline on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction, European Association

of Urology [9]

ボツリヌストキシン（推奨グレードA）

ボツリヌス毒素は、抗ムスカリン薬など標準的な治療に抵抗性の脊髄損傷や多発性硬化症による神経因性排尿筋過活動が原因の尿失禁に対して治療が行われており、神経因性の排尿筋過活動に対してもっとも効果のある低侵襲の治療法である。ボツリヌストキシン膀胱壁内注入療法の効果は、可逆性ではあるものの約9月間の効果持続があり、また反復使用も可能である。副作用として重篤な筋力低下をきたした例が報告されていることから、安全性に対する注意を要する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 過活動膀胱診療ガイドライン 2005 [10]

ボツリヌストキシン（推奨グレードC）

ボツリヌストキシンは、主に化学的に脱神経を起こしコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出を抑えることで膀胱の収縮を抑制すると考えられる。組織によってはノルアドレナリンの放出量の抑制作用も認められ、最近では求心性神経にも作用し、神経伝達物質の放出の抑制効果も有することが示唆されている。ボツリヌストキシンの膀胱壁への注入はOAB治療に対して有望な治療法と思われるが、有用性について十分な検討がなされていないのが現実である。本邦においてもこの薬剤への理解が必要と考えられる。

海外ではボツリヌストキシンは、眼瞼や顔面麻痺、痙性麻痺、皺、多汗症、食道アカラシアなどの治療に応用されている。また、最近ではゲル製剤も開発されている。

泌尿器科領域では最初に脊髄損傷患者の排尿筋外尿道括約筋協調不全の治療として、外尿道括約筋への注入が行われ、尿道閉鎖圧や排尿圧の低下がみられ、自覚症状の改善が70~90%の症例で認められている。膀胱への使用にあたっては、膀胱全体に30ヵ所ぐらゐに分けて注入を行う方法や、膀胱三角部の5~7ヵ所に限って注入を行う方法がある。神経因性膀胱（脊髄損傷、多発性硬化症、脳血管障害など）に伴う蓄尿障害を有する症例や特発性排尿筋過活動の症例に対して使用された報告があり、70~80%近い自覚症状の改善がみられ、重篤な副作用は認められていない。

神経因性排尿筋過活動を有する脊髄損傷患者を対象とした、ボツリヌストキシンの膀胱壁内注入とレジニフェラトキシン(RTX)の膀胱内注入療法の無作為比較試験の結果では、尿失禁回数やウロダイナミクス検査所見の改善において、ボツリヌストキシン群がRXT群に比べて有意に優れていたと報告されている。

2) 脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン [11] 2011

ボツリヌストキシン（推奨グレードC1）

脊髄損傷患者の排尿筋過活動(detrusor overactivity:D0)に対するボツリヌス毒素の膀胱壁内注入はD0を抑制し、抗コリン薬抵抗性の尿失禁に有効である。しかし、有効期間が3-9か月であることや、高額で保険適応でないことなどの問題がある。

脊髄損傷患者の神経因性排尿筋過活動に対して、抗コリン薬が第一選択役として投与されることが多いが、その副作用（口腔内乾燥や便秘）のために継続できなかつたり、投与量

を増加しても抗コリン薬の種類を変更しても有効性が限定的な場合がある。このような場合の治療法の一つとして、ボツリヌス毒素 (botulinum toxin A) の膀胱壁内注入が有効であることが報告されている。ボツリヌス毒素は *Clostridium botulinum* により産生される毒素であり、神経終末からのアセチルコリンの放出をブロックし、排尿筋への副交感神経伝達を抑制する。

2000年にSchurchらが初めて31例の脊髄損傷に伴う神経因性排尿筋過活動に対してA型ボツリヌス毒素200-300単位を膀胱壁内に20-30か所注入し、有意に膀胱容量の増加と排尿筋圧の低下を認めたと報告した[12]。その後、多くの報告がなされ、尿失禁回数の減少、導尿量の増加、最大排尿筋圧の低下、排尿筋過活動出現時の膀胱容量の増加とQOLの改善が確かなものとなっている[13-15]。しかし、最大の問題は、その有効期間が3-9か月と短く、繰り返し注入しなければならないことにある。そして、本邦では保険未収載であり、現時点では行うことができない現状にある。

3) 女性下部尿路症状診療ガイドライン 2013 [16]

ボツリヌストキシン (推奨グレード保留)

ボツリヌス毒素は、主に化学的に脱神経を起こしコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出を抑えることで膀胱の収縮を抑制すると考えられる。最近では、求心性神経にも作用し、神経伝達物質の放出の抑制効果も有することが示唆されている。本剤の膀胱壁への注入療法の有効性や安全性についてのエビデンスが蓄積されてきており、神経因性および特発性過活動膀胱で、特に内服治療に対し不応性の症例において有効な治療法と思われる(レベル1)。本邦においても本剤の有効性と安全性についても検討がなされてきているが[17]、実地臨床での利用には至っていない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

「下部尿路機能障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療法に関する全国調査」2009年に日本排尿機能学会内にワーキンググループを立ち上げ、泌尿器科領域におけるボツリヌス毒素の使用状況の実態を把握することを目的に、「下部尿路機能障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療法に関する全国調査」を行った。144施設にアンケートを送付し、95施設(66%)より回答が得られた。アンケート回収時現在、19施設(19%)でボツリヌス毒素の使用経験があり、136例で延べ184回のボツリヌス毒素による治療が行われていた。そのうち神経因性過活動膀胱40例に対して施行され、32例(80%)で有効であったと回答している。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

抗コリン薬でコントロール不十分な、明らかな神経疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症等)により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療。

<要望用法・用量について>

米国での承認内容を参考にした。

投与前に急性尿路感染症がないことを確認する。抗生物質の予防投与を実施する。投与前最低3日間は抗血小板療法を中止することが望ましい。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすため適切に管理する必要がある。

各医療機関の標準手順に従い、希釈した局所麻酔薬の膀胱内点滴注入（鎮静剤併用又は非併用）あるいは全身麻酔薬を投与前に用いることができる。局所麻酔薬の点滴注入を行った場合は、投与前に膀胱から排液し、滅菌食塩液で洗浄する。推奨用量は200単位とする。

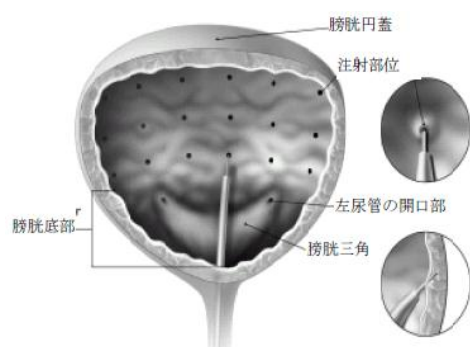
投与方法

調製後のBOTOX®（200単位/30 mL）は、軟性膀胱鏡又は硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部以外の排尿筋内に注射する。注射の際には、膀胱に十分量の食塩液を点滴注入して、十分に視覚化できるようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

注射開始前に、薬液約1 mLを注射針に満たして（針の長さに応じて行う）、空気を除去する。排尿筋に注射針を約2 mm挿入し、1 mLずつ30箇所（薬液総量30 mL）約1 cmの間隔をあけて注射する（下図参照）。最後の注射部位では、滅菌生理食塩液約1 mLを注入して、投与量の全量が投与されるようにする。注射後、膀胱壁の視覚化のために注入していた食塩液を排液する。患者を注射後少なくとも30分間観察すること。

通常、臨床症状の改善は2週間以内にみられる。前回投与の臨床効果が減弱している場合は再投与について検討するが、少なくとも前回の膀胱内投与から3ヵ月以上経過している必要がある。

排尿筋内注射治療における注射パターン



<臨床的位置づけについて>

抗コリン薬など現在承認されている薬物療法で効果不十分又は忍容性のない成人患者における、神経疾患（脊髄損傷、多発性硬化症等）に伴う排尿筋過活動による尿失禁の治療。なお、本剤は上記の通り、経口剤の代替え療法ではなく、経口剤でコントロールできない患者が対象となることから、現在のところ本剤の代替えとなる薬剤はない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ボトックスは、局所的な神経筋伝達阻害作用により筋肉を弛緩させる薬剤であり、日本において平成8年に「眼瞼痙攣」に対する効能・効果を取得して以来、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」、「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」、「上肢痙縮、下肢痙縮」及び「重度の原発性腋窩多汗症」の効能・効果を取得し、各適応症の用法・用量は、国内と海外で大きな違いはなく、既承認の適応で日本人と外国人で人種差は認められていない。

神経因性排尿筋過活動の適応においても同様の薬理作用により効果を発現するため、本疾患においても人種差がないと考えられることから、海外で実施された二重盲検比較試験の結果は、日本人に外挿することは可能であると考えられる。

また、「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」および「痙性斜頸」については再審査も終了していることから、これらの適応において日本人でのボトックスの有効性・安全性は既に広範囲に調査され、問題ないことも確かめられていること、及び既に日本においても神経因性排尿筋過活動の適応で多数の使用実績が報告[3, 4, 18, 19]され、有効性・安全性が確認されていることから日本において新たな試験は不要であると考えられる。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1. Ginsberg, D., A. Gousse, V. Keppenne, K.D. Sievert, C. Thompson, W. Lam, M.F. Brin, B. Jenkins and C. Haag-Molkenteller, *Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity*. The Journal of urology, 2012. **187**(6): p. 2131-9.
2. Cruz, F., S. Herschorn, P. Aliotta, M. Brin, C. Thompson, W. Lam, G. Daniell, J. Heesakkers and C. Haag-Molkenteller, *Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. European urology, 2011. **60**(4): p. 742-50.
3. Hikita, K., M. Honda, B. Kawamoto, T. Panagiota, S. Inoue, N. Hinata, K. Muraoka and A. Takenaka, *Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients*. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association, 2013. **20**(1): p. 94-9.
4. Miyagawa, I., T. Watanabe, T. Isoyama, M. Honda, N. Kobayasi, K. Hikita, M. Saito and S. Hirakawa, *Experience with injections of botulinum toxin type A into the detrusor muscle*. Aktuelle Urologie, 2010. **41 Suppl 1**: p. S24-6.
5. Duthie, J.B., M. Vincent, G.P. Herbison, D.I. Wilson and D. Wilson, *Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome*. The Cochrane database of systematic reviews, 2011(12): p. CD005493.

6. Soljanik, I., *Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review*. *Drugs*, 2013. **73**(10): p. 1055-66.
7. Wein, A.J.K., L.R.; Novick, A.C.; Partin, A.W.; Peters, C.A., *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition*. Saunders, 2011.
8. 西沢理, *過活動膀胱マネジメント 改訂版*. 医薬ジャーナル社, 2007.
9. Pannek J, B.B., Castro-Diaz D, Del Popolo G, Kramer G, Radziszewski P, Reitz A, Stohrer M, Wyndaele J-J, *Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*. European Association of Urology, 2013.
10. 日本排尿機能学会, *過活動膀胱診療ガイドライン*. Blackwell Publishing, 2005.
11. 日本排尿機能学会／日本脊髄障害医学会, *脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン*. RichHill Medical, 2011.
12. Schurch, B., M. Stohrer, G. Kramer, D.M. Schmid, G. Gaul and D. Hauri, *Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results*. *The Journal of urology*, 2000. **164**(3 Pt 1): p. 692-7.
13. Ehren, I., D. Volz, E. Farrelly, L. Berglund, L. Brundin, C. Hultling and P. Lafolie, *Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study*. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2007. **41**(4): p. 335-40.
14. Schurch, B., et al., *Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study*. *The Journal of urology*, 2005. **174**(1): p. 196-200.
15. MacDonald, R., H.A. Fink, C. Huckabay, M. Monga and T.J. Wilt, *Botulinum toxin for treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity: a systematic review of effectiveness and adverse effects*. *Spinal cord*, 2007. **45**(8): p. 535-41.
16. 日本排尿機能学会, *女性下部尿路症状診療ガイドライン*. RichHill Medical, 2013.
17. Okamura, K., Y. Nojiri, K. Ameda, T. Namima, M. Suzuki, K. Inoue, T. Ogawa, M. Gotoh and Y. Homma, *Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes*. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 2011. **18**(6): p. 483-7.
18. 荒木大司, 渡邊豊彦, 西山康弘, 井上雅, 佐々木克己, 横山光彦, 公文裕巳, *A型ボツリヌス神経毒素を用いた難知性排尿筋過活動に対する治療*. *日本神経因性膀胱学会誌*, 2007. **18**: p. 158.
19. 仙石敦, 岡村菊夫, 木元康介, 小川隆敏, 浪間孝重, 山西友典, 横山光彦, 秋野裕信, 前田佳子, *脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動に対するA型ボツリヌストキシン膀胱壁内注入療法の多施設臨床*. *日本排尿機能学会誌*, 2011. **22**: p. 145.

