

(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) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 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・効果について記載する。)</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</p>

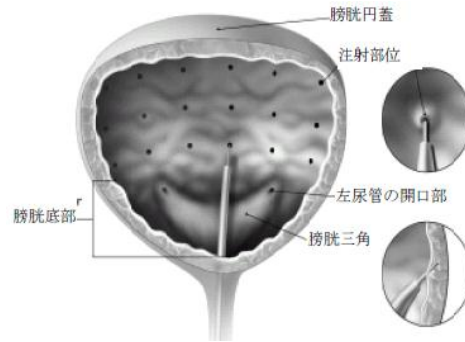
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>推奨用量は 100 単位</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 14,000 人 &lt;推定方法&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・過活動膀胱患者 (40 歳以上) 800 万人 (日本排尿機能学会誌 2003) [1]</li> <li>・受診者数 (受診率 25%) 200 万人 (日本排尿機能学会誌 2003) [1]</li> <li>・服薬を中止した患者数 (1 年間の服薬継続率 25% - 50%、各種論文より) 100 万人 (服薬継続率 50%)</li> <li>・治療効果なし (治療抵抗性) 25 万人 (治療抵抗性: 25%) 服薬中止理由が '治療の効果なし': 約 25% (泌尿器外科 2012) [2]</li> <li>・薬剤以外の治療を希望 <b>約 14,000 人</b> (5.5%、泌尿器外科 2010) [3]</li> </ul>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>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>	
<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>	<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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) これまでの経口薬剤で治療が難しい症例では頻尿・尿失禁が重度の場合が多く、副作用も強いため経口薬以外の治療を希望することが多い。これらの症例では過活動膀胱が QOL に大きな影響を及ぼしている。</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治療抵抗性過活動膀胱に対して、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

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input 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><b>BOTOX (ALLERGAN)</b></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <p><u>膀胱機能障害</u></p> <p><u>過活動膀胱</u></p> <p><u>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></p> <p><u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <p>膀胱機能障害</p> <p>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)	<b>BOTOX (ALLERGAN)</b>	効能・効果	<p><u>膀胱機能障害</u></p> <p><u>過活動膀胱</u></p> <p><u>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></p> <p><u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p>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。</p>	用法・用量
販売名 (企業名)	<b>BOTOX (ALLERGAN)</b>						
効能・効果	<p><u>膀胱機能障害</u></p> <p><u>過活動膀胱</u></p> <p><u>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></p> <p><u>神経疾患に伴う排尿筋過活動</u></p> <p>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。</p>						
用法・用量	<p>膀胱機能障害</p> <p>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><u>推奨用量は100 単位であり、これを超えてはならない。</u>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。

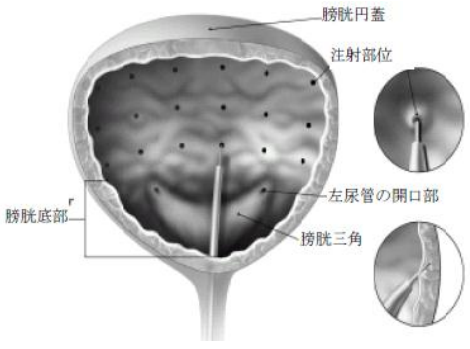
#### Botox200 単位バイアル

- ・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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <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>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</p> <p>-切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴</p>	

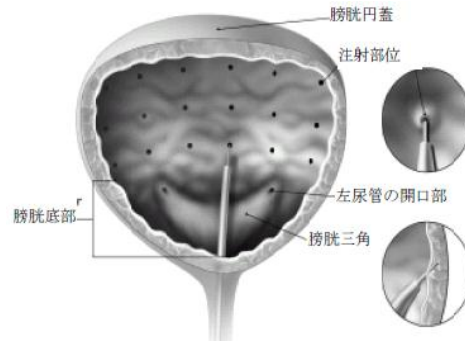
		<p><u>過活動膀胱</u> -頸部下脊髄損傷（外傷性又は非外傷性）あるいは多発性硬化症に起因する尿失禁をと もなう神経因性排尿筋過活動</p>	
	<p>用法・用量</p>	<p><u>過活動膀胱</u> <u>推奨用量は100単位であり、排尿筋の20箇所に0.5 mL（5単位）ずつ注射する。</u> 調製後のBOTOX溶液（100単位/10 mL）は、軟性膀胱鏡または硬性膀胱鏡を用い、膀胱三角部及び膀胱基底部以外に注射する。 注射の際には、膀胱に十分量の生理食塩液を点滴注入して十分に視覚化できるようにし、また薬液が逆流しないようにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。 注射開始前に注射針に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泄せず、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ヵ月以上経過している必要がある。</p> <p>神経性排尿筋過活動による尿失禁</p> <p>推奨用量は200単位であり、排尿筋の30箇所（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（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ヵ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）	<b>BOTOX (ALLERGAN)</b>
	効能・効果	<p><u>膀胱機能障害の管理</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>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></li> <li>- 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</li> </ul>
	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><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 <u>に 0.5 mL (5 単位) ずつ注射する。</u></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。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>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。</p>	
--	--	--	--	--



#### 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液し、滅菌食塩液で洗浄する。

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。

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。

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。

			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、 <b>BOTOX 200</b> 単位で256~295日)、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。
		備考	
仏国	販売名(企業名)	過活動膀胱での承認なし「2013年10月時点：申請中」	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名(企業名)	<b>BOTOX (Allergan, Inc.)</b>	
	効能・効果	<u>膀胱機能障害</u> 神経疾患に伴う神経因性排尿筋過活動 ・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 <u>過活動膀胱</u> ・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	
	用法・用量	<u>膀胱機能障害</u> 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。  神経疾患に伴う神経因性排尿筋過活動：	

			<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>推奨用量は 200 単位である。</p> <p><i>200 単位バイアルの調製</i></p> <p>200 単位バイアルの BOTOX<sup>®</sup> 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 8 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<sup>®</sup>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。</p> <p><i>100 単位バイアルの調製</i></p> <p>2 本の 100 単位バイアルの BOTOX<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。</p> <p><i>投与方法</i></p> <p>調製後の BOTOX<sup>®</sup>（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</p>
--	--	--	--

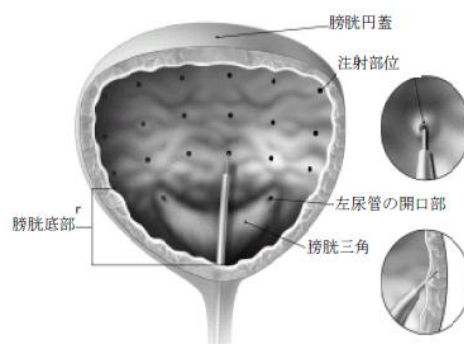
膨張にならないよう注意する。

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（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。

排尿筋内注射治療における注射パターン



#### 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。

		<p>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。</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（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。</p> <p>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	<u>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</u>

			<p><u>膀胱の管理</u></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）により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>膀胱機能障害</p> <p><b>BOTOX®</b>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（薬物相互作用の箇所を参照）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><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）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><u>推奨用量および最大投与量は100単位であり、排尿筋の20箇所につき0.5 mL（5単位）ずつ注射する。</u></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</p>	

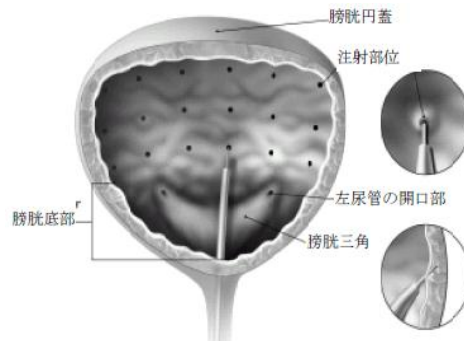


うにする必要があるが、過膨張にならないよう注意する。

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。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。

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）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>推奨用量は 200 単位である。</p> <p>200 単位バイアルの BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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。</p> <p>2 本の 100 単位バイアルの BOTOX<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。</p> <p>調製後の BOTOX<sup>®</sup> (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</p>	
--	--	--	--

		<p>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<sup>®</sup> 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 か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>	
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	<p>ガイドライン名</p> <p>同国で承認されているため省略</p>
	<p>効能・効果</p> <p>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> <p>-</p>	
	<p>用法・用量</p> <p>（または</p> <p>-</p>	

		用法・用量に関する記載箇所)	
		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・効果に関する記載箇所)	-
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	-
		ガイドライン	-

		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	Guidelines on Urinary Incontinence2013「欧州泌尿器学会 (European Association of Urology) が発行している尿失禁に関するガイドライン」

名																		
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>難治性排尿筋過活動 (DO) の外科的処置</p> <p>女性のみならず男性の持続性または難治性の切迫性尿失禁 (UI) の治療法としてボツリヌス毒素の膀胱壁内注入の利用が増えつつあるが、男性患者でのボツリヌス毒素使用に関する質の高いデータはない。報告されている試験のほぼすべてが A 型ボツリヌス毒素を使用している [1,2]。</p> <table border="1" data-bbox="475 566 1380 757"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 566 1217 658">推奨事項</th> <th data-bbox="1217 566 1380 658">推奨のグレード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 663 1217 757">抗ムスカリン療法に不応性の切迫性尿失禁患者には A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入を行う。</td> <td data-bbox="1217 663 1380 757">A</td> </tr> </tbody> </table>		推奨事項	推奨のグレード	抗ムスカリン療法に不応性の切迫性尿失禁患者には A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入を行う。	A												
推奨事項	推奨のグレード																	
抗ムスカリン療法に不応性の切迫性尿失禁患者には A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入を行う。	A																	
用法・用量 (または用法・用量英国の個所を参照に関連のある記載箇所)	<p>ボツリヌス毒素の用量別にみた尿禁制達成の見込み</p> <table border="1" data-bbox="475 819 1283 1155"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 819 922 913">ボツリヌス毒素 (onabotulinumtoxinA) の用量 (単位)</th> <th data-bbox="922 819 1283 913">Dry 達成のオッズ比 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 918 922 963">50</td> <td data-bbox="922 918 1283 963">2.28 (0.95-5.49; p=0.07)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 967 922 1012">100</td> <td data-bbox="922 967 1283 1012">4.39 (1.91-10.12; p=0.0005)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1016 922 1061">150</td> <td data-bbox="922 1016 1283 1061">4.96 (2.14-11.53; p=0.0002)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1066 922 1111">200</td> <td data-bbox="922 1066 1283 1111">4.34 (2.49-7.59; p&lt;0.00001)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1115 922 1160">300</td> <td data-bbox="922 1115 1283 1160">7.05 (2.68-18.51; p&lt;0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>用量としては 300 単位が最大の効果を示したものの、清潔間欠導尿を要する残尿の発現が多かったことから推奨用量にはならない。このメタアナリシスの結果から、100~200 単位が比較効果の高い用量と思われる。このメタアナリシスで検討しているボツリヌス毒素の 100 単位と 200 単位を比較した 2 件の小規模な無作為化比較試験 (RCT) で、この 2 用量間で有効性に差はなかった [6,7]。より大規模な RCT の要旨が米国泌尿器科学会 (American Urological Association) および国際尿禁制学会 (International Continence Society) の双方で発表されており、onabotulinumtoxinA の 100 単位投与でプラセボに比べ有効であることが確認されている [8]。</p> <table border="1" data-bbox="475 1715 1380 1899"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 1715 1217 1809">推奨事項</th> <th data-bbox="1217 1715 1380 1809">推奨のグレード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1814 1217 1899">尿閉および尿路感染のリスクを抑えるため、初回量は onabotulinumtoxinA で 100 単位とする。</td> <td data-bbox="1217 1814 1380 1899">A</td> </tr> </tbody> </table>		ボツリヌス毒素 (onabotulinumtoxinA) の用量 (単位)	Dry 達成のオッズ比 (95%信頼区間)	50	2.28 (0.95-5.49; p=0.07)	100	4.39 (1.91-10.12; p=0.0005)	150	4.96 (2.14-11.53; p=0.0002)	200	4.34 (2.49-7.59; p<0.00001)	300	7.05 (2.68-18.51; p<0.0001)	推奨事項	推奨のグレード	尿閉および尿路感染のリスクを抑えるため、初回量は onabotulinumtoxinA で 100 単位とする。	A
ボツリヌス毒素 (onabotulinumtoxinA) の用量 (単位)	Dry 達成のオッズ比 (95%信頼区間)																	
50	2.28 (0.95-5.49; p=0.07)																	
100	4.39 (1.91-10.12; p=0.0005)																	
150	4.96 (2.14-11.53; p=0.0002)																	
200	4.34 (2.49-7.59; p<0.00001)																	
300	7.05 (2.68-18.51; p<0.0001)																	
推奨事項	推奨のグレード																	
尿閉および尿路感染のリスクを抑えるため、初回量は onabotulinumtoxinA で 100 単位とする。	A																	
ガイドライン	<p>1. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011 Dec 7;(12):CD005493.</p>																	

		<p>の根 拠論 文</p>	<p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005493.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005493.pub3/abstract</a></p> <p>2. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol 2011 Oct;60(4):784-95. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782318">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782318</a></p> <p>3. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. Eur Urol 2012 Dec; 62(6): 1118-29. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040204">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040204</a></p> <p>4. Denys P, Le Normand L, Ghout I, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. Eur Urol 2011 Oct 25. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036776">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036776</a></p> <p>5. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J Urol 2010 Dec;184(6):2416-22. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952013">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952013</a></p> <p>6. Altaweel W, Mokhtar A, Rabah DM. Prospective randomized trial of 100u vs 200u botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. Urol Ann. 2011 May;3(2):66-70. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747594">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747594</a></p> <p>7. Cohen BL, Barboglio P, Roderiguez D, et al. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. NeuroUrol Urodyn. 2009;28(3):205-8. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058190">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058190</a></p> <p>8. Chapple C, Thompson C, Narco C, et al. OnabotulinumtoxinA Significantly Decreases Urinary Incontinence and Provides Treatment Benefit in Patients with Idiopathic Overactive Bladder. <a href="http://www.icsoffice.org/Abstracts/AbstractsSearch.aspx?EventID=134">http://www.icsoffice.org/Abstracts/AbstractsSearch.aspx?EventID=134</a></p> <p>9. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. Eur Urol 2012 Jul; 62(1): 148-57. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464310">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464310</a></p> <p>10. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, et al. Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. Int Urol Nephrol 2012 Feb; 44(1): 91-7.</p>
--	--	------------------------	---

		<p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643644">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643644</a></p> <p>11. Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. <i>Neurourol Urodyn</i> 2011 Sep; 30(7): 1242-8. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560152">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560152</a></p> <p>12. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, et al. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. <i>J Urol</i>. 2008 Dec;180(6):2522-6. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930481">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930481</a></p> <p>13. Visco AG, Brubaker L, Richter E, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxina for urgency urinary incontinence. <i>N Engl J Med</i>. 2012 Nov 8;367(19):1803-13. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036134">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036134</a></p> <p>14. Dowson C, Watkin J, Khan MS, et al. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: Medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. <i>Eur Urol</i>. 2012 Apr;61(4):834-9. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204745">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204745</a></p>
	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	-

		抛論 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、29 報の文献が得られ、その中でアラガン社が実施した 2 報の第Ⅲ相試験について、<海外における臨床試験等>に記載した。なお、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、検索式 2 を用いて検索した。結果、7 件の文献が抽出された。その中で、日本人患者の投与例である 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 : 「(botulinumtoxin A) and (overactive bladder) and (placebo controlled trial)」  
実施日 : 2013 年 9 月 4 日

検索式 2 : 「(botulinum A toxin) and (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) OnabotulinumtoxinA 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. [4]

Onabotulinumtoxin A 100 単位は尿失禁を伴う過活動膀胱患者における特発性過活動膀胱の全症状と QOL を有意に改善する：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

Chapple C, Sievert KD, Macdiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C.  
Eur Urol. 2013 Aug;64(2):249-56

背景：尿失禁（UI）を伴う過活動膀胱（OAB）症状は一般集団に広くみられ、健康関連 QOL（HRQOL）を低下させる。

目的：UI を伴う OAB 患者を対象に、onabotulinumtoxin A（BOTOX®、Allergan 社）投与の有効性、安全性、および HRQOL に対する影響を評価する。

計画・設定・参加者：この多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、主要第Ⅲ相試験には、抗コリン薬では十分に管理できない、3日間の切迫性 UI 回数が 3 回以上、1 日あたりの排尿回数が 8 回以上の特発性 OAB 患者を組み入れた。

介入： Onabotulinumtoxin A 100 単位 (n=277) またはプラセボ (n=271) を排尿筋内に 0.5 mL ずつ 20 ヶ所注入した。

評価項目と統計解析：主要複合評価項目は、12 週時における 1 日あたりの UI 回数のベースラインからの変化量、および治療効果尺度 (TBS) で効果が認められた患者の割合とした。その他の評価項目は、他の OAB 症状 (切迫性尿失禁、排尿、尿意切迫感、夜間頻尿の回数) および HRQOL (Incontinence Quality of Life [I-QOL]、King's Health Questionnaire [KHQ]) などであった。安全性評価項目は、有害事象、残尿量 (PVR)、清潔間欠導尿 (CIC) の開始などであった。

結果と限界： Onabotulinumtoxin A は 12 週時における 1 日あたりの UI 回数を有意に減少させた (onabotulinumtoxin A 群 -2.95 対 プラセボ群 -1.03、 $p<0.001$ )。他の OAB 全症状のベースラインからの減少率についても、onabotulinumtoxin A 群のほうがプラセボ群に比べて大きかった ( $p\leq 0.01$ )。TBS に基づく患者による効果の評価では、症状の有意な改善が認められた

(onabotulinumtoxin A 群 62.8% 対 プラセボ群 26.8%、 $p<0.001$ )。I-QOL および KHQ 複数項目領域すべてにおいてベースラインからの臨床的に意味のある改善がみられ (プラセボと比較して  $p<0.001$ )、HRQOL に対する正の影響が示された。有害事象は主に尿路に局限していた。平均 PVR は onabotulinumtoxin A 群のほうが多く (2 週時において 46.9 mL 対 10.1 mL、 $p<0.001$ )、onabotulinumtoxin A 群の 6.9% が CIC を開始したのに対し、プラセボ群では 0.7% であった。

結論： Onabotulinumtoxin A 100 単位は、抗コリン薬では十分に管理できない患者において忍容性が高く、OAB の全症状、患者の報告に基づく効果、および HRQOL に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。

臨床試験登録： ClinicalTrials.gov: NCT00910520

2) OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. [5]

尿失禁を伴う過活動膀胱患者の治療に対する onabotulinumtoxin A：第Ⅲ相、無作為化、プラセボ対照試験の結果

Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X,

Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group.

J Urol. 2013 Jun;189(6):2186-93.

目的： 過活動膀胱は一般集団の 12%~17%にみられ、ほぼ 3 分の 1 が尿失禁を経験しており、健康関連 QOL に深刻な影響を及ぼしている。経口抗コリン薬が薬物療法の中心となるが、不十分な効果または副作用により限界があり、高い中止率に至っている。我々は、抗コリン薬では十分に管理できない尿失禁を伴う過活動膀胱患者を対象とした onabotulinumtoxin A の最初の大規模（557 例）、第Ⅲ相、プラセボ対照試験の結果を報告する。

材料と方法： 3 日間の切迫性尿失禁回数が 3 回以上、1 日あたりの排尿回数が 8 回以上の過活動膀胱を有する適格患者を、onabotulinumtoxin A 100 単位またはプラセボを排尿筋内に投与する群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。主要複合評価項目は、投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量、および治療効果尺度で効果が認められた患者の割合とした。副次的評価項目は、他の過活動膀胱症状および健康関連 QOL などであった。有害事象を評価した。

結果： Onabotulinumtoxin A 群では、1 日あたりの尿失禁回数がプラセボ群に比べて有意に減少し（-2.65 対 -0.87、 $p < 0.001$ ）、尿失禁がなくなった患者の割合は 22.9%であったのに対し、プラセボ群では 6.5%であった。治療効果尺度で効果が認められた患者の割合は、onabotulinumtoxin A 群のほうがプラセボ群よりも高かった（60.8% 対 29.2%、 $p < 0.001$ ）。他のすべての過活動膀胱症状についても、プラセボ群に比べて改善が認められた（ $p \leq 0.05$ ）。Onabotulinumtoxin A 群では、複数の評価尺度において健康関連 QOL の改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。最も多くみられた有害事象は合併症のない尿路感染症であり、5.4%という尿閉の発現率が認められた。

結論： Onabotulinumtoxin A 100 単位は、抗コリン薬では十分に治療できない患者において、すべての過活動膀胱症状および健康関連 QOL に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、忍容性は良好であった。

<日本における臨床試験等\* >

1) Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. [6]

難治性の非神経因性過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素の粘膜下注射：早期転帰

Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namima T, Suzuki M, Inoue K, Ogawa T, Gotoh M, Homma Y.

本研究の目的は、難治性の非神経因性過活動膀胱（OAB）に対するA型ボツリヌス毒素（BTX-A）注射の短期効果を前向き多施設共同臨床試験において評価することであった。難治性のOABは、抗コリン薬の使用にもかかわらず1週間に1回以上の切迫性尿失禁（UUI）が持続する場合、または副作用のため薬剤を継続することができない場合と定義した。BTX-A 100単位を生理食塩水 15 mL に溶解して調製し、0.5 mL ずつ分割して膀胱壁の粘膜下 30 ヲ所に注射した。年齢 67 ± 12 歳の男性 9 例および女性 8 例を組み入れた。主観的な日中の頻尿、尿意切迫感および UUI は投与後有意に減少した。3 日間の排尿記録では、日中および夜間の UUI 回数が、それぞれ投与前の 5.5 および 0.5 から投与後には 2.0 および 0.3 と有意に減少していた。日中の尿失禁の完全消失が 6 例に認められた。尿流動態検査では、排尿筋過活動の消失が 8 例、減少が 5 例に認められた。最大膀胱容量は 179.9 mL から 267.3 mL へと有意に増加した。排尿困難または残尿感が、2 週時および 4 週時にそれぞれ患者の 23.5% および 43.8% で報告された。投与後、残尿量が 7 例で 100 mL 超、1 例で 200 mL 超に増加したが、いずれの患者も清潔間欠導尿を必要としなかった。これらの結果から、日本人 OAB 患者における BTX-A の有望な効果が示唆される。

2) Experience with injections of botulinum toxin type A into the detrusor muscle.  
[7]

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-A Injections for Idiopathic Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis [8]

特発性過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素注入：系統的レビューおよびメタアナリシス

Yu Cui, Long Wang, Longfei Liu, Feng Zeng, Jiping Niu, Lin Qi, Hequn Chen  
Urol Int. 2013 Aug 16

**目的：**特発性過活動膀胱（OAB）の管理における A 型ボツリヌス毒素の有効性および安全性に関し現時点で得られているエビデンスを総合的に検討する。

**方法：**PubMed、Embase および the Cochrane Central Search Library を系統的に検索した。特発性 OAB 患者を対象として A 型ボツリヌス毒素をプラセボと比較、また様々な用量および注入法を比較した無作為化比較試験すべてを検討対象とした。取り上げた評価項目は、定量化した症状、尿流動態検査項目、生活の質、および有害事象である。

**結果：**12 の無作為化比較試験の計 1020 例について検討とした。A 型ボツリヌス毒素の注入により、頻尿および尿失禁回数が減少し、生活の質が改善したが、残尿に関連した導尿および尿路感染が増加した。100～300 単位の各用量間で、排尿日記の記録内容、生活の質、切迫性尿失禁に一貫した差は認められなかった。膀胱体部注入と膀胱底注入とで、また膀胱体部注入と膀胱体部＋三角部への注入とで、尿閉および尿路感染に関し統計学的に有意な差は認められなかった。

**結論：**A 型ボツリヌス毒素の注入により特発性 OAB 患者の OAB 症状は有意に改善する。ただし術後残尿および尿路感染の発現率がプラセボ投与に比し高くなる。治療効果と有害事象発現リスクのバランスを考えると、低用量での A 型ボツリヌス毒素注入が至適と思われる。注入部位に三角部を含めても、含めなかった場合と同様に安全かつ有効なようである。

### 2) Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Review) [9]

成人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、比較的良好にみられ、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ヵ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リ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。

## （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 10<sup>th</sup> Edition 2011 [10]

抗コリン薬に抵抗性の過活動膀胱に対して、セカンドラインの治療法として行われている。ボツリヌストキシリ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。ボツリヌストキシリ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

ボツリヌストキシリ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シ膀胱内注入とボツリヌストキシシの膀胱壁内注入療法の比較試験では、ボツリヌストキシシ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シ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シ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) Guidelines on Urinary Incontinence 2013「欧州泌尿器学会（European Association of Urology）が発行している尿失禁に関するガイドライン」

先に記載した通りである

2) 2012 Update: Guidelines for Adult Urinary Incontinence Collaborative Consensus Document for the Canadian Urological Association

（Canadian Urological Association が発行している成人の尿失禁に関するガイドライン）

現時点でカナダの保健当局は難治性過活動膀胱（OAB）に対する A 型ボツリヌス毒素の使用を承認していないが、海外では使用経験がある。A 型ボツリヌス毒素注入後の尿禁制率は 29~87%とばらつきがある。作用持続期間もまちまちだが（平均 6~9 ヶ月）、注入後 1 年以内に効果が失われている。反復投与により有効性が維持され、しかも有害事象が増えることはないようである（グレード B）。この治療法はカナダで、特発性 OAB を適応症としてはまだ承認されていない。

<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 [11]

ボツリヌストキシシ（推奨グレード C）

ボツリヌストキシシは、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。ボツリヌストキシシ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シは、眼瞼や顔面麻痺、痙性麻痺、皰、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カ所ぐらいに分けて注入を行う方法や、膀胱三角部の5~7カ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) 女性下部尿路症状診療ガイドライン 2013 [12]

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[6]、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。そのうち非神経性過活動膀胱27例に対して施行され、19例（70%）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

< 要望用法・用量について >

米国での承認内容を参考にした。

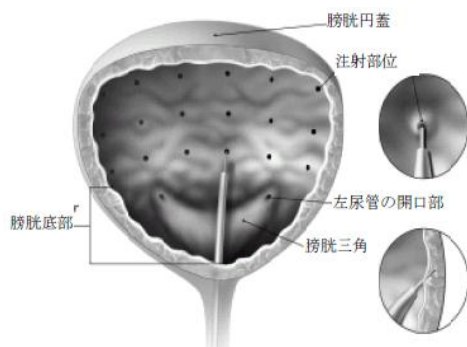
投与前に尿路感染症がないことを確認する。投与手技に関連した尿路感染症の可能性を低減するために、抗生物質の予防投与を実施する。投与前最低3 日間は抗血小板療法を中止する。抗凝固療法中の患者については出血リスクを減らすために適切に管理する必要がある。膀胱鏡使用時には適切な注意を払うこと。

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、滅菌生理食塩液で洗浄する。

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。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（図 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。

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12 週間以上経過していること。

図：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



#### < 臨床的位置づけについて >

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、尿意切迫および頻尿を症状として呈する特発性過活動膀胱。

#### 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。

過活動膀胱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える。

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過活動膀胱の適応で多数の使用実績が報告[6, 7, 13-15]され、有効性・安全性が確認されていることから新たな試験は不要であると考ええる。

#### 5. 備考

--

#### 6. 参考文献一覧

1. 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, *排尿に関する疫学的研究*. 日本排尿機能学会誌, 2003. **14**: p. 266-277.
2. 吉田正貴, 後藤百万, 山上英臣, 本間之夫, *泌尿器科・一般医および患者における過活動膀胱治療の認識*. 泌尿器外科, 2012. **25**: p. 2425-2434.
3. 伊藤秀明, 秋野裕信, 横山修ら, *過活動膀胱治療薬の変更が患者の薬に対する印象や満足度に与える影響*. 泌尿器外科, 2010. **23**: p. 1751-1758.
4. Chapple, C., K.D. Sievert, S. MacDiarmid, V. Khullar, P. Radziszewski, C. Nardo, C. Thompson, J. Zhou and C. Haag-Molkenteller, *OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. European urology, 2013. **64**(2): p. 249-56.
5. Nitti, V.W., R. Dmochowski, S. Herschorn, P. Sand, C. Thompson, C. Nardo, X. Yan and C. Haag-Molkenteller, *OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial*. The Journal of urology, 2013. **189**(6): p. 2186-93.
6. 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.

7. 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.
8. Cui, Y., L. Wang, L. Liu, F. Zeng, J. Niu, L. Qi and H. Chen, *Botulinum Toxin-A Injections for Idiopathic Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Urologia internationalis, 2013.
9. 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.
10. Wein, A.J.K., L.R.; Novick, A.C.; Partin, A.W.; Peters, C.A., *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition*. Saunders, 2011.
11. 日本排尿機能学会, *過活動膀胱診療ガイドライン*. Blackwell Publishing, 2005.
12. 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.
13. 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.
14. 藤村哲也, *過活動膀胱微量薬の特徴と使い方・使い分け - エビデンスも踏まえて- 3)その他の治療薬 (ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法)*. Prog.Med, 2012. **32**: p. 841-845.
15. 前田佳子, 関口由紀, *70歳以上の高齢者に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁注入療法治療の安全性と有効性*. 泌尿器外科, 2012. **25**: p. 1098.