

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-(1)-19
	成分名 (一般名)	A型ボツリヌス毒素
	販売名	ボトックス注用 50 単位、 ボトックス注用 100 単位
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	推奨用量は 100 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)	約 14,000 人 <推定方法> ・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]	

患者数、推定方法についても記載する。）	<ul style="list-style-type: none"> ・受診者数（受診率 25%） 200 万人（日本排尿機能学会誌 2003） [1] ・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%） ・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] ・薬剤以外の治療を希望 約 14,000 人（5.5%、泌尿器外科 2010） [3]
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 （ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ） <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない （ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ） （特記事項等）
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし （開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u> ） 本剤の治療対象となる患者数が少ないことを考慮すると臨床試験の実施など開発には困難を伴うことが想定されるが、必要とされる試験デザイン及びデータパッケージについて PMDA と協議をしながら開発を進める予定である。
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）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。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米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>「準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

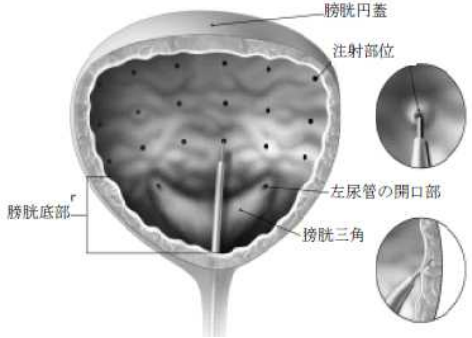
2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<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 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か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
<p>備考</p>			
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		

	備考	
仏国	販売名（企業名）	ALLERGAN FRANCE
	効能・効果	<p>成人： 膀胱機能障害 以下の症状を伴う特発性過活動膀胱の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・切迫感を伴う尿失禁が3日間で3回以上 ・排尿回数が1日8回以上、抗コリン薬を3ヵ月投与しても、効果不十分又は忍容性がなく、理学療法の効果もない <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脊髄損傷患者 ・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
	用法・用量	<p>投与方法：</p> <p>過活動膀胱の成人患者において、排尿筋への注射によるこの薬物療法は、泌尿器科医の指導の下にこの適応症でのボツリヌス毒素の使用に関する訓練を受けた泌尿器科医や泌尿器婦人科医による多岐にわたる全般的な管理に組み込まれる。ボツリヌス毒素は、軟性または硬性膀胱鏡を用いて、直接可視化の下、三角部を回避して注射されるべきである。</p> <p>神経因性排尿筋過活動の成人患者において、排尿筋への注射によるこの薬物療法は、泌尿器科医の指導の下にこの適応症でのボツリヌス毒素の使用に関する訓練を受けた泌尿器科医や泌尿器婦人科医による多岐にわたる全般的な管理に組み込まれる。ボツリヌス毒素は、軟性または硬性膀胱鏡を用いて、直接可視化の下、三角部を回避して注射されるべきである。</p> <p>1. 薬液の調製 投与量に適した希釈率で希釈して薬液を調</p>

			<p>製する。</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。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最低2日、投与日、投与後2日以上にわたり実施する。</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>成人：過活動膀胱</u></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。</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><u>BOTOXの50単位で治療を開始する。効果不十分の場合、その後の投与時にBOTOXの100単位を投与することができる。</u></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調製したBOTOXを注射する。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、0.5 mLす</p>
--	--	--	---

			<p>つ 20 箇所（薬液総量 10 mL）、約 1 cm 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 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、帰宅前に排尿できることを確認する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、自然な排尿が起きるまで観察すること。</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 BOTOX 100 単位の効果持続期間の中央値は、166 日（約 24 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>成人：神経因性排尿筋過活動</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。</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>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。</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。約 9 ヶ月経過し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）									
	効能・効果									
	用法・用量									
	備考									
豪国	販売名（企業名）									
	効能・効果									
	用法・用量									
	備考									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u></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 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="400 1742 1396 2029"> <tr> <td data-bbox="400 1742 507 1792"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1742 1396 1792">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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1792 507 1888">米国</td> <td data-bbox="507 1792 715 1888">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1792 1396 1888"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1888 507 2029"></td> <td data-bbox="507 1888 715 2029">効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1888 1396 2029"></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を下線）		米国	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）	
	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）									
米国	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）									

的使用内容を記載する。）		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	
		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	
		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	
		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	
		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	
	豪州	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)	
		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>

提出された要望書には、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、2013年9月4日に、下記の検索式を用いて論文を検索し、29報の文献

が抽出された。それ以降 2015 年 2 月 17 日までに、追加で 12 報抽出されたが、すでに要望書に記載されていた試験に関する文献または、小規模な試験であったため、追加すべきものはない。また、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、2013 年 9 月 4 日に、検索式 2 を用いて検索し、7 件の文献が抽出された。それ以降 2015 年 2 月 17 日までに、追加された文献はなかった。

検索式 1 : 「(botulinumtoxin A) and (overactive bladder) and (placebo controlled trial)」

実施日 : 2015 年 2 月 17 日

検索式 2 : 「(botulinum toxin A) and (overactive bladder) and (Japan)」

実施日 : 2015 年 2 月 17 日

<海外における臨床試験等>

1) 追加なし

<日本における臨床試験等[※]>

1) 追加なし

※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) 追加なし

(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) 追加・更新なし

<日本における教科書等>

1) 追加・更新なし

(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 2014 「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」

成人女性における持続性または難治性の UII の治療のため、膀胱壁へのボツリヌス毒素 (BTX) 注射の使用は増えている。男性における BTX の質の高いデータは十分ないにもかかわらず、男性でも同様に使用されている。

報告された研究のほとんどは、BTX A が使用されている。注入技術が標準化され

ておらず、各報告で、注射回数、注射部位及び注入量が異なる。
医師は、ボツリヌス毒素の異なる製品があること [onabotulinumtoxinA (ヨーロッパではボトックス)、 abobotulinumtoxinA (ヨーロッパではディスポート)、 incobotulinum 毒素 (Xeomin)] 及び異なる製品間で用量に互換性がないことを認識しなければならない。ほとんどの欧州諸国では、onabotulinumtoxinA のみが、OAB の適応症で承認されている。有効性の持続と、繰り返し注射のリスクは不明のままである。最も重要な有害事象は尿路感染と残尿量の増加であり、残尿量の増加により清潔間欠導尿を必要とする可能性がある。

推奨グレード A

抗ムスカリン療法に不応性の切迫性尿失禁患者には、onabotulinumtoxinA (100 単位) の膀胱内投与を行う。

効果持続期間は限られており、尿路感染および長期にわたる自己導尿が必要となる可能性があるリスクを患者にあらかじめ伝えること (自己導尿を行う意思があり、行うことができることを確認する)。

- 2) Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (non-neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline. American Urological Association. 2014

臨床医は、第 1 選択および第 2 選択の OAB 治療に難治性であった患者のうち、慎重に選択し、十分にカウンセリングを行った患者に対し、第 3 選択の治療として onabotulinumtoxinA (100U) の排尿筋投与を行ってもよい。患者は、頻繁に排尿後の残尿量測定のために再度来院することが可能であり、必要に応じて自己導尿を行うことが可能でなければならない。標準オプション (エビデンスグレード BC)

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 追加・更新なし

(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

- 1) 追加・更新なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

学会が要望する効能・効果及び用法・用量は、米国の添付文書の内容と整合しているため、妥当な内容であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) プラセボ対照試験の実施を計画している。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 企業-1) Lucas M.G, Bedretdinova D, Bosch J.L.H.R, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology. 2014
- 企業-2) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (non-neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline. American Urological Association. 2014