

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

Phase 1 trial of botulinum toxin therapy in Japanese children with urinary
incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

研究実施計画書

研究代表医師

地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター

泌尿器科

佐藤 裕之

第 1.0 版	2019 年 8 月 28 日作成	第 1.8 版	2020 年 6 月 15 日作成
第 1.1 版	2019 年 10 月 1 日作成	第 1.9 版	2020 年 6 月 30 日作成
第 1.2 版	2019 年 10 月 21 日作成	第 2.0 版	2020 年 12 月 25 日作成
第 1.3 版	2019 年 10 月 24 日作成	第 2.1 版	2021 年 1 月 22 日作成
第 1.4 版	2019 年 10 月 28 日作成	第 2.2 版	2021 年 4 月 12 日作成
第 1.5 版	2019 年 10 月 29 日作成	第 2.3 版	2021 年 6 月 21 日作成
第 1.6 版	2019 年 11 月 11 日作成	第 3.0 版	2022 年 9 月 1 日
第 1.7 版	2020 年 1 月 14 日作成	第 3.1 版	2025 年 8 月 1 日

内容

0. 概要	4
0.1. 目的	4
0.2. 対象と患者選択基準	4
0.3. 試験デザイン	5
0.4. 評価項目	5
0.5. 試験方法	5
0.6. 統計解析	7
0.7. 目標症例数	8
0.8. 試験実施期間	8
1. 背景	9
1.1. 対象疾患と疫学	9
1.2. 対象に対する標準治療	9
1.3. ボツリヌス毒素について	9
1.4. ボツリヌス毒素の開発の現状について	10
1.5. 対象集団設定の根拠	11
1.6. 治療計画設定の根拠	11
1.7. 試験デザイン	12
1.8. 試験参加に伴って予想される利益と不利益	13
2. 目的	14
3. 対象	15
3.1. 選択基準	15
3.2. 除外基準	15
4. 試験薬について	17
4.1. 試験薬の概要等	17
4.2. 製造	17
4.3. 副作用	18
5. 試験デザインと方法	20
5.1. 被験者の適格性の評価・登録方法	20
5.2. 同意説明	20
5.3. 登録	20
5.4. 試験デザイン	20
5.6. 試験薬の使用方法	21
6. 観察	25
6.1. 観察項目の定義	25

6.2.	観察スケジュール	32
6.3.	観察期間	33
7.	利益/不利益	34
7.1.	試験参加により得られる利益	34
7.2.	試験参加による不利益	34
8.	試験期間・目標症例数	35
8.1.	試験期間	35
8.2.	予定症例数	35
9.	中止基準と手順	36
9.1.	中止基準と設定根拠	36
9.2.	中止手順	36
9.3.	研究の早期中止	36
9.4.	研究早期中止後の手続き	37
10.	評価項目	38
10.1.	症例の取扱いと解析対象集団	38
10.2.	主要評価項目	38
10.3.	副次的評価項目	38
10.4.	その他の評価項目	39
11.	統計解析	40
11.1	安全性	40
11.2	有効性	40
11.3	その他	40
12.	有害事象の評価	41
12.1.	有害事象の定義	41
12.2.	安全性の確保	41
12.3.	有害事象の観察	41
12.4.	有害事象の重症度の評価	41
12.5.	疾病等（有害事象）報告	42
13.	倫理的配慮	43
13.1.	患者の保護	43
13.2.	認定臨床研究審査委員会の承認と計画書の提出	43
13.3.	臨床研究登録と情報公開	43
13.4.	インフォームド・コンセント	43
13.5.	個人情報の保護と患者識別	46
13.6.	プロトコルの遵守	48
13.7.	研究責任医師、実施医療機関の要件	48

13.8. 研究計画の変更・中止と届出	48
13.9. 本研究に関わる利益相反（COI）について	50
13.10. 補償について.....	52
13.11. 知的財産について	53
14. 疾病等（有害事象）報告	54
14.1. 重篤な有害事象.....	54
14.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順	54
14.3. 研究代表医師の責務	55
14.4. 効果安全性評価委員会の対応	58
14.5. 関連企業への安全性情報の報告	58
15. モニタリング・監査	59
15.1. モニタリング	59
15.2. 監査.....	59
15.3. 不適合の管理	59
16. 試験参加に伴って予想される利益と不利益	61
16.1 試験参加により得られる利益.....	61
16.2 試験参加による不利益.....	61
17. 研究組織	62
17.1. 研究費資金源	62
17.2. 研究代表医師	62
17.3. 研究事務局（研究に関するすべての問い合わせ先）	62
17.4. 研究分担医師	62
17.5. プロトコル委員.....	62
17.6. 試験統計家	63
17.7. データセンター	63
17.8. モニタリング担当	63
17.9. 実施医療機関	63
17.10. 効果安全性評価委員会.....	63
18. 研究成果の発表と研究の終了	64
18.1. 論文および学会発表	64
18.2. 主要評価項目報告書・総括報告書.....	64
18.3. 研究終了	65
19. 参考文献	66

本研究は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づく「特定臨床研究」として行う。

0. 概要

0.1. 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。有効性についても探索的評価を行う。

0.2. 対象と患者選択基準

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を対象とする。

0.2.1. 選択基準

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

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

（*）登録日に先立って 28 日間のスクリーニング期間を設けて評価する

0.2.2 除外基準

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

5. 妊娠もしくは授乳しているもの
6. その他担当医が不相当と判断したもの

0.3. 試験デザイン

単施設／単群の非比較オープン第 1 相試験

0.4. 評価項目

0.4.1. 評価項目

(1) 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)

(2) 副次評価項目

- 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（各々の定義については「6.1.9. 健康アウトカム」を参照）

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

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

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

- 有害事象の発生割合（有害事象の定義については「12. 有害事象の評価」を参照）
各々の重症度、回復性、試験治療との因果関係、用量相関性

(3) その他の評価項目

- 尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化

最大排尿筋圧 (Maximum detrusor pressure: PdetMax)、膀胱内圧測定における最大膀胱容量 (Maximum cytometric capacity、MCC)、排尿筋過活動 (detrusor overactivity、DO) の有無、排尿筋漏出時圧 (detrusor leak point pressure、DLPP)、膀胱コンプライアンス

- 夜間尿失禁の有無
- 起床時尿量
- 尿失禁回数の再増悪までの期間

0.5. 試験方法

0.5.1. 試験薬

ボツリヌス毒素 (ボトックス®)

経膀胱的に、膀胱壁に注射する。

投与手技にあたり、全身麻酔にて管理を行う。

0.5.2. 投与量及び投与方法

用量レベル

用量レベル	
レベル 1	100 U (最大量 3 U/kg)
レベル 2	200 U (最大量 6 U/kg)

レベル 1 を開始用量とし、治療後 6 週間を観察期間として、毒性を観察および評価する。レベル 1 の合計 3 例中 DLT が認められない場合、または 6 例中 DLT が 1 例以下の場合は、レベル 2 へ増量してさらに 3~6 例を同様に評価する。レベル 2 の合計 6 例中 DLT が 1 例以下の場合は、当該レベルを MTD とし、有効性データに特段の問題がなければ RD とする。レベル 1 の 3 例中または 6 例中 2 例以上の DLT が認められた場合は、効果安全性評価委員会との協議の上で、本試験を中止するなどの方策をとる。

0.5.3. 検査・観察項目

- ① 患者背景
- ② 身体所見
- ③ 身長・体重
- ④ バイタルサイン
- ⑤ 自他覚症状
- ⑥ 血液検査
- ⑦ 尿検査
- ⑧ 排尿日誌
- ⑨ 健康アウトカム
- ⑩ 尿流道検査
- ⑪ 腎・泌尿器超音波検査
- ⑫ 膀胱鏡検査
- ⑬ 妊娠・授乳の有無
- ⑭ 試験薬投与状況

ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ	啞揪軀	β f A s . ó		付替工 ^{ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ}		1 扔揮 ㄥ 6 箕	5 扔揮 ㄥ 棗箕	2 ó 禾 ㄥ 03 箕	5 ó 禾 ㄥ 17 箕
		啞揪2 ^ㄥ 禾 ^ㄥ 7 ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ	啞揪17 ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ	鞞低 ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ	ㄥㄥㄥㄥ ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ				
		ㄥㄥㄥㄥ ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ	ㄥㄥㄥㄥ ^ㄥ ㄥㄥㄥㄥ						
ㄥㄥㄥㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥ	ㄥ								
ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ			ㄥ						
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥ			ㄥ						ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥ			ㄥ						
Ω . H z 0 . ó			ㄥ		ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ			ㄥ	ㄥ		ㄥ			ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ			ㄥ	ㄥ		ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ			ㄥ			ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ CURR+0ImP			ㄥ				ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ include SAR						ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥ		ㄥ					ㄥ		
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥㄥ		ㄥ					ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥ			ㄥ		ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥ			ㄥ						
ㄥㄥㄥㄥ ㄥㄥㄥㄥ					ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ	ㄥ

0.5.4. 觀察期間

觀察期間は症例登録完了後の試験薬投与前から、試験薬投与完了後6ヶ月を経過する日とする。

0.6. 統計解析

本試験は第 1 相試験であるため、主要評価項目に関しては特段の統計解析を要しない。ただし、日本人小児の NDO 患者での最初の臨床試験であり、適切な解析集団において安全性および有効性を総合評価することは極めて重要であるため、以下の解析を実施する。

0.6.1. 安全性

主要評価項目

SAS を対象に、症例毎に有害事象一覧表を作成し、試験薬と関連の否定できない有害事象（副作用）の発現割合を算出する。さらに、重症度別に頻度の集計を行う。発現割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。

0.6.2. 有効性

PPS を対象に、以下の解析を行う。副次的評価項目である「尿失禁回数」が改善した症例の割合を算出する。この割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。また、「尿失禁回数」、「mTBS」、「DVSS」、「PinQ」、および、尿流動検査法に基づくパラメータ（「10.4. その他の評価項目」参照）の治療前後の変化について、集計表を

作成し、探索的に解析を行う。

0.6.3. その他

夜間尿失禁の有無、起床時尿量については、PPS を対象に集計表を作成し、探索的に解析を行う。

尿失禁回数の再増悪までの期間については、試験薬投与日を起点とし、排尿日誌内容と患者および家族からの病歴聴取内容を合わせて増悪日を決定し、算出する。

0.7. 目標症例数

9-12 例

症例数の設定根拠

本試験は、慣例的な 3 例コホート法に従い実施する。この第 1 相試験計画に基づく推奨用量決定のために必要な症例数は 9 例から 12 例の間となり、当院単施設でも 1 年間での症例登録完了が可能な症例数である。

0.8. 試験実施期間

登録期間：先進医療告示後～2023 年 9 月 30 日

予定試験期間：先進医療告示後～2026 年 3 月 31 日（jRCT 概要公表まで）

1. 背景

1.1. 対象疾患と疫学

Neurogenic detrusor overactivity (NDO) は神経原性の膀胱機能障害のうち、排尿筋過活動を伴う病態である。蓄尿機能障害と排尿機能障害の両方を障害されるため、永続的な治療介入を必要とされる。排尿筋の持続的収縮により膀胱の壁肥厚と変形が形成される。排尿期の膀胱内が高圧となるため、無治療で経過すると慢性腎不全に至る。随意的な排尿ができず、溢流性尿失禁の状態となる。尿閉であるために慢性的、反復性尿路感染のリスクがある。

小児における原疾患としては、先天性疾患である脊髄髄膜瘤や脊髄脂肪腫、脊髄係留症候群などの二分脊椎がそのほとんどを占める。他には、脳性麻痺などの神経疾患、脊髄損傷、脊髄・骨盤内腫瘍がある。

NDO の大部分を占める二分脊椎の発症頻度には、人種、地域による差がみられるが、分娩 1 万件に対して平均 5-7 人と報告されている⁽¹⁾。本邦では分娩 1 万件あたり 2-6 人の発生率で、1980 年代以降増加傾向が示唆されている。

1.2. 対象に対する標準治療

NDO の治療目標として、①腎機能の保持、②症候性尿路感染症の予防、③尿禁制の獲得が挙げられる（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]）。現在の標準治療としては、清潔間欠導尿（clean intermittent catheterization: CIC）、抗コリン薬、膀胱拡大術、尿失禁防止術、腹壁導尿路造設術、尿路変向（膀胱皮膚瘻、回腸導管）がある。

病態は、低容量膀胱に伴う蓄尿期高圧状態、および排尿障害である。前者に対する抗コリン薬と後者に対する CIC の組み合わせにより治療導入を行い、通常は毎日の CIC を生涯にわたって実施しなければならず、患者や介護者の負担は大きい。この治療によって上記の治療目標①②③が達成できない場合は、外科的治療の追加が検討される⁽²⁾。

外科的治療の代表である膀胱拡大術は、膀胱容量を増大させ蓄尿期膀胱内を低減し、尿失禁の減少をもたらすが、非常に侵襲性の高い手術である。それに加え、腸管利用による尿路への消化管粘膜の脱落に対して、膀胱洗浄が必要となるが、CIC に加えて膀胱洗浄を行うことは、排泄ケアの負担をより増大させることになる。一方、膀胱皮膚瘻や回腸導管などの尿路変向術も選択肢のひとつであるが、CIC は不要となるものの、尿禁制は完全に失われる。

1.3. ボツリヌス毒素について

ボツリヌス毒素（botulinum toxin: BTX）は、グラム陽性嫌気性桿菌の *Clostridium botulinum* が産生する蛋白である。コリン作動性神経終末において、アセチルコリンをシナプス照応が神経終末の SNAP-25 に結合することでシナプス間にアセチルコリンが放出され、その作用を発揮する。筋肉内に投与されたボツリヌス A 毒素（botulinum toxin A: BTX-A）の light chain が SNAP-25 に結合することでアセチルコリン放出が阻害され、平滑筋と横紋筋の両方の筋弛緩作用を示す⁽³⁾。BTX-A は血液脳関門を通過することができないため、これらの

作用は末梢神経に限られることが確認されている。また、BTX-Aにより神経伝達が遮断された神経は、神経発芽により機能は可逆性に回復する。

BTXは病原性の違いによりA～E型の7種類に分類されている。A型が最も毒性が強く安定していると考えられている。BTXの製剤としては、BTX-AとBTX-Bが存在するが、泌尿器科領域におけるBTX療法については、BTX-Aが使用されている。BTX-Aには、onabotulinumtoxin A (BOTOX[®]) または incobotulinumtoxin A (Dysport[®]) の使用報告が多いが、本邦においては主に、onabotulinumtoxin A (BOTOX[®]) が使用されている。以上より、本臨床試験でもこの製剤 (BOTOX[®]) を用いる。

1.4. ボツリヌス毒素の開発の現状について

BTX-Aのヒトに対する臨床応用としては、斜視に対するBTX療法をAlan B. Scottが1980年に報告したのが最初である⁽⁴⁾。それ以降、痙性麻痺等の神経疾患を中心に広く臨床応用されている。泌尿器科領域での臨床報告は、1988年にDykstraらが脊髄損傷患者のdetrusor sphincter dyssynergia (DSD)に対してBTX-Aを外尿道括約筋に注射し良好な成績を得たことを報告したことに始まる⁽³⁾。2000年にはSchurchらが脊髄損傷患者のNDOに対する治療成績を報告した⁽⁵⁾。小児例においては、2002年にSchlote-Bauklohらが、脊髄髄膜瘤によるNDOの患児17例に対してBTX-A療法を施行し、膀胱容量の増大と膀胱コンプライアンスの改善を報告したのが最初である⁽⁶⁾。

ボトックス[®]は、成人NDOに対して膀胱壁内注入療法、多くの国で用量200Uが承認されている。成人NDOに対する開発は、最初に第2相試験(191622-5111, N=59)として実施された。単回投与、3群(placebo/200U/300U)で行い、尿失禁の改善とurodynamic所見、HRQOLの改善を認めた。2つの重要なphase 3 study(191622-515, N=416と191622-516, N=275)が上記に続き実施された。脊髄損傷か多発硬化症の患者で抗コリン薬でのコントロール不良例を対象として、3群(placebo/200U/300U)に分け、追加投与もあり。48週の観察期間で、追加投与した場合は更に12週間を観察することとした。現在は長期観察を意図した拡大臨床試験(191622-094, 3年間)が継続施行されている。6週の時点で、尿失禁の改善とurodynamic所見、HRQOLの有意な改善を認めた。200Uと300Uの間で効果に有意差はなかった。効果は、約9-10ヶ月間持続した。adverse eventは局所に限局しており、CIC未施行例での尿閉と尿路感染症があった^(7,8)。

これらの結果を受け、米国医薬食品局(FDA)では、2011年8月に成人NDOに対してボトックス[®]を承認し、2013年1月には適応症としてOABが追加された。欧州医薬品庁(EMA)も同様の承認状況となっている。また、後述の通り、本邦においても成人NDO患者およびOAB患者に対する治験が行われ、2019年12月に同様の承認が得られた。

上記成人NDOでの開発に引き続き、小児NDO開発プログラムによる第3相試験(191622-120)が行われている。現在、中間解析結果が公表され、安全性については問題なく試験が進められているが、有効性を評価するには時期尚早である⁽⁹⁾。対象は5-17歳のNDOの患児であ

り、用量設定は 50U/100U/200U で、成人用量である 6U/kg を超えないよう設定されている。主要評価項目は尿失禁回数で、副次評価項目は urodynamic 所見と QOL スコアである。小児領域では 300U (10U/kg) を使用した報告もある⁽¹¹⁾が、小児 NDO での用量設定試験は行われておらず、成人用量を超えるべきではないと考えられることと、非臨床試験結果から 6U/kg を超えないよう設定された⁽¹⁰⁾。その結果を受けて、2021 年 2 月に米国 FDA は、小児の神経因性排尿筋過活動に適応拡大した。添付文書では、5歳以上の神経因性排尿筋過活動膀胱患者に対して、200U (ただし、6U /kg を超えない。詳細な投与量は、添付文書を参照。) の投与となっている。^(13, 14)

なお、ボトックス[®]は、本邦においても、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜視、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の効能・効果で承認されており、小児への投与経験も蓄積されているが、泌尿器科領域の疾患では適応外となる。本邦において、成人の泌尿器科領域では NDO 患者、過活動膀胱患者に対して、企業治験として第 3 相試験が行われ、2019 年 12 月 20 日に「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」、「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」に対する効能が追加された⁽⁹⁾ ⁽¹²⁾。一方、小児 NDO 患者に対しては、海外で企業主導開発が行われているものの、国内開発は現在行われておらず、現時点では企業による開発予定もないため、本試験により研究者主導開発を進めることとした。

1.5. 対象集団設定の根拠

欧米では、成人 NDO に対する承認が得られている。さらに、本邦でも成人 NDO に対する治験が進んでいる。小児 NDO も基本的な病態は同じであり、ボトックス[®]は、新たな治療選択肢となり得ると考えた。小児 NDO では、大部分が基礎疾患として二分脊椎を合併しているため、この一群を対象集団と設定した。年齢等は、欧米の小児 NDO 臨床試験と同じ設定とした⁽¹⁰⁾。

1.6. 治療計画設定の根拠

本臨床試験における治療計画としては、既に成人領域の臨床試験で実施されている手技に準じ、膀胱鏡下に穿刺針を用いて膀胱壁へのボトックス[®]の注入を行う。注入は粘膜下もしくは筋層内とし、1 回の手技で 20-30 箇所注入する。

投与用量に関しては、国内成人の治験が 200U の単用量設定で実施されたこと⁽⁹⁾、小児に対して最大 300U の投与報告が多数存在すること⁽¹¹⁾、現在進行中の海外小児臨床試験⁽¹⁰⁾において、50U、100U、200U の群間比較試験が行われており、最大量の 200U 投与群でも特段の安全性上の問題は生じていないことから、200U は十分安全な投与量であると考えられる。一方、国内小児では初めての投与経験となることから、開始用量レベルは安全性を見込んで 100U に設定し、安全性が確認できれば 200U に増量して評価する計画とした。

ボトックス[®]の薬理作用は注射後 24 時間以内に起こり、実際の臨床上の効果の発現は 2、3

日程度かかるとされる。臨床効果は約 1~2 週間で安定し、数ヶ月間持続すると考えられる。このため、本試験では、注射手技の後 6 ヶ月間を観察期間とし、安全性を評価する。

1.7. 試験デザイン

1.7.1. 試験デザインの概要

欧米では、成人 NDO に対する承認が得られているものの、現在、小児 NDO に対する臨床試験は現在実施されているところである⁽¹⁰⁾。このため、日本人小児 NDO に対する最初の臨床試験として、安全性を見込んだ開始用量レベルを用いた 3 例コホート法による第 1 相試験を行い、有効性等のデータを併せて推奨用量を決定することを目的とする。

主要評価項目は、小児 NDO に対するボトックス[®]の膀胱内注入療法における用量規制毒性 (DLT) の同定と最大耐容量 (MTD) および推奨用量 (RD) の決定である。副次的評価項目としては、総合的安全性評価のための有害事象の割合・重症度の他、6 週間時点での尿失禁回数の改善する割合など、有効性に関する項目を探索的に評価する。

1.7.2. 評価項目の設定根拠

主要評価項目は、上述の通りである。プロトコール治療と因果関係の否定できない Grade3 以上の有害事象を DLT と定義し、この発現が許容範囲である場合に増量を行う 3 例コホート法により MTD を決定し、副次評価項目等で評価する探索的な有効性データを併せ RD を決定する。なお、用量レベルとして、日本の成人治験で採択された 200U 相当を最高レベルに設定しているため、DLT の発現が認められない場合には 200U を MTD とし、探索的な有効性評価で妥当な場合にこれを RD とする。

副次評価項目には、総合的安全性評価を行う目的で有害事象の割合・重症度を設定した他、有効性に関する項目を探索的に評価する臨床的な観点での有効性評価項目として、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、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 QOL を評価する。

さらに、その他の評価項目として評価する尿流動検査法に基づく各測定値などを併せ、探索的ではあるが、総合的な有効性を評価する目的で設定している。

1.7.3. 臨床的仮説と症例数設定根拠

薬物の作用機序と先行研究の結果より、成人の RD と同等の用量でも十分に耐用性があると考え、この用量が小児でも RD となる可能性がきわめて高いという仮説のもと、上述のごとく第 1 相試験の用量レベルを設定した。

慣例的な 3 例コホート法に従い、開始用量での DLT 発現症例数が、3 例から 6 例で許容される範囲であれば、開始用量の一段階上の用量に患者登録を行い、この用量での DLT 発現症例

数が許容される範囲であればこの用量を MTD とする。副次評価項目等で評価する探索的な有効性データを併せて勘案し、最終的な推奨用量を決定する。開始用量での DLT 発現症例数が許容範囲を超えた場合には、本試験を中止し、今後の開発方針を再度検討する。

この計画に基づく必要症例数は 9 例から 12 例の間となる。

1.7.4. 症例登録見込み

当院泌尿器科において、外来通院中の NDO 患者は 15 人で、そのうち 10 人程度が本試験の適格基準に合致するものと考えられる。一方、新規発症患者数は年間 3 人程度であるため、最大でも 1 年で本試験の登録を完了できると見込める。

1.8. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

1.8.1. 試験参加により得られる利益

本試験への参加により、NDO の臨床症状が改善し、尿失禁の減少、抗コリン薬の減量中止が期待される上、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持ができる可能性がある。また、本試験の結果により、ボトックス®の日本人小児における推奨用量が決定され、NDO に対する一定の有効性が示された際には、効能・効果の追加について公知申請を行うことを予定しており、将来の小児 NDO 患者に対する治療選択肢を増やせる可能性がある。

1.8.2. 試験参加による不利益

泌尿器科領域の日本人小児においては初めての臨床試験となるため、予期せぬ有害事象の危険性は否定できない。

国内成人治験において、NDO 患者 232 例中 59 例 (25%) に副作用が報告され、その主なものは、尿路感染 17 例 (7%)、排尿困難 14 例 (6%)、残尿量増加 14 例 (6%)、尿閉 12 例 (5%) であった⁽¹²⁾。また、関連する重大な副作用として、尿閉 (0.05%) および尿路感染 (0.06%) が添付文書に記載されており、本試験の被験者においても十分に配慮する必要がある⁽¹³⁾。現在では、米国で行われた小児対象治験が終了し、有害事象の報告がなされている。尿路感染症 2 例 (7%)、細菌尿 6 例 (20%)、白血球尿 2 例 (7%)、血尿 1 例 (3%) とされており、小児においても、新たな有害事象は報告されていない^(13, 14)。治療に際しては、入院と全身麻酔下処置の必要性はあるが、膀胱拡大術の実施と比較するとはるかに低侵襲である。

2. 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。有効性についても探索的評価を行う。

3. 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を対象とする。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないものを本研究の対象者とする。

3.1. 選択基準

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

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

（*）登録日に先立って 28 日間のスクリーニング期間を設けて評価する

《設定根拠》

- ① 5 歳以上 18 歳未満の小児を対象とした
- ② ボトックス®は神経因性膀胱患者において有効であることから設定した
- ③ 第一胸髄より上の損傷レベルでは、NDO のみならず他にも複雑な神経症状を呈するため設定した
- ④ 神経因性膀胱の症状の安定している患者を対象とすることから設定した
- ⑤ 神経因性膀胱の症状の安定している患者を対象とすることから設定した
- ⑥ 抗コリン薬が第一選択薬であり、それでも管理出来ない神経因性膀胱患者を対象とすることから設定した

3.2. 除外基準

1. 制御されていない以下の全身疾患、または悪性腫瘍を合併しているもの
 - (ア) 脳性麻痺
 - (イ) てんかん
 - (ウ) 嚥下障害、誤嚥性肺炎、重大な肺疾患（気管支拡張症など）
 - (エ) その他、本試験治療の実施に影響を与える疾患
2. 泌尿器系に先天性の器質性疾患を合併しているもの（膀胱尿管逆流は除く）
3. 膀胱内留置カテーテルを使用しているもの

4. 6か月以内に脊髄または膀胱・尿路の手術を受けたもの
5. 妊娠もしくは授乳しているもの
6. その他担当医が不相当と判断したもの

《設定根拠》

- ① 安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した
- ② 安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した
- ③ 尿失禁回数の評価が困難であり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した
- ④ 神経因性膀胱の症状が安定していない可能性があり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した
- ⑤ 妊婦、授乳婦への投与は禁忌であり、安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した
- ⑥ 安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した

4. 試験薬について

A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®）

4.1. 試験薬の概要等

- (1) 日本標準成分分類番号：871229
- (2) 商品名：ボトックス注用 50 単位、ボトックス注用 100 単位
- (3) 一般名：A 型ボツリヌス毒素製剤
- (4) 組成・性状

	成分名	含有量（1 バイアル中）		備考
		50 単位	100 単位	
有効成分	A 型ボツリヌス毒素	50 単位	100 単位	A 型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓）、ヒツジ（血液）及びブタ（血液、脾臓、胃、皮膚）由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液 1.4mL（50 単位）、2.8mL（100 単位）で溶解した場合 生理食塩液の pH±0.5 以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液 2.0mL（50 単位）、4.0mL（100 単位）で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比 0.95～1.10			

4.2. 製造

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1 赤坂インターシティ AIR

添付文書上の「使用目的、効能又は効果」は、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、斜視、痙攣性発声障害であり、対象患者として本試験の対象疾患とは異なり、適応外使用となる。そのため、「臨床研究法」に基づく「特定臨床研究」として実施する。

グラクソ・スミスクライン株式会社は、本研究に関わりのある企業として、臨床研究法上の利益相反管理を要する。

4.3. 副作用

4.3.1. 重篤な副作用

1. ショック、アナフィラキシー、血清病（0.01%）

ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性がある。

2. 眼障害（0.33%）

重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告がある。

3. 嚥下障害（0.72%）、呼吸障害（0.03%）

嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意する。

4. 痙攣発作（0.01%）

痙攣発作あるいはその再発が報告されている。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

5. 尿閉（0.05%）

尿閉があらわれることがあるので、排尿困難等の症状に留意する。

6. 尿路感染症（0.06%）

尿路感染症が現れることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状に留意する。

4.3.2. その他の副作用

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兔眼、閉瞼不全、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視（感）、角膜炎、結膜炎、	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・ア

		眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	ディール瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、注射部位過敏反応	注射部位過敏反応、気胸
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、腹痛	腹痛、レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害、不眠症	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎
泌尿器科		排尿困難、残尿量追加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
その他		肝機能検査値異常、倦怠（感）、脱力（感）、CK（CPK）上昇、発熱、発汗、耳鳴、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

ボツリヌス毒素の詳細については、添付文書（別添 1）を参照する。薬剤情報（禁忌、重大な副作用や併用注意を要する薬剤など）は常に最新の情報を把握することとする。薬剤添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.pmda.go.jp/>）にて確認できる。

5. 試験デザインと方法

5.1. 被験者の適格性の評価・登録方法

- 試験期間中、NDO の児の適格性を評価し、適格基準/除外基準を満たすもののリストを作成する。
- 対象となる児の保護者に対して紙面を用いた説明を行い、同意を得る。同意の有無にかかわらず、上記のリストに説明の実施、同意について記載する。
- 同意が得られた場合には、5.3 登録に従って被験者として登録する。

5.2. 同意説明

研究責任医師または分担医師は、本試験の対象としての適格性を確認する。適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないと判断した場合、親または代諾者に対し本試験参加について文書を用いて説明し、自由意思に基づく同意の意思を文書により取得する。あわせて、患者基本情報の調査を行う。

5.3. 登録

5.3.1. 参加施設登録

- 1) 研究代表者は各施設の規程に従って施設の研究倫理審査委員会へ審査依頼を提出する。
- 2) 承認が得られたのち、研究代表者は「臨床研究実施許可通知書」を臨床試験事務局へメールにて送付する。
- 3) 臨床試験事務局は、研究代表者に対し、電子的症例報告書システムのアクセス情報を記載した「施設登録確認書」をメールにて送付する。
- 4) データセンターからの「施設登録確認書」の受領をもって症例登録が可能となる。

5.3.2. 症例登録

- 1) 担当医師は対象症例の登録に関する適格性を判断し、インターネットを用いて、電子的症例報告書システムの当該試験 URL にアクセスの上、「症例登録」に必要な事項を記載し、症例登録手続きを行う。
- 2) 適格性はシステムで自動判定される。疑義事項は自動的に質問されるので、それに回答することで適格性が確認できる。
- 3) 適格性に問題が無ければ、登録手続きを完了することができ、登録番号が発行される。登録番号の発行をもって、登録終了とする。

5.4. 試験デザイン

単施設／単群の非比較オープン第 1 相試験

《設定根拠》

試験の対象となる小児患者は限られており、実施可能な小児医療機関が少なく、現時点で本疾患に対して日本においては使用経験が無いことから、安全性の確認と推奨用量の決定を主たる目的とした第 1 相試験として単施設で行う事とした。

なお、先進医療として実施するため、先進医療の実施に要する費用に関しては、患者が負担する。

5.5. 試験薬

A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®）

5.6. 試験薬の使用方法

5.6.1. 用量レベル

以下の 2 用量レベルで計画する。なお、海外の臨床試験結果などが公表され、研究代表者が本計画の再考を要すると考えた場合には、効果安全性評価委員会に諮り、試験計画の変更を検討する。

用量レベル	
レベル 1（開始用量）	100 U（最大量 3 U/kg）
レベル 2	200 U（最大量 6 U/kg）

5.6.2. 用量規制毒性（DLT）の定義

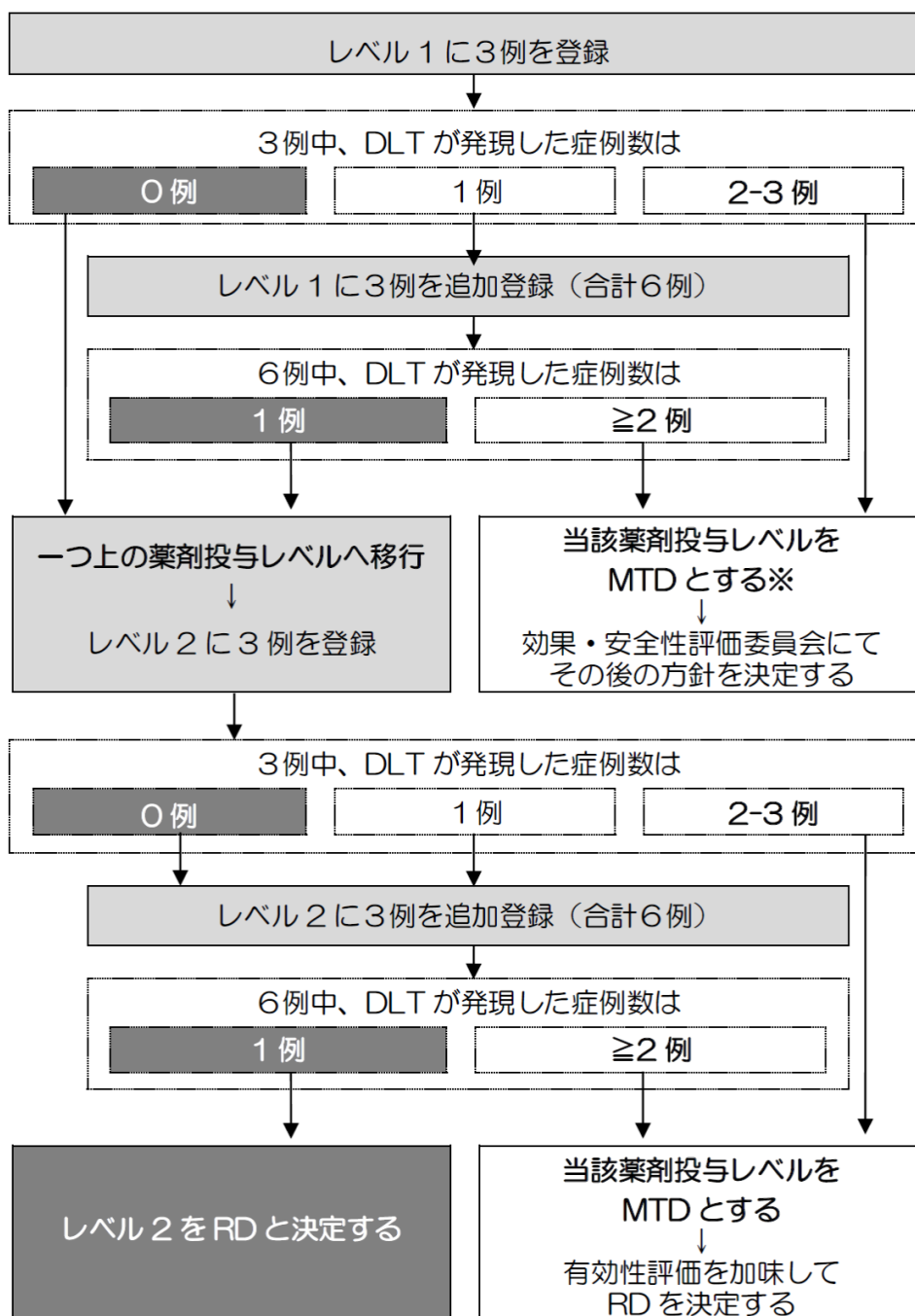
本臨床試験において観察される有害事象のうち、CTCAE v5.0 に基づく Grade 3 以上の事象で試験薬との因果関係が否定できないものを DLT と定義する。なお、DLT は治療開始時から治療後 6 週間の期間内で評価することとし、治療後 6 週間の時点で DLT が発現しなければ、当該症例において DLT は発現しなかったものと取り扱う。

5.6.3. 試験薬増量の手順（図 5-1）

- ① レベル 1 を開始用量とし、治療後 6 週間を観察期間として、毒性を観察および評価する。
- ② まず、レベル 1 に 3 症例を登録し、全ての症例で治療後 6 週間の安全性評価が終了するまで一時的に症例登録を中断する。
- ③ 各症例において治療後 6 週間が経過した時点で、まず担当医師による有害事象評価を行う。3 症例の情報が集積した時点で効果・安全性評価委員会を開催し、DLT を含めた安全性評価を行う。
- ④ なお、プロトコル治療の手技中に安全性以外の理由により中止となる等、DLT の評価を適切に行えない症例が生じた場合には、当該薬剤投与レベルに必要症例数を適宜追加

- する。
- ⑤ 効果・安全性評価委員会により、レベル 1 の最初の 3 例で DLT が観察されなければ試験継続可能と判断し、この判定結果を先進医療技術審査部会に提出して試験の継続について承認を得る。その後、レベル 2 に症例登録を開始する。
 - ⑥ 効果・安全性評価委員会により、レベル 1 の最初の 3 例で 1 例の DLT が観察された場合は、この DLT が未知かつ直接因果関係のある有害事象である場合を除いて試験継続可能と判断し、この判定結果を先進医療技術審査部会に提出して試験の継続について承認を得る。その後、レベル 1 に 3 例を追加登録する。効果・安全性評価委員会により、レベル 1 の追加 3 例で DLT が観察されなければ（合計 6 例中 DLT が 1 例のみであれば）試験継続可能と判断し、レベル 2 に症例登録を開始する。なお、この際、必要に応じて先進医療技術審査部会に報告して試験継続の承認を得る。
 - ⑦ レベル 1 の最初の 3 例で 2 例の DLT が観察された場合、または、合計 6 例中 2 例以上において DLT が観察された場合は、効果・安全性評価委員会に諮り、レベル 1 が MTD となることを確認し、本試験の中止、または試験計画の変更、などの方策を検討し、その結果を先進医療技術審査部会に提出して承認を得る。
 - ⑧ レベル 2 の最初の 3 例で DLT が観察されない場合、または 1 例の DLT が観察された場合は、観察された DLT が未知かつ直接因果関係のある有害事象である場合を除いて試験継続可能と判断し、レベル 2 に 3 例を追加登録する。レベル 2 の合計 6 例中 DLT が 1 例のみであれば、これを RD とする。
 - ⑨ レベル 2 の最初の 3 例で 2 例の DLT が観察された場合、または、合計 6 例中 2 例以上において DLT が観察された場合は、効果・安全性評価委員会に諮り、レベル 2 が MTD となることが確認されれば、レベル 1 を RD と決定する。
 - ⑩ 有害事象のうち、担当医師が DLT であると判断した事象、および DLT と疑われる事象については、必ず効果・安全性評価委員会での確認を要する。これらが、未知かつ直接因果関係のある有害事象である場合には、先進医療技術審査部会に報告する。

図 5-1 推奨用量の決定手順



※レベル 1 で MTD となった場合には、効果安全性評価委員会に諮り、本試験の中止、または試験計画の変更、などの方策を検討する。

DLT：用量規制毒性、MTD：最大耐容量、RD：推奨用量

5.6.4. 試験薬の使用法

(1) 抗菌薬

全ての被験者は治療薬投与前に抗菌薬投与を行う。

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

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

(2) 麻酔

麻酔は麻酔医による管理の上、全身麻酔で行う。

(3) 試験薬の準備

10mL シリンジに生理食塩水 10mL を入れる。A 型ボツリヌス毒素 100U（レベル 1）または 200U（レベル 2）をこの生理食塩水で溶解する。試験薬の投与量が最大量を超える際には、作成した試験薬から最大量（レベル 1：3U/kg、レベル 2：6U/kg）を別の 10mL シリンジに引き、合計 10mL になるように生理食塩水を足す。

(4) 試験薬の投与

- ① カテーテルを挿入し、膀胱内を空にする。
 - ② 膀胱内に試験薬投与のために十分に可視化ができる十分な量の生理食塩水を注入する。
 - ③ 膀胱鏡を尿道から挿入し、三角部の 1cm 上から試験薬の注射を開始する。
 - ④ 針先は膀胱壁に約 2mm 挿入して投与する。膀胱頂部・三角部への投与は避け、少なくとも 1cm 以上離すべきである。1 ヶ所につき 0.5mL の試験薬を、合計 20 ヶ所投与する。それぞれの投与間隔は約 1cm を開けて膀胱壁に注入する。
 - ⑤ 最後の注入部では生理食塩水で注射針に残っている試験薬をフラッシュし、試験薬の規定量が被験者に完全に投与されるようにする。
 - ⑥ 以上の手技が終了した後、膀胱鏡を抜去する。
- ① ～⑥の手技をあわせ、試験治療と定義する。

5.6.5. 併用禁止薬

- ① 観察期間中は、NDO の症状を治療するための抗コリン薬以外の他の薬物治療、手技を禁止とする。
- ② 観察期間中は、レジニフェラトキシン、電気刺激および神経調整デバイスの使用、バクロフェン髄注療法は禁止とする。

- ③ 試験薬使用後 8 週間が経過するまで、アミノグリコシド系抗菌薬は禁止とする。
- ④ 試験開始前に抗コリン薬を使用していなかった場合には、観察期間中は抗コリン薬の使用を禁止する。ただし、試験開始前に抗コリン薬を常用していた場合に限り使用を許容し、同じ用量を観察期間中も継続し、用量の変更は行わない。なお、常用とは登録前 28 日間以上にわたり、定期内服を実施していた状況、と定義する。
- ⑤ 抗凝固薬（例、ワルファリンおよび他のクマジン誘導体）、抗血小板薬（例、クロピドグレルおよびアスピリン（低用量を含む））、および抗凝固作用を持つその他の薬（例、非ステロイド系抗炎症薬）は、治療開始前 3 日以上と治療翌日は禁止とする。
- ⑥ 観察期間中は、神経遮断薬は試験治療と併用禁忌のため使用を禁止する。ただし、抗コリン薬は除く。
- ⑦ 観察期間中は、留置カテーテルの使用は禁止する（除外基準に抵触）。但し、データ非取得日（排尿日誌記載日以外、または、受診日以外）に関しては、使用可能とする。

5.6.6. 併用薬・併用療法

- ① 間欠的導尿は、試験前の実施方法を継続する。

5.6.7. 後治療

本試験では後治療を定めない。観察期間の終了後/中止後の治療については、担当医師が臨床的判断により決定、適切な医療を提供する。

6. 観察

6.1. 観察項目の定義

6.1.1. 被験者背景

被験者の背景因子として以下を調査する。

患者識別番号、性別、生年月、既往歴・併存疾患・合併症、神経因性膀胱の原因疾患、発症日、神経因性膀胱の管理方法（医薬品・療法、排尿の管理方法 自己導尿の回数）、排尿筋括約筋運動不全の有無、膀胱感覚の有無（膨満感）、便失禁の有無、歩行の可否、登録前 6 か月の尿路感染症の数。

6.1.2. 身体所見

全身診察を行い、異常があった場合のみ記載する。

6.1.3. 身長・体重

研究機関において備え付けの身長計および体重計を用いて測定を行う。施設内職員によって測定された結果を利用し、被験者または家族による報告は利用しない。

身長および体重は、ベースライン期に測定する。

6.1.4. バイタルサイン

バイタルサインは、研究施設内の看護師または医師によって、観察日の任意のタイミングで測定された結果を利用する。測定されるバイタルサインは、脈拍数、血圧、呼吸数、体温とする。

6.1.5. 自覚症状

全ての観察日に自覚症状について聴取を行い、有害事象の有無について評価を行う。症状があった場合には、以下を調査する。

症状の内容、発現日、行った処置・薬剤投与、転帰および転帰日、最悪グレードとその評価日

6.1.6. 血液検査

スケジュールに則り、以下の検査を実施する。

血液検査

血液学：ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC 数、RBC 形態、白血球数（分画）、血小板
血液化学：血糖、クレアチニン、尿素窒素、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸トランスアミナーゼ、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ、尿酸、ナトリウム、カリウム、Cl、リン、カルシウム、マグネシウム、総タンパク質、および CRP
年齢に応じた基準値と比較する。

6.1.7. 尿検査

スケジュールに則り、以下の検査を実施する。尿培養検査は、カテーテルにより採尿された検体を用いる。

尿沈渣：白血球、赤血球、亜硝酸塩、沈渣、細菌

尿培養検査

6.1.8. 排尿日誌

受診前 1 週間のうち、連続した 2 日にわたりデータを収集する。一日は学校に通わないもしくはそれと同等の条件下で収集する。

スクリーニング期間は任意の 2 連続日で実施する。可能な限り、同一の評価者（患者、親、介護者）により評価を行い、データを作成する。

排尿日誌には以下の情報を記載する。

- 日付・曜日、時刻
- 日中の排尿症状の種類（尿失禁、カテーテル尿、自発的排尿）
- 起床時のカテーテル尿の尿量、時刻

- 就寝時間、起床時間
- 夜間の尿失禁の有無
- 治療効果減弱または消失の有無
- 評価者（被験者、親・介護者）

6.1.9. 健康アウトカム

尿失禁を伴う NDO の症状に関連する日常生活の障害度や他の日常的な活動などにおける被験者の主観的評価について被験者により記入された質問表を使用して評価する。質問票は、スケジュールに従って記入する。

1. Modified Treatment Benefit Scale (mTBS)

NDO 患者の治療効果を評価する。被験者による治療効果の主観的評価は、EU における尿失禁の治療のための医薬品の臨床試験で使用されることが推奨されている[EMA、2002]。OAB 患者や NDO 患者の治療効果を評価する評価指標である。親、または介護者、被験者によって回答されることを考慮した modified TBS を用いる。現在の症状（泌尿器系の問題、尿失禁）を本研究の治療前と比較して検討し、その症状・兆候についての変化を回答する。

• Modified Treatment Benefit Scale

試験薬の投与前と比較して、試験薬の投与後に、尿失禁が以下のいずれになったかを評価する。

- 1.とても良くなった、
- 2.良くなった、
- 3.変わらなかった、
- 4.悪くなった

2. Dysfunctional Voiding Symptom Score (DVSS)

下部尿路症状を客観的に捉える質問票のうち、その日本語版の妥当性が検証されたものである。7つの下部尿路症状および、2つの排便症状の質問項目から成り、過去1か月の尿失禁の状況について評価する。スコアが高いほどQOL障害が高度であるとされる。

日本語版DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score)

お子様の名前 () ・年齢 () 歳 ・ (男 ・ 女)

お子様の排尿、排便の状況についての質問です。あてはまるところに『○』をつけてください。

この <u>一</u> か月の間に	0	1	2	3	わからな い
	ほとんど ない	半分より 少ない	ほぼ半分	ほとんど 常に	
1 日中に服や下着がオシッコでぬれていることがあった。					
2 (日中に) おもらしをする時は、下着がぐっしょりとなる。					
3 大便が出ない日がある。					
4 気張って、大便を出す。					
5 1、2回しかトイレに行かない日があった。					
6 足を交差させたり、しゃがんだり、股間をおさえたりして、オシッコをがまんすることがある。					
7 オシッコしたくなると、もうがまんできない。					
8 お腹に力を入れないとオシッコができない					
9 オシッコをするときに痛みを感じる。					

10 お父様、お母様への質問です：

次のようなストレスを受ける事がお子様にありましたか？	0	3
	いいえ	はい
弟や妹が生まれた		
引っ越し		
転校、進学など		
学校での問題		
虐待 (性的なもの・身体的なものなど)		
家庭内の問題 (離婚・死別など)		
特別なイベント (特別な日など) <例> 宿泊行事		
事故や大きなけが、その他		

合計 () 点

ご協力ありがとうございました。

		0	1	2	3	
この1かげつのあいだ		ない もしくは ほとんどない	はんぶんより すくない (たまに)	はんぶん くらい (ときどき)	ほとんど いつも (まいにち)	わからない
Q1 昼間尿失禁回数	1 ひるまにおもらしをしたことがある。					
Q2 昼間尿失禁量	2 (ひるまに)おもらしをしたとき、 パンツがびちょびちょになる。					
Q3 排便回数の少なさ	3 ウンチがでない日がある。					
Q4 排便困難	4 うーんとおなかにちからをいれて、ウンチをだす。					
Q5 排尿回数の少なさ	5 1日に1回か2回しかトイレにいかない日があった。					
Q6 尿失禁抑制行動	6 あしをとじたり、しゃがんだり、もじもじしたりして、 オシッコをがまんすることがある。					
Q7 尿意切迫感	7 オシッコしたくなると、もうがまんできない。					
Q8 排尿困難	8 おなかにちからをいれないとオシッコがでない。					
Q9 排尿時痛	9 オシッコをするとき、いたい。					

図1 DVSS質問票(小児語版)

3. Pediatric Incontinence Questionnaire (PinQ) 日本語版

おしっこかいすうの回数が多い(頻尿)ひんにょう”、“おもらし(失禁)しっきん”、“急きゅうにトイレに行きたくなる(切迫感)せつぱくかん”、“おしっこが出しづらい(排尿困難)はいによつこんなん”といったおしっこの問題について、過去7日間にどのように感じたかをうかがいます。

以下の20個の質問こ しつもんにそれぞれ「ない」、「ほとんどない」、「ときどきある」、「よくある」、「いつもある」の5段階で答えてください。

- ① おしっこの問題もんだいがあるので、はずかしい気持ちもになる。
- ② おしっこの問題もんだいがあるので、家族は私わたしを特別とくべつあつかいする。
- ③ 洋服ようふくからおしっこのにおいがしないか心配しんぱいだ。
- ④ おしっこの問題もんだいは良よくならないと思う。
- ⑤ お父さんとお母さんは、おしっこの問題もんだいがあるので心配しんぱいしている。
- ⑥ もし、おしっこの問題もんだいがなければ、もっと自信じしんが持てるだろう。
- ⑦ おしっこの問題もんだいがあるので、不安ふあんになる。
- ⑧ おしっこの問題もんだいのせいで、お父さんとお母さんは、少しイライラしているように見える。
- ⑨ おしっこの問題もんだいのせいで、おとまりや長い旅行りょこうに行けない。
- ⑩ おしっこの問題もんだいがあるので、自信じしんが持てない。

- ① おしっこもんだいの問題さのせいで、ねている間に目が覚める。
- ② おしっこもんだいの問題ことのせいで、やりたいことが出来ない事がある。
- ③ おしっこもんだいの問題しあわがあるので、幸かんせではないと感じる。
- ④ おしっこもんだいの問題かながあるので、悲かなしくなる。
- ⑤ どのスポーツえらをするか選えらぶときに、おしっこもんだいの問題もんだいのことを考える。
- ⑥ 映画をみている間にトイレに必かならず行く。
- ⑦ もし、おしっこもんだいの問題ともだちが治れば、もよっとたくさんともだちの友よ達を家に呼よべるだろう。
- ⑧ 途どちゆう中でトイレに行だいじょうぶっても大しゆみ丈夫えらな趣えら味を選えらんでいます。
- ⑨ おしっこもんだいの問題ほかがあるので、他かんの人とはちがう感かんじがする。
- ⑩ おしっこもんだいの問題ともだちのせいで、友す達とすいっしょに過すごせない。

6.1.10. 尿流動検査法 urodynamics

膀胱造影と膀胱内圧測定では、以下の測定値を測定する。

- ・膀胱内圧測定における最大膀胱容量（Maximum cystometric capacity、MCC）（mL）
- ・不随意の排尿筋収縮（Involuntary detrusor contraction：IDC）の有無
- ・IDC が存在する場合は、最初の不随意排尿筋収縮中の最大排尿筋圧（maximum detrusor pressure during the first IDC：PdetMax1stIDC）（cm H₂O）
- ・最大排尿筋圧（Maximum detrusor pressure; PdetMax）（cm H₂O）
- ・漏れが発生した場合は、排尿筋漏出時圧（detrusor leak point pressure、DLPP）（cm H₂O）

6.1.11. 腎・泌尿器超音波検査

膀胱壁の厚さ、腎サイズ、水腎・水尿管の有無

- ・水腎

表 6-1 Society for Fetal Urology (SFU)分類

SFU分類	
grade 0	腎盂の拡張を認めない
grade 1	腎盂のみ観察される
grade 2	腎盂と数個の腎杯が観察される
grade 3	腎盂の拡張とすべての腎杯の拡張を認める
grade 4	腎盂、腎杯の拡張とともに、腎実質の菲薄化を認める

- ・水尿管：7mm 以上を巨大水尿管とする。

6.1.12. 膀胱鏡検査

術前・術後の出血の有無、膀胱壁の不整、尿管口の位置と形態

表 6-2 尿管口の位置の分類 (CAMPBELL-WALSH et al. UROLOGY 10th edition) :

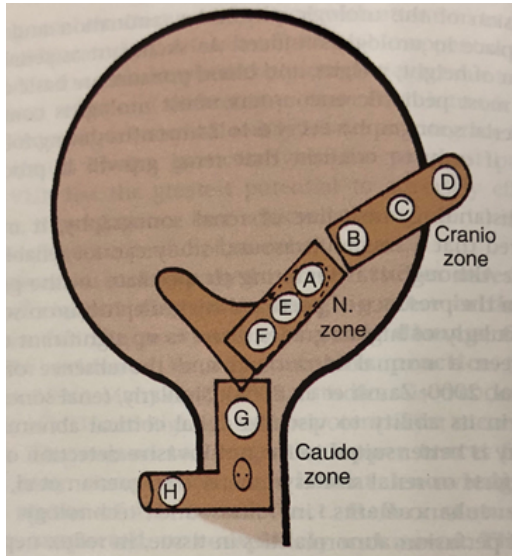
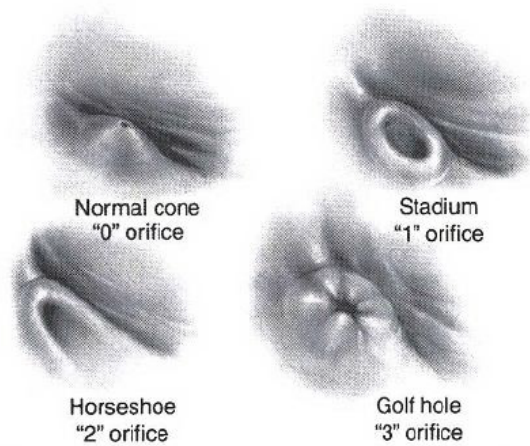


表 6-3 尿管口の形態の分類 (Smith's Urology) :



6.1.13. 妊娠・授乳の有無

妊娠・授乳の有無については、問診により聴取し、担当医師によって評価される。

6.1.14. 試験薬投与状況

試験薬の投与量、投与箇所数

血液検査、尿検査

6.2.4. 試験薬投与時（基準日）

試験薬投与時に、以下の評価を行う。

バイタルサイン、試験薬投与状況（投与量、投与箇所数）、膀胱鏡検査、併用薬・併用療法、有害事象

6.2.5. 試験薬投与後 2 週間（±7 日）

バイタルサイン、血液検査、尿検査、排尿日誌、健康アウトカム（mTBS）、併用薬・併用療法、有害事象

6.2.6. 試験薬投与後 6 週間（±7 日）

バイタルサイン、尿検査、排尿日誌、健康アウトカム（DVSS、PinQ、mTBS）、尿流動検査法(urodynamics)、腎泌尿器超音波検査、併用薬・併用療法、有害事象

6.2.7. 試験薬投与後 3 か月（12 週後）（±14 日）

バイタルサイン、尿検査、排尿日誌、健康アウトカム（DVSS、PinQ、mTBS）、腎泌尿器超音波検査、併用薬・併用療法、有害事象

6.2.8. 試験薬投与後 6 か月（24 週後）（±28 日）

バイタルサイン、身体所見、血液検査、尿検査、排尿日誌、健康アウトカム（DVSS、PinQ、mTBS）、腎泌尿器超音波検査、併用薬・併用療法、有害事象

6.2.9. 試験薬投与後の中止時（可能な場合に調査を行う）

バイタルサイン、身体所見、血液検査、尿検査、排尿日誌、健康アウトカム（DVSS、PinQ、mTBS）、腎泌尿器超音波検査、併用薬・併用療法、有害事象

6.3. 観察期間

観察期間は症例登録完了後の試験薬投与前から、試験薬投与完了後 6 ヶ月を経過する日（6.7.8. の試験薬投与後 6 か月の評価日まで）とする。ただし、試験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合は、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行う。なお、観察期間の終了前に以下のいずれかに該当した場合は、有害事象の経過の追跡はその時点で終了する。観察を打ち切った場合には、その理由を症例報告書へ記載すること。

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

7. 利益/不利益

7.1. 試験参加により得られる利益

本試験への参加により、NDO の臨床症状が改善し、尿失禁の減少、抗コリン薬の減量中止が期待される上、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持ができる可能性がある。また、本試験の結果により、ボトックス®の日本人小児における推奨用量が決定され、NDO に対する一定の有効性が示された際には、効能・効果の追加について公知申請を行うことを予定しており、将来の小児 NDO 患者に対する治療選択肢を増やせる可能性がある。

7.2. 試験参加による不利益

泌尿器科領域の日本人小児においては初めての臨床試験となるため、予期せぬ有害事象の危険性は否定できない。国内成人治験において、NDO 患者 232 例中 59 例（25%）に副作用が報告され、その主なものは、尿路感染 17 例（7%）、排尿困難 14 例（6%）、残尿量増加 14 例（6%）、尿閉 12 例（5%）であった⁽¹³⁾。また、関連する重大な副作用として、尿閉（0.05%）および尿路感染（0.06%）が添付文書に記載されており、本試験の被験者においても十分に配慮する必要がある⁽¹³⁾。現在では、米国で行われた小児対象治験が終了し、有害事象の報告がなされている。尿路感染症 2 例（7%）、細菌尿 6 例（20%）、白血球尿 2 例（7%）、血尿 1 例（3%）とされており、小児においても、新たな有害事象は報告されていない⁽¹²⁾。治療に際しては、入院と全身麻酔下処置の必要性はあるが、膀胱拡大術を実施するよりは低侵襲である。

8. 試験期間・目標症例数

8.1. 試験期間

登録期間：先進医療告示後～2023年9月30日

予定試験期間：先進医療告示後～2026年3月31日（jRCT 概要公表まで）

8.2. 予定症例数

9-12例

症例数の設定根拠

この第1相試験計画に基づく推奨用量決定のために必要な症例数は9例から12例の間となり、当院単施設でも1年間での症例登録完了が可能な症例数である。

9. 中止基準と手順

9.1. 中止基準と設定根拠

研究代表医師等は、被験者登録後に以下の事項に該当することが判明した場合、当該被験者に対する試験を中止する。

- ① 本人、または、代諾者から試験中止の申し出があった場合
- ② 追跡不能
- ③ 死亡
- ④ その他、研究代表医師等が試験中止すべきと判断した場合

<設定根拠>

- ① 同意取得時の説明事項であり、被験者の権利として設定した。
- ② 適切な評価が不可能であると考えられることより設定した。
- ③ 適切な評価が不可能であると考えられることより設定した。
- ④ 上記以外で研究代表医師等の判断による中止を想定し、設定した。

9.2. 中止手順

研究代表医師等は、中止基準に該当することが判明した場合、代諾者に試験を中止する事を説明する。手術中に中止基準に該当した場合には、術後にすみやかに代諾者に試験を中止する事を説明する。特に試験機器の使用開始以降に中止した場合においては規定された測定検査項目は可能な限り実施し、被験者の安全性の確認を行うものとする。また、中止後は代替治療等の適切な処置を実施する。

- ①有害事象の発現等、安全性上の問題が発生し、中止した場合：適切な処置を実施するとともに症状が試験開始前の状態にほぼ回復するまで、あるいは問題ないレベルに達したと判断されるまで可能な限り追跡調査を行う。重篤な有害事象が発現して中止した場合は「12.2 安全性の確保」の項に従う。
- ②登録後に代諾者が試験参加の中止を申し出た場合：被験者の権利を十分に尊重した上で、適切にその理由を確認する。
- ③試験薬の安全性に疑義を生じた等の理由により、研究代表医師が試験を中止又は中断した場合：実施医療機関の長に速やかにその旨を文書にて通知するとともに中止又は中断について文書で詳細を説明する。実施医療機関の長は、速やかにその旨及びその理由を倫理委員会に文書により報告する。

中止した被験者については、中止までの調査内容、中止年月日（研究代表医師等が中止と判断した日）、中止理由を症例報告書に記載する。

9.3. 研究の早期中止

本研究では以下の場合に研究早期中止を行うことがあり得る。

- 1) 有害事象による研究早期中止
- 2) 登録不良による研究早期中止
- 3) その他の理由による研究早期中止

9.3.1. 有害事象による研究早期中止

レベル1の3～6例でDLTが合計2例以上発現した場合は、即刻患者登録を一時停止して、研究早期中止の是非を効果安全性評価委員会に諮る。効果安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、研究の中止を行うか決定する。

9.3.2. 登録不良による研究早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果安全性評価委員会から研究早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、研究の早期中止を行うか決定する。

9.3.3. その他の理由による研究早期中止

9.3.1.または9.3.2.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果安全性評価委員会に「研究早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究早期中止の手続きに入る。

9.4. 研究早期中止後の手続き

研究代表医師は、9.3.に基づいてなされた効果安全性評価委員会による研究中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果安全性評価委員会に研究早期中止を行う旨の届出を提出する。研究代表医師は研究早期中止を決定した日から10日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、研究早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、研究早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に研究が早期中止となった旨を文書で報告する。

研究早期中止となった場合、データセンターはすみやかに最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は行わない。

10. 評価項目

10.1. 症例の取扱いと解析対象集団

10.1.1. 症例の取扱い

①全登録例

「5.3.登録」の手順に従って登録された患者のうち、誤登録でない集団を「全登録例」とする。

②全適格例

全登録例から、「不適格例」を除いた集団を「全適格例」とする。

③全治療例

全登録例のうち、試験薬投与が施行された集団を「全治療例」とする。なお、計画された試験治療が完了しなくても、試験薬が一部でも投与されていればこれに含める。

10.1.2. 解析対象集団の定義

①最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)

全適格例かつ全治療例である症例の集団

②臨床試験実施計画書に適合した解析集団 (per protocol set: PPS)

FASのうち、試験治療が完了しており、かつ重大なプロトコル違反のない症例の集団

③安全性の解析対象集団 (safety analysis set: SAS)

全治療例と同じ集団

10.2. 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)

《設定根拠》

次期試験のための推奨用量決定と試験薬の安全性を評価するため、3例コホート法による用量設定試験により上記を評価することとした。

10.3. 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 (各々の定義については「6.1.9. 健康アウトカム」を参照)
- modified Total Benefit Scale (mTBS) に基づく有用性
- Dysfunctional Voiding Symptom Score (DVSS) に基づく生活の質 (QOL)
- Pediatric Incontinence Questionnaire (PinQ) に基づく生活の質 (QOL)
- 有害事象の発生割合 (有害事象の定義については「12. 有害事象の評価」を参照)

各々の重症度、回復性、試験治療との因果関係、用量相関性

《設定根拠》

試験薬は NDO を改善する目的で使用される。試験薬の作用機序が適正に働いたかどうかを評価するのに適正な評価指標として、尿失禁回数が改善（減少）する患者割合、および尿失禁回数の変化を評価することとした。試験薬の効果がある場合には、尿失禁回数が減少する事が予想され、客観的かつ定量的な評価が可能であることから設定した。なお、本試験治療による総合的な治療利益の評価を行う目的で、患者満足度や QOL の目安となる mTBS、DVSS、PinQ による評価を設定した。

さらに、本試験が日本人小児の NDO 患者における最初の臨床試験となることから、有害事象については包括的に集計し、今後の臨床開発の基礎データとすることを意図して、エンドポイントを設定した。

10.4. その他の評価項目

- 尿流動検査法に基づく以下の各測定値とそれらの変化

最大排尿筋圧（Maximum detrusor pressure: PdetMax）、膀胱内圧測定における最大膀胱容量（Maximum cystometric capacity、MCC）、排尿筋過活動（detrusor overactivity、DO）の有無、排尿筋漏出時圧（detrusor leak point pressure、DLPP）、膀胱コンプライアンス

- 夜間尿失禁の有無
- 起床時尿量
- 尿失禁回数の再増悪までの期間

《設定根拠》

本試験は、小児の希少疾患を対象とした第 1 相臨床試験であり、安全性はもちろん、有効性に関してもできる限り多くのデータを収集して検討することが重要である。この方針のもと、尿流動検査法に基づく各測定値を含め、夜間尿失禁の有無、起床時尿量の変化をみることで有効性評価の補助的データとして用いることとした。また、尿失禁回数の再増悪までの期間は、試験薬の効果の持続期間を反映するものと考え、設定した。

11. 統計解析

本試験は第 1 相試験であるため、主要評価項目に関しては特段の統計解析を要しない。ただし、日本人小児の NDO 患者での最初の臨床試験であり、適切な解析集団において安全性および有効性を総合評価することは極めて重要であるため、以下の解析を実施する。

11.1 安全性

SAS を対象に、症例毎に有害事象一覧表を作成し、試験薬と関連の否定できない有害事象（副作用）の発現割合を算出する。さらに、重症度別に頻度の集計を行う。発現割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。

11.2 有効性

PPS を対象に、以下の解析を行う。副次的評価項目である「尿失禁回数」が改善した症例の割合を算出する。この割合については、点推定とともに二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。また、「尿失禁回数」、「mTBS」、「DVSS」、「PinQ」、および、尿流動検査法に基づくパラメータ（「10.4. その他の評価項目」参照）の治療前後の変化について、集計表を作成し、探索的に解析を行う。

11.3 その他

夜間尿失禁の有無、起床時尿量については、PPS を対象に集計表を作成し、探索的に解析を行う。

尿失禁回数の再増悪までの期間については、試験薬投与日を起点とし、排尿日誌内容と患者および家族からの病歴聴取内容を合わせて増悪日を決定し、算出する。

12.有害事象の評価

12.1. 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、試験治療期間中に発現したあらゆる好ましくない症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療や処置との因果関係の有無を問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）は有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化（Gradeが増加）した場合のみを有害事象とする。なお、有害事象のうち試験薬投与と因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。また添付文書に記載されているものを予期する有害事象、それ以外を予期しない有害事象として取り扱う。

12.2. 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査・処置などを行い、患者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え、救急処置ができる体制を整えておく。

12.3. 有害事象の観察

研究代表医師または研究分担医師は、観察されたすべての有害事象を、試験薬・ボツリヌス毒素の使用による因果関係に関わらず有害事象を調査書に記載する。

12.4. 有害事象の重症度の評価

本試験では試験治療期間中に発現したすべての有害事象（但し、発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を5日間以上要したもののみ）を調査対象とする。

試験治療期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は、有害事象の重症度（Grade）と重篤度を判定し、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬剤との因果関係を症例報告書に記入する。

担当医師は、試験治療期間を通じて有害事象の発現を評価し、以下の項目を症例報告書に報告する。

項目	判定
有害事象名	（CTCAE v5.0に従う）
発現日、消失日	（試験薬投与当日の有害事象の発現と消失時期は時刻も記載する）
程度（グレード）	Grade1, Grade2, Grade3, Grade4, Grade5（CTCAE v5.0に従う）
重篤度	0. 非重篤 1. 重篤
処置	0. なし, 1. 減量, 2. 投与中止, 3. 薬物治療, 4. その他
転帰	1. 回復, 2. 軽快, 3. 不変, 4. 悪化, 5. 死亡, 6. 不明
試験薬との関連性	1. 関連なし, 2. 関連が否定できない, 3. 関連あり

12.4.1. 有害事象の診断名と重症度（グレード）

有害事象の診断名と重症度は、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAEv5.0 日本語訳）（別添文書、<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5.html>）に準じて判定する。この基準に含まれていない有害事象が発現した場合には以下に従って研究責任医師又は分担医師が臨床的判断により分類する。

Grade 1：軽度の有害事象

Grade 2：中等度の有害事象

Grade 3：高度の有害事象

Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象

Grade 5：有害事象による死亡

12.4.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、臨床研究法の報告対象となる。定義については、14.1.を参照。

12.4.3. 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象と試験薬・ボツリヌス毒素との因果関係の判定基準は以下を参照する。

- 1) 関係あり:試験機器使用との時間的関連性がみられ、被験者の既往、被験者の受けた他の治療、環境により発現することが否定され、かつ投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる場合
- 2) 関係が否定できない:試験機器使用との時間的関連性がみられるが、被験者の既往、被験者の受けた他の治療、環境により発現することが考えられる場合
- 3) 関係なし:試験機器使用との時間的関連性がみられず、被験者の既往、被験者の受けた他の治療、環境により容易に発現することが考えられる場合

12.5. 疾病等（有害事象）報告

「臨床研究法」に基づく疾病等（有害事象）報告については、「14. 疾病等（有害事象）報告」に記載する。

13.倫理的配慮

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳) および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本研究を実施する。

13.2. 認定臨床研究審査委員会の承認と計画書の提出

本試験実施前及び試験実施期間中を通じて、認定臨床研究審査委員会において承認を得たうえで、各施設長の承認を得て行う。この際、「臨床研究法施行規則」第 40 条に定められた書類を提出する。

13.3. 臨床研究登録と情報公開

本試験の内容は、Japan Registry of Clinical Trial (jRCT) への届出を行い、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に情報入力と申請を完了する。「臨床研究法施行規則」第 39 条に定める様式第一による計画(省令様式第一)を出力し、認定臨床研究審査委員会の所在地を所轄する地方厚生局に郵送し、当該地方厚生局または厚生労働省がこれを認定後に研究内容を公表する。

13.4. インフォームド・コンセント

13.4.1. 患者への説明

患者登録に先立って、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を代諾者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明する内容

(リスト内、「Helsinki」は「ヘルシンキ宣言」、「規則」は「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)の該当箇所を指す)

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明 (Helsinki 6) (規則第 46 1②、2)
- 2) 本研究が臨床試験であること (Helsinki 5、6、10、12、21、22、31) (規則第 46 1①、②、17)
- 3) 認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 4) 本試験のデザインおよび根拠 (Helsinki 22、31、33) (規則第 46 3、4①)
- 5) プロトコル治療の内容 (Helsinki 16、18、22、33) (規則第 46 1③、4)
- 6) プロトコル治療により期待される効果 (Helsinki 16、17、18) (規則第 46 4)
- 7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について (Helsinki 15、16、17、18) (規則第 46 4、14)

合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明。その説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し患者に手渡す（PMDA 医療用医薬品 情報検索 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）

8) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること（Helsinki 18、22、34）（規則第 46 18①②）

9) 費用負担と補償（Helsinki 15、22）（規則第 46 14 16①②）

治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受け取ることができる補償（一般診療での対処に準ずること）についての説明

10) 代替治療法（Helsinki 37）（規則第 46 15）

本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明

11) 予想される利益と可能性のある不利益について（Helsinki 11、16、17、18）（規則第 46 4②③）

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明

12) 病歴の直接閲覧について（Helsinki 23）（規則第 46 18④）

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」

など施設訪問監査の受け入れに関する説明

13) 同意拒否と同意撤回（Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29）（規則第 46 5、6、7）

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

14) 人権保護（Helsinki 7、9、24）（規則第 46 8③ 10）

氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること

15) 利益相反について（Helsinki 22、23、36）（規則第 46 12、18③④）

16) 研究に関する情報公開の方法（規則第 46 8）

当該臨床研究は jRCT に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されること

17) 質問の自由（Helsinki 8、9、24）（規則第 46 1、2、9、13、18⑤）

研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

18) 医薬品を保険適用外で使用することと負担に関することの説明（Helsinki 16）（規則第 46 14、18③）

19) 医薬品等製造販売業者等の関与の有無とその内容（規則第 46 14、18③）

13.4.2. 同意

本試験の対象患者は 18 歳未満の小児患者であり、法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して法的保護者が責任を負う。被験者には質問する機会及び本試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前に本試験への参加について自由意思による同意を本人より文書で得る。代諾者が試験参加に同意した場合、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。同意文書は 1 部コピーし、1 部は代諾者に手渡し、電子カルテに取り込み、原本はカルテ内に保管する。

13.4.3. 小児患者（18 歳未満）への説明とアセント

担当医師は、患者本人に対しても試験の説明を行い、可能な限り患者本人からも署名及び日付の記入を取得する。担当医師は、必要に応じて、対象患者の年齢や理解度に応じた説明文書を用いる。概ね 13 歳以上の患者には中学生用アセント文書、概ね 6 歳以上 12 歳以下の患者には小児患者（小学校低学年/高学年用）アセント文書を用いることを目安とする。

患者本人が本試験への参加を理解し同意する場合は、法的保護者の同意とは別にアセント文書への患者本人の署名欄への署名及び日付の記入を可能な限り得るものとする。本人から文書での署名が得られない場合でも口頭で了解が取れた場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。

説明文書を用いない場合は、担当医師は試験に関する説明を口頭でわかりやすく行い、可能な限り口頭で同意を確認する。本人から口頭で了解が取れた場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。

担当医師は、説明文書と、署名及び日付が記入されたアセント文書の写しを法的保護者に渡す。アセント文書の原本は診療録とともに保管する。

13.4.4. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師あるいは研究分担医師）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師がデータセンターと協議の上で対応する。

13.4.5. 同意撤回

試験参加の同意を得た後、患者本人または代諾者から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデー

データベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師／研究事務局に報告する。

- ① 治療撤回：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とする。同意撤回以前のデータの研究利用は可とする。
- ③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とする。

13.4.6 再同意の必要性

試験への参加の継続について被験者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、研究責任医師等は、当該情報を速やかに被験者又は代諾者に伝え、被験者の試験への参加の継続について、被験者又は代諾者の意思を確認する。この場合に、当該情報を被験者又は代諾者に伝えたことを記録する。

被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得る。また、研究責任医師又は試験分担医師は、すでに試験に参加している被験者に対して、当該情報を被験者又は代諾者に速やかに伝え、試験に継続して参加するか否かについて、被験者又は代諾者の意思を確認するとともに、倫理審査委員会により承認された改訂後の説明文書を用いて改めて説明し、試験への参加の継続について被験者又は代諾者から自由意思による同意を文書により得る。

13.5. 個人情報の保護と患者識別

本研究を行うにあたり、個人情報の保護に関しては、以下の法令、規範に従う。本研究に關与する全ての研究者は、常に個人情報保護のため最大限の努力を払う。

- ・ 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
- ・ 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号、最終改正：平成 30 年 7 月 27 日法律第 80 号）
- ・ ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）

13.5.1. 研究利用する個人情報の取扱い

登録された患者の氏名・イニシャルは研究のためのいかなる資料にも含まれない。患者登録は連結可能匿名化された研究IDを使用し、登録後もこの番号で管理する。症例記録用紙(CRF)に含まれる個人識別因子は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別、生年月、診断名

に限られる。CRFやデータベースは本研究責任者、臨床研究コーディネーター、統計家、データマネージャー、モニタリング担当者、研究事務局および病院スタッフがアクセス可能となるように管理・保管する。解析担当者にデータセットを送付する際には、登録後に付した固有の症例番号を用いた物理メディアにより送付する。また、CRF・データベースは最終結果が公表された後5年間は研究責任者が所属医療機関内に厳重に保管する。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管する。

13.5.2. 記録の作成と保管

本研究に関する登録患者の情報等は、「臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）第53条」に従って保管する。各医療機関の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第53条）で定める事項は以下のとおり。

- ・ 臨床研究の対象者を特定する事項
- ・ 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- ・ 臨床研究への参加に関する事項
- ・ 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

実施医療機関における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から5年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管する。

13.5.3. 試料やデータの二次利用について

本研究で得られた試料やデータは、国内や海外で当該試験薬または対象疾患領域における医薬品開発のために二次利用する可能性がある。利用にあたっては、研究代表医師の所属する医療機関において利用の可否について倫理審査を受ける。

13.5.4. 安全管理責任体制

データセンターは、プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報等の利用に際しての情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.5.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より本研究関連のプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師、研究分担医師）とする。

13.5.6. 個人情報保護に関する問い合わせの受付

個人情報保護に関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： 地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター（以降 東京都立小児総合医療センター） 事務局総務課

郵送先 〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29
E-mail S9000103@section.metro.tokyo.jp
TEL 042-300-5111 (内線 3417)
FAX 042-312-8163

13.6. プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

13.7. 研究責任医師、実施医療機関の要件

13.7.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

1) 研究責任医師の要件

以下の「実施医療機関の要件」を満たす実施医療機関に所属している医師であること

2) 実施医療機関の要件

診療科として、泌尿器科を診療する専門スタッフを有する

有害事象等に対応するための救急医療体制を有する

研究者の利益相反状況の事実確認を行う体制がある

臨床研究の相談窓口がある

13.7.2. 要件の確認手順

研究代表医師は、臨床研究法の統一書式の参考書式 2（実施医療機関の要件）記載に必要な情報を収集し、その情報に基づき要件を満たしていることを確認する。

13.8. 研究計画の変更・中止と届出

本研究の開始後、下記（1）、（2）、（3）いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、初回手続きに準じる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。

（1） プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合

（2） プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画（jRCT 登録内容）を変更する場合

（3） 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

13.8.1. 研究計画の変更前に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合

上記(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT登録内容)に変更が生じる場合、研究代表医師はjRCTに変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- ・ 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- ・ 変更後の実施計画(jRCTの変更内容を出力したもの)
- ・ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

13.8.2. 研究計画の変更後に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合

① 進捗状況の変更

(2) 実施計画(jRCT登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項(2) 特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師がjRCTの「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- ・ 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- ・ 変更後の実施計画(jRCTの変更内容を出力したもの)
- ・ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書)

② 厚生労働省令で定める軽微な変更(認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要)

研究代表医師は、特定臨床研究は以下を追加(実施計画および)jRCTの登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から10日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。

なお、臨床研究法施行規則第42条 実施計画の軽微な変更の範囲は以下の通りである。

- ・ 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの
- ・ 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

13.8.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加

医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について（平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知）

13.9. 本研究に関わる利益相反（COI）について

本研究に関わるCOIは、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（平成30年3月2日医政発0302第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）※に従い管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI管理に用いる書式は、ガイダンスの最新版の書式を用いる。

- ・ 利益相反管理基準：様式A
- ・ 関係企業等報告書：様式B
- ・ 研究者利益相反自己申告書：様式C
- ・ 利益相反状況確認報告書：様式D
- ・ 利益相反管理計画：様式E

13.9.1. COI管理の手続き

1) 初回申請時の手続き

利益相反管理基準

① 本研究はガイダンスに従い利益相反管理基準（様式A）を採用する。

利益相反の確認依頼

② 研究代表医師は、プロトコール治療として規定されている医薬品の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式Bに当該企業とのかかわりを記入する。

③ 研究代表医師は、研究責任医師として、様式Bの記載内容の確認、様式Cの作成、様式Eの作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式Cおよび様式Eの作成を依頼する。

利益相反の確認（実施医療機関）

④ 研究代表医師は、研究責任医師として、様式BのQ2からQ5で該当する項目がないかどうか確認し、必要に応じて記載を行う。また、様式Cの【研究者利益相反自己申告書（様式C）が必要な者】※の欄に、研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式Cの作成を依頼する。

※この入力情報は、様式Eとともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト

（統一書式 1）」に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本研究に関わることができない。

⑤ 研究代表医師（研究責任医師）および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究代表医師（研究責任医師）は併せて様式 A を提出する。

⑥ 研究代表医師は、研究責任医師として、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果（様式 D）の提供を受ける。

⑦ 研究代表医師は、研究責任医師として、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E と⑦でダウンロードした「研究分担医師リスト」作成する。

利益相反の確認（参加施設外）

⑧ 「統計解析担当責任者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出し、所属機関から確認結果（様式 D）の提供を受ける。

⑨ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、研究代表医師に通知する。

プロトコール、説明文書への利益相反の記載

⑩ 研究代表医師は様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコールおよび説明文書に、本研究と医薬品等製造販売業者等との利益相反（研究 COI）について正確に記載する。

認定臨床研究審査委員会の審査

⑪ 研究代表医師はすべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

2) 研究開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

⑫ 研究開始後に本研究に新たに企業等との関与（研究 COI）が生じた場合

a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑪の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコールおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコール改訂を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコール改訂を行い、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

⑬ 研究開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与（個人 COI）が生じた場合

利益相反申告者は、④から⑧または⑨から⑩の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各医療機関で行うものの、研究代表医師への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

3) 定期報告時の手続き

⑭ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

13.9.2. 本研究と関わりのある企業等との COI について

本試験の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は本研究の研究責任者及びプロトコル委員会が行う。試験薬を製造販売する企業等が、本試験の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与することはなく、本試験の科学的な成果に影響するような利害関係は想定していない。各研究者は、各所属学会および各所属施設の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

本研究において、プロトコル治療として規定されている医薬品等を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。ただし、グラクソ・スミスクライン社より試験薬の提供を受ける。

13.10. 補償について

本試験は臨床研究法に従うため、本試験の実施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない。

従って、本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、本試験は臨床研究保険に加入し、保険約款に基づき以下を補償することとし、この点を患者に説明し、理解を得ることとする。

① 医療費

健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担額を支払う。

② 医療手当

入院を必要とするような健康被害に対して医療費以外の諸手当を支払う。

③ 補償金

死亡または後遺障害（障害等級一級および二級）に対して補償金を支払う。

本試験のプロトコル治療と健康被害の因果関係については、研究代表者（研究代表医師）の判断に基づくものとする。

13.11. 知的財産について

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師と東京都立小児総合医療センターの 2 者に帰属する。具体的な取扱いや配分については 2 者と研究分担医師を含めて協議の上で決定するものとする。研究代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

14. 疾病等（有害事象）報告

「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象（臨床研究法上の「疾病等」）が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師（研究代表者）に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイトにて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いる。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

14.1. 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらのうち、特定臨床研究の実施によるものと疑われる場合、臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1) から 5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

14.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

14.2.1. 緊急報告

14.1. で規定した重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。

1) 14.1. 1)、2) に定めた死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究代表医師に報告する。研究代表医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書（統一書式 8）」に記入し、「14.3. 研究代表医師の責務」に記載された手続きを行う。

2) 14.1. 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態（14.1. 4）～7）と判断される有害事象

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 15 日以内に有害事象の詳細な情報を臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書（統一書式 8）」に記入し、「14.3. 研究代表医師の責務」に記載された手続きを行う。

3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究代表医師は臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書（統一書式 8）」に情報を追記し随時報告する。

14.2.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、研究代表医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

14.3. 研究代表医師の責務

14.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと研究分担医師に連絡）や研究分担医師への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターへの連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（電子メール）による連絡も行う。

14.3.2. 効果安全性評価委員会事務局、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

1) 研究代表医師から効果安全性評価委員会事務局への報告

研究代表医師は、施設から緊急報告された有害事象が、14.1. 1)～7) に定めた有害事象に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に効果安全性評価委員会事務局に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書（統一書式 8）」に、研究代表医師としての見解（因果関係と予期性の判断、研究の続行/中止の判断を含む）を添えて送付する。14.1. 1)～7) の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

2) 認定臨床研究審査委員会への報告

効果安全性評価委員会事務局は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師に再検討を求める。研究代表医師と効果安全性評価委員会事務局の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当す

ると判断された有害事象について、研究代表医師から認定臨床研究審査委員会に報告を行う。なお、研究代表医師と効果安全性評価委員会事務局の意見に相違のある場合には、効果安全性評価委員会委員長が最終判断を行うが、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

3) 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、当該有害事象とプロトコール治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、以下に抜粋する手順により、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書（別紙様式第 2-1）」を作成の上、厚生労働大臣に報告する。この際、効果安全性評価委員会にもメール CC 機能などを利用して同時に報告する（「14.4. 効果安全性評価委員会の対応」参照）。

【臨床研究法施行規則の施行等について（平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長／医政研発 0228 第 1 号同研究開発振興課長通知）の記載（p17）より】

厚生労働大臣への報告は、原則として、厚生労働省のホームページに掲載する入力フォームをダウンロードして報告書を作成すること。入力フォームを使用することにより PDF ファイルと XML ファイルが作成されるので、両ファイルをメールにより医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課宛て（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）に送信する。

なお、「厚生労働大臣への報告が必要な疾病等報告について、認定臨床研究審査委員会への報告に当たっては、別紙様式第 2 により当該委員会に報告することで差し支えない。」とされているが、疾病等の発生の当初から厚生労働大臣への報告の必要性を判断することは困難であるので、本研究においては、「14.2.1. 緊急報告」、「14.3.2. 効果安全性評価委員会事務局、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告」の 1)、 2)の手続きについては、原則として統一書式 8 を用いることとする。

報告対象と報告期限

研究代表医師は、効果安全性評価委員会に試問した上で、有害事象の発生を知ってから以下の表に示された期間内に厚生労働大臣に報告する。

※報告先：医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）

疾病等	予測可能性	実施医療機関の 管理者、及び認 定臨床研究審査 委員会への報告 期限	厚生労働大臣 (医薬品医療 機器総合機 構)への報告 期限	医薬品等製造 販売業者への 情報提供
死亡	予測 <u>できない</u>	7日	7日	要
	予測できる	15日	報告不要	
死亡につながるおそれのある疾病 等	予測 <u>できない</u>	7日	7日	
	予測できる	15日	報告不要	
治療のために医療機関への入院又 は入院期間の延長が必要とされる 疾病等	予測 <u>できない</u>	15日	15日	
障害				
障害につながるおそれのある疾病 等				
本表の①～⑤に準じて重篤である 疾病等				
後世代における先天性の疾病又は 異常				

4) 追加報告

研究代表医師は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書（統一書式 8）」に追記し、速やかに効果安全性評価委員会事務局に電子メールで連絡する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

14.3.3. 医療機関の研究者への通知

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を研究分担医師に文書（電子メール可）にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師はその旨を研究分担医師に通知する。

14.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表医師は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。また、報告された有害事象が定期モニタリングレポートにすべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に記載する。

14.4. 効果安全性評価委員会の対応

効果安全性評価委員会は、14.3.2.の手順に従って研究代表医師より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、因果関係や予期性の有無を判断し、研究代表医師との協議の上で認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣への報告内容を決定する。

また、研究代表医師の求めに応じて、効果安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や研究継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

14.5. 関連企業への安全性情報の報告

研究代表医師は、本章の記載に基づいて収集した安全性情報に加えて試験薬との因果関係が否定できない有害事象の情報を、関連医薬品製造販売業者に適宜報告する。

15. モニタリング・監査

15.1. モニタリング

本研究では、東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センターのモニタリング担当者がモニタリングを行い、研究代表医師が指名したモニタリング担当者が実施する。詳細に関しては、モニタリング手順書に規定する。モニタリング担当者の氏名は、別途指名書において指名する。合わせてデータセンターでは中央モニタリングを定期的実施し、その結果をまとめたレポートを研究代表医師/研究事務局に必要時提出する。

15.2. 監査

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、電子的症例報告書の入力データと診療録の照合（原資料の直接閲覧）などを行う。監査の具体的な手順は別途手順書に定める。監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を研究代表医師/研究事務局に報告する。これ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15.3. 不適合の管理

15.3.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指す。研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合（重大な不適合であるか否かを問わず）であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、データセンターに報告する。

15.3.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。以下の重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

1) 適格性に関する重大な不適合

違反登録

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した
- 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した
- 適格性を判断するための原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

2) プロトコール違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコール規定の不遵守など

3) その他の重大な不適合

- 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
- 個人情報情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

16. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

16.1 試験参加により得られる利益

本試験への参加により、NDO の臨床症状が改善し、尿失禁の減少、抗コリン薬の減量中止が期待される上、侵襲性の高い膀胱拡大術を回避しつつ、長期的な腎機能保持ができる可能性がある。本試験の結果により、ポトックス[®]の日本人小児における推奨用量が決定され、NDO に対する一定の有効性が示された際には、効能・効果の追加について公知申請を行うことを予定しており、将来の小児 NDO 患者に対する治療選択肢を増やせる可能性がある。当該研究から得られる知見により、よりよい医療が提供される等の利益を享受する可能性がある。

16.2 試験参加による不利益

泌尿器科領域の日本人小児においては初めての臨床試験となるため、予期せぬ有害事象の危険性は否定できない。既知の有害事象としては、局所処置に伴う尿路感染症が報告されている。治療に際しては、入院と全身麻酔下処置の必要性はあるが、膀胱拡大術を実施するよりは低侵襲である。しかし、他疾患の小児に対する使用経験からは、重篤な有害事象の報告はなく本研究においてその安全性確認が行われることになる。

17.研究組織

17.1. 研究費資金源

研究代表施設における各科研究研修費・受託研究費を使用する。

17.2. 研究代表医師

佐藤 裕之 東京都立小児総合医療センター 泌尿器科 部長

本試験の責任者。本試験の内容、進捗、結果報告及び運用資金等の責任を負う。試験業務上は、発生する承認事項や連絡事項、調整事項、作成文書の最終責任を担う。また、プロトコール各章で規定する業務を行う。プロトコールおよび改訂案の作成、同意・説明文書の作成および改訂案の作成、各種手順書の作成、有害事象報告書の作成、総括報告書の作成、主たる結果の論文執筆、試験中に生じたプロトコール解釈上の疑義の調整等の業務を行う。

17.3. 研究事務局（研究に関するすべての問い合わせ先）

佐藤 温子 東京都立小児総合医療センター 泌尿器科 医員

東京都立小児総合医療センター

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

電話：042-300-5111(代表)

FAX：042-312-8163

e-mail: atsuko_satou@tmhp.jp

試験業務上は、発生する承認事項や連絡事項、調整事項、作成文書の最終責任を担う。また、プロトコール各章で規定する業務を行う。プロトコールおよび改訂案の作成、同意・説明文書の作成および改訂案の作成、各種手順書の作成、有害事象報告書の作成、総括報告書の作成、主たる結果の論文執筆、試験中に生じたプロトコール解釈上の疑義の調整、等の業務を行う。また、プロトコール各章で規定する業務を行う。

17.4. 研究分担医師

森澤 洋介 奈良県立医科大学 泌尿器科学教室 助教

17.5. プロトコール委員

佐藤 裕之 東京都立小児総合医療センター 泌尿器科

青木 裕次郎 東邦大学医療センター大森病院 腎センター

佐藤 温子 東京都立小児総合医療センター 泌尿器科

松井 善一 国際医療福祉大学 三田病院 泌尿器科

本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター

森川 和彦 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター

牧本 敦	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター
森川 恵美	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター
池側 研人	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター
友常 雅子	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター

17.6. 試験統計家

金子 徹治	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター（生物統計家）
-------	----------------	-------------------

17.7. データセンター

小池 薫	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター	データセンター
------	----------------	------------	---------

17.8. モニタリング担当

佐々木 晴香	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター
--------	----------------	------------

17.9. 実施医療機関

東京都立小児総合医療センター
奈良県立医科大学付属病院

17.10. 効果安全性評価委員会

効安委員会は、試験の進捗、安全性データ、有効性の評価項目をプロトコル規定に従って評価し、研究代表者へ試験の継続・変更・中止または中断などの提言を行う。効安委員会のメンバーは、本試験に関して効安委員会以外の業務を行うことがなく、上述の業務内容を適切に施行できる医師および生物統計家から構成される。構成は委員長 1 名、副委員長 1 名、全委員 3 名以上とし、委員会事務局は、研究事務局が兼ねる。委員長は、委員が適切な業務を行えないと判断した場合には、速やかに適切な委員へ変更する。

効安委員会での決定事項は、効安委員会委員長から研究事務局へ通知される。研究事務局はこれを受けて、試験の継続・変更・中止を参加施設の長へ報告する。

効安委員会の委員長は、研究事務局からの依頼や都立病院の会議等に合わせて、効安委員会の開催・意見のとりまとめを行う。副委員長は委員長が業務を果たせない場合に、委員長に代わって責務を果たす。効安委員会に関する連絡や書類管理等は委員会の事務局が行う。

委員長	浅沼 宏	慶應義塾大学 泌尿器科
委員	上田 恵子	European clinical research infrastructure network
委員	東 剛司	地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立多摩総合医療センター 泌尿器科

18. 研究成果の発表と研究の終了

18.1. 論文および学会発表

主たる公表論文は研究終了後に専門誌に投稿する（「18.3. 研究終了」参照）。ただし、研究の主要または副次の評価項目の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は行うことができる。加えて、新規治療法の臨床試験であることに鑑み、重要な有効性や安全性の情報が得られた場合には、研究終了を待たずに公開することを許容することとする。

公表する場合は、すべての共著者が投稿前に公表内容を review し、内容に合意した者のみを掲載する。内容に関して議論にても合意が得られない場合、合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

18.2. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

18.2.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は主たる解析レポートをもとに、主たる解析レポート発行日から 6 か月以内に、primary endpoint に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成する。主要評価項目報告書は、データセンターの承認を得た後、主たる解析レポートとともに認定臨床研究審査委員会に提出する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会承認から 1 か月以内に主要評価項目報告書の概要を Japan Registry of Clinical Trials (jRCT : <https://jrct.niph.go.jp/>) に公開するとともに厚生労働大臣へ提出する（論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行う）。承認された主要評価項目報告書は実施医療機関の管理者へ提出する。

18.2.2. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに最終解析レポート発行日から 1 年以内に、本試験の対象の背景情報（年齢、性別等）、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」を作成する。総括報告書は、データセンターの承認を得た後、最終解析レポートとともに認定臨床研究審査委員会へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、総括報告書の概要（規則第 24 条 別紙様式 1 終了届出書）を jRCT に公開する（論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行う）。特定臨床研究の場合には、jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

18.3. 研究終了

最終解析レポートが、データセンターより研究代表医師、認定臨床研究審査委員会へ提出された日をもって、「研究終了」とする。

最終解析レポートを受け取った研究代表医師は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を実施医療機関の研究者に対して行う。最終解析レポートの実施医療機関への配布のタイミングは、主たる結果の公表時期などを考慮して研究代表医師が決定し、研究代表医師が自らもしくはデータセンターを通じて最終解析レポートを実施医療機関の研究者に配布する。また、遅滞なく実施医療機関の管理者に研究終了と結果の概要を文書にて報告する。結果の概要については、最終解析終了後に研究代表医師が作成する「総括報告書」を用いて報告してもよい。

19.参考文献

- (1) 日本産婦人科医会外表奇形調査, 横浜市立大学国際クリアリングハウス・先天異常モニタリングセンター日本支部: JAOG, ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Deffects Surveillance and Research) , p130, Japan. <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2013.pdf>
- (2) 日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会 (編)、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)、リッチヒルメディカル (東京) 2017.
- (3) Dykstra DD, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988;139:919-922.
- (4) Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87:1044-9.
- (5) Schurch B, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000;164:692-697.
- (6) Shulte-Baukloh H, et al. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. Urology 2002;59:325-327.
- (7) Cruz F, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2011;60:742-750.
- (8) Ginsberg D, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinum toxin A in patients with urinary incontinence resulting from neurogenic detrusor overactivity. J Urol 2012;187:2131-2139.
- (9) Clinical Trials.gov, Efficacy and Safety Study of GSK1358820 in Japanese Patients With Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity (最終閲覧日: 2019年8月19日) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02849418?term=204948&rank=1>
- (10) EudraCT, (最終閲覧日: 2019年8月19日) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004877-26/results>
- (11) Apostolidis A, et al. Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report. Eur Urol 2009;55:100-119.
- (12) A型ボツリヌス毒素製剤 ボトックス注用 50単位 ボトックス注用 100単位 添付文書 (2019年改訂 第22版).
- (13) US food and Drug Administration, Botox(onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use, (最終閲覧日: 2021年5月7日) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103000s53181bl.pdf
- (14) Paul F Austin et al, OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children, NeuroUrol Urodyn. 2021 Jan;40(1):493-501.