

試験デザイン、研究対象、治療計画、エンドポイント、目標症例数、予期される有害事象の項目に変更の必要が生じた場合には、国立長寿医療センター倫理委員会での再審査を受けることとする。

18. 試験の終了と早期中止

目標症例数が集積された時点で、登録を終了する。症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により試験の完遂が困難と判断された場合、早期中止とする。また、重篤な有害事象が観察されその原因について検討して危険と判断された場合、試験を早期に中止することがある。

19. 記録の保存

研究に参加する施設の医師は、個人識別データと症例のデータを別々管理保存する。経過観察を終了した時点で、個人識別データ以外のデータを主任研究者に送る。抜け落ちたデータの確認ができるよう、最終解析が終了するまで個人識別データは手元に保存する。

20. 研究成果の帰属と結果の公表

プロトコルを作成した木元康介が学会発表、論文発表を行う権利を有するが、もっとも症例を多く登録した研究者に権利を譲ることができる。本研究への貢献度の高い分担研究者が共同演者、共著者となることができる。

21. 研究組織

主任研究者	岡村菊夫	国立長寿医療センター 0562-46-2311
副主任研究者	木元康介	総合せき損センター
	仙石 淳	兵庫県立総合リハビリテーションセンター
分担研究者	飴田 要	北海道泌尿器科記念病院
	波間孝重	東北労災病院
	朝倉博孝	東京電力病院
	長井辰哉	豊橋市民病院
	小松和人	福井赤十字病院
	上田朋宏	京都市立病院
	夏目 修	奈良県立三室病院
	百瀬 均	星ヶ丘厚生年金病院
	小川隆敏	海南市民病院
	寺井章人	倉敷中央病院

武井実根雄 原三信病院
本間之夫 日本赤十字社医療センター
後藤百万 名古屋大学医学部附属病院

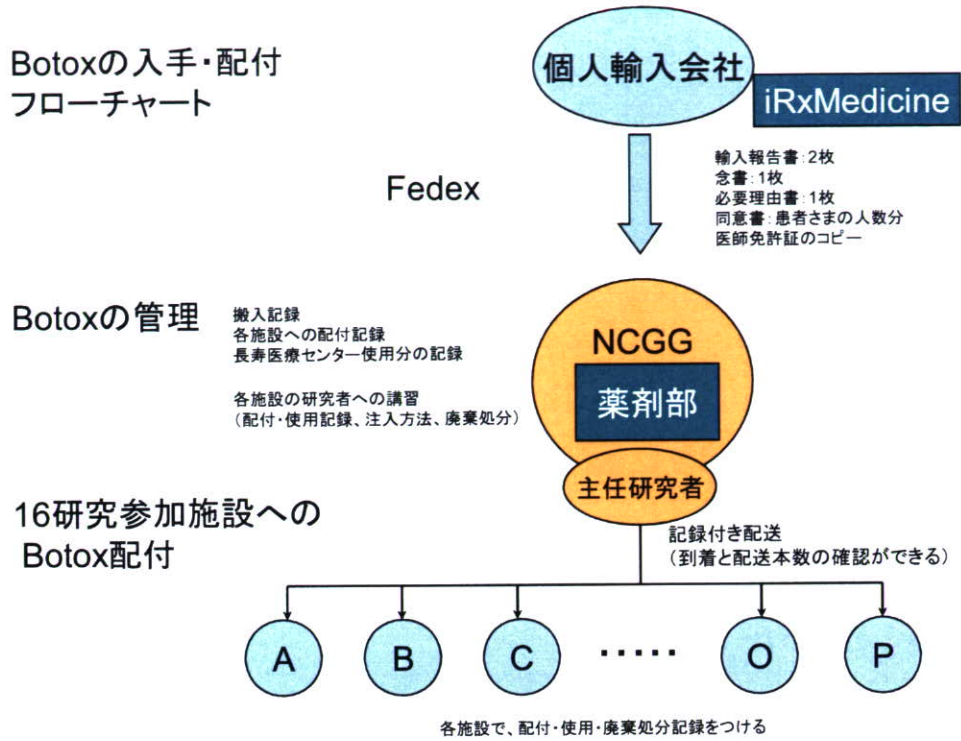
22. 文献

- 1) Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodynam* 26:228-233, 2007.
- 2) Klaphajone J, Kitisomprayoongkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 86: 2005.
- 3) Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 66: 865-70, 2005.
- 4) Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 174: 984-9, 2005.
- 5) Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 174: 977-82, 2005.
- 6) Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. Subjective patient satisfaction after injection of botulinum-a toxin in detrusor overactivity. *Aktuelle Urol.* 36: 230-233, 2005.
- 7) 渡邊健志, 斎藤源顕, 平川真治, 宮川征男. ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法 2 例の経験. *日泌尿会誌*, 96: 511~514, 2005.
- 8) Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek

- S, Brin MF. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 174: 196-200, 2005.
- 9) Bagi P, Biering-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol* 38: 495-498, 2004.
 - 10) Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 47: 653-659, 2005.
 - 11) Hajebrahimi S, Altaweel W, Cadoret J, Cohen E, Corcos J. Efficacy of botulinum-A toxin in adults with neurogenic overactive bladder: initial results. *Can J Urol* 12: 2543-2546, 2005.
 - 12) Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 24: 231-236, 2005.
 - 13) Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology* 65: 37-41, 2005.
 - 14) Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 45: 510-515, 2004.
 - 15) Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 342: 665, 2000.
 - 16) Mucksavage P, Smith AL, Moy ML. The use of botulinum toxin in the treatment of refractory overactive bladder. *Ostomy*

- Wound Manage. 52: 28-33, 2006.
- 17) Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? Urology 68: 993-997, 2006.
 - 18) Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? BJU Int 97: 1030-1034, 2006.
 - 19) Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. Eur Urol 49: 528-535, 2006.
 - 20) Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, Warner J, Elneil S, Fowler CJ, Dasgupta P. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. Eur Urol 49: 519-527, 2006.
 - 21) 岡村菊夫. 高齢者排尿障害に対する患者・介護者、看護師向きの排泄ケアガイドライン作成、一般内科医向きの評価基準・治療効果判定基準の確立、普及と高度先駆的治療法の開発 (H16-長寿-008). 平成 16-18 年度総合研究報告書, 2007.

付録1. ボトックスの入手・配付フローチャート



付録2. 薬剤の送付・受領書

送付状		No.
発送年月日		
先生		
医薬品名	数量	発送方法
BOTOX(A型ボツリヌス毒素) 100U/1 amp	本	ヤマト運輸 クール宅急便
上記の通り発送いたしましたので、ご査収ください。		
		国立長寿医療センター 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3 TEL (0562) 46-2311 FAX (0562) 46-8329 手術・集中医療部 岡村 菊夫 様
送付先: FAX 0562-46-8329		No.
受取書		
国立長寿医療センター 手術・集中医療部 岡村 菊夫 様		
下記のとおり受け取りました。		受取年月日: 平成 年 月 日
医薬品名	数量	受取者
BOTOX(A型ボツリヌス毒素) 100U/1 amp	本	職名 _____ 氏名 _____ 印

付録 3. 説明文書

神経因性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入療法

1) 研究目的と背景

あなたがお悩みの尿失禁は「排尿筋過活動」という病態によるものです。あなたは、標準的な治療法である抗コリン薬を内服されてきましたが、効果が低いと判断されるか、抗コリン薬の副作用により内服を継続できないと考えられます。近年、難治性排尿筋過活動に対する新しい治療法としてボトックス（A型ボツリヌス毒素）の膀胱壁内注入療法が海外で報告されており、本邦でもその有効性が示唆されつつあります。ボトックスは、他の病気（眼瞼痙攣、顔面痙攣、痙性斜頸）には治療薬としてすでに用いられています。この研究では、難治性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入療法の効果や持続期間、安全性を調べます。

2) 研究内容とその方法

麻酔をかけた後に、講習を受けた医師が膀胱鏡を用いて膀胱の30箇所等特殊な細い針でボトックスを注射します。麻酔は、局所麻酔、仙骨ブロック、脊髄麻酔、全身麻酔のいずれかでを行います。

治療効果とその持続期間を調べるために、治療後1ヶ月毎に尿失禁や排尿状態の質問票、導尿・尿失禁記録、残尿測定（腹部超音波検査）を行います。また、治療前と1ヶ月後に膀胱内圧測定と呼ばれる膀胱機能検査を行います。

3) 予測される効果と副作用

尿意切迫感、切迫性もしくは反射性尿失禁、頻尿が消失、あるいは改善する可能性があります。注入後およそ1週間で効果が発現し、一回の投与で効果は6～12ヶ月持続するといわれています。時間が経過するとともに神経が回復して、効果が消失していくといわれています。

膀胱壁内注入療法での重篤な副作用の報告はありません。2000～2007年までの論文で発表されている副作用は、神経因性過活動膀胱に対してボトックス膀胱壁内注入を行った461例のうち、間欠導尿が必要だった症例は30例（6.7%）、排尿困難・排尿痛・血尿などの手術に伴う症状が6例（1.3%）、尿路感染症が12例（2.6%）、その他としててんかん発作、混乱がそれぞれ1例でした。他の病気でボトックスを使用した場合は、嘔気、気分不良、頭痛、眩暈などがそれぞれ1～3%認められています。また、まれな重篤な合併症として、呼吸困難および筋無力症や、因果関係が不明な心筋梗塞、死亡例の報告があります。

また、ボトックスは製造工程の初期段階で、米国産のウシ由来の成分を含む生産培地（直接の原料ではなく薬剤を作るための畑にあたるもの）を用いて製造していますので、伝達性海綿状脳症の危険性が全くないとはいえません。しかし、現在までに世界 75 ヶ国以上で承認され使用されていますが、伝達性海綿状脳症が発症したという報告はありません。

4) 研究不参加の際でも不利益は生じないこと

この臨床試験に参加していただくのは、あなたの意志によります。この研究に参加いただかなくても、そのことによりあなたはいかなる不利益を受けることはありません。

5) 同意の撤回

この臨床試験に参加していただくことをいったんは了承されても、あなたが後日これを撤回されも構いません。そのことによりあなたはいかなる不利益を受けることはありません。

6) プライバシーの保護

この研究は、過活動膀胱に対するボトックス膀胱壁内注入療法という新しい治療法の有効性、安全性を検討するものであり、その成績は世の中に公表していく必要のあるものです。ただし、この研究を発表する際、あなたの個人情報が発表されることは絶対にありません。

7) 費用の負担

この自主研究は厚生労働省科学研究費の助成を受けて行うものです。ボトックスは適応外薬として使用するため、ボトックスと特殊な注入用針は研究費から購入します。治療前後に受けていただく一連の検査と麻酔、膀胱鏡手技はすべて保険診療範囲内で行われます。患者さまには、保険診療分の費用を負担して頂きます。また、治療により合併症が生じた場合には保険診療で対応させて頂きます。ただし、重篤な副作用が生じた場合は、担当した医師が加入している医師賠償責任保険からの保障が行われる場合があります。

付録4. 同意書（国立長寿医療センター分）

神経因性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入療法

国立長寿医療センター総長 殿

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1. 研究目的と背景 | <input type="checkbox"/> 済み |
| 2. 研究内容とその方法 | <input type="checkbox"/> 済み |
| 3. 予測される効果と副作用の説明 | <input type="checkbox"/> 済み |
| 4. 研究不参加の際でも不利益は生じないこと | <input type="checkbox"/> 済み |
| 5. 同意の撤回 | <input type="checkbox"/> 済み |
| 6. プライバシーの保護 | <input type="checkbox"/> 済み |
| 7. 費用の負担 | <input type="checkbox"/> 済み |

説明月日 平成 年 月 日
説明担当者

私は、上記について、説明を受け、十分に理解し、納得しましたので、本試験に参加し、治療・検査結果が研究目的で使用されることに同意いたします。

平成 年 月 日

住所

本人氏名（自署）

付録 5. 神経因性排尿筋過活動 A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法
チェックリスト

A. 症例

施設登録番号 _____
 イニシャル _____ 性別 男、女
 体重 _____ kg 身長 _____ cm
 生年月日 _____ 注入予定日 _____

B. チェックリスト

選択基準 以下のすべてを満たす必要がある(番号の前の□に○を入れる)

- 5-1-1 20 歳以上の脊髄損傷患者であること
- 5-1-2 排尿筋過活動が膀胱内圧測定により確認されていること
- 5-1-3 本人より文書による同意(付録 3, 4)の取得が可能であること
- 5-1-4 抗コリン薬による治療によっても切迫性もしくは反射性失禁回数が週1回以上あるか、副作用により内服の継続が不可能であること

除外基準 以下の項目を満たしてはいけない(番号の前の□に×を入れる)

- 5-2-1 過去に排尿筋過活動に対して膀胱拡大術などの手術を受けたことがある
- 5-2-2 過去に A 型ボツリヌス毒素を用いた治療を受けたことがある
- 5-2-3 1 年以内に下部尿路手術の既往がある
- 5-2-4 症候性尿路感染、悪性腫瘍、膀胱結石がある
- 5-2-5 妊娠または授乳している、または治療開始後 1 年以内に妊娠の可能性がある
- 5-2-6 全身性の神経筋接合部の障害がある
(重症筋無力症、ランバート・イートン 症候群、筋萎縮性側索硬化症)
- 5-2-7 高度の呼吸機能障害がある
- 5-2-8 精神障害または臨床試験遂行に影響のある認知機能障害を有する
- 5-2-9 その他、主任研究者、研究参加医師が不相当と判断する

同意 同意説明日：平成 年 月 日 文書同意日：平成 年 月 日

登録の可否	可 不可
-------	-----------

付録 6 調剤方法



①ポトックス注100は調製まで5℃以下の冷所で保存する。

②バイアルの蓋をはずし、ゴム栓をアルコール綿で清拭したのち十分乾燥させる。

＊バイアル中にアルコールが入ると、ボツリヌス毒素の効力を低下させる可能性がある。



③日局生理食塩液をバイアルに注入し、ポトックス注100を溶解する。(調製用注射針は、18～22ゲージを使用) 溶解に必要な生理食塩液は下記のとおり。

添加する日局生理食塩液の量	溶解後のボツリヌス毒素の量 (0.1ml 当たり)
1.0ml	10.0 単位
2.0ml	5.0 単位
4.0ml	2.5 単位
8.0ml	1.25 単位

注意：バイアルの減圧が保たれていない場合は使用しないこと。
そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。



④ 溶解液の注入時および溶解時には、泡立てることや激しい攪拌を避ける。

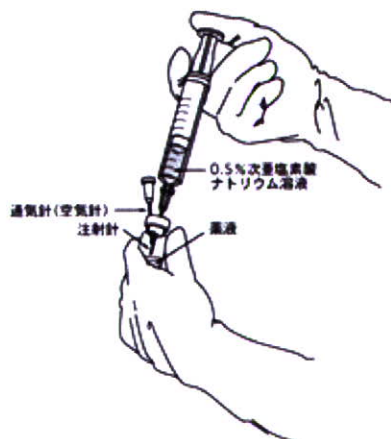
＊ボツリヌス毒素は強く泡立てたり、激しく攪拌すると変性する。



⑤ 溶解後の液は無色～微黄色透明で浮遊物は認められない。

保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用すること。なお、調製後は冷凍しないこと。

付録 7. 廃棄方法



処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させる。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

付録 8. 導尿・尿失禁記録

_____様

導尿・尿失禁記録用紙

記入日：平成_____年_____月_____日（_____日目）

時間帯	導尿回数 導尿の度に✓印をつけて導尿回数を記録して下さい。	導尿量 計量カップで導尿量を記録して下さい。	尿漏れ 尿漏れがあったら✓印をここに付けて下さい。
午前0時～1時			
午前1時～2時			
午前2時～3時			
午前3時～4時			
午前4時～5時			
午前5時～6時			
午前6時～7時			
午前7時～8時			
午前8時～9時			
午前9時～10時			
午前10時～11時			
午前11時～12時			
午後0時～1時			
午後1時～2時			
午後2時～3時			
午後3時～4時			
午後4時～5時			
午後5時～6時			
午後6時～7時			
午後7時～8時			
午後8時～9時			
午後9時～10時			
午後10時～11時			
午後11時～12時			
一日の合計	回	ml	

付録 9. 質問票

最近 1 ヶ月間のあなたの尿もれの状態をお答え下さい。

1) どれくらいの頻度で尿がもれますか (ひとつだけ、✓をつけてください)

- | | | |
|-------------------------|--------------------------|-----|
| なし | <input type="checkbox"/> | = 0 |
| おおよそ 1 週間に 1 回、あるいはそれ以下 | <input type="checkbox"/> | = 1 |
| 1 週間に 2-3 回 | <input type="checkbox"/> | = 2 |
| おおよそ 1 日に 1 回 | <input type="checkbox"/> | = 3 |
| 1 日に数回 | <input type="checkbox"/> | = 4 |
| 常に | <input type="checkbox"/> | = 5 |

2) あなたはどれくらいの量の尿もれがあると思いますか？

(あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか)

- | | | |
|-----|--------------------------|-----|
| なし | <input type="checkbox"/> | = 0 |
| 少量 | <input type="checkbox"/> | = 2 |
| 中等量 | <input type="checkbox"/> | = 4 |
| 多量 | <input type="checkbox"/> | = 6 |

3) 全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらいそこなわれていますか？

0 (まったくない) から 10 (非常に) までの数字を選んで○をつけて下さい。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

まったくない

非常に

4) どんなときに尿がもれますか？

(あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい)

- なし - 尿もれはない
- トイレにたどりつく前にもれる
- せきやくしゃみをした時にもれる
- 眠っている間にもれる
- 体を動かしている時や運動している時にもれる
- 排尿を終えて服を着た時にもれる
- 理由がわからずにもれる
- 常にもれている

5) 現在のあなたの膀胱の症状は、ボトックスの膀胱壁内注入療法を受ける直前の1週間の状態と比べて、良くなっていますか、それとも悪くなっていますか？

あなたの症状の変化にもっとも近いものをひとつだけ選んで✓をいれて下さい。

- とても良くなっている
- 良くなっている(中くらい)
- 少し良くなっている
- 変わらない
- 少し悪くなっている
- 悪くなっている(中くらい)
- とても悪くなっている

非神経因性過活動膀胱に対する
A型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の検討

厚生労働省科学研究(H19 長寿一般 001)
非神経因性過活動膀胱 BTX-A 研究グループ

主任研究者： 岡村菊夫（国立長寿医療センター）

副主任研究者： 本間之夫（日本赤十字医療センター）

後藤百万（名古屋大学）

倫理審査委員会提出版の作成日 平成19年12月11日

0. シェーマ

非神経因性過活動膀胱に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の検討

A. 症例を見つける

主な選択基準

難治性OABの成人、切迫性尿失禁 \geq 1回/週、本人より同意可能

主な除外基準

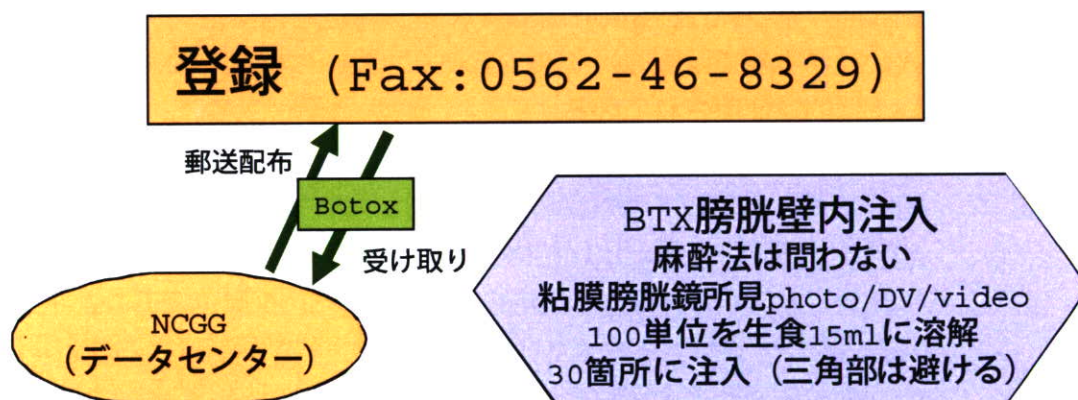
1年以内の下部尿路手術、明らかな下部尿路閉塞/排尿筋低活動、
残尿量 \geq 100ml、FVC上の平均1回排尿量 \geq 200ml、妊娠授乳、
呼吸障害

B. washout前 (washoutの期間は14日以上とする)

適格基準チェック、尿検査 (必要なら尿培養も含む)、UFM+残尿検査

C. washout後注入直前 (washoutの期間は14日間以上とする)

CMG (可能なら PFSも)、FVC3日間、UFM+残尿検査、質問票



D. 注入後1ヶ月目

CMG (可能なら PFSも)、FVC3日間、UFM+残尿検査、質問票

E. 注入後2,3,4,5,6,7,8,9,--ヶ月 (効果消失まで1カ月毎)

FVC3日間、UFM+残尿検査、質問票

*: 「効果消失」は、質問票の間16から判断する

最終観察後、
データ記載が完全であることを確認してデータセンターに送る

1. 目的

治療抵抗性の非神経因性過活動膀胱に対するボトックス（A型ボツリヌス毒素）膀胱壁内注入療法の有効性に関して、治療前 washout 後と1ヶ月後の切迫性尿失禁回数の変化を主要エンドポイントとして検討する。（前向き症例集積研究）

2. 背景と根拠

本間らによれば、本邦において過活動膀胱（尿意切迫感を主症状とし、頻尿、切迫性尿失禁を伴うことのある症候群）を有する40歳以上の人々は810万人にのぼるとされている¹⁾。治療としては、抗コリン薬が治療の第一選択とされているが、十分な量の抗コリン薬によっても症状が軽快しなかったり、副作用により薬剤の継続使用ができない症例も多い。

A型ボツリヌス毒素は末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す薬剤ボトックスとしてAllergan inc. (USA)から販売されている。本邦では、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸の治療にすでに保険適応（グラクソ・スミスクライン株式会社が本邦では販売）が通っており、臨床の場において痙攣、筋硬直を取り除く目的で使用されている。

近年、諸外国では泌尿器科領域において抗コリン薬の効果が不十分な過活動膀胱にA型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法の有用性が報告されている²⁻¹⁴⁾。A型ボツリヌス毒素の致死量は2000～3000単位であるとされるが、これまでに報告されている尿路系への注入量は100～300単位であり、重篤な副作用の報告はない。平成16～18年度の厚生労働省科学研究（長寿総合）において、本研究の主任研究者の岡村と宮川は、それぞれ非神経因性過活動膀胱の症例に対して100単位の注入と神経因性過活動膀胱の症例に対して300単位の注入を試み、その有効率はそれぞれ40% (2/5) と84% (26/31) で重篤な副作用はなかったと報告した¹⁵⁾。

本研究では、抗コリン薬の効果が不十分であるか、副作用のため抗コリン薬の継続使用ができない非神経因性過活動膀胱に対してボトックス（A型ボツリヌス毒素100単位）の膀胱壁内注入療法の検討を多施設共同研究として行う。

3. 薬物情報

3-1	薬 剤 名	米国Allergan社製 botox 100
3-2	成 分	A型ボツリヌス毒素
3-3	含 有 量	1瓶に下記成分を含む

A型ボツリヌス毒素 100 単位
ヒト血清アルブミン 0.5mg
塩化ナトリウム 0.9mg
ウシ血清「生産培地」

- 3-4 管理・保管法 **付録1**に示すように、主任研究者が購入、国立長寿医療センター薬剤部に保管、研究施設での使用に際し、各施設に配送する。薬剤の受領に関しては、Faxで連絡する（**付録2**）。

4. 診断基準

過活動膀胱とは、「尿意切迫感を主症状とし、頻尿、夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うことともあれば伴わないこともある状態」をいう。この研究では、尿失禁を伴う症例を選択することになる。研究に参加する泌尿器科医師が症状から診断を行う。

5. 適格基準

5-1 選択基準

- 5-1-1 20歳以上の非神経因性過活動膀胱の症例であること
- 5-1-2 本人より文書による同意（**付録3,4**）の取得が可能であること
- 5-1-3 抗コリン薬による治療によっても切迫性失禁が週1回以上あるか、副作用により内服の継続が不可能であること

5-2 除外基準

- 5-2-1 尿路症状の原因となる明らかな神経疾患を有する
- 5-2-2 過去にA型ボツリヌス毒素を用いた治療を受けたことがある
- 5-2-3 1年以内に下部尿路手術の既往がある
- 5-2-4 残尿量が100ml以上認められる
- 5-2-5 明らかな下部尿路閉塞、排尿筋低活動がある
- 5-2-6 頻度-尿量記録(Frequency-Volume Chart: FVC)での平均1回排尿量が200mlより多い
- 5-2-7 腹圧性尿失禁または機能性尿失禁がある
- 5-2-8 活動性尿路感染、悪性腫瘍、膀胱結石がある
- 5-2-9 妊娠または授乳している、または治療開始後1年以内に妊娠の可能性がある。
- 5-2-10 全身性の神経筋接合部の障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症）を持つ
- 5-2-11 高度の呼吸機能障害がある

- 5-2-12 精神障害または臨床試験遂行に影響ある認知機能障害を有する
- 5-2-13 その他、主任研究者、研究参加医師が不適当と判断する

6. 症例の登録

研究参加施設で適格と判断された症例が発生した場合、各研究者は Fax (0562-46-8329) を用いて、以下に挙げた基本的なデータをデータセンターに報告して登録する (付録 5)。(施設登録番号、イニシャル、性別、体重、身長、生年月日、注入予定日、チェックリスト)

データセンターでは、症例が登録された時点で施設へボトックスを郵送し、経過観察にあつては定期的に検査が行えるよう通知を行う。

7. 注入方法

7-1 麻酔方法は、各施設で選択してよい。

患者の状態に応じて、膀胱粘膜麻酔、脊髄麻酔、硬膜外麻酔 (仙骨ブロックを含む)、全身麻酔のいずれかを選択する。

7-2 溶解方法

定められた溶解方法により溶解する。(付録 6)

7-3 碎石位とし、操作用膀胱鏡を尿道から膀胱へ挿入、操作孔より注入針 (William 針) を挿入し、総量 100 単位のボトックスを生理食塩水 15ml に溶解し、1ヶ所につき 0.5ml を、膀胱三角部を除く 30 箇所注入する。注入は講習を受けた医師が行う。

7-4 定められた廃棄方法により廃棄する。(付録 7)

8. 有害事象の報告

8-1 有害事象の定義

有害事象とはボトックス注入時ならびに注入後に、患者に生じた異常をいう。重篤な有害事象とは生命に危険を及ぼすものをさす。

8-2 有害事象の評価と報告

有害事象に関してはデータ報告書に記載する。

8-3 予期される有害事象

ボトックスの貼付文書によると、過剰な筋弛緩作用、発疹、注射部位の異常

(腫脹、疼痛など)、白血球減少、血小板減少、嘔気、頭痛、脱力感等が生じうる。重大な副作用としては、アナフィラキシー様症状、呼吸障害、嚥下障害がある。

本研究班で、Botulinum Toxin A AND overactive bladder で PubMed を検索して論文を収集し、副作用を調査した。非神経因性過活動膀胱に対して A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入を行った 332 例のうち、間欠導尿が必要になった症例 18 例 (5.4%)、排尿困難・排尿痛・血尿などの手術に伴う一過性の症状 46 例 (13.8%)、尿路感染症 29 例 (8.7%)、血尿、局所痛、排尿痛などの局所症状が 37 例 (4.3%) にみられた。

8-4 有害事象の緊急報告と対応

重篤な有害事象発生時には、研究参加医師は速やかに主任研究者に報告する。主任研究者は、グラクソ・スミスクライン株式会社（日本での販売元）に該当有害事象を報告するとともに、本研究への症例組み入れを中止し、安全性について検討する。

9. 問診、観察、検査などの報告項目とスケジュール

9-1 抗コリン薬 washout 前

washout の期間は 14 日以上とする

- a) 適格基準の確認
- b) 尿検査（尿沈渣を含む：尿路感染症が疑われた場合は尿培養検査）
- c) 尿流測定+残尿測定

9-2 抗コリン薬 washout 後—ボトックス注入療法直前

- a) 膀胱内圧測定 (Detrusor overactivity の有無、最大膀胱容量、コンプライアンス)、可能なら尿流動態検査 (PFS: 上記 + 最大排尿時排尿筋圧 Pdet/Qmax) もあわせ行う。
- b) FVC (排尿量、排尿回数と失禁回数、切迫感回数) 3 日間 (付録 8)
- c) 尿流測定+残尿測定
- d) 質問票 (付録 9: 過活動膀胱症状スコア OABSS、国際尿失禁会議質問票ショートフォーム ICIQ-SF、国際前立腺症状スコア (I-PSS: QOL スコアを含む))

9-3 膀胱鏡観察*

- a) ボトックス注入前に、原則として膀胱内に生理食塩水 150ml を注入して、膀胱三角部、左右後壁、頂部を念入りに観察し、粘膜上皮の最も血管が多

いと思われる部分を写真、ビデオ、DVDなどに撮影して、研究協力医師の上田朋宏に提出する。

b) 術者による膀胱鏡所見を記述して、付記送付する。(付録10)

* 膀胱鏡の写真、ビデオ、DV、DVDなどへの撮影は実施できる施設で行う。粘膜、筋層の内視鏡所見と症状の程度、ボトックスの治療効果との関連は上田医師が別個に行う。

9-4 治療後1ヶ月目

- a) 膀胱内圧測定 (Detrusor overactivityの有無、最大膀胱容量、コンプライアンス)、可能なら尿流動態検査 (PFS: 上記 + 最大排尿時排尿筋圧Pdet/Qmax) もあわせ行う。
- b) FVC (排尿量、排尿回数と失禁回数、切迫感回数) * 3日間
- c) 尿流測定+残尿測定
- d) 質問票

* 来院前の7日間のうちに、3日間FVCをつけてもらう

9-5 治療後2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ----, (「効果消失」**と判断されるまで1カ月毎), 12ヶ月(効果が持続していても12ヶ月で終了する)

- a) FVC (排尿量、排尿回数と失禁回数、切迫感回数) * 3日間
- b) 尿流測定+残尿測定
- c) 質問票

* 来院前の7日間のうちに、3日間FVCをつけてもらう

** 「効果消失」の判断は、質問票の最後の質問(16)において、「少し悪くなっている」以上と回答された時とする。

10. 目標症例数と試験期間

10-1 目標症例数 45~50例

10-2 試験期間 倫理委員会承認後~平成22年3月31日

11. エンドポイントの定義

主要エンドポイントは1ヶ月目の切迫性尿失禁回数の変化とし、尿失禁回数の50%以上減少を有効とする。効果消失までの期間、膀胱容量の変化、OABSSス