

過活動膀胱および神経因性膀胱患者を対象とした A型ボツリヌス毒素（ボトックス）の 安全性と有効性

—一般使用成績調査中間報告—

天 笠 優 子¹⁾ 飯 村 茂 臣²⁾ 河 野 吉 昭²⁾ 齋 藤 友 紀³⁾
佐々木 恵 理³⁾ 森 岡 依 子⁴⁾ 山 下 義 之⁵⁾ 高 橋 直 洋¹⁾

要 約

目的：過活動膀胱および神経因性膀胱患者を対象として、A型ボツリヌス毒素（ボトックス注用）の日常診療下における尿路感染および尿閉の発現状況ならびにこれらの発現に影響を及ぼすリスク要因を把握することを目的に、わが国において一般使用成績調査を実施した。

方法：過活動膀胱または神経因性膀胱と診断され、本剤の過活動膀胱および神経因性膀胱に対する効能・効果の承認取得後に、本剤を初めて投与された患者550例が組み入れられた。観察期間は本剤投与開始から最長1年間（48週間）とした。安全性評価は副作用の発現状況、有効性評価はOABSS（過活動膀胱）、尿失禁回数および尿流動態検査の経過（神経因性膀胱）を基に調査担当医師による総合評価とした。

結果：本調査における安全性解析対象症例207例中27例（13.0%）に副作用が認められ、主な副作用は「残尿量増加」13例（6.3%）、「排尿困難」7例（3.4%）、「尿閉」5例（2.4%）であった。また安全性検討事項として尿閉以外に、尿路感染に関連する副作用が6例に報告された。有効性解析対象症例190例における総合評価での有効割合は86.3%（164/190例）であった。

結論：本中間報告時点では、本剤の日常診療下における安全性・有効性に新たな問題点は認められなかった。

はじめに

過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とし、通常は頻尿および/または夜間頻尿を伴う症状候群であり、切迫性尿失禁は必須ではない。尿

Safety and Effectiveness of Onabotulinum Toxin A in Patients with Overactive Bladder or Neurogenic Bladder: Interim Report of Multicenter Post Marketing Surveillance Study

Yuko Amagasa : Post-Marketing Surveillance Department, Value Evidence & Outcomes, Japan Medical & Development Division, GSK, *et al.*

Key words : A型ボツリヌス毒素, 過活動膀胱, 神経因性膀胱, 使用成績調査

¹⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部バリューエビデンス&アウトカムズ部門PMS部
²⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部バリューエビデンス&アウトカムズ部門VEO
スペシャリティケア部 ³⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部バリューエビデンス&
アウトカムズ部門PMS データマネジメント部 ⁴⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部
バリューエビデンス&アウトカムズ部門リアルワールドデータアナリティクス部 ⁵⁾グラクソ・スミスクライン
株式会社メディカル・開発本部メディカルアフェアーズスペシャリティボトックス

失禁を伴う場合と尿失禁を伴わない場合がある」と定義されている¹⁾。また、神経因性膀胱は神経疾患に起因する排尿障害の総称とされ²⁾、蓄尿期における排尿筋の不随意収縮により尿失禁を生じうる疾患である。神経因性膀胱の原因疾患は多岐にわたり、主に脊髄損傷、多発性硬化症および二分脊椎などの脊髄障害ならびに脳卒中やパーキンソン病などの脳障害があげられる³⁾。わが国では過活動膀胱や神経因性膀胱に対する治療薬として抗コリン薬、および過活動膀胱に対する治療薬として β_3 アドレナリン受容体作動薬（以下、 β_3 受容体作動薬）が承認され、広く使用されているが、これらの治療薬について、しばしば効果が不十分であることや、便秘や口渇などの副作用により投与が継続されず、患者の服薬順守の低下や自己判断による薬剤の服薬中断につながるということが課題となっている⁴⁾。

A型ボツリヌス毒素（販売名：ボトックス注用50単位、同注用100単位〔以下、本剤〕）は筋弛緩剤であり、わが国において、1996年10月に眼瞼痙攣を効能・効果として承認されて以降、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、斜視および痙攣性発声障害の効能・効果でも使用されている⁵⁾。わが国では、2019年12月に「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」および「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」の効能・効果が承認された。

本剤の医薬品リスク管理計画に設定されたりスクのうち、重要な特定されたりスクの「尿路感染」および「尿閉」に着目し、使用実態下において、尿路感染および尿閉の発現状況ならびにこれらの発現に影響を及ぼすリスク要因を把握するため、一般使用成績調査を2020年3月より開始した。本稿では、本調査において2022年12月28日までに収集されたデータによる中間評価の結果から、主に安全性および有効性に関

する成績を報告する。

I 対象と方法

1 対象および調査方法

過活動膀胱または神経因性膀胱と診断され、過活動膀胱および神経因性膀胱に対する効能・効果の承認取得後に本剤を初めて投与された患者を対象として、中央登録方式により、2020年3月より調査を開始した。1症例あたりの観察期間は本剤投与開始後最長1年間(48週間)とした。

本調査の目標症例数は、過活動膀胱および神経因性膀胱合計の安全性解析対象として500例とした。

2 調査項目

1) 患者背景

性別、生年または年齢、本剤投与開始日、本剤使用理由（過活動膀胱、神経因性膀胱）、発症年齢、排尿状況（自排尿、清潔間欠導尿、カテーテル留置・バルーンカテーテル使用）、本剤初回投与のための入院の有無、排尿に影響を与える骨盤内臓器に対する手術歴（尿失禁に対する外科的治療の既往歴、その他）の有無、尿路感染または尿閉の既往歴の有無、合併症（前立腺肥大症、腎機能障害、肝機能障害、その他）の有無および疾患名など、神経因性膀胱では原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症、その他）を調査した。

2) 本剤の投与状況

本剤投与日、1回投与量（単位）のほか、麻酔の有無と種類、鎮静薬および抗菌薬投与の有無を調査した。再投与に際して本剤の投与量が変更された場合は、その理由も調査した。

3) 安全性の評価

本剤投与後に発現したすべての有害事象について、事象名、発現年月日、転帰、重篤性、本剤との関連性などを調査した。重篤な有害事象の定義は、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの、④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常・先天性欠損をきたすもの、⑥その他の医学的に重要な

状態と判断される事象または反応とした。有害事象のうち、本剤との関連性が否定できない事象を副作用とし、調査担当医師から報告された事象名について ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Version 25.1) の適切な基本語 (Preferred Terms: PT) を選択し評価・集計した。また、本調査では尿路感染、尿閉を安全性検討事項とし、発現状況を調査した。

4) 有効性の評価

過活動膀胱では OABSS (Overactive Bladder Symptom Score: 過活動膀胱症状スコア)、神経因性膀胱では尿失禁回数および尿流動態検査 (排尿筋不随意収縮の有無、最大膀胱容量[MCC]、蓄尿相の最大排尿筋圧 [P_{detMAX}]、[排尿筋不随意収縮がある場合] 初回排尿筋不随意収縮時の容量 [V_{pmaxIDC}]、初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧 [P_{maxIDC}]) の推移を本剤投与前後に評価した。また、有効性を判断するために過活動膀胱の場合は OABSS、神経因性膀胱の場合は尿失禁回数および尿流動態検査の結果を利用した。本剤投与開始日から観察期間終了時 (投与を中止した場合は投与中止時) までの自覚症状の経過などもふまえた総合的な評価として、「有効」「無効」「判定不能」のいずれかによる判定を調査担当医師が行った。

3 統計解析と副作用の集計

安全性の評価として副作用発現症例数および発現割合を集計した。副作用は MedDRA 器官別大分類別および PT 別に発現例数を集計した。有効性は有効性総合評価が「有効」の例数を有効として有効割合を集計した。

本報告における副作用の用語は医師報告副作用名を MedDRA 用語の PT で集計した。そのため、「尿路感染」などの用語については疾患概念上の用語とは異なる場合がある。たとえば、「排尿困難」の PT には「排尿痛」「排尿時痛」「排尿後痛」といった事象名で報告されたものを含む。また、報告された副作用の事象名に従い、集計される PT が異なって分類されている場合

がある (たとえば「膀胱炎」と「細菌性膀胱炎」に細分されるなど)。本報告では明確化のために集計された MedDRA 用語を鍵括弧内に記載し、疾患概念については鍵括弧を記載しないこととした。

4 省令の遵守、中央倫理委員会および同意取得

本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令 (平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)」に則り実施した。

本調査は医療法人社団藤啓会北町診療所倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 GSK07007)。また、本調査への参加については文書により患者からの同意を取得した。

II 結 果

1 症例構成

81 施設から 550 例が登録され、このうち 2022 年 12 月 28 日までに 211 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例は、調査票固定症例のうち登録期間外に登録された症例 4 例を除く 207 例とした。また、有効性解析対象症例は、「効果判定不能」の 14 例、「使用理由違い」の 3 例を除く 190 例とした (図 1)。

2 患者背景

安全性解析対象症例 207 例における症例構成比は表 1 に示したとおりであり、使用理由は過活動膀胱 192 例、神経因性膀胱 15 例であった。男女比は 1:2.6 (男性 28.0%:女性 72.0%) であり、平均年齢は 70.1 歳であった。妊娠している症例はなかった。また、有効性解析対象症例 190 例における症例構成比は、安全性解析対象症例とほぼ同様であった (過活動膀胱 175 例、神経因性膀胱 15 例、男女比 1:2.8)。本剤初回投与時、入院で投与した症例は 109 例 (うち、1 例は別の理由での入院)、外来で投与した症例は 98 例であった。

本剤投与のための処置は表 2 に示したとおりであり、抗菌薬の予防投与は 93.7% (194/207 例) で実施されていた。初回投与においては 99.5% (206/207 例) が麻酔下での投与が実施されていた。うち、局所麻酔の使用が 90.3% (187/

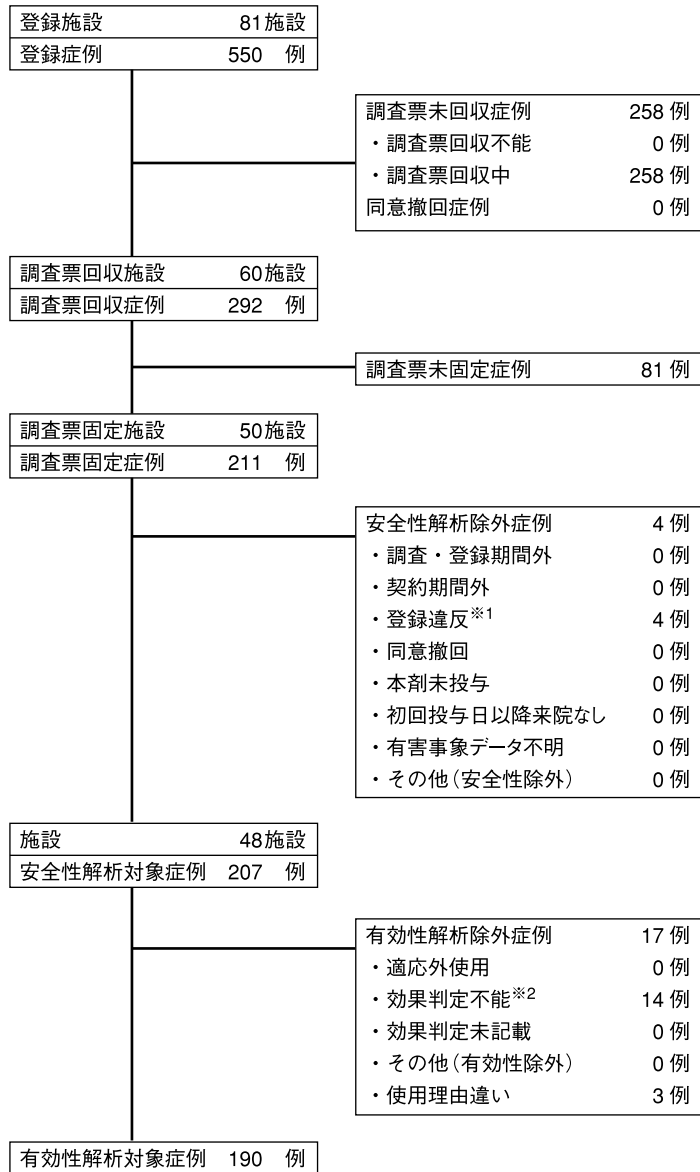


図 1 症例構成

※1：調査票回収後に実施要綱で規定した登録期限（本剤初回投与開始後 14 日以内 [本剤初回投与日を 1 日とする]）に違反して登録されたことが判明した症例。

※2：「途中から来院なし」、「患者都合による中止」、「有害事象により中止」などの理由により調査担当医師が効果判定不能とした症例。

207 例), 全身麻酔の使用が 13.0% (27/207 例) であった。局所麻酔の内訳は尿道麻酔 17.4% (36/207 例), 膀胱粘膜麻酔 58.5% (121/207 例),

脊椎麻酔 28.5% (59/207 例), 硬膜外麻酔 4.3% (9/207 例), その他 0.5% (1/207 例) であった。鎮静薬は 31.4% (65/207 例) で使用されていた。

表 1 症例構成比（安全性解析対象症例，有効性解析対象症例）（1）

患者背景項目		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		調査症例数	構成比 (%)	調査症例数	構成比 (%)
計		207	100.0	190	100.0
性別	男性	58	28.0	50	26.3
	女性	149	72.0	140	73.7
年齢 1（歳） 平均値±SD：70.1±14.3/69.5±14.6 最小値：24/24 中央値：74.0/74.0 最大値：97/91	15≤～<65	56	27.1	53	27.9
	65≤～<75	51	24.6	49	25.8
	75≤	100	48.3	88	46.3
年齢 2（歳）	<65	56	27.1	53	27.9
	65≤	151	72.9	137	72.1
年齢 3（歳）	<75	107	51.7	102	53.7
	75≤	100	48.3	88	46.3
使用理由	過活動膀胱	192	92.8	175	92.1
	神経因性膀胱	15	7.2	15	7.9
原因疾患（神経因性膀胱のみ）	脊髄損傷	8	53.3	8	53.3
	多発性硬化症	0	0.0	0	0.0
	その他	7	46.7	7	46.7
発症年齢（歳） 平均値±SD：59.7±18.6/58.8±19.0 最小値：15/15 中央値：65.0/65.0 最大値：87/87	15≤～<65	51	24.6	48	25.3
	65≤～<75	29	14.0	28	14.7
	75≤	28	13.5	23	12.1
	不明	99	47.8	91	47.9
罹病期間（年） 平均値±SD：6.0±7.8/6.4±8.0 最小値：-1/-1 中央値：3.0/4.0 最大値：34/34	<2	36	17.4	32	16.8
	2≤～<4	20	9.7	17	8.9
	4≤～<6	15	7.2	13	6.8
	6≤～<8	7	3.4	7	3.7
	8≤～<10	8	3.9	8	4.2
	10≤	22	10.6	22	11.6
	不明	99	47.8	91	47.9
排尿状況	自排尿	198	95.7	181	95.3
	清潔間欠導尿	10	4.8	10	5.3
	カテーテル留置・バルーン	1	0.5	1	0.5
	カテーテル				
入院・外来（初回投与時）	入院で投与	108	52.2	98	51.6
	外来で投与	98	47.3	91	47.9
	別の理由で入院中に投与	1	0.5	1	0.5
排尿に影響を与え得る骨盤内臓器に対する手術歴	なし	160	77.3	151	79.5
	あり	47	22.7	39	20.5
尿失禁に対する外科的治療の既往歴	なし	23	48.9	18	46.2
	あり	24	51.1	21	53.8
既往歴（尿路感染，尿閉）	なし	169	81.6	157	82.6
	あり	38	18.4	33	17.4
	尿路感染	33	15.9	30	15.8
	尿閉	11	5.3	9	4.7

各患者因子における「平均値±SD」「最大値」「中央値」および「最小値」は、それぞれ「安全性解析対象」/「有効性解析対象」の順に表示した。

表 1 症例構成比（安全性解析対象症例，有効性解析対象症例）（2）

患者背景項目		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		調査症例数	構成比 (%)	調査症例数	構成比 (%)
合併症	なし	102	49.3	95	50.0
	あり	105	50.7	95	50.0
	前立腺肥大症	29	14.0	23	12.1
	腎機能障害	3	1.4	3	1.6
	肝機能障害 その他	4 94	1.9 45.4	3 86	1.6 45.3
POP-Q 分類ステージII以上の骨盤臓器脱の有無（女性のみ）	なし	146	98.0	137	97.9
	あり	3	2.0	3	2.1
過活動膀胱に対する前治療法（過活動膀胱患者のみ）	なし	13	6.3	10	5.3
	あり（重複あり）	179	86.5	165	86.8
	行動療法	40	20.8	35	20.0
	神経変調療法	3	1.6	3	1.7
	外科的治療法	2	1.0	1	0.6
	抗コリン薬またはβ ₃ 受容体作動薬による薬物療法	175	91.1	161	92.0
神経因性膀胱に対する前治療法（神経因性膀胱患者のみ）	なし	1	0.5	1	0.5
	あり（重複あり）	14	6.8	14	7.4
	行動療法	2	13.3	2	13.3
	神経変調療法	0	0.0	0	0.0
	外科的治療法	1	6.7	1	6.7
	抗コリン薬またはβ ₃ 受容体作動薬による薬物療法	14	93.3	14	93.3

表 2 本剤投与のための処置（安全性解析対象症例）

		初回投与	再投与 1 回目	再投与 2 回目
安全性解析対象症例		207	42	2
麻酔の有無	なし	1 (0.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
	あり	206 (99.5%)	41 (97.6%)	2 (100.0%)
麻酔の区分* (重複あり)	全身麻酔	27 (13.0%)	10 (23.8%)	0 (0.0%)
	局所麻酔	187 (90.3%)	33 (78.6%)	2 (100.0%)
局所麻酔の種類 (重複あり)	尿道麻酔	36 (17.4%)	9 (21.4%)	0 (0.0%)
	膀胱粘膜麻酔	121 (58.5%)	26 (61.9%)	2 (100.0%)
	脊椎麻酔	59 (28.5%)	4 (9.5%)	0 (0.0%)
	硬膜外麻酔	9 (4.3%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
	その他	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鎮静薬	なし	142 (68.6%)	30 (71.4%)	2 (100.0%)
	あり	65 (31.4%)	12 (28.6%)	0 (0.0%)
抗菌薬	なし	13 (6.3%)	1 (2.4%)	1 (50.0%)
	あり	194 (93.7%)	41 (97.6%)	1 (50.0%)

*全身麻酔：静脈麻酔，吸入麻酔など

局所麻酔：尿道麻酔，膀胱粘膜麻酔，脊椎麻酔，硬膜外麻酔など

表3 併用薬剤（安全性解析対象症例 207 例）

薬剤名	症例数, (使用割合, %)
β_3 受容体作動薬	
ビベグロン	53 (25.6)
ミラベグロン	36 (17.4)
抗コリン薬	
フェソテロジン	26 (12.6)
ソリフェナシン	23 (11.1)
プロピベリン	5 (2.4)
オキシブチニン (経皮吸収型製剤)	3 (1.4)
オキシブチニン (錠剤)	1 (0.5)
イミダフェナシン	1 (0.5)
α_1 受容体遮断薬	
ウラビジル	11 (5.3)
タムスロシン	10 (4.8)
シロドシン	6 (2.9)
ナフトビジル	2 (1.0)

また、安全性解析対象症例 207 例のうち、42 例に再投与が実施され、そのうち 2 例には 2 回目の再投与が実施された。初回投与から再投与までの期間の中央値は 214 日であった（範囲 126~336 日）。再投与 2 回目を実施した 2 例の再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は 127 日および 156 日であった。

なお、安全性解析対象症例 207 例の観察期間終了時の本剤の投与継続状況は、「投与継続中」73 例 (35.3%)、「投与中止」134 例 (64.7%) であり、投与中止理由は、「有効性による要因」が 69 例 (33.3%)、「途中から、来院なし」が 37 例 (17.9%) などであった。投与中止時期は「1 回目投与後の中止」が 120 例と最も多かった。

本剤投与期間中の併用薬剤、併用療法はそれぞれ表 3、表 4 に示したとおりであった。安全性解析対象症例 207 例のうち、 β_3 受容体作動薬はビベグロンが 53 例、ミラベグロンが 36 例に投与されていた。抗コリン薬は主にフェソテロジンが 26 例、ソリフェナシンが 23 例、 α_1 受容体遮断薬は主にウラビジルが 11 例、タムスロシンが 10 例に投与されていた（いずれも 2 種類以

表4 併用療法（安全性解析対象症例 207 例）

併用療法 (重複あり)	症例数 (使用割合, %)		
	全体 207	過活動膀胱 192	神経因性膀胱 15
あり	32 (15.5)	28 (13.5)	4 (1.9)
行動療法	28 (13.5)	25 (13.0)	3 (20.0)
神経変調療法	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
外科的治療法	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (6.7)
なし	175 (84.5)	164 (79.2)	11 (5.3)

上の薬剤を併用して投与、あるいは期間中に薬剤の変更があった症例を含む）。薬剤以外の併用療法としては、過活動膀胱においては行動療法が 25 例、神経変調療法が 2 例、外科的治療法が 1 例であった。神経因性膀胱では行動療法が 3 例、外科的治療法が 1 例であった。

3 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 207 例において報告された副作用発現症例は 27 例であり、副作用発現割合は 13.0% (27/207 例) であった (表 5)。

主な副作用は「残尿量増加」13 例、「排尿困難」7 例および「尿閉」5 例であった。

重篤な副作用は 6 例であり、「尿閉」5 例、「自律神経異常反射」1 例であった。重篤な副作用の転帰は、「尿閉」1 例が未回復であることを除き、いずれも軽快もしくは回復であった。

現時点では副作用発現症例数が 27 例と限られており、副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因について、特段の傾向はみられなかった。初回投与時において、入院で投与した症例における副作用発現割合は 13.8% (15/109 例)、外来で投与した症例での副作用発現割合は 12.2% (12/98 例) であった。

75 歳以上の高齢者 100 例における副作用発現症例は 13 例 (13.0%) であった。前立腺肥大症を有する患者 29 例での副作用発現症例は 6 例 (20.7%) であり、「残尿量増加」5 例 (17.2%) などが発現していた。

2) 安全性検討事項（尿路感染, 尿閉）の発現状況

尿路感染に関連する副作用は6例で報告され、重篤な副作用の報告はなかった。報告された副作用の内訳は、「膀胱炎」4例、「尿路感染」1例、「細菌性膀胱炎」1例であった。転帰は不

明の1例を除き、いずれも軽快もしくは回復であった。尿路感染に関連する副作用を発現したのは女性が5例、男性が1例、尿路感染の既往歴のある症例での発現は2例、清潔間欠導尿の使用がある患者での発現は1例であった。尿路感染に関連する副作用の発現時期は8日から14日以内に1例、15日から42日以内に3例、85日から168日以内に2例であった。

表5 副作用の重篤性別発現状況（安全性解析対象症例207例）

	全体 (%)	重篤な副作用 (%)
副作用発現症例	27 (13.0)	6 (2.9)
腎および尿路障害	13 (6.3)	5 (2.4)
排尿困難	7 (3.4)	0 (0.0)
尿閉	5 (2.4)	5 (2.4)
血尿	1 (0.5)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	13 (6.3)	0 (0.0)
残尿量増加	13 (6.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (2.9)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (1.9)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性膀胱炎	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (0.5)
自律神経異常反射	1 (0.5)	1 (0.5)

尿閉については重篤例5例の報告があり、5例とも65歳以上の高齢者での発現であった（表6）。性別は女性3例、男性2例であった。「尿閉」5例のうち、転帰は4例が回復、1例が未回復であった。「尿閉」の発現時期は7日以内に2例、8日から14日以内に2例、15日から42日以内に1例であった。それぞれの症例の発現時期、持続期間および転帰等の経過を表6に示した。

残尿量の推移を表7および図2に示した。投与直前の残尿量は50 mL未満の症例が82.3% (102/124例)と最も多かったが、投与2週後は50 mL以上100 mL未満が22.1% (38/172例)、100 mL以上300 mL未満が22.7% (39/172例)、300 mL以上が2.9% (5/172例)であった。投与2週後の時点では過半数の52.3% (90/172例)の症例の残尿量は50 mL未満であった。投与6週後および12週後には残尿量300 mL以上および100 mL以上300 mL未満の割合は減り、時間とともに残尿量には減少傾向があった。再投与1回目において初回投与と比較して残尿量が多

表6 尿閉を発現した症例一覧

使用理由	性別	年齢	発現事象名 (PT)	尿閉発現時期 (本剤投与後)	持続期間	転帰	患者背景	処置
過活動膀胱	女性	60歳代	尿閉	12日	不明	未回復	脊柱管狭窄症 尿閉の既往歴	清潔間欠導尿
過活動膀胱	男性	70歳代	尿閉	3日	46日	回復	良性前立腺肥大症 C型肝炎	清潔間欠導尿
過活動膀胱	女性	70歳代	尿閉	11日	42日	回復	糖尿病 高血圧 甲状腺障害	清潔間欠導尿
神経因性膀胱	女性	70歳代	尿閉 尿閉	30日 39日	7日 3日	回復 回復	慢性関節リウマチ 本態性振戦 腰椎すべり症	尿道バルーン カテーテル
過活動膀胱	男性	60歳代	尿閉	4日	3日	回復	—	—

い傾向はなかった。

4 有効性

有効性解析対象症例 190 例における有効割合は 86.3% (164/190 例) であった。使用理由別では過活動膀胱での有効割合が 85.1% (149/175 例)、神経因性膀胱での有効割合が 100% (15/

15 例) であった (表 8)。過活動膀胱患者の OABSS の合計スコアを表 9、神経因性膀胱患者の尿失禁回数の推移を表 10 に示した。投与直前の OABSS 合計スコアの平均値は 9.7 であったが、初回投与 12 週後の平均値は 5.7 であった。一方、神経因性膀胱では症例数が 11 例と限られ

表 7 残尿量の推移 (安全性解析対象症例 207 例)

		投与直前 (%)	投与 2 週後 (%)	投与 6 週後 (%)	投与 12 週後 (%)
初回投与	解析対象症例	124 —	172 —	117 —	114 —
	50 mL 未満	102 (82.3)	90 (52.3)	67 (57.3)	75 (65.8)
	50 mL 以上 100 mL 未満	18 (14.5)	38 (22.1)	29 (24.8)	24 (21.1)
	100 mL 以上 300 mL 未満	4 (3.2)	39 (22.7)	19 (16.2)	15 (13.2)
	300 mL 以上	0 (0.0)	5 (2.9)	2 (1.7)	0 (0.0)
再投与 1 回目	解析対象症例	13 —	32 —	18 —	12 —
	50 mL 未満	13 (100.0)	15 (46.9)	15 (83.3)	9 (75.0)
	50 mL 以上 100 mL 未満	0 (0.0)	8 (25.0)	2 (11.1)	2 (16.7)
	100 mL 以上 300 mL 未満	0 (0.0)	7 (21.9)	1 (5.6)	1 (8.3)
	300 mL 以上	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
再投与 2 回目	解析対象症例	1 —	1 —	1 —	1 —
	50 mL 未満	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
	50 mL 以上 100 mL 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	100 mL 以上 300 mL 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	300 mL 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

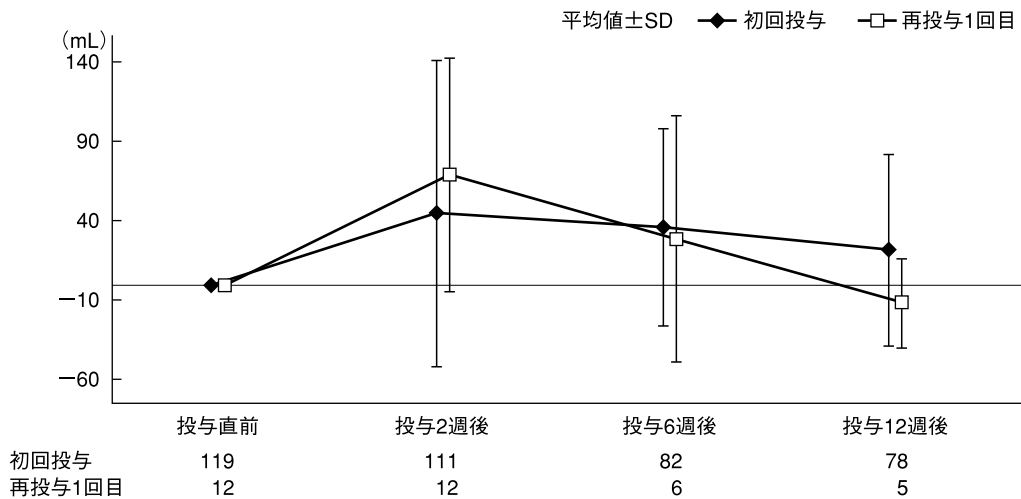


図 2 残尿量の推移 (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例のうち、各回投与において投与直前および投与開始後のデータがある症例を解析対象とした。

ているため、明確な傾向は明らかではないが、投与直前には全例が尿失禁を呈していたのに対し、投与2週後には3例(42.9%)、投与6週後には6例(60.0%)の尿失禁が「なし」であった。1回目の再投与を施行された2例は、いずれも投与2週後に尿失禁「なし」となった。

Ⅲ 考 察

今回の報告では、一般使用成績調査における安全性解析対象症例207例、有効性解析対象症例190例の、患者背景、安全性および有効性について中間報告をまとめた。

本中間報告時点における副作用発現割合は13.0% (27/207例): 過活動膀胱12.5% (24/192例)、神経因性膀胱20.0% (3/15例)であり、国内臨床第Ⅲ相試験における副作用発現割合

(過活動膀胱25.4% [59/232例]⁶⁾、神経因性膀胱66.7% [14/21例]⁴⁾)を上回ることにはなかった。本中間報告時点での主な副作用は、「残尿量増加」、「排尿困難」、「尿閉」であり、これらは過活動膀胱の国内臨床第Ⅲ相試験⁶⁾(「尿路感染」7.3% [17/232例]、「排尿困難」6.0% [14/232例]、「残尿量増加」6.0% [14/232例]、「尿閉」5.2% [12/232例])と同じ傾向であった。残尿量増加および尿閉は、本剤の薬理学的作用であるコリン作動性神経からのアセチルコリン放出抑制を介した排尿筋の麻痺を誘導する効果が過剰に発現したことに起因する可能性があるものと考えられる。排尿困難は本調査での報告のうち3例が本剤投与翌日の発現であり、先述の本剤の薬理学的作用に加えて投与手技(尿道に膀胱鏡を挿入の際、感染症や疼痛、不快感を生じる)に起因して発現した可能性があるものと考えられる。現時点で過活動膀胱および神経因性膀胱に対する適応の承認時までと比較して新たな安全性上の懸念点は認められなかった。尿閉については高齢、前立腺肥大症、尿失禁外科手術歴、骨盤臓器脱(ステージ2以上)が主なりスク要因として報告されている^{7,8)}。「尿閉」を発現した患者のうち、転帰が未回復かつ清潔間欠導尿

表8 本剤使用理由別有効割合(有効性解析対象症例)

使用理由	調査症例数	有効症例数	無効症例数	有効割合(%)
全体	190	164	26	86.3
過活動膀胱	175	149	26	85.1
神経因性膀胱	15	15	0	100.0

表9 過活動膀胱症状質問票(OABSS)の合計スコア(有効性解析対象症例、過活動膀胱)

			例数	平均値±SD	中央値(最小値~最大値)
全体	初回投与直前		88	9.7±3.0	10.0(3~15)
	初回投与12週後		88	5.7±3.4	5.5(0~14)
性別	男	初回投与直前	16	10.0±3.3	10.0(3~15)
		初回投与12週後	16	6.1±3.7	6.5(0~14)
	女	初回投与直前	72	9.7±3.0	10.0(3~15)
		初回投与12週後	72	5.6±3.3	5.0(0~13)
年齢別	<75歳	初回投与直前	42	9.6±2.9	10.0(3~15)
		初回投与12週後	42	4.8±3.1	4.0(0~13)
	75歳≦	初回投与直前	46	9.8±3.2	10.0(3~15)
		初回投与12週後	46	6.6±3.5	6.0(1~14)

有効性解析対象症例(過活動膀胱)のうち、初回投与直前および初回投与12週後のデータがある症例を解析対象とした。

の使用期間が不明である症例 1 例については、本剤投与 12 日後に尿閉が発現し、残尿量 450 mL のため清潔間欠導尿を施行し、本剤投与開始から 265 日の時点で残尿が半分に減り回復傾向であった。また、本症例は脊柱管狭窄症を合併しており、本剤以外に尿閉との関連性が疑われる要因として脊柱管狭窄症による排尿障害の影響を否定できない症例であった。

尿路感染については女性、尿路感染の既往、清潔間欠導尿の施行が主なリスク要因として報告されている^{9,10}。本中間報告時点では「膀胱炎」、「尿路感染」、「細菌性膀胱炎」の発現があったものの、重篤例はなく国内臨床第Ⅲ相試験までの安全性プロファイルと一致しない報告はなかった。副作用発現までの期間は投与 8 日から 14 日以内に 1 例、15 日から 42 日以内に 3 例、85 日から 168 日以内に 2 例であった。投与直後よりも投与後時間が経過してからの発現が多かった。尿路感染については、膀胱鏡を用いた本剤投与手技、本剤の薬理学的作用による残尿量の増加または本剤投与後の清潔間欠導尿に起因して発現した可能性が考えられる。

尿閉については前立腺肥大などの下部尿路閉

塞、排尿筋収縮力の低下がある患者に発現しやすいことが知られており、このような患者では、排尿症状が悪化するリスクがあることから、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先することや、投与前の残尿量に注意し、本剤投与の可否を慎重に判断することが推奨されている。添付文書では前立腺肥大症を含む下部尿路閉塞疾患を合併する患者について注意喚起を行っており、本剤を慎重に投与する必要がある。前立腺肥大症を含む下部尿路閉塞疾患を併存する患者では、そのような併存疾患をもたない患者よりも残尿量または尿閉のリスクが高くなることが知られている。しかし、本調査における前立腺肥大症がこれらの副作用に与えている影響は、症例数が限られているために明らかではなかった。

添付文書では抗コリン薬または β_3 受容体作動薬による薬物治療が効果不十分、もしくは副作用の発現により困難あるいは禁忌とされる患者などで、本剤の投与を考慮するよう注意喚起がなされている。本中間報告の対象となった有効性解析対象症例のうち、過活動膀胱に対しては 92.0% (161/175 例)、神経因性膀胱に対して

表 10 尿失禁回数の推移 (有効性解析対象症例, 神経因性膀胱)

		投与直前	投与 2 週後	投与 6 週後	投与 12 週後
初回投与	症例数	11	7	10	4
	0 なし	0 (0.0%)	3 (42.9%)	6 (60.0%)	1 (25.0%)
	1 週に 1 回より少ない	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2 週に 1 回以上	3 (27.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	1 (25.0%)
	3 1 日 1 回くらい	1 (9.1%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)
	4 1 日 2~4 回	2 (18.2%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (50.0%)
5 1 日 5 回以上	3 (27.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
再投与 1 回目	症例数	2	2	1	0
	0 なし	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	— —
	1 週に 1 回より少ない	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	— —
	2 週に 1 回以上	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	— —
	3 1 日 1 回くらい	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	— —
	4 1 日 2~4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	— —
5 1 日 5 回以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	— —	

有効性解析対象症例 (神経因性膀胱) のうち、各回投与において投与直前および投与開始後のデータがある症例を解析対象とした。

は93.3% (14/15例)の症例で本剤投与前の12週間に抗コリン薬または β_3 受容体作動薬による前治療が実施されていた。本中間報告の有効性解析対象症例における有効割合は、過活動膀胱では85.1% (149/175例)、神経因性膀胱では100% (15/15例)であった。過活動膀胱患者でのOABSSの合計スコアについては、投与直前の平均9.7から初回投与12週後の平均5.7と改善がみられた。国内臨床第Ⅲ相試験において本剤投与12週後におけるOABSS合計スコアの1回目の投与による平均変化量は、総投与回数が1回の症例で5.4であった⁶⁾。神経因性膀胱患者での尿失禁回数については、投与直前にはすべての症例で尿失禁がみられていたが、投与6週後には半数以上が尿失禁なしとなるなど、改善をみせていた。以上より、従来の抗コリン薬や β_3 受容体作動薬による治療効果が不十分な難治性の過活動膀胱、神経因性膀胱患者において、本剤投与は有用な治療法となりうることが示唆されたと考える。

結 論

本中間報告では、難治性の過活動膀胱および神経因性膀胱患者における本剤の日常診療下での安全性・有効性は国内臨床第Ⅲ相試験の結果と同程度であることが示され、安全性に関する新たな懸念はなかった。難治性過活動膀胱および神経因性膀胱患者における長期使用の安全性と有効性を評価するため、引き続き一般使用成績調査が継続中である。

【利益相反】 筆者はグラクソ・スミスクライン株式会社の社員であり、このうち5名(高橋直洋, 河野吉昭, 天笠優子, 齋藤友紀, 森岡依子)は同社の株式を保有している。

【資金提供】 本調査はグラクソ・スミスクライン株式会社が実施した。本調査(Study Number: 212577)の実施, 集計解析, 論文作成および投稿に関するすべての費用は, グラクソ・スミスクライン株式会社が負担した。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り, 貴重なデータをご提供いただきました全国81施設の調査担当医師の方々に

厚く御礼を申し上げます。文章編集のサポートはErin Slobodian, BA, of Ashfield MedComms (Macclesfield, UK), an Inizio companyによって実施されました。

文 献

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会(編). 過活動膀胱診療ガイドライン[第3版]. リッチヒルメディカル;2022. p.7.
- 2) Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29:213-40.
- 3) Kaviani A, Khavari R. Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am* 2017;44:463-74.
- 4) Honda M, Yokoyama O, Takahashi R, Matsuda T, Nakayama T, Mogi T. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. *Int J Urol* 2021;28:906-12.
- 5) 審議結果報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20191224001/340278000_22100AMX00488_A100_1.pdf (2023年6月14日閲覧)
- 6) 横山修, 本田正史, 山西友典, 関口由紀, 藤井健司, 中山高志ほか. A型ボツリヌス毒素製剤(Botulinum Toxin Type A)の過活動膀胱に対する臨床評価: プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験(最終解析結果). *泌尿器外科* 2020;33:999-1007.
- 7) Milleman M, Langenstroer P, Guralnick ML. Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. *J Urol* 2004;172:1911-4.
- 8) Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481-7.
- 9) Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;28:723-5.
- 10) Yu YF, Nichol MB, Yu AP, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid Program. *Value Health* 2005;8:495-505.

<2023年7月20日 受稿>