

ボトックス注用100単位
ボトックス注用50単位

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）CTDの概要（サマリー）

2.4. 非臨床試験の概括評価（OAB・ND0）

グラクソ・スミスクライン株式会社

非臨床試験の概括評価の目次（OAB・NDO）

	頁
2.4. 非臨床試験の概括評価（OAB・NDO）	1
2.4.1. 非臨床試験計画概略	2
2.4.1.1. 試験に用いた動物種	2
2.4.1.2. 投与経路・投与部位	2
2.4.1.3. 投与用量・容量・濃度及び観察・休薬期間	2
2.4.2. 薬理試験	3
2.4.3. 薬物動態	3
2.4.4. 毒性試験	3
2.4.4.1. 急性毒性	3
2.4.4.2. 反復投与毒性	4
2.4.4.3. 遺伝毒性	4
2.4.4.4. がん原性	4
2.4.4.5. 生殖発生毒性	4
2.4.4.6. 局所刺激性	4
2.4.4.7. その他の毒性試験	4
2.4.5. 総括及び結論	5
2.4.5.1. 局所への影響	5
2.4.5.2. 全身への影響	6
2.4.6. 結論	8
2.4.7. 図表	8
2.4.8. 参考文献	8

2.4 の略号等一覧（OAB・NDO）

略語（略称）	内 容
BUN	血清尿素窒素
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
NDO	神経因性排尿筋過活動
OAB	過活動膀胱

2.4. 非臨床試験の概括評価 (OAB・NDO)

A 型ボツリヌス毒素製剤（販売名：ボトックス注用 50 及び 100 単位）（以下、本剤）は、A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩作用を有する製剤であり、既に「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」及び「痙攣性発声障害」を効能・効果として承認されている。本承認申請は「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」及び「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動」の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請である。

過活動膀胱（overactive bladder、OAB）とは、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、潜在的な排尿筋過活動状態が存在する[日本排尿機能学会, 2015]。

神経因性排尿筋過活動（neurogenic detrusor overactivity、NDO）は、神経学的疾患に起因する排尿筋の過活動と定義されており、明確な原因がない特発性排尿筋過活動と区別される[Abrams, 2010]。

排尿筋過活動は、蓄尿期における不随意の排尿筋収縮であり、主に蓄尿機能に影響を及ぼす。即ち、本人の意思とは無関係に膀胱が収縮し、尿が不随意に漏れる尿失禁を生じ得る[Abrams, 2010]。OAB 及び NDO の共通点はいずれにおいても不随意の排尿筋収縮が発症に関与していることである[Abrams, 2010; Yonnet, 2013; 日本排尿機能学会, 2015]。海外において、本剤は OAB 及び NDO 患者の治療に用いられている[Burkhard, 2017; Gormley, 2014]。

膀胱の排尿筋はコリン作動性自律神経に支配されており[Lawrence, 2010]、本剤は排尿筋へ投与することにより副交感神経終末における synaptosomal-associated protein of 25 kDa

(SNAP-25) の働きを阻害することにより、アセチルコリンの遊離を抑制する[Dressler, 2005]。また、本剤はラット摘出膀胱平滑筋標本においてアセチルコリンを介した神経伝達を抑制することが報告されていることから[Lawrence, 2010]、本剤を OAB 及び NDO 患者の排尿筋へ投与することにより、副交感神経からのアセチルコリン遊離抑制を介して排尿筋の麻痺が誘導され、膀胱の収縮は軽減されることが考えられる。その結果、本剤は排尿筋の過活動を抑制し、OAB 及び NDO に対する治療上の有用性を発揮すると考えられる。

以上のことから、今回申請する効能である「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」及び「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動」に関する本剤の作用機序は、「眼瞼痙攣」等の既承認効能と同様のアセチルコリン遊離抑制作用に基づくと考えられる。

本剤の OAB 及び NDO に対する適応を目的に、ラット及びサルを用いた本剤の膀胱（排尿筋内）及び膀胱周囲への投与による毒性試験を実施した。なお、OAB 及び NDO に対する新たな薬理試験及び薬物動態試験は実施していない。

2.4.1. 非臨床試験計画概略

これまでに体性神経系が支配する骨格筋における本剤の使用を支持するための広範な毒性試験を実施している(1.13.1.3)。本適応においては、本剤の平滑筋への投与であることから、排尿筋内への本剤投与による直接作用に基づく影響及び排尿筋内投与の際の誤投与によるその周辺器官／組織への曝露に関する安全性評価を目的に新たな毒性試験を実施した。

2.4.1.1. 試験に用いた動物種

反復投与試験の動物種として、げっ歯類及び非げっ歯類としてそれぞれラット及びサルを選択した。ラットについては、他の投与経路（筋肉内又は静脈内）による本剤の広範な毒性試験成績が得られていること、並びに本剤はラット摘出膀胱平滑筋標本においてアセチルコリンを介した神経伝達を抑制することが報告されている[Lawrence, 2010]ことから、排尿筋内投与による毒性プロファイルとの比較が可能である。ラットを用いた単回排尿筋内投与試験（非 GLP）の結果、これまでに提出された筋肉内投与による試験と同様の全身毒性プロファイルが認められたことから、本剤の筋肉内及び静脈内投与試験で得られた既存の広範な毒性試験成績は、本剤投与による全身に対する安全性を支持するものと考えられる。しかしながら、本剤をげっ歯類に投与する際には開腹が必要（反復投与の場合は投与毎）であるため、げっ歯類を用いた反復投与試験は技術的にも実施が困難であり、反復投与毒性の評価には適していないと考えられた。

サルについては、1) 排尿筋と尿路の比較解剖学的知見、2) 排尿の生理学的知見、3) サルとヒトの尿路の組織学的類似性、4) 本剤の膀胱表面への局所投与部位のおおよその位置を把握することができること、5) 本剤を筋肉内投与したときの全身毒性に関する広範な毒性情報、6) 本剤を反復筋肉内投与しても免疫原性を示さない。これらのことから、本剤を排尿筋内投与したときの安全性評価においてサルが最適であると考えられたため、膀胱に対する局所毒性評価を目的とした新たな毒性試験として、サルを用いた単回及び反復投与試験（GLP）を実施した。

2.4.1.2. 投与経路・投与部位

本剤のヒトへの排尿筋内投与は膀胱鏡下で行われる。ラット及びカンクイザルは尿道口径が狭く、いずれの動物種においても適切なサイズのカニューレがないため、膀胱鏡下での排尿筋内投与は実用的ではないと考えられた。したがって、投与実施可能性に基づき、ラットには開腹による排尿筋内投与、サルでは超音波ガイド下で経腹的に排尿筋内（両背側壁及び尖部付近）投与した。

2.4.1.3. 投与用量・容量・濃度及び観察・休薬期間

これまでに実施したラット及びサルの筋肉内投与による毒性試験における全身毒性に基づいて本剤の最大用量を選択した。各試験における本剤の総投与用量は、被験物質の濃度、一定容量/site 及び投与回数により調製した（ラットでは 0.05 mL×1site、サルでは 0.2 mL/site

×3site)。本適応症における本剤の予定最大臨床用量は 200 U であり、これは体重 50 kg のヒトで 4 U/kg に相当する。

ラット及びサルにおいて単回筋肉内又は静脈内投与 2～4 週間以内に全身毒性（死亡又は一般状態への悪影響、体重／摂餌量減少等）がみられていることから、膀胱、膀胱周囲及び全身毒性を評価するため、投与後に 2 週間（ラット）及び 2～4 週間（サル）の観察期間を設けた。また、サルにおいて投与後 4～8 週で全身への影響に対する回復性が示されていることから、休薬期間は 8 週間とした。

2.4.2. 薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.3. 薬物動態

新たな試験は実施していない。

2.4.4. 毒性試験

ラット及びサルを用いた排尿筋又はその周囲器官への単回投与試験、並びにサルを用いた排尿筋内投与による反復投与試験を実施した。各試験における主要所見を表 2.4-1 に、動物及びヒト用量比を表 2.4-2 に示す。

2.4.4.1. 急性毒性

2.4.4.1.1. ラット

本剤の 100 U/kg までを単回排尿筋内投与した結果、10 U/kg 以上の群で体重減少、50 U/kg 以上の群で一般状態への影響、摂餌量低値又は血液・血液生化学的変化（全身への重度の影響に対する二次的変化と考えられる）及び骨格筋の萎縮、100 U/kg 群では死亡、横隔膜の筋線維萎縮、腹腔拡張がみられたが、いずれの群においても膀胱に対する局所への影響は認められなかった。

2.4.4.1.2. サル

本剤の 24 U/kg までを単回排尿筋内投与した結果、生存性、一般状態、体重・摂餌量、体温及び臨床病理学的パラメータに投薬に関連した変化はみられず、局所及び全身への影響は認められなかった。

本剤の 36 U/kg までを排尿筋内、又は 6 U を子宮に単回投与した結果、生存性、一般状態、生理機能、摂餌量、体温及び臨床病理学的パラメータに投薬に関連した変化はみられなかった。36 U/kg 群（排尿筋内投与群）の 4/5 例でわずかに体重減少がみられたが、投薬に関連した全身への影響を示唆するものと考えられた。膀胱に対する局所への影響は認められず、また、本剤を子宮に投与した群においても局所及び全身への影響は認められなかった。

本剤の 6.8 U/kg を前立腺部尿道及び直腸、又は膀胱壁及び左精嚢に単回投与した結果、一般状態、理学的検査、体温、臨床病理検査、剖検及び組織学的検査に投薬に関連した変化は

認められなかった。前立腺部尿道及び直腸に投与した 1 例で膀胱結石がみられたが、その他に局所への影響を示唆する所見はみられず、全身への影響も認められなかった。

2.4.4.2. 反復投与毒性

本剤の 36 U/kg までを膀胱（両背側壁及び尖部付近に計 3 ヲ所）に約 3 ヲ月間隔で 4 回投与した結果、24 U/kg 以上の群で眼瞼下垂、呼吸困難、骨格筋（横隔膜又は大腿筋）の筋障害性の変化、並びに早期死亡（初回又は 2 回目投与後）が認められた。同様の所見は本剤の高用量を筋肉内又は静脈内投与した動物においても観察されている（1.13.1.3）。12 U/kg を投与したときの忍容性は良好（低頻度の眼瞼下垂のみ）であり、大腿筋における筋線維変性／再生が 1 例のみに認められた。休薬後では、12 U/kg 群で大腿筋の筋線維変性／再生は認められなかったが、24 U/kg 群の 1 例で横隔膜に筋線維変性／再生がみられ、完全な回復性は示されなかった。

12 及び 24 U/kg 群で膀胱粘膜下組織（時折、筋層にも）にリンパ球・混合炎症細胞浸潤が認められたが、対照群においても同様の所見がみられていることから、投与手技に関連したものと考えられた。しかしながら、試験 42 週の剖検例では対照群に比べて混合炎症細胞浸潤の発現頻度・程度の増大がみられたことから、被験物質によりわずかに増悪したことが示唆された。休薬後では、リンパ球／混合炎症細胞浸潤の発現頻度・程度に対照群と投薬群で相違はみられなかったことから、混合炎症細胞浸潤は部分的に回復性を示し、投与手技に関連する炎症細胞浸潤は持続性であることが示唆された。なお、これらの変化の程度は軽微～軽度であり、部分的な回復性もみられたことから、本試験において悪影響ではないと判断された。以上より、24 U/kg 以上の投与により早期死亡（体調不良による安楽死を含む）、眼瞼下垂、呼吸困難及び横隔膜・大腿部の骨格筋病変がみられたことから、本試験における無毒性量は 12 U/kg と推定された。

2.4.4.3. 遺伝毒性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.4. がん原性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.5. 生殖発生毒性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.6. 局所刺激性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.7. その他の毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.5. 総括及び結論

本剤の排尿筋内投与による直接作用に基づく影響、並びに患者への誤投与により曝露される可能性がある骨盤内の器官／組織に対する安全性について検討することを目的に、ラット及びサルを用いた排尿筋又はその周囲器官への投与による急性毒性試験並びにサルを用いた反復投与試験を実施した。各試験における主要所見を表 2.4-1 に、動物及びヒト用量比を表 2.4-2 に示す。

2.4.5.1. 局所への影響

2.4.5.1.1. 膀胱

ラット及びサルに 25 及び 36 U/site（それぞれ 100 及び 36 U/kg）までを単回排尿筋内投与した結果、投薬に関連した膀胱への影響は認められなかった。また、36 U/kg までを約 3 ヶ月間隔で最大 4 回投与した結果、投与手技に関連すると考えられる膀胱粘膜下組織のリンパ球・混合炎症細胞浸潤がみられ、対照群に比べて投薬群においてわずかに発現頻度・程度の増大が認められたが、休薬後では対照群と同程度であった。その他に膀胱に投薬に関連する変化は観察されなかった。ラット及びサルにおける局所（膀胱）に対する無毒性量はそれぞれ 100 及び 36 U/kg と推定され、これはヒトに予定最大臨床用量を投与したときのそれぞれ 3.7 及び 5.4 倍に相当する〔局所に対する動物／ヒト用量比（U/site）に基づく〕ことから、ヒトにおいて本剤の直接作用により膀胱に対して悪影響が生じる可能性は極めて低いと考えられる。なお、神経因性排尿筋過活動による尿失禁患者における膀胱壁の組織学的検査において、A 型ボツリヌス毒素を投与した患者では、非投与患者に比べ、炎症及び浮腫の程度に相違はみられなかったが、排尿筋における線維化が軽度であったことが報告されている [Compérat, 2006]。また、排尿筋生検では、A 型ボツリヌス毒素を反復投与しても筋束構造、細胞間隙幅及び筋細胞結合に影響はみられず [Haferkamp, 2004]、本剤投与患者 79 例（神経因性 OAB 患者 51 例及び特発性 OAB 患者 28 例）の膀胱生検において、本剤投与による膀胱尿路上皮／上皮下の炎症性変化、線維化又は異形成性変化は認められていない [Apostolidis, 2008]。なお、本剤の臨床試験においては、治験薬投与と因果関係のある投与局所の泌尿器に関連する有害事象として、尿路感染、尿閉、血尿等が認められている〔(2.5.5.3.2 (NDO)〕〕。

以上のように、動物において膀胱に投薬に関連した臨床的意義のある所見は認められず、また、ヒトに対してリスクを示唆するデータは報告されていない。

2.4.5.1.2. 膀胱周囲

サルの膀胱周囲の器官／組織に 20 U/site〔計 6.8 U/kg、ヒトにおける最大局所用量（6.7 U/site）の約 3 倍に相当〕を投与した結果、前立腺部尿道及び直腸に投与した 1 例で膀胱結石が認められた。本所見は、尿路閉塞の結果生じることが想定される水尿管／水腎症や腎機能異常を示唆する BUN／クレアチニン等への影響もみられておらず、腎臓及び膀胱に投薬に関連する組織学的変化もみられていないことから、悪影響ではないと考えられる。膀胱結石はサルの 9 ヶ月間排尿筋内投与試験では認められなかったが、他の適応症のために実施したサルの前立腺内投与試験においても観察された [試験報告書：TX05055]。本所見の明

らかな原因は不明である。膀胱結石を除き、いずれの組織においても投与部位に組織学的変化はみられず、全身への影響もみられなかった。なお、臨床試験においておもに膀胱及び腎臓における結石の有無を評価するために行った超音波検査において本剤投与による膀胱及び腎臓への安全性の懸念はみられていない [2.5.5.4.2 (NDO)]。

以上のように、本剤をサル膀胱周囲の器官／組織に投与した結果、投薬との関連性が否定できない膀胱結石が認められたが、投薬と関連した腎臓及び膀胱の組織学的変化及び尿路閉塞を示唆する所見もみられていないことから、本所見は悪影響ではないと考えられる。また、膀胱周囲の臓器においても組織学的変化は認められなかったことから、予定最大臨床用量での本剤のヒトへの誤投与による曝露に対するリスクは低いと考えられる。

2.4.5.2. 全身への影響

ラットに 100 U/kg までを排尿筋内投与した結果、50 U/kg 以上の群で一般状態及び体重への影響がみられた。同様の変化は本剤を静脈内又は筋肉内（腓腹筋）投与したときにも観察されている (1.13.1.3)。これらの変化は膀胱周囲への拡散又は膀胱から全身循環への血行性散布による影響を示唆している。これらの所見は過剰な薬理作用によるものと考えられ、ラットでは用量 (12.5～25 U/site) に基づく局所曝露が比較的大きいことを考えると、ヒトへの外挿性は低いと考えられる。

サルでは、36 U/kg の単回排尿筋内投与により軽度の体重減少がみられたが、その他に全身への影響は認められなかった。排尿筋内投与による反復投与試験では、24 U/kg 以上の群で眼瞼下垂、呼吸困難、横隔膜及び大腿筋の骨格筋変性／再生、死亡等が認められた。

サルの排尿筋内投与による反復投与試験における無毒性量は 12 U/kg（低頻度の眼瞼下垂及び 1 例で大腿筋のみに骨格筋病変）と推定された。この用量はヒトの予定最大臨床用量（4 U/kg；体重 50 kg で算出）を投与したときの 3 倍であった。

臨床試験においてボツリヌス毒素の拡散可能性について評価されている [2.5.6.3 (NDO)]。また、市販後の使用経験において投与筋以外の遠隔筋に対する影響に関する自発報告があることから、添付文書（案）においても危険性のある患者として神経疾患を有する患者が含まれている。

表 2.4-1 ラット及びサル単回及び反復投与試験における主要所見

動物種 投与経路 投与回数 (休薬期間)	容量 投与部位	用量 (U/kg)	濃度 (U/mL)	主要所見		
				局所毒性	全身毒性	休薬期間
ラット 排尿筋内 単回 (2 週間)	1 ヲ所 0.05 mL/site 膀胱	10 50 100	50 250 500	≤ 25 U/site: 影響なし	≥ 10 U/kg: 体重↓ ≥ 50 U/kg: 摂餌量↓, 一般状態への影響, 骨格筋萎縮, 横隔膜の単一筋線維壊死 100 U/kg: 死亡, 一般状態への影響(重度), 横隔膜の筋線維萎縮, 胸腔拡張	NA
サル 排尿筋内 単回 (4 週間)	3 ヲ所 0.2 mL/site 背側壁&尖部	12 24	60 120	≤ 24 U/site: 影響なし	24 U/kg: 影響なし	NA
サル 排尿筋内/子宮 単回 (2 & 8 週)	膀胱: 3 ヲ所 0.2 mL/site 背側壁&尖部	12 24 36	60 120 180	≤ 36 U/site: 影響なし	36 U/kg: 体重↓	影響なし
	子宮: 1 ヲ所	2	30	6 U (子宮): 影響なし	2 U/kg (子宮) 影響なし	影響なし
サル 膀胱周囲 単回 (2 & 8 週)	2 ヲ所 0.4 mL/site 前立腺部尿道&直腸	6.8	50	20 U/site: 影響なし	膀胱結石 (1/4 例)	影響なし
	膀胱壁(底部)&左精囊	6.8	50	20 U/site: 影響なし	影響なし	影響なし
サル 排尿筋内 9 ヲ月間: 3 ヲ月間隔で 4 回 (6 ヲ月)	3 ヲ所 0.2 mL/site 背側壁&尖部	12 24 36	60 120 180	≥ 12 U/site: 膀胱リンパ球/混合炎症細胞浸潤*	12 U/kg: 骨格筋病変(大腿筋, 軽微)* ≥ 24 U/kg: 眼瞼下垂, 呼吸困難, 骨格筋病変(大腿筋&横隔膜), 死亡	24 U/kg: 骨格筋病変(横隔膜)

NA – 該当せず

* – 悪影響ではないと判断

表 2.4-2 ラット及びサル単回及び反復投与試験における用量とヒト臨床用量比

動物種 (試験種)	最大耐量又は 無毒性量 (U/kg)	局所に対する 無毒性量/用量 (U/mL/U/kg/U/site)	動物/ヒト用量比	
			全身 (U/kg)	局所 (U/mL/U/kg/U/site)
ラット(単回)	50 ^a	500/100/25	12.5	75/25/3.7
サル(単回)	24	180/36/36	6	27/9/5.4
サル(反復)	12	180/36/36	3	27/9/5.4
ヒト	4 ^b (予定臨床用量)	6.7/4/6.7	NA	NA

a – 全身への影響を基に推定

b – ヒトの体重を 50 kg、予定最大臨床用量を 200 U (1 mL/site の用量で 30 ヲ所) として算出

2.4.6. 結論

本剤はコリン作動性自律神経終末における SNAP-25 の働きを阻害することにより、アセチルコリンの遊離を抑制する。膀胱の排尿筋はコリン作動性自律神経に支配されていることから、本剤を OAB 及び NDO 患者の排尿筋へ投与することにより、副交感神経終末におけるアセチルコリン遊離抑制を介して排尿筋の麻痺が誘導され、膀胱の収縮は軽減されることが考えられる。その結果、本剤は排尿筋の過活動を抑制し OAB 及び NDO に対する治療上の有用性を発揮すると考えられる。

ラット及びサルを用いた毒性試験において、予定最大臨床用量を超える用量（ヒト 6.7 U/site のそれぞれ 3.7 及び 5.4 倍）を排尿筋内投与した結果、いずれの動物においても局所への悪影響は認められなかった。また、サルの反復投与試験において、予定最大臨床用量の 3 倍まで投与しても全身への悪影響は認められなかった。以上より、本剤の排尿筋内投与による臨床使用において危惧すべき副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

2.4.7. 図表

図表は本文中に記載した。

2.4.8. 参考文献

Abrams P, Andersson KE, Birder L, 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.

Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008 Jun;53:1245-53.

Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. EAU guidelines on urinary incontinence in adults. *European association of urology*. 2017;1-91.

Compérat E, Reitz A, Delcourt A, et al. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*. 2006 Nov;50:1058-64.

Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol*. 2005;53:3-9.

Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. AUA/SUFU guideline. *American urological association education and research*. 2014;1-57.

Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*. 2004 Dec;46:784-91.

Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO. Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334:1080-6.

TX05055. A 9-Month Repeat Dose Prostate Injection Safety Study in Cynomolgus Monkeys, with a 6-Month Recovery Period. 2007. Nov.

Yonnet GJ, Fjeldstad AS, Carlson NG, et al. Advances in the management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2013;15:66-72.

日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン (第2版). 東京:リッチヒルメディカル; 2015:6-11.