

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

間質性膀胱炎治療剤  
ジメチルスルホキシド膀胱内注入液  
ジムソン<sup>®</sup> 膀胱内注入液 50%  
Zymso<sup>®</sup> Intravesical Solution 50%

剤形	膀胱内注入液
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル 50mL 中にジメチルスルホキシド 27g 含有
一般名	和名：ジメチルスルホキシド（JAN） 洋名：Dimethyl Sulfoxide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月21日 販売開始年月日：2021年4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/">https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/</a>

本 I F は 2021 年 4 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	(1)注射剤の調製法 .....	8
1. 開発の経緯 .....	1	(2)溶解後の安定性 .....	8
2. 製品の治療学的特性 .....	1	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) .....	8
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	9. 溶出性 .....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	10. 容器・包装 .....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 .....	9
(1)承認条件 .....	3	(2)包装 .....	9
(2)流通・使用上の制限事項 .....	3	(3)予備容量 .....	9
6. RMPの概要 .....	3	(4)容器の材質 .....	9
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 別途提供される資材類 .....	9
1. 販売名 .....	4	12. その他 .....	10
(1)和名 .....	4	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
(2)洋名 .....	4	1. 効能又は効果 .....	11
(3)名称の由来 .....	4	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
2. 一般名 .....	4	3. 用法及び用量 .....	12
(1)和名(命名法) .....	4	(1)用法及び用量の解説 .....	12
(2)洋名(命名法) .....	4	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	13
(3)ステム(stem) .....	4	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	13
3. 構造式又は示性式 .....	4	5. 臨床成績 .....	14
4. 分子式及び分子量 .....	4	(1)臨床データパッケージ .....	14
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	4	(2)臨床薬理試験 .....	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	(3)用量反応探索試験 .....	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	(4)検証的試験 .....	14
1. 物理化学的性質 .....	5	(5)患者・病態別試験 .....	29
(1)外観・性状 .....	5	(6)治療的使用 .....	29
(2)溶解性 .....	5	(7)その他 .....	29
(3)吸湿性 .....	5	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>38</b>
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 .....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	38
(5)酸塩基解離定数 .....	5	2. 薬理作用 .....	38
(6)分配係数 .....	5	(1)作用部位・作用機序 .....	38
(7)その他の主な示性値 .....	5	(2)薬効を裏付ける試験成績 .....	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	(3)作用発現時間・持続時間 .....	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>41</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	1. 血中濃度の推移 .....	41
1. 剤形 .....	7	(1)治療上有効な血中濃度 .....	41
(1)剤形の区別 .....	7	(2)臨床試験で確認された血中濃度 .....	41
(2)製剤の外観及び性状 .....	7	(3)中毒域 .....	41
(3)識別コード .....	7	(4)食事・併用薬の影響 .....	41
(4)製剤の物性 .....	7	2. 薬物速度論的パラメータ .....	41
(5)その他 .....	7	(1)解析方法 .....	41
2. 製剤の組成 .....	7	(2)吸収速度定数 .....	41
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 .....	7	(3)消失速度定数 .....	41
(2)電解質等の濃度 .....	7	(4)クリアランス .....	41
(3)熱量 .....	7	(5)分布容積 .....	42
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7	(6)その他 .....	42
4. 力価 .....	7	3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	42
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	(1)解析方法 .....	42
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	(2)パラメータ変動要因 .....	42
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	4. 吸収 .....	42

5. 分布.....	42	(3)遺伝毒性試験 .....	58
(1)血液－脳関門通過性 .....	42	(4)がん原性試験 .....	59
(2)血液－胎盤関門通過性.....	42	(5)生殖発生毒性試験 .....	59
(3)乳汁への移行性.....	42	(6)局所刺激性試験.....	60
(4)髄液への移行性.....	43	(7)その他の特殊毒性 .....	60
(5)その他の組織への移行性 .....	43		
(6)血漿蛋白結合率.....	43	<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>61</b>
6. 代謝.....	43	1. 規制区分.....	61
(1)代謝部位及び代謝経路.....	43	2. 有効期間.....	61
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、		3. 包装状態での貯法 .....	61
寄与率.....	44	4. 取扱い上の注意.....	61
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	44	5. 患者向け資材 .....	61
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	44	6. 同一成分・同効薬 .....	61
.....	44	7. 国際誕生年月日 .....	61
7. 排泄.....	45	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
8. トランスポーターに関する情報 .....	45	準収載年月日、販売開始年月日 .....	61
9. 透析等による除去率 .....	45	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
10. 特定の背景を有する患者.....	45	等の年月日及びその内容 .....	61
11. その他.....	45	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
		の内容 .....	62
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>46</b>	11. 再審査期間.....	62
1. 警告内容とその理由 .....	46	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	62
2. 禁忌内容とその理由 .....	46	13. 各種コード.....	62
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	46	14. 保険給付上の注意.....	62
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	46	<b>XI. 文献 .....</b>	<b>63</b>
5. 重要な基本的注意とその理由.....	46	1. 引用文献.....	63
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	47	2. その他の参考文献 .....	65
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	47	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>66</b>
(2)腎機能障害患者.....	47	1. 主な外国での発売状況.....	66
(3)肝機能障害患者.....	47	2. 海外における臨床支援情報.....	67
(4)生殖能を有する者 .....	47	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>68</b>
(5)妊婦.....	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(6)授乳婦 .....	47	あたっての参考情報.....	68
(7)小児等 .....	47	(1)粉碎.....	68
(8)高齢者 .....	48	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過	
7. 相互作用 .....	48	性.....	68
(1)併用禁忌とその理由 .....	48	2. その他の関連資料 .....	68
(2)併用注意とその理由 .....	48		
8. 副作用 .....	48		
(1)重大な副作用と初期症状 .....	48		
(2)その他の副作用.....	48		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	53		
10. 過量投与.....	53		
11. 適用上の注意.....	53		
12. その他の注意.....	53		
(1)臨床使用に基づく情報.....	53		
(2)非臨床試験に基づく情報 .....	54		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>55</b>		
1. 薬理試験 .....	55		
(1)薬効薬理試験 .....	55		
(2)安全性薬理試験.....	55		
(3)その他の薬理試験 .....	57		
2. 毒性試験 .....	57		
(1)単回投与毒性試験 .....	57		
(2)反復投与毒性試験 .....	58		

# 略 語 集

略語	略語内容
APD <sub>90</sub>	Action potential duration at 90% repolarization : 90%再分極時の活動電位持続時間
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index : 体格指数
Ca <sup>2+</sup>	Calcium ion : カルシウムイオン
CD8 <sup>+</sup> T細胞	Cluster of differentiation 8 positive T cell : CD8 陽性 T 細胞
CL/F	Apparent body clearance : 見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum observed drug concentration in blood : 最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
DMS	Dimethyl sulfide : ジメチルスルフィド
DMSO	Dimethyl sulfoxide : ジメチルスルホキシド
DMSO <sub>2</sub>	Dimethyl sulfone : ジメチルスルホン、又は Methylsulfonylmethane : メチルスルホニルメタン
E-4031	hERG チャネル阻害薬
ECG	Electrocardiogram : 心電図
ED <sub>50</sub>	Half maximal (50%) effective dose : 50%有効用量
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
GRA	Global response assessment : 全般的改善度評価
HDPE	High density polyethylene : 高密度ポリエチレン
HE 染色	Hematoxylin Eosin(ヘマトキシリン・エオジン)染色
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells : ヒト胎児腎臓由来細胞株
hERG	Human ether-a-go-go-related gene : ヒト急速活性型遅延整流性カリウムチャネル遺伝子
IC <sub>50</sub>	Half maximal (50%) inhibitory concentration : 50%抑制濃度
I <sub>CaL</sub>	L type Ca <sup>2+</sup> current : L 型カルシウム電流
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1 : 細胞接着分子 1
I <sub>Cl</sub>	Cl <sup>-</sup> current : クロライド電流
IC	Interstitial cystitis : 間質性膀胱炎
IC/BPS	Interstitial cystitis/Bladder pain syndrome : 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群
ICPI	O' Leary & Sant' s interstitial cystitis problem index : O' Leary & Sant の間質性膀胱炎問題スコア
ICSI	O' Leary & Sant' s interstitial cystitis symptom index : O' Leary & Sant の間質性膀胱炎症状スコア
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma : インターフェロン $\gamma$
I <sub>k</sub>	Delayed-rectifier K <sup>+</sup> current : 緩徐活性型遅延整流性カリウム電流
I <sub>k1</sub> (in)	Inward current of inward-rectifier K <sup>+</sup> current : 内向き整流性カリウム電流の内向き電流
I <sub>k1</sub> (out)	Outward current of inward-rectifier K <sup>+</sup> current : 内向き整流性カリウム電流の外向き電流
IL-6	Interleukin-6 : インターロイキン 6
IL-8	Interleukin-8 : インターロイキン 8
I <sub>Na</sub>	Na <sup>+</sup> current : ナトリウム電流
K <sup>+</sup>	Potassium ion : カリウムイオン
k <sub>e1</sub>	Elimination rate constant : 濃度推移の消失相に関する一次速度定数
LD <sub>50</sub>	50% Lethal dose : 50% 致死量
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒性化合物排出タンパク
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1 : 単球走化性タンパク質-1
MDR	Multiple drug resistance : 多剤耐性タンパク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measures
mRNA	Messenger ribonucleic acid : メッセンジャーRNA
MTT assay	3-(4,5-di-methylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay : 細胞増殖・細胞死を測定する比色定量法
Na <sup>+</sup>	Sodium ion : ナトリウムイオン
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor-kappa B : 核内因子 $\kappa$ B
NGF	Nerve growth factor : 神経成長因子

NRS	Numerical rating scale : 数値化スケール
OAT	Organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター
OT-I	OVA 特異的 T 細胞受容体
OVA	Ovalbumin : 卵白アルブミン
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	PR interval on ECG : 心電図の PR 間隔
PTZ	Pentylentetrazol : ペンチレンテトラゾール
QOL	Quality of life : 生活の質
QRS	QRS complex on ECG : 心電図の QRS 波間隔
RIMSO-50	50% DMSO を含む間質性膀胱炎治療剤 (米国及び加国で承認済み)
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction : 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
$t_{1/2}$	Elimination half-life : 消失半減期
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha : 腫瘍壊死因子 $\alpha$
URO-OVA	OVA 抗原発現膀胱上皮
USP	United States Pharmacopeia : 米国薬局方
Vd/F	Apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
$V_{max}$	Maximum rate of rise : 活動電位最大立ち上がり速度

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

間質性膀胱炎は頻尿、尿意亢進、尿意切迫感及び膀胱痛を呈する疾患であり、中でも膀胱充満時に生じる膀胱痛が特徴的な症状として挙げられるが、膀胱痛を伴わず顕著な頻尿を主訴とする場合もある。持続するこれらの症状は患者の日常生活に多大な支障をきたし、著しいQOLの低下を招く。主に中高年の女性に発症するが、若年者や男性に発症することも稀ではない。国内の正確な患者数は不明であるものの、2013年の調査では国内で治療中の患者数は約4,500人であることが報告されており<sup>1)</sup>、希少疾患の一つとされている。

50%(w/w)ジメチルスルホキシドは、米国では1978年に間質性膀胱炎の治療薬として承認を受けており、米国泌尿器科学会のガイドライン<sup>2)</sup>では全ての患者に包括的に行われる1st line treatment（緊張緩和、ストレスマネジメント、疼痛マネジメント、患者教育、生活指導及び行動療法）に次いで行われる2nd line treatmentの一つに位置づけられている。

一方、日本では本剤が承認されるまで間質性膀胱炎に対して承認されている治療法は膀胱水圧拡張術のみであり、間質性膀胱炎に対して承認されている薬剤はなかった。そのため、50%(w/w)ジメチルスルホキシドは「医療上必要性の高い未承認薬・適用外薬の第2回開発要望募集」において、一般社団法人日本病院薬剤師会から開発要望書がだされ<sup>3)</sup>、「医療上の必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され<sup>4)</sup>、厚生労働省からの開発要請（平成24年4月6日付け医政研発0406第2号、薬食審査発0406第2号）を受け、杏林製薬株式会社が開発を開始した。

国内において、杏林製薬株式会社が、本剤の膀胱内注入療法に関する臨床試験を進め、2020年3月に承認申請を行い、ジムソ膀胱内注入液50%は、2021年1月に「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」を適応症として承認された。

なお、本剤は「間質性膀胱炎」を予定効能・効果として2017年9月7日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号（29薬）第402号、平成29年9月7日付け薬生薬審発0907第1号）を受けている。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 国内で初めて承認された間質性膀胱炎の治療剤である。

（「I. 開発の経緯」の項参照）

(2) 効能又は効果は「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(3) 本剤を投与する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、膀胱内視鏡、尿検査等により除外診断を実施すること。その上で、膀胱内視鏡検査によりハンナ病変が認められ、間質性膀胱炎（ハンナ型）の確定診断を受けた患者にのみ投与すること。

（「V. 2. 効能又は効果に関する注意」の項参照）

(4) 日本人間質性膀胱炎患者<sup>\*</sup>96例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、ジムソ膀胱内注入液50%50mLを2週間間隔で6回膀胱内に注入したところ、本剤のプラセボに対する投与12週でのO' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）は-1.8点（-3.3点～-0.3点、p=0.0188）であり、プラセボに対する優越性が検証された。

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）



## I. 概要に関する項目

- (5) 副作用として、膀胱痛(30.6%)、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感、頻尿、呼気臭・皮膚臭異常(ニンニク様の臭い)、排尿困難が認められている。  
(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)
- (6) 投与回数は2週間間隔で6回である。  
2週間間隔で6回膀胱内投与により症状の改善が認められない場合は、他の適切な治療を行うこと。  
既存の情報より、2週間間隔で6回を超えて本剤を投与しても有効性に上乗せがないことが想定されている。  
(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (7) 本剤による再治療は、本剤の治療により症状が改善した後、一定期間経過して治療を要する程度にまで症状が悪化した場合にのみ行うこと。  
なお、既存の情報より、投与終了後1年程度は症状の改善が維持されると推定されている。  
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

### 4. 効能又は効果

間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善

### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路性器感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物、過活動膀胱や前立腺肥大症等)があることに留意し、膀胱内視鏡、尿検査等により除外診断を実施すること。その上で、膀胱内視鏡検査によりハンナ病変が認められ、間質性膀胱炎(ハンナ型)の確定診断を受けた患者にのみ投与すること。

### 6. 用法及び用量

通常、成人には50%(w/w)ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル50mL(ジメチルスルホキシドとして27g)、2週間間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分以上膀胱内に保持してから排出させる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤による再治療は、本剤の治療により症状が改善した後、一定期間経過して治療を要する程度にまで症状が悪化した場合にのみ行うこと。

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 無色ガラスバイアルに入った無菌製剤の膀胱注入液であり、希釈せず投与可能である。  
(「IV. 1. (1) 剤形の区別」及び「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- (2) 誤投与防止のための「禁注射」のシールがバイアルのラベルについている。  
(「IV. 10. (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和3年4月20日 保医発0420第3号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2021年4月21日時点)

## I. 概要に関する項目

本剤は「間質性膀胱炎」を予定効能・効果として2017年9月7日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号（29薬）第402号、平成29年9月7日付け薬生薬審発0907第1号）を受けている。

本剤の膀胱内注入療法は、平成23年8月2日から平成23年9月30日にかけて行われた「医療上必要性の高い未承認薬・適用外薬の第2回開発要望募集」において一般社団法人日本病院薬剤師会から開発要望が厚生労働省に提出され、2021年1月に「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」に対する適応が承認された。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
投与時反応（膀胱痛、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感等）	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		
医薬品安全性監視計画の概要		
通常 of 医薬品安全性監視活動		
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査		
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		
↓上記に基づくリスク最小化のための活動		
リスク最小化計画の概要		
通常 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供		

(2021年4月21日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ジムソ®膀胱内注入液 50%

#### (2) 洋名

Zymso® Intravesical Solution 50%

#### (3) 名称の由来

ジメチルスルホキシド (Dimethyl Sulfoxide) の略号として「DMSO」が用いられているが、その日本語読みとして汎用されている「ジムソ」から命名した。

洋名の「Zymso」については、和名のジムソと響きが似た造語であるが、頭文字の“Z”には、「群や環などの中心」という意味があり、本剤が間質性膀胱炎治療の中心になるという願いを込めたものである。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ジメチルスルホキシド (JAN)

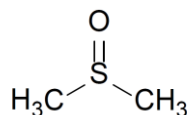
#### (2) 洋名 (命名法)

Dimethyl Sulfoxide (JAN)

#### (3) ステム (stem)

該当なし

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS

分子量 : 78.13

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(Methylsulfinyl)methane (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名・略号 : DMSO (ジメチルスルホキシド)

治験番号 : KRP-116D

治験薬名 : KRP-116D (ジムソ膀胱内注入液 50%)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色澄明の液又は無色若しくは白色の結晶塊である。

(2) 溶解性

本品は水、エタノール、アセトン及びクロロホルムと混和する。

本品は脂肪族炭化水素、いくつかの脂肪酸及びワックスとは混和しない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：18.4℃

(5) 酸塩基解離定数

酸解離定数：35.1

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 屈折率

屈折率 (USP) :  $n_D^{25}$  : 1.4755~1.4775

2) 比重

比重 (USP) :  $d_{25}^{25}$  : 1.095~1.101

3) 水と混和した溶液のpH

表 水と混和した溶液のpH

Dimethyl sulfoxide の濃度 (Volume%)	pH
0	7.1 (water blank)
16.7	7.9
28.6	8.0
37.5	8.1
44.4	8.3
50.0	8.5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ジメチルスルホキシド

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	黒色高密度ポリエチレン(HDPE)ドラム	60 箇月	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	黒色高密度ポリエチレン(HDPE)ドラム	6 箇月	規格内	
強制分解試験	温度	50℃	—	6 箇月	規格内 <sup>#</sup>
	60℃	—	6 箇月	規格内 <sup>#</sup>	
苛酷試験	光	25℃/60%RH オプション1(D65)、 約4000lx	無色透明ガラス瓶(曝光)、正立	総照度 約 120 万 lx・hr	規格内 <sup>†</sup>
		褐色ガラス瓶(遮光)、正立	規格内 <sup>†</sup>		

試験項目：純度試験（類縁物質）、純度試験（紫外吸光度）、純度試験（蒸発残留物）、水分  
#純度試験（類縁物質）のみ

†性状、純度試験（類縁物質）、純度試験（紫外吸光度）

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 1) 確認試験法

- ・ 化学反応
- ・ 赤外吸収スペクトル測定法  
臭化カリウム板を用いた液膜法

### 2) 定量法

マスバランス法

本品の純度試験（蒸発残留物）及び純度試験（類縁物質）の結果（百分率値）を100.0%から差し引き含量を算出する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は膀胱内注入液である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観：無色ガラス製バイアル+ゴム栓+アルミキャップ（密封容器）

色調・性状：無色澄明の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：5.0～7.0 [10.0g/100mL（水）]

本品 10.0g を量り、水を加えて正確に 100mL とした液の pH は、5.0～7.0 である。

比重：1.076（20℃）

#### (5) その他

無菌製剤である

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジムソ膀胱内注入液 50%
有効成分	ジメチルスルホキシド 50%（w/w） （1 バイアル 50mL 中に 27g）
添加剤	塩酸、水酸化ナトリウム、注射用水

※：ジムソ膀胱内注入液 50% 50mL=54g

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物、製造原料中の不純物及び製剤由来分解生成物である。

#### IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

ジムソ膀胱内注入液 50%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ+紙箱 (倒立状態)	24 箇月 (継続中)	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ+紙箱 (倒立状態)	6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	50℃、湿度成り行き	無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ+紙箱 (倒立状態)	3 箇月	規格内 <sup>#</sup>
	光	25℃、湿度成り行き 光源: オプション 1 (D65) 約 5300 lx	無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ (正立状態)	総照度 131 万 lx·hr 総近紫外放射エネルギー 221W·h/m <sup>2</sup>	規格内 <sup>#</sup>
			遮光した無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ* <sup>1</sup> (正立状態)		
温度サイクル	-20℃→25℃* <sup>2</sup> 湿度成り行き	無色ガラスバイアル瓶+ゴム栓+アルミキャップ+紙箱 (倒立状態)	3 サイクル	規格内	

\*1: アルミホイルに包んで遮光した

\*2: -20±5℃で 24 時間以上保存後、25±2℃で 24 時間以上保存を 1 サイクルとした

試験項目: 性状、確認試験、pH、純度試験(類縁物質)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

#: エンドトキシン、無菌は実施せず

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### (1) 注射剤の調製法

該当しない

#### (2) 溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

##### ラベル

誤投与防止のため、本剤を吸引したシリンジに貼付する「禁注射」シールの付いたラベルを採用した。



図 ラベル

#### (2) 包装

50mL [1 バイアル]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

無色ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

アルミキャップ（シール部）：アルミニウム

アルミキャップ（キャップ）：ポリプロピレン樹脂

紙箱：紙

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし



#### IV. 製剤に関する項目

### 12. その他

#### 1) 使用時の容器/用具との適合性

ジムソ膀胱内注入液 50%を、以下のシリンジ又は尿道カテーテルに通液し、通液後の薬液について、性状、不純物の量及び有効成分含量を測定した結果、全ての試験項目において評価基準に適合した。

資材		材質	製品名 <sup>※</sup> 及び規格	製造販売業者名 <sup>※</sup>
吸引針	カテーテルチップ用吸引針	ポリカーボネート	カテーテルチップ用吸引針	テルモ株式会社
ディスポシリンジ	カテーテルチップ型シリンジ	ガスケット：エラストマー 外筒：ポリプロピレン	テルモカテーテルチップシリンジ、容量：50mL	テルモ株式会社
尿道カテーテル	シリコーンカテーテル	シリコーンゴム	オールシリコーンフォーリーカテーテル (2 ウェイ 透明タイプ) 12Fr (外径 4.0mm)	クリエートメディック株式会社
	天然ゴムカテーテル	天然ゴム	トップラテックスバルーン 12Fr (外径 4.0mm)	株式会社トップ
	天然ゴム (シリコーンコーティング) カテーテル	本体：天然ゴム 表面コーティング：シリコーン	トップ SC ラテックスバルーン 12Fr (外径 4.0mm)	株式会社トップ
	天然ゴム (微量シリコーン含有) カテーテル	材質：天然ゴム 表面コーティング材料：シルコラテックス	RUSCH フォーリーカテーテル ゴールドバルーン 12Fr (外径 4.0mm)	テレフレックスメディカルジャパン株式会社

※2019年6月時点

#### 〈試験方法〉

カテーテルチップ型シリンジにカテーテルチップ用吸引針を取り付け、ジムソ膀胱内注入液 50% 1 バイアルから薬液 50mL を吸引した。シリンジからカテーテルチップ用吸引針を外し、カテーテルに接続後、シリンジから薬液を約 3 分かけて全量押し出した。カテーテルを通液した薬液は、ガラス器具に受け、カテーテル通液後の検体とした (各カテーテルにつき、繰り返し 3 回実施)。各カテーテル通液後の検体及び通液前の薬液について、性状、純度試験 (類縁物質) 及び定量法を実施した。

#### 2) シリンジ内での安定性

ジムソ膀胱内注入液 50%を以下のシリンジ中に入れ、25±5℃ (室内散光下) で保管したときの安定性を評価 (試験項目：性状、純度試験 (類縁物質)、定量法) した結果、72 時間まで、すべての項目で規格内であった。また、同様に冷所 (約 5℃) において保管したときの安定性を評価 (試験項目：性状) した結果、72 時間まで規格内であった。

資材		材質	製品名 <sup>※</sup> 及び規格	製造販売業者名 <sup>※</sup>
吸引針	カテーテルチップ用吸引針	ポリカーボネート	カテーテルチップ用吸引針	テルモ株式会社
ディスポシリンジ	カテーテルチップ型シリンジ	ガスケット：エラストマー 外筒：ポリプロピレン	テルモカテーテルチップシリンジ、容量：50mL	テルモ株式会社

※2020年9月時点

#### 〈試験方法〉

シリンジに吸引針を取り付け、本剤 1 バイアルから薬液 50mL を吸引した。吸引針を取り外してシリンジの先にキャップをし、保管用検体とした。

保存条件：25±5℃ (室内散光下) 及び冷所 (約 5℃)

保存時間：72 時間

試験項目：25±5℃：性状、純度試験 (類縁物質)、定量法

：冷所 (約 5℃)：性状

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善

#### [解説]

国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）では、2007年に発行された間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>に準じて、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」として定義された間質性膀胱炎（IC）と診断された患者を対象とし、プラセボ対照の国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）を実施した。その結果、間質性膀胱炎と診断された患者の全体集団において本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>においてハンナ病変の有無によって「ハンナ型間質性膀胱炎」と「非ハンナ型間質性膀胱炎」の2つに病型分類されているが、「ハンナ型間質性膀胱炎」の部分集団においてのみ本剤のプラセボに対する有意差が示され、非ハンナ型間質性膀胱炎の部分集団では有意差は示されなかった。

国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）終了後となる2019年に間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>の改訂版となる間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>が発行され、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群（IC/BPS）とは、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」の総称とするものと定義された。また、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群のうちハンナ病変のあるものをハンナ型間質性膀胱炎または間質性膀胱炎（ハンナ型）、それ以外を膀胱痛症候群と呼ぶ」とされ、2007年版間質性膀胱炎診療ガイドラインの「ハンナ型間質性膀胱炎」は2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインの「ハンナ型間質性膀胱炎」又は「間質性膀胱炎（ハンナ型）」に相当し、2007年版間質性膀胱炎診療ガイドラインの「非ハンナ型間質性膀胱炎」は2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインの膀胱痛症候群に含まれるとされた。

以上のことから、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>における「間質性膀胱炎（ハンナ型）」に対する症状改善が認められるとし、本剤の効能・効果を「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」と設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」及び「V. 5. (7) その他」の項参照）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路器感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物、過活動膀胱や前立腺肥大症等）があることに留意し、膀胱内視鏡、尿検査等により除外診断を実施すること。その上で、膀胱内視鏡検査によりハンナ病変が認められ、間質性膀胱炎（ハンナ型）の確定診断を受けた患者にのみ投与すること。

#### [解説]

本剤は間質性膀胱炎（ハンナ型）患者において有効性が確認されたため、間質性膀胱炎（ハンナ型）と類似した症状を呈する疾患を除外診断するための具体的な方策と膀胱内視鏡検査によるハンナ病変の確認をもって間質性膀胱炎（ハンナ型）の患者のみに投与されるよう設定した。

なお、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>では、「診療のアルゴリズム」において以下のように記載されている。（全7項目より3項目を抜粋）

- 1 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群（IC/BPS）の多くは、膀胱に関連する疼痛、圧迫感または不快感と尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状（過知覚膀胱症状と総称）を訴えて受診する。症状には個人差が大きい。
- 2 評価には、必ず行うべき評価（基本評価）と症例を選択して行う評価（選択評価）がある。基本評価には、病歴や症状の聴取、問診票による症状とQOLの評価、身体所見、尿検査がある。選択評価には、排尿記録、尿細胞診、尿培養（一般細菌と結核菌）、前立腺特異抗原（PSA）測定、残尿測定、尿流測定、他の尿流動態検査、画像検査などがある。

## V. 治療に関する項目

3 これらの検査で他の疾患と判断された場合は、その治療を行う。混同しうる疾患・状態としては、尿路結石、膀胱癌、前立腺癌、尿道癌、膀胱炎、前立腺炎、尿道炎、膣炎、神経因性膀胱、過活動膀胱、前立腺肥大症、尿道狭窄、尿道憩室、神経性頻尿、多尿などがありうる。これらの疾患と診断しても、その治療によって十分な改善が得られないときは、評価に戻って診断を再考する。

(「V. 5. (4) 検証的試験」及び「V. 5. (7) その他」の項参照)

### 3. 用法及び用量

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル50mL (ジメチルスルホキシドとして27g)、2週間間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分間以上膀胱内に保持してから排出させる。

#### (1) 用法及び用量の解説

バイアルからシリンジにて薬液 (50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液) を吸い上げ、無菌条件下で尿道カテーテルを膀胱内に挿入して残尿を除去した後、経尿道的に挿入されたカテーテルから薬液を膀胱内に注入する。



図 投与間隔及び投与回数の概略

国内第Ⅲ相臨床試験 (KRP116D-L301) におけるジムソ膀胱内注入液50%の投与方法は以下のとおりであった。なお、薬液を膀胱内注入後、15分を超えて何分後まで保持したかの記録はない。また、治験では膀胱痛等の投与時反応を予防するため、全例で、本剤投与前に局所麻酔剤の膀胱内注入を行った。

#### ・治験薬投与前の処置

無菌条件下で尿道カテーテルを膀胱内に挿入し、残尿を除去後、治験薬投与前の処置として4%リドカイン20mLを目安に膀胱内へ投与する。リドカイン投与後5~15分を目安にリドカインを除去する。

#### ・治験薬の投与

治験薬はバイアルからシリンジにて吸い上げる。リドカイン除去後、速やかに尿道カテーテルから治験薬50mLを膀胱内に投与する。投与終了後、治験薬を可能な限り15分間以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させる。

(「V. 2. 効能及び効果に関連する注意」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「V. 5. (4) 検証的試験」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

米国で間質性膀胱炎の治療薬として承認されている RIMS0-50<sup>®</sup>の添付文書<sup>7)</sup>及び2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>を参考に、用法・用量を「本剤 50mL を2週間に1回膀胱内注入する。なお、膀胱内注入後可能な限り15分間以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させる」と設定し、2週間間隔で6回の膀胱内注入によるプラセボ対照の国内第Ⅲ相試験 (KRP116D-L301) を実施した。その結果、2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>に準じて間質性膀胱炎と診断された患者<sup>\*</sup>の全体集団において本剤の有効性及び安全性が確認され、また、部分集団であるハンナ型間質性膀胱炎患者のみにおいて有効性が示された。

安全性については、国内第Ⅲ相試験 (KRP116D-L301) において本剤投与により投与時反応に関する有害事象がプラセボ群より高い発現割合で認められるものの、因果関係が否定できない重篤な有害事象及び投与中止の原因となる有害事象はいずれも認められなかった。また、投与時反応に関する有害事象は本剤の2回目投与以降では発現割合が減少したことから、忍容性も確認された。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル 50mL (ジメチルスルホキシドとして27g)、2週間間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分間以上膀胱内に保持してから排出させる。」と設定した。

なお、既存の情報<sup>8)~11)</sup>から投与回数を、6回より増やしても有効性に上乗せがないことが想定されている。このため、2週間間隔で6回膀胱内投与により症状の改善が認められない場合は、他の適切な治療を行うこと。

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。

(「V. 5. (4) 検証的試験」、「V. 5. (7) その他」及び「VIII. 8. (2) 3 投与時反応に関する有害事象」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤による再治療は、本剤の治療により症状が改善した後、一定期間経過して治療を要する程度にまで症状が悪化した場合にのみ行うこと。

#### [解説]

本剤承認までに実施した臨床試験 (国内第Ⅲ相試験 (KRP116D-L301)) において、本剤の2週間間隔で6回膀胱内投与における治療終了後の追跡調査は実施していないが、間質性膀胱炎に対するジメチルスルホキシドの膀胱内注入療法の効果持続期間については、臨床報告<sup>12)~15)</sup>に基づく個人差はあるものの概ね1年程度と考えられている。このため、本剤の2週間間隔で6回膀胱内投与による治療を受けて症状が改善した患者において、1年程度経過した後本剤による治療を要する程度にまで症状の悪化が認められた場合に再治療が行われるよう設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験 (KRP116D-L301) におけるジメチルスルホキシドによる治療歴の有無別の集団間で各有効性評価項目の結果に大きな差異は認められず、安全性についても一方の集団で特別な懸念が認められることはなかった。ただし、本試験の主な組入れ基準は、1回排尿量50mL以上、残尿量100mL未満、1日排尿量3,000mL未満、1日平均排尿回数が8回以上、膀胱痛のNRSが4以上、O' Leary & Sant間質性膀胱炎症状スコア (ICSI) が9点以上であったため、治療前のICSIの点数が9点未満であった患者及び膀胱痛のNRSの平均値が4未満であった患者に対する投与経験はない。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の相	試験名	試験番号	試験デザイン	対象	評価資料/ 参考資料
第Ⅰ相	国内第Ⅰ相臨床薬理試験	KRP116D-L101	非盲検 非対照	日本人 健康成人男性 6 例	評価資料
第Ⅲ相	国内第Ⅲ相試験	KRP116D-L301	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 並行群間	日本人 間質性膀胱炎患者* (ジムソ群：49 例、 プラセボ群：47 例)	評価資料

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

注）本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

(2) 臨床薬理試験

日本人健康成人男性6例を対象にジムソ膀胱内注入液50% 50mL（ジメチルスルホキシドとして27g）を単回膀胱内投与し15分間保持した後、膀胱内の液体を排出させた。なお、投与の前処置として、尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後に4%リドカイン20mLを膀胱内注入した。リドカイン注入15分後にリドカインを除去し、その後2分以内に本剤を注入した。

このとき、発現した有害事象は6例中4例4件であり、全て呼気臭であった。呼気臭の重症度はいずれも軽度で、処置なく回復した。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

本治験で、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図検査で臨床問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった<sup>16)</sup>。  
(KRP116D-L101)

（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

国内第Ⅲ相試験<sup>17)~21)</sup>

(KRP116D-L301)

日本人間質性膀胱炎患者\*を対象に、ジムソ膀胱内注入液50%又はプラセボ50mLを2週間に1回、計6回膀胱内注入し、有効性及び安全性を比較検討した。

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	日本人間質性膀胱炎患者* <sup>196</sup> 例
主な登録基準	スクリーニング期開始時に、以下の条件を全て満たす患者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が20歳以上の日本人外来患者 (2) 膀胱内視鏡検査で間質性膀胱炎の確定診断を受けている* <sup>1</sup> (3) 膀胱痛を有し、かつ頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感のいずれかの間質性膀胱炎症状を有する (4) 治験期間中、食事指導の内容を変更せず遵守できる（スクリーニング期開始時に実施していない場合、スクリーニング期開始時から新たに食事指導を開始する） (5) 治験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解し自発的に志願し、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本治験への参加が適切と判断される者

(KRP116D-L301)

注）国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

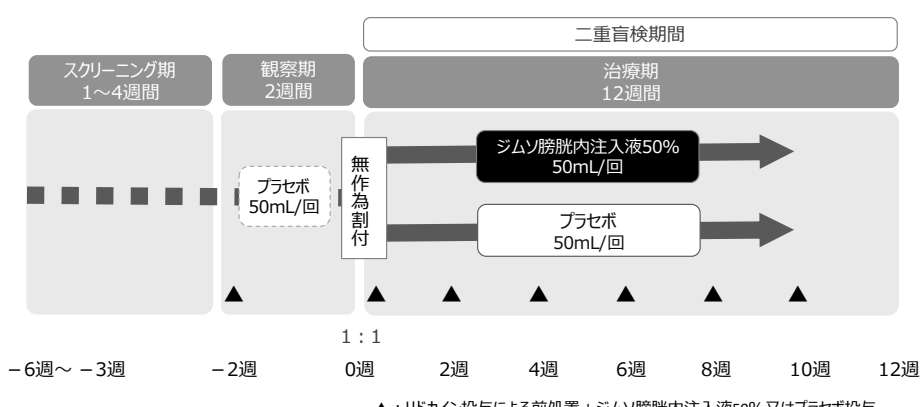
V. 治療に関する項目

主な 登録基準 つづき	観察期開始時において、以下の条件を全て満たす被験者を観察期に移行させた。																																																											
	(1) 来院前の連続した2日間分の症状日誌（膀胱痛のNRSは3日分）が正しく記載されている (2) 症状日誌で50mL以上の排尿が認められる (3) 症状日誌に記載された24時間排尿量がいずれも3000mL未満である (4) 症状日誌に記載された膀胱痛のNRSの平均値が4以上である (5) ICSI※2が9点以上である (6) 残尿量が100mL未満である (7) 併用禁止療法、併用禁止薬及び併用制限薬の基準が遵守されている (8) 観察期開始時までに尿路性器感染症（細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等）を疑う症状が新たに発現していない (9) 眼科検査で臨床上問題となる異常が認められない (10) 眼科検査で後嚢下白内障又はアトピー性白内障の合併が認められない																																																											
	治療期開始時において、以下の条件を全て満たす被験者を治療期に移行させ、無作為割付を行った。																																																											
	(1) 来院前の連続した2日間分の症状日誌（膀胱痛のNRSは3日分）が正しく記載されている (2) 症状日誌に記載された24時間あたりの平均排尿回数が8回以上である (3) ICSIが以下を全て満たす 1) 9点以上である 2) 観察期開始時のICSIから30%以上減少していない (4) 症状日誌に記載された膀胱痛のNRSの平均値が4以上である (5) 併用禁止療法、併用禁止薬及び併用制限薬の基準が遵守されている (6) 治療期開始時までに尿路性器感染症（細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等）を疑う症状が新たに発現していない (7) 治験責任医師等により、観察期開始時で実施したりドカイン処置により疼痛が膀胱内にあると確認されている（観察期開始時に実施したりドカイン処置による膀胱痛の鎮痛効果が観察期開始時当日に得られていたと判断される）																																																											
	※1：2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン <sup>5)</sup> に準じて、間質性膀胱炎と確定診断された患者 間質性膀胱炎の臨床的診断基準																																																											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱不快感・膀胱痛などの症状がある</li> <li>・膀胱内にハンナ潰瘍または膀胱水圧拡張後の出血を認める</li> <li>・上記の症状や所見を説明できるほかの疾患や状態がない</li> </ul>																																																											
	※2：0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）																																																											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・間質性膀胱炎の『症状』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）</li> <li>この1か月の間についてお答え下さい</li> </ul>																																																											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">質問事項</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">スコア（点）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6" style="width: 15%;">質問 1</td> <td rowspan="6" style="width: 55%;">急に我慢できなくなったり尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか</td> <td style="width: 10%;">0</td> <td style="width: 20%;">全くない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>5回に1回の割合より少ない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2回に1回の割合より少ない</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2回に1回の割合くらい</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2回に1回の割合より多い</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">質問 2</td> <td rowspan="6">尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか</td> <td>0</td> <td>全くない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>5回に1回の割合より少ない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2回に1回の割合より少ない</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2回に1回の割合くらい</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2回に1回の割合より多い</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">質問 3</td> <td rowspan="6">夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか</td> <td>0</td> <td>0回</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1回</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2回</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3回</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4回</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5回かそれ以上</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">質問 4</td> <td rowspan="5">膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか</td> <td>0</td> <td>全くない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>たまたま</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>しばしば</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>だいたいいつも</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ほとんど常に</td> </tr> </tbody> </table>		質問事項		スコア（点）		質問 1	急に我慢できなくなったり尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか	0	全くない	1	5回に1回の割合より少ない	2	2回に1回の割合より少ない	3	2回に1回の割合くらい	4	2回に1回の割合より多い	5	ほとんどいつも	質問 2	尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか	0	全くない	1	5回に1回の割合より少ない	2	2回に1回の割合より少ない	3	2回に1回の割合くらい	4	2回に1回の割合より多い	5	ほとんどいつも	質問 3	夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか	0	0回	1	1回	2	2回	3	3回	4	4回	5	5回かそれ以上	質問 4	膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか	0	全くない	2	たまたま	3	しばしば	4	だいたいいつも	5	ほとんど常に
	質問事項		スコア（点）																																																									
質問 1	急に我慢できなくなったり尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか	0	全くない																																																									
		1	5回に1回の割合より少ない																																																									
		2	2回に1回の割合より少ない																																																									
		3	2回に1回の割合くらい																																																									
		4	2回に1回の割合より多い																																																									
		5	ほとんどいつも																																																									
質問 2	尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか	0	全くない																																																									
		1	5回に1回の割合より少ない																																																									
		2	2回に1回の割合より少ない																																																									
		3	2回に1回の割合くらい																																																									
		4	2回に1回の割合より多い																																																									
		5	ほとんどいつも																																																									
質問 3	夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか	0	0回																																																									
		1	1回																																																									
		2	2回																																																									
		3	3回																																																									
		4	4回																																																									
		5	5回かそれ以上																																																									
質問 4	膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか	0	全くない																																																									
		2	たまたま																																																									
		3	しばしば																																																									
		4	だいたいいつも																																																									
		5	ほとんど常に																																																									
各質問のスコアの合計点を算出する																																																												

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>スクリーニング期開始時に、以下のいずれかの条件に該当する患者は対象として選択しなかった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 悪性腫瘍の合併又は5年以内の既往歴がある</li> <li>(2) 重篤な心・肝・腎・血液疾患等の合併症を有する</li> <li>(3) ジメチルスルホキシド又はアミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴を有する</li> <li>(4) スクリーニング期開始時前3箇月(12週)以内に他の治験薬若しくは医療機器を使用した治験に参加した、又は現在参加中である</li> <li>(5) 後嚢下白内障又はアトピー性白内障の合併症を有する</li> <li>(6) 治験期間中に眼内レンズ挿入術等の水晶体手術を予定している</li> <li>(7) 妊娠中、授乳中、治験期間中に妊娠を希望する、又は治験期間中に有効性の高い避妊法(避妊具、経口避妊薬等)を実施することに同意が得られない女性患者、又は治験期間中に有効性の高い避妊法(避妊具等)を実施することに同意が得られない妊娠可能なパートナーのいる男性患者</li> <li>(8) スクリーニング期開始時前3箇月(12週)以内に尿路生殖器感染症(細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等)の既往歴がある</li> <li>(9) 以下の疾患を合併し、現時点の諸症状(膀胱痛、膀胱不快感、頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感)の主な原因と判断された             <ul style="list-style-type: none"> <li>・膀胱疾患：過活動膀胱、神経因性膀胱、膀胱結石、放射線性膀胱炎</li> <li>・前立腺・尿道疾患：前立腺肥大症、尿道憩室、尿道狭窄、尿道結石</li> <li>・婦人科疾患：子宮内膜症、子宮筋腫、膣炎、更年期障害、骨盤臓器脱</li> <li>・その他：神経性頻尿、多尿</li> </ul> </li> <li>(10) 過去に膀胱拡大術又は膀胱摘出術の施術を受けた</li> <li>(11) 化学物質(シクロホスファミド等)による膀胱炎の既往歴を有する</li> <li>(12) スクリーニング期開始時前6箇月(24週)以内に以下の療法を受けた 膀胱水圧拡張術、膀胱内のレーザー治療又は電気焼灼治療、経尿道的切除術、骨盤底再建手術、除痛を目的とした神経ブロック又は脊髄電気刺激法</li> <li>(13) スクリーニング期開始時前6箇月(24週)以内にジメチルスルホキシド膀胱内注入を受けた</li> <li>(14) スクリーニング期開始時前3箇月(12週)以内にジメチルスルホキシド以外の薬剤の膀胱内注入を受けた</li> <li>(15) 過去に本治験に参加し、本治験薬の投与を受けた</li> </ol>
<p>試験方法</p>	<p>治験期間をスクリーニング期(1~4週間)、観察期(2週間)、治療期(12週間)の3つに区分した。観察期は、観察期移行基準を満たした被験者に、プラセボ(注射用水)50mLを単回膀胱内注入した。治療期は、治療期移行基準を満たした被験者を、ICSIスコアを割付因子とした動的割付けによりジムソ膀胱内注入液50%投与群(以下、ジムソ群)又はプラセボ投与群(以下、プラセボ群)のいずれかに1:1の比で無作為に割り当て、それぞれジムソ膀胱内注入液50% 50mL(ジメチルスルホキシドとして27g)又はプラセボ(注射用水)50mLを2週間間隔で6回膀胱内注入した。</p> <p>なお、各治験薬投与の前処置として、尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後、4%リドカイン20mLを目安として膀胱内注入した。リドカイン注入5~15分後を目安にリドカインを除去した。リドカイン除去後速やかに経尿道的に膀胱内に挿入されたカテーテルから、治験薬50mLを膀胱内に投与した。投与終了後、治験薬を可能な限り15分以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させた。</p>  <p>The diagram illustrates the trial timeline from -6 weeks to 12 weeks. It is divided into three phases: Screening (1-4 weeks), Observation (2 weeks), and Treatment (12 weeks). At week 0, randomization (1:1) occurs. The treatment group receives Jimso 50% bladder instillation (50mL/week) and the placebo group receives placebo (50mL/week). Lidocaine pre-treatment is administered at weeks 0, 2, 4, 6, 8, and 10. A double-blind period is indicated for the treatment phase.</p> <p>▲：リドカイン投与による前処置+ジムソ膀胱内注入液50%又はプラセボ投与</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>〈有効性〉 投与後12週におけるICSIのベースラインからの変化量</p>

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

V. 治療に関する項目

<p>副次 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 投与後12週におけるICPI※3のベースラインからの変化量</li> <li>- 投与後12週における24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量</li> <li>- 投与後12週における1回平均排尿量のベースラインからの変化量</li> <li>- 投与後12週における1回最大排尿量のベースラインからの変化量</li> <li>- 投与後12週における膀胱痛のNRS（0～10の11段階で評価し、症状日誌に記載された値）の平均値のベースラインからの変化量</li> <li>- 投与後12週におけるGRA※4 〈安全性〉</li> </ul> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査、眼科検査</p> <p>※3：0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎問題スコア（ICPI）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・間質性膀胱炎の『問題』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）</li> </ul> <p>この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか（各々0点：困っていない、1点：ほんの少し困っている、2点：少し困っている、3点：困っている、4点：ひどく困っているで評価）</p> <p>Q1：起きている間に何度も尿をすること</p> <p>Q2：尿をするために夜起きること</p> <p>Q3：急に尿を我慢できなくなること</p> <p>Q4：膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ</p> <p>※4：全般的改善度評価（GRA）</p> <p>全般的な『印象』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）</p> <p>あなたの現在の膀胱の状態は、本治験の開始前に比べてどう変わりましたか（7段階）</p> <p>GRA1：非常に良くなった</p> <p>GRA2：良くなった</p> <p>GRA3：少し良くなった</p> <p>GRA4：変わらなかった</p> <p>GRA5：少し悪くなった</p> <p>GRA6：悪くなった</p> <p>GRA7：非常に悪くなった</p>
<p>解析方法</p>	<p>〈有効性〉</p> <p>有効性の主たる解析対象集団はFASとした。</p> <p>また、有効性評価のベースラインは全て治療期開始時（0週）とした。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>12週におけるICSIのベースラインからの変化量</p> <p>解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMixed Model for Repeated Measures（以下、MMRM）を用いて、ジムソ群及びプラセボ群別（以下、投与群別）に12週でのICSIのベースラインからの変化量の最小二乗平均及びその両側95%信頼区間を推定した。また、MMRMを用いてジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側95%信頼区間の推定、並びに最小二乗平均の差の検定（有意水準両側5%）を行い、ジムソ群のプラセボ群に対する優越性を検証した。多重性の調整は実施しなかった。</p> <p><u>副次的評価項目</u></p> <p>1) 12週における解析項目のベースラインからの変化</p> <p>MMRMを用いて、投与群別に12週での各解析項目（ICPI、排尿パラメータ[24時間あたりの平均排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量（変化率）]、膀胱痛のNRSの平均値）のベースラインからの変化量（変化率）の最小二乗平均及びその両側95%信頼区間を推定した。また、MMRMを用いてジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側95%信頼区間の推定、並びに最小二乗平均の差の検定（有意水準両側5%）を行い、ジムソ群のプラセボ群に対する優越性を検討した。</p> <p>2) 12週におけるGRA</p> <p>投与群別に、GRA（1～7）、GRAレスポonder（GRA1又はGRA2）及びノンレスポonder（GRA3～GRA7）について、それぞれ被験者数及び割合（%）を集計した。GRAレスポonderの割合の群間差（ジムソ群－プラセボ群）及びその95%信頼区間（Newcombe信頼区間）の算出、並びにFisher Exact Testを用いて割合の群間差の検定を行った。</p> <p>〈安全性〉</p> <p>有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合（%）を集計した。臨床検査（定量）は要約統計量を算出し、低値/基準値内/高値を集計した。臨床検査（定性）は検査値を分類し、正常/異常を集計した。バイタルサインは要約統計量を算出した。12誘導心電図検査は、異常所見の有無を集計した。眼科検査（細隙灯顕微鏡検査）は異常所見の有無を集計、眼科検査（矯正視力検査）は治験薬投与前後のクロス表を作成、眼科検査（屈折検査）は要約統計量を算出した。</p>

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。



V. 治療に関する項目

結果	〈解析対象集団〉			
	安全性解析対象集団及びFAS：無作為化された96例（ジムソ群49例、プラセボ群47例）			
	PPS：FASのうち治験実施計画書からの逸脱等が認められた4例（ジムソ群3例及びプラセボ群1例）を除く92例（ジムソ群46例、プラセボ群46例）			
	〈治験中止例〉			
	治験を中止した被験者はジムソ群で2.0%（1/49例）、プラセボ群で4.3%（2/47例）であった。中止理由は、ジムソ群及びプラセボ群ともに全例が有害事象であった。			
	〈患者背景〉			
	安全性解析対象集団・FAS			
	投与群		ジムソ群	プラセボ群
	被験者数		49	47
	年齢 (歳) <sup>*1</sup>	<65	21 (42.9)	19 (40.4)
		65≦	28 (57.1)	28 (59.6)
		平均値(標準偏差) 範囲	63.6 (14.2) 30-87	64.5 (13.5) 36-87
	性別	男	6 (12.2)	3 (6.4)
		女	43 (87.8)	44 (93.6)
	体重 <sup>*2</sup> (kg)	平均値(標準偏差)	55.80 (11.79)	52.88 (11.52)
		範囲	38.6-90.0	29.6-86.8
	BMI <sup>*2,*3</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	37 (75.5)	39 (83.0)
		25.0≦	12 (24.5)	8 (17.0)
	腎機能障害の有無	なし	36 (73.5)	42 (89.4)
		あり	13 (26.5)	5 (10.6)
軽度		9 (18.4)	3 (6.4)	
中等度		4 (8.2)	2 (4.3)	
重度		0 (0.0)	0 (0.0)	
肝機能障害の有無	なし	38 (77.6)	38 (80.9)	
	あり	11 (22.4)	9 (19.1)	
	軽度	11 (22.4)	9 (19.1)	
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	
	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	
間質性膀胱炎の病型	ハンナ型	42 (85.7)	41 (87.2)	
	非ハンナ型 <sup>*4</sup>	7 (14.3)	6 (12.8)	
膀胱水圧拡張術の実施歴	なし	6 (12.2)	9 (19.1)	
	あり	43 (87.8)	38 (80.9)	
	1年以内 <sup>*5</sup>	18 (36.7)	15 (31.9)	
	1年より前	25 (51.0)	23 (48.9)	
ジメチルスルホキシドの 膀胱内注入歴	なし	43 (87.8)	42 (89.4)	
	あり <sup>*5</sup>	6 (12.2)	5 (10.6)	
治験開始時における 原疾患に対しての治療薬	なし	9 (18.4)	16 (34.0)	
	あり	40 (81.6)	31 (66.0)	
ベースラインの ICSIスコア (点)	9≦ <13	17 (34.7)	17 (36.2)	
	13≦ <17	20 (40.8)	19 (40.4)	
	17≦ ≦20	12 (24.5)	11 (23.4)	
該当被験者数 (%:背景因子内での割合)				
*1：同意取得時				
*2：スクリーニング期開始時				
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m) <sup>2</sup>				
*4：2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン <sup>5)</sup> では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン <sup>6)</sup> にて膀胱痛症候群に含められた病態である。				
*5：スクリーニング期開始前6ヵ月間の実施は無し				

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

V. 治療に関する項目

結果	<p>〈有効性〉  <u>主要評価項目</u>                      ・投与12週におけるICSIのベースラインからの変化量（FAS）                      投与12週での0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）*のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、ジムソ群で-5.2点、プラセボ群で-3.4点であった。ジムソ群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）は-1.8点（-3.3点～-0.3点、p=0.0188）であり、ジムソ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。</p>																																
	<p>表 投与12週におけるICSIのベースラインからの変化量（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="4">ICSI (平均値±標準偏差)</th> <th colspan="2">ICSIの変化量</th> <th colspan="2">ジムソ群とプラセボ群との群間差<sup>#</sup></th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>0週</th> <th>被験者数</th> <th>12週</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>最小二乗平均(95%信頼区間)</th> <th>最小二乗平均(95%信頼区間)</th> <th>P値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジムソ群</td> <td>49</td> <td>13.9±3.1</td> <td>48</td> <td>8.7±4.2</td> <td>-5.2±4.4</td> <td>-5.2 (-6.2, -4.2)</td> <td rowspan="2">-1.8 (-3.3, -0.3)</td> <td rowspan="2">0.0188</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>47</td> <td>13.7±3.1</td> <td>45</td> <td>10.3±4.0</td> <td>-3.4±2.9</td> <td>-3.4 (-4.5, -2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：点                      #：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析</p> <p>図 投与12週におけるICSIのベースラインからの変化量（FAS）</p> <p>※：0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）                      ・間質性膀胱炎の『症状』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）                      この1か月の間についてお答え下さい（Q1～Q3；各0～5点、Q4；0、2～5点）                      Q1 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか、Q2 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか、Q3 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか、Q4 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか</p>	投与群	ICSI (平均値±標準偏差)				ICSIの変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>		被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均(95%信頼区間)	最小二乗平均(95%信頼区間)	P値	ジムソ群	49	13.9±3.1	48	8.7±4.2	-5.2±4.4	-5.2 (-6.2, -4.2)	-1.8 (-3.3, -0.3)	0.0188	プラセボ群	47	13.7±3.1	45	10.3±4.0	-3.4±2.9
投与群	ICSI (平均値±標準偏差)				ICSIの変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>																										
	被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均(95%信頼区間)	最小二乗平均(95%信頼区間)	P値																									
ジムソ群	49	13.9±3.1	48	8.7±4.2	-5.2±4.4	-5.2 (-6.2, -4.2)	-1.8 (-3.3, -0.3)	0.0188																									
プラセボ群	47	13.7±3.1	45	10.3±4.0	-3.4±2.9	-3.4 (-4.5, -2.4)																											

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

V. 治療に関する項目

結果

〈参考〉

・ ICSI のベースラインからの変化量の推移 (FAS)  
 O' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI) のベースラインからの変化量において、ジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差 (95%信頼区間、p 値) は、4 週で-0.7 点 (-1.9 点~0.5 点、p=0.2493)、8 週で-1.9 点 (-3.0 点~-0.7 点、p=0.0022)、12 週で-1.8 点 (-3.3 点~-0.3 点、p=0.0188) であり、8 週では 12 週と同様にプラセボ群に対し有意な減少が認められた。

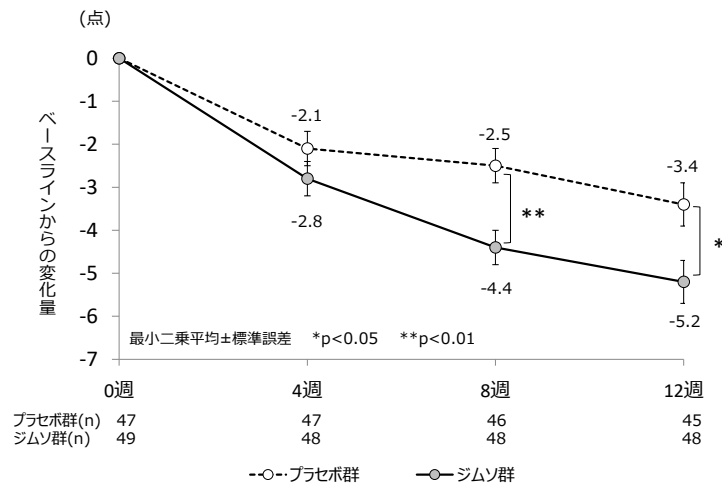


図 ICSI のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

- ・ O' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI) を構成する質問 (FAS)  
 Q1: 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか (0 点~5 点)  
 Q2: 尿をしてから 2 時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか (0 点~5 点)  
 Q3: 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか (0 点~5 点)  
 Q4: 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか (0 点、2 点~5 点)

表 投与12週におけるICSIを構成する質問のベースラインからの変化量 (FAS)

質問	投与群	ICSIを構成する質問 (平均値±標準偏差)				ICSIを構成する質問の 変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>#</sup>	
		被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
Q1	ジムソ群	49	3.0±1.3	48	1.8±1.3	-1.3±1.6	-1.2 (-1.6, -0.9)	-0.1 (-0.6, 0.4)	0.5758
	プラセボ群	47	2.9±1.5	45	1.9±1.3	-1.0±1.3	-1.1 (-1.4, -0.7)		
Q2	ジムソ群	49	3.9±1.1	48	2.5±1.5	-1.5±1.4	-1.5 (-1.9, -1.1)	-0.7 (-1.2, -0.1)	0.0194
	プラセボ群	47	4.0±1.1	45	3.2±1.5	-0.9±1.3	-0.9 (-1.2, -0.5)		
Q3	ジムソ群	49	3.2±1.4	48	2.2±1.2	-1.0±1.1	-1.0 (-1.2, -0.7)	-0.4 (-0.7, 0.0)	0.0455
	プラセボ群	47	3.2±1.4	45	2.6±1.5	-0.6±0.7	-0.6 (-0.9, -0.3)		
Q4	ジムソ群	49	3.7±0.8	48	2.3±1.4	-1.5±1.5	-1.4 (-1.8, -1.1)	-0.5 (-1.1, 0.0)	0.0391
	プラセボ群	47	3.6±0.9	45	2.8±1.2	-0.8±1.0	-0.9 (-1.3, -0.5)		

単位: 点

<sup>#</sup>: 解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

結果	<p><b>副次評価項目</b></p> <p>・投与12週におけるICPIのベースラインからの変化量 (FAS)</p> <p>12週での0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎問題スコア (ICPI) ※のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、ジムソ群で-4.9点、プラセボ群で-2.4点であった。ジムソ群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差 (95%信頼区間、p値) は-2.5点 (-4.0点~-1.0点、p=0.0014) であり、ジムソ群はプラセボ群に対し有意な減少を示した。</p>									
	<p>表 投与12週におけるICPIのベースラインからの変化量 (FAS)</p>									
	投与群		ICPI (平均値±標準偏差)				ICPIの変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>	
			被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
	ジムソ群		49	12.0±3.2	48	7.1±4.6	-4.9±4.1	-4.9 (-5.9, -3.8)	-2.5 (-4.0, -1.0)	0.0014
	プラセボ群		47	11.8±3.0	45	9.5±3.9	-2.3±3.2	-2.4 (-3.5, -1.3)		
	<p>単位：点</p> <p>#：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析</p>									
	<p style="text-align: center;">(点)</p> <p style="text-align: center;">0 -1 -2 -3 -4 -5 -6</p> <p style="text-align: center;">ベースラインからの変化量</p> <p style="text-align: center;">ジムソ群 (n=48<sup>a</sup>)      プラセボ群 (n=45<sup>a</sup>)</p> <p style="text-align: center;">-4.9<sup>b</sup> (-5.9, -3.8)</p> <p style="text-align: center;">-2.4<sup>b</sup> (-3.5, -1.3)</p> <p style="text-align: center;">P=0.0014<sup>c</sup> -2.5 (-4.0, -1.0)</p>									
	<p>a: 投与12週の被験者数    b: 最小二乗平均 (95%信頼区間)</p> <p>c: ジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定 (有意水準両側 5%) : 解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析</p>									
	<p>図 投与12週におけるICPIのベースラインからの変化量 (FAS)</p>									
<p>※: 0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎問題スコア (ICPI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・間質性膀胱炎の『問題』に関する質問 (被験者が質問票に自記で回答)</li> </ul> <p>この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか (各0~4点)</p> <p>Q1 起きている間に何度も尿をすること、Q2 尿をするために夜起きること、Q3 急に尿を我慢できなくなること、Q4 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ</p>										

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

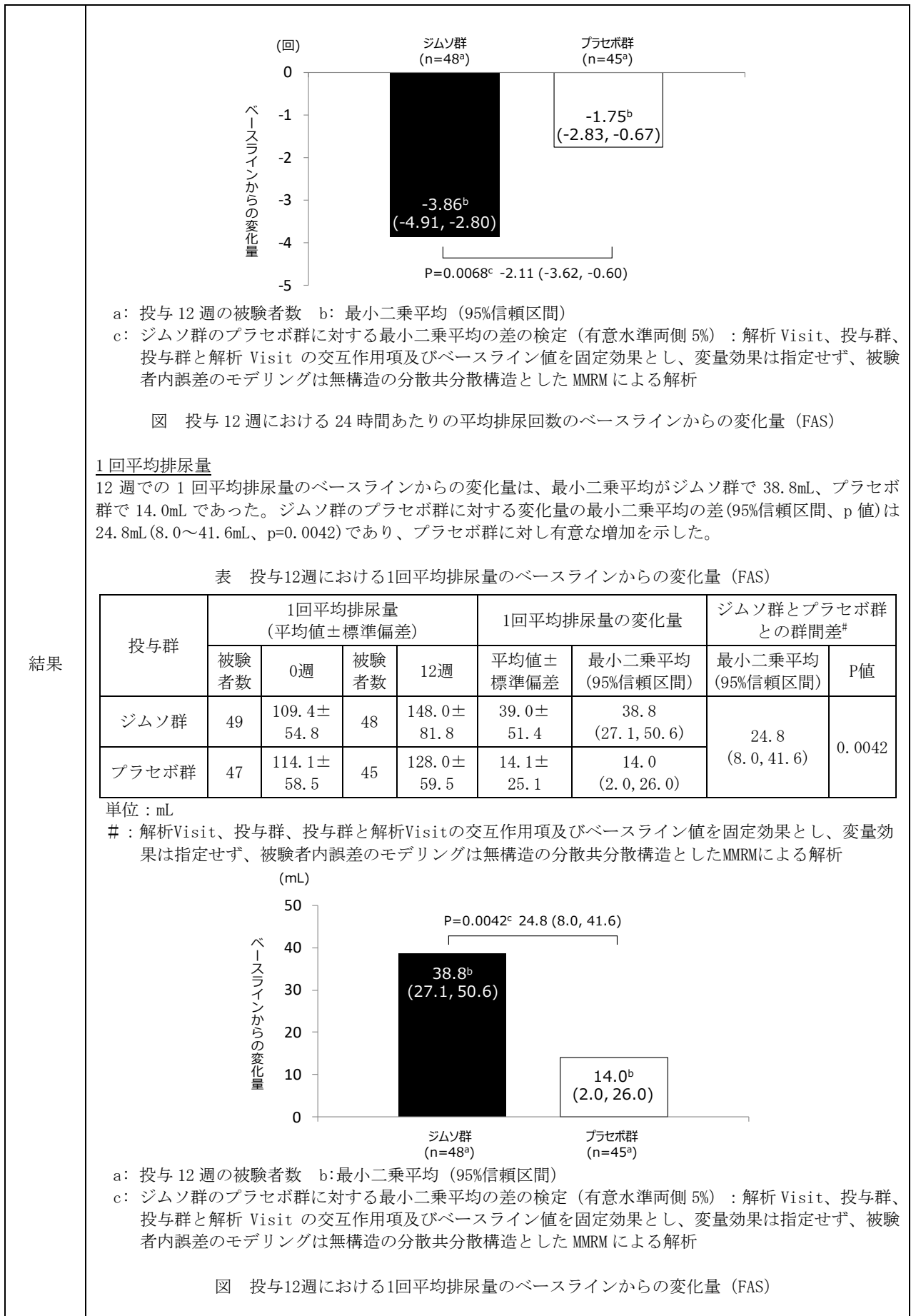
V. 治療に関する項目

結果	(参考) ・0' Leary & Sant 間質性膀胱炎問題スコア (ICPI) を構成する質問 (FAS)									
	表 投与12週におけるICPIを構成する質問のベースラインからの変化量 (FAS)									
	質問	投与群	ICPI を構成する質問 (平均値±標準偏差)				ICPI を構成する質問の 変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>#</sup>	
			被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
	Q1	ジムソ群	49	2.9±1.0	48	1.8±1.4	-1.1±1.2	-1.2 (-1.5, -0.8)	-0.6 (-1.1, -0.2)	0.0070
		プラセボ群	47	3.1±0.8	45	2.5±1.1	-0.5±1.0	-0.5 (-0.9, -0.2)		
	Q2	ジムソ群	49	2.9±1.3	48	1.7±1.2	-1.2±1.1	-1.2 (-1.5, -0.9)	-0.7 (-1.1, -0.3)	0.0006
		プラセボ群	47	3.0±1.0	45	2.4±1.2	-0.5±1.0	-0.5 (-0.8, -0.2)		
	Q3	ジムソ群	49	2.8±1.1	48	1.8±1.5	-1.0±1.2	-0.9 (-1.3, -0.6)	-0.4 (-0.8, 0.0)	0.0726
		プラセボ群	47	2.6±1.3	45	2.2±1.3	-0.5±1.0	-0.5 (-0.9, -0.2)		
Q4	ジムソ群	49	3.4±0.7	48	1.8±1.4	-1.6±1.4	-1.6 (-1.9, -1.2)	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.0052	
	プラセボ群	47	3.1±1.0	45	2.4±1.1	-0.8±1.1	-0.9 (-1.2, -0.5)			
単位：点 #：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析 Q1：起きている間に何度も尿をすること (0~4点) Q2：尿をするために夜起きること (0~4点) Q3：急に尿を我慢できなくなること (0~4点) Q4：膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ (0~4点)										
・投与12週における排尿パラメータのベースラインからの変化 (FAS) 24時間あたりの平均排尿回数 12週での24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量は、最小二乗平均がジムソ群で-3.86回、プラセボ群で-1.75回であった。ジムソ群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p値)は-2.11回(-3.62回~-0.60回、p=0.0068)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。										
表 投与12週における24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量 (FAS)										
投与群	24時間あたりの平均排尿回数 (平均値±標準偏差)				24時間あたりの平均排尿回数 の変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>#</sup>			
	被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値		
ジムソ群	49	16.41±9.41	48	12.35±4.92	-4.17±6.49	-3.86 (-4.91, -2.80)	-2.11 (-3.62, -0.60)	0.0068		
プラセボ群	47	14.93±5.72	45	13.59±6.18	-1.38±3.28	-1.75 (-2.83, -0.67)				
単位：回 #：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析										

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目



(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

1回最大排尿量

12週での1回最大排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均がジムソ群で43.8mL、プラセボ群で9.0mLであった。ジムソ群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p値)は、34.8mL(12.8~56.8mL、p=0.0023)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

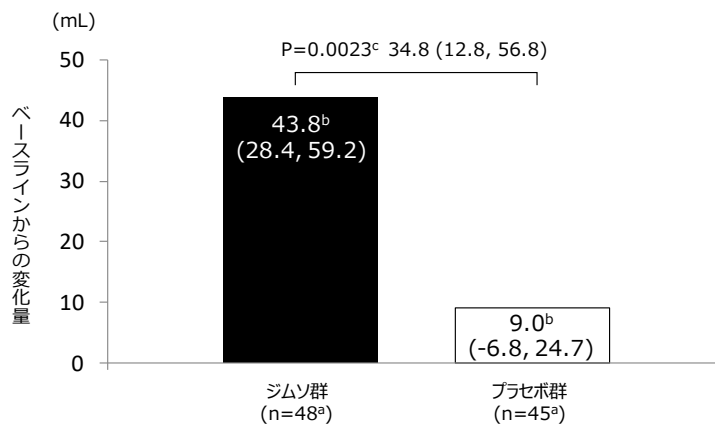
表 投与12週における1回最大排尿量のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	1回最大排尿量 (平均値±標準偏差)				1回最大排尿量の変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>	
	被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均(95%信頼区間)	最小二乗平均(95%信頼区間)	P値
ジムソ群	49	183.5±104.2	48	226.8±114.7	43.9±65.1	43.8 (28.4, 59.2)	34.8 (12.8, 56.8)	0.0023
プラセボ群	47	184.4±104.0	45	194.1±97.0	9.6±43.2	9.0 (-6.8, 24.7)		

単位：mL

#：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

結果



a: 投与12週の被験者数 b: 最小二乗平均(95%信頼区間)

c: ジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定(有意水準両側5%)：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

図 投与12週における1回最大排尿量のベースラインからの変化量 (FAS)

表 投与12週における1回最大排尿量のベースラインからの変化率 (FAS)

投与群	12週の被験者数	1回最大排尿量の変化率		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>	
		平均値±標準偏差	最小二乗平均(95%信頼区間)	最小二乗平均(95%信頼区間)	P値
ジムソ群	48	29.95±40.12	29.89 (20.09, 39.70)	18.35 (4.34, 32.35)	0.0108
プラセボ群	45	12.11±31.20	11.54 (1.55, 21.54)		

単位：%

#：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

V. 治療に関する項目

・投与12週における膀胱痛のNRSのベースラインからの変化量（FAS）  
 12週での膀胱痛の数値化スケール（NRS：0～10の11段階で評価し、症状日誌に記載された値）のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、ジムソ群で-2.87点、プラセボ群で-2.09点であった。ジムソ群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）は-0.78点（-1.71点～0.15点、p=0.0973）であり、ジムソ群はプラセボ群よりも数値的な減少を示したが、プラセボ群に対して有意差は認められなかった。

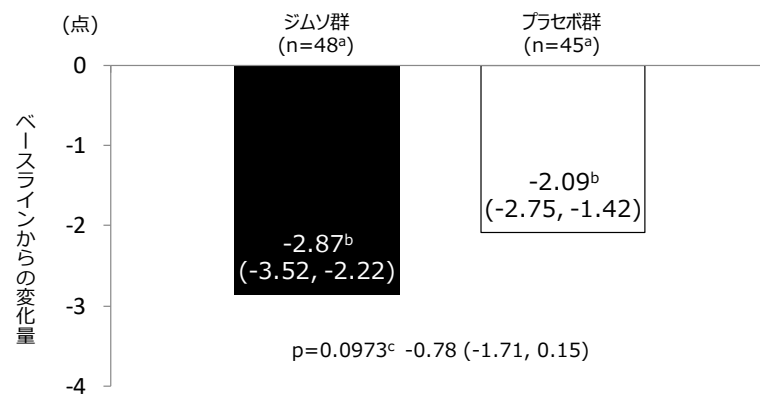
表 投与12週における膀胱痛のNRSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	膀胱痛のNRS (平均値±標準偏差)				膀胱痛のNRSの変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>	
	被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
ジムソ群	49	6.50± 1.46	48	3.64± 2.49	-2.87± 2.64	-2.87 (-3.52, -2.22)	-0.78 (-1.71, 0.15)	0.0973
プラセボ群	47	6.51± 1.50	45	4.45± 2.28	-2.07± 2.05	-2.09 (-2.75, -1.42)		

単位：点

#：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

結果



a: 投与12週の被験者数 b: 最小二乗平均（95%信頼区間）

c: ジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定（有意水準両側5%）：解析Visit、投与群、投与群と解析Visitの交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造としたMMRMによる解析

図 投与12週における膀胱痛のNRSのベースラインからの変化量（FAS）

〈参考〉

・膀胱痛のNRSのベースラインからの変化量の推移（FAS）

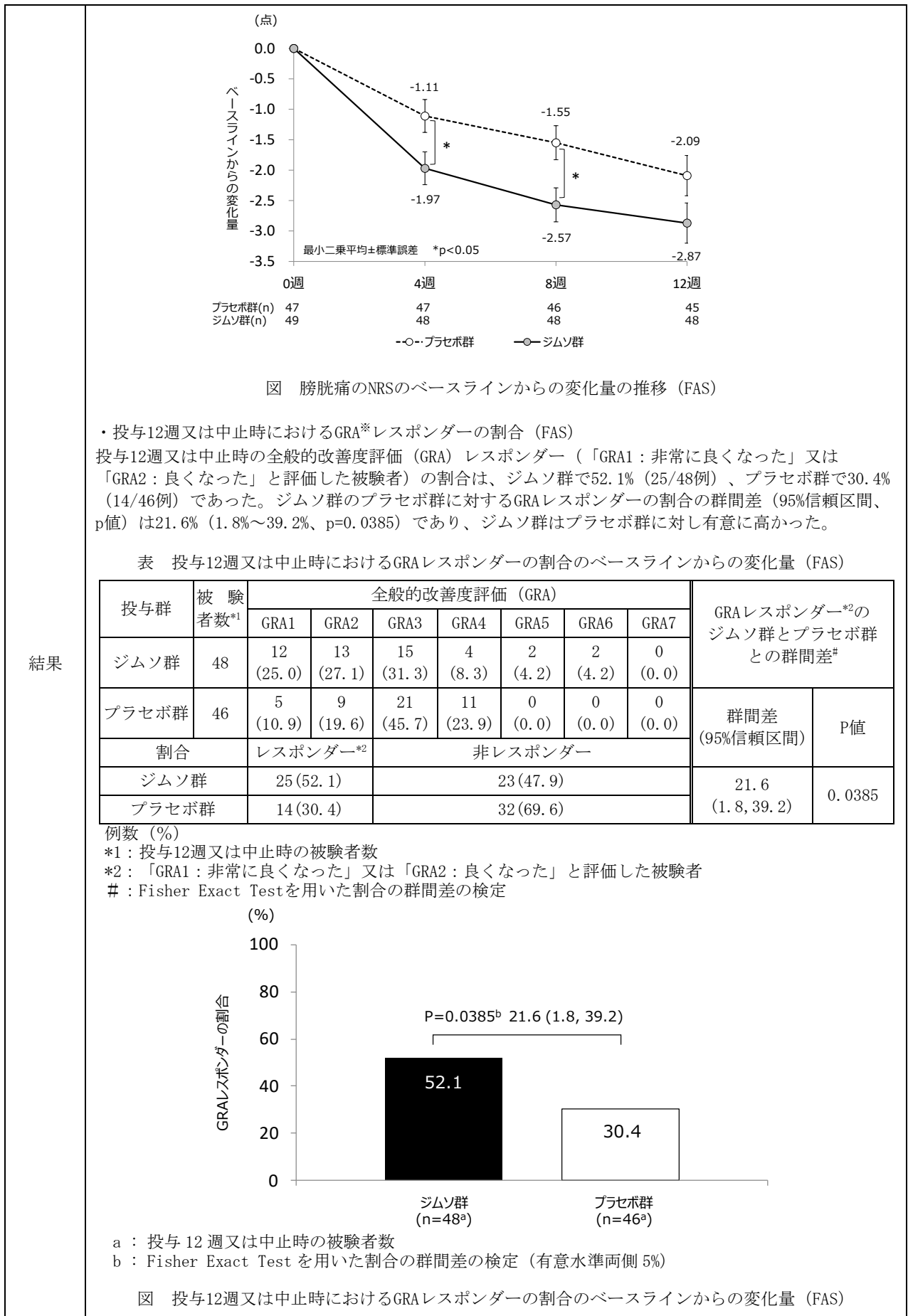
膀胱痛の数値化スケール（NRS：0～10の11段階で評価し、症状日誌に記載された値）のベースラインからの変化量について、各評価時期でのジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）は、4週で-0.86点（-1.62点～-0.10点、p=0.0261）、8週で-1.03点（-1.81点～-0.24点、p=0.0112）、12週で-0.78点（-1.71点～0.15点、p=0.0973）であり、4週と8週では有意な減少が認められた。

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。



V. 治療に関する項目



(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

結果	※：全般的改善度評価（GRA） 全般的な『印象』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答） あなたの現在の膀胱の状態は、本治験の開始前に比べてどう変わりましたか（7段階） GRA1：非常に良くなった、GRA2：良くなった、GRA3：少し良くなった、GRA4：変わらなかった、GRA5：少し悪くなった、GRA6：悪くなった、GRA7：非常に悪くなった  〈参考〉 ・主要評価項目の層別解析					
	表 背景因子別の投与12週における O' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）のベースラインからの変化量（FAS）					
	背景因子		投与群	例数	ICSI の変化量 (平均値±標準偏差)	群間差 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)
	全体		ジムソ群	48	-5.2±4.4	-1.9 (-3.4, -0.3)
			プラセボ群	45	-3.4±2.9	
	間質性膀胱炎 の病型	ハンナ型	ジムソ群	41	-5.6±4.5	-2.3 (-4.0, -0.6)
			プラセボ群	39	-3.3±2.9	
		非ハンナ型 <sup>*1</sup>	ジムソ群	7	-3.0±3.3	0.7 (-3.4, 4.7)
			プラセボ群	6	-3.7±3.4	
	膀胱水圧拡張 術の実施歴	なし	ジムソ群	5	-7.0±4.9	-2.7 (-7.6, 2.3)
			プラセボ群	9	-4.3±3.6	
		あり	ジムソ群	43	-5.0±4.4	-1.9 (-3.6, -0.2)
			プラセボ群	36	-3.1±2.7	
		1年以内 <sup>*2</sup>	ジムソ群	18	-3.9±5.0	-1.2 (-4.2, 1.8)
			プラセボ群	13	-2.8±2.0	
	1年より前	ジムソ群	25	-5.8±3.8	-2.5 (-4.5, -0.4)	
		プラセボ群	23	-3.3±3.1		
	ジメチルスル ホキシドの 膀胱内注入歴	なし	ジムソ群	42	-4.9±4.4	-1.5 (-3.2, 0.1)
			プラセボ群	40	-3.4±3.0	
		あり <sup>*2</sup>	ジムソ群	6	-7.3±4.5	-4.1 (-9.2, 0.9)
プラセボ群			5	-3.2±2.3		
治験開始時に おける原疾患 に対するの 治療薬	なし	ジムソ群	8	-4.6±3.9	-0.6 (-3.7, 2.6)	
		プラセボ群	15	-4.1±3.2		
	あり	ジムソ群	40	-5.3±4.6	-2.3 (-4.2, -0.5)	
		プラセボ群	30	-3.0±2.7		
ベースライン の膀胱痛の NRS スコア (点)	<7	ジムソ群	29	-5.6±4.4	-2.5 (-4.4, -0.6)	
		プラセボ群	29	-3.1±2.6		
	7≦	ジムソ群	19	-4.6±4.5	-0.8 (-3.7, 2.0)	
		プラセボ群	16	-3.8±3.5		
ベースライン の1回 最大排尿量 (mL)	<150	ジムソ群	19	-6.1±4.2	-3.3 (-5.4, -1.1)	
		プラセボ群	19	-2.8±1.9		
	150≦	ジムソ群	29	-4.7±4.5	-0.9 (-3.1, 1.3)	
		プラセボ群	26	-3.8±3.4		
<sup>*1</sup> : 2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン <sup>5)</sup> では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン <sup>6)</sup> にて膀胱痛症候群に含まれた病態である。 <sup>*2</sup> : スクリーニング期開始前6ヵ月間の実施は無し <sup>‡</sup> : サブグループ別、投与群別に要約統計量、平均値の群間差（ジムソ群-プラセボ群）及び両側95%信頼区間を算出した。 （「V. 5. (7)その他」の項参照）						

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象 有害事象の発現割合はジムソ群で69.4% (34/49例)、プラセボ群で59.6% (28/47例)であった。 2例以上の被験者に発現した有害事象は、ジムソ群では膀胱痛が30.6% (15/49例)、尿道痛が14.3% (7/49例)、ウイルス性上気道感染が12.2% (6/49例)、膀胱刺激症状が10.2% (5/49例)、膀胱不快感及び頻尿がいずれも8.2% (4/49例)、挫傷が6.1% (3/49例)、呼気臭、口内炎、膀胱炎、細菌性膀胱炎、四肢痛及び排尿困難がいずれも4.1% (2/49例)であった。プラセボ群では膀胱痛が21.3% (10/47例)、ウイルス性上気道感染が17.0% (8/47例)、浮動性めまい、血尿及び尿道痛がそれぞれ4.3% (2/47例)であった。 死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は、ジムソ群で2例 (大腿骨骨折:1例、回転性めまい:1例)、プラセボ群で1例 (脳梗塞)であった。 投与中止に至った有害事象はジムソ群の大腿骨骨折1例、プラセボ群の脳梗塞及び発疹の各1例であった。</li> <li>・副作用 副作用の発現割合は、ジムソ群で59.2% (29/49例)、プラセボ群で27.7% (13/47例)であった。 2例以上の被験者に発現した副作用は、ジムソ群では膀胱痛が30.6% (15/49例)、尿道痛が12.2% (6/49例)、膀胱刺激症状が10.2% (5/49例)、膀胱不快感及び頻尿がそれぞれ8.2% (4/49例)、呼気臭及び排尿困難がそれぞれ4.1% (2/49例)で、プラセボ群では膀胱痛が19.1% (9/47例)、血尿及び尿道痛がそれぞれ4.3% (2/47例)であった。 重篤な副作用は認められなかった。 投与中止に至った副作用はジムソ群では認められなかった。プラセボ群では、発疹の1例であった。</li> <li>・臨床検査項目 両群ともに治験期間を通して臨床検査値 (定量) の平均値及び尿検査値 (定性) の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。 両群ともに臨床検査値が基準範囲を超えた被験者が散見されたものの、臨床的に特筆すべき治験薬投与前後の変化は認められなかった。</li> <li>・バイタルサイン及び12誘導心電図検査 バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数) に関して、両群ともに治験期間を通して臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 12誘導心電図検査に関して、両群ともに治験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。</li> <li>・眼科検査 両群ともに治験期間を通して眼科検査に関して臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。</li> </ul>
<p>結論</p>	<p>日本人間質性膀胱炎患者*を対象として、ジムソ膀胱内注入液50% 50mL (ジメチルスルホキシドとして27g) を2週間間隔で6回膀胱内注入した際のジムソ群のプラセボ群に対する優越性を検証した。 主要評価項目である12週での0' Leary &amp; Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI) のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、ジムソ膀胱内注入液50%投与群で-5.2点、プラセボ投与群で-3.4点であった。ジムソ膀胱内注入液50%投与群のプラセボ投与群に対する変化量の最小二乗平均の差 (95%信頼区間、p値) は-1.8点 (-3.3点~-0.3点、p=0.0188) であり、ジムソ膀胱内注入液50%投与群のプラセボ投与群に対する優越性が検証された。また、12週での膀胱痛のNRSを除く全ての副次的評価項目でジムソ膀胱内注入液50%投与群はプラセボ投与群に対し有意な改善を示した。 ジムソ膀胱内注入液50% 50mL (ジメチルスルホキシドとして27g) の2週間間隔での6回膀胱内注入療法による忍容性は良好であり、安全性に臨床上大きな問題は認められなかった。</p> <p>※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。</p>

(KRP116D-L301)

注) 国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者には、膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。なお、本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

該当資料なし

(7) その他

2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>に準じて間質性膀胱炎と診断された患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）における有効性及び安全性の結果、並びに2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>における間質性膀胱炎に関する記載も踏まえ、本剤の効能又は効果が「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」とされたことから、国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）における間質性膀胱炎の病型が「ハンナ型」である部分集団の有効性に関する結果を以下に示す。

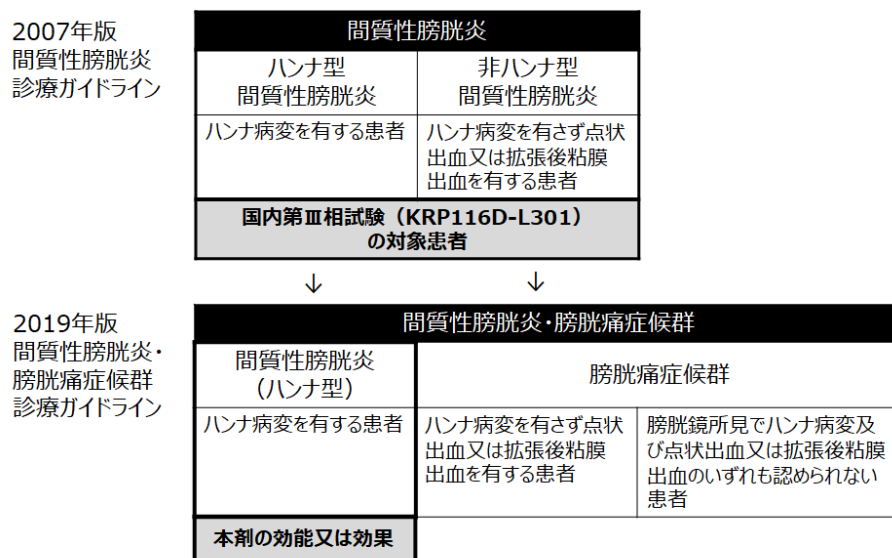


図 国内第Ⅲ相試験の対象患者及び本剤の効能又は効果と新旧ガイドラインの関係性

1) 患者背景<sup>21)、22)</sup>

表 間質性膀胱炎の病型別患者背景因子別割合（FAS）

間質性膀胱炎の病型		ハンナ型		非ハンナ型*	
		ジムソ群	プラセボ群	ジムソ群	プラセボ群
投与群		ジムソ群	プラセボ群	ジムソ群	プラセボ群
被験者数		42	41	7	6
年齢 (歳)*1	<65	17(40.5)	16(39.0)	4(57.1)	3(50.0)
	65≤	25(59.5)	25(61.0)	3(42.9)	3(50.0)
	平均値(標準偏差) 範囲	64.9(13.8) 31-87	65.5(13.0) 36-87	55.6(14.9) 30-70	57.3(16.1) 36-77
性別	男	5(11.9)	2(4.9)	1(14.3)	1(16.7)
	女	37(88.1)	39(95.1)	6(85.7)	5(83.3)
体重*2 (kg)	<50	17(40.5)	18(43.9)	3(42.9)	1(16.7)
	50≤	25(59.5)	23(56.1)	4(57.1)	5(83.3)
	平均値(標準偏差) 範囲	55.40(10.93) 38.6-80.5	52.52(12.11) 29.6-86.8	58.24(16.99) 42.3-90.0	55.33(6.28) 46.5-63.8

## V. 治療に関する項目

表 間質性膀胱炎の病型別患者背景因子別割合 (FAS) つづき

間質性膀胱炎の病型		ハンナ型		非ハンナ型*	
投与群		ジムソ群	プラセボ群	ジムソ群	プラセボ群
被験者数		42	41	7	6
BMI <sup>*2, *3</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	32(76.2)	33(80.5)	5(71.4)	6(100.0)
	25.0≤	10(23.8)	8(19.5)	2(28.6)	0(0.0)
膀胱水圧拡張術 の実施歴	なし	6(14.3)	8(19.5)	0(0.0)	1(16.7)
	あり	36(85.7)	33(80.5)	7(100.0)	5(83.3)
	1年以内 <sup>*4</sup>	13(31.0)	14(34.1)	5(71.4)	1(16.7)
	1年より前	23(54.8)	19(46.3)	2(28.6)	4(66.7)
ジメチルスルホキシド の膀胱内注入歴	なし	36(85.7)	36(87.8)	7(100.0)	6(100.0)
	あり <sup>*4</sup>	6(14.3)	5(12.2)	0(0.0)	0(0.0)
治験開始時における原 疾患に対する治療薬	なし	7(16.7)	15(36.6)	2(28.6)	1(16.7)
	あり	35(83.3)	26(63.4)	5(71.4)	5(83.3)
ベースラインの ICSI スコア (点)	9 ≤ <13	14(33.3)	15(36.6)	3(42.9)	2(33.3)
	13 ≤ <17	18(42.9)	16(39.0)	2(28.6)	3(50.0)
	17 ≤ ≤20	10(23.8)	10(24.4)	2(28.6)	1(16.7)
ベースラインの 1回最大排尿量 <sup>*5</sup> (mL)	<150	15(35.7)	18(43.9)	4(57.1)	1(16.7)
	150 ≤	27(64.3)	23(56.1)	3(42.9)	5(83.3)
ベースラインの 膀胱痛のNRS <sup>*6</sup> (点)	<7	25(59.5)	26(63.4)	5(71.4)	4(66.7)
	7 ≤	17(40.5)	15(36.6)	2(28.6)	2(33.3)

該当被験者数 (%:背景因子内での割合)

※: 2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>にて膀胱痛症候群に含められた病態である。

\*1: 同意取得時

\*2: スクリーニング期開始時

\*3: BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)<sup>2</sup>

\*4: スクリーニング期開始前6ヵ月間の実施は無し

\*5: 治療期開始日前直近2日間の平均

\*6: 治療期開始日前直近3日間の平均

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

### 2) 有効性<sup>21)</sup>

#### ①主要評価項目 (間質性膀胱炎の病型別)

- ・間質性膀胱炎の病型別の投与12週におけるICSIのベースラインからの変化量 (FAS)

日本人間質性膀胱炎患者<sup>\*</sup>を対象として、ジムソ膀胱内注入液50%又はプラセボ50mLの2週間に1回、計6回膀胱内注入したとき、間質性膀胱炎の病型別の投与12週における0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI) のベースラインからの変化量は、間質性膀胱炎 (ハンナ型) 患者においてジムソ群はプラセボ群に対し、有意な減少を示した。一方、非ハンナ型間質性膀胱炎患者においては有意な減少を示さなかった。なお、ハンナ型の部分集団におけるジムソ群とプラセボ群の投与12週のICSIのベースラインからの変化量の群間差は、全体集団の結果と同程度であった。(KRP116D-L301)

※: 膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

表 投与 12 週における ICSI 及び ICSI を構成する質問のベースラインからの変化量 (FAS)

ICSI	間質性膀胱炎の病型	投与群	ICSI/ICSIを構成する質問 <sup>†</sup> (平均値±標準偏差)				ICSI/ICSIを構成する質問 <sup>†</sup> の変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>	
			被験者数	0週	被験者数	12週	平均値±標準偏差	最小二乗平均(95%信頼区間)	最小二乗平均(95%信頼区間)	P値
Total	ハンナ型	ジムソ群	42	13.9±3.2	41	8.3±4.3	-5.6±4.5	-5.6 (-6.7, -4.4)	-2.2 (-3.8, -0.6)	0.0080
		プラセボ群	41	13.8±3.2	39	10.5±4.1	-3.3±2.9	-3.4 (-4.5, -2.2)		
	非ハンナ型 <sup>**</sup>	ジムソ群	7	13.7±3.1	7	10.7±2.5	-3.0±3.3	-2.9 (-5.4, -0.3)	0.9 (-2.8, 4.7)	0.6008
		プラセボ群	6	13.2±2.7	6	9.5±4.2	-3.7±3.4	-3.8 (-6.5, -1.1)		
Q1	ハンナ型	ジムソ群	42	3.0±1.3	41	1.7±1.3	-1.4±1.4	-1.3 (-1.7, -1.0)	-0.3 (-0.9, 0.2)	0.2129
		プラセボ群	41	2.8±1.6	39	1.9±1.3	-0.9±1.4	-1.0 (-1.4, -0.6)		
	非ハンナ型 <sup>**</sup>	ジムソ群	7	2.6±1.4	7	2.1±1.3	-0.4±2.0	-0.6 (-1.7, 0.4)	0.8 (-0.7, 2.4)	0.2770
		プラセボ群	6	3.2±1.3	6	1.5±1.0	-1.7±1.0	-1.4 (-2.6, -0.3)		
Q2	ハンナ型	ジムソ群	42	3.8±1.2	41	2.2±1.4	-1.7±1.4	-1.7 (-2.1, -1.3)	-0.8 (-1.4, -0.3)	0.0051
		プラセボ群	41	4.0±1.1	39	3.1±1.5	-0.8±1.3	-0.8 (-1.2, -0.4)		
	非ハンナ型 <sup>**</sup>	ジムソ群	7	4.6±0.8	7	4.0±1.4	-0.6±0.8	-0.6 (-1.5, 0.4)	0.5 (-0.9, 1.8)	0.4567
		プラセボ群	6	4.7±0.5	6	3.7±1.5	-1.0±1.4	-1.0 (-2.0, 0.0)		
Q3	ハンナ型	ジムソ群	42	3.4±1.3	41	2.3±1.2	-1.0±1.1	-1.0 (-1.3, -0.7)	-0.4 (-0.8, 0.0)	0.0517
		プラセボ群	41	3.4±1.3	39	2.7±1.5	-0.6±0.7	-0.6 (-0.9, -0.3)		
	非ハンナ型 <sup>**</sup>	ジムソ群	7	2.4±1.5	7	1.6±0.8	-0.9±1.2	-0.8 (-1.7, 0.1)	-0.3 (-1.6, 1.0)	0.6336
		プラセボ群	6	1.8±1.3	6	1.3±1.5	-0.5±1.0	-0.5 (-1.5, 0.4)		
Q4	ハンナ型	ジムソ群	42	3.6±0.8	41	2.1±1.5	-1.5±1.6	-1.5 (-1.9, -1.1)	-0.6 (-1.2, 0.0)	0.0422
		プラセボ群	41	3.6±0.9	39	2.7±1.2	-0.9±1.0	-0.9 (-1.3, -0.5)		
	非ハンナ型 <sup>**</sup>	ジムソ群	7	4.1±0.4	7	3.0±0.6	-1.1±0.7	-0.9 (-1.8, 0.0)	0.0 (-1.5, 1.4)	0.9677
		プラセボ群	6	3.5±0.5	6	3.0±1.3	-0.5±1.2	-0.8 (-1.8, 0.1)		

単位：点

※：2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>にて膀胱痛症候群に含められた病態である。

#：解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析

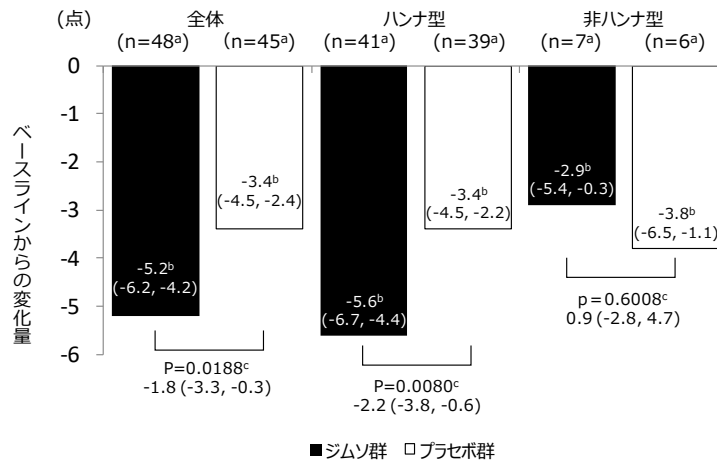
†：0<sup>7</sup> Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI)

・間質性膀胱炎の『症状』に関する質問 (被験者が質問票に自記で回答)

この1か月の間についてお答え下さい (Q1~Q3 ; 各0~5点、Q4 ; 0、2~5点)

Q1 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか、Q2 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか、Q3 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか、Q4 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。



- a: 投与 12 週の被験者数 b: 最小二乗平均 (95%信頼区間)
- c: ジムソ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定 (有意水準両側 5%) : 解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析

図 間質性膀胱炎の病型別における投与 12 週の ICSI のベースラインからの変化量 (FAS)

②副次評価項目 (間質性膀胱炎の病型別) <sup>21)</sup>

日本人間質性膀胱炎患者<sup>※1</sup>を対象として、ジムソ膀胱内注入液50%又はプラセボ50mLの2週間に1回、計6回膀胱内注入したとき、間質性膀胱炎の病型別の投与12週における各副次評価項目のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。(KRP116D-L301)

※1: 膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者 (ハンナ型) 及びハンナ病変はないが点状出血のある患者 (非ハンナ型) を含む。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状 (膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状) の改善」である。

V. 治療に関する項目

表 投与12週における各副次評価項目のベースラインからの変化量（率）（FAS）

評価項目 (単位)	間質性膀胱炎 の病型	投与群	副次評価項目 (平均値±標準偏差)				変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>a</sup>	
			被験 者数	0週	被験 者数	12週	平均値± 標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
0' Leary & Sant 間質性膀胱炎問題 スコア (ICPI) † (点)	ハンナ型	ジムソ群	42	12.0± 3.1	41	6.6± 4.7	-5.3± 4.2	-5.3 (-6.4, -4.2)	-3.1 (-4.7, -1.5)	0.0002
		プラセボ群	41	11.9± 2.8	39	9.7± 3.6	-2.2± 2.9	-2.2 (-3.3, -1.1)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	11.9± 4.2	7	9.6± 3.9	-2.3± 3.1	-2.2 (-5.4, 1.0)	1.3 (-3.4, 6.0)	0.5467
		プラセボ群	6	11.3± 4.2	6	7.8± 5.9	-3.5± 4.7	-3.6 (-7.0, -0.1)		
Q1	ハンナ型	ジムソ群	42	2.9± 1.0	41	1.6± 1.3	-1.2± 1.3	-1.3 (-1.6, -0.9)	-0.9 (-1.3, -0.4)	0.0005
		プラセボ群	41	3.0± 0.8	39	2.6± 1.0	-0.4± 0.9	-0.4 (-0.7, -0.1)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	3.3± 1.0	7	2.7± 1.6	-0.6± 0.8	-0.6 (-1.4, 0.2)	0.8 (-0.4, 2.0)	0.1817
		プラセボ群	6	3.3± 0.8	6	2.0± 1.4	-1.3± 1.2	-1.3 (-2.2, -0.5)		
Q2	ハンナ型	ジムソ群	42	3.0± 1.2	41	1.7± 1.2	-1.2± 1.1	-1.2 (-1.5, -0.9)	-0.8 (-1.2, -0.4)	0.0001
		プラセボ群	41	3.0± 1.0	39	2.6± 1.1	-0.4± 0.9	-0.4 (-0.7, -0.1)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	2.3± 1.7	7	1.4± 1.0	-0.9± 1.3	-0.9 (-1.9, 0.2)	0.1 (-1.5, 1.7)	0.8681
		プラセボ群	6	2.5± 1.0	6	1.5± 1.6	-1.0± 1.3	-1.0 (-2.2, 0.2)		
Q3	ハンナ型	ジムソ群	42	2.7± 1.1	41	1.7± 1.4	-1.1± 1.3	-1.1 (-1.4, -0.7)	-0.5 (-1.0, -0.1)	0.0229
		プラセボ群	41	2.7± 1.3	39	2.2± 1.2	-0.5± 0.9	-0.5 (-0.9, -0.2)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	3.0± 1.3	7	2.7± 1.4	-0.3± 0.8	-0.1 (-1.2, 0.9)	0.5 (-1.1, 2.1)	0.4961
		プラセボ群	6	2.3± 1.6	6	1.8± 1.7	-0.5± 1.9	-0.7 (-1.8, 0.5)		
Q4	ハンナ型	ジムソ群	42	3.4± 0.7	41	1.6± 1.4	-1.8± 1.3	-1.8 (-2.1, -1.4)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0014
		プラセボ群	41	3.1± 0.9	39	2.3± 1.1	-0.8± 1.1	-0.9 (-1.2, -0.5)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	3.3± 0.8	7	2.7± 1.0	-0.6± 1.3	-0.5 (-1.4, 0.3)	0.2 (-1.1, 1.5)	0.7725
		プラセボ群	6	3.2± 1.6	6	2.5± 1.4	-0.7± 1.2	-0.7 (-1.7, 0.2)		
24時間あたりの平均 排尿回数 (回)	ハンナ型	ジムソ群	42	15.67± 7.85	41	11.87± 4.59	-3.91± 5.62	-3.86 (-5.01, -2.72)	-2.59 (-4.23, -0.96)	0.0023
		プラセボ群	41	15.43± 5.92	39	14.33± 6.30	-1.17± 3.44	-1.27 (-2.44, -0.10)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	20.86± 16.13	7	15.21± 6.14	-5.64± 10.80	-3.06 (-4.99, -1.14)	2.70 (-0.26, 5.66)	0.0688
		プラセボ群	6	11.50± 1.95	6	8.75± 1.21	-2.75± 1.51	-5.76 (-7.85, -3.67)		
1回平均 排尿量 (mL)	ハンナ型	ジムソ群	42	113.8± 52.9	41	158.6± 81.7	45.2± 52.7	45.2 (32.6, 57.9)	33.4 (15.4, 51.4)	0.0004
		プラセボ群	41	110.5± 58.0	39	122.3± 59.6	12.2± 22.1	11.9 (-0.9, 24.7)		
	非ハンナ型 <sup>*2</sup>	ジムソ群	7	83.3± 63.0	7	85.7± 52.0	2.4± 18.4	-5.1 (-26.6, 16.4)	-40.4 (-73.3, -7.5)	0.0203
		プラセボ群	6	138.6± 61.2	6	165.2± 48.2	26.5± 40.2	35.3 (11.9, 58.7)		



V. 治療に関する項目

表 投与12週における各副次評価項目のベースラインからの変化量（率）（FAS）

評価項目 (単位)	間質性膀胱炎 の病型	投与群	副次評価項目 (平均値±標準偏差)				変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>‡</sup>	
			被験 者数	0週	被験 者数	12週	平均値± 標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
1回最大 排尿量 (mL)	ハンナ型	ジムソ群	42	183.5± 101.3	41	234.5± 116.8	51.6± 64.7	52.3 (36.0, 68.5)	45.2 (22.1, 68.2)	0.0002
		プラセボ群	41	172.4± 100.9	39	180.7± 90.4	8.8± 38.7	7.1 (-9.3, 23.5)		
	非ハンナ型 <sup>※2</sup>	ジムソ群	7	183.9± 129.7	7	182.1± 96.9	-1.8± 49.2	-9.5 (-54.9, 35.9)	-33.4 (-101.6, 34.8)	0.3048
		プラセボ群	6	265.8± 94.5	6	280.8± 101.4	15.0± 70.9	24.0 (-25.2, 73.1)		
1回最大 排尿量 (変化率) (%)	ハンナ型	ジムソ群	-	-	41	-	34.02± 40.53	34.51 (23.67, 45.35)	22.88 (7.47, 38.29)	0.0041
		プラセボ群	-	-	39	-	12.93± 32.51	11.63 (0.69, 22.58)		
	非ハンナ型 <sup>※2</sup>	ジムソ群	-	-	7	-	6.16± 29.75	3.21 (-19.74, 26.16)	-6.98 (-42.26, 28.29)	0.6696
		プラセボ群	-	-	6	-	6.75± 22.19	10.19 (-14.26, 28.29)		
膀胱痛の NRSスコア (点)	ハンナ型	ジムソ群	42	6.64± 1.46	41	3.37± 2.56	-3.29± 2.63	-3.28 (-3.99, -2.57)	-1.23 (-2.23, -0.22)	0.0173
		プラセボ群	41	6.54± 1.56	39	4.55± 2.28	-2.02± 2.04	-2.05 (-2.77, -1.34)		
	非ハンナ型 <sup>※2</sup>	ジムソ群	7	5.62± 1.21	7	5.24± 1.23	-0.38± 0.45	-0.54 (-1.91, 0.82)	1.72 (-0.31, 3.74)	0.0896
		プラセボ群	6	6.28± 1.10	6	3.83± 2.32	-2.44± 2.27	-2.26 (-3.73, -0.78)		

※2：2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>にて膀胱痛症候群に含められた病態である。

#：解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析

†：0<sup>†</sup> Leary & Sant 間質性膀胱炎問題スコア (ICPI)

・間質性膀胱炎の『問題』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）

この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか（各0～4点）

Q1 起きている間に何度も尿をすること、Q2 尿をするために夜起きること、Q3 急に尿を我慢できなくなること、Q4 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ

表 投与12週における全般的改善度評価（GRA）<sup>#</sup>レスポナーの割合（FAS）

間質性膀胱 炎の病型	投与群	被験 者数	レスポナー（「GRA1：非常に良くなった」又 は「GRA2：良くなった」と評価した被験者）	ジムソ群とプラセボ群と の群間差 <sup>†</sup>	
				(95%信頼区間)	P値
ハンナ型	ジムソ群	41	22 (53.7)	26.2 (4.8, 44.4)	0.0236
	プラセボ群	40	11 (27.5)		
非ハンナ型 <sup>※</sup>	ジムソ群	7	3 (42.9)	-7.1 (-48.5, 37.6)	1.0000
	プラセボ群	6	3 (50.0)		

例数（%）

#：全般的改善度評価（GRA）

全般的な『印象』に関する質問（被験者が質問票に自記で回答）

あなたの現在の膀胱の状態は、本治験の開始前に比べてどう変わりましたか（7段階）

GRA1：非常に良くなった、GRA2：良くなった、GRA3：少し良くなった、GRA4：変わらなかった、GRA5：少し悪くなった、GRA6：悪くなった、GRA7：非常に悪くなった

※：2007年版間質性膀胱炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、ハンナ病変はないが点状出血のある間質性膀胱炎とされていたが、2019年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>にて膀胱痛症候群に含められた病態である。

†：Fisher Exact Test を用いた割合の群間差の検定

注）本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性的骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

V. 治療に関する項目

③間質性膀胱炎（ハンナ型）患者における背景因子別のサブグループ解析

日本人間質性膀胱炎（ハンナ型）患者に、ジムソ膀胱内注入液 50%又はプラセボ 50mL の 2 週間に 1 回、計 6 回膀胱内注入したときの主要評価項目のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。(KRP116D-L301)

表 間質性膀胱炎（ハンナ型）患者における背景因子別の  
投与 12 週の 0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (IGSI) のベースラインからの変化量 (FAS)

背景因子	投与群	ICSI (点) (平均値±標準偏差)				ICSI の変化量		ジムソ群とプラセボ群との群間差 <sup>#</sup>		P 値
		被験者数	0週	被験者数	12 週	平均値±標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)		
治験開始時における原疾患に対しての治療薬	なし	ジムソ群	7	13.7±2.6	6	7.8±4.1	-6.2±2.8	-5.8 (-8.3, -3.3)	-1.9 (-4.9, 1.1)	0.2012
		プラセボ群	15	12.7±2.7	14	8.8±3.0	-3.8±3.1	-3.9 (-5.6, -2.3)		
	あり	ジムソ群	35	13.9±3.3	35	8.4±4.4	-5.5±4.8	-5.5 (-6.8, -4.2)	-2.5 (-4.5, -0.5)	0.0174
		プラセボ群	26	14.4±3.3	25	11.4±4.3	-3.0±2.7	-3.0 (-4.6, -1.5)		
原疾患に対する鎮痛薬の使用 <sup>*1</sup>	なし	ジムソ群	21	13.4±3.2	20	7.3±4.8	-6.2±5.2	-6.1 (-7.8, -4.3)	-3.3 (-5.7, -0.9)	0.0082
		プラセボ群	24	12.7±2.8	23	10.0±3.7	-2.7±2.5	-2.8 (-4.4, -1.1)		
	あり	ジムソ群	21	14.4±3.2	21	9.3±3.6	-5.0±3.7	-5.1 (-6.6, -3.6)	-0.9 (-3.2, 1.4)	0.4130
		プラセボ群	17	15.2±3.1	16	11.1±4.6	-4.3±3.2	-4.2 (-5.9, -2.5)		
ジメチルスルホキシドの膀胱内注入歴 <sup>*2</sup>	なし	ジムソ群	36	13.8±3.3	35	8.5±4.6	-5.3±4.5	-5.3 (-6.5, -4.0)	-1.9 (-3.7, -0.1)	0.0368
		プラセボ群	36	13.7±3.2	34	10.4±4.2	-3.3±3.0	-3.4 (-4.6, -2.1)		
	あり	ジムソ群	6	14.5±2.9	6	7.2±1.9	-7.3±4.5	-7.3 (-9.9, -4.7)	-4.1 (-7.9, -0.2)	0.0424
		プラセボ群	5	14.4±3.2	5	11.2±3.6	-3.2±2.3	-3.2 (-6.1, -0.4)		
膀胱水圧拡張術の経験 <sup>*2</sup>	なし	ジムソ群	6	13.7±2.9	5	7.0±3.7	-7.0±4.9	-7.0 (-11.1, -2.8)	-3.1 (-8.3, 2.2)	0.2282
		プラセボ群	8	15.0±3.8	8	11.1±5.5	-3.9±3.5	-3.9 (-7.2, -0.6)		
	あり	ジムソ群	36	13.9±3.3	36	8.5±4.4	-5.4±4.5	-5.3 (-6.6, -4.1)	-2.1 (-3.8, -0.3)	0.0211
		プラセボ群	33	13.5±3.0	31	10.3±3.7	-3.2±2.7	-3.3 (-4.5, -2.0)		

# : 解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析

\*1 : 治療期開始から治療期終了までの期間に原疾患（間質性膀胱炎）の症状に対して使用された鎮痛薬

\*2 : スクリーニング期開始前 6 ヶ月間の実施は無し

V. 治療に関する項目

④間質性膀胱炎（ハンナ型）患者におけるベースラインの ICSI 別のサブグループ解析

日本人間質性膀胱炎（ハンナ型）患者に、ジムソ膀胱内注入液 50%又はプラセボ 50mL の 2 週間に 1 回、計 6 回膀胱内注入したときの副次評価項目のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。（KRP116D-L301）

表 間質性膀胱炎（ハンナ型）患者におけるベースラインの 0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）別の投与 12 週の各評価項目のベースラインからの変化量（率）（FAS）

評価項目 (単位)	ベースライン のICSIスコア	投与群	評価項目 (平均値±標準偏差)				変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>#</sup>	
			被験 者数	0週	被験 者数	12週	平均値± 標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア <sup>#1</sup> (ICSI) (点)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	10.1± 1.3	13	7.0± 2.6	-2.9± 3.0	-2.9 (-4.6, -1.2)	0.0 (-2.4, 2.3)	0.9780
		プラセボ群	15	10.5± 1.2	15	7.7± 3.0	-2.9± 2.8	-2.9 (-4.4, -1.3)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	14.7± 1.2	18	8.2± 4.4	-6.6± 4.5	-6.6 (-8.3, -4.8)	-3.3 (-6.0, -0.7)	0.0162
		プラセボ群	16	14.1± 1.1	14	11.0± 2.4	-3.1± 2.2	-3.2 (-5.2, -1.3)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	17.7± 0.9	10	10.4± 5.5	-7.3± 5.1	-7.0 (-9.8, -4.2)	-2.6 (-6.6, 1.4)	0.1893
		プラセボ群	10	18.1± 1.1	10	13.9± 4.5	-4.2± 3.8	-4.5 (-7.3, -1.7)		
0' Leary & Sant 間質性膀胱炎問題スコア <sup>#2</sup> (ICPI) (点)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	9.0± 2.9	13	6.2± 4.2	-2.5± 2.7	-2.5 (-4.3, -0.7)	-0.5 (-3.0, 2.0)	0.6841
		プラセボ群	15	10.0± 2.1	15	8.1± 3.3	-1.9± 3.3	-2.0 (-3.7, -0.3)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	13.0± 1.8	18	6.4± 4.7	-6.6± 4.0	-6.6 (-8.3, -4.9)	-3.8 (-6.4, -1.2)	0.0060
		プラセボ群	16	12.1± 2.5	14	9.5± 2.6	-2.8± 2.8	-2.8 (-4.8, -0.9)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	14.3± 1.6	10	7.6± 5.5	-6.7± 4.5	-6.7 (-9.0, -4.5)	-5.2 (-8.4, -2.0)	0.0033
		プラセボ群	10	14.2± 2.4	10	12.6± 3.7	-1.6± 2.3	-1.6 (-3.8, 0.7)		
24時間あたりの平均排尿回数 (回)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	11.11± 2.51	13	10.23± 3.84	-0.88± 2.75	-0.88 (-2.23, 0.46)	0.05 (-1.79, 1.89)	0.9540
		プラセボ群	15	10.87± 1.76	15	9.93± 1.91	-0.93± 1.89	-0.93 (-2.19, 0.32)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	16.03± 4.66	18	11.89± 4.51	-4.14± 4.12	-4.16 (-5.84, -2.48)	-2.93 (-5.45, -0.42)	0.0237
		プラセボ群	16	16.00± 2.50	14	15.18± 3.34	-1.11± 3.57	-1.23 (-3.10, 0.64)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	21.40± 12.71	10	13.95± 5.19	-7.45± 8.43	-7.44 (-10.62, -4.26)	-5.83 (-10.33, -1.33)	0.0141
		プラセボ群	10	21.35± 8.15	10	19.75± 8.94	-1.60± 5.07	-1.61 (-4.79, 1.57)		
1 回平均 排尿量 (mL)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	141.7± 54.6	13	174.0± 88.2	31.3± 44.5	31.4 (10.1, 52.7)	19.0 (-10.1, 48.1)	0.1917
		プラセボ群	15	144.6± 74.3	15	157.0± 72.1	12.4± 29.3	12.4 (-7.4, 32.2)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	110.5± 44.6	18	177.4± 71.3	66.9± 60.4	67.3 (45.0, 89.5)	58.0 (24.8, 91.1)	0.0012
		プラセボ群	16	96.4± 24.6	14	104.3± 32.2	11.2± 15.8	9.3 (-15.2, 33.8)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	80.7± 47.3	10	104.9± 73.5	24.2± 33.2	24.3 (5.9, 42.6)	10.9 (-15.2, 36.9)	0.3861
		プラセボ群	10	82.1± 46.6	10	95.5± 45.7	13.4± 18.9	13.4 (-5.0, 31.8)		

V. 治療に関する項目

表 間質性膀胱炎（ハンナ型）患者におけるベースラインの0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）別の投与12週の各評価項目のベースラインからの変化量（率）（FAS）につき

評価項目 (単位)	ベースライン のICSIスコア	投与群	評価項目 (平均値±標準偏差)				変化量		ジムソ群とプラセボ群 との群間差 <sup>#</sup>	
			被験 者数	0週	被験 者数	12週	平均値± 標準偏差	最小二乗平均 (95%信頼区間)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	P値
1回最大 排尿量 (mL)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	234.3± 126.8	13	258.8± 130.5	22.7± 61.3	23.0 (-7.0, 53.0)	20.8 (-20.3, 61.8)	0.3074
		プラセボ群	15	231.8± 135.0	15	234.3± 113.4	2.5± 52.9	2.2 (-25.7, 30.2)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	174.7± 75.1	18	263.5± 100.4	88.8± 61.4	89.8 (65.9, 113.6)	77.7 (41.9, 113.4)	0.0001
		プラセボ群	16	140.8± 32.6	14	150.0± 43.2	15.2± 24.0	12.1 (-14.2, 38.3)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	128.0± 72.6	10	150.5± 92.1	22.5± 39.8	22.3 (-1.9, 46.6)	12.9 (-21.4, 47.2)	0.4386
		プラセボ群	10	134.0± 76.7	10	143.3± 63.2	9.3± 32.0	9.4 (-14.8, 33.7)		
1回最大 排尿量 (変化率) (%)	9 ≤ <13	ジムソ群	-	-	13	-	14.85± 36.65	14.95 (-0.68, 30.58)	7.06 (-14.29, 28.41)	0.5020
		プラセボ群	-	-	15	-	7.98± 19.91	7.89 (-6.65, 22.44)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	-	-	18	-	55.31± 42.72	58.45 (42.59, 74.32)	52.18 (28.36, 76.00)	<0.0001
		プラセボ群	-	-	14	-	10.81± 14.41	6.27 (-11.19, 23.73)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	-	-	10	-	20.59± 20.60	20.16 (-6.69, 47.01)	-3.60 (-41.58, 34.38)	0.8441
		プラセボ群	-	-	10	-	23.32± 58.13	23.76 (-3.09, 50.61)		
膀胱痛の NRSスコア (点)	9 ≤ <13	ジムソ群	14	5.55± 1.08	13	4.00± 2.50	-1.51± 2.26	-1.59 (-2.81, -0.38)	0.07 (-1.60, 1.74)	0.9345
		プラセボ群	15	6.18± 1.64	15	4.44± 2.28	-1.73± 1.97	-1.66 (-2.79, -0.53)		
	13 ≤ <17	ジムソ群	18	7.09± 1.15	18	2.81± 2.15	-4.28± 2.33	-4.08 (-5.03, -3.13)	-2.17 (-3.62, -0.72)	0.0046
		プラセボ群	16	6.19± 1.25	14	4.52± 1.65	-1.67± 1.62	-1.91 (-2.96, -0.87)		
	17 ≤ ≤20	ジムソ群	10	7.37± 1.65	10	3.53± 3.28	-3.83± 2.60	-3.76 (-5.49, -2.04)	-0.76 (-3.20, 1.68)	0.5215
		プラセボ群	10	7.67± 1.47	10	4.73± 3.15	-2.93± 2.54	-3.00 (-4.73, -1.28)		

# : 解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM による解析

\*1 : 0' Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア (ICSI)

- ・間質性膀胱炎の『症状』に関する質問 (被験者が質問票に自記で回答)

この1か月の間についてお答え下さい (Q1~Q3 ; 各0~5点、Q4 ; 0、2~5点)

Q1 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか、Q2 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか、Q3 夜寝てから朝起きるまでに、ふつつ何回、尿をするために起きましたか、Q4 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか

\*2 : 0' Leary & Sant 間質性膀胱炎問題スコア (ICPI)

- ・間質性膀胱炎の『問題』に関する質問 (被験者が質問票に自記で回答)

この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか (各0~4点)

Q1 起きている間に何度も尿をすること、Q2 尿をするために夜起きること、Q3 急に尿を我慢できなくなること、Q4 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### 2. 薬理作用

間質性膀胱炎に対するジメチルスルホキシドの作用機序は十分に解明されていないが、炎症抑制及び鎮痛等の関与が考えられている。

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：膀胱内

作用機序：活性化リンパ球数の抑制、白血球の血管内皮接着抑制、好中球遊走抑制、ICAM-1の発現抑制、転写因子NF- $\kappa$ Bの結合抑制及び炎症部位での炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-6、NGF、IL-8等）の産生抑制などによる抗炎症作用、及び神経活動の抑制（C線維及びA $\delta$ 神経の伝導抑制）による鎮痛作用などが総合的に作用し、間質性膀胱炎への効果が発揮されると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗炎症作用<sup>23)</sup>

##### ①ラット硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルに対する作用 (*in vivo*)

ラット硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルにおいて、50%(w/w)ジメチルスルホキシドの膀胱内投与は膀胱組織の浮腫及び血管充血を抑制した。また、多形核白血球数、リンパ単核球数、尿中ヒアルロン酸量及び好中球数の減少が観察された<sup>24)</sup>。

〈方法〉

膀胱上皮のバリア機能を傷害する硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルを作製するため、雌性 Wistar ラット（180~200g、各群 5 例）の膀胱内に硫酸プロタミンの 10mg/200 $\mu$ L 溶液を投与し、30 分間保持した後排出させた。硫酸プロタミン処置 6 時間後に 50%(w/w)ジメチルスルホキシドまたは生理食塩水 200 $\mu$ L を膀胱内投与し 30 分間保持した。硫酸プロタミン投与 1 日後及び 7 日後に膀胱組織標本作製し、浮腫及び血管充血による評価と炎症部位の多形核白血球数、肥満細胞数及びリンパ単核球数を計測した。

##### ②自己免疫性膀胱炎症マウスに対する作用 (*in vivo*)

##### ・急性膀胱炎症マウス

URO-OVA トランスジェニックマウスを用いた急性膀胱炎症モデルにおいて、50%(w/w)ジメチルスルホキシドの膀胱内投与（3回/週）は膀胱組織の炎症及び浮腫を抑制し（control 群のスコアは 3+ を示したが、ジメチルスルホキシド投与群では細胞浸潤、浮腫及び充血がスコア < 1+ に減少）、膀胱炎症組織の CD8<sup>+</sup>T 細胞の浸潤、IFN- $\gamma$ 、MCP-1、NGF、TNF- $\alpha$  及び IL-6 の mRNA 増加を抑制した<sup>25)</sup>。

〈方法〉

OT-I マウスから摘出した脾臓細胞を *in vitro* で OVA 刺激して T 細胞を活性化させ、URO-OVA マウスに静脈内投与により細胞移入して作製した（各群 4-5 例）。50%(w/w)ジメチルスルホキシドは 50 $\mu$ L を膀胱内に投与し 1 時間保持した。

ジメチルスルホキシドの膀胱内投与は細胞を移入した 1 日後、4 日後及び 7 日後に実施し、10 日後に HE 染色で膀胱の組織学的評価を行い、CD8<sup>+</sup>T 細胞数をフローサイトメーターで評価し、炎症関連因子の mRNA を RT-PCR で評価した。膀胱の組織学的評価は炎症スコアを用いて、1+；軽度炎症で浮腫なし又は軽度な浮腫あり、2+；中程度の炎症で中程度の浮腫あり、3+；中程度から重度炎症で重度浮腫ありと評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ・慢性膀胱炎症マウス

URO-OVA/OT-Iトランスジェニックマウスを用いた慢性膀胱炎症モデルにおいて、50%(w/w)ジメチルスルホキシドの膀胱内投与(1回/週、3週)は膀胱組織の炎症及び浮腫を抑制した(control群は炎症スコア2+を示したが、ジメチルスルホキシド群では4週目の炎症スコアは<1+であり、4週間にわたって作用を保持)。このトランスジェニックマウスにナイーブT細胞を移入して生じる重篤な急性膀胱炎症は、ジメチルスルホキシドの膀胱内最終投与7日後に細胞移入しても観察されなかった(control群では炎症スコア3+が観察されたが、ジメチルスルホキシド群では1+が観察されるのみであった)<sup>25)</sup>。また、*in vitro*でジメチルスルホキシドはエフェクターT細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを増加させた(control群7.2%に対し、1.563%~25%のジメチルスルホキシドは濃度依存的に21.2%~71%に増加)<sup>25)</sup>。これらのことから、ジメチルスルホキシド投与による内因性自己免疫OT-I CD8<sup>+</sup>T細胞の除去が推察された。

#### 〈方法〉

10週齢以上で膀胱炎症が自然発症するURO-OVA/OT-Iマウスを用いた。50%(w/w)ジメチルスルホキシドは10週齢より1週間に1回50 $\mu$ Lを膀胱内に投与し1時間保持した。10週齢よりジメチルスルホキシド処置を1回/週、3週間行い、最後の処置の3日後に膀胱組織標本を作製し、HE染色で炎症スコアによる組織学的評価を行った。5 $\times$ 10<sup>6</sup>個のナイーブOT-1脾臓細胞はジメチルスルホキシド最終処置7日後に移入し、その3日後に組織学的評価を行った。エフェクターT細胞の増殖及びアポトーシス試験では、OT-I脾臓組織由来のエフェクターT細胞とジメチルスルホキシドをそれぞれ24時間及び2時間インキュベートした。細胞増殖はMTT assayにより、また、アポトーシスはアネキシンV及びヨウ化プロピジウム<sup>26)</sup>のダブル染色でフローサイトメトリーを用いて評価した。

### 2) 鎮痛作用<sup>23)</sup>

#### ・膀胱拡張誘発侵害反応に対するジメチルスルホキシド膀胱内投与による作用 (*in vivo*)

除脳ラットにおいて、50%(w/w)ジメチルスルホキシドの膀胱内投与は膀胱拡張に伴う脊髄後角の神経活動の増大(侵害反応)を60及び80mmHgの拡張圧において抑制した<sup>26)</sup>。一方、10%(w/w)ジメチルスルホキシドはいずれの拡張圧においても影響しなかった。

#### 〈方法〉

除脳した雌性SDラット(250~300g、各群11-13例)を用いて膀胱拡張(20~80mmHg、20sec)により得られた脊髄後角ニューロンの活動増加に対する10%及び50%(w/w)ジメチルスルホキシド膀胱内投与による作用を、投与2時間後に脊髄に配置した電極により細胞外単一ユニット記録法で測定した。ジメチルスルホキシドは膀胱内に0.5mLを投与し、30分間保持した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間<sup>21)</sup>

##### ①ICSIのベースラインからの変化量の推移(FAS)

日本人間質性膀胱炎患者<sup>\*</sup>を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ジムソ膀胱内注入液50%又はプラセボ50mLの2週間に1回、計6回膀胱内注入したとき、O'Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア(ICSI)<sup>\*</sup>のベースラインからの変化量において、ジムソ膀胱内注入液50%群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p値)は、4週で-0.7点(-1.9点~0.5点、p=0.2493)、8週で-1.9点(-3.0点~-0.7点、p=0.0022)、12週で-1.8点(-3.3点~-0.3点、p=0.0188)であり、8週では12週と同様にプラセボ群に対し有意な減少が認められた。(KRP116D-L301)

\*: O'Leary & Sant 間質性膀胱炎症状スコア(ICSI)

・間質性膀胱炎の『症状』に関する質問(被検者が質問票に自記で回答)

この1か月の間についてお答え下さい(Q1~Q3;各0~5点、Q4;0、2~5点)

Q1 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか、Q2 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか、Q3 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか、Q4 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか

※:膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ②膀胱痛のNRSのベースラインからの変化量の推移（FAS）<sup>21)</sup>

日本人間質性膀胱炎患者\*を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ジムソ膀胱内注入液 50%又はプラセボ 50mL の 2週間に1回、計6回膀胱内注入したとき、膀胱痛の数値化スケール（NRS：0～10の11段階で評価し、症状日誌に記載された値）のベースラインからの変化量は、各評価時期でのジムソ膀胱内注入液 50%群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）は、4週で-0.86点（-1.62点～-0.10点、p=0.0261）、8週で-1.03点（-1.81点～-0.24点、p=0.0112）、12週で-0.78点（-1.71点～0.15点、p=0.0973）であり、4週と8週では有意な減少が認められた。（KRP116D-L301）

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

注）本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

### 2) 作用持続期間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男性6例を対象にジムソ膀胱内注入液50% 50mL（ジメチルスルホキシドとして27g）を単回膀胱内投与し、15分間保持した後、膀胱内の液体を回収した。ジムソ膀胱内注入液50%投与後の血漿中ジメチルスルホキシド濃度を、投与前、投与後15、30分、1、2、4、8、12、24、36及び48時間の採血ポイントで測定した。結果、血漿中ジメチルスルホキシド濃度は、6例中5例において定量下限（ $19.6 \mu\text{g/mL}$ ）未満であった。定量下限を超えた1例の血漿中に検出されたジメチルスルホキシドは投与後15分に $C_{\text{max}}$ （ $72.1 \mu\text{g/mL}$ ）に達した。膀胱から全身循環に移行したジメチルスルホキシドは、5.46時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後4時間まで検出されたが、8時間以降は定量下限未満であった<sup>27)</sup>、<sup>28)</sup>。（KRP116D-L101）

注：ジムソ膀胱内注入液50%の前処置として、尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後に4%リドカイン20mLを膀胱内に投与した。リドカイン注入15分後にリドカインを除去し、その後2分以内にジムソ膀胱内注入液50%を膀胱内に投与した。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

日本人健康成人男性6例にジムソ膀胱内注入液50% 50mL（ジメチルスルホキシドとして27g）を単回膀胱内投与したときの血漿中ジメチルスルホキシド濃度が定量下限を超えた1例の消失速度定数（ $K_{e1}$ ）は、 $0.127\text{hr}^{-1}$ であった<sup>27)</sup>。（KRP116D-L101）

#### (4) クリアランス

日本人健康成人男性6例にジムソ膀胱内注入液50% 50mL（ジメチルスルホキシドとして27g）を単回膀胱内投与したときの血漿中ジメチルスルホキシド濃度が定量下限を超えた1例の見かけの全身クリアランス（ $CL/F$ ）は、 $70.6\text{L/hr}$ であった<sup>27)</sup>。（KRP116D-L101）



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (5) 分布容積

外国人末梢血幹細胞移植患者 10 例に 10% (w/w) ジメチルスルホキシド (ジメチルスルホキシドとして 19.8 ~ 64.4g) を静脈内持続投与したときのジメチルスルホキシドの分布容積 (Vd/F) は 37.3L と比較的小さく、総体液量と同程度であった<sup>27)、29)</sup>。

日本人健康成人男性 6 例にジムソ膀胱内注入液 50% 50mL (ジメチルスルホキシドとして 27g) を単回膀胱内投与したときの血漿中ジメチルスルホキシド濃度が定量下限を超えた 1 例の見かけの分布容積 (Vd/F) は 557L であった<sup>27)</sup>。(KRP116D-L101)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を 1 回あたり 1 バイアル 50mL (ジメチルスルホキシドとして 27g) 、を 2 週間に間隔で 6 回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り 15 分間以上膀胱内に保持してから排出させる。」である。

### (6) その他

該当しない

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### 1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### 2) 吸収部位

膀胱

### 3) 吸収率<sup>27)、30)</sup>

日本人健康成人男性 6 例にジムソ膀胱内注入液 50% 50mL (ジメチルスルホキシドとして 27g) を単回膀胱内投与し、15 分後に膀胱から回収した投与残液には、投与液中に含まれるジメチルスルホキシドの 83.7% (6 例の平均値) が存在しており、16.3% が膀胱から体内へ吸収されたと考えられた<sup>28)</sup>。なお、血漿中にジメチルスルホキシドが認められた 1 例における膀胱からのジメチルスルホキシド回収率は 60.7% であり、他の 5 例と比較して膀胱から体内へのジメチルスルホキシドの吸収量は多かった。(KRP116D-L101)

### 4) 腸肝循環

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

#### 1) 組織への移行性（非臨床）<sup>31)</sup>

マウス<sup>32)</sup>、ラット<sup>33)~35)</sup>、モルモット<sup>36)</sup>、ウサギ<sup>33)</sup>及びビヌ<sup>37)</sup>にジメチルスルホキシド又は放射性標識されたジメチルスルホキシドを経口、静脈内、腹腔内及び経皮投与したとき、いずれの投与方法においても全身に広く分布した。血漿より高濃度に分布する組織が認められたが、血漿中濃度が減少するとともに、投与後24時間までにいずれの組織中濃度も減少した。ラットに腹腔内<sup>34)</sup>及び経皮投与<sup>35)</sup>した試験では、硬組織に比較し、軟組織の放射活性が高かった。

ラットに放射性標識されたジメチルスルホキシドを経皮投与したときの眼内動態は、角膜の放射活性が最も高く、投与後4時間に放射活性が最大に達した。いずれの眼組織においても投与後72時間までに各眼組織の最大放射活性の半分以下に減少し、8日後には検出されなかった<sup>38)</sup>。同様にウサギに経皮投与したときの眼内動態はラットにおける挙動と類似しており、いずれの眼組織においても投与後24時間までに各眼組織の放射活性は減少した<sup>38)</sup>。

#### 2) 血球移行率（非臨床）<sup>31)</sup>

ラット及びウサギの組織分布試験の結果より、ヘマトクリット値を0.4と仮定して算出した血球移行率はいずれも約25%であった<sup>33)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いてタンパク結合を検討した結果、ジメチルスルホキシドのヒト血漿タンパク結合率は30%であった。ヒト血液に添加した場合、放射活性の25%が沈渣に存在した (*in vitro*)<sup>31)</sup>、<sup>39)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) 代謝部位

該当資料なし

#### 2) 代謝経路<sup>27)</sup>、<sup>30)</sup>

外国人末梢血幹細胞移植患者10例に10% (w/w) ジメチルスルホキシド（ジメチルスルホキシドとして19.8~64.4g）を静脈内持続投与したときのヒトの血漿及び尿中には、ジメチルスルホン (DMSO<sub>2</sub>) 及びジメチルスルフィド (DMS) が存在した<sup>29)</sup>。

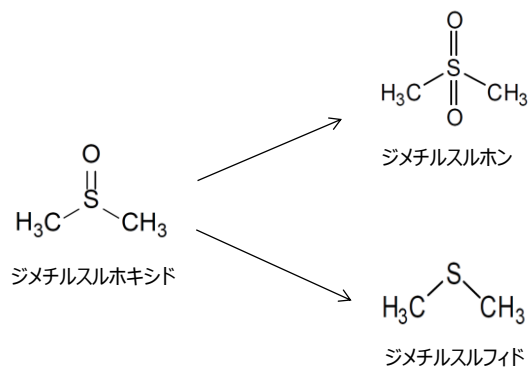


図 代謝経路

## VII. 薬物動態に関する項目

ジメチルスルホキシドをヒトに対して経口、静脈内及び経皮のいずれの投与経路にて投与しても、血液及び尿中にはジメチルスルホンが確認された<sup>40)</sup>、<sup>29)</sup>。10% (w/w) ジメチルスルホキシドをヒト静脈内持続投与<sup>29)</sup>したときの血漿及び尿中、<sup>35</sup>S-DMSOをヒト経皮投与<sup>38)</sup>したときの呼気中には、ジメチルスルフィドが検出された。また、ジメチルスルホキシドをヒト膀胱内投与すると呼気にニンニク臭が認められた<sup>41)</sup>。

(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル50mL (ジメチルスルホキシドとして27g)、を2週間に間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分間以上膀胱内に保持してから排出させる。」である。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

#### 1) *in vitro* 代謝

ヒト生体試料を用いた*in vitro* 代謝試験

該当資料なし

(参考)

ラット肝ミクロソームを用いた試験において、ジメチルスルホキシドはNADPHと酸素存在下、ジメチルスルホンに酸化された<sup>39)</sup>。この酸化反応にはモノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆された<sup>42)</sup>。

#### 2) CYP 阻害能<sup>27)</sup>

ヒトCYP発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて各CYP分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) の典型基質の代謝反応に対するジメチルスルホキシドの阻害作用を評価した。その結果、ジメチルスルホキシドはCYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対して阻害作用を示した<sup>43)</sup>、<sup>44)</sup>。そのIC<sub>50</sub>値は本剤の臨床推奨用量における血漿タンパク非結合型のC<sub>max</sub> (50.5 μg/mL) の65.3倍以上であり、いずれも血漿中濃度を大きく上回っていた。CYP1A2及びCYP2B6に対する阻害作用は認められなかった<sup>43)</sup>、<sup>44)</sup>。

#### 3) CYP誘導能<sup>27)</sup>

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いてCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対するジメチルスルホキシドの酵素誘導を評価したところ、本剤の臨床推奨用量における血漿タンパク非結合型のC<sub>max</sub> (50.5 μg/mL) の約50倍の濃度域で酵素誘導作用は認められなかった<sup>45)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### 1) 排泄部位

膀胱

### 2) 排泄経路

尿

### 3) 排泄率

日本人健康成人男性6例にジメチルスルホキシド50% 50mL (ジメチルスルホキシドとして27g) を単回膀胱内投与後15分に膀胱から回収された回収液には、ジメチルスルホキシドが83.7% (6例の平均値) 含まれていた<sup>30)</sup>。(KRP116D-L101)

外国人健康男性1例にジメチルスルホキシドを0.5g/kg/日14日間反復経口投与したときのジメチルスルホキシド及びジメチルスルホキシンの24日目までの累積尿中排泄率は53.7%及び17.2%であった<sup>27)、40)</sup>。

外国人健康男性1例に50%<sup>35</sup>S-DMSOを2.0g/body単回静脈内投与後の<sup>35</sup>S-DMSOは、投与後8日までに約80%が尿中へ排泄され、投与後18日には尿中へ完全に排泄された<sup>30)、38)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル50mL (ジメチルスルホキシドとして27g)、を2週間に間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分間以上膀胱内に保持してから排出させる。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

トランスポーター阻害能<sup>27)、46)</sup>

MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを発現させた細胞を用いて、各トランスポーターを介した基質輸送に対するジメチルスルホキシドの阻害作用を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した結果、ジメチルスルホキシドはヒトBCRP、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを阻害しなかった。一方、ジメチルスルホキシドはヒトMDR1、OATP1B1、OATP1B3及びOAT1を阻害することが示されたが、これらのトランスポーターの輸送に対する阻害作用は弱く、IC<sub>50</sub>値は13.8mg/mL (添加濃度1.25%)以上であると推定された。これはジムソ膀胱内注入液50%の臨床用量における血漿タンパク非結合型のC<sub>max</sub> (50.5µg/mL)の200倍以上であった。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

本剤承認までの国内臨床試験での報告はないが、本剤の成分（有効成分：ジメチルスルホキシド及び添加物<sup>注）</sup>）に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、医薬品の一般的な注意事項として設定した。

注）ジムソ膀胱内注入液 50%に含まれる添加物：塩酸、水酸化ナトリウム、注射用水

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

投与時反応（膀胱痛、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感等）があらわれることがあるため、必要に応じて、本剤投与前に局所麻酔剤の膀胱内注入を行った上で投与すること。

〔解説〕

本剤承認までの間質性膀胱炎患者<sup>\*</sup>を対象とした国内臨床試験（国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301））の安全性解析対象集団 49 例において、投与時反応として、膀胱痛 15 例（30.6%）、尿道痛 7 例（14.3%）、膀胱刺激症状 5 例（10.2%）及び膀胱不快感 4 例（8.2%）が報告されている。また、50%ジメチルスルホキシドの投与により約 10%で膀胱の痙攣や刺激症状を発現した報告<sup>47)</sup>があることから、本剤投与により投与時反応（膀胱痛、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感等）が比較的高頻度に発現すると考えられる。このため、本剤の承認申請までの臨床試験において用いられた局所麻酔剤の前投薬に関する情報及び 2019 年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>を参考に設定した。

国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301）における局所麻酔剤の前投与の方法は以下のとおりであり、全例で実施した。

治験薬投与前の処置（リドカイン投与）

尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後に治験薬投与前処置として 4%リドカイン 20mL を目安として膀胱内に投与する。リドカイン投与後 5 分～15 分を目安にリドカインを除去する。

2019 年版間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>6)</sup>の記載は、以下のとおりである。

注入直後に痛みが生じる場合は、注入前に局所麻酔薬（たとえば 4% lidocaine 溶液 20mL）で麻酔を行うこともある。

注）局所麻酔剤の使用に際しては、最新の添付文書を参照すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 8. (2) その他副作用」及び「I. 6. RMP の概要」の項参照）

注）本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、マウス（5g/kg 以上、腹腔内）、ラット（8g/kg 以上、腹腔内）、ハムスター（3.8g/kg 以上、腹腔内及び静脈内）で催奇形性が認められたとの報告がある<sup>48), 49)</sup>。

[解説]

本剤承認までに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。

マウス（5g/kg 以上、腹腔内）、ラット（8g/kg 以上、腹腔内）及びハムスター（3.8g/kg 以上、腹腔内及び静脈内）で催奇形性が認められている<sup>48), 49)</sup>。また、米国の RIMS0-50<sup>®</sup>の添付文書に、上記動物種において催奇形性が認められた旨記載されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について注意喚起するために設定した。

（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」及び「X II. 2. 1) 妊婦に関する海外情報」の項参照）

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤の分子量は小さく、かつ血漿タンパク結合率が低いいため、乳汁中へ移行する可能性がある。

[解説]

本剤承認までに、授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

分子量が小さく、かつ血漿タンパク結合率が低い化合物は母体から乳汁へ移行しやすいとの報告<sup>50)</sup>があるため、ジメチルスルホキシドの分子量（78.13）及びヒトでの血清タンパク結合率（30%）を考慮すると、本剤はヒト乳汁中へ移行する可能性があることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう設定した。

（「II. 4. 分子式及び分子量」及び「VII. 5. (6) 血漿蛋白結合率」の項参照）

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

本剤承認までに、小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから注意喚起するために設定した。

## VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
泌尿器	膀胱痛(30.6%)、尿道痛、膀胱刺激症状	膀胱不快感、頻尿	排尿困難
その他		呼気臭・皮膚臭異常(ニンニク様の臭い)	

#### [解説]

承認までの間質性膀胱炎患者\*を対象とした臨床試験(国内第Ⅲ相試験(KRP116D-L301))において、ジムソ膀胱内注入液50%を投与された患者(49例)で、本剤50mLを2週間間隔で6回膀胱内投与した時の発現した副作用(2例以上)を記載した(ただし、皮膚臭異常は1例であったが、類似事象である呼気臭2例とまとめて「呼気臭・皮膚臭異常(ニンニク様の臭い)」としている)。

本剤の使用に際しては、副作用として呼気臭・皮膚臭異常(ニンニク様の臭い)が認められることがあることを患者に説明した上で投与を開始することが望ましい。

〈参考〉

米国添付文書(RIMS0-50<sup>®</sup>)の記載

**INFORMATION FOR PATIENTS (Physician Copy)** (抜粋)

A garlic-like taste may be noted by the patient within a few minutes after instillation of RIMS0-50<sup>®</sup> (dimethyl sulfoxide). This taste may last several hours. An odor on the breath and skin may be present and remain for up to 72 hours.

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「V. 5. (4) 検証的試験」、「VII. 8. (2) 4) 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象」、「XII. 1. 主な外国での発売状況」及び「XIII. 2. 2) 患者向け資材」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1) 副作用の種類別発現頻度

承認までの間質性膀胱炎患者\*を対象とした臨床試験（国内第Ⅲ相試験（KRP116D-L301））の安全性解析対象集団において、ジムソ膀胱内注入液 50%及びプラセボ（注射用水）50mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内投与した時の発現した副作用とその発現率は以下のとおりであった。

表 副作用の種類別発現頻度一覧

試験名 試験番号	国内第Ⅲ相試験 KRP116D-L301	
	ジムソ膀胱内 注入液50%	プラセボ
投与群		
被験者数	49	47
発現被験者数	29	13

副作用名	発現例数(発現率(%))	
合計	29 (59.2)	13 (27.7)
胃腸障害	3 (6.1)	-
腹部不快感	1 (2.0)	-
呼気臭	2 (4.1)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (2.1)
発熱	-	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.1)	-
側腹部痛	1 (2.0)	-
腓径部痛	1 (2.0)	-
腎および尿路障害	28 (57.1)	13 (27.7)
膀胱不快感	4 (8.2)	1 (2.1)
膀胱刺激症状	5 (10.2)	1 (2.1)
膀胱痛	15 (30.6)	9 (19.1)
排尿困難	2 (4.1)	-
血尿	-	2 (4.3)
頻尿	4 (8.2)	1 (2.1)
尿道痛	6 (12.2)	2 (4.3)
膀胱機能障害	1 (2.0)	-
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (2.1)
発疹	-	1 (2.1)
皮膚臭異常	1 (2.0)	-

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA/J Ver. 20.0)

発現率 (%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100

同一症例で複数の副作用が発現している。

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）及びハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）を含む。

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善」である。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2) 患者背景別副作用発現頻度

承認までの間質性膀胱炎患者\*を対象とした臨床試験(国内臨床試験(第Ⅲ相試験(KRP116D-L301))の安全性解析対象集団において、ジムソ膀胱内注入液 50%及びプラセボ(注射用水) 50mLを2週間間隔で6回膀胱内投与した時の背景因子別副作用発現頻度は、以下のとおりであった。

表 背景因子別副作用発現頻度

背景因子		被験者			
		ジムソ膀胱内注入液 50%投与群		プラセボ投与群	
		発現被験者数/ 各分類の被験者数	発現率(%)	発現被験者数/ 各分類の被験者数	発現率(%)
全体		29/49	59.2	13/47	27.7
性別	男	1/6	16.7	0/3	-
	女	28/43	65.1	13/44	29.5
年齢	65歳未満	9/21	42.9	3/19	15.8
	65歳以上	20/28	71.4	10/28	35.7
体重	50kg未満	13/20	65.0	7/19	36.8
	50kg以上	16/29	55.2	6/28	21.4
ジメチルスルホキシ ドの膀胱内注入歴	なし	23/43	53.5	11/42	26.2
	あり	6/6	100	2/5	40
腎機能低下	なし	22/36	61.1	12/42	28.6
	あり	7/13	53.8	1/5	20.0
肝機能低下	なし	23/38	60.5	11/38	28.9
	あり	6/11	54.5	2/9	22.2

発現率(%)=(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100

\*:膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 3) 投与時反応に関する有害事象

投与時反応に関する有害事象は、MedDRA/J (Ver 20.0) の基本語の「処置後血尿」、「尿道痛」、「膀胱不快感」、「膀胱刺激症状」、「膀胱痛」、「排尿困難」、「血尿」、「頻尿」、「尿道痛」、「膀胱機能障害」に該当する有害事象と定義した。

#### ①健康成人男性

健康成人男性 6 例を対象にジムソ膀胱内注入液 50% 50mL を単回膀胱内投与した国内第 I 相臨床薬理試験において、投与時反応に関する有害事象は認められなかった。(KRP116D-L101)

なお、本試験におけるジムソ膀胱内注入液50%の投与方法は以下のとおりであった。

ジムソ膀胱内注入液 50%の前処置として、尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後、4%リドカイン 20mL を膀胱内に投与した。リドカイン注入 15 分後にリドカインを除去し、その後 2 分以内にジムソ膀胱内注入液 50%を膀胱内に投与した。

(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

#### ②間質性膀胱炎患者

間質性膀胱炎患者\*を対象とした国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団において、ジムソ膀胱内注入液 50%及びプラセボ(注射用水) 50mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内投与した時の投与時反応に関する有害事象の発現割合は、ジムソ膀胱内注入液 50%群(以下、ジムソ群)で 61.2% (30/49 例)、プラセボ群で 31.9% (15/47 例)と、ジムソ群で高かった。このうちジムソ群で尿道痛の 1 例 1 件、プラセボ群で処置後血尿の 1 例 1 件、膀胱痛の 1 例 2 件は因果関係が否定されたが、それ以外の全ての有害事象が治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また、投与回数別の有害事象の発現割合は、ジムソ群及びプラセボ群ともに初回投与後の発現割合が最も高く、それぞれ 53.1% (26/49 例)及び 23.4% (11/47 例)であった。2 回目投与後以降の発現割合は、ジムソ群及びプラセボ群ともに初回投与後と比べて低かった。投与時反応に関する有害事象の各治験薬投与日から発現日までの経過日数の中央値は、ジムソ群及びプラセボ群ともにいずれの投与回数でも 1 日であり、多くは投与当日に発現した。また、投与時反応に関する有害事象の発現から転帰確認までの経過日数の全投与回数での中央値は、ジムソ群では 2 日、プラセボ群では 1 日であり、多くの転帰日は 2 日以内であった。また、投与時反応に関する有害事象の転帰は全て回復であった。投与時反応に関する有害事象による中止例は認められなかった。副作用についても、同様の傾向であった。(KRP116D-L301)

なお、本試験におけるジムソ膀胱内注入液 50%の投与方法は以下のとおりであった。

ジムソ膀胱内注入液 50%の前処置として、尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を除去した後、治験薬投与前処置として 4%リドカイン 20mL を目安として膀胱内に投与した。リドカイン投与後 5 分～15 分を目安にリドカインを除去した。

※：膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表 投与時反応に関する有害事象及び副作用の発現率

事象名	有害事象				副作用			
	ジムソ群 (被験者数 49)		プラセボ群 (被験者数 47)		ジムソ群 (被験者数 49)		プラセボ群 (被験者数 47)	
	発現例数/発現件数・発現率 (%)							
	例数/件数	%	例数/件数	%	例数/件数	%	例数/件数	%
投与時反応に関する事象の合計	30/100	61.2	15/26	31.9	29/99	59.2	13/23	27.7
処置後血尿	0/0	0.0	1/1	2.1	0/0	0.0	0/0	0.0
鼠径部痛	1/1	2.0	0/0	0.0	1/1	2.0	0/0	0.0
膀胱不快感	4/6	8.2	1/1	2.1	4/6	8.2	1/1	2.1
膀胱刺激症状	5/8	10.2	1/1	2.1	5/8	10.2	1/1	2.1
膀胱痛	15/47	30.6	10/15	21.3	15/47	30.6	9/13	19.1
排尿困難	2/3	4.1	0/0	0.0	2/3	4.1	0/0	0.0
血尿	0/0	0.0	2/2	4.3	0/0	0.0	2/2	4.3
頻尿	4/9	8.2	1/1	2.1	4/9	8.2	1/1	2.1
尿道痛	7/22	14.3	2/5	4.3	6/21	12.2	2/5	4.3
膀胱機能障害	1/4	2.0	0/0	0.0	1/4	2.0	0/0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0

表 投与時反応に関する有害事象及び副作用の投与回数別発現率

投与回数		有害事象		副作用	
		ジムソ群	プラセボ群	ジムソ群	プラセボ群
合計*1	被験者数	49	47	49	47
	例数/件数・発現率 (%)	30/100 (61.2)	15/26 (31.9)	29/99 (59.2)	13/23 (27.7)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-2]	1[1-13]	1[1-2]	1[1-2]
	転帰までの時間 (日) *3	2[1-50]	1[1-27]	2[1-50]	1[1-27]
1回目 (0週)	被験者数	49	47	49	47
	例数/件数・発現率 (%)	26/26 (53.1)	11/13 (23.4)	25/25 (51.0)	9/11 (19.1)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-2]	1[1-6]	1[1-2]	1[1-2]
	転帰までの時間 (日) *3	2[1-12]	3[1-27]	2[1-12]	3[1-27]
2回目 (2週)	被験者数	49	47	49	47
	例数/件数・発現率 (%)	16/16 (32.7)	2/2 (4.3)	16/16 (32.7)	2/2 (4.3)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]
	転帰までの時間 (日) *3	2[1-3]	1[1-1]	2[1-3]	1[1-1]
3回目 (4週)	被験者数	48	47	48	47
	例数/件数・発現率 (%)	13/15 (27.1)	4/4 (8.5)	13/15 (27.1)	4/4 (8.5)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-2]	1[1-1]	1[1-2]	1[1-1]
	転帰までの時間 (日) *3	2[1-4]	1[1-2]	2[1-4]	1[1-2]
4回目 (6週)	被験者数	48	46	48	46
	例数/件数・発現率 (%)	16/20 (33.3)	3/3 (6.5)	16/20 (33.3)	2/2 (4.3)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-1]	1[1-13]	1[1-1]	1[1-1]
	転帰までの時間 (日) *3	1.5[1-50]	1[1-1]	1.5[1-50]	1[1-1]
5回目 (8週)	被験者数	48	45	48	45
	例数/件数・発現率 (%)	12/14 (25.0)	2/2 (4.4)	12/14 (25.0)	2/2 (4.4)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]
	転帰までの時間 (日) *3	1[1-12]	1[1-1]	1[1-12]	1[1-1]
6回目 (10週)	被験者数	48	45	48	45
	例数/件数・発現率 (%)	7/9 (14.6)	2/2 (4.4)	7/9 (14.6)	2/2 (4.4)
	発現までの時間 (日) *2	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]	1[1-1]
	転帰までの時間 (日) *3	1[1-2]	2[1-3]	1[1-2]	2[1-3]

\*1: 治療期間中の累積データ

\*2: 治験薬の各投与日から有害事象が発現するまでの時間: 中央値 [最小-最大]

\*3: 有害事象の発症日から転帰までの時間: 中央値 [最小-最大]

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 4) 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象

#### ①健康成人男性

健康成人男性6例を対象にジムソ膀胱内注入液50% 50mLを単回膀胱内投与した国内第Ⅰ相臨床薬理試験において、呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は66.7% (4/6例)であり、呼気臭が4例4件であった。いずれも重症度は軽度で治験責任医師等が治験薬投与日に確認した他覚所見であり、発現日の翌日に治験責任医師等が消失を確認した。呼気臭はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。(KRP116D-L101)

(「V. 5. (2)臨床薬理試験」の項参照)

#### ②間質性膀胱炎患者

間質性膀胱炎患者<sup>※</sup>を対象とした国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団において、ジムソ膀胱内注入液50%及びプラセボ(注射用水)50mLを2週間間隔で6回膀胱内投与した時のジムソ膀胱内注入液50%投与群における呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は6.1% (3/49例)であり、呼気臭が2例3件、皮膚臭異常が1例1件であった。呼気臭について、いずれも重症度は軽度で治験責任医師等が治験薬投与日に確認した他覚所見であり、2例で初回投与日に発現し、そのうち1例は2回目投与日に再度発現した。いずれも発現日の翌規定来院日に治験責任医師等が消失を確認した。皮膚臭異常について、重症度は軽度で4回目投与6日後(1回目投与日を1日目として53日目)に発現した自覚症状であり、2日後に消失した。呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

プラセボ投与群では呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象は発現しなかった。(KRP116D-L301)

※:膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)

注)本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット(9.9g/kg/日、経口)及びイヌ(1.1、3.3、9.9g/kg/日、経口)の反復投与毒性試験において、ラットでは投与18箇月後、イヌでは1.1g/kg群で投与31週後に、3.3及び9.9g/kg群では投与10週後に眼の変化(水晶体の混濁又は屈折率の変化)が認められたとの報告がある<sup>51)</sup>。

15.2.2 マウスを用いた膀胱二段階発がん性試験において、100%ジメチルスルホキシドを週1回、10又は8週間膀胱内投与した結果、対照群(非投与)と比較して、プロモーション作用による膀胱癌の発生頻度の増加が認められたとの報告がある<sup>52)</sup>。

#### [解説]

15.2.1: 非臨床試験(ラット及びイヌの反復投与毒性試験)で眼に対する影響(水晶体の混濁又は屈折率の変化)が認められているため、非臨床試験結果について設定した<sup>51)</sup>。

米国のRIMS0-50<sup>®</sup>の添付文書では、サル、イヌ及びウサギで当該事象が認められた旨記載されている。

なお、承認までの間質性膀胱炎患者<sup>\*</sup>を対象とした臨床試験(国内第Ⅲ相試験(KRP116D-L301))において、ジムソ膀胱内注入液50%を投与された患者(49例)で、治験期間(本剤50mLを2週間間隔で6回膀胱内投与)を通して眼科検査に関して臨床上的問題となる異常変動及び異常所見は認められていない。

米国添付文書(RIMS0-50<sup>®</sup>)

Changes in the refractive index and lens opacities have been seen in monkeys, dogs and rabbits given high doses of dimethyl sulfoxide chronically. Since lens changes were noted in animals, full eye evaluations, including slit lamp examinations, are recommended prior to and periodically during treatment.

<sup>\*</sup>: 膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者(ハンナ型)及びハンナ病変はないが点状出血のある患者(非ハンナ型)を含む。

(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」、「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」及び「ⅩⅡ. 1. 主な外国での発売状況」の項参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善」である。

15.2.2: マウスを用いた膀胱内投与による二段階発がん性試験において、100%ジメチルスルホキシドを週1回、10又は8週間膀胱内投与した結果、対照群(非投与)と比較して、プロモーション作用による膀胱癌の発生頻度の増加が認められたとの報告<sup>52)</sup>があるため、非臨床試験結果について設定した。

(「Ⅸ. 2. (4)がん原性試験」の項参照)

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

## (2) 安全性薬理試験

試験の種類	動物種 (系統)	性 動物数/群	投与量(DMSOの濃度) [投与経路]	主な結果	引用 文献	
中枢 神経 系	自発運動量	マウス (CD2F1)	雄 8-12匹	0.1、0.2、0.4、0.9、 1.8、3.5、7.0g/kg (各1、 2、4、8、16、32、64%) [単回腹腔内投与]	3.5g/kg: 移動距離抑制(投与後10~ 75分) 7.0g/kg: 移動距離抑制(投与後5分~ 6時間) ED <sub>50</sub> (投与後1時間): 27.0%(3.0 g/kg) ED <sub>50</sub> (投与後2時間): 32.3%(3.6 g/kg)	53)、 54)
		マウス (CD1)	雄 7匹	11.0g/kg (100%) [単回経口投与]	11.0g/kg: 立ち上がり数抑制(投与後15 ~30分)	53)、 55)
				5.5mg (100%) [単回脳室内投与]	5.5mg/マウス: 立ち上がり数抑制(投与 後15~30分)及び移動区画数抑制(投与 後5~30分)	
				5.5、22mg (各25%、100%) [後肢/単回皮下投与]	5.5mg/後肢: 影響なし 22mg/後肢: 影響なし	
	回転かご式 自発運動量	マウス (Swiss Webster)	雄 不明	1.25、2.5及び5g/kg (い ずれも25%) [単回腹腔内投与]	1.25g/kg: 影響なし 2.5及び5g/kg: 運動抑制	53)、 56)
		マウス (不明)	不明 10匹	5.5g/kg (25%) [単回腹腔内投与]	5.5g/kg: 運動抑制	
	ヘキソバル ピタール誘 発睡眠	マウス (Swiss Webster)	雄 不明	1.25、2.5及び5g/kg (い ずれも25%) [単回腹腔内投与] DMSO投与30分後にヘキソ バルピタール腹腔内投与	1.25、2.5及び5g/kg: 睡眠時間延長	53)、 56)
	ペンチレン テトラゾ ール(PTZ)誘 発痙攣	マウス (不明)	雄 12-140匹	1.25、2.5、5、10及び 20g/kg (25~100%) [単回経口投与] DMSO投与30分後にPTZを 尾静脈より持続静脈内投与	1.25、2.5、5、10及び20g/kg: 間代 性痙攣の閾値に影響なし、強直性痙攣 の閾値低下、死亡までの時間短縮	53)、 58)
脳波による 睡眠/覚醒	ラット (Wistar)	雄 不明/群 合計20匹	0.3、0.6、0.8、1.1g/kg (各5、10、15、20%) [単回腹腔内投与]	0.3及び0.6g/kg: 影響なし 0.8及び1.1g/kg: 浅い眠り増加、深い 眠り減少	53)、 59)	
体温調節	ラット (SD)	雄 6-24匹	0.5、2、6g/kg (いずれも 50%) [単回腹腔内投与]	0.5g/kg: 影響なし 2g/kg: O <sub>2</sub> 消費量低下 6g/kg: 体温低下、O <sub>2</sub> 消費量及び甲状腺 機能の低下、呼吸商に影響なし	53)、 60)	
一般行動・ 運動・感覚 に対する試 験	ラット (SD)	雄 7匹	0.2、0.4、0.8g/kg/日 (各 1.8、3.6、7.2%) [10日間反復腹腔内投与]	0.2、0.4及び0.8g/kg/日: 一般行動、 握力試験及び機械刺激疼痛試験(paw pressure test)に影響なし 0.4及び0.8g/kg/日: アロデニア誘発 (投与9日目)	53)、 61)	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験の種類	動物種 (系統)	性 動物数/群	投与量 (DMSO の濃度) [投与経路]	主な結果	引用 文献	
心血管系	hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞 <i>in vitro</i>	n=3-5	キネティクス評価：1%  テルフェナジン <sup>a</sup> 及び E-4031 と併用試験： 0.1%、0.3%、0.5%、1%及び 2%	1%：活性化曲線及び活性化曲線を陽性電位側にシフト  テルフェナジン <sup>a</sup> との併用 0.1%～2%：影響なし  E-4031 との併用 0.1%～1%：影響なし 2%：E-4031 の $3 \times 10^{-9}$ mol/L 濃度のみ hERG 電流増加	53)、 62)
	活動電位及び各種電流に対する作用	モルモット 乳頭筋標本及び 心室筋細胞 <i>in vitro</i>	雄 n=3-8	乳頭筋標本の活動電位に対する作用：0.3%、1%、3%、5%及び 10%  心室筋細胞のイオン電流に対する作用：0.1%、1%、5%及び 10%	1%：V <sub>max</sub> 3%抑制 3%：APD <sub>90</sub> を 4%以上 15%未満延長、V <sub>max</sub> 3%以上 14%未満抑制、静止膜電位 1.2 mV 以上 3.1mV 未満過分極側にシフト 5%：APD <sub>90</sub> を 15%延長、V <sub>max</sub> を 3%以上 14%未満抑制、静止膜電位 3.1mV 過分極側にシフト 10%：APD <sub>90</sub> を 33%延長、V <sub>max</sub> 14%抑制、静止膜電位 4.5mV 過分極側にシフト、振幅を 3～5mV 増加  0.1%：I <sub>K</sub> を 9%抑制 1%：I <sub>Cl</sub> を 8%抑制、I <sub>K</sub> を 23%抑制 5%：I <sub>CaL</sub> 及び I <sub>K1</sub> (in)をわずかに抑制、I <sub>K1</sub> (out)を 10%増加、I <sub>Na</sub> を 21%抑制、I <sub>Cl</sub> を 8%抑制、I <sub>K</sub> を 56%抑制、細胞容積量 9%減少 10%：I <sub>CaL</sub> 及び I <sub>K1</sub> (in)を 10%及び 16%抑制、I <sub>K1</sub> (out)を 17%増加、Na <sup>+</sup> ポンプ電流 42%抑制、I <sub>Na</sub> を 40%抑制、I <sub>Cl</sub> を 24%抑制、I <sub>K</sub> を 78%抑制、細胞容積量 13%減少	53)、 63)
	覚醒マウス テレメトリー	マウス (Balb/c)	雄 1-5 匹	2.5、5.0g/kg/日 (各 50、100%) [5 日/週、腹腔内投与、3 週間]	2.5g/kg/日：行動及び ECG に影響なし 5.0g/kg/日：ST 間隔の増加、QRS 及び PR セグメントの波形形状に変化示すが、心拍数に影響なし 但し、心拍数が突然低下した動物は翌日死亡	53)、 64)
アカゲザル 心血管系	アカゲザル	経口対照群： 雄 1 雌 2 塗布対照群： 雄 2 雌 1 DMSO 投与群： 雄 3 雌 3	1.0、3.0、8.9g/kg (いずれも 90%) [朝夕 2 回に分けて胃内投与又は腹部全体の皮膚に塗布、反復投与 18 箇月] 測定日：1、4、7、12、24、37、51 及び 73 週後	1.0、3.0 及び 8.9g/kg/日：平均収縮期血圧、心拍数、呼吸数、体温、48 時間飲水量、神経反射及び ECG に影響なし	53)、 65)	
び 心 呼吸 血管系 系 及	アカゲザル反復毒性試験	アカゲザル	雄 1-4 頭	2.0、3.0g/kg (いずれも 40%) [9 日間反復静脈内投与]	2.0 及び 3.0g/kg/日：呼吸数増加、心拍数に影響なし	53)、 66)
呼吸系	覚醒マウス プレチスモ グラフ	マウス (C57BL/6)	雄 7 匹	0.5、1.5、3.5、7.5 及び 15.5g/kg (累積用量) (25～100%) 1 時間間隔で累積腹腔内投与	3.5g/kg まで：呼吸機能に影響なし 7.5g/kg 以上：正常酸素及び低酸素 (7%O <sub>2</sub> 濃度)状態において呼吸不全	53)、 67)
	アカゲザル 呼吸系	アカゲザル	不明 2 頭	2.0g/kg (50%) [単回静脈内投与]	2.0g/kg：投与 1 分後の呼吸数平均 16%増加時に毎分換気量を平均 54%に低下、投与 3 分後には呼吸数平均 49%増加と同時に毎分換気量を平均 295%に増加	53)、 68)

a：hERG チャンネル阻害作用を有する抗ヒスタミン薬

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) その他の薬理試験

#### ①筋弛緩作用（参考情報）<sup>23)</sup>

ウサギ摘出排尿筋標本で 10% (w/w) ジメチルスルホキシドは 60mmol/L  $K^+$  又は 10  $\mu$ mol/L カルバコールの収縮に対し有意な抑制作用を示したが、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度には影響しなかった。また、排尿筋組織を用いた 60mmol/L  $K^+$  又はカルバコール刺激によるミオシン軽鎖リン酸化の増加をジメチルスルホキシドは有意に抑制した。無細胞評価系で  $Ca^{2+}$  及びカルモジュリン存在下のミオシン軽鎖リン酸化反応条件下において、ジメチルスルホキシドはこのリン酸化を有意に抑制したが、 $Ca^{2+}$  及びカルモジュリンを除き活性化ミオシン軽鎖キナーゼを用いた反応は抑制しなかった。すなわち、ジメチルスルホキシドはミオシン軽鎖キナーゼを直接抑制するのではなく、 $Ca^{2+}$ -カルモジュリンを介したミオシン軽鎖キナーゼの活性化を抑制することが示唆された<sup>69)</sup>。

#### ②コラーゲン分解作用（参考情報）<sup>23)</sup>

ウサギの皮膚断片に 100%ジメチルスルホキシドを添加した検討で、ジメチルスルホキシド添加 24 時間後のコラーゲン量は添加前に比較して有意な減少を示した<sup>70)</sup>。

強皮症患者においてジメチルスルホキシドを塗布投与前及び投与後の皮膚生検の標本観察で、ジメチルスルホキシド投与によるコラーゲン分解作用が認められたが、弾性線維に影響はなかった<sup>71)</sup>。また、強皮症患者にジメチルスルホキシドを局所投与（塗布、浸漬及び皮下投与）すると尿中にヒドロキシプロリン（コラーゲン分解物）の増加が確認された<sup>72)</sup>。ジメチルスルホキシドを塗布及び浸漬投与したヒトケロイド皮膚の生検で組織学的改善が観察された<sup>73)</sup>。

#### ③肥満細胞の脱顆粒促進作用（参考情報）<sup>74)</sup>

モルモット（各群 10 例）に生理食塩水又は抗ヒスタミン薬を皮下投与した 30 分後、耳介に 100%ジメチルスルホキシド 50  $\mu$ L を、対側耳を control に生理食塩水を皮内投与した。耳介の肥厚及び重量はジメチルスルホキシド投与 30 分後に測定した。ジメチルスルホキシド投与により有意な肥厚及び重量増加を示した。また、この増加は抗ヒスタミン薬により抑制され、組織学的検討によりジメチルスルホキシドで肥満細胞の脱顆粒が観察された<sup>75)</sup>。

#### ④膜透過性亢進作用（参考情報）<sup>74)</sup>

ジメチルスルホキシドは膜を薄くし疎水性中心の流動性を増加させ<sup>76)</sup>、脂質二重膜の端で親水性頭部が疎水性尾部を保護し、一過性に水分子の導管を作製して、水分子の膜内への透過性を亢進させた<sup>76)、77)</sup>。また、生体膜を用いた試験でも同現象が確認された<sup>78)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量	概略の致死量 (LD <sub>50</sub> )	主な所見	引用文献
雌雄マウス	経口	16.5~24.6g/kg	16.5g/kg	死亡動物： 振戦、運動失調、筋無力症、自発運動低下、緩徐呼吸、血色素尿 生存動物： 自発運動低下、強烈な硫黄臭の呼気	79)、 80)
雌雄ラット	経口	17.4~28.3g/kg	17.4g/kg	死亡動物：運動失調、筋無力症、自発運動低下、緩徐呼吸 生存動物：自発運動低下、多飲多尿	79)、 80)
イヌ	経口	10g/kg	>10g/kg	嘔吐	79)、 80)
イヌ (雑種)	膀胱内 (3 時間保持)	8.3~82.5g/body	>82.5g/body	膀胱浮腫・炎症性細胞反応	79)、 81)



IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (g/kg/日)	投与期間	無毒性量/ 最小毒性量	主な所見	引用 文献
雌雄 ラット (SD)	経口	1.1 3.3 9.9	18 箇月間 (5 日/週)	1.1g/kg/日 (無毒性量)	≥1.1g/kg : 体重増加抑制 9.9g/kg : ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値、水晶体核部の屈折率の変化	82)、51)
イヌ (雑種)	膀胱内 (30 分間 保持)	0.5	6 箇月間 (2 回/週)	0.5g/kg (無毒性量)	所見なし	82)、83)
雌雄 イヌ (コーギー)	経口	1.1 3.3 9.9	2 年間 (5 日/週)	1.1g/kg/日 (最小毒性量)	≥1.1g/kg : 眼の変化 (水晶体核部の屈折率の変化)、眼の生化学的検査値の変化 (不溶性タンパクの増加) ≥3.3g/kg : 眼の変化 (水晶体のタンパク光、硝子体液の変化)、眼の生化学的検査値の変化 (水分量の減少)、尿量増加、尿比重の低値、 9.9g/kg : 眼の変化 (水晶体赤道部の混濁)、眼の生化学的検査値の変化 (可溶性タンパク・グルタチオン量の減少)、ヘモグロビン・ヘマトクリット値・赤血球数の高値 回復性 : あり	82)、51)
雌雄 アカゲザル	経口	1.0 3.0 8.9	18 箇月間 (1 回/日)	3.0g/kg/日 (無毒性量)	死亡 : 8.9g/kg (雌 3/3 例、雄 3/3 例)、肺気腫、無気肺 8.9g/kg : 流涎、嘔吐、体重減少	82)、65)
雌雄 アカゲザル	経皮	1.0 3.0 8.9	18 箇月間 (1 回/日)	8.9g/kg/日 (無毒性量)	≥1.0g/kg : 投与部位の鱗屑・剥離	

(3) 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (mg/plate 又は mg/mL) 又は用量 (g/kg/日)	試験 成績	引用 文献
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	S9 - / +	~109.4	陰性	84)、85)
	ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9 - (4 時間)	55~93	陰性	84)、86)
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9 - (4 時間)	55~93	陽性	84)、86)
	ほ乳類培養細胞を用いた小核試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9 - (4 時間)	55~93	陰性	84)、86)
<i>in vivo</i>	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髄		0.2、1、5	陰性	84)、87)

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

試験種	試験系	投与経路	用量	方法	主な病変	結果	引用文献
長期がん原性	雌 マウス (ICR)	経皮	1.8g/kg <sup>a</sup> 0.05mL/body	76週間 (1回/週)	腫瘍性病変 なし	がん原性なし	88)、89)
	雌雄 ラット (SD)	経口	1.1、3.3、 9.9g/kg/日	18箇月間 (78週間)	腫瘍性病変 なし	がん原性なし	88)、51)
二段階 発がん性(イ ニシエーショ ン)	雌 マウス (CD-1)	経皮	3.7g/kg <sup>a</sup> 0.1mL/body	DMSOを5週間投与(2回/週) 後、1週間休薬し、プロモ ーターを47週間投与(2回/ 週)	腫瘍性病変 なし	イニシエ ーション作用 なし	88)、90)
二段階 発がん性(プ ロモーショ ン)	雌 マウス (ICR)	経皮	3.7g/kg <sup>a</sup> 0.1mL/body	イニシエーターを単回投与 後、DMSOを400日間投与(3 回/週)	腫瘍性病変 なし	プロモー ーション作用 なし	88)、91)
	雌 ラット (SD)	経口 (飲水)	0.005%	イニシエーターの単回経口投 与の3日前又は後から、DMSO を18カ月間投与	腫瘍性病変 の増加なし	プロモー ーション作用 なし	88)、92)
	雌 マウス (C3H)	膀胱 内	1.8、3.7 g/kg <sup>a</sup>	イニシエーターを8又は5週 間混水投与後、DMSOを10又 は8週間投与 (1回/週)	膀胱癌の発 生頻度の増 加	プロモー ーション作用あ り	88)、52)

a : マウスは体重を30gとして換算

(5) 生殖発生毒性試験

試験種	試験系	投与経路	用量	投与期間	無毒性量	主な所見	引用文献
受胎能及び着床 までの初期胚発 生、並びに出生 前及び出生後の 発生並びに母体 の機能	雌雄 ラット (SD)	経口	0.1、 0.3、 1g/kg	(雄) 交配前 14日間～剖 検前日(1回 /日) (雌) 交配前 14日間～授 乳21日(1 回/日)	親動物 (一般毒性) : 1g/kg (受胎能、初期 胚発生) : 1g/kg F1出生児 : 1g/kg	親動物 : なし 受胎能、初期胚発生 : なし F1出生児 : なし	87)、93)
胚・胎児発生	雌 マウス (Swiss)	経口 <sup>a</sup>	5、8、 10、12 g/kg/日	妊娠6～12日	催奇形性 : ≥12g/kg/日	母動物 : 12g/kg/日 流産の発現なし 胚・胎児 : 12g/kg/日 生存胎児重量に変化なし	49)、87)
		腹腔 内 <sup>a</sup>	5、8、 10、12 g/kg/日	妊娠6～12日	—	母動物 : 12g/kg/日 流産の発現なし 胚・胎児 : ≥5g/kg/日 無脳症、後肢の奇形、セロソ ミア(胸腹臓器のヘルニア)	49)、87)
	雌 ラット (SD)	経口	0.2、1、 5g/kg	妊娠6～15日 (1回/日)	母動物及び胚・胎 児 : 1g/kg  催奇形性 : 5g/kg	母動物 : 5g/kg : 体重増加抑制、摂餌 量の減少 胚・胎児 : 5g/kg : 胎児体重の減少、肋 骨の骨化遅延	87)、93)

## IX. 非臨床試験に関する項目

試験種	試験系	投与経路	用量	投与期間	無毒性量	主な所見	引用文献
胚・胎児発生	雌ラット (Wistar)	経口 <sup>a</sup>	5、10 g/kg/日	妊娠6～12日	—	母動物：10g/kg/日 死亡及び流産なし 胚・胎児：催奇形性なし	49)、87)
		腹腔内 <sup>a</sup>	5、8、10 g/kg/日	妊娠6～12日	—	母動物：10g/kg/日 14匹中4匹に死亡 ≥8g/kg/日：流産 胚・胎児： ≥8g/kg/日：生存胎児重量の低値、奇形(無脳症、小頭症、肢の奇形、顎及び尾芽の奇形、セロソミア及び浮腫)	
	雌ウサギ (NZW)	経口	0.1、0.3、1 g/kg	妊娠7～28日 (1回/日)	母動物：0.3g/kg 胚・胎児：1g/kg 催奇形性：1g/kg	母動物：1g/kg 体重増加抑制、摂餌量の減少 胚・胎児：なし	87)、93)
	雌ハムスター (ゴールデン)	静脈内 <sup>b</sup>	0.05～5.5g/kg	妊娠8日に単回投与	母動物：2.5g/kg 催奇形性： 2.5g/kg	母動物： 投与後に筋肉の痙攣 胚・胎児： ≥3.8g/kg：外脳症、肋骨の癒合、小眼球症、指肢の異常、口蓋裂	87)
腹腔内 <sup>b</sup>		5.5、8.25g/kg	母動物： <5.5g/kg 催奇形性： <5.5g/kg		母動物： 投与部位(腹腔の筋)に強直 胚・胎児： ≥5.5g/kg：外脳症、肋骨の癒合、小眼球症、指肢の異常、口蓋裂	87)	

a：背景値との比較・評価なし

b：背景値との比較・評価、例数について記載なし、群毎の評価か一腹単位の群評価か不明

### (6) 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	方法	主な所見	引用文献
皮膚刺激性試験	ウサギ (NZW)	100% DMSO 0.5mL を3分間、1時間又は4時間塗布し、1、24、48及び72時間後に塗布部位の皮膚反応を評価	4時間塗布後、72時間後まで皮膚反応あり	87)、94)
眼刺激性試験	ウサギ (NZW)	100% DMSO 0.1mL を1回点眼し、投与7日後まで眼の刺激性を評価	投与3日後まで眼刺激性あり	87)、94)

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 光毒性<sup>95)</sup>

太陽光の波長内(290～700nm)に光毒性を誘起する光の吸収を認めなかったため、試験を実施していない。

#### 2) 皮膚感作性試験<sup>95)</sup>

10匹のHartley系モルモットを用いて、皮膚感作性試験を実施した。方法は、100%ジメチルスルホキシドを皮内投与し、21日後に100%ジメチルスルホキシドをオープンパッチ法により側腹に24時間塗布(惹起)した。惹起の48時間後に感作性をグレード法により評価した。その結果、感作されたモルモットは認められず、ジメチルスルホキシドは皮膚感作性を示さないと考えられた<sup>96)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：「ジムソ膀胱内注入液 50%」処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジメチルスルホキシド 該当しない

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり  
患者向医薬品ガイド：なし  
その他の患者向け資材：あり  
「ジムソ膀胱内注入液 50%膀胱内注入療法を受けられる方へ」  
〔XⅢ. 2. 2) 患者向け資材〕の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

1978年4月4日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ジムソ膀胱内注入液 50%

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジムソ膀胱内注入液 50%	2021年1月22日	30300AMX00029000	2021年4月21日	2021年4月21日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年：2021年1月22日～2031年1月21日（希少疾病用医薬品）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付、一部改正）に基づき、2022年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジムソ膀胱内注入液 50%	2590701X1027	2590701X1027	128431701	622843101

薬価算定の基準における剤形区分：外用剤

### 14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年4月20日 保医発0420第3号）抜粋

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(7) ジムソ膀胱内注入液 50%

- ①本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤を投与する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路性器感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物、過活動膀胱や前立腺肥大症等）があることに留意し、膀胱内視鏡、尿検査等により除外診断を実施すること。その上で、膀胱内視鏡検査によりハンナ病変が認められ、間質性膀胱炎（ハンナ型）の確定診断を受けた患者にのみ投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ②本剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤による再治療は、本剤の治療により症状が改善した後、一定期間経過して治療を要する程度にまで症状が悪化した場合にのみ行うこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) Yamada Y, et al. :Transl Androl Urol. 2015 ;4 :486-490 (PMID: 26816847)
- 2) Hanno PM, et al. : Guideline for the Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Amended 2014. American Urological Association  
<https://www.auanet.org/education/guidelines/ic-bladder-pain-syndrome.cfm>
- 3) 未承認薬・適応外薬の要望 要望番号;II-105. 厚生労働省  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-126.pdf>
- 4) 「第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」 「医療上の必要性に係る基準」 への該当性に関する専門作業班(WG)の評価. 資料 8-2.  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000254xq-att/2r985200000254zt.pdf>  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000254xq.html>
- 5) 日本間質性膀胱炎研究会 ガイドライン作成委員会編集. 間質性膀胱炎診療ガイドライン. 2007.
- 6) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会編集. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. 2019.
- 7) Mylan Institutional LLC. RIMS0-50 Prescribing Information. January, 2019.
- 8) Ek A, et al. :Scand J Urol Nephrol. 1978 ;12 :129-131 (PMID:358382)
- 9) Perez-Marrero R, et al. :J Urol. 1988 ;140 :36-39 (PMID:3288775)
- 10) Stewart BH, et al. :J Urol. 1976 ;116 :36-38 (PMID:933285)
- 11) Stewart BH, et al. :J Urol. 1972 ;107 :377-380 (PMID:5010705)
- 12) Rössberger J, et al. :Scand J Urol Nephrol. 2005 ;39:73-77 (PMID:15764276)
- 13) Stav K, et al. :Urology. 2012 ;80 :61-65 (PMID:22748865)
- 14) Gallego-Vilar D, et al. :Urol Int. 2013 ;90 :411-416 (PMID:23485788)
- 15) Peeker R, et al. :J Urol. 2000 ;164 :1912-1916 (PMID:11061879)
- 16) 第 I 相臨床薬理試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 17) 試験概要 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.5.4.1 )
- 18) 背景及び概観 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.3.1)
- 19) 付録 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.3.6)
- 20) 第 III 相検証的試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 21) 個々の試験結果の要約 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.3.2)
- 22) 医薬品への曝露 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.4.1)
- 23) 効力を裏付ける試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2)
- 24) Soler R, et al. :Int Braz J Urol. 2008 ;34 :503-511 (PMID:18778502)
- 25) Kim R, et al. :J Biomed Biotechnol. 2011 ;2011 :937061 (PMID:21113298)
- 26) Castroman PJ, et al. :J Pain. 2002 ;3 :394-400 (PMID:14622743)
- 27) 個々の試験結果の要約 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.2.2)
- 28) Shimada H, et al. :Low Urin Tract Symptoms. 2020 ;12 :150-154 (PMID:31696635)
- 29) Egorin MJ, et al. :J Clin Oncol. 1998 ;16 :610-615. (PMID:9469349)
- 30) 全試験を通しての結果の比較と解析 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 31) 分布 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4)
- 32) Kaye TS, et al. :Life Sci. 1983 ;33 :1223-1230 (PMID:6888176)
- 33) Hucker HB, et al. :J Pharmacol Exp Ther. 1966 ;154 :176-184 (PMID:5951059)
- 34) Denko CW, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :77-84 (PMID:5232277)
- 35) McDermot HL, et al. :Can J Physiol Pharmacol. 1967 ;45 :475-478 (PMID:6035167)
- 36) Malinin GI, et al. :Cryobiology. 1969 ;5 :328-335 (PMID: 4890393)
- 37) Kolb KH, et al. : Arzneimittelforschung. 1965 ;15 :1292-1295 (PMID:5899862)
- 38) Kolb KH, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :85-95 (PMID: 5232278)
- 39) Gerhards E, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :65-76 (PMID: 5232274)
- 40) Hucker HB, et al. :J Pharmacol Exp Ther. 1967 ;155 :309-317 (PMID:6025521)

## X I . 文献

---

- 41) Parkin J, et al. :Urology. 1997 ;49 :105-107 (PMID:9146010)
- 42) 代謝 (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.5)
- 43) Busby WF Jr, et al. :Drug Metab Dispos. 1999 ;27 :246-249 (PMID:9929510)
- 44) Chauret N, et al. :Drug Metab Dispos. 1998 ;26 :1-4 (PMID:9443844)
- 45) Nishimura M, et al. :Biol Pharm Bull. 2003 ;26 :1052-1056 (PMID:12843640)
- 46) 薬物動態学の薬物相互作用 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.7)
- 47) Sant GR. :Urology. 1987 ;29 :17-21 (PMID:3551281)
- 48) OECD SIDS. DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000 (Last update: 2008) :225-237
- 49) Caujolle FM, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :110-126 (PMID: 5232226)
- 50) Newton ER, et al. :Clin Obstet Gynecol. 2015 ;58 :868-884 (PMID: 26457856)
- 51) Noel PR, et al. :Toxicology. 1975 ;3 :143-169 (PMID:1124535)
- 52) 大谷幹伸, 他 :日泌尿会誌. 1992 ;83 :1423-1428
- 53) 安全性薬理試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4)
- 54) Castro CA, et al. :Pharmacol Biochem Behav. 1995 ;50 :521-526 (PMID:7617697)
- 55) Colucci M, et al. :Pharmacol Res. 2008 ;57 :419-425. (PMID:18508278)
- 56) Braude MC, et al. :Curr Ther Res Clin Exp. 1965 ;7 :502-509 (PMID:14331681)
- 57) Kocsis JJ, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1975 ;243:104-109 (PMID:1055534)
- 58) Braude MC, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :248-253 (PMID:5232234)
- 59) Cavas M, et al. :Toxicol Lett. 2005 ;157 :221-232 (PMID:15917147)
- 60) Orlando MM, et al. :Cryobiology. 1972 ;9 :198-204 (PMID:5045626)
- 61) Authier N, et al. :Toxicol Lett. 2002 ;132 :117-121 (PMID:12044545)
- 62) Du X, et al. :J Pharmacol Toxicol Methods. 2006 ;54 :164-172 (PMID:16782359)
- 63) Ogura T, et al. :J Pharmacol Exp Ther. 1995 ;273 :1273-1286 (PMID:7540688)
- 64) Kramer K, et al. :Gen Pharmacol. 1995 ;26 :1403-1407 (PMID:7590138)
- 65) Vogin EE, et al. :Toxicol Appl Pharmacol. 1970 ;16 :606-612 (PMID:4987186)
- 66) de la Torre JC, et al. :J Toxicol Environ Health. 1981 ;7 :49-57 (PMID:7265297)
- 67) Takeda K, et al. :Adv Exp Med Biol. 2016 ;885 :89-96 (PMID:26747070)
- 68) de la Torre JC, et al. :J Clin Pharmacol. 1974 ;14 :345-353 (PMID:4210847)
- 69) Shiga KI, et al. :Br J Pharmacol. 2007 ;151 :1014-1024 (PMID: 17549043)
- 70) Gries G, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :630-637 (PMID:4227302)
- 71) Scherbel AL, et al. :Cleve Clin Q. 1965 ;32 :47-56 (PMID:14288161)
- 72) Scherbel AL, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :613-629 (PMID:5232269)
- 73) Engel MF. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :638-645 (PMID:5233139)
- 74) 副次の薬理試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.3)
- 75) Swanston DW, et al. :Toxicol Lett. 1982 ;10 :87-90 (PMID:6177063)
- 76) Gurtovenko AA, et al. :J Phys Chem B. 2007 ;111 :10453-10460 (PMID:17661513)
- 77) Gurtovenko AA, et al. :J Phys Chem B. 2007 ;111 :13379-13382 (PMID:17983219)
- 78) He F, et al. :Mol Membr Biol. 2012 ;29 :107-113 (PMID: 22656651)
- 79) 単回投与毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.2)
- 80) Smith ER, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :96-109 (PMID:4962802)
- 81) Lerner HJ, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :254-260 (PMID:5232236)
- 82) 反復投与毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.3)
- 83) Stewart BH, et al. :Trans Am Assoc Genitourin Surg. 1971 ;63 :69-74 (PMID:5137793)
- 84) 遺伝毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.4)
- 85) Flora SD. :Carcinogenesis. 1981 ;2 :283-298 (PMID:7023727)
- 86) Doerr CL, et al. :Mutat Res. 1989 ;222 :191-203 (PMID:2466200)
- 87) OECD SIDS, DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000 (Last update: 2008) :Page 204-205(GENETIC TOXICITY 'IN VIVO'), Page 241-244(TOXICITY TO REPRODUCTION, OTHER STUDIES), Page 225-232(DEVELOPMENTAL TOXICITY/TERATOGENICITY), Page 88-89(SKIN IRRITATION), Page 109-110(EYE IRRITATION)
- 88) がん原性試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.5)
- 89) Van Duuren BL, et al. :J Natl Cancer Inst. 1971 ;46 :143-149 (PMID:5547595)

## X I . 文献

---

- 90) Sato H, et al. :Cancer Lett. 1987 ;38 :49-56 (PMID:3690514)
- 91) Loewengart G, et al. :J Toxicol Environ Health. 1977 ;2 :539-546 (PMID:846002)
- 92) Fletcher WS, et al. :Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :214-220 (PMID:5232229)
- 93) 生殖発生毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.6)
- 94) 局所刺激性試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.7)
- 95) その他の毒性試験 (2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.8)
- 96) Nakamura A, et al. :Contact Dermatitis. 1994 ;31 :72-85 (PMID:7750272)

## 2. その他の参考文献

なし



## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## 4. 効能又は効果

間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善

## 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路性器感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物、過活動膀胱や前立腺肥大症等）があることに留意し、膀胱内視鏡、尿検査等により除外診断を実施すること。その上で、膀胱内視鏡検査によりハンナ病変が認められ、間質性膀胱炎（ハンナ型）の確定診断を受けた患者のみに投与すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液を1回あたり1バイアル50mL（ジメチルスルホキシドとして27g）、2週間間隔で6回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り15分以上膀胱内に保持してから排出させる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤による再治療は、本剤の治療により症状が改善した後、一定期間経過して治療を要する程度にまで症状が悪化した場合のみ行うこと。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである（2021年4月12日時点）

国名	米国
会社名	Mylan Institutional LLC
販売名	RIMS0-50 <sup>®</sup>
効能又は効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> RIMS0-50 <sup>®</sup> (dimethyl sulfoxide) is indicated for the symptomatic relief of patients with interstitial cystitis. RIMS0-50 <sup>®</sup> has not been approved as being safe and effective for any other indication. There is no clinical evidence of effectiveness of dimethyl sulfoxide in the treatment of bacterial infections of the urinary tract.
用法用量	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Instillation of 50 mL of RIMS0-50 <sup>®</sup> (dimethyl sulfoxide) directly into the bladder may be accomplished by catheter or asepto syringe and allow to remain for 15 minutes. Application of an analgesic lubricant gel such as lidocaine jelly to the urethra is suggested prior to insertion of the catheter to avoid spasm. The medication is expelled by spontaneous voiding. It is recommended that the treatment be repeated every two weeks until maximum symptomatic relief is obtained. Thereafter, time intervals between therapy may be increased appropriately. Administration of oral analgesic medication or suppositories containing belladonna and opium prior to the instillation of RIMS0-50 <sup>®</sup> can reduce bladder spasm. In patients with severe interstitial cystitis with very sensitive bladders, the initial treatment, and possibly the second and third (depending on patient response) should be done under anesthesia. (Saddle block has been suggested).

(2019年1月改訂)

上記（米国）を含め、2021年4月12日現在、カナダ（商品名：RIMS0-50<sup>®</sup>）で承認されており、ライセンス関係のない企業が販売している。

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=58b25d79-78f2-4953-b0c6-61658dc4ef0d>

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報は無い。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、マウス（5g/kg 以上、腹腔内）、ラット（8g/kg 以上、腹腔内）、ハムスター（3.8g/kg 以上、腹腔内及び静脈内）で催奇形性が認められたとの報告がある<sup>48)、49)</sup>。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤の分子量は小さく、かつ血漿タンパク結合率が低いため、乳汁中に移行する可能性がある。

米国添付文書 RIMS0-50\* (2019 年 1 月改訂)

Dimethyl sulfoxide caused teratogenic responses in hamsters, rats and mice when administered intraperitoneally at high doses (2.5 to 12 gm/kg). Oral or topical doses of dimethyl sulfoxide did not cause problems of reproduction in rats, mice and hamsters. Topical doses (5 gm/kg first two days, then 2.5 gm/kg - last eight days) produced terata in rabbits, but in another study, topical doses of 1.1 gm/kg days 3 through 16 of gestation failed to produce any abnormalities. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Dimethyl sulfoxide should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when dimethyl sulfoxide is administered to a nursing woman.

(2021 年 4 月 12 日時点)

### 2) 小児等に関する記載

日本の添付文書に記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書 RIMS0-50* (2019 年 1 月改訂)	Safety and effectiveness in children have not been established.
------------------------------------	---

(2021 年 4 月 12 日時点)

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### 1) 弊社インターネットサイト

- ・医療従事者向けサイト(添付文書、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等)  
<https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/>

#### 2) 患者向け資料

「ジムソ膀胱内注射液 50%膀胱内注入療法を受けられる方へ」

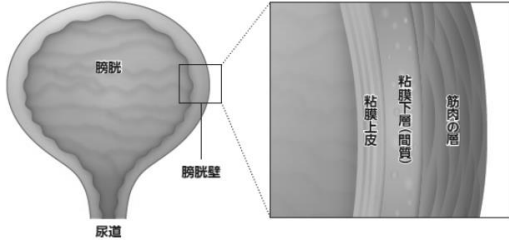
**必ずお読みください**

### ジムソ®膀胱内注射液50% 膀胱内注入療法を受けられる方へ

ジムソ®膀胱内注射液50%は、膀胱内に注入することで間質性膀胱炎の症状(痛み、圧迫感、不快感、尿意亢進、頻尿など)の改善を図るお薬です。

#### 間質性膀胱炎とは

間質性膀胱炎は、膀胱の間質(膀胱壁の内側にある粘膜上皮と筋肉の層の間にある層)に慢性的な炎症が起こり、進行すると膀胱が小さく硬くなってしまふ病気です。主な症状は、骨盤部の「痛み」、「圧迫感」、「不快感」や「尿意亢進」、「頻尿」です。



#### ジムソ®膀胱内注射液50%の作用

ジムソ®膀胱内注射液50%は、膀胱内に注入することにより炎症を抑えたり痛みを和らげる作用が期待できるお薬です。

### 患者さんによっては期待する効果以外に望ましくない作用が出ることがあります

本剤の膀胱内注入時、注入後に以下の症状などが認められることがあります。これらの症状などがひどく、つらい場合には、早めに医師に相談してください。



**膀胱痛、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感**  
注入時や注入後に骨盤部(下腹部)に不快感や痛みを感じる場合があります。



**呼気臭や皮膚臭の異常(ニンニク様の臭い)**  
吐く息や皮膚からニンニクのような臭いを感じる場合があります。



**頻尿**  
トイレに行く回数が増える場合があります。



**排尿困難**  
尿が出にくくなる場合があります。

これらの症状以外にも気になることがありましたら、**早めに医師に相談してください。**

キョーリン製薬

作成年月2021.1  
ICZM0003

(2021年4月21日時点)

製造販売元

**杏林製薬株式会社**

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地