

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジムソ膀胱内注入液50%
[一 般 名] ジメチルスルホキシド
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 2 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

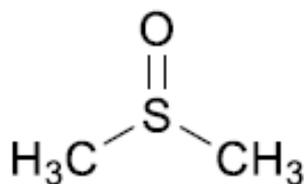
審査報告書

令和2年11月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ジムソ膀胱内注入液 50%
[一般名] ジメチルスルホキシド
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日
[剤形・含量] 1バイアル (50 mL) 中にジメチルスルホキシドを 50% (w/w) 含有する膀胱内注入剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₂H₆OS

分子量 : 78.13

化学名 :

(日本名) (メチルスルフィニル)メタン

(英名) (Methylsulfinyl)methane

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (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)

- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の間質性膀胱炎 (ハンナ型) の諸症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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 50 mL（ジメチルスルホキシドとして 27 g）、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。

[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。

審査報告(1)

令和2年9月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジムソ膀胱内注入液 50%
[一般名] ジメチルスルホキシド
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日
[剤形・含量] 1バイアル(50 mL)中にジメチルスルホキシドを50% (w/w)含有する膀胱内注入剤

[申請時の効能・効果]

間質性膀胱炎

[申請時の用法・用量]

通常、成人には50% (w/w) ジメチルスルホキシド溶液 50 mL (ジメチルスルホキシドとして 27 g) を2週間に1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。

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 11 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 14 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 21 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 23 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 41 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 41 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国では1978年、加国では1980年に間質性膀胱炎の症状緩和の効能・効果で承認されている膀胱内注入療法用剤である。

2019年版IC/BPSガイドラインにおいて、IC/BPSは、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感又は不快感があり、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」とされており、その病因・病態は不明であるが、仮説としては尿路上皮機能不全、リンパ球・肥満細胞の活性化、免疫性炎症、神経原性炎症、侵害刺激受容機構の異常亢進、尿中毒性物質、微生物感染等があるとされている。また、同ガイドラインでは、「IC/BPSに対する根治的な治療法はない」とした上で、症状改善法として保存的治療、薬物治療、膀胱内注入療法、内視鏡的治療を含む外科的治療等が挙げられており、膀胱内注入療法の一つとして本薬が記載されているが、間質性膀胱炎に対して本邦で唯一保険適用のある膀胱水圧拡張術は、侵襲性が高く、施術に伴う患者の身体的及び時間的負担が比較的大きいこと等が課題となっている。

国内における本薬の開発については、日本病院薬剤師会より、本薬の「間質性膀胱炎」に係る開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、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）を受けた申請者により、2019年11月より開始された。今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「間質性膀胱炎」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は、「間質性膀胱炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（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）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のジメチルスルホキシドは、Gaylord Chemical Company, LLC により MF 登録番号 301MF10105 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は無色澄明の液又は無色若しくは白色の結晶塊であり、性状、溶解性、融点、酸解離定数、pH について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、IR、MS、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（呈色反応、IR）、屈折率、比重、純度試験 [■、類縁物質（GC）、紫外吸光度、蒸発残留物]、水分及び定量法（マスバランス法）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

製剤の主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の主な安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|-------|-----|-------|-------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産 | 25℃ | 60%RH | 無色ガラス製バイアル+塩素化ブチルゴム栓 +アルミキャップ+紙箱 | 24 カ月 |
| 加速試験 | 3 ロット | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、無色ガラス製バイアルに充填し、塩素化ブチルゴム栓及びアルミキャップで施栓して、紙箱に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本薬の作用機序について、これまでに多くの公表文献等で報告されていることから、申請者は、効力を裏付ける試験は新たに実施せず、既存の情報から検討した。

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ラット摘出膀胱標本における本薬処置による影響 (CTD 4.2.1.1-1 : J Urol 2003; 170: 253-8、参考資料)

雄性 SD ラットから摘出した膀胱標本を本薬（濃度：25、30、35、40 及び 50%）で 7 分間処置して洗浄し、本薬処置前後におけるフィールド電気刺激による収縮反応を比較した。その結果、25%の濃度での本薬処置による収縮反応への影響は認められなかったが、30%の濃度での本薬処置により収縮高が本薬処置前の 40%に抑制され、35%以上の濃度での本薬処置により収縮は完全に抑制された。また、30%の濃度で本薬処置した膀胱標本では、本薬処置前後における KCl 及び ACh による収縮反応も比較し、収縮高がそれぞれ本薬処置前の 39 及び 78%に抑制された。

3.1.1.2 ブタ摘出膀胱標本における本薬処置による影響 (CTD 4.2.1.1-2 : Biomed Res Int 2014; 2014: 347616、参考資料)

WL ブタから摘出した膀胱の管腔表面を本薬（濃度：50%）で 15 分間処置した後、排尿筋、尿路上皮/粘膜固有層、及びそれらを分離していない膀胱の各組織標本作製し、収縮刺激に対する本薬の影響を検討した。KCl 及び ATP による収縮反応について、排尿筋標本、尿路上皮/粘膜固有層標本及び膀胱標本のいずれにおいても本薬処置群と対照群の間で有意差は認められなかった。また、CCh による収縮反応について、排尿筋標本では本薬処置群と対照群の間で有意差は認められなかったが、尿路上皮/粘膜固有層標本及び膀胱標本では対照群と比較して本薬処置群で最大収縮の有意な増強が認められた。さらに、排尿筋標本では対照群と比較して本薬処置群で電気刺激による収縮反応に有意な増強が認められた。

3.1.1.3 ウサギ摘出排尿筋標本における本薬処置による影響 (CTD 4.2.1.1-14 : Br J Pharmacol 2007; 151: 1014-24、参考資料)

雄性 JW ウサギから摘出した膀胱の粘膜組織を物理的に除去して作製した排尿筋標本に、 K^+ 又は CCh により収縮を誘発させ、収縮開始 10 分後に本薬 (濃度 : 10%) で処置した結果、収縮が抑制された。また、 K^+ 又は CCh により誘発させた収縮の開始 10 分後から本薬の濃度を段階的に増加 (最高濃度 : 18%) させることにより本薬の収縮抑制作用の濃度反応曲線を作成したところ、本薬の収縮抑制作用は 1% 以上の濃度で認められ、10% の濃度で最大に達した。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルラットにおける抗炎症作用 (CTD 4.2.1.1-3 : Int Braz J Urol 2008; 34: 503-11、参考資料)

雌性 Wistar ラットに硫酸プロタミン溶液 (10 mg/200 μ L) を膀胱内注入して 30 分間膀胱内に保持した後、生理食塩液により洗浄し、間質性膀胱炎モデルラットを作製した。硫酸プロタミン処置の 6 時間後に本薬 (濃度 : 50%) 又は生理食塩液 200 μ L を膀胱内注入して 30 分間膀胱内に保持し、硫酸プロタミン処置の 1 及び 7 日後に作製した膀胱標本について、浮腫及び血管充血スコアによる評価、並びに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の計測を行った (各群 5 例/日)。その結果、生理食塩液群では硫酸プロタミン処置の 1 及び 7 日後に浮腫及び血管充血スコアの増加、硫酸プロタミン処置の 1 日後に多形核白血球数及びリンパ単核球数の増加が認められたが、本薬群ではそれらの増加は認められなかった。

3.1.2.2 急性膀胱炎症モデルマウス及び慢性膀胱炎症モデルマウスにおける抗炎症作用 (CTD 4.2.1.1-4 : J Biomed Biotechnol 2011; 2011: 937061、参考資料)

尿路上皮に OVA を発現させ、OVA 特異的 T 細胞の移入により膀胱炎症を発症する雌性 URO-OVA マウス (急性膀胱炎症モデルマウス) (8~10 週齢) の静脈内に、OVA 特異的 T 細胞受容体を有する OT-I マウスから摘出した脾臓細胞を OVA 刺激して移入した。細胞移入 1、4 及び 7 日後に本薬 (濃度 : 50%) 又は PBS 50 μ L を膀胱内注入して 1 時間膀胱内に保持し、抗炎症作用を検討した (各群 5 例)。細胞移入 10 日後に作製した膀胱標本を HE 染色し、炎症の程度を「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+ : 中程度から重度の炎症で重度の浮腫あり」のいずれかに分類した。その結果、PBS 群では細胞浸潤、浮腫及び充血が認められ、炎症の程度は 3+ であったが、本薬群における炎症の程度は <1+ であった。また、膀胱の CD8 陽性 T 細胞数をフローサイトメトリーで計測した結果、PBS 群と比較して本薬群で有意に少なかった。さらに、細胞移入 10 日後の炎症関連因子 (INF- γ 、MCP-1、NGF、TNF- α 及び IL-6) の mRNA 発現量を RT-PCR で評価した結果、いずれの発現量も PBS 群と比較して本薬群で低かった。

OT-I マウスと URO-OVA マウスを交配した 10 週齢以降に膀胱炎症を自然発症する雌性 URO-OVA/OT-I マウス (慢性膀胱炎症モデルマウス) (10 週齢) に、本薬 (濃度 : 50%) 又は PBS 50 μ L を膀胱内注入して 1 時間膀胱内に保持する処置を週に 1 回、計 3 回行い、抗炎症作用を検討した (各群 5 例)。最終処置の 3 日後に作製した膀胱標本について急性膀胱炎症モデルマウスと同様に HE 染色による組織学的評価を行った結果、PBS 群及び本薬群における炎症スコアはそれぞれ 2+ 及び <1+ であった。

3.1.2.3 膀胱拡張誘発侵害反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5 : J Pain. 2002; 3: 394-400、参考資料)

除脳した雌性 SD ラットに、本薬（濃度：10 及び 50%）0.5 mL を膀胱内注入して 30 分間膀胱内に保持し、投与 2 時間後の膀胱拡張（20～80 mmHg、20 s）により得られた脊髄後角ニューロンの活動（侵害反応）を、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（各群 11～13 例）。その結果、10%の濃度の本薬投与はいずれの拡張圧においても膀胱拡張による神経活動の増大に影響を及ぼさなかったが、50%の濃度の本薬投与は 60 及び 80 mmHg の拡張圧において神経活動の増大を有意に抑制した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 肥満細胞の脱顆粒促進作用 (CTD 4.2.1.2-1 : Toxicol Lett 1982; 10: 87-90、参考資料)

雌性モルモット（各群 10 例）に、前投与として生理食塩液又は抗ヒスタミン薬（メピラミン及びシメチジン）を皮下投与し、その 30 分後に片方の耳介に本薬（濃度：100%）50 μ L を皮内投与した。耳介への本薬投与 30 分後における耳介の肥厚及び重量について、本薬を投与した耳介と無処置の耳介で比較した結果、生理食塩液を前投与した群では、無処置の耳介と比較して本薬を投与した耳介の厚さ及び重量は有意に増加した。一方、抗ヒスタミン薬を前投与した群では、無処置の耳介と比較して本薬を投与した耳介の厚さ及び重量に有意差は認められなかった。また、耳介の病理組織検査において本薬を投与した耳介では肥満細胞の脱顆粒が認められた。

3.2.2 膜透過性亢進作用 (CTD 4.2.1.2-4 : Mol Member Biol 2012; 29: 107-13、参考資料)

タリウム感受性蛍光プローブ又はカルシウム感受性蛍光プローブを取り込ませた CHO-K1 細胞に、本薬を処置し、 Tl^+ （本薬の処置濃度：0.1～4%）及び Ca^{2+} （本薬の処置濃度：0.5%）の膜透過量を測定した。タリウム感受性蛍光プローブを取り込ませた CHO-K1 細胞において、本薬無処置の蛍光強度を 1 とした場合の相対蛍光強度は、本薬処置濃度に依存的に増加した。また、カルシウム感受性蛍光プローブを取り込ませた CHO-K1 細胞において、本薬無処置の蛍光強度を 1 とした場合の相対蛍光強度は本薬処置により増加する傾向が認められた。以上より、本薬は細胞膜の水孔の形成に寄与し、生体膜輸送を促進することが示唆された。

3.3 安全性薬理試験

ICH S7A ガイドライン及び ICH S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験は実施されていないが、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等への影響は一般薬理試験として評価されており、その結果は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 (本薬の濃度) | 投与経路 | 所見 | 添付資料 CTD |
|----------------------|------------------------------------|---|--|---------------------------|--|------------------|
| 中枢 神経系 | CD2F1 マウス (雄、1群 8~12 例) | 自発運動 | 0 ^a 、0.4、0.9、1.8、3.5、 7.0 g/kg (各 0、4、8、16、 32、64%) 単回投与 | 腹腔内 | 3.5、7.0 g/kg : 移動距離抑制 | 参考 4.2.1.3-1 |
| | CD1 マウス (雄、1群 7 例) | 自発運動 | 0 ^a 、11.0 g/kg (100%) 単回投与 | 経口 | 立ち上がり数抑制 | 参考 4.2.1.3-2 |
| | | | 0 ^a 、5.5 mg (100%) 単回投与 | 脳室内 | 立ち上がり数抑制、 移動区画数抑制 | |
| | | | 5.5、22 mg (各 25、100%) 単回投与 | 皮下 (後肢) | 影響なし | |
| | Swiss Webster マウス (雄、例数不明) | 回転かご式 自発運動 | 0 ^a 、1.25、2.5、5 g/kg (い ずれも 25%) 単回投与 | 腹腔内 | 2.5、5 g/kg : 運動抑制 | 参考 4.2.1.3-3 |
| | | ヘキソバルビタ ール誘発睡眠時 間 | 0 ^a 、1.25、2.5、5 g/kg (い ずれも 25%) 単回投与 | 腹腔内 | 1.25、2.5、5 g/kg : 睡眠時間延長 | |
| | マウス (雌雄不明、10 例) | 回転かご式自発 運動 | 0 ^a 、5.5 g/kg (25%) 単回投与 | 腹腔内 | 運動抑制 | 参考 4.2.1.3-4 |
| | マウス (雄、1群 12~140 例) | ペンチレンテト ラゾール誘発痙 攣 | 0 ^a 、1.25、2.5、5、10、 20 g/kg (25~100%) 単回投与 | 経口 | 1.25、2.5、5、10、20 g/kg : 強直性痙攣の閾値低下、 死亡までの時間短縮 | 参考 4.2.1.3-5 |
| | Wistar ラット (雄、20 例) | 睡眠/覚醒 | 0 ^a 、0.3、0.6、0.8、1.1 g/kg (各 0、5、10、15、20%) 単回投与 | 腹腔内 | 0.8、1.1 g/kg : 浅い眠り増加、深い眠り減少 | 参考 4.2.1.3-6 |
| | SD ラット (雄、1群 6~24 例) | 体温、酸素消費 量、呼吸商 | 0 ^a 、0.5、2、6 g/kg (い ずれも 50%) 単回投与 | 腹腔内 | 2 g/kg : 酸素消費量低下 6 g/kg : 体温低下、酸素消費量低下 | 参考 4.2.1.3-7 |
| 甲状腺機能 | | 0 ^a 、0.1、1、6 g/kg (い ずれも 50%) 単回投与 | 腹腔内 | 6 g/kg : 甲状腺機能低下 | | |
| SD ラット (雄、1群 7 例) | 一般行動・運動 及び感覚に対す る作用 | 0 ^a 、0.2、0.4、0.8 g/kg/日 (各 0、1.8、3.6、7.2%) 10 日間反復投与 | 腹腔内 | 0.4、0.8 g/kg : アロデニア誘発 | 参考 4.2.1.3-8 | |
| 心血管 系 | hERG チャネルを安 定発現させた HEK293 細胞 | hERG 電流 | 0、1% | <i>in vitro</i> | 活性化曲線及び不活性化曲線を 陽性電位側にシフト | 参考 4.2.1.3-9 |
| | モルモットの乳頭筋 標本 | 活動電位に対す る作用 | 0.3、1、3、5、10% | <i>in vitro</i> | 1%以上 : V _{max} を濃度依存的に抑制、静止膜 電位を濃度依存的に過分極側に シフト 3%以上 : APD ₉₀ を濃度依存的に延長 10% : 活動電位の振幅を増加 | 参考 4.2.1.3-10 |
| | モルモットの心室筋 細胞 | イオン電流に対 する作用 | 0.1、1、5、10% | <i>in vitro</i> | 0.1%以上 : I _K を濃度依存的に抑制 1%以上 : I _{Cl} を抑制 5%以上 : I _{CaL} 、I _{K1} (in) 及び I _{Na} を抑制、I _{K1} (out) を増加、細胞容積量減少 10% : Na ⁺ ポンプ電流を抑制 | |

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 (本薬の濃度) | 投与経路 | 所見 | 添付資料 CTD |
|-----------|----------------------------|---------------------------------------|---|------------------|---|------------------|
| | Balb/c マウス (雄、1群 3~5 例) | 心拍数、心電図 | 0 ^a 、2.5、5.0 g/kg/日 (各 0、50、100%) 5 日/週、3 週間投与 | 腹腔内 | 5.0 g/kg : 投与 2 週目に 2/3 例が死亡 ST 間隔増加、QRS 及び PR セグメントの波形形状変化、心拍数低下 | 参考 4.2.1.3-11 |
| | アカゲザル (雌雄、1群 3~6 例) | 平均収縮期血圧、心拍数、呼吸数、体温、48 時間飲水量、神経反射及び心電図 | 0 ^a 、1.0、3.0、8.9 g/kg (いずれも 90%) 18 カ月間反復投与 | 経口 経皮 (腹部) | 影響なし。 影響なし | 参考 4.2.3.2-3 |
| 心血管系及び呼吸系 | アカゲザル (雄、1~4 例) | 心拍数、呼吸数 | 0 ^a 、2.0、3.0 g/kg (いずれも 40%) 9 日間反復投与 | 静脈内 | 2.0、3.0 g/kg : 呼吸数の増加 | 参考 4.2.1.3-12 |
| 呼吸系 | C57BL/6 マウス (雄、7 例) | プレチスモグラフィ法 | 0 ^a 、0.5、1.5、3.5、7.5、15.5 g/kg (累積用量) (25~100%) 1 時間間隔で投与 | 腹腔内 | 7.5、15.5 g/kg : 1 回換気量の低下 | 参考 4.2.1.3-13 |
| | アカゲザル (雌雄不明、2 例) | 毎分換気量、呼吸数 | 0 ^a 、2.0 g/kg (50%) 単回投与 | 静脈内 | 投与 1 分後に呼吸数の増加と毎分換気量の減少、投与 3 分後に呼吸数と毎分換気量の増加 | 参考 4.2.1.3-14 |

a: 生理食塩液

b: 水

c: 試験期間中に 8.9 g/kg 群の 6 例全例が死亡したが、申請者は、気管への吸入又は逆流による肺気腫・無気肺が死因と考えており、このような一連の変化は本薬のような揮発性の高い刺激性物質の経口投与で見られることがあり、毒性学的意義は低いと判断した (5.2 参照)。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、間質性膀胱炎に対する本薬の作用について、公表文献に基づき、以下のように説明した。間質性膀胱炎の病因は十分に解明されていないが、膀胱の炎症やそれに続き生じる尿路上皮の機能不全、肥満細胞の増殖及び活性化、神経の炎症及び活性化、末梢/中枢神経性過敏といった事象が持続的な炎症、疼痛及び下部尿路症状の発現に関与していると考えられている (Ther Adv Urol 2011; 3: 19-33)。

硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルラット、急性膀胱炎症モデルマウス及び慢性膀胱炎症モデルマウスにおいて本薬の膀胱内投与により膀胱の炎症を抑制したことが報告されていること (3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照)、並びに除脳ラットを用いた検討において本薬の膀胱内投与により膀胱拡張による脊髄後角ニューロンの活動増大を抑制したことが報告されていること (3.1.2.3 参照) から、本薬の投与局所における抗炎症作用及び鎮痛作用が示されている。

本薬の排尿筋への作用について、ブタの尿路上皮/粘膜固有層標本及び膀胱標本では CCh による収縮反応は本薬処置により増強し、ブタの排尿筋標本では、CCh による収縮反応は本薬処置の影響を受けず、電気刺激による収縮反応は本薬処置により増強した (3.1.1.2 参照)。ブタの尿路上皮/粘膜固有層標本及び膀胱標本を用いた検討の結果について、当該検討では本薬処置による尿路上皮の障害 (尿路上皮の厚みの減少、尿路上皮/粘膜固有層のひだ状構造の消失) が認められていること、並びにブタ及びヒトの排尿筋標本の検討において、尿路上皮を除去した場合と比較して尿路上皮を除去していない場合に CCh に

よる収縮反応が抑制され、その理由として尿路上皮からの排尿筋収縮抑制作用を有する UDIF の放出が関与することが報告されていること (Br J Pharmacol 2000; 129: 416-9, J Urol 2003; 170: 1897-900) を踏まえると、本薬処置による尿路上皮の障害が UDIF の遊離に影響を及ぼし、CCh による収縮反応に対する UDIF の抑制作用が示されなかった結果が反映された可能性があると考えられる。また、本薬処置による排尿筋弛緩作用が示された報告 (3.1.1.1 及び 3.1.1.3 参照) において、ラットの膀胱標本では無処置群を含めてほぼ全ての尿路上皮の消失が認められたこと、及びウサギの排尿筋標本は摘出膀胱から粘膜組織を物理的に除去して作製されていることを踏まえると、本薬の排尿筋弛緩作用は排尿筋が本薬に直接曝露されることにより発揮される可能性がある。しかしながら、ブタの膀胱の各組織標本を用いた検討では、膀胱の管腔表面に本薬が処置され、尿路上皮は障害を受けていたものの残存していたことを踏まえると、ブタの排尿筋標本を用いた検討では、本薬の排尿筋への直接作用を適切に検討できていない可能性もあると考えられる。以上を踏まえると、尿路上皮の広範な剥離がみられている場合もあるハンナ型の間質性膀胱炎患者 (PLoS One 2015; 10: e0143316) に対しては、ラットの膀胱標本及びウサギの排尿筋標本を用いた検討で認められたように、本薬が筋弛緩作用を示す可能性はあると考えられる。

以上より、*in vivo* 試験の結果から本薬は抗炎症作用及び鎮痛作用を有することが示され、*in vitro* 試験の結果から本薬が排尿筋に直接作用した場合には筋弛緩作用を示す可能性が示唆されており、本薬の膀胱内投与によりこれらの作用が間質性膀胱炎でみられる持続的な炎症、疼痛及び下部尿路症状の改善に寄与することが期待される。

機構は、以下のように考える。本薬の排尿筋弛緩作用について、本薬が排尿筋に直接曝露することで発揮される可能性がある旨申請者は説明しているが、尿路上皮の剥離等の状態が様々であるハンナ型の間質性膀胱炎患者において、本薬が排尿筋に直接作用するような状態にある患者がどの程度を占めるのかは不明であることを踏まえると、ハンナ型の間質性膀胱炎患者への本薬の膀胱内投与により排尿筋弛緩作用が発揮されるか否か、また、仮に発揮される場合に、どの程度発揮され、その結果として間質性膀胱炎の諸症状の改善にどの程度寄与するのかは、申請者が提示した情報からは不明と判断せざるを得ない。一方、本薬の抗炎症作用及び鎮痛作用については、少なくとも提出された資料からは、間質性膀胱炎の諸症状の改善に寄与する作用の発揮に対して間質性膀胱炎の病態の違いが影響を及ぼす可能性は示唆されておらず、間質性膀胱炎では膀胱の炎症やそれに続き生じる様々な事象が持続的な炎症、疼痛及び下部尿路症状の発現に関与しているとの報告を踏まえると、*in vivo* 試験で示された本薬の投与局所における抗炎症作用及び鎮痛作用が、ヒトにおいて本薬の膀胱内投与により間質性膀胱炎の諸症状の改善に寄与する可能性は示されていると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について、以下のように説明した。マウスを用いた心拍数及び心電図への影響の検討において、本薬 5.0 g/kg 群では ST 間隔の延長、QRS 及び PR 間隔の波形の変化並びに心拍数の低下が観察され、2/3 例が死亡したが、剖検の結果、3 例全例で本薬の反復腹腔内投与による持続的な刺激に起因したと推察できる黒色の細胞残渣及び腹部臓器 (腎臓、肝臓、小腸等) の異常病変が腹腔内に認められたことから、心電図や心拍数の所見及び死亡はそれらの変化により生じた可能性があると考えられる。*In vitro* 試験では、hERG 電流、活動電位及びイオン電流の変化は観察されたものの、イヌ又はサルを用いた反復投与毒性試験 (3.3 及び 5.2 参照) では、血圧、心拍数及び心電図への影響は認められていないことも踏まえると、マウスを用いた心拍数及び心電図への影

響の検討で認められた所見は本薬の心血管系への影響を示唆するものではないと考える。*In vivo* 試験において本薬の血漿中濃度に関するデータは得られていないことから、臨床試験における実投与量 (0.073 g/kg¹) の体表面積換算値 (2.7 g/m²) と、各検討における無影響量又は無影響量が推定できない場合は最小影響量²⁾ の体表面積換算値を比較検討したところ、ラットを用いた一般行動・運動及び感覚への影響の検討において、ヒトでの投与量の約 0.9 倍 (体表面積換算値) の投与量で神経過敏 (アロデニア) が認められ、無影響量はヒトでの投与量の約 0.4 倍 (体表面積換算値) であったが、その他の中枢神経系、心血管系及び呼吸系の検討における無影響量又は最小影響量は、それぞれヒトでの投与量の約 1.1~40 倍又は約 1.4~12.2 倍 (いずれも体表面積換算値) に相当した。また、ラットに本薬を膀胱内投与したときの血漿中濃度は経口投与したときの約 1/5 倍であったこと (4.1 参照)、本薬を経口投与したときと腹腔内投与したときの血漿中濃度の推移に大きな違いはないとの報告があること (J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84)、及び本薬を静脈内投与したときの曝露量は経口投与したときの曝露量よりも高いと推測されることを踏まえると、本薬を膀胱内投与したときの曝露量は安全性薬理試験の主な投与経路である経口投与、腹腔内投与又は静脈内投与のいずれよりも低いと考えられ、ヒトでの投与量と無影響量又は最小影響量との曝露量比はより大きいと考える。さらに、本剤の臨床試験及び調査対象とした約16年間*に FAERS へ報告された本薬の副作用においても中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関連した問題は認められていない。

以上を踏まえると、申請する本剤の投与経路及び用法・用量において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して本剤が臨床使用において問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験では hERG 電流、活動電位及びイオン電流の変化が観察されていることから本薬が心血管系に対する影響を有する可能性は否定できず、マウスでは心電図や心拍数の所見とともに死亡が認められている。しかしながら、マウスの剖検時に確認された腹腔内の変化に関する申請者の説明、及びイヌ又はサルを用いた反復投与毒性試験の結果を踏まえると、マウスで認められた所見は本薬の心血管系への影響を示唆するものではないとする申請者の説明は妥当である。*In vivo* 試験において、ラットを用いた一般行動・運動及び感覚への影響の検討における無影響量はヒトでの投与量の約 0.4 倍 (体表面積換算値)、その他の検討における無影響量又は最小影響量はそれぞれヒトでの投与量の約 1.1~40 倍又は約 1.4~12.2 倍 (いずれも体表面積換算値) に相当したが、本薬の投与経路と曝露量との関係に関する申請者の説明を踏まえると、ラットを用いた一般行動・運動及び感覚への影響の検討で認められた神経過敏 (アロデニア) が本剤の臨床使用において問題となる可能性は低いと判断でき、その他の無影響量が推定された検討における本薬の影響がないと判断できる曝露量と本剤の臨床使用時の曝露量には一定の乖離がある。また、無影響量が推定されていない検討の結果に基づく本剤の臨床使用における影響の考察には限界があるものの、*in vivo* 試験で認められたいずれの所見についても、少なくとも、所見が認められた際の曝露量と本剤の臨床使用時の曝露量にはある程度の乖離がある。さらに、本剤の臨床試験及び FAERS へ報告された本薬の副作用においても中枢神経系、心血管系

- 1) 国内第 I 相試験 (L101 試験) における本剤 50 mL (本薬として 27 g 含有) を膀胱内投与後の本薬の回収率から体内残存量を算出し、各症例の体重あたりの値に換算した。
- 2) マウスを用いた自発運動への影響の検討、マウスを用いた回転かご式自発運動への影響の検討、マウスを用いたヘキサバルビタール誘発睡眠時間への影響の検討、マウスを用いたペンチレンテトラゾール誘発睡眠時間への影響の検討、サルを用いた心拍数及び呼吸数への影響の検討、並びにサルを用いた毎分換気量及び呼吸数への影響の検討では、本薬の最小検討用量を投与したときに自発運動、睡眠時間、強直性痙攣の閾値、呼吸数及び毎分換気量に対する影響が認められ、無影響量が推定できなかった。

及び呼吸系に関連した問題は認められていないことも踏まえると、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が問題となる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する評価資料としてラットを用いた単回投与試験の成績が提出され、参考資料として本薬をラット、ウサギ等に投与した際の PK、本薬の代謝等に関する公表文献が提出された。

評価資料として提出されたラットを用いた単回投与試験では、本薬の血漿中濃度は HPLC-UV 法により測定され、定量下限は 40 µg/mL であった。

4.1 吸収

雌性ラット（正常ラット及び H₂O₂ 誘発間質性膀胱炎モデルラット³⁾）に本薬を単回膀胱内又は経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 5 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-5）。

表 5 本薬を単回投与したときの本薬の PK パラメータ

| | 投与経路 | 投与量 (g/kg) | 例数 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _{0-4h} (µg·h/mL) |
|--|------|------------|----|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 正常ラット | 膀胱内 | 0.538 | 5 | 134±48.7 | 1.0 | 389±136 |
| H ₂ O ₂ 誘発間質性膀胱炎モデルラット | 膀胱内 | 0.538 | 5 | 121±38.2 | 1.0 | 333±134 |
| | 経口 | 0.538 | 5 | 639±215 | 1.0 | 1970±458 |

平均値±標準偏差、a：中央値

ラットに本薬の ³⁵S-標識体 0.55 g/kg を単回経口、腹腔内又は経皮投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{max} は 0.5～2 時間であり、投与 24 時間後に C_{max} の 5～10% まで低下した（J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84）。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

白色ラットに本薬の ³⁵S-標識体 0.55 g/kg を単回経口又は経皮投与し、投与 0.5、4 及び 24 時間後の各組織（血漿、肝臓、精巣、脂肪、腎臓、脾臓、小腸、脳、肺、骨格筋、心臓及び赤血球）中の放射能濃度を測定した（2～4 例/時点）。血漿中に対する各組織中の放射能濃度の比は、いずれの時点においても 0.3～1.2 であり、血漿中の放射能濃度と比較して著しく高い組織は認められなかった（J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84）。

ラットに本薬の ³H-標識体 1 g/kg を単回経皮投与し、投与 4 及び 8 時間後、並びに投与 1、3 及び 8 日後の眼組織内（角膜、硝子体、水晶体及び眼房水）の放射能濃度を測定した。各眼組織の放射能濃度は投与 4 時間後～1 日後に最高値を示し、投与 3 日後の放射能濃度は各眼組織中の最高放射能濃度の 0.5 倍以下に低下した。いずれの眼組織においても投与 8 日後に放射能は検出されなかった。また、投与 4 時間後における角膜の放射能濃度は他の眼組織（硝子体、水晶体及び眼房水）の 2～4 倍であった（Ann N.Y. Acad Sci 1967; 141: 85-95）。

白色ウサギに本薬の ³⁵S-標識体 0.55 g/kg を単回経皮投与し、投与 0.5、4 及び 24 時間後の各組織（血漿、肝臓、精巣、脂肪、腎臓、脾臓、小腸、脳、肺、骨格筋、心臓、赤血球、胆汁、眼房水、硝子体、

3) 3% H₂O₂ を 1 mL/kg で膀胱内投与した 14 日後に膀胱の病理組織学的検査において慢性炎症像が確認されたラット

角膜及び皮膚)中の放射能濃度を測定した(2例/時点)。各組織の放射能濃度は投与4時間後に最高値を示し、投与24時間後には低下した。眼組織(眼房水、硝子体及び角膜)の放射能濃度は、いずれの時点においても血漿中の放射能濃度と同程度以下であった(J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84)。

ウサギに本薬の³H-標識体1g/kgを単回経皮投与し、投与0.5、2、4、8及び24時間後の眼組織内(角膜、虹彩、毛様体、水晶体、硝子体及び眼房水)及び血漿中の放射能濃度を測定した。各眼組織の放射能濃度は投与2~4時間後に最高値を示し、角膜、虹彩及び毛様体の放射能濃度は血漿中の約2倍、その他の眼組織の放射能濃度は血漿中より低かった。投与24時間後の放射能濃度はいずれの眼組織においても血漿中と比較して低かった(Ann N.Y. Acad Sci 1967; 141: 85-95)。

イヌに本薬の³⁵S-標識体2gを1日2回8又は20日間反復経皮投与し、各組織(胃、小腸、大腸、胆嚢、脾臓、腎臓、膵臓、副腎、甲状腺、胸腺、卵巣、子宮、腸間膜脂肪、リンパ節、心臓、肺、大脳、小脳、横紋筋、真皮及び皮下組織、食道、気管並びに関節包)中の放射能濃度を測定した。投与期間によらず、本薬を投与した部位の直下の横紋筋、真皮及び皮下組織を除き、いずれの組織においても反復投与に伴う放射能の蓄積は認められなかった(Arzneimittel-Forsch 1965; 15: 1292-5)。

4.2.2 タンパク結合

本薬の³⁵S-標識体を投与したラットの血清タンパクをアルブミン分画とグロブリン分画に分離したとき、血清タンパク中の放射能の96%がアルブミン分画で検出された(Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 77-84)。

4.2.3 血球移行性

ラット又はウサギに本薬の³⁵S-標識体0.55g/kgをそれぞれ単回経口又は経皮投与したとき、血球移行率はいずれでも約25%であった(J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84)。

4.2.4 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性については検討されていない。しかしながら、申請者は、ウサギに本薬を局所投与したときに催奇形性が認められていることから(5.R.3参照)、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えると説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

ラットの肝ミクロソームに本薬の³⁵S-標識体を7.5µmol/Lになるよう添加し、1時間インキュベーションしたとき、DMSO₂が認められた(Arch Biochem Biophys 1966; 117: 84-7)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雄性ラットに本薬の³⁵S-標識体0.55g/kgを単回腹腔内投与したとき、投与24時間後までの尿中にはDMSO₂(12.8%、投与放射能に対する割合、以下同様)が排泄された(J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84)。

ウサギに本薬の¹⁴C-標識体(50%w/v)2mLを1日1回5日間反復皮下投与したとき、最終投与24時間後までの尿中には未変化体(35%)及びDMSO₂(9.5%)が排泄され、呼気からはDMSに由来すると考えられる臭気が認められた(Arch Biochem Biophys 1966; 117: 84-7)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び呼気中排泄

ラットに本薬の³⁵S-標識体 1 g/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は 80%であった（Arzneimittel-Forsch 1965; 15: 1292-5）。

ラットに本薬の³⁵S-標識体 1 g/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は約 8.0%であり、投与 5 日後までの放射能の糞中排泄率は 1.6%であった（Arzneimittel-Forsch 1965; 15: 1292-5）。

ウサギに本薬の³⁵S-標識体 0.55 g/kg を単回経皮投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率は 30%であった（J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84）。

ウサギに本薬の³⁵S-標識体 0.55 g/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 3 時間後までの放射能の呼気中排泄率は 1%未満であった（J Pharmacol Exp Ther 1966; 154: 176-84）。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、申請者は、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があり（Clin Obstet Gynecol 2015; 58: 868-84）、本薬の分子量（78.13）及びヒトでの血清タンパク結合率（30%）（6.2.1.1 参照）を考慮すると、本薬は乳汁中へ移行する可能性があると考えたと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本薬が循環血中に移行した後の PK は投与経路によらず同じと考えることから、膀胱内投与以外の投与経路で本薬を投与したときの PK を評価した公表文献に基づき、本薬が膀胱内投与後に循環血中に移行した場合の本薬の分布、代謝及び排泄を推測することは可能と判断する。したがって、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態の評価は適切と判断した。

4.R.1 眼組織への分布と眼の所見の関連について

申請者は、本薬又はその代謝物の眼組織への分布と毒性試験で認められた眼の所見との関連について、以下のように説明した。ラットに本薬の³⁵S-標識体を単回経口、腹腔内又は経皮投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{max} は0.5～2時間であり、投与24時間後に C_{max} の5～10%まで低下した（4.1参照）。一方で、ラットに本薬の³⁵S-標識体を単回経皮投与したとき、眼組織（角膜、硝子体及び水晶体）の放射能は投与3日後まで検出された（4.2.1参照）。以上の知見及び組織内分布試験の結果（4.2.1参照）より、本薬は吸収された場合、眼組織を含む全身に広く分布し、眼組織からの本薬の消失は血漿中と比較して緩徐であると考えられる。加えて、イヌを用いた反復経口投与毒性試験で認められた眼の所見は、本薬の投与量の増加に伴って、発現した所見の種類が増加し、発現時期が早くなる傾向が認められていること（5.2及び5.R.1参照）も踏まえると、眼の所見は、本薬又はその代謝物の眼組織への曝露量（投与量及び時間）が高くなることが影響する可能性があると考えられる。ただし、イヌを用いた反復投与毒性試験において無毒性量は推定されていないものの、ラットの無毒性量のヒト等価用量（0.535 g/kg）及び当該用量での膀胱内投与時の本薬の推定曝露量（ AUC_{0-4h} : 12100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^4$ ）を、それぞれ臨床試験における実投与量（0.073 g/kg）

4) 本薬の PK に用量比例性があると仮定し、ラットに本薬 0.538 g/kg を単回膀胱内投与したときの AUC_{0-4h} (1970 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) (4.1 参照) を用量補正した値に基づき算出した AUC_{0-4h}

及び当該用量で本薬を膀胱内投与したときの曝露量（AUC_{0-inf}：381 µg·h/mL）と比較した結果は、それぞれ7.3倍及び31.8倍であったことを踏まえると、本剤を臨床用法・用量でヒトに使用した際に水晶体異常を含めた眼の所見が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本薬による眼の所見は、本薬又はその代謝物の眼組織への曝露量（投与量及び時間）が高くなるほど発現しやすい可能性が示されており、ラットでの無毒性量における本薬の推定曝露量は本剤の臨床使用で想定される本薬の曝露量と比較して十分に大きいことから、ラットで認められた眼の所見が本剤の臨床使用において問題となる可能性は低いと判断する。一方、イヌを用いた反復投与毒性試験において無毒性量は推定されておらず、PKの観点のみから、眼の所見が発現する可能性は低いとまではいえず、イヌで認められた眼の所見が本剤の臨床使用において問題となる可能性が低いとまでは判断できない。したがって、本剤の臨床使用において眼毒性が問題となる可能性及び眼の所見に対する注意喚起の要否については、当該所見の回復性等も踏まえて、5.R.1項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（局所刺激性試験、皮膚感作性試験及び代謝物の毒性試験）について公表文献等に基づき評価された結果が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験の結果に関する公表文献が提出された（表6）。

表6 単回投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 用量 | 主な所見 | 概略の致死量 | 添付資料 CTD |
|-----------------|------|-----------------|--|--------------|-----------------|
| 雌雄 マウス | 経口 | 16.5～24.6 g/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、硫黄臭の呼気 | 16.5 g/kg | 参考 4.2.3.1-1 |
| 雌雄 ラット | 経口 | 17.4～28.3 g/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 | 17.4 g/kg | |
| イヌ | 経口 | 10 g/kg | 嘔吐 | >10 g/kg | |
| 雌 イヌ (雑種) | 膀胱内 | 8.3～82.5 g/body | 膀胱の浮腫・炎症性細胞反応 | >82.5 g/body | 参考 4.2.3.1-2 |

5.2 反復投与毒性試験

ラット（18カ月間）、イヌ（6カ月間及び2年間）及びサル（18カ月間）を用いた反復投与毒性試験の結果に関する公表文献が提出された（表7）。本薬投与に起因した変化として、眼の変化が認められた。なお、ラット（18カ月間）、イヌ（6カ月間）及びサル（18カ月間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット：1.1 g/kg、イヌ：0.5 g/kg、サル：3.0 g/kg）は、臨床試験における実投与量（0.073 g/kg¹）と比較して、ラットで2.4倍、イヌで3.7倍、サルで13倍であった。

表 7 反復投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (g/kg) | 主な所見 | 無毒性量 (g/kg) | 添付資料 CTD |
|--------------------|------|------------------------------|---------------------------------|--|-------------|-----------------|
| 雌雄 ラット (SD) | 経口 | 18 カ月間 (5 日/週) | 0 ^b 、1.1、3.3、 9.9 | ≥1.1：体重増加抑制 9.9：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 | 1.1 | 参考 4.2.3.2-1 |
| イヌ (雑種) | 膀胱内 | 6 カ月間 (2 回/週) | 0.5 | 所見なし | 0.5 | 参考 4.2.3.2-2 |
| 雌雄 イヌ (コーギー) | 経口 | 2 年間 ^a (5 日/週) | 0 ^b 、1.1、3.3、 9.9 | ≥1.1：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） ≥3.3：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、 9.9：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 | <1.1 | 参考 4.2.3.2-1 |
| 雌雄 アカゲザル | 経口 | 18 カ月間 (1 回/日) | 0 ^c 、1.0、3.0、 8.9 | 死亡：8.9（雌 3/3 例、雄 3/3 例） ^d 、肺気腫、無気肺 8.9：流涎、嘔吐、体重減少 | 3.0 | 参考 4.2.3.2-3 |
| 雌雄 アカゲザル | 経皮 | 18 カ月間 (1 回/日) | 0 ^c 、1.0、3.0、 8.9 | ≥1.0：投与部位の鱗屑・剥離 | 8.9 | |

a：各群の半数には 18 週間投与後、6 カ月間休薬した。

b：蒸留水

c：水

d：申請者は、気管への吸入又は逆流による肺気腫・無気肺が死因と考えており、このような一連の変化は本薬のような揮発性の高い刺激性物質の経口投与で見られることがあり、毒性学的意義は低いと判断した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験の結果に関する公表文献が提出された（表 8）。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験で構造異常の誘発が認められたが、ラットを用いた小核試験の結果、陰性であったことから本薬が染色体異常を誘発する可能性は低いと申請者は判断した。

表 8 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 | 添付資料 CTD | |
|-----------------|--------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|
| <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 | 参考 4.2.3.3.1-1 |
| | 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) | 0、55~93 | 陰性 | 参考 4.2.3.3.1-2 |
| | 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) | 0、55~93 | 陽性 | |
| | 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) | 0、55~93 | 陰性 | |
| <i>in vivo</i> | ラットを用いた小核試験 | 雌雄ラット (Wistar) 骨髄 | | 0 ^a 、0.2、1、5 | 陰性 | 参考 4.2.3.3.2-1 |

a：注射用水

5.4 がん原性試験

マウスを用いた長期発がん性試験、並びにマウス及びラットを用いた複数の二段階発がん性試験の結果に関する公表文献が提出された（表9）。ラットを用いた長期発がん性は18カ月間反復投与毒性試験（表7）の結果から考察され、一般状態観察で腫瘍性病変は認められなかった。マウスを用いた膀胱内投与による二段階発がん性試験でプロモーション作用が示された（5.R.2 参照）。

表9 がん原性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 ^a | 主な病変 | 試験結果 | 添付資料 CTD |
|--------------------|------|--|------------------------------|-------------|--------------|-------------------|
| 雌 マウス (ICR) | 経皮 | 76週間 (1回/週) | 1.8 g/kg | 腫瘍性病変なし | がん原性なし | 参考 4.2.3.4.1-1 |
| 雌 マウス (CD-1) | 経皮 | 本薬を5週間投与(2回/週)後、1週間休業し、TPA 2.5 µgを47週間投与(2回/週) | 3.7 g/kg | 腫瘍性病変なし | イニシエーション作用なし | 参考 4.2.3.4.3-1 |
| 雌 マウス (ICR) | 経皮 | DMBA 20 µgを単回投与後、本薬を400日間投与(3回/週) | 3.7 g/kg | 腫瘍性病変なし | プロモーション作用なし | 参考 4.2.3.4.3-2 |
| 雌 ラット (SD) | 混水 | DMBA 20 mgの単回経口投与の3日前又は後から、本薬を18カ月間投与 | 0、0.005、0.005% | 腫瘍性病変の増加なし | プロモーション作用なし | 参考 4.2.3.4.3-3 |
| 雌 マウス (C3H) | 膀胱内 | BBN 0.05%を8又は5週間混水投与後、本薬を10又は8週間投与(1回/週) | 0 ^b 、1.8、3.7 g/kg | 膀胱癌の発生頻度の増加 | プロモーション作用あり | 参考 4.2.3.4.3-4 |

a：マウスは体重を30gとして換算

b：水

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた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に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果に関する公表文献が提出された（表10）。

表 10 生殖発生毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (g/kg) | 主な所見 | 無毒性量 (g/kg) | 添付資料 CTD |
|---|-------------------|------|---|-------------------------------|---|--|-------------------|
| 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試験 | 雌雄 ラット (SD) | 経口 | (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) | 0 ^a 、0.1、0.3、 1 | 親動物： なし 受胎能、初期胚発生： なし F1 出生児： なし | 親動物 (一般毒性)： 1 (受胎能、初期胚発生)： 1 F1 出生児： 1 | 参考 4.2.3.3.2-1 |
| 胚・胎児発生試験 | 雌 ラット (SD) | 経口 | 妊娠 6～15 日 (1 回/日) | 0 ^a 、0.2、1、 5 | 母動物： 5：体重増加抑制、摂餌量の減少 胎児： 5：胎児体重の減少、肋骨の骨化遅延 | 母動物： 1 胚・胎児： 1 | |
| | 雌 ウサギ (NZW) | 経口 | 妊娠 7～28 日 (1 回/日) | 0 ^a 、0.1、0.3、 1 | 母動物： ≥0.3：摂餌量の減少 1：体重増加抑制 胎児： なし | 母動物： 0.3 胚・胎児： 1 | |

a：精製水

5.6 その他の試験

5.6.1 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験の結果に関する公表文献が提出され、本薬の局所刺激性が示された（表 11）。

表 11 局所刺激性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|---------|--------------|--|------------------------|-------------------|
| 皮膚刺激性試験 | ウサギ (NZW) | 100%本薬 0.5 mL 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 | 参考 4.2.3.3.2-1 |
| 眼刺激性試験 | ウサギ (NZW) | 100%本薬 0.1 mL 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 | |

5.6.2 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果に関する公表文献が提出され、本薬の皮膚感作性を示唆する所見は認められなかった（表 12）。

表 12 皮膚感作性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|---------|-------------------------|--|---------|-------------------|
| 皮膚感作性試験 | 雌 モルモット (Hartley) | オープンパッチ法により、本薬を単回皮内投与してから 21 日後に 24 時間塗布して惹起 | 皮膚感作性なし | 参考 4.2.3.7.2-1 |

5.6.3 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物である DMSO₂ 及び DMS について、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果に関する公表文献が提出され、いずれも投与による影響は認められなかった（表 13、14 及び 15）。

表 13 代謝物の反復投与毒性試験

| 被験物質 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (g/kg) | 主な所見 | 無毒性量 (g/kg) | 添付資料 CTD |
|-------------------|----------------|------|---------------|--------------------------------------|------|-------------|----------------|
| DMSO ₂ | 雌雄ラット (Wistar) | 経口 | 90 日間 (1 回/日) | 0 ^a , 1.5 | 所見なし | 1.5 | 参考 4.2.3.7.3-1 |
| DMS | 雌雄ラット (Wistar) | 経口 | 14 週間 (1 回/日) | 0 ^b , 0.0025, 0.025, 0.25 | 所見なし | 0.25 | 参考 4.2.3.7.3-4 |

a : 精製水
b : コーン油

表 14 代謝物の遺伝毒性試験

| 被験物質 | 試験の種類 | | 試験系 | 用量 (g/kg) | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|-------------------|----------------|-------------|----------------|-------------------------------|------|----------------|
| DMSO ₂ | <i>in vivo</i> | マウスを用いた小核試験 | マウス 骨髄 | 0 ^a , 1.25, 2.5, 5 | 陰性 | 参考 4.2.3.7.3-2 |
| DMS | <i>in vivo</i> | マウスを用いた小核試験 | 雌雄マウス (ICR) 骨髄 | 0 ^b , 1.25, 2.5, 5 | 陰性 | 参考 4.2.3.7.3-5 |

a : カルボキシメチルセルロース
b : コーン油

表 15 代謝物の生殖発生毒性試験

| 被験物質 | 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (g/kg) | 主な所見 | 無毒性量 (g/kg) | 添付資料 CTD |
|-------------------|----------|-----------|------|-------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| DMSO ₂ | 胚・胎児発生試験 | 雌ラット (SD) | 経口 | 妊娠 6~20 日 (1 回/日) | 0 ^a , 0.05, 0.5, 1 | 母動物 : なし 胎児 : なし | 母動物 : 1 胚・胎児 : 1 | 参考 4.2.3.7.3-3 |
| DMS | | 雌ラット (SD) | 経口 | 妊娠 5~19 日 (1 回/日) | 0 ^b , 0.1, 0.5, 1 | 母動物 : なし 胎児 : なし | 母動物 : 1 胚・胎児 : 1 | |

a : 脱イオン水
b : コーン油

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本剤の臨床使用にあたって大きな懸念は示されていないと判断した。

5.R.1 眼毒性について

機構は、本薬の米国添付文書において、本薬のサル、イヌ及びウサギを用いた非臨床試験で水晶体の変化が認められていることに基づき、本薬の投与前及び投与中の定期的な細隙灯顕微鏡検査を含む十分

な眼科検査を実施することが推奨されていることを踏まえ、本剤の臨床使用において眼毒性が問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。水晶体の変化が認められた非臨床試験としては、ラットを用いた18カ月間反復経口投与毒性試験及びイヌを用いた2年間反復経口投与毒性試験(5.2参照)の他、サルを用いた6カ月間反復経口投与毒性試験において本薬1.7g/kg以上を週5回投与した結果、投与9週間後以降に水晶体の変化が認められた旨の報告(Nature 1967; 214: 1115-6)や、ウサギを用いた6カ月間反復経口投与毒性試験において本薬1.7g/kg以上を週5回投与した結果、投与23週間後に水晶体の変化が認められた旨の報告(Toxicology 1975; 3: 143-69)がある。これらの試験における水晶体の変化について、その発現機序は不明であるが、いずれの試験においても本薬を長期間反復投与した後に認められていること、及び本薬は眼組織に分布し眼組織からの本薬の消失は緩徐であること(4.R.1参照)を踏まえると、眼組織が長期間にわたり一定量以上の本薬で曝露されることにより生じたものと考えられる。

水晶体の変化が認められた本薬の最小用量はイヌにおける1.1g/kgの週5回経口投与で、投与31週間後から認められた。イヌにおける1.1g/kg投与は臨床試験における実投与量(0.073g/kg)の約8.1倍(体表面積換算値)に相当する。ラットに本薬を膀胱内投与したときの血漿中濃度は経口投与したときの約1/5倍であったこと(4.1参照)を踏まえると、イヌ及びヒトにおいても膀胱内投与では経口投与と比較して本薬の血漿中濃度及び眼組織中濃度は低くなると考えることに加え、臨床における本薬の投与間隔は2週間であり、反復投与毒性試験における投与間隔と比較して長いことから、イヌとヒトでの眼組織の濃度比は上述の用量比よりも大きくなると考える。また、本薬3.3又は9.9g/kg投与では、1.1g/kg投与時より早い、投与10週間後から発現が認められたが、臨床において本剤が10週間を超えて継続投与されることはなく、臨床における本薬の眼組織への曝露期間は反復投与毒性試験で水晶体の変化が発現し始める投与期間を上回ることはないと考えられる。

以上より、臨床使用において水晶体の変化を生じさせるほどの量及び期間で眼組織が本薬に曝露されることはなく、イヌにおいては回復性が認められていることも踏まえると、本剤の臨床使用において眼毒性が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。非臨床試験で認められた水晶体の変化の発現機序は不明であるため、本薬がヒトに投与された際に水晶体に影響を及ぼす可能性を機序の観点からは否定できず、また、イヌを用いた反復投与毒性試験において無毒性量は推定されていないこと(5.2参照)から用量比に基づく申請者の説明には限界がある。一方で、水晶体の変化が認められた本薬の最小用量と臨床試験における実投与量に基づく組織中薬物濃度に関する申請者の説明には一定の妥当性があると判断できることに加え、水晶体の変化が認められ始めるまでの投与量と期間も踏まえると、本剤の臨床使用においては眼毒性が問題となる可能性は低いと判断する。ただし、非臨床試験で本薬の投与により水晶体の変化が認められたことは添付文書で適切に情報提供する必要がある。その他の眼毒性に関する注意喚起の必要性及び妥当性については、臨床試験における当該所見の発現状況等も踏まえ、7.R.2項で引き続き検討する。

5.R.2 プロモーション作用について

機構は、マウスを用いた膀胱内投与の二段階発がん性試験でプロモーション作用ありの結果が得られていることを踏まえ、本薬投与によるがん原性のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。二段階発がん性試験では、BBNの投与後、100%本薬を0.05又は0.1mL/bodyの用量で週1回10又は8週間膀胱内投与した結果、膀胱癌の発生頻度の増加が認められた。

本所見は本薬が有する PKC 活性化作用に起因するものである可能性がある(日泌会誌 1992; 83: 1423-8) 一方、100%本薬を用いたイヌの単回膀胱内投与毒性試験では膀胱の浮腫及び重度の炎症が認められた(5.1 参照)ことから、マウスを用いた膀胱内投与の二段階発がん性試験でも膀胱の炎症反応が発現していたと推測され、膀胱癌の発生頻度の増加は炎症反応に起因するものである可能性もある。

炎症反応に起因する二次的なプロモーション作用であった場合、50%本薬を用いたイヌの6カ月間反復膀胱内投与毒性試験では膀胱の炎症性所見は認められなかったこと(5.2 参照)から、本薬の膀胱内投与における局所刺激性及び炎症反応の発現には投与液中の本薬濃度及び膀胱局所の組織濃度が重要と考える。投与液中の本薬濃度については、臨床使用における濃度は50%であるため、膀胱内での濃縮を考慮しても100%に達することはないと想定される。また、膀胱局所の組織濃度については、イヌに本薬を膀胱内投与したときの無毒性量での膀胱局所の推定組織濃度⁵⁾(2.00 g/g)は、マウスに本薬を膀胱内投与したときに膀胱癌の発生頻度の増加が認められた用量での膀胱局所の推定組織濃度⁶⁾(2.75 g/g)を下回り、ヒトの臨床使用時での膀胱局所の推定組織濃度⁷⁾(0.14 g/g)の約14倍に相当する。このことから、臨床使用において本薬が膀胱で刺激性を生じることなく、炎症反応に起因する発現機序でがん原性を示すリスクは低いと考える。

また、がん発生に関連した本薬の副作用は調査対象とした約16年間*にFAERSへ報告されておらず、公表文献でも本薬のがん発生に関連した報告はないことから、本剤の臨床使用においてがん原性を示すリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬による PKC 活性化に起因するものである可能性が否定できていないこと等から、プロモーション作用の発現機序が本薬による膀胱の炎症反応に起因するものであると断定することはできず、臨床使用時の本薬の濃度において本薬が発がんプロモーション作用を示す可能性は否定できない。しかしながら、がん発生に関連した本薬の副作用は FAERS へ報告されておらず、公表文献でも本薬のがん発生に関連した報告はないこと、及び本剤の臨床での用法は2週間間隔で6回投与とされており、本薬が長期間にわたり使用されることはないことを踏まえると、本剤の臨床使用において、がん原性を示すリスクは低いと判断する。ただし、マウスを用いた膀胱内投与の二段階発がん性試験において膀胱癌の発生が増加したとする報告があることは、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断する。

5.R.3 催奇形性について

機構は、本薬の米国添付文書において、本薬のマウス、ラット、ハムスター及びウサギを用いた非臨床試験で催奇形性が認められた旨記載されていることから、本剤の臨床使用において催奇形性が問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。催奇形性が認められた非臨床試験としては、マウスを用いた試験において本薬5~12 g/kg/日を妊娠6~12日に腹腔内投与した結果、無脳症、後肢の奇形及びセロソミアが認められた旨の報告(Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 110-25)、ラットを用いた試験において本薬5~10 g/kg/日を妊娠6~12日に腹腔内投与した結果、流産、胎児体重の低値、無脳症、小頭症、肢、顎及び

5) イヌに本薬を膀胱内投与したときの無毒性量(0.5 g/kg)及びイヌの膀胱重量(6.9 g)に基づき推定

6) マウスに本薬を膀胱内投与したときに膀胱癌の発生頻度の増加が認められた用量(1.8 g/kg)及びマウスの膀胱重量(20 mg)に基づき推定

7) 臨床使用における本薬の残存量(平均値として4.4 g)及びヒトの膀胱重量(32.25 g)に基づき推定

尾芽の奇形、セロソミア並びに浮腫が認められた旨の報告 (Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 110-25)、ハムスターを用いた試験において本薬 5.5 及び 8.25 g/kg を妊娠 8 日に腹腔内投与、又は本薬 0.05~5.5 g/kg を妊娠 8 日に静脈内投与した結果、外脳、肋骨の癒合、小眼球症、肢の異常及び口蓋裂が認められた旨の報告 (OECD SIDS. DMSO 2008; 232-7) がある。ウサギにおいて本薬の投与により催奇形性が認められた旨の文献報告は確認できていないものの、本薬の米国添付文書ではウサギに本薬 2.5 g/kg 以上を局所投与した際に奇形が認められ、1.1 g/kg の局所投与では異常は認められなかったとの記載がある。なお、本薬をウサギに局所投与した非臨床試験の多くは経皮投与であることから、ウサギを用いた当該試験も経皮投与であったと推察される。腹腔内投与では子宮が被験物質に直接曝露されること、及び同一用量を投与した場合に静脈内投与では一般に経口投与と比較して血漿中濃度が高くなることから、マウス、ラット及びハムスターに本薬を腹腔内投与又は静脈内投与した上記の非臨床試験では、経口投与又は膀胱内投与と比較して本薬による胎児への影響が出やすかったと考える。また、ウサギに本薬を経皮投与した上記の非臨床試験での本薬の無毒性量 (1.1 g/kg) は、ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験での無毒性量 (1 g/kg) を上回っていたことから、ウサギにおける催奇形性は無毒性量がより低い経口投与を基準に考察すべきと考える。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ本薬を 5 及び 1 g/kg まで反復経口投与しても催奇形性は認められておらず、これらの用量は体表面積換算で臨床試験における実投与量 (0.073 g/kg) のそれぞれ約 11 倍及び約 4.4 倍に相当する用量であった (5.5 参照)。ラットに本薬を膀胱内投与したときの血漿中濃度は経口投与したときの約 1/5 倍であったこと (4.1 参照)、及び本剤の臨床投与経路を踏まえると、ラット及びウサギとヒトでの本薬の血漿中濃度比は上述の用量比よりも大きくなり、臨床における本薬の曝露は胚・胎児発生に関する試験と比較して十分に低くなると考える。

以上より、本剤の臨床使用において催奇形性が問題になる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において催奇形性を示すリスクは低いと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験 (L301 試験) では、市販予定製剤が用いられた。

本薬の血漿中濃度は HPLC-UV 法で測定され、定量下限は 19.6 µg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 タンパク結合

ヒト血漿に本薬の ³⁵S-標識体を 10 mg/mL となるよう添加したとき、タンパク結合率は 30% であった (Arch Biochem Biophys 1966; 117: 84-7)。

6.2.1.2 酵素阻害

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4) ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 (1.1~33 mg/mL) の阻害作用を検討した。本薬は、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 3.3 mg/mL

超、3.3 mg/mL 超及び 11 mg/mL 超であった。その他の CYP 分子種に対する本薬の IC₅₀ は 33 mg/mL 超であった (Drug Metab Dispos 1999; 27: 246-9)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4) の基質の代謝に対する本薬 (2.2~55 mg/mL) の阻害作用を検討した。本薬は、CYP2C8/9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 11 mg/mL 超、5.5 mg/mL 超及び 5.5 mg/mL 超であった。その他の CYP 分子種に対する本薬の IC₅₀ は 55 mg/mL 超であった (Drug Metab Dispos 1998; 26: 1-4)。

以上より、CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する IC₅₀ は、本薬を臨床用量で投与したときの非結合型の C_{max} (50.5 µg/mL) のそれぞれ 218 倍、65.3 倍、65.3 倍及び 109 倍以上であることから、申請者は、本剤の臨床使用において、これらの CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと説明した。

6.2.1.3 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬 1.1~27.5 mg/mL の濃度下、37°C で 48 時間インキュベーションし、本薬の CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬は CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、本薬 27.5 mg/mL では溶媒添加時の 2.0~3.3 倍であった。CYP1A2 の mRNA 発現量に対する本薬の影響は認められなかった (Biol Pharm Bull 2003; 26 1052-6)。

ヒト初代培養肝細胞を本薬 1.1~5.5 mg/mL の濃度下、37°C で 48 時間インキュベーションし、本薬の CYP2B6 に対する誘導作用を検討した。本薬は濃度依存的に CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させ、本薬 5.5 mg/mL では溶媒添加時の 2.26~2.81 倍であった (CTD 4.2.2.6-4)。

以上より、CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA 発現量の増加が認められていない最大の本薬濃度 (5.5 及び 2.75 mg/mL) は、本薬を臨床用量で投与したときの非結合型の C_{max} (50.5 µg/mL) のそれぞれ 100 倍以上及び 50 倍以上であることから、申請者は、本剤の臨床使用において、これらの CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと説明した。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.6-5)

P-gp 若しくは BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、又は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 (0.55~13.8 mg/mL) の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても本薬の IC₅₀ は 13.8 mg/mL 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人を対象とした単回膀胱内投与試験 (L101 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 6 例に本剤 50 mL (本薬 27 g) を単回膀胱内投与し、膀胱内に 15 分間保持したとき、5 例の被験者ではいずれの採血時点においても血漿中本薬濃度が定量下限未満であったが、1 例の被験者では血漿中本薬濃度が定量下限を上回っており (投与 0.25、0.5、1、2 及び 4 時間後において、それぞれ 72.1、44.3、44.5、35.0 及び 29.3 µg/mL)、当該被験者における本薬の t_{max} は 0.25 時間、C_{max} は 72.1 µg/mL、AUC_{0-inf} は 381 µg·h/mL、t_{1/2} は 5.46 時間であった。また、本剤を膀胱内に保持した後の膀胱

からの回収液中には投与量の 83.7% (6 例の平均値) に相当する本薬が検出された。なお、血漿中本薬濃度が定量下限を上回っていた被験者 (1 例) では投与量の 60.7%、その他の被験者 (5 例) では投与量の 82.5~93.7% に相当する本薬が検出された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果を踏まえ、本剤の臨床使用にあたって臨床薬理の観点からの評価は適切と判断する。

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の代謝に関与する代謝酵素の同定や、本薬がトランスポーターの基質となる可能性に関する検討は実施していないものの、以下の理由から、本剤に関する薬物動態学的相互作用により臨床上の問題が生じる可能性は低いと説明した。

- 本薬は分子量が小さく、主に受動拡散により膜透過すると考えることから、本薬がトランスポーターの基質となる可能性は低いこと。
- L101 試験において、本剤投与後の膀胱からの回収液中には投与量の 83.7% に相当する本薬が検出され、膀胱内に投与された本薬の大部分は体内に吸収されないこと、及び本薬の血漿中からの消失半減期は約 5 時間と短く、実際の使用時には本剤の投与間隔を 2 週間と規定することから、代謝酵素の阻害により本薬が蓄積する可能性は低いこと。
- L301 試験の本剤群において、治療期以降に代謝酵素又はトランスポーターに対する阻害作用を有する薬剤を併用した患者 7 例 (ミラベグロン (CYP2D6 阻害剤) 5 例、クラリスロマイシン (CYP3A 及び OATP1B1/3 阻害剤) 1 例、ミラベグロン及びシメチジン (MATE1 及び MATE2-K 阻害剤) 1 例) のうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 6 例に認められたが、その内訳は膀胱痛 5 例、膀胱刺激症状、膀胱不快感、排尿困難及び呼気臭各 1 例であり、これらの事象は非併用例においても認められている事象であることを踏まえると、これらの薬剤と本剤の併用による安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、本剤を膀胱内投与したときの PK プロファイル及び臨床における本剤の投与間隔を踏まえた申請者の考察に加え、L301 試験において代謝酵素又はトランスポーターに対する阻害作用を有する薬剤を併用した患者数は限られており、当該患者の安全性の成績に基づく主張には限界があるものの、提出された試験成績からは、併用例と非併用例で有害事象の発現状況に明らかな差異はないと考えられることを考慮すると、代謝酵素又はトランスポーターに対する阻害作用を有する薬剤と本剤を併用した際に臨床上の問題が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す 2 試験が提出された (PK については、6.2 参照)。

表 16 主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------|-----|----------|-------|---------------------------------------|------------|
| 評価 | 国内 | L101 | I | 健康成人男性 | 6 例 | 本剤 50 mL を単回膀胱内注入 | 安全性 PK |
| | | L301 | III | 間質性膀胱炎患者 | 109 例 | 本剤又はプラセボ 50 mL を 2 週間に 1 回、計 6 回膀胱内注入 | 有効性 安全性 |

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (L101 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月)

日本人健康成人男性を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された (目標被験者数: 6 例)。

用法・用量は、本剤 50 mL を単回膀胱内注入し、15 分間膀胱内に保持させることとされた⁸⁾。

登録された 6 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、呼気臭が 4 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験 (L301 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 5 月～2018 年 7 月)

日本人間質性膀胱炎患者⁹⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 24 施設で実施された (目標被験者数: 治療期移行被験者として、各群 45 例、計 90 例)。

本試験は、1～4 週間のスクリーニング期、2 週間の観察期 (単盲検) 及び 12 週間の治療期 (二重盲検) から構成され、観察期終了時点で治療期への移行基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付けて¹⁰⁾ 治療期が開始された。観察期にはプラセボ 50 mL を 1 回膀胱内注入することとされ、治療期には本剤又はプラセボ 50 mL を 2 週間に 1 回、計 6 回膀胱内注入することとされた¹¹⁾。なお、治験薬注入後は治験薬を可能な限り 15 分以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させることとされた。

主な選択基準は、膀胱痛に加え、頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感のいずれかの症状を有し、膀胱鏡検査で間質性膀胱炎の確定診断を受けている 20 歳以上の日本人患者とされた。観察期への主な移行基準は、「連続した 2 日間分の症状日誌で 1 回排尿量 50 mL 以上が認められる」、「連続した 2 日間分の症状日誌に記載された 24 時間排尿量がいずれも 3000 mL 未満」、「ICSI (表 17) が 9 点以上」、「連続した 3 日間分の症状日誌に記載された膀胱痛の NRS の平均値が 4 以上」及び「残尿量が 100 mL 未満」とされ、観察期から治療期への主な移行基準は、「連続した 2 日間分の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」、「ICSI が 9 点以上かつ観察期開始前の ICSI から 30%以上減少していない」及び「連続した 3 日間分の症状日誌に記載された膀胱痛の NRS の平均値が 4 以上」とされた。

8) 治験薬投与前処置として、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 20 mL を膀胱内注入する。リドカイン注入 15 分後にリドカインを除去し、その後 2 分以内に治験薬を注入する。

9) 2007 年版 IC ガイドラインに基づき、間質性膀胱炎の確定診断を受けた患者。

10) 治療期移行時の ICSI を割付因子とした動的割付が実施された。

11) 治験薬投与前処置として、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 20 mL を目安として膀胱内注入する。リドカイン注入 5～15 分後を目安にリドカインを除去する。

表 17 ICSI^a

| 質問項目 | | スコア | |
|------|-------------------------------------|-----|---------------|
| 質問1 | 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 | 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 |

a: 各質問のスコアの合計点を算出する。

スクリーニングを受けた 109 例のうち 97 例が観察期に移行し、観察期終了時点で治療期への移行基準を満たした 96 例（本剤群 49 例、プラセボ群 47 例）が無作為化された。無作為化された 96 例全例に対して治療期の治験薬が投与され、治療期の有効性データが得られたため、96 例が安全性解析対象集団、及び有効性の主要な解析対象集団である FAS とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量の結果は表 18 とおりであり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

表 18 治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量 (FAS)

| | 本剤群 | プラセボ群 |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| ベースライン ^a | 13.9±3.1 (49) | 13.7±3.1 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 8.7±4.2 (48) | 10.3±4.0 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -5.2 [-6.2, -4.2] | -3.4 [-4.5, -2.4] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -1.8 [-3.3, -0.3] | |
| 群間比較の p 値 | p=0.0188 | |

a: 平均値±標準偏差 (例数)

b: Visit (4、8、12 週)、投与群、投与群と 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

c: 最小二乗平均値 [95%CI]

また、副次評価項目である治療期 12 週時における、ICPI¹²⁾、膀胱痛の NRS¹³⁾、24 時間あたりの平均排尿回数及び 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量並びに 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量及び変化率の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 副次評価項目の結果 (FAS)

| 評価項目 | 本剤群 | プラセボ群 |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| ICPI | | |
| ベースライン ^a | 12.0±3.2 (49) | 11.8±3.0 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 7.1±4.6 (48) | 9.5±3.9 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -4.9 [-5.9, -3.8] | -2.4 [-3.5, -1.3] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -2.5 [-4.0, -1.0] | |
| 膀胱痛の NRS | | |
| ベースライン ^a | 6.50±1.46 (49) | 6.51±1.50 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 3.64±2.49 (48) | 4.45±2.28 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -2.87 [-3.52, -2.22] | -2.09 [-2.75, -1.42] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -0.78 [-1.71, 0.15] | |
| 24 時間あたりの平均排尿回数 (回) | | |
| ベースライン ^a | 16.41±9.41 (49) | 14.93±5.72 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 12.35±4.92 (48) | 13.59±6.18 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -3.86 [-4.91, -2.80] | -1.75 [-2.83, -0.67] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -2.11 [-3.62, -0.60] | |
| 1 回平均排尿量 (mL) | | |
| ベースライン ^a | 109.4±54.8 (49) | 114.1±58.5 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 148.0±81.8 (48) | 128.0±59.5 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 38.8 [27.1, 50.6] | 14.0 [2.0, 26.0] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 24.8 [8.0, 41.6] | |
| 1 回最大排尿量 (mL) | | |
| ベースライン ^a | 183.5±104.2 (49) | 184.4±104.0 (47) |
| 治療期 12 週時 ^a | 226.8±114.7 (48) | 194.1±97.0 (45) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 43.8 [28.4, 59.2] | 9.0 [-6.8, 24.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 34.8 [12.8, 56.8] | |
| ベースラインからの変化率 (%) ^{b,c} | 29.89 [20.09, 39.70] | 11.54 [1.55, 21.54] |
| 変化率の群間差 ^{b,c} | 18.35 [4.34, 32.35] | |

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : Visit (4、8、12 週)、投与群、投与群と 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 解析

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

安全性について、治療期における有害事象の発現割合は、本剤群 69.4% (34/49 例)、プラセボ群 59.6% (28/47 例) であり、いずれかの群で 3 例以上発現した有害事象は表 20 のとおりであった。

12) 以下の 4 つの質問に関してそれぞれ 5 段階のスコア (0 : 困っていない、1 : ほんの少し困っている、2 : 少し困っている、3 : 困っている、4 : ひどく困っている) で評価し、それらのスコアの合計に基づき患者が感じている問題の大きさを評価する方法。

- ・質問 1 : 起きている間に何度も尿をすること
- ・質問 2 : 尿をするために夜起きること
- ・質問 3 : 急に尿を我慢できなくなる
- ・質問 4 : 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

13) 3 日間分の症状日誌に記載された膀胱痛の NRS の平均値

表 20 いずれかの群で 3 例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | 本剤群 (49 例) | プラセボ群 (47 例) |
|------------|---------------|-----------------|
| 膀胱痛 | 30.6 (15) | 21.3 (10) |
| 尿道痛 | 14.3 (7) | 4.3 (2) |
| ウイルス性上気道感染 | 12.2 (6) | 17.0 (8) |
| 膀胱刺激症状 | 10.2 (5) | 2.1 (1) |
| 膀胱不快感 | 8.2 (4) | 2.1 (1) |
| 頻尿 | 8.2 (4) | 2.1 (1) |
| 挫傷 | 6.1 (3) | 2.1 (1) |

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 2 例（大腿骨骨折、回転性めまい各 1 例）、プラセボ群で 1 例（脳梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象とされた本剤群の大腿骨骨折 1 例及びプラセボ群の脳梗塞 1 例の他に、プラセボ群で発疹が 1 例認められ、発疹は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 L301 試験の試験デザインについて

申請者は、L301 試験の試験デザインについて、以下のように説明した。L301 試験は検証的な位置付けの試験として計画したため、当該試験においては二重盲検下で本剤群と適切な比較対照群との間で有効性を比較することが妥当と考えた。L301 試験の計画時、本邦において間質性膀胱炎に対して唯一保険適応を有する治療法として膀胱水圧拡張術があったが、膀胱水圧拡張術を L301 試験の比較対照群と設定した場合、本剤群との間で処置内容が明らかに異なり、盲検性の確保は極めて困難であることが想定されたため、L301 試験における比較対照群にはプラセボ群を設定することとした。

主要評価項目としては、多彩な症状を呈する間質性膀胱炎の治療効果の評価には症状を総合的に評価できる症状スコアが有用であること、及び ICSI は最も汎用され、かつ日本語訳の妥当性が確認された評価方法であること（2007 年版 IC ガイドライン）から、ICSI を評価した。なお、2019 年版 IC/BPS ガイドラインにおいても、治療効果の評価には症状を総合的に評価できる ICSI を用いることが推奨されている。また、副次評価項目としては、2007 年版 IC ガイドラインでは、間質性膀胱炎は、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・膀胱痛等の症状を呈するとされていることを踏まえ、各症状に対する評価の観点から膀胱痛の NRS 及び排尿パラメータ（24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量及び 1 回最大排尿量）を、患者が感じている問題の大きさの観点から ICPI を評価した。

機構は、以下のように考える。L301 試験において比較対照を膀胱水圧拡張術でなくプラセボとし、各群での治験薬投与時の手技を同一としたことは、本剤の薬効を評価する観点から妥当であった。また、L301 試験の主要評価項目として ICSI を評価したことは、本邦の医療現場において間質性膀胱炎の症状を評価するために問診票の使用が推奨されており、間質性膀胱炎の症状質問票の中では ICSI が汎用されていること、国内外の臨床研究においても ICSI が評価項目として用いられていること、及び患者によって最も問題となっている間質性膀胱炎の症状は異なるが、ICSI は間質性膀胱炎の各症状を総合的に評価可能な指標であることを踏まえると妥当と判断できる。副次評価項目として膀胱痛の NRS 並びに 24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量及び 1 回最大排尿量を評価したことは、間質性膀胱炎に伴い

発現する各症状別の評価も重要であり、ICSI では疼痛の頻度を評価する一方で膀胱痛の NRS は痛みの大きさを評価するものであること、排尿回数は頻尿の症状を個別に評価できること、及び排尿量は機能的膀胱容量の指標となることから妥当である。また、副次評価項目として ICPI を評価したことは、ICSI と同様、本邦の医療現場において間質性膀胱炎の症状に対して患者が感じている問題の程度を把握する上で汎用されていることから妥当である。以上の各評価項目の特性、並びに疾患の特徴及び治療目標を踏まえると、間質性膀胱炎の各症状を総合的に評価可能な主要評価項目の ICSI に加えて、これらの副次評価項目に関する結果も踏まえた上で本剤の有効性を評価する必要がある。

7.R.1.2 L301 試験における本剤の有効性について

申請者は、日本人間質性膀胱炎患者における本剤の有効性について、以下のように説明した。L301 試験の主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量について、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きい改善が認められた（表 18）。副次評価項目である治療期 12 週時における、ICPI、膀胱痛の NRS、24 時間あたりの平均排尿回数及び 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量並びに 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量及び変化率はいずれもプラセボ群と比較して本剤群でより大きい改善が認められた（表 19）。なお、ICSI 及び ICPI の質問毎の治療期 12 週時におけるベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められた。以上より、間質性膀胱炎の症状に対して本剤の治療効果が期待でき、間質性膀胱炎の諸症状に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、L301 試験における主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差（-1.8）の臨床的意義について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。間質性膀胱炎は希少疾患である上に、現在までにいくつかの治療薬の開発において有効性を検証するための臨床試験が行われたが、プラセボ群に対する優越性が検証されたものはなく、臨床的に意義のあるプラセボ群との群間差に関する明確な知見はない。このような状況において、ICSI の -1.8 点の差は、1 つの質問で生じた場合はその質問に関する症状（尿意切迫感、頻尿（全体・夜間）及び疼痛）の程度（回数や頻度）が 2 点（2 段階）程度減少したことを、また 2 つの質問で生じた場合はそれらの質問に関する症状がそれぞれ 1 点（1 段階）程度減少したことを意味しており、ICSI は症状を複合的に評価するスコアであるものの質問数及び各質問における評価段階が少ないこと、並びにこの減少がプラセボ群との群間差であることを踏まえると、群間差として約 2 点の改善は患者にとって意義のあるものと考ええる。また、GRA のような PRO は群間差の臨床的意義を説明するための情報としても用いられており（Qual Life Res 2015; 24: 1719-27）、L301 試験において評価された本剤群の治療期 12 週時における GRA¹⁴⁾ のレスポンス率¹⁵⁾（52.1%（25/48 例））はプラセボ群の結果（30.4%（14/46 例））と比較して高かったことから、主要評価項目の群間差が臨床的に意義のある差であることを示唆していると考ええる。以上より、L301 試験の結果は、本剤の臨床的意義のある有効性を示すものと考ええる。

申請者は、L301 試験における病型別の本剤の有効性について、以下のように説明した。L301 試験の主要評価項目に関する病型別の部分集団解析の結果（表 21）、非ハンナ型集団では、全体集団及びハン

14) 全般的な印象について、膀胱の状態が L301 試験開始前に比べてどう変わったかを、以下の 7 段階で評価した。

1：非常によくなった、2：良くなった、3：少し良くなった、4：変わらなかった、5：少し悪くなった、6：悪くなった、7：非常に悪くなった

15) GRA が「1：非常によくなった」又は「2：良くなった」と評価した患者の割合

ナ型集団の成績とは異なり、本剤群でプラセボ群を上回る有効性は認められなかった。また、副次評価項目についても、主要評価項目と同様、非ハンナ型集団では、全体集団及びハンナ型集団の成績とは異なり、多くの項目で、本剤群でプラセボ群を上回る有効性は認められなかった（表 22）。

表 21 ハンナ病変の有無別の治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量 (FAS)

| | ハンナ型集団 | | 非ハンナ型集団 | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ベースライン ^a | 13.9±3.2 (42) | 13.8±3.2 (41) | 13.7±3.1 (7) | 13.2±2.7 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 8.3±4.3 (41) | 10.5±4.1 (39) | 10.7±2.5 (7) | 9.5±4.2 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -5.6 [-6.7, -4.4] | -3.4 [-4.5, -2.2] | -2.9 [-5.4, -0.3] | -3.8 [-6.5, -1.1] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -2.2 [-3.8, -0.6] | | 0.9 [-2.8, 4.7] | |

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : Visit (4, 8, 12 週)、投与群、投与群と 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 解析

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

表 22 ハンナ病変の有無別の副次評価項目の結果 (FAS)

| 評価項目 | ハンナ型集団 | | 非ハンナ型集団 | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ICPI | | | | |
| ベースライン ^a | 12.0±3.1 (42) | 11.9±2.8 (41) | 11.9±4.2 (7) | 11.3±4.2 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 6.6±4.7 (41) | 9.7±3.6 (39) | 9.6±3.9 (7) | 7.8±5.9 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -5.3 [-6.4, -4.2] | -2.2 [-3.3, -1.1] | -2.2 [-5.4, 1.0] | -3.6 [-7.0, -0.1] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -3.1 [-4.7, -1.5] | | 1.3 [-3.4, 6.0] | |
| 膀胱痛の NRS | | | | |
| ベースライン ^a | 6.64±1.46 (42) | 6.54±1.56 (41) | 5.62±1.21 (7) | 6.28±1.10 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 3.37±2.56 (41) | 4.55±2.28 (39) | 5.24±1.23 (7) | 3.83±2.32 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -3.28 [-3.99, -2.57] | -2.05 [-2.77, -1.34] | -0.54 [-1.91, 0.82] | -2.26 [-3.73, -0.78] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -1.23 [-2.23, -0.22] | | 1.72 [-0.31, 3.74] | |
| 24 時間あたりの平均排尿回数 (回) | | | | |
| ベースライン ^a | 15.67±7.85 (42) | 15.43±5.92 (41) | 20.86±16.13 (7) | 11.50±1.95 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 11.87±4.59 (41) | 14.33±6.30 (39) | 15.21±6.14 (7) | 8.75±1.21 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -3.86 [-5.01, -2.72] | -1.27 [-2.44, -0.10] | -3.06 [-4.99, -1.14] | -5.76 [-7.85, -3.67] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -2.59 [-4.23, -0.96] | | 2.70 [-0.26, 5.66] | |
| 1 回平均排尿量 (mL) | | | | |
| ベースライン ^a | 113.8±52.9 (42) | 110.5±58.0 (41) | 83.3±63.0 (7) | 138.6±61.2 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 158.6±81.7 (41) | 122.3±59.6 (39) | 85.7±52.0 (7) | 165.2±48.2 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 45.2 [32.6, 57.9] | 11.9 [-0.9, 24.7] | -5.1 [-26.6, 16.4] | 35.3 [11.9, 58.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 33.4 [15.4, 51.4] | | -40.4 [-73.3, -7.5] | |
| 1 回最大排尿量 (mL) | | | | |
| ベースライン ^a | 183.5±101.3 (42) | 172.4±100.9 (41) | 183.9±129.7 (7) | 265.8±94.5 (6) |
| 治療期 12 週時 ^a | 234.5±116.8 (41) | 180.7±90.4 (39) | 182.1±96.9 (7) | 280.8±101.4 (6) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 52.3 [36.0, 68.5] | 7.1 [-9.3, 23.5] | -9.5 [-54.9, 35.9] | 24.0 [-25.2, 73.1] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 45.2 [22.1, 68.2] | | -33.4 [-101.6, 34.8] | |
| ベースラインからの変化率 (%) ^{b,c} | 34.51 [23.67, 45.35] | 11.63 [0.69, 22.58] | 3.21 [-19.74, 26.16] | 10.19 [-14.76, 35.14] |
| 変化率の群間差 ^{b,c} | 22.88 [7.47, 38.29] | | -6.98 [-42.26, 28.29] | |

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : Visit (4、8、12 週)、投与群、投与群と 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 解析

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

機構は、2019 年版 IC/BPS ガイドラインには、ハンナ型集団と非ハンナ型集団では病態が異なること、及びそのために治療効果も異なる可能性が高く今後ハンナ病変の有無別で有効な治療かどうかを分類する必要があり、並びに非ハンナ型集団における症状に対して本薬は効果を示さない可能性を示す公表文献 (Transl Androl Urol 2015; 4: 600-4) がある旨が記載されていることを踏まえ、本剤の有効性を示

すと考える患者集団について、ハンナ病変の有無の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。L301 試験の計画時において、間質性膀胱炎はハンナ病変を有するハンナ型と、ハンナ病変は有さないが点状出血又は拡張後粘膜出血がある非ハンナ型に分類されていたが、いずれも膀胱内の非特異的な慢性炎症が疾患の原因と考えられていたことから（2007 年版 IC ガイドライン）、L301 試験はハンナ型集団及び非ハンナ型集団いずれも組入れ対象とした。しかしながら、L301 試験の主要評価項目及び副次評価項目に関する病型別の部分集団解析の結果（表 21 及び 22）を踏まえると、L301 試験の結果からは非ハンナ型集団に対する本剤の有効性が示されたとはいえないと考える。

一方、L301 試験におけるハンナ型集団での本剤の有効性については、以下のように考える。主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量及びそのプラセボ群との群間差は全体集団の結果と同程度であり、ICSI を構成する質問毎の結果も、全体集団と同様の結果であった。また、副次評価項目についても全体集団と同様にプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められた（表 22）。なお、L301 試験におけるハンナ型集団の患者背景についても全体集団と大きな差はなく、本剤群とプラセボ群の間にも大きな違いは認められなかった。以上より、L301 試験のハンナ型集団における主要評価項目の結果は臨床的に意義のある結果と判断することができ、副次評価項目の結果も踏まえると、本剤はハンナ型集団で間質性膀胱炎の諸症状に対する治療効果を期待できると考える。

機構は、以下のように考える。L301 試験の主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量は本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きい改善が認められ、副次評価項目においてプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められている。また、ICSI と ICPI の質問毎のスコアの変化について、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められた。

L301 試験で得られた結果の臨床的な意義について、以下のように考える。ICSI の構成は、間質性膀胱炎の症状である尿意切迫感、頻尿（全体・夜間）及び疼痛について、その発現の回数や頻度を 5～6 段階で評価するものである（表 17）。この ICSI の構成を踏まえると、L301 試験の主要評価項目である治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の絶対値が 1.8 であったことは、少なくともいずれか 1 つの症状の発現回数や頻度がプラセボ群よりも本剤群で一定の大きさを以て減少したことを示していると解釈できる。間質性膀胱炎患者は頻尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質が大きく損なわれており（2019 年版 IC/BPS ガイドライン）、現行の間質性膀胱炎の治療目的（目標）はこれらの症状を少しでも改善することであること、及びそのような状況下で間質性膀胱炎に対して本邦で承認された薬剤がないことを踏まえると、L301 試験の主要評価項目の結果には臨床的意義があるものと判断できる。また、L301 試験の副次評価項目として評価された膀胱痛の NRS、24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量及び 1 回最大排尿量の結果は、本剤が、間質性膀胱炎の膀胱痛の大きさや頻尿等の下部尿路症状をプラセボよりも大きく改善することを示唆しており、主要評価項目で示された有効性の意義を支持している。さらに、副次評価項目として評価された ICPI や申請者が説明した GRA レスポンダー率の結果からは、本剤が、患者が感じている問題の大きさをプラセボよりも大きく軽減することが期待できることを推定でき、これらの結果も総合的に考慮すると、L301 試験において間質性膀胱炎の諸症状に対する臨床的意義がある本剤の有効性が示されていると判断できる。

間質性膀胱炎の病型別の本剤の有効性について、以下のように考える。L301 試験実施時（2017～2018 年）に用いられていた 2007 年版 IC ガイドラインでは、ハンナ病変を有するハンナ型とハンナ病変は有さないが点状出血又は拡張後粘膜出血がある非ハンナ型のいずれも間質性膀胱炎とされ、慢性炎症とい

う共通の病態を有すると考えられていたことを踏まえると、L301 試験を、ハンナ型集団と非ハンナ型集団のいずれも組み入れ、両集団をまとめて評価する計画としたことは妥当であった。一方で、2007 年版 IC ガイドラインの改訂版と捉えられる 2019 年版 IC/BPS ガイドラインでは、ハンナ型集団と非ハンナ型集団では病態も治療反応性も異なる可能性がある旨記載されており、L301 試験の症例規模は集団間の比較には十分ではない可能性はあるとはいえ、L301 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果はハンナ型集団と非ハンナ型集団で大きく異なっていた。間質性膀胱炎患者に対する本剤の有効性を適切な対照と比較検討した試験は L301 試験のみであり、当該 1 試験の結果のみから病型別の有効性を推定することには限界はあるものの、ハンナ型集団では、全体集団の成績と同様、患者背景に群間の偏りはなく、主要評価項目で本剤の有効性が示唆され、副次評価項目の結果においてもその結果が支持されているのに対し、非ハンナ型集団では本剤の有効性が認められておらず、個別症例の結果を確認してみても非ハンナ型集団の結果が外れ値等の影響を受けているものではなかった。この結果に加えて、上記の 2019 年版 IC/BPS ガイドラインの記載も踏まえると、ハンナ型集団と非ハンナ型集団は必ずしも同じ挙動を示す集団ではなく、L301 試験の全体集団で示された間質性膀胱炎の諸症状に対する本剤の有意な改善効果に関しては、ハンナ型集団での有効性をより強く反映していると判断できる。

ハンナ型集団における本剤の有効性を頑健に説明するためには、本来、L301 試験の部分集団解析において認められたハンナ型集団における本剤の有効性の結果を基に、ハンナ型集団のみを対象とした新たな検証的試験を計画及び実施することが適切である。しかしながら、間質性膀胱炎が希少な疾患であり追加試験の実施は困難であること、上述のように、L301 試験の全体集団で示された改善効果はハンナ型集団における本剤の改善効果をより強く反映していると解釈できること等を踏まえ、新たな検証的試験を実施することまでしなくとも、L301 試験の対象患者のうち、ハンナ型集団における諸症状の改善効果を示す薬剤として、本剤を医療現場に提供することが可能と判断できる程度には本剤の有効性が示されたと判断する。

7.R.1.3 ベースラインの ICSI 別の有効性について

機構は、L301 試験の割付因子とされたベースラインの ICSI 別の本剤の有効性について説明し、ベースラインの ICSI によらず本剤の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。L301 試験の全体集団（ハンナ型集団及び非ハンナ型集団）及びハンナ型集団それぞれにおけるベースラインの ICSI 別 ($9 \leq \text{ICSI} < 13$, $13 \leq \text{ICSI} < 17$, $17 \leq \text{ICSI} \leq 20$) の有効性の結果は、表 23 及び 24 のとおりであった。

表 23 全体集団におけるベースラインの ICSI 別の有効性の結果 (FAS)

| ベースラインの ICSI | 9 ≤ ICSI < 13 (34 例) | | 13 ≤ ICSI < 17 (39 例) | | 17 ≤ ICSI ≤ 20 (23 例) | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ICSI | | | | | | |
| ベースライン ^a | 10.3 ± 1.3 (17) | 10.5 ± 1.3 (17) | 14.6 ± 1.2 (20) | 14.0 ± 1.1 (19) | 17.8 ± 1.0 (12) | 18.0 ± 1.1 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 7.4 ± 2.6 (16) | 7.4 ± 3.0 (17) | 8.7 ± 4.5 (20) | 11.0 ± 2.6 (17) | 10.5 ± 5.0 (12) | 13.8 ± 4.3 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -2.8 [-4.2, -1.4] | -3.1 [-4.5, -1.8] | -5.8 [-7.6, -4.1] | -3.2 [-5.1, -1.3] | -7.1 [-9.5, -4.8] | -4.3 [-6.8, -1.9] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.4 [-1.6, 2.3] | | -2.6 [-5.2, -0.1] | | -2.8 [-6.2, 0.6] | |
| ICPI | | | | | | |
| ベースライン ^a | 8.8 ± 2.7 (17) | 9.7 ± 2.2 (17) | 13.1 ± 1.9 (20) | 12.6 ± 2.6 (19) | 14.6 ± 1.6 (12) | 13.6 ± 3.0 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 6.2 ± 3.9 (16) | 7.3 ± 3.8 (17) | 7.2 ± 5.0 (20) | 9.7 ± 3.0 (17) | 8.1 ± 5.1 (12) | 12.5 ± 3.6 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -2.3 [-4.0, -0.6] | -2.4 [-4.0, -0.8] | -6.0 [-7.7, -4.3] | -3.1 [-4.9, -1.3] | -6.7 [-8.8, -4.5] | -0.9 [-3.2, 1.4] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.1 [-2.2, 2.5] | | -2.9 [-5.4, -0.4] | | -5.8 [-8.9, -2.6] | |
| 膀胱痛の NRS | | | | | | |
| ベースライン ^a | 5.51 ± 1.11 (17) | 6.16 ± 1.58 (17) | 6.95 ± 1.22 (20) | 6.14 ± 1.16 (19) | 7.14 ± 1.64 (12) | 7.70 ± 1.39 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 4.13 ± 2.30 (16) | 4.10 ± 2.36 (17) | 3.10 ± 2.22 (20) | 4.49 ± 1.59 (17) | 3.89 ± 3.13 (12) | 4.94 ± 3.07 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -1.44 [-2.51, -0.37] | -1.98 [-3.02, -0.94] | -3.62 [-4.53, -2.70] | -1.92 [-2.89, -0.95] | -3.14 [-4.75, -1.53] | -2.87 [-4.56, -1.19] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.54 [-0.96, 2.05] | | -1.69 [-3.05, -0.33] | | -0.27 [-2.61, 2.07] | |
| 24 時間あたりの平均排尿回数 (回) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 11.21 ± 2.42 (17) | 10.97 ± 1.67 (17) | 18.23 ± 10.06 (20) | 15.13 ± 3.16 (19) | 20.75 ± 11.61 (12) | 20.68 ± 8.04 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 10.19 ± 3.50 (16) | 9.74 ± 1.92 (17) | 12.93 ± 5.50 (20) | 14.00 ± 4.00 (17) | 14.29 ± 4.78 (12) | 18.91 ± 8.92 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -1.03 [-2.21, 0.16] | -1.24 [-2.39, -0.09] | -4.62 [-6.26, -2.98] | -2.16 [-3.91, -0.41] | -6.44 [-9.29, -3.60] | -1.79 [-4.76, 1.19] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.21 [-1.44, 1.86] | | -2.46 [-4.87, -0.05] | | -4.66 [-8.77, -0.54] | |
| 1 回平均排尿量 (mL) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 138.4 ± 58.2 (17) | 141.0 ± 70.7 (17) | 103.3 ± 47.7 (20) | 104.4 ± 41.7 (19) | 78.6 ± 43.0 (12) | 89.3 ± 50.2 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 163.8 ± 85.1 (16) | 160.0 ± 69.2 (17) | 163.6 ± 79.8 (20) | 113.4 ± 41.9 (17) | 100.9 ± 67.2 (12) | 101.3 ± 47.3 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 24.9 [5.1, 44.6] | 19.0 [-0.2, 38.2] | 60.3 [39.2, 81.3] | 10.1 [-12.1, 32.4] | 22.4 [6.8, 38.1] | 11.8 [-4.6, 28.2] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 5.9 [-21.7, 33.5] | | 50.2 [19.5, 80.8] | | 10.6 [-12.1, 33.4] | |
| 1 回最大排尿量 (mL) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 237.9 ± 131.5 (17) | 238.4 ± 127.7 (17) | 172.0 ± 74.0 (20) | 159.6 ± 72.5 (19) | 125.6 ± 65.9 (12) | 143.6 ± 79.4 (11) |
| 治療期 12 週時 ^a | 255.0 ± 125.4 (16) | 251.8 ± 117.0 (17) | 249.6 ± 105.6 (20) | 163.2 ± 60.3 (17) | 151.3 ± 84.7 (12) | 152.5 ± 67.3 (11) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 15.4 [-12.8, 43.6] | 13.3 [-14.1, 40.7] | 78.1 [53.5, 102.6] | 3.8 [-22.1, 29.7] | 25.5 [3.8, 47.3] | 8.9 [-13.8, 31.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 2.1 [-37.2, 41.4] | | 74.2 [38.5, 109.9] | | 16.6 [-15.0, 48.2] | |
| ベースラインからの変化率 (%) ^{b,c} | 12.46 [-0.76, 25.67] | 10.91 [-1.91, 23.73] | 48.92 [33.11, 64.72] | 5.39 [-11.25, 22.02] | 22.01 [-1.50, 45.53] | 22.63 [-1.93, 47.20] |
| 変化率の群間差 ^{b,c} | 1.55 [-16.86, 19.96] | | 43.53 [20.56, 66.51] | | -0.62 [-34.69, 33.45] | |

a : 平均値 ± 標準偏差 (例数)

b : Visit (4、8、12 週)、投与群、投与群と 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ルリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM 解析

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

表 24 ハンナ型集団におけるベースラインの ICSI 別の有効性の結果 (FAS)

| ベースラインの ICSI | 9 ≤ ICSI < 13 (29 例) | | 13 ≤ ICSI < 17 (34 例) | | 17 ≤ ICSI ≤ 20 (20 例) | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ICSI | | | | | | |
| ベースライン ^a | 10.1 ± 1.3 (14) | 10.5 ± 1.2 (15) | 14.7 ± 1.2 (18) | 14.1 ± 1.1 (16) | 17.7 ± 0.9 (10) | 18.1 ± 1.1 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 7.0 ± 2.6 (13) | 7.7 ± 3.0 (15) | 8.2 ± 4.4 (18) | 11.0 ± 2.4 (14) | 10.4 ± 5.5 (10) | 13.9 ± 4.5 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -2.9 [-4.6, -1.2] | -2.9 [-4.4, -1.3] | -6.6 [-8.3, -4.8] | -3.2 [-5.2, -1.3] | -7.0 [-9.8, -4.2] | -4.5 [-7.3, -1.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.0 [-2.4, 2.3] | | -3.3 [-6.0, -0.7] | | -2.6 [-6.6, 1.4] | |
| ICPI | | | | | | |
| ベースライン ^a | 9.0 ± 2.9 (14) | 10.0 ± 2.1 (15) | 13.0 ± 1.8 (18) | 12.1 ± 2.5 (16) | 14.3 ± 1.6 (10) | 14.2 ± 2.4 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 6.2 ± 4.2 (13) | 8.1 ± 3.3 (15) | 6.4 ± 4.7 (18) | 9.5 ± 2.6 (14) | 7.6 ± 5.5 (10) | 12.6 ± 3.7 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -2.5 [-4.3, -0.7] | -2.0 [-3.7, -0.3] | -6.6 [-8.3, -4.9] | -2.8 [-4.8, -0.9] | -6.7 [-9.0, -4.5] | -1.6 [-3.8, 0.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | -0.5 [-3.0, 2.0] | | -3.8 [-6.4, -1.2] | | -5.2 [-8.4, -2.0] | |
| 膀胱痛の NRS | | | | | | |
| ベースライン ^a | 5.55 ± 1.08 (14) | 6.18 ± 1.64 (15) | 7.09 ± 1.15 (18) | 6.19 ± 1.25 (16) | 7.37 ± 1.65 (10) | 7.67 ± 1.47 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 4.00 ± 2.50 (13) | 4.44 ± 2.28 (15) | 2.81 ± 2.15 (18) | 4.52 ± 1.65 (14) | 3.53 ± 3.28 (10) | 4.73 ± 3.15 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -1.59 [-2.81, -0.38] | -1.66 [-2.79, -0.53] | -4.08 [-5.03, -3.13] | -1.91 [-2.96, -0.87] | -3.76 [-5.49, -2.04] | -3.00 [-4.73, -1.28] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.07 [-1.60, 1.74] | | -2.17 [-3.62, -0.72] | | -0.76 [-3.20, 1.68] | |
| 24 時間あたりの平均排尿回数 (回) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 11.11 ± 2.51 (14) | 10.87 ± 1.76 (15) | 16.03 ± 4.66 (18) | 16.00 ± 2.50 (16) | 21.40 ± 12.71 (10) | 21.35 ± 8.15 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 10.23 ± 3.84 (13) | 9.93 ± 1.91 (15) | 11.89 ± 4.51 (18) | 15.18 ± 3.34 (14) | 13.95 ± 5.19 (10) | 19.75 ± 8.94 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | -0.88 [-2.23, 0.46] | -0.93 [-2.19, 0.32] | -4.16 [-5.84, -2.48] | -1.23 [-3.10, 0.64] | -7.44 [-10.62, -4.26] | -1.61 [-4.79, 1.57] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 0.05 [-1.79, 1.89] | | -2.93 [-5.45, -0.42] | | -5.83 [-10.33, -1.33] | |
| 1 回平均排尿量 (mL) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 141.7 ± 54.6 (14) | 144.6 ± 74.3 (15) | 110.5 ± 44.6 (18) | 96.4 ± 24.6 (16) | 80.7 ± 47.3 (10) | 82.1 ± 46.6 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 174.0 ± 88.2 (13) | 157.0 ± 72.1 (15) | 177.4 ± 71.3 (18) | 104.3 ± 32.2 (14) | 104.9 ± 73.5 (10) | 95.5 ± 45.7 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 31.4 [10.1, 52.7] | 12.4 [-7.4, 32.2] | 67.3 [45.0, 89.5] | 9.3 [-15.2, 33.8] | 24.3 [5.9, 42.6] | 13.4 [-5.0, 31.8] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 19.0 [-10.1, 48.1] | | 58.0 [24.8, 91.1] | | 10.9 [-15.2, 36.9] | |
| 1 回最大排尿量 (mL) | | | | | | |
| ベースライン ^a | 234.3 ± 126.8 (14) | 231.8 ± 135.0 (15) | 174.7 ± 75.1 (18) | 140.8 ± 32.6 (16) | 128.0 ± 72.6 (10) | 134.0 ± 76.7 (10) |
| 治療期 12 週時 ^a | 258.8 ± 130.5 (13) | 234.3 ± 113.4 (15) | 263.5 ± 100.4 (18) | 150.0 ± 43.2 (14) | 150.5 ± 92.1 (10) | 143.3 ± 63.2 (10) |
| ベースラインからの変化量 ^{b,c} | 23.0 [-7.0, 53.0] | 2.2 [-25.7, 30.2] | 89.8 [65.9, 113.6] | 12.1 [-14.2, 38.3] | 22.3 [-1.9, 46.6] | 9.4 [-14.8, 33.7] |
| 変化量の群間差 ^{b,c} | 20.8 [-20.3, 61.8] | | 77.7 [41.9, 113.4] | | 12.9 [-21.4, 47.2] | |
| ベースラインからの変化率 (%) ^{b,c} | 14.95 [-0.68, 30.58] | 7.89 [-6.65, 22.44] | 58.45 [42.59, 74.32] | 6.27 [-11.19, 23.73] | 20.16 [-6.69, 47.01] | 23.76 [-3.09, 50.61] |
| 変化率の群間差 ^{b,c} | 7.06 [-14.29, 28.41] | | 52.18 [28.36, 76.00] | | -3.60 [-41.58, 34.38] | |

a: 平均値 ± 標準偏差 (例数)

b: Visit (4, 8, 12 週)、投与群、投与群と 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ルリングは無構造の分散共分散構造とした MMRM 解析

c: 最小二乗平均値 [95%CI]

全体集団 (ハンナ型集団及び非ハンナ型集団) のうち、ベースラインの ICSI が 13 ≤ ICSI < 17 の部分集団では、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められ、17 ≤ ICSI

≦20の部分集団では、1回最大排尿量のベースラインからの変化率は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外の評価項目はプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められた。一方、ベースラインの ICSI が $9 \leq \text{ICSI} < 13$ の部分集団では、ほとんどの評価項目で本剤群とプラセボ群で同程度か本剤群でプラセボ群と比較して改善幅が小さい結果であった。ハンナ型集団においては、ベースラインの ICSI が $13 \leq \text{ICSI} < 17$ の部分集団及び $17 \leq \text{ICSI} \leq 20$ の部分集団では、全体集団（ハンナ型集団及び非ハンナ型集団）の各部分集団の結果と同様であった。ハンナ型集団におけるベースラインの ICSI が $9 \leq \text{ICSI} < 13$ の部分集団では、ICSI、膀胱痛の NRS 及び 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プラセボ群と本剤群で同程度であったが、ICPI、1 回平均排尿量及び 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量並びに 1 回最大排尿量のベースラインからの変化率はプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められた。また、L301 試験の全体集団（ハンナ型集団及び非ハンナ型集団）及びハンナ型集団それぞれについて、各症例のベースラインの ICSI と各評価項目の結果との関係についてプロットした結果、いずれの評価項目においてもベースラインの ICSI と各評価項目の結果に明確な相関性は認められなかったことから、ベースラインの ICSI が本剤の治療効果に影響を与える明確な根拠はないと考える。以上の検討に加え、非ハンナ型集団では本剤の有効性が認められておらず、ハンナ型集団を本剤の投与対象とすることが適切であることも踏まえると（7.R.1.2 参照）、ハンナ型集団においてはベースラインの ICSI によらず本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。L301 試験の全体集団（ハンナ型集団及び非ハンナ型集団）及びハンナ型集団について、ベースラインの ICSI 別の有効性をそれぞれ検討した結果、ベースラインの ICSI が $13 \leq \text{ICSI} < 17$ の部分集団及び $17 \leq \text{ICSI} \leq 20$ の部分集団の結果は、ベースラインの ICSI で非層別の結果（表 18、19、21 及び 22）と概ね同様であった。一方、ベースラインの ICSI が $9 \leq \text{ICSI} < 13$ の部分集団の結果は、ベースラインの ICSI で非層別の結果（表 18、19、21 及び 22）と異なっており、全体集団（ハンナ型集団及び非ハンナ型集団）ではすべての評価項目について本剤群でプラセボ群と比較して改善幅が小さいか、本剤群とプラセボ群で同程度の結果であり（表 23）、ハンナ型集団では ICSI、膀胱痛の NRS 及び 24 時間あたりの平均排尿回数の結果がプラセボ群と本剤群で同程度であった（表 24）。しかしながら、ハンナ型集団におけるベースラインの ICSI が $9 \leq \text{ICSI} < 13$ の部分集団では、ICPI 及び 1 回排尿量に関する指標はプラセボ群と比較して本剤群で大きい改善が認められており、当該集団に対して総合的には本剤の有効性が示されていないという結果ではなかった。さらに、申請者が実施した、各症例のベースラインの ICSI と各評価項目の結果の関連性の検討からは、いずれの評価項目においても、特定の ICSI のベースライン範囲内外で結果の傾向が明らかに異なる可能性は示唆されていない。加えて、間質性膀胱炎患者の症状は一定しておらず、長い経過の中で悪化又は軽快をみることから（2019 年版 IC/BPS ガイドライン）、治療介入前の ICSI が特定の範囲内外であることで、本剤の治療効果が得られないようなものではないと判断でき、少なくとも 7.R.1.2 項で検討したように、ハンナ型集団を投与対象とした場合の本剤の有効性は、ベースラインの ICSI によらず期待できるものと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討結果及び提出された臨床試験で示された本剤の有効性を踏まえると、日本人間質性膀胱炎患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 呼吸・皮膚の異常臭及び投与時反応に関する有害事象について

申請者は、L101 試験及び L301 試験で認められた有害事象について、以下のように説明した。L101 試験で認められた有害事象は呼気臭（4/6 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はいずれも軽度であり、発現日（本剤投与当日）の翌日には消失が確認された。L301 試験でも呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象として、呼気臭及び皮膚臭異常がそれぞれ 4.1%（2/49 例）及び 2.0%（1/49 例）で認められており、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はいずれも軽度であった。呼気臭はいずれも本剤投与当日に発現し、本剤投与後の最初の規定来院日（投与後 14 日）には消失が確認された。皮膚臭異常は、本剤投与開始 53 日目（本剤 4 回目投与の 6 日後）に自覚症状として報告され、その 2 日後に回復した。

また、L301 試験において、本剤群及びプラセボ群のいずれかの群で 3 例以上発現した有害事象（表 20）のうち、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合の高い有害事象は、膀胱痛、尿道痛、膀胱刺激症状、膀胱不快感、頻尿及び挫傷であり、全ての症例で本剤との因果関係が否定された挫傷を除き、いずれも投与時反応に関する有害事象¹⁶⁾であった。L301 試験における投与時反応に関する有害事象の発現割合は、表 25 のとおりであり、本剤群で発現した尿道痛の 1 例、プラセボ群で発現した処置後血尿及び膀胱痛各 1 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群で認められた投与時反応に関する有害事象の重症度は、膀胱痛 4 例、膀胱刺激症状及び尿道痛各 2 例、膀胱不快感 1 例が中等度であり、その他はいずれも軽度であった。また、発現した事象の多くは本剤投与当日に認められ、発現から 2 日以内に回復した。投与時反応に関する有害事象の治験薬投与回数別の発現割合は、投与回数によらず、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤の投与回数の増加に伴い低くなった。

以上より、L101 試験及び L301 試験の結果からは、本剤投与時に、呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象及び投与時反応に関する有害事象が発現する可能性があるが、それらの有害事象の重症度や経過を踏まえると、本剤による治療を継続する上で大きな問題にはならないと考える。

表 25 L301 試験における投与時反応に関する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | 本剤群 (49 例) | プラセボ群 (47 例) |
|--------|---------------|-----------------|
| 全体 | 61.2 (30) | 31.9 (15) |
| 膀胱痛 | 30.6 (15) | 21.3 (10) |
| 尿道痛 | 14.3 (7) | 4.3 (2) |
| 膀胱刺激症状 | 10.2 (5) | 2.1 (1) |
| 膀胱不快感 | 8.2 (4) | 2.1 (1) |
| 頻尿 | 8.2 (4) | 2.1 (1) |
| 排尿困難 | 4.1 (2) | 0 (0) |
| 鼠径部痛 | 2.0 (1) | 0 (0) |
| 膀胱機能障害 | 2.0 (1) | 0 (0) |
| 血尿 | 0 (0) | 4.3 (2) |
| 処置後血尿 | 0 (0) | 2.1 (1) |

% (例数)

機構は、L101 試験及び L301 試験において因果関係が否定できない有害事象として呼気臭や皮膚臭異常及び膀胱痛や尿道痛といった投与時反応が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、基本的には速やかに回復する経過であったこと、及びこれらの事象による中止例も認められなかったことから、当該事象に関する情報提供は重要であるものの、本剤の臨床使用において大きな問題とはならないもの

16) MedDRA PT「処置後血尿」、「鼠径部痛」、「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」及び「膀胱機能障害」

と判断する。

7.R.2.2 眼毒性（水晶体異常）について

機構は、非臨床試験で本薬投与による眼毒性（水晶体異常）が認められていること（5.2 参照）、及び本薬の米国添付文書では投与にあたって十分な眼科検査を定期的実施する旨推奨されていることを踏まえ、本剤投与時に眼毒性に関する注意喚起を行う必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。L101 試験及び L301 試験において認められた眼障害に関する有害事象は、L301 試験のプラセボ群のアレルギー性結膜炎（1 例）のみであり、本剤投与症例では眼障害に関する有害事象は報告されていない。また、L301 試験には、後嚢下白内障及びアトピー性白内障を除く眼科疾患を有する患者が本剤群 42.9%（21/49 例）及びプラセボ群 44.7%（21/47 例）組み入れられ、矯正視力検査及び屈折検査の結果、治験薬投与前後の変化が異常変動と判断された被験者の割合は、本剤群ではそれぞれ 5.0%（2/40 例）及び 2.5%（1/40 例）、プラセボ群ではそれぞれ 7.3%（3/41 例）及び 7.3%（3/41 例）と、本剤群とプラセボ群で同程度であり、いずれも治験責任医師等により臨床的に問題となる異常ではないと判断された。さらに、L301 試験における細隙灯顕微鏡検査の結果、治験薬投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた症例はなかった。

調査対象とした約16年間*に FAERS へ報告された本薬の副作用（膀胱内投与以外の投与経路での報告を含む）のうち「眼障害」は 4 例 6 件であり、「水晶体障害」に該当する事象は白内障及び霧視各 1 件であったが、白内障の報告は医学的確認がなされていないこと、及び霧視の報告は水晶体障害に関連する事象を併発しておらず霧視が水晶体障害に起因したものは不明であることから、これらの報告は本薬と水晶体障害の発現との関連を示すものではないと考える。また、本薬の投与による水晶体への色素沈着の発現に関する症例報告があるものの（Eye 2001; 15: 332-3）、患者背景や本薬の投与状況に関する詳細が不明であり、本薬と水晶体障害の発現との因果関係が明確とは言えず、本報告をもって本薬により水晶体障害が発現する可能性があるとは結論づけることは困難と考える。

以上より、本剤の国内臨床試験の結果並びに本薬の海外での市販後安全性情報及び文献報告を踏まえると、本剤の臨床使用において眼毒性に関する事象が発現する可能性は極めて低いと考えることから、本剤投与時の定期的な眼科検査の実施を含め、本剤の眼毒性に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。非臨床試験において本薬の投与により水晶体混濁や水晶体核部の屈折率の変化が認められたが、これらの所見が認められた際の曝露状況と本剤の臨床用法・用量を踏まえると、本剤の臨床使用において眼毒性が問題となる可能性は低いと判断できる（5.R.1 参照）。実際に L101 試験及び L301 試験において本剤投与症例で眼障害に関する有害事象は報告されていないこと、及び L301 試験で実施した眼科検査においても治験薬投与前後の変化が異常変動と判断された被験者の割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、これらの被験者において臨床上問題となる重要な異常所見は認められていないことに加え、海外の長期にわたる市販後安全性情報の報告や文献報告からも本薬と水晶体障害の発現との関連性は明確ではない旨の申請者の説明を踏まえると、現時点で得られている情報からは、本剤投与時に臨床的に問題となるような眼障害が生じる可能性は低いと判断でき、本剤の臨床使用に際して定期的な眼科検査の実施等を規定する必要性は低いと判断する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、間質性膀胱炎の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。2019年版 IC/BPS ガイドラインの診療のアルゴリズムにおいては、現在本邦の保険診療下で使用可能な治療法が膀胱水圧拡張術であることも踏まえ、膀胱鏡検査によりハンナ病変が確認された際、十分な麻酔下であれば膀胱水圧拡張術と病変部の経尿道的切除・焼灼術の併用といった内視鏡的治療を診断に引き続き行うことを推奨しており、内視鏡的治療が診断と同時に行えない場合であっても、後日行うことが推奨されている。また、内視鏡的治療で効果不十分であった場合又は症状が再発した場合には、保存的治療、薬物治療、膀胱内注入療法、又は外科的治療による治療を推奨している。

L301 試験は、膀胱水圧拡張術の経験のある患者も含めた間質性膀胱炎患者を対象として実施され、膀胱水圧拡張術とハンナ病変部の経尿道的切除・焼灼術の併用の有無に関する情報は収集していなかったが、膀胱水圧拡張術の経験の有無別で本剤の有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった。また、膀胱水圧拡張術についてベースラインからの ICSI の変化量は -2.93 、 -5.9 との報告があり（泌尿器科紀要 2006; 52: 765-8、BJUI 2009; 104: 657-61）、L301 試験の本剤群の治療期 12 週時における ICSI のベースラインからの変化量（ -5.2 ）と大きく異なることも踏まえると、本剤は、膀胱鏡検査でハンナ病変を認め、間質性膀胱炎（ハンナ型）と診断された患者において、膀胱水圧拡張術を含む内視鏡的治療歴の有無にかかわらず、内視鏡的治療と並ぶ新たな治療選択肢となることが期待できる。本剤を用いた治療は、内視鏡的治療と比較して処置が簡便で侵襲性が低く、入院不要な処置であることから、治療における患者の身体的及び時間的負担を大きく軽減することができることも踏まえ、本剤の上市後は、内視鏡的治療と本剤は使い分けられるものとする。

機構は、以下のように考える。L301 試験の結果から、本剤の間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状に対する有効性及び許容可能な安全性が示された判断できること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、L301 試験におけるハンナ型集団で膀胱水圧拡張術の治療歴の有無により本剤の有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから、本剤は、膀胱水圧拡張術の治療歴がない患者も含めた間質性膀胱炎（ハンナ型）の患者の治療選択肢と位置付けられると判断する。2019 年版 IC/BPS ガイドラインの診療のアルゴリズムでは、L301 試験の対象とされた膀胱鏡検査によりハンナ病変が確認された患者に対しては、膀胱水圧拡張術と病変部の経尿道的切除・焼灼術を併用する内視鏡的治療が推奨されているが、そのような内視鏡的治療と本剤の有効性を直接比較することが可能な情報は示されておらず両治療法の位置関係は不明であり、本剤と内視鏡的治療は、治療時の侵襲性も含めた各治療法の特徴を踏まえて使い分けられるものとする。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、L301 試験には、2007 年版 IC ガイドラインにおける「間質性膀胱炎」の定義に基づき、ハンナ型集団に加えて非ハンナ型集団を組み入れていたことを踏まえ、本剤の申請効能・効果を「間質性膀胱炎」としたと説明した。

機構は、L301 試験において示された本剤の有効性は間質性膀胱炎の症状の改善効果であること、及びハンナ型集団のみで本剤の有効性が示されていること（7.R.1.2 参照）を踏まえ、本剤の適切な効能・効果について検討するよう求めた。

申請者は、L301 試験の結果を踏まえ、本剤の効能・効果を「間質性膀胱炎の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感や不快感、尿意亢進や頻尿を伴う下部尿路症状）の改善」に変更する旨説

明し、その妥当性について以下のように説明した。本剤は間質性膀胱炎を根治するものではないことから、2019年版 IC/BPS ガイドラインの記載を参考に、間質性膀胱炎の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感や不快感、尿意亢進や頻尿を伴う下部尿路症状）の改善とすることは適切と考える。また、2019年版 IC/BPS ガイドラインにおいて、IC/BPS には①ハンナ病変を有する患者、②ハンナ病変を有さず点状出血又は拡張後粘膜出血を有する患者、③膀胱鏡所見でハンナ病変及び点状出血又は拡張後粘膜出血のいずれも認められない患者の3つの集団があるとされ、ハンナ病変を有する患者のみが間質性膀胱炎と定義されている。したがって、本剤が有効性を示す患者集団を表現する上で「間質性膀胱炎」との表記は適切と考える。ただし、2019年版 IC/BPS ガイドラインの診療のアルゴリズムでは、ハンナ型に対する治療としてハンナ病変部の経尿道的切除・焼灼術が追加されていること以外は、ハンナ型と非ハンナ型で治療上の区別はされておらず、医療現場ではハンナ型と非ハンナ型のいずれも「間質性膀胱炎」として主に膀胱水圧拡張術による治療が行われている実状があると考えられる。このことを踏まえ、本剤の投与対象に非ハンナ型集団も含まれると認識されないよう、添付文書の効能・効果に関連する注意で、本剤は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の確定診断を受けた患者にのみ投与する旨を注意喚起し、適切な患者への投与がなされるようにする。

機構は、以下のように考える。効能・効果において本剤が症状を改善するものであることを示すことについては、L301試験の試験デザイン及び結果を踏まえると、本剤が間質性膀胱炎の諸症状を改善する効果を有すると判断できること（7.R.1.2 参照）から妥当と判断する。また、L301試験の結果から、ハンナ型集団においてのみ本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されたと判断できること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、及び本剤の効能・効果に「間質性膀胱炎」と表記した場合の、本剤の投与対象の認識に関する申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果は、ハンナ型集団が投与対象であることが明確となるものとするのが適切である。2019年版 IC/BPS ガイドラインでは、IC/BPS のうちハンナ病変のある患者を意味する場合は、「ハンナ型間質性膀胱炎」又は「間質性膀胱炎（ハンナ型）」が用いられており、医療費助成対象疾病（指定難病）では「間質性膀胱炎（ハンナ型）」がこれまで用いられている。以上を踏まえると、本剤の効能・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、圧迫感や不快感、尿意亢進や頻尿を伴う下部尿路症状）の改善」とすることが妥当と判断するが、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。L301試験における本剤の用法・用量は、以下のとおり設定した。本邦における本薬を用いた間質性膀胱炎の治療に関する報告では、50%本薬を50 mL膀胱内注入し、約15分間保持させた報告（間質性膀胱炎研究会誌 2006; 4、Transl Androl Urol 2015; 4: 600-4）があったことを踏まえ、米国及び加国での本薬の間質性膀胱炎に係る承認用法・用量と同様に、本剤50 mLを膀胱内注入し、可能な限り15分間以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させることとした。投与間隔について、2007年版 IC ガイドラインでは本薬の使用法として「注入間隔は週1回を何回か（たとえば8回）行い、経過がよければ間隔をあける（たとえば月1回）」と記載されており、国内では本薬を1週間間隔で投与した報告が多かった（日泌会誌 2006; 97: 129、間質性膀胱炎研究会誌 2006; 4 等）。しかしながら、本薬を1週間間隔で投与した場合の症状の改善率は60～80%（日泌会誌 2006; 97: 129、排尿障害プラクティス 2006; 14: 223-30）、2週間間隔で投与した場合の症状の改善率は約70～90%であり（Scand J Urol Nephrol 1978; 12: 129-31、J Urol 1976; 116: 36-8）、

本薬の投与間隔の違いで症状の改善率に大きな差はなかったことに加え、米国及び加国の本薬の添付文書では2週間間隔で投与することが推奨されていること等から、投与間隔は2週間に1回と設定した。投与回数について、間質性膀胱炎患者に本薬を2週間間隔で4回投与した時の症状の改善率は約70～90%との報告（Scand J Urol Nephrol 1978; 12: 129-31、J Urol 1988; 140: 36-9）、最大の効果が得られるまで投与を継続した場合の症状の改善率は約80～90%との報告（J Urol 1976; 116: 36-8、J Urol 1972; 107: 377-80）があり、2週間間隔で4回投与することで本剤の有効性は安定すると考えたが、各報告における症状の改善率の評価方法は様々であり、L301試験の評価方法において2週間間隔の4回投与で同様の結果が得られるかは明らかではなかったこと等を考慮して、投与回数は6回投与とした。

その上で、L301試験において、本剤の間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状に対する有効性（7.R.1 参照）及び臨床的に許容可能な安全性（7.R.2 参照）が示されたことから、L301試験の用法・用量と同じ本剤の申請用法・用量は適切と考えた。

機構は、本剤の用法・用量に投与回数を規定しないことの妥当性について、本剤投与終了後に間質性膀胱炎の症状が再発した際の本剤投与の可否も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。L301試験の結果から本剤を2週間間隔で6回投与することにより間質性膀胱炎の諸症状に対して臨床的に意義のある改善効果が期待できると考えること、及び本薬の投与終了後1年程度は症状の改善が維持されると推定できること（Urology 2012; 80: 61-5、Urol Int 2013; 90: 411-6 等）を踏まえ、本剤の用法・用量において2週間間隔で6回投与する旨を規定することとし、用法・用量（案）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50 mL（ジメチルスルホキシドとして27 g）、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。」に変更する。また、本剤の投与対象となる患者に対する本邦での治療選択肢は限られることも考慮すると、本剤投与終了後に症状が再発した際には本剤の再投与が想定される。L301試験の本薬による治療歴の有無別の各有効性評価項目の結果では、本薬による治療歴の有無で本剤の有効性に大きな差異は認められず、本薬による治療歴の有無で特段の安全性の懸念は認められなかったことから、添付文書の用法・用量に関連する注意において、本剤の再投与は、治療を要する症状の再発を認めた場合に行う旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。L301試験の本剤の検討用法・用量について、本邦における文献報告での本薬の投与量や1週間間隔と2週間間隔で本薬を投与した場合の有効性に関する文献報告に基づく検討に加え、海外での本薬の間質性膀胱炎に係る承認用法・用量を参考に、本剤50 mLを膀胱内注入し、可能な限り15分間以上膀胱内に保持させるとしたこと、及び投与間隔を2週間間隔にしたことは妥当と考える。また、投与回数を、既存の情報からそれ以上投与回数を増やしても有効性に上乗せがないことが想定された6回と規定したことも妥当である。その上で、L301試験において設定された用法・用量で本剤を投与することにより、間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状に対する有効性及び許容可能な安全性が示されたと判断できることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の用法・用量を、申請者が提案した変更後の用量・用法（案）とすることは妥当と判断する。また、L301試験における本薬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ことを踏まえると、本剤による治療歴の有無によらず間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状に対して本剤を投与することは可能であり、本剤の再投与は、治療を要する症状の再発を認めた場合に行う旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断する。なお、再投与の

要否を判断する目安として、本剤投与終了後から症状再発までの期間に関する情報については、適切に医療現場に提供する必要があると判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の安全性検討事項として投与時反応を設定したが、L101 試験及び L301 試験における投与時反応に関する有害事象の発現状況を踏まえると、重篤な投与時反応が発現する頻度は極めて低いと想定されることから、追加の医薬品安全性監視活動を行わず、通常の医薬品安全性監視活動により評価することが妥当であると説明した。

機構は、間質性膀胱炎患者への本薬の膀胱内注入療法は、米国で 1978 年に承認されて以降、現在まで長年にわたり実施されてきており、その安全性に関する知見は十分に蓄積されてきていると考えること、並びに L101 試験及び L301 試験の結果から、投与時反応を含め本剤投与時の安全性プロファイルは海外で蓄積された本薬の膀胱内注入療法の安全性に関する知見と大きく異なるものではないと考えることを踏まえると、まずは通常の医薬品安全性監視活動により情報を集積し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否を検討することが妥当と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状の改善における新たな治療の選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ジムソ膀胱内注入液 50%
[一 般 名] ジメチルスルホキシド
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

L301 試験の結果から間質性膀胱炎の諸症状に対する臨床的意義がある本剤の有効性が示されたとする機構の判断は、専門委員から支持された。また、L301 試験においてハンナ型集団と非ハンナ型集団で本剤の有効性が異なることが示唆され、間質性膀胱炎(ハンナ型)が本剤の適切な投与対象であると推定されたことについて、間質性膀胱炎が希少な疾患でありハンナ型集団を対象とした試験を改めて実施することは困難であること、及び L301 試験の全体集団で示された改善効果はハンナ型集団における本剤の改善効果をより強く反映していると解釈できること等を踏まえ、新たな検証的試験を実施しなくとも、L301 試験の結果に基づき間質性膀胱炎(ハンナ型)における諸症状の改善効果を示す薬剤として本剤を医療現場に提供することが可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。L301 試験におけるベースラインの ICSI 別の有効性について、ハンナ型集団におけるベースラインの ICSI が $9 \leq \text{ICSI} < 13$ の集団では、他の集団(ハンナ型集団におけるベースラインの ICSI が $13 \leq \text{ICSI} < 17$ の集団及び $17 \leq \text{ICSI} \leq 20$ の集団)と比較して、各評価項目で本剤群とプラセボ群との群間差の絶対値は概ね小さい傾向であったものの、ハンナ型集団を投与対象とした場合の本剤の有効性は、ベースラインの ICSI によらず期待できるとする機構の判断も、専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

有効性に関する議論(1.1 参照)及び安全性に関する議論(審査報告(1)、7.R.2 参照)を踏まえ、本剤の効能・効果では、ハンナ型集団が投与対象であることを明確とし、症状を改善するものであることを示すことが適切とする機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の効能・効果について、

2019年版IC/BPSガイドラインの記載も踏まえ、「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」とする案を提示し、機構の案は、専門委員から支持された。

1.3 用法・用量について

専門協議において、本剤の用法・用量（案）を、申請者が提案した変更後の用量・用法（案）とすることは妥当とする機構の判断（審査報告（1）、7.R.5 参照）は、専門委員から支持された。また、本剤を2週間間隔で6回膀胱内に注入した後、間質性膀胱炎の症状が消失又は改善しない場合の追加投与の是非や改善して再度悪化した場合の再治療開始の時期について議論され、機構は、以下のように説明した。L301試験において、既存の情報からそれ以上投与回数を増やしても有効性に上乗せがないことが想定される投与回数を6回と規定し、結果として6回の膀胱内注入で有効性が確認されたことから（審査報告（1）、7.R.5 参照）、本申請で示されたデータからは、本剤を6回膀胱内注入しても症状の消失又は改善が認められない場合に、それ以上投与を繰り返しても、それ以上の有効性が期待できるとは判断できない。したがって、用法・用量に従い本剤を6回投与した時点で症状の消失又は改善が認められない場合には、本剤以外の治療の必要性を検討することが適切と考える。また、申請者は、文献報告に基づき、本薬の投与終了後1年程度は症状の改善が維持されると推定できると説明しており（審査報告（1）、7.R.5 参照）、実臨床では症状の改善が維持される期間は個々の患者によって異なるものと考えるが、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われることが適切と考える。以上を踏まえ、本剤による治療は短期間のうちに不必要に繰り返すべきではないことが明確となるよう、必要な注意喚起や情報提供を行うことが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、医療現場に適切な情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は、適切に対応すると説明した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表26に示す安全性検討事項等を設定すること、表27に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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 | | |

表27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---------------|----------------|
| ・市販直後調査 | ・市販直後調査による情報提供 |

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病医薬品であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・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 50 mL（ジメチルスルホキシドとして 27 g）、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。

[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。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-------------------------------|--|---|
| ACh | Acetylcholine | アセチルコリン |
| APD ₉₀ | Action potential duration at 90% repolarization | 90%再分極時の活動電位持続時間 |
| ATP | Adenosine 5'-triphosphate | アデノシン 5'-三リン酸 |
| AUC | Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-4h} | － | 投与 0 時間後から投与 4 時間後までの AUC |
| AUC _{0-inf} | － | 投与 0 時間後から無限大時間までの AUC |
| BBN | <i>N</i> -butyl- <i>N</i> - (4-hydroxybutyl) nitrosamine | － |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| CCh | Carbachol | カルバコール |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CMA | Critical Material Attribute | 重要物質特性 |
| C _{max} | Maximum concentration | 最高濃度 |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DMBA | 7, 12-dimethylbenz[α]anthracene | － |
| DMS | Dimethyl sulfide | ジメチルスルフィド |
| DMSO ₂ | Dimethyl sulfone | ジメチルスルホン |
| FAERS | FDA Adverse Event Reporting System | 米国食品医薬品局副作用有害事象報告システム |
| FMEA | Failure Mode and Effect Analysis | 欠陥モード影響解析 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GC | Gas chromatography | ガスクロマトグラフィー |
| GRA | Global Response Assessment | － |
| HDPE | High density polyethylene | 高密度ポリエチレン |
| HE 染色 | Hematoxylin and Eosin staining | ヘマトキシリンエオジン染色 |
| hERG | Human ether a-go-go related gene | ヒト ether a-go-go 関連遺伝子 |
| HPLC-UV | High performance liquid chromatography-Ultraviolet spectrum | 高速液体クロマトグラフィー－紫外吸光スペクトル |
| H ₂ O ₂ | Hydrogen peroxide | 過酸化水素 |
| IC ₅₀ | Half maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| IC/BPS | － | 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 |
| 2007 年版 IC ガイドライン | － | 間質性膀胱炎診療ガイドライン. 日本間質性膀胱炎研究会 ガイドライン作成委員会編; 2007 |
| 2019 年版 IC/BPS ガイドライン | Clinical Guideline for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome | 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会編; 2019 |
| ICH Q1E ガイドライン | － | 「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号) |

| | | |
|-----------------------|--|---|
| ICH S7A ガイドライン | — | 「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号） |
| ICH S7B ガイドライン | — | 「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号） |
| ICSI | — | O'Leary & Sant による症状スコア日本語版（2007 年版 IC ガイドライン及び 2019 年版 IC/BPS ガイドライン） |
| ICPI | — | O'Leary & Sant による問題スコア日本語版（2007 年版 IC ガイドライン及び 2019 年版 IC/BPS ガイドライン） |
| I _{CaL} | L type Ca ²⁺ current | L 型カルシウム電流 |
| I _{Cl} | Cl ⁻ current | クロライド電流 |
| I _K | Delayed-rectifier K ⁺ current | 緩徐活性型遅延整流性カリウム電流 |
| I _{K1} (in) | Inward current of inward-rectifier K ⁺ current | 内向き整流性カリウム電流の内向き電流 |
| I _{K1} (out) | Outward current of inward-rectifier K ⁺ 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 |
| I _{Na} | Na ⁺ current | ナトリウム電流 |
| INF-γ | Interferon-gamma | インターフェロン γ |
| IR | Infrared absorption spectrum | 赤外吸収スペクトル |
| JW | Japanese white | — |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein | 多剤排出トランスポーター |
| MCP-1 | Monocyte chemoattractant protein-1 | 単球走化性タンパク質-1 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | — |
| MF | Master file | 原薬等登録原簿 |
| MMRM | Mixed Model for Repeated Measures | — |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid | メッセンジャーリボ核酸 |
| MS | Mass spectrum | 質量スペクトル |
| NGF | Nerve growth factor | 神経成長因子 |
| NMR | Nuclear magnetic resonance spectrum | 核磁気共鳴スペクトル |
| NRS | Numerical Rating Scale | 数値的評価尺度 |
| NZW | New Zealand White | — |
| 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 |
| OVA | Ovalbumin | 卵白アルブミン |
| PBS | Phosphate-buffered saline | リン酸緩衝食塩水 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PKC | Protein kinase C | — |
| PRO | Patient-reported outcome | 患者報告アウトカム |
| PT | Preferred term | 基本語 |

| | | |
|---------------|---|-----------------|
| QbD | Quality by Design | クオリティ・バイ・デザイン |
| RT-PCR | Reverse transcription-polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SD | Sprague-Dawley | — |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| t_{max} | Time to reach the maximum plasma concentration | 最高濃度到達時間 |
| TNF- α | Tumor necrosis factor-alpha | 腫瘍壊死因子 α |
| TPA | 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate | — |
| UDIF | Urothelium-derived inhibition factor | 尿路上皮由来抑制因子 |
| UV-VIS | Ultraviolet-visible spectrum | 紫外可視吸収スペクトル |
| V_{max} | Maximum rate of rise | 活動電位最大立ち上がり速度 |
| WL | White-Landrace | — |
| ハンナ型集団 | — | ハンナ病変がある患者集団 |
| 非ハンナ型集団 | — | ハンナ病変がない患者集団 |
| 本剤 | — | ジムソ膀胱内注入液 50% |
| 本薬 | — | ジメチルスルホキシド |