ジムソ膀胱内注入液 50%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、杏林製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

杏林製薬株式会社

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 間質性膀胱炎の疾患、病態及び疫学 4
1.5.1.2 間質性膀胱炎の治療法 4
1.5.1.3 ジメチルスルホキシドについて 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質に関する試験の概要 6
1.5.2.2 非臨床試験の概要 6
1.5.2.3 臨床試験の概要 9
1.5.3 特徴及び有用性 10
1.5.4 予定される効能又は効果、用法及び用量 11
1.5.5 参考文献 11

図一覧

図 1.5-1 ジメチルスルホキシドの化学構造式 4
図 1.5-2 開発の経緯図 6

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ACh	Acetylcholine：アセチルコリン
BPS	Bladder pain syndrome：膀胱痛症候群
Ca^{2+}	Calcium ion：カルシウムイオン
CaM	Calmodulin：カルモジュリン
CCh	Carbachol：カルバコール
$CD8^+$ T 細胞	Cluster of differentiation 8 positive T cell：CD8 陽性 T 細胞
C_{max}	Maximum observed plasma(serum) concentration：最高血漿(血清)中濃度
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
$DMSO_2$	Dimethyl sulfone：ジメチルスルホン
GRA	Global response assessment：全般的改善度評価
IC	Interstitial cystitis：間質性膀胱炎
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-γ	Interferon-gamma：インターフェロン γ
IL-6	Interleukin-6：インターロイキン 6
K^+	Potassium ion：カリウムイオン
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50%(w/w) DMSO 膀胱内注入液
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1：単球走化性タンパク質-1
MLC	Myosin light chain：ミオシン軽鎖
MLCK	Myosin light chain kinase：ミオシン軽鎖キナーゼ
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
NGF	Nerve growth factor：神経成長因子
pain NRS	膀胱痛の Numerical rating scale：膀胱痛の数値化スケール
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha：腫瘍壊死因子 α

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　間質性膀胱炎の疾患、病態及び疫学

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 4500 人であることが報告されており [1)]、希少疾患の一つとされている。

2007 年に発行された間質性膀胱炎診療ガイドライン [2)]では間質性膀胱炎は、膀胱内壁に特徴的なびらん性の病変である「ハンナ病変」が認められるハンナ型と、ハンナ病変は認められないが膀胱水圧拡張時の膀胱内壁からの出血が特徴的な非ハンナ型とに分類され、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。その後、2019 年に発行された間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン [3)](以下、IC/BPS 診療ガイドライン)では、ハンナ型の病理学的所見(膀胱上皮の剥落及び膀胱粘膜下層の炎症細胞浸潤、微小血管増生)が非ハンナ型と異なることが示されている。さらに、ハンナ型でのみ膀胱内壁での炎症関連分子の発現亢進が認められること、全ゲノム解析による膀胱内壁での遺伝子発現パターンがハンナ型と非ハンナ型で大きく異なることから、膀胱内壁で明らかな炎症所見を有するハンナ型のみを間質性膀胱炎と定義している。一方で、非ハンナ型に特徴的な所見とされていた膀胱水圧拡張時の膀胱内出血は、正常者や IC/BPS 以外の患者でも観察されることがあること、また出血の程度と症状の程度に関連性が認められないことから、間質性膀胱炎の診断指標から除外され、非ハンナ型は膀胱痛症候群の一部に分類されることとなった。なお、間質性膀胱炎の重症例は指定難病に認定されている。

1.5.1.2　間質性膀胱炎の治療法

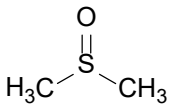
間質性膀胱炎の治療法として、IC/BPS 診療ガイドラインでは保存的治療、薬物治療、膀胱内注入療法及び内視鏡的治療等が挙げられているが、推奨グレード A(行うよう強く勧められる)に該当する確立された治療法は無い。また、現在国内で保険適用を有する治療法は膀胱水圧拡張術のみであり、保険診療上の治療選択肢が限られている。

膀胱水圧拡張術は約 50%の患者で有効性が認められるが [3)]、原則として一定期間の入院を伴う侵襲性の高い治療法であり、薬物治療に比べて施術に伴う患者の身体的及び時間的負担が大きい。さらに、膀胱水圧拡張術は施設基準(緊急手術が可能な体制の構築、泌尿器科の経験を 5 年以上有するとともに膀胱水圧拡張術を術者としても 5 例以上実施した経験を有する医師の配置、1 名以上の泌尿器科専門医の常勤、1 名以上の麻酔科標榜医の配置)を満たす一部の医療機関でしか実施できないため、患者の治療機会が制限されていることも現行治療の課題となっている。

1.5.1.3　ジメチルスルホキシドについて

ジムソ膀胱内注入液 50%(以下、本剤)は、1 バイアル(50 mL)中にジメチルスルホキシド(DMSO)として 27 g を含む外用液剤である。

図 1.5-1　ジメチルスルホキシドの化学構造式



50%(w/w) DMSO 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[4)]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、多くの公表論文及び学会等で間質性膀胱炎に対する治療効果が報告されている[5)-20)]。IC/BPS 診療ガイドラインにおいても、50%(w/w) DMSO の膀胱内注入療法は膀胱水圧拡張術と同じ推奨グレード B(行うよう勧められる)に該当する治療法とされている[3)]。間質性膀胱炎は膀胱内の慢性的な炎症が原因と考えられており、特にハンナ型では膀胱粘膜下層の炎症所見が顕著であることから、膀胱内の炎症が疾患に関与していることが強く疑われる。DMSO の薬理作用として抗炎症作用及び鎮痛作用等が報告されており[21)]、本剤の膀胱内注入により疾患部位である膀胱内壁に DMSO が直接作用することで、主に抗炎症作用による膀胱内の炎症の沈静化及び鎮痛効果により間質性膀胱炎の諸症状の寛解が期待できる。

本剤が上市されれば、間質性膀胱炎の保険診療において、膀胱水圧拡張術以外に膀胱内注入療法という新たな治療選択肢を医療現場に提供できる。本剤の膀胱内注入療法は膀胱水圧拡張術より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。また、一般の泌尿器科開業医でも実施可能な治療法であるため、膀胱水圧拡張術に比べてより多くの患者に治療機会を提供しうる有意義な治療法となることが期待される。

1.5.2　開発の経緯

本剤の膀胱内注入療法は、「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬の第 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あり[22)]、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議及びその専門作業班による検討の結果、「医療上の必要性に係わる基準」に該当すると判断された[23)]。2012 年 4 月に厚生労働省が開発企業を広く募ったことを受け、[redacted]年[redacted]月に杏林製薬株式会社が開発意思の申し出を行い、本邦における開発を着手するに至った。

本邦での開発にあたり[redacted]、[redacted]等について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)との医薬品[redacted]相談([redacted])(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2-1)及び医薬品[redacted]相談([redacted])(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2-2)を行った。これらの相談で得られた助言を踏まえ、[redacted]。

本剤の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

図 1.5-2　開発の経緯図

資料区分	分野	試験項目	資料番号
品質	原薬	物理化学的性質*	3.2.S.3.1
		規格及び試験方法	3.2.S.4.1
		安定性データ*	3.2.S.7.3
	製剤	規格及び試験方法	3.2.P.5.1
		安定性データ	3.2.P.8.3
非臨床試験	薬物動態：吸収		4.2.2.2-5
	薬物動態学的薬物相互作用		4.2.2.6-4
			4.2.2.6-5
臨床試験	第I相臨床薬理試験		5.3.3.1-1
	第III相検証的試験		5.3.5.1-1

* 原薬等登録原簿(MF)からの引用部分については記載せず

なお、本剤は 2017 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定(指定番号：(29 薬)第 402 号)を受けた。

1.5.2.1　品質に関する試験の概要

原薬であるジメチルスルホキシドについて、米国薬局方(USP)を参考として規格及び試験方法を設定した。原薬の物理化学的性質及び安定性は Gaylord 社が登録した原薬等登録原簿(MF)のとおりであり、その試験成績に基づきリテスト期間を 48 箇月とした。

本剤は、1 バイアル(50 mL)中にジメチルスルホキシドとして 27 g を含有する外用液剤である。本剤の規格及び試験方法については、20[redacted] 年[redacted] 月から検討を開始し、その結果に基づき設定した。また、長期保存試験及び加速試験の成績から、本剤の有効期間を 36 箇月と推定した。なお、本剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2　非臨床試験の概要

1.5.2.2.1　薬理試験

1.5.2.2.1.1　薬効薬理試験

間質性膀胱炎に対する DMSO の作用機序は十分に解明されていないが、炎症抑制、鎮痛及び筋弛緩等の関与が考えられていることから、これらの作用について公表論文等を用いて評価した。

(1) 抗炎症作用

硫酸プロタミン誘発間質性膀胱炎モデルラットにおいて、50% DMSO の膀胱内投与は膀胱組織の浮腫及び血管充血スコアの増加を有意に抑制した。

自己免疫性膀胱炎症 URO-OVA トランスジェニックマウスによる急性膀胱炎症モデルにおいて、50% DMSO の膀胱内投与は膀胱組織の炎症スコアを改善し、膀胱炎症組織への $CD8^+$ T 細胞の浸潤、並びに IFN-γ、MCP-1、NGF、TNF-α 及び IL-6 の mRNA 増加を抑制した。

自己免疫性 URO-OVA/OT-1 トランスジェニックマウスによる慢性膀胱炎症モデルにおいて、50% DMSO の膀胱内投与は膀胱組織の炎症スコアを改善した。また、慢性膀胱炎症モデルマウスにナイーブ T 細胞を移入することによって生じる重篤な急性膀胱炎症は、事前に 50% DMSO を膀胱内投与したマウスでは観察されなかった。

In vitro でエフェクターT 細胞の増殖を 1.563%～75% DMSO は有意に抑制し、50%濃度で最大抑制作用を示した。また、1.563%～25% DMSO は濃度依存的にエフェクターT 細胞のアポトーシスを増加させた。

(2) 鎮痛作用

除脳したラットにおいて、50% DMSO 膀胱内投与は膀胱拡張による脊髄後角ニューロンの活動増大(侵害反応)を有意に抑制した。

(3) 筋弛緩作用

ラット摘出膀胱標本のフィールド電気刺激による収縮は、30% DMSO 処置から抑制がみられ、40%以上の濃度では完全に抑制された。

ウサギ摘出排尿筋標本において DMSO は、細胞内 Ca^{2+}濃度に影響することなく K^{+}又は CCh による排尿筋の収縮を有意に抑制した。また、無細胞評価系において DMSO は、Ca^{2+}及び CaM 存在下の MLC リン酸化反応を有意に抑制した。

上記のとおり、DMSO の抗炎症作用、鎮痛作用及び筋弛緩作用が示された。DMSO の間質性膀胱炎に対する効果は、これらが総合的に作用することによって発揮されると考えられた。

1.5.2.2.1.2　安全性薬理試験

DMSO 投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響について、公表論文等を用いて評価した。

安全性薬理試験で用いられた各種投与経路において、DMSO 投与に起因した変化が認められたものの、本剤の臨床推奨用量に相当する投与量(0.5g/kg)において観察された所見は、ラット反復腹腔内投与試験におけるアロデニアのみであった。また、臨床使用時(国内臨床試験を含む)に安全性薬理試験に関連した変化は認められていない。以上のことから、臨床投与経路及び臨床推奨用量においては安全性薬理試験で観察された変化が、臨床上問題となる可能性はほとんどないと考えられた。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

DMSO の薬物動態的特徴及び薬物動態学的薬物相互作用について、ラットに膀胱内投与したときの薬物動態試験及び *in vitro* 薬物動態学的相互作用試験の結果、並びに公表論文等を用いて評価した。

ラットに DMSO を膀胱内投与したとき、速やかに吸収されることが示された。ラット過酸化水素誘発間質性膀胱炎モデル及び正常ラットに DMSO を膀胱内投与したときの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、両ラットで概ね一致していた。また、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに DMSO を経口、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速やかに吸収されることが示された。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌに DMSO を経口、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、全身に広く分布することが示された。血液より高濃度に分布する組織がいくつか認められたが、いずれも投与後 24 時間までに減少し、特異的に蓄積する組織は認められなかった。

In vitro 試験の結果、並びにラット及びウサギに DMSO を静脈内、皮下及び経皮投与したときの結果から、DMSO は生体内で還元されジメチルスルフィド(DMS)となるか、酸化されてジメチルスルホン($DMSO_2$)となることが示された。

ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルに放射性標識された DMSO 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、投与後 24 時間までに主に DMSO として尿中に排泄されることが示され、尿中及び糞中に 50%以上の放射活性が検出された。また、ラ

ットに放射性標識された DMSO を静脈内及び経皮投与後の呼気中には、投与量に対して 3.5%～6%の放射活性が認められた。

DMSOはCYP1A2及びCYP2B6に対しては阻害作用を示さなかったが、CYP2C8/2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示した。阻害が認められた CYP 分子種の IC_{50} 値は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} の 65.3 倍以上で、十分に高値であった。初代培養ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験においてDMSOはCYP1A2の誘導作用は示さなかったが、高濃度条件で CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用を示した。CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用が認められなかった DMSO 濃度は、KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} の 50 倍以上で十分に高値であった。各種トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO はヒト BCRP、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。一方、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の弱い阻害剤であることが示されたが、その IC_{50} 値は KRP-116D の臨床推奨用量における非結合型 C_{max} の 200 倍以上で、十分に高値であった。

動物種や投与経路によらず DMSO は速やかに吸収され、類似した血中動態を示したことから、膀胱内投与後に全身循環血に到達した DMSO は他の投与経路と同様の血中動態を示すと考えられた。また、薬物動態学的薬物相互作用については、臨床推奨用量において併用薬剤に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3　毒性試験

DMSO の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性及びその他の毒性について、公表論文等を用いて評価した。なお、本剤の臨床投与経路は膀胱内投与であるが、膀胱内投与以外の投与経路についても、投与による影響が見られていること及び薬物動態学的に全身曝露されていることから毒性評価の対象とした。

単回投与毒性試験では、イヌの膀胱内投与において、浮腫及び炎症性細胞反応が認められた。なお、このときの DMSO 濃度及び膀胱内貯留時間は、臨床使用時と比較して高濃度(100%)かつ長時間(3 時間)であった。

反復投与毒性試験では、ラット及びイヌの反復経口投与による水晶体の変化以外に DMSO 投与に関連した明らかな変化は認められなかった。遺伝毒性試験では、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において軽度の染色体異常誘発作用が認められたものの、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果は陰性であったことから、DMSO が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験では、マウス及びラットに腫瘍性の変化は認められなかった。マウスの経皮投与においてイニシエーション作用は認められなかった。プロモーション作用については、マウスの経皮投与及びラットの経口投与では認められず、マウスの膀胱内投与では認められた。非臨床試験の結果及び臨床使用時の情報(国内臨床試験を含む)から、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

生殖発生毒性試験では、母動物、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、特異的な毒性は認められず、DMSO が催奇形性を含む生殖発生毒性を有する可能性は低いと考えられた。さらに、DMSO に関する海外臨床情報からも、生殖発生毒性を示す可能性は低いと推測され、妊婦及び授乳婦の臨床使用において、安全性に対する懸念は小さいと考えられた。

主要代謝物である $DMSO_2$ 及び DMS について、反復投与毒性試験、*in vivo* 小核試験及び生殖発生毒性試験(胚・胎児発生に関する試験)の結果、投与による影響は認められず、安全性に対する懸念は小さいと考えられた。

1.5.2.3　臨床試験の概要

1.5.2.3.1　第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

日本人健康成人男性を対象に KRP-116D 50 mL を膀胱内に単回注入した際の血漿中 DMSO の薬物動態を検討することを目的として、非盲検、非対照試験を実施した。

KRP-116D 50 mL 単回膀胱内注入により、膀胱から体内への DMSO の吸収(吸収率 6.34%～39.3%)が示唆されたが、DMSO の大部分は吸収されずに回収された(回収率 60.7%～93.7%)。

血漿中から検出された DMSO の濃度推移から消失を含めた薬物動態を確認した。

KRP-116D 50 mL 単回膀胱内注入による忍容性は良好であった。

1.5.2.3.2　第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

日本人間質性膀胱炎患者を対象として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。本試験では治験期間を、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、治療期移行基準を満たした被験者を KRP-116D 群又は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 KRP-116D 50 mL 又はプラセボ 50 mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内注入した。

主要評価項目である 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は、KRP-116D 群で−5.2 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 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、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。副次的評価項目である 12 週での ICPI、症状日誌項目(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、pain NRS)及び GRA のベースラインからの変化量について、pain NRS を除く全ての項目で KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な減少又は増加を示した。pain NRS で KRP-116D 群はプラセボ群に対し 12 週では有意差は認められなかったものの数値的な減少を示し、4 週及び 8 週では有意な減少が認められた。

12 週における各有効性評価項目のベースラインからの変化量について、性別、年齢別等の人口統計学的な特性別及び試験開始前の DMSO の使用経験の有無別、膀胱水圧拡張術の有無別、原疾患に対する薬物治療の有無別等、実施したほとんどの部分集団の解析において KRP-116D 群はプラセボ群を上回る改善を示しており、全体集団における有効性と明らかな違いは認められなかった。一方で、病型別の部分集団の解析においては、少数例の比較(KRP-116D 群 7 例、プラセボ群 6 例)ではあるものの、非ハンナ型の部分集団では全体集団と有効性が異なる傾向が示されたため、病型別の有効性について詳細な検討を行った。

ハンナ型の部分集団では、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は、KRP-116D 群で−5.6 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 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−2.2 点(−3.8 点～−0.6 点、p = 0.0080)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。また、12 週での ICPI、症状日誌項目(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、pain NRS)及び GRA のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な改善(減少又は増加)を示した。

非ハンナ型の部分集団では、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は、KRP-116D 群で−2.9 点、プラセボ群で−3.8 点であった。KRP-116D 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 0.9 点(−2.8 点～4.7 点、p = 0.6008)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示さなかった。また、12 週での ICPI、症状日誌項目(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、pain NRS)及び GRA のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な改善(減少又は増加)を示さなかった。

以上のとおり、L301 試験の全体集団及びハンナ型の部分集団では、KRP-116D 群のプラセボ群

に対する有効性が認められたが、非ハンナ型の部分集団ではKRP-116D群のプラセボ群に対する有効性が認められなかった。

KRP-116D 50 mL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。

1.5.3 特徴及び有用性

(1) 間質性膀胱炎の諸症状の改善

L301試験の全体集団では、間質性膀胱炎の主な症状である尿意切迫感、尿意亢進、夜間頻尿及び膀胱痛の程度を総合的に評価できるICSIを主要評価項目に設定した。ICSIのベースラインからの変化量は、8週以降で本剤のプラセボに対する有意な低下が認められ、本剤投与により間質性膀胱炎の諸症状が総合的に改善することが示された。また、ICPIのベースラインからの変化量については4週以降で本剤のプラセボに対する有意な低下が認められ、本剤投与により間質性膀胱炎の諸症状から生じる苦痛や困窮を軽減することが示された。GRAにおいてもレスポンダーの割合は本剤投与群がプラセボ群より有意に高く、間質性膀胱炎の諸症状の改善が治療効果の実感に反映されていることが示された。

ハンナ型の部分集団においてもICSI、ICPI及びGRAについて全体集団と同様の有効性が認められ、間質性膀胱炎の諸症状の改善が示された。

(2) 間質性膀胱炎の特徴的な症状である「膀胱痛」の改善

L301試験の全体集団では、pain NRSのベースラインからの変化量について12週では本剤のプラセボに対する有意な改善は認められなかったが、4週及び8週においては本剤のプラセボに対する有意な低下が認められ、治療期間を通じて本剤投与により間質性膀胱炎の「膀胱痛」に対する改善効果が示された。

ハンナ型の部分集団においては、pain NRSは4週以降でベースラインからの変化量において本剤のプラセボに対する有意な低下が認められ、全体集団と同様に間質性膀胱炎の「膀胱痛」に対する改善効果が示された。

(3) 排尿パラメータの改善

L301試験の全体集団では、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について8週以降で本剤のプラセボに対する有意な減少が認められた。また、1回平均排尿量、1回最大排尿量及び1回最大排尿量(変化率)のベースラインからの変化については、いずれも4週以降で本剤のプラセボに対する有意な増加が認められ、本剤投与により頻尿等の下部尿路症状が改善することが示された。

ハンナ型の部分集団においても24時間あたりの排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量及び1回最大排尿量(変化率)について全体集団と同様の有効性が確認され、本剤投与による頻尿等の下部尿路症状の改善効果が示された。

L301試験は間質性膀胱炎診療ガイドライン[2)]に従いハンナ型及び非ハンナ型の間質性膀胱炎患者を対象として実施した。その結果、全体集団及びハンナ型の部分集団ではKRP-116D群のプラセボ群に対する有効性が認められたが、非ハンナ型の部分集団ではKRP-116D群のプラセボ群に対する有効性が認められなかった。DMSOによる間質性膀胱炎の治療効果に関しては、DMSOの非ハンナ型に対する有効性を示唆する臨床論文[5),10),19)]が散見されるものの、いずれも非対照で行われた少数例の探索的な検討であり、DMSOの非ハンナ型への治療効果を明確に示すものではない。

以上より、本剤の投与対象はハンナ型のみとすることが適切と考えた。

本邦では間質性膀胱炎の保険適用を有する治療法は手術である膀胱水圧拡張術のみであるが、本剤が上市されれば、間質性膀胱炎の保険診療に膀胱内注入療法という新たな治療選択肢を医療現場に提供することになる。さらに本剤の膀胱内注入療法は膀胱水圧拡張術より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。また、一般の泌尿器科開業医でも実施可能な治療法であるため、膀胱水圧拡張術に比べてより多くの患者に治療機会を提供しうる有用性の高い治療法となると考えた。

1.5.4　予定される効能又は効果、用法及び用量

【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 分間以上膀胱内に保持してから排出させる。

1.5.5　参考文献

1) Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, et al. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. Transl Androl Urol. 2015; 4(5): 486-90.
2) 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.
3) 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.
4) Hanno PM, Burks DM, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, et al. AUA Guideline for the Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Amended 2014 [Internet]. American Urological Association [cited 2019 Oct 1]. https://www.auanet.org/education/guidelines/ic-bladder-pain-syndrome.cfm
5) Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. J Urol. 2000; 164(6): 1912-6.
6) Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol. 1988; 140(1): 36-9.
7) Ek A, Engberg A, Frödin L, Jönsson G. The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol. 1978; 12(2): 129-31.
8) Stav K, Beberashvili I, Lindner A, Leibovici D. Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. Urology. 2012; 80(1): 61-5.
9) Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. Scand J Urol Nephrol. 2009; 43(3): 212-9.
10) Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. Scand J Urol Nephrol. 2005; 39(1): 73-7.

11) Gallego-Vilar D, García-Fadrique G, Povo-Martin I, Salvador-Marin M, Gallego-Gomez J. Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. Urol Int. 2013; 90(4): 411-6.
12) Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? Transl Androl Urol. 2015; 4(6): 600-4.
13) Fowler JE Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology. 1981; 18(1): 21-6.
14) Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. World J Urol. 1993; 11(3): 178-82.
15) 田中 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．間質性膀胱炎における DMSO 膀胱内注入療法の検討．日本間質性膀胱炎研究会編．第 4 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2004 年 10 月 15 日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2004；2(1)：10.
16) 高橋 聡、市原 浩司、井上 隆太、橋本 浩平、前田 俊浩、砂押 研一、他．間質性膀胱炎患者に対する DMSO 膀胱内注入療法中の症状の推移．日本間質性膀胱炎研究会編．第 6 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2006 年 9 月 8 日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2006；4(1).
17) 武井 実根雄. 間質性膀胱炎の診断と治療. 排尿障害プラクティス. メディカルレビュー社. 2006；14(3)：223-30.
18) 一倉 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．当院における間質性膀胱炎の治療および有効性について. 日本間質性膀胱炎研究会編. 第 9 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2009 年 9 月 12 日、福岡)．間質性膀胱炎研究会誌．2009；7(1).
19) Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroïtin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Braz J Urol. 2017; 43(1): 134-41.
20) Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017; 36(4): 1178-86.
21) Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. Cryobiology. 1986; 23(1): 14-27.
22) 未承認薬・適応外薬の要望[Internet]．厚生労働省[cited 2019 Oct 1]. http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-126.pdf
23) 「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.

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

杏林製薬株式会社

目次

1.6.1 外国における使用状況 3
1.6.2 外国の添付文書 3

表一覧

表 1.6-1 間質性膀胱炎を対象とした承認取得状況(2020 年 1 月 31 日現在) 3

1.6.1　外国における使用状況

2020 年 1 月 31 日現在、50%(w/w)ジメチルスルホキシドは米国及びカナダで間質性膀胱炎の治療薬として承認されている(表 1.6-1)。

表 1.6-1　間質性膀胱炎を対象とした承認取得状況(2020 年 1 月 31 日現在)

国名	販売名	承認年月日
米国	RIMSO-50	1978 年 4 月 4 日
カナダ	RIMSO-50	1980 年 12 月 31 日

1.6.2　外国の添付文書

外国の添付文書として、米国の添付文書(2019 年 1 月 29 日更新)の和訳の概要を 1.6.2.1(別紙)に、原文を別紙 1.6.2.2(別紙)に示す。

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.2.1　米国の添付文書の概要(和訳)

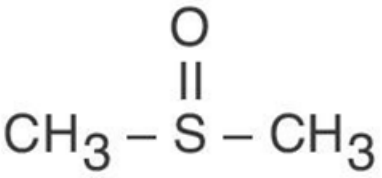
杏林製薬株式会社

RIMSO-50- ジメチルスルホキシド灌流液
Mylan Institutional LLC

RIMSO-50
ジメチルスルホキシド灌流液のブランド名、米国薬局方
処方情報
要処方箋

組成・性状

- **膀胱内注入用ジメチルスルホキシド(DMSO) 50%(w/w)水溶液**
- **1 mL あたり 0.54 g のジメチルスルホキシドを含む(無菌性、非発熱性)。**
- **間質性膀胱炎の治療のため膀胱内に注入する。**
- **筋肉内注射、静脈内注射用ではない。**
- RIMSO-50 の有効成分はジメチルスルホキシドであり、化学式は C_2H_6OS、化学構造式は以下のとおりである。



- ジメチルスルホキシドは無色澄明、基本的に無臭の液体であり、水及び多くの有機溶媒と混和性がある。分子量は 78.13、融点は 18.3°C、比重は 1.096 である。

臨床薬理

ジメチルスルホキシドはヒト体内で酸化されてジメチルスルホンに、又は還元されてジメチルスルフィドに代謝される。ジメチルスホキシド及びジメチルスルホンは尿中及び糞中に排泄される。ジメチルスルフィドは、ジメチルスルホキシドを投与された患者から発せられる特異的な臭気の原因物質であり、呼気及び皮膚から排泄される。ジメチルスルホキシドを単回膀胱内に投与したとき、ジメチルスルホンは 2 週間以上、血清中に存在する。ジメチルスルホキシドを長期間投与されたヒト又は動物において、ジメチルスルホキシドの蓄積は認められなかった。局所投与されたジメチルスルホキシドは吸収され、組織及び体液に広く分布する。

効能・効果

RIMSO-50(ジメチルスルホキシド)は間質性膀胱炎患者の症状緩和に使用される。他の効能・効果については承認されていない。細菌性尿路感染の治療におけるジメチルスルホキシドの有効性に関する臨床的エビデンスはない。

禁忌

知見なし。

警告

ジメチルスルホキシドはヒスタミン遊離を惹起することがあり、局所投与による過敏症反応が低頻度で現れている。本過敏症は、本剤を膀胱内投与された患者において 1 例報告されている。

本剤を処方する際、医師は過敏症が起こる可能性について認識しておくこと。アナフィラキシー様症状が発現した場合は、適切な治療を行うこと。

使用上の注意

ジメチルスルホキシドを高用量で長期間投与したサル、イヌ及びウサギにおいて、屈折率の変化及び水晶体混濁が認められている。動物において水晶体の変化が認められていることから、細隙灯顕微鏡検査を含む十分な眼科検査を投与前、並びに投与中は定期的に実施することが推奨される。

ジメチルスルホキシドの投与患者に対しては、血液生化学的検査(特に肝及び腎機能検査)及び血液学的検査を約 6 ヵ月ごとに実施すること。

ジメチルスルホキシドが血管拡張を誘発することから、本剤の膀胱内投与は尿路悪性腫瘍を有する患者には有害であるおそれがある。

ジメチルスルホキシドが併用薬の作用を増強することを示すデータがある。

ジメチルスルホキシドは、高用量(2.5～12 g/kg)を腹腔内投与したハムスター、ラット及びマウスにおいて奇形を誘発した。ジメチルスルホキシドの経口又は局所投与では、ラット、マウス及びハムスターに生殖発生毒性は認められなかった。ウサギにジメチルスルホキシドを局所投与(最初の 2 日間は 5 g/kg、その後の 8 日間は 2.5 g/kg)したとき奇形が認められた。しかし、別の研究では妊娠 3～16 日目に 1.1 g/kg を局所投与しても、異常は全く認められなかった。妊婦を対象とした適切で十分にコントロールされた研究は実施されていない。潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると考えられる場合にのみ、妊婦にジメチルスルホキシドを投与すること。

本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明だが、多くの薬剤が乳汁中に移行することから、授乳婦にジメチルスルホキシドを投与する際には注意すること。

小児における安全性及び有効性は確立していない。

患者向け情報については本文書の末尾を参照のこと。

副作用

RIMSO-50(ジメチルスルホキシド)の投与後数分以内にニンニク様の味が生じることがあり、これは数時間持続する可能性がある。また、代謝物の影響で、呼気及び皮膚からの臭気が 72 時間持続するおそれがある。

ジメチルスルホキシド投与後に、一過性化学物質性膀胱炎が認められている。

投与時に中等度の不快感が現れることがあるが、通常これは投与を繰り返すことで軽減していく。

薬物乱用・依存

知見なし。

過量投与

ジメチルスルホキシドを経口投与したイヌの LD50 値は 10 g/kg 超である。患者に RIMSO-50 を膀胱内投与するとき、これに相当する用量を投与する可能性は極めて低い。

誤って経口摂取した場合は、特定の催吐処置を行うこと。その他の処置としては、胃洗浄、活性炭の投与及び強制利尿が考えられる。

用法・用量

カテーテル又はアセプトシリンジを使って RIMSO-50(ジメチルスルホキシド) 50 mL を膀胱内に直接注入し、15 分間保持する。攣縮を予防する目的でカテーテルを挿入する前にリドカインゼリーのような粘滑・麻酔ゲルを尿道に投与する。本剤は自然排尿により排泄する。最大の効果(症状緩和)が得られるまで 2 週間間隔で投与を繰り返すことが推奨される。その後の投与間隔は、適宜延長してもよい。

RIMSO-50 の投与前にベラドンナ及びアヘンを含む鎮痛薬を経口又は直腸投与することにより、膀胱攣縮を軽減できる。

膀胱が非常に過敏な状態にある重度の間質性膀胱炎患者において、初回、並びに患者によっては 2 回目及び 3 回目の投与は、麻酔下(サドルブロック麻酔が推奨される)で行うこと。

供給方法

- 1 バイアルあたり 50 mL の RIMSO-50(50% w/w ジメチルスルホキシド水溶液)(無菌、非発熱性)を含む。
- ジメチルスルホキシドは無色澄明である。
- NDC コード：67457-177-50
- 1 箱あたり 50 mL バイアルを含む。
- **20～25°C(68～77 °F)で保管すること。[米国薬局方、室温管理を参照すること。]**
- **強い光を避けること。**
- RIMSO-50 に関する追加情報については、Mylan Institutional LLC に問い合わせること。

販売業者：
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.

製造元：
Mylan Institutional
Galway, Ireland

患者向け情報(医師用コピー)

RIMSO-50 はジメチルスルホキシド(DMSO)50%と水 50%から成る滅菌溶液であり、間質性膀胱炎患者の症状緩和目的での使用について米国食品医薬品局から承認されています。

RIMSO-50 は担当医師の判断により入院又は外来で膀胱内投与されます。

現在、投与中の薬剤がある場合、ジメチルスルホキシドとの併用によりその薬剤の有効性が変化する可能性があることを示すデータがあります。RIMSO-50 の投与前に、投与中の全ての薬剤の名称及び用量を担当医師に必ず伝えてください。

RIMSO-50(ジメチルスルホキシド)の投与後数分以内に、ニンニクの様な味が生じることがあり、これは数時間持続する可能性があります。呼気及び皮膚から臭いがすることがあり、これは最長で 72 時間持続する可能性があります。

本剤の投与時に不快感が現れることがありますが、通常、投与を繰り返すことで軽減されます。

妊娠中又は授乳中の方は、RIMSO-50 の投与可否について、担当医師にご相談ください。

DMSO を長期間、大量投与された動物において、眼の変化が観察されています。このため、担当医師が細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を投与前、並びに投与中には定期的に受けるよう勧めることがあります。

RIMSO-50
ジメチルスルホキシド灌流液、米国薬局方　1013L101
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.
改訂日：2018 年 4 月
MI:RIMSIG:R4

患者向け情報(患者用コピー)

RIMSO-50 はジメチルスルホキシド(DMSO)50%と水 50%から成る滅菌溶液であり、間質性膀胱炎患者の症状緩和目的での使用について米国食品医薬品局から承認されています。

RIMSO-50 は担当医師の判断により入院又は外来で膀胱内投与されます。

現在、投与中の薬剤がある場合、ジメチルスルホキシドとの併用によりその薬剤の有効性が変化する可能性があることを示すデータがあります。RIMSO-50 の投与前に、投与中の全ての薬剤の名称及び用量を担当医師に必ず伝えてください。

RIMSO-50(ジメチルスルホキシド)の投与後数分以内に、ニンニクの様な味が生じることがあり、これは数時間持続する可能性があります。呼気及び皮膚から臭いがすることがあり、これは最長で 72 時間持続する可能性があります。

本剤の投与時に不快感が現れることがありますが、通常、投与を繰り返すことで軽減されます。

妊娠中又は授乳中の方は、RIMSO-50 の投与可否について、担当医師にご相談ください。

DMSO を長期間、大量投与された動物において、眼の変化が観察されています。このため、担当医師が細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を投与前、並びに投与中には定期的に受けるよう勧めることがあります。

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.2.2　米国の添付文書の概要(原文)

杏林製薬株式会社

RIMSO-50- dimethyl sulfoxide irrigant
Mylan Institutional LLC

RIMSO-50®
brand of dimethyl sulfoxide irrigation, USP

PRESCRIBING INFORMATION

Rx only

DESCRIPTION

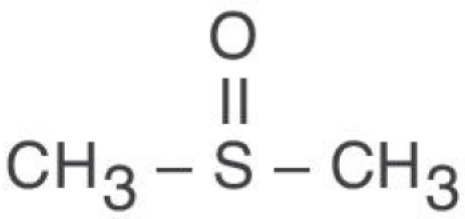
RIMSO-50®(dimethyl sulfoxide) (DMSO) 50% w/w Aqueous Solution for intravesical instillation.

Each mL contains 0.54 gm dimethyl sulfoxide STERILE AND NON-PYROGENIC.

Intravesical instillation for the treatment of interstitial cystitis.

NOT FOR INTRAMUSCULAR OR INTRAVENOUS INJECTION.

The active component of RIMSO-50® is dimethyl sulfoxide which has the empirical formula C_2H_6OS, and is structurally represented as:



Dimethyl sulfoxide is a clear, colorless and essentially odorless liquid which is miscible with water and most organic solvents. Other physical characteristics include: molecular weight 78.13, melting point 18.3° C, and a specific gravity of 1.096.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Dimethyl sulfoxide is metabolised in man by oxidation to dimethyl sulfone or by reduction to dimethyl sulfide. Dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone are excreted in the urine and feces. Dimethyl sulfide is eliminated through the breath and skin and is responsible for the characteristic odor from patients on dimethyl sulfoxide medication. Dimethyl sulfone can persist in serum for longer than two weeks after a single intravesical instillation. No residual accumulation of dimethyl sulfoxide has occurred in man or lower animals who have received treatment for protracted periods of time. Following topical application, dimethyl sulfoxide is absorbed and generally distributed in the tissues and body fluids.

INDICATIONS AND USAGE

RIMSO-50® (dimethyl sulfoxide) is indicated for the symptomatic relief of patients with interstitial cystitis. RIMSO-50® 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.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS

Dimethyl sulfoxide can initiate the liberation of histamine and there has been occasional hypersensitivity reaction with topical administration of dimethyl sulfoxide. This hypersensitivity has been reported in one patients receiving intravesical RIMSO-50®. The physician should be cognizant of this possibility in prescribing RIMSO-50®. If anaphylactoid symptoms develop, appropriate therapy should be instituted.

PRECAUTIONS

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.

Approximately every six months patients receiving dimethyl sulfoxide should have a biochemical screening, particularly liver and renal function tests, and complete blood count.

Intravesical instillation of RIMSO-50® may be harmful to patients with urinary tract malignancy because of dimethyl sulfoxide-induced vasodilation.

Some data indicate that dimethyl sulfoxide potentiates other concomitantly administered medications.

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.

Safety and effectiveness in children have not been established.

Information available to be given to the patient is reprinted at the end of this text.

ADVERSE REACTIONS

A garlic-like taste may be noted by the patient within a few minutes after instillation of RIMSO-50® (dimethyl sulfoxide). This taste may last several hours and because of the presence of metabolites, an odor on the breath and skin may remain for 72 hours.

Transient chemical cystitis has been noted following instillation of dimethyl sulfoxide.

The patient may experience moderately severe discomfort on administration. Usually this becomes less prominent with repeated administration.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

None known.

OVERDOSAGE

The oral LD_{50} of dimethyl sulfoxide in the dog is greater than 10 gm/kg. It is improbable that this

dosage level could be obtained with intravesical instillation of RIMSO-50® in the patient.

In case of accidental oral ingestion, specific measures should be taken to induce emesis. Additional measures which may be considered are gastric lavage, activated charcoal and force diuresis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Instillation of 50 mL of RIMSO-50® (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 RIMSO-50® 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).

HOW SUPPLIED

Vials contain 50 mL of sterile and non-pyrogenic RIMSO-50® (50% w/w dimethyl sulfoxide aqueous solution).

Dimethyl sulfoxide is clear and colorless.

NDC 67457-177-50
carton containing a 50 mL vial

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Protect from strong light.

For additional information concerning RIMSO-50®, contact Mylan Institutional LLC, Rockford, IL 61103.

Manufactured for:
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.

Manufactured by:
Mylan Institutional
Galway, Ireland

INFORMATION FOR PATIENTS (Physician Copy)

RIMSO-50® is a sterile solution of 50% dimethyl sulfoxide (DMSO) and 50% water that has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in the symptomatic relief of patients with interstitial cystitis.

RIMSO-50® will be instilled in the bladder on an inpatient or out-patient basis, which will be determined by your physician.

Some data indicate that dimethyl sulfoxide could change the effectiveness of medication(s) that you may be presently receiving. Be sure to mention the name and dosage of all medicines you are taking to your physician before a RIMSO-50® instillation.

A garlic-like taste may be noted by the patient within a few minutes after instillation of RIMSO-50®

(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.

Some patients may experience discomfort on administration of the drug. Usually this becomes less prominent with repeated administration.

If you are pregnant or nursing, ask your physician about the advisability of using RIMSO-50®.

Some eye changes have been observed in animals treated with DMSO in large doses for prolonged periods. Therefore your doctor may want you to have eye evaluations, including slit lamp examinations prior to and periodically during treatment.

RIMSO-50®
(dimethyl sulfoxide)
irrigation, USP 1013L101

Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.

Revised: 4/2018
MI:RIMSIG:R4

INFORMATION FOR PATIENTS (Patient Copy)

RIMSO-50® is a sterile solution of 50% dimethyl sulfoxide (DMSO) and 50% water that has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in the symptomatic relief of patients with interstitial cystitis.

RIMSO-50® will be instilled in the bladder on an inpatient or out-patient basis, which will be determined by your physician.

Some data indicate that dimethyl sulfoxide could change the effectiveness of medication(s) that you may be presently receiving. Be sure to mention the name and dosage of all medicines you are taking to your physician before a RIMSO-50® instillation.

A garlic-like taste may be noted by the patient within a few minutes after instillation of RIMSO-50® (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.

Some patients may experience discomfort on administration of the drug. Usually this becomes less prominent with repeated administration.

If you are pregnant or nursing, ask your physician about the advisability of using RIMSO-50®.

Some eye changes have been observed in animals treated with DMSO in large doses for prolonged periods. Therefore your doctor may want you to have eye evaluations, including slit lamp examinations prior to and periodically during treatment.

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 50 mL Vial

NDC 67457-177-50 50 mL

RIMSO-50®
(dimethyl sulfoxide)
irrigation, USP

50 mL (54 gm)

50% w/w Aqueous Solution

For Irrigation Only

Not for Injection

Rx only Vial

Sterile. Non-pyrogenic.

Contains: 50% w/w dimethyl sulfoxide in water for injection.

Usual Dosage: See accompanying prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Protect from strong light.

Manufactured for:
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.

Manufactured by:
Mylan Institutional
Galway, Ireland

MI:177:1C:R4

Mylan.com



RIMSO-50

dimethyl sulfoxide irrigant

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	**Item Code (Source)**	NDC:67457-177
Route of Administration	INTRAVESICAL		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	**Basis of Strength**	**Strength**
Dimethyl Sulfoxide (UNII: YOW8V9698H) (Dimethyl Sulfoxide - UNII:YOW8V9698H)	Dimethyl Sulfoxide	0.54 g in 1 mL

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	Strength
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	

Packaging				
#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:67457-177-50	1 in 1 CARTON	04/04/1978	
1		50 mL in 1 VIAL, GLASS; Type 0: Not a Combination Product		

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA017788	04/04/1978	

Labeler - Mylan Institutional LLC (790384502)

Revised: 1/2019

Mylan Institutional LLC

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

杏林製薬株式会社

目次

1.7.1 同種同効品一覧 3

1.7.1 同種同効品一覧

本剤の製造販売承認申請時点で、本剤の薬理学的特性、並びに効能・効果の観点から、本剤に類似していると考えられる同種同効品はない。

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書(案)

※最新の添付文書を参照してください。

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由 4
1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定根拠 4
1.8.1.2 用法・用量の案及びその設定根拠 5
1.8.2 使用上の注意(案)及びその設定理由 5
1.8.3 引用文献 8

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
GRA	Global response assessment：全般的改善度評価
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
pain NRS	膀胱痛の Numerical rating scale：膀胱痛の数値化スケール

1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由

効能・効果及び用法・用量は、国内で実施された日本人間質性膀胱炎患者 96 例(本剤投与群 49 例、プラセボ投与群 47 例)を対象とした第 III 相検証的試験(以下、L301 試験)の対象集団及び試験結果を根拠に設定した。

1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果の案

【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

1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠

間質性膀胱炎は 2007 年に発行された間質性膀胱炎診療ガイドライン [1)](以下、IC 診療ガイドライン)では、「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・膀胱痛などの症状を呈する疾患」と定義されており、膀胱内視鏡所見上、膀胱内壁に特徴的なびらん性病変であるハンナ病変が認められる「ハンナ型」と、ハンナ病変は認められないが膀胱水圧拡張時に膀胱内壁から出血が認められる「非ハンナ型」とに分類されていた。その後、2019 年に発行された間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン [2)](以下、IC/BPS 診療ガイドライン)では、「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」を間質性膀胱炎・膀胱痛症候群とし、その中でもハンナ型を間質性膀胱炎と定義している。また、IC/BPS 診療ガイドラインでは、非ハンナ型の特徴的所見である膀胱水圧拡張術時の膀胱内出血を間質性膀胱炎の診断指標から除外し、非ハンナ型は膀胱痛症候群に含まれるとされている。

IC 診療ガイドライン及び IC/BPS 診療ガイドラインでは、間質性膀胱炎の症状は多彩であり、どの症状が重要かは患者によって異なるため、症状を総合的に評価することが重要と記載されている。L301 試験では間質性膀胱炎の諸症状を総合的に評価できる ICSI のベースラインからの変化量を主要評価項目に設定し、有効性が検証された。それに加え、ICPI、pain NRS、膀胱痛に関する質問である ICSI 及び ICPI の Q4、尿意亢進に関する質問である ICSI の Q2、1 日平均排尿回数、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においても、本剤のプラセボに対する有意な改善が認められ、間質性膀胱炎の諸症状である「膀胱痛」(膀胱に関連する骨盤部の疼痛、圧迫感又は不快感)及び「尿意亢進や頻尿を伴う下部尿路症状」に対する改善効果が示された。また、被験者が治療に対する改善度を評価する GRA においても、本剤投与群では GRA レスポンダーの割合がプラセボ群より有意に高かった(2.5.7.2.1)。

L301 試験では、試験開始時に発行されていた IC 診療ガイドラインに準じて、間質性膀胱炎患者としてハンナ型及び非ハンナ型のいずれの被験者も組入れた。L301 試験では全体集団でプラセボに対する優越性が検証されたが、各有効性評価項目に関して病型別の部分集団解析を行ったところ、ハンナ型の部分集団においては全体集団と同様に本剤のプラセボに対する有効性が確認された(2.5.4.5.2)。一方で、少数例での検討ではあるものの、非ハンナ型の部分集団では本剤のプラセボに対する有効性は認められなかった(2.5.4.5.3)。したがって、非ハンナ型は本剤の投与対象とせず、ハンナ型のみを本剤の投与対象と設定し、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。

1.8.1.2　用法・用量の案及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法・用量の案

【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 分間以上膀胱内に保持してから排出させる。

1.8.1.2.2　用法・用量の設定根拠

L301 試験は、米国で間質性膀胱炎の治療薬として既承認である RIMSO-50 の添付文書[3)]及び IC 診療ガイドラインを参考に、用法・用量を「本剤 50 mL を 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させた後、自然排尿させる」と設定し、試験を実施した。その結果、本剤のプラセボに対する有効性が検証された(2.5.4.5)。

安全性については、L301 試験で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ず、投与時反応に関する有害事象は本剤 2 回目投与後以降で発現割合が減少することから、L301 試験の用法・用量での忍容性が確認された(2.5.5.17)。

以上より、本剤の用法・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 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。」と設定した(2.5.6)。

1.8.2　使用上の注意(案)及びその設定理由

本剤の使用上の注意(案)の作成にあたっては、非臨床及び臨床試験成績に基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号)及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」(平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号)に準拠し、外国添付文書(RIMSO-50)を参考に設定した。その設定根拠を以下に示す。

使用上の注意(案)	設定根拠
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	本剤の臨床試験での報告はないが、本剤の成分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。

使用上の注意(案)	設定根拠
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。	間質性膀胱炎を診断する際には、症状の確認と間質性膀胱炎と類似した症状を呈する疾患を鑑別する必要があることから、本剤を使用すべきでない疾患に対する除外診断とその具体的な方策について注意喚起するために設定した。また、本剤はハンナ型の間質性膀胱炎患者で有効性が確認されたため、ハンナ型のみに投与されるよう設定した。
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。	本剤による治療後、自然経過により治療開始前と同程度の症状が認められた患者に再治療が行われるよう設定した。
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。	本剤投与により投与時反応があらわれることがあるため、間質性膀胱炎診療ガイドライン及び国内で実施した臨床試験で用いられた前投薬とその使用情報を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意(案)</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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(5 g/kg 以上、腹腔内)、ラット(8 g/kg 以上、腹腔内)、ハムスター(3.8 g/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。

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。

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。

</td><td>

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おらず、安全性は確立していないことから注意喚起するために設定した。また、安全性に関連する情報として本剤の投与に際して情報提供が必要と考えられる非臨床試験での結果を記載した。

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であり、また、授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから注意喚起するために設定した。

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから注意喚起するために設定した。

</td></tr>
<tr><td>

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。

11.2 その他の副作用

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

</td><td>

L301 試験における安全性の試験結果を基に設定した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意(案)	設定根拠
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(9.9 g/kg/日、経口)及びイヌ(1.1、3.3、9.9 g/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 1.1 g/kg 群で投与 31 週後に、3.3 及び 9.9 g/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。	非臨床試験(主にラット及びイヌ)において、眼に対する影響(水晶体の混濁又は屈折率の変化)が報告されていることから設定した。
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。	マウスを用いた膀胱二段階発がん試験において、プロモーション作用による膀胱癌の発生頻度の増加が報告されていることから設定した。

1.8.3 引用文献

1) 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.
2) 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.
3) Mylan Institutional LLC. RIMSO-50 Prescribing Information. January, 2019.

202X年XX月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87259

間質性膀胱炎治療剤

処方箋医薬品[注)]

ジメチルスルホキシド膀胱内注入液

ジムソ®膀胱内注入液50%

Zymso® Intravesical Solution 50%

承認番号	
販売開始	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

色調・性状	無色澄明の液、無菌製剤
pH	5.0～7.0［10.0g/100mL（水）］

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分間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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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[1)、2)]。

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。

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。

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。

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）	

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[3)]。

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[4)]。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
日本人健康成人男性6例に本剤50mL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は、6例中5例において定量下限（19.6μg/mL）未満であった。定量下限を超えた1例は、投与後15分に最高血漿中濃度（72.1μg/mL）に達し、5.46時間の$t_{1/2}$で消失した[5)]。

16.2 吸収
日本人健康成人男性6例に本剤50mLを単回膀胱内投与した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[5)]。

16.3 分布
本剤のヒト血漿タンパク結合率は30%であった（*in vitro*）[6)]。

16.4 代謝
10%ジメチルスルホキシドを静脈内持続投与[注)]したときのヒトの血漿及び尿中には、ジメチルスルホン及びジメチルスルフィドが存在した[7)]。

注）本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅲ相試験
日本人間質性膀胱炎患者[注1)] 96例を対象に、本剤又はプラセボ50mLを2週間に1回、計6回膀胱内注入[注2)]して有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。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回平均排尿回数が8回以上、膀胱痛のNRS[注3)]が4以上、O'Leary & Sant間質性膀胱炎症状スコア（ICSI）が9点以上とした。主要評価項目である投与12週のICSIの変化量は表1のとおりであり、全体集団において本剤群はプラセボ群に対して有意な減少を認めた[8)]。また、病型別の部分集団における投与12週のICSIの変化量は表2のとおりであり、ハンナ型の部分集団における本剤群とプラセボ群の群間差は全体集団の結果と同程度であった。

全体集団における副作用発現頻度は、本剤投与群で59.2%（29/49例）であり、主な副作用は膀胱痛30.6%（15/49例）、尿道痛12.2%（6/49例）、膀胱刺激症状10.2%（5/49例）、膀胱不快感及び頻尿8.2%（4/49例）であった。

表1　投与12週における全体集団[注4]のICSIの
ベースラインからの変化量

投与群	例数	ベースライン[a)]	変化量[b)]	群間差[b)]	P値
本剤 50mL	49例	13.9 ±3.1	-5.2 (-6.2,-4.2)	-1.8 (-3.3,-0.3)	0.0188
プラセボ 50mL	47例	13.7 ±3.1	-3.4 (-4.5,-2.4)		

a）平均値±標準偏差
b）最小二乗平均（95%信頼区間）
投与群及び測定時期を固定効果とし、ベースラインのICSIを共変量としたMixed Model for Repeated Measuresを用いた。

表2　投与12週における部分集団のICSIの
ベースラインからの変化量

病型	投与群	例数	ベースライン[a)]	変化量[b)]	群間差[b)]
ハンナ型	本剤 50mL	42例	13.9 ±3.2	-5.6 (-6.7,-4.4)	-2.2 (-3.8,-0.6)
	プラセボ 50mL	41例	13.8 ±3.2	-3.4 (-4.5,-2.2)	
非ハンナ型[注4)]	本剤 50mL	7例	13.7 ±3.1	-2.9 (-5.4,-0.3)	0.9 (-2.8,4.7)
	プラセボ 50mL	6例	13.2 ±2.7	-3.8 (-6.5,-1.1)	

a）平均値±標準偏差
b）最小二乗平均（95%信頼区間）
投与群及び測定時期を固定効果とし、ベースラインのICSIを共変量としたMixed Model for Repeated Measuresを用いた。
注1）膀胱内視鏡検査でハンナ病変がある患者（ハンナ型）又はハンナ病変はないが点状出血のある患者（非ハンナ型）
注2）投与前処置として全例で局所麻酔剤の膀胱内投与を行った。
注3）Numerical Rating Scale（数値評価スケール）
注4）本剤の承認された効能・効果は「間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状の改善」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 抗炎症作用

18.2.1 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%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[9)]。

18.2.2 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%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、膀胱炎症組織の$CD8^+$ T細胞の浸潤、IFN-γ、MCP-1、NGF、TNF-α及びIL-6のmRNA増加を抑制した[10)]。

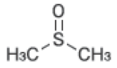
18.2.3 URO-OVA/OT-Iトランスジェニックマウスを用いた慢性膀胱炎症モデルにおいて、50%ジメチルスルホキシドの膀胱内投与（1回/週、3週）は膀胱組織の炎症及び浮腫を抑制した。このトランスジェニックマウスにナイーブT細胞を移入して生じる重篤な急性膀胱炎症は、ジメチルスルホキシドの膀胱内最終投与7日後に細胞移入しても観察されなかった。また、*in vitro*でジメチルスルホキシドはエフェクターT細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを増加させた[10)]。これらのことから、ジメチルスルホキシド投与による内因性自己免疫OT-I $CD8^+$ T細胞の除去が推察された。

18.3 鎮痛作用

除脳ラットにおいて、50%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）を抑制した[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジメチルスルホキシド（Dimethyl Sulfoxide）〔JAN〕
化学名：(Methylsulfinyl)methane
分子式：C_2H_6OS
分子量：78.13
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。
化学構造式：



22. 包装

50mL[1バイアル]

23. 主要文献

1) OECD SIDS. DMSO(Cas No. 67-68-5). 2000(Last update: 2008) :225-237
2) Caujolle FME, et al. Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :110-125
3) Noel PRB, et al. Toxicology. 1975 ;3 :143-169
4) 大谷幹伸，他．日泌尿会誌．1992 ;83 :1423-1428
5) Shimada H, et al. Low Urin Tract Symptoms. 2020 ;12 :150-154
6) Gerhards E, et al. Ann N Y Acad Sci. 1967 ;141 :65-76
7) Egorin MJ, et al. J Clin Oncol. 1998 ;16 :610-615
8) 第Ⅲ相検証的試験（20yy年mm月dd日承認、CTD2.7.3.2）
9) Soler R, et al. Int Braz J Urol. 2008 ;34 :503-511
10) Kim R, et al. J Biomed Biotechnol. 2011 ;2011 :937061
11) Castroman PJ, et al. J Pain. 2002 ;3 :394-400

24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
〒101-8311　東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
電話　0120-409341
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 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

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

杏林製薬株式会社

目次

1.9.1 ジメチルスルホキシド 3

1.9.1 ジメチルスルホキシド

Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals (JAN)：

(日本名)：ジメチルスルホキシド

(英　名)：Dimethyl Sulfoxide

化学名：

(日本名)：(メチルスルフィニル)メタン

(英　名)：(Methylsulfinyl)methane

International Nonproprietary Name (INN)：

dimethyl sulfoxide

薬生薬審発 0724 第１号
令 和 元 年 ７ 月 ２４ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

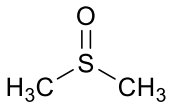
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　30-6-B5

JAN（日本名）：ジメチルスルホキシド

JAN（英　名）：Dimethyl Sulfoxide



C_2H_6OS

(メチルスルフィニル)メタン

(Methylsulfinyl)methane

該当ページのみを抜粋

Reprinted from *WHO Chronicle*, Vol. 21, No. 12, pp. 538-550

INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Rec./I.N.N.*): LIST 7

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
dextranum 150 dextran 150	a polyanhydroglucose of weight-average molecular weight about 150 000 produced by the action of *Leuconostoc mesenteroides* on sucrose
dextriferronum dextriferron	a colloidal solution of ferric hydroxide in complex with partially hydrolysed dextrin
dicarfenum dicarfen	2 (diethylamino)ethyl diphenylcarbamate ester $C_{18}H_{24}N_2O_2$
dicloxacillinum dicloxacillin	6-[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolecarboxamido]-3,3-dimethyl-7-oxo 4 thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$
didrovaltratum didrovaltrate	1,4a,5,7a-tetrahydro-1,6 dihydroxyspiro[cyclopenta[c]pyran-7(6*H*), 2'-oxirane]-4-methanol 6-acetate 1,4-diisovalerate $C_{22}H_{32}O_8$
difebarbamatum difebarbamate	1,3bis(3-butoxy 2-hydroxypropyl)-5-ethyl 5 phenylbarbituric acid dicarbamate ester $C_{28}H_{42}N_4O_9$
difemerinum difemerine	2-(dimethylamino)-2-methylpropyl benzilate ester $C_{20}H_{25}NO_3$
difluanazinum difluanazine	1-(2-anilinoethyl)-4-[4,4-bis(*p* fluorophenyl)butyl]piperazine $C_{28}H_{33}F_2N_3$
dihydroergotaminum dihydroergotamine	dihydroergotamine $C_{33}H_{37}N_5O_5$
dikalli clorazepas dipotassium clorazepate	[(3-carboxy-7-chloro-2,3-dihydro-2-hydroxy-5-phenyl-1*H* 1,4-benzodiazepin-2-yl)oxy]potassium $C_{16}H_{11}ClK_2N_2O_4$
dimethyli sulfoxidum dimethyl sulfoxide	dimethyl sulfoxide C_2H_6OS
dimetotiazinum dimetotiazine	10-[2(dimethylamino)propyl]-*N*,*N*-dimethylphenothiazine-2-sulfonamide $C_{19}H_{25}N_3O_2S_2$
diminazenum diminazene	4,4'-(diazoamino)benzamidine $C_{14}H_{15}N_7$
dimpylatum dimpylate	*O*,*O*-diethyl 2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinylphosphorothioate $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$
dinsedum dinsed	*N*,*N*'-ethylenebis[3-nitrobenzenesulfonamide] $C_{14}H_{14}N_4O_8S_2$
dioxationum dioxation	a mixture consisting essentially of *cis*- and *trans*- *S*,*S*'-*p*-dioxane 2,3-diyl bis(*O*,*O*-diethyl phosphorodithioate) $C_{12}H_{26}O_6P_2S_4$
dioxybenzonum dioxybenzone	2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone $C_{14}H_{12}O_4$
distigmini bromidum distigmine bromide	3-hydroxy-1-methylpyridinium bromide hexamethylenebis (*N*-methylcarbamate) $C_{22}H_{32}Br_2N_4O_4$
dodecionii bromidum dodecionium bromide	[2-(*p*-chlorophenoxy)ethyl]dodecyldimethylammonium bromide $C_{22}H_{39}BrClNO$
drostanolunum drostanolone	17β-hydroxy 2α-methyl-5α androstan-3-one $C_{20}H_{32}O_2$
drotaverinum drotaverine	1-(3,4-diethoxybenzylidene)-6,7-diethox 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline $C_{24}H_{31}NO_4$
embutramidum embutramide	*N*-(β,β-diethyl-*m*-methoxyphenethyl)-4-hydroxybutyramide $C_{17}H_{27}NO_3$

該当ページのみを抜粋

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

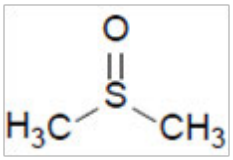
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・
別名</td><td>(メチルスルフィニル)メタン　及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の
指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>原体：ジメチルスルホキシド
製剤：ジムソ膀胱内注入液 50%(1 バイアル中にジメチルスルホキシド 27 g 含有)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>[急性(単回投与毒性試験)]
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>50% 致死量(LD_{50}、g/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td rowspan="3">経口</td><td>16.5</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>17.4</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>>10</td></tr>
<tr><td>膀胱内(3 時間保持)</td><td>>82.5 g/body</td></tr>
</table>
[慢性(反復投与毒性試験)]
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(g/kg/日)</th><th>無毒性量
/最小毒性量
(g/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>18 箇月</td><td>経口</td><td>1.1
3.3
9.9</td><td>1.1
(無毒性量)</td><td>体重増加量の低値、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の軽度の減少、水晶体に若干の屈折率の変化</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>6 箇月</td><td>膀胱内
(30 分間
保持)</td><td>0.5
(2 回/週)</td><td>0.5[a]
(無毒性量)</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>2 年間</td><td>経口</td><td>1.1
3.3
9.9</td><td>1.1
(最小毒性量)</td><td>眼(水晶体)の変化</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>18 箇月</td><td>経口</td><td>1.0
3.0
8.9</td><td>3.0
(無毒性量)</td><td>流涎、嘔吐、体重減少</td></tr>
<tr><td>18 箇月</td><td>経皮</td><td>1.0
3.0
8.9</td><td>8.9
(無毒性量)</td><td>なし</td></tr>
</table>
a：g/kg</td></tr>
</table>

副作用	副作用発現率：29/49 = 59.2% 臨床検査値異常発現率：0/49 = 0.0% 副作用の種類： 膀胱痛　15 例(30.6%) 尿道痛　6 例(12.2%) 膀胱刺激症状　5 例(10.2%) 膀胱不快感　4 例(8.2%) 頻尿　4 例(8.2%) 等
会社	杏林製薬株式会社　原体：輸入、製剤：製造

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

杏林製薬株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(ジメチルスルホキシド, Gaylord Chemical Company, LLC)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.1 一般情報（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.1.1 名称（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.1.1-1	名称	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.1.2-1	構造	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.1.3-1	一般特性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.1 製造業者（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.1-1	製造業者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.3-1	原材料の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(ジメチルスルホキシド, Gaylord Chemical Company, LLC)

CTD No.-資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.3.2-1	不純物	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.2-1	試験方法(分析方法)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.3-1	ジメチルスルホキシドの試験方法の分析法バリデーション　—確認試験(赤外吸収スペクトル測定法及び化学反応)—(試験番号：KP09D[redacted]02)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	ジメチルスルホキシドの試験方法の分析法バリデーション　—[redacted]—(試験番号：KP09D[redacted]03)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	ジメチルスルホキシドの試験方法の分析法バリデーション　—純度試験　類縁物質—(試験番号：KP09D[redacted]05)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	ジメチルスルホキシドの試験方法の分析法バリデーション　—水分—(試験番号：KP09D[redacted]04)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(ジメチルスルホキシド, Gaylord Chemical Company, LLC)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.4 ロット分析（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.6-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（ジメチルスルホキシド，Gaylord Chemical Company, LLC）					
3.2.S.7.3-1	安定性データ	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤(ジムソ膀胱内注入液50%, その他)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.1　製剤及び処方（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.1-1	製剤及び処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.1　製剤成分（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.1-1	製剤成分	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.2-1	製剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製剤工程の開発の経緯（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.3-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.5-1	微生物学的観点からみた特徴	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.1　製造者（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.1-1	製造者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤(ジムソ膀胱内注入液50%, その他)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3.2 製造処方（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.2-1	製造処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.2-1	試験方法(分析方法)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤(ジムソ膀胱内注入液50%, その他)

CTD No.-資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.6 新規添加剤（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.2-1	試験方法(分析方法)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.3-1	50%DMSO製剤の分析法バリデーション　確認試験及び定量法(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-2	50%DMSO製剤の分析法バリデーション　純度試験(類縁物質) (試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-3	50%DMSO製剤　エンドトキシン試験法の分析法バリデーション(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-4	50%DMSO製剤　無菌試験法の分析法バリデーション：手法の適合性(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.5-1	不純物の特性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤(ジムソ膀胱内注入液50%, その他)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ジムソ膀胱内注入液50%, その他）					
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（ジムソ膀胱内注入液50%, その他）					
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤(ジムソ膀胱内注入液50%, その他)

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.8 安定性（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（ジムソ膀胱内注入液50%，その他）					
3.2.P.8.3-1	KRP-116D膀胱内注入液50%の実測値取得(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-2	KRP-116D膀胱内注入液50%の長期保存試験 中間報告(24箇月) (試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-3	KRP-116D膀胱内注入液50%の加速試験(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-4	KRP-116D膀胱内注入液50%の苛酷試験(50℃) (試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-5	50%ジメチルスルホキシド製剤の光安定性試験(試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-6	KRP-116D膀胱内注入液50%の苛酷試験(温度サイクル) (試験報告書番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.A.1 製造施設及び設備					
3.2.A.1-1	製造施設及び設備	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2.1-1	外来性感染性物質の安全性評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3-1	添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	表題	著者	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.R 各極の要求資料					
3.2.R-1	各極の要求資料	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
In vitro							
4.2.1.1-1	-	Dimethyl sulfoxide: does it change the functional properties of the bladder wall?	Melchior D, Packer CS, Johnson TC, Kaefer M	-	-	J Urol. 2003;170:253-258.	参考
4.2.1.1-2	-	Luminal DMSO: effects on detrusor and urothelial/lamina propria function.	Smith KJ, Chess-Williams R, McDermott C.	-	-	Biomed Res Int. 2014;2014:347616.	参考
In vivo							
4.2.1.1-3	-	Urinary glycosaminoglycans excretion and the effect of dimethyl sulfoxide in an experimental model of non-bacterial cystitis.	Soler R, Bruschini H, Truzzi JC, Martins JR, Camara NO, Alves MT et al.	-	-	Int Braz J Urol. 2008;34:503-511, discussion 511.	参考
4.2.1.1-4	-	Intravesical dimethyl sulfoxide inhibits acute and chronic bladder inflammation in transgenic experimental autoimmune cystitis models.	Kim R, Liu W, Chen X, Kreder KJ, Luo Y.	-	-	J Biomed Biotechnol. 2011;2011:937061. Epub 2010 Nov 11.	参考
4.2.1.1-5	-	Spinal neurophysiologic correlates of the analgesic actions of intravesical dimethyl sulfoxide and capsaicin in the rat.	Castroman PJ, Ness TJ.	-	-	J Pain. 2002;3:394-400.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
作用機序							
抗炎症作用							
4.2.1.1-6	-	Dimethyl sulphoxide and dimethyl sulphone are potent inhibitors of IL-6 and IL-8 expression in the human chondrocyte cell line C-28/I2.	Kloesch B, Liszt M, Broell J, Steiner G.	-	-	Life Sci. 2011;89:473-478.	参考
4.2.1.1-7	-	Dimethyl Sulfoxide (DMSO) decreases cell proliferation and TNF-α, IFN-γ, and IL-2 cytokines production in cultures of peripheral blood lymphocytes.	de Abreu Costa L, Henrique Fernandes Ottoni M, Dos Santos MG, Meireles AB, Gomes de Almeida V, de Fátima Pereira W et al.	-	-	Molecules. 2017;22:1789.	参考
4.2.1.1-8	-	Dimethylsulfoxide prevents chemoattractant-induced leukocyte adherence.	Sekizuka E, Benoit JN, Grisham MB, Granger DN.	-	-	Am J Physiol. 1989;256:H594-H597.	参考
4.2.1.1-9	-	Dimethyl sulfoxide inhibits phagocyte influx into infected pleural spaces and phagocyte locomotion in vitro.	Antony VB, Sahn SA, Repine JE.	-	-	Inflammation. 1983;7:377-385.	参考
4.2.1.1-10	-	Inhibitory effect of dimethyl sulfoxide on nuclear factor-kappa B activation and intercellular adhesion molecule 1 gene expression in septic rats.	Chang CK, Llanes S, Schumer W.	-	-	J Surg Res. 1999 ;82:294-299.	参考
鎮痛作用							
4.2.1.1-11	-	DMSO (dimethyl sulfoxide), morphine and analgesia.	Haigler HJ, Spring DD.	-	-	Life Sci. 1981;29:1545-1553.	参考
4.2.1.1-12	-	Dimethylsulfoxide (DMSO) blocks conduction in peripheral nerve C fibers: a possible mechanism of analgesia.	Evans MS, Reid KH, Sharp JB Jr.	-	-	Neurosci Lett. 1993;150:145-148.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-13	-	Physiological effects of dimethyl sulfoxide on peripheral nerves: possible role in pain relief.	Becker DP, Young HF, Nulsen FE, Jane JA.	-	-	Exp Neurol. 1969;24:272-276.	参考
筋弛緩作用							
4.2.1.1-14	-	Dimethyl sulphoxide relaxes rabbit detrusor muscle by decreasing the Ca^{2+} sensitivity of the contractile apparatus.	Shiga KI, Hirano K, Nishimura J, Niiro N, Naito S, Kanaide H.	-	-	Br J Pharmacol. 2007;151:1014-1024.	参考
コラーゲン分解作用							
4.2.1.1-15	-	The effect of dimethyl sulfoxide on the components of connective tissue. (Clinical and experimental investigations).	Gries G, Bublitz G, Lindner J.	-	-	Ann N Y Acad Sci. 1967;141:630-637.	参考
4.2.1.1-16	-	Alteration of Collagen in Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis) After Treatment with Dimethyl Sulfoxide: Preliminary Report.	Scherbel AL, Mccormack LJ, Poppo MJ.	-	-	Cleve Clin Q. 1965;32:47-56.	参考
4.2.1.1-17	-	Further observations on the effect of dimethyl sulfoxide in patients with generalized scleroderma. (Progressive systemic sclerosis).	Scherbel AL, McCormack LJ, Layle JK.	-	-	Ann N Y Acad Sci. 1967;141:613-629.	参考
4.2.1.1-18	-	Indications and contraindications for the use of DMSO in clinical dermatology.	Engel MF.	-	-	Ann N Y Acad Sci 1967;141:638-645.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	-	Cutaneous histamine-releasing activity of dimethylsulphoxide (DMSO) in guinea pigs.	Swanston DW, Gleadle RI, Colgrave HF, Marrs TC.	-	-	Toxicol Lett. 1982;10:87-90.	参考
4.2.1.2-2	-	Modulating the structure and properties of cell membranes: the molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide.	Gurtovenko AA, Anwar J.	-	-	J Phys Chem B. 2007;111:10453-10460.	参考
4.2.1.2-3	-	Ion transport through chemically induced pores in protein-free phospholipid membranes.	Gurtovenko AA, Anwar J.	-	-	J Phys Chem B. 2007;111:13379-13382.	参考
4.2.1.2-4	-	Ion transport through dimethyl sulfoxide (DMSO) induced transient water pores in cell membranes.	He F, Liu W, Zheng S, Zhou L, Ye B, Qi Z.	-	-	Mol Membr Biol. 2012;29:107-113.	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
中枢神経系							
4.2.1.3-1	-	Behavioral effects of vehicles: DMSO, ethanol, Tween-20, Tween-80, and emulphor-620.	Castro CA, Hogan JB, Benson KA, Shehata CW, Landauer MR.	-	-	Pharmacol Biochem Behav. 1995;50:521-526.	参考
4.2.1.3-2	-	New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation.	Colucci M, Maione F, Bonito MC, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S.	-	-	Pharmacol Res. 2008;57:419-425.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-3	-	Dimethylsulfoxide: Interactive effects with alphaglucochloralose.	Braude MC, Monroe RR.	-	-	Curr Ther Res Clin Exp. 1965;7:502-509.	参考
4.2.1.3-4	-	Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide.	Kocsis JJ, Harkaway S, Snyder R.	-	-	Ann N Y Acad Sci. 1975;243:104-109.	参考
4.2.1.3-5	-	Effects of dimethyl sulfoxide and alphaglucochloralose on pentylenetetrazol convulsive thresholds in mice.	Braude MC, Monroe RR.	-	-	Ann N Y Acad Sci 1967;141:248-253.	参考
4.2.1.3-6	-	Behavioural effects of dimethyl sulfoxide (DMSO): changes in sleep architecture in rats.	Cavas M, Beltrán D, Navarro JF.	-	-	Toxicol Lett. 2005;157:221-232.	参考
4.2.1.3-7	-	Dimethylsulfoxide and thermoregulation: studies on body temperature, metabolic rate and thyroid function.	Orlando MM, Panuska JA.	-	-	Cryobiology. 1972;9:198-204.	参考
4.2.1.3-8	-	Behavioural assessment of dimethylsulfoxide neurotoxicity in rats.	Authier N, Dupuis E, Kwasiborski A, Eschalier A, Coudoré F.	-	-	Toxicol Lett. 2002;132:117-121.	参考
心血管系							
4.2.1.3-9	-	Dimethyl sulfoxide effects on hERG channels expressed in HEK293 cells.	Du X, Lu D, Daharsh ED, Yao A, Dewoody R, Yao JA.	-	-	J Pharmacol Toxicol Methods. 2006;54:164-172.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-10	-	Action potentials, ionic currents and cell water in guinea pig ventricular preparations exposed to dimethyl sulfoxide.	Ogura T, Shuba LM, McDonald TF.	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 1995;273:1273-1286.	参考
4.2.1.3-11	-	Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the electrocardiogram (ECG) in freely moving male Balb/c mice.	Kramer K, Van Acker SA, Grimbergen JA, van den Berg DJ, Van der Vijgh WJ, Bast A.	-	-	Gen Pharmacol. 1995;26:1403-1407.	参考
4.2.1.3-12	-	Subacute toxicity of intravenous dimethyl sulfoxide in rhesus monkeys.	de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R.	-	-	J Toxicol Environ Health. 1981;7:49-57.	参考
呼吸系							
4.2.1.3-13	-	Respiratory Toxicity of Dimethyl Sulfoxide.	Takeda K, Pokorski M, Sato Y, Oyamada Y, Okada Y.	-	-	Adv Exp Med Biol. 2016;19:89-96.	参考
4.2.1.3-14	-	DMSO: a new respiratory stimulant?	de la Torre JC, Rowed DW.	-	-	J Clin Pharmacol 1974;14:345-353.	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	-	Absorption, distribution and metabolism of dimethylsulfoxide in the rat, rabbit, and guinea pig.	Hucker HB, Ahmad PM, Miller EA.	-	-	J. Pharmocol. Exp. Ther. 1966;154:176-84.	参考
4.2.2.2-2	-	The fate of dimethyl sulfoxide applied to the skin of the rat.	McDermot HL, Finkbeiner AJ, Zanette B.	-	-	Can.J.Physiol. Pharmacol. 1967;45:475-8	参考
4.2.2.2-3	-	Das verhalten von ^{35}S markiertem dimethylsulfoxid im menschlichen und tierischen organismus.	Kolb KH, Jänicke G, Kramer M, Schulze PE, Raspé G.	-	-	Arzneimittel-Forsch 1965;15:1292-5	参考
4.2.2.2-4	-	The absorption, metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide by rhesus monkeys.	Layman DL, Jacob SW.	-	-	Life Sci. 1985;37:2431-7	参考
4.2.2.2-5	KP09G[redacted]02	正常及び間質性膀胱炎モデルラットにおける経口又は膀胱内投与後の血漿中DMSO濃度測定	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	-	The plasma pharmacokinetics and tissue distribution of dimethyl sulfoxide in mice.	Kaye TS, Egorin MJ, Riggs Jr CE, Olman EA, Chou FE, Salcman M.	-	-	Life Sci. 1983;33:1223-30	参考
4.2.2.3-2	-	Distribution of dimethylsulfoxide-^{35}S in the rat.	Denko CW, Goodman RM, Miller R, Donovan T.	-	-	Ann.N.Y.Acad. Sci. 1967;141:77-84	参考
4.2.2.3-3	-	Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals.	Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE.	-	-	Ann.N.Y.Acad Sci. 1967;141:85-95	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.3-4	-	Distribution of C^{14}-labeled dimethyl sulfoxide in tissues of intact animals.	Malinin GI, Fontana DJ, Braungart DC.	-	-	Cryobiology 1969;5:328-35	参考
4.2.2.3-5	-	The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals.	Gerhards E, Gibian H.	-	-	Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967;141:65-76	参考
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4-1	-	Metabolism of dimethyl sulfide, dimethyl sulfoxide, and dimethyl sulfone in the rabbit.	Williams KIH, Burstein SH, Layne DS.	-	-	Arch. Biochem. Biophys. 1966;117:84-7	参考
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	-	Effect of methanol, ethanol, dimethyl sulfoxide, and acetonitrile on in vitro activities of cDNA-expressed human cytochromes P-450.	Busby WF Jr, Ackerman JM, Crespi CL.	-	-	Drug Metab Dispos. 1999;27:246-9	参考
4.2.2.6-2	-	Effect of common organic solvents on in vitro cytochrome P450-mediated metabolic activities in human liver microsomes.	Chauret N, Gauthier A, Nicoll-Griffith DA.	-	-	Drug Metab Dispos. 1998;26:1-4	参考
4.2.2.6-3	-	Effects of dimethyl sulfoxide on the gene induction of cytochrome P450 isoforms, UGT-dependent glucuronosyl transferase isoforms, and ABCB1 in primary culture of human hepatocytes.	Nishimura M, Ueda N, Naito S.	-	-	Biol Pharm Bull. 2003;26:1052-6.	参考
4.2.2.6-4	KP09G[redacted]01	ヒト凍結肝細胞を用いたDMSOの薬物代謝酵素誘導試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-5	[redacted]	Inhibitory Effect of DMSO on Transporter-mediated Transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	-	The single-and repeated-dose toxicity of dimethyl sulfoxide.	Smith ER, Hadidian Z, Mason MM	-	-	Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 96-109.	参考
4.2.3.1-2	-	Effects of intravesical instillation of DMSO on the urinary bladder of the dog: preliminary report.	Lerner HJ, Beckloff GL	-	-	Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 254-60.	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	-	The toxicity of dimethyl sulphoxide (DMSO) for the dog, pig, rat and rabbit.	Noel PRB, Barnett KC, Davies RE, Jolly DW, Leahy JS, Mawdesley-Thomas LE, et al.	-	-	Toxicology 1975; 3: 143-69.	参考
4.2.3.2-2	-	The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO.	Stewart BH, Branson AC, Hewitt CB, Kiser WS, Straffon RA	-	-	Trans Am Assoc Genitourin Surg 1971; 63: 69-74.	参考
4.2.3.2-3	-	Chronic toxicity of DMSO in primates.	Vogin EE, Carson S, Cannon G, Linegar CR, Rubin LF			Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 606-12.	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	-	Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test.	Flora SD	-	-	Carcinogenesis 1981; 2(4): 283-98.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-2	-	Micronucleus, chromosome aberration, and small-colony TK mutant analysis to quantitate chromosomal damage in L5178Y mouse lymphoma cells.	Doerr CL, Harrington-Brock K, Moore MM.	-	-	Mutat Res 1989; 222: 191-203.	参考
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	-	Dimethyl sulfoxide(Cas No. 67-68-5) 2000(Last update: 2008). Page 204-5(GENETIC TOXICITY 'IN VIVO')	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, DMSO; 2000(Last update: 2008): 204-5.	参考
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	-	Carcinogenicity of isosters of epoxides and lactones: aziridine ethanol, propane sultone, and related compounds.	Van Duuren BL, Melchionne S, Blair R, Goldschmidt BM, Katz C	-	-	J Natl Cancer Inst 1971; 46: 143-9.	参考
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.4.3-1	-	Initiating potential of 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2), butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone (quercetin) in two-stage mouse skin carcinogenesis.	Sato H, Takahashi M, Furukawa F, Miyakawa Y, Hasegawa R, Toyoda K, et al.	-	-	Cancer Lett. 1987; 38: 49-56.	参考
4.2.3.4.3-2	-	Evaluation of chemical flame retardants for carcinogenic potential.	Loewengart G, Van Duuren BL.	-	-	J Toxicol Environ Health. 1977; 2: 539-46.	参考
4.2.3.4.3-3	-	The effect of dimethyl sulfoxide on the induction of breast cancer in the rat.	Fletcher WS, Dennis DL.	-	-	Ann N Y Acad Sci. 1967; 141: 214-20.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.3-4	-	Dimethylsulfoxide 膀胱内注入によるマウス膀胱発癌の促進効果.	大谷幹伸、宮永直人、野口良輔、佐々木明、赤座英之、小磯謙吉、他	-	-	日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8.	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.3.2-1	-	DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000(Last update: 2008). Page 241-4(TOXICITY TO REPRODUCTION, OTHER STUDIES)	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, DMSO; 2000(Last update: 2008): 241-4.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.3.2-1	-	DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000(Last update: 2008). Page 225-32(DEVELOPMENTAL TOXICITY/TERATOGENICITY)	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, DMSO; 2000(Last update: 2008): 225-32.	参考
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.3.2-1	-	DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000(Last update: 2008). Page 241-4(TOXICITY TO REPRODUCTION, OTHER STUDIES)	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, DMSO; 2000(Last update: 2008): 241-4.	参考
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.3.2-1	-	DMSO (Cas No. 67-68-5) 2000(Last update: 2008). Page 88-9(SKIN IRRITATION), 109-10(EYE IRRITATION)	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, DMSO; 2000(Last update: 2008): 88-9,109-10.	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 光毒性試験							
4.2.3.7.1-1	KP09D[redacted]05	ジメチルスルホキシド原薬の光化学的特性	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2 感作性試験							
4.2.3.7.2-1	-	A new protocol and criteria for quantitative determination of sensitization potencies of chemicals by guinea pig maximization test.	Nakamura A, Momma J, Sekiguchi H, Noda T, Yamano T, Kaniwa M, et al.	-	-	Contact Dermatitis 1994; 31: 72-85.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.3 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.3-1	-	Toxicity of methylsulfonylmethane in rats.	Horváth K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glávits R, Financsek I, Schauss AG.	-	-	Food and Chemical Toxicology 2002; 40: 1459-62.	参考
4.2.3.7.3-2	-	Evaluation of Genotoxicity on Plant-Derived Dietary Sulfur.	Lee YI, Lee YS, Park JC, Lee KB, You KH	-	-	J. Microbiol. Biotechnol 2006; 16: 817–20.	参考
4.2.3.7.3-3	-	Oral developmental toxicity study of methylsulfonylmethane in rats.	Magnuson BA, Appleton J, Ryan B, Matulka RA	-	-	Food and Chemical Toxicology 2007; 45: 977–84.	参考
4.2.3.7.3-4	-	Short-term toxicity of dimethyl sulphide in the rat.	Butterworth KR, Carpanini FMB, Gaunt IF, Hardy J, Kiss IS, Gangolli SD	-	-	Fd Cosmet. Toxicol 1975; 13: 15-22.	参考
4.2.3.7.3-5	-	Dimethyl sulfide (Cas No. 75-18-3) 2006(Last update: 2019). Page 75-6(GENETIC TOXICITY ‘IN VIVO’), 77-8(DEVELOPMENTAL TOXICITY/TERATOGENICITY)	OECD SIDS	-	-	OECD SIDS, Dimethyl sulfide; 2006(Last update: 2019): 75-8.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
4.3-1	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.	1.5 2.2 1.8 2.5 2.6.1 2.6.2 2.7.4
4.3-2	Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. American Urological Association Guideline. 2014.	2.6.1
4.3-3	Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. Cryobiology. 1986 ;23:14-27.	2.6.2
4.3-4	Grover S, Srivastava A, Lee R, Tewari AK, Te AE. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. Ther Adv Urol. 2011;3:19-33.	2.6.2
4.3-5	Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urology. 2007;69:9-16.	2.6.2
4.3-6	Soler R, Bruschini H, Freire MP, Alves MT, Srougi M, Ortiz V. Urine is necessary to provoke bladder inflammation in protamine sulfate induced urothelial injury. J Urol. 2008;180:1527-1531.	2.6.2
4.3-7	Liu W, Evanoff DP, Chen X, Luo Y. Urinary bladder epithelium antigen induces CD8+ T cell tolerance, activation, and autoimmune response. J Immunol. 2007;178:539-546.	2.6.2
4.3-8	Lamale LM, Lutgendorf SK, Zimmerman MB, Kreder KJ. Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. Urology. 2006;68:702-706.	2.6.2
4.3-9	Abdel-Mageed AB, Bajwa A, Shenassa BB, Human L, Ghoniem GM. NF-kappaB-dependent gene expression of proinflammatory cytokines in T24 cells: possible role in interstitial cystitis. Urol Res. 2003;31:300-305. Erratum in Urol Res. 2004;32:133.	2.6.2
4.3-10	Tyagi P, Killinger K, Tyagi V, Nirmal J, Chancellor M, Peters KM. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. J Urol. 2012;187:2243-2248.	2.6.2
4.3-11	Abdel-Mageed AB, Ghoniem GM. Potential role of rel/nuclear factor-kappaB in the pathogenesis of interstitial cystitis. J Urol. 1998;160:2000-2003.	2.6.2
4.3-12	Corcoran AT, Yoshimura N, Tyagi V, Jacobs B, Leng W, Tyagi P. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. World J Urol. 2013;31:241-246.	2.6.2

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
4.3-13	Green M, Filippou A, Sant G, Theoharides TC. Expression of intercellular adhesion molecules in the bladder of patients with interstitial cystitis. Urology. 2004;63:688-693.	2.6.2
4.3-14	Elgebaly SA, Allam ME, Walzak MP Jr, Oselinsky D, Gillies C, Yamase H. Urinary neutrophil chemotactic factors in interstitial cystitis patients and a rabbit model of bladder inflammation. J Urol. 1992;147:1382-1387.	2.6.2
4.3-15	Repine JE, Eaton JW, Anders MW, Hoidal JR, Fox RB. Generation of hydroxyl radical by enzymes, chemicals, and human phagocytes in vitro. Detection with the anti-inflammatory agent, dimethyl sulfoxide. J Clin Invest. 1979;64:1642-1651.	2.6.2
4.3-16	Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. J Urol. 2000;164:1912-1915; discussion 1915-1916.	2.6.2
4.3-17	Burnstock G. Purinergic mechanosensory transduction and visceral pain. Mol Pain. 2009;30;5:69.	2.6.2
4.3-18	Sun Y, Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. BJU Int. 2002;90:381-385.	2.6.2
4.3-19	Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. J Urol. 1997;158:1989-1995.	2.6.2
4.3-20	Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. J Urol. 2001;166:134-136.	2.6.2
4.3-21	Birder LA, Ruggieri M, Takeda M, van Koeveringe G, Veltkamp S, Korstanje C, et al. How does the urothelium affect bladder function in health and disease? Neurourol Urodyn. 2012;31:293-299.	2.6.2
4.3-22	Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? Transl Androl Urol. 2015;4:600-604.	2.6.2
4.3-23	Stewart BH, Shirley SW. Further experience with intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. J Urol. 1976;116:36-38.	2.6.2
4.3-24	Ek A, Engberg A, Frödin L, Jönsson G. The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol. 1978;12:129-131.	2.6.2
4.3-25	Kligman AM. Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide. 1. JAMA. 1965;193:796-804.	2.6.2
4.3-26	Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. Int J Urol. 2000;7:292-297.	2.6.2

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
4.3-27	Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (Rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. Urology. 1987;29: Suppl 17-21.	2.6.2 2.4
4.3-28	Stout L, Gerspach JM, Levy SM, Yun SK, Lad PM, Leach GE, Zimmern PE. Dimethyl sulfoxide does not trigger urine histamine release in interstitial cystitis. Urology. 1995;46:653-656.	2.6.2 2.4
4.3-29	Koo N, Kim KM. Distinct effects on M2-type pyruvate kinase are involved in the dimethylsulfoxide-induced modulation of cellular proliferation and degranulation of mast cells. Arch Pharm Res. 2009;32:1637-1642.	2.6.2
4.3-30	Nielsen EH, Johansen T. Effects of dimethylsulfoxide (DMSO), nocodazole, and taxol on mast cell histamine secretion. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1986;59:214-219.	2.6.2
4.3-31	See WA, Xia Q. Regional chemotherapy for bladder neoplasms using continuous intravesical infusion of doxorubicin: impact of concomitant administration of dimethyl sulfoxide on drug absorption and antitumor activity. J Natl Cancer Inst. 1992;84:510-515.	2.6.2
4.3-32	Peterson CG, Robertson RD. A pharmacodynamic study of dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci. 1967;141:273-276.	2.6.2
4.3-33	Hameroff SR, Otto CW, Kanel J, Weinstein PR, Blitt CD. Acute cardiovascular effects of dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci. 1983;411:94-99.	2.6.2
4.3-34	Bennett WM, Muther RS. Lack of nephrotoxicity of intravenous dimethylsulfoxide. Clin Toxicol 1981;18:615-618.	2.6.2
4.3-35	Yellowlees P, Greenfield C, McIntyre N. Dimethylsulphoxide-induced toxicity. Lancet. 1980;2:1004-1006.	2.6.2
4.3-36	Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. Scand J Urol Nephrol 2005;39:73-77.	2.4 2.6.2
4.3-37	FDA Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. July 2005.	2.4 2.6.2
4.3-38	Wang J, Lin D, Peng H, Huang Y, Huang J, Gu J. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumor cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species. Cell Death Dis. 2013; 4: e945.	2.4 2.6.2
4.3-39	Koiri RK, Trigun SK. Dimethyl sulfoxide activates tumor necrosis factorα-p53 mediated apoptosis and down regulates D-fructose-6-phosphate-2-kinase and lactate dehydrogenase-5 in Dalton's lymphoma in vivo. Leuk Res. 2011; 35: 950-6.	2.4 2.6.2
4.3-40	Wang CC, Lin SY, Lai YH, Liu YJ, Hsu YL, Chen JJW. Dimethyl sulfoxide promotes the multiple functions of the tumor suppressor HLJ1 through activator protein-1 activation in NSCLC cells. PLoS One. 2012; 7: e33772.	2.4 2.6.2

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
4.3-41	Kennedy AR, Symons MCR. 'Water structure' versus 'radical scavenger' theories as explanations for the suppressive effects of DMSO and related compounds on radiation-induced transformation in vitro. Carcinogenesis. 1987; 8: 683-8.	2.4 2.6.2
4.3-42	Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. Gynecol Obstet Invest. 2003; 56: 160-2.	2.4 2.5 2.6.6 2.7.4

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	実施期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	―	全臨床試験一覧表	-	-	-	社内資料	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	KP09F[redacted]01/ R[redacted]D071	HPLCによるヒト血漿中DMSO濃度定量法のバリデーション	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	KP09F[redacted]02/ R[redacted]D081	HPLCによるヒト膀胱内投与後の回収液中DMSO濃度定量法のバリデーション	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	無
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	KRP116D- L101	KRP-116D第I相臨床薬理試験 －健康成人を対象としたKRP-116Dの薬物動態の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	有
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書（間質性膀胱炎）								
5.3.5.1-1	KRP116D- L301	KRP-116D第III相検証的試験 －日本人間質性膀胱炎患者を対象としたKRP-116Dの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験－	杏林製薬株式会社	2017年5月～ 2018年7月	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	KRP-116D試験 CTD作成に関する統計解析計画書＜第1回＞	杏林製薬株式会社	－	－	－	－	－
5.3.5.3-2	－	KRP-116D試験 CTD作成に関する統計解析計画書＜第2回＞	杏林製薬株式会社	－	－	－	－	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	FDA Adverse Event Reporting System Freedom of Information Act (FOIA) Detailed Report	－	－	海外	－	参考	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表								

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出有無
5.3.7.1-1	KRP116D- L301	－	－	－	国内	社内資料	評価	有

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出有無
5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表								
5.3.7.2-1	KRP116D- L101/L301	－	－	－	国内	社内資料	評価	有
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表								
5.3.7.3-1	KRP116D- L101/L301	－	－	－	国内	社内資料	評価	有
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表								
5.3.7.4-1	KRP116D- L101/L301	－	－	－	国内	社内資料	評価	有

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
5.4-1	Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. Studies on the absorption, excretion, and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1967; 155(2): 309-17.	2.5 2.7.1 2.7.2
5.4-2	Egorin MJ, Rosen DM, Sridhara R, Sensenbrenner L, Cottler-Fox M. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants. J Clin Oncol. 1998; 16(2): 610-5.	2.5 2.7.1 2.7.2
5.4-3	Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis--a practical approach. Urology. 1997; 49((5A Suppl)): 105-7.	2.5 2.7.2
5.4-4	Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. J Urol. 2000; 164(6): 1912-6.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-5	Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol. 1988; 140(1): 36-9.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-6	Ek A, Engberg A, Frödin L, Jönsson G. The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol. 1978; 12(2): 129-31.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-7	Stav K, Beberashvili I, Lindner A, Leibovici D. Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. Urology. 2012; 80(1): 61-5.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-8	Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. Scand J Urol Nephrol. 2009; 43(3): 212-9.	1.5 2.2 2.5 2.7.3

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
5.4-9	Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. Scand J Urol Nephrol. 2005; 39(1): 73-7.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-10	Gallego-Vilar D, García-Fadrique G, Povo-Martin I, Salvador-Marin M, Gallego-Gomez J. Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. Urol Int. 2013; 90(4): 411-6.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-11	Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? Transl Androl Urol. 2015; 4(6): 600-4.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-12	Fowler JE Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology. 1981; 18(1): 21-6.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-13	Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. World J Urol. 1993; 11(3): 178-82.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-14	田中 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．間質性膀胱炎におけるDMSO膀胱内注入療法の検討．日本間質性膀胱炎研究会編．第4回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2004年10月15日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2004；2(1)：10.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-15	高橋 聡、市原 浩司、井上 隆太、橋本 浩平、前田 俊浩、砂押 研一、他．間質性膀胱炎患者に対するDMSO膀胱内注入療法中の症状の推移．日本間質性膀胱炎研究会編．第6回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2006年9月8日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2006；4(1).	1.5 2.2 2.5 2.7.3

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
5.4-16	武井 実根雄．間質性膀胱炎の診断と治療．排尿障害プラクティス．メディカルレビュー社．2006；14(3)：223-30.	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-17	一倉 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．当院における間質性膀胱炎の治療および有効性について．日本間質性膀胱炎研究会編．第9回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2009年9月12日、福岡)．間質性膀胱炎研究会誌．2009；7(1).	1.5 2.2 2.5 2.7.3
5.4-18	Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroïtin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Braz J Urol. 2017; 43(1): 134-41.	1.5 2.2 2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-19	Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017; 36(4): 1178-86.	1.5 2.2 2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-20	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.	1.5 1.8 2.5 2.7.3
5.4-21	Rowley S, Baer R. Lens deposits associated with RIMSO-50. Eye(Lond). 2001; 15: 332-3.	2.5. 2.7.4
5.4-22	秋山 昭人．間質性膀胱炎：最近の知見とわが国の現況．泌尿器外科．2002；15：475-6.	2.5

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
5.4-23	Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, et al. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. Transl Androl Urol. 2015; 4(5): 486-90.	1.5 2.2 2.5
5.4-24	Hanno PM, Burks DM, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, et al. AUA Guideline for the Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Amended 2014 [Internet]. American Urological Association [cited 2019 Oct 1]. https://www.auanet.org/education/guidelines/ic-bladder-pain-syndrome.cfm	1.5 2.2 2.5
5.4-25	Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. Cryobiology. 1986; 23(1): 14-27.	1.5 2.5
5.4-26	未承認薬・適応外薬の要望[Internet]．厚生労働省[cited 2019 Oct 1]. http://www mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-126.pdf	1.5 2.5
5.4-27	「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.	1.5 2.5

添付すべき資料がない項目リスト

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.7.4 不純物の毒性試験

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書