ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.5　臨床に関する概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 間質性膀胱炎の疾患、病態及び疫学 6
2.5.1.2 間質性膀胱炎の治療法 6
2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.4 臨床試験実施に関する臨床的意義及び科学的背景 7
2.5.1.5 臨床開発計画 7
2.5.1.5.1 治験相談 7
2.5.1.5.2 臨床データパッケージ 8
2.5.1.5.3 医薬品の臨床試験の実施(GCP)の基準 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 薬物動態の特徴 8
2.5.3.1.1 日本人健康成人被験者における KRP-116D 膀胱内投与時の薬物動態(L101 試験) 8
2.5.3.1.2 吸収 8
2.5.3.1.3 分布 9
2.5.3.1.4 代謝 9
2.5.3.1.5 排泄 9
2.5.3.2 相互作用 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 試験概要 10
2.5.4.1.1 試験デザイン 10
2.5.4.1.2 試験対象集団の要約 10
2.5.4.1.3 有効性評価項目の設定 10
2.5.4.1.3.1 主要評価項目 10
2.5.4.1.3.2 副次的評価項目 11
2.5.4.2 被験者背景 11
2.5.4.3 有効性の結果 11
2.5.4.3.1 主要評価項目 11
2.5.4.3.2 副次的評価項目 11
2.5.4.3.2.1 主観的評価項目(患者報告アウトカム) 11
2.5.4.3.2.2 客観的評価項目(排尿パラメータ) 12
2.5.4.4 部分集団における検討 13
2.5.4.4.1 病型別の部分集団における検討 13
2.5.4.4.1.1 ハンナ型の部分集団における有効性 13
2.5.4.4.1.2 非ハンナ型の部分集団における有効性 13
2.5.4.5 有効性の結論 13
2.5.4.5.1 全体集団における有効性 13
2.5.4.5.2 ハンナ型の部分集団における有効性 13
2.5.4.5.3 非ハンナ型の部分集団における有効性 14
2.5.5 安全性の概括評価 14
2.5.5.1 安全性評価の概要 14

2.5.5.2 データの出典及び曝露 14
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 14
2.5.5.4 有害事象 15
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象 15
2.5.5.4.1.1 第 III 相検証的試験(L301 試験) 15
2.5.5.4.1.2 第 I 相臨床薬理試験(L101 試験) 15
2.5.5.4.2 死亡 15
2.5.5.4.3 重篤な有害事象 15
2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象 15
2.5.5.4.5 注目すべき有害事象 15
2.5.5.4.5.1 投与時反応に関する有害事象 15
2.5.5.4.5.2 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象 16
2.5.5.4.5.3 水晶体障害に関する有害事象 16
2.5.5.5 臨床検査 16
2.5.5.6 バイタルサイン 17
2.5.5.7 12 誘導心電図検査 17
2.5.5.7.1 第 III 相検証的試験(L301 試験) 17
2.5.5.7.2 第 I 相臨床薬理試験(L101 試験) 17
2.5.5.8 眼科検査 17
2.5.5.9 特別な患者集団における安全性 17
2.5.5.9.1 年齢、性別及び体重 17
2.5.5.9.2 腎機能低下 18
2.5.5.9.3 肝機能低下 18
2.5.5.10 薬物相互作用 18
2.5.5.11 妊婦及び授乳時の使用 18
2.5.5.12 過量投与 18
2.5.5.13 薬物乱用 18
2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象 18
2.5.5.15 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害 18
2.5.5.16 市販後データ 18
2.5.5.16.1 国内 18
2.5.5.16.2 海外 19
2.5.5.17 安全性の結論 19
2.5.6 推奨用法・用量 19
2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論 20
2.5.7.1 治療の背景 20
2.5.7.1.1 疾患又は症状 20
2.5.7.1.2 現行の治療 20
2.5.7.2 ベネフィット 21
2.5.7.2.1 主観的な治療効果(患者報告アウトカム) 21
2.5.7.2.1.1 間質性膀胱炎の諸症状の改善 21
2.5.7.2.1.2 間質性膀胱炎の特徴的な症状である「膀胱痛」の改善 21
2.5.7.2.2 客観的な治療効果(排尿パラメータ) 21

2.5.7.3 リスク 22
2.5.7.3.1 投与時の痛み又は不快感等(投与時反応に関する有害事象) 22
2.5.7.3.2 水晶体及び視力の異常 22
2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価 22
2.5.8 参考文献 23

表一覧

表 2.5.1-1 臨床試験一覧 8

図一覧

図 2.5.4-1 L301 試験の試験デザイン 10

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BPS	Bladder pain syndrome：膀胱痛症候群
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
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_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%抑制濃度
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
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR	Multiple drug resistance：多剤耐性タンパク
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
pain NRS	膀胱痛の Numerical rating scale：膀胱痛の数値化スケール
QOL	Quality of life：生活の質
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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、2002 年の調査では間質性膀胱炎の患者数は泌尿器科患者 10 万人あたり 12.4 人と稀な疾患であること [1]、2013 年の調査では国内で治療中の患者数は約 4500 人であることがそれぞれ報告されており [2]、希少疾患の一つと考えられている。

2007 年に発行された間質性膀胱炎診療ガイドライン [3](以下、IC 診療ガイドライン)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 [4](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 [4]。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。

2.5.1.2 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、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。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、保険診療上の推奨度は膀胱水圧拡張術以外全て保留となっている [4]。

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)を満たす医療機関でのみ実施可能な術式であり、間質性膀胱炎の診断と治療を兼ねて実施される。有効性については奏功率が約 50%とされており、奏功期間は 6 箇月未満との報告が多い [4]。安全性については術後に約 25%の患者で一過性の症状の増強が認められ、稀ではあるが膀胱壁壊死や膀胱破裂といった重篤な合併症も報告されている [4]。なお、ハンナ型に対しては経尿道的切除・焼灼術によるハンナ病変の除去も有効とされているが、膀胱水圧拡張術と同じく麻酔下での処置が必要となり多くの場合は施術後にハンナ病変の再発を認め、約半数の患者で再手術が必要になるとされている [4]。

2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類

KRP-116D(以下、本剤)は 50%(w/w)のジメチルスルホキシド(DMSO)を含む膀胱内注入液である。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米国食品医薬品局の承認を受けており、米国泌尿器科学会のガイドライン [5]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 [6)-21)]。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して記載されている [4)]。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 [22)]、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(2.6.2.2.3 及び 2.6.2.6.1.6)。

2.5.1.4　臨床試験実施に関する臨床的意義及び科学的背景

現在、本邦で間質性膀胱炎の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定されている。膀胱水圧拡張術は約 50%の患者で有効性が認められるが、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。

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。

50%(w/w) DMSO の膀胱内注入療法は、2011 年に厚生労働省が実施した「医療上必要性の高い未承認薬・適用外薬の要望募集」において一般社団法人日本病院薬剤師会から開発要望書 [23)]が提出されている。これを受け、厚生労働省の設置する医療上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が行われ、「医療上の必要性に係わる基準」に該当すると判断された [24)]。2012 年 4 月に厚生労働省が行った第 2 回開発要望と本剤の臨床的意義を踏まえ、杏林製薬株式会社が開発の申し出を行い本邦における開発を着手するに至った。なお、本剤は希少疾病用医薬品の指定(指定番号：(29 薬)第 402 号)を受けている。

2.5.1.5　臨床開発計画

2.5.1.5.1　治験相談

本邦での臨床開発にあたり、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。相談結果を踏まえ、[redacted]。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.5.2　臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。本剤の医薬品製造販売承認の申請にあたっては、国内で実施した 2 試験を評価対象とした。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧

試験番号	試験の区分	試験の種類
L101 試験	臨床薬理	健康成人男性を対象とした薬物動態試験 (第 I 相臨床薬理試験)
L301 試験	有効性 安全性	第 III 相検証的試験

2.5.1.5.3　医薬品の臨床試験の実施(GCP)の基準

評価対象である 2 試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、本邦の規制要件及び GCP を遵守して実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は DMSO を注射用水で希釈した膀胱内注入液であり開発過程で処方変更を行っていないため、生物薬剤学に関する試験は実施しなかった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本申請では、日本人健康成人男性 6 例を対象に本剤 50 mL を単回膀胱内投与した際の薬物動態を検討することを目的とした試験(以下、L101 試験)、薬物相互作用に関する *in vitro* 試験及び他投与経路における DMSO の薬物動態に関する公表論文を基に本剤の評価・考察を行った。

2.5.3.1　薬物動態の特徴

2.5.3.1.1　日本人健康成人被験者における KRP-116D 膀胱内投与時の薬物動態(L101 試験)

日本人健康成人男性 6 例を対象に本剤 50 mL を単回膀胱内投与し、15 分間保持した後、膀胱内の液体(以下、回収液)を回収した。本剤投与後の血漿中 DMSO 濃度を、投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、8、12、24、36 及び 48 時間の採血ポイントで測定した。その結果、6 例中 1 例において血漿中に DMSO が認められた。血漿中に検出された DMSO は投与後 15 分に C_{max} に達し、その値は 72.1 μg/mL であった。膀胱から全身循環に移行した DMSO は、5.46 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 4 時間まで検出されたが、8 時間以降は定量下限(19.6 μg/mL)未満であった。一方、6 例中残りの 5 例は採取したいずれの採血ポイントでも DMSO 濃度が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

2.5.3.1.2　吸収

本剤を単回膀胱内投与した後の回収液には 83.7%(6 例の平均値)の DMSO が含まれており、残りの 16.3%(6 例の平均値)が膀胱から体内へ吸収されたと考えられた(2.7.2.3.2.1)。本剤は投与後 15 分間膀胱内に保持させた後、直ちに自然排泄若しくは投与部位である膀胱から回収されるため、投与量に対する膀胱からの DMSO の吸収量は少ないと推察された。

また、血漿中に DMSO が認められた 1 例における膀胱からの DMSO 回収率は 60.7%であり、

他の 5 例と比較して膀胱から体内への DMSO の吸収量は多かった。

2.5.3.1.3 分布

In vitro 試験において、DMSO のヒト血漿タンパク結合率は 30%であったことから [25]、薬物置換による薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。10% DMSO を静脈内持続投与したときの DMSO の分布容積は 37.3 L と比較的小さく、総体液量と同程度であった [26]。

2.5.3.1.4 代謝

DMSO はスルホニル基が酸化され、一酸素添加によりジメチルスルホン($DMSO_2$)に酸化された [25]。この酸化反応にはモノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆された。

DMSO を経口、静脈内及び経皮のいずれの投与経路にて投与しても、血液及び尿中には $DMSO_2$ が確認された [26,27]。10% DMSO を静脈内持続投与 [26] したときの血漿及び尿中、^{35}S-DMSO を経皮投与 [28] したときの呼気中には、ジメチルスルフィド(DMS)が検出された。また、DMSO を膀胱内投与すると呼気にニンニク臭が認められるとの報告があり [29]、この臭気は呼気中に排泄された DMS に由来すると考えられた。

膀胱組織に特異的な代謝経路が存在する可能性は低いことから、膀胱内投与時に他の投与経路と異なる代謝プロファイルを示すとは考えにくい。従って、膀胱から体内に吸収された DMSO は経口、静脈内及び経皮投与後に受ける代謝と同様、DMSO から DMS への還元反応及び DMSO から $DMSO_2$ への酸化反応が主な代謝経路であると考えられた。

2.5.3.1.5 排泄

本剤を単回膀胱内投与した後の回収液には、投与された DMSO の大部分(83.7%)が含まれていた(2.7.2.3.2.4)。また、単回静脈内投与後 [28] の ^{35}S-DMSO は、投与後 18 日には尿中へ完全に排泄されることが報告されていることから、DMSO の主な排泄経路は尿中であると考えられた。

本剤は投与後 15 分間膀胱内に保持させた後、自然排泄若しくは投与部位である膀胱から回収されることで大部分が排泄され、体内へ吸収された DMSO は主に尿中へ排泄されると考えられた。

2.5.3.2 相互作用

DMSO が各薬剤の代謝に及ぼす影響については、*in vitro* 試験の結果及び公表論文を基に評価・考察を行った。

ヒトの主要な CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4)に対する阻害作用を評価した結果、DMSO は CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示した。その IC_{50} 値は本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 65.3 倍以上であり、いずれも血漿中濃度を大きく上回っていた(2.7.2.2.1.3)。3 種の CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4)に対する DMSO の酵素誘導を評価したところ、本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の約 50 倍の濃度域では酵素誘導作用が認められなかった(2.7.2.2.1.4)。

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 を阻害することが示されたが、IC_{50} 値は本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 200 倍以上であった(2.7.2.2.1.5)。

DMSO の消失に関与する代謝酵素は特定されていないが、モノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆されている。また DMSO の体内からの消失には、モノオキシゲナーゼによる代謝

の他に尿中への排泄が関与すると考えられ、本薬の代謝に影響が生じた場合も本薬の血漿中濃度が顕著に増加する可能性は低いものと推察された。

以上のことから、本剤の臨床使用時に DMSO による薬物相互作用が生じる可能性は低いと推察された。

2.5.4　有効性の概括評価

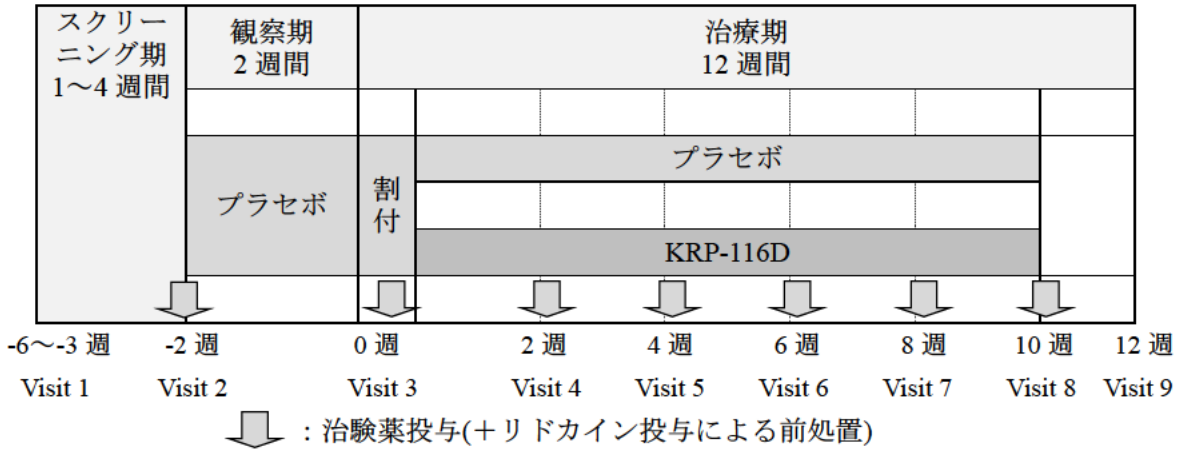
有効性は日本人間質性膀胱炎患者を対象として、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証することを目的とした L301 試験で評価した。

2.5.4.1　試験概要

2.5.4.1.1　試験デザイン

L301 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。

図 2.5.4-1　L301 試験の試験デザイン



2.5.4.1.2　試験対象集団の要約

L301 試験は、試験開始時に発行されていた IC 診療ガイドラインに基づきハンナ型及び非ハンナ型のいずれの病型も組み入れ対象とし、膀胱内視鏡検査で間質性膀胱炎の確定診断を受け、膀胱痛を有し、かつその他の間質性膀胱炎症状を有する 20 歳以上の日本人外来患者を対象とした。

2.5.4.1.3　有効性評価項目の設定

本剤の有効性を主観的及び客観的に評価するため、患者報告アウトカムを主観的評価項目に、排尿日誌から算出される排尿パラメータを客観的評価項目に設定した。

2.5.4.1.3.1　主要評価項目

L301 試験開始時に発行されていた IC 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であるかは患者によって異なるため、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便利であるとされており、ICSI が最も汎用され、かつ日本語訳の妥当性が確認された間質性膀胱炎症状スコアであることが記載されている[3)]。IC 診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、L301 試験では 12 週における 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た。

なお、2019 年に発行された IC/BPS 診療ガイドラインにおいても、間質性膀胱炎は「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」と定義されており、患者によって重要な症状が異なるため、治療効果の判定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 [4]。

2.5.4.1.3.2 副次的評価項目

副次的評価項目は、主観的評価項目である患者報告アウトカム(ICPI、pain NRS 及び GRA)と、客観的評価項目である排尿パラメータ(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)を設定した。

2.5.4.2 被験者背景

L301 試験では、投与群間の被験者背景に明らかな違いは認められなかった。国内の間質性膀胱炎患者が希少であることから、試験の実施可能性を考慮して、L301 試験では試験開始前に DMSO の膀胱内注入の経験がある患者も試験対象とした。なお、試験開始前の DMSO 膀胱内注入による有効性への影響を排除するため、DMSO 膀胱内注入を試験開始前 24 週以内に実施した患者は試験対象から除外した。試験開始前の DMSO 膀胱内注入の経験の有無は、経験無しが KRP-116D 群では 87.8%、プラセボ群では 89.4%であり、投与群間で類似していた。

有効性評価項目のベースラインの平均値について、主要評価項目である ICSI を割付因子とした動的割付を行ったため、ICSI のベースラインの平均値は KRP-116D 群とプラセボ群とで偏りは認められなかった。その他の有効性評価項目についても、ベースラインの平均値に投与群間で大きな偏りは認められなかった(2.7.3.2.1.2)。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 主要評価項目

12 週における ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が-5.2 点、プラセボ群が-3.4 点であった。12 週における 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、主要評価項目で KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

また、KRP-116D 群のプラセボ群に対する ICSI の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週及び 8 週でそれぞれ-0.7 点(-1.9 点～0.5 点、p = 0.2493)及び-1.9 点(-3.0 点～-0.7 点、p = 0.0022)であり、8 週においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた(2.7.3.2.2.1)。

2.5.4.3.2 副次的評価項目

2.5.4.3.2.1 主観的評価項目(患者報告アウトカム)

(1) ICPI

12 週における ICPI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が-4.9 点、プラセボ群が-2.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する ICPI の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週において-2.5 点(-4.0 点～-1.0 点、p =0.0014)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた。また、4 週及び 8 週においては、それぞれ-1.2 点(-2.2 点～-0.1 点、p=0.0266)及び-2.3 点(-3.5 点～-1.2 点、p=0.0002)であり、いずれの評価時期においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた(2.7.3.2.2.2)。

(2) pain NRS

12 週における pain NRS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が -2.87 点、プラセボ群が-2.09 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する pain NRS の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週において-0.78 点(-1.71 点～0.15 点、p = 0.0973)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少は認められなかったが、4 週及び 8 週においては、それぞれ-0.86 点(-1.62 点～-0.10 点、p = 0.0261)及び-1.03 点(-1.81 点～-0.24 点、p = 0.0112)であり、4 週及び 8 週においては KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた(2.7.3.2.2.2)。

(3) GRA

KRP-116D 群とプラセボ群のレスポンダー(「GRA1：非常に良くなった」又は「GRA2：良くなった」と評価した被験者)の割合はそれぞれ 52.1%及び 30.4%であり、GRA レスポンダーの割合の群間差(95%信頼区間、p 値)は 21.6%(1.8%～39.2%、p = 0.0385)で KRP-116D 群が有意に高かった(2.7.3.2.2.2)。

2.5.4.3.2.2 客観的評価項目(排尿パラメータ)

(1) 24 時間あたりの平均排尿回数

12 週における 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が-3.86 回、プラセボ群が-1.75 回であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週において-2.11 回(-3.62 回～-0.60 回、p = 0.0068)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた。また、4 週及び 8 週においては、それぞれ-0.57 回(-1.89 回～0.75 回、p = 0.3930)及び-1.79 回(-3.04 回～-0.54 回、p = 0.0054) であり、8 週においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な減少が認められた(2.7.3.2.2.2)。

(2) 1 回平均排尿量

12 週における 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が 38.8 mL、プラセボ群が 14.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する 1 回平均排尿量の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週で 24.8 mL(8.0～41.6 mL、p = 0.0042)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた。また、4 週及び 8 週においても、それぞれ 17.4 mL (6.6～28.1 mL、p = 0.0019)及び 17.1 mL(3.2～31.0 mL、p = 0.0166)であり、いずれの評価時期においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた(2.7.3.2.2.2)。

(3) 1 回最大排尿量

12 週における 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群が 43.8 mL、プラセボ群が 9.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する 1 回最大排尿量の変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週で 34.8 mL (12.8～56.8 mL、p = 0.0023)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた。また、4 週及び 8 週においても、それぞれ 26.3 mL(11.0～41.6 mL、p = 0.0010)及び 22.3 mL(3.7～41.0 mL、p = 0.0196)であり、いずれの評価時期においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた。

12 週における 1 回最大排尿量の変化率の最小二乗平均は、KRP-116D 群が 29.89%、プラ

セボ群が 11.54%であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する 1 回最大排尿量の変化率の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、12 週で 18.35%(4.34%～32.35%、p = 0.0108)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた。また、4 週及び 8 週においても、それぞれ 13.77%(3.41%～24.13%、p = 0.0098)及び 15.65%(4.54%～26.76%、p = 0.0063であり、いずれの評価時期においても KRP-116D 群のプラセボ群に対する有意な増加が認められた(2.7.3.2.2.2)。

2.5.4.4 部分集団における検討

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(2.7.3.2.3)。

2.5.4.4.1 病型別の部分集団における検討

2.5.4.4.1.1 ハンナ型の部分集団における有効性

ハンナ型の部分集団では、全ての有効性評価項目で KRP-116D 群はプラセボ群を上回る改善を示しており、ハンナ型の部分集団と全体集団で有効性に大きな違いは認められなかった(2.7.3.2.3.2.1)。

2.5.4.4.1.2 非ハンナ型の部分集団における有効性

非ハンナ型の部分集団では、全ての有効性評価項目において KRP-116D 群とプラセボ群で改善効果に差は認められず、全体集団とは異なり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は認められなかった(2.7.3.2.3.2.2)。

2.5.4.5 有効性の結論

2.5.4.5.1 全体集団における有効性

L301 試験の全体集団における結果から、本剤の有効性に関して以下の結論が得られた。

- 主要評価項目である 12 週における ICSI のベースラインからの変化量において、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。
- 主観的評価項目(ICSI、ICPI 及び pain NRS)において、KRP-116D 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。また、被験者が治療に対する改善度を評価する GRA においては、KRP-116D を投与した被験者では GRA レスポンダーの割合がプラセボを投与した被験者より有意に高かった。
- 客観的評価項目(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)において、KRP-116D 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。

2.5.4.5.2 ハンナ型の部分集団における有効性

L301 試験のハンナ型の部分集団解析の結果から、本剤のハンナ型に対する有効性に関して以下の結論が得られた。

- 主観的評価項目(ICSI、ICPI 及び pain NRS)において、全体集団と同様に KRP-116D 群は

プラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。また、GRA においても KRP-116D 群の 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。

- 客観的評価項目(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)において、KRP-116D 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。
- ハンナ型の部分集団解析で得られた有効性の結果は、全体集団の有効性の結果と大きな違いは認められなかった。

2.5.4.5.3 非ハンナ型の部分集団における有効性

L301 試験の非ハンナ型の部分集団解析の結果から、本剤の非ハンナ型に対する有効性に関して以下の結論が得られた。

- 12 週の ICSI のベースラインからの変化量において、KRP-116D 群のプラセボ群に対する改善効果は認められなかった。
- 主観的評価項目(ICSI、ICPI 及び pain NRS)において、KRP-116D 群のプラセボ群に対する改善効果は認められなかった。また、GRA においても KRP-116D 群の GRA レスポンダーの割合はプラセボ群と有意な差は認められなかった。
- 客観的評価項目(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)において、KRP-116D 群のプラセボ群に対する改善効果は認められなかった。
- 非ハンナ型の部分集団解析で得られた有効性の結果は、全体集団及びハンナ型の部分集団の有効性の結果と異なっていた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

本剤の安全性評価について、日本人間質性膀胱炎患者を対象とした L301 試験を評価対象試験とした。

一部の安全性評価項目(2.5.5.4 及び 2.5.5.7)については、健康成人男性を対象とした L101 試験も評価対象試験に加えた。

有害事象のコーディングは L101 試験では MedDRA/J(ver.20.1)を、L301 試験では MedDRA/J(ver.20.0)を用いた。

各安全性評価項目の詳細な評価方法は 2.7.4.1.1.3 に示す。

2.5.5.2 データの出典及び曝露

L301 試験は、治療期に移行し、治験薬の投与を受け、かつ投与後の安全性データを有する被験者を安全性評価対象とした。治験薬は治療期に移行した日から 2 週間間隔で計 6 回投与され、安全性評価対象被験者は 96 例(KRP-116D 群：49 例、プラセボ群：47 例)であった。

L101 試験は、治験薬の投与を受け、かつ投与後の安全性データを有する被験者を安全性評価対象とした。治験薬は 1 回投与され、安全性評価対象被験者は 6 例であった。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

L301 試験及び L101 試験の人口統計学及びその他の基準値の特性を 2.7.4.1.3 に示す。L301 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に関して、投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4 有害事象

有害事象は L301 試験及び L101 試験を評価対象とした。

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1.1 第 III 相検証的試験(L301 試験)

有害事象の発現割合は、KRP-116D 群が 69.4%(34/49 例)、プラセボ群が 59.6%(28/47 例)であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、KRP-116D 群が 59.2%(29/49 例)、プラセボ群が 27.7%(13/47 例)であり、KRP-116D 群がプラセボ群より高かった。KRP-116D 群及びプラセボ群ともに最も多く発現した有害事象の SOC は「腎および尿路障害」であり、その発現割合は KRP-116D 群とプラセボ群でそれぞれ 59.2%(29/49 例)及び 29.8%(14/47 例)と、KRP-116D 群がプラセボ群より高かった。重症度別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では高度が 4.1%(2/49 例)、中等度が 18.4%(9/49 例)、軽度が 67.3%(33/49 例)、プラセボ群では高度が 2.1%(1/47 例)、中等度が 23.4%(11/47 例)、軽度が 46.8%(22/47 例)であり、両群ともに発現した有害事象の重症度の多くは軽度であった。

比較的よく見られた有害事象(いずれかの投与群で発現例数 3 例以上の有害事象)は、KRP-116D 群では膀胱痛が 30.6%(15/49 例)、尿道痛が 14.3%(7/49 例)、ウイルス性上気道感染が 12.2%(6/49 例)、膀胱刺激症状が 10.2%(5/49 例)、膀胱不快感及び頻尿がいずれも 8.2%(4/49 例)、挫傷が 6.1%(3/49 例)であった。プラセボ群では膀胱痛が 21.3%(10/47 例)、ウイルス性上気道感染が 17.0%(8/47 例)であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は全て投与時反応に関する有害事象であった(2.7.4.2.1.1.1)。

2.5.5.4.1.2 第 I 相臨床薬理試験(L101 試験)

6 例中 4 例 4 件で呼気臭が認められ、重症度はいずれも軽度であった。呼気臭はいずれも治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された。

2.5.5.4.2 死亡

L301 試験及び L101 試験ともに死亡例は認められなかった。

2.5.5.4.3 重篤な有害事象

L301 試験では 3 例 3 件(大腿骨骨折、回転性めまい及び脳梗塞)の重篤な有害事象が認められ、KRP-116D 群が 2 例 2 件(大腿骨骨折及び回転性めまい)、プラセボ群が 1 例 1 件(脳梗塞)であったが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された(2.7.4.2.1.3)。

L101 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象

L301 試験では、重要な有害事象に該当する有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象(プラセボ群：発疹)の 1 例 1 件のみであった。

L101 試験では、重要な有害事象に該当する有害事象は認められなかった(2.7.4.2.1.4)。

2.5.5.4.5 注目すべき有害事象

2.5.5.4.5.1 投与時反応に関する有害事象

L301 試験では、投与時反応に関連する有害事象の全期間での発現割合は KRP-116D 群及びプラセボ群でそれぞれ 61.2%(30/49 例)及び 31.9%(15/47 例)であり、KRP-116D 群で発現割合が高かっ

た。

投与時反応に関する有害事象の発現割合を治験薬投与回数別に集計すると、KRP-116D 群では初回投与後が 53.1%(26/49 例)で最も高く、2 回目投与後以降は減少し、6 回目投与後には 14.6%(7/48 例)であった。プラセボ群は初回投与後が 23.4%(11/47 例)で最も高く、6 回目投与後は 4.4%(2/45 例)であった。

投与時反応に関する有害事象の発現時期(直近の治験薬投与日から発現日までの経過日数)の中央値は、いずれの発現時期においても両群ともに 1 日であり、投与時反応に関する有害事象の多くは投与日当日に発現した。

全期間を通じた投与時反応に関する有害事象の持続期間(発現日から転帰日までの経過日数)の中央値は、KRP-116D 群で 2 日、プラセボ群で 1 日であり、投与時反応に関する有害事象の多くは発現後 2 日以内に回復した。

いずれの投与群においても、投与時反応に関する有害事象による中止例は認められなかった。

L101 試験では、投与時反応に関する有害事象は認められなかった(2.7.4.2.1.5.1.1.2)。

2.5.5.4.5.2 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象

2.5.5.4.5.2.1 第 III 相検証的試験(L301 試験)

L301 試験では、呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 6.1%(3/49 例)であった。その内訳は呼気臭が 2 例 3 件、皮膚臭異常が 1 例 1 件であり、重症度はいずれも軽度であった。呼気臭はいずれも他覚所見であり、発現日の翌規定来院日には消失が確認された。皮膚の異常臭は自覚症状であり 2 日後に消失した。呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象は、いずれも治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された。プラセボ群では呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象は認められなかった(2.7.4.2.1.5.1.2.1)。

2.5.5.4.5.2.2 第 I 相臨床薬理試験（L101 試験）

L101 試験では、呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は 66.7%(4/6 例)であり、呼気臭が 4 例 4 件であった。いずれも治験責任医師等が発現を確認した他覚所見であり、発現日の翌日に消失が確認され、治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された(2.7.4.2.1.5.1.2.2)。

2.5.5.4.5.2.3 試験間での呼気臭の発現割合の違いに関する考察

L301 試験及び L101 試験で呼気臭が他覚所見として認められたが、その発現割合は 2 試験間で大きく異なった。L301 試験では治験薬投与後に治験責任医師等による被験者の経過観察が必須ではなかったのに対し、L101 試験は入院管理下で治験が実施されたため、治験責任医師等により治験薬投与後も継続的に被験者の経過観察が行われており、他覚所見である呼気臭を検出しやすい状況であった。上述の通り、投与後の被験者の環境(投与後の経過観察の有無等)が試験間で異なっていたことが L301 試験と L101 試験で呼気臭の発現割合に差異が生じた原因と考えられた。

2.5.5.4.5.3 水晶体障害に関する有害事象

L301 試験及び L101 試験ともに、水晶体障害に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.5 臨床検査

L301 試験では、KRP-116D 群及びプラセボ群のいずれの投与群においても、臨床検査値に関して臨床上問題となる異常変動は認められなかった(2.7.4.3)。

2.5.5.6 バイタルサイン

L301 試験では、KRP-116D 群及びプラセボ群のいずれの投与群においても、バイタルサインに関して臨床上問題となる異常変動は認められなかった(2.7.4.4.1)。

2.5.5.7 12 誘導心電図検査

2.5.5.7.1 第 III 相検証的試験(L301 試験)

L301 試験では、治験薬投与後に新たに臨床上問題となる異常所見は認められなかった(2.7.4.4.2.1)。

2.5.5.7.2 第 I 相臨床薬理試験(L101 試験)

L101 試験では、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.5.5.8 眼科検査

L301 試験では、眼内レンズ挿入術が未実施の眼に対して、治験薬投与前後に眼科検査(矯正視力検査、屈折検査及び細隙灯顕微鏡検査)を実施した。

矯正視力検査及び屈折検査において、治験薬投与前後で検査値の変化が異常変動と判断された被験者の割合は KRP-116D 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。細隙灯顕微鏡検査において治験薬投与前の検査で「異常なし」の所見から治験薬投与後に「異常あり」の所見に変化した被験者は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに認められなかった(2.7.4.4.3)。

2.5.5.9 特別な患者集団における安全性

特別な集団における安全性は、L301 試験を評価対象試験とした。

2.5.5.9.1 年齢、性別及び体重

(1) 年齢

L301 試験では、65 歳未満(非高齢者)及び 65 歳以上(高齢者)の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群の高齢者で高い傾向が認められた。一方で、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は両群ともに高齢者で高い傾向が認められ、非高齢者と高齢者で発現割合の群間差に大きな違いは認められず、年齢が因果関係の否定できない有害事象の発現割合に与える影響は認められなかった(2.7.4.5.1.1)。

(2) 性別

L301 試験では、男性被験者が KRP-116D 群で 6 例、プラセボ群で 3 例と少数であり探索的な検討となるが、KRP-116D 群の男女別の有害事象の発現割合は男性より女性が高く、プラセボ群にも同様の傾向が認められた(2.7.4.5.1.2)。

(3) 体重

L301 試験では、50 kg 未満及び 50 kg 以上の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群の 50 kg 未満で高い傾向が認められた。一方で、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は両群ともに 50 kg 未満で高い傾向が認められ、50 kg 未満と 50 kg 以上で発現割合の群間差に大きな違いは認められず、体重が因果関係の否定できない有害事象の発現割合に与える影

響は認められなかった(2.7.4.5.1.3)。

2.5.5.9.2 腎機能低下

L301 試験では、腎機能低下の有無別の発現割合で KRP-116D 群とプラセボ群の間に特に問題とすべき差異は認められなかった(2.7.4.5.1.4)。

2.5.5.9.3 肝機能低下

L301 試験では、肝機能低下の有無別の発現割合で KRP-116D 群とプラセボ群の間に特に問題とすべき差異は認められなかった(2.7.4.5.1.5)。

2.5.5.10 薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び第 I 相臨床薬理試験の結果から、本剤 50 mL を膀胱内注入した際の血中濃度において、CYP 分子種を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと推察された(2.6.4.1.6)。

また、各種トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験では、一部のトランポーターに対して弱い阻害活性が認められたが、本剤 50 mL を膀胱内注入した際の血中濃度では、いずれのトランスポーターにおいても阻害作用が生じる可能性は低いと推察された(2.6.4.7.3)。

2.5.5.11 妊婦及び授乳時の使用

L301 試験では、妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している、又は治験期間中に有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性患者は対象から除外しているため、該当する症例はいない。なお、海外で実施された間質性膀胱炎患者の妊娠転帰を追跡した調査結果では、妊婦に対する DMSO 膀胱内注入療法の安全性上の懸念は報告されていない[30)]。

2.5.5.12 過量投与

L301 試験では過量投与は報告されておらず、過量投与に関する情報は無い。

2.5.5.13 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していないが、これまでに本剤の薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していないが、これまでに本剤の離脱症状及び反跳現象に関連する事象は報告されていない。

2.5.5.15 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。また、L301 試験で報告された因果関係が否定できない有害事象には、自動車運転及び機器操作に影響を与えうる有害事象及び精神機能障害に該当する有害事象は認められなかった。

2.5.5.16 市販後データ

2.5.5.16.1 国内

製造販売承認の前であるため、該当する情報は無い。

2.5.5.16.2　海外

調査対象とした約16年間で*FAERSに報告されたDMSO膀胱内注入による副作用は11例36件であった。そのうち6例14件が器官別大分類の「腎および尿路障害」に該当する事象であり、L301試験の有害事象発現パターンと類似していた(2.7.4.6.2.1)。

2.5.5.17　安全性の結論

安全性の評価対象とした臨床試験の結果及び FAERS の副作用報告から、本剤の安全性に関して以下の結論が得られた。

- KRP-116D 50 mL を 2 週間間隔で 6 回投与した結果、因果関係を問わずプラセボ群より高い発現割合で有害事象が認められたが、因果関係が否定できない重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。
- KRP-116D 群では、投与時反応に関する有害事象がプラセボ群より高い発現割合で認められたが、投与時反応に関する有害事象による治験中止は認められなかった。また、投与時反応に関する有害事象の発現割合は両群ともに初回投与時が最も高く、2 回目投与以降の発現割合は減少した。
- 投与時反応に関する有害事象は、多くの場合において投与日当日に発現し、その持続期間は 1～2 日であった。
- 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象が認められたが、多くは他覚所見であるため、その発現割合は投与後の被験者の状態変化を検出できる環境の有無で異なることが示唆された。
- 眼科検査で臨床上問題となる可能性のある最高矯正視力及び屈折率の変化、水晶体の異常はいずれも認められなかった。
- バイタルサイン、臨床検査及び 12 誘導心電図検査に特筆すべき変化は認められなかった。
- 年齢、性別、体重、腎機能障害の有無及び肝機能障害の有無に関する特筆すべき注意事項は認められなかった。

2.5.6　推奨用法・用量

日本人間質性膀胱炎患者に対する本剤の有効性を検証した L301 試験の 1 回投与量及び投与間隔は、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[31)]を参考に「本剤 50 mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内に注入する」と設定した。本剤の膀胱内での保持時間については、RIMSO-50 の添付文書及び IC 診療ガイドラインを参考に、「本剤投与後に可能な限り 15 分間以上膀胱内に保持させる」と設定した。これらを基に L301 試験では用法・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、投与後 12 週で評価した結果、本剤の有効性が確認された。

安全性については、L301 試験で本剤投与による投与時反応に関する有害事象の発現割合はプラセボより高いものの、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投与を繰り返すことで発現割合が減少することから、L301 試験の用法・用量及び投与回数での忍容性が確認された。また、本剤投与により呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象が報告されているが、いずれも軽度であり、治療上の大きな問題とはならないと考えられる。

RIMSO-50 の添付文書では、有害事象として投与時の不快感が報告されており、L101 試験及び

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

L301 試験では当該事象を予防するため、本剤投与の前処置として 4%リドカイン 20 mL の膀胱内注入を設定した。また、L301 試験では観察期開始時に 4%リドカイン膀胱内注入後の膀胱痛の有無で被験者の適格性を確認したため、盲検性維持の観点から無作為化以降の全ての投与でも観察期開始時と同様に 4%リドカイン膀胱内注入による前処置を規定した。一方で、IC/BPS 診療ガイドラインでは 50%(w/w) DMSO 膀胱内注入前の局所麻酔薬による局所麻酔は必須とされておらず、注入後に痛みが生じる場合に局所麻酔薬による前処置を行うこともあると記載されている。従って、実臨床では全ての患者に局所麻酔薬の膀胱内注入による前処置を規定する必要はなく、IC/BPS 診療ガイドラインに準じて投与時の患者の症状を確認しながら必要に応じて前処置を行うことが望ましいと考えられる。

以上より、本剤の推奨される用法・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。」とした。また、本剤の投与期間及び局所麻酔薬の膀胱内注入による前処置に関しては「用法及び用量に関連する注意」に記載した。

2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1 治療の背景

2.5.7.1.1 疾患又は症状

間質性膀胱炎は、頻尿、尿意亢進、尿意切迫感及び膀胱痛などを主症状とした疾患であり、特に膀胱充満時に生じる膀胱痛は特徴的な症状である。膀胱痛を伴わず頻尿を主訴とする場合もあるが、慢性的に継続する症状により患者の QOL を著しく損なう疾患である。国内で治療中の患者数は約 4500 人と推察されており、本剤は希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2007 年に発行された IC 診療ガイドラインでは、間質性膀胱炎は膀胱内に「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出血が認められる非ハンナ型とに分類され、いずれも膀胱内の慢性炎症が疾患の原因と考えられていた [3)]。しかし、2019 年に発行された IC/BPS 診療ガイドラインでは、ハンナ型と非ハンナ型では病理学的所見が大きく異なっており、ハンナ型と非ハンナ型は同一の原因から生じた異なる病態ではなく、原因の異なる別の病態であると記載されている。また、IC/BPS 診療ガイドラインでは、膀胱内壁の炎症所見が明確であるハンナ型のみを間質性膀胱炎と定義し、非ハンナ型は間質性膀胱炎から除外され膀胱痛症候群の一部と定義されている [3)]。

2.5.7.1.2 現行の治療

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、間質性膀胱炎治療の主軸を担っている。膀胱水圧拡張術は、麻酔下にて膀胱内に生理食塩液を注入して膀胱を過度に拡張させる術式であり、国内では診断と治療を兼ねて古くから重要な治療法として実施されてきた [3), 4)]。一方で、膀胱水圧拡張術は設置基準を満たす施設でしか実施できず、患者への治療機会が制限されている。また、施術は患者への侵襲を伴い、原則として入院が必須な術式であるため、患者の身体的及び時間的負担が大きい。施術の奏功率も約 50%と限定的であり、奏功した場合も多くの場合で再発を認めることも臨床上の課題とされている [4)]。ハンナ型に対しては病変部に対する経尿道的切除・焼灼術も有効であるとされるが、膀胱水圧拡張術と同様に患者への侵襲性が高く、治療効果も永続的なものではない [4)]。

なお、海外では間質性膀胱炎の保険適用を有する薬剤が存在しており、米国泌尿器科学会のガイドラインの治療アルゴリズムに示されているように、3rd line treatment である膀胱水圧拡張術よ

り優先して実施される 2nd line treatment として、ポリ硫酸ペントサンナトリウムや 50%(w/w) DMSO による薬物治療が保険診療で対応可能である。一方で、国内では間質性膀胱炎の保険適用を有する治療薬が皆無であるため、IC/BPS 診療ガイドラインでは膀胱水圧拡張術以外の治療法は保険診療上の推奨度が保留となっており、国内における間質性膀胱炎治療薬の開発が急務とされている。

2.5.7.2 ベネフィット

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基づきハンナ型及び非ハンナ型のいずれの病型も組み入れ対象として有効性を評価し、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。

2.5.7.2.1 主観的な治療効果(患者報告アウトカム)

2.5.7.2.1.1 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、ICSI 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。

非ハンナ型の部分集団においては、ICSI、ICPI 及び GRA について、いずれも本剤のプラセボに対する有効性は認められなかった。

2.5.7.2.1.2 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統計的に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。

非ハンナ型の部分集団においては、pain NRS で本剤のプラセボに対する有効性は認められなかった。

2.5.7.2.2 客観的な治療効果(排尿パラメータ)

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。

非ハンナ型の部分集団においては、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)のいずれも本剤のプラセボに対する有効性は認められなかった。

2.5.7.3 リスク

2.5.7.3.1 投与時の痛み又は不快感等(投与時反応に関する有害事象)

KRP-116D 群では、投与時反応に関する有害事象の発現割合が全期間及び投与回数別のいずれもプラセボ群より高かった。最も発現割合が高かったのは初回投与後であり、2 回目投与後以降は発現割合が減少した。多くの場合において、投与時反応に関する有害事象は投与日当日に発現し、持続期間は 1～2 日間であり、重症度は軽度であった。投与時反応に関する有害事象で治験中止の原因となる事象は認められず、全ての事象の転帰は回復であった。

2.5.7.3.2 水晶体及び視力の異常

DMSO 膀胱内注入療法が実施された間質性膀胱炎患者で水晶体内に色素沈着が認められたとの海外の症例報告 [32]に加え、非臨床試験では DMSO 投与による水晶体混濁及び屈折率変化の報告があるが(2.6.6.9.2)、L301 試験では水晶体異常に関連する有害事象は認められなかった。

また、眼科検査(矯正視力検査、屈折検査及び細隙灯顕微鏡検査)において、本剤投与前後で臨床上問題となる可能性のある変化は認められなかった。

2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価

L301 試験の全体集団及びハンナ型の部分集団の結果より、本剤 50 mL を 2 週間間隔で 6 回投与することで主観的評価項目 (ICSI、ICPI、pain NRS)及び客観的評価項目(排尿パラメータ)でプラセボ群に対する有意な改善が認められ、主観的にも客観的にもハンナ型の間質性膀胱炎に対する治療効果が示された。また、治療終了時の治療満足度を評価した GRA においても、「GRA1：非常に良くなった」又は「GRA2：良くなった」と評価した被験者の割合はプラセボ群より有意に高く、本剤投与による症状改善に伴い患者の治療満足度が向上することが示唆された。一方で、非ハンナ型の部分集団においては本剤投与による有効性は確認されなかった。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 [6),11),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。少数例での検討ではあったが、L301 試験の部分集団解析では非ハンナ型の集団でプラセボ群に対する本剤群の有効性が示されておらず、公表されている非ハンナ型に対する DMSO の治療効果に関する論文を踏まえても、非ハンナ型は本剤の投与対象に加えず、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られた。

安全性に関しては、本剤投与により膀胱痛、尿道痛等の投与時反応に関する有害事象がプラセボ群より多く認められたものの、その発現割合は投与を繰り返すことで減少し、6 回目投与後には 14.6%まで減少した。また、投与時反応に関する有害事象の持続期間は 1～2 日間と短期間であり、投与時反応に関する有害事象による治験中止は認められなかった。本剤投与により呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象が認められたが、いずれも重症度は軽度であった。DMSO 膀胱内注入療法を実施した間質性膀胱炎患者で水晶体内に色素沈着が認められたとの海外の症例報告に加え、非臨床試験で DMSO 投与による水晶体混濁及び屈折率変化の報告があるが、L301 試験では

水晶体異常に関連する有害事象は認められず、眼科検査においても本剤投与前後で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上から、本剤 50 mL を 2 週間間隔で 6 回投与することでハンナ型の間質性膀胱炎の諸症状を改善し、QOL の改善に寄与できると考えられる。本剤投与により一過性の膀胱痛や尿道痛等の投与時反応及び呼気臭が発現する可能性があるが、いずれも軽度であり治療を継続する上で大きな問題にはならないと想定され、本剤の膀胱内注入療法はリスクを上回るベネフィットが期待できる。

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り、保険診療上の治療選択肢が限定されている。本剤の上市により、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加えることができる。現在、間質性膀胱炎治療の主軸を担っている膀胱水圧拡張術は、実施可能な医療機関が限られるため患者への治療機会が制限されていること、及び原則として入院を要する手術であるため患者への侵襲性及び時間的負担が大きいことが課題となっている。これに対し、本剤の膀胱内注入療法は、一般の泌尿器科開業医でも実施可能であることから患者に多くの治療機会を提供でき、また、膀胱水圧拡張術に比べて患者への侵襲性及び時間的負担を軽減できることから、本剤の膀胱内注入療法は膀胱水圧拡張術に先立って行われる初期治療として医療現場に貢献できると考えられる。

なお、ベネフィットとリスクを考慮し、下記事項を添付文書に反映させることでハンナ型の間質性膀胱炎患者に対する本剤の適切な使用が可能と考えた。

- 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(ハンナ型)の確定診断を受けた患者にのみ投与すること
- 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。
- 生殖発生毒性試験では DMSO が催奇形性を含む重篤な生殖発生毒性を発現する可能性は低いと考えられた。オーストラリア治療製品局では DMSO はカテゴリーC(薬理効果による有害作用を引き起こす可能性はあるが、催奇形性はない)に分類されており、現在まで承認国で使用されていることを踏まえ、妊婦及び授乳婦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。

2.5.8　参考文献

1) 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. [資料番号 5.4-22]
2) 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. [資料番号 5.4-23]
3) 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. [資料番号 5.4-20]
4) 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. [資料番号 4.3-1]
5) 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 [資料番号 5.4-24]
6) 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. [資料番号 5.4-4]
7) Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol. 1988; 140(1): 36-9. [資料番号 5.4-5]
8) 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. [資料番号 5.4-6]
9) 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. [資料番号 5.4-7]
10) 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. [資料番号 5.4-8]
11) 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. [資料番号 5.4-9]
12) 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. [資料番号 5.4-10]
13) 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. [資料番号 5.4-11]
14) Fowler JE Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology. 1981; 18(1): 21-6. [資料番号 5.4-12]
15) 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. [資料番号 5.4-13]
16) 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. [資料番号 5.4-14]
17) 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). [資料番号 5.4-15]
18) 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. [資料番号 5.4-16]
19) 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). [資料番号 5.4-17]
20) 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. [資料番号 5.4-18]
21) 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. [資料番号 5.4-19]

22) Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. Cryobiology. 1986; 23(1): 14-27. [資料番号 5.4-25]

23) 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 [資料番号 5.4-26]

24) 「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. [資料番号 5.4-27]

25) Gerhards E, Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967; 141(1): 65-76. [資料番号 4.2.2.3-5]

26) 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. [資料番号 5.4-2]

27) 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. [資料番号 5.4-1]

28) Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. Ann. N.Y. Acad Sci. 1967; 141(1): 85-95. [資料番号 4.2.2.3-3]

29) Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis-a practical approach. Urology. 1997; 49(5A Suppl): 105-7. [資料番号 5.4-3]

30) Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. Gynecol Obstet Invest. 2003; 56(3): 160-2. [資料番号 4.3-42]

31) Mylan Institutional LLC. RIMSO-50 Prescribing Information. January, 2019. [資料番号 1.6.2.2]

32) Rowley S, Baer R. Lens deposits associated with RIMSO-50 (dimethylsulphoxide). Eye (Lond). 2001; 15: 332-3. [資料番号 5.4-21]