

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人 日本病院薬剤師会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 2 剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide, DMSO) 50%膀胱内注入製剤
	販売名	Rimso-50
	会社名	Bioniche Pharma
	国内関連学会	日本間質性膀胱炎研究会 日本泌尿器科学会 日本排尿機能学会 (選定理由) 日本間質性膀胱炎研究会は、間質性膀胱炎診療ガイドラインを作成しており、日本泌尿器科学会ではその支援・推薦をしている。日本排尿機能学会は同ガイドラインの作成の支援をしている。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	間質性膀胱炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、50%ジメチルスルホキシド 50mL を膀胱内注入し、15 分間保持する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>間質性膀胱炎は、膀胱の非特異的な慢性炎症に伴い、頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱痛などの症状症候群を呈する疾患である。明確な定義や広く合意の得られている診断基準はない。これは、研究的にも臨床的にも大きな問題である。原因は現在のところ不明であり、肥満細胞の活性化、尿路上皮の機能不全、自己免疫などが考えられている¹⁾。有効な治療法もいまだ解明されていないため、現在は症状の緩和が治療の目的となる²⁾。重症の場合は、1日に60回も排尿することがあり、日常生活に著しい影響を及ぼす。男性よりも女性で発症しやすく、米国において約130万人の間質性膀胱炎患者のうち100万人以上が女性であるといわれる²⁾。</p> <p>以上のことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における間質性膀胱炎の患者数について</p> <p>現在、日本における明確な患者数は不明である。厚生労働省による平成20年度患者調査³⁾には「膀胱炎」としての患者数は記載されているが、間質性膀胱炎の割合は記載されていない。</p> <p>参考として、オランダでは、1995年のアンケート調査において、女性患者10万人あたり6~8人の患者がいると報告されている¹⁾。これに対し、フィンランドで2002年に行われたアンケート調査では10万人あたり450人の患者がいると推定されている¹⁾。さらに、米国の2005年の調査では、間質性膀胱炎の確診患者は10万人あたり300人、間質性膀胱炎の可能性のある患者が10万人あたり680人に及ぶと推察されており、米国では少なくとも43,500人の患者が存在し、間質性膀胱炎の可能性のある患者は217,500人であると報告されている¹⁾。NIHS(National Institute of Health Sciences、米国国立医薬食品衛生研究所)の調査によると、10万人あたり500人の割合で、女性の場合は10万人あたり865人の割合で発症するとされる⁴⁾。また、NHANES III(National Health and Nutrition Examination、米国国民健康栄養調査)では、10万人あたり60人、女性の場合は10万人あたり850人とされる。これは、米国全体に換算すると、男性8万3千人、女性120万人に相当する⁴⁾。</p>
---	--

その一方、日本において 1998 年に行われたアンケート調査では、泌尿器科患者 10 万人あたり 2 人¹⁾、2002 年のアンケート調査では泌尿器科患者 10 万人あたり 12.4 人⁵⁾と報告されており、医療者や患者の認識不足により罹患率が見かけ上、低く見積もられている可能性がある¹⁾。

(2) 日本で現在承認されている治療技術

間質性膀胱炎の有効な治療法はいまだ解明されておらず、日本で間質性膀胱炎に対して承認されている薬剤はない。日本で間質性膀胱炎に対して承認されている技術としては、平成 19 年 9 月 1 日に先進医療として適用されていた膀胱水圧拡張術が、平成 22 年度改定において保険収載された^{6,7)}。膀胱水圧拡張術は、診断を兼ねて実施され、麻酔下に膀胱鏡で観察しながら生理食塩水を自然落下させる方法である。

(3) 国内で現在承認されている治療技術の問題点

現在のところ、日本で間質性膀胱炎に対して承認されているのは膀胱水圧拡張術のみである。膀胱水圧拡張術は最も効果的であるとされるが、その有効率は約 50%であり、有効期間は 6 カ月程度であると報告されている⁸⁾。また、膀胱水圧拡張術では、合併症として膀胱破裂の報告がいくつかなされており、注意が必要である¹⁾。

(4) 要望医薬品 DMSO について

DMSO は炎症抑制、筋弛緩、鎮痛、コラーゲンの分解などの作用があるといわれている¹⁾。DMSO は米国・英国・加国で医療用医薬品として承認されており、米国 AUA ガイドライン⁴⁾では治療アルゴリズムにより薬物療法としては上位に使用される。DMSO は投与後、急速に吸収されて組織および体液に分布する⁹⁾。DMSO はジメチルスルホンに酸化または硫化ジメチルに還元される。局所使用の場合、DMSO として 13%、ジメチルスルホンとして 18%が尿および糞便中に排泄されたという報告がある¹⁰⁾。米国国立医学図書館¹¹⁾によるとジメチルスルホンの LD₅₀ は >5000mg/kg(ウサギ：皮膚、ラット：経口)、硫化ジメチルの LD₅₀ は >3300mg/kg(ラット：経口)、>3700mg/kg(マウス：経口)であり、本邦国立医薬品食品衛生研究所¹²⁾によると、硫化ジメチルは経口摂取により脱力感、吸入や皮膚からの吸収により発赤や嘔気、痛みを生じることがあるとされていた。DMSO は呼吸と皮膚から除去されるため、患者から特徴的なニンニク臭が発する原因となる^{9, 13, 14)}。その他、嘔気、頭痛、皮膚刺激性、蕁麻疹、アナフィラキシー、肝酵素の増加などを起こす可能性があり¹⁴⁾、膀胱内注入療法において、全身性接触皮膚炎を発症したという報告もある¹⁴⁾。DMSO は肥満細胞の脱顆粒作用があるといわれており、アレルギーに対する注意が必要であると考えられる。DMSO の LD₅₀ は

	<p>>606mg/kg(ヒト：静注)、>14500mg/kg(ラット：経口)とされる¹⁴⁾。 統一された注入方法はない¹⁾が、50%DMSO50mLを膀胱内注入し10～20分保持するという用法が海外市販製剤では使用されている。日本の間質性膀胱炎診療ガイドライン¹⁾によると、注入間隔は、週1回を何回か行い、経過が良ければ間隔をあける、治療期間には上限はないが、長期間の効果は不明であると記載されていた。また、使用の際には、DMSO注入だけでは刺激症状があるので、ボルタレン®坐薬や1～2%リドカイン液などを膀胱内注入に併用することがある¹⁵⁾が、他剤の吸収を促進する可能性がある¹⁾ので注意が必要である¹⁾。日本でも少なからず使用されているようであり、52症例に使用し、60%の有効性を示したという報告¹⁶⁾など、有効症例の報告がある¹⁵⁾。海外では、50～80%の有効性が示されている^{15,17)}。要望医薬品DMSOの有効性は臨床試験において証明されていないものの、現在使用されている膀胱水圧拡張術とは作用機序が異なり、有用である可能性があるため、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品DMSOは医療上の有用性の判断基準「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	<p>◆診断基準 間質性膀胱炎に関する明確な定義や広く合意の得られている診断基準はない¹⁾。間質性膀胱炎にも特異的な症状、内視鏡所見、病理所見があるとされるが、それらは単独で診断を確定できるほどに特異的ではなく、相互の一貫性にも欠けている¹⁾。診断基準としてしばしば引用されるのはNIDDK(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)の基準²⁾であるが、これは研究の際に症例を厳密に選ぶ場合の基準である。より日常的に行われている基準を反映するものとしては、米国の症例集積研究(Interstitial Cystitis Data Base;ICDB)¹⁸⁾の基準が参考になる。ICDBの基準によって間質性膀胱炎と診断されていた患者のうち、NIDDKの基準を満たすのは半数にも達しておらずNIDDKの基準を臨床的な診断とするのは厳しすぎるとされる¹⁾。</p> <p>◆本邦での主な治療法 日本で間質性膀胱炎を対象に承認されている薬剤は現在ないため、いくつかの薬剤が適応外使用されているのが現状である。 膀胱内注入療法としては、要望医薬品である50%DMSOの他に、ヘパリン、ヒアルロン酸、レジニフェラトキシシ、BCGが用いられている。 内服薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬などが使用され¹⁶⁾、欧米では、ペントサン多硫酸塩が承認されている。また、スプラタストトシル酸塩も使用されることがある。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Rimso-50(Bioniche Pharma), Dimethyl Sulfoxide(Bioniche Pharma) ¹⁹⁾ Rimso(Research Industries) ²⁰⁾
		効能・効果	間質性膀胱炎
		用法・用量	50mL をカテーテルまたは asepto syringe によって直接膀胱内注入し、15 分保持する ^{21, 22)} 。
		備考	Rimso-50(Bioniche Pharma : 先発 ¹⁹⁾)の平均卸価格 ²³⁾ : \$ 93.75、 Dimethyl Sulfoxide(後発)
	英国	販売名 (企業名)	Rimso(Britannia Pharmaceuticals) ²⁰⁾
		効能・効果	間質性膀胱炎
		用法・用量	50mL をカテーテルまたは asepto syringe によって直接膀胱内注入し、15 分保持する ²⁴⁾ 。
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	Rimso-50(Bioniche Pharma), Dimethyl Sulfoxide Irrigation USP(Sabdoz Canada) ²⁵⁾ Rimso(Shire) ²⁰⁾
		効能・効果	間質性膀胱炎
		用法・用量	50mL をカテーテルまたは asepto syringe によって直接膀胱内注入し、15 分保持する ²⁴⁾ 。
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed(米国国立医学図書館)

検索日：2011.06.10

キーワード：dimethyl sulphoxide [MeSH] AND interstitial cystitis[MeSH]

1. Limits：Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

検索結果：5件

2) JDream II(科学技術振興機構)

検索日：2011.06.17

キーワード(シソーラス)：間質性膀胱炎 AND ジメチルスルホキシド

検索結果：71件

3) 医学中央雑誌(医学中央雑誌刊行会)

検索日：2011.06.17

キーワード(シソーラス)：間質性膀胱炎 AND ジメチルスルホキシド

検索結果：67件

<海外における臨床試験等>

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、海外における臨床試験成績が3件得られた。これらはすべてコクランレビューに使用されている文献であったため、詳細は3.(2)に記載する。

<日本における臨床試験等>

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、解説が多く、日本における臨床試験成績はみられなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) コクランレビュー(T. E. Dawson, J. Jamison, Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis, Cochrane Database Syst Rev, CD006113 (2007).)²⁶⁾

検索は、Cochrane Incontinence Group Specialised Trials Registerにおいて、間質性膀胱炎患者を対象とした無作為化比較試験および準無作為化比較試験を対象として行われた。主要アウトカムである患者主観的な痛みの評価、膀胱容量、副次アウトカムである一般的な症状、QOL、経済的要因、副作用について系統的レビューが行われた。評価は、9つの試験(n=616)を対象として行われ、このうちDMSOに関して解析できた試験は1件のみであった。DMSOは、プラセボと比較して有意差はみられなかった。このシステムティックレビューによると、間質性膀胱炎に対する治療法のエビデンスは限られており、さらなる評価が必要であるとされている。

以下に臨床試験結果を示す。

1. R. Perez-Marrero. et al., A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis, J Urol, **140**, 36-39 (1988).¹⁷⁾

論文のランク	無作為割り付けによらない対照を有するもの ¹⁾			
対象	n=33、年齢中央値 48 歳、男性 3 人/女性 30 人、5 年間症状をもち臨床・膀胱検査により間質性膀胱炎と診断された患者			
主な除外基準	妊婦			
試験方法	a.50%DMSO→食塩水 b.食塩水→50%DMSO それぞれ 50mL を膀胱内注入し最低 15 分保持する。 治療間の休薬は 4 週間とする。			
評価項目	主観的評価：治療への反応性 客観的評価：改善度、痛みの改善、最大膀胱容量、副作用			
結果	主観的評価：治療への反応性			
	治療法	前治療後の改善度		
	a.群	minimal response	13%	後治療後の改善度 min:13%、mod:33%、 marked:53%
		moderate response	47%	
		marked response	40%	
	b.群	minimal response	41%	min:33%、mod:20%、 marked:47%
		moderate response	41%	
		marked response	18%	
	客観的評価：改善度			
	a.群	93%→86%		
b.群	35%→67%			
客観的評価：痛みの改善				
介入	改善人数	RR	95%CI	
DMSO	23/28	0.22	-1.10-1.55	
食塩水	22/28			
客観的評価：最大膀胱容量				
差(SE)	RR	95%CI		
17mL(14.4)	17.00	-11.22-45.22		
客観的評価：副作用				
原因薬剤	症状			
不明	尿路感染(2)、胆石疝痛(1)			
食塩水	片側不全麻痺(1)、片頭痛(1)			

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学²⁷⁾

これまで行われてきた経験的な治療のひとつとして、DMSO の膀胱内注入法が記載されている。その他、chlorpactin、ヘパリンの膀胱内注入およびアミトリプチリン、ヒドロキシジン、ペントサン多硫酸塩の内服が記載されている。また、膀胱拡大術の適応となるのは全症例の 5%未満であるとされる。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2009²⁸⁾(高橋悟, 日本大学主任教授・泌尿器科学系)

膀胱内水圧拡張術を診断と治療を兼ねて行うと記載されている。

膀胱内注入療法として 50%DMSO50mL を膀胱内注入し 10 分間貯留させる方法(週 1 回、8 週間)が記載されており、その他ヘパリン、リドカインも記載されている。

内服としては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、抗うつ薬、鎮痛薬が記載されている。

参考:

◆今日の治療指針 2011²⁹⁾(本間之夫, 東京大学大学院教授・泌尿器科学)

保険適応のある膀胱内水圧拡張術を診断と治療を兼ねて行うと記載されている。膀胱内注入療法として DMSO が記載されており、その他ヘパリン、リドカインも記載されている。内服としては、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、抗うつ薬、鎮痛薬、ステロイドが記載されている。

◆今日の治療指針 2008³⁰⁾(野々村克也, 北海道大学大学院教授・腎泌尿器外科学)

膀胱内注入療法として DMSO は一定の効果があり、重大な副作用はないとされている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国泌尿器科学会(American Urological Association)ガイドライン⁴⁾

第一選択は一般的な管理や患者教育であり、第二選択として要望医薬品である DMSO を含めた以下の薬剤が使用される。

<膀胱内注入薬>

	DMSO	ヘパリン	リドカイン
エビデンス	C	C	B

DMSO は、膀胱壁より迅速に吸収される。そのため膀胱内の保持は 15~20 分程度にすべきとされ、長いと痛みを生じる可能性がある。また、DMSO はヘパリン、重炭酸ナトリウム、局所ステロイド、リドカインなどと多剤併用療法の一部として使用されることも少なくないが、作用増強のおそれがあり、注意すべきである。

<内服薬>

	アミトリプチリン	シメチジン	ヒドロキシジン	ペントサン多硫酸塩
エビデンス	B	B	C	B

2) 米国国立糖尿病・消化器病・腎臓病研究所(National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse(NKUDIC))²⁾

現在の治療方針は症状の緩和である。

<膀胱内注入>間質性膀胱炎に対する膀胱注入薬として唯一 FDA による承認を受けているのが DMSO である。DMSO はカテーテルにより注入され、15 分保持される。

<膀胱水圧拡張術>膀胱水圧拡張術が効果的であったという報告が多数なされており、第一選択として実施されることが多い。このメカニズムは不明である。

<内服>内服薬としてペントサン多硫酸ナトリウムが 1996 年に FDA の承認を受けている。その他、アスピリンやイブプロフェン、三環系抗うつ薬などが使用される。

<日本におけるガイドライン等>

1) 間質性膀胱炎診療ガイドライン(日本間質性膀胱炎研究会)¹⁾

各治療の推奨グレードおよびエビデンスについては以下の通りである。

◆ エビデンス

A	2 つ以上のレベル I の研究に裏付けられる
B	1 つのレベル I の研究に裏付けられる
C	レベル II の研究に裏付けられる
D	レベル III の研究に裏付けられる
E	レベル IV、V の研究に裏付けられる

◆ 推奨グレード

a	行うよう強く勧められる
b	行うよう勧められる
c	行うよう勧められるだけの根拠がない
d	行わないよう勧められる

<膀胱内注入療法>

	推奨グレード	エビデンス	
DMSO	b	C	
ヘパリン	b	E	
ヒアルロン酸	d	E	無効とするエビデンス E
硫酸コンドロイチン	d	E	
ペントサン多硫酸塩	d	C	
カプサイシン・ レジニフェラトキシシ	d	E	無効とするエビデンス C
BCG	d	C	無効とするエビデンス C
オキシブチニン	c	C	
リドカイン	b	E	

<保存療法>

	行動療法	理学療法	緊張の緩和	食事療法
推奨グレード	b	c	b	b
エビデンス	E	E	E	E

<内服薬>

	推奨グレード	エビデンス	
抗ヒスタミン薬	c	E	有効でないとするエビデンス C
三環系抗うつ薬	b	C	
トシル酸スプラタスト	c	E	
シメチジン	c	C	
抗生物質・抗菌薬	d	C	有効性を支持する報告はない
ステロイド	c	E	
アルギニン	d	E	無効とするエビデンス C
ペントサン多硫酸塩	b	C	

<その他>

	推奨グレード	エビデンス	
膀胱水圧拡張術	b	E	
経皮的電気刺激	c	E	無効とするエビデンス D
仙骨神経刺激	c	E	
鍼	c	D	無効とするエビデンス C
経尿道的切除術・ 経尿道的レーザー治療	b	E	
膀胱拡大術・膀胱摘出術	c	E	

2) ガイドライン外来診療 2010(日経メディカル開発)⁸⁾

<膀胱内注入> 50%DMSO が有効な場合があるが未承認である。

<膀胱水圧拡張術> 水圧拡張術は最も効果的であり、診断を兼ねて実施される。麻酔下に膀胱鏡で観察しながら生理食塩水を恥骨上 80cmH₂O の高さから自然落下させ、膀胱を過伸展させる。

<内服> アミトリプチリン塩酸塩が第1選択薬となる。その他、ヒドロキシジン塩酸塩、シメチジンなどの有用性が報告されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 間質性膀胱炎に関する疫学調査(2002) ⁵⁾		
調査対象	大学病院、地域機関病院の泌尿器科医 262 人	
調査方法	アンケート調査	
結果/考察	頻度	泌尿器科患者12.4/10万人(0.01%)、 女性のみだと135/10万人(0.13%)
	性別	男性：女性=1：5.8 米国では男性：女性=1：8～9といわれる
	年齢	50～60歳台が半数以上であるが、20～30歳台の 若年症例も約10%存在
	主訴	(多い順から)頻尿、恥骨上部痛、排尿痛
	患者背景	尿路疾患、アレルギー疾患、結合組織病
	治療	(多い順から)DMSO膀胱内注入、ステロイド剤、 抗ヒスタミン薬、水圧療法
2) 間質性膀胱炎の治療に関する実態調査(2007) ³¹⁾		
調査対象	過去3年間に診断・治療を受けた患者282人 (日本の間質性膀胱炎データベースから抽出)	
調査方法	アンケート調査	
結果	性別	男性：女性=1.0：5.6
	年齢	平均52.9歳(60代が最多)
	診断からの期間	平均36.5カ月(1-360か月)
	症状	頻尿：295(98.3%)、尿意切迫：186(62%)、恥骨 痛：125(41.6%)
	一回排尿量	104.3mL(50-200mL)
	膀胱鏡所見	五月雨様出血：58、潰瘍：19
	治療	膀胱水圧拡張術：208(67.9%)、スプラタストトシ ル酸塩：197(65.6%)、抗ヒスタミン薬： 77(25.6%)、DMSO膀胱内注入：69(23%)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外以下の理由から、要望効能・効果は「間質性膀胱炎」とした。

- ◆ 米国・英国・加国において、50%DMSO 製剤は「間質性膀胱炎」を対象として承認されていること。
- ◆ 当該疾患の国内外での診断基準に大きな差はないと考えられること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は、本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、海外市販製剤の承認用法・用量を参考に「尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、50%ジメチルスルホキシド 50mL を膀胱内注入し、15 分間保持する。」を要望するが、本邦における最終的な本剤の用法・用量(本邦の承認用法・用量)については実施される日本人対患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品 DMSO は、保険適応のある膀胱内水圧拡張術と作用機序が異なる。間質性膀胱炎の原因および有効な治療法はいまだ明らかになっておらず、要望医薬品である DMSO の臨床的位置づけは曖昧であるが、DMSO による治療が有効であったとの報告も多数みられており、間質性膀胱炎に対して DMSO が有効である可能性がある。間質性膀胱炎は日常生活に著しい影響を与えることから、DMSO の有効性及び安全性についてはさらに検討し、本邦での利用が可能となることが望まれている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦において、間質性膀胱炎の患者数は不明である。米国では 100 万人以上の患者が存在すると考えられており、日本でもその患者数は少なくないと予想されている。要望医薬品の DMSO は現在、本邦で院内製剤として使用されており³²⁾、投与経験はあるが、その情報は少ない。そのため、有効性及び安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考えられる。米国承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能なように、本邦での臨床試験プロトコルについては、米国承認時の臨床試験プロトコルも参考にしながら計画し、実施することが適切と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 日本間質性膀胱炎研究会ガイドライン作成委員会，“間質性膀胱炎診療ガイドライン”，第 1 版，ブラックウェルパブリッシング株式会社，東京，2008，
- 2) National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse(NKUDIC), Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome, 2009.12,
<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/pdf/interstitialcystitis.pdf> (2011.06.15).
- 3) 厚生労働省，平成 20 年患者調査(傷病分類編)，
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/index.html> (2011.06.10).
- 4) American Urological Association, Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome, 2011.01,
<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/ic-bps/diag>

- [nosis_and_treatment_ic-bps.pdf](#) (2011.06.15).
- 5) 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, **15**, 475-476 (2002).
- 6) 厚生労働省, 既存の先進医療に関する保険導入等について, 2010.01.20,
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0120-2e.pdf> (2011.06.23).
- 7) 厚生労働省, 平成 22 年改定において保険収載された先進医療技術, 2010.10.27,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000uygm-att/2r9852000000uytc.pdf> (2011.06.23).
- 8) 日経メディカル開発, “ガイドライン外来診療 2010”, 東京, 2010, pp.348-354.
- 9) BionichePharma, RIMSO-50® Product Information,
<http://www.bionichepharmausa.com/pdf/Rimso.pdf> (2011.07.07).
- 10) N. A. David, The pharmacology of dimethyl sulfoxide, Annu Rev Pharmacol, **12**, 353-374 (1972).
- 11) National Library of Medicine, Chemical Information, <http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html> (2011.07.19).
- 12) 国立医薬品食品衛生研究所, 国際化学物質安全性カード(ICSC)-日本語版-,
<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (2011.07.19).
- 13) Jacob Sw . Wood Dc, Dimethyl sulfoxide(DMSO)-A status report, Clin Med, **78**, 21 (1971).
- 14) Thomson Reuters, DRUGDEX,POISINDEX, <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch> (2011.06.15).
- 15) 山内民男, 【間質性膀胱炎へのアプローチ】 間質性膀胱炎の膀胱内注入療法, 泌尿器外科, **19**, 1077-1082 (2006).
- 16) 武井実根雄, 【女性骨盤底医学の最前線】 間質性膀胱炎の診断と治療, 排尿障害プラクティス, **14**, 223-230 (2006).
- 17) R. Perez-Marrero.L. E. Emerson. J. T. Feltis, A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis, J Urol, **140**, 36-39 (1988).
- 18) L. J. Simon. J. R. Landis.D. R. Erickson.L. M. Nyberg, The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics, Urology, **49**, 64-75 (1997).
- 19) U.S. Food and Drug Administration, Drugs@FDA,
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (2011.06.05).
- 20) Sean C Sweetman, “Martindale The Complete Drug Reference”, 35th edition, Pharmaceutical Press, London, Chicago, 2007, pp.1840.
- 21) Sandoz Canada Inc., Dimethyl Sulfoxide Irrigation USP Product Information, 2005.08,
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00003081> (2011.06.15).
- 22) Bioniche Pharma(Canada), Rimso-50, 2008.01,
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00005024> (2011.06.15).
- 23) Murray.Lori.Reed.Jennifer.Cote.Christine, “Red Book 2010: Pharmacy's Fundamental Reference 2010 Edition”, Physicians Desk Reference Inc., 2010,
- 24) Judith Stewart, Philip Thornton, Karen Wilson, et al., Drugs.com, <http://www.drugs.com/> (2011.06.06).

- 25) Canada, Health Canada, Drug Product Search,
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php> (2011.06.06).
- 26) T. E. Dawson. J. Jamison, Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis, Cochrane Database Syst Rev, CD006113 (2007).
- 27) 黒川清 福井次矢, “ハリソン内科学”, 原著第 15 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003,
- 28) 北原光夫 山口徹, 福井次矢, “今日の治療指針 2009 年度版”, 医学書院, 東京, 2009,
- 29) 北原光夫 山口徹, 福井次矢, “今日の治療指針 2011 年度版”, 医学書院, 東京, 2011,
- 30) 北原光夫 山口徹, 福井次矢, “今日の治療指針 2008 年度版”, 医学書院, 東京, 2008,
- 31) Takaaki Ito. Tomohiro Ueda. Yukio Honma. Mineo Takei, Recent trends in patient characteristics and therapeutic choices for interstitial cystitis: Analysis of 282 Japanese patients, International Journal of Urology, **14**, 1068-1070 (2007).
- 32) 日本病院薬剤師会, “病院薬局製剤”, 第 6 版, 薬事日報社, 東京, 2008,