

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

胃内粘液溶解除去剤
ガスチーム[®]散 4万単位/g
GASZYME[®]

剤形	散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	0.5g 中プロナーゼ 20,000 単位を含有
一般名	和名：プロナーゼ 洋名：pronase
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2015年1月29日 薬価基準収載：2015年6月19日 販売年月日：2015年6月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2015年2月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群 ..	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	8
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	9
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	10
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	10
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	10
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	10
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	10
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	11
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	11
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	11
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	11
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	11
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	11
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	11
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	8. 副作用	11
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	9. 高齢者への投与	13
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	13
7. 溶出性	5	11. 小児等への投与	13
8. 生物学的試験法	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	13. 過量投与	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	14. 適用上の注意	13
11. 力価	5	15. その他の注意	13
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	16. その他	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5	IX. 非臨床試験に関する項目	14
14. その他	5	1. 薬理試験	14
V. 治療に関する項目	6	2. 毒性試験	14
1. 効能又は効果	6	X. 管理的事項に関する項目	16
2. 用法及び用量	6	1. 規制区分	16
3. 臨床成績	6	2. 有効期間又は使用期限	16
		3. 貯法・保存条件	16
		4. 薬剤取扱い上の注意点	16

5. 承認条件等.....	16
6. 包装.....	16
7. 容器の材質.....	16
8. 同一成分・同効薬.....	16
9. 国際誕生年月日	16
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	17
11. 薬価基準収載年月日	17
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	17
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	17
14. 再審査期間.....	17
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	17
16. 各種コード.....	17
17. 保険給付上の注意.....	17
X I. 文献	18
1. 引用文献	18
2. その他の参考文献.....	18
X II. 参考資料	18
1. 主な外国での発売状況.....	18
2. 海外における臨床支援情報	18
X III. 備考	18
その他の関連資料.....	18

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロナーゼは、放線菌 *Streptomyces griseus* の培養ろ液から得られる蛋白分解酵素で、医薬品、研究用試薬として広く用いられている。

消化管病変の検査の診断能向上を目的としたプロナーゼの臨床応用に関する研究は、1964年、胃 X 線診断時の粘液溶解能の検討に始まり、その後 1971 年～1973 年にかけて井田（京都府立医大、現 朝日大学附属村上記念病院）らを中心に、胃内視鏡検査時の観察障害となる胃粘液除去法の研究が行われ、プロナーゼの胃粘液溶解剤としての可能性が示唆された。

科研製薬株式会社及びテイコクメディックス株式会社（旧 太田製薬株式会社）は、これらの研究成果を踏まえ、両社共同でプロナーゼの胃内視鏡検査時の粘液溶解剤としての有効性と安全性を検討するために臨床試験を実施した。その結果、優れた粘液溶解作用により色素撒布法実施時の内視鏡像の改善効果が認められたことから、1995 年 3 月 31 日「色素撒布による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能で承認を取得し、1995 年 5 月 26 日に薬価収載され、1995 年 6 月 12 日に上市した。（薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき承認申請）

上記効能について安全性評価対象症例 3,657 例の使用成績調査を実施し、1999 年 6 月再審査申請を行った結果、2001 年 12 月 10 日薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、本剤の薬理作用が蛋白分解作用に基づく胃内粘液の溶解除去であることから、通常法による内視鏡検査にも使用できると考えられ、通常法による有効性を確認するために臨床試験を実施した。その結果、通常内視鏡検査においても、内視鏡像の改善効果が認められ、2001 年 12 月 14 日に効能追加承認され、「胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能となった。

2009 年 6 月 1 日に、テイコクメディックス株式会社は、社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。その後、2012 年 6 月 1 日に、日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され、製造販売元が日医工株式会社に承継された。

医療事故防止のため、2015 年 1 月 29 日に製品名を「ガスチーム」から「ガスチーム散 4 万単位/g」に変更の承認を得て、2015 年 6 月 19 日より販売の運びとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 胃内視鏡診断を妨げる胃粘膜表面の付着粘液を溶解除去する。（イヌ、ヒト）
- (2) 胃内視鏡検査の前処置に有用な胃内粘液溶解除去剤で、胃内視鏡像を改善する。
- (3) 胃内視鏡検査時の微小病変に対する診断能の向上が期待できる。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として、ショック、アナフィラキシー様症状が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ガスチーム散 4万単位/g

(2) 洋名

GASZYME

(3) 名称の由来

Gastroendoscopic enzyme (胃内視鏡検査の酵素製剤) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プロナーゼ (慣用名)

(2) 洋名 (命名法)

pronase

(3) ステム

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

不明

4. 分子式及び分子量

分子式: 不明

分子量: 約 20,000~30,000

5. 化学名 (命名法)

なし

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名: プロナーゼ

開発番号: KPD

7. CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液（1→100）の pH は 6.7～8.3 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

本品をゼラチン溶液に加え、かき混ぜるとき、液は粘度を減ずる。

4. 有効成分の定量法

本品は蛋白分解酵素のため、カゼインを基質としてフォリン呈色法により力価を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

	色調, 剤形	識別コード
ガスチーム散 4万単位/g	白色～帯褐白色の散剤で, わずかに特異なにおいと味を有する。	O.S-GZ

(2) 製剤の物性

	製剤均一性試験 (質量偏差試験)	
ガスチーム散 4万単位/g	判定値: 15.0%以下	試験結果: 0.6%～7.9%

	粒度分布	
ガスチーム散 4万単位/g	18号ふるい残留量	全量通過
	30号ふるい残留量	5%以下

(3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

本剤は pH 約 7～10 で酵素活性を示し, 酸性の条件下では不安定である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

0.5g 中プロナーゼ 20,000 単位を含有する。

(2) 添加物

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

長期保存試験の結果, ガスチーム散4万単位/gは通常市場流通下において2年間安定である事が確認された。

長期保存試験

保存条件	保存形態	結果
長期保存試験 (室温, 36ヵ月)	最終保存形態	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性¹⁾

本剤 0.5g (20,000 単位) を炭酸水素ナトリウム 1g とともに水に溶解して 50mL とし、5℃、25℃、および 40℃で 24 時間放置した。酵素力価は、5℃ではほとんど変化はなかったが、25℃、40℃では経時的に低下した。

溶解後の安定性

(単位：%)

時間 保存温度	溶解直後	30 分	1 時間	5 時間	24 時間
5℃	100	99.8	98.7	99.7	98.3
25℃	100	98.9	94.6	89.6	63.5
40℃	100	95.3	62.9	10.9	6.8

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

酵素力価試験（蛋白消化力試験）

日局一般試験法，紫外可視吸光度測定法の項を準用する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品をゼラチン溶液に加え，かき混ぜるとき，液は粘度を減ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品は蛋白分解酵素のため，カゼインを基質としてフォリン呈色法により力価を測定する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去

2. 用法及び用量

検査15～30分前に、プロナーゼとして20,000単位を炭酸水素ナトリウム1gとともに約50～80mLの水に溶かし、経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 通常内視鏡検査^{2)～5)}

通常法による胃内視鏡検査適用例を対象に、国内9施設297例で実施された二重盲検試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

評価項目	判定基準*	有効率
胃全体像の 付着粘液の量	「なし」 + 「ごく少量」	84.5% (251/297)
限局性病変 の観察能	「非常に優れている」 + 「優れている」 + 「やや優れている」	88.7% (181/204)
総合評価	「非常に良い」 + 「良い」	81.1% (241/297)

*有効と評価したもののみ記載

2) 色素内視鏡検査^{6)～9)}

色素撒布法による胃内視鏡検査適用例を対象に、国内4施設186例で実施された二重盲検試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

評価項目	判定基準*	有効率
胃全体像の 付着粘液の量	「なし」 + 「ごく少量」	72.6% (135/186)
限局性病変 の観察能	「優れている」 + 「やや優れている」	78.4% (98/125)
総合評価	「非常に良い」 + 「良い」	68.8% (128/186)

*有効と評価したもののみ記載

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験⁶⁾

色素撒布法を用い、胃内視鏡検査適用例146例を対象に、プラセボ、プロナーゼ10,000単位及び20,000単位の3用量での封筒法による用量設定試験を実施した。その結果、総合評価でプラセボ8.5% (4/47)、10,000単位46.0% (23/50) 及び20,000単位85.7% (42/49) と用量依存性に効果がみられ、プロナーゼ20,000単位が至適用量とされた。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

二重盲検群間比較試験

①通常法による胃内視鏡検査⁵⁾

通常法による胃内視鏡検査適用例 269 例を対象に、プロナーゼ 20,000 単位とプラセボの二重盲検群間比較試験を行った。その結果、体部、角部、前庭部ともプロナーゼ群がプラセボ群に比し付着粘液量を有意に低下させ、限局性病変の観察能でも「優れている」以上が、プロナーゼ群 91.8% (90/98) , プラセボ群 67.0% (61/91) でプロナーゼ群が有意に優れていた。また、内視鏡像の総合評価は「良い」以上がプロナーゼ群 84.3% (113/134) , プラセボ群 62.2% (84/135) であり、有意な差 ($p < 0.001$) が認められた。

②色素撒布法による胃内視鏡検査⁸⁾

色素撒布法による胃内視鏡検査適用例 199 例を対象に、プロナーゼ 20,000 単位とプラセボの二重盲検試験を行った。その結果、体部、角部、前庭部ともプロナーゼ群がプラセボ群に比し付着粘液量を有意に低下させ、限局性病変の観察能でも「やや優れている」以上が、プロナーゼ群 68.8% (44/64) , プラセボ群 54.2% (39/72) でプロナーゼ群が有意に優れていた。また、内視鏡像の総合評価は「良い」以上がプロナーゼ群 59.4% (57/96) , プラセボ群 36.9% (38/103) であり、有意な差 ($p < 0.001$) が認められた。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査(再審査期間:1995年3月31日~1999年3月30日)

本剤の承認から4年間の再審査期間中に実施された使用成績調査(色素撒布法による胃内視鏡検査対象例)において収集された症例における有効性及び安全性の分析、評価の概要は以下のとおりである。

①有効性

有効性評価対象症例 3,531 例において、「胃内観察・診断に際する支障の有無」で有効性を判定したところ、有効率(「支障なし」の症例数/有効性評価対象症例数×100%)は 97.85% (3,455/3,531) であった。

②安全性

安全性評価対象症例 3,657 例において、副作用は 8 例 14 件に認められ、副作用発現症例率は 0.22% (8/3,657) であった。本調査でみられた副作用の内訳は、胃出血、ALT(GPT)上昇、赤血球減少及び白血球減少(症)が各 2 件、並びにかゆみ、血色素減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少(症)、BUN 上昇及び血中クレアチニン上昇が各 1 件であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

セラペプターゼ, キモトリプシンなどの蛋白分解酵素

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、蛋白分解酵素製剤であり、胃粘液の主成分である粘液糖蛋白質ムチンのペプチド結合を切断することにより胃粘液を溶解除去する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ムチン粘度低下作用 (in vitro) ¹⁰⁾

プロナーゼ (10~5,000 単位/mL) はムチン粘度を濃度及び時間依存的に低下させ、至適 pH は 7.0~10.0 であった。

2) イヌ胃粘液溶解除去作用の内視鏡的検討 (in vivo) ¹¹⁾

プロナーゼの胃粘液溶解作用について、ビーグル犬を用い胃内視鏡検査法により検討した結果、通常検査法及び色素撒布法ともに、プロナーゼ (0, 5,000, 20,000 単位/body) 投与による用量依存的な胃粘膜表面の付着粘液量の軽減化及び胃粘膜像の描出状態の明瞭化が認められた。

3) ヒト胃粘液の粘度低下作用 (in vitro) ¹²⁾

胃疾患患者から採取した胃粘液に対するプロナーゼ (0, 100, 300 単位/mL) の粘度低下作用を検討した結果、対照の胃粘液粘度に対しプロナーゼ 100 及び 300 単位/mL でそれぞれ 43.1%及び 68.3%の有意 ($p < 0.01$) な粘度低下作用が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

(参考)

プロナーゼ 20,000 単位/kg を SD 系ラット (n=8) に経口投与した場合, Tmax は 30 分, Cmax は 0.00196 単位/mL, AUC_{0→8hr} は 0.0059 単位/mL・hr であった。¹³⁾

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 胃内出血のある患者 [粘液の除去に伴い、出血が悪化するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 胃内出血の疑いのある患者 [粘液の除去に伴い、患部より出血するおそれがある。]
- (2) 血液凝固異常のある患者 [in vitro でフィブリン溶解作用が認められていることから、血液凝固系に影響を与えるおそれがある。]
- (3) 重篤な肝障害、腎障害のある患者 [重篤な肝障害、腎障害のある患者では、血液凝固能の異常がみられるおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の投与により、胃の潰瘍部、ポリープ等の病変から出血があらわれることがあるので、胃内出血のある患者には投与しないこと。また、胃内出血の疑いのある患者には十分注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

該当記載事項なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 4,207 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められたのは 9 例（0.21%）15 件で、その主なものは胃出血 2 件（0.05%）等であった。（効能追加承認時及び再審査結果時）

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）（いずれも頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。

続き

(3) その他の副作用		
頻度 分類	0.1%未満	頻度不明*
消化器	胃出血 (胃の潰瘍部, ポリプ等の病変からの出血)	
過敏症		発疹・発赤等

* : 自発報告等により認められている副作用のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	臨床試験*	使用成績調査の累計 (H7.3.31~11.3.30)	合計
①調査症例数	550	3,657	4,207
②副作用等の発現症例数	1	8	9
③副作用等の発現件数	1	14	15
④副作用等の発現症例率 (②÷①×100)	0.18%	0.22%	0.21%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害 かゆみ	—	[1例] (0.03) 1 (0.03)	[1例] (0.02) 1 (0.02)
消化管障害 胃出血	—	[2例] (0.05) 2 (0.05)	[2例] (0.05) 2 (0.05)
肝臓・胆膵系障害 ALT (GPT) 上昇	—	[2例] (0.05) 2 (0.05)	[2例] (0.05) 2 (0.05)
赤血球障害 赤血球減少 血色素減少 ヘマトクリット値減少	— — — —	[2例] (0.05) 2 (0.05) 1 (0.03) 1 (0.03)	[2例] (0.05) 2 (0.05) 1 (0.02) 1 (0.02)
白血球・網内系障害 白血球減少 (症) 白血球増多	[1例] (0.18) — 1 (0.18)	[2例] (0.05) 2 (0.05) —	[3例] (0.07) 2 (0.05) 1 (0.02)
血小板・出血凝血障害 血小板減少 (症)	—	[1例] (0.03) 1 (0.03)	[1例] (0.02) 1 (0.02)
泌尿器系障害 BUN 上昇 血中クレアチニン上昇	— — —	[1例] (0.03) 1 (0.03) 1 (0.03)	[1例] (0.02) 1 (0.02) 1 (0.02)

* : 臨床試験 : 初回承認時までの臨床試験と通常法効能追加承認時の臨床試験の合算

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：ショック，アナフィラキシー様症状（呼吸困難，全身潮紅，浮腫等）（いずれも頻度不明）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し，適切な処置を行うこと。
- 3) **その他の副作用**：発疹・発赤等の過敏症があらわれることがある。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

投与・服用時

- (1) 本剤は内視鏡検査時に実施されている通常の前処置（6時間以上の絶食，咽頭麻酔及び鎮痙剤，抗不安剤等の投与）として投与する。
- (2) 本剤は酸性条件下では不安定であるため，炭酸水素ナトリウム 1g を同時に投与すること。また，ジメチコン等の消泡剤と同時に投与することが望ましい。
- (3) 本剤の溶解には水を使用し，溶解後，直ちに服用すること。
- (4) 本剤の十分な効果を得るため，投与後は臥位による体位変換を行うことが望ましい。

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

【取扱い上の注意】

注意：本剤は飛散しやすく，特に多量に取扱う際に過敏症状（くしゃみ，鼻水等）を起こすことがあるので，マスクを使用するなど一般的保護手段を講じることが望ましい。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

一般薬理試験として中枢神経系，呼吸・循環器系，自律神経系及び平滑筋に対する作用を検討した結果，プロナーゼは蛋白分解作用による影響以外，薬効用量では作用はみられなかった。¹⁴⁾

また，炭酸水素ナトリウム（重曹）とプロナーゼを同時投与した場合のラット胃・十二指腸に及ぼすプロナーゼの影響を肉眼的及び病理組織学的に検討した結果，胃・十二指腸粘膜に対する影響は認められなかった。¹⁵⁾

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の結果を下表に示す。¹⁶⁾

投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)					
	動物 マウス (ICR 系)		ラット (Wistar 系)		ウサギ (白色在来種)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
静脈内	20.5	20.9	15.8	16.7	—	—
腹腔内	15.1	14.1	19.7	16.2	—	—
皮下	31.7	26.8	約 100	約 100	—	—
経口	4010	4160	3310	3290	1407	1482

(プロナーゼは 1mg = 1,210 単位のものを用いた)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性¹⁶⁾

Wistar 系ラット (50~1,500mg/kg/日, 1 ヶ月, 経口), 白色在来種ウサギ (13~200mg/kg/日, 1 ヶ月, 経口) で試験を行った結果, 高用量の投与により, 一般症状, 体重への影響, 胃・十二指腸に対する蛋白分解の直接作用によると考えられる変化がみられ, 無影響量はラットで 50mg/kg/日, ウサギで 13mg/kg/日と推定された。

(プロナーゼは 1mg = 1,210 単位のものを用いた)

2) 慢性毒性¹⁶⁾

Wistar 系ラット (3~200mg/kg/日, 6 ヶ月, 経口), 白色在来種ウサギ (13~200mg/kg/日, 3 ヶ月, 経口) で試験を行った結果, ラット 200mg/kg/日, ウサギ 200mg/kg/日の大量投与群において食欲の減退, 発育抑制及び一部の消化管粘膜に本剤の蛋白分解作用と考えられる障害を認めたが, その他の病理組織学的所見, 血液生化学所見等に特記すべき異常は認めなかった。

(プロナーゼは 1mg = 1,210 単位のものを用いた)

(3) 生殖発生毒性試験

器官形成期投与試験¹⁷⁾

ICR 系マウス及び Wistar 系ラットにおいて 5, 50, 500mg/kg をそれぞれ胎児の器官形成期に 6 日間連続経口投与し, 妊娠末期の胎児並びに自然分娩による出生児を観察したところ, 異常所見は観察されなかった。母体への無影響量は, マウスで 500mg/kg, ラットで 50mg/kg, 胎児並びに出生児の無影響量は, マウス, ラットとも 500mg/kg と推定された。

(プロナーゼは 1mg=1,070 単位のものを用いた)

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験¹⁸⁾

白色在来種ウサギを用いた全身性アナフィラキシー, 能動性皮膚アナフィラキシー及び沈降反応試験と SD 系ラットを用いた受身皮膚アナフィラキシーと赤血球凝集反応試験を実施したところ, 静脈内投与では明らかな抗原性が認められたが, 経口投与においてはいずれの試験法でも抗原性は認められなかった。

2) 消化管粘膜に対する影響¹⁵⁾

18 時間絶食した Wistar 系ラットにプロナーゼ 0.6, 6, 60mg/kg と炭酸水素ナトリウム 80mg/kg を単回投与し, 胃, 十二指腸粘膜に及ぼす影響を組織学的に観察した。その結果, 20 分及び 24 時間目のいずれにおいてもプロナーゼ投与による影響は認められなかった。

(プロナーゼは 1mg=1,190 単位のものを用いた)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ガスチーム散 4万単位/g	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	プロナーゼ	該当しない

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 有効期間又は使用期限

外箱に表示 (2年：安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存，気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」の項参照)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

分包	0.5g×60包, 0.5g×120包
バラ	10g×5

7. 容器の材質

分包	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	
分包	瓶	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロナーゼ MS

9. 国際誕生年月日

1962年4月19日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ガスチーム散 4万単位/g	2015年1月29日	22700AMX00103000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
ガスチーム	1995年3月31日	(07AM) 0431

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ガスチーム散 4万単位/g	2015年6月19日

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置
ガスチーム	1995年5月26日	2016年3月31日迄

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

なし

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<ガスチーム>

「色素撒布法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」

再審査結果：2001年12月10日

内 容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

<ガスチーム>

「色素撒布法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」

1995年3月31日～1999年3月30日（終了）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ガスチーム散 4万単位/g	7990002B2044	621201302	112013402

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ガスチーム	7990002B2028	610444043	112013402

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 井田和徳 他：基礎と臨床, 25 : 1781, 1991
- 3) 有山重美 他：新薬と臨床, 40 : 990, 1991
- 4) 佐貫むつみ他：基礎と臨床, 25 : 1500, 1991
- 5) 井田和徳 他：臨牀と研究, 77 : 2187, 2000
- 6) 井田和徳 他：新薬と臨床, 39 : 2073, 1990
- 7) 日医工株式会社 社内資料 (一般臨床試験)
- 8) 井田和徳 他：基礎と臨床, 25 : 1793, 1991
- 9) 福地創太郎他：臨牀と研究, 68 : 1226, 1991
- 10) 日医工株式会社 社内資料 (薬効薬理試験)
- 11) 青池 晟 他：薬理と治療, 19 : 1735, 1991
- 12) 日医工株式会社 社内資料 (薬効薬理試験)
- 13) 日医工株式会社 社内資料 (薬物動態試験)
- 14) 日医工株式会社 社内資料 (一般薬理試験)
- 15) 青山行雄 他：薬理と治療, 19 : 1731, 1991
- 16) 日医工株式会社 社内資料 (単回投与毒性試験, 反復投与毒性試験)
- 17) 日医工株式会社 社内資料 (生殖・発生毒性試験)
- 18) 日医工株式会社 社内資料 (抗原性に関する研究)

2. その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III . 備 考

その他の関連資料

なし