

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のI F記載要領2008に準拠して作成

胃 蠕 動 運 動 抑 制 剤

ミンクリア[®]内用散布液0.8%MINCLEA[®]

<l-メントール製剤>

剤 形	内用液剤
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	1筒(20mL)中 l-メントール 160mg
一般名	和名：l-メントール(JAN) 洋名：l-Menthol(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 発売年月日：2011年1月11日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：日本製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	電 話： — — F A X： — —
問い合わせ窓口	◇文献請求・副作用等 日本製薬株式会社 医薬情報グループ TEL 03-3864-8413 FAX 03-3864-8836 [受付時間9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く] ◇その他のお問い合わせ 日本製薬株式会社 医薬学術グループ TEL 03-3864-8414 FAX 03-3864-8410 [受付時間9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く] ◇医療関係者向けホームページ http://www.nihon-pharm.co.jp/

本 I F は2015年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目 1	VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 22
I-1 開発の経緯..... 1	VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
II. 名称に関する項目 3	VIII-5 慎重投与内容とその理由 22
II-1 販売名..... 3	VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 22
II-2 一般名..... 3	VIII-7 相互作用 22
II-3 構造式又は示性式..... 3	VIII-8 副作用 22
II-4 分子式及び分子量..... 3	VIII-9 高齢者への投与 24
II-5 化学名(命名法)..... 3	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 24
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3	VIII-11 小児等への投与 24
II-7 CAS登録番号..... 3	VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響 25
III. 有効成分に関する項目 4	VIII-13 過量投与 25
III-1 物理化学的性質..... 4	VIII-14 適用上の注意 25
III-2 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	VIII-15 その他の注意 26
III-3 有効成分の確認試験法..... 4	VIII-16 その他 26
III-4 有効成分の定量法..... 4	IX. 非臨床試験に関する項目 27
IV. 製剤に関する項目 5	IX-1 薬理試験..... 27
IV-1 剤形..... 5	IX-2 毒性試験..... 27
IV-2 製剤の組成..... 5	X. 管理的事項に関する項目 29
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5	X-1 規制区分..... 29
IV-4 製剤の各種条件下における安定性..... 5	X-2 有効期間又は使用期限..... 29
IV-5 調製法及び溶解後の安定性..... 7	X-3 貯法・保存条件..... 29
IV-6 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... 8	X-4 薬剤取扱い上の注意点..... 29
IV-7 溶出性..... 8	X-5 承認条件等..... 29
IV-8 生物学的試験法..... 8	X-6 包装..... 29
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法..... 8	X-7 容器の材質..... 29
IV-10 製剤中の有効成分の定量法..... 8	X-8 同一成分・同効薬..... 29
IV-11 力価..... 8	X-9 国際誕生年月日..... 30
IV-12 混入する可能性のある夾雑物..... 8	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号..... 30
IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 8	X-11 薬価基準収載年月日..... 30
IV-14 その他..... 8	X-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..... 30
V. 治療に関する項目 9	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 30
V-1 効能又は効果..... 9	X-14 再審査期間..... 30
V-2 用法及び用量..... 10	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報..... 30
V-3 臨床成績..... 10	X-16 各種コード..... 30
VI. 薬効薬理に関する項目 18	X-17 保険給付上の注意..... 30
VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 18	XI. 文献 31
VI-2 薬理作用..... 18	XI-1 引用文献..... 31
VII. 薬物動態に関する項目 19	XI-2 その他の参考文献..... 31
VII-1 血中濃度の推移・測定法..... 19	XII. 参考資料 31
VII-2 薬物速度論的パラメータ..... 19	XII-1 主な外国での発売状況..... 31
VII-3 吸収..... 20	XII-2 海外における臨床支援情報..... 31
VII-4 分布..... 20	XIII. 備考 31
VII-5 代謝..... 21	
VII-6 排泄..... 21	
VII-7 透析等による除去率..... 21	
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 22	
VIII-1 警告内容とその理由..... 22	

I. 概要に関する項目

I-1 開発の経緯

本剤は、*l*-メントールを有効成分とする液剤で、上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動を抑制する。本剤を内視鏡の鉗子口から胃幽門前庭部に散布することにより、*l*-メントールが粘膜下に浸透し、直接作用して平滑筋を弛緩させる。その作用機序は*l*-メントールが平滑筋の細胞膜上にある電位依存性L型カルシウムチャンネルに結合することにより、カルシウムイオンの細胞内への流入が遮断され、膜電位の発生を消失させ、平滑筋を弛緩させると考えられている。^{1,2)}

上部消化管内視鏡検査において、消化管の過剰な蠕動運動は正確な検査の妨げとなることから、蠕動運動を抑制する目的でブチルスコポラミン臭化物注射剤やグルカゴン注射剤が使用されている。しかし、ブチルスコポラミン臭化物は出血性大腸炎、緑内障、前立腺肥大による排尿障害のある患者等には禁忌であり、前立腺肥大、うっ血性心不全等の患者には慎重投与とされている。また、グルカゴンは褐色細胞腫及びその疑いのある患者には禁忌であり、血糖値に対する影響も考慮する必要がある。そのため、ブチルスコポラミン臭化物やグルカゴンの使用が困難な場合はやむを得ずこれらの蠕動運動抑制剤を使用せずに内視鏡検査が実施されている。

一方、ペパーミントオイルが消化管の蠕動運動を抑制するとの知見に基づき、合併症等により上述の消化管運動抑制剤を使用できない患者に対しても使用できるペパーミントオイルを用いた院内製剤が蠕動運動抑制を目的として使用されている事例もある。しかしながら、ペパーミントオイルを用いて調製した院内製剤は、主成分である*l*-メントールの含量が一定しないこと、溶液が白濁しており胃内の観察に支障をきたすことが懸念されること、時間の経過により水相と油相に分離するため用時調製が必要であること、等の問題点がある。

これらの問題点を解決すべく*l*-メントールを有効成分とする製剤の開発を進め、2010年10月に「上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

本剤は、内視鏡の鉗子口より胃内へ直接散布する世界初の製剤である。

また、2013年2月には従来の「検査時」の使用に加え、「治療時」の使用についても臨床試験(治験)の結果から有用性が認められたことにより、適応が追加され、効能・効果は「上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制」とされた。

I-2 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・プレフィルドシリンジに充填された*l*-メントールを有効成分とする内用散布液である。
- ・上部消化管内視鏡検査における胃の蠕動運動抑制を目的として初めて承認された胃内に散布する薬剤である。
- ・上部消化管内視鏡治療においても有用性が確認され、効能・効果が「上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制」と拡大された。
- ・上部消化管内視鏡検査の臨床試験において効果が発現した症例では、散布後、速やかに蠕動運動抑制効果が認められ、その効果は検査中持続した。なお、検査中の「蠕動運動なし」の症例の割合は35.6% (16/45例)であった。
- ・上部消化管内視鏡治療の臨床試験において治療中の蠕動運動が軽度(第2度)以下を継続した症例の割合は、本剤追加投与症例6例を含む本剤投与群(41例)では85.4% (35/41例)であった。
- ・有効成分の*l*-メントールは、投与局所で消化管平滑筋細胞のカルシウムチャンネルを阻害することにより、蠕動運動を抑制すると考えられている。
- ・胃内視鏡検査終了後の回復時間に影響を与えない。

- 合併症等により既存薬（ブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴン）が使用できない患者にも投与できる。
- 有効成分であるL-メントールは、古くから医薬品、食品、化粧品などの多種多様な領域で使用されている。
- 本剤のプレフィルドシリンジは、誤って静脈内投与されないように、シリンジ先端を注射針あるいは注射ラインに嵌合しない形状とし、押し子の色を緑色にしている。さらに、ラベルに「胃内視鏡用」及び「禁注射」を目立つように表示し、医療事故防止の措置を講じている。
- 検査時の使用に関する臨床試験において、副作用は294例中21例(7.14%)に認められ、主な副作用は下痢等の消化器症状、血中アミラーゼ増加等の臨床検査値異常等であった。
- 治療時の使用に関する臨床試験において、副作用は74例中1例(1.35%)に認められ、その副作用は腹痛の1件であった。

II. 名称に関する項目

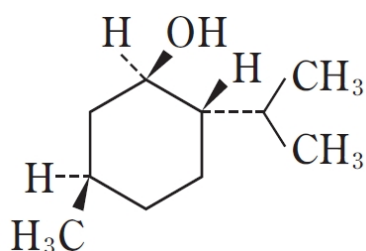
II-1 販売名

- (1) 和 名：ミンクリア®内用散布液 0.8%
(2) 洋 名：MINCLEA®
(3) 名称の由来：本剤の有効成分はペパーミントオイルに含まれる *l*-メントールであり、胃蠕動運動を抑制して内視鏡検査時の観察を妨げず、胃内の観察がクリアーにできることから命名した。

II-2 一般名

- (1) 和 名：*l*-メントール
(2) 洋 名：*l*-Menthol [JAN]
Levomenthol [INN]
(3) ステ ム：該当しない

II-3 構造式又は示性式



II-4 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₂₀O

分子量：156.27

II-5 化学名（命名法）

(1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol [IUPAC]

II-6 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード番号：NPO-11

II-7 CAS登録番号

2216-51-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ－１ 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色の結晶で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

(2) 溶解性

エタノール(95)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：42～44℃

(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -45.0 ～ -51.0° (2.5g, エタノール(95), 25mL, 100mm)

Ⅲ－２ 有効成分の各種条件下における安定性

- ・室温で徐々に昇華する。
- ・長期保存試験(25℃・60%RH)において、36ヵ月間保存した結果、品質上、問題となる変化は認められなかった。

Ⅲ－３ 有効成分の確認試験法

- (1) 本品を等量のカンフル、抱水クロラル又はチモールとすり混ぜるとき、液化する。
- (2) 本品 1g に硫酸 20mL を加えて振り混ぜるとき、液は混濁して黄赤色を呈するが、3時間放置するとき、メントールのにおいのない澄明な油層を分離する。

[日本薬局方]

Ⅲ－４ 有効成分の定量法

本品約 2g を精密に量り、無水ピリジン/無水酢酸混液(8:1)20mL を正確に量って加え、還流冷却器を付け、水浴上で 2 時間加熱する。次に冷却器を通じて水 20mL で洗い込み、1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬:フェノールフタレイン試液 5 滴)。同様の方法で空試験を行う。

1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL=156.3mg $C_{10}H_{20}O$

[日本薬局方]

IV. 製剤に関する項目

IV-1 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形：内用液剤

2) 規格：1 筒(20mL)中 *L*-メントール 160mg (プラスチック製シリンジ入り)

3) 性状：わずかに白色を帯びた液で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：約 5

IV-2 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 筒(20mL)中に *L*-メントール 160mg を含有

(2) 添加物

トリカプリリン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリソルベート 80、ジメチルポリシロキサン(内服用)、安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物

(3) その他

特になし

IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性を確認するため、性状(外観、においなど)、確認試験(芳香、呈色)、pH、微生物限度試験(生菌数等)、含量試験、透過率を経時的に確認した。

<製剤の各種条件下における安定性試験の概要>

	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25℃・60%RH	36ヵ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	40℃・75%RH	6ヵ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
	40℃・25%RH 以下	6ヵ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	2~10℃	18ヵ月	6ヵ月で透過率が低下し、9ヵ月以降に外観変化が認められた。 (外観) 9ヵ月：やや白色 12ヵ月：白色 18ヵ月：白濁
			50℃
	60℃	3週間	品質上、問題となる変化は認められなかった。
	光	120万 lux・hr	品質上、問題となる変化は認められなかった。

(1)長期保存試験

試製品3ロットを用いて、25℃、湿度60%RHの条件下で36ヵ月まで保存したところ、問題は認められなかった。

[保存形態：ブリストア包装(透明フィルムでカバー)]

	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性状	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適	適	適	適	適
pH [※]	4.95	4.96	4.94	4.97	4.95	4.95	4.94	4.92
微生物限度試験	検出せず	—	—	—	検出せず	—	検出せず	検出せず
含量(%) [※]	101.4	101.5	101.2	101.9	101.0	100.3	99.3	98.1
透過率(%) [※]	95.68	95.20	95.22	95.28	95.05	94.50	94.23	92.72

※：3ロットの平均値 —：実施せず

(2)加速試験

試製品3ロットを用いて、40℃、75%RH及び40℃、25%RH以下の条件下で保存したところ、観察期間の6ヵ月間で経時的な変化は認められなかった。

①40℃、75%RH [保存形態：ブリストア包装(透明フィルムでカバー)]

	開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
pH [※]	4.95	4.94	4.94	4.92
含量(%) [※]	101.4	101.1	100.7	100.1
透過率(%) [※]	95.68	95.57	94.97	94.24

※：3ロットの平均値

②40℃、25%RH以下 [保存形態：10本入り紙箱]

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
pH [※]	5.00	4.98	4.96	4.93
含量(%) [※]	101.9	102.0	101.0	99.2
透過率(%) [※]	95.25	94.86	94.67	93.66

※：3ロットの平均値

(3)苛酷試験

①2～10℃

試製品3ロットを用いて、2～10℃の条件で保存したところ、6ヵ月目から透過率の低下が起り、外観においては9ヵ月目にやや白色を帯びた液、12ヵ月目に白色の液、18ヵ月目に白濁した液への変化が認められた。

[保存形態：10本入り紙箱]

	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
性状	適	適	適	やや白色	白色	白濁
透過率(%) [※]	95.68	94.65	85.10	56.74	27.07	8.13

※：3ロットの平均値

②50℃

試製品 3 ロットを用いて、50℃の条件下では、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	2 週	4 週	6 週	8 週
性状	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適	適
p H [*]	4.95	4.94	4.94	4.94	4.94
含量(%) [*]	101.4	101.6	101.6	100.8	101.2
透過率(%) [*]	95.68	95.53	94.75	94.76	94.73

※：3 ロットの平均値

③60℃

試製品 3 ロットを用いて、60℃の条件下では、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	1 週	2 週	3 週
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
p H [*]	4.95	4.94	4.94	4.93
含量(%) [*]	101.4	102.1	101.3	100.6
透過率(%) [*]	95.68	95.36	95.33	95.04

※：3 ロットの平均値

④光安定性試験(総照度 120 万 lux・hr)

試製品 1 ロットを用いて、25℃、湿度 60%RH の条件下において、光量 3,000lux の光源(D65)を 400 時間照射(総照度 120 万 lux・hr)したところ、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：無地アンプルに 20mL を充填したもの]

	開始時	照射後
性状	適	適
p H [*]	4.95	4.95
含量(%) [*]	101.5	100.1
透過率(%) [*]	95.68	95.57

※：3 回測定の平均値

(4)ピロー包装開封後の安定性

試製品 1 ロットを用いて、ピロー包装開封後の製品を蛍光灯下(500lux)、25℃で 1 週間保存したところ、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：500lux、25℃]

	開始時	開封 1 週間後
性状	適	適
p H [*]	5.02	5.01
含量(%) [*]	100.6	100.7
透過率(%) [*]	95.67	95.69

※：3 回測定 of 平均値

IV－5 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし（本剤は、内視鏡の鉗子口から他剤と配合することなく単独で投与する。）

IV-7 溶出性

該当しない

IV-8 生物学的試験法

該当しない

IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色試験など

IV-10 製剤中の有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィーにより測定する。

IV-11 カ 価

該当しない

IV-12 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤の直接容器はシリンジであるため、誤って静脈内投与されることがないように、シリンジ先端を注射針あるいは注射ラインに嵌合しない形状とし、押し子の色を緑色にしている。さらに、ラベルに「胃内視鏡用」を3カ所、「禁注射」を4カ所に目立つように表示し、医療事故防止の措置を講じている。

IV-14 その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1 効能又は効果

上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与が適切と考えられる場合に使用すること（【臨床成績】の項参照。）

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、本剤投与群（45例）における本剤投与から内視鏡検査終了までの時間（中央値）は340秒[5分40秒]（最小値244秒、最大値1,159秒）であった。

上部消化管内視鏡治療時の比較臨床試験において、本剤投与群41例における蠕動運動が軽度（第2度）以下を継続した時間の中央値（最小値、最大値）は1,841秒[30分41秒]（0秒、6,255秒）、一般臨床試験においては中央値（最小値、最大値）は593秒[9分53秒]（0秒、2,566秒）であった。

上部消化管内視鏡治療時の効果持続時間[軽度（第2度）以下を継続した時間]

本剤追加投与の有無	症例数	最小値	中央値	最大値
無(1本投与)	35	0秒	1,826秒[30分26秒]	6,255秒[103分45秒]
有(2本投与)	6	0秒	2,953秒[49分13秒]	4,339秒[72分19秒]
計	41	0秒	1,841秒[30分41秒]	6,225秒[103分45秒]

審査報告(2) 抜粋 [治療時の使用効能追加時]

平成25年1月22日

I. 申請品目

[販売名] ミンクリア内用散布液 0.8%

II. 審査内容

(3) 効能・効果について

機構は、上部消化管内視鏡治療時の胃蠕動運動の抑制に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と考えることから、上部消化管内視鏡治療時の胃蠕動運動抑制を本薬の効能・効果に含めることは可能と判断した。したがって、本薬は上部消化管内視鏡時には検査と治療のいずれにおいても使用可能となることから、効能・効果は両者を包含したより端的な記載である「上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動抑制」とすることで問題ないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本薬の【効能・効果】を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

<蠕動運動の分類(丹羽分類³⁾に準拠)>

第1度	蠕動運動がみられない場合 わずかに幽門輪の開閉運動が観察されるが強い収縮ではない状態 → 蠕動運動がない
第2度	軽度の蠕動運動 幽門前庭部に円形の蠕動波が形成されるが、幽門輪に達せずに消失する状態又は幽門輪の直前に円形の収縮が一過性に形成される状態 → 蠕動波は幽門輪に到達しない
第3度	中等度の蠕動運動 著明な蠕動波が形成されて幽門輪に達する状態 → 蠕動波は幽門輪に到達し、蠕動波の影響により星芒状の収縮を示して幽門輪が開閉する
第4度	強い蠕動運動 蠕動波は深く著明で幽門前庭部を強く絞扼しながら進む状態 → 蠕動波は幽門輪に到達し、幽門輪が深部に隠れて星芒状の収縮を示す部分が口側に突出し、中心部から粘膜が外側にせり出す
第5度	非常に活発な蠕動運動 蠕動波はさらに深く著明で胃角近くから内腔を強く絞扼し、幽門前庭部全体が強く収縮してみえる状態 → 蠕動波は内視鏡の視野を覆い尽くす程度に深く著明であり、幽門前庭部全体が強く収縮する

V-2 用法及び用量

通常、本剤 20mL (*l*-メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。

審査報告 (2) 抜粋 [治療時の使用効能追加時]		平成 25 年 1 月 22 日
I. 申請品目 [販売名] ミンクリア内用散布液 0.8%		
II. 審査内容		
(4) 用法・用量について		
<p>機構は、内視鏡検査時の用法・用量と同一の用法・用量で実施された C-02 試験*において、内視鏡治療時の胃蠕動運動抑制効果が示されたことから、内視鏡治療時の用法・用量は内視鏡検査時と同様とすることが適切と考えた。</p> <p>さらに、本薬の追加投与については、追加投与時における本薬の安全性に大きな問題はなく、安全性の観点から追加投与を制限するものではないと考える。しかし、追加投与が可能とされた C-02 試験及び S-02** 試験において本薬群で追加投与が行われた症例は限られていたこと等から、内視鏡検査時と同様に内視鏡治療時の本薬の追加投与の有効性及び必要性については現時点で不明であり、用法・用量として追加投与を明記するための十分な根拠は得られていないと考えた。</p> <p>以上より、本薬の内視鏡治療時における【用法・用量】は内視鏡検査時と同様とすることが適切であると判断した。</p> <p>以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他以下のような意見が出された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験は内視鏡治療の専門施設で一定条件の病変を対象に行われたが、承認事項一部変更承認後はより広範な施設での使用、あるいは難易度の高い病変に対する治療での使用が想定され、臨床試験よりも内視鏡治療時間が長くなる可能性がある。追加投与時の安全性には問題がないと考えることから、有効性が減弱あるいは消失した場合の本薬の追加投与を制限しない方が良い。臨床試験において追加投与が可能とされていたことを情報提供する等を検討してほしい。 <p>機構は、追加投与については有効性に関する成績が不足しているが、一方で安全性上の懸念は低いことから、医師が個々の患者の状態等を鑑みた上で必要があれば追加投与を実施することは可能と考える。以上を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】は現行から変更せず、添付文書の臨床成績の項において臨床試験では追加投与が可能とされていたことを情報提供するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。</p>		
<p>【用法・用量】 通常、本剤 20mL (<i>l</i>-メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。</p>		
		*比較臨床試験 **一般臨床試験

V-3 臨床成績

(1) 臨床試験データパッケージ

1) 承認時 検査時

試験	投与群	例数	目的	試験デザイン	
第 I / II 相 臨床試験	ステップ 1	80mg 群	6 例	健康成人を対象に本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
		プラセボ群	2 例		
	ステップ 2	160mg 群	6 例		
		プラセボ群	2 例		
	ステップ 3	320mg 群	6 例		
		プラセボ群	2 例		
第 II 相臨床試験	プラセボ群	29 例	胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	
	80mg 群	30 例			
	160mg 群	28 例			
	320mg 群	29 例			
第 III 相比較臨床試験	プラセボ群	42 例	胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	
	160mg 群	45 例			
第 III 相一般臨床試験	160mg 群	112 例	対象を広げた被検者に本剤の有効性及び安全性を検討する。	オープン試験	

2) 「治療時の使用」 効能追加承認時

治療時

試験	投与群	例数	目的	試験デザイン
第Ⅲ相比較臨床試験	プラセボ群	41例	胃の内視鏡治療を必要とする被検者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
	160mg又は320mg群	42例		
第Ⅲ相一般臨床試験	<i>l</i> -メントールとして160mgを1回又は2回投与	32例	上部消化管内視鏡治療(ポリペクトミー、内視鏡的止血術、PEG、治療部位が胃体中部から口側の早期胃癌の胃内視鏡的切除 [EMR・ESD] など)において、胃蠕動運動の抑制が必要と考えられる患者に対する有効性、安全性を検討する。	オープン試験

(2) 臨床効果

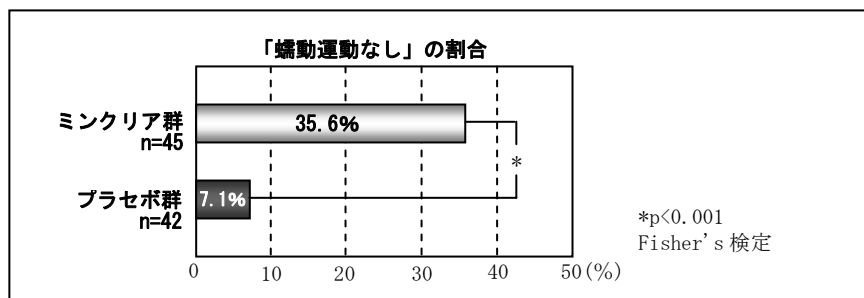
1) 上部消化管内視鏡検査における蠕動運動に対する抑制効果⁴⁾

検査時

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象とした二重盲検比較臨床試験において、本剤 20mL (*l*-メントールとして 160mg) 又はプラセボを胃内単回投与した結果、主要評価項目である「蠕動運動なし」^{注)}の割合は、本剤投与群では 35.6% (16/45 例) であり、プラセボ投与群での 7.1% (3/42 例) と比較して有意に高かった ($p < 0.001$ 、Fisher's 検定)。

また、本剤投与群 (45 例) における投与から内視鏡検査終了までの時間 (中央値) は 340 秒 (最小値 244 秒、最大値 1,159 秒) であった。

注) 治験薬投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が認められなかった症例

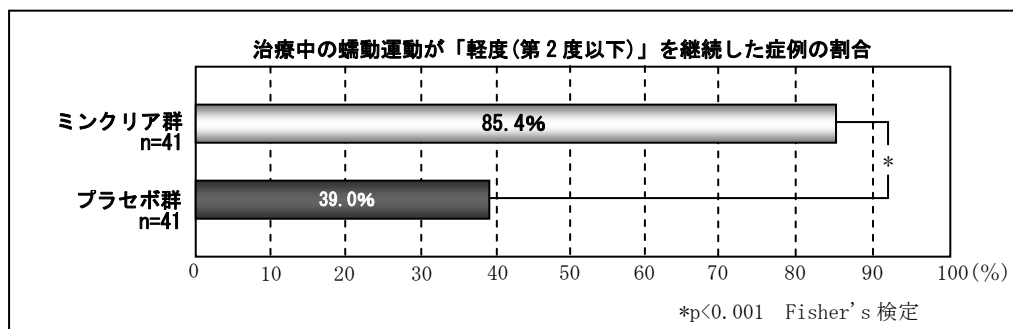


2) 上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制

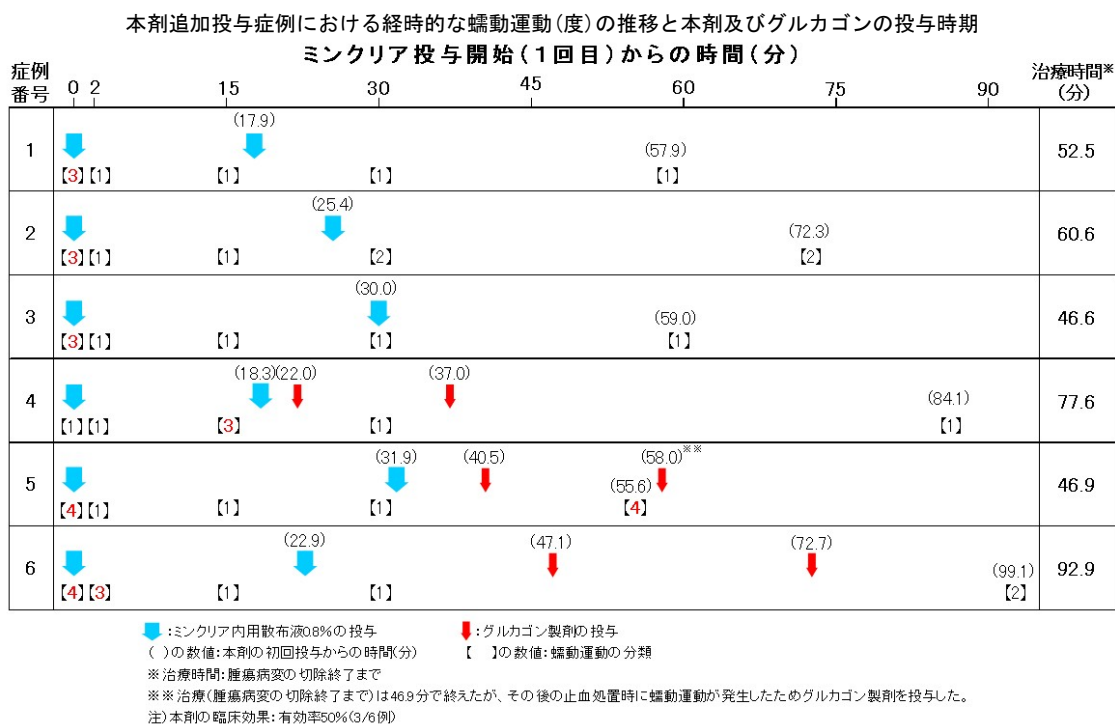
治療時

◇比較臨床試験⁵⁾

上部消化管内視鏡治療の臨床試験において治療中の蠕動運動が軽度 (第 2 度) 以下を継続した症例の割合は、本剤追加投与症例 6 例を含む本剤投与群 (41 例) では 85.4% (35/41 例) でプラセボ投与群での 39.0% (16/41 例) と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。また、本試験での蠕動運動が軽度以下を継続した時間の中央値 (最小値、最大値) は本剤投与群 (41 例) 1,841.0 秒 (0 秒、6,255 秒)、プラセボ群 (41 例) 1,340.0 秒 (0 秒、4,908 秒) であった。



<参考>比較臨床試験における本剤追加投与症例の概要



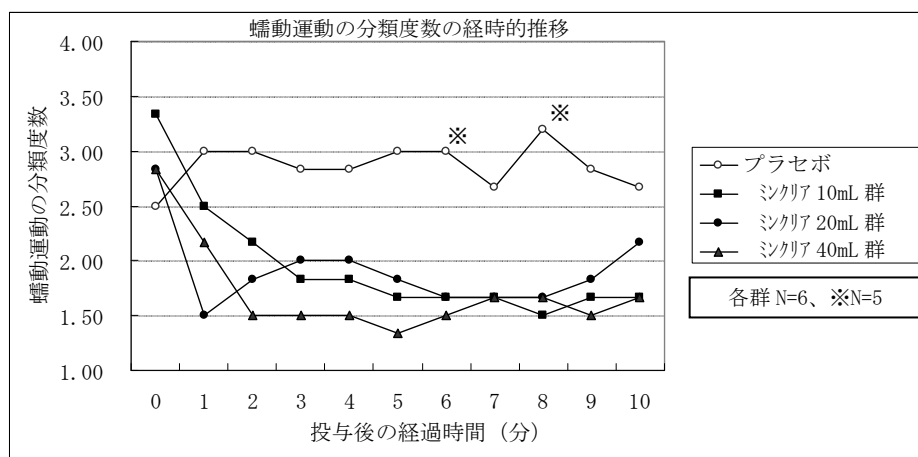
◇一般臨床試験⁶⁾ 治療時

上部消化管内視鏡治療(経皮内視鏡的胃瘻造設術 [PEG]、ポリペクトミー、胃内視鏡的粘膜下層剥離術 [ESD]、胃内視鏡的粘膜切除術 [EMR]) 施行患者を対象に、本剤 20mL (I-メントールとして 160mg) を胃内に投与した結果、すべての評価時点(投与 2 分後、15 分後、30 分後及び治療終了時)で蠕動運動が軽度以下を継続した症例の割合(有効率)は、54.8% (17/31 例)であった。治療別の有効率は、PEG が 37.5% (6/16 例)、ポリペクトミーが 100.0% (7/7 例)、ESD が 33.3% (2/6 例)、EMR が 100.0% (2/2 例)であった。

また、本試験の 31 例における蠕動運動が軽度以下を継続した時間の中央値(最小値、最大値)は 593.0 秒 (0 秒、2,566 秒)であった。

(3)臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(各群 6 名、胃内投与)において、本剤 80mg (10mL)、160mg (20mL)、320mg (40mL) 投与群は、いずれもプラセボ群に比較して蠕動運動の分類度数が低い結果を示し、蠕動運動を抑制する効果があることが示された。



注意: 本剤の承認されている用法・用量は 20mL (I-メントールとして 160 mg) である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

胃の内視鏡検査を必要とする被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(胃内投与)において、本剤 0.4% (20mL) 群、0.8% (20mL) 群、1.6% (20mL) とプラセボ群における主要評価項目である「蠕動運動なし」の症例の割合は下表のとおりであり、Cochran-Armitage 検定において用量反応関係が統計学的に有意に認められた。

投与群	蠕動運動			合計	Cochran- Armitage検定
	なし	あり	なしの割合の95%信頼区間(%)		
プラセボ群	1 (5.6)	17 (94.4)	0.1 ~ 27.3	18	p=0.001 * 1)
0.4% 群	8 (32.0)	17 (68.0)	15.0 ~ 53.5	25	p=0.002 * 2)
0.8% 群	9 (47.4)	10 (52.6)	24.5 ~ 71.1	19	p<0.001 * 3)
1.6% 群	9 (52.9)	8 (47.1)	27.8 ~ 77.0	17	

なし： 治験薬投与2分後且つ内視鏡検査終了時両方の分類度数が1度の症例、あり： なし以外の症例
 () 各投与群内における構成比率%
 投与群 (プラセボ群、0.4% 群、0.8% 群、1.6% 群) に関する対比 1) : (-3, -1, 1, 3)、2) : (-3, 1, 1, 1)、3) : (-5, -1, 3, 3)
 *: p<0.025

注意：本剤の承認されている用法・用量は 20mL (I-メントールとして 160 mg) である。

(5) 検証的試験

1) 第Ⅲ相比較臨床試験成績 (検査時) [二重盲検比較試験] 検査時

① 蠕動運動の有無について

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して下表のとおり主要評価項目である「蠕動運動なし」の症例の割合が有意に高く (p<0.001、Fisher's 検定)、プラセボに対する優越性が検証された。

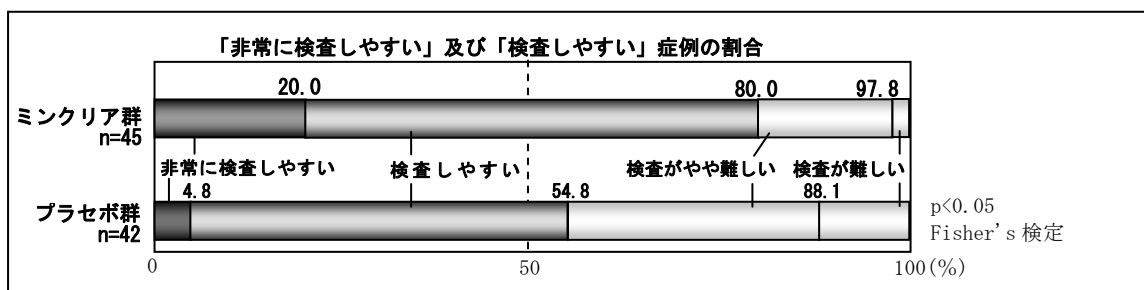
また、一般臨床試験[オープン]においても 37.5% (42/112 例) と比較試験と同様の成績であり、再現性が確認された。

主要評価項目	ミンクリア投与群	プラセボ投与群	検定*
蠕動運動なし (本剤投与2分後及び内視鏡検査終了時ともに)	35.6% (16/45例)	7.1% (3/42例)	p<0.001

※Fisher's 検定

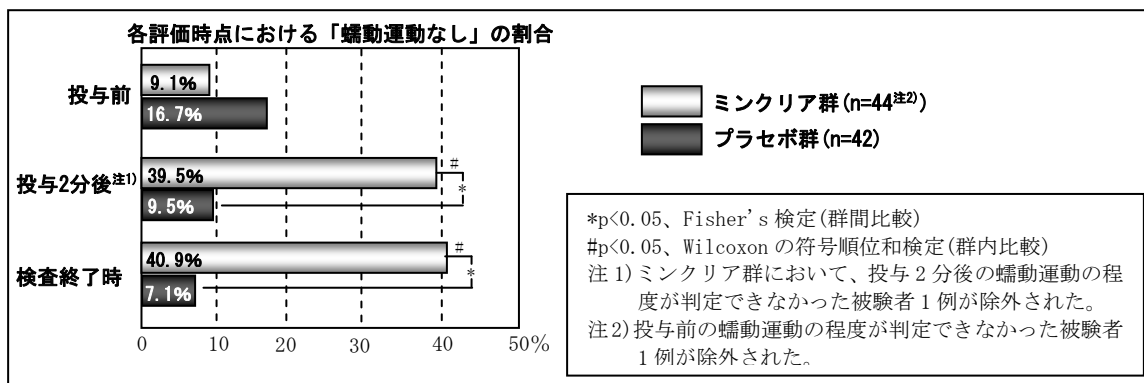
② 胃内観察の難易度について

副次評価項目の「胃内観察の難易度」における「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」症例の割合は本剤群で 80.0% (36/45 例)、プラセボ群で 54.8% (23/42 例) であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高かった (p<0.05、Fisher's 検定)。



③「投与2分後」及び「検査終了時」の「蠕動運動なし」の割合について

「投与2分後」及び「検査終了時」の「蠕動運動なし」の割合は、本剤群がプラセボ群に比し有意に高かった(p<0.05)。

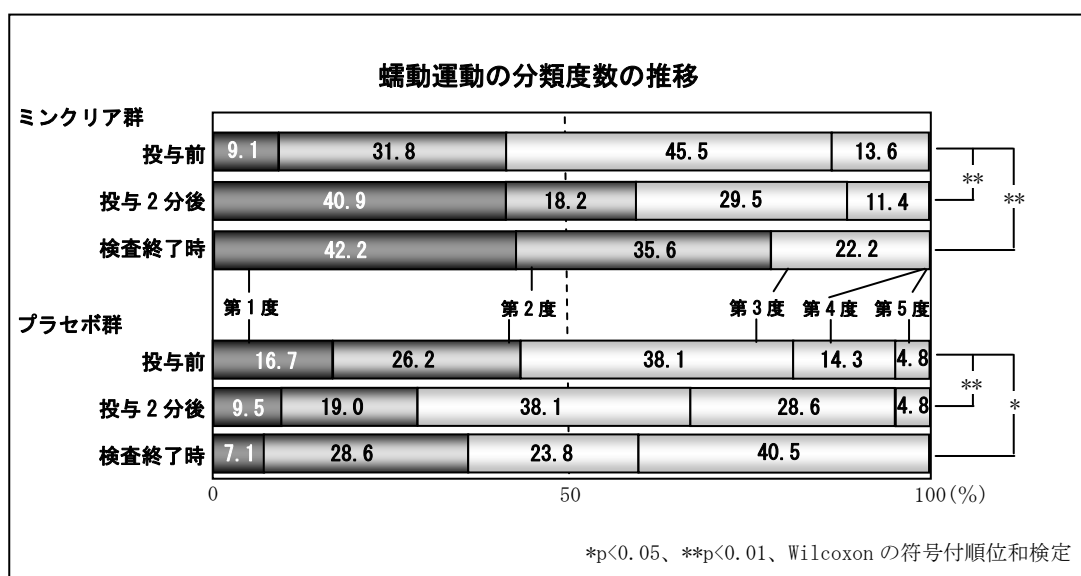


④蠕動運動の分類度数の推移

蠕動運動の分類度数について、投与前後を比較すると、本剤群では「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても分類度数が低いものが有意に多かったが(2分後:p=0.004、検査終了時 p<0.001、Wilcoxon の符号付順位和検定)、プラセボ群では「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても分類度数が高いものが有意に多かった(2分後:p=0.005、検査終了時 p=0.039、Wilcoxon の符号付順位和検定)。

また、本剤群はプラセボ群と比較して、「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても、分類度数が有意に低かった(p<0.001、Wilcoxon の順位和検定)。

本剤群における「第1度」及び「第2度」の割合は、投与前の40.9%に比し、「投与2分後」、「検査終了時」は各々59.1%、77.8%と多く、プラセボ群ではいずれの時点においても逆に分類度数が高いものが多かった。



⑤効果発現時間及び効果の持続性

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、投与前に蠕動運動がみられた症例(41例)のうち、本剤投与後に「蠕動運動なし」となった症例(14例)における「効果発現時間(本剤を投与してから蠕動運動が消失するまでの時間)」、「効果持続時間(蠕動運動がない状態を継続した時間)*」は下表のとおりであった。

	中央値(平均値±標準偏差)
効果発現時間 (本剤投与から“蠕動運動が消失”するまでの時間)	21.5秒(24.2±25.00秒)
効果持続時間* (“蠕動運動がない状態”を継続した時間)	365.0秒(371.6±107.34秒)

※効果発現から内視鏡検査終了時までの時間であり、効果消失までの時間ではない。

⑥副作用について

副作用発現頻度は本剤群で3/45例(6.7%)、プラセボ群で4/42例(9.5%)であり、有意な差はみられず、また、副作用の内容・程度についても違いはなく、臨床上問題となる事象は認められなかった。

2) 第Ⅲ相一般臨床試験成績 [オープン試験] 検査時

比較試験で除外した「セデーション(鎮静)下の内視鏡検査受診者」などを含め、実際の臨床現場で使用されることが想定される患者を対象として、本剤 20 mL (L-メントールとして 160 mg) の胃内単回投与によるオープン試験を実施した。

①「蠕動運動の有無」について

主要評価項目である「蠕動運動の有無」における「蠕動運動なし」^{注)}の症例の割合は、37.5% (42/112例) であり、比較試験の 35.6% (16/45例) と類似した成績であった。

注) 治験薬投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が認められなかった症例

②「胃内観察の難易度」について

副次評価項目の「胃内観察の難易度」における「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」症例の割合は 88.4% (99/112例) であり、比較試験の 80.0% (36/45例) と類似した成績であった。

③副作用について

副作用の発現頻度は 5/113例 (4.4%) であり、比較試験とほぼ同様の結果であった。

3) 投与前に「蠕動運動がない症例」への投与 検査時

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、本剤群の「投与前に蠕動運動がない症例(4例)」では、投与 2 分後の時点では 75.0% (3/4例)、内視鏡検査終了時では 50.0% (2/4例) の症例で、蠕動運動の新たな発生を認めなかった。

一方、プラセボ群では、「投与前に蠕動運動がない症例(7例)」において投与 2 分後、内視鏡検査終了時に蠕動運動を認めなかった症例は、ともに 28.6% (2/7例) であった。

また、一般臨床試験においても、「投与前に蠕動運動がない症例(14例)」において、投与 2 分後の時点では 78.6% (11/14例)、内視鏡検査終了時では 64.3% (9/14例) の症例で、新たな蠕動運動の発生を認めず、比較試験に類似した成績であった。

4) 第Ⅲ相比較臨床試験成績 [二重盲検比較試験] ⁵⁾ 治療時

①蠕動運動の有無について

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して下表のとおり主要評価項目である「蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した症例の割合」が有意に高く ($p < 0.001$, Fisher's 検定)、プラセボに対する優越性が検証された。

また、一般臨床試験[オープン]においても 54.8% (17/31 例) と比較試験と同様の成績であり、再現性が確認された。

主要評価項目	ミンクリア投与群	プラセボ投与群	検定*
蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した割合	85.4% (35/41例)	39.0% (16/41例)	$p < 0.001$

※Fisher's 検定

②「蠕動運動なし」及び「蠕動運動あり」の推移

副次評価項目の「蠕動運動なし」及び「蠕動運動あり」の推移における「蠕動運動なし」の症例の割合は、本剤投与群で 56.1% (23/41 例)、プラセボ群で 9.8% (4/41 例) であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。

③効果持続時間

副次調査項目の蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した時間を用いて算出した効果持続時間 [中央値 (平均値 ± 標準偏差)] は、全症例 (追加投与あり + なし) で本剤投与群 1,841.0 秒 (2,214.2 ± 1,448.99 秒)、プラセボ群 1,340.0 秒 (1,171.4 ± 1,283.39 秒) であった。

追加投与を実施しなかった症例では、本剤投与群 1,826.0 秒 (2,170.5 ± 1,431.85 秒)、プラセボ群 1,365.0 秒 (1,189.3 ± 1,277.31 秒) であった。追加投与した症例は本剤投与群が 6 例、プラセボ群が 3 例と例数が少なく投与群間の差は明らかでなかった。

効果の持続率は、全症例では FAS (最大解析対象集団) において 15 分時点で本剤投与群 92.7%、プラセボ群 53.7%、30 分時点でそれぞれ 90.0% 及び 39.6% であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。追加投与を実施しなかった症例では、FAS において 15 分時点で本剤投与群 94.3%、プラセボ群 55.3%、30 分時点でそれぞれ 94.3% 及び 40.0% であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。追加投与を実施した症例は本剤投与群が 6 例、プラセボ群が 3 例と例数が少なく、投与群間の差は明らかでなかった。

治験薬投与後の観察時間別有効率は、本剤投与群で 15 分未満 100.0% (2/2 例)、15 分以上 30 分未満 92.3% (12/13 例)、30 分以上 45 分未満 88.9% (8/9 例)、45 分以上 60 分未満 75.0% (6/8 例) 及び 60 分以上 75.0% (6/8 例)、プラセボ群でそれぞれ 0.0% (0/1 例)、41.7% (5/12 例)、44.4% (8/18 例)、25.0% (1/4 例) 及び 33.3% (2/66 例) であり、いずれのカテゴリにおいても本剤投与群がプラセボ群と比較して高かった。

⑥副作用について

副作用発現頻度は本剤投与群で「腹痛 (処置による疼痛)」が 1 件 (1/42 例、2.4%)、プラセボ群で「発疹」が 1 件 (1/41 例、2.4%) であり、有意な差はみられず、临床上問題となる事象は認められなかった。

5) 第Ⅲ相一般臨床試験成績 [オープン試験] ⁶⁾ 治療時

①蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した症例の割合

本剤投与後の各評価時点 (「投与 2 分後」、「投与 15 分後」、「投与 30 分後」及び「治療終了時」) の幽門前庭部の蠕動運動の分類度数において、すべての評価時点で分類度数が2度以下を継続し

た症例を「有効例」としその割合は54.8% (17/31例)であった。

②蠕動運動の分類度数の平均値

副次評価項目である蠕動運動の分類度数の平均値は、内視鏡治療手技（全体）では投与前 2.68、投与後（平均値）1.90 であり投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定： $p<0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定： $p<0.001$ ）。

PEG（経皮内視鏡的胃瘻造設術）では投与前 3.06、投与後（平均値）2.22 であり、投与前と比較して有意に低下した（それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.004$ ）。ポリペクトミーでは対応のある t 検定において投与前 2.00、投与後（平均値）1.14 であり、投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定： $p=0.023$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定： $p=0.062$ ）。EMR（内視鏡的粘膜切除術）・ESD（内視鏡的粘膜下層剥離術）では例数が少なく有意な低下はみられなかった。

③「蠕動運動なし」の割合

「蠕動運動なし」の症例の割合は、32.3% (10/31例)であった。

④副作用について

本剤が投与された32例において、副作用は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

①市販直後調査

本剤の慎重な使用を繰り返し喚起するとともに、重篤な副作用等が発生した場合、必要な情報を可能な限り迅速に把握し、必要な安全対策を適切かつ迅速に講じることを目的として、販売開始から6ヵ月間（平成23年1月～平成23年7月）の市販直後調査を行った結果、3,586施設にご協力をいただき、収集された副作用は4例で12件（腹部膨満、悪心が各2件、不快感、過換気、腹部不快感、腹痛、下痢、嘔吐、倦怠感、血圧低下の各1件、いずれも非重篤）であった。

②使用成績調査

上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動抑制剤として、本剤が投与された患者における本剤の安全性並びに有効性に影響を与える要因について問題点、疑問点を把握するために、使用実態下における使用成績調査を行っている（平成25年3月からは「治療時の使用」が効能追加承認されたため、治療時に本剤が使用された症例を調査に組み入れ実施）。

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

VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

VI-2 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

L-メントールが平滑筋の細胞膜上にある電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに結合することにより、カルシウムイオンの細胞内への流入が遮断され、膜電位の発生を消失させ、平滑筋を弛緩させると考えられている。^{1,2)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

1) L-メントールのウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動に対する効果

L-メントールは、ウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 21.1 mg/L (135 μM) であった。

2) イヌ胃蠕動運動に対する効果

予めイヌの胃体部及び幽門部に縫着した SGT(ストレインゲージフォーストランスデューサー)により、以下の評価を実施した。

① 用量反応性

エリスロマイシンにより亢進した胃蠕動運動に対する本剤(胃内投与)の抑制効果については、胃体部では 6.4 mg/0.8 mL/kg 以上の投与群で、幽門部では 16.0 mg/2.0 mL/kg の投与群で有意に抑制し、その抑制効果は本剤の投与量と相関が認められた。また、抑制効果は投与直後の早い時間でみられ、作用持続時間は用量依存的に延長した。

② 濃度反応性

エリスロマイシンにより亢進した胃蠕動運動に対する本剤(胃内投与)の抑制効果については、胃体部及び幽門部の両部位において蠕動運動を 0.128%濃度から有意に抑制し、その抑制効果は本剤の濃度と相関が認められた。また、抑制効果は投与直後からみられ、作用持続時間は濃度依存的に延長傾向を示した。

3) サル胃蠕動運動に対する効果

Control 群と比較して本剤(胃内投与)の 3.2 mg/kg 投与群及び 12.8 mg/kg 投与群で顕著な胃蠕動運動の抑制が認められた。また、投与後 2~5 分において用量相関的な抑制が認められた。一方、ブチルスコポラミン臭化物投与群においても胃蠕動運動の抑制が認められ、グルカゴン投与群では投与後初期には胃蠕動運動の抑制は認められなかったが、投与後 17~19 分には認められた。なお、本剤の 3.2 mg/kg 以上投与群とブチルスコポラミン臭化物投与群の比較において、胃蠕動運動抑制効果に差は認められなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ－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

投与局所で *l*-メントールが胃平滑筋に浸透して作用するため、血中濃度は効果に影響を与えない。

(2) 最高血中濃度到達時間

T_{max} (hr) : 0.40 ± 0.34

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 6 例に *l*-メントールとして 160mg を胃内単回投与した時の *l*-メントール及び *l*-メントールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

薬物動態パラメータ (n=6)

	年齢 (歳)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/h)	V _{dss} (L)
<i>l</i> -メントール	46.7 ±8.0	52.64 ±29.15	31.60 ±27.07	0.40 ±0.34	1.77 ±2.03	5,109 ±5,131	9,792 ±8,569
<i>l</i> -メントール グルクロン酸抱合体	46.7 ±8.0	15639.85 ±4198.44	9882.69 ±3583.10	0.83 ±0.26	5.57 ±1.09	—	—

AUC : 薬物濃度時間曲線下面積 C_{max} : 血中濃度の最大値 T_{max} : 最高血中濃度到達時間 t_{1/2} : 半減期
CL_{tot} : 全身クリアランス V_{dss} : 分布容積

(4) 中毒域

該当資料なし

投与局所で作用するものであり、通常中毒は生じないと考えられる。

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

胃内視鏡検査時(絶食下)に使用されるため、該当資料なし

2) 併用薬の影響

臨床的に問題となる薬物相互作用(併用薬剤の代謝に対する *l*-メントールの影響及び *l*-メントールの代謝に対する併用薬の影響)が生じる可能性は低い。

(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

Ⅶ－２ 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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

Ⅶ－１ (3) 「CL_{tot}」参照。

(6) 分布容積

Ⅶ－１ (3) 「V_{dss}」参照。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿、4%ヒト血清アルブミン(HSA)及び0.1% α 1-酸性糖蛋白(α 1-AGP)溶液における本薬(0.1~10 μ g/mL)の蛋白結合率及びメタノール抽出による放射能回収率は下表のとおりであった。

メタノール抽出による放射能回収率が92.6~101.6%であったことから、本薬のヒト血漿、HSA及び α 1-AGPへの結合は可逆的であると考えられる。

ヒト血漿蛋白結合率及びメタノール抽出による放射能回収率

試料	本薬濃度 (μ g/mL)	蛋白結合率 ^{a)} (%) [*]	メタノール抽出による 放射能回収率 ^{b)} (%)
ヒト血漿	0.1	84.4 \pm 1.4	93.7
	1	84.7 \pm 1.2	-
	10	81.5 \pm 0.8	92.6
HSA (4%)	0.1	71.0 \pm 0.3	93.7
	1	70.5 \pm 0.2	-
	10	70.0 \pm 0.2	101.5
α 1-AGP (0.1%)	0.1	77.4 \pm 0.8	100.4
	1	69.8 \pm 0.6	-
	10	28.2 \pm 0.4	101.6

*平均値 \pm 標準偏差、-: データなし、a)n=3、b)n=1

VII-3 吸収

単回経口投与時のT_{max}が0.40 \pm 0.34時間と比較的早いことから、*l*-メントールは胃~小腸の上部消化管で吸収されていることが推察される。

VII-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

<参考>

妊娠13及び18日後の雌性ラットに¹⁴C *l*-メントール 6.4 mg/kgを単回経口投与したとき、母動物及び胎児の組織中放射能濃度は投与後0.5時間で最高濃度を示し、その後、経時的に減少した。胎児組織中放射能濃度は、いずれの時点においても母動物の血漿中放射能濃度より低値を示した。

	投与0.5時間での母体血漿に対する 胎児中放射能濃度の比
妊娠13日目のラット	0.078 \pm 0.016
妊娠18日目のラット	0.086 \pm 0.032

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳中の母動物(ラット)に¹⁴C *l*-メントール 6.4 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後1.8時間で最高濃度を示し、投与後48時間には最高濃度の8.6%となった。

(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

<参考>

雄性ラットに¹⁴C *l*-メントール 6.4 mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は、血漿を含む大部分の組織において投与後15分に最高濃度を示した。大脳、下垂体、食道、脾臓、精巣、腸間膜リンパ節及び胃では投与後45分に、小腸及び白色脂肪では投与後4時間に、大腸(盲腸を含む)では投与後24時間に最高濃度を示した。血球移行率は、24時間目まで9.3~19.0%であり、同用量のイヌへの単回経口投与では、投与後24時間目まで14.2~31.1%であった。

Ⅶ－５代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞において、*l*-メントールはグルクロン酸抱合体及び水酸化体に代謝された(in vitro)。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

l-メントールの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、CYP2B6 の関与も認められた。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし(投与局所で作用するため、初回通過効果の関与はない。)

(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

Ⅶ－６排泄

(1)排泄部位及び経路

l-メントールは肝臓においてグルクロン酸抱合及び水酸化され、尿中及び糞中に排泄される。

(2)排泄率

(3)排泄速度

<参考>

雄性のラット、イヌに、¹⁴C] *l*-メントール 6.4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後、168 時間までの尿、糞及び呼気中への排泄率は下表のとおりであり、投与 72 時間後までにはほぼ排泄された。

ラット、イヌにおける *l*-メントールの主要排泄経路は尿中排泄であった。

動物種	投与量	観察時期	尿中排泄率(%)	糞中排泄率(%)	呼気中排泄率(%)
ラット(雄)	6.4mg/kg (経口)	投与後72時間迄	63.8	33.5	0.2
		投与後168時間迄	66.9	34.7	0.3
イヌ(雄)	6.4mg/kg (経口)	投与後72時間迄	80.7	7.9	—
		投与後168時間迄	81.5	8.0	—

各々の排泄率は平均値(n=3) — : データなし

Ⅶ－７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

Ⅷ－1 警告内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－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)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

メントール又はハッカ油(ペパーミントオイル)を含む練り歯磨き及び飴などの摂取に伴い過敏症(蕁麻疹、接触性皮膚炎、喘鳴など)を認めた報告があり、いずれも摂取を中止することで回復又は軽快を認めている^{8~14)}。

また、Martindale The Complete Drug Reference 第36版¹⁵⁾には、練り歯磨きに香料として含まれるペパーミントによる喘息の悪化の記載があり、ペパーミントオイルの過敏症として注意喚起されている。メントール又はハッカ油(ペパーミントオイル)を含むこれらの製品はいずれも口腔内での曝露であり、胃幽門前庭部に散布する本剤とは同列に評価できないと考えられるが、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、過敏症を発現する可能性があるため、投与しないこと。

Ⅷ－3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

Ⅷ－4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－5 慎重投与内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1. 重要な基本的注意

本剤の効果が認められない場合や本剤投与後に蠕動運動が再開した場合は、他の蠕動運動抑制薬の投与を考慮すること。

健康成人を対象とした11例における本剤追加投与の検討結果では、本剤20mL(*l*-メントールとして160mg)の単回投与後に再度本剤を追加投与した症例への効果は明確ではなかったことから、本剤の効果が認められない場合や本剤投与後に蠕動運動が再開した場合は、他の蠕動運動抑制薬の投与を考慮すること。

Ⅷ－7 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に該当する記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－8 副作用

(1) 副作用の概要

◇ 上部消化管内視鏡検査

国内の臨床試験において、294例中21例(7.14%)で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各5件(1.70%)、白血球数増加の3件(1.02%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各2件(0.68%)であった。

◇上部消化管内視鏡治療
国内の臨床試験において、74 例中 1 例(1.35%)で副作用が認められ、副作用は腹痛の 1 件(1.35%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

添付文書に該当する記載なし

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎
循環器	心電図異常(不整脈、ST-T変化)	
呼吸器	息詰まり感	喘鳴
消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満
血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加	
その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性	気分不良

初回承認時の臨床試験における安全性評価対象症例で認められた副作用、販売開始後に報告された副作用に基づき記載した。

また、本剤の有効成分であるメントール又はハッカ油(ペパーミントオイル)を含む練り歯磨き、飴などで、蕁麻疹、接触性皮膚炎、喘鳴などの過敏症を認めた報告^{8~14)}もあることから、これら文献で報告されている副作用についても記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◇上部消化管内視鏡検査

国内の臨床試験において、294 例中 21 例(7.14%)で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各 5 件(1.70%)、白血球数増加の 3 件(1.02%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各 2 件(0.68%)であった。

◇上部消化管内視鏡治療

国内の臨床試験において、74 例中 1 例(1.35%)で副作用が認められ、副作用は腹痛の 1 件(1.35%)であった。

	検査	治療
調査施設数	19	10
調査症例数	294	74
副作用等の発現症例数	21	1
副作用等の発現件数	25	1
副作用等の発現症例率	7.14%	1.35%
副作用等の種類		
神経系障害	1 例 (0.34)	0 例 (0.00)
頭痛	1 (0.34)	0 (0.00)
心臓障害	4 例 (1.36)	0 例 (0.00)
上室性期外収縮	2 (0.68)	0 (0.00)
心室性期外収縮	2 (0.68)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 例 (0.34)	0 例 (0.00)
息詰まり感	1 (0.34)	0 (0.00)
胃腸障害	6 例 (2.04)	1 例 (1.35)
腹部不快感	1 (0.34)	0 (0.00)
腹痛	0 (0.00)	1 (1.35)
上腹部痛	1 (0.34)	0 (0.00)
下痢	5 (1.70)	0 (0.00)
全身障害および投与局所様態	1 例 (0.34)	0 例 (0.00)
倦怠感	1 (0.34)	0 (0.00)
臨床検査	11 例 (3.74)	0 例 (0.00)
血中アミラーゼ増加	5 (1.70)	0 (0.00)
心電図 ST 部分下降	1 (0.34)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.34)	0 (0.00)
白血球数増加	3 (1.02)	0 (0.00)
心電図 ST-T 変化	1 (0.34)	0 (0.00)

- 「心臓に関する症状又は検査値異常(上室性期外収縮、心室性期外収縮、心電図 ST 部分下降、心電図 ST-T 変化)」については、いずれも非重篤と評価されており、特に処置することなく回復している。これらは用量依存性を認めておらず、プラセボ群でも同様に発現しており、内視鏡検査による影響である可能性が高いとの医学専門家の見解である。
- 「血中アミラーゼ上昇」については、いずれも非重篤と評価されており、特に処置することなく回復している。アミラーゼは内視鏡検査に伴い上昇するが、アミラーゼ上昇には唾液腺由来と膵臓由来のものがあり、ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)後膵炎など、膵臓由来のアミラーゼの上昇に伴う膵炎の発症には注意すべきであるとの医学専門家の見解である。なお、臨床試験で認められたアミラーゼの上昇は全て唾液腺由来であった。

(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

禁忌：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適用上の注意(2)投与時：

3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者は、本剤投与時には必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。

VIII-9 高齢者への投与

添付文書に該当する記載なし

VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

(1) 妊婦、産婦、授乳婦等への使用経験がないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診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) 動物実験(ラット)において *L*-メントールが乳汁中へ移行することが示唆されたことから、授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[授乳中の母動物(ラット)に¹⁴C *L*-メントール 6.4 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 1.8 時間で最高濃度を示し、投与後 48 時間には最高濃度の 8.6% となった。]

VIII-11 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- (2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏のある新生児等に *L*-メントール外用剤等を使用したところ、溶血、黄疸を起こしたとの報告がある。

(1) 本剤の臨床試験において、小児等(低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児)に対する使用経験はないことから、小児等に対する安全性は確立していない。

(2) G-6-PD(Glucose-6-phosphate dehydrogenase、グルコース-6-リン酸脱水素酵素)欠乏の新生児、乳児及び幼児に対して、*L*-メントールを高濃度に含有するハーブ絆創膏を使用して、溶血を認めたとの報告¹⁶⁾、メントールを含むベビーパウダーにより黄疸が発生したとの報告^{17,18)}がある。メントールは、通常、肝臓で水酸化及びグルクロン酸抱合により代謝されるが、新生児、乳児及び幼児においてはグルクロン酸抱合能が低いいため、毒性反応が現れやすいと報告¹⁷⁾されている。

G-6-PD は代謝酵素の一つで、還元型グルタチオンの生成に関与していることが知られている。メントールの未変化体は赤血球膜に酸化的損傷を与え溶血を引き起こすが、その作用は還元型グルタチオンにより抑制されることから、G-6-PD 欠乏による還元型グルタチオンが不足すると、溶血が引き起こされる。しかし、成人においては G-6-PD が欠乏していても、メントールは肝臓でグルクロン酸抱合により代謝されるため、溶血は起こりにくいと考えられる。なお、日本人における G-6-PD 欠乏患者はごく少数であり、2003 年 1 月の調査によると、152 家系、178 症例との報告がある。¹⁹⁾

Ⅷ－12 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－13 過量投与

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－14 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 本剤を注射しないこと。[本剤は胃への内用散布液であり、静脈内に注射すると肺浮腫等の急性肺障害を起こすおそれがある。]
- 2) 本剤を経口投与しないこと。[本剤は刺激性があるため、内視鏡の鉗子口より胃内に投与すること。]

1) 本剤の直接容器はシリンジの形状をしているため、投与方法を「注射」と誤認される可能性が否定できないことから、注射針及び静脈注射ラインに嵌合できない形状とするとともに、押し子の色を緑色とし、直接容器の表示においても誤用されないような対策を施しているが、万が一の誤用を防止するために記載した。

なお、自殺目的で、約5 mLのペパーミントオイルを静脈内に注射した患者において、肺浮腫等の急性肺障害を起こしたとの報告²⁰⁾がある。

本剤は、内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に散布する製剤であるので、誤って注射しないよう注意すること。

2) 本剤は、内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に散布する製剤であり、有効成分であるL-メントールは刺激性があるため、経口投与しないこと。

(2) 投与时

- 1) 本剤は眼に対する刺激があるため、投与时はシリンジと鉗子口をしっかり連結後、薬液が内視鏡の外に飛散して眼に入らないように注意すること。
 - ・ 鉗子口から投与する際に、患者に眼を閉じさせるあるいは顔をそらさせるなど、眼に入らないように十分注意して行うこと。
 - ・ 万一眼に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流すこと。眼に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 2) 本剤の成分であるL-メントールは揮発性が高いため、眼、鼻、のど等に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者は、本剤投与时には必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。

1) 上部消化管内視鏡検査は、通常左側臥位にて検査が実施されます。鉗子口から本剤を投与するにあたり内視鏡の鉗子口は患者の顔面上に位置することから、誤って薬液が患者の眼等に飛散する可能性があるため、シリンジと鉗子口をしっかり連結し、薬液が患者の眼に入らないように眼を閉じさせる、あるいは顔をそらさせるなど、十分注意すること。

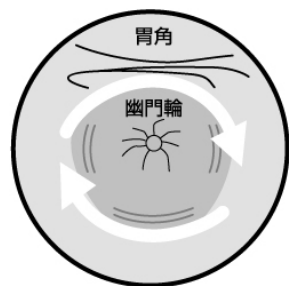
また、L-メントールは刺激性があるため、万一眼に飛散した場合には、速やかに水又はぬるま湯で洗い流すなど適切な処置を行うとともに、眼に異常を感じた場合には、直ちに専門医の診療を受けさせること。

2) 本剤の成分であるL-メントールは揮発性が高く、医療従事者の眼、鼻、のど等に刺激となる可能性があるため、異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。

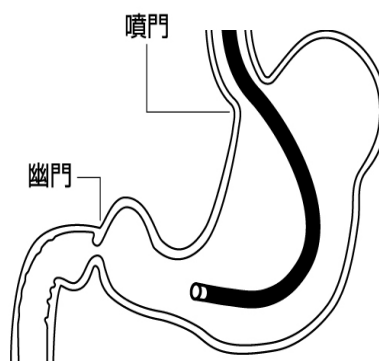
3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者では、過敏症を起こす可能性があることから、本剤の投与時には、必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。

4) 本剤(20 mL)を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に薬剤が行きわたるように散布すること。[下図を参照してください。]

5) 本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液は速やかに空気等で押し出すこと。[残った薬液が鉗子口より噴き出してくるおそれがある。]



胃幽門前庭部への散布イメージ



4) 本剤の投与方法は、上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動を抑制することを目的として、胃内に直接投与する初めての製剤である。投与方法を図示したので、ご参考にしてください。

5) 本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液が、消化管内からの空気の逆流とともに鉗子口より噴き出してくる可能性があるため、本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液は速やかに空気等で押し出すこと。

Ⅷ-15 その他の注意

特になし

Ⅷ-16 その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-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

ラットにL-メントール(3, 12 及び 48mg/kg)を単回経口投与したとき、中枢神経系、自律神経系、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に及ぼす影響は認められず、イヌにおいても血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響は認められなかった。

また、アスピリンの経口投与により胃潰瘍モデルラットを用いて本剤(1~10mL/kg)単回経口投与における胃潰瘍への影響の有無を検討した結果、胃潰瘍の増悪は認められなかった。

(4) その他薬理試験

該当資料なし

Ⅸ-2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤を単回経口投与した試験での概略の致死量は、ラット及びイヌにおいて、いずれもL-メントール量として160 mg/kgを上回り、またトウモロコシ油に溶解したL-メントールの概略の致死量は、ラットで2,000 mg/kgと判断し、イヌで1,000 mg/kgを上回ると推察した。

(2) 反復投与毒性試験

1) 4週間反復投与毒性試験 (ラット)

L-メントールを4週間反復経口投与したラットにおける無毒性量は1,000 mg/kg/dayを上回ると推察され、4週間の回復期間終了後においても、L-メントールに起因した変化は認められなかった。

2) 4週間反復投与毒性試験 (イヌ)

L-メントールを4週間反復経口投与したイヌにおいて、1,000 mg/kg/day群の雌1匹が死亡し、同群の生存動物で嘔吐やよろめき歩行などの一般状態の異常を認めた。器官重量では、300 mg/kg/dayの雄及び1,000 mg/kg/dayの雌雄で肝重量の高値を認めた。更に、病理組織学的検査において、300 mg/kg/dayの雄で副腎に、1,000 mg/kg/dayの雌雄で副腎及び肝臓にL-メントールの影響を示唆する変化を認めた。これらの所見に注目し、無毒性量は、雄で80 mg/kg/day、雌で300 mg/kg/dayであると判断した。4週間の回復期間終了後は、肝及び副腎で認めた所見はいずれも消失又は軽減しており回復性を認めた。その他回復期間終了後にL-メントールに起因した変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)

1) ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

L-メントールを反復経口投与したとき、親動物では1,000 mg/kg/dayの雌雄で体重増加抑制、300 mg/kg/dayの雄及び1,000 mg/kg/dayの雌雄で摂餌量の減少が認められた。雌雄動物の受(授)胎率等の受(授)胎能に関して変化は認めなかった。胚・胎児発生に関して、300及び1,000 mg/kg/dayで生存胎児体重の低値及び化骨進行度の低値が認められた。これらの所見に注目し、無毒性量は、親動物に対する一般毒性については80 mg/kg/day、生殖能については1,000 mg/kg/dayを上回り、胚・胎児発生については80 mg/kg/dayと判断した。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

l-メントールを反復経口投与したとき、750 mg/kg/day の 2 匹及び参考データである 1,000 mg/kg/day の 3 匹が死亡し、1,000 mg/kg/day の 1 匹は瀕死に伴い切迫屠殺した。一般状態の異常として、1,000 mg/kg/day で横臥位、呼吸緩徐及び体温低下を認め、750 及び 1,000 mg/kg/day で体重の減少及び増加抑制、摂餌量の減少を認めた。しかし、いずれの群においても、母動物で流産の発生は認められなかった。胚・胎児発生に関して、1,000 mg/kg/day で総胎児死亡率の高値及び生存胎児数の低値を認めた。その他、*l*-メントールに起因した変化は認めなかった。これらの所見に注目し、無毒性量は、母動物に対する一般毒性については 500 mg/kg/day、胚・胎児発生については 750 mg/kg/day と判断した。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

l-メントールを反復経口投与したとき、親動物では 1,000 mg/kg/day でよろめき歩行、体重増加抑制及び摂餌量減少を認めた。分娩及び哺育状態に関して変化は認められなかった。出生児に関して、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。発生並びに F₂ 初期胚の発生に変化は認めなかった。これらの所見に注目し、無毒性量は、母動物の一般毒性及び出生児の発生について 300 mg/kg/day、生殖能について 1,000 mg/kg/day と判断した。

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性試験（ラット及びイヌ）

ラット及びイヌに *l*-メントールを 4 週間反復経口投与した試験で消化管に刺激性を示す所見は認められなかったこと、及び安全性薬理試験として本剤をアスピリン誘発胃潰瘍モデルラットに投与したが、胃潰瘍の増悪作用は認められなかったことより、*l*-メントール及び本剤は、臨床で用いる用量において局所刺激性を示さないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

X-1 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

X-2 有効期間又は使用期限

使用期限：30 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

X-3 貯法・保存条件

室温保存

〈保存時の注意〉

冷蔵庫等での低温にて長期間保存した場合に、白濁等の外観変化が起こることがあるので、室温で保存すること。また、白濁等が認められたものは使用しないこと。

X-4 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

〈シリンジの取扱い上の注意〉

- 1) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 2) ピロー開封時は切り口からゆっくり開けること。
- 3) ピロー包装から取り出す際、押し子を持って無理に引き出さないこと。
- 4) 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 6) 使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等が留意すべき必須事項）

該当しない

X-5 承認条件等

なし

X-6 包装

10筒（1筒×10）

X-7 容器の材質

	材質
シリンジ	プラスチック
ノズルキャップ	塩素化ブチルゴム

X-8 同一成分・同効薬

〔同一成分薬〕

なし

〔同効薬〕

内用剤：なし

注射剤：消化管運動を抑制する薬剤（ブチルスコポラミン臭化物、グルカゴン）

X-9 国際誕生年月日

平成 22 年(2010 年)10 月 27 日

X-10 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日： 平成 22 年(2010 年)10 月 27 日

承認番号： 22200AMX00965000

X-11 薬価基準収載年月日

平成 22 年(2010 年)12 月 10 日

X-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

上部消化管内視鏡治療における効能又は効果の追加

：平成 25 年(2013 年)2 月 28 日

X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-14 再審査期間

4 年 平成 22 年(2010 年)10 月 27 日～平成 26 年(2014 年)10 月 26 日

X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

X-16 各種コード

薬価基準収載医薬品コード	7990004S1020
YJ コード	7990004S1020
レセプト電算コード	622041801
HOT(9 桁)番号	120418601
HOT(13 桁)番号	1204186010101
統一商品コード	123152969
JANコード	4987123152969
調剤包装単位(GS1-RSS)	04987123509510
販売包装単位(GS1-RSS)	14987123152966
元梱包装単位(GS1-128)	24987123152963

X-17 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1 引用文献

- 1) Hawthorn M., et al.: *Aliment Pharmacol Ther.* **2**:101-118, 1988.
- 2) Hills JM., et al.: *Gastroenterology* **101**:55-65, 1991.
- 3) 丹羽寛文, 他: *Gastroenterological Endoscopy*, **17**:236-242, 1975.
- 4) Hiki N., et al.: *Gastrointest. Endosc.*, **73**:932-941, 2011.
- 5) Fujishiro M., et al.: *J. Gastroenterol.*, **49**:446-454, 2014.
- 6) 日本製薬(株)社内資料(第Ⅲ相一般臨床試験)
- 7) 石川 誠, 他: *新薬と臨牀*, **59**:1845-1858, 2010.
- 8) Spurllock BW., et al.: *N Engl J Med.*, **323**:1845-1846, 1990.
- 9) 稲垣 護, 他: *日本胸部疾患学会雑誌*, **30**:1180-1185, 1992. 10) 橋本陽子, 他: *皮膚*, **29**:71-75, 1987.
- 11) 角田孝彦, 他: *皮膚科の臨牀*, **37**:1833-1836, 1995.
- 12) Yamamura M., et al.: *Environ Dermatol.*, **3**:85-90, 1996.
- 13) 長野拓三: *医薬の門*, **36**:22-24, 1996.
- 14) Marlowe KF.: *Am J Health Syst Pharm.*, **60**:1657-1659, 2003.
- 15) Sean C Sweetman, editor. *Peppermint Oil*. Martindale The Complete Drug Reference 36th ed. London·Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. p.1761.
- 16) Li A.M., et al.: *Acta Paediatr.*, **91**:1012, 2002.
- 17) Olowe S.A., et al.: *Acta Paediatr Scand.*, **69**:341-345, 1980.
- 18) Owa J.A.: *Acta Paediatr Scand.*, **78**:848-852, 1989.
- 19) 藤井寿一: *小児内科*, **35**:1133-1137, 2003.
- 20) Behrends M.: *Anesth Analg.*, **101**:1160-1162, 2005.

XI-2 その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

XII-1 主な外国での発売状況

該当しない

XII-2 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

特になし