

衛研発第3641号
平成13年10月19日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販 売 名] プロナーゼMS

[一 般 名]

[有効成分名] プロナーゼ

[申 請 者] 科研製薬株式会社

[申請年月日] 平成11年3月24日（製造承認事項一部変更承認申請）

[申請区分] 1-(4) （新効能医薬品）

[剤型・含量] 散剤； 0.5g中、プロナーゼ20,000単位含有

[化学構造（化学名）] 放線菌*Streptomyces griseus*の産生するたん白分解酵素

[特 記 事 項] ・太田製薬株式会社の「ガスチーム」は「プロナーゼMS」の小
分け製造であり、簡略記載での承認のため効能追加の一部変
更承認申請は行われていない。
・再審査期間は設定しない。

[審査担当部] 審査第三部

審査結果

平成13年10月19日作成

[販売名] プロナーゼMS
[一般名]
[有効成分名] プロナーゼ
[申請者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成11年3月24日（製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は、従前の効能・効果から「色素撒布法による」を削除して、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告することが妥当と判断した。

[効能・効果]

胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去

[用法・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。

審査報告(1)

平成13年9月4日作成

1. 品目の概要

[販売名]	プロナーゼMS
[一般名]	プロナーゼ
[有効成分名]	プロナーゼ
[申請者名]	科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成11年3月24日
[剤型・含量]	散剤；1包(0.5g)中、プロナーゼ20,000単位を含有する。
[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
[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(1包)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。
[特記事項]	一部変更承認申請 (従前の効能又は効果から「色素撒布法による」を削除する)

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

胃潰瘍、慢性胃炎、胃癌等の診断及び経過観察において、胃内視鏡検査は必要不可欠な検査として汎用されている。日常行われている胃内視鏡検査(通常検査法)においては、胃粘膜を2～3mmの厚さで覆っている粘液は、色調の変化を目安とする胃壁(胃粘膜表面)の微小病変の診断にとって観察の妨げとなることが多く、さらに、不透明な粘液または粘液塊の付着は病変部の観察を障害する。また、最初に通常検査法で胃内を観察した上で、病変部または疾病が疑われる部位に内視鏡の先端から色素液を直接撒布して、色素液による粘膜の染色や発色状態により診断の精度を高める直接色素撒布法も医療現場で用いられているが、その際にも粘液が溶解除去されていることが望ましい。

放線菌*Streptomyces griseus*の産生するたん白分解酵素であるプロナーゼは胃内粘液溶解除去作用を有していることから、胃内視鏡検査における胃内粘液溶解除去を目的とした前処置剤として、科研製薬(株)及び太田製薬(株)によりプロナーゼの散剤が共同開発され、販売名「プロナーゼMS」(科研製薬(株))及び「ガスチーム」(太田製薬(株))として「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」の効能・効果で平成7年3月に承認された。なお、プロナーゼを含有する他の製剤としては、手術後、外傷後及び慢性副鼻腔炎の腫脹の緩解並びに気管支炎、気管支喘息及び肺結核の喀痰喀出困難を効能・効果とした科研製薬(株)のエンピナス・P(カプセル剤)及びエンピナス・PD錠(錠剤)が、それぞれ昭和54年及び昭和61年に承認されている。

プロナーゼMS及びガスチームの初回申請時には、第III相二重盲検比較臨床試験成績として、いずれもプラセボを対照とした色素撒布法での試験成績及び通常検査法での試験成績が提出されたが、通常検査法に関する比較臨床試験においては、胃内限局性病変の観察能

についてプラセボ群との間に有意差が認められなかったことにより、比較臨床試験でプラセボ群との有意差が認められた色素撒布法における効能・効果のみ承認されたものである。しかしながら、胃内視鏡検査における前処置剤としての本剤の薬理作用はたん白分解作用に基づく胃粘液の溶解除去であることを踏まえると、薬理的観点からみた本剤の有効性は色素撒布法及び通常検査法において大きく変わるものではないと推測されたことから、再度本剤の臨床的有効性を確認するために、選択基準、評価判定方法、目標症例数等、試験計画の見直しを行った上で、通常検査法でのプラセボとの比較臨床試験を実施し、その成績をもって、今般、プロナーゼMSについて、通常検査法における適応の追加、すなわち「胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」を効能・効果として申請されるに至ったものである。なお、ガスチームに関しては、プロナーゼMSの小分製品であり、効能・効果が「プロナーゼMSの承認申請内容に同じ」とされて承認されていることから、今回、効能追加申請はなされていない。

胃内視鏡検査時の胃内粘液溶解除去を目的とした薬剤は本邦では本剤以外にはなく、また、外国においては、胃内視鏡検査の前処置剤としてのたん白分解酵素製剤を含めた胃粘液溶解除去を目的とした製剤の開発は行われていない。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理試験に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験の成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

今般、通常検査法における本剤の有用性を再度評価するためにプラセボを対照とした第III相比較臨床試験が追加実施され、その成績が今回申請の添付資料とされている。通常検査法に関する本剤の臨床試験成績の概略を、プロナーゼMS及びガスチームの初回申請時に実施された臨床試験成績も含めて、以下に示す。

1) 後期第II相臨床試験（色素撒布法、初回申請時提出資料）

初回申請時において、後期第II相臨床試験として、胃内視鏡像を評価する場合に胃粘液の溶解除去の程度がより明瞭に判定できるとの理由から色素撒布法を用いて、内視鏡検査適用例を対象に、プラセボ群（K0群）、プロナーゼ10,000単位群（K1群）及び同20,000単位群（K2群）の3群での封筒法による用量設定試験が実施された。目標症例数は群間比較・層別解析に耐え得る症例数として1群50例と設定されており、実際には151例が組み入れられた。その結果、胃内限局性病変の観察能（「優れている」、「やや優れている」、「普通」、「やや劣る」、「劣る」の5段階で担当医師が判定）が「やや優れている」以上と判定された症例の割合は、K0群26.5%（9/34例）、K1群63.9%（23/36例）、K2群97.1%（33/34例）であり、群間に有意差が認められ（Kruskal-WallisのH検定、以下「H検定」と略す： $p<0.001$ ）、K2群が最も高い有効率を示した。また、内視鏡所見の良否を総合的に判断した総合評価（「非常に良い」、「良い」、「やや良い」、「やや悪い」、「悪い」の5段階で担当医師が判定）が「良い」以上と判定された症例の割合は、K0群8.5%（4/47例）、K1群46.0%（23/50例）、K2群85.7%（42/49例）であり、群間に有意差が認められ（H検定： $p<0.001$ ）、K2群が最も高い有効率を示した。各群とも患者の訴えによる自覚的副作用及び内視鏡直視下での胃粘膜損傷の副作用は認められず、かつ用量依存的に胃内限局性病変の観察能及び内視鏡像を向上させたことから、本剤の至適用量は20,000単位であると判断された。

2) 第III相二重盲検比較臨床試験（通常検査法、初回申請時提出資料）

初回申請時において、通常検査法に関する第III相比較臨床試験として、プロナーゼ20,000単位を用い、通常検査法による胃内視鏡検査前処置剤としての本剤の有効性及び安全性を検討するため、胃内視鏡検査適用例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検群間比較臨床試験が実施された（平成2年5月から平成2年9月にかけて3施設で実施）。目標症例数は解析に耐え得る例数で、かつ安全性の確認のために多めに、1群100例と設定されており、実際には210例が組み入れられた。その結果、胃全体像の付着粘液の量（「なし」、「ごく少量」、「少量」、「中等量」、「多量」の5段階で、施設ごとに選定された判定責任者が判定）が「なし」と判定された症例の割合は、本剤群54.7%（52/95例）、プラセボ群34.0%（33/97例）であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に優れていた（U検定： $p=0.005$ ）。また、内視鏡所見の良否を総合的に判断した総合評価（「非常に良い」、「良い」、「やや良い」、「やや悪い」、「悪い」の5段階で、施設ごとに選定された判定責任者が判定）が「良い」以上と評価された症例の割合は、本剤群67.4%（64/95例）、プラセボ群56.7%（55/97例）であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に優れていた（U検定： $p=0.021$ ）。一方、胃内限局性病変の観察能（「優れている」、「やや優れている」、「普通」、「やや劣る」、「劣る」の5段階で、施設ごとに選定された判定責任者が判定）が「やや優れている」以上と判定された症例の割合は、本剤群78.3%（54/69例）、プラセボ群61.0%（36/59例）であり、本剤群はプラセボ群に比し高い有効率を示したものの、両群間に有意差は認められなかった（U検定： $p=0.063$ ）。患者の訴えによる自覚的副作用

用及び内視鏡直視下での胃粘膜損傷の副作用は両群とも認められなかった。

3) 第Ⅲ相一般臨床試験（通常検査法、初回申請時提出資料）

初回申請時において、通常検査法による内視鏡検査適用例73例を対象に実施された第Ⅲ相一般臨床試験では、胃内限局性病変の観察能（「優れている」、「やや優れている」、「普通」、「やや劣る」、「劣る」の5段階で担当医師が判定）が「優れている」と判定された症例の割合は97.3%（36/37例）であり、全例が「やや優れている」以上と判定された。また、内視鏡所見の良否を総合的に判断した総合評価（「非常に良い」、「良い」、「やや良い」、「やや悪い」、「悪い」の5段階で担当医師が判定）が「良い」以上と評価された症例の割合は94.1%（64/68例）であり、このうち「非常に良い」と評価された症例の割合は85.3%（58/68例）であった。患者の訴えによる自覚的副作用及び内視鏡直視下での胃粘膜損傷の副作用は全例で認められなかった。

4) 第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（通常検査法、今回提出資料）

初回申請時に実施された通常検査法に関する第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（ト項(1)2参照）において、本剤群とプラセボ群との間で胃内限局性病変の観察能に有意差が認められなかった原因として、申請者は、「異常所見なし」の症例、十二指腸または食道に病変のある症例並びに病巣が胃内に限局化していない表層性胃炎及び慢性胃炎の症例は、総合評価の解析対象には含まれるものの、胃内限局性病変の観察能の解析対象にはならないため、結果的に当該解析対象例数が減少した（総合評価解析対象例192例に対し、胃内限局性病変の観察能の解析対象例は128例）ことによると考察し、また、胃内視鏡検査における前処置剤としての本剤の薬理作用はたん白分解作用に基づく胃粘液の溶解除去であることを踏まえると、薬理的観点からみた本剤の有効性は色素撒布法及び通常検査法において大きく変わるものではないと推測されたことから、初回申請時の臨床試験成績、内視鏡機器類の進歩（具体的には、内視鏡検査の主流がファイバースコープから電子スコープへ移りつつあること）、色素撒布法におけるプロナーゼMS及びガスチームの使用経験等を考慮して、選択基準、評価判定方法、目標症例数等、試験計画の見直しが行われた上で、再度プラセボとの二重盲検比較臨床試験（平成8年6月から平成9年12月にかけて6施設で実施、以下「今回試験」）が実施された。初回申請時の通常検査法に関する第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（以下「前回試験」）での試験計画から今回変更された主な点は、以下の通り。被験者の選択基準に関して、前回試験では「胃内視鏡検査適用例」とされていたところ、今回試験では「胃内視鏡検査例で、胃内に限局性病変（胃潰瘍、胃潰瘍癒痕、びらん性胃炎、長径3cm以内の早期・進行胃癌、胃ポリープ等）を有する可能性がある患者」と限定、本剤の有効性評価に関して、前回試験では「総合評価」（内視鏡所見の良否を総合的に判断）及び限局性病変の観察能が中心とされていたところ、今回試験では「胃内限局性病変の観察能」及び「内視鏡総合評価」の2項目が主要解析項目として規定されるとともに、より客観的な評価が可能となるよう胃内限局性病変の観察能については主に病巣部の付着粘液の程度により判定が、また内視鏡総

合評価については主に胃粘膜表面全体の付着粘液の程度により判定が行われるよう規定、
前回試験では、施設内での評価の均一性を保つために、有効性評価項目のうち、「胃
粘膜表面全体像の付着粘液の程度」、「粘液湖（胃内貯留液）の浮遊粘液の量」、「胃
内限局性病変の観察能」及び「総合評価」の4項目については、各症例の撮影フィルムに
基づき、施設ごとの施設判定責任者により判定を行うこととされていたが、今回試験で
は、より客観的で均一的な評価が行えるよう、有効性評価項目の全てについて、担当医
師の評価後、判定委員3名が各症例の症例調査票及び内視鏡フィルムを基に盲検下で担当
医師の評価の妥当性を検討することを規定。なお、判定委員により担当医師の評価に疑
義が出された症例については、担当医師に評価の再確認を依頼することとされ、判定委
員による評価と担当医師による最終判定が一致しない場合には、担当医師の評価を優先、
有効性評価に関する内視鏡による観察項目のうち、胃粘膜表面の付着粘液の程度及び
胃内貯留液の浮遊粘液の量については、今回試験では、担当医師間の評価の統一を目的
として事前に配付された参考資料を目安として担当医師が判定を行うよう規定。また、
前回試験では、体部、角部及び前底部の各部位における付着粘液の量（状態）について
の評価並びに全体像の付着粘液の量についての評価は、それぞれ独立して行われていた
が、今回試験では、体部（角部も含む）及び前底部の各部位における付着粘液の程度に
関する評価に基づき、全体像における付着粘液の程度を判定するよう具体的に規定、
今回試験の目標症例数は、前回試験成績を踏まえて、胃内限局性病変の観察能の有効率
（「優れている」以上）を約80%、プラセボの有効率を約60%と推定した上で、本剤群と
プラセボ群間の差を検出できる例数として、胃内限局性病変の観察能の評価採用率（前
回試験では約65%）及び除外・脱落症例を考慮して、1群150例と設定（前回試験では1
群105例）。

今回試験で組み入れられた症例数は299例（本剤群150例、プラセボ群149例）で、この
うち完全除外例20例を除いた279例（本剤群137例、プラセボ群142例）が解析対象例とさ
れた。これら解析対象例の患者背景について、両群間に偏りが認められたのは性別の項
目のみであった（ χ^2 検定： $p<0.001$ ）。

内視鏡による観察項目のうち、胃粘膜表面の付着粘液の程度（「なし」、「ごく少量」、
「少量」、「中等量」、「多量」の5段階で判定）に関して、病巣部、体部及び前庭部の
各部位並びに全体像の付着粘液の程度が「なし」と判定された症例の割合は、いずれの
部位においても本剤群はプラセボ群より高く、本剤はプラセボに比し胃粘膜表面の付着
粘液の程度を有意に低下させた（Wilcoxon検定： $p<0.001$ ）。また、胃内貯留液の性状（「水
様」、「やや粘稠」、「粘稠」の3段階で判定）に関しては、両群間で有意差は認められ
なかったものの（Wilcoxon検定： $p=0.096$ ）、胃内貯留液の浮遊粘液の量（「なし」、「少
量」、「多量」の3段階で判定）では、両群間に有意差が認められた（Wilcoxon検定： $p<0.001$ ）。
有効性主要解析項目の1つである胃内限局性病変の観察能（「非常に優れている（病巣部
の付着粘液：なし）」、「優れている（同：点状または小斑状様でごく少量）」、「普
通（同：斑状または薄い雲状様で少量）」、「やや劣る（同：厚い雲状様で中等量）」、
「劣る（同：塊状で多量）」の5段階で判定）が「優れている」以上と評価された症例の

割合は、本剤群91.8% (90/98例)、プラセボ群67.0% (61/91例)であり、本剤群はプラセボ群に比し胃内限局性病変の観察能が有意に高かった (Wilcoxon検定: $p < 0.001$)。なお、このうちプラセボ群の1例では、判定委員と担当医師とで判定が異なり、最終的に担当医師の判定が採用されている。

一方、もう1つの主要解析項目である内視鏡総合評価(「非常に良い(主に胃粘膜表面を全体的にみた際の付着粘液の量:なし)」、「良い(同:ごく少量)」、「やや良い(同:少量)」、「やや悪い(同:中等量)」、「悪い(同:多量)」の5段階で判定)においても、「良い」以上と評価された症例の割合は、本剤群84.3% (113/134例)、プラセボ群62.2% (84/135例)であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に胃内視鏡検査の観察能が高かった (Wilcoxon検定: $p < 0.001$)。なお、このうち本剤群の3例及びプラセボ群の2例では、判定委員と担当医師とで判定が異なり、最終的に担当医師の判定が採用されている。

本剤の安全性に関して、解析対象例279例の全例において、治験薬に起因する自覚的副作用は認められず、また、治験薬投与前及び投与後に臨床検査が実施された171例において、治験薬との関連性が「どちらともいえない」と判断された本剤群1例(白血球増多: 4,100 10,900)及びプラセボ群1例(AI-P上昇: 8.8 10.7)以外では、臨床検査値の異常変動が認められなかったことから、概括安全度は両群ともに全例「安全性に問題なし」と判定された。

なお、本剤投与28日後に自床にて突然の意識消失後、心肺停止により死亡した症例が本剤群で1例認められた。この症例(80代、女性)は卵巣癌と診断されていたが、転移性肝癌の原発巣の同定を目的として本剤が使用された。死因は急性心不全とされ、転移性肝癌の進展に伴うものと担当医師により判断された。また総括医師のコメントでは、本剤投与28日後の発現であることを考慮すると、本剤との因果関係はなしとした担当医師の判断は支持できるとしている。審査センターは当該症例の組み入れの妥当性に疑問があると思われるものの、本剤投与28日後の死亡であり、患者の死亡に至る経過を勘案すると、因果関係なしという担当医師の判断は妥当であると考えた。

以上の成績から、本剤は既に承認されている色素撒布法における前処置剤としてのみならず、通常検査法による胃内視鏡検査施行時の前処置剤として胃内限局性病変の観察能の向上に対して有用な薬剤であると判断された。

(2) 審査センターにおける審査内容

初回申請時に実施された通常検査法に関する第III相二重盲検比較臨床試験(前回試験)では胃内限局性病変の観察能について本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったにもかかわらず、今回新たに実施された第III相二重盲検比較臨床試験(今回試験)では有意差が認められたことに関して、当初、申請者は、前回試験で有意差が認められなかった原因として、胃内限局性病変の観察能の解析対象例数の減少のみを挙げていたことから、審査センターは、申請者に対して、前回試験と今回試験とでの試験計画の相違点について詳細を明らかにした上で、今回試験で有意差がみられた要因を再度考察するよう求め

た。これに対して、申請者から、両試験における試験計画の相違点について説明がなされた（このうち主要な点はト項(1)4に記載）。また、今回試験では本剤群が有意に優れる結果が得られた主な要因として、胃内限局性病変の観察能の解析対象例数が前回試験では128例であったところ、今回は189例と統計学的に十分な症例数が確保できたこと、今回試験では、担当医師間の評価基準を統一するために評価の目安となる参考資料を担当医師に配付し、さらに判定委員3名による内視鏡フィルム及び症例調査票に基づく判定を実施したため、より客観的な判定がなされたと考えられること、内視鏡検査の主流がファイバースコープから電子スコープに移行し、内視鏡の観察能が向上したため、通常検査法においても胃粘膜表面に付着する粘液量の評価が容易になったこと、の3点が挙げられ、この結果、今回試験では本剤とプラセボとの差がより明瞭になったと考えられるとの回答が提出された。本回答中、について、審査センターは、初回申請時に実施された色素撒布法に関する第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験において、総合評価解析対象例199例中、胃内限局性病変の観察能の解析対象例数は136例であり、両群間に有意差のみられなかった通常検査法に関する前回試験（128例）と同程度の例数であることから、さらに詳細な説明を申請者に求めたところ、申請者からは、色素撒布法では胃粘液も染色されるため、通常検査法に比べて粘液の溶解除去の程度がより明瞭に判定できたと考えられることから、通常検査法に関する臨床試験においては、色素撒布法に関する試験に比べて、より多くの胃内限局性病変の観察能の解析対象例が必要になるとの回答が提出され、審査センターは、以上の回答を了承した。

さらに、審査センターは、今回実施された臨床試験に関し、申請者に対して以下の点を指摘した。

1) 有効性判定に関して

内視鏡による観察項目、すなわち「胃粘膜表面の付着粘液の程度」、「胃内貯留液の性状」及び「胃内貯留液の浮遊粘液の量」の具体的な判定基準、主要解析項目である「胃内限局性病変の観察能」及び「内視鏡総合評価」の判定の目安の有無及び内視鏡による観察項目との関係、並びに担当医師による判定と判定委員による判定との関係を明らかにするよう求めたところ、申請者から、これらの点について詳細な説明がなされたことから（回答内容はト項(1)4に記載）、審査センターは本回答を了承した。

2) 解析対象及び患者背景に関して

今回の臨床試験登録症例数は299例（本剤群150例、プラセボ群149例）であったが、医薬品機構により実施されたGCP実地調査の結果、このうち13例（本剤群8例、プラセボ群5例）については診療録が確認できなかったことから、これら13症例を完全除外例として扱った上で、試験成績を再解析するよう求めた。これを受けて、症例構成、患者背景、内視鏡観察項目及び評価項目の再集計及び再解析が行われたが、患者背景及び試験成績は除外前と同様であった。なお、ト項(1)4に記載した成績は、再解析後のものである。

また、背景因子の性別において薬剤間に偏りが認められたことから、この偏りの原因についてどのように考えるか尋ねた。申請者は、割付手順を示し、割付及び割付表の管理は適切であり、治験薬の識別不能性も確認されていると説明し、性別における例数の偏りは偶然に認められたものと考えたと回答した。試験結果については、主要解析項目である胃内限局性病変の観察能及び内視鏡総合評価において、性別による層別解析を実施してもいずれも本剤群がプラセボ群を上回っており、ほぼ同様の結果であった。また、層の調整を実施しても調整の前後で違いが認められず、背景因子における性別の偏りは有効性の評価に影響を与えなかった。審査センターは、これらの回答を了承した。

3) 前処置時間に関して

色素撒布法に関して既に承認されている本剤の用法・用量では、本剤は検査15～30分前に投与することとされているが、今回実施された臨床試験では、治験薬投与後10～30分以内に内視鏡検査を実施することとされていたことから、今回の臨床試験において前処置時間を10～30分に変更した理由及び前処置時間が有効性に与える影響の有無について、申請者に説明を求めた。これに対して、申請者から、以下の回答が提出された。すなわち、前回試験では前処置時間は約15分と規定していたが、今回の臨床試験では、初回申請時に提出された*in vitro*の薬効薬理試験において、本薬100単位/mLは5%ゼラチン溶液の粘度を反応時間10分では約85%、30分では90%弱低下させたこと、初回申請時に実施された後期第II相試験において、本剤20,000単位が投与された症例で胃全体像の付着粘液の程度が「なし」または「ごく少量」と判定された割合を前処置時間別にみると、10～14分では87.5%（7/8例）、15～30分では93.1%（27/29例）、31分以上では90.9%（10/11例）であり、前処置時間による効果の差は殆どみられなかったことから、被験者の時間的負担及び治験総括医師のコメントも考慮して、前処置時間を10～30分に変更することとした。しかしながら、今回の臨床試験成績では、主要解析項目である「胃内限局性病変の観察能」及び「内視鏡総合評価」について前処置時間10～14分と15～30分とで層別して比較を行ったところ、胃内限局性病変の観察能が「優れている」以上とされた症例の割合は、前処置時間10～14分では本剤群91.4%（32/35例）、プラセボ群72.4%（21/29例）、15～30分では本剤群92.9%（52/56例）、プラセボ群66.1%（37/56例）であり、また、内視鏡総合評価が「良い」以上とされた症例の割合は、前処置時間10～14分では本剤群87.5%（42/48例）、プラセボ群63.6%（28/44例）、15～30分では本剤群82.3%（65/79例）、プラセボ群62.7%（55/83例）であり、本剤群での有効率は前処置時間により影響されないと判断されるものの、本剤群とプラセボ群との比較では、前処置時間10～14分での胃内限局性病変の観察能において両群間に有意差がみられなかったことから（Wilcoxon検定： $p=0.128$ ）、申請用法・用量における前処置時間は、色素撒布法と同様に15～30分と設定することとした。審査センターは、以上の回答を了承した。

4) 臨床検査未実施症例に関して

今回の臨床試験において、臨床試験実施計画書に規定された治験薬投与前後での臨床

検査が実施されず臨床検査値の異常変動の有無を確認できなかった症例が、解析対象例279例中108例（本剤群55例、プラセボ群53例）存在し、その割合が38.7%にも達したことから、本臨床試験における安全性評価において、臨床検査値異常変動の評価が十分なされているか、申請者の見解を求めた。これに対して、申請者から、治験薬投与前後の臨床検査が実施された171例（本剤群82例、プラセボ群89例）で認められた臨床検査値の異常変動は、本剤群での白血球増多1件（1.2%）及びプラセボ群でのAl-P上昇1件（1.1%）のみであったこと、色素撒布法に関する本剤の使用成績調査において、調査症例3657例でみられた副作用は、胃出血、ALT（GPT）上昇、赤血球減少及び白血球減少が各2件、かゆみ、血色素減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少、BUN上昇及び血中クレアチニン上昇各1件のみであり、また、副作用・感染症自発報告としては、胃潰瘍部からの出血2件及び胃ポリープからの出血1件が報告されたのみであったこと、(i)本剤は単回投与の薬剤であること、(ii)本剤と併用される鎮痙剤により胃排出が抑制されていること、(iii)本剤は、投与後、胃内貯留液とともに内視鏡検査時に吸引除去されるため、本剤の吸収部位である十二指腸への移行は非常に少なく、体内に吸収される量はごく僅かであると考えられることの3点から、本剤による臨床検査値への影響は少ないものと考えられる旨、回答が提出された。本回答に対して、審査センターは、臨床試験における本剤の安全性評価が十分であるとは言い難いが、本剤の投与方法、色素撒布法での使用成績調査の結果等を踏まえれば、通常検査法に関する本剤の安全性評価は可能であると判断した。しかしながら、今回実施された臨床試験において試験実施計画書に規定された臨床検査を実施していない症例が4割近くに達することは、いかなる薬剤の臨床試験であっても臨床試験における被験者の安全性確保の観点からみて看過できないことから、申請者に対して、今後、臨床試験を実施する際には、安全性に関する情報収集の重要性に留意し、被験者の安全性確保と試験の質の向上に努めるよう指導した。

3. 医薬品機構及び審査センターによる資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（治験実施計画書の有効性観察項目に関して観察が行われていない症例など）があったが、提出された申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP実地調査に対する審査センターの判断

提出された申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した（ト項(2)2及び4参照）。

4. 審査センターの総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤の申請効能について承認して差し支えないと判断した。

審査報告(2)

平成13年10月19日作成

1. 品目の概要

[販売名]	プロナーゼMS
[一般名]	
[有効成分名]	プロナーゼ
[申請者名]	科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成11年3月24日
[剤型・含量]	散剤； 0.5g中、プロナーゼ20,000単位を含有する。
[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
[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。
[特記事項]	一部変更承認申請(従前の効能又は効果から「色素撒布法による」を削除する)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 効能又は効果について

申請者が設定して申請された効能・効果(胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去)については、今回行われた第III相二重盲検比較臨床試験において、本剤群は「総合評価」及び「限局性病変の観察能」いずれについてもプラセボ群に比べ有意に高いことが認められており、本臨床試験の成績より、本剤は色素撒布法のみならず、色素撒布を行わない通常検査法による前処置剤としても有用であると考えられることから、本剤の効能・効果を「胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」とするのは適切であるとの一致した見解が専門委員より出された。

2) 用法又は用量について

申請者が設定して申請された用法・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。)については、主に前処置時間に関して協議がなされた。今回の臨床試験成績では、主要解析項目である「限局性病変の観察能」及び「内視鏡総合評価」について前処置時間10～14分と15～30分とで層別して比較を行ったところ、「内視鏡総合評価」については、いずれの前処置時間においても本剤群はプラセボ群に比べ有意に高かった。しかしながら、本剤の効果として期待される「限局性病変の観察能」については、前処置時間15～30分ではプラセボ群に比べ有意に高かったものの、前処置時間10～14分では有意差が認められなかったことから、申請

者の設定した前処置時間（15～30分）は適切であるとの一致した見解が専門委員より出された。

3. 総合評価

審査センターは、提出された資料について、専門委員の意見を踏まえ検討を行った結果、本剤の申請効能について承認して差し支えないと判断した。また、本剤は医薬品第一部会に報告することが適当であると判断した。

4. 審査報告（1）の訂正

- ・ 4頁5行目、本剤の承認書上の一般的名称は設定されていないので、一般名は空欄とする。
- ・ 4頁9行目、「散剤；1包（0.5g）中、プロナーゼ20,000単位を含有する。」を「散剤；0.5g中、プロナーゼ20,000単位を含有する。」と訂正する。
- ・ 4頁11、12行目、「プロナーゼとして20,000単位（1包）を炭酸水素ナトリウム1gとともに」を「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」と訂正する。
- ・ 6頁下から12、8、4行目、「施設ごとに選定された判定責任者が判定」を「担当医師が判定」と訂正する。
- ・ 8頁2行目、「前回試験では、」を「前回試験では、担当医師による判定のほか、」と訂正し、5行目、「施設ごとの施設判定責任者により判定を行うこととされていたが」を「施設ごとの施設判定責任者による判定も行うこととされていたが」と訂正する。