

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ミンクリア内用散布液 0.8%

〔一 般 名〕 *l*メントール

〔申 請 者〕 日本製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 21 年 12 月 22 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ミンクリア内用散布液 0.8%（ミンクリア内用散布液 20mL から変更）
〔一 般 名〕	<i>L</i> -メントール
〔申 請 者 名〕	日本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 22 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ（20mL）中に <i>L</i> -メントールを 160mg 含有する内用液剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）、（6）及び（8 の 2）新効能・新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 8 月 6 日

[販 売 名] ミンクリア内用散布液 0.8% (ミンクリア内用散布液 20mL から変更)
[一 般 名] *L*-メントール
[申 請 者 名] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制
[用法・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 (1)

平成 22 年 7 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ミンクリア内用散布液 20mL
〔一 般 名〕	l-メントール
〔申 請 者 名〕	日本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 22 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ (20mL) 中に l-メントールを 160mg 含有する内用液剤
〔申請時効能・効果〕	上部消化管内視鏡検査の前処置
〔申請時用法・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投与する。投与にあたっては、胃幽門前庭部に薬液が行きわたるように投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

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ために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、緑内障等の患者には禁忌、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、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、血糖値に対する影響も考慮する必要があるため、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これらの消化管運動抑制剤を使用せずに内視鏡検査が実施される。

一方、ペパーミントオイルについて、下部消化管内視鏡検査及び注腸造影において蠕動運動を抑制したこと (Br J Radiol 68: 841-843, 1995; Lancet 2: 989, 1982)、上部消化管内視鏡検査においてブチルスコポラミン臭化物よりも幽門輪の収縮運動抑制作用が大きく、副作用の発現頻度が低かったことが報告されている (Gastrointest Endosc 57: 475-482, 2003)。また、ペパーミントオイルの主成分である l-メントールは、L 型カルシウムチャンネルに結合することにより消化管の蠕動運動を抑制すると推察されている (Gastroenterology 101: 55-65, 1991; Aliment Pharmacol Ther 2: 101-118, 1988)。これらの知見に基づき、上部消化管内視鏡検査の前処置薬としてペパーミントオイルを界面活性剤で可溶化した院内製剤を使用した臨床研究が国内において実施され、その結果が報告されている (新薬と臨床 57: 1315-1317, 2008; 福島医学雑誌 57: 9-16, 2007; Gastroenterol Endosc 47: 774, 2005)。しかし、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、水相と油相に分離するため用時調製が必要になること、等の問題点がある。申請者は、これらの問題点を解決した l-メントールを有効成分とする製剤を開発し、上部消化管内

視鏡検査の前処置薬としての臨床開発を行った。

なお、海外では、ペパーミントオイルを有効成分とする腸溶性製剤が過敏性腸症候群や消化管の痙攣を伴う症状の緩和に対する医薬品として販売されているものの（Martindale 36th ed.: 1761, 2009）、2010年6月現在、上部消化管内視鏡検査時における蠕動運動の抑制を目的としたL-メントール製剤が承認されている国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるL-メントールは日本薬局方収載品であり、鈴木薄荷株式会社より「L-メントール（原薬等登録番号：218MF10570）」として原薬等登録原簿に登録されているものが用いられている。

原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は、別添のとおりである。

(2) 製剤

製剤は、原薬、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び溶剤から構成される液剤で、20mL容プラスチックシリンジに充てんされており、1シリンジ中に原薬を160mg含有する。包装形態は、紙箱包装又はブリスター包装とされている。

製剤は、日本製薬株式会社により製造される。製造工程は、第一工程（XXXXXXXXXX）、第二工程（XXXXXXXXXX～XXXXXXXXXX）、第三工程（XXXXXXXXXX）、第四工程（XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX）、第五工程（XXXXXXXXXX）、第六工程（XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX）、第七工程（XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX）からなる。第XXXXXX工程（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）及び第XXXXXX工程が重要工程とされ、第XXXXXX工程においては工程内試験としてXXXXXXXXXXについて管理されている。

規格及び試験方法として、性状（外観、におい、味）、確認試験（定性試験）、pH、微生物限度試験（生菌数試験、大腸菌試験）及び含量（L-メントール、安息香酸ナトリウム）が設定されている。また、規格には設定されていないが、透過率、類縁物質、微生物限度試験（大腸菌以外の特定微生物）についても検討されている。

安定性試験は、パイロットスケールの3ロットについて実施されている。試験条件は表1のとおりである。

<表1 安定性試験における試験条件>

試験		温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		25℃	60%RH	プレフィルドシリンジのブリスター包装品	18ヵ月（ XXXXXX ヵ月まで継続中）	性状、確認試験、pH、含量（L-メントール、安息香酸ナトリウム ^{a)} ）、透過率、微生物限度試験、類縁物質
加速試験		40℃	75%RH	プレフィルドシリンジのブリスター包装品	6ヵ月	性状、確認試験、pH、含量（L-メントール）、透過率、類縁物質
			25%RH以下	プレフィルドシリンジの紙箱包装品	6ヵ月	性状、確認試験、pH、含量（L-メントール）、透過率、水分損失
苛酷試験	熱	2～10℃	—	プレフィルドシリンジの紙箱包装品	18ヵ月（ XXXXXX ヵ月まで継続中）	性状、透過率
		50℃	—	プレフィルドシリンジの紙箱包装品	8週間	性状、確認試験、pH、含量（L-メントール）、透過率、類縁物質
		60℃	—	プレフィルドシリンジの紙箱包装品	3週間	性状、確認試験、pH、含量（L-メントール）、透過率、類縁物質
	光	25℃	60%RH	プレフィルドシリンジ	120万lx・hr（D65）	性状、pH、含量（L-メントール、安息香酸ナトリウム）、透過率
				無地のアンプル（20mL）		性状、pH、含量（L-メントール）、透過率

^{a)} 安息香酸ナトリウムの含量は18ヵ月目以降の測定項目に追加された

長期保存試験では、18 ヶ月までに経時的な変化は認められなかった。加速試験（40℃、75%RH 及び 25%RH 以下）の結果、経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（熱：2～10℃）では、18 ヶ月までに透過率の低下及び外観の変化（9 ヶ月までにやや白色を帯びた液への変化、12 ヶ月までに白色の液への変化、18 ヶ月までに白濁した液への変化）が認められた。苛酷試験（熱：50℃及び 60℃）及び苛酷試験（光）の結果、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤のプリスター包装品又は紙箱包装品を室温保存するとき、有効期間は 30 ヶ月と設定された。

なお、長期保存試験及び苛酷試験（熱：2～10℃）は●● ヶ月まで継続中である。

<審査の概略>

(1) 製剤の規格及び試験方法について

機構は、安定化剤である安息香酸ナトリウムによる保存効力が確認されているため、製剤の品質保持の観点から、安息香酸ナトリウム含量の規格値を設定するよう、申請者に求めた。

申請者は、製剤の規格及び試験方法として、安息香酸ナトリウム含量の規格値を設定した。

機構は、安息香酸ナトリウム含量の試験方法及び規格値が適切に設定されていることを確認し、これを了承した。

(2) 殺菌工程について

機構は、第●●工程として、殺菌工程を設けた理由と殺菌温度及び時間を●●℃、●●分と設定した根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本製剤は、*l*-メントール及び安定化剤である安息香酸ナトリウムによる保存効力を有するが、●●を●●が●●、及び●●により●●に対する●●が●●を考え、熱による殺菌工程を設けた。また、殺菌温度及び時間は、●●の熱抵抗性（●●℃における D 値●●～●●分）を考慮し、●●℃、●●分と設定した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 保存温度に関する注意喚起の必要性について

機構は、製剤の苛酷試験（熱：2～10℃）の結果、透過率の低下及び外観の変化（9 ヶ月までにやや白色を帯びた液への変化、12 ヶ月までに白色の液への変化、18 ヶ月までに白濁した液への変化）が認められていることから、本製剤の保存温度に関する注意喚起の必要性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

苛酷試験（熱：2～10℃）で認められた製剤の白濁は、平均粒子径約●●nm の*l*-メントールの粒子が低温下で凝集したものであり、製剤を長期間低温条件下で保存したことで、外観がわずかに白色を帯びた液から白濁した液に変化したと考えられる。この外観変化は 2～10℃（実際

の保存温度は約 4℃) で認められ、室温下限付近で生じた現象であり、白濁した製剤を成り行き室温で 4 ヶ月保存した場合に「わずかに白色を帯びた液」に戻ることから、この凝集は可逆的な現象であると考えられる。しかし、低温下での保存で外観に変化が認められたことから、製剤の貯法は室温保存とし、添付文書における取扱い上の注意において、「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。」と注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

薬理試験では総て雄性動物が用いられた。

1) *in vitro* 試験 (4.2.1.1-1: 試験番号●4025)

ウサギの摘出空腸平滑筋において、*L*-メントール (以下、「本薬」) により自動運動の抑制作用が認められた (IC_{50} 値 135 μ M)。

2) *in vivo* 試験

① イヌの胃蠕動運動に対する効果 (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3 及び 4.2.1.5-1: 試験番号●4032、●5001 及び●543)

胃体部及び幽門部にストレインゲージフォーストランスデューサー (以下、「SGT」) を縫着したイヌにおいて、エリスロマイシン¹ (以下、「EM」) の静脈内投与により亢進した胃の蠕動運動に対する本薬の効果が検討された (4 剤 4 期クロスオーバー法)。本薬は、EM 静脈内投与 10 分後に胃内投与された。SGT から記録された波形から Motility index (本薬投与から 5 分間毎の収縮面積の総和/ EM 投与後から本薬投与までの 10 分間の収縮面積の総和) が算出され、また、作用持続時間 (各動物の対照群における注射用水投与から 40 分後までの Motility index の平均値を、本薬投与群の 5 分間毎の Motility index が上回るまでの時間) が算出された。

本薬の投与容量に対する検討では、対照群 (注射用水 2.0mL/kg) と比べ、本薬 2.4、6.4 及び 16mg/kg (0.8%を 0.3、0.8 及び 2.0mL/kg) 投与した時に、胃体部及び幽門部の蠕動運動抑制作用が認められた。作用持続時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、胃体部において 0.3mL/kg で 14.3 $\pm$ 16.4 分、0.8mL/kg で 29.3 $\pm$ 13.7 分及び 2.0mL/kg で 36.4 $\pm$ 6.3 分であり、幽門部において 0.3mL/kg で 5.7 $\pm$ 5.3 分、0.8mL/kg で 12.9 $\pm$ 9.1 分及び 2.0mL/kg で 29.3 $\pm$ 8.4 分であり、蠕動運動抑制作用の持続時間に容量依存性が認められた。

また、本薬の濃度に対する検討では、対照群 (注射用水 2.0mL/kg) と比べ、本薬 2.56、

¹ 内因性のモチリンの遊離を促進させる、又はモチリン受容体作動薬として作用すると考えられている (Verh K Acad Geneesk Belg 63: 511-529, 2001; Am J Physiol 247: G688-G694, 1984)

6.4 及び 16mg/kg (0.128%、0.32%及び 0.8%を 2.0mL/kg) 投与した時に、胃体部及び幽門部の蠕動運動抑制作用が認められた。作用持続時間は胃体部において 0.128%で 16.7±14.1 分、0.32%で 33.3±10.3 分及び 0.8%で 31.1±11.4 分であり、幽門部において 0.128%で 17.0±9.5 分、0.32%で 27.5±11.8 分及び 0.8%で 34.0±7.7 分であり、蠕動運動抑制作用の持続時間に濃度依存性が認められた。

さらに、イヌの胃内に内視鏡を挿入し、本薬の溶媒 2.0mL/kg 及び本薬 16mg/kg (0.8%を 2.0mL/kg) を散布チューブから、又は、本薬 16mg/kg (0.8%を 2.0mL/kg) を鉗子口から直接胃内投与した時の胃前庭部の蠕動運動が、丹羽分類²に従って評価された (3 剤 3 期クロスオーバー法)。鉗子口からの投与に比べ、散布チューブを用いて投与した時の方が、蠕動運動抑制効果は強い傾向が認められた。

② サル胃蠕動運動に対する効果 (4.2.1.1-4 : 試験番号 0319)

カニクイザルの胃内に内視鏡を挿入し、本薬の溶媒 (1.6mL/kg)、本薬 0.8、3.2 及び 12.8mg/kg (0.8%を 0.1、0.4 及び 1.6mL/kg) を内視鏡鉗子口から胃内投与した時、また、ブチルスコポラミン臭化物 0.8mg/kg 及びグルカゴン (0.008mg/kg) (以下、「グルカゴン」) 0.08mg/kg を筋肉内投与した時の幽門前庭部の蠕動運動が、丹羽分類²に従って評価された (6 剤 6 期クロスオーバー法)。なお、本薬胃内投与時には生理食塩水が筋肉内投与され、ブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴン投与時には本薬の溶媒 1.6mL/kg が胃内投与された。試験の結果、本薬 12.8mg/kg 胃内投与時及びブチルスコポラミン臭化物筋肉内投与時において、投与後初期に胃蠕動運動スコアが低下する傾向が認められた。

(2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1～4.2.1.3-4 : 試験番号 0323、0300、0322 及び 0497)

ラットにトウモロコシ油 (対照、2.5mL/kg)、本薬 3～48mg/kg (1.2～19.2mg/mL〈トウモロコシ油に溶解〉を 2.5mL/kg) を単回経口投与した時、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なかった。

イヌにトウモロコシ油 (対照、2.5mL/kg)、本薬 3～48mg/kg (1.2～19.2mg/mL〈トウモロコシ油に溶解〉を 2.5mL/kg) を単回経口投与した時、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、ラットにアスピリン 150mg/kg の単回経口投与 4 時間後、注射用水 (対照、10mL/kg)、本薬 8～80mg/kg (0.8%を 1～10mL/kg) を単回経口投与した時、胃潰瘍の増悪は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、本薬は消化管内視鏡検査の前処置薬として自発的な胃の蠕動運動を抑制する目的で投与されるが、本薬の効力を検討するために、EM により誘発されたイヌの胃収縮運動に

² 1 点：蠕動運動が認められない (幽門開又は幽門閉)、又は、幽門開閉運動がわずかに認められる、2 点：蠕動波は浅く、進行遅く、幽門直前で消失、又は、幽門前部に収縮が出現し、すぐに消失、3 点：中等度の蠕動運動が認められる、4 点：強い蠕動運動が認められる、5 点：非常に活発な蠕動運動が認められる

対する効果を検討することが適切と考えた理由を説明するよう、申請者に求めた。また、サルの胃蠕動運動に対する本薬の効果を検討した試験では、陽性対照の一つであるグルカゴンの効果が十分に認められていないため、投与されたグルカゴンの用量の適切性についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

自発的な胃の蠕動運動は発生時間や運動の強さの程度が一定ではないため、自発的な胃の蠕動運動に対する本薬の抑制作用を評価することは非常に困難であり、安定した胃の収縮運動に対する亢進作用を示す EM を用いることで本薬の評価が容易になると考えた。

また、サルの胃蠕動運動に対する効果を検討した試験におけるグルカゴンの用量については、ブチルスコポラミン臭化物を用いたサルの予備試験において臨床用量の 2 倍量で蠕動運動抑制作用が認められたため、グルカゴンの投与量も臨床用量の 2 倍量で十分と考えて設定した。なお、臨床現場で内視鏡検査の前処置に用いるグルカゴンの用量と低血糖時の処置に用いる用量は同じであり、サルの胃蠕動運動に対する効果を検討した試験において血清ブドウ糖に変動が認められていたため、胃蠕動運動抑制効果を示す十分量のグルカゴンが投与できていたと考える。

機構は、効力を裏付ける試験について、以下のように考える。

イヌの胃蠕動運動に対する本薬の効果を検討した試験では、自発的な胃の蠕動運動は発生時間や強さの程度が一定ではないため薬剤の作用の評価が困難であることは理解できるものの、EM により誘発される胃の収縮運動と自発的な蠕動運動では発生機序が違う可能性もあると考えられることから、本来は、自発的な蠕動運動に対する効果を検討することが適切であったと考える。しかし、本薬はウサギの空腸において自動運動を抑制していること、サルの胃蠕動運動に対しては投与後初期に胃蠕動運動スコア低下作用が認められていることも踏まえると、本薬による自発的な胃の収縮運動に対する抑制作用は期待できると考える。

一方、サルの胃蠕動運動に対する効果を検討した試験におけるグルカゴンの用量については、グルカゴンによる胃蠕動運動抑制作用の発現機序が明らかになっていないこと、サルにおいてグルカゴンの胃蠕動運動抑制作用と血糖上昇作用が同用量で発現するかは不明であることから、陽性対照として用いるのであれば、グルカゴンの胃蠕動運動抑制作用が認められる適切な投与量を予め検討しておく必要があったと考える。

(2) 作用機序について

申請者は、本薬による胃の蠕動運動抑制効果の作用機序について、以下のように説明した。

迷走神経及び筋層間神経叢による刺激やモチリン、ガストリン、コレスistキニン等のホルモンによる刺激によって、平滑筋細胞膜上にあるカルシウムチャネルが開口し、平滑筋が収縮して胃の蠕動運動が亢進される。*dl*-メントールについてはカルシウムチャネル阻害作用を有することが報告されており (Gastroenterology 101: 55-65, 1991; Aliment Pharmacol Therap 2: 101-118, 1988)、胃平滑筋のカルシウムチャネルを阻害することにより、平滑筋が弛緩し、蠕動運動を抑制すると考えられる。

また、申請者は、本薬がカルシウムチャネル以外のチャネル、受容体、トランスポーター等に作用する可能性について、以下のように説明した。

dl-メントールは、カルシウムチャネル以外では、温度感受性チャネル TRPM8 (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8)、ナトリウムチャネル、GABA_A受容体及びグリシン受容体に作用することが報告されている。

TRPM8 について、胃体部に TRPM8 mRNA の発現が報告されており、TRPM8 に対する刺激は平滑筋収縮を引き起こすことが報告されているが (Clin Exp Pharmacol Physiol 32: 832-838, 2005)、本薬の効力を裏付ける試験成績から、*dl*-メントールは消化管平滑筋に対して収縮阻害作用を有することが示されていることから、本薬の主作用は TRPM8 を介したものではないと考えられる。一方、TRPM8 は感覚神経や前立腺において多く発現しているが、(Handb Exp Pharmacol 179: 329-344, 2007; Endocr Relat Cancer 13: 27-38, 2006)、ラット薬物動態試験において、本薬の [¹⁴C] 標識体 6.4mg/kg を経口投与した時の感覚神経を含む器官 (眼球及び皮膚) 及び前立腺における放射能の最高濃度は、0.049~0.136µg eq/g (平均値) と低濃度であるため、TRPM8 への刺激により毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

ナトリウムチャネルについて、ヒトナトリウムチャネルを発現させたヒト胎児腎臓由来の HEK293 細胞におけるナトリウム電流を *dl*-メントールが IC₅₀ 値 58.8µg/mL で抑制することが報告されており (Eur J Anaesthesiol 19: 571-579, 2002)、また、胃平滑筋にもナトリウムチャネルは発現していると考えられるため、本薬が胃平滑筋のナトリウムチャネルを介して作用している可能性が示唆される。しかし、ナトリウムチャネルが胃平滑筋の弛緩又は収縮に対してどのように関与しているのかは明らかになっていないため、本薬のナトリウムチャネル阻害作用が胃の蠕動運動抑制作用に及ぼす影響については不明である。一方、ラット毒性試験において、本薬 2,000mg/kg を単回経口投与した時の本薬の最高血中濃度は 24.3±10.6µg/mL であり、一連の毒性試験において神経及び骨格筋等への影響を反映する所見は確認されていないこと、第 I/II 相臨床試験 (NPO-11-01/SE-01 (以下、「SE-01」)) における本薬の最高血中濃度 (平均値±標準偏差) は、160mg (0.8% 20mL) 投与時に 31.6±27.1ng/mL 及び 320mg (0.8% 40mL) 投与時に 48.0±23.0ng/mL であったことから、本薬のナトリウムチャネル阻害作用は安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

GABA_A 受容体について、*d*-メントール及び本薬 (100µM) はヒト GABA_A 受容体及びヒトグリシン受容体を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞における GABA_A 及びグリシンによる電流を増大させることが報告されているが (Eur J Pharmacol 506: 9-16, 2004)、GABA_A 受容体及びグリシン受容体を介したシグナル伝達経路が消化管運動に関与するという知見はない。また、GABA_A 受容体及びグリシン受容体は中枢神経系に存在するが、本薬の毒性試験成績も踏まえると、本薬が GABA_A 受容体及びグリシン受容体に作用することにより安全性に影響を及ぼす可能性は非常に低いと考える。

以上より、本薬がカルシウムチャネル以外の受容体等への作用を介して胃蠕動運動に対する抑制作用を示している可能性は否定できないが、これらの受容体等に対する作用が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の胃蠕動運動抑制作用の作用機序にはカルシウムチャネルの抑制が関与していることが推察可能と考えるが、本薬が作用する種々の受容体等に対する作用について十分な検討が行われていないため、本薬がカルシウムチャネル以外の受容体等に作用することで胃蠕動運動抑制効果を示す可能性も否定できないと考える。一方、本薬の安全性については、安全性薬理試験や臨床試験において特段問題は認められていないため、現時点において、特に注意すべき点はないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

放射能の測定には、液体シンチレーション法又は全身オートラジオグラフィー法が用いられ、非標識体の測定には LC/MS/MS 法が用いられた。本薬の [^{14}C] 標識体投与時の本薬及び本薬の代謝物の血液中、血漿中及び組織中濃度は投与した本薬の放射能濃度から換算して表記した。

なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性の動物が用いられ、また、本薬経口投与時はトウモロコシ油に、本薬静脈内投与時は 5w/v% HP- β -CD (Hydroxypropyl- β -cyclodextrin) 含有生理食塩水に溶解した溶液が用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-4: 試験番号 0982、0590、1054 及び 0591)

雌雄ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与した時の血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。ラット経口投与時の血漿中放射能濃度推移は二峰性を示した。また、本薬の [^{14}C] 標識体をトウモロコシ油に溶解した溶液及び市販予定製剤の溶媒に溶解した溶液を単回経口投与 (*l*-メントールとして 6.4mg/kg 投与) した時の血漿中放射能濃度推移が検討され、トウモロコシ油に溶解した溶液投与時に対し、市販予定製剤の溶媒に溶解した溶液投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-1} はそれぞれ 2.2 倍及び 1.4 倍であったが、有意な差は認められなかった ($C_{\max}$: $0.402 \pm 0.037 \mu\text{g eq/mL}$ 及び $0.878 \pm 0.302 \mu\text{g eq/mL}$, AUC_{0-1} : $5.72 \pm 0.53 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ 及び $8.00 \pm 1.64 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ (それぞれ、トウモロコシ油に溶解した溶液及び市販予定製剤の溶媒に溶解した溶液、平均値 $\pm$ 標準偏差) ($C_{\max}$: Welch 検定、 $p=0.1097$, AUC_{0-1} : Student の *t* 検定、 $p=0.083$)。

<表 2 本薬の [^{14}C] 標識体単回経口投与時の血漿中放射能の薬物動態パラメータ>

動物	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq/mL}$)	AUC_{0-1} ($\mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	F_{app} (%)
ラット	雄	経口	1.6	3/時点	0.115	1.57 ^{b)}	0.25	18.3 ^{d)}	—
			6.4	3/時点	0.397	5.03 ^{b)}	0.50	26.0 ^{d)}	—
			25.6	3/時点	2.835	24.2 ^{b)}	0.25	25.1 ^{d)}	—
	雌	経口	6.4	3/時点	0.456	4.02 ^{b)}	0.50	18.7 ^{d)}	—
			6.4	3	0.566 $\pm$ 0.254	7.62 $\pm$ 2.41 ^{e)}	0.7 $\pm$ 0.3	26.1 $\pm$ 6.4 ^{e)}	61.7 $\pm$ 19.5
			1.0	3	0.531 $\pm$ 0.014 ^{e)}	1.93 $\pm$ 0.37 ^{e)}	—	24.6 $\pm$ 1.0 ^{e)}	—
イヌ	雄	経口	6.4	3	7.667 $\pm$ 0.706	69.7 $\pm$ 14.4 ^{b)}	2.0 $\pm$ 0.0	7.3 $\pm$ 1.2 ^{b)}	76.4 $\pm$ 17.9
		静脈内	1.0	3	1.460 $\pm$ 0.344	15.3 $\pm$ 7.1 ^{e)}	0.6 $\pm$ 0.4	8.9 $\pm$ 1.1 ^{b)}	—

平均値 $\pm$ 標準偏差、—: データなし

F_{app} (%): 経口投与時の放射能のみかけの吸収率 = (経口投与時の投与量あたりの AUC) / (静脈内投与時の投与量あたりの AUC) $\times$ 100

^{a)} C_{mean}

^{b)} AUC_{0-96}

^{c)} AUC_{0-168}

^{d)} 投与後 8 時間から 96 時間までの消失半減期

^{e)} 投与後 8 時間から最終時点までの消失半減期

^{f)} $t_{\max}$ から投与後 48 時間又は 72 時間までの消失半減期

2) *in situ* 試験 (4.2.2.2-1 : 試験番号 0982)

ラットの胃、十二指腸及び小腸に本薬の [^{14}C] 標識体をそれぞれ 1.28mg/0.2mL、並びに大腸に 0.64mg/0.1mL 単回投与した時の、投与 0.5 時間後における本薬の吸収量³ (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、胃で $5.7\pm 6.1\%$ 、十二指腸で $8.2\pm 2.1\%$ 、空腸で $12.8\pm 4.6\%$ 、回腸で $15.0\pm 3.9\%$ 及び大腸で $16.8\pm 1.7\%$ であった。

(2) 分布

1) 単回投与時の組織分布及び血球移行性 (4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 0590 及び 0591)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時の投与 168 時間後までの組織中放射能濃度が検討された。大部分の組織で投与 15 分後に最高放射能濃度を示し、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 45 分後に、ハーダー腺、精囊、白色脂肪及び小腸では投与 4 時間後に、大腸 (盲腸を含む) では投与 24 時間後に最高放射能濃度を示した。いずれの組織においても、組織中放射能濃度は最高放射能濃度に達した後、168 時間後には減少が認められた。

また、ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時の臓器及び組織中放射能濃度がオートラジオグラフィーにより検討された。投与 45 分後に胃、小腸及び膀胱中に高い放射能が認められたが、その他の組織への分布はほとんど認められなかった。投与 24 時間後には小腸及び盲腸に高い放射能が認められたが、投与 168 時間後にはほとんど放射能は認められなかった。

さらに、ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時の投与 24 時間後までの血球移行率が検討された。血球移行率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は投与 24 時間後に最高値 $19.0\pm 1.6\%$ を示した。また、イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与、又は 1.0mg/kg を単回静脈内投与した時の投与 24 時間後までの血球移行率が検討された。血球移行率の最高値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は経口投与で投与 8 時間後、静脈内投与で投与 4 時間後であり、それぞれ $31.1\pm 1.7\%$ 及び $19.6\pm 4.3\%$ であった。

2) *in vitro* ヒト血漿タンパク結合 (5.3.2.1-1 : 試験番号 0068)

ヒト血漿及び精製タンパクを用いて本薬の [^{14}C] 標識体の血漿タンパク結合率が検討された。ヒト血漿、4% ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 及び 0.1% α_1 -酸性糖タンパク (以下、「 α_1 -AGP」) 溶液における本薬の [^{14}C] 標識体 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ のタンパク結合率及びメタノール抽出による放射能回収率は表 3 のとおりであった。

申請者は、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察している。

³ 吸収量 (%) = (1 - 消化管内容物の放射能 / 投与量の放射能) $\times$ 100

<表3 ヒト血漿タンパク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 ($\mu\text{g/mL}$)	タンパク結合率 ^{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

3) 胎盤・胎児移行性 (4.2.2.3-4: 試験番号 1053)

妊娠 13 及び 18 日目のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時の投与 24 時間後までの組織中放射能濃度が検討された。母動物及び胎児の組織中放射能濃度は投与 30 分後に最高放射能濃度を示し、その後、減少が認められた。母動物の肝臓、腎臓、脂肪及び脾臓における放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高値を示す時点が認められたが、胎盤、羊膜、羊水、胎児血漿中及び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、母体血漿に対する胎児中放射能濃度の比 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は妊娠 13 日目のラットで 0.214 $\pm$ 0.017 (投与 8 時間後) 及び妊娠 18 日目のラットで 0.272 $\pm$ 0.099 (投与 24 時間後) に最大となり、また、母動物の血漿中放射能濃度が最も高い値を示した投与 0.5 時間後における母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は妊娠 13 日目のラットで 0.078 $\pm$ 0.016 及び妊娠 18 日目のラットで 0.086 $\pm$ 0.032 であった。

(3) 代謝

1) 代謝物について

① *in vitro* 試験 (5.3.2.2-1: 試験番号 1092)

ラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液を用いて本薬の [^{14}C] 標識体 10 $\mu\text{g/mL}$ 添加時の代謝プロファイルが検討された。いずれの動物由来細胞においても、主要代謝物は本薬のグルクロン酸抱合体である *l*-menthol glucuronide (以下、「M-1」)、本薬の水酸化体である hydroxy *l*-menthol (以下、「M-102」) 及び *trans-p*-menthane-3,8-diol (以下、「M-103」) であった。また、ラット肝細胞では M-103 のグルクロン酸抱合体である *trans-p*-menthane-3,8-diol-glucuronide (以下、「M-101」)、イヌ肝細胞では M-102 のグルクロン酸抱合体である hydroxy *l*-menthol-glucuronide (以下、「M-3~M-11」) も検出された。ヒト肝細胞では M-101 は検出されず M-3~M-11 は 1%以下の割合であった。

② *in vivo* 試験 (4.2.2.2-1 及び 4.2.2.4-3: 試験番号 0982 及び 0592)

i) 血漿中の代謝物について

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時に、投与 0.25~4 時間後に認められた代謝物は主に M-101 及び M-1 であり、各測定時点における血漿中総放射能

濃度に占める各代謝物の放射能濃度の割合（平均値±標準偏差）は M-101 で $38.5 \pm 0.6 \sim 45.9 \pm 10.1\%$ 、M-1 で $21.9 \pm 5.7 \sim 48.1 \pm 1.6\%$ であり、雌性ラットの主要代謝物も雄性ラットと同様に M-101 及び M-1 であった。雌雄ラットともに M-101 の血漿中放射能濃度推移は二峰性であった。

また、イヌに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時に、投与 0.75～6 時間後に認められた代謝物は主に M-1 及び M-3～M-11 であり、各測定時点における血漿中総放射能濃度に占める各代謝物の放射能濃度の割合（平均値±標準偏差）は M-1 で $12.3 \pm 7.5 \sim 33.7 \pm 5.9\%$ 、M-3～M-11 で $21.0 \pm 10.8 \sim 26.9 \pm 4.8\%$ であった。

さらに、イヌに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 1.0mg/kg を単回静脈内投与した時に、投与 5 分～60 分後に認められた代謝物は主に M-3～M-11 及び M-1 であり、各測定時点における血漿中総放射能濃度に占める各代謝物の放射能濃度の割合（平均値±標準偏差）は M-3～M-11 で $12.5 \pm 2.4 \sim 42.1 \pm 4.3\%$ 、M-1 で $20.2 \pm 6.9 \sim 31.5 \pm 4.0\%$ であった。

ii) 尿中及び糞中の代謝物について

ラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時、投与 48 時間後までの尿中には、投与総放射能濃度の $57.7 \pm 7.8\%$ （以下、平均値±標準偏差）が排泄され、主に M-101、M-3～M-11 及び M-1 が認められた。尿中総放射能濃度に占める各代謝物の放射能濃度の割合は M-101 で $47.8 \pm 8.8\%$ 、M-3～M-11 で $18.9 \pm 1.8\%$ 、M-1 で $17.7 \pm 7.2\%$ であった。また、投与 48 時間後までの糞中には、投与総放射能濃度の $30.8 \pm 5.8\%$ が排泄され、主に認められたのは本薬の未変化体⁴であり、糞中総放射能濃度の $73.7 \pm 18.9\%$ を占めた。

イヌに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時、投与 24 時間後までの尿中には、投与総放射能濃度の $74.2 \pm 3.7\%$ が排泄され、主に M-3～M-11 が認められた。尿中総放射能に占める M-3～M-11 の放射能濃度の割合は $18.0 \pm 0.9\%$ であった。また、投与 48 時間後までの糞中には投与総放射能濃度の $6.8 \pm 0.6\%$ が排泄され、主に認められたのは本薬の未変化体であり、糞中総放射能濃度の $67.1 \pm 11.7\%$ を占めた。

iii) 胆汁中の代謝物について

胆管カニューレを施したラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時、投与 48 時間後までの胆汁中に主に認められた代謝物は M-1 及び M-101 であり、胆汁中総放射能濃度に占める各代謝物の放射能濃度の割合（平均値±標準偏差）は M-1 で $76.16 \pm 3.01\%$ 、M-101 で $17.49 \pm 1.98\%$ であった。

iv) 胃組織中の代謝物について

ラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時、投与 4 時間後までに認められた胃組織中の代謝物は未変化体であり、胃組織中総放射能濃度に占める未変化体の放射能濃度の割合（平均値±標準偏差）は $68.7 \pm 27.9 \sim 96.2 \pm 6.5\%$ であった。

⁴ ラットにおいて本薬は腸肝循環を受けることが推察されるため、糞中に認められた本薬の未変化体は胆汁を介して排泄された M-1 が腸内フローラにより変換されたものであると、申請者は推察している。

2) 代謝に関与するヒト CYP 分子種 (4.2.2.4-4 : 試験番号 002)

9 種類のヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 及びヒト肝ミクロソームを用いて本薬の代謝に寄与する CYP 分子種が検討された。

発現系ミクロソームにおいて、本薬の未変化体の放射能残存率が検討され、CYP2A6、2B6、2D6 及び 3A4 を発現したミクロソームで減少が認められた (未変化体の残存率 (2 回の実験の平均値) は、それぞれ 76.9%、88.3%、91.8% 及び 69.5%)。

また、肝ミクロソームにおいて、CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の阻害剤を用い、本薬の未変化体の放射能残存率に対する影響が検討され、CYP3A4 の阻害剤である ケトコナゾール 0.2µmol/L 及び CYP2B6 の阻害剤である Thio-TEPA (*N,N',N''*-triethylenethiophosphoramidate) 50µmol/L により、それぞれ 42.4% 及び 15.1% (2 回の実験の平均値) の代謝阻害を受けた。

(4) 排泄

1) 尿、糞、呼気及び胆汁中排泄 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 0590、0982 及び 0591)

ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与した時の投与 168 時間後までの尿中、糞中及び呼気中の放射能排泄率は表 4 のとおりであった。

<表 4 本薬の [¹⁴C] 標識体投与時の尿、糞及び呼気中放射能排泄率>

動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	呼気中排泄率 (%)
ラット	経口	6.4	66.9±9.3	34.7±7.5	0.3±0.1
	静脈内	1.0	76.8±9.1	12.8±4.5	0.3±0.1
イヌ	経口	6.4	81.5±3.7	8.0±0.6	—
	静脈内	1.0	80.8±0.8	5.4±1.0	—

平均値±標準偏差、n=3、—: データなし

胆管カニューレを施したラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時、また、本薬の [¹⁴C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与したラットの投与 10 時間後までの胆汁 4mL/kg を別の胆管カニューレを施したラットに単回十二指腸内投与した時の、本薬の [¹⁴C] 標識体、又は胆汁投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は表 5 のとおりであった。

<表 5 本薬の [¹⁴C] 標識体、又は胆汁単回投与時の尿、糞及び胆汁中排泄率>

投与経路	投与物質	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
経口	本薬の [¹⁴ C] 標識体	12.6±10.6	1.6±0.4	87.3±11.5
十二指腸内	胆汁	9.4±2.6	6.7±1.5	80.4±4.2

平均値±標準偏差、n=3

2) 乳汁移行性 (4.2.2.3-4 : 試験番号 1053)

授乳中ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 6.4mg/kg を単回経口投与した時の投与 48 時間後までの乳汁中及び血漿中放射能濃度が検討され、血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比 (平均値±標準偏差) は投与 4 時間後で最高値 1.272±0.229 に達した後、経時的に減少し、投与 48 時間後では 0.445±0.190 であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) *in vitro* CYP 阻害試験 (5.3.2.2-3～5.3.2.2-5 : 試験番号 001、003 及び 005)

ヒト肝ミクロソームにおいて本薬 64～960 μ mol/L (CYP2C19 では 3.2～320 μ mol/L) のヒト CYP 代謝活性に対する阻害作用が検討された。表 6 に示すように、本薬は CYP2C19 を最も強く阻害し、次いで CYP2A6 を阻害することが示唆された。

また、CYP2A6 及び CYP2C19 については、本薬の CYP 阻害作用が不可逆的であるか検討された。ヒト肝ミクロソームに本薬 (CYP2A6 960 μ mol/L 及び CYP2C19 320 μ mol/L) を添加し、37℃で 30 分のインキュベーション後に指標基質 (CYP2A6 : Coumarin 4.5 μ mol/L 及び CYP2C19 : *S*-Mephenytoin 90 μ mol/L) を添加した時、また、ヒト肝ミクロソームに本薬を添加し、インキュベーションを行わずに指標基質を添加した時の指標基質の代謝物が測定された。インキュベーションの有無で指標基質の代謝物の放射能濃度に差異は認められなかったため、申請者は、本薬が CYP を不可逆的に阻害する可能性は低いと考察している。

<表 6 各 CYP 分子種に対する本薬の阻害効果>

CYP isoform	基質	基質濃度 (μ mol/L)	IC ₅₀ (μ mol/L)	基質濃度 (μ mol/L)	Ki 値 (μ mol/L)
CYP1A2	エトキシレゾルフィン	0.4	882.3	0.2～0.8	879.8
CYP2A6	クマリン	1.5	79.15	0.75～3	41.66
CYP2C8	パクリタキセル	7.5	822.9	3.75～15	94.63
CYP2C9	ジクロフェナク	10	604.7	5～20	111.1
CYP2C19	<i>S</i> (+)-メフェニトイン	30	12.55	15～60	8.633
CYP2D6	ブフラロール	10	>960	—	—
CYP2E1	クロルゾキサゾン	80	>960	—	—
CYP3A4	ミダゾラム	4	430.8	2～8	408.3

平均値、n=3、—: データなし

<審査の概略>

(1) CYP を介した薬物相互作用について

機構は、以下のように考える。

in vitro における本薬の CYP 阻害作用を検討した試験において、本薬は CYP2C19 及び CYP2A6 に対し阻害作用を示した (CYP2C19 : IC₅₀ 値 12.55 μ mol/L 及び Ki 値 8.633 μ mol/L、CYP2A6 : IC₅₀ 値 79.15 μ mol/L 及び Ki 値 41.66 μ mol/L)。一方、第 I/II 相臨床試験 (SE-01) において、本薬 160mg を投与した時の C_{max} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 31.6 $\pm$ 27.07ng/mL (0.20 $\pm$ 0.17 μ mol/L) であるため、本薬の CYP 阻害作用が臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、第 II 相試験 (D-01)、第 III 相比較臨床試験 (C-01) 及び第 III 相試験 (S-01) において本薬と CYP2C19 を主な代謝酵素とする薬剤 (ジアゼパム又はオメプラゾール) が併用された被検者で有害事象の発現率が著しく増加する傾向は認められないこと、及び本薬又はペパーミントオイルを有効成分とする市販製剤と CYP2C19 や CYP2A6 を主な代謝酵素とする薬剤との併用時に本薬による CYP 阻害作用の影響が認められたという報告はないことを申請者は説明している。

以上より、機構は、現時点において、CYP を介した薬物相互作用について注意喚起をする必要性は高くないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に言及しない限り、雌雄動物が用いられ、また、本薬をトウモロコシ油に溶解した試料が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4 : 試験番号 135、230、136 及び 231)

ラット及びイヌでの本薬 (0.8% 申請製剤) の単回経口投与における概略の致死量は、いずれも 1-メントールとして 160mg/kg 超と判断されている。また、本薬 (トウモロコシ油に溶解) の単回経口投与における概略の致死量は、ラットで 2,000mg/kg 及びイヌで 1,000mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 0424)

ラットに本薬 0、24、80、300 及び 1,000mg/kg/day (0、300 及び 1,000mg/kg/day 群については 4 週間回復群あり) を反復経口投与した時、本薬の影響は認められず、無毒性量は 1,000mg/kg/day と判断されている。

ラットに本薬 1,000mg/kg/day を投与した時の初日の C_{max} は、雄で 6.79 μ g/mL (各時点あたり 4 匹の動物から得られた血漿中濃度の平均値の推移から算出、以下同様) 及び雌で 6.70 μ g/mL、 AUC_{0-1} は雄で 41.1 μ g $\cdot$ hr/mL 及び雌で 49.0 μ g $\cdot$ hr/mL であり、本薬 160mg (0.8% 20mL) をヒトに投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と比較して、雄ではそれぞれ 214.9 倍及び 780.8 倍、雌ではそれぞれ 212.0 倍及び 930.9 倍高かった (C_{max} : 31.6 $\pm$ 27.07ng/mL 及び $AUC_{0-\infty}$: 52.64 $\pm$ 229.15ng $\cdot$ h/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差) ; 第 I / II 相臨床試験 (SE-01))。

2) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 0425)

イヌに本薬 0、80、300 及び 1,000mg/kg/day (0、300 及び 1,000mg/kg/day 群については 4 週間回復群あり) を反復経口投与した時、1,000mg/kg/day 群の雌の 1 例に活動性低下、摂餌量低下、消瘦、振せん等が認められ、死亡が認められた。1,000mg/kg/day 群の雌雄で体重増加抑制、副腎束状帯及び球状帯の鉱質沈着、脂肪変性、リンパ球浸潤及び小葉肝細胞肥大が、300mg/kg/day 以上の雄で肝重量の増加が認められた。副腎の脂肪変性は 4 週間の休薬後も引き続き認められたが、その他の所見は回復した。また、消化管に病理組織学的所見は認められなかった。無毒性量は雄で 80mg/kg/day 及び雌で 300mg/kg/day と判断されている。

本薬を雄性イヌに 80mg/kg/day、雌性イヌに 300mg/kg/day 投与した時の初日の C_{max} (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は雄で 0.713 $\pm$ 0.268 μ g/mL 及び雌で 0.537 $\pm$ 0.295 μ g/mL、 AUC_{0-24} は雄で 2.00 $\pm$ 0.77 μ g $\cdot$ hr/mL 及び雌で 3.40 $\pm$ 1.07 μ g $\cdot$ hr/mL であり、本薬 160mg (0.8% 20mL) をヒトに投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と比較して、雄ではそれぞれ 22.6 倍及び 37.8 倍、雌では 17.0 倍及び 64.6 倍高かった (C_{max} : 31.6 $\pm$ 27.07ng/mL 及び $AUC_{0-\infty}$: 52.64 $\pm$ 29.15ng $\cdot$ h/mL ; 第 I / II 相臨床試験 (SE-01))。

(3) 遺伝毒性試験及びがん原性試験

本薬の遺伝毒性及びがん原性について、ペパーミントオイル及び *dl*-メントールの遺伝毒性試験及び *dl*-メントールのがん原性試験の報告より (Mutat Res 537: 151-68, 2003; Environ Mol Mutagen 21: 160-179, 1993; Toxicol in vitro 5: 337-40, 1991; Environ Mol Mutagen 14: 165-87, 1989; 衛生試験所報告 103: 60-64, 1985; 衛生試験所報告 103: 64-75, 1985; Food Chem Toxicol 22: 623-636, 1984; Mutat Res 138: 17-20, 1984; Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 98: 1-131, 1979)、本薬には遺伝毒性及びがん原性の懸念はないと申請者は判断し、新たな試験は実施していない。

(4) 生殖発生毒性試験

ラットにおいて胎盤通過性及び乳汁移行性が認められた (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」<提出された資料の概略> (2) 分布」及び「(4) 排泄」の項参照)。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1 : 試験番号 0829)

ラットに本薬 0、80、300 及び 1,000mg/kg/day を反復経口投与した時 (雄性ラットは交配前 2 週間から計画解剖前日まで、雌性ラットは妊娠 17 日まで)、1,000mg/kg/day 群で体重増加抑制が認められた。300mg/kg/day 以上で摂餌量低下が投与後 2~4 日の投与初期に認められたが、その後回復した。本薬の投与に関連する生殖能への影響は認められなかった。胎児について、300mg/kg/day 以上で低体重及び化骨進行度の低値が認められた。無毒性量は、雌雄の親動物の一般毒性及び胚・胎児発生毒性について 80mg/kg/day、雌雄の生殖能について 1,000mg/kg/day と判断されている。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1 : 試験番号 1360)

妊娠 6~18 日のウサギに加温融解した本薬 0 (温水投与)、250、500 及び 1,000mg/kg/day を反復経口投与したが、1,000mg/kg/day 群の母動物 4 匹が妊娠 12~15 日に一般状態悪化のため死亡又は切迫殺されたため、1,000mg/kg/day 群は参考データとされ、750mg/kg/day 群が追加された。750mg/kg/day 群で母動物 18 匹中 2 匹 (妊娠 19 及び 21 日) が死亡または切迫殺された。750mg/kg/day 以上の母動物で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、1,000mg/kg/day 群で平均吸収胚数及び総胎児死亡率の高値が認められた。母動物の一般毒性の無毒性量は 500mg/kg/day、生殖能及び胎児の無毒性量はいずれも 750mg/kg/day と判断された。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1 : 試験番号 0069)

妊娠 6 日~分娩後 21 日のラットに本薬 0、80、300 及び 1,000mg/kg/day を反復経口投与した時、1,000mg/kg/day 群の妊娠動物で体重増加の抑制が認められた。妊娠 9 日目で摂餌量低下が認められたが、その後増加した。1,000mg/kg/day 群の F₁ 出生児で低体重が認められ、雌では離乳後も引き続き体重増加抑制が認められたが、F₂ 胎児に本薬による影響は認められな

かった。無毒性量は母動物の一般毒性及び出生児で 300mg/kg/day、生殖能で 1,000mg/kg/day と判断されている。

(5) 局所刺激性試験

ラット及びイヌにおける本薬の 4 週間反復経口投与毒性試験において、消化器官に病理組織学的所見は認められず（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）、ラットへのアスピリン投与により誘発された胃潰瘍を、本薬は増悪させなかった（「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 安全性薬理試験」の項参照）。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、申請者が本薬にがん原性の懸念はないと判断した理由について、判断の根拠とした報告における本薬の用量と申請予定効能・効果における臨床用法・用量を比較し、詳細に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ペパーミントオイル及び *dl*-メントールは遺伝毒性を示さないと考えられること、並びに申請予定効能・効果において本薬は単回投与で使用される製剤であり、短時間に代謝、排泄されること（本薬 160mg (0.8% 20mL) 投与時の $t_{1/2}$ 1.77±2.02hr；第 I/II 相臨床試験 (SE-01)）、並びに *dl*-メントールを 103 週間混餌投与した試験（F344 ラット：0、3,750 及び 7,500ppm、B6C3F1 マウス：0、2,000 及び 4,000ppm）において、*dl*-メントールに起因したがん原性が認められなかったと報告されていることから（Nat'l Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 98: 1-131, 1979）、本薬にがん原性の懸念はないと判断している。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 胎児への影響について

機構は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験（0829、以下、「ラット Seg. I 及び II 試験」）において、300mg/kg/day 以上投与時に胎児で認められた低体重及び化骨進行度の低値の原因を考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は胎盤通過性及び胎児移行性が認められたことから（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照）、本薬の直接的な影響により胎児の低体重が認められたと考えられる。また、化骨進行度の低値が認められた仙尾椎体、前肢の中手骨及び基節骨の骨化は、妊娠 19～21 日に進行し、胎児の発育と関連するとの報告があることから（Teratology 20: 237-242, 1979）、胎児の低体重と関連した変化と考えられる。しかし、母動物に毒性が認められた 1,000mg/kg/day 群においても胎児の死亡率や形態に影響は認められなかったことから、胎児の低体重及び化骨進行度の低値は本薬の胎児致死作用及び催奇形性を示唆する変化ではないと考えられる。

機構は、本薬では低いながらも胎児移行性が認められており（母動物の血漿中放射能濃度の10%未満）、母体への投与により胎児へ直接影響を及ぼす可能性がある。しかし、ラット Seg. I 及び II 試験において受胎能に対する本薬の影響は認められていないこと、また、器官形成期から体重及び骨格への影響を及ぼす胎児発育期まで本薬が反復投与されたウサギ胚・胎児発生に関する試験、並びにラット出生前、出生後の発生及び母体の機能に関する試験において、ウサギの 750mg/kg/day 群の胎児及びラットの 300mg/kg/day 群の出生児に体重及び骨格への影響は認められていないことから、胎児への移行性が本薬の臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中又は尿中の本薬及び本薬の代謝物濃度の測定には、GC/MS 法が用いられた。なお、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた試験（4.2.2.3-3、4.2.2.4-1、4.2.2.4-4、4.2.2.6-1～4.2.2.6-3：試験番号 0068、0092、0001～0003 及び 0005）

ヒト試料を用いた試験については、「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 2) *in vitro* ヒト血漿タンパク結合」、「(3) 代謝 1) 代謝物について ① *in vitro* 試験」、「(3) 代謝 2) 代謝に関与するヒト CYP 分子種」及び「(5) 薬物動態学的相互作用 1) *in vitro* CYP 阻害試験」の項参照。

(2) 第 I / II 相臨床試験（5.3.3.1-1：試験番号 NPO-11-01/SE-01<20 年 月～20 年 月>）

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第 I / II 相臨床試験」の項参照。

薬物動態について、本薬及びその主要代謝物である M-1 の血漿中薬物動態パラメータを表 7 に、投与 24 時間後までの本薬及び M-1 の尿中累積排泄量及び投与量に対する尿中累積排泄率を表 8 に示した。

<表 7 本薬単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ>

	本薬の 投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL _{tot} (L/h)	CL _r (mL/h)	Vd _{ss} (L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	80mg	32.89±32.00	45.46±37.30	2,970±2,314	381.5±237.6	3,751±1,725	0.44±0.14	1.03±0.54
	160mg	31.60±27.07	52.64±29.15	5,109±5,131	770.7±768.3	9,792±8,569	0.40±0.34	1.77±2.03
	320mg	48.00±23.05	109.34±76.07	4,354±2,887	1,024.9±1,346.0	6,757±3,323	0.76±0.39	1.22±0.91
M-1	80mg	5,617.5±1,918.1	9,676.7±1,519.8	—	—	—	0.75±0.27	7.81±2.62
	160mg	9,882.7±3,583.1	15,639.9±4,198.4	—	—	—	0.83±0.26	5.57±1.09
	320mg	17,601.8±7,222.1	32,115.5±9,830.5	—	—	—	1.00±0.00	5.87±0.73

平均値±標準偏差、n=6、—：データなし

＜表 8 本薬単回投与時の投与 24 時間後までの尿中排泄量及び排泄率＞

	本薬の投与量	尿中累積排泄量 (μg)	尿中累積排泄率 (%)
本薬	80mg	10.79±7.57	0.013±0.009
	160mg	15.75±13.95	0.010±0.009
	320mg	63.04±59.68	0.020±0.019
M-1	80mg	115,731.5±34,173.9	68.08±20.10
	160mg	219,819.1±38,325.0	64.65±11.27
	320mg	441,244.6±87,078.4	64.79±12.79

平均値±標準偏差、n=6

＜審査の概略＞

(1) 本薬の薬物動態について

機構は、ヒトに本薬を単回投与した時の薬物動態について、本薬は腸管からの吸収後直ちにグルクロン酸抱合を受けてほとんどが M-1 に変換されると考えられ、血中では主に M-1 として存在すること、M-1 は C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ とも用量相関性を示す傾向にあること、本薬の大部分は尿中から M-1 として排泄されることを確認した。また、本薬 320mg までの用量において、有害事象の発現頻度に大きな差異は認められないことを確認した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内臨床試験 5 試験の成績が提出された。提出された臨床試験成績における有効性評価に関する蠕動運動の程度分類は、記録された動画を基に、内視鏡動画評価委員会により表 9 の基準で評価された。

＜表 9 蠕動運動の程度分類（丹羽分類^{a)} 改変）＞

程度	蠕動運動	
第1度	なし	蠕動運動がない： わずかに幽門の開閉運動が観察されるが強い収縮ではない状態
第2度	軽度	蠕動波は幽門輪に到達しない： 幽門前庭部に円型の蠕動波が形成されるが、幽門に達せずに消失する状態並びに幽門直前に円型の収縮が一過性に形成される状態
第3度	中等度	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： 著明な蠕動波が形成されて幽門にまで達する状態
第4度	強い	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： 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
第5度	非常に活発	蠕動波は内視鏡の視野を覆い尽くす程深く著明であり、幽門前庭部全体が強く収縮する： 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

^{a)} 臨床消化器内科 13: 1805-1813, 1998

(1) 第 I/II 相臨床試験 (5.3.3.1-1: 試験番号 NPO-11-01/SE-01<2011 年 1 月～2011 年 12 月＞)

健康成人男子（目標症例数 24 例）を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び有効性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ（溶媒）、本薬 80mg（0.8% 10mL）、160mg（0.8% 20mL）又は 320mg（0.8% 40mL）を内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いて幽門前庭部全体に散布することとされた⁵⁾。

総投与と症例 24 例（各群 6 例）全例が有効性、安全性及び薬物動態解析対象とされた。

有効性について、治験薬投与から 10 分後までの 1 分毎の蠕動運動の程度分類の度数（以下、

⁵⁾ 内視鏡挿入後、適量の水（約 50～100mL）で幽門前庭部が洗浄され、洗浄液及び胃粘液等が吸引・除去された後、治験薬が散布された

単に「蠕動運動の程度」という。) (平均値 $\pm$ 標準偏差) について、全時点における平均値の最小値及び最大値は、プラセボ群で $2.67\pm1.51\sim3.20\pm1.30$ 、80mg 群で $1.50\pm0.84\sim2.50\pm1.38$ 、160mg 群で $1.50\pm1.22\sim2.17\pm1.47$ 及び 320mg 群で $1.33\pm0.52\sim2.17\pm0.98$ であり、プラセボ群に比べ本薬群の蠕動運動の程度が低くなる傾向が認められた。また、治験薬投与から 10 分後までの各評価時点の蠕動波の出現回数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) について、全時点における平均値の最小値及び最大値は、プラセボ群で $1.50\pm1.22\sim2.00\pm1.26$ 回、80mg 群で $0.50\pm0.84\sim1.67\pm1.51$ 回、160mg 群で $0.33\pm0.82\sim1.17\pm1.33$ 回及び 320mg 群で $0.50\pm0.84\sim1.33\pm1.21$ 回であり、プラセボ群に比べ本薬群の蠕動波の出現回数が少なくなる傾向が認められた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.3% (2/6 例)、80mg 群 33.3% (2/6 例)、160mg 群 50.0% (3/6 例) 及び 320mg 群 16.7% (1/6 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 16.7% (1/6 例)、80mg 群 16.7% (1/6 例)、160mg 群 33.3% (2/6 例) 及び 320mg 群 16.7% (1/6 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 NPO-11-01/D-01 (以下、「D-01」) <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上の胃の内視鏡検査を必要とする被検者⁶ (目標症例数 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ (溶媒 20mL) 又は本薬 80mg (0.4% 20mL)、160mg (0.8% 20mL) 及び 320mg (1.6% 20mL) を、内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いて幽門前庭部全体に散布することとされた。

総登録症例 131 例 (プラセボ群 34 例、80mg 群 32 例、160mg 群 35 例及び 320mg 群 30 例) のうち、治験薬の投与に至らなかった 15 例が除外された。総投与症例 116 例 (プラセボ群 29 例、80mg 群 30 例、160mg 群 28 例及び 320mg 群 29 例) が full analysis set (以下、「FAS」) とされ、安全性解析対象集団とされ、また、狭心症の既往による不適格例 1 例及び投与前の蠕動運動の程度が第 1 度 (蠕動運動がない) であった 25 例を除外した 90 例 (プラセボ群 22 例、80mg 群 27 例、160mg 群 20 例及び 320mg 群 21 例) が、per protocol set (以下、「PPS」) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 2 分後及び内視鏡検査終了時⁷ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合を表 10 に示した。Cochran-Armitage 検定において、事前に規定した総ての対比で用量反応関係が統計学的に有意に認められた (検定の多重性は調整されていない)。

⁶ 緊急内視鏡検査、人間ドック等の検診を目的とする場合、上部消化管に出血があり止血処置を必要とする患者、ロサンゼルス分類で Grade B～D の逆流性食道炎患者、崎田・三輪分類で活動期の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者等は除外

⁷ 治験薬投与 2 分後は治験薬投与終了時より 1 分 15 秒後～1 分 45 秒後までの 30 秒間、内視鏡終了時は内視鏡検査終了時より 30 秒間

<表 10 蠕動運動が「なし」の被検者の割合>

投与群	例数 ^{a)}	蠕動運動が「なし」 ^{b)} の 被検者の割合 (例数) [95%信頼区間]	Cochran-Armitage 検定 ^{c), d)}
プラセボ群	18 例	5.6% (1 例) [0.1%, 27.3%]	(-3, -1, 1, 3) : p=0.001 (-3, 1, 1, 1) : p=0.002 (-5, -1, 3, 3) : p<0.001
80mg 群	25 例	32.0% (8 例) [15.0%, 53.5%]	
160mg 群	19 例	47.4% (9 例) [24.5%, 71.1%]	
320mg 群	17 例	52.9% (9 例) [27.8%, 77.0%]	

^{a)} 蠕動運動のデータが欠測していた被検者は PPS から除外された (PPS 除外例数: プラセボ群 4 例、80mg 群 2 例、160mg 群 1 例及び 320mg 群 4 例)

^{b)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{c)} プラセボ群、80mg 群、160mg 群及び 320mg 群に対し、(-3, -1, 1, 3)、(-3, 1, 1, 1) 及び (-5, -1, 3, 3) の対比が用いられた (検定の多重性は調整されていない)

^{d)} 有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 6.9% (2/29 例)、80mg 群 16.7% (5/30 例)、160mg 群 10.7% (3/28 例) 及び 320mg 群 24.1% (7/29 例) に認められ、副作用はプラセボ群 6.9% (2/29 例)、80mg 群 6.7% (2/30 例)、160mg 群 3.6% (1/28 例) 及び 320mg 群 10.3% (3/29 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「上室性期外収縮」のみであり、プラセボ群で 1 例及び 320mg 群で 2 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象については、320mg 群に「処置後出血」が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 第Ⅲ相比較臨床試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 NPO-11-01/C-01 (以下、「C-01」) <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上の胃の内視鏡検査を必要とする被検者⁸⁾ (目標症例数 80 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ (溶媒 20mL) 又は本薬 160mg (0.8% 20mL) を、内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いずに幽門前庭部全体に単回投与することとされた。

総登録症例 97 例 (プラセボ群 47 例及び 160mg 群 50 例) のうち、治験薬の投与に至らなかった 10 例が除外された。総投与症例 87 例 (プラセボ群 42 例及び 160mg 群 45 例) が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 2 分後及び内視鏡検査終了時⁹⁾ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合は表 11 のとおりであり、プラセボ群に対する 160mg 群の優越性が検証された。なお、治験薬投与から内視鏡検査終了までの時間 (中央値 (最小値, 最大値)) はプラセボ群が 347.5 秒 (252 秒, 712 秒) 及び 160mg 群が 340 秒 (244 秒, 1,159 秒) であった。

⁸⁾ 緊急内視鏡検査、人間ドック等の検診を目的とする場合、上部消化管に出血があり止血処置を必要とする患者、ロサンゼルス分類で Grade B～D の逆流性食道炎患者、崎田・三輪分類で活動期の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者等は除外

⁹⁾ 治験薬投与 2 分後は治験薬投与終了時より 1 分 30 秒後～2 分後までの 30 秒間、内視鏡終了時は内視鏡検査終了時より 30 秒間

＜表 11 蠕動運動が「なし」の被検者の割合＞

投与群	例数	蠕動運動が「なし」 ^{a)} の 被検者の割合（例数）[95%信頼区間]	有効率の差 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	42 例	7.1%（3 例）[1.5%, 19.5%]	28.4% [12.4%, 44.4%]	<0.001
160mg 群	45 例	35.6%（16 例）[21.9%, 51.2%]		

^{a)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{b)} 160mg 群-プラセボ群

^{c)} Fisher の正確確率検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 14.3%（6/42 例）及び 160mg 群 8.9%（4/45 例）に認められ、副作用はプラセボ群 9.5%（4/42 例）及び 160mg 群 6.7%（3/45 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はプラセボ群に 2 例認められた「尿中血陽性」のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 第Ⅲ相一般臨床試験（5.3.5.2-1：試験番号 NPO-11-01/S-01（以下、「S-01」）＜20 年 月～20 年 月＞）

20 歳以上の胃の内視鏡検査を必要とする被検者¹⁰⁾（目標症例数 100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160mg（0.8% 20mL）を、内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いずに幽門前庭部全体に単回投与することとされた。

総登録症例 119 例のうち、治験薬の投与に至らなかった 6 例が除外された。総投与症例 113 例が安全性解析対象集団とされ、総ての評価時点における有効性評価項目が判定不能であった 1 例を除く 112 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 2 分後及び内視鏡検査終了時¹¹⁾ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合 [95%信頼区間] は、37.5%（42/112 例）[28.5%, 47.1%] であり、事前に規定した閾値である 30%を 95%信頼区間の下限が上回らなかった。なお、治験薬投与から内視鏡検査終了までの時間（中央値〈最小値, 最大値〉）は 411 秒（254 秒, 978 秒）であった。

安全性について、有害事象は 8.0%（9/113 例）に認められ、副作用は 4.4%（5/113 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は 4 例に認められた「下痢」のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 探索的臨床試験（5.3.5.4-2：試験番号 NPO-11-01/SE-02（以下、「SE-02」）＜20 年 月～20 年 月＞）

35 歳以上 65 歳未満の健康成人男子（目標症例数 30 例）を対象に、本薬、ブチルスコポリミン臭化物又はグルカゴンの追加投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、無作為化非盲検¹²⁾試験が国内 1 施設で実施された。

¹⁰⁾ 第Ⅲ相比較臨床試験で除外されていた、ロサンゼルス分類で B～D の逆流性食道炎患者、崎田・三輪分類で活動期の胃又は十二指腸潰瘍患者及び NYHA 心機能分類でⅢ度以上の心機能の低下している患者も組入れ可能とされた

¹¹⁾ 治験薬投与 2 分後は治験薬投与終了時より 1 分 30 秒後～2 分後までの 30 秒間、内視鏡終了時は内視鏡検査終了時より 30 秒間

¹²⁾ 内視鏡動画評価委員会は盲検化された

用法・用量は、初回投与として、本薬 160mg (0.8% 20mL) を、内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いずに幽門前庭部全体に投与することとされ、その 10 分後に本薬を除去するため胃内の洗浄が行われた。その後、追加投与として、本薬 160mg (0.8% 20mL) を内視鏡の鉗子口より散布チューブを用いずに幽門前庭部全体に投与（本薬群）、ブチルスコポラミン臭化物 20mg を静脈内投与（ブチルスコポラミン群）又はグルカゴン 1mg を静脈内投与（グルカゴン群）することとされた。

総登録症例 31 例（本薬群 11 例、ブチルスコポラミン群 10 例及びグルカゴン群 10 例）全例に治験薬が投与され、FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、各評価時点¹³における蠕動運動が「なし」の被検者の割合は、表 12 のとおりであった。

＜表 12 各評価時点における蠕動運動が「なし」の被検者の割合＞

		例数	蠕動運動が「なし」 ^{a)} の被検者の割合（例数） [95%信頼区間]			
			投与前	2 分後	5 分後	10 分後
初回投与		31 ^{b)}	35.5% (11 例) [19.2%, 54.6%]	30.0% (9 例) [14.7%, 49.4%]	36.7% (11 例) [19.9%, 56.1%]	43.3% (13 例) [25.5%, 62.6%]
追加投与	本薬群	11	36.4% (4 例) [10.9%, 69.2%]	27.3% (3 例) [6.0%, 61.0%]	18.2% (2 例) [2.3%, 51.8%]	27.3% (3 例) [6.0%, 61.0%]
	ブチルスコポラミン群	10	40.0% (4 例) [12.2%, 73.8%]	70.0% (7 例) [34.8%, 93.3%]	90.0% (9 例) [55.5%, 99.7%]	60.0% (6 例) [26.2%, 87.8%]
	グルカゴン群	9 ^{b)}	66.7% (6 例) [29.9%, 92.5%]	77.8% (7 例) [40.0%, 97.2%]	88.9% (8 例) [51.8%, 99.7%]	77.8% (7 例) [40.0%, 97.2%]

^{a)} 蠕動運動の程度が第 1 度の被検者

^{b)} 初回投与 2 分後以降（追加投与も含む）の蠕動運動の観察が実施されなかった 1 例が、初回投与 2 分後以降（追加投与も含む）の解析では FAS から除外されている

安全性について、有害事象は本薬群 54.5% (6/11 例)、ブチルスコポラミン群 70.0% (7/10 例) 及びグルカゴン群 20.0% (2/10 例) に認められ、副作用は本薬群 27.3% (3/11 例) 及びブチルスコポラミン群 70.0% (7/10 例) に認められたが、グルカゴン群には認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は本薬群の「血中アミラーゼ増加」及び「口腔咽頭不快感」の各 2 例、並びにブチルスコポラミン群の「心拍数増加」の 7 例であり、本薬群の「血中アミラーゼ増加」の 2 例は本薬との、ブチルスコポラミン群の「心拍数増加」の 7 例はブチルスコポラミン臭化物との因果関係が否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 臨床的意義について

申請者は、上部消化管内視鏡検査時の消化管蠕動運動の抑制を目的に前処置薬として投与されているブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴンと比べたときの本薬の特長について、① 禁忌や慎重投与となる対象が少ない等、安全性が高く、広範囲の被検者に適用可能であること、② 注射を必要としないこと、③ 全身性の作用を示さないため、内視鏡検査後に投薬の影響がなくなるまでの回復期間をおく必要がないこと、を挙げている。

¹³ 投与前は治験薬投与前の 30 秒間、2 分後は治験薬投与 1 分 30 秒後から 30 秒間、5 分後は治験薬投与 4 分 30 秒後から 30 秒間、10 分後は治験薬投与 9 分 30 秒後から 30 秒間

機構は、以下のよう考える。

本薬について、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）においてプラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと、本薬は消化器官用薬、外用薬等での広汎な使用経験があり、安全性について大きな懸念はなく、臨床試験においても特に安全性上の問題は認められていないことから、上部消化管内視鏡検査時における胃の蠕動運動を抑制することを目的とした薬剤として、新たな選択肢となると考える。ただし、既存の薬剤であるブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴンとの比較試験は実施されておらず、また、探索的臨床試験（SE-02）の追加投与時における本薬の蠕動運動が「なし」の被検者の割合はブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴン追加投与時よりも低い傾向にあることから（表 12）、有効性の観点から既存薬と比較したときの本薬の位置付けは明確ではないと考える。

（2）有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討から、本薬の胃蠕動運動抑制効果は示されたと考えるが、本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

1) 主要評価項目について

機構は、本薬の投与目的が上部消化管内視鏡検査時の正確な診断の妨げになる胃の蠕動運動の抑制であることを考慮すると、第Ⅱ相臨床試験（D-01）、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）及び第Ⅲ相一般臨床試験（S-01）において、投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合を主要評価項目としたことに特段の問題はないと考える。

また、表 11 に示したように、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）において、投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合はプラセボ群 7.1%（3/42 例）及び 160mg 群 35.6%（16/45 例）であり、プラセボ群に対する 160mg 群の優越性が検証されたことから（ $p < 0.001$ 、Fisher の正確確率検定、有意水準両側 5%）、本薬の有効性は示されたと考える。

一方、第Ⅱ相臨床試験（D-01）、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）及び第Ⅲ相一般臨床試験（S-01）における投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合（FAS）は、表 13 のとおりであり、第Ⅱ相臨床試験（D-01）における 160mg 群の有効率が第Ⅲ相臨床試験（C-01 及び S-01）の 160mg 群の有効率よりも高い傾向が認められている。第Ⅱ相臨床試験（D-01）では投与時に散布チューブを使用しており、その他の試験では散布チューブを使用せず直接散布としていたことも踏まえ、機構は、散布チューブ使用の有無の影響も含めてこれらの試験間で有効性に差が認められた理由を考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

散布チューブを使用した場合、投与に要する時間が影響を受けるが、その違いは数十秒であり主要評価項目に影響する要因ではない。その他に投与方法の違いが効果の違いに影響を及ぼした可能性は認められなかった。

投与方法以外の要因としては、投与前の蠕動運動の程度の分布に試験間で差が認められ、第Ⅱ相臨床試験（D-01）の 160mg 群では、第Ⅲ相臨床試験（C-01 及び S-01）と比べて第 2 度の被検者の割合が高く、第 3 度の被検者の割合が低い傾向が認められた（表 14）。

<表 13 蠕動運動が「なし」の被検者の割合 (FAS) >

	投与群	例数	蠕動運動が「なし」 ^{a)} の 被検者の割合 (例数) [95%信頼区間]
第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	プラセボ群	25 例 ^{b)}	8.0% (2 例) [1.0%, 26.0%]
	80mg 群	28 例 ^{b)}	32.1% (9 例) [15.9%, 52.4%]
	160mg 群	24 例 ^{b)}	50.0% (12 例) [29.1%, 70.9%]
	320mg 群	23 例 ^{b)}	47.8% (11 例) [26.8%, 69.4%]
第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	プラセボ群	42 例	7.1% (3 例) [1.5%, 19.5%]
	160mg 群	45 例	35.6% (16 例) [21.9%, 51.2%]
第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01)	160mg 群	112 例	37.5% (42 例) [28.5%, 47.1%]

^{a)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{b)} プラセボ群 4 例、80mg 群 2 例、160mg 群 4 例及び 320mg 群 6 例がデータ欠測のため FAS から除外された

<表 14 治験薬投与前の蠕動運動の程度の分布 (FAS) >

			治験薬投与前の蠕動運動の程度				
			第 1 度	第 2 度	第 3 度	第 4 度	第 5 度
プラセボ群	第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	25 例	24.0% (6 例)	28.0% (7 例)	32.0% (8 例)	12.0% (3 例)	4.0% (1 例)
	第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	42 例	16.7% (7 例)	26.2% (11 例)	38.1% (16 例)	14.3% (6 例)	4.8% (2 例)
160mg 群	第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	24 例	20.8% (5 例)	58.3% (14 例)	12.5% (3 例)	8.3% (2 例)	0.0% (0 例)
	第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	44 例 ^{a)}	9.1% (4 例)	31.8% (14 例)	45.5% (20 例)	13.6% (6 例)	0.0% (0 例)
	第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01)	111 例 ^{a)}	13.5% (15 例)	33.3% (37 例)	36.9% (41 例)	16.2% (18 例)	0.0% (0 例)

^{a)} 投与前の蠕動運動の程度が判定できなかった被検者 1 例が除外された

投与前の蠕動運動の程度で層別したときの、投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合について検討したところ、投与前の蠕動運動の程度毎にその効果は各試験でほぼ同様であった (表 15)。したがって、試験間で有効性に差異が認められた原因として、投与前の蠕動運動の程度の分布の差異が影響していると考えた。

ただし、第Ⅱ相臨床試験 (D-01)、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01) における 160mg 群の主要評価項目の割合の 95%信頼区間は重なっているため、試験間で認められた差は臨床的に意味のある差ではないと考える。

<表 15 治験薬投与前の蠕動運動の程度別の蠕動運動が「なし」^{a)}の被検者の割合 (FAS) >

			治験薬投与前の蠕動運動の程度				
			第 1 度	第 2 度	第 3 度	第 4 度	第 5 度
プラセボ群	第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	25 例	16.7% (1/6 例)	0.0% (0/7 例)	0.0% (0/8 例)	0.0% (0/3 例)	100.0% (1/1 例)
	第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	42 例	28.6% (2/7 例)	9.1% (1/11 例)	0.0% (0/16 例)	0.0% (0/6 例)	0.0% (0/2 例)
160mg 群	第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	24 例	60.0% (3/5 例)	50.0% (7/14 例)	33.3% (1/3 例)	50.0% (1/2 例)	—
	第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	44 例 ^{a)}	50.0% (2/4 例)	42.9% (6/14 例)	30.0% (6/20 例)	16.7% (1/6 例)	—
	第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01)	111 例 ^{a)}	60.0% (9/15 例)	43.2% (16/37 例)	34.1% (14/41 例)	16.7% (3/18 例)	—

^{a)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{b)} 投与前の蠕動運動の程度が判定できなかった被検者 1 例が除外された

機構は、以下のように考える。

申請者の説明するように、治験薬投与前の蠕動運動の程度の分布の差異が有効率に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、少数例の解析結果を基にした考察であるため、160mg 群の有効率に試験間で差異が認められた原因は明らかではないと考える。ただし、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) において、プラセボ群に対する 160mg 群の優越性が検証されていることから、本薬 160mg (0.8% 20mL) の有効性には特に問題はないと考える。

2) 副次評価項目について

① 蠕動運動の程度の推移

第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) における評価時点毎の蠕動運動の程度の推移を表 16 に示し

た。

<表 16 評価時点ごとの蠕動運動の程度の推移>

	評価時点	蠕動運動の程度				
		第1度	第2度	第3度	第4度	第5度
プラセボ群 (42例)	投与前	16.7% (7例)	26.2% (11例)	38.1% (16例)	14.3% (6例)	4.8% (2例)
	投与2分後	9.5% (4例)	19.0% (8例)	38.1% (16例)	28.6% (12例)	4.8% (2例)
	検査終了時	7.1% (3例)	28.6% (12例)	23.8% (10例)	40.5% (17例)	0.0% (0例)
160mg 群 (44例 ^{a)})	投与前	9.1% (4例)	31.8% (14例)	45.5% (20例)	13.6% (6例)	0.0% (0例)
	投与2分後 ^{b)}	39.5% (17例)	18.6% (8例)	30.2% (13例)	11.6% (5例)	0.0% (0例)
	検査終了時	40.9% (18例)	36.4% (16例)	22.7% (10例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)

^{a)} 投与前の蠕動運動の程度が判定できなかった被検者1例が除外された

^{b)} 投与2分後の蠕動運動の程度が判定できなかった被検者1例が除外された

蠕動運動の程度について投与前と投与2分後及び内視鏡検査終了時を比較すると、プラセボ群では投与前に比べて蠕動運動が強くなる傾向が認められたのに対し、160mg 群では蠕動運動が弱くなる傾向が認められた。

また、第Ⅱ相臨床試験 (D-01) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01) の 160mg 群における蠕動運動の程度についても、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) と同様の傾向であることを確認した。

② 胃内観察の難易度

第Ⅱ相臨床試験 (D-01)、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01) における胃内観察の難易度について、内視鏡検査実施者 (治験責任医師等) により表 17 に従って評価された。「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」と評価された被検者の割合 (FAS) は、表 18 のとおりであった。第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) において、プラセボ群 54.8% (23/42 例) 及び 160mg 群 80.0% (36/45 例) であり、160mg 群ではプラセボ群と比べて「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」の被検者の割合が高いこと ($p=0.020$ 、Fisher の正確確率検定) を確認した。

<表 17 内視鏡検査実施者における胃内観察の難易度>

評価	蠕動運動の状態
非常に検査しやすい	蠕動運動が認められず、内視鏡検査に全く支障がない
検査しやすい	軽度の蠕動運動が認められるが、内視鏡検査は支障なく実施できる
検査がやや難しい	内視鏡検査に支障になる蠕動運動が認められるが、軽度である
検査が難しい	蠕動運動が認められ、内視鏡検査がしづらい

<表 18 「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」と評価された被検者の割合 (FAS) >

	投与群	例数	「検査しやすい」及び「非常に検査しやすい」の被検者の割合 (例数) [95%信頼区間]
第Ⅱ相臨床試験 (D-01)	プラセボ群	29 例	48.3% (14 例) [29.5%, 67.5%]
	80mg 群	30 例	66.7% (20 例) [47.2%, 82.7%]
	160mg 群	28 例	67.9% (19 例) [47.7%, 84.1%]
	320mg 群	29 例	72.4% (21 例) [52.8%, 87.3%]
第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01)	プラセボ群	42 例	54.8% (23 例) [38.7%, 70.2%]
	160mg 群	45 例	80.0% (36 例) [65.4%, 90.4%]
第Ⅲ相一般臨床試験 (S-01)	160mg 群	112 例	88.4% (99 例) [81.0%, 93.7%]

(3) 安全性について

提出された臨床試験の有害事象について、胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象とした 3 試験 (第Ⅱ相臨床試験 (D-01)、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) 及び第Ⅲ相一般臨床試験

〈S-01〉)と健康成人を対象とした2試験(第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験〈SE-01〉及び探索的臨床試験〈SE-02〉)とをそれぞれ併合したときの、有害事象の発現頻度を表19に示した。

＜表19 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象＞

	胃の内視鏡検査を必要とする 被検者対象試験 ^{a)}				健康成人対象試験 ^{b)}			
	プラセボ群 (71例)		本薬投与群 ^{c)} (245例)		プラセボ群 (6例)		本薬投与群 ^{c)} (49例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象	0.0%	0	0.4%	1	0.0%	0	0.0%	0
有害事象	8.5%	6	9.0%	22	33.3%	2	34.7%	17
下痢	0.0%	0	2.0%	5	16.7%	1	0.0%	0
血中アミラーゼ増加	1.4%	1	1.2%	3	0.0%	0	6.1%	3
白血球数増加	0.0%	0	1.2%	3	0.0%	0	2.0%	1
尿中ブドウ糖陽性	0.0%	0	1.2%	3	0.0%	0	0.0%	0
上室性期外収縮	1.4%	1	0.8%	2	0.0%	0	0.0%	0
悪心	0.0%	0	0.8%	2	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	0.0%	0	0.8%	2	0.0%	0	0.0%	0
心拍数増加	0.0%	0	0.4%	1	0.0%	0	14.3%	7 ^{d)}
腹部膨満	1.4%	1	0.4%	1	0.0%	0	4.1%	2
血中CPK増加	2.8%	2	0.4%	1	0.0%	0	0.0%	0
口腔咽頭不快感	0.0%	0	0.0%	0	16.7%	1	10.2%	5
尿中血陽性	2.8%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J Ver11.1

^{a)} 第Ⅱ相臨床試験(D-01)、第Ⅲ相比較臨床試験(C-01)及び第Ⅲ相一般臨床試験(S-01)

^{b)} 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(SE-01)、探索的臨床試験(SE-02)

^{c)} 80mg、160mg及び320mg群の併合

^{d)} 探索臨床試験(SE-02)でブチルスコポラミン臭化物との因果関係が否定されなかった有害事象

探索的臨床試験(SE-02)で認められたブチルスコポラミン臭化物との因果関係が否定されない心拍数増加の有害事象を除いて、胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象とした試験及び健康成人を対象とした試験共に、プラセボ群と本薬投与群の有害事象の発現率に大きな差は認められず、本薬投与により臨床的に問題となるような事象が発現する傾向は認められなかった。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象は第Ⅱ相臨床試験(D-01)で食道生検の「処置後出血」の1例のみであり、本薬との因果関係は否定されている。

また、第Ⅲ相一般臨床試験(S-01)では、第Ⅱ相臨床試験(D-01)及び第Ⅲ相比較臨床試験(C-01)では除外されていたロサンゼルス分類でGrade B～Dの逆流性食道炎患者、及び崎田・三輪分類で活動期の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者も組入れ可能とされていた。しかし、実際に組み入れられたのは、Grade B～Dの逆流性食道炎患者が1.8%(2/112例)、活動期の胃潰瘍患者が0.9%(1/112例)及び十二指腸潰瘍患者が0.0%(0/112例)と限られており、いずれの被検者にも有害事象は認められなかったものの、潰瘍等を有する患者に対する本薬の安全性を十分確認することはできなかった。ただし、非臨床試験において、ラット及びイヌにおける本薬の4週間反復経口投与毒性試験で消化器官に病理組織学的所見は認められず(「(iii)毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2)反復投与毒性試験」の項参照)、また、本薬はアスピリン投与により誘発されたラットの胃潰瘍を増悪させないとの成績が提示されている(「(i)薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2)安全性薬理試験」の項参照)。

さらに、本薬の追加投与時の安全性については、探索的臨床試験(SE-02)における11例の検討のみであるが、本薬群で2例以上に認められた有害事象は内視鏡検査終了時に認められた「血中アミラーゼ増加」及び「口腔咽頭不快感」の各2例のみであり、いずれの事象も

軽度であった。

以上より、機構は、臨床試験において問題となる有害事象は認められていないこと、非臨床試験において消化管に対する直接的な傷害性は認められていないこと、本薬の広汎な使用経験においてこれまでに安全性について特段の問題は指摘されていないことも考慮すると、本薬を内視鏡検査の前処置に使用した時の安全性は許容可能と考える。ただし、一定以上の消化管粘膜傷害を有する被検者に対する本薬の投与経験及び本薬を追加投与した被検者の成績は限られていることから、製造販売後調査において粘膜傷害を有する被検者及び本薬追加投与時の安全性について確認することが望ましいと考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(4) 本薬及び既存の胃蠕動運動抑制剤の追加投与について

健康成人を対象とした探索的臨床試験（SE-02）において、本薬投与後に本薬、ブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴンを追加投与したときの有効性及び安全性が検討されている（「(iii) 有効性及び安全性試験成績＜提出された資料の概略＞ (5) 探索的臨床試験（SE-02）」の項参照）。

機構は、本薬、ブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴンを追加投与したときの有効性及び安全性について、以下のように考える。

有効性については、表 12 より、検討された症例数が少ないことを考慮する必要があるが、本薬の追加投与によってある程度の効果は期待できるものの、本薬投与により十分な胃蠕動運動抑制効果が得られなかった場合には、本薬を追加投与するよりもブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴンを投与した方が高い胃蠕動運動抑制効果が得られる可能性がある。また、本薬の初回投与時よりも追加投与時の有効率がやや低下する可能性も示唆されているため、繰り返し投与による効果が期待できない可能性もあると考えられた。

安全性については、症例数が限られているため明確な判断は困難であるが、本薬群で発現した有害事象はいずれも軽度であり、本薬の追加投与が安全性上問題となる可能性は低いと考える（「(3) 安全性について」の項参照）。また、グルカゴン群ではグルカゴンによる副作用は認められず、ブチルスコポラミン群で認められた副作用はブチルスコポラミン臭化物で既知の副作用である心拍数増加のみであったことから、本薬投与後にこれらの薬剤の追加投与を行った場合に、個々の薬剤で認められる有害事象以外に、新たな問題が生じる可能性は探索的臨床試験（SE-02）からは示されていないと考えた。

(5) 効能・効果について

機構は、胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）において、投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合について、プラセボ群に対する 160mg 群の優越性が検証されたことから、本薬の胃蠕動運動抑制作用は示されたと考える。

したがって、上部消化管内視鏡検査時の胃蠕動運動を抑制する薬剤である旨を効能・効果とすることが適切と考える。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(6) 用法・用量について

製剤は本薬の 0.8% 溶液であり、申請用法・用量は 20mL を投与することとされている。当該用法・用量は第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）においてプラセボ群に対する優越性が検証された本薬 160mg 群の用法・用量と同一であり、機構は、有効性及び安全性が確認された用法・用量として許容可能な設定であると考ええる。

一方、用量設定試験と位置づけられた第Ⅱ相臨床試験（D-01）の成績に関して以下に挙げる 1) ～3) の問題点があると考えたため、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）で使用した用量の設定経緯について、申請者に説明を求めた。

- 1) 第Ⅱ相臨床試験（D-01）の主要な解析対象集団である PPS において、群間の症例数に不均衡が認められていることから、各群の比較可能性が低く、仮説検定の結果が脆弱化していると考えられること。
- 2) プラセボ群、80mg 群、160mg 群及び 320mg 群を含めた場合の 3 つの用量反応モデルに対して Cochran-Armitage 検定を適用した場合には、いずれの用量反応モデルにおいても有意差が認められているが（表 10）、プラセボ群を除いた 3 用量では、いずれの用量反応モデルにおいても有意差が認められておらず（表 20）、FAS でも同様の結果であること。

<表 20 第Ⅱ相臨床試験（D-01）における蠕動運動が「なし」の被検者の割合に対する用量反応関係の検定（PPS）>

投与群	例数 ^{a)}	蠕動運動が「なし」 ^{b)} の被検者の割合（例数）[95%信頼区間]	Cochran-Armitage 検定 ^{c), d)}
80mg 群	25 例	32.0% (8 例) [15.0%, 53.5%]	(-1, 0, 1) : p=0.110 (-2, 1, 1) : p=0.128 (-3, 2, 1) : p=0.108 (-1, 2, -1) : p=0.409
160mg 群	19 例	47.4% (9 例) [24.5%, 71.1%]	
320mg 群	17 例	52.9% (9 例) [27.8%, 77.0%]	

^{a)} 蠕動運動のデータが欠測していた被検者は PPS から除外された（除外例数：80mg 群 2 例、160mg 群 1 例及び 320mg 群 4 例）

^{b)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{c)} 80mg 群、160mg 群及び 320mg 群に対し、(-1, 0, 1)、(-2, 1, 1)、(-3, 2, 1) 及び (-1, 2, -1) の対比が用いられた

^{d)} 有意水準片側 2.5%

- 3) 蠕動運動が「なし」の被検者の割合の点推定値について、PPS ではプラセボ群 5.6%、80mg 群 32.0%、160mg 群 47.4%、320mg 群 52.9% と単調に増加しているが（表 10）、FAS ではプラセボ群 8.0%、80mg 群 32.1%、160mg 群 50.0%、320mg 群 47.8% と 320mg 群で 160mg 群より低く（表 21）、解析対象集団間で結果に整合性が認められないこと。

<表 21 第Ⅱ相臨床試験（D-01）における蠕動運動が「なし」の被検者の割合（FAS）>

投与群	例数 ^{a)}	蠕動運動が「なし」 ^{b)} の被検者の割合（例数）[95%信頼区間]	Cochran-Armitage 検定 ^{c), d)}
プラセボ群	25 例	8.0% (2 例) [1.0%, 26.0%]	(-3, -1, 1, 3) : p<0.001 (-3, 1, 1, 1) : p<0.001 (-5, -1, 3, 3) : p<0.001
80mg 群	28 例	32.1% (9 例) [15.9%, 52.4%]	
160mg 群	24 例	50.0% (12 例) [29.1%, 70.9%]	
320mg 群	23 例	47.8% (11 例) [26.8%, 69.4%]	

^{a)} 蠕動運動のデータが欠測していた被検者は FAS から除外された（除外例数：プラセボ群 4 例、80mg 群 2 例、160mg 群 4 例及び 320mg 群 6 例）

^{b)} 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の程度が第 1 度の被検者

^{c)} プラセボ群、80mg 群、160mg 群及び 320mg 群に対し、(-3, -1, 1, 3)、(-3, 1, 1, 1) 及び (-5, -1, 3, 3) の対比が用いられた（検定の多重性は調整されていない）

^{d)} 有意水準片側 2.5%

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ相臨床試験（D-01）の主要な解析対象集団である PPS において、群間の症例数に不均衡が認められたが（表 20）、予定解析対象例数は各群 18 例であったことより、群間の症例数の不均衡は許容範囲内であり、各群の比較可能性に脆弱化は認められるものの、結果の解釈は可能と考えている。

プラセボ群を除いた本薬群 3 用量の 3 つの用量反応モデルに対して Cochran-Armitage 検定を適用した場合、PPS 及び FAS とともにいずれの用量反応モデルにおいても有意差が認められておらず、本薬の 3 用量間に明確な用量反応関係は認められなかった。しかし、PPS においては、投与群（80mg 群、160mg 群、320mg 群）に関する対比が「単調増加（-1, 0, 1）」又は「ベル型（320mg 群が 160mg 群よりも低い〈-3, 2, 1〉）」の用量反応モデルの p 値が他の用量反応モデルの p 値よりも低く（表 20）、「単調増加」又は「160mg 群で頭打ち」の用量反応関係を示す傾向は示唆されていると考える。

また、今回の蠕動運動が「なし」の被検者の割合について、PPS と FAS において 160mg 群及び 320mg 群の点推定値に整合性が認められないが、そのずれは信頼区間から見て大きなものではないと推測される。

以上のように、第Ⅱ相臨床試験（D-01）成績に問題点は認められるものの、プラセボに対する本薬の有効性、並びに 80mg 群に対して 160mg 群及び 320mg 群の有効性が高いことが示唆されており、本薬の安全性にも問題はないことが確認できたと考える。したがって、本薬の効果は 160mg で頭打ちであると判断し、また、安全性について、本薬のいずれの用量群においてもプラセボ群と同程度であると考えられたことから、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）における本薬の用量として 160mg を選択した。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ相臨床試験（D-01）成績について、主たる有効性解析対象集団である PPS における群間の不均衡、プラセボ群を除いた 3 用量の Cochran-Armitage 検定の結果ではいずれの用量反応モデルにおいても有意差が認められていない等の問題点があり、本薬の 3 用量群間の用量反応関係は明確とは言えないと考えることから、160mg が最適な用量として選択されたということについては疑問がある。しかし、解析対象集団等によらず、80mg 群に対し 160mg 群及び 320mg 群で有効性が上回る傾向が認められること、160mg 群と 320mg 群の有効性に大きな差はないと推測されること、160mg 群で一定の蠕動運動抑制効果が期待される結果が得られていること、本薬が上部消化管内視鏡検査時の蠕動運動抑制を目的として内視鏡観察下で基本的に単回投与される薬剤であること等を考慮すると、更なる用量検討を実施することなく第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）での検討用量を 160mg と設定したことは理解できると考える。

その結果、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）において胃蠕動運動抑制効果が示されており、最適な用量であるか否かについては不明な点もあるものの、臨床的に許容可能な設定であったと考える。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 特別な背景を有する被検者について

1) 腎機能障害患者又は肝機能障害患者について

機構は、本薬の主な排泄経路は尿中排泄と考えられること、また、尿中に排泄された放射性の多くは本薬の代謝物に由来することから（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）代謝 1）代謝物について ② *in vivo* 試験 ii）尿中及び糞中の代謝物について」及び「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（2）第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（SE-01）」の項参照）、腎機能障害患者又は肝機能障害患者における本薬の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

慢性肝疾患患者においても、肝臓における各種抱合活性（グルクロン酸抱合、硫酸抱合及びアセチル抱合）及びアルコール脱水素酵素活性の低下は比較的軽度であり（臨床薬物動態学 改訂第3版: 263-306, 南江堂）、本薬を肝機能障害患者に経口投与した場合に、グルクロン酸抱合体の排泄はわずかに低下するものの代謝能は保持されていることが報告されている（WHO Food Additives Series 42, 1999; Pol J Pharmacol Pharm 36: 361-371, 1984）。したがって、本薬を肝機能障害患者に投与した際、曝露量が著しく上昇する可能性は低いと考える。

また、メントールとして 299.5mg を含有する外用貼付剤を 8 時間貼付した時の C_{max} は、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（SE-01）において本薬 160mg（臨床予定用量）を胃内投与した時と同様な値を示すことが報告されている（それぞれ $31.9 \pm 8.8 \text{ ng/mL}$ （J Clin Pharmacol 44: 1151-1157, 2004）及び $31.6 \pm 27.07 \text{ ng/mL}$ （平均値±標準偏差））。外用貼付剤は長時間貼付されるため、本薬 160mg を投与した時より曝露量は多くなると考えられるが、外用貼付剤において腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起は行われていない。

さらに、本薬 160mg が投与された臨床試験（第Ⅱ相臨床試験〈D-01〉、第Ⅲ相比較臨床試験〈C-01〉及び第Ⅲ相一般臨床試験〈S-01〉）に組み入れられた被検者 186 例における有害事象発現頻度は、肝疾患¹⁴合併患者で 3.1%（1/32 例）、腎疾患¹⁵合併患者で 4.3%（1/23 例）であり、肝疾患非合併例の 9.7%（15/154 例）、腎疾患非合併例の 9.2%（15/163 例）に比べて増加する傾向は認められなかった。

また、現在までに、本薬又はペパーミントオイルを肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与する際の安全上の問題を指摘する報告は認められていない。

以上より、本薬を肝機能障害患者又は腎機能障害患者に投与した場合の安全性への影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬 160mg が投与された臨床試験（第Ⅱ相臨床試験〈D-01〉、第Ⅲ相比較臨床試験〈C-01〉及び第Ⅲ相一般臨床試験〈S-01〉）に組み入れられた肝又は腎疾患を合併していた患者の有害事象の発現頻度は非合併例に比べて高くないこと、雄ラットに本薬 1,000mg/kg/day を反復

¹⁴ 肝炎、肝硬変、アルコール性肝疾患、肝機能異常、肝障害、肝臓血管種及び脂肪肝

¹⁵ 慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎盂・尿管腫瘍、腎機能障害及びクレアチニン値異常高値

経口投与した時の $C_{\max}$ は $6.79\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-1} は $41.1\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり（各時点あたり4匹の動物から得られた血漿中濃度の平均値の推移から算出）（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（2）反復投与毒性試験」の項参照）、第I/II相臨床試験（SE-01）において本薬 160mg を投与した場合と比較して、 $C_{\max}$ で 214.9 倍（ $31.6\pm 27.07\text{ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様））及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ で 780.8 倍（ $52.64\pm 29.15\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）高かったにもかかわらず、腎臓及び肝臓に問題となる所見は認められていないことから、本薬が肝機能障害又は腎機能障害患者に投与された際に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

2) 小児について

本薬の小児に対する適用の可否について、申請者は、本薬に係る既存の情報に基づき以下のように説明している。

有効性について、本薬の小児に対する使用経験、及びペパーミントオイルを内視鏡検査時の蠕動運動抑制薬として小児に使用した報告等はないものの、本薬の蠕動運動抑制効果は、胃の平滑筋に対する直接作用によるものであることから、小児においても効果は期待できると考えられる。

安全性について、剤形及び使用目的は異なるが、海外において8歳以上の小児の過敏性腸症候群患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、ペパーミントオイルを有効成分とする錠剤を体重45kg以上で374mg、又は30kg以上45kg未満で187mgを1日3回（ペパーミントオイルに約50%本薬を含有していると仮定すると、本薬約540mg/日又は約270mg/日となる）14日間投与した時に、本薬の副作用は認められなかったと報告されている（J Pediatr 138: 125-128, 2001）。申請用法・用量は消化管内視鏡検査時に本薬160mgを単回投与であり、上記試験と比較して本薬の投与量は少ないため、安全性についても懸念される副作用はないと考えられる。また、投与経路は異なるが、本薬を含有し小児適用を有する製剤のうち含有量の多いものとして、消炎鎮痛パップ剤（1枚あたり本薬60mg～400mgを含有）や、医薬部外品の塗布薬（生後6ヵ月の使用量は本薬約250mg/日まで）等が既に使用されている。

その他、小児に対する安全性情報として、本薬を含有する外用剤を使用したグルコース-6-リン酸脱水素酵素（以下、「G-6-PD」）欠乏症児において、溶血又は黄疸が認められたとの報告があるが（Acta Paediatr 91: 1012, 2002; Acta Paediatr Scand 69: 3 41-45, 1980）、本薬を含有する経口製剤による有害事象の報告は認められない。G-6-PD欠乏症の患児における黄疸の報告では、新生児では肝臓が未発達のため本薬が代謝されにくいことが原因と考察されていることから、G-6-PD欠乏症の新生児、乳児及び幼児に対する注意喚起を行う予定である。なお、G-6-PD欠乏症の成人における本薬による有害事象の報告は認められていない。

以上より、本薬は、有効性及び安全性の観点から小児等に対しても適用可能と考えられる。ただし、小児等については、使用成績調査で収集した症例から抽出・検討し、問題点が認められた場合に特定使用成績調査の実施を検討する。

機構は、外用剤等を含めた本薬の使用経験を踏まえると現時点で小児等に対し、安全性に

特段の懸念はないと考える。しかし、小児における申請製剤の投与経験はないことから、小児等に対する有効性及び安全性は確認されていないことを注意喚起し、製造販売後調査等において小児等への使用例が確認された場合には、積極的に情報を収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査等について

機構は、予定している製造販売後調査について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、表 22 に示した製造販売後調査計画の骨子（案）を提示した。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者については、使用成績調査で収集した症例から抽出・検討し、問題点が認められた場合には、特定使用成績調査の実施を検討すると説明した。

<表 22 製造販売後調査計画骨子（案）>

目 的	使用実態下における本薬の安全性（未知の副作用の検出、副作用発現状況の把握）及び有効性、並びにそれらに影響を与える要因の検討
調査方法	連続調査方式
調査実施期間	販売開始より 3 年間
予定症例数	1,000 例
施設数	約 200 施設
対象	上部消化管内視鏡検査時に本薬を投与された被検者
主な調査項目	・ 患者背景（識別情報、性別、年齢、合併症等） ・ 本薬の投与状況及び併用薬の投与状況 ・ 有効性（上部消化管の蠕動運動抑制効果） ・ 有害事象（症状、重篤性、因果関係、処置等）

機構は、提示された項目のほか、以下の項目についても製造販売後調査において情報を集積し、確認することが適切であると考えているが、製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 潰瘍等の上部消化管粘膜傷害を有する患者に対する安全性及び有効性
- ・ 本薬、ブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴン追加投与時の安全性及び有効性

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1：試験番号 NPO-11-01/D-01、5.3.5.1-2：試験番号 NPO-11-01/C-01 及び 5.3.5.2-1：試験番号 NPO-11-01/S-01）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、上部消化管内視鏡検査時の胃蠕動運動の抑制における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後調査における検討事項について

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名] ミンクリア内用散布液 0.8% (ミンクリア内用散布液 20mL から変更)
[一 般 名] *L*-メントール
[申 請 者 名] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の有効性、安全性及び臨床的意義について

機構は、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）において、主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬 160mg 群の優越性が検証されたことに加え、各副次評価項目の成績も踏まえ、本薬の有効性は示されていると考えた。また、提出された総ての臨床試験成績から、安全性上特に懸念する事項は認められないと考えた。

一方、既存の同効薬であるブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴンと本薬との比較臨床試験は実施されていないことから、既存薬に対する本薬の位置付けは明らかにされておらず、探索的臨床試験（SE-02）の結果を見る限り、本薬追加投与時の有効性はこれらの薬剤よりもやや劣る傾向が認められる。しかし、上述のように第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）成績からプラセボ群に対する本薬 160mg 群の有効性は示されており、*L*-メントールの広汎な臨床使用経験を考慮しても安全性に大きな懸念はないことから、本薬は上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制薬として新たな選択肢となり得ると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬のプラセボに対する有効性は認められ、安全性に特に問題は認められないと考える。
- ・ 既存薬のブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴンでは、禁忌とされている疾患や重大な副作用も認められることから、本薬は新たな選択肢になり得ると考える。
- ・ 既存薬であるブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴンの適用が困難な被検者は高齢者が多く、若年者に比べて元々蠕動運動が弱いことから、内視鏡観察時に蠕動運動が問題となることは少ないと考えられる。また、多くの被検者では既存薬が使用可能と考えられる。したがって、本薬の臨床的意義には疑問がある。
- ・ 既存薬であるブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴンとの比較臨床試験成績がないことは問題である。探索的臨床試験（SE-02）における本薬追加投与群の蠕動運動が「なし」の被検者の割合は既存薬群に比べ低い傾向が認められ、本薬の位置付けが明確になっていない。

- ・ 急性胃粘膜病変、消化性潰瘍、逆流性食道炎、胃癌等の疾患を有する被検者に対する本薬の投与経験は限られるため、製造販売後にこれらの被検者に対する安全性を確認する必要があると考える。

専門委員より、上記のとおり、プラセボ群に対する本薬群の有効性は認められるものの本薬の臨床的意義には疑問があるとの意見が出されたことに対し、機構は、以下に示した理由から、既存薬との比較臨床試験は必ずしも必要ではなく、比較臨床試験成績がなくても本薬の上部消化管内視鏡検査時の胃蠕動運動抑制に用いる薬剤としての意義は認められると考えるとして説明した。

- ・ 本薬と既存薬とは投与方法が異なること（本薬は内視鏡の鉗子口から散布するが、既存薬は静脈内投与又は筋肉内投与する）。
- ・ 本薬と既存薬とは投与タイミングが異なること（本薬は内視鏡挿入後に散布するが、既存薬は主に内視鏡挿入前に投与する）。
- ・ 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）が使用できない被検者が存在すること。
- ・ 本薬は全身性の作用を示さないため、内視鏡検査後に投薬の影響が消失するまでの観察時間をおく必要がなく、また、既存薬よりも安全性が高いと考えられること。
- ・ 本薬は上記4点の特徴を有するものの、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）における評価時間や蠕動運動の抑制の程度を考慮すると、長時間に及ぶ内視鏡検査、又は蠕動運動の完全抑制が求められる精密な内視鏡検査もしくは内視鏡的治療等の際には、本薬よりも既存薬の方が適している可能性が高いと考えられ、総ての内視鏡検査において既存薬から本薬に置き換えられるものではないと考えること。したがって、対象被検者及び実施する内視鏡検査の内容に応じて、医師が適切な薬剤を選択すると考えられること。

以上の機構の意見は、専門委員より支持されたことから、機構は、本薬は上部消化管内視鏡検査時の胃蠕動運動抑制薬として選択肢の一つとなり得ると判断した。

また、専門委員より指摘された、高齢者では若年者に比べて元々蠕動運動が弱く、内視鏡観察時に蠕動運動が問題となることは少ないと考えられるという点に関し、第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）について、年齢で層別したときの有効性について検討を行った。その結果、蠕動運動が「なし」の被検者の割合は、65歳未満ではプラセボ群 4.8%（1/21 例）に対し本薬群 26.3%（5/19 例）、65歳以上ではプラセボ群 9.5%（2/21 例）に対し本薬群 42.3%（11/26 例）であった。65歳未満の被検者ではプラセボ群と本薬群の有効率の差が小さくなる傾向が認められたが、いずれの年齢層でも、プラセボ群に対し本薬群では蠕動運動抑制効果が大きいことを確認した。

その他、本薬の安全性について、専門委員より本薬が内視鏡の鉗子口から逆流し眼等に飛散した際の安全性、及び本薬がシリンジ製剤であることから、誤って、静脈内投与される可能性について、懸念が示された。

機構は、本薬が眼に入った場合の安全性及び誤って静脈内投与される可能性について、以下のように考え、また対応することとした。

本薬が眼に入った場合の安全性について、第Ⅱ相臨床試験（D-01）において、本薬が飛散して眼に入った症例が 1 例認められたが、眼科医による診察で特に問題はなかったことが確認されている。また、本薬濃度及び添加物の濃度や種類、並びに飛散した際に眼に入ることが想定される量からは、眼障害が生じるリスクは低いと推察され、眼に入った場合には直ちに水等で洗浄することで問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、投与の際には被検者に眼を閉じさせる等の注意喚起を行うことは必要と考えた。

また、本薬が誤って静脈内投与される可能性について、注射以外の液剤投与に使用される注射筒型（シリンジタイプ）の手動式医薬品注入器については、その先端部の形状を注射ラインに嵌合できないものとするのが求められているが（「医療事故を防止するための医療用具に関する基準の制定について（注射筒型手動式医薬品注入器基準等）」〈平成 12 年 8 月 31 日 医薬発第 888 号〉）、本薬のシリンジ先端部の形状は当該通知で引用されている基準には適合していない。本薬がこのような形状を採用している理由について、申請者は、本薬のシリンジ先端部の形状を当該基準に合致させた場合、内視鏡鉗子口の鉗子栓スリットより太くなるため鉗子栓が破損する可能性があり、また、シリンジ先端部が長くなるため鉗子栓に接続したときにシリンジが破損する可能性があるとして説明している。このため、申請者は、本薬のシリンジ先端部の形状について、内視鏡鉗子口の鉗子栓からの投与が可能であり、かつ、注射ラインには嵌合しないよう検討し、本申請における形状としている。さらに、申請者は、本薬の誤投与を防ぐために、本薬のシリンジラベルに「胃内視鏡用」及び「禁注射」と表示し、また、注射用シリンジとの識別性を高めるため着色した押し子を使用する対策を講じている。以上の点を踏まえると、本薬の投与方法及び内視鏡鉗子口の構造から、本薬のシリンジ先端部の形状が上記基準に合致していないことはやむを得ないと考えられ、機構は、申請者において講じられた誤投与を防止するための方策は適切と判断した。

なお、機構は、製造販売後調査において、実際の医療現場における本薬の使用時の問題点（誤った投与経路に投与される事例の有無、シリンジの扱いやすさ、鉗子口からの逆流の程度等）について確認するよう申請者に求めたところ、申請者より適切に対応するとの回答が得られたため、これを了承した。

（2）効能・効果について

胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）において、主要評価項目である投与 2 分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が「なし」の被検者の割合について、プラセボ群に対する本薬 160mg 群の優越性が検証されたことから、機構は、本薬の効能・効果が上部消化管内視鏡検査時の胃蠕動運動を抑制する薬剤であることを明確にする必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 第Ⅲ相比較臨床試験（C-01）の本薬 160mg 群における治験薬投与から内視鏡検査終了までの時間（中央値〈最小値，最大値〉）は 340 秒（244 秒，1,159 秒）と比較的短時間であることから、内視鏡施行時間が長時間に及ぶ場合の本薬の有効性は確認されていないため、蠕動運動が再出現した際の対処法を注意喚起する必要があると考える。

- ・ 既存薬との比較臨床試験は実施されておらず、既存薬に対し有効性が劣る傾向が示唆されていることを踏まえると、総ての内視鏡検査を適用対象に含めることには疑問がある。

機構は、本薬の効果が認められない場合や本薬投与後に蠕動運動が再出現した際の対処法について、以下のように考える。探索的臨床試験 (SE-02) において本薬を投与し、胃内を洗浄後、さらに本薬の追加投与を行った試験成績があるものの、少数例の検討であることから、追加投与時の有効性が確立されたとは言えず、効果不十分時、あるいは、蠕動運動再出現時等に本薬の追加投与を推奨できるだけの情報がない。したがって、効果不十分時、あるいは、蠕動運動再出現時等の対応として、他の蠕動運動抑制薬（ブチルスコポラミン臭化物、グルカゴン等）の追加投与を考慮するよう注意喚起することが適切である。

また、本薬の有効性が確認された第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) における蠕動運動抑制作用の評価時間（治験薬投与から内視鏡検査終了までの時間）及び内視鏡的治療に対する本薬の使用経験はないことについて情報提供することが適切であると考ええる。

以上の機構の判断は専門委員より支持されたため、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するとともに、その他、臨床試験成績等の必要な情報を添付文書に記載することにより、本薬の投与が適切と考えられる被検者及び内視鏡検査の実施内容について情報提供することが必要であると考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制

＜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。（内視鏡的治療における本剤の使用経験はない。【臨床成績】の項参照。）

(3) 用法・用量について

第Ⅱ相臨床試験 (D-01) 成績を踏まえ、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) で本薬 160mg が選択されたこと、また、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) で本薬 160mg (0.8% 20mL) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部全体に散布することにより、プラセボ群に対する本薬 160mg 群の有意な胃蠕動運動抑制効果が示されたことから、本薬の用法・用量は、第Ⅲ相比較臨床試験 (C-01) に準じて設定することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、本薬の【用法・用量】を以下のように整備することが適切であると考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【用法・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。

(4) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が提示した製造販売後調査における調査項目（表 22）に加えて、以下の項目についても情報を集積し、確認することが必要であると考えた。

- ・ 潰瘍等の上部消化管粘膜傷害を有する被検者に対する安全性及び有効性の確認
- ・ 本薬、ブチルスコポリミン臭化物又はグルカゴン追加投与時の安全性及び有効性の確認

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他、専門委員より、上部消化管粘膜傷害だけではなく胃癌等も含めた上部消化管病変を有する被検者に対する安全性を確認すべきであること、眼等へ飛散した事例について情報を収集し、安全性について確認すべきであること、実際の医療現場における本薬使用時の問題点（誤投与事例の有無、シリンジの扱いやすさ、鉗子口からの逆流の程度等）について確認すべきであること、について意見が出された。

また、調査の実施方法について、専門委員より、本薬の製造販売後調査では、既存薬との位置付けを含め、本薬の臨床的意義を確認すべきと考えるため、多くの施設で少数例ずつを対象に調査するのではなく、使用頻度の高い少数の施設で多数例を対象として調査を実施し、安全性と有効性を吟味する方が望ましいと考える、との意見が出された。

機構は、上記の専門委員からの提案と、さらに、本薬は健康診断や人間ドックでの上部消化管内視鏡検査時等、非常に多数の健康成人への使用が推測されることから、発現頻度の低い副作用の発現の確認も含めて十分な症例数を対象に安全性情報を収集する必要があると考え、これらの点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、表 22 の調査項目に機構の指摘した調査項目を追加し、また、症例数を 3,000 例、施設数を約 100 施設と変更すると回答したことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

	改訂前	改訂後
審査報告 (1) 全体	Cochran-Armitage 検定	対比検定

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）であるため、再審査期間は 4 年、原薬及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】 上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制

【用法・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。