

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 22 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%                                  |
| 〔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 24 年 7 月 30 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) 新効能医薬品                                |
| 〔特 記 事 項〕 | なし                                               |
| 〔審査担当部〕   | 新薬審査第一部                                          |

## 審査結果

平成 25 年 1 月 22 日

[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 名] 日本製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 30 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、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] 上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

(下線部変更)

[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。

(変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 5 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [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 名]  | 日本製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                           |
| [申請年月日]    | 平成 24 年 7 月 30 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及び治療における胃蠕動運動の抑制<br>(下線部追加)                                                                                                                                                                                                              |
| [申請時用法・用量] | <u>1. 上部消化管内視鏡検査</u><br>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。<br><u>2. 上部消化管内視鏡治療</u><br>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。また、内視鏡治療中に胃蠕動運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、20mL を追加投与する。<br>(下線部追加) |

### 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

内視鏡治療は比較的低侵襲でありながら、外科的手術に準ずる治療効果が得られることから、上部消化管においても内視鏡的粘膜切除術 (EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)、内視鏡的止血術、経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) 等の各種治療が広く行われている。内視鏡治療の際には消化管蠕動運動の抑制が必要となるが、既存の蠕動運動抑制薬（ブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴン）には禁忌や慎重投与の設定が多く、上部消化管内視鏡治療を受ける患者では心疾患、前立腺肥大、糖尿病等の基礎疾患を有し既存薬の使用が困難な場合も多いことから、より安全で簡便に投与できる製剤の開発が望まれている。

ミンクリア内用散布液 0.8%（以下、「本薬」）は、ペパーミントオイルの主成分である L-メントールを有効成分とした製剤であり、既に「上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制」の効能・効果で 2010 年 10 月に承認されている。

申請者は、既存の蠕動運動抑制薬と異なる作用機序及び投与方法により効果を発揮する本薬は安全性が高く、内視鏡検査時と同様に内視鏡治療時にも十分な蠕動運動抑制効果を期待できると考え、承認申請に至った。

なお、2012 年 11 月現在、本薬は外国において販売されていない。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

## 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、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

### (ii) 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 2 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分類は、記録された動画を基に、内視鏡動画評価委員会<sup>1</sup>により表 1 の基準で評価された。

<表 1 蠕動運動の分類（丹羽分類<sup>a)</sup>に準拠）>

|     |       |                                                                                              |
|-----|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 度 | なし    | 蠕動運動がない：<br>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                                                    |
| 2 度 | 軽度    | 蠕動波は幽門輪に到達しない：<br>幽門前庭部に円型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型の収縮が一過性に形成される状態                |
| 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：<br>著明な蠕動波が形成されて幽門輪に達する状態                            |
| 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：<br>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     |
| 5 度 | 非常に活発 | 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：<br>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見える状態 |

a) 臨床消化器内科13: 1805-1813, 1998, Gastroenterol Endosc. 17: 236-42, 1975

### (1) 第Ⅲ相比較臨床試験（5.3.5.1-1：試験番号 NPO-11-02/C-02（以下、「C-02 試験」）<20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上の胃内視鏡的切除治療（内視鏡的粘膜切除術（以下、「EMR」）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、「ESD」））を必要とする患者（表 2）（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 8 施設で実施された。

<sup>1</sup> 3 名の委員の個別評価結果をもとに、委員間で評価結果が異なる場合は、動画を再度検討して評価結果を統一することとされた

＜表 2 治療対象病変に関する選択基準＞

|    |                                                                                                                                              |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | 胃体下部（胃角を含む）から肛門側の胃内視鏡的切除（EMR・ESD）施行患者                                                                                                        |
| 2. | 2cm以下の肉眼的粘膜内癌（cT1a）と診断されるUL(-)の分化型癌（肉眼型は問わない）又はそれに準じた癌の疑いのある腫瘍性病変（胃癌治療ガイドライン第3版 <sup>2</sup> で日常診療として推奨されている「絶対適応病変」の早期胃癌又は癌の疑いのある腫瘍性病変）を有する |
| 3. | 治療対象病変が1つ                                                                                                                                    |

用法・用量は、全例にセデーション<sup>3</sup>を行った上で、プラセボ（溶媒 20mL）又は本薬 160mg（20mL）を、内視鏡の鉗子口より幽門前庭部に幽門壁に沿って胃内を 1 周するように散布することとされた。治験薬投与 2 分後の蠕動運動の観察終了後、内視鏡治療開始前に「治療部位の蠕動運動が亢進する傾向にあり、術野が不安定になる可能性がある」と判断された場合は、治験薬の追加投与は実施せず、救済薬としてグルカゴン<sup>4</sup>を投与することとされた。内視鏡治療中に「治療部位の蠕動運動が亢進する傾向にあり、術野が不安定になる可能性がある」と判断された場合は、治験薬 20mL の追加投与が 1 回可能とされた。ただし、救済薬投与症例に対しては治験薬の追加投与は実施しないこととされた。治験薬の追加投与後、再度「治療部位の蠕動運動が亢進する傾向にあり、術野が不安定になる可能性がある」と判断された場合は、グルカゴン<sup>4</sup>を追加投与することとされた。

総登録症例 85 例（プラセボ群 42 例及び本薬群 43 例）のうち、治験薬の投与に至らなかった 2 例が除外され、治験薬が投与された 83 例（プラセボ群 41 例及び本薬群 42 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、主要評価項目の観測値不完全例 1 例（内視鏡システムと DVD レコーダーの接続不備のため、全評価時点の動画画像が欠測とされた）を除いた 82 例（プラセボ群 41 例及び本薬群 41 例）が Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、主たる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「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合<sup>4</sup>」は表 3 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

＜表 3 蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合（FAS）＞

| 投与群   | 例数   | 蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合（例数） [95%信頼区間] | プラセボとの差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | p 値 <sup>b)</sup> |
|-------|------|------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| プラセボ群 | 41 例 | 39.0% (16 例) [24.2%, 55.5%]              | —                               | —                 |
| 本薬群   | 41 例 | 85.4% (35 例) [70.8%, 94.4%]              | 46.4% [27.9%, 64.8%]            | <0.001            |

a) 本薬群-プラセボ群

b) Fisher の直接確率検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 29.3%（12/41 例）及び本薬群 35.7%（15/42 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はプラセボ群 2.4%（1/41 例、「発疹」）及び本薬群 2.4%（1/42 例、「処置による疼痛」）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表 4 のとおりであった。

<sup>2</sup> Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. 14: 113-123, 2011

<sup>3</sup> ベンゾジアゼピン系鎮静剤とベチジン塩酸塩を静脈内投与することによるセデーションを行った

<sup>4</sup> 治験薬投与後の各評価時点（投与 2 分後、15 分後、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の割合。評価対象期間は、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、投与 15 分後は投与後 10 分以上 20 分未満の間及び投与 30 分後は投与後 25 分以上 35 分未満の間に内視鏡固定を開始し固定後 30 秒間、治療終了時は腫瘍病変切除後すぐの 30 秒間。なお、投与 15 分後及び投与 30 分後についてはそれぞれ 5 分前までに治療が終了した場合、当該時点の録画は不要とされた。

＜表 4 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

|         | プラセボ群 (41 例) |    | 本薬群 (42 例) |    |
|---------|--------------|----|------------|----|
|         | 発現率          | 例数 | 発現率        | 例数 |
| 全有害事象   | 29.3%        | 12 | 35.7%      | 15 |
| 白血球数増加  | 4.9%         | 2  | 16.7%      | 7  |
| 処置による疼痛 | 2.4%         | 1  | 11.9%      | 5  |
| 処置後出血   | 0.0%         | 0  | 7.1%       | 3  |
| 便秘      | 7.3%         | 3  | 4.8%       | 2  |
| 悪心      | 7.3%         | 3  | 0.0%       | 0  |

MedDRA (Ver14.1)

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬群に 1 例（「誤嚥性肺炎」）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

(2) 第Ⅲ相一般臨床試験 (5.3.5.2-1：試験番号 NPO-11-02/S-02 (以下、「S-02 試験」)) <20 年 月～20 年 月>

20 歳以上の上部消化管内視鏡治療を必要とする患者 (表 5) (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 2 施設で実施された。

＜表 5 治療対象病変に関する選択基準＞

1. 早期胃癌の胃内視鏡的切除 (EMR・ESD) の場合、治療部位が胃体中部から口側に病変があること。病変は、2cm 以下の肉眼的粘膜内癌 (cT1a) と診断される UL(-) の分化型癌 (肉眼型は問わない) 又はそれに準じた癌の疑いのある腫瘍性病変 (胃癌治療ガイドライン第 3 版<sup>2</sup>で日常診療として推奨されている「絶対適応病変」の早期胃癌又は癌の疑いのある腫瘍性病変) を有する
2. 腺腫の胃内視鏡的切除 (EMR・ESD) の場合、対象となる病変が 2cm 以下で UL(-) と診断される腺腫を有する
3. 治療対象病変が 1 つ
4. 経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の場合、新規の造設 (胃瘻カテーテル交換は除く)

用法・用量は、本薬 160mg (20mL) を、内視鏡の鉗子口より幽門前庭部に幽門壁に沿って胃内を 1 周するように散布することとされた<sup>5</sup>。内視鏡治療中に「蠕動運動が亢進する傾向にあり、治療部位の術野が不安定になる可能性がある」と判断された場合、治験薬 20mL の追加投与が 1 回可能とされた。治験薬の追加投与後、再度「蠕動運動が亢進する傾向にあり、治療部位の術野が不安定になる可能性がある」と判断された場合は、既存の蠕動運動抑制薬 (ブチルスコポラミン臭化物又はグルカゴン) を追加投与することとされた。

総登録症例 33 例のうち、治験薬の投与に至らなかった 1 例を除いた 32 例が安全性解析対象集団とされ、さらに主要評価項目の観測値不完全例 1 例 (内視鏡システムと DVD レコーダーの接続不備のため、全評価時点の動画像が欠測とされた) を除く 31 例が FAS とされ、主たる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「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合<sup>4</sup>」 (例数) [95%信頼区間] は、54.8% (17/31 例) [36.0%, 72.7%] であった。

安全性について、有害事象は 25.0% (8/32 例) に認められ、副作用は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は「誤嚥性肺炎」及び「発熱」の各 2 例であった。

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) 臨床的位置付けについて

<sup>5</sup> セデーションは必要に応じて行うこととされた

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬と既存の蠕動運動抑制薬（ブチルスコポラミン臭化物及びグルカゴン）とは、① 作用様式（局所作用と全身作用）、② 投与時期（内視鏡挿入後と挿入前）、③ 投与経路（内視鏡からの胃内散布と注射）の点で異なる。C-02 試験及び S-02 試験の結果より、本薬は内視鏡治療時に十分な蠕動運動抑制効果を有することが確認された。また、本薬は副作用がほとんど発現せず、禁忌の設定は「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」のみであり、既存の蠕動運動抑制薬と比較して安全性が高く、対象患者を選ばず広く使用できる薬剤である。以上より、本薬は上部消化管内視鏡治療を行う際の胃蠕動運動を抑制するための薬剤として、新たな選択肢となる。

機構は、以下のように考える。

C-02 試験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、安全性上の問題は特に認められていないことから、本薬は、上部消化管内視鏡治療時の胃蠕動運動の抑制を目的とした薬剤として使用可能と考える。ただし、既存の蠕動運動抑制薬（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、有効性の観点からは既存の蠕動運動抑制薬に対する本薬の位置付けは明確になっていないと考える。また、C-02 試験において、プラセボ群でも蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した患者が39.0%認められており（表3）、一律に本薬を投与する必要はなく、医師が個々の患者の状況に応じて本薬投与の必要性を判断すればよいと考える（「(2) 有効性について 2) 副次評価項目について」の項参照）。

## (2) 有効性について

機構は、以下の 1) ～3) の検討から、本薬の上部消化管内視鏡治療時における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治療の妨げになる胃蠕動運動の抑制であることを考慮すると、C-02 試験及び S-02 試験の主要評価項目を、臨床的に治療に支障がないとされる「蠕動運動の分類度数が2度以下」の状態を継続した症例の割合としたことは受入れ可能と考える。

C-02 試験における「蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した症例の割合」（例数）[95%信頼区間] は、プラセボ群 39.0% (16/41 例) [24.2%, 55.5%] 及び本薬群 85.4% (35/41 例) [70.8%, 94.4%] であり（表3）、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたことから（ $p<0.001$ 、有意水準両側 5%、Fisher の直接確率検定）、本薬の有効性は示されたと考える。

また、S-02 試験における「蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した症例の割合」（例数）[95%信頼区間] は、54.8% (17/31 例) [36.0%, 72.7%] であった。申請者は、C-02 試験と S-02 試験で有効性に差が認められた理由として、治療手技の違い、セデーションの有無等が影響した可能性があると考えしており、これについては、別途検討した（「(3) 部分集団の検討」の項参照）。

## 2) 副次評価項目について

### ① 蠕動運動の程度の推移

C-02 試験の各評価時点における蠕動運動の分類度数は表 6 のとおりであった。

＜表 6 C-02 試験の各評価時点における蠕動運動の分類度数＞

|       | 評価時点                       | 蠕動運動の分類度数    |              |              |             |     |
|-------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-----|
|       |                            | 1 度          | 2 度          | 3 度          | 4 度         | 5 度 |
| プラセボ群 | 投与前 (41 例)                 | 19.5% (8 例)  | 29.3% (12 例) | 31.7% (13 例) | 19.5% (8 例) | 0   |
|       | 投与 2 分後 (41 例)             | 29.3% (12 例) | 24.4% (10 例) | 36.6% (15 例) | 9.8% (4 例)  | 0   |
|       | 投与 15 分後 (40 例)            | 57.5% (23 例) | 20.0% (8 例)  | 15.0% (6 例)  | 7.5% (3 例)  | 0   |
|       | 投与 30 分後 (28 例)            | 50.0% (14 例) | 21.4% (6 例)  | 28.6% (8 例)  | 0           | 0   |
|       | 治療終了時 <sup>a)</sup> (23 例) | 39.1% (9 例)  | 34.8% (8 例)  | 17.4% (4 例)  | 8.7% (2 例)  | 0   |
|       | 治療終了時 <sup>b)</sup> (40 例) | 37.5% (15 例) | 40.0% (16 例) | 17.5% (7 例)  | 5.0% (2 例)  | 0   |
| 本薬群   | 投与前 (41 例)                 | 26.8% (11 例) | 34.1% (14 例) | 24.4% (10 例) | 14.6% (6 例) | 0   |
|       | 投与 2 分後 (41 例)             | 80.5% (33 例) | 12.2% (5 例)  | 7.3% (3 例)   | 0           | 0   |
|       | 投与 15 分後 (40 例)            | 92.5% (37 例) | 5.0% (2 例)   | 2.5% (1 例)   | 0           | 0   |
|       | 投与 30 分後 (23 例)            | 87.0% (20 例) | 13.0% (3 例)  | 0            | 0           | 0   |
|       | 治療終了時 <sup>a)</sup> (19 例) | 57.9% (11 例) | 36.8% (7 例)  | 5.3% (1 例)   | 0           | 0   |
|       | 治療終了時 <sup>c)</sup> (37 例) | 73.0% (27 例) | 24.3% (9 例)  | 2.7% (1 例)   | 0           | 0   |

a) 投与 35 分後以降に治療終了時観察が開始された症例

b) 救済薬（グルカゴン）投与例 1 例を除く全症例

c) グルカゴンの追加投与例 3 例及び中止例 1 例を除く全症例

本薬群では、投与 2 分後以降では 90%以上の患者で蠕動運動が 2 度以下となっていた。一方、プラセボ群でも投与 15 分後、投与 30 分後、治療終了時において蠕動運動が 2 度以下の患者が 70%程度認められ、プラセボ群において治験薬の追加投与が必要とされた症例は 3 例のみであったことから、機構は、本薬を上部消化管内視鏡治療を必要とする患者全例に投与する必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ESD 施行時に最も蠕動運動の影響を受ける時間について、内視鏡治療の専門医 6 名に意見聴取した結果、「マーキング時から粘膜切開時」との意見がほとんどであった。C-02 試験の治験薬投与例 83 例における治験薬投与終了からマーキングまでの時間の中央値（平均値±標準偏差）は、4.3 分（4.6±1.43 分）であり、最大値 7.8 分、最小値 2.6 分であったことから、治験薬投与後に速やかに蠕動運動を抑制することは非常に重要であると考ええる。プラセボ群の投与 2 分後の蠕動運動の分類度数が 3 度以上の症例の割合は 46.3%（19/41 例）であり、約半数の症例で治療に支障となる 3 度以上の蠕動運動が発生していた。一方、本薬群の治験薬投与 2 分後の分類度数が 3 度以上の症例の割合は 7.3%（3/41 例）であり、ほとんどの症例で治療に支障となる 3 度以上の蠕動運動は発生していない。

また、投与前の蠕動運動の分類度数が 2 度以下の症例において、投与後に 3 度以上となった症例の割合は、本薬群では 16.0%（4/25 例）であったのに対し、プラセボ群では 40.0%（8/20 例）であり、本薬投与が、内視鏡治療中の新たな蠕動運動の発生を抑制することが示唆された。

以上より、プラセボ群では投与 2 分後に約半数の症例で治療に支障となる蠕動運動が発生していること、本薬を投与することにより投与後の新たな蠕動運動の発生を抑制することが



示唆されたことから、内視鏡治療を必要とする患者全例に対して本薬を投与することは意義があると考える。

機構は、本薬群ではプラセボ群に比べて投与 2 分後の蠕動運動が抑制される傾向にあったことは意義があるとの申請者の説明は理解できるが、プラセボ群でも蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した患者が 39.0%認められていたことから（表 3）、本薬は必ずしも内視鏡治療を必要とする患者に一律に投与する必要はなく、医師が個々の患者の状況に応じて本薬投与の必要性を判断すればよいと考える。

なお、S-02 試験の各評価時点における蠕動運動の分類度数は、表 7 のとおりであり、C-02 試験の本薬群に比べて投与前の蠕動運動の分類度数が 4 度又は 5 度の症例の割合が大きかった。また、投与後の蠕動運動の分類度数は投与前に比べると低下はしたものの、C-02 試験に比べて高い傾向が認められた（この結果の要因に関しては、「3）部分集団の検討」の項参照）。

<表 7 S-02 試験の各評価時点における蠕動運動の分類度数>

| 評価時点                       | 蠕動運動の分類度数    |              |             |             |            |
|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------|
|                            | 1 度          | 2 度          | 3 度         | 4 度         | 5 度        |
| 投与前 (31 例)                 | 16.1% (5 例)  | 29.0% (9 例)  | 29.0% (9 例) | 22.6% (7 例) | 3.2% (1 例) |
| 投与 2 分後 (31 例)             | 45.2% (14 例) | 12.9% (4 例)  | 19.4% (6 例) | 19.4% (6 例) | 3.2% (1 例) |
| 投与 15 分後 (20 例)            | 40.0% (8 例)  | 25.0% (5 例)  | 30.0% (6 例) | 5.0% (1 例)  | 0          |
| 投与 30 分後 (5 例)             | 20.0% (1 例)  | 60.0% (3 例)  | 20.0% (1 例) | 0           | 0          |
| 治療終了時 <sup>a)</sup> (4 例)  | 0            | 50.0% (2 例)  | 0           | 50.0% (2 例) | 0          |
| 治療終了時 <sup>b)</sup> (31 例) | 48.4% (15 例) | 38.7% (12 例) | 6.5% (2 例)  | 6.5% (2 例)  | 0          |

a) 投与 35 分後以降に治療終了時観察が開始された症例

b) 全症例

## ② 内視鏡治療の難易度

内視鏡治療の難易度について、内視鏡治療実施者（治験責任医師等）により表 8 の基準に従って評価された。C-02 試験及び S-02 試験における「治療しやすい」及び「治療に問題ない」の患者の割合は、表 9 のとおりであった。

<表 8 蠕動運動の状態からみた内視鏡治療の難易度の評価基準>

| 評価       | 蠕動運動の状態                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------|
| 治療しやすい   | 治療部位に蠕動運動はほとんど認められず、術野が安定している                                    |
| 治療に問題ない  | 治療部位に軽い蠕動運動は認めるが、術野がほぼ安定している                                     |
| 治療がやや難しい | 治療部位に蠕動運動を認め、術野が時に不安定である                                         |
| 治療が難しい   | 治療部位に強い蠕動運動を認め、術野が不安定である<br>→グルカゴン又はその他の既存の蠕動運動抑制薬の投与症例（救済投与を含む） |

<表 9 「治療しやすい」及び「治療に問題ない」の患者の割合（内視鏡治療実施者による評価）>

|         | 投与群   | 「治療しやすい」及び「治療に問題ない」の患者の割合<br>[95%信頼区間] |
|---------|-------|----------------------------------------|
| C-02 試験 | プラセボ群 | 85.4% (35/41 例) [70.8%, 94.4%]         |
|         | 本薬群   | 75.6% (31/41 例) [59.7%, 87.6%]         |
| S-02 試験 | 本薬群   | 100.0% (31/31 例) [88.8%, 100.0%]       |

C-02 試験において、本薬群に比べてプラセボ群の方が「治療しやすい」及び「治療に問題ない」の患者割合が高い結果となった理由について、申請者は以下のように説明している。

「内視鏡治療の難易度」の評価基準について、治験実施計画書には「胃の蠕動運動の発生が内視鏡治療時の治療部位の術野の安定に影響があったか否かを評価すること」、「蠕動運動の状態からみた治療の難易度で評価すること」、「各評価に対応する治療部位の蠕動運動の状態」と記載し、蠕動運動の状態を基準に評価すると規定し、すべての実施医療機関で試験開始前に評価基準について説明を行った。しかし、C-02 試験において、蠕動運動の分類度数が2度以下であったにもかかわらず、本薬群6例及びプラセボ群3例が「治療がやや難しい」又は「治療が難しい」と評価された。当該症例を担当した内視鏡治療実施者7名のうち5名に意見聴取を行ったところ、いずれの内視鏡治療実施者も蠕動運動の観点ではなく、治療自体の難易度（病変部の位置、形状、出血量等）で評価していた。このため、本薬群に比べてプラセボ群で「治療しやすい」及び「治療に問題ない」の患者割合が高い結果となったと考える。

機構は、結果的に「内視鏡治療の難易度」の評価について治験実施計画書に規定されている内容と異なる観点で評価していた内視鏡治療実施者が複数いたことを踏まえると、評価基準に関する事前の説明は十分ではなかったと考える。内視鏡治療の難易度が蠕動運動の状態を基準に評価されていれば、蠕動運動抑制効果の臨床的意義を説明する参考となった可能性があると考えるが、本試験結果からは、本評価項目による内視鏡治療時の本薬の有用性を評価することは困難と考える。

なお、C-02 試験の「治療の完遂度（一括切除率）」は本薬群及びプラセボ群とも100.0%であり、両群に差は認められなかった<sup>6</sup>。

### ③ 効果持続時間について

C-02 試験及びS-02 試験における効果持続時間（蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した時間）は、表10のとおりであった。

＜表10 効果持続時間（蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した時間）＞

|         |                  |            | 中央値（最小値，最大値）         | 平均値±標準偏差         |
|---------|------------------|------------|----------------------|------------------|
| C-02 試験 | 全体 <sup>a)</sup> | プラセボ群（41例） | 1340.0 秒（0 秒，4908 秒） | 1171.4±1283.39 秒 |
|         |                  | 本薬群（41例）   | 1841.0 秒（0 秒，6255 秒） | 2214.2±1448.99 秒 |
|         | 治験薬の追加投与なし       | プラセボ群（38例） | 1365.0 秒（0 秒，4908 秒） | 1189.3±1277.31 秒 |
|         |                  | 本薬群（35例）   | 1826.0 秒（0 秒，6255 秒） | 2170.5±1431.85 秒 |
| S-02 試験 | 治験薬の追加投与なし       | 本薬群（31例）   | 593.0 秒（0 秒，2566 秒）  | 584.2±673.70 秒   |

a) 治験薬が追加投与された9例（プラセボ群3例、本薬群6例）を含む

機構は、C-02 試験において、本薬群はプラセボ群に比べて効果持続時間が長い傾向にあることを確認した。ただし、追加投与については症例数が少なく、本薬の追加投与が効果持続時間に及ぼす影響について検討することは困難と考える。

C-02 試験とS-02 試験では効果持続時間に差が認められたが、申請者はこの点について治療手技の違いによる治験薬投与後の観察時間の違い<sup>7</sup>によると考えられると説明している。

<sup>6</sup> グルカゴンの追加投与が行われた症例（本薬群3例）及び救済薬としてグルカゴンの投与が行われた症例（プラセボ群1例）を含む

<sup>7</sup> C-02 試験の本薬群及びS-02 試験の治験薬投与後の観察時間（中央値（最小値，最大値）、平均値±標準偏差）はそれぞれ

機構は、両試験での効果持続時間の差については、申請者が説明するように、C-02 試験では治療手技が ESD のみであったのに対し、S-02 試験では経皮内視鏡的胃瘻造設術（以下、「PEG」）、ポリペクトミー、EMR の症例も含まれていたことから、治療手技の違いによる治療時間の差異も影響していたものとする。特に S-02 試験の約半数を占めた PEG については、胃蠕動運動に影響を及ぼす可能性がある患者背景、治療手技の特性及びセデーションの有無等が他の治療手技とは異なることも影響しているものとする（「3）部分集団の検討」の項参照）。

### 3) 部分集団の検討

#### ① 治療手技別の有効性について

C-02 試験では内視鏡治療のうち EMR 及び ESD が対象とされていたが、結果的に EMR の症例は組み入れられなかった。S-02 試験では ESD、EMR、PEG 及びポリペクトミーを実施した症例が組み入れられた。S-02 試験の治療手技別の「蠕動運動の分類度数がすべての評価時点で 2 度以下を継続した症例の割合」は表 11 のとおりであった。

<表 11 S-02 試験の蠕動運動の分類度数がすべての評価時点で 2 度以下を継続した症例の割合（手技別）>

|         | 割合（例数）          | [95%信頼区間]       |
|---------|-----------------|-----------------|
| 全体      | 54.8% (17/31 例) | [36.0%, 72.7%]  |
| ESD     | 33.3% (2/6 例)   | [4.3%, 77.7%]   |
| EMR     | 100.0% (2/2 例)  | [15.8%, 100.0%] |
| PEG     | 37.5% (6/16 例)  | [15.2%, 64.6%]  |
| ポリペクトミー | 100.0% (7/7 例)  | [59.0%, 100.0%] |

ESD 及び PEG では、「蠕動運動の分類度数がすべての評価時点で 2 度以下を継続した症例の割合」が低かった。ESD は組み入れられた症例数が少なく十分な検討が困難であるものの、PEG で有効性が低い理由について、申請者は以下のように説明している。

PEG が施行される患者と PEG 以外の手技が施行される患者では胃粘膜の萎縮の程度を含め患者背景が異なる可能性が考えられること、PEG では腹壁と胃壁を貫通させ胃瘻チューブを留置するという手技自体が刺激となり蠕動運動を起こしやすいこと、投与前の蠕動運動の分類度数が 3 度以上の患者割合が PEG では 68.8% (11/16 例) と PEG 以外の手技の 40.0% (6/15 例) に比べて高かったこと及び PEG ではセデーション（鎮静剤）実施例が 12.5% (2/16 例) と PEG 以外の手技の 100.0% (15/15 例) に比べて少なかったことが影響した可能性がある。また、PEG では投与 2 分後の蠕動運動の分類度数が 2 度以下である症例の割合は 37.5% (6/16 例) であったものの、投与 15 分後は 57.1% (8/14 例) であった。PEG では他の手技と異なり、投与直後は胃瘻造設位置の確認等を行うことから完全な蠕動運動抑制効果を必要とせず、最も蠕動運動の抑制が必要な穿刺から造設を行う投与 8～17 分後頃は蠕動運動が抑制されていたと考えられ、全例で追加投与なしで治療を完遂していたことから、治療上問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

---

れ 2277.5 秒 (782 秒、6255 秒)、2662.3±1440.40 秒及び 1036.0 秒 (540 秒、5819 秒)、1330.9±1100.88 秒

PEG と他の手技とで患者背景や手技自体が胃蠕動運動に及ぼす影響の違い、セデーションの有無が蠕動運動に影響を及ぼした可能性（「② セデーションの実施の有無/種類別の有効性について」の項参照）等の申請者の説明は理解できる。PEG の症例では「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」は低いものの、申請者が説明するように、投与 15 分後では 57.1%（8/14 例）の症例で蠕動運動が抑制される傾向にあり、本薬による蠕動運動抑制効果は期待できると考える。なお、治療手技別の有効性については、製造販売後調査において情報収集すべきと考える。

## ② セデーションの実施の有無/種類別の有効性について

セデーションは胃蠕動運動に影響を及ぼす可能性があることから、機構はセデーションの実施の有無/種類別の有効性について検討した。C-02 試験では、全例でベンゾジアゼピン系の鎮静剤及び鎮痛剤（ペチジン塩酸塩）によるセデーション<sup>8</sup>が実施されていた。一方、S-02 試験ではセデーションは必要に応じて実施と規定されていた。C-02 試験及び S-02 試験におけるセデーションの実施の有無/種類別の「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」は表 12 のとおりであった。

＜表 12 蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合（セデーション・手技別）＞

| セデーション      |                 | C-02 試験            |                    | S-02 試験           |                   |                   |                   |
|-------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|             |                 | プラセボ群<br>(41 例)    | 本薬群<br>(41 例)      | 本薬群<br>(31 例)     |                   |                   |                   |
|             |                 | ESD<br>(41 例)      | ESD<br>(41 例)      | ESD<br>(6 例)      | EMR<br>(2 例)      | PEG<br>(16 例)     | ポリペクト<br>ミー (7 例) |
| 鎮<br>静<br>剤 | 使用なし            |                    |                    |                   |                   | 42.9%<br>(6/14 例) |                   |
|             | 使用あり全体          | 39.0%<br>(16/41 例) | 85.4%<br>(35/41 例) | 33.3%<br>(2/6 例)  | 100.0%<br>(2/2 例) | 0.0%<br>(0/2 例)   | 100.0%<br>(7/7 例) |
|             | フルニトラゼパム        | 0.0%<br>(0/2 例)    | 100.0%<br>(3/3 例)  |                   |                   | 0.0%<br>(0/2 例)   |                   |
|             | ミタゾラム           | 44.0%<br>(11/25 例) | 83.3%<br>(20/24 例) | 20.0%<br>(1/5 例)  | 100.0%<br>(2/2 例) |                   | 100.0%<br>(7/7 例) |
|             | ジアセパム           | 35.7%<br>(5/14 例)  | 84.6%<br>(11/13 例) |                   |                   |                   |                   |
|             | ミタゾラム<br>+ジアセパム |                    | 100.0%<br>(1/1 例)  |                   |                   |                   |                   |
|             | プロポフォール         |                    |                    | 100.0%<br>(1/1 例) |                   |                   |                   |
|             |                 |                    |                    |                   |                   |                   |                   |
| 鎮<br>痛<br>剤 | 使用なし            |                    |                    | 100.0%<br>(1/1 例) | 100.0%<br>(1/1 例) |                   | 100.0%<br>(7/7 例) |
|             | 使用あり全体          | 39.0%<br>(16/41 例) | 85.4%<br>(35/41 例) | 20.0%<br>(1/5 例)  | 100.0%<br>(1/1 例) | 37.5%<br>(6/16 例) |                   |
|             | ペチジン塩酸塩         | 39.0%<br>(16/41 例) | 85.4%<br>(35/41 例) | 0.0%<br>(0/4 例)   | 100.0%<br>(1/1 例) | 37.5%<br>(6/16 例) |                   |
|             | ペンタゾシン          |                    |                    | 100.0%<br>(1/1 例) |                   |                   |                   |

斜線は、該当症例なし

C-02 試験では、施設間で鎮静剤の種類に違いはあるものの全例で鎮静剤及び鎮痛剤（ペチジン塩酸塩）が使用され、使用されたいずれの鎮静剤及び鎮痛剤（ペチジン塩酸塩）についても「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」は本薬群の方がプラセボ群

<sup>8</sup> プロポフォール、ベンゾジアゼピン系以外の鎮静剤及び塩酸ペチジン以外の鎮痛剤の使用は禁止とされた

に比べ高かった。

S-02 試験では、PEG 以外では全例で鎮静剤が使用され、「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」は 73.3% (11/15 例) と C-02 試験の本薬群に比べやや低かった。また、PEG では全例に鎮痛剤 (ペチジン塩酸塩) が使用されたが、「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」は 37.5% (6/16 例) と低かった。PEG で有効性が低い理由については、患者背景の違いや治療手技の特性に加え、鎮静剤を使用した症例が少ないことが影響した可能性もあると考えられた。

機構は、C-02 試験の成績から、セデーションの実施の有無/種類によらず本薬の有効性は期待できると考えるが、C-02 試験及び S-02 試験の成績から検討できることは限られることから、製造販売後調査においてセデーションの影響について情報収集すべきと考える。

### (3) 安全性について

C-02 試験及び S-02 試験では、死亡例は認められず、重篤な有害事象は C-02 試験の本薬群に認められた「誤嚥性肺炎」の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されている。試験中止に至った有害事象は、C-02 試験の本薬群に認められた「徐脈」の 1 例のみであり、セデーションによる偶発症と判断され、治験薬との因果関係は否定されている。

C-02 試験及び S-02 試験の本薬群の有害事象を併合し、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)) を併合したときの有害事象の発現状況と比較したところ、表 13 のとおりであった。

＜表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (内視鏡検査時との比較)＞

|           | C-02 試験         |    | C-02 及び S-02 試験<br>(併合) |    | 胃の内視鏡検査を必要とする<br>被検者対象試験 <sup>a)</sup> |    |                              |    |
|-----------|-----------------|----|-------------------------|----|----------------------------------------|----|------------------------------|----|
|           | プラセボ群<br>(41 例) |    | 本薬群<br>(74 例)           |    | プラセボ群<br>(71 例)                        |    | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(245 例) |    |
|           | 発現率             | 例数 | 発現率                     | 例数 | 発現率                                    | 例数 | 発現率                          | 例数 |
| 全有害事象     | 29.3%           | 12 | 31.1%                   | 23 | 11.3%                                  | 8  | 11.4%                        | 28 |
| 重篤な有害事象   | 0.0%            | 0  | 1.4%                    | 1  | 0.0%                                   | 0  | 0.4%                         | 1  |
| 白血球数増加    | 4.9%            | 2  | 9.5%                    | 7  | 0.0%                                   | 0  | 1.2%                         | 3  |
| 処置による疼痛   | 2.4%            | 1  | 6.8%                    | 5  | 0.0%                                   | 0  | 0.0%                         | 0  |
| 処置後出血     | 0.0%            | 0  | 4.1%                    | 3  | 0.0%                                   | 0  | 0.4%                         | 1  |
| 誤嚥性肺炎     | 0.0%            | 0  | 4.1%                    | 3  | 0.0%                                   | 0  | 0.0%                         | 0  |
| 発熱        | 0.0%            | 0  | 4.1%                    | 3  | 0.0%                                   | 0  | 0.0%                         | 0  |
| 便秘        | 7.3%            | 3  | 2.7%                    | 2  | 0.0%                                   | 0  | 0.0%                         | 0  |
| 下痢        | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 0.0%                                   | 0  | 2.0%                         | 5  |
| 血中アミラーゼ増加 | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 1.4%                                   | 1  | 1.2%                         | 3  |
| 尿中ブドウ糖陽性  | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 0.0%                                   | 0  | 1.2%                         | 3  |
| 上室性期外収縮   | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 1.4%                                   | 1  | 0.8%                         | 2  |
| 悪心        | 7.3%            | 3  | 0.0%                    | 0  | 0.0%                                   | 0  | 0.8%                         | 2  |
| 鼻咽頭炎      | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 0.0%                                   | 0  | 0.8%                         | 2  |
| 血中 CPK 増加 | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 2.8%                                   | 2  | 0.4%                         | 1  |
| 尿中血陽性     | 0.0%            | 0  | 0.0%                    | 0  | 2.8%                                   | 2  | 0.0%                         | 0  |

MedDRA (Ver14.1)

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) 本薬 80mg、160mg 及び 320mg 群の併合

C-02 試験及び S-02 試験 (併合) の本薬群の有害事象は、胃の内視鏡検査を必要とする被検

者を対象とした試験と比べて内視鏡治療に関連した事象の発現がやや多いものの、その他の有害事象の発現傾向に大きな差は認められなかった。

また、本薬は 2011 年 1 月の販売開始以降、申請者の推計では約 80 万人に使用され、現在実施中の内視鏡検査を対象とした使用成績調査において 2012 年 4 月 26 日までに 540 例の調査票が収集されているが、副作用は「しゃっくり」（非重篤、回復）の 1 例のみであった。また、同日までの自発報告を含む副作用等は 9 例 25 件で、複数認められた副作用は「腹部膨満」4 件、「悪心」及び「嘔吐」各 3 件、「下痢」及び「倦怠感」各 2 件であった。さらに、2012 年 4 月 26 日以降では、重篤な副作用として「呼吸困難」及び「潰瘍性出血」の各 1 例が報告されている<sup>9</sup>。

なお、内視鏡検査を対象とした使用成績調査において、これまでに収集された症例の 35.0%（189/540 例）で生検、EMR 等の処置が行われていたが、これらの処置が行われた症例において副作用は報告されていない。

機構は、本薬を内視鏡治療の前処置に使用した際の安全性について、臨床試験において内視鏡検査時と比べて内視鏡治療に関連した事象の発現はやや多いものの、本薬投与に起因して新たに問題となる有害事象は認められていないこと、胃内視鏡検査に関する製造販売後の情報において新たに注意喚起が必要となるような副作用の発現は認められていないことを確認した。また、*l*-メントールの広範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を考慮すると、本薬を内視鏡治療の前処置に使用した時の安全性に大きな問題はないと考える。

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) 効能・効果について

機構は、上部消化管内視鏡治療を必要とする患者を対象とした C-02 試験において、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」について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたことから、本薬の内視鏡治療時の胃蠕動運動抑制作用は示されたと考える。

したがって、効能・効果に、上部消化管内視鏡治療時の胃蠕動運動抑制を含めることは可能と考えるが、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。

#### (5) 用法・用量について

C-02 試験の用法・用量は、既承認の内視鏡検査時の用法・用量と同様とされ、その結果、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当と考える。

また、本薬の追加投与について、機構は、以下のように考える。

C-02 試験において治験薬の追加投与が行われたのはプラセボ群 7.3%（3/41 例）及び本薬群

<sup>9</sup> 「呼吸困難」については、その後に得られた追加情報を踏まえて、「咳嗽」（非重篤）との評価に変更された

14.6% (6/41 例) であり、治験薬の追加投与が行われた患者における「蠕動運動の分類度数が 2 度以下を継続した症例の割合」はプラセボ群 33.3% (1/3 例) 及び本薬群 50.0% (3/6 例) であった。なお、治験薬の追加投与が行われた本薬群 6 例のうち 3 例にグルカゴンの追加投与がいずれも 2 回行われたが、プラセボ群では救済薬 (グルカゴン) の投与が行われた 1 例以外にグルカゴンの追加投与が行われた症例はなかった。内視鏡治療時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、治験薬の追加投与なしの患者ではプラセボ群 (38 例<sup>10</sup>) 1891.3 $\pm$ 1083.00 秒及び本薬群 (34 例) 1910.3 $\pm$ 1275.96 秒、治験薬の追加投与ありの患者ではプラセボ群 (3 例) 3456.3 $\pm$ 1536.51 秒及び本薬群 (6 例) 3771.3 $\pm$ 1121.76 秒と、治験薬の追加投与ありの患者では治療時間が長い傾向が認められた。安全性について、C-02 試験及び S-02 試験の併合データにおいて、有害事象は本薬群の追加投与なしの患者で 29.4% (20/68 例)、本薬群の追加投与ありの患者で 50.0% (3/6 例) に認められ、副作用は本薬群の追加投与ありの患者で 1 例 (「処置による疼痛」) 認められた。なお、S-02 試験では、治験薬の追加投与が行われた症例はなかった。

以上より、追加投与時における本薬の安全性に大きな問題はないと考えるが、C-02 試験の本薬群で追加投与が行われた症例は限られていたこと、S-02 試験では治験薬の追加投与が行われた症例がないこと等から、本薬の追加投与の有効性、必要性は不明であり、用法・用量に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。

#### (6) 小児について

申請者は、本薬の小児に対する開発について、以下のように説明している。

現時点で、小児に対する開発は計画していない。なお、現在実施中の内視鏡検査を対象とした使用成績調査において 2012 年 4 月 26 日までに収集された小児の症例は 1 例のみであり、副作用は認められていない。今後、問題点、疑問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。

機構は、小児等に対する有効性及び安全性は内視鏡治療時においても確認されていないことからその旨を注意喚起し、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、情報を収集する必要があると考える。

#### (7) 製造販売後調査等について

申請者は、表 14 に示した使用成績調査を現在実施中であり、検査時に内視鏡処置を行った場合には処置の種類を調査項目としていることから、新たな調査は実施しないとしていた。

---

<sup>10</sup> 救済薬 (グルカゴン) の投与が行われた 1 例を含む

＜表 14 現在実施中の使用成績調査の概要＞

|        |                                                                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | 平成 23 年 3 月～平成 26 年 3 月                                                                                                                                                |
| 予定症例数  | 3000 例                                                                                                                                                                 |
| 施設数    | 約 100 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 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（識別情報、性別、年齢、合併症等）</li> <li>・ 本薬の投与状況及び併用薬の投与状況</li> <li>・ 有効性（上部消化管の蠕動運動抑制効果）</li> <li>・ 有害事象（症状、重篤性、因果関係、処置等）</li> </ul> |

機構は、本薬の内視鏡治療時の安全性について、現時点で内視鏡検査時と比べて特段の問題はないと考えるが、現在実施中の使用成績調査の対象に、内視鏡治療時に本薬を投与された患者も含めることが適当であると考ええる。申請者にその点を指摘したところ、内視鏡治療時に本薬を投与された患者についても現在実施中の使用成績調査の対象に含める予定と回答された。

機構は、その他、治療手技やセデーションの影響についても情報収集すべきと考えるが、調査項目を含めた製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 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

後日報告。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### 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。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論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 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%  
[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 24 年 7 月 30 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) 有効性について

機構は、以下の点を考慮すると、本薬の内視鏡治療時の胃蠕動運動抑制効果は示されたと考えるが、本薬は必ずしも内視鏡治療をする患者に一律に投与する必要はなく、医師が個々の患者の状況に応じて本薬投与の必要性を判断すればよいと考えた。

- ・ 内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、「ESD」）施行患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験（以下、「C-02 試験」）において、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」についてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと
- ・ 第Ⅲ相一般臨床試験（以下、「S-02 試験」）の結果から、ESD 以外の治療手技に対しても本薬の胃蠕動運動抑制効果は期待できると考えられること

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本薬の必要性については、患者の状態とともに医師の技量も影響するため、医師が個々の症例に応じて判断すればよいと考える。
- ・ 臨床試験において本薬が蠕動運動を抑制することは示されたが、内視鏡治療が容易になる、あるいは治療の完遂度等の治療成績向上に関する有効性は示されていない。したがって、全ての患者に本薬を使用するのではなく、実際に内視鏡治療を行う医師が、本薬により治療が容易になり、治療成績向上につながると判断した場合に使用することになると考える。

#### (2) 安全性について

機構は、以下の点を考慮すると、本薬を内視鏡治療の前処置に使用した時の安全性に大きな問題はないと判断した。

- ・ C-02 試験及び S-02 試験では、内視鏡検査時の臨床試験と比べて内視鏡治療に関連した有害事象の発現はやや多いものの、本薬投与に起因して新たに問題となる有害事象は認められなかったこと
- ・ 既承認の胃内視鏡検査に関する製造販売後の情報において新たに注意喚起が必要となるような副作用の発現が認められていないこと
- ・ L-メントール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

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### (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】を以下のようを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

(下線部変更)

### (4) 用法・用量について

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当と考えた。

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。

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。

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。

- ・ 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。

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。

#### 【用法・用量】

通常、本剤 20mL (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。

(変更なし)

#### (5) 製造販売後調査等について

申請者は、現在実施中の内視鏡検査時に本薬を投与された被検者を対象とした使用成績調査(表 14)の対象に、内視鏡治療時に本薬を投与された患者も含め、情報収集する予定であると説明した。機構は、治療手技やセデーションの影響についても情報収集すべきと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 治療の完遂度についても情報収集すべきである。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、使用成績調査計画として表 15 に示す使用成績調査の骨子(案)が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 15 使用成績調査の骨子（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 | 平成 23 年 3 月～平成 26 年 3 月                                                                                                                                                                                             |
| 予定症例数  | 3000 例（治療時の患者として約 500 例）                                                                                                                                                                                            |
| 施設数    | 約 100 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及び内視鏡治療時に本薬を投与された患者                                                                                                                                                                          |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（識別情報、性別、年齢、合併症、投与目的等）</li> <li>・ 本薬の投与状況（追加投与の有無を含む）、前処置薬及び併用薬の投与状況</li> <li>・ 有効性（上部消化管の蠕動運動抑制効果、胃内観察又は内視鏡治療の難易度、治療の完遂度）</li> <li>・ 有害事象（症状、重篤性、因果関係、処置等）</li> </ul> |

### 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、既承認の効能・効果に対する残余期間（平成 26 年 10 月 26 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果]            上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

（下線部変更）

[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。

（変更なし）