

再審査報告書

平成 28 年 1 月 29 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミンクリア内用散布液 0.8%
有 効 成 分 名	<i>l</i> -メントール
申 請 者 名	日本製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、本剤 20mL (<i>l</i> -メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。
承 認 年 月 日	①平成 22 年 10 月 27 日* ②平成 25 年 2 月 28 日**
再 審 査 期 間	① 4 年間 ② ①の残余期間（平成 26 年 10 月 26 日まで）
備 考	* 初回承認時の効能・効果及び用法・用量は以下のとおり。 [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 (<i>l</i> -メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。 ** 効能・効果追加（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とする）

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ミンクリア内用散布液 0.8%（以下「本剤」という。）について、上部消化管内視鏡時における胃蠕動運動抑制を目的として本剤が投与された患者における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 3,000 例（うち、治療目的の症例 500 例を含む。）とし、平成 23 年 3 月から平成 26 年 3 月までの約 3 年間に連続調査方式にて実施され、国内 284 施設から 4,152 例の症例が収集された。また、平成 25 年 2 月 28 日の効能追加承認に伴い、「治療時」の効能・効果に係る調査が追加された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は、実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 4,152 例から、計 134 例（契約対象外 67 例、連続性の不担保 30 例及び適応外疾患 37 例）を除外した 4,018 例が解析対象とされた。このうち、検査における安全性解析対象症例は 3,297 例、治療における安全性解析対象症例は 721 例であった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.1 %（4/4,018 例）（検査時 0.1%（3/3,297 例）、治療時 0.1%（1/721 例））であり、検査時と治療時とに差はみられなかった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率（検査時と治療時の合計）6.0 %（22/368 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別副作用発現率は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.07 %（3 例）

及び「腎および尿路障害」0.02 %（1 例）であり、副作用発現件数は、しゃっくり 2 件、くしゃみ 1 件及び尿閉 1 件であった。4 件の副作用は、いずれも非重篤であった。なお、尿閉が認められた 1 件は、内視鏡の粘膜下層剥離術時に本剤 20mL を散布し、その翌日に尿閉が認められた症例（80 歳代、男性）であったが、同日中には軽快しており、担当医は、「作用機序から関連性は乏しいと考える」としている。また、安全性解析対象から除外した 134 例に副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、内視鏡の経路、検査目的（内訳及び生検の有無）、治療目的（手技）、投与前の蠕動運動の分類、検査又は治療時の上部消化管病変の有無とその内訳、上部消化管病変以外の基礎疾患・合併症の有無とその内訳、初回投与量、本剤追加投与の有無、他の蠕動運動抑制薬の有無とその内訳、前処置薬の有無とその内訳、蠕動運動抑制薬又は前処置薬以外の併用薬の有無、妊娠の有無及びアレルギー歴・医薬品副作用歴の有無について検討されたが、副作用が発現した症例は 4 例にとどまり、副作用の発現状況に影響する要因として、特に問題となる点は認められなかった。

上記のほか、承認審査時に指摘があった安全性に係る調査事項について、申請者は以下のように説明した。

潰瘍、胃癌等の上部消化管病変を有する被験者に対する安全性について、副作用発現率は、上部消化管病変「有」の患者で 0.1%（3/3,697 例）、「無」の患者で 0.3%（1/321 例）であり、特に問題はないと考えられた。

他の蠕動運動抑制薬である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について、副作用発現率は、ブチルスコポラミン臭化物「有」の患者で 0%（0/170 例）、「無」の患者で 0.1%（4/3,848 例）、またグルカゴン「有」の患者で 0%（0/75 例）、「無」の患者で 0.1%（4/3,943 例）であり、特に問題はないと考えられた。

これらの点について、申請者は、現時点において特別な注意喚起等を追加する必要は無いと考えた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、蠕動運動及び観察難易度の評価がない 1 例を除いた 4,017 例が解析対象とされた。このうち、検査における有効性評価対象症例は 3,296 例、治療における有効性評価対象症例は 721 例であった。

有効性の評価は、本剤投与後から検査又は治療終了時までにおける、蠕動運動の分類に基づく臨床効果、蠕動運動の分類の推移による臨床効果、及び初胃内観察（または治療）の難易度に基づく臨床効果について実施された。蠕動運動の分類は、蠕動運動を 5 段階に分類し、検査又は治療に支障がないとされている「第 1 度：蠕動運動がみられない」及び「第 2 度：軽度の蠕動運動」を、蠕動運動の分類の推移は、本剤投与前の分類を投与後と比較し、分類が減少した場合を、胃

内観察の難易度は、難易度を 4 段階に分類し、「非常に検査又は治療しやすい」及び「検査又は治療しやすい」を有効として評価された。

検査時の有効性は、初回投与時の蠕動運動の分類について 96.5% (3,181/3,296 例)、初回投与時の蠕動運動の分類の推移について 86.3% (2,843/3,296 例)、及び初回投与時の胃内観察の難易度について 97.0% (3,197/3,296 例) であった。なお、評価基準、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験における蠕動運動の分類について有効率は 77.8% (35/45 例) であり、承認時までの試験の有効率を下回ることはなかった。また、本剤投与後の胃内観察の難易度に関しても、承認時までの有効率は 65.0% (13/20 例) であり、承認時までの試験の有効率を下回ることはなかった。

治療時の有効性は、初回投与時の蠕動運動の分類について 90.7% (653/720 例¹)、初回投与時の蠕動運動の分類の推移について 73.8% (531/720 例¹)、及び初回投与時の治療の難易度について 92.9% (670/721 例) であった。なお、評価基準、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験における蠕動運動の分類について有効率が 85.4% (35/41 例) であり、承認時までの試験の有効率との間に差はみられなかった。また、本剤投与後の治療の難易度及び治療の完遂度についても、承認時までの有効率がそれぞれ 75.6% (31/41 例) 及び 66.7% (26/39 例) であり、いずれも承認時までの試験の有効率を下回ることはなかった。

2-2-2 検査時の有効性に影響を及ぼす背景因子

検査時の有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、内視鏡の経路、検査目的、検査時の処置として生検の有無、本剤投与前の蠕動運動の分類、検査時の上部消化管病変の有無とその内訳、上部消化管病変以外の基礎疾患・合併症の有無とその内訳、初回投与量、本剤追加投与の有無、他の蠕動運動抑制薬の有無とその内訳、前処置薬の有無とその内訳、及び蠕動運動抑制薬又は前処置薬以外の併用薬の有無について検討された。

その結果、蠕動運動の分類に基づく臨床効果においては、本剤投与前の蠕動運動の分類、検査時の上部消化管病変の有無、腎疾患の有無、前処置薬の有無、及びジメチコン投与の有無における解析において差が認められた（蠕動運動の分類の推移及び胃内観察の難易度についてもほぼ同様の結果が得られている）。これらの差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与前の蠕動運動の分類について、当該分類が「第 5 度」での有効率は 68.3% (56/82 例) であり、他の分類での有効率 (90.1~99.6%) と比べて最も低かった。しかし、「第 5 度」の患者 82 例のうち、96.3% (79/82 例) において、投与後蠕動運動が 1~4 度に抑制されていたことから、投与前の蠕動運動が強い症例においては、本剤による蠕動運動の抑制効果は見られるものの、検査に支障がないとされている分類まで抑制されない症例の存在が、差を生じた要因と考えられた。

検査時の上部消化管病変の有無について、有効率は、「無」の患者で 98.6% (291/295 例) 及び「有」の患者で 96.3% (2,890/3,001 例) であったが、偶発的なものと考えられた。また、いずれも有効率は 90% 以上であり、特段の問題はないものと考えられた。

腎疾患の有無（当該有無が不明である 86 例を除く。）について、有効率は、「無」の患者で 96.7%

¹ 蠕動運動分類が評価できなかった 1 例を除く

(3,021/3,124 例) 及び「有」の患者で 91.9% (79/86 例) であった。しかし、いずれも有効率は 90%以上であり、特段の問題はないものと考えられた。

前処置薬の有無について、有効率は、「無」の患者で 93.3% (168/180 例) 及び「有」の患者で 96.7% (3,013/3,116 例) であったが、偶発的なものと考えられた。また、いずれも有効率は 90%以上であり、特段の問題はないものと考えられた。

ジメチコン投与の有無について、有効率は、「無」の患者で 93.8% (334/356 例) 及び「有」の患者で 96.8% (2,847/2,940 例) であったが、ジメチコンの投与により有効率が変動した理由は不明である。

2-2-3 治療時の有効性に影響を及ぼす背景因子

治療時の有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、内視鏡の経路、治療目的（手技）、本剤投与前の蠕動運動の分類、治療時の上部消化管病変の有無とその内訳、上部消化管病変以外の基礎疾患・合併症の有無とその内訳、初回投与量、追加投与の有無、他の蠕動運動抑制薬の有無とその内訳、前処置薬の有無とその内訳、及び蠕動運動抑制薬又は前処置薬以外の併用薬の有無について検討された。

その結果、蠕動運動の分類に基づく臨床効果においては、本剤投与前の蠕動運動の分類、腎疾患の有無、本剤追加投与の有無、他の蠕動運動抑制薬の有無、ブチルスコポラミン投与の有無、グルカゴン投与の有無、及びジメチコン投与の有無における解析において有効率に差が認められた（蠕動運動の分類の推移及び治療の難易度についてもほぼ同様の結果が得られている）。これらの差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与前の蠕動運動の分類について、当該分類が「第 5 度」での有効率は 36.4% (4/11 例) であり、他の分類での有効率 (75.3~97.7%) と比べて最も低かった。しかし、「第 5 度」の患者のうち「第 1 度」又は「第 2 度」に達しなかった 7 例について、治療は全て完遂しており、同様に「第 4 度」の患者のうち「第 1 度」又は「第 2 度」に達しなかった 22 例においても、治療は 1 例を除き完遂していたことから、特に問題はないものと考えられた。

腎疾患の有無（当該有無が不明である 6 例を除く。）について、有効率は、「無」の患者で 91.5% (605/661 例) 及び「有」の患者で 79.2% (42/53 例) であり、「有」が低かった。しかし、「有」において有効と評価されなかった 11 例中 10 例では治療が完遂しており (90.9%)、特に問題はないものと考えられた。なお、これらの差が生じた理由は明確でないが、本剤は投与局所において薬効を発揮すると考えられ、腎疾患の有無において局所での濃度を実質的な差異はないと考えられる。

本剤追加投与の有無について、有効率は、「無」の患者で 92.8% (642/692 例) 及び「有」の患者で 39.3% (11/28 例) であり、差が認められた。投与前の蠕動運動が強い（「第 4 度」及び「第 5 度」）症例の割合が「有」では 32.1%であるが、「無」では 13.2%と「有」に比べて低かったことが、差が認められた要因と考えられた。

他の蠕動運動抑制薬の有無について、有効率は、「無」の患者で 94.0% (530/564 例) 及び「有」の患者で 78.8% (123/156 例) であり、「有」が低かった。投与前の蠕動運動が強い（「第 4 度」及び「第 5 度」）症例の割合が「有」では 26.3%であるが、「無」では 10.5%と「有」の患者に比べて低かったことが、差が認められた要因と考えられた。

ブチルスコポラミン投与の有無について、有効率は、「無」の患者で 93.2% (577/619 例) 及び「有」の患者で 75.2% (76/101 例) であり、「有」が低かった。投与前の蠕動運動が強い（「第 4 度」及び「第 5 度」）症例の割合が「有」では 32.7%であるが、「無」では 10.8%と「有」に比べて低かったことが、差が認められた要因と考えられた。

グルカゴン投与の有無について、有効率は、「無」の患者で 91.5% (606/662 例) 及び「有」の患者で 81.0% (47/58 例) であり、「有」が低かった。投与前の蠕動運動が強い（「第 4 度」及び「第 5 度」）症例の割合が「有」では 19.0%であるが、「無」では 13.4%と「有」の患者に比べて低かったことが、差が認められた要因と考えられた。

ジメチコン投与の有無について、有効率は、「無」の患者で 89.0% (437/491 例) 及び「有」の患者で 94.3% (216/229 例) であったが、ジメチコンの投与により有効率が変動した理由は不明である。

上記に加えて、承認審査時に機構から指摘があった以下の調査事項について、調査が実施されている。

治療の完遂度について、治療時に本剤が投与された 721 例中、99.7% (719 例) において治療が完遂され、治療手技間に有効率の相違はみられなかった。治療が完遂できなかった 2 例について、1 例は、本剤計 40mL 及びグルカゴンを投与したが蠕動が強く処置に時間を要した症例、他の 1 例は、蠕動は抑制されたが病変の深達度が術前に考えていたよりも深かったため中止した症例であった。

セデーションの影響について、本剤投与前後の運動分類における有効率において、セデーション「有」の患者において 90.3% (519/575 例)、セデーション「無」の患者において 92.4% (134/145 例) であり特に差はみられなかった（蠕動運動の分類の推移及び胃内治療の難易度についてもほぼ同様であった）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として、検査時に使用された 5 例が収集された。小児における副作用発現は認められなかった。また、蠕動運動の分類における有効率は 100% (5/5 例) であった。なお、「使用上の注意」において溶血や黄疸の発現が注意喚起されている「グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏のある新生児等」について、収集された症例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 2,332 例が、有効性解析対象症例として 2,331 例²がそれぞれ収集された。高齢者の副作用発現率は 0.2 % (4/2,332 例) であり、非高齢者の副作用発現率 0 % (0/1,686 例) に比べて高かったが、発現頻度は低かった。また、高齢者の有効性に

²このうち治療時に使用された 1 例については、「胃蠕動運動」に係る記載が未記載であり、有効性に係る関連の評価が不可能であった

関しては、検査時の蠕動運動の分類における有効率は97.2 % (1,718/1,768 例) であり、治療時の有効率は91.6 % (515/562 例) であった。これは、成人における蠕動運動の分類における検査時の有効率95.7 % (1,458/1,523 例)、治療時の有効率87.3 % (138/158 例) と同様であった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として247 例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。また、有効性に関しては、検査時の蠕動運動の分類における有効率（「有」95.0 % (190/200 例)、「無」96.7 % (2,910/3,010 例)）及び治療時の蠕動運動の分類における有効率（「有」83.0 % (39/47 例)、「無」91.2 % (608/667 例)）で差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として140 例²が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。また、有効性に関しては、検査時の蠕動運動の分類における有効率（「有」91.9 % (79/86 例)、「無」96.7 % (3,021/3,124 例)）、並びに治療時の蠕動運動の分類における有効率（「有」79.2 % (42/53 例)、「無」91.5 % (605/661 例)）で差が認められたが、検討の結果、問題がないものと考えられた（2-2-2 及び 2-2-3 参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は2 例 3 件（潰瘍性出血（1 例 1 件）並びに減呼吸及び意識レベルの低下（1 例 2 件））であった。いずれも自発報告によるもので、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用であった。転帰は、死亡1 件及び軽快2 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

転帰「死亡」の1 例 1 件（潰瘍性出血）は、緊急内視鏡治療に伴う症例（80 歳代、女性）である。十二指腸球部に露出血管を認め、凝固止血措置後、プロトンポンプインヒビターを投与し、翌日、内視鏡にて止血を確認し、残存していた露出血管に追加の凝固止血処置を実施して経鼻胃管を挿入したところ、新鮮血の流出を認め、再度緊急内視鏡治療を開始した。この時点では、十二指腸球部の潰瘍内露出血管が大きく盛り上がり拍動していたが、活動性出血は認めなかった。追加治療のため本剤を散布したところ、直後に再出血したことから、凝固止血措置等を行ったが、本剤散布から約80 分後に死亡した。担当医は、因果関係は不明と判断している。

転帰「軽快」の1 例 2 件（意識レベルの低下及び減呼吸）は、胃潰瘍のフォローアップのために実施した内視鏡検査に伴う症例（80 歳代、男性）である。胃前庭部の潰瘍瘢痕に対する生検のため、胃蠕動運動抑制の目的で本剤を散布したところ、突然腹痛を訴え、その後呼吸減弱と共に意識状態が悪化し、痛み刺激にわずかに反応する程度となったことから、内視鏡検査を終了した。用手換気等を実施したところ、約1～2 分後に意識レベルは改善し、自発開眼、発声ができるようになり自発呼吸も安定した。胸部及び腹部のX 線検査、血液検査並びに心電図検査を実施しても特記すべき異常所見は認めなかった。担当医は、本剤投与との因果関係はあるかもしれないが、基礎疾患の影響も否定できないと判断している。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない未知の副作用症例は、重篤なものを含め11 例 13 件であり、しゃっくりが2 件、並びに意識レベルの低下、浮動性めまい、咳嗽、

過換気、減呼吸、くしゃみ、着色尿、尿閉、粘膜変色、潰瘍性出血及び血圧低下が各 1 件であった。転帰は、先に述べた重篤な 1 例 1 件（潰瘍性出血）及び不明であった 1 件（粘膜変色）を除き、回復又は軽快であった。

なお、平成 25 年 3 月、販売開始後に収集した副作用等に基づき、機構に相談の上、「その他の副作用」に、腹痛（0.1～5%未満）並びに発疹、悪心、嘔吐、腹部膨満及び気分不良（頻度不明）を追記する自主改訂を行った。

以上の状況について検討の結果、その他の未知又は重篤な副作用はいずれも本剤との因果関係が明確でなく、また報告件数も少ないことから、現時点において、本剤の安全対策に係る新たな追加的措置は不要と判断した。再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中、相互作用によるものと考えられる副作用の収集はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、国内においてのみ販売されている製剤であり、外国における承認は取得していない。

本剤について、再審査期間中、国内外において実施された重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中、本剤の安全性に関する報告 2 報の研究報告が、機構に報告された。この報告について、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、ワルファリンの抗凝血作用に及ぼすメントールの影響に係るマウスを用いた試験の報告であり、メントールが肝臓の CYP2C 及び CYP3A を誘導することによって肝臓におけるワルファリン代謝が亢進し、国際標準比（以下「INR」という。）が短縮する旨の報告であった。

本試験では、メントールの投与が 2～3 日間行われているが、本剤は内視鏡検査時又は治療時に投与される製剤であり、代謝酵素誘導による INR の回復遅延の影響は低いと考えられる。また、消化器内視鏡ガイドライン³によると、抗凝固薬の休薬期間として、内視鏡手技の危険度にかかわらず、検査又は治療前にはワルファリンを 3～4 日休薬するとされており、ワルファリンと本剤が同日に投与される可能性は低いと考えられる。また、同ガイドラインを踏まえると、血栓塞栓の危険性が高い高危険疾患群であってワルファリンを投与されている場合であっても、内視鏡治療にあたっては、INR による管理がなされているものと考えられる。

再審査期間中の使用成績調査において収集された安全性評価対象症例 4,018 例において、ワルファリンが併用されていた 68 例（うち検査時の使用 50 例、治療時の使用 18 例）に副作用等の報告はなく、自発報告においても血栓塞栓症等の報告は入手していないことから、本情報に起因する新たな措置は不要と判断した。

³日本消化器内視鏡学会監修:消化器内視鏡ガイドライン第 3 版.医学書院, p.16-24,2006.

2 報目は、上部消化管内視鏡検査において、本剤を投与された健診者 265 例に使用後の症状を調査したところ、22.9%で「症状あり」を認め、腹痛、腹満、腹部不快感等の腹部症状が多かったものの、重篤な副作用は認められなかったとの報告であった。また、本剤の蠕動運動抑制効果は良好と考えられ、グルカゴンの使用時に認められた、臥床や点滴等を必要とする重篤な副作用の発現はなかったことから、本剤はグルカゴンの代用薬として十分な効果を認める一方、重篤な副作用もないと考える旨が説明された報告であった。

本報告においては、重篤な副作用は認められなかったが、「症状あり」が 22.9%とされ、本剤承認時の国内臨床試験における副作用発現率 7.1% (21/294 例) 及び報告時点における第 3 回調査単位期間 (平成 22 年 10 月 27 日から平成 24 年 4 月 26 日まで) の副作用発現率 0.2% (1/540 例) に比べて高かったことから、安全対策上、研究報告を行ったものである (なお、再審査期間中を通じた副作用発現率は 0.1% (4/4,018 例) である)。

本報告は、本剤を投与された健診者に対して紙面により実施された、使用後の症状に関する調査結果であり、本剤との因果関係は不明である。したがって、本情報に起因する新たな措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上