

「**効能・効果**」追加及び「**使用上の注意**」等改訂のお知らせ

ミンクリア[®]内用散布液0.8%

平成25年3月
日本製薬株式会社

この度、ミンクリア内用散布液0.8% [胃蠕動運動抑制剤(L-メントール)] につきまして、上部消化管内視鏡治療時の使用の【**効能・効果**】を取得しましたので、お知らせ申し上げます。

また、【**使用上の注意**】の「その他の副作用」の一部改訂、【**臨床成績**】へ「上部消化管内視鏡治療」における成績を追記しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本「お知らせ」の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書の封入された製品がお手元に届くまでには、若干の日数が必要ですので、ご了承いただきますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

■【**効能・効果**】として上部消化管内視鏡「治療」における胃蠕動運動の抑制が承認されました。

従来の効能・効果は「上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制」であり、検査時における胃蠕動運動の抑制のみが適応でしたが、臨床試験(治験)の結果から「治療時」においても有用性が認められ、上部消化管内視鏡治療時の投与が承認され、「**効能・効果**」が「**上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制**」となりました。[平成25年2月28日付承認]

「治療時の使用」承認後	承認前
上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制	上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制

今回の効能・効果追加に伴い「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載していた「内視鏡的治療における本剤の使用経験はない。」の一文は削除しました。

■【**使用上の注意**】の「その他の副作用」へ症状を追記しました。(薬食安通知によらない改訂)

販売開始以降に報告のあった副作用情報に基づき、「その他の副作用」への症状追記を行いました。

※今回の副作用症状の追記等は「治療時の使用」の臨床試験(治験)の成績に伴うものではありません。

- 「**消化器**」の項に「**悪心、嘔吐、腹部膨満**」、「**その他**」の項に「**気分不良**」を追記しました。
- 「**消化器**」の項に「**上腹部痛**」を記載していましたが、「**腹痛**」の報告症例があることから、「**腹痛**」を追記しました。
- 「**過敏症**」の項に「**蕁麻疹**」を記載していましたが、「**発疹**」の報告症例があることから「**発疹**」を追記しました。

改訂後 (部追記)	改訂前																																										
2. 副作用 ◇上部消化管内視鏡検査 国内の臨床試験において、294例中21例(7.14%)で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各5件(1.70%)、白血球数増加の3件(1.02%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各2件(0.68%)であった。 ◇上部消化管内視鏡治療 国内の臨床試験において、74例中1例(1.35%)で副作用が認められ、副作用は腹痛の1件(1.35%)であった。 ＜その他の副作用＞ 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"><thead><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr></thead><tbody><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎</td></tr><tr><td>循環器</td><td>心電図異常(不整脈、ST-T変化)</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>息詰まり感</td><td>喘鳴</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、腹部不快感、上腹部痛、腹痛</td><td>悪心、嘔吐、腹部膨満</td></tr><tr><td>血液</td><td>血中アミラーゼ増加、白血球数増加</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性</td><td>気分不良</td></tr></tbody></table>		0.1～5%未満	頻度不明	過敏症		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎	循環器	心電図異常(不整脈、ST-T変化)		呼吸器	息詰まり感	喘鳴	消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満	血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加		その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性	気分不良	2. 副作用 国内の臨床試験において、294例中21例(7.14%)で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各5件(1.70%)、白血球数増加の3件(1.02%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各2件(0.68%)であった。 ＜その他の副作用＞ 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"><thead><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr></thead><tbody><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹、接触性皮膚炎</td></tr><tr><td>循環器</td><td>心電図異常(不整脈、ST-T変化)</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>息詰まり感</td><td>喘鳴</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、腹部不快感、上腹部痛</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>血中アミラーゼ増加、白血球数増加</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性</td><td></td></tr></tbody></table>		0.1～5%未満	頻度不明	過敏症		蕁麻疹、接触性皮膚炎	循環器	心電図異常(不整脈、ST-T変化)		呼吸器	息詰まり感	喘鳴	消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛		血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加		その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性	
	0.1～5%未満	頻度不明																																									
過敏症		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎																																									
循環器	心電図異常(不整脈、ST-T変化)																																										
呼吸器	息詰まり感	喘鳴																																									
消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満																																									
血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加																																										
その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性	気分不良																																									
	0.1～5%未満	頻度不明																																									
過敏症		蕁麻疹、接触性皮膚炎																																									
循環器	心電図異常(不整脈、ST-T変化)																																										
呼吸器	息詰まり感	喘鳴																																									
消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛																																										
血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加																																										
その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性																																										

■【**臨床成績**】へ「治療時」の成績を追記しました。

「上部消化管内視鏡治療時」の臨床試験(治験)の成績は裏面の下段をご参照ください。

今回の「使用上の注意」改訂内容は「医薬品安全対策情報(DSU)」No. 219号(5月発行予定)に掲載予定です。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

2. 副作用

◇上部消化管内視鏡検査

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

◇上部消化管内視鏡治療

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

＜その他の副作用＞

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

4. 小児等への投与

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

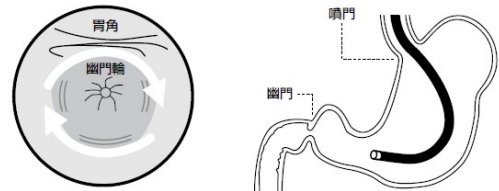
5. 適用上の注意

(1) 投与経路

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

(2) 投与時

- 本剤は眼に対する刺激があるため、投与時はシリンジと鉗子口をしっかりと連結後、薬液が内視鏡の外に飛散して眼に入らないように注意すること。
・鉗子口から投与する際に、患者に眼を閉じさせるあるいは顔をそらさせるなど、眼に入らないように十分注意して行うこと。
・万一眼に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流すこと。眼に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 本剤の成分であるI-メントールは揮発性が高いため、眼、鼻、のど等に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者は、本剤投与時には必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。
- 本剤(20mL)を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に薬剤が行きわたるように散布すること。[下図を参照してください。]
- 本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液は速やかに空気等で押し出すこと。[残った薬液が鉗子口より噴き出してくるおそれがある。]



胃幽門前庭部への散布イメージ

今回の効能・効果追加に伴い＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載していた「内視鏡的治療における本剤の使用経験はない。」の一文は削除しました。

【臨床成績】

[部追記]

1. 上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象とした二重盲検比較臨床試験において、本剤20mL(I-メントールとして160mg)又はプラセボを胃内単回投与した結果、治験薬投与2分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が認められなかった症例の割合は、本剤投与群では35.6%(16/45例)であり、プラセボ投与群での7.1%(3/42例)と比較して有意に高かった(p<0.001, Fisher's 検定)。

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

2. 上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制

◇比較臨床試験

上部消化管内視鏡治療(胃内視鏡的粘膜下層剥離術[ESD])施行患者を対象に、本剤20mL(I-メントールとして160mg)又はプラセボを胃内に投与し、必要に応じて本剤20mL又はプラセボの追加投与を行った結果、すべての評価時点(投与2分後、15分後、30分後及び治療終了時)で蠕動運動が軽度(蠕動波が幽門輪に到達しない)以下を継続した症例の割合は、本剤投与群では85.4%(35/41例)であり、プラセボ投与群での39.0%(16/41例)と比較して有意に高かった(p<0.001, Fisher's 検定)。なお、治療薬の追加投与が行われた症例は本剤投与群6例、プラセボ投与群3例であった。

また、本試験での蠕動運動が軽度以下を継続した時間の中央値(最小値、最大値)は本剤投与群(41例)1,841.0秒(0秒、6,255秒)、プラセボ群(41例)1,340.0秒(0秒、4,908秒)であった。

◇一般臨床試験

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

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