

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

胃蠕動運動抑制剤
L-メントール製剤

ミンクリア[®]内用散布液0.8%
MINCLEA[®]

剤形	内用液剤（シリンジ）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ20mL 中 日局 L-メントール 160mg
一般名	和名：L-メントール（JAN） 洋名：L-Menthol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2010年10月27日 薬価基準収載年月：2010年12月10日 発売年月日：2011年1月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～ 17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/home

本 IF は、2025年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	26
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
3. 製品の製剤学的特性	2	7. 相互作用	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	8. 副作用	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
6. RMP の概要	2	10. 過量投与	29
II. 名称に関する項目	3	11. 適用上の注意	30
1. 販売名	3	12. その他の注意	31
2. 一般名	3	IX. 非臨床試験に関する項目	32
3. 構造式又は示性式	3	1. 薬理試験	32
4. 分子式及び分子量	3	2. 毒性試験	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	X. 管理的事項に関する項目	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 規制区分	34
III. 有効成分に関する項目	4	2. 有効期間	34
1. 物理化学的性質	4	3. 包装状態での貯法	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 取扱い上の注意	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 患者向け資材	34
IV. 製剤に関する項目	5	6. 同一成分・同効薬	34
1. 剤形	5	7. 国際誕生年月日	34
2. 製剤の組成	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
4. 力価	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 再審査期間	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. 投薬期間制限に関する情報	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	13. 各種コード	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	14. 保険給付上の注意	35
9. 溶出性	8	X I. 文献	36
10. 容器・包装	8	1. 引用文献	36
11. 別途提供される資材類	9	2. その他の参考文献	36
12. その他	9	X II. 参考資料	37
V. 治療に関する項目	10	1. 主な外国での発売状況	37
1. 効能又は効果	10	2. 海外における臨床支援情報	37
2. 効能又は効果に関連する注意	10	X III. 備考	38
3. 用法及び用量	10	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
4. 用法及び用量に関連する注意	10	2. その他の関連資料	38
5. 臨床成績	11		
VI. 薬効薬理に関する項目	20		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20		
2. 薬理作用	20		
VII. 薬物動態に関する項目	22		
1. 血中濃度の推移	22		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	23		
6. 代謝	24		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	25		
9. 透析等による除去率	25		
10. 特定の背景を有する患者	25		
11. その他	25		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	26		
1. 警告内容とその理由	26		
2. 禁忌内容とその理由	26		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、L-メントールを有効成分とする液剤で、上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動を抑制する。本剤を内視鏡の鉗子口から胃幽門前庭部に散布することにより、L-メントールが粘膜下に浸透し、直接作用して平滑筋を弛緩させる。その作用機序はL-メントールが平滑筋の細胞膜上にある電位依存性L型カルシウムチャンネルに結合することにより、カルシウムイオンの細胞内への流入が遮断され、膜電位の発生を消失させ、平滑筋を弛緩させると考えられている^{1), 2)}。

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目的で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、前立腺肥大による排尿障害のある患者等には禁忌であり、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ている。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あり、血糖値に対する影響も考慮する必要がある。そのため、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やむを得ずこれらの蠕動運動抑制剤を使用せずに内視鏡検査が実施されている。

一方、ペパーミントオイルが消化管の蠕動運動を抑制するとの知見に基づき、合併症等により上述の消化管運動抑制剤を使用できない患者に対しても使用できるペパーミントオイルを用いた院内製剤が蠕動運動抑制を目的として使用されている事例もある。しかしながら、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が懸念されること、時間の経過により水相と油相に分離するため用時調製が必要であること、等の問題点がある。

これらの問題点を解決すべくL-メントールを有効成分とする製剤の開発を進め、2010年10月に「上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

本剤は、内視鏡の鉗子口より胃内へ直接散布する世界初の製剤である。

また、2013年2月には従来の「検査時」の使用に加え、「治療時」の使用についても臨床試験(治験)の結果から有用性が認められたことにより、適応が追加され、効能・効果は「上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制」とされた。

2022年10月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- 上部消化管内視鏡検査における胃の蠕動運動抑制を目的として初めて承認された胃内に散布する薬剤である。(「V.1 効能又は効果」の項参照)
- 上部消化管内視鏡治療においても有用性が確認され、効能・効果が「上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制」と拡大された。(「V.1 効能又は効果」の項参照)
- 上部消化管内視鏡検査の臨床試験において効果が発現した症例では、散布後、速やかに蠕動運動抑制効果が認められ、その効果は検査中持続した。なお、検査中の「蠕動運動なし」の症例の割合は35.6%(16/45例)であった。(「V.5 臨床成績」の項参照)
- 上部消化管内視鏡治療の臨床試験において治療中の蠕動運動が軽度(第2度)以下を継続した症例の割合は、本剤追加投与症例6例を含む本剤投与群(41例)では85.4%(35/41例)であった。(「V.5 臨床成績」の項参照)
- 有効成分であるL-メントールは、古くから医薬品、食品、化粧品などの多種多様な領域で使用されている。L-メントールは、投与局所で消化管平滑筋細胞のカルシウムチャンネルを阻害することにより、蠕動運動を抑制すると考えられている。(「VI.2 薬理作用」の項参照)
- 胃内視鏡検査終了後の回復時間に影響を与えない。
- 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)が使用できない患者にも投与できる。(「VIII.2 禁忌内容とその理由」の項参照)

- 検査時の使用に関する臨床試験において、副作用は 294 例中 21 例(7.14%)に認められ、主な副作用は下痢等の消化器症状、血中アミラーゼ増加等の臨床検査値異常等であった。
 (「Ⅷ.8 副作用」の項参照)
- 治療時の使用に関する臨床試験において、副作用は 74 例中 1 例(1.35%)に認められ、その副作用は腹痛の 1 件であった。(「Ⅷ.8 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- プレフィルドシリンジに充填された *l*-メントールを有効成分とする内用散布液である。
 (「Ⅳ.1 剤形」の項参照)
- 本剤のプレフィルドシリンジは、誤って静脈内投与されないように、シリンジ先端を注射針あるいは注射ラインに嵌合しない形状とし、押し子の色を緑色にしている。さらに、ラベルに「胃内視鏡用」及び「禁注射」を目立つように表示し、医療事故防止の措置を講じている。(「Ⅳ.1 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025 年 6 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
 該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
 該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

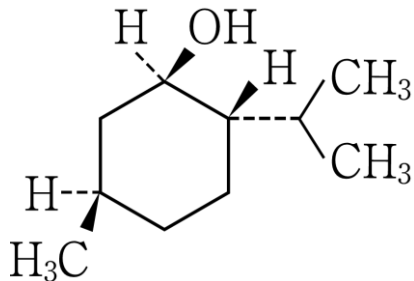
1. 販売名

- (1) 和名 : ミンクリア®内用散布液 0.8%
- (2) 洋名 : MINCLEA®
- (3) 名称の由来 : 本剤の有効成分はペパーミントオイルに含まれる 1-メントールであり、胃蠕動運動を抑制して内視鏡検査時の観察を妨げず、胃内の観察がクリアーにできることから命名した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : *l*-メントール (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : *l*-Menthol (JAN)、Levomenthol [INN]
- (3) ステム (stem) : 該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₀H₂₀O
分子量 : 156.27

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード番号 : NPO-11

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：無色の結晶で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。室温で徐々に昇華する。
- (2) 溶解性：エタノール(95)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点：融点 42~44℃
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：
[α]_D²⁰：-45.0 ~ -51.0° (2.5g, エタノール(95), 25mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験(25℃・60%RH)において、36ヵ月間保存した結果、品質上、問題となる変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

日本薬局方「*l*-メントール」の確認試験による

- (1) 本品を等量のカンフル、抱水クロラール又はチモールとすり混ぜるとき、液化する。
- (2) 本品 1g に硫酸 20mL を加えて振り混ぜるとき、液は混濁して黄赤色を呈するが、3時間放置するとき、メントールのにおいのない澄明な油層を分離する。

<定量法>

日本薬局方「*l*-メントール」の定量法による

本品約 2g を精密に量り、無水ピリジン/無水酢酸混液(8:1)20mL を正確に量って加え、還流冷却器を付け、水浴上で 2 時間加熱する。次に冷却器を通じて水 20mL で洗い込み、1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬:フェノールフタレイン試液 5 滴)。同様の方法で空試験を行う。

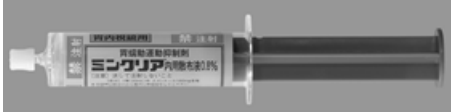
1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL=156.3mg C₁₀H₂₀O 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
内用液剤（シリンジ）

- (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミンクリア内用散布液 0.8%
外観	
性状	わずかに白色を帯びた液で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

- (3) 識別コード
該当しない

- (4) 製剤の物性
pH：約 5

- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ミンクリア内用散布液 0.8%
有効成分	1 シリンジ (20mL) 中 日局 α -メントール 160mg
添加剤	トリカプリリン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリソルベート 80、ジメチルポリシロキサン (内服用)、安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物

- (2) 電解質等の濃度
該当資料なし

- (3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性を確認するため、性状(外観、においなど)、確認試験(芳香、呈色)、pH、微生物限度試験(生菌数等)、含量試験、透過率を経時的に確認した。

〈製剤の各種条件下における安定性試験の概要〉

	保存条件	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃・60%RH	36 ヶ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	40℃・75%RH	6 ヶ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
	40℃・25%RH 以下	6 ヶ月	品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	2~10℃	18 ヶ月	6 ヶ月で透過率が低下し、9 ヶ月以降に外観変化が認められた。 (外観) 9 ヶ月：やや白色 12 ヶ月：白色 18 ヶ月：白濁
	50℃	8 週間	品質上、問題となる変化は認められなかった。
	60℃	3 週間	品質上、問題となる変化は認められなかった。
	光	120 万 lux・hr	品質上、問題となる変化は認められなかった。

(1) 長期保存試験

試製品 3 ロットを用いて、25℃、湿度 60%RH の条件下で 36 ヶ月まで保存したところ、問題は認められなかった。

[保存形態：ブリストア包装(透明フィルムでカバー)]

	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適	適	適	適	適
pH ^{**}	4.95	4.96	4.94	4.97	4.95	4.95	4.94	4.92
微生物限度試験	検出せず	—	—	—	検出せず	—	検出せず	検出せず
含量(%) ^{**}	101.4	101.5	101.2	101.9	101.0	100.3	99.3	98.1
透過率(%) ^{**}	95.68	95.20	95.22	95.28	95.05	94.50	94.23	92.72

※：3 ロットの平均値 —：実施せず

(2) 加速試験

試製品 3 ロットを用いて、40℃、75%RH 及び 40℃、25%RH 以下の条件下で保存したところ、観察期間の 6 ヶ月間で経時的な変化は認められなかった。

① 40℃、75%RH [保存形態：ブリストア包装(透明フィルムでカバー)]

	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
pH ^{**}	4.95	4.94	4.94	4.92
含量(%) ^{**}	101.4	101.1	100.7	100.1
透過率(%) ^{**}	95.68	95.57	94.97	94.24

※：3 ロットの平均値

②40℃、25%RH 以下 [保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
pH ^{**}	5.00	4.98	4.96	4.93
含量(%) ^{**}	101.9	102.0	101.0	99.2
透過率(%) ^{**}	95.25	94.86	94.67	93.66

※：3 ロットの平均値

(3) 苛酷試験

①2～10℃

試製品 3 ロットを用いて、2～10℃の条件で保存したところ、6 ヶ月目から透過率の低下が起り、外観においては 9 ヶ月目にやや白色を帯びた液、12 ヶ月目に白色の液、18 ヶ月目に白濁した液への変化が認められた。

[保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状	適	適	適	やや白色	白色	白濁
透過率(%) ^{**}	95.68	94.65	85.10	56.74	27.07	8.13

※：3 ロットの平均値

②50℃

試製品 3 ロットを用いて、50℃の条件下では、全ての項目で規格範囲内であり、明らかな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	2 週	4 週	6 週	8 週
性状	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適	適
pH ^{**}	4.95	4.94	4.94	4.94	4.94
含量(%) ^{**}	101.4	101.6	101.6	100.8	101.2
透過率(%) ^{**}	95.68	95.53	94.75	94.76	94.73

※：3 ロットの平均値

③60℃

試製品 3 ロットを用いて、60℃の条件下では、全ての項目で規格範囲内であり、明らかな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：10 本入り紙箱]

	開始時	1 週	2 週	3 週
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
pH ^{**}	4.95	4.94	4.94	4.93
含量(%) ^{**}	101.4	102.1	101.3	100.6
透過率(%) ^{**}	95.68	95.36	95.33	95.04

※：3 ロットの平均値

④光安定性試験(総照度 120 万 lux・hr)

試製品 1 ロットを用いて、25℃、湿度 60%RH の条件下において、光量 3,000lux の光源 (D65) を 400 時間照射(総照度 120 万 lux・hr)したところ、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：無地アンプルに 20mL を充填したもの]

	開始時	照射後
性状	適	適
pH [※]	4.95	4.95
含量(%) [※]	101.5	100.1
透過率(%) [※]	95.68	95.57

※：3 回測定の平均値

(4) ピロー包装開封後の安定性

試製品 1 ロットを用いて、ピロー包装開封後の製品を蛍光灯下(500lux)、25℃で 1 週間保存したところ、全ての項目で規格範囲内であり、明らかな変動の所見はなく、経時的な変化は認められなかった。

[保存形態：500lux、25℃]

	開始時	開封 1 週間後
性状	適	適
pH [※]	5.02	5.01
含量(%) [※]	100.6	100.7
透過率(%) [※]	95.67	95.69

※：3 回測定 of 平均値

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤の直接容器はシリンジであるため、誤って静脈内投与されることがないように、シリンジ先端を注射針あるいは注射ラインに嵌合しない形状とし、押し子の色を緑色にしている。さらに、ラベルに「胃内視鏡用」を 3 カ所、「禁注射」を 4 カ所に目立つように表示し、医療事故防止の措置を講じている。

(2) 包装

プラスチックシリンジ 20mL×10 筒

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：プラスチック

ノズルキャップ：塩素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
上部消化管内視鏡時の胃蠕動運動の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。
[17. 1. 1-17. 1. 3 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、本剤 20mL (1-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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 承認時（検査時）

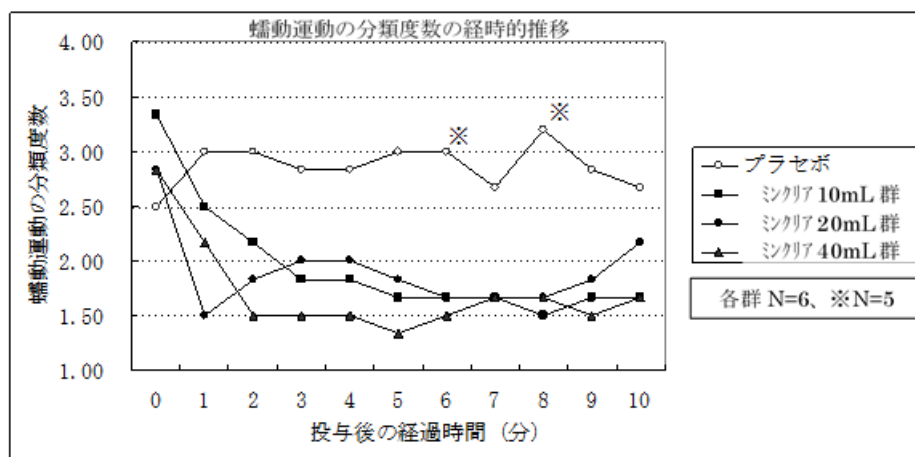
試験		投与群	例数	目的	試験デザイン
第I/II相臨床試験	ステップ1	80mg群	6例	健康成人を対象に本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
		プラセボ群	2例		
	ステップ2	160mg群	6例		
		プラセボ群	2例		
	ステップ3	320mg群	6例		
		プラセボ群	2例		
第II相臨床試験		プラセボ群	29例	胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
		80mg群	30例		
		160mg群	28例		
		320mg群	29例		
第III相比較臨床試験		プラセボ群	42例	胃の内視鏡検査を必要とする被検者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
		160mg群	45例		
第III相一般臨床試験		160mg群	112例	対象を拡大した被検者に本剤の有効性及び安全性を検討する。	オープン試験

2) 「治療時の使用」 効能追加承認時（治療時）

試験	投与群	例数	目的	試験デザイン
第III相比較臨床試験	プラセボ群	41例	胃の内視鏡治療を必要とする被検者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
	160mg又は320mg群	42例		
第III相一般臨床試験	l-メントールとして160mgを1回又は2回投与	32例	上部消化管内視鏡治療（ポリペクトミー、内視鏡的止血術、PEG、治療部位が胃体中部から口側の早期胃癌の胃内視鏡的切除 [EMR・ESD] など）において、胃蠕動運動の抑制が必要と考えられる患者に対する有効性、安全性を検討する。	オープン試験

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(各群6名、胃内投与)において、本剤80mg(10mL)、160mg(20mL)、320mg(40mL)投与群は、いずれもプラセボ群に比較して蠕動運動の分類度数が低い結果を示し、蠕動運動を抑制する効果があることが示された。



注意：本剤の承認されている用法・用量は20mL(*I*-メントールとして160mg)である。

(3) 用量反応探索試験

胃の内視鏡検査を必要とする被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(胃内投与)において、本剤0.4%(20mL)群、0.8%(20mL)群、1.6%(20mL)とプラセボ群における主要評価項目である「蠕動運動なし」の症例の割合は下表のとおりであり、Cochran-Armitage 検定において用量反応関係が統計学的に有意に認められた。

投与群	蠕動運動			合計	Cochran- Armitage検定
	なし	あり	なしの割合の95%信頼区間(%)		
プラセボ 群	1 (5.6)	17 (94.4)	0.1 ~ 27.3	18	p=0.001 * 1)
0.4% 群	8 (32.0)	17 (68.0)	15.0 ~ 53.5	25	p=0.002 * 2)
0.8% 群	9 (47.4)	10 (52.6)	24.5 ~ 71.1	19	p<0.001 * 3)
1.6% 群	9 (52.9)	8 (47.1)	27.8 ~ 77.0	17	

なし：治験薬投与2分後且つ内視鏡検査終了時両方の分類度数が1度の症例、あり：なし以外の症例
 () 各投与群内における構成比率%
 投与群(プラセボ群、0.4%群、0.8%群、1.6%群)に関する対比1)：(-3, -1, 1, 3)、2)：(-3, 1, 1, 1)、3)：(-5, -1, 3, 3)
 *：p<0.025

注意：本剤の承認されている用法・用量は20mL(*I*-メントールとして160mg)である。

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第 III 相比較臨床試験（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（1-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）^{3）、4）}。副作用発現頻度は本剤投与群で 6.7%（3/45 例）であり、その内訳は血中アミラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、白血球数増加が各 2.2%（1/45 例）であった^{4）}。[5. 参照]</p> <p>17.1.2 国内第 III 相比較臨床試験（上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制） 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（1-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、治験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^{5）、6）}。副作用発現頻度は本剤投与群で、処置による疼痛の 2.4%（1/42 例）であった^{6）}。[5. 参照]</p> <p>17.1.3 国内第 III 相一般臨床試験 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（1-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。副作用は認められなかった^{7）}。[5. 参照]</p>

(解説)

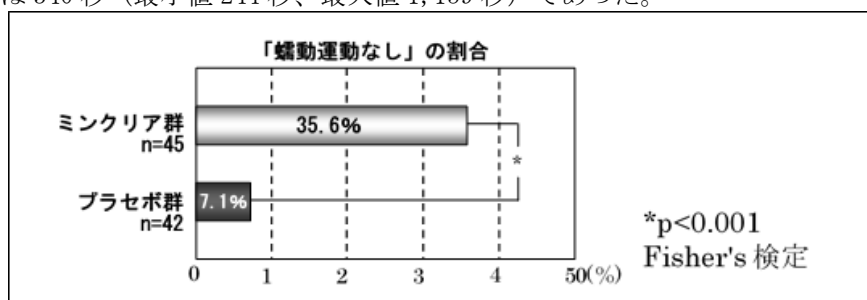
17.1.1 上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制（検査時）

①蠕動運動の有無について

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（1-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）。

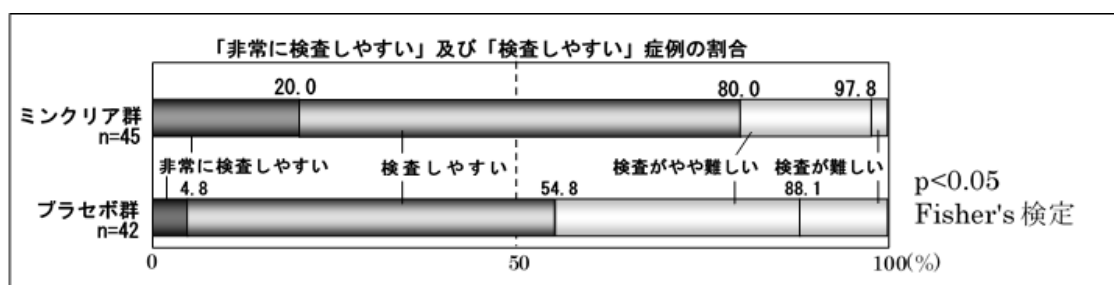
主要評価項目	ミンクリア投与群	プラセボ投与群	検定*
蠕動運動なし (本剤投与2分後及び内視鏡検査終了時ともに)	35.6% (16/45例)	7.1% (3/42例)	$p < 0.001$

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。



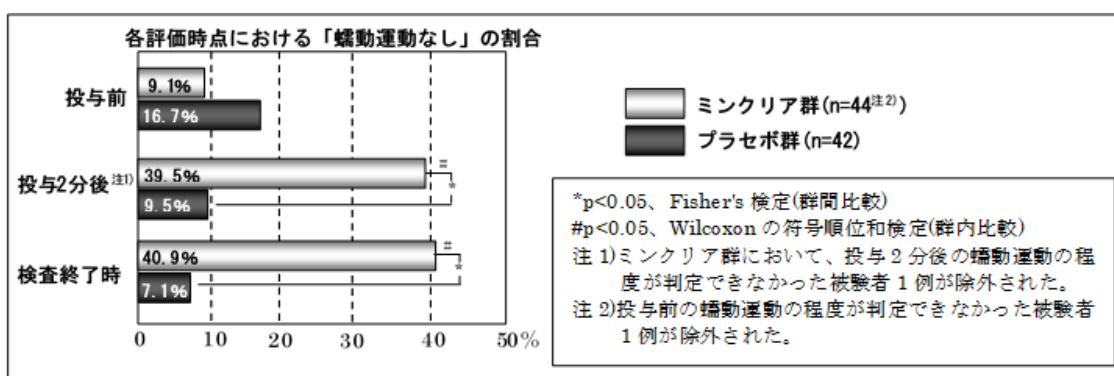
②胃内観察の難易度について

副次評価項目の「胃内観察の難易度」における「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」症例の割合は本剤群で80.0%（36/45例）、プラセボ群で54.8%（23/42例）であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高かった（p<0.05、Fisher's 検定）。



③「投与2分後」及び「検査終了時」の「蠕動運動なし」の割合について

「投与2分後」及び「検査終了時」の「蠕動運動なし」の割合は、本剤群がプラセボ群に比較し有意に高かった（p<0.05）。

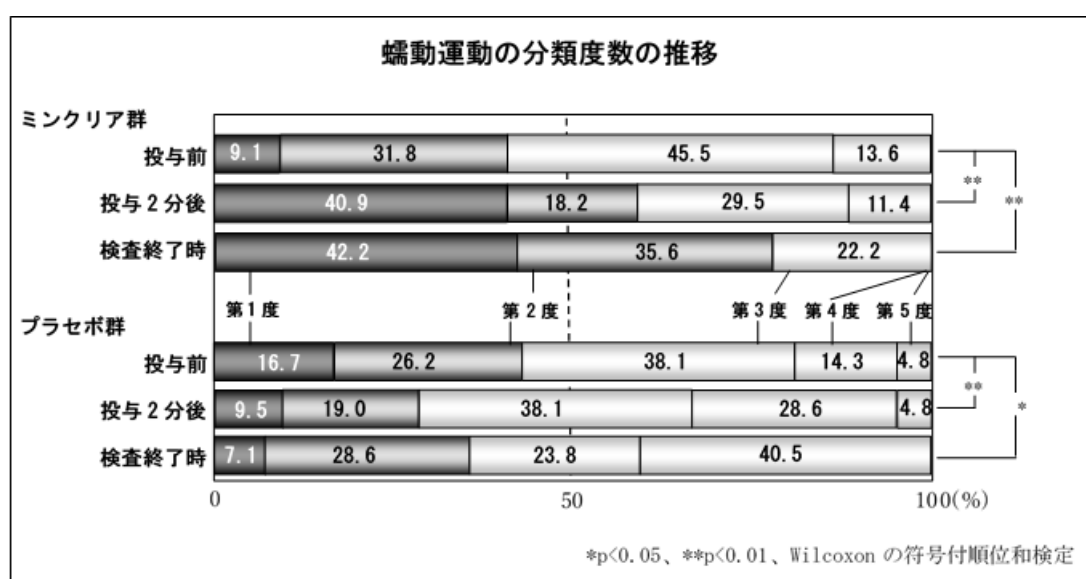


④蠕動運動の分類度数の推移

蠕動運動の分類度数について、投与前後を比較すると、本剤群では「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても分類度数が低いものが有意に多かったが（2分後:p=0.004、検査終了時 p<0.001、Wilcoxon の符号付順位和検定）、プラセボ群では「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても分類度数が高いものが有意に多かった（2分後:p=0.005、検査終了時 p=0.039、Wilcoxon の符号付順位和検定）。

また、本剤群はプラセボ群と比較して、「投与2分後」及び「内視鏡検査終了時」のいずれの時点においても、分類度数が有意に低かった（p<0.001、Wilcoxon の順位和検定）。

本剤群における「第1度」及び「第2度」の割合は、投与前の40.9%に比し、「投与2分後」、「検査終了時」は各々59.1%、77.8%と多く、プラセボ群ではいずれの時点においても逆に分類度数が高いものが多かった。



⑤効果発現時間及び効果の持続性

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、投与前に蠕動運動がみられた症例(41例)のうち、本剤投与後に「蠕動運動なし」となった症例(14例)における「効果発現時間(本剤を投与してから蠕動運動が消失するまでの時間)」、「効果持続時間(蠕動運動がない状態を継続した時間)※」は下表のとおりであった。

	中央値(平均値±標準偏差)
効果発現時間 (本剤投与から“蠕動運動が消失”するまでの時間)	21.5秒(24.2±25.00秒)
効果持続時間※ (“蠕動運動がない状態”を継続した時間)	365.0秒(371.6±107.34秒)

※効果発現から内視鏡検査終了時までの時間であり、効果消失までの時間ではない。

⑥副作用について

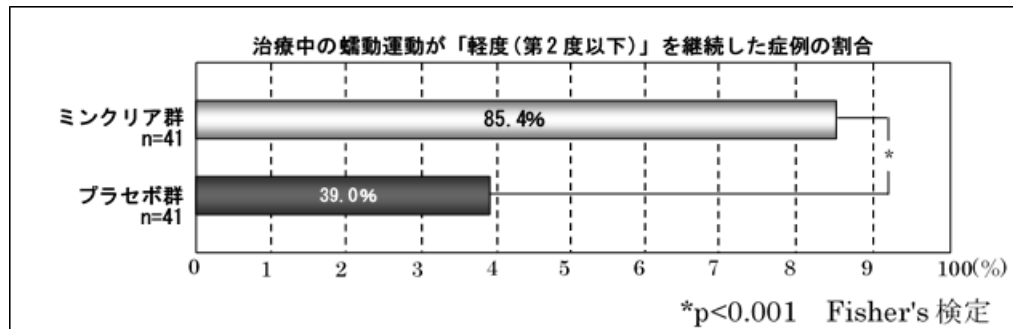
副作用発現頻度は本剤群で3/45例(6.7%)、プラセボ群で4/42例(9.5%)であり、有意な差はみられず、また、副作用の内容・程度についても違いはなく、臨床上問題となる事象は認められなかった。

(解説)

17.1.2 国内第 III 相比較臨床試験（上部消化管内視鏡治療における胃蠕動運動の抑制）

① 蠕動運動の有無について

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（*l*-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）。



② 「蠕動運動なし」及び「蠕動運動あり」の推移

副次評価項目の「蠕動運動なし」及び「蠕動運動あり」の推移における「蠕動運動なし」の症例の割合は、本剤投与群で 56.1%（23/41 例）、プラセボ群で 9.8%（4/41 例）であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

なお、治験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。

〈参考〉比較臨床試験における本剤追加投与症例の概要

本剤追加投与症例における経時的な蠕動運動（度）の推移と本剤及びグルカゴンの投与時期

症例番号	ミンクリア投与開始（1回目）からの時間（分）								治療時間*（分）
	0	2	15	30	45	60	75	90	
1			(17.9)			(57.9)			52.5
2				(25.4)			(72.3)		60.6
3				(30.0)		(59.0)			46.6
4			(18.3)(22.0)		(37.0)			(84.1)	77.6
5				(31.9)	(40.5)	(58.0)**	(55.6)		46.9
6			(22.9)		(47.1)		(72.7)	(99.1)	92.9

■ : ミンクリア内用散布液0.8%の投与
■ : グルカゴン製剤の投与
 () の数値: 本剤の初回投与からの時間(分) [] の数値: 蠕動運動の分類
 * 治療時間: 腫瘍病変の切除終了まで
 ** 治療(腫瘍病変の切除終了まで)は46.9分で終了したが、その後の止血処置時に蠕動運動が発生したためグルカゴン製剤を投与した。
 注) 本剤の臨床効果: 有効率50%(3/6例)

③効果持続時間

副次調査項目の蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した時間を用いて算出した効果持続時間〔中央値（平均値±標準偏差）〕は、全症例（追加投与あり+なし）で本剤投与群 1,841.0 秒（2,214.2±1,448.99 秒）、プラセボ群 1,340.0 秒（1,171.4±1,283.39 秒）であった。

追加投与を実施しなかった症例では、本剤投与群 1,826.0 秒（2,170.5±1,431.85 秒）、プラセボ群 1,365.0 秒（1,189.3±1,277.31 秒）であった。追加投与した症例は本剤投与群が6例、プラセボ群が3例と例数が少なく投与群間の差は明らかでなかった。

効果の持続率は、全症例ではFAS(最大解析対象集団)において15分時点で本剤投与群 92.7%、プラセボ群 53.7%、30分時点でそれぞれ 90.0%及び 39.6%であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p<0.001$)。追加投与を実施しなかった症例では、FAS において15分時点で本剤投与群 94.3%、プラセボ群 55.3%、30分時点でそれぞれ 94.3%及び 40.0%であり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p<0.001$)。追加投与を実施した症例は本剤投与群が6例、プラセボ群が3例と例数が少なく、投与群間の差は明らかでなかった。

治験薬投与後の観察時間別有効率は、本剤投与群で15分未満 100.0% (2/2 例)、15分以上30分未満 92.3% (12/13 例)、30分以上45分未満 88.9% (8/9 例)、45分以上60分未満 75.0% (6/8 例) 及び60分以上 75.0% (6/8 例)、プラセボ群でそれぞれ 0.0% (0/1 例)、41.7% (5/12 例)、44.4% (8/18 例)、25.0% (1/4 例) 及び 33.3% (2/6 例) であり、いずれのカテゴリにおいても本剤投与群がプラセボ群と比較して高かった。

④副作用について

副作用発現頻度は本剤投与群で「腹痛(処置による疼痛)」が1件(1/42 例、2.4%)、プラセボ群で「発疹」が1件(1/41 例、2.4%) であり、有意な差はみられず、臨床上問題となる事象は認められなかった。

(解説)

17.1.3 国内第 III 相一般臨床試験

①蠕動運動の分類度数が2度以下を継続した症例の割合

本剤投与後の各評価時点（「投与2分後」、「投与15分後」、「投与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を「有効例」としその割合は54.8% (17/31 例) であった。

②蠕動運動の分類度数の平均値

副次評価項目である蠕動運動の分類度数の平均値は、内視鏡治療手技（全体）では投与前 2.68、投与後（平均値）1.90 であり投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定： $p<0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定： $p<0.001$ ）。

PEG(経皮内視鏡的胃瘻造設術)では投与前 3.06、投与後（平均値）2.22 であり、投与前と比較して有意に低下した（それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.004$ ）。ポリペクトミーでは対応のある t 検定において投与前 2.00、投与後（平均値）1.14 であり、投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定： $p=0.023$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定： $p=0.062$ ）。EMR(内視鏡的粘膜切除術)・ESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)では例数が少なく有意な低下はみられなかった。

③「蠕動運動なし」の割合

「蠕動運動なし」の症例の割合は、32.3% (10/31 例) であった。

④副作用について

本剤が投与された32例において、副作用は認められなかった。

第 III 相一般臨床試験〔オープン試験〕（検査時）

比較試験で除外した「セデーション（鎮静）下の内視鏡検査受診者」などを含め、実際の臨床現場で使用されることが想定される患者を対象として、本剤 20mL（*l*-メントールとして 160mg）の胃内単回投与によるオープン試験を実施した。

① 「蠕動運動の有無」について

主要評価項目である「蠕動運動の有無」における「蠕動運動なし」注の症例の割合は、37.5%（42/112 例）であり、比較試験の 35.6%（16/45 例）と類似した成績であった。

注）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

② 「胃内観察の難易度」について

副次評価項目の「胃内観察の難易度」における「非常に検査しやすい」及び「検査しやすい」症例の割合は 88.4%（99/112 例）であり、比較試験の 80.0%（36/45 例）と類似した成績であった。

③ 副作用について

副作用の発現頻度は 5/113 例（4.4%）であり、比較試験とほぼ同様の結果であった。

投与前に「蠕動運動がない症例」への投与（検査時）

プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、本剤群の「投与前に蠕動運動がない症例（4 例）」では、投与 2 分後の時点では 75.0%（3/4 例）、内視鏡検査終了時では 50.0%（2/4 例）の症例で、蠕動運動の新たな発生を認めなかった。

一方、プラセボ群では、「投与前に蠕動運動がない症例（7 例）」において投与 2 分後、内視鏡検査終了時に蠕動運動を認めなかった症例は、ともに 28.6%（2/7 例）であった。

また、一般臨床試験においても、「投与前に蠕動運動がない症例（14 例）」において、投与 2 分後の時点では 78.6%（11/14 例）、内視鏡検査終了時では 64.3%（9/14 例）の症例で、新たな蠕動運動の発生を認めず、比較試験に類似した成績であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 市販直後調査

本剤の慎重な使用を繰り返し喚起するとともに、重篤な副作用等が発生した場合、必要な情報を可能な限り迅速に把握し、必要な安全対策を適切かつ迅速に講じることを目的として、販売開始から 6 ヶ月間（平成 23 年 1 月～平成 23 年 7 月）の市販直後調査を行った結果、3,586 施設にご協力をいただき、収集された副作用は 4 例で 12 件（腹部膨満、悪心が各 2 件、不快感、過換気、腹部不快感、腹痛、下痢、嘔吐、倦怠感、血圧低下の各 1 件、いずれも非重篤）であった。

②使用成績調査

上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動抑制剤として、本剤が投与された患者における本剤の安全性並びに有効性に影響を与える要因について問題点、疑問点を把握するために、使用実態下における使用成績調査を行っている(平成25年3月からは「治療時の使用」が効能追加承認されたため、治療時に本剤が使用された症例を調査に組み入れ実施)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞膜上にある電位依存性L型カルシウムチャンネルに結合する^{1)、2)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 蠕動運動抑制作用

18.2.1 摘出空腸平滑筋の自動運動に対する作用

l-メントールは、ウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動を濃度依存的に抑制した⁸⁾。

18.2.2 イヌ胃蠕動運動に対する作用 *l*-メントールは、無麻酔イヌを用いてエリスロマイシン投与により生じる胃蠕動運動を用量依存的及び濃度依存的に抑制した⁸⁾。

18.2.3 サル胃蠕動運動に対する作用 *l*-メントールは、覚醒下サルにおける胃蠕動運動を抑制した⁸⁾。

(解説)

18.2.1 *l*-メントールのウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動に対する効果

l-メントールは、ウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 21.1mg/L (135 μM) であった。

18.2.2 イヌ胃蠕動運動に対する効果

予めイヌの胃体部及び幽門部に縫着した SGT(ストレインゲージフォーストランスデューサー)により、以下の評価を実施した。

①用量反応性

エリスロマイシンにより亢進した胃蠕動運動に対する本剤(胃内投与)の抑制効果については、胃体部では 6.4mg/0.8mL/kg 以上の投与群で、幽門部では 16.0mg/2.0mL/kg の投与群で有意に抑制し、その抑制効果は本剤の投与量と相関が認められた。また、抑制効果は投与直後の早い時間でみられ、作用持続時間は用量依存的に延長した。

②濃度反応性

エリスロマイシンにより亢進した胃蠕動運動に対する本剤(胃内投与)の抑制効果については、胃体部及び幽門部の両部位において蠕動運動を 0.128%濃度から有意に抑制し、その抑制効果は本剤の濃度と相関が認められた。また、抑制効果は投与直後からみられ、作用持続時間は濃度依存的に延長傾向を示した。

18.2.3 サル胃蠕動運動に対する効果

Control 群と比較して本剤(胃内投与)の 3.2mg/kg 投与群及び 12.8mg/kg 投与群で顕著な胃蠕動運動の抑制が認められた。また、投与後 2~5 分において用量相関的な抑制が認められた。一方、ブチルスコポラミン臭化物投与群においても胃蠕動運動の抑制が認められ、グルカゴン投与群では投与後初期には胃蠕動運動の抑制は認められなかったが、投与後 17~19 分には認められた。なお、本剤の 3.2mg/kg 以上投与群とブチルスコポラミン臭化物投与群の比較において、胃蠕動運動抑制効果に差は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験³⁾において、本剤投与群(45例)における本剤投与から内視鏡検査終了までの時間(中央値)は340秒[5分40秒](最小値244秒、最大値1,159秒)であった。

上部消化管内視鏡治療時の比較臨床試験において、本剤投与群41例における蠕動運動が軽度(第2度)以下を継続した時間の中央値(最小値、最大値)は1,841秒[30分41秒](0秒、6,255秒)、一般臨床試験においては中央値(最小値、最大値)は593秒[9分53秒](0秒、2,566秒)であった。

上部消化管内視鏡治療時の効果持続時間[軽度(第2度*)以下を継続した時間]

本剤追加投与の有無	症例数	最小値	中央値	最大値
無(1本投与)	35	0秒	1,826秒 [30分26秒]	6,255秒 [103分45秒]
有(2本投与)	6	0秒	2,953秒 [49分13秒]	4,339秒 [72分19秒]
計	41	0秒	1,841秒 [30分41秒]	6,225秒 [103分45秒]

<※蠕動運動の分類(丹羽分類⁷⁾に準拠)>

第1度	蠕動運動がみられない場合 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→蠕動運動がない
第2度	軽度の蠕動運動 幽門前庭部に円形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形の収縮が一過性に形成される状態→蠕動波は幽門輪に到達しない
第3度	中等度の蠕動運動 著明な蠕動波が形成されて幽門輪に達する状態→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
第4度	強い蠕動運動 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→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
第5度	非常に活発な蠕動運動 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→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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし（投与局所で1-メントールが胃平滑筋に浸透して作用するため、血中濃度は効果に影響を与えない。）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

16. 薬物動態					
16.1 血中濃度					
健康成人男性に1-メントールとして160mgを胃内単回投与した時の1-メントール及び1-メントールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは下記のとおりであった ⁹⁾ 。					
	年齢 (歳)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1-メントール	46.7 ±8.0	52.64 ±29.15	31.60 ±27.07	0.40 ±0.34	1.77 ±2.03
1-メントール グルクロン酸 抱合体	46.7 ±8.0	15639.85 ±4198.44	9882.69 ±3583.10	0.83 ±0.26	5.57 ±1.09

(平均±S.D.、n=6)

(3) 中毒域

該当資料なし（投与局所で作用するものであり、通常中毒は生じないと考えられる。）

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし（胃内視鏡検査時(絶食下)に使用されるため）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

5,109±5,131 (L/h)⁹⁾

(5) 分布容積

9,792±8,569 (L)⁹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

単回経口投与時のT_{max}が0.40±0.34時間と比較的早いことから、*l*-メントールは胃～小腸の上部消化管で吸収されていることが推察される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 13 及び 18 日後の雌性ラットに [¹⁴C] *l*-メントール 6.4 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物及び胎児の組織中放射能濃度は投与後 0.5 時間で最高濃度を示し、その後、経時的に減少した。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た。

	投与0.5時間での母体血漿に対する胎児中放射能濃度の比
妊娠13日目のラット	0.078±0.016
妊娠18日目のラット	0.086±0.032

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳中の母動物(ラット)に [¹⁴C] *l*-メントール 6.4 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 1.8 時間で最高濃度を示し、投与後 48 時間には最高濃度の 8.6% となった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

雄性ラットに [¹⁴C] *l*-メントール 6.4mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は、血漿を含む大部分の組織において投与後 15 分に最高濃度を示した。大脳、下垂体、食道、膵臓、精巣、腸間膜リンパ節及び胃では投与後 45 分に、小腸及び白色脂肪では投与後 4 時間に、大腸（盲腸を含む）では投与後 24 時間に最高濃度を示した。血球移行率は、24 時間目まで 9.3～19.0% であり、同用量のイヌへの単回経口投与では、投与後 24 時間目まで 14.2～31.1% であった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿、4%ヒト血清アルブミン(HSA)及び0.1% α 1-酸性糖蛋白(α 1-AGP)溶液における本薬(0.1~10 μ g/mL)の蛋白結合率及びメタノール抽出による放射能回収率は下表のとおりであった。

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えられる。

ヒト血漿蛋白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 (μ g/mL)	蛋白結合率 ^{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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞において、*l*-メントールはグルクロン酸抱合体及び水酸化体に代謝された(*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

l-メントールの代謝に関与する主なCYP分子種はCYP3A4であり、CYP2B6の関与も認められた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし(投与局所で作用するため、初回通過効果の関与はない。)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

l-メントールは肝臓においてグルクロン酸抱合及び水酸化され、尿中及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

<参考>

雄性のラット、イヌに、 $[^{14}\text{C}]$ *l*-メントール 6.4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後、168 時間までの尿、糞及び呼気中への排泄率は下表のとおりであり、投与 72 時間後までにほぼ排泄された。

ラット、イヌにおける *l*-メントールの主要排泄経路は尿中排泄であった。

動物種	投与量	観察時期	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	呼気中排泄率 (%)
ラット (雄)	6.4mg/kg (経口)	投与後72時間迄	63.8	33.5	0.2
		投与後168時間迄	66.9	34.7	0.3
イヌ(雄)	6.4mg/kg (経口)	投与後72時間迄	80.7	7.9	—
		投与後168時間迄	81.5	8.0	—

各々の排泄率は平均値(n=3) — : データなし

(3) 排泄速度 :

上記参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

メントール又はハッカ油（ペパーミントオイル）を含む練り歯磨き及び飴などの摂取に伴い過敏症（蕁麻疹、接触性皮膚炎、喘鳴など）を認めた報告があり、いずれも摂取を中止することで回復又は軽快を認めている^{10)~16)}。

また、Martindale The Complete Drug Reference 第36版¹⁷⁾には、練り歯磨きに香料として含まれるペパーミントによる喘息の悪化の記載があり、ペパーミントオイルの過敏症として注意喚起されている。

メントール又はハッカ油（ペパーミントオイル）を含むこれらの製品はいずれも口腔内での曝露であり、胃幽門前庭部に散布する本剤とは同列に評価できないと考えられるが、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、過敏症を発現する可能性があるため、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5. 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治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。

(解説)

「VII.5 分布」の項参照

(6) 授乳婦

9.6. 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

「VII.5 分布」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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 *l*-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¹⁸⁾、¹⁹⁾。

(解説)

9.7.1 本剤の臨床試験において、小児等(低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児)に対する使用経験はないことから、小児等に対する安全性は確立していない。

9.7.2 G-6-PD(Glucose-6-phosphate dehydrogenase、グルコース-6-リン酸脱水素酵素)欠乏の新生児、乳児及び幼児に対して、*l*-メントールを高濃度に含有するハーブ絆創膏を使用して、溶血を認めたとの報告¹⁸⁾、メントールを含むベビーパウダーにより黄疸が発生したとの報告¹⁹⁾、²⁰⁾がある。メントールは、通常、肝臓で水酸化及びグルクロン酸抱合により代謝されるが、新生児、乳児及び幼児においてはグルクロン酸抱合能が低いと報告¹⁹⁾されている。

G-6-PDは代謝酵素の一つで、還元型グルタチオンの生成に関与していることが知られている。メントールの未変化体は赤血球膜に酸化的損傷を与え溶血を引き起こすが、その作用は還元型グルタチオンにより抑制されることから、G-6-PD欠乏による還元型グルタチオンが不足すると、溶血が引き起こされる。しかし、成人においてはG-6-PDが欠乏していても、メントールは肝臓でグルクロン酸抱合により代謝されるため、溶血は起こりにくいと考えられる。なお、日本人におけるG-6-PD欠乏患者はごく少数であり、2003年1月の調査によると、152家系、178症例との報告がある。

²¹⁾

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状
設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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

(解説)

初回承認時の臨床試験における安全性評価対象症例で認められた副作用、販売開始後に報告された副作用に基づき記載した。

また、本剤の有効成分であるメントール又はハッカ油(ペパーミントオイル)を含む練り歯磨き、飴などで、蕁麻疹、接触性皮膚炎、喘鳴などの過敏症を認めた報告^{10~16)}もあることから、これら文献で報告されている副作用についても記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

◇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。

	検査	治療
調査施設数	19	10
調査症例数	294	74
副作用等の発現症例数	21	1
副作用等の発現件数	25	1
副作用等の発現症例率	7.14%	1.35%
副作用等の種類		
神経系障害	1例 (0.34)	0例 (0.00)
頭痛	1 (0.34)	0 (0.00)
心臓障害	4例 (1.36)	0例 (0.00)
上室性期外収縮	2 (0.68)	0 (0.00)
心室性期外収縮	2 (0.68)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (0.34)	0例 (0.00)
息詰まり感	1 (0.34)	0 (0.00)
胃腸障害	6例 (2.04)	1例 (1.35)
腹部不快感	1 (0.34)	0 (0.00)
腹痛	0 (0.00)	1 (1.35)
上腹部痛	1 (0.34)	0 (0.00)
下痢	5 (1.70)	0 (0.00)
全身障害および投与局所様態	1例 (0.34)	0例 (0.00)
倦怠感	1 (0.34)	0 (0.00)
臨床検査	11例 (3.74)	0例 (0.00)
血中アマラーゼ増加	5 (1.70)	0 (0.00)
心電図 ST 部分下降	1 (0.34)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.34)	0 (0.00)
白血球数増加	3 (1.02)	0 (0.00)
心電図 ST-T 変化	1 (0.34)	0 (0.00)

- 「心臓に関する症状又は検査値異常(上室性期外収縮、心室性期外収縮、心電図 ST 部分下降、心電図 ST-T 変化)」については、いずれも非重篤と評価されており、特に処置することなく回復している。これらは用量依存性を認めておらず、プラセボ群でも同様に発現しており、内視鏡検査による影響である可能性が高いとの医学専門家の見解である。
- 「血中アマラーゼ上昇」については、いずれも非重篤と評価されており、特に処置することなく回復している。アマラーゼは内視鏡検査に伴い上昇するが、アマラーゼ上昇には唾液腺由来と膵臓由来のものがあり、ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)後膵炎など、膵臓由来のアマラーゼの上昇に伴う膵炎の発症には注意すべきであるとの医学専門家の見解である。なお、臨床試験で認められたアマラーゼの上昇は全て唾液腺由来であった。

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

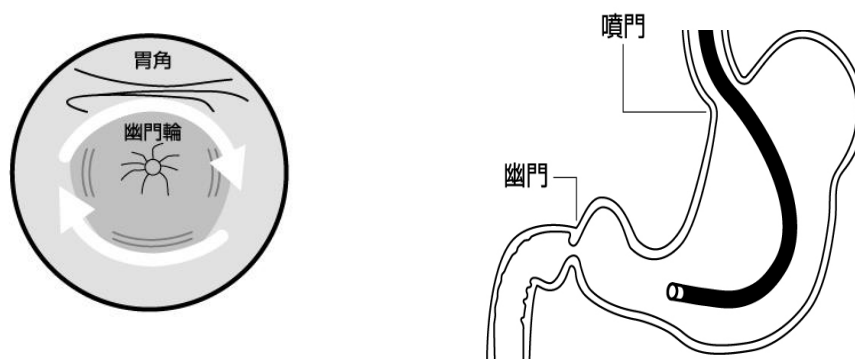
- 14.1.1 シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 14.1.2 ピロー開封時は切り口からゆっくり開けること。
- 14.1.3 ピロー包装から取り出す際、押し子を持って無理に引き出さないこと。
- 14.1.4 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 14.1.5 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。
- 14.2.4 本剤の成分である *トメントール* 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。
- 14.2.5 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。
- 14.2.6 本剤 (20mL) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に薬液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。)
- 14.2.7 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。

14.3 薬剤投与後の注意

- 14.3.1 使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。



胃幽門前庭部への散布イメージ

(解説)

(1) 投与経路

- 1) 本剤の直接容器はシリンジの形状をしているため、投与方法を「注射」と誤認される可能性が否定できないことから、注射針及び静脈注射ラインに嵌合できない形状とするとともに、押し子の色を緑色とし、直接容器の表示においても誤用されないような対策を施しているが、万が一の誤用を防止するために記載した。

なお、自殺目的で、約5mLのペパーミントオイルを静脈内に注射した患者において、肺浮腫等の急性肺障害を起こしたとの報告²²⁾がある。

本剤は、内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に散布する製剤であるので、誤って注射しないよう注意すること。

- 2) 本剤は、内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に散布する製剤であり、有効成分である1-メントールは刺激性があるため、経口投与しないこと。

(2) 投与时

- 1) 上部消化管内視鏡検査は、通常左側臥位にて検査が実施されます。鉗子口から本剤を投与するにあたり内視鏡の鉗子口は患者の顔面上に位置することから、誤って薬液が患者の眼等に飛散する可能性があるため、シリンジと鉗子口をしっかりと連結し、薬液が患者の眼に入らないように眼を閉じさせる、あるいは顔をそらさせるなど、十分注意すること。

また、1-メントールは刺激性があるため、万一眼に飛散した場合には、速やかに水又はぬるま湯で洗い流すなど適切な処置を行うとともに、眼に異常を感じた場合には、直ちに専門医の診療を受けさせること。

- 2) 本剤の成分である1-メントールは揮発性が高く、医療従事者の眼、鼻、のど等に刺激となる可能性があるため、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。
- 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者では、過敏症を起こす可能性があることから、本剤の投与时には、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。
- 4) 本剤の投与方法は、上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動を抑制することを目的として、胃内に直接投与する初めての製剤である。投与方法を図示したので、ご参考になしてください。
- 5) 本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液が、消化管内からの空気の逆流とともに鉗子口より噴き出してくる可能性があるため、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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ラットに*l*-メントール(3、12 及び 48mg/kg)を単回経口投与したとき、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ず、イヌにおいても血圧、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、アスピリンの経口投与により胃潰瘍モデルラットを用いて本剤(1~10mL/kg)単回経口投与における胃潰瘍への影響の有無を検討した結果、胃潰瘍の増悪は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

本剤を単回経口投与した試験での概略の致死量は、ラット及びイヌにおいて、いずれも*l*-メントール量として 160mg/kg を上回り、またトウモロコシ油に溶解した*l*-メントールの概略の致死量は、ラットで 2,000 mg/kg と判断し、イヌで 1,000 mg/kg を上回ると推察した。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 4 週間反復投与毒性試験 (ラット)

l-メントールを 4 週間反復経口投与したラットにおける無毒性量は 1,000 mg/kg/day を上回ると推察され、4 週間の回復期間終了後においても、*l*-メントールに起因した変化は認められなかった。

2) 4 週間反復投与毒性試験 (イヌ)

l-メントールを 4 週間反復経口投与したイヌにおいて、1,000mg/kg/day 群の雌 1 匹が死亡し、同群の生存動物で嘔吐やよろめき歩行などの一般状態の異常を認めた。器官重量では、300mg/kg/day の雄及び 1,000mg/kg/day の雌雄で肝重量の高値を認めた。更に、病理組織学的検査において、300mg/kg/day の雄で副腎に、1,000mg/kg/day の雌雄で副腎及び肝臓に*l*-メントールの影響を示唆する変化を認めた。これらの所見に注目し、無毒性量は、雄で 80mg/kg/day、雌で 300mg/kg/day であると判断した。4 週間の回復期間終了後は、肝及び副腎で認めた所見はいずれも消失又は軽減しており回復性を認めた。その他回復期間終了後に*l*-メントールに起因した変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験：

ゲストノロンカプロン酸エステルは復帰変異試験 (Ames test) 及び優性致死試験の結果、突然変異誘発性は認められなかった²⁰⁾。

(4) がん原性試験：該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

(ラット及びウサギ)

1) ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

トメントールを反復経口投与したとき、親動物では 1,000mg/kg/day の雌雄で体重増加抑制、300mg/kg/day の雄及び 1,000mg/kg/day の雌雄で摂餌量の減少が認められた。雌雄動物の受（授）胎率等の受（授）胎能に関して変化は認めなかった。胚・胎児発生に関して、300 及び 1,000mg/kg/day で生存胎児体重の低値及び化骨進行度の低値が認められた。これらの所見に注目し、無毒性量は、親動物に対する一般毒性については 80mg/kg/day、生殖能については 1,000mg/kg/day を上回り、胚・胎児発生については 80mg/kg/day と判断した。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

トメントールを反復経口投与したとき、750mg/kg/day の 2 匹及び参考データである 1,000mg/kg/day の 3 匹が死亡し、1,000mg/kg/day の 1 匹は瀕死に伴い切迫屠殺した。一般状態の異常として、1,000 mg/kg/day で横臥位、呼吸緩徐及び体温低下を認め、750 及び 1,000 mg/kg/day で体重の減少及び増加抑制、摂餌量の減少を認めた。しかし、いずれの群においても、母動物で流産の発生は認められなかった。胚・胎児発生に関して、1,000mg/kg/day で総胎児死亡率の高値及び生存胎児数の低値を認めた。その他、トメントールに起因した変化は認めなかった。これらの所見に注目し、無毒性量は、母動物に対する一般毒性については 500mg/kg/day、胚・胎児発生については 750mg/kg/day と判断した。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

トメントールを反復経口投与したとき、親動物では 1,000mg/kg/day でよろめき歩行、体重増加抑制及び摂餌量減少を認めた。分娩及び哺育状態に関して変化は認められなかった。出生児に関して、1,000mg/kg/day 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。発生並びに F2 初期胚の発生に変化は認めなかった。これらの所見に注目し、無毒性量は、母動物の一般毒性及び出生児の発生について 300mg/kg/day、生殖能について 1,000 mg/kg/day と判断した。

(6) 局所刺激性試験：

局所刺激性試験（ラット及びイヌ）

ラット及びイヌにトメントールを 4 週間反復経口投与した試験で消化管に刺激性を示す所見は認められなかったこと、及び安全性薬理試験として本剤をアスピリン誘発胃潰瘍モデルラットに投与したが、胃潰瘍の増悪作用は認められなかったことより、トメントール及び本剤は、臨床で用いる用量において局所刺激性を示さないと判断した。

(7) その他の特殊毒性: 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

なし

<同効薬>

ブチルスコポラミン臭化物、グルカゴン

7. 国際誕生年月日

2010年10月27日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ミンクリア*内用散 布液 0.8%	2010年10月27 日	22200AMX009650 00	2010年12月10日	2011年1月11 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年2月28日承認

上部消化管内視鏡治療における効能又は効果の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018年3月25日

内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり

11. 再審査期間

4年 2010年10月27日～2014年10月26日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
ミンクリア®内用散布 液0.8%	7990004S1020	7990004S1020	120418602	622041801

14. 保険給付上の注意

該当しない。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Hawthorn M., et al.:Aliment Pharmacol Ther. 1988;2:101-118 (PMID: 2856502)
- 2) Hills J.M., et al.:Gastroenterology,. 1991;101:55-65 (PMID: 1646142)
- 3) Hiki N., et al.:Gastrointest. Endosc.2011 ; 73:932-941 (PMID: 21353674)
- 4) 第III相比较臨床試験 (2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) Fujishiro M., et al.:J Gastroenterol. 2014 ; 49 : 446-454
- 6) 第III相比较臨床試験 (2013年2月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 第III相一般臨床試験 (2013年2月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 8) 石川 誠, 他:新薬と臨牀.2010 ; 59:1845-1858
- 9) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2)
- 10) Spurlock BW.,et al.:N Engl J Med. 1990;323:1845-1846 (PMID: 2247130)
- 11) 稲垣 護, 他:日本胸部疾患学会雑誌, 1992;30:1180-1185
- 12) 橋本陽子, 他:皮膚, 1987;29:71-75
- 13) 角田孝彦, 他:皮膚科の臨牀, 1995;37:1833-1836
- 14) Yamamura M.,et al:Environ Dermatol. 1996;3:85-90
- 15) 長野拓三: 医薬の門, 1996;36:22-24
- 16) Marlowe KF.,:Am J Health Syst Pharm. 2003;60(15):1657-1659 (PMID: 12966910)
- 17) Sean C Sweetman, editor. Peppermint Oil. Martindale The Complete Drug Reference 36th ed. London·Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. p.1761.
- 18) Li A. M., et al.:Acta Paediatr, 2002;91(9):1012 (PMID: 12412883)
- 19) Olowe S. A., et al.:Acta Paediatr Scand.1980;69(3):341-3453 (PMID: 7376859)
- 20) Owa J.A.,:Acta Paediatr Scand. 1989;78(6):848-852 (PMID: 2603709)
- 21) 藤井寿一:小児内科. 2005;35:1133-1137
- 22) Behrends M.,:Anesth Analg. 2005;101(4):1160-1162 (PMID: 16192538)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 くすり相談室

TEL：0120-956-792

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

