

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



剤形	散 剤
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	0.5g 中プロナーゼ 20,000 単位
一般名	和名：プロナーゼ 洋名：pronase
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：1995年3月31日 薬価基準収載年月日：2000年7月7日（規格単位の変更による） 販売開始年月日：1995年6月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 フリーダイヤル：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2023年9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－

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（<http://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か審査・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を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を活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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
3. 製品の製剤学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	9. 溶出性	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	10. 容器・包装	7
(1) 承認条件	1	(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	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	7
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	7
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	7
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	7
(1) 和名	3	12. その他	7
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	8
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	8
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	8
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	8
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床薬理試験	8
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	8
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	9
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	9
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	9
(3) 吸湿性	4	(7) その他	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	11
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	11
IV. 製剤に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 剤形	5	1. 血中濃度の推移	12
(1) 剤形の区別	5	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	12
(3) 識別コード	5	(3) 中毒域	12
(4) 製剤の物性	5	(4) 食事・併用薬の影響	12
(5) その他	5	2. 薬物速度論的パラメータ	12
2. 製剤の組成	5	(1) 解析方法	12
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(2) 吸収速度定数	12
(2) 電解質等の濃度	5	(3) 消失速度定数	12
(3) 熱量	5	(4) クリアランス	13
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(5) 分布容積	13
4. 力価	5		

(6) その他	13	(2) 非臨床試験に基づく情報	18
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	13	IX. 非臨床試験に関する項目	19
(1) 解析方法	13	1. 薬理試験	19
(2) パラメータ変動要因	13	(1) 薬効薬理試験	19
4. 吸収	13	(2) 安全性薬理試験	19
5. 分布	13	(3) その他の薬理試験	19
(1) 血液-脳関門通過性	13	2. 毒性試験	19
(2) 血液-胎盤関門通過性	13	(1) 単回投与毒性試験	19
(3) 乳汁への移行性	13	(2) 反復投与毒性試験	19
(4) 髄液への移行性	13	(3) 遺伝毒性試験	20
(5) その他の組織への移行性	13	(4) がん原性試験	20
(6) 血漿蛋白結合率	13	(5) 生殖発生毒性試験	20
6. 代謝	13	(6) 局所刺激性試験	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	13	(7) その他の特殊毒性	20
(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	14	X. 管理的事項に関する項目	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14	1. 規制区分	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	14	2. 有効期間	21
7. 排泄	14	3. 包装状態での貯法	21
8. トランスポーターに関する情報	14	4. 取扱い上の注意	21
9. 透析等による除去率	14	5. 患者向け資材	21
10. 特定の背景を有する患者	14	6. 同一成分・同効薬	21
11. その他	14	7. 国際誕生年月日	21
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	15	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	21
1. 警告内容とその理由	15	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	21
2. 禁忌内容とその理由	15	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15	11. 再審査期間	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15	12. 投薬期間制限に関する情報	22
5. 重要な基本的注意とその理由	15	13. 各種コード	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15	14. 保険給付上の注意	22
(1) 合併症・既往歴等のある患者	15	XI. 文献	23
(2) 腎機能障害患者	15	1. 引用文献	23
(3) 肝機能障害患者	15	2. その他の参考文献	23
(4) 生殖能を有する者	16	XII. 参考資料	24
(5) 妊婦	16	1. 主な外国での発売状況	24
(6) 授乳婦	16	2. 海外における臨床支援情報	24
(7) 小児等	16	XIII. 備考	25
(8) 高齢者	16	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	25
7. 相互作用	16	(1) 粉碎	25
(1) 併用禁忌とその理由	16	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	25
(2) 併用注意とその理由	16	2. その他の関連資料	25
8. 副作用	16	(1) 提供用資料	25
(1) 重大な副作用と初期症状	16	(2) GS1 コード	25
(2) その他の副作用	16		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	17		
10. 過量投与	17		
11. 適用上の注意	17		
12. その他の注意	18		
(1) 臨床使用に基づく情報	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロナーゼは、放線菌 *Streptomyces griseus* の培養ろ液から得られる蛋白分解酵素で、医薬品、工業用及び研究用試薬として広く用いられている。

消化管病変の検査の診断能向上を目的としたプロナーゼの臨床応用に関する研究は、1964年、胃X線診断時の粘液溶解能の検討に始まり、その後1971～1973年にかけて井田らを中心とした胃内視鏡検査時の観察障害となる胃粘液除去法の研究が行われ、プロナーゼの胃粘液溶解剤としての可能性が示唆された。

科研製薬株式会社及び太田製薬株式会社（当時）は、これらの研究成果を踏まえ、両社共同でプロナーゼの胃内視鏡検査時の粘液溶解剤としての有効性と安全性を検討するために臨床試験を実施した。その結果、優れた粘液溶解作用により色素撒布法実施時の内視鏡像の改善効果が認められたことから、1995年3月「色素撒布法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能で承認され、発売するに至った。

上記効能について安全性評価対象症例3,657例の使用成績調査を実施し、1999年6月再審査申請を行った結果、2001年12月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、本剤の薬理作用が蛋白分解作用に基づく胃内粘液の溶解除去であることから、通常法による内視鏡検査にも使用できると考えられ、通常法による有効性を確認するために臨床試験を実施した。その結果、通常内視鏡検査においても内視鏡像の改善効果が認められ、2001年12月に効能追加に係る一部変更承認を取得し、「胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能となり現在に至っている。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 胃内視鏡診断を妨げる胃粘膜表面の付着粘液を溶解除去する（イヌ、ヒト）。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 胃内視鏡検査の前処置に有用な胃内粘液溶解除去剤で、胃内視鏡像を改善する。(「IV. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 3) 胃内視鏡検査時の微小病変に対する診断能の向上が期待できる。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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

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

1. 概要に関する項目

(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

プロナーゼ MS

(2) 洋名

PRONASE MS

(3) 名称の由来

酵素名のプロナーゼと Mucous Solubilizer (粘液溶解剤) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プロナーゼ

(2) 洋名 (命名法)

PRONASE

(3) ステム (stem)

-ase (酵素)

3. 構造式又は示性式

酵素のため不明

4. 分子式及び分子量

分子式：不明

分子量：約 20,000～30,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質：放線菌 *Streptomyces griseus* の産生する蛋白分解酵素

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KPD, KPD-E

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
水	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール、エーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

pH：水溶液（1→100）の pH は 6.7～8.3 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬 6 ロットについて、36 ヶ月間の室温長期保存試験を行った。

性状（外観、におい、味及び pH）、確認試験、純度試験（変敗、アミラーゼ、重金属及びヒ素）、乾燥減量、強熱残分及び酵素力価試験について 6 ヶ月毎に試験したが、外観（色調）は 30 ヶ月目以後で若干淡褐色になる傾向が、また、酵素力価では若干の経時的低下傾向が認められた以外、他の試験項目で経時変化は認められなかった。

なお、残存活性は、12 ヶ月後で平均 96.7%、24 ヶ月後で平均 94.0%、36 ヶ月後では平均 92.0% であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

加温したゼラチン溶液に本品を作用させた際の液の粘度により確認する。

定量法

カゼインを基質としてフォリン呈色法により力価を測定し定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～帯褐白色の散剤で、わずかに特異なにおいと味を有する。

(3) 識別コード

KC-655 (ヒートシールに表示)

(4) 製剤の物性

日局製剤総則の散剤の項の粒度の試験を行うとき、これに適合する。

(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

有効成分	0.5g 中にプロナーゼ 20,000 単位
添加剤	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

試験項目：温度、湿度及び光に対する苛酷試験では、性状試験、確認試験、乾燥減量、酵素力価試験、定量法を、また長期保存試験では、上記試験に加え粒度試験、重量偏差試験を、相対比較試験では粒度試験を行った^{1,2)}。

試験	温度	湿度	光	容器・曝気	期間	試験結果	
苛酷試験	温度	5℃	—	暗所	分包剤*	3ヵ月	規格内
		30℃					経時的な酵素力価の低下と色調が褐色を帯びる傾向が認められた。
		40℃					
	湿度	25℃	75%	—	開放状態 (シャーレ中)	30日	規格内
			92%				乾燥減量の増加、経時的な酵素力価の低下と色調が褐色を帯びる傾向が認められた。
	光	—	—	室内散光	無色ガラス アンプル (封入)	3ヵ月	規格内
直射日光下				直射日光の熱による酵素力価の低下と色調が褐色を帯びる傾向が認められた。			
長期保存試験	室温	—	—	分包剤*	36ヵ月	30ヵ月より色調が褐色を帯びる傾向、また、経時的に酵素力価が低下し、12ヵ月後に残存活性が初期値の94.1%、24ヵ月後に88.9%、36ヵ月後に86.2%となった。	
相対比較試験	40℃	75%	—	分包剤*	3ヵ月	規格内	
				ポリ瓶**			
				ガラス瓶***			

*分包剤：セロニウム（セロファン、ポリエチレン及びアルミニウムのラミネート）で分包したもの

**ポリ瓶：不透明ポリエチレン瓶

***ガラス瓶：褐色ガラス瓶

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤 0.5g (20,000 単位) を炭酸水素ナトリウム 1g とともに水に溶解して 50mL とし、5℃、25℃及び 40℃で 24 時間放置した。酵素力価は、5℃ではほとんど変化はなかったが、25℃、40℃では経時的に低下した¹⁾。

溶解後の安定性（単位：％）

保存温度	時間	溶解直後	30分	1時間	5時間	24時間
	5℃		100	99.9	99.3	99.4
25℃		100	98.6	95.4	91.9	64.1
40℃		100	94.6	62.7	11.4	6.7

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 包装

60、120 包 [ヒートシール、1 包 0.5g]

10g×10 [プラスチック容器]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[ヒートシール包装製品]

ヒートシール：アルミニウム、ポリエチレン

個装箱：紙

[バラ包装製品]

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

検査 15～30 分前に、プロナーゼとして 20,000 単位を炭酸水素ナトリウム 1g とともに約 50～80mL の水に溶かし、経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「IV. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は酸性条件下では不安定であるため、炭酸水素ナトリウム 1g を同時に投与すること。

(解説)

本剤は pH 約 7～10 で酵素活性を示し、酸性の条件下で不安定であるため、胃内を中和する目的で炭酸水素ナトリウムを同時に投与する旨を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

本剤と同一成分である内用薬（科研製薬 2016 年 3 月販売中止）の用法・用量が「1 日成人 27,000 単位～54,000 単位を 3 分服」であり、また、総合消化酵素剤の 1 回投与当りの蛋白消化力は「15,000 単位以上」と定められていること、炭酸水素ナトリウムの用法・用量が「通常成人 1 日 3～5g を数回に分割投与」でプロナーゼの臨床試験の用量はこの範囲内であること、また、プロナーゼの使用法は単回投与であることから、特に安全性に問題はないと考えられたため、忍容性試験は実施しなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである

検査 15～30 分前に、プロナーゼとして 20,000 単位を炭酸水素ナトリウム 1g とともに約 50～80mL の水に溶かし、経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

色素撒布法を用い、胃内視鏡検査適用例 146 例を対象に、プラセボ、プロナーゼ 10,000 単位及び 20,000 単位の 3 用量での封筒法による用量設定試験を実施した。その結果、20,000 単位群はプラセボ群及び 10,000 単位群と比べ、胃粘膜表面の付着粘液量、粘液湖の性状、色素

像にて判定した胃粘膜凹凸像、限局性病変の観察能、及び内視鏡所見の総合評価のいずれにおいても有意に優れた効果を示した。そのうち、内視鏡所見の総合評価（非常に良い、良い、やや良い、やや悪い、悪い）における「良い」以上の割合は、プラセボ群 8.5% (4/47)、10,000 単位群 46.0% (23/50) 及び 20,000 単位群 85.7% (42/49) であった。

これらの結果から、色素撒布法を用いた胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去に対する本剤の至適用量は、20,000 単位と考えられた³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである

検査 15～30 分前に、プロナーゼとして 20,000 単位を炭酸水素ナトリウム 1g とともに約 50～80mL の水に溶かし、経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内臨床試験（色素撒布法）

色素撒布法による胃内視鏡検査適用例を対象に、プロナーゼとして 20,000 単位を炭酸水素ナトリウム 1g とともに 80mL の水に溶かし経口投与したところ、胃内付着粘液の量、限局性病変の観察能等を指標とした試験の総合評価（「良い」以上）は、以下のとおりであった^{3～6)}。

試験	総合評価（「良い」以上）
後期第 II 相試験 ³⁾	85.7% (42/49 例)
後期第 II 相試験 ⁴⁾	40.0% (4/10 例)
第 III 相比較試験 ⁵⁾	59.4% (57/96 例)
第 III 相一般臨床試験 ⁶⁾	80.6% (25/31 例)

副作用は認められなかった^{3～6)}。

国内臨床試験（通常法）

通常法による胃内視鏡検査適用例を対象に、プロナーゼとして 20,000 単位を炭酸水素ナトリウム 1g とともに 80mL の水に溶かし経口投与したところ、胃内付着粘液の量、限局性病変の観察能等を指標とした試験の総合評価（「良い」以上）は、以下のとおりであった^{7～10)}。

試験	総合評価（「良い」以上）
第 III 相比較試験 ⁷⁾	67.4% (64/ 95 例)
第 III 相一般臨床試験 ⁸⁾	97.4% (37/ 38 例)
第 III 相一般臨床試験 ⁹⁾	90.0% (27/ 30 例)
第 III 相比較試験 ¹⁰⁾	84.3% (113/134 例)

副作用は認められなかった^{7～10)}。また臨床検査値異常は、白血球増多が第 III 相比較試験¹⁰⁾において 1 例に認められた。

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使用成績調査（再審査期間：1995 年 3 月 31 日～1999 年 3 月 30 日）

本剤の承認から 4 年間の再審査期間中に実施された使用成績調査（色素撒布法による胃内視鏡検査対象例）において収集された症例における有効性及び安全性の分析、評価の

概要は次のとおりである。

・有効性

有効性評価対象症例 3,531 例において、「胃内観察・診断に際する支障の有無」で有効性を判定したところ、有効率（「支障なし」の症例数／有効性評価対象症例数×100 (%)）は 97.85% (3,455/3,531) であった。

・安全性

安全性評価対象症例 3,657 例において、副作用は 8 例 14 件に認められ、副作用発現症例率は 0.22% (8/3,657) であった。本調査でみられた副作用の内訳は、胃出血、ALT (GPT) 上昇、赤血球減少及び白血球減少 (症) が各 2 件、並びにかゆみ、血色素減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少 (症)、BUN 上昇及び血中クレアチニン上昇が各 1 件であった。

②特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

該当資料なし

(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

ブロメライン、リゾチームなどの蛋白分解酵素

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、蛋白分解酵素製剤であり、胃粘液の主成分である粘液糖蛋白質ムチンのペプチド結合を切断することにより胃粘液を溶解除去する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ムチン粘度低下作用

プロナーゼ（10～5,000 単位/mL）はムチン粘度を濃度及び時間依存的に低下させ、至適 pH は 7.0～10.0 であった¹¹⁾ (*in vitro*)。

2) イヌ胃粘液溶解除去作用の内視鏡的検討

プロナーゼの胃粘液溶解作用について、ビーグル犬を用い胃内視鏡検査法により検討した結果、通常検査法及び色素撒布法ともに、プロナーゼ（0, 5,000, 20,000 単位/body）投与による用量依存的な胃粘膜表面の付着粘液量の軽減化及び胃粘膜像の描出状態の明瞭化が認められた¹²⁾ (*in vivo*)。

3) ヒト胃粘液の粘度低下作用

胃疾患患者から採取した胃粘液に対するプロナーゼ（0, 100, 300 単位/mL）の粘度低下作用を検討した結果、対照の胃粘液粘度に対しプロナーゼ 100 及び 300 単位/mL でそれぞれ 43.1%及び 68.3%の有意（ $p < 0.01$ ）な粘度低下作用が認められた¹³⁾ (*in vivo*)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

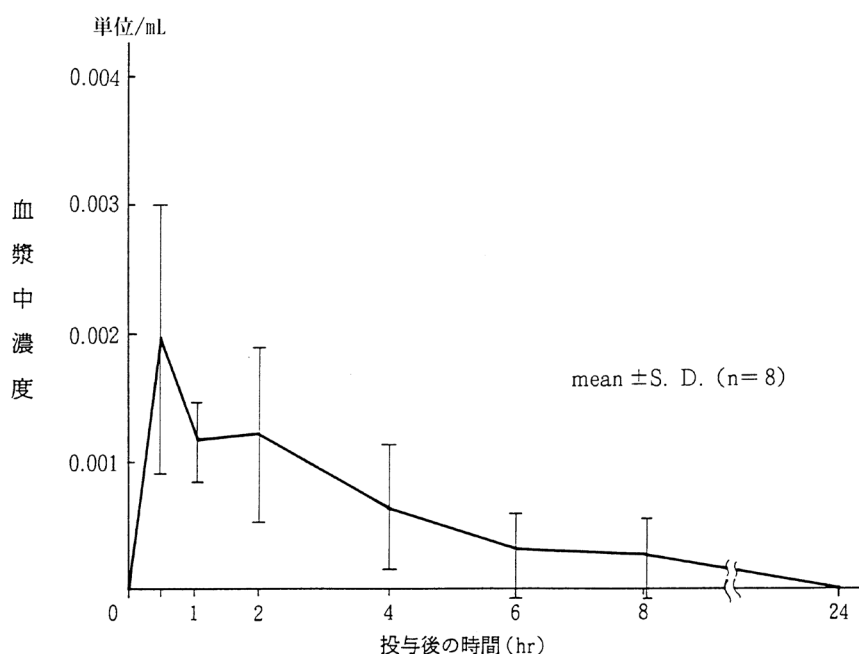
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

プロナーゼ 20,000 単位/kg を SD 系ラット (n=8) に経口投与した場合、 T_{max} は 30 分、 C_{max} は 0.00196 単位/mL、 AUC_{0-8hr} は 0.0059 単位/mL・hr であった¹⁴⁾。



プロナーゼ 20,000 単位/kg、経口投与後の血漿中濃度推移 (ラット)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

該当資料なし

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 胃内出血のある患者 [粘液の除去に伴い、出血が悪化するおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃内出血の疑いのある患者

粘液の除去に伴い、胃の潰瘍部、ポリープ等の病変より出血するおそれがある。

9.1.2 血液凝固異常のある患者

in vitro でフィブリン溶解作用が認められていることから、血液凝固系に影響を与えるおそれがある。

(解説)

9.1.1 胃内出血の疑いのある患者では、粘液の除去に伴い患部より出血するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

血液凝固能の異常がみられるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

血液凝固能の異常がみられるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
消化器	胃出血（胃の潰瘍部、ポリープ等の病変からの出血）、嘔気・嘔吐、下痢
過敏症	発疹・発赤等

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	開発時*	使用成績調査の累計 (1995.3.31~1999.3.30)	合 計
①調査症例数	550	3,657	4,207
②副作用等の発現症例数	1	8	9
③副作用等の発現件数	1	14	15
④副作用等の発現症例率 (②÷①×100)	0.18%	0.22%	0.21%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害 かゆみ	—	[1 例] (0.03) 1 (0.03)	[1 例] (0.02) 1 (0.02)
消化管障害 胃出血	—	[2 例] (0.05) 2 (0.05)	[2 例] (0.05) 2 (0.05)
肝臓・胆管系障害 ALT (GPT) 上昇	—	[2 例] (0.05) 2 (0.05)	[2 例] (0.05) 2 (0.05)
赤血球障害 赤血球減少 血色素減少 ヘマトクリット値減少	— — — —	[2 例] (0.05) 2 (0.05) 1 (0.03) 1 (0.03)	[2 例] (0.05) 2 (0.05) 1 (0.02) 1 (0.02)
白血球・網内系障害 白血球減少 (症) 白血球増多	[1 例] (0.18) — 1 (0.18)	[2 例] (0.05) 2 (0.05) —	[3 例] (0.07) 2 (0.05) 1 (0.02)
血小板・出血凝結障害 血小減少 (症)	—	[1 例] (0.03) 1 (0.03)	[1 例] (0.02) 1 (0.02)
泌尿器系障害 BUN 上昇 血中クレアチニン上昇	— —	[1 例] (0.03) 1 (0.03) 1 (0.03)	[1 例] (0.02) 1 (0.02) 1 (0.02)

*開発時：初回承認時までの臨床試験と通常法効能追加承認時の臨床試験の合算（第 II 相試験、第 III 相試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は飛散しやすく、特に多量に取扱う際に過敏症状（くしゃみ、鼻水等）を起こすことがあるので、マスクを使用するなど一般的保護手段を講じることが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は内視鏡検査時に実施されている通常の前処置（6 時間以上の絶食、咽頭麻酔及び鎮痙剤、抗不安剤等の投与）として投与する。

14.2.2 ジメチコン等の消泡剤と同時に投与することが望ましい。

14.2.3 本剤の溶解には水を使用し、溶解後、直ちに服用すること。

14.3 薬剤投与後の注意

本剤の十分な効果を得るため、臥位による体位変換を行うことが望ましい。

(解説)

14.2.1 上記の前処置が内視鏡検査のルーチンとして実施されており、市販後における本剤の誤使用を避けるために設定した。

14.2.2 用量設定試験において、消泡剤未使用例で十分な効果が得られなかったため、消泡剤を同時に投与することが望ましいとした。

14.2.3 本剤の水溶液中での安定性は温度の上昇とともに不安定となり、経時的にも残存活性の低下が認められている（「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）。

14.3 本剤の十分な効果を得るために、内視鏡検査を行う際の前処置として臥位による体位変換

を行うことが望ましいとした。

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

一般薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋に対する作用を検討した結果、プロナーゼは蛋白分解作用による影響以外、薬効用量では作用はみられなかった¹⁵⁾。

また、炭酸水素ナトリウムとプロナーゼを同時投与した場合のラット胃・十二指腸に及ぼすプロナーゼの影響を肉眼的及び病理組織学的に検討した結果、胃・十二指腸粘膜に対する影響は認められなかった¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾

動物		LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス (dd 系)	♂	4,010	20.5	15.7	31.7
	♀	4,160	20.9	14.1	26.8
ラット (Wistar 系)	♂	3,310	15.8	19.7	約 100
	♀	3,290	16.7	16.2	約 100
ウサギ (白色在来種)	♂	1,407	-	-	-
	♀	1,482	-	-	-

(プロナーゼは 1mg=1,210 単位のものを用いた)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

Wistar 系ラット (50, 160, 500, 1,500mg/kg/日、1 ヶ月、経口)、白色在来種ウサギ (13, 50, 200mg/kg/日、1 ヶ月、経口) で試験を行った結果、高用量の投与により、一般症状、体重への影響、胃・十二指腸に対する蛋白分解の直接作用によると考えられる変化がみられ、無影響量はラットで 50mg/kg/日、ウサギで 13mg/kg/日と推定された¹⁷⁾ (プロナーゼは 1mg=1,210 単位のものを用いた)。

2) 慢性毒性

Wistar 系ラット及び白色在来種ウサギを用いて実施した試験（3～12 ヶ月）の結果は下表のとおりである^{18～21)}。

使用動物	1 日投与量	投与期間	無影響量
ラット	0.015, 0.050, 0.150, 0.500 (%)*	3 ヶ月	0.150% (約 100mg/kg/日)
	0.005, 0.020, 0.080, 0.320 (%)*	6 ヶ月	0.080% (40～47mg/kg/日)
	0.005, 0.020, 0.080, 0.320 (%)*	12 ヶ月	0.080% (約 36mg/kg/日)
ウサギ	13, 50, 200 (mg/kg)	3 ヶ月	50mg/kg 日

(プロナーゼは 1mg=1,210 単位のものを用いた)

* : 飼料添加濃度

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

器官形成期投与試験

ICR 系マウス及び Wistar 系ラットにおいて 5, 50, 500mg/kg をそれぞれ胎児の器官形成期に 6 日間連続経口投与し、妊娠末期の胎児並びに自然分娩による出生児を観察したところ、異常所見は観察されなかった。これらの結果から、母体への無影響量はマウスで 500mg/kg、ラットで 50mg/kg、胎児並びに出生児の無影響量はマウス、ラットとも 500mg/kg と推定された²²⁾ (プロナーゼは 1mg=1,070 単位のものを用いた)。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

白色在来種ウサギを用いた全身性アナフィラキシー、能動性皮膚アナフィラキシー及び沈降反応試験と SD 系ラットを用いた受身皮膚アナフィラキシーと赤血球凝集反応試験を実施したところ、静脈内投与では明らかな抗原性が認められたが、経口投与においてはいずれの試験法でも抗原性は認められなかった²³⁾。

2) 消化管粘膜に対する影響

18 時間絶食した Wistar 系ラットにプロナーゼ 0.6, 6, 60mg/kg と炭酸水素ナトリウム 80mg/kg を単回投与し、胃、十二指腸粘膜に及ぼす影響を組織学的に観察した。その結果、20 分及び 24 時間目のいずれにおいてもプロナーゼ投与による影響は認められなかった¹⁶⁾ (プロナーゼは 1mg=1,190 単位のものを用いた)。

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（注意一医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

2年間

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ガスチーム散 4万単位/g
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

1962年4月19日（日本）

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

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
1995年3月31日	20700AMZ00430000	1995年5月26日 2000年7月7日（規格単位の変更による）	1995年6月12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

○承認時（1995年3月31日承認）

【効能・効果】色素撒布法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去

【用法・用量】検査15～30分前に、プロナーゼとして20,000単位を炭酸水素ナトリウム1gとともに約50～80mLの水に溶かし、経口投与する。

○追加された効能・効果（2001年12月14日承認）

【効能・効果】胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去*

【用法・用量】変更なし

※：従来の「色素撒布法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能に、「通常法による胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」の効能が追加されたことに伴い、「効能・効果」が「胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去」となった。

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：2001年12月10日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1995年3月31日～1999年3月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない（本剤は通常、1回投与である）。

13. 各種コード

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
7990002B2036	7990002B2036	112012701	610444134

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：相対比較試験に関する資料
- 2) 社内資料：プロナーゼ MS の製剤および水溶液中における安定性
- 3) 井田和徳 他：新薬と臨床.1990；39：2073-2083
- 4) 社内資料：胃内視鏡検査前処置剤 KPD (Pronase) の至適用量の検討・消包剤未使用症例の成績
- 5) 井田和徳 他：基礎と臨床.1991；25：1793-1804
- 6) 福地創太郎 他：臨床と研究.1991；68：1226-1230
- 7) 井田和徳 他：基礎と臨床.1991；25：1781-1792
- 8) 佐貫むつみ 他：基礎と臨床.1991；25：1500-1505
- 9) 有山重美 他：新薬と臨床.1991；40：990-997
- 10) 井田和徳 他：臨床と研究.2000；77：2187-2199
- 11) 社内資料：プロナーゼの効力を裏付ける試験
- 12) 青池晟 他：薬理と治療.1991；19：1735-1741
- 13) 社内資料：プロナーゼのヒト胃粘液粘度低下作用について
- 14) 社内資料：プロナーゼ経口投与後のラットにおける血中濃度推移
- 15) 社内資料：プロナーゼの一般薬理試験
- 16) 青山行雄 他：薬理と治療.1991；19：1731-1733
- 17) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (I) -単回投与、反復投与毒性試験-
- 18) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (IV) -慢性毒性- (ラット経口投与、3 ヶ月)
- 19) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (V) -慢性毒性- (ウサギ経口投与、3 ヶ月)
- 20) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (VI) -慢性毒性- (ラット経口投与、6 ヶ月)
- 21) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (VII) -長期毒性- (ラット経口投与、12 ヶ月)
- 22) 社内資料：プロナーゼの毒性に関する研究 (II) -生殖・発生毒性試験- (器官形成期投与試験)
- 23) 社内資料：プロナーゼの抗原性に関する研究

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 提供用資料

該当資料なし

(2) GS1 コード

包装	GS1 コード	
	販売包装単位	調剤包装単位
0.5g× 60 包 [ヒートシール]	(01)14987042 655067	(01)04987042 655510
0.5g×120 包 [ヒートシール]	(01)14987042 655128	(01)04987042 655510
バラ 10g×10	(01)14987042 655418	(01)04987042 655527

