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 2008 に準拠して作成

エンピナース®・P カプセル 9000
エンピナース®・P 錠 18000
EMPYNASE®・P

剤形	エンピナース・Pカプセル9000　：硬カプセル剤 エンピナース・P 錠 18000　　：フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	エンピナース・P カプセル 9000： 1 カプセル中にプロナーゼ 9,000 単位を含有する エンピナース・P 錠 18000： 1 錠中にプロナーゼ 18,000 単位を含有する
一般名	和名：プロナーゼ（慣用名） 洋名：pronase（慣用名）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	エンピナース・P カプセル 9000 製造販売承認年月日：2007 年 9 月 14 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007 年 12 月 21 日（販売名変更による） 発　売　年　月　日：1979 年 7 月 1 日 エンピナース・P 錠 18000 製造販売承認年月日：2007 年 9 月 14 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007 年 12 月 21 日（販売名変更による） 発　売　年　月　日：1987 年 11 月 1 日
開発・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 T　E　L：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） 医療関係者向けホームページ：http://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2012 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページhttp://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

ＩF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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式］

① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年 9 月）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 …… 2
(1) 和　　名 …… 2
(2) 洋　　名 …… 2
(3) 名称の由来 …… 2
2．一般名 …… 2
(1) 和　　名（命名法） …… 2
(2) 洋　　名（命名法） …… 2
(3) ステム …… 2
3．構造式又は示性式 …… 2
4．分子式及び分子量 …… 2
5．化学名（命名法） …… 2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7．CAS登録番号 …… 2

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 …… 3
(1) 外観・性状 …… 3
(2) 溶解性 …… 3
(3) 吸湿性 …… 3
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
(5) 酸塩基解離定数 …… 3
(6) 分配係数 …… 3
(7) その他の主な示性値 …… 3
2．有効成分の各種条件下における安定性 … 3
3．有効成分の確認試験法 …… 3
4．有効成分の定量法 …… 3

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤　　形 …… 4
(1) 剤形の区別、規格及び性状 …… 4
(2) 製剤の物性 …… 4
(3) 識別コード …… 4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 …… 4
2．製剤の組成 …… 4
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 4
(2) 添加物 …… 4
(3) その他 …… 5
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4．製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5．調製法及び溶解後の安定性 …… 5
6．他剤との配合変化（物理化学的変化） … 5
7．溶出性 …… 6
8．生物学的試験法 …… 6
9．製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
10．製剤中の有効成分の定量法 …… 7
11．力価 …… 7
12．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
13．治療上注意が必要な容器に関する情報 … 7
14．その他 …… 7

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 …… 8
2．用法及び用量 …… 8
3．臨床成績 …… 8
(1) 臨床データパッケージ …… 8
(2) 臨床効果 …… 8
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 …… 8
(4) 探索的試験：用量反応探索試験 …… 8
(5) 検証的試験 …… 8
(6) 治療的使用 …… 9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 … 10
2．薬理作用 …… 10
(1) 作用部位・作用機序 …… 10
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 10
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 10

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移・測定法 …… 11
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 11
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 11
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 11
(4) 中毒域 …… 11
(5) 食事・併用薬の影響 …… 11
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 11
2．薬物速度論的パラメータ …… 11
(1) コンパートメントモデル …… 11
(2) 吸収速度定数 …… 11
(3) バイオアベイラビリティ …… 11
(4) 消失速度定数 …… 11
(5) クリアランス …… 11
(6) 分布容積 …… 11
(7) 血漿蛋白結合率 …… 12
3．吸　　収 …… 12
4．分　　布 …… 12
(1) 血液－脳関門通過性 …… 12
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 12
(3) 乳汁への移行性 …… 12
(4) 髄液への移行性 …… 12
(5) その他の組織への移行性 …… 12

5．代　　謝 ····· 12
(1) 代謝部位及び代謝経路 ····· 12
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 ····· 12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ···· 12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ····· 13
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ···· 13
6．排　　泄 ····· 13
(1) 排泄部位及び経路 ····· 13
(2) 排泄率 ····· 13
(3) 排泄速度 ····· 13
7．透析等による除去率 ····· 13

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 ····· 14
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 14
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ····· 14
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ····· 14
5．慎重投与内容とその理由 ····· 14
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ····· 14
7．相互作用 ····· 14
(1) 併用禁忌とその理由 ····· 14
(2) 併用注意とその理由 ····· 14
8．副作用 ····· 15
(1) 副作用の概要 ····· 15
(2) 重大な副作用と初期症状 ····· 15
(3) その他の副作用 ····· 15
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ····· 15
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 ···· 15
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 ····· 16
9．高齢者への投与 ····· 16
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ····· 16
11．小児等への投与 ····· 16
12．臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 16
13．過量投与 ····· 16
14．適用上の注意 ····· 16
15．その他の注意 ····· 17
16．その他 ····· 17

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 ····· 18
(1) 薬効薬理試験 ····· 18
(2) 副次的薬理試験 ····· 18
(3) 安全性薬理試験 ····· 18
(4) その他の薬理試験 ····· 18
2．毒性試験 ····· 18
(1) 単回投与毒性試験 ····· 18
(2) 反復投与毒性試験 ····· 18
(3) 生殖発生毒性試験 ····· 19
(4) その他の特殊毒性 ····· 19

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 ····· 20
2．有効期間又は使用期限 ····· 20
3．貯法・保存条件 ····· 20
4．薬剤取扱い上の注意点 ····· 20
(1) 薬局での取り扱いについて ····· 20
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） ····· 20
5．承認条件等 ····· 20
6．包　　装 ····· 20
7．容器の材質 ····· 20
8．同一成分・同効薬 ····· 21
9．国際誕生年月日 ····· 21
10．製造販売承認年月日及び承認番号 ····· 21
11．薬価基準収載年月日 ····· 21
12．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
13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 22
14．再審査期間 ····· 22
15．投薬期間制限医薬品に関する情報 ····· 22
16．各種コード ····· 22
17．保険給付上の注意 ····· 22

XI．文　　献
1．引用文献 ····· 23
2．その他の参考文献 ····· 23

XII．参考資料
1．主な外国での発売状況 ····· 24
2．海外における臨床支援情報 ····· 24

XIII．備　　考
1．その他の関連資料 ····· 25
(1) JANコード ····· 25

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

プロナーゼは、理化学研究所の野本らにより発見された放線菌 *Streptomyces griseus* の産生する蛋白分解酵素である[1)]。科研製薬ではこのプロナーゼを主成分とし、これにパンクレアチンを配合した経口消炎酵素剤「エンピナース」を 1963 年に発売した。エンピナースは各科領域における炎症性疾患や喀痰喀出困難等に対して広く使用され、その後 1979 年プロナーゼの単味製剤「エンピナース・P」（1 カプセル中プロナーゼ 9,000 単位含有）を、さらに 1987 年、1 錠中にプロナーゼ 18,000 単位を含有する「エンピナース・PD 錠」を発売するに至った。
なお、「エンピナース・P」「エンピナース・PD 錠」は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号)」に基づき、2007 年 9 月に「エンピナース・P カプセル 9000」「エンピナース・P 錠 18000」へ名称を変更した。
また、2012 年 1 月 20 日に再評価指定（薬効再評価、厚生労働省告示第 22 号）され、現在に至っている。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

1）放線菌 *Streptomyces griseus* の産生する蛋白分解酵素プロナーゼの製剤である。
2）二重盲検比較試験においてエチルシステイン製剤やセラペプターゼ製剤と同等ないしはそれ以上の効果が認められている。
3）炎症巣浄化作用、起炎性ポリペプチド分解作用により優れた抗腫脹作用を示す。
4）喀痰・膿汁の粘稠度を低下させ、排泄を促進する。
5）抗生物質の炎症組織への移行を促進する。
6）総症例 12,211 例中、副作用が認められたのは 80 例（0.66%）109 件で、その主なものは食欲不振 25 件（0.20%）、発疹 18 件（0.15%）、胃部不快感 13 件（0.11%）、嘔気・嘔吐 12 件（0.10%）等であった。（1995 年 3 月再評価結果時）

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和　　名：エンピナース®・P カプセル 9000、エンピナース®・P 錠 18000
（２）洋　　名：EMPYNASE®・P cap. 9000、EMPYNASE®・P tab. 18000
（３）名称の由来：「empyema（蓄膿）」＋「pronase（プロナーゼ）」に由来する。

２．一般名

（１）和　　名（命名法）：プロナーゼ（慣用名）
（２）洋　　名（命名法）：pronase（慣用名）
（３）ステム：-ase（酵素）

３．構造式又は示性式

不明

４．分子式及び分子量

分子量：約20,000～30,000

５．化学名（命名法）

特になし

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KPC（エンピナース・P）
KPT（エンピナース・PD 錠）

７．CAS登録番号

なし

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、わずかに特異なにおいがあり、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：本品の水溶液（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

室温条件下にて 36 ヵ月保存した結果、色調は 30 ヵ月目以降で若干淡かっ白色になる傾向が、また酵素力価が規格範囲内で若干経時的に低下する傾向が認められた以外、試験項目*で経時的変化は認められなかった。なお、残存活性は 36 ヵ月後で平均 92.0%であった。

*性状（外観、におい、味及び pH）、確認試験、純度試験、乾燥減量、強熱残分及び酵素力価試験

３．有効成分の確認試験法

本品をあらかじめ 37℃に加温したゼラチン溶液に加えてよく振り混ぜ、37℃で 5 分間作用させるとき、液は粘度を減ずる。

４．有効成分の定量法

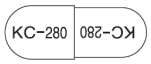
本品は蛋白分解酵素のため、カゼインを基質としてフォリン呈色法により力価を測定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

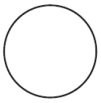
１．剤　形

（１）剤形の区別、規格及び性状

エンピナース・P カプセル 9000

性状	外形	サイズ
キャップが青色、ボディが白色の硬カプセル剤で、内容物は白色顆粒（乳糖水和物）及び淡褐色顆粒（プロナーゼ）からなり、わずかに特異なにおいと味を有する。淡褐色顆粒は腸溶性である。		4 号カプセル 全　　長：14.5mm 蓋 部 径：約 5.3mm 胴体部径：約 5.1mm 重　　量：180mg

エンピナース・P 錠 18000

性状	外形			サイズ・重量
	表面	裏面	側面	
白色～灰白色の腸溶性のフィルムコーティング錠で、においはない。				直径：7.0mm 厚さ：3.5mm 重量：108mg

（２）製剤の物性

崩壊時間：20～25 分（エンピナース・P 錠 18000）

（３）識別コード

エンピナース・P カプセル 9000　：KC-280（カプセル表面）
エンピナース・P 錠 18000　　：KC28（錠剤表面）

（４）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量

エンピナース・P カプセル 9000　：1 カプセル中にプロナーゼ 9,000 単位を含有する
エンピナース・P 錠 18000　　：1 錠中にプロナーゼ 18,000 単位を含有する

（２）添加物

［エンピナース・P カプセル 9000］
内容物に乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、精製セラック、グリセリン脂肪酸エステルを含有する。
また、カプセル本体に青色 1 号、赤色 3 号、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。
［エンピナース・P 錠 18000］
乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製セラック、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、マクロゴール 6000

（3）その他

特になし

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4．製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験による安定性

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
エンピナース・Pカプセル9000	室温 30～98%RH	30ヵ月	PTP包装	変化なし 残存活性約87%
エンピナース・P錠18000	室温 15～93%RH	36ヵ月	PTP包装 バラ	変化なし 残存活性約85%

5．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

エンピナース・P カプセル 9000 のカプセル内容物と臨床上配合を予想される抗生物質、消炎鎮痛剤、気管支拡張剤、鎮咳去痰剤、抗ヒスタミン剤、制酸剤との配合試験を実施した。

条件	配合薬剤名※		経過時間							
			直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	20日
52%RH (30℃)			全試料変化なし							
75%RH (30℃)	サワシリン細粒	単品				湿潤±	———	———>	湿潤＋	------->
		配合				湿潤±	———	———>	湿潤＋	------->
	バストシリン細粒	単品		湿潤＋	----------	-------->	湿潤¥・固化¥		----------	------->
		配合		湿潤＋	----------	-------->	湿潤¥・固化¥		----------	------->
	重そう（粉末）	単品				湿潤±	湿潤＋	----------	-------->	湿潤¥
		配合				湿潤±	----------	----------	-------->	湿潤¥
	エンピナース・P カプセル9000（顆粒）	単品						変色±	----------	------->
92%RH (30℃)	サワシリン細粒	単品		湿潤＋	湿潤¥	潮解	液化	----------	----------	------->
		配合		湿潤＋	湿潤¥	潮解	液化	----------	----------	------->
	バストシリン細粒	単品		湿潤＋	潮解	-------->	液化	----------	----------	------->
		配合		湿潤＋	潮解	-------->	液化	----------	----------	------->
	イノリン散	単品					湿潤±	----------	----------	------->
		配合				湿潤±		----------	----------	------->
	アスベリン散	単品			湿潤±	-------->	湿潤＋・固化＋		----------	------->
		配合				湿潤±	湿潤＋・固化＋		----------	------->
	ピレチア細粒	単品				湿潤±	----------	----------	----------	------->
		配合				湿潤±	----------	----------	----------	------->
	ポララミン散	単品				湿潤±	----------	----------	----------	------->
		配合				湿潤±	-------->	湿潤＋	----------	------->
	タベジール散	単品								
		配合					湿潤±	----------	----------	------->
	重そう（粉末）	単品			湿潤±	-------->	湿潤＋	固化¥	----------	------->
		配合			湿潤±	-------->	湿潤＋	固化¥・変色¥		------->

	酸化マグネシウム（粉末）	単品					湿潤±	湿潤＋ 固化＋	湿潤¥ 固化¥	------>
		配合					湿潤±	----------	----------	------>
	エンピナース・P カプセル9000（顆粒）	単品		変色＋	変色¥	----------	----------	----------	----------	------>

±：変化の疑わしいもの　＋：弱変化　¥：強変化

単品：上記薬剤のみ　配合：上記薬剤500mg＋エンピナース・Pカプセル9000顆粒500mg

※現在では名称が変更されている製品もある。

7．溶出性 [2)]

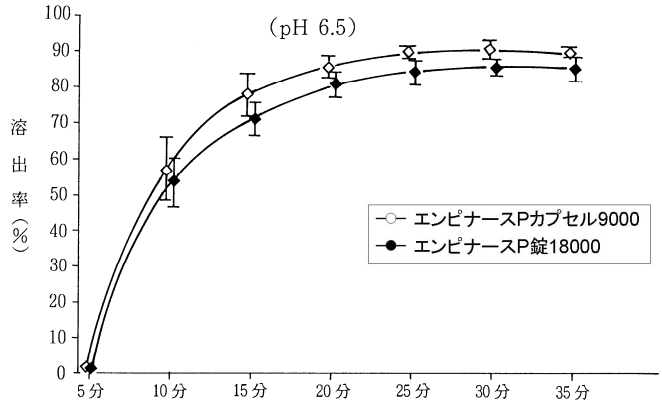
方法：日局一般試験法・溶出試験法　パドル法（100rpm）

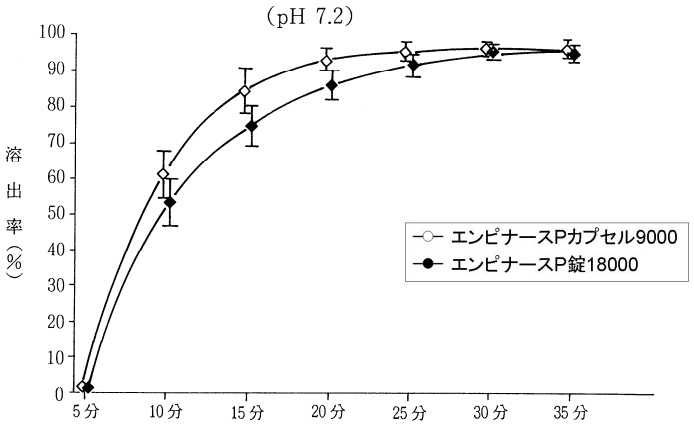
条件：試 験 液　pH6.5 及び pH7.2

試験液量　900mL

液　　温　37℃

［エンピナース・P カプセル 9000 とエンピナース・P 錠 18000 の溶出曲線］





8．生物学的試験法

該当しない

9．製剤中の有効成分の確認試験法

本剤を粉末とし、あらかじめ 37℃に加温したゼラチン溶液に加えてよく振り混ぜ、37℃で 5 分間作用させるとき、液は粘度を減ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤は酵素製剤のため酵素力価を測定する。
本剤 10 錠または 10 カプセル（カプセルの場合は内容顆粒）を乳鉢に入れ、リン酸緩衝液を加えてよくすりつぶし、リン酸緩衝液を加え 100mL とし、ろ過する。このろ液 1mL を正確に量り、リン酸緩衝液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。
この液 1mL にカゼイン溶液 1mL を添加し、40℃で 5 分間反応させ、生成したチロジンをフォリン試液によって呈色させ、酵素力価を測定する。
（1 分間にチロジン 1μg 相当量のフォリン呈色を示す酵素活性を 1 単位とする。）

11. 力価

活性部分の力価測定による。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

次の疾患、症状の腫脹の緩解
　手術後及び外傷後
　慢性副鼻腔炎
痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難
　気管支炎、気管支喘息、肺結核

２．用法及び用量

通常、成人にはプロナーゼとして、1 日 27,000～54,000 単位（エンピナース・P カプセル 9000：3～6 カプセル、エンピナース・P 錠 18000：3 錠）を 3 回に分けて経口投与する。
本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

３．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当しない

（２）臨床効果

一般臨床試験を行った計 1,252 例についての本剤の臨床効果は以下のとおりである。

疾患名	「有効」以上の例数／対象例数（有効率）
術後及び外傷後の腫脹	443/581（76.2%）
副鼻腔炎	259/410（63.2%）
喀痰喀出困難	132/261（50.6%）

（３）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（４）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（５）検証的試験

1）無作為化平行用量試験

該当資料なし

2）比較試験

・各科領域の手術後及び外傷後の腫脹を有する患者を対象とする二重盲検比較試験（対照薬：セラペプターゼ）の結果、本剤投与群と対照薬投与群の間で自覚症状（疼痛、熱感等）及び他覚所見（腫脹、発赤等）共にほぼ同等の改善効果が認められた[3,4]。

3）楫野学而 他：診療と新薬,13,2187,1976.
4）石川武憲 他：日本口腔外科学会雑誌,22,110,1976.

・慢性副鼻腔炎患者を対象とする二重盲検比較試験（対照薬：乳糖、L-エチルシステイン又はセラペプターゼ）の結果、本剤投与群は乳糖投与群に比べ自覚症状（鼻漏）及び他覚所見（浮腫、中耳道閉塞）に有意な改善効果が認められた[5)]。
一方、本剤投与群とL-エチルシステイン又はセラペプターゼ投与群の間では、自覚症状（鼻閉、鼻漏等）及び他覚所見（鼻粘膜所見、鼻汁の量・性質等）共にほぼ同等の効果が認められた[5~7)]。

5）藤崎茂巳 他：耳鼻臨床,67,617,1974.
6）水越　治 他：耳鼻咽喉科展望,18,619,1975.
7）名越好古 他：耳鼻咽喉科展望,19,221,1976.

・気管支炎、気管支喘息、肺結核の喀痰喀出困難を訴えている患者を対象とした二重盲検比較試験（対照薬：セラペプターゼ）の結果、本剤投与群と対照薬投与群の間で自覚症状（喀痰の量、咳嗽の回数、喀痰の切れ等）及び他覚所見（喀痰の膿性度、ラ音）共にほぼ同等の効果が認められた[8,9)]。

8）前川暢夫 他：臨牀と研究,52,3373,1975.
9）伊藤和彦 他：診療と新薬,13,2473,1976.

（６）治療的使用

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

蛋白分解酵素

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

プロナーゼの作用機序は、以下の様に推定されている。
経口投与したプロナーゼは活性中心をもったまま腸管より吸収され、血液あるいはリンパ液中へ移行する。そこで直ちにα$_2$－マクログロブリンなどの inhibitor と結合し、その状態で血中を循環する。この複合体が炎症巣に到達し、解離してフィブリン、ムチン、起炎性ポリペプチドを分解する。（1988 年 8 月再評価申請時資料）

（２）薬効を裏付ける試験成績

1）**蛋白分解作用** [1)]
ほとんどのペプチド結合に働き、強力な蛋白分解作用を示す（*in vitro*）。

2）**起炎性ポリペプチド分解作用** [10)]
起炎性ポリペプチドであるブラジキニンに対し分解力を有し、その活性を抑制する（*in vitro*）。

3）**粘稠物質融解作用** [11, 12)]
ムチン分解作用を有し、喀痰、膿汁などの粘性を低下させる（ヒト、*in vitro*）。

4）**フィブリン塊溶解作用** [13)]
炎症巣に生成・蓄積するフィブリンに対し、溶解作用を示す（*in vitro*）。

5）**抗炎症・腫脹作用** [13～15)]
カラゲニン、デキストラン、ホルマリン及び卵白アルブミン等による急性炎症性浮腫を抑制する（ラット）。
また、抗ラット・ウサギ血清を用いたラット皮膚の炎症反応（アルサス反応）に対しても同様の抑制作用を示す。
さらに、クロトン油及びアジュバントポーチ法による慢性炎症において、変性組織の浄化作用と結合織の再生作用を示す（ラット）。

（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・測定法

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）最高血中濃度到達時間

該当資料なし

（３）臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

（４）中毒域

該当資料なし

（５）食事・併用薬の影響

「Ⅷ－7．相互作用」の項参照

（６）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

（１）コンパートメントモデル

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（４）消失速度定数

該当資料なし

（５）クリアランス

該当資料なし

（６）分布容積

該当資料なし

（７）血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考：動物での蛋白結合＞

ラット及びマウスにおいて、プロナーゼはα$_2$－マクログロブリン分画と結合していることが確認されている[16)]。

３．吸　収

該当資料なし

＜参考：動物での体内動態＞

マウス及びラットに十二指腸内投与した後の血漿及びリンパ液のプロナーゼ濃度は、マウスの血漿及びラットのリンパ液ともに投与後 1 時間で最高濃度となった[16)]。

４．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

＜参考：動物での体内分布＞

^{125}I 標識プロナーゼをラット静脈内及び直腸内に投与したところ、肝・腎への分布が高く、その他の臓器への分布は低く、24 時間後には放射活性は消失した。胎盤の放射活性は血中より低く、胎仔への移行はみられなかった。また、ラットにクロトンポーチを作り、^{125}I 標識プロナーゼを十二指腸内に投与したところ、クロトンポーチにできた炎症部位の浸出液中に投与量の約 1%が移行した[17)]。

５．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（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

（５）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排　泄

（１）排泄部位及び経路

該当資料なし

（２）排泄率

該当資料なし

＜参考：動物での排泄率＞

^{125}I 標識プロナーゼをラット静脈内及び直腸内に投与したところ、96 時間後までにそれぞれ 83%、64%が尿中に、また 6%、25%が糞中に排泄された[17]。

（３）排泄速度

該当資料なし

７．透析等による除去率

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

該当しない

2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

蛋白分解酵素製剤に対する一般的注意として記載した。

3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）薬剤過敏症の既往歴のある患者

（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。］

（3）重篤な肝障害、腎障害のある患者

［重篤な肝障害、腎障害のある患者では、血液凝固能の異常がみられるおそれがある。］

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

（2）併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	抗凝血剤の作用が増強するおそれがあるので、血液凝固能の変動に十分注意し、慎重に投与すること。	本剤は*in vitro*でフィブリン溶解作用を示すことから、抗凝血作用を増強するおそれがある。

8．副作用

（1）副作用の概要

副作用

総症例 12,211 例中、副作用が認められたのは 80 例（0.66%）109 件で、その主なものは食欲不振 25 件（0.20%）、発疹 18 件（0.15%）、胃部不快感 13 件（0.11%）、嘔気・嘔吐 12 件（0.10%）等であった。(1995 年 3 月再評価結果時)

（2）重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）（いずれも頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告により認められている副作用のため頻度不明

（3）その他の副作用

その他の副作用

分類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症**	発疹・発赤	そう痒感
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐、胃部不快感	腹痛、下痢、胸やけ
血　液		鼻出血、血痰等の出血傾向

**発現した場合には投与を中止すること。

（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数		12,211 例
副作用発現症例数		80 例（0.66%）
副作用の種類		件数（発現率：%）
過敏症	発疹	18　(0.15)
	そう痒感	5　(0.04)
消化器系	食欲不振	25　(0.20)
	胃部不快感	13　(0.11)
	嘔気・嘔吐	12　(0.10)
	腹痛	11　(0.09)
	下痢	10　(0.08)
	胸やけ	9　(0.07)
	軟便	2　(0.02)
	胃症状	1　(0.01)
精神・神経系	頭痛	2　(0.02)
その他	鼻出血	1　(0.01)
合計		109 件

(1995 年 3 月再評価結果時)

（５）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

適用疾患別副作用出現率

適用 / 対象	外傷後の腫脹	手術後の腫脹	副鼻腔炎	喀痰喀出困難
調査症例数	886	1,639	3,211	3,081
副作用発現症例数	5	11	16	10
副作用発現件数	9	18	18	12
副作用発現率（%）	0.56	0.67	0.50	0.32

適用別における副作用発現率には有意な差を検出し得なかった（χ^2-test）。

（６）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「２．禁忌内容とその理由」、「５．慎重投与内容とその理由」及び「（３）その他の副作用」の項参照

９．高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

＜参考＞

プロナーゼを 1 回 54,000 単位、1 日 162,000 単位、12 ヵ月間服用した症例に副作用は認められなかった[18)]。

14. 適用上の注意

適用上の注意

（1）服用時

1）食道に停留し崩壊すると、まれに食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

2）本剤はかまずに服用するよう指導すること。

（2）薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

解説：

（1）服用時

エンピナース・P カプセル 9000：カプセルのまま服用が困難な患者に対し、カプセルをはずして服用させる場合、内容の顆粒には腸溶性皮膜が施されているので、かまずに服用するように注意を促す。

エンピナース・P 錠 18000：錠剤の外側に腸溶性皮膜が施されているので、かまずに服用するように注意を促す。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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」参照）

（2）副次的薬理試験

該当資料なし

（3）安全性薬理試験 [19)]

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。

血圧及び心拍数に対してはラットに 300 または 600mg/kg を経口投与したところ、600mg/kg で血圧がわずかに低下したが、心拍数には全く変化が認められなかった。

（4）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 [20)]

LD_{50} 値（mg/kg）

動物＼投与経路		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 [20)]

Wistar 系ラット（50, 160, 500, 1,500mg/kg/日、1 ヵ月、経口）、白色在来種ウサギ（13, 50, 200mg/kg/日、1 ヵ月、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。（プロナーゼは 1mg＝1,210 単位のものを用いた）

2）慢性毒性[21～24)]

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 ヵ月）の結果は下表のとおりである。

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 ヵ月	0.150%（約 100mg/kg/日）
	0.005, 0.020, 0.080, 0.320 (%)*	6 ヵ月	0.080%（40～47mg/kg/日）
	0.005, 0.020, 0.080, 0.320 (%)*	12 ヵ月	0.080%（約 36mg/kg/日）
ウサギ	13, 50, 200（mg/kg）	3 ヵ月	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）生殖発生毒性試験

器官形成期投与試験[25)]

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。（プロナーゼは 1mg＝1,070 単位のものを用いた）

（4）その他の特殊毒性

抗原性試験[26)]

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。

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：該当しない
有効成分：該当しない

2．有効期間又は使用期限

使用期限：30 ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3．貯法・保存条件

室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－14．適用上の注意」の項を参照すること。

5．承認条件等

なし

6．包　装

［エンピナース・P カプセル 9000］
PTP：100 カプセル（10 カプセル×10）、500 カプセル（10 カプセル×50）、
1,000 カプセル（10 カプセル×100）
バラ：1,000 カプセル
［エンピナース・P 錠 18000］
PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、1,000 錠（10 錠×100）、
2,100 錠（21 錠×10）
バラ：1,000 錠

7．容器の材質

［エンピナース・P カプセル 9000、エンピナース・P 錠 18000］
［PTP 包装製品］
PTP‥‥‥ ポリ塩化ビニル、アルミニウム
ピロー‥‥ アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
個装箱‥‥ 紙
［バラ包装製品］
袋‥‥‥‥ ポリエチレン
缶‥‥‥‥ 金属（ブリキ）

８．同一成分・同効薬

同一成分薬：プロナーゼ MS、ガスチーム（胃内粘液溶解除去剤）
同　効　薬：リゾチーム塩酸塩

９．国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エンピナース・P カプセル 9000	2007 年 9 月 14 日 （販売名変更による）	21900AMX01497000
エンピナース・P 錠 18000		21900AMX01559000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日
エンピナース・P　　承認年月日：1979 年 2 月 8 日
エンピナース・PD 錠　承認年月日：1986 年 10 月 17 日

11. 薬価基準収載年月日

エンピナース・P カプセル 9000　：2007 年 12 月 21 日
エンピナース・P 錠 18000　　：2007 年 12 月 21 日

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日、経過措置期間終了年月日
エンピナース・P　　薬価収載年月日：1979 年 4 月 19 日　経過措置期間終了：2008 年 8 月 31 日
エンピナース・PD 錠　薬価収載年月日：1987 年 10 月 1 日　経過措置期間終了：2008 年 8 月 31 日

12. 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（1979 年 2 月 8 日承認　※名称変更前製剤（エンピナース・P）承認時）
【効能・効果】
1. 次の疾患の腫脹の緩解
術後及び外傷後、副鼻腔炎
2. 次の疾患の喀痰喀出困難
気管支炎、気管支喘息、肺結核
【用法・用量】通常成人 1 日 27,000～54,000 単位を 3 回に分けて経口投与する。
本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

○再評価結果に基づく効能・効果の変更（再評価結果公表年月日：1995 年 3 月 9 日）
【効能・効果】（＿＿＿：変更箇所）
次の疾患、症状の腫脹の緩解
手術後及び外傷後、慢性副鼻腔炎
痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難
気管支炎、気管支喘息、肺結核
【用法・用量】変更なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1995 年 3 月 9 日（薬効再評価）
製造承認事項の一部を変更すれば薬事法 14 条の 2 項各号のいずれにも該当しない。
（変更内容は「12. **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**」の項参照）

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンピナース・P カプセル 9000	108672001	3959004M1058	620005942
エンピナース・P 錠 18000	108668301	3959004F1059	620005943

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文　献

1．引用文献

1）野本正雄 他：理化学研究所報告, 35, 154～166, 1959.
2）科研製薬株式会社：エンピナース・P とエンピナース PD 錠との溶出比較試験（社内資料）
3）楫野学而 他：診療と新薬, 13, 2187, 1976.
4）石川武憲 他：日本口腔外科学会雑誌, 22, 110, 1976.
5）藤崎茂巳 他：耳鼻臨床, 67, 617, 1974.
6）水越　治 他：耳鼻咽喉科展望, 18, 619, 1975.
7）名越好古 他：耳鼻咽喉科展望, 19, 221, 1976.
8）前川暢夫 他：臨牀と研究, 52, 3373, 1975.
9）伊藤和彦 他：診療と新薬, 13, 2473, 1976.
10）松尾哲也 他：プロナーゼ（エンピナース・P）の基礎的研究 －他の消炎酵素剤との比較を中心にして－（科研製薬株式会社 社内資料）
11）伊藤和彦 他：診療と新薬, 10, 271～282, 1973.
12）Hashimoto, Y. et al., :Annals New York Academy of Sciences, 106, 233～246, 1963.
13）丹羽滋郎 他：診療, 18, 409～415, 1965.
14）山村雄一 他：総合臨牀, 16, 1772～1777, 1967.
15）藤崎茂巳 他：耳鼻咽喉科展望, 18, 247～262, 1975.
16）宇田一正 他：プロナーゼの消化管吸収についての検討（科研製薬株式会社 社内資料）
17）濱崎　正 他：プロナーゼの体内動態に関する研究（科研製薬株式会社 社内資料）
18）小泉岳夫 他：肝胆膵, 12, 305, 1986.
19）讃井和子 他：プロナーゼの一般薬理試験（科研製薬株式会社 社内資料）
20）雨宮功治 他：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－（科研製薬株式会社　社内資料）
21）雨宮功治 他：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ヵ月）（科研製薬株式会社　社内資料）
22）雨宮功治 他：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ヵ月）（科研製薬株式会社　社内資料）
23）雨宮功治 他：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ヵ月）（科研製薬株式会社　社内資料）
24）雨宮功治 他：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ヵ月）（科研製薬株式会社　社内資料）
25）石崎　綸 他：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）（科研製薬株式会社　社内資料）
26）斎藤伍作 他：プロナーゼの抗原性に関する研究（科研製薬株式会社　社内資料）

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．その他の関連資料

（1）JAN コード

製品名	JAN コード
エンピナース・P カプセル 9000	100 カプセル PTP：4987042280019 500 カプセル PTP：4987042280033 1,000 カプセル PTP：4987042280057 1,000 カプセルバラ：4987042280071
エンピナース・P 錠 18000	100 錠 PTP：4987042124184 500 錠 PTP：4987042124207 1,000 錠 PTP：4987042124245 2,100 錠 PTP：4987042124320 1,000 錠バラ：4987042124252