

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名] ① リパクレオン顆粒 300mg 分包、② 同カプセル 150mg (① クレオン粒 300mg、② 同カプセル 150mg から変更)

[一 般 名] パンクレリパーゼ

[申 請 者 名] アボット製薬株式会社 (ソルベイ製薬株式会社から変更)

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 品質について

機構は、申請者に照会中であった事項を含め、以下の検討を行った結果、市販用製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

1) 原薬の規格として強熱残分を設定することについて

機構は、日局パンクレアチンでは強熱残分が規格として設定されていることから、本薬についても強熱残分を規格として設定する必要があるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、強熱残分及び重金属（10 バッチごとのスキップ試験）を原薬の規格として設定すると回答したため、機構は、これを了承した。

2) 製剤の確認試験及び逆相液体クロマトグラフィーの追加について

欧州及び米国で規格として設定されている確認試験（酵素活性、逆相液体クロマトグラフィー）、並びに低分子量不純物含量及び構成酵素のパターンを確認するための逆相液体クロマトグラフィーについて、機構は、その必要性を考慮し、本邦においても規格として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の規格として、確認試験（酵素活性、逆相液体クロマトグラフィー）並びに逆相液体クロマトグラフィーを設定すると回答したため、機構は、これを了承した。

3) 製剤の溶出試験について

機構は、製剤の溶出試験の規格値が含量規格値下限の ■% と設定されていたことについて、製剤の含量規格値の幅が広いことから、規格値下限ではなく製剤中含量の実測値の ■% とすることが適当であると考え、申請者に対応するよう求めた。

申請者は、製剤の溶出試験の規格値を製剤中含量の実測値の ■% とすると回答したため、機構は、これを了承した。

4) 製剤の有効期間について

36 ヶ月間の安定性試験の成績（審査報告（1）「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略>（2）製剤 6）安定性」の項参照）を踏まえ、製剤の有効期間について申請者に確認したところ、申請者は、顆粒剤をアルミニウムフィルム分包したものを室温保存するとき、又はカプセル剤を PTP ピロー包装したものを室温保存するときの有効期間として3年間と設定すると回答した。

機構は、製剤の有効期間について、特段の問題はないものと判断した。

5) 新添加物について

申請製剤は、新添加物として、ヒプロメロースフタル酸エステル（ 剤）、並びにマクロゴール 4000EP 及びジメチルポリシロキサン（内服用）（いずれも 剤）を含有している。

機構は、本製剤におけるこれら新添加物の使用について、特段の問題はないものと判断した。

(2) 膵嚢胞線維症患者を対象とした国内臨床試験（参考資料）について

審査報告（1）の「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）膵嚢胞線維症患者を対象とした国内臨床試験（参考資料） 2）長期投与試験（2008 年 12 月カットオフデータ）」の項に示した 117 試験について、2008 年 12 月カットオフ以降から 2010 年 9 月までの試験成績を含む最終報告書（5.3.5.2.5-1）が提出された。

機構は、以下の点を確認した。

継続中であった患者 1 例は肺移植のため治験中止となり、投与期間は 3,591 日であった。2008 年 12 月以降投与中止に至るまでの間に認められた有害事象は、軽度～中等度の事象のみであり、重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 有効性について

機構は、膵外分泌機能不全患者における膵消化酵素の補充効果は、本来であれば、栄養状態の改善や体重増加を以て評価することが望ましいと考える。しかし、そのような評価にはある程度の期間が必要となり、膵外分泌機能不全患者が長期間に亘って膵消化酵素の補充療法を行わない場合、健康状態の悪化が懸念されることから、長期間のプラセボ対照比較臨床試験を実施することは困難であるとする申請者の説明は理解可能であると考えた。

第Ⅲ相試験の主要評価項目としては、比較的短期間で評価が可能な脂肪吸収率の変化量が設定されていたが、機構は、膵消化酵素の補充が栄養素の吸収を改善すれば長期的には栄養障害や体重減少の改善に繋がることは推測できることから、当該指標を用いて評価することは受容可能であると考えた。

以上から、第Ⅲ相試験である 122 試験の主要評価項目を脂肪吸収率の変化量とし、その結果、

プラセボ群に対する本薬 1,800mg/日群の優越性が検証されたことから、本薬 1,800mg/日投与による脂肪吸収率の改善効果は示されたと考え、また、長期投与試験である 123 試験において、多くの栄養評価項目が改善傾向にあったことから、本薬の長期投与時の栄養状態改善効果は期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 安全性について

機構は、115 試験及び 122 試験において重度の有害事象は認められなかったこと、有害事象の発現状況にプラセボ群と比べて問題となるような差異は認められなかったこと、長期投与時に発現率が上昇するような事象は認められなかったこと等から、膵外分泌機能不全患者における本薬投与時の安全性に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 膵外分泌機能不全患者では膵内分泌機能も低下していることが多いと考えられるが、本薬の投与により栄養状態の改善と共に血糖コントロールが悪化する可能性があるため、必要に応じ、情報提供することが望ましいと考える。

機構は、専門委員からの指摘について、本薬の投与対象となる膵外分泌機能不全患者では、血糖値の推移については本薬投与にかかわらず注意が必要と考えるが、膵消化酵素補充療法に際してはより血糖値に注意すべきことを医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、適切に対応すると回答し、機構はこれを了承した。

(5) 膵嚢胞線維症患者について

機構は、本邦における膵嚢胞線維症の患者数は極めて少なく、国内で比較臨床試験を実施することは困難であることから、海外臨床試験成績も含めて検討することとした。国内外の臨床試験のデザインは異なることから厳密な比較は困難であるものの、国内外において本薬による一定の脂肪吸収増加効果は示唆されていると考えた。

一方、安全性については、原疾患によると推測される呼吸器に関連した事象以外は、慢性膵炎又は膵切除後の膵外分泌機能不全患者を対象とした国内臨床試験における有害事象発現プロファイルと特段差異は認められないこと、また、海外臨床試験（101、102 及び 126）においてプラセボ群（又はプラセボ投与期）に比べ問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。

以上から、膵嚢胞線維症患者における本薬の有効性は期待でき、安全性は許容可能であると考えたが、膵嚢胞線維症患者に対する現在までの国内臨床試験成績は極めて限られていることから、可能な限り、本薬が投与される膵嚢胞線維症患者の全例を対象に調査を実施する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(6) 効能・効果について

機構は、上記の(3)～(5)を踏まえ、原疾患によらず、膵外分泌機能不全により脂肪便を排泄している患者に対し、本薬を膵消化酵素の補充のために用いることに特段の問題はないと考えた。ただし、臨床試験の対象とされた患者の原因疾患等について添付文書で情報提供することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

非代償期の慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等を原疾患とする膵外分泌機能不全により、脂肪便等の症状を呈する患者に投与すること。

(7) 用法・用量について

1) 開始時の用法・用量について

122 試験では最大対比法の結果から本薬の至適用量を選択することはできなかったが、115 試験及び 122 試験における脂肪吸収率の変化量はともに 900mg/日群に比べて 1,800mg/日群で高い傾向にあり、また、有害事象の発現状況に問題となる群間差は認められなかった。機構は、膵外分泌機能不全に対する膵酵素補充療法の目的は栄養状態の改善であり、安全性に問題がないのであれば十分量の膵消化酵素の補充を行うべきとの考え方は理解できることから、122 試験成績も踏まえ、通常の開始用法・用量を 1,800mg/日（1 回 600mg 1 日 3 回）とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 用法・用量の調整方法について

機構は、本薬は膵消化酵素を補充する薬剤であることから食事の摂取量等により必要量が異なることは理解でき、服薬回数及び服薬量を一律に規定するよりも、個々の患者の食事状況（内容、摂取量、回数等）に合わせて適切に調整可能となる用法・用量を設定することが合理的であると考えた。

最高用量については、臨床実態に比較的近いデザインで実施された長期投与試験である 123 試験において 3,600mg/日まで増量可能とされ、3,600mg/日投与時に認められた有害事象は低用量投与時に認められた有害事象と大きな差はなかったことから、3,600mg/日とすることが適切と考えた。

以上の機構の見解に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 食事の内容、摂取量、食事回数等により、本薬の用法・用量を調整するという考えは理解

可能である。

- ・ 3,600mg/日を超えた投与経験がほとんどないこと、長期試験でも、3,600mg/日で十分であったことから、最高用量を 3,600mg/日とすることに特段問題はないと考える。
- ・ 5703 試験において、1,800mg/日と 3,600mg/日の固定用量の比較が行われており、大きな群間差は認められていないことから、増量することで効果が増大するかは明確になっていないため、3,600mg/日を最高投与量として、明記する必要はないと考える。また、海外試験成績や海外承認状況を確認し、1,800mg/日を超える用量を投与することの必要性を十分議論する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、1,800mg/日を超える用量を投与したときの有効性の増大について、また、海外での承認用量の設定経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外も含め、本薬 1,800mg/日を超える用量を投与したときの有効性を 1,800mg/日投与時と比較検討した臨床試験は実施されていない。

一方、最近、慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全患者を対象に、高脂肪食摂取時のプラセボ対照二重盲検群間比較試験（S245.3.124）が海外で実施された（Am J gastroenterol 105: 2276-2286, 2010）。1 日あたりの脂肪摂取量を少なくとも 100g/日以上とし、リパーゼ活性として主食では 72,000FIP 単位（約 900mg）及び軽食では 36,000FIP 単位（約 450mg）に相当する本薬を、1 日 3 回の主食及び 2 回の軽食時に経口投与（1 日用量は約 3,600mg）することにより検討された。有効性について、投与開始前からの脂肪吸収率の変化量は、プラセボ群 $8.8 \pm 12.5\%$ 及び本薬群 $32.1 \pm 18.5\%$ であり、有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。本試験の成績を踏まえ、米国の添付文書には、1 日あたり少なくとも 100g/日以上の脂肪を摂取している膵外分泌機能不全患者に対しては、リパーゼ活性として 1 回の食事あたり 72,000FIP 単位を経口投与した臨床試験があることが追記された。

また、ドイツの添付文書では、本薬の用量は、1 回の食事あたりリパーゼ活性として 20,000～40,000FIP 単位（1 回の食事あたり約 250～500mg、1 日用量として約 750～1,500mg）とされているものの、消化不良の程度によって高用量が必要になることもあると記載されている。

このように、国ごとに用法・用量は若干異なるものの、いずれも脂肪摂取量や膵外分泌機能不全の程度等を考慮して増量することが可能となっている。これは本薬が消化酵素製剤であること、安全性に特段問題がないことより、増量に関して可能な限り認められた結果であると考えられる。

機構は、本薬の作用機序を踏まえると、個々の患者の食事内容等に応じて適宜増減を許容することは合理性があると考え、また、海外において患者の状態に応じて 1,800mg/日を超える用量が投与可能とされていることを踏まえると、本邦においても 1,800mg/日を標準用量とし、患者の状態（食事の内容、摂取量、食事回数等を含む）に応じて適宜増減とすることが適当と考えた。ただし、本薬を日本人に 3,600mg/日を超えて投与した経験はほとんどないことから、添付文書において、長期投与試験（123）における投与量範囲を情報提供することが適切である

と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3) 小児の用法・用量について

国内小児患者の検討例数は非常に限られており、また、海外で実施された臨床試験とは用量、対象患者の年齢層、脂肪摂取量等が異なるため、これらの成績を基に小児に対する明確な用法・用量を設定することは困難であると考えた。

しかし、審査報告(1)の「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5)用法・用量について 3) 膵嚢胞線維症患者の用法・用量について」の項の①～⑥に示した理由から、小児患者に対し投与を制限すべきではなく、また、小児患者においても個々の患者の年齢、食事の内容等に応じて注意深く用法・用量の調整を行うことは成人と同様であることから、小児用量を別に設定する必要性は高くないと考えた。

以上の機構の見解に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 得られた情報から小児の用法・用量を明確に設定することは困難であるが、安全性に大きな問題はないことから、小児に対する用法・用量を別途設定することは不要であり、使用を妨げる必要はないと考える。
- ・ 本邦における小児に対する投与経験としては、膵嚢胞線維症の患児 5 例を対象とした 002 試験において年齢が 6～16 歳、体重が 15.0～45.5kg の小児に投与されたのみであること、また、至適用量を探索したときの用法・用量は体重あたりの投与量 (37.5～187.5mg/kg/日) で設定されていたことから、年齢、体重に大きな幅がある小児に対して、一律に成人と同一の用法・用量とすることは問題であり、年齢や体重等から用法・用量を設定するよう考慮すべきと考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に対して、提出された臨床試験成績では小児に対する情報は極めて限られていることから、小児の用法・用量設定に際し参考となるその他の情報について、公表論文や海外市販後情報等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

膵嚢胞線維症に対する本薬の有効性及び安全性について多数の臨床試験で確認されていることが、総説に記載されている (Adv Ther 27: 895-916, 2010)。これらの臨床試験における投与量は、欧米の consensus report (J Pediatr Gastroenterol Nutr 35: 246-259, 2002; J Cyst Fibros 1: 51-57, 2002) に従って概ね設定されており、最小で 1 ヶ月齢の小児に本薬が投与され、各臨床試験における平均投与量は約 4,000～17,000FIP 単位 (約 50～210mg) /kg/日の範囲であった。有効性については、プラセボ投与時又は治療前と比較して脂肪吸収率の改善が示されており、安全性については、プラセボ投与時の方が本薬投与時に比べて有害事象が高頻度で認められる傾向があり、また、最も発現が多かった有害事象は、本薬及びプラセボ投与時ともに原疾患の影響も考えられる胃腸障害であった。因果関係が否定されなかった有害事象は少なく、有害事象の発現と年齢には明らかな傾向は認められなかった。

一方、海外市販後調査情報において、膵嚢胞線維症患者に報告されている主な副作用は器官

別では胃腸障害であり、事象としては腹部膨満、腹痛、大腸炎、結腸狭窄、下痢、末端腸閉塞症候群、小腸閉塞、腸管狭窄、胎便イレウス、脂肪便及び嘔吐であった。また、重篤な副作用としては、肺炎がやや多く認められた。これらは、いずれも膵嚢胞線維症に関連する事象として説明できるものがほとんどであった。その他、皮膚及び皮下組織障害が散見された。

なお、本薬の小児に対する用法・用量については、年齢、体重、脂肪摂取量に応じた用法・用量が設定されている米国等の国もあるが、一方で英国等のように小児用量が設定されていない国もあり、主な海外の承認国においてその設定は統一されていない。

機構は、以下のように考える。

公表論文等では、小児患者の年齢や体重等に応じた用法・用量を設定して実施された臨床試験成績が報告されており、また、海外における承認状況については、小児用法・用量の設定自体は国によって異なるものの、個々の患者にあわせて用量の調整が可能となるよう設定されていた。また、本薬について小児患者に対しても成人と同様の投与量を投与した経験が、臨床試験及び公表論文で認められており、現時点において特に小児患者で問題となる有害事象は認められていないことを確認した。

したがって、小児患者においても、成人と同様に個々の患者の年齢、体重、食事の内容等に応じ、注意深く用法・用量の調整を行うことで、成人と同様の投与量まで許容可能であると考ええる。ただし、国内小児患者における投与経験は非常に限られていることから、国内小児患者を対象とした臨床試験（002 及び 117）に組み入れられた患児の年齢、体重、並びに初回用量及び用量調整後の各患者の至適投与量について情報提供することも必要であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上の 1) ～3) を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のとおりとし、添付文書の【臨床成績】の項に長期投与試験（123）における投与量、及び膵嚢胞線維症患者を対象とした臨床試験（002 及び 117）で組み入れられた患者の年齢、体重並びに初回及び至適投与量範囲を情報提供することが適切であると考えた。以上の機構の判断は専門委員に支持されたため、申請者に対応を求め、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、パンクレリパーゼとして 1 回 600mg を 1 日 3 回、食直後に経口投与する。

なお、患者の状態に応じて、適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 用法・用量の調整に際しては、患者の年齢、体重、食事量、食事内容、食事回数等を考慮すること。（【使用上の注意】1. 重要な基本的注意の項参照）

(8) 製造販売後調査等について

機構は、膵嚢胞線維症患者に対する現在までの国内臨床試験成績は極めて限られていることから、表 29 の特定使用成績調査に加え、膵嚢胞線維症患者に代表される小児患者に対しては可能な限り全例を対象に別途調査を実施する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、また、専門委員より、患者の症状等を確認した上で通常用量より増量した場合の安全性及び有効性を確認すること、また、慢性膵炎の原因（アルコール性、特発性、自己免疫性等）を確認できるようにしておくことが必要との意見が出された。

機構は、上記を踏まえた製造販売後調査計画書（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より、表 29 の特定使用成績調査に上記の調査項目を追加し、また、膵嚢胞線維症の小児患者については、表 29 の特定使用成績調査とは別に、再審査期間の間に可能な限り全例を対象とした特定使用成績調査を実施するとの回答を得たことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
11	31	確認試験（酵素活性、HPLC）	確認試験
11	32	確認試験（酵素活性、HPLC）	確認試験（酵素活性、逆相液体クロマトグラフィー）
11	31 及び 32	純度試験（HPLC）	逆相液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬について効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充
[用法・用量]	通常、パンクレリパーゼとして 1 回 600mg を 1 日 3 回、食直後に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて、適宜増減する。