

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 17 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] エンピナース・P カプセル9000、同・P 錠18000
[一 般 名] プロナーゼ
[申 請 者 名] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 28 日

[審議結果]

平成 28 年 3 月 17 日に開催された医薬品再評価部会において、本品目は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イに該当すると判定され、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

このことは、平成 7 年の再評価時点と比較して現在の医療環境では、

- ・慢性副鼻腔炎に関しては、マクロライド療法、
- ・気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患に関しては、気管支拡張薬（ β 受容体刺激薬、抗コリン薬、キササンチン誘導体）や吸入ステロイド、
- ・足関節捻挫に関しては、初期治療の RICE 処置やその後の局所安静、運動療法等

が標準治療として位置づけられており、当該医療環境を踏まえた製造販売後臨床試験において本品目の有効性が確認できなかったことから、本品目の医療上の有用性が平成 7 年の再評価時点と比較して低下したものと考えられ、承認継続は困難であると判断されたものである。

なお、本品目が今後その適応症と適応条件をさらに明確にし、それに結びつく有用性が明らかに検出されえた場合には、今回の臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、安全性に関して特段の問題は認められていないことから、これを新たに承認申請することを拒むものではないと考えられる。

審査報告書

平成 28 年 2 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再評価申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エンピナース・P カプセル 9000、同・P 錠 18000
[一 般 名]	プロナーゼ
[申 請 者 名]	科研製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 5 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 カプセル中にプロナーゼを 9000 単位含有する硬カプセル剤 1 錠中にプロナーゼを 18000 単位含有するコーティング錠
[申 請 区 分]	医薬品再評価申請
[特 記 事 項]	平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号において再評価を受けるべき 医薬品として指定済み
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 28 年 2 月 29 日

[販 売 名] エンピナース・P カプセル 9000、同・P 錠 18000
[一 般 名] プロナーゼ
[申 請 者 名] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 28 日
[審査結果]

再評価のために新たに実施された、いずれの製造販売後臨床試験においてもプロナーゼ含有経口剤の有効性は示されず、現在の医療環境において、当該薬剤の医療上の有用性は、過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況と比較して低下したと考えられる。現時点におけるプロナーゼ含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号のイに該当すると判断した。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	エンピナース・P カプセル 9000、同・P 錠 18000
[一般名]	プロナーゼ
[申請者名]	科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 28 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にプロナーゼを 9000 単位含有する硬カプセル剤 1 錠中にプロナーゼを 18000 単位含有するコーティング錠
[申請効能・効果]	次の疾患、症状の腫脹の緩和緩解 足関節捻挫手術後及び外傷後 <u>マクロライド系抗生物質による効果不十分な慢性副鼻腔炎</u> <u>急性増悪に伴い喀痰症状を呈する軽症慢性呼吸器疾患（COPD を除く）の呼吸機能の改善痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難</u> <u>気管支炎、気管支喘息、肺結核</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</p>
[申請用法・用量]	<エンピナース・P カプセル 9000> 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。 <エンピナース・P 錠 18000> 通常、成人 1 日 3 錠を 3 回に分けて経口投与する。 なお、プロナーゼとしての用法及び用量は「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」である。 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。 <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本再評価申請において、申請者が提出した資料及び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。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

理化学研究所の野本らにより見出された放線菌 *Streptomyces griseus* の産生する蛋白分解酵素であるプロナーゼは、蛋白分解作用による病巣浄化作用、抗生物質の病巣への移行促進作用、起炎物質の分解作用による抗炎症作用、フィブリン溶解作用及びムチン溶解作用を有し、炎症による腫脹の緩和、膿汁排泄促進作用等を有するとされている。

本邦においては、昭和 54 年 2 月にプロナーゼ単味製剤である「エンピナース・P」（平成 19 年 9 月「エンピナース・P カプセル 9000」に名称変更）が各科領域における腫脹の緩解、喀痰喀出困難等に対して製造販売承認され、さらに昭和 61 年 10 月に「エンピナース・P 錠」（平成 23 年 4 月承認整理）及び「エンピナース・PD 錠」（平成 19 年 9 月「エンピナース・P 錠 18000」に名称変更）が製造販売承認された。その後、昭和 63 年 8 月にプロナーゼは再評価を受けるべき医薬品として指定され（昭和 63 年 8 月 1 日付け厚生省告示第 224 号）、平成 7 年に二重盲検試験を再度実施すること等を条件として、過去の試験で有効性が示された効能のみを対象に、プロナーゼを有効成分とする単味製剤を含む消炎酵素製剤の再評価結果通知（「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 3）について」平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号厚生省薬務局長通知、平成 7 年 3 月 9 日付け厚生省薬務局安全課事務連絡）が発出された。

再評価結果通知（「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 3）について」平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号厚生省薬務局長通知、平成 7 年 3 月 9 日付け厚生省薬務局安全課事務連絡）に示された条件等を踏まえ、平成 23 年 6 月 29 日及び同年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会において新たに再評価指定の可否等について審議が行われ、プロナーゼを有効成分とする単味製剤（散剤を除く。）は再評価を受けるべき医薬品として指定され、薬事法施行規則第四十条第一項第一号トに関する資料（臨床試験等の試験成績に関する資料）を平成 27 年 5 月 31 日までに提出することとされた（平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号）。

今般、再評価申請のために新たに実施された製造販売後臨床試験において、足関節捻挫、慢性副鼻腔炎及び呼吸器疾患領域に関する効能・効果について、プロナーゼ単味製剤の有効性が確認されたとして、再評価申請が行われた。

平成 27 年 5 月時点で、本品目は韓国において、本邦と同様の効能・効果、用法・用量で承認されている。

1. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

有効性及び安全性に関する資料として、再評価申請（平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号）のために新たに実施された慢性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患又は足関節捻挫患者を対象とした国内製造販売後臨床試験 3 試験の成績が提出された。なお、製造販売後臨床試験においては、プロナーゼを有効成分とする錠剤（以下、「本剤」）が使用され、以下の記載における投与量はプロナーゼとしての用量を記載する。

(1) 副鼻腔炎患者を対象とした製造販売後臨床試験<エンピナース ■■■ : 2012 年 ■月~2014 年 4 月>

慢性副鼻腔炎患者¹（目標例数 260 例、各群 130 例）を対象に、クラリスロマイシンに対する本剤併用時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 17 施設で実施された。

¹ 主な選択基準：①事前登録の 12 週以上前から鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状が持続、②事前登録日及び本登録時に、X 線撮影の陰影所見が両上顎洞スコア 1 以上、かつ少なくとも片側がスコア 2 以上、③事前登録日及び本登録時に、鼻粘膜の浮腫・腫脹が両側ともにスコア 1 以上、かつ少なくとも片側がスコア 2 以上、④事前登録日及び本登録時に、鼻漏及び後鼻漏の自覚症状が少なくともいずれかがスコア 2 以上。また、Tos らによる鼻茸の病期分類（Tos M et al. *Am J Rhinol.* 12: 183-189, 1998）でスコア 2 又は 3 の鼻茸を有する患者は除外された。

製造販売後臨床試験薬（以下、「試験薬」）の用法・用量は、本剤 1 回 18000 単位又はプラセボを 1 日 3 回、12 週間、食後に経口投与することと設定され、全例に対して、クラリスロマイシンを試験薬投与 2 週間より 1 日 1 回 200mg を試験薬投与 12 週間まで食後に経口投与することと設定された。また、抗アレルギー剤、副腎皮質ステロイド剤、血管収縮剤、気道粘液溶解剤、気道粘液調整剤、抗コリン剤、抗ヒスタミン剤、上顎洞洗浄、レーザー療法は併用禁止と設定され、ネブライザー、鼻処置、自然口開大処置は、週 1 回以下で試験期間中に実施内容を変更しないことを条件として併用可と設定された。

無作為化された 272 例のうち、試験薬投与後のデータが全くない本剤群 1 例（来院不可のため）を除いた 271 例（本剤群 136 例、プラセボ群 135 例）が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である、試験薬投与 12 週後の単純 X 線撮影（Waters 法）による上顎洞陰影の合計スコア²のベースラインからの変化量は、表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表 1 投与 12 週後の単純 X 線撮影による上顎洞陰影の合計スコア（FAS、LOCF）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	3.81 ±0.83 (136)	3.81 ±0.86 (134)
投与 12 週後（又は中止時）	3.26 ±1.08 (134)	3.20 ±1.16 (133)
変化量	-0.51±0.820 (134)	-0.54±0.812 (133)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	0.03[-0.170, 0.223]	
p 値 ^{a)}	p=0.792	

平均値±標準偏差（例数）

a) Student の t 検定

有害事象は、本剤群 47.8%（65/136 例）、プラセボ群 44.4%（60/135 例）に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 0.7%（1 例、椎骨動脈狭窄）、プラセボ群 0.7%（1 例、尿路結石）に認められ、いずれも試験薬との因果関係は否定され、その後回復が確認された。中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.2%（3 例、外陰部腭カンジダ症、急性扁桃炎、大動脈弁閉鎖不全症/大動脈弁狭窄各 1 例）に認められた。

副作用は、本剤群 1.5%（2/136 例）、プラセボ群 0.7%（1/135 例）に認められた。

表 2 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (136 例)	プラセボ群 (135 例)
鼻咽頭炎	23 (16.9)	26 (19.3)
上気道炎	9 (6.6)	5 (3.7)
腹部不快感	6 (4.4)	1 (0.7)
咽頭炎	5 (3.7)	3 (2.2)
鼻炎	4 (2.9)	4 (3.0)
頭痛	4 (2.9)	4 (3.0)
下痢	3 (2.2)	2 (1.5)
インフルエンザ	1 (0.7)	4 (3.0)
嘔吐	1 (0.7)	3 (2.2)

例数 (%)

² 3 点：高度の陰影あり（周囲骨壁との限界が明瞭でなく、洞内陰影も相当著明なもの）、2 点：中等度陰影あり（周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの）、1 点：少し陰影あり（周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に多少びまん性のごく軽い陰影を認めるもの）、0 点：なし（洞内影像が明澄で、陰影の認められないもの）の 4 段階評価

(2) 呼吸器疾患患者を対象とした製造販売後臨床試験<エンピナス ■■■■ : 2012年 ■ 月~2014年 7月

>

急性増悪に伴い喀痰症状を呈する気管支喘息³又は急性増悪に伴い喀痰症状を呈する慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者³（目標例数 240 例、各群 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

試験薬の用法・用量は、本剤 1 回 18000 単位又はプラセボを 1 日 3 回、食後に 2 週間経口投与することと設定された。気管支拡張薬及び副腎皮質ステロイドは、原則として用量・用法を増量しない又は薬剤を変更しない場合に限り併用可、またネブライザーは頻度を変更しない場合に限り併用可と設定された。

無作為化された 241 例（本剤群 121 例、プラセボ群 120 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である、投与 2 週後の 1 秒量（以下、「FEV₁」）のベースラインからの変化率は、表 3 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表 3 投与 2 週後の FEV₁ のベースラインからの変化率 (%) (FAS、LOCF)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン (L)	1.910 ± 0.558 (121)	1.904 ± 0.560 (120)
投与 2 週後 (L)	2.293 ± 0.751 (121)	2.265 ± 0.664 (119)
変化率 (%)	20.66 ± 23.14 (121)	20.75 ± 22.23 (119)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-0.09 [-5.859, 5.683]	
p 値 ^{a)}	p=0.976	

平均値±標準偏差 (例数)

a) Student の t 検定

有害事象は、本剤群 10.7% (13/121 例)、プラセボ群 13.3% (16/120 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 0.8% (1 例、麻痺) に認められた。中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、本剤群 2.5% (3/121 例)、プラセボ群 0.8% (1/120 例) に認められた。

(3) 捻挫患者を対象とした製造販売後臨床試験<エンピナス ■■■■ : 2012年 11月~2014年 ■月>

外側靭帯損傷による足関節捻挫患者⁴（目標例数 200 例、各群 100 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 18 施設で実施された。

試験薬の用法・用量は、本剤 1 回 18000 単位又はプラセボを 1 日 3 回、食後に 1 週間経口投与することと設定された。また、フルルビプロフェン 40mg 含有パップ剤を試験薬投与開始から 1 日 2 回、1 週

³ 主な選択基準：①%FEV₁が 50%以上 80%未満、②「痰が胸やのどの下につかえている感じ」の 5 段階評価 (1 感じない~5 非常に強く感じる)、「咳による痰の出にくさ」の 5 段階評価 (1 非常に出しやすい~5 非常に出しにくい) において、いずれかのスコアが 3 以上、かつもう一方のスコアが 2 以上で、自然喀痰の採取が可能な気管支喘息又は COPD 患者。また、気管支喘息又は COPD 以外の慢性呼吸器疾患を合併している者は除外された。

⁴ 主な選択基準：①受傷に伴う明らかな腫脹があり、②受傷後 24~60 時間の間に水による体積測定が可能な、外側靭帯損傷による足関節捻挫患者。

間、かつ RICE 処置（安静、冷却、圧迫、拳上）のうち 1 種類以上を試験薬投与開始から 2 日間施行することと設定された。

無作為化された 204 例のうち、試験薬未投与又は試験薬投与後のデータが全くない 2 例（同意撤回又は来院不可のため）を除いた 202 例（本剤群 102 例、プラセボ群 100 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。なお、本試験においては、最終観察が終了した被験者数が 100 例に達し、このデータを固定した時点、又は平成 25 年 10 月末までに最終観察が終了した被験者のデータを固定した時点のうち、いずれか早い時期に、独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）によって非盲検下で無効中止の適否を検討する目的の中間解析を 1 回実施することが計画され、IDMC は試験依頼者に対して 2013 年 12 月 25 日に試験継続を勧告した。

有効性の主要評価項目である、試験薬投与 1 週後の受傷足の足関節部体積（水槽排水法）のベースラインからの変化量は、表 4 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表 4 投与 1 週後の受傷足の足関節部体積（FAS、LOCF）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン (mL)	1330.9 ± 181.7 (102)	1314.9 ± 143.5 (100)
投与 1 週後 (mL)	1287.6 ± 176.1 (102)	1268.4 ± 141.9 (100)
変化量 (mL)	43.3 ± 38.7 (102)	46.5 ± 40.8 (100)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-3.3[-14.3, 7.8]	
p 値 ^{a)}	p=0.561	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) Student の t 検定

有害事象は、本剤群 8.8% (9/102 例)、プラセボ群 15.0% (15/100 例) に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.0% (1 例、悪心/発疹/便秘) に認められた。

副作用は、本剤群 0%、プラセボ群 2.0% (2/100 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (100 例)
鼻咽頭炎	2 (2.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (2.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	5 (5.0)
悪心	1 (1.0)	3 (3.0)
便秘	0 (0.0)	2 (2.0)
発疹	0 (0.0)	2 (2.0)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 副鼻腔炎に対する有効性について

申請者は、再評価申請（平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号）のために新たに実施された慢性副鼻腔炎患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、以下のように説明した。

現在、本邦の慢性副鼻腔炎の治療において、マクロライド系抗菌薬の少量長期投与（以下、「マクロライド療法」）が有効とされ（副鼻腔炎診療の手引き<初版. 日本鼻科学会 編, 2007>、以下「副鼻腔

炎診療ガイドライン」)、日常診療で一般的に用いられている治療法である。本剤は主にマクロライド療法に併用して使用されることが多いと想定されることから、国内の耳鼻科領域における現在の治療実態を踏まえ、クラリスロマイシンと本剤の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを計画した。なお、本試験計画の概要は、平成 23 年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会においても了承されている。

主要評価項目としては、単純 X 線撮影 (Waters 法) による上顎洞の両側陰影の合計スコアを選択した。

用法・用量は、本剤の承認用法・用量である「プロナーゼとして、1 日 27,000~54,000 単位を 3 回に分けて経口投与する。」を踏まえ、いずれの試験でも、本剤 1 回 18000 単位を 1 日 3 回、経口投与することと設定した。投与期間は、副鼻腔炎診療ガイドラインにおける、「長期投与の効果判定時期は 3 ヶ月を目安とする。」との記載内容を参考に 12 週間と設定した。

クラリスロマイシンの投与量は、副鼻腔炎診療ガイドラインにおける、「14 員環マクロライド系抗菌薬の投与量は原則として常用量の半量とする。」との記載内容を参考に、クラリスロマイシンを 1 日 1 回 200mg 経口投与することと設定した。マクロライド療法に対して忍容性がない被験者及び同療法にて早期に治癒したと考えられる被験者を除外するため、試験薬投与開始 2 週間前よりクラリスロマイシン単独投与による導入治療期間を設定した。

機構は、以下のように考える。

慢性副鼻腔炎患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、慢性副鼻腔炎に対する国内の治療実態における本剤の治療上の位置付けを考慮して、マクロライド療法と本剤との併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として計画・実施されたこと、また、日常診療で施行されているネブライザー及び鼻処置についても薬効評価への影響に配慮し、試験薬投与前における実施状況を試験期間中は、変更しない等の制限を設けていること等、適切に計画・実施された本試験成績を用いて、慢性副鼻腔炎における本剤の有効性を評価することは可能である。

申請者は、製造販売後臨床試験の結果より、慢性副鼻腔炎に対する有効性について、以下のように説明した。

主要評価項目である単純 X 線撮影による上顎洞陰影の合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

一方、副次評価項目である他覚所見スコアは、表 6 のとおりであり、後鼻漏量及び鼻粘膜 (浮腫・腫脹) について、プラセボ群に対して本剤群で高い傾向が認められ、投与 4 週後で最も群間差が大きかった。また、4 週、8 週及び 12 週の各評価時点において、1 段階以上の改善が認められた患者の割合は、後鼻漏量では、それぞれ本剤群 41.0%、48.1%、51.1%、プラセボ群 28.2%、35.9%、49.6%、鼻粘膜 (浮腫・腫脹) では、それぞれ本剤群 53.7%、57.1%、66.9%、プラセボ群 43.5%、52.3%、60.6%であった。プラセボ群の投与 12 週後の有効率は本剤群の投与 4 週後の有効率とほぼ同じであったことから、本剤とマクロライド療法との併用投与により、マクロライド療法による粘液過剰分泌抑制作用等に加え、本剤による抗炎症・抗腫脹作用、粘稠物質融解作用及び抗生物質効果助長作用が上乗せ効果として発揮され、早期に効果が得られたものと考えられ、本剤の慢性副鼻腔炎の腫脹に対する有効性が確認されたと

考える。また、治療開始後 4 週という早い時期から治療効果が得られることは、投薬期間、治療期間、病悩期間の短縮が期待されるため、本剤とマクロライド療法との併用は臨床的に意義があると考えられる。なお、自覚症状スコアについては、本剤群とプラセボ群とで差は認められなかった。

表 6 他覚所見スコアの推移 (FAS)

		両側合計				片側 ^{a)}			
		本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼 区間]	p 値 ^{b)}	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼 区間]	p 値 ^{b)}
鼻粘膜 (発赤)	4 週	-0.3±1.3 (134)	-0.3±1.1 (131)	0.0 [-0.3, 0.3]	0.912	-0.2±0.7 (134)	-0.2±0.6 (131)	0.0 [-0.2, 0.1]	0.816
	8 週	-0.4±1.4 (133)	-0.4±1.3 (128)	0.0 [-0.3, 0.3]	0.809	-0.2±0.7 (133)	-0.2±0.7 (128)	0.0 [-0.2, 0.2]	0.863
	12 週	-0.7±1.3 (133)	-0.7±1.3 (127)	0.1 [-0.2, 0.4]	0.740	-0.4±0.7 (133)	-0.4±0.7 (127)	0.0 [-0.1, 0.2]	0.639
鼻粘膜 (浮腫・ 腫脹)	4 週	-0.8±1.2 (134)	-0.7±1.0 (131)	-0.1 [-0.4, 0.2]	0.567	-0.6±0.7 (134)	-0.5±0.6 (131)	-0.1 [-0.3, 0.0]	0.094
	8 週	-0.9±1.3 (133)	-1.0±1.2 (128)	0.1 [-0.2, 0.4]	0.452	-0.7±0.7 (133)	-0.6±0.7 (128)	-0.1 [-0.2, 0.1]	0.434
	12 週	-1.3±1.2 (133)	-1.4±1.3 (127)	0.1 [-0.3, 0.4]	0.846	-0.8±0.7 (133)	-0.8±0.8 (127)	0.0 [-0.2, 0.2]	0.651
鼻汁 (量)	4 週	-0.5±1.3 (134)	-0.4±1.2 (131)	-0.1 [-0.4, 0.2]	0.677	-0.3±0.7 (134)	-0.3±0.7 (131)	-0.1 [-0.3, 0.1]	0.289
	8 週	-0.5±1.3 (133)	-0.6±1.5 (128)	0.1 [-0.2, 0.4]	0.586	-0.4±0.7 (133)	-0.4±0.8 (128)	0.0 [-0.2, 0.2]	0.743
	12 週	-1.1±1.3 (133)	-1.0±1.5 (127)	-0.1 [-0.5, 0.2]	0.376	-0.6±0.7 (133)	-0.6±0.8 (127)	-0.1 [-0.3, 0.1]	0.386
鼻汁 (症状)	4 週	-0.4±1.2 (134)	-0.5±1.2 (131)	0.1 [-0.2, 0.4]	0.736	-0.2±0.6 (134)	-0.3±0.6 (131)	0.0 [-0.1, 0.2]	0.909
	8 週	-0.4±1.3 (133)	-0.7±1.5 (128)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.139	-0.3±0.7 (133)	-0.4±0.8 (128)	0.1 [-0.1, 0.3]	0.269
	12 週	-1.0±1.3 (133)	-1.1±1.6 (127)	0.1 [-0.2, 0.5]	0.851	-0.5±0.7 (133)	-0.6±0.9 (127)	0.1 [-0.1, 0.3]	0.726
後鼻漏量	4 週	-0.7±1.5 (134)	-0.5±1.4 (131)	-0.2 [-0.6, 0.1]	0.072	-0.4±0.8 (134)	-0.3±0.7 (131)	-0.2 [-0.3, 0.0]	0.058
	8 週	-0.9±1.6 (133)	-0.8±1.7 (128)	-0.1 [-0.5, 0.3]	0.224	-0.5±0.9 (133)	-0.4±0.9 (128)	-0.1 [-0.3, 0.1]	0.156
	12 週	-1.2±1.6 (133)	-1.2±1.6 (127)	0.0 [-0.4, 0.4]	0.864	-0.7±0.8 (133)	-0.6±0.8 (127)	0.0 [-0.2, 0.2]	0.737

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 左右副鼻腔における各スコアが評価され、投与開始日におけるスコアの大きい側が採用され、スコアが同等の場合は右側が採用された
b) Wilcoxon の順位和検定 (検定の多重性は考慮せず)

また、上顎洞陰影の合計スコアの主な部分集団解析の結果は、表 7 のとおりであり、事後に追加解析として実施した鼻茸あり、発症年齢が 15 歳以上かつ感冒等の感染症の有害事象の発現なしの部分集団において、プラセボ群に対して本剤群で上顎洞陰影の合計スコアの変化量が高い傾向が認められた。鼻茸を合併している慢性副鼻腔炎は一般的に難治とされており、高度な鼻茸を合併する慢性副鼻腔炎患者にはマクロライド療法の効果が不十分であることも報告されている (副鼻腔炎診療ガイドライン、日本鼻科学会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. 日鼻科会誌 49: 143-247, 2010)。鼻茸を合併した慢性副鼻腔炎患者では上顎洞粘膜にも浮腫が認められることから、本剤の抗炎症・抗浮腫作用により改善が期待できるものとする。また、小児期 (15 歳未満) に慢性副鼻腔炎に罹患すると副鼻腔 (洞) の発育が妨げられていることが報告されており (後藤ら. 日鼻副鼻腔会誌 4: 72-76, 1966)、完治しないままに成長した患者では、副鼻腔の含気化が抑制されることにより、副鼻腔の粘膜機能が不十分となり、粘膜の炎症は周囲の骨まで波及しやすく、一度炎症が起こると遷延化し、薬物治療に抵抗性を示すことが推察される。さらに、有害事象 (感冒等感染症) を発現した患者では、鼻粘膜の炎症や鼻汁量の増加等、慢性

副鼻腔炎の主徴と同様の症状を呈するとともに慢性副鼻腔炎の病態にも影響を及ぼすと考えられる。これらのことから、成人期に発症し、かつ試験期間中に感冒等感染症に罹患していない部分集団は、慢性副鼻腔炎の病態に対する有効性の評価対象となりうると思う。

表7 投与12週後の上顎洞陰影の合計スコアに関する部分集団解析結果 (FAS、LOCF)

背景因子		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
性別	男	-0.54±0.83 (79)	-0.53±0.88 (75)	-0.01 [-0.28, 0.26]	0.936
	女	-0.47±0.81 (55)	-0.55±0.73 (58)	0.08 [-0.21, 0.37]	0.587
年齢	43歳未満	-0.56±0.86 (70)	-0.67±0.93 (60)	0.11 [-0.20, 0.42]	0.488
	43歳以上	-0.47±0.78 (64)	-0.44±0.69 (73)	-0.03 [-0.28, 0.22]	0.808
	65歳未満	-0.50±0.83 (119)	-0.60±0.84 (119)	0.09 [-0.12, 0.31]	0.394
	65歳以上	-0.60±0.74 (15)	-0.07±0.27 (14)	-0.53 [-0.96, -0.10]	0.018
慢性副鼻腔炎の罹病期間	6ヵ月未満	-1.00±0.93 (8)	-0.88±1.36 (8)	-0.13 [-1.37, 1.12]	0.833
	6ヵ月以上1年未満	-0.50±0.65 (14)	-0.86±1.03 (14)	0.36 [-0.31, 1.03]	0.282
	1年以上2年未満	-0.41±0.71 (17)	-0.20±0.63 (10)	-0.21 [-0.77, 0.35]	0.445
	2年以上	-0.49±0.85 (95)	-0.50±0.73 (101)	0.01 [-0.21, 0.23]	0.928
上顎洞陰影のスコア	3~4	-0.45±0.75 (110)	-0.57±0.83 (104)	0.11 [-0.10, 0.33]	0.299
	5~6	-0.79±1.06 (24)	-0.45±0.74 (29)	-0.34 [-0.84, 0.15]	0.172
鼻茸の有無	なし	-0.49±0.84 (120)	-0.59±0.84 (119)	0.10 [-0.12, 0.31]	0.375
	あり	-0.71±0.61 (14)	-0.14±0.36 (14)	-0.57 [-0.96, -0.18]	0.006
慢性副鼻腔炎の発症年齢	15歳以上	-0.58±0.84 (109)	-0.55±0.82 (109)	-0.03 [-0.25, 0.20]	0.807
	15歳未満	-0.24±0.66 (25)	-0.50±0.78 (24)	0.26 [-0.16, 0.68]	0.214
感冒等感染症の発現の有無	なし	-0.60±0.88 (95)	-0.45±0.82 (91)	-0.15 [-0.40, 0.10]	0.233
	あり	-0.31±0.61 (39)	-0.74±0.77 (42)	0.43 [0.12, 0.74]	0.007
慢性副鼻腔炎の発症年齢・感冒等感染症の発現の有無	15歳以上・なし	-0.67±0.90 (79)	-0.41±0.81 (73)	-0.26 [-0.54, 0.02]	0.065
	15歳未満・なし	-0.25±0.68 (16)	-0.61±0.85 (18)	0.36 [-0.18, 0.90]	0.185
	15歳以上・あり	-0.33±0.61 (30)	-0.83±0.78 (36)	0.50 [0.15, 0.85]	0.005
	15歳未満・あり	-0.22±0.67 (9)	-0.17±0.41 (6)	-0.06 [-0.72, 0.61]	0.859

平均値±標準偏差 (例数)

a) Student の t 検定 (検定の多重性は考慮せず)

以上より、マクロライド療法による効果が不十分な患者において、投与4週後から他覚所見である後鼻漏量及び鼻粘膜の浮腫・腫脹においてプラセボに対する差が認められ、治療期間の短縮が期待されることから、慢性副鼻腔炎の腫脹に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

主要評価項目である単純 X 線撮影による上顎洞陰影の合計スコアのベースラインからの変化量は、本剤群 -0.51 及びプラセボ群 -0.54 であり、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかったことから、本剤の有効性は示されていないと考える。

また、副次評価項目の評価については、探索的な結果解釈に留まるものの、後鼻漏量及び鼻粘膜（浮腫・腫脹）について、認められた群間差は小さいこと、各評価時点の本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められていないこと、また自覚症状スコアはいずれの評価時点でも本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差は認められていないこと等も踏まえると、後鼻漏量及び鼻粘膜（浮腫・腫脹）の項目で認められた変化は偶発的なものである可能性もある。したがって、本剤の後鼻漏量及び鼻粘膜の浮腫・腫脹に対する本剤の有効性は、本試験成績からは示されていない。

鼻茸なし又は発症時期が 15 歳以上で感染症なしの部分集団解析で認められた傾向について、検定の多重性を考慮した解析結果ではないこと、補集団である鼻茸あり又は発症時期が 15 歳未満で感染症なし、15 歳以上で感染症ありでは、本剤群がプラセボ群に劣る傾向を示す結果となっており、当該結果を支持する薬理作用や疾患背景は不明であり、偶発的に得られた結果と考えられることから、部分集団解析により偶発的に認められた傾向であり、本剤が一部の集団に対して有効であるかもしれないとの仮説の域に留まるものである。

以上より、本試験の結果より、慢性副鼻腔炎に対する本剤の有効性が示されたとの判断は困難と考える。

過去には、慢性副鼻腔炎を対象に、本邦で実施されたプラセボ対照比較試験⁵において、自覚症状及び鼻粘膜所見の有効率⁶は、本剤群 72.0% (18/25 例) 及び 70.8% (17/24 例)、プラセボ群 39.1% (9/23 例) 及び 33.0% (8/24 例) と、本剤群で高い傾向が認められたとの報告もある（藤崎ら、*耳鼻臨床*. 67: 617-631, 1974）。しかしながら、びまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎においてマクロライド療法が有効であることが報告されたこと（洲崎ら、*Therapeutic Research*. 11: 29-31, 1990）等により、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の臨床応用が進められ、現在慢性副鼻腔炎に対してマクロライド療法が本邦の日常診療で一般的に用いられていることや、患者の状態に応じてネブライザー及び鼻処置等も実施されている現在の国内医療環境においては、本剤の医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況と比較すると低下した可能性がある。

2) 呼吸器疾患に対する有効性について

申請者は、再評価申請（平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号）のために新たに実施された慢性呼吸器疾患患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、以下のように説明した。

本邦において、本剤は喀痰喀出困難の症状を呈する気管支喘息等の患者に対して本剤の抗炎症作用及び粘稠物質融解作用による喀痰喀出困難の改善を目的として使用されていること、本剤の効能・効果に

⁵ 効果判定に影響を及ぼす薬剤は併用禁止とされた。鼻洗浄、ネブライザー及びナファゾリン硝酸塩点鼻液の投与は可とされた。

⁶ 自覚症状として、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、嗅覚障害、頭痛をそれぞれ 3 段階、鼻粘膜所見として、発赤、浮腫、肥厚、中鼻道閉塞、膿汁をそれぞれ 5 段階で評価し、自覚症状又は鼻粘膜所見の平均値が 1 点以上改善、かつ 2 症状以上に改善が認められた場合、有効と判定された。

含まれる慢性気管支炎は、現在、COPDの疾患概念に含まれていること、喀痰は気管支喘息患者における呼吸機能低下に関与する重要な因子の一つであり（Lange P et al. *N Engl J Med.* 339: 1194-1200, 1998）、気管支喘息及びCOPD等の慢性呼吸器疾患の急性増悪期において、粘液過分泌と粘液の粘稠度亢進により、喀痰量の増加と喀出困難が生じ、閉塞性換気障害を惹き起こすことを踏まえ、急性増悪に伴い喀痰症状を呈する気管支喘息患者又はCOPD患者を対象に、主要評価項目を呼吸機能検査値であるFEV₁の変化率として、本剤の有効性及び安全性を検討することを計画した。なお、本試験計画の概要は、平成23年12月22日に開催された医薬品再評価部会においても了承されている。

用法・用量は、本剤の承認用法・用量である「プロナーゼとして、1日27,000～54,000単位を3回に分けて経口投与する。」を踏まえ、いずれの試験でも、本剤1回18000単位を1日3回、経口投与することと設定した。投与期間は、急性増悪期の症状改善が期待される治療期間として2週間と設定した（Nicholson KG et al. *BMJ.* 307: 982-986, 1993）。

気管支拡張薬及び副腎皮質ステロイドは、有効性の評価に影響するおそれがあるため、原則として用量・用法を増量しない又は薬剤を変更しない場合に限り併用可、またネブライザーは頻度を変更しない場合に限り併用可とした。

機構は、以下のように考える。

慢性呼吸器疾患患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、気管支喘息、COPD等の慢性呼吸器疾患の急性増悪期において、粘液過分泌と粘液の粘稠度亢進により喀痰量の増加と喀出困難が生じ、本剤は喀痰喀出困難の改善を目的として使用されていること等、慢性呼吸器疾患に対する国内の治療実態における本剤の治療上の位置付けを考慮して、急性増悪に伴い喀痰症状を呈する気管支喘息患者又はCOPD患者を対象として、有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として計画・実施されたこと、また、日常診療で施行されているネブライザー等についても薬効評価への影響に配慮し、試験薬投与前における実施状況を試験期間中は、変更しない等の制限を設けていること等、適切に計画・実施された本試験成績を用いて、本剤の慢性呼吸器疾患における本剤の有効性を評価することは可能である。

申請者は、製造販売後臨床試験の結果より、慢性呼吸器疾患に対する有効性について、以下のように説明した。

主要評価項目である投与2週後のFEV₁のベースラインからの変化率については、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

FEV₁のベースラインからの変化率に対する主な部分集団解析の結果は、表8のとおりであり、症状安定時の%FEV₁が80%以上の部分集団において、プラセボ群に対して本剤群で高くなる傾向が認められた。また、FEV₁変化量の群間差（平均値 [95%信頼区間] <p値；Studentのt検定（検定の多重性は考慮せず）>）は、80%以上の部分集団で0.137 [-0.001, 0.275] L（p=0.052）、80%未満の部分集団で-0.049 [-0.167, 0.069] L（p=0.411）であった。さらに、事後的に、投与群、投与開始日の%FEV₁、性別、地域、年齢、症状安定時の%FEV₁が80%以上/未満、時点、投与群と症状安定時の%FEV₁が80%以上/未満、時点と投与群との2つの交互作用を説明変数としたMixed Model for Repeated Measure（MMRM）モデルに基づく解析を実施したところ、投与2週後のFEV₁変化量の群間差（平均値 [95%信頼区間] <p値（検定の多重性は考慮せず）>）は、80%以上の部分集団で0.128 [0.017, 0.239] L、（p=0.024）、80%

未満の部分集団で -0.038 [$-0.152, 0.076$] L ($p=0.513$) であった。症状安定時の%FEV₁が80%以上の部分集団で認められた群間差は臨床的意義があるとして事前に設定した0.07L⁷を超えており、チオトロピウム臭化物水和物のCOPD患者を対象とした臨床試験におけるトラフFEV₁の変化量は約0.1Lであったこと(平成16年8月3日付け審査報告書 スピリーバ吸入用カプセル18 μ g)、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル⁸の吸入配合剤の開発において実施された、フルチカゾンフランカルボン酸エステル⁸の吸入単剤の吸入ステロイドで治療を行っていない気管支喘息患者を対象とした臨床試験におけるトラフFEV₁の変化量は約0.1~0.2Lであったこと(平成25年8月13日付け審査報告書 レルベア100 エリプタ14吸入用他)を踏まえると、症状安定時の%FEV₁が80%以上の患者に対する本剤の有効性が示されたと考える。一方、これらの補集団である症状安定時の%FEV₁が80%未満の部分集団におけるプラセボ群との群間差はわずかであり、臨床的に意義がある差ではないと考える。

また、原疾患の違いによる病態の違いを考慮し、事後解析として実施した部分集団解析において、症状安定時の%FEV₁が80%以上かつ原疾患が気管支喘息の部分集団においては、本剤群で高くなる傾向が認められた。また、FEV₁変化量の群間差(平均値[95%信頼区間] <p値; Studentのt検定(検定の多重性は考慮せず) >)は、80%以上かつ原疾患が気管支喘息0.146 [0.006, 0.286] L ($p=0.041$)、80%未満かつ原疾患が気管支喘息 -0.063 [$-0.204, 0.079$] L ($p=0.383$)、80%以上かつ原疾患がCOPD0.060 [$-0.600, 0.720$] L ($p=0.454$)、80%未満かつ原疾患がCOPD0.018 [$-0.154, 0.191$] L ($p=0.829$)であり、症状安定時の80%以上かつ原疾患が気管支喘息に対する本剤の有効性が示されたと考える。

なお、症状安定時の%FEV₁が80%未満の部分集団については、可逆性が低いCOPD患者では安定時の%FEV₁が低く、急性増悪時の呼吸機能の低下の回復に時間を要することや回復しても機能障害が進行することが多いこと、また、気管支喘息でも安定時の呼吸機能が低い患者はリモデリングが進んでおり、急性増悪時の呼吸機能の低下の回復に時間を要することから、効果は示されなかったものとする。

⁷ ブロナーゼの臨床試験成績と同程度の自覚症状の変化率を示した、気道分泌細胞正常化剤フドステインの臨床試験成績において、病態が安定した患者を対象とした第Ⅲ相試験では、フドステインの2週間投与におけるFEV₁変化量のプラセボ群との差は30 mLを上回っていたこと(フドステイン申請資料概要)を参考に、本試験では、急性増悪期の患者を対象としていることから、急性増悪期の緩解時の治療に対する本試験薬の上乗せ効果が30 mLより大きくなることを期待し、また、COPD患者のうち喫煙患者での1年あたりの呼吸機能の低下が約60~80 mLとの報告も踏まえ(Fletcher C et al. *BMJ*. 25: 1645-1648, 1977)、70 mLを臨床的意義のある差と考え、症例数設定を行った。

表8 投与2週後のFEV₁のベースラインからの変化率(%)に関する部分集団解析結果(FAS、LOCF)

背景因子		本剤群 (121例)	プラセボ群 (119例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}
性別	男	18.27±19.34 (60)	15.66±20.56 (61)	2.61 [-4.57, 9.80]	0.473
	女	23.01±26.30 (61)	26.10±22.83 (58)	-3.09 [-12.05, 5.87]	0.496
年齢	40歳未満	27.01±20.75 (30)	22.09±23.80 (28)	4.91 [-6.81, 16.64]	0.405
	40歳以上 65歳未満	18.61±25.14 (61)	22.69±21.83 (61)	-4.08 [-12.52, 4.36]	0.341
	65歳以上	18.47±20.53 (30)	15.53±21.43 (30)	2.93 [-7.91, 13.78]	0.590
原疾患名	気管支喘息	21.63±24.06 (108)	21.95±22.95 (106)	-0.32 [-6.66, 6.02]	0.920
	COPD	12.57±10.53 (13)	10.89±11.53 (13)	1.68 [-7.26, 10.62]	0.702
症状安定時の%FEV ₁	80%未満	7.73±16.11 (63)	12.14±21.04 (55)	-4.41 [-11.20, 2.37]	0.200
	80%以上	34.70±21.43 (58)	28.14±20.64 (64)	6.56 [-0.98, 14.11]	0.088
投与開始日の%FEV ₁	50%以上 60%未満	29.62±29.01 (28)	29.72±25.88 (37)	-0.10 [-13.75, 13.54]	0.988
	60%以上 70%未満	19.22±21.28 (45)	26.03±20.62 (29)	-6.81 [-16.79, 3.17]	0.178
	70%以上 80%未満	16.78±19.86 (48)	11.59±16.44 (53)	5.19 [-1.98, 12.36]	0.154
急性増悪の原因	呼吸器感染症	20.76±23.36 (118)	21.27±22.38 (115)	-0.51 [-6.42, 5.40]	0.865
	その他	16.85±13.50 (3)	5.79±9.48 (4)	11.06 [-11.05, 33.18]	0.255
増悪回数	1回未満	20.51±19.54 (39)	21.62±21.35 (34)	-1.11 [-10.66, 8.43]	0.817
	1回以上	20.73±24.78 (82)	20.40±22.69 (85)	0.33 [-6.92, 7.59]	0.928
喫煙経験	あり	18.78±22.18 (63)	20.93±22.79 (60)	-2.14 [-10.17, 5.89]	0.598
	なし	22.69±24.16 (58)	20.56±21.84 (59)	2.13 [-6.30, 10.56]	0.618
併用制限薬使用の有無 (投与開始日)	あり	18.96±22.92 (74)	18.54±24.13 (68)	0.42 [-7.38, 8.23]	0.915
	なし	23.33±23.48 (47)	23.69±19.25 (51)	-0.36 [-8.94, 8.22]	0.934
原疾患治療薬の有無	あり	21.09±23.49 (116)	21.28±22.79 (110)	-0.19 [-6.27, 5.88]	0.950
	なし	10.73±8.42 (5)	14.23±12.61 (9)	-3.49 [-17.32, 10.34]	0.593
症状安定時の%FEV ₁ ・原 疾患名	80%未満・気管支喘息	6.76±16.85 (52)	12.48±23.04 (43)	-5.72 [-13.87, 2.42]	0.166
	80%以上・気管支喘息	35.45±21.44 (56)	28.42±20.68 (63)	7.02 [-0.63, 14.68]	0.072
	80%未満・COPD	12.33±11.49 (11)	10.94±12.04 (12)	1.40 [-8.83, 11.62]	0.779
	80%以上・COPD	13.90±2.84 (2)	10.40 (1)	3.50 [-40.68, 47.68]	0.498

平均値±標準偏差(例数)

a) Studentのt検定(検定の多重性は考慮せず)

以上より、急性増悪に伴い喀痰症状を有し、症状安定時の%FEV₁が80%以上の軽症の慢性呼吸器疾患において、FEV₁の改善が認められたことから、当該患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。なお、本製造販売後臨床試験に組み入れられたCOPD患者の例数は限られており、当該患者に対する有効性は確認できなかったことから、効能・効果から除外することが適当と考える。

機構は、以下のように考える。

主要評価項目である FEV₁ のベースラインからの変化率は、本剤群 20.7%、プラセボ群 20.8%であり、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかったことから、本剤の有効性は示されていないと考える。

また、探索的な結果解釈に留まるものの、部分集団解析及び複数の要因を考慮した MMRM 解析において症状安定時の%FEV₁が 80%以上の部分集団で認められた本剤の改善傾向について、この補集団である 80%未満の部分集団の本剤群とプラセボ群との群間差は本剤群がプラセボ群に劣る傾向を示す結果となっており、当該結果を支持する薬理作用や疾患背景は不明であり、偶発的に得られた結果と考えられる。また、原疾患が気管支喘息の部分集団の点推定値は本剤群がプラセボ群を下回っており、原疾患を組み合わせた解析についても、補集団の一つである症状安定時の%FEV₁が 80%未満かつ原疾患が気管支喘息の部分集団においても本剤群がプラセボ群に劣る傾向が示されており、当該結果を支持する薬理作用や疾患背景は不明であり、偶発的に得られた結果と考えられること、さらに、事後に複数の要因を組み合わせた解析結果であることも踏まえると、数多く実施された部分集団解析により偶発的に認められた傾向である可能性があり、本剤が一部の集団に対して有効であるかもしれないとの仮説の域に留まるものと考ええる。

以上より、本試験の結果より、慢性呼吸器疾患に対する本剤の有効性が示されたとの判断は困難と考える。

過去には、喀痰喀出不全を訴える慢性気管支炎、気管支喘息、肺結核等の患者を対象に、本邦で実施されたプラセボ対照比較試験⁸において、自覚症状の痰の切れを中心に、咳の回数、痰の回数を参考として、治験に参加した医師全員での協議による総合判定（5段階評価）において中等度以上の改善が認められた割合は、本剤群 39.3%（35/89 例）、プラセボ群 21.4%（18/84 例）と、本剤群で高い傾向が認められたとの報告（伊藤ら、*日胸* 36: 385-393, 1977）もある。しかしながら、現在の気管支喘息及び COPD に対する治療では FEV₁ 等の呼吸機能に対する改善効果が認められている気管支拡張薬及び副腎皮質ステロイドが中心であること、気管支喘息では気管支拡張作用及び気道炎症抑制作用を有するロイコトリエン受容体拮抗薬が使用され、Th2 サイトカイン阻害薬等の抗アレルギー薬も病態に応じて使用されていること等を勘案すると、現在の国内医療環境においては、プロナーゼ経口製剤の医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況に比較して低下した可能性がある。

3) 捻挫に対する有効性について

申請者は、再評価申請（平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号）のために新たに実施された足関節捻挫患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、以下のように説明した。

手術後及び外傷後の腫脹は、損傷した組織の修復過程で血管透過性が亢進し、血管からの滲出液が組織に貯留することが原因であり、抗炎症作用に基づき本剤の効果が得られると考えられることから、外傷のうち簡便かつ客観的に評価可能な疾患である足関節捻挫を対象として、腫脹に対する本剤の有効性及び安全性を検討することとし、手術後の腫脹に対する本剤の効果についても外挿することは可能と考

⁸ 他の酵素剤、去痰剤、鎮咳剤、抗炎症剤等の効果判定に影響を及ぼすおそれのある薬剤は、原則、併用禁止とされた。抗生物質は同じ用法・用量で投与することとされた。

えた。現在、本邦における足関節捻挫に対する初期治療として、疼痛と腫脹の軽減のために RICE 処置（安静、冷却、圧迫、拳上）を行い、その後、固定療法や運動療法等の保存療法が行われている（木下ら、*日整会誌* 84: 595-602, 2010）。また、消炎鎮痛薬外用剤が疼痛の軽減を目的として使用され、本剤を含む消炎酵素剤は、腫脹の緩解を目的として併用されることが考えられる。以上の本邦での医療実態を踏まえ、RICE 処置のうち 1 種類以上を施行し、かつ消炎鎮痛薬であるフルルビプロフェン 40mg 含有パップ剤を 1 日 2 回受傷部に貼付による治療を行った上で、本剤併用投与時の有効性及び安全性を検討することを計画した。なお、本試験計画の概要は、平成 23 年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会においても了承されている。

主要評価項目は、腫脹を測定する方法として水槽排水法により測定した受傷足の足関節部体積の変化量と設定した。

用法・用量は、本剤の承認用法・用量である「プロナーゼとして、1 日 27,000～54,000 単位を 3 回に分けて経口投与する。」を踏まえ、いずれの試験でも、本剤 1 回 18000 単位を 1 日 3 回、経口投与することと設定した。投与期間は、類薬の過去の足関節捻挫を対象とした臨床試験において投与 1 週間後にプラセボとの差が認められていることを踏まえ（津山ら、*医学のあゆみ* 123: 892-903, 1982）、1 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

足関節捻挫患者を対象とした製造販売後臨床試験の試験計画について、本邦における足関節捻挫に対する治療実態を考慮し、初期治療として実施される RICE 処置及び消炎鎮痛薬外用剤に本剤を併用投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として計画・実施された本試験成績を用いて、足関節捻挫における本剤の有効性を評価することは可能である。

申請者は、製造販売後臨床試験の結果より、足関節捻挫に対する有効性について、以下のように説明した。

主要評価項目である受傷足の足関節部体積のベースラインからの変化量については、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

副次評価項目である踝の周径のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群 9.53±8.12mm、プラセボ群 9.64±7.81mm、群間差（平均値[95%信頼区間]）は-0.11[-2.34, 2.12]mm であった。踝の周径のベースラインから変化量の分布は図 1 のとおりであり、踝の周径の変化量の主に取りうる範囲が 0～20mm と狭いため両群間で明確な差は認められなかったものの、プラセボ群は 0～10mm に、本剤群は 10～20mm に度数が高くなっており、本剤群とプラセボ群で分布に相違が認められたことから、平均値の比較のみで有効性を検討することは不十分と考えた。国内及び海外公表文献において受傷足と健康足の踝の周径の差が 14.22mm 及び 15.8mm と報告（津山ら、*医学のあゆみ* 123: 892-903, 1982、Malliaropoulos N et al. *Foot Ankle Clin.* 11: 497-507, 2006）されていることを踏まえ、周径が 15mm 以上低下した場合を臨床的に意味のある変化と考え、事後的に、15mm 以上の変化量を示した患者を腫脹の「緩解」と定義して、その割合を検討したところ、本剤群 34.3%（35/102 例）、プラセボ群 22.0%（22/100 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が示された。また、早期の治療が足関節捻挫の予後に影響を与えることから、より適切に本剤の有効性を評価できる集団と考えられる受傷後から投与開

始まで原疾患に対する治療がない患者の部分集団における 15mm 以上の変化量を示した患者の割合は、本剤群 34.7% (34/98 例)、プラセボ群 18.9% (18/95 例) であり、統計学的に有意な差が認められた (p=0.022、Fisher の正確検定)。

以上より、足関節捻挫の腫脹に対する本剤の有効性は示されたと考える。

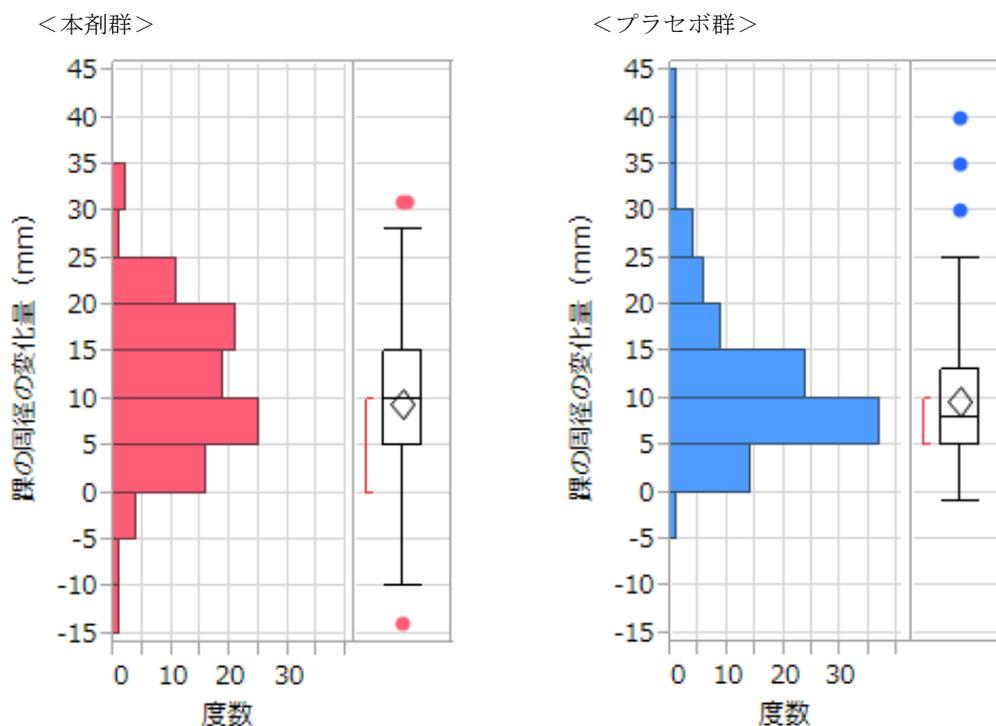


図1 投与1週後の踝の周径の変化量の分布

なお、平成 23 年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会において、中間解析を含めて早期に試験の結果を把握する方法を検討することとの指摘を踏まえ、本試験では、最終観察が終了した被験者数が 100 例に達し、このデータを固定した時点、又は平成 25 年 10 月末までに最終観察が終了した被験者のデータを固定した時点のうち、いずれか早い時期に中間解析を実施することを計画した⁹。中間解析の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 投与1週後の受傷足の足関節部体積 (FAS、LOCF)

	本剤群	プラセボ群
変化量 (mL)	45.5±32.6 (35)	44.3±38.3 (34)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	1.25 [-15.82, 18.32]	
条件付検出力	48.9%	
平均値±標準偏差 (例数)		

機構は、以下のように考える。

⁹ IDMC による中間解析では、試験を完了した被験者を解析対象とし、有効性の主要評価項目である受傷足の足関節部体積のベースラインからの変化量について、中間解析以降に観察される治療効果の大きさを 10 と仮定した場合に、最終解析時の条件付検出力を算出し、それが 20%未満の場合、本試験の無効中止と計画された。

主要評価項目である、受傷足の足関節部体積のベースラインからの変化量は、本剤群 43.3mL、プラセボ群 46.5mL であり、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかったことから、本剤の有効性は示されていないと考える。

探索的な結果解釈に留まるものの、副次評価項目である踝の周径のベースラインからの変化量については、腫脹の評価のために事前に十分にバリデートされたものではなく、両群間で同様の結果であったこと、周径の変化量の分布では、5～15mm 部分の両群間の例数に偏りが認められたこと、また、本剤群では悪化した症例が多く認められたことから、本剤群の有効性を示唆するような分布の違いは認められない。15mm 以上の変化量を「緩解」と定義した解析は、変化量の分布を確認した後に事後的に実施されたものであり、カットオフ値を 1mm 間隔で変化させた場合、表 10 のとおり、9～15mm では本剤群の方が優れている傾向があるものの、16mm 以上では群間差が認められないこと、さらに、カットオフ値についても臨床的に確立されたものではなく、その妥当性についても不明確であり、15mm 以上の変化量を示した患者の割合の違いは、部分的に偏った結果が偶発的に抜き出されたものである可能性がある。また、受傷後から投与開始まで原疾患に対する治療がない患者の部分集団において、統計学的に有意な差は認められているが、この補集団である受傷後から投与開始まで原疾患に対する治療がある患者の部分集団では、15mm 以上の改善を認めた症例は、本剤群 2/4 例、プラセボ群 4/5 例であり、当該部分集団が除外されたことにより、本剤群の成績がより過大な方向に、プラセボ群の成績がより過小な方向に調整された結果である可能性があり、解析の取扱いにより偶発的に認められた結果である可能性がある。

以上より、本試験の結果より、足関節捻挫に対する本剤の有効性が示されたとの判断は困難と考える。

表 10 投与 1 週後の踝の周径の変化量の区分毎の割合 (FAS)

変化量	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (100 例)	p 値 ^{a)}
9 mm 以上	56 (54.9)	47 (47.0)	0.322
10 mm 以上	54 (52.9)	46 (46.0)	0.396
11 mm 以上	41 (40.2)	28 (28.0)	0.101
12 mm 以上	40 (39.2)	26 (26.0)	0.053
13 mm 以上	38 (37.3)	25 (25.0)	0.070
14 mm 以上	36 (35.3)	23 (23.0)	0.065
15 mm 以上	35 (34.3)	22 (22.0)	0.062
16 mm 以上	18 (17.6)	16 (16.0)	0.852
17 mm 以上	16 (15.7)	16 (16.0)	1.000
18 mm 以上	14 (13.7)	15 (15.0)	0.842
19 mm 以上	14 (13.7)	14 (14.0)	1.000
20 mm 以上	14 (13.7)	13 (13.0)	1.000

例数 (%)

a) Fisher の正確検定 (検定の多重性は考慮せず)

過去には、整形外科に入院した外傷及び手術後の浮腫、炎症を有する患者を対象に、本邦で実施された実薬 (セラペプターゼ) 対照比較試験¹⁰⁾において、自覚症状、他覚所見及び臨床検査成績より、担当医師が判定した総合評価 (5 段階評価) で改善以上を有効とした場合の有効率は、本剤群 65.0% (39/60 例)、対照薬 (セラペプターゼ) 群 58.1% (36/62 例) であり、本剤群と対照群で統計学的に有意な差は認められず、本剤群と対照群で同等の効果が示されたとの報告 (楫野ら. 診療と新薬. 13: 17-32, 1976) もある。しかしながら、現在の足関節捻挫の治療では、初期治療として疼痛と腫脹の軽減のために RICE 処置が行われ、その後、弾性包帯、テーピング等により 1 週間程度の局所安静、疼痛と腫脹が軽減すれば運動

¹⁰⁾ 被験薬投与 1～2 週前に副腎皮質ステロイド、抗炎症剤、抗腫脹剤を受けた患者は除外された。他の酵素製剤、抗炎症剤、鎮痛剤等の効果判定に影響を与える可能性のある薬剤は、併用禁止とされた。

療法が実施されていること等を勘案すると、現在の国内医療環境においては、本剤の医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成7年3月9日付け薬発第204号）発出前までの状況に比較すると低下した可能性がある。

(2) 安全性について

申請者は、新たに実施された製造販売後臨床試験3試験における本剤の安全性について、本剤群とプラセボ群で有害事象の発現状況に差は認められず、また、プラセボ群と比較して本剤群に特有の臨床検査値異常は認められなかったと説明している。また、プロナーゼ経口製剤の再評価指定（平成24年1月20日）以降の製造販売後の安全性情報においても、新たな問題を示唆する情報は得られていない旨をあわせて説明している。

機構は、製造販売後臨床試験、並びにプロナーゼ経口製剤の製造販売承認後の安全性情報より、安全性について新たな問題は示唆されていないと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき再評価申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された再評価申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GPSP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき再評価申請書に添付すべき資料に対して GPSP 実地調査を実施した。その結果、全体としては GPSP に従って行われていたと認められたことから、提出された再評価申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、申請資料全体の評価には大きな影響を与えないものの、試験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（試験依頼者）に改善を要する事項として通知した。

〈改善を要する事項〉

試験依頼者

- ・試験薬の容器又は被包（内袋を含む。）への記載事項の不備

IV. 総合評価

提出された資料から、再評価のために新たに実施された、いずれの製造販売後臨床試験においても、プロナーゼ含有経口剤の有効性は示されなかったことから、現在の医療環境において、医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成7年3月9日付け薬発第204号）発出前までの状況に比較すると低下したものと考える。したがって、現時点におけるプロナーゼ含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議においてさらに検討したいと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エンピナース・P カプセル 9000、同・P錠 18000
[一 般 名]	プロナーゼ
[申 請 者 名]	科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 28 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

審査報告 (1) に記載した本剤の有効性の機構の判断に対し、専門協議において専門委員から以下の意見が出され、実施された製造販売後臨床試験からは、慢性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患及び足関節捻挫に対する本剤の有効性が示されたとの判断は困難との機構の判断は、専門委員から支持された。

- いずれの製造販売後臨床試験においても、主要評価項目についてプラセボに対する優越性が検証されておらず、有効性が示されていないと考える。
- 部分集団解析及び副次評価項目については、探索的な位置付けの解析にとどまるものであり、効果を示したと考えられる結果も得られていないと考える。
- 製造販売後臨床試験の成績から、いずれの疾患に対しても、本剤の効果はあるとしても低いことが推察され、医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況と比較して低下したとの判断は妥当と考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、再評価のために新たに実施された、いずれの製造販売後臨床試験においてもプロナーゼ含有経口剤の有効性は示されず、現在の医療環境において、当該薬剤の医療上の有用性は、過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況と比較して低下したと考える。現時点におけるプロナーゼ含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできなかつたと考え、本品目については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号のイに該当すると判断する。