

再審査報告書

令和 2 年 7 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リパクレオン顆粒 300 mg 分包 ② リパクレオンカプセル 150 mg
有 効 成 分 名	パンクレリパーゼ
申 請 者 名	マイラン EPD 合同会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、パンクレリパーゼとして 1 回 600 mg 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。
承 認 年 月 日	平成 23 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リパクレオン顆粒 300 mg 分包、同カプセル 150 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（長期投与に関する調査）	
目的	本剤は長期間の投与が想定される薬剤であるため、日常診療の使用実態下での長期使用の患者における安全性、有効性に関する情報を収集し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報を得ることを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された、非代償期の慢性膵炎、膵切除等（膵嚢胞線維症を除く）を原疾患とする膵外分泌機能不全患者
実施期間	平成 23 年 8 月から平成 26 年 7 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間
実施施設数	136 施設
収集症例数	562 例
安全性解析対象症例数	553 例
有効性解析対象症例数	547 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II（膵嚢胞線維症：全例調査）	
目的	日常診療の使用実態下での膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者における安全性、有効性に関する情報を収集し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報を得ることを目的とする。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与された、膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者
実施期間	平成 23 年 8 月から平成 30 年 3 月
目標症例数	全例調査
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間。なお、52 週間を超えて治療継続する場合、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、栄養評価項目、膵外分泌機能不全に関連する症状、有害事象について、情報を収集する。
実施施設数	21 施設
収集症例数	21 例
安全性解析対象症例数	21 例
有効性解析対象症例数	21 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査Ⅰ（長期投与に関する調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 6.5%（36/553 例、54 件）であった。これは承認時の国内臨床試験（長期投与試験）における副作用発現割合 47.5%（38/80 例）を上回らず、また、副作用の種類に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。本調査における主な副作用（基本語別で 3 例以上）の発現状況は表 3 のとおりであり、膵外分泌機能不全の成因別の副作用発現割合は表 4 のとおりであった。

表 3 特定使用成績調査Ⅰにおける主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
胃腸障害	21 (3.8)
腹部膨満	3 (0.5)
下痢	6 (1.1)
悪心	3 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.7)
発疹	3 (0.5)

MedDRA/J version 21.1

表 4 膵外分泌機能不全の成因別の副作用発現割合

膵外分泌機能不全の成因	発現割合	発現症例数/対象症例数
慢性膵炎	5.4%	14/259 例
膵切除	7.2%	18/250 例
胃切除	3.3%	1/30 例
膵癌	6.7%	1/15 例
閉塞性膵炎	0%	0/10 例
自己免疫性膵炎	14.3%	1/7 例

4.2. 特定使用成績調査Ⅱ（膵嚢胞線維症：全例調査）

安全性解析対象症例 21 例中、1 例に 4 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 4.8%であった。副作用の内訳は感染性腸炎 2 件、咽頭炎及び脱水が各 1 件であった。なお、本調査では、21 例中 16 例（76.2%）は 15 歳未満の小児であった。安全性解析対象症例数は十分とは言えないが、本調査における副作用発現割合は、特定使用成績調査Ⅰの 6.5%（36/553 例）を超えるものではなく、特記すべき安全性上の問題はないと考えた。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 16 例 22 件、予測できる重篤な副作用 9 例 18 件、予測できない非重篤な副作用 88 例 113 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	98	135	16	22	88	113
胃腸障害	41	57	2	3	40	54
腹部不快感	5	5	0	0	5	5
異常便	3	3	0	0	3	3
口唇腫脹	2	3	0	0	2	3
舌変色	3	4	0	0	3	4
口の感覚鈍麻	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	8	8	1	1	7	7
頻尿	3	3	0	0	3	3
臨床検査	17	18	4	4	13	14
体重増加	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査Ⅰ（長期投与に関する調査）

有効性解析対象症例 547 例における本剤投与 24 週後、52 週後及び最終評価時の全般改善度を指標とした有効率¹⁾は、それぞれ 76.9% (299/389 例)、79.2% (240/303 例) 及び 74.2% (350/472 例) であった。膵外分泌機能不全に関連する症状に対する有効性は表 6 のとおりであり、すべての指標において改善が認められた。承認時までの国内第Ⅲ相試験 (122 試験) における有効性は脂肪吸収率²⁾の変化量 (本剤群: $27.4 \pm 19.6\%$ の増加、プラセボ群: $8.5 \pm 27.5\%$ の増加) で評価されており、今回の評価指標と異なるため、直接比較は困難なものの、全般改善度を指標とした有効率が 70% 台であったことから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表6 膵外分泌機能不全に関連する症状

評価時期	脂肪便 (陽性割合%)			排便頻度 (回/日)			下痢 (陽性割合%)		
	症例数	脂肪便あり症例数	%	症例数	測定値 ^{※1}	変化量 ^{※1}	症例数	下痢あり症例数	%
開始時	470	84	17.9	437	2.37 ± 1.87	-	483	187	38.7
4 週後	364	33	9.1	334	1.82 ± 1.33	-0.55 ± 1.31	376	81	21.5
8 週後	355	22	6.2	324	1.77 ± 1.42	-0.56 ± 1.55	365	72	19.7
24 週後	347	15	4.3	317	1.51 ± 0.96	-0.89 ± 1.51	358	45	12.6
52 週後	276	6	2.2	248	1.43 ± 0.81	-0.89 ± 1.51	285	29	10.2
最終評価時 ^{※2}	453	19	4.2	398	1.46 ± 0.93	-0.93 ± 1.63	466	62	13.3
評価時期	便の悪臭 (陽性割合%)			食欲不振 (陽性割合%)			腹部膨満 (陽性割合%)		
	症例数	悪臭あり症例数	%	症例数	食欲不振あり症例数	%	症例数	腹部膨満あり症例数	%
開始時	460	83	18.0	482	169	35.1	475	130	27.4
4 週後	360	37	10.3	376	72	19.1	372	42	11.3
8 週後	350	30	8.6	362	58	16.0	359	37	10.3
24 週後	344	21	6.1	355	37	10.4	351	27	7.7
52 週後	274	18	6.6	283	17	6.0	280	12	4.3
最終評価時 ^{※2}	445	29	6.5	463	54	11.7	457	39	8.5

※1 平均値±標準偏差 ※2 各症例の最終評価時を集計した。

¹⁾ 全般改善度は、調査担当医師が「有効」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階で判定し、有効率 (%) は有効症例数 / (判定不能を除く全対象症例数) × 100 により算出した。

²⁾ 脂肪吸収率 (%) = (脂肪摂取量 (g/日) - 便中脂肪排泄量 (g/日)) / 脂肪摂取量 (g/日) × 100

1 日あたりの脂肪摂取量: 観察期及び治療期の各最終 4 日間の食事摂取記録表及び各医療機関の献立表を用いて算出

1 日あたりの便中脂肪排泄量: 観察期及び治療期の各最終 3 日間の蓄便を用いて算出

また、最終評価時の全般改善度を指標とした膵外分泌機能不全の成因別の有効率は表 7 のとおりであった。

表 7 膵外分泌機能不全の成因別の有効率

膵外分泌機能不全の成因	有効率	有効症例数/対象症例数
慢性膵炎	72.6%	164/226 例
膵切除	78.6%	169/215 例
胃切除	65.4%	17/26 例
膵癌	50.0%	4/8 例
閉塞性膵炎	75.0%	6/8 例
自己免疫性膵炎	33.3%	2/6 例

5.2. 特定使用成績調査 II（膵嚢胞線維症：全例調査）

有効性解析対象症例 21 例における本剤投与 24 週後、52 週後及び最終評価時の全般改善度の有効率¹⁾ はそれぞれ 58.8% (10/17 例)、64.3% (9/14 例) 及び 61.9% (13/21 例) であった。本剤の膵外分泌機能不全に関連する症状に及ぼす影響は表 8 のとおりであり、脂肪便については評価対象症例数が少ない 3 年後～7 年後を除いたすべての評価時期で陽性患者の割合が減少した。排便頻度については、減少傾向はみられたものの、症例数が少なく、明確な効果は認められなかった。また、下痢、便の悪臭、食欲不振又は腹部膨満については、開始時の陽性患者数が 5～7 例と極めて少ないため、これらの項目では有効性の評価は困難であった。また、本調査において、生後 1 年未満の乳児 2 例、生後 1 年以上 6 年未満の幼児 10 例を含む 15 歳未満の小児が 16 例含まれ、これらの最終評価時の全般改善度の有効率は 62.5% (10/16 例)、15 歳以上の患者の有効率は 60.0% (3/5 例) であり、両者の有効率は同様であった。

表 8 膵外分泌機能不全に関連する症状

評価時期	脂肪便			排便頻度			下痢		
	症例数	脂肪便あり症例数	陽性割合%	症例数	測定値 ^{*1} (回/日)	変化量 ^{*1} (回/日)	症例数	下痢あり症例数	陽性割合%
開始時	18	14	77.8	15	2.40±1.76	—	19	6	31.6
4 週後	12	4	33.3	10	1.90±0.74	-0.60±1.17	13	1	7.7
8 週後	9	2	22.2	7	1.86±0.69	0.14±0.69	10	0	0
24 週後	14	4	28.6	12	1.83±0.83	-0.33±1.44	16	0	0
52 週後	12	3	25.0	11	1.82±0.75	-0.36±1.43	13	1	7.7
2 年後	10	3	30.0	8	1.75±1.16	0.13±0.83	11	1	9.1
3 年後	8	2	25.0	8	1.63±0.74	-0.25±1.04	8	1	12.5
4 年後	8	2	25.0	7	2.29±1.11	0.71±0.76	9	0	0
5 年後	6	2	33.3	5	—	—	7	0	0
6 年後	4	2	—	3	—	—	4	0	—
7 年後	1	0	—	1	—	—	1	0	—
最終評価時 ^{*2}	17	7	41.2	13	1.69±0.63	-15±0.80	18	0	0

表 8 腽外分泌機能不全に関連する症状（続き）

評価時期	便の悪臭			食欲不振			腹部膨満		
	症例数	悪臭あり 症例数	陽性 割合%	症例数	食欲不振あり 症例数	陽性 割合%	症例数	腹部膨満あり 症例数	陽性 割合%
開始時	19	6	31.6	20	7	35.0	20	5	25.0
4 週後	12	3	25.0	13	0	0	13	1	7.7
8 週後	10	2	20.0	10	0	0	10	2	20.0
24 週後	15	2	13.3	16	4	25.0	16	2	12.5
52 週後	12	3	25.0	13	2	15.4	13	1	7.7
2 年後	10	2	20.0	11	3	27.3	11	3	27.3
3 年後	8	3	37.5	8	2	25.0	8	0	0
4 年後	8	1	12.5	9	3	33.3	9	1	11.1
5 年後	7	0	0	7	3	42.9	7	3	42.9
6 年後	4	1	—	4	1	—	4	0	—
7 年後	1	0	—	1	0	—	1	0	—
最終評価時 ^{※2}	18	1	5.56	19	3	15.8	18	3	16.7

※¹ 平均値±標準偏差で表示した。※² 各症例の最終評価時を集計した。なお、症例数が 5 例以下の場合、平均値±標準偏差及び%の計算値を表示せず、「—」とした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。また、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上