

再審査報告書

令和 5 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プルモザイム吸入液 2.5 mg
有 効 成 分 名	ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	嚢胞性線維症における肺機能の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 2.5 mg を 1 日 1 回ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回まで吸入投与することができる。
承 認 年 月 日	平成 24 年 3 月 30 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。
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）。

また、本品目の承認条件については、製造販売後調査（全例調査）が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プルモザイム吸入液 2.5 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 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（長期使用を含む全例調査）	
目的	使用実態下（長期使用時の観察を含む）における副作用の発現状況、未知の副作用等安全性情報を把握するとともに、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因を検討する、
重点調査項目	肺出血（喀血を含む）、呼吸器感染、呼吸困難（呼吸検査値低下を含む）、アレルギー
調査方法	中央登録方式による全例調査※
対象患者	本剤納入施設中、本調査契約締結施設※において、登録期間中に本剤を使用したすべての患者
実施期間	平成 24 年 6 月から令和 3 年 4 月
目標症例数	全例調査のため、症例数は特に設定しない。
観察期間	投与開始後より最長 2 年間（投与継続の場合）
実施施設数	44 施設※
収集症例数	51 例
安全性解析対象症例数	47 例
有効性解析対象症例数	44 例
備考	※ 対象患者が外国人、短期間の転院期間での処方、転院先での調査協力が得られなかったとの理由で、5 施設（5 名）で契約が締結できなかった。

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. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における本剤投与期間の中央値は 730.0 日（最小 2 日～最大 1,393 日）、年齢の中央値は 10.0 歳（最小 0 カ月齢～最大 39 歳）であった。

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 8.5%（4/47 例）、副作用発現件数は 7 件であり、発熱（2 例）、上室性頻脈、発声障害、呼吸困難、喀血及び口腔咽頭痛（各 1 例）であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、海外第Ⅲ相長期投与試験¹⁾における副作用発現割合 46.3%（本剤 1 日 1 回投与：149/322 例）又は 48.9%（本剤 1 日 2 回投与：157/321 例）を上回ることはなく、また、副作用の種類に著しい違いはなかった。

¹⁾ 承認時までの国内臨床試験は第Ⅰ相単回投与試験のみであったため、海外第Ⅲ相長期投与試験と比較した。

なお、本調査における投与開始時の年齢別の 5 歳未満、5 歳以上 15 歳未満及び 15 歳以上の副作用発現割合は、それぞれ 7.7% (1/13 例)、0% (0/15 例) 及び 15.8% (3/19 例) であり、15 歳未満において副作用発現割合が特に高くなる傾向は認められなかった。また、重度の肺機能低下の有無別及びジェット式ネブライザーにフェイスマスク併用の有無別で安全性に大きな差はなかった。以上から、本剤の安全性に関し、新たな対応は不要と考えた。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 2 のとおりであり、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 2 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	発現症例数 (発現割合%)
肺出血 (咯血を含む) ※ ¹	1 (2.1)
呼吸器感染※ ²	0 (0)
呼吸困難 (呼吸検査値低下を含む) ※ ³	1 (2.1)
アレルギー※ ⁴	0 (0)

MedDRA/J version 24.0

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPTと略す。

※¹: PT 咯血に該当する事象

※²: PT 気管支炎、感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、ウイルス性肺炎、上気道感染、シェー ドモナス感染又は気道感染のいずれかに該当する事象

※³: PT 呼吸困難又は呼吸不全のいずれかに該当する事象

※⁴: PT アレルギー性結膜炎又はアレルギー性鼻炎のいずれかに該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 1 例 1 件、未知の非重篤な副作用は 6 例 12 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、複数例に発現した副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。未知の副作用について、「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、原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「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 3 「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	7	13	1	1	6	12
感染症および寄生虫症	3	3	0	0	3	3
咽頭炎	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	5	0	0	3	5
呼吸困難	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 24.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例 44 例における本剤による改善度を指標としたときの有効症例の割合²⁾は、6 カ月時 59.0% (23/39 例)、12 カ月時 67.6% (23/34 例)、24 カ月時 67.7% (21/31 例) であった。なお、各評価時点における肺機能検査 (FEV_{1.0}³⁾、%FEV_{1.0}⁴⁾、FVC⁵⁾、%FVC⁶⁾) の検査値の結果は表 4 のとおりであり、投与開始時と投与後の各測定時点のデータが揃って存在する症例数が極めて少なく、肺機能検査に基づき有効性を評価することは困難であった。

以上、肺機能検査値に基づく有効性の検討は困難であったものの、主治医による肺機能に関する総合的な改善度において、59.0%～67.7%の有効症例割合が得られていること及び長期投与により有効性が低下する傾向は認められなかったことから、本剤の有効性に特に問題はないと判断した。

表 4 肺機能検査 (FEV_{1.0}、%FEV_{1.0}、FVC、%FVC) の検査値

観察時点	FEV _{1.0}		%FEV _{1.0}		FVC		%FVC	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与開始時	8	1.42±1.00	8	40.5±17.4	9	2.00±1.49	8	54.2±20.1
6 カ月時	7	1.36±0.77	6	59.9±22.1	7	1.82±0.88	6	74.3±26.1
12 カ月時	3	1.20±0.45	2	76.4±5.8	3	1.49±0.70	2	88.3±3.2
18 カ月時	4	0.96±0.27	2	69.0±12.0	4	1.32±0.38	2	90.5±25.4
24 カ月時	4	1.42±0.56	2	67.1±0.5	4	1.83±0.86	2	81.1±7.4

なお、投与開始時の年齢別の改善度を指標とした有効症例割合は、5 歳未満で 72.7% (8/11 例)、5 歳以上 15 歳未満で 71.4% (10/14 例)、15 歳以上 20 歳未満で 100% (5/5 例)、20 歳以上で 11.1% (1/9 例) であり、20 歳以上で低い傾向が認められた。承認時までに実施した海外第 III 相臨床試験においても、年齢が高い集団で本剤の効果が低い傾向が認められており、また、嚢胞性線維症は肺病変が年齢とともに進行する傾向があることが知られていることから 20 歳以上の有効症例割合が低くなったと考えた。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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」）に報告した外国の措置

²⁾ 改善度は、各評価時点で、肺機能に関する自他覚症状・検査値を元に、主治医が総合的に判定（著効、有効、不変、悪化又は判定不能）し、有効割合は、判定不能症例を除く評価対象症例に占める著効及び有効症例の割合（%）とした。

³⁾ 努力肺活量で最初の 1 秒間に吐き出した空気の量 (L)

⁴⁾ FEV_{1.0} を FVC で除した値。70%以上が正常。

⁵⁾ 最大吸気位から最大呼気位まで一気に呼出させた呼出量 (L)

⁶⁾ 予測肺活量に対する FVC の割合。80%以上が正常。予測肺活量は以下の式で算出される。

男性：0.045×身長 (cm) - 0.023×年齢 - 2.258 (L)、女性：0.032×身長 (cm) - 0.018×年齢 - 1.178 (L)

報告は1件、研究報告は1件であった。その概要は表5のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 主な措置報告及び研究報告の概要

措置報告	ドイツにて、本剤の偽造医薬品の流通に関する情報が発出された(平成27年5月)。
研究報告	英国規制当局の査察後の調査結果及び医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに対する影響評価に関する報告(平成24年11月)
備考	

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。

また、機構は、本剤の承認条件については、製造販売後調査(全例調査)が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上