審議結果報告書

平成 23 年 2 月 1 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ リパクレオン顆粒300mg分包、同カプセル150mg
［一　般　名］ パンクレリパーゼ
［申　請　者］ アボット製薬株式会社
［申請年月日］ 平成 21 年 12 月 22 日

［審 議 結 果］
平成 23 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成23年1月14日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認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]	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
[剤形・含量]	① 1包中にパンクレリパーゼを300mg含有する顆粒剤 ② 1カプセル中にパンクレリパーゼを150mg含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本　　質]	
（日本名）	パンクレリパーゼは、健康なブタ膵臓から得られた消化酵素で、脂肪消化力を高めたものである。
（英　名）	Pancrelipase is a substance containing digestive enzymes obtained from the pancreas of healthy hogs, and has high lipolytic activities.
[特 記 事 項]	特になし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成23年1月14日

［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

［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

［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。

審査報告（1）

平成22年12月10日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　① クレオン粒300mg、② 同カプセル150mg

［一　般　名］　パンクレリパーゼ

［申 請 者 名］　ソルベイ製薬株式会社（現アボット製薬株式会社）

［申請年月日］　平成21年12月22日

［剤形・含量］　① 1包中にパンクレリパーゼを300mg含有する顆粒剤

② 1カプセル中にパンクレリパーゼを150mg含有するカプセル剤

［申請時効能・効果］　膵外分泌機能不全における膵酵素補充療法

［申請時用法・用量］　① 通常、パンクレリパーゼとして1日1800mg（6包）を1日3回に分けて、食事とともに又は食直後に経口投与する。

なお、症状、食事量及び食事回数により適宜増減する。

② 通常、パンクレリパーゼとして1日1800mg（12カプセル）を1日3回に分けて、食事とともに又は食直後に経口投与する。

なお、症状、食事量及び食事回数により適宜増減する。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、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に関する資料

膵外分泌機能不全は、膵外分泌機能の障害による膵酵素の分泌減少に伴って起こる脂肪、タンパク質、炭水化物の消化吸収障害を特徴とする病態の総称である。慢性膵炎、膵嚢胞線維症等の原疾患及び膵切除により引き起こされ、脂肪便、高窒素便、下痢等が出現し、栄養障害、体重減少等が生じる。治療法としては膵酵素補充療法が基本となり、欧米では膵酵素を外部から効率よく十二指腸に到達させるための高力価膵消化酵素製剤の開発が進められ、現在では基本治療法と考えられている。本邦においても、栄養状態を改善するために膵消化酵素製剤を十分量投与することが必要と考えられているものの、本邦既承認の膵消化酵素製剤は一般的な消化不良症状を適応としており、通常用量では酵素の力価が低く膵外分泌機能不全患者に対する酵素補充療法を行うには不十分であり、承認用量を超えた大量投与を余儀なくされている。

本申請製剤の有効成分であるパンクレリパーゼ（以下、「本薬」）はブタの膵臓から精製された膵酵素であり、既存の膵消化酵素製剤と比べて高力価のアミラーゼ、リパーゼ及びプロテアーゼを含有する。申請製剤は、本薬に胃内での失活を防ぐために腸溶性コーティングを施し、さらに食物と共に胃から十二指腸に速やかに排出されるようにした顆粒剤及び当該顆粒剤を充てんしたカプセル剤である。

ソルベイ製薬株式会社（現 アボット製薬株式会社）は、臨床試験成績から本薬の有効性及び安全性が確認されたと考え、20■年■月■日に輸入承認申請（以下、「前回申請」）を行っ

た。しかし、旧 GCP 下で実施した臨床試験に関して症例報告書の記載内容に疑義があることが判明し、申請者による申請資料の再調査に長期間を要することが想定されたことから、一旦申請は取り下げられた。申請者による調査の結果、相当量の原資料の紛失が判明したため、再度本薬の有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施され、今回の承認申請に至った。

本薬は、膵外分泌機能不全患者に対する膵酵素補充療法を目的として、1995 年 5 月にドイツで承認されたのをはじめ、2010 年 10 月現在、米国を含む世界 80 ヵ国以上で承認されている。

なお、本薬については、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に対し、2009 年 8 月に「膵嚢胞線維症の治療環境を実現する会」より、膵嚢胞線維症患者の脂肪吸収及び栄養状態の改善を目的として要望書が提出されており、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、平成 22 年 5 月 21 日付で申請者に対し開発要請が行われている。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原薬

1) 一般特性

有効成分であるパンクレリパーゼは、淡褐色の粉末で、わずかに特異なにおいがある。水に部分的に溶けるものの、組成の一部はほとんど溶けず、エタノール、ジエチルエーテル、メタノールにはほとんど溶けない。吸湿性については、25℃の一定温度で相対湿度を増加させたとき、60%RH まで直線的な質量増加が認められ、より高い相対湿度下では急激な質量増加が認められる。

2) 構造決定

本薬はブタの膵臓抽出物であり、化学的な組成は明確にはなっていないが、[redacted]高速液体クロマトグラフィー（以下、「[redacted]-HPLC」）を用いた分析の結果、数種類の核酸及びアミノ酸、並びに、キモトリプシン、トリプシン、α アミラーゼ、エラスターゼ、コリパーゼ、トリアシルグリセロールリパーゼ、カルボキシペプチダーゼ等の膵酵素及びチモーゲンが確認されている。

また、二次元ゲル電気泳動（2D-GE）を用いた分析の結果、[redacted]-HPLC で確認された酵素に加えて、プロカルボキシペプチダーゼ、α1 アンチキモトリプシン、17a-ヒドロキシラーゼチトクローム P450、チトクローム P450、チトクローム P450 コレステロール側鎖切断酵素、チトクローム P450 2A19、アシルホスファターゼ等が確認されている。

3) 製造方法

本薬の製造工程は以下のとおりである。第 2 工程（[redacted]）、第 4 工程（沈殿）及び第 10 工程（減圧乾燥）が重要工程とされ、これらの重要工程、並びに、第 6 工程（洗浄 1）、第 9 工程（遠心ろ過）及び第 11 工程（粉砕）において、沈殿物量、[redacted]の濃度、

乾燥温度、乾燥減量、粒度に関する工程管理が行われている。

第 1 工程　細断及び混合：

凍結したブタの膵臓を細断し、水及び[redacted]からなる溶液中で撹拌、懸濁する。[redacted]溶液、[redacted]溶液、反応開始液[1]及び[redacted]溶液を撹拌しながら添加した後、加温し、[redacted]容器に移す。

第 2 工程　[redacted]（重要工程）：

沈殿物量が管理値未満になるまで撹拌し[redacted]を行う。[redacted]を添加し、温度を下げて[redacted]を終了した後、懸濁液をさらに撹拌し、繊維分及び不溶物を沈殿させる。

第 3 工程　繊維分の分離：

繊維分をふるいで分離し懸濁液を得る。分離した繊維分は[redacted]で洗浄後、圧搾して懸濁液を得る。

第 4 工程　沈殿（重要工程）：

第 3 工程で得られた懸濁液を沈殿用容器に移す。[redacted]を添加し、撹拌して酵素を沈殿させる。

第 5 工程　分離 1：

沈殿した酵素をデカンテーションにより分離する。

第 6 工程　洗浄 1：

沈殿した固形分（酵素）を[redacted]で洗浄し、水分含量を下げる。

第 7 工程　分離 2：

第 6 工程で得られた懸濁液をデカンテーションにより分離する。

第 8 工程　洗浄 2：

第 7 工程で得られた固形分（酵素）を[redacted]で洗浄する。

第 9 工程　遠心ろ過：

第 8 工程で得られた懸濁液を遠心ろ過する。

第 10 工程 減圧乾燥（重要工程）：

第 9 工程で得られた固形分（酵素）を撹拌しながら減圧乾燥する。段階的に昇温し、乾燥減量が管理値未満になるまで乾燥を続ける。

第 11 工程 粉砕：

乾燥中に生じた塊を粉砕機で粉砕する。

第 12 工程 混合：

混合機で混合する。

第 13 工程 保管：

蓋付きのステンレススチール製コンテナに保管する。

---

[1] [redacted]活性を有する溶液であり、ブタ膵臓の[redacted]を開始させるために添加する。原薬の[redacted]までの製造方法と同一の製造方法により製造する。

4）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、純度試験（変敗〈におい〉、脂肪、残留溶媒〈[redacted]〉）、水分、微生物限度試験、定量法（アミラーゼ力価、リパーゼ力価及びプロテアーゼ力価）が設定されている。

5）安定性

安定性試験の各試験の保存条件及び測定項目は表 1 のとおりである。長期保存試験において、水分含量の増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。また、加速試験[2]において、アミラーゼ及びリパーゼ活性の低下、並びに水分含量の増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。

以上より、室温下において、蓋付きのステンレススチール製コンテナで保存するとき、使用期限は 12 ヵ月と設定された。

＜表 1　原薬の安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	30℃	60%RH	蓋付きのステンレススチール製コンテナ	12 ヵ月	性状（外観）、水分、微生物限度、定量
加速試験	40℃	75%RH		6 ヵ月	性状（外観）、水分、微生物限度、定量

(2) 製剤

1）製剤及び処方

顆粒剤は、本薬及び[redacted]剤（マクロゴール 4000EP）から成る素粒に、[redacted]剤（ヒプロメロースフタル酸エステル）、[redacted]剤（セタノール及びクエン酸トリエチル）、[redacted]剤（ジメチルポリシロキサン〈内服用〉）から成る腸溶性コーティングを施した製剤である。アルミニウムフィルムで分包されており、1 包中に本薬を 300mg 含有する。

カプセル剤は、顆粒剤（腸溶性コーティング粒）を日本薬局方（以下、「日局」）ゼラチン硬カプセルに充填したカプセル剤であり、1 カプセル中に本薬を 150mg 含有する。

2）製剤設計

本薬に含まれる膵酵素（特にアミラーゼ及びリパーゼ）は酸性条件下で極めて不安定であり、胃内で失活するため、製剤は腸溶性製剤として開発された。

両製剤に共通の腸溶性コーティング粒は、当初、原薬、マクロゴール 4000EP 及び軽質流動パラフィンを使用して素粒を製し、その上に、[redacted]剤としてヒプロメロースフタル酸エステル、[redacted]剤としてフタル酸ジブチル、[redacted]剤としてジメチルポリシロキサン（内服用）及び軽質流動パラフィンから成る腸溶性コーティングを施した製剤（以下、「旧製剤」）であったが、2003 年に米国食品医薬品局（以下、「FDA」）より、軽質流動パラフィンが脂溶性ビタミンの吸収を阻害するおそれがあるため処方から除くよう指示され、申請者は処方の変更を行っている。新処方製剤は（以下、「申請製剤」）、軽質流動パラフィン

[2] 加速試験は 1 ロットの成績のみ提出されており、残り 2 ロットの成績は平成 23 年 2 月提出予定

を除くとともに、腸溶性コーティング工程において[redacted]剤として使用していたフタル酸ジブチルをクエン酸トリエチル及びセタノールに変更し、[redacted]剤であるヒプロメロースフタル酸エステルの処方量を増加させたものとなっている。なお、本申請に際し評価資料として提出された臨床試験は、総て旧製剤を用いて実施された。

旧製剤の顆粒剤とカプセル剤の溶出性を比較した結果、両者は同様な溶出挙動を示し、また、旧製剤の顆粒剤と申請製剤の顆粒剤及びカプセル剤の溶出性を比較した結果、同様な溶出挙動を示すことが確認されている（「4. 臨床に関する資料（ｉ）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 ＜提出された資料の概略＞（1）*in vitro* 溶出性の検討」の項参照）。

4）製造方法

顆粒剤の製造工程は、以下のとおりである。第7工程（篩過）、第8工程（乾燥）、第10工程（腸溶性コーティング）、第11工程（乾燥）、第15工程（包装）が重要工程とされ、これらの重要工程、及び第6工程（乾燥）において、乾燥温度、粒の収率、コーティング中の粒の温度、分包質量に関する工程管理が行われている。また、第13工程（篩過）で得られるフィルムコート粒が重要中間体として管理されている。

第1工程　予備混合：
原薬とマクロゴール4000EPをミキサーで混合する。

第2工程　予備浸潤：
[redacted]を添加して湿潤させた後、さらに混合する。

第3工程　湿式混合：
予備混合物を撹拌しながら[redacted]を連続的に添加する。

第4工程　押出し造粒：
湿らせた混合物を多孔版で押出し造粒する。

第5工程　整粒：
造粒品に[redacted]を添加しながら、球形整粒機を用い整粒する。

第6工程　乾燥：
整粒品を連続式乾燥機で乾燥する。

第7工程　篩過（重要工程）：
乾燥した整粒品をスクリーンで篩過する。

第8工程　乾燥（重要工程）：
篩過品を通風式乾燥機で乾燥する。

第9工程　再造粒：
第7工程（篩過）で粒子径が管理値の範囲外となった粒を集めて粉砕し、第1～8工程を行い再造粒する。

第10工程　腸溶性コーティング（重要工程）：
篩過、乾燥した整粒品に、ヒプロメロースフタル酸エステル、クエン酸トリエチル、セタノール及びジメチルポリシロキサン（内服用）のアセトン溶液を噴

霧し、コーティングする。

第 11 工程 乾燥（重要工程）：

フィルムコートした粒を通風乾燥機で乾燥する。

第 12 工程 混合：

乾燥したフィルムコート粒を混合機で混合する。

第 13 工程 篩過：

混合したフィルムコート粒を、スクリーンを用い篩過する。

第 14 工程 保管：

篩過したフィルムコート粒をステンレス製容器に入れ、保管する。

第 15 工程 包装（重要工程）：

分包機を用いて分包し、包装する。

第 16 工程 保管：

室温で保管する。

カプセル剤の製造工程は、第 1 工程～第 14 工程は顆粒剤と共通である、第 15 工程以降の製造工程は以下のとおりである。第 16 工程（カプセル充填）が重要工程とされ、カプセル質量、カプセル長、収率に関する工程管理が行われている。また、第 16 工程（カプセル充填）で得られるカプセル充填品が重要中間体として管理されている。

第 15 工程 中間製品投入：

粒とカプセルをカプセル充填機のコンテナに投入する。

第 16 工程 カプセル充填（重要工程）：

自動カプセル充填機を用いて粒をカプセルに充てんする。

第 17 工程 保管：

カプセル充填品をポリエチレン製袋に入れ、更に高密度ポリエチレン製容器に入れて保管する。

第 18 工程 包装：

カプセルを PTP ブリスター包装機で PTP 包装し、更にピロー包装機でアルミピロー包装後、箱詰めする。

第 19 工程 試験、保管：

第 18 工程で製造した製品を室温で保管する。

5）製剤の管理

顆粒剤の規格及び試験方法として、含量、性状（色、形状）、純度試験（残留溶媒）、水分、粒度、製剤均一性、溶出性、微生物限度及び定量法（アミラーゼ力価、リパーゼ力価及びプロテアーゼ力価）が設定されている。

また、カプセル剤の規格及び試験方法として、含量、性状（色、形状）、純度試験（残留溶媒）、水分、製剤均一性、溶出性、微生物限度及び定量法（アミラーゼ力価、リパーゼ力

価及びプロテアーゼ力価）が設定されている。

6）安定性

顆粒剤の安定性試験の保存条件及び測定項目は表2のとおりである。

長期保存試験において、アミラーゼ活性、リパーゼ活性、プロテアーゼ活性及び溶出率のわずかな低下が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。

加速試験において、アミラーゼ活性、リパーゼ活性及び溶出率の低下が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、各酵素活性及び溶出率の低下が認められた。苛酷試験（湿度）において、水分含量の著しい増加、溶出率の顕著な低下が認められ、各酵素活性はいずれも減少し、特にリパーゼ活性に顕著な減少が認められた。苛酷試験（光）において、いずれの試験項目でも変化は認められなかった。

＜表2　顆粒剤の安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	アルミ分包	36ヵ月	性状（色、形状）、純度試験（残留溶媒）、水分、粒度、製剤均一性、溶出性、微生物限度、定量
加速試験		40℃	75%RH	暗所	アルミ分包	6ヵ月	
苛酷試験	温度	50℃	－	暗所	アルミ分包	1ヵ月	性状（色、形状）、水分、溶出性、定量
	湿度	25℃	75%RH	暗所	ガラス容器（開放）	1ヵ月	
	光	－	－	総照度：120万lx･h以上 総近紫外放射エネルギー：200W･h/m^{2}以上	シャーレ	8時間	

カプセル剤の安定性試験の保存条件及び測定項目は表3のとおりである。

長期保存試験において、リパーゼ活性及び溶出率のわずかな低下が認められたが、その他の測定項目に経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、アミラーゼ活性、リパーゼ活性及び溶出率の低下が認められたが、その他の測定項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、リパーゼ活性の低下が認められ、また、溶出率の顕著な低下が認められた。苛酷試験（湿度）において、水分含量の著しい増加、溶出率の顕著な低下が認められ、各酵素活性はいずれも減少し、特にリパーゼ活性に顕著な減少が認められた。苛酷試験（光）において、いずれの試験項目でも変化は認められなかった。

＜表3　カプセル剤の安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTPピロー包装	36ヵ月	性状（色、形状）、純度試験（残留溶媒）、水分、製剤均一性、溶出性、微生物限度、定量
加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTPピロー包装	6ヵ月	
苛酷試験	温度	50℃	－	暗所	PTPピロー包装	1ヵ月	性状（色、形状）、水分、製剤均一性、溶出性、定量
	湿度	25℃	75%RH	暗所	ガラス容器（開放）	1ヵ月	
	光	－	－	総照度：120万lx･h以上 総近紫外放射エネルギー：200W･h/m^{2}以上	シャーレ	8時間	

＜審査の概略＞

(1) 原薬について

1) 加速試験について

申請時に、原薬の加速試験成績が 1 ロット分の成績しか提出されていなかったことから、機構は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）を踏まえ、追加で 2 ロット以上の試験を実施し、結果を提出するよう申請者に求めている。追加試験成績は平成 23 年 2 月に提出される予定である。

機構は、本来は必要とされる試験成績が得られた段階で承認申請するべきであるものの、本薬については、長期保存試験において 12 ヵ月の安定性が確認されていること、審査期間中に追加の加速試験成績の提出が見込まれること、さらに「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に対する要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果、平成 22 年 5 月 21 日付で申請者に対し開発要請が行われている等、医療上の必要性が高く迅速な対応が必要と判断されていることから（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）、加速試験の終了を再申請等の手続きを踏むことにより本薬の承認を徒に遅らせることは適切ではないと考え、原薬の安定性について追加成績を踏まえて承認時までに確認し、最終的に判断したいと考えている。

なお、既に提出されている 1 ロットの成績からは、品質上特に問題となる点は認められていない。

2) 酵素活性の規格及び試験方法について

① 日局パンクレアチンとの含量規格の違いについて

本邦では、膵消化酵素として日局にパンクレアチンが収載されているが、申請者は、本薬は本邦で市販されている一般的な日局パンクレアチン製剤よりも高力価の膵消化酵素を含有し、一般の消化不良等を対象とした医薬品ではなく、膵外分泌機能不全における膵酵素補充療法を目的とした医薬品であることから、既存の日局パンクレアチン製剤とは異なる新有効成分含有医薬品に相当するとしている。本薬と本邦で市販されている一般的な日局パンクレアチン製剤との各膵消化酵素の力価を比較した結果、並びに本薬及び日局パンクレアチンの力価規格を表 4 に示す。

＜表 4　本薬と日局パンクレアチンとの酵素活性の比較＞

		リパーゼ	プロテアーゼ	アミラーゼ
FIP 法	本薬	114,712FIP 単位/g	5,702FIP 単位/g	83,246FIP 単位/g
	日局パンクレアチン製剤	7,052FIP 単位/g	478FIP 単位/g	7,249FIP 単位/g
日局消化力試験法	本薬	24,339 脂肪消化力単位/g	390,824 たん白消化力単位/g	36,234 でんぷん糖化力単位/g
	日局パンクレアチン製剤	1,238 脂肪消化力単位/g	32,569 たん白消化力単位/g	2,892 でんぷん糖化力単位/g
含量規格	本薬	50,000FIP 単位/g 以上	2,500FIP 単位/g 以上	60,000FIP 単位/g 以上
	日局パンクレアチン	960 脂肪消化力単位/g 以上	28,000 たん白消化力単位/g 以上	2,800 でんぷん糖化力単位/g 以上

FIP: 国際薬学連合（International Pharmaceutical Federation）

機構は、本薬が日局消化力試験で測定したときに、日局パンクレアチンの含量規格を満た

しており、少なくとも、酵素活性において日局パンクレアチンに劣るものではないこと、また、FIP 法から日局法への換算は困難であるものの（「② 国際薬学連合の試験方法及び国際薬学連合の単位を採用することについて」の項参照）、両法で測定した結果より、本薬では日局パンクレアチンの含量規格より高い含量規格が設定されていると推定できることを確認した。

② 国際薬学連合の試験方法及び国際薬学連合の単位を採用することについて

酵素活性（アミラーゼ、リパーゼ及びプロテアーゼ）の規格及び試験方法について、申請者は、国際薬学連合（International Pharmaceutical Federation：以下、「FIP」）の力価単位及び試験方法を採用している。FIP 法は、酵素反応の条件や酵素活性の定義（単位）が日局一般試験法の消化力試験法と異なることから、機構は、日局法への変更、又は日局の単位への読替えが可能であるか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

日局法は酵素活性を絶対値として求めているため、試験条件及び基質の品質の影響を受け易く、測定値の日間変動、室間変動が大きくなるが、FIP 法は試験条件の変動を補正するために標準物質を使用しており、より精度の高い結果が得られる。したがって、測定施設による室間再現性等も考慮し、日局法よりも FIP 法を採用する方が適切であると考える。

また、日局法と FIP 法では酵素反応の条件や酵素活性の定義が異なり、限られた基質、測定者、測定条件、装置での試験結果から求めた変換係数には信頼性に限界があることを踏まえると、FIP 法で得られた結果を日局単位へ読み替えることは適切ではないと考える。

機構は、FIP 法と日局法は共にそれぞれの基質に対する加水分解活性を測定するものであり原理は同じであること、具体的な試験方法を比較すると、FIP 法では標準品を設定するなど測定値の再現性の点で利点があると考えられること、また、FIP 単位から日局単位への読替えも適切ではないとする申請者の説明は理解可能であることから、酵素活性の規格及び試験方法として FIP 法を用いることは差し支えないと考える。

なお、製剤についても、酵素活性について FIP 法及び FIP 単位を用いることは差し支えないと考える。

3）強熱残分を規格として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ないか、現在申請者に照会中である。

(2) 製剤について

1）確認試験（酵素活性、HPLC）、純度試験（HPLC）の追加について

欧州及び米国で規格として設定している確認試験（酵素活性、HPLC）及び純度試験（HPLC）について、本邦での申請時に規格として設定されていなかったことから、機構は、その必要性を考慮し、本邦においても規格に追加することを求めた。具体的な試験方法、試験方法の

バリデーション結果、規格及び試験方法の妥当性を説明するよう、現在申請者に照会中である。

2）溶出試験について

機構は、製剤の含量規格値の幅が広いことから、溶出試験の規格値を含量規格値下限の■%とするのではなく、製剤中含量の実測値の■%とすることが適当ではないかと考えており、現在申請者に照会中である。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験（4.2.1.1：試験番号 S245.5.003）

膵外分泌機能不全モデルとして膵管を結紮したミニブタが用いられ、高脂肪食 300g（1 食あたり脂肪 75.4g、タンパク質 36.2g 及びデンプン 92.7g）を 1 日 2 回投与したときの、脂肪、タンパク質及びデンプンの消化吸収に及ぼす本薬の効果が検討された。膵管を結紮したミニブタにプラセボ又は本薬[3]（1 回の摂餌あたり 0.53、2.12 及び 6.35g）がそれぞれ 14 日間ずつ混餌投与された[4]。また、偽手術を施したミニブタにプラセボが 14 日間混餌投与された。投与開始から 10～14 日目の糞便中の脂肪量、タンパク質量及びデンプン量より消化吸収率[5]が算出された。

各栄養素の消化吸収率は表 5 のとおりであり、膵管の結紮によって、脂肪及びタンパク質の消化吸収率は低下したが、デンプンの消化吸収率は低下しなかった。また、膵管を結紮したミニブタに本薬を投与することにより、脂肪及びタンパク質の消化吸収率の用量依存的な増加が認められたが、デンプンの消化吸収率に対する影響は認められなかった。

＜表 5　ミニブタの糞便から算出した各栄養素の消化吸収率＞

	膵管結紮 [a]				膵管非結紮 [b]
	プラセボ [c]	本薬 0.53g [d]	本薬 2.12g [e]	本薬 6.35g [f]	プラセボ
脂肪の消化吸収率	22.15±5.28%	55.67±5.17%	66.64±6.83%	74.10±5.98%	91.38±2.88%
タンパク質の消化吸収率	43.72±8.38%	57.00±3.73%	67.15±4.82%	78.90±3.65%	87.28±2.42%
デンプンの消化吸収率	98.64±0.90%	99.69±0.13%	99.69±0.09%	99.80±0.12%	99.72±0.06%

平均値±標準偏差

a) n=6

b) n=3

c) n=5（摂餌を拒絶した 1 例を除外）

d) 1 回の摂餌あたりリパーゼ 25,043FIP 単位、プロテアーゼ 1,581FIP 単位及びアミラーゼ 24,450FIP 単位

e) 1 回の摂餌あたりリパーゼ 100,172FIP 単位、プロテアーゼ 6,324FIP 単位及びアミラーゼ 97,800FIP 単位

f) 1 回の摂餌あたりリパーゼ 300,044FIP 単位、プロテアーゼ 18,942FIP 単位及びアミラーゼ 292,938FIP 単位

（2）安全性薬理試験

本薬はリパーゼ、プロテアーゼ及びアミラーゼを含む膵消化酵素製剤であり、消化管内で作用を発現する。また、本薬に含まれるリパーゼ、プロテアーゼ及びアミラーゼは活性を持

---

[3] 1g あたりリパーゼ 47,251FIP 単位、プロテアーゼ 2,983FIP 単位及びアミラーゼ 46,132FIP 単位含有

[4] 同一動物に総ての薬剤がそれぞれ 14 日間ずつ、混餌投与された（休薬期間なし、4 剤 4 期クロスオーバーで実施されたが、プラセボは初めに混餌投与された）

[5] 消化吸収率（%）= 100–［(餌中の Cr_2O_3 の割合/糞便中の Cr_2O_3 の割合）×（糞便中の栄養成分の割合/餌中の栄養成分の割合）×100］

つ高分子の状態では殆ど吸収されないと考えられるため（「（ii）薬物動態試験成績の概要 ＜審査の概略＞（1）本薬の消化管からの吸収について」の項参照）、申請者は安全性薬理試験を実施する必要はないと判断している。なお、イヌに対して、臨床における推定最大1日用量（72mg/kg/日[6]）の50倍以上に相当する本薬6,000mg/kg/日及び本薬4,000mg/kg/日をそれぞれ4週間反復経口投与及び9ヵ月間反復経口投与したとき、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系を含め臨床上問題となる毒性所見等は認められていない（「（iii）毒性試験成績の概要（1）反復投与毒性試験」の項参照）。

＜審査の概略＞

（1）本薬の有効性について

機構は、効力を裏付ける試験において、膵管を結紮したミニブタでデンプンの消化吸収率が低下しなかった理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

各栄養素の消化吸収に及ぼす膵管の結紮の影響を検討した総説によると、膵管を結紮したミニブタ及び膵管を結紮していないミニブタの糞便より算出したデンプンの消化吸収率はそれぞれ約99%及び100%であるが、回腸の糜粥[7]から採取した検体より算出したデンプンの消化吸収率はそれぞれ 61.9～92.5%及び 97.2～99.7%であったことが報告されている（Livestock Sci 109: 50-52, 2007）。したがって、未消化の状態で回腸より下部の腸管に達したデンプンは、腸内細菌叢による醗酵や分解を受け、糞便中で検出することができなかったと考えられた。

また、機構は、膵外分泌機能不全モデル動物の体重減少に対する本薬投与の効果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

膵管を結紮したブタに体重の5%に相当する量の高脂肪食（脂肪18%含有）を1日2回与えたときの、本薬投与が体重に及ぼす影響が検討されている（Adv Med Sci 54: 7-13, 2009）。7日間観察後、本薬1,800mg（リパーゼ120,000FIP単位、プロテアーゼ7,200FIP単位及びアミラーゼ96,000FIP単位）を7日間混餌投与したところ、観察初日と本薬投与7日目において、摂餌量には差が認められなかったものの、本薬の投与により体重の増加が認められたことが報告されている。以上から、膵外分泌機能不全モデル動物において、本薬は体重増加効果を示すことが示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者が提示した本薬投与による体重増加効果を検討した報告は、対照群が設定されておらず、本薬による体重増加効果が示されたとは言えないと考える。また、提出された効力を裏付ける試験の成績（245.5.003）からは、本薬の投与によるデンプンの消化吸収に対する効

---

[6] 1日あたりの最大投与量を3,600mg、体重を50kgとして算出

[7] 腸内細菌叢による醗酵や分解の影響を受ける前の内容物

果作用についても示されていないと考える。しかし、本薬投与により脂肪及びタンパク質の消化吸収が改善されることは示唆されていると考えられ、本薬は、膵消化酵素の著しい分泌能低下に陥った膵外分泌機能不全患者に対し膵消化酵素を補充する薬剤であることを踏まえると、本薬投与により膵外分泌機能不全患者の栄養状態の改善は期待できると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬に含まれるリパーゼ、アミラーゼ及びプロテアーゼは高分子量のタンパク質であり、活性を持つ高分子の状態では殆ど吸収されないと考えられるとして、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は行われておらず、評価資料は提出されていない。

＜審査の概略＞

(1) 本薬の消化管からの吸収について

申請者は、膵外分泌機能不全患者に対して本薬を経口投与した際の本薬の消化管からの吸収について、以下のように検討し、考察している。

膵消化酵素の消化管からの吸収性を検討するため、膵管を結紮したブタ又は膵臓を全摘出したブタに本薬 0、2、4 又は 8g を単回混餌投与したときの血漿中消化酵素（リパーゼ活性、コリパーゼ濃度及びトリプシン濃度）の挙動が検討されているが、個体差が大きく、用量相関性も認められなかったため、消化管からの膵消化酵素の吸収に関して明確な結論は得られなかった（Pancreas 28: 80-88, 2004）。

一般的にタンパク質は大部分が胃及び小腸において消化され、ペプチド又はアミノ酸にまで分解されると考えられ、生物学的な活性をもつ高分子の状態を保持したまま吸収されることは少ないと考えられる。したがって、外因的に投与された消化酵素についても、内因性に分泌された消化酵素と同様にプロテアーゼ等の作用を受けて消化管内で分解されると考えられる。しかし、トリプシンやアミラーゼ、リパーゼ等の消化酵素が消化管から吸収されるとの種々の報告もなされており、未だ一定の見解は得られていない。

ただし、たとえ膵消化酵素である本薬が吸収されたとしても、膵消化酵素の分泌が正常な場合にも同様な現象が認められていると考えられるため、本薬が吸収されることにより大きな問題が発現することはないと考える。

機構は、以下のように考える。

膵管を結紮したブタ又は膵臓を全摘出したブタにおける検討から、本薬に含まれるアミラーゼに関する情報は得られていないものの、本薬投与により血漿中消化酵素（リパーゼ活性、コリパーゼ濃度及びトリプシン濃度）の明らかな上昇は認められておらず、また、用量相関性も認められていないことから、本薬に含まれるリパーゼやトリプシンはほとんど吸収されないと推測することは可能であると考える。また、本薬に含まれる各消化酵素は、通常、消化管内に存在していること、臨床試験において、本薬投与時に特に問題となるような有害事象は認めら

れていないことから、本薬の吸収に関する十分な知見は得られていないものの、臨床的には大きな問題にはならないと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬は膵消化酵素であり、経口摂取において毒性が発現する可能性は極めて低いと考えられるとして、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。しかし、ヒトにおいて長期間の投与が想定されること、本薬は日局パンクレアチン等、既存の膵消化酵素製剤に比べて高力価の膵消化酵素であることから、イヌにおける反復経口投与毒性試験が実施された。

(1) 反復投与毒性試験

1）イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.1：試験番号 K223.4001）

雌雄のイヌに本薬 0（対照群）、1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日、並びに顆粒剤 6,000mg/kg/日（本薬として 3,600mg/kg/日を含有）を、それぞれゼラチンカプセルに充填して 1 日 2 回に分けて 4 週間経口投与したとき、本薬 6,000mg/kg/日群の雄に血中ビリルビン値の上昇及び顆粒剤群の雄に尿素値の上昇が認められた以外は、いずれの群においても投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

申請者は、血中ビリルビン値の上昇について、投与前に比べて投与 28 日後のビリルビン値は対照群の雄で低下（2.33μmol/L→1.73μmol/L）し、本薬 6,000mg/kg/日群の雄では上昇（2.28μmol/L→2.93μmol/L）したこと、かつ、雌雄に共通した変化ではなく、顆粒剤群及びイヌ 9 ヵ月間反復投与試験（K223.4002）においても影響は認められないこと、さらに、血中ビリルビン値の上昇の原因と考えられる溶血や肝障害等を示唆するパラメータに変動は認められないことから、血中ビリルビン値の上昇と本薬投与との関連性はないと判断している。また、尿素値の上昇についても同様に、投与前に比べて投与 28 日後の尿素値は対照群の雄で低下（4.19μmol/L→3.88μmol/L）し、顆粒剤群の雄では上昇（4.53μmol/L→5.94μmol/L）したこと、かつ、雌雄に共通した変化ではなく、本薬群及びイヌ 9 ヵ月間反復投与試験（K223.4002）においても影響は認められなかったことから、尿素値の上昇と本薬投与との関連性はないと判断している。

以上の結果より、無毒性量は本薬及び顆粒剤ともに 6,000mg/kg/日（顆粒剤は、本薬として 3,600mg/kg/日を含有）と判断されている。この顆粒剤群の結果に基づいた本薬の無毒性量 3,600mg/kg/日は、本薬の推定最大臨床 1 日用量である 72mg/kg/日[8]の 50 倍に相当する。

2）イヌ 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.2：試験番号 K223.4002）

雌雄のイヌに本薬 0（対照群）、1,000、2,000 及び 4,000mg/kg/日をそれぞれゼラチンカプセルに充填したものを 1 日 2 回に分けて 9 ヵ月間経口投与したとき、2,000mg/kg/日群以上の雄及び本薬群の雌で体重の増加傾向、4,000mg/kg/日群の雌雄で肝細胞に脂肪蓄積のみられた例数及びそのグレードが増加する傾向が認められた。

---

[8] 1 日あたりの最大投与量を 3,600mg、体重 50kg として算出

申請者は、肝細胞の脂肪蓄積について、原因は不明であるが、4,000mg/kg/日群では標準飼料に加えて本薬に由来するタンパク質が約 40 g/日（160 kcal/日[9]）投与されていること、本薬群では体重増加傾向が認められていることから、タンパク質が負荷されたことに伴うカロリー過剰摂取に起因する変化である可能性が考えられたと考察している。ただし、変化の程度は軽微であり、脂肪蓄積による肝機能検査値の変動は認められていないこと、肝細胞への脂肪蓄積は正常動物においても散発的に認められる所見（Histopathology of preclinical toxicity studies 1st ed.: 401, Elsevier, 1991）であることから、毒性学的意義はないと考察している。

以上の結果より、無毒性量は 4,000mg/kg/日と判断されている。

＜審査の概略＞

（1）本薬の毒性について

申請者は、本薬の毒性について、今回実施したイヌ反復経口投与毒性試験の結果に加え、日局パンクレアチン及び一般的な膵消化酵素製剤の約 8 倍の力価を有する膵消化酵素 8AP のラット単回及び反復経口投与毒性試験の結果（基礎と臨床 16: 40-50, 1982; 薬理と治療 3: 23-38, 1975）に基づいて考察している。

ラットに日局パンクレアチンの投与可能な最大用量である 10,000mg/kg 又は膵消化酵素 8AP 15,000mg/kg を単回経口投与した場合でも、いずれも明らかな毒性は認められていない。また、ラットに日局パンクレアチン 5,000mg/kg を 30 日間反復経口投与、又は、膵消化酵素 8AP 2,500mg/kg を 35 日間反復経口投与した場合でも、いずれも投与に起因する明らかな毒性は認められていない。

本薬は膵消化酵素製剤であり、消化管内で分解吸収されること等から、本薬投与によるヒトでの安全性について特段の問題はないと考えた。

機構は、本薬は既存の日局パンクレアチン及び膵消化酵素含有製剤に比べて高力価の膵消化酵素を含有するものの、提出された資料及び提示された公表論文から、長期反復投与により既存の膵消化酵素製剤と異なる毒性が生じる可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験は、総て旧製剤（顆粒剤又はカプセル剤）を用いて実施された。なお、本薬の血中濃度は臨床試験において検討されていないため、分析法に関する資料は提出されていない。

＜提出された資料の概略＞

（1）*in vitro* 溶出性の検討（D0004809 及び SOLID 1000104099：試験番号 3.2.P.2.2.2 及び 3.2.P.2.2.3）

旧製剤の顆粒剤とカプセル剤の溶出挙動（リパーゼ力価測定法）が比較され、溶出プロファイルは同様であった。また、旧製剤の顆粒剤、並びに、処方変更後の申請製剤の顆粒剤及びカ

[9] 蛋白質 1 g を 4 kcal と換算

プセル剤の溶出挙動（リパーゼ力価測定法）が比較され、旧製剤と申請製剤からの溶出プロファイルは同様であった。

＜審査の概略＞

(1) 旧製剤と申請製剤の生物学的同等性について

申請者は、臨床試験で用いられた旧製剤の顆粒剤とカプセル剤間の生物学的同等性（以下、「BE」）について、また、旧製剤と申請製剤間のBEについて、以下のように説明している。

臨床試験に使用した旧製剤の顆粒剤とカプセル剤について、カプセル剤は顆粒剤の処方や形態を変えず、また、加圧せずにカプセルに充填しているため、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成13年5月31日 医薬審発第783号）における「散剤・顆粒・錠剤を処方や形態を変えずにカプセルに充填した場合」に該当すると考え、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日 医薬審第67号　平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正）（以下、「処方変更BE試験ガイドライン」）に示されたB水準に該当する溶出試験を実施することとした。しかし、溶出試験液中におけるリパーゼ、アミラーゼ及びプロテアーゼの安定性を検討した結果、胆汁酸存在下でリパーゼのみ安定であり、プロテアーゼ及びアミラーゼは胆汁酸塩存在下/非存在下のいずれの条件下においても経時的な酵素活性の低下が認められたことから、リパーゼ活性のみを指標とした溶出試験を実施することとした。その結果、旧製剤の顆粒剤とカプセル剤は生物学的に同等であると判定された。

また、旧製剤から申請製剤への処方変更に関しては、処方変更BE試験ガイドラインでE水準に該当するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日 医薬審第487号　平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正）（以下、「BEガイドライン」）に基づき、本来であればヒトでのBE試験を実施する必要があるが、本薬は消化管内で作用を発揮する膵消化酵素製剤であり、血中濃度が治療効果の指標とはならないため、BEガイドラインに示されているとおり、適当な *in vitro* 効力試験を用いることとした。リパーゼ活性を指標とした溶出試験により旧製剤と申請製剤の同等性を検討した結果、旧製剤の顆粒剤、申請製剤の顆粒剤及び申請製剤のカプセル剤はいずれも同等であると判定された。

以上から、処方変更後の製剤を申請製剤とすることに特に問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

BEに関するガイドラインを参考とし、溶出試験を用いて旧製剤の顆粒剤及びカプセル剤、並びに旧製剤及び申請製剤のBEを検討したことについて、本薬の薬力学的効果の指標としてアミラーゼ及びプロテアーゼ活性についても検討することが望ましかったと考えるものの、本薬に含まれる各消化酵素の溶出試験液中における安定性の問題及び本薬が膵消化酵素の混合物であることを考慮すると、リパーゼ活性のみを指標として製剤からの溶出挙動を評価したことは許容可能と考える。したがって、旧製剤と申請製剤間のBEに特段の問題はないと考える。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

健康成人を対象とした単回投与試験及び反復投与試験の計 2 試験が提出されているが、申請者は、本薬は膵消化酵素製剤であり、消化管で薬効を示す薬剤であるため、血中の本薬濃度を検討する意義は低いと考え、ヒトにおける本薬の薬物動態は検討されていない。

（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＞

第Ⅰ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験が有効性及び安全性の評価資料として提出された。

（1）第Ⅰ相試験

1）単回投与試験（5.3.3.1.1：試験番号 K245.5701＜19■年■月～19■年 ■月＞）

20 歳以上 35 歳以下の健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 600mg、1,200mg、2,400mg 及び 4,800mg を朝食後に単回経口投与することとされた。低用量から投与が開始され、ステップアップすることとされた。各投与期の投与間隔は 7 日間以上とされた。

総投与症例 12 例（各投与期でプラセボ投与 3 例及び本薬投与 9 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 50.0%（6/12 例）（プラセボ投与時 2 例、本薬 600mg 投与時 2 例、本薬 1,200mg 投与時 1 例、本薬 2,400mg 投与時 2 例及び本薬 4,800mg 投与時 2 例）[10]に認められたが、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は認められなかった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、本薬 4,800mg 投与時に 2 例認められた「下痢」のみであった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2）反復投与試験（5.3.3.1.2：試験番号 K245.5702＜19■年■月＞）

20 歳以上 35 歳以下の健康成人男性（目標症例数 9 例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 1,200mg を 1 日 3 回食直後に 6 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 9 例（プラセボ群 3 例及び本薬群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 0.0%（0/3 例）及び本薬群 83.3%（5/6 例）に認められたが、副作用は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は本薬群に 4 例認められた「下痢」のみであった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

---

10 複数の投与期で有害事象が発現した症例が存在

(2) 第Ⅲ相試験

1) 二重盲検比較試験（5.3.5.1.1：試験番号 S.245.3.115〈以下、「115 試験」〉＜20■年■月～20■年■月＞）

20 歳以上で非代償期の慢性膵炎[11]患者又は膵切除した患者のうち、スクリーニング期に 1 日あたり 7.5g 以上の便中脂肪排泄量が認められた患者[12]（目標症例数 75 例[13]）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、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 30 施設で実施された。

用法・用量について、観察期にはプラセボを 1 日 3 回食直後に 5 日間経口投与することとされ、治療期にはプラセボ、本薬 300mg 又は 600mg を 1 日 3 回食直後に 7 日間経口投与することとされた（以下、それぞれ、「プラセボ群」、「900mg/日群」及び「1,800mg/日群」という。）。

総投与症例 95 例のうち、観察期に同意撤回した 1 例を除く 94 例（プラセボ群 30 例、900mg/日群 31 例及び 1,800mg/日群 33 例）が full analysis set（以下、「FAS」）とされ、安全性解析対象集団とされた。観察期の便中脂肪排泄量が 7.5g/日未満の患者、観察期又は治療期の蓄便期間に採便漏れがあった患者、観察期又は治療期の食事調査期間の平均脂肪摂取量が 40g/日未満の患者、併用薬の規定違反の患者、食直後の嘔吐により脂肪摂取量が不正確な患者、並びに治験薬の用法違反の患者の計 31 例を除く 63 例（プラセボ群 20 例、900mg/日群 20 例及び 1,800mg/日群 23 例）が per protocol set（以下、「PPS」）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は治療期における脂肪吸収率[14]の観察期からの変化量[15]とされた。本試験では、プラセボ群と 1,800mg/日群の間に有意差が認められた場合に、プラセボ群、900mg/日群、1,800mg/日群に対して最大対比法を用いた解析を行うこととされた。観察期及び治療期における脂肪吸収率、並びにその変化量は表 6 のとおりであり、プラセボ群と 1,800mg/日群の間に統計的に有意な差は認められなかった（p=0.0553、分散分析による 2 群比較、有意水準 両側 5%）。

＜表 6　観察期及び治療期の脂肪吸収率と変化量（PPS）＞

	プラセボ群（20 例）	900mg/日群（20 例）	1,800mg/日群（23 例）
観察期	46.2±19.8%	58.1±14.2%	61.5±25.1%
治療期	54.6±19.1%	72.7±19.1%	81.9±12.0%
変化量	8.4±15.9%	14.6±19.3%	20.4±23.8%
p 値	－	－	p=0.0553 a)

平均値±標準偏差

a) 分散分析による 2 群比較（vs. プラセボ群、有意水準 両側 5%）

治療期における安全性について、有害事象はプラセボ群 66.7%（20/30 例）、900mg/日群 74.2%

---

11 日本膵臓学会における診断基準（膵臓 10: ｘｘiii-ｘｘiv, 1995）に基づく

12 治験期間中に 40g/日以上の脂肪摂取が行えない患者は除く

13 申請者は、試験開始当初の目標症例数を 54 例（目標有効性解析対象例数 45 例）としていたが、20■年■月まで登録された 55 例の被験者のうち、有効性解析対象例数と推定した 41 例の成績からシミュレーションにより盲検下で検出力を算出した結果、54 例では検出力が不十分と判断したため、事前に規定していない目標症例数の変更を行った

14 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

15 脂肪吸収率変化量（%）=治療期脂肪吸収率（%）–観察期脂肪吸収率（%）

（23/31 例）及び 1,800mg/日群 69.7%（23/33 例）に、副作用はプラセボ群 26.7%（8/30 例）、900mg/日群 19.4%（6/31 例）及び 1,800mg/日群 27.3%（9/33 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 7 及び表 8 に示した。

＜表 7　いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群（30 例）		900mg/日群（31 例）		1,800mg/日群（33 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	66.7%	20	74.2%	23	69.7%	23
便秘	6.7%	2	3.2%	1	15.2%	5
下痢 NOS	6.7%	2	0.0%	0	15.2%	5
腹痛 NOS	10.0%	3	9.7%	3	9.1%	3
血中ブドウ糖増加	6.7%	2	3.2%	1	9.1%	3
嘔吐 NOS	0.0%	0	3.2%	1	9.1%	3
消化器不調	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	3
腹部膨満	10.0%	3	6.5%	2	6.1%	2
軟便	6.7%	2	6.5%	2	6.1%	2
倦怠感	13.3%	4	3.2%	1	6.1%	2
発熱	6.7%	2	0.0%	0	6.1%	2
冷汗	3.3%	1	0.0%	0	6.1%	2
ヘマトクリット減少	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
ヘモグロビン減少	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
背部痛	0.0%	0	9.7%	3	3.0%	1
頭痛	0.0%	0	9.7%	3	3.0%	1
低血糖症 NOS	13.3%	4	0.0%	0	3.0%	1
胸部不快感	6.7%	2	0.0%	0	3.0%	1
浮動性めまい	6.7%	2	0.0%	0	3.0%	1
尿中ブドウ糖陽性	3.3%	1	6.5%	2	0.0%	0
そう痒症	3.3%	1	6.5%	2	0.0%	0
血中 LDH 増加	0.0%	0	6.5%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.5.1

＜表 8　いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群（30 例）		900mg/日群（31 例）		1,800mg/日群（33 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	26.7%	8	19.4%	6	27.3%	9
下痢 NOS	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	3
便秘	3.3%	1	0.0%	0	6.1%	2
血中ブドウ糖増加	6.7%	2	3.2%	1	3.0%	1
低血糖症 NOS	10.0%	3	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver.5.1

死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象はプラセボ群 10.0%（3/30 例）及び 1,800mg/日群 3.0%（1/30 例）に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

2）二重盲検比較試験（5.3.5.1.2：試験番号 S245.3.122〈以下、「122 試験」〉＜2007 年 5 月～2009 年 8 月＞）

20 歳以上で非代償期の慢性膵炎[16]患者又は膵切除した患者のうち、スクリーニング期に 1 日あたり 7.5g 以上の便中脂肪排泄量が認められ、かつ観察期の脂肪吸収率が 80%以下であった患者[17]（目標症例数 75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、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 88 施設で実施された。

[16] 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001（膵臓 16: 560-561, 2001）に基づく
[17] 治験期間中に 40g/日以上の脂肪摂取が行えない患者は除く

用法・用量について、観察期にはプラセボを1日3回食直後に12日間経口投与することとされ、治療期にはプラセボ、本薬300mg又は本薬600mgを1日3回食直後に7日間経口投与することとされた。

総投与症例96例（プラセボ群31例、900mg/日群32例及び1,800mg/日群33例）がFASとされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は治療期における脂肪吸収率の観察期からの変化量[18]とされた。本試験では、プラセボ群と1,800mg/日群の間に有意差が認められた場合に、プラセボ群、900mg/日群、1,800mg/日群に対して最大対比法を用いた解析を行うこととされた。観察期及び治療期における脂肪吸収率、並びにその変化量は表9のとおりであり、プラセボ群と1,800mg/日群の間に統計的に有意な差が認められた（p=0.002、分散分析による2群比較、有意水準 両側5%）。また、最大対比法を用いた解析において、用量反応関係が統計学的に有意であった。

＜表9　観察期及び治療期の脂肪吸収率変化量（FAS）＞

	プラセボ群（30例 a)）	900mg/日群（31例 a)）	1,800mg/日群（32例 a)）
観察期	50.2±20.7%	49.8±22.4%	50.8±16.0%
治療期	58.7±22.7%	72.8±16.1%	78.2±14.7%
変化量	8.5±27.5%	23.0±24.3%	27.4±19.6%
分散分析による2群比較（両側p値） b)	–	–	p=0.002
最大対比法（片側p値） c)	(-1, 0, 1) ：p=0.002、 (-2, 1, 1) ： p=0.002		

平均値±標準偏差

a) ベースライン又は治療期最終時の脂肪吸収率を算出できなかった患者が除外されている

b) 分散分析による2群比較（vs. プラセボ群、有意水準 両側5%）

c) プラセボ群、900mg/日群、1800mg/日群に対して（-1, 0, 1）及び（-2, 1, 1）の対比を用いた最大対比法（有意水準 片側2.5%）

治療期における安全性について、有害事象はプラセボ群35.5%（11/31例）、900mg/日群34.4%（11/32例）及び1,800mg/日群39.4%（13/33例）に、副作用はプラセボ群16.1%（5/31例）、900mg/日群15.6%（5/32例）及び1,800mg/日群18.2%（6/33例）に認められた。治療期にいずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象を表10に示した。いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用は「低血糖症」（プラセボ群3.2%〈1/31例〉、900mg/日群6.3%〈2/32例〉及び1,800mg/日群3.0%〈1/33例〉）のみであった。

＜表10　いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群（31例）		900mg/日群（32例）		1,800mg/日群（33例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	35.5%	11	34.4%	11	39.4%	13
低血糖症	19.4%	6	12.5%	4	15.2%	5
腹部膨満	0.0%	0	3.1%	1	6.1%	2
発熱	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
高血糖	3.2%	1	6.3%	2	3.0%	1

MedDRA/J ver. 9.0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

[18] 算出方法は115試験と同様であるが、観察期における脂肪摂取量はプラセボ投与開始2日目から4日間、便中脂肪排泄量はプラセボ投与開始3日目から3日間のデータが用いられた

3）長期投与試験（5.3.5.2.6、5.3.5.2.6-1 及び 5.3.5.2.6-2：試験番号 S245.3.123〈以下、「123 試験」〉＜2008 年 1 月～2010 年 9 月＞）

122 試験を終了した患者（目標症例数 122 試験を終了した患者全例）を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、非対照非盲検試験が国内 49 施設で実施された。

用法・用量について、本薬 600mg を 1 日 3 回食直後に 52 週間経口投与することとされ、治験責任医師等の判断により、本薬を 1 回投与量として 300～1,200mg（1 日投与量として 900～3,600mg/日）の範囲で増減量することが可能とされた。ただし、間食をした場合は 1 回あたり 300mg～600mg の追加投与が可能とされたが、最大 1 日投与量は間食も含め、3,600mg とされた。

総投与症例 80 例全例が安全性解析対象集団とされた。また、本薬の投与期間（中央値［最小値, 最大値］）は 364.0 日［2 日, 366 日］であった。

安全性について、有害事象は 91.3%（73/80 例）に、副作用は 47.5%（38/80 例）に認められた。5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 11 及び表 12 に示した。

＜表 11　5.0%以上に認められた有害事象＞

	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	91.3%	73	便秘	10.0%	8	高血圧	7.5%	6
鼻咽頭炎	27.5%	22	発熱	10.0%	8	肝転移	7.5%	6
低血糖症	16.3%	13	倦怠感	8.8%	7	白内障	6.3%	5
胆管炎	13.8%	11	糖尿病	8.8%	7	末梢性浮腫	6.3%	5
貧血	11.3%	9	不眠症	8.8%	7	肝機能異常	5.0%	4
再発膵癌	11.3%	9	悪心	7.5%	6	腹痛	5.0%	4
下痢	10.0%	8	背部痛	7.5%	6	上腹部痛	5.0%	4

MedDRA/J ver. 9.0

＜表 12　5.0%以上に認められた副作用＞

	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	47.5%	38	下痢	5.0%	4	発熱	5.0%	4	糖尿病	5.0%	4
便秘	6.3%	5	悪心	5.0%	4	鼻咽頭炎	5.0%	4			

MedDRA/J ver. 9.0

死亡例は 11.3%（9/80 例〈「再発膵癌」3 例、「肝転移」2 例、「リンパ節転移」1 例、「悪性腹水」1 例、「再発膵癌・転移性新生物・リンパ節転移」1 例及び「中枢神経系転移・リンパ節転移」1 例〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 37.5%（30/80 例）に認められ、「胃癌」、「発熱」、「高血糖」及び「糖尿病」の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(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）

1）一般臨床試験（5.3.5.2.2：試験番号 S.2452002〈以下、「002 試験」〉＜19■年■月～19■年■月＞）

5 歳以上 18 歳以下の膵嚢胞線維症患者[19]のうち、過去に肉眼的観察により明らかな脂肪便が認められた、又は 5g/日以上の脂肪便が認められた患者（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非対照非盲検試験が国内 5 施設で実施された。

[19] 古味スコア（厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 研究報告書: 73-76, 1990）で 9 点以上

用法・用量について、プラセボを 5 日間（観察期）1 日 3 回に分けて経口投与後、本薬 37.5mg/kg/日、75mg/kg/日、150mg/kg/日を 1 日 3 回に分け、それぞれ 7 日間、計 21 日間経口投与することとされた（用量設定期）。その後の 14 日間は本薬 75mg/kg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与することとされ、さらに、用量設定期において個々の患者で至適用量と判断された用量を、それぞれ 48 週間経口投与することとされた。ただし、150mg/kg/日で効果不十分と判断された場合は、最大 187.5mg/kg/日まで増量可能とされた。なお、投与開始後約 6 ヵ月の時点で栄養評価項目や便中脂肪排泄量を基に用量の再検討を行い、用量変更が可能とされた。

総投与症例 5 例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

各患者の至適用量は 900mg/日、1,800mg/日及び 2,400mg/日（それぞれ 1 例）、並びに 3,600mg/日（2 例）と判断された。

有効性について、便中脂肪排泄量はいずれの患者においても観察期に比べて減少する傾向が認められた。

安全性について、有害事象は 100.0%（5/5 例）に、副作用は 20.0%（1/5 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「腹痛 NOS」及び「咳嗽」（各 3 例）、「喘鳴」及び「発熱」（各 2 例）であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡例は認められず、重篤な有害事象として「肺炎 NOS」が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2）長期投与試験（5.3.5.2.5：試験番号 S.245.3.117〈以下、「117 試験」〉＜20■年■月～継続中（2008 年 12 月カットオフデータ）＞）

002 試験に組み入れられ、本薬が有効であった膵嚢胞線維症患者（目標症例数 3 例[20]）を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、非対照非盲検試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量について、本薬を最大 3,600mg/日として、毎食直後（間食も含む）に経口投与することとされ、個々の患者の状態に応じて適宜増減することとされた。

総投与症例 3 例全例が安全性解析対象集団とされた。また、本薬の投与期間は、それぞれ 783 日（死亡）、1,219 日（肺移植のため、中止）及び 2,944 日（継続中）であった。

安全性について、有害事象及び副作用は総ての患者に認められた。

死亡例は 1 例であり、「咳嗽増悪・呼吸不全・腎不全 NOS・ショック」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は総ての患者に認められ、「腎機能障害 NOS」の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。また、重篤な有害事象の多くは、嚢胞線維症に由来する呼吸器系の事象であった。

＜審査の概略＞

（1）本薬の位置付けについて

申請者は、膵外分泌機能不全の治療における本薬の位置付けについて、以下のように説明している。

[20] 002 試験に組み入れられた患者のうち、117 試験計画時点で死亡していた 2 例を除く

膵外分泌機能不全は、慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等の原疾患により膵外分泌機能が障害され、膵消化酵素が欠乏することにより発現する。

慢性膵炎は、膵内部に不規則な線維化、細胞浸潤等の慢性変化が生じ、進行すると膵臓の外分泌及び内分泌機能不全を伴う非代償期に移行し、多くは非可逆的である。2002 年の調査において、慢性膵炎の有病率は人口 10 万人あたり 35.5 人とされ、年間受療患者数は 45,200 人とされている（厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 慢性膵炎の実態調査 平成 13 年度研究報告書: 74-79, 2002）。

膵切除は、膵癌、慢性膵炎、胆道癌等が原因疾患であり、本邦における膵切除の 1 ヵ月あたりの件数は 569 件と報告されていることから（平成 20 年度 社会医療診療行為別調査報告〈6 月審査分〉, 厚生労働省大臣官房統計情報部編集）、年間あたりの膵切除術数は約 6,800 件と推定される。

嚢胞線維症は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）遺伝子変異を原因として発症する常染色体劣性遺伝疾患であり、膵臓を含む全身の外分泌腺臓器の障害を特徴とし（新臨床内科学 第 8 版, 1065-1066, 医学書院, 2002）、膵臓の障害は約 85%の患者に認められる（Science 256: 774-779, 1992）。膵嚢胞線維症の第 3 回全国疫学調査によると、日本での 2004 年 1 年間の患者数は 13 人で、1995 年から 10 年間の患者数は 38 人と報告されている（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 17 年度～19 年度総合研究報告書: 205-215, 2008）。

膵外分泌機能が高度に障害されている膵外分泌機能不全では、原因疾患によらず、膵酵素補充療法が治療の基本となる。欧米では、膵酵素補充療法として高力価膵消化酵素製剤の開発が早くから進められており、成書にも記載されている（Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.: 1632-1635 2005-2017, McGraw-Hill, 2008; Cecil Medicine, 23rd ed.: 627-631 1070-1078, Elsevier, 2008）。しかし、本邦では高力価膵消化酵素製剤は承認されておらず、現状としては膵外分泌機能不全に対し既存の膵消化酵素製剤の大量投与（通常用量の 3～10 倍程度[21]）が余儀なくされている（胆と膵 30: 591-595, 2009; 胆と膵 30: 605-608, 2009）。

機構は、以下のように考える。

本邦では、膵外分泌機能不全の代表的な原因疾患である慢性膵炎の診断基準が改訂され（膵臓 24: 645-646, 2010）[22]、また、「慢性膵炎診療ガイドライン」（日本消化器病学会編, 南江堂, 2009）も発行されている。「慢性膵炎診療ガイドライン」では、脂肪便と体重減少を伴う非代償期の慢性膵炎の治療について、リパーゼ力価の高い腸溶性膵消化酵素製剤の使用が推奨されており、本邦で使用可能な膵消化酵素製剤で脂肪便等の改善を期待するためには、通常用量の 3～12 倍が必要とされている。一方、海外では、本薬のような高力価の膵消化酵素製剤は、非代償期の慢性膵炎や膵切除等の膵外分泌機能不全患者において不足している膵消化酵素を補充する基本的な薬剤として、多くの成書にも記載されている。以上を踏まえると、高力価の膵消化酵素製剤による膵酵素補充療法は、膵外分泌機能不全に対する基本的な治療法と位置付

[21] 適応外使用
[22] 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、日本膵臓学会及び日本消化器病学会が共同で作成

けられ、広く認知されていると考える。

本邦で実施された、便中に一定量以上の脂肪排泄を呈する非代償期の慢性膵炎又は膵切除後の患者を対象とした122試験において、脂肪吸収率はプラセボ群と比較して本薬1,800mg/日群で有意に増加することが示され（「（2）有効性について」の項参照）、安全性も許容可能であると考えられること（「（3）安全性について」の項参照）、また、現時点において本邦で膵外分泌機能不全における膵酵素補充療法を対象とした高力価の膵消化酵素製剤は承認されていないことも踏まえると、本薬を膵外分泌機能不全に対する膵消化酵素補充のための治療薬として臨床現場に提供する意義は高いと考える。

（2）有効性について

機構は、以下の 1）～6）の検討から、非代償期の慢性膵炎、膵切除等による膵外分泌機能不全患者における本薬の有効性は示されていると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1）主要評価項目について

① 主要評価項目の妥当性について

第Ⅲ相試験である115試験及び122試験の主要評価項目を脂肪吸収率の変化量とした理由について、申請者は、以下のように説明した。

膵外分泌機能不全に対する膵酵素補充療法の目的として栄養状態の改善が考えられるが、当該指標を評価するには長期に亘る膵消化酵素製剤の投与が必要である。しかし、膵外分泌機能不全患者に対してプラセボを長期間投与した場合、栄養障害や体重減少が進行し、原疾患の予後に悪影響を与えると考えられることから、栄養状態の改善を指標としたプラセボ対照の臨床試験を実施することは困難と考えた。また、欧米での承認申請に利用した臨床試験では脂肪摂取量と便中脂肪排泄量から算出した脂肪吸収率の変化量を評価項目として使用していたことも踏まえ、本邦で実施した115試験及び122試験についても、脂肪吸収率の変化量を主要評価項目として設定することとした。

なお、米国食品医薬品局（FDA）から発出された膵外分泌不全における薬剤開発に関するガイダンス（Guidance for Industry Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products – Submitting NDAs, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2006）、及び欧州医薬品審査庁（EMA）から発出された嚢胞線維症における薬剤開発に関するガイドライン（Guideline on the Clinical Development of Products for the Treatment of Cystic Fibrosis, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2009）では、膵外分泌機能不全に対する有効性評価として、脂肪便に対し意義のあるベネフィットを示すこともサロゲートエンドポイントとして許容可能、とされている。

本薬長期投与時の栄養状態の推移及び改善効果については、長期投与試験である123試験で確認することとした。

機構は、主要評価項目とした脂肪吸収率の変化量と栄養障害や体重減少等との関連性につ

いて、公表論文等に基づいて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性膵炎の後期（非代償期）では膵酵素の分泌が低下することが知られており（消化器病シリーズ 14 膵炎、膵癌. メジカルビュー社: 101-104, 2001）、リパーゼ、アミラーゼ、トリプシン等の膵消化酵素の分泌量が正常の 10～20%以下になると、脂肪便及び窒素便が発現することが報告されている（J Gastroenterol 30: 79-83, 1995; Digestion 35: 175-181, 1986; N Eng J Med 288: 813-815, 1973）。また、体重減少は脂肪の消化吸収不良と強く関連していること、脂肪便の悪化に伴い、脂溶性ビタミン（ビタミン A、D、E 及び K）、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、チアミン及び葉酸の欠乏症が発現することが報告されている（Best Pract Res Clin Gastroentrol 20: 507-529, 2006）

一方、慢性膵炎により膵頭部局所切除兼膵管空腸側々吻合術を受けた患者に対して、本薬を投与した結果、脂肪吸収率の上昇、血清中ビタミン E 濃度の改善が認められたとの報告（Pancreas 14: 174-180, 1997）、慢性膵炎及び膵切除による膵外分泌機能不全患者に対し、大量の既存の膵消化酵素製剤を投与した結果、便中脂肪排泄量の低下、体重の増加、血清総コレステロールの増加、血清アルブミンの増加、血清プレアルブミンの増加、血清ビタミン E の増加等が認められたとの報告もある（生物試料分析 27: 174-180, 2004）。

以上のように、脂肪便の改善（脂肪吸収率の増加）と栄養障害や体重減少の改善との間には関連があることが示唆されていると考える。

機構は、以下のように考える。

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もって評価することが望ましいと考えるが、栄養状態の改善や体重増加を短期間で評価することは困難である。また、膵外分泌機能不全患者が長期間に渡って膵消化酵素の補充療法を行わない場合、栄養吸収障害により健康状態が悪化することが懸念され、膵外分泌機能不全患者を対象に長期間のプラセボ対照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できる。したがって、消化管内で不足・欠損している膵消化酵素の補充が栄養素の吸収を改善し、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、糞便中の脂肪等の栄養素を測定することで膵消化酵素の補充による栄養素吸収促進効果を評価することは可能であると考える。

以上の点を踏まえると、115 試験及び 122 試験において脂肪吸収率の変化量を主要評価項目としたことは受容可能と考える。

② 主要評価項目（脂肪吸収率の変化量）の結果について

115 試験では、主要評価項目である脂肪吸収率の変化量においてプラセボ群と 1,800mg/日群の間に有意な差が認められなかったが、この理由について、申請者は以下のように考察している。

115 試験における観察期の脂肪吸収率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 46.2±19.8%、900mg/日群 58.1±14.2%及び 1,800mg/日群 61.5±25.1%であり、観察期の脂肪吸収率に 3 群間

の偏りが認められたことが主な原因と考えた（p=0.0472、分散分析）。そこで、観察期の脂肪吸収率を共変量として共分散分析を行った結果、脂肪吸収率の変化量（最小二乗平均値［95%信頼区間］）はプラセボ群 2.3%［-4.8%, 9.4%］、900mg/日群 16.3%［9.4%, 23.1%］及び 1,800mg/日群 24.2%［17.7%, 30.7%］であり、プラセボ群と 1,800mg/日群との間に有意な差が認められた（p<0.001、共分散分析による 2 群比較、有意水準 両側 5%）。

以上を踏まえ、122 試験では観察期の脂肪吸収率を割付因子の一つに設定して実施することとし、その結果、プラセボ群と 1,800mg/日群との間に有意な差が認められた（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験 2）二重盲検比較試験〈122 試験〉」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

115 試験において、主要評価項目である脂肪吸収率の変化量について、プラセボ群と 1,800mg/日群の間に有意な差が認められなかったものの、その主な原因は、観察期の脂肪吸収率に 3 群間で偏りが認められたことによるとの申請者の説明は理解でき、また、115 試験による解析結果を踏まえて、観察期脂肪吸収率を割付け因子とした 122 試験では、脂肪吸収率の変化量について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る。

2）観察期の脂肪吸収率別の脂肪吸収率の変化量について

115 試験及び 122 試験について、観察期における脂肪吸収率別の脂肪吸収率の変化量を表 13 に示した。

＜表 13　観察期の脂肪吸収率別の脂肪吸収率の変化量（115 試験及び 122 試験）＞

		観察期の脂肪吸収率							
		≤30%		30%< ≤60%		60%< ≤80%		80%< [a]	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
115 試験（PPS）	プラセボ群	4 例	26.1±25.8%	10 例	4.9±10.1%	5 例	2.1±8.8%	1 例	4.1%
	900mg/日群	1 例	41.5%	11 例	17.6±20.9%	6 例	9.8±15.7%	2 例	-3.6%, 2.4% [b]
	1,800mg/日群	4 例	58.1±15.5%	4 例	30.4±23.7%	7 例	12.0±12.2%	8 例	4.0±7.8%
122 試験（FAS）	プラセボ群	3 例	52.8±37.2%	16 例	7.3±22.0%	11 例	-1.9±21.8%	–	–
	900mg/日群	5 例	57.9±29.2%	16 例	23.1±16.2%	10 例	5.2±10.7%	–	–
	1,800mg/日群	4 例	44.6±8.0%	19 例	33.0±14.0%	9 例	8.1±19.6%	–	–

[a] 122 試験では観察期の脂肪吸収率が 80%以上の患者は除外された
[b] 各患者の脂肪吸収率変化量

機構は、122 試験において、症例数は少ないものの、観察期の脂肪吸収率が 30%以下の患者では本薬の効果が認められない傾向があった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、122 試験のプラセボ群及び 900mg/日群の各 1 例で、原因は不明であるが観察期の脂肪吸収率がそれぞれ-22.4%及び-13.3%を示した患者が認められており、理論上あり得ないこの 2 例を除外したところ、脂肪吸収率の変化量（平均値）はプラセボ群 35.6%、900mg/日群 48.9%及び 1,800mg/日群 44.6%となり、本薬群において脂肪吸収率の増加傾向が認められたことから、膵外分泌機能が高度に低下している患者においても本薬は有効であると考えると説明した。

機構は、以下のように考える。

サブグループ解析時の症例数が少なく、ばらつきも大きいため明確な評価は困難であるが、本薬が膵消化酵素であることを考慮すると、高度に膵外分泌機能が低下している患者であっても本薬を補充することで消化吸収の改善は期待できると考えられる。一方、観察期の脂肪吸収率が高くなるにつれて、本薬による脂肪吸収率の増加効果は小さくなる傾向も認められたが、いずれの試験においてもプラセボ群に対して本薬群で脂肪吸収率の変化量が高い傾向にあることを確認した。

3）原疾患別の脂肪吸収率の変化量について

115 試験及び 122 試験について、原疾患別の脂肪吸収率の変化量について、表 14 に示した。

＜表 14　原疾患別の脂肪吸収率の変化量（115 試験及び 122 試験）＞

		115 試験（PPS）			122 試験（FAS）		
		プラセボ群（20 例）	900mg/日群（20 例）	1,800mg/日群（23 例）	プラセボ群（30 例）	900mg/日群（31 例）	1,800mg/日群（32 例）
慢性膵炎	例数	9	8	6	3	4	5
	脂肪吸収率の変化量 a)	8.7±16.3%	10.2±14.7%	11.7±14.5%	34.0±20.7%	40.5±36.1%	19.9±8.4%
膵切除	例数	11	12	17	27	27	27
	脂肪吸収率の変化量 a)	8.1±16.4%	17.6±21.9%	23.5±26.0%	5.7±27.0%	20.4±21.8%	28.8±20.8%

平均値±標準偏差

機構は、原疾患が慢性膵炎の患者について、症例数は少ないものの、プラセボ群と本薬群の脂肪吸収率の変化量に大きな差が認められなかった理由を考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように考察した。

115 試験については、慢性膵炎患者における観察期の脂肪吸収率（平均値±標準偏差）がプラセボ群 50.5±17.9%（9 例）、900mg/日群 65.5±9.2%（8 例）及び 1,800mg/日群 70.6±9.2%（6 例）であり、投与群間に偏りがみられたことが原因と考えられた。また、122 試験では、観察期の脂肪吸収率、原疾患（非代償期の慢性膵炎又は膵切除）及び医療機関を割付因子としていたが、慢性膵炎の患者数が少なかったため、観察期の脂肪吸収率について均等に割り付けることができず、慢性膵炎患者における観察期の脂肪吸収率（平均値±標準偏差）はプラセボ群 33.5±17.1%（3 例）、900mg/日群 40.5±38.7%（4 例）及び 1,800mg/日群 67.9±13.4%（5 例）と、投与群間に偏りがみられたことが原因と考えられた。

そこで、115 試験及び 122 試験の観察期の脂肪吸収率で調整した脂肪吸収率の変化量を検討したところ、慢性膵炎患者及び膵切除患者のいずれも、プラセボ群に比べて本薬群（900mg/日群及び 1,800mg/日群）で脂肪吸収率の変化量が大きくなる傾向が認められた（表 15）。

＜表 15　観察期の脂肪吸収率で調整した原疾患別の脂肪吸収率の変化量（115 試験及び 122 試験）＞

		115 試験（PPS）			122 試験（FAS）		
		プラセボ群（20 例）	900mg/日群（20 例）	1,800mg/日群（23 例）	プラセボ群（30 例）	900mg/日群（31 例）	1,800mg/日群（32 例）
慢性膵炎	例数	9	8	6	3	4	5
	脂肪吸収率の変化量 a),b)	2.5%［-7.0%, 12.0%］	12.9%［3.5%, 22.2%］	17.4%［6.2%, 28.6%］	19.7%［5.5%, 33.9%］	32.2%［20.4%, 44.1%］	35.1%［23.5%, 46.7%］
膵切除	例数	11	12	17	27	27	27
	脂肪吸収率の変化量 a),b)	1.7%［-9.2%, 12.5%］	18.0%［7.9%, 28.1%］	27.3%［18.7%, 35.9%］	7.0%［0.0%, 14.1%］	21.1%［14.0%, 28.1%］	26.7%［19.7%, 33.8%］

a) 最小二乗平均［95%信頼区間］

b) 観察期の脂肪吸収率で調整

機構は、両試験における慢性膵炎の患者数は少ないものの、観察期の脂肪吸収率で調整した結果からは、本薬の有効性は示唆されていると考える。

4）便中脂肪排泄量について

115 試験及び 122 試験における観察期及び治療期の便中脂肪排泄量、並びにその変化量を表 16 に示した。

＜表 16　観察期及び治療期の便中脂肪排泄量と変化量（115 試験及び 122 試験）＞

	115 試験（PPS）			122 試験（FAS）		
	プラセボ群（20 例）	900mg/日群（20 例）	1,800mg/日群（23 例）	プラセボ群（31 例）	900mg/日群（32 例）	1,800mg/日群（33 例）
観察期	32.7±14.6g/日	23.7±9.3g/日	24. 7±18.5g/日	29.1±10.9g/日	29.4±13.6g/日	29.0±10.5g/日
治療期	26.7±12.5g/日	15.1±10.6g/日	10.8±8.4g/日	24.9±15.1g/日	16.3±10.7g/日	12.3±8.2g/日
変化量	-6.0±9.8g/日	-8.6±11.1g/日	-13.9±17.2g/日	-4.2±15.8g/日	-13.3±13.7g/日	-16.5±12.3g/日

平均値±標準偏差

機構は、115 試験及び 122 試験ともにプラセボ群と比べて本薬投与時に便中脂肪排泄量が減少傾向にあることを確認した。

5）長期投与時の有効性について

115 試験及び 122 試験での本薬の投与期間は 7 日間のみであり、本薬の体重や栄養状態に及ぼす長期的な効果は不明であったことから、122 試験を完了した患者を対象に本薬を長期投与した 123 試験における栄養評価項目の推移を確認した（表 17）。

123 試験では、比較対照群が設定されておらず、症例数も限られているものの、各栄養評価項目は概ね本薬投与下で改善し、その後は維持される傾向にあることを確認した。

＜表 17　栄養評価項目の推移（123 試験）＞

	投与開始前（79 例）	投与 12 週後（75 例）	投与 24 週後（68 例）	投与 36 週後（64 例）	投与 52 週後（56 例）
BMI（kg/m^2）	19.19±3.09	19.94±3.10	20.37±3.28	20.74±3.29	21.24±3.12 [a]
血清総タンパク（g/dL）	6.88±0.73	7.31±0.69	7.47±0.69	7.44±0.50	7.24±0.66
アルブミン（g/dL）	3.76±0.59	4.05±0.52	4.11±0.50	4.12±0.46	4.09±0.41
プレアルブミン（mg/dL）	16.58±5.78	19.39±6.52	20.20±5.68	20.36±6.23	20.44±6.01
総コレステロール（mg/dL）	149.7±39.3	161.4±41.5	167.2±41.3	167.2±33.9	160.9±33.8
トランスフェリン（mg/dL）	233.6±59.6	269.8±62.5	282.8±61.9	278.1±65.0	278.2±58.3
レチノール結合タンパク（mg/dL）	2.51±1.10	2.96±1.34	3.13±1.38	3.14±1.27	3.25±1.25
ビタミン E（μg/mL）	7.74±3.22	7.95±2.78	7.72±2.82	7.94±2.64	7.37±2.79

平均値±標準偏差

[a] 55 例

6）膵嚢胞線維症について

申請者は、膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

膵嚢胞線維症患者数は、欧米では出生児 3,000 人に 1 人（Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.: 1632-1635, McGraw-Hill, 2008）とされているが、本邦では 2004 年の 1 年間で 13 人、1995 年から 10 年間では 38 人と報告されている（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 17 年度～19 年度総合研究報告書:

205-215, 2008）。このように本邦では非常に稀な疾患であり、膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者を対象とした国内臨床試験成績は症例数が限られている。しかし、消化管や気道の分泌液粘稠化、脂肪便、胎便性イレウス、難治性の感染症等の臨床症状は欧米人と日本人では同様であり、また、実施される薬物治療も、消化酵素製剤、去痰薬、気管支拡張薬等と類似している。以上より、非常に限られた国内試験成績を補うものとして、海外の臨床試験成績も含めて本薬の有効性を検討することとした。

膵外分泌機能不全を伴う膵嚢胞線維症患者を対象に有効性を検討した国内 002 試験及び海外第Ⅲ相試験（S223.3.101、S223.3.102 及び S245.3.126）（以下、それぞれ、「101 試験」、「102 試験」及び「126 試験」）の概略を表 18 に示した。米国で実施された臨床試験では、平均脂肪摂取量が本邦より高く、本薬の平均投与量も本邦に比べて高くなっているが、脂肪摂取量あたりの投与量に大きな違いはないと考えられる。また、本薬投与による脂肪吸収率変化量に国内外で大きな差はないと考えられることから、本邦においても膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者における本薬の有効性は期待できると考える。

＜表 18　膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者を対象とした国内外の臨床試験の概略＞

	002 試験	101 試験		102 試験		126 試験	
試験方法	非盲検	二重盲検		二重盲検		クロスオーバー	
実施国	日本	米国		米国		米国	
年齢 [a)]	9.8±4.1 歳	12.5±0.5 歳		23.8±1.2 歳		22.5±7.1 歳	
治療期	21 日間	5～7 日間		5～7 日間		5 日間	
平均脂肪摂取量	63.2g/日	130.2g/日		145.7g/日		158.9g/日	
平均投与量	2,460mg/日	約 4,080mg/日		約 3,540mg/日		約 9,480mg/日	
投与群（例数）	本薬（5 例）	プラセボ（19 例）	本薬（18 例）	プラセボ（18 例）	本薬（18 例）	プラセボ（31 例）	本薬（31 例）
脂肪吸収率変化量 [a), b)]	38.1±16.1%	-34.9±22.2%	-3.3±7.6%	-36.9±28.4%	-2.0±3.8%	38.4±19.0%	
p 値 [c)]	－	<0.001		<0.001		<0.001	

a) 平均値±標準偏差
b) 002試験は観察期（プラセボ投与）との差、101試験及び102試験は観察期（本薬投与）との差、126試験は本薬投与時とプラセボ投与時との差
c) プラセボとの比較（分散分析）

機構は、膵嚢胞線維症を対象とした臨床試験成績について、提出された試験はいずれも参考資料であるものの、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、その他の原疾患による膵外分泌機能不全患者の国内臨床試験成績が得られていることを考慮し、膵嚢胞線維症については海外臨床試験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り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る。

ただし、国内において膵嚢胞線維症に対し本薬が投与された患者数は極めて少ないことから、製造販売後調査において、可能な限り本薬が使用された膵嚢胞線維症患者の全例を対象に有効性を含めて情報収集を行う必要があると考える。

(3) 安全性について

膵外分泌機能不全患者を対象とした国内臨床試験については、評価資料として提出された 115 試験、122 試験及び 123 試験に加え、参考資料として、旧 GCP 下で実施された 5 試験を含めた計 8 試験（本薬投与例合計 250 例）が提出されている（表 19）。機構は、評価資料であ

る 3 試験に加え、参考資料の国内臨床試験（K245.5703〈以下、「5703 試験」〉、S245.3.104〈以下、「104 試験」〉、S245.3.103〈以下、「103 試験」〉、002 試験及び 117 試験）の 5 試験を含む、計 8 試験成績から本薬投与時の安全性を確認することとした。また、膵嚢胞線維症については、国内の臨床試験の症例数は極めて限られているため、海外臨床試験（101 試験、102 試験及び 126 試験）の成績も確認することとした。

その結果、機構は、以下の 1）～5）の検討を踏まえ、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るが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

＜表 19　安全性評価に用いた臨床試験一覧＞

	試験	対象疾患	試験デザイン・治験薬投与期間	例数
国内	115 試験	非代償期の慢性膵炎又は膵切除	二重盲検・7 日間	本薬 64 例 プラセボ 30 例
	122 試験	非代償期の慢性膵炎又は膵切除	二重盲検・7 日間	本薬 65 例 プラセボ 31 例
	123 試験	非代償期の慢性膵炎又は膵切除	非盲検・52 週間 122 試験終了後の長期投与試験	本薬 80 例
	5703 試験	非代償期の慢性膵炎又は膵切除	非盲検・7～21 日間	本薬 40 例
	104 試験	非代償期の慢性膵炎、膵切除等	非盲検・28 日間	本薬 81 例
	103 試験	非代償期の慢性膵炎、膵切除等	非盲検・52 週間 5703 試験及び 104 試験終了後の長期投与試験	本薬 61 例
	002 試験	膵嚢胞線維症	非盲検・53 週間	本薬 5 例
	117 試験	膵嚢胞線維症	非盲検・承認時まで継続 002 試験終了後の長期投与試験 （2008 年 12 月時点のカットオフデータ）	本薬 3 例
海外	101 試験	膵嚢胞線維症	二重盲検・5～7 日間	本薬 47 例 プラセボ 19 例
	102 試験	膵嚢胞線維症	二重盲検・5～8 日間 （前治療として本薬 2～3 週間）	本薬 50 例 プラセボ 18 例
	126 試験	膵嚢胞線維症	二重盲検（クロスオーバー）・5 日間	本薬 32 例 プラセボ 31 例

1）国内第Ⅲ相試験（115 試験及び 122 試験）における有害事象

115 試験及び 122 試験における有害事象の発現率は、115 試験でプラセボ群 66.7%（20/30 例）、900mg/日群 74.2%（23/31 例）及び 1,800mg/日群 69.7%（23/33 例）、並びに 122 試験でプラセボ群 35.5%（11/31 例）、900mg/日群 34.4%（11/32 例）及び 1,800mg/日群 39.4%（13/33 例）であった（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験」の項 表 7 及び表 10 参照）。機構は、115 試験及び 122 試験における治験薬の用法・用量及び投与期間は同一であるにもかかわらず、有害事象の発現率に試験間で差異がある理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

患者背景のうち、115 試験と 122 試験では性別及び原疾患の割合について差異が認められたため、両背景因子について有害事象の発現率を検討した。性別による影響は認められなかったが、原疾患別の有害事象発現率に関して、膵切除の患者では 122 試験に比べて 115 試験で約 2 倍発現率が高く、また、器官別大分類の胃腸障害の発現率に差異が認められた（表 20）。しかし、このような差異が認められた理由は不明であり、また、122 試験の慢性膵炎の患者数は限られていたため比較は困難であった。

＜表 20　原疾患別の有害事象発現率（115 試験及び 122 試験）＞

		115 試験						122 試験					
		プラセボ群（30 例）		900mg/日群（31 例）		1,800mg/日群（33 例）		プラセボ群（31 例）		900mg/日群（32 例）		1,800mg/日群（33 例）	
慢性膵炎	例数	12 例		11 例		12 例		3 例		5 例		6 例	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
	有害事象	58.3%	7	81.8%	9	66.7%	8	100.0%	3	60.0%	3	33.3%	2
	胃腸障害	33.3%	4	36.4%	4	33.3%	4	33.3%	1	0.0%	0	0.0%	0
膵切除	例数	18 例		20 例		21 例		28 例		27 例		27 例	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
	有害事象	72.2%	13	70.0%	14	71.4%	15	28.6%	8	29.6%	8	40.7%	11
	胃腸障害	44.4%	8	35.0%	7	57.1%	12	0.0%	0	2.4%	2	14.8%	4

機構は、115 試験に比べて 122 試験の有害事象発現率が低かった理由は不明であるものの、全体の有害事象の発現率はいずれの試験もプラセボ群、900mg/日群及び 1,800mg/日群で同程度であること（表 7 及び表 10）、115 試験についてプラセボ群に比べて本薬群で「便秘」及び「下痢」等の胃腸障害に関する有害事象の発現率がやや高い傾向が認められたが、重度な有害事象は認められていないこと、その他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を確認した。

2）国内の全臨床試験で認められた有害事象

国内で実施された総ての臨床試験について、各臨床試験の投与期間（1 週間、3～4 週間、1 年間以上）別に併合し、併合解析において 5.0%以上（投与期間 1 週間）又は 10.0%以上（投与期間 3～4 週間及び 1 年間以上）に認められた有害事象、並びに併合解析における原疾患別の有害事象の発現率を表 21～表 23 に示した。

＜表 21　全体で 5.0%以上に認められた有害事象の原疾患別発現率（115 試験及び 122 試験の併合 [a]）＞

	原疾患				合計（126 例）[b]	
	慢性膵炎（32 例）		膵切除（94 例）			
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象	3.1%	1	0.0%	0	0.8%	1
有害事象	65.6%	21	50.0%	47	54.0%	68
低血糖症	6.3%	2	8.5%	8	7.9%	10
下痢	3.1%	1	7.4%	7	6.3%	8
腹部膨満	6.3%	2	5.3%	5	5.6%	7
便秘	12.5%	4	3.2%	3	5.6%	7

MedDRA/J ver. 9.0

a) いずれも900mg/日又は1,800mg/日、7日間投与

b) 115試験及び122試験のうち、複数の試験に参加した症例は1例として集計

＜表 22　全体で 10.0%以上に認められた有害事象の原疾患別発現率（5703 試験及び 104 試験の併合 [a]）＞

	原疾患						合計（121 例）[c]	
	慢性膵炎（52 例）		膵切除（63 例）		その他（6 例）[b]			
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象	0.0%	0	9.5%	6	16.7%	1	5.8%	7
有害事象	75.0%	39	69.8%	44	66.7	4	71.9%	87
血中ブドウ糖増加	23.1%	12	23.8%	15	0.0%	0	22.3%	27
血中 ALP 増加	9.6%	5	12.7%	8	0.0%	0	10.7%	13
ヘマトクリット減少	7.7%	4	12.7%	8	16.7%	1	10.7%	13
ヘモグロビン減少	7.7%	4	12.7%	8	16.7%	1	10.7%	13

MedDRA/J ver. 9.0

a) 5703試験：450mg/日、900mg/日、1,800mg/日又は3,600mg/日を最大21日間投与
104試験：1,800mg/日を28日間投与

b) 膵嚢胞線維症、胃切除、吸収不良症候群、膵体尾部形成不全

c) 5703試験及び104試験のうち、複数の試験に参加した症例は1例として集計

＜表 23　全体で 10.0%以上に認められた有害事象の原疾患別発現率（123 試験、103 試験、002 試験及び 117 試験の併合 [a]）＞

	原疾患						合計（145 例）[c]	
	慢性膵炎（36 例）		膵切除（99 例）		その他（10 例）[b]			
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象	16.7%	6	38.4%	38	70.0%	7	35.2%	51
有害事象	83.3%	30	92.9%	92	90.0%	9	90.3%	131
鼻咽頭炎	16.7%	6	24.2%	24	40.0%	4	23.4%	34
背部痛	22.2%	8	10.1%	10	40.0%	4	15.2%	22
下痢	2.8%	1	15.2%	15	50.0%	5	14.5%	21
腹痛	11.1%	4	10.1%	10	50.0%	5	13.1%	19
悪心	16.7%	6	9.1%	9	40.0%	4	13.1%	19
低血糖症	13.9%	5	13.1%	13	0.0%	0	12.4%	18
倦怠感	8.3%	3	11.1%	11	40.0%	4	12.4%	18
発熱	0.0%	0	15.2%	15	20.0%	2	11.7%	17
嘔吐	5.6%	2	8.1%	8	50.0%	5	10.3%	15

MedDRA/J ver. 9.0

[a] 123試験：900mg/日～3,600mg/日を52週間投与、103試験：1,800mg/日～3,600mg/日を最大52週間投与
002試験：3.75mg/kg/日～187.5mg/kg/日を53週間投与、117試験：～3,600mg/日を最大420週間（継続中）

[b] 膵嚢胞線維症、胃切除、吸収不良症候群、膵体尾部形成不全

[c] 123試験、103試験、002試験及び117試験のうち、複数の試験に参加した症例は1例として集計

機構は、表 21～表 23 から、以下のように考える。

本薬の投与期間が比較的短期間（表 21 及び表 22）の場合には、慢性膵炎と膵切除の有害事象の発現状況に特段の差異は認められなかった。本薬の投与期間が長期間（表 23）の場合には、重篤な有害事象の発現率は慢性膵炎に比べて膵切除で高かったが、膵切除では原疾患である悪性腫瘍に関連する事象が多いためと考えられた（「4）国内臨床試験における死亡例及び重篤な有害事象」参照）。膵外分泌不全の原疾患が「その他」の疾患は症例数が少ないため検討は困難であった（膵嚢胞線維症については、「5）膵嚢胞線維症患者における有害事象」の項参照）。

以上、原疾患が慢性膵炎と膵切除の患者について、それぞれの投与期間において、有害事象の発現傾向に本薬の安全性について懸念されるような差異はないことを確認した。

3）国内長期投与試験における有害事象の時期別発現状況

国内で実施された長期投与試験（123 試験、103 試験及び 002 試験）を併合し、1 年以内に認められた有害事象について時期別の発現状況を表 24 に示した。

＜表 24　全体で 10.0%以上に認められた有害事象の発現時期（123 試験、103 試験及び 002 試験の併合）＞

	0～12 週（145 例）		13～24 週（139 例）		25～36 週（127 例）		37～52 週（123 例）		合計（145 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
重篤な有害事象	9.7%	14	13.7%	19	9.4%	12	13.8%	17	33.8%	49
有害事象	71.7%	104	61.2%	85	52.8%	67	61.0%	75	90.3%	131
鼻咽頭炎	7.6%	11	7.2%	10	7.9%	10	10.6%	13	22.8%	33
背部痛	4.1%	6	3.6%	5	2.4%	3	6.5%	8	13.8%	20
下痢	6.9%	10	4.3%	6	3.9%	5	4.1%	5	13.1%	19
腹痛	5.5%	8	4.3%	6	3.1%	4	4.9%	6	13.1%	19
低血糖症	5.5%	8	7.2%	10	5.5%	7	6.5%	8	12.4%	18 [a]
倦怠感	2.8%	4	5.8%	8	1.6%	2	3.3%	4	12.4%	18
悪心	7.6%	11	3.6%	5	0.8%	1	1.6%	2	11.7%	17
発熱	4.1%	6	3.6%	5	3.1%	4	3.3%	4	11.7%	17

MedDRA/J ver. 9.0

[a] 発現時期が不明である1例を含む

機構は、本薬の投与期間が長期になるにつれて発現率が上昇するような事象は認められなかったことを確認した。

4) 国内臨床試験における死亡例及び重篤な有害事象

国内で実施した総ての臨床試験における死亡例は4.5%(12/267例)に認められたが(表25)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、002試験及び103試験では臨床試験終了後にも本薬を継続提供していたが、本薬継続提供中の死亡例は002試験終了後の2例(「肝硬変・気道感染」及び「肺炎・気管支拡張症」)及び103試験終了後の2例(「脳出血」及び「再発膵癌」)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

一方、国内で実施した総ての臨床試験における重篤な有害事象は、死亡例を除いて19.5%(52/267例)に認められ(表25)、123試験の「胃癌」、「発熱」、「高血糖」及び「糖尿病」、117試験の「腎機能障害」、104試験の「発熱・背部痛」及び103試験の「悪心・嘔吐」の各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<表25　国内臨床試験において認められた死亡及び重篤な有害事象一覧>

	試験番号	原疾患	事象名
死亡	123	膵切除	再発膵癌3例、肝転移2例、悪性腹水、リンパ節転移、再発膵癌・リンパ節転移・転移性新生物、中枢神経系転移・リンパ節転移
	104	膵切除	肝転移
	103	膵切除	肝転移
	117	膵嚢胞線維症	咳嗽・呼吸不全・腎不全・ショック
重篤な有害事象	115	慢性膵炎	発熱
	123	慢性膵炎	脳出血、低血糖症・てんかん・ラクナ梗塞、コントロール不良の糖尿病
		膵切除	胆管炎4例、肝転移3例、再発膵癌2例、胃癌[a]、白内障、大腸菌性胃腸炎、低血糖症・胆管炎、門脈圧亢進症、再発膵癌・貧血、細菌感染、狭心症・開放骨折・足指切断・創傷、中心静脈カテーテル感染、糖尿病、発熱[a]、骨髄機能不全・再発膵癌、胆管炎・急性膵炎、糖尿病・高血糖[a]、転移性肝癌、再発膵癌・胆管炎・急性膵炎、狭心症、肺の悪性新生物・糖尿病[a]・肝転移
	104	膵切除	倦怠感・悪心・嘔吐、発熱[a]・背部痛[a]、骨盤骨折、再発膵癌
	103	慢性膵炎	急性膵炎・肝機能異常・鼻出血、脳挫傷、感染性腸炎
		膵切除	肝膿瘍2例、イレウス、敗血症・肺水腫、再発膵癌、肺転移
		胃切除	悪心[a]・嘔吐[a]、上腹部痛、血尿
		吸収不良症候群	栄養障害・インフルエンザ・下痢・嘔吐
	002	膵嚢胞線維症	肺炎
	117	膵嚢胞線維症	急性気管支炎・腎機能障害[a]、急性気管支炎・インフルエンザ・ヘルペスウイルス感染・右室不全・貧血、肺炎・インフルエンザ・急性気管支炎

同一患者に認められた事象名は「・」で連結
[a] 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

機構は、国内臨床試験において認められた重篤な有害事象の多くは原疾患に関連したものであり、また、その他に特定の重篤な有害事象が発現する傾向は認められていないことを確認した。

5) 膵嚢胞線維症患者における有害事象

膵外分泌機能不全を伴う膵嚢胞線維症患者を対象とした国内臨床試験(002試験及び117試験)は症例数が5例と限られていたことから、海外臨床試験(101試験、102試験及び126試験)の成績についても検討した上で、国内臨床試験について確認した。

海外で実施された101試験及び102試験は、本薬を2～3週間非盲検で投与した後にプラセ

ボ又は本薬を5～7日間投与する二重盲検比較試験、126試験はプラセボ又は本薬を5日間投与するクロスオーバー試験である（試験の概略は「（2）有効性について 6）膵嚢胞線維症について」の項 表18参照）。いずれかの試験のいずれかの群（又は投与期）で10.0%以上に認められた有害事象を表26に示した。

＜表26　海外臨床試験（101試験、102試験及び126試験）におけるいずれかの試験のいずれかの群（又は投与期）で10.0%以上に認められた有害事象＞

	101試験				102試験				126試験			
	プラセボ群（20例）		本薬群（18例）		プラセボ群（18例）		本薬群（18例）		プラセボ投与期（31例）		本薬投与期（32例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	70.0%	14	50.0%	9	66.7%	12	38.9%	7	64.5%	20	43.8%	14
腹痛	30.0%	6	11.1%	2	33.3%	6	0.0%	0	25.8%	8	9.4%	3
鼓腸	10.0%	2	5.6%	1	27.8%	5	0.0%	0	25.8%	8	9.4%	3
頭痛	15.0%	3	5.6%	1	0.0%	0	16.7%	3	22.6%	7	6.3%	2
口腔咽頭痛	0.0%	0	11.1%	2	0.0%	0	5.6%	1	0.0%	0	3.1%	1
嘔吐	5.0%	1	11.1%	2	5.6%	1	0.0%	0	3.2%	1	3.1%	1
異常便	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	19.4%	6	3.1%	1
上腹部痛	15.0%	3	0.0%	0	16.7%	3	11.1%	2	6.5%	2	0.0%	0
下痢	5.0%	1	0.0%	0	16.7%	3	11.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
注入部位疼痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	11.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
排便回数増加	5.0%	1	0.0%	0	38.9%	7	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
悪心	0.0%	0	0.0%	0	16.7%	3	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver. 12.0

また、海外臨床試験（非盲検期を含む）を併合したときに5.0%以上に認められた有害事象を表27に示した。

＜表27　海外臨床試験（101試験、102試験及び126試験の併合）で本薬投与時に5.0%以上に認められた有害事象＞

	総投与例数（129例）[a]											
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	58.1%	75	咳嗽	11.6%	15	鼓腸	6.2%	8	腹痛	5.4%	7
頭痛	12.4%	16	嘔吐	7.0%	9	疲労	5.4%	7	咽喉頭疼痛	5.4%	7

MedDRA/J ver. 9.0

[a] 101試験では47例、102試験では50例、126試験では32例に本薬が投与されている

海外臨床試験（101試験、102試験及び126試験）において死亡例は認められず、重篤な有害事象は1例（「肺機能検査低下・呼吸困難・肺障害」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

一方、5例を対象とした国内臨床試験（002試験及び117試験）で3例以上に認められた有害事象は、「咳嗽」5例、「急性気管支炎」4例、「腹痛」、「下痢」及び「咽喉頭疼痛」各3例であった（死亡例及び重篤な有害事象については「4）国内臨床試験における死亡例及び重篤な有害事象」の項参照）。

なお、膵外分泌機能不全を伴う膵嚢胞線維症患者を対象とした国内臨床試験は、投与期間が海外臨床試験と比べて長期間であることから、国内臨床試験（002 試験）について、海外試験と同程度の投与期間中に発現した有害事象についても確認した。投与開始後4週までに2例以上に認められた有害事象は、「咳嗽」及び「腹痛」各2例であり、死亡例は認められず、重篤な有害事象は「肺炎」が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、機構は、以下のように考える。

臨床試験における膵嚢胞線維症患者の症例数は非常に限られているものの、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の発現プロファイルと特段差異は認められていないこと、また、海外試験成績（101 試験、102 試験及び 126 試験）について、いずれの試験においてもプラセボ群（又はプラセボ投与期）に対し問題となるような差異は認められておらず、国内臨床試験と同様に、呼吸器に関連する事象を除いて特記すべき有害事象は認められていないことを確認した。

なお、国内臨床試験の症例数が非常に限られていることから、製造販売後調査において膵嚢胞線維症患者における本薬投与時の安全性情報を収集し、確認する必要があると考える。

（4）対象患者及び効能・効果について

115 試験及び 122 試験では、非代償期の慢性膵炎患者又は膵切除した患者のうち、スクリーニング期の便中脂肪排泄量が 7.5g/日以上の患者を対象に試験が実施された。

機構は、スクリーニング期の便中脂肪排泄量が 7.5g/日以上の患者を選択した理由について、また、臨床現場で本薬の投与対象となる患者を選択する基準について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本の健康成人の便中脂肪排泄量は概して 5g/日を超えることはないと言われており（J Gastroenterol 30: 79-83, 1995）、リパーゼ、アミラーゼ、トリプシン等の膵酵素の分泌量が正常値の 10～20%以下になると、脂肪便及び窒素便が発現することが報告されていることから（J Gastroenterol 30: 79-83, 1995; Digestion 35: 175-181, 1986; N Eng J Med 288: 813-815, 1973）、7.5g/日以上の便中脂肪排泄量が認められれば、膵外分泌機能不全である可能性が非常に高いと考えられる。一方、臨床現場においては、便中脂肪量の測定は行われておらず、医師が患者の便通状況（脂肪便の出現が推測される症状）、消化器症状、栄養指標項目、膵機能検査等を総合的に判断して、本薬が使用されると考える。

機構は、以下のように考える。

膵外分泌機能低下を来す原疾患を有する患者において、一定以上の脂肪便の排泄があり、脂肪吸収率が低下している患者は膵外分泌機能不全状態にあると判断することは可能と考えられる。そのような患者を対象とした 122 試験において本薬の有効性は示され、また、膵外分泌機能不全の代表的な原疾患と考えられる非代償期の慢性膵炎と膵切除において、本薬の有効性及び安全性に問題となるような原疾患による差異は認められなかった。膵嚢胞線維症については、国内臨床試験成績は極めて限られているものの、海外臨床試験成績、他の原疾患による膵外分泌機能不全患者の国内臨床試験成績、及び本薬の作用機序を踏まえると、膵嚢胞線維症患者においても本薬の有効性は期待できると考える（「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項参照）。

以上より、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、原因となる疾患によらず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る。

また、臨床現場では、脂肪便を含め、医師が問診等の結果を総合的に判断することで、本薬

の投与対象を選択することは可能であると考えるものの、臨床試験の対象とされた患者に関する情報（原疾患や脂肪便の状態等）は、添付文書において情報提供する必要があると考える。

効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の 1）～3）の検討を行った結果、本薬の用法・用量について、初期用法・用量を 1,800mg/日とし、また、本邦における臨床試験で投与経験のある 3,600mg/日を最高用量として患者の状態に応じて適宜増減とすること、小児患者に対する本薬の投与も可能とすることが適切であると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1）開始時の用法・用量について

申請者は、115 試験及び 122 試験における用法・用量の設定経緯、並びに本薬の臨床用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験の 5703 試験において、1,800mg/日と 3,600mg/日を固定用量で投与したときの脂肪吸収率に大きな差は認められなかったこと、プラセボ、450mg/日、900mg/日及び 1,800mg/日と漸増投与したときにもプラセボと 450mg/日投与時との間に大きな差は認められなかったこと、また、海外の臨床用量から予想される本邦の臨床推奨用量は 1,800mg/日と考えられることから、115 試験ではプラセボと 1,800mg/日の有効性を比較することが適切と考えた。しかし、用量反応関係も確認する必要があると考え、900mg/日群も設定し、115 試験では計 3 群で試験を実施することとした。ただし、対象となる患者が少ないこと、採便が必要なため同意が得られ難いことから、組み入れられる患者数に限りがあると考え、主要な解析をプラセボと 1,800mg/日の比較のみとし、主要解析が有意な場合のみ、副次的な解析として、最大対比法を用いて用量反応関係を確認することとした。

しかし、115 試験では脂肪吸収率の変化量についてプラセボ群と 1,800mg/日群の間に有意な差が認められず、その原因として観察期の脂肪吸収率に関する群間での偏りが考えられたことから、観察期の脂肪吸収率等を割付因子の一つに追加し、その他はほぼ同様のデザインとして 122 試験を実施することとした。

122 試験では、解析手順も 115 試験と同一としており、プラセボ群に対する 1,800mg/日群の優越性が認められたため、副次的な解析として最大対比法を用いた用量反応関係を検討した。その結果、脂肪吸収率の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 8.5±27.5%、900mg/日群 23.0±24.3%及び 1,800mg 群 27.4±19.6%であり、プラセボ群と 900mg/日群又は 1,800mg/日群の「観察期及び治療期における脂肪吸収率の変化量」の差［95%信頼区間］は、それぞれ、14.48%［2.32%, 26.62%］及び 18.95%［6.88%, 31.02%］であった。用量反応関係のパターンとして線型モデル（1,800mg/日群まで直線的に用量が増加）及び台形モデル（900mg/日で飽和）の片側 p 値はいずれも p=0.002 であり、用量反応関係のパターンを最大対比法の結果から選択することはできなかった。なお、115 試験においても、観察期の脂肪吸収率を共変量として共分散分析を行った結果の脂肪吸収率の変化量（最小二乗平均値［95%信頼区間］）は、プラセボ群 2.3%［-4.8%, 9.4%］、900mg/日群 16.3%［9.4%, 23.1%］及び 1,800mg/日群 24.2%［17.7%, 30.7%］であり、用量の増加に伴って上昇する傾向を示した。

一方、安全性について、115 試験及び 122 試験のいずれにおいても用量依存的に上昇するような有害事象は認められなかった。

以上の点を踏まえ、また、膵消化酵素の補充が必要である膵外分泌機能不全患者に対しては、安全性が許容できる範囲内で栄養障害を生じさせないよう、できるだけ高用量の使用を考慮すべきと考えることから、本薬 1,800mg/日（1 回 600mg 1 日 3 回）が通常の用法・用量として適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

122 試験では、主要評価項目である脂肪吸収率の変化量についてプラセボ群に対する 1,800mg/日群の優越性が検証されたものの、用量反応関係のパターンを最大対比法の結果から選択することはできなかった。一方、122 試験の脂肪吸収率の変化量、並びに 115 試験の脂肪吸収率の変化量は 900mg/日群に比べて 1,800mg/日群で高い傾向にあることが認められており、また、安全性について、いずれの群においても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。

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、上記の臨床試験成績も踏まえ、1,800mg/日（1 回 600mg 1 日 3 回）を通常の開始用法・用量とすることが適切であると考える。

2）用法・用量の調整方法について

申請者は、本薬の用法・用量の調整方法について、以下のように説明している。

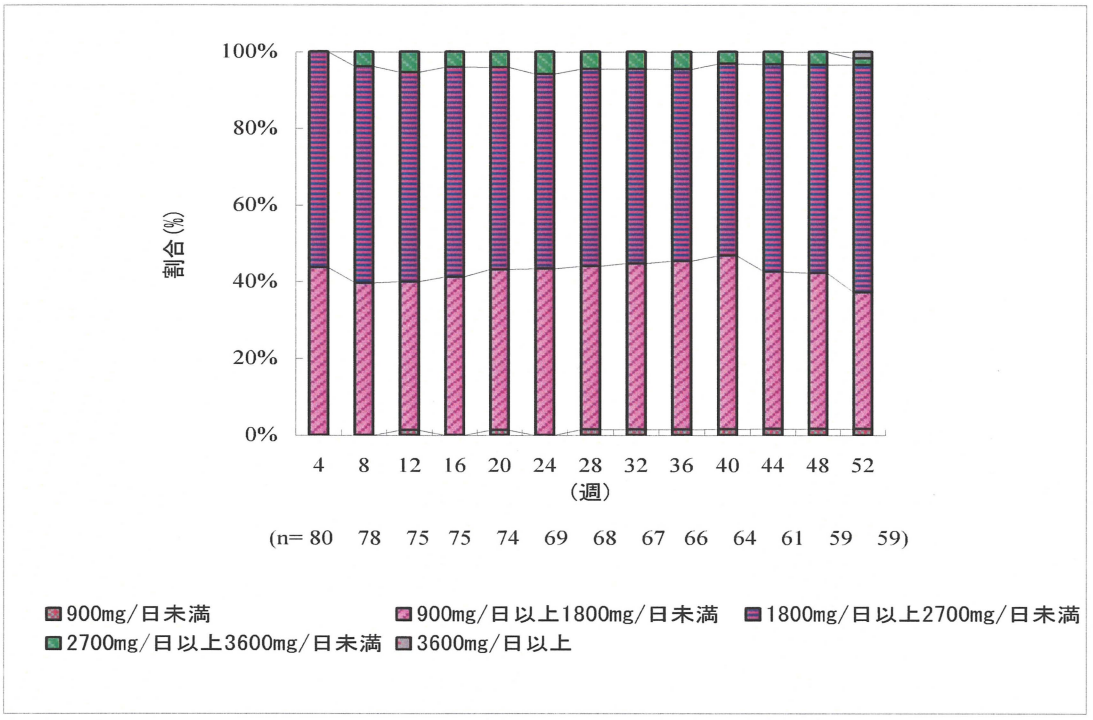
115 試験及び 122 試験では、本薬の用法を 1 日 3 回食直後としていたが、実際の生活では、個々の患者によって食事や間食の内容や回数が異なる。脂肪吸収率は脂肪の摂取量と消化管内の消化酵素の量に依存するため、1 回の食事で通常の摂取量を遙かに上回る脂肪摂取を行った場合、間食をする場合、膵外分泌機能不全の程度が重い場合等では、本薬 1,800mg/日では効果が不十分である可能性がある。また、本薬の忍容性の問題から減量が必要な場合も考えられ、臨床現場においては、増減量が必要となる場合が想定される。

用法・用量の調整が可能とされた 123 試験では、治験責任医師等の判断により、本薬を 900～3,600mg/日まで増減量することが可能な設定としていた（表 28）。

＜表 28　増減量基準＞

＜増量＞ **① 1 回の食事あたりの増量** **栄養評価項目（BMI、血清総タンパク、アルブミン、プレアルブミン、総コレステロール、トランスフェリン、レチノール結合タンパク及びビタミン E）及び身体所見（腹部症状及び便通状態）から総合的に判断し、効果が不十分であり、かつ、忍容性が良好な場合** **② 間食をした場合** **1 回の間食あたり 300mg、間食の内容及び摂取量に応じて 600mg まで追加可能** **＜減量＞** **治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現により、忍容性に問題があると判断した場合**

123 試験における、1 日投与量の分布の推移を図 1 に示した。



＜図1　1日あたり投与量の分布（123試験）＞

図1から、用法・用量の調整が可能とされた123試験においても殆どの患者で1,800mg/日を中心とした投与量で本薬が投与されていた。投与量と安全性との関係を検討するために、有害事象の発現時の1日あたり投与量の分布について確認したが、投与量の分布割合とほぼ一致していた。

また、増減量が行われた患者について、その判断理由に関する検討を行った。123試験において1,800mg/日から増量された6例の患者（2,250mg/日1例、2,700mg/日4例及び3,600mg/日1例）の増量理由は、いずれも体重の減少、栄養評価項目及び下痢の改善が認められない等で効果不十分と判断されたことによるものであり、間食時に増量された5例の患者の増量理由は、主に脂肪を多く含む間食の摂取のためであった。1,800mg/日から減量された3例の患者（900mg/日2例及び1,350mg/日1例）の減量理由は、いずれも有害事象の発現であった。

以上より、本薬の通常用量は1,800mg/日とすることが適切と考えるものの、食事量及び食事回数や副作用等に応じて適宜増減できる設定とすることで、各患者の生活実態に対応可能となると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は膵消化酵素を補充する薬剤であることから、食事の摂取量等を考慮して服薬量を調整することは合理的であると考える。また、食事の内容、摂取量及び食事回数は患者により必ずしも一定ではないことから、服薬回数及び服薬量を一律に規定するよりも患者の食事状況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望ましいと考える。臨床実態に比較的近いデザインで実施された123試験において、本薬は3,600mg/日まで増量可能とされ、実際に3,600mg/日が投与された患者も認められたこと、また、3,600mg/日投与時に認

められた有害事象に特段問題となるような事象は認められなかったことから、本薬の最高用量を3,600mg/日とすることは許容可能と考える。

3）膵嚢胞線維症患者の用法・用量について（小児に対する用法・用量について）

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者では、小児患者が多数を占めることから、小児に対する用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬は、患者の症状、食事の内容、摂取量及び食事回数に応じて適宜増減して使用されると考えており、年齢による用量調整を考慮する必要性は低いと考えている。膵外分泌機能不全を呈している患者は慢性膵炎及び膵切除によることが多いと考えられ、小児等に使用されることはほとんどないと考えられるが、膵嚢胞線維症患者は主に小児等であり、実際、膵嚢胞線維症患者を対象とした002試験の患者は6～16歳であった。002試験に組み入れられた患者は5例のみであり、当該試験成績から小児用量を設定することは困難と考えるが、002試験における投与6週以降の本薬の投与量は900mg/日～3,600mg/日であったことから、小児患者に対しても1,800mg/日を通常用量とし、適宜増減することで対応可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

002試験において本薬が3,600mg/日を超えて投与されたのは投与開始3週目に4,806mg/日が投与された1例のみであり、その他の期間の最高投与量は3,600mg/日であった。また、002試験終了後に実施された長期継続投与試験である117試験でも3,600mg/日までの用量が投与されていた。一方、膵嚢胞線維症患者を対象に海外で実施された臨床試験（101試験、102試験及び126試験）では、002試験に比べ本薬の平均投与量が高く、対象患者の年齢層や脂肪摂取量も異なっていたことから（「（2）有効性について 6）膵嚢胞線維症について」の項 表18参照）、本薬の用法・用量を設定するための参考とすることは困難であると考える。

以上、小児に対する本薬の用法・用量について、国内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も用量、対象患者の年齢層や脂肪摂取量が異なるため、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る。しかし、以下の①～⑥の点から、小児患者に対し投与を制限するべきではないと考えており、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を前提に、小児用量を別に設定する必要性は高くないと考える。ただし、小児等への投与経験は限られていることを情報提供する必要があると考える。

① 今後、小児における用量設定の根拠となるような新たなデータが得られる可能性は非常に低いと考えられること
② 5例ではあるが本邦での小児に対する投与経験はあること
③ 海外試験成績も含め、膵嚢胞線維症患者において、原疾患に関連する事象を除いて特段問題となる有害事象は認められていないこと
④ 膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者には、小児が多く含まれていることから、小児に対し本薬の必要性が高いこと

⑤ 膵外分泌機能不全に対して膵消化酵素を補充し栄養素の吸収を改善する点では小児と成人で違いはないこと

⑥ 本薬は成人においても、膵外分泌機能と食事摂取の状態に応じて患者毎に用法・用量を調整して投与される薬剤であること

(6) 製造販売後調査等について

機構は、予定している製造販売後調査について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は長期間の投与が想定されるものの、国内臨床試験における長期投与症例数は少ないことから、表 29 のような、1 年間の長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定であると説明した。

＜表 29　特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目　　的	長期使用時の安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3 年間（登録期間 2 年間）
予定症例数	500 例（安全性集計対象症例として 300 例）
対象患者	慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等に由来する膵外分泌機能不全の患者
観察期間	1 症例あたり 1 年間
主な 調査項目	・患者情報（原疾患、合併症、既往歴、前治療薬等） ・併用薬、併用療法等 ・投与量、投与期間、投与量変更の理由等 ・投与中止の場合は中止理由 ・有害事象 ・栄養評価項目（BMI〈身長、体重〉、血清総タンパク、アルブミン、総コレステロール） ・QOL、患者の印象、全般改善度

機構は、膵嚢胞線維症患者に対する現在までの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るが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2：試験番号 S245.3.122、5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.6-1：試験番号 S245.3.123）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験実施計画書からの逸脱（食事中の脂肪含有量規定の不遵守等）、原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載等）、同意説明文書改訂後の再同意取得が適切に実施されていなかったこと等が認められた。治験依頼者において上記の事例に対し適切なモニタリングが実施されたとは言い難いが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は

判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、非代償期の慢性膵炎、膵切除等による膵外分泌機能不全患者における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

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ないか、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ヵ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（[redacted]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[redacted]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±12.5%及び本薬群 32.1±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ヵ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、再審査期間の間で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。