

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(2008年)に準拠して作成

膵消化酵素補充剤

処方箋医薬品^{注)} **リパクレオン[®] 顆粒 300mg 分包**

処方箋医薬品^{注)} **リパクレオン[®] カプセル 150mg**

〈パンクレリパーゼ製剤〉
LipaCreon[®] Granules 300mg Sachet
LipaCreon[®] Capsules 150mg

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

LipaCreon[®]

剤 形	顆粒剤 カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	リパクレオン顆粒 300mg 分包：1包中パンクレリパーゼ 300mg 含有 リパクレオンカプセル 150mg：1カプセル中パンクレリパーゼ 150mg 含有
一 般 名	和名：パンクレリパーゼ [JAN] 洋名：Pancrelipase [JAN]
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2011年4月22日 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 発売年月日：2011年8月30日
開発・製造販売(輸入)・ 提携 販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社 販売元：EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL：0120-917-719 医療関係者向けホームページ http://www.eapharma.co.jp/

本IFは2017年2月改訂(第8版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	26
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	26
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	26
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	27
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 高齢者への投与	35
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	35
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	35
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	36
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	36
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	36
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	36
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	37
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	37
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	39
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	39
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	2. 有効期間又は使用期限	39
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	39
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	39
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	39
11. 力価	8	7. 容器の材質	39
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	40
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	40
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	40
1. 効能又は効果	9	12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	40
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	40
VI. 薬効薬理に関する項目	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	16. 各種コード	40
2. 薬理作用	21	17. 保険給付上の注意	40
VII. 薬物動態に関する項目	23	XI. 文献	41
1. 血中濃度の推移・測定法	23	1. 引用文献	41
2. 薬物速度論的パラメータ	23	2. その他の参考文献	41
3. 吸収	24	XII. 参考資料	42
4. 分布	24	1. 主な外国での発売状況	42
5. 代謝	24	2. 海外における臨床支援情報	43
6. 排泄	25	XIII. 備考	45
7. 透析等による除去率	25	その他の関連資料	45

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パンクレリパーゼはブタの膵臓から精製した膵酵素であり、高力価のアミラーゼ、リパーゼ及びプロテアーゼを含有しており、慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等に伴う膵外分泌機能不全に対する膵酵素補充療法に用いられる。

欧米ではこれら膵外分泌機能不全患者の治療法として膵酵素補充療法が多く研究され^[1]、高力価のパンクレアチン製剤による膵酵素補充療法が基本的な治療法と考えられている。本邦では非代償期の慢性膵炎の治療として従来、低脂肪食管理が行われてきた^[2]。しかし、現在は脂肪摂取量の再検討がなされ、健康成人と同程度の脂肪を摂取し、高力価の膵酵素製剤による治療が推奨されている^[3-5]。また、膵嚢胞線維症の治療においても高カロリー食による十分な栄養摂取とともに消化酵素製剤を十分とることが必要と考えられている。

本邦ではパンクレアチン製剤があるものの低力価であることから、慢性膵炎による膵外分泌機能不全に対しては常用量の3～12倍程度、膵全摘後の膵外分泌機能不全に対しては常用量の8～10倍程度、膵頭十二指腸切除後の膵外分泌機能不全に対しては3～8倍程度の大量投与が必要になっていた^[6-10]。

Abbott Products GmbH (旧 Solvay Pharmaceuticals GmbH 社)は、1980年4月にオーストリアで高力価パンクレアチン製剤の承認を取得、その後、1982年10月に耐酸性顆粒の高力価パンクレアチン製剤をドイツにて世界に先駆けて承認を得た(高力価パンクレアチン：日米での一般名はパンクレリパーゼ)。さらに、粒子径をより小さくし、摂取した食物と共に速やかに十二指腸に排出されるよう改良された Minimicrospheres (MMS)が開発され、1995年にドイツで承認されて以来、イギリス、米国を含む80カ国以上で承認されている(2010年10月現在)。パンクレリパーゼは胃の酸性条件下では失活するため、約1mmの顆粒に腸溶性剤を施した Minimicrospheres (以下、MMS)とし、耐胃酸でかつ粒子径が小さいことにより速やかに胃から排出し、次いで十二指腸にて速やかに効果が発現する。

本邦においてはマイラン EPD 合同会社(旧 アボット ジャパン株式会社 EPD 医薬品事業部)が関連会社であった Abbott Products GmbH (旧 Solvay Pharmaceuticals GmbH 社)が開発したパンクレリパーゼ顆粒を1994年に導入し、同年より臨床試験を開始した。剤型については顆粒を充填したカプセル剤のほか小児、高齢者など服用が困難な患者の利便性を考慮して顆粒の分包品を開発し、2011年4月に「膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充」を効能・効果として承認を取得した。

参考文献)

- [1] Lebenthal E, et al. : Pancreas, **9**: 1, 1994
- [2] 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長：斉藤洋一)：慢性膵炎の治療方針の改訂について。昭和62年度研究報告書, 23, 1988
- [3] Czakó L, et al. : Can J Gastroenterol, **17**: 597, 2003
- [4] Bloechle C, et al. : Pancreas, **11**: 77, 1995
- [5] 近藤孝晴 他：臨床消化器内科, **10**: 1086, 1995
- [6] 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
- [7] 北川裕久 他：胆と膵, **30**: 605, 2009
- [8] 中村光男 他：日消誌, **97**: 1347, 2000
- [9] 岸和田昌之 他：胆と膵, **30**: 591, 2009
- [10] 伊佐地秀司：栄養評価と治療, **23**: 338, 2006

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は健康なブタ膵臓から得られた膵消化酵素製剤で、特にリパーゼ活性を高めたものであり、本邦で初めて膵外分泌機能不全に対する有効性及び安全性が検証された薬剤である。
- (2) 本剤は膵外分泌機能不全患者が食物を効率よく消化できるように工夫された製剤である。
 - 1) 日局パンクレアチンと比較した単位重量当たりの力価として、製剤ではリパーゼで約8.4倍、プロテアーゼで約7.0倍及びアミラーゼで約6.5倍、原薬ではリパーゼで約16.3倍、プロテアーゼで約11.9倍及びアミラーゼで約11.5倍の力価を有する。
 - 2) 本剤は胃内での失活を防ぐために腸溶性剤皮が施されており、さらに、胃内で食物と良く混和し、食物と共に速やかに十二指腸に排出されるのに最適な粒径(MMS製剤)を有している。
- (3) 本剤は膵外分泌機能不全患者に対し、栄養状態の代替指標のひとつである脂肪吸収率を著明に改善する(第Ⅲ相臨床試験：プラセボとの比較)。
- (4) 本剤は栄養素の消化吸収を改善することにより、患者の栄養状態を改善する。
- (5) 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全の患者に対して、各患者の至適用量(900～3,600mg/日)を48週間投与した結果、脂肪吸収率の改善が認められた(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)。
- (6) 副作用(p27～34参照)

非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：

国内の臨床試験における安全性評価対象例149例中64例(43.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は、便秘7例(4.7%)、下痢7例(4.7%)、発熱6例(4.0%)、腹部膨満5例(3.4%)、高血糖5例(3.4%)であった。

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：

国内の臨床試験における安全性評価対象例5例中3例(60.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告され、その内訳は、肛門潰瘍1例(20.0%)、下痢1例(20.0%)、胃腸炎1例(20.0%)、麦粒腫1例(20.0%)、CK(CPK)上昇1例(20.0%)、 γ -GTP上昇1例(20.0%)、腎機能障害1例(20.0%)であった。また、海外の臨床試験における安全性評価対象例129例中55例(42.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は頭痛12例(9.3%)、鼓腸8例(6.2%)、腹痛7例(5.4%)であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リパクレオン® 顆粒 300mg 分包

リパクレオン® カプセル 150mg

(2) 洋名

LipaCreon® Granules 300mg Sachet

LipaCreon® Capsules 150mg

(3) 名称の由来

Lipa- (lipase : リパーゼ), Creon- (Creon : 欧米の旧製品名)に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

パンクレリパーゼ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pancrelipase (JAN)

(3) ステム

酵素 : -ase

3. 構造式又は示性式

ブタの膵臓抽出物であり、化学構造は特定されていない。

4. 分子式及び分子量

ブタの膵臓抽出物であり、分子式及び分子量は明らかになっていない。

5. 化学名 (命名法)

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.

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

SA-001

7. CAS 登録番号

53608-75-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがある。組成の一部は水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

水に対する溶解性

試料濃度 (パンクレリパーゼ/水)	不溶物 (%)	溶解性の表現
1g/99g (1%)	8.56	組成の一部はほとんど溶けない

試験方法：欧州薬局方による

各種溶媒に対する溶解性

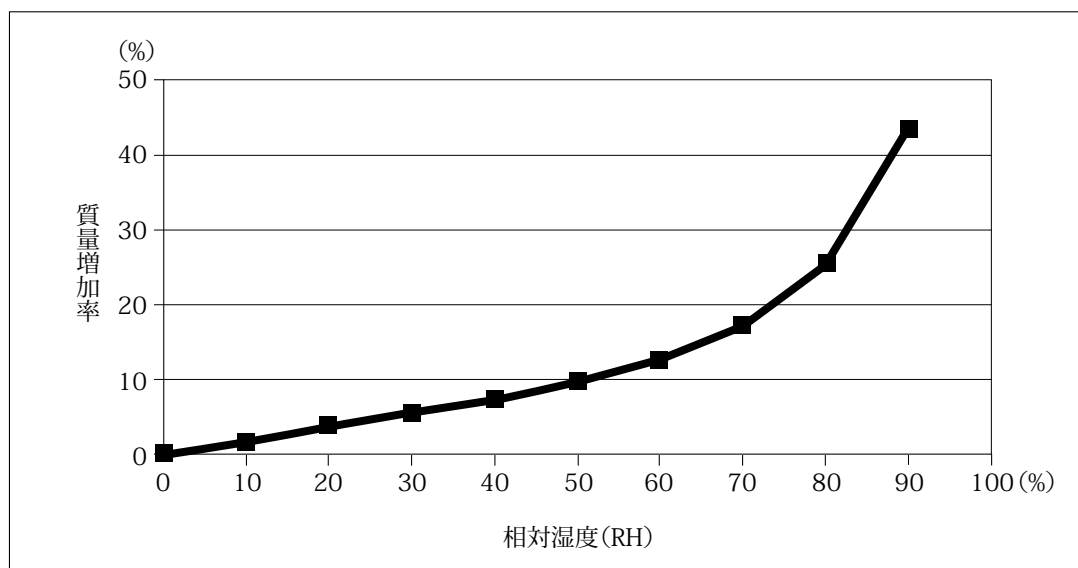
溶媒	パンクレリパーゼ 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
メタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (96)	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

試験方法：欧州薬局方による

(3) 吸湿性

水蒸気吸着測定装置を用い、25°C の一定温度で相対湿度を増加させたときの吸湿性を検討したところ、60%RH までは水分吸収による直線的な質量増加がみられ、より高い相対湿度下では急激な質量増加がみられた。

パンクレリパーゼの各相対湿度下における吸湿性 (25°C)



(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	60% RH	暗所	蓋付きのステンレススチール製コンテナ	12ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75% RH	暗所	蓋付きのステンレススチール製コンテナ	6ヵ月	6ヵ月後、においの変化を認めた。 その他変化なし

測定項目：性状，確認試験（加速），純度試験（加速），水分，微生物限度，定量

3. 有効成分の確認試験法

酵素活性 (FIP 法)

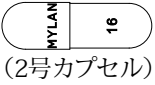
4. 有効成分の定量法

アミラーゼ，リパーゼ，プロテアーゼ：FIP 法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

販売名	性状・剤形	外形(大きさ)	質量
リパクレオン 顆粒 300mg分包	腸溶性剤皮を施した褐色の粒である	—	約 0.5g
リパクレオン カプセル 150mg	キャップ部が不透明な淡橙色, ボディが淡黄色な硬カプセル剤 (内容物は腸溶性剤皮を施した褐色の粒である)	 (2号カプセル)	約 0.31g

[お知らせ：本剤の有効成分はブタの膵臓抽出物を用いています。このため、原料により、顆粒の製品間に若干の色調変動が認められることがありますが、品質には変化ありません。]

(2) 製剤の物性

リパクレオン顆粒 300mg 分包及びリパクレオンカプセル 150mg の内容物

粒度分布：日本薬局方一般試験粒度測定法（ふるい分け法）の結果は以下のとおりであった。

1600 μ m ふるい残分：5% 以下

710 μ m ふるい通過量：5% 以下

(3) 識別コード

リパクレオン顆粒 300mg 分包：M15

リパクレオンカプセル 150mg：MYLAN16

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	成分・分量	活性値(FIP単位)
リパクレオン 顆粒 300mg 分包	1 包中： パンクレリパーゼを 300mg 含有	1 包中 リパーゼ：20,000 ~ 32,000 アミラーゼ：17,000 ~ 30,000 プロテアーゼ：1,120 ~ 1,980
リパクレオン カプセル 150mg	1 カプセル中： パンクレリパーゼを 150mg 含有	1 カプセル中 リパーゼ：10,000 ~ 16,000 アミラーゼ：8,500 ~ 15,000 プロテアーゼ：560 ~ 990

(2) 添加物

マクロゴール, ヒプロメロースフタル酸エステル, ジメチルポリシロキサン(内服用), セタノール, クエン酸トリエチル

(カプセル本体：酸化チタン, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄, ラウリル硫酸ナトリウム, ゼラチン)

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

リパクレオン顆粒300mg分包

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	アルミ分包	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	アルミ分包	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	アルミ分包	1 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	75% RH	暗所	ガラス容器 (開放)	1 ヶ月	1 ヶ月後, 外観変化(ひび又は割れ), 水分増加, リパーゼ力価は初期値の61%, 溶出率は初期値の16%, その他変化なし
	光	—	—	キセノンランプ 総照度: 120 万 lux・hr 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	変化なし

測定項目: 性状, 純度試験(長期, 加速), 水分, 粒度(長期), 製剤均一性(長期, 加速), 溶出性, 微生物限度(長期, 加速), 含量

リパクレオンカプセル150mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP ピロー包装	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	PTP ピロー包装	6 ヶ月	6 ヶ月後, 溶出率は初期値の88%	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	PTP ピロー包装	1 ヶ月	1 ヶ月後, 外観変化(顆粒の癒着), 溶出率は初期値の9%
	湿度	25℃	75% RH	暗所	ガラス容器 (開放)	1 ヶ月	1 ヶ月後, 水分増加, リパーゼ力価は初期値の70%, 溶出率は初期値の21%, その他変化なし
	光	—	—	キセノンランプ 総照度: 120 万 lux・hr 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	変化なし

測定項目: 性状, 純度試験(長期, 加速), 水分, 製剤均一性, 溶出性, 微生物限度(長期, 加速), 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方一般試験回転バスケット法にて試験[試験液:塩酸溶液(pH 1.2)]を行い,その後日本薬局方一般試験パドル法により,試験[試験液:リン酸緩衝液(pH 6.0)]を実施する.

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

酵素活性(FIP法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

アミラーゼ,リパーゼ,プロテアーゼ:FIP法

11. 力価

「IV. 10. 製剤中の有効成分の定量法」に同じ

12. 混入する可能性のある夾雑物

ブタ膵臓由来蛋白成分

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

(解説)

膵外分泌機能不全に対する日本で最初の薬剤であることから、その代表的原疾患及び、症状を具体的に記載した。

2. 用法及び用量

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。（「重要な基本的注意」及び「臨床成績 2.膵嚢胞線維症」の項参照）

(解説)

消化吸収障害を特徴とする膵外分泌機能不全患者の年齢や症状によっては、1回の食事量を少なくし、食事回数を増やすことが考えられ、また患者の体重によっては、1回の食事量が多くなることも考えられる。そのため、患者の症状や食生活の変化等に対応できるよう、年齢、体重、消化酵素の対象となる食事の量、食事の内容、食事の回数等により、用法・用量が調整できるよう設定した。

本剤の臨床推奨用量は、いずれの原疾患による膵外分泌機能不全患者に対してもパンクレリパーゼとして1,800mg/日であると考え。また、膵外分泌機能不全の重症度、患者個々の栄養状態、必要な栄養摂取量、及び食事摂取量・摂取回数等により、適宜調整することも重要である。

(「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「V. 3. 臨床成績」の項参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

区分	地域	試験名	対象*	有効性	安全性	忍容性
評価資料	日本	第Ⅰ相単回投与試験	健康成人男子	—	○	○
		第Ⅰ相反復投与試験		—	○	○
		第Ⅲ相二重盲検比較試験①	膵外分泌機能不全（非代償期の慢性膵炎又は膵切除）	○	○	—
		第Ⅲ相二重盲検比較試験②		○	○	—
		第Ⅲ相長期投与試験		○	○	—
参考資料	日本	第Ⅱ相試験	膵外分泌機能不全（非代償期の慢性膵炎又は膵切除）	—	○	—
		第Ⅲ相臨床試験	膵外分泌機能不全（非代償期の慢性膵炎，膵切除，又は胃切除）	—	○	—
		第Ⅲ相長期投与試験	膵外分泌機能不全（膵嚢胞線維症）	○	○	—
		第Ⅲ相長期投与試験	膵外分泌機能不全（膵嚢胞線維症）	—	○	—
	米国	第Ⅲ相二重盲検比較試験③	膵外分泌機能不全（膵嚢胞線維症）	○	○	—
		第Ⅲ相二重盲検比較試験④		○	○	—
		第Ⅲ相二重盲検比較試験⑤		○	○	—

*：（ ）内は膵外分泌機能不全の原疾患

(2) 臨床効果

<慢性膵炎，膵切除>

第Ⅲ相二重盲検比較試験②（7日間投与）において，パンクレリパーゼ投与前後の脂肪吸収率の差は，パンクレリパーゼ 1,800mg/日群で 27.4 ± 19.6%，プラセボ群で 8.5 ± 27.5%と脂肪吸収率の改善が認められた。また，長期投与試験（900～3,600mg/日）において，パンクレリパーゼを最大 52 週間にわたり投与した時に BMI，血清総蛋白，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，レチノール結合蛋白の各栄養評価項目は改善・維持される傾向が認められた。

脂肪吸収率の推移（%）

投与群	例数	投与前	投与後	差
プラセボ群	30 例	50.2 ± 20.7	58.7 ± 22.7	8.5 ± 27.5
1,800mg/日群	32 例	50.8 ± 16.0	78.2 ± 14.7	27.4 ± 19.6

平均値±標準偏差

<膵嚢胞線維症>

膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全の患者 5 例（6～16歳）に対して，患者の体重（体重の中央値24.1kg：15.0～45.5kg）から計算したパンクレリパーゼ約640～1,730mg/日（リパーゼ活性：2,500FIP単位/kg/日）を開始用量として1週間投与し，3週後まで1週間毎に投与量を増量し，各患者の至適用量（60～139mg/kg）である900～3,600mg/日を48週間投与した結果，いずれの症例も脂肪吸収率の改善が認められた。

注意：本剤の用法・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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

<第 I 相単回投与試験>

健康成人男子 12 例に対し、プラセボを対照に漸増的にパンクレリパーゼ 600, 1,200, 2,400, 4,800mg を単回経口投与し、安全性を評価した。その結果、被験者 6 例[パンクレリパーゼ投与 5 例(600mg 投与：2 例, 1,200mg 投与：1 例, 2,400mg 投与：2 例, 4,800mg 投与：2 例), プラセボ投与 2 例] に 11 件の有害事象(喘息発作 1 件, LDH 上昇 1 件, 溶血 1 件, 下痢 3 件, 黒色便 5 件)が認められたが、いずれも投与薬剤に起因するものではなかった。投与期間を通じて理学的検査、問診及び聴打診において投与薬剤と関連性のある異常所見は認められず、臨床上問題となる臨床検査値の異常変動も認められなかった。パンクレリパーゼ 600, 1,200, 2,400, 4,800mg の単回経口投与における忍容性は良好であると判断された。

注意：本剤の用法・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。

<第 I 相反復投与試験>

健康成人男子 9 例に対しパンクレリパーゼ 3,600mg/日又はプラセボを 1 日 3 回、食直後に 6 日間反復経口投与し、安全性を評価した(パンクレリパーゼ 3,600mg/日投与 6 例, プラセボ投与 3 例)。その結果、パンクレリパーゼ群 5 例に 9 件の有害事象(中性脂肪上昇 1 件, HDL コレステロール低下 1 件, 下痢 5 件, 黒色便 1 件, 感冒 1 件)が認められたが、いずれも投与薬剤に起因するものではなかった。投与期間を通じて理学的検査、問診及び聴打診において投与薬剤と関連性のある異常所見は認められなかった。また、臨床検査項目において基準値範囲からの逸脱が散発的に認められたが、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。パンクレリパーゼ 3,600mg/日, 1 日 3 回の 6 日間反復経口投与における忍容性は良好であると判断された。

注意：本剤の用法・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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<慢性膵炎, 膵切除>

「V. 3. (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照

<膵嚢胞線維症>

<第 II / III 相臨床試験>

目的：膵嚢胞線維症における膵外分泌機能不全患者に対するパンクレリパーゼによる膵酵素補充療法の有効性・安全性を確認する。

試験デザイン：多施設、オープン試験

対象：膵嚢胞線維症(古味スコアが 9 点以上*)の患者で、膵外分泌機能不全患者

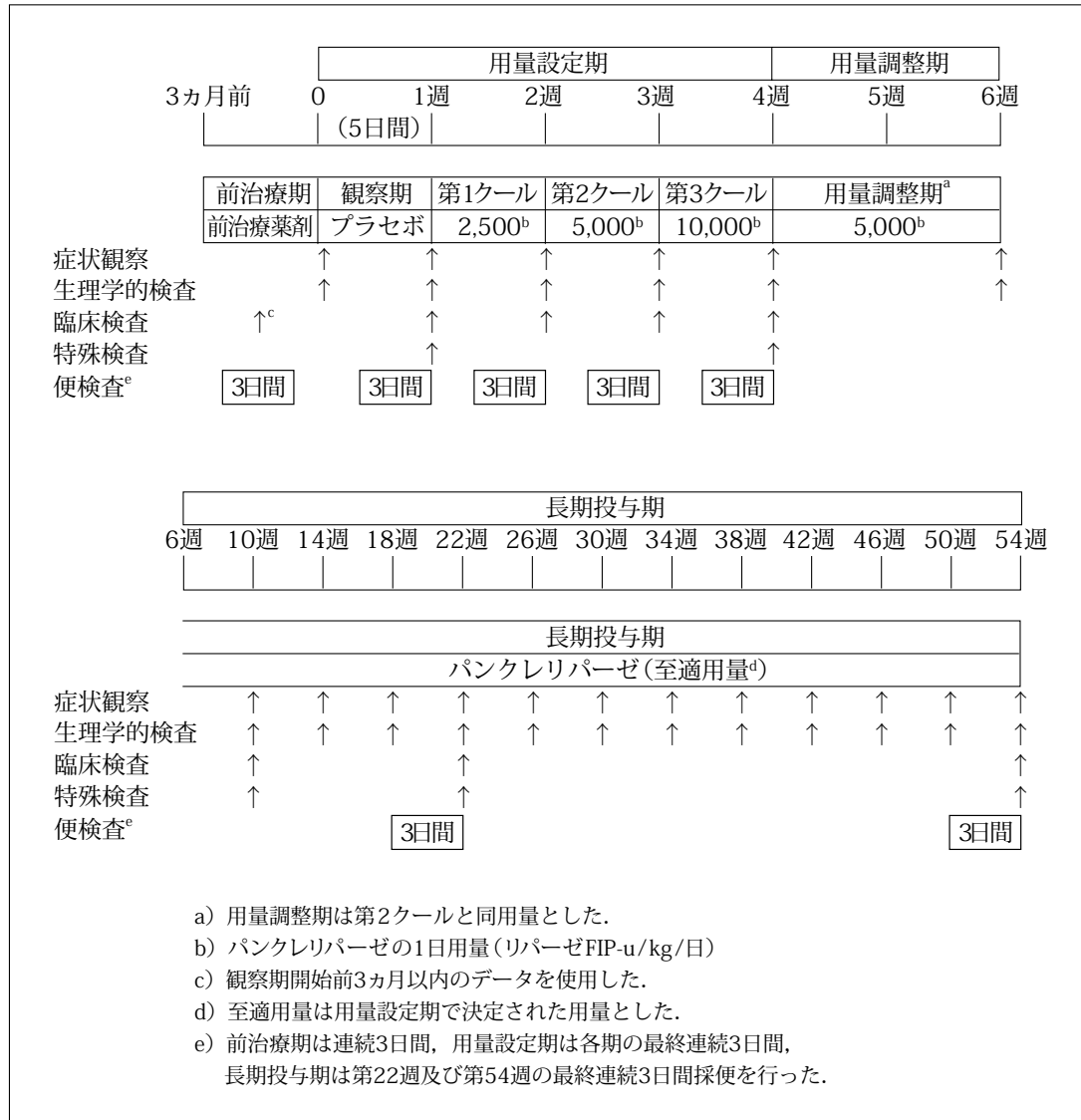
主な登録基準：年齢 5～18 歳。肉眼的観察により明らかな脂肪便、又は化学的定量(van de Kamer 法)において 5g/日以上 of 便中脂肪排泄量が認められた患者

*古味スコア^[1] 汗の電解質濃度が高い場合：4 点, 胎便性イレウスや膵酵素, 特にトリプシンの低値を含めた消化器症状：3 点, 呼吸器症状：2 点, 家族歴：1 点とし、合計が 9 点以上の場合に確診とする。

[1] 国友一史, 古味信彦：医学のあゆみ, 144: 388, 1988

試験方法：観察期にプラセボを5日間投与した後、パンクレリパーゼを7日間毎に2,500, 5,000, 10,000リパーゼ FIP-u/kg/日と用量を変えて投与した。その後、10,000リパーゼ FIP-u/kg/日投与終了後の便中脂肪排泄量の結果が出るまでの間、用量調整期として5,000リパーゼFIP-u/kg/日の2週間投与を経て、至適用量(最高12,500リパーゼFIP-u/kg/日まで増量可能)を48週間投与し、便中脂肪排泄量を測定した。

スケジュール



評価項目：1) 有効性(便中脂肪排泄量, 栄養評価判定を基に評価判定委員会が評価した改善度, 脂肪吸収率) 2) 安全性

結果：

1) 有効性：対象とした5症例のいずれにおいても脂肪吸収率は観察期と比較して改善が認められた。

被験者毎の脂肪吸収率 (%)

被験者 番号	前治療期	観察期 (1 週後)	第 1 クール (2 週後)	第 2 クール (3 週後)	第 3 クール (4 週後)	22 週後	終了時* (54 週後)
1	69.8	49.0	95.1	91.7	79.7	79.2	90.2
2	54.2	40.9	61.3	67.8	84.0	71.4	—
3	70.1	66.2	81.6	82.7	82.8	74.4	84.6
4	83.6	43.0	82.8	79.8	79.5	75.6	81.0
5	52.5	34.2	80.8	77.9	80.4	93.5	96.5

*：至適用量の投与期間は48週間

2)副作用：副作用は5例中1例に認められた。内訳は、肛門潰瘍であった。

注意：本剤の用法・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「V. 3. (5) 2)比較試験」の項参照

2) 比較試験

<慢性膵炎，膵切除>

<第Ⅲ相二重盲検比較試験①>

目的：非代償期の慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全を有する患者を対象に、パンクレリパーゼ900mg/日、1,800mg/日及びプラセボの7日間連続投与における有効性、安全性を検討し、併せて推奨用量(1,800mg/日)の確認を行う。

試験デザイン：ランダム化，二重盲検，並行群間，用量反応試験

対象：非代償期の慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準：スクリーニング期で7.5g/日以上 の便中脂肪排泄量が認められ、治験期間を通して40g/日以上 の脂肪摂取が可能な患者

試験方法：観察期にプラセボを5日間投与した後、プラセボ、パンクレリパーゼ900mg/日又は1,800mg/日を1日3回、7日間毎食直後に経口投与

主要評価項目：観察期から治療期への脂肪吸収率の変化量

結果：

主要評価項目：

1) 観察期から治療期への脂肪吸収率の変化量：観察期と治療期の脂肪吸収率の変化量は900mg/日群、1,800mg/日群とも有意差は認められなかった(分散分析)。しかしながら、観察期の脂肪吸収率に群間で有意な偏りが認められたため、観察期の脂肪吸収率で調整した結果、900mg/日群、1,800mg/日群とも有意差が認められた(共分散分析)。

脂肪吸収率の変化量^{注)}

		プラセボ群	パンクレリパーゼ 900mg/日群	パンクレリパーゼ 1,800mg/日群
例数(例)		20	20	23
調整前	脂肪吸収率の変化量の 平均値(%)	8.4	14.6	20.4
	p値*		0.332	0.055
調整後	脂肪吸収率の変化量の 平均値(%)	2.3	16.3	24.2
	p値**		0.007	< 0.001

*：分散分析(対プラセボ群比較)

**：共分散分析(対プラセボ群比較)

注)

$$\text{脂肪吸収率の変化量(}\%) = \frac{\text{治療期脂肪摂取量(g/日)} - \text{治療期便中脂肪排泄量(g/日)}}{\text{治療期脂肪摂取量(g/日)}} \times 100$$

$$- \frac{\text{観察期脂肪摂取量(g/日)} - \text{観察期便中脂肪排泄量(g/日)}}{\text{観察期脂肪摂取量(g/日)}} \times 100$$

副作用：プラセボ群では30例中8例(26.7%)に13件，900mg/日群では31例中6例(19.4%)に8件，1,800mg/日群では33例中9例(27.3%)に21件の副作用が報告された。

注意：本剤の用法・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。

<第Ⅲ相二重盲検比較試験②>

目的：非代償期の慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全患者におけるパンクレリパーゼ1,800mg/日の有効性を，二重盲検下に脂肪吸収率の改善効果(観察期からの脂肪吸収率の変化量)を主要評価項目として，プラセボ群と群間比較することにより検証するとともに，推奨用量パンクレリパーゼ1,800mg/日の妥当性をパンクレリパーゼ900mg/日を含めた用量反応関係から再確認する。

試験デザイン：ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

対象：非代償期の慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準：スクリーニング期で7.5g/日以上便中脂肪排泄量が認められ，治療期間を通して40g/日以上脂肪摂取が可能な患者で，かつ観察期の脂肪吸収率が80%以下であった患者

試験方法：観察期にプラセボを12日間投与した後，観察期の脂肪吸収率の分布に偏りが生じないように動的割付を実施後，プラセボ，パンクレリパーゼ900mg/日又は1,800mg/日を1日3回，7日間毎食直後に経口投与

主要評価項目：観察期から治療期への脂肪吸収率の変化量

結果：

主要評価項目：

1) 観察期から治療期への脂肪吸収率の変化量

a) 主要な有効性解析

主要な有効性解析では，観察期と治療期の脂肪吸収率の変化量は1,800mg/日群が27.4%，プラセボ群

が 8.5% であり、1,800mg/日群はプラセボ群に比べ有意に脂肪吸収率が上昇した。

b) 主要な副次的有効性解析

用量反応関係の確認を行った結果、脂肪吸収率に対する用量反応関係は、本試験の用量範囲内では、用量の増加に伴って脂肪吸収率が上昇する傾向が認められた。

脂肪吸収率の変化量

評価項目		プラセボ群 (30 例)	パンクレリパーゼ 900mg/ 日群 (31 例)	パンクレリパーゼ 1,800mg/ 日群 (32 例)
脂肪吸収率	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
	p 値 *		0.020	0.002

平均値 ± 標準偏差

*：分散分析 (対プラセボ群比較)

副作用：プラセボ群では 31 例中 5 例 (16.1%) に 14 件、900mg/日群では 32 例中 5 例 (15.6%) に 9 件、1,800mg/日群では 33 例中 6 例 (18.2%) に 16 件の副作用が報告された。

注意：本剤の用法・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。

<膵嚢胞線維症>

<参考資料：第Ⅲ相二重盲検比較試験③(海外データ)>

目的：高脂肪食を継続摂取している小児及び青年の膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者を対象として、脂肪便に対する Creon MMS 20000 (海外の製品名、20000 はリパーゼの単位として表している) とプラセボの有効性・安全性を比較する。

試験デザイン：オープン観察期を有する無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

対象：高脂肪食(約100g/日)を継続摂取している、小児及び青年の膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準：年齢 7～18 歳。高脂肪食を 6 日間以上摂取し、固定用量の Creon MMS 20000 を服薬後の脂肪吸収率が 80% を超えた患者

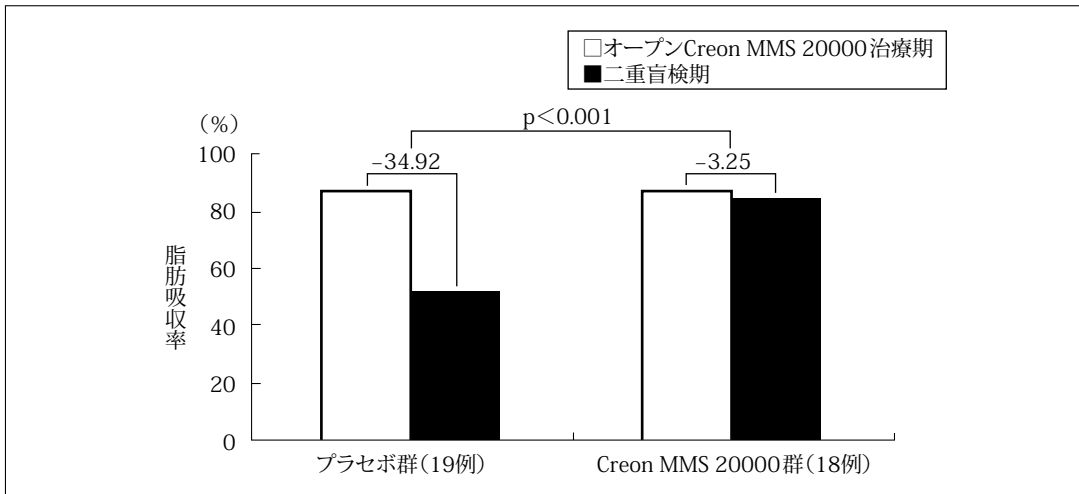
試験方法：オープン期の Creon MMS 20000 投与後に実施した 72 時間採便による脂肪吸収率が 80% を超えた患者を、二重盲検期に Creon MMS 20000 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。二重盲検期において、治験薬を 2 日間以上投与した後、72 時間採便を実施した。

主要評価項目：オープン期から二重盲検期への脂肪吸収率の変化量

結果：

主要評価項目：オープン期の脂肪吸収率は、Creon MMS 20000 群(87.36%)とプラセボ群(87.07%)で同様であったが、二重盲検期の脂肪吸収率は、Creon MMS 20000 群 84.11% に対し、プラセボ群では 52.15% と、Creon MMS 20000 の投与中止により著しく減少し、両群間に有意差が認められた(p<0.001, 共分散分析)。

脂肪吸収率



有害事象：本試験中に報告された有害事象の種類は、膵嚢胞線維症患者にとって予測できないものではなかった。

注意：本剤の用法・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。

<参考資料：第Ⅲ相二重盲検比較試験④(海外データ)>

目的：高脂肪食を継続摂取している成人の膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者を対象として、脂肪便の治療に対するCreon MMS 20000とプラセボの有効性を比較する。

試験デザイン：オープン観察期を有する無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

対象：高脂肪食(約100g/日)を継続摂取している、成人の膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準：年齢18～40歳。高脂肪食を6日間以上摂取し、固定用量のCreon MMS 20000を服薬後の脂肪吸収率が80%を超えた患者

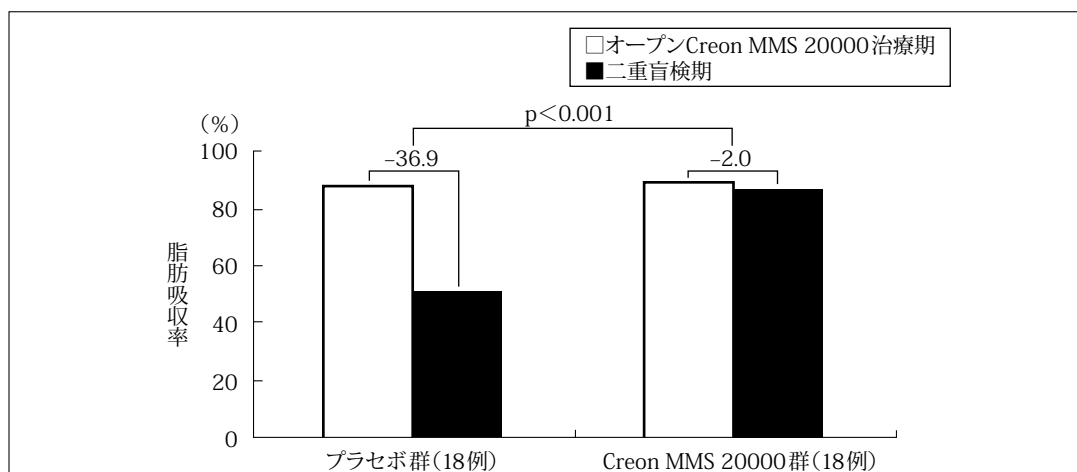
試験方法：オープン期のCreon MMS 20000投与後に実施した72時間採便による脂肪吸収率が80%を超えた患者を、二重盲検期にCreon MMS 20000群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。二重盲検期において、治験薬を2日間以上投与した後、72時間採便を実施した。

主要評価項目：オープン期から二重盲検期への脂肪吸収率の変化量

結果：

主要評価項目：オープン期の脂肪吸収率は、Creon MMS 20000群(89.2%)とプラセボ群(87.8%)で同様であったが、二重盲検期のプラセボ群の脂肪吸収率は、Creon MMS 20000群87.2%に対し、プラセボ群では50.9%とCreon MMS 20000の投与中止により著しく減少し、両群間に有意差が認められた($p < 0.001$, 共分散分析)。

脂肪吸収率



有害事象：本治験中に報告された有害事象の種類は、膵嚢胞線維症患者にとって予測できないものではなかった。

注意：本剤の用法・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。

<参考資料：第Ⅲ相二重盲検比較試験⑤(海外データ)>

目的：脂肪消化改善に対する Creon MMS 24000 (24000 はリパーゼの単位として表している)の有効性についてプラセボを対照として優越性を検証する。

試験デザイン：無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

対象：膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準：12歳以上。膵酵素補充療法を実施していない状況で、過去12ヵ月以内の脂肪吸収率が70%未満、又は、現在もしくは過去12ヵ月以内のヒト便中エラスターゼが $50\mu\text{g}$ /便重量g未満。市販の膵酵素製剤(固定用量)による治療を3ヵ月以上受けている患者

試験方法：Creon MMS 24000とプラセボを二重盲検クロスオーバー試験にて比較。1治療期間あたり5日間投与した。

主要評価項目：脂肪吸収率

結果：

主要評価項目：脂肪吸収率はプラセボ治療期(49.78%)よりCreon MMS 24000 治療期(88.62%)の方が高く、有意差が認められた($p < 0.001$)。

治療群毎の脂肪吸収率(%)

統計量	Creon MMS 24000 治療期	プラセボ治療期	Creon MMS 24000 治療期とプラセボ 治療期の差	p 値*
例数(例)	31	31	31	
平均値±標準偏差	88.62 ± 6.62	49.78 ± 18.33	38.84 ± 19.02	
中央値	90.20	43.40	40.30	
最小値～最大値	71.6 ～ 97.5	22.6 ～ 90.9	-5.3 ～ 64.3	
LS 平均値±標準誤差*	88.61 ± 2.34	49.58 ± 2.34	39.02 ± 3.31	< 0.001
LS 平均値95%信頼区間*	(83.83, 93.39)	(44.80, 54.37)	(32.26, 45.79)	

*: LS 平均値±標準誤差, LS 平均信頼区間及び p 値は, 固定効果として治療群, 治療順及び治療期間を含み, ランダム効果として治療順内の被験者を含む分散分析モデルに基づく.

LS: 最小二乗

有害事象: Creon MMS 24000 治療期においては, プラセボ治療期に比べ臨床的に意味のある有害事象の発現率の上昇はみられなかった.

注意: 本剤の用法・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.

3) 安全性試験

<慢性膵炎, 膵切除>

<第Ⅲ相長期投与試験>

目的: 非代償期の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として, パンクレリパーゼ1,800mg/日(適宜900mg/日～3,600mg/日に増減)を52週間経口投与した時の安全性と有効性(栄養評価項目)を検討する.

試験デザイン: 長期投与試験

対象: 非代償期の慢性膵炎又は膵切除による膵外分泌機能不全患者

主な登録基準: 第Ⅲ相二重盲検比較試験を中止・脱落することなく終了した患者

試験方法: パンクレリパーゼ900～3,600mg/日を1日3回, 毎食直後に52週間経口投与

評価項目: 1) 安全性(バイタルサイン, 臨床検査値及び有害事象) 2) 有効性(栄養評価項目)

結果:

1) 安全性: 80例中38例(47.5%), 105件(20.7%)に副作用が認められた. 主な副作用は, 器官別大分類では胃腸障害[34件(6.7%)], 臨床検査[20件(3.9%)], 代謝及び栄養障害[16件(3.1%)], 感染症及び寄生虫症[9件(1.8%)]並びに全身障害及び投与局所様態[6件(1.2%)]であった. また, 基本語では便秘[9件(1.8%)], 下痢[7件(1.4%)], 鼻咽頭炎[7件(1.4%)]及び悪心[5件(1.0%)]であった. 投与24週以内までに多く発現した副作用は, 便秘, 下痢, 悪心, 発熱及び鼻咽頭炎で, 長期投与による特異的な副作用はなく, 発現率の増加も認められなかった.

2) 有効性: BMI, 血清総蛋白, 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, レチノール結合蛋白の各栄養項目は改善・維持される傾向が認められた.

栄養評価項目の解析

	投与開始前 (79例)	投与4週後 (78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)	(79例) 19.19 ± 3.09	(78例) 19.67 ± 3.17	(75例) 19.94 ± 3.10	(68例) 20.37 ± 3.28	(64例) 20.74 ± 3.29	(55例) 21.24 ± 3.12
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
血清総蛋白 (g/dL)	(79例) 6.88 ± 0.73	(78例) 7.24 ± 0.53	(75例) 7.31 ± 0.69	(68例) 7.47 ± 0.69	(64例) 7.44 ± 0.50	(56例) 7.24 ± 0.66
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
アルブミン (g/dL)	(79例) 3.76 ± 0.59	(78例) 4.01 ± 0.45	(75例) 4.05 ± 0.52	(68例) 4.11 ± 0.50	(64例) 4.12 ± 0.46	(56例) 4.09 ± 0.41
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003
プレアルブミン (mg/dL)	(79例) 16.58 ± 5.78	(78例) 18.84 ± 5.35	(75例) 19.39 ± 6.52	(68例) 20.20 ± 5.68	(64例) 20.36 ± 6.23	(56例) 20.44 ± 6.01
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001
総コレステロール (mg/dL)	(79例) 149.7 ± 39.3	(78例) 156.5 ± 36.7	(75例) 161.4 ± 41.5	(68例) 167.2 ± 41.3	(64例) 167.2 ± 33.9	(56例) 160.9 ± 33.8
p 値*	—	0.031	0.001	< 0.001	< 0.001	0.382
トランスフェリン (mg/dL)	(79例) 233.6 ± 59.6	(78例) 258.2 ± 57.3	(75例) 269.8 ± 62.5	(68例) 282.8 ± 61.9	(64例) 278.1 ± 65.0	(56例) 278.2 ± 58.3
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	(79例) 2.51 ± 1.10	(78例) 2.85 ± 1.11	(75例) 2.96 ± 1.34	(68例) 3.13 ± 1.38	(64例) 3.14 ± 1.27	(56例) 3.25 ± 1.25
p 値*	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ビタミンE (μg/mL)	(79例) 7.74 ± 3.22	(78例) 8.38 ± 3.61	(75例) 7.95 ± 2.78	(68例) 7.72 ± 2.82	(64例) 7.94 ± 2.64	(56例) 7.37 ± 2.79
p 値*	—	0.012	0.196	0.798	0.254	0.405

平均値 ± 標準偏差

*：投与開始前との比較(対応のある t 検定)

注意：本剤の用法・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。

<膵嚢胞線維症>

<第Ⅲ相長期投与試験>

目的：膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全を有する患者を対象に、パンクレリパーゼの膵酵素補充療法における長期投与時の安全性情報を収集する。

試験デザイン：長期投与試験

対象：膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全を有する患者

主な登録基準：膵嚢胞線維症を対象に行われた第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で治療効果が認められ、かつ代替治療がないと判断された患者

試験方法：患者の食習慣によりパンクレリパーゼの用量を調整(最大1日3,600mg/日)し、毎食直後に経口投与(間食時も服用)

評価項目：有害事象発現の有無

結果：最大投与期間は512週であった。有害事象は3例中3例に327件認められ、膵嚢胞線維症由来する呼吸器系疾患の症状が大半を占めた。

4) 患者・病態別試験

実施していない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

膵クレアチン，膵消化酵素等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

主として十二指腸内

2) 作用機序

パンクレリパーゼは、リパーゼ、プロテアーゼ、アミラーゼを含むブタ膵臓由来の消化酵素である。消化管内において脂肪、蛋白質及びデンプンを分解し、消化吸収率を増加させる。膵酵素は胃内で失活することから、本製剤は耐酸性を持たせ、胃内での酵素の失活を防ぐために腸溶性剤皮が施されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 消化吸収改善作用¹⁾

膵管を結紮した膵外分泌機能不全ミニブタ及び膵管を結紮しなかったミニブタに、高脂肪食 300g (1 回給餌あたり脂肪 75.4g, 蛋白質 36.2g 及びデンプン 92.7g; 飼料分析に基づく値) を 1 日 2 回与え、脂肪、蛋白質及びデンプンの消化吸収に及ぼす本剤の混餌投与による効果について検討した。糞便検体から算出された各栄養素の消化吸収率は、下表のとおりであり、本剤により、脂肪及び蛋白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。

ミニブタの糞便検体から算出された各栄養素の消化吸収率 (%)

	膵管結紮 ^{a)}				膵管非結紮 ^{b)}
	本剤 ^{c)} 0 g	本剤 0.53g ^{d)}	本剤 2.12g ^{e)}	本剤 6.35g ^{f)}	本剤 0 g
脂肪	22.15 ± 5.28	55.67 ± 5.17	66.64 ± 6.83	74.10 ± 5.98	91.38 ± 2.88
蛋白質	43.72 ± 8.38	57.00 ± 3.73	67.15 ± 4.82	78.90 ± 3.65	87.28 ± 2.42
デンプン	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

試験方法: 各投与量による 2 週間の投与期間のうち、最初の 9 日間は混餌投与へ馴らすための期間とし、その後の 5 日間の糞便を回収した。

2) 酵素活性比較

製剤間の比較

	酵素活性(FIP-u/g)		
	リパーゼ	プロテアーゼ	アミラーゼ
リパクレオン顆粒(A)	53,777	3,088	49,278
日局パンクレアチン(B)	6,380	440	7,555
比(A/B)	8.4	7.0	6.5

原薬間の比較

	酵素活性(FIP-u/g)		
	リパーゼ	プロテアーゼ	アミラーゼ
パンクレリパーゼ(A)	114,712	5,702	83,246
日局パンクレアチン(B)	7,052	478	7,249
比(A/B)	16.3	11.9	11.5

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

消化酵素製剤は消化管腔内という体外において、栄養素という化学物質に直接働くものであり、人体に吸収されてから作用するものではない。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(4) 中毒域

該当しない

(5) 食事・併用薬の影響

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検比較試験において胆汁酸製剤併用の有無による脂肪吸収率の変化量の違いを検討したところ、有意差は認められなかった。また、有害事象及び副作用の発現率への影響は認められなかった。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当しない

(5) クリアランス

該当しない

(6) 分布容積

該当しない

(7) 血漿蛋白結合率

該当しない

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当しない

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当しない

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当しない

(5) その他の組織への移行性

該当しない

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当しない

(2) 排泄率

該当しない

(3) 排泄速度

該当しない

7. 透析等による除去率

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ブタ蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 一般的な留意事項として記載した、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合は、重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあるため投与しないこと。
- (2) 本剤の有効成分であるパンクレリパーゼは、ブタの膵臓から精製した蛋白質を含んでいるため、ブタ蛋白質に対して過敏症の既往歴のある場合は、重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあるため投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

海外において、高用量のパンクレアチン製剤を服用している膵嚢胞線維症の患者で、回盲部及び大腸の狭窄(線維化性結腸疾患)が報告されているので、観察を十分に行い、異常な腹部症状又は腹部症状の変化があった場合には、適切な処置を行うこと。特に膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対し、1日体重1kg当たりパンクレリパーゼとして150mg(1/2包又は1カプセル)を超えた用量を投与する場合は注意すること。

(解説)

海外において、高用量のパンクレアチン製剤を服用している膵嚢胞線維症の患者で、回盲部及び大腸の狭窄(線維化性結腸疾患)が報告されている。これは、いくつかのパンクレアチン製剤中のコーティングに使用されるメタクリル酸共重合体によって生じると考えられている^[1]。なお、本剤にはこのコーティング剤は含まれていない。しかしながら、線維化性結腸疾患の発生要因については明確ではなく、本剤との関連性は明らかではないため、本剤を服用中の膵嚢胞線維症の患者においては、観察を十分に行い、異常な腹部症状又

は腹部症状の変化があった場合には、適切な処置を行うこと。1日体重1kg当たりパンクレリパーゼとして150mg(1/2包又は1カプセル)を超えた用量を投与する場合は、特に注意すること。

なお、本剤の国内外で実施した臨床試験では線維化性結腸疾患は認められていない。

[1] Prescott P, et al.: Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 8: 377, 1999

7. 相互作用

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：

国内の臨床試験における安全性評価対象例149例中64例(43.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は、便秘7例(4.7%)、下痢7例(4.7%)、発熱6例(4.0%)、腹部膨満5例(3.4%)、高血糖5例(3.4%)であった。

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：

国内の臨床試験における安全性評価対象例5例中3例(60.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告され、その内訳は、肛門潰瘍1例(20.0%)、下痢1例(20.0%)、胃腸炎1例(20.0%)、麦粒腫1例(20.0%)、CK(CPK)上昇1例(20.0%)、 γ -GTP上昇1例(20.0%)、腎機能障害1例(20.0%)であった。また、海外の臨床試験における安全性評価対象例129例中55例(42.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は頭痛12例(9.3%)、鼓腸8例(6.2%)、腹痛7例(5.4%)であった。

(解説)

国内及び海外で実施した臨床試験における結果に基づいて記載した。

■国内臨床試験における副作用

非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者(評価資料を集計)

副作用項目	発現例数	発現率(%)
安全性評価対象例数	149	—
発現例数	64	43.0
血液及びリンパ系障害	1	0.7
貧血	1	0.7
耳及び迷路障害	1	0.7
回転性めまい	1	0.7
胃腸障害	27	18.1
便秘	7	4.7
下痢	7	4.7
腹部膨満	5	3.4
悪心	4	2.7
腹痛	2	1.3
嘔吐	2	1.3
腹部不快感	1	0.7
下腹部痛	1	0.7
異常便	1	0.7
腸炎	1	0.7
胃潰瘍	1	0.7
胃食道逆流性疾患	1	0.7
痔核	1	0.7
歯周病	1	0.7
歯周炎	1	0.7
胃不快感	1	0.7
心窩部不快感	1	0.7
全身障害及び投与局所様態	11	7.4
発熱	6	4.0
倦怠感	3	2.0
末梢性浮腫	1	0.7
口渇	1	0.7
肝胆道系障害	3	2.0
肝機能異常	3	2.0
感染症及び寄生虫症	5	3.4
鼻咽頭炎	4	2.7
尿道炎	1	0.7
臨床検査	21	14.1
ALT(GPT)上昇	3	2.0
血中ブドウ糖増加	3	2.0
BUN 上昇	3	2.0
ALP 上昇	3	2.0
血中アミラーゼ増加	2	1.3
LDH 上昇	2	1.3
白血球数増加	2	1.3
AST(GOT)上昇	1	0.7
好塩基球数増加	1	0.7
血中カリウム増加	1	0.7
γ-GTP上昇	1	0.7

副作用項目	発現例数	発現率 (%)
尿中ブドウ糖陽性	1	0.7
ヘマトクリット減少	1	0.7
尿中血陽性	1	0.7
ヘモグロビン減少	1	0.7
赤血球数減少	1	0.7
体重減少	1	0.7
体重増加	1	0.7
糖鎖抗原 19-9 増加	1	0.7
代謝及び栄養障害	16	10.7
高血糖	5	3.4
糖尿病	4	2.7
低血糖症	3	2.0
食欲不振	2	1.3
高コレステロール血症	2	1.3
脱水	1	0.7
高カリウム血症	1	0.7
高リン酸塩血症	1	0.7
高尿酸血症	1	0.7
低アルブミン血症	1	0.7
低カルシウム血症	1	0.7
低蛋白血症	1	0.7
筋骨格系及び結合組織障害	3	2.0
背部痛	1	0.7
四肢痛	1	0.7
筋骨格系胸痛	1	0.7
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	1	0.7
胃癌	1	0.7
神経系障害	6	4.0
頭痛	2	1.3
浮動性めまい	1	0.7
体位性めまい	1	0.7
味覚異常	1	0.7
三叉神経痛	1	0.7
精神障害	1	0.7
不眠症	1	0.7
腎及び尿路障害	3	2.0
排尿困難	1	0.7
蛋白尿	1	0.7
尿失禁	1	0.7
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0.7
鼻漏	1	0.7
皮膚及び皮下組織障害	5	3.4
発疹	2	1.3
皮脂欠乏性湿疹	1	0.7
そう痒感	1	0.7
蕁麻疹	1	0.7
血管障害	3	2.0
高血圧	3	2.0

% = 副作用発現例数 / 対象例数

■国内及び海外臨床試験における副作用

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者(参考資料を集計)

副作用項目	国内臨床試験		海外臨床試験	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
安全性評価対象例数	5	—	129	—
発現例数	3	60.0	55	42.6
胃腸障害	1	20.0	32	24.8
肛門潰瘍	1	20.0	0	0.0
下痢	1	20.0	4	3.1
鼓腸	0	0.0	8	6.2
腹痛	0	0.0	7	5.4
上腹部痛	0	0.0	6	4.7
嘔吐	0	0.0	6	4.7
便秘	0	0.0	5	3.9
悪心	0	0.0	4	3.1
消化不良	0	0.0	2	1.6
腹部不快感	0	0.0	1	0.8
腹部膨満	0	0.0	1	0.8
異常便	0	0.0	1	0.8
排便回数増加	0	0.0	1	0.8
全身障害及び投与局所様態	0	0.0	8	6.2
疲労	0	0.0	4	3.1
倦怠感	0	0.0	2	1.6
発熱	0	0.0	2	1.6
悪寒	0	0.0	1	0.8
疼痛	0	0.0	1	0.8
感染症及び寄生虫症	1	20.0	5	3.9
胃腸炎	1	20.0	1	0.8
麦粒腫	1	20.0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0.0	1	0.8
喉頭炎	0	0.0	1	0.8
鼻咽頭炎	0	0.0	1	0.8
鼻炎	0	0.0	1	0.8
腔感染	0	0.0	1	0.8
臨床検査	2	40.0	1	0.8
CK(CPK)上昇	1	20.0	0	0.0
γ-GTP上昇	1	20.0	0	0.0
肺機能検査値低下	0	0.0	1	0.8
尿検査異常	0	0.0	1	0.8
代謝及び栄養障害	0	0.0	4	3.1
食欲減退	0	0.0	3	2.3
食欲不振	0	0.0	1	0.8
筋骨格系及び結合組織障害	0	0.0	7	5.4
背部痛	0	0.0	2	1.6
頸部痛	0	0.0	2	1.6
筋痙縮	0	0.0	1	0.8
筋攣縮	0	0.0	1	0.8
筋痛	0	0.0	1	0.8
肩部痛	0	0.0	1	0.8

副作用項目	国内臨床試験		海外臨床試験	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
神経系障害	0	0.0	14	10.9
頭痛	0	0.0	12	9.3
浮動性めまい	0	0.0	1	0.8
振戦	0	0.0	1	0.8
精神障害	0	0.0	1	0.8
神経症	0	0.0	1	0.8
腎及び尿路障害	1	20.0	0	0.0
腎機能障害	1	20.0	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0.0	10	7.8
咳嗽	0	0.0	6	4.7
肺障害	0	0.0	3	2.3
咽喉頭疼痛	0	0.0	3	2.3
湿性咳嗽	0	0.0	2	1.6
副鼻腔うっ血	0	0.0	2	1.6
鼻閉	0	0.0	1	0.8
鼻漏	0	0.0	1	0.8
皮膚及び皮下組織障害	0	0.0	3	2.3
発疹	0	0.0	3	2.3

% = 副作用発現例数 / 対象例数

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～5% 未満	頻度不明
過敏症	そう痒感	発疹, 蕁麻疹
血液	白血球数増加	
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, ALP 上昇, 肝機能異常	
消化器	悪心, 嘔吐, 腹部膨満, 鼓腸, 下痢, 便秘, 食欲不振, 腹痛	
臨床検査	BUN 上昇, 血中カリウム増加, 血中コレステロール減少, 血中トリグリセリド増加, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 血中アミラーゼ増加	
その他	倦怠感, 高血糖, 低血糖, 糖尿病, 体重減少, 背部痛, 発熱, 鼻咽頭炎, 高血圧	

(解説)

有効性の評価に利用されなかった国内臨床試験の症例も合わせて集計し、それをもとに1～5%未満の頻度の副作用を記載した。海外で認められているが、国内臨床試験で1%未満又は認められていない副作用については、頻度不明として記載した。

国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）を以下に示す。

副作用項目	発現例数	発現率(%)
対象例数	267	—
発現例数	113	42.3
血液及びリンパ系障害	2	0.7
貧血	2	0.7
耳及び迷路障害	1	0.4
回転性めまい	1	0.4
胃腸障害	48	18.0
便秘	10	3.7
腹部膨満	9	3.4
下痢	9	3.4
悪心	8	3.0
鼓腸	6	2.2
嘔吐	5	1.9
腹痛	3	1.1
歯周炎	2	0.7
胃不快感	2	0.7
心窩部不快感	2	0.7
腹部不快感	1	0.4
下腹部痛	1	0.4
上腹部痛	1	0.4
異常便	1	0.4
肛門潰瘍	1	0.4
口唇炎	1	0.4
消化不良	1	0.4
腸炎	1	0.4
胃潰瘍	1	0.4
胃食道逆流性疾患	1	0.4
歯肉炎	1	0.4
痔核	1	0.4
歯周病	1	0.4
可視性蠕動不穏	1	0.4
逆流性食道炎	1	0.4
歯痛	1	0.4
全身障害及び投与局所様態	17	6.4
発熱	7	2.6
倦怠感	6	2.2
無力症	2	0.7
不快感	2	0.7
末梢性浮腫	1	0.4
圧痛	1	0.4
口渇	1	0.4
肝胆道系障害	5	1.9
肝機能異常	4	1.5
肝障害	1	0.4
感染症及び寄生虫症	9	3.4
鼻咽頭炎	5	1.9
毛包炎	1	0.4

副作用項目	発現例数	発現率 (%)
胃腸炎	1	0.4
麦粒腫	1	0.4
足部白癬	1	0.4
尿道炎	1	0.4
臨床検査	56	21.0
血中ブドウ糖増加	12	4.5
ALP上昇	7	2.6
γ-GTP上昇	6	2.2
白血球数増加	6	2.2
LDH上昇	5	1.9
血中トリグリセリド増加	5	1.9
BUN上昇	5	1.9
ALT (GPT) 上昇	4	1.5
尿中ブドウ糖陽性	4	1.5
AST (GOT) 上昇	3	1.1
血中アミラーゼ増加	3	1.1
血中コレステロール減少	3	1.1
血中カリウム増加	3	1.1
体重減少	3	1.1
血中ビリルビン増加	2	0.7
血中尿酸増加	2	0.7
ヘマトクリット減少	2	0.7
尿中血陽性	2	0.7
総蛋白減少	2	0.7
好塩基球数増加	1	0.4
血中カルシウム減少	1	0.4
CK (CPK) 上昇	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中ナトリウム異常	1	0.4
血中ナトリウム減少	1	0.4
グリコヘモグロビン増加	1	0.4
ヘモグロビン減少	1	0.4
高比重リポ蛋白増加	1	0.4
インスリンCペプチド増加	1	0.4
リパーゼ増加	1	0.4
リンパ球数減少	1	0.4
血小板数減少	1	0.4
赤血球数減少	1	0.4
体重増加	1	0.4
血中リン減少	1	0.4
ビタミンE増加	1	0.4
糖鎖抗原 19-9 増加	1	0.4
血小板数増加	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	0.4
潜血陽性	1	0.4
血中トリプシン増加	1	0.4
代謝及び栄養障害	17	6.4
高血糖	5	1.9

副作用項目	発現例数	発現率(%)
糖尿病	4	1.5
食欲不振	3	1.1
低血糖	3	1.1
高コレステロール血症	2	0.7
高尿酸血症	2	0.7
脱水	1	0.4
高カリウム血症	1	0.4
高リン酸塩血症	1	0.4
低アルブミン血症	1	0.4
低カルシウム血症	1	0.4
低蛋白血症	1	0.4
筋骨格系及び結合組織障害	9	3.4
背部痛	5	1.9
筋痛	2	0.7
四肢痛	1	0.4
筋骨格系胸痛	1	0.4
筋骨格硬直	1	0.4
良性, 悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	1	0.4
胃癌	1	0.4
神経系障害	7	2.6
味覚異常	2	0.7
頭痛	2	0.7
浮動性めまい	1	0.4
体位性めまい	1	0.4
三叉神経痛	1	0.4
精神障害	3	1.1
不眠症	2	0.7
気力低下	1	0.4
腎及び尿路障害	4	1.5
排尿困難	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
尿失禁	1	0.4
腎機能障害	1	0.4
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	1	0.4
鼻漏	1	0.4
皮膚及び皮下組織障害	10	3.7
そう痒感	3	1.1
湿疹	2	0.7
発疹	2	0.7
皮脂欠乏性湿疹	1	0.4
蕁麻疹	1	0.4
浮腫性硬化症	1	0.4
血管障害	3	1.1
高血圧	3	1.1

% = 副作用発現例数 / 対象例数

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

前項を参照

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ブタ蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

その他の副作用

	1～5% 未満	頻度不明
過敏症	そう痒感	発疹, 蕁麻疹

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

国内で実施した臨床試験においては, 妊婦, 妊娠している可能性のある婦人は, 試験対象から除外したため, 安全性は確立していない。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は, リスクベネフィットを検討の上, 投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

11. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

低出生体重児, 新生児に対しては, 使用経験がないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

海外において、極めて高用量のパンクレアチン製剤で、高尿酸尿症及び高尿酸血症を生じることが報告されている(本剤を含む膵消化酵素製剤はプリン体を含有している)。

(解説)

国内で実施した臨床試験において過量投与に関する報告は得られていない。

また海外においては、本剤を含む膵消化酵素製剤はプリン体を含有していることから、極めて高用量のパンクレアチン製剤で、高尿酸尿症及び高尿酸血症を生じることが報告されている。^{2, 3)}

14. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.]
- (2) 服用時：本剤は砕いたり、噛んだりしないこと。 [腸溶コーティングの保護が破壊され、口腔粘膜を刺激したり、酵素活性が失われたりする.] また、本剤が口内に残らないよう注意すること。

(解説)

- (1) PTP包装の薬剤に共通の注意事項として記載した。

日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。PTPシートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

- (2) 本剤に含まれる膵酵素(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、腸溶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するため、顆粒剤及び当該顆粒剤を充てんしたカプセル剤とした。

したがって、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに服用するよう患者に指導するために、記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

パンクレリパーゼは、ブタ膵臓由来の消化酵素であり、本剤の薬理学的特性 / 薬力学的作用である消化作用は消化管内で発現するものであり、全身曝露についても無視しうることから安全性薬理試験については検討しなかった。なお、本剤の最大臨床1日用量の50倍以上に相当する投与量を用いたイヌ毒性試験の結果、特に安全性上問題となる有害作用 / 毒性所見は認められなかった。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

① イヌ4週

1群4匹の雌雄ビーグル犬に、ゼラチンカプセルに充填したパンクレリパーゼ(原薬)1,000, 3,000及び6,000mg/kgを1日2回に分けて、4週間反復経口投与した。雌雄の最高投与量群において、対照群と比較して有意な摂餌量の減少が投与4週にみられたが、体重減少は認められなかった。血液生化学的検査では、雄の6,000mg/kg/日投与群で対照群に比しビリルビン値の有意な増加がみられたが、いずれも投与前値との間に有意差はなかった。その他、一般状態、心電図・心拍数・血圧測定、眼科及び聴覚検査、血液学・血液生化学・尿検査、病理組織学的検査、器官重量及び体重において本薬投与による影響は認められず、死亡例もなかった。無毒性量は、投与可能な最大量である6,000mg/kg/日以上と推定された。

② イヌ9ヵ月

1群4匹の雌雄ビーグル犬に、ゼラチンカプセルに充填したパンクレリパーゼ(原薬)1,000, 2,000及び4,000mg/kgを1日2回に分けて、9ヵ月間反復経口投与した。雄の2,000及び4,000mg/kg/日投与群並びに雌の全群で体重の増加傾向が認められたが、対照群と有意差はなかった。雄の最高投与量群において、対照群と比較して有意な摂餌量の減少が散見されたが、体重は増加する傾向が認められた。血液学的検査では、雄の4,000mg/kg/日投与群で対照群に比しヘマトクリット値の有意な増加がみられたが、

投与前値との差はなかった。また、雌の2,000mg/kg/日投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられたが、用量相関性はなかった。病理組織学的検査の結果、4,000mg/kg/日投与群において肝細胞での脂肪蓄積の増加傾向とリポスチン蓄積の増加がみられたが、肝臓への影響あるいは肝障害を示唆するような肝機能検査値の変動は認められなかった。その他、一般状態、心電図・心拍数・血圧測定、眼科及び聴覚検査、血液学・血液生化学・尿検査及び器官重量において本剤投与による影響は認められず、死亡例もなかった。無毒性量は、最高投与量である4,000mg/kg/日以上と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リパクレオン顆粒 300mg 分包 処方箋医薬品^{注)}

リパクレオンカプセル 150mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パンクレリパーゼ 規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年(最終使用年月をラベル，外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は吸湿により酵素活性が低下するため，服用直前まで顆粒はアルミ分包，カプセルはPTPシートから取り出さないこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること[PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

リパクレオン顆粒 300mg 分包：
120包，600包

リパクレオンカプセル 150mg：
PTP：120カプセル(12カプセル×10)
600カプセル(12カプセル×50)

7. 容器の材質

リパクレオン顆粒 300mg 分包

分包：アルミニウムラミネートフィルム(セロファン/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン/ポリエチレン)

リパクレオンカプセル 150mg

PTP：プラスチックフィルム(ポリ塩化ビニル)，アルミニウム箔ピロー：アルミラミネートフィルム(ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン)

8. 同一成分・同効薬

該当しない

9. 国際誕生年月日

1980年4月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：

リパクレオン顆粒 300mg 分包：2011年4月22日

リパクレオンカプセル 150mg：2011年4月22日

承認番号：

リパクレオン顆粒 300mg 分包：22300AMX00549000

リパクレオンカプセル 150mg：22300AMX00550000

11. 薬価基準収載年月日

リパクレオン顆粒 300mg 分包：2011年7月19日

リパクレオンカプセル 150mg：2011年7月19日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2011年4月22日～2019年4月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため，厚生労働省告示第411号（平成22年12月10日付，平成18年厚生労働省告示第107号 一部改正）に基づき，平成24年7月末日までは，1回14日分を限度として投薬すること。

16. 各種コード

販売名	包装容量	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
リパクレオン顆粒 300mg分包	120包	1208535020101	2331007D1029	622085301
	600包	1208535020102		
リパクレオンカプセル 150mg	PTP 120カプセル (12カプセル×10)	1208542020101	2331007M1029	622085401
	PTP 600カプセル (12カプセル×50)	1208542020102		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) : 薬理試験報告書「ミニブタ膵外分泌機能不全モデルにおける高脂肪食摂取時の消化吸収に対する SA-001 の作用」(社内資料)
- 2) : Stapleton FB, et al.: The New England Journal of Medicine, **295**: 246, 1976
- 3) : Niessen KH, et al.: Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition, **1** (3): 349, 1982

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リパクレオン®は、Creon Minimicrospheres (MMS)を硬カプセルに充填したカプセル製剤が、1995年にドイツで承認されて以来、イギリス、米国を含む93カ国で承認されている(2015年4月現在)。また、分包製剤はドイツ及びオーストリアで発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量、剤形は以下のとおりである。

効能又は効果

膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

用法及び用量

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。

剤形

リパクレオン顆粒 300mg 分包：顆粒剤

リパクレオンカプセル 150mg：カプセル剤

主な外国における承認状況(2015年10月現在)

国名	販売名	適応症(承認年月)	剤型
ドイツ	Kreon®	消化不良を伴う膵外分泌機能不全 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全症の支持療法 (2010年5月)	カプセル 顆粒
英国	Creon®	膵外分泌機能不全 (2009年9月)	カプセル 顆粒
オーストリア	KREON PANCRIN Kreon	慢性膵炎、膵臓手術・胃切除後、膵嚢胞線維症等による膵外分泌機能不全症候 (2010年8月)	カプセル 顆粒
フランス	CREON	成人及び小児における下記疾患による膵外分泌機能不全の治療 － 膵嚢胞線維症 － 脂肪便が1日6g以上みられる慢性膵炎(特に膵臓の石灰化が原因) － 頭部又は全膵切除 (2010年11月)	カプセル 顆粒
カナダ	CREON	膵外分泌機能不全(膵嚢胞線維症、慢性膵炎、脂肪便、膵切除後、胃切除等の胃腸バイパス手術後、腫瘍による管閉塞)により消化が適切でない場合の補充療法 (2015年8月)	カプセル 顆粒
米国	CREON	膵嚢胞線維症、慢性膵炎、膵切除又は他の疾患による膵外分泌機能不全 (2009年4月)	カプセル

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

[米国の添付文書の記載] (2015年3月改訂)

Pregnancy Category C:

Animal reproduction studies have not been conducted with pancrelipase. It is also not known whether pancrelipase can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. CREON should be given to a pregnant woman only if clearly needed. The risk and benefit of pancrelipase should be considered in the context of the need to provide adequate nutritional support to a pregnant woman with exocrine pancreatic insufficiency. Adequate caloric intake during pregnancy is important for normal maternal weight gain and fetal growth. Reduced maternal weight gain and malnutrition can be associated with adverse pregnancy outcomes.

<参考> FDA 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

[米国の添付文書の記載] (2015年3月改訂)

Pediatric Use

The short-term safety and effectiveness of CREON were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover studies of 49 patients with EPI due to cystic fibrosis, 25 of whom were pediatric patients. Study 1 included 8 adolescents between 12 and 17 years of age. Study 2 included 17 children between 7 and 11 years of age. The safety and efficacy in pediatric patients in these studies were similar to adult patients.

An open-label, single-arm, short-term study of CREON was conducted in 18 infants and children, ages

4 months to six years of age, with EPI due to cystic fibrosis. Patients received their usual pancreatic enzyme replacement therapy (mean dose of 7,000 lipase units/kg/day for a mean duration of 18.2 days) followed by CREON (mean dose of 7,500 lipase units/kg/day for a mean duration of 12.6 days). The mean daily fat intake was 48 grams during treatment with usual pancreatic enzyme replacement therapy and 47 grams during treatment with CREON. When patients were switched from their usual pancreatic enzyme replacement therapy to CREON, they demonstrated similar spot fecal fat testing results; the clinical relevance of spot fecal fat testing has not been demonstrated. Adverse reactions that occurred in patients during treatment with CREON were vomiting, irritability, and decreased appetite.

The safety and efficacy of pancreatic enzyme products with different formulations of pancrelipase consisting of the same active ingredient (lipases, proteases, and amylases) for treatment of children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis have been described in the medical literature and through clinical experience.

Dosing of pediatric patients should be in accordance with recommended guidance from the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conferences. Doses of other pancreatic enzyme products exceeding 6,000 lipase units/kg of body weight per meal have been associated with fibrosing colonopathy and colonic strictures in children less than 12 years of age.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

