

総合製品情報概要

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

膵消化酵素補充剤

リパクレオン[®] 顆粒 **300mg** 分包
カプセル **150mg**

〈パンクレリパーゼ製剤〉 **Lipacreon[®]**

【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

目次

I . 開発の経緯	1
II . 特性	2
III . 製剤上の特性	3
1. 製剤設計	3
2. 腸溶コーティング顆粒の耐酸性	4
3. 弱酸性下での有効成分遊離状況	4
4. 顆粒サイズによる幽門通過時間の相違	4
IV . 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	5
V . 臨床成績	9
《臨床評価試験のデータパッケージ》	9
A. 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対する第Ⅲ相試験 (S245.3.122 試験成績)	10
1. 試験概略	10
2. 脂肪吸収率の改善効果	11
3. 原疾患別の脂肪吸収率の改善効果	12
4. 1日あたりの便重量・便回数・便中脂肪排泄量の変化	13
5. 栄養評価項目の改善効果	14
6. 用量反応関係の検討	15
7. 副作用	15
B. 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対する第Ⅲ相長期投与試験成績 (S245.3.123 試験成績)	16
1. 試験概略	16
2. 長期投与におけるバイタルサイン、臨床検査値及び有害事象	17
3. 栄養評価項目の改善効果	18
C. 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験成績(S245.2.002 試験成績)	19
1. 試験概略	19
2. 試験結果のまとめ	19
3. 試験結果の詳細	20
D. 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対する海外第Ⅲ相試験成績(S223.3.101 試験成績)	21
1. 試験概略	21
2. 脂肪吸収率改善効果	22
E. 副作用	23
1. 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	23
2. 膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者	24
VI . 薬物動態	25

VII. 薬効薬理	26
1. 非臨床試験	26
1) 作用機序	26
2) 酵素活性（日局パンクレアチンとの比較 /FIP 法、 <i>in vitro</i>)	26
3) 消化吸収改善作用（ミニブタ）	27
VIII. 安全性薬理試験及び毒性試験	28
1. 安全性薬理試験	28
2. 毒性試験	28
1) 4 週間反復経口投与毒性試験（イヌ）.....	28
2) 9 ヶ月反復経口投与毒性試験（イヌ）.....	28
IX. 製剤学的事項	29
1. リパクレオン顆粒 300mg 分包製剤の安定性	29
2. リパクレオンカプセル 150mg 製剤の安定性	29
X. 取扱い上の注意	30
XI. 包装	30
XII. 関連情報	32
XIII. 主要文献	32
XIV. 製造販売業者の名称及び住所	32

I . 開発の経緯

膵酵素（パンクレアチン）は胃内で失活することが知られており、製剤の pH 溶出特性は高力価パンクレアチン（パンクレリパーゼ）製剤の有効性を左右する重要な要素の一つである。また、耐酸性の製剤であっても、それが食物と同時に胃から十二指腸に排出されない限り、効率よく薬理作用を発揮することはできない。そのため、高力価パンクレアチン製剤の開発は、非耐酸性製剤から耐酸性製剤へ、錠剤から顆粒剤又は顆粒含有カプセル剤へと進められてきた。

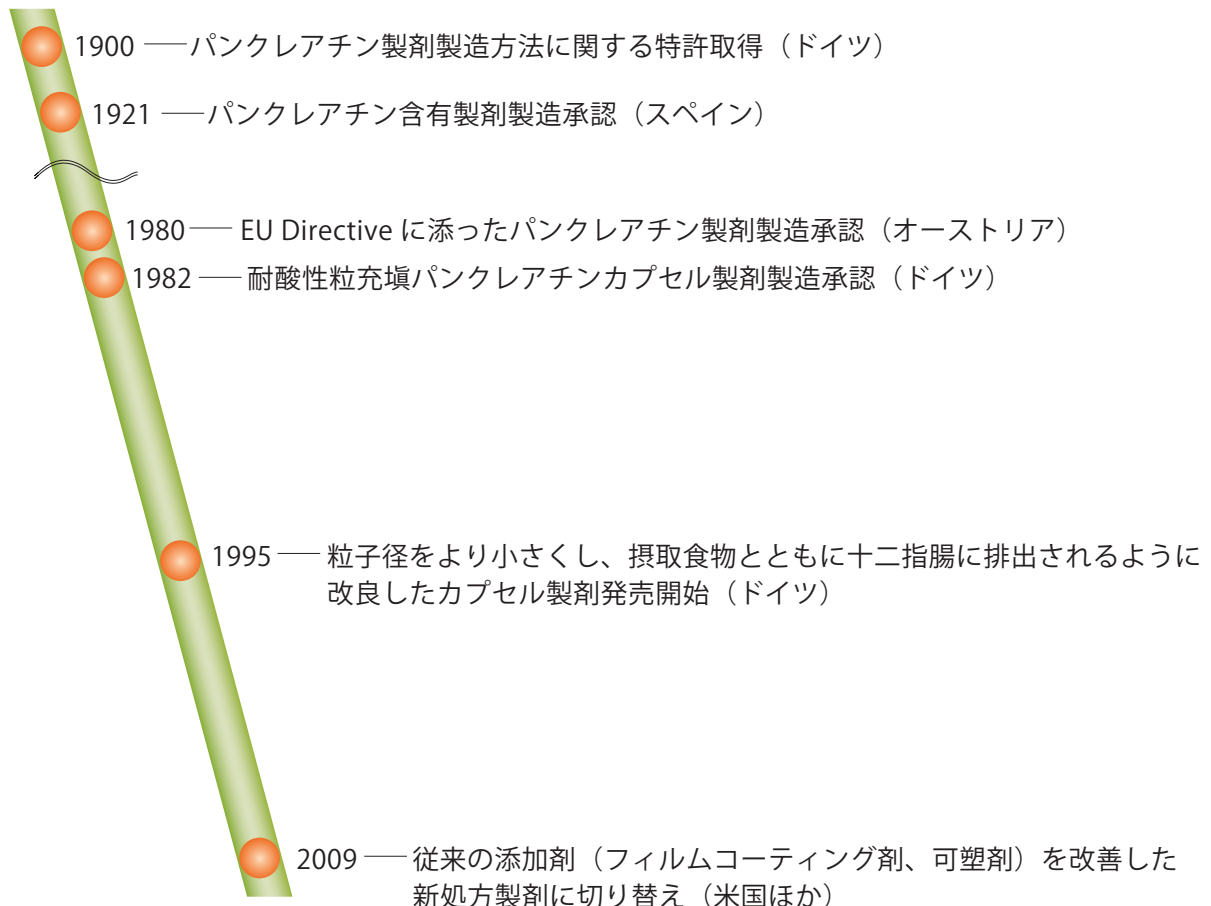
本薬は 1900 年に Chemische Fabrik Rhenania 社（現 Abbott Laboratories 社）により初めて製剤化されて以来、多くの改良が重ねられてきた製剤である。

今日のパンクレリパーゼ製剤の誕生は、Abbott Laboratories 社（旧 Solvay Pharmaceuticals 社）が 1980 年に現在の欧州での医薬品承認制度に基づく最初の製剤開発に成功したことに始まり、耐酸性粒を充填したカプセル剤の承認を 1982 年にドイツにて取得した。その後、顆粒粒子径をさらに小さくし、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に改良された製剤が 1995 年にドイツで承認され、現在では、ドイツ、イギリス、米国を含む 80 カ国以上で承認されている。

なお、2003 年の米国における承認申請において、滑沢剤として使用されていた軽質流動パラフィン（脂溶性ビタミンの吸収を阻害する恐れがあるとの指摘を受けたことに基づき、軽質流動パラフィンを処方から除き、同時に、フィルムコーティング剤（ヒプロメロースフタル酸エステル）を増量するとともに、可塑剤（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た新処方製剤を開発し、米国において 2009 年に承認された。

本邦では、1994 年より旧処方製剤を用いた第Ⅲ相臨床試験が開始されていたことから、旧処方製剤と新処方製剤の生物学的同等性試験を実施し、同等性が確認された。また剤形についてはカプセル剤の服用が困難である小児や高齢者の利便性を考慮し、顆粒分包及びカプセルの 2 製剤を開発し、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。

■ 膵酵素（パンクレアチン）製剤の開発の歴史



II. 特 性

1. 本剤はブタ膵臓から抽出した高力価パンクレアチン製剤であり、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す。

(P.9 ~ 24、P.26) *効能・効果：膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

本剤は、日局パンクレアチンと比較して、単位重量当たりの力価（活性）として、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 倍の力価（活性）を有します（FIP 法）。

2. 本剤は膵外分泌機能不全患者が食物を消化できるように工夫された製剤です。(P.3 ~ 4)

本剤は胃内での失活を防ぐために腸溶性コーティングされており、さらに、胃内で食物とよく混和し、食物と共に速やかに十二指腸に排出されるのに適した粒径（Minimicrospheres 製剤）を有しています。

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である脂肪吸収率を有意に改善しました。(P.11 ~ 12)

国内第Ⅲ相臨床試験において、栄養状態の代替指標である脂肪吸収率をプラセボに比較し有意に改善しました。

4. 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全の患者に対して、脂肪吸収率の改善が認められました。(P.19 ~ 20)

膵嚢胞線維症各患者の至適用量を 48 週間投与した結果、各患者において脂肪吸収率の改善が認められました。

5. 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]

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。(承認時)

[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。(承認時)

禁忌を含む使用上の注意については P.5 ~ 8、副作用の詳細については P.23 ~ 24 をご参照ください。

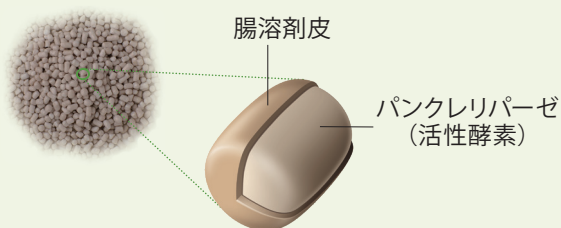
Ⅲ．製剤上の特性

1. 製剤設計

本剤は、膵外分泌機能不全患者の消化吸収能を改善できるよう製剤設計がなされた。リパクレオン顆粒は、胃内での失活を防ぐために耐酸性を持たせた腸溶コーティングを施されている。また、粒径を1.0～1.2mm (Minimicrospheres製剤) とすることにより、胃内で食物とよく混和し、食物とともに速やかに十二指腸に排出されることを可能としている。腸溶コーティングを施した褐色の粒であるリパクレオン顆粒300mgと腸溶コーティング顆粒を充填したリパクレオンカプセル150mgの2剤形を有している。

リパクレオン顆粒 (腸溶コーティング顆粒)

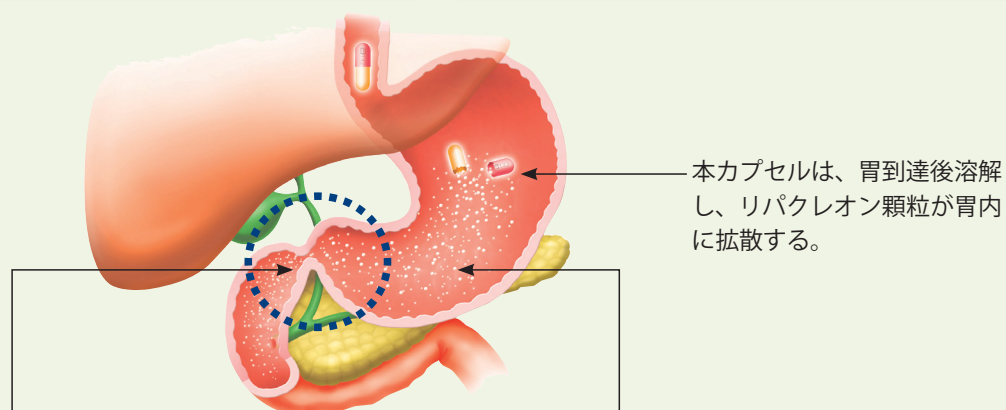
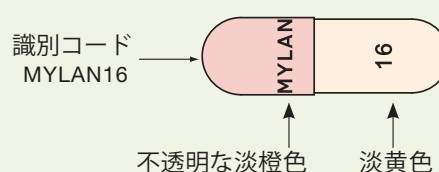
腸溶性剤皮を施した褐色の粒である (1包 約 0.5g)



本顆粒の粒径は胃内消化物と共に十二指腸に排出されやすい1.0～1.2mm

リパクレオンカプセル 150mg

腸溶性剤皮を施した褐色の粒 (腸溶コーティング顆粒) を充填した硬カプセル剤 (2号カプセル、約 0.31g)



胃内容物と共に幽門を通過し、十二指腸に排出されるための理想的粒径は1.1～1.7mmであるとの報告がある。(本剤の粒径は1.0～1.2mm)

拡散したリパクレオン顆粒は耐酸性に優れる皮膜でコーティングされているため、顆粒は胃内ではほとんど崩壊しない。

開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

2. 腸溶コーティング顆粒の耐酸性 (*in vitro*)¹⁾

リパクレオン顆粒の耐酸性を検討するため、製剤3バッチを用いて pH 1 及び pH 5 における残存リパーゼ活性を検討した結果、平均リパーゼ活性は pH 1 では 97.7%、pH 5 では 95.2%であった。

なお、この3バッチにおける平均溶出リパーゼ活性 (pH 6) は 84.3%であった。

● 強酸性溶液中での製剤の酵素活性維持率

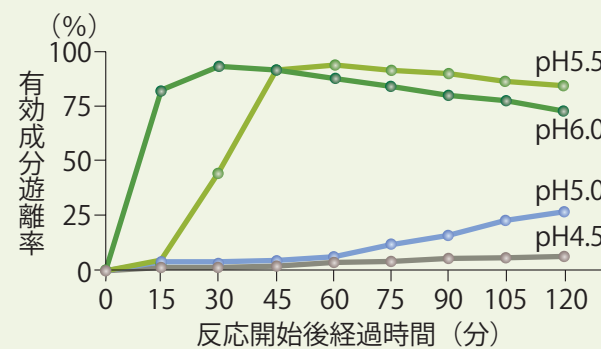
バッチ番号	pH 1 での リパーゼ残存活性 (%)	pH 5 での リパーゼ残存活性 (%)	pH 6 での 溶出リパーゼ活性 (%)
D1211	96.8	93.6	81
D1212	99.6	97.9	90
D1213	96.6	94.0	82
平均	97.7	95.2	84.3

Atkinson SN. Eur J Clin Res, 1991; 1: 37-45 より作表

3. 弱酸性下での有効成分遊離状況 (*in vitro*)¹⁾

リパクレオン顆粒を pH 4.5 ~ 6.0 の消化液に浸漬し、各 pH における消化酵素の遊離状況を経時的に検討したところ、pH 5.5 (十二指腸の pH) においては 45 分以内で 90%以上が遊離した。

■ 溶液 pH 別の有効成分遊離率

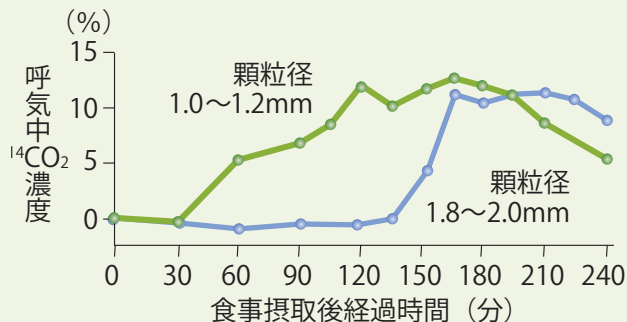


Atkinson SN. Eur J Clin Res, 1991; 1: 37-45 より作図

4. 顆粒サイズによる幽門通過時間の相違²⁾

重症膵外分泌不全患者 10 例に放射性物質で標識したオクタン酸コレステロールを含有する食事と顆粒径以外の条件が同一なリパクレオンの顆粒径 1.0 ~ 1.2mm 製剤あるいは顆粒径 1.8 ~ 2.0mm 製剤を投与し、患者の呼気中放射性二酸化炭素濃度測定により顆粒の通過時間を検討した。その結果、1.0 ~ 1.2mm 群の方が速やかに十二指腸に排出された。

■ 顆粒サイズ別の幽門通過時間



Kühnelt P., et al. Z. Gastroenterol, 1991; 29: 417-421

IV. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

●「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

禁忌

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

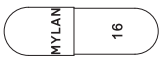
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ブタ蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1. 組成

販売名	成分・分量	添加物	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	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）	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. 製剤の性状

販売名	性状・剤形	外形(大きさ)	識別コード	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	—	M15	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)	MYLAN16	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。〕

有効成分に関する理化学的知見

一般名：パンクレリパーゼ

Pancrelipase (JAN)

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。

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。

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。（「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）

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

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。

2. 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：

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。

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	

3. 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。]

4. 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)。

5. 過量投与^{3,4)}

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)。

6. 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。

V. 臨床成績

＜承認時評価資料＞

効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌を含む使用上の注意は P.5～8 をご覧ください。

《臨床評価試験のデータパッケージ》

非代償期の慢性膵炎及び膵切除例を対象とした 第Ⅲ相臨床試験（評価資料）

試験番号	試験地域	試験デザイン	年齢	投与量	投与期間	投与例数 (実薬投与例数)
S245.3.115	日本	プラセボ対照 二重盲検比較試験	20 歳以上	固定用量 パンクレリパーゼとして 900mg/日、1,800mg/日	観察期：5 日間 治療期：7 日間	63 (43)
S245.3.122	日本	プラセボ対照 二重盲検比較試験	20 歳以上	固定用量 パンクレリパーゼとして 900mg/日、1,800mg/日	観察期：12 日間 治療期：8 日間	96 (65)
S245.3.123	日本	長期投与試験	20 歳以上	開始用量 パンクレリパーゼとして 1,800mg/日 必要に応じて 3,600mg/日 まで増量	52 週間	80

膵嚢胞線維症を対象とした 第Ⅱ / Ⅲ相、第Ⅲ相臨床試験（参考資料）

試験番号	試験地域	試験デザイン	年齢	投与量	投与期間	投与例数 (実薬投与例数)
S245.2.002	日本	オープンラベル 第Ⅱ / Ⅲ相試験	6 ~ 16 歳	個別用量 用量設定期：パンクレリパーゼとして 37.5mg/kg/日～ 150mg/kg/日 長期投与期：用量設定期で 決定した至適用量	用量設定期： 21 日間 長期投与期： 50 週間	5
S223.3.101	米国	プラセボ対照 二重盲検比較試験 ランダム化治療中 止試験	7 ~ 18 歳	個別用量 用量設定期；Creon [®] 投与に より至適用量調整後、二重 盲検期に至適固定用量	観察期：2 ~ 3 週間 治療期：7 日間	38 (18)
S223.3.102	米国	プラセボ対照 二重盲検比較試験 ランダム化治療中 止試験	18 歳以上	個別用量 用量設定期；Creon [®] 投与に より至適用量調整後、二重 盲検期に至適固定用量	観察期：2 ~ 3 週間 治療期：7 日間	36 (18)
S245.3.126	米国	プラセボ対照 クロスオーバー試験	12 歳以上	個別用量 最大 4,000 リパーゼ USP-u/ 脂肪摂取量 g	Creon [®] 期：5 日間 プラセボ期：5 日間	32

a 海外で実施した試験において用いた製剤は Creon とした（Creon 1 カプセル中 20000 単位含有し、1 カプセルは リパクレオン顆粒 0.5g に相当する）。

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料を紹介しています。

A. 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対する 第Ⅲ相試験 (S245.3.122 試験成績)

承認時評価資料

1. 試験概略

- 試験方法 プラセボ対照無作為化二重盲検試験（観察期 12 日間、治療期 8 日間）
- 対象 慢性膵炎又は膵切除により膵外分泌機能不全と認められた患者 96 例
（プラセボ群 31 例、パンクレリパーゼ 900mg/日群 32 例、パンクレリパーゼ 1,800mg/日群 33 例）
- 選択基準 観察期開始時 スクリーニング期で 7.5g/日以上の上の便中脂肪排泄量が認められた患者
治療開始時 観察期の脂肪吸収率が 80%以下の患者
ただし、脂肪摂取量 40g/日が不可能な患者は対象から除外
- 評価項目 [主要評価項目] 観察期からの脂肪吸収率変化量
[副次評価項目] 便重量、便回数、便中脂肪排泄量、栄養評価項目
- 患者背景

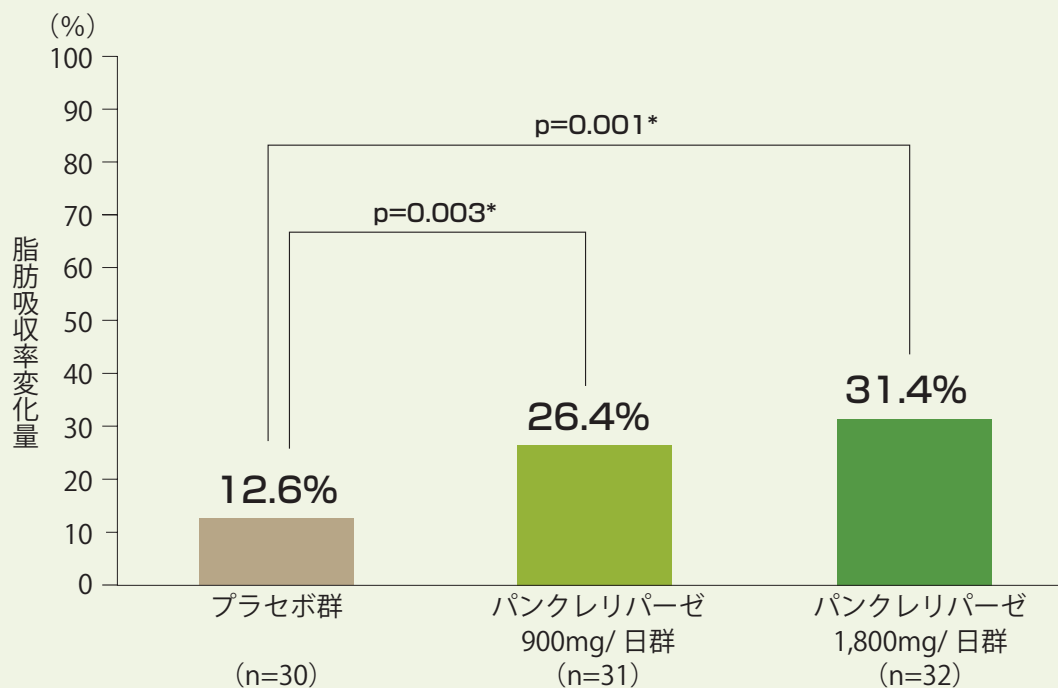
		プラセボ群	パンクレリパーゼ	
			900mg/日群	1,800mg/日群
症例数		31	32	33
性別	例数 (男:女)	19 : 12	25 : 7	22 : 11
	% (男:女)	(61 : 39)	(78 : 22)	(67 : 33)
年齢 (歳、平均±SD)		67.0 ± 9.5	65.6 ± 10.2	62.5 ± 9.9
体重 (kg、平均±SD)		51.1 ± 9.7	49.0 ± 8.3	48.6 ± 7.5
BMI (kg/m ² 、平均±SD)		19.86 ± 3.03	18.65 ± 3.12	18.92 ± 2.57
原疾患	慢性膵炎	3 (9.7%)	5 (15.6%)	6 (18.2%)
	膵切除	28 (90.3%)	27 (84.4%)	27 (81.8%)
観察期脂肪吸収率 (%、平均±SD)		50.2 ± 20.7	49.8 ± 22.4	50.8 ± 16.0
脂観 肪吸 収率 の 率	≤ 30	3 (9.7%)	5 (15.6%)	4 (12.5%)
	>30 ~ 60	17 (54.8%)	16 (50.0%)	19 (59.4%)
	>60 ~ 80	11 (35.5%)	11 (34.4%)	9 (28.1%)
	欠測	0	0	1
便観 中脂 肪排 泄量 (g/日)	≤ 15	1 (3.2%)	6 (18.8%)	1 (3.1%)
	>15 ~ 25	12 (38.7%)	7 (21.9%)	12 (37.5%)
	>25 ~ 35	10 (32.3%)	11 (34.4%)	10 (31.3%)
	>35 ~ 45	5 (16.1%)	4 (12.5%)	7 (12.9%)
	>45	3 (9.7%)	4 (12.5%)	2 (6.3%)
	欠測	0	0	1

リパクレオンの承認用法・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。

2. 脂肪吸収率の改善効果 <主要評価項目>

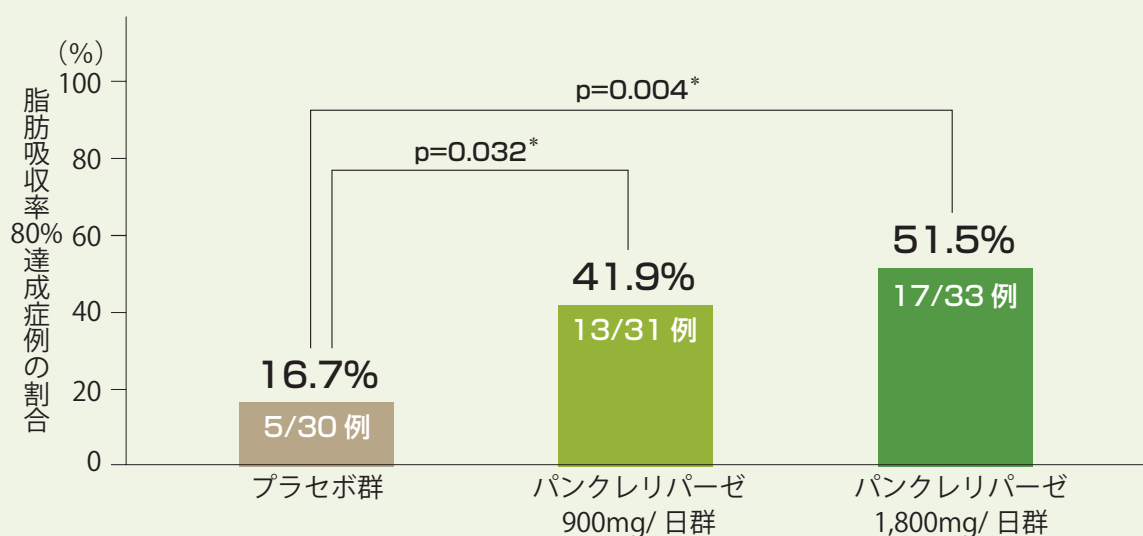
パンクレリパーゼ投与群では、プラセボ群に比較して脂肪吸収率の有意な上昇がみられた。また、脂肪吸収率 80%達成症例の割合についても、パンクレリパーゼ投与群では、プラセボ群に比較して有意に高かった。

■ 全症例での脂肪吸収率の変化（観察期～治療期）



*：共分散分析（観察期の脂肪吸収率を共変量とした）

■ 脂肪吸収率が 80% 以上に達した症例の割合（治療期）



*：Cochran Mantel-Haenszel Test

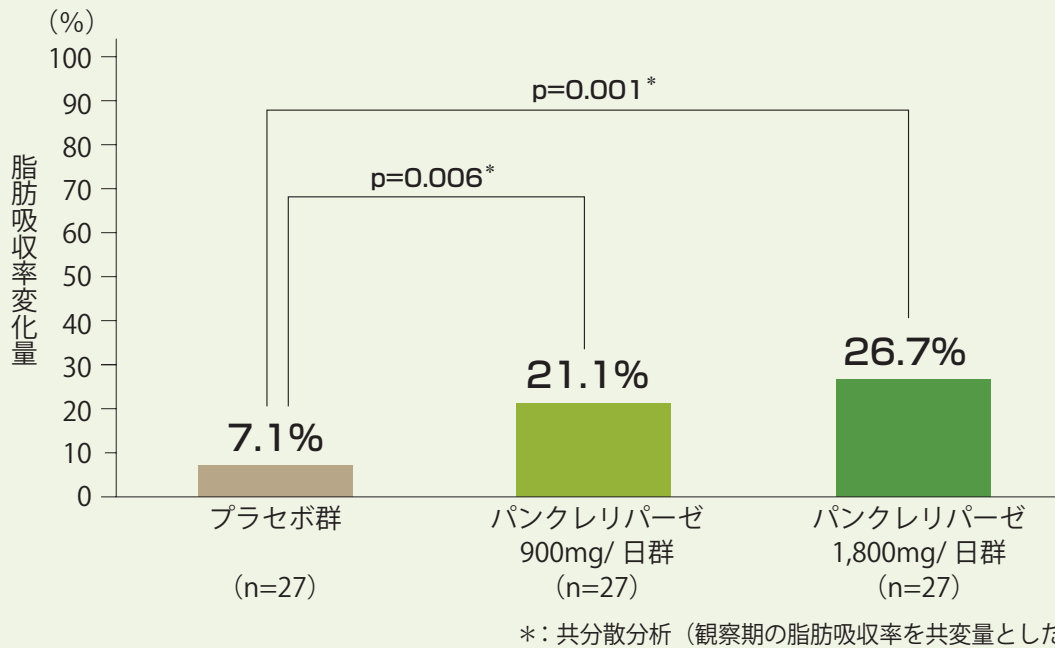
日本人健康成人の平均脂肪摂取量は 55.1g/日（平成 19 年国民健康・栄養調査結果）で、健康成人の便中脂肪排泄量は概して 5g/日を超えないといわれていることから、健康成人の脂肪吸収率は 90%以上と推測され、脂肪吸収率が 80% に達した症例は健康成人に近い状態になっていると考えられる。

3. 原疾患別の脂肪吸収率の改善効果

膵切除症例において、パンクレリパーゼ投与群ではプラセボ群に比較して脂肪吸収率の有意な上昇がみられた。また、慢性膵炎例において、プラセボ群の脂肪吸収率変化量が 19.7%であったのに対し、パンクレリパーゼ 900mg/日投与群では 32.2%、パンクレリパーゼ 1,800mg/日投与群では 35.1%の上昇がみられた。

■ 膵切除症例での脂肪吸収率の変化（観察期～治療期）

（サブグループ解析：審査の過程で照会事項に対する回答として提出され了解された資料）



■ 慢性膵炎例での脂肪吸収率の変化（観察期～治療期）

（サブグループ解析：審査の過程で照会事項に対する回答として提出され了解された資料）

	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
症例数	3	4	5
脂肪吸収率変化量	19.7%	32.2% ¹⁾	35.1% ²⁾

1) p=0.140 (vs. プラセボ群; NS) *

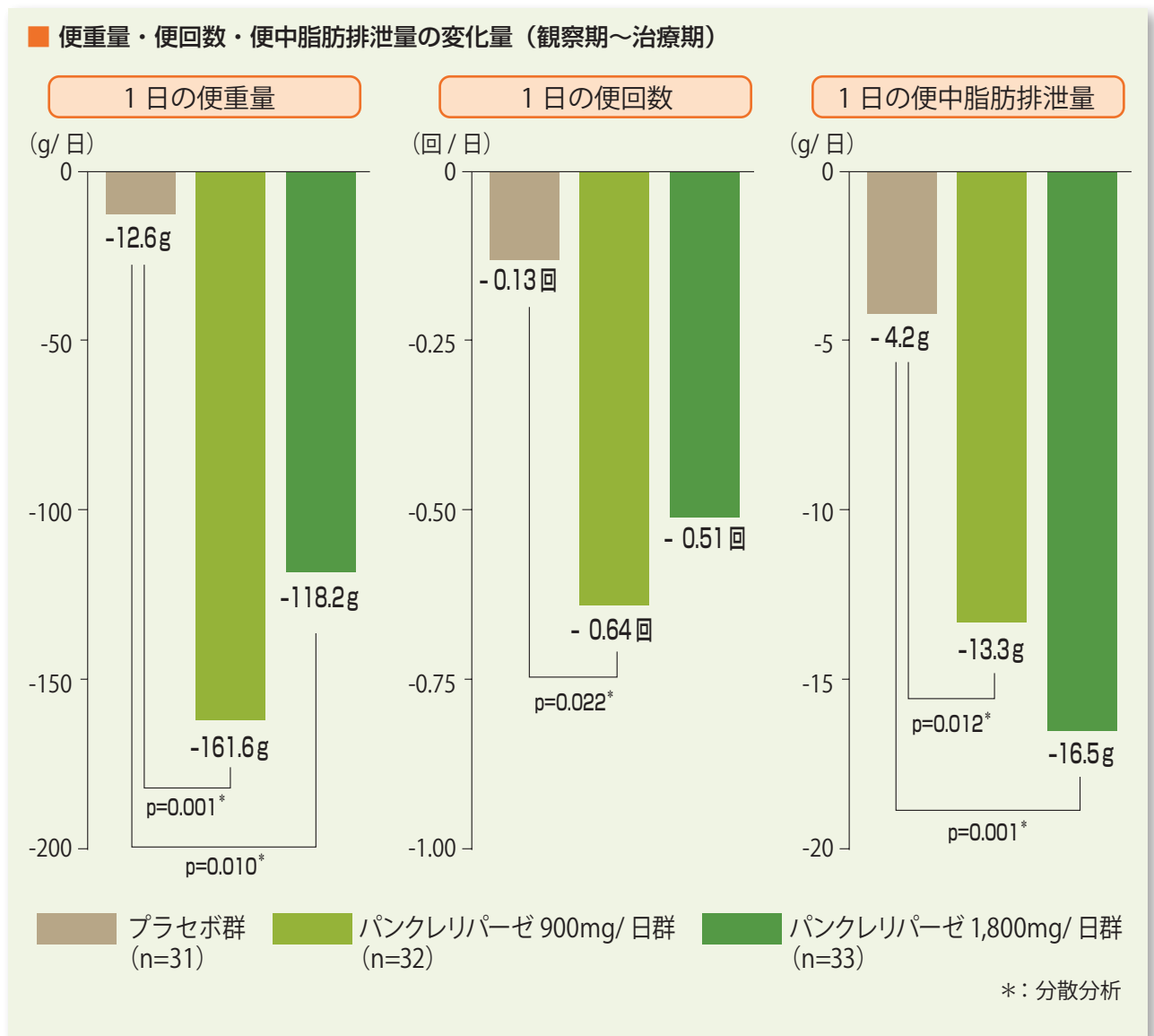
2) p=0.109 (vs. プラセボ群; NS) *

*：共分散分析（観察期の脂肪吸収率を共変量とした）

慢性膵炎例は対象例数が 5 例と少数であるため、テーブルにて変化量を表示した。

4. 1日あたりの便重量・便回数・便中脂肪排泄量の変化 <副次評価項目>

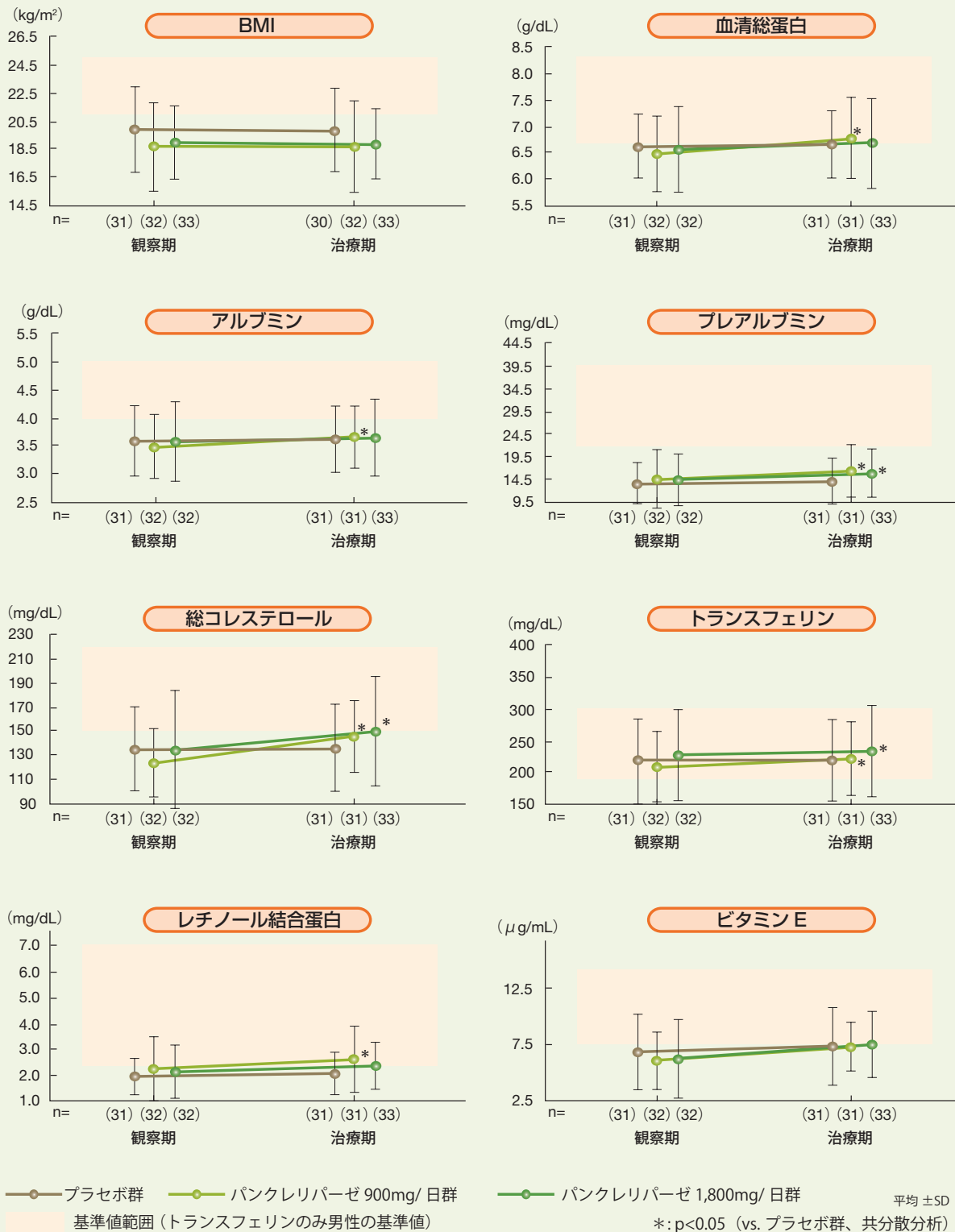
便重量・便回数・便中脂肪排泄量において、パンクレリパーゼ投与群では、プラセボ群と比較して有意な改善がみられた。



5. 栄養評価項目の改善効果 <副次評価項目>

栄養評価項目の観察期から治療期への変化量では、治療期が7日間と短期間であったものの、プレアルブミン、総コレステロール及びトランスフェリンにおいて、パンクレリパーゼ 900mg/日群、1,800mg/日群ともにプラセボ群に比べ有意差が認められた。

■ 栄養評価項目の推移

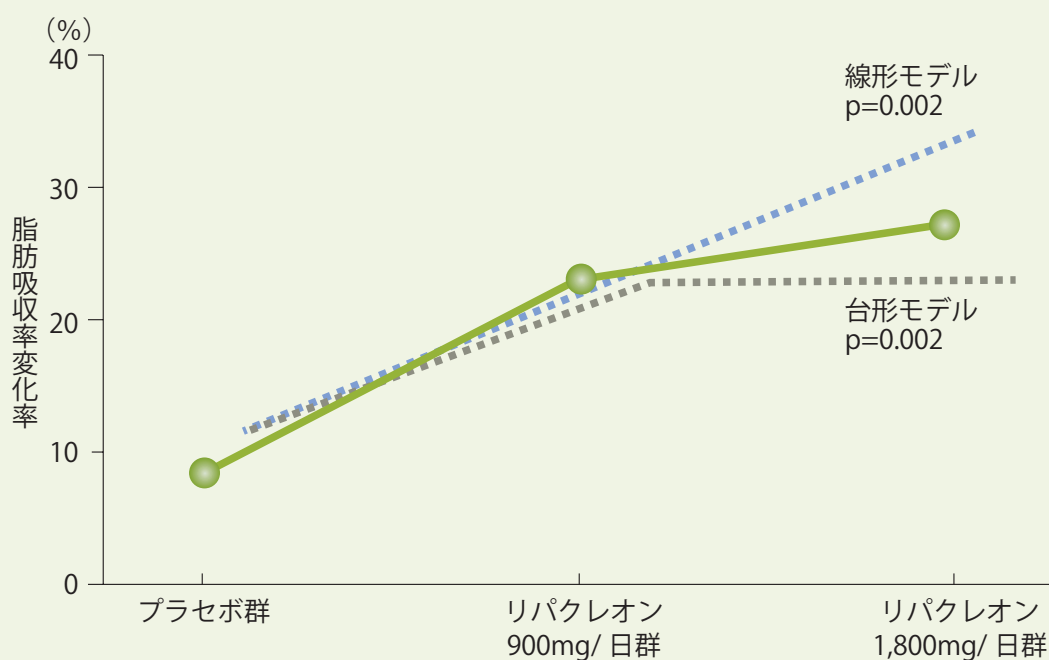


6. 用量反応関係の検討

用量反応関係を最大対比法を用いて検討した結果、線形モデル及び台形モデルの p 値は同値 ($p=0.002$) で、明確な用量-反応相関性は確認できなかったものの、平均脂肪吸収率の変化及び脂肪吸収率 80% 以上達成の症例の割合は、1,800mg/日群が 900mg/日群を凌いでいた (P.11 参照)。

■ 用量反応関係

S245.3.122 試験における用量反応



7. 副作用

本試験でのパンクレリパーゼ投与例における薬剤との因果関係が否定できない有害事象発現率は、プラセボ群で 16.1% (5/31 例、14 件)、900mg/日群で 15.6% (5/32 例、9 件)、1,800mg/日群で 18.2% (6/33 例、16 件) であった。

その内訳は、プラセボ群で高血糖 1 例 3 件、低血糖症 1 例 5 件、胃不快感、胆管炎、血中アミラーゼ増加、血小板数減少、頭痛、発疹各 1 例 1 件、900mg/日群で低血糖症 2 例 3 件、腹部膨満、倦怠感、肝機能異常、白血球数増加、高血糖、尿失禁各 1 例 1 件、1,800mg/日群で高血糖 1 例 7 件、低血糖症 1 例 2 件、腹部膨満、発熱、口渇、血中アミラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、頭痛各 1 例 1 件であった。

★副作用についての詳細は P.23 をご覧ください。

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料を紹介しています。

B. 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対する 第Ⅲ相長期投与試験成績 (S245.3.123 試験成績)

承認時評価資料

1. 試験概略

- 試験方法 オープンラベル長期投与試験 (52 週間)
- 対象 第Ⅲ相二重盲検試験 (S245.3.122 試験) を中止・脱落することなく終了した患者 80 例
- 評価項目 [主要評価項目] バイタルサイン、臨床検査値及び有害事象
[副次評価項目] 栄養評価項目 (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、ビタミン E)
- 投与方法 パンクレリパーゼ 1,800mg/ 日を開始用量とし、脂肪摂取量、膵外分泌機能不全の程度又は間食の摂取によって 3,600mg/ 日まで増量、あるいは忍容性に問題がある場合には 900mg/ 日まで減量
- 患者背景

症例数		80	
性別	例数 (男:女)	58:22	
	% (男:女)	(72.5:27.5)	
年齢 (歳、平均±SD)		65.0 ± 9.8	
体重 (kg、平均±SD)		49.9 ± 8.9	
BMI (kg/m ² 、平均±SD)		19.22 ± 3.08	
原疾患	慢性膵炎 (例、%)	13 (16.3%)	
	膵切除 (例、%)	67 (83.8%)	
合併症	なし (例、%)	0	
	あり	糖尿病 (例、%)	45 (56.3%)
		その他 (例、%)	35 (43.8%)

リパクレオンの承認用法・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。

2. 長期投与におけるバイタルサイン、臨床検査値及び有害事象 <主要評価項目>

【バイタルサイン】体重の平均値には増加傾向がみられた。

バイタルサインの異常値に関連する有害事象は認められなかった。

【臨床検査値異常変動】80例中10例以上でみられた臨床検査値異常変動項目は、ヘマトクリット(46例、57.5%)、ヘモグロビン(45例、56.3%)、血中カルシウム(32例、40.5%)、血糖(25例、31.6%)、 γ -GTP(23例、28.8%)、アルカリフォスファターゼ(13例、16.5%)であった。

【有害事象】パングレリパーゼ長期投与例における薬剤との因果関係が否定できない有害事象は80例中38例(47.5%)にみられた。主な有害事象は、便秘5例(6.3%)、下痢4例(5.0%)、鼻咽頭炎4例(5.0%)、悪心4例(5.0%)、発熱4例(5.0%)であった。重篤な有害事象は80例中30例(37.5%)に認められ、「胃癌」、「発熱」、「高血糖」及び「糖尿病」の各1例はパングレリパーゼとの因果関係が否定できなかった。

★副作用についての詳細はP.23をご覧ください。

■ 長期投与における薬剤との因果関係が否定できない有害事象

安全性評価対象例数	80
発現例数(発現頻度%)	38(47.5)
副作用の種類	発現例(%)
血液及びリンパ系障害	1(1.3)
貧血	1(1.3)
耳及び迷路障害	1(1.3)
回転性めまい	1(1.3)
胃腸障害	17(21.3)
歯周炎	1(1.3)
歯周病	1(1.3)
下痢	4(5.0)
腹部膨満	1(1.3)
胃潰瘍	1(1.3)
腰痛	2(2.5)
下腹部痛	1(1.3)
便秘	5(6.3)
胃食道逆流性疾患	1(1.3)
腸炎	1(1.3)
痔核	1(1.3)
悪心	4(5.0)
嘔吐	1(1.3)
全身障害及び投与局所様態	6(7.5)
倦怠感	1(1.3)
発熱	4(5.0)
末梢性浮腫	1(1.3)
肝胆道系障害	2(2.5)
肝機能異常	2(2.5)
感染症及び寄生虫症	5(6.3)
鼻咽頭炎	4(5.0)
尿道炎	1(1.3)
臨床検査	11(13.8)
血中ブドウ糖増加	1(1.3)
糖鎖抗原19-9増加	1(1.3)
血中アミラーゼ増加	1(1.3)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.3)
血中カリウム増加	1(1.3)
体重増加	1(1.3)
血中尿素増加	2(2.5)

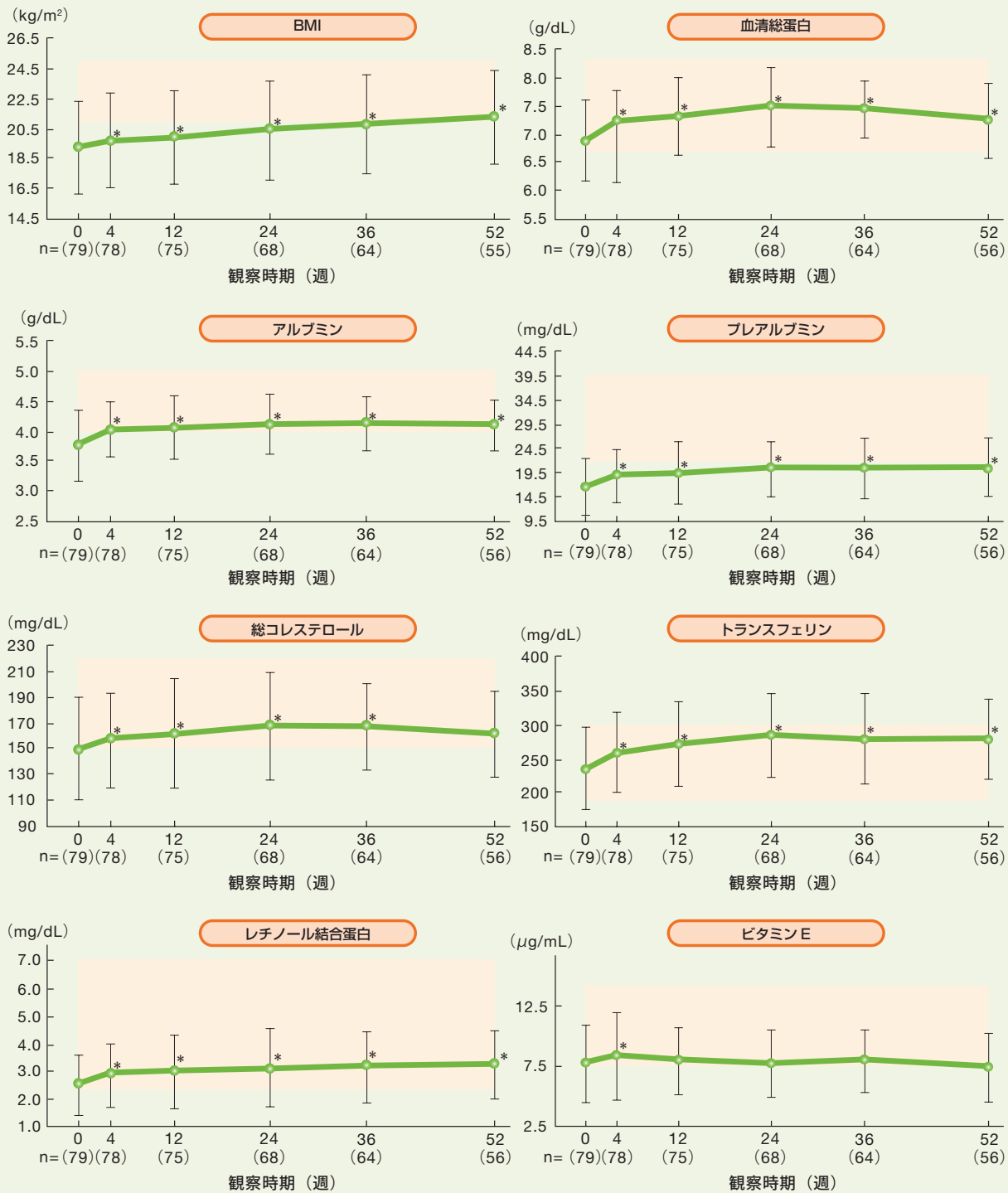
副作用の種類	発現例(%)
血中アルカリフォスファターゼ増加	3(3.8)
尿中血陽性	1(1.3)
白血球数増加	2(2.5)
代謝及び栄養障害	10(12.5)
食欲不振	1(1.3)
低カルシウム血症	1(1.3)
糖尿病	4(5.0)
高コレステロール血症	2(2.5)
高血糖	1(1.3)
高リン酸塩血症	1(1.3)
高カリウム血症	1(1.3)
低アルブミン血症	1(1.3)
高アルブミン血症	1(1.3)
高尿酸血症	1(1.3)
脱水	1(1.3)
筋骨格系及び結合組織障害	2(2.5)
筋骨格系胸痛	1(1.3)
四肢痛	1(1.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	1(1.3)
胃癌	1(1.3)
神経系障害	3(3.8)
体位性めまい	1(1.3)
味覚異常	1(1.3)
三叉神経痛	1(1.3)
精神障害	1(1.3)
不眠症	1(1.3)
腎及び尿路障害	1(1.3)
蛋白尿	1(1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(1.3)
鼻漏	1(1.3)
皮膚及び皮下組織障害	4(5.0)
皮脂欠乏性湿疹	1(1.3)
発疹	2(2.5)
蕁麻疹	1(1.3)
血管障害	3(3.8)
高血圧	3(3.8)

(承認申請時集計)

3. 栄養評価項目の改善効果 <副次評価項目>

パンクレリパーゼ投与開始から投与 52 週後までの各栄養評価判定項目の平均値の推移は、いずれの項目も投与 4 週間後には投与開始前に比べ有意な改善が認められた。ビタミン E 以外の各種項目は投与期間中をとおして改善・維持される傾向がみられた。

■ 栄養評価項目の推移



基準値範囲 (トランスフェリンのみ男性の基準値)

*: p<0.05 (vs. 投与開始前、対応のある t 検定)

平均 ± SD

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料を紹介しています。

C. 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験成績 (S245.2.002 試験成績)

承認時評価資料

膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全について

膵嚢胞線維症はほとんどが新生児期及び乳児期に発症し、その予後は不良である。わが国での発症率は低いものの、本邦には膵外分泌機能不全に対する膵酵素補充療法を適応とする既承認薬はなく、適切な薬剤の登場が望まれていた。

Creon® (リパクレオン®の海外での販売名) カプセルは、国際的に標準とされる内科学の教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine, Cecil Textbook of Medicine, Oxford Textbook of Medicine 等) にも膵嚢胞線維症の治療薬として記載されている。

1. 試験概略

- 試験方法 オープンラベル試験 (用量設定期 21 日間、長期投与期 50 週間)
- 対象 過去に肉眼的観察により明らかな脂肪便が認められたか又は化学定量において 5g/ 日以上の脂肪便が認められた患者 5 例 (男児 3 例、女児 2 例; 6 ~ 16 歳)
- 評価項目
 - ・ 便中脂肪排泄量及び栄養評価判定をもとに評価判断委員会が評価する改善度
 - ・ 脂肪吸収率
- 投与方法 投与 4 週後までは用量設定期とし、1 週毎にパンクレリパーゼを 37.5mg/kg/ 日から 150mg/kg/ 日まで漸増し、以後は米国 CF Foundation の推奨用量及び用量設定期に設定した患者毎の至適用量で 54 週間経口投与した

2. 試験結果のまとめ

1. 改善度:5 段階評価 (改善、やや改善、不変、悪化、評価不能) での評価判定は、5 例とも改善であった。
2. 5 例の平均脂肪吸収率は $38.1 \pm 16.1\%$ (平均 \pm SD) 改善された。
3. 体重あるいは BMI は全例で増加が認められた。
4. 安全性について、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例中 1 例 (20.0%) に認められた。その内訳は、肛門潰瘍 1 例であった。

★副作用についての詳細は P.24 をご覧ください。

リパクレオンの承認用法・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。

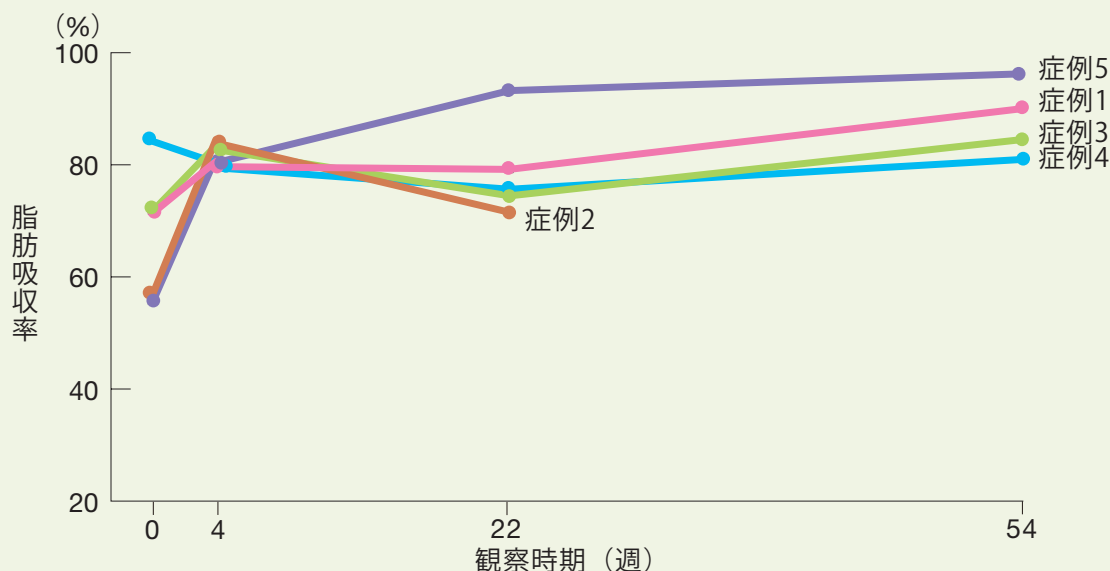
3. 試験結果の詳細

症例番号 (年齢、 体重)		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)	5段階評価 改善度*
症例1 (16歳、 45.5kg)	脂肪摂取量 (g/日)	65.8	70.4	93.9	92.5	81.4	75.3	80.6	改善
	投与量 ^a (g/日)	—	0	2.88	5.76	8.01	6.0	6.0	
	脂肪吸収率 (%)	69.8	49.0	95.1	91.7	79.7	79.2	90.2	
症例2 (12歳、 26.0kg)	脂肪摂取量 (g/日)	57.9	55.2	73.9	81.8	99.4	84.4	— ^b	改善
	投与量 ^a (g/日)	—	0	1.68	3.39	6.75	6.0	6.0	
	脂肪吸収率 (%)	54.2	40.9	61.3	67.8	84.0	71.4	— ^b	
症例3 (8歳、 24.1kg)	脂肪摂取量 (g/日)	61.9	60.4	62.9	62.5	69.7	68.1	77.4	改善
	投与量 ^a (g/日)	—	0	1.5	3.0	6.0	3.0	4.0	
	脂肪吸収率 (%)	70.1	66.2	81.6	82.7	82.8	74.4	84.6	
症例4 (6歳、 19.8kg)	脂肪摂取量 (g/日)	53.2	66.7	62.1	60.4	38.0	45.0	55.7	改善
	投与量 ^a (g/日)	—	0	1.14	2.25	4.5	3.0	3.0	
	脂肪吸収率 (%)	83.6	43.0	82.8	79.8	79.5	75.6	81.0	
症例5 (7歳、 15.0kg)	脂肪摂取量 (g/日)	44.8	38.3	24.5	20.8	38.3	68.2	56.5	改善
	投与量 ^a (g/日)	—	0	1.06	2.12	4.24	1.5	1.5	
	脂肪吸収率 (%)	52.5	34.2	80.8	77.9	80.4	93.5	96.5	

a: リパクレオン投与量 (リパクレオン 1g 中にパンクレリパーゼ 600mg を含む) b: データなし

※: 便中脂肪排泄量と栄養評価判定をもとに評価判断委員会が改善、やや改善、不変、悪化、評価不能の5段階で評価

■ 症例別の脂肪吸収率の推移



一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料を紹介しています。

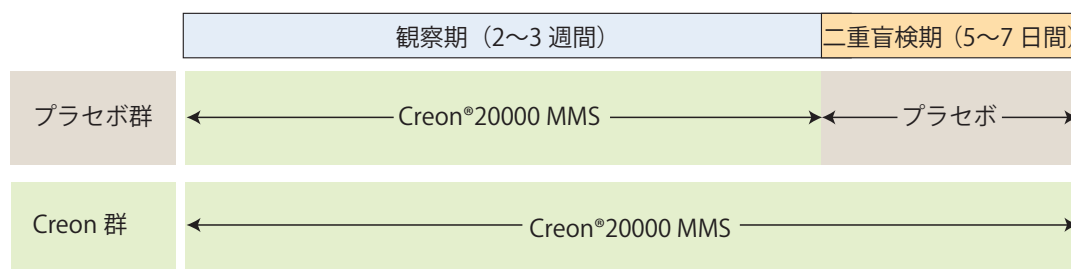
(海外データ)

D. 膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対する海外第Ⅲ相試験成績 (S223.3.101 試験成績)

承認時評価資料

1. 試験概略

- 試験方法 プラセボ対照二重盲検併行群間ランダム化治療中止比較試験
- 対象 脂肪便を伴う膵外分泌機能不全の症状を有する患者 38 例
(プラセボ群 20 例、Creon 群 18 例)
- 評価項目 [主要評価項目] ベースラインからの脂肪吸収率変化量
[副次評価項目] 便回数、便の性状、臨床全般改善度
- 投与方法 観察期：プラセボ群、Creon 群ともに Creon®20000MMS を投与
二重盲検期：プラセボ群にはプラセボ、Creon 群には Creon®20000MMS を投与
※ Creon®20000MMS は膵酵素 minimicrosphere 粒 20000 単位を含有するカプセル剤で、1 カプセルはリパクレオン顆粒 0.5g に相当する



● 患者背景、投与量、投与期間

		プラセボ群	Creon 群
例数		20	18
年齢 (歳)		12.8 ± 0.6	12.1 ± 0.7
体重 (kg) ^{a)}		39.2 ± 2.4	36.8 ± 2.4
リパクレオン換算 投与量 (mg/kg/日)	観察期	183.5 ± 21.4	186.0 ± 22.0
	二重盲検期	—	196.4 ± 25.8
投与期間 (日)	観察期	18.05 ± 1.24	18.17 ± 1.99
	二重盲検期	7.00 ± 0.30	6.94 ± 0.13
脂肪摂取量 (g/日)	観察期	139.13 ± 12.76	128.26 ± 8.00
	二重盲検期	131.41 ± 9.91	130.16 ± 9.81

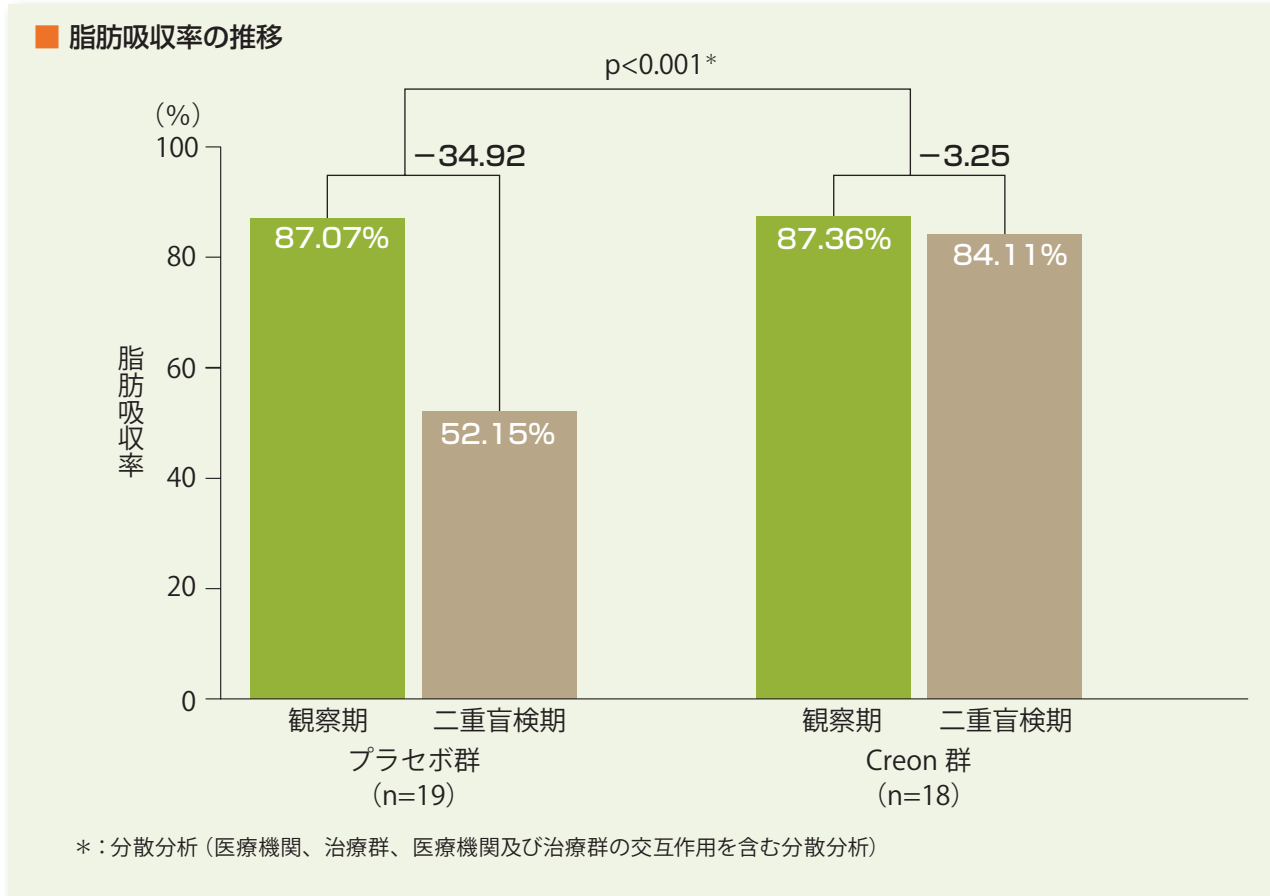
a) 試験登録時の体重

データは平均 ± SE

リパクレオンの承認用法・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。

2. 脂肪吸収率改善効果 <主要評価項目>

Creon 群では、プラセボ群に比較し、有意に脂肪吸収率の改善が認められた。



3. 試験治療下で発現した有害事象

本試験治療下における有害事象発現率は、観察期で 63.8% (30/47 例)、二重盲検期 Creon®20000MMS 投与群で 50.0% (9/18 例)、プラセボ群で 70.0% (14/20 例) であった。5.0% 以上に認められた有害事象は、観察期で咳嗽増加 8 例、頭痛 6 例、咽頭炎 5 例、腹痛、嘔吐各 4 例、発熱、鼻炎各 3 例、二重盲検期 Creon®20000MMS 群で腹痛、咽頭炎、鼻炎、嘔吐各 2 例、頭痛、疼痛、鼓腸、発疹、中耳炎、耳の障害、事故による外傷各 1 例、プラセボ群で腹痛 11 例、頭痛 3 例、鼓腸、下痢各 2 例、発熱、無力症、疼痛、鼻出血、嘔吐、食欲不振、便秘、低血糖症各 1 例であった。

E. 副作用

1. 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。

■ 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における副作用一覧

安全性評価対象例数	149
発現例数 (発現頻度%)	64 (43.0)
副作用の種類	発現例 (%)
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)
血中アマラーゼ増加	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)
好塩基数増加	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.7)
γ-GTP 上昇	1 (0.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)

副作用の種類	発現例 (%)
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	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)

(承認申請時集計)

2. 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。

■ 膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者における副作用一覧

	国内臨床試験	海外臨床試験
安全性評価対象例数	5	129
発現例数 (発現頻度%)	3 (60.0)	55 (42.6)
副作用の種類	発現例 (%)	発現例 (%)
胃腸障害	1 (20.0)	32 (24.8)
肛門潰瘍	1 (20.0)	0
下痢	1 (20.0)	4 (3.1)
鼓腸	0	8 (6.2)
腹痛	0	7 (5.4)
上腹部痛	0	6 (4.7)
嘔吐	0	6 (4.7)
便秘	0	5 (3.9)
悪心	0	4 (3.1)
消化不良	0	2 (1.6)
腹部不快感	0	1 (0.8)
腹部膨満	0	1 (0.8)
異常便	0	1 (0.8)
排便回数増加	0	1 (0.8)
全身障害及び投与局所様態	0	8 (6.2)
疲労	0	4 (3.1)
倦怠感	0	2 (1.6)
発熱	0	2 (1.6)
悪寒	0	1 (0.8)
疼痛	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
単純ヘルペス	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	1 (0.8)
鼻咽頭炎	0	1 (0.8)
鼻炎	0	1 (0.8)
膣感染	0	1 (0.8)
臨床検査	2 (40.0)	1 (0.8)
CK (CPK) 上昇	1 (20.0)	0

	国内臨床試験	海外臨床試験
副作用の種類	発現例 (%)	発現例 (%)
γ -GTP 上昇	1 (20.0)	0
肺機能検査値低下	0	1 (0.8)
尿検査値異常	0	1 (0.8)
代謝及び栄養障害	0	4 (3.1)
食欲減退	0	3 (2.3)
食欲不振	0	1 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害	0	7 (5.4)
背部痛	0	2 (1.6)
頸部痛	0	2 (1.6)
筋痙縮	0	1 (0.8)
筋攣縮	0	1 (0.8)
筋痛	0	1 (0.8)
肩部痛	0	1 (0.8)
神経系障害	0	14 (10.9)
頭痛	0	12 (9.3)
浮動性めまい	0	1 (0.8)
振戦	0	1 (0.8)
精神障害	0	1 (0.8)
神経症	0	1 (0.8)
腎及び尿路障害	1 (20.0)	0
腎機能障害	1 (20.0)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	0	10 (7.8)
咳嗽	0	6 (4.7)
肺障害	0	3 (2.3)
咽喉頭疼痛	0	3 (2.3)
湿性咳嗽	0	2 (1.6)
副鼻腔うっ血	0	2 (1.6)
鼻閉	0	1 (0.8)
鼻漏	0	1 (0.8)
皮下及び皮下組織障害	0	3 (2.3)
発疹	0	3 (2.3)

(承認申請時集計)

VI. 薬物動態

本剤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蛋白質であり、活性を持つ高分子の状態ではほとんど吸収されない。

また、本剤に含まれる各消化酵素は、通常、消化管内に存在しているものである。

(ブタ)

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、本剤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、本剤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ブシン濃度)の明らかな上昇は認められておらず、また、投与量と血漿中消化酵素濃度との用量相関性も認められていないことから、本剤に含まれるリパーゼやトリブシンはきわめて微量であると推測される。

承認時評価資料

〈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(Kruskal-Wallis test)。

承認時評価資料

開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

Ⅶ. 薬効薬理

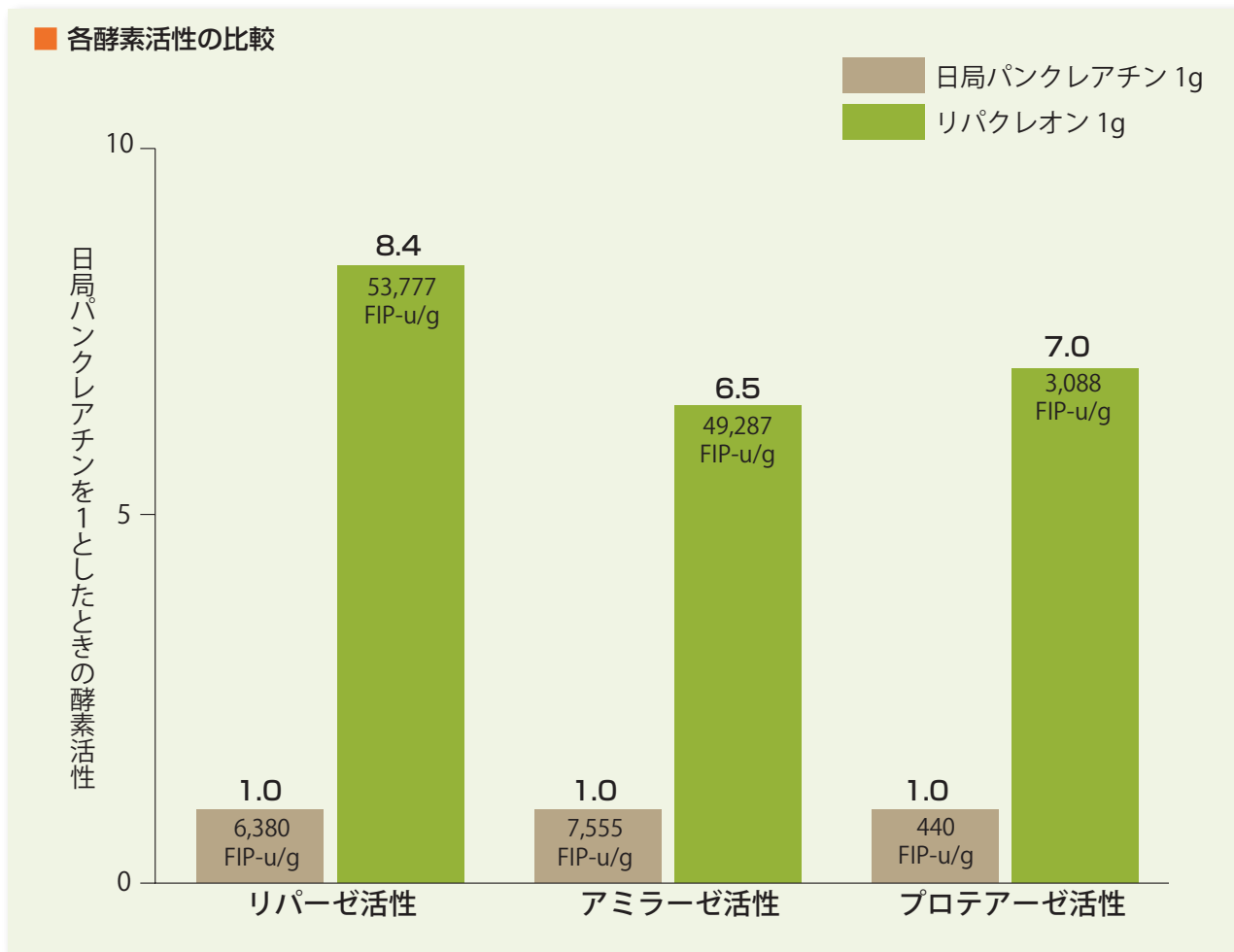
1. 非臨床試験

1) 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剤皮が施されている。

2) 酵素活性（日局パンクレアチンとの比較 /FIP 法、*in vitro*）

本剤の酵素活性の強度を明らかにするために、膵消化酵素として日本薬局方に記載されているパンクレアチンとの比較を国際薬学連合（International Pharmaceutical Federation; 以下 FIP）の試験方法にて検討した結果、リパクレオンは日局パンクレアチンより高い酵素活性を有することが示された。



承認時評価資料

開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

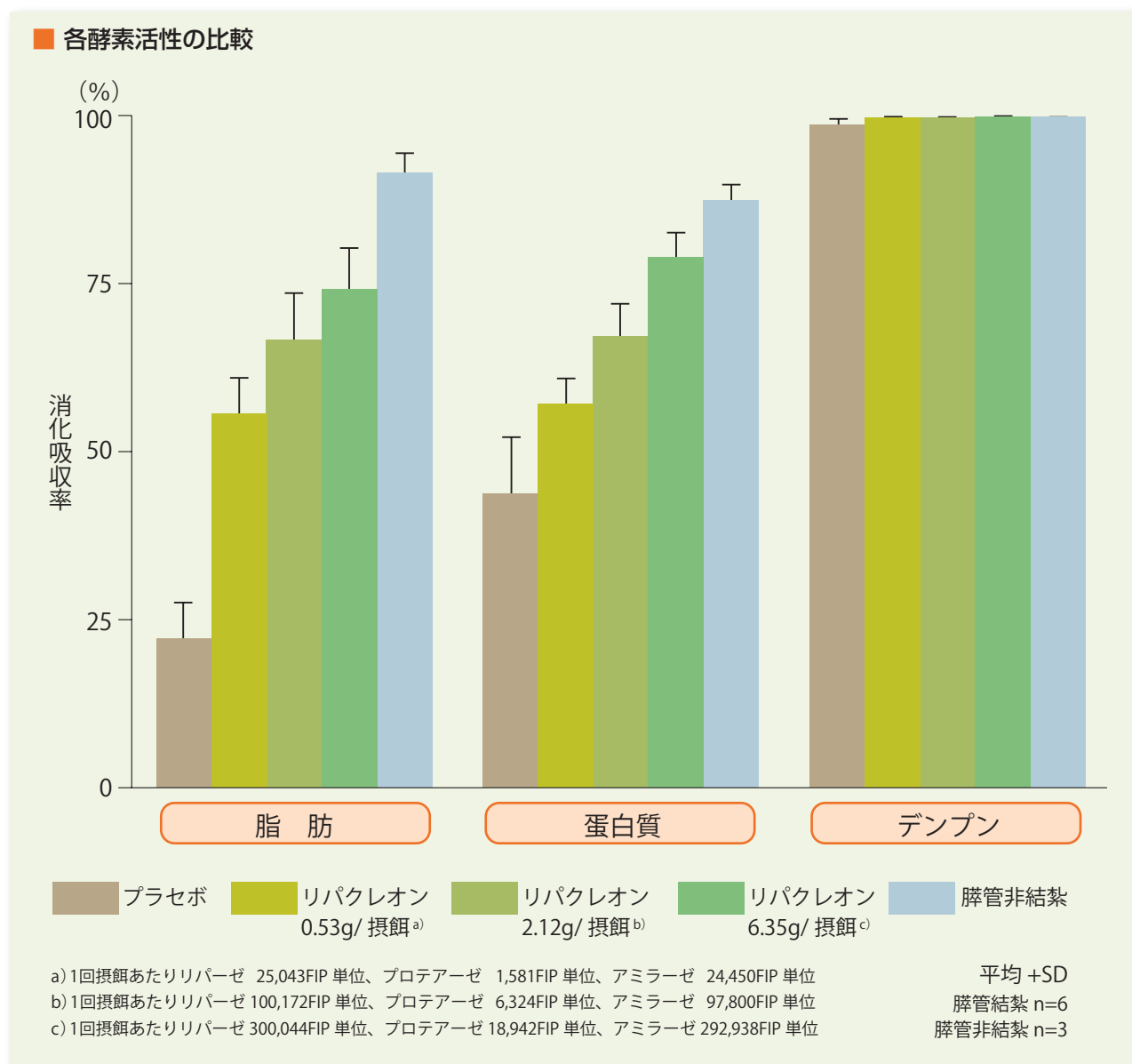
関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

3) 消化吸収改善作用 (ミニブタ)

膵外分泌機能不全モデル (膵管結紮ミニブタ) に高脂肪食と本剤あるいはプラセボを 14 日間混餌投与し、消化吸収率を検討した。脂肪及び蛋白質の用量依存的な消化吸収率の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。



方法：高脂肪食 300g (1 食あたり、脂肪 75.4 g、蛋白質 36.2g 及びデンプン 92.7 g) を飼料とする下記 5 群において、試験開始 10 ~ 14 日目の糞便中の脂肪量、蛋白質量及びデンプン量から消化吸収率を算出した。

- ① 膵管結紮し、プラセボと高脂肪食の混餌飼料 1 日 2 回、14 日間投与
- ② 膵管結紮し、リパクレオン 1 食あたり 0.53g と高脂肪食の混餌飼料 1 日 2 回、14 日間投与
- ③ 膵管結紮し、リパクレオン 1 食あたり 2.12g と高脂肪食の混餌飼料 1 日 2 回、14 日間投与
- ④ 膵管結紮し、リパクレオン 1 食あたり 6.35g と高脂肪食の混餌飼料 1 日 2 回、14 日間投与
- ⑤ 偽手術で膵管結紮を行わず、プラセボと高脂肪食の混餌飼料 1 日 2 回、14 日間投与

承認時評価資料

Ⅷ．安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

本剤は消化管内で作用を発現する薬剤であり、また、本剤に含まれる消化酵素は活性を有する高分子の状態ではほとんど吸収されない。

イヌに、臨床における推定最大1日用量(72mg/kg/日)の50倍以上に相当する用量(6,000mg/kg/日及び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をした試験において、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系を含め、問題となる所見は認められなかった。

承認時評価資料

2. 毒性試験

1) 4週間反復経口投与毒性試験(イヌ)

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、並びに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。

承認時評価資料

2) 9ヵ月反復経口投与毒性試験(イヌ)

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フ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。

承認時評価資料

開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

IX. 製剤学的事項

1. リパクレオン顆粒 300mg 分包装剤の安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
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%、その他の変化なし
	光	—	—	※	シャーレ	8 時間	変化なし

※：キセノンランプ総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上

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

2. リパクレオンカプセル 150mg 製剤の安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
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%、その他の変化なし
	光	—	—	※	シャーレ	8 時間	変化なし

※：キセノンランプ総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上

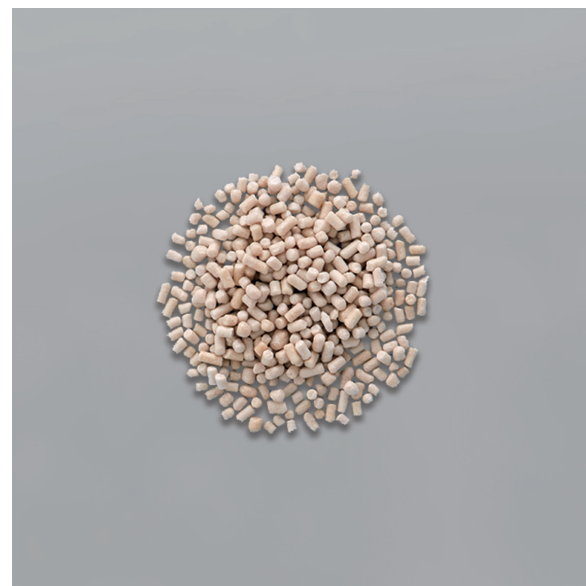
測定項目：性状、純度試験（長期、加速）、水分、製剤均一性、溶出性、微生物限度（長期、加速）、含量

X. 取扱い上の注意

- 規制区分 リパクレオン顆粒 300mg 分包：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
リパクレオンカプセル 150mg：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
- 貯 法 リパクレオン顆粒 300mg 分包：室温保存
リパクレオンカプセル 150mg：室温保存
- 使用期限 リパクレオン顆粒 300mg 分包：製造後 3 年（最終使用年月をラベル、外箱に表示）
リパクレオンカプセル 150mg：製造後 3 年（最終使用年月をラベル、外箱に表示）
- 取扱い上の注意 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。

XI. 包装

リパクレオン顆粒 300mg 分包：120 包、600 包



開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

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)



開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

XII. 関連情報

- 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
- 承認年月 リパクレオン顆粒 300mg 分包：2011 年 4 月
 リパクレオンカプセル 150mg：2011 年 4 月
- 薬価基準収載年月 リパクレオン顆粒 300mg 分包：2011 年 7 月
 リパクレオンカプセル 150mg：2011 年 7 月
- 販売開始年月 リパクレオン顆粒 300mg 分包：2011 年 8 月
 リパクレオンカプセル 150mg：2011 年 8 月
- 国際誕生年月 1980 年 4 月
- 再審査期間 8 年（2011 年 4 月 22 日～ 2019 年 4 月 21 日）

XIII. 主要文献

- 1) 承認時評価資料：Atkinson SN. Eur J Clin Res, 1991; 1: 37-45
- 2) 承認時評価資料：Kühnelt P., et al. Z. Gastroenterol, 1991; 29: 417-421
- 3) Stapleton FB., et al. N Engl J Med, 1976; 295: 246-248
- 4) Niessen KH., et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1982; 1: 349-354

XIV. 製造販売業者の名称及び住所

- 製造販売元・資料請求先
 マイラン EPD 合同会社 くすり相談室
 東京都港区虎ノ門 5 丁目 11 番 2 号 フリーダイヤル 0120-938-837

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

開発の経緯

特性

製剤上の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

製造販売元

マイランEPD合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号