

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

膵消化酵素補充剤
パンクレリパーゼ製剤

リパクレオン[®] 顆粒 300mg 分包
Lipacreon[®] Granules

リパクレオン[®] カプセル 150mg
Lipacreon[®] Capsules

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2011 年 8 月 30 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2025年3月改訂（第3版）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
4. 吸収	31
5. 分布	31
6. 代謝	31
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	34
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	44
IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	45
X. 管理的事項に関する項目	47
1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47

7. 国際誕生年月日	47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
9. 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	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	48
14. 保険給付上の注意	48
XI. 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

I. 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、現在で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]。

Solvay Pharmaceuticals GmbH 社（現、Abbott Products 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90カ国以上で承認されている（2015年4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の顆粒に腸溶性剤皮を施した 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、Solvay Pharmaceuticals GmbH 社（現、Abbott Products GmbH 社）が開発したパンクレリパーゼ顆粒を、アボット ジャパン株式会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）が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。

2022年12月、マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管した。

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] Czako 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改善する。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

(3) 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。

(「VI-2. (1) 2) 作用機序」の項参照)

(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、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-5. (7)その他」の項参照)

(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。

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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は膵外分泌機能不全患者の消化吸収を改善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。

(「VI-2. (2) 2) 酵素活性比較」の項参照)

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。

(「VI-2. (1) 2) 作用機序」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適 使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動とし て作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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

LipaCreon Capsules

(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

該当しない

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) 又は本質

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.

6．慣用名、別名、略号、記号番号

SA-001

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、わずかに特異なにおいがある。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

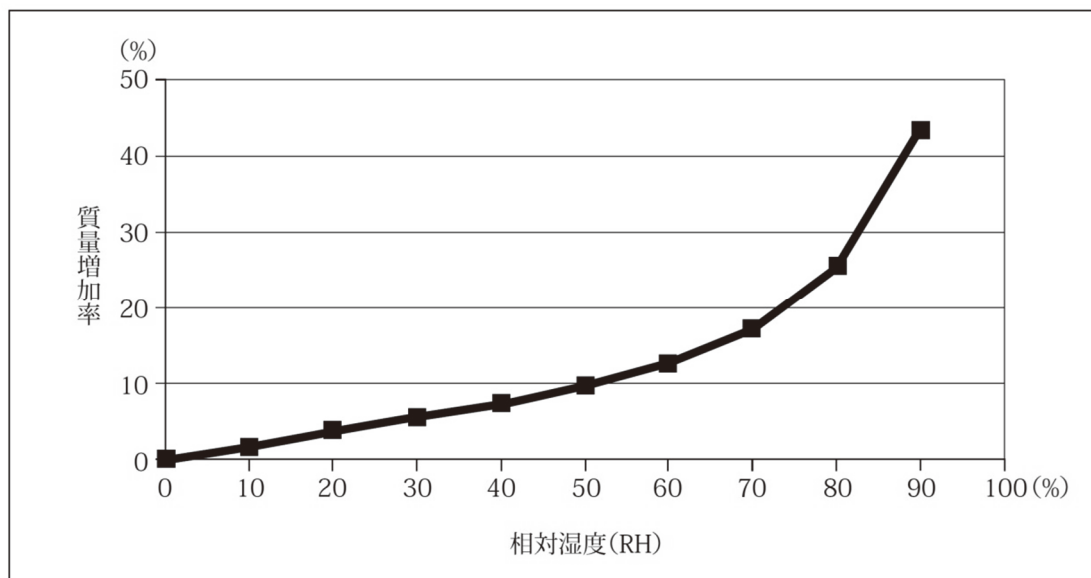
溶媒	パンクレリパーゼ 1g を溶かす のに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
メタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (96)	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

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℃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℃)



(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 ヶ月	規格内
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 ヶ月	6 ヶ月後、に おきの 変化を認めた。 その他規格内

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、定量法

確認試験法

酵素活性（FIP 法）

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

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

(2) 製剤の外観及び性状

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	—	約 0.5g
リパクレオン カプセル 150mg	頭部：不透明な淡橙色 胴部：淡黄色 内容物：腸溶性剤皮を施した褐色の粒	 (2号硬カプセル)	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。品質には変化ありません。〕

(3) 識別コード

リパクレオン顆粒 300mg 分包：M15（分包シートに表示）

リパクレオンカプセル 150mg：MYLAN16

(4) 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

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 300mg	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 150mg	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

添加剤：

マクロゴール 4000EP、ヒプロメロースフタル酸エステル、セタノール、クエン酸トリエチル、ジメチルポリシロキサン（内服用）

（カプセル本体：ゼラチン、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、）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

「Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法」の項参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

ブタ膵臓由来蛋白成分

6. 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	規格内
加速試験		40℃	75%RH	暗所	アルミ分包	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	アルミ分包	1 ヶ月	規格内
	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%、その他規格内
	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	規格内

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

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

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	規格内
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%、その他規格内
	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	規格内

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

※本剤の一包化は弊社としては推奨していない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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（pH1.2）〕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（pH6.0）〕を実施する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈リパクレオン顆粒 300mg 分包〉

120 包 [0.5g×120]

〈リパクレオンカプセル 150mg〉

120 カプセル [12 カプセル（PTP）×10]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
用法及び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。[8.、17.1.3 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、用法及び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/日であると考ええる。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-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「V-5. 臨床成績」の項参照）

5. 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		—	○	—
		第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	膵外分泌機能不全（膵嚢胞線維症）	○	○	—
		第Ⅲ相長期投与試験		—	○	—
	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) 臨床薬理試験

1) 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）本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量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。

2) 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。

(3) 用量反応探索試験

＜慢性膵炎、膵切除＞

「V-5. (4) 検証的試験 1) 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

*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

注）本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量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。

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 の便中脂肪排泄量が認められた患者

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

「V-5. (4) 1) 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 of 便中脂肪排泄量が認められ、治験期間を通して 40g/日以上 of 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。

<第Ⅲ相二重盲検比較試験②>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 の便中脂肪排泄量が認められ、試験期間を通して 40g/日以上 の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。

<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

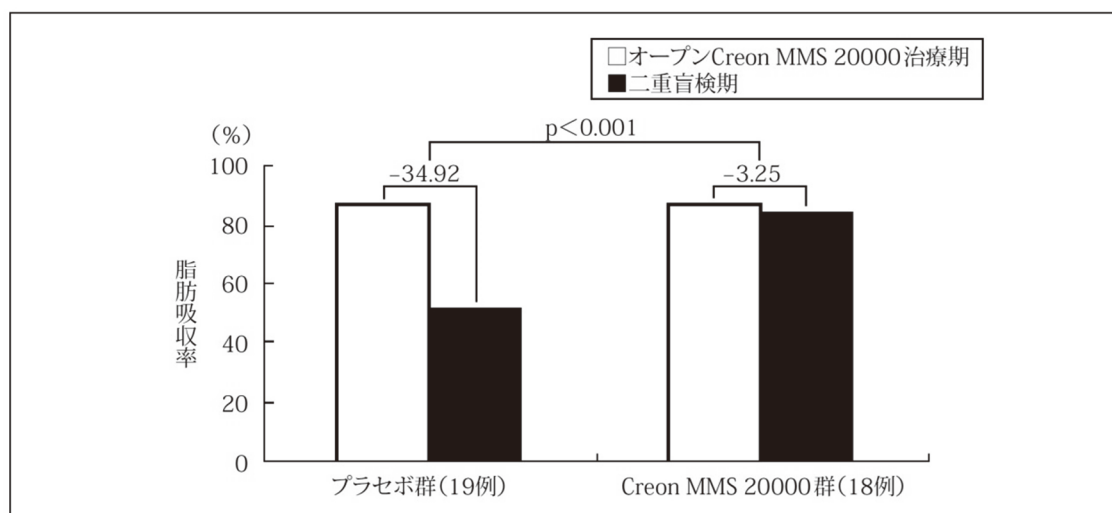
試験方法：オープン期の Creon MMS 20000 投与後に実施した 72 時間採便による脂肪吸収率が 80%を超えた患者を、二重盲検期に Creon MMS 20000 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。二重盲検期において、治験薬を 2 日間以上投与した後、72 時間採便を実施した。

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。

<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

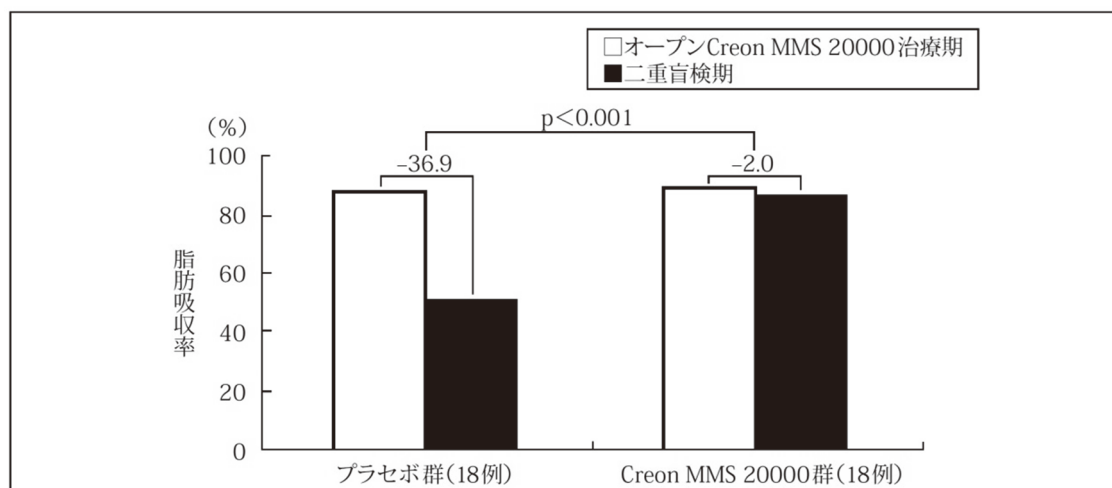
試験方法：オープン期の Creon MMS 20000 投与後に実施した 72 時間採便による脂肪吸収率が 80%を超えた患者を、二重盲検期に Creon MMS 20000 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。二重盲検期において、治験薬を 2 日間以上投与した後、72 時間採便を実施した。

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。

<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態で、過去 12 ヶ月以内の脂肪吸収率が 70%未満、又は、現在もしくは過去 12 ヶ月以内のヒト便中エラスターゼが $50 \mu\text{g}/\text{便重量 g}$ 未満。市販の膵酵素製剤（固定用量）による治療を 3 ヶ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。

2) 安全性試験

<慢性膵炎、膵切除>

<第Ⅲ相長期投与試験>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）

<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、かつ代替治療法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、膵嚢胞線維症に由来する呼吸器系疾患の症状が大半を占めた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査Ⅰ（終了）

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

特定使用成績調査Ⅱ（終了）

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

①副作用発現状況

特定使用成績調査Ⅰ（長期投与に関する調査）

安全性解析対象 553 例における副作用発現割合は 6.5%（36/553 例、54 件）であり、承認時の国内臨床試験（長期投与試験）における副作用発現割合 47.5%（38/80 例）を上回らず、また、副作用の種類に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかった。本調査における主な副作用の発現状況は以下のとおりである。

特定使用成績調査Ⅰにおける主な副作用の発現状況

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

MedDRA/J version 21.1

膵外分泌機能不全の成因別の副作用発現割合

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

特定使用成績調査Ⅱ（膵嚢胞線維症：全例調査）

安全性解析対象症例 21 例のうち、副作用発現割合は 4.8%であった。副作用の内訳は感染性腸炎 2 件、咽頭炎及び脱水が各 1 件であった。なお、本調査では、21 例中 16 例（76.2%）は 15 歳未満の小児であった。本調査における副作用発現割合は、特定使用成績調査Ⅰの 6.5%（36/553 例）を超えるものではなかった。

②副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 16 例 22 件、予測できる重篤な副作用 9 例 18 件、予測できない非重篤な副作用 88 例 113 件であった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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

MedDRA/J version 21.1

③有効性

特定使用成績調査Ⅰ（長期投与に関する調査）

有効性解析対象症例 547 例における本剤投与 24 週後、52 週後及び最終評価時の全般改善度を指標とした有効率^{a)}は、それぞれ 76.9% (299/389 例)、79.2% (240/303 例) 及び 74.2% (350/472 例) であった。膵外分泌機能不全に関連する症状に対する有効性は下表のとおりであり、すべての指標において改善が認められた。

膵外分泌機能不全に関連する症状

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

※¹：平均値±標準偏差、※²：各症例の最終評価時を集計した。

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

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

膵外分泌機能不全の成因別の有効率

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

特定使用成績調査Ⅱ（膵嚢胞線維症：全例調査）

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

膵外分泌機能不全に関連する症状

評価時期	脂肪便			排便頻度			下痢		
	症例数	脂肪便あり 症例数	陽性 割合%	症例数	測定値 ^{※1} (回/日)	変化量 ^{※1} (回/日)	症例数	下痢あり 症例数	陽性 割合%
開始時	18	14	77.8	15	2.40±1.76	—	19	6	31.6
4週後	12	4	33.3	10	1.90±0.74	-0.60±1.17	13	1	7.7
8週後	9	2	22.2	7	1.86±0.69	0.14±0.69	10	0	0
24週後	14	4	28.6	12	1.83±0.83	-0.33±1.44	16	0	0
52週後	12	3	25.0	11	1.82±0.75	-0.36±1.43	13	1	7.7
2年後	10	3	30.0	8	1.75±1.16	0.13±0.83	11	1	9.1
3年後	8	2	25.0	8	1.63±0.74	-0.25±1.04	8	1	12.5
4年後	8	2	25.0	7	2.29±1.11	0.71±0.76	9	0	0
5年後	6	2	33.3	5	—	—	7	0	0
6年後	4	2	—	3	—	—	4	0	—
7年後	1	0	—	1	—	—	1	0	—
最終評価時 ^{※2}	17	7	41.2	13	1.69±0.63	-15±0.80	18	0	0
評価時期	便の悪臭			食欲不振			腹部膨満		
	症例数	悪臭あり 症例数	陽性 割合%	症例数	食欲不振あり 症例数	陽性 割合%	症例数	腹部膨満あり 症例数	陽性 割合%
開始時	19	6	31.6	20	7	35.0	20	5	25.0
4週後	12	3	25.0	13	0	0	13	1	7.7
8週後	10	2	20.0	10	0	0	10	2	20.0
24週後	15	2	13.3	16	4	25.0	16	2	12.5
52週後	12	3	25.0	13	2	15.4	13	1	7.7
2年後	10	2	20.0	11	3	27.3	11	3	27.3
3年後	8	3	37.5	8	2	25.0	8	0	0
4年後	8	1	12.5	9	3	33.3	9	1	11.1
5年後	7	0	0	7	3	42.9	7	3	42.9
6年後	4	1	—	4	1	—	4	0	—
7年後	1	0	—	1	0	—	1	0	—
最終評価時 ^{※2}	18	1	5.6	19	3	15.8	18	3	16.7

※1：平均値±標準偏差で表示した。

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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＞³⁾

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 週間まで 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）本邦で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

＜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。

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

パンクレアチン、膵消化酵素等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{4)、5)}

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⁴⁾

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)} 0g	本剤 0.53g ^{d)}	本剤 2.12g ^{e)}	本剤 6.35g ^{f)}	本剤 0g
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

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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ブタ蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 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。

2.2 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注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 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。[7. 参照]

（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⁶⁾。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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(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女性は、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女性への本剤の投与は、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 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
血液	白血球数増加	
肝臓	AST 上昇、ALT 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

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

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 (%)
筋痛	0	0.0	1	0.8
肩部痛	0	0.0	1	0.8
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

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
胃腸炎	1	0.4

副作用項目	発現例数	発現率(%)
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
糖尿病	4	1.5
食欲不振	3	1.1

副作用項目	発現例数	発現率(%)
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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^{7,8)} (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。^{7,8)}

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 薬剤服用時の注意

本剤は砕いたり、嚙んだりしないこと。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)

14.1 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。

14.2 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、嚙んだり、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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 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）

(3) 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 例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 ヶ月

1 群 4 例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 ヶ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。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 本剤の有効成分はブタの膵臓抽出物を用いているため、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るが、品質には変化はない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：リパクレオン®を適正に服用いただくために
(「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1980 年 4 月 14 日 (オーストラリア)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
リパクレオン 顆粒 300mg 分包	2011 年 4 月 22 日	22300AMX00549	2011 年 7 月 19 日	2011 年 8 月 30 日
リパクレオン カプセル 150mg		22300AMX00550		

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020 年 9 月 23 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年（2011 年 4 月 22 日～2019 年 4 月 21 日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	包装容量	薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
リパクレオン 顆粒 300mg 分包	120 包	2331007D1029	2331007D1029	120853504	622085301
	600 包				
リパクレオン カプセル 150mg	PTP120 カプセル (12 カプセル×10)	2331007M1029	2331007M1029	120854204	622085401
	PTP600 カプセル (12 カプセル×50)				

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：慢性膵炎非代償期又は膵切除による膵外分泌機能不全患者を対象にした二重盲検比較試験（承認年月日：2011. 4. 22、CTD2. 7. 6. 4. 5）
- 2) 社内資料：慢性膵炎非代償期又は膵切除による膵外分泌機能不全患者を対象にした長期投与試験（承認年月日：2011. 4. 22、CTD2. 7. 6. 4. 6）
- 3) 社内資料：嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者を対象にした一般臨床試験（承認年月日：2011. 4. 22、CTD2. 7. 6. 3. 2）
- 4) 社内資料：起原又は発見の経緯及び開発の経緯（承認年月日：2011. 4. 22、CTD1. 5. 1. 1）
- 5) 社内資料：「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收に対する作用」（承認年月日：2011. 4. 22、CTD2. 6. 2. 2. 1）
- 6) Prescott P, et al. : Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 8(6) : 377, 1999 (PMID : 15073899)
- 7) Stapleton FB, et al. : The New England Journal of Medicine, 295(5) : 246, 1976 (PMID : 934188)
- 8) Niessen KH, et al. : Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition, 1(3) : 349, 1982 (PMID : 6926538)

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

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。

4. 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

6. 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

主な外国における発売状況

国名	米国
会社名	AbbVie Inc.
販売名	CREON®
承認年月日	2009年4月
剤形及び含量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Delayed-release capsules are available in the following strengths: • 3,000 USP units of lipase; 9,500 USP units of protease; and 15,000 USP units of amylase in a two-piece capsule with a white opaque cap imprinted with “CREON 1203” and a white opaque body. • 6,000 USP units of lipase; 19,000 USP units of protease; and 30,000 USP units of amylase in a two-piece capsule with an orange opaque cap imprinted with “CREON 1206” and a blue opaque body. • 12,000 USP units of lipase; 38,000 USP units of protease; and 60,000 USP units of amylase in a two-piece capsule with a brown opaque cap imprinted with “CREON 1212” and a colorless transparent body. • 24,000 USP units of lipase; 76,000 USP units of protease; and 120,000 USP units of amylase in a two-piece capsule with an orange opaque cap imprinted with “CREON 1224” and a colorless transparent body. • 36,000 USP units of lipase; 114,000 USP units of protease; and 180,000 USP units of amylase in a two-piece capsule with a blue opaque cap imprinted with “CREON 1236” and a colorless transparent body.
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE CREON® is indicated for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adult and pediatric patients.

用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Dosing Information CREON is a mixture of enzymes including lipases, proteases, and amylases. CREON dosing is based on lipase units. • Use either an actual body weight or fat ingestion-based dosing scheme. • Start at the lowest recommended dosage and individualize the dosage based on clinical symptoms, the degree of steatorrhea present, and the fat content of the diet. Changes in dosage may require an adjustment period of several days. • Do not exceed 2,500 lipase units/kg/meal, 10,000 lipase units/kg/day, or 4,000 lipase units/g fat ingested/day in adult and pediatric patients greater than 12 months of age without further investigation. • The total daily dosage in adult and pediatric patients greater than 12 months of age should reflect approximately three meals plus two or three snacks per day. With each snack, administer approximately half the prescribed CREON dose for a meal. • Do not substitute other pancreatic enzyme products for CREON. When switching from another pancreatic enzyme product to CREON, monitor patients for clinical symptoms of exocrine pancreatic insufficiency and titrate the dosage as needed. 2.2 Recommended Dosage <u>Adult and Pediatric Patients Greater than 12 Months of Age</u> The recommended oral initial starting dosage is: • 500 lipase units/kg/meal for adult and pediatric patients 4 years of age and older. • 500 to 1,000 lipase units/kg/meal for adult patients with chronic pancreatitis or pancreatectomy. • 1,000 lipase units/kg/meal for pediatric patients greater than 12 months to less than 4 years of age. If signs and symptoms of malabsorption persist, increase the dosage. Titrate to either 2,500 lipase units/kg/meal, 10,000 lipase units/kg/day, or 4,000 lipase units/gram of fat ingested/day. Higher dosages may be administered if they are documented to be effective by fecal fat measures or an improvement in signs or symptoms of malabsorption including measures of nutritional status. <u>Pediatric Patients Birth to 12 Months of Age</u> The recommended oral dosage is 3,000 lipase units per 120 mL of formula or per breast-feeding. 2.3 Preparation and Administration Instructions Instruct adult and pediatric patients greater than 12 months of age, or their caregivers, of the following: • Take CREON during meals and snacks. If a dose is missed, take the next dose with the next meal or snack. • Swallow capsules whole. • For patients who are unable to swallow intact capsules, carefully open the capsules and sprinkle the entire contents on a small amount of acidic soft food with a pH of 4.5 or less (e.g., applesauce, bananas, plain Greek yogurt). Consume the entire mixture immediately. • Do not crush or chew CREON capsules or capsule contents. • Consume sufficient liquids (water or juice) to ensure complete swallowing of CREON. Instruct caregivers of pediatric patients birth to 12 months of age of the following: • Immediately prior to each breast-feeding session or each administration of 120 mL of formula, carefully open one CREON capsule (containing 3,000 USP units of lipase)
--------	--

用法及び用量 (続き)	and administer the entire contents using one of the following two methods: ○Sprinkle on a small amount of acidic soft food with a pH of 4.5 or less (e.g., applesauce, bananas, plain Greek yogurt) being careful not to crush the capsule contents. The entire mixture should be given to the infant immediately. ○Sprinkle the capsule contents directly into the infant's mouth. • Immediately administer additional breast milk or formula after CREON to ensure complete swallowing of the capsule contents. • Do not mix CREON capsule contents directly into a bottle of breast milk or formula. • Do not crush CREON capsule contents, and visually inspect the infant's mouth to ensure that no drug is retained in the mouth. • If a dose is missed, administer the next dose with the next feeding.
----------------	--

(2024年2月)

国名	英国
会社名	Mylan Products Ltd.
販売名・剤形・規格	Creon® 10000 Capsules Creon® 25000 Capsules Creon® Micro Pancreatin 60.12mg Gastro-resistant Granules
承認年月日	Creon 10000 Capsules/Creon 25000 Capsules : 2001年1月 Creon Micro Pancreatin 60.12mg Gastro-resistant Granules : 2004年8月
効能又は効果	4. Clinical particulars 4.1 Therapeutic indications For the treatment of pancreatic exocrine insufficiency.
用法及び用量 (Creon 10000 Capsules/ Creon 25000 Capsules)	4.2 Posology and method of administration <i>Adults (including the elderly) and children:</i> Initially one or two capsules during or immediately after each meal. Dose increases, if required, should be added slowly, with careful monitoring of response and symptomatology. The capsules can be swallowed whole, or for ease of administration they may be opened and the granules taken with acidic fluid or soft food, but without chewing. This could be apple sauce or yoghurt or any fruit juice with a pH less than 5.5, e.g. apple, orange or pineapple juice. If the granules are mixed with fluid or food it is important that they are taken immediately and the mixture not stored, otherwise dissolution of the enteric coating may result. In order to protect the enteric coating, it is important that the granules are not crushed or chewed. Crushing and chewing of the minimicrospheres or mixing with food or fluid with a pH greater than 5.5 can disrupt the protective enteric coating. This can result in early release of enzymes in the oral cavity and may lead to reduced efficacy and irritation of the mucous membranes. Care should be taken to ensure that no product is retained in the mouth. It is important to ensure adequate hydration of patients at all times whilst dosing Creon/Creon 25000. Fibrosing colonopathy has been reported in patients with cystic fibrosis taking in excess of 10,000 units of lipase/kg/day.
用法及び用量 (Creon Micro Pancreatin 60.12mg Gastro-resistant Granules)	4.2 Posology and method of administration Initially 100 mg (5000 lipase units) of gastro-resistant granules (one measure) should be taken with each feed or meal or immediately after. Dose increases, if required, should be added slowly, with careful monitoring of response and symptomatology. The maximum daily dosage should not exceed 10,000 units lipase/kg/day. The required quantity of gastro-resistant granules should be dispensed using the measuring scoop contained in the pack which holds 100 mg. In young infants, Creon Micro granules should be mixed with a small amount of apple juice and given from a spoon directly before the feed. In weaned infants, granules should

用法及び用量 (続き) (Creon Micro Pancreatin 60.12mg Gastro-resistant Granules)	be taken with acidic liquids or soft foods (e. g. mixed with apple juice or apple puree), but without chewing, directly before the meal. When giving Creon Micro to young or weaned infants the apple juice should not be diluted. Alternatively, the granules can be mixed with a small amount of milk on a spoon and administered to the infant immediately. The granules should not be added to the baby's bottle. If the granules are mixed with fluid or food it is important that they are taken immediately and the mixture not stored, otherwise dissolution of the enteric coating may result. In order to protect the enteric coating, it is important that the granules are not crushed or chewed. Crushing and chewing of the minimicrospheres or mixing with food or fluid with a pH greater than 5.5 can disrupt the protective enteric coating. This can result in early release of enzymes in the oral cavity and may lead to reduced efficacy and irritation of the mucous membranes. Care should be taken to ensure that no product is retained in the mouth. It is important to ensure adequate hydration of patients at all times whilst dosing with Creon. Fibrosing colonopathy has been reported in patients with cystic fibrosis taking in excess of 10000 units of lipase/kg/day.
---	--

(2024 年 1 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 2 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Published data from case reports with pancrelipase use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Pancrelipase is minimally absorbed systemically; therefore, maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug. Animal reproduction studies have not been conducted with pancrelipase. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

	Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of pancrelipase in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Pancrelipase is minimally absorbed systemically following oral administration; therefore, maternal use is not expected to result in clinically relevant exposure of breastfed infants to the drug. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CREON and any potential adverse effects on the breastfed infant from CREON or from the underlying maternal condition.
--	---

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年2月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of CREON for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency have been established in pediatric patients. Use of CREON for this indication is supported by two adequate and well-controlled trials in adult and pediatric patients 12 years and older (Study 1) and in pediatric patients 7 to 11 years of age (Study 2) along with supportive data from an open-label, single-arm, study in 18 pediatric patients 4 months to six years of age (Study 3). All three study populations consisted of patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. The safety in pediatric patients 7 years of age and older in Studies 1 and 2 were similar to that observed adult patients.
英国の SPC (2024年1月)	Paediatric population No specific adverse reactions were identified in the paediatric population. Frequency, type and severity of adverse reactions were similar in children with cystic fibrosis as compared to adults.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤の簡易懸濁法試験（通過性試験）の報告を以下に示す。

なお、本剤を簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉碎

該当資料なし

※脱カプセル時の安定性については、本剤に充填されているリパクレオン顆粒の無包装状態での安定性データを参照すること。また、本剤を脱カプセルしての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

チューブ通過性試験

【試験項目及び方法】

リパクレオン顆粒 300mg 2 分包を 55℃の温湯 30mL に入れた後、分散液を 50mL シリンジに移して経鼻経腸栄養チューブ（8Fr）の通過性を観察した。

【試験結果】

リパクレオン顆粒を温湯に入れチューブ通過性を確認したところ、シリンジ内で顆粒がすぐに沈降し、分散液投入時に顆粒がシリンジ先端に滞留した。

また、チューブ入り口に顆粒が詰まり、チューブを通過しなかった。

2. その他の関連資料

リパクレオン®を適正に服用いただくために

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

