1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）を以下に示す。

用法・用量（案）	リパクレオン顆粒 300 mg 分包： 通常，パンクレリパーゼとして 1 回 600 mg 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。
	リパクレオンカプセル 150 mg： 通常，パンクレリパーゼとして 1 回 600 mg を 1 日 3 回，食直後に経口投与する。 なお，患者の状態に応じて，適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量の調整に際しては，患者の年齢，体重，食事量，食事内容，食事回数等を考慮すること。 （【使用上の注意】1.重要な基本的注意の項参照）

有効成分 パンクレリパーゼ（SA-001）として 1 日 1,800 mg（リパクレオン顆粒 300 mg 分包　6 法，またはリパクレオンカプセル 150 mg　12 カプセル）は，SA-001 粒に換算すると 3.0 g に相当する。本邦で実施した臨床試験においては，SA-001 粒としての用量を用いて記述してきたことから，本 1.8.2 項を含む CTD の臨床関連項目においても，同様に SA-001 粒としての用量を用いて記述した。なお，カプセル剤を用いて実施した試験の成績に関しても，カプセル数ではなく，SA-001 粒としての用量に統一して記述することとした。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 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に対する用法・用量

(1)　1 日推奨用量

第 III 相二重盲検比較試験（S245.3.115 試験）は，本邦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に対して，脂肪吸収率の変化を主要評価項目として，SA-001 粒 3.0 g/日（1 日 3 回毎食直後に経口投与）の有効性を検証することを目的として実施した。

1.8.1.2.1 項に示したとおり，観察期の脂肪吸収率を共変量とした共分散分析を行った。その結果，観察期と治療期の脂肪吸収率の変化量はプラセボ群が 2.3%, 1.5 g/日群が 16.3%, 3.0 g/日群が 24.2%, であり，1.5 g/日群及び 3.0 g/日群とプラセボ群との間に有意差（各々$p=0.0070$，$p<0.0001$）が認められた。これらの結果を用い，副次的評価として最大対比法によりプラセボ群，1.5 g/日群及び 3.0 g/日群の用量反応関係を確認したところ，図 1.8- 1 に示したとおり，線形モデルは $p=0.006$，台形モデルは $p=0.019$ であった。両モデルとも有意差は認められたものの，線形モデルの p 値がより小さいことから，用量反応関係としては直線性により近いと考えられた。

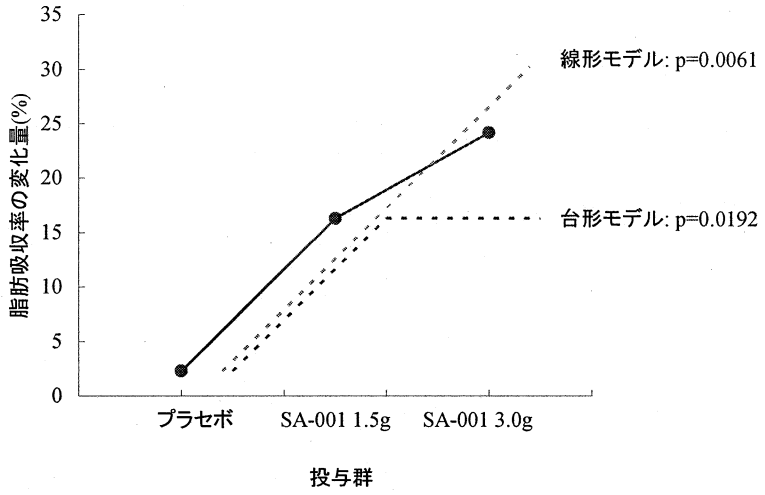


図 1.8- 1　　S245.3.115 試験における脂肪吸収率の変化量を用いた用量反応関係

一方，S245.3.122 試験においては，最大対比法を用いた検定を行った結果，図 1.8- 2 に示したとおり，線形モデル及び台形モデルともに統計学的に有意な結果が示されたものの，p 値はいずれも p=0.002 と同値を示し，グラフにも見られるように，用量反応関係パターンは右肩上がりであったものの線形と台形の中間であった。しかしながら，この用量範囲においては，用量の増加に伴い脂肪吸収率の変化量は上昇傾向を示した。

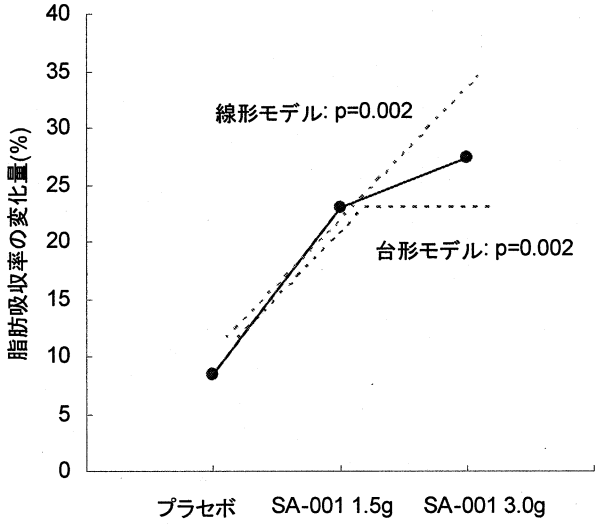


図 1.8- 2　　S245.3.122 試験における脂肪吸収率の変化量を用いた用量反応関係

さらに，脂肪吸収率の変化量の検討に加え，治療後の脂肪吸収率による用量反応関係を検討した。

1.8.1.2.1 項において述べたように，平成 19 年国民健康・栄養調査結果報告における日本の健康成人の平均脂肪摂取量（55.1 g/日）[3]，及び健康成人の便中脂肪排泄量が概して 5 g/日を超えることはない[4]との報告から，日本人健康成人の脂肪吸収率は 90%以上であると推測される。このことから，本剤の治験において，治療後の脂肪吸収率が 80%以上となった症例は，概ね本邦の健康成人に近い状態になっていると考えられる。

表 1.8- 8 に S245.3.122 試験及び S245.3.115 試験の観察期脂肪吸収率で調整した治療期の脂肪吸収率を示す。両試験とも 3.0 g/日群の治療後の平均脂肪吸収率は 80%以上となり，1.5 g/日群と比較してより臨床的に意義のある改善が認められた。

表 1.8- 8　S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験における観察期脂肪吸収率で調整した治療期の脂肪吸収率（CFA）

試験名	投与量	症例数	調整した治療期 CFA の平均値（%）	p 値[b]（共分散分析）
S245.3.115[a]	プラセボ	20	57.9	
	1.5 g/日	20	71.9	0.007
	3.0 g/日	23	80.1	<0.001
S245.3.122[a]	プラセボ	30	62.9	
	1.5 g/日	31	76.7	0.003
	3.0 g/日	32	81.7	0.001

[a] S245.3.115 試験は PPS 集団，S245.3.122 試験は FAS 集団を用いた。

[b] 対プラセボ群比較

S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験における観察期の脂肪吸収率で調整した解析の結果は非常に類似していたことから，両試験の結果を統合して検討した。その結果，表 1.8- 9 に示したとおり，1.5 g/日群の治療期脂肪吸収率（73.7%）とプラセボ群（59.1%）の差は 14.6%，3.0 g/日群（80.4%）とプラセボ群（59.1%）との差は 21.3%であった。

表 1.8- 9　S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験を統合した観察期の脂肪吸収率（CFA）で調整した治療期の脂肪吸収率：調整した平均値[a]

	プラセボ	SA-001 1.5 g/日	SA-001 3.0 g/日
症例数	50	51	55
治療期 CFA（%）	59.1	73.7	80.4
SA-001 群とプラセボ群の差（%）	-	14.6	21.3

[a] 2 試験を統合して「観察期脂肪吸収率」，「原疾患」及び「試験」を因子として含めて調整した最小二乗平均値

また，S245.3.115 試験及びS245.3.122 試験において治療期の脂肪吸収率が 80%以上となった症例を改善例，80%未満の症例を効果不十分例として，各投与群における改善例の割合を算出した。その結果，表 1.8- 10 に示したとおり，両試験とも 3.0 g/日群における改善例の割合が 50%以上を占め，1.5 g/日群の割合を上回っていた。

表 1.8- 10　　S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験における治療期脂肪吸収率（CFA）の改善率

			プラセボ	SA-001 1.5 g/日	SA-001 3.0 g/日
S245.3.115	改善例[a]	例数(%)	0 (0.0%)	8 (44.4%)	9 (60.0%)
	効果不十分例[a]	例数(%)	19 (100.0%)	10 (55.6%)	6 (40.0%)
		p 値 (CMH[b])		0.001	<0.001
S245.3.122	改善例[a]	例数(%)	5 (16.7%)	13 (41.9%)	17 (51.5%)
	効果不十分例[a]	例数(%)	25 (83.3%)	18 (58.1%)	16 (48.5%)
		p 値 (CMH[b])		0.032	0.004

[a] 治療期の脂肪吸収率が 80%以上の症例を改善例，80%未満の症例を効果不十分例とした。
[b] Cochran Manterl-Haenszel Test
※観察期脂肪吸収率 80%を超える症例は除く

一方，安全性に関しては，S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験を統合した結果，SA-001 投与例 126 例中 29 例（23.0%），プラセボ投与例 61 例中 15 例（24.6%）に副作用が発現した。投与量別副作用の発現率はプラセボ群 15 例（24.6%），1.5 g/日群 15 例（23.8%），3.0 g/日群 16 例（24.2%）であり，用量依存の副作用の発現傾向はみられなかった。表 1.8- 11 に投与量別の発現率が 2%以上の副作用を示す。これらの副作用のうち，プラセボ投与例では発現せず，SA-001 投与例においてのみ発現した副作用は，腹部膨満 4 例（3.2%），下痢 3 例（2.4%），発熱 2 例（1.6%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（2.4%）及び血中乳酸脱水素酵素増加 2 例（1.6%）であった。一方，プラセボ投与例の方が発現率が高かった副作用は，低血糖症（プラセボ 4 例，6.6%； SA-001：3 例，2.4%），及び血中ブドウ糖増加（プラセボ：2 例，3.3%； SA-001：2 例，1.6%）であった。高血糖に関しては，プラセボ投与例に比べて SA-001 投与例のほうが僅かに発現率が高かった（プラセボ：1 例，1.6%；SA-001：4 例，3.2%）。

表 1.8- 11　　S245.3.115 試験・S245.3.122 試験を統合した投与量別発現率 2%以上の副作用

例数	プラセボ 61 例			1.5 g/日 63 例			3.0 g/日 66 例			SA-001 投与例 126 例[a]		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
胃腸障害												
腹部膨満	0	0	0.0	2	2	3.2	2	2	3.0	4	4	3.2
便秘	1	1	1.6	0	0	0.0	2	2	3.0	2	2	1.6
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	4.5	4	3	2.4
全身障害および投与局所様態												
倦怠感	1	1	1.6	2	2	3.2	0	0	0.0	2	2	1.6
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.0	2	2	1.6
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.6	2	2	3.0	3	3	2.4
血中ブドウ糖増加	2	2	3.3	1	1	1.6	1	1	1.5	2	2	1.6
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	2	2	3.2	0	0	0.0	2	2	1.6
代謝および栄養障害												
高血糖	3	1	1.6	2	2	3.2	8	2	3.0	10	4	3.2
低血糖症	8	4	6.6	3	2	3.2	2	1	1.5	5	3	2.4
神経系障害												
頭痛	1	1	1.6	0	0	0.0	2	2	3.0	2	2	1.6

[a] 両試験に参加し，異なる用量の投与を受けた症例があるため，各投与量の合計例数とは異なる。
%：副作用発現例数/対象例数

また，有害事象については S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験を統合した結果，SA-001 群 126 例中 68 例（54.0%），プラセボ群 61 例中 31 例（50.8%）に有害事象が発現した。投与量別有害事象の発現率はプラセボ群 31 例（50.8%），1.5 g/日群 34 例（54.0%），3.0 g/日群 36 例（54.5%）であり，副作用と同様に用量依存の発現傾向はみられなかった。

表 1.8- 12 に投与量別の発現率が 5%以上の有害事象を示す。これらの有害事象のうち，1.5 g/日群及び 3.0 g/日群のいずれかの発現率がプラセボ群より 2%以上高かった有害事象（プラセボ群，1.5 g/日群及び 3.0 g/日群の発現率）は，便秘（3.3%，1.6%，9.1%），下痢（4.9%，3.2%，9.1%）及び発熱（3.3%，0.0%，6.1%)であった。なお，3.0 g/日群において，腹部膨満，便秘，下痢等の消化器症状の発現率がやや高かったが，明らかな用量依存傾向はみられなかった。

一方，プラセボ群の発現率が高かった有害事象は低血糖症（16.4%，6.3%，9.1%)であった。

表 1.8- 12　　S245.3.115 試験・S245.3.122 試験を統合した投与量別発現率 5%以上の有害事象

	プラセボ			1.5 g/日			3.0 g/日			SA-001 投与例		
例数	61 例			63 例			66 例			126 例[a]		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
有害事象	91	31	50.8	60	34	54.0	91	36	54.5	151	68	54.0
胃腸障害												
腹部膨満	3	3	4.9	4	3	4.8	4	4	6.1	8	7	5.6
便秘	2	2	3.3	1	1	1.6	6	6	9.1	7	7	5.6
下痢	4	3	4.9	2	2	3.2	7	6	9.1	9	8	6.3
全身障害および投与局所様態												
発熱	2	2	3.3	0	0	0.0	4	4	6.1	4	4	3.2
代謝および栄養障害												
低血糖症	26	10	16.4	6	4	6.3	8	6	9.1	14	10	7.9

[a] 両試験に参加し，異なる用量の投与を受けた症例があるため，各投与量の合計例数とは異なる。
%：有害事象発現例数/対象例数

以上，SA-001 群における副作用の発現率はプラセボ群における発現率とほぼ同様であり，用量増加に伴い明らかに発現率が上昇した副作用も認められなかった。また，有害事象においても同様の傾向であった。

本剤の対象疾患である膵外分泌機能不全は，前述のとおり重度の疾患であり，早期からの確実な治療が必要であることから，ICH E4[10]「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針について」に述べられているように，安全性が許容できる範囲内でできるだけ高用量の使用を考慮すべきと考える。従って，膵外分泌機能不全という疾患の特性と本剤の治療目的，及び以下のことを総合的に勘案し，SA-001 粒 3.0 g/日が臨床推奨用量として適切であると判断した。

- S245.3.115 試験からは直線性の用量反応関係が示唆され，S245.3.122 試験では用量の増加に伴い，脂肪吸収率の変化量は上昇傾向を示した。
- SA-001 粒 3.0 g/日群の治療期の平均脂肪吸収率は 80%を上回った。
- SA-001 粒 3.0 g/日群の治療期の脂肪吸収率が 80%以上の症例の割合は 50%以上であった。
- 安全性にも問題がみられない。

(2)　1 日用量の調整

第 III 相二重盲検比較試験（S245.3.115 試験及び S245.3.122 試験）においては，1 日 3 回の食事摂取時に本剤の投与を行った。しかしながら，実際の患者の生活において，食事摂取を 1 日 3 回に限定することは必ずしも現実的ではない。さらに，本剤は酵素製剤であり，脂肪吸収率は基質の量（すなわち脂肪摂取量）と酵素量（膵酵素分泌量及び膵酵素補充量）に依存していることより，1 回の食事において通常の脂肪摂取量を遥かに上回る脂肪摂取を行った場合や膵外分泌機能不全の程度によっては SA-001 粒として 3.0 g/日ではその効果が不十分な場合，もしくは忍容性の面から減量が必

要な場合もあり得る。

第 III 相長期投与試験（S245.3.123 試験）においては，表 1.8- 13 に示したとおり，1 日投与量は食事の量及び回数によって増減しており，4 週毎の平均投与量をもとに算出した全期間における平均投与量は 3.08 g/日であり，1.5～5.6 g の範囲であった。投与期間中に 1 日あたりの投与量を増量した症例は 6 例であった。このうち，最大投与量の 6.0 g/日を投与した（間食時も含む）症例は 3 例であった。また，減量した症例は，4.5 g/日に増量後開始時の 3.0 g/日まで減量した 1 例を含む 4 例であった。

表 1.8- 13　　S245.3.123 試験の中間報告における投与期間及び 1 日投与量（4 週ごとの平均による集計）

	SA-001 粒			
	例数	平均値(SD)	中央値	最小値/最大値
投与期間(日)	80	310.1 (102.1)	364.0	2/366
投与量(g/日)	80	3.08 (0.53)	2.98	1.5/5.6

また，SA-001 粒の 1 日毎の用量及び投与回数を調査した結果を各々図 1.8- 3 及び図 1.8- 4 に示した。1 日毎の用量は 0.0～6.0 g の範囲で投与されており，SA-001 粒 3.0 g/日が投与された日が 71.5%を占め，SA-001 粒 3.0 g/日を超えた日は 21.0%であった。また，投与回数は食事の回数によって増減した。80 例で全治療期間中 1 日 0～7 回投与され，1 日 3 回投与された日は 78.1%を占め，次に 1 日 4 回以上投与された日は 16.9%を示した。

なお，有害事象の処置のため減量した症例は 3 例のみであり，本剤の耐薬性に問題はないと考えられた。

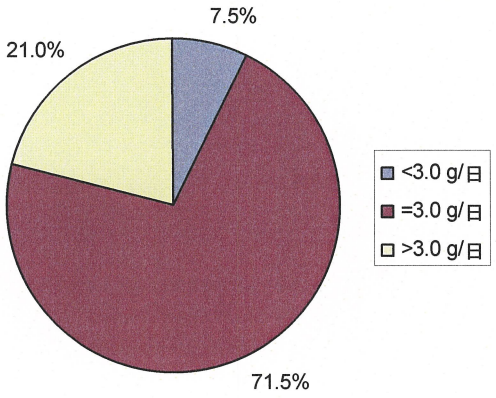


図 1.8- 3　　S245.3.123 試験における 1 日投与量の分布

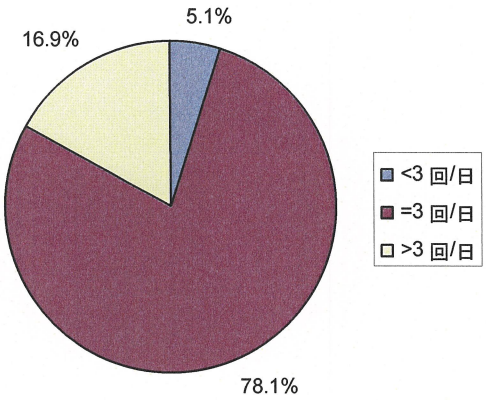


図 1.8- 4　　S245.3.123 試験における 1 日投与回数の分布

以上，1 日 3 回食事摂取時の基本用量は 3.0 g/日が妥当であるものの，患者の日常生活にとって，1 日用量を増減できる余地を設定することが必須であると判断し，『患者の状態に応じて，適宜増減する』を設定した。

なお，S245.3.123 試験の他に本邦で実施した臨床試験において用量を増量した例として，第 II 相臨床試験（K245.5703 試験）において SA-001 粒 6.0 g/日を 14 例に投与した例がある。その結果，12 例（85.7%）に 49 件の有害事象が認められたが，いずれも薬剤との因果関係は否定されている。さらに，第 III 相長期投与試験（S245.3.103 試験）において，効果不十分を理由に用量を SA-001 粒 3.0 g/日から 6.0 g/日に増量した症例が 2 例あった。これら 2 例においては各々16 件と 31 件の有害事象が認められたが，いずれも薬剤との因果関係は否定されている。これら 16 例において副作用は認められなかった。

以上より，本剤の臨床推奨用量は SA-001 粒として 3.0 g/日であり，さらに患者の状態（年齢，体重，症状，食事量，食事内容，食事回数等）により医師の裁量で適宜増減することが妥当であると判断した。

1.8.2.2.2　嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者に対する用法・用量

嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者に対しては，その治療として，高カロリー高エネルギー食で十分な食事を摂るとともに，胃酸で失活されにくい腸溶性の消化酵素製剤を十分に投与する必要がある。特に，小児患者の場合は，健康な子供より 30～50%多いカロリーを摂取する必要があ

るといわれている[5]。

本剤は長年にわたり海外 80 カ国以上の国々で嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者に対する膵酵素補充療法に使用されてきた実績があり，その有効性は既に確立している。この膵酵素補充療法の用量について，米国 Cystic Fibrosis Foundation（以下，CF Foundation）が，本剤を含む高力価パンクレアチン製剤の膵外分泌機能不全に対するエビデンスをもとに，次のような臨床用量を推奨している。すなわち，1 回の食事あたり 500～2,500 リパーゼ-u/kg（SA-001 粒として 12.5～62.5 mg/kg）とする，又は 1 日あたり 10,000 リパーゼ-u/kg（SA-001 粒として 250 mg/kg）を超えない，若しくは 4,000 リパーゼ-u/脂肪摂取量 g（SA-001 粒として 100 mg/脂肪摂取量 g）を超えない[6] となっている。このように，患者数の多い海外においても，嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者に対しては膵酵素補充療法の有効性は明らかであるものの，体重，食事摂取量，重症度等の要素により患者個々に必要な用量が異なることから，詳細な用法・用量の基準は設定されておらず，患者数の少ない本邦ではその設定がより困難であることは明白である。この米国 CF Foundation による推奨用量を SA-001 粒に換算し，本邦において 6～17 歳の嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者を対象に実施した第 II/III 相臨床試験（S245.2.002 試験）における被験者 5 例の前治療期の体重，及び各被験者の脂肪摂取量の上下限値を用いて患者ごとの推奨用量を算出してみた結果を表 1.8- 14 に示す。各症例について，推奨用量と用量設定期に決定された至適用量を比較したところ，本邦の各患者の至適用量も CF Foundation による推奨用量の範囲内にあったことが確認された。

表 1.8- 14　S245.2.002 試験の被験者背景による CF Foundation 推奨用量換算値，及び用量設定期に設定した患者ごとの至適用量

			1 回の食事あたりの維持用量/体重 kg	最大用量/体重 kg/日	最大用量/脂肪摂取量 g/日
米国 CF Foundation の推奨用量			500～2500 リパーゼ-u (SA-001 粒として 12.5-62.5mg)	<10000 リパーゼ-u (SA-001 粒として 250 mg)	<4000 リパーゼ u/g 脂肪摂取量 (SA-001 粒として 100 mg)
S245.2.002 試験における被験者背景と至適用量			S245.2.002 試験の被験者背景により算出した推奨用量		
			体重から算出した維持用量/日 [c]	体重から換算した最大用量/日 [c]	脂肪摂取量から算出した最大用量/日 [c]
S245.2.002 試験における被験者背景と至適用量			S245.2.002 被験者背景により算出した推奨用量		
1012-C-01	前治療期の体重	45.5 kg	1.7～8.5 g/日 [b]	11.4 g/日	
	脂肪摂取量 Min	65.8 g（前治療期）			6.6 g/日
	Max	93.9 g（2 週後）			9.4 g/日
	至適用量 [a]	6.0 g/日			
1012-C-02	前治療期の体重	26.0 kg	1.0～4.9 g/日 [b]	6.5 g/日	
	脂肪摂取量 Min	55.2 g（1 週後）			5.5 g/日
	Max	99.4 g（4 週後）			9.9 g/日
	至適用量 [a]	6.0 g/日			
1023-C-01	前治療期の体重	24.1 kg	0.9～4.5 g/日 [b]	6.0 g/日	
	脂肪摂取量 Min	60.4 g（1 週後）			6.0 g/日
	Max	77.4 g（54 週後）			7.7 g/日
	至適用量 [a]	3.0 g/日（～38 週） 4.0 g/日（39～54 週）			
1030-C-01	前治療期の体重	19.8 kg	0.7～3.7 g/日 [b]	5.0 g/日	
	脂肪摂取量 Min	38.0 g（4 週後）			3.8 g/日
	Max	66.7 g（1 週後）			6.7 g/日
	至適用量 [a]	3.0 g/日			
2200-C-01	前治療期の体重	15.0 kg	0.6～2.8 g/日 [b]	3.8 g/日	
	脂肪摂取量 Min	20.8 g（3 週後）			2.1 g/日
	Max	68.2 g（22 週後）			6.8 g/日
	至適用量 [a]	1.5 g/日			

[a] 用量設定期に設定した至適用量
[b] 1 日あたり食事 3 回として算出した 1 日あたりの用量
[c] SA-001 粒としての用量

一方，米国において小児及び青年期，又は成人の嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者を対象に実施された第 III 相二重盲検比較試験（S223.3.101 試験及び S223.3.102 試験）における観察期に高脂肪食摂取下で設定された至適用量は，各々約 6.8 g/日及び約 5.9 g/日であった。また，米国において 12 歳以上の嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者を対象としてプラセボ対照のクロスオーバーデザインにて実施された第 III 相二重盲検比較試験（S245.3.126 試験）では，CF Foundation の最大推奨用量「4,000 リパーゼ-u/脂肪摂取量 g/日」を用いて患者個々の食事内容（脂肪摂取量）

に基づき投与量を決定した結果，SA-001 粒に換算した平均投与量は約 16.3 g/日であった。いずれの海外試験においても，本剤は有効かつ安全との結論が得られており，その投与量は本邦で実施した S245.2.002 試験の結果と比較すると非常に高用量であった。しかしながら，平均脂肪摂取量は S223.3.101 試験，S223.3.102 試験及び S245.3.126 試験で各々130.2 g/日，145.7 g/日，158.9 g/日と，本邦で実施した S245.2.002 試験における平均脂肪摂取量 63.2 g に比べ，非常に多かった。そこで，CF Foundation 推奨用量の最大値を用いた S245.3.126 試験を除いた S223.3.101 試験及び S223.3.102 試験について，S245.2.002 試験の平均脂肪摂取量 63.2 g を脂肪摂取量として至適用量を算出してみたところ，SA-001 粒として約 3.3 g/日及び約 2.6 g/日となり，本邦の臨床推奨用量 3.0 g/日に近い用量であることが確認された。表 1.8- 15 に脂肪摂取量と投与量の関係を示す。

表 1.8- 15　　脂肪摂取量と投与量の関係

試験番号	平均脂肪摂取量	平均投与量	脂肪摂取量を 63.2g とした場合の投与量
S245.2.002	63.2 g/日	SA-001 粒として平均 4.1g/日	－
S2233.101	130.2 g/日	SA-001 粒として平均 6.8 g/日	SA-001 粒として約 3.3 g/日
S223.3.102	145.7 g/日	SA-001 粒として平均 5.9 g/日	SA-001 粒として約 2.6 g/日

なお，「2.5.5 項 安全性の概括評価」にも記したとおり，国内外の試験における有害事象の発現率を比較することは，試験期間及び症例数の違い等により困難であるが，発現した有害事象の多くは国内外ともに原疾患によるものであり，同様であった。さらに，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上記国内外試験結果と，嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者が含まれない評価対象とした試験の副作用の発現状況に大きな差は認められなかった。

以上より，本邦の嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者に対する本剤の用量は，年齢，体重，食事摂取量（脂肪摂取量），食事内容，食事回数及び膵外分泌機能不全の重症度等の要素により患者個々に調整する必要はあるものの，SA-001 粒 3.0 g/日を基本投与量とすることの妥当性を否定するものではなかった。

1.8.2.2.3　設定根拠のまとめ

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「SA-001 粒として 3.0 g/日」であると考える。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。このことから，「通常，パンクレリパーゼとして 1 回 600 mg 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。」が用法・用量（案）として妥当であると判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の作成にあたっては，臨床試験成績に基づき，「医療用医薬品添付文書の記載要項について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号），「医療用医薬品の使用上の注意記載要項について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）及び「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬案第 59 号）に準拠し，また，企業中核安全性情報，及び海外の使用上の注意を参考に設定した。使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	(1) 一般的な対応として設定した。 (2) 本剤の有効成分の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設定した。
効能又は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。	本邦で最初の膵外分泌機能不全に対する膵消化酵素補充剤であるので，臨床使用経験のある代表的原疾患を例示することが有用であると考えられることから設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 **用法・用量の調整に際しては，患者の年齢，体重，食事量，食事内容，食事回数等を考慮すること。（【使用上の注意】1. 重要な基本的注意の項参照）**	消化酵素の対象となる基質の量（食事量）等により，用法・用量が調整されることが必要と考えられることから設定した。
1. 重要な基本的注意 外国において，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 1 kg 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。	企業中核安全性情報を参考に設定した。

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（4.3%），下痢 7 例（4.3%），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%），血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 1 例（20.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（20.0%），腎機能障害 1 例（20.0%）であった。また，外国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。

国内外で実施した臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき，その概要を設定した。

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。

	1.0～5%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	

国内で実施した臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき設定した。

頻度不明については，企業中核安全性情報に基づき設定した。

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を上回ると判断される場合のみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における安全性が確認されていないため設定した。
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）	低出生体重児，新生児における安全性が確認されていないため設定した。
5．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。）	企業中核安全性情報を参考に設定した。
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。	(1) 薬剤交付時：日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付)に基づき設定した。 (2) 服用時：海外の添付文書を参考に設定した。

1.8.4 添付文書（案）

注意： 本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照下さい。

○○○○年○月作成（新様式第１版）

日本標準商品分類番号
８７２３３

膵消化酵素補充剤

リパクレオン®顆粒300mg分包
リパクレオン®カプセル150mg

パンクレリパーゼ製剤

	顆粒	カプセル
承認番号		
薬価収載	○○○○年○月	
販売開始	○○○○年○月	
国際誕生日	1980年4月	

貯　　法：室温保存　LipaCreon® Granules 300mg Sachet／LipaCreon® Capsules 150mg
使用期限：外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

【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

	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 ﾘﾊﾟｰｾﾞ：20,000～32,000 ｱﾐﾗｰｾﾞ：17,000～30,000 ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ：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 ﾘﾊﾟｰｾﾞ：10,000～16,000 ｱﾐﾗｰｾﾞ：8,500～15,000 ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ：560～990

2. 製剤の性状

	性状・剤型	外形	大きさ	重量
リパクレオン顆粒 300mg分包	腸溶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（内容物は腸溶剤皮を施した褐色の粒である）		２号カプセル	約0.31g

【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。（【使用上の注意】1. 重要な基本的注意の項参照）

【使用上の注意】

１．重要な基本的注意

外国において，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，適切な処置を行なうこと。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(4.3%)，下痢7例(4.3%)，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%），血中クレアチニンホスホキナーゼ増加1例（20.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加1例（20.0%），腎機能障害1例（20.0%）であった。また，外国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を上回ると判断される場合のみ投与すること。
[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[1, 2]
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。

【臨床成績】
1．慢性膵炎，膵切除[3, 4]
第Ⅲ相二重盲検比較試験（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1800mg/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（900～3600mg/日）において，パンクレリパーゼを最大52週間に渡り投与した時に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し，その後は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	50.2 ±20.7	58.7 ±22.7	8.5 ±27.5
1800mg/日群	32	50.8 ±16.0	78.2 ±14.7	27.4 ±19.6

平均値 ± 標準偏差

2．膵嚢胞線維症[5]
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：15.0kg～45.5kg）から計算したパンクレリパーゼ約640～1730 mg/日（リパーゼ活性：2500FIP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900～3600mg/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。

【薬効薬理】
消化吸収改善作用[6]
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，タンパク質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，タンパク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，脂肪及びタンパク質の消化吸収率の用量依存的な増加が認められたが，デンプンの消化吸収率に対する影響は認められなかった。

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 0 g [c]	本剤 0.53g [d]	本剤 2.12g [e]	本剤 6.35g [f]	本剤 0 g
脂肪の消化吸収率	22.15± 5.28	55.67± 5.17	66.64± 6.83	74.10± 5.98	91.38± 2.88
タンパク質の消化吸収率	43.72± 8.38	57.00± 3.73	67.15± 4.82	78.90± 3.65	87.28± 2.42
デンプンの消化吸収率	98.64± 0.90	99.69± 0.13	99.69± 0.09	99.80± 0.12	99.72± 0.06

平均値±標準偏差

[a] n=6, [b] n=3, [c] n=5（摂餌を拒絶した1例を除外）

[d] 1回の摂餌あたりリパーゼ 25,043 FIP 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

【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

性　状：本品は淡褐色の粉末で，わずかに特異なにおいがある。

溶解性：パンクレリパーゼ原薬は水に対し，その組成の一部はほとんど溶けない。

【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：120 カプセル，600 カプセル

【主要文献】

1) Stapleton FB, et al.: The New England Journal of Medicine., 295: 246, 1976
2) Niessen KH, et al.: Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition., 1(3): 349, 1982
3) 社内資料
4) 社内資料
5) 社内資料
6) 社内資料

【文献請求先】

エーザイ株式会社　安全管理部　FAX 03(3811)2710

【商品情報お問合せ先】

エーザイ株式会社　お客様ホットライン 0120(419)497

製造販売元
アボット製薬株式会社
東京都北区田端六丁目1番1号　田端アスカタワー

販売元
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川四丁目6番10号

1.8.5 文献

1. 成瀬達ら，第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査（個人調査票の解析），厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　分担研究報告書
2. 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて 平成10年8月11日 医薬発第739号
3. 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 平成19年　国民健康・栄養調査結果の概要について
4. Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, Ishii M, Imamura K, Kikuchi H, et al. Steatorrhea in Japanese patients with chronic pancreatitis. J Gastroenterol 1995; 30: 79-83.
5. 大槻眞，成瀬達，膵嚢胞線維症の診療手引き（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　難治性膵疾患に関する調査研究班　編集）p.56
6. Virginia A. Stallings, Lori J.Stark, Karen A. Robinson, Andrew P.Peranchak, Hebe Quinton, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of Systematic Review; J Am Diet Assoc. 2008; 108: 832-839

リパクレオン顆粒300mg分包
リパクレオンカプセル150mg

CTD 第1部
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アボット製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

医薬品名称専門協議の結果により以下の通り通知された。

医薬品一般的名称（JAN）
平成22年12月24日付け薬食審査発1224第1号により通知された。

登録番号：22-3-A6
JAN（日本名）：パンクレリパーゼ
JAN（英　名）：Pancrelipase

リパクレオン顆粒300mg分包
リパクレオンカプセル150mg

CTD 第1部
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アボット製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	パンクレリパーゼ
構造式	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。
効能・効果	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充
用法・用量	リパクレオン顆粒 300mg 分包 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。 リパクレオンカプセル 150mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	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） 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）
毒性	反復投与毒性： 動物種　投与期間　投与経路　投与量 (mg/kg/日)　無毒性量 (mg/kg/日)　主な所見 イヌ (♂/♀)　4 週間　経口　1000, 3000, 6000　≧6000　特記すべき所見なし イヌ (♂/♀)　9 ヵ月　経口　1000, 2000, 4000　≧4000　特記すべき所見なし
副作用	副作用発現率　113 例／267 例 ＝ 42.3% 副作用の種類　：例数（%） 便秘　：10（3.7） 腹部膨満　：9（3.4） 下痢　：9（3.4） 悪心　：8（3.0） 発熱　：7（2.6） 鼓腸　：6（2.2） 倦怠感　：6（2.2） 臨床検査異常の種類　：例数（%） 血中ブドウ糖増加　：12（4.5） 血中アルカリホスファターゼ増加　：7（2.6） γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加　：6（2.2） 白血球数増加　：6（2.2）
会社	アボット製薬株式会社　　製剤：輸入

リパクレオン顆粒300mg分包
リパクレオンカプセル150mg

CTD 第1部
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

アボット製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 品質に関する試験

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.S.1.1	Nomenclature Pancreatic Enzymes	D0004786 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.1.2	Structure Pancreatic Enzymes	D0004788(Ver.01)	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties: Pancreatic Enzymes	D0004789 (Ver.02)	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer (S): Pancrelipase	D0005582 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.S.2.2.1	Description Of Manufacturing Process & Process Controls: Pancreatine	SOLID1000082087 (Ver: 1.0)	評価資料
3.2.S.2.2.2	Report On Validation Of Analysis Ethylenglycol In [redacted]	MVAL 25031(Issue 01)	評価資料
3.2.S.2.2.3	Operating Instructions [redacted]	Translation of SOLID 0000001627	評価資料
3.2.S.2.2.4	Standard Operating Procedure Preparation Of P-PF Samples For GC Determination/ Density Measurement Of [redacted]	Translation of Solid 1630	評価資料
3.2.S.2.2.5	Standard Operating Procedure (SOP) Control And Calibration Specifications For Densitometer De40 And Refractometer Re40	Translation of Solid 755	評価資料
3.2.S.2.2.6	Operating Instructions GC Determination Of [redacted] Content Using Headspace	Translation of Solid 0000036816	評価資料
3.2.S.2.2.7	Operating Instructions Determination Of The Moisture Content Of Pancreatin-Containing Solids With The Halogen Moisture Analyzer Hr83-P (Mettler Toledo)	Translation of SOLID 0000006509	評価資料
3.2.S.2.2.8	Operating Instructions Sieve Analysis	Translation of SOLID 0000001478	評価資料
3.2.S.2.3.1	Control Of Material (S): Pancreas Powder	SOLID 1000082098 (Ver: 1.0)	評価資料
3.2.S.2.3.2	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.3.3	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.3.4	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.3.5	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.3.6	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.3.7	[redacted]	—	評価資料
3.2.S.2.4	Controls Of Critical Steps And Intermediates: Pancreas Powder	SOLID000000130426 (Ver: 1.0)	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation: Pancreas Powder	SOLID0000130349 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.S.2.6.1	Manufacturing Process Development Pancreatic Enzymes	D0004795 (Ver: 1.0)	評価資料
3.2.S.2.6.2	Manufacturing Process Development Pancreatic Enzymes	SOLID10000104057 (Ver: 1.0)	評価資料
3.2.S.3.1	Elucidation Of Structure And Other Characteristics Pancreatic Enzymes	1000082099 (Ver: 1.0)	評価資料

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.S.4.1	Specification Pancreas Powder, Solvay Pharmaceuticals	SOLID 1000110912 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.4.2.1	Test Methods Testing Of Pancreatin (N), (S), 65 For Rancidity	24038 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.4.2.2	Determining The Fat Content In Pancreatin	23016 (Issue 07)	評価資料
3.2.S.4.2.3	Test Method Determination Of Residual Solvents In Pancreatin And Pancreatin Containing Preparations	P0000101 (Ver03)	評価資料
3.2.S.4.2.4	Analytical Procedure: Content Of Water Pancreas Powder And Pancreas Powder Containing Preparations	SOLID0000082711 (Ver2.0)	評価資料
3.2.S.4.2.5	Operating Instructions Determination Of The Total Aerobic Microbial Count According To Ph.Eur. (Harmonised Method)	SOLID 0000506420	評価資料
3.2.S.4.2.6	Operating Instructions Quantitative Determination Of Bile-Tolerant Gram-Negative Bacteria (Harmonised Method)	SOLID 0000506411	評価資料
3.2.S.4.2.7	Operating Instructions Test For The Absence Of Escherichia Coli (Harmonised Method)	SOLID 0000506394	評価資料
3.2.S.4.2.8	Operating Instructions Test For The Absence Of Salmonella (Harmonised Method)	SOLID 0000506401	評価資料
3.2.S.4.2.9	Operating Instructions Test For The Absence Of Staphylococcus Aureus (Harmonised Method)	SOLID 0000506405	評価資料
3.2.S.4.2.10	Analytical Procedure: Determination Of The Enzymes In Pancreatin And Pancreatin: Containing Preparations	SOLID 0000082709 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.S.4.3.1	Validation Report Purity(JP) Determination Of Fat Content Precipitated Pancreatin	D0004857 (Ver.1)	評価資料
3.2.S.4.3.2	Validation Of Analytical Procedure: Assay Of Residual Solvent [redacted] (GC), Pancrelipase	SOLID0000044404 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.4.3.3	Validation Report (JP) Assay Content Of Water Precipitated Pancreatin	D0004347 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.4.3.4	Validation Report Assaying Of Lipase, Amylase And Protease (Total) Activity Precipitated Pancreatin	"D0005236 (Ver. 1)"	評価資料
3.2.S.4.3.5	Method Validation Validation Report Suitability Test According To Solid 59904 For Pancreatin Precipitation	SOLID 0000505632	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses Pancreas Powder, Solvay Pharmaceuticals GmbH, Neustadt	"SOLID 1000140397 (Ver. 1)"	評価資料
3.2.S.4.5	"Justification Of Specification Pancreas Powder"	"SOLID 1000138363 (Ver. 1)"	評価資料
3.2.S.5.1	Certificate Of Analysis: Pancreatic Amylase FIP Standard	SOLID0000123284	評価資料
3.2.S.5.2	Certificate Of Analysis: Pancreatic Lipase FIP Standard	SOLID0000123288	評価資料

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.S.5.3	Certificate Of Analysis: Pancreatic Protease FIP Standard	SOLID 0000123291	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System: Pancreas Powder, Solvay Pharmaceuticals, Stainless Steel Container, [redacted]L, Stainless Steel Closure	SOLID0000063722 Version: 2.0	評価資料
3.2.S.7.1	Stability Report Pancreatic Enzymes 36 Months Results	D0002204 (Ver.01)	評価資料
3.2.S.7.1-1	STABILITY DATA: PANCRELIPASE (JP) IN [redacted] L STAINLESS-STEEL CYLINDERS	SOLID1000231782 Version: 2.0	評価資料
3.2.S.7.2	Stability Report Pancreatic Enzymes 36 Months Results	D0002204 (Ver.01)	評価資料 (3.2.S.7.1 に添付)
3.2.S.7.3	Stability Report Pancreatic Enzymes 36 Months Results	D0002204 (Ver.01)	評価資料 (3.2.S.7.1 に添付)

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.P.1.1	Description And Composition Of The Drug Product: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 20,000	SOLID1000039926 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.1.2	Description And Composition Of The Drug Product: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000	SOLID1000039925 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.2.1	Pharmaceutical Development - Components Of The Drug Product: Pancrelipase Delayed release Capsules 6,000, 12,000 And 24,000	SOLID0000063809 (Ver.1)	評価資料
3.2.P.2.2.1	Pharmaceutical Development: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID 1000054335 (Ver.01)	評価資料
3.2.P.2.2.2	Study Report Report On Testing Of Bio-Equivalence Creon 10,000 Capsules, Creon 20,000 Sachets	D0004809 (Ver.01)	評価資料
3.2.P.2.2.3	Study Report In-Vitro Bioequivalence Study Comparison Of Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 20,000 (DBP-Formulation) With Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 20,000 (DBP-Free Formulation) And Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000 (DBP-Free Formulation)	SOLID 1000104099 (Ver.01)	評価資料
3.2.P.2.2.4	Study Report Comparison Of Products Pancreatin Enteric-Coated mms And Pancreatin Powder JP	D0004470(Ver.01)	評価資料
3.2.P.2.3	Pharmaceutical Development: Manufacturing Process Development: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID1000039929 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.2.5	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000096754 (Ver.1)	評価資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(S): Pancreas Powder Capsules And Sachets With Gastro-Resistant Pellets	SOLID 1000046440 (Ver.1.0)	評価資料

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.P.3.2.1	Batch Formula: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 20,000	SOLID 1000039480 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.2.2	Batch Formula: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000	SOLID1000039478 (Ver.1.0)	評価資料
2.3.P.3.3.1	Description Of Manufacturing Process & Process Controls: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID1000039482 (Ver.1.0)	評価資料
2.3.P.3.3.2	Description Of Manufacturing Process & Process Controls: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000	SOLID1000039481 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.4.1	Control Of Critical Steps And Intermediates: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000	SOLID1000040197 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.4.2	Intermediate Release Specification Pancreas Powder Gastro Resistant Pellets (Intermediate Product For Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 20,000 In Sachets)	SOLID 1000113080 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.4.3	Intermediate Release Specification: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000 (Bulk Material)	SOLID 1000113060 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.5.1	Process Validation Validation Report: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID1000044209 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.3.5.2	Process Validation Validation Report (Re-Validation Of The Coating Step): Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID1000046455 (Ver.1.0)	評価資料
3.2.P.5.1.1	Specification: Pancreas Powder Sachets With Gastro-Resistant Pellets 20,000	SOLID0000091357 (Ver.2.0)	評価資料
3.2.P.5.1.2	Specification: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000	SOLID0000091327 (Ver.2.0)	評価資料
3.2.P.5.2.1	Test Method Determination Of Residual Solvents In Pancreatin And Pancreatin Containing Preparations	P0000101 (Ver3.0)	評価資料 (3.2.S.4.2.3 に添付)
3.2.P.5.2.2	Analytical Procedure: Content Of Water	SOLID0000082711 (Ver2.0)	評価資料 (3.2.S.4.2.4 に添付)
3.2.P.5.2.3	Analytical Procedure Pancreatin Enteric-Coated Minimicrospheres Particle-Size Distribution	P0000394 (Ver2.0)	評価資料
3.2.P.5.2.4	Analytical Procedure: Dissolution Test Pancreas Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000088309 (Ver2.0)	評価資料
3.2.P.5.2.5	Operating Instructions Determination Of The Total Aerobic Microbial Count According To Ph.Eur. (Harmonised Method)	SOLID 0000506420	評価資料 (3.2.S.4.2.5 に添付)
3.2.P.5.2.6	Operating Instructions Quantitative Determination Of Bile-Tolerant Gram-Negative Bacteria (Harmonised Method)	SOLID 0000506411	評価資料 (3.2.S.4.2.6 に添付)
3.2.P.5.2.7	Operating Instructions Test For The Absence Of Escherichia Coli (Harmonised	SOLID 0000506394	評価資料 (3.2.S.4.2.7 に添

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
	Method)		付)
3.2.P.5.2.8	Operating Instructions Test For The Absence Of Salmonella (Harmonised Method)	SOLID 0000506401	評価資料 (3.2.S.4.2.8 に添付)
3.2.P.5.2.9	Operating Instructions Test For The Absence Of Staphylococcus Aureus (Harmonised Method)	SOLID 0000506405	評価資料 (3.2.S.4.2.9 に添付)
3.2.P.5.2.10	Testing Method Determination Of The Enzymes In Pancreatin And Pancreatin Containing Preparations (Coated Tablets, Capsules, Microspheres, Minimicrospheres, Granules, Powder) According To The Methods Of The F.I.P. / Ph. Eur.	SOLID 0000082709 (Ver.1.0)	評価資料 (3.2.S.4.2.10 に添付)
3.2.P.5.3.1	Validation Of Analytical Procedure: Assay Of Residual Solvents (GC) In Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000095682 (Ver 2.0)	評価資料
3.2.P.5.3.2	Validation Of Analytical Procedure: Assay Of Content Of Water In Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellet	SOLID1000074477 (Ver1.0)	評価資料
3.2.P.5.3.3	Validation Of Analytical Procedure: Dissolution Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000098021 (Ver 2.0)	評価資料
3.2.P.5.3.4	Validation Of Analytical Procedure: Assay Of Amylase And Lipase Activity In Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000097326 (Ver 1.0)	評価資料
3.2.P.5.3.5	Validation Of Analytical Procedure: Assay Of Total Protease In Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets	SOLID0000097813 (Ver 1.0)	評価資料
3.2.P.5.3.6	Method Validation: Validation Report Suitability Test According To Solid 59904 For Creon N Pell (mms)	SOLID 0000505635	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 300mg	SOLID 1000140419 (ver 1.0)	評価資料
3.2.P.5.6	Justification Of Specification: Pancreas Powder Gastro-Resistant Pellets 300mg And Capsules 150 Mg	SOLID10000138364 (ver 1.0)	評価資料
3.2.P.6	Certificate Of Analysis: Pancreatic Amylase FIP Standard	SOLID0000123284	評価資料 (3.2.S.5 に添付)
	Certificate Of Analysis: Pancreatic Lipase FIP Standard	SOLID0000123288	
	Certificate Of Analysis: Pancreatic Protease FIP Standard	SOLID 0000123291	
3.2.P.8.1.1	Stability Data: Pancreas Powder Sachets With Gastro-Resistant Pellets 20,000 (Japan)	SOLID1000111994 (ver.02)	評価資料
3.2.P.8.1.1-1	Stability Data: Pancreas Powder Sachets with gastro-resistant Pellets 20,000 (Japan)	SOLID1000111994 (ver.4.0)	評価資料
3.2.P.8.1.2	Stability Data: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 10,000 (Japan) In PVC/PVDC Blisters Packed In Aluminum Pillows (Gusset Type)	SOLID1000112521 (ver.01)	評価資料
3.2.P.8.1.2-1	Stability Data: Pancreas Powder Capsules with gastro-resistant Pellets 10,000 (Japan) in PVC/PVDC blisters packed In Aluminum Pillows (gusset type)	SOLID1000112521 (ver.3.0)	評価資料

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.P.8.2.1	Stability Data: Pancreas Powder Sachets With Gastro-Resistant Pellets 20,000 (Japan)	SOLID1000111994 (ver.02)	評価資料 (3.2.P.8.1.1 に添付)
3.2.P.8.2.2	Stability Data: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 20,000 (Japan) In PVC/PVDC Blisters Packed In Aluminum Pillows (Gusset Type)	SOLID1000112521 (ver.01)	評価資料 (3.2.P.8.1.2 に添付)
3.2.P.8.3.1	Stability Data: Pancreas Powder Sachets With Gastro-Resistant Pellets 20,000 (Japan)	SOLID1000111994 (ver.02)	評価資料 (3.2.P.8.1.1 に添付)
3.2.P.8.3.2	Stability Data: Pancreas Powder Capsules With Gastro-Resistant Pellets 20,000 (Japan) In PVC/PVDC Blisters Packed In Aluminum Pillows (Gusset Type)	SOLID1000112521 (ver.01)	評価資料 (3.2.P.8.1.2 に添付)

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
3.2.A.2.1	Pancreatin Adventitious Agents Safety Evaluation: Raw Material Control And Drug Substance Testing	SOLID0000175899 (Ver.3.0)	評価資料
3.2.A.2.2	Pancreatin Adventitious Agents Safety Evaluation: Virus Inactivation Capability Of The Manufacturing Process	SOLID0000175893 (Ver.4.0)	評価資料
3.2.A.2.3	Pancreas Powder Adventitious Agents Safety Evaluation: Risk Analysis	Solid0000175888 (Ver.4.0)	評価資料

1.12.2 非臨床に関する試験

項目	データ又は報告書	報告書番号	備考
4.2.1.1	S245.5.003 - Investigation Of The In Vivo Efficacy Of Creon 10.000 MMS (DBP-Free Formulation) On Digestibility Of A Human-Like (High Fat) Diet In The P.E.I Minipig	S245.5.003	評価資料
4.2.3.2.1	4-Week Subchronic Toxicity Study Of Pancreatin Powder And Pellets By Oral Administration (Twice Daily) To Beagle Dogs.	K.223.4001	評価資料
4.2.3.2.2	9-Month Chronic Toxicity Study Of Pancreatin Powder By Oral Administration (Twice Daily) To Beagle Dogs	K.223.4002	評価資料

4.3 参考文献

項目	表題	著者	雑誌名（年）	備考
4.3	The Enzyme Levels In Blood Are Not Affected By Oral Administration Of A Pancreatic Enzyme Preparation (Creon 10,000) In Pancreas-Insufficient Pigs	Karin Gewert, PhD, et al.	Pancreas (2004)	参考資料

1.12.3 臨床に関する試験

項目	データ又は報告書	試験番号	備考
5.3.3.1.1	SA-001 臨床第 I 相単回投与試験総括報告書（健常人における SA-001 単回投与時の安全性検討）	K245.5701	評価資料
5.3.3.1.2	SA-001 臨床第 I 相反復投与試験総括報告書（健常人における SA-001 反復投与時の安全性検討）	K245.5702	評価資料
5.3.5.1.1	SA-001 の膵外分泌機能不全に対するプラセボ対照第 III 相二重盲検比較試験 治験総括報告書	S.245.3.115	評価資料
5.3.5.1.2	CLINICAL STUDY REPORT A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Comparative Study to Confirm the Safety and Efficacy of Oral 1.5 g/day and 3.0 g/day of SA-001 in Patients with Pancreatic Exocrine Insufficiency Caused by Chronic Pancreatitis or by Pancreatectomy	S245.3.122	評価資料
5.3.5.1.3	CLINICAL REPORT A Comparison Of The Efficacy And Safety of Creon 20 and Placebo In The Treatment Of Steatorrhea In Pediatric And Adolescent Cystic Fibrosis Patients With Clinical Exocrine Pancreatic Insufficiency	S223.3.101	参考資料
5.3.5.1.4	CLINICAL REPORT A Comparison of the Efficacy and Safety of CREON 20 and Placebo in the Treatment of Steatorrhea in Adult Cystic Fibrosis Patients With Clinical Exocrine Pancreatic Insufficiency	S223.3.102	参考資料
5.3.5.1.5	CLINICAL STUDY REPORT A Double-blind, Randomized, Multi-center, Placebo-controlled, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of Pancrelipase Delayed Release 24,000 Unit Capsule in Subjects with Pancreatic Exocrine Insufficiency due to Cystic Fibrosis	S245.3.126	参考資料
5.3.5.2.1	CLINICAL STUDY REPORT AMENDMENT The Clinical Phase II Study of Creon Pellets (SA-001) Indication / Purpose: Pancreatic Exocrine Insufficiency	K245.5703	参考資料
5.3.5.2.2	SA-001 臨床試験 —膵嚢胞性線維症— 治験総括報告書	S245.2.002	参考資料
5.3.5.2.3	CLINICAL STUDY REPORT AMENDMENT A Clinical Phase III Open-Label Study of SA-001 Indication / Purpose: Pancreatic Exocrine Insufficiency	S245.3.104	参考資料
5.3.5.2.4	CLINICAL STUDY REPORT AMENDMENT A Clinical Phase III Long-Term Administration Study of SA-001 Indication / Purpose: Pancreatic Exocrine Insufficiency	S245.3.103	参考資料
5.3.5.2.5	CLINICAL STUDY REPORT A Phase III Long-term Administration Study of SA-001 in the Treatment of Cystic Fibrosis 7th Interim Results at Week 420	S245.3.117	参考資料
5.3.5.2.5-1	CLINICAL STUDY REPORT A Phase III Long-term Administration Study of SA-001 in the Treatment of Cystic Fibrosis (Final Report)	S245.3.117	参考資料

項目	データ又は報告書	試験番号	備考
5.3.5.2.6	CLINICAL STUDY REPORT A One-year Open-label Study to Assess the Safety of Oral Long-term Use of SA-001 in Subjects with Pancreatic Exocrine Insufficiency Caused by Chronic Pancreatitis or by Pancreatectomy First Interim Report: Cut-off date; 24 APR 2009	S245.3.123	評価資料
5.3.5.2.6-1	CLINICAL STUDY REPORT A One-year Open-label Study to Assess the Safety of Oral Long-term Use of SA-001 in Patients with Pancreatic Exocrine Insufficiency Caused by Chronic Pancreatitis or by Pancreatectomy Second Interim Report: Cut-off date; 18 MAR 2010	S245.3.123	評価資料
5.3.5.2.6-2	CLINICAL STUDY REPORT A One-year Open-label Study to Assess the Safety of Oral Long-term Use of SA-001 in Patients with Pancreatic Exocrine Insufficiency Caused by Chronic Pancreatitis or by Pancreatectomy Final Report (Date of Issue: 30 Nov 2010)	S245.3.123	評価資料
5.3.5.3.1	Summary of Clinical Efficacy (Efficacy summary of clinical studies performed outside of Japan)	-	評価資料
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety (ISS) (Safety summary of the clinical studies performed outside of Japan)	-	評価資料
5.3.6	12th Periodic Safety Update Report (Data of this report: 15 July 2009)	-	評価資料
5.3.7.1	症例一覧表(S245.3.115 試験, S245.3.122 試験, S245.3.123 試験)	-	評価資料
5.3.7.2	有害事象一覧表(S245.3.115 試験, S245.3.122 試験, S245.3.123 試験)	-	評価資料
5.3.7.3	治験薬投与前後における各患者の臨床検査値変化 (安全性評価採用例) (S245.3.115 試験, S245.3.122 試験, S245.3.123 試験)	-	評価資料