



膵外分泌機能不全患者における パンクレリパーゼ（リパクレオン[®]）の 投与量別の有効性に影響を与える因子の検討

岡 卓志¹⁾ / 春名成則¹⁾ / 三木崇生¹⁾ / 黒瀬由喜^{2)*} /
永濱 忍²⁾ / 上崎利昭²⁾

● 要旨

パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン[®]；以下、リパクレオン）の長期使用での特定使用成績調査が2011年8月から2013年7月まで前向き中央登録方式にて行われた。本報告では、登録された患者（579例）の中で、初回投与時の投与量が1800 mg/日であった群（357例）と900 mg/日であった群（152例）において長期使用時の有効性の差異ならびに影響を与える因子について検討を行った。その結果、1800 mg/日投与群だけでなく900 mg/日投与群も栄養状態の改善・症状の改善において有効であることが確認された。一方で、治験時の背景に近いと考えられる①低栄養状態、②脂肪便など便の異常を有し膵外分泌機能不全に伴う症状を複数個有する患者背景において1800 mg/日投与群の方が900 mg/日投与群と比べて有意に効果が高いことが確認された。これらの結果から、リパクレオンの投与量判断において投与時の栄養状態や症状の有無を念頭に入れて投与量を判断することにより、より適正な膵酵素補充療法が実施できることが示唆された。

キーワード：リパクレオン，膵外分泌機能不全，投与量，膵酵素補充療法

緒 言

膵外分泌機能不全（exocrine pancreatic insufficiency：EPI）は膵機能の障害により、膵臓から十二指腸に本来分泌される膵酵素が欠乏することによって起こる脂肪、蛋白質、炭水化物の消化吸収障害を特徴とする病態の総称であり、上記病態に伴い脂肪便、下痢、脂溶性ビタミンの欠乏症や必須脂肪酸の欠乏症等の症状が生じ、最終的には栄養障害および体重減少を引き起こす^{1)~5)}。これらの症状は患者のQOL（Quality of life：QOL）を低下させるだけでなく、感染症などの危険因子になることが報告されている⁵⁾。EPIは、慢性膵炎などで腺房細胞

や導管細胞が障害を受けることにより消化酵素が出てこない状態や、膵頭部癌などで主膵管が閉塞している状態、膵臓癌等の治療による外科的膵切除後の状態などがあげられる。EPIの治療には、膵酵素補充療法（pancreatic enzyme replacement therapy：PERT）が推奨され⁶⁾、パンクレリパーゼ製剤を用いるPERTが海外において多数報告されている^{4)7)~10)}。本邦においても、2011年にリパクレオンがEPIに対する膵消化酵素補充剤として厚生労働省の承認を受けており、その後、2015年に発刊された慢性膵炎診療ガイドライン改訂第2版においても、脂肪便や体重減少を有する慢性膵炎患者に対して高力価の消化酵素薬による治療が推奨されるなど

1) マイラン EPD 合同会社（〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2）

2) EA ファーマ株式会社（〒104-0042 東京都中央区入船2-1-1）

*：責任筆者（Tel：03-6280-9507，e-mail：yoshiki_kurose@eapharma.co.jp）

高い評価を受けている¹¹⁾。

PERTの実施においては患者の膵外分泌機能の残存状態や、摂取する食事量・食事内容・食事回数を勘案する必要がある。また、膵外分泌機能を評価する検査で、本邦で唯一保険適用されているBT-PABA (N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid) 試験によって評価されている。しかし本検査法は、腎機能障害患者において、腎機能障害の程度により検査結果に影響を受けること、さらに検査においては6時間の蓄尿が必要となり、患者への時間的負荷が高いことなどが理由となって、臨床の場では広く普及していないのが現状である。そのため現在PERTは、慢性膵炎や膵切除後など膵機能が低下する背景の確認と膵外分泌機能不全により引き起こされる低栄養状態や便の異常に代表する症状等を問診やアルブミン等の臨床検査などにより評価し、これらの情報から総合的に判断して行われている。また、補充すべき消化酵素薬の投与量は承認されている用量が基本となるが、食事量・食事内容・食事回数は患者個々に均一ではないことなどより、リパクレオンの用法・用量においては『患者の状態に応じて適宜増減すること』と記載されている。しかし、投与量の判断基準となる検査項目や症状などに関して検討した報告はまだ無いのが現状である。

EPI患者におけるリパクレオンの長期使用時の安全性および有効性を評価した特定使用成績調査については、既に報告済みであり¹²⁾、本報告では、1800 mg/日投与群と900 mg/日投与群を比較し、投与量の判断材料となる因子を検討したので報告する。

I 対象と方法

1. 調査の実施

市販後使用実態下での特定使用成績調査を、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (Good Post-marketing Study Practice : GPSP)」に基づき企画・実施した。本調査は、ClinicalTrials.gov に登録 (NCT01427725) している。調査の実施については、マイラン EPD 合同会社の委託により、エーザイ株式会社 (東京) が調査を実施する医療機関と契約を締結して実施した。また、登録・データマネジメント・統計解析については、マイラン EPD 合同会社が、イーピーエス株式会社 (東京) に委託して行った。調査結果の取りま

とめについては、マイラン EPD 合同会社と EA ファーマ株式会社が行った。

調査期間は、2011年8月から2014年7月で、観察期間は52週間、登録方式は中央登録方式で行った。

2. 調査対象となった患者

本剤を投与する非代償期の慢性膵炎 (chronic pancreatitis : CP), 膵切除 (pancreatic surgery : PS) 等 (膵嚢胞線維症を除く) を原疾患とする EPI 患者で、初回投与量が 1800 mg/日と 900 mg/日の患者

3. 選択基準

脂肪便、下痢、腹痛、体重減少等関連する臨床症状が発現している CP もしくは PS 等に起因する EPI 患者

4. 除外基準

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

5. 安全性解析対象除外基準

安全性評価に関して、次の除外基準を設定した。

- (1) 本剤を投与後 14 日間以内に登録されなかった患者
- (2) 本剤の服薬が確認できない患者または本剤を服薬していない患者
- (3) 初回以降来院していない患者

6. 有効性除外基準

有効性評価に関して、次の除外基準を設定した。

- (1) 本剤による臨床効果が判定不能な患者
- (2) 本剤の適応外の患者

7. 実施プロトコル

本剤の添付文書に記載されている用法・用量に則って、通常、1回 600 mg のパンクレリパーゼを 1日3回毎食直後に投与した。調査期間中 (52週間) に、投与量を増量する場合は、増量前に EPI に関連する症状を評価した。また、本剤の用法・用量の調整についても、添付文書に記載されている用法・用量の使用上の注意に則って、患者の年齢、体重、食事量、食事内容、食事回数等を考慮して用法・用量を調整した。

8. 評価方法

本評価は、特定使用成績調査の安全性評価対象集団で、初回投与時の投与量が 1800 mg/日および 900 mg/日による EPI 患者を対象とし、本剤の長期

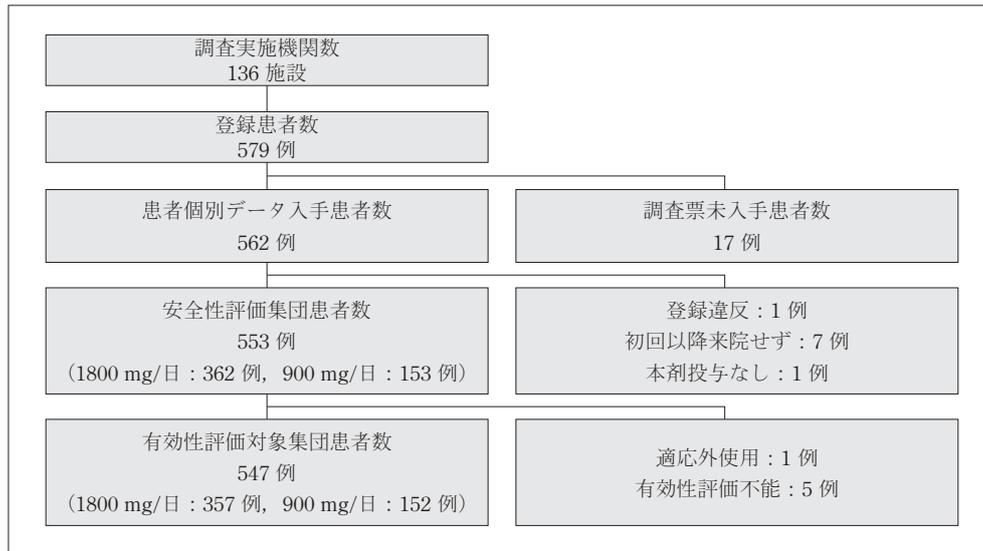


図 1 患者構成図

使用時の安全性および有効性を評価した。

安全性評価は、調査期間 (52 週間) + 4 週間中に発現した有害事象 (Adverse Events : AEs) を MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J) version 18.0 により評価した。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用 (Adverse Drug Reactions : ADRs) とした。

有効性評価は、臨床症状、栄養評価指標 (体重、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、ヘモグロビン、トリグリセライド)、QOL を投与開始前と比較した。評価時期を投与開始前 (0 週), 8, 24, 52 週後 (調査期間終了時) に設定し、排便頻度 (回/日)、脂肪便 (有無)、下痢 (有無)、便の悪臭 (有無)、食欲不振 (有無)、腹部膨満感 (有無) の発現率 (%) を臨床症状として評価した。QOL は、Short Form-8 (SF-8) Health Survey Japanese version スタンダード版 (1 ヶ月) (ihope International 株式会社) を用いて評価した。

9. データ解析

すべての安全性および有効性の評価は、本剤を少なくとも 1 回投与された患者集団で評価した。栄養評価指標、QOL、排便頻度の変化は、投与開始前と投与後のデータを対応のある t 検定により検定した。他の臨床症状の変化は、McNemar 検定により検定した。投与量間の比較は、t 検定または Fisher の正確検定を用いて行った。両側 $P < 0.05$ を有意とみなした。

II 結 果

1. 患者背景

患者構成図を図 1 に示す。2011 年 8 月から 2014 年 7 月までに、136 の医療機関から合計 579 例が登録され、そのうち 562 例の患者個別データが得られた。562 例中、登録違反 1 例、初回以降患者来院せず 7 例、本剤の投与なし 1 例の計 9 例を除外し、553 例を調査全体の安全性評価対象集団とした。553 例中、初回投与量が 1800 mg/ 日の EPI 患者は 362 例であり、900 mg/ 日の EPI 患者は 153 例であった。

次に、患者背景 (安全性評価集団) を表 1 に示す。性別は 1800 mg/ 日投与群で男性 234 例 (64.6%)、女性 128 例 (35.4%)、900 mg/ 日投与群で男性 90 例 (58.8%)、女性 63 例 (41.2%) であった。年齢分布は 1800 mg/ 日投与群で 15 歳以上 65 歳未満 156 例 (43.1%)、65 歳以上 206 例 (56.9%) (平均 : 64.9 歳, 年齢幅 : 29 ~ 89 歳)、900 mg/ 日投与群で 15 歳以上 65 歳未満 70 例 (45.8%)、65 歳以上 83 例 (54.2%) (平均 : 65.7 歳, 年齢幅 : 20 ~ 89 歳) であった。Body mass index (BMI) の分布は、1800 mg/ 日投与群で 18.5 未満 80 例 (22.1%)、18.5 以上 25 未満 181 例 (50.0%)、25 以上 19 例 (5.2%)、900 mg/ 日投与群で 18.5 未満 33 例 (21.6%)、18.5 以上 25 未満 65 例 (42.5%)、25 以上 11 例 (7.2%) であった。EPI 治療における併用薬の使用は 1800 mg/ 日投与群で胃酸分泌抑制剤

表1 患者背景 (安全性評価集団)

		初回1日投与量 1800 mg/日	初回1日投与量 900 mg/日	P値
合計		362	153	
性別	男	234 (64.6)	90 (58.8)	0.231 [#]
	女	128 (35.4)	63 (41.2)	
年齢 (歳)	15未満	0	0	0.520 ^{##}
	15以上65未満	156 (43.1)	70 (45.8)	
	65以上	206 (56.9)	83 (54.2)	
	平均(年齢幅)	64.9 (29-89)	65.7 (20-89)	
BMI (kg/m ²)	18.5未満	80 (22.1)	33 (21.6)	0.841 ^{##}
	18.5以上25未満	181 (50.0)	65 (42.5)	
	25以上	19 (5.2)	11 (7.2)	
	不明/未記載	82 (22.7)	44 (28.8)	
	平均(幅)	20.4 (12.7-32.7)	20.5 (14.8-28.9)	
合併症 ^{*1}	肝機能障害	28 (7.7)	21 (13.7)	0.048 [#]
	腎機能障害	12 (3.3)	4 (2.6)	0.787 [#]
	糖尿病	111 (30.7)	33 (21.6)	0.041 [#]
	悪性腫瘍	59 (16.3)	24 (15.7)	0.896 [#]
EPIの成因 ^{*1}	慢性膵炎	154 (42.5)	79 (51.6)	0.066 [#]
	膵切除	179 (49.4)	61 (39.9)	0.053 [#]
	その他 ^{*2}	46 (12.7)	17 (11.1)	0.661 [#]
膵切除の内訳 (術式) ^{*1}	膵全摘術	16 (4.4)	3 (2.0)	0.210 [#]
	膵頭十二指腸切除術	132 (36.5)	51 (33.3)	0.546 [#]
	膵体尾部切除術	29 (8.0)	7 (4.6)	0.189 [#]
	その他	4 (1.1)	3 (2.0)	0.429 [#]
消化酵素製剤の前使用		130 (35.9)	53 (34.6)	0.763 [#]
併用薬 ^{*1}	胃酸分泌抑制剤	250 (69.1)	115 (75.2)	0.170 [#]
	プロトンポンプ阻害剤 (PPI)	203 (56.1)	90 (58.8)	0.627 [#]
	蛋白分解酵素阻害剤	86 (23.8)	44 (28.8)	0.267 [#]

*1: 重複あり *2: 自己免疫性膵炎7例, 閉塞性膵炎9例, 胃切除28例, その他20例

#: t検定, ##: Fisherの正確検定

250例(69.1%), プロトンポンプ阻害剤(PPI) 203例(56.1%), 蛋白分解酵素阻害剤86例(23.8%), 900 mg/日投与群で胃酸分泌抑制剤115例(75.2%), プロトンポンプ阻害剤(PPI) 90例(58.8%), 蛋白分解酵素阻害剤44例(28.8%)であった。合併症は, 1800 mg/日投与群で肝機能障害28例(7.7%), 腎機能障害12例(3.3%), 糖尿病111例(30.7%), 900 mg/日投与群で肝機能障害21例(13.7%), 腎機能障害4例(2.6%), 糖尿病33例(21.6%)であった。消化酵素薬の前使用ありは1800 mg/日投与群で130例(35.9%), 900 mg/日投与群で53例(34.6%)であった。両群間で有意差のあった項目は, 肝機能障害(900 mg/日

投与群が多い), 糖尿病(1800 mg/日投与群が多い)で, その他の項目では両群間に有意差はみられなかった。

2. 安全性評価(有害事象, 副作用および重篤な副作用)

AEsは, 1800 mg/日投与群で安全性評価集団362例中99例(27.3%) 202件, 900 mg/日投与群で153例中36例(23.5%) 59件に認められた。重篤なAEsは1800 mg/日投与群で59例(16.3%) 108件, 900 mg/日投与群で18例(11.8%) 26件であった。またADRsは1800 mg/日投与群で27例(7.5%) 41件, 900 mg/日投与群で9例(5.9%) 13件であった(表2)。主な症状は下痢, 悪心

表2 パンクレリパーゼ (リパクレオン®) の副作用および重篤な副作用

	初回1日投与量 1800 mg/日	初回1日投与量 900 mg/日
安全性解析集団	362	153
副作用	27 (7.5)	9 (5.9)
重篤な副作用	2 (0.6)	2 (1.3)
内分泌障害	1 (0.3)	
代謝および栄養障害* ¹	4 (1.1)	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.3)	
眼障害	1 (0.3)	
心臓障害* ²	1 (0.3)	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		1 (0.7)
胃腸障害* ³	15 (4.1)	6 (3.9)
肝胆道系障害	2 (0.6)	
皮膚および皮下組織障害	4 (1.1)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態* ⁴⁻¹	1 (0.3)	1 (0.7)
臨床検査* ⁴⁻²	5 (1.4)	3 (2.0)

【重篤な副作用 (投与量)】*¹: 高血糖 (900 mg), *²: うっ血性心不全 (1800 mg), *³: 虚血性大腸炎 (1800 mg), *⁴⁻¹/⁴⁻²: 末梢性浮腫 / 体重増加 (900 mg)

等の胃腸障害であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用 (Serious Adverse Drug Reactions: SADR) は、1800 mg/日投与群で2例 (0.6%) 2件, 900 mg/日投与群で2例 (1.3%) 3件に認められ、その症状は、1800 mg/日投与群でうっ血性心不全, 虚血性大腸炎, 900 mg/日投与群で高血糖, 末梢性浮腫 / 体重増加であった。

3. 有効性評価 (有効性評価集団: 547例)

3-1. 栄養指標の検討

本調査における全体の解析時において52週の時点で有意な改善が確認されていた体重, 血清総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, ヘモグロビンについて解析を実施した。1800 mg/日投与群では血清総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, ヘモグロビンで, 900 mg/日投与群では血清総蛋白, アルブミン, ヘモグロビンで, それぞれ有意な改善が認められた (表3)。また, 性別や年齢 (65歳以上 / 未満) による違いは特に認められなかった。

一方, 部分集団解析によって投与量が有効性に与える影響を検討したところ, 膵切除患者で投与開始時のBMIが18.5未満の群においては52週後の血清総蛋白, アルブミン改善効果は900 mg/日投与群 (9例) より1800 mg/日投与群 (23例) において有意に高い結果であった ($P=0.010$, $P=0.014$)

(図2)。

3-2. EPI 関連臨床症状の検討

本調査における全体の解析時において, EPI 関連のすべての臨床症状 (脂肪便, 排便頻度, 下痢, 便の悪臭, 食欲不振, 腹部膨満感) が52週の時点でベースラインと比較して有意な改善が認められているが, 初回投与時の投与量別に検討したところ, 1800 mg/日投与群, 900 mg/日投与群ともにすべての臨床症状で有意な改善が認められた (表4)。

一方, 本剤投与開始時に便の異常 (脂肪便・下痢・便の悪臭のいずれか), 食欲不振ならびに腹部膨満感の3つの症状が認められる患者は, 1800 mg/日投与群では, 24例中23例で腹部膨満感の改善が認められたのに対して, 投与開始時900 mg/日投与群では21例中15例の腹部膨満感の改善しか認められなかった ($P=0.039$) (図3)。

3-3. 投与期間中に用量を変更した患者群での検討

初回投与量1800 mg/日から52週の期間内に減量した16名の患者群において, 投与量変更後の栄養指標を検討したところ, アルブミン, 総コレステロールにおいて, 52週の時点でベースラインと比較して有意な改善が認められた (表5)。

表3 栄養指標の検討

項目	初回投与量 (mg/日)	対象人数 (人)	投与開始前 (平均±SD)	52週後 (平均±SD)	変化量 (平均±SD)	対応のある t検定	t検定
体重 (kg)	900	50	52.66 ± 9.42	53.47 ± 9.15	0.82 ± 3.71	P = 0.126	P = 0.892
	1800	141	53.83 ± 9.80	54.55 ± 9.82	0.72 ± 4.56	P = 0.063	
血清総蛋白 (g/dL)	900	67	6.47 ± 0.90	6.84 ± 0.61	0.37 ± 0.81	P < 0.001	P = 0.559
	1800	153	6.65 ± 0.80	6.95 ± 0.63	0.31 ± 0.74	P < 0.001	
アルブミン (g/dL)	900	67	3.68 ± 0.64	3.85 ± 0.63	0.17 ± 0.65	P = 0.035	P = 0.412
	1800	157	3.78 ± 0.64	4.02 ± 0.54	0.24 ± 0.59	P < 0.001	
総コレステロール (mg/dL)	900	46	158.07 ± 38.95	165.00 ± 38.39	6.93 ± 26.10	P = 0.079	P = 0.257
	1800	99	156.92 ± 45.66	170.85 ± 38.49	13.93 ± 37.75	P < 0.001	
ヘモグロビン (g/dL)	900	75	11.85 ± 2.09	12.29 ± 1.80	0.44 ± 1.75	P = 0.034	P = 0.807
	1800	159	12.31 ± 1.88	12.70 ± 1.89	0.38 ± 1.38	P < 0.001	

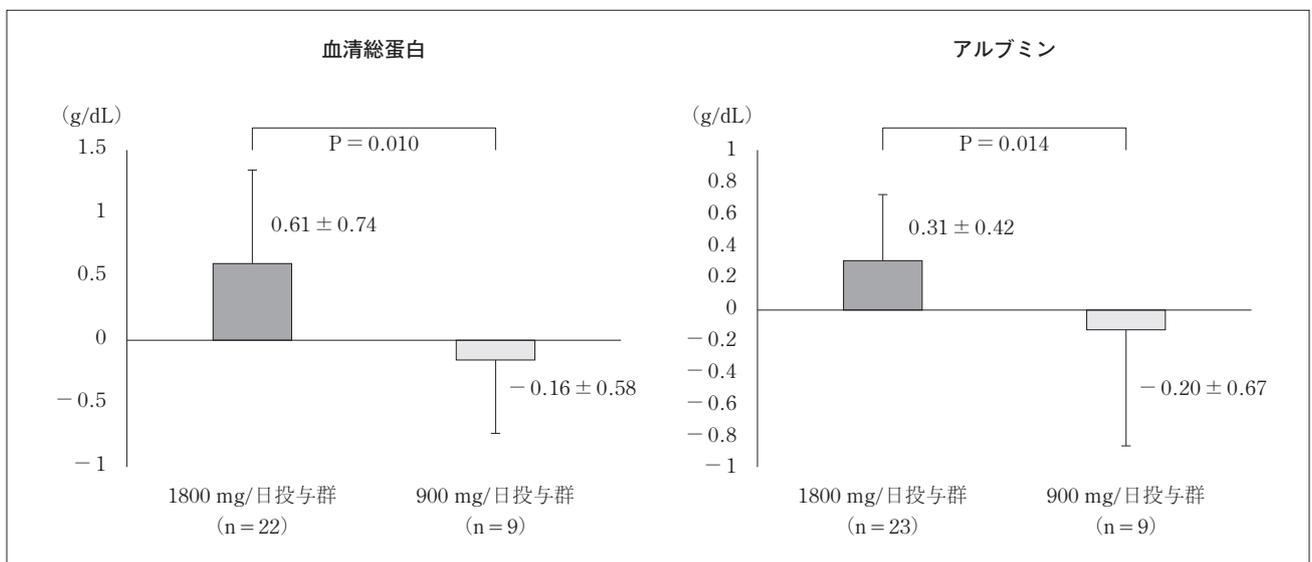


図2 BMI 18.5未満の膵切除患者における血清総蛋白、アルブミンの変化量(52週時)

3-4. QOL 評価

本調査における全体の解析時において、SF-8 質問票による本剤投与後の QOL の変化はすべての項目で 52 週の時点でベースラインと比較して有意な改善が認められているが、初回投与時の投与量別に検討したところ、1800 mg/日投与群、900 mg/日投与群ともにすべての項目で有意な改善が認められた。

III 考 察

リパクレオンは 2011 年に発売され、本邦においても力価の高い消化酵素薬による膵酵素補充療法が実施可能となった。一方で、本邦では簡便な膵外分泌機能を評価する検査法がないことより膵機能低下

の原因となる慢性膵炎や膵切除などの背景の確認と患者の症状や栄養状態などから治療の実施が判断されている。今回の調査結果では安全性解析対象 553 例中、1800 mg/日投与による治療は 362 例 (65.5%)、900 mg/日投与による治療は 153 例 (27.7%)、であったが、1800 mg/日投与群のみならず、900 mg/日投与群でも栄養状態、臨床症状を改善することが改めて確認された。

リパクレオンの開発時における第Ⅲ相試験において 900 mg/日の有効性は、プラセボ投与群と比較して脂肪吸収率を有意に改善することが確認され、1800 mg/日に増量することにより直線性の用量反応関係が確認されたことから 1800 mg/日による治療が承認されている。本調査においても 900 mg/

表 4 - a 膵外分泌機能不全症状の検討

項目	初回投与量 (mg/日)	対象人数 (人)	症状	投与開始前 (人)	52 週後 (人)	McNemar 検定	Fisher の 正確検定
脂肪便	900	80	有 無	16 64	1 79	P < 0.001	P = 0.669
	1800	176	有 無	31 145	5 171	P < 0.001	
下痢	900	81	有 無	33 48	5 76	P < 0.001	P = 0.135
	1800	184	有 無	65 119	23 161	P < 0.001	
便の悪臭	900	80	有 無	18 62	3 77	P < 0.001	P = 0.196
	1800	174	有 無	34 140	15 159	P < 0.001	
食欲不振	900	81	有 無	33 48	3 78	P < 0.001	P = 0.404
	1800	182	有 無	59 123	13 169	P < 0.001	
腹部膨満	900	81	有 無	32 49	6 75	P < 0.001	P = 0.075
	1800	179	有 無	41 138	4 175	P < 0.001	

表 4 - b 膵外分泌機能不全症状の検討

項目	初回投与量 (mg/日)	対象人数 (人)	投与開始前 (平均 ± SD)	52 週後 (平均 ± SD)	変化量 (平均 ± SD)	対応のある t 検定	t 検定
排便頻度 (回/日)	900	71	2.40 ± 1.96	1.49 ± 0.98	- 0.91 ± 1.47	P < 0.001	P = 0.884
	1800	160	2.33 ± 1.82	1.45 ± 0.76	- 0.88 ± 1.54	P < 0.001	

日投与群でも 1800 mg/日投与群と大半の評価項目で同程度の効果を得られることが確認された。その原因としては以下のことが考えられる。まず第 1 に保険診療下で行える唯一の膵外分泌機能検査である BT-PABA 試験は、患者への負担や高齢者で増加する腎機能障害の影響などにより実施が困難であり、患者個々の主訴や栄養評価によって膵外分泌機能の状態を判断して治療を開始していると考えられること。第 2 に今回の調査では食事内容を評価していないことが考えられる。すなわち、膵外分泌機能不全を呈する非代償期の慢性膵炎患者における適正なエネルギー投与量は標準体重 × 30 kcal 以上と慢性膵炎診療ガイドラインに記載されており¹¹⁾、低体重であれば栄養維持のために必要な食事も少なくな

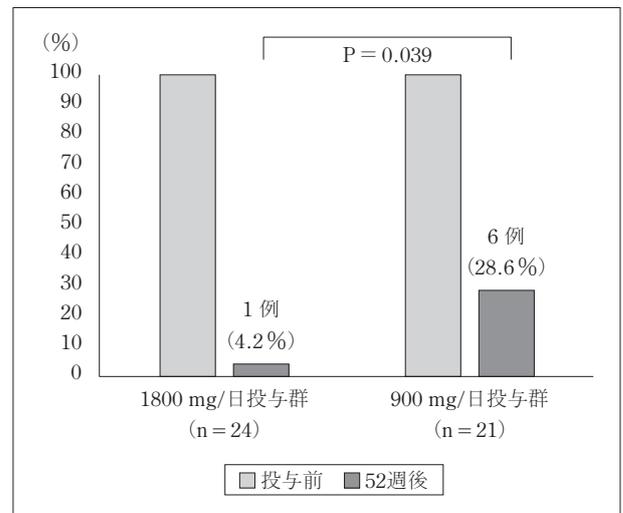


図 3 膵外分泌機能不全症状を複数発症している患者の腹部膨満感の変化

表5 初回投与量 1800 mg/日から 52 週の期間内に減量した患者の栄養指標

項目	対象人数 (人)	投与開始前 (平均 ± SD)	52 週後 (平均 ± SD)	変化量 (平均 ± SD)	対応のある t 検定
体重 (kg)	7	57.40 ± 5.47	58.97 ± 4.47	1.57 ± 2.92	P = 0.204
血清総蛋白 (g/dL)	9	6.71 ± 0.54	6.98 ± 0.32	0.27 ± 0.66	P = 0.260
アルブミン (g/dL)	9	3.47 ± 0.75	4.10 ± 0.37	0.63 ± 0.64	P = 0.018
総コレステロール (mg/dL)	6	154.33 ± 41.50	197.33 ± 33.96	43.00 ± 37.53	P = 0.038
ヘモグロビン (g/dL)	9	12.44 ± 2.24	12.48 ± 2.64	0.03 ± 1.57	P = 0.951

る。海外の膵外分泌機能不全治療に関するレコメンデーションでは体重あたり 500 ~ 2500 リパーゼ単位以上の投与が推奨されており¹³⁾、仮に体重 50 kg の患者なら 25000 リパーゼ単位からの治療となるが、リパクレオン 1Cap (パンクレリパーゼとして 150 mg) 中に 10000 ~ 16000 リパーゼが含まれており、2Cap 分のリパーゼ投与量で補うことが可能なため、低体重であれば半量投与 (900 mg/日) でも効果を期待することができる。第 3 に、リパクレオンの開発時における第 III 相試験の被験者の選択基準は、膵切除もしくは慢性膵炎が原因で便中脂肪排泄量が ≥ 7.5 g/日が設定されている¹⁴⁾。しかしながら、本調査は使用実態下において実施されており、膵外分泌機能不全患者の便中脂肪排泄量を測定しておらず、その結果、脂肪排泄が開発時に比べ、軽度であった可能性が考えられた。

一方で、開発時の患者背景に近いと思われる低栄養状態の患者においては、開発時と同様に 1800 mg/日が 900 mg/日より優れた効果を示すことが確認された。海外の報告では治療開始時の BMI が 18.5 未満の患者群において 6 カ月後の体重増加が高いことが報告されており、より栄養状態の悪い患者において PERT の有効性が高いことが示唆されている¹⁵⁾。今回の検討においても治療開始時に低体重が確認された栄養状態の悪い患者において 52 週後の栄養状態の改善効果が 900 mg/日より 1800 mg/日において有意に高い結果が出ており、PERT の用量反応性は膵外分泌機能不全に伴う低栄養状態において効果が高い可能性が示唆されたと考えられ

る。

また、膵外分泌機能不全が原因と考えられる便の異常や腹部症状を有する患者において、治療開始時に複数の症状がある患者群においては 900 mg/日に比べ 1800 mg/日投与において有意な症状の改善効果が認められた。したがって、診断や治療の折、栄養状態の確認だけでなく膵外分泌機能の低下による症状の確認で、複数症状の発現の訴えがある場合、膵外分泌の機能低下がより進行している可能性が推測される。これらの患者においては 1800 mg/日投与により、症状の改善が期待されることが示唆された。

今回の検討では少数ながらも投与期間中に減量を実施した患者が含まれていた。減量を実施した患者において栄養指標・膵外分泌機能不全の症状ともに悪化せず、一部の栄養評価項目では改善効果を示していた。PERT は食物と膵消化酵素薬が効率的に混ぜることで、消化の改善が得られ本剤の治療効果が発揮されると考えられるが、服薬タイミングを ①食直前、②食直後、③食直前・食中・食直後に分散して服用、の 3 群で比較した研究結果では、③の分散して服用した場合が脂肪吸収率の改善効果が高かったことが報告されている¹⁶⁾。報告されたこの研究からは、服薬タイミングが治療効果に及ぼす影響も考えられ、薬剤の長期服用時には服薬タイミングを考慮することで低用量 (900 mg/日) での治療効果の維持も期待できることが示唆された。

Limitation

今回の評価は、市販後における臨床使用実態下で

の調査によるものであり、無作為化した比較試験で得られた結果ではない。そのため、リパクレオンによる治療効果をプラセボ効果や病歴やその他の処置などの他の要因と区別することは困難である。また、膵外分泌機能や食事内容などを精査していないため、本剤の治療効果に及ぼす影響も検討することができなかった。

ま と め

今回の報告より膵外分泌機能不全の患者において、900 mg/日の有効性が確認された。またBMI 18.5未満などの低栄養状態の患者や、便の異常、食欲不振、腹部膨満感などの膵外分泌機能不全症状を多く(3つ以上)発症している患者においては1800 mg/日による治療がより効果が高い可能性が示唆された。

謝 辞

本調査の実施に当たり、本剤の特定使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

本調査はマイランEPD合同会社からの委託によりエーザイ株式会社が実施した。

利 益 相 反

本剤市販後の使用実態下での本特定使用成績調査は、マイランEPD合同会社の資金的支援により企画・実施された。黒瀬、永濱、上崎は、日本国内でリパクレオンを販売しているEAファーマ株式会社(エーザイグループ会社)の従業員である。

引 用 文 献

- 1) Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, et al: Tests of pancreatic exocrine function-clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; **23**: 425-439.
- 2) Rhodes B, Nash EF, Tullis E, et al: Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010; **9**: 24-28.
- 3) Domínguez-Muñoz JE: Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; **24**: 233-241.
- 4) Hammer HF: Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis.* 2010; **28**: 339-343.
- 5) Domínguez-Muñoz JE: Pancreatic enzyme therapy for

pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; **9**: 116-122.

- 6) Layer P, Keller J, Lankisch PG: Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001; **3**: 101-108.
- 7) Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, et al: Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; **31**: 57-72.
- 8) Dhanasekaran R, Toskes PP: Pancrelipase for pancreatic disorders: an update. *Drugs Today (Barc).* 2010; **46**: 855-866.
- 9) Krishnamurthy DM, Rabiee A, Jagannath SB, et al: Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; **5**: 507-520.
- 10) Application for the inclusion of pancreatic enzymes in the World Health Organisation Model List of Essential Medicines. Presented at the Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 29 September-3 October, Geneva, Switzerland, 2008.
- 11) 日本消化器学会 編: 慢性膵炎診療ガイドライン2015(改訂第2版). 南江堂, 東京, 2015年5月.
- 12) 岡 卓志, 浅野陽子, 三木崇生, 他: パンクレリパーゼ(リパクレオン®)の特定使用成績調査—慢性膵炎および膵切除等による膵外分泌機能不全患者における長期使用に関する調査—. *診療と新薬* 2016; **53**: 1002-1012.
- 13) Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al: Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; **108**: 832-839.
- 14) 医薬品インタビューフォーム: リパクレオン®顆粒 300 mg 分包・リパクレオン®カプセル 150 mg (第6版) 2016年4月改訂. EAファーマ株式会社.
- 15) Gubergits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, et al: A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; **33**: 1152-1161.
- 16) Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al: Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; **21**: 993-1000.

Analysis of Factors Affecting the Efficacy of Pancrelipase (Lipacreon®) at Different Doses in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency

Takashi OKA¹⁾, Shigenori HARUNA¹⁾, Takao MIKI¹⁾, Yoshiki KUROSE²⁾*,
Shinobu NAGAHAMA²⁾ and Toshiaki KAMISAKI²⁾

1) Mylan EPD G.K., 5-11-2, Toranomom, Minato-ku, Tokyo 105-0001

2) EA Pharma Co., Ltd., 2-1-1 Irifune, Chuo-ku, Tokyo 104-0042

* : Lead Author (Tel : 03-6280-9507, e-mail : yoshiki_kurose@eapharma.co.jp)

Abstract

Concerning the pancrelipase preparation Lipacreon® (hereinafter simply called “Lipacreon”), a special drug use-results survey on its long-term use was carried out from August 2011 to July 2013, adopting the prospective central registration method. In this report, the differences in efficacy during long-term use and factors affecting the efficacy of this product in a group of patients treated at the initial dose of 1800 mg/day (n = 357) and another group of patients treated at the initial dose of 900 mg/day (n = 152) among the patients registered (n = 579) was examined. It was confirmed that the product was effective in improving the nutritional state and alleviating symptoms not only in the 1800 mg/day treatment group but also in the 900 mg/day treatment group. It was additionally shown that 1800-mg/day treatment is significantly more effective than 900-mg/day treatment in patients with the following background (patients considered to be close to the background of patients enrolled to the pre-marketing clinical trials): (1) malnutrition, and (2) having abnormal feces (e.g., fatty stool) and presenting with multiple symptoms associated with exocrine pancreatic insufficiency. These results suggest that more appropriate pancreatic enzyme replacement therapy will be enabled if the Lipacreon dose is determined by taking into consideration the nutritional status and presence/absence of symptoms at the start of treatment.

Key words: Lipacreon, exocrine pancreatic insufficiency, dose, pancreatic enzyme replacement therapy