



膵外分泌機能不全を有する患者における 前治療の有無別による パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン®） 投与量別の安全性および有効性の検討

長谷部裕子¹⁾／神蔵 巧¹⁾／春名成則¹⁾

● 要旨

目的：膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency；PEI）を有する患者を対象に、PEI 関連臨床症状、生活の質（Quality of Life；QOL）および栄養指標に及ぼすパンクレリパーゼ製剤（リパクレオン®）の投与量別および前治療の有無別に安全性および有効性を検討した。

方法：リパクレオン®の特定使用成績調査（長期投与）において本剤を投与された PEI 患者 553 例のうち、初回投与量 900 mg/日もしくは 1800 mg/日を服用していた 511 例をそれぞれの初回投与量群別で前治療の有無別に分類し、各群における本剤の安全性ならびに有効性の検討を実施した。PEI 関連の臨床症状（脂肪便、排便回数、下痢、便の悪臭、食欲不振、腹部膨満）、QOL および栄養指標（血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン）を有効性評価項目として、投与開始前と投与開始後の各項目を評価した。

結果：安全性解析対象症例 511 例における副作用は、前治療あり 900 mg/日群で 4/53 例（7.55%）、前治療あり 1800 mg/日群で 7/130 例（5.38%）、前治療なし 900 mg/日群で 5/100 例（5.00%）、前治療なし 1800 mg/日群で 20/228 例（8.77%）であり、主な副作用は下痢などの胃腸障害であった。投与 52 週後の PEI 関連の臨床症状では、全ての群において全項目で有意な改善が認められた。QOL の変化についても、投与期間を通じて全ての群で全項目の改善が認められた。投与 52 週後の栄養指標の変化は、前治療あり 900 mg/日群では改善が認められず、前治療なし 900 mg/日群では血清総蛋白のみで改善が認められたが、本剤 1800 mg/日を服用した患者では前治療の有無にかかわらず中性脂肪以外の全ての項目で改善が認められた。

結論：前治療の有無に影響することなく、PEI 患者において本剤の安全性および有効性が認められた。各群それぞれ本剤投与 52 週後における PEI 関連の臨床症状および QOL の改善が認められたが、栄養指標については 1800 mg/日を服用した患者において改善が認められた。

キーワード：膵外分泌機能不全、膵酵素補充療法、リパクレオン®, 前治療、投与量

緒 言

膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency: 以下、PEI）は、膵酵素の欠乏によって消化過程の異常に至る疾患であり、PEI に関連して認められる症状には、脂肪便、腹部不快感、下痢、消化不良、

栄養障害、体重減少などがある^{1)~3)}。PEI の主な治療方法は、食事療法と膵酵素補充療法（Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: 以下、PERT）である^{1)~6)}。

PEI 患者に対する治療法に PERT が用いられる頻度は高く、プラセボとの無作為化比較試験（RCT）

1) マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ本部

【連絡先（責任著者）】マイラン EPD 合同会社 長谷部裕子（電話：03-5656-0600、E-mail：yuko.hasebe@mylan.com）

17件をまとめたメタアナリシス論文では、PERTにより重大な有害事象を伴うことなく、便中脂肪排泄量、便中窒素排泄量および便重量が減少し、腹痛が軽減したことが明らかになった⁷⁾。

PERTの有効性は、用量、投与のタイミング、臨床効果の評価方法、酵素の由来（ブタ由来、真菌由来、細菌由来など）、酵素活性、酵素力価および酸抑制に関わる因子に左右される^{114)~12)}。さらに、手術歴および消化酵素製剤の種類（コーティング剤または非コーティング剤）も影響を及ぼし、PERTの安全性および有効性に影響する可能性があることが知られている^{13)~15)}。本邦のPERT治療では濃厚パンクレアチン、濃厚膵臓性消化酵素や膵臓性消化酵素TA等を含有する消化酵素製剤が用いられてきたが、これらの力価は低く、承認されている用量の3倍量が必要とされている中、2011年にパンクレリパーゼ製剤（リパクレオン[®]：以下、本剤）が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PEIに対する膵消化酵素補充剤として承認を受けた^{16)~18)}。本剤は本邦における唯一の高力価消化酵素製剤であり、PEI患者における本剤の安全性および有効性の評価は報告されているものの、前治療として従来の消化酵素製剤を服用していた患者において、本剤投与が安全性および有効性に及ぼす影響については報告がない。そこで市販後の使用実態下において慢性膵炎や膵切除後のPEIを有する本剤900 mg/日または1800 mg/日を服用した患者を対象に、安全性および有効性に対する前治療の影響を評価することとした。

I. 方法

1. 調査の実施

本剤承認後の臨床使用実態下での長期使用に関する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症例（Good Post-marketing Study Practice：GPSP）」に基づき企画、実施した。また、Clinical Trials. gov に登録（NCT 1427725）し、本剤の特定使用成績調査として報告した¹⁹⁾。

2. 評価方法

特定使用成績調査の安全性解析対象症例のうち初回投与量が900 mg/日または1800 mg/日の患者を、前治療あり初回投与量900 mg/日（前治療あり

900 mg/日群）、前治療あり初回投与量1800 mg/日（前治療あり1800 mg/日群）、前治療なし初回投与量900 mg/日（前治療なし900 mg/日群）、前治療なし初回投与量1800 mg/日（前治療なし1800 mg/日群）に分類し、本剤長期投与時の安全性および有効性を評価した。なお、前治療の有無は本剤投与開始1カ月前から投与前日までに投与された消化酵素製剤の有無で判断した。

投与開始前、ならびに投与開始後4、8、24および52週時に、PEI関連臨床症状（脂肪便、下痢、便の悪臭、排便回数、食欲不振、腹部膨満）、QOL〔身体的健康サマリー、精神的健康サマリー、全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、および日常役割機能（精神）〕および栄養指標（血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン）を測定した。なお、QOLはSF-8[™]スタンダード版を用いて測定した²⁰⁾。有害事象はMedDRA/J（Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese）version 21.1により評価した。

3. データ解析

排便回数の変化、QOLおよび栄養指標は投与開始前と投与開始後のデータを対応のあるt検定により検定した。他のPEI関連臨床症状の変化はMcNemar検定により検定した。また、両側 $p < 0.05$ を有意とみなした。

II. 結果

1. 患者背景

特定使用成績調査において本剤を投与された安全性解析対象症例は553例、有効性解析対象症例は547例であった。そのうち本剤初回投与量が900 mg/日もしくは1800 mg/日であり、前治療の有無が確認された安全性解析対象症例511例を本評価における解析対象とした。

前治療ありの患者は183例、前治療なしの患者は328例であり、それぞれ前治療あり900 mg/日群53例、前治療あり1800 mg/日群130例、前治療なし900 mg/日群100例、前治療なし1800 mg/日群228例であった。性別は前治療あり900 mg/日群で男性31例（9.0%）、女性22例（10.5%）、前治療あり1800 mg/日群で男性86例（25.1%）、女性44例（12.2%）、前治療なし900 mg/日群で男性59

表1 患者背景

		安全性解析 対象症例	前治療あり		前治療なし	
			初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
症例数		553	53	130	100	228
性別	男	343 (62.0)	31 (9.0)	86 (25.1)	59 (17.2)	144 (42.0)
	女	210 (38.0)	22 (10.5)	44 (21.0)	41 (19.5)	84 (40.0)
	不明・未記載	0	0	0	0	0
年齢	平均 ± SD	65.2 ± 12.7	63.0 ± 13.7	64.4 ± 12.2	67.2 ± 11.9	65.4 ± 12.9
合併症の有無	無	138 (25.0)	21 (15.2)	26 (18.8)	28 (20.3)	56 (40.6)
	有	414 (74.9)	32 (7.7)	104 (25.1)	72 (17.4)	171 (41.3)
	不明・未記載	1	0	0	0	1
既往歴の有無	無	313 (56.6)	34 (10.9)	72 (23.0)	59 (18.8)	124 (39.6)
	有	234 (42.3)	18 (7.7)	58 (24.8)	38 (16.2)	102 (43.6)
	不明・未記載	6	1	0	3	2

例 (17.2%)、女性 41 例 (19.5%)、前治療なし 1800 mg/日群で男性 144 例 (42.0%)、女性 84 例 (40.0%) であった。平均年齢 (±SD; 標準偏差) は前治療あり 900 mg/日群が 63.0 ± 13.7 歳、前治療あり 1800 mg/日群が 64.4 ± 12.2 歳、前治療なし 900 mg/日群が 67.2 ± 11.9 歳、前治療なし 1800 mg/日群が 65.4 ± 12.9 歳であった。また、合併症は前治療あり 900 mg/日群 32 例 (7.7%)、前治療あり 1800 mg/日群 104 例 (25.1%)、前治療なし 900 mg/日群 72 例 (17.4%)、前治療なし 1800 mg/日群 171 例 (41.3%) に認め、既往歴は前治療あり 900 mg/日群 18 例 (7.7%)、前治療あり 1800 mg/日群 58 例 (24.8%)、前治療なし 900 mg/日群 38 例 (16.2%)、前治療なし 1800 mg/日群 102 例 (43.6%) に認めた (表 1)。

2. 安全性評価

本評価における有害事象は、安全性解析対象症例 511 例中、前治療あり 900 mg/日群で 12/53 例 (22.64%) 16 件、前治療あり 1800 mg/日群で 31/130 例 (23.85%) 40 件、前治療なし 900 mg/日群で 24/100 例 (24.00%) 43 件、前治療なし 1800 mg/日群で 68/228 例 (29.82%) 162 件認められた。重篤な有害事象は、前治療あり 900 mg/日群で 4/53 例 (7.55%) 4 件、前治療あり 1800 mg/日群で 17/130 例 (13.08%) 21 件、前治療なし 900 mg/日群で 14/100 例 (14.00%) 22 件、前治療なし 1800 mg/日群で 42/228 例 (18.42%) 87 件認められた。副

作用は前治療あり 900 mg/日群で 4/53 例 (7.55%) 5 件、前治療あり 1800 mg/日群で 7/130 例 (5.38%) 8 件、前治療なし 900 mg/日群で 5/100 例 (5.00%) 8 件、前治療なし 1800 mg/日群で 20/228 例 (8.77%) 33 件であり、主な副作用は下痢などの胃腸障害であった (表 2)。また、重篤な副作用は前治療ありの症例では認められず、前治療なし 900 mg/日群で 2/100 例 (2.00%) 3 件、前治療なし 1800 mg/日群で 2/228 例 (0.88%) 2 件認められた。内訳は前治療なし 900 mg/日群では高血糖、末梢性浮腫、体重増加がそれぞれ 1 件、前治療なし 1800 mg/日群ではうっ血性心不全、虚血性大腸炎がそれぞれ 1 件であった。転帰は末梢性浮腫、体重増加および虚血性大腸炎が回復、うっ血性心不全が軽快、高血糖が未回復であった。

3. 有効性評価

本剤初回投与量が 900 mg/日もしくは 1800 mg/日であり、前治療の有無が確認された有効性解析対象症例 511 例を本評価における解析対象とした。

3.1 PEI 関連臨床症状

PEI 関連臨床症状の変化を表 3 に示す。

a) 脂肪便

前治療あり 900 mg/日群では 8 および 24 週後で脂肪便が認められた患者の有意な減少が認められ ($p=0.005$)、52 週後では有訴者が 0 例になり McNemar 検定が算出不能であった。前治療あり 1800 mg/日群では全ての評価時点で投与開始前か

表2 副作用発現状況

	前治療あり		前治療なし	
	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
安全性解析対象症例	53	130	100	228
有害事象発現症例数 (%)	12 (22.64)	31 (23.85)	24 (24.00)	68 (29.82)
副作用発現症例数 (%)	4 (7.55)	7 (5.38)	5 (5.00)	20 (8.77)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
内分泌障害	0	0	0	1 (0.44)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.44)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.00)	4 (1.75)
糖尿病	0	0	0	2 (0.88)
高血糖	0	0	1 (1.00)	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.44)
高アマラーゼ血症	0	0	0	1 (0.44)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (0.44)
神経系障害	0	0	0	1 (0.44)
味覚異常	0	0	0	1 (0.44)
眼障害	0	0	0	1 (0.44)
視力障害	0	0	0	1 (0.44)
心臓障害	0	0	0	1 (0.44)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.00)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.00)	0
胃腸障害	3 (5.66)	4 (3.08)	3 (3.00)	11 (4.82)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.44)
腹部膨満	1 (1.89)	0	2 (2.00)	0
異常便	0	1 (0.77)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.44)
便秘	0	0	0	1 (0.44)
下痢	1 (1.89)	2 (1.54)	1 (1.00)	2 (0.88)
口唇腫脹	0	0	0	2 (0.88)
悪心	1 (1.89)	1 (0.77)	0	1 (0.44)
口内炎	0	0	0	1 (0.44)
嘔吐	1 (1.89)	0	0	0
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.44)
軟便	0	0	0	2 (0.88)
舌紅斑	0	0	0	2 (0.88)
肝胆道系障害	0	1 (0.77)	0	1 (0.44)
肝機能異常	0	1 (0.77)	0	1 (0.44)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.77)	0	3 (1.32)
発疹	0	1 (0.77)	0	2 (0.88)
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.44)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.44)
背部痛	0	0	0	1 (0.44)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.00)	1 (0.44)
倦怠感	0	0	0	1 (0.44)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.00)	0
臨床検査	1 (1.89)	1 (0.77)	2 (2.00)	4 (1.75)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.77)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.77)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.44)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.00)	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.44)
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.44)
体重減少	1 (1.89)	0	0	0
体重増加	0	0	1 (1.00)	1 (0.44)

表3 PEI 関連臨床症状の変化

症状	前治療	初回 投与量 (mg/日)		投与 開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
脂 肪 便	あり	900	例数	43	26	35	37	29	
			有訴者数 (%)	10 (23.3)	2 (7.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	
		McNemar 検定				p = 0.180	p = 0.005**	p = 0.005**	p = - [†]
		1800	例数	114	96	88	89	74	
	有訴者数 (%)		23 (20.2)	11 (11.5)	10 (11.4)	8 (9.0)	3 (4.1)		
	McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.007**	p = 0.002**	p < 0.001**	
	なし	900	例数	90	64	67	68	51	
			有訴者数 (%)	14 (15.6)	4 (6.3)	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (2.0)	
McNemar 検定				p = 0.059	p < 0.001**	p = 0.002**	p = 0.011*		
1800		例数	188	150	140	131	101		
	有訴者数 (%)	30 (16.0)	13 (8.7)	8 (5.7)	4 (3.1)	2 (2.0)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.003**	p = 0.002**	p < 0.001**		
排 便 回 数	あり	900	例数	42	27	33	35	28	
			Mean ± SD (回/日)	2.46 ± 1.94	1.59 ± 0.88	1.62 ± 0.94	1.47 ± 0.83	1.55 ± 0.85	
		対応のある t 検定				p = 0.079	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
		1800	例数	110	91	82	87	70	
	Mean ± SD (回/日)		2.38 ± 1.82	1.73 ± 1.21	1.84 ± 1.24	1.51 ± 0.82	1.45 ± 0.74		
	対応のある t 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
	なし	900	例数	82	56	58	60	43	
			Mean ± SD (回/日)	2.07 ± 1.77	1.61 ± 1.34	1.41 ± 1.15	1.59 ± 1.37	1.45 ± 1.06	
対応のある t 検定				p = 0.118	p = 0.017*	p = 0.007**	p < 0.001**		
1800		例数	171	136	127	116	89		
	Mean ± SD (回/日)	2.47 ± 1.91	1.97 ± 1.46	1.93 ± 1.71	1.49 ± 0.86	1.43 ± 0.77			
対応のある t 検定				p < 0.001**	p = 0.003**	p < 0.001**	p < 0.001**		
下 痢	あり	900	例数	44	27	35	37	29	
			有訴者数 (%)	18 (40.9)	2 (7.4)	6 (17.1)	3 (8.1)	2 (6.9)	
		McNemar 検定				p = 0.020*	p = 0.005**	p < 0.001**	p < 0.001**
		1800	例数	116	100	90	90	76	
	有訴者数 (%)		43 (37.1)	24 (24.0)	22 (24.4)	16 (17.8)	9 (11.8)		
	McNemar 検定				p = 0.008**	p = 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
	なし	900	例数	91	66	67	69	52	
			有訴者数 (%)	35 (38.5)	11 (16.7)	9 (13.4)	4 (5.8)	3 (5.8)	
McNemar 検定				p = 0.005**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
1800		例数	196	155	146	140	107		
	有訴者数 (%)	76 (38.8)	35 (22.6)	31 (21.2)	19 (13.6)	13 (12.1)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		

*p < 0.05, **p < 0.01 (vs 投与開始前), [†]算出不能

表3 PEI 関連臨床症状の変化 (つづき)

症状	前治療	初回 投与量 (mg/日)		投与 開始前	4週後	8週後	24週後	52週後	
便の悪臭	あり	900	例数	43	26	35	37	29	
			有訴者数 (%)	8 (18.6)	1 (3.8)	2 (5.7)	2 (5.4)	1 (3.4)	
		McNemar 検定				p = 0.157	p = 0.102	p = 0.034*	p = 0.014*
		1800	例数	111	95	87	87	74	
	有訴者数 (%)		25 (22.5)	17 (17.9)	11 (12.6)	12 (13.8)	12 (16.2)		
	McNemar 検定				p = 0.180	p = 0.003**	p = 0.007**	p = 0.013*	
	なし	900	例数	90	66	66	68	51	
			有訴者数 (%)	16 (17.8)	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.9)	
McNemar 検定				p = 0.102	p = 0.034*	p < 0.001**	p = 0.003**		
1800		例数	182	147	137	130	99		
	有訴者数 (%)	28 (15.4)	14 (9.5)	14 (10.2)	6 (4.6)	3 (3.0)			
McNemar 検定				p = 0.003**	p = 0.157	p = 0.018*	p = 0.004**		
食欲不振	あり	900	例数	44	27	35	37	29	
			有訴者数 (%)	19 (43.2)	3 (11.1)	7 (20.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	
		McNemar 検定				p = 0.005**	p = 0.007**	p < 0.001**	p = - [†]
		1800	例数	115	99	90	88	75	
	有訴者数 (%)		35 (30.4)	14 (14.1)	9 (10.0)	11 (12.5)	5 (6.7)		
	McNemar 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
	なし	900	例数	91	66	68	69	52	
			有訴者数 (%)	34 (37.4)	11 (16.7)	9 (13.2)	8 (11.6)	3 (5.8)	
McNemar 検定				p = 0.008**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
1800		例数	197	157	143	139	106		
	有訴者数 (%)	66 (33.5)	37 (23.6)	29 (20.3)	15 (10.8)	8 (7.5)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.003**	p < 0.001**	p < 0.001**		
腹部膨満	あり	900	例数	44	27	35	37	29	
			有訴者数 (%)	20 (45.5)	3 (11.1)	7 (20.0)	7 (18.9)	5 (17.2)	
		McNemar 検定				p = 0.002**	p = 0.003**	p < 0.001**	p = 0.003**
		1800	例数	115	99	90	89	75	
	有訴者数 (%)		26 (22.6)	5 (5.1)	7 (7.8)	6 (6.7)	2 (2.7)		
	McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**	
	なし	900	例数	91	66	69	69	52	
			有訴者数 (%)	30 (33.0)	11 (16.7)	5 (7.2)	2 (2.9)	1 (1.9)	
McNemar 検定				p = 0.166	p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**		
1800		例数	190	153	139	134	103		
	有訴者数 (%)	42 (22.1)	19 (12.4)	17 (12.2)	9 (6.7)	2 (1.9)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.007**	p < 0.001**	p < 0.001**		

*p < 0.05, **p < 0.01 (vs 投与開始前), [†]算出不能

ら有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim 0.007$)。

前治療なしの患者についても同様に、前治療なし 900 mg/日群では 8, 24 および 52 週後で、前治療なし 1800 mg/日群では全ての評価時点で投与開始前から有意な減少が認められた (前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.011$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.003$)。

b) 排便回数

前治療あり 900 mg/日群では 8, 24 および 52 週後で、前治療あり 1800 mg/日群では全ての評価時点で投与開始前から有意な減少が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p < 0.001$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p < 0.001$)。

前治療なしの患者についても同様に、前治療なし 900 mg/日群では 8, 24 および 52 週後で、前治療なし 1800 mg/日群では全ての評価時点で投与開始前から有意な減少が認められた (前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.017$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.003$)。

c) 下痢

前治療の有無にかかわらず、全ての群で下痢を呈する患者の有意な減少が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.020$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.008$, 前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.005$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001$)。

d) 便の悪臭

前治療あり 900 mg/日群では投与 24 週後以降に便の悪臭を呈する患者の有意な減少が認められ、前治療あり 1800 mg/日群においては投与 8 週後以降で有意な減少が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p = 0.014 \sim 0.034$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p = 0.003 \sim 0.013$)。前治療なし 900 mg/日群では投与 8 週後以降で、前治療なし 1800 mg/日群では投与 4 週後, 24 週後, 52 週後で、投与開始前から有意な減少が認められた (前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.034$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p = 0.003 \sim 0.018$)。

e) 食欲不振

前治療の有無にかかわらず、全ての群で食欲不振を有する患者の有意な減少が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.007$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p < 0.001$, 前治療なし 900 mg/日

群; $p < 0.001 \sim 0.008$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.003$)。また、前治療あり 900 mg/日群の投与 52 週後では有訴者数が 0 例になり、McNemar 検定が算出不能であった。

f) 腹部膨満

前治療なし 900 mg/日群の投与 4 週後を除き、全ての群において全ての評価時点で投与開始前から腹部膨満を有する患者の有意な減少が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.003$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.002$, 前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.002$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.007$)。

3.2 QOL 評価

本剤投与中の QOL 評価項目の変化を図 1 に示す。全ての群において全ての評価時点で投与開始前から有意な改善が認められた (前治療あり 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.046$, 前治療あり 1800 mg/日群; $p \leq 0.001$, 前治療なし 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.049$, 前治療なし 1800 mg/日群; $p < 0.001$)。

3.3 栄養指標

本剤投与中の各栄養指標の変化を図 2 に示す。

a) 血清総蛋白

血清総蛋白値の変化を図 2-a に示す。前治療あり 900 mg/日群では投与開始前 6.9 g/dL から 52 週後 6.9 g/dL と改善が認められなかったが、前治療あり 1800 mg/日群では投与開始前 6.7 g/dL から 52 週後 7.0 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p = 0.002$)。前治療なし 900 mg/日群においては 6.5 g/dL から 52 週後 6.8 g/dL と有意な改善が認められ ($p = 0.001$)、同様に前治療なし 1800 mg/日群においても 6.5 g/dL から 52 週後 6.9 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

b) アルブミン

アルブミン値の変化を図 2-b に示す。前治療あり 900 mg/日群では投与開始前 3.8 g/dL から 52 週後 3.9 g/dL と改善が認められなかったが、前治療あり 1800 mg/日群では投与開始前 3.8 g/dL から 52 週後 4.0 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p = 0.010$)。前治療なし 900 mg/日群では投与開始前 3.7 g/dL から 52 週後 3.8 g/dL と改善が認められなかったが、前治療なし 1800 mg/日群では投与開始前 3.6 g/dL から 52 週後 4.0 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

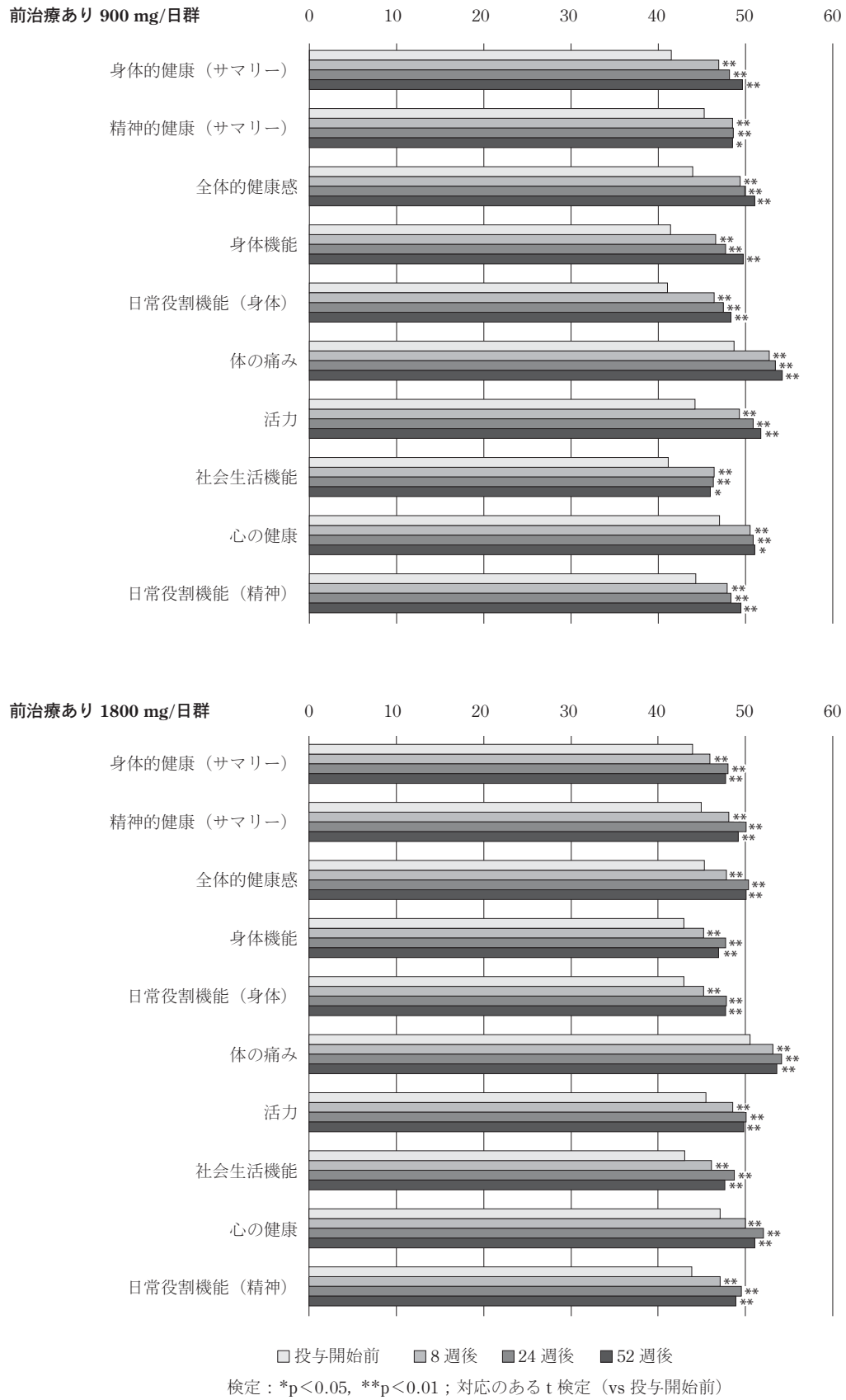


図 1-1 QOL 評価項目の変化 (前治療あり)

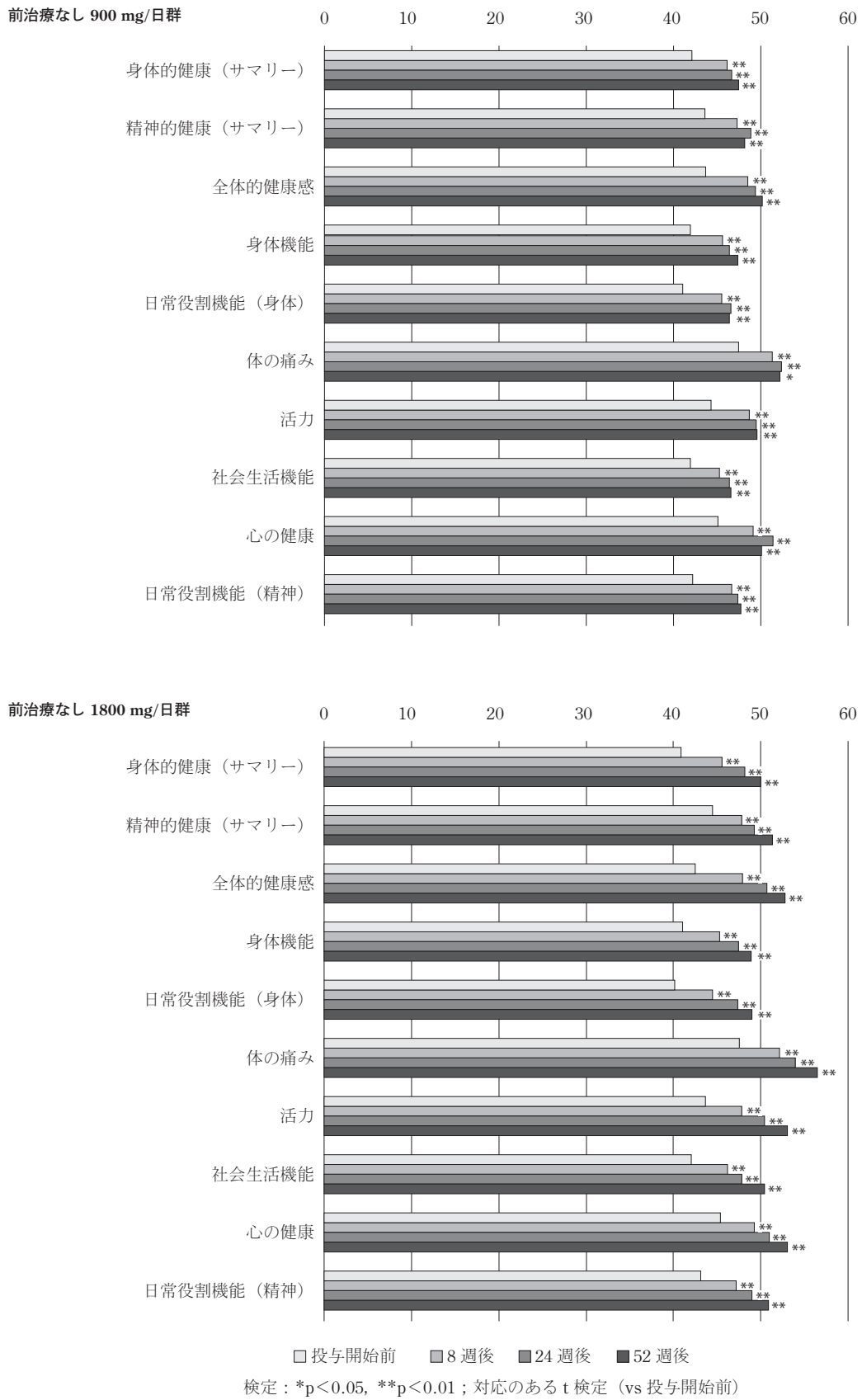


図 1-2 QOL 評価項目の変化 (前治療なし)

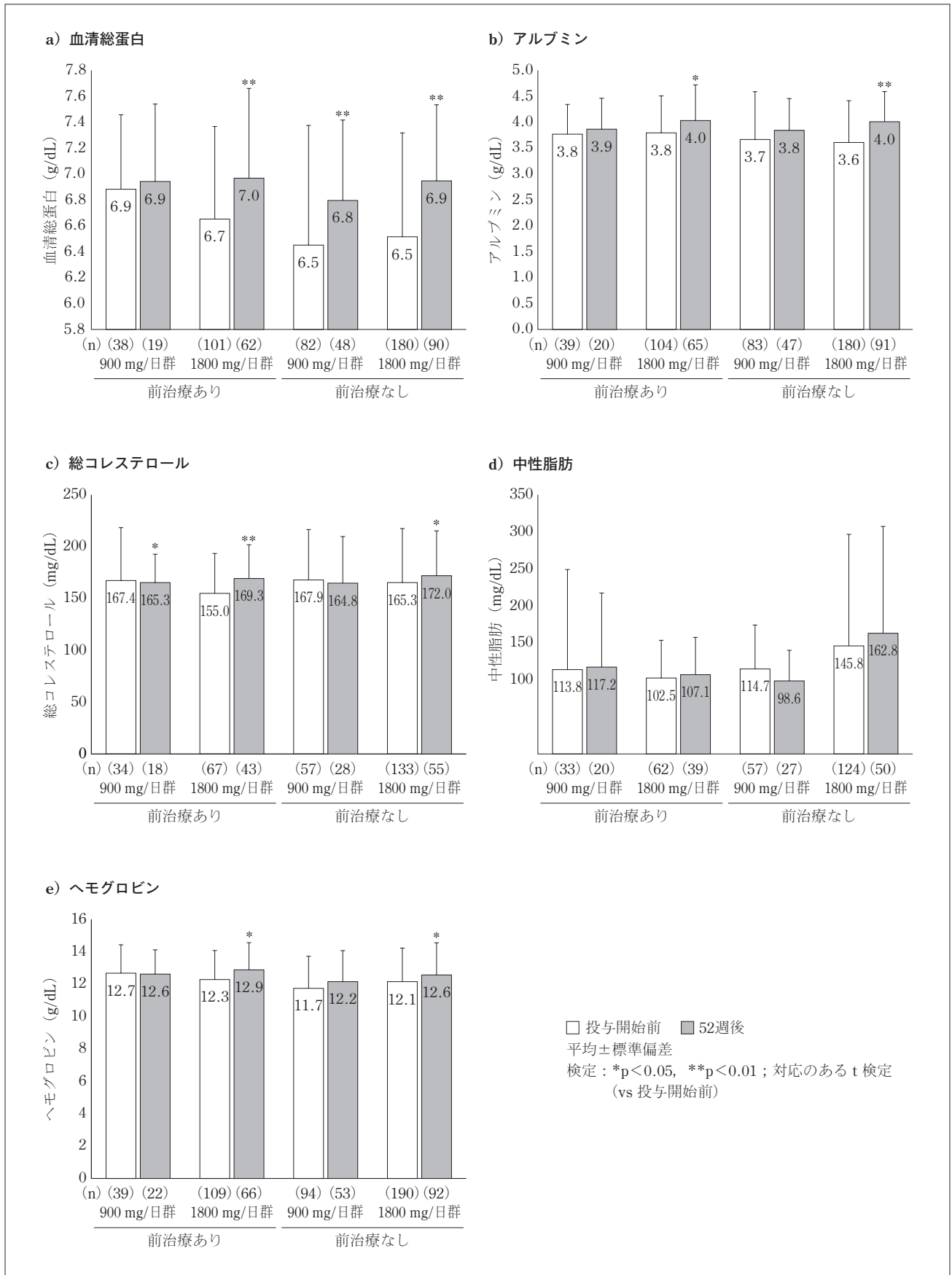


図2 栄養指標の変化

c) 総コレステロール

総コレステロール値の変化を図 2-c に示す。前治療あり 900 mg/日群では投与開始前 167.4 mg/dL から 52 週後 165.3 mg/dL と有意に減少し ($p = 0.010$)、前治療あり 1800 mg/日群では投与開始前 155.0 mg/dL から 52 週後 169.3 mg/dL と有意な増加が認められた ($p = 0.001$)。また、前治療なし 900 mg/日群では投与開始前 167.9 mg/dL から 52 週後 164.8 mg/dL と変化は認められず、前治療なし 1800 mg/日群では投与開始前 165.3 mg/dL から 52 週後 172.0 mg/dL と有意な増加が認められたが ($p = 0.049$)、全ての群において投与開始前も 52 週後も基準範囲内であった (基準範囲: 142 mg/dL 以上 248 mg/dL 以下)²¹⁾。

d) 中性脂肪

中性脂肪値の変化を図 2-d に示す。いずれの群においても投与開始前から投与 52 週後で有意な変化は認められなかったが、投与開始前も 52 週後も基準範囲内であった (基準範囲: 33 mg/dL 以上 172 mg/dL 以下)²¹⁾。

e) ヘモグロビン

ヘモグロビン値を図 2-e に示す。前治療あり 900 mg/日群では投与開始前 12.7 g/dL から 52 週後 12.6 g/dL と有意な改善は認められず、前治療あり 1800 mg/日群では投与開始前 12.3 g/dL から 52 週後 12.9 g/dL と有意な改善が認められた ($p = 0.011$)。また前治療なしの患者においても同様で、前治療なし 900 mg/日群では投与開始前 11.7 g/dL から 52 週後 12.2 g/dL と変化は認められず、前治療なし 1800 mg/日群では投与開始前 12.1 g/dL から 52 週後 12.6 mg/dL と有意に増加した ($p = 0.019$)。

III. 考 察

現在海外において承認を取得している PERT 製剤には、生理化学的特性や力価が異なる多数の製剤があり^{4)~6)}、本剤は 2011 年に承認されて以降 PEI の治療薬として本邦で広く使用されている⁹⁾。しかし、本剤の安全性および有効性に対する前治療の影響については報告がない。そこで今回、本剤が投与された PEI 患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査において収集されたデータを基に、前治療の有無別、本剤の投与量別に部分集団解析を

実施し、本剤の長期使用時の安全性および有効性を検討した。

安全性について、本検討における副作用の発現は、前治療あり 900 mg/日群で 4/53 例 (7.55%) 5 件、前治療あり 1800 mg/日群で 7/130 例 (5.38%) 8 件、前治療なし 900 mg/日群で 5/100 例 (5.00%) 8 件、前治療なし 1800 mg/日群で 20/228 例 (8.77%) 33 件であった。また、本邦における非代償期の慢性膵炎または膵切除による PEI 患者を対象とした第 III 相長期投与試験では、38/80 例 (47.5%) 105 件に副作用が認められたが¹⁸⁾、本評価で新たに特記すべき懸念点は認められなかった。以上より、前治療および本剤初回投与量に関係なく、本剤を安全に使用できることが確認された。

有効性について、投与 52 週後の前治療あり 900 mg/日群において全ての PEI 関連臨床症状および QOL で改善が認められたが、栄養指標は改善が認められなかった。また、前治療あり 1800 mg/日群では全ての PEI 関連臨床症状、QOL および中性脂肪以外の栄養指標で改善が認められた。以上より、前治療として消化酵素製剤を服用していた場合においても、本剤服用による有効性が認められた。この要因の一つに、前治療としての消化酵素製剤の種類および投与量の詳細な検討は実施していないが、本剤の酵素量が充足していたことが考えられる。本調査に登録された患者の平均年齢は 65.2 ± 12.7 歳で、高齢者層に対する本剤の投与が認められた。前治療として使用されていた消化酵素製剤の効能・効果は「消化異常症状の改善」であり、PEI 患者へ投与する場合には通常量の 3 ~ 12 倍量が必要とされている^{16)22)~26)}。高齢者層への投与量を考慮した場合、高用量の服用は困難であると推察される。高用量の消化酵素製剤投与が服薬コンプライアンスの悪化につながり、PEI の治療継続に少なからず影響を及ぼした可能性が考えられる。一方、少ない投与量で PEI 関連臨床症状、QOL および栄養指標を改善する本剤を用いて治療を行うことにより、治療継続が期待できると考える。

栄養指標面から見た場合、前治療あり 1800 mg/日群では血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、ヘモグロビンで投与 52 週後に有意に改善を認めていた。一方、前治療あり 900 mg/日群の総コレステロール値は投与 52 週後に有意に減少し、そ

の他の栄養指標については改善が認められなかったことから、患者の栄養状態を維持・改善を図るためには1800 mg/日が必要であると考え。栄養状態を改善することにより免疫機能の維持・改善に繋がる可能性やQOLの向上に寄与する可能性があると考え²⁷⁾。

慢性膵炎の症状の一つである腹痛は、慢性膵炎診療ガイドラインによると消化酵素製剤の大量投与あるいは高力価の消化酵素製剤を使用することを提案すると記載されている¹⁶⁾。今回、腹痛の改善に関する検討は実施しておらず、また慢性膵炎以外の患者も含まれているが、QOLの指標の一つである「体の痛み」の投与開始前および52週後の値は前治療あり900 mg/日群で48.7から54.2、前治療あり1800 mg/日群で50.6から53.6へと有意に改善を示していることから、前治療が行われていた場合においても本剤の服用により痛みが軽減される可能性が示唆された。

本評価は本邦においてPEI患者に対する前治療の有無別の検討を行った最初のデータであり、この結果を参考に今後のPEI治療に役立てていただきたい。

Limitation

今回の検討結果は、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。PERTとしての投与用量、頻度、およびタイミングは患者ごとに診断されるものと考えられるが、本調査ではこれらの項目およびPEI治療に必要な食事に関する情報を完全に把握することはできていない。また、結果に影響を及ぼすと考えられている手術歴、PEIの成因となる疾患の治療歴および前治療である消化酵素製剤の種類ごとの検討は行っていない。

ま と め

前治療の有無に影響することなく、PEI患者において本剤の安全性および有効性が認められた。本剤投与52週後ではPEI関連臨床症状およびQOLの改善が認められ、栄養指標については1800 mg/日を服用した患者において改善が認められた。前治療の有無にかかわらず、1800 mg/日投与によりPEI関連臨床症状の負担軽減、QOLの向上、栄養指標

の改善が期待されることが示唆された。

利 益 相 反

長谷部裕子, 神蔵巧, 春名成則はマイランEPD合同会社の従業員である。

参 考 文 献

- 1) Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *WJGPT* 2018; **9**: 39-46.
- 2) Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastro*. 2018; **16**: 306-15.
- 3) Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *CEG*. 2019; **12**: 129-39.
- 4) Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-Breaking the myths. *BMC Med* 2017; **15**: 29, s12916-017-0783-y.
- 5) Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *WJG* 2013; **19**: 7258.
- 6) Gan C, Chen Y-H, Liu L, Gao J-H, Tong H, Tang C-W, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2020 Mar 11]; **8** (55). <http://www.oncotarget.com/fulltext/21659>
- 7) de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017; **66**: 1354.1-1355.
- 8) Sikkens ECM, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: A Dutch national survey. *Pancreatol*. 2012; **12**: 71-3.
- 9) Nakajima K. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *CE*. 2012; **77**.
- 10) Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *WJG*. 2017; **23**: 7059-76.
- 11) Trang T. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21 st century. *WJG*. 2014; **20**: 11467.
- 12) Lankisch PG. What to Do when a Patient with Exocrine Pancreatic Insufficiency Does Not Respond to Pancreatic Enzyme Substitution. *Digestion*. 1999; **60** (Suppl. 1): 97-103.
- 13) Okano K, Murakami Y, Nakagawa N, Uemura K, Sudo

- T, Hashimoto Y, et al. Remnant pancreatic parenchymal volume predicts postoperative pancreatic exocrine insufficiency after pancreatectomy. *Surgery*. 2016; **159**: 885-92.
- 14) Dominguez-Munoz JE. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006 Feb 16; **55**: 1056-7.
 - 15) Friess H, Michalski CW. Diagnosing exocrine pancreatic insufficiency after surgery: when and which patients to treat. *HPB*. 2009; **11**: 7-10.
 - 16) 日本消化器学会. 慢性膵炎診療ガイドライン 2015 (改定第2版). 南江堂, 2015.
 - 17) 石原浪砂, 他. ミニプタ膵外分泌機能不全モデルにおける膵消化酵素補充剤 (リパクレオン顆粒) と消化酵素剤 (ベリチーム配合顆粒およびエクセラゼ配合顆粒) の脂肪, 蛋白質およびデンプンの消化吸収に対する薬理学的効果の比較試験 (in vivo). *新薬と臨牀*. 2012; **61**: 1044-1053.
 - 18) 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9版) 2019年10月改訂. マイランEPD 合同会社.
 - 19) 岡 卓志, 他. パンクレリパーゼ製剤 (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.
 - 20) 福原俊一, 他. 健康関連 QOL 尺度 - SF-8 と SF-36. *医学の歩み* 2005; **213**: 133-6.
 - 21) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 臨床検査のガイドライン JSLM2018. 一般社団法人日本臨床検査医学会, 2018.
 - 22) 神澤輝実, 他. 消化吸収不良の治療に高力価パンクレアチン製剤が有効であった慢性膵炎の1例. *膵臓*. 2002; **17**: 128-132.
 - 23) 医薬品インタビューフォーム: エクセラゼ[®]配合錠 (第5版) 2019年4月改訂. Meiji Seika フェルマ株式会社.
 - 24) 医薬品インタビューフォーム: タフマック[®]配合カプセル・タフマック[®]配合顆粒 (新様式第1版) 2012年4月作成. 小野薬品工業株式会社.
 - 25) 医薬品インタビューフォーム: ベリチーム[®]配合顆粒 (第11版) 2018年4月改訂. 共和薬品工業株式会社.
 - 26) 添付文書: ポリトーゼ[®]カプセル・ポリトーゼ[®]顆粒 (第8版) 2018年7月改定. 武田薬品工業株式会社.
 - 27) Rubhana R. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. *Nutr Rev*. 2009; **67** Suppl 2: S227-36.
-