



膵外分泌機能不全を有する患者における、 膵外分泌機能不全の成因別による 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

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）の主な成因である慢性膵炎、膵切除および膵癌を有する患者を対象として、パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン®：以下、本剤）の安全性および有効性を、本剤の投与量別に検討した。

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/日を服用していた慢性膵炎、膵切除および膵癌を有する患者を対象として（慢性膵炎：233 例、膵切除：240 例、膵癌：13 例）、本剤の安全性ならびに有効性の検討を実施した。有効性評価項目として、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）を投与開始前と投与開始後の各時点で評価した。安全性については、投与期間中に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用として評価した。

結果：成因別の副作用は、慢性膵炎 900 mg/日群で 4/79 例（5.06%）、慢性膵炎 1800 mg/日群で 10/154 例（6.49%）、膵切除 900 mg/日群で 5/61 例（8.20%）、膵切除 1800 mg/日群で 13/179 例（7.26%）、膵癌 900 mg/日群で 0/3 例（0.00%）、膵癌 1800 mg/日群で 1/10 例（10.00%）に認められ、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、慢性膵炎患者、膵切除後患者および膵癌患者で改善が認められた。また投与 52 週後の栄養指標の変化は、慢性膵炎 1800 mg/日群および膵切除 1800 mg/日群で改善が認められた。

結論：PEI 患者において、PEI の成因に影響することなく本剤の安全性および有効性が認められた。慢性膵炎患者および膵切除後患者においては、慢性膵炎の病態、膵切除の術式および栄養状態に応じて、1800 mg/日投与により PEI 関連臨床症状の負担軽減、QOL の向上、栄養指標の改善が示唆された。

キーワード：膵外分泌機能不全、慢性膵炎、膵切除、膵癌、膵酵素補充療法

緒 言

膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency：以下、PEI）は、十二指腸内への膵酵素外分泌不全に起因する三大栄養素およびその他

栄養素の消化吸収不良を特徴とする疾患である¹⁾。PEI の主な成因は慢性膵炎、膵切除および膵癌である²⁾³⁾。慢性膵炎は膵実質の消失を特徴とし、膵消化酵素および重炭酸塩の分泌障害を引き起こす。一方、膵癌は膵管閉塞を特徴とし、十二指腸への膵酵

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（Tel：03-5656-0600， E-Mail：yuko.hasebe@mylan.com）

素の分泌が阻害される。膵臓の外科的切除は、全摘出および部分切除のいずれであっても、膵実質の消失に伴う膵臓刺激の遅延および減弱を生じる可能性がある⁴⁾⁵⁾。PEIの発生率は、慢性膵炎患者では約30%~40%、膵癌患者では90%、膵切除後患者では50%~100%であると報告があり⁵⁾、PEIの主な症状は脂肪便、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養障害および体重減少である^{6)~8)}。PEIの治療には食事指導、ビタミン補充、プロトンポンプ阻害薬療法、膵酵素補充療法 (Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: 以下、PERT) などがある^{6)~11)}。成因に関わらず幅広いPEI患者にPERTが用いられ¹²⁾、慢性膵炎患者、膵切除後患者または膵癌患者において、脂肪および窒素の吸収改善、ならびに症状軽減という点でPERTの有効性が複数の無作為化対照試験 (RCT) によって示されている^{12)~16)}。また、de la Iglesia-Garcíaらがまとめたメタアナリシスでは、慢性膵炎患者にPERTを施行した結果、脂肪および窒素の吸収率が改善し、これにより便中脂肪排泄量、便中窒素排泄量および便重量が減少し、腹痛が軽減することが報告された¹⁷⁾。

PERTを実施する目的は、補充した膵消化酵素によって小腸での栄養素の消化吸収不良を軽減することで、本来ヒトが有する正常な消化吸収機能に近づけることである¹⁸⁾。PERTの効果左右する要因として、残存する膵臓の機能状態、食事量、食事内の脂肪含有量が挙げられ、体重増加、脂肪便の改善、便性状の改善などの症状改善に基づいて評価を行う¹⁹⁾。PEI患者におけるPERTの安全性および有効性を評価した試験は実施されているものの、PEIの成因に基づいて消化酵素製剤の投与量別に評価したデータはない。

パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン[®]: 以下、本剤) は、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²⁰⁾。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、様々なPEIの成因別に安全性および有効性を検討した報告はない。そこで、市販後の長期使用実態下において慢性膵炎、膵切除後および膵癌によるPEIを有し、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を

成因別に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およ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²¹⁾。

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慢性膵炎、膵切除および膵癌を有し、初回投与量が900 mg/日または1800 mg/日の患者を、慢性膵炎あり初回投与量900 mg/日 (慢性膵炎900 mg/日群)、慢性膵炎あり初回投与量1800 mg/日 (慢性膵炎1800 mg/日群)、膵切除あり初回投与量900 mg/日 (膵切除900 mg/日群)、膵切除あり初回投与量1800 mg/日 (膵切除1800 mg/日群)、膵癌あり初回投与量900 mg/日 (膵癌900 mg/日群)、膵癌あり初回投与量1800 mg/日 (膵癌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。また、膵切除は、膵全摘術あり初回投与量900 mg/日 (TP 900 mg/日群)、膵全摘術あり初回投与量1800 mg/日 (TP 1800 mg/日群)、膵頭十二指腸切除術あり初回投与量900 mg/日 (PD 900 mg/日群)、膵頭十二指腸切除術あり初回投与量1800 mg/日 (PD 1800 mg/日群)、膵体尾部切除術あり初回投与量900 mg/日 (DP 900 mg/日群)、膵体尾部切除術あり初回投与量1800 mg/日 (DP 1800 mg/日群) に分類し、評価した。なお、膵全摘術に該当し、膵頭十二指腸切除術もしくは膵体尾部切除術に該当する症例は膵全摘術として集計した。膵全摘術に該当せず、膵頭十二指腸切除術かつ膵体尾部切除術に該当する症例は集計より除外した。

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

表1 患者背景(膵外分泌機能不全の成因別)

		安全性解析 対象症例	慢性膵炎		膵切除		膵癌	
			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	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
症例数		553	79	154	61	179	3	10
性別	男	343 (62.0)	47 (13.7)	117 (34.1)	36 (10.5)	100 (29.2)	0 (0.0)	6 (1.7)
	女	210 (38.0)	32 (15.2)	37 (17.6)	25 (11.9)	79 (37.6)	3 (1.4)	4 (1.9)
年齢(歳)	平均 ± SD	65.2 ± 12.7	63.6 ± 14.9	59.9 ± 14.5	67.6 ± 9.0	68.2 ± 9.7	63.0 ± 2.6	69.2 ± 9.4
合併症の 有無	無	138 (25.0)	21 (15.2)	35 (25.4)	23 (16.7)	41 (29.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
	有	414 (74.9)	58 (14.0)	118 (28.5)	38 (9.2)	138 (33.3)	2 (0.5)	8 (1.9)
	不明・未記載	1	0	1	0	0	0	0
既往歴の 有無	無	313 (56.6)	55 (17.6)	106 (33.9)	34 (10.9)	91 (29.1)	2 (0.6)	4 (1.3)
	有	234 (42.3)	21 (9.0)	46 (19.7)	27 (11.5)	88 (37.6)	1 (0.4)	6 (2.6)
	不明・未記載	6	3	2	0	0	0	0

表2 患者背景(膵切除の術式別)

		安全性解析 対象症例	膵全摘術(TP)		膵頭十二指腸切除術(PD)		膵頭尾部切除術(DP)	
			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	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
症例数		553	3	16	50	131	6	29
性別	男	343 (62.0)	2 (0.6)	7 (2.0)	30 (8.7)	76 (22.2)	3 (0.9)	14 (4.1)
	女	210 (38.0)	1 (0.5)	9 (4.3)	20 (9.5)	55 (26.2)	3 (1.4)	15 (7.1)
年齢(歳)	平均 ± SD	65.2 ± 12.7	70.7 ± 7.5	66.4 ± 10.1	67.7 ± 9.4	68.3 ± 9.5	64.7 ± 8.1	68.6 ± 10.2
合併症の 有無	無	138 (25.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	20 (14.5)	34 (24.6)	1 (0.7)	6 (4.3)
	有	414 (74.9)	1 (0.2)	15 (3.6)	30 (7.2)	97 (23.4)	5 (1.2)	23 (5.6)
	不明・未記載	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴の 有無	無	313 (56.6)	3 (1.0)	5 (1.6)	28 (8.9)	68 (21.7)	2 (0.6)	16 (5.1)
	有	234 (42.3)	0 (0.0)	11 (4.7)	22 (9.4)	63 (26.9)	4 (1.7)	13 (5.6)
	不明・未記載	6 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※膵全摘術に該当し、膵頭十二指腸切除術もしくは膵体尾部切除術に該当する症例は膵全摘術として集計した。

膵全摘術に該当せず、膵頭十二指腸切除術かつ膵体尾部切除術に該当する症例は集計より除外した。

膵全摘術に該当せず、膵頭十二指腸切除術かつその他に該当する症例は膵頭十二指腸切除術として集計した。

膵全摘術に該当せず、膵体尾部切除術かつその他に該当する症例は膵体尾部切除術として集計した。

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²²⁾。副作用は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 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

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, 初回投与量900 mg/日もしくは1800 mg/日を服用していた慢性膵炎患者は233例, 膵切除患者は240例, 膵癌患者は13例

が該当し、それぞれ本評価における解析対象とした。なお、9例は慢性膵炎と膵切除の両方の成因を有していた。膵切除歴を有する240例のうち、19例は全摘出、181例は膵頭十二指腸切除、35例は膵体尾部切除であった。

性別は慢性膵炎900 mg/日群で男性47例(13.7%)、女性32例(15.2%)、慢性膵炎1800 mg/日群で男性117例(34.1%)、女性37例(17.6%)、膵切除900 mg/日群で男性36例(10.5%)、女性25例(11.9%)、膵切除1800 mg/日群で男性100例(29.2%)、女性79例(37.6%)、膵癌900 mg/日群で男性0例(0.0%)、女性3例(1.4%)、膵癌1800 mg/日群で男性6例(1.7%)、女性4例(1.9%)であった。年齢(平均±SD)は慢性膵炎900 mg/日群が63.6±14.9歳、慢性膵炎1800 mg/日群が59.9±14.5歳、膵切除900 mg/日群が67.6±9.0歳、膵切除1800 mg/日群が68.2±9.7歳、膵癌900 mg/日群が63.0±2.6歳、膵癌1800 mg/日群が69.2±9.4歳であった(表1)。

膵切除の術式別では、TP 900 mg/日群で男性2例(0.6%)、女性1例(0.5%)、70.7±7.5歳、TP 1800 mg/日群で男性7例(2.0%)、女性9例(4.3%)、66.4±10.1歳、PD 900 mg/日群で男性30例(8.7%)、女性20例(9.5%)、67.7±9.4歳、PD 1800 mg/日群で男性76例(22.2%)、女性55例(26.2%)、68.3±9.5歳、DP 900 mg/日群で男性3例(0.9%)、女性3例(1.4%)、64.7±8.1歳、DP 1800 mg/日群で男性14例(4.1%)、女性15例(7.1%)、68.6±10.2歳であった(表2)。

2. 安全性評価

本評価における副作用は、慢性膵炎900 mg/日群で4/79例(5.06%)、慢性膵炎1800 mg/日群で10/154例(6.49%)、膵切除900 mg/日群で5/61例(8.20%)、膵切除1800 mg/日群で13/179例(7.26%)、膵癌900 mg/日群で0/3例(0.00%)、膵癌1800 mg/日群で1/10例(10.00%)に認められた(表3)。また、膵切除の術式別ではTP 900 mg/日群で0/3例(0.00%)、TP 1800 mg/日群で1/16例(6.25%)、PD 900 mg/日群で4/50例(8.00%)、PD 1800 mg/日群で10/131例(7.63%)、DP 900 mg/日群で0/6例(0.00%)、DP 1800 mg/日群で2/29例(6.90%)に認められた。主な副作用は下痢などの胃腸障害であった(表4)。

また、重篤な副作用は慢性膵炎1800 mg/日群、膵癌900 mg/日群および膵癌1800 mg/日群では認められず、慢性膵炎900 mg/日群で1/79例(1.27%)2件、膵切除900 mg/日群で1/61例(1.64%)1件、膵切除1800 mg/日群で2/179例(1.12%)2件認められた。内訳は、慢性膵炎900 mg/日群で末梢性浮腫、体重増加がそれぞれ1件、膵切除900 mg/日群で高血糖が1件、膵切除1800 mg/日群でうっ血性心不全、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

3.1 PEI 関連臨床症状

PEI 関連臨床症状の投与開始前からの変化を表5および表6に示す。

a) 脂肪便

慢性膵炎900 mg/日群では8および24週後に有訴者数が有意に減少し($p < 0.001 \sim p = 0.003$)、52週後では有訴者数が0例となった(McNemar 検定算出不能)。慢性膵炎1800 mg/日群では52週後以外のすべての評価時点で有意な減少が認められ($p < 0.001$)、52週後では有訴者数が0例となった(McNemar 検定算出不能)。膵癌900 mg/日群の有訴者数は投与開始前から0例であった。膵癌1800 mg/日群では4、24および52週後に有訴者数が0例となった(McNemar 検定算出不能)。

膵切除の術式別においては、PD 900 mg/日群では8および24週後に有訴者数が有意に減少し($p = 0.034 \sim 0.008$)、PD 1800 mg/日群ではすべての評価時点で有意な減少が認められた($p = 0.003 \sim 0.034$)。

b) 排便回数

慢性膵炎900 mg/日群および慢性膵炎1800 mg/日群では、すべての評価時点で有意な減少が認められた(慢性膵炎900 mg/日群; $p < 0.001 \sim p = 0.011$ 、慢性膵炎1800 mg/日群; $p < 0.001$)。膵切除においては、膵切除900 mg/日群では52週後のみ有意な減少が認められたが($p = 0.005$)、膵切除1800 mg/日群ではすべての評価時点で有意な減少が認められた($p < 0.001 \sim p = 0.007$)。また、膵癌においては有意な減少は認められなかった。

膵切除の術式別では、PD 900 mg/日群の52週

表3 副作用発現状況(膵外分泌機能不全の成因別)

	膵外分泌機能不全の成因別					
	慢性膵炎		膵切除		膵癌	
	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	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	79	154	61	179	3	10
有害事象発現症例数(%)	14 (17.72%)	26 (16.88%)	18 (29.51%)	62 (34.64%)	0 (0.00%)	7 (70.00%)
副作用発現症例数(%)	4 (5.06%)	10 (6.49%)	5 (8.20%)	13 (7.26%)	0 (0.00%)	1 (10.00%)
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	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (1.95)	1 (1.64)	0	0	1 (10.00)
糖尿病	0	1 (0.65)	0	0	0	1 (10.00)
高血糖	0	0	1 (1.64)	0	0	0
食欲減退	0	1 (0.65)	0	0	0	0
高アマラーゼ血症	0	1 (0.65)	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	1 (0.65)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (0.56)	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.56)	0	0
眼障害	0	1 (0.65)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (0.65)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (0.56)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.56)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.27)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.27)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (3.80)	5 (3.25)	3 (4.92)	9 (5.03)	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.56)	0	0
腹部膨満	2 (2.53)	0	1 (1.64)	0	0	0
異常便	0	0	0	1 (0.56)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.56)	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (1.27)	0	1 (1.64)	4 (2.23)	0	0
口唇腫脹	0	0	0	2 (1.12)	0	0
悪心	0	2 (1.30)	1 (1.64)	0	0	0
口内炎	0	0	0	1 (0.56)	0	0
嘔吐	0	0	1 (1.64)	0	0	0
胃腸音異常	0	1 (0.65)	0	0	0	0
軟便	0	2 (1.30)	0	0	0	0
舌紅斑	0	0	0	2 (1.12)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (1.12)	0	0
肝機能異常	0	0	0	2 (1.12)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.65)	0	2 (1.12)	0	0
発疹	0	1 (0.65)	0	1 (0.56)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.56)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.65)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (0.65)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.27)	1 (0.65)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (0.65)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.27)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.27)	2 (1.30)	2 (3.28)	1 (0.56)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.56)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.56)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.64)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1 (0.65)	0	0	0	0
総蛋白減少	0	1 (0.65)	0	0	0	0
体重減少	0	0	1 (1.64)	0	0	0
体重増加	1 (1.27)	0	0	0	0	0

表4 副作用発現状況 (膵切除の術式別)

	膵切除の内訳別					
	膵全摘術 (TP)		膵頭十二指腸切除術 (PD)		膵体尾部切除術 (DP)	
	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	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
調査症例数	3	16	50	131	6	29
有害事象発現症例数 (%)	0 (0.00%)	5 (31.25%)	16 (32.00%)	50 (38.17%)	1 (16.67%)	6 (20.69%)
副作用の発現症例数 (%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	4 (8.00%)	10 (7.63%)	0 (0.00%)	2 (6.90%)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
神経系障害	0	0	0	1 (0.76)	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.76)	0	0
心臓障害	0	1 (6.25)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (6.25)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	3 (6.00)	8 (6.11)	0	1 (3.45)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.76)	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2.00)	0	0	0
異常便	0	0	0	1 (0.76)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.76)	0	0
下痢	0	0	1 (2.00)	4 (3.05)	0	0
口唇腫脹	0	0	0	2 (1.53)	0	0
悪心	0	0	1 (2.00)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (3.45)
嘔吐	0	0	1 (2.00)	0	0	0
舌紅斑	0	0	0	2 (1.53)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (1.53)	0	0
肝機能異常	0	0	0	2 (1.53)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (6.90)
発疹	0	0	0	0	0	0 (3.45)
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0 (3.45)
臨床検査	0	0	2 (4.00)	1 (0.76)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.76)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.76)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.00)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (2.00)	0	0	0

後, PD 1800 mg/日群のすべての評価時点, および DP 1800 mg/日群の24週後, 52週後で有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.020$)。

c) 下痢

慢性膵炎 900 mg/日群および慢性膵炎 1800 mg/日群では, すべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。

膵切除群では, 膵切除 900 mg/日群では24および52週後に有訴者数の有意な減少が認められ ($p = 0.011 \sim 0.020$), 膵切除 1800 mg/日群ではすべ

ての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。また膵癌群では有意な減少は認められなかったが, 膵癌 900 mg/日群の24, 52週後および膵癌 1800 mg/日群の52週後で有訴者数が0例になった (McNemar 検定算出不能)。

膵切除の術式別では, PD 900 mg/日群の24, 52週後, PD 1800 mg/日群のすべての評価時点および DP 1800 mg/日群のすべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p = 0.046$)。

表5 PEI 関連臨床症状の変化(膵外分泌機能不全の成因別)

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後		
脂肪便	慢性膵炎	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	74 12 (16.2%)	43 2 (4.7%) p = 0.102	57 1 (1.8%) p = 0.003**	62 1 (1.6%) p < 0.001**	44 0 (0.0%) p = -†	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	126 27 (21.4%)	102 13 (12.7%) p < 0.001**	86 6 (7.0%) p < 0.001**	92 4 (4.3%) p < 0.001**	79 0 (0.0%) p = -†	
		初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	50 10 (20.0%)	40 4 (10.0%) p = 0.180	39 1 (2.6%) p = 0.005**	37 2 (5.4%) p = 0.020*	31 1 (3.2%) p = 0.059	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	157 22 (14.0%)	135 11 (8.1%) p = 0.004**	128 11 (8.6%) p = 0.052	121 8 (6.6%) p = 0.035*	87 5 (5.7%) p = 0.003**	
	膵 癌	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%) p = -†	2 0 (0.0%) p = -†	2 0 (0.0%) p = -†	1 0 (0.0%) p = -†	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	7 2 (28.6%)	5 0 (0.0%) p = -†	4 1 (25.0%) p = -†	2 0 (0.0%) p = -†	1 0 (0.0%) p = -†	
		初回投与量 900 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	66 2.39 ± 1.95	37 1.41 ± 0.75 p = 0.011*	49 1.40 ± 0.80 p < 0.001**	54 1.60 ± 0.93 p < 0.001**	40 1.74 ± 0.97 p < 0.001**	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	116 2.44 ± 2.04	94 1.66 ± 1.19 p < 0.001**	78 1.45 ± 0.83 p < 0.001**	83 1.34 ± 0.71 p < 0.001**	68 1.45 ± 0.81 p < 0.001**	
	排便頻度 (回/日)	膵 切除	初回投与量 900 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	50 1.70 ± 1.17	39 1.59 ± 1.37 p = 0.571	36 1.50 ± 1.29 p = 0.289	35 1.36 ± 1.42 p = 0.154	27 1.02 ± 0.22 p = 0.005**
			初回投与量 1800 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	149 2.45 ± 1.76	125 2.07 ± 1.45 p < 0.001**	122 2.10 ± 1.77 p = 0.007**	114 1.57 ± 0.83 p < 0.001**	84 1.43 ± 0.71 p < 0.001**
		膵 癌	初回投与量 900 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	2 5.50 ± 6.36	2 3.00 ± 2.83 p = 0.500	2 2.00 ± 1.41 p = 0.500	2 2.50 ± 2.12 p = 0.500	1 1.00 ± - p = -†
			初回投与量 1800 mg/日	例数 Mean ± SD 対応のある t 検定	7 1.71 ± 1.50	7 1.50 ± 1.55 p = 0.356	4 2.75 ± 2.06 p = 0.391	2 3.00 ± 2.83 p = -†	1 1.00 ± - p = -†
下 痢		慢性膵炎	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	74 36 (48.6%)	43 4 (9.3%) p < 0.001**	57 7 (12.3%) p < 0.001**	62 3 (4.8%) p < 0.001**	44 3 (6.8%) p < 0.001**
			初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	128 47 (36.7%)	104 18 (17.3%) p < 0.001**	89 11 (12.4%) p < 0.001**	95 9 (9.5%) p < 0.001**	81 11 (13.6%) p < 0.001**
	膵 切除	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	52 13 (25.0%)	42 7 (16.7%) p = 0.317	39 6 (15.4%) p = 0.157	38 3 (7.9%) p = 0.011*	32 1 (3.1%) p = 0.020*	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	165 60 (36.4%)	140 35 (25.0%) p < 0.001**	133 33 (24.8%) p < 0.001**	127 20 (15.7%) p < 0.001**	92 9 (9.8%) p < 0.001**	
	膵 癌	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	2 1 (50.0%)	2 1 (50.0%) p = -†	2 1 (50.0%) p = -†	2 0 (0.0%) p = -†	1 0 (0.0%) p = -†	
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数 McNemar 検定	7 2 (28.6%)	6 1 (16.7%) p = 0.317	4 2 (50.0%) p = 0.317	3 2 (66.7%) p = 0.317	1 0 (0.0%) p = -†	

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

表5 PEI 関連臨床症状の変化 (膵外分泌機能不全の成因別) (つづき)

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
便の悪臭	慢性膵炎	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	73 19 (26.0%)	43 0 (0.0%)	56 0 (0.0%)	61 1 (1.6%)	43 2 (4.7%)
			McNemar 検定		p = - [†]	p = - [†]	p < 0.001**	p < 0.001**
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	122 26 (21.3%)	101 12 (11.9%)	84 7 (8.3%)	91 6 (6.6%)	77 6 (7.8%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵切除	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	51 4 (7.8%)	41 3 (7.3%)	39 5 (12.8%)	38 2 (5.3%)	32 1 (3.1%)
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 0.564	p = 0.564	p = 0.317
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	156 24 (15.4%)	134 18 (13.4%)	128 15 (11.7%)	121 12 (9.9%)	87 8 (9.2%)
			McNemar 検定		p = 0.248	p = 0.134	p = 0.285	p = 0.035*
	膵癌	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	6 2 (33.3%)	5 0 (0.0%)	4 1 (25.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]
食欲不振	慢性膵炎	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	74 35 (47.3%)	43 3 (7.0%)	57 7 (12.3%)	62 3 (4.8%)	44 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	127 37 (29.1%)	103 17 (16.5%)	88 10 (11.4%)	94 8 (8.5%)	80 6 (7.5%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵切除	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	52 14 (26.9%)	42 8 (19.0%)	40 7 (17.5%)	38 6 (15.8%)	32 3 (9.4%)
			McNemar 検定		p = 0.102	p = 0.034*	p = 0.046*	p = 0.180
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	166 50 (30.1%)	142 30 (21.1%)	133 23 (17.3%)	128 18 (14.1%)	92 5 (5.4%)
			McNemar 検定		p = 0.002**	p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵癌	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	2 0 (0.0%)	2 1 (50.0%)	2 1 (50.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	9 5 (55.6%)	8 2 (25.0%)	4 3 (75.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = 0.157	p = 0.157	p = - [†]	p = - [†]
腹部膨満	慢性膵炎	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	74 37 (50.0%)	43 4 (9.3%)	57 6 (10.5%)	62 6 (9.7%)	44 5 (11.4%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	125 36 (28.8%)	103 11 (10.7%)	87 9 (10.3%)	92 5 (5.4%)	79 2 (2.5%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵切除	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	52 9 (17.3%)	42 9 (21.4%)	41 6 (14.6%)	38 3 (7.9%)	32 1 (3.1%)
			McNemar 検定		p = 0.414	p = 0.739	p = 0.414	p = 0.157
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	162 24 (14.8%)	139 11 (7.9%)	130 9 (6.9%)	125 7 (5.6%)	90 1 (1.1%)
			McNemar 検定		p = 0.005**	p = 0.007**	p = 0.002**	p < 0.001**
	膵癌	初回投与量 900 mg/日	例数 有訴者数	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/日	例数 有訴者数	8 5 (62.5%)	7 1 (14.3%)	4 2 (50.0%)	2 0 (0.0%)	1 0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = 0.083	p = - [†]	p = - [†]	p = - [†]

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

表6 PEI 関連臨床症状の変化 (膵切除の術式別)

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
脂 肪 便	膵全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
	膵全摘術 (TP)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = -†	p = 1.000	p = -†	p = -†
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	9 (21.4%)	4 (12.5%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)	1 (4.0%)
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 0.008**	p = 0.034*	p = 0.102
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	16 (14.2%)	6 (6.1%)	5 (5.6%)	4 (4.8%)	3 (4.7%)
			McNemar 検定		p = 0.003**	p = 0.020*	p = 0.034*	p = 0.014*
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	5 (18.5%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)	2 (14.3%)
			McNemar 検定		p = 1.000	p = 1.000	p = 0.157	p = 0.083
排 便 頻 度 (回/日)	膵全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	Mean ± SD	3.00 ± -	1.00 ± -	1.00 ± -	1.00 ± -	1.00 ± -
			対応のある t 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
	膵全摘術 (TP)	初回投与量 1800 mg/日	Mean ± SD	1.73 ± 1.20	1.38 ± 0.88	2.79 ± 3.41	1.41 ± 0.58	1.72 ± 1.03
			対応のある t 検定		p = 0.197	p = 0.220	p = 0.341	p = 0.347
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	Mean ± SD	1.69 ± 1.21	1.69 ± 1.49	1.62 ± 1.39	1.38 ± 1.53	1.02 ± 0.24
			対応のある t 検定		p = 0.823	p = 0.543	p = 0.210	p = 0.009**
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 1800 mg/日	Mean ± SD	2.68 ± 1.86	2.25 ± 1.57	2.12 ± 1.63	1.65 ± 0.90	1.43 ± 0.69
			対応のある t 検定		p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	Mean ± SD	1.25 ± 0.50	1.25 ± 0.50	0.83 ± 0.29	1.25 ± 0.50	1.00 ± 0.00
			対応のある t 検定		p = -†	p = 0.423	p = -†	p = -†
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 1800 mg/日	Mean ± SD	1.88 ± 1.30	1.64 ± 0.79	1.71 ± 0.85	1.40 ± 0.66	1.31 ± 0.48
			対応のある t 検定		p = 0.110	p = 0.281	p = 0.013*	p = 0.020*
下 痢	膵全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
	膵全摘術 (TP)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	3 (18.8%)	2 (16.7%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)	1 (11.1%)
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 1.000	p = 0.317	p = 0.564
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	11 (25.0%)	6 (17.6%)	6 (18.8%)	3 (9.4%)	1 (3.8%)
			McNemar 検定		p = 0.480	p = 0.257	p = 0.034*	p = 0.034*
	膵頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	49 (40.8%)	29 (28.4%)	26 (28.0%)	13 (14.9%)	6 (9.1%)
			McNemar 検定		p < 0.001**	p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
	膵体尾部切除術 (DP)	初回投与量 1800 mg/日	有訴者数	8 (29.6%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	2 (13.3%)
			McNemar 検定		p = 0.046*	p = 0.046*	p = 0.046*	p = 0.046*

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

表6 PEI 関連臨床症状の変化 (臍切除の術式別) (つづき)

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
便の悪臭	臍全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 1 (6.7%)	2 (18.2%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	1 (14.3%)	
			McNemar 検定		p = 0.564	p = 1.000	p = -†	p = -†
	臍頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 4 (9.3%)	3 (9.1%)	5 (15.6%)	2 (6.3%)	1 (3.8%)	
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 0.564	p = 0.564	p = 0.317
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 18 (16.1%)	12 (12.4%)	11 (12.4%)	6 (7.2%)	2 (3.2%)	
			McNemar 検定		p = 0.157	p = 0.248	p = 0.166	p = 0.011*
	臍体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 5 (18.5%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)	5 (20.8%)	5 (33.3%)	
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 0.157	p = -†	p = -†
食欲不振	臍全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 3 (18.8%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = 0.564	p = 0.317	p = 1.000	p = -†
	臍頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 13 (29.5%)	8 (23.5%)	7 (21.2%)	6 (18.8%)	3 (11.5%)	
			McNemar 検定		p = 0.180	p = 0.059	p = 0.046*	p = 0.180
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 38 (31.4%)	22 (21.4%)	14 (14.9%)	8 (9.1%)	3 (4.5%)	
			McNemar 検定		p = 0.002**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
	臍体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 9 (33.3%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	7 (29.2%)	2 (13.3%)	
			McNemar 検定		p = 0.102	p = 0.257	p = 0.317	p = 0.014*
腹部膨満	臍全摘術 (TP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 2 (13.3%)	2 (16.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = 0.317	p = 0.564	p = 0.317	p = -†
	臍頭十二指腸切除術 (PD)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 9 (20.5%)	9 (26.5%)	6 (17.6%)	3 (9.4%)	1 (3.8%)	
			McNemar 検定		p = 0.414	p = 0.739	p = 0.414	p = 0.157
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 17 (14.4%)	8 (7.9%)	5 (5.5%)	4 (4.7%)	1 (1.5%)	
			McNemar 検定		p = 0.011*	p = 0.004**	p = 0.013*	p = 0.001**
	臍体尾部切除術 (DP)	初回投与量 900 mg/日	有訴者数 0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = -†	p = -†	p = -†	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	有訴者数 5 (18.5%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	
			McNemar 検定		p = 0.046*	p = 0.180	p = 0.083	p = -†

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

d) 便の悪臭

慢性膵炎 900 mg/日群では24および52週後に有訴者数の有意な減少が認められ ($p < 0.001$), 慢性膵炎 1800 mg/日群ではすべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.002$)。膵切除においては, 膵切除 900 mg/日群では有意な減少が認められなかったが, 膵切除 1800 mg/日群では52週後に有訴者数の有意な減少が認められた ($p = 0.035$)。膵癌においては, 膵癌 900 mg/日群の有訴者数は投与開始前から0例であった。膵癌 1800 mg/日群は有意な減少は認められなかったが, 4, 24および52週後で有訴者数が0例となった (McNemar 検定算出不能)。

膵切除の術式別では, PD 1800 mg/日群の52週後で有訴者数の有意な減少が認められた ($p = 0.011$)。

e) 食欲不振

慢性膵炎 900 mg/日群では52週後以外で有訴者数の有意な減少が認められ ($p < 0.001$), 52週後では有訴者数が0例となった (McNemar 検定算出不能)。慢性膵炎 1800 mg/日群ではすべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。膵切除においては, 膵切除 900 mg/日群の8, 24週後および膵切除 1800 mg/日群のすべての評価時点で有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.046$)。膵癌においては, 膵癌 900 mg/日群の有訴者数は投与開始前から0例であった。膵癌 1800 mg/日群は有意な減少は認められなかったが, 24および52週後で有訴者数が0例となった (McNemar 検定算出不能)。

膵切除の術式別では, PD 900 mg/日群の24週後, PD 1800 mg/日群のすべての評価時点および DP 1800 mg/日群の52週後で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.046$)。

f) 腹部膨満

慢性膵炎 900 mg/日群および慢性膵炎 1800 mg/日群では, すべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。膵切除群では, 膵切除 900 mg/日群では有意な減少が認められなかったが, 膵切除 1800 mg/日群ではすべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.007$)。膵癌においては, 膵癌 900 mg/日群の有訴者数は投与開始前から0例であった。膵癌

1800 mg/日群は有意な減少は認められなかったが, 24および52週後で有訴者数が0例となった (McNemar 検定算出不能)。

膵切除の術式別では, PD 1800 mg/日群のすべての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた ($p = 0.001 \sim 0.013$)。また TP 900 mg/日群および DP 900 mg/日群は投与開始前から有訴者数は0例であり, TP 1800 mg/日群の52週後および DP 1800 mg/日群の52週後では有訴者数が0例となった (McNemar 検定算出不能)。

3.2 QOL 評価

本剤投与中の QOL の変化を図 1 および図 2 に示す。慢性膵炎群では, 両群においてすべての評価時点で有意な改善が認められた (慢性膵炎 900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.005$, 慢性膵炎 1800 mg/日群; $p < 0.001$)。膵切除群では, 膵切除 900 mg/日群の52週後では全体的健康感, 日常役割機能 (身体), 体の痛み以外の項目で有意な改善が認められたが ($p < 0.001 \sim p = 0.031$), 膵切除 1800 mg/日群ではすべての評価時点ですべての項目で有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。膵癌 1800 mg/日群の8週後では身体機能で有意に低下したが, 24週後以降では有意差は認められていないものの数値は上昇した。

52週後の膵切除の術式別では, PD 900 mg/日群では身体的健康 (サマリー), 精神的健康 (サマリー), 身体機能, 活力, 社会生活機能, 心の健康, 日常役割機能 (精神) の7項目, PD 1800 mg/日群ではすべての項目で有意な改善が認められた (PD 900 mg/日群; $p = 0.003 \sim 0.027$, PD 1800 mg/日群; $p < 0.001$)。また, DP 1800 mg/日群では精神的健康 (サマリー) および日常役割機能 (精神) 以外の8項目で有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim p = 0.014$)。

3.3 栄養指標

a) 血清総蛋白

血清総蛋白値の変化を図 3 および図 4 に示す。慢性膵炎 900 mg/日群, 慢性膵炎 1800 mg/日群ではそれぞれ投与開始前 7.0 g/dL, 6.9 g/dL から 52週後 7.1 g/dL, 7.1 g/dL と改善が認められなかったが, 膵切除 900 mg/日群, 膵切除 1800 mg/日群ではそれぞれ投与開始前 6.3 g/dL, 6.4 g/dL から 6.7 g/dL, 6.9 g/dL と推移し, 有意な改善が認められ

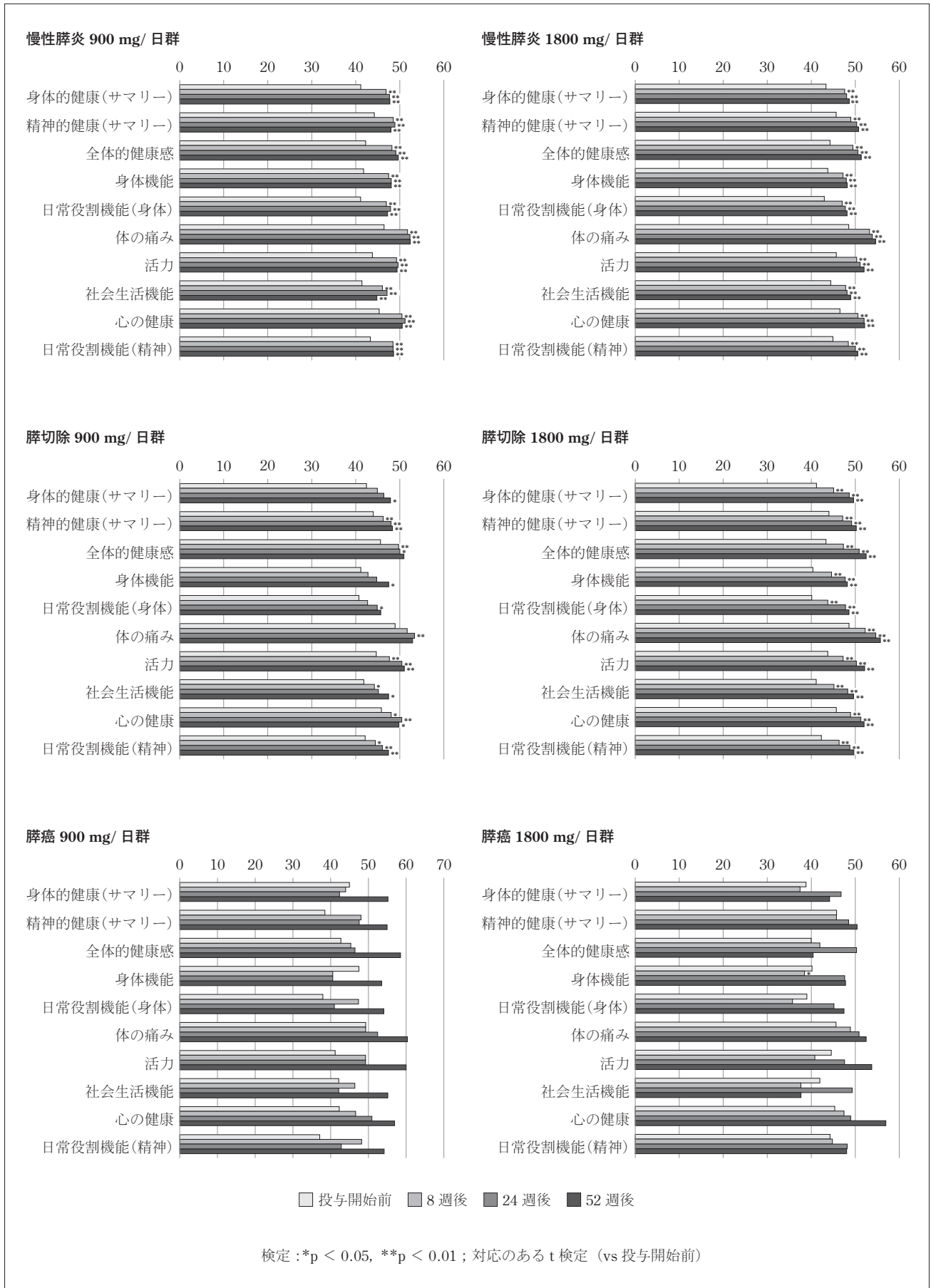


図1 QOL 評価項目の変化 (膵外分泌機能不全の成因別)

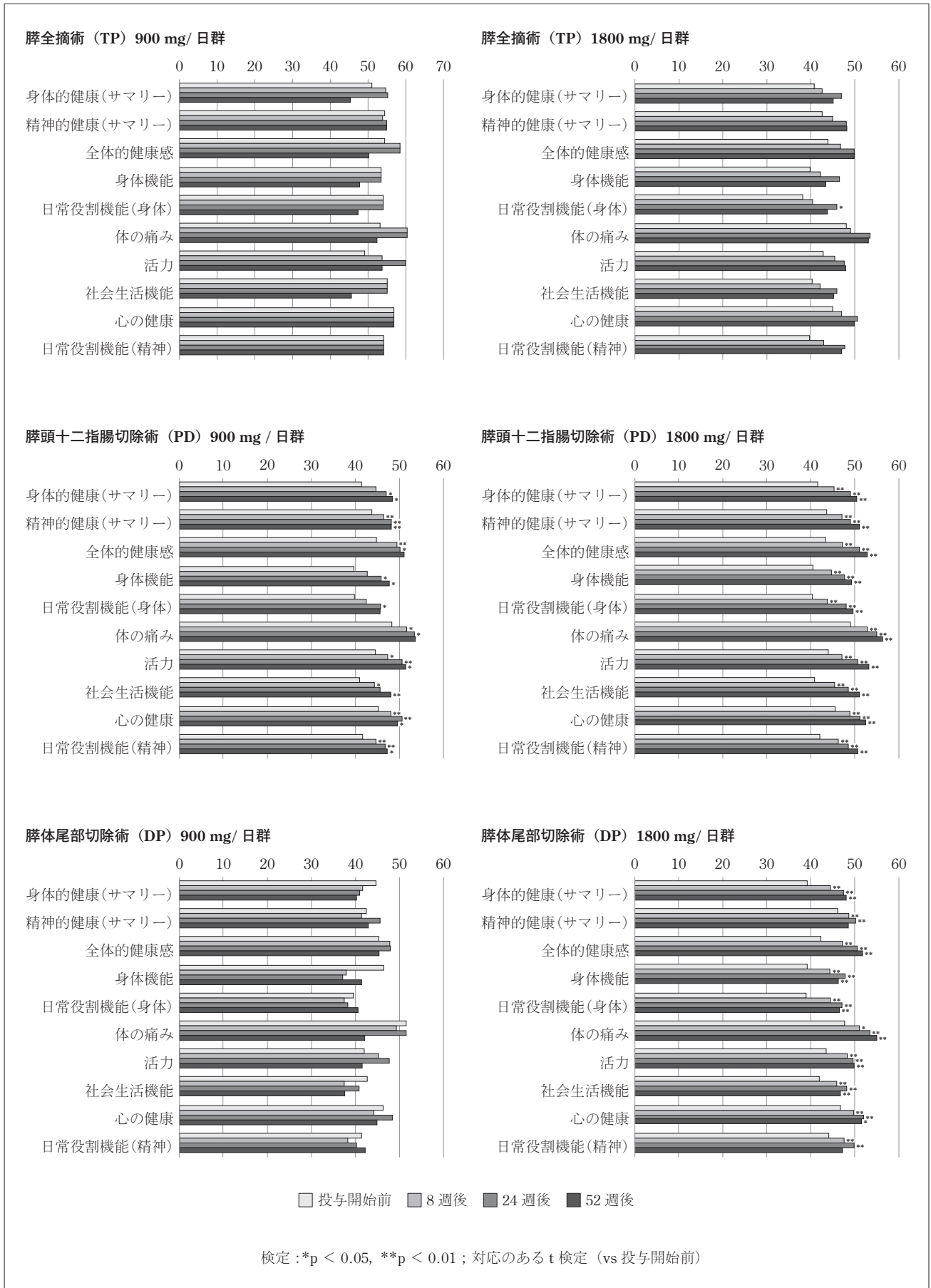


図2 QOL 評価項目の変化 (膵切除の術式別)

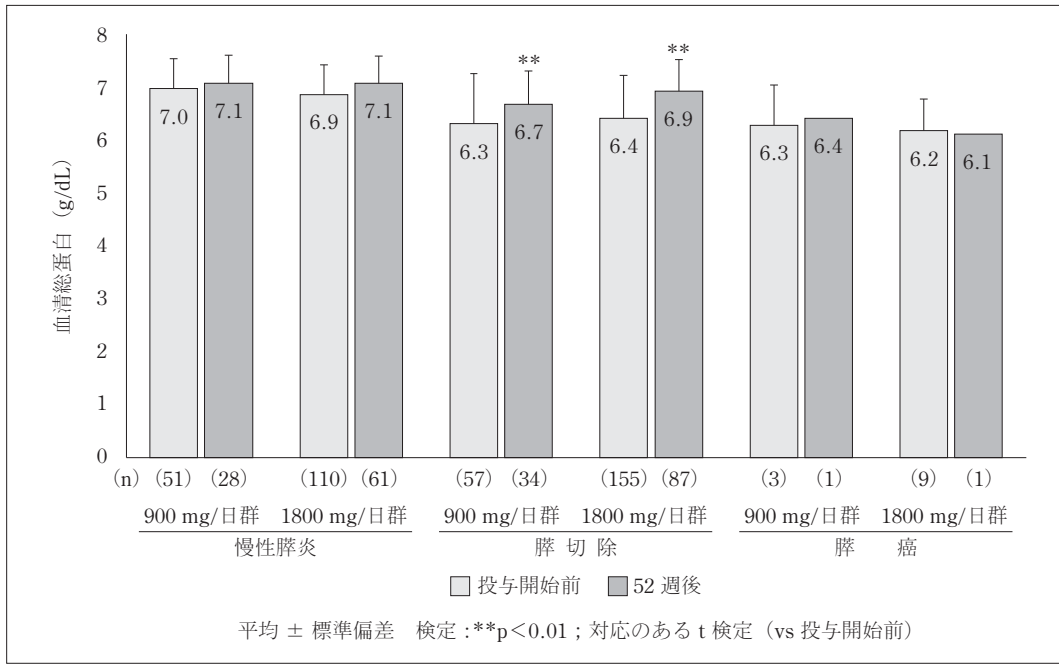


図3 血清総蛋白値の変化 (膵外分泌機能不全の成因別)

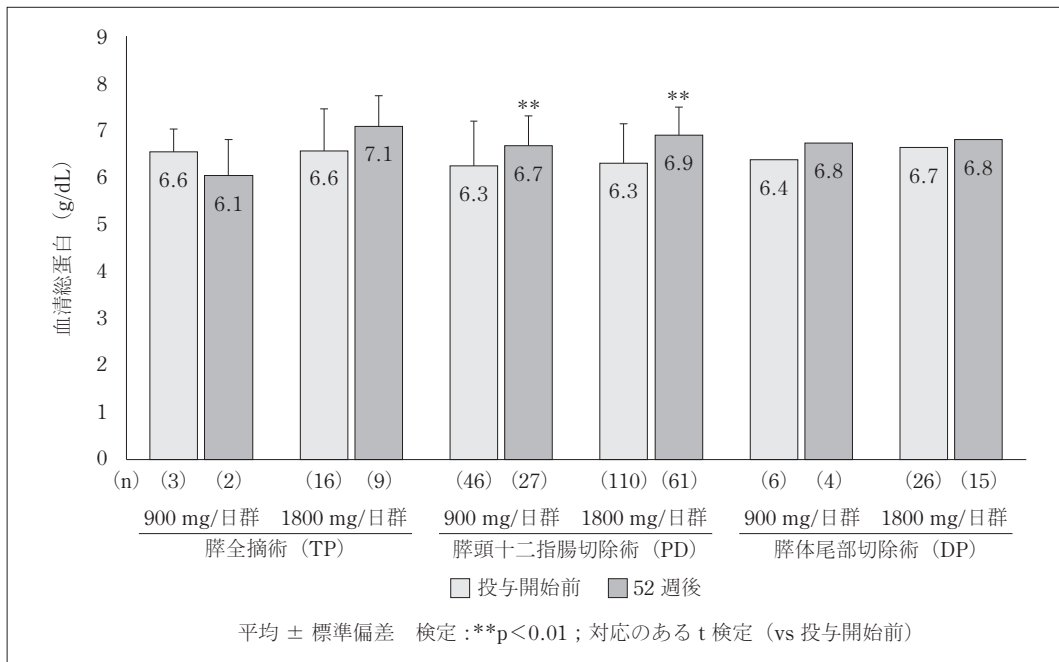


図4 血清総蛋白値の変化 (膵切除の術式別)

た ($p = 0.001$, $p < 0.001$)。

また、膵切除の術式別では PD 900 mg/日群, PD 1800 mg/日群でそれぞれ 6.3 g/dL, 6.3 g/dL から 6.7 g/dL, 6.9 g/dL と有意な改善が認められた ($p = 0.003$, $p < 0.001$)。

b) アルブミン

アルブミン値の変化を図5および図6に示す。

慢性膵炎 900 mg/日群では有意な改善が認められなかったが、慢性膵炎 1800 mg/日群では 4.0 g/dL から 4.2 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p = 0.028$)。同様に、膵切除 900 mg/日群では有意な改善は認められなかったが、膵切除 1800 mg/日群では 3.5 g/dL から 3.9 g/dL と推移し、有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。膵癌 900 mg/日

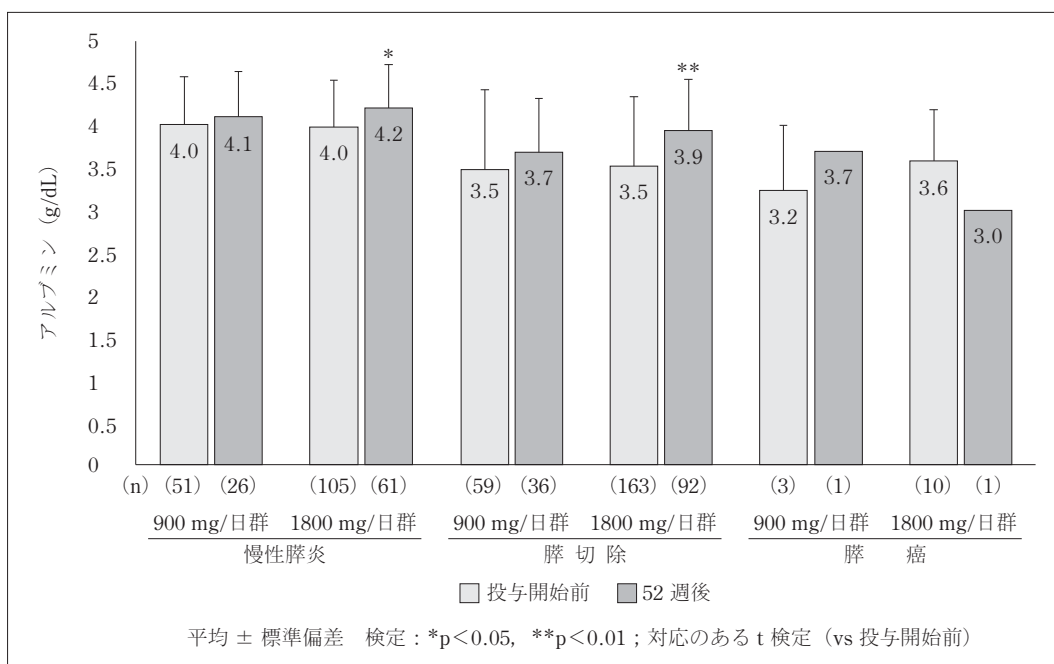


図5 アルブミン値の変化 (膵外分泌機能不全の成因別)

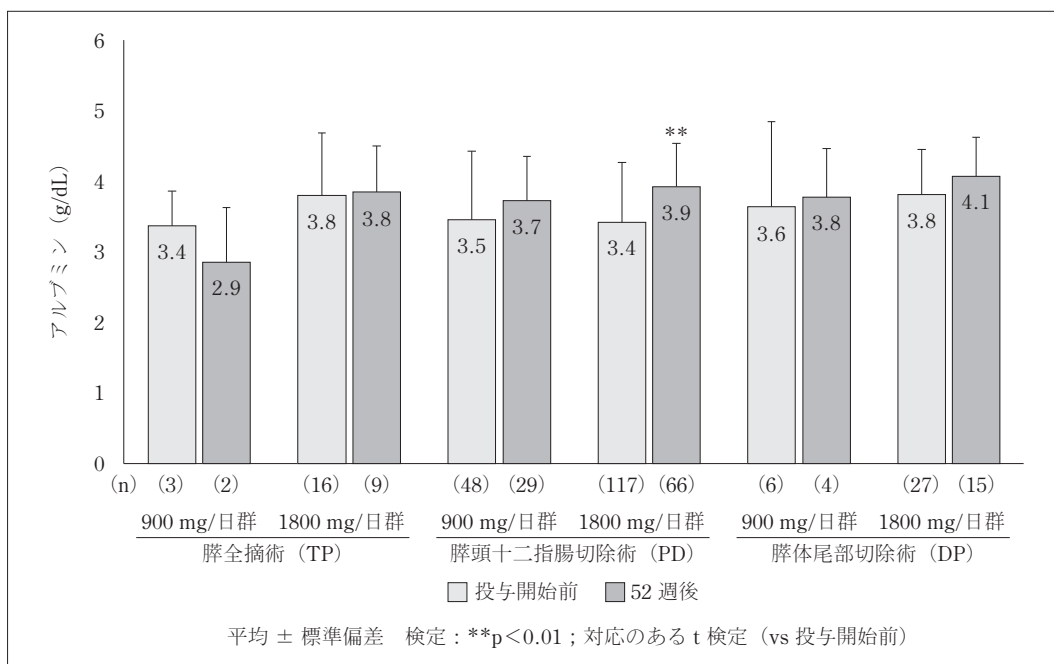


図6 アルブミン値の変化 (膵切除の術式別)

群, 膵癌 1800 mg/ 日群では有意な改善は認められなかった。

膵切除の術式別では PD 1800 mg/ 日群で 3.4 g/dL から 3.9 g/dL と有意な改善が認められた (p < 0.001)。

c) 総コレステロール

総コレステロール値の変化を図7および図8に

示す。慢性膵炎 900 mg/ 日群では有意な改善が認められなかったが, 慢性膵炎 1800 mg/ 日群では 171.7 mg/dL から 179.6 mg/dL と推移し, 有意な改善が認められた (p = 0.032)。同様に, 膵切除 900 mg/ 日群では有意な改善は認められなかったが, 膵切除 1800 mg/ 日群では 150.0 mg/dL から 160.9 mg/dL と推移し, 有意な改善が認められた (p =

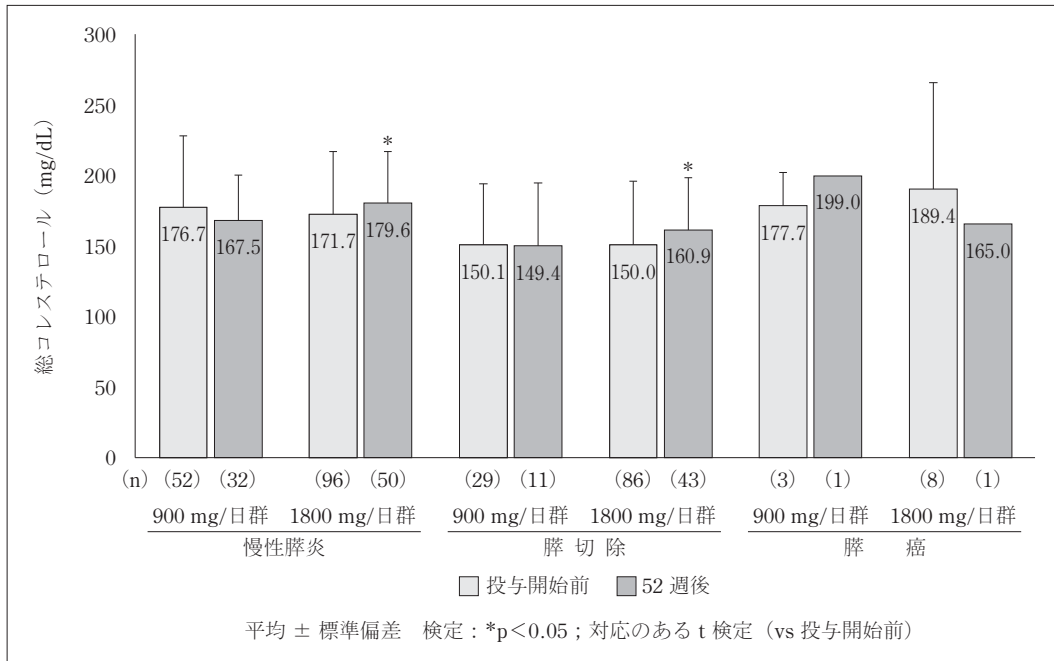


図7 総コレステロール値の変化 (膵外分泌機能不全の成因別)

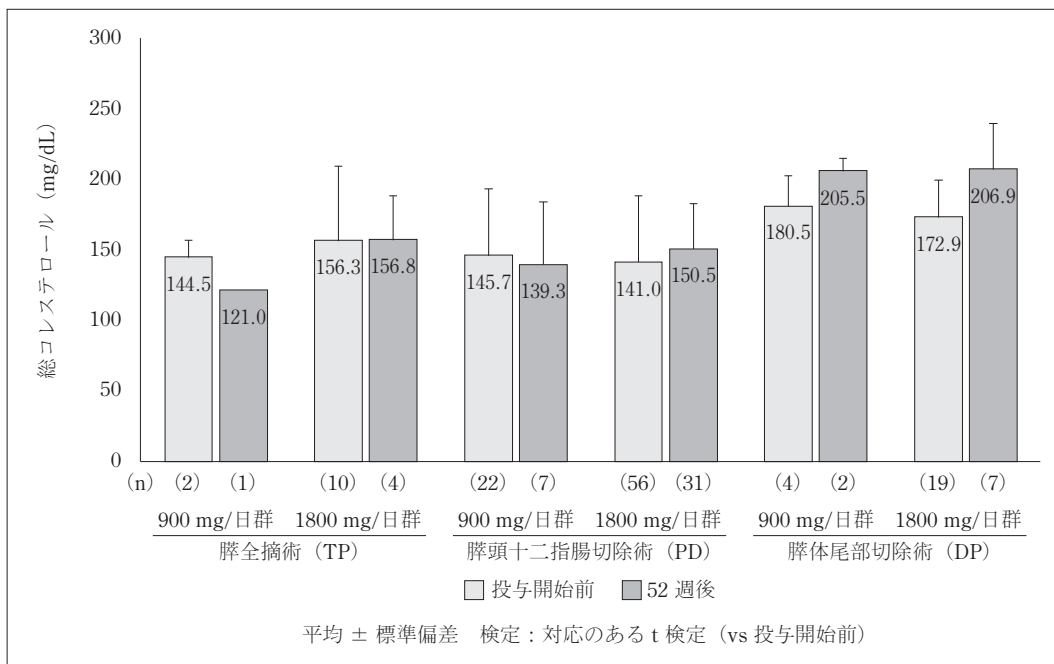


図8 総コレステロール値の変化 (膵切除の術式別)

0.013)。

また、膵切除の術式別ではいずれの群も改善は認められなかった。

d) 中性脂肪

中性脂肪値の変化を図9および図10に示す。いずれの群も改善は認められなかった。同様に膵切除の術式別においても、いずれの群も改善は認められ

なかった。

e) ヘモグロビン

ヘモグロビン値の変化を図11および図12に示す。慢性膵炎 900 mg/日群では有意な改善が認められなかったが、慢性膵炎 1800 mg/日群では 13.3 g/dL から 13.7 g/dL と推移し、有意な改善が認められた (p = 0.025)。膵切除、膵癌および膵切除の

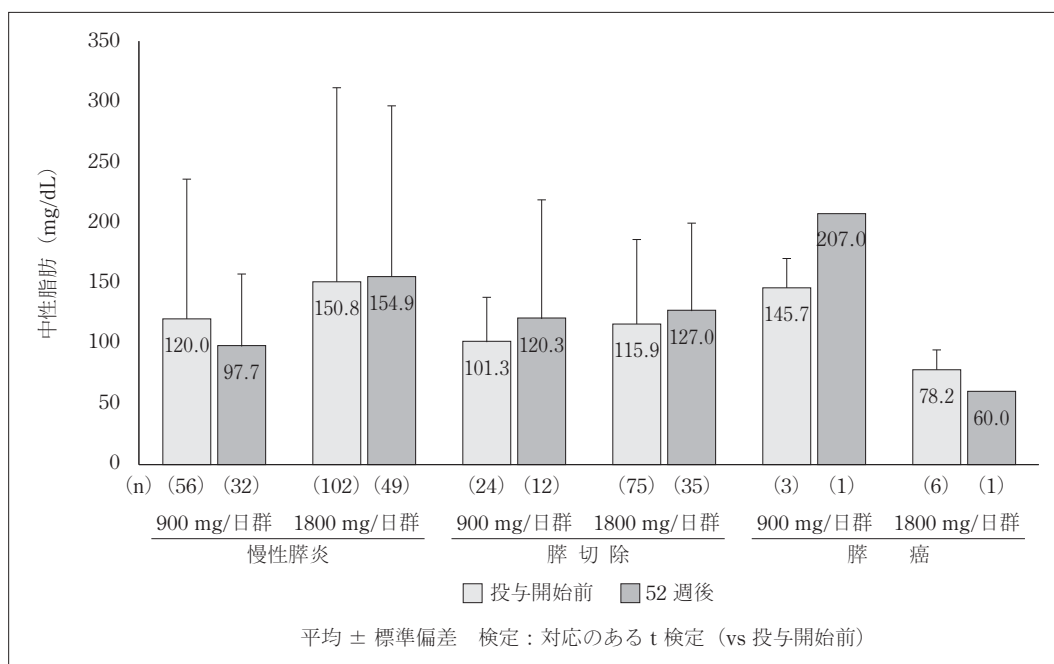


図9 中性脂肪値の変化（膵外分泌機能不全の成因別）

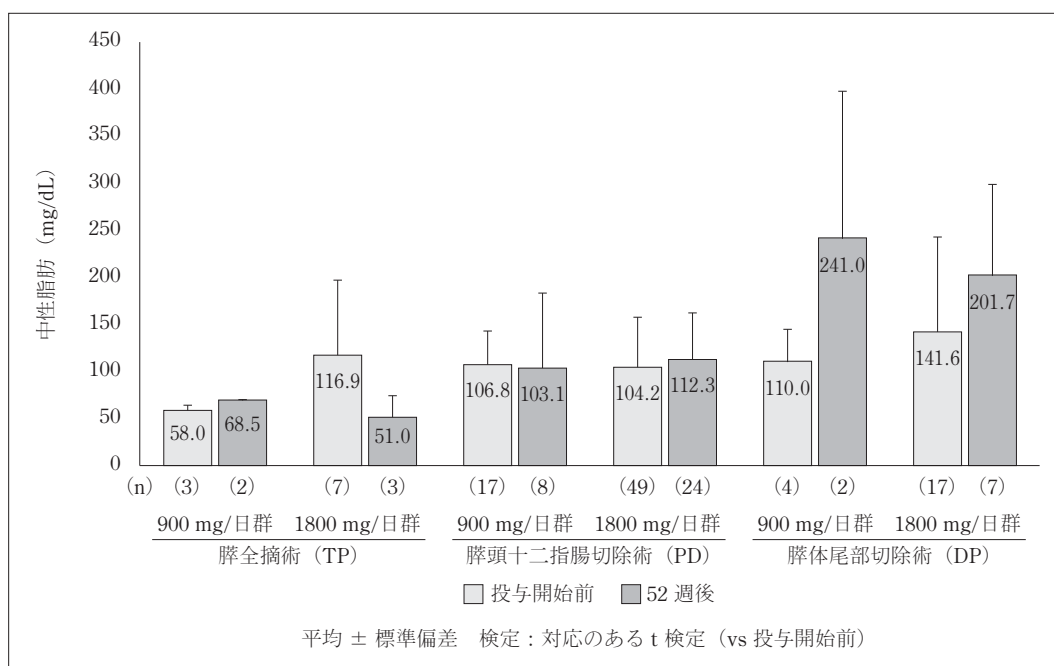


図10 中性脂肪値の変化（膵切除の術式別）

術式別では、いずれの群も改善は認められなかった。

III. 考 察

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が、PEIの様々な成因別に本剤の安全性および有効性を評価した研究

は本邦での報告がない²⁰⁾。また、様々な成因別のPEIに対するPERTの有効性はいくつか報告があるが、PEIの成因別の治療指針は定まっていない。個々の患者に対しての治療は、経験的アプローチに基づいて決定することが多く、PEIの成因は治療に重要な情報となる^{8)~11) 23)}。PEIの成因別にみた本剤900 mg/日および1800 mg/日の安全性および有効

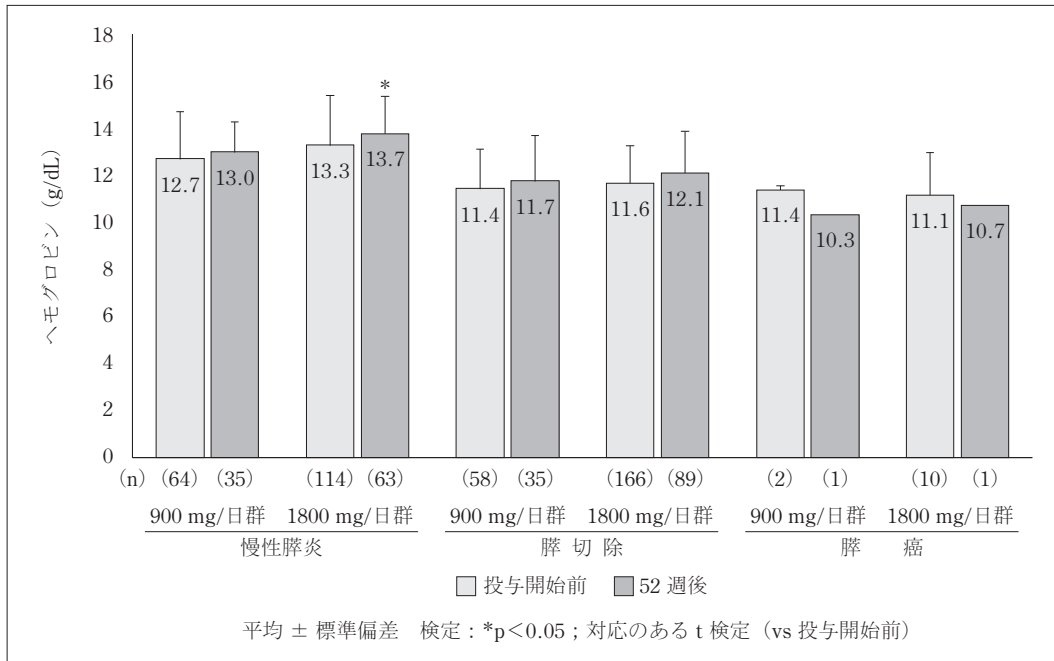


図 11 ヘモグロビン値の変化 (膵外分泌機能不全の成因別)

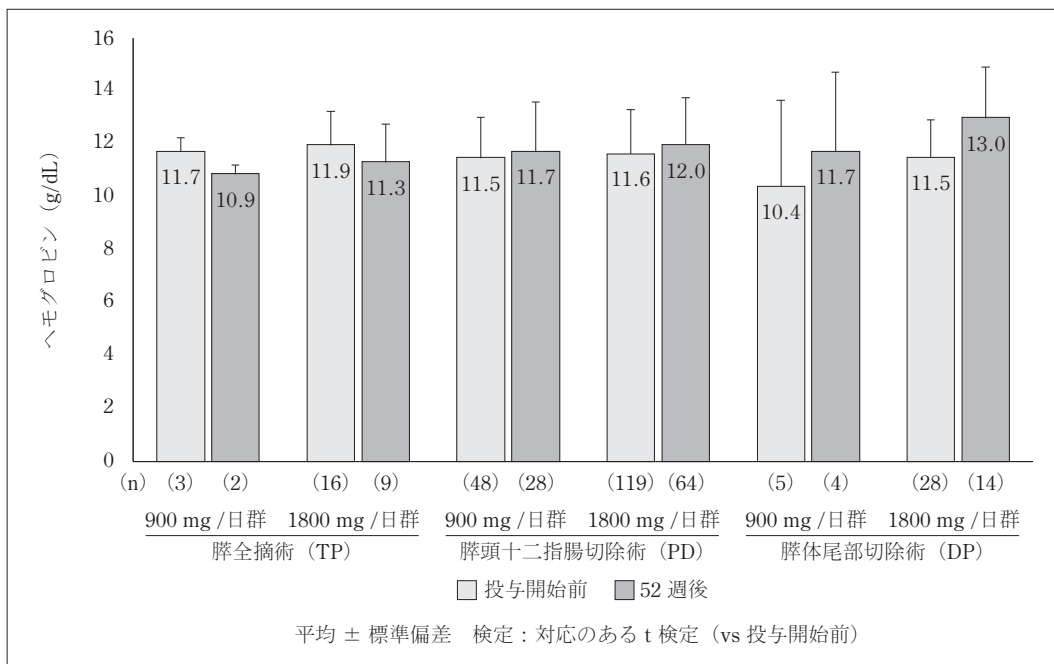


図 12 ヘモグロビン値の変化 (膵切除の術式別)

性に関する報告がないことから、今回、PEI 患者を対象とした本剤の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、PEI の成因別および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、慢性膵炎 900 mg/日群で 4/79 例 (5.06%)、慢

性膵炎 1800 mg/日群で 10/154 例 (6.49%)、膵切除 900 mg/日群で 5/61 例 (8.20%)、膵切除 1800 mg/日群で 13/179 例 (7.26%)、膵癌 900 mg/日群で 0/3 例 (0.00%)、膵癌 1800 mg/日群で 1/10 例 (10.00%) であった。本評価で新たに特記すべき懸念点は認められず、PEI の成因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。

栄養不良は、PEIの主な臨床症状の一つで、膵消化酵素が十二指腸へ分泌される量が減少することによって栄養素の消化吸収障害が生じ、体重等が減少し、予後に悪影響を及ぼす可能性があると考えられている^{4) 24)}。したがって、慢性膵炎、膵切除後および膵癌を有するPEI患者の栄養状態を評価することは、極めて重要である。患者の栄養状態は、体重、BMI、アルブミン、コレステロールなどの栄養に関する臨床検査項目をモニタリングすることで評価でき¹²⁾、今回の調査においても、アルブミン、コレステロールなど同様の指標を用いて実施した。PEIの治療として用いるPERTは、消化吸収を改善することで、栄養不良の治療に有効であるとともに、患者のQOLに悪影響を及ぼすPEI関連臨床症状の軽減にも効果的である必要がある。これらの点において、本剤はPEI関連臨床症状の軽減および栄養指標の改善が認められたことから、それぞれのPEI成因において、PERTの際に用いる膵消化酵素製剤として有効であると考えられる。

慢性膵炎に関しては、長期使用下において慢性膵炎900 mg/日群、慢性膵炎1800 mg/日群でPEI関連臨床症状およびQOLの改善が認められたが、栄養指標に関しては慢性膵炎1800 mg/日群でのみアルブミン、総コレステロール、ヘモグロビンの改善が認められた。900 mg/日の投与でPEI関連臨床症状が緩和したことは、慢性膵炎では膵外分泌機能が一部残存し、内因性のリパーゼが分泌されていたため、本剤低用量の投与でも改善が認められた可能性が考えられる²⁵⁾。また、各患者の膵消化酵素製剤の必要量は、残存する膵機能、PEIの成因および食事摂取量に左右されると言われているため⁸⁾、今回の結果から慢性膵炎を有し、膵外分泌機能が一部残存している患者に対しては本剤900 mg/日投与により改善の可能性が示唆されたが、栄養状態が不良である場合には1800 mg/日の投与が望ましいと考えられる。

膵切除に関しては、長期使用下において、膵切除1800 mg/日群ではPEI関連臨床症状の全項目で改善が認められたものの、膵切除900 mg/日群では排便回数および下痢のみの改善が認められた。QOL項目では、膵切除900 mg/日群において全体的健康感、日常役割機能(身体)、体の痛みの項目

で改善が認められなかった。これは、PEI関連臨床症状の一部が改善しなかったことがQOLに関連している可能性が考えられる。栄養指標では、膵切除1800 mg/日群において血清総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールで改善が認められ、900 mg/日群では血清総蛋白のみで改善が認められた。このことから膵切除後の患者には、本剤1800 mg/日の服用が望ましいと考えられる。また、膵切除の術式によりPEIの発現率は異なり、膵頭十二指腸切除術を受けた患者(約98%)では、膵臓中央の切除および膵体尾部切除術を受けた患者(12%~80%)と比較してPEI発現率が高いことが確認されている²⁶⁾。本調査では、膵全摘術および膵体尾部切除術を受けた患者は少なく、十分に検討を行えなかったが、膵頭十二指腸切除術を受けた患者では、PD 900 mg/日群での排便回数および下痢、およびPD 1800 mg/日群でのPEI関連臨床症状すべての項目で改善が認められた。またQOLも同様にPD 900 mg/日群では一部のQOL項目の改善に対し、PD 1800 mg/日群ではQOLすべての項目で改善が認められた。これは、膵頭十二指腸切除術を受けた患者304例を対象にKimらが実施したRCTでも、高用量のPERTを投与した後に血清プレアルブミン値の有意な改善が認められ、同様の結果が報告された²⁷⁾。

膵癌に関しては症例数が少なく十分に検討を行うことはできなかったが、膵癌1800 mg/日群ではPEI関連臨床症状の有訴者数が0例になり、症状が緩和される可能性が示された。膵癌はワールブルグ効果や悪液質、食欲不振など様々な要因により栄養不良に陥りやすい状態である²⁸⁾。また、占拠部位によってもPEIのリスクが異なるが²⁹⁾、今回の調査で膵癌の占拠部位や進行度は未確認である。また、膵癌は一般的に予後が悪いと認識されている悪性腫瘍の中で、最も生存率が低く、本邦での5年相対生存率は8.5%と報告されている³⁰⁾。そのため膵癌患者において、52週におよぶ長期使用下で検討することは容易ではなく、栄養指標において悪化を認めなかったことは、栄養状態の悪化を抑制することが期待でき、本剤は膵癌患者においてPEI関連臨床症状および栄養指標に有効性を示す可能性が考えられた。

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。また、結果に影響を及ぼすと考えられている食事、慢性膵炎および膵癌の病態に関する情報を完全に把握することはできていない。

ま と め

PEI患者において、PEIの成因に影響することなく本剤の安全性および有効性が認められた。慢性膵炎患者および膵切除後患者においては、慢性膵炎の病態、膵切除の術式および栄養状態に応じて、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

- Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019; **8**: 1991.
- 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. *Pancreatology*. 2012; **12**: 71-3.
- Jawaid S, Forsmark CE. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: True Association or EPIphenomenon? *Dig Dis Sci*. 2019; **64**: 1731-3.
- Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *WJG*. 2019; **25**: 2430-41.
- Ooi YX, Nguyen NQ, Norton I, Campbell J. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic exocrine insufficiency: a systematic review protocol: JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. 2016; **14**: 20-30.
- Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastro*. 2018; **16**: 306-15.
- Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *CEG*. 2019; **12**: 129-39.
- Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *WJGPT*. 2018; **9**: 39-46.
- Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Med*. 2017; **15**: 29, s12916-017-0783-y.
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *WJG*. 2013; **19**: 7258.
- 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 [cited 2020 Mar 11]; **8**. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/21659>
- Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, 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: Long-term pancrelipase in CP or after pancreatic surgery. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; **33**: 1152-61.
- Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The Effects of Oral Pancreatic Enzymes (Creon 10 Capsule) on Steatorrhea: A Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Trial in Subjects With Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2006; **33**: 156-62.
- Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial: *American Journal of Gastroenterology*. 2010; **105**: 2276-86.
- Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czákó L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; **37**: 691-702.
- Barkin JA, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H, et al. Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients: *Pancreas*. 2019; **48**: 780-6.
- 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.

- 18) Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *CEG*. 2011; **55**.
 - 19) Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP*. 2019; **20**: 121-5.
 - 20) Nakajima K. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *CE*. 2012 Jul; **77**.
 - 21) Oka T et al. Survey of specified drug use of pancrelipase formulation (Lipacreon[®]) investigation of long-term administration in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis and/or pancreatic surgery. *Med Cons New-Remed*. 2016; **53**: 1002-1012.
 - 22) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: 健康関連 QOL 尺度— SF-8 と SF-36. *医学のあゆみ*. 2005; **213**:133-6.
 - 23) 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.
 - 24) Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: Current Opinion in *Gastroenterology*. 2018; **34**: 349-54.
 - 25) Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Therapy*. 2010; **27**: 895-916.
 - 26) Carol Rees Parrish. Pancreatic Resection: Nutritional Implications and Long Term Follow Up. *Nutrition issues in gastroenterology, Series #150 Practical Gastroenterology*. 2016;
 - 27) Kim H, Yoon Y-S, Han Y, Kwon W, Kim S-W, Han H-S, et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; **18**: 926-934.e4.
 - 28) Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017; **9**: 183.
 - 29) Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jul 6; 2050640620938987 [Online ahead of print].
 - 30) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター: 全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011 年生存率報告. 2020. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality
-