



# 膵嚢胞線維症を原疾患とする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<sup>®</sup>）の安全性および有効性：全例調査

長谷部裕子<sup>1)</sup>／神蔵 巧<sup>1)</sup>／野澤一貴<sup>1)2)</sup>

## ● 要旨

**目的：**本邦における膵嚢胞線維症の有病率は極めて低く、膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者に対してパンクレリパーゼの安全性および有効性を検討した報告は少ない。本邦における膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者におけるパンクレリパーゼの安全性および有効性を評価するため、2011年8月から2018年3月まで特定使用成績調査（全例調査）を実施した。

**方法：**膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者21例にパンクレリパーゼを投与し、2018年3月まで観察した。パンクレリパーゼ投与量・期間、併用薬の使用、栄養指標、膵外分泌機能不全に関連する症状、全般改善度および有害事象に関する情報を、投与開始後4、8、24、52週後に収集した。52週以降は1年ごとに追跡調査を行った。

**結果：**有害事象は8例46件、重篤な有害事象は4例11件、副作用は1例4件に認められ、副作用発現症例率は4.76%（1/21例）であった。副作用の内訳は、感染性腸炎が2件、咽頭炎および脱水が各1件であり、いずれも重篤な副作用であった。転帰はいずれも回復で、回復までの期間は全て28日未満であった。

栄養評価項目（身長、体重、BMI、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪およびヘモグロビン）に関して、BMIでは、投与24週後において投与開始前から統計学的に有意な増加が認められた。中性脂肪およびヘモグロビンでは、最終時に投与開始前から統計学的に有意な上昇が認められた。膵外分泌機能不全に関連する症状に関して、脂肪便では、投与4週後から投与2年後までの全時点および最終時において、投与開始前との有意な減少が認められた。

**結論：**膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者に対するパンクレリパーゼの新たな安全上の懸念は認められず、また、有用性が示唆された。

**キーワード：**膵外分泌機能不全、膵嚢胞線維症、膵酵素補充療法、脂肪便、排便頻度

## 緒 言

嚢胞性線維症は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator：以下、CFTR）遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝性疾患

である<sup>1)</sup>。嚢胞性線維症の特徴は、膵臓をはじめとする外分泌器官の異常であり、CFTR 遺伝子の変異を有する乳児の約85%に、生後3～4カ月で中等度の膵外分泌機能障害が認められる<sup>2)</sup>。膵外分泌機能不全（Pancreatic exocrine insufficiency：以下、PEI）は膵酵素、特に膵リパーゼの活性低下もしく

1) マイラン EPD 合同会社 メディカル・アフケアズ統括部

2) ヴィアトリス製薬株式会社 メディカル・アフケアズ統括部

は活性不全、又は分泌減少によって引き起こされる<sup>23)</sup>。PEIの臨床症状は、脂質および脂溶性微量栄養素の吸収不良に起因する体重減少、脂肪便および生化学検査値の変化である<sup>24)</sup>。膵嚢胞線維症ではPEIによって最大85%の患者に消化吸収障害が生じると報告されている<sup>5)</sup>。未治療の場合は、食事に含まれる脂肪等が糞便中へ排泄されることによりエネルギー損失が生じ、その影響で栄養障害が認められる<sup>6)</sup>。

膵酵素補充療法(pancreatic exocrine replacement therapy: 以下、PERT)はPEIの主な治療法の一つである。PERTは膵酵素を外から補充することでPEI患者における栄養素の消化吸収不良を改善する働きがあり<sup>78)</sup>、PERTが慢性膵炎、膵摘除術等におけるPEI関連症状および生活の質(Quality of Life: 以下、QOL)を改善することが示唆されている<sup>89)</sup>。2011年に本邦では、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の治療を目的としてパングレリパーゼ(リパクレオン<sup>®</sup>: 以下、本剤)が承認された<sup>10)</sup>。

本邦において膵嚢胞線維症は稀な疾患であり、推定年間発生率は100,000人あたり11.9人と報告されている<sup>11)</sup>。そのため臨床試験における膵嚢胞線維症に対し、本剤が投与された患者数は極めて少ないことから、製造販売後調査において本剤が使用された膵嚢胞線維症患者の情報収集を可能な限り行う必要があると考え、2011年8月から2018年3月まで膵嚢胞線維症によるPEI患者における安全性および有効性を評価することを目的として製造販売後調査(全例調査)を実施した。

## I. 方 法

### 1. 調査の実施

本剤承認後の膵嚢胞線維症によるPEI患者におけ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 Postmarketing Study Practice: GPSP)」に基づき企画・実施し、ClinicalTrials.gov(登録番号:NCT01427712)に登録した。本調査はマイランEPD合同会社の委託によりエーザイ株式会社、EAファーマ株式会社およびマイランEPD合同会社が実施した。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

式会社に委託して行った。

### 2. 調査方法

本調査は中央登録方式による全例調査とした。対象者は膵嚢胞線維症によるPEI患者とし、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者およびブタンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者を除外した。

服用方法は、本剤の添付文書に記載されている用法・用量に則って、通常パングレリパーゼとして1回600mgを1日3回、食直後に経口投与した。なお、患者の状態に応じて適宜増減した。本調査期間中に本剤を通常用量より増量する場合は、増量前に栄養評価項目の測定および膵外分泌機能不全に関連する症状の観察を行った。

観察期間は、本剤投与開始日から52週間とした。なお、52週間を超えて治療継続する場合も52週時点で評価し、52週以降は追跡調査として1年ごとに本剤の投与状況、併用薬の投与状況、栄養評価項目、膵外分泌機能不全に関連する症状および有害事象を評価した。

### 3. 評価方法

#### 3. 1. 安全性評価

本剤投与開始から本剤投与終了時までに発現した全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその症状、徴候あるいは臨床検査値等の異常変動を有害事象として評価した。また、有害事象のうち、本剤と因果関係が否定できないものを副作用とした。なお、膵嚢胞線維症に起因する疾病又はその症状、徴候あるいは臨床検査値等の異常変動は有害事象として扱わず、膵嚢胞線維症に起因する事象として別途評価した。

#### 3. 2. 有効性評価

栄養評価項目(ボディマス指数(Body Mass Index: 以下、BMI)、身長、体重、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪およびヘモグロビン)、PEIに関連する症状(脂肪便、排便頻度、下痢、便の悪臭、食欲不振および腹部膨満感)および全般改善度を観察した。栄養評価項目およびPEIに関連する症状は本剤投与開始前、投与開始4、8、24週後、52週の観察期間終了又は中止時に、追跡調査期間中は1年後ごと、2018年3月の追跡調査終了又は中止時に観察した。なお、本調査期間および追跡調査中に本剤を通常用量(1800mg/

日)より増量する場合は、増量前にも観察した。全般改善度は本剤投与開始24週後、52週の観察期間終了又は中止時に有効、不変、悪化、判定不能の4段階で判定した。また、有効率〔有効症例数/(有効症例数+不変症例数+悪化症例数)×100〕を算出した。

#### 4. 統計解析

##### 4. 1. 安全性評価

安全性解析対象症例を対象として、器官別大分類(System Organ Class: 以下, SOC), 基本語(Preferred Term: 以下, PT), 重篤性, 本剤との関連性別に発現例数, 発現症例率(分母は安全性解析対象症例)および発現件数を算出した。有害事象の発現例数および発現件数のカウント方法は以下に従った。また, 症例別の重篤性, 本剤との関連性については, 「重篤」, 「関連性あり」の事象を優先して判断した。有害事象(副作用)のPT別発現件数の集計では, 同一症例で同じPTの有害事象(副作用)が複数発現している場合, 各々を1件として集計した(件数単位)。SOC又はPT別発現例数の集計では, 同一症例で同じSOC又はPTの有害事象(副作用)が複数発現している場合, 1例として集計した。有害事象(副作用)は, 「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の使用に関する通知(平成16年3月25日付薬食安発第0325001号, 薬食審査発第0325032号)に従い, MedDRA/J Ver.21.1を用いて集計した。

##### 4. 2. 有効性評価

栄養評価項目は, 有効性解析対象症例を対象として, 評価時期別の栄養評価項目の実測値および投与開始時からの変化量の要約統計量を算出した。また, 対応のあるt検定を適用して, 投与開始時からの変化の有無を確認した。

PEIに関連する症状は, 有効性解析対象症例を対象として, 評価時期別の膵外分泌機能不全の症状の推移に関する集計を行った。脂肪便, 下痢, 便の悪臭, 食欲不振および腹部膨満については, 有無別の症例数および投与開始時からの変化パターン別の症例数を算出した。また, McNemar検定を適用して, 変化パターンの同等性について確認した。排便頻度については, 評価時期別の実測値および投与開始時からの変化量の要約統計量を算出した。また, 対応のあるt検定を適用して, 投与開始時からの変

化の有無を確認した。

全般改善度は, 有効性解析対象症例を対象として, 24週後, 52週および最終時(364+28日目以前のデータのうち最後の日付のデータ)の全般改善度評価別の症例数および症例率を算出した。また, 検定を適用する際には連続修正, 多重性の調整は行わず有意水準は両側5%とした。なお, 不明・未記載については集計表中に含めて度数は示すが, 検定の際には計算に含めなかった。

## II. 結 果

本調査は, 登録症例24例のうち, 転院した2例および調査票回収不能の1例を除く21例の調査票を回収した。調査票を回収した21例を安全性解析対象症例および有効性解析症例とした。なお, 膵嚢胞線維症の悪化(2例)およびその他(1例)の理由で52週の投与を継続できなかった2例(重複集計)を除く19例を52週継続症例とし, 膵嚢胞線維症の悪化および来院せず(各1例)の理由で追跡調査を完了できなかった2例を除く17例を追跡調査完了症例とした(図1)。

### 1. 患者背景

安全性解析対象症例全体(21例)について, 性別は, 男性47.6%(10/21例), 女性52.4%(11/21例)であった。年齢(平均±標準偏差)は8.7±9.4歳で, 年齢区分では6歳未満が57.1%(12/21例), 18歳以上が23.8%(5/21例), 6歳以上12歳未満が19.0%(4/21例)で, 15歳未満の小児が全体の8割近くを占めた。BMI区分では18.5kg/m<sup>2</sup>未満が76.2%(16/21例), 18kg/m<sup>2</sup>以上25kg/m<sup>2</sup>未満が9.5%(2/21例)であった。受診区分では外来が85.7%(18/21例), 入院が14.3%(3/21例)であった。また, 有効性解析対象症例(21例)の患者背景も同様であった。

合併症を有する患者は76.2%(16/21例), 合併症として肝障害を有する患者は28.6%(6/21例), 腎障害を有する患者は4.8%(1/21例), 呼吸器疾患を有する患者は66.7%(14/21例)であった。また, アレルギー歴を有する患者は14.3%(3/21例), 前治療薬を投与していた患者は61.9%(13/21例), 消化酵素製剤を併用する患者は9.5%(2/21例)であった。なお, 52週継続症例の患者背景は, 安全性解析対象症例および有効性解析対象症例とほ

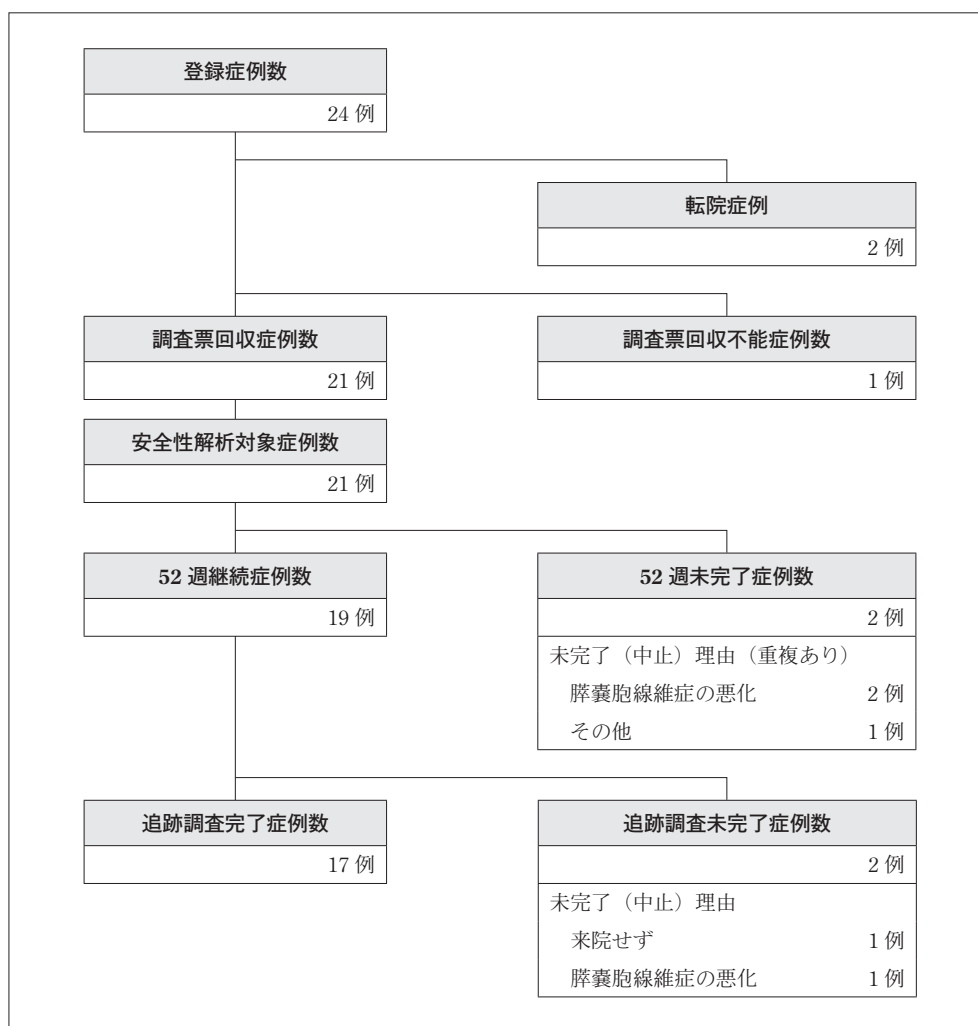


図1 症例構成図

ば同様であった(表1)。

## 2. 本剤の投与状況

安全性解析対象症例および有効性解析対象症例21例において、追跡調査を含む本剤の投与期間(休薬期間を除く)は $1624.0 \pm 762.8$ 日(平均±標準偏差)で、6年超7年以下が33.3%(7/21例)と最も多かった。追跡調査含む総投与量は、 $1778.35 \pm 1900.05$ g(平均±標準偏差)であり、初回1日投与量は900mg/日未満が66.7%(14/21例)と最も多かった。このうち、追跡調査含む全期間で投与量を変更した症例での変更理由の内訳(重複集計)は、効果不十分が47.6%(10/21例)、患者の要望が38.1%(8/21例)であった。最高1日投与量が1800mg/日を超えたのは9.5%(2/21例)であった。

また、52週継続症例19例において、観察期間(52週)における本剤の投与期間(休薬期間を除

く)は、 $331.0 \pm 89.4$ 日(平均±標準偏差)で、336日超364日以下が85.7%(18/21例)と最も多かった。平均総投与量は、 $292.0 \pm 291.19$ gであり、初回1日投与量は900mg/日未満が66.7%(14/21例)と最も多かった。投与量を変更した症例での変更理由の内訳(重複集計)は、効果不十分が33.3%(7/21例)、患者の要望が28.6%(6/21例)であった。服薬状況(観察期間)は良好が95.2%(20/21例)、不良が4.8%(1/21例)であり、最高1日投与量(観察期間)が1800mg/日を超えたのは4.8%(1/21例)であった。

## 3. 安全性

### 3.1. 有害事象

有害事象は安全性解析対象症例21例において8例46件に認められ、有害事象発現症例率は38.10%(8/21例)であった。気管支炎およびアレルギー性鼻炎は2例で報告された(表2)。

表1 患者背景

		安全性解析対象症例, 有効性解析対象症例	52週継続症例
症例数		21	19
性別	男	10 (47.6)	9 (47.4)
	女	11 (52.4)	10 (52.6)
年齢	平均±標準偏差 (歳)	8.7±9.4	8.6±9.4
	6歳未満	12 (57.1)	11 (57.9)
	6歳以上12歳未満	4 (19.0)	4 (21.1)
	18歳以上	5 (23.8)	4 (21.1)
身長	平均±標準偏差 (cm)	105.89±33.23	106.51±31.15
	140cm未満	14 (66.7)	13 (68.4)
	140以上150cm未満	2 (9.5)	1 (5.3)
	150以上160cm未満	2 (9.5)	2 (10.5)
	160以上170cm未満	1 (4.8)	1 (5.3)
	不明・未記載	2 (9.5)	2 (10.5)
体重	平均±標準偏差 (kg)	19.07±12.88	18.99±12.39
	30kg未満	15 (71.4)	14 (73.7)
	30以上40kg未満	2 (9.5)	1 (5.3)
	40以上50kg未満	2 (9.5)	2 (10.5)
	不明・未記載	2 (9.5)	2 (10.5)
BMI	平均±標準偏差 (kg/m <sup>2</sup> )	15.093±1.955	15.213±1.829
	18.5kg/m <sup>2</sup> 未満	16 (76.2)	14 (73.7)
	18.5未満25kg/m <sup>2</sup> 以上	2 (9.5)	2 (10.5)
	不明・未記載	3 (14.3)	3 (15.8)
受診区分	入院	3 (14.3)	1 (5.3)
	外来	18 (85.7)	18 (94.7)
合併症の有無	無	5 (23.8)	5 (26.3)
	有	16 (76.2)	14 (73.7)
合併症肝障害の有無	無	15 (71.4)	14 (73.7)
	有	6 (28.6)	5 (26.3)
合併症腎障害の有無	無	20 (95.2)	18 (94.7)
	有	1 (4.8)	1 (5.3)
既往歴の有無	無	8 (38.1)	6 (31.6)
	有	12 (57.1)	12 (63.2)
	不明・未記載	1 (4.8)	1 (5.3)
アレルギー歴の有無	無	18 (85.7)	16 (84.2)
	有	3 (14.3)	3 (15.8)
前治療薬の有無	無	8 (38.1)	8 (42.1)
	有	13 (61.9)	11 (57.9)
消化酵素製剤併用の有無	無	19 (90.5)	17 (89.5)
	有	2 (9.5)	2 (10.5)

例数 (%)

重篤な有害事象は安全性解析対象症例 21 例において 4 例 11 件に認められ、重篤な有害事象発現症例率は 19.05% (4/21 例) であった。重篤な有害事象の内訳は、咽頭炎、肺炎、感染性腸炎、脱水、高カリウム血症、血便排泄、多形紅斑、腎機能障害および C-反応性蛋白増加が各 1 例であった (表 3)。重篤な有害事象の転帰は、回復が 7 件、軽快が 3 件、未回復が 1 件で、本剤の投与を休薬した転帰が軽快の 1 件を除いて、いずれも本剤の投与を継続した。

### 3. 2. 副作用

副作用は安全性解析対象症例 21 例において 1 例 4 件に認められ、副作用発現症例率は 4.76% (1/21 例) であった。副作用の内訳は、感染性腸炎が 2 件、咽頭炎および脱水が各 1 件であり、転帰はいずれも回復で、回復までの期間はいずれも 28 日未満であった (表 4)。また発現した副作用は全てが重篤であった。

### 3. 3. 腭嚢胞線維症に起因する事象

腭嚢胞線維症に起因する事象は、安全性解析対象症例 21 例において 15 例 164 件認められ、発現症例率は 71.43% (15/21 例) であった。2 例以上に発現した事象は、肺炎が 5 例、貧血、低アルブミン血症、食欲減退、喀血、呼吸不全、腹部膨満、下痢およびイレウスが各 2 例であった (表 5)。本事象に対する処置「有」が 147 件、「無」が 17 件で、転帰 (処置有 / 無) は、軽快が 120 件 (112 件 / 8 件)、回復が 26 件 (22 件 / 4 件)、未回復が 9 件 (6 件 / 3 件)、死亡が 5 件 (4 件 / 1 件)、後遺症あり 2 件 (2 件 / 0 件) および不明 2 件 (1 件 / 1 件) であった。転帰が死亡となった事象は、低アルブミン血症、肺炎、肺出血、呼吸不全、敗血症の 3 例 5 件 (低アルブミン血症と肺炎、並びに呼吸不全と敗血症はそれぞれ同一症例に発現) であった。

## 4. 有効性

### 4. 1. 栄養評価項目

身長に関して、投与 24 週後、52 週後、2 年後、3 年後、最終時で有意な増加が認められた (24 週後  $p=0.004$ , 52 週後  $p=0.007$ , 2 年後  $p=0.004$ , 3 年後  $p=0.024$ , 最終  $p<0.001$ )。また体重に関して、24 週後、2 年後、最終時にベースラインと比して有意な増加が認められた (24 週後  $p=0.006$ , 2 年後  $p=0.004$ , 最終  $p<0.001$ )。BMI で

表 2 有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数	21			
	有害事象	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体		8	38.10	46
感染症および寄生虫症		3	14.29	17
口角口唇炎	1	4.76	1	
気管支炎	2	9.52	6	
咽頭炎	1	4.76	3	
肺炎	1	4.76	1	
鼻炎	1	4.76	1	
上気道感染	1	4.76	3	
感染性腸炎	1	4.76	2	
代謝および栄養障害	3	14.29	3	
脱水	1	4.76	1	
高カリウム血症	1	4.76	1	
高アミラーゼ血症	1	4.76	1	
眼障害	1	4.76	5	
眼瞼炎	1	4.76	1	
アレルギー性結膜炎	1	4.76	4	
血管障害	1	4.76	1	
高血圧	1	4.76	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	23.81	11	
喘息	1	4.76	1	
発声障害	1	4.76	1	
喀血	1	4.76	1	
アレルギー性鼻炎	2	9.52	6	
上気道の炎症	1	4.76	2	
胃腸障害	1	4.76	1	
血便排泄	1	4.76	1	
皮膚および皮下組織障害	1	4.76	2	
多形紅斑	1	4.76	1	
発疹	1	4.76	1	
筋骨格系および結合組織障害	1	4.76	2	
背部痛	1	4.76	1	
筋肉痛	1	4.76	1	
腎および尿路障害	2	9.52	2	
腎尿管障害	1	4.76	1	
腎機能障害	1	4.76	1	
臨床検査	1	4.76	2	
C-反応性蛋白増加	1	4.76	2	

表3 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例数	21		
重篤な有害事象	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	4	19.05	11
感染症および寄生虫症	2	9.52	4
咽頭炎	1	4.76	1
肺炎	1	4.76	1
感染性腸炎	1	4.76	2
代謝および栄養障害	2	9.52	2
脱水	1	4.76	1
高カリウム血症	1	4.76	1
胃腸障害	1	4.76	1
血便排泄	1	4.76	1
皮膚および皮下組織障害	1	4.76	1
多形紅斑	1	4.76	1
腎および尿路障害	1	4.76	1
腎機能障害	1	4.76	1
臨床検査	1	4.76	2
C-反応性蛋白増加	1	4.76	2

表4 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	21		
副作用	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	1	4.76	4
感染症および寄生虫症	1	4.76	3
咽頭炎	1	4.76	1
感染性腸炎	1	4.76	2
代謝および栄養障害	1	4.76	1
脱水	1	4.76	1

は、投与24週後にベースラインと比して統計学的に有意なBMI値の増加が認められた (p=0.028)。血清総蛋白、アルブミン、総コレステロールは追跡調査までの期間を通じて有意な変化は認められなかった。中性脂肪 (p=0.038) およびヘモグロビン (p=0.027) は、最終時のみ有意な増加が認められた (表6)。

4. 2. PEIに関連する症状

脂肪便に関して、投与開始前は18例中14例に

表5 膵嚢胞線維症に起因する事象の発現状況

	膵嚢胞線維症に起因する事象
調査施設数	20
調査症例数	21
膵嚢胞線維症に起因する事象の発現症例数	15
膵嚢胞線維症に起因する事象の発現件数	164
膵嚢胞線維症に起因する事象の発現症例率	71.43%
膵嚢胞線維症に起因する事象の種類	膵嚢胞線維症に起因する事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
感染症および寄生虫症	8 (38.10)
気管支炎	1 (4.76)
胃腸炎	1 (4.76)
中耳炎	1 (4.76)
肺炎	5 (23.81)
敗血症	1 (4.76)
副鼻腔炎	1 (4.76)
カンジダ感染	1 (4.76)
アスペルギルス感染	1 (4.76)
血液およびリンパ系障害	2 (9.52)
貧血	2 (9.52)
代謝および栄養障害	5 (23.81)
脱水	1 (4.76)
低アルブミン血症	2 (9.52)
低コレステロール血症	1 (4.76)
低血糖	1 (4.76)
食欲減退	2 (9.52)
血管障害	1 (4.76)
ショック	1 (4.76)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (33.33)
喘息	1 (4.76)
咳嗽	1 (4.76)
労作性呼吸困難	1 (4.76)
咯血	2 (9.52)
鼻茸	1 (4.76)
肺出血	1 (4.76)
呼吸不全	2 (9.52)
胃腸障害	7 (33.33)
腹部膨満	2 (9.52)
腹水	1 (4.76)
下痢	2 (9.52)
変色便	1 (4.76)
吐血	1 (4.76)
血便排泄	1 (4.76)
イレウス	2 (9.52)
腸閉塞	1 (4.76)
食道静脈瘤出血	1 (4.76)
急性膵炎	1 (4.76)
脂肪便	1 (4.76)
末端腸閉塞症候群	1 (4.76)
腎および尿路障害	1 (4.76)
腎不全	1 (4.76)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.76)
発熱	1 (4.76)
外科および内科処置	1 (4.76)
肺移植	1 (4.76)

表6 栄養評価項目の推移

項目	投与開始前	4週後	8週後	24週後	52週後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	最終
		例数 平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	12 107.275±32.246 1.500±2.576 p=0.069	8 102.600±27.703 2.163±3.206 p=0.098	14 110.629±26.762 4.557±4.960 p=0.004**	8 115.963±28.742 6.700±5.047 p=0.007**	11 121.175±22.628 11.855±10.394 p=0.004**	8 132.538±20.232 12.525±12.314 p=0.024*	6 139.200±18.303 10.800±11.520 p=0.070	5 135.200±21.888 20.520±22.310 p=0.109	4 136.275±23.162 23.550±28.433 p=0.196	1 154.000 21.239±17.842 p<0.001**
身長 (cm)	例数	19	9	15	10	10	9	7	10	4	1	18
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	105.895±33.228 19.071±12.882	102.600±27.703 2.163±3.206 p=0.098	110.629±26.762 4.557±4.960 p=0.004**	115.963±28.742 6.700±5.047 p=0.007**	121.175±22.628 11.855±10.394 p=0.004**	132.538±20.232 12.525±12.314 p=0.024*	139.200±18.303 10.800±11.520 p=0.070	135.200±21.888 20.520±22.310 p=0.109	136.275±23.162 23.550±28.433 p=0.196	154.000 21.239±17.842 p<0.001**	
体重 (kg)	例数	19	9	13	10	10	9	7	10	4	1	18
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	19.071±12.882	19.511±12.594 0.650±1.091 p=0.112	20.954±13.908 1.300±1.542 p=0.006**	22.728±12.208 1.248±2.902 p=0.207	22.665±9.363 3.915±3.251 p=0.004**	27.833±9.921 2.582±4.839 p=0.148	30.800±9.961 2.079±5.117 p=0.324	29.040±10.770 5.630±9.175 p=0.242	30.375±12.900 6.400±7.773 p=0.198	28.000 -4.000 p=0.001**	
BMI	例数	18	8	13	7	9	8	6	5	4	1	17
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	15.093±1.955 7.282±1.105	15.649±1.667 6.700±0.441 p=0.074	15.604±1.350 7.350±1.049 p=0.028*	15.688±1.239 7.421±0.877 p=0.506	15.766±1.438 7.565±1.058 p=0.568	15.152±1.241 8.029±1.164 p=0.615	15.479±1.757 8.127±1.301 p=0.448	15.584±2.608 0.156±0.771 p=0.624	15.819±2.467 0.533±0.231 p=0.057	11.806 -0.200 p=0.221	
血清総蛋白 (g/dL)	例数	19	9	10	10	8	7	6	4	3	1	19
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	7.282±1.105 3.872±0.641	6.700±0.441 4.067±0.339 p=0.439	7.350±1.049 4.130±0.267 p=0.327	7.421±0.877 4.232±0.549 p=0.506	7.565±1.058 4.399±0.304 p=0.206	8.029±1.164 4.054±0.323 p=0.612	8.127±1.301 4.040±0.844 p=0.624	7.390±1.086 3.613±0.931 p=0.869	7.200±0.557 4.233±0.115 p=0.057	6.100 3.700 p=0.221	
アルブミン (g/dL)	例数	19	9	10	10	10	8	5	3	3	1	19
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	3.872±0.641 0.177±0.349 p=0.093	4.067±0.339 0.289±0.558 p=0.159	4.054±0.657 0.290±0.489 p=0.083	4.232±0.549 0.233±0.416 p=0.110	4.399±0.304 0.449±0.730 p=0.126	4.054±0.323 -0.061±0.407 p=0.703	4.040±0.844 -0.040±0.619 p=0.892	3.613±0.931 -0.183±0.580 p=0.639	4.233±0.115 0.200±0.200 p=0.225	3.700 -0.200 p=0.493	
総コレステロール (mg/dL)	例数	17	6	8	9	6	6	4	2	2	1	17
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	124.94±31.04 4.30±14.85 p=0.384	128.00±35.96 7.00±14.82 p=0.300	139.13±40.88 7.63±18.38 p=0.279	123.11±29.40 5.33±20.36 p=0.455	148.17±26.12 5.50±14.29 p=0.389	139.00±39.72 -2.67±11.29 p=0.588	136.50±30.88 -17.75±11.95 p=0.059	114.00±62.23 -36.00±0.00 p=0.588	157.50±57.28 20.50±23.33 p=0.431	167.00 -27.00 p=0.535	
中性脂肪 (mg/dL)	例数	15	6	8	7	5	4	3	2	2	1	15
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	81.6±41.4 37.8±83.1 p=0.184	73.2±35.4 -3.5±32.7 p=0.804	80.5±39.6 5.5±19.6 p=0.453	117.1±51.1 33.6±60.1 p=0.190	83.6±69.9 -7.8±38.2 p=0.672	89.8±34.8 -11.8±12.6 p=0.159	100.0±49.2 15.7±24.3 p=0.381	89.0±28.3 -28.5±21.9 p=0.317	124.5±38.9 29.5±43.1 p=0.511	160.0 7.0 p=0.038*	
ヘモグロビン (g/dL)	例数	19	9	11	10	8	6	5	4	3	1	19
	平均±標準偏差 変化量 対応のあるt検定	12.02±1.84 0.33±1.09 p=0.297	12.07±1.94 0.59±1.61 p=0.305	12.82±1.65 0.66±1.41 p=0.149	12.89±1.88 0.64±1.53 p=0.217	13.41±1.18 1.30±2.20 p=0.139	13.18±0.81 0.55±1.49 p=0.408	13.36±2.25 0.68±0.97 p=0.190	11.65±2.11 0.18±1.45 p=0.825	12.50±3.22 0.80±1.71 p=0.502	12.20 2.70 p=0.027*	

\*p<0.05, \*\*p<0.001



表7 分泌機能不全に関連する症状の推移

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後	6 年後	7 年後	最終
脂肪便	有無	例数	18	12	9	14	12	10	8	8	6	4	1	17
		有	14	4	2	4	3	3	2	2	2	2	0	7
		無	4	8	7	10	9	7	6	6	4	2	1	10
	変化	有→有		4	2	4	3	3	2	2	2	2	0	6
		有→無		6	5	6	6	4	3	3	2	1	0	1
無→有			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
無→無			2	2	4	3	3	3	3	3	2	1	1	3
	McNemar 検定		p = 0.014*	p = 0.025*	p = 0.014*	p = 0.014*	p = 0.046*	p = 0.083	p = 0.083	p = 0.157	p = 0.317	p = -	p = 0.034*	
排便頻度 (回/日)	実測値	例数	15	10	7	12	11	8	8	7	5	3	1	13
	平均±標準偏差	2.40 ± 1.76	1.90 ± 0.74	1.86 ± 0.69	1.83 ± 0.83	1.82 ± 0.75	1.75 ± 1.16	1.63 ± 0.74	2.29 ± 1.11	1.60 ± 0.89	1.33 ± 0.58	1.00	1.69 ± 0.63	
	変化量	平均±標準偏差		-0.60 ± 1.17	0.14 ± 0.69	-0.33 ± 1.44	-0.36 ± 1.43	0.13 ± 0.83	-0.25 ± 1.04	0.71 ± 0.76	0.40 ± 0.55	0.00 ± 0.00	0.00	-0.15 ± 0.80
	対応のある t 検定		p = 0.140	p = 0.604	p = 0.438	p = 0.420	p = 0.685	p = 0.516	p = 0.047*	p = 0.178	p = -	p = -	p = 0.502	
下痢	有無	例数	19	13	10	16	13	11	8	9	7	4	1	18
		有	6	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		無	13	12	10	16	12	10	7	9	7	4	1	18
	変化	有→有		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		有→無		4	2	5	3	3	2	2	1	1	0	5
無→有			0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
無→無			8	8	11	9	7	5	7	6	3	1	13	
	McNemar 検定		p = 0.046*	p = -	p = -	p = 0.317	p = 0.317	p = 0.564	p = -	p = -	p = -	p = -	p = -	
便の悪臭	有無	例数	19	12	10	15	12	10	8	8	7	4	1	18
		有	6	3	2	2	3	2	3	1	0	1	0	1
		無	13	9	8	13	9	8	5	7	7	3	1	17
	変化	有→有		3	2	2	3	2	3	1	0	1	0	1
		有→無		2	1	2	1	1	1	1	1	1	0	5
無→有			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
無→無			7	7	10	7	7	4	6	6	2	1	12	
	McNemar 検定		p = 0.157	p = 0.317	p = 0.083	p = 0.157	p = 0.317	p = 0.317	p = 0.317	p = 0.317	p = -	p = 0.317	p = -	p = 0.025*
食欲不振	有無	例数	20	13	10	16	13	11	8	9	7	4	1	19
		有	7	0	0	4	2	3	2	3	3	1	0	3
		無	13	13	10	12	11	8	6	6	4	3	1	16
	変化	有→有		0	0	3	1	2	2	2	2	1	0	2
		有→無		3	2	3	3	2	2	0	0	0	1	4
無→有			0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	
無→無			10	8	9	8	6	4	6	4	3	0	12	
	McNemar 検定		p = -	p = -	p = 0.317	p = 0.317	p = 0.564	p = 0.157	p = 0.317	p = 0.317	p = -	p = -	p = 0.180	
腹部膨満	有無	例数	20	13	10	16	13	11	8	9	7	4	1	18
		有	5	1	2	2	1	3	0	1	3	0	0	3
		無	15	12	8	14	12	8	8	8	4	4	1	15
	変化	有→有		1	1	1	0	2	0	1	1	0	0	1
		有→無		2	1	2	3	1	1	1	1	1	0	2
無→有			0	1	1	1	1	0	0	2	0	0	2	
無→無			10	7	12	9	7	7	7	7	3	3	1	13
	McNemar 検定		p = 0.157	p = 1.000	p = 0.564	p = 0.317	p = 1.000	p = -	p = 0.317	p = 0.564	p = -	p = -	p = 1.000	

\*p < 0.05

表8 全般改善度

評価時期	24 週後	52 週後	最 終*
例 数	17	14	21
有 効	10 (58.8)	9 (64.3)	13 (61.9)
不 変	7 (41.2)	5 (35.7)	8 (38.1)
悪 化	0	0	0
判定不能	0	0	0

例数 (%)

\*24 週, 52 週範囲外の日付および中止例も含んで全ての全般改善度判定例を集計した。

認められており、2年後までの各評価時点および最終時点で、投与開始前との有訴者数の有意な減少が認められた（4 週後  $p=0.014$ , 8 週後  $p=0.025$ , 24 週後  $p=0.014$ , 52 週後  $p=0.014$ , 2 年目  $p=0.046$ : McNemar 検定）。また、7年後の時点で有訴者数は0例であった（表7）。

投与開始前の排便頻度は、 $2.4 \pm 1.76$  回/日（平均  $\pm$  標準偏差）であった。治療開始4年後（ $p=0.047$ : 対応のある  $t$  検定）を除いて、有意な排便頻度の変化は認められなかった（表7）。

下痢に関して、投与開始前は19例中6例に認められており、投与4週後で投与開始前との有訴者数の減少が認められた（ $p=0.046$ : McNemar 検定）。他の評価時点では有意な変化は認められなかったが、8週, 24週, 4年, 5年, 6年, 7年および最終の時点で有訴者は0例であった（表7）。

便の悪臭に関して、投与開始前は19例中6例に認められており、最終時点で投与開始前との有訴者数の減少が認められた（ $p=0.025$ : McNemar 検定）。他の評価時点では有意な変化は認められなかったが、5年および7年後の時点で有訴者は0例であった（表7）。

食欲不振に関して、投与開始前は20例中7例に認められており、全ての評価時点で有意な変化は認められなかった（McNemar 検定）が、4週, 8週および7年後の時点で有訴者数は0例であった（表7）。

腹部膨満に関して、投与開始前は20例中5例に認められており、全ての評価時点で有意な変化は認められなかった（McNemar 検定）が、3年, 6年および7年後の時点で有訴者数は0例であった（表7）。

#### 4. 3. 全般改善度

投与24週後, 52週後および最終時点において有効率は、それぞれ58.8%（10/17例）, 64.3%（9/14例）および61.9%（13/21例）であった。観察期間中に「悪化」と判定された症例はなかった（表8）。

### III. 考 察

PEIでは消化吸収不良が起こり、脂肪便、下痢、腹部膨満感および食欲不振が生じる<sup>12)</sup>。PEIの主な臨床症状は、栄養障害および体重減少<sup>13)</sup>、これらは最終的に患者のQOL低下<sup>14)15)</sup>、更には生命予後悪化につながる恐れがある<sup>16)</sup>。PERTは膵酵素を補充する治療法で、膵嚢胞線維症を原疾患とするPEI患者の主要な治療選択肢となっている。PERTは慢性膵炎（非代償期）、膵切除など種々のPEIを有する疾患に対しその安全性および有効性が認められているが、本邦では膵嚢胞線維症患者は少ないため、本剤の開発時の臨床試験においてもオープンラベル長期投与試験として5例の集積にとどまった。そのため膵嚢胞線維症を原疾患とするPEI患者を対象とした本剤の安全性および有効性に関する本邦初の全例調査である本調査を報告することにより、本剤の膵嚢胞線維症を原疾患とするPEIに対する安全性および有効性を示すのみだけでなく、病態を理解するうえでも有益であると考えられる。

本調査の有害事象は8例46件、重篤な有害事象は4例11件に認められ、重篤な有害事象発現症例率は19.05%（4/21例）であった。重篤な有害事象の転帰は、回復が7件、軽快が3件、未回復が1件で、本剤の投与を休薬した転帰が軽快の1件を除いて、いずれも本剤の投与を継続しており、特定の重篤な有害事象が発現する傾向は認められなかった。副作用は1例4件に認められ、副作用発現症

例率は4.76% (1/21例)で、いずれも重篤な副作用であったが、転帰はいずれも回復で、回復までの期間は全て28日未満であった。国内臨床試験では5例中3例(60.0%)に副作用が認められ、その内訳は肛門潰瘍1例(20.0%)、下痢1例(20.0%)、胃腸炎1例(20.0%)、麦粒腫1例(20.0%)、CK(CPK)上昇1例(20.0%)、 $\gamma$ -GTP上昇1例(20.0%)、腎機能障害1例(20.0%)であった<sup>17)</sup>。また、海外の臨床試験における安全性評価対象例129例中55例(42.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告され、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<sup>17)</sup>。本邦では膵嚢胞線維症患者が少ないため一概に比較することはできないが、安全性に関して承認時までの臨床試験結果と比べて新たな問題となる事項は認められなかったと考える。

一方、膵嚢胞線維症患者はPEIだけでなく、呼吸器症状や胎便性イレウス等の様々な症状・疾患等を有することが認められており<sup>18)</sup>、本調査では70%以上の患者で膵嚢胞線維症に起因する事象として報告された。このため、疾患の治療として包括的に適切な薬物治療および栄養管理等を実施し、症状や疾患について継続して注意深く観察する必要があると考えられる。

本調査では、身長、体重、BMI、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪およびヘモグロビンを栄養評価項目として設定しており、本剤投与開始前と比較し、最終時には、身長、体重、中性脂肪およびヘモグロビンで統計学的に有意な上昇を示し、その他の項目は有意な変化が認められなかった。栄養評価項目については年齢を考慮に入れる必要があるが、小児(15歳未満)の割合は76.2%(16/21例)で、平均年齢は $8.7 \pm 9.4$ 歳、最年少は0歳、最高齢は35歳であったことから、比較的小児の割合が高く、特に身長および体重の増加は成長の過程であることを考慮に入れる必要があると考える。

脂肪便および便の悪臭の有訴者数は、最終時点で投与開始前からの減少が認められ、改善が示唆された。これは本剤によって脂肪、炭水化物、蛋白質の栄養素の消化が促進され、かつ脂肪をはじめとする栄養素の吸収率が改善することから結果として脂肪便および便の悪臭に関する自覚症状の改善に繋がっ

たものと考えられる。また、その他の自覚症状に統計学的に有意な変化は認められなかったが、これは調査対象者数が少なく、ベースライン時に症状を呈していた患者数が限られていたためであると考えられる。最終時の下痢に関しては有訴者数が0例であり、改善に期待ができると考えられる。全般改善度は最終時点で61.9%(13/21例)で有効と評価され、52週間の観察期間を通して全般改善度が悪化又は判定不能の症例はなかったことから、本剤の有用性が示唆されたと考えられる。

本調査は市販後における臨床使用実態下で実施された観察研究であり、症例数が少ないことは本調査の限界と考える。しかし、本邦における膵嚢胞線維症は極めて稀な疾患であり、膵嚢胞線維症を原疾患とするPEI患者の治療における本剤の役割について、治療の一助となるエビデンスを示すことができたと考える。

## 結 論

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者における本剤の安全性に関して承認時までの臨床試験結果と比べて新たな問題となる事項は認められなかった。また、有効性に関し、栄養評価項目および膵外分泌機能不全に関連する自覚症状ではいくつかの項目で改善が認められ、全般改善度は観察期間(52週間)を通して60%程度を維持した。

## 利 益 相 反

本調査はマイランEPD合同会社の資金的支援により企画・実施された。

## 謝 辞

本調査実施にご協力賜りました先生方に厚く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) Elborn JS, Cystic fibrosis. *Lancet*, 2016. **388**(10059): 2519-2531.
- 2) Capurso G, et al., Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019. **12**: 129-139.
- 3) Fujiki K, et al., Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet*, 2004. **41**: e55.
- 4) Löhr JM, et al., United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy

- of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*, 2017. **5**: 153-199.
- 5) Shandro BM, et al., Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2018. **9**: 39-46.
  - 6) Erchinger F, et al., Fecal fat and energy loss in pancreas exocrine insufficiency: the role of pancreas enzyme replacement therapy. *Scand J Gastroenterol*, 2018. **53**: 1132-1138.
  - 7) Mascarenhas MR, et al., Malabsorption blood test: Assessing fat absorption in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Clin Pharmacol*, 2015. **55**: 854-865.
  - 8) Baker SS, Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*, 2008. **4**: 1079-1084.
  - 9) Brennan GT, Saif MW, Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP*, 2019. **20**: 121-125.
  - 10) Nakajima K, et al., Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *Core Evid*, 2012. **7**: 77-91.
  - 11) Hirota M, et al., The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatolgy*, 2012. **12**: 79-84.
  - 12) Zivarox T, Belletieri C, Malabsorption Syndromes. 2020 [cited 2020 10 November]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553106/>.
  - 13) Min M, et al., Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*, 2018. **47**: 1015-1018.
  - 14) Czako L, et al., Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol*, 2003. **17**: 597-603.
  - 15) Layer P, et al., Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**: 2430-2441.
  - 16) Phillips ME, et al., Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021. **8**: e000643.
  - 17) マイラン EPD 合同会社：リパクレオン®顆粒 300mg 分包, カプセル 150mg 医薬品添付文書, 改訂第 10 版. 2019 年 4 月
  - 18) 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究班：嚢胞性線維症の診療の手引き【改訂 2 版】
-