

# パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン<sup>®</sup>）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〕

岡 卓 志<sup>1)</sup> 浅 野 陽 子<sup>1)</sup> 三 木 崇 生<sup>1)</sup>  
黒 瀬 由 喜<sup>2)</sup> 永 濱 忍<sup>2)</sup> 須 賀 哲 也<sup>2)</sup>  
上 崎 利 昭<sup>2)</sup> 加 藤 淳<sup>1)</sup>

SURVEY OF SPECIFIED DRUG USE OF  
PANCRELIPASE FORMULATION (LIPACREON<sup>®</sup>)  
INVESTIGATION OF LONG-TERM ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH  
EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY DUE TO CHRONIC PANCREATITIS AND/OR PANCREATIC SURGERY

Takashi OKA, et al., Mylan EPD G. K.

## Summary

**Objectives:** The objective of this survey was to investigate the long-term safety and efficacy of pancrelipase (LipaCreon<sup>®</sup>) in patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI) due to chronic pancreatitis (CP) and/or pancreatic surgery (PS) in postmarketing use.

**Methods:** Patients were enrolled via a central registration method. In this survey, the observation period per patient was 52 weeks. Adverse events (AEs) were evaluated according to the MedDRA/J. Efficacy data collected during the survey period included induced clinical symptomatology, nutritional parameters and quality of life (QOL) in order to identify any improvement due to LipaCreon<sup>®</sup> treatment compared with baseline at the start of this survey.

**Results:** Patients were registered from 136 institutions nationwide from August 2011 through July 2014. Our investigation of safety data in 553 patients indicated that adverse drug reactions (ADRs) caused by LipaCreon<sup>®</sup> treatment were reported in 36 patients (6.5%) with the most common being gastrointestinal events. In only 4 patients (5 events), serious ADRs (SADRs) were observed. Our investigation of efficacy data indicated that there were statistically significant improvements in clinical symptomatology (steatorrhea, diarrhea, foul stool odour, etc.) nutritional laboratory parameters (body weight, serum total protein, albumin, total cholesterol, etc.) and the QOL status of patients.

**Conclusion:** The results of the present survey suggest that the long-term LipaCreon<sup>®</sup> treatment is safe and effective in patients with EPI due to CP and/or SP, etc.

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, pancreatic surgery, quality of life, pancreatic enzyme replacement therapy

1) マイラン EPD 合同会社 (〒108-6306 東京都港区三田 3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館)

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

責任筆者: 黒瀬由喜 (EA ファーマ株式会社・育薬情報部) Tel: 03-6280-9507 Mail: yoshiki\_kurose@eapharma.co.jp

## 要 旨

**目的**：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パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン<sup>®</sup>：以下、本剤）長期使用による安全性および有効性を市販後使用実態下で調査することである。

**方法**：患者は中央登録方式にて登録した。本調査の調査期間は52週間とした。安全性については、調査期間中に発現した有害事象（adverse events：AEs）を、MedDRA/Jにより評価した。有効性については、臨床症状、栄養指標および生活の質（quality of life：QOL）の投与開始前からの変化量で評価した。

**結果**：2011年8月から2013年7月までに全国136施設から579例の症例登録があり、2014年7月までに562例の調査票を収集した。安全性解析対象症例（553例）における、本剤に起因する副作用は、36例（6.5%）で、主な症状は、消化器症状であった。そのうち、重篤な副作用は、4例（5件）であった。有効性に関しては、臨床症状（脂肪便、下痢、便の悪臭等）、栄養指標（体重、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール等）およびQOLの有意な改善を認めた。

**結論**：本剤の長期投与は、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対して、安全かつ有効であることが示唆された。

**キーワード**：パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン<sup>®</sup>）、膵外分泌機能不全、慢性膵炎、膵切除、生活の質、膵酵素補完療法

## 緒 言

膵外分泌機能不全（exocrine pancreatic insufficiency：EPI）は、慢性膵炎（chronic pancreatitis：CP）、膵嚢胞線維症（cystic fibrosis：CF）、膵癌、膵切除術（pancreatic surgery：PS）後、胃切除術（gastrectomy）後といった様々な背景を有する患者に認められる<sup>1)~4)</sup>。EPIになると、消化不良、低栄養状態、体重減少、脂肪便といった症状が現れ、その後の病状の進展と死亡のリスクの増加につながる<sup>5)</sup>。EPIの治療には、膵酵素補完療法（pancreatic enzyme replacement therapy：PERT）が用いられる<sup>6)</sup>。EPIに関しては、ブタ膵臓から精製されたパンクレリパーゼを用いるPERTが盛んに検討されている<sup>4)7)~10)</sup>。膵酵素製剤は、この数十年間、米国、ヨーロッパを含む数多くの国で市販薬として入手可能であった。しかしながら、副作用の問題および効果が限定的である点から、米国のFood and Drug Administration（FDA）を含むいくつかの公的機関が製造販売メーカーに対して、新たに市販する場合は、市販する前に承認を受けることを要求するようになった。

多くのパンクレリパーゼ製剤のEPI治療が報告されているが、ブタ膵臓由来のパンクレリパーゼおよびパンクレアチンの2製剤が主なものである<sup>9)</sup>。FDAは、2012年4月までに品質、安全性および有

効性の規制基準を満たす5種類のPERT製剤を承認している。一方、日本では、2011年にリパクレオン<sup>®</sup>（以下、本剤）がCP、PS、CF等に伴う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いる。近年、海外においてはパンクレリパーゼ製剤に対する数多くの臨床試験が実施されてきた。これらの試験では、パンクレリパーゼ製剤をCP、CFの患者やPS後の患者に用いた場合、脂肪便、消化不良や低栄養状態を改善し、一方、副作用のリスクも低く、パンクレリパーゼ製剤に由来する消化器症状も十分忍容し得ることが示された<sup>11)~17)</sup>。しかしながら、これらの臨床試験は大半が比較的小数例で、また投与期間も数週間かそれ以下であった。

今回、市販後の使用実態下で、CPやPS後のEPI患者において、本剤を長期投与し、553例での安全性評価、547例での有効性評価を実施し、栄養評価指標、臨床症状、QOLの推移と全般改善度（general improvement：GI）を調査したので報告する。

## I. 目 的

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、本剤の長期使用時における安全性および有効性を、市販後使用実態下で調査することを目的とした。

## II. 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 (東京) 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 (東京) とで行った。

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 CP, PS 等 (CF を除く) を原疾患とする EPI 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600mg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

本調査では、市販後の臨床使用実態下での EPI 患者における本剤の長期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/Japanese version) 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、ヘモグロビン、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド)、QOL、GI 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、排便回数 (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、SF-8™ (SF8 Health Survey) スタンダード版 (iHope International 株式会社) を用いて評価した。GI は、患者来院時に「有効」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階で評価した。

### 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、排便回数の変化は投与開始前と投与後のデータを paired t-test により検定した。他の臨床症状の変化は、McNemar test により検定した。両側  $p < 0.05$  を有意とみなした。

## III. 結 果

### 1. 患者背景

患者構成図を Figure 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

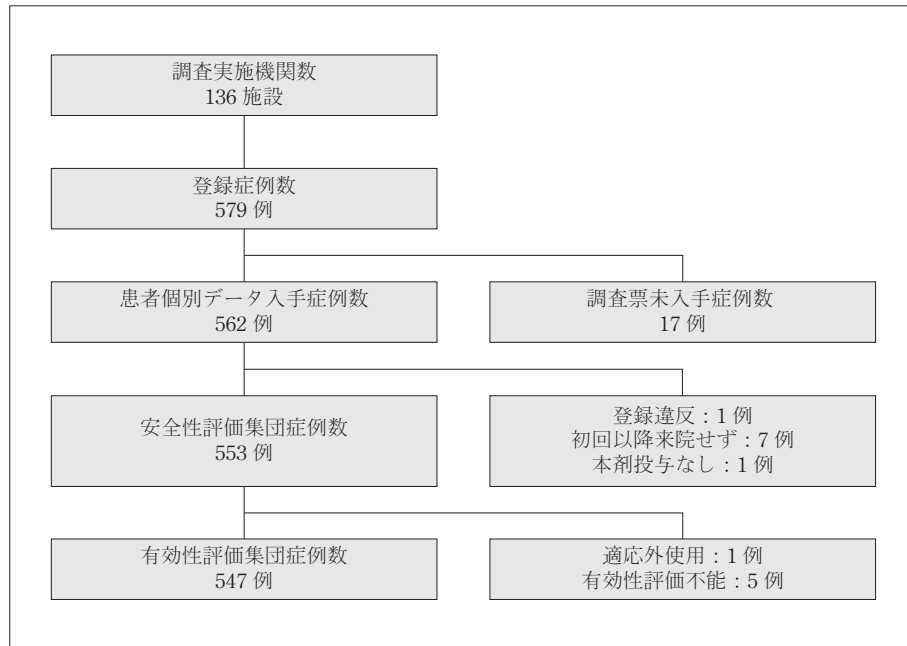


Figure 1 患者構成図

Table 1 患者背景 (安全性評価集団)

		症例数 (%)
合 計		553
性 別	男	343 (62.0)
	女	210 (38.0)
年 齢 (歳)	15 未満	0 ( 0.0)
	15 以上 65 未満	243 (43.9)
	65 以上	310 (56.1)
	平均 (範囲)	65.2 (20-91)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5 未満	121 (21.9)
	18.5 以上 25 未満	256 (46.3)
	25 以上	33 (6.0)
	不明 / 未記載	143 (25.9)
	平均 (範囲)	20.5 (12.7-32.7)
合 併 症 *1	肝機能障害	55 (9.9)
	腎機能障害	17 (3.1)
	糖 尿 病	154 (27.8)
	悪性腫瘍	90 (16.3)
EPI の成因 *1	慢性膵炎	259 (46.8)
	膵 切 除	250 (45.2)
	そ の 他 *2	67 (12.1)
消化酵素製剤の前使用		188 (34.0)
併 用 薬 *1	胃酸分泌抑制剤	394 (71.2)
	プロトンポンプ阻害剤 (PPI)	313 (56.6)
	蛋白分解酵素阻害剤	137 (24.8)

\*1 : 重複あり

\*2 : 自己免疫性膵炎 7 例, 閉塞性膵炎 10 例, 胃切除 28 例, その他 23 例

**Table 2** パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン®) の副作用および重篤な副作用

	例数 (%)
安全性解析集団	553
副作用	
内分泌障害	1 (0.2)
代謝および栄養障害 *1	5 (0.9)
神経系障害	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
心臓障害 *2	1 (0.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
胃腸障害 *3	21 (3.8)
肝胆道系障害	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態 *4,1	2 (0.4)
臨床検査 *4,2	8 (1.4)

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

**Table 3** パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン®) の投与状況 (有効性評価集団 n = 547)

投与量 *1 (mg/日)	症例数 (%)	総投与量 (g)	症例数 (%)	投与期間 *2 (日)	症例数 (%)
< 900	19 (3.5)	< 327.6	149 (27.2)	≤ 28	16 (2.9)
900	152 (27.8)	327.6	88 (16.1)	> 28 ≤ 56	29 (5.3)
900 < < 1800	19 (3.5)	327.6 < < 655.2	87 (15.9)	> 56 ≤ 84	26 (4.8)
1800	357 (65.3)	655.2	190 (34.7)	> 84 ≤ 168	46 (8.4)
1800 <	0	655.2 <	33 (6.0)	> 168 ≤ 252	21 (3.8)
不明 / 未記載	0	不明 / 未記載	0	> 252 ≤ 336	34 (6.2)
				> 336 ≤ 364	327 (59.8)
				> 364	48 (8.8)
				不明 / 未記載	0
平均 ± 標準偏差		441.0 ± 234.8		299.6 ± 130.3	
Min		5.4		3	
Max		1134.0		788	

\*1: 初回投与量

\*2: (投与終了日) - (投与開始日) + 1 - (休薬期間)

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例を安全性評価対象症例とした。また、安全性評価対象症例から適応外使用1例および判定不能5例の計6例を除外し、547例を有効性評価対象症例とした。

次に、患者背景 (安全性評価集団) を **Table 1** に示す。膵外分泌機能不全の原成原因として CP 259例 (46.8%), PS 250例 (45.2%) であった。性別は、男性 343例 (62.0%), 女性 210例 (38.0%) であっ

た。年齢分布は、15歳以上65歳未満243例 (43.9%), 65歳以上310例 (56.1%) [平均 (mean): 65.2歳, 範囲 (range): 20-91歳] であった。Body mass index (BMI) の分布は、18.5未満121例 (21.9%), 18.5以上25未満256例 (46.3%), 25以上33例 (6.0%) であった。EPI治療における併用薬の使用は、胃酸分泌抑制剤394例 (71.2%), プロトンポンプ阻害剤 (PPI) 313例 (56.6%), 蛋白分解酵素阻害剤137例 (24.8%) であった。合併症は、肝機能障害55例 (9.9%), 腎機能障害17例

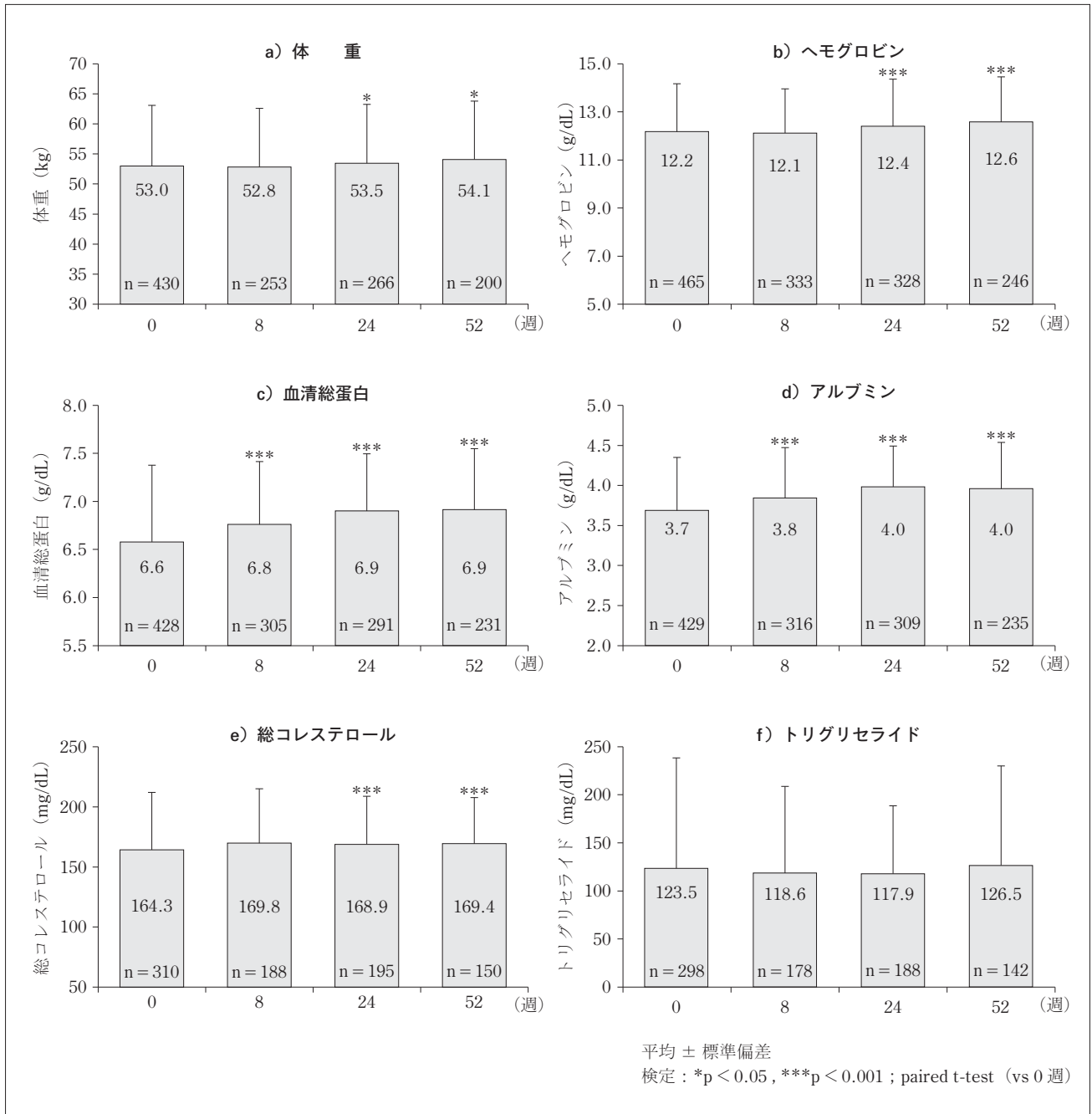


Figure 2 パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン®) 投与後の栄養指標の変化

(3.1%), 糖尿病 154 例 (27.8%), 悪性腫瘍 90 例 (16.3%) であった。消化酵素薬の前治療ありは 188 例 (34.0%) であった。

## 2. 安全性評価 (有害事象, 副作用および重篤な副作用)

AEs は安全性評価症例 553 例中 139 例 (25.1%) 298 件認められた。重篤な有害事象 (Serious Adverse Events: SAEs) は 81 例 144 件であった。また, ADRs は 553 例中 36 例 (6.5%) 54 件であった。Table 2 に示すように, 主な症状は下痢, 腹部

膨満感, 嘔気等の消化器症状であった。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, 4 例 (0.7%) 5 件認められ, その症状は, 高血糖, うっ血性心不全, 虚血性大腸炎, 末梢性浮腫 / 体重増加であった。

## 3. 本剤の投与状況

Table 3 に示すように, 本剤投与開始時の投与量は, 主に 900 mg または 1800 mg (それぞれ 27.8%, 65.3%) であった。投与期間については, 375

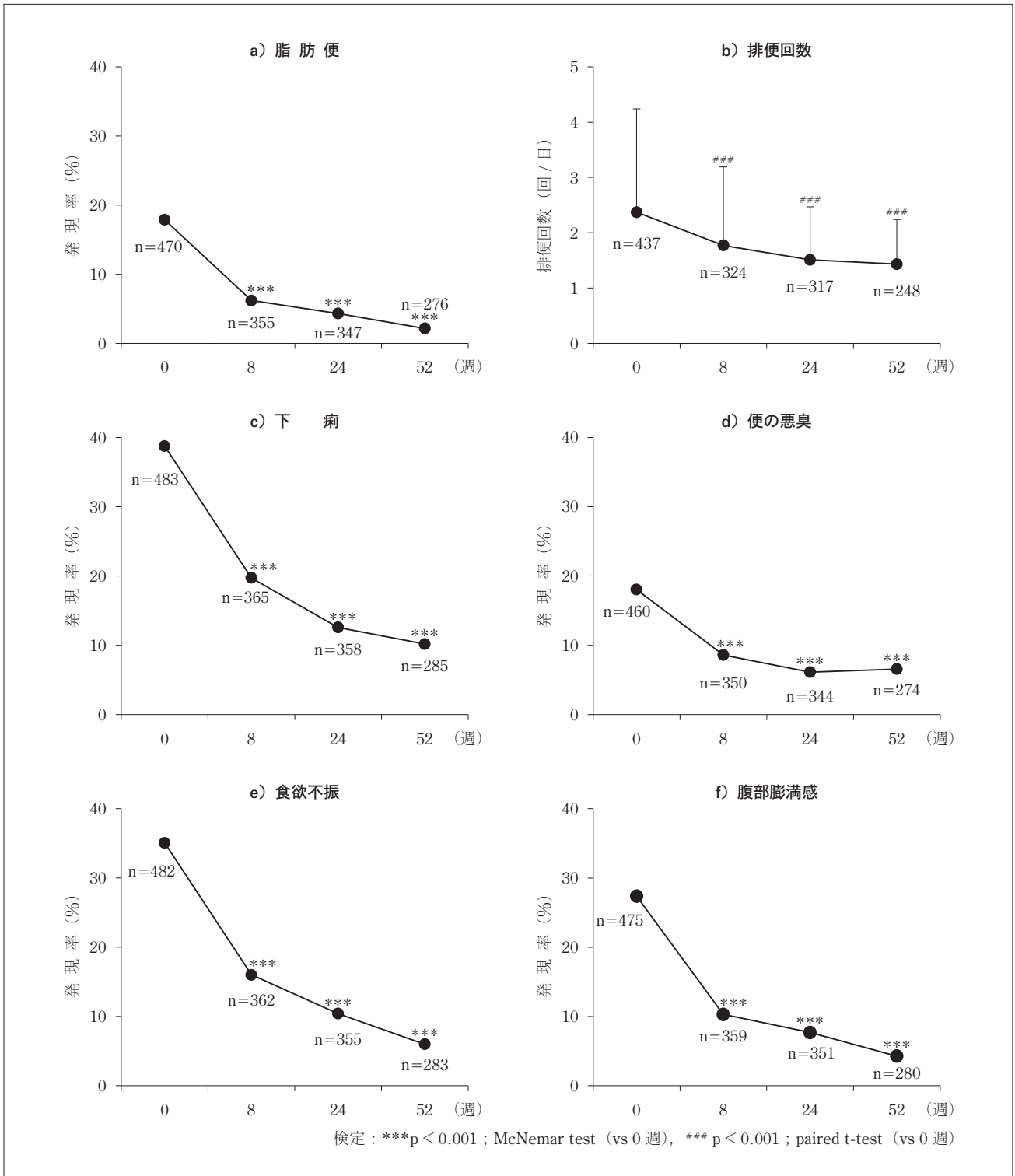


Figure 3 パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン®) 投与後のEPI関連症状の変化

例 (68.6%) が48週間より長く投与されていた。総投与量の平均±標準偏差は441±235 (g)であった。

4. 栄養指標

本剤投与後の栄養指標の変化をFigure 2に示す。

6指標中5指標 (体重, ヘモグロビン, 血清総蛋白, アルブミン, 総コレステロール) で, 投与開始前の数値と比較して有意な改善が認められた (体重: p < 0.05, その他の指標: p < 0.001)。

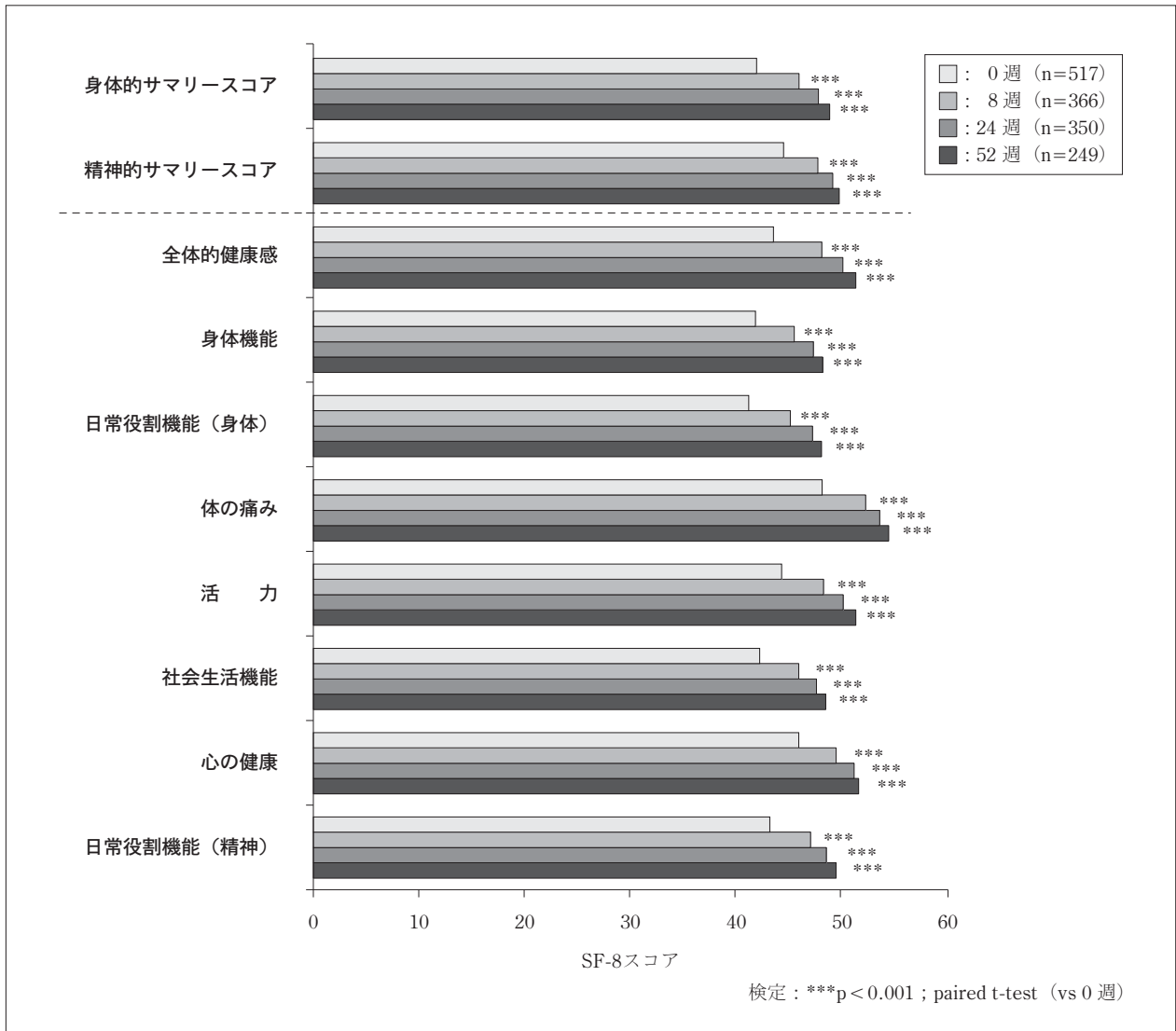


Figure 4 パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン®) 投与後の SF-8™ スタンダード版による QOL の変化

### 5. EPI 関連臨床症状

本剤投与後の EPI 関連症状の変化を Figure 3 に示す。すべての症状 (脂肪便, 排便回数, 下痢, 便の悪臭, 食欲不振, 腹部膨満感) で有意な改善が認められた (p < 0.001)。

### 6. QOL 評価

SF-8 質問票による本剤投与後の QOL の変化を Figure 4 に示す。サマリースコア 2 項目 (身体的サマリースコア, 精神的サマリースコア) および 8 項目スコア [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, 日常役割機能 (精神)] のすべての QOL スコアで, 有意な改善が認められた (p < 0.001)。

### 7. 全般改善度 (GI) 評価

本剤継続投与 52 週間後 314 例の GI を Table 4

Table 4 全般改善度 (GI)

評価時期	24 週時	52 週時
症例数	404	314
有効	299 (76.9%)	240 (79.2%)
不変	87 (22.4%)	62 (20.5%)
悪化	3 (0.8%)	1 (0.3%)
判定不能	15 (—)	11 (—)

に示す。それぞれの評価例数は, 「有効」 240 例 (79.2%), 「不変」 62 例 (20.5%), 「悪化」 1 例 (0.3%), 「判定不能」 11 例であった。

## IV. 考 察

日本における本剤の効能・効果は, 「膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充」であり, 効能・



効果に付随する使用上の注意には「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膵外分泌機能不全により、脂肪便等の症状を呈する患者」と記載されている。今回実施した特定使用成績調査では、CFを伴う患者は除外されたが、その理由は、日本におけるCF患者が非常に少数であり、CF患者を対象とした別の特定使用成績調査（全例調査）を2018年5月まで実施しているためである。

パングレリパーゼの長期間使用の安全性および有効性に関する報告は非常に少ない。Thoratら<sup>18)</sup>はプラセボ対照比較試験で、またRameshら<sup>19)</sup>はオープンラベル試験でCPを伴うEPI患者における腸溶性製剤pancreatin 40000の長期使用時の安全性および有効性を報告しているが、この報告における患者数はそれぞれ34例、61例であった。また、本邦における本剤の第Ⅲ相長期投与試験（評価期間52週間）の登録症例も80例と少数であった<sup>20)</sup>。通常、長期使用時の安全性の評価には、数百例が必要であるが、本調査における安全性評価対象は553例で、有効性評価対象は547例であった。また375例の患者が、48週間を超える長期間本剤が投与されており、本調査結果は安全性および有効性評価に十分耐えうる症例数と考えられた。

本調査では、本剤を添付文書上の用法・用量に沿い、48週間を超える長期間投与した場合でも安全性面での忍容性が高いと考えられた。医師により因果関係を否定できないと判断されたADRsは、多くは軽度な事象であり、過去に実施された2週間以上投与が継続された臨床試験の結果と同様であった<sup>13)14)21)22)</sup>。日本における本剤の無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）では、プラセボ群における因果関係を否定されなかったADRsの発現率が16.1%（5/31例）であったのに対して、パングレリパーゼ群では18.2%（6/33例）であった<sup>20)</sup>。一方、本調査でのADRsの発現率は6.5%（36/553例）とRCTの結果を上回ることがなかった。なお、本調査と上記RCTのADRsの発現率の差は、患者のEPIの重篤度、栄養状態、臨床症状等といった患者背景に違いがあったことが一因と考えられた。

有効性評価では、体重、ヘモグロビン、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロールといった栄養指標に有意な改善が認められた。本剤の長期投与試

験<sup>20)</sup>においてはBMI、血清総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、総コレステロール、トランスフェリン、レチノール結合蛋白において有意な改善が認められていたが、今回の調査では新たにヘモグロビンに対する有効性も確認されている。しかしながら、本調査では、BMIの有意な改善は認められなかった。この原因としては、投与開始前のBMIの平均±標準偏差（20.5±3.1）が基準値の範囲内であったため、それ以上の改善を呈するのが困難であったためと考えられる。

EPI関連症状の改善は、51週間投与の臨床試験<sup>18)19)</sup>で報告されているが、今回の調査においても、有効性評価集団547例中200例以上の患者において、本剤による処置後52週後での脂肪便、排便回数、下痢、便の悪臭、食欲不振、腹部膨満感等のEPI関連症状の改善が認められている。EPIは消化酵素の分泌低下により消化不良の症状、便の異常などを引き起こすが、本剤の長期使用は、EPI関連症状に有効であることが確認された。今回のEPI関連症状の評価項目の一つであり、投与前に多く見受けられた下痢の症状は、投与前の状態では38.7%（187/483例）の患者に認められていたが、投与52週後では10.2%（29/285例）と有意な改善を認めた（ $p < 0.001$ ）。その他多く見受けられた症状においては、食欲不振が投与前35.1%（169/482例）が52週後6.0%（17/283例）、腹部膨満感が投与前27.4%（130/475例）が52週後4.3%（12/280例）と有意な改善が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。また、欧米で実施されたパングレリパーゼ製剤の臨床無作為化比較試験および長期投与試験<sup>12)13)</sup>においても排便回数が評価されている。本邦および欧米での検討において、治療前の排便回数が2回/日以上であったものが、最終的に2回/日以下に改善していることが共通していることから、EPIが報告されているCPやPSなどの背景を有するような患者においては、排便回数も有効性の重要な指標の一つになると考えられる。

QOLの状態およびGIの変化の評価に関しては、本剤投与52週後時点で、それぞれQOLは249例、GIは314例が評価可能であった。QOLは、SF-8質問票を用いた評価で投与開始時から調査期間終了時点までに、2項目のサマリースコアおよび8項目のスコアのすべてのQOLスコアに有意な改善が認

められた ( $p < 0.001$ )。QOLの有意な改善は、本剤投与8週後の早期の時点ですでに認められていた。さらに、QOLを算出するための質問票の項目の一つに「体の痛み」があるが、投与開始前のスコアの平均±標準偏差が $48.3 \pm 10.2$ から、52週後 $54.6 \pm 7.9$ と有意な改善が認められている ( $p < 0.001$ )。これより、今回のQOL評価によってEPIの腹痛に対する消化酵素薬の有用性がある程度示されたと思われる。CPの腹痛に対する消化酵素薬の評価は慢性膵炎治療ガイドライン<sup>23)</sup>において高力価の消化酵素を使用することを提案すると記載されているが、腹痛を評価する指標を用いれば、腹痛の改善効果も検討できる可能性がある。本剤投与52週後のGI評価では、314症例中240症例(76.4%)で「有効」となっており、「悪化」はわずか1例(0.3%)であった。これらの結果は、本剤の長期使用は、EPI患者の身体的および精神的状態の改善に有効であることを示唆している。

一般臨床においては、PERTの処方、EPIの重篤度、食事、栄養状態等の患者個々の状況に応じて検討されるべきである。また、PERTにより正常な栄養状態にするためには食事バランスもまた重要である。本調査の結果からEPIでは、本剤を用いるPERTによって、栄養状態、排便回数、便性状およびQOLの有意な改善が1年間以上維持されることが示唆された。

#### Limitation

今回の結果は、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。そのため、本剤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、本調査で症状が改善しなかった患者は、どのような患者背景であったのかは不明である。本調査でもEPIの成因は多岐にわたっているため、今後はより詳細な層別解析なども実施し、治療効果への影響因子の検討も実施したいと考える。

#### V. ま と め

EPI患者において、本剤の長期使用により、栄養指標の改善、EPI関連症状の改善、QOLの改善が認められた。本剤の長期使用は、EPI患者に対して安全かつ有効であることが示唆された。

#### 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、須賀、上崎は、日本国内で本剤を販売している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。

#### 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ものです。データ収集に当たったエーザイ株式会社に深謝いたします。

#### 参 考 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**: 425-39.
- 2) Rhodes B, Nash EF, Tullis E, et al: Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010; **9**: 24-8.
- 3) Domínguez Muñoz JE: Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; **24**: 233-41.
- 4) Hammer HF: Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis.* 2010; **28**: 339-43.
- 5) Domínguez Muñoz JE: Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; **9**: 116-22.
- 6) Layer P, Keller J, Lankisch PG: Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001; **3**: 101-8.
- 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**: 855-66.
- 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**: 507-20.
- 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) Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al: The effect of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsules) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006; **33**: 156-62.
  - 12) Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al: Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; **105**: 2276-86.
  - 13) 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**: 1152-61.
  - 14) Tokes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R: Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011; **40**: 376-82.
  - 15) Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al: A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000; **95**: 1932-8.
  - 16) Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, et al: Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009; **8**: 370-7.
  - 17) Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, et al: Efficacy and safety Pancreaze<sup>®</sup> for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; **10**: 350-6.
  - 18) Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al: Randomized clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; **36**: 426-36.
  - 19) Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al: A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013; **13**: 133-9.
  - 20) 医薬品インタビューフォーム：リパクレオン<sup>®</sup>顆粒 300 mg 分包・リパクレオン<sup>®</sup>カプセル 150 mg (第6版) 2016年4月改訂. EAファーマ株式会社.
  - 21) Colombo C, Fredella C, Russo MC, et al: Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddler with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009; **38**: 693-9.
  - 22) Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2009; **8**: 14-8.
  - 23) 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.
-