



膵外分泌機能不全を有する低 BMI 患者における 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⁾／春名成則¹⁾／神蔵 巧¹⁾／大竹一嘉¹⁾

● 要旨

目的：体格指数（Body Mass Index ; BMI）低値の膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency ; PEI）患者の臨床症状、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[®]）の投与量別による安全性、有効性について検討した。

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 547 例の PEI 患者のうち、BMI が 18.5 kg/m² 未満で、初回投与量が 1800 mg/日（1800 mg/日群）もしくは 900 mg/日（900 mg/日群）の 113 例を対象とした。PEI 関連臨床症状（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：1800 mg/日群で PEI 関連臨床症状、QOL、血清総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンに有意な改善が認められた。900 mg/日群においても同様に PEI 関連臨床症状の改善が認められたが、栄養指標については全項目で変化が認められなかった。有害事象の発現率は、1800 mg/日群と 900 mg/日群の間で有意な差は認められなかった。

結論：BMI 低値の PEI 患者において、リパクレオン 1800 mg/日の投与は PEI 関連臨床症状、QOL および栄養指標の改善に有効であることが示された。

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、体格指数（BMI）、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り脂肪、蛋白質、炭水化物などの消化吸收障害を有する疾患である^{1)~3)}。PEI の症状として、脂肪便、排便回数増加、下痢、便の悪臭、食欲不振、および腹部膨満などが挙げられる^{1)2)4)~6)}。臨床的に体格指数（Body Mass Index : 以下、BMI）低値で定義される低栄養状態は、PEI 患者において死亡率の増加や生活の質（Quality of Life : 以下、QOL）の低下と関連することが明らか

になっている^{3)7)~10)}。Min らが最近実施した研究によると、PEI 患者では低栄養の中～高リスク者が 3 分の 1 以上を占めているとともに、脂溶性ビタミンの欠乏や骨粗鬆症の有病率が高いことが示されている⁶⁾。さらに下痢、食欲不振、腹部膨満といった PEI 症状による食事摂取量の減少や、PEI を引き起こす病態に起因するエネルギー消費量の増加によって低栄養状態が悪化し^{3)7)~11)}、体重減少および栄養不良のリスクが PEI の重症度とともに上昇すると報告されている³⁾⁸⁾。

PEI の主な治療方法は食事療法と膵酵素補充療法

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）

表1 患者背景

		安全性解析 対象症例	有効性解析 対象症例	BMI : 18.5 未満 (安全性解析対象症例)	
				初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
症例数		553	547	33	80
性別	男	343 (62.0)	339 (62.0)	18 (5.2)	42 (12.2)
	女	210 (38.0)	208 (38.0)	15 (7.1)	38 (18.1)
年齢	平均 ± SD	65.2 ± 12.7	65.2 ± 12.7	65.6 ± 13.0	64.0 ± 11.7
合併症の 有無	無	138 (25.0)	135 (24.7)	9 (6.5)	24 (17.4)
	有	414 (74.9)	411 (75.1)	24 (5.8)	56 (13.5)
	不明・未記載	1	1	0	0
既往歴の 有無	無	313 (56.6)	310 (56.7)	20 (6.4)	32 (10.2)
	有	234 (42.3)	231 (42.2)	13 (5.6)	48 (20.5)
	不明・未記載	6	6	0	0

(Pancreatic Enzyme Replacement Therapy : 以下, PERT) であり^{1)~3)}, 本邦では2011年にパングレリパーゼ製剤 (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^{12)~14)}。

本邦における本剤の承認から約9年が経過しているが, 本邦において低栄養状態 (BMI 低値) の PEI 患者に対する, 本剤の PERT の至適用量に関する報告は限られている⁶⁾¹⁵⁾。以上のことから, 今回, 市販後の使用実態下で慢性膵炎や膵切除後の PEI を有する BMI 18.5 kg/m² 未満の患者において, 本剤の安全性と有効性を検討することとした。

I. 方 法

1. 調査の実施

本剤承認後の臨床使用実態下における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 (NCT1427725) し, 本剤の特定使用成績調査として報告した¹⁵⁾。

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, BMI が 18.5 kg/m² 未満で, 初回投与量が 1800 mg/日 (以下, 1800 mg/日群) または 900 mg/日 (以

下, 900 mg/日群) の患者を対象とし, 本剤長期投与時の安全性および有効性を評価した。有害事象は MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese) version 21.1 で評価した。

3. 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回投与された症例で評価した。

安全性評価として, 投与量別の有害事象発現症例率および副作用発現症例率は Chi-square 検定により検定した。有効性評価として, 栄養指標, QOL, 排便回数の変化は, 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。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。また, BMI が 18.5 kg/m² 未満の PEI 患者は安全性解析対象症例 113 例, 有効性解析対象症例 112 例であった。本評価項目では, 安全性解析対象症例 113 例を集計対象とした。1800 mg/日群は 80 例, 900 mg/日群は 33 例であった。性別は 1800 mg/日群で男性 42 例 (12.2%), 女性 38 例 (18.1%) であり, 900 mg/日群で男性 18 例 (5.2%), 女性 15 例 (7.1%) であった。平均年齢 (±

表2 副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

	BMI : 18.5 未満	
	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	33	80
有害事象発現症例数 (%)	9 (27.27)	23 (28.75)
副作用発現症例数 (%)	0 (0.00)	4 (5.00)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
眼障害	0	1 (1.25)
視力障害	0	1 (1.25)
胃腸障害	0	4 (5.00)
下痢	0	2 (2.50)
悪心	0	1 (1.25)
軟便	0	1 (1.25)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.25)
背部痛	0	1 (1.25)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.25)
倦怠感	0	1 (1.25)

SD ; 標準偏差) は, 1800 mg/日群が 64.0 ± 11.7 歳, 900 mg/日群が 65.6 ± 13.0 歳であった。また, 1800 mg/日群の 56 例 (13.5%) および 900 mg/日群の 24 例 (5.8%) に合併症を認め, 1800 mg/日群 48 例 (20.5%) および 900 mg/日群の 13 例 (5.6%) に既往歴を認めた (表 1)。

2. 安全性評価

有害事象は BMI 18.5 kg/m² 未満の安全性解析対象症例 113 例中, 1800 mg/日群で 23/80 例 (28.75%) 45 件, 900 mg/日群で 9/33 例 (27.27%) 18 件認められた ($p=0.874$)。重篤な有害事象は 1800 mg/日群で 17/80 例 (21.25%) 30 件, 900 mg/日群で 6/33 例 (18.18%) 10 件認められた。副作用は 1800 mg/日群で 4/80 例 (5.00%) 7 件, 900 mg/日群で 0/33 例 (0.00%) 0 件であり ($p=0.191$)。主な副作用は下痢などの胃腸障害であった (表 2)。また, 重篤な副作用は両群とも認められなかった。

3. PEI 関連臨床症状

PEI 関連臨床症状として脂肪便, 排便回数, 下痢, 便の悪臭, 食欲不振, 腹部膨満の本剤投与後の変化を表 3 に示す。1800 mg/日群では, すべての臨床症状項目において, すべての評価時点で投与開始前からの有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim$

0.020)。900 mg/日群では, 4 週後時点ではすべての臨床症状項目で改善が認められなかったものの, 52 週後では排便回数, 下痢, 便の悪臭, 食欲不振, 腹部膨満で有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim 0.005$)。

4. QOL 評価

SF-8™ スタンダード版質問票による本剤投与後の QOL の変化を図 1 に示す¹⁶⁾。1800 mg/日群では 52 週時に全 QOL 評価項目の有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim 0.002$)。900 mg/日群では 52 週時に「体の痛み」以外の QOL 評価項目で有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim 0.047$)。

5. 栄養指標

a) 血清総蛋白

血清総蛋白値の変化を図 2-a に示す。1800 mg/日群では投与開始前 6.5 g/dL から 4 週時 7.8 g/dL, 52 週時 6.9 g/dL と推移し, 52 週時に有意な改善が認められた ($p=0.002$)。900 mg/日群では投与開始前 6.5 g/dL から 4 週時 6.6 g/dL, 52 週時 6.5 g/dL と推移し, 有意な変化は認められなかった。

b) アルブミン

アルブミン値の変化を図 2-b に示す。1800 mg/日群では投与開始前 3.5 g/dL から 4 週時 3.8 g/

表3 PEI 関連臨床症状の変化

			投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後
脂肪便	初回投与量 900 mg/日	例数	29	18	22	24	21
		有訴者数 (%)	6 (20.7)	2 (11.1)	1 (4.5)	1 (4.2)	1 (4.8)
	McNemar 検定		—	p = 0.317	p = 0.025*	p = 0.059	p = 0.059
	初回投与量 1800 mg/日	例数	75	62	55	54	42
有訴者数 (%)		15 (20.0)	6 (9.7)	4 (7.3)	4 (7.4)	2 (4.8)	
McNemar 検定		—	p = 0.003**	p = 0.011*	p = 0.034*	p = 0.008**	
排便回数 (回/日)	初回投与量 900 mg/日	例数	28	17	21	23	20
		平均 ± SD	3.07 ± 2.11	2.35 ± 1.97	2.05 ± 1.72	2.26 ± 1.91	2.00 ± 1.38
	対応のある t 検定		—	p = 1.000	p = 0.317	p = 0.044*	p < 0.001**
	初回投与量 1800 mg/日	例数	70	57	50	51	41
平均 ± SD		2.73 ± 1.82	2.07 ± 1.63	2.27 ± 1.88	1.70 ± 0.99	1.55 ± 0.75	
対応のある t 検定		—	p < 0.001**	p = 0.013*	p < 0.001**	p < 0.001**	
下痢	初回投与量 900 mg/日	例数	29	18	22	24	21
		有訴者数 (%)	14 (48.3)	4 (22.2)	6 (27.3)	3 (12.5)	3 (14.3)
	McNemar 検定		—	p = 0.655	p = 0.257	p = 0.004**	p = 0.004**
	初回投与量 1800 mg/日	例数	76	64	56	56	44
有訴者数 (%)		36 (47.4)	19 (29.7)	14 (25.0)	10 (17.9)	7 (15.9)	
McNemar 検定		—	p = 0.013*	p < 0.001**	p < 0.001**	p = 0.002**	
便の臭	初回投与量 900 mg/日	例数	29	18	22	24	21
		有訴者数 (%)	10 (34.5)	1 (5.6)	3 (13.6)	1 (4.2)	1 (4.8)
	McNemar 検定		—	p = 0.564	p = 0.414	p = 0.011*	p = 0.005**
	初回投与量 1800 mg/日	例数	72	60	53	53	42
有訴者数 (%)		18 (25.0)	7 (11.7)	5 (9.4)	3 (5.7)	3 (7.1)	
McNemar 検定		—	p = 0.020*	p = 0.008**	p = 0.002**	p = 0.007**	
食欲不振	初回投与量 900 mg/日	例数	29	18	22	24	21
		有訴者数 (%)	16 (55.2)	6 (33.3)	8 (36.4)	4 (16.7)	1 (4.8)
	McNemar 検定		—	p = 0.317	p = 0.414	p = 0.007**	p < 0.001**
	初回投与量 1800 mg/日	例数	76	64	55	55	44
有訴者数 (%)		31 (40.8)	13 (20.3)	9 (16.4)	9 (16.4)	4 (9.1)	
McNemar 検定		—	p < 0.001**	p = 0.005**	p = 0.002**	p < 0.001**	
腹部膨満	初回投与量 900 mg/日	例数	29	18	22	24	21
		有訴者数 (%)	15 (51.7)	3 (16.7)	2 (9.1)	2 (8.3)	3 (14.3)
	McNemar 検定		—	p = 0.317	p = 0.014*	p = 0.002**	p = 0.003**
	初回投与量 1800 mg/日	例数	75	63	55	55	43
有訴者数 (%)		23 (30.7)	9 (14.3)	7 (12.7)	7 (12.7)	2 (4.7)	
McNemar 検定		—	p = 0.003**	p = 0.008**	p = 0.005**	p < 0.001**	

dL, 52 週時 3.8 g/dL と推移し, 4 週時, 52 週時に有意な改善が認められた (p < 0.001, p = 0.002)。900 mg/日群では投与開始前 3.6 g/dL から 4 週時 3.5 g/dL, 52 週時 3.7 g/dL と推移し, 有意な変化

は認められなかった。

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。1800 mg/日群では投与開始前 157.4 mg/dL から 4 週時

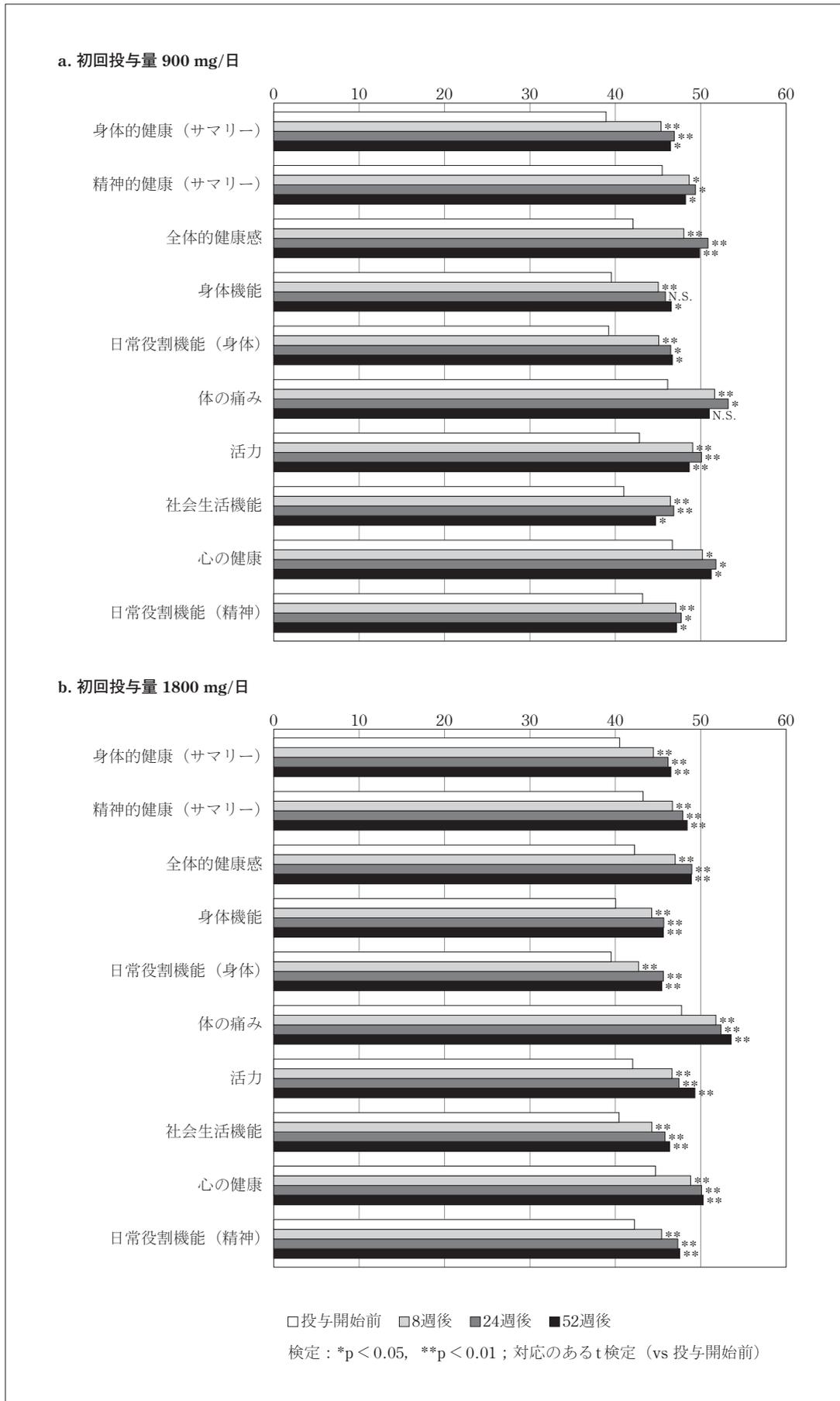


図1 QOL 評価項目の変化 (SF-8™ スタンダード版)

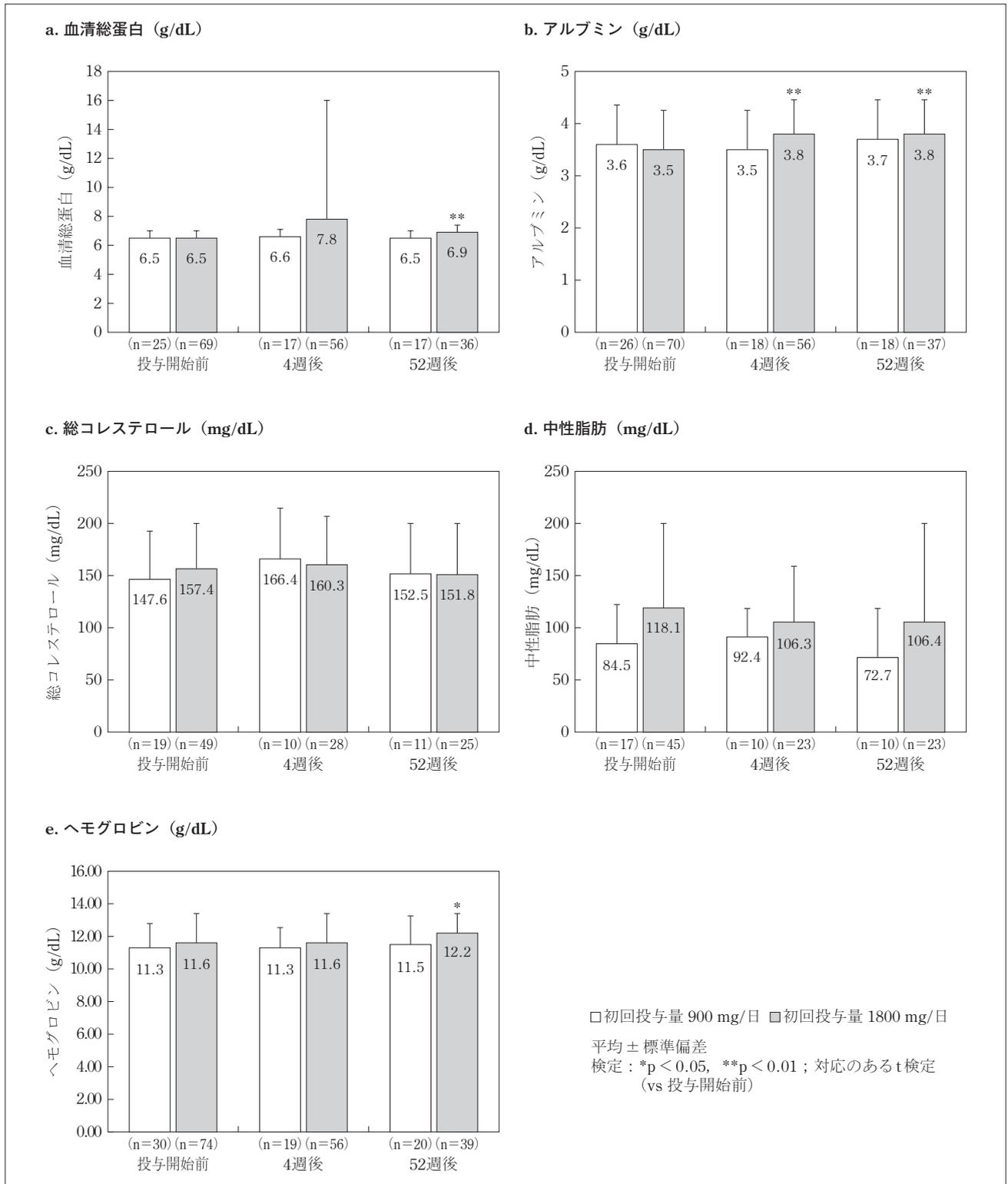


図2 栄養指標の変化

160.3 mg/dL, 52 週時 151.8 mg/dL と推移した。900 mg/日群では投与開始前 147.6 mg/dL から 4 週時 166.4 mg/dL, 52 週時 152.5 mg/dL と推移した。両群ともに投与開始前からの有意な変化は認められ

なかった。

d) 中性脂肪

中性脂肪値の変化を図 2-d に示す。1800 mg/日群では投与開始前 118.1 mg/dL から 4 週時 106.3

mg/dL, 52週時 106.4 mg/dL と推移した。900 mg/日群では投与開始前 84.5 mg/dL から4週時 92.4 mg/dL, 52週時 72.7 mg/dL と推移した。両群ともに投与開始前からの有意な変化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 2-e に示す。1800 mg/日群では投与開始前 11.6 g/dL から4週時 11.6 g/dL, 52週時 12.2 g/dL と推移し、52週時に有意な変化が認められた ($p=0.039$)。900 mg/日群では投与開始前 11.3 g/dL から4週時 11.3 g/dL, 52週時 11.5 g/dL と推移し、有意な変化は認められなかった。

III. 考 察

PERT 実施により栄養状態が改善する報告は数多く存在するが、栄養不良状態にある BMI 低値の患者における PERT での膵酵素補充量の詳細な検討は見当たらない。そこで、本剤の PEI 患者を対象とした長期間使用に関する特定使用成績調査から得られたデータを基に、BMI 低値に焦点を当て投与量別に検討を実施することは、本剤における PEI 患者への適切な膵酵素補充量を考慮する際の重要な指標になると同時に、本剤の安全性および有効性の知見を得る上で重要であると考えた。結果として、PEI 関連臨床症状では 900 mg/日群、1800 mg/日群の両群とも改善を示すことが確認された。また、QOL や栄養指標である血清総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンに関しては 900 mg/日群では改善が認められなかったが、1800 mg/日群では改善が認められた。これより、BMI 低値の患者において PERT を実施する際は、本剤を用いた膵酵素補充量は 1800 mg/日が推奨されるところである。一方、栄養指標である総コレステロール、中性脂肪に関しては両群ともに投与開始前の値が基準範囲内であり（基準範囲：総コレステロール；142 mg/dL 以上 248 mg/dL 以下、中性脂肪；33 mg/dL 以上 172 mg/dL 以下）¹⁷⁾、本剤を服用後も有意な変化は認められず、基準値範囲内で推移していた。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、栄養指標評価項目の一つである総コレステロール値は 1800 mg/日、900 mg/日とも数値の改善を示していたが、今回の調査においては数値の改善が認められなかった。理由として、臨床試験時

は対象患者の組み入れ基準の一つに「1日の脂肪摂取量が 40 g 以上」の項目があったが、本調査においては実臨床下での調査であったことから、1日あたりの脂肪摂取量の規定は設けなかったことが脂肪に関する栄養指標に影響があったものと推察する。一般的に、患者因子である年齢、性別、食事、ライフスタイル、全般的な健康状態の項目は、膵消化酵素薬の量や力価に影響を及ぼす可能性のあることがすでに示されている^{18)~22)}。その中でも、食事に含まれる脂肪量により必要な膵酵素量の変動することから^{21)~23)}、膵外分泌機能不全を有する患者では摂取すべき必要な脂肪量を適切に管理し、その脂肪量に見合った膵酵素補充量を決定すべきであると考ええる。また、これらの患者因子は BMI とも関連があり、患者間での有効性のばらつきの一因となっている可能性も考えられており²⁴⁾²⁵⁾、患者ごとに必要となる栄養分を食事療法により適切に管理し、その上で必要となる膵酵素を十分補充することによって、患者の体調管理を行う必要がある。膵炎であることによる一律の脂肪摂取制限を行うのではなく、病期に見合った栄養管理と膵酵素補充を適切に行うことによって、患者の QOL 向上に繋がると考える。

Domínguez-Muñoz らは、慢性膵炎患者において PERT に対する PEI 関連臨床症状に改善がみられても、栄養状態の改善が得られるわけではないことを報告している²⁶⁾。同研究では、PERT により脂肪便症状の減少が認められた患者の半数以上は栄養欠乏状態にあり、同集団の 25% を超える患者は BMI が低値であったと報告されている²⁶⁾。このことから PEI 関連臨床症状の改善に加えて、背景にある低栄養状態 (BMI 低値) に対処することも、長期的な治療を要する PEI の特性上、必要不可欠であることが示されている。

本結果より、本剤 1800 mg/日の投与により投与期間を通じて PEI 関連臨床症状による患者の負担軽減、QOL の向上、栄養指標の改善が明らかとなった。低用量 (900 mg/日) によるベネフィットも認められたが 52 週時の PEI 関連臨床症状の一つである脂肪便、QOL 指標の一つである体の痛み、すべての栄養指標は統計学的に有意でなく、低栄養状態が認められる場合には増量する必要がある可能性が示唆された。さらに食事指導を併せて実施することも重要である。本調査では食事内容を評価していな

いが、非代償期の慢性膵炎における適正なエネルギー摂取量は標準体重×30～35 kcal/日であり脂肪摂取量は40～60 g/日とされており、患者個々に応じた適切な食事指導を行うことがPEI治療に有用であると考えられている²⁷⁾。

また、本結果より合併症、既往歴を有する患者も含め、BMI低値の患者において1800 mg/日の長期投与下の安全性も改めて明らかになった。有害事象、副作用を報告した患者の割合は1800 mg/日群と900 mg/日群で差が認められず、投与量に関係なく本剤の安全性が示された。

《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、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 と め

BMI 18.5 kg/m² 未満の患者において、1800 mg/日投与で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、春名成則、神蔵巧、大竹一嘉はマイランEPD合同会社の従業員である。

参 考 文 献

- 1) Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018; **16**: 306-15.
- 2) Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019; **12**: 129-39.
- 3) Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract*. 2018; **72**. doi: 10.1111/ijcp.13066.
- 4) Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013; **19**: 7930-46.
- 5) Xia T, Chai X, Shen J. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss. *PLoS One*. 2017; **12**: e0187804.
- 6) Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med*. 2017; **15**: 29.
- 7) de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. *J Clin Gastroenterol*. 2018; **52**: e63-e72.
- 8) Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *HPB (Oxford)*. 2009; **11** (Suppl 3): 11-5.
- 9) Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: Identification, treatment, and consequences. *Pancreas*. 2018; **47**: 1015-8.
- 10) Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossom A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015; **34**: 335-40.
- 11) Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: A review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015; **4**: 59-71.
- 12) Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Kakei M. Pancrelipase: An evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *Core Evid*. 2012; **7**: 77-91.
- 13) Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised 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.
- 14) Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Ther*. 2010; **27**: 895-916.
- 15) 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**: 1002-12.
- 16) 福原俊一, 鈴嶋よしみ. SF-8™ 日本語版マニュアル. 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構, 京都, 2004.
- 17) 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.

- 18) de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017; **66**: 1354-5.
 - 19) Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: Present and future. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011; **4**: 55-73.
 - 20) Boivin M, Lanspa SJ, Zinsmeister AR, Go VL, DiMagno EP. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion? *Gastroenterology*. 1990; **99**: 1763-71.
 - 21) Yago MD, Gonzalez MV, Martinez-Victoria E, Mataix J, Medrano J, Calpena R, et al. Pancreatic enzyme secretion in response to test meals differing in the quality of dietary fat (Olive and sunflowerseed oils) in human subjects. *Br J Nutr*. 1997; **78**: 27-39.
 - 22) Keller J, Lamer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005; **54** (Suppl 6): 1-28.
 - 23) Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010; **28**: 339-43.
 - 24) Lamer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2019; **25**: 2430-41.
 - 25) Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, 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.
 - 26) Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: Is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010; **11**: 158-62.
 - 27) 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。
-