

衛研発 第 2421 号
平成 14 年 3 月 18 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下のとおり報告する。

記

[販売名] ミキシッド - L、同 - H
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者名] 株式会社ミドリ十字（現：三菱ウェルファーマ株式会社）
[申請年月日] 平成 8 年 2 月 6 日
[剤型・含量] 別紙
[薬効分類名] たん白アミノ酸製剤（325）
[化学構造] 医療用配合剤のため該当しない
[審査担当部] 審査第二部
[調査会] 新医薬品第五調査会

・上室液 (600mL)

	ミキシッド - L	ミキシッド - H
ブドウ糖	110 g	150 g
精製大豆油	15.6 g	19.8 g

・下室液 (300mL)

	ミキシッド - L	ミキシッド - H
L - イソロイシン	2.400 g	2.400 g
L - ロイシン	4.200 g	4.200 g
L - バリン	2.400 g	2.400 g
塩酸 L - リジン	3.000 g	3.000 g
L - メチオニン	1.200 g	1.200 g
L - フェニルアラニン	2.400 g	2.400 g
L - トレオニン	1.800 g	1.800 g
L - トリプトファン	0.360 g	0.360 g
L - アルギニン	3.150 g	3.150 g
L - ヒスチジン	1.500 g	1.500 g
グリシン	1.590 g	1.590 g
L - アラニン	2.550 g	2.550 g
L - プロリン	1.800 g	1.800 g
L - アスパラギン酸	0.450 g	0.450 g
L - セリン	0.900 g	0.900 g
L - チロジン	0.150 g	0.150 g
L - グルタミン酸	0.450 g	0.450 g
アセチルシステイン	0.300 g	0.300 g
塩化ナトリウム	0.585 g	0.585 g
塩化カリウム	1.291 g	1.050 g
硫酸マグネシウム	0.616 g	0.616 g
グルコン酸カルシウム	1.906 g	1.906 g
グリセロリン酸カリウム 50%液	2.404 g	3.206 g
無水酢酸ナトリウム	2.051 g	2.051 g
硫酸亜鉛	2.876 mg	2.876 mg

審査結果

平成 14 年 3 月 18 日

[販売名] ミキシッド - L、同 - H
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者名] 株式会社ミドリ十字（現：三菱ウェルファーマ株式会社）
[申請年月日] 平成 8 年 2 月 6 日

[審査結果]

本剤の有効性に関して、臨床試験において脂肪を含有する製剤との比較が実施されておらず高カロリー輸液用製剤として脂肪を一剤化したことの有効性については今回提出された試験成績からは評価できないが、申請効能・効果に示された経中心静脈からの水分、電解質、アミノ酸、脂肪及びカロリーの補給は認められると判断する。また、安全性の観点からは、投与に際し除菌用ファイナルフィルターが使用できず、カテーテル感染の懸念が重大な問題であり、本剤の使用を医療施設内に限定するとともに、細菌混入の防止に十分注意して臨床適用されることが必要であると考え。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は新医療用配合剤として申請されたが類似処方医療用配合剤として、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、アミノ酸、脂肪、カロリー補給

[用法・用量] ミキシッド - L

本品は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、開始液又は維持液とする。通常、成人には 1 日 1800mL の開始液又は維持液を、24 時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

ミキシッド - H

本品は経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、維持液とする。通常、成人には 1 日 1800mL の維持液を、24 時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

審査報告（１）

平成12年1月4日作成

1. 申請品目

- [販売名] ミキシッド - L、同 - H
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者名] 株式会社ミドリ十字（現：吉富製薬株式会社）
[申請年月日] 平成8年2月6日
[申請時効能・効果] 経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、アミノ酸、脂肪、カロリー補給
[申請時用法・用量] ミキシッド - L

本品は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、開始液又は維持液とする。通常、成人には1日1800mLの開始液又は維持液を、24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

ミキシッド - H

本品は経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、維持液とする。通常、成人には1日1800mLの維持液を、24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

（本品目については、審査センターにおいて審査がなされている他、平成10年9月8日及び平成11年9月7日に新医薬品第五調査会で審議が行われている。）

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、脂肪を配合した経中心静脈用の高カロリー輸液製剤としては我が国で初めての製剤であり、一製剤中に三大栄養素及び主要電解質を含有する。本剤は、ポリエチレン製ダブルバッグの二室に「脂肪＋ブドウ糖」液及び「アミノ酸＋電解質」液を分注・滅菌して製するが、ブドウ糖 精製大豆油と精製卵黄レシチンを混合乳化して脂肪乳剤を調製することにより、脂肪粒子の安定性を高めている。

従来、高カロリー輸液療法において脂肪乳剤を投与する場合には、別のルートあるいは側管から投与する必要があったのに対して、本剤ではポリエチレン製ダブルバッグの隔壁

部を圧迫するという操作のみで混合調製ができ、労力や作業時間の軽減等の有用性があるとされ、キット製剤として申請がなされている。

海外では、脂肪を配合した高カロリー輸液製剤は、糖・アミノ酸・脂肪・電解質を配合した製剤として KabiMix(Pharmacia & Upjohn)及び糖・アミノ酸・脂肪を配合した Trive1000 (Clintec 社) の 2 製剤がヨーロッパで市販されている。製剤形状は、プラスチック製シングルバッグ又はガラス製ボトルであり、ダブルバッグ方式の製剤は販売されていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤の製剤設計に関して、ブドウ糖、アミノ酸及び脂肪を同時に配合した場合は、乳化剤等の検討を行った場合でも脂肪粒子の破壊や着色を防ぐことは不可能であり、ブドウ糖とアミノ酸を組み合わせると着色、アミノ酸と脂肪の組み合わせでは脂肪粒子の破壊が問題となった。ブドウ糖と脂肪の組み合わせは安定性の点で最も良好であり、ブドウ糖を添加して精製大豆油を精製卵黄レシチンで混合乳化することにより、脂肪乳剤の平均粒子径を μm 以下の大きさとすることで「脂肪 + ブドウ糖」液中の乳剤の安定性を確保した。最終的に「脂肪 + ブドウ糖」液と「アミノ酸 + 電解質」液を二室構造のプラスチック容器にそれぞれ分注し、使用時に 2 液を混合することで、全成分を一容器中に配合した製剤を設計した。

「脂肪 + ブドウ糖」液と「アミノ酸 + 電解質」液を混合後、室温で日間保存し、混合直後より走査型電子顕微鏡で脂肪粒子を観察した結果、混合直後より日間脂肪粒子に変化は認められなかった。

ダブルバッグ製剤の機能評価として、二室混合時の無菌性、均一性、不溶性微粒子の発生、排液性について検討が行われている。混合調製時の無菌性については、病棟処置室、外来処置室及び薬剤部内の作業台並びにクリーンベンチ内で連通したダブルバッグ内に細菌の混入は認められず、混合操作時の均一性については、上室及び下室に配合されているトリプトファン及びブドウ糖濃度変化から、排出開始から終了まで均一な組成の輸液が投与可能であった。また、隔壁開通時に不溶性微粒子の発生はなく、市販ダブルバッグ製剤（ピーエヌツイン 1 号、アミノトリパ 2 号）と比較して排液速度の低下は少なかった。

調査会では、不溶性異物検査の限度の記載について、本剤は脂肪乳剤であることを踏まえて具体的な記述に改めるよう指示したところ、実状に即し、適切な記載に改められた。それ以外の規格及び試験方法については、適切に設定されていると判断された。

ハ．安定性に関する資料

本剤の安定性試験は、安定性試験実施方法のガイドライン（平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号）に基いて実施され、苛酷試験（温度、光、高及び低湿度条件）、長期保存試験及び配合変化試験が実施された。

安定性試験の結果、本剤は無包装形態では、特に酸素の影響を受けやすいことが明らかとなったが、脱酸素剤とともに酸素透過度の低い外袋内に封入することによりその影響を

回避することができた。この最終包装形態では、湿度及び光に対しては安定であるが、温度に対しては影響を受けた。しかし、温度変化条件（ を1サイクル 時間として サイクル実施）での安定性について検討した結果、短期間の極端な温度変動による安定性への影響はないものと判断された。

長期保存試験の結果、21 ヶ月保存において安定であり、本剤の有効期間は室温で 18 ヶ月と設定された。

「脂肪+ブドウ糖」液と「アミノ酸+電解質」液を混合後の各成分の安定性については、室温保存条件下では少なくとも 72 時間は安定であった。

配合変化試験として、市販汎用されている 55 品目の注射剤との配合変化が検討された。ソルダクトン（一般名：カンレノ酸カリウム）との配合により、6 時間後から外観変化（凝集）が認められたことから、配合不可と判断された。また、本製剤に配合される可能性の高いビタミン剤との配合については、ビタミン A 及び C が室内散光下で不安定であり、医療現場での使用に際しては、遮光フィルムで覆う等の遮光手段が必要であると判断された。

二．毒性に関する資料

単回投与毒性試験としては、ラット及びイヌを用いた単回急速静脈内投与並びにイヌを用いた単回静脈内持続注入による試験が行われた。その結果、臨床投与速度の約 500 倍の急速投与でのラットにおける概略の致死量または LD_{50} 値は、ミキシッド - L で雄で 84 mL/kg、雌で 81 mL/kg であり、ミキシッド - H で雄で 74 mL/kg、雌で 67 mL/kg であった。また、臨床投与速度の約 50 倍の急速投与での概略の致死量又は LD_{50} 値は、ミキシッド - L でラットで 200 mL/kg を上回る量、イヌで 150 mL/kg であり、ミキシッド - H でラットの雌で 190 mL/kg、雄で 200 mL/kg を上回る量、イヌで 100 mL/kg であった。さらに、イヌにおける経中心静脈内 24 時間持続注入でのミキシッド - H の概略の致死量は 200mL/kg を上回る量であった。

反復投与毒性試験としては、ラット及びイヌの 4 週間静脈内投与試験並びにラットの 3 ヶ月間静脈内投与試験が行われた。その結果、ラット 4 週間投与試験では、貧血、膀胱における出血、脾臓における色素沈着等がみられ、無毒性量は 2.5 mL/kg/日と推定された。イヌ 4 週間投与試験では、尿中電解質の変動等がみられ、無毒性量は 10 mL/kg/日と推定された。ミキシッド - H のラット 3 ヶ月投与試験では、投与の長期化に伴う毒性徴候の増強はみられず、無毒性量は 2.5 mL/kg/日と推定された。

局所刺激性試験としては、ウサギ耳介静脈を用いた血管刺激性試験並びにウサギ及びヒト血液を用いた溶血性試験が実施された。その結果、高浸透圧性及び低 pH に起因すると思われる血管刺激性が認められたが、脂肪無配合の市販高カロリー輸液用糖・電解質液に比較し弱かった。また、ウサギ血液に対しては溶血性を示したが、ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

本剤強制劣化品の毒性試験としては、 で 日間強制劣化したミキシッド - H の劣化品について、ラットを用いた単回投与毒性試験及び 4 週間投与の反復投与試験が静脈内投与により実施された。その結果、劣化品に新規な毒性や毒性の増強は認められなかった。

更に、本剤に配合されているアセチルシステインは、わが国においては静注の使用経験がないことから、動物を用いた一般毒性試験及び生殖毒性試験が実施された。その結果、安全性に問題がないことが確認された。

以上、本剤に重篤な毒性は認められず、輸液療法として使用するに際し、特段の問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、栄養学的評価、脂肪配合の有効性、脂肪の配合比率、アミノ酸組成、ブドウ糖配合及び電解質組成の妥当性、老齢動物における検討、網内系機能への影響についての検討がなされた。

本剤の栄養学的評価について、各種モデル動物（ラット、イヌ）を用いた検討の結果、本剤はブドウ糖、アミノ酸及び脂肪の三大栄養素を適正な比率で配合し、適正量の電解質も配合していることにより、十分な栄養学的効果を有するとされ、特に脂肪配合の有効性については、無脂肪TPNと比較して、より高い蛋白節約効果、肝機能障害防止及び長期間投与での必須脂肪酸欠乏防止等の作用が認められた。

生理機能が低下している老齢状態への投与も特に問題なく、網内系機能への影響も認められなかった。

一般薬理試験は、一般薬理試験ガイドライン（平成3年1月29日付薬新薬第4号）に準拠して実施された。本剤において認められた変化のほとんどは、対照輸液（医療用配合剤（輸液）の毒性試験要領の規定に基づき、ブドウ糖、アミノ酸及び脂肪濃度を本剤とほぼ等しくなるように市販製剤等を組み合わせて調製した輸液）でも認められており、高張輸液の急速大量投与に起因した変化あるいは摘出器官用栄養液の電解質組成変化に起因した変化であるとされ、対照輸液との間で差の認められた変化については、主に両輸液間の電解質組成の違いに基く変化とみなされ、臨床上重篤な副作用につながると考えられる一般薬理作用は認められなかった。

調査会では、本剤の循環器系に対する作用について、ECGにおけるQT間隔の解析結果についても記載するよう指示し、QT間隔及び心拍数への影響に関する記載が追加された。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験は、薬物動態試験ガイドライン（平成3年1月29日付薬新薬第6号）に準拠して実施された。

正常ラットに¹⁴Cで標識したブドウ糖、脂肪、アミノ酸を投与し、呼気、尿及び糞中への排泄及び体内分布が検討され、投与後には全身への放射能分布が認められ、3成分とも主として呼気中へ排泄された。

手術侵襲負荷ラットに¹⁴Cで標識したブドウ糖あるいは脂肪を投与し、手術侵襲による呼気排泄への影響を調べた結果、脂肪はブドウ糖より、手術侵襲下での呼気への放射能排

泄率が大きく、また、生理機能が低下している老齢ラットにおいても投与された脂肪は速やかに利用された。

ト．臨床試験に関する資料

第 相臨床試験は、本剤が高浸透圧製剤であり、投与経路が中心静脈に限定されカテーテル留置等の処置が必要であることから、実施されなかった。

第 相臨床試験は、多施設共同により、消化器疾患の術後、経口栄養摂取が不可能で7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者を対象として実施された。投与量はミキシッド - L、同 - H各約 1800mL / 日とし、投与期間は、1 POD又は2 PODよりミキシッド - Lを3日間投与後、維持期には、同 - Hを4日間以上、最長 14 日間投与とされた。有効性は、臨床症状、一般検査及び栄養指標（脂質代謝、蛋白代謝、3 -メチルヒスチジン / クレアチニン、窒素出納）の改善度を総合的に評価し判定された。有効性評価は「有効」以上が 79.5% (58/73)、安全性評価は「安全」が 97.4% (74/76)、有用性評価では「有用」以上が 81.1% (60/74) であり、高カロリー輸液の導入期及び維持液への移行期の血糖管理をもとに開始液であるミキシッド - Lの評価を行った結果、98.7% (74/75) が「良好」以上であった。更に、無菌性、調剤性、混和性及び製剤の形状並びに被験者の運動性等から利便性について評価した結果、「便利」以上が 98.7% (75/76) であった。

第 相臨床試験は、多施設共同により、消化器疾患（胃及び食道）手術後、経口栄養摂取が不可能で7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者を対象として、電話割付法を用いて実施された。用法は、開始液（ミキシッド - L）を2 PODから投与し、維持液（ミキシッド - H）への切り替えは4 PODで実施し、維持液を7 PODまでの4日間投与とされた。対照薬群には、ハイカリックNC - L / NC - N、アミゼットB及び 50%ブドウ糖液を組み合わせ、投与総熱量を本剤とほぼ同一とした輸液群を用いた。有効性は、臨床所見及び栄養指標（蛋白代謝、脂質代謝、糖質代謝）の改善度を総合的に評価し判定された。有効性評価は、「有効」以上が本剤群で 87.5% (91/104)、対照薬群で 74.7% (71/95) と有意差が認められ ($p=0.001$)、安全性評価は、「安全」が本剤群で 98.1% (104/106)、対照薬群で 95.9% (94/98)、有用性評価では、「有用」以上が本剤群で 86.5% (90/104)、対照薬群で 73.7% (70/95) であり、有意差が認められた ($p=0.001$)。また、開始液及び利便性の評価は、第 相試験と同様に実施され、開始液については、「良好」以上は本剤群で 99.1% (105/106)、対照薬群で 89.8% (88/98) と有意差が認められ ($p<0.001$)、利便性については、本剤群では「便利」以上が 98.1% (104/106) であった。

一般臨床試験は、長期間経口栄養補給が不可能又は不十分で2週間以上経中心静脈栄養が必要とされる内科領域の患者を対象として実施された。用法は、ミキシッド - Lを開始液として2 ~ 5日間投与し、その後、同 - Hに切り替え、投与期間は28日間までとされた。臨床所見及び栄養指標から有効性評価を行い、「有効」以上が 85.7% (12/14)、安全性評価は、「安全」以上が 78.6% (11/14)、有用性評価では、「有用」以上が 78.6% (11/14) であった。

新医薬品第五調査会における審議での主要な論点及び審査センターでの審査の概要は以下の通りである。

【本剤の臨床的位置づけについて】

<本剤の適応>

高カロリー輸液療法 (TPN; Total Parenteral Nutrition) や経静脈栄養法 (IVH; Intravenous Hyperalimentation) は、経口的栄養摂取が不可能な場合、経口的栄養摂取時の熱量補給を上回る高熱量を補給したい場合、食物が消化管を通過することが好ましくない場合、特殊組成を用いて疾患に伴う代謝異常の改善・治療を図る場合に用いられる。末梢静脈からの点滴では静脈炎をおこすため、中心静脈からの投与が行われるが、カテーテルの長期留置が可能である反面カテーテル感染等の問題もあり、無菌調製、無菌接続、フィルターの使用等の対策がなされている。

脂肪乳剤は、1969年にイントラファットが承認され、現在3種類が市販されている。主な使用目的は必須脂肪酸投与、熱量源投与等である。粒子径の関係で除菌用フィルターを通過できないため一般的には末梢静脈など別ルートから投与される。申請者によれば、海外と比べて我が国では熱量源として積極的に投与されておらず、その理由としては、脂肪乳剤の配合変化があるとしてワンパック方式が採用されず手技が煩雑であること、脂肪乳剤を末梢から短時間で静注する際、脂肪処理能により投与速度が限定されることがあげられている。審査センターでは、手術直後の栄養管理など、比較的短期間投与でかつ異化亢進状態にある患者等への脂肪乳剤投与の是非については議論があることから、申請者の見解を求め、脂肪が効率よく代謝されれば栄養学的に有用である可能性があるが、そのためには投与速度等も重要となるとの回答が得られた。

<本剤の特徴>

本剤は、アミノ酸、脂肪乳剤、ブドウ糖及び電解質をプラスチックバッグに充填した高カロリー輸液用無菌混合製剤である。ビタミン B₁ を併用せずに高カロリー輸液療法を施行すると重篤なアシドーシスが発現することがあるので、使用前に必ずビタミン B₁ を添加したうえで投与する必要があり、本事項は警告欄に記載されている。申請者は、ダブルバッグの二室に [脂肪 + ブドウ糖] 液と [アミノ酸 + 電解質] 液を分注・滅菌する等で各種栄養成分の保存安定性を確保し、簡便かつ無菌的な混合調製操作を可能にしたとしている。そのため、長期間にわたる TPN、特に在宅経静脈栄養 (HPN; Home Parenteral Nutrition) 患者への脂肪補給が極めて容易かつ安全となり、現行法に比べて混合調製時の熟練性が不必要かつ簡単に無菌的混合調製できるという利点を有すると主張している。しかし、脂肪乳剤を含むため、除菌用フィルター (0.22~0.45 μm) は使用できない。

【有効性について】

調査会では、臨床試験のデザインに関連して、対照薬の選定、有効性の評価方法及び評価におけるバイアス (偏り) の可能性等が指摘された。更に、実施された臨床試験の質について、プロトコル不遵守例の取扱いや併用薬の問題が取り上げられた。これらを踏まえた上で、提出された試験結果について、本剤が栄養評価指標改善に有効であったとの主張

が妥当であるかどうかについて、議論が続いている。

臨床試験のデザインについては、まず対照薬選定の問題点が議論された。申請者は、脂肪を含有する製剤との比較を行わなかった理由として、「熱源としての脂肪の有用性」を比較評価することが目的であるためと回答した。従って、審査センターでは「脂肪投与の有無による栄養学的評価」については議論が可能であると考えるが、申請者が主張する「脂肪を一剤化したことによるメリット」については、今回提出された資料からは評価が難しいと考える。

第 相臨床試験では電話割付法を用いており、本剤と対照薬を区別することが可能であったため、評価にあたってはバイアスが入りやすいとの懸念が示された。今回提出された試験成績において、客観的データでは有用性に乏しいと考えられるにもかかわらず、主治医判定では差が出ていることから、有効性の判定基準を明確にすることを求めたところ、申請者は、結果としては、客観的栄養指標の変化度と有効性評価の順位の関係が両群でほぼ同様であったことから、医師による有効性評価の差は妥当であったと主張した。

実施された臨床試験の質については、プロトコル不遵守例とその扱い及び併用薬特にアルブミンが評価に与える影響について議論がなされた。

一般臨床試験において、炎症性腸疾患で 47 日間連続投与された症例があることについては、詳細な経過及び有効性・安全性の評価についての説明がなされ、更に今後不適切な症例を組み入れないとの回答がなされた。

第 相臨床試験でのアルブミン併用例、第 相臨床試験でのアルブミン併用率について、評価（総蛋白）に影響を与えてはいなかったかについて説明を求めた。アルブミン併用例では有効性評価並びに総蛋白及びアルブミン値に影響が及ぶと考えられるが、申請者は、アルブミンの投与は循環血漿量が減少し術後管理に困難をきたす場合のみに限ることを徹底したこと、また、併用例では、術中出血等で循環血漿量の確保を目的として投与しており、栄養補給が目的ではなかったと回答した。

提出された臨床試験の結果について、本剤の有効性の評価にあたり「総合的に判断」とされているが、具体的にどのように判定を行ったのか説明を求めた。申請者は、高カロリー輸液の評価の考え方として、術後経過の臨床所見改善効果と臨床検査値（特に栄養指標）の改善効果を加えたものが「総合的に判断」とあり、評価構造に関する解析から結果的にレチノール結合蛋白を中心とする蛋白合成能が本剤の栄養指標評価の主体をなしていたと結論した。

蛋白関連指標については、総蛋白・アルブミンで有意差はみられず、レチノール結合蛋白のみが有意差を示している。プレアルブミン値上昇を強調しているが有意差はない。これをもって蛋白代謝改善と見なしうるか、更に、コリンエステラーゼ等のデータも必要であるにもかかわらず、測定項目としなかった理由等について説明を求めた。提出された回答を踏まえ、調査会としてはレチノール結合蛋白が有意差を示していることのみで本剤が栄養評価指標改善に有効であったという主張は可能性を示唆するにとどめるべきであり、

蛋白代謝を有意に改善するという主張は認め難いと指摘したところ、資料概要の該当箇所を「第 相試験において、レチノール結合蛋白のみではあるが投与終了後の本剤群と対照群との比較において有意差が認められたことは、本剤が蛋白代謝改善に有効であることを示唆するものとする。」と改訂するとの回答が提出されている。

【安全性について】

安全性については、臨床試験での有害事象及び検査値異常から、血漿浸透圧、電解質、血糖値及び肝機能の変動について、並びに各症例の詳細についての説明を求め、提出された回答を踏まえて使用上の注意等への反映を求めた。更に、本剤による感染の問題については議論が続いている。

血漿浸透圧について、高カロリー輸液は特に高齢者において高浸透圧血症を来す可能性があるが、第 相臨床試験で口渇や口腔乾燥を訴える症例での血漿浸透圧及び術後血圧が上昇した症例での血漿浸透圧について説明を求めた。申請者は、血漿浸透圧を算出し検討した結果、本剤投与により高浸透圧血症を来す可能性は少ないものと考えた。

電解質について、第 相臨床試験で低ナトリウム血症を示した症例で下痢等の全身症状を示した症例はないか説明を求めたところ、低ナトリウム血症を示した症例は対照群での 1 例のみであったこと、他に臨床症状から低ナトリウム血症を示唆した症例もなかったと回答した。

血糖管理については、血糖、血中 I R I が上昇している例に関連して、糖尿病患者での血糖管理及び第 相臨床試験外科系における糖尿病患者の血糖推移について説明を求めたが、担当医師により血糖管理が困難であったと判断された症例はなかったこと、糖尿病患者については追加調査により投与後の詳細な経過を検討したことが回答された。

肝機能については、第 相臨床試験で肝機能検査値異常を示した症例の詳細及び高カロリー輸液による肝障害の発症機序について説明を求めたところ、肝機能検査値異常はいずれも一過性のものであったこと、発症機序として本剤に固有のものは考えにくいとの回答が提出された。

本剤による感染の問題については、調査会では、第 相臨床試験で 41 の発熱を来した症例があることを重視し、詳細な経過の説明を求めた。申請者は、本剤がフィルターを介した投与ができないことも原因の一つであったとの担当医師のコメントを示したが、本剤はダブルバッグで細菌混入の危険性が少ないと考えられること、及び、多くの細菌は高浸透圧条件下では増殖しないと主張した。調査会及び審査センターでは、高カロリー輸液でもカンジダ等が増殖する可能性があるとの報告があること（Am J Hosp Pharm 1971; 28:64、外科治療 1976; 34:655）、本剤で細菌等が増殖しないとのデータは示されていないこと、ビタミン添加時やライン接続時等に細菌等が混入する可能性があること、及び、市販の除菌フィルター（0.22~0.45 μm）の使用が不可能であることから、本剤は類薬と比較して感染の危険性が高い可能性があると考え、注意喚起の必要性を含めた申請者の対応を求めたところ、添付文書（案）の警告欄に、ビタミン B₁ に関する記載に加え、「本剤は経中心静脈投与輸液であり、かつ除菌用ファイナルフィルターが使用できないため、投与にあつ

ては無菌的操作に万全の注意をすること(「適応上の注意」の項参照)を記載し、併せて適応上の注意等の無菌操作に関する記載についても改訂するとの回答が提出されている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。(申請日:平成8年2月6日)

非臨床試験(薬理作用及び吸収・分布・代謝・排泄に関する資料)及び臨床試験に関する原資料の確認は、それぞれ平成10年3月31日(ホ-1~4、8及びへ-5)及び平成9年1月10日(ト-1~3)に実施された。

(2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

本品目に係るGCP実地調査は実施されていない。(申請日:平成8年2月6日)

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、新医薬品第五調査会から提出された指示事項等の回答に対する専門委員の意見を参考の上、本剤の有用性について総合的に判断する必要があると考える。

審査報告（２）

平成 12 年 5 月 18 日作成

専門協議以降、主に次の点について検討され、必要な対応がなされた。

二．毒性に関する資料

臨床用量が反復投与毒性試験における無毒性量を上回っている点について申請者の見解を求め、毒性試験においては、高張栄養輸液を急速投与したことにより無毒性量が低く見積もられたと考えており、臨床においては低速で投与されること、また、本剤はブドウ糖、アミノ酸、脂肪等の既知の栄養成分で構成されていることから、用法・用量に従って投与される限りにおいては、臨床上的安全性は担保できるものと判断するとの説明がなされ、審査センターは回答を了承した。

ト．臨床試験に関する資料

１．本剤の安全性について

本剤の安全性に関して、カテーテル感染の懸念は臨床上的大きな問題であり、臨床適応範囲の明確化又は技術的な工夫により、本剤に関する安全性上の問題が解決可能であるかについて申請者の見解を求めたところ、以下のような対策を講じるとの回答が提出された。

- (1) 本剤使用時の無菌性の確保のため、添付文書において細菌等の混入の防止に関する対処法及び本剤の投与に際しての留意点を具体的に記載し注意喚起をはかる。
- (2) 在宅療法においては、輸液及び器具の無菌的管理及び投与期間中のカテーテル感染への万全の対策を講じることが困難であることから、本剤の使用は医療施設内に限定する。

これらの回答を踏まえて、添付文書及び資料概要の整備がなされた。

添付文書

「警告」欄に新たに使用施設の項が設けられ、「本剤は医療施設内でのみ使用すること（在宅療法では使用しないこと）」が記載され、本剤の投与に際しての注意事項については、「適用上の注意」から「用法・用量に関連する使用上の注意」に移し、より具体的な記載内容に改められた。

資料概要

資料概要イ項では、新たにカテーテル感染についての項を起し追加記載がなされるとともに、従来からの記載部分についても本回答の主旨を反映し改訂がなされた。資料概要ト項については、臨床試験のまとめの中に「カテーテル感染対策」として追加記載がなされた。

２．本剤の有効性評価について（第 相試験）

本剤の有効性に関して、第 相試験は非盲検試験であり改善度の判定に偏りが入る可能性を否定できないことから、主治医判定では本剤の効果を過大評価した可能性はないかについて再度申請者に回答を求めた。申請者より、変化値をスコアに変換して評価する方法による検討結果について更に精査し、たとえ偏りがあったとしても有効性の判定には大きな影響を与えるものではなかったと考えるとの回答が提出され、これを了承した。

3．本剤の臨床上的有用性について

以上の検討を踏まえ、リスク・ベネフィットの観点から、本剤の臨床上的有用性について申請者の見解を求めた。申請者より、本剤はブドウ糖、アミノ酸、脂肪及び電解質をワンパック化させた製剤であり、高カロリー輸液を脂肪乳剤と併用する場合に、従来、輸液ラインの側管からの混注あるいは末梢部位から別ルートでの投与を行っていたが、本剤ではダブルバッグの隔壁部を圧迫し混合でき、その点において利便性の高い製剤であると考えが、ビタミン等の添加が必須であるにもかかわらず、脂肪乳剤を含有するため除菌用フィルターを使用できず、細菌等が混入した場合には除去することが不可能であると回答された。従って、本剤の使用を医療施設内に限定し、カテーテル感染に関して万全なる注意のもとに使用することで、脂肪配合高カロリー輸液製剤として臨床的に有用であると判断するとの回答が提出され、これを了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断した。なお、本品目は新医療用配合剤として申請がなされたが、以上のような審査を踏まえると類似処方医療用配合剤の位置づけとなり、医薬品第一特別部会に報告されることが適当であると判断する。

審査報告（ 3 ）

平成 14 年 3 月 12 日作成

[販売名]	ミキシッド - L、同 - H
[一般名]	医療用配合剤のため該当しない
[申請者名]	株式会社ミドリ十字（現：三菱ウェルファーマ株式会社）
[申請年月日]	平成 8 年 2 月 6 日

1．審査内容

審査報告（ 2 ）の確定後、申請者より本剤の容器を変更する旨の申し出があった。

その後の審査経緯及び提出された「容器変更に係る資料」をもとに専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（ 1 ） 容器変更に係る経緯

本剤は高カロリー輸液製剤であり、投与にあたってはビタミン B₁ の併用は必須である。また、他のビタミンや微量元素等が本剤と併用されることも多く、ビタミン製剤や微量元素製剤の本剤輸液バッグ内への混注操作時には細菌が輸液バック内に混入する危険性を伴う。しかし、本剤は脂肪を配合し一剤化した製剤であることから、投与に際し、除菌用ファイナルフィルターを使用できない。これに対し、審査報告（ 2 ）確定後、ビタミン製剤等の本剤バッグ内への直接混注時の細菌混入の懸念等を解決することを目的に混注用フィルターセットを組み入れた脂肪配合キット製剤としての開発が行われた。その結果、除菌用フィルターを介してビタミン製剤等を混注できるフィルターセットを混注口に装着する容器改良がなされ、下記の検討内容が追加資料として提出された。

- ・ ミキシッド混注用フィルターセットの微生物捕捉試験
- ・ ミキシッド混注用フィルターセットの薬剤吸着
- ・ ミキシッド混注用フィルターセットの滅菌条件設定根拠に関わる調査及び試験
- ・ ミキシッド混注用フィルターセットの規格及び試験方法
- ・ ミキシッドの混注用フィルターセット部分の機械的強度に関する規格及び試験方法の検討

これら追加資料について、審査センターでは、医薬品の容器の観点から検討を行い、提出された規格及び試験成績は妥当であると判断した。

（ 2 ） 本剤の安全性について

申請者は、容器変更前の添付文書案において、本剤の使用は医療施設内に限定し、また、ビタミン剤等の直接添加の際にはクリーンベンチ等の無菌的環境下で行う旨を記載していたが、容器変更後に提出された資料において、本剤は一部医療施設外でも使用可能とし、バッグ内への直接添加は混注用フィルターを介して行う旨の記載に改めると説明した。審

査センターは、今回新たに提出された資料より、本剤へのビタミン剤又は微量元素製剤添加調製時における細菌等の混入の懸念については解決できるものと考えが、本剤に含有する脂肪が目詰まりするため除菌用ファイナルフィルターが使用できないこと、臨床現場では脂肪を含有する製剤は末梢からの投与が一般的であること等を踏まえ、安全性の観点からは、現時点では本剤の使用は医療施設内に限定することが妥当であると判断した。

審査センターの判断は専門委員により支持された。

以上の検討を踏まえ、添付文書の細菌混入の防止に関連した記載事項については、より具体的な内容に改められた。

(3) 追加資料の信頼性の確認について

追加資料について、原資料の確認を行った結果、特に問題となる事項は認められなかった。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断し、類似処方医療用配合剤として医薬品第一部会に報告されることが妥当であると判断する。