

審査報告書

平成 26 年 1 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ラコール NF 配合経腸用半固形剤
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	イーエヌ大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 8 日
[申請区分]	医療用医薬品 (9-2) 類似処方医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 1 月 14 日

[販 売 名] ラコール NF 配合経腸用半固形剤
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] イーエヌ大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 8 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ラコール NF 配合経腸用半固形剤について経口的食事摂取が困難な場合における胃瘻からの経管栄養補給に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ラコール NF 配合経腸用半固形剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。

[用法・用量] 通常、成人標準量として 1 日 1200～2000 g (1200～2000 kcal) を胃瘻より胃内に 1 日数回に分けて投与する。投与時間は 100 g 当たり 2～3 分 (300 g 当たり 6～9 分) とし、1 回の最大投与量は 600 g とする。

また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。

なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 17 日

I. 申請品目

[販売名]	ラコール NF 半固形配合経腸用 (ラコール NF 配合経腸用半固形剤に変更予定)
[一般名]	医療用配合剤のため該当しない
[申請者名]	イーエヌ大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 8 日
[剤形・含量]	1 袋 (300 g) 中に、表 2 に示す有効成分・分量を含む半固形剤
[申請時効能・効果]	一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。
[申請時用法・用量]	通常、成人標準量として 1 日 900～1800 g (900～1800 kcal) を胃瘻より胃内に 1 日数回に分けて投与する。投与時間は 100 g 当たり 2～3 分 (300 g 当たり 6～9 分) とし、1 回の最大投与量は 600 g とする。 また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。 なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ラコール NF 半固形配合経腸用（以下、「本剤」）は、イーエヌ大塚製薬株式会社が開発した半固形化した経腸栄養剤であり、既承認の経腸栄養剤である「ラコール NF 配合経腸用液」と有効成分の種類及び含量は同一である。近年、臨床現場において既承認の液状の経腸栄養剤に増粘剤を加え、半固形に調製して胃瘻から短時間で投与する方法がとられることがあるが、半固形の経腸栄養剤を投与することにより、胃が本来有している貯留及び排出という生理的な運動を引き起こすことや、液状の経腸栄養剤で認められる誤嚥性肺炎や下痢の発現が低下することも期待される。一方、臨床現場において液状の経腸栄養剤から半固形の経腸栄養剤を調製する場合、一定の品質を担保することが困難であることも報告されている（消化器内視鏡 20: 71-7, 2006、COMMUNITY CARE 10: 53-7, 2008）。

以上の状況を踏まえ、イーエヌ大塚製薬株式会社により本剤の開発が行われた。開発当初は、既承認の経腸栄養剤である「ラコール配合経腸用液」と有効成分の種類及び含量が同一の半固形化製剤（治験成分記号：P0201、以下、「P0201」）の開発が行われ、P0201 に関する国内第Ⅲ相比較試験が実施された。その後、2011 年の東日本大震災により、安定供給に支障を来した他の経腸栄養剤の代替として「ラコール配合経腸用液」を使用する必要性が生じた。ところが、「ラコール配合経腸用液」はワルファリンカリウムと相互作用のあるフィトナジオン含量が他の経腸栄養剤に比べ高く、他剤から「ラコール配合

経腸用液」への切り替え時に相互作用に基づくリスクが懸念されたことから、厚生労働省との協議を経て「ラコール配合経腸用液」のフィトナジオンの含量を 62.5 µg/100 mL から他の経腸栄養液と同程度の 6.25µg/100 mL に減量した「ラコール NF 配合経腸用液」が承認された。以上の状況を踏まえ、半固形化製剤についても「ラコール NF 配合経腸用液」と有効成分の種類及び含量が同一の本剤が開発された。今般、P0201 の国内第Ⅲ相比較臨床試験の成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の成分として、以下の原薬が使用されている（表 1）。

表 1 本剤の成分

成分	規格等
カゼイン*	医薬品添加物規格（以下、「薬添規」）
分離大豆たん白質*	「ラコール NF 配合経腸用液」の原薬と同一
トリカプリリン*	日本薬局方外医薬品規格（以下、「局外規」）
ダイズ油*	日局
シソ油*	「ラコール NF 配合経腸用液」の原薬と同一
パーム油*	「ラコール NF 配合経腸用液」の原薬と同一
マルトデキストリン*	「ラコール NF 配合経腸用液」の原薬と同一
精製白糖*	日局
クエン酸ナトリウム水和物	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
炭酸カリウム*	日局
塩化マグネシウム*	局外規、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
塩化カルシウム水和物	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
クエン酸三カリウム*	食品添加物公定書（以下、「食添」）
クエン酸カルシウム*	薬添規
リン酸二水素カリウム	局外規、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
塩化カリウム	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
グルコン酸第一鉄*	食添
硫酸亜鉛水和物*	日局
硫酸マンガン（Ⅱ）五水和物*	「ラコール NF 配合経腸用液」の原薬と同一
硫酸銅*	食添
ビタミン A 油*	日局
コレカルシフェロール	日局、 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX ）に登録
トコフェロール酢酸エステル	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
フィトナジオン	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
チアミン塩化物塩酸塩	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	日局、 XXXXXXXXXX により原薬等登録原簿（MF 登録番号 XXXXXXXXXX ）に登録

成分	規格等
ピリドキシン塩酸塩	日局、[]及び[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]及び[]）に登録
シアノコバラミン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]）に登録
アスコルビン酸ナトリウム*	薬添規
ニコチン酸アミド	日局、[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]）に登録
パントテン酸カルシウム	日局、[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]）に登録
葉酸	日局、[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]）に登録
ビオチン	日局、[]及び[]により原薬等登録原簿（MF登録番号[]及び[]）に登録

*「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針についての一部改正について」（平成18年4月27日付、薬食審査発第0427002号）に基づき、製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を転用。（[]については、[]である[]及び[]に、[]については、[]に、製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等が転用されている。）

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1袋¹⁾（300g）中に、有効成分として表2に示された分量の各原薬を含有する経腸栄養剤である。製剤にはアルギン酸、カンテン末、大豆レシチン、グリセリン脂肪酸エステル、エリソルビン酸ナトリウム、香料が添加剤として含まれる。

表2 製剤（1袋（300g））中に含まれる有効成分の種類及び分量

成分名	分量	成分名	分量
カゼイン	10.200 g	硫酸亜鉛水和物	5.802 mg
分離大豆たん白質	4.998 g	硫酸マンガン（Ⅱ）五水和物	1476.3 µg
トリカプリリン	2.250 g	硫酸銅	1179.3 mg
ダイズ油	2.097 g	ビタミンA油	3.105 mg
シソ油	0.540 g	コレカルシフェロール	1.020 µg
パーム油	1.002 g	トコフェロール酢酸エステル	1950.0 µg
マルトデキストリン	44.574 g	フィトナジオン	18.75 µg
精製白糖	3.900 g	チアミン塩化物塩酸塩	1449.0 µg
クエン酸ナトリウム水和物	621.0 mg	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	934.2 µg
炭酸カリウム	593.1 mg	ピリドキシン塩酸塩	1367.7 µg
塩化マグネシウム	466.5 mg	シアノコバラミン	0.960 µg
塩化カルシウム水和物	352.8 mg	アスコルビン酸ナトリウム	94.80 mg
クエン酸三カリウム	153.81 mg	ニコチン酸アミド	7.500 mg
クエン酸カルシウム	118.59 mg	パントテン酸カルシウム	3.123 mg
リン酸二水素カリウム	28.932 mg	葉酸	112.50 µg
塩化カリウム	18.090 mg	ビオチン	11.580 µg
グルコン酸第一鉄	9.864 mg		

2) 製造方法

製剤は、[]・[]、[]、[]及び包装からなる工程により製造される。

[]・[]工程、[]工程及び[]工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び管理

¹⁾ []バッグ（合成樹脂加工アルミニウム箔及び[]から構成される容器）

用いた光安定性試験を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。P0201 の開発時の検討から、P0201 の容器は光を透過しないことが示されており、P0201 の容器と同じ材質である本剤の容器も光は透過しないと考える。「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付、薬審第42号）においては「直接包装がアルミニウムチューブや缶のように光を完全に通さないことが示されている場合には、通例、包装なしのむき出しの製剤についてのみ試験を行えばよい」、「輸液や皮膚用クリームなどの製剤については、使用時の光安定性を保証するための試験を行うほうがよい」と記載されていることから、製剤を用いた光安定性試験は実施せず、開封時の安定性試験を実施し、使用時の光の影響を確認した。以上より、製剤を用いた光安定性試験は実施しなかったことは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 新添加剤について

製剤には、新添加剤であるアルギン酸及びカンテン末が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

アルギン酸は日本薬局方外医薬品規格適合品、カンテン末は日本薬局方適合品であり、両添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

提出された資料から、いずれの添加剤についても今回の使用量及び使用方法において薬理作用等による安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤における化合物の添加剤としての使用に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 栄養効果（添付資料ニ-1）

雄性 SD ラット（8 週齢）に胃瘻を留置し、P0201 又はラコール配合経腸用液を約 16 時間かけて胃内に 2 週間連続投与し、最終投与終了後に一晚絶食させ、後大静脈より採血し、栄養状態を評価した (n=8)。投与量は、投与開始日 30 kcal/日、2 日目 40 kcal/日、3 日目 50 kcal/日、4 日目 60 kcal/日、5～14 日目 80 kcal/日とした。体重、臓器重量、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれにおいても、P0201 群とラコール配合経腸用液群の間に有意差は認められなかった。窒素バランスの指標である窒素出納（投与窒素量－糞中窒素量－尿中窒素量）、窒素保留率（窒素出納/投与窒素量×100）及び生物価（窒素出納/（投与窒素量－糞中窒素量）×100）については、P0201 群とラコール配合経腸用液群の間に有意差は認められなかったが、P0201 群ではラコール配合経腸用液群に比較して、糞中窒素量は有意な高値を示し、見かけの窒素吸収率（（投与窒素量－糞中窒素量）/投与窒素量×100）は有意な低値を示した。また、P0201 群ではラコール配合経腸用液群に比較して、糞中脂肪量は有意な高値を示し、脂肪吸収量及び見かけの脂肪吸収率（脂肪吸収量/脂肪投与量×100）は有意な低値を示した。なお、いずれの投与群においても下痢便は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (添付資料ニ-2)

雄性 SD ラット (6 週齢) に P0201 25 kcal/25 g/kg (23.0 mL/kg) 及び 50 kcal/50 g/kg (46.1 mL/kg) 又は日本薬局方注射用水 46.1 mL/kg を経口投与し、中枢神経系及び末梢神経系に及ぼす作用を検討した (n=6)。

投与前、投与 0.5、1、3、6 及び 24 時間後に Irwin の変法に準じて、観察ケージ内における運動性、異常行動、平衡感覚、歩行障害及び中枢興奮、並びにハンドリング中の情動性反応、感覚運動反応、筋緊張度及び自律神経系を観察した結果、いずれの投与量においても、死亡や一般症状及び行動観察上の変化は認められなかった。

2) 消化器系に及ぼす影響

① 胃内容物排出能に及ぼす影響 (添付資料ニ-3)

雄性 SD ラット (7 週齢) に P0201 25 kcal/25 g/kg (23.0 mL/kg) (低用量群) 及び 50 kcal/50 g/kg (46.1 mL/kg) (高用量群)、ラット用飼料 AIN-93G の懸濁液 50 kcal/46.1 mL/kg (比較対照群) 又は日本薬局方注射用水 46.1 mL/kg (陰性対照群) を経口投与し、胃内容物排出能を検討した (n=6)。

投与 1、3、6 時間後に 0.25 w/v% フェノールレッド懸濁液 0.4 mL/匹を経口投与し、経口投与 20 分後に胃を摘出して胃排出率 (100 - 胃内残存フェノールレッド量/投与したフェノールレッド量 × 100) を算出した。低用量群、高用量群及び比較対照群の胃排出率は、陰性対照群に比較して投与 3 及び 6 時間後に有意に低かった。また、高用量群の胃排出率は、比較対照群の胃排出率と比較して投与 1 及び 3 時間後に有意に高かったが、投与 6 時間後では有意差はなかった。

② 小腸炭末輸送能に及ぼす影響 (添付資料ニ-4)

雄性 SD ラット (7 週齢) に P0201 を 25 kcal/25 g/kg (23.0 mL/kg) 及び 50 kcal/50 g/kg (46.1 mL/kg)、ラット用飼料 AIN-93G の懸濁液 50 kcal/46.1 mL/kg (比較対照群) 又は日本薬局方注射用水 46.1 mL/kg (陰性対照群) を経口投与し、P0201 の小腸炭末輸送能を検討した (n=6)。

投与 3 時間後に 5 w/v% 活性炭素懸濁液 0.5 mL/匹を経口投与し、経口投与 20 分後に小腸を摘出し、活性炭の移行率 (小腸全長 - 回盲部から炭末先進部までの長さ) / 小腸全長 × 100) を算出した結果、P0201 群と陰性対照群での移行率に有意差は認められなかった。

< 審査の概略 >

申請者は、P0201NF を用いた薬理試験を実施しない理由について、以下のように説明した。

P0201NF のフィトナジオン含量 6.25 µg/100 kcal は、各種摂取ガイドライン (日本人の食事摂取基準 2010 年版 厚生労働省、DIETARY REFERENCE INTAKES FOR Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academy Press, 2001、Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K, European Commission, 2003、Parenteral Multivitamin Products; Drugs for Human Use; Drug Efficacy Study Implementation, Food and Drug Administration, 2000、Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition

in Adult and Pediatric Patients, *JPEN* 26(1 Suppl): 22SA-24SA, 2002) に記載された推奨量を考慮して減量したものであり、他の既承認経腸栄養剤（エンシュア 7 µg/100 kcal、エレンタール 3 µg/100 kcal）と比較して大きな差異はないこと、上記のガイドラインに基づく摂取レベルにおいては、フィトナジオンとその他の栄養成分が、消化・吸収・代謝に相互に影響を及ぼすとの報告はないことから、フィトナジオンを減量しても栄養効果に新たな問題が生じる可能性は極めて低いと考える。

また、P0201 を用いた安全性薬理試験において、ラットの中枢神経系及び末梢神経系、胃内容物排出能及び小腸炭末輸送能のいずれの試験でも P0201 による影響は認められなかったことから、フィトナジオンを 10 分の 1 量に減量した本剤でも中枢神経系、末梢神経系、胃内容物排出能及び小腸炭末輸送能に影響することはないと考える。したがって、本剤の薬理作用は、P0201 の薬理試験により担保されうると考え、本剤の申請においては、P0201 を用いた試験結果を用いることが可能と考えた。

機構は、以下のように考える。変更されたフィトナジオンの含量の範囲においては、フィトナジオンとその他の栄養成分が、消化・吸収・代謝に相互に影響を及ぼすとの報告はないとの説明を踏まえると、P0201 を用いた効力を裏付ける試験により、本剤の薬理作用を推定することは可能と考える。また、本剤は、P0201 と比較してフィトナジオンを 10 分の 1 量に減量していることから、P0201 を用いた安全性薬理試験により、本剤の安全性を評価することは可能と考える。以上より、本剤の申請にあたり、本剤を用いた薬理試験を新たに実施する必要まではないものと判断した。

機構は、効力を裏付ける試験において、糞中脂肪量はラコール配合経腸用液群に比較し P0201 群の方が有意に高く、脂肪吸収量は P0201 群の方が有意に低かったこと、及び血清脂質濃度は有意差は認められないもののラコール配合経腸用液に比較し P0201 群の方が低い結果が得られていることは、ラコール配合経腸用液を半固形化することにより、有効成分に含まれる脂肪が吸収されにくくなることを示す成績ではないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。食物繊維は、脂質の糞中への排泄量を増加させ、脂質の見かけの消化吸収率を低下させることが示されている。糞中に排泄された脂質には、食餌に由来する外因性の脂質と、腸管への分泌物や粘膜の剥離物、微生物やその産生物等の内因性の脂質が存在する。したがって、食物繊維を摂取することで、内因性の脂質に影響を及ぼすことにより、脂質のみかけの吸収率が低下し、糞便排泄量が増加する可能性はあると考える。例えば、糞便の短鎖脂肪酸は、脂質排泄量の 30～50% に達するとの試算結果もあり、内因性の脂質の増加が脂質排泄量に影響を及ぼす可能性が指摘されている。しかしながら、このような作用は食餌中の脂質の吸収が阻害されたことを意味しないと言われている（改訂新版 食物繊維: 106-10, 1995）。

本試験結果においても、P0201 に配合したアルギン酸及びカンテン末が脂肪の「見かけの吸収率」の低下を引き起こした可能性がある。すなわち、アルギン酸及びカンテン末が腸内の分泌物や腸内細菌からの産生物等の内因性脂質の排泄を増加させ、P0201 群の糞便脂肪量が増加し、その結果として脂肪吸収量及びみかけの脂肪吸収率が低下したと考える。また、本試験では群間の投与エネルギー量を同一にしているため、P0201 の脂肪の吸収が阻害された場合は体重増加量に影響を及ぼす可能性があるが、投与期間中の体重増加量に差は認められず、解剖時の腎臓周囲脂肪組織や精巣周囲脂肪組織の重量にも差は認められなかった。以上を踏まえると、P0201 群の糞便脂肪量の増加、みかけの脂肪吸収率の低下及び血清脂質濃度の低下傾向は内因性脂質の排泄の増加によるものであり、P0201 の脂肪の吸収が阻害された結果ではないと考えられる。したがって、ラコール配合経腸用液を半固形化することで、P0201 の脂肪が吸収されにくくなる可能性はないと考えている。

機構は、申請者の説明は、本剤を用いた場合、既承認製剤を用いた場合より体内の脂肪の絶対量は減少することを意味しているが、両製剤の投与期間中の体重増加量に差が無いことを踏まえ、少なくとも薬理試験に用いた動物では、本剤は既承認のラコール配合経腸用液と同等の栄養効果が期待できることは示されていると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、P0201 を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び強制劣化品を用いた毒性試験が実施された。P0201 のフィットナジオンを 10 分の 1 量に減量した製剤である本剤の毒性は P0201 を用いた試験成績を基に評価された。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料へー1)

雌雄SDラットにP0201 25及び50 g/kgを単回経口投与したとき(雌雄各n=5)、死亡例は認められず、概略の致死量は50 g/kg超と申請者は判断した。また、本剤に起因する毒性徴候は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (添付資料へー2)

雌雄 SD ラットに P0201 24、48 及び 96 g/kg/日又は日本薬局方注射用水 (対照群) を 4 週間反復経口投与した (雌雄各 n=10)。その結果、全ての P0201 投与群において、摂餌量及び摂水量の低値、尿量の低値、尿浸透圧の高値、カリウム排泄量の低値が認められた。摂餌量及び摂水量の低値については、体重に対する影響は認められなかったことから、栄養価の高い P0201 を強制経口投与したことに関連する変化であり、尿における所見は血液生化学的検査及び病理学組織学的検査において関連する変化は認められなかったことから、いずれも毒性学的に意義のある所見ではないと申請者は考察している。以上より、本剤の無毒性量は 96 g/kg/日と申請者は判断した。

(3) 劣化品・分解生成物の安全性評価 (添付資料へー3)

雌雄 SD ラットに P0201 の強制劣化品を 25 及び 50 g/kg の用量で単回経口投与したとき (雌雄各 n=5)、死亡及び本剤に起因する毒性徴候は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、P0201 を用いた 4 週間を超える反復投与毒性試験及び非げっ歯類を用いた毒性試験を実施しなかった理由について以下のように説明した。4 週間までの反復投与毒性試験において、投与可能な最大容量を考慮して設定した高用量 96 g/kg/day の投与においても P0201 に関連した毒性変化は認められなかった。また、P0201 は既承認のラコール配合経腸用液と栄養成分組成が同一の製剤であり、ラコール配合経腸用液の国内における使用経験から、本剤の有効成分の長期摂取時の安全性に懸念はないと考える。以上のように、P0201 は安全性の高い製剤であると推察されたため、4 週間以上の反復投与毒性試験を実施する必要はないと判断した。また、げっ歯類を用いた P0201 の単回投与毒性試験及び 4 週間

の反復投与毒性試験において P0201 に関連した毒性変化が認められなかったことから、本剤の各配合成分を考慮すると非げっ歯類を用いた毒性試験は実施する必要がないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また、本剤の毒性評価に用いられた P0201 は、フィトナジオンを本剤と比較して 10 倍含有しているが、毒性試験結果において特段の毒性所見は認められておらず、P0201 を用いた毒性試験結果により本剤の安全性を評価することについて特段問題ないものと考え、本剤の安全性については適切に評価されたものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、以下に示す P0201 を用いた国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相比較試験 (添付資料ト-1、20■年■月～20■年■月)

栄養管理を目的とした胃瘻を造設済み又は造設する予定の患者を対象として、P0201 又はラコール配合経腸用液を投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数: 各群 55 例、計 110 例) が、国内 18 施設で実施された。登録時に、維持期における 1 日の治験薬の維持エネルギー量が、被験者の状態、治験前の栄養管理状況を考慮して、消費エネルギー推定式を参考に原則体重 1 kg 当たり 20 kcal 以上 35 kcal 以下の範囲内で決定された。治験薬の投与期間は移行期、維持期及び終了期で構成され、移行期は 2 日以上 5 日以内、維持期は 7 日間、終了期は 5 日以内 (計最長 17 日間) とされた。移行期 1 日目の治験薬の投与量は維持エネルギー量の 1/3 以下、移行期 2 日目は維持エネルギー量の 2/3 以下とされた。維持期は、維持エネルギー量の治験薬を投与したが、P0201 群では 1 回投与量の上限は 600 kcal とし、300 kcal 当たり 5～10 分で投与することとされ、ラコール配合経腸用液群では 1 回投与量の上限は設けず、投与速度は 75～125 mL/時間とすることとされた。終了期は、維持期終了翌日から治験薬の投与終了日まで、治験薬を漸減することとされた。ただし、治験薬を漸減する必要がない場合は終了期を設けなくても可とされた。

主な選択基準は、経腸栄養による栄養管理が必要な患者で、経皮内視鏡的胃瘻造設術で胃瘻を造設した患者、又は造設を予定する患者とされた。

登録症例数は 118 例 (P0201 群 58 例、ラコール配合経腸用液群 60 例、以下同順) であり、治験薬が投与されなかった 6 例を除いた 112 例 (56 例、56 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は栄養評価項目 (総蛋白、アルブミン、トランスサイレチン、トランスフェリン及びレチノール結合蛋白の血中濃度) とされた。各栄養評価指標の推移は表 4 のとおりであった。各評価項目についてラコール配合経腸用液群の各被験者の測定値の最小値と最大値の間の範囲を

許容区間とし、P0201 群において測定値が許容区間から外れた症例の割合は、表 5 のとおりであった。いずれの測定時点においても事前に規定された値である 10%を下回っており、事前に規定された、本剤が対照薬と同様の有効性であることを示すための評価基準を満たした。

表 4 栄養評価指標の推移 (FAS)

項目	基準値	群 ^a	移行期 1 日目		維持期 1 日目		維持期終了翌日	
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
総蛋白 (g/dL)	6.7-8.3	P 群	56	6.44±0.57	55	6.50±0.62	51	6.69±0.61
		O 群	56	6.47±0.70	56	6.50±0.80	52	6.65±0.64
アルブミン (g/dL)	3.8-5.3	P 群	56	3.21±0.40	55	3.25±0.44	51	3.36±0.38
		O 群	56	3.27±0.45	56	3.26±0.47	52	3.38±0.39
トランスサイレチン (mg/dL)	22-40	P 群	56	18.42±6.18	55	19.81±6.30	51	22.23±6.61
		O 群	56	19.61±6.81	56	19.95±6.61	52	23.20±6.85
トランスフェリン (mg/dL)	190-320	P 群	56	177.2±40.5	55	183.8±39.2	51	195.5±41.0
		O 群	56	189.2±44.3	56	192.1±42.7	52	208.2±46.0
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	2.9-7.9	P 群	56	3.63±1.79	55	3.94±1.76	51	4.64±1.84
		O 群	56	3.75±1.50	56	3.96±1.51	52	4.67±1.59

a: P 群 : P0201 群、O 群 : ラコール配合経腸用液群
SD : 標準偏差

表 5 許容区間から逸脱した P0201 群の症例数及びその割合 (FAS)

項目	移行期 1 日目 (n=56)	維持期 1 日目 (n=55)	維持期終了翌日 (n=51)
総蛋白	0 (0)	0 (0)	3 (5.9)
アルブミン	0 (0)	2 (3.6)	1 (2.0)
トランスサイレチン	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)
トランスフェリン	0 (0)	0 (0)	0 (0)
レチノール結合蛋白	3 (5.4)	0 (0)	1 (2.0)

値は症例数 (%)

安全性について、有害事象の発現割合は、P0201 群 92.9% (52/56 例)、ラコール配合経腸用液群 98.2% (55/56 例) であり、いずれかの群での発現割合が 5%以上であった有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	P0201 群 (n=56)	ラコール配合経腸用液群 (n=56)
便秘	29 (51.8)	35 (62.5)
下痢	24 (42.9)	22 (39.3)
発熱	5 (8.9)	6 (10.7)
血中ナトリウム低下	2 (3.6)	4 (7.1)
嘔吐	3 (5.4)	3 (5.4)
血中カリウム増加	2 (3.6)	3 (5.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	1 (1.8)
褥瘡性潰瘍	1 (1.8)	3 (5.4)
脱水	3 (5.4)	0 (0)

値は症例数 (%)

両群ともに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は P0201 群には認められず、ラコール配合経腸用液群 1 例 1 件に「誤嚥性肺炎」が認められた。本例は、入院期間の延長を要したが、転帰は軽快であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性及び安全性の根拠として、P0201 を用いた臨床試験成績を用いることの妥当性について

申請者は、本剤とはフィトナジオンの含量が異なる P0201 の臨床試験の成績を根拠として本剤の承認申請が可能である理由として、以下の点を挙げた。

- ① 本剤は、国内外のガイドライン等（日本人の食事摂取基準 2010 年版 厚生労働省、DIETARY REFERENCE INTAKES FOR Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academy Press, 2001、Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K, European Commission, 2003、Parenteral Multivitamin Products; Drugs for Human Use; Drug Efficacy Study Implementation, Food and Drug Administration, 2000、JPEN 26(1 Suppl): 22SA-24SA, 2002、最新栄養学（第9版）,建帛社, 2007、Natural Medicine Comprehensive Database. Therapeutic Research Faculty, 2010）に基づいて、フィトナジオンの含量を P0201 の 1/10 量に減量したものであり、各種ガイドラインに基づく摂取量においては、フィトナジオンとその他の栄養成分が消化・吸収・代謝に相互に影響を及ぼす報告はないため、今回のフィトナジオンの含量の違いは有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えること。
- ② 表 7 で示したとおり、本剤と P0201 の性状、粘度及び pH に違いはなく、製剤学的な特徴に差がないといえること。
- ③ 本剤の安定性試験の成績をラコール NF 配合経腸用液及び P0201 と比較した結果、フィトナジオン含量の違いが、安定性に影響しなかったこと。
- ④ フィトナジオンの含量や薬理作用を考慮すると、フィトナジオン減量による欠乏症等の栄養学的な影響や毒性は示さないと考えられ、また、血液凝固の遅延に影響のない量であること。

表 7 ラコール配合経腸用液、ラコール NF 配合経腸用液、P0201 及び本剤の性状

		ラコール 配合経腸用液	ラコール NF 配合経腸用液	P0201	本剤
性状 ・色 ・形状 ・におい ・味	規格	微茶白色の乳液で、わずかに特有の香り（ミルク様）*があり、味はわずかに甘い		微褐色のゲルで、わずかに特有の香り（ミルク様）があり、味はわずかに甘い	
	実測値	微茶白色の乳液で、わずかに特有の香り（ミルク様）*があり、味はわずかに甘かった	微茶白色の乳液で、わずかに特有の香り（ミルク様）*があり、味はわずかに甘かった	微褐色のゲルで、わずかに特有の香り（ミルク様）*があり、味はわずかに甘かった	微褐色のゲルで、わずかに特有の香り（ミルク様）*があり、味はわずかに甘かった
粘度 (mPa・s)	規格・参考値**	5.51~6.52 (25°C)		6500~12500 (20°C)	
	実測値 (平均値±SD)	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]
pH	規格値	6.0~7.2		5.8~6.3	
	実測値 (平均値±SD)	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]	■±■ [N=■]

SD：標準偏差、N：ロット数

*：ミルクフレーバー

**：ラコール配合経腸用液及びラコール NF 配合経腸用液は参考値、P0201 及び本剤は規格値

機構は、以下のように考える。「ラコール NF 配合経腸用液」と「ラコール配合経腸用液」との比較、本剤と P0201 との比較では、フィトナジオン以外の有効成分及び添加剤の種類及びその含量は同一で

あり、フィトナジオンの含量の違いが本剤の有効性及び安全性に影響は及ぼさないとする申請者の考察、「ラコール NF 配合経腸用液」と「ラコール配合経腸用液」、及び本剤と P0201 の製剤学的な特徴に差がないとの説明を踏まえると、本剤の有効性及び「ラコール NF 配合経腸用液」と本剤の製剤学的な特徴や用法の違いから懸念される有効性及び安全性の異同は、「ラコール配合経腸用液」及び P0201 の比較臨床試験の結果から推定可能であり、本剤の有効性及び安全性を P0201 の臨床試験成績を根拠として説明することは可能であると判断した。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、本邦における経腸栄養療法の実態や既存の経腸栄養剤との使い分けも含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。栄養療法において、消化管での吸収機能が維持されている場合は経腸栄養を第一選択とすること、また、投与期間が4週間以上の長期にわたる場合は消化管瘻を選択することが、「静脈経腸栄養ガイドライン」（日本静脈経腸栄養学会編、第3版、照林社、2013）において推奨されている。胃瘻は内視鏡的に造設することが可能であり、経鼻カテーテルと比べて患者の違和感が少なく、嚥下リハビリテーションも実施しやすいことから、脳血管障害等の後遺症により経口摂取が不能または不十分になった患者等、長期に経腸栄養法が必要な場合の第一選択となっている。現在市販されている液状の経腸栄養剤は、粘度が低く流動性が高いため、胃の蠕動運動に乗りやすく生理的な形態ではないと考えられる。また、胃食道逆流や下痢の予防目的で、50～150 kcal/時間で持続的に投与する必要があるため、投与エネルギーが大きくなると1日の大半をベッドの上で過ごすことを余儀なくされる。近年、胃の生理的な運動機能を惹起させることを期待して、粘度の高い剤形（半固形）に調製した栄養剤を投与することが行われており、その結果、300～400 kcal 程度のエネルギーを5～10分で投与することが可能となっている。しかしながら、院内又は在宅で粘度の高い剤形に調製して用いる場合、毎回同一の粘度に調製することが困難であること、調製が経腸栄養剤の成分に及ぼす影響が不明であること等の問題点がある。本剤は、既存の経腸栄養剤と同様の有効性及び安全性を有する一方、投与にかかる時間を大幅に短縮することが可能な製剤である。投与時間の短縮は、患者や介護者の移動や行動の制限を少なくし、QOLの向上や介護負担の軽減に繋がることが期待される。また、用時調製の必要がなく、衛生的かつ簡便に投与することが可能であり、本剤は、患者のみならず在宅介護者の負担軽減にも貢献できると考える。なお、本剤の剤形は半固形であり、投与時に胃の生理的な機能を利用することから、胃や食道を摘出した患者には投与できない。また、本剤は粘度が高いため細径のカテーテルから投与することは困難である。したがって、経鼻チューブを用いて管理される患者や、消化器術後等で腸瘻が用いられる患者は本剤の投与対象とはならない。本剤の主な投与対象患者は、胃瘻を有し、胃の機能が残存している脳血管障害や神経筋疾患等を有する患者である。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり実施された国内臨床試験は、既承認の経腸栄養剤であるラコール配合経腸用液を半固形化した製剤である P0201 が既存の経腸用液と同様な栄養管理ができることを確認することを主たる目的としており、半固形化したことによる投与時間の短縮がもたらす臨床的意義や、誤嚥性肺炎、下痢等の副作用の軽減、胃の生理的な運動機能に及ぼす影響を明らかにできるような試験デザインではなかった。また、国内臨床試験の成績もそのような有用性を示唆するものではない。したがって、現時点では申請者が主張するように既存の経腸栄養液と比較してさらなる有用性が本剤で得られることを示す根拠はない。一方、提出された国内臨床試験成績において、有効性の主要評価項目とされた各栄養評価指標及び安全性について、P0201 で既承認薬と概ね同様の結果が示されたこ

と（「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照）、及び P0201 の臨床試験成績を本剤の評価に用いることは妥当と考えられること（「(1) 本剤の申請にあたり、P0201 の臨床試験成績を用いることの妥当性について」の項参照）から、本剤を既承認薬と同様に用いる経腸栄養剤の選択肢の一つと位置付けることができるものと判断した。また、本剤の半固形という製剤の特徴を踏まえ、本剤の位置付けを、胃瘻を有しており胃の機能が残存している患者に投与する栄養剤とすることは妥当と考える。

(3) 有効性について

申請者は、P0201の有効性について以下のように説明した。国内第Ⅲ相比較試験の主要評価項目（栄養評価項目5項目）は、両群とも同様の推移を示し、いずれの項目においても許容区間として設定されたラコール配合経腸用液群の各被験者の測定値の最小値と最大値の間の範囲（以下、「許容区間」）から外れた症例の割合は、事前に規定した値である10%未満であった。副次評価項目（血清電解質項目及び血清脂質項目、合計12項目）の結果も、主要評価項目の結果と同様であり、PPSにおける主要評価項目及び副次評価項目についても同様の結果であった。主要評価項目である栄養評価指標の各項目において、P0201群の症例のうち総蛋白で3件（いずれも維持期終了翌日）、アルブミンで3件（維持期1日目2件、維持期終了翌日1件）が許容区間の上限値を逸脱したものの基準値の範囲内であった。トランスサイレチン及びレチノール結合蛋白においては、各1件（同一症例）で許容区間の下限値を逸脱したものの、当該症例においては、他の主要評価項目である総蛋白、アルブミン、トランスサイレチンは、移行期1日目の値を維持していること、並びにトランスフェリン及びレチノール結合蛋白は維持期終了翌日にかけて上昇していることから、栄養状態は維持されており、臨床的に問題となるものではない。以上から、P0201はラコール配合経腸用液と同様の栄養管理ができる薬剤であると判断した。

機構は、本剤の対象患者は、他の経腸栄養剤から切り替えて投与される患者（以下、「切り替え例」）のみでなく、静脈栄養からの切り替えも含め、初めて経腸栄養剤が投与される患者（以下、「新規例」）も想定されることから、切り替え例と新規例毎に P0201 群とラコール配合経腸用液群の有効性に差がないと考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。主要評価項目について、切り替え例と新規例別の結果を表 8 に示した。総蛋白及びアルブミンは切り替え例と新規例の別に関わらず、移行期 1 日目の平均値に投与群間で差は認められず、両群ともその値を維持し、同様に推移した。トランスサイレチン、トランスフェリン及びレチノール結合蛋白について、移行期 1 日目の平均値は切り替え例に比べて新規例で低値を示していたが、切り替え例及び新規例のいずれにおいても、投与群間で差は認められなかった。切り替え例では、いずれの投与群も移行期 1 日目の値を維持して推移し、新規例では、いずれの投与群においても維持期終了翌日にかけて上昇する傾向が認められた。

表 8 切り替え例と新規例での主要評価項目の推移 (FAS)

項目	基準値	切り替え例 /新規例	群 ^a	移行期 1 日目		維持期 1 日目		維持期終了翌日	
				例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
総蛋白 (g/dL)	6.7-8.3	切り替え例	P 群	38	6.43±0.64	38	6.52±0.70	36	6.69±0.68
			O 群	39	6.68±0.68	39	6.73±0.66	36	6.80±0.52
		新規例	P 群	18	6.46±0.38	17	6.45±0.42	15	6.68±0.39
			O 群	17	5.98±0.50	17	5.98±0.86	16	6.30±0.75
アルブミン (g/dL)	3.8-5.3	切り替え例	P 群	38	3.26±0.36	38	3.28±0.44	36	3.40±0.36
			O 群	39	3.36±0.47	39	3.35±0.43	36	3.44±0.39
		新規例	P 群	18	3.12±0.47	17	3.19±0.46	15	3.27±0.40
			O 群	17	3.06±0.30	17	3.05±0.50	16	3.25±0.34
トランスサイレチン (mg/dL)	22-40	切り替え例	P 群	38	19.89±5.69	38	20.93±5.87	36	23.20±6.62
			O 群	39	21.28±6.79	39	21.25±6.57	36	23.41±7.59
		新規例	P 群	18	15.29±6.18	17	17.31±6.69	15	19.90±6.19
			O 群	17	15.79±5.26	17	16.96±5.81	16	22.73±4.96
トランスフェリン (mg/dL)	190-320	切り替え例	P 群	38	184.3±38.1	38	189.0±38.4	36	200.7±42.0
			O 群	39	194.0±45.4	39	194.9±40.5	36	204.4±44.4
		新規例	P 群	18	162.3±42.2	17	172.3±39.7	15	182.9±36.7
			O 群	17	178.2±41.0	17	185.6±48.1	16	216.6±49.9
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	2.9-7.9	切り替え例	P 群	38	4.0±1.7	38	4.2±1.7	36	4.9±1.9
			O 群	39	4.2±1.5	39	4.3±1.6	36	4.7±1.8
		新規例	P 群	18	2.8±1.7	17	3.4±1.7	15	4.0±1.7
			O 群	17	2.8±1.0	17	3.2±1.0	16	4.6±1.0

a P 群：P0201 群、O 群：ラコール配合経腸用液群
SD：標準偏差

副次評価項目とされた血清電解質項目及び血清脂質項目について、切り替え例と新規例の別に関わらず、移行期 1 日目の平均値に P0201 群とラコール配合経腸用液群との差は認められず、維持期終了翌日にかけて同様の推移を示した。以上より、主要評価項目及び副次評価項目について、切り替え例と新規例の別に関わらず、P0201 群とラコール配合経腸用液群の推移に差は見られず、有効性に差はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相比較試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関して、許容区間を逸脱した症例の割合は事前に規定した値である 10%未満であったこと、及び許容区間を逸脱した各症例について、個々の検査値の推移に基づき、栄養状態は維持されており臨床上問題となるものではなかったとの申請者の説明は妥当であることから、本剤により、ラコール NF 配合経腸用液と同程度の有効性が期待できると判断した。また、切り替え例と新規例での有効性に関する検討結果を踏まえると、本剤は既承認薬と同様に切り替え例及び新規例のいずれに対しても使用可能であると判断した。

(4) 安全性について

1) ダンピング症候群について

機構は、経腸栄養施行時において経腸栄養剤が急速に小腸内に注入された場合に発現する可能性があるダンピング症候群について、ラコール配合経腸用液群に比較し、投与速度が速い半固形剤である P0201 群において発現しやすい可能性はないのか、国内第Ⅲ相比較試験におけるラコール配合経腸用液及び P0201 の投与開始後の血圧・脈拍・血糖値が基準値を逸脱した被験者の現有疾患及び有害事象の発現状況等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラコール配合経腸用液群及び P0201 群投与時の血圧、脈拍数、血糖値の各測定時期の投与直前値、及び投与直前値と投与開始後の測定値の差を検討した結果、両群で値が大きく異なることはなく、また、基準値から逸脱した症例での現有疾患及びこれらの被験者に発現した有害事象について、いずれも投与群間に差は認められなかった。以上より、P0201 がラコール配合経腸用液と比べてダンピング症候群が発現しやすい可能性は示されていないと考えた。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

2) 肝機能障害について

機構は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（3例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（2例）が P0201 群のみに認められたことを踏まえ、P0201 が肝機能に悪影響を及ぼさないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ALT 増加がみられた 3 例のうち 2 例については AST 増加も認められ、いずれの症例のいずれの事象も「因果関係あり」とされ、ALT 増加のみが認められた 1 例については因果関係は否定された。因果関係が認められた 2 例については、いずれも腸管使用なし例であった。経腸栄養施行前は肝機能検査が正常であっても経腸栄養開始後に ALT 及び AST が上昇することがあり、その原因は高カロリー補給に伴う酵素誘導であると考えられ、一過性のもので投与量の減量等により正常値に戻ることが多いことが報告（経腸栄養 -基礎と臨床-, 朝倉書店, 226-35, 1984、静脈栄養・経腸栄養ガイド -増補版-, 文光堂, 175-9, 1995）されている。ALT 増加及び AST 増加は、ラコール配合経腸用液に関する臨床試験においても発現が認められており、その発現割合は ALT 増加 2.9% (7/238 例) 及び AST 増加 2.5% (6/238 例) であった。以上より、今回の国内第Ⅲ相比較試験の P0201 群で認められた ALT 上昇及び AST 上昇も同様の原因であると考えられ、P0201 に特異的な有害事象とは考えられない。したがって、ラコール配合経腸用液と比較して P0201 が特に肝機能に悪影響を及ぼすことはないと考ええる。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

3) 切り替え例と新規例での有害事象の発現状況について

機構は、切り替え例と新規例での有害事象の発現状況について、発現した事象の内訳も示した上で、切り替え例と新規例のそれぞれについて、P0201 群とラコール配合経腸用液群で安全性に差はないと考えられるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P0201 又はラコール配合経腸用液投与前の切り替え例と新規例での有害事象の発現状況を表 9 に示した。切り替え例と新規例のいずれにおいても、P0201 群とラコール配合経腸用液群に発現した有害事象及びその発現率に特筆すべき差は認められないことから、切り替え例と新規例共に P0201 群とラコール配合経腸用液群に安全性の差はないと考える。

表9 切り替え例および新規例別の有害事象の発現例数、発現率及び件数（安全性評価対象集団）
（いずれかの群で10%以上に発現した有害事象）

有害事象	切り替え例						新規例					
	P群 (n=38)			O群 (n=39)			P群 (n=18)			O群 (n=17)		
	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数	例数	発現率	件数
胃腸障害	32	84.2	41	35	89.7	40	14	77.8	20	16	94.1	23
便秘	22	57.9	22	25	64.1	25	7	38.9	7	10	58.8	11
下痢	14	36.8	14	12	30.8	12	10	55.6	10	10	58.8	10
嘔吐	2	5.3	2	1	2.6	1	1	5.6	1	2	11.8	2
一般・全身障害および投与部位の状態	6	15.8	6	7	17.9	8	2	11.1	2	1	5.9	1
発熱	5	13.2	5	6	15.4	7	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	0	1	2.6	1	2	11.1	2	0	0	0
臨床検査	8	21.1	10	9	23.1	12	4	22.2	6	5	29.4	11
ALT 増加	1	2.6	1	0	0	0	2	11.1	2	1	5.9	1
AST 増加	0	0	0	0	0	0	2	11.1	2	1	5.9	1

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

P群：P0201群、O群：ラコール配合経腸用液群

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

機構は、P0201の安全性について、以下のように考える。上記1)、2)並びに3)での検討に加え、国内第Ⅲ相比較試験の結果、対照薬群に比較し、P0201群では有害事象の発現率は同程度であり、半固形化したことによる特異的な有害事象も認められなかったことから、本剤の安全性プロファイルは、申請者が軽減を期待していた下痢の発現も含め、ラコールNF配合経腸用液の安全性プロファイルと明らかに異なることが示唆されており、本剤の安全性は臨床的に許容可能であると判断した。また、添付文書（案）においては、禁忌として「胃の機能が残存していない患者」を設定する以外、ラコールNF配合経腸用液の添付文書に記載されている注意喚起に加えてさらなる注意喚起を行う必要はないものと判断した。

(5) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相比較試験成績から、本剤はラコールNF配合経腸用液と同様の有効性及び安全性を有すると判断できたことから、本剤はラコールNF配合経腸用液と同様に経腸栄養剤の選択肢の一つとすることは可能であり、本剤の効能・効果をラコールNF配合経腸用液と同一とすることは妥当と考える。以上より、機構は本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適切と考える。

[効能・効果]

一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。

(6) 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の妥当性について、国内第Ⅲ相比較試験での用法・用量の規定や実際の投与量、及び既承認のラコールNF配合経腸用液の用法・用量を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。ラコール NF 配合経腸用液は、消化器術後患者にも投与可能であるが、当該患者では、本剤の主な投与対象である脳血管障害や神経筋疾患患者よりも消費エネルギー量が高く、ラコール NF 配合経腸用液の用量は、消化器術後患者を対象とした臨床試験成績での投与エネルギー量に基づき、1200～2000 kcal と設定されている。一方、本剤の主な投与対象である脳血管障害や神経筋疾患患者には、活動性が低く、侵襲がない患者もおり、当該患者の1日に必要なエネルギー量は、基礎エネルギー消費量と大きな差はないことが知られている (*Neurological Surgery* 21: 703-9, 1993)。

国内第Ⅲ相比較試験の維持期における P0201 の投与量は、原則、体重 1 kg あたり 20 kcal から 35 kcal の範囲で規定され、その結果、維持期の投与エネルギー量は、 1052.95 ± 181.25 kcal (平均値±標準偏差、以下同様) であり、P0201 が投与された患者集団の患者背景から、Harris-Benedict の式 (*Proc Natl Acad Sci USA*, 4: 370-3, 1918) を用いて算出した基礎エネルギー消費量である 976.66 ± 142.25 kcal とほぼ同様であった。しかしながら、脳血管障害や神経筋疾患等の患者がリハビリテーションを実施する等の活動係数が高い場合や褥瘡等の侵襲がある場合には、それらの状態に応じて投与エネルギー量を変更する必要がある。ベッド外での活動を行っている場合の活動係数は 1.3～1.4 となるとの報告 (日本臨床 68 Suppl 3: 84-90, 2010) を踏まえ、本剤の国内第Ⅲ相比較試験の患者集団に当てはめて必要エネルギー量を算出すると、 1367.33 ± 199.15 kcal となり、平均値+2SD の値は 1765.63 kcal となる。褥瘡を有する場合は、体重に 25～30 kcal を乗じたエネルギーを投与することが望ましいとの報告 (褥瘡の予防・治療ガイドライン、厚生省老人保健福祉局老人保健課、1998) があり、本剤の国内第Ⅲ相比較試験の患者集団に当てはめて必要エネルギー量を算出すると、必要エネルギー量は 1308.59 ± 229.89 kcal となり、平均値+2SD の値は 1768.37 kcal となる。以上を踏まえ、申請用法・用量において投与量の上限は 1800 kcal とした。

投与量の下限についても、本剤の主な対象集団での必要エネルギー量は、ラコール NF 配合経腸用液と比べて少ないと予想されることから、ラコール NF 配合経腸用液の既承認投与量ではなく、本剤の国内第Ⅲ相比較試験で実際に投与された維持期平均投与エネルギー量の分布を踏まえ、900 kcal とした。

1 回あたりの最大投与量については、国内第Ⅲ相比較試験では一般的な日本人の食事摂取量、胃の生理的機能、半固形化した栄養剤の投与事例 (*Gastroenterological Endoscopy* 46(Suppl 2): 1893, 2004、訪問看護と介護 10: 581-5, 2005) を参考に 600 g と設定した。当該試験において実際に使用された 1 回投与量は最大 500 g であったが、健康成人の食事摂取に関する公表論文の記載 (平成 23 年国民健康・栄養調査報告、厚生労働省健康局がん対策・健康増進課、2013、民族衛生 61: 276-84, 1995) 及び胃の生理機能 (消化管内における食物の輸送と混和, 1999) からは、1 回当たり 600 g を投与することで問題が起こる可能性はほとんどないと考えられることを踏まえ、申請用法・用量における 1 回あたりの最大投与量は 600 g とした。

投与速度については、国内第Ⅲ相比較試験における P0201 の維持期における 100 kcal あたりの投与時間は 2.43 ± 0.42 分 (平均値±標準偏差) であり、ダンピング症候群及び検査所見の異常は認められなかったことから、100 g 当たり 2～3 分と設定した。

機構は、以下のように考える。申請用法・用量での本剤の標準投与量について、申請者の主張どおり、本剤の投与対象となる患者には、既存のラコール NF 配合経腸用液で規定された標準投与量よりも低い用量で栄養管理できる患者も存在する可能性はあるものとする。一方で、本剤はラコール NF 配合経腸用液と有効成分の種類及びその含量が同一であり、現在、ラコール NF 配合経腸用液を半固形化して投与している実態があるという申請者の説明も踏まえると、ラコール NF 配合経腸用液が投与されている患者の一部が本剤の投与対象となることが想定される。以上より、成人標準量としては、ラコール NF

配合経腸用液と同じく 1 日 1200～2000 kcal とし、患者の状態に応じて投与量等を適宜増減する用法・用量とすることが適切と考える。また、申請用法・用量での 1 回の最大投与量（600 g）については、国内第Ⅲ相比較試験における 1 回の最大投与量（500 g）を上回っているものの、臨床現場における半固形化した経腸栄養剤の 1 回投与量の上限等を踏まえると、1 回の最大投与量を 600 g とすることは妥当と考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のように規定とすることが妥当と考える。

[用法・用量]

通常、成人標準量として 1 日 1200～2000 g（1200～2000 kcal）を胃瘻より胃内に 1 日数回に分けて投与する。投与時間は 100 g 当たり 2～3 分（300 g 当たり 6～9 分）とし、1 回の最大投与量は 600 g とする。

また、はじめて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。

なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

(7) 販売名称について

機構は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付、医薬発第935号）に基づき、本剤の販売名は再検討することを求めたところ、申請者より「ラコールNF配合経腸用半固形剤」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の経口的食事摂取が困難な場合における経管栄養補給に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、既承認薬を半固形化して用いている本邦の臨床現場に、半固形状の経腸栄養剤である本剤を提供することには意義があるものとする。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 1 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ラコール NF 配合経腸用半固形剤
〔一 般 名〕	医療用配合剤のため該当しない
〔申 請 者 名〕	イーエヌ大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 本剤の有効性及び安全性の根拠として、P0201 を用いた臨床試験成績を用いることの妥当性について

ラコール NF 配合経腸用液とラコール配合経腸用液との比較、ラコール NF 配合経腸用半固形剤（以下、「本剤」）と P0201 との比較では、フィトナジオン以外の有効成分及び添加剤の種類及びその含量は同一であり、申請者のフィトナジオンの含量の違いが本剤の有効性及び安全性に影響は及ぼさないとする考察、並びにラコール NF 配合経腸用液とラコール配合経腸用液、及び本剤と P0201 の製剤学的な特徴にそれぞれ差がないとの説明を踏まえると、本剤の有効性及びラコール NF 配合経腸用液と本剤の用法・用量の違いから懸念される有効性及び安全性の異同は、ラコール配合経腸用液及び P0201 の国内第Ⅲ相臨床試験の結果から推定可能であり、本剤の有効性及び安全性を P0201 の臨床試験成績を根拠として説明することは可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 臨床的位置付けについて

提出された国内第Ⅲ相臨床試験成績において有効性の主要評価項目とされた各栄養評価指標及び安全性について、P0201 で既承認薬と概ね同様の結果が示されたこと（「3. 有効性について」及び「4. 安全性について」の項参照）等から、本剤を胃瘻設置患者において既承認薬と同様に用いる経腸栄養剤の選択肢の一つと位置付けることができるものとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 有効性について

国内第Ⅲ相臨床試験の成績から、胃瘻設置患者において本剤によりラコール NF 配合経腸用液と同程度の有効性が期待できるとした機構の判断、及び本剤は既承認薬と同様に他の経腸栄養剤からの切り替え例（以下、「切り替え例」）のみでなく、初めて経腸栄養剤が投与される症例（以下、「新規例」）においても使用可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 安全性について

国内第Ⅲ相臨床試験の成績を踏まえると、P0201 がラコール配合経腸用液と比べてダンピング症候群が発現しやすい可能性はないとの申請者の説明は妥当とした機構の判断、ラコール配合経腸用液と比較してP0201 が肝機能に悪影響を及ぼすことはないとの申請者の説明は妥当とした機構の判断、並びに切り替え例及び新規例においてP0201 群とラコール配合経腸用液群の安全性に差はないとの申請者の説明は妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、国内第Ⅲ相臨床試験の対照薬群とP0201 群での有害事象の発現割合は同程度であり、半固形化したことに伴う特異的な有害事象も認められなかったことから、添付文書（案）においては、「胃の機能が残存していない患者」を禁忌とする以外、ラコール NF 配合経腸用液の添付文書に記載されている注意喚起に加えてさらなる注意喚起を行う必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 効能・効果について

国内第Ⅲ相臨床試験成績から、本剤はラコール NF 配合経腸用液と同様の有効性及び安全性を有すると判断できたことから、本剤は、胃瘻設置患者においてラコール NF 配合経腸用液と同様に経腸栄養剤の選択肢の一つとすることは妥当であり、本剤の効能・効果をラコール NF 配合経腸用液と同一とし、以下のとおりとすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。

6. 用法・用量について

本剤はラコール NF 配合経腸用液と有効成分の種類及びその含量が同一であり、現在、胃瘻設置患者においてラコール NF 配合経腸用液を半固形化して投与している臨床実態があるという申請者の説明も踏まえると、胃瘻からの投与であることを明示した上で、成人標準量としては、ラコール NF 配合経腸用液と同じく1日1200～2000 kcal とし、患者の状態に応じて投与量等を適宜増減する用法・用量とすることが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、申請用法・用量での1回の最大投与量（600g）については、国内第Ⅲ相臨床試験における1回の最大投与量（500g）を上回っていたが、臨床現場における半固形化した経腸栄養剤の1回投与量の上限（*Gastroenterological Endoscopy* 46(Suppl 2): 1893, 2004、訪問看護と介護 10: 581-5, 2005、愛媛医学 26: 82-3, 2007）等を踏まえると、1回の最大投与量を600g とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人標準量として1日1200～2000 g（1200～2000 kcal）を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100g 当たり2～3分（300g 当たり6～9分）とし、1回の最大投与量は600g とする。

また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。

なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
5	表2	硫酸銅 1179.3 mg	硫酸銅 1179.3 µg
7	15	アルギン酸は日本薬局方外医薬品規格適合品	アルギン酸は医薬品添加物規格適合品
7	28	胃瘻を留置し、	胃瘻を造設し、
8	34、35	P0201NF	本剤
9	2	エンシュア 7 µg/ 100 kcal、エレンタール 3 µg/ 100 kcal	エンシュア・リキッド 7 µg/ 100 kcal、エレンタール配合内用剤 3 µg/ 100 kcal
12	表6	血中ナトリウム低下	血中ナトリウム減少
15	3、4	選択肢と一つ	選択肢の一つ
15	13	PPS	Per Protocol Set
17	14	腸管使用なし例	新規例
17	20、21	ALT 上昇及び AST 上昇	ALT 増加及び AST 増加
18	10	認められなかったことから、	認められなかったことから、
19	28	消化管内における食物の輸送と混和、1999	ガイトン臨床生理学、医学書院、1999
20	11	はじめて	初めて

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。
- [用法・用量] 通常、成人標準量として1日 1200～2000 g (1200～2000 kcal) を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100 g 当たり 2～3 分 (300 g 当たり 6～9 分) とし、1 回の最大投与量は 600 g とする。
- また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。
- なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。