

審査報告書

平成 26 年 2 月 12 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]	エネーボ配合経腸用液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 25 日
[剤形・含量]	1 缶（250 mL）中に、表 2 に示す有効成分・分量を含む液剤
[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 2 月 12 日

[販 売 名] エネーゴ配合経腸用液
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] アボット ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、エネーゴ配合経腸用液について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、エネーゴ配合経腸用液については、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、標準量として成人には 1 日 1,000～1,667 mL（1,200～2,000 kcal）を経管又は経口投与する。経管投与では本剤を 1 時間に 62.5～104 mL（75～125 kcal）の速度で持続的又は 1 日数回に分けて投与する。経口摂取可能な場合は 1 日 1 回又は数回に分けて経口投与することもできる。ただし、通常、初期量は 333 mL/日（400 kcal/日）を目安とし、低速度（約 41.7 mL/時間（50 kcal/時間）以下）で投与する。以後は患者の状態により徐々に増量し標準量とする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。特に投与初期は、水で希釈して投与することも考慮する。

審査報告 (1)

平成 26 年 1 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] エニード配合経腸用液
(エネーゴ配合経腸用液に変更予定)
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者 名] アボット ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 4 月 25 日
- [剤形・含量] 1 缶 (250 mL) 中に、表 2 に示す有効成分・分量を含む液剤
- [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] 標準量として成人には 1 日 1,000～1,667 mL (1,200～2,000 kcal) を経管又は経口投与する。1 mL 当たり 1.2 kcal である。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
経管投与では本剤を 1 時間に 75～125 mL の速度で持続的又は 1 日数回に分けて投与する。経口摂取可能な場合は 1 日 1 回又は数回に分けて経口投与することもできる。
ただし、初期量は標準量の 1/5～1/3 量とし、低速度 (約 41.7 mL/時間以下) で投与する。以後は患者の状態により徐々に増量し標準量とする。
なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。

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

エニード配合経腸用液 (以下、「本剤」) は、アイルランドの Abbott Laboratories Vascular Enterprises 社が開発した半消化態経腸栄養剤である。Abbott Laboratories Vascular Enterprises 社は、本邦における既承認の半消化態経腸栄養剤がいずれも発売後約 10 年を経過しており、その組成は現在の日本人の推奨栄養所要量と臨床栄養学を反映したものとはなっておらず、特に、クロム、モリブデン、セレン等最近の推奨栄養所要量として設定されたミネラル類 (「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」 (厚生労働省策定) を含有する半消化態経腸栄養剤は医療用医薬品としては本邦には存在しないことを踏まえ、これらを含有する本剤の本邦での開発を計画した。なお、本剤には、既承認の半消化態経腸栄養剤において有効成分として配合されていない有効成分が配合されており、それらのうちクロム、モリブデン、セレンについては既承認の医薬品の有効成分として使用実績がないが、「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」 (厚生労働省策定) から当該成分は補給が有意義な栄養素であると考えられ、市販の流動食等の医療食に配合されている実態もあることや、本剤は新たに特殊な病態を有する患者を投与対象とするものでは

ないことを総合的に勘案すると新規性はないと判断され、本剤は類似処方医療用配合剤として開発された。本剤は、2009年にスギメディカルリサーチ株式会社（現シミック株式会社）を治験国内管理人として臨床開発が開始された。その後、2013年にアボット ジャパン株式会社が Abbott Laboratories Vascular Enterprises 社より国内開発の権利を承継し、今般、国内第Ⅲ相臨床試験の成績等に基づき、本剤の医薬品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

本剤には、以下の原薬が使用されている（表1）。

表1 本剤に使用される原薬

成分	規格等
分離牛乳タンパク質 ^a	基原、含量、性状、確認試験（沈殿反応、呈色反応）、pH、純度試験（重金属（第4法）、ヒ素（第4法）、脂肪（酸分解法））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、定量法（窒素：窒素定量法、カルシウム、リン：誘導結合プラズマ発光分光分析（以下、「ICP法」））
濃縮乳清タンパク質 ^a	基原、含量、性状、確認試験（沈殿反応、呈色反応）、pH、純度試験（重金属（第4法）、ヒ素（湿式灰化法）、脂肪（酸分解法））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、定量法（窒素：窒素定量法）
分離大豆タンパク質 ^a	基原、含量（窒素）、性状、確認試験（沈殿反応）、pH、純度試験（重金属（第4法）、ヒ素（第3法）、脂肪（酸分解法））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、定量法（窒素：窒素燃焼法）
高オレイン酸ヒマワリ油 ^a	基原、含量、性状、確認試験（呈色反応）、酸価、けん化価 ^b 、ヨウ素価 ^b 、過酸化値 ^b 、不けん化物、純度試験 ^b （重金属（第4法）、ヒ素（第4法））、定量法 ^c （オレイン酸：ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））
ナタネ油	日本薬局方（以下、「日局」）
中鎖脂肪酸トリグリセリド	医薬品添加物規格（以下、「薬添規」）
魚油 ^a	基原、含量、性状、確認試験（呈色反応）、酸価、けん化価 ^b 、ヨウ素価 ^b 、過酸化値 ^b 、不けん化物 ^b 、純度試験（重金属（第4法）、ヒ素（第4法））、定量法（エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸：GC）
大豆レシチン	薬添規
デキストリン	日局
精製白糖	日局
難消化性デキストリン ^a	基原、性状、確認試験（呈色反応、沈殿反応）、pH、純度試験（重金属（第2法））、乾燥減量、強熱残分、デキストロース当量 ^b
フラクトオリゴ糖 ^a	基原、含量、性状、確認試験（呈色反応、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（重金属（第1法）、ヒ素（第1法））、乾燥減量、強熱残分、定量法（HPLC）
大豆多糖類 ^a	基原、性状、確認試験（呈色反応、沈殿反応）、純度試験（重金属（第2法））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度
レチノールパルミチン酸エステル	日局、理研ビタミン株式会社により原薬等登録原簿（MF登録番号222MF10268）に登録
β-カロテン	薬添規
コレカルシフェロール	日局、DSM Nutritional Products Ltd.により原薬等登録原簿（MF登録番号223MF10101）に登録
トコフェロール酢酸エステル	日局、エーザイ株式会社により原薬等登録原簿（MF登録番号219MF10273）に登録
フィトナジオン	日局、エーザイ株式会社により原薬等登録原簿（MF登録番号217MF10015）に登録
アスコルビン酸	日局、Aland（Jiangsu）Nutraceutical Co., Ltd.により原薬等登録原簿（MF登録番号219MF10309）に登録
チアミン塩化物塩酸塩	日局、DSM Nutritional Products GmbHにより原薬等登録原簿（MF登録番

成分	規格等
	号 219MF10116) に登録
リボフラビン	日局、DSM Nutritional Products GmbH により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF11283) に登録
ピリドキシン塩酸塩	日局、DSM Nutritional Products GmbH により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 219MF10118) に登録
シアノコバラミン	日局、Meiji Seika ファルマ株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF10729) に登録
コリン塩化物 ^a	含量、性状、確認試験 (官能試験、沈殿・呈色反応、沈殿・定性反応)、純度試験 (重金属 (第 2 法)、ヒ素 (第 1 法))、乾燥減量、強熱残分、定量法 (滴定法)
葉酸	日局、DSM Nutritional Products Ltd. Branch Site Sisseln により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 218MF10102) に登録
ニコチン酸アミド	日局、Lonza Guangzhou Ltd により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 219MF10271) に登録
パントテン酸カルシウム	日局、DSM Nutritional Products (UK) Ltd.により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF11286) に登録
ビオチン	日局、サンケミカル株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF10344) に登録
タウリン	日局、大正エム・ティ・シー株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 218MF10322) に登録
L-カルニチン ^a	含量、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル)、旋光度、pH、純度試験 (重金属 (第 1 法))、水分、強熱残分、定量法 (滴定法)
塩化ナトリウム	日局、富田製薬株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF10520) に登録
クエン酸ナトリウム水和物	日局、小松屋株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 219MF10179) に登録
塩化カリウム	日局、宇治製薬株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 217MF10592) に登録
クエン酸カリウム	日本薬局方外医薬品規格、小松屋株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 219MF10180) に登録
リン酸一水素マグネシウム	含量、確認試験 (沈殿反応)、純度試験 (フッ化物 (電位差滴定法)、重金属 (滴定法)、ヒ素 (第 1 法)、強熱減量、定量法 (滴定法))
第三リン酸カルシウム	薬添規
硫酸鉄水和物	日局
硫酸亜鉛水和物	日局
塩化マンガン四水和物 ^a	含量、性状、確認試験 (定性反応、沈殿・定性反応)、pH、純度試験 (水不溶物、硫酸塩、重金属 (第 1 法)、ヒ素 (第 1 法))、乾燥減量 ^b 、定量法 (滴定法)
硫酸銅	食添
塩化クロム六水和物 ^a	含量、性状、確認試験 (定性反応、沈殿・呈色反応)、純度試験 (鉛 (原子吸光度法)、ヒ素 (第 1 法))、定量法 (滴定法)
モリブデン酸二ナトリウム二水和物 ^a	含量、性状、確認試験 (定性反応、沈殿・定性反応)、pH、純度試験 (鉛 (原子吸光度法)、ヒ素 (第 1 法))、乾燥減量 ^b 、定量法 (滴定法)
セレン酸ナトリウム ^a	含量、性状、確認試験 (定性反応、沈殿反応)、純度試験 (鉛 (ICP 法)、ヒ素 (ICP 法))、定量法 (ICP 法)

a: 「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。

b: 審査の過程で設定された。

c: 申請後に申請者が試料溶液及び標準溶液の調製法を変更した。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 缶 (250 mL) 中に、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。製剤には結晶セルロース・カルメロースナトリウム、香料、水酸化カリウム、クエン酸水和物が添加剤として含

まれる。

表 2 製剤（1 缶（250 mL））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
分離牛乳タンパク質	12.6 g	シアノコバラミン	0.88 µg
濃縮乳清タンパク質	1.7 g	コリン塩化物	0.25 g
分離大豆タンパク質	1.5 g	葉酸	68 µg
高オレイン酸ヒマワリ油	5.3 g	ニコチン酸アミド	4.5 mg
ナタネ油	2.2 g	パントテン酸カルシウム	2.7 mg
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1.3 g	ビオチン	13 µg
魚油	0.10 g	タウリン	45 mg
大豆レシチン	0.46 g	L-カルニチン	32 mg
デキストリン	26.8 g	塩化ナトリウム	0.11 g
精製白糖	8.7 g	クエン酸ナトリウム水和物	0.79 g
難消化性デキストリン	3.5 g	塩化カリウム	0.25 g
フラクトオリゴ糖	1.7 g	クエン酸カリウム	0.48 g
大豆多糖類	0.30 g	リン酸一水素マグネシウム	0.38 g
レチノールパルミチン酸エステル	0.35 mg	第三リン酸カルシウム	82 mg
β-カロテン	0.23 mg	硫酸鉄水和物	22 mg
コレカルシフェロール	2.8 µg	硫酸亜鉛水和物	20 mg
トコフェロール酢酸エステル	12 mg	塩化マンガン四水和物	4.9 mg
フィトナジオン	29 µg	硫酸銅	1.9 mg
アスコルビン酸	63 mg	塩化クロム六水和物	0.16 mg
チアミン塩化物塩酸塩	0.57 mg	モリブデン酸二ナトリウム二水和物	85 µg
リボフラビン	0.80 mg	セレン酸ナトリウム	49 µg
ピリドキシン塩酸塩	0.94 mg		

2) 製造方法

製剤は、第一工程で調製した第一調製薬液に、第二工程で油脂類を混合し、第三工程において、同工程で調製した第二調製薬液を加えた後、缶に充填し、第四工程の加圧加熱操作を経て、第五工程で包装し、製造される。

第二工程、第三工程及び第四工程が重要工程とされ、第三工程及び第四工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（色、液状）、確認試験〔呈色反応（タンパク質、脂肪、炭水化物）、沈殿反応（ビタミン C）、定性反応（塩素）〕、比重、pH、純度試験〔ゲル化（流動性）、鉛（ICP 法）、ヒ素（第 4 試験法）〕、含量均一性試験（タンパク質、脂肪、水分、ビタミン C、ビタミン B₁、マグネシウム、平均粒子径）、微生物限度試験、定量法〔窒素燃焼法（タンパク質）、抽出法（脂肪）、滴定法（炭水化物、ビタミン C、塩素）、HPLC 法（ビタミン A¹、ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂²、ビタミン D、ビタミン E¹、ビタミン K、コリン、葉酸³、ナイアシン、フラクトオリゴ糖、タウリン、L-カルニチン）、微生物定量法（パントテン酸、ビオチン）、ICP 法（ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、マンガン、銅、亜鉛、鉄、クロム⁴、モリブデン、セレン⁴）〕が設定されている。

¹申請後に申請者が順相カラムから逆相カラムに変更した。

²申請後に申請者が微生物定量法から HPLC 法に変更した。

³申請後に申請者がプレカラム法からポストカラム法に変更した。

⁴申請後に申請者が試料溶液及び標準溶液の調整法を変更した。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 3 のとおりである。なお、本剤を経腸栄養注入セット附属の半透明イルリガートル容器に充填し、安定性試験（22～24℃、蛍光灯下 1000 lx/h 以上、8 時間）を実施した結果、ビタミン B₂ 及びビタミン K の含量低下が認められた。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	スチール缶（密封）	12 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

製剤の有効期間は、スチール缶で室温保存するとき 12 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

製剤中の各成分量について

製剤中に含まれる成分含量の実測値が表示量の 100%を大きく超える成分が多く、本剤の開発コンセプト（処方量）と製剤中の各成分含量の実測値に明らかな乖離が認められたことから、機構は、本剤の開発コンセプト（処方量）に沿った適切な製剤が開発されたと判断でき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。本剤の原薬として、化学合成品だけでなく、天然物由来であるタンパク質原料等も使用しており、これらの原薬は医薬品原薬としては精製が不十分であるため、製剤中へのビタミン類やミネラル類の意図しない混入が避けられない。このような背景により、本剤の処方と規格は、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」（厚生労働省策定）等に基づく耐容上限量⁵を超えないよう設計しており、表示量よりも実測値が大きくなっているが、この差は許容可能な差であると考え。以上より、開発コンセプト（処方量）に沿った適切な製剤が開発されたと判断できる。

機構は、本剤が医療用医薬品であることを踏まえると、本剤に配合する原薬が医薬品原薬としては精製が不十分なために、製剤中への有効成分の意図しない混入を制御できないとし、意図しない混入を考慮した合計量が耐容上限量を超えなければ問題ないとする申請者の主張は適切とはいいがたく、本剤の臨床試験で認められた有効性及び安全性を示すことが担保される適切な品質の製剤を恒常的に市場に供給するよう努めるべきであると考え。したがって、機構は、製剤中への有効成分の意図しない混入が生じ、一定の品質の製剤を供給できない原因が原薬にあるのであれば、原薬の品質をより厳格に管理する等の方策を講じた上で、製剤の各有効成分のより厳格な含量規格を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は 43 種の原薬で構成され、有効成分は 33 成分あるため、化学合成品以外の原薬中に含まれる各種ビタミンや各種金属の混入量について、全ての原薬で規格化することは極めて困難である。したがって、より一定の品質の製剤を供給するために、パイロットスケールの 6 ロットの実測値及び長期保存試験の実測値に基づき、製剤の規格をより厳格に設定する。

また、製剤の定量法の実測値のバラツキが大きかったビタミン A、ビタミン E、ビタミン B₁₂、葉酸、クロム及びセレンについては、試験方法を改良し、測定値のバラツキを小さくし、規格幅を厳格に設定する。

⁵ 「日本人の食事摂取基準（2010 年度版）」（厚生労働省策定）において、ある母集団に属するほとんどすべての人々が、健康障害をもたらす危険がないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量と定義されている

以上のとおり、成分毎に実測値とそのバラツキを考慮し、より厳格に設定した含量の規格幅は、本剤の類薬に比べても遜色のないものとする。

機構は、以下のように考える。申請者により再設定された規格上限値の中には、臨床試験で使用された製剤での実測値を大きく上回る成分が認められるが、本剤は、類似処方医療用配合剤であり、申請者が提示した類薬の規格幅等を踏まえると、再設定された規格幅であれば、少なくとも既存の栄養剤と比較して同程度の品質を有する製剤を市場に提供することは可能と判断した。ただし、現時点では実生産スケールでの製造実績がなく、パイロットスケールで製造された数ロットのデータに基づき規格値が設定されていること、規格上限値が臨床試験で使用された製剤での実測値を大きく上回る成分があること等を踏まえると、実生産スケールでの十分な製造実績が得られた時点で、再度製剤の含量規格値を見直す必要はあると考える。

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>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、本申請にあたり効力を裏付ける試験及び副次的薬理・安全性薬理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。

本剤のエネルギー源であるタンパク質、脂肪、炭水化物の配合量は既承認の経腸栄養剤と大きく変えておらず、ビタミン類及びミネラルの配合量も、既承認経腸栄養剤と同程度、もしくは耐容上限量内である。また、セレン酸ナトリウム、塩化クロム六水和物、モリブデン酸二ナトリウム二水和物及びタウリン以外の原薬は既承認経腸栄養剤もしくは一般の食品として患者の栄養補給に汎用されている。セレン酸ナトリウム、塩化クロム六水和物及びモリブデン酸二ナトリウム二水和物については、本剤の標準量の最大量（2,000 kcal/日）に含まれる量はセレン 134 µg、クロム 208 µg、モリブデン 226.7 µg であり、セレン及びモリブデンについては「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」（厚生労働省策定）の成人男女における耐容上限量を超えるものではなく、クロムについては耐容上限量が設定されていない。タウリンについては、肝・循環機能改善薬の有効成分として本邦で承認を得ており、その一日投与量はタウリンとして 3 g である。以上より、本剤に含まれる有効成分については、有用性及び安全性は確認されていると判断し、薬理試験は実施しなかった。

機構は、以下のように考える。本剤に含まれる有効成分の中には既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに有効成分として配合される成分もあることから、本来であれば本剤を用いた薬理試験を実施することが望ましいが、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」（厚生労働省策定）から当該有効成分は補給が有意義な栄養素であると考えられること、及び本剤中の含有量が本邦での基準等で示された耐容上限量を超えるものではないことを踏まえると、本剤を用いた効力を裏付ける試験及び副次的薬理・安全性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。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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、単回投与毒性試験、劣化物の単回投与毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料へー1）

雌雄 SD ラットに、本剤 20 及び 40 mL/kg、エンシュア・H⁶（対照群）40 mL/kg を単回経口投与したとき、死亡は認められず、一般状態及び剖検所見に異常は認められなかった（雌雄各 n=5）。以上より、概略の致死量はいずれの剤でも雌雄ともに 40 mL/kg 超と判断された。

(2) その他の毒性試験

1) 劣化品の単回投与毒性試験（添付資料へー2）

雌雄 SD ラットに、本剤及び本剤の強制劣化品 20 mL/kg を単回経口投与したとき、死亡は認められず、一般状態及び剖検所見に異常は認められなかった（雌雄各 n=5）。以上より、本剤の強制劣化物の概略の致死量は 20 mL/kg 超と判断された。

<審査の概略>

申請者は、既承認経腸栄養剤において有効成分として配合されておらず、本剤で新規に有効成分として配合された成分の安全性について以下のように説明した。

新規配合成分のうち、難消化性デキストリン及びフラクトオリゴ糖は特定保健用食品として広く使用されている。タウリン及び L-カルニチンは、既承認の医薬品の有効成分として使用実績があり、本剤の使用量はその含有量を下回っていることから、安全性に関して問題はないと考える。クロムについては、日本人の食事摂取基準（2010 年版）では、50 歳以上の推奨量は 25～40 µg/日で耐容上限量は規定されていないが、世界保健機関（WHO）の暫定的な上限量は 250 µg/日と規定されている。また、モリブデン及びセレンについては、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」（厚生労働省策定）での耐容上限量は 450～600 µg/日及び 210～300 µg/日とされている。これらの新規配合成分は、本剤の一日量（1000～1667 mL/日）に含まれる量が上記の使用経験量及び耐容上限量の範囲内であることから、安全性に関して問題はないと考える。

機構は、新規に有効成分として配合された成分について、各成分の含有量及び毒性試験の結果を踏まえると、本剤投与時に、既承認の経腸栄養剤で認められていない新たな有害反応が発現する可能性は低いと判断した。

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

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

⁶ 既承認の経腸栄養剤であり、本剤との主な相違点としては、セレン、クロム、モリブデン、タウリン、L-カルニチン、難消化性デキストリン及びフラクトオリゴ糖を含まない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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、国内第Ⅲ相臨床試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相臨床試験 (ENG-J001 試験、添付資料ト、<2010 年 9 月～2011 年 8 月>)

食道癌又は胃癌の全摘術後患者で栄養保持を必要とするが、十分な経口的食事摂取が困難で経管栄養補給を必要とする患者を対象として、本剤又はラコール配合経腸用液を投与したとき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: 114 例) が国内 26 施設で実施された。

主な選択基準は、食道癌手術又は胃癌全摘術を予定している患者で栄養保持を必要とするが、十分な経口的食事摂取が困難で経管栄養補給を必要とする 20～75 歳の患者等とされた。本剤及びラコール配合経腸用液の用法・用量は、手術後 3 日目より、毎時 50 kcal 以下で 400 kcal/日から投与を開始し、投与 2 日目以降は 24 時間毎に 5～10 kcal/kg ずつ投与量を漸増し、投与 4 日目までに維持熱量 (25～35 kcal/kg/日) に到達させることとされた。さらに、維持熱量到達から 7 日間、毎時 75～125 kcal の投与速度で治験薬を維持熱量投与することとされた。投与期間は、手術後 3 日目から治験薬投与終了日又は中止日までの約 2 週間とされた。投与量は両剤とも手術前 1 日目の体重をもとに算出し、1 日あたりの総投与熱量の 70%以上を治験薬が占めるよう規定された。投与経路は経鼻、胃瘻又は腸瘻とされ、投与部位は胃、十二指腸又は空腸とされた。

登録症例数は 124 例 (本剤群 63 例、ラコール配合経腸用液群 61 例) であり、そのうち、本剤群で治療方針を変更した 4 例、並びにラコール配合経腸用液群で治療方針を変更した 2 例及び患者の都合により治験を中止した 1 例を除く 117 例 (本剤群 59 例、ラコール配合経腸用液群 58 例、以下同順) に治験薬が投与された。治験薬が投与された症例 117 例全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち急速代謝回転タンパク質 (レチノール結合タンパク、トランスフェリン及びプレアルブミン、以下「RTP」) が 1 回も測定されなかった 1 例 (0 例、1 例) を除外した 116 例 (59 例、57 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、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 RTP の治験薬投与開始前 (手術後 3 日目) から維持期が終了する治験薬投与終了日の翌日までの推移とされ、結果は表 4 のとおりであった。ラコール配合経腸用液群の測定値の最大値と最小値の範囲を許容区間としたときに、本剤群における手術後 13 日目 (投与終了翌日) 又は中止時の測定値が、許容区間に含まれる症例の割合は、レチノール結合タンパクは 59 例中 57 例 (96.6%、許容区間: 0.9～7.6 mg/dL)、プレアルブミンは 59 例中 58 例 (98.3%、許容区間: 4.5～42.9 mg/dL)、トランスフェリンは 59 例中 57 例 (96.6%、許容区間: 77～356 mg/dL) であった。いずれの評価項目においても、本剤群の測定値が許容区間から外れた症例の割合は事前に規定された値である 10% を下回っており、本剤群がラコール配合経腸用液群と同様の分布であることを示すための評価基準を満たした。

表4 RTPの推移 (FAS)

評価項目	投与群	術前	投与開始日	投与5日目	投与終了翌日/ 中止時
レチノール結合タンパク (mg/dL)	本剤群	3.90±1.01 (59)	1.50±0.58 (59)	2.69±0.85 (51)	3.30±1.24 (59)
	ラコール配合経腸用液群	4.40±1.25 (57)	1.61±0.57 (57)	2.75±1.17 (50)	3.68±1.48 (57)
プレアルブミン (mg/dL)	本剤群	26.46±6.27 (59)	10.96±3.60 (59)	16.06±4.92 (51)	19.94±7.17 (59)
	ラコール配合経腸用液群	29.97±9.00 (57)	11.67±3.50 (57)	16.86±6.80 (50)	21.70±9.17 (57)
トランスフェリン (mg/dL)	本剤群	218.5±40.2 (59)	117.4±31.5 (59)	151.7±35.7 (51)	188.1±44.2 (59)
	ラコール配合経腸用液群	229.0±39.6 (57)	123.1±34.8 (57)	160.0±39.3 (50)	195.2±57.7 (57)

値は平均値±標準偏差、括弧内は症例数

副次評価項目とされた血清総タンパク、血清アルブミン及び Nutritional Index（以下、「NI」）値の推移は表5のとおりであった。

表5 血清総タンパク、血清アルブミン及びNI値の推移 (FAS)

評価項目	投与群	術前	投与開始日	投与5日目	投与終了翌日/ 中止時
血清総タンパク (g/dL)	本剤群	6.74±0.38 (51)	5.12±0.58 (51)	5.63±0.56 (50)	6.25±0.58 (51)
	ラコール配合経腸用液群	6.69±0.63 (48)	5.08±0.59 (48)	5.74±0.68 (47)	6.29±0.64 (48)
血清アルブミン (g/dL)	本剤群	4.04±0.34 (51)	2.97±0.50 (51)	3.12±0.43 (50)	3.38±0.43 (51)
	ラコール配合経腸用液群	4.01±0.36 (48)	2.95±0.51 (48)	3.17±0.50 (47)	3.40±0.49 (48)
NI値	本剤群	40.54±3.38 (51)	29.73±5.05 (51)	31.23±4.28 (50)	33.88±4.33 (51)
	ラコール配合経腸用液群	40.28±3.61 (48)	29.60±5.13 (48)	31.74±5.04 (47)	34.14±4.94 (48)

値は平均値±標準偏差、括弧内は症例数

安全性について、有害事象が認められた症例は、本剤群 59/59 例（100%）、ラコール配合経腸用液群 57/58 例（98.3%）であり、いずれかの群で発現割合が10%以上であった有害事象は表6のとおりであった。

表6 治療期にいずれかの群で10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤群 (n=59)	ラコール配合経腸液群 (n=58)
下痢	54.2 (32)	69.0 (40)
便秘	27.1 (16)	19.0 (11)
肺炎	6.8 (4)	19.0 (11)
貧血	5.1 (3)	17.2 (10)
低ナトリウム血症	11.9 (7)	5.2 (3)
悪心	6.8 (4)	12.1 (7)
嘔吐	10.2 (6)	5.2 (3)
発熱	15.3 (9)	6.9 (4)
γ-GTP増加	15.3 (9)	19.0 (11)
血中ALP増加	13.6 (8)	10.3 (6)
縫合関連合併症	10.2 (6)	8.6 (5)

値は%、括弧内は症例数

本治験で死亡した被験者はラコール配合経腸用液群の 1 例であり、治験薬との関連性は否定された。死亡例を除いた他の重篤な有害事象は、安全性解析対象集団 117 例中 9 例（7.7%）に発現し、その内訳は、本剤群 3/59 例（縫合不全、敗血症、腹腔内膿瘍各 1 例）、ラコール配合経腸用液群 6/58 例（誤嚥性肺炎、肺炎の悪化、腸閉塞、食道狭窄、肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。

＜審査の概略＞

（1）臨床的意義について

申請者は、本剤の臨床的意義について以下のように説明した。臨床における栄養管理は原疾患に対する治療法の効果を左右する基本的な治療の一部であり、手術等の大きな侵襲時には必須である。一般的に、栄養管理には、経静脈的方法と経腸的方法があり、経腸的投与が可能な患者においては、術後できるだけ絶食期間を設けずに、経腸・経管栄養投与を行うことが、早期回復、合併症の減少、入院期間の短縮に貢献すると考えられている。本邦における、既承認の経腸栄養剤、特に半消化態経腸栄養剤に分類される栄養剤は、いずれも発売後約 10 年を経過しているため、最新の日本人の推奨栄養所要量（「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」（厚生労働省策定））と臨床栄養学を反映した本剤を開発した。特に、本剤は、クロム、モリブデン、セレン等、最近推奨栄養所要量として設定されたミネラル類を含有している。これらのミネラル類を含有する半消化態経腸栄養剤は医療用医薬品として本邦では存在しないことから、これらを含有する半消化態経腸栄養剤の医療ニーズは高いと考えられる。また、投与液量と投与時間を短縮するため、熱量を高濃度（1.2 kcal/mL）に配合し、配合成分のバランスをとることで、タンパク質・エネルギー低栄養状態を予防・改善できるよう、本剤を開発した。

機構は、以下のように考える。本剤は、基本的には既承認の半消化態経腸栄養剤と類似した製剤であり、最新の基準等を基に一部の成分組成を変更した製剤である。本申請にあたり実施された国内臨床試験において、本剤の有効性が既存製剤と同様であることが示されており（「（2）有効性について」の項参照）、安全性についても臨床上許容可能であると考えられることから（「（3）安全性について」の項参照）、本剤を既承認の半消化態経腸栄養剤と同様に栄養管理における選択肢の一つとして臨床現場に提供することには意義があると考ええる。

（2）有効性について

1) 第Ⅲ相臨床試験の対照薬の妥当性について

申請者は、第Ⅲ相臨床試験において、ラコール配合経腸用液を対照薬としたことの妥当性について、以下のように説明した。ラコール配合経腸用液は、本剤と脂肪酸の組成が類似しており、タンパク質：脂質：炭水化物のエネルギー比（PFC 比）が既承認経腸栄養剤の中で最も近い（本剤：18：29：53、ラコール配合経腸用液 18：20：62）。また、ラコール配合経腸用液は現在販売されている経腸栄養剤の中で最も新しい薬剤であり、経管栄養が必要な患者において汎用されていることから対照薬として適切であると考えた。

機構は、第Ⅲ相臨床試験においてラコール配合経腸用液を対照薬としたことについて、特段の問題はないと判断した。

2) 第Ⅲ相臨床試験における本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目は、RTP（レチノール結合タンパク、トランスフェリン、プレアルブミン）の推移とされ、いずれの評価項目においても、本剤群の測定値が許容区間から外れた症例の割合は事前に規定された値である 10%を下回っており、本剤群と対照薬群で RTP の分布は同様であると判断できた。副次的評価項目とされた血清総タンパク及び血清アルブミンの推移についても、本剤群と対照薬群では大きく異ならないものと判断した。また、許容区間から逸脱した項目があった症例のいずれについても、当該逸脱が臨床的に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と判断した。以上より、第Ⅲ相臨床試験において、本剤群では、対照薬を用いた既存治療と比較して、同程度の有効性が示されたものと考ええる。なお、第Ⅲ相臨床試験は、本剤が既存の経腸栄養剤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、本剤で既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに有効成分として配合された成分がもたらす意義や有効性について示唆を与えるようなデザインではなかったことから、現時点では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ものと考ええる。

(3) 安全性について

1) 臨床試験成績について

機構は、第Ⅲ相臨床試験で対照薬群と比較して本剤群で発現割合の高かった便秘、嘔吐及び発熱に関し、本剤群で発現割合の高かった理由及び臨床問題となる可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。便秘について、本剤群及び対照薬群における重症度別の有害事象発現割合は、Grade 1（軽度の有害事象）が 11/59 例（18.6%）及び 10/58 例（17.2%）、Grade 2（中等度の有害事象）が 5/59 例（8.5%）及び 2/58 例（3.4%）であった。本剤群において Grade 2 の発現割合が高かったが、5 例中 3 例は「関連なし」あるいは「多分関連なし」と判定されており、臨床問題となるものとは考えられなかった。また、便秘の発現の持続期間は本剤群で 1～25 日間、対照薬群で 1～29 日間であった。本剤群及び対照薬群における治験薬との因果関係別の有害事象発現割合は、「多分関連あり」が 2/59 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）、「関連あるかもしれない」が 7/59 例（11.9%）及び 4/58 例（6.9%）、「多分関連なし」が 3/59 例（5.1%）及び 2/58 例（3.4%）、「関連なし」が 4/59 例（6.8%）及び 5/58 例（8.6%）であった。「多分関連あり」の 2 例は判定理由の記載が無く、「関連あるかもしれない」の判定理由は、本剤群で 6/7 例、対照薬群で 3/4 例が、治験薬以外の要因として手術の影響が挙げられていた。以上より、両群における便秘の有害事象発現割合の差は、因果関係も考慮すると大きな差とは考えられず、内容的にも臨床的な差は無いものと考ええる。

嘔吐について、有害事象の発現割合は対照薬群の 3/58 例（5.2%）に比べて本剤群で 6/59 例（10.2%）と高かったが、いずれも「多分関連なし」または「関連なし」と判定されており、臨床問題となるものではないと考える。

発熱について、有害事象の発現割合は対照薬群の 4/58 例（6.9%）に比べて本剤群で 9/59 例（15.3%）と高かったが、いずれも「多分関連なし」または「関連なし」と判定されており、臨床問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験において認められた有害事象について、既に広く使用されている対照薬の投与群と比較して、本剤群でやや高頻度に認められた。しかしながら、重症度別の有害事象発現割合に関して、Grade 3（高度の有害事象）は、本剤群で 9/59 例（15.3%）、対照薬群で 14/58 例（24.1%）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）は、本剤群で 2/59 例（3.4%）、対

照薬群で 4/58 例 (6.9%) であり、重症度の高い有害事象について特に本剤群で多いとの状況では無かった。また、本剤群で対照薬群より高率に認められた有害事象については、本剤特有のリスクとは考えにくく、さらに発現割合も臨床的に大きな問題となるほど高率であるとまではいえないと考えられた。以上より、本剤の添付文書上で臨床試験成績等の副作用発現状況を適切に情報提供することの他、特段の注意喚起等の必要はないものと判断した。

2) 既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに配合された成分について

機構は、既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに有効成分として配合された成分について、本剤投与により過剰となる可能性等について、説明を求めた。

申請者は、該当する成分として、セレン、クロム、モリブデン、タウリン、カルニチン及びフラクトオリゴ糖を挙げ、以下のように説明した。セレンの含有量については、本剤2000 kcal中134 µgであり、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」における耐容上限量（成人男女において210～300 µg）を下回ることから、本剤の投与によりセレンの過剰症が発現する可能性は低いと考える。クロムの含有量については、本剤2000 kcal中208 µgであり、WHOが許容上限の目安として定めている摂取量（250 µg）より少ないこと、及び過剰摂取による有害事象は600～1000 µg/日で報告されていることから、本剤の投与により過剰症となる可能性は低いと考える。モリブデンの含有量については、本剤2000 kcal中226.7 µgであり、一般的な日本人での摂取量（225～300 µg/日）と同等量であり、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」における耐容上限量（9 µg/kg/日）よりも低いので過剰摂取のリスクは非常に小さいと考える。タウリンの含有量については、本剤2000 kcal中に300 mgであるが、普通食からの摂取量は、40～400 mg/日とされていること（EFSA Scientific Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food: SCIENTIFIC OPINION）、一般的に普及している栄養補給ドリンクのタウリン含有量は300～4000 mg/Lであること、既承認の肝・循環機能改善剤における使用経験として3 g/日があるが副作用は軽度であることから、含有量として問題ないと考える。カルニチンは、本剤2000 kcalあたり214 mgである。「日本人の食事摂取基準（2010年版）」において摂取量の基準及び耐容上限量は設定されていないが、米国での許容一日摂取量（ADI：20 mg/kg/日）及びスイスでの摂取上限（1000 mg/日）を踏まえ、過剰摂取しないよう配慮することとされており（食安基発第0817001号、平成19年8月17日「「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）」の食品衛生法上の取扱いの改正について」）、この基準に照らしても、過剰摂取の可能性は低いと考える。フラクトオリゴ糖は、標準量使用時に、一日摂取量の目安を上回るものの、同程度の摂取に関する文献報告（第2回ネオシュガー研究会報告：9；1984）において、有害事象の発現はショ糖と比較して特に増加していないため問題ないと考える。以上より、これらの含有成分の過剰摂取による有害事象発現の可能性は低い。

機構は、以下のように考える。既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに配合された各有効成分の含有量を踏まえ、本剤の添付文書（案）において特段の注意喚起が必要な有害事象が発現する可能性は高くないと判断した。

3) ワルファリン併用時の注意について

申請者は、本剤にビタミンKが含まれているにもかかわらず、添付文書（案）においてワルファリンを併用注意としなかった理由に関して、以下のように説明した。本剤の標準量（2000 kcal）に含有するビタミンKは194.3 µgである。ビタミンKはワルファリンと相互作用があるため、ワルファリンを服用している患者で禁止食とされているが、モロヘイヤ及び青汁に含まれるビタミンK量は可食部100 gあたり450

～1970 µg、納豆については600～930 µgと本剤の標準量に含有するビタミンK量に比較して多い。ビタミンKの1日最高摂取量0.25 mgの時、トロンボテストに影響しなかったとの報告があることから（アルメイダ医報 19: 294, 1993）、本剤の投与による相互作用の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤に含有されるビタミンKの量ではワルファリンとの相互作用が問題とならないかについて、薬物相互作用の検討を主目的としていない、単施設7例に関する報告1報のみに基づいて説明することは妥当ではなく、ビタミンKを含有することに伴う注意として、既承認経腸栄養剤での添付文書と同様に本剤の添付文書（案）においてもワルファリンとの併用について「併用注意」の項において注意喚起する必要がある。

（4）効能・効果について

機構は、第Ⅲ相臨床試験の成績から、本剤は、ラコール配合経腸用液と大きく異なる有効性及び安全性を有すると判断できたことから、ラコール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、本剤に、申請どおりラコール配合経腸用液と同一の効能・効果を付す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妥当であると判断した。

〔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。

（5）用法・用量について

1) 投与量及び投与速度等について

機構は、申請時用法・用量が、第Ⅲ相臨床試験における規定と異なっていたことから、申請時用法・用量の設定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。臨床試験の用法・用量は既承認の経腸栄養剤における承認内容、及び本邦の日常診療における既承認経腸栄養剤の投与実態を考慮に入れて、維持熱量として25～35 kcal/kg/日を設定した。本臨床試験の対象となった患者群の基準身長は、男性で161.0～165.7 cm、女性で147.5～153.0 cmであり、身長における標準体重（BMI 22）は、男性で57～59.8 kg、女性で47.5～51.5 kgとなる。この体重において成人の通常維持用量を計算すると1187 kcal（47.5×25 kcal）～2093 kcal（59.8×35）となることから、維持用量を1200～2000 kcalとした。初期量については、臨床試験では400 kcal/日としており、これは1200 kcalの1/3、2000 kcalの1/5に相当することから、申請用法・用量における初期量は標準量の1/5～1/3とした。初期投与速度については、臨床試験では毎時50 kcalとしており、本剤を投与する場合は約41.7 mL/時間に相当する。以上の換算を基に、申請用法・用量を設定した。

機構は、以下のように考える。維持熱量を1200～2000 kcalとすることについて、第Ⅲ相臨床試験における規定と大きな乖離はなく、対照薬とされたラコール配合経腸用液の承認用法・用量と同様であることから、妥当と考える。一方、初期量に関しては、対照薬とされたラコール配合経腸用液の承認用法・用量や、第Ⅲ相臨床試験において400 kcal/日とされていたことを踏まえると、第Ⅲ相臨床試験の規定から敢えて変更する合理的な理由はなく、第Ⅲ相臨床試験の規定に準じて、400 kcal/日から投与を開始する規定とすることが適切と考える。また、投与速度について、申請者は、初期の投与速度を臨床試験で50 kcal/時間としたことに基づいて約41.7 mL/時間以下と設定していることから、維持量の投与速度についても、同様に検討し、臨床試験において使用された75～125 kcal/時間に相当する速度（mL/時間）を規

定することが適切と考える。なお、第Ⅲ相臨床試験では投与初期の希釈の要否に関する規定は設定されていなかったが、対照薬とされたラコール配合経腸用液の承認用法・用量では安全性の懸念から投与初期に希釈を行う旨が規定されており、本剤がラコール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ることも踏まえると、基本的には本剤についても同様に投与初期の希釈を規定するべきと考えるが、規定の詳細については専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 長期使用及び経口投与について

第Ⅲ相臨床試験では、基本的に術後の一時的な使用における評価がなされていたが、申請者は、対照薬のラコール配合経腸用液や、類薬のエンシュア・リキッド、エンシュア・Hについても、長期使用及び経口投与が可能な製剤であり、本剤の長期使用及び経口投与は問題ないと考えたと説明した。

機構は、以下のように考える。長期使用及び経口摂取の妥当性については、臨床試験での評価はなされていないものの、本剤が第Ⅲ相臨床試験において対照薬と同様の有効性及び安全性を示していること、及び配合成分からは、第Ⅲ相臨床試験の期間を超える期間での使用や経口摂取に伴う特段の問題は示唆されなかった。このため、使用期間は、個々の患者の病態に応じて判断されることが適切であると考ええる。また、経口摂取も可能であると考ええる。一方で、既承認経腸栄養剤と同様に、臨床試験において評価された期間に関する情報提供は重要であり、本剤についても、「本剤の臨床試験における2週間以上の効果は確認していない」といった情報提供を行う必要があると考える。

以上1)及び2)の議論を踏まえ、以下に示す用法・用量を基本とすることが適切と考えるが、投与初期の希釈に関する規定を含めた用法・用量の詳細、及び使用期間に関する情報提供の必要性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・用量〕

標準量として成人には1日1,000～1,667 mL (1,200～2,000 kcal) を経管又は経口投与する。経管投与では本剤を1時間に62.5～104 mL (75～125 kcal) の速度で持続的又は1日数回に分けて投与する。経口摂取可能な場合は1日1回又は数回に分けて経口投与することもできる。ただし、初期量は333 mL/日 (400 kcal/日) とし、低速度 (約41.7 mL/時間 (50 kcal/時間) 以下) で投与する。以後は患者の状態により徐々に増量し標準量とする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。

(6) 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「エネーボ配合経腸用液」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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（治験薬の投与速度に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の経腸栄養配合剤としての有効性は示唆されており、推定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、経口摂取が十分に行えない患者の経管栄養補給における選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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 2 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エネーボ配合経腸用液
〔一 般 名〕	医療用配合剤のため該当しない
〔申 請 者 名〕	アボット ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 25 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) 臨床的意義について

エネーボ配合経腸用液（以下、「本剤」）は、基本的には既承認の半消化態経腸栄養剤と類似した製剤であり、最新の基準等を基に一部の成分組成を変更した製剤であること、第Ⅲ相臨床試験の成績より、本剤の有効性が既存製剤と同様と判断でき（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性についても臨床許容可能であると判断できること（「(3) 安全性について」の項参照）から、本剤を既承認の半消化態経腸栄養剤と同様に栄養管理における選択肢の一つとして臨床現場に提供することには意義があるとした機構の判断について議論された。専門委員より、第Ⅲ相臨床試験では、本剤で既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに配合された有効成分（セレン、クロム、モリブデン、タウリン、L-カルニチン、難消化性デキストリン、及びフラクトオリゴ糖）がもたらす意義や有用性が明確に示されていないとの意見が出された一方、本剤が既承認の半消化態経腸栄養剤と同様の有効性及び安全性を有することを以て臨床現場に提供することは可能との意見、経腸栄養剤の選択肢が広がることに意義はあるとの意見が出され、最終的に、本剤を栄養管理における選択肢の一つとすることは妥当との意見で専門委員の意見は一致した。

(2) 有効性について

第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目の成績から、十分な経口的食事摂取が困難で経管栄養補給を必要とする患者において、本剤によりラコール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は、専門委員より支持された。

(3) 安全性について

第Ⅲ相臨床試験において、本剤群では、ラコール配合経腸用液群と比較して便秘、嘔吐及び発熱が高頻度に認められたが、本剤特有のリスクとは考えにくいことから、本剤の添付文書上の副作用の項でそれらも含め副作用の発現状況を適切に情報提供することの他、特段の注意喚起等の必要はないとした機

構の判断、既承認の半消化態経腸栄養剤と比較して新たに有効成分として配合された成分（セレン、クロム、モリブデン、タウリン、L-カルニチン、難消化性デキストリン及びフラクトオリゴ糖）の配合に当たり、本剤の添付文書において特段の注意喚起が必要な有害事象が発現する可能性は高くないとした機構の判断、及び本剤の添付文書においても既承認経腸栄養剤での添付文書と同様にワルファリンとの併用について注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、本剤とワルファリンとの併用について、添付文書の「併用注意」の項において注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者により適切に対応がなされた。

(4) 効能・効果について

第Ⅲ相臨床試験成績から、本剤はラコール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・効果は、ラコール配合経腸用液と同一の以下のとおりとすることは妥当と判断した機構の判断は、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。

(5) 用法・用量について

第Ⅲ相臨床試験における規定や対照薬とされたラコール配合経腸用液の承認用法・用量を踏まえ、本剤の維持用量を 1,200～2,000 kcal（1,000～1,667 mL）、初期用量を 400 kcal（333 mL/日）、維持投与速度を 75～125 kcal/時間（62.5～104 mL/時間）とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、ラコール配合経腸用液の承認用法・用量で規定されている投与初期の希釈について、本剤でも用法・用量で規定することが適切であるとした機構の判断について議論された。専門委員より、希釈を行わずに初回投与を行っていることも多く、消化器症状に対しては投与速度で対応することが多いが、高齢者や長期絶食者等明らかに消化吸収が低下している場合には希釈して行うことも考慮されうるとの意見、5 日以上経口摂取がなされていない場合は投与初期に希釈することが多いとの意見が出され、用法・用量において、特に投与初期は水で希釈して投与することも考慮する旨記載することが妥当であるとの意見で専門委員の意見は一致した。

なお、本剤の使用期間は、個々の患者の病態に応じて判断することが適切であるが、既承認の経腸栄養剤と同様に添付文書において「本剤の臨床試験における 2 週間以上の効果は確認していない」といった情報を提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、第Ⅲ相臨床試験では検討されていないが、既承認の経腸栄養剤と同様に本剤を経口摂取することも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。

以上の専門協議における議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが適切とであると判断した。

[用法・用量]

通常、標準量として成人には1日 1,000～1,667 mL (1,200～2,000 kcal) を経管又は経口投与する。経管投与では本剤を1時間に 62.5～104 mL (75～125 kcal) の速度で持続的に又は1日数回に分けて投与する。経口摂取可能な場合は1日1回又は数回に分けて経口投与することもできる。ただし、通常、初期量は 333 mL/日 (400 kcal/日) を目安とし、低速度 (約 41.7 mL/時間 (50 kcal/時間) 以下) で投与する。以後は患者の状態により徐々に増量し標準量とする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。特に投与初期は、水で希釈して投与することも考慮する。

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	訂正前	訂正後
6	表 2	レチノールパルミチン酸エステル 0.35 mg	レチノールパルミチン酸エステル 0.31 mg
6	表 2	β-カロテン 0.23 mg	β-カロテン 0.16 mg
6	17	第一工程で調製した第一調製薬液	第一工程で調製したタンパク質等の薬液
6	18	第二調製薬液を加えた後、	ビタミン及びミネラル等の薬液を混合後、

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、標準量として成人には1日 1,000～1,667 mL (1,200～2,000 kcal) を経管又は経口投与する。経管投与では本剤を1時間に 62.5～104 mL (75～125 kcal) の速度で持続的又は1日数回に分けて投与する。経口摂取可能な場合は1日1回又は数回に分けて経口投与することもできる。ただし、通常、初期量は 333 mL/日 (400 kcal/日) を目安とし、低速度 (約 41.7 mL/時間 (50 kcal/時間) 以下) で投与する。以後は患者の状態により徐々に増量し標準量とする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。特に投与初期は、水で希釈して投与することも考慮する。