

審査報告書

平成 26 年 4 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]	パレプラス輸液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バッグ (500 mL 又は 1000 mL) 中に、表 2 に示す有効成分・分量を含む輸液
[申請区分]	医療用医薬品 (9 の 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 4 月 14 日

[販 売 名] パレプラス輸液
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] 味の素製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、パレプラス輸液について末梢静脈栄養製剤としての有効性は示され、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、パレプラス輸液については、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] 下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給
 ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
 ・手術前後

[用法・用量] 用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。
 通常、成人には 1 回 500 mL を末梢静脈内に点滴静注する。
 投与速度は通常、500 mL 当たり 120 分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。
 なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 2500 mL までとする。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 3 日

I. 申請品目

- [販 売 名] パレプラス輸液
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者 名] 味の素製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バッグ (500 mL 又は 1000 mL) 中に、表 2 に示す有効成分・分量を含む輸液
- [申請時効能・効果] 下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給
- ・ 経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
 - ・ 手術前後
- [申請時用法・用量] 用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。
- 通常、成人には 1 回 500 mL を末梢静脈内に点滴静注する。
- 投与速度は通常、成人 500 mL 当たり 120 分を基準とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。
- なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 2500 mL までとする。

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

パレプラス輸液（以下、「本剤」）は、味の素製薬株式会社が開発した末梢静脈栄養（以下、「PPN」）製剤であり、糖、アミノ酸、電解質及びビタミン B₁ を含有する既承認 PPN 製剤のパレセーフ輸液と同一組成の有効成分に、8 種の水溶性ビタミンを追加した PPN 療法用の製剤である。

消化器外科領域の患者にあっては、経口的栄養摂取の不足、消化液分泌減退によるビタミン吸収障害、肝機能低下や抗生物質投与による各種ビタミンの活性化阻害、癌性悪液質、感染症等により血中ビタミン濃度が低下し、潜在性のビタミン欠乏状態にあることが多く、さらに手術侵襲が加わる場合にはその術中・術後経過に影響が現れるとされている（消化器外科 7: 1048-53, 1984）。また、ビタミンの欠乏は手術からの回復の遅延、食欲減退、創傷治癒の遷延、感染に対する抵抗力減退等に関連することも報告されている（外科診療 7: 324-30, 1965）。現在、PPN 療法にビタミンを併用する際には、中心静脈栄養（以下、「TPN」）製剤混注用の総合ビタミン製剤あるいは単味又は複合の水溶性ビタミン注射剤の混注がなされている実態があるが、単味又は複合のビタミン製剤を用いて水溶性ビタミン 9 種を網羅することは混注操作として煩雑であることや、混注操作に伴う細菌汚染による感染リスク防止の観点を踏まえ、申請者は、水溶性ビタミン 9 種をあらかじめ配合した PPN 製剤として本剤を開発した。

成分	規格等
アセチルシステイン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-チロシン**	日局、[] 及び []により原薬等登録原簿（MF 登録番号 [] 及び []）に登録
L-アルギニン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-ヒスチジン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-アラニン**	日局、[] 及び []により原薬等登録原簿（MF 登録番号 [] 及び []）に登録
L-プロリン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-セリン**	日局、[] 及び []により原薬等登録原簿（MF 登録番号 [] 及び []）に登録
グリシン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-アスパラギン酸**	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
L-グルタミン酸**	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
リン酸二カリウム	局外規、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	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	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
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
葉酸	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
ピオチン	日局、[]により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）に登録
亜硫酸水素ナトリウム	日局
クエン酸水和物	日局
注射用水	日局

*「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。

** [] 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

本剤は、大室液（350 mL 又は 700 mL）及び小室液（150 mL 又は 300 mL）からなる 1 バッグ（500 mL 又は 1000 mL）中に以下の各成分を含む PPN 製剤である（表 2）。

表 2 製剤中に含まれる有効成分の種類及び分量

		500 mL 容量	1000 mL 容量
大室液	液量	350 mL	700 mL
	ブドウ糖	37.499 g	74.998 g
	塩化ナトリウム	0.252 g	0.504 g
	L-乳酸ナトリウム液	2.852 g	5.704 g
	塩化カルシウム水和物	0.184 g	0.368 g
	硫酸マグネシウム水和物	0.312 g	0.624 g
	硫酸亜鉛水和物	0.700 mg	1.400 mg
	チアミン塩化物塩酸塩	1.91 mg	3.81 mg
	ピリドキシン塩酸塩	1.25 mg	2.50 mg
	シアノコバラミン	2.5 µg	5.0 µg
	パンテノール	3.75 mg	7.50 mg
	小室液	液量	150 mL
L-ロイシン		2.100 g	4.200 g
L-イソロイシン		1.200 g	2.400 g
L-バリン		1.200 g	2.400 g
L-リシン塩酸塩		1.965 g	3.930 g
L-トレオニン		0.855 g	1.710 g
L-トリプトファン		0.300 g	0.600 g
L-メチオニン		0.585 g	1.170 g
L-フェニルアラニン		1.050 g	2.100 g
アセチルシステイン		0.202 g	0.404 g
L-チロシン		0.075 g	0.150 g
L-アルギニン		1.575 g	3.150 g
L-ヒスチジン		0.750 g	1.500 g
L-アラニン		1.200 g	2.400 g
L-プロリン		0.750 g	1.500 g
L-セリン		0.450 g	0.900 g
グリシン		0.885 g	1.770 g
L-アスパラギン酸		0.150 g	0.300 g
L-グルタミン酸		0.150 g	0.300 g
リン酸二カリウム		0.870 g	1.740 g
リボフラビンリン酸エステルナトリウム		1.25 mg	2.50 mg
アスコルビン酸		50 mg	100 mg
葉酸		0.1 mg	0.2 mg
ビオチン	25 µg	50 µg	
ニコチン酸アミド	10 mg	20 mg	

2) 製造方法

製剤は、溶解・定容・pH調整、ろ過・充填、滅菌、包装・表示からなる工程により製造される。

溶解・定容・pH調整、ろ過・充填、滅菌工程が重要工程として設定され、工程管理項目及び工程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、大室液には、性状、確認試験〔沈殿反応（ブドウ糖）、定性反応（ナトリウム塩、カルシウム塩、塩化物、乳酸塩、硫酸塩）、呈色反応（マグネシウム塩、亜鉛塩）、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）（チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パンテノール）〕、浸透圧比、pH、純度試験（5-ヒドロキシメチルフルフラール）、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（ブドウ糖、乳酸、チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、シアノコ

バラミン、パンテノール)、誘導結合プラズマ発光分光分析法(ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛)、滴定終点検出法(塩素)]が設定されている。小室液には、性状、確認試験[呈色反応(アセチルシステインを除くアミノ酸)、HPLC(アミノ酸、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、葉酸)、定性反応(カリウム塩、リン酸塩、塩化物)、微生物学的定量法(ビオチン)]、浸透圧比、pH、採取容量、不溶性異物、定量法[HPLC(アミノ酸、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、葉酸)、誘導結合プラズマ発光分光分析法(カリウム、リン)、微生物学的定量法(ビオチン)]が設定されている。混合液には、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌(メンブランフィルター法)が設定されている。

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、本剤の非遮光包装品の光安定性試験(室温、1500 lx 付近)を実施した結果、いずれの容量においても、チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム及び葉酸の含量は低下し、光に不安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	容量 (mL)	保存期間
長期保存試験	実生産スケール3ロット	25℃	60%	最終包装形態*	500 mL 1000 mL	19 ヶ月
加速試験	実生産スケール3ロット	40℃	75%	最終包装形態*	500 mL 1000 mL	6 ヶ月

*: 二室構造からなるポリエチレン製ソフトバッグを脱酸素剤とともにガスバリア性の遮光性外包装剤により包装したものの

以上より、製剤の有効期間は、最終包装形態で室温保存するとき、18 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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) 正常ラットにおける栄養効果(添付資料ニ-1)

一晚絶食した後の雄性ラット(Crl:CD(SD)、7週齢)の中心静脈より本剤並びに既承認のPPN製剤であるツインパル輸液(糖、電解質及びアミノ酸のみを含有)及びパレセーフ輸液(糖、電解質、アミノ酸及びビタミンB₁を含有)を絶食下で5日間静脈内持続投与(約260 mL/kg/day)し、栄養状態を評価した(n=9~10)。

体重変化量、ヒフク筋重量、精巣上体脂肪重量、窒素出納及び累積窒素出納のいずれの栄養指標についても、3群間で有意差は認められなかった。水溶性ビタミンを補酵素とする血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)

値を測定した結果、いずれも、本剤群でツインパル輸液群及びパレセーフ輸液群と比較し、有意な高値を示した。また、水溶性ビタミンの関与するアミノ酸代謝の指標として、メチオニン-システイン代謝経路の中間産物である血漿中総ホモシステイン値を測定した結果、本剤群でツインパル輸液群及びパレセーフ輸液群と比較し、有意な低値を示した。水溶性ビタミンの関与する糖代謝の指標として解糖系の代謝産物である血漿中乳酸値を測定した結果、3群間に有意差は認められなかった。水溶性ビタミン（ビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン）の血中濃度は、本剤群で、ツインパル輸液群と比較しニコチン酸以外で、パレセーフ輸液群と比較しビタミン B₁ 以外で、有意な高値を示した。

2) ビタミン未配合食給餌・開腹術施行ラットにおける栄養効果（添付資料ニ-2）

ビタミン未配合食を15日間給餌し、一晚絶食した後の雄性ラット（CrI:CD (SD)、7週齢）の中心静脈より、本剤、ツインパル輸液及びパレセーフ輸液を絶食下で5日間静脈内持続投与（約260 mL/kg/day）し、栄養状態を評価した（n=8~9）。

体重の減少は、本剤群でパレセーフ輸液群と比較し、有意に少なかった。ヒフク筋重量は、3群間で有意差は認められなかった。精巣上体脂肪重量は、本剤群及びツインパル輸液群でパレセーフ輸液群と比較し、有意な高値を示した。1~2日目での窒素出納は、本剤群でパレセーフ輸液群と比較し、有意な高値を示したが、その他の評価期間では3群間に有意差は認められなかった。0~3日目の累積窒素出納は、本剤群でパレセーフ輸液群と比較し、有意な高値を示したが、0~5日目の累積窒素出納は3群間で有意差は認められなかった。血漿中AST値及びALT値は、本剤群でツインパル輸液群及びパレセーフ輸液群と比較し、有意な高値を、血漿中総ホモシステイン値は、本剤群でツインパル群及びパレセーフ群と比較し、有意な低値を、血漿中乳酸値は、本剤群でツインパル輸液群と比較し、有意な低値を示した。水溶性ビタミンの血中濃度（ビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン）は、本剤群でツインパル輸液群と比較しニコチン酸以外で、パレセーフ輸液群と比較しビタミン B₁ 以外で、有意な高値を示した。

(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

イヌ4週間反復投与毒性試験（添付資料ヘ-1）の結果から、本剤が呼吸系、心血管系及び中枢神経系に及ぼす影響を評価した。

雄ビーグルイヌに本剤20、40及び60 mL/kg/日を0.2 mL/kg/minで1日1回4週間静脈内投与した（n=3）。その結果、投与開始前、投与期間中及び休薬期間中に実施した呼吸数測定、心電図検査及び血圧測定において、本剤投与の影響は認められず、一般状態観察において、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、本剤の効力について、正常ラット又はビタミン未配合食給餌・開腹術施行ラットを用いた試験における本剤と既承認PPN製剤との栄養効果の比較検討結果から、本剤投与により、既承認PPN製剤であるツインパル及びパレセーフと同様の栄養効果が得られ、かつ水溶性ビタミンの補給が可能であ

り、また水溶性ビタミンが補酵素として関与する代謝反応を改善すると説明した。

機構は、提出された効力を裏付ける試験の結果から、本剤は既存の PPN 製剤と同程度の栄養効果が期待できること、及び本剤に新たに配合された水溶性ビタミンが補給できることは示されているものと考ええる。

(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、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。単回投与毒性試験については、強制劣化品の単回投与毒性試験における非劣化品の成績を基に評価された。

(1) 単回投与毒性試験

強制劣化品の単回投与毒性試験（添付資料へー2）において、雌雄ビーグルイヌに本剤（非劣化品）100 及び 200 mL/kg を単回静脈内投与したとき（雌雄各 n=1）、死亡及び本剤に起因する毒性兆候は認められなかった。概略の致死量は 200 mL/kg 超と申請者は判断した。

(2) 反復投与毒性試験（添付資料へー1）

雄ビーグルイヌに本剤 20、40 及び 60 mL/kg/日又は生理食塩水（対照群）60 mL/kg/日を 4 週間反復静脈内投与したとき（n=3）、死亡及び本剤に起因する毒性兆候は認められなかった。本剤の無毒性量は 60 mL/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2）

雌雄ビーグルイヌに強制劣化品 100 及び 200 mL/kg を単回静脈内投与したとき（雌雄各 n=1）、死亡及び本剤に起因する毒性兆候は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本剤の 1 日最大投与量あたりの各有効成分の投与量は、国内既承認の輸液剤の 1 日最大投与量あたりの投与量を超えないこと、及び提出された毒性試験の成績を踏まえると、毒性学的観点からは、本剤の安全性に特段の懸念はないものと判断した。

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

<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。

(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相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相臨床試験 (AJF102 試験、添付資料ト、<2012 年 1 月～2012 年 12 月>)

末梢静脈栄養療法の適応となる消化器術後患者を対象として、本剤又はパレセーフ輸液を投与したときの有効性及び安全性を比較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:108 例) が国内 10 施設で実施された。

主な選択基準は、胃全摘術を除く胃切除術又は大腸切除術を施行予定の 20 歳以上の入院患者等とされた。本剤及びパレセーフ輸液の用法・用量は、手術後 1 日目 (1POD、以下同様) より、1 日あたり 30～45 mL/kg を目安として末梢静脈より 24 時間持続点滴投与され、投与期間は 5 日間とされた。1 日の最大投与量は 2500 mL とされた。なお、4POD 以降は、食事の経口摂取を可能としたことから、患者の経口摂取状況、状態及び体重を考慮した減量や間歇投与も可とされた。

登録症例数は 119 例 (本剤群 59 例、パレセーフ輸液群 60 例、以下同順) であり、そのうち、登録後に術式が胃全摘に変更となった本剤群 1 例及びパレセーフ輸液群 1 例、登録後に併用禁止薬を使用していることが判明したパレセーフ輸液群 1 例を除く 116 例 (58 例、58 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された症例 116 例全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) 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 4POD における栄養指標 (プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、総蛋白及びアルブミン) 及び水溶性ビタミン (ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、ビタミン C、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン) の血中濃度、並びに 4POD における栄養指標 (プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、総蛋白及びアルブミン) 及びビタミン B₁ の、パレセーフ輸液群の許容区間を逸脱した本剤群の症例数の割合とされた。各指標の推移は表 4 のとおりであった。

表4 栄養指標及び水溶性ビタミンの血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	投与群	術前	IPOD	4POD	6POD
プレアルブミン (mg/dL)	本剤群	26.06±6.60 (58)	19.35±4.31 (58)	15.63±3.52 (55)	19.11±5.21 (54)
	対照群	27.70±10.16 (57)	18.98±5.24 (58)	16.06±4.47 (57)	20.16±5.30 (54)
トランスフェリン (mg/dL)	本剤群	251.7±46.7 (58)	196.9±41.9 (58)	190.6±41.7 (55)	202.5±47.4 (54)
	対照群	247.5±47.5 (57)	189.2±30.5 (58)	191.4±39.5 (57)	209.4±36.5 (54)
レチノール 結合蛋白 (mg/dL)	本剤群	3.92±0.98 (58)	2.43±0.79 (58)	2.38±0.74 (55)	3.00±0.96 (54)
	対照群	4.03±1.38 (57)	2.48±0.85 (58)	2.54±0.80 (57)	3.28±1.01 (54)
総蛋白 (g/dL)	本剤群	6.81±0.51 (58)	5.58±0.55 (58)	6.21±0.53 (55)	6.43±0.61 (54)
	対照群	6.80±0.56 (57)	5.52±0.62 (58)	6.22±0.61 (57)	6.49±0.59 (54)
アルブミン (g/dL)	本剤群	4.04±0.32 (58)	3.26±0.41 (58)	3.44±0.37 (55)	3.53±0.41 (54)
	対照群	4.06±0.34 (57)	3.28±0.39 (58)	3.50±0.39 (57)	3.65±0.38 (54)
ビタミンB ₁ (µg/dL)	本剤群	3.30±0.71 (58)	5.22±11.38 (56)	4.93±1.16 (55)	5.08±2.92 (53)
	対照群	3.29±1.06 (57)	3.56±2.46 (57)	4.12±1.40 (57)	4.00±1.48 (53)
ビタミンB ₂ (µg/dL)	本剤群	18.41±4.16 (58)	18.94±3.73 (56)	20.64±4.04 (55)	21.55±4.35 (53)
	対照群	18.90±3.64 (57)	18.43±3.80 (58)	16.86±2.95 (57)	17.78±3.16 (53)
ビタミンB ₆ (ng/mL)	本剤群	8.78±5.57 (58)	10.84±42.43 (58)	16.28±4.82 (55)	16.76±6.35 (54)
	対照群	9.38±9.79 (57)	5.98±7.99 (58)	4.16±3.53 (57)	4.81±4.04 (54)
ビタミンB ₁₂ (pg/mL)	本剤群	490.7±252.0 (58)	498.6±312.7 (58)	817.5±317.2 (55)	967.9±335.4 (54)
	対照群	519.8±296.4 (57)	473.4±287.0 (58)	470.4±271.7 (57)	559.5±282.8 (53)
ビタミンC (µg/mL)	本剤群	8.37±3.05 (58)	4.64±1.87 (58)	7.26±2.08 (55)	8.42±2.22 (54)
	対照群	7.81±2.62 (57)	4.38±1.77 (58)	3.12±1.15 (55)	3.98±1.90 (54)
葉酸 (ng/dL)	本剤群	7.97±3.67 (58)	5.08±2.58 (58)	8.52±2.98 (55)	9.87±3.17 (54)
	対照群	8.40±3.82 (56)	5.06±2.94 (58)	4.22±2.66 (57)	5.68±3.15 (54)
ニコチン酸 (µg/mL)	本剤群	5.75±0.77 (58)	5.22±0.68 (58)	5.33±0.79 (55)	5.30±0.71 (54)
	対照群	5.62±0.76 (57)	5.08±0.65 (58)	5.20±0.75 (57)	5.21±0.78 (54)
パントテン酸 (µg/L)	本剤群	75.955±40.258 (58)	54.159±24.511 (58)	64.033±28.663 (55)	77.213±27.446 (54)
	対照群	66.878±32.289 (57)	50.820±29.145 (58)	54.103±74.460 (57)	52.394±15.797 (54)
ビオチン (µg/L)	本剤群	1.3647±0.4228 (58)	0.7884±0.2875 (58)	0.8862±0.2776 (55)	1.2203±0.3970 (54)
	対照群	1.3447±0.3787 (57)	0.7692±0.3019 (58)	0.7227±0.2490 (57)	0.9900±0.3656 (54)

値は平均値±標準偏差、括弧内は症例数

対照群：パレセーフ輸液

また、各栄養指標及びビタミン B₁ について、パレセーフ輸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、本剤群における 4POD の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合は、プレアルブミン、トランスフェリン及びビタミン B₁ では 55 例中 0 例 (0%、許容区間はそれぞれ 4.1~24.9 mg/dL、110~308 mg/dL 及び 2.2~12.4 µg/dL)、レチノール結合蛋白及び総蛋白では 55 例中 1 例 (1.8%、許容区間はそれぞれ 0.6~4.3 mg/dL 及び 4.5~7.6 g/dL)、アルブミンでは 55 例中 2 例 (3.6%、許容区間は 2.3~4.1 g/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を逸脱し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、本剤群がパレセーフ輸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。

安全性について、有害事象が認められた症例は、本剤群 46/58 例 (79.3%)、パレセーフ輸液群 43/58 例 (74.1%) であり、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象は表 5 のとおりであった。

表5 いずれかの群で5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=58)	パレセーフ輸液群 (n=58)
創合併症	17.2 (10)	13.8 (8)
処置による疼痛	10.3 (6)	12.1 (7)
不眠症	5.2 (3)	10.3 (6)
肝機能異常	8.6 (5)	3.4 (2)
肝酵素上昇	5.2 (3)	8.6 (5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6.9 (4)	3.4 (2)
譫妄	6.9 (4)	0 (0)
発熱	6.9 (4)	0 (0)
悪心	1.7 (1)	6.9 (4)
血管障害	5.2 (3)	5.2 (3)
無気肺	5.2 (3)	0 (0)
肝機能検査異常	5.2 (3)	5.2 (3)
注入部位腫脹	3.4 (2)	5.2 (3)
注入部位血管外漏出	1.7 (1)	5.2 (3)

値は、%（症例数）を示す

重篤な有害事象は、本剤投与群で 58 例中 2 例（3.4%、縫合関連合併症及び胃穿孔各 1 例）に発現したが、いずれも因果関係は否定された。死亡例はなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の投与対象となる患者集団の背景を具体的に示した上で、既存製剤との使い分けも含めて本剤の臨床的位置付けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、既存の末梢静脈栄養（peripheral parenteral nutrition：以下、「PPN」）療法であるパレセーフ輸液と同一組成の糖、アミノ酸及び電解質を含有し、さらに 9 種の水溶性ビタミンを配合した製剤として開発した。近年、PPN 療法施行時の水溶性ビタミン投与の必要性に関して、PPN 療法の適応となる患者では水溶性ビタミンが欠乏する可能性が以下のように示唆されている。①胃切除患者の術後において、水溶性ビタミンの血中濃度が低下しており、PPN 療法施行時に水溶性ビタミンを補充しない場合には PPN 療法施行後まで水溶性ビタミンの血中濃度が基準値以下となる状態が継続し、術後短期間であっても水溶性ビタミンが欠乏する（*Kurume Medical Journal* 53: 79-87, 2006）。②内科における PPN 療法適応入院患者は入院時点で水溶性ビタミンの血中濃度が低下傾向であり、中でも消化器疾患患者では PPN 療法施行後はさらに血中濃度が低下したことから、短期間の PPN 管理においてもこれら水溶性ビタミンの補給が必要である（*静脈経腸栄養* 22: 181-7, 2007）。上記のとおり、術後や入院中の経口摂取不十分な場合等でも水溶性ビタミンの低下がみられることがあり、そのような患者に PPN 療法を施行する場合には水溶性ビタミンを補給することが望ましいと考えられる。2013 年 5 月に刊行された「*静脈経腸栄養ガイドライン 第 3 版*」（日本静脈経腸栄養学会編集. 照林社. 2013; 33-46. 及び 385-92.）でも、PPN 療法施行時の水溶性ビタミンの投与を推奨している。2009 年に申請者が実施した医師及び薬剤師を対象とした調査において、PPN 療法時にビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミンを併用する必要があると考えている医師・薬剤師は調査対象者 ■■■ 名（医師 ■■■ 名、薬剤師 ■■■ 名）の約半数であり、約 1/3 は実際に水溶性ビタミン製剤を併用していることを確認した。また、医師を対象に周術期管理におけるビタミン使用実態及び PPN 療法施行時のビタミン併用ニーズについて 2013 年に申請者が調査（有効回答数 ■■■）した結果（以下、「*周術期管理実態調査*」）、約 4 割の医師が術後の PPN 療

法にビタミンを併用していることが確認された。ビタミンを投与する理由としては、術後のビタミン欠乏予防のほか、栄養療法としての必要性を挙げている医師も多く、絶食期の患者や食事摂取不十分な患者に対するビタミン投与への意識も高い結果だった。PPN療法に注射用ビタミン製剤を投与している場合は胃切除で95%、大腸切除で97%がクリニカルパスの規定によるものであったことから、栄養療法としてのビタミンの必要性が意識されていることが推察された。このように、臨床現場においては既に術後の絶食期や経口摂取不十分な場合に水溶性ビタミンを投与する必要性は認められていると考えられる。以上より、本剤の投与対象は、術前後や経口摂取不十分な場合に水溶性ビタミンの補充が必要であると医師が判断した患者であると考え。PPN療法の適応となる消化器術後患者を対象とした第Ⅲ相試験では、両投与群でともに術前から1PODにかけて水溶性ビタミンの血中濃度が低下し、術後早期に水溶性ビタミンが欠乏していることが示唆された。対照群では1POD以降も水溶性ビタミンの血中濃度低下状態が持続したのに対し、本剤群ではその低下状態を改善したことから、本剤の投与により水溶性ビタミンを補充可能であると考え。なお、脂溶性ビタミンについては、蓄積性があるため過剰症が懸念されるのに対して、短期間では不足しないと考えられること、及び脂溶性ビタミンは主に発育成長や各種臓器の生理機能維持に関与しており、術後早期に要求量が増大する栄養代謝には関与しないことから、PPN製剤である本剤に脂溶性ビタミンを配合する必要はないと判断した。

現在の臨床現場において既存のビタミン製剤を用いて PPN 療法施行時に水溶性ビタミンを併用する際は、単味又は複合の水溶性ビタミン注射剤の混注が必要となる。水溶性ビタミンをあらかじめ配合したキット製剤である本剤は、混注回数を減らし、細菌汚染による感染リスク防止の観点から医療現場に貢献できると考える。周術期管理実態調査の結果でも、薬剤混注作業による感染リスク対策として、なるべくキット製剤を使用すると回答した医師が多く、ビタミン配合キット製剤が感染リスク対策に有用である。以上より、本剤の臨床的位置付けは、術後や入院中の経口摂取不十分な場合等に、補給することが望ましい水溶性ビタミンを配合した PPN 製剤として、様々な病態の患者に対する栄養療法の選択肢を広げ、かつ感染リスクを軽減することで、安全に使用できるものであると考える。なお、水溶性ビタミンにアレルギーを有する患者、血友病等で本剤を投与できない患者、病態や投与期間からビタミンの投与を必要としないと医師が判断する患者等では、本剤を選択せずに既存のビタミン B₁ 配合 PPN 製剤あるいはビタミン B₁ を配合していない PPN 製剤を選択することが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。経口摂取が不十分な際に水溶性ビタミンが欠乏する可能性があること、臨床現場においては既に術後の絶食期や経口摂取不十分な場合に水溶性ビタミンが投与されていること、及び薬剤混注回数を減らすことにより感染リスクの低下が期待されることから、水溶性ビタミン欠乏の予防が必要な患者に使用する PPN 製剤として、本剤を臨床現場に提供する意義はあると考える。本剤は、臨床現場において既存の水溶性ビタミン製剤を用いて PPN 療法施行時に水溶性ビタミンを併用することが必要と判断されていた患者に対して投与される薬剤と位置付けられるものと考え、本剤の臨床的位置付けや投与対象の選択方法については、最終的に専門協議における議論を踏まえて判断したい。

(2) 有効性について

1) 栄養指標とビタミン B₁ の評価

申請者は、栄養指標とビタミン B₁ の評価について、以下のように説明した。PPN療法の適応となる消化器術後患者 116 例を対象に、本剤又は対照薬（既承認のビタミン B₁ 含有 PPN 製剤であるパレセーフ輸液）を 1POD より 5 日間投与した。主要評価項目のうち栄養指標（プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、総蛋白、アルブミン）及び本剤と対照薬の双方に含有する水溶性ビタミンで

あるビタミン B₁ の 4POD の血中濃度について、栄養指標の 4POD の血中濃度はいずれの項目も本剤群及び対照群で同様であった。類似性の検討の結果、栄養指標及びビタミン B₁ の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（対照群の測定値の最大値と最小値の範囲）を逸脱し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、かつ両群の血中濃度の分布はほぼ重なっていたことから、本剤とパレセーフ輸液の栄養効果の類似性が確認された。また、上記栄養指標及びビタミン B₁ の血中濃度の推移等も副次評価項目として検討され、主要評価項目の結果を支持する結果であった。なお、ビタミン B₁ については 4POD の血中濃度が本剤群でパレセーフ輸液群より有意に高かったが、500 mL 中のビタミン B₁ 量は本剤で 1.91 mg、パレセーフ輸液で 1.000 mg と本剤に配合された量が多いことが血中濃度に反映された結果であると考えられた。

機構は、第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目である 4POD における栄養指標のうち、レチノール結合蛋白、総蛋白及びアルブミンに関して、許容区間から逸脱した本剤群の症例における逸脱の内容を症例毎に示した上で、それぞれ臨床的に問題となる逸脱ではなかった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。主要評価項目である 4POD における栄養指標において、許容区間を逸脱した本剤群の症例は、レチノール結合蛋白が 1 例、総蛋白及びアルブミンが 1 例、アルブミンが 1 例であった。各指標の許容区間と、許容区間から逸脱した症例、測定値及び許容区間に対する逸脱の内容を表 6 に示す。

表 6 4POD における許容区間逸脱症例 (FAS)

項目	許容区間*	解析対象症例数	許容区間逸脱症例数	4POD 測定値	臨床検査測定機関における各指標の基準値	許容区間に対する逸脱の内容
レチノール結合蛋白	0.6~4.3	55	1	4.4 mg/dL	2.9~7.9 mg/dL	上限を超過
総蛋白	4.5~7.6	55	1	7.9 g/dL**	6.7~8.3 g/dL	上限を超過
アルブミン	2.3~4.1	55	2	4.2 g/dL	3.8~5.3 g/dL	上限を超過
				4.2 g/dL**	3.8~5.3 g/dL	上限を超過

* 許容区間：対照群の最大値及び最小値を上限及び下限として設定

** 同一症例

いずれも測定値が許容区間の上限を超えたために逸脱となった症例であり、他の症例よりも栄養状態として良好であったと考えられる。また、有効性評価項目の測定を委託した臨床検査測定機関における各指標の基準値は、レチノール結合蛋白：2.9~7.9 mg/dL、総蛋白：6.7~8.3 g/dL、アルブミン：3.8~5.3 g/dL と設定されている。許容区間を逸脱した症例の 4POD 測定値はいずれも基準値内の値であり、臨床的に問題となる値ではない。以上より、主要評価項目である 4POD の栄養指標における許容区間の逸脱は、いずれも臨床的に問題となる逸脱ではないと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の栄養指標及びビタミン B₁ に関する主要評価項目において、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。また、栄養指標が許容区間を逸脱した各症例について、いずれも許容区間の上限を超えた値による逸脱であり、臨床検査測定機関における各指標の基準値内の値であったことから臨床的に問題となる値ではないとする申請者の説明は妥当である。以上より、本剤の栄養及びビタミン B₁ の補給効果は、パレセーフ輸液と類似しているものと判断した。

2) ビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミンの評価

申請者は、既承認の PPN 製剤と比較して本剤で新たに配合されたビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミン（ビタミン B₂、B₆、B₁₂、C、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン）の補給効果について、以下のように説明した。ビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミンについて、主要評価項目である 4POD の血中濃度を検討した結果、上記のうちニコチン酸とパントテン酸以外の水溶性ビタミンの血中濃度は、対照群に比し本剤群で有意に高値を示した。なお、パントテン酸の血中濃度は Per Protocol Set（以下、「PPS」）において本剤群で対照群に比べ有意に高値を示したことから、FAS での評価では PPS で除外しているパンテノール製剤を併用した症例の影響が大きかったものと考えられた。また、副次評価項目である水溶性ビタミンの血中濃度推移の検討結果からも、本剤が上記の水溶性ビタミンの補給効果を有することが確認された。なお、両群でともに術前から 1POD にかけて水溶性ビタミンの血中濃度が低下する傾向であり、PPN 療法の適応となる消化器術後患者においては、術前から術後早期に水溶性ビタミンが欠乏していることが示唆された。

機構は、4POD におけるニコチン酸の血中濃度は、本剤群と対照群で同程度であったことを踏まえ、本剤投与によりニコチン酸が補充されていた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。4POD におけるニコチン酸の血中濃度（ニコチン酸及びニコチン酸アミドの総量）（FAS）は、対照群 $5.20 \pm 0.75 \mu\text{g/mL}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）本剤群 $5.33 \pm 0.79 \mu\text{g/mL}$ であり、平均値の差の両側 95%信頼区間は $-0.16 \sim 0.41$ であった。本剤投与によるニコチン酸の補充効果について、有効性の副次評価項目であるニコチン酸代謝物の尿中排泄量、本剤のニコチン酸アミド配合量、及び本治験において発現した有害事象に基づき説明する。

Thurnham らは、血中のニコチン酸を特異性の高い直接的な方法で測定できないことから、ニコチン酸代謝物の尿中排泄量の測定が有用であると述べている^a。ニコチン酸及びニコチン酸アミドは各組織で補酵素型に転換され利用されるが、ニコチン酸及びニコチン酸アミドそのものは大部分が再吸収されるためほとんど尿中には排泄されない。ヒトの尿中における主要なニコチン酸代謝物は、N¹-メチルニコチンアミド（MNA）、N¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド（2-Py）、及び N¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド（4-Py）の 3 種類であり、これら 3 種類のニコチン酸代謝物は、ニコチン酸の欠乏時に尿中排泄量が低下すること、特に 2-Py、4-Py の排泄量は MNA よりも鋭敏にニコチン酸欠乏を反映することから、ニコチン酸の栄養状態を示す指標として有用であると説明している。上記の理由から、本治験では、ニコチン酸の血中濃度に加えニコチン酸代謝物の尿中排泄量を併せて評価した。第Ⅲ相試験における各評価期間のニコチン酸代謝物の尿中排泄量は、両群でともに経時的に増加したが、対照群では増加の程度は小さかった（図 1）。このことから、本剤群ではニコチン酸が補充されたことにより反応の基質が充足したため代謝物の尿中排泄量が増加したが、対照群では基質であるニコチン酸が不足しているため代謝物の尿中排泄量が少ない状態が継続したものと考えられる。

また、ニコチン酸代謝物のうち、2-Py 及び 4-Py の尿中排泄量は MNA より鋭敏にニコチン酸欠乏を反映するとされ、臨床的な欠乏症が発現してくる 2 週間前にはほとんど 0 となるとされている^a。第Ⅲ相試験における各評価期間のニコチン酸代謝物の尿中濃度が検出限界未満であった症例数は表 7 のとおりであり、対照群では 4-Py が検出限界未満であった症例数が 1POD から 4POD までの評価期間を通じて多

^a Thurnham DI et al. 水溶性ビタミン 栄養の化学. ヒューマン・ニュートリション. 第 10 版. 医師薬出版. 2004; 257-98

いま経過した。鋭敏さでは劣るとされるMNAについても、対照群には3POD～4PODにおいてもなお検出限界未満の症例が2/54例（3.7%）認められた。このことから、対照群ではニコチン酸欠乏に近い状態が継続していたものと考えられる。一方、本剤群において4-Pyが検出限界未満であった症例は、1POD～2PODで46/55例（83.6%）、2POD～3PODで24/51例（47.1%）、3POD～4PODで1/50例（2.0%）と経時的に減少したことから、本剤によるニコチン酸の補充は4PODにかけて充足に近い状況に至ったことが推察され、必要量を超えるニコチン酸が投与されたものではないと考える。

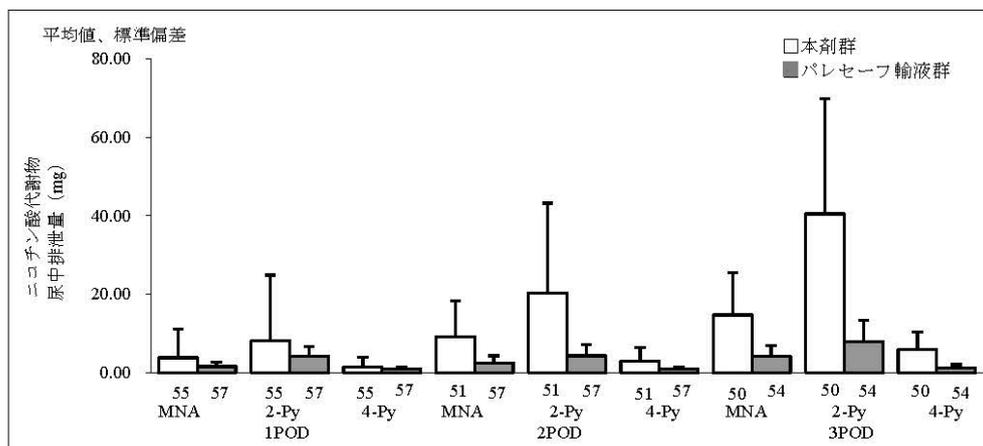


図1 ニコチン酸代謝物の尿中排泄量 (FAS)

表7 ニコチン酸代謝物の尿中濃度が検出限界未満であった症例数 (FAS)

	1POD～2POD			2POD～3POD			3POD～4POD		
	MNA	2-Py	4-Py	MNA	2-Py	4-Py	MNA	2-Py	4-Py
解析対象例数	本剤群:55例 対照群:57例			本剤群:51例 対照群:57例			本剤群:50例 対照群:54例		
本剤群	0 (0%)	2 (3.6%)	46 (83.6%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (47.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.0%)
対照群	9 (15.8%)	4 (7.0%)	52 (91.2%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	57 (100%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	45 (83.3%)

例数 (%)

MNA 検出限界値 : μg/mL

2-Py 検出限界値 : μg/mL

4-Py 検出限界値 : μg/mL

※なお、尿中排泄量の算出においては、尿中濃度 (μg/mL) が検出限界値 (MNA : μg/mL、2-Py、4-Py : μg/mL) 未満の場合は、検出限界値に 値を用いて算出した。

対照群 : パレセーフ輸液

また、本剤に配合されたニコチン酸アミドは既承認の TPN 製剤及び TPN 用総合ビタミン製剤での配合量と同量 (1日量として 40 mg) であり、その他のビタミン製剤の用法・用量 (ニコチン酸アミドの1日投与量は 20～100 mg) の範囲内であることから、安全性は確認されていると考える。ニコチン酸の重大な副作用としては、大量摂取した場合の肝毒性および重篤な胃腸障害の発現が報告されているが、これらは高脂血症の治療のためにニコチン酸そのものをグラム単位で摂取した際の事例に基づいており、本剤に配合したニコチン酸アミド量は副作用を発現する摂取量に比し非常に少ないことから、これらの副作用のリスクはないものとする。軽微な副作用としては、高用量のニコチン酸摂取により血管が拡張

^b ジョン・ハズコック, 著, 橋詰直孝, 監訳, ビタミン・ミネラルの安全性, 第2版, 第一出版株式会社, 2007; 100-6.

張して皮膚の潮紅、紅斑、掻痒、灼熱感といった症状が発現することが指摘されているが、血管拡張作用はニコチン酸が有する作用であり、本剤に配合したニコチン酸アミドでは発現しないとされている^b。本治験において発現した皮膚疾患又は皮膚症状に関連する有害事象の発現率に群間差はなく、本剤に配合したニコチン酸アミドに起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。したがって、安全性の観点からも、本剤のニコチン酸アミド配合量に問題はないと考える。

以上のことから、ニコチン酸代謝物の尿中排泄量の推移より対照群はニコチン酸が欠乏あるいは欠乏に近い状態であったことが示唆され、本剤群では欠乏するニコチン酸を補充でき、かつ必要量を超える量の補充ではなかったことが示唆されたと考える。また、安全性の観点からも必要量を超えるニコチン酸が投与されたことを示すものではないと考える。

機構は、以下のように考える。ニコチン酸以外の水溶性ビタミンに関して、補充効果を有することが確認されたとする申請者の判断は妥当と考える。4PODにおけるニコチン酸の血中濃度は、本剤群と対照群で同程度であったが、ニコチン酸代謝物の尿中排泄量の推移より対照群はニコチン酸が欠乏あるいは欠乏に近い状態であり、本剤群では欠乏するニコチン酸を補充できることが示唆されたとする申請者の説明は妥当である。

以上より、機構は、本剤にはパレセーフ輸液と同様の有効性が期待でき、水溶性ビタミンの補給効果も確認されたものと判断した。

(3) 安全性について

機構は、第Ⅲ相試験において肝機能異常及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加の発現割合が対照群と比較して本剤群で高かった理由を考察した上で、当該事象が临床上問題となる可能性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。第Ⅲ相試験における肝機能に関連する有害事象の発現割合は、肝機能異常が本剤群 8.6% (5/58 例)、対照群 3.4% (2/58 例)、 γ -GTP 増加が本剤群 6.9% (4/58 例)、対照群 3.4% (2/58 例)、肝機能検査異常が本剤群 5.2% (3/58 例)、対照群 5.2% (3/58 例)、肝酵素上昇が本剤群 5.2% (3/58 例)、対照群 8.6% (5/58 例)であった。これらの有害事象のうち、 γ -GTP 増加を除く肝機能異常、肝機能検査異常、肝酵素上昇を発現した症例は、治験薬投与開始後に AST、ALT、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）、ALP 及び γ -GTP のうち複数の上昇を認め、これらの検査値と被験者の状態を勘案して総合的な有害事象名とされている。そこで、臨床検査値について客観的に考察するため、肝機能に関連する臨床検査項目の異常変動についても併せて検討した。AST 上昇は本剤群 15.5% (9/58 例)、対照群 20.7% (12/58 例)、ALT 上昇は本剤群 19.0% (11/58 例)、対照群 31.0% (18/58 例)、ALP 上昇は本剤群 12.1% (7/58 例)、対照群 12.1% (7/58 例)、LDH 上昇は本剤群 3.4% (2/58 例)、対照群 0% (0/58 例)、 γ -GTP 上昇は本剤群 46.6% (27/58 例)、対照群 39.7% (23/58 例)であり、 γ -GTP の異常変動の発現割合は本剤群で多く、AST、ALT については対照群において多かった。また、ALP については本剤群の発現割合は対照群と同じであった。LDH については異常変動自体の発現が少なく、本剤群に 2 例発現したのみで対照群には発現がなかった。以上のことから、肝機能に関連する有害事象及び臨床検査値異常変動の発現頻度が本剤群で突出して高いとは考えにくく、本剤の投与が肝機能異常につながるおそれは少ないと考えた。

術後の肝障害はしばしば認められる病態であり、術前において肝疾患がない場合にも発現し得るとされる。要因を術前、術中、術後に分類すると、術前からの要因としては慢性肝炎、肝硬変、感染症の合併、術中の要因としては循環障害、薬剤（麻酔薬、抗生物質、鎮痛剤等）、感染、輸血等、術後の要因としては薬剤、輸血、栄養、感染、胆道系合併症等が挙げられる。また、複合的因子による場合や原因を特定することが困難な場合もある（川岸直樹, 他. 術後肝障害. 「がん患者の周術期管理のすべて」. 外科治療 104: 243-6, 2011）。術中要因として挙げられている循環障害については、術中低血圧や手術操作による肝血流量の減少が影響する場合があるとされており、消化器切除患者に関しては、上腹部手術で肝血流が 60%減少し、手術侵襲による影響が最も大きかったという報告（ARCHIVES OF SURGERY 111: 881-3, 1976）や、中等度以上の手術侵襲が加えられた術前肝機能異常等のない患者のうち上部消化管切除で 27.6%、下部消化管切除で 16.2%に肝機能障害の発現を認め、胆・膵や乳腺の手術と比較して上部消化管切除で最も多かったとの報告（日消外会誌 23: 709-15, 1990）がある。これらのことから、第Ⅲ相試験で対象とした消化器切除患者は肝機能異常が比較的発現しやすい集団であったと考える。これらの知見をもとに、第Ⅲ相試験において、術後肝障害の要因となり得たと考えられる要素を有していた症例数及びその割合を検討した結果、術前より肝胆膵関連の疾患を罹患していた症例が本剤群 12/58 例（20.7%）、対照群 6/58 例（10.3%）であり、当該症例のうち本剤群 6/12 例、対照群 2/6 例で実際に肝機能関連の有害事象が認められた。また、術後に肝胆膵関連の疾患・検査値異常を発現した症例が本剤群 8/58 例（13.8%）、対照群で 7/58 例（12.1%）であり、当該症例のうち本剤群 2/8 例、対照群 2/7 例で実際に肝機能関連の有害事象が認められた。また、治験中の併用治療薬のうち、術後肝障害の要因の 1 つと考えられる麻酔薬系の鎮痛剤を使用した症例が本剤群 28/58 例（48.3%）、対照群で 18/58 例（31.0%）であり、当該症例のうち本剤群 11/28 例、対照群 6/18 例で実際に肝機能関連の有害事象が認められた。このように、上記の要因を有する被験者は対照群に比し本剤群で多く、肝機能関連の有害事象の発現割合にも影響したものと考えられ、また、第Ⅲ相試験の結果からも、これらの要因を有していた症例数の差が、本剤群と対照群の肝機能異常及び γ -GTP 増加の発現割合の差に反映した可能性が高いと考えた。なお、本剤群において発現割合が高かった有害事象である肝機能異常を発現した本剤群の 5 例、 γ -GTP 増加を発現した本剤群の 4 例の計 9 例について、有害事象の経過を検討した結果、いずれの症例についても、回復、あるいは臨床的に問題のない状態まで軽快しており、発現した肝機能障害、 γ -GTP 増加はその経過から臨床的に問題はなかったと考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、肝機能異常及び γ -GTP 増加の発現割合が対照群と比較して本剤群で高かった理由が、申請者の考察したように、術後肝障害の要因となり得たと考えられる要素を有していた患者の割合が本剤群で多かったことのみ起因するかは不明である。しかしながら、いずれの事象についても、回復あるいは軽快しており、臨床的に問題はなかったとする申請者の考察は妥当と考える。肝機能異常及び γ -GTP 増加以外の事象に関しては、第Ⅲ相試験における発現割合は本剤群と対照群で同程度であり、水溶性ビタミンを追加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、パレセーフ輸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いる。以上より、本剤の安全性は臨床的に許容可能であると判断した。

添付文書（案）においては、本剤にはパレセーフ輸液には含有されないパンテノールが含まれることから、パンテノールを含有する TPN 製剤及び TPN 用総合ビタミン製剤と同様に、禁忌として「血友病患者〔出血時間を延長することがある（パンテノール含有のため）。〕」を設定すること、及び本剤に

はパレセーフ輸液には含有されないビタミン B₆が含まれ、レボドパの作用を減弱させるおそれがあることから、ビタミン B₆を含有する TPN 用総合ビタミン製剤と同様に、本剤とレボドパとの相互作用について「併用注意」の項において注意喚起すること等以外は、パレセーフ輸液の添付文書で記載されている注意喚起とほぼ同様の注意喚起を設定したことは妥当と考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように判断した。第Ⅲ相試験成績から、本剤はパレセーフ輸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、本剤はパレセーフ輸液と同様に PPN 製剤の選択肢の一つとすることは可能であると考えられることから、本剤の効能・効果について、パレセーフ輸液と同様とすることは妥当と考える。以上の判断と本剤の有効成分を踏まえ、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。ただし、本剤は、糖、アミノ酸、電解質及びビタミン B₁を含有する既承認 PPN 製剤では、水溶性ビタミンが欠乏する可能性があるとして医師が判断した患者で選択されるべきであり、本剤の位置づけに関する専門協議での議論を踏まえて、投与対象選択に係る適切な情報提供を行う必要があると考える。

[効能・効果]

下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給

- ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
- ・手術前後

(5) 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、第Ⅲ相試験における用法・用量の規定との相違があることも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。本剤の第Ⅲ相試験は、既承認 PPN 製剤の第Ⅲ相試験（日本臨床栄養学会雑誌 27: 380-412 2006、新薬と臨床 55: 305-38, 2006）と同様、PPN 製剤の効能・効果のうち「手術前後」に該当する、末梢静脈栄養療法の適応となる消化器術後患者を対象に実施した。したがって、本剤の投与方法は、既承認 PPN 製剤の第Ⅲ相試験の投与方法を参考に、投与量は外科手術後の栄養療法施行時に必要な水分、エネルギー、アミノ酸、電解質が補給できる用量（日本静脈経腸栄養学会 編集、「静脈経腸栄養ガイドライン 第3版」、照林社、2013; QR15-16, 140-8. 日本静脈経腸栄養学会 編集、「日本静脈経腸栄養学会 静脈経腸栄養ハンドブック」、南江堂、2011; 306-12. 島田慈彦,他, 編著、「実践 静脈栄養と経腸栄養 基礎編」、2003; 42-60.）を勘案して「1日量：30～45 mL/kg を目安とする」（体重 50 kg では 1500 mL～2250 mL に相当）とした。投与期間は、手術後の回復過程のうちエネルギー供給期に当たる（日本静脈経腸栄養学会 編集、「コメディカルのための静脈・経腸栄養ガイドライン」、南江堂、2000; 112-8.及び 119-28.）術後第1病日から5日間と設定した。医療現場において術後に PPN 製剤を投与する場合は、一般的に、患者の体格や病態から1日投与量を決定し、24時間持続点滴で投与される。したがって、第Ⅲ相試験における投与速度は1日24時間持続点滴（4POD 以降は被験者の経口摂取状況、状態及び体重を考慮し減量も可）とした。1日最大投与量は、PPN 製剤の用法・用量に従い 2500 mL と設定した。

第Ⅲ相試験において実際に投与された治験薬の投与本数、投与量及び投与時間について、本剤は1回 500 mL 製剤1本が1日に2～5回投与され、1日投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 1852.4±285.0

mL（範囲：743～2500 mL）であり、500 mL あたりの投与時間は 371.0 ± 53.7 分（範囲：159.2～745.2 分）であった。また、対照群では 1 回 500 mL 製剤 1 本が 1 日に 1～5 回投与され、1 日投与量は 1812.4 ± 342.6 mL（範囲：433～2500 mL）であり、500 mL あたりの投与時間は 372.3 ± 67.0 分（範囲：135.0～1592.4 分）であった。第Ⅲ相試験の結果、本剤は既承認の PPN 製剤と同様の栄養効果を有するとともに、本剤の投与により PPN 療法施行時に不足する水溶性ビタミン補充効果が期待できることが示された。既承認の PPN 製剤と等しい条件下において、同様の栄養効果を有することが確認されたことから、本剤の申請用法・用量について既承認の PPN 製剤と同様の記載とすることは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤は、第Ⅲ相試験で対照薬とされたパレセーフ輸液と 500 mL あたりの熱量は同一であり、PPN 療法における使用方法も同一であること、及び第Ⅲ相試験成績から本剤をパレセーフ輸液と同様の使用法で投与することにより、パレセーフ輸液と同様の有効性及び安全性が得られると判断できたことから、本剤の申請用法・用量をパレセーフ輸液と同様の用法・用量とした申請者の方針は妥当と考える。以上より、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが適切と考える。

[用法・用量]

用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。通常、成人には 1 回 500 mL を末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は通常、500 mL 当たり 120 分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 2500 mL までとする。

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

審査報告（2）において報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の PPN 輸液剤としての有効性は示され、安全性は許容可能と考える。本剤は、経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある患者、あるいは手術前後の患者におけるアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給の選択肢の一つとなり得る製剤であり、臨床現場に提供する意義があると考えられる。

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 4 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パレプラス輸液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 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) 臨床的位置付けについて

経口摂取が不十分で PPN が施行される患者ではビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミンも欠乏する場合があること、臨床現場においては既に術後の絶食期や経口摂取不十分な患者にビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミンも投与されている場合があること、及び薬剤混注回数を減らすことにより感染リスクの低下が期待されることから、水溶性ビタミン欠乏の予防が必要な患者に使用する PPN 製剤として、本剤を臨床現場に提供する意義は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相試験は、本剤に配合された水溶性ビタミンの有用性を検証するようなデザインではなかったが、各種ビタミン欠乏により引き起こされる疾患や症状についてはすでに教科書的にも広く知られていることから、本剤に水溶性ビタミンを追加した意義については明確であるとの意見、水溶性ビタミンは体内蓄積がほとんどできないため、消化管から十分量の水溶性ビタミンが吸収されなくなったと想定される時点から、水溶性ビタミンの静脈投与を検討すべきであるとの意見、本剤は、栄養療法の一つの選択肢として、日々の代謝に必要な必須水溶性ビタミンを無菌的に容易に混合できる輸液製剤に位置付けられるとの意見等が出され、機構の判断は支持された。

(2) 有効性について

第Ⅲ相試験において、栄養指標とビタミン B₁ の補給効果がパレセーフと類似していることが示され、さらに、既承認の PPN 製剤と比較して本剤で新たに配合されたビタミン B₁ 以外の水溶性ビタミン（ビタミン B₂、B₆、B₁₂、C、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン）の補給効果についても確認されたことから、本剤の有効性は示された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相試験において、水溶性ビタミンを追加したことによる特異的な有害事象は認められなかったこと等から、本剤の安全性プロファイルは、パレセーフ輸液の安全性プロファイルと大きく異なるこ

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した機構の判断について議論された。

専門委員より、パントテン酸の摂取により腸管蠕動運動が亢進する可能性があることから、例えば、機械的イレウスの症例に対してパンテノールを含有する本剤を使用することに安全性上問題ないのか確認する必要があるとの意見が出された。機構は、申請者に対し上記の点について説明を求めたところ、申請者より、術後腸管麻痺の効能・効果で承認されているパンテノール製剤（用法・用量：1回量 50～500 mg、1日 1～3回、最大 6回投与）と比較して、本剤投与時のパンテノール負荷量は1袋 500 mL あたり 3.75 mg であり、非常に少ない量であることから、機械的イレウスの患者に本剤が投与されたとしても、パンテノールの腸管蠕動運動促進作用が発現される可能性は低く、安全性上問題となることはないとの回答がなされた。以上の回答も踏まえ、本剤の安全性は臨床的に許容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。

また、既承認 TPN 製剤又は TPN 用総合ビタミン製剤の添付文書を踏まえ、添付文書（案）において、血友病患者を禁忌とすること、及び本剤とレボドパを併用注意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。

(4) 効能・効果について

第Ⅲ相試験成績から、本剤はパレセーフ輸液と同様に PPN 製剤の選択肢の一つとすることは可能であると考えられることから、本剤の効能・効果について、パレセーフ輸液と同様、以下のとおり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。

[効能・効果]

下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給

- ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
- ・手術前後

(5) 用法・用量について

第Ⅲ相試験で対照薬とされたパレセーフ輸液と 500 mL あたりの熱量は同一であり、PPN 療法における使用方法も同一であること、及び第Ⅲ相試験成績から本剤をパレセーフ輸液と同様の使用法で投与することにより、パレセーフ輸液と同様の有効性及び安全性が得られると判断できたことから、本剤の申請用法・用量をパレセーフ輸液と同様の用法・用量とした申請者の方針は妥当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、本剤の投与速度について、申請用法・用量とされている 500 mL あたり 2 時間を目安とするとの規定で実臨床上差し支えないとの意見が出された一方、当該規定は第Ⅲ相試験における本剤の投与速度よりも速いことから、実臨床において投与速度の増加に関連する有害事象が、臨床試験で認められた以上に発現する可能性はないのか確認する必要があるとの意見が出された。機構は、以上の点について申請者に説明を求めたところ、申請者より以下の回答がなされた。

PPN 製剤投与時には、PPN 製剤の pH が血液の pH より低いこと、及び浸透圧比が高いことが要因となり刺入部位の血管痛等の有害事象が発現する。また、急激な循環血液量の増加が一つの要因となり血管内ボリュームの増加に関する有害事象が発現する。

本剤の予定用法・用量（500 mL あたり 120 分を目安）及び浸透圧比（約 3）はパレセーフ輸液と同じであり、本剤の pH（約 6.9）はパレセーフ輸液の pH（約 6.7）に比べて血液の pH に近い値である。した

が、本剤を実臨床において 500 mL あたり 2 時間を目安として投与した際に刺入部位の血管痛等の投与部位に関する有害事象が起こりうるリスクは、パレセーフ輸液の安全性情報より推察できる。パレセーフ輸液の承認時以降の市販後の安全性報告に基づき集積した副作用（2014 年 3 月現在）のうち、刺入部位の血管痛等の投与部位に関する副作用は、注射部位血管外漏出 3 件、注入部位紅斑及び注入部位腫脹各 2 件、血管炎、血管障害及び注射部位浮腫各 1 件であり、本剤を実臨床において 500 mL あたり 120 分を目安として投与した際に、刺入部位の血管痛等の有害事象が高頻度に起こるリスクは低いと考えられた。

また、血管内ボリュームの増加等に関する有害事象について、パレセーフ輸液をはじめとする PPN 製剤の用法・用量では、緩徐な点滴静注が規定されており、代謝能力の低下している高齢者や、重篤な心疾患を有する患者等、高リスクの患者への注意喚起は添付文書上で既になされている。このような注意喚起がなされているパレセーフ輸液の市販後の安全性報告においては、大量・急速投与時に発現したと判断される副作用は認められていない。

以上の点から、本剤を実臨床においてパレセーフ輸液と同じ用法・用量で投与した際に、刺入部位の血管痛等の投与部位に関する有害事象や血管内ボリュームの増加に関する有害事象が第Ⅲ相試験実施時以上に発現する可能性は低いと考える。

以上の回答も踏まえ、最終的に、本剤の申請用法・用量をパレセーフ輸液と同様の用法・用量とする方針は妥当との意見で専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、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であると判断した。

[用法・用量]

用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。通常、成人には 1 回 500 mL を末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は通常、500 mL 当たり 120 分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 2500 mL までとする。

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、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（検査の一部未実施、併用禁止薬の投与、食事制限に係る規定の不遵守及び治験薬投与量の確認不遵守等）及び検査の一部未実施にかかる再採血の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。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. 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
7	表 3 脚注	遮光性包装剤	遮光性包装材

V. 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] 下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給
・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
・手術前後

[用法・用量] 用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。
通常、成人には1回 500 mL を末梢静脈内に点滴静注する。
投与速度は通常、500 mL 当たり 120 分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。
なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は1日 2500 mL までとする。