

審査報告書

平成 28 年 5 月 13 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] ①エルネオパ NF1 号輸液、②エルネオパ NF2 号輸液
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日
[剤形・含量] 1 バッグ (1,000、1,500 又は 2,000 mL) 中に別紙の表 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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の経中心静脈栄養法に関する有効性は示され、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、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

[用法及び用量]

①エルネオパ NF1 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、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。

用時に上下 2 室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。

通常、成人には 1 日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

②エルネオパ NF2 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下 2 室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には 1 日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

審査報告(1)

平成28年3月11日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①エルネオパ NF1 号輸液、②エルネオパ NF2 号輸液

[一般名] 医療用配合剤のため該当しない

[申請者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成27年7月31日

[剤形・含量] 1 バッグ (1,000、1,500 又は 2,000 mL) 中に表2に示す有効成分・分量を含む輸液

[申請時の効能又は効果] 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、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

[申請時の用法及び用量] ①エルネオパ NF1 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、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。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。

通常、成人には1日2,000 mL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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

②エルネオパ NF2 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には1日2,000 mL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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 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.....	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AFL	—	AMA1975 処方の総合ビタミン剤（ビタミン K ₁ の配合量は既承認のエルネオパ輸液と同じ 2,000 µg）であるオーツカ MV 注を添加した [] と [] の併用輸液
AMA1975	American Medical Association, Guidelines for multivitamin preparations for parenteral use (1975)	—
[]	[]	[]
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	欧州静脈経腸栄養学会
ESPEN ガイドライン	ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Surgery (Clin Nutr 2009; 28: 378-86)	—
[]	[]	[]
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
FAS	Full Analysis Set	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDA2000	FDA, Parenteral multivitamin products; Drugs for human use; Amendment (Federal Register 2000; 65: 21200-1)	—
MF	—	原薬等登録原簿
OPF []	—	本剤と同様、FDA2000 処方のビタミンを配合した [] 製剤
[]	[]	[]
POD	Post Operative Day	術後～日目
[]	[]	[]
PPN	Peripheral Parenteral Nutrition	末梢静脈栄養
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
TPN	Total Parenteral Nutrition	完全静脈栄養
エルネオパ輸液	—	エルネオパ 1 号輸液及び同 2 号輸液
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
局外規	—	日本薬局方外医薬品規格
日局	—	日本薬局方
ネオパレン輸液	—	ネオパレン 1 号輸液及び同 2 号輸液
本剤	—	エルネオパ NF1 号輸液及び同 2 号輸液

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、株式会社大塚製薬工場が開発した TPN 製剤であり、糖、電解質、アミノ酸、ビタミン及び微量元素を含有する既承認の TPN 製剤であるエルネオパ輸液の有効成分のうち、ビタミン B₁(チアミン)、ビタミン B₆ (ピリドキシン)、葉酸及びビタミン C (アスコルビン酸) を増量し、ビタミン K₁ (フィトナジオン) 及び鉄を減量した製剤である。

既承認のエルネオパ輸液のビタミン処方は、ビタミン K₁ を除いて AMA1975 に準拠しており、AMA1975 処方では示されていないビタミン K₁ の配合量は 2,000 µg である。しかしながら、米国では静脈栄養のためのビタミン処方について再評価が行われ、FDA2000 が示された。欧州においても、ESPEN ガイドラインで FDA2000 処方が推奨されており、現在、TPN 用総合ビタミン製剤の処方として FDA2000 処方が世界標準となりつつある。FDA2000 処方では、AMA1975 処方と比較して、ビタミン B₁、B₆ 及び C 並びに葉酸が増量されており、ビタミン K₁ の処方は、既承認のエルネオパ輸液の配合量よりも低い 150 µg と設定されている。静脈栄養における微量元素の 1 日必要量については、ESPEN ガイドラインが 2009 年に改訂されており、既承認のエルネオパ輸液に配合されている微量元素のうち、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の配合量は ESPEN ガイドラインに沿うものであるが、鉄の配合量は ESPEN ガイドラインの上限を超えている。このような状況を踏まえ、申請者は、FDA2000 及び ESPEN ガイドラインに準拠した TPN 製剤として本剤を開発した。なお、2016 年 2 月現在、本剤は、海外で開発又は承認申請されていない。

本剤の臨床開発は 年より開始され、今般、国内第Ⅲ相試験の成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤に使用される原薬は表 1 のとおりである。なお、 (MF 登録番号：) を除き、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、各原薬を有効成分として表 2 に示された分量含有する輸液剤である。製剤には氷酢酸、亜硫酸水素ナトリウム、クエン酸水和物、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、マクロゴール 400、水酸化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、用時開通する上室液、下室液、小室 V 液及び小室 T 液の 4 室からなる単回使用輸液容器に充填したコンビネーション製品である。

表 2 製剤中に含まれる有効成分の種類及び分量

販売名		エルネオパ NF1 号輸液			エルネオパ NF2 号輸液		
1 キットあたりの容量		1,000 mL	1,500 mL	2,000 mL	1,000 mL	1,500 mL	2,000 mL
上室液	容量	492 mL	738 mL	984 mL	492 mL	738 mL	984 mL
	ブドウ糖	120 g	180 g	240 g	175 g	262.5 g	350 g
	塩化ナトリウム	2.220 g	3.330 g	4.440 g	2.050 g	3.075 g	4.100 g
	塩化カリウム	0.597 g	0.8955 g	1.194 g	0.746 g	1.119 g	1.492 g
	L-乳酸ナトリウム液	1.270 g	1.905 g	2.540 g	1.590 g	2.385 g	3.180 g
	リン酸二水素カリウム	0.688 g	1.032 g	1.376 g	0.821 g	1.2315 g	1.642 g
	ヨウ化カリウム	0.0830 mg	0.1245 mg	0.1660 mg	0.0830 mg	0.1245 mg	0.1600 mg
	チアミン塩化物塩酸塩 (チアミンとして)	3.84 mg (3.0 mg)	5.76 mg (4.5 mg)	7.68 mg (6.0 mg)	3.84 mg (3.0 mg)	5.76 mg (4.5 mg)	7.68 mg (6.0 mg)
	ピリドキシン塩酸塩 (ピリドキシンとして)	3.675 mg (3.0 mg)	5.5125 mg (4.5 mg)	7.350 mg (6.0 mg)	3.675 mg (3.0 mg)	5.5125 mg (4.5 mg)	7.350 mg (6.0 mg)
	シアノコバラミン	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg
	パンテノール (パントテン酸として)	7 mg (7.5 mg)	10.5 mg (11.2 mg)	14 mg (15.0 mg)	7 mg (7.5 mg)	10.5 mg (11.2 mg)	14 mg (15.0 mg)
	下室液	容量	500 mL	750 mL	1,000 mL	500 mL	750 mL
L-ロイシン		2.80 g	4.20 g	5.60 g	4.20 g	6.30 g	8.40 g
L-イソロイシン		1.60 g	2.40 g	3.20 g	2.40 g	3.60 g	4.80 g
L-バリン		1.60 g	2.40 g	3.20 g	2.40 g	3.60 g	4.80 g
L-リシン酢酸塩 (L-リシンとして)		2.96 g (2.10 g)	4.44 g (3.15 g)	5.92 g (4.20 g)	4.44 g (3.15 g)	6.66 g (4.72 g)	8.88 g (6.29 g)
L-トレオニン		1.14 g	1.71 g	2.28 g	1.71 g	2.565 g	3.42 g
L-トリプトファン		0.40 g	0.60 g	0.80 g	0.60 g	0.90 g	1.20 g
L-メチオニン		0.78 g	1.17 g	1.56 g	1.17 g	1.755 g	2.34 g
アセチルシステイン (L-システインとして)		0.27 g (0.20 g)	0.405 g (0.30 g)	0.54 g (0.40 g)	0.40 g (0.30 g)	0.60 g (0.45 g)	0.80 g (0.60 g)
L-フェニルアラニン		1.40 g	2.10 g	2.80 g	2.10 g	3.15 g	4.20 g
L-チロシン		0.10 g	0.15 g	0.20 g	0.15 g	0.225 g	0.30 g
L-アルギニン		2.10 g	3.15 g	4.20 g	3.15 g	4.725 g	6.30 g
L-ヒスチジン		1.00 g	1.50 g	2.00 g	1.50 g	2.25 g	3.00 g
L-アラニン		1.60 g	2.40 g	3.20 g	2.40 g	3.60 g	4.80 g
L-プロリン		1.00 g	1.50 g	2.00 g	1.50 g	2.25 g	3.00 g
L-セリン		0.60 g	0.90 g	1.20 g	0.90 g	1.35 g	1.80 g
グリシン		1.18 g	1.77 g	2.36 g	1.77 g	2.655 g	3.54 g
L-アスパラギン酸		0.20 g	0.30 g	0.40 g	0.30 g	0.45 g	0.60 g
L-グルタミン酸		0.20 g	0.30 g	0.40 g	0.30 g	0.45 g	0.60 g
塩化カルシウム水和物		0.294 g	0.441 g	0.588 g	0.370 g	0.555 g	0.740 g
硫酸マグネシウム水和物		0.493 g	0.7395 g	0.986 g	0.620 g	0.930 g	1.240 g
酢酸カリウム		0.884 g	1.326 g	1.768 g	1.080 g	1.620 g	2.160 g
ニコチン酸アミド		20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	30 mg	40 mg
葉酸	0.3 mg	0.45 mg	0.6 mg	0.3 mg	0.45 mg	0.6 mg	

販売名		エルネオパ NF1 号輸液			エルネオパ NF2 号輸液		
1 キットあたりの容量		1,000 mL	1,500 mL	2,000 mL	1,000 mL	1,500 mL	2,000 mL
小室 V 液	容量	4 mL	6 mL	8 mL	4 mL	6 mL	8 mL
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム (リボフラビンとして)	2.3 mg (1.8 mg)	3.45 mg (2.7 mg)	4.6 mg (3.6 mg)	2.3 mg (1.8 mg)	3.45 mg (2.7 mg)	4.6 mg (3.6 mg)
	アスコルビン酸	100 mg	150 mg	200 mg	100 mg	150 mg	200 mg
	ビオチン	30 µg	45 µg	60 µg	30 µg	45 µg	60 µg
	ビタミン A 油	1,650 ビタミン A 単位	2,475 ビタミン A 単位	3,300 ビタミン A 単位	1,650 ビタミン A 単位	2,475 ビタミン A 単位	3,300 ビタミン A 単位
	コレカルシフェロール	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg	2.5 µg	3.75 µg	5.0 µg
	トコフェロール酢酸エステル	5 mg	7.5 mg	10 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg
	フィトナジオン	0.075 mg	0.1125 mg	0.150 mg	0.075 mg	0.1125 mg	0.150 mg
小室 T 液	容量	4 mL	6 mL	8 mL	4 mL	6 mL	8 mL
	塩化第二鉄水和物	2.703 mg	4.0545 mg	5.406 mg	2.703 mg	4.0545 mg	5.406 mg
	塩化マンガン水和物	0.09895 mg	0.148425 mg	0.1979 mg	0.09895 mg	0.148425 mg	0.1979 mg
	硫酸亜鉛水和物	8.625 mg	12.9375 mg	17.25 mg	8.625 mg	12.9375 mg	17.25 mg
	硫酸銅水和物	0.624 mg	0.936 mg	1.248 mg	0.624 mg	0.936 mg	1.248 mg

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、■■■・■■■・■■■、■■■・■■■、■■■、表示・包装及び保管・試験工程により製造される。なお、■■■・■■■・■■■、■■■・■■■及び■■■工程が重要工程とされ、これらの重要工程及び表示・包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、上室液には、含量、性状（目視、浸透圧測定法）、確認試験〔沈殿反応（ブドウ糖、カリウム塩、塩化物、リン酸塩）、炎色反応（ナトリウム塩）、蛍光反応（チアミン塩化物塩酸塩）、呈色反応（ピリドキシン塩酸塩）、HPLC（ヨウ化物、シアノコバラミン、パンテノール）〕、pH、純度試験〔重金属、ヒ素、5-ヒドロキシメチルフルフラール類（紫外可視吸光度測定法）〕、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（ブドウ糖、ナトリウム、カリウム、塩素、リン酸、ヨウ素、チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、パンテノール）、表面プラズモン共鳴法（シアノコバラミン）〕が設定されている。下室液には、含量、性状（目視、浸透圧測定法）、確認試験〔HPLC（アミノ酸、塩化物、ニコチン酸アミド、葉酸、亜硫酸水素塩）、呈色反応（アセチルシステイン、マグネシウム塩）、沈殿反応（カリウム塩、カルシウム塩）〕、pH、純度試験（重金属）、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（アミノ酸、アセチルシステイン、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、ニコチン酸アミド、葉酸）〕が設定されている。小室 V 液には、含量、性状（目視、浸透圧測定法）、確認試験〔蛍光反応（リボフラビンリン酸エステルナトリウム）、呈色反応（ビタミン A 油、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン）、消色反応（アスコルビン酸）、HPLC（ビオチン、コレカルシフェロール）〕、pH、純度試験（重金属、ヒ素）、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ビオチン、ビタミン A 油、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、コレカルシフェロール）、滴定終点検出法（アスコルビン酸）〕が設定されている。小室 T 液には、含量、性状（目視）、確認試験〔呈色反応（鉄塩、マンガン塩）、沈殿反応（亜鉛塩）、還元析出反応（銅塩）〕、pH、採取容量、不溶性異物、定量法〔誘導結合プラズマ発光分光分析法（鉄、亜鉛、マンガン及び銅）〕が設定されている。混合液（上室液、下室液、小室 V 液及び小室 T 液を混合した液）には、エンドトキシン（ゲル化法）、不溶性微粒子及び無菌（メンブランフィルター法）が設定されている。

2.2.4 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。長期保存試験及び加速試験ではブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、外袋包装品（脱酸素剤添付）は光に安定であった。

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	1キットあたりの容量	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 各3ロット	25℃	60%	単回使用輸液容器（ XXXXXXXXXX ） フィルム容器 ^a + XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX （ゴム栓）+外袋（ XXXXXXXXXX ） XXXXXXXXXX （フィルム製）+外装 ケース（段ボール製）	1,000 mL 2,000 mL	XXXX カ月
加速試験	実生産スケール 各3ロット	40℃	75%			6 カ月

a : XXXXXXXXXX フィルム容器（上室及び下室）、XXXXXXXXXX フィルム容器（小室V及び小室T）

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXX フィルム容器（上室及び下室）、XXXXXXXXXX フィルム容器（小室V及び小室T）及びXXXXXXXXXX ゴム栓から構成される単回使用輸液容器に充填し、脱酸素剤とともにXXXXXXXXXX フィルムで包装し、遮光し室温保存するとき18カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 鉄欠乏モデルラットに対する鉄補給効果（添付資料ニー1）

雄SDラット（5週齢）に鉄欠乏飼料を20日間自由に摂取させ、1日間絶食させた後、外頸静脈にカテーテルを留置し、本剤（鉄配合量：1.1 mg/2,000 mL）、既承認のエルネオパ輸液（鉄配合量：1.95 mg/2,000 mL）又は鉄を配合しないネオパレン輸液の各1号輸液を2日間持続投与後、各2号輸液を5日間持続投与した（各群8例）。投与量はいずれも256 mL/kg/日とし、投与0（投与開始前）、2及び7日目（投与終了時）に採血して栄養状態を評価した。本剤群とネオパレン輸液群の鉄指標を比較したところ、投与2及び7日目の血清鉄濃度及び鉄飽和度、投与7日目の肝臓中铁濃度、赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値が本剤群で有意に高値であった。本剤群と既承認のエルネオパ輸液群の鉄指標を比較したところ、投与7日目の血清鉄濃度は本剤群で有意に低値であったが、投与2日目の血清鉄濃度、投与2及び7日目の鉄飽和度、投与7日目の肝臓中铁濃度、赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値には有意差は認められなかった。鉄補給以外の栄養効果として、体重及び投与前後の体重変化率については3群間で有意差は認められず、血液生化学的検査については本剤群のクレアチニン、亜鉛及び銅がネオパレン輸液群と比較して有意に高値であったが、それ以外の項目については3群間で有意差は認められなかった。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤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。

既承認のエルネオパ輸液から配合量を変更した有効成分のうち、ビタミン K₁ 及び鉄については、その配合量が減量されていることから毒性の増悪はないと考える。また、増量された水溶性ビタミンのうち、葉酸及びビタミン B₆ の配合量は、日本人の食事摂取基準（2015 年版）の耐容上限量を摂取したときの体内移行量を下回っていること、ビタミン B₁ 及び C は、日本人の食事摂取基準（2015 年版）において耐容上限量が設定されておらず、過剰な場合は速やかに体外に排泄されることから、本剤の配合量において毒性学的な懸念はないと考える。以上より、本剤の毒性は既承認のエルネオパ輸液と同様であると推定できることから、本剤を用いた毒性試験を新たに実施する必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を妥当と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

6.2 臨床薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-1、実施期間 年 月～ 月）

中心静脈栄養法を実施する消化器手術後患者を対象として、本剤又は既承認のエルネオパ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：110 例）が国内 20 施設で実施された。

本剤及び既承認のエルネオパ輸液は、被験者の状態に応じて 1POD 又は 2POD から 7POD までの 7 日間又は 6 日間、中心静脈より 24 時間持続点滴投与された。原則として、本剤又は既承認のエルネオパ輸液 1 日 2,000 mL が投与され、体重、年齢、状態又は経口摂取状況等に応じて、適宜増減可能とされた。また、開始液（本剤又は既承認のエルネオパ輸液の 1 号輸液）から維持液（本剤又は既承認のエルネオパ輸液の 2 号輸液）への切り替え時期は 3POD 又は 4POD とされた。なお、5POD の臨床検査終了時以降は、食事の経口摂取が可能とされた。

主な選択基準は、胃切除術又は大腸切除術を施行予定の 20 歳以上の入院患者とされた。

110 例が無作為化され、治験薬が投与された 104 例（本剤群 48 例、既承認のエルネオパ輸液群 56 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の主要評価項目の測定値が全く得

られていない4例（2例、2例）を除外した100例（46例、54例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬投与後の中止例は8例（6例、2例）であり、中止理由は安全性に対する配慮7例（5例、2例）及び被験者の申し出1例（1例、0例）であった。

有効性について、主要評価項目は「5PODにおける栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリン）の血清中濃度」とされ、各栄養指標の推移は、表4のとおりであった。また、各栄養指標について、既承認のエルネオパ輸液群の測定値の最小値と最大値の間の範囲が許容区間とされ、本剤群における5PODの測定値が許容区間に含まれる症例の割合が評価された結果、総蛋白、アルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリンでは97.8%（45/46例、許容区間はそれぞれ4.10～6.90 g/dL、2.00～4.00 g/dL、0.50～3.30 mg/dL及び105.0～308.0 mg/dL）、プレアルブミンでは100%（46/46例、許容区間は5.20～29.50 mg/dL）であり、いずれの栄養指標についても、本剤群の測定値が許容区間に含まれる症例の割合は事前に規定された値である90%を上回った。

表4 栄養指標の血清中濃度の推移（FAS）

評価項目	投与群	術前	1POD	5POD	8POD
総蛋白 (g/dL)	本剤群	6.58±0.54 (46)	5.21±0.64 (46)	5.92±0.61 (46)	6.14±0.53 (42)
	対照群	6.66±0.60 (54)	5.32±0.63 (54)	5.89±0.60 (54)	6.02±0.64 (54)
アルブミン (g/dL)	本剤群	3.94±0.32 (46)	3.08±0.36 (46)	3.27±0.42 (46)	3.39±0.40 (42)
	対照群	3.90±0.41 (54)	3.08±0.44 (54)	3.19±0.48 (54)	3.26±0.45 (54)
プレアルブミン (mg/dL)	本剤群	22.59±5.74 (46)	16.03±4.20 (46)	15.66±5.08 (46)	19.37±5.72 (42)
	対照群	22.14±5.80 (54)	16.09±4.69 (54)	15.22±4.93 (54)	18.14±4.65 (54)
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	本剤群	2.86±0.83 (46)	1.73±0.53 (46)	1.91±0.64 (46)	2.34±0.70 (42)
	対照群	2.80±0.84 (54)	1.77±0.62 (54)	1.92±0.63 (54)	2.30±0.70 (54)
トランスフェリン (mg/dL)	本剤群	251.6±39.4 (46)	191.2±33.3 (46)	202.7±39.9 (46)	229.8±43.6 (42)
	対照群	243.0±44.2 (54)	187.4±37.6 (54)	190.6±42.5 (54)	213.8±45.5 (54)

平均値±標準偏差（症例数）

対照群：既承認のエルネオパ輸液群

中央測定機関の基準値：総蛋白 6.7-8.3 g/dL、アルブミン 4.0-5.0 g/dL、プレアルブミン 22.0-40.0 mg/dL、レチノール結合蛋白 1.9-6.0 mg/dL、トランスフェリン 190-340 mg/dL

副次評価項目とされたビタミンB₁の血中濃度、ビタミンB₆、ビタミンC、葉酸及び鉄の血清中濃度、並びにビタミンK₁の血漿中濃度の推移は、表5のとおりであった。

表5 ビタミン及び鉄の血中、血清中又は血漿中濃度の推移 (FAS)

評価項目	投与群	術前	1POD	5POD	8POD
ビタミンB ₁ (ng/mL)	本剤群	40.1±14.7 (46)	40.5±11.5 (46)	58.3±11.3 (46)	62.8±11.1 (42)
	対照群	45.7±32.2 (54)	41.8±13.4 (54)	45.9±8.1 (54)	49.5±8.2 (54)
ビタミンB ₆ (ng/mL)	本剤群	12.26±12.28 (46)	6.67±6.28 (46)	23.38±10.28 (46)	26.47±11.15 (42)
	対照群	12.84±13.28 (54)	6.49±5.26 (54)	16.14±5.69 (53)	17.49±6.22 (54)
ビタミンC (µg/mL)	本剤群	7.09±2.98 (46)	3.91±1.62 (46)	6.33±2.37 (46)	7.60±2.82 (42)
	対照群	6.84±2.85 (54)	3.97±1.56 (54)	4.29±1.67 (53)	5.06±2.06 (54)
ビタミンK ₁ (ng/mL)	本剤群	0.469±0.581 (46)	0.134±0.156 (46)	1.187±0.380 (46)	1.271±0.451 (42)
	対照群	0.361±0.377 (54)	0.113±0.114 (53)	13.544±4.688 (54)	14.192±6.023 (54)
葉酸 (ng/mL)	本剤群	8.86±4.64 (46)	5.63±3.06 (46)	8.93±2.45 (46)	9.39±1.96 (42)
	対照群	9.14±4.37 (54)	6.07±3.83 (54)	7.53±2.76 (54)	7.32±2.03 (54)
鉄 (µg/dL)	本剤群	90.3±49.4 (46)	26.4±18.8 (46)	36.4±22.2 (46)	49.9±25.6 (42)
	対照群	84.2±44.1 (54)	26.6±18.2 (54)	38.2±20.9 (54)	52.2±31.9 (54)

平均値±標準偏差 (症例数)

対照群：既承認のエルネオパ輸液群

中央測定機関の基準値：ビタミン B₁ 24-66 ng/mL、ビタミン B₆ 4-40 ng/mL、ビタミン C 5.5-16.8 µg/mL、ビタミン K₁ 0.15-1.25 ng/mL、葉酸 4 ng/mL 以上、鉄 48-200 µg/dL

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 56.3% (27/48 例)、既承認のエルネオパ輸液群 60.7% (34/56 例) 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 6 のとおりであった。これらの有害事象について、申請者は、既承認のエルネオパ輸液から一部のビタミン及び微量元素の処方を変更したことに伴い新たに発現したと考えられる事象はなかったと説明した。

表6 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 (48例)	対照群 (56例)
肝機能異常	16.7 (8)	23.2 (13)
血中ブドウ糖増加	8.3 (4)	7.1 (4)
麻痺性イレウス	6.3 (3)	0 (0)

% (症例数)

対照群：既承認のエルネオパ輸液群

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 2 例 5 件 (縦隔炎、敗血症、出血性ショック、吻合不全及び静脈血栓症各 1 件)、既承認のエルネオパ輸液群で 2 例 4 件 (腹膜炎、敗血症、吻合不全及び吻合部狭窄各 1 件) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の処方設定理由について以下のように説明した。既承認の TPN 製剤であるエルネオパ輸液の製造販売後約 6 年間の安全性情報において、TPN 製剤で一般的に認められる副作用以外のエルネオパ輸液に特有の副作用は報告されていない。しかし、近年、海外の TPN 製剤のビタミン処方や微量元素処方が各国の静脈栄養ガイドラインの改訂に合わせて変更されており、本邦でも見直しの必要性が生じていると考える。静脈栄養のためのビタミン処方については、米国において専門家による再評価が行われ、2000 年に FDA より FDA2000 処方が示された。欧州においても ESPEN ガイドラインで FDA2000 処方が推奨されており、FDA2000 処方がビタミン処方の世界標準となりつつある。また、静脈栄養にお

ける微量元素の1日必要量についても、欧州のESPENガイドラインが2009年に改訂されており、既承認のTPN製剤であるエルネオパ輸液に配合されている微量元素のうち、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の配合量はESPENガイドラインに沿ったものであるが、鉄の配合量はESPENガイドラインの上限を超えていること、及び長期投与における鉄過剰に伴う危険性が指摘されていることから（日臨栄会誌 2012; 34: 29-37）、鉄の配合量を減量する必要があると考える。このような背景に鑑みて、本剤は、既承認のTPN製剤であるエルネオパ輸液の処方のうち、ビタミン処方をAMA1975処方からFDA2000処方に変更し、鉄を減量した製剤としている。なお、本剤のブドウ糖、電解質、アミノ酸及び鉄以外の微量元素の処方は既承認のエルネオパ輸液の処方から変更していない。

機構は、医療現場での本剤と既承認のエルネオパ輸液の使い分けも含め、本邦における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、既承認のエルネオパ輸液と同様に、1日あたり2,000 mLを投与することで、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患者において、水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン及び微量元素（亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素）の補給が期待できる製剤であり、既承認のエルネオパ輸液と同様の効能・効果及び用法・用量を想定している。本剤の使用対象範囲は既承認のエルネオパ輸液と同様と考えることから、本剤承認後は、申請者が販売している既承認のエルネオパ輸液を本剤に置き換える予定である。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の結果より、本剤投与により既承認のエルネオパ輸液と同程度の栄養補給が可能であること（7.R.2 参照）、両剤の安全性プロファイルに大きな違いはないことが示されたことから（7.R.3 参照）、本剤の臨床的位置付けを既承認のエルネオパ輸液と同様とすることは可能である。したがって、本邦の医療現場で使用されている既承認のエルネオパ輸液を直近の栄養学的知見を取り入れて処方内容の変更がなされた本剤に置き換えるとする申請者の判断は妥当であり、本剤を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 栄養指標の評価について

申請者は、第Ⅲ相試験における栄養指標の評価について、以下のように説明した。中心静脈栄養法の適応となる消化器術後患者を対象に、本剤又は既承認のエルネオパ輸液を1POD又は2PODより7PODまで投与した結果、主要評価項目である「5PODにおける栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリン）の血清中濃度」はいずれも本剤群と既承認のエルネオパ輸液群で同様であり、本剤群の測定値が許容区間（既承認のエルネオパ輸液群の測定値の最大値と最小値の間の範囲）に含まれる症例の割合は事前に規定された値である90%を上回っていた。また、副次評価項目である8PODの栄養指標の血清中濃度についても本剤群と既承認のエルネオパ輸液群で同様であった。術前、1PODを含め、いずれの栄養指標も両群で同様に推移したことから、本剤は既承認のエルネオパ輸液と同様の栄養管理が可能であることが確認された。なお、第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目である「5PODにおける栄養指標」のうち、総蛋白、アルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリンに関して、許容区間から逸脱した被験者における該当指標の推移は、消化器術後の変動の範囲内と考えられ、術前の栄養状態及び手術に関連する影響が反映されたものとする。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の主要評価項目について、許容区間に含まれる症例の割合は事前に規定した値である90%を上回り、許容区間から逸脱した指標があった症例については、いずれ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。以上より、本剤の栄養の補給効果は既承認のエルネオパ輸液と類似しているものと判断できる。

7.R.2.2 ビタミン及び鉄の評価について

申請者は、既承認のエルネオパ輸液と比較して本剤で配合量が増えられたビタミン（ビタミンB₁、B₆、C及びK₁並びに葉酸）及び鉄の補給効果について、以下のように説明した。第Ⅲ相試験では、副次評価項目として設定されたビタミン及び鉄の血中、血清中又は血漿中濃度について、中央測定機関の基準値との比較を含め、測定値の推移が検討された。配合量を増加させたビタミンB₁、B₆及びC、並びに葉酸に関しては、5POD及び8PODの血中又は血清中濃度の平均値は本剤群で既承認のエルネオパ輸液群より高値で推移し、配合量の差異が反映された結果が示された。また、いずれの項目についても本剤群の平均値は基準値の範囲内であった。配合量を減少させたビタミンK₁に関しては、5POD及び8PODの血漿中濃度の平均値は本剤群で既承認のエルネオパ輸液群より低値で推移し、本剤群では8PODにおいてわずかに基準値の上限を上回ったものの、既承認のエルネオパ輸液群で認められた著しい血漿中濃度の上昇はみられず、本剤群のビタミンK₁の補給量は適切であったと考える。配合量を減少させた鉄に関しては、5POD及び8PODの血清中濃度の平均値は両群で同様に推移し、5PODにおいて基準値の下限を下回ったが、8PODでは基準値の下限まで回復しており、術後に手術侵襲によると考えられる一過性の低下が認められたものの、8PODには本剤群及び既承認のエルネオパ輸液群ともに鉄の補給効果があったことが示唆された。

機構は、配合量を増加したビタミンB₆について、既承認のエルネオパ輸液群では全ての被験者が基準値範囲内であった一方で、本剤群で基準値の上限を上回った被験者も認められていることを踏まえ、本剤の配合量まで増量することの意義を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相試験成績では、本剤群で基準値の上限を上回った被験者が認められたが、いずれも蓄積性を示す症状や所見は確認されず、安全性上懸念すべき事象とは考えていない。また、既承認製剤のビタミン配合量では、TPN施行時にビタミンB₆低下症例が認められるという報告（JPEN J Parenter Enteral Nutr 1988; 12: 205-11）もあり、水溶性ビタミンの増量をもたらす一過性と考えられる基準値範囲上限の逸脱よりも、ビタミンB₆不足のリスクを回避できるベネフィットが上回るため、本剤のビタミンB₆配合量をFDA2000処方に準拠した6mgに増量した意義はあると考える。

機構は、配合量を増加したビタミンCについて、本剤群で基準値の上限を上回った被験者は認められなかった一方で、基準値の下限を下回った被験者が認められたことを踏まえ、更に増量する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。術後侵襲によりビタミンC要求量が多い状況下でも、本剤群のビタミンCの血清中濃度平均値は概ね基準範囲内を推移したことから、FDA2000処方に準拠してビタミンCの配合量を200mgと設定したことは妥当であったと考える。また、ビタミンCの経口摂取量を30mg/日から2500mg/日まで順次増量したとき200mg/日で血漿中ビタミンC濃度の上昇が平衡状態に達するとの報告（JAMA 1999; 281: 1415-23）があり、経口摂取時のビタミンC吸収率が200mg/日程度までは90%であること（厚生労働省、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書, 2014）を考慮すると、ビタミンC配合量を更に増量する必要はないと考える。

機構は、配合量を減少したビタミン K₁ について、本剤群で基準値の下限を下回った被験者は認められなかった一方で、基準値の上限を上回った被験者が認められたことを踏まえ、さらに減量する必要がない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相試験成績では、本剤群で基準値の上限 (1.25 ng/mL) を上回った被験者が存在したが、5POD 及び 8POD における血漿中濃度 (平均値±標準偏差) は、既承認のエルネオパ輸液群で 13.544±4.688 ng/mL 及び 14.192±6.023 ng/mL であった一方、本剤群では 1.187±0.380 ng/mL 及び 1.271±0.451 ng/mL と大幅に改善しており、安全性上懸念される事象は認められなかった。本剤群での平均値の推移はほぼ基準範囲内であり、ビタミン K₁ の配合量を FDA2000 処方に準拠した 150 µg と設定したことは妥当であったと考える。

機構は、配合量を減少した鉄について、基準値の下限を下回った被験者の割合を踏まえて、鉄の配合量を本剤の配合量まで減量する意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。基準値の下限を下回った被験者の割合は、1POD 及び 5POD では両群ともに 70%以上であったが、外科手術直後は、術創の修復過程で細胞増殖に必要な鉄が取り込まれるために血清鉄が低下することが知られていることを踏まえると (日外会誌 1987; 88: 1536-41)、手術侵襲によるものと考えられる。8POD における基準値の下限を下回った被験者の割合は、本剤群で 45.2% (19/42 例)、既承認のエルネオパ輸液群で 51.9% (28/54 例) と両群とも術後の日数経過に伴い同程度に回復傾向の推移を示したことから、本剤は既承認のエルネオパ輸液と同様の鉄補給効果があると考えられる。一方、既承認のエルネオパ輸液の製造販売後において鉄過剰に関する副作用の報告はないものの、長期に TPN 製剤が投与された高齢患者において、既承認のエルネオパ輸液や微量元素製剤の鉄配合量と同量の 1.95 mg を連日投与することにより鉄過剰の懸念が高まるとの報告 (日臨栄会誌 2012; 34: 29-37) があることを踏まえ、長期投与時の鉄過剰のリスク軽減効果を期待して、本剤の鉄配合量を既承認製剤の配合量である 1.95 mg から 1.1 mg に減量した。これは、海外で既に広く使用実績のある ESPEN ガイドライン (推奨量 1.0~1.2 mg) に準拠したものであり、日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の 1 日あたりの鉄の摂取推奨量 (6.0~10.5 mg) と吸収率 15% から算出した値 (0.98~1.58 mg) とも整合する。以上のことから、鉄配合量を減量することには意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。FDA2000 に準拠した処方に変更したビタミン (ビタミン B₁、B₆、C 及び K₁ 並びに葉酸) について、第Ⅲ相試験において、各ビタミンの血中、血清中又は血漿中濃度の平均値の推移は概ね基準範囲内であったことから、臨床的に必要なビタミン補給効果を有するものと判断できる。また、鉄について、既承認の製剤よりも配合量を減じた本剤であれば、長期投与時の鉄過剰のリスク軽減が期待できるとの申請者の説明に十分な根拠があるとは言いがたいものの、本剤の鉄の配合量は直近の栄養学的知見との整合を図ったものであることに加え、消化器手術後の患者を対象とした第Ⅲ相試験において 8POD での基準値の下限からの逸脱例の割合は既承認のエルネオパ輸液群と同程度であったことから、臨床的に必要な鉄補給効果は有するものと判断できる。

以上より、本剤には既承認のエルネオパ輸液と同様の栄養補給効果が期待でき、ビタミン及び鉄の補給効果も臨床的に妥当と判断する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 第Ⅲ相試験における投与中止例について

機構は、第Ⅲ相試験において治験薬の投与を中止した被験者は、既承認のエルネオパ輸液群（2例）と比較して本剤群（6例）で多く認められていることを踏まえ、本治験を中止した各被験者の患者背景、臨床経過を示した上で、本剤の安全性に問題がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤群での中止理由の内訳は、カテーテル感染2例、吻合不全に伴う全身状態の悪化、カテーテル閉塞、カテーテル抜去希望及び嘔吐各1例であった。既承認のエルネオパ輸液群での中止理由の内訳は、吻合不全及び発熱各1例であった。嘔吐を除いて、いずれの中止理由も、手術あるいはカテーテル挿入・留置の手技や器材によって起こり得るものであり、いずれの有害事象も本剤又は既承認のエルネオパ輸液との関連はないと考える。本剤群で認められた嘔吐については、TPN製剤で一般的にみられる副作用であることから、本剤に特異的な事象ではないと考える。また、当該症例で発現した嘔吐は、投与中止以外の処置を要することなく速やかに軽快し、既承認のTPN製剤に切り替えて栄養補給が継続されたことから、本剤の臨床使用において問題となる事象ではないと考える。以上のことから、両群間での治験薬投与中止症例数の違いは、治験薬との因果関係のない事象の発現の差異を反映したものであり、本剤と既承認のエルネオパ輸液群の安全性の差異を反映したものではないと考える。したがって、治験薬の投与中止理由の観点から、既承認のエルネオパ輸液群と比較した本剤の安全性に特に懸念すべき点はないと判断する。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験における治験薬の投与中止理由となった有害事象は、嘔吐を除いて治験薬との因果関係は治験担当医師により否定されており、本剤に特異的な事象とは考えがたい。また、嘔吐については、既承認のTPN製剤投与時にも一般的に認められる副作用であり、投与中止後に速やかに軽快し、その後の栄養補給が可能であったことを踏まえると、臨床上的問題となるものではない。したがって、治験薬の投与中止理由の観点から、既承認のエルネオパ輸液と比較して本剤の安全性に特段の懸念はないとした申請者の説明は妥当と判断できる。その他、第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況からは、既承認のエルネオパ輸液群と比較して安全性プロファイルが同様であることが示されており、本剤は、現在の実臨床におけるTPN製剤として許容される安全性を有するものと判断できる。

7.R.3.2 ワルファリン併用時の注意について

申請者は、本剤では既承認のTPN製剤よりビタミンK₁が減量されていることに関連して、ビタミンK₁はワルファリンの抗凝固作用を減弱させることを踏まえ、ワルファリンとの併用時の注意について以下のように説明した。本剤のビタミンK₁配合量（0.150 mg/2,000 mL）は既承認のエルネオパ輸液（2 mg/2,000 mL）の約1/13となっており、第Ⅲ相試験におけるビタミンK₁の血漿中濃度は、本剤群で既承認のエルネオパ輸液群より低値で推移したことから、本剤と既承認のTPN製剤ではワルファリン併用時の抗凝固作用への影響が異なる可能性がある。このような状況を考慮し、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「ワルファリン使用中の患者で、本剤とフィトナジオン（ビタミンK₁）含有量が異なる製剤と相互に切り替える場合には、ワルファリンの投与量等に注意すること。」との注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤と既承認の TPN 製剤ではビタミン K₁の配合量が異なり、第Ⅲ相試験でのビタミン K₁の血漿中濃度にもその差異が反映されていることから、ワルファリンの効果への影響にも差異が生じる可能性が高いと判断されるため、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項においてワルファリン使用患者に対する注意喚起を行うことは妥当と考える。

7.R.4 長期投与について

申請者は、本剤の長期投与について、以下のように説明した。既に医療現場において長期連続使用されている既承認のエルネオパ輸液の製造販売後の安全性情報と比較して、第Ⅲ相試験で認められた本剤の副作用に大きな差異はないことを踏まえると、本剤を長期使用した場合の有効性及び安全性は、既承認のエルネオパ輸液から配合量を変更していない栄養素等については確立している。配合量を変更したビタミン B₁、B₆、C 及び K₁、葉酸並びに鉄については、欧米の最新の栄養学的知見に基づき、静脈栄養において推奨される量を配合している。配合量を増量した成分のうち、ビタミン B₆及び葉酸の配合量は日本人の食事摂取基準（2015 年版）の耐容上限量を摂取したときの体内移行量を超えるものではなく、耐容上限量が設定されていないビタミン B₁及び C は過剰摂取時に体外へ排泄されること、配合量を減量したビタミン K₁及び鉄は、本剤より高用量を配合している既承認のエルネオパ輸液の製造販売後に、これらの過剰に関する副作用の情報は把握していないことを踏まえると、長期投与における安全性に懸念はないと考える。以上より、本剤を長期投与した場合も、十分な有効性及び安全性を有するものと考ええる。

機構は、以下のように考える。既承認のエルネオパ輸液から配合量を変更されていない成分について、医療現場で長期使用されていると想定されるエルネオパ輸液の製造販売後の情報に基づき、本剤の長期使用においても問題が生じることはないとする申請者の説明は妥当である。また、配合量を変更したビタミン B₁、B₆、C 及び K₁、葉酸並びに鉄に関しては、第Ⅲ相試験において処方変更を反映した血中、血清中又は血漿中濃度推移が得られていることに加え、耐容上限量や最新の栄養学的知見からの申請者の考察を踏まえると、今回の処方変更により、長期使用時に既承認の TPN 製剤と比較して新たな有効性及び安全性における問題が生じる可能性は低いものと判断する。しかしながら、本剤の長期使用における情報はなことから、既承認の TPN 製剤と同様、ビタミン B₁欠乏に注意するとともに、長期使用にあたっては、臨床症状の推移を十分に観察しながら慎重に投与すべきと判断する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相試験の成績から、本剤は、既承認のエルネオパ輸液と同程度の有効性及び安全性を有すると判断でき、既承認のエルネオパ輸液と同様の位置付けで TPN 製剤の選択肢の一つとすることは可能と考えることから、本剤の効能・効果を既承認のエルネオパ輸液と同様とすることは妥当であり、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果と同様に以下のとおりとすることが適切と考える。

[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、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

7.R.6 用法・用量について

機構は、以下のように考える。既承認のエルネオパ輸液と同一の熱量を含有する本剤について、使用対象範囲は既承認のエルネオパ輸液と同様であることが想定され、既承認のエルネオパ輸液と同様の用法・用量にて実施した第Ⅲ相試験成績から、本剤により既承認のエルネオパ輸液と同程度の有効性及び安全性が得られると判断できたことから、本剤の用法・用量を既承認のエルネオパ輸液と同様とすることは妥当と判断できる。以上より、本剤の用法・用量を、申請時の用法・用量と同様に以下のとおりとすることは適切である。

[用法・用量]

①エルネオパ NF1 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、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。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。

通常、成人には1日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

②エルネオパ NF2 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には1日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の経中心静脈栄養法に関する有効性は示され、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。本剤は直近の栄養学的知見が取り入れられた処方であり、臨床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 28 年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	①エルネオパ NF1 号輸液、②エルネオパ NF2 号輸液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者]	株式会社大塚製薬工場
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 31 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

第Ⅲ相試験の結果より、エルネオパ NF1 号輸液及び同 2 号輸液（以下、「本剤」）は既承認のエルネオパ 1 号輸液及び同 2 号輸液（以下、「エルネオパ輸液」）と同程度の栄養補給が可能で、両剤の安全性プロファイルに大きな違いがないことから、経中心静脈栄養法において、本剤は既承認のエルネオパ輸液と同様の臨床的位置付けとすることは可能であり、既承認のエルネオパ輸液に置き換わる製剤として、本剤を医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 有効性について

第Ⅲ相試験の主要評価項目とされた「術後 5 日目における栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリン）の血清中濃度」について、本剤群の各測定値が許容区間に含まれた症例の割合は、いずれも事前に規定した評価の基準値である 90%を上回ったこと、及び許容区間から逸脱した指標があった症例のいずれについても、当該逸脱が臨床上問題となるものではなかったことから、本剤は既承認のエルネオパ輸液と類似した栄養補給効果を有するものとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、既承認のエルネオパ輸液から配合量を変更したビタミン B₁、B₆、C 及び K₁、葉酸並びに鉄に関して、第Ⅲ相試験の結果、各ビタミンについては、血中、血清中又は血漿中濃度の平均値の推移が概ね中央測定機関の基準値範囲内であったこと、鉄については、術後 8 日目における中央測定機関の基準値下限からの逸脱例の割合が対照薬群と同程度であったこと等を踏まえると、本剤は臨床的に本剤に期待されるビタミン及び鉄の補給効果を有するものとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 安全性について

第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況から、本剤の安全性プロファイルは既承認のエルネオパ輸液と同様であり、本剤は TPN 製剤として許容される安全性を有するものとした機構の判断、及び本剤のビタミ

ン K₁ の配合量が既承認の TPN 製剤と異なることから、ワルファリン使用患者に対して、本剤と他の TPN 製剤を相互に切り替える際の注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員より支持された。

1.4 長期投与について

既承認のエルネオパ輸液から配合量を変更したビタミン B₁、B₆、C 及び K₁、葉酸並びに鉄に関して、第Ⅲ相試験において処方変更を反映した血中、血清中又は血漿中濃度推移が得られていることに加え、耐容上限量や最新の栄養学的知見の観点からの申請者の考察を踏まえると、今回の処方変更により、長期使用時に既承認の TPN 製剤と比較して新たな有効性及び安全性における問題が生じる可能性は低いものの、本剤長期使用時の有効性及び安全性に関する情報はないことから、既承認の TPN 製剤と同様、ビタミン B₁ 欠乏に注意する等、長期使用にあたっては臨床症状の推移を十分に観察しながら慎重に投与すべきであるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

1.5 効能・効果について

第Ⅲ相試験成績から、本剤は、既承認のエルネオパ輸液と同程度の有効性及び安全性を有すると判断でき、既承認のエルネオパ輸液と同様の位置付けで TPN 製剤の選択肢の一つとすることは可能と考えることから、本剤の効能・効果を以下のとおり既承認のエルネオパ輸液と同一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。

[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、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

1.6 用法・用量について

既承認のエルネオパ輸液と同一の熱量を有する本剤について、使い分け方法は既承認のエルネオパ輸液と同様であることが想定され、既承認のエルネオパ輸液と同様の用法・用量で実施した第Ⅲ相試験成績から、本剤は既承認のエルネオパ輸液と同程度の有効性及び安全性を有すると判断できることから、本剤の用法・用量を以下のとおり既承認のエルネオパ輸液と同一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。

[用法・用量]

①エルネオパ NF1 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、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。

用時に上下 2 室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。

通常、成人には 1 日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

②エルネオパ NF2 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には1日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

2. 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
5	16	L-乳酸ナトリウム液	L-乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウムとして)
5	18	ヨウ化カリウム 0.0830 mg 0.1245 mg 0.1660 mg 0.0830 mg 0.1245 mg <u>0.1600 mg</u>	ヨウ化カリウム 0.0830 mg 0.1245 mg 0.1660 mg 0.0830 mg 0.1245 mg <u>0.1660 mg</u>

3. 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のいずれにも該当せず、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]

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、カロリー、アミノ酸、ビタミン、亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給

[用法・用量]

①エルネオパ NF1 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の開始時で、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。用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、開始液又は維持液とする。

通常、成人には1日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

②エルネオパ NF2 号輸液

本剤は経中心静脈栄養法の維持液として用いる。

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色及び赤褐色の小室を同時に開通し十分に混合して、維持液とする。

通常、成人には1日 2,000 mL 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、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

以上