

審査報告書

平成30年2月8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ワンパル1号輸液、②ワンパル2号輸液
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者] エイワイファーマ株式会社
[申請年月日] 平成29年4月3日
[剤形・含量] 1バッグ（800 mL又は1200 mL）中に別紙表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、本品目の中心静脈栄養用の製剤としての有効性は既承認の製剤と同程度であり、安全性についても臨床的に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、アミノ酸、カロリー、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ワンパル1号輸液

経中心静脈栄養療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室T及び小室Vの液を混合して開始液又は維持液とする。

通常、成人1日1600 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ワンパル2号輸液

経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室 T 及び小室 V の液を混合して維持液とする。
通常、成人 1 日 1600 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29年11月22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ワンパル1号輸液、②ワンパル2号輸液

(①ワンパルー1号輸液、②ワンパルー2号輸液(申請時)から変更)

【一般名】 医療用配合剤のため該当しない

【申請者】 エイワイファーマ株式会社

【申請年月日】 平成29年4月3日

【剤形・含量】 1バッグ(800 mL又は1200 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・効果】

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

①ワンパルー1号輸液

経中心静脈栄養療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室T及び小室Vの液を混合して開始液又は維持液とする。

通常、成人1日1600 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ワンパルー2号輸液

経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室T及び小室Vの液を混合して維持液とする。

通常、成人1日1600 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	6
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	8
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	10
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	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本剤は申請者が開発した、TPN用の糖、電解質、アミノ酸、ビタミン及び微量元素製剤を一剤化したTPN製剤である。本剤はTPNに用いられる既承認製剤であるピーエヌツイン輸液、マルタミン注射用及びエレメンミック注の成分組成を基本とし、AMA/FDA2000処方に基づきビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₆（ピリドキシン）、ビタミンC（アスコルビン酸）及び葉酸を増量し、ビタミンKを減量するとともに、ESPENガイドラインに基づき鉄を減量した製剤として開発された。また、既承認のTPN製剤は2000mLの投与で1日に必要とされる熱量、アミノ酸、ビタミン及び微量元素を補給可能な設計とされているが、多様な医療ニーズを踏まえ、本剤は既承認のTPN製剤よりも少ない投与液量で1日の所要栄養量を補給可能な設計で開発された。なお、2017年11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相試験成績等に基づき、申請者より、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のとおりであり、いずれも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。

表1 本剤に使用される原薬

	成分名	収載されている公定書	MF登録番号	転用 ^a の有無
大室液	ブドウ糖	日局		
	塩化ナトリウム	日局		
	L-乳酸ナトリウム液	日局		
	酢酸カリウム	—	—	
	リン酸二水素カリウム	局外規	—	
	硫酸マグネシウム水和物	日局		
	塩化カルシウム水和物	日局		
	チアミン塩化物塩酸塩	日局		
	ピリドキシン塩酸塩	日局		
	シアノコバラミン	日局		
	パンテノール	局外規		
中室液	L-イソロイシン	日局		
	L-ロイシン	日局		
	L-リシン酢酸塩	日局		
	L-メチオニン	日局		
	L-フェニルアラニン	日局		
	L-トレオニン	日局		
	L-トリプトファン	日局		
	L-バリン	日局		
	L-アラニン	日局		
	L-アルギニン	日局		
	L-アスパラギン酸	日局		
	アセチルシステイン	日局		
	L-グルタミン酸	日局		
	L-ヒスチジン	日局		
	L-プロリン	日局		
L-セリン	日局			

	成分名	収載されている公定書	MF登録番号	転用の有無
中室液(統)	L-チロシン	日局	[REDACTED]	[REDACTED]
	グリシン	日局		
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	日局		
	ニコチン酸アミド	日局		
	アスコルビン酸	日局		
小室T液	塩化第二鉄水和物	—	—	[REDACTED]
	塩化マンガン水和物	—	—	
	硫酸亜鉛水和物	日局	—	
	硫酸銅水和物	—	—	
小室V液	葉酸	日局	[REDACTED]	[REDACTED]
	ビオチン	日局		
	ビタミンA油	日局		
	コレカルシフェロール	日局		
	トコフェロール酢酸エステル	日局		
	フィトナジオン	日局		
	ヨウ化カリウム	日局		

- 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日付け薬食審査第0427002号)に基づき、原薬として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: 製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を粗原薬に転用

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に示された分量で含有する輸液剤である。製剤にはクエン酸水和物、注射用水、亜硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、ポリソルベート80、ポリソルベート20、リン酸二水素ナトリウム、[REDACTED]及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。製剤は、用時開通する4室からなる単回使用輸液容器に大室液、中室液、小室T液及び小室V液を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	ワンバル1号輸液		ワンバル2号輸液	
		800 mL	1200 mL	800 mL	1200 mL
	1キットあたりの容量	800 mL	1200 mL	800 mL	1200 mL
大室液	容量	494 mL	741 mL	494 mL	741 mL
	ブドウ糖	120.0 g	180.0 g	180.0 g	270.0 g
	塩化ナトリウム	2.452 g	3.678 g	2.452 g	3.678 g
	L-乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウムとして)	1.164 g (0.582 g)	1.746 g (0.873 g)	1.040 g (0.520 g)	1.560 g (0.780 g)
	酢酸カリウム	1.670 g	2.505 g	2.160 g	3.240 g
	リン酸二水素カリウム	1.088 g	1.632 g	1.088 g	1.632 g
	硫酸マグネシウム水和物	0.740 g	1.110 g	0.740 g	1.110 g
	塩化カルシウム水和物	0.588 g	0.882 g	0.588 g	0.882 g
	チアミン塩化物塩酸塩	4 mg	6 mg	4 mg	6 mg
	ピリドキシン塩酸塩	4 mg	6 mg	4 mg	6 mg
	シアノコバラミン	5 µg	7.5 µg	5 µg	7.5 µg
	パンテノール	7.5 mg	11.25 mg	7.5 mg	11.25 mg
	中室液	容量	300 mL	450 mL	300 mL
L-イソロイシン		1.120 g	1.680 g	1.680 g	2.520 g
L-ロイシン		2.500 g	3.750 g	3.750 g	5.625 g

販売名		ワンバル1号輸液		ワンバル2号輸液	
1キットあたりの容量		800 mL	1200 mL	800 mL	1200 mL
中室液 (続)	L-リシン酢酸塩 (L-リシンとして)	2.480 g (1.758 g)	3.720 g (2.637 g)	3.720 g (2.637 g)	5.580 g (3.955 g)
	L-メチオニン	0.700 g	1.050 g	1.050 g	1.575 g
	L-フェニルアラニン	1.870 g	2.805 g	2.805 g	4.2075 g
	L-トレオニン	1.300 g	1.950 g	1.950 g	2.925 g
	L-トリプトファン	0.260 g	0.390 g	0.390 g	0.585 g
	L-バリン	0.900 g	1.350 g	1.350 g	2.025 g
	L-アラニン	1.240 g	1.860 g	1.860 g	2.790 g
	L-アルギニン	1.580 g	2.370 g	2.370 g	3.555 g
	L-アスパラギン酸	0.760 g	1.140 g	1.140 g	1.710 g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.270 g (0.200 g)	0.405 g (0.301 g)	0.404 g (0.300 g)	0.606 g (0.450 g)
	L-グルタミン酸	1.300 g	1.950 g	1.950 g	2.925 g
	L-ヒスチジン	1.200 g	1.800 g	1.800 g	2.700 g
	L-プロリン	0.660 g	0.990 g	0.990 g	1.485 g
	L-セリン	0.440 g	0.660 g	0.660 g	0.990 g
	L-チロシン	0.070 g	0.105 g	0.105 g	0.1575 g
	グリシン	2.140 g	3.210 g	3.210 g	4.815 g
	リボフラビンリン酸エステル ナトリウム	2.5 mg	3.75 mg	2.5 mg	3.75 mg
	ニコチン酸アミド	20 mg	30 mg	20 mg	30 mg
	アスコルビン酸	100 mg	150 mg	100 mg	150 mg
	容量	3 mL	4.5 mL	3 mL	4.5 mL
小室T液	塩化第二鉄水和物	2.365 mg	3.5475 mg	2.365 mg	3.5475 mg
	塩化マンガン水和物	98.95 µg	148.425 µg	98.95 µg	148.425 µg
	硫酸亜鉛水和物	14.38 mg	21.57 mg	14.38 mg	21.57 mg
	硫酸銅水和物	0.624 mg	0.936 mg	0.624 mg	0.936 mg
容量	3 mL	4.5 mL	3 mL	4.5 mL	
小室V液	葉酸	0.3 mg	0.45 mg	0.3 mg	0.45 mg
	ビオチン	50 µg	75 µg	50 µg	75 µg
	ビタミンA油 (レチノールパ ルミチン酸エステルとして)	1650 ビタミ ンA単位	2475 ビタミ ンA単位	1650 ビタミ ンA単位	2475 ビタミ ンA単位
	コレカルシフェロール	2.5 µg	3.75 µg	2.5 µg	3.75 µg
	トコフェロール酢酸エステル	5 mg	7.5 mg	5 mg	7.5 mg
	フィトナジオン	75 µg	112.5 µg	75 µg	112.5 µg
	ヨウ化カリウム	83 µg	124.5 µg	83 µg	124.5 µg

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、■■■■・■■■■・■■■■、■■■■・■■■■、■■■■、包装・表示・試験・保管の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包装・表示・試験・保管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、大室液には、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、カルシウム塩、リン酸塩、塩化物）、炎色反応（ナトリウム塩）、呈色反応（マグネシウム塩）、官能試験（酢酸塩）、HPLC（乳酸塩、パンテノール）、HPLC及びUV/VIS（チアミン、ピリドキシン、シアノコバラミン）〕、pH、純度試験〔5-ヒドロキシメチルフルフラール（HPLC）〕、不溶性異物、定量法〔HPLC（ブドウ糖、酢酸、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

リウム、マグネシウム、カルシウム、リン)、電位差滴定法(塩素)]が設定されている。中室液には、含量、性状(目視、浸透圧測定法)、確認試験[呈色反応(アセチルシステインを除くアミノ酸²⁾)、HPLC(アセチルシステインを除くアミノ酸、アセチルシステイン、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)、HPLC及びUV/VIS(ニコチン酸アミド)]、pH、不溶性異物、定量法[HPLC(アセチルシステインを除くアミノ酸、アセチルシステイン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ニコチン酸アミド、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、浸透圧測定法)、確認試験[沈殿反応(第二鉄塩、亜鉛塩)、呈色反応(マンガン塩)、還元析出反応(第二銅塩)]、pH、不溶性異物、定量法[誘導結合プラズマ発光分光分析法(鉄、マンガン、亜鉛、銅)]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[HPLC(葉酸、ピオチン、コレカルシフェロール、ヨウ化物)、HPLC及びUV/VIS(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)]、pH、不溶性異物、定量法[HPLC(葉酸、ピオチン、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、ヨウ素)]が設定されている。混合液(大室液、中室液、小室T液及び小室V液を混合した液)には、エンドトキシン(比濁法)、採取容量、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。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	パイロットスケール各3ロット	25℃	60%	単回使用輸液容器(フィルム容器 ^a +フィルム容器 ^b +ゴム栓) +脱酸素剤+外袋 ^a +紙箱	800 mL 1200 mL	■カ月
加速試験		40℃	75%			6カ月

a: フィルム容器(大室及び中室)、 フィルム容器(小室T及び小室V)

b: フィルム

以上より、製剤の有効期間は、 フィルム容器(大室及び中室)、 フィルム容器(小室T及び小室V)及び フィルム容器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 フィルムで包装し、紙箱に入れ、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 開腹術施行ラットにおける本剤の栄養学的評価(添付資料ニー1)

²⁾ L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-プロリン、L-セリン、L-チロシン及びグリシン

開腹術施行雄 SD ラット (7 週齢) に、0~2 日目 (約 45 時間) は本剤又はエルネオパ輸液の各 1 号輸液を、その後 7 日目までは本剤又はエルネオパ輸液の各 2 号輸液を中心静脈内に持続投与し、栄養状態を評価した (本剤群 9 例、エルネオパ輸液群 10 例)。投与量は、ラットの基礎代謝量から算出された投与エネルギー量 210 kcal/体重 kg/日 (外科と代謝・栄養, 2010; 44: 171-83) 及び両輸液の 1 日の臨床投与液量に基づき、本剤は 200 mL/kg/日、エルネオパ輸液は 250 mL/kg/日と設定した。

主評価項目とした 0~7 日目の体重変化量及び累積窒素出納、並びに 7 日目の臓器重量 (腓腹筋重量及び精巣上体脂肪重量) は両群で同様であった。主評価項目以外の栄養指標について、7 日目の総蛋白の血中濃度はエルネオパ輸液群と比較して本剤群で低値であったが、7 日目のアルブミンの血中濃度は両群で同様であった。また、7 日目の血清中電解質濃度、並びにビタミン及び微量元素の血中濃度を評価したところ、表 4 のとおりであった。

表 4 血清中電解質濃度、並びにビタミン及び微量元素の血中濃度

	本剤群 (9 例)	対照群 (10 例)	標準食餌群 ^a (参考値) (6 例)
ナトリウム (mmol/L)	145.3±1.0	145.8±1.4	143.7±1.4
カリウム (mmol/L)	5.37±0.32	5.28±0.20	5.68±0.28
マグネシウム (mg/dL)	1.76±0.12	1.87±0.13	2.02±0.08
カルシウム (mg/dL)	9.64±0.24	9.60±0.28	10.35±0.45
塩素 (mmol/L)	104.9±0.6	105.0±1.2	100.8±1.5
リン (mg/dL)	7.68±0.45	7.39±0.38	8.07±1.49
ビタミン B ₁ (ng/mL)	186.3±11.5	171.1±11.9	275.8±15.1
ビタミン B ₂ (ng/mL)	71.30±8.09	79.05±6.25	89.08±5.88
ビタミン B ₆ (ng/mL)			
ピリドキサル	369.3±52.3	299.5±30.1	305.3±20.2
ピリドキシン ^b	25.00±0.00	25.00±0.00	25.00±0.00
ピリドキサミン ^b	25.00±0.00	25.00±0.00	25.00±0.00
ビタミン B ₁₂ (ng/L)	6277.1±348.9	6058.6±428.6	6201.7±436.0
ビタミン C (mg/L)	19.52±3.87	15.14±1.78	20.28±1.92
ニコチン酸 (µg/L)	335.7±128.4	420.8±97.9	252.3±73.5
パントテン酸 (µg/L)	592.6±139.2	596.3±101.2	911.3±117.7
ビオチン (µg/L)	3.609±0.972	3.021±0.695	2.230±0.317
葉酸 (µg/L)	18.78±3.99	14.53±4.03	20.45±3.98
ビタミン A (ng/mL)	407.3±110.9	274.3±77.4	555.5±24.3
ビタミン D (ng/mL)			
25-ヒドロキシビタミン D ₂ ^b	5.000±0.000	5.000±0.000	5.000±0.000
25-ヒドロキシビタミン D ₃ ^c	7.75±3.13	10.39±3.46	10.84±4.84
ビタミン E (ng/mL)	7137±1908	6148±1520	13100±1720
ビタミン K (ng/mL)			
フィロキノ	3.513±1.286	33.78±7.77	2.053±0.493
メナキノ ^d	0.5000±0.0000	0.5382±0.0493	0.5000±0.0000
鉄 (µg/mL)	1.606±0.648	1.274±0.220	2.805±0.396
マンガン (ng/mL)	6.443±0.739	6.818±0.886	6.850±0.985
亜鉛 (µg/mL)	1.020±0.156	0.8606±0.0760	0.952±0.094
銅 (µg/mL)	1.346±0.142	1.505±0.338	0.7717±0.0629
ヨウ素 (ng/mL)	377.6±89.5	396.1±132.7	69.40±7.55

平均値±標準偏差

対照群：エルネオパ輸液群

a：開腹術を施行せず標準飼料を給餌した群

b：試験群のすべての測定値が定量下限値未満となったため、定量下限値として取り扱った。

c：検査線の下限値未満となった本剤群の 2 例の測定値を検査線の下限値として取り扱った。

d：本剤群及び標準食餌群のすべての測定値が定量下限値未満となったため、定量下限値として取り扱った。また、測定値が定量下限値未満となった対照群の 5 例の測定値を下限値として取り扱った。

両輸液の投与液量の違いが及ぼす影響について、本剤群の1日尿量は全投与期間（7日間）で、水分出納は全投与期間のうち5日間で、エルネオパ輸液群と比較して低値であった。ヘマトクリット値は両群で同様であり、両群でともに脱水の徴候は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、効力を裏付ける試験について、以下のように説明した。栄養指標、電解質、並びに配合量の増減のないビタミン及び微量元素についてエルネオパ輸液群と比較して著しい差は認められなかった。また、エルネオパ輸液と比較して配合量を増量したビタミン B₁、ビタミン B₆、葉酸及びビタミン C については増量を反映した補充効果を示し、減量したビタミン K 及び鉄については、ビタミン K は減量を反映しており、鉄はエルネオパ輸液群と同程度の血中濃度であったことから、配合量の変更による問題は認められていない。したがって、本剤はエルネオパ輸液と同程度の栄養補充効果を有し、また電解質、ビタミン及び微量元素を同程度に補充可能であると推定される。

申請者は、本剤の安全性薬理をイヌ 4 週間反復投与毒性試験の成績から評価しており、心血管系、中枢神経系及び呼吸系への影響について、以下のように説明した。心血管系、中枢神経系及び呼吸系について、本剤の投与による特有の変化は認められなかったことから、本剤をヒトへ投与した際に心血管系、中枢神経系及び呼吸系に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験における体重変化量、累積窒素出納、臓器重量、総蛋白及びアルブミンの血中濃度、血清中電解質濃度、並びにビタミン及び微量元素の血中濃度について、エルネオパ輸液と比較して同程度の結果が得られていることから、本剤はエルネオパ輸液と同程度の栄養補充効果を有し、TPN 製剤として同様に使用できる可能性が示されている。また、イヌ 4 週間反復投与毒性試験において、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に本剤の投与による特有の所見は認められていないことから、ヒトに本剤を投与した際に心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する作用が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

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

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、イヌにおける反復投与毒性試験、及びイヌにおける強制劣化品を用いた単回投与毒性試験が実施されている。

5.1 反復投与毒性試験（添付資料へー1）

雄性イヌに本剤の 2 号輸液 40、70 及び 100 mL/kg、ピーエヌツイン輸液の 2 号輸液（対照輸液）138 mL/kg 及び生理食塩液（対照物質）100 mL/kg が 1 日 24 時間の持続静脈内にて 4 週間投与され、2 週間の回復期間が設定された。いずれの群にも死亡例は認められなかった。本剤 40 mL/kg 以上の用量群で

一過性の顔面及び耳介の腫脹が、70 mL/kg 以上の用量群で一過性の眼瞼周囲の発赤が認められたが、当該所見はイヌ特有のポリソルベートに対する感受性の高さによるものであると判断した。心電図検査において 40 及び 100 mL/kg 群で QT 時間の平均値に短縮が認められたが、用量依存的な変動ではなく、かつその変動の程度も小さいことから毒性学的意義は低く、また対照輸液群にも同様の短縮が認められたことから、本剤に特有の変化ではないと判断した。以上の所見についてはいずれも回復性が示された。その他の全身性の変化については、対照輸液群又は対照物質群にも同様の変化が認められており、本剤の 2 号輸液に特有の変化ではないと判断した。投与局所では、対照輸液群又は対照物質群を含む全ての群で剖検において投与部位（前大動脈）に内壁の隆起、病理組織学的検査で血栓及び内膜増生が認められ、当該所見については回復性が示されなかった。

5.2 強制劣化品を用いた単回静脈内投与試験（添付資料へー2）

雌雄イヌに本剤の 2 号輸液の強制劣化品 200 mL/kg が 1 時間あたり 10 mL/kg にて単回持続静脈内投与された。死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検のいずれの評価においても、本剤の 2 号輸液非劣化品投与時の毒性プロファイルと明らかな差は認められなかった。また毒性プロファイルに雌雄差は認められなかった。本剤の 2 号輸液の強制劣化品の概略の致死量は 200 mL/kg 超と判断した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、イヌ反復投与毒性試験において投与局所に回復性が示されない所見があったことから、本剤投与時に当該事象が臨床で問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌ反復投与毒性試験においては、前大静脈内に留置したカテーテルから 4 週間反復投与した後、最終投与終了時にカテーテルを肩甲間部で結紮して切断する投与方法を採用しており、結紮切断後は留置部分を抜去せず、2 週間の休業期間中も前大静脈内には継続してカテーテルを留置していたことから、休業期間後も投与部位における変化が全ての投与群において認められたと考える。また、本剤群で認められた所見は対照物質群と比べ高度ではあるものの、対照輸液群とは同程度であったことも踏まえると、本剤群で認められた局所刺激性については、既承認の TPN 製剤と同様に注意して投与される必要はあるものの、特別な注意喚起を要するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。イヌ反復投与毒性試験で認められた局所刺激性は、留置されたカテーテル及び TPN 製剤に起因するものであり、本剤群で認められた局所刺激性は対照輸液群と同程度であることから本剤で特別な注意を要しないとした申請者の説明は妥当であり、本剤の臨床使用において既承認の TPN 製剤と比べ大きな問題とはならないものと判断した。以上の内容も踏まえ、本剤の臨床使用において、毒性的な観点から、特段の懸念はないものと判断した。

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

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表5に示す1試験が提出された。

表5：臨床試験の概略

資料区分	実施地域	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	Ⅲ	TPN療法の適応となる消化器術後患者	本剤群：62 エルネオパ輸液群：61	1又は2PODから開始液を、3PODから維持液を中心静脈より24時間持続点滴にて投与する。投与液量は、本剤は1日あたり1600mL、エルネオパ輸液は1日あたり2000mLとし、体重や患者の状態に応じて適宜増減を可とする。	有効性 安全性

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）

TPN療法を実施する消化器術後患者を対象として、本剤又は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：108例）が国内14施設で実施された。

本剤及びエルネオパ輸液は、被験者の状態に応じて1POD又は2PODから8PODまで中心静脈より24時間持続点滴投与された。本剤及びエルネオパ輸液の1日投与液量はそれぞれ1600mL及び2000mLとされ、体重や被験者の状態に応じて適宜増減可能とされた。また、開始液（本剤又はエルネオパ輸液の各1号輸液）から維持液（本剤又はエルネオパ輸液の各2号輸液）への切替え時期は3PODとされた。なお、術後から5PODの採血終了時まで水分以外の経口摂取は不可とされ、5PODの採血終了以降は医師の判断により食事の経口摂取が可能とされた。

主な選択基準は、食道切除術、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。

123例（本剤群62例、エルネオパ輸液群61例、以下同順）が無作為化され、治験薬投与前に中止した7例（3例、4例）を除外した116例（59例、57例）が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の中止例は6例（2例、4例）であり、中止理由は有害事象4例（1例、3例）及び被験者都合2例（1例、1例）であった。

有効性について、主要評価項目は栄養指標（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）の術前から5PODまでの推移とされ、5PODにおけるエルネオパ輸液群の各栄養指標の測定値の最大値と最小値を許容限界とする許容区間から逸脱した本剤群の症例数の割合が10%以内であれば両群の血中濃度の分布は同様と判断することとされた。また、副次評価項目として、栄養指標、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、パントテン酸、ビオチン、ビタミンA、ビタミンD及びビタミンK）、微量元素（鉄、マンガン、亜鉛、銅）及びヨウ素関連項目（T₃及びT₄）の血中濃度の術前から8PODまでの推移が設定された。

各栄養指標の血中濃度の推移は表6、ビタミンの血中濃度の推移は表7、並びに微量元素及びヨウ素関連項目の血中濃度の推移は表8のとおりであった。主要評価項目とした栄養指標について、5PODにおいて許容区間を逸脱した本剤群の症例数の割合は、プレアルブミン5.3%（3/57例）、トランスフェリン7.0%（4/57例）、レチノール結合蛋白5.3%（3/57例）、総蛋白1.8%（1/57例）、アルブミン0%（0/57例）であり、いずれの栄養指標についても事前に規定された値である10%を下回った。

表6 栄養指標の血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	術前	IPOD	SPOD	8POD
プレアルブミン (mg/dL)	22-40	本剤群	24.37±6.34 (59)	17.75±5.81 (59)	16.36±6.26 (57)	20.08±6.68 (57)
		対照群	23.01±5.46 (57)	16.25±4.75 (57)	16.22±5.46 (55)	20.48±5.42 (53)
トランスフェリン (mg/dL)	190-320	本剤群	238.7±47.1 (59)	178.1±39.8 (59)	184.2±43.2 (57)	211.0±52.5 (57)
		対照群	244.1±52.3 (57)	179.8±39.1 (57)	191.8±39.9 (55)	220.4±41.5 (53)
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	2.7-6.0 ^a 1.9-4.6 ^b	本剤群	2.94±0.94 (59)	1.90±0.73 (59)	1.94±0.71 (57)	2.39±0.80 (57)
		対照群	2.80±0.81 (57)	1.74±0.61 (57)	1.98±0.73 (55)	2.43±0.76 (53)
総蛋白 (g/dL)	6.7-8.3	本剤群	6.64±0.57 (59)	5.27±0.61 (59)	5.93±0.65 (57)	6.23±0.68 (57)
		対照群	6.63±0.52 (57)	5.27±0.46 (57)	5.88±0.53 (55)	6.15±0.43 (53)
アルブミン (g/dL)	3.8-5.3	本剤群	4.03±0.41 (59)	3.21±0.39 (59)	3.38±0.44 (57)	3.49±0.51 (57)
		対照群	3.98±0.32 (57)	3.15±0.32 (57)	3.31±0.35 (55)	3.45±0.29 (53)

平均値±標準偏差 (症例数)

対照群: エルネオバ輸液群

基準値: 臨床検査測定機関において設定された基準値

a: 男性、b: 女性

表7 ビタミンの血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	術前	IPOD	SPOD	8POD
ビタミンB ₁ (μg/dL)	2.6-5.8	本剤群	3.84±1.58 (59)	3.97±1.00 (59)	5.39±1.08 (56)	5.85±1.31 (57)
		対照群	3.86±1.28 (56)	4.10±1.12 (56)	4.44±1.01 (54)	4.77±1.15 (52)
ビタミンB ₂ (μg/dL)	12.8-27.6	本剤群	16.37±3.66 (59)	17.01±3.24 (59)	19.13±3.19 (56)	20.58±3.05 (57)
		対照群	17.16±3.99 (56)	17.59±5.14 (57)	19.01±3.60 (54)	21.10±3.86 (52)
ビタミンB ₆ (ng/mL)	6.0-40.0 ^a 4.0-19.0 ^b	本剤群	10.33±11.65 (59)	5.36±4.72 (59)	21.29±7.20 (57)	23.37±7.88 (57)
		対照群	12.01±12.78 (57)	5.58±4.79 (57)	14.46±5.30 (55)	17.20±5.07 (53)
ビタミンB ₁₂ (pg/mL)	233-914	本剤群	504.9±326.2 (58)	486.9±340.9 (59)	841.1±299.3 (57)	969.1±322.6 (57)
		対照群	568.7±349.9 (57)	527.3±323.8 (57)	740.9±323.8 (55)	840.0±311.7 (53)
ビタミンC (μg/mL)	5.5-16.8	本剤群	9.07±3.25 (59)	4.96±1.87 (59)	7.26±2.71 (57)	8.70±2.76 (56)
		対照群	8.33±3.92 (57)	4.25±2.08 (57)	4.73±2.19 (55)	6.92±2.85 (53)
葉酸 (ng/mL)	3.6-12.9	本剤群	10.18±4.05 (58)	7.05±4.07 (59)	12.39±3.55 (57)	12.60±3.10 (57)
		対照群	9.71±3.30 (57)	6.40±2.95 (56)	9.23±2.41 (55)	9.98±2.36 (53)
パントテン酸 (μg/L)	25.59- 67.42	本剤群	69.448±35.775 (59)	58.078±22.834 (59)	59.060±15.859 (57)	68.259±23.208 (57)
		対照群	64.075±30.752 (57)	56.466±31.887 (57)	57.843±23.376 (55)	72.120±21.328 (53)
ピオチン (μg/L)	0.42-1.44	本剤群	1.1731±0.4528 (59)	0.7143±0.2581 (59)	0.6611±0.2049 (57)	0.8371±0.4535 (57)
		対照群	1.0628±0.3993 (57)	0.6476±0.2307 (57)	0.5274±0.1687 (55)	0.7810±0.4764 (53)
ビタミンA (ng/mL)	431-1041	本剤群	499.6±167.6 (58)	318.6±123.8 (59)	343.0±128.9 (57)	423.4±146.1 (57)
		対照群	474.6±138.6 (56)	293.6±97.5 (56)	342.7±127.0 (55)	424.6±134.0 (52)
ビタミンD (ng/mL)	9.0-33.9	本剤群	19.91±5.60 (58)	15.75±4.56 (59)	17.38±5.47 (57)	17.02±5.15 (57)
		対照群	19.82±5.20 (57)	17.06±4.85 (57)	18.03±5.16 (55)	18.00±5.39 (53)
ビタミンK ₁ (ng/mL)	0.26-1.75	本剤群	1.54824±3.32192 (59)	0.17640±0.25508 (59)	1.60268±0.54937 (57)	1.61521±1.11327 (57)
		対照群	1.51927±3.64532 (57)	0.19966±0.31115 (57)	1.537691±4.84598 (55)	13.07170±5.95768 (53)

平均値±標準偏差 (症例数)

対照群: エルネオバ輸液群

基準値: 臨床検査測定機関において設定された基準値 (パントテン酸、ピオチン及びビタミン K₁ は健康成人参考値)

a: 男性、b: 女性

表 8 微量元素及びヨウ素関連項目の血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	術前	IPOD	SPOD	8POD
鉄 ($\mu\text{g/dL}$)	50-200 ^a 40-180 ^b	本剤群	84.1 \pm 43.9 (57)	23.5 \pm 13.4 (58)	36.5 \pm 18.8 (57)	47.0 \pm 22.3 (57)
		対照群	72.7 \pm 38.0 (55)	19.2 \pm 9.6 (55)	36.0 \pm 16.1 (55)	49.3 \pm 19.5 (52)
マンガン ($\mu\text{g/dL}$)	0.7以下	本剤群	0.398 \pm 0.711 (59)	0.419 \pm 0.782 (59)	0.399 \pm 0.645 (57)	0.436 \pm 0.636 (57)
		対照群	0.491 \pm 0.730 (57)	0.324 \pm 0.637 (57)	0.336 \pm 0.599 (55)	0.289 \pm 0.460 (53)
亜鉛 ($\mu\text{g/dL}$)	64-111	本剤群	69.0 \pm 15.9 (59)	44.3 \pm 12.4 (59)	70.2 \pm 14.6 (57)	79.6 \pm 16.7 (57)
		対照群	67.4 \pm 12.8 (57)	41.8 \pm 9.3 (57)	65.3 \pm 10.6 (55)	75.5 \pm 12.4 (53)
銅 ($\mu\text{g/dL}$)	70-132	本剤群	108.6 \pm 24.7 (59)	88.2 \pm 20.6 (59)	116.7 \pm 20.3 (57)	118.2 \pm 18.8 (57)
		対照群	114.9 \pm 25.9 (57)	92.6 \pm 17.8 (57)	118.9 \pm 19.9 (55)	118.6 \pm 16.9 (53)
T ₃ (ng/dL)	76-177	本剤群	111.1 \pm 24.8 (58)	71.1 \pm 21.1 (59)	102.0 \pm 44.5 (57)	113.2 \pm 59.0 (57)
		対照群	106.5 \pm 21.8 (57)	70.2 \pm 16.8 (57)	100.3 \pm 20.9 (55)	108.8 \pm 20.8 (53)
T ₄ ($\mu\text{g/dL}$)	4.8-11.2	本剤群	8.36 \pm 1.80 (58)	7.43 \pm 1.90 (59)	9.48 \pm 2.54 (57)	9.23 \pm 2.42 (57)
		対照群	8.63 \pm 1.78 (57)	7.61 \pm 1.75 (57)	9.79 \pm 1.72 (55)	9.49 \pm 1.72 (53)

平均値 \pm 標準偏差 (症例数)

対照群：エルネオパ輸液群

基準値：臨床検査測定機関において設定された基準値

a：男性、b：女性

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群 84.7% (50/59 例)、エルネオパ輸液群 82.5% (47/57 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 9 のとおりであった。

表 9 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)

有害事象名	本剤群 (59例)	対照群 (57例)
創合併症	25.4 (15)	28.1 (16)
肝機能検査異常	22.0 (13)	17.5 (10)
処置による疼痛	15.3 (9)	3.5 (2)
発熱	13.6 (8)	14.0 (8)
高血糖	11.9 (7)	3.5 (2)
不眠症	10.2 (6)	15.8 (9)
悪心	6.8 (4)	5.3 (3)
低酸素症	5.1 (3)	3.5 (2)
譫妄	5.1 (3)	1.8 (1)
便秘	5.1 (3)	1.8 (1)
麻痺性イレウス	3.4 (2)	8.8 (5)
痰貯留	3.4 (2)	5.3 (3)
血中ブドウ糖増加	3.4 (2)	5.3 (3)
低血糖	1.7 (1)	10.5 (6)

% (症例数)

対照群：エルネオパ輸液群

死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は本剤群で 3 例 (縫合部離開 2 例、処置後胆汁漏出 1 例)、エルネオパ輸液群で 1 例 (術後創感染) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群で 1 例 (処置後胆汁漏出)、エルネオパ輸液群で 3 例 (腹部膿瘍、高ナトリウム血症及び肝機能検査異常各 1 例) に認められた。本剤群の処置後胆汁漏出及びエルネオパ輸液群の腹部膿瘍は治験薬との因果関係は関連なしと判断され、エルネオパ輸液群で認められた高ナトリウム血症及び肝機能検査異常は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の処方設計及び国内第Ⅲ相試験の対照薬について

申請者は、本剤の処方設計及び国内第Ⅲ相試験の対照薬について以下のように説明した。本剤の処方ではピーエヌツイン輸液、マルタミン注射用及びエレメンミック注の成分組成を基本とした。その上で、AMA/FDA2000処方及びESPENガイドラインの推奨量（表10）に基づき、本剤のビタミンB₁（チアミン塩化物塩酸塩として）の配合量はマルタミン注射用の5 mg/日から8 mg/日、ビタミンB₆（ピリドキシン塩酸塩として）の配合量はマルタミン注射用の5 mg/日から8 mg/日、ビタミンCの配合量はマルタミン注射用の100 mg/日から200 mg/日、葉酸の配合量はマルタミン注射用の0.4 mg/日から0.6 mg/日にそれぞれ増量した。本剤のビタミンKの配合量は、TPN療法中にはワルファリンカリウムとの相互作用に注意が必要となる点も勘案し、マルタミン注射用の2 mg/日（メナテトレノンとして）から、AMA/FDA2000処方及びESPENガイドラインにおける推奨量と同一の150 µg/日（フィトナジオンとして）に減量した。本剤の鉄の配合量は、近年、TPN療法に微量元素製剤を長期間連日併用した際の鉄の蓄積に関する指摘があること（外科と代謝・栄養. 2015; 49: 67-72、外科と代謝・栄養. 2015; 49: 87-94 等）、日本人の食事摂取基準（2015年版）における1日の基本的鉄損失量（0.9～1.0 mg/日）、及びESPENガイドラインの鉄の推奨量（1～1.2 mg/日）を考慮し、エレメンミック注の2 mg/日から1 mg/日に減量した。鉄の補給量を1 mg/日とすることは文献報告からも支持されると考えている（Gastroenterology. 2009; 137: S47-S54、Eur J Clin Nutr. 2016; 70: 886-93 等）。なお、本剤のカリウム濃度は、術後の腎機能低下又は異化亢進時における高カリウム血症のリスクを考慮し、開始液である本剤の1号輸液のみ、成分組成の基本としたピーエヌツイン-1号輸液のK⁺として60 mEq/日に対し50 mEq/日に減量した。これは、ASPEN静脈経腸栄養ガイドラインの推奨量である1～2 mEq/kg/日を体重50 kgに換算した下限値に相当する。

以上の処方設計を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の対照薬については、糖、電解質、アミノ酸、ビタミン、微量元素を一剤中に配合した既承認のTPN製剤であるエルネオバ輸液を選択した。

表10 AMA/FDA2000処方及びESPENガイドラインのビタミン・微量元素の1日推奨量

	AMA/FDA2000処方	ESPENガイドライン
ビタミンB ₁	6.0 mg	6 mg
ビタミンB ₂	3.6 mg	3.6 mg
ビタミンB ₆	6.0 mg	6 mg
ビタミンB ₁₂	5 µg	5 µg
ビタミンC	200 mg	200 mg
葉酸	600 µg	600 µg
パントテン酸	15.0 mg	15 mg
ビオチン	60 µg	60 µg
ナイアシン	40 mg	40 mg
ビタミンA	1 mg	3300 IU
ビタミンD	5 µg	200 IU
ビタミンE	10 mg	10 IU
ビタミンK	150 µg	150 µg
クロム	—	10-15 µg
銅	—	0.3-0.5 mg
鉄	—	1.0-1.2 mg
マグネシウム	—	0.2-0.3 mg
セレン	—	20-60 µg
亜鉛	—	2.5-5 mg
モリブデン	—	20 µg
ヨウ素	—	100 µg
フッ素	—	1 mg

機構は、以下のように考える。既承認のTPN製剤の配合量を基本としてAMA/FDA2000処方及びESPENガイドラインの推奨量等に基づきビタミンや微量元素の配合量を増減した本剤を類似処方医療用配合剤として開発するにあたって、国内第Ⅲ相試験の対照薬としてエルネオパ輸液を選択したことについて、臨床試験開始時にはAMA/FDA2000処方が反映された糖、電解質、アミノ酸、ビタミン及び微量元素を一剤化したTPN製剤が承認されていなかったことを考慮すると、妥当であった。ただし、エルネオパ輸液のビタミン及び微量元素の配合量はAMA/FDA2000処方等の最新の知見が反映されたものではないことから、エルネオパ輸液に対して増量となるビタミンB₁、ビタミンB₆、ビタミンC及び葉酸、減量となるビタミンK₁及び鉄については、エルネオパ輸液と本剤の処方の違いと矛盾のない臨床試験成績が確認できることが必要と考える（7.R.2.2参照）。また、カリウムの配合量をビーエヌツイン輸液から減量する方針は理解でき、国内第Ⅲ相試験において本剤使用時にカリウム低下に関連する臨床検査値異常変動や有害事象が認められていないことから、本剤のカリウム配合量についても妥当と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 栄養指標について

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における本剤群及びエルネオパ輸液群の投与液量（平均値±標準偏差）は、IPOD では開始時刻により1日あたりの投与量が影響を受けるため1460.9±204.1 mL及び1774.0±31.49 mLと少ないが、3POD には1524.9±161.2 mL及び1912.8±114.4 mL、4POD には1506.5±218.4 mL及び1898.5±147.8 mLと両群とも規定どおり投与された。5POD 以降に食事開始に伴う減量を実施した症例は本剤群では9例、エルネオパ輸液群では10例であり、群間に大きな差はなかった。その上で、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目とした栄養指標（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）について、5POD における類似性の評価における許容区間を逸脱した本剤群の症例数の割合は事前に規定された値を下回っており、本剤群はエルネオパ輸液群と類似した栄養補給効果があると考えられる。

機構は、栄養指標において、類似性の評価における許容区間であるエルネオパ輸液群のデータ分布幅を逸脱した項目があった症例について、本剤の投与が臨床上問題となるものではなかったのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。主要評価項目とされた栄養指標の各項目について、5PODにいずれかの項目で許容区間を逸脱した症例は6例（プレアルブミン3例、トランスフェリン4例、レチノール結合蛋白3例、総蛋白で1例、アルブミンで0例）であり、いずれも許容区間の下限を下回った。6例全例で開腹手術が行われ、うち5例では胃全摘術が施行されており、手術侵襲が比較的大きかったこと、及びいずれの症例も術後に発熱又は術後縫合不全が認められており、炎症状態にあったことが患者の栄養状態に影響を及ぼした可能性がある。これらは、術後の経過において起こり得る状態であり、本剤の使用に問題はなかったと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について、本剤群の栄養指標の術前から5POD までの推移はエルネオパ輸液群と大きく異ならず、5POD における類似性の評価における許容区間を逸脱した本剤群の症例数の割合は、事前に設定した類似と判断する値の範囲内であった。また、

類似性の評価における許容区間であるエルネオパ輸液群のデータ分布幅を逸脱した項目があった症例についても、当該症例の患者背景や病態を踏まえると、両薬剤の栄養補給効果の差を示唆するものとは考えにくい。以上より、本剤の栄養補給効果はエルネオパ輸液と類似しているものと判断する。

7.R.2.2 ビタミン及び微量元素について

機構は、申請者が基本組成としたマルタミン注射用及びエレメンミック注と比較して、配合量が増量されたビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸、並びに配合量が減量されたビタミン K 及び鉄について、配合量の変更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。各成分の配合量の TPN に用いられる既承認製剤からの変更は、AMA/FDA2000 処方及び ESPEN ガイドラインの推奨量等に基づいている（7.R.1 参照）。

配合量が増量されたビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸について、国内第Ⅲ相試験における本剤群及びエルネオパ輸液群の血中濃度は表 7 のとおり、SPOD の血中濃度の平均値は、本剤群ではいずれも基準値（臨床検査測定機関において設定された基準値、以下同様）の範囲内であり、本剤群でエルネオパ輸液群より高値であった。また、本剤群及びエルネオパ輸液群の SPOD の血中濃度が基準値範囲内であった症例数、基準値上限を上回った症例数及び基準値下限を下回った症例数それぞれの割合は表 11 のとおりであり、本剤群では配合量を反映した良好な補充効果が認められた。

配合量が減量されたビタミン K について、国内第Ⅲ相試験における本剤群及びエルネオパ輸液群のビタミン K₁ の血中濃度は表 7 のとおり、SPOD の血中濃度の平均値は本剤群では基準値範囲内であったが、エルネオパ輸液群では基準値上限を大きく上回った。SPOD の血中濃度が基準値範囲内であった症例数、基準値上限を上回った症例数及び基準値下限を下回った症例数それぞれの割合は表 11 のとおりであり、エルネオパ輸液群では全例で基準値上限を上回った。また、いずれの群においても基準値下限を下回った症例は認められなかった。よって、ビタミン K₁ について、減量を反映した結果が得られ、本剤の投与により適切に補充可能であることが確認された。

また、配合量が減量された鉄について、国内第Ⅲ相試験における本剤群及びエルネオパ輸液群の鉄の血中濃度は表 8 のとおり、SPOD の血中濃度の平均値はいずれも基準値下限をやや下回ったが、SPOD には基準値下限と同程度に回復した。SPOD の血中濃度が基準値範囲内であった症例数、基準値上限を上回った症例数及び基準値下限を下回った症例数それぞれの割合は表 11 のとおりであり、群間に大きな違いはなかった。術後に両群で認められた鉄の低値は、手術侵襲が影響したものと推測され、本剤群でもエルネオパ輸液群と同様の補充効果が示された。

以上より、本剤の配合量の変更は妥当であると考えられる。

表11 SPODにおける基準値範囲内外の症例数の割合 (FAS)

評価項目	投与群	基準値範囲内の症例	基準値上限を上回った症例	基準値下限を下回った症例
ビタミンB ₁	本剤群 (56例)	73.2 (41)	26.8 (15)	0.0 (0)
	対照群 (54例)	90.7 (49)	7.4 (4)	1.9 (1)
ビタミンB ₆	本剤群 (57例)	98.2 (56)	1.8 (1)	0.0 (0)
	対照群 (55例)	98.2 (54)	0.0 (0)	1.8 (1)
ビタミンC	本剤群 (57例)	73.7 (42)	1.8 (1)	24.6 (14)
	対照群 (55例)	25.5 (14)	0.0 (0)	74.5 (41)
葉酸	本剤群 (57例)	57.9 (33)	42.1 (24)	0.0 (0)
	対照群 (55例)	87.3 (48)	12.7 (7)	0.0 (0)
ビタミンK ₁	本剤群 (57例)	66.7 (38)	33.3 (19)	0.0 (0)
	対照群 (55例)	0.0 (0)	100.0 (55)	0.0 (0)
鉄	本剤群 (57例)	31.6 (18)	0.0 (0)	68.4 (39)
	対照群 (55例)	36.4 (20)	0.0 (0)	63.6 (35)

% (症例数)

対照群：エルネオパ輸液群

機構は、以下のように考える。直近の栄養学的知見に基づき、本剤の処方設計の基本とした既承認製剤及び臨床試験の対照薬としたエルネオパ輸液と比較して配合量を増減したビタミンB₁、ビタミンB₆、ビタミンC、葉酸及びビタミンK₁について、国内第Ⅲ相試験におけるSPOD時点での血中濃度の平均値は、本剤群では配合量の増減を反映した補充効果が認められ、いずれも基準値の範囲内であったことから、本剤は臨床的に過不足のないビタミン補給効果を有するものと判断できる。また、鉄についても、直近の栄養学的知見に基づき、本剤の処方設計の基本とした既承認製剤及び臨床試験の対照薬としたエルネオパ輸液と比較して配合量が減じられたが、国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤は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、TPNに用いられる既承認製剤と比較して配合量を変更したビタミン及び微量元素について、エルネオパ輸液と本剤の処方の違いと矛盾のない臨床試験成績が得られたものと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況を踏まえると、次項において詳細な検討を行った「高血糖」及び「製剤の水分量に起因する安全性」を含め、本剤投与時の安全性はエルネオパ輸液投与時と大きな差異はなく、本剤はTPN製剤として許容される安全性を有するものと判断した。

7.R.3.1 高血糖について

機構は、国内第Ⅲ相試験における高血糖の発現割合は、本剤群 11.9% (7/59 例) 及びエルネオパ輸液群 3.5% (2/57 例) と本剤群で高く、そのうち治験薬との因果関係ありとされた事象も 8.5% (5/59 例) 及び 1.8% (1/57 例) と本剤群で高かったことについて、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、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における高血糖の発現割合は本剤群でエルネオパ輸液群より高かったが、血中ブドウ糖増加の発現割合は本剤群 3.4% (2/59 例) 及びエルネオパ輸液群 5.3% (3/57 例) であり、エルネオパ輸液群で高かった。高血糖又は血中ブドウ糖増加の有害事象と判断された時点の血糖は 145~456 mg/dL と症例毎に大きく異なっており、全症例でインスリン製剤が使用された。インスリン製剤の使用に一律の基準はなく、高血糖又は血中ブドウ糖増加の有害事象はいずれも

血糖値及び処置の要否を考慮して判断されたことから、発現割合の差は担当医の血糖値あるいはインスリン製剤投与に関する判断の差が反映されたものと考え。また、本剤群及びエルネオパ輸液群の血糖値の推移は表 12 のとおりであり、群間に大きな差異はなく、本剤を投与した際の血糖への影響はエルネオパ輸液と同様であると考え。これらの事象はいずれもインスリン製剤の投与により回復しており、治験薬の投与中止に至った事象はなく、安全性上の問題はないため、既承認製剤の TPN 製剤と比べ、特別な注意をする必要はない。

表 12 血糖値の推移 (FAS)

臨床検査項目	投与群	術前	IPOD	SPOD	8POD
血糖 (mg/dL)	本剤群	110.3±34.3 (59)	131.5±31.8 (59)	159.8±65.5 (57)	137.8±55.5 (57)
	対照群	113.9±36.4 (57)	135.3±31.3 (57)	169.7±74.0 (57)	135.4±61.6 (53)

平均値±標準偏差 (症例数)
対照群：エルネオパ輸液群

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における高血糖の有害事象の発現割合は本剤群でエルネオパ輸液群より高かったが、高血糖に関連する種々の有害事象の発現割合に一貫した傾向はなく、本剤群とエルネオパ輸液群での血糖値の推移にも大きな差は認められていない。本剤のブドウ糖の配合量はエルネオパ輸液と同様であることも踏まえると、既承認の TPN 製剤よりも本剤で高血糖のリスクが高まるとは考えにくいことから、本剤においても TPN 使用時の高血糖に関する一般的な注意を行うことで差し支えないと判断した。

7.R.3.2 製剤の水分量に起因する安全性について

機構は、本剤における成人 1 日あたりの基本投与液量は 1600 mL と、既承認の TPN 製剤として一般的な 2000 mL よりも少ない処方設計であることを踏まえ、投与水分量の変更に伴う安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤群のみに有害事象として尿量減少が 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、輸液や利尿薬の使用で改善した。経過等から手術侵襲による術後経過の一環であったものと考えられ、本剤の安全性の懸念を示唆するものではないと考える。また、腎機能検査値について、SPOD の血清クレアチニン値 (平均値±標準偏差) は本剤群及びエルネオパ輸液群でそれぞれ 0.687±0.165 mg/dL 及び 0.705±0.187 mg/dL、BUN は 15.95±6.71 mg/dL 及び 15.02±4.29 mg/dL であり、群間に大きな差異はなく、本剤群で脱水の傾向も認められなかった。よって、国内第Ⅲ相試験において本剤の 1 日投与液量が既承認の TPN 製剤よりも少ないことによる安全性への影響は示唆されないと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験では、本剤の投与液量が既承認の TPN 製剤よりも少なかったことに起因する安全性上の新たな問題は認められていないと判断した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験の成績から、本剤は、対照薬とした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、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・効果をエルネオパ輸液と同様である申請時効能・効果のとおりとす

ることが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。本剤の対象患者はエルネオパ輸液と同様であることが想定され、エルネオパ輸液 2000 mL 及び本剤 1600 mL をそれぞれ 1 日量の目安として設定した国内第Ⅲ相試験成績に基づき、本剤の投与により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 1 日量については 1600 mL とした上で、エルネオパ輸液と同様とすることは妥当と判断した。以上より、本剤の用法・用量を、申請時用法・用量のとおりとすることが適切である。

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 TPN 製剤としての有効性及び安全性は既承認の TPN 製剤と同程度であると考える。本剤は直近の栄養学的知見が取り入れられた TPN 製剤の選択肢の一つとして、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。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 6 日

申請品目

- [販売名] ①ワンパル1号輸液、②ワンパル2号輸液
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者] エイワイファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 3 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

専門協議では、専門委員より、本剤は実臨床では長期間の使用が想定される製剤であることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験の試験期間の妥当性、並びに長期使用時の注意喚起及び製造販売後における追加の情報収集の必要性について指摘がなされ、機構は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の試験期間について、本剤は既承認の TPN 製剤とその有効成分及び配合割合が類似している類似処方医療用配合剤であり、本剤と既承認の TPN 製剤の基本的な有効性(栄養補給効果)及び安全性が大きく異なることを比較することを主目的とするのであれば設定された試験期間で十分と考えられ、国内第Ⅲ相試験の試験期間において確認された既承認の TPN 製剤と同様の有効性及び安全性から、本剤を長期使用した場合にも既承認の TPN 製剤と同様の有効性及び安全性が得られることが推定可能と判断できることから国内第Ⅲ相試験の試験期間は妥当と考える。また、長期使用時の注意喚起及び製造販売後の情報収集について、上述のように本剤と既承認の TPN 製剤の安全性に大きな差異はないと判断できることを踏まえると、既承認の TPN 製剤と同一の注意喚起を行うこと、及び通常的安全性監視活動において長期使用時の安全性に関する情報を含め情報収集することは妥当と判断した。

これらの説明を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の試験期間、並びに長期使用時の注意喚起及び製造販売後の情報収集に関する機構の判断は専門委員から支持された。この他、本品目の効能・効果及び用法・用量をはじめ、審査報告(1)に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

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
4	7	4室からなる	4室(空室を含まない)からなる
7	表4 (注d)	下限値として取り扱った。	定量下限値として取り扱った。
13	表10	マグネシウム	マンガン

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬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、アミノ酸、カロリー、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ワンパル1号輸液

経中心静脈栄養療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室T及び小室Vの液を混合して開始液又は維持液とする。

通常、成人1日1600mL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ワンパル2号輸液

経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。

用時に隔壁を開通し、大室、中室、小室T及び小室Vの液を混合して維持液とする。

通常、成人1日1600mL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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMA	American Medical Association	米国医師会
AMA/FDA2000 処方	—	AMA/FDA ガイドライン (Food and Drug Administration. Parenteral Multivitamin Products; Drugs for Human Use; Drug Efficacy Study Implementation; Amendment. (Federal Register. 2000; 65(77): 21200-1)) における静脈栄養療法時の適切なビタミン組成として示した処方
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	米国静脈経腸栄養学会
ASPEN 静脈経腸栄養ガイドライン	Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients (JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(Suppl 1):S1-S138)	—
■■■■	■■■■	■■■■
ESPEN	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism	欧州臨床栄養代謝学会
ESPEN ガイドライン	ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Surgery (Clin Nutr. 2009; 28: 378-86)	—
■■■■	■■■■	■■■■
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MF	—	原薬等登録原簿
■■	■■■■	■■■■
■■	■■■■	■■■■
POD	Post Operative Day	術後～日目
■■	■■■■	■■■■
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
T ₃		トリヨードサイロニン
T ₄		サイロキシン
TPN	Total Parenteral Nutrition	中心静脈栄養
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
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
ピーエヌツイン輸液	—	ピーエヌツイン-1号輸液及び同-2号輸液
本剤		ワンバル1号輸液及び同2号輸液 (申請時: ワンバル-1号輸液及び同-2号輸液)