

審査報告書

平成 31 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] イノラス配合経腸用液
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] イーエヌ大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 9 日
[剤形・含量] 1 パウチ中に別紙表 3 に示す有効成分・分量を含有する液剤
[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、本品目の経腸栄養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]

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。

[用法及び用量]

通常、成人標準量として 1 日 562.5～937.5 mL (900～1,500 kcal) を経管又は経口投与する。経管投与の投与速度は 50～400 mL/時間とし、持続的又は 1 日数回に分けて投与する。経口投与は 1 日 1 回又は数回に分けて投与する。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与速度を適宜増減する。

審査報告(1)

平成30年12月26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] イノラス配合経腸用液

[一般名] 医療用配合剤のため該当しない

[申請者] イーエヌ大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成30年4月9日

[剤形・含量] 1パウチ中に表3に示す有効成分・分量を含有する液剤

[申請時の効能・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。

[申請時の用法・用量]

通常、成人標準量として1日562.5～937.5 mL(900～1,500 kcal)を経管又は経口投与する。経管投与の投与速度は50～400 mL/時間とし、持続的又は1日数回に分けて投与する。経口投与は1日1回又は数回に分けて投与する。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与速度を適宜増減する。

[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	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 ...	10
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	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	23

[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、既承認の半消化態経腸栄養剤であるラコール NF における 3 大栄養素（たんぱく質、脂肪及び糖質）の組成を基本として申請者が開発した半消化態経腸栄養剤である。本剤は、維持エネルギー量が低い患者での栄養管理にも対応できるように、1 日 900 kcal の投与で JPN-DRI に基づくビタミン及び微量元素の RDA 又は AI をほぼ充足できるよう設計され、また、JPN-DRI に必須栄養素として規定されていないカルニチン及びコリンについても近年の国内外における栄養学的知見等を踏まえて配合された製剤である。なお、2018 年 12 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 20 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

2.1.1 原薬の管理

本剤に使用されている原薬及びその規格は表 1 に示すとおりである。

表 1 本剤に使用される原薬

成分名	規格	MF 登録番号	転用 ^a の有無
濃縮乳たん白質	基原、含量、性状、確認試験（定性反応）、pH、純度試験 [鉛 (ICP)、ヒ素 (ヒ素試験法)、脂肪 (酸分解法)]、乾燥減量、強熱残分、微生物限度 ^c 、定量法 [窒素 (窒素定量法)]	—	有
カゼインナトリウム	基原、含量、性状、確認試験（定性反応）、pH、純度試験 [溶状、鉛 (ICP)、ヒ素 (ヒ素試験法)、脂肪 (酸分解法)]、乾燥減量、強熱残分、微生物限度 ^c 、定量法 [窒素 (窒素定量法)]	—	有
トリカプリリン	局外規	—	有 ^b
コーン油	基原、含量、性状、酸価、けん化価、ヨウ素価、不けん化物、定量法 [リノール酸 ^c (GC)]	—	有
シソ油	基原、性状、酸価、けん化価、不けん化物、ヨウ素価、純度試験 [重金属 (重金属試験法)、ヒ素 (ヒ素試験法)]	—	有
魚油	基原、含量、性状、確認試験（定性反応 ^c 、GC）、酸価、過氧化物価、けん化価、不けん化物、ヨウ素価、純度試験 [重金属 (重金属試験法)、ヒ素 (ヒ素試験法)]、定量法 [ドコサヘキサエン酸 (GC)、パルミチン酸 ^c (GC)、オレイン酸 ^c (GC)]	—	有
部分加水分解デンプン	性状、確認試験（定性反応）、純度試験 [溶状、重金属 (重金属試験法)、ヒ素 (ヒ素試験法)]、乾燥減量、強熱残分、デキストロース当量 ^c	—	有
イヌリン	含量、性状、確認試験（定性反応 ^c 、HPLC）、純度試験 [重金属 (重金属試験法)、ヒ素 (ヒ素試験法)]、乾燥減量、強熱残分、定量法 (HPLC)	—	有
クエン酸ナトリウム水和物	日局	—	無
クエン酸カリウム	局外規	—	無
乳酸カルシウム水和物	日局	—	無
塩化カルシウム水和物	日局	—	無
塩化マグネシウム	局外規	—	有 ^b
リン酸二カリウム	局外規	—	無
グルコン酸第一鉄	食添	—	有
硫酸亜鉛水和物	日局	—	有

成分名	規格	MF 登録番号	転用 ^a の有無
硫酸マンガン(Ⅱ)五水和物	含量、性状、確認試験(定性反応)、純度試験[溶状、液性、塩化物、重金属(重金属試験法)、鉄(比色法)、亜鉛(混濁)、ヒ素(ヒ素試験法)、過マンガン酸カリウム還元性物質(呈色反応)]、定量法(滴定終点検出法)	—	有
硫酸銅	食添	—	有
ヨウ化カリウム	日局	■■■■■	無
セレン酸ナトリウム	含量、性状、確認試験(定性反応)、純度試験[鉛(ICP■■■)、ヒ素(ICP■■■)]、定量法(ICP■■■)	—	有
塩化クロム六水和物	含量、性状、確認試験(定性反応)、純度試験[鉛(ICP■■■)、ヒ素(ICP■■■)]、定量法(滴定終点検出法)	—	有
モリブデン酸ナトリウム二水和物	含量、性状、確認試験(定性反応)、pH、純度試験[鉛(ICP■■■)、ヒ素(ICP■■■)]、乾燥減量、定量法(滴定終点検出法)	—	有
ビタミンA油	日局	—	有
コレカルシフェロール	日局	■■■■■	無
トコフェロール酢酸エステル	日局	■■■■■	無
メナテトレノン	日局	■■■■■	無
フルスルチアミン塩酸塩	日局	■■■■■	無
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	日局	■■■■■	無
ピリドキシン塩酸塩	日局	■■■■■	無
シアノコバラミン	日局	■■■■■	無
L-アスコルビン酸2-グルコシド	含量、性状、確認試験(IR)、旋光度、pH、融点、純度試験[重金属(重金属試験法)、ヒ素(ヒ素試験法)]、乾燥減量、強熱残分、定量法(HPLC)	—	有
ニコチン酸アミド	日局	■■■■■	無
パントテン酸カルシウム	日局	■■■■■	無
葉酸	日局	■■■■■	無
ビオチン	日局	■■■■■	無
L-カルニチン	含量、性状、確認試験(IR)、旋光度、pH、純度試験[重金属(重金属試験法)]、水分、強熱残分、定量法(滴定終点検出法)	—	有
コリン塩化物	含量、性状、確認試験(IR、定性反応)、純度試験[溶状、重金属(重金属試験法)、ヒ素(ヒ素試験法)]、乾燥減量、強熱残分、定量法(滴定終点検出法)	—	有

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日付け薬食審査発第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

c: 審査の過程で設定された

2.1.2 原薬の安定性

規格が本邦の公定書収載規格によらない原薬について、実施された主な安定性試験、並びに設定された保存条件及びリテスト期間は表2のとおりである。

表2 本邦の公定書収載規格によらない各原薬の主な安定性試験並びに設定された
保存条件及びリテスト期間

成分名	主な安定性試験（長期保存試験）			保存条件	リテスト期間
	温度	湿度	保存期間		
濃縮乳たん白質	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
カゼインナトリウム	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
コーン油	25℃	60%RH	15 カ月	室温	15 カ月
シソ油	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
魚油	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
部分加水分解デンプン	25℃	60%RH	12 カ月	室温	3 カ月又は 12 カ月 ^a
イヌリン	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
硫酸マンガン（Ⅱ）五水和物	5℃	—	8 カ月	冷所	8 カ月
セレン酸ナトリウム	25℃	60%RH	6 カ月	室温	6 カ月
塩化クロム六水和物	25℃	60%RH	6 カ月	室温	6 カ月
モリブデン酸ナトリウム二水和物	25℃	60%RH	6 カ月	室温	6 カ月
L-アスコルビン酸 2-グルコシド	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月
L-カルニチン	25℃	60%RH	15 カ月	室温	15 カ月
コリン塩化物	25℃	60%RH	12 カ月	室温	12 カ月

a：内面にポリエチレンは 12 カ月、は 3 カ月とされた

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 剤（187.5 mL）中に、各原薬を有効成分として表 3 に示された分量を含有する経腸栄養剤である。製剤には、グリセリンコハク酸脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル混合物、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、精製カラギナン、スクラロース、炭酸カリウム、香料及び常水が添加剤として含まれる。なお、添加する香料の違いにより香りの異なる複数種の製剤を製する設計とされている。

表 3 1 剤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
濃縮乳たん白質	10.744 g	セレン酸ナトリウム	24.19 µg
カゼインナトリウム	3.576 g	塩化クロム六水和物	61.24 µg
トリカブリン	1.521 g	モリブデン酸ナトリウム二水和物	8.72 µg
コーン油	4.871 g	ビタミン A 油	4.718 mg
シソ油	1.395 g	コレカルシフェロール	5.01 µg
魚油	0.684 g	トコフェロール酢酸エステル	7.605 mg
部分加水分解デンプン	40.31 g	メナテトレノン	24.99 µg
イヌリン	3.231 g	フルスルチアミン塩酸塩	601.7 µg
クエン酸ナトリウム水和物	884.4 mg	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	597.8 µg
クエン酸カリウム	237.0 mg	ピリドキシン塩酸塩	569.8 µg
乳酸カルシウム水和物	287.1 mg	シアノコバラミン	1.500 µg
塩化カルシウム水和物	5620.3 µg	L-アスコルビン酸 2-グルコシド	127.9 mg
塩化マグネシウム	942.4 mg	ニコチン酸アミド	5.01 mg
リン酸二カリウム	916.5 mg	パントテン酸カルシウム	2175 µg
グルコン酸第一鉄	33.99 mg	葉酸	75.0 µg
硫酸亜鉛水和物	12.174 mg	ビオチン	16.69 µg
硫酸マンガン（Ⅱ）五水和物	5.813 mg	L-カルニチン	50.1 mg
硫酸銅	1112.6 µg	コリン塩化物	245.72 mg
ヨウ化カリウム	37.58 µg		

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、秤量・混合・[REDACTED]、充てん、[REDACTED]及び包装工程により製造される。

秤量・混合・[REDACTED]、充てん及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、秤量・混合・[REDACTED]及び充てん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、含量、性状（外観）、確認試験〔タンパク質、脂肪、塩素（以上、定性反応）リン（ICP[REDACTED]）〕、純度試験〔カドミウム、水銀、鉛（ICP[REDACTED]）、ヒ素（ヒ素試験法）〕、微生物限度、内容量、定量法〔タンパク質（窒素定量法）、脂肪（酸分解法）、糖質、イヌリン、リン、カルニチン、コリン（以上、UV/VIS）〕、トリカプリリン、リノール酸、 α -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（以上、GC）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガン、銅（以上、原子吸光光度法）、塩素（滴定終点検出法）、ヨウ素、モリブデン、セレン、クロム（以上、ICP[REDACTED]）〕、レチノールパルミチン酸エステル、トコフェロール酢酸エステル、メナテトレノン、フルスルチアミン、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸 2-グルコシド、ニコチン酸アミド、葉酸（以上、HPLC）、コレカルシフェロール、パントテン酸、ビオチン（以上、[REDACTED]）、シアノコバラミン（微生物定量法）〕が設定されていた。また、審査の過程で、比重、確認試験〔糖質、イヌリン、レチノールパルミチン酸エステル、リボフラビン、コリン（以上、定性反応）〕、トリカプリリン、リノール酸、 α -リノレン酸及びドコサヘキサエン酸（以上、GC）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガン、銅、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン（以上、ICP[REDACTED]）、コレカルシフェロール、シアノコバラミン、パントテン酸、ビオチン（以上、[REDACTED]）、トコフェロール酢酸エステル、メナテトレノン、フルスルチアミン、ピリドキシン、アスコルビン酸 2-グルコシド、葉酸（以上、HPLC）、ニコチン酸アミド（HPLC-UV/VIS）、カルニチン（UV/VIS）〕、製剤均一性（含量均一性試験）が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。長期保存試験及び加速試験では、香料の違いによるマトリキシング法が適用されている。光安定性試験は実施されていないが、開封時の安定性試験（25℃、60%RH、800 lux）を実施した結果、光の影響を受けることが確認された。

表 4 製剤の主な安定性試験

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	内面にポリプロピレンを用いた合	13 カ月
加速試験	6 ロット	40℃	75%RH	成樹脂加工アルミニウム箔容器 ^a	6 カ月

a：容器上部空間を窒素ガスで置換したもの

以上より、製剤の有効期間は、内面にポリプロピレンを用いた合成樹脂加工アルミニウム箔容器に充てんした後、容器上部空間を窒素ガスで置換して包装し、遮光し室温保存するとき 12 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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する。

2.R.1 製剤の光安定性及び包装形態の妥当性について

製剤の光安定性及び包装形態の妥当性について、申請者は、以下のように説明した。本剤を用いた光安定性試験は実施していないが、開封時の安定性試験において、本剤の無包装品は光に不安定であることが示されたことから、本剤は、遮光を担保した条件下で保存することが適切と考えた。開発時の検討において、内面にポリプロピレンを用いた合成樹脂加工アルミニウム箔容器は光を透過しないことが示されたことから、本剤の一次包装容器として選択した。本剤を当該容器に充てんし、容器上部空間を窒素で置換したものをを用いた長期保存試験の結果、13 カ月まで安定であったこと等を考慮すると、包装形態は妥当と考える。

機構は、提出された安定性試験の結果に加えて、申請者の説明も踏まえると、一次包装として申請者が選択した包装形態を用いることにより製剤の光に対する安定性は担保されていると判断する。

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 栄養状態に及ぼす効果 (CTD 4.2.1.1-1)

雄 SD ラット (7 週齢) に胃瘻カテーテルを留置し、本剤又はラコール NF をシリンジポンプで夕刻から約 16~17 時間かけて胃内に 2 週間連続投与したときの栄養状態を評価した (各群 10 例)。投与量は、1 日目 30 kcal/日、2 日目 40 kcal/日、3 日目 50 kcal/日、4 日目 60 kcal/日、5~14 日目 80 kcal/日とした。投与 10 日目午前中~15 日目午前中に採尿及び採糞を実施し、最終投与終了後から絶食させた翌日に剖検するとともに、後大静脈より採血した。

体重増加量及び盲腸重量 (内容物込み) は本剤群でラコール NF 群と比較して有意に高値であったが、剖検日体重、臓器重量 (肝臓、腎臓、脾臓、腎臓周囲脂肪及び精巣上体脂肪)、屠体重量及び血液生化学指標 (Alb、TP、TG、T-Cho) は両群で同様であった。また、たんぱく質の吸収について、生物価及び窒素保留率は本剤群でラコール NF 群と比較して有意に高値、みかけの窒素吸収率は本剤群でラコール NF 群と比較して有意に低値であったが、窒素出納は両群で同様であった。脂肪の吸収について、みかけの脂肪吸収量は本剤群でラコール NF 群と比較して有意に高値であったが、みかけの脂肪吸収率は両群で同様であった。なお、試験期間を通して、一般状態の異常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。体重増加量及び盲腸重量 (内容物込み) が本剤群で高値であったことについて、ラットにおいては食物繊維の摂取により盲腸の肥大が生じることが報告されていることから (食物繊維 改訂新版. 第一出版株式会社; 1995. p92-5)、本剤に配合した水溶性食物繊維であるイヌリンによって、本剤群の盲腸重量が増加し、その結果として体重増加量

に差が生じたと考える。また、みかけの窒素吸収率が本剤群で低値であったことについて、一般的に食物繊維摂取量の増加は糞中への窒素化合物の排泄を増加させ、たんぱく質のみかけの消化吸収率を低下させる場合が多いことが知られており（食物繊維 改訂新版 第一出版株式会社; 1995. p102-6）、本剤に配合しているイヌリンによって糞便中への窒素の排泄が高まったことに起因するものとする。したがって、これらの所見の差異は、実質的な栄養補給効果の差異を示すものではないと考える。生物価、窒素保留率及びみかけの脂肪吸収量に差が認められたが、剖検日体重、盲腸以外の臓器重量及び屠体重量、窒素出納、並びに血清たんぱく質（Alb、TP）及び血清脂質（TG、T-Cho）に差は認められなかったことを踏まえると、本剤群とラコール NF 群の栄養状態は同様であり、本剤とラコール NF は同程度の栄養補給効果を有すると考える。

申請者は、本剤の安全性薬理について以下のように説明した。ラット単回経口投与毒性試験及びラット 4 週間反復経口投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系の所見が認められなかったこと、並びに本剤は既承認の経腸栄養剤の処方の基本とし、最新の栄養摂取ガイドライン等も踏まえて処方が設計されており、既承認の経腸栄養剤の使用経験から安全性について特段の懸念はないことを踏まえると、本剤を臨床使用した際に問題となる作用が発現する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ついて、体重等の栄養状態に関連すると考えられる各重量に係るパラメータ及び栄養指標となり得る血中の各パラメータから判断できる本剤群とラコール NF 群の栄養状態は同様であるとした申請者の説明は妥当であり、本剤及びラコール NF の栄養補給効果は大きく異ならないと判断できることから、臨床においても経腸栄養剤として同様に使用できる可能性が示されていると判断する。また、本申請にあたり安全性薬理試験は提出されていないが、申請者の説明を踏まえれば、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用が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

本申請は、類似処方医療用配合剤に係るものであり、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、開発途中の処方の製剤を被験薬として用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに開発途中の処方の製剤の強制劣化品を用いた単回投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いて本剤の急性毒性が評価された（表 5）。被験薬 40 mL/kg 群で投与 2 時間後までに一過性の腹臥位、泥状便及び運動性の低下が認められた。本試験で死亡は認められなかったことから、本剤の概略の致死量は雌雄ともに 40 mL/kg を超えると判断された。

表 5 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見	概略の致死量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、20、40	40：腹臥位（雌雄 5/5 例）、泥状便、運動性の低下（雌 2/5 例）	>40	4.2.3.1-1

a：注射用水 40 mL/kg

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いて 4 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 6）。被験薬投与群で尿中ケトン体出現例数の増加、尿蛋白出現例数の増加及び尿中 Na 量の高値が認められたが、これらの所見は、被験薬投与によって脂肪及び Na 等の摂取量が増加したことによる適応性変化であり、血液生化学的検査及び病理組織学的検査でこれらの所見に関連する異常は認められなかったことも踏まえ、毒性学的な意義はないと判断された。雌の被験薬 40 mL/kg 群では腎臓及び卵巣の体重比重量の低値が認められたが、対照群と比較して実重量に差はなく病理組織学的変化も認められなかったことから、偶発的な変動であり毒性学的な意義はないと判断された。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mL/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (2 回/日)	0 ^{a)} 、10、20、40	≥10：尿蛋白出現例数の増加（雌雄）、尿中ケトン体出現例数の増加（雄） 20：尿中ケトン体出現例数の増加（雌） 40：尿中 Na 量の高値（雄）、腎臓の体重比重量の低値（雌）、卵巣の体重比重量の低値	40	4.2.3.2-1

a：注射用水 40 mL/kg

5.3 強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

ラットを用いて開発途中の処方の製剤の強制劣化品の単回投与毒性試験が実施された（表 7）。本試験において死亡は認められなかった。被験薬 40 mL/kg 群で腹臥位、運動性の低下及び泥状便が認められたが、これらは単回投与毒性試験（5.1 参照）で認められたものと同様の一過性の変化であった。

表 7 強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見	概略の致死量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、20、40	40：腹臥位（雌雄 5/5 例）、運動性の低下（雄 2/5 例）、泥状便（雄 1/5 例）	>40	4.2.3.7.7-1

a：注射用水 40 mL/kg

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の毒性評価について、以下のように考える。提出された毒性試験はいずれも開発途中の製剤を被験薬として実施されたが、本剤と被験薬における有効成分の差異は、被験薬中の部分加水分解デンプンの配合量が本剤よりもわずかに多いこと（配合量に対する変化量比 0.01%以下）のみであったことを考慮すると、提出された毒性試験の結果から、本剤の毒性評価は可能と判断する。その上で、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本剤の臨床使用にあたって特段の問題は認められていないと判断する。

5.R.1 雌性生殖器及び生殖能への影響について

機構は、反復投与毒性試験において卵巢の実重量は対照群とは差が認められなかったが、被験薬 40 mL/kg 群で卵巢の体重比重量の低値が認められ、いずれの事象も用量依存的に低くなる傾向が認められたことから、その毒性学的意義及び本剤使用時の雌性生殖器及び生殖能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。被験薬群の卵巢の実重量の個別値は被験薬 10 mL/kg 群及び 20 mL/kg 群の各 10 例中 1 例のみが施設背景値の範囲外であった。脳重量に対する卵巢の相対重量を解析した結果、対照群と被験薬群との間に統計学的な有意差はなく、個別値の分布範囲にも群間で用量依存的な変化は認められなかった。また、被験薬 40 mL/kg 群の性周期並びに卵巢、膈及び子宮の病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、反復投与毒性試験で被験薬 40 mL/kg 群に認められた卵巢の体重比重量の低値並びに、卵巢の体重比重量及び実重量の用量依存的な低下傾向は偶発的なものであり、毒性学的な意義はないと判断した。なお、本剤の有効成分のうちモリブデン酸ナトリウム二水和物について、US-DRI ではラットに高用量の Mo を 6 週間投与した際に性周期の延長が認められた報告 (Nutr Res. 1990; 10(5): 515-24) に基づき Mo の無毒性量を 0.9 mg/kg/day としているが、本剤の成人標準量の 1 日量の上限 (1500 kcal) に含まれる Mo は 50 µg であることから十分な安全域があり、その影響は懸念されないと考える。また、他の有効成分については性周期への影響に関する知見は報告されていない。以上を踏まえると、本剤は雌性生殖器及び生殖能に対して特段の影響を及ぼさないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、雌性生殖器及び生殖能に対する影響について、本剤の臨床使用において特段の懸念はないものと判断する。

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

本申請は、類似処方医療用配合剤に係るものであり、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

本申請は、類似処方医療用配合剤に係るものであり、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評価資料として、表 8 に示す 2 試験が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	EN-P05-1	Ⅲ	経腸栄養による栄養管理を必要とする患者	被験薬群：58 エンシュア H 群：54	治験薬の投与期間は、臨床上必要な場合に 5 日間以内で設けられる移行期及び 7 日間の維持期で構成する。投与経路は経管による経鼻、胃瘻又は腸瘻、投与部位は胃、十二指腸又は空腸とし、経口摂取が必要な場合は経口投与の併用も可能とする。維持期の 1 日投与エネルギー量は原則 20～35 kcal/kg とする。投与速度は被験者の状態等を考慮して 50～400 mL/h を目安に持続的または 1 日数回に分けて投与する。	有効性 安全性
	国内	EN-P05-2	Ⅲ	経腸栄養による栄養管理を必要とする患者	本剤群：50 ラコール NF 群：50	治験薬の投与期間は 3 日間の移行期及び 7 日間の維持期で構成する。治験薬の投与経路（経鼻、胃瘻、腸瘻又は経口）、投与部位（食道、胃又は腸）及び投与回数は、登録前 7 日間の栄養管理方法と同一とする。1 日投与エネルギー量は登録前 7 日間に摂取していた経腸栄養用製品及び食事による 1 日エネルギー量と同一（±10%以内）とする。投与速度は、登録前 7 日間の経腸栄養用製品の投与速度、又は本剤では 50～400 mL/h、ラコール NF では 75～125 mL/h を目安とする。	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 エンシュア H を対照薬として実施した国内第Ⅲ相試験（EN-P05-1 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

経腸栄養による栄養管理を必要とする患者を対象に、被験薬（有効成分の差異として部分加水分解デンプンの配合量が本剤よりもわずかに多い（配合量に対する変化量比 0.01%以下）製剤）又は既承認の半消化態経腸栄養剤の中で単位容積あたりのエネルギー量が本剤（1.6 kcal/mL）に最も近いエンシュア H（1.5 kcal/mL）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（必要症例数：各群 46 例）が国内 13 施設で実施された。

治験薬の投与期間は、臨床上必要な場合に 5 日間以内で設けられる移行期及び 7 日間の維持期で構成された。治験薬の投与経路は経管による経鼻、胃瘻又は腸瘻、投与部位は胃、十二指腸又は空腸とし、経口摂取が必要な場合は経口投与の併用も可能とされた。維持期における 1 日投与エネルギー量は、原則体重 1 kg あたり 20 kcal 以上 35 kcal 以下とされ、被験者の状態や治験前の栄養管理状況を考慮して設定することは可能とされた。投与速度は被験者の状態や治験前の栄養管理状況を考慮して 50～400 mL/h を目安に調節され、持続的又は 1 日数回に分けて投与された。

主な選択基準は経腸栄養による栄養管理を必要とする 20 歳以上の患者とされた。

112 例（被験薬群 58 例、エンシュア H 群 54 例、以下同順）が無作為化され、治験薬が投与されなかった 1 例（1 例、0 例）を除く 111 例（57 例、54 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 4 例（2 例、2 例）であり、中止理由はいずれも有害事象の発現であった。

有効性について、主要評価項目は TTR、RBP 及び Tf とされた。また、副次評価項目は TP、Alb、T-Cho、TG、Na、K、Cl、Ca、Fe、Zn、Mn、Se、F-T3、F-T4、Cu、Cr 及びカルニチンとされた。

主要評価項目及び副次評価項目の血中濃度はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。主要評価項目について、治験薬投与終了翌日におけるエンシュア H 群の各測定値の最小値と最大値の範囲を許容区間としたとき、許容区間から逸脱した被験薬群の症例の割合は、TTR 12.7%（7/55 例）、RBP 1.8%（1/55

例) 及び Tf 5.5% (3/55 例) であり、TTR では事前に規定された値である 10%を上回ったため、被験薬とエンシュア H の類似性は示されなかった。

表 9 主要評価項目の血中濃度 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	治験薬投与前	治験薬投与終了翌日
TTR (mg/dL)	22.0~40.0	被験薬群	26.09±8.08 (57)	27.05±8.27 (55)
		エンシュア H 群	25.06±7.33 (54)	23.82±6.40 (51)
RBP (mg/dL)	2.5~7.1	被験薬群	5.02±1.72 (57)	5.21±1.62 (55)
		エンシュア H 群	5.05±1.60 (54)	4.83±1.49 (51)
Tf (mg/dL)	190~320	被験薬群	218.9±42.6 (57)	227.2±47.5 (55)
		エンシュア H 群	223.5±43.3 (54)	226.3±40.4 (51)

平均値±標準偏差 (症例数)

表 10 副次評価項目の血中濃度 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	治験薬投与前	治験薬投与終了翌日
TP (g/dL)	6.5~8.2	被験薬群	6.89±0.63 (54)	7.04±0.59 (55)
		エンシュア H 群	6.81±0.59 (52)	6.94±0.61 (48)
Alb (g/dL)	3.7~5.5	被験薬群	3.59±0.38 (57)	3.68±0.40 (55)
		エンシュア H 群	3.59±0.39 (54)	3.64±0.39 (52)
T-Cho (mg/dL)	150~219	被験薬群	169.5±40.8 (57)	178.3±38.6 (55)
		エンシュア H 群	160.6±37.8 (54)	157.7±34.8 (52)
TG (mg/dL)	50~149	被験薬群	101.3±74.3 (56)	114.3±106.8 (55)
		エンシュア H 群	108.5±91.3 (52)	90.7±54.5 (48)
Na (mEq/L)	135~145	被験薬群	136.6±4.5 (57)	136.8±5.0 (55)
		エンシュア H 群	137.3±5.0 (54)	136.6±4.6 (52)
K (mEq/L)	3.5~5.0	被験薬群	4.32±0.47 (55)	4.51±0.45 (55)
		エンシュア H 群	4.32±0.50 (54)	4.43±0.51 (52)
Cl (mEq/L)	98~108	被験薬群	99.4±5.4 (57)	99.9±4.9 (55)
		エンシュア H 群	100.9±4.6 (54)	101.2±4.3 (52)
Ca (mg/dL)	8.6~10.2	被験薬群	8.89±0.49 (57)	9.02±0.47 (55)
		エンシュア H 群	8.94±0.52 (54)	8.99±0.43 (52)
Fe (µg/dL)	60~210 ^a 50~170 ^b	被験薬群	65.5±27.8 (55)	75.4±38.0 (55)
	エンシュア H 群	72.6±30.1 (54)	70.6±29.6 (52)	
Zn (µg/dL)	59~135	被験薬群	59.8±11.6 (57)	56.6±12.0 (55)
		エンシュア H 群	56.2±12.2 (54)	58.2±13.0 (52)
Mn (µg/dL)	0.8~2.5	被験薬群	0.971±0.348 (57)	0.998±0.380 (55)
		エンシュア H 群	0.988±0.438 (54)	1.021±0.411 (52)
Se (µg/L)	107~171	被験薬群	89.2±28.2 (57)	96.4±26.8 (55)
		エンシュア H 群	94.9±38.6 (54)	85.9±31.6 (52)
F-T3 (pg/mL)	2.2~4.1	被験薬群	2.76±0.43 (57)	2.70±0.42 (55)
		エンシュア H 群	2.81±0.44 (54)	2.81±0.50 (52)
F-T4 (ng/dL)	0.8~1.9	被験薬群	1.10±0.21 (57)	1.09±0.19 (55)
		エンシュア H 群	1.20±0.21 (54)	1.22±0.20 (52)
Cu (µg/dL)	66~130	被験薬群	123.2±37.2 (57)	128.4±33.5 (55)
		エンシュア H 群	115.2±37.9 (54)	118.8±36.2 (51)
Cr (µg/dL)	1.0 以下	被験薬群	0.058±0.034 (57)	0.062±0.054 (55)
		エンシュア H 群	0.071±0.057 (54)	0.056±0.029 (52)
カルニチン (µmol/L)	45.0~91.0	被験薬群	41.28±17.16 (57)	56.92±19.50 (55)
		エンシュア H 群	41.19±18.30 (54)	27.64±15.54 (51)

平均値±標準偏差 (症例数)

基準値：中央測定機関の基準値

a：男性

b：女性

安全性について、有害事象の発現割合は被験薬群 45.6% (26/57 例)、エンシュア H 群 48.1% (26/54 例) であり、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	被験薬群 (57 例)	エンシュア H 群 (54 例)
便秘	10.5 (6)	13.0 (7)
下痢	8.8 (5)	13.0 (7)
発熱	5.3 (3)	5.6 (3)
感染	5.3 (3)	0.0 (0)
皮膚びらん	3.5 (2)	1.9 (1)
嘔吐	1.8 (1)	3.7 (2)
腹痛	0.0 (0)	3.7 (2)

% (症例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は被験薬群で 2 例（ALT 増加、下痢）、エンシュア H 群で 2 例（嘔吐、下痢・嘔吐・発熱）に、治験薬の用法・用量の変更に至った有害事象はエンシュア H 群で 2 例（下痢、胸部不快感）に認められ、これらのうち被験薬群の 1 例（下痢）及び、エンシュア H 群の 4 例については因果関係ありと判断された。

7.1.2 ラコール NF を対照薬として実施した国内第Ⅲ相試験（EN-P05-2 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

経腸栄養による栄養管理を必要とする患者を対象に、本剤又はラコール NF 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（必要症例数：各群 46 例）が国内 15 施設で実施された。

治験薬の投与期間は 3 日間の移行期及び 7 日間の維持期で構成された。治験薬の投与経路（経鼻、胃瘻、腸瘻又は経口）、投与部位（食道、胃又は腸）及び投与回数は登録前 7 日間の栄養管理方法と同一とされた。移行期及び維持期における 1 日投与エネルギー量は登録前 7 日間に摂取していた経腸栄養用製品及び食事による 1 日エネルギー量と同一（±10%以内）とされ、移行期は 1 日投与エネルギー量の一部を治験薬で投与された。1 日投与水分量（治験薬に含まれる水分量を含む）は登録前 7 日間に摂取していた経腸栄養製品に含まれる水分及びそれ以外の水分（輸液を含む）による 1 日水分量と同一（±10%以内）とされた。投与速度は、登録前 7 日間の経腸栄養用製品の投与速度が目安とされたが、登録前 7 日間の栄養管理において液体の経腸栄養用製品の希釈や増粘剤の添加又は半固形化を実施している場合や液体以外の経腸栄養用製品を投与している場合には本剤は 50～400 mL/h、ラコール NF は 75～125 mL/h が目安とされた。

主な選択基準は経腸栄養による栄養管理を必要とする 20 歳以上の患者とされた。被験者は登録前 7 日間の投与エネルギー量（ kcal/日未満 kcal/日以上）及び治験薬投与前の TTR（ mg/dL 未満、 mg/dL 以上 mg/dL 未満、 mg/dL 以上）を因子とする最小化法により無作為化された。

100 例（本剤群 50 例、ラコール NF 群 50 例、以下同順）が無作為化され、全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 3 例（1 例、2 例）であり、中止理由は被験者からの申し出 1 例（0 例、1 例）及び有害事象 2 例（1 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は TTR、RBP 及び Tf とされた。また、副次評価項目は TP、Alb、T-Cho、TG、Na、K、Cl、Ca、Fe、Zn、Mn、Se、F-T3、F-T4、Cu、Cr、総カルニチン、ビタミン A、25OHVD、ビタミン E 分画（α）とされた。

主要評価項目及び副次評価項目の血中濃度の推移は、それぞれ表 12 及び表 14 のとおりであった。主要評価項目について、治験薬投与期間中の各測定時期におけるラコール NF 群の各測定値の最小値と最

大値の範囲を許容区間としたとき、許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合は表 13 のとおりであり、いずれも事前に規定された値である 10%を下回り、本剤とラコール NF の類似性が示された。

表 12 主要評価項目の血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	移行期 1 日目	維持期 1 日目	維持期終了翌日
TTR (mg/dL)	22.0~40.0	本剤群	24.91±4.78 (49)	25.91±5.38 (49)	26.74±4.95 (49)
		ラコール NF 群	25.39±6.67 (49)	25.92±6.36 (50)	27.03±5.97 (48)
RBP (mg/dL)	2.5~7.1	本剤群	5.04±1.43 (49)	5.38±1.59 (49)	5.56±1.59 (49)
		ラコール NF 群	4.77±1.54 (49)	4.95±1.59 (50)	5.19±1.57 (48)
Tf (mg/dL)	190~320	本剤群	216.5±41.3 (49)	221.5±43.8 (49)	224.8±40.7 (49)
		ラコール NF 群	223.1±39.1 (49)	223.9±41.2 (50)	227.8±39.3 (48)

平均値±標準偏差 (症例数)

表 13 主要評価項目の許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合 (FAS)

評価項目	本剤群の症例数	移行期 1 日目	維持期 1 日目	維持期終了翌日
TTR	49 例	0.0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)
RBP	49 例	2.0 (1)	4.1 (2)	2.0 (1)
Tf	49 例	4.1 (2)	4.1 (2)	4.1 (2)

% (許容区間から逸脱した本剤群の症例数)

表 14 副次評価項目の血中濃度の推移 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	移行期 1 日目	維持期 1 日目	維持期終了翌日
TP (g/dL)	6.5~8.2	本剤群	6.94±0.61 (48)	7.06±0.60 (48)	7.06±0.54 (48)
		ラコール NF 群	6.91±0.60 (47)	6.96±0.56 (47)	7.00±0.69 (46)
Alb (g/dL)	3.7~5.5	本剤群	3.66±0.46 (49)	3.71±0.45 (49)	3.74±0.43 (49)
		ラコール NF 群	3.67±0.36 (49)	3.72±0.35 (50)	3.74±0.34 (48)
T-Chol (mg/dL)	150~219	本剤群	175.0±45.1 (49)	180.0±45.3 (49)	176.2±36.4 (49)
		ラコール NF 群	170.5±32.7 (49)	172.1±32.6 (50)	177.3±31.6 (48)
TG (mg/dL)	50~149	本剤群	124.9±88.3 (49)	123.9±86.4 (49)	123.4±91.4 (49)
		ラコール NF 群	92.5±56.8 (48)	108.1±83.3 (50)	116.9±95.6 (48)
Na (mEq/L)	135~145	本剤群	137.5±5.1 (49)	137.2±5.3 (49)	135.9±5.5 (49)
		ラコール NF 群	137.4±4.3 (49)	136.1±4.5 (50)	135.6±4.4 (48)
K (mEq/L)	3.5~5.0	本剤群	4.36±0.60 (48)	4.52±0.49 (48)	4.56±0.50 (48)
		ラコール NF 群	4.36±0.36 (48)	4.46±0.32 (47)	4.47±0.40 (46)
Cl (mEq/L)	98~108	本剤群	100.4±5.6 (49)	101.0±6.0 (49)	100.3±5.2 (49)
		ラコール NF 群	100.4±4.6 (49)	99.5±4.4 (50)	99.4±4.2 (48)
Ca (mg/dL)	8.6~10.2	本剤群	8.98±0.50 (49)	9.05±0.51 (49)	9.05±0.47 (49)
		ラコール NF 群	9.01±0.36 (49)	9.00±0.34 (50)	8.99±0.37 (48)
Fe (µg/dL)	60~210 ^a 50~170 ^b	本剤群	68.7±24.3 (48)	65.8±23.4 (48)	64.7±25.2 (48)
	ラコール NF 群	67.5±25.8 (48)	67.8±23.9 (47)	67.7±29.5 (46)	
Zn (µg/dL)	59~135	本剤群	62.2±11.3 (49)	62.7±12.3 (49)	60.5±12.3 (48)
		ラコール NF 群	59.7±8.5 (49)	61.4±11.7 (50)	62.3±12.3 (48)
Mn (µg/dL)	0.8~2.5	本剤群	1.078±0.460 (49)	1.104±0.385 (49)	1.047±0.442 (49)
		ラコール NF 群	1.033±0.345 (49)	1.013±0.383 (50)	0.976±0.367 (48)
Se (µg/L)	107~171	本剤群	109.4±30.2 (49)	117.3±28.2 (49)	119.6±28.2 (48)
		ラコール NF 群	114.5±33.5 (48)	111.2±32.7 (50)	108.1±27.4 (47)
F-T3 (pg/mL)	2.30~4.0	本剤群	2.652±0.421 (49)	2.690±0.444 (49)	2.594±0.455 (48)
		ラコール NF 群	2.739±0.513 (49)	2.822±0.588 (50)	2.751±0.529 (47)
F-T4 (ng/dL)	0.90~1.70	本剤群	1.228±0.259 (49)	1.243±0.255 (49)	1.238±0.273 (48)
		ラコール NF 群	1.248±0.279 (49)	1.274±0.276 (50)	1.277±0.293 (47)
Cu (µg/dL)	66~130	本剤群	113.0±35.3 (49)	116.0±35.2 (49)	119.5±31.9 (48)
		ラコール NF 群	114.5±28.7 (49)	116.6±29.7 (50)	119.3±29.5 (47)
Cr (µg/dL)	1.0 以下	本剤群	0.079±0.068 (49)	0.081±0.076 (49)	0.064±0.050 (49)
		ラコール NF 群	0.083±0.100 (49)	0.063±0.057 (50)	0.086±0.096 (48)
総カルニチン (µmol/L)	45.0~91.0	本剤群	44.43±19.32 (49)	53.11±20.22 (49)	63.14±23.70 (49)
		ラコール NF 群	45.26±18.82 (49)	42.41±14.84 (50)	39.48±13.70 (47)
ビタミン A (µg/dL)	27.2~102.7	本剤群	47.26±13.04 (49)	49.91±14.19 (49)	51.89±13.39 (49)
		ラコール NF 群	45.45±13.92 (49)	46.82±14.27 (50)	49.43±14.66 (48)
25OHVD (ng/mL)	—	本剤群	15.05±6.57 (49)	15.86±6.51 (49)	18.14±6.05 (49)
		ラコール NF 群	15.18±6.04 (49)	14.73±6.06 (50)	13.21±4.73 (48)
ビタミン E 分画 (α) (µg/mL)	4.90~13.80	本剤群	14.740±8.180 (49)	14.677±7.606 (49)	14.110±7.651 (49)
		ラコール NF 群	12.994±3.972 (49)	12.331±4.043 (50)	11.406±3.382 (48)

平均値±標準偏差 (症例数)
 基準値：中央測定機関の基準値
 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 32.0% (16/50 例)、ラコール NF 群 28.0% (14/50 例) であり、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群 (50 例)	ラコール NF 群 (50 例)
白血球数増加	6.0 (3)	2.0 (1)
下痢	4.0 (2)	2.0 (1)
尿路感染	0.0 (0)	4.0 (2)

% (症例数)

死亡はラコール NF 群の 1 例で認められ、維持期 2 日目の投与終了後に喀痰による窒息により死亡した。治験責任医師は、原疾患である脳梗塞後遺症に伴う嚥下障害によるものと判断しており、喀痰吸引の際に経腸栄養剤は吸引されていないことから治験薬との因果関係は否定された。死亡例での窒息を除

き、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群で1例(高血糖)、治験薬の休薬に至った有害事象は本剤群で1例(上部消化管出血)に認められたが、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 臨床的位置づけについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験(EN-P05-2試験)の有効性及び安全性の結果から、本剤は既承認の経腸栄養剤であるラコールNFと同様の栄養管理ができる製剤であると考えられる。経腸栄養剤は特に長期にわたり経口的食事摂取が困難な場合の栄養補給に使用されており、このような患者は、一般的に活動性が低いため、1日1,000 kcal前後の低い維持エネルギー量で栄養管理されている報告が多い(平成22年度 財団法人政策医療振興財団助成金研究班 研究報告書、臨床栄養 2012; 121: 105-11等)。既承認の経腸栄養剤は、1日1,200~2,400 kcalを成人標準量としており、当該エネルギー量を摂取する場合に必要な栄養素が補給されるよう設計されている。また、微量元素であるI、Se、Cr及びMoは、第6次改定 日本人の栄養所要量で初めて規定された必須栄養素であるため、これらを含めない製剤がある。本剤は、維持エネルギー量が低い患者でも適切な栄養管理ができるように、JPN-DRIに基づくビタミン及び微量元素のRDA又はAIを、1日900 kcalの投与でほぼ充足できるように処方設計しており、特に維持エネルギー量が低い患者において有用と考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、現在実際に経腸栄養で投与されているエネルギー量を投与した際に最新の知見に基づく栄養管理にも対応できるよう一部の成分組成を変更した上で、既承認の半消化態経腸栄養剤の類似処方医療用配合剤として開発されている。本申請にあたり実施された国内臨床試験(EN-P05-2 試験)において、本剤の有効性及び安全性は既承認の半消化態経腸栄養剤と同様であることが示されたと判断できることから(7.R.2 項及び7.R.3 項参照)、本剤を既承認の半消化態経腸栄養剤と同様、経腸投与による栄養管理における選択肢の一つとすることは可能であり、有効成分の処方の特徴を考慮すると、医療現場に提供することには意義があると判断する。

7.R.2 有効性に関する臨床試験成績について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。EN-P05-1 試験では、既承認の経腸栄養剤の中で単位容積あたりのエネルギー量が本剤(1.6 kcal/mL)に最も近いエンシュア H(1.5 kcal/mL)を対照薬として実施した。その結果、主要評価項目である TTR、RBP 及び Tf の血中濃度の推移について、治験薬投与終了翌日において許容区間を逸脱した症例の割合が TTR では事前に設定された値である10%を上回り、本剤とエンシュア H の類似性は示されなかった(7.1.1 項参照)。その原因について考察した結果、被験薬群とエンシュア H 群の治験薬投与前後における TTR の変化量に差異があること、及び MCT は TTR に影響を及ぼすとの報告がある(日本臨床栄養学会雑誌 2010; 32: 52-61)ことを踏まえると、エンシュア H には配合されていない MCT が本剤には配合されていること、及び単位エネルギー量あたりのたんぱく質配合量が本剤はエンシュア H と比べて高いこと(表 16)が影響したと考えた。そこで、本剤とたんぱく質配合量及び MCT 配合量が近いことや n-3 系脂肪酸と n-6 系脂肪酸の配合比率が同程度であることを考慮し(表 16)、選択基準や維持期の本剤の投与用法は変更せずに、ラコール NF を対照薬として EN-P05-2 試験を実施した。

EN-P05-2 試験の結果、主要評価項目である TTR、RBP 及び Tf の血中濃度について許容区間を逸脱した症例の割合はいずれも 10%を下回った（表 13）。また、副次評価項目である TP 及び Alb の血中濃度についても維持期終了翌日に許容区間を逸脱した症例の割合はいずれも 10%を下回っており、本剤群と対照薬群で同様の血中濃度推移を示した。加えて、許容区間を逸脱した項目が認められた症例に臨床上問題となる点は認められなかった。

なお、ラコール NF の処方設計時以降に発出された JPN-DRI 等に基づき配合量を増量した栄養成分（ビタミン A、ビタミン D 及びビタミン E）並びに新規に配合した栄養成分¹⁾（I、Se、Cr 及びカルニチン）の血中濃度の推移は、本剤の処方設計を踏まえて特に矛盾ない結果であった（表 14）。

以上を踏まえると、本剤はラコール NF と同様の栄養管理ができると考えた。

表 16 本剤、エンシュア H 及びラコール NF の 3 大栄養素及び MCT の配合量

	たんぱく質 (g/100 kcal)	脂肪 (g/100 kcal)	糖質 (g/100 kcal)
本剤	4.00	3.22 ^a (MCT 内含量 507 mg)	14.26 (うちイヌリン 1.00)
エンシュア H	3.52	3.52 (MCT 内含量 0 mg)	13.73
ラコール NF	4.38	2.23 ^a (MCT 内含量 750 mg)	15.62

a : n-3 系脂肪酸 : n-6 系脂肪酸 = 1 : 3

機構は、以下のように考える。本剤は類似処方医療用配合剤として開発されていることから、本剤の有効性は既承認製剤と類似している必要があり、本剤が既承認の経腸栄養剤と同様の栄養管理ができることを確認することを目的として、栄養指標について対照薬群の各測定値の最小値と最大値の範囲を許容区間とし、許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合が 10%以内である場合に、本剤と対照薬の類似性が示されたと評価する臨床試験が実施された。EN-P05-2 試験の主要評価項目は TTR、RBP 及び Tf の血中濃度とされ、いずれの栄養指標についても許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合は事前に規定された 10%を下回っており、本剤群とラコール NF 群での TTR、RBP 及び Tf の血中濃度の推移は同様であると判断できる。また、申請者の説明を踏まえると副次評価項目とされた TP 及び Alb の推移についても、本剤群とラコール NF 群では大きく異なるものと判断する。加えて、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。以上より、EN-P05-2 試験において、本剤群ではラコール NF と類似した栄養補給効果が示されたものと判断する。なお、ラコール NF の処方設計時以降に発出された JPN-DRI 等に基づき本剤で配合量を増量した栄養成分や新規に配合した栄養成分の血中濃度の推移に関する申請者の説明は妥当であり、ラコール NF 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、提出された臨床試験での有害事象の発現状況、並びに 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の検討結果を踏まえると、本剤の安全性は既承認の経腸栄養剤と同様であると判断する。

¹⁾ Mo 及びコリンは治験業務を受託可能な国内の臨床検査測定機関での血中濃度測定が不可能であったため評価されていない。

7.R.3.1 胃腸障害について

機構は、EN-P05-2 試験における胃腸障害の発現割合は、本剤群 12.0% (6/50 例) 及びラコール NF 群 4.0% (2/50 例) と本剤群で高かったことから、本剤使用時の胃腸障害の発現が臨床上問題となる可能性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。EN-P05-2 試験において発現した胃腸障害は、本剤群では下痢 2 例、軟便、肛門びらん、上部消化管出血及び便秘各 1 例、対照薬群では軟便及び下痢各 1 例であり、いずれも軽度又は中等度であった。このうち因果関係ありと判断されたのは、本剤群では下痢、軟便及び便秘各 1 例、対照薬群では軟便及び下痢各 1 例であり、副作用発現割合はそれぞれ 6.0% (3/50 例) 及び 4.0% (2/50 例) と同程度であった。また、既承認の半消化態経腸栄養剤においても、添付文書上の下痢の副作用発現割合は 5%以上とされている。以上のことから、本剤使用時の胃腸障害の発現状況は既承認の半消化態経腸栄養剤と比べて大きくは異ならず、臨床上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。経腸栄養剤使用時に一般的に注意が必要な事象として下痢等の発現があげられるが、臨床試験において本剤群で認められた胃腸障害については、発現した事象の種類及び各症例の因果関係の評価結果等から既承認の経腸栄養剤でも一般的に注意が必要と知られている胃腸障害と大きな差異はないものと判断できる。したがって、本剤使用時の胃腸障害については、既承認の経腸栄養剤と同様の注意喚起をすることで一定の管理が可能であると判断する。

7.R.3.2 各栄養成分の配合量に起因する安全性の懸念について

機構は、EN-P05-2 試験で対照薬とされたラコール NF と本剤の栄養成分組成の差異により安全性が異なるのか説明するよう求めた。

申請者は、本剤とラコール NF の成人標準量に基づく各栄養成分の 1 日量を比較し、本剤の栄養成分の配合量における安全性について以下のように説明した。3 大栄養素であるたんぱく質、脂肪及び糖質について、エネルギー比率 (%E) は本剤とラコール NF の成人標準量に基づく 1 日量に若干の差異があるが、いずれも JPN-DRI の DG の範囲内である。その他の栄養成分については、本剤の成人標準量に基づく 1 日量の上限又は下限が、ラコール NF の成人標準量に基づく 1 日量の範囲から外れた項目について、以下のように考察した。

電解質のうち、Na は、本剤の 1 日量の下限がラコール NF の 1 日量の範囲をやや下回るが、JPN-DRI の EAR を上回る。K 及び Cl は、本剤の 1 日量の下限がラコール NF の 1 日量の範囲をやや下回るが、既承認の経腸栄養剤であるエネーゴ配合経腸用液よりも配合量が多い。Ca、Mg 及び P は、本剤の 1 日量の一部又は全部がラコール NF の 1 日量の範囲を上回るが、Ca 及び P は本剤の 1 日量の上限が JPN-DRI の UL を下回る。Mg は JPN-DRI において通常の食品からの摂取量の UL は設定されていないことから、本剤は経口的食事摂取が困難な患者への栄養補給剤であることも考慮すると、Mg の本剤の 1 日量の上限量でも安全性上問題ない。

微量元素のうち、Fe、Zn 及び Mn は、本剤の 1 日量の一部又は全部がラコール NF の 1 日量の範囲を上回るが、いずれも本剤の 1 日量の上限が UL を下回る。Cu は、本剤の 1 日量がラコール NF の 1 日量より少ないが、本剤の 1 日量の下限で JPN-DRI の RDA を充足する。I、Se、Cr 及び Mo は、ラコール NF には配合されていないが、いずれも本剤の 1 日量の下限で JPN-DRI の RDA 又は AI を充足する。また、I、Se 及び Mo は本剤の 1 日量の上限が JPN-DRI の UL を下回り、Se、Cr 及び Mo は既承認の経腸栄養剤であるエネーゴ配合経腸用液の 1 日量よりも配合量が少ない。

脂溶性ビタミンのうち、ビタミン A は、本剤の 1 日量の上限がラコール NF の 1 日量の範囲をやや上回るが、JPN-DRI の UL を下回る。ビタミン D 及び E は、本剤の 1 日量がラコール NF の 1 日量より多いが、いずれも本剤の 1 日量の上限が JPN-DRI の UL を下回る。なお、ビタミン K は本剤の 1 日量がラコール NF の 1 日量と同量である。

水溶性ビタミンのうち、ビタミン B₁、B₂、B₆、C、ナイアシン、パントテン酸及び葉酸は、いずれも本剤の 1 日量がラコール NF の 1 日量より少ないが、いずれも本剤の 1 日量の下限で JPN-DRI の RDA を充足する。ビタミン B₁₂ 及びビオチンの 1 日量の上限はラコール NF の 1 日量の範囲をやや上回るが、必要量以上は尿中に排泄されると考える。

カルニチン及びコリンはそれぞれ欠乏に関する報告（日本臨床栄養学会雑誌 2011; 33: 31-8, Hepatology 1995; 22: 1399-403 等）があるため配合したが、これらはラコール NF には配合されておらず JPN-DRI では必須栄養素として規定されていない。カルニチンの本剤の 1 日量は欧州食品安全機関の報告に記載のある健常人の摂取量の範囲である（The EFSA Journal 2003; 19: 1-13）。また、「「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」の一部改正について（食安基発 0314 第 1 号 平成 26 年 3 月 14 日）」において、カルニチンの過剰摂取に対する注意として米国での許容一日摂取量 20 mg/kg/日、スイスでの摂取の条件 1,000 mg/日を引用しており、本剤の 1 日量の上限はこれらを下回る。また、コリンは、本剤の 1 日量の下限で US-DRI の AI を充足し、1 日量の上限は US-DRI の UL を下回る。

以上より、いずれの栄養成分についても、配合量が安全性上問題となることはないと考ええる。

機構は、類似性を検討した既承認製剤と比較し、配合量が近似している成分はもとより、配合量が異なる成分に関しても、他の既承認の経腸栄養剤の処方と使用量や、JPN-DRI 等と比較すると、本剤の各栄養成分の配合量に関して、安全性上問題になることは想定されないと考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、EN-P05-2 試験の成績から、本剤は、ラコール NF と大きく異ならない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 NF 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、申請効能・効果のとおり、ラコール NF と同一の効能・効果を本剤に付すことは妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.5.1～7.R.5.4 の検討を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断する。

7.R.5.1 投与量について

機構は、本剤の成人標準量を 1 日 900～1,500 kcal とし、1 日あたりの投与エネルギー量の下限を既承認の経腸栄養剤よりも低く設定したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。経腸栄養剤は、手術後患者の栄養保持をはじめとして、脳卒中後遺症や神経難病、重症心身障害の患者等、特に長期にわたり経口的食事摂取が困難な場合の栄養補給に使用されている。このような患者は一般的に活動性が低く、1 日 1,000 kcal 前後の低い維持エネルギー量で栄養管理されている報告が多い（平成 24 年度老人保健健康増進等事業 在宅療養患者の摂食状況・栄養状態の把握に関する調査研究 報告書、重症心身障害児（者）の栄養管理の標準化（均てん化）に向けた研究 研究報告書等）。静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版（照林社; 2013. p140-8）には栄養療法に

におけるエネルギー投与量の算出方法として体重 1 kg 当たり 25～30 kcal を基準とする旨が記載されている。これに基づき、EN-P05-1 試験及び EN-P05-2 試験に組み入れられた患者の体重から算出した 1 日の必要エネルギー量は、体重の第 1 四分位（約 35 kg）の患者層では約 875～1,050 kcal、第 3 四分位（約 48 kg）の患者層では約 1,200～1,440 kcal となる。また、実際に EN-P05-2 試験で本剤により補給したエネルギー量の平均値は 926.8 kcal で、既承認の経腸栄養剤と同程度の栄養管理が可能であった。また、成人標準量の 1 日の上限は、近年報告されている経腸栄養剤の 1 日投与エネルギー量は 1 日 1500 kcal 未満が多い（平成 22 年度 財団法人政策医療振興財団助成金研究班 研究報告書、臨床栄養 2012; 121: 105-11 等）という医療現場における栄養管理の現状、及び EN-P05-2 試験では本剤により補給したエネルギー量が 1,500 kcal を超える症例はほとんどなかったこと等から、1,500 kcal とすることが適切と考えた。以上の内容を踏まえ、本剤の成人標準量の下限を既承認の経腸栄養剤の成人標準量の範囲よりも低い 1 日 900 kcal としたことを含め、本剤の成人標準量を 1 日 900～1,500 kcal とすることは妥当である。

機構は、以下のように考える。本剤の成人標準量を 1 日 900～1,500 kcal とすることについて、既承認製剤の成人標準量の範囲とは完全には一致しないが、既承認製剤の投与量の適宜増減の範囲と判断でき、かつ低体重低活動度で必要エネルギー量が低い患者に経腸栄養が必要とされている実態を考慮したことは妥当である。以上の状況を踏まえて、対照薬と類似した栄養補給効果が示された EN-P05-2 試験で実際に投与された本剤の投与エネルギー量を反映させた 1 日標準投与量は妥当と判断する。

7.R.5.2 投与速度について

機構は、臨床試験において、本剤の投与速度を既承認の半消化態経腸栄養剤よりも速い 50～400 mL/h とした理由及び当該速度を本剤の申請用法・用量として採用したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は少ない投与液量で一定のエネルギー量が摂取できるよう単位容積あたりのエネルギー量を高く設計（1.6 kcal/mL）している。既承認の半消化態経腸栄養剤の中で単位容積あたりのエネルギー量が本剤に最も近いエンシュア H（1.5 kcal/mL）の用法・用量において通常の投与速度は 50～100 mL/h であるが、消化吸収障害がなく経腸栄養剤の投与時間の短縮が望ましい患者では 400 mL/h まで速度を上げることができるとされていることを考慮し、本剤の投与速度の目安を 50～400 mL/h として EN-P05-1 試験を実施した。EN-P05-1 試験の結果、投与法には問題はなかったことから、同様の規定で EN-P05-2 試験を実施した。両試験における被験薬群及び本剤群の投与経路別の投与速度は表 17 のとおりであり、第 1 四分位から第 3 四分位の投与速度は概ね 100～400 mL/h であった。また、投与速度別の有害事象の発現状況について、投与速度が速い集団で有害事象発現割合が一貫して高くなる傾向は認められず、EN-P05-1 試験の投与速度が速い集団でのみ便秘が多く認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された（表 18 及び 19）。なお、両試験を通して被験薬群又は本剤群にダンプング症状や誤嚥との関連が示唆される有害事象の発現は認めなかった。

臨床試験における規定で特段の問題なく使用できたことから、本剤の投与速度を 50～400 mL/h と設定することは妥当と考えるが、一般的には経腸栄養管理において、投与速度が速まることで下痢の発現リスクが高まることが指摘されていることから（認定 NST ガイドブック 2017（改訂第 5 版）. 南江堂; 2017. p255-61）、本剤開始時は低い速度から開始すること、及び下痢等の副作用発現時には減量又は中止のみならず、投与速度の低下も含めた適切な処置を行うよう注意喚起する。

表 17 EN-P05-1 試験及び EN-P05-2 試験の被験薬群及び本剤群における
投与経路別の投与速度 (FAS)

	投与経路	投与速度 (mL/h)			
		平均値±標準偏差	第 1 四分位	中央値	第 3 四分位
EN-P05-1 試験	経鼻 (9 例)	179.9±76.9	130.0	155.0	212.0
	胃瘻 (47 例)	409.9±777.8	140.0	186.0	297.0
	腸瘻 (1 例)	102.0	102.0	102.0	102.0
EN-P05-2 試験	経鼻 (11 例)	238.9±113.6	167.0	202.0	321.0
	胃瘻 (39 例)	267.4±87.4	198.0	259.0	345.0
	腸瘻 (0 例)	—	—	—	—

表 18 EN-P05-1 試験の被験薬群における投与速度別の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

カテゴリー	25%値未満 (14 例)	25%値以上中央値未満 (14 例)	中央値以上 75%値未満 (14 例)	75%値以上 (15 例)
投与速度 (mL/h)	136.0 未満	136.0 以上 182.0 未満	182.0 以上 296.0 未満	296.0 以上
全有害事象	42.9 (6)	42.9 (6)	42.9 (6)	53.3 (8)
治験薬の用法・用量の変更、休薬又は投与中止した有害事象	0.0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	0.0 (0)
いずれかのカテゴリーで 2 例以上認められた事象	便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	40.0 (6)
	下痢	7.1 (1)	14.3 (2)	0.0 (0)
	感染	14.3 (2)	7.1 (1)	0.0 (0)

% (症例数)

表 19 EN-P05-2 試験の本剤群における投与速度別の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

カテゴリー	25%値未満 (12 例)	25%値以上中央値未満 (13 例)	中央値以上 75%値未満 (12 例)	75%値以上 (13 例)
投与速度 (mL/h)	192.0 未満	192.0 以上 235.0 未満	235.0 以上 321.0 未満	321.0 以上
全有害事象	33.3 (4)	38.5 (5)	25.0 (3)	30.8 (4)
治験薬の用法・用量の変更、休薬又は投与中止した有害事象	0.0 (0)	7.7 (1)	8.3 (1)	0.0 (0)

% (症例数)

注) いずれかのカテゴリーで 2 例以上認められた事象はなかった。

機構は、以下のように考える。EN-P05-1 試験において、エンシュア H の用法・用量を参考に被験薬の投与速度の目安を規定したこと、EN-P05-1 試験の結果を踏まえて EN-P05-2 試験の本剤の投与速度を設定したことは妥当である。EN-P05-1 試験及び EN-P05-2 試験において目安とされた被験薬及び本剤の用法・用量では、エンシュア H の通常用法・用量よりも高用量となる場合もあるが、EN-P05-1 試験及び EN-P05-2 試験の被験薬群及び本剤群で設定された範囲の投与速度において、特に速度に起因して臨床的に大きな問題となる有害事象が生じる等の問題点は示されなかった。したがって、EN-P05-2 試験の本剤群と同様に投与速度として 50~400 mL/h を本剤の用法・用量に規定することは妥当と判断する。

7.R.5.3 本剤による経腸栄養の開始について

機構は、臨床試験は既に経腸栄養が導入されている患者が対象とされたことも踏まえて、本剤により経腸栄養を開始することの可否、及び可能な場合に注意すべき事項に関して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は半消化態経腸栄養剤であり、半消化態経腸栄養剤は、脳血管障害や神経疾患、上部消化管の通過障害等、消化・吸収機能に異常がない場合は第一選択とされている。

る（静脈経腸栄養ガイドライン第3版. 照林社; 2013. p24-32）。また、経腸栄養に関するガイドラインや成書には、初めて経腸栄養を導入する際に注意を要する栄養成分等の記載はない（静脈経腸栄養ガイドライン第3版. 照林社; 2013. p140-8、静脈経腸栄養テキストブック. 南江堂; 2017. p217-29等）。そのため、初めて経腸栄養を導入する患者に対して本剤を使用することは栄養成分組成の面からは問題ない。また、本剤の粘度はエンシュアH及びエネーボ配合経腸用液と同程度の約17 mPa・sであり、比重及びpHも既承認の半消化態経腸栄養剤と同程度である。本剤の浸透圧は約670 mOsm/Lと比較的高い製剤であり、浸透圧が高い製剤は下痢のリスクに注意が必要とされているが、投与速度を低くすることで対応できる（よくわかる臨床栄養管理 実践マニュアル. 全日本病院出版会; 2009. p182-7、認定NSTガイドブック2017（改訂第5版）. 南江堂; 2017. p61-5）。経腸栄養剤の浸透圧は製剤の単位容積あたりのエネルギー量と関連しており、1.6 kcal/mLの本剤及び1.5 kcal/mLのエンシュアHの浸透圧はそれぞれ約670 mOsm/L及び540 mOsm/Lであり、1.2 kcal/mLのエネーボ配合経腸用液及び1.0 kcal/mLのエンシュア・リキッド及びラコールNFの浸透圧は350 mOsm/L前後であるが、重症患者の急性期でも一般的な単位容積あたりのエネルギー量が高い半消化態経腸栄養剤で特段の問題がない旨が記載されている（経腸栄養剤の選択とその根拠. フジメディカル出版; 2015. p74-87）。以上より、本剤による経腸栄養導入に際して、本剤開始時は低い速度から投与を開始すること、及び下痢等の副作用発現時には、投与速度の低下等の適切な処置を行うよう注意喚起することで、本剤によって経腸栄養を導入することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤に配合された栄養成分組成の既承認製剤との類似性、及び EN-P05-2 試験の結果、経腸栄養用製品から切り替えて用いた際、本剤と既承認の経腸栄養剤は同様の栄養管理が可能で、安全性も同様であることが示されたことを考慮すると、開始初期の投与速度等に関して、既承認の経腸栄養剤と同様の注意喚起を行うことで、既承認の経腸栄養剤と同様に、本剤を用いて経腸栄養を開始することは可能と判断できる。

7.R.5.4 長期使用及び経口投与について

機構は、EN-P05-2試験では、維持期が7日間とされ、短期間の投与でのみ有効性及び安全性が評価されていたことを踏まえ、本剤を長期使用した際の安全性について説明するよう求めた。また、経口投与時の情報が臨床試験において結果的に得られなかったことから、当該投与経路で本剤を用いた際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、長期使用及び経口投与について、以下のように説明した。本剤の製剤設計の基本と位置付けたラコールNF及び他の既承認の経腸栄養剤において、長期使用及び経口投与において安全性に特段の問題は認められていない。また、ラコールNFと比較して本剤に新規に配合した又は増量した成分を含め、本剤に配合されているすべての有効成分は、成人標準量の1日最大量1,500 kcalを投与した場合でもJPN-DRIのUL等を超えることはない。カルニチンは欧州食品安全機関の報告に記載のある健常人の摂取量の範囲であり（The EFSA Journal 2003;19:1-13）、コリンはUS-DRIのULを下回る。したがって、本剤はラコールNF及び他の既承認の経腸栄養剤と同様に、経口投与及び臨床試験の投与期間を超える長期投与において安全性に特段の問題はない。

機構は、以下のように考える。本剤の長期使用及び経口投与時の有効性及び安全性について、臨床試験では評価されていないが、EN-P05-2 試験において本剤と対照薬で同様の有効性及び安全性を示しており、配合された各栄養成分に関するこれまでの知見も踏まえると、EN-P05-2 試験の期間を超える期間で

の使用や経口摂取に伴う本剤の有効性及び安全性は既承認の経腸栄養剤の情報から推定できるものと判断した。申請者の説明を踏まえると、既承認の経腸栄養剤の情報において長期投与時に短期投与時とは異なる問題があることや、経口投与時に経腸投与時とは異なる問題があることは示唆されないことから、長期使用や経口投与も既承認の経腸栄養剤と同様に施行可能であると判断する。

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（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止食品に係る規定の不遵守）

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、本剤の経腸栄養剤としての有効性及び安全性は既承認の経腸栄養剤であるラコール NF と類似していると考ええる。本剤は、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経腸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。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 7 日

申請品目

[販 売 名] イノラス配合経腸用液
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] イーエヌ大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 9 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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、審査報告 (1) に記載した本品目の臨床的位置付け、有効性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門委員より、ラコール NF には配合されていない I が本剤には含まれていることから、甲状腺疾患を有する症例への投与の安全性が説明される必要がある旨の意見が示された。申請者は、甲状腺疾患を有する症例への本剤投与の安全性及び注意喚起の必要性について以下のように説明した。本剤の成人標準量に基づく I の 1 日量の上限は 215.5 µg であり、JPN-DRI の UL (3.0 mg/日) と比較して 7.2%程度であるが、I の過剰摂取に注意が必要とされる甲状腺機能低下症の患者に本剤を投与した際の影響は明らかではないため、甲状腺機能が低下している患者には慎重に投与する必要があることを注意喚起する。また、甲状腺機能が亢進している患者のうち、日本において高頻度で認められるバセドウ病患者での I の摂取に関して、診療ガイドライン等では、特別な治療のために制限を行う場合を除き、I の摂取の制限は不要とされていること (バセドウ病治療ガイドライン 2011. 南江堂; 2011. p105-13、病態栄養認定管理栄養士のための病態栄養ガイドブック改訂第 5 版. 南江堂; 2016. p287-91)、及びバセドウ病の治療に際して I を制限する場合の値として示されている 250~400 µg/日 (バセドウ病 ¹³¹I 内用療法の手引き. 日本甲状腺学会; 2007. p27-48) と本剤の I 配合量は同程度であることから、特別な注意喚起は要しないと考える。

機構は、申請者の対応について妥当と判断し、機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門委員より、臨床試験の規定に基づき本剤の用法・用量の投与速度を 50～400 mL/時間と設定したことは妥当と考えるが、臨床試験で実際に経験がある投与速度は医療現場での使用にあたって重要な情報であることから、情報提供が望まれる旨の意見が示された。機構は、臨床試験での本剤の投与速度について医療現場への情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

2. 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。

[効能又は効果]

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。

[用法及び用量]

通常、成人標準量として 1 日 562.5～937.5 mL (900～1,500 kcal) を経管又は経口投与する。経管投与の投与速度は 50～400 mL/時間とし、持続的又は 1 日数回に分けて投与する。経口投与は 1 日 1 回又は数回に分けて投与する。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与速度を適宜増減する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AI	Adequate intake	JPN-DRI 又は US-DRI で定義された目安量（特定の集団における、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量）
Alb	Albumin	アルブミン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
DG	Tentative dietary goal for preventing life-style related diseases	JPN-DRI で定義された目標量（生活習慣病の予防を目的として、特定の集団において、その疾患のリスクや、その代理指標となる生体指標の値が低くなると考えられる栄養状態が達成できる量）
EAR	Estimated average requirement	JPN-DRI で定義された推定平均必要量（ある対象集団に属する 50%の人が必要量を満たすと推定される摂取量）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F-T3	—	遊離トリヨードサイロニン
F-T4	—	遊離サイロキシン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICP	Inductively coupled plasma	誘導結合プラズマ
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JPN-DRI	—	日本人の食事摂取基準（2015年版）（厚生労働省）
MCT	Medium chain triglyceride	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MF	—	原薬等登録原簿
25OHVD	—	25-ヒドロキシビタミンD
RDA	Recommended dietary allowance	JPN-DRI で定義された推奨量（ある対象集団において測定された必要量の分布に基づき、母集団に属するほとんどの人（97～98%）が充足している量）
RBP	Retinol-binding protein	レチノール結合たんぱく
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
T-Cho	Total cholesterol	総コレステロール
Tf	Transferrin	トランスフェリン
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TP	Total protein	総たんぱく
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン（プレアルブミン）
UL	Tolerable upper intake level	JPN-DRI 又は US-DRI で定義された耐容上限量（健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量）
US-DRI	Dietary Reference Intakes (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. DRI Report)	米国の食事摂取基準

略語	英語	日本語
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
エンシュア H	—	エンシュア・H
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
本剤	—	イノラス配合経腸用液
ラコール NF		ラコール NF 配合経腸用液