

審査報告書

令和2年6月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エネフリード輸液
[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] 令和元年9月30日
[剤形・含量] 1袋(550 mL 又は 1100 mL) 中に別紙表2に示す有効成分・分量を含む輸液剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品(9の2)類似処方医療用配合剤(再審査期間中でないもの)
[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、本品目の末梢静脈栄養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]

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

[用法及び用量]

通常、成人には1回550 mLを末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は、通常、成人550 mLあたり120分を基準とする。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日2200 mLまでとする。

審査報告（1）

令和2年5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〕 エネフリード輸液

〔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〕 令和元年9月30日

〔剤形・含量〕 1袋（550 mL 又は 1100 mL）中に表2に示す有効成分・分量を含む輸液剤

〔申請時の効能・効果〕

下記状態時のアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪、水溶性ビタミン及び水分の補給

・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合

・手術前後

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人には1回 550 mL を末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は、通常、成人 550 mL あたり 120 分を基準とする。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日 2200 mL までとする。

〔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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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.....	15
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.....	18
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.....	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

〔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、JSPEN ガイドラインにおいて、PPN 療法では、糖、電解質、アミノ酸輸液製剤に、水溶性ビタミンの併用が推奨されていること、並びに投与エネルギー量の増加、浸透圧を下げることによる血栓性静脈炎の抑制及び NPC/N 比の適正化のために脂肪乳剤の併用が有用とされていることを踏まえ、既承認の糖、電解質、アミノ酸輸液製剤である BF 及び既承認の脂肪乳剤である IL20 の成分組成を基本とし、FDA2000 処方に基づいて水溶性ビタミンを加えて一剤化した PPN 製剤である。なお、2020 年 5 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相試験の成績等に基づき、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 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
上室液	L-ロイシン	日局		
	L-イソロイシン	日局		
	L-バリン	日局		
	L-リシン塩酸塩	日局		
	L-トレオニン	日局		
	L-トリプトファン	日局		
	L-メチオニン	日局		
	アセチルシステイン	日局		
	L-フェニルアラニン	日局		
	L-チロシン	日局		
	L-アルギニン	日局		
	L-ヒスチジン	日局		
	L-アラニン	日局		
	L-プロリン	日局		
	L-セリン	日局		
	グリシン	日局		
	L-アスパラギン酸	日局		
	L-グルタミン酸	日局		
	塩化ナトリウム	日局		
	塩化カリウム	日局		
	クエン酸ナトリウム水和物	日局		
	L-乳酸ナトリウム液	日局		
	グリセリン酸カリウム 50%液	↑	—	
	グルコン酸カルシウム水和物	日局		
	硫酸マグネシウム水和物	日局	—	
	硫酸亜鉛水和物	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		
	ビオチン	日局		
	アスコルビン酸	日局		

下 室 液	精製大豆油	↓	—	
	ブドウ糖	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		
	葉酸	日局		

- †：規格及び試験方法として、
 ‡：規格及び試験方法として、
 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：

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 に示された分量を含有する輸液剤である。製剤には、亜硫酸水素ナトリウム、氷酢酸、注射用水、精製卵黄レシチン、L-ヒスチジン、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。製剤は、用時開通する 2 室からなる単回使用輸液容器に上室液及び下室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

	1袋あたりの容量	550 mL	1100 mL
	容量	250 mL	500 mL
上室液	L-ロイシン	2.100 g	4.200 g
	L-イソロイシン	1.200 g	2.400 g
	L-バリン	1.200 g	2.400 g
	L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	1.965 g (1.573 g)	3.930 g (3.146 g)
	L-トレオニン	0.855 g	1.710 g
	L-トリプトファン	0.300 g	0.600 g
	L-メチオニン	0.585 g	1.170 g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.202 g (0.150 g)	0.404 g (0.300 g)
	L-フェニルアラニン	1.050 g	2.100 g
	L-チロシン	0.075 g	0.150 g
	L-アルギニン	1.575 g	3.150 g
	L-ヒスチジン	0.750 g	1.500 g
	L-アラニン	1.200 g	2.400 g
	L-プロリン	0.750 g	1.500 g
	L-セリン	0.450 g	0.900 g
	グリシン	0.885 g	1.770 g
	L-アスパラギン酸	0.150 g	0.300 g
	L-グルタミン酸	0.150 g	0.300 g
	塩化ナトリウム	0.215 g	0.430 g
	塩化カリウム	0.220 g	0.440 g
	クエン酸ナトリウム水和物	0.311 g	0.622 g
	L-乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウムとして)	1.180 g	2.360 g
	グリセロリン酸カリウム 50%液	1.750 g	3.500 g
	グルコン酸カルシウム水和物	0.561 g	1.122 g
	硫酸マグネシウム水和物	0.309 g	0.618 g
	硫酸亜鉛水和物	0.72 mg	1.44 mg
	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)	1.15 mg (0.9 mg)	2.30 mg (1.8 mg)
	ニコチン酸アミド	10 mg	20 mg
	ビオチン	15 µg	30 µg
	アスコルビン酸	50 mg	100 mg
下室液	容量	300 mL	600 mL
	精製大豆油	10 g	20 g
	ブドウ糖	37.5 g	75.0 g
	チアミン塩化物塩酸塩 (チアミンとして)	1.91 mg (1.5 mg)	3.82 mg (3.0 mg)
	ピリドキシン塩酸塩 (ピリドキシンとして)	1.83 mg (1.5 mg)	3.66 mg (3.0 mg)
	シアノコバラミン	1.25 µg	2.50 µg
	パンテノール (パントテン酸として)	3.52 mg (3.8 mg)	7.04 mg (7.5 mg)
	葉酸	0.15 mg	0.30 mg

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、■■■・■■■・■■■・■■■、■■■・■■■、■■■、■■■・■■■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■■■・■■■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）、確認試験〔定性反応（アミノ酸、アセチルシステイン、ナトリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、塩化物、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）、沈殿反応（カリウム塩、カルシウム塩、グリセロリン酸塩）、HPLC（ニコチン酸アミド、ビオチン、亜硫酸水素塩）〕、pH、純度試験〔重金属、ヒ素〕、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、アセチルシステイン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、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、ビオチン）、誘導結合プラズマ発光分光分析法（リン、亜鉛）、滴定終点検出法（アスコルビン酸）〕が設定されている。下室液には、含量、性状（目視）、確認試験〔薄層クロマトグラフィー（ダイズ油）、沈殿反応（ブドウ糖）、定性反応（チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩）、HPLC（シアノコバラミン、葉酸、パンテノール）〕、pH、純度試験〔重金属、XXXXXXXXXX（XXXXXX）XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）〕XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、採取容量、不溶性異物、定量法〔HPLC（ダイズ油、ブドウ糖、チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、葉酸、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。混合液（上室液及び下室液を混合した液）には、エンドトキシン（ゲル化法）、不溶性微粒子、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（XXXXXXXXXXフィルム、脱酸素剤添付）は光に安定であった。

表3 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 3ロット	25℃	60%RH	単回使用輸液容器（ XXXXXXXXXX フィルム容器 ^a + XXXXXXXXXX ゴム栓）+脱酸素剤+外袋（ XXXXXXXXXX フィルム製） ^b +注射剤ケース（段ボール製）	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a：XXXXXXXXXXフィルム容器で、各室の容器空間部を窒素ガスで置換

b：フィルム内を窒素ガスで置換

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXXフィルム（XXXXXXXXXX）容器及びXXXXXXXXXXゴム栓から構成される単回使用輸液容器に充填し、各室の容器空間部を窒素ガスで置換して密封後、脱酸素剤とともにXXXXXXXXXXフィルムで包装し、フィルム内を窒素ガスで置換し、遮光して室温保存するとき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 正常ラットに対する栄養効果 (CTD 4.2.1.1-1)

雄 SD ラット (8~9 週齢) に、OPF-105、AFL 又は BF を静脈内に 7 日間持続投与し、その栄養効果を比較した (各群 10 例)。また、輸液投与を行わず、固形飼料を自由摂取させた標準食餌群も設けた (6 例)。

OPF-105、AFL 及び BF の投与量は、体重 60 kg のヒトへの OPF-105、AF 及び BF の 1 日臨床投与液量をそれぞれ 2200 mL、2000 mL 及び 2000 mL と想定し、ラットの基礎代謝量がヒトの約 7 倍であること (Nutr Res. 2002; 22: 1091-9) に基づき、それぞれ 257 mL/kg/日、256.5 mL/kg/日 (MV を添加した AF 233 mL/kg/日と IL20 23.5 mL/kg/日) 及び 233 mL/kg/日と設定した。なお、MV は AF の臨床投与液量 (2000 mL) が投与される際に MV の承認用法・用量の 1 日量 (4 mL) が投与されることを想定し、AF 500 mL あたり MV 1 mL を添加した。IL20 は脂肪及び総カロリーが OPF-105 と等しくなるように設定した。

OPF-105 群、AFL 群及び BF 群において、投与 7 日目における投与前からの体重変化率 (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ $0.28 \pm 2.49\%$ 、 $-0.69 \pm 2.07\%$ 及び $-7.07 \pm 2.67\%$ 、投与 1 日目から投与 7 日目までの累積窒素出納はそれぞれ 1509.6 ± 688.6 mg/kg、 1279.7 ± 634.7 mg/kg 及び 544.4 ± 435.0 mg/kg、投与 7 日目の BUN 濃度はそれぞれ 9.3 ± 1.9 mg/dL、 9.4 ± 0.9 mg/dL 及び 14.6 ± 1.6 mg/dL であり、いずれも OPF-105 群と AFL 群で同様の結果であった。また、投与 7 日目の脂肪、電解質及び水溶性ビタミンの血中濃度は、表 4 のとおりであった。

表4 脂肪、電解質及び水溶性ビタミンの血中濃度

	OPF-105 群 (10 例)	AFL 群 (10 例)	BF 群 (10 例)	標準食餌群 (6 例) (参考値)
TG (mg/dL)	72±20	70±30	24±12	224±83
PL (mg/dL)	177±17	114±10	90±18	146±7
T-CHO (mg/dL)	103±14	72±11	63±13	64±10
F-CHO (mg/dL)	48±8	26±4	21±4	21±2
NEFA (μEq/L)	441±122	438±189	271±126	272±64
ナトリウム (mEq/L)	144.7±0.9	144.9±0.9	145.8±0.9	142.7±1.2
カリウム (mEq/L)	4.62±0.21	4.79±0.24	4.57±0.32	4.64±0.22
マグネシウム (mg/dL)	1.9±0.2	1.9±0.1	2.0±0.1	2.0±0.1
カルシウム (mg/dL)	9.52±0.28	9.47±0.24	9.38±0.26	10.09±0.13
塩素 (mEq/L)	109.1±2.6	109.6±1.8	110.6±2.5	105.1±2.0
亜鉛 (μg/dL)	60±10	65±9	77±8	132±10
無機リン (mg/dL)	7.52±0.44	7.55±0.50	7.78±0.69	7.36±0.64
ビタミン B ₁ (ng/mL)	195.0±14.5	170.8±10.1	197.7±20.6	122.6±15.0
ビタミン B ₆ (ng/mL) ^a ピリドキサル	292.03±54.86	230.60±23.54	29.00±13.55	156.63±38.99
ビタミン C (μg/mL)	11.44±1.70	7.91±0.76	5.88±1.88	6.45±1.66
葉酸 (ng/mL)	20.23±1.79	15.67±2.25	5.56±1.77 ^b	21.02±3.14

平均値±標準偏差

a: ピリドキサミン及びピリドキシンは全例で定量限界（それぞれ 10 ng/mL 及び 25 ng/mL）未満のため、ピリドキサールのみ表示した。

b: 定量限界（10.00 ng/mL）未満となった 9 例の測定値は 5 ng/mL として計算した。

3.1.2 開腹術施行ラットに対する栄養効果（CTD 4.2.1.1-2）

開腹術施行した雄 SD ラット（9 週齢）に、OPF-105、AFL 又は BF を静脈内に 7 日間持続投与し、その栄養効果を比較した（各群 10 例）。また、開腹術及び輸液投与を行わず、固形飼料を自由摂取させた標準食餌群も設けた（6 例）。

OPF-105、AFL 及び BF の投与量は、正常ラットに対する栄養効果（3.1.1 項参照）と同様に、それぞれ 257 mL/kg/日、256.5 mL/kg/日（MV を添加した AF 233 mL/kg/日と IL20 23.5 mL/kg/日）及び 233 mL/kg/日と設定した。

OPF-105 群、AFL 群及び BF 群において、投与 7 日目における投与前からの体重変化率（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 1.12±1.61%、0.94±2.18%及び－3.74±2.28%、投与 1 日目から投与 7 日目までの累積窒素出納はそれぞれ 1020.1±571.0 mg/kg、885.7±579.0 mg/kg 及び 119.5±605.8 mg/kg、投与 7 日目の BUN 濃度はそれぞれ 8.5±1.3 mg/dL、9.1±1.8 mg/dL 及び 13.0±1.1 mg/dL であり、いずれも OPF-105 群と AFL 群で同様であった。また、投与 7 日目の脂肪、電解質及び水溶性ビタミンの血中濃度は、表 5 のとおりであった。

表 5 脂肪、電解質及び水溶性ビタミンの血中濃度

	OPF-105 群 (10 例)	AFL 群 (10 例)	BF 群 (10 例)	標準食餌群 (6 例) (参考値)
TG (mg/dL)	115±34	76±27	31±8	210±46
PL (mg/dL)	188±31	120±14	99±8	157±18
T-CHO (mg/dL)	102±15	76±10	69±6	72±13
F-CHO (mg/dL)	54±11	28±4	23±2	24±4
NEFA (μEq/L)	528±153	432±172	236±69	316±112
ナトリウム (mEq/L)	143.6±1.4	144.3±1.0	145.3±1.3	142.3±1.8
カリウム (mEq/L)	4.97±0.43	4.90±0.32	4.90±0.41	4.74±0.22
マグネシウム (mg/dL)	2.1±0.2	2.0±0.2	2.1±0.1	2.1±0.1
カルシウム (mg/dL)	9.49±0.13	9.53±0.23	9.54±0.13	10.44±0.34
塩素 (mEq/L)	107.3±1.4	107.7±1.0	109.3±1.1	103.2±1.6
亜鉛 (μg/dL)	67±12	70±13	78±8	153±12
無機リン (mg/dL)	7.56±0.53	7.45±0.46	7.61±0.43	7.34±0.67
ビタミン B ₁ (ng/mL)	183.8±37.5	164.5±20.1	218.1±28.0	120.9±10.6
ビタミン B ₆ (ng/mL) ^a ピリドキサル	306.91±27.06	238.48±28.15	23.22±4.79	143.74±44.32
ビタミン C (μg/mL)	12.69±1.70	9.75±1.33	6.34±1.03	7.03±1.77
葉酸 (ng/mL)	19.34±2.54	16.72±3.40	6.90±4.31 ^b	26.06±4.15

平均値±標準偏差

a: ピリドキサミン及びピリドキシンは全例で定量限界（それぞれ 10 ng/mL 及び 25 ng/mL）未満のため、ピリドキサルのみ表示した。

b: 定量限界（10.00 ng/mL）未満となった 8 例の測定値は 5 ng/mL として計算した。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・ 方法等	被験物質 投与量 (投与速度)	投与 経路	所見	CTD
中枢 神経系	ddY マウス (雄 1 群 3 例)	Irwin 変法による一般 症状、行動観察 (無麻酔下)	50、100、200 mL/kg (5 mL/kg/min)	静注	200 mL/kg よろめき歩行、常同性（旋回行動）	4.2.1.3-1
心血管系	ビーグルイヌ (雄 1 群 4 例)	心拍数、血圧、心電図 (テレメトリー法) (無麻酔下)	50 mL/kg (10、50 mL/kg/h)	静注	50 mL/kg/h 心拍数増加、収縮期血圧・平均血 圧・拡張期血圧の上昇	4.2.1.3-3
呼吸系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	呼吸数、1 回換気量、 分時換気量 (無麻酔下)	50 mL/kg (0.5、1、2 mL/kg/min)	静注	0.5、1 mL/kg/min 1 回換気量増加、分時換気量増加 2 mL/kg/min 1 回換気量増加、分時換気量増加、 呼吸数増加	4.2.1.3-2

3.R 機構における審査の概略

申請者は、OPF-105 を用いた非臨床薬理試験の成績に基づき本剤の薬理作用を評価することについて、以下のように説明した。非臨床薬理試験は、いずれも開発途中の製剤である OPF-105 を用いて実施され、OPF-105 は、本剤には配合されていない脂溶性ビタミン（ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E 及びビタミン K）を含み、本剤よりも緩衝剤の L-ヒスチジン及び pH 調整剤である塩酸由来の塩素の量が少な

い(2200 mL あたりの本剤及び OPF-105 における緩衝剤として配合した L-ヒスチジンの量は 0.36 g 及び 0.12 g、塩素は 70.8 mEq 及び 70.0 mEq)。脂溶性ビタミンはいずれも単独で働く機能分子であり、その配合の有無が、糖、アミノ酸及び脂肪代謝に影響を及ぼすことは考えにくい。また、L-ヒスチジン及び塩素それぞれの栄養学的必要量等から配合量の相違の影響は無視できる程度であると考ええる。加えて、毒性試験において本剤と OPF-105 が生体に及ぼす影響に毒性学的差異がないことを確認したこと(5.R 項参照)から、本剤の薬理作用について、OPF-105 を用いて実施した非臨床薬理試験の成績に基づき評価することは可能と考えた。

機構は、提出された OPF-105 を用いた非臨床薬理試験の成績から本剤の薬理作用を評価することは可能と判断した。

3.R.1 効力を裏付ける試験について

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。正常ラット及び開腹術施行ラットに対する栄養効果を検討した試験において、体重変化率、累積窒素出納、BUN 濃度及び血清電解質濃度は、OPF-105 群と AFL 群に差は認められなかった。脂肪の血中濃度について、いずれの試験においても、TG 及び NEFA は OPF-105 群と AFL 群に差は認めなかったが、PL、T-CHO 及び F-CHO は OPF-105 群で AFL 群より高値を示した。これは、OPF-105 及び AFL の乳化剤である卵黄レシチンの量に起因するものと考えた。水溶性ビタミンについて、AFL は AMA1975 処方に準じた組成であるのに対して OPF-105 は FDA2000 処方に準じた組成であることから、AMA1975 処方から FDA2000 処方で組成が変更された水溶性ビタミン(ビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸)の血中濃度を評価したところ、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸はそれぞれの配合量を反映した補給効果が示された。ビタミン B₁について、投与量は OPF-105 群で AFL 群及び BF 群の約 2 倍であるが、OPF-105 群の血中濃度は BF 群と比較して同程度又は低値であった。これは、投与前後の体重変化率が BF 群でのみ減少しており、体重あたりのビタミン B₁の投与量が OPF-105 群よりも BF 群で多くなったことが影響した可能性が考えられたが、OPF-105 群のビタミン B₁の血中濃度は、AFL 群より高値となったことからビタミン B₁についても配合量を反映した補給効果が示されたものと考ええる。

以上より、OPF-105 は AFL と同程度の栄養補給が可能であると推定される。

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率、累積窒素出納及び BUN 濃度の結果、並びに脂肪、電解質及び水溶性ビタミンの血中濃度の結果を踏まえると、OPF-105 と AFL による栄養補給効果は大きく異ならないと判断でき、臨床において、本剤は、既承認の糖、電解質、アミノ酸輸液と脂肪乳剤を併用した既存の PPN 療法と同様のアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸及び水分の補給、並びに既存の PPN 療法に必要とされる程度の水溶性ビタミンの補給が可能であることが示唆されていると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

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。マウス、イヌ及びラットを用いた中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響の検討において OPF-105 の投与により認められた所見はいずれも一過性であり、同様の変化は BF 群でも認められたことから OPF-105 に特有の変化ではないと考えること、並びに変化がみられた投与量は臨床での推定最大 1 日投与量(44 mL/kg:2200 mL を体重 50 kg

のヒトに投与した場合の投与量) の 1.1~4.5 倍及び推定最大投与速度 (5.5 mL/kg/h : 体重 50 kg のヒトに 550 mL を 2 時間で投与した場合の投与速度) の 5.4~54 倍に相当することを踏まえると、本剤の臨床使用において、問題となる薬理作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、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ることから、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、本剤、本剤の強制劣化品及び開発途中の製剤である OPF-105 を用いた反復投与毒性試験の成績が提出された。また、OPF-105 を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験 (血管障害性試験及び溶血性試験) の成績が提出された。

5.1 本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105

5.1.1 反復投与毒性試験

イヌを用いて本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105 の 4 週間持続静脈内投与毒性試験が実施された (表 7) 。本剤群、本剤の強制劣化品群及び OPF-105 群のいずれにおいても同様の所見が認められ、申請者は、認められた所見のうち、ALT の高値は毒性学的変化と考えた。

表 7 本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105 を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間	0 ^a 、200 ^b (投与速度：約 8.3 mL/kg/h で 24 時間持続投 与)	【本剤群、本剤の強制劣化品群、OPF-105 群に認められた所見】 摂餌量減少^c、体重増加^c、尿量低値^d、尿中 Na・Cl 総排泄量の低値^e、RET 高値^f、骨髓造血・髄外造血の亢進^f、脾臓重量の高値^f、肝臓比重量の低値^g、肝臓のグリコーゲン減少^g、グルコース高値^h、TG 高値^h、無機リン高値ⁱ、ALT 高値 【本剤の強制劣化品群にのみ認められた所見】 肝細胞の風船様/明細胞化^j、肝臓のクッパー細胞における褐色色素沈着^k	4.2.3.7.7-1

a：生理食塩液 200 mL/kg（陰性対照）

b：本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105

c：申請者は、カロリー負荷の影響であり、毒性学的意義はないと判断した。

d：申請者は、陰性対照群において Na の排泄に伴い水分も尿中排出されたことにより尿量が多くなったため陰性対照群よりも低値になったと考えられ、腎臓及び膀胱の病理組織学的検査でも異常が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。

e：申請者は、投与液の電解質組成の陰性対照との違いを反映した変化であり、血中電解質濃度が変動していないこと、及び腎臓の病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。

f：申請者は、過剰な栄養供給で急激に体重が増加し、それに伴い血球供給量が増えたことによる造血亢進に関連した変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

g：申請者は、投与終了に伴う糖質を主体とした高カロリー輸液の中止により血糖維持のため貯蔵グリコーゲンが利用されたことによる生理的变化であり、毒性学的意義はないと判断した。

h：申請者は、本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105 中の糖又は大豆油摂取による生理的反応であり、毒性学的意義はないと判断した。

i：申請者は、腎臓の病理組織学的検査で著変はみられないこと、被験物質中の濃度はイヌの血中濃度よりも高いことから、被験物質の組成を反映したものと判断した。

j：申請者は、肝細胞にグリコーゲンが蓄積したものであり、過剰な糖投与に伴う適応反応であると判断した。

k：申請者は、脂肪乳剤を静脈内投与したときに細網内皮系に認められる intravenous fat pigment（薬理と治療 1995; 23: s2371-401、薬理と治療 1991; 19: s1607-21）であり、intravenous fat pigment は最終的にクッパー細胞から消失することから（Bull. Tokyo Med. Dent. Univ 1982; 29: 63-70）、毒性学的意義はないと判断した。

5.2 OPF-105

5.2.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて OPF-105 の単回投与毒性試験が実施された（表 8）。いずれの試験においても死亡及び毒性変化は認められなかったことから、申請者は、概略の致死量をラット及びイヌともに 200 mL/kg を超えると判断した。

表 8 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)	静脈内	0 ^a 、100、200 (投与速度： 1 mL/kg/min)	≥ 100 : 摂餌量減少 ^b	> 200	4.2.3.1-1
雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	0 ^a 、100、200 (投与速度： 25 mL/kg/h)	≥ 100 : TG の高値 ^b 200 : T-CHO・PL の高値 ^c	> 200	4.2.3.1-2

a : BF 100 又は 200 mL/kg (比較対照)

b : 申請者は、一過性であり、比較対照群でも同様の変化が認められたことから、毒性学的意義はないと判断した。

c : 申請者は、OPF-105 中の卵黄レシチン摂取による生理的反応であり、毒性学的意義はないと判断した。

5.2.2 反復投与毒性試験

イヌを用いて OPF-105 の 4 週間の持続静脈内投与毒性試験が実施された (表 9)。申請者は、ALT の高値は毒性学的変化と考えたことから、本試験における OPF-105 の無毒性量を 100 mL/kg/日と判断した。ALT の高値は、BF 群でも同様に観察され、肝臓の器質的障害を伴うものではなく回復性が認められた。

表 9 反復投与毒性試験（持続静脈内投与毒性試験）

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mL/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mL/kg/日)	添付資料 CTD
雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (24 時間持 続点滴) + 休薬 2 週間	0 ^b 、50、100、 200	≥ 50 : 尿中 Na・Cl 総排泄量の低値^c、 TG の高値^d ≥ 100 : 体重増加^e、RET 高値^f、骨髓造 血・髄外造血の亢進^f、PL 高値^d、グル コース高値^d 200 : 摂餌量減少^e、尿量高値^c、ALT 高 値、T-CHO 高値^g、CRE 低値^c、肝臓比 重量の低値^h、肝臓のグリコーゲン減 少^h、脾臓重量の高値^f、胃の壁細胞空 胞化ⁱ 回復性あり	100	4.2.3.2-1

a : 投与速度は OPF-105 50、100、200 mL/kg/日群でそれぞれ約 2.1 mL/kg/h、4.2 mL/kg/h 及び 8.3 mL/kg/h

b : 生理食塩液 50 mL/kg（陰性対照）又は BF 200 mL/kg（比較対照）

c : 申請者は、過剰な水分負荷又は投与液の電解質組成の陰性対照との違いを反映した変化であり、血中電解質濃度が変動していないこと、及び腎臓の病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

d : 申請者は、OPF-105 中の糖、大豆油又は卵黄レシチン摂取による生理的反応であり、毒性学的意義はないと判断した。

e : 申請者は、カロリー負荷の影響であり、毒性学的意義はないと判断した。

f : 申請者は、過剰な栄養供給で急激に体重が増加し、それに伴い血球供給量が増えたことによる造血亢進に関連した変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

g : 申請者は、OPF-105 中の卵黄レシチン摂取による生理的反応であり、毒性学的意義はないと判断した。

h : 申請者は、投与終了に伴う糖質を主体とした高カロリー輸液の中止により血糖維持のため貯蔵グリコーゲンが利用されたことによる生理的变化であり、毒性学的意義はないと判断した。

i : 申請者は、OPF-105 投与により生じた長期の摂餌量減少による胃酸分泌低下に関連した二次的な変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

5.2.3 局所刺激性試験

5.2.3.1 血管障害性試験

ウサギを用いて OPF-105 の血管障害性試験が実施された（表 10）。

表 10 血管障害性試験

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ウサギ	ウサギ耳介静脈に OPF-105、生理食塩液（陰性対照）、又は BF 若しくはフィジオ 35（いずれも比較対照）を 6 mL/kg/h の投与速度で 24 時間投与した。	OPF-105 群では静脈内皮細胞の消失や炎症性細胞の滲出等の変化が認められ、その血管障害性の程度は BF 群よりやや強くフィジオ 35 群より弱かった。	4.2.3.6-1

5.2.3.2 溶血性試験

ヒト血液を用いて OPF-105 の溶血性試験が実施され（表 11）、OPF-105 は溶血性を示さなかった。

表 11 溶血性試験

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ヒト血液	ヒト血液に OPF-105、生理食塩液（陰性対照）又は注射用水（陽性対照）を混和し遠心分離した後に、上清部分の吸光度（398 nm）を測定した。	溶血性なし	4.2.3.6-2

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の単回投与毒性及び局所刺激性（血管障害性及び溶血性）を、開発途中の製剤である OPF-105 の毒性試験の成績に基づき説明することの妥当性について、以下のように説明した。本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105 の反復投与毒性試験（5.1.1 項参照）において、本剤群と OPF-105 群で認められた所見の検討より、本剤投与と OPF-105 投与が生体に及ぼす影響に毒性学的差異がないこと、並びに本剤の規格及び試験方法に規定している項目等に関する検討から脂溶性ビタミンの配合の有無を除き、本剤と OPF-105 の物理学的化学的特性は同等と判断できることから、本剤の単回投与毒性及び局所刺激性（血管障害性及び溶血性）について、OPF-105 を用いた毒性試験の成績に基づき評価することは可能と考えた。以上より、本剤の単回投与時の概略の致死量は、OPF-105 同様にラット及びイヌともに 200 mL/kg を超えると考ええる。また、局所刺激性は、OPF-105 と同等と考える。

機構は、以下のように考える。提出された毒性試験の成績と申請者の説明を踏まえると、本剤、本剤の強制劣化品及び OPF-105 の反復投与毒性試験の成績に加えて、OPF-105 の毒性試験の成績を利用して本剤の毒性を評価することは可能と判断する。血管障害性以外の所見について、提出された毒性試験で認められた毒性所見である ALT の高値は、肝臓の器質的障害を伴うものではなく、回復性が認められており、既承認の PPN 製剤でも認められた所見であること、及び血管障害性に関する以下の検討結果を踏まえると、各試験において、毒性学的な観点から、本剤の臨床使用にあたって特段の問題となるような所見等は認められていないと判断する。

5.R.1 血管障害性について

機構は、ウサギを用いた血管障害性試験で OPF-105 群の血管障害性の程度が BF 群よりも強かったことについて、当該試験結果が、臨床で予定している投与経路で本剤をヒトに投与した際の安全性上の懸念を示唆するものではない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。OPF-105（浸透圧比約 2.6、pH 約 6.6）は BF（浸透圧比約 3、pH 約 6.7）と同様の物理学的化学的特性を示す。ウサギを用いた血管障害性試験の結果は表 12 のとおりであり、OPF-105 群で BF 群と比較して遠位部の静脈内皮細胞の消失が強く認められた。しかしながら、投与後の影響をより強く受けると考えられる近位部の静脈内皮細胞の消失には OPF-105 群と BF 群で差がなく、炎症性細胞の滲出、水腫及び血栓の所見には近位部及び遠位部とも OPF-105 群と BF 群で差がなかったことを考慮すると、本剤と BF が投与部位に及ぼす影響の差は小さいと考えた。また、フィジオ 35 群と比較して OPF-105 群で認められた近位部及び遠位部の静脈内皮細胞の消失、炎症性細胞の滲出、水腫及び血栓はいずれも同程度又は弱かったこと（表 12）から、本剤の血管障害性は既承認の末梢静脈から投与可能な輸液の範囲内と考えた。さらに、OPF-105 群及び BF 群ともにラットを用いた単回投与試験では剖検で異常は見られず、イヌを用いた反復投与毒性試験では投与部位に血管障害性を示唆する

所見は認められなかった。以上より、本剤の臨床使用において血管障害性が既承認の PPN 製剤に比べて大きな問題となることはないとする。

表 12 血管障害性試験において認められた所見

投与群 (例数)	生理食塩液群 (8 例)	OPF-105 群 (8 例)	BF 群 (8 例)	フィジオ 35 群 (8 例)
グレード	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
静脈内皮細胞の消失 ^a	8 0 0 0 8 0 0 0	0 7 1 0 0 7 1 0	4 2 2 0 4 4 0 0	0 3 2 3 0 2 5 1
炎症性細胞の滲出 ^b	8 0 0 0 8 0 0 0	2 5 1 0 3 4 1 0	5 1 2 0 5 2 1 0	1 2 1 4 1 1 2 4
水腫 ^c	8 0 0 0 8 0 0 0	7 1 0 0 6 2 0 0	7 1 0 0 7 1 0 0	4 2 0 2 1 3 2 2
血栓 ^d	8 0 0 0 8 0 0 0	7 0 0 1 8 0 0 0	8 0 0 0 8 0 0 0	2 1 3 2 2 2 2 2

試験結果は例数、上段は近位部、下段は遠位部

- a：グレード 0：なし、グレード 1：静脈横断面上で＜1/3、グレード 2：静脈横断面上で 1/3～2/3、グレード 3：静脈横断面上で＞2/3
b：グレード 0：なし、グレード 1：静脈壁又は周囲組織に少数、グレード 2：静脈壁又は周囲組織に多数、グレード 3：静脈周囲に広く高密度に分布
c：グレード 0：なし、グレード 1：静脈周囲に限局、グレード 2：より広がった水腫、グレード 3：全体に広がった水腫
d：グレード 0：なし、グレード 1：静脈横断面上で血管腔の＜1/3、グレード 2：血管腔の 1/3～2/3、グレード 3：血管腔の＞2/3

機構は、毒性試験の成績と申請者の説明を踏まえると、本剤の血管障害性は、末梢静脈に投与する既承認の製剤の範囲内であると推定されることから、臨床使用にあたって本剤特有の懸念はないものと判断するが、国内臨床試験の成績等を踏まえて引き続き議論する（7.R.4.2 項参照）。

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ることから、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

6.2.1 健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（145-101 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 46 例に、OPF-105 又は BF を投与したときの配合成分に関する指標の血中濃度は表 13 及び 14 のとおりであった。

表 13 配合成分に関する指標（脂肪）の血中濃度

評価項目	投与群	投与前 ^a	投与終了直後 ^a	投与終了 3 時間後 ^a
ステップ 1：OPF-105 550 mL 又は BF 500 mL を 2 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
NEFA (mEq/L)	OPF-105 群 (6 例)	0.502±0.160	0.227±0.043	0.623±0.195
	BF 群 (6 例)	0.493±0.094	0.097±0.025	0.942±0.217
リノール酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	851.15±171.14	1179.47±273.20	937.87±201.16
	BF 群 (6 例)	786.13±120.56	740.52±125.62	828.88±140.83
α-リノレン酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	18.28±8.04	54.88±23.21	25.82±13.91
	BF 群 (6 例)	18.83±6.50	15.30±6.64	20.17±5.24
ステップ 2：OPF-105 1100 mL 又は BF 1000 mL を 4 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
NEFA (mEq/L)	OPF-105 群 (6 例)	0.465±0.125	0.260±0.050	0.792±0.139
	BF 群 (6 例)	0.452±0.162	0.143±0.060	0.778±0.194
リノール酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	778.73±196.98	1279.98±389.03	881.05±262.13
	BF 群 (6 例)	773.70±87.23	734.57±87.21	833.53±85.63
α-リノレン酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	16.87±7.33	69.22±28.07	22.42±11.19
	BF 群 (6 例)	19.10±6.20	14.38±5.54	18.62±6.15
ステップ 3：OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
NEFA (mEq/L)	OPF-105 群 (5 例)	0.442±0.154	0.222±0.053	0.684±0.192
	BF 群 (6 例)	0.410±0.117	0.137±0.071	0.793±0.146
リノール酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	889.24±164.82	1205.32±505.39	929.24±166.75
	BF 群 (6 例)	953.35±140.34	794.55±158.64	844.17±164.69
α-リノレン酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	22.62±7.67	59.32±45.52	26.20±9.36
	BF 群 (6 例)	22.73±4.44	12.75±4.37	17.82±4.75
ステップ 4：OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与 (3 日間)				
NEFA (mEq/L)	OPF-105 群 (5 例)	0.640±0.139	0.212±0.033	0.990±0.226
	BF 群 (6 例)	0.612±0.122	0.082±0.019	1.100±0.234
リノール酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	725.14±72.55	1097.32±252.43	804.10±120.77
	BF 群 (6 例)	599.48±38.46	546.75±73.80	624.52±60.36
α-リノレン酸 (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	14.58±1.97	48.24±18.13	19.54±3.36
	BF 群 (6 例)	10.07±1.85	5.57±2.33	11.57±2.82

平均値±標準偏差

a：ステップ 4 は 3 回目投与時のデータ

表 14 配合成分に関する指標（ビタミン）の血中濃度

評価項目	投与群	投与前 ^a	投与終了直後 ^a	投与終了 3 時間後 ^a
ステップ 1：OPF-105 550 mL 又は BF 500 mL を 2 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
ビタミン B ₁ (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	32.2±2.2	36.8±4.1	38.2±3.1
	BF 群 (6 例)	28.7±3.1	32.8±3.2	35.0±2.8
ビタミン B ₆ (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	15.05±5.43	22.57±4.62	17.50±4.70
	BF 群 (6 例)	11.78±9.41	10.53±8.93	10.55±9.30
ビタミン C (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	7.57±1.47	6.00±0.97	4.53±1.08
	BF 群 (6 例)	7.38±2.76	5.40±2.49	3.50±0.72
葉酸 (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	6.90±3.79	7.30±3.92	7.93±3.93
	BF 群 (6 例)	5.65±1.44	4.80±1.34	5.87±1.54
ステップ 2：OPF-105 1100 mL 又は BF 1000 mL を 4 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
ビタミン B ₁ (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	29.3±6.4	39.3±5.0	38.3±6.1
	BF 群 (6 例)	30.3±5.6	34.7±6.1	32.8±6.0
ビタミン B ₆ (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	7.37±2.54	20.22±3.71	14.52±3.60
	BF 群 (6 例)	6.25±1.94	6.18±2.13	6.28±2.19
ビタミン C (μg/mL)	OPF-105 群 (6 例)	6.47±1.73	6.45±1.59	8.25±2.00
	BF 群 (6 例)	7.03±1.64	4.65±1.34	7.38±2.33
葉酸 (ng/mL)	OPF-105 群 (6 例)	5.23±1.25	6.85±1.33	6.45±1.39
	BF 群 (6 例)	5.62±1.71	4.05±1.33	5.27±1.88
ステップ 3：OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与				
ビタミン B ₁ (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	34.2±5.8	43.8±5.4	44.8±5.9
	BF 群 (6 例)	33.8±5.6	39.3±6.4	40.7±6.5
ビタミン B ₆ (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	6.36±1.66	28.00±2.48	21.02±2.57
	BF 群 (6 例)	9.93±2.80	9.42±2.74	8.92±2.77
ビタミン C (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	6.72±3.09	8.14±2.63	5.40±1.59
	BF 群 (6 例)	8.48±1.04	6.12±0.76	7.07±0.97
葉酸 (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	5.30±1.05	9.70±2.60	7.20±1.82
	BF 群 (6 例)	6.63±1.54	3.83±0.72	5.07±1.43
ステップ 4：OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与（3 日間）				
ビタミン B ₁ (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	39.8±6.6	44.6±4.2	44.2±8.4
	BF 群 (6 例)	38.3±4.2	39.7±5.3	39.5±4.4
ビタミン B ₆ (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	28.12±10.99	58.34±21.69	46.60±17.21
	BF 群 (6 例)	10.70±12.80	11.25±12.74	10.18±11.54
ビタミン C (μg/mL)	OPF-105 群 (5 例)	6.66±1.53	10.08±3.15	11.54±1.81
	BF 群 (6 例)	5.03±1.37	4.93±1.42	6.18±1.37
葉酸 (ng/mL)	OPF-105 群 (5 例)	9.34±2.46	26.90±5.71	12.40±3.20
	BF 群 (6 例)	7.82±2.11	4.18±0.92	5.13±1.35

平均値±標準偏差

a：ステップ 4 は 3 回目投与時のデータ

6.R 機構における審査の概略

申請者は、国内第 I 相試験の成績について、以下のように説明した。本剤の申請効能・効果のうち、脂肪の補給に関連する項目として、NEFA、リノール酸及び α-リノレン酸の血中濃度を評価した。いずれのステップにおいても、治験薬投与終了直後の NEFA の血中濃度は、OPF-105 群及び BF 群ともに投与前値よりも低かったが、BF 群と比較して OPF-105 群で高かった。治験薬投与終了直後の NEFA の血中濃度が OPF-105 群及び BF 群ともに投与前値よりも低かったことは、国内第 I 相試験では治験薬投与前夜から治験薬投与終了 3 時間後の観察・検査終了までは医療機関から提供されたゼリー又は水のみ摂取可能とされていたこと、及び一般的にエネルギー量が不足した場合には体内の蓄積脂肪が分解され、NEFA の血中濃度等が増加することでブドウ糖に代わるエネルギー基質として利用されることを踏まえると、OPF-105 及び BF の投与によりブドウ糖が補給され、体内の蓄積脂肪の分解が抑制されたことを反映した結果と考える。治験薬投与終了直後の NEFA の血中濃度が BF 群と比較して OPF-105 群で高か

ったことは、大豆油を配合した OPF-105 の投与により脂肪が補給され、補給された脂肪の加水分解により NEFA が生じることで NEFA の血中濃度の低下が抑制されたことを反映した結果であると考える。OPF-105 群において治験薬投与終了直後のリノール酸及び α -リノレン酸の血中濃度が投与前値と比較して高かったことは、OPF-105 に配合された大豆油の脂肪酸組成を反映した結果であった。治験薬投与終了 3 時間後のリノール酸及び α -リノレン酸の血中濃度は概ね投与前値となったことから、OPF-105 で補給した脂肪は、特段の問題なく生体内で十分に代謝されたと考える。

本剤の申請効能・効果のうち、水溶性ビタミンの補給に関連する項目として AMA1975 処方から FDA2000 処方では組成が変更された水溶性ビタミン（ビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸）の血中濃度を評価したところ、いずれのステップにおいても治験薬投与終了直後の値は、BF 群と比較して OPF-105 群で高値を示し、OPF-105 と BF における配合成分及び配合量の差異を反映した結果であったと考える。

機構は、以下のように考える。国内第 I 相試験の成績に基づくと、OPF-105 の投与により脂肪及び水溶性ビタミンの補給を行うことが可能であり、補給した各成分の血中濃度について臨床的に問題となるような推移は認められていないと判断する。加えて、OPF-105 と本剤の組成の相違に関する検討（7.R.2 項参照）を踏まえると、本剤投与によっても脂肪及び水溶性ビタミンの補給が可能であり臨床的に問題となるような血中濃度推移を示すことはないと判断できる。臨床的に必要とされる程度の補給が可能であるかについては、国内第 III 相試験における有効性及び安全性の成績等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（7.R 項参照）。

7. 臨床的有效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 15 に示す 2 試験が提出された。

表 15 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	145-101	I	健康成人男性	各ステップ 12 例 (OPF-105 群：6 例、 BF 群：6 例)	末梢静脈内に点滴投与 ステップ 1：OPF-105（550 mL）又は BF（500 mL）を 2 時間で単回投与 ステップ 2：OPF-105（1100 mL）又は BF（1000 mL）を 4 時間で単回投与 ステップ 3：OPF-105（2200 mL）又は BF（2000 mL）を 8 時間で単回投与 ステップ 4：OPF-105（2200 mL）又は BF（2000 mL）を 1 日 8 時間で 3 日間反復投与	安全性
	国内	145-301	III	術後 1～2 週間程度の PPN 療法を必要とする消化器手術後患者	OPF-105 群：57 例 BFL 群：53 例	末梢静脈内に点滴投与 1POD 又は 2POD から 7POD まで：1 日あたり 2200 mL を目安に、24 時間持続投与、被験者の状態、体重等に応じて適宜増減 8POD から 14POD まで：経口摂取のみ、又は治験薬投与量が 1 日あたり 1100 mL 未満で栄養管理が可能になったと判断した日まで、被験者の状態、体重等に応じて 1100～2200 mL を目安に、24 時間持続投与又は間歇投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 国内第Ⅰ相試験（145-101 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人健康成人男性を対象に、既承認の BF を対照薬として、OPF-105 を単回又は反復投与したときの安全性及び配合成分に関する指標の血中濃度の確認を目的とした無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

順次増量の単回投与試験（ステップ 1～3）及び反復投与試験（ステップ 4）から構成されステップアップ基準¹⁾に従いステップ移行する計画とされた（目標症例数：各ステップ 12 例（各群 6 例））。各ステップにおける OPF-105 又は BF の用法・用量は表 16 のとおりとされた。

表 16 各ステップの用法・用量

パート	ステップ	用法・用量
単回投与	1	OPF-105 550 mL 又は BF 500 mL を 2 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与
	2	OPF-105 1100 mL 又は BF 1000 mL を 4 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与
	3	OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与
反復投与	4	OPF-105 2200 mL 又は BF 2000 mL を 8 時間かけて前腕の末梢静脈内に点滴投与（3 日間）

登録された 48 例のうち、治験薬投与前に中止となった 2 例（ステップ 3 の OPF-105 群及びステップ 4 の OPF-105 群各 1 例）を除く 46 例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、ステップ 2 の OPF-105 群で 2 例（頭痛、血管障害各 1 例）、ステップ 3 の OPF-105 群で 1 例（紅斑 1 例）、ステップ 4 の BF 群で 1 例（血管障害・肝機能異常 1 例）であり、ステップ 2 の OPF-105 群で発現した血管障害並びにステップ 4 の BF 群で発現した血管障害及び肝機能異常は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（145-301 試験、CTD5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

術後 1～2 週間程度の PPN 療法を必要とする消化器手術後患者を対象に、OPF-105 又は BFL 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が国内 18 施設で実施された（目標症例数：各群 55 例、計 110 例）。

治験薬（OPF-105 又は BFL）の投与期間は、最長 14POD までとされ、1POD 又は 2POD から 7POD までは治験薬投与のみ、8POD 以降は食事の経口摂取が可能とされた。また、8POD 以降は、経口摂取のみ又は治験薬投与量が 1100 mL 未満で栄養管理が可能と判断された時点で治験薬の投与が終了された。

用法・用量について、治験薬は末梢静脈内に点滴投与された。OPF-105 及び BFL のいずれも 7POD までは 1 日 2200 mL を目安に 24 時間持続投与とされ、8POD 以降は、被験者の状態、体重等に応じて 1100 mL～2200 mL を目安とし、24 時間持続投与又は間歇投与することとされた。間歇投与の場合、OPF-105 は 550 mL につき、BF 及び IL20 はそれぞれ 500 及び 50 mL につき 2 時間以上かけて投与された。

1) OPF-105 が投与された症例について、以下の全てを満たす場合にステップアップが可能とされた。（1）処置又は治療を行っても軽減せず、治験薬の投与中止を伴う高度の血管痛の発現がない。（2）後遺症（潰瘍等）が残るような高度の血栓性静脈炎の発現がない。（3）ショック、アナフィラキシー様症状の発現がない。（4）（1）～（3）以外で、高度の副作用の発現がない。

主な選択基準は、術後 1～2 週間程度の PPN 療法を必要とする胃切除術又は大腸切除術を施行予定の 20 歳以上の患者とされた。

110 例（OPF-105 群 57 例、BFL 群 53 例、以下同順）が無作為化され、治験薬が投与されなかった 5 例（0 例、5 例）及び治験薬の投与が一部確認できなかった 1 例²⁾（1 例、0 例）を除く 104 例（56 例、48 例）が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団から治験薬投与後の主要評価項目の測定値が存在しない 5 例（4 例、1 例）を除く 99 例（52 例、47 例）が 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 10 例（7 例、3 例）であり、中止理由は、有害事象の発現 5 例（4 例、1 例）、同意の撤回 3 例（3 例、0 例）、TPN が必要となった 2 例（0 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目は 1POD 又は 2POD から 8POD までの栄養指標（T-P、ALB、プレアルブミン、RBP 及びトランスフェリン）の血中濃度とされた。また、副次評価項目は 1POD 又は 2POD から 8POD までの脂肪酸分画（リノール酸、 α -リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸）の血中濃度及びビタミン（ビタミン A、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、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン及び葉酸）の血中濃度とされた。

主要評価項目とされた栄養指標並びに副次評価項目とされた脂肪酸分画及びビタミンの血中濃度はそれぞれ表 17 並びに表 18 のとおりであった。主要評価項目とされた栄養指標の血中濃度について、8POD における BFL 群の測定値の最小値と最大値の範囲を許容区間とし、許容区間を逸脱した OPF-105 群の症例数の割合が評価された結果、T-P 5.8%（3/52 例）、ALB 5.8%（3/52 例）、プレアルブミン 5.8%（3/52 例）、RBP 5.8%（3/52 例）及びトランスフェリン 5.8%（3/52 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 17 栄養指標の血中濃度（FAS）

評価項目	基準値 ^a	投与群	術前	1POD（治験薬投与前）	8POD
T-P (g/dL)	6.7-8.3	OPF-105 群	6.85±0.53 (52)	5.27±0.56 (52)	6.33±0.54 (52)
		BFL 群	6.81±0.58 (47)	5.35±0.60 (47)	6.63±0.71 (47)
ALB (g/dL)	4.0-5.0	OPF-105 群	4.03±0.38 (52)	3.08±0.44 (52)	3.43±0.42 (52)
		BFL 群	4.06±0.38 (47)	3.14±0.36 (47)	3.61±0.47 (47)
プレアルブミン (mg/dL)	22.0-40.0	OPF-105 群	23.54±6.24 (52)	16.12±4.62 (52)	20.59±6.48 (52)
		BFL 群	24.18±5.44 (47)	16.53±4.14 (47)	19.40±5.66 (47)
RBP (mg/dL)	2.7-6.0 ^b 1.9-4.6 ^c	OPF-105 群	2.95±0.86 (52)	1.71±0.58 (52)	2.70±0.99 (52)
		BFL 群	3.09±0.70 (47)	1.81±0.54 (47)	2.63±0.85 (47)
トランスフェリン (mg/dL)	190-300 ^b 200-340 ^c	OPF-105 群	253.8±46.3 (52)	185.5±37.4 (52)	208.0±40.2 (52)
		BFL 群	240.3±43.1 (47)	180.2±32.9 (47)	211.4±41.7 (47)

平均値±標準偏差（例数）

a：トランスフェリンは検査試薬の製造販売会社で設定、その他は中央測定機関で設定

b：男性

c：女性

²⁾ 当該症例で有害事象の発現は認められていない。

表 18 脂肪酸分画及びビタミンの血中濃度 (FAS)

評価項目	基準値 ^b	投与群	術前	1POD（治験薬投与前）	8POD
脂肪酸分画					
リノール酸 (μg/mL)	708.1-1286.0	OPF-105 群	906.15±216.59（52）	594.64±157.16（52）	998.21±200.60（52）
		BFL 群	900.76±196.16（47）	600.72±155.45（47）	991.97±182.19（47）
α-リノレン酸 (μg/mL)	11.5-45.8	OPF-105 群	21.05±8.38（52）	11.43±4.39（52）	32.05±12.49（52）
		BFL 群	22.91±10.36（47）	12.15±4.21（47）	29.28±11.52（47）
オレイン酸 (μg/mL)	433.9-910.1	OPF-105 群	717.05±177.58（52）	468.04±119.07（52）	627.49±123.54（52）
		BFL 群	745.17±188.90（47）	505.19±133.38（47）	533.67±123.45（47）
パルミチン酸 (μg/mL)	495.1-918.3	OPF-105 群	781.69±152.50（52）	564.01±121.95（52）	652.83±119.13（52）
		BFL 群	822.92±187.20（47）	600.50±132.86（47）	625.99±119.24（47）
ステアリン酸 (μg/mL)	167.6-312.7	OPF-105 群	215.36±53.93（52）	137.96±33.71（52）	199.16±33.87（52）
		BFL 群	222.53±53.62（47）	145.57±34.98（47）	184.63±32.36（47）
ビタミン ^a					
ビタミン B ₁ (ng/mL)	24-66	OPF-105 群	36.6±12.3（52）	38.4±9.8（52）	64.0±11.1（52）
		BFL 群	42.3±20.1（47）	42.7±17.2（47）	53.2±8.6（47）
ビタミン B ₂ (ng/mL)	66.1-111.4	OPF-105 群	83.58±20.07（52）	79.19±18.89（52）	101.71±28.21（52）
		BFL 群	87.75±36.60（47）	83.74±33.01（47）	80.90±32.72（47）
ビタミン B ₆ (ng/mL)	6.0-40.0 ^c 4.0-19.0 ^d	OPF-105 群	11.80±13.38（52）	5.72±4.66（52）	32.11±13.19（52）
		BFL 群	11.99±15.12（47）	7.10±7.33（47）	4.61±2.75（47）
ビタミン B ₁₂ (pg/mL)	180-914	OPF-105 群	476.3±342.2（52）	445.0±329.2（52）	851.1±367.9（52）
		BFL 群	435.3±267.1（47）	492.7±322.9（47）	619.1±345.7（47）
ビタミン C (μg/mL)	5.5-16.8	OPF-105 群	8.12±2.82（52）	4.01±1.52（52）	8.42±2.71（52）
		BFL 群	7.20±2.69（47）	3.98±1.48（47）	2.25±0.82（47）
ニコチン酸 (μg/mL)	4.7-7.9	OPF-105 群	5.62±0.68（52）	5.02±0.72（52）	5.19±0.69（52）
		BFL 群	6.01±0.68（47）	5.32±0.69（47）	5.35±0.80（47）
パントテン酸 (μg/L)	36.00-146.80	OPF-105 群	77.017±81.800（52）	60.503±46.287（52）	82.559±50.049（52）
		BFL 群	72.621±46.158（47）	59.938±36.234（47）	47.897±23.736（47）
ビオチン (μg/L)	0.75 以上	OPF-105 群	1.350±0.405（52）	0.773±0.336（52）	1.093±0.368（52）
		BFL 群	1.362±0.402（47）	0.799±0.284（47）	0.814±0.260（47）
葉酸 (ng/mL)	4.0 以上	OPF-105 群	8.86±4.44（52）	5.57±3.16（52）	14.27±3.61（52）
		BFL 群	8.67±3.96（47）	5.74±2.90（47）	5.61±2.54（47）

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

a : 本剤に含まれる水溶性ビタミンの結果のみ表示

b : パントテン酸及びビオチンは治験依頼者で設定、その他は中央測定機関で設定

c : 男性

d : 女性

安全性について、有害事象の発現割合は OPF-105 群 62.5% (35/56 例)、BFL 群 62.5% (30/48 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 19 のとおりであった。

表 19 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	OPF-105 群 (56 例)	BFL 群 (48 例)
術後創感染	12.5 (7)	6.3 (3)
注射部位静脈炎	10.7 (6)	0 (0)
肝機能異常	7.1 (4)	14.6 (7)
不眠症	5.4 (3)	2.1 (1)
注射部位腫脹	5.4 (3)	0 (0)
膝液漏出	1.8 (1)	4.2 (2)
注射部位疼痛	0 (0)	6.3 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	6.3 (3)
膀胱炎	0 (0)	6.3 (3)
胆汁うっ滞	0 (0)	4.2 (2)
% (例数)		

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は OPF-105 群で 3 例（術後創感染、急性胆嚢炎、機械的イレウス各 1 例）、BFL 群で 1 例（吻合不全）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。治験薬の投与中止に至った有害事象は OPF-105 群で 4 例（急性胆嚢炎、輸入脚症候群、敗血症、静脈部位静脈炎・注射部位蜂巣炎・悪心各 1 例）、BFL 群で 3 例（吻合不全、吻合部狭窄、過敏症各 1 例）に認められ、OPF-105 群で認められた注射部位静脈炎及び悪心、並びに BFL 群で認められた過敏症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の組成設計及び臨床的位置付けについて、以下のように説明した。静脈栄養の施行期間が2週間程度の場合はPPNの適応とされているが（JSPENガイドライン;p13-23）、本邦で既承認のPPN療法に用いる糖、電解質、アミノ酸輸液製剤の多くは、2000 mL投与時の総カロリーが840 kcalに留まることから、投与エネルギー量の増加やNPC/N比の適正化等のために脂肪乳剤の併用が有用とされている（JSPENガイドライン;p33-46）。また、PPN療法施行時には水溶性ビタミンを含むビタミン剤を併用することが推奨されており（JSPENガイドライン;p33-46）、脂肪乳剤及び水溶性ビタミンを併用するPPN療法が医療現場で広く普及している。しかしながら、既承認の脂肪乳剤は他の薬剤と混合することができないため、併用するには糖、電解質、アミノ酸輸液製剤とは別に投与経路を確保するか、側注デバイスを選択せざるを得ず、側注デバイスの使用には細菌汚染のおそれがあり、血流感染症の一因となる懸念がある。ビタミン剤についても、併用する場合には異物混入や混注時の細菌汚染の懸念がある。以上の状況を踏まえ、本剤は、既承認の糖、電解質、アミノ酸輸液製剤であるBFと同一組成の糖、電解質及びアミノ酸と、脂肪及び水溶性ビタミンを一剤化した製剤として開発した。

本剤の総カロリー、並びに脂肪及び水溶性ビタミンの成分組成については、以下のように設計した。本剤の総カロリーは1日最大容量 2200 mL 投与時に 1240 kcal とした。これは、1日あたりの安静時エネルギー消費量と同程度であり（臨床外科 2003; 58: 629-33）、エネルギー投与量に関して体重あたり 25～30 kcal を基準とし、ストレスの程度に応じて増減するとされていることから（JSPEN ガイドライン;p140-148）、体重 50 kg の場合には 25 kcal/kg に近似した管理が可能な値となる。本剤の脂肪量は、1日最大容量投与時に、既承認の脂肪乳剤である IL20（1日最大投与量 50 g）を下回る 40 g とした。これは、JSPEN ガイドラインや JPN-DRI に脂肪酸の補給の観点からの1日あたりの脂肪投与量又は食事による摂取量は明示されていないものの、カロリー補給の観点からの脂肪の摂取目標量について、JPN-DRI で

は総カロリーの20～30%とされており、当該記載に基づく本剤の1日最大容量投与時の脂肪の目標量は25～37.5 gであることに加え、脂肪乳剤を併用したPPN療法に関する報告では脂肪が1日40～60 g投与されている報告があること（キーワードでわかる臨床栄養 改訂版. 羊土社; 2011. p200-6、JJPEN 1995; 117: 19-23 等）を踏まえると、PPN療法で必要とされる脂肪量を満たしていると考ええる。水溶性ビタミンの組成は、FDA2000 処方に準じた。

以上のとおり組成が設計された OPF-105 を用いて PPN 療法の適応となる消化器手術後患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験において、OPF-105 群及び BFL 群で栄養指標のいずれの項目でも類似性が示され、脂肪酸及び水溶性ビタミンの補給効果が確認されたこと（7.2 項参照）、並びに本剤の組成等（7.R.2 項参照）を踏まえると、本剤の栄養補給に関する有効性は既存の PPN 療法と類似していると考ええる。また、安全性についても、国内臨床試験において OPF-105 群と対照薬群で有害事象の発現状況に大きな差異はなかったこと（7.1 項及び 7.2 項参照）から、本剤の安全性は臨床的に許容可能なものと考ええる。

以上より、本剤は、1～2 週間程度の PPN 療法における新たな製剤の選択肢として、医療現場における有用性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。PPN 製剤である本剤に、糖、電解質、アミノ酸、脂肪及び水溶性ビタミンを配合したことは、JSPEN ガイドラインで推奨されている PPN 療法を考慮すると妥当である。本剤の組成について、総カロリー量は、JSPEN ガイドラインに準じており、本邦の臨床で実施されている既存の PPN 療法での栄養管理を反映するものと判断できる。脂肪量については、脂肪酸の量としては本邦のガイドライン等では基準となる摂取量は示されていないが、JPN-DRI で目標量が示されているエネルギー産生栄養素バランスに基づく脂肪摂取量に関する申請者の説明を踏まえると、既存の PPN 療法での栄養管理を反映するものと判断できる。水溶性ビタミンの配合量について、本邦において既に水溶性ビタミンを配合した PPN 製剤が使用されていること、及び FDA2000 処方にに基づき組成が設計された静脈栄養製剤が承認されていることを踏まえると、妥当と判断する。以上の組成に関する検討に加え、国内第Ⅲ相試験の成績から、既存の PPN 療法と類似した栄養管理が可能であり、かつ既存の PPN 療法施行時に水溶性ビタミンの併用が必要と判断されていた患者に臨床的に過不足がないと判断可能な程度の水溶性ビタミンの補給効果を有すると判断できること、及び安全性も既存の PPN 療法と大きく異なるものではなく、臨床的に許容可能と判断できることから（7.R.2 項及び 7.R.3 項）、本剤は既存の PPN 療法と同様、1～2 週間の栄養管理が可能な PPN 製剤であると判断する。以上より、本剤は、アミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸、水溶性ビタミン及び水分の補給の補給を目的とした PPN 療法の選択肢を増やす観点から、一定の意義があると判断する。

7.R.2 国内第Ⅲ相試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することについて

申請者は、市販予定製剤である本剤とは異なる OPF-105 を用いて実施した国内第Ⅲ相試験の成績に基づき本剤の有効性及び安全性を評価したことについて、以下のように説明した。OPF-105 は、本剤には配合されていない脂溶性ビタミンを含み、本剤よりも緩衝剤の L-ヒスチジン及び pH 調整剤の塩酸由来の塩素の量が少ない（2200 mL あたりの本剤及び OPF-105 における緩衝剤として配合した L-ヒスチジンの量は 0.36 g 及び 0.12 g、塩素は 70.8 mEq 及び 70.0 mEq）。脂溶性ビタミンはいずれも単独で働く機能分子であり、その配合の有無が、糖、アミノ酸及び脂肪代謝に影響を及ぼすとは考えにくいこと、並びに L-ヒスチジン及び塩素それぞれの栄養学的必要量等から配合量の相違の栄養補給効果に対する影響

は無視できる程度であること、加えて毒性試験において本剤と OPF-105 が生体に及ぼす影響に毒性学的差異がないことを確認したこと（5.R 項参照）から、OPF-105 を用いて実施した国内第Ⅲ相試験の成績に基づき本剤の有効性及び安全性は評価が可能である。

機構は、申請者の説明を踏まえると、OPF-105 を用いて実施した国内第Ⅲ相試験の成績に基づき本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験に用いた OPF-105 と本剤の組成に関する検討結果（7.R.2 項参照）、並びに以下に示した国内第Ⅲ相試験の成績に基づく OPF-105 の栄養指標、脂肪酸及び水溶性ビタミンに関する検討結果より、本剤は、既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法と同様の栄養補給効果及び脂肪酸補給効果を有し、臨床的に過不足がない程度の水溶性ビタミンの補給が可能な薬剤であると考えたと説明した。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。JSPEN ガイドライン等を踏まえると、本邦では、BF 等の糖、電解質、アミノ酸輸液製剤及び IL20 の併用に水溶性ビタミンを加えた PPN 療法が標準的に実施されていると考えることができ、本剤のように脂肪乳剤と他の成分を一剤化した PPN 製剤は本邦で承認されていないこと（7.R.1 項参照）も踏まえ、国内第Ⅲ相試験で主要評価項目とされた栄養指標の血中濃度に加え、副次評価項目とされた脂肪酸分画及び水溶性ビタミンの血中濃度の推移も踏まえて、有効性を評価することが適切と判断した。

当該判断に基づき実施した以下の検討結果及び本剤の組成等（7.R.2 項参照）を踏まえると、本剤の有効性は、既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法と類似したアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸及び水分の補給に加えて、既存の PPN 療法に水溶性ビタミンの併用が必要と判断されていた患者に臨床的に過不足がないと判断可能な程度に水溶性ビタミンの補給が可能と判断できる。以上より、本剤は、複数製剤を併用して実施していた既存の PPN 療法と同様に、PPN 療法の適応となる 1～2 週間の栄養管理が可能と判断する。

1) 栄養指標の評価

申請者は、国内第Ⅲ相試験での栄養指標の結果について、以下のように説明した。主要評価項目とした T-P、ALB、プレアルブミン、RBP 及びトランスフェリンの血中濃度は、8POD において BFL 群の測定値の最小値と最大値の範囲を許容区間として、OPF-105 群の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合が評価された結果、いずれの項目についても許容区間を逸脱した症例の割合は事前に規定された類似と評価する値である 10%を下回り、両群での各項目の血中濃度の推移（表 17）は同様であった。また、許容区間から逸脱した症例は、術前からの栄養不良状態、比較的大きな手術侵襲及び術後合併症を背景として有しており、いずれもこれらによって逸脱が生じたと考えることから、OPF-105 投与時と BFL 投与時で栄養補給効果が異なることを示唆するものではないと考える。8POD 以降の結果について、投与終了日翌日の平均値は、両群ともにいずれの項目もほぼ 8POD の値を維持しており、8POD と同様に OPF-105 群の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合を評価した結果、T-P 0%（0/27 例）、ALB 7.4%（2/27 例）、プレアルブミン 7.4%（2/27 例）、RBP 3.7%（1/27 例）及びトランスフェリン 18.5%（5/27 例）であったことから、OPF-105 群と BFL 群で概ね同様の栄養管理が可能であると考えた。以上のことから、

OPF-105 群と BFL 群の栄養補給効果は類似しており、OPF-105 は、既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法と同様の栄養補給効果を有すると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において主要評価項目とされた栄養指標の血中濃度において、許容区間を逸脱した OPF-105 群の症例の割合は事前に規定した値である 10%を下回り、かつ 8POD までの栄養指標の血中濃度は、OPF-105 群と BFL 群で同様の推移を示していることに加え、許容区間を逸脱した OPF-105 群の各症例の逸脱理由に関する申請者の説明も踏まえると、OPF-105 と既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法の類似した栄養補給効果が示されたと判断する。さらに、国内第Ⅲ相試験における 8POD 以降の栄養指標の血中濃度の分布及び推移を踏まえると、OPF-105 は既存の PPN 療法と同様に使用可能と判断する。

2) 脂肪酸の評価

申請者は、脂肪酸の補給効果について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の副次評価項目とした脂肪酸分画（リノール酸、 α -リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸）の血中濃度について、8POD における BFL 群の測定値の最小値と最大値の範囲を許容区間とし、OPF-105 群の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合が評価された。いずれの項目についても OPF-105 群の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合は事前に規定された値である 10%を下回った。また、許容区間から逸脱した症例は術前からの栄養不良状態、比較的大きな手術侵襲及び術後合併症を背景として有しており、いずれもこれらによって逸脱が生じたと考えることから、OPF-105 投与時と BFL 投与時で脂肪酸の補給効果が異なることを示唆するものではないと考える。血中濃度の推移（表 18）について、オレイン酸の血中濃度は、8POD において BFL 群に比べ OPF-105 群で高値であったが、血中濃度（平均値±標準偏差）の値は両群とも概ねオレイン酸の基準値の範囲内であることから、オレイン酸の補給効果の観点からは、意義のない程度の差と考える。その他の血中濃度は、両群で同様であった。8POD 以降の結果について、投与終了日翌日の平均値は、両群ともにいずれの項目も 8POD の値に比べやや低下したが、概ね基準値の範囲内であり、8POD と同様に OPF-105 群の測定値が許容区間を逸脱した症例の割合を評価した結果、リノール酸 0%（0/27 例）、 α -リノレン酸 3.7%（1/27 例）、オレイン酸 3.7%（1/27 例）、パルミチン酸 0%（0/27 例）及びステアリン酸 7.4%（2/27 例）であったことから、OPF-105 群と BFL 群で脂肪酸の補給の程度は概ね同様であることが確認されたと考えた。以上のことから、OPF-105 群と BFL 群の脂肪酸の補給効果は同程度であり、OPF-105 は、既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法と同様の脂肪酸補給が可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において副次評価項目とされた脂肪酸分画の血中濃度について、許容区間を逸脱した OPF-105 群の症例の割合は事前に規定した値である 10%を下回り、かつ 8POD までの脂肪酸分画の血中濃度は、オレイン酸以外は OPF-105 群と BFL 群で同様の推移を示していることに加え、許容区間を逸脱した OPF-105 群の各症例に関する申請者の説明及びオレイン酸の血中濃度の基準値の範囲に基づく申請者の説明も踏まえると、OPF-105 と既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法との脂肪酸の補給効果は同程度であると判断する。さらに、国内第Ⅲ相試験における 8POD 以降の脂肪酸分画の血中濃度の分布及び推移を踏まえると、OPF-105 は既存の PPN 療法と同様の脂肪酸補給が可能と判断する。

3) 水溶性ビタミンの評価

申請者は、水溶性ビタミンの補給効果について、以下のように説明した。水溶性ビタミンについて、8POD までの血中濃度の推移は表 18 のとおりであった。ニコチン酸を除く水溶性ビタミンの血中濃度の平均値は、いずれも 8POD において BFL 群と比較して OPF-105 群で高かった。また、8POD の血中濃度が基準値範囲内であった症例、基準値上限を上回った症例及び基準値下限を下回った症例それぞれの割合は表 20 のとおりであった。ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂ 及び葉酸は、8POD において、基準値下限を下回る症例は存在しなかったこと、ビタミン C、パントテン酸及びビオチンは、OPF-105 群の多くの症例は基準値範囲内であり、BFL 群と比較して基準値下限を下回った症例が少なかったことから、それぞれ OPF-105 の投与による補給効果が確認された。ニコチン酸は、OPF-105 群と BFL 群における基準値範囲内外の分布はほぼ同じであったが、この結果は、ヒトではトリプトファンからニコチン酸アミドが生合成されることが知られており（日本栄養・食糧学会誌 2010; 63: 135-41）、OPF-105 と BFL は同量の L-トリプトファンを含有していることが理由と考えた。また、8POD で基準値下限を下回った症例は BFL 群（10 例）と比較して OPF-105 群（14 例）で多い傾向があったが、術前及び 1POD の血中濃度は BFL 群と比較して OPF-105 群で低い傾向にあったこと、8POD で基準値下限を下回った症例の 1POD からの血中濃度の推移は、BFL 群では上昇 10.0%（1/10 例）、維持 10.0%（1/10 例）、低下 80.0%（8/10 例）に対し、OPF-105 群では上昇 42.9%（6/14 例）、維持 7.1%（1/14 例）、低下 50.0%（7/14 例）であったことを踏まえると、ニコチン酸についても OPF-105 による補給効果が認められたと考える。8POD 以降も治験薬が投与された症例の治験薬投与終了日翌日までの間における水溶性ビタミンの血中濃度が基準値範囲内であった症例、基準値上限を上回った症例及び基準値下限を下回った症例それぞれの割合は表 21 のとおりであった。ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₁₂、パントテン酸、ビオチン及び葉酸は、BFL 群と同様の分布であった。ビタミン B₆ 及びビタミン C は、BFL 群と比較して基準値下限を下回った症例が少なく、多くの症例は基準値範囲内であった。ニコチン酸は、BFL 群と比較して基準値下限を下回った症例が多かったが、治験薬投与終了日翌日に基準値下限を下回った症例は、BFL 群及び OPF-105 群いずれも 8POD 時の血中濃度を維持しており、OPF-105 と食事の経口摂取を併用した場合、BFL と食事の経口摂取を併用した場合と同程度に血中濃度を維持できると考えた。以上のことから、OPF-105 は、臨床的に過不足がないと判断可能な程度の水溶性ビタミンの補給が可能であると考えた。

表 20 8POD における基準値範囲内外の症例の割合 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	基準値範囲内の症例 の割合	基準値上限を上回った症例 の割合	基準値下限を下回った症例 の割合
ビタミン B ₁ (ng/mL)	24-66	OPF-105 群	59.6 (31)	40.4 (21)	0 (0)
		BFL 群	91.5 (43)	8.5 (4)	0 (0)
ビタミン B ₂ (ng/mL)	66.1-111.4	OPF-105 群	76.9 (40)	23.1 (12)	0 (0)
		BFL 群	80.9 (38)	2.1 (1)	17.0 (8)
ビタミン B ₆ (ng/mL)	6.0-40.0 ^a 4.0-19.0 ^b	OPF-105 群	65.4 (34)	34.6 (18)	0 (0)
		BFL 群	29.8 (14)	0 (0)	70.2 (33)
ビタミン B ₁₂ (pg/mL)	180-914	OPF-105 群	63.5 (33)	36.5 (19)	0 (0)
		BFL 群	76.6 (36)	17.0 (8)	6.4 (3)
ビタミン C (μg/mL)	5.5-16.8	OPF-105 群	82.7 (43)	0 (0)	17.3 (9)
		BFL 群	0 (0)	0 (0)	100.0 (47)
ニコチン酸 (μg/mL)	4.7-7.9	OPF-105 群	73.1 (38)	0 (0)	26.9 (14)
		BFL 群	76.6 (36)	2.1 (1)	21.3 (10)
パントテン酸 (μg/L)	36.00 -146.80	OPF-105 群	86.5 (45)	5.8 (3)	7.7 (4)
		BFL 群	74.5 (35)	2.1 (1)	23.4 (11)
ビオチン (μg/L)	0.75 以上	OPF-105 群	86.5 (45)	0 (0)	13.5 (7)
		BFL 群	48.9 (23)	0 (0)	51.1 (24)
葉酸 (ng/mL)	4.0 以上	OPF-105 群	100.0 (52)	0 (0)	0 (0)
		BFL 群	70.2 (33)	0 (0)	29.8 (14)

% (例数)

a : 男性

b : 女性

表 21 治験薬投与終了翌日の基準値範囲内外の症例の割合 (FAS)

評価項目	基準値	投与群	基準値範囲内の症例 の割合	基準値上限を上回った症例 の割合	基準値下限を下回った症例 の割合
ビタミン B ₁ (ng/mL)	24-66	OPF-105 群	92.6 (25)	7.4 (2)	0 (0)
		BFL 群	91.3 (21)	8.7 (2)	0 (0)
ビタミン B ₂ (ng/mL)	66.1-111.4	OPF-105 群	74.1 (20)	22.2 (6)	3.7 (1)
		BFL 群	82.6 (19)	8.7 (2)	8.7 (2)
ビタミン B ₆ (ng/mL)	6.0-40.0 ^a 4.0-19.0 ^b	OPF-105 群	81.5 (22)	18.5 (5)	0 (0)
		BFL 群	43.5 (10)	0 (0)	56.5 (13)
ビタミン B ₁₂ (pg/mL)	180-914	OPF-105 群	74.1 (20)	25.9 (7)	0 (0)
		BFL 群	65.2 (15)	30.4 (7)	4.3 (1)
ビタミン C (μg/mL)	5.5-16.8	OPF-105 群	77.8 (21)	0 (0)	22.2 (6)
		BFL 群	13.0 (3)	0 (0)	87.0 (20)
ニコチン酸 (μg/mL)	4.7-7.9	OPF-105 群	63.0 (17)	0 (0)	37.0 (10)
		BFL 群	78.3 (18)	0 (0)	21.7 (5)
パントテン酸 (μg/L)	36.00- 146.80	OPF-105 群	81.5 (22)	11.1 (3)	7.4 (2)
		BFL 群	78.3 (18)	0 (0)	21.7 (5)
ビオチン (μg/L)	0.75 以上	OPF-105 群	85.2 (23)	0 (0)	14.8 (4)
		BFL 群	73.9 (17)	0 (0)	26.1 (6)
葉酸 (ng/mL)	4.0 以上	OPF-105 群	100.0 (27)	0 (0)	0 (0)
		BFL 群	87.0 (20)	0 (0)	13.0 (3)

% (例数)

a : 男性

b : 女性

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において副次評価項目とされた水溶性ビタミンの血中濃度の OPF-105 群と BFL 群それぞれの 8POD における基準値範囲内外の症例の分布を踏まえると、OPF-105 は、臨床的に過不足がない程度の水溶性ビタミンの補給が可能と考える。なお、ニコチン酸については、8POD において OPF-105 群で基準値下限を下回った症例が BFL 群よりも多かったが、申請者の説

明を踏まえると、OPF-105により、欠乏するニコチン酸の補給が可能であることは示されていると判断できる。また、国内第Ⅲ相試験において食事の経口摂取が可能とされた8POD以降の水溶性ビタミンの血中濃度の分布はOPF-105群とBFL群で概ね同様であり、ニコチン酸については、治験薬投与終了翌日においてOPF-105群で基準値下限を下回った症例がBFL群より多かったが、申請者の説明を踏まえると、OPF-105と食事の経口摂取の併用により、BFLと食事の経口摂取の併用と同程度に血中濃度を維持することは可能と判断できることから、概ね2週間までのOPF-105の投与における水溶性ビタミンの血中濃度の推移は、既存のPPN療法と同様に、臨床的には問題ない推移であったと判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、7.R.4.1及び7.R.4.2の検討結果を踏まえ、本剤の安全性は既存のPPN療法と同様であると判断する。

7.R.4.1 臨床試験で認められた有害事象について

申請者は、国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験で発現した有害事象について、以下のように説明した。国内第Ⅰ相試験で発現した有害事象について、治験薬投与との因果関係が否定されなかった有害事象はOPF-105群で血管障害、BF群で血管障害及び肝機能異常であったが、いずれも軽度であり、血管障害は一般的な処置である温罨、投与部位変更及び投与速度減速により速やかに回復、また、肝機能異常は処置なく回復した。

国内第Ⅲ相試験で発現した有害事象について、いずれかの群で2例以上の発現が認められた有害事象（表19）のうち、BFL群と比較してOPF-105群で発現割合が高かった有害事象は、術後創感染、注射部位静脈炎、不眠症及び注射部位腫脹であった。このうち、術後創感染及び不眠症は、いずれの症例においても治験薬との因果関係が否定された。また、OPF-105群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、注射部位静脈炎及び悪心は治験薬との因果関係が否定されなかったが、これらの有害事象は、既承認のPPN製剤又は脂肪乳剤でも発現が報告されており、いずれも回復又は軽快していることから、臨床使用で問題となるものではないと考える。

以上より、国内臨床試験において、本剤について新たに懸念される安全性の問題は認めらず、本剤の組成等（7.R.2項参照）を踏まえると、本剤は、既承認のPPN製剤、脂肪乳剤及び総合ビタミン剤と同様の注意喚起のもとで使用されることにより、それらを使用した既存のPPN療法と同程度に安全に使用が可能と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ相試験においてOPF-105投与との因果関係の否定されない血管障害が認められていること、国内第Ⅲ相試験において注射部位静脈炎及び注射部位腫脹がBFL群と比較してOPF-105群で多く発現していること、並びに非臨床試験においてもOPF-105群での血管障害性の程度がBF群よりも強かったこと（5.R.1項参照）を踏まえ、注射部位静脈炎を含む注射部位関連事象については、次項で詳細に検討する（7.R.4.2項参照）。国内臨床試験で認められたその他の有害事象について、国内第Ⅰ相試験においてOPF-105群で認められた有害事象とOPF-105投与との因果関係が否定されていること、並びに国内第Ⅲ相試験においてBFL群と比較してOPF-105群で発現割合が高い有害事象のほとんどで治験薬との因果関係が否定されており、それら以外の有害事象はBF及びIL20を含む既存のPPN療法でも認められる事象であったこと、及び発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度でありいずれの有害事象も回復又は軽快していることから、本剤の組成等（7.R.2項参照）を踏まえると、

既存の PPN 療法と比較して、本剤投与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する。

7.R.4.2 注射部位静脈炎を含む注射部位反応について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、注射部位静脈炎が BFL 群と比較して OPF-105 群で多く認められたことについて、静脈炎の発生には、輸液の pH、浸透圧、滴定酸度が影響するとされていること（JSPEN ガイドライン; p33-46）を踏まえ、本剤投与時の注射部位静脈炎の発現状況が臨床的に大きな問題なく管理可能である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。国内第Ⅲ相試験で用いた OPF-105 及び BFL、並びに既承認の PPN 製剤である BF 及び AF、加えて末梢静脈から投与可能な輸液であるフィジオ 35 の投与液の pH、浸透圧比及び滴定酸度は表 22 のとおりであり、OPF-105 のこれらの値は、いずれも BFL 並びに既承認の PPN 製剤である BF 及び AF と同様であり、OPF-105 は、BFL に比べて注射部位静脈炎の発現割合が高くなるような物理学的化学的特性を有するものではないと考える。また、本剤と OPF-105 は pH 及び滴定酸度が異なるものの、フィジオ 35 の pH 及び滴定酸度でも临床上問題なく使用できていることを踏まえると、本剤と OPF-105 の差が問題とは考えにくい。したがって、本剤の物理学的化学的特性により臨床的に許容できない注射部位静脈炎が起こるとは考えにくい。

表 22 本剤、OPF-105、BFL、BF 及び AF の物理学的化学的特性

	本剤	OPF-105	BFL	BF	AF	フィジオ 35
pH	約 6.4	約 6.6	約 6.8	約 6.7	約 6.7	約 5.0
浸透圧比	約 3	約 3	約 3	約 3	約 3	約 2～3
滴定酸度	7.1	5.1	5.3	5.1	8.0	15.6

国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験における注射部位静脈炎を含む注射部位反応³⁾に関する有害事象の発現状況について、以下のように考える。国内第Ⅰ相試験においては、OPF-105 群及び BF 群でそれぞれ 1 例に因果関係が否定されない血管障害（医師の報告事象名：血管痛）が認められたが、いずれも軽度であり、温罨、治験薬の投与部位変更及び投与速度減速といった臨床において一般的に行われる処置により回復した。また、いずれも投与部位の炎症所見を認めず、静脈炎の発現を示唆するものではなかった。国内第Ⅲ相試験における注射部位静脈炎を含む注射部位反応³⁾に関する有害事象の発現割合は表 23 のとおりであった。発現した事象について、重篤度はいずれも非重篤であり、重症度は、注射部位静脈炎及び注射部位蜂巣炎（各 1 例、OPF-105 群の同一症例）が高度と判断されたが、その他はいずれも軽度又は中等度であった。注射部位蜂巣炎を除きいずれの事象も投与部位変更、クーリング、外用の殺菌消毒剤等の一般的な処置により回復が認められた。また、OPF-105 群の注射部位静脈炎 1 例、注射部位腫脹 2 例は投与時の手技、注射部位蜂巣炎 1 例は静脈炎発現部位における細菌感染によるものと判断され、治験薬との因果関係が否定されたが、その他は治験薬との因果関係は否定されなかった。

3) MedDRA PT「血管障害」「注射部位紅斑」「注射部位浮腫」「注射部位疼痛」「注射部位静脈炎」「注射部位腫脹」及び「注射部位蜂巣炎」

表 23 国内第Ⅲ相試験における注射部位反応の発現割合（安全性解析対象集団）

有害事象名	OPF-105 群 (56 例)	BFL 群 (48 例)
注射部位静脈炎	10.7 (6)	0 (0)
注射部位腫脹	5.4 (3)	0 (0)
注射部位疼痛	0 (0)	6.3 (3)
注射部位蜂巣炎	1.8 (1)	0 (0)
注射部位浮腫	1.8 (1)	0 (0)
注射部位紅斑	0 (0)	2.1 (1)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定されなかった症例を精査したところ、OPF-105 群の 2 例（注射部位浮腫、注射部位腫脹各 1 例）並びに BFL 群の 2 例（注射部位紅斑、注射部位疼痛各 1 例）は、注射部位静脈炎の症状や所見が認められた可能性が高かった。また、OPF-105 群 4 例（注射部位静脈炎 2 例、注射部位浮腫、注射部位腫脹各 1 例）、BFL 群 1 例（注射部位疼痛）では治験薬の一時的な血管外漏出が認められていた。血管外漏出は、投与手技等（末梢カテーテル穿刺時における手技、留置後の管理、被験者の末梢静脈の状態、体動）によるものと考えことから、薬剤の特性による可能性が否定できない注射部位静脈炎の発現症例は、OPF-105 群 3 例、BFL 群 2 例と考えた。したがって、国内第Ⅲ相試験における注射部位静脈炎を含む注射部位反応に関する有害事象の発現割合は、BFL 投与時と比較して OPF-105 投与時に注射部位静脈炎が生じやすいとまではいえないと考える。

以上のような、治験薬の物理学的化学的特性、並びに国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況を踏まえると、本剤の臨床使用における注射部位静脈炎の発現は、既承認の PPN 製剤と同程度と考えることから、既承認の PPN 製剤と同様の対策を行うことで、臨床的に許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤、OPF-105 及び既承認の PPN 製剤の投与液の pH や滴定酸度には差異が認められたが、本剤及び OPF-105 のこれらの特性に関して、現行の医療現場で静脈炎に関する大きな問題が生じていない末梢静脈から投与可能な輸液（フィジオ 35）より pH は高く、滴定酸度は低いことを踏まえると、本剤の物理学的化学的特性に起因する臨床問題となる程度の静脈炎が発現する可能性は低いとする申請者の説明は妥当と判断する。国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験で認められた、注射部位静脈炎を含む注射部位反応に関する有害事象について、注射部位静脈炎及び注射部位蜂巣炎を発現した 1 例を除き、軽度又は中等度であり、一般的な処置で回復していること、及び投与手技等による一時的な血管外漏出が認められた症例を除くと発現割合に差がないとの申請者の説明を踏まえると、現時点では、既承認の PPN 製剤と比較して OPF-105 投与時に注射部位静脈炎が発現しやすいとまではいえないと判断する。ただし、OPF-105 投与時には、高度の注射部位静脈炎が認められ、当該症例においては OPF-105 との関連性は否定されているものの注射部位蜂巣炎が発現していることを踏まえると、本剤投与時には、既承認の PPN 製剤と同様に、静脈炎の発現に注意した投与手技や症状発現時の対応を含め、適切な管理を実施する必要があると判断する。

以上の国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験における注射部位静脈炎を含む注射部位関連事象の発現状況、及び本剤と OPF-105 の物理学的化学的特性の異同を踏まえると、本剤の臨床使用において、注射部位静脈炎の発現が既存の PPN 療法と比べて大きな問題となる可能性は低いと判断でき、既存の PPN 療

法と同様の注意喚起及びそれを踏まえた適切な管理のもとで本剤が使用されるのであれば、本剤投与時の注射部位静脈炎は、既存の PPN 療法と同程度に管理可能と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性について以下のように説明した。本剤は、2200 mL 中に、BF と同一組成の糖、電解質及びアミノ酸を、JPN-DRI に基づく組成で脂肪を、FDA2000 処方に基づく組成で水溶性ビタミンをそれぞれ含有するよう設計していること（7.R.1 項参照）、及び一日最大投与量を 2200 mL として実施した国内第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、本剤の申請用法・用量の最大投与量を 1 日 2200 mL とすることは妥当と考える。国内第Ⅲ相試験における 7POD までの用法・用量は 1 日あたり 2200 mL を目安に 24 時間持続投与する規定であり、医療現場で PPN 製剤を 24 時間持続投与する場合、投与時間は通常投与本数で等分されることから、国内第Ⅲ相試験において OPF-105 は 550 mL を約 6 時間で投与されていたが、国内第Ⅲ相試験では既承認の PPN 製剤との類似性が示されたことを踏まえ、本剤の申請用法・用量における投与速度を、BF の投与速度と同様、550 mL（1 本）あたり 120 分を基準としたことは妥当と考える。当該投与速度で本剤を投与した場合、BF に配合されていない脂肪についても体重 50 kg の患者で 0.1 g/kg/h であり、IL20 を承認用法・用量で投与した場合の最高投与速度（0.33 g/kg/h）より低く、既存の PPN 療法を上回る安全性の懸念はないと考えることから申請用法・用量の投与速度において安全性の問題はないと考える。以上より、国内第Ⅲ相試験の成績、及び既承認の PPN 製剤を踏まえて設定した本剤の申請用法・用量は適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の組成及び国内第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、本剤の有効性については、既承認の BF 及び IL20 を併用する PPN 療法と類似した電解質、アミノ酸、カロリー及び脂肪酸の補給が可能であり、また、既存の PPN 療法施行時に水溶性ビタミンの併用が必要と判断されていた患者に、臨床的に過不足がない程度の水溶性ビタミンの補給効果を有すると判断できること（7.R.3 項参照）、並びに安全性については既存の PPN 療法と同様であると判断できることから（7.R.4 項参照）、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験の検討用法・用量に基づき設定することは妥当と判断する。その上で、投与速度について、国内第Ⅲ相試験の用法・用量における投与速度と申請用法・用量の投与速度に相違はあるが、国内第Ⅲ相試験における有効性及び安全性に関する検討結果（7.R.3 項及び 7.R.4 項参照）を踏まえると、本剤の糖、電解質、アミノ酸及び脂肪の投与速度について、既承認の PPN 製剤の投与速度の範囲内で設定することは妥当と判断できる。また、水溶性ビタミンについても、本剤の投与速度は、既承認の水溶性ビタミンを含有する PPN 製剤の投与速度を超えるものではないことから妥当と判断できる。以上より、本剤の申請用法・用量における投与速度は妥当と判断できる。したがって、本剤の申請用法・用量は適切であると判断する。

7.R.6 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。本剤の組成は既承認の BF 及び IL20 を基本に水溶性ビタミンを加えたものであり、国内第Ⅲ相試験における有効性及び安全性に関する検討結果（7.R.3 項及び 7.R.4 項参照）を踏まえると、本剤は、BF 及び IL20 を基本に水溶性ビタミンを加えて実施する既存の PPN 療法と同様の有効性及び安全性が得られると考えたことから、申請時の効能・効果は、BF 及び IL20 の効能・効果に基づき「下記状態時のアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪、水溶性ビタミン及び水分の補給 経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合 手

術前後」とした。しかしながら、本剤に含まれる脂肪の主たる配合目的は、カロリーと脂肪酸の補給であることから、本剤の効能・効果において「脂肪酸」の補給も分かるものとするのが適切と考え、「下記状態時のアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸、水溶性ビタミン及び水分の補給 経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合 手術前後」に変更する。

機構は、以下のように考える。本剤の組成及び国内臨床試験の成績を踏まえると、本剤の効能・効果について、BF の効能・効果「下記状態時のアミノ酸、電解質、ビタミン B₁ 及び水分の補給 経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合 手術前後」を基本として、カロリー、脂肪及び水溶性ビタミンの補給も可能であることを明示したものとすることは妥当と判断する(7.R.1 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項参照)。また、脂肪の配合目的はカロリーと脂肪酸の補給である旨の申請者の説明は妥当であり、本剤の効能・効果を、申請者が提案した変更後の効能・効果とすることは妥当と判断する。

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)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、本品目の PPN 製剤としての有効性及び安全性は、既承認の糖、電解質、アミノ酸輸液製剤、脂肪乳剤及び水溶性ビタミンの併用による既存の PPN 療法と類似していると判断でき、本品目を PPN 療法の選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあるものとする。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年6月26日

申請品目

[販 売 名] エネフリード輸液
[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] 令和元年9月30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用法・用量及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性及び安全性並びに臨床的位置付けについて

OPF-105 と本剤の組成に関する検討結果及び OPF-105 を用いて実施した国内第Ⅲ相試験の成績に基づき、本剤の PPN 製剤としての有効性及び安全性は、既承認の糖、電解質、アミノ酸輸液製剤、脂肪乳剤及び水溶性ビタミンの併用による既存の PPN 療法と類似しているとした機構の判断は、専門委員から支持された。安全性に関して、専門委員より、PPN 製剤は高齢者等の脱水栄養障害にも使用され得るが、高齢者等では手技がよくても血管外漏出が生じうることから、医療現場で本剤の血管外漏出への注意が払われるよう情報提供すべきである旨指摘があった。これを受け機構は、国内第Ⅲ相試験における注射部位静脈炎を含む注射部位反応に関する有害事象の発現状況及び当該有害事象の原因としての血管外漏出の発現状況について臨床現場へ情報提供すること、血管外漏出の予防や血管外漏出が生じた場合の対処等が適切になされるように必要な情報提供を行うよう申請者に求めることとし、機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上を踏まえ、申請者に必要な情報提供を行うよう求め、申請者は適切に対応した。

また、以上を含む必要な情報提供等のもと、本剤を既存の PPN 療法と同様、1～2 週間の栄養管理が可能な PPN 製剤として医療現場に提供することについて、PPN 療法の選択肢を増やす観点から一定の意義があるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 その他

申請者より、本剤に使用する原薬について、表 1 に示した一覧から、MF 登録番号 [REDACTED] 及び

[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]

機構は、当該変更について、問題はないものと判断した。

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。

3 総合評価

「効能・効果」

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

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日2200 mLまでとする。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AF	—	アミノフリード輸液
AFL	—	AF、IL20 及びオーツカ MV 注の組み合わせ
ALB	Albumin	アルブミン
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMA	American Medical Association	米国医師会
AMA1975	AMA, Guidelines for multivitamin preparations for parenteral use (1975)	—
BF	—	ビーフリード輸液 (AF にビタミン B ₁ を加えた輸液)
BFL	—	BF と IL20 の組み合わせ (500 mL の BF に対して 50 mL の IL20 を併用)
BUN	Blood urea nitrogen	血清尿素窒素
CRE	Creatinine	クレアチニン
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
F-CHO	Free cholesterol	遊離コレステロール
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDA2000	FDA. Parenteral Multivitamin Products; Drugs for Human Use; Drug Efficacy Study Implementation; Amendment. (Federal Register. April 20, 2000;65(77):21200-1.)	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IL20	—	イントラリポス輸液 20%
JPN-DRI	—	日本人の食事摂取基準 (2015 年版) (厚生労働省)
JSPEN	Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition	日本静脈経腸栄養学会
JSPEN ガイドライン	—	日本静脈経腸栄養学会編. 静脈経腸栄養ガイドラインー 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドラインー 第 3 版. 照林社;. 2013.
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
MF	—	原薬等登録原簿
MV	—	オーツカ MV 注
NEFA	Non esterified fatty acids	遊離脂肪酸
NPC/N 比	—	非蛋白熱量/窒素比
OPF-105	—	AF、IL20 及びビタミン 13 種類 (ビタミン B ₁ 、ビタミン B ₂ 、ビタミン B ₆ 、ビタミン B ₁₂ 、ビタミン C、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、葉酸、ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E 及びビタミン K) を一剤化した製剤
PL	Phospholipid	リン脂質
POD	Post operative day	術後～日目
PPN	Peripheral parenteral nutrition	末梢静脈栄養法

PT	Preferred term	—
RBP	Retinol-binding protein	レチノール結合蛋白
RET	—	網赤血球比率
SD	Sprague dawley	—
T-CHO	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	中性脂肪
T-P	Total protein	総蛋白
TPN	Total Parenteral Nutrition	中心静脈栄養法
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	—	エネフリード輸液
フィジオ 35	—	フィジオ 35 輸液