

審査報告書

令和6年7月11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] キドパレン輸液
[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5年10月6日
[剤形・含量] 1バッグ（1050 mL）中に別紙表1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、本品目の慢性腎不全の TPN 製剤としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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慢性腎不全患者（高カリウム血症、高リン血症の患者又はそのおそれのある患者に限る）に対する水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン補給

[用法及び用量]

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色の小室を同時に開通し、十分に混合して使用する。

通常、成人には1050 mLの維持量を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意する。低速度（目安として維持量の半量程度）で投与開始し、徐々に1日当たりの投与量を漸増して維持量とする。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

審査報告(1)

令和6年5月24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] キドパレン輸液
[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5年10月6日
[剤形・含量] 1バッグ(1050 mL)中に表1に示す有効成分・分量を含む輸液剤

[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慢性腎不全患者(高カリウム血症、高リン血症の患者又はそのおそれのある患者に限る)に対する水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン補給

[申請時の用法・用量]

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色の小室を同時に開通し、十分に混合して使用する。通常、成人には1050 mLの維持量を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意し、目安として維持量の半量程度から徐々に1日当たりの投与量を漸増し、維持量とする。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.....	5
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.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	17
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	17

[略語等一覧]

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、糖、電解質（カリウム、リンを除く）、アミノ酸及びビタミンを一剤化した慢性腎不全患者用の TPN 製剤である。

慢性腎不全患者では、経口・経腸管栄養補給が長期間困難となる場合に TPN の適応となり、高カリウム血症や高リン血症を来すおそれがあること、アミノ酸の不均衡が生じていることから、本邦の医療現場では、カリウム又はリンを含有しない HRF 又は高濃度ブドウ糖注射液（50%又は70%）に、腎不全用アミノ酸注射液（KD 等）、TPN 用総合ビタミン剤（OMV 等）等を組み合わせて使用されている（静脈経腸栄養ガイドライン第3版. 照林社; 2013. p263-5、保存期腎不全の診かた 慢性腎臓病（CKD）のマネジメント. 中外医学社; 2006. p285-90 等）。しかしながら、これらの薬剤の組合せで必要な熱量、アミノ酸、ビタミン等を補給するためには、水分摂取量の制限が必要な慢性腎不全患者に対し、投与液量が多くなる場合がある。以上の状況を踏まえ、申請者は、既承認の HRF、KD 及び OMV の成分組成を基本に、慢性腎不全患者における水分摂取量の目標範囲内で投与液量を可能な限り減量し、FDA2000 処方に基づきビタミンを増減して一剤化した本剤を開発した。なお、2024 年 4 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 2019 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

製剤に使用される原薬（表 1）について、既承認医薬品に使用されている原薬と同一又は日本薬局方に記載されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、各原薬を有効成分として表 1 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、クエン酸水和物、ポリソルベート 80、マクロゴール 400 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 3 室からなる単回使用輸液容器に上室液、下室液及び小室液を充填したコンビネーション製品である。

表 1 製剤（1 バッグ）中に含まれる有効成分の成分名及び分量

	成分名	分量 (1050 mL 中)
上室液 (456 mL)	L-ロイシン	6.384 g
	L-イソロイシン	4.104 g
	L-バリン	4.560 g
	L-リシン酢酸塩 (L-リシンとして)	3.2376 g (2.2949 g)
	L-トレオニン	1.596 g
	L-トリプトファン	1.140 g
	L-メチオニン	1.368 g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.6142 g (0.4560 g)
	L-フェニルアラニン	2.280 g
	L-チロシン	0.228 g
	L-アルギニン	2.052 g
	L-ヒスチジン	1.596 g
	L-アラニン	1.140 g

	成分名	分量 (1050 mL 中)
	L-プロリン	1.368 g
	L-セリン	1.368 g
	L-アスパラギン酸	0.456 g
	L-グルタミン酸	0.456 g
	L-乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウムとして)	1.740 g
	ニコチン酸アミド	40 mg
	葉酸	0.6 mg
	下室液 (586 mL)	ブドウ糖
塩化ナトリウム		1.640 g
塩化マグネシウム		0.610 g
塩化カルシウム水和物		0.442 g
塩化亜鉛		2.73 mg
クエン酸ナトリウム水和物		0.490 g
チアミン塩化物塩酸塩 (チアミンとして)		7.68 mg (6.0 mg)
ピリドキシン塩酸塩 (ピリドキシンとして)		7.35 mg (6.0 mg)
シアノコバラミン		5.0 µg
パンテノール (パントテン酸として)		14 mg (15 mg)
小室液 (8 mL)	リボフラビンリン酸エステルナトリウム (リボフラビンとして)	4.6 mg (3.6 mg)
	アスコルビン酸	200 mg
	ピオチン	60 µg
	ビタミン A 油	3300 ビタミン A 単位
	コレカルシフェロール	5.0 µg
	トコフェロール酢酸エステル	10 mg
	フィトナジオン	0.150 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は、表2のとおり設定されている。

表2 製剤の規格及び試験方法

上室液	含量、性状(外観)、確認試験 [アミノ酸、アセチルシステイン、ナトリウム塩 (以上、定性反応)、ニコチン酸アミド、葉酸、亜硫酸水素塩 (以上、HPLC)]、pH、採取容量、不溶性異物、定量法 [L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン酢酸塩、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、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、ナトリウム、ニコチン酸アミド、葉酸 (以上、HPLC)]
下室液	含量、性状(外観)、確認試験 [ブドウ糖、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、塩化物、チアミン塩化物塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩 (以上、定性反応)、シアノコバラミン、パンテノール (以上、HPLC)]、pH、純度試験 [5-ヒドロキシメチルフルフラール類 (UV/VIS)]、採取容量、不溶性異物、定量法 [ブドウ糖、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、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 (以上、HPLC)、亜鉛 (ICP-OES)]
小室液	含量、性状(外観)、確認試験 [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、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 (以上、定性反応)、ピオチン、コレカルシフェロール (以上、HPLC)]、pH、採取容量、不溶性異物、定量法 [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、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 (以上、HPLC)]
混合液 ^a	エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌 (メンブランフィルター法)

a: 上室液、下室液及び小室液を混合した液

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 3 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、**■**の**■**及び**■**の**■**の**■**、並びに**■**の**■**の**■**が認められた。また、光安定性試験の結果、外袋包装品（有色遮光フィルム、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（ ■ フィルム容器 ^a + ■	19 カ月
加速試験		40℃	25%RH 以下	■ ゴム栓）+脱酸素剤+外袋（有色遮光 フィルム製） ^b +注射剤ケース（段ボール製）	6 カ月

a：内部を窒素ガスで置換した**■**フィルム容器（上室液及び下室液）、**■**

■フィルム容器（小室液）

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、内部を窒素ガスで置換した**■**フィルム容器（上室液及び下室液）、**■****■**フィルム容器（小室液）並びに**■**ゴム栓から構成される単回使用輸液容器に充填し、脱酸素剤とともに有色遮光フィルムで包装後、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 慢性腎不全モデルラットにおける栄養補給効果（CTD 4.2.1.1.1）

雄 Wistar ラットを 7/8 腎摘除して作製された慢性腎不全モデルラットに、本剤又は PNM¹⁾ が 7 日間持続静脈内投与され、栄養学的指標に対する影響が検討された（各群 8 例）。また、慢性腎不全モデルラット及び正常ラットに、輸液投与を行わず、固形飼料を自由摂餌させた標準摂餌群がそれぞれ設定された（各群 10 例）。

本剤の投与量は、臨床投与量（体重 50 kg の患者の場合 30 kcal/kg/日）及び基礎代謝量の種差（Nutr Res 2002; 22: 1091-9）を考慮し、210 kcal/kg/日（147 mL/kg/日）とされた。PNM の投与量は、投与熱量が本剤と同等となるように 210 kcal/kg/日（162 mL/kg/日）とされた。

その結果、各群における投与 7 日目の投与前からの体重変化率、投与 1 日目から投与 7 日目までの累積窒素出納、投与 7 日目の除脂肪体重、並びに投与 7 日目の血漿中の UN、CRE、T-P、ALB、電解質、

1) HRF 684.4 mL、KD 456 mL、塩化ナトリウム補正液 2.5 mEq/mL 5.9 mL、硫酸マグネシウム補正液 1 mEq/mL 1.9 mL、塩化カルシウム補正液 1 mEq/mL 1.9 mL 及び OMV 4.0 mL の配合比で調製した、慢性腎不全患者に対する TPN の処方実態を反映した薬剤。

遊離アミノ酸及びビタミン A²⁾ の濃度は表 4 のとおりであり、シスチンの血漿中濃度³⁾ を除き、本剤群と PNM 群で明確な差異は認められなかった。

表 4 本剤群、PNM 群及び標準摂餌群における体重変化率、累積窒素出納、除脂肪体重、並びに UN、CRE、T-P、ALB、電解質、遊離アミノ酸及びビタミン A の血漿中濃度

	慢性腎不全モデルラット			正常ラット
	本剤 (8 例)	PNM (8 例)	標準摂餌 (10 例)	標準摂餌 (10 例)
体重変化率 (%)	-0.35±2.48	-0.54±2.44	19.47±2.86	17.33±2.00
累積窒素出納 (mg/kg)	-531.6±565.2	-371.4±503.2	—	—
除脂肪体重 (g)	161.99±15.27	157.72±15.29	189.67±15.80	213.19±16.50
UN (mg/dL)	19.4±9.6	18.0±8.1	81.0±17.1	19.8±1.1
CRE (mg/dL)	1.13±0.22	1.19±0.25	1.15±0.35	0.24±0.02
T-P (g/dL)	4.57±0.27	4.51±0.10	5.23±0.10	5.46±0.27
ALB (g/dL)	2.27±0.24	2.38±0.11	2.93±0.11	3.17±0.12
マグネシウム (mg/dL)	1.53±0.14	1.59±0.12	3.31±0.51	1.54±0.12
カルシウム (mg/dL)	10.5±0.6	10.3±0.5	10.6±0.3	10.3±0.2
リン (mg/dL)	2.7±0.8	2.5±0.2	6.1±0.7	6.9±0.5
亜鉛 (µg/dL)	70.7±9.2	61.9±11.2	106.9±16.0	135.4±13.2
ナトリウム (mEq/L)	144.6±1.0	144.4±0.5	142.3±1.2	141.5±0.3
カリウム (mEq/L)	2.11±0.20	2.09±0.14	4.52±0.34	3.69±0.18
塩素 (mEq/L)	102.0±1.9	102.1±1.8	98.0±1.7	98.6±0.7
ロイシン (nmol/mL)	198.1±18.8	197.0±17.3	145.9±13.3	204.9±34.3
イソロイシン (nmol/mL)	116.2±13.1	117.2±13.2	81.4±6.5	117.1±21.1
バリン (nmol/mL)	276.0±29.1	278.4±30.2	187.4±19.0	292.7±45.8
リシン (nmol/mL)	385.7±70.7	390.6±64.0	377.9±23.9	394.1±44.1
トレオニン (nmol/mL)	488.6±94.3	508.9±97.3	212.4±30.3	236.7±37.1
トリプトファン (nmol/mL)	103.6±14.3	103.4±10.8	88.0±14.3	146.0±12.8
メチオニン (nmol/mL)	72.9±4.2	70.9±4.9	65.1±9.0	64.5±5.5
フェニルアラニン (nmol/mL)	93.3±6.2	89.1±5.6	63.3±4.3	66.8±8.6
ヒスチジン (nmol/mL)	104.4±8.9	106.1±10.1	71.5±5.7	69.7±5.2
シスチン (nmol/mL)	28.0±3.7	39.5±5.7	29.9±6.4	43.3±4.0
チロシン (nmol/mL)	81.6±9.7	78.5±14.2	76.5±7.6	101.8±14.3
アルギニン (nmol/mL)	152.3±18.0	151.9±12.0	192.6±20.3	246.0±30.4
アラニン (nmol/mL)	515.6±78.3	538.6±82.0	594.2±56.5	530.0±51.5
プロリン (nmol/mL)	164.1±23.5	163.7±15.3	191.6±28.8	201.2±17.5
セリン (nmol/mL)	206.4±25.3	202.4±26.6	175.7±18.7	226.2±14.5
アスパラギン酸 (nmol/mL)	12.0±2.8	11.6±3.0	13.7±2.9	8.8±1.0
アスパラギン (nmol/mL)	32.6±6.1	35.5±4.5	56.3±6.3	70.7±5.7
グルタミン酸 (nmol/mL)	80.9±17.5	75.3±13.7	88.7±19.2	79.1±7.5
グルタミン (nmol/mL)	695.1±60.1	711.2±62.6	518.1±44.3	642.8±40.5
グリシン (nmol/mL)	278.8±46.7	273.7±60.1	349.3±53.0	191.6±16.3
ビタミン A (ng/mL)	516±173	626±103	1005±90	602±102

平均値±標準偏差、—：算出せず

3.2 安全性薬理試験

本申請にあたり、安全性薬理試験は実施されていない。

2) 本剤のビタミンの配合量は FDA2000 処方に準じているが、ビタミン A については、腎不全の場合に体内蓄積が認められる可能性が示唆されていることから測定対象とされた。

3) システインの補給に係る評価指標として、システインの 2 量体であるシスチンが測定対象とされた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤による栄養補給効果について

申請者は、本剤による栄養補給効果について、以下のように説明した。慢性腎不全モデルラットを用いて栄養補給効果を検討した結果（表4）、本剤群ではPNM群と比較してシスチンの血漿中濃度が低い傾向が認められた。PNMではシステインの供給源としてシステインが配合されている一方、本剤ではアセチルシステイン⁴⁾が配合されており、ラットにおいてアセチルシステインからシステインへの代謝は主に腎臓で行われることから（J Pharm Pharmacol 2002; 54: 205-12）、この結果は、慢性腎不全モデルラットではアセチルシステインの代謝効率が低下したことにより、システインの補給量がPNM群と比較して本剤群で小さかったことが原因であると考えられた。ヒトにおいてもアセチルシステインは主に腎臓で代謝されることから（Biochimie 2000; 82: 129-37）、慢性腎不全患者でも慢性腎不全ラットと同様にアセチルシステインの代謝効率が低下する可能性は否定できない。しかしながら、以下の点を踏まえると、慢性腎不全患者ではアセチルシステインの代謝効率が大きく低下していると仮定したとしても、本剤の投与により臨床的に大きな問題とならない程度のシステインの補給が可能と推察される。

- 本剤群のシスチンの血漿中濃度は、標準的な飼料によりシスチンを補給していた慢性腎不全モデルラットの標準摂餌群と同程度であったこと、及び慢性腎不全モデルラットの標準摂餌群のタンパク質関連指標（T-P及びALB）の結果は正常ラットの標準摂餌群と同程度であったことから、本剤群でも生体機能に影響を及ぼさない程度にはシスチンが補給されたと考えられること。
- ヒト及びラットにおいて、アセチルシステインは肝臓でも代謝されること、及びメチオニンからシステインが生合成されることが知られており（Biochimie 2000; 82: 129-37、Orphan Drugs: Research and Reviews 2012; 2: 23-3等）、慢性腎不全患者及び慢性腎不全ラットに本剤を投与した場合、いずれもアセチルシステインの腎臓での代謝を介さない経路でシステインを補給できると考えられること。

以上の検討に加え、シスチン以外の栄養学的指標については本剤群とPNM群で類似していたことを踏まえると、本剤の投与により、慢性腎不全患者に対するTPNの処方実態を反映したPNMと同程度の栄養補給が可能であると考えられる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、効力を裏付ける試験の結果から、本剤の投与により、慢性腎不全患者に対して既承認製剤を組み合わせ実施される既存のTPNと同様の栄養補給が可能であることが示唆されていると判断する。

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、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

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、本剤の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに本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。

4) PNMの調製に用いたKDにはシステインが配合されているが、本剤には混合時のシステインとブドウ糖の反応によるシステインの含量低下を避けるため、システインの代わりにアセチルシステインが配合されている。

5.1 単回投与毒性試験

雌雄ラットを用いた本剤の単回静脈内投与試験が実施された(表5)。急速投与の影響を検討するため、臨床における投与速度(0.015 mL/kg/min(体重50 kgの患者に本剤1050 mLを24時間かけて投与))の10及び20倍の投与速度(0.15及び0.3 mL/kg/min)で本剤が静脈内投与された。高張輸液の急速大量投与に起因すると考えられる循環障害に伴う変化が認められ、雄動物では死亡も認められた。

表5 本剤の単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与量(mL/kg)	投与速度(mL/kg/min)	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	0.15、0.3	死亡:0.15(雄1/6例)、0.3(雄1/6例) ≥0.15:耳介蒼白、緩徐呼吸(雌)、摂餌量低値、肺暗赤色巣(雄) 0.3:緩徐呼吸	雄:100 雌:>100	4.2.3.1-1

a:生理食塩液(用量100 mL/kg、投与速度0.3 mL/kg/min)

5.2 反復投与毒性試験

雄イヌを用いた本剤の4週間持続静脈内投与試験⁵⁾が実施された(表6)。その結果、本剤の投与に起因する高熱量負荷等に伴う変化が認められたが、申請者は、いずれも軽度で回復性のある変化であると判断した。無毒性量(50 mL/kg/日)は臨床における投与量(体重50 kgの患者に本剤1050 mLを24時間かけて投与)の約2.38倍であった。

表6 本剤の反復投与毒性試験成績の概略

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
雄イヌ(ビーグル)	静脈内	4週間 + 休薬2週間	0 ^a 、25 ^b 、 50 ^b 、100 ^b	100:APTT延長、ALT・ALP高値、肝細胞風船様変化	50	4.2.3.2-1

a:生理食塩液(用量25 mL/kg/日、投与速度0.017 mL/kg/min)

b:投与速度は25、50及び100 mL/kg/日群でそれぞれ0.017、0.035及び0.070 mL/kg/minとされた

5.3 本剤の強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

ラットを用いた本剤の強制劣化品(60°C、19日間保存)の単回静脈内投与試験が実施された(表7)。その結果、強制劣化品と非劣化品で毒性プロファイルに差は認められなかった。

表7 本剤の強制劣化品の単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与量(mL/kg)	投与速度(mL/kg/min)	主な所見	添付資料CTD
雌雄ラット(SD)	静脈内	100(強制劣化品 又は非劣化品)	0.3	強制劣化品と非劣化品で認められた所見に差はなかった。	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の結果からは、本剤の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆されていないと判断する。

5) ラットを用いた単回投与毒性試験から本剤の毒性プロファイルには雌雄差はないと判断されたことから、雄動物のみが用いられた。

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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであり、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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 1 試験が提出された。

表 8 臨床試験の概略

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	666-301 試験	Ⅲ	TPN を施行している又は施行予定の慢性腎不全患者	130 例 (本剤群：65 例、 対照薬群：65 例)	維持量として 30 kcal/kg 標準体重/日を中心静脈内に 24 時間持続点滴投与 (投与期間：8 日間)	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (666-301 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2019 年 11 月～2022 年 12 月)

TPN を施行している又は施行予定の慢性腎不全患者を対象に、本剤又は対照薬 (HRF 500 mL、KD 300 mL 及び OMV 3 mL の配合比で調製したもの) 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 42 施設で実施された (目標被験者数：130 例 (各群 65 例) ⁶⁾)。

主な選択基準は、①eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満で高カリウム血症又はそのおそれのある保存期慢性腎不全患者、②eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満で高リン血症又はそのおそれのある保存期慢性腎不全患者、③維持血液透析患者のいずれかに該当し、1 週間以上継続して TPN の施行を必要とする 20 歳以上の患者とされた。なお、試験中に急性心不全による死亡例が認められたことを踏まえ、除外基準に BMI 16 kg/m² 未満の患者、血中カリウム濃度が 2.5 mEq/L 未満の患者及び血中リン濃度が 1.5 mg/dL 未満の患者が設定された (治験実施計画書 2 版 (2020 年 1 月 22 日付))。

被験者は、施設及びスクリーニング時の ALB (2.3 g/dL 未満/2.3 g/dL 以上 2.9 g/dL 未満/2.9 g/dL 以上 3.5 g/dL 未満/3.5 g/dL 以上) を層別因子として、本剤群又は対照薬群に無作為に割り付けられた。

治験薬の用法・用量は、目安の維持量として 30 kcal/kg 標準体重/日 (25 kcal/kg 標準体重/日以上 35 kcal/kg 標準体重/日以下) を中心静脈内に 24 時間持続点滴で、8 日間⁷⁾ 投与することとされた。治験薬により TPN を開始する場合は、維持量の半量程度を目安に治験薬の投与を開始し、投与 2 日目は漸増して投与 3 日目以降は維持量を投与することとされた。なお、用量は症状、年齢、体重に応じて適宜増減することとされた。また、患者の病態に応じて適宜補正用電解質液や高カロリー輸液用微量元素製剤を併用することとされた。

無作為化された 130 例 (本剤群 65 例、対照薬群 65 例、以下同順) のうち、治験薬が投与された被験

6) 主要評価項目である治験薬投与 8 日目における栄養指標 (T-P、ALB、プレアルブミン及びトランスフェリン) の血中濃度について、栄養指標毎に許容区間 (対照薬群の投与 8 日目における最小値から最大値の範囲) から逸脱した本剤群の被験者の割合が 10% 以下になる確率を試験全体で 90% 以上確保するために必要な被験者数は 106 例 (各群 53 例) であった。脱落割合を約 15% と想定して目標被験者数を 130 例 (各群 65 例) とした。

7) 透析等により投与 8 日目の観察・検査が実施できない場合は、9 日間 (投与 9 日目の観察・検査実施前まで) とされた。

者は124例(63例、61例)であり、重大なGCP違反が認められた対照薬群の1例⁸⁾を除いた123例(63例、60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10例(4例、6例)であり、主な中止理由は有害事象7例(3例、4例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与8日目における栄養指標(T-P、ALB、プレアルブミン及びトランスフェリン)について、対照薬群の各栄養指標の血中濃度の最小値から最大値の範囲を許容区間(T-P 4.3~8.5 g/dL、ALB 1.2~3.9 g/dL、プレアルブミン 5.0~29.5 mg/dL 及びトランスフェリン 47~283 mg/dL)とすると、許容区間から逸脱した本剤群の被験者の割合は、T-P 5.1% (3/59例)、ALB 0% (0/59例)、プレアルブミン 8.5% (5/59例) 及びトランスフェリン 0% (0/59例) であり、いずれの栄養指標についても事前に設定された基準(10%以下)を満たした。

また、副次評価項目とされた栄養指標(T-P、ALB、プレアルブミン、トランスフェリン及びRBP)及びビタミン(ビタミンB₁、ビタミンB₆、ビタミンC、葉酸及びビタミンK)の治験薬投与8日目までの血中濃度推移は、それぞれ表9及び10のとおりであった。

表9 治験薬投与8日目までの栄養指標の血中濃度推移(FAS)

評価項目	投与群	治験薬投与前	治験薬投与5日目	治験薬投与8日目
T-P (g/dL)	本剤群	5.68±0.94 (63)	5.59±0.85 (61)	5.67±0.85 (59)
	対照薬群	5.99±0.91 (60)	5.97±0.79 (56)	6.03±0.81 (54)
ALB (g/dL)	本剤群	2.40±0.59 (63)	2.29±0.56 (61)	2.30±0.54 (59)
	対照薬群	2.38±0.55 (60)	2.31±0.51 (56)	2.30±0.53 (54)
プレアルブミン (mg/dL)	本剤群	13.39±6.90 (63)	14.26±6.96 (61)	15.50±7.27 (59)
	対照薬群	12.87±6.64 (60)	13.45±6.14 (56)	14.10±6.03 (54)
トランスフェリン (mg/dL)	本剤群	119.7±44.0 (63)	122.3±43.5 (61)	129.7±46.0 (59)
	対照薬群	119.1±47.4 (60)	121.7±45.8 (56)	126.3±46.6 (54)
RBP (mg/dL)	本剤群	3.89±1.89 (63)	3.98±1.79 (61)	4.33±1.89 (59)
	対照薬群	3.96±1.56 (60)	3.95±1.48 (56)	4.15±1.35 (54)

平均値±標準偏差(例数)

表10 治験薬投与8日目までのビタミンの血中濃度推移(FAS)

評価項目	投与群	治験薬投与前	治験薬投与5日目	治験薬投与8日目
ビタミンB ₁ (ng/mL)	本剤群	242.2±1097.8 (63)	110.3±43.3 (61)	110.9±42.8 (59)
	対照薬群	325.5±1961.2 (60)	63.3±20.8 (56)	64.6±22.1 (54)
ビタミンB ₆ (ng/mL)	本剤群	15.462±25.344 (57)	16.259±9.817 (55)	16.790±10.549 (54)
	対照薬群	20.062±66.376 (55)	11.773±12.740 (51)	11.655±12.525 (49)
ビタミンC (µg/mL)	本剤群	3.60±4.65 (61)	5.54±3.33 (60)	7.15±3.60 (59)
	対照薬群	4.21±4.76 (57)	3.22±4.25 (56)	2.79±2.02 (54)
葉酸 (ng/mL)	本剤群	9.82±5.19 (63)	11.35±5.17 (61)	11.64±5.16 (59)
	対照薬群	9.58±5.18 (60)	8.50±4.10 (56)	8.67±4.33 (54)
ビタミンK (ng/mL)	本剤群	16.680±15.902 (63)	2.250±1.308 (61)	1.982±1.722 (59)
	対照薬群	18.270±17.273 (60)	33.550±14.107 (56)	27.272±12.627 (54)

平均値±標準偏差(例数)

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群 49.2% (31/63例)、対照薬群 50.0% (30/60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。

8) 厚生労働省の立入検査によりデータ改竄等のGCP違反が確認された治験施設支援機関が関与していた被験者。

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）

	本剤群 (63 例)	対照薬群 (60 例)
低リン酸血症	11.1 (7)	8.3 (5)
発熱	9.5 (6)	11.7 (7)
低カリウム血症	7.9 (5)	3.3 (2)
血中リン減少	6.3 (4)	5.0 (3)
肝機能異常	3.2 (2)	10.0 (6)
尿路感染	3.2 (2)	0 (0)
低アルブミン血症	1.6 (1)	3.3 (2)
低血糖	1.6 (1)	3.3 (2)
頭痛	0 (0)	3.3 (2)
うっ血性心不全	0 (0)	3.3 (2)
悪心	0 (0)	3.3 (2)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	3.3 (2)
血圧低下	0 (0)	3.3 (2)

% (例数)

死亡は、本剤群で 2 例（播種性血管内凝固、急性心不全各 1 例）、対照薬群で 4 例（うっ血性心不全 2 例、低酸素性虚血性脳症、敗血症性ショック各 1 例）に認められ、このうち本剤群の急性心不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 1 例（下部消化管出血）、対照薬群で 2 例（脳梗塞、誤嚥性肺炎⁹⁾ 各 1 例）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、本剤群で 3 例（播種性血管内凝固¹⁰⁾、急性心不全¹⁰⁾、肝機能異常各 1 例）、対照薬群で 4 例（うっ血性心不全¹⁰⁾ 2 例、誤嚥性肺炎¹¹⁾・リフィーディング症候群、甲状腺機能低下症各 1 例）に認められ、このうち本剤群の急性心不全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。

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、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤は、本邦の医療現場における慢性腎不全患者に対する TPN の実態を踏まえ、既承認の HRF、KD 及び OMV の成分組成を基本として一剤化した薬剤であり（1 項参照）、処方は、以下のように設計した。

- 総熱量は、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の保存期慢性腎不全患者では 25～35 kcal/kg 標準体重/日、維持血液透析患者では 30～35 kcal/kg 標準体重/日が推奨されていること（慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版）、及び TPN の処方実態調査¹²⁾ の結果、TPN が施行された慢性腎不全患者¹³⁾ の平均体重が約 50 kg であったことを踏まえ、標準体重 50 kg を想定し、1500 kcal/日とした。
- 投与量は、水分の摂取量が保存期慢性腎臓病患者では前日尿量+1000～1500 mL/日、乏尿又は無尿の維持透析患者では 1000～1500 mL/日と制限されること（消化器外科 1992; 15: 637-45）を踏まえ、1050 mL/日とした。

9) 追跡調査期間終了後の治験薬投与 17 日目に死亡した。

10) 死亡した被験者と同一。

11) 重篤な有害事象が認められた被験者と同一。

12) メディカル・データ・ビジョン株式会社の有する DPC データ（対象期間：2014 年 4 月～2015 年 9 月）を用いて調査を実施した。

13) ICD-10 コード N18（末期腎不全、その他の慢性腎不全、慢性腎不全）に該当する傷病名の受診がある患者。

- アミノ酸及びブドウ糖は、KD の用法・用量を踏まえ、総熱量（1500 kcal/日）に対する NPC/N が 300 となるように、それぞれ 32.847 g/日及び 342.2 g/日とした。
- ビタミンは、FDA2000 処方に準じた配合量とした。なお、慢性腎不全患者では、ビタミン A の体内蓄積が認められる可能性が示唆されているが（月刊薬事 2002; 44: 1693-7、保存期腎不全の診かた 慢性腎臓病 (CKD) のマネジメント. 中外医学社; 2006. p285-90 等）、慢性腎不全患者に対して FDA2000 処方に準じた量のビタミン A を連日投与したときの血清中ビタミン A 濃度は適正に維持されていた旨の報告があり（薬理と治療. 2020; 48: 1383-92）、TPN の処方実態調査¹²⁾ から、本邦において慢性腎不全患者¹³⁾ に対し FDA2000 処方に準じた量でビタミン A が投与されていることが確認されている。

本剤を用いて実施された国内第Ⅲ相試験において、本剤群と対照薬群で類似した栄養補給効果が示され（7.R.3 項参照）、認められた有害事象も適切な注意喚起を行うことにより管理可能と考えることから（7.R.4 項参照）、本剤を慢性腎不全患者に対する TPN に使用する薬剤の一つとして医療現場に提供する意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、慢性腎不全患者に対する対照薬と類似した本剤の栄養補給効果が示され（7.R.3 項参照）、安全性も許容可能であった（7.R.4 項参照）。したがって、既存の TPN で使用される既承認製剤の組合せと同様の位置付けで本剤を医療現場に提供することに意義はあると考える。

7.R.2 国内第Ⅲ相試験の対照薬について

申請者は、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。国内第Ⅲ相試験では、以下の点、並びに配合する各製剤の製剤規格及び調製操作を考慮し、HRF 1 バッグ（500 mL）、KD 1 バッグ（300 mL）及び OMV 3 mL の配合比で調製した薬剤を対照薬として設定した。なお、対照薬を 1500 kcal/日投与した場合の投与液量は、それぞれ HRF 690 mL、KD 414 mL 及び OMV 4.14 mL（合計約 1108 mL）に相当する。

- 投与熱量を本剤と同様に 1500 kcal/日とすること。
- KD の用法・用量を踏まえて NPC/N が 300 以上となる範囲で、慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版で推奨されるタンパク質必要量に対する充足率を可能な限り高くすること。

また、対照薬における各薬剤の組合せ及びその配合比は、以下の点から慢性腎不全患者に対する既存の TPN の実態に沿うものであり適切と考える。

- TPN の処方実態調査¹²⁾ では、慢性腎不全患者¹³⁾ に TPN 製剤と腎不全用アミノ酸注射液を使用した 24674 件の処方のうち 15984 件（64.8%）で HRF、13846 件（56.1%）で KD が使用されており、HRF 使用例のうち 15083 件（94.4%）で TPN 用総合ビタミン剤が使用されていたこと。
- TPN のみで栄養管理を行っている場合の維持期（TPN 開始 3 日目以降）の慢性腎不全患者¹³⁾ で、腎不全用アミノ酸注射液の容量が 400 以上 500 mL 未満の処方 4501 件であり、このうち 25 kcal/kg/日未満で管理された処方 3090 件（68.7%）、25～35 kcal/kg/日で管理された処方 1109 件（24.6%）であったことから、慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版に準拠した熱量（25～35 kcal/kg 標準体重/日）を充足できていない処方が多い一方で、これを充足する処方も一定数存在することが確認できたこと。

機構は、以下のように考える。本邦における慢性腎不全患者に対する TPN の実態及び本剤の臨床的位置付け（7.R.1 項参照）を踏まえると、国内第Ⅲ相試験における対照薬の設定は妥当である。ただし、本剤のビタミン（ビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C、葉酸及びビタミン K）の配合量は、FDA2000 処方準じて OMV の配合量から変更されていることから、国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、本剤群において対照薬との配合量の差異に応じたビタミンの補給効果が得られていることについても確認する必要がある（7.R.3 項参照）。

7.R.3 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

1) 栄養補給効果について

本剤による栄養補給結果について、以下のように考える。栄養学的リスクの高い患者には週 1 回程度栄養アセスメントを実施することが推奨されていること（静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版. 照林社; 2013. p7）を踏まえ、国内第Ⅲ相試験では、TPN 製剤の有効性評価の指標として一般的に用いられてきた T-P 及び ALB、並びに栄養状態の変動を反映するとされるプレアルブミン及びトランスフェリンの治験薬投与 8 日目の血中濃度を主要評価項目に設定し、本剤と対照薬の栄養補給効果の類似性を評価した。なお、栄養補給効果に係る指標としては RBP の血中濃度も用いられるが、RBP は慢性腎不全の病態や合併症の影響を受けやすいことから、RBP の血中濃度を副次評価項目として評価することとした。

国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目について、許容区間とされた対照薬群の各栄養指標の血中濃度の最小値から最大値の範囲から逸脱した本剤群の被験者の割合は、いずれも事前に規定された基準（10% 以下）を満たした（7.1.1 項参照）。許容区間から逸脱した被験者は T-P 3 例（いずれも下側逸脱）、プレアルブミン 5 例（上側逸脱 4 例、下側逸脱 1 例）認められたが、いずれの被験者も治験薬投与前から他の被験者と比較して、これら指標の血中濃度が高値又は低値であったことから、本剤と対照薬の栄養補給効果の違いを示唆するものではないと考える。副次評価項目とした治験薬投与 8 日目までの栄養指標（T-P、ALB、プレアルブミン、トランスフェリン及び RBP）の血中濃度推移も群間で同様であった（表 9）。

また、本試験に組み入れられた保存期慢性腎不全患者 42 例（本剤群 22 例、対照薬群 20 例（以下同順））及び維持血液透析患者 81 例（41 例、40 例）について、治験薬投与 8 日目における栄養指標の血中濃度は表 12 のとおりであり、いずれの患者集団においても、本剤群と対照薬群の間で大きな差異は認められなかった。

以上を踏まえ、本剤と対照薬は類似した栄養補給効果を有していると考えられる。

表 12 治験薬投与前及び治験薬投与 8 日目における腎機能別の栄養指標の血中濃度 (FAS)

評価項目	投与群	保存期慢性腎不全患者 (42 例)		維持血液透析患者 (81 例)	
		治験薬投与前	治験薬投与 8 日目	治験薬投与前	治験薬投与 8 日目
T-P (g/dL)	本剤群	5.94±0.93 (22)	5.86±0.86 (21)	5.55±0.92 (41)	5.56±0.83 (38)
	対照薬群	6.39±0.84 (20)	6.38±0.76 (18)	5.78±0.89 (40)	5.85±0.78 (36)
ALB (g/dL)	本剤群	2.61±0.58 (22)	2.48±0.53 (21)	2.29±0.56 (41)	2.20±0.53 (38)
	対照薬群	2.65±0.58 (20)	2.51±0.65 (18)	2.24±0.49 (40)	2.19±0.44 (36)
プレアルブミン (mg/dL)	本剤群	14.93±7.45 (22)	17.30±8.08 (21)	12.56±6.54 (41)	14.51±6.68 (38)
	対照薬群	15.50±8.08 (20)	16.63±7.59 (18)	11.56±5.44 (40)	12.84±4.70 (36)
トランスフェリン (mg/dL)	本剤群	148.7±52.2 (22)	158.0±53.7 (21)	104.1±29.3 (41)	114.1±32.6 (38)
	対照薬群	151.3±55.0 (20)	155.6±56.5 (18)	103.0±33.5 (40)	111.7±32.8 (36)
RBP (mg/dL)	本剤群	3.00±1.80 (22)	3.54±2.24 (21)	4.37±1.77 (41)	4.76±1.53 (38)
	対照薬群	3.33±1.36 (20)	3.60±1.38 (18)	4.28±1.58 (40)	4.43±1.26 (36)

平均値±標準偏差 (例数)

2) ビタミンの補給効果について

本剤によるビタミンの補給効果について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果、治験薬投与 8 日目までのビタミン (ビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C、葉酸及びビタミン K) の血中濃度推移は表 10 のとおりであった。対照薬中の OMV と比較して配合量を増量したビタミン B₁、ビタミン B₆、ビタミン C 及び葉酸の血中濃度は、いずれも対照薬群と比較して本剤群で高値で推移し、OMV と比較して配合量を減量したビタミン K の血中濃度は、対照薬群と比較して本剤群で低値で推移しており、FDA2000 処方に準じたことにより OMV から配合量が変更されたビタミンについて、本剤群で対照薬との配合量の差異を反映したビタミンの補給効果が得られていると考える。

なお、国内第Ⅲ相試験の実施中に血中カリウム濃度及び血中リン濃度に関する除外基準を設定したことについて (7.1.1 項参照)、慢性腎不全患者では、治療開始時の血中カリウム濃度及び血中リン濃度が低値であっても、併用薬や合併症等の影響により高カリウム血症又は高リン血症となる可能性があることから、高カリウム血症又は高リン血症のリスクがある患者における栄養補給効果の類似性を評価する上での影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験で設定された主要評価項目は妥当であり、当該試験の結果から、本剤について対照薬と類似した栄養補給効果が示されたと判断する。また、ビタミンについて、本剤群で対照薬とのビタミンの配合量の差異を反映した補給効果が示されたと判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討結果から、本剤の有効性を踏まえると (7.R.3 項参照)、慢性腎不全患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.4.1 急性心不全について

申請者は、国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係が否定できない急性心不全による死亡例が認められたことについて、以下のように説明した。当該被験者は維持血液透析患者であり、治験薬投与 3 日目から血圧低下が認められ、4 日目から昇圧剤の投与を開始したものの、6 日目にさらなる血圧低下及び意識レベルの低下が認められたため治験薬の投与を中止し、7 日目に死亡した。また、試験開始時 (治

験実施計画書 1 版) の除外基準には抵触しなかったが、体格が極端に小さく (身長 151 cm、体重 31 kg、BMI 14.1 kg/m²)、治験開始前の TPN の投与量は約 500 mL/日、投与速度は約 20 mL/h であった。一方、国内第Ⅲ相試験の治験薬の用法・用量は標準体重 (BMI 22 kg/m²) に基づき設定され、投与量は約 950 mL/日、投与速度は約 40 mL/h であったことから、被験者の体格に比して投与液量が過多となったことが要因と考えられた。加えて、昇圧剤での血圧管理が必要な既往があったことや、血中リン濃度が治験薬投与開始前で 0.9 mg/dL、治験薬投与 5 日目で 0.1 mg/dL と極めて低値であったにもかかわらず、リンの補正が行われていなかったことも要因と考えられた。急性心不全による死亡例が認められたことを踏まえ、除外基準に BMI 16 kg/m² 未満の患者、血中カリウム濃度が 2.5 mEq/L 未満の患者及び血中リン濃度が 1.5 mg/dL 未満の患者を設定する治験実施計画書の変更 (7.1.1 項参照) を行った結果、その後同様の事象は認められなかった。

したがって、国内第Ⅲ相試験の結果は、既承認製剤を組み合わせる既存の TPN と比較して本剤を用いた TPN では急性心不全の発現リスクが高いことを示唆するものではないと考えるものの、製剤規格が 1 規格のみであり、かつ電解質、ブドウ糖、アミノ酸及びビタミンを一剤化した本剤を用いた TPN では、製剤規格が複数ある HRF 及び KD 等を組み合わせる既存の TPN より、投与液量の調節、並びにカリウム及びリンの補給の必要性に対する注意が低下する可能性が否定できないと考える。

以上を踏まえ、添付文書において、本剤の投与により急性心不全が発現するリスクがあることに加えて、低体重の患者及び心臓・循環器系に機能障害のある患者、並びに低カリウム血症の患者及び低リン血症の患者においては、投与液量の調節、並びにカリウム及びリンの補給の必要性について慎重に検討する必要がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。急性心不全は、慢性腎不全患者に対する TPN で一般的に起こり得る事象であるが、国内第Ⅲ相試験の本剤群で急性心不全による死亡例が認められたことを踏まえ、急性心不全の発現リスク、及び本剤の投与に際し特に注意を要する患者背景について添付文書において注意喚起を行うとの申請者の方針は受入れ可能と判断する。

7.R.4.2 その他の安全性について

申請者は、急性心不全以外に国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象を踏まえた本剤の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象について、本剤群と対照薬群で特記すべき差異は認められなかった (表 11)。急性心不全以外の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 2 例 (肝機能異常、肝機能検査異常各 1 例)、対照薬群で 4 例 (血中ブドウ糖増加 2 例、高血糖・肝機能異常、ビタミン K 増加各 1 例) に認められ、本剤群の肝機能異常 (未回復)、並びに対照薬群のビタミン K 増加 (未回復) を除き、転帰は回復又は軽快であった。本剤との因果関係が否定できない肝機能異常について、治験薬投与 5 日目に AST 及び ALT が高値を示したため治験薬の投与が中止され、治験終了時 (15 日目) には転帰は未回復であったものの、非重篤であり、治験薬の投与中止以外の処置はなく 57 日目にはいずれの検査値も基準値範囲内に回復した。なお、肝機能異常は TPN 製剤の一般的な副作用として知られており、HRF 等の既承認製剤でも注意喚起されている。

本剤の処方設計 (7.R.1 項参照) 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、急性心不全以外の有害事象については、既承認の HRF、KD 及び OMV と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.5 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。国内第Ⅲ相試験において、慢性腎不全患者に対する TPN における本剤の有効性及び安全性は、既承認の HRF、KD 及び OMV を組み合わせた対照薬と類似していることが示された（7.R.3 項及び 7.R.4 項参照）。したがって、本剤の効能・効果は、HRF、KD 及び OMV の効能・効果¹⁴⁾ を踏まえ、下記のとおりとすることが適切と考える。

[効能・効果]

経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない慢性腎不全患者（高カリウム血症、高リン血症の患者又はそのおそれのある患者に限る）に対する水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン補給

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果について、申請者が提示した効能・効果とすることが妥当と判断する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、慢性腎不全患者に対する TPN における本剤の有効性及び安全性は、既承認の HRF、KD 及び OMV を組み合わせた対照薬と類似していることが示された（7.R.3 項及び 7.R.4 項参照）。また、維持量を投与することとされた投与 3～7 日目の本剤の平均 1 日投与液量（1005.33～1028.78 mL）は、本剤の想定する 1 日投与液量（1050 mL）（7.R.1 項参照）と同程度であった。したがって、本剤の用法・用量は、HRF、KD 及び OMV の用法・用量¹⁵⁾ 並びに国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を踏まえ、下記のとおりとすることが適切と考える。

[用法・用量]

用時に上下 2 室の隔壁と上室内にある黄褐色の小室を同時に開通し、十分に混合して使用する。

通常、成人には 1050 mL の維持量を 24 時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意し、目安として維持量の半量程度から徐々に 1 日当たりの投与量を漸増し、維持量とする。

14) HRF：経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー補給（腎不全等による高カリウム血症、高リン血症の患者又はそのおそれのある患者に限る）

KD：下記の状態にある急性・慢性腎不全時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後

OMV：経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合のビタミン補給

15) HRF：本剤は、経中心静脈輸液療法の基本液として用いる。本剤 1000 mL に対して、ナトリウム及びクロールを含有しないか、あるいは含有量の少ない 5.9～12% アミノ酸注射液を 200～600 mL の割合で加えてよく混合し、通常成人 1 日 1200～1600 mL の維持量を 24 時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意し、目安として維持量の半量程度から徐々に 1 日当たりの投与量を漸増し、維持量とする。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

KD：高カロリー輸液法にて投与する場合、通常成人には 1 日 400 mL を中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。また、生体のアミノ酸利用率上、投与窒素 1 g（本剤：100 mL）当たり 300 kcal 以上の非蛋白熱量を投与する。

OMV：1 号に 2 号を加えて溶解した後、高カロリー静脈栄養輸液に添加し、中心静脈より点滴投与する。用量は、通常成人 1 日 1 組とする。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の用法・用量について、申請者が提示した用法・用量とすることが妥当と判断する。

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適合性書面調査を実施した。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

該当なし

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、本品目の慢性腎不全患者に対する TPN 製剤としての有効性及び安全性は、既承認製剤を組み合わせる実施される既存の TPN と類似しており、本品目を慢性腎不全患者に対する TPN に使用する薬剤の一つとして医療現場に提供する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6年7月11日

申請品目

[販売名] キドパレン輸液
[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5年10月6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)に記載した本剤の有効性、安全性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

専門委員より、用法・用量における維持量の半量程度から徐々に漸増する旨の記載について、低速度で投与開始することをより明確にすることが望ましい旨の意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、上記の内容が明確となるよう用法・用量を整備して設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のとおり用法・用量を設定する旨を回答した。

[用法・用量]

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色の小室を同時に開通し、十分に混合して使用する。

通常、成人には1050 mLの維持量を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意する。~~し、~~
低速度(目安として維持量の半量程度)で投与開始し、から徐々に1日当たりの投与量を漸増して、
維持量とする。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

(下線部追加、取消線部削除)

機構は、申請者が設定した用法・用量は妥当と判断する。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で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慢性腎不全患者（高カリウム血症、高リン血症の患者又はそのおそれのある患者に限る）に対する水分、電解質、カロリー、アミノ酸、ビタミン補給

[用法・用量]

用時に上下2室の隔壁と上室内にある黄褐色の小室を同時に開通し、十分に混合して使用する。

通常、成人には1050 mLの維持量を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

本剤は、高濃度のブドウ糖含有製剤なので、特に投与開始時には耐糖能、肝機能等に注意する。低速度（目安として維持量の半量程度）で投与開始し、徐々に1日当たりの投与量を漸増して維持量とする。

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
ALB	Albumin	アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数 [体重 kg/ (身長 m) ²]
CRE	Creatinine	クレアチニン
DPC	Diagnosis procedure combination	包括医療費支払い制度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDA2000 処方	—	FDA により米国での成人用非経口マルチビタミン製剤の販売条件として提示されている処方 (Federal Register 2000; 65: 21200-1)
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRF	—	ハイカリック RF 輸液
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision	国際疾病分類第 10 版
ICP-OES	Inductively coupled plasma-optical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分光分析法
KD	—	キドミン輸液
NPC/N	—	非タンパク熱量/窒素比
OMV	—	オーツカ MV 注
PNM	—	HRF、KD、各種補正用電解質製剤及び OMV を組み合わせて調製した薬剤
RBP	Retinol-binding protein	レチノール結合タンパク
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague dawley	—
T-P	Total protein	総タンパク
TPN	Total parenteral nutrition	中心静脈栄養法
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	キドパレン輸液
慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版	—	日腎会誌 2014; 56: 553-99