

審査報告書

令和6年8月6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] イノソリッド配合経腸用半固形剤
[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] 令和5年10月17日
[剤形・含量] 1バッグ(300g)中に別紙表2に示す有効成分・分量を含む半固形剤
[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、本品目の経腸栄養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]

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900～1,500g(900～1,500kcal)を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100g当たり2～4分(300g当たり6～12分)とし、1回の最大投与量は600gとする。また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。なお、年齢、体重、症状及び栄養状態により投与量、投与時間を適宜増減する。

審査報告(1)

令和6年7月2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] イノソリッド配合経腸用半固形剤
[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] 令和5年10月17日
[剤形・含量] 1バッグ(300g)中に表2に示す有効成分・分量を含む半固形剤

[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900～1,500g(900～1,500kcal)を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100g当たり2～4分(300g当たり6～12分)とし、1回の最大投与量は600gとする。また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

[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.....	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.....	4
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.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
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
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.....	6
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.....	12
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	12

[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、既承認の半消化態の半固形経腸栄養剤である RASS における 3 大栄養素（タンパク質、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の半固形経腸栄養剤である。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、ビタミン及びミネラルについては、1 日 900 kcal の投与で JPN-DRI（2020 年版）に基づく RDA 又は AI をほぼ充足できるように設計され、さらに近年の国内外における栄養学的知見等を踏まえて、イヌリン、カルニチン及びコリンが配合されている。なお、2024 年 7 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 2021 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

製剤に使用される原薬（表 2）について、粉寒天を除き、既承認の医薬品で使用されている原薬と同一である。

2.1.1 粉寒天の管理

粉寒天の規格及び試験方法として、基原、含量、生薬の性状、確認試験（定性反応）、純度試験〔硫酸（呈色反応）、亜硫酸及びでんぷん（呈色反応）、不溶物（質量測定法）、水分吸収度（容量測定法）〕、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、定量法（ICP）が設定されている。なお、粉寒天は、「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、製造業許可又は外国製造業者認定を有しない製造所で製造された食品が転用されたものであるものの、申請者により、粉寒天の特性及び製法は説明されている。

2.1.2 粉寒天の安定性

粉寒天で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験は実施されていない。

表 1 粉寒天の安定性試験

試験名	使用ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	外装：ダンボール、内装：ポリエチレン（ヒートシール）	12 カ月

以上より、粉寒天の有効期間は、ポリエチレンの袋に充てんしてヒートシールを施したものを紙（ダンボール）箱に入れ、遮光して室温保存するとき 12 カ月と設定された。

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（300 g）中に、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、グリセリンクエン酸脂肪酸エステル、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、エリソルビン酸ナトリウム、香料及び常水が添加

剤として含まれる。

表 2 製剤（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	12.015 g	粉寒天	750 mg
カゼインナトリウム	3.996 g	アルギン酸	600 mg
トリカプリリン	1350.0 mg	セレン酸ナトリウム	26.04 µg
ダイズ油	4.845 g	塩化クロム六水和物	63.51 µg
シソ油	588.0 mg	モリブデン酸ナトリウム二水和物	3.825 µg
魚油	618.9 mg	ビタミン A 油	999.9 µg
マルトデキストリン	42.18 g	コレカルシフェロール	5.010 µg
イヌリン	3.282 g	トコフェロール酢酸エステル	7.605 mg
クエン酸ナトリウム水和物	530.7 mg	フィトナジオン	13.035 µg
塩化ナトリウム	438.3 mg	チアミン塩化物塩酸塩	468.9 µg
炭酸カリウム	204.75 mg	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	545.1 µg
クエン酸カリウム	111.3 mg	ピリドキシリン塩酸塩	532.8 µg
乳酸カルシウム水和物	101.4 mg	シアノコバラミン	1050.0 ng
塩化マグネシウム	929.1 mg	L-アスコルビン酸ナトリウム	75.27 mg
リン酸二カリウム	773.4 mg	ニコチン酸アミド	5.010 mg
グルコン酸第一鉄	34.17 mg	パントテン酸カルシウム	2175.0 µg
硫酸亜鉛水和物	10.287 mg	葉酸	74.04 µg
硫酸マンガン（Ⅱ）五水和物	5.820 mg	ビオチン	16.680 µg
硫酸銅	1119.9 µg	L-カルニチン	50.10 mg
ヨウ化カリウム	38.58 µg	コリン塩化物	246.09 mg

2.2.2 製造方法

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

秤量・混合・XXXXXXXXXX、充てん及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、秤量・混合・XXXXXXXXXX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（官能試験）、確認試験〔タンパク質、脂肪、糖質、イヌリン、塩素、レチノールパルミチン酸エステル、チアミン、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、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、リン、鉄、亜鉛、マンガン、銅、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン（以上、ICPXXXXXXXXXX）、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、XXXXXXXXXX）、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、ピリドキシリン、アスコルビン酸、葉酸（以上、HPLC）、ニコチン酸アミド（HPLC-UV/VIS）、カルニチン（UV/VIS）〕、粘度、内容量、微生物限度、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（以上、原子吸光光度法）、塩素（滴定終点検出法）、銅、モリブデン、ヨウ素、セレン、クロム（以上、ICPXXXXXXXXXX）、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、フィトナジオン、チアミン、リボフラビン、ピリドキシリン、アスコルビン酸、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、XXXXXXXXXX）、シアノコバラミン（微生物定量法）〕が設定されている。

なお、審査の過程において、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3のとおりであり、結果は安定であった。また、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、1000 lux）が実施された結果、光の影響を受けることが確認された。

表3 製剤の主な安定性試験

試験名	使用ロット	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成樹脂	14カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	加工アルミニウム箔容器	6カ月

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て包装し、遮光し室温保存するとき13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 栄養補給効果（CTD 4.2.1.1-1）

胃瘻カテーテルが留置された雄性SDラット（各群10又は8例）に、本剤又はRASSが1日1回夕刻から16～17時間かけて2週間胃内投与され、栄養学的指標に基づき栄養補給効果が評価された。本剤及びRASSの投与量は、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/日とされ、最終投与終了以降は絶食とされた。1～16日目に体重が測定され、15日目までの体重増加量及び16日目の体重が評価された。10～15日目の尿及び糞便が採取され、タンパク質関連指標及び脂肪関連指標が評価された。16日目に採血及び剖検が行われ、血液生化学指標並びに器官重量及び屠体重量が評価された。

体重増加量は、RASS群と比較して本剤群で有意に高値であった。また、盲腸重量（内容物込み）は、RASS群と比較して本剤群で有意に高値であったが、体重、盲腸以外の器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、精巣上体脂肪組織及び腎臓周囲脂肪組織）及び屠体重量は群間で明確な差は認められなかった。血液生化学指標について、TPはRASS群と比較して本剤群で有意に低値であったが、Alb、TG及びT-Choは群間で明確な差は認められなかった。また、タンパク質関連指標について、みかけの窒素吸収率はRASS群と比較して本剤群で有意に低値であったが、窒素出納、生物価及び窒素保留率は群間で明確な差は認められなかった。脂肪関連指標について、みかけの脂肪吸収量及びみかけの脂肪吸収率は、RASS群と比較して本剤群で有意に高値であった。

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。

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。効力を裏付ける試験で、体重増加量及び盲腸重量が本剤群で高値であったことについて、ラットで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おり（食物繊維 改訂新版. 第一出版株式会社; 1995. p92-5）、本剤に配合されている水溶性食物繊維であるイヌリンの影響により盲腸重量が増加し、その結果として体重増加量に差が生じたと考える。また、TP 及びみかけの窒素吸収率が RASS 群と比較して本剤群で低値であり、みかけの脂肪吸収量及びみかけの脂肪吸収率が RASS 群と比較して本剤群で高値であったが、その他の評価項目は群間で明確な差は認められなかったことから、これらの結果は、タンパク質及び脂肪の補給効果の差異を示唆するものではないと考える。

以上より、本剤と RASS は同程度の栄養補給効果を有すると考える。

機構は、効力を裏付ける試験における各評価項目の結果を総合的に考慮し、本剤群と RASS 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、本剤は臨床使用において RASS と同様の栄養補給効果が期待できると判断する。

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

開発過程で製造された製剤を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに当該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。上記の毒性試験に使用された製剤と本剤の有効成分及びその分量は同一であり、添加剤として配合したグリセリンコハク酸脂肪酸エステルとグリセリンクエン酸脂肪酸エステルの比率のみが異なるものの、性状及び粘度は本剤と大きく異なることを踏まえると、当該製剤を用いた毒性試験成績に基づき本剤の毒性評価を行うことは妥当であると申請者は判断している。

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 4）。被験薬投与による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 g/kg を超えると判断された。

表 4 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 ^a (g/kg)	主な所見	概略の致死量 (g/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^b 、20、40	なし	>40	4.2.3.1-1

a：容量として、それぞれ 37.6 mL/kg、18.8 mL/kg、37.6 mL/kg が投与された

b：注射用水

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた4週間の反復投与毒性試験が実施された(表5)。被験薬投与に伴う毒性所見は認められなかった。

表5 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4週間 (1日2回)	0 ^b 、10、20、 40	≥10: 摂餌量の低値又は低値傾向、尿量(雄)・尿浸透圧(雄)・尿中電解質濃度の変動、尿ケトン体・尿タンパク陽性例数の高値(雄)、尿pHの高値	40 ^c	4.2.3.2-1

a: 容量として、それぞれ37.6 mL/kg/日、9.4 mL/kg/日、18.8 mL/kg/日、37.6 mL/kg/日が投与された

b: 注射用水

c: 認められた所見は、栄養成分投与に伴う適応性変化及び投与液量の差異に伴う変化等と考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断されている

5.3 強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

ラットを用いた製剤¹⁾の強制劣化品(60°C、4週間保存)の単回投与毒性試験が実施された(表6)。死亡を含む毒性所見は認められなかった。

表6 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 ^a (g/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット(SD)	経口	0 ^b 、20、40	なし	4.2.3.7.7-1

a: 容量として、それぞれ37.7 mL/kg、18.9 mL/kg、37.7 mL/kgが投与された

b: 注射用水

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。

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7に示す1試験が提出された。

1) 開発過程で製造された製剤。

表 7 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	EN-P09-1	Ⅲ	経腸栄養剤等の胃瘻からの投与による栄養管理を実施中の患者	108 例 (本剤群：54 例、 RASS 群：54 例)	治験薬は胃瘻から投与し、1 日エネルギー量は登録前 7 日間の平均 1 日エネルギー量と同一（±10%以内）、1 日投与回数は登録前 7 日間と同一、1 回最大投与量は 600 g（600 kcal）、投与時間は 100 g（100 kcal）あたり 2～3 分（目安）、投与間隔は 2 時間以上とする。	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（EN-P09-1 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2021 年 9 月 5 日～2022 年 5 月 11 日）

経腸栄養剤等の胃瘻からの投与による栄養管理を実施中の 20 歳以上の患者を対象に、本剤又は RASS を投与した際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 20 施設で実施された（目標症例数：110 例（各群 55 例）²⁾）。

本試験に組み入れられた患者は、登録前 7 日間の平均 1 日エネルギー量（ \blacksquare kcal 未満/ \blacksquare kcal 以上）及び登録前 7 日以内の TTR（ \blacksquare mg/dL 未満/ \blacksquare mg/dL 以上 \blacksquare mg/dL 未満/ \blacksquare mg/dL 以上）を因子とした最小化法により、本剤群又は RASS 群に無作為に割り付けられた。

治験薬の投与期間は、3 日間の移行期³⁾、7 日間の維持期及び 1 日間の終了期（維持期終了翌日）⁴⁾ で構成された。治験薬は胃瘻から投与され、1 日エネルギー量は登録前 7 日間の平均 1 日エネルギー量と同一（±10%以内）、1 日投与回数は登録前 7 日間の 1 日投与回数と同一、1 回最大投与量は 600 g（600 kcal）、投与時間は 100 g（100 kcal）あたり 2～3 分を目安、投与間隔は 2 時間以上とされた。

無作為化された 108 例（本剤群 54 例、RASS 群 54 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の中止例 7 例（4 例、3 例）を除いた 101 例（50 例、51 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。なお、中止理由は、有害事象の発現 4 例（3 例、1 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）、重大な治験実施計画書からの逸脱 2 例（0 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた栄養指標（TTR、RBP 及び Tf）について、維持期終了翌日における RASS 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（TTR 8.2～34.2 mg/dL、RBP 1.1～6.1 mg/dL 及び Tf 162～506 mg/dL）とするとき、許容区間から逸脱した本剤群の患者の割合は、TTR 0%（0/50 例）、RBP 0%（0/50 例）及び Tf 10.0%（5/50 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、主要評価項目及び副次評価項目（TTR、RBP、Tf、TP、Alb、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、Fe、Zn、Mn、Se、F-T3、F-T4、Cu、Cr、総カルニチン、VA、25OHVD 及び VE 分画（ α ））の維持期終了翌日までの血中濃度推移は、表 8 のとおりであった。

2) 主要評価項目である維持期終了翌日における栄養指標（TTR、RBP、Tf）の血中濃度について、栄養指標毎に許容区間（RASS 群の維持期終了翌日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患者の割合が 10%以下になる確率を 95%確保するために必要な症例数は 92 例（各群 46 例）であった。脱落割合を約 15%と想定して目標症例数を 110 例（各群 55 例）とした。

3) 移行期 1 日目、2 日目及び 3 日目の各日の治験薬の投与回数は、登録前 7 日間の経腸栄養剤等の 1 日投与回数が 2 回の場合はそれぞれ 1 回、1 回及び 1 回、3 回の場合はそれぞれ 1 回、2 回及び 2 回、4 回の場合はそれぞれ 1 回、2 回及び 3 回とされた。

4) 維持期終了翌日の 1 回目の経腸栄養剤等の投与には治験薬を使用することとされた。なお、臨床検査は、当該日の治験薬投与後 \blacksquare 時間後以降、かつ経腸栄養剤等の投与前 \blacksquare 分以内に実施することとされた。

表 8 主要評価項目及び副次評価項目の血中濃度推移 (FAS)

評価項目	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)	本剤群	19.95±4.73 (50)	20.94±5.54 (50)	21.11±5.01 (50)
	RASS 群	20.73±5.28 (51)	21.07±5.40 (51)	22.01±5.55 (51)
RBP (mg/dL)	本剤群	2.91±0.91 (50)	3.03±0.94 (50)	3.09±0.88 (50)
	RASS 群	3.04±1.03 (51)	3.04±1.06 (51)	3.17±1.11 (51)
Tf (mg/dL)	本剤群	204.1±39.2 (50)	207.9±41.6 (50)	209.7±41.4 (50)
	RASS 群	225.5±54.2 (51)	226.1±53.5 (51)	231.7±56.3 (51)
TP (g/dL)	本剤群	6.86±0.56 (50)	6.85±0.59 (50)	6.90±0.54 (50)
	RASS 群	7.04±0.65 (51)	7.05±0.60 (50)	7.11±0.73 (51)
Alb (g/dL)	本剤群	3.46±0.43 (50)	3.46±0.45 (50)	3.48±0.44 (50)
	RASS 群	3.49±0.49 (51)	3.52±0.49 (51)	3.55±0.49 (51)
Na (mEq/L)	本剤群	136.1±4.4 (50)	136.5±3.9 (50)	136.9±4.0 (50)
	RASS 群	136.4±5.1 (51)	136.0±4.9 (51)	136.4±5.4 (51)
K (mEq/L)	本剤群	4.17±0.43 (47)	4.31±0.38 (47)	4.40±0.49 (48)
	RASS 群	4.35±0.43 (49)	4.28±0.38 (44)	4.42±0.43 (50)
Cl (mEq/L)	本剤群	99.0±5.6 (50)	100.2±4.9 (50)	100.9±4.8 (50)
	RASS 群	98.5±5.9 (51)	98.6±5.9 (51)	98.8±5.3 (51)
Ca (mg/dL)	本剤群	8.69±0.42 (50)	8.71±0.41 (50)	8.76±0.40 (50)
	RASS 群	8.82±0.47 (51)	8.85±0.46 (50)	8.90±0.40 (51)
Mg (mg/dL)	本剤群	2.21±0.17 (50)	2.22±0.17 (50)	2.21±0.17 (50)
	RASS 群	2.31±0.52 (51)	2.24±0.41 (51)	2.24±0.35 (51)
P (mg/dL)	本剤群	3.46±0.52 (50)	3.78±0.54 (50)	3.80±0.51 (50)
	RASS 群	3.72±0.55 (51)	3.55±0.52 (50)	3.70±0.59 (51)
Fe (µg/dL)	本剤群	58.9±19.2 (47)	61.4±20.9 (47)	63.5±25.4 (48)
	RASS 群	62.1±23.5 (49)	59.3±23.7 (44)	59.5±21.9 (50)
Zn (µg/dL)	本剤群	56.8±12.7 (50)	56.2±10.5 (50)	55.7±11.0 (50)
	RASS 群	60.9±14.3 (51)	58.7±13.7 (51)	58.8±14.3 (51)
Mn (µg/dL)	本剤群	0.85±0.29 (49)	0.85±0.33 (50)	0.87±0.27 (50)
	RASS 群	1.06±0.53 (51)	1.05±0.48 (51)	1.10±0.56 (51)
Se (µg/dL)	本剤群	9.52±2.92 (50)	9.76±2.91 (50)	10.00±2.80 (50)
	RASS 群	9.40±2.58 (51)	9.35±2.52 (51)	9.09±2.33 (51)
F-T3 (pg/mL)	本剤群	2.708±0.695 (50)	2.638±0.674 (50)	2.691±0.819 (50)
	RASS 群	2.645±0.498 (51)	2.684±0.538 (51)	2.711±0.597 (51)
F-T4 (ng/dL)	本剤群	1.350±0.346 (50)	1.321±0.336 (50)	1.345±0.363 (50)
	RASS 群	1.201±0.219 (51)	1.233±0.218 (51)	1.247±0.200 (51)
Cu (µg/dL)	本剤群	115.9±33.9 (50)	115.6±34.0 (50)	116.5±32.4 (50)
	RASS 群	116.1±31.0 (51)	115.8±31.3 (51)	116.9±29.0 (51)
Cr (µg/dL)	本剤群	0.052±0.045 (49)	0.048±0.043 (50)	0.047±0.039 (50)
	RASS 群	0.052±0.074 (51)	0.050±0.050 (50)	0.046±0.038 (51)
総カルニチン (µmol/L)	本剤群	44.54±12.42 (50)	53.09±13.85 (50)	60.36±13.15 (50)
	RASS 群	45.68±19.47 (51)	42.59±16.39 (51)	40.27±14.72 (51)
VA (µg/dL)	本剤群	38.19±12.20 (50)	39.72±12.20 (50)	40.23±11.40 (50)
	RASS 群	39.31±12.91 (51)	39.57±13.47 (51)	41.42±14.22 (51)
25OHVD (ng/mL)	本剤群	17.29±7.96 (49)	18.08±7.64 (48)	20.50±7.29 (48)
	RASS 群	17.04±9.55 (50)	16.98±8.28 (50)	16.15±8.31 (51)
VE 分画 (α) (µg/mL)	本剤群	11.566±3.710 (49)	12.114±3.723 (50)	11.789±3.819 (50)
	RASS 群	11.473±3.886 (51)	10.667±3.318 (51)	9.920±3.036 (51)

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 35.2% (19/54 例)、RASS 群 31.5% (17/54 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 9 のとおりであった。

表 9 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 (54 例)	RASS 群 (54 例)
C-反応性蛋白増加	5.6 (3)	0 (0)
便秘	3.7 (2)	1.9 (1)
創傷	3.7 (2)	1.9 (1)
嘔吐	3.7 (2)	0 (0)
血中亜鉛減少	3.7 (2)	0 (0)
高血糖	3.7 (2)	0 (0)
尿路感染	1.9 (1)	5.6 (3)
カルニチン減少	0 (0)	5.6 (3)

% (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、本剤群では認められず、RASS 群で 1 例 (脱水) に認められたが、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 (肺炎、便秘、尿路感染各 1 例)、RASS 群で 1 例 (メレナ)、休薬に至った有害事象は本剤群で 1 例 (嘔吐) に認められ、このうち本剤群の便秘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、既承認の半消化態の半固形経腸栄養剤である RASS の組成⁵⁾ を基本に処方設計された製剤であるが、下記の点を踏まえ、カリウム及びフィトナジオンを除くビタミン及びミネラルについては、1 日 900 kcal の投与で JPN-DRI (2020 年版) に基づく RDA 又は AI を充足し、1 日 1500 kcal の投与で JPN-DRI (2020 年版) の UL を下回るよう RASS から配合量を変更し、JPN-DRI (2020 年版) では規定されておらず、RASS には配合されていない成分として、イヌリン、カルニチン及びコリンを追加した。

- 経腸栄養の対象となる患者のうち、特に長期にわたり経口的食事摂取が困難な患者に対しては、1 日 1000 kcal 前後の低い維持エネルギー量で栄養管理が行われることが多いこと (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、臨床栄養 2012; 121: 105-11 等)。
- 処方実態調査⁶⁾ における RASS の 1 日処方量は、900 g (900 kcal) が約 4 割を占め、900 g (900 kcal) ~1500 g (1500 kcal) の範囲で投与されていた患者が約 7 割であったこと (薬局薬学 2022; 14: 8-14)。

カリウム、フィトナジオン、イヌリン、カルニチン及びコリンの配合量については、下記の検討に基づき設定した。

5) RASS の組成は、成人標準量として 1 日 1200~2000 kcal を投与した場合に、1999 年に製造販売承認された RA-L 開発当時の国内外の栄養摂取基準で規定された種類及び量の栄養素の補給を達成することを基本とした設計であり、第 6 次改定日本人の栄養所要量 (日本人の栄養所要量の改訂について (答申) (平成 11 年 6 月 28 日付け公衛審第 13 号)) で初めて規定された必須栄養素である Se、Cr、Mo 及び I は配合されていない。

6) 株式会社インテージリアルワールドの提供する処方データベース情報 (対象期間: 2017 年 7 月~2018 年 6 月) に基づく調査。

- カリウム及びフィトナジオンについては、1日 900 kcal の投与では JPN-DRI（2020 年版）に基づく AI を充足しないものの、以下の点から RASS の 1 日標準量における摂取量を超える配合量とすることは適切ではないと判断し、RASS の 1 日標準量における摂取量と同量になるように配合量を設定した。
 - RASS を含む既存の経腸栄養剤の副作用として、カリウムの上昇が報告されていること。
 - フィトナジオンとの併用によりワルファリンの作用が減弱することがあるため、RASS を含む既存の経腸栄養剤ではワルファリンが併用注意とされていること。
- イヌリンについては、JPN-DRI（2020 年版）で規定されていないものの、食物繊維の DG 及び本剤の性状（特に粘度）への影響を考慮して配合量を設定した。
- カルニチン及びコリンについては、JPN-DRI（2020 年版）で規定されていないが、それぞれ欧州食品安全機関の報告（The EFSA Journal 2003; 19: 1-13）及び米国の食事摂取基準（National Academy Press; 1998: 390-422）の AI を参考に配合量を設定した。

本剤を用いて実施された国内第Ⅲ相試験の結果、本剤群と RASS 群で栄養補給効果の類似性が示され、新たに配合した成分等については、概ね RASS との処方設計の違いを反映した補給効果が示されたこと、また、安全性は許容可能であったことから、本剤は RASS と同様の栄養管理が可能な製剤であり、上記の成分組成を踏まえ、胃瘻からの投与による栄養管理が必要な患者のうち、特に、維持エネルギー量が低い患者において用いられると考える。

機構は、本剤の有効性及び安全性に係る申請者の説明は妥当であり（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）、処方設計も考慮すると、胃瘻からの投与による栄養管理の選択肢の一つとして、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。国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目とされた栄養指標（TTR、RBP 及び Tf）について、維持期終了翌日における RASS 群の各栄養指標の血中濃度の最小値から最大値の範囲（許容区間）から逸脱した本剤群の患者の割合は、いずれも事前に設定された基準（10%以下）を満たした（7.1.1 項参照）。

Tf の血中濃度が許容区間を逸脱した 5 例については、いずれも治験薬投与前から Tf の血中濃度が基準値⁷⁾未満であったが、いずれも投与期間中の血中濃度の変動は RASS 群と同様であり、本剤投与による Tf の血中濃度の明確な低下傾向は認められなかった。したがって、当該 5 例における Tf の血中濃度の許容区間からの逸脱は、治験薬投与前の Tf の血中濃度が低値であったことに起因するものであり、本剤と RASS 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。

RASS と比較して本剤で増量した成分（リノール酸⁸⁾、Na、Ca、Mg、P、Cl、Fe、Zn、Mn、レチノールパルミチン酸エステル、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル及びシアノコバラミン

7) 測定機関の基準値（190～320 mg/dL）

8) リノール酸、トリカプリリン及びドコサヘキサエン酸は、脂肪としてのエネルギー源の一部であり、栄養状態は TTR、RBP 及び Tf で評価可能であること等から測定しなかった。

9)、減量した成分(トリカプリリン⁸⁾、Cu、チアミン⁹⁾、リボフラビン⁹⁾、ピリドキシン⁹⁾、アスコルビン酸⁹⁾、ニコチン酸アミド⁹⁾、パントテン酸⁹⁾及び葉酸⁹⁾)、並びに新規に配合した成分(ドコサヘキサエン酸⁸⁾、イヌリン¹⁰⁾、I、Se、Cr、Mo¹¹⁾、カルニチン及びビコリン¹¹⁾)のうち、評価した成分¹²⁾の血中濃度の推移は表8のとおりであった。一部、本剤とRASSの処方設計の違いが明確に反映されなかった成分もあるものの、国内第Ⅲ相試験における評価期間が短期間であったこと等が原因と考えられ、概ね本剤とRASSの処方設計の違いを反映した結果が得られていると考える。

以上より、本剤によりRASSと同様の栄養管理ができると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤について、RASSと類似した栄養補給効果が示されたものと判断する。また、JPN-DRI(2020年版)等に基づき本剤で増減又は新規配合した成分¹²⁾については、概ね本剤とRASSの処方設計の違いを反映した結果が得られたものと判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合は、本剤群とRASS群で大きく異ならず、発現した事象の種類についても群間で特記すべき差異は認められなかった(表9)。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6例(便秘2例、高血糖、血中亜鉛減少・高血糖、血中トリグリセリド増加及びC-反応性蛋白増加各1例)、RASS群で6例(悪心・頻脈・発熱・白血球数増加・血小板数増加・カルニチン減少、便秘、低ナトリウム血症・高カリウム血症、カルニチン減少、腹部膨満、AST増加・ALT増加各1例)に認められたが、いずれも非重篤な事象であり、転帰は回復であった。本剤群で認められた副作用はいずれも既存の経腸栄養剤で発現することが知られている事象であった。

以上より、RASSと比較して本剤で新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験の成績から、本剤はRASSと類似した有効性及び安全性を有すると判断できることから(7.R.2及び7.R.3項参照)、本剤の効能・効果は、申請効能・効果のとおり、RASSと同一とすることが妥当と判断する。

7.R.5 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。

9) シアノコバラミン、チアミン、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸及び葉酸は、JPN-DRI(2020年版)のRDA又はAIに基づき配合量を設定していること、イノラス配合経腸用液と配合量が概ね同一であること等を踏まえると、有効性及び安全性に懸念はないことから測定しなかった。

10) イヌリンは、体内に吸収されず、血中濃度を測定することはできないことから評価しなかった。

11) Mo及びビコリンは、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しなかった。

12) Na、Ca、Mg、P、Cl、Fe、Zn、Mn、レチノールパルミチン酸エステル、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、Cu、I、Se、Cr及びカルニチン。

国内第Ⅲ相試験では、RASSの1回最大投与量及び投与速度を参考に、本剤の1回最大投与量は600g(600kcal)、投与速度は100g(100kcal)あたり2～3分を目安とした。

国内第Ⅲ相試験の結果、RASSと類似した栄養補給効果が示されたこと、及び以下の点等を踏まえ、本剤の用法・用量は下記のとおりとすることが適切と考える。

- 本剤は、ビタミン及びミネラルについては1日900kcalの投与でJPN-DRI(2020年版)に基づくRDA又はAIをほぼ充足でき、かつ1日1500kcalの投与でJPN-DRI(2020年版)のULを下回るように設計された製剤であること(7.R.1項参照)。
- 国内第Ⅲ相試験の本剤群における維持期の1日投与エネルギー量は、概ね900～1500kcalであったこと。
- 国内第Ⅲ相試験の本剤群において、1回600g投与された患者が一定数認められたこと。
- 国内第Ⅲ相試験の本剤群において、投与時間が100gあたり3～4分の患者が一定数認められたこと。

[用法・用量]

通常、成人標準量として1日900～1,500g(900～1,500kcal)を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100gあたり2～4分(300gあたり6～12分)とし、1回の最大投与量は600gとする。また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。なお、年齢、体重、症状により投与量、投与時間を適宜増減する。

機構は、国内第Ⅲ相試験における本剤の投与状況を踏まえ、本剤の成人標準量、1回最大投与量及び投与速度はそれぞれ1日900～1500kcal、600g及び100gあたり2～4分とすることは妥当であり、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、本剤の経腸栄養剤としての有効性及び安全性は、既承認の半消化態の半固形経腸栄養剤であるRASSと類似しており、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られる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年8月5日

申請品目

[販売名] イノソリッド配合経腸用半固形剤
[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] 令和5年10月17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、臨床現場においては年齢、体重及び症状の他、栄養状態も考慮して個々の患者への経腸栄養剤の投与量を決定していることから、用法・用量において、その旨を明記することが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人標準量として1日900～1,500g(900～1,500kcal)を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100g当たり2～4分(300g当たり6～12分)とし、1回の最大投与量は600gとする。また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。なお、年齢、体重、症状及び栄養状態により投与量、投与時間を適宜増減する。

(下線部追加)

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]

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・用量]

通常、成人標準量として1日900～1,500g(900～1,500kcal)を胃瘻より胃内に1日数回に分けて投与する。投与時間は100g当たり2～4分(300g当たり6～12分)とし、1回の最大投与量は600gとする。また、初めて投与する場合は、投与後によく観察を行い臨床症状に注意しながら増量して数日で標準量に達するようにする。なお、年齢、体重、症状及び栄養状態により投与量、投与時間を適宜増減する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AI	Adequate intake	JPN-DRI 又は米国の食事摂取基準で定義された栄養素摂取の目安量（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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸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）
F-T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
F-T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
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
HPLC-UV/VIS	High performance liquid chromatography-ultraviolet-visible spectrophotometry	高速液体クロマトグラフィー-紫外可視吸光度測定法
ICP	Inductively coupled plasma	誘導結合プラズマ
JPN-DRI	Dietary reference intakes for Japanese	厚生労働省 策定 日本人の食事摂取基準
25OHVD	25-Hydroxy vitamin D	25-ヒドロキシビタミン D
RA-L	—	ラコール配合経腸用液
RASS	—	ラコール NF 配合経腸用半固形剤
RBP	Retinol-binding protein	レチノール結合蛋白
RDA	Recommended dietary allowance	JPN-DRI で定義された栄養素摂取の推奨量（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）
SD	Sprague-Dawley	—
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	総蛋白
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
UL	Tolerable upper intake level	JPN-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）
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VA	Vitamin A	ビタミン A
VE	Vitamin E	ビタミン E
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	—	イノソリッド配合経腸用半固形剤
----	---	-----------------