

原 著

# 経腸栄養患者を対象とした 新規半消化態半固形経腸栄養剤 EN-P09 の 有効性および安全性の検討

——ラコール<sup>®</sup> NF 配合経腸用半固形剤を対照薬とした  
多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験（第Ⅲ相）——

丸 山 道 生<sup>1</sup>  
森 貴 志<sup>2</sup>  
菅 忠 博<sup>2</sup>  
中 村 濟<sup>2</sup>

## 要 旨

EN-P09は、厚生労働省策定の「日本人の食事摂取基準2020年版」に規定されたビタミン・ミネラルの1日の推奨量または目安量を900kcalでほぼ充足できるように配合設計した半固形の経腸栄養剤である。経腸栄養管理を必要とする患者を対象に、ラコール<sup>®</sup> NF 配合経腸用半固形剤（RASS）を対照薬としてEN-P09の有効性および安全性を多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験で検討した。維持エネルギー量の治験薬を投与する期間は7日間とした。本治験には各群54例が登録され、1日平均投与エネルギー量は1000kcal前後の低い維持エネルギー量で栄養管理される患者集団であった。EN-P09は主要評価項目（TTR, RBP, Tf）の治験薬投与前後の変化量から栄養学的な効果が認められ、許容区間外症例の割合からRASSと同様の栄養管理が可能な製剤と認められた。有害事象、副作用の発現率は両群で同程度であり、EN-P09はRASSと同様の安全性を有すると考えられた。EN-P09に新規配合または増量配合したビタミン・ミネラル等の成分の一部について、その欠乏症を回避できる可能性が示唆された。

1：医療法人財団緑秀会 田無病院 外科 2：イーエヌ大塚製薬株式会社 研究開発本部

責任著者連絡先：イーエヌ大塚製薬株式会社 研究開発本部 森 貴志

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町1丁目1番地 日幸神田ビル6階

Tel：03-6632-3516 Fax：03-6632-3510 E-mail：Mori.Takashi.a@otsuka.jp

## 緒言

経腸栄養剤は、手術後患者の栄養保持をはじめとして、特に長期にわたり経口的食事摂取が困難な場合の栄養補給に使用されるが、様々な合併症をきたす場合がある<sup>1)</sup>。なかでも下痢の頻度は高く、また胃食道逆流は誤嚥性肺炎など重篤な合併症の要因ともなりえる兆候であり、様々な対策が講じられている<sup>2)</sup>。特に投与速度は合併症を起こさないために重要であり、液体の経腸栄養剤は早い速度で投与するとダンピング症候群や胃食道逆流などの原因になると考えられる。一方、低速度では投与が長時間となるため、臥床による褥瘡発生・悪化のリスク上昇、リハビリテーション等の時間確保の問題が懸念される。

液体の経腸栄養剤の問題点を解決するために、経腸栄養剤を半固形に調製して胃瘻カテーテルから投与する方法が開発された。半固形の経腸栄養剤を投与することで、液体の経腸栄養剤で認められる誤嚥性肺炎や下痢を予防できる効果が示唆されている<sup>3)~9)</sup>。

現在、既存の半固形の医薬品経腸栄養剤として唯一ラコール<sup>®</sup> NF 配合経腸用半固形剤 (RASS) がイーエヌ大塚製薬株式会社から発売されている。RASSは、液体のラコール<sup>®</sup> NF 配合経腸用液と有効成分の種類および含量が同一の製剤であることから、成人標準量は1日1200~2000kcalであり、2000年の第六次改定日本人の栄養所要量<sup>10)</sup>で初めて規定された必須栄養素である微量元素のセレン、クロム、モリブデンおよびヨウ素が配合されていない。近年経腸栄養剤は、脳卒中後遺症や神経難病、重症心身障害の患者などに使用されることが多くなっているが、このような患者は、一般的に活動量が低く、1日1000kcal前後の低い維持エネルギー量で栄養管理されているとの報告が多い<sup>11)~18)</sup>。そのため、RASSにより1日1000kcal前後で長期栄養管理を行った場合には、配合設計に起因する欠乏症の発

現が懸念される。

EN-P09は、RASSのこのような問題点を改善するために1日900kcalの投与で「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」<sup>19)</sup>に基づくビタミン・ミネラルの推奨量または目安量をほぼ充足することができる半固形の経腸栄養剤として、イーエヌ大塚製薬株式会社で開発された。

今回、我々は、経腸栄養剤を対象とし、EN-P09の有効性、安全性の確認およびRASSとの類似性を検討する検証的試験 (第Ⅲ相) を実施したので、その結果を報告する。

なお、EN-P09は類似処方医療用配合剤の申請区分で医薬品製造販売承認申請を行うことを意図し、唯一の医薬品半固形剤であるRASSを、類似性を検討する対照薬として選択した。

## I 対象および方法

本治験は2021年9月~2022年5月に実施し、最初の被験者が参加する前に治験情報を厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム「jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)」へ登録した (jRCT2031210285)。実施に当たっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「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 (昭和35年8月10日、法律第145号)」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日、厚生省令第28号)」、その改正省令および関連する通知を遵守した。本治験は、実施医療機関においてあらかじめ治験審査委員会による審査を受け、承認されたうえで実施した。また、すべての治験行為は被験者または代諾者の文書による同意を得た後に実施した。

### 1. 対象症例

経腸栄養による栄養管理を必要とし、経腸栄養用製品を胃瘻から胃内へ投与しており、治験期間中に入院可能な20歳以上で、同意能力があるときは本人から、同意能力を欠くときは代諾者から、自由意思による同意を文書

にて得られた患者を対象とした。ただし、以下に該当する患者は対象から除外した。

1) 同意取得時

- (1) 治験薬の成分に対し過敏症の既往歴がある
- (2) 牛乳たん白アレルギーがある
- (3) 胃または腸の機能が残存していない
- (4) イレウスがある
- (5) 高度の肝・腎障害がある
- (6) 重症糖尿病などの糖代謝異常がある
- (7) 先天性アミノ酸代謝異常がある
- (8) 重篤な心疾患、重篤な血液疾患、炎症性腸疾患、肺炎、重度の下痢症、悪性腫瘍を合併している
- (9) 食道または胃の切除歴がある（内視鏡的粘膜下層剥離術など低侵襲な手術は除く）
- (10) 同意取得前1年以内に腸の切除歴がある（ポリープや虫垂の切除などの軽微なものを除く）
- (11) 治験に必要な量の採血が困難である
- (12) 同意取得前24週間以内に治験または未承認薬の使用を伴う臨床研究の参加歴がある
- (13) その他、治験責任医師等が不適当と判断している

2) 登録時

- (1) 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）100U/L以上
- (2) 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）113U/L以上
- (3) 血清クレアチニン（Cre）2mg/dL以上
- (4) 血液ヘモグロビンA1c（HbA1c）8.0%以上
- (5) 血液白血球数（WBC）9000/ $\mu$ L以上
- (6) 血清C-反応性蛋白（CRP）3.0mg/dL
- (7) 体温37.5℃以上
- (8) 登録前1カ月以内に手術歴がある（胃瘻造設術、褥瘡に対するデブリードマンなど軽微な手術は登録前2週間以内）
- (9) 登録前1カ月以内に3日以上連続した絶

食歴がある

2. 治験薬

被験薬はEN-P09、対照薬はRASSを用いた。それぞれ半固形の半消化態経腸栄養剤である。栄養成分組成および性状を表1に示した。

3. 試験デザイン

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験とした。割付は調整因子の群間の偏りを最小化する動的な割付法とし、割付比率は1:1とした。

4. 投与方法

1) 投与期間

移行期、維持期、維持期終了翌日の3つの期間で構成した。治験薬の投与スケジュールを図1に示した。移行期は治験薬の投与量を維持エネルギー量まで漸増する期間（3日間）とした。維持期は維持エネルギー量の治験薬を投与する期間（7日間）とした。維持期終了翌日は1回目の経腸栄養用製品投与に治験薬を投与した。移行期、維持期、維持期終了翌日の合計を治験薬投与期間と定義して集計した。

2) 用法・用量

治験薬投与期間中の1日投与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とした（ $\pm 10\%$ 以内）。1日投与回数は登録前7日間の栄養管理状況と同一とし、投与間隔は2時間以上とした。投与時間は100g（100kcal）当たり2～3分を目安とした。投与経路は胃瘻から胃内へ全量を経管投与した。1回最大投与量は600g（600kcal）以下とした。希釈、増粘剤の添加、他の経腸栄養用製品・医薬品・食品との混和などの治験薬の加工は不可とした。1日水分量〔治験薬に含まれる水分量と追加水分量（輸液含む）の合計〕は、登録前7日間に投与した経腸栄養用製品に含まれる水分量と追加水分量（輸液含む）の1日当たりの平均量と同一とした（ $\pm 10\%$ 以内）。フラッシングに用いる水分量は1日水分量に含めず、フラッシングの水分量は登録前7日間と同様

表1 治験薬の栄養成分組成および性状

EN-P09 [1バッグ300g (300kcal) 中]		RASS [1バッグ300g (300kcal) 中] (添付文書2022年4月改訂 <sup>1)</sup> より引用)	
たん白質	13.50 g	たん白質	13.14 g
脂肪	8.34 g	脂肪	6.69 g
糖質	41.25 g	糖質	46.86 g
イヌリン	3.00 g	-	-
トリカプリリン	1350 mg	トリカプリリン	2250 mg
リノール酸	2466 mg	リノール酸	1350 mg
α-リノレン酸	633 mg	α-リノレン酸	450 mg
ドコサヘキサエン酸	131.4 mg	-	-
ナトリウム	393 mg	ナトリウム	221.4 mg
カリウム	552 mg	カリウム	414 mg
カルシウム	293.4 mg	カルシウム	132.0 mg
マグネシウム	123.6 mg	マグネシウム	57.9 mg
リン	333.6 mg	リン	132.0 mg
塩素	663 mg	塩素	351 mg
鉄	3669 μg	鉄	1875 μg
亜鉛	3669 μg	亜鉛	1920 μg
マンガン	1335 μg	マンガン	399 μg
銅	300 μg	銅	375 μg
ヨウ素	43.5 μg	-	-
セレン	16.8 μg	-	-
クロム	13.5 μg	-	-
モリブデン	10.2 μg	-	-
レチノールパルミチン酸エステル	300 μgRE*	レチノールパルミチン酸エステル	621 IU
コレカルシフェロール	5.01 μg	コレカルシフェロール	40.8 IU
トコフェロール酢酸エステル	7479 μg	トコフェロール酢酸エステル	1950 μg
フィトナジオン	24.99 μg	フィトナジオン	18.75 μg
チアミン	369 μg	チアミン	1140 μg
リボフラビン	534 μg	リボフラビン	735 μg
ピリドキシン	468 μg	ピリドキシン	1125 μg
シアノコバラミン	1.500 μg	シアノコバラミン	0.960 μg
アスコルビン酸	66.9 mg	アスコルビン酸	84.3 mg
ニコチン酸アミド	5.01 mg	ニコチン酸アミド	7.50 mg
パントテン酸	2001 μg	パントテン酸	2874 μg
葉酸	80.1 μg	葉酸	112.5 μg
ビオチン	16.68 μg	ビオチン	11.58 μg
カルニチン	50.1 mg	-	-
コリン	183.6 mg	-	-

\*：レチノール当量

(表つづく)

(表のつづき)

参考

EN-P09 [1バッグ300g (300kcal) 中]		RASS [1バッグ300g (300kcal) 中] (添付文書2022年4月改訂 <sup>1)</sup> より引用)	
食塩相当量	1.00 g	食塩相当量	0.57 g
窒素量	2.12 g	窒素量	2.07 g
水分	76 % (w/w)	水分	約76 % (w/w)
-	- -	セレン含量	8.1 μg

性状

EN-P09		RASS (添付文書2022年4月改訂 <sup>1)</sup> より引用)	
性状	微褐色～褐色のゲルで、わずかに特有の香り(ミルク様)があり、味はわずかに甘い	性状	微褐色のゲルで、わずかに特有の香り(ミルク様)があり、味はわずかに甘い
比重 (20° C)	約1.06	比重 (20° C)	1.075～1.090
pH (20° C)	約6.3	pH (20° C)	5.8～6.3
粘度 (20° C)	6000～12000mPa・s	粘度 (20° C)	6500～12500mPa・s

被験薬EN-P09と対照薬RASSの栄養成分組成および性状の比較表

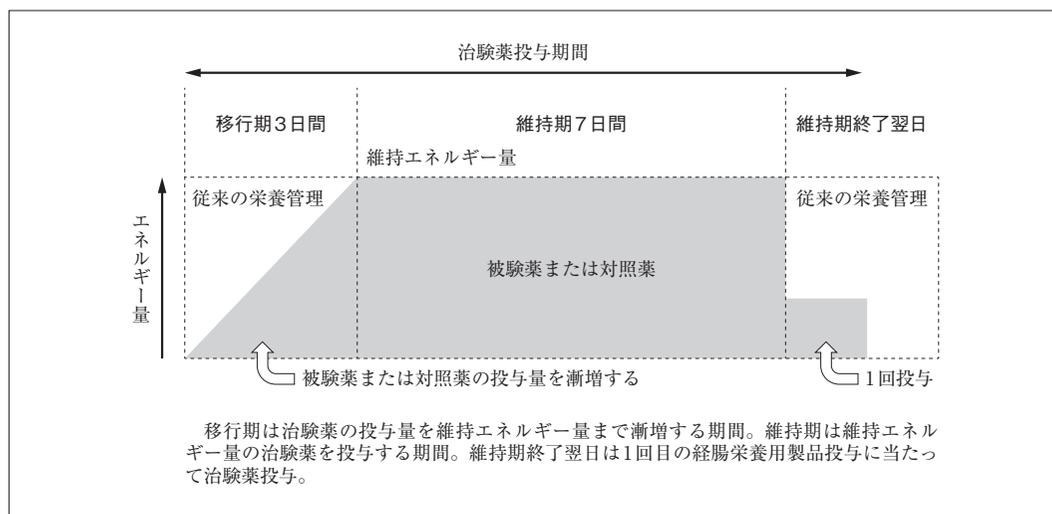


図1 治験薬の投与スケジュール

表2 移行期における治験薬の投与

登録前7日間の 1日投与回数	移行期の1日投与回数に対する治験薬の投与回数		
	1日目	2日目	3日目
2回	1回	1回	1回
3回	1回	2回	2回
4回	1回	2回	3回

移行期は1日エネルギー量の一部を治験薬で投与し、治験薬の投与量を漸増する期間とした。

		移行期		維持期		維持期 終了翌日	中止時
		1日	2~3日	1日	2~7日		
スクリーニング検査	X						
栄養管理状況	→	→	→	→	→	→	
体重	X						
臨床検査		X		X		X	X
治験薬投与		→	→	→	→	→	
併用薬		→	→	→	→	→	
有害事象		→	→	→	→	→	

同意取得後、スクリーニング検査を実施し、適格性が確認された患者を登録した。臨床検査は移行期1日目、維持期1日目、維持期終了翌日に実施した。

図2 治験期間中の調査・観察・検査の実施時期

とした。追加水分の投与は治験薬投与前30分から治験薬投与後2時間までは避けた。移行期における治験薬の投与は表2に従って1日エネルギー量の一部を治験薬で投与した。移行期1日目の1回目は登録前7日間と同じ経腸栄養用製品を、2回目は治験薬を投与した。

### 5. 併用禁止薬等

輸血、血液製剤、各種栄養素の補給を目的とした薬剤、食品およびサプリメントは併用を禁止した。静脈栄養製品、治験薬以外の経腸栄養用製品、増粘剤、ゲル化剤、寒天などの食品、通常食、嚥下調整食、ペースト食、ミキサー食などの食事、菓子、ジュースなどのエネルギーを含む食品および飲料は、登録日

の7日前から継続使用している場合に限り、移行期での使用を可とした。併用禁止薬等は、緊急の危険を回避するための治療および有害事象に対する治療などやむを得ない場合については使用可とした。

### 6. 調査・観察・検査項目および実施時期

治験期間中の調査・観察・検査の実施時期を図2に示した。調査項目は、生年月日、性別、身長、体重、経腸栄養管理となった原因疾患、現有疾患、移行期前7日間の栄養管理状況、投与経路、投与部位、治験薬名、経腸栄養用製品名（食事を含む）、投与エネルギー量、投与時間、投与水分量、併用薬、同意日、治験終了日、治験中止日、採血日時、登録前7

日間の栄養管理状況、および登録日とした。観察・検査項目は、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、トランスサイレチン (TTR)、レチノール結合蛋白 (RBP)、トランスフェリン (Tf)、総コレステロール (T-Cho)、中性脂肪 (TG)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、リン (P)、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、マンガン (Mn)、セレン (Se)、遊離トリヨードサイロニン (F-T3)、遊離サイロキシニン (F-T4)、銅 (Cu)、クロム (Cr)、総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン、ビタミン A (VA)、25-OH ビタミン D (25OHVD)、ビタミン E 分画 (VE 分画)、WBC、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、血小板数 (Plt)、AST、ALT、総ビリルビン (T-Bil)、Cre、尿素窒素 (BUN)、CRP、血糖値および有害事象・副作用 (自覚症状、他覚所見、臨床検査値異常) とした。なお、スクリーニング検査時のみ HbA1c および体温を検査した。

## 7. 症例設計

本治験では、EN-P09が経腸栄養剤として臨床的に RASS と同様に使用できるかどうかを評価するために、ノンパラメトリックな許容限界を用いることとした<sup>20)</sup>。症例数は、RASS 群 (RS 群) の維持期終了翌日における主要評価項目の臨床検査値の最小値および最大値を許容限界としたノンパラメトリック許容区間に信頼係数 95% で EN-P09 群 (EN 群) の 90% が含まれるように算出し、1 群 46 例、これに 15% の脱落を見込み、1 群 55 例、合計 110 例とした。

## 8. 評価方法

### 1) 有効性

有効性の評価は主たる解析対象を最大解析対象集団 (Full Analysis Set ; FAS) とした。患者背景は Fisher 正確検定、t 検定または  $\chi^2$  検定 (有意水準 0.15) で群間比較を行った。

主要評価項目は TTR、RBP および Tf と

し、維持期終了翌日において、RS 群の許容区間に含まれない EN 群の症例の割合が 10% 以内の場合、両群の主要評価項目の分布は類似していると判断した。副次評価項目は 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、VE 分画 ( $\alpha$ ) とし、主要評価項目とともに、移行期 1 日目から維持期終了翌日までの経時推移を群間で比較した。また、結果を考察するために、治験薬投与前後の変化量を算出し、Wilcoxon 検定および t 検定 (有意水準 0.05) で比較検討した。また、「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018」<sup>21)</sup> で示されたカルニチン欠乏症の診断基準および「セレン欠乏症の診療指針 2018」<sup>22)</sup> で示されたセレン欠乏症の診断基準を用いた集計を行った。

### 2) 安全性

安全性評価に関する解析対象集団 (Safety Analysis Set ; SAS) は、治験薬を 1 回以上投与し、投与後に安全性に関する情報が得られている症例と定義した。

治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくないまたは意図しない兆候を有害事象とした。ただし、治験薬投与前の状態をベースに考え、治験薬投与前から認められている症状が不変であれば新たに有害事象として取り上げる必要はないとし、悪化している場合は、その時点で有害事象として取り上げた。副作用は、治験薬の投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応 (臨床検査値の異常を含む) とした。すなわち、治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指すこととした。

有害事象および副作用の集計に際しては、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J (ver 24.0) をもとに読み替えを行った。有害事象名および副作用名は MedDRA/J の基

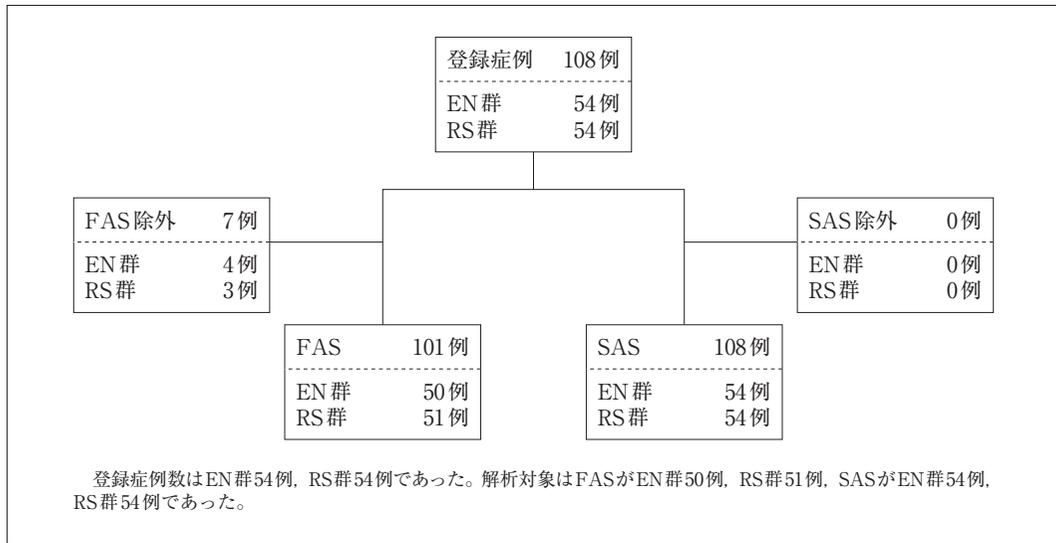


図3 被験者の内訳

本語 (PT) で示し, 器官別大分類 (SOC) ごとに集計した。有害事象および副作用の発現率は, Fisher 正確検定 (有意水準 0.05) で群間比較を行った。

## II 結果

### 1. 被験者の内訳

登録症例数はEN群54例, RS群54例であった。登録後に治験薬投与に至らなかった症例はいなかった。治験中止例は有害事象の発現による中止がEN群3例, RS群1例, 被験者または代諾者からの申し出による中止がEN群1例, 重大な治験実施計画書からの逸脱による中止がRS群2例であった。解析対象はFASが101例 (EN群50例, RS群51例), SASが108例 (EN群54例, RS群54例) であった (図3)。

### 2. 被験者背景

患者背景を表3に示した。年齢, 10歳ごとの年齢区分および65歳未満・以上の年齢区分において両群間に偏りが認められたが, その他の項目には認められず, 有効性および安全性の評価に影響はないと考えられた。経腸栄

養管理となった原因疾患を表4に示した。両群とも, 神経系障害 (パーキンソン病, 筋萎縮性側索硬化症等) および先天性, 家族性および遺伝性障害 (脳性麻痺等) が多かった。

### 3. 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表5に示した。維持期の1日平均投与エネルギー量はEN群 $971.56 \pm 166.64$  kcal (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), RS群 $1016.84 \pm 208.65$  kcalであり, 多くは1000kcal前後の低い維持エネルギー量の症例であった (図4)。維持期の100g当たりの1回投与時間はEN群 $3.43 \pm 2.28$ 分, RS群 $3.23 \pm 1.79$ 分であった。

### 4. 有効性

主要評価項目の許容区間外症例の症例数および割合を表6に, 記述統計量を表7に, 治験薬投与前後 (移行期1日目から維持期終了翌日, 以下同様) における変化量の群間比較を表8に, 箱ひげ図を図5に示した。維持期終了翌日における許容区間外割合はいずれも10%以内であった。また, 変化量は両群ともプラスを示し, 差は認められなかった。

副次評価項目の記述統計量を表9に, 治

表3 患者背景 (FAS)

項目	カテゴリー	EN群 (N=50)	RS群 (N=51)	群間比較
性別	男性	23	25	Fisher 正確検定 P=0.843
	女性	27	26	
年齢 (歳)	Mean ± S.D.	68.2 ± 18.4	61.4 ± 20.0	t検定 P=0.077 <sup>†</sup>
年齢区分1	20~29歳	2	6	$\chi^2$ 検定 P=0.089 <sup>†</sup>
	30~39歳	5	1	
	40~49歳	1	8	
	50~59歳	4	6	
	60~69歳	11	7	
	70~79歳	11	12	
	80~89歳	12	8	
90歳以上	4	3		
年齢区分2	65歳未満	15	27	Fisher 正確検定 P=0.026 <sup>†</sup>
	65歳以上	35	24	
身長 (cm)	Mean ± S.D.	151.28 ± 12.35	152.53 ± 13.01	t検定 P=0.621
体重 (kg)	Mean ± S.D.	42.89 ± 10.21	42.74 ± 10.19	t検定 P=0.941
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± S.D.	18.65 ± 3.49	18.34 ± 3.62	t検定 P=0.659

<sup>†</sup>: P<0.15

年齢, 10歳ごとの年齢区分および65歳未満・以上の区分において両群間に偏りが認められたが, その他の項目には認められず, 有効性および安全性の評価に影響はないと考えられた。

験薬投与前後における変化量の群間比較を表10に示した。変化量のうち, K, Cl, P, Se, F-T4, 総カルニチン, 25OHVDおよびVE分画 ( $\alpha$ ) に差が認められた。K, Cl, P, Se, 総カルニチン, 25OHVD, VE分画 ( $\alpha$ ) はEN群がRS群に対し高値であり, F-T4はEN群がRS群に対し低値であった。K, Cl, P, Se, 総カルニチン, 25OHVD, VE分画 ( $\alpha$ ) およびF-T4の箱ひげ図を図6に示した。

また, 「カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018」で示されたカルニチン欠乏症の診断基準を利用して集計した結果を表11に示した。移行期1日目は「カルニチン欠乏症」または「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて

高い」に区分される割合がEN群44.0%, RS群43.1%であったが, 維持期終了翌日はEN群14.0%, RS群52.9%であった。「セレン欠乏症の診療指針2018」で示されたセレン欠乏症の診断基準を利用して集計した結果を表12に示した。移行期1日目は血清セレン値 $\leq 10.0\mu\text{g}/\text{dL}$ がEN群68.0%, RS群58.8%であったが, 維持期終了翌日はEN群54.0%, RS群64.7%であった。

### 5. 安全性

有害事象・副作用等の発現例数および発現率を表13に示した。有害事象, 副作用, 重篤な有害事象, 重篤な副作用および治験薬の投与量・用法変更, 休薬, 投与中止した有害事

表4 経腸栄養管理となった原因疾患 (FAS)

器官別大分類 (SOC)	EN群 (N=50)		RS群 (N=51)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
先天性, 家族性および遺伝性障害	8	16.0	15	29.4
脳性麻痺	5	10.0	9	17.6
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	1	2.0	0	0.0
脊髄性筋萎縮症	0	0.0	1	2.0
脳回欠損	0	0.0	1	2.0
副腎脳白質ジストロフィー	0	0.0	1	2.0
大脳形成異常	1	2.0	0	0.0
異形症	1	2.0	0	0.0
筋強直性ジストロフィー	0	0.0	2	3.9
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	1	2.0	1	2.0
ガラクトシアリドーシス	0	0.0	1	2.0
胃腸障害	3	6.0	5	9.8
嚥下障害	3	6.0	5	9.8
傷害, 中毒および処置合併症	2	4.0	1	2.0
硬膜下血腫	1	2.0	0	0.0
脳挫傷	1	2.0	1	2.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	2.0
不動症候群	0	0.0	1	2.0
神経系障害	37	74.0	30	58.8
筋萎縮性側索硬化症	6	12.0	3	5.9
小脳梗塞	0	0.0	1	2.0
脳出血	4	8.0	2	3.9
脳梗塞	2	4.0	1	2.0
アルツハイマー型認知症	1	2.0	2	3.9
進行性核上性麻痺	3	6.0	5	9.8
くも膜下出血	1	2.0	1	2.0
神経変性障害	0	0.0	2	3.9
視床出血	1	2.0	1	2.0
パーキンソン病	12	24.0	4	7.8
脊髄小脳障害	0	0.0	1	2.0
多系統萎縮症	4	8.0	2	3.9
前頭側頭型認知症	0	0.0	1	2.0
低酸素性虚血性脳症	2	4.0	4	7.8
大脳皮質基底核変性症	1	2.0	1	2.0

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類 (SOC)	EN群 (N=50)		RS群 (N=51)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
基本語 (PT)				
精神障害	2	4.0	3	5.9
うつ病	0	0.0	1	2.0
摂食障害	2	4.0	2	3.9
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	2.0	1	2.0
呼吸不全	0	0.0	1	2.0
喉頭障害	1	2.0	0	0.0

重複あり

両群ともに神経系障害 (パーキンソン病, 筋萎縮性側索硬化症等) および先天性, 家族性および遺伝性障害 (脳性麻痺等) が多かった。

表5 治験薬の投与状況 (FAS)

項目	EN群 (N=50)	RS群 (N=51)
治験薬投与期間 (全期間)	11.0±0.0日 11~11日	11.0±0.0日 11~11日
1日平均投与回数 (維持期)	3.08±0.40回 2~4回	3.16±0.42回 2~4回
1日平均投与エネルギー量 (維持期)	971.56±166.64kcal 697.1~1500.0kcal	1016.84±208.65kcal 600.0~1500.0kcal
1日平均総水分量 (維持期)	1394.38±289.04mL 752.4~2132.8mL	1385.80±286.43mL 860.0~2284.0mL
1日平均投与時間 (維持期)	32.80±15.65分 19.6~95.7分	32.46±13.19分 20.4~87.7分
100g当たりの1回投与時間 (維持期)	3.43±2.28分 1.0~24.8分	3.23±1.79分 0.7~30.0分

上段は平均値±標準偏差, 下段は最小値から最大値を記載した。

維持期の1日平均投与エネルギー量はEN群971.56±166.64kcal, RS群1016.84±208.65kcalであった。維持期の100g当たりの1回投与時間はEN群3.43±2.28分, RS群3.23±1.79分であった。

象のいずれの発現率も, 両群間で差はなかった。EN群で発現した治験薬の投与量・用法変更, 休薬, 投与中止した有害事象は肺炎 (投与中止, 因果関係なし), 便秘 (投与中止, 因果関係あり), 尿路感染 (投与中止, 因果関係なし), 嘔吐 (休薬, 因果関係なし) であった。事象別の副作用を表14に示した。EN群で発現した副作用はすべて経腸栄養施行時に報告

されている事象であり, EN-P09に特異的な副作用は認められなかった。

### III 考察

本治験に登録した被験者の維持期の1日平均投与エネルギー量は1000kcal前後であったが, これは経腸栄養管理となった原因疾患が

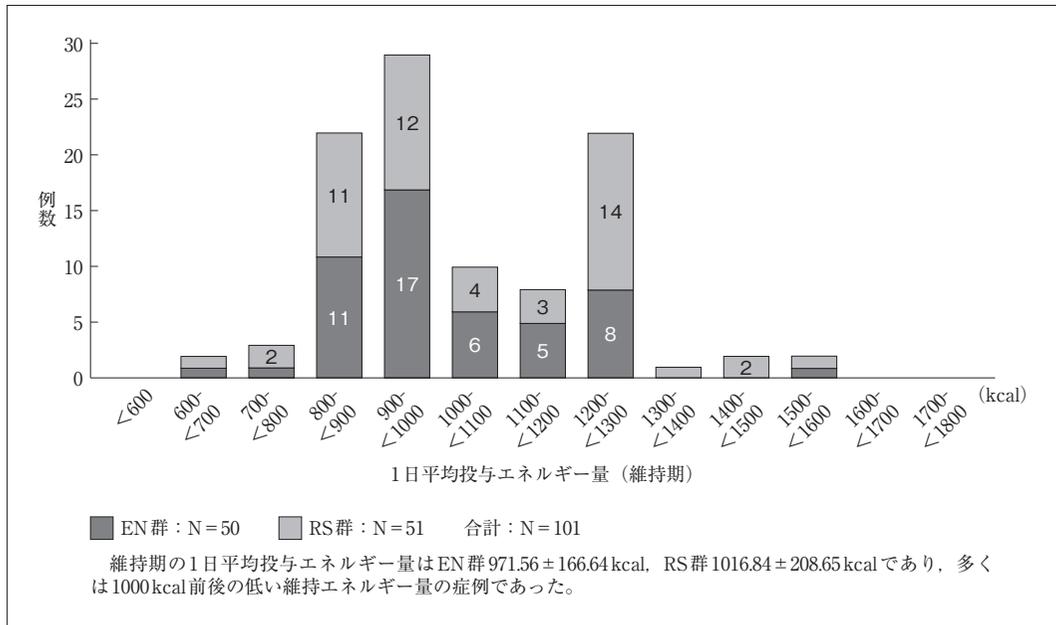


図4 維持期の1日平均投与エネルギー量の分布 (FAS)

表6 主要評価項目の許容区間外症例の症例数および割合 (FAS)

検査項目	EN群 例数	許容区間外			
		下限未満例数	上限超例数	合計例数	割合 (%)
TTR	50	0	0	0	0.0
RBP	50	0	0	0	0.0
Tf	50	5	0	5	10.0

許容区間 : RS群における維持期終了翌日の最小値~最大値

主要評価項目の許容区間外症例の割合はいずれも10%以内であった。

両群ともに神経系障害および先天性, 家族性および遺伝性障害が多く, 活動性が不高くないためと考えられた。また, 本治験は手術直後の患者を除外しているものの, 患者の活動度や1日エネルギー量に関する制限は設けていない。したがって, 本治験に登録した患者集団は, 現在経腸栄養管理されている患者のなかの特別な集団ではなく, RASSが使用されている一般的な患者集団と考えられた。さらに, 治験薬の1日投与エネルギー量は治験に登録

する前の1日エネルギー量と同一 ( $\pm 10\%$ 以内)としており, 治験薬の1日投与エネルギー量は経腸栄養管理されている患者の標準的な1日投与エネルギー量と推察された。

本治験でEN-P09を投与した患者の主要評価項目 (TTR, RBP, Tf) は, 治験薬投与前後の変化量がプラスを示しており, EN-P09の栄養学的な効果が認められた。また, RASSとの類似性の検証では, 許容区間外症例の割合があらかじめ設定した10%以内であり, EN-

表7 主要評価項目の記述統計量 (FAS)

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
TTR (mg/dL)	EN群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	19.95 ± 4.73	20.94 ± 5.54	21.11 ± 5.01
		Median	20.20	20.65	20.85
	Min~Max	6.3~28.7	6.5~36.5	8.3~31.2	
	RS群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	20.73 ± 5.28	21.07 ± 5.40	22.01 ± 5.55
Median		20.20	21.00	22.40	
Min~Max	10.0~33.2	8.2~32.9	8.2~34.2		
RBP (mg/dL)	EN群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	2.91 ± 0.91	3.03 ± 0.94	3.09 ± 0.88
		Median	2.80	2.90	3.00
	Min~Max	1.2~5.7	1.3~5.6	1.2~5.5	
	RS群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	3.04 ± 1.03	3.04 ± 1.06	3.17 ± 1.11
Median		2.80	2.60	2.90	
Min~Max	1.5~6.1	1.2~5.9	1.1~6.1		
Tf (mg/dL)	EN群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	204.1 ± 39.2	207.9 ± 41.6	209.7 ± 41.4
		Median	206.5	212.0	208.5
	Min~Max	109~274	109~291	121~315	
	RS群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	225.5 ± 54.2	226.1 ± 53.5	231.7 ± 56.3
Median		220.0	218.0	223.0	
Min~Max	148~494	160~489	162~506		

主要評価項目である TTR, RBP, Tfの移行期1日目, 維持期1日目, 維持期終了翌日の記述統計量。

P09がRASSと同様の栄養管理が可能な製剤であることが確認された。安全性に関しては、有害事象および副作用の発現率がRASSと同程度であることから、EN-P09はRASSと同様の安全性をもって使用することが可能と考えられた。以上の有効性および安全性の結果か

ら、EN-P09はRASSと同様に使用可能な経腸栄養剤であると考えられた。

副次評価項目のうち、K, Cl, P, Se, 総カルニチン, 25OHVD, VE分画 ( $\alpha$ ) について、治験薬投与前後の変化量に差が認められ、EN群がRS群に対して高値であった。いずれ

表8 主要評価項目の治験薬投与前後の変化量の群間比較 (FAS)

検査項目	統計量	EN群	RS群	群間比較
TTR (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.674 t 検定 P=0.817
	Mean ± S.D.	1.16 ± 2.76	1.28 ± 2.25	
	Median	1.00	1.10	
	Min ~ Max	-3.9 ~ 7.4	-5.2 ~ 5.8	
RBP (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.558 t 検定 P=0.558
	Mean ± S.D.	0.18 ± 0.43	0.13 ± 0.32	
	Median	0.20	0.10	
	Min ~ Max	-0.9 ~ 1.1	-0.5 ~ 0.8	
Tf (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.501 t 検定 P=0.844
	Mean ± S.D.	5.6 ± 14.4	6.3 ± 19.5	
	Median	8.5	9.0	
	Min ~ Max	-25 ~ 51	-47 ~ 49	

主要評価項目である TTR, RBP, Tf の治験薬投与前後における変化量の群間比較。いずれも変化量は両群ともプラスを示し、差は認められなかった。

も RASS と比較して EN-P09 に新規配合または増量配合した成分であり、その影響が示唆された。F-T4 についても治験薬投与前後の変化量に差が認められ、EN 群が RS 群に対して低値であったが、ほぼ基準値内の変動のため、臨床上的問題は無いと考えられた。また、「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018」または「セレン欠乏症の診断指針 2018」で示された各々の欠乏症の診断基準を利用して集計した結果より、EN-P09 はカルニチンやセレンの欠乏症の予防および改善に寄与する可能性が示唆された。その他の副次評価項目では差が認められなかった。本治験の治験薬投与期間は血中半減期の短い主要評価項目に基づき設定しており、すべての副次評価項目での効果を適切に評価するには、治験薬投与期間が十分ではなかったと考えられる。しかしながら、差が認められなかった栄養素についても、長期に栄養管理を行うことで新規配合や増量配合による効果は得られる可能性はあるものと

考えられた。なお、EN-P09 に新規配合または増量配合した成分に関する副作用は認められなかった。

本治験に登録された患者と同様に、標準的な成人エネルギー必要量より低い維持エネルギー量で栄養管理される患者において、成人標準量が 1 日 1200 ~ 2000 kcal である RASS で長期に栄養管理した場合、ビタミン・ミネラル等の摂取不足により欠乏症が発症する可能性がある。経腸栄養管理が必要な患者にとって、経腸栄養剤は必須の医薬品であり、摂取不足が生じる恐れがある場合には医療者のアセスメントに基づき追加の薬剤やサプリメント等で不足するビタミン・ミネラル等の補給が行われているものと推察される。EN-P09 は「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」が示すビタミン・ミネラルの 1 日の推奨量または目安量を 900 kcal でほぼ充足できる配合設計を行っていることから、長期投与時および低い維持エネルギー量で栄養管理される患者にお

[p.65 (1009) につづく]

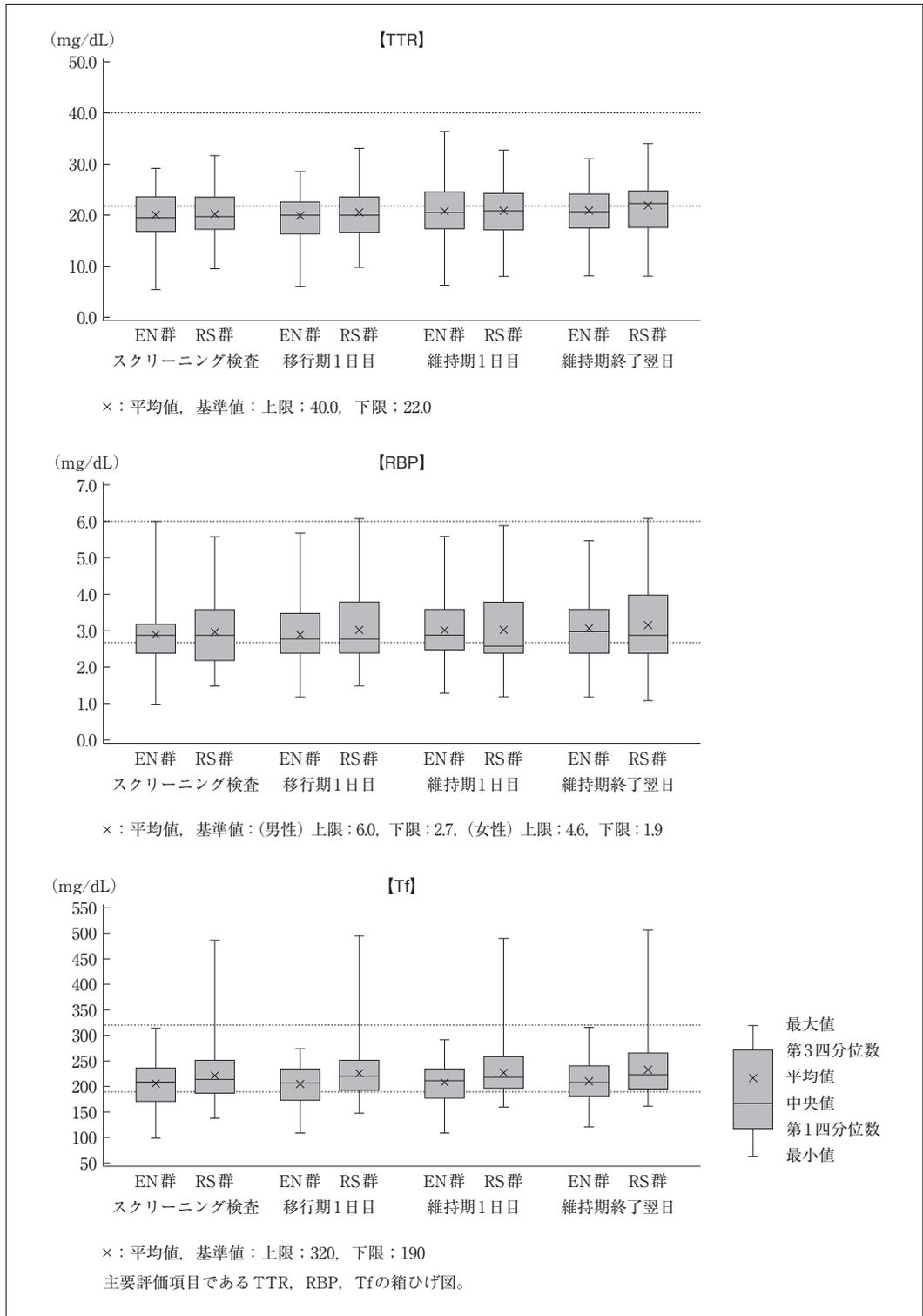


図5 主要評価項目の箱ひげ図 (FAS)

表9 副次評価項目の記述統計量 (FAS)

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
TP (g/dL)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	6.86 ± 0.56	6.85 ± 0.59	6.90 ± 0.54
		Median	6.80	6.80	6.90
		Min~Max	5.6~8.0	5.4~8.0	5.7~8.0
	RS 群	N	51	50	51
		Mean ± S.D.	7.04 ± 0.65	7.05 ± 0.60	7.11 ± 0.73
		Median	7.10	7.00	7.20
		Min~Max	5.8~8.4	5.8~8.1	5.7~9.2
Alb (g/dL)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	3.46 ± 0.43	3.46 ± 0.45	3.48 ± 0.44
		Median	3.50	3.50	3.50
		Min~Max	2.2~4.3	2.1~4.7	2.3~4.4
	RS 群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	3.49 ± 0.49	3.52 ± 0.49	3.55 ± 0.49
		Median	3.50	3.50	3.50
		Min~Max	2.4~4.4	2.5~4.4	2.6~4.7
Na (mEq/L)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	136.1 ± 4.4	136.5 ± 3.9	136.9 ± 4.0
		Median	137.5	136.5	137.0
		Min~Max	129~145	129~144	128~145
	RS 群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	136.4 ± 5.1	136.0 ± 4.9	136.4 ± 5.4
		Median	137.0	136.0	138.0
		Min~Max	124~148	124~149	125~151
K (mEq/L)	EN 群	N	47	47	48
		Mean ± S.D.	4.17 ± 0.43	4.31 ± 0.38	4.40 ± 0.49
		Median	4.20	4.30	4.30
		Min~Max	3.1~5.3	3.3~5.4	3.8~6.0
	RS 群	N	49	44	50
		Mean ± S.D.	4.35 ± 0.43	4.28 ± 0.38	4.42 ± 0.43
		Median	4.30	4.30	4.40
		Min~Max	3.3~5.7	3.2~5.5	3.6~5.7

(表つづく)

(表のつづき)

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
Cl (mEq/L)	EN群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	99.0 ± 5.6	100.2 ± 4.9	100.9 ± 4.8
		Median	99.0	100.0	101.0
	RS群	Min~Max	85~111	89~112	92~111
		N	51	51	51
		Mean ± S.D.	98.5 ± 5.9	98.6 ± 5.9	98.8 ± 5.3
Ca (mg/dL)	EN群	Median	99.0	99.0	99.0
		Min~Max	77~109	78~109	85~111
		N	50	50	50
	RS群	Mean ± S.D.	8.69 ± 0.42	8.71 ± 0.41	8.76 ± 0.40
		Median	8.80	8.75	8.80
		Min~Max	7.7~9.6	7.6~9.5	7.7~9.6
Mg (mg/dL)	EN群	N	51	50	51
		Mean ± S.D.	8.82 ± 0.47	8.85 ± 0.46	8.90 ± 0.40
		Median	8.90	8.80	8.90
	RS群	Min~Max	7.2~9.6	7.8~9.9	8.0~9.8
		N	50	50	50
		Mean ± S.D.	2.21 ± 0.17	2.22 ± 0.17	2.21 ± 0.17
P (mg/dL)	EN群	Median	2.20	2.20	2.20
		Min~Max	1.8~2.6	1.8~2.7	1.8~2.6
		N	51	51	51
	RS群	Mean ± S.D.	2.31 ± 0.52	2.24 ± 0.41	2.24 ± 0.35
		Median	2.20	2.20	2.20
		Min~Max	1.6~5.2	1.6~4.1	1.6~3.9
P (mg/dL)	EN群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	3.46 ± 0.52	3.78 ± 0.54	3.80 ± 0.51
		Median	3.40	3.70	3.90
	RS群	Min~Max	2.5~4.8	2.5~4.9	2.7~4.9
		N	51	50	51
		Mean ± S.D.	3.72 ± 0.55	3.55 ± 0.52	3.70 ± 0.59
RS群	Median	3.70	3.50	3.70	
	Min~Max	2.5~5.5	2.5~5.5	2.5~5.5	

(表つづく)

[表9 副次評価項目の記述統計量 (FAS) のつづき]

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
Fe ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	EN 群	N	47	47	48
		Mean $\pm$ S.D.	58.9 $\pm$ 19.2	61.4 $\pm$ 20.9	63.5 $\pm$ 25.4
		Median	59.0	63.0	60.5
		Min~Max	26~121	23~129	23~163
	RS 群	N	49	44	50
		Mean $\pm$ S.D.	62.1 $\pm$ 23.5	59.3 $\pm$ 23.7	59.5 $\pm$ 21.9
		Median	59.0	55.5	55.5
		Min~Max	24~123	19~123	22~112
Zn ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	EN 群	N	50	50	50
		Mean $\pm$ S.D.	56.8 $\pm$ 12.7	56.2 $\pm$ 10.5	55.7 $\pm$ 11.0
		Median	56.0	53.0	53.5
		Min~Max	30~106	25~89	31~85
	RS 群	N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	60.9 $\pm$ 14.3	58.7 $\pm$ 13.7	58.8 $\pm$ 14.3
		Median	56.0	57.0	56.0
		Min~Max	30~97	38~105	33~98
Mn ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	EN 群	N	49	50	50
		Mean $\pm$ S.D.	0.85 $\pm$ 0.29	0.85 $\pm$ 0.33	0.87 $\pm$ 0.27
		Median	0.80	0.90	0.90
		Min~Max	0.3~1.8	0.2~2.1	0.3~1.7
	RS 群	N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	1.06 $\pm$ 0.53	1.05 $\pm$ 0.48	1.10 $\pm$ 0.56
		Median	0.90	0.90	0.90
		Min~Max	0.4~3.3	0.4~2.6	0.3~3.2
Se ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	EN 群	N	50	50	50
		Mean $\pm$ S.D.	9.52 $\pm$ 2.92	9.76 $\pm$ 2.91	10.0 $\pm$ 2.80
		Median	9.15	9.30	9.50
		Min~Max	3.7~17.0	4.1~19.4	5.2~20.9
	RS 群	N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	9.40 $\pm$ 2.58	9.35 $\pm$ 2.52	9.09 $\pm$ 2.33
		Median	9.10	9.40	8.60
		Min~Max	4.3~14.0	4.4~14.4	4.7~15.3

(表つづく)

(表のつづき)

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
F-T3 (pg/mL)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	2.708 ± 0.695	2.638 ± 0.674	2.691 ± 0.819
		Median	2.590	2.480	2.505
	Min~Max	1.78~5.96	1.60~5.91	1.67~7.19	
	RS 群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	2.645 ± 0.498	2.684 ± 0.538	2.711 ± 0.597
Median		2.550	2.590	2.530	
Min~Max	1.68~4.24	1.77~4.49	1.64~4.90		
F-T4 (ng/dL)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	1.350 ± 0.346	1.321 ± 0.336	1.345 ± 0.363
		Median	1.300	1.265	1.225
	Min~Max	0.77~2.53	0.83~2.42	0.81~2.71	
	RS 群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	1.201 ± 0.219	1.233 ± 0.218	1.247 ± 0.200
Median		1.200	1.230	1.280	
Min~Max	0.75~1.70	0.76~1.77	0.82~1.74		
Cu (μg/dL)	EN 群	N	50	50	50
		Mean ± S.D.	115.9 ± 33.9	115.6 ± 34.0	116.5 ± 32.4
		Median	116.5	114.0	118.5
	Min~Max	35~239	32~231	36~218	
	RS 群	N	51	51	51
		Mean ± S.D.	116.1 ± 31.0	115.8 ± 31.3	116.9 ± 29.0
Median		123.0	119.0	119.0	
Min~Max	33~180	32~181	25~173		
Cr* (μg/dL)	EN 群	N	49	50	50
		Mean ± S.D.	0.052 ± 0.045	0.048 ± 0.043	0.047 ± 0.039
		Median	0.050	0.030	0.040
	Min~Max	0.01~0.16	0.01~0.15	0.01~0.17	
	RS 群	N	51	50	51
		Mean ± S.D.	0.052 ± 0.074	0.050 ± 0.050	0.046 ± 0.038
Median		0.030	0.040	0.040	
Min~Max	0.01~0.50	0.01~0.26	0.01~0.16		

\*: 測定限界値 (0.02 μg/dL) 以下は、測定限界下限値の半量として取り扱った。

(表つづく)

[表9 副次評価項目の記述統計量 (FAS) のつづき]

検査項目	投与群	統計量	移行期1日目	維持期1日目	維持期終了翌日
総カルニチン ( $\mu\text{mol/L}$ )	EN 群	N	50	50	50
		Mean $\pm$ S.D.	44.54 $\pm$ 12.42	53.09 $\pm$ 13.85	60.36 $\pm$ 13.15
		Median	45.20	53.10	59.95
	RS 群	Min~Max	16.4~70.0	26.7~95.0	33.7~96.0
		N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	45.68 $\pm$ 19.47	42.59 $\pm$ 16.39	40.27 $\pm$ 14.72
VA ( $\mu\text{g/dL}$ )	EN 群	Median	44.90	41.90	39.10
		Min~Max	11.4~112.6	10.5~100.0	10.2~76.3
		N	50	50	50
	RS 群	Mean $\pm$ S.D.	38.19 $\pm$ 12.20	39.72 $\pm$ 12.20	40.23 $\pm$ 11.40
		Median	36.10	39.10	40.15
		Min~Max	12.5~73.6	17.1~70.8	15.5~68.5
25OHVD ( $\text{ng/mL}$ )	EN 群	N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	39.31 $\pm$ 12.91	39.57 $\pm$ 13.47	41.42 $\pm$ 14.22
		Median	36.40	36.90	39.10
	RS 群	Min~Max	19.7~76.1	16.3~81.5	14.4~83.2
		N	49	48	48
		Mean $\pm$ S.D.	17.29 $\pm$ 7.96	18.08 $\pm$ 7.64	20.50 $\pm$ 7.29
VE分画 ( $\alpha$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	EN 群	Median	17.00	17.80	19.75
		Min~Max	4.7~42.5	5.4~39.1	7.1~43.3
		N	50	50	51
	RS 群	Mean $\pm$ S.D.	17.04 $\pm$ 9.55	16.98 $\pm$ 8.28	16.15 $\pm$ 8.31
		Median	13.35	14.20	14.10
		Min~Max	5.7~43.2	3.7~37.9	6.1~43.5
VE分画 ( $\alpha$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	EN 群	N	49	50	50
		Mean $\pm$ S.D.	11.566 $\pm$ 3.710	12.114 $\pm$ 3.723	11.789 $\pm$ 3.819
		Median	10.940	11.535	11.335
	RS 群	Min~Max	5.72~20.83	5.63~22.99	6.01~24.97
		N	51	51	51
		Mean $\pm$ S.D.	11.473 $\pm$ 3.886	10.667 $\pm$ 3.318	9.920 $\pm$ 3.036
RS 群	Median	10.260	9.510	9.130	
	Min~Max	4.55~20.55	4.89~19.28	4.26~22.22	

副次評価項目の移行期1日目, 維持期1日目, 維持期終了翌日の記述統計量。

表10 副次評価項目の治験薬投与前後の変化量の群間比較 (FAS)

検査項目	統計量	EN群	RS群	群間比較
TP (g/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.511 t 検定 P=0.663
	Mean ± S.D.	0.04 ± 0.34	0.07 ± 0.45	
	Median	0.00	0.10	
	Min~Max	-1.1~0.8	-1.0~1.6	
Alb (g/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.232 t 検定 P=0.443
	Mean ± S.D.	0.03 ± 0.20	0.06 ± 0.23	
	Median	0.00	0.10	
	Min~Max	-0.6~0.4	-0.5~0.7	
Na (mEq/L)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.393 t 検定 P=0.158
	Mean ± S.D.	0.8 ± 2.4	0.1 ± 3.0	
	Median	0.5	1.0	
	Min~Max	-5~7	-15~4	
K (mEq/L)	N	46	48	Wilcoxon 検定 P=0.167 t 検定 P=0.033**
	Mean ± S.D.	0.23 ± 0.50	0.05 ± 0.32	
	Median	0.10	0.05	
	Min~Max	-0.4~2.1	-0.6~1.0	
Cl (mEq/L)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.007** t 検定 P=0.009**
	Mean ± S.D.	1.9 ± 3.2	0.3 ± 2.7	
	Median	1.5	0.0	
	Min~Max	-5~13	-10~8	
Ca (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.822 t 検定 P=0.828
	Mean ± S.D.	0.07 ± 0.31	0.08 ± 0.35	
	Median	0.00	0.10	
	Min~Max	-0.5~0.9	-0.7~0.9	
Mg (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.181 t 検定 P=0.108
	Mean ± S.D.	0.00 ± 0.13	-0.07 ± 0.31	
	Median	0.00	0.00	
	Min~Max	-0.4~0.3	-2.0~0.2	
P (mg/dL)	N	50	51	Wilcoxon 検定 P<0.001** t 検定 P<0.001**
	Mean ± S.D.	0.34 ± 0.43	-0.02 ± 0.51	
	Median	0.30	0.00	
	Min~Max	-0.8~1.5	-1.2~1.7	

(表つづく)

[表10 副次評価項目の治験薬投与前後の変化量の群間比較 (FAS) のつづき]

検査項目	統計量	EN群	RS群	群間比較
Fe ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	46	48	Wilcoxon 検定 P=0.067 t検定 P=0.114
	Mean $\pm$ S.D.	4.5 $\pm$ 21.3	-1.6 $\pm$ 15.4	
	Median	3.0	-4.0	
	Min~Max	-41~83	-37~48	
Zn ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.153 t検定 P=0.536
	Mean $\pm$ S.D.	-1.1 $\pm$ 8.6	-2.1 $\pm$ 6.7	
	Median	0.0	-3.0	
	Min~Max	-23~12	-17~14	
Mn ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	49	51	Wilcoxon 検定 P=0.593 t検定 P=0.693
	Mean $\pm$ S.D.	0.02 $\pm$ 0.17	0.04 $\pm$ 0.25	
	Median	0.00	0.10	
	Min~Max	-0.4~0.4	-0.7~0.8	
Se ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.002** t検定 P=0.003**
	Mean $\pm$ S.D.	0.48 $\pm$ 1.54	-0.30 $\pm$ 1.06	
	Median	0.50	-0.20	
	Min~Max	-3.3~4.8	-3.4~2.1	
F-T3 ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.088 t検定 P=0.146
	Mean $\pm$ S.D.	-0.017 $\pm$ 0.320	0.066 $\pm$ 0.248	
	Median	0.010	0.040	
	Min~Max	-0.84~1.23	-0.48~0.66	
F-T4 ( $\text{ng}/\text{dL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.044** t検定 P=0.040**
	Mean $\pm$ S.D.	-0.005 $\pm$ 0.145	0.046 $\pm$ 0.099	
	Median	0.010	0.040	
	Min~Max	-0.51~0.37	-0.27~0.29	
Cu ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 P=0.919 t検定 P=0.905
	Mean $\pm$ S.D.	0.5 $\pm$ 8.9	0.8 $\pm$ 11.4	
	Median	0.0	0.0	
	Min~Max	-21~19	-26~36	
Cr* ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	N	49	51	Wilcoxon 検定 P=0.640 t検定 P=0.895
	Mean $\pm$ S.D.	-0.005 $\pm$ 0.043	-0.006 $\pm$ 0.072	
	Median	0.000	0.000	
	Min~Max	-0.11~0.11	-0.40~0.15	

\* : 測定限界値 (0.02  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) 以下は, 測定限界下限値の半量として取り扱った。

(表つづく)

(表のつづき)

検査項目	統計量	EN群	RS群	群間比較
総カルニチン ( $\mu\text{mol/L}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 $P < 0.001^{**}$ t 検定 $P < 0.001^{**}$
	Mean $\pm$ S.D.	15.82 $\pm$ 12.29	-5.41 $\pm$ 9.37	
	Median	15.25	-4.50	
	Min~Max	-8.8~56.9	-36.3~16.2	
VA ( $\mu\text{g/dL}$ )	N	50	51	Wilcoxon 検定 $P = 0.870$ t 検定 $P = 0.949$
	Mean $\pm$ S.D.	2.04 $\pm$ 6.14	2.11 $\pm$ 4.62	
	Median	2.25	2.30	
	Min~Max	-14.4~15.6	-9.5~13.0	
25OHVD ( $\text{ng/mL}$ )	N	48	50	Wilcoxon 検定 $P < 0.001^{**}$ t 検定 $P < 0.001^{**}$
	Mean $\pm$ S.D.	3.06 $\pm$ 2.64	-0.86 $\pm$ 2.79	
	Median	2.95	-0.45	
	Min~Max	-3.0~8.1	-12.9~3.0	
VE分画 ( $\alpha$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	N	49	51	Wilcoxon 検定 $P < 0.001^{**}$ t 検定 $P < 0.001^{**}$
	Mean $\pm$ S.D.	0.236 $\pm$ 2.181	-1.553 $\pm$ 2.157	
	Median	0.160	-1.290	
	Min~Max	-4.26~5.71	-9.86~2.85	

\*\* :  $P < 0.05$

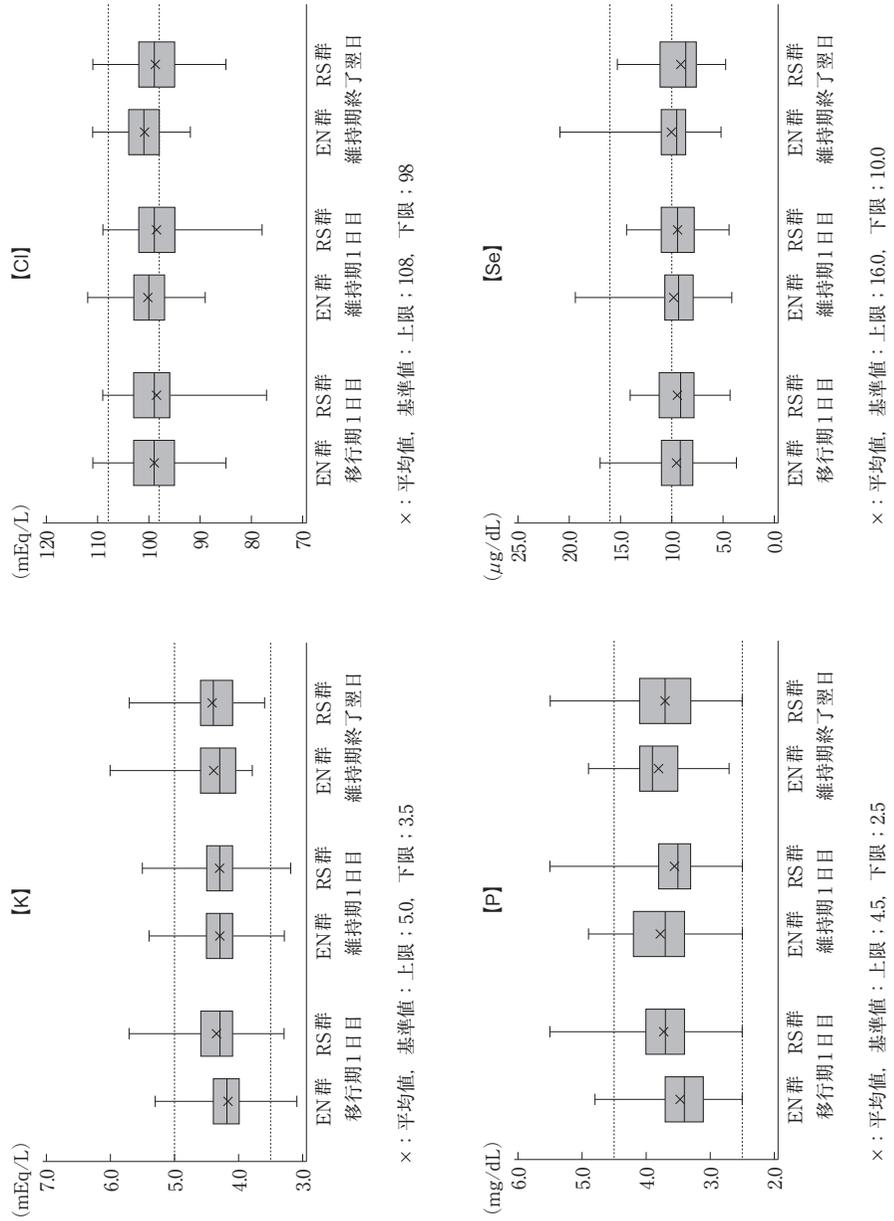
副次評価項目の治験薬投与前後における変化量の群間比較。K, Cl, P, Se, F-T4, 総カルニチン, 25OHVDおよびVE分画 ( $\alpha$ ) に差が認められた。

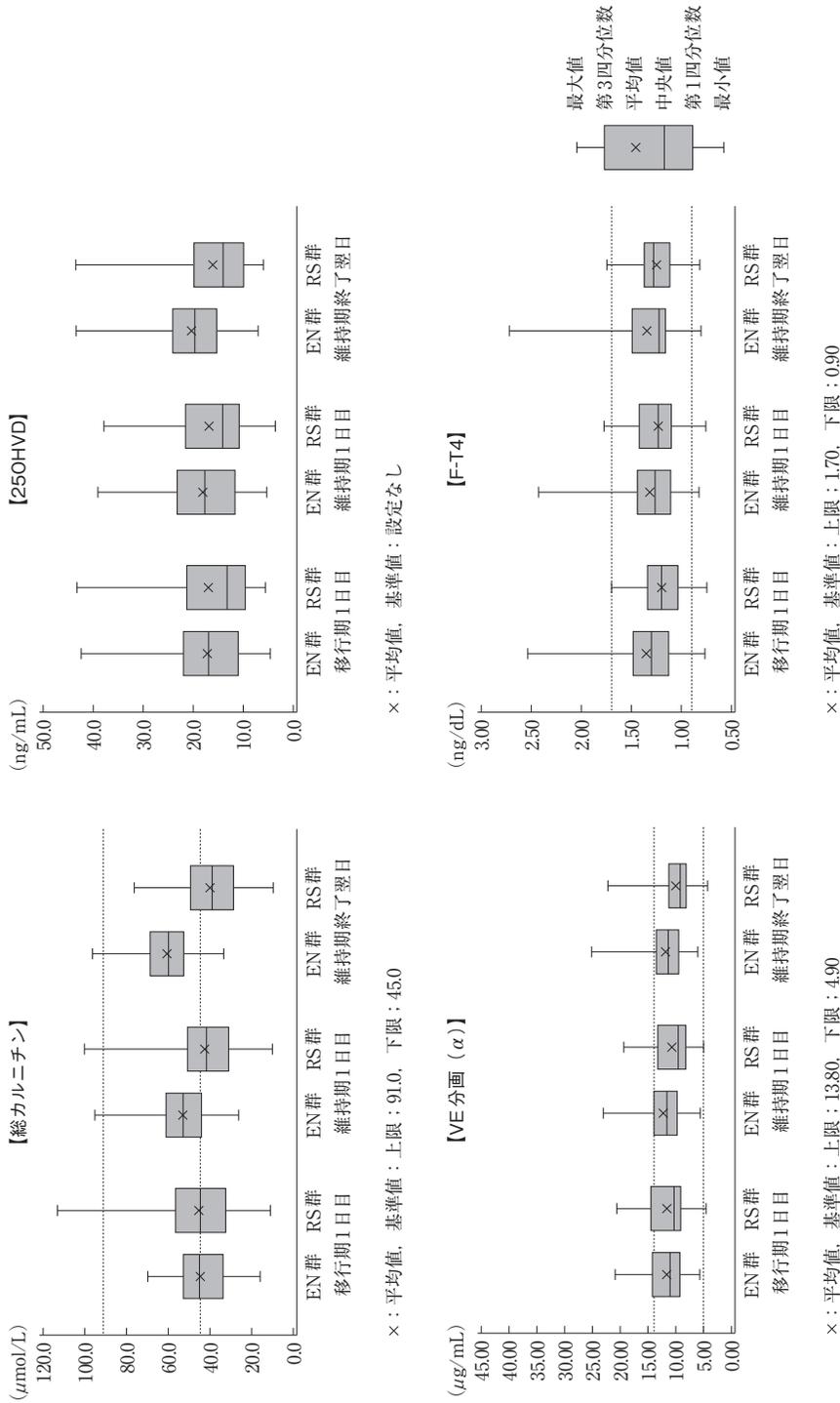
けるビタミン・ミネラル欠乏のリスクの低減が期待される。特に頻回な採血等での評価が困難な在宅療養中の患者においては、安全な療養の継続に寄与できると考えられる。

本治験の限界として、対象を入院可能な20歳以上の患者とした点および治験薬投与期間が11日間という比較的短い期間であったという点が挙げられる。今後、在宅療養中の患者や20歳未満の患者へ投与した場合の効果について検討する必要があると考えられる。また、EN-P09に新規配合または増量配合した成分による欠乏症のリスクの低減効果については、今後、長期投与により検証する必要があると考えられる。

## 結 論

経腸栄養による栄養管理を必要とする患者を対象に、RASSを対照薬としてEN-P09の有効性および安全性を多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験で検討した。本治験に登録された患者は低い維持エネルギー量で栄養管理されていた。本治験の結果から、EN-P09の栄養学的な効果は認められ、EN-P09はRASSと同様の栄養管理が可能な製剤であると考えられた。また、EN-P09の安全性に関してはRASSと同様の安全性を有すると考えられた。RASSと比較してEN-P09に新規配合または増量配合した成分の一部で血中濃度の増





副次評価項目のうち、治験薬投与前後における変化量の群間比較に差が認められたK, Cl, P, Se, 総カルニチン, 25OHVD, VE分画 ( $\alpha$ ) およびF-T4の箱ひげ図。

図6 K, Cl, P, Se, 総カルニチン, 25OHVD, VE分画 ( $\alpha$ ) およびF-T4の箱ひげ図 (FAS)

表11 「カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018」に基づくカルニチン欠乏症の集計 (FAS)

投与群	区分	移行期1日目 例数 (割合, %)	維持期終了翌日 例数 (割合, %)
EN 群 (N=50)	A : FC<20.0 $\mu$ mol/L	3 ( 6.0)	0 ( 0.0)
	B : 20.0 $\leq$ FC<36.0 $\mu$ mol/LまたはAC/FC>0.4	19 (38.0)	7 (14.0)
	C : 36.0 $\leq$ FC $\leq$ 74.0 $\mu$ mol/L	28 (56.0)	42 (84.0)
	D : FC>74.0 $\mu$ mol/L	0 ( 0.0)	1 ( 2.0)
RS 群 (N=51)	A : FC<20.0 $\mu$ mol/L	6 (11.8)	6 (11.8)
	B : 20.0 $\leq$ FC<36.0 $\mu$ mol/LまたはAC/FC>0.4	16 (31.4)	21 (41.2)
	C : 36.0 $\leq$ FC $\leq$ 74.0 $\mu$ mol/L	27 (52.9)	24 (47.1)
	D : FC>74.0 $\mu$ mol/L	2 ( 3.9)	0 ( 0.0)

割合は欠測の症例を含んで算出。

FC：遊離カルニチン濃度，AC：アシルカルニチン濃度

A：「カルニチン欠乏症」と診断。レボカルニチン製剤の投与を積極的に考慮する。

B：「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断。臨床症状，年齢，食事形態などから総合的にレボカルニチン製剤の投与を検討。

C：正常

D：肝不全・肝硬変横紋筋融解症など。臨床症状などから医師が必要と判断した場合はレボカルニチン製剤を投与。

移行期1日目は「カルニチン欠乏症」または「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」に区分される割合がEN群44.0%，RS群43.1%であったが，維持期終了翌日はEN群14.0%，RS群52.9%であった。

表12 「セレン欠乏症の診療指針2018」に基づくセレン欠乏症の集計 (FAS)

投与群	区分	移行期1日目 例数 (割合, %)	維持期終了翌日 例数 (割合, %)
EN 群 (N=50)	血清セレン値 $\leq$ 10.0 $\mu$ g/dL	34 (68.0)	27 (54.0)
	血清セレン値>10.0 $\mu$ g/dL	16 (32.0)	23 (46.0)
RS 群 (N=51)	血清セレン値 $\leq$ 10.0 $\mu$ g/dL	30 (58.8)	33 (64.7)
	血清セレン値>10.0 $\mu$ g/dL	21 (41.2)	18 (35.3)

割合は欠測の症例を含んで算出。

移行期1日目は血清セレン値 $\leq$ 10.0 $\mu$ g/dLがEN群68.0%，RS群58.8%であったが，維持期終了翌日はEN群54.0%，RS群64.7%であった。

加が認められ，長期経腸栄養管理の患者および低い維持エネルギー量で栄養管理される患者のビタミン・ミネラル等の欠乏症を回避できる可能性が示唆された。

#### <謝辞>

本治験の実施に御協力いただきました患者各位へ御礼申し上げます。また，以下の治験実施医療機関，治験責任医師およびスタッフの方々へ御礼申し上げます（所属は治験実施時，敬称略）。

独立行政法人国立病院機構（NHO）千葉東病院（武田貴裕），NHO相模原病院（長谷川一子），NHO

表 13 有害事象・副作用等の集計 (SAS)

項目	EN 群 (N=54)		RS 群 (N=54)		発現率の群間比較 (Fisher 正確検定)
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	
有害事象	19	35.2	17	31.5	P = 0.838
副作用	6	11.1	6	11.1	P = 1.000
重篤な有害事象	0	0.0	1	1.9	P = 1.000
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	—
治験薬の投与量・用法変更, 休薬, 投与中止した有害事象	4	7.4	1	1.9	P = 0.363

有害事象, 副作用, 重篤な有害事象, 重篤な副作用および治験薬の投与量・用法変更, 休薬, 投与中止した有害事象のいずれの発現率も, 両群間で差はなかった。

表 14 事象別の副作用の集計 (SAS)

器官別大分類 (SOC)	EN 群 (N=54)			RS 群 (N=54)			発現率の群間比較 (Fisher 正確検定)	
	基本語 (PT)	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)		件数
心臓障害		0	0.0	0	1	1.9	1	P = 1.000
頻脈		0	0.0	0	1	1.9	1	
胃腸障害		2	3.7	2	3	5.6	3	P = 1.000
腹部膨満		0	0.0	0	1	1.9	1	
便秘		2	3.7	2	1	1.9	1	
悪心		0	0.0	0	1	1.9	1	
一般・全身障害および 投与部位の状態		0	0.0	0	1	1.9	1	P = 1.000
発熱		0	0.0	0	1	1.9	1	
臨床検査		3	5.6	3	3	5.6	6	P = 1.000
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加		0	0.0	0	1	1.9	1	
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加		0	0.0	0	1	1.9	1	
血中トリグリセリド増加		1	1.9	1	0	0.0	0	
血中亜鉛減少		1	1.9	1	0	0.0	0	
C-反応性蛋白増加		1	1.9	1	0	0.0	0	
カルニチン減少		0	0.0	0	2	3.7	2	
白血球数増加		0	0.0	0	1	1.9	1	
血小板数増加		0	0.0	0	1	1.9	1	
代謝および栄養障害		2	3.7	2	1	1.9	2	
高血糖		2	3.7	2	0	0.0	0	
高カリウム血症		0	0.0	0	1	1.9	1	
低ナトリウム血症		0	0.0	0	1	1.9	1	

EN 群で発現した副作用はすべて経腸栄養施行時に報告されている事象であり, EN-P09 に特異的な副作用は認められなかった。

医王病院（石田千穂），NHO まつもと医療センター（中村昭則），NHO 長良医療センター（安田邦彦），NHO 京都都病院（川村和之），NHO 鳥取医療センター（金藤大三，土居 充），NHO 南岡山医療センター（原口 俊），NHO 広島西医療センター（渡邊千穂），NHO 徳島病院（三ツ井貴夫），NHO 福岡東医療センター（李 守永），NHO 熊本再春医療センター（石崎雅俊），NHO 熊本再春医療センター（今村穂積），医療法人慶友会 守谷慶友病院（今村 明），特定医療法人丸山会 丸子中央病院（松澤賢治），NHO 四国こどもとおとなの医療センター（桐野友子），独立行政法人地域医療機能推進機構 二本松病院（六角裕一），公益財団法人 会田病院（水野真之），医療法人ピーアイエー ナカムラ病院（中村貴志），医療法人社団高邦会 高木病院（小野恭裕）

#### 利益相反

本治験は各々の治験実施医療機関とイーエヌ大塚製薬株式会社との間で受託研究（治験）契約を締結して実施した。また，モニタリング，症例登録・割付，データマネジメント，統計解析，臨床検査，治験薬保管・輸送は開発業務受託機関とイーエヌ大塚製薬株式会社との間で委受託業務契約を締結して実施した。丸山道生は本治験の医学専門家であり，治験に際してイーエヌ大塚製薬株式会社と医学専門家業務委嘱契約を締結した。森 貴志，菅 忠博，中村 清はイーエヌ大塚製薬株式会社の社員である。

#### 参 考 文 献

- 1) イーエヌ大塚製薬株式会社. ラコール® NF 配合経腸用半固形剤 添付文書，2022年4月改訂（第1版）.
- 2) 大平雅一. 第3章 経腸栄養法と静脈栄養法 III. 経腸栄養法 E. 経腸栄養の合併症とその対策. In: 日本臨床栄養代謝学会（編），JSPEN テキストブック. 東京，南江堂；2021. p.260-9.
- 3) 合田文則. II 半固形経腸栄養剤（食品）による短時間注入法. In: 胃瘻からの半固形短時間摂取法ガイドブック 胃瘻患者のQOL向上をめざして. 東京，医歯薬出版；2006. p.9-18.

- 4) 藤谷順子. 嚥下障害患者の栄養管理. 栄養-評価と治療 2005；22(1)：17-21.
- 5) 金子哲也，奥土居良恵，押見教美ほか. 胃瘻患者の長期管理における，半固形化経腸栄養剤投与の有用性. 群馬医学 2004；80：160-3.
- 6) 佐々木吉明，丸山静男，成田由美. 重症心身障害児（者）に対する固形化経管栄養液の使用経験. 小児科診療 2006；69(2)：263-6.
- 7) 村松博士，田中育太，庵原秀之ほか. ペクテン・カルシウム含有ゲル化剤により半固形状とした経腸栄養剤による胃瘻造設術後の肺炎と下痢の抑制. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2018；33(1)：611-6.
- 8) 高見澤 滋，瀧谷洋子，畑田智子，吉澤一貴. ミキサー食を用いた半固形食短時間摂取法を行った胃瘻患者66例の検討. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2015；30(5)：1158-63.
- 9) 清水敦哉. 在宅療養における経腸栄養管理（半固形化栄養材）に関するアンケート調査. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017；32(5)：135.
- 10) 健康・栄養情報研究会（編）. 第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準. 東京，第一出版；1999.
- 11) 竹内義明，山村卓也，高橋正一郎ほか. 経管栄養患者の栄養状態の評価—71例の横断調査. 臨床栄養 2012；121(1)：105-11.
- 12) 国立長寿医療研究センター. II. 質問紙調査 1. 研究方法. In: 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. 平成25年3月. p.9-11, <資料>集計結果①男女別.
- 13) Ogawa S, Abe T, Nako K, et al. Eicosapentaenoic acid improves glycemic control in elderly bedridden patients with Type 2 Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2013；231(1)：63-74.
- 14) 坂下玲子，高見美保，森本美智子ほか. 食形態が施設入居高齢者の健康に与える影響と関連要因 単一施設の調査結果. *UH CNAS RINCPC Bulletin.* 2015；22：27-39.
- 15) 合志 聡，禿 晃仁，鈴木庸弘，武井伸一. ペ

- クチン含有濃厚流動食を自然落下法で経鼻栄養した際に消化器症状に及ぼす影響に関する研究. 新薬と臨牀 2015 ; 64(9) : 1016-21.
- 16) 小山彰子, 横山弥枝. 特別養護老人ホーム入所高齢者における排便状況の探索的検討. 栄養学雑誌 2021 ; 79(3) : 151-61.
- 17) 三橋直樹, 國見友恵, 高崎美幸ほか. 療養病床に入院する経腸栄養患者における基礎代謝量の実測値と推定値の乖離とその影響因子について. JSPEN. 2021 ; 3(3) : 175-82.
- 18) 名徳倫明, 龍野祥一, 岩浪亮人ほか. 医薬品半固形経腸栄養剤の処方実態と併用薬剤の現状. 薬局薬学 2022 ; 14(1) : 8-14.
- 19) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書. 令和元年12月.
- 20) Q17: 医学的異常値, 統計的外れ値の考え方は?. In: 佐久間 昭 (編著). 医薬統計Q & A. 東京, 金原出版; 2007. p.157-63.
- 21) 位田 忍, 岩崎裕治, 内田恵一ほか. カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018. 2018年11月.
- 22) 児玉浩子, 浅桐公男, 恵谷ゆりほか. セレン欠乏症の診療指針2018. 日本臨床栄養学会雑誌 2018 ; 40(4) : 239-83.

**A Study on The Efficacy and Safety of A Novel Semi-digested Semi-solid Enteral Nutrition Product, EN-P09, in Patients Receiving Enteral Nutrition : A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group, Controlled Phase III Trial Using “RACOL<sup>®</sup>-NF Semi Solid for Enteral Use” as The Control**

Michio Maruyama<sup>1</sup>, Takashi Mori<sup>2</sup>, Tadahiro Kan<sup>2</sup> and Toru Nakamura<sup>2</sup>

1 : *Department of Surgery, Tanashi Hospital*

2 : *Research & Development Division, EN Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

Corresponding author : Takashi Mori

Research & Development Division, EN Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Nikko-Kanda Bldg. 6F, 1-1 Kanda-ogawamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0052, Japan

Tel : +81-3-6632-3516 Fax : +81-3-6632-3510

E-mail : Mori.Takashi.a@otsuka.jp

**Abstract**

EN-P09 is a semi-solid enteral nutrition product formulated to meet most of the daily recommended dietary allowance or adequate intake of vitamins and minerals as stipulated in the “Dietary Reference Intakes for Japanese (2020)” established by the Ministry of Health, Labour, and Welfare, with an energy intake of 900 kcal. The efficacy and safety of EN-P09 was investigated in a multicenter, randomized, open-label, parallel-group, controlled study using “RACOL<sup>®</sup>-NF Semi Solid for Enteral Use (RASS)” as a control in patients requiring enteral nutrition. The study drugs meeting the maintenance energy requirement of approximately were administered for 7 days. In this study, 54 patients were enrolled in each group. The nutrition of this patient population was managed on a low maintenance energy level with an average daily

energy intake of approximately 1000 kcal. Changes in the primary endpoints (TTR, RBP, and Tf) before and after the administration of the study drugs showed the nutritional efficacy of EN-P09. On the basis of the proportion of patients outside the acceptable intervals, it was considered that EN-P09 is a formulation that provides nutritional management similar to RASS. The incidences of adverse events and side effects were comparable between the two groups, suggesting that EN-P09 is as safe as RASS. Regarding the formulation constituents such as vitamins and minerals that were newly added or increased in EN-P09, some of them show potential for preventing deficiencies.

(受理日：2024年8月22日)