

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児外科学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤 (精製魚油エマルジョン)
	販売名	Omegaven (オメガベン)
	会社名	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
	国内関連学会	日本静脈経腸栄養学会、日本小児科学会、日本小児消化器栄養肝臓学会 (選定理由) 適応疾患となる静脈栄養 (腸管不全) 関連肝障害の患者を対象とする学会であるため。
未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞*における栄養補給
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	体重 1 kg あたり 1 日 1 g (Omegaven として 10 mL) を 8 時間~24 時間かけて経静脈的に持続投与する (0.15g/kg/hr を越えない速度で投与する)
	備考	(特記事項等) *米国承認に準拠し、2 週間以上の静脈栄養を必要であることが予想され、直接ビリルビン 2mg/dL 以上の胆汁うっ滞 (黄疸) を有する小児腸管不全を本剤の適応とし、静脈栄養関連胆汁うっ滞の予防を意図しない  <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品	約 100~150 人 <推定方法> 新生児に発症する腸管不全 (短腸症候群、腸管運動機能不全など)	

<p>の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>は2013年の日本小児外科学会新生児外科集計によると年間206例発症する。新生児以降に発症するものを含めると年間約250例が発症すると推測される。このうち約30~70%に肝障害(胆汁うっ滞)を発症すると推測される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>腸管不全とは短腸症候群(先天性疾患や腸管の血流障害、壊死などにより腸管が切除され機能的腸管の短くなった状態)、腸管運動機能障害、難治性下痢などの機能的腸管不全などにより生命の維持や成長発育に必要な栄養を腸管から吸収することができず、経静脈的な栄養補給を要する病態である。</p> <p>腸管不全において静脈栄養や感染、炎症などにより合併症として腸管不全関連肝障害と呼ばれる肝機能障害を来す。腸管不全関連肝障害のうち静脈栄養(特定の栄養素、成分の不足や過剰、毒性など)を要因とするものを静脈栄養関連肝障害と呼び、特に黄疸(胆汁うっ滞)を呈するものを静脈栄養関連胆汁うっ滞と呼ぶ。小児(特に先天性、新生児、乳児発症)の腸管不全は静脈栄養関連胆汁うっ滞を発症する危険性が高く、その要因として大豆由来静注用脂肪乳剤との関連が指摘されている。</p> <p>小児腸管不全症例において静脈栄養関連胆汁うっ滞(腸管不全関連肝障害)を発症した場合、栄養(必須脂肪酸)補給の手段が既存の大豆由来脂肪乳剤のみで、肝臓-小腸移植が実施できない場合には、その半数が死亡すると推定される(静脈栄養への依存度の高い重症例では肝機能障害も重症化し致死率が高い)。</p> <p>大豆由来脂肪乳剤の投与量制限(体重1kgあたり脂肪として1g以下に制限)により肝機能障害の発症や重症化を予防(治療)可能との報告もあるが、<math>\omega</math>3系必須脂肪酸をほとんど含まない大豆由来脂肪乳剤を使用し、かつその投与量を制限することにより、重篤な(<math>\omega</math>3系)必須脂肪酸欠乏をきたす可能性があり、成長発達(特に中枢</p>

	<p>神経系の発達) 障害をきたす可能性が高い.小児の脳の重量の 60% は脂肪で、DHA などの<math>\omega</math>3系脂肪酸の比率が特に高いことが知られている.</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>静脈栄養関連胆汁うっ滞(腸管不全関連肝障害)は特に小児の腸管不全症例において発症し、重症化しやすく、致死的である. 小児腸管不全における主な死亡原因は静脈栄養関連胆汁うっ滞であることが知られている. 肝障害が進行した場合の唯一の治療法である肝臓-小腸移植は小児の脳死ドナーの極めて少ない日本国内において実施が極めて困難である. 肝障害の特にリスクの高い小児期を本剤の使用により肝機能障害や必須脂肪酸欠乏をきたすことなく乗り切ることができれば、多くの腸管不全症例で安定した長期栄養管理が可能となる. 肝臓-小腸移植あるいは小腸単独移植がその後必要となった場合も、成人ドナーからより安全に移植が可能となる.</p> <p>小児静脈栄養関連胆汁うっ滞 (腸管不全関連肝障害) に対する本剤の適応承認は海外でも得られていなかったが、その有効性 (効能・効果) と安全性は広く知られており、多くの臨床研究においてその有効性と安全性が報告される. またガイドライン (ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr, 2018) において、未熟児・新生児・乳幼児・小児に対して<u>数日間以上の静脈栄養補給を行う場合には、大豆由来脂肪乳剤の単独使用は継続すべきではなく、魚油を含む脂肪乳剤を選択すべきである (エビデンスレベル: 1-、推奨度 A)</u>、と記載され、小児腸管不全における本剤の使用は標準的治療に位置付けられている.</p> <p>「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」に示す米国での臨床試験において、既存の大豆由来静注用脂肪乳剤と比べ、「小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における<u>栄養補給</u>」について、有効性・安全性が明らかに優れている.</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を	<p><input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (必ずいずれかをチェックする。)</p>

含む) 収集への協力	
備考	<p>厚労省推奨の至適必須脂肪酸バランスは<math>\omega 6 : \omega 3 = 1 : 1 \sim 4 : 1</math>である。大豆由来脂肪乳剤は、炎症性メディエーター材料となる<math>\omega 6</math>系脂肪酸が抗炎症性<math>\omega 3</math>系脂肪酸の7倍含有され、肝障害の原因となる植物ステロール（フィトステロール）の含有量も多い。腸管不全治療には、肝障害の一因となる炎症性メディエーター、サイトカインの上昇を制御可能な脂肪酸バランスを有し有害な植物ステロールを含まない静注用脂肪乳剤が適当と考えられている。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	[欧米等6か国での承認内容]						
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)						
	米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 996 762 1093">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 996 1396 1093">Omegaven (Fresenius Kabi USA, LLC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1093 762 1317">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1093 1396 1317">小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1317 762 2022">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1317 1396 2022">                     推奨 (最大) 投与量は、1日体重1 kgあたり1 g (10 mL) である。                      投与量は年齢、栄養依存度、臨床病態、体重、耐久性、代謝能、患者に付加すべき熱量源などを考慮し決定する。                      中心静脈あるいは末梢静脈から投与する。                      単独あるいは静脈栄養剤と混合して投与可能。                      投与に先立ち、重篤な水分電解質異常を補正すること、また血清中性脂肪値を測定し、基礎値を確定すること。                      静脈栄養に依存する小児 (腸管不全) 患者において直接ビリルビン値が2 mg/dL以上の胆汁うっ滞 (肝機能障害) を来した場合にただちに適応とする。                      初期の投与速度は血清中性脂肪値の上昇の有無を確認して決定する。                      推奨投与時間: 臨床病態に応じて8~24時間かけて持続静注する。                      本剤の投与は直接ビリルビン値が2 mg/dL以                 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Omegaven (Fresenius Kabi USA, LLC)	効能・効果	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給*	用法・用量
販売名 (企業名)	Omegaven (Fresenius Kabi USA, LLC)						
効能・効果	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給*						
用法・用量	推奨 (最大) 投与量は、1日体重1 kgあたり1 g (10 mL) である。 投与量は年齢、栄養依存度、臨床病態、体重、耐久性、代謝能、患者に付加すべき熱量源などを考慮し決定する。 中心静脈あるいは末梢静脈から投与する。 単独あるいは静脈栄養剤と混合して投与可能。 投与に先立ち、重篤な水分電解質異常を補正すること、また血清中性脂肪値を測定し、基礎値を確定すること。 静脈栄養に依存する小児 (腸管不全) 患者において直接ビリルビン値が2 mg/dL以上の胆汁うっ滞 (肝機能障害) を来した場合にただちに適応とする。 初期の投与速度は血清中性脂肪値の上昇の有無を確認して決定する。 推奨投与時間: 臨床病態に応じて8~24時間かけて持続静注する。 本剤の投与は直接ビリルビン値が2 mg/dL以						

			下になるまで、あるいは静脈栄養を必要としなくなるまで継続する。
	備考		2018年7月27日FDA承認（オーファン） 5 g/50 mL/ボトルおよび 10 g/100 mL/ボトル (0.1 g/mL、10%) *静脈栄養関連胆汁うっ滞（肝障害）の予防を意図しない。 * $\omega 6$ ： $\omega 3$ 必須脂肪酸バランスの改善により得られる効果は証明されていない
英国	販売名（企業名）		Omegaven (Fresenius Kabi Great Britain)
	効能・効果		経口あるいは経腸栄養が不可能な場合、不十分な場合、適応外の場合の、静脈栄養における長鎖 $\omega 3$ 系必須脂肪酸、特にエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）の補給**。
	用法・用量		<b>1日用量：</b> Omegavenとして体重1 kgあたり1 mLから最大2 mL、魚油として0.1 gから最大0.2 g、すなわち体重70 kgの場合で Omegavenとして70 mLから最大140 mLを投与。 <b>最大投与速度：</b> 投与速度は体重1 kgあたり1時間に Omegavenとして0.5 mL、魚油として0.05 gを越えないようにすべきである。この最大投与速度は厳密に守るべきで、さもなければ重篤な高中性脂肪（トリグリセライド）血症を来すおそれがある。 <b>投与方法：</b> 中心静脈あるいは末梢静脈からの投与。容器は使用前に攪拌すべきである。Omegavenが、他の補液製剤（アミノ酸製剤や炭水化物製剤）とともに、点滴ライン内で混合されて投与される場合には、配合禁忌、注意のないことを確認しなくてはならない。
	備考		**本剤は1998年にドイツで承認され、欧州を中心に世界35カ国で承認されている。ただし、その承認内容は今回要望する小児静脈栄養胆汁うっ滞（腸管不全関連肝障害）における栄養補給を効能・効果とした適応ではな

			く、通常の静脈栄養におけるω3系脂肪酸の補給を目的とした使用であり、静脈栄養胆汁うっ滞（腸管不全関連肝障害）における栄養補給を目的とする場合に比べて用量も少ない。また小児に対する適応も有せず、4週間以内という投与期間制限もあり、今回要望する適応（効能・効果、用法・用量）とは異なる。
	独国	販売名（企業名）	Omegaven(Fresenius Kabi Deutschland GmbH)
		効能・効果	同上（英国と同じ）
		用法・用量	同上（英国と同じ）
		備考	同上（英国と同じ）
	仏国	販売名（企業名）	Omegaven(Fresenius Kabi France
		効能・効果	同上（英国と同じ）
		用法・用量	同上（英国と同じ）
		備考	同上（英国と同じ）
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	1) 米国静脈経腸栄養学会（ASPEN）静脈栄養関連肝障害をきたす危険性の高い小児腸管不全症例に対する栄養サポートに関する臨床ガイドライン  Wales PW, et al.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38 (5) 538-55	

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>静脈栄養に長期にわたり依存する小児腸管不全症例は静脈栄養関連肝障害をきたす危険性にさらされている。</p> <p>CQ2: 静脈栄養関連肝障害の危険性を軽減し、またはこれを治療するためにどのような脂肪乳剤を使った治療戦略が可能か? →米国で小児に使用可能な静注用脂肪乳剤は大豆由来のものだけである。大豆由来脂肪乳剤の使用を 1 g/kg/日以下に制限することが肝障害に対する治療として推奨されるが、これを支持する根拠は非常に乏しい。</p> <p>魚油由来脂肪乳剤は米国においてコンパニオンユースのプロトコール下に使用可能であるが、これに対する推奨は FDA の承認を待たなければならない。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>42. Gura KM, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. <i>Pediatrics</i>. 2008; 121(3): e678-e686.</p> <p>43. Le HD, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. <i>Am J Clin Nutr</i>. 2011; 94(3): 749-758.</p> <p>44. Puder M, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. <i>Ann Surg</i>. 2009; 250(3): 395-402.</p> <p>45. de Meijer VE, et al. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. <i>JPEN J Parenter Enteral Nutr</i>. 2009; 33(5): 541-547.</p> <p>46. Goulet O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric</p>

		<p>patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34(5): 485-495.</p> <p>47. Skouroliakou M, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. Eur J Clin Nutr. 2010; 64(9): 940-947.</p> <p>48. Tomsits E, et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, doubleblind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51(4): 514-521.</p> <p>49. Rayyan M, et al. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized doubleblind study in preterm infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012; 36(1) (suppl): 81S-94S.</p>
	備考	(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況を参照
英国	ガイドライン名	欧州消化器肝臓栄養学会/欧州静脈経腸栄養学会/欧州小児放射線学会/中国静脈経腸栄養学会合同小児静脈栄養ガイドライン：脂質 ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids.
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	静脈栄養における脂肪酸供給*** R 4.7 未熟児・新生児・乳幼児・小児に対して <u>数日間以上の静脈栄養補給を行う場合には、ダイズ由来脂肪乳剤は使用し続けるべきではなく、魚油などを含む脂肪乳剤を選択すべきである</u> (エビデンスレベル：1-、推奨度 A)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	R 4.3-4 静注用脂肪乳剤の投与は新生児（未成熟児、成熟児）では 4 g/kg/日、小児では 3 g/kg/日以下に制限すべきである。 R 4.5 成熟新生児あるいは小児においては必須脂肪酸欠乏を防ぐためにリノール酸として最低限 0.1 g/kg/日の投与が必要で、リノレン酸についても適切な投与量が確保されている小児に適



		<p>した脂肪乳剤を使用すべきである。</p> <p>R 4.6 未成熟児においては必須脂肪酸欠乏を防ぐためにリノール酸として最低限 0.25 g/kg/日の投与が必要で、リノレン酸についても適切な投与量が確保されている小児に適した脂肪乳剤を使用すべきである。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>[41] Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil- based lipid emulsions. World Rev Nutr Diet 2015;112:90e114.</p> <p>[42] Lacaille F, et al. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN working group of intestinal failure and intestinal transplantation. J Pediatr Gastro- enterol Nutr 2015;60:272e83.</p> <p>[43] Goulet O, et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr Opin Organ Transplant 2009;14: 256e61.</p> <p>[44] Hojsak I, et al., ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62: 776e92.</p> <p>[45] Colomb V, et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. J Parenter Enteral Nutr 2000; 24: 345e50.</p> <p>[46] Diamond IR, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple- variable analysis. J Parenter Enteral Nutr 2011; 35: 596e602.</p> <p>[47] Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 321e6.</p> <p>[48] Sanchez SE, et al. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated chole- stasis in surgical infants. J Pediatr Surg 2013; 48: 573e8.</p>

		<p>[49] Rollins MD, et al. Effect of decreased parenteral soybean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. J Pediatr Surg 2013; 48: 1348e56.</p> <p>[50] Levit OL, et al. Low-dose intravenous soybean oil emulsion for prevention of cholestasis in preterm neonates. J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 374e82.</p> <p>[51] Nehra D, et al. Provision of a soy-based intravenous lipid emulsion at 1 g/kg/d does not prevent cholestasis in neonates. J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 498e505.</p>
	備考	***静脈栄養関連胆汁うっ滞未発症の小児腸管不全における栄養補給には、魚油を含む配合脂肪乳剤の投与を推奨している。
独国	ガイドライン名	同上
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同上
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上
	ガイドラインの根拠論文	同上
	備考	同上
仏国	ガイドライン名	同上
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同上
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上
	ガイドラインの根拠論文	同上
	備考	同上
加国	ガイドライン	A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of

		ン名	Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease.へ参加しているが、現時点で本剤の適応承認なし.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	なし.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) “*The use of fish oil emulsion in treatment of cholestasis*”

Phase II treatment trial, Children’s Hospital Boston

ボストン小児病院 第II相医師主導臨床(IND)試験

**Omegaven**(魚油由来静脈注射用脂肪乳剤、以下FOLE)1g/体重(kg)/日、と**Intralipid**(大豆由来静脈注射用脂肪乳剤、以下SLE)1~3g/体重(kg)/日、の比較試験

対象:2歳以下、消化管手術後、90日以上静脈栄養を要する見込みの患者で、静脈栄養関連胆汁うっ滞を呈する(2回の連続する血清ビリルビン値が2mg/dL以上の胆汁うっ滞と定義)を対象とし、胆汁うっ滞の消失、死亡、肝移植をエンドポイントとし、FOLEの静脈栄養関連胆汁うっ滞の改善効果を、従来のSLEと比較し検討する。静脈栄養関連胆汁うっ滞は希少疾病であり、歴史対照(historical control)との比較を

行った。

IND #73,488 による、ボストン小児病院における 137 例（個別の緊急使用 IND から移行した患者 6 例を含む）の試験

IND #73,488 および IND #102,843 による、ベイラー医科大学における計 61 例の試験

ボストン小児病院で 2000～2007 年に静脈栄養投与を受けた 2 歳未満の小児から歴史対照を選んだ。これら 47 名の歴史対照はいずれも 2～4 g/kg/日の SLE 投与を受け、静脈栄養関連胆汁うっ滞を発現した患者であった。ボストン小児病院で本剤約 1 g/kg/日による治療を受けた静脈栄養関連胆汁うっ滞患者 137 例と、上記歴史対照群とを比較した。

ベイラー医科大学の試験では、患者計 61 例名のうち最近の 17 例においては、最初に SLE を 1 g/kg/日に制限することが行われた。この SLE 投与はこれら 17 例に奏効せず、本剤 1 g/kg/日に切り替えられた。この SLE 減量患者 17 例を対照として、ベイラー医科大学で FOLE 1 g/kg/日投与のみを受けた患者 44 例と比較した。

加えてボストン小児病院では、2007 年 1 月から 2011 年 6 月までに新生児集中治療室で SLE 投与を受けた全患者のカルテを後向きに調査した。

29 例が 1 g/kg/日以下、31 例が 3 g/kg/日以上 of SLE 投与を受けていた。これら 2 群の比較を補助データとして用い、SLE を減量投与することで静脈栄養関連胆汁うっ滞を予防または治療できるものかどうかを評価し、FOLE でみられた効果が投与された脂肪量の減量によるものではなく、FOLE 自体によるものかどうかを検討した。

結果および考察

ボストン小児病院で実施された試験は、これまで米国を含む世界中で行われた静脈栄養関連胆汁うっ滞の臨床試験の中で患者数が最も多い試験である。FOLE は約 1 g/kg/日の用量で投与され、SLE は 2～4 g/kg/日の用量で投与されていた。

直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した静脈栄養関連胆汁うっ滞患者において、ベイラー医科大学とボストン小児病院で行った臨床試験から、FOLE の有効性および安全性が示された。ベイラー医科大学では、FOLE 投与により静脈栄養関連胆汁うっ滞が軽快するまでの期間は、平均 46 日であった。ボストン小児病院では、FOLE 投与により静脈栄養関連胆汁うっ滞が軽快するまでの期間は、平均 72 日であった（プロトコール適合集団）。SLE を投与した historical control では、静脈栄養関連胆汁うっ滞軽快までの期間は有意に長く、平均 140 日であった。ベイラー医科大学では、FOLE 投与により静脈栄養関連胆汁うっ滞が最終的に軽快した率は、73%であった。ボストン小児病院では、FOLE 投与により静脈栄養関連胆汁うっ滞が最終的に軽快した率は、85%であった（プロトコール適合集団）。SLE を投与した historical control では、静脈栄養関連胆汁うっ滞が最終的に軽快した率は、54%であった。ボストン小児病院における SLE 群（historical control）のベースラインにおける直接および総ビリルビン濃度また肝酵素は、歴史対照に比べて高かった。FOLE 投与群はすでに胆汁うっ滞がより進行していたにもかかわらず、SLE 投与群よりも多くの患者の静脈栄養関連胆汁うっ滞は

より早く軽快した。

多くの場合静脈栄養関連胆汁うっ滞が軽快後も栄養補給目的で FOLE 投与が続けられるため、長期にわたる安全性データの利用が得られる。ボストン小児病院では 44.5% の患者が 6 ヶ月間まで本剤を投与され、25% の患者では 6~12 ヶ月間投与を受けていた。

ボストン小児病院での FOLE 投与群（プロトコール適合集団）における死亡率は 5.8%（86 例中 5 例）、historical control における死亡率は 17%（47 例中 8 例）であった。FOLE 投与群の安全性評価可能集団における死亡率は 24%であった（51 例中 12 例）。死亡率が高く出た理由は、重篤な患者が含まれていたためと思われる。

また、本剤投与群の移植率も historical control に比べて低かった。しかしながら、移植の実施はドナー臓器の入手可能性、待機リスト中の患者順位、ドナーとレシピエントの適合性その他様々な因子に左右される。

同一施設（ボストン小児病院）内で、SLE 1 g/kg/日以下の投与と、高用量の SLE 投与とを比較した補助データからは、SLE の投与量を減らしても結果は向上しなかった。さらにベイラー医科大学の経験からは、SLE を FOLE と同等の用量（1 g/kg/日）で使用しても静脈栄養関連胆汁うっ滞に対する効果はなく、静脈栄養関連胆汁うっ滞を軽快するには FOLE に切り替えることが必要であった。

2) 同様の医師主導臨床試験（IND 試験）は米国他施設でも実施された。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00738101>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089426>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089426>

2018 年 7 月 27 日 FDA 承認 New Drug Application (NDA): 210589

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210589>

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2018/210589Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/210589Orig1s000ltr.pdf)

3) 静脈栄養関連胆汁うっ滞を呈した乳児の治療における魚油由来静注用脂肪乳剤（FOLE）と大豆由来乳剤（SLE）との二重盲検無作為比較試験（RCT）

2 週間以上の静脈栄養を要し、直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上の黄疸、胆汁うっ滞を来した静脈栄養関連胆汁うっ滞患者を対象に FOLE と SLE の効果を比較する二重盲検無作為比較試験を実施した。それぞれ FOLE と SLE 1.5g/kg/日投与した。主要評価項目は治療 4 ヶ月間での静脈栄養関連胆汁うっ滞の軽快、副次評価項目として、肝機能検査値の改善速度（率）、患児の成長関連指標、血中脂質分画と晩期の敗血症について検討した。FOLE 群 9 例、SLE 群 7 例の比較を行った（試験期間中に FOLE の効果が明確となり、試験に参加する患児がいなくなったため途中で計画していた試験を打ち切り解析した）。治療 4 ヶ月間の静脈栄養関連胆汁うっ滞改善率に有意差を認めなかつ

たが、直接ビリルビン、ALT の改善速度は SLE 群に比べ FOLE 群で有意に速かった (13.5 vs. 0.6  $\mu$  mol/l/week, 9.1 vs. 1.1 IU/l/week,  $p=0.03$ )。静脈栄養関連胆汁うっ滞の改善に伴う経腸栄養の増量は FOLE 群の患児で有意にはやかった。静脈栄養に依存している患児における静脈栄養関連胆汁うっ滞の進行は SLE を FOLE に置き換えることにより軽快し、経腸栄養の割合を増量することが可能となる。静脈栄養に依存している患児においては、SLE を FOLE に置き換えることを考慮すべきである。

(参考文献 3: Lam HS, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology*. 2014;105(4):290-6.)

4) Nehra ら 2014 年 (新生児 (生後 3 ヶ月未満) 静脈栄養関連胆汁うっ滞) を対象とした本剤と大豆由来脂肪乳剤との比較試験 RCT: 新生児腸管不全の静脈栄養関連胆汁うっ滞の発症予防における魚油由来脂肪乳剤の有効性と安全性を検証するため、大豆由来脂肪乳剤との比較試験 RCT を実施した。19 例の新生児腸管不全を 10 例の SLE 投与群 (1 g/kg/日) と 9 例の FOLE 投与群 (1 g/kg/日) に分けて前方視的に検討。栄養評価と生化学検査は静脈栄養管理中および修正 6 ヶ月の時点で評価、神経発達 は修正 6 ヶ月および 24 ヶ月の時点で評価した。日齢 (中央値 2 日)、出生時在胎週数 (中央値 36 週)、出生時体重 (2410g) などの背景因子に有意差はなく、投与前 (baseline) の生化学検査は ALP が FOLE 投与群で低かった以外には差はなかった。静脈栄養期間、経腸栄養量、手術回数などにも差はなかった。静脈栄養関連胆汁うっ滞の発症率は予想以上に低く、研究は早期に打ち切り、静脈栄養関連胆汁うっ滞の発症率の比較はできなかった。投与前 (baseline) の TT 比は、SLE 投与群 0.030 (0.028-0.037)、FOLE 投与群 0.046 (0.028-0.078)、投与 4 週間後は SLE 投与群 0.020 (0.020-0.022)、FOLE 投与群 0.029 (0.018-0.033) と必須脂肪酸欠乏をきたさなかった。FOLE (1g/kg/日) 投与は成長障害、凝固異常、感染合併症、高中性脂肪血症、必須脂肪酸欠乏、神経発育障害などの危険性を増加させることなく、新生児腸管不全に対し安全に投与可能であった。静脈栄養関連胆汁うっ滞の発症予防効果を検証するためには、臨床試験の適格基準などの見直しが必要と考えられた。

(参考文献 4: Nehra D, et al. A Comparison of Two Intravenous Lipid Emulsions: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(6): 693-701.)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 参考文献 5: Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Gura KM, et al. *Pediatrics*. 2008; 121 (3): e678-86.

静脈栄養関連肝障害は小児短腸症候群症例において致死的な合併症で、長期静脈栄養を要する小児のうちおよそ 30~60% が肝生化学検査異常 (ビリルビン上昇、トラ

ンスアミナーゼ上昇)や組織学的異常(胆汁うっ滞、脂肪肝炎、線維化、肝硬変)を呈している。大豆由来の脂肪乳剤(SLE)がその病因の一つと考えられ、SLEに豊富に含まれる $\omega$ 6系脂肪酸から供給されるメディエーターによる炎症作用および免疫非賦活作用、植物性ステロールによる胆汁分泌障害作用など複合要因が原因であると考えられている。魚油由来脂肪乳剤(FOLE)を使用した乳児短腸症候群症例18例と、SLEを使用した後方視的対照群21例との比較において、FOLEの有効性と安全性を検討した。FOLE使用群は対照群と比べ、胆汁うっ滞(黄疸)の軽快率は4.8倍で、6.8倍早く軽快した。FOLE使用群の死亡は18例中2例、肝移植は0例であったのに対し、対照群の死亡は7例、肝移植は2例であった。FOLE使用群において必須脂肪酸の欠乏、高トリグリセライド血症、凝固異常、塞栓、成長障害などは認めなかった。

2) 参考文献 6: Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. de Meijer VE, et al. Arch Surg. 2010 Jun;145(6):547-51.

静脈栄養関連肝障害、FOLEに関するメタアナリシス。MEDLINE データベースから静脈栄養関連肝障害、魚油、 $\omega$ -3、Omegaven、脂肪乳剤をキーワードとして検索した。6つの症例報告(10症例)と2つのコホート研究(12例と18例)を解析した。FOLEは静脈栄養関連肝障害を改善し、必須脂肪酸の欠乏を予防あるいは治療することが示された。その効果のメカニズムは完全には理解されていないが、SLEと比べ、長期の静脈栄養においてFOLEはより良好な結果を示すデータが明らかとなった。

3) 米國小児外科学会 Outcomes and Clinical Trials Committee による静脈栄養関連胆汁うっ滞(PNAC)に関する systematic review

PNACと静注用脂肪乳剤

SLEに含まれる特定の成分が胆汁うっ滞、肝障害を起こすか?

SLEの投与制限はPNACの発症頻度を減らすか?

静注用脂肪乳剤の制限(IFER) 1 g/kg 週 2~3回投与は、有害な成長障害を来すことなく、総ビリルビンの上昇を軽減する(Class III, Grade B)。

SLEの制限はPNACを来した患児(新生児/乳児)に対し適応されるべきである(Class III, Grade B)。

FOLEなどの非大豆由来脂肪乳剤はPNACの発症頻度を減らすか?

FOLEは必須脂肪酸を十分に含み必須脂肪酸欠乏を予防し、静脈栄養に完全に依存している患児の成長を促すことが可能である(Class IV)。

FOLEのPNACを来した患児への使用は安全で、PNACの回復に有効である(Class II/III, Grade B)。

PNACの治療として、一時的なSLEの静脈投与と魚油の経腸投与の併用を推奨するエビデンスは比較的弱い(Class III)。

混合脂肪乳剤はPNACの発症頻度を減らすか?

PNAC の治療として、SMOFlipd などの混合脂肪乳剤の使用を推奨するエビデンスは比較的弱い (Class II, Grade U) .

(参考文献 7: S.J.Rangel, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery (2012) 47, 225-240)

4) 欧州小児消化器肝臓病学会栄養委員会 (ESPGHAN Committee on Nutrition) は、2015 年 3 月までの 23 の RCT 文献を対象とした systematic review を行い、次の見解を述べている。メタアナリシスでは、短期静脈栄養の場合には、既存のどの脂肪乳剤を用いた場合でも胆汁うっ滞性肝障害やビリルビン上昇レベルに差はみられない。一方、長期 (4 週間以上) 静脈栄養の場合には、比較対象の多様性のため質の高い解析評価は困難であるのが現状である。静脈栄養が長期に及ぶ腸管不全児の治療に対しては、魚油を含む複合脂肪乳剤はビリルビン値上昇抑制に寄与するかもしれない。

(参考文献 8: ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2016); 62(5): 776-92)

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) 静脈栄養 (腸管不全) 関連肝障害をきたす危険性の高い小児腸管不全症例に対する栄養サポートに関する臨床ガイドライン  
静脈栄養に長期にわたり依存する小児腸管不全症例は静脈栄養 (腸管不全) 関連肝障害をきたす危険性にさらされている。

**CQ2:** 静脈栄養 (腸管不全) 関連肝障害の危険性を軽減し、またはこれを治療するためにどのような脂肪乳剤を使った治療戦略が可能か?

米国で小児に使用可能な静注用脂肪乳剤は大豆由来のものだけである。

大豆由来脂肪乳剤 (SLE) の使用を 1 g/kg/日に制限することが静脈栄養関連肝障害に対する治療として推奨されるが、これを支持する根拠は非常に乏しい。

静脈栄養関連肝障害に対する脂肪乳剤の制限は予測不能な成長発育障害に対する悪影響を最大限に考慮する必要がある。

魚油由来脂肪乳剤 (FOLE) は米国においてコンパショネートユースのプロトコール下に使用可能であるが、これに対する推奨は FDA の承認を待たなければならない。



大豆油、中鎖脂肪酸、オリーブ油、魚油を配合した静注用脂肪乳剤（SMOFlipid）は米国において未承認である（2016年にFDAの承認を得たが、小児に対する適応はなく、臨床試験中）。

SMOFlipidも米国で静脈栄養の必要な成人に対する承認を得たが、小児に対しては未承認であり、これらに対する推奨はFDAの承認を待たなければならない。

（参考文献 1: Wales PW, et al; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Teitelbaum D. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38 (5) 538-55)

2) 欧州小児消化器肝臓病学会を主体とした研究班からは最新のガイドラインの中で以下の点に言及がなされている。

R4.7 未熟児・新生児・乳幼児・小児に対して数日間以上の静脈栄養補給を行う場合には、大豆由来脂肪乳剤は使用し続けるべきではなく、魚油などを含む複合脂肪乳剤を選択すべきである（エビデンスレベル：1-、推奨度A）。

R4.18) 腸管不全児にみられる肝障害（Intestinal failure associated liver disease: IFALD）の解消をはかる手段として、SLEの投与を中止し、魚油を含む複合脂肪乳剤の適用を考慮すべきである（エビデンスレベル2+、推奨度B）。

R4.21 脂肪乳剤の投与中に、血清または血漿トリグリセライド濃度が乳幼児未満で265 mg/dL、それ以降で400 mg/dLをこえるときには、脂肪乳剤の投与量減量を考慮する（1; エビデンスレベル4）。

長鎖、中鎖脂肪酸の混合製剤の標準的投与の寛容性は十分に検討されている。オリーブ油由来の静脈栄養は、状態の悪い患者において有用である。エイコサペントエンサン（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）などの $\omega$ 3系脂肪酸を付加することは細胞膜の安定化と抗炎症機転において効果をもとめる。

（参考文献 2: ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr, 2018）

<日本におけるガイドライン等>

日本における魚油由来および魚油を含む配合脂肪乳剤の保険適応はなく、ガイドラインへの記載はない。

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 参考文献 9: 和田 基、工藤 博典、西 功太郎、他：肝機能障害を伴う短腸症候群に対する $\omega$ 3系脂肪製剤の効果。小児外科 42: 975-978, 2010

Omegaven2 例の使用経験と腸管不全関連肝機能障害（IFALD）改善効果に関する総説

2) 参考文献 10:: 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、他：腸管不全合併間障害

に対して  $\omega$ -3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討：小児外科 43: 380-387, 2011

3) 参考文献 11: 天江 新太郎、佐藤 智行、中村 恵美：短腸症候群のリハビリテーションプログラム：小児外科 43: 440-445, 2011

短腸症候群の治療経験に関する総説と 1 例の Omegaven 使用経験に関する報告

4) 東北大学、宮城県立こども病院、秋田大学で Omegaven を投与された 5 歳未満の小児腸管不全症例の集計（未発表データ）：東北大学小児外科、宮城県立こども病院外科、秋田大学小児外科において静注用脂肪乳剤を投与された 5 歳未満の小児腸管不全症例の脂肪乳剤の投与量、投与期間、TT 比のデータを後方視的に検討した。静注用脂肪乳剤を投与 20 例のうち、Omegaven を投与された症例は 8 例、脂肪乳剤投与開始時に Omegaven を主体に経過中大豆由来脂肪乳剤を併用された症例が 2 例であった。Omegaven 投与例の TT 比は投与中 0.05 未満で、併用例で Omegaven の投与が制限されていた状態では 0.05~0.07 の軽度の必須脂肪酸欠乏を認めることもあったが、概ね必須脂肪酸欠乏をきたすことなく管理可能であった。

5) 日本小児外科学会 2013 年の新生児外科症例集計（心臓血管外科、泌尿器科を含む総 217 施設、3753 例を対象とした調査）によると、静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）を必要とした症例は 2352 例で、このうち肝機能障害（程度は不明）を 244 例（10.4%）に認めた。中でも 6 週間以上要した症例は 388 例で（消化管手術が行われた腸管不全は 206 例）、このうち 143 例（36.9%）に肝機能障害を認めた。静脈栄養への依存度の高い腸管不全症例において肝機能障害の発症率はこれらよりも高く 70%以上と推測される。

6) 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」本邦における腸管不全、腸管不全関連肝障害（IFALD）の発生数の推測によると、本剤（Omegaven）は国内未承認薬であるが、すでに少なくとも 80 例以上患者に対し使用され、その奏功率は 70%と極めて高く、本剤を含めた腸管不全管理の向上により、腸管不全による死亡率は今後減少することが予想されるが、一方で静脈栄養への依存度が高く、離脱が困難な重症でかつ長期にわたる静脈栄養管理を要する症例は今後、増加するものと考察されている。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 本邦において要望する効能効果は、「小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給」である。これは、米国において FDA 承認を受けた本剤の効能・効果と同様、かつ本邦においても医療ニーズが高い適応であり、妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

- 1) 本邦において要望する用法・用量は、「体重 1 kg あたり 1 日 1 g (Omegaven として 10 mL) を 8 時間～24 時間かけて経静脈的に持続投与する (0.15g /kg/hr を越えない速度で投与する)」である。これは、米国において FDA 承認を受けた本剤の用法・用量と同様であり、妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 静脈栄養の必要な未熟児・新生児・乳幼児・小児の腸管不全患者に対して数日間以上の静脈栄養補給を行う場合には、大豆由来脂肪乳剤の単独使用は継続すべきではなく、魚油を含む脂肪乳剤を選択すべきであり、既存の大豆由来脂肪乳剤の単独使用は致死的な静脈栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC) / 腸管不全関連肝障害 (IFALD) を来とし、重篤な必須脂肪酸欠乏による成長発育障害 (とくに中枢神経、精神神経系の発達への影響) をきたす危険性が高い。前述のとおり、本邦においては大豆由来脂肪乳剤のみが承認されている状況である。米国承認において、本剤は 2 週間以上の静脈栄養を必要であることが予想され、直接ビリルビン 2 mg/dL 以上の胆汁うっ滞 (黄疸) を有する小児腸管不全を適応とし、静脈栄養関連胆汁うっ滞の予防を意図しない旨が記載されており、今回の要望は米国承認に準拠する。静脈栄養関連胆汁うっ滞未発症の小児腸管不全および成人を含めた長期の静脈栄養を要する患者における栄養補給に対する本邦未承認の魚油を含む脂肪乳剤の要望については、現在、国内の医療ニーズ、欧米での承認、ガイドラインなどへの記載状況を調査し、本剤の要望とは別に検討中である。本剤が米国承認に準拠した小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給として承認された場合、多くの小児腸管不全症例で安定した長期栄養管理が可能となることが期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 対象疾患が年間 200 例程度の希少疾患 (1 施設当たりの症例数は多いところでも年間数例) であり、重篤な  $\omega 3$  系必須脂肪酸欠乏による成長発育障害 (とくに中枢神経、精神神経系の発達への影響) が懸念されること、致死的な肝障害など対象患者に対する影響が深刻であることを鑑み、本剤の迅速かつ緊急の承認が切望される。国内外での臨床試験、臨床データにより本剤の有効性、安全性評価を補完し、統計学的な評価を重要視しない最小限のデータセット (症例数) での治験の実施、あるいは公知での評価が妥当と考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

- 1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Wales PW, et al; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38 (5) 538-55
- 2) Lapillonne A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR /CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr. 2018 Jun 18. pii: S0261-5614(18)31165-8.
- 3) Lam HS, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. Neonatology. 2014; 105(4): 290-6.
- 4) Nehra D, et al. A Comparison of Two Intravenous Lipid Emulsions: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38(6): 693-701.
- 5) Gura KM, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics. 2008; 121(3): e678-86.
- 6) de Meijer VE, et al. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg. 2010; 145(6): 547-51.
- 7) S.J.Rangel, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery (2012) 47, 225-240
- 8) Hojsak I, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2016); 62(5): 776-92
- 9) 和田 基、他：肝機能障害を伴う短腸症候群に対する $\omega$ 3系脂肪製剤の効果。小児外科 42: 975-978, 2010
- 10) 森井 真也子、他：腸管不全合併間障害に対して $\omega$ -3系脂肪製剤を投与した2症例の検討：小児外科 43: 380-387, 2011
- 11) 天江 新太郎、他：短腸症候群のリハビリテーションプログラム：小児外科 43: 440-445, 2011
- 12) 阪本 靖介：小腸機能不全の肝障害に関する研究：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業分担研究報告書
- 13) 和田 基：小児腸管不全の現状、予後に関する研究：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業分担研究報告書
- 14) 和田 基、仁尾 正記：腸管不全関連肝障害＝intestinal failure associated liver disease (IFALD)の治療指針に関する研究：厚生労働科学研究委託費難治性疾患等実用化研究事業委託業務成果報告

- 15) 天江新太郎:小児短腸症候群 短腸症候群と $\omega$ 3系脂肪乳剤:外科と代謝 49(1) 5-15, 2015
- 16) 薄井 桂子、他:短腸症候群に合併した胆汁うっ滞性肝障害に魚油由来脂肪乳剤が著効した超低出生体重児の1例:日本周産期・新生児医学会雑誌 49(1) 328-332, 2013
- 17) 望月 響子、他:静脈栄養関連肝障害をきたした超低出生体重児における $\omega$ 3系脂肪製剤の使用経験:日本周産期・新生児医学会雑誌 51(3) 976-980, 2015
- 18) 渡邊 稔彦、他:小腸機能不全関連肝機能障害に対する Fish oil の使用経験:日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 27(2) 143-147, 2013
- 19) 天江新太郎、他:腸管不全関連肝機能障害(IFALD)に対する $\omega$ 3系脂肪酸製剤の効果についての検討:日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 27(2) 138-142, 2013