

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	フレゼニウスカービジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-72
	成分名 (一般名)	OMEGAVEN (fish oil triglycerides) injectable emulsion, for intravenous use
	販売名	OMEGAVEN
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☒ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお ける承認取得〕 ☒ あり ☐ なし
		☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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 10mL) を 8 時間～ 24 時間かけて経静脈的に持続投与する (0.15 g /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
		☒ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	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)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。 「未承認薬要望書 IV-72」参照
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中 ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし (特記事項等) 過去に同様事案に関する対応実績あり (平成 28 年 2 月 23 日医政研発 0223 第 1 号、薬生審査発 0223 第 1 号参照)

■あり □なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

関連性のある臨床試験は、米国で実施された医師主導治験のみです。フレゼニウスカービ社（日本法人を含む）は、医師により実施された当該治験に係る情報、および臨床データを、米国外での承認申請のために使用する権利を有しておりません。さらに、小児患者における **Omegaven** 投与に関連する潜在的リスクを排除するため、承認を維持するための前提条件として、追加の市販後試験を米国 FDA から求められています。

また、開発がフレゼニウスカービ ドイツ本社内で承認されるためには、合理的な利益率を確保できることを説明し、了承される必要があります。しかし、本品は希少疾病を適応症とした医薬品であり、高額な開発費用に対して十分な売上高を見込むことが困難であると考えられます。

このような背景を踏まえて、少なくとも次に掲げる条件を満たすことができる場合にのみ、開発を行うことが可能であると考えております。

- 1) CTD モジュール 1 については本邦要求事項に準じて作成するが、CTD モジュール 2～5 は、FDA に提出した内容から一切の変更を行うことなく、本邦での製造販売承認申請を行うこと。
- 2) 機構による本品の審査において、CTD モジュール 2～5 の内容についての照会事項が発出された場合、フレゼニウスカービ社は可能な範囲で回答を試みるが、CMC、非臨床及び臨床に関わる追加データの生成や、CTD モジュール 2～5 の改変は行わないこと。これは、日本薬局方との差異が存在する場合であっても、適用する。
- 3) フレゼニウスカービ社の管理下で実施される追加での医師主導型臨床試験の実施は要求されないこと。
- 4) 米国での承認申請時に提出された 2 本の医師主導型臨床試験について、当該試験に関わる生データの開示が要求されないこと。
- 5) 本品の副作用報告及び定期的安全性最新報告（PSUR）を適切に実施することをもって、市販後調査が免除されること。
- 6) 開発費用、製造原価（移転価格）、販売費および一般管理費を考慮して、妥当な薬価が適用されること。

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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。

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。

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）。

大豆由来脂肪乳剤の投与量制限（体重 1 kg あたり脂肪として 1 g 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、ω3 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（ω3 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 ω3 系脂肪酸の比率が特に高いことが知られている。

「未承認薬要望書 IV-72」 参照

	2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米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 ☒ウ 欧米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 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 米国では Omegaven は、静脈栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC) の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給を対象とした適応として、標準的療法として使用されています。 このことは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 小児科、新生児部門の助教授であり、FDA に提出された Omegaven 試験の治験責任医師の一人である Kara Calkins 医師による文書でも確認されています。
備考	—

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	■ 米国 □ 英国 □ 独国 □ 仏国 □ 加国 □ 豪州 〔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の下線）	
	米国	販売名 (企業名) OMEGAVEN (fish oil triglycerides) injectable emulsion, for intravenous use (Fresenius Kabi USA, LLC)
	効能・効果	Omegaven is indicated as a source of calories and fatty acids in pediatric patients with parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC).
	用法・用量	・ For infusion into a central or peripheral vein. ・ May be infused directly from the bottle or admixed in a parenteral nutrition (PN) container. ・ Prior to administration, correct severe fluid and electrolyte disorders and measure serum triglycerides to establish a baseline level. ・ Initiate dosing in PN-dependent pediatric patients as soon as direct or conjugated bilirubin levels are 2 mg/dL or greater. ・ Recommended dosage depends on age, energy expenditure, clinical status, body weight, tolerance, ability to metabolize, and consideration of additional energy sources given to the patient. ・ The recommended daily dose (and the maximum dose) in pediatric patients is 1 g/kg/day. ・ For information on infusion rate when initiating dosing and in patients with elevated triglyceride levels, see the full prescribing information. ・ The recommended duration for infusion is between 8 and 24 hours, depending on the clinical situation. ・ Administer Omegaven until direct or conjugated bilirubin levels are less than 2 mg/dL or until the patient no longer requires PN.
	備考	—

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		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に、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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □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に下線）	
	米国	ガイドライン名	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)
		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。 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。 魚油由来脂肪乳剤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。
	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	42. 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-e686. 43. Le HD, et al. Parenteral fish-oil–based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition–dependent children. Am J Clin Nutr. 2011; 94(3): 749-758. 44. Puder M, et al. Parenteral fish oil improves	

		outcomes in patients with parenteral nutrition–associated liver injury. Ann Surg. 2009; 250(3): 395-402. 45. de Meijer VE, et al. Fish oil–based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition–associated liver disease: the Boston experience. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33(5): 541-547. 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 patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34(5): 485-495. 47. Skouroliahou 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. 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. 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.
		備考
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	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・小児に対して数

		連のある記載箇所)	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 (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した脂肪乳剤を使用すべきである。 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。
		ガイドラインの根拠論文	[41] Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil- based lipid emulsions. World Rev Nutr Diet 2015; 112:90e114. [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. [43] Goulet O, et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr Opin Organ Transplant 2009;14: 256e61. [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. [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. [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. [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. [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. [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. [50] Levit OL, et al. Low-dose intravenous soybean oil emulsion for prevention of chole- stasis in preterm neonates. J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 374e82. [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.
	備考	—
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	—
	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	—
	加国	ガイドライ ン名	N.A.
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	N.A.
		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>
<海外における臨床試験等>

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**）1 g/体重(kg)/日、と**Intralipid**（大豆由来静脈注射用脂肪乳剤、以下**SLE**）1～3 g/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2 mg/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**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ヵ月間まで本剤を投与され、25%の患者では6~12ヵ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、SLE1 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~~

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ったが、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 μ 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、神経発達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.)

<日本における臨床試験等*>

実施されていない。(医師による臨床研究のみ)

※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)米國小兒外科学会 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、SMOFlipid 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)欧州小兒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＞

無し

＜日本における教科書等＞

1) 不明

(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 ω 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みとめる。

（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 ω 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

腸管不全合併肝障害患者（IFALD）の小児3例(2ヶ月男, 3歳2ヶ月女, 7歳11ヶ月男)に対して、Omegaven を投与した（0.5g/kg/日から投与を開始し、1-1.5g/kg/日を目標に徐々に増量）。症例1では、本剤の投与開始時にはすでにカテーテル感染を契機に肝機能障害が急速に進行し、十分な投与を行うことができず、その効果を確認できなかった。症例2では、本剤投与開始後、体重は増加し栄養指標も改善した。症例3では、著明な肝機能障害の改善は認められないものの、進行は抑制されたと考えられた。今回検討された3例はいずれも本剤の投与開始した段階で中等度以上のIFALDであり、本剤の有効性を期待するにはIFALDが進行しすぎていたと考えられた。本剤がもっとも有効であるのは、乳幼児以前に発症した腸管不全で、肝障害が可逆的な段階と考えられており、今後はIFALDがより早期の段階から本剤の投与が検討されることが期待された。

2) 参考文献 10: 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、他: 腸管不全合併肝障害に対して ω

-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

秋田大学で腸管不全合併肝障害の 2 例に対して ω -3 系脂肪製剤が投与された。うち 1 例（6 ヶ月の男児）については、大豆油由来脂肪製剤およびエパデールの内服が 9 週目に中止され、**Omegaven** が投与された。**Omegaven** は 0.7g/kg/日から投与開始し、3 週間で 1g/kg/日まで増量された。その結果、投与開始 8 週目頃より穏やかに体重が増加し始めた。当初リノール酸は基準値を上回っていたが内服製剤から **Omegaven** に変更した 9 週から急激に減少し基準値下限の 1/3 程度で恒常状態となった。

Omegaven 投与後、胆砂や胆栓が便中に排泄され、胆汁流失が著しく改善した。肝障害の悪循環から救命困難も予想していたが、**Omegaven** 導入後 8 ヶ月を経過し、肝機能は正常範囲を保ち、成長と発達の回復が得られていることは特筆すべき効果と考えている。

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

2005 年以降に報告された 7 施設の論文を対象に Intestinal Care Clinic (IRP) の現状と短腸症候群における治療成績の向上について検討した。検討論文のうち、Sigalet らは積極的な経腸栄養、抗生物質の経管投与、経静脈的脂肪投与の減量、 ω -3 系脂肪製剤の投与を行い小腸不全関連肝機能障害 (IFALD) の予防・治療を行ったことで生存率が改善したと報告している。

報告者の宮城県立こども病院では、6 ヶ月以上経過観察がなされている短腸症候群 10 例のうち、1 例（9 歳、男）では GOT/ γ -GTP の上昇が継続していたため **Omegaven** を使用し一時的な軽快が認められた。以上より、IRP の実施により PN 非離脱例、IFALD 症例の予後が改善し短腸症候群の治療に有効なプログラムであると考えられた。

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>

効能・効果に関しては、米国の添付文書の文言がフレゼニウスカービ社やFDAにより十分に検討されているため、米国添付文書の文言を使用することが推奨されます。

記載内容は以下のとおり：

「*Omegaven* は、静脈栄養関連胆汁うっ滞 (PNAC) の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給に用いる。」 (*Omegaven is indicated as a source of calories and fatty acids in pediatric patients with parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC).*)

<要望用法・用量について>

用法・用量に関しては、米国の添付文書の文言がフレゼニウスカービ社やFDAにより十分に検討されているため、米国添付文書の文言を使用することが推奨されます。

記載内容は以下のとおり：

- 「・中心静脈または末梢静脈に注入する。
- ・ボトルから直接注入するか、静脈栄養 (PN) の容器に混注する。
- ・投与の前に重度の体液異常および電解質異常を補正し、血清トリグリセリドを測定してベースライン値を設定する。
- ・PN に依存する小児患者において直接 (抱合型) ビリルビン濃度が 2 mg/dL 以上となった場合には、直ちに投与を開始する。
- ・推奨用量は年齢、エネルギー消費、臨床状態、体重、忍容性、代謝能力およびその他の患者に与えられるエネルギー源検討によって決まる。
- ・小児患者に対する推奨用量 (かつ最大投与量) は 1 g/kg/日である。
- ・開始時の注入速度およびトリグリセリド濃度が上昇した患者への注入速度については、処方情報全体を参照のこと。
- ・推奨される投与期間は、臨床状態により 8~24 時間である。

・直接（抱合型）ビリルビン濃度が 2 mg/dL 未満となるまでまたは患者が PN を必要としなくなるまで、Omegaven を投与する。」

<臨床的位置づけについて>

腸管の長さ、または機能が不十分であるため経口栄養を摂取できない患者や、経口・経腸栄養を十分に吸収できない患者は静脈栄養（PN）に依存するようになります。PN はそのような患者の生命を救うものの長期間使用すると静脈栄養関連胆汁うっ滞（PNAC；抱合型（直接）ビリルビンが 2 mg/dL 以上と定義）などの肝合併症を来たすことがあります。米国で Omegaven の効果・効能として使用される PNAC という用語は、今日、専門家や文献により腸管不全関連肝機能障害（IFALD）という用語に置き換えられています。

患者が PN から離脱できない場合、PNAC/IFALD の進行により肝不全を来し、最終的に肝移植が必要となることがあります。PNAC/IFALD の病因は多因子的であり、その寄与因子の一つは大豆由来脂肪乳剤の長期使用と考えられていますが、大豆由来脂肪乳剤は、エネルギーおよび必須脂肪酸を供給する PN の主成分として米国その他の地域で使用されております。

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すが、米国では Omegaven は静脈栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給が適応とされています。Omegaven は、PN への依存が 2 週間以上にわたると予想される小児患者において、直接（抱合型）ビリルビン（DBil）濃度が 2 mg/dL 以上となった場合に直ちに投与開始します。添付文書には、本剤は静脈栄養関連胆汁うっ滞および PNAC の進行による肝不全の予防を意図しない旨が記載されています。

<企業としての開発の意思について>

本項（p2）では、1 件の医師主導治験を示しましたが、医師主導治験は 2 件行われ、FDA に提出されています。この治験において「有効性および安全性ともに優位性が示されていない」という言明に関して、FDA はこれらの試験について以下の見解を述べています。

「…34 試験および 35 試験は、Omegaven の大豆油対照に対する非劣性もしくは優位性を示すのに十分なデザインと検出力を備えていなかったが、Omegaven は、PNAC の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給に用いることを裏付けるものである…」

<2. 医療上の有用性>

本項（p4）では、米国では Omegaven は、静脈栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給を対象とした適応として、標準的療法として使用されています。

このことは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）小児科、新生児部門の助教授であり、FDA に提出された Omegaven 試験の治験責任医師の一人である Kara Calkins 医師による文書でも確認されています。

<効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）>

本項（p7）では「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」と記載されていますが、FDA は 2018 年 7 月に Omegaven を静脈栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給に用いる薬剤として承認しました。これにより、Omegaven の使用は広まり、現在、承認された適応において標準的治療とみなされています。

<3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について>

本項（p12）には意図される効能・効果に関連することにより、要望に関わる無作為化比較試験等に関する公表文献のみを記載すべきと考えております。

本項で示される臨床データは、米国で承認された Omegaven の効果・効能（「Omegaven は、静脈栄養関連胆汁うっ滞 [PNAC] の小児患者におけるカロリーおよび脂肪酸の供給に用いる」）に関する承認の根拠を反映するものではなく、「小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給」という効果・効能とは関係はありません。胆汁うっ滞、死亡、肝移植に関する上記の臨床成績は、米国 FDA により有効性エンドポイントとはみなされず、むしろ補助的な安全性情報とみなされています。

現時点で Omegaven が小児患者の治療には承認されていないことに留意が必要と考えております。さらに、データは公表文献から得られたものではなく、著作権や知的財産権がどのように適用されるか明らかではありません。また文章には被験者に関する記述等、多くの誤りが含まれており、根拠とすべきデータではないと考えます。

したがって、得られたフィードバックに基づき、第 3 項（p14 2）の記載）のすべてのハイパーリンクを削除することを希望いたします。

唯一関連性のある臨床試験は、米国にて実施された医師主導治験 2 件で、FDA は関連する試験について以下のように述べています：

・「34 試験および 35 試験は、Omegaven の大豆油対照に対する非劣性もしくは優位性を示すのに十分なデザインと検出力を備えていなかったが、Omegaven は、PNAC の小児患者においてカロリーおよび脂肪酸の供給に用いることを裏付けるものである。」

重要な留意事項としては、フレゼニウスカービ社（日本法人含む）は、臨床試験を実施したこれらの治験責任医師らが所有する情報およびデータを利用する権利を有しておりません。

<（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況>

<日本におけるガイドライン等>（p18）のサブセクションでは、「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」と記載しておりますが、Omegaven 自体は魚油由来および魚油を含む配合脂肪乳剤ではなく、高度に精製された魚油のみを含む脂肪乳剤です。このことを考慮に入れ、当該文章を変更する必要があると考えます。

<結論>

Omegaven は 2 件の医師主導治験 (IIT) に基づき米国で承認されましたが、これらの試験は、Omegaven の大豆油対照に対する非劣性もしくは優位性を示すようデザインされたものではなく、統計学的検出力ありませんでした。しかし、対象集団である PNAC の小児患者において Omegaven がカロリーおよび脂肪酸の供給に用いることを裏付けるものです。FDA は NDA 審査プロセスにおいて、Omegaven が肝臓に好ましい影響を及ぼすというエビデンスには乏しく、安全性評価の一環としてその他の臨床的に関連するバイオマーカーが評価されているのみであるということを述べています。

米国での Omegaven の承認は、市販後臨床試験を実施するという条件で得られたものです。市販後臨床試験では、カロリーおよび脂肪酸の供給に用いる Omegaven を 1 年以上投与された PNAC の小児患者を対象に、必須脂肪酸欠乏症 (EFAD) に対する役割を評価します。さらに、重篤な出血事象、生命を脅かす心嚢液貯留や胸水貯留の発生率、5 歳までの神経発達遅延に関する評価のデータを収集します。

この試験を実施する要件が求められたということは、提出された 2 件の IIT の臨床データが、市販後の要件 (PMR) に対応する安全性の懸念を除外するには頑健性が不十分とみなされたということになります。この FDA の懸念に対応するために要求されている全データを含む PMR の最終臨床試験総括報告書を、2027 年に提出する必要があります。

以上の情報に基づき、フレゼニウスカービ社としては、少なくとも市販後の要件 (PMR) が満たされ、さらに、事業持続性を維持可能な合理的な利益率を確保できる条件を満たすことができれば、他国における小児を対象とする Omegaven の開発の検討を行うことが可能であると考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

臨床試験の実施予定はありません。

5. 備考

＜その他＞

学会は、重篤な $\omega 3$ 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)が懸念されることから、日本における Omegaven の承認を強く要望しています。また、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も期待されています。

しかし、(6)に述べたとおり、現時点で得られている Omegaven の臨床データは、長期間にわたり Omegaven の投与を受けた患者における必須脂肪酸欠乏症(EFAD)及び神経発達遅延の発症に関する患者の潜在的リスクを除外するには不十分であります。こうした懸念に対応するため今後数年間にわたり追加の臨床試験を実施する必要があります。

さらに、Omegaven は PNAC の小児患者のみを対象として承認されており、PNAC が回復

した後の継続的な投与は、承認された適応の範囲外であります。つまり、安定した長期栄養管理は、米国で承認されている適応からは外れています。

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 ω 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 ω -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