

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	フレゼニウスカービージャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-91
	成分名 (一般名)	精製魚油
	販売名	Omegaven [®] (オメガベン)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	(特に小児の) 腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害と栄養状態の改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	体重 1kg あたり 1 日 1 g (Omegaven [®] として 10ml) を 12 時間～24 時間かけて経静脈的に持続投与する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害は特に小児の腸管不全症例において発症し、重症化しやすいため。肝障害が進行し不可逆的となっ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ため
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

「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)

1歳以下の新生児、乳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10万出生あたり24.1例発症する (日本国内において年間約250例が発症する) とされており、このうち約50%が肝障害のために死亡すると推定されている。肝障害が進行し不可逆的となっ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での実施が極めて困難であるため。

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)

日本国内で認可されている静脈注射用脂肪製剤はすべてダイズ油由来の製品である。必須脂肪酸補給の観点から脂肪乳剤の投与は必要であるが、一方、わが国で唯一承認されているダイズ油由来静脈注射用脂肪製剤は腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害の原因の一つと考えられており*、ダイズ油由来静脈注射用脂肪製剤の代わりに魚油由来の本製剤を単独で使用するにより腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害が劇的に改善 (黄疸の改善、死亡率の低下) することが報告されている。

*腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害は、腸管の感染→門脈血中の炎症メディエーター、サイトカインなどの上昇、過量の糖質、アミノ酸脂質などが肝臓の代謝能の負荷になり肝細胞障害を起こす。タウリン、カルニチンなどの欠乏など、複数の要因が関与すると考えられているが、ダイズ由来の静脈注射用脂肪製剤の脂肪酸の割合が、炎症性メディエーターの材料となる $\omega 6$ 系脂肪酸が炎症抑制性の $\omega 3$ 系脂肪酸に比べ低いこと、phytosterolの肝毒性などが、大きな要因ではないかと考えられている。

備考	米国では小児腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療薬として本製剤の臨床治験（FDA の第 2 相試験）がボストン小児病院で行われている。
----	---

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。）	<input 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 [欧米等 6 か国での承認内容]																																																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">豪国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		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	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）																																																									
米国	販売名（企業名）																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	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	<input 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 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																									

<p>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。）</p>	<p>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）</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</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>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</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>備考</p>	
	<p>独国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</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>備考</p>	
	<p>仏国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	

		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	
	加国	ガイドライ ン名	
		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	
		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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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) 期待されている疾患には現在適切な治療法がなく、本剤が奏功した症例報告が集積されている。対象患者も少なく、病態もそれぞれ大きく異なっていることなど、比較試験等を計画、実施することは困難である。

2) 効能・効果としては、腸管関連肝障害とする、短腸症候群とする、などの

考え方がある。今後関係者と相談して決めたいが、unmet needs に対応できさえすれば、基本的にはどのような表現でもよいと考えている。

<要望用法・用量について>

1) 海外での承認用量は、1日体重 1kg あたり 1mL から最大 2ml だが、これは、一般的な ω 3 系脂肪酸の栄養補給を目的にした場合である。

2) 重篤な基礎疾患を有する患者に、1日体重 1kg あたり 10mL を用いることによって症状を改善し、これによる特別な有害事象はみられていないことから、対象とする疾患にはこの用量が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 学会要望どおり、対象は致死性の高い疾患であり、医療上の必要性は高い。

2) 現時点では対象となる患者数について、根拠となる資料が見当たらない。学会要望にも記載された、厚生労働省科学研究の腸管不全に対する全国実態調査の結果を引用したい。

3) 学会要望の記載の中で、「この数字は先の文献で、・・・死亡し、乳児（小児）全体の死亡の 1.3% を占める」というのは原文を見ると 1.4%（95%信頼区間 0.3-2.6%）の誤りであったが、結論に影響はない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 個々の患者の病態が多様で、定まった評価方法がない現状では、日本では治験という形での実施は困難と考える。米国での FDA 第二相治験の結果および日本での幾つかの臨床研究成績をもとに申請することを認めていただき、承認後に、求める患者様および医療機関に速やかに提供し、全症例を登録して、日本人での有効性、安全性を確認する方法を採用して頂きたい。

数例でのオープン試験であれば日本での治験も可能かもしれないが、それでも終了までに長期間かかることが予想される。

2) 必要な非臨床試験は実施されているが、いずれも古いデータであり、現在の基準を満たしておらず、やり直す必要がある。

5. 備考

<その他>

1) 米国ではオメガベンをオーファン医薬品としての指定を受けて開発することを考えており、米国のオーファン申請資料が作成された後、その資料をベースに日本での資料を作成する所存である。

2) 日本でもまず稀少疾病用医薬品に申請することを考えており、その指定を受けることが、日本での開発を開始する前提である。

6. 参考文献一覧

要望-1) 「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」
和田 基、工藤 博典、西 功太郎、佐々木 英之、風間 理郎、田中 拡、
安藤 亮、岡村 敦、山木 聡史、蛇口 達造、仁尾 正記
小児外科 42: 975-978, 2010

要望-2) 「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」
森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、南條 博、野口 篤子、高橋 勉、目
崎 喜弘、妹尾 春樹、蛇口 建造
小児外科 43: 380-387, 2011

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

要望-4) Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of
parenteral nutrition-associated liver disease.
Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA,
Lopes S, Duggan C, Puder M.
Pediatrics. 2008 Mar;121(3):e678-86.

要望-5) Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with
parenteral nutrition-associated liver disease.
de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M.
Arch Surg. 2010 Jun;145(6):547-51.

要望-6) The impact of intravenous fish oil emulsions on pediatric intestinal
failure-associated liver disease.
Venick RS, Calkins K.
Curr Opin Organ Transplant. 2011 Jun;16(3):306-11

要望-7) Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic
steatosis in a murine model.
Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulkern RV, Sharif MR, Puder
M.
J Pediatr Surg. 2011 Apr;46(4):666-73.

要望-8) Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence
and mortality rates.

Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A.
J Pediatr Surg. 2004 May;39(5):690-5

要望- 9) The prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in neonates and children.

Nehra D, Fallon EM, Puder M.
Surg Clin North Am. 2011 Jun;91(3):543-63

学会要望に添付された資料- 1) ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care

Singer P., Berger M. M., Berghe G.V.D., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Leverve X., Pichard C.
Clinical Nutrition 2009 Aug;28(4):387-400

学会要望に添付された資料- 2) Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury.

Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM.
Ann Surg. 2009;250(3):395-402