

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 694 号	学位申請者	瀬戸口 誠
審査委員	主査	武田 泰生	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 中村 雅之
	副査	大脇 哲洋	副査 出口 尚寿

**Syringe-dispensed omega-3 lipid injectable emulsions should be stored under airtight refrigeration: A proposal for the efficient supply of unapproved precious lipid resources**

(シリンジ分注した $\omega$ 3系脂肪乳剤は気密性を保持し冷所保存すべきである: 貴重な未承認脂肪乳剤を有効かつ安全に供給するために)

短腸症候群などを病因とする腸管不全児らは、長期の静脈栄養を要し、経静脈的な脂肪供給も求められる。日本国内で承認される脂肪乳剤はダイズ油由来製品 (Intralipos<sup>®</sup>) のみで、炎症性エイコサノイドの供給源となる $\omega$ 6系長鎖不飽和脂肪酸や胆汁排泄を阻害する植物ステロールを多く含み、静脈栄養関連肝障害 (PNALD) の主原因と考えられている。海外では PNALD 治療薬として抗炎症作用が期待される $\omega$ 3系長鎖不飽和脂肪酸を豊富に含む魚油由来脂肪乳剤 (Omegaven<sup>®</sup>) が用いられている。また、両者の利点を合わせた混合脂肪乳剤 (SMOFlipid<sup>®</sup>) は標準静脈栄養脂肪乳剤として、既に汎用されている。本邦で Omegaven<sup>®</sup> や SMOFlipid<sup>®</sup> を用いるには個人輸入が必要で、非常に高価かつ貴重な医療資源だが、体重の小さな小児の1日使用量は少量で、開封後製剤の大半は余る。開封後に易酸化劣化するこれら脂肪乳剤の分割供給を考えた場合、供給方法の工夫と安全性の検証が必要であった。

学位申請者らは患者へのシリンジ分注供給を念頭に、気密 (真空パック処理) と遮光 (遮光袋処理) に着目し、開封後製剤の酸化劣化抑制方法を検討した。Omegaven<sup>®</sup>、SMOFlipid<sup>®</sup>、Intralipos<sup>®</sup> をシリンジに無菌的に分注後、①何も保護を加えずシリンジのまま保存、②遮光袋に入れて保存、③真空パック処理のみして保存、④真空パックし遮光袋に入れて保存、の4条件で各脂肪乳剤の酸化変化を経時的 (0, 3, 7, 14 日目) に検証した。保存温度は冷所 (4°C)、室温 (26°C) の2条件を設定し、酸化状態の評価は、脂質酸化最終生成物であるマロンジアルデヒド (MDA) の濃度と脂肪乳剤の pH 変化を指標とした。追証実験として、粒子径試験と無菌性試験を行った。

本研究で以下の知見が明らかとなった。

- 1) Omegaven<sup>®</sup> は室温において、シリンジのみでの保存 (条件①) では経時的に MDA 濃度増加がみられ、遮光処理のみ (条件②) でこの濃度増加はやや緩やかとなったが、3 日目以降から有意な濃度増加が認められた。一方、真空パック処理 (条件③、④) では MDA 濃度増加はほぼ認めなかった。冷所では、真空パック未処理 (条件①、②) で MDA 濃度増加は緩やかであったが、7 日目には有意な増加に転じた。一方、真空パック処理 (条件③、④) では MDA 濃度増加は認めなかった。真空パック供給のうえ、冷所保存させることが最善策と評価した。
- 2) SMOFlipid<sup>®</sup> は Omegaven<sup>®</sup> と同様に、真空パック処理や冷所保存した条件で MDA の濃度増加が抑制された。真空パック供給のうえ、冷所保存が最善策と評価した。
- 3) pH 値は、各々の MDA 濃度増加を反映していた。Omegaven<sup>®</sup>、SMOFlipid<sup>®</sup> いずれも、真空パック未処理では経時的に pH が低下し、真空パック処理ではこの pH 低下が抑制された。また、冷所では室温よりも pH の低下は抑制されていた。
- 4) 粒子径は全ての条件で 14 日間不変であった。
- 5) 無菌性試験では、全ての条件で 14 日間の保存期間に嫌気性菌・好気性菌は検出されなかった。

今回の検証結果から、腸管不全児の在宅静脈栄養支援では以下の対応で Omegaven<sup>®</sup>、SMOFlipid<sup>®</sup>、Intralipos<sup>®</sup> の供給における安全面および経済面の問題点を解決し得ると評価した。製剤は薬剤師が無菌的にシリンジに分注し、真空パックして気密個包装する。実際に投与するまでの間の光暴露を最小限に抑えるため、遮光袋に入れて患者に提供する。自宅に到着次第、速やかに冷蔵庫内で保管頂く。

本研究における気密処理は家庭用の真空パック機器を用いており、国内全ての施設において簡便に再現し得る。また、家族が自宅で静脈栄養を準備する際には、個包装の脂肪乳剤パックを開封して清潔にルートとシリンジポンプに接続しさえすれば良く、利便性の向上と感染予防に大きく寄与すると考えられた。これらの点において、本研究結果は臨床上非常に意義深いと思われた。

以上の内容から、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。