H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語	定義
DP(s)	製剤；H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR （Drug product(s); H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR）
EHMD	完全人乳栄養（Exclusive human milk diet）
ELBW	超低出生体重（出生体重が 1,000 g 未満） （Extremely low birthweight (< 1,000 g at birth)
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）
H2MF +6	人乳由来母乳強化剤 +6（Human milk-based human milk fortifier +6）
H2MF +8	人乳由来母乳強化剤 +8（Human milk-based human milk fortifier +8）
H2MF CR	人乳由来母乳強化剤 CR（Human milk-based human milk fortifier CR）
JASMINE	国内第III相臨床試験：超低出生体重児(EMHD)及び極低出生体重児(VLBW) (< 1,500 g). における完全人乳栄養(EHMD)による成長及び安全性に関する無作為対照比較試験 （Phase 3 in-country study; A Randomized, Controlled Study to Assess Growth and Safety of the Exclusive Human Milk Diet (EHMD) in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants (< 1,500 g)）
NICUs	新生児集中治療室（Neonatal intensive care units）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 （Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
US	米国（United States）
VLBW	極低出生体重（出生体重が 1,500 g 未満） （Very low birth weight（< 1,500 g at birth）

目次

頁
略号一覧表 2
2.2 緒言 4
2.2.1 品質と製造 4
2.2.2 非臨床試験 5
2.2.3 臨床試験の概要 5

2.2 緒言

米国カルフォルニア州 Durate 市を拠点とする Prolacta Bioscience 社（Prolacta）により開発された初めての人乳由来人乳強化剤（H2MF）は新生児集中治療室（NICUs）での完全人乳栄養治療（EHMD）を実施するための製品である。人乳に代わりうる製品はないこと、さらに体重 1,500g 以下の超早産児は必要な栄養製品は人乳由来製品のみである。

NICUs では早産は栄養危機をもたらし、超低出生体重（ELBW）児を含む極低出生体重（VLBW）児の早産児は、NICUs での生存や NICUs 以外での生命を助けるためには早期での栄養補給が必要であり、VLBW 児の転帰には EHMD による治療が有効であることが多く報告されている。しかし、現在日本では EHMD が使用できない状況にある。

日本で EHMD が開発されないと、出生後数日から数週の生存に重要な早産児の成長が損なわれ、その後の長期の障害に至るリスクがもたらされ、生活の質の確保ができなくなる。したがって、高いレベルで製造管理され、品質管理された製品を開発し、臨床上の評価を確認し、高価値で高品質の製品について、 表 2.2-1 に示す人乳由由来製品を開発した。

表 2.2-1　日本で販売する製品情報

製剤	販売名	容量	特徴
H2MF +6	プリミーフォート®経腸用液 6　15 mL プリミーフォート®経腸用液 6　30 mL	15 mL, 30 mL[1]	人乳由来人乳強化剤
H2MF +8	プリミーフォート®経腸用液 8　40 mL	40 mL	人乳由来人乳強化剤
H2MF CR	プリミーフォート®経腸用液 CF 10 mL	10 mL	人乳由来人乳強化剤

[1] The H2MF +6 (30 mL) を日本での第III相臨床試験（JASMINE 試験: 超低出生体重児(EMHD) 及び極低出生体重児(VLBW) (< 1,500 g). における完全人乳栄養(EHMD)による成長及び安全性に関する無作為対照比較試験）に使用した。医薬品申請においては、H2MF +6 (30 mL) と H2MF +6 (15 mL)を申請予定。H2MF +6 (15 mL)は H2MF +6 (30 mL)と全く同じ医薬品であるが、充填容量のみが異なる。

H2MF +6 、H2MF +8、H2MF CR 製剤は人乳由来の、濃縮調整、低温殺菌した人乳強化液剤であり、最初米国で乳児用製品として販売された。日本以外では栄養補給製品として販売されているが、薬事的に医薬品として承認されていない。このように、典型的な医薬品開発段階を得ていない製品なので、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談から、適切な管理を確立することで医薬品の品質や安全性を担保した、乳児のリスクを救済する医薬品を開発した。

2.2.1 品質と製造

出発原料であるドナーミルク（Prolacta 社で受入れた人乳原料）は Prolacta が適格性を確認した米国在住のドナーから提供された人乳であり、Prolacta 社によるドナーの適格性については、医師並びに小児科医による健康上の証明書を入手し、血液試料を用いて B 肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 及び 2、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV）I 型及び II 型並びに梅毒についての試験を実施する。Prolacta 社でドナーの適格性が確認されドナーミルクを受け取ったら、ミルク中にニコチン、指定された薬物、他の乳成物質の混入の検査や、水添加による希釈やセレウス菌（主たる下痢を引き起こす細菌）の検査を行う。[redacted]。

原薬は日本公的規格の各条の試験を行い社内規格を設定する。グリセロリン酸カルシウムとクエン酸カリウムの社内規格については、医薬品添加物規格及び日本薬局方外医薬品規格それぞれの各条に基づき設定し、製剤の規格においても確認した。

H2MF +6 と H2MF +8 は適格性を確認した人乳バルクを用いて製造を開始し、[redacted]して、[redacted]調整した。最終調整バルクは低温殺菌[redacted]した。H2MF CR は、[redacted]クリーム成分と透過液から製造を開始し、[redacted]、そのバルクを低温殺菌（[redacted]）した。

充填し密栓した後、最後のバイオバーデンレベルについて、日局一般試験法<4.05>「無菌製剤の微生物限度試験」を実施し製剤の出荷試験とした。食中毒の原因菌で人乳に混入する可能性ある熱耐性菌として、セレウス菌についても追加試験を実施する。

2.2.2 非臨床試験

PMDA との第II相臨床試験終了後相談において、文献調査による非臨床試験の概要を作成することが承認されたので、H2MF 製剤の製造工程で人乳に添加するミクロ栄養成分（Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na、Zn）の安全性プロファイルの概要を提出し、製造工程で添加はしないが、元来、人乳由来の Mn、I、ビタミンなどの安全性情報も提出する。

乳性物質については、H2MF の人乳由来のマクロ栄養成分とミクロ栄養成分の摂取量が乳児の許容摂取量の範囲内であることを、日本人の食事摂取基準（2020 年版）や早産乳児に対して公表されている推薦摂取量（AAP 2019, Koletzko 2021）と一致する乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項, より確認した。このように、H2MF 製剤の栄養成分は乳児に対する安全性リスクをもたらすとは考えられなかった。

2.2.3 臨床試験の概要

国外で 15 年以上本製品が市販されており、多くの文献等でその有効性や安全性が支持されており、世界中の NICUs で引き続き使用されていることから、本邦では第III相臨床試験（

JASMINE 試験：超低出生体重児(ELBW)及び極低出生体重児(VLBW) (< 1,500 g). における完全人乳栄養(EHMD)による成長及び安全性に関する無作為対照比較試験）を開始した。試験方法は PMDA との相談にて慎重にデザインした。

JASMINE 試験の目的は、EHMD の使用により日本で VLBW 児に現在使用されている標準食と比較して、安全性に問題なく乳児の成長の非劣性と優越性（体重速度）を確認することであった。試験結果は、人種によるサブ解析を行い、日本人乳児での安全性と有効性が示唆された。

試験結果から、日本での VLBW 児の成長促進に対して、牛乳製品からなる標準食と比較して EMHD の利点が明らかとなった。EHMD 摂取により乳児の体重増加が有意に改善されたことが、非劣性検定とその後の優越性検定から示され、高リスクの VLBW 児での成長促進に EHMD の用途が支持された。また、安全性の検討から、EMHD の安全性は日本人の新生児においても同様に期待され、標準食と類似した結果であった。重篤な有害事象の発生率は EMHD 群と標準食群でほ

ぼ同じであり、日本人乳児での忍容性を示した。全体として、EHMD は日本人 VLBW 児に対する重要な栄養管理対策となり、安全性のリスクを伴うことなく、より良い成長をもたらすことを示唆した結果と言える。

したがって、H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR について、これらの製剤の品質試験や非臨床試験の概説や第Ⅲ相臨床試験の結果を提出し、製造販売承認申請を行う。