H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	英語名称／定義	日本語名称／定義
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Cream caloric fortifier	人乳由来カロリー強化剤
EHMD	Exclusive human milk diet	完全人乳栄養
ELBW	Extremely low birthweight	超低出生体重
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
H2MF(s)	Human milk-based human milk fortifier(s)	人乳由来の人乳強化剤
HMS-1, HMS-2	Cow milk-based human milk fortifier products available in Japan	日本で販売されている牛乳由来の人乳強化剤
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IMR	Infant mortality rate	乳児死亡率
ITT	Intent-to-Treat	Intent-to-Treat
NEC	Necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
NICU	Neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
NIM	Noninferiority margin	非劣性マージン
NMR	Neonatal mortality rate	新生児死亡率
NRNJ	Neonatal Research Network of Japan	新生児臨床研究ネットワーク
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	Per Protocol Set
ROP	Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
SOC	System organ class	器官別大分類
VLBW	Very low birthweight	極低出生体重

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 緒言 4
2.5.1.2 科学的背景 4
2.5.1.2.1 疾患の背景 4
2.5.1.2.2 アンメットニーズ 5
2.5.1.3 臨床開発プログラム 6
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概略 6
2.5.1.3.2 規制当局との交渉 8
2.5.1.4 GCP の遵守 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 主要アウトカム 9
2.5.4.2 副次的アウトカム 11
2.5.5 安全性の概括評価 13
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 17
2.5.6.1 治療の背景 17
2.5.6.1.1 疾患又は症状 18
2.5.6.1.2 現行の治療 18
2.5.6.2 ベネフィット 19
2.5.6.3 リスク 20
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 20
2.5.6.5 付録 20
2.5.7 参考文献 21

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

日本では、極低出生体重（VLBW）児及び超低出生体重（ELBW）児に対する積極的な早期（経腸）栄養が注目されている。人乳量が増える前の分娩後数日間に十分な母乳を得るには、物流上の問題がある[1)]。新生児死亡率（NMR）及び乳児死亡率（IMR）は、その国の公衆衛生のレベルを反映する最も重要な指標である[2)]。VLBW 児（1,500 g 未満）、特に ELBW 児（1,000 g 未満）のケアのための完全人乳栄養（EHMD）は、日本における NMR 及び IMR のさらなる改善を達成するために、未熟児集団に利益をもたらす可能性がある[3)]。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 疾患の背景

早産児医療の進歩に伴い、ELBW 児を含む VLBW 児の生存率は向上し続けている[4)]。海外では、経腸栄養の標準化が VLBW 児の予後改善につながることを示唆する研究が多く、施設では VLBW 児に対する新たな栄養戦略の 1 つとして早期積極栄養を導入している[5)]。日本では、VLBW 児の死亡率及び罹患率が欧米に比べて低い一方で、VLBW 児の栄養管理に関する標準ガイドラインは存在しない[3)]。

日本の新生児集中治療室（NICU）マニュアル[6)]では、超早産児・極早産児に対する最良の栄養は母乳であるとされており、日本小児科学会では EHMD の臨床的有用性を強調している[7)]。母乳育児のベネフィットは十分に確立されており、医療従事者は母乳育児を強く推奨している[4)]。超未熟児に母乳を与えることは、未熟児に関連する医学的合併症のリスクを軽減するために不可欠と考えられている。しかし、十分な母乳を分泌することは、未熟児を持つ多くの母親が経験する課題の一つであり、経腸栄養の遅れにつながる場合がある[3),8)]。

未熟児は NICU において栄養危機が引き起こされる。未熟児は、NICU 内で生存するためだけでなく、NICU 外で生涯成長するためにも早期の栄養サポートを必要とする[9)]。生後 1 週目以降に哺乳及び栄養補給を遅らせることは、体重及び身長の増加だけでなく、健全な発育を損ない[5),10),11)]、哺乳が 1 日遅れるごとに脳の健康及び臓器の発達に影響を及ぼす[4),8),9)]。NICU 集団では、未熟児の有害な転帰を減少させるためには、十分な栄養（VLBW 児の要件に合致する）が重要であることが多くの論文で示されている。さらに、良好な成長[12)]及び完全栄養の早い達成[5)]は、良好で長期的な神経発達転帰及び頭囲の成長（良好な脳の成長のサロゲートとして使用される）の改善に関連することが示されている。これらの乳児に必要な栄養素は、満期健康児よりもはるかに多く、母乳又はドナーミルクだけでは満たすことができない。これらの乳児の十分な成長に必要な栄養を満たすためには、栄養強化が必要である[7),13),14)]。VLBW 児に適切かつ必要な栄養を提供することは、早産による長期的な悪影響を減少させるために非常に重要である。未熟児の生存は最も重要な目標であるが、正常な神経発達を伴うインタクトサバイバル（後遺症なき生存）が最終目標でなければならない。生存及び正常な長期的神経発達の最良の機会を提供するためには、良好で安全な栄養介入が必要である。生後数日から数週間に必要で脳を形成するのに重要な栄養がなければ、早産児の発達は損なわれ、長期的な障害や生活の質の低下のリスクにさらされる[9),10),15),16)]。健康な成長、発育、腸の成熟を促進するために、乳児はできるだけ早く経腸栄養に移行しなければならない[9),17)]。EHMD は、標準的な牛乳由来の栄養製品と比較して、より早く安

全に完全経腸栄養を達成できることが世界的な研究で示されている [18]。現在、日本では人乳由来の人乳強化剤（H2MF）は上市されていない。

2.5.1.2.2　アンメットニーズ

現在、日本では、ほとんどの低出生体重児が、乳児用調製粉乳を主食とするか、母乳由来の食事に直接添加する多栄養強化剤として牛乳由来のタンパク質を摂取している。残念ながらVLBW 早産児に使用される牛乳由来の製品は有害な転帰と関連しており、死亡率、壊死性腸炎（NEC）、未熟児網膜症（ROP）、敗血症及び入院期間を増加させることが知られている [19),20)]。日本小児科学会は EHMD の臨床的有用性を強調している。米国、カナダ、欧州、中東諸国、メキシコ、オーストラリアなどの諸外国ではH2MFは使用可能であるが、日本では使用できない。EHMD は気管支肺異形成症（BPD）、遅発性敗血症、NEC、ROP、入院期間及び死亡率を低下させることが多くの研究で示されている [21),22)]。

現在、日本で実施されている VLBW 児の栄養管理の経過を明らかにするためにオンライン調査が実施された。全国の代表的な新生児科医 300 名に参加を呼びかけ、出生体重 500 g 未満、500～749 g、750～999 g、1,000～1,249 g、1,250～1,499 g の 5 つの出生体重別の栄養戦略に関する質問（29 問）から回答を得た [3)]。137 名の新生児科医から得た回答によると 48 名（35%）が標準コースはあると回答し、87 名（63%）が標準コースはないと回答し、2 名が無回答であった。全ての出生体重群で、出生後 12 時間から 24 時間以内に経腸栄養を開始した医師は最高で約 48%、出生後 12 時間以内に開始した医師は最高で約 30%であった [3)]。

医師は未熟児への非人乳の使用を控えているが、母乳が不十分な場合には頻繁に非人乳を与えていると回答した医師が大多数であった。非人乳の代替としては絶食させるか、他の母親の母乳を使うかのどちらかである。出生体重が低下すると、医師は絶食を選択する傾向があった [3),8)]。しかし、長期の絶食は栄養補給不耐性に関連し、経腸栄養を確立するのに長い時間を必要とすることが知られている [23),24)]。これは、乳児のその後の成長や神経発達に悪影響を及ぼす可能性がある [16),25)]。Elmekkawi の研究では、未殺菌のミルクを 1 ヵ月間使用した場合、乳児が病原体に暴露される可能性が 31%増加することが報告されている [26)]。

現在、日本の新生児科医の大多数は、母乳が得られない場合、母乳由来の調製粉乳で栄養を与えるよりも、むしろ ELBW 児を絶食させることを選択する [3)]。さらに、乳児がより小さく、より未熟であれば、完全な哺乳量に到達する期間が長くなり、到達が遅くなる可能性が高くなる [3)]。出生時体重 1,000g 未満の乳児の場合、新生児科医の大半は、哺乳量が 100 mL/kg/day に達するまでに 10～18 日かかると報告している [3)]。哺乳及び栄養強化の遅れは、発育不良を引き起こし、神経発達障害のリスクを高める可能性がある [16),25)]。栄養摂取不良と神経発達転帰不良との関連は明らかである [12)]。NEC を防ぐために哺乳を遅らせると栄養状態が悪くなり [16)]、その結果、乳児の神経発達転帰が悪化する危険性があるという難題に、日本の新生児科医の中には、よりよい代替策を模索してきた [7)]。

EHMD の達成により、乳児の成長、健康及び生活の質を改善させることが証明されており、日本における VLBW 児及び ELBW 児に対する H2MF 製品のメディカルニーズは高い。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　臨床開発プログラムの概略

栄養製品として、プロラクタ社の母乳由来の製品は世界中で使用されており、査読のある学術誌に掲載された 20 件を超える臨床研究で評価されている。表 2.5-1 は、NICU の VLBW 児に対する EHMD の一部として使用される人乳由来の人乳強化剤のベネフィットを評価した代表的な世界的な研究をまとめたものである。要約すると、研究結果では、EHMD 群（H2MF を投与）は、対照群（牛乳由来製品又は調製乳を投与）と比較して、成長率が著しく良好で、罹患率及び死亡率が低かったことが示された。

表 2.5-1 人乳由来の人乳強化剤のベネフィットに関する代表的な世界的研究

ジャーナル	著者	文献タイトル（日本語訳）	試験デザイン	試験結果の概略
Journal of Pediatrics, 2010	Sullivan S, et al.	An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products（人乳及び牛乳由来製品の食事よりも低い NEC の発現率と完全人乳栄養の関連）	多施設共同、無作為化試験	3 群（乳児、計 207 例）は、ベースラインの人口統計学的変数、非経口栄養の投与期間、遅発性敗血症の発現率及び成長において類似していた。完全人乳栄養群では、NEC 及び外科的介入を必要とする NEC の発現率は有意に低かった。
Breastfeeding Medicine, 2014	Abrams SA, et al.	Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products（牛乳タンパク質製品を含む食事を与えられた極早産児における死亡率及び罹患率の増加）	多施設共同、無作為化試験	人乳群及び牛乳群の間で死亡率及び NEC の発現率に有意な差がみられた。牛乳食の割合は、敗血症のリスクと有意に関連していた。完全人乳栄養以外の摂取量が 10%増加するごとに、敗血症のリスクは 17.9%増加した。牛乳含有製品を除いた完全人乳栄養は、成長を損なうことなく極早産児の死亡率と罹患率の低下と関連しており、これらの乳児の栄養ケアのアプローチとして考慮されるべきである。
Breastfeeding Medicine, 2016	Hair AB, et al.	Beyond Necrotizing Enterocolitis Prevention: Improving Outcomes with an Exclusive Human Milk-Based Diet（NEC の予防を超えて：完全人乳栄養による転帰の改善）	多施設共同、後ろ向きコホート試験	計 1,587 例の乳児が参加した。ベースラインの人口統計学的特性及び乳児の成長に差はなかった。人乳群は牛乳群と比較して、NEC、死亡率、遅発性敗血症、ROP 及び BPD の発現率が有意に低かった。
Journal of Perinatology, 2016	Assad M, Elliott MJ, Abraham JH	Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet（完全人乳栄養を摂取した VLBW 児におけるコスト削減及び栄養補給耐性の改善）	後ろ向きコホート試験	完全人乳栄養群では 85%の乳児に BPD がみられなかったのに対し、牛乳群及び混合群ではそれぞれ 57～76%であった。この栄養補給の他の利点としては、栄養補給不耐性の減少、完全哺乳までの時間の短縮、入院期間の短縮、超未熟児及び VLBW 児の病院及び医師費用の減少が挙げられる。
Breastfeeding Medicine, 2020	Lucas A, et al.	Preterm Infants Fed Cow's Milk-Derived Fortifier Had Adverse Outcomes Despite a Base Diet of Only Mother's Own Milk（母乳のみの基本食にもかかわらず、牛乳由来の栄養	12 施設無作為化試験の再解析	牛乳栄養は、NEC の高いリスク、NEC の手術又は死亡、及び頭囲増加の減少と関連した。現在推奨されている自母乳ベースの食事を与えられている新生児において、完全人乳栄養と比較した場合の牛乳栄養の安全性はほとんど研究されていない。本論文では、牛乳栄

ジャーナル	著者	文献タイトル（日本語訳）	試験デザイン	試験結果の概略
		補助食品を与えられた早産児は予後不良であった）		養は NEC、NEC 手術を含む重篤な罹患率や死亡などの有害な転帰を増加させることを示していると結論づけた。
Journal of Perinatology, 2022	Hair AB, et al.	Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants fed an exclusive human milk-based diet versus a mixed human milk + bovine milk-based diet: a multi-center study（人乳のみを摂取した極早産児と人乳＋牛乳混合食を摂取した極早産児の神経発達転帰：多施設共同研究）	多施設共同試験	6 施設で計 252 例の乳児が組み入れられた。BSID-III 認知スコアは人乳群で高かった。BSID-III 言語スコアは、人乳群で 85.5 ± 15.0、牛乳群で 82.2 ± 14.1 であった。BSID-III 運動スコアは、人乳群で 92.9 ± 11.7、牛乳群で 91.4 ± 14.6 であった。神経発達評価を受けた乳児のコホートにおいて、人乳食を投与された乳児は、暦年齢 18～22 ヵ月時の BSID-III 認知スコアが有意に高かった。
Journal of Pediatrics, 2014	Hair AB, et al.	Randomized Trial of Human Milk Cream as a Supplement to Standard Fortification of an Exclusive Human Milk-Based Diet in Infants 750-1250 g Birth Weight（出生体重 750～1250 g の乳児を対象とした完全人乳栄養の標準的な栄養補助としての人乳クリームの無作為化試験）	前向き、非劣性、無作為化試験	人乳を強化した人乳由来のクリームを投与された未熟児は、対照群と比較して体重及び身長速度が改善した。人乳由来クリームは、未熟児の成長速度を向上させるために、人乳由来の完全人乳栄養の栄養補助剤として考慮されるべきである
Neonatology Today, 2023	Reyes SM, et al.	Associations of an Exclusive Human Milk Diet with Morbidity and Mortality in ELBW Infants Born ≤750 Grams: an Individual Participant Data Meta-Analysis.（体重 750 g 以下で出生した低出生体重児の罹患率及び死亡率と母乳栄養との関連：個別参加者データのメタアナリシス）	個々の参加者データのメタ解析による体系的レビュー	2007～2015 年の計 6 試験、体重 750 g 以下で出生した乳児 879 例のデータ。完全人乳栄養群（449 例）は、CMBD+f（430 例）と比較して、NEC、外科的 NEC、BPD の発現率を減少させた。完全人乳栄養群を CMBD-f（78 例）と比較した場合も同様の減少が観察された。さらに、完全人乳栄養群は、CMBD+f と比較して、死亡率及び罹患率指数で肯定的なスコアを獲得する確率が 50%低いことと関連した。750 g 以下で生まれた乳児は、牛乳由来の栄養製品を与えられた乳児と比較して、いくつかの主要な合併症を発症する確率が減少した。
The American Journal of Clinical Nutrition, 2018	O'Connor DL, et al.	Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial（出生体重 1250 g 未満の乳児に対する人乳及び牛乳由来強化剤による人乳の栄養強化：無作為化臨床試験）	盲検、無作為化試験	予め計画された探索的解析では、重症 ROP の発現率は HMBF 群で 1.6%であり、BMBF 群の 10.2%より少なかった。NEC を含む個々の罹患率では統計学的に有意な差は認められなかった。遅発性敗血症の減少（HMBF 群 12.5% 対 BMBF 群 23.0%）は、副次的な所見であり、ほぼ統計学的に有意な差であった。本試験では遅発性敗血症に対する統計学的有意性を検出するための検出力がなかったが、遅発性敗血症の近似した結果は、影響のある結果であった。

ジャーナル	著者	文献タイトル（日本語訳）	試験デザイン	試験結果の概略
Nutrients, 2024	Galis R, et al.	Association of Fortification with Human Milk versus Bovine Milk-Based Fortifiers on Short-Term Outcomes in Preterm Infants-A Meta-Analysis.（早産児の短期転帰に対する人乳由来強化剤と牛乳由来強化剤による栄養強化の関連：メタアナリシス）	メタアナリシス	計 681 例の乳児を対象とした 4 試験を含めた。死亡率は、HM-HMF 食を与えられた乳児で有意に低かった。NEC は両群間で同程度であった。BPD は HM-BMF 群で高かったが、統計学的に有意ではなかった。敗血症又は複合 ROP について差は認められなかった。HM-HMF 食は、NEC、BPD、敗血症、ROP との関連はないが、死亡率の低下と関連する可能性がある。このメタアナリシスは、対象とした試験数が少ないために限界があった。しかし、この結果は、観察された関連を評価するための後続の臨床試験のきっかけを提供するものであり、この理由で反論されるべきではない。

BMBF = 牛乳由来強化ミルク、BPD = 気管支肺異形成症、BSID-III = Bayley 乳幼児発達尺度-III、CI = 信頼区間、CMBD+f = 牛乳由来栄養食に強化栄養食を添加した混合供与群、CMBD-f = 牛乳由来栄養食のみ、HMBF = 人乳由来強化ミルク、HM-HMF = 人乳由来強化ミルク添加ミルク、HM-BMF = 牛乳由来強化ミルク添加ミルク、NEC = 壊死性腸炎、ROP = 未熟児網膜症、RR = 相対リスク、VLBW = 極低出生体重児

海外では 15 年以上前から製品化されており、その有効性と安全性は多くの公表論文で裏付けられ、世界の NICU で継続的に使用されていることを考慮し、日本での製品開発は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談を経て、第 III 相臨床試験から開始された。

第 III 相、無作為化、比較試験（20-CT-003 試験）は、EHMD の有効性と安全性を日本における標準栄養食と比較し、評価するために計画された。

本試験では、EHMD 群の「治験薬」として以下の 3 製品が使用された。

(1) PBCLN-007（H2MF +6 [30 mL]）
カロリー密度 68 kcal/100 mL と仮定した人乳に添加することにより、カロリー密度を 91 kcal/100 mL になるよう、最低 6 kcal/fl oz（0.20 kcal/mL）増加することを目標とする。

(2) PBCLN-008（H2MF +8 [40 mL]）
カロリー密度 68 kcal/100 mL と仮定した人乳に添加することにより、カロリー密度を 98 kcal/100 mL になるよう、最低 8 kcal/fl oz（0.27 kcal/mL）増加することを目標とする。

(3) PBCLN-009（H2MF CR [10 mL]）
人乳に添加することにより、カロリーを約 2.6 kcal/mL とすることを目標とする。

標準栄養群では治験実施計画書の栄養補給プロトコルに従った標準的な栄養食（母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳及び HMS-1/HMS-2）を使用した。

その試験デザイン及びデータについては、2.7.3 臨床的有効性で詳述する。

2.5.1.3.2　規制当局との交渉

H2MF +6、H2MF +8、H2MF カロリー強化剤（CR）は、人乳由来の濃厚な低温殺菌液状の人乳強化剤で、米国では乳児用調製粉乳として最初に発売された。海外では栄養剤として規制・販売されており、医薬品承認プロセスの対象外である。したがって、医薬品として期待される一般

的な開発段階を経て開発されたものではないが、本剤の品質と安全性を確保し、乳児を保護するための適切な管理措置が確立されている。人乳由来の出発物質であるドナーミルクは、米国に居住するプロラクタ社認定のドナーから提供される。プロラクタ社に到着後、ウイルス、微生物、薬物汚染の可能性があるため、品質管理部による出荷検査を受ける。すべての製造工程には、適格な機器を使用し、バリデートされたプロセスに従い、確立された手順に従って実施される（第2部 2.3 品質に関する概括資料及び第 3 部品質に関する文書）。

日本の食品法では人乳を定義していないため、申請者は厚生労働省及び PMDA に製品の正式な分類及び規制要件の指導を求めた。その結果、製品を医薬品として分類することが推奨され、申請者はこれを受け入れた。本試験は、PMDA との対面助言（事前面談）（#[redacted] 及び#[redacted]）において慎重にデザインされた。

2.5.1.4　GCP の遵守

20-CT-003 試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に規定された倫理原則を厳守して実施した。本試験は、ICH 三極ガイドラインで定められた基準及び関係規制当局によって義務付けられた日本の GCP 規則に完全に準拠している。さらに、本臨床試験はヘルシンキ宣言に規定された倫理的配慮及び患者の権利を支持するものである。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

H2MF +6 と H2MF +8 の製造工程は、認定された生乳バルクから開始され、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]及び[redacted]。最終的に調合されたバルクは、その後低温殺菌される。

H2MF CR の製造工程は、[redacted]クリームと透過液から開始される。[redacted]調整後、バルクを低温殺菌する。製品の組成及び強化に関する記述については、2.3.P.2.2（H2MF +6/H2MF +8）及び 2.3.P.2.2（H2MF CR）を、製造工程に関する情報については、2.3.P.3.3（H2MF +6/H2MF +8）及び 2.3.P.3.3（H2MF CR）を参照のこと。

人乳強化剤の生物薬剤学的試験は実施されていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

H2MF +6 と H2MF +8 は 9 種類のミネラル塩を添加した生乳から製造され、H2MF CR は生乳由来であるため、臨床薬理試験は計画及び実施されていない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　主要アウトカム

20-CT-003 試験の主要アウトカムは体重増加速度（g/kg/day）であった。各群の在胎 34 週 0 日における体重（g）及び観察期間（出生から在胎 34 週 0 日までの日数）の分布をそれぞれ表 2.5-2 及び表 2.5-3 に示す。体重増加速度について計画した最初の解析は非劣性解析であり、その次に事前に計画した優越性解析を実施した。Per Protocol Set 集団（PPS）及び Intent-to-Treat 集団（ITT）において、非劣性［非劣性マージン（NIM）：−1.45g/kg/day］が達成され（表 2.5-4 及び表 2.5-5）、その後の優越性解析では、ITT 及び PPS のいずれにおいても標準栄養に対する EHMD の統計学的な優越性が示された（ITT：$p = 0.0063$、PPS：$p<0.0001$）（表 2.5-6 及び表 2.5-7）。

表 2.5-2 在胎 34 週 0 日における体重（単位：g）（ITT）

Statistic	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)
Mean ± standard deviation	1786.2 ± 277.8	1592.4 ± 273.9
Median	1805.0	1620.0
25th, 75th percentiles	1630.0, 1904.0	1381.0, 1789.0
Range (minimum, maximum)	1060, 2564	943, 2570

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet;
Source: Study 20-CT-003 Supplement of the CSR Table 14.2.12.1

表 2.5-3 観察期間（出生から在胎 34 週 0 日までの日数）の分布（単位：日）（ITT）

Statistic	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)
Mean ± standard deviation	47.2 ± 17.6	44.3 ± 16.3
Median	44.0	41.0
25th, 75th percentiles	32.0, 65.0	30.0, 58.0
Range (minimum, maximum)	22, 83	22, 81

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet;
Source: Study 20-CT-003 Supplement of the CSR Table 14.2.13.1

層別の体重増加速度の差に関しては、ほぼ全ての層で統計解析の検出力が不十分であった。症例数が少ない場合、体重増加速度の推定値の標準誤差が大きくなり、信頼区間（CI）の幅が広くなるためである。

ITT における非劣性解析と同様、日本人サブセットの結果においても、平均値の群間差に関する片側 CI の 97.5%下限は 0.7751 であり、NIM（−1.45g/k/g/day）から非劣性が検証された（表 2.7.3-11）。同様に 2 群間の優越性解析では統計学的に有意であり（p = 0.0006）、日本人サブセットにおいて標準栄養に対する EHMD の優越性が示された（表 2.7.3-12）。

在胎期間を考慮した回帰分析（調整モデル）は、群間の主要な優越性分析を支持した。回帰分析に人種を加えることは、日本人以外の乳児数が非常に少ないため、不安定なモデルになり、参考にならなかった。

表 2.5-4 出生から哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度ー非劣性解析（ITT）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	Point estimate of the difference (EHMD-Standard diet)	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Weight Velocity (g/kg/day)			1.48	0.3214
Mean	13.44	11.96		
SD	3.914	3.061		
Median	14.00	11.80		
Quartiles (25th, 75th)	11.20, 15.60	9.60, 14.10		
Range (Min, Max)	−3.3, 21.0	5.1, 19.5		

Abbreviations: CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; SD = standard deviation
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.1.1

表 2.5-5 出生から哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度－非劣性解析（PPS）

Characteristics	EHMD (N = 66)	Standard diet (N = 69)	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Weight Velocity (g/kg/day)			1.3292
Mean	14.30	11.96	
SD	2.856	3.083	
Median	14.65	11.80	
Quartiles (25th, 75th)	12.20, 15.90	9.60, 14.10	
Range (Min, Max)	7.1, 21.0	5.1, 19.5	

Abbreviations: CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; SD = standard deviation
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.1.2

表 2.5-6 出生から哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度－優越性解析（PPS）

Characteristics	EHMD (N = 66)	Standard diet (N = 69)	p-value
Weight Velocity (g/kg/day)			<0.0001
Mean	14.30	11.96	
SD	2.856	3.083	
Median	14.65	11.80	
Quartiles (25th, 75th)	12.20, 15.90	9.60, 14.10	
Range (Min, Max)	7.1, 21.0	5.1, 19.5	

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; SD = standard deviation
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.2.2

表 2.5-7 出生から哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度－優越性解析（ITT）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	p-value
Weight Velocity (g/kg/day)			0.0063
Mean	13.44	11.96	
SD	3.914	3.061	
Median	14.00	11.80	
Quartiles (25th, 75th)	11.20, 15.60	9.60, 14.10	
Range (Min, Max)	–3.3, 21.0	5.1, 19.5	

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; SD = standard deviation.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.2.1

2.5.4.2　副次的アウトカム

副次的アウトカムである体重の z スコア変化は、未調整又は調整（在胎期間を使用）のいずれにおいても 2 群間で統計学的に有意な差（p<0.0001）が認められた。成長は身長及び頭囲によっても評価した（身長は体重よりも除脂肪体重の良い予測因子であり、頭囲は長期的な神経発達の転帰に関連する）。z スコアは正常な成長曲線と比較して乳児の成長軌跡をたどるため、z スコアの変化が少ないほど好ましい。身長及び頭囲が十分に成長せずに体重が増加した乳児は、長期的なメタボリックシンドローム（2 型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満など [9]のリスクがある。EHMD 群では良好な成長が認められており（表 2.7.3-18）、長期的なメタボリックシンドローム

のリスクは想定されない。

両群における完全栄養摂取までの期間、又は出生後 2 週間で完全栄養摂取に達するまでの期間には、いずれの群も半数以上の乳児が水分制限を受けており、水分制限を受けた乳児では試験全体のミルク別の曝露量（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3）に示したように治験実施計画書で完全栄養摂取と定義した 160 mL/kg/day に達しなかったことが関係している。

EHMD 群の方が初回の経静脈栄養摂取日数が多く、ITT 及び PPS では統計学的に有意であったが、在胎期間で調整後の解析ではいずれも有意ではなかった。EHMD 群では人工呼吸器の使用日数が統計学的に有意に多かったが、乳児が出生時に重症であった場合に交絡する可能性がある。ただし、疾患の程度や新生児急性生理学的スコアは収集されておらず、各集団における重症の程度に関する特定の結論を導き出すことはできない。実際、EHMD 群では標準栄養群と比較して在胎期間及び出生体重に統計学的に有意な差は認められなかったが、数値的には低く、在胎期間及び出生体重が減少するにつれて人工呼吸器の使用が増加する可能性がある（日本新生児研究ネットワークのデータ）。

抗生物質の使用に関しては、在胎期間で調整した後、EHMD 群では生後 72 時間以降の抗生物質投与日数が統計学的に有意に少なかった。抗生物質の使用日数が少ないということは、これらの乳児の臨床的安定や予後が良好であることを示すことが多く、EHMD の重要な利点を示している。

1 施設において少数の乳児で体組成が測定された。治験実施計画書に従って体組成の測定は、施設が体組成の測定が可能な場合にのみ行われた。脂肪質量は両群間で同程度であったが、EHMD 群では除脂肪質量が多い傾向が見られた。結論を出すのに十分な被験者数ではなかったが、この傾向は他の小規模な試験でも EHMD で認められており、除脂肪質量は長期的な代謝転帰の改善と関連している [27]。

入院期間及び栄養補給不耐性は、ITT 及び PPS のいずれも 2 群間（EHMD 群及び標準栄養群）で同程度であり、栄養補給不耐性については日本人サブセット（ITT 及び PPS）においても 2 群間で同程度であった。

ITT の日本人サブセットでは、平均体重の z スコアの変化は、未調整の p 値（<0.0001）及び在胎期間で調整した p 値（<0.0001）で統計学的に有意に改善した。身長増加速度には有意な改善が認められ、群間の p 値は未調整で 0.0003、在胎期間で調整した場合は $p = 0.0007$ であった。EHMD は、在胎期間調整前及び調整後の両方で、身長 z スコアの変化において標準栄養食より統計学的に優れていた（それぞれ $p = 0.0110$ 及び $p = 0.0012$）。

ITT の日本人サブセットでは、頭囲及び頭囲 z スコアの点でより小さな差がみられた［頭囲増加速度に関する未調整 p 値（0.0453）を除いて有意ではない］。全集団と同様に、頭囲の増加は統計学的に有意に近づいたが、有意には至らなかった。この日本人サブセット解析では、EHMD を投与された日本人被験者は、体重 z スコアの変化、身長増加速度、身長 z スコア変化の成長指標に関してより良好な成長を示し、ITT 全体の結果と同様であった（表 2.7.3-18）。これらの結果についても統計学的に有意な差はなかったが、日本人では頭囲の成長が数値的に良好であった。

2.5.5　安全性の概括評価

治験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）は、EHMD 群（N = 77）では 25 例（32.5%）に発現し、標準栄養群（N = 70）では 15 例（21.4%）に発現した。治験治療と関連ありの有害事象の発現率は、標準栄養群と比較して EHMD 群で高かった。死亡に至った有害事象は EHMD 群で 3 例、標準栄養群で 2 例であり、いずれも治験治療との関連は認められなかった（表 2.5-8）。

表 2.5-8 治験治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Number of Subjects with:	EHMD (N = 77) n (%); E	Standard Diet (N = 70) n (%); E	All (N = 147) n (%); E
TEAEs	25 (32.5); 39	15 (21.4); 28	40 (27.2); 67
Treatment-related TEAEs	6 (7.8); 7	1 (1.4); 1	7 (4.8); 8
Moderate or severe TEAEs	9 (11.7); 10	4 (5.7); 6	13 (8.8); 16
SAEs	3 (3.9); 3	2 (2.9); 2	5 (3.4); 5
TEAEs leading to death	3 (3.9) 3	2 (2.9); 2	5 (3.4); 5

Abbreviations: E: number of events; EHMD: exclusive human milk diet; N: number of subjects dosed; n: number of subjects; SAEs: serious adverse events; TEAEs: treatment-emergent adverse events.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.4.1

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における器官別大分類（SOC）別及び基本語別の有害事象の発現状況を表 2.5-9 に示す。

全体として、EHMD 群では標準栄養群と比較して有害事象の発現率は高かった。有害事象の発現率の差は、治験治療と関連ありの有害事象においても認められた、主に 3 つの SOC（「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」）に含まれる事象の発現率の差によるものであった。

SOC の「胃腸障害」に含まれる有害事象は、EHMD 群では 5 例、標準栄養群では 2 例に発現したが、主に胃食道逆流性疾患であった。「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象は、EHMD 群及び標準栄養群でそれぞれ 8 例及び 6 例に認められ、EHMD 群の方がわずかに多かったが、いずれも治験治療との関連は認められなかった。EHMD 群では、標準栄養群と比較して細菌性疾患キャリアー及び肺炎が多かった。さらに、EHMD 群では、標準栄養群と比較して「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象の発現率が高かった。

EHMD 群では 6 例（7.8%）に治験治療と関連ありの有害事象が認められ、「胃腸障害」の胃食道逆流性疾患、腹部膨満、下痢及び消化不良が含まれた。また、「代謝および栄養障害」の栄養補給不耐性（1 例）及び高カリウム血症（1 例）は、治験治療と関連ありと判断された。標準栄養群では 1 例（1.4%）に治験治療と関連ありの有害事象（胃炎）が認められた。

全体として、EHMD 群では標準栄養群と比較して、中等度及び重度の有害事象の発現件数が多かった。

EHMD 群では、重度の有害事象として新生児死亡、敗血症、敗血症性ショック、並びに下痢及び腹部膨満（同一被験者に発現）が各 1 例（計 4 例）に発現した。標準栄養群では、重度の有害事象として新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（計 2 例）に発現した。

治験治療と関連ありの中等度及び重度の有害事象の発現率は、EHMD 群ではそれぞれ 2.9%及び 1.3%であったのに対し、標準栄養群では認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は EHMD 群と標準栄養群で同程度であった。治験治療と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-22）。

表 2.5-9 投与群、SOC 及び基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	All-causality AEs		Treatment-related AEs	
	EHMD (N = 77) n (%)	Standard diet (N = 70) n (%)	EHMD (N = 77) n (%)	Standard diet (N = 70) n (%)
Number of AEs	39	28	7	1
Number of subjects with AEs	25 (32.5)	15 (21.4)	6 (7.8)	1 (1.4)
Number of subjects with AEs 95% CI	(0.23, 0.44)	(0.13, 0.33)	(0.03, 0.16)	(0, 0.08)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.4)	0	0
白血球減少症	0	1 (1.4)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (2.9)	0	0
陰嚢水瘤	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)	0	0
内分泌障害	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
副腎機能不全	0	1 (1.4)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.3)	0	0	0
胃腸障害	5 (6.5)	2 (2.9)	4 (5.2)	1 (1.4)
腹部膨満	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
下痢	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
消化不良	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
胃出血	0	1 (1.4)	0	0
胃炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	3 (3.9)	0	2 (2.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0	0	0
新生児死亡	1 (1.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (10.4)	6 (8.6)	0	0
菌血症	0	1 (1.4)	0	0
細菌性疾患キャリアー	3 (3.9)	1 (1.4)	0	0
医療機器関連感染	0	1 (1.4)	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.4)	0	0
膿痂疹	0	1 (1.4)	0	0
新生児菌血症	1 (1.3)	0	0	0
肺炎	3 (3.9)	1 (1.4)	0	0
緑膿菌性髄膜炎	0	1 (1.4)	0	0
敗血症	1 (1.3)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (1.3)	0	0	0
気管気管支炎	1 (1.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.9)	0	0	0
投薬過誤	3 (3.9)	0	0	0
臨床検査	2 (2.6)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.3)	0	0	0
血小板数減少	1 (1.3)	0	0	0

器官別大分類 基本語	All-causality AEs		Treatment-related AEs	
	EHMD (N = 77) n (%)	Standard diet (N = 70) n (%)	EHMD (N = 77) n (%)	Standard diet (N = 70) n (%)
代謝および栄養障害	6 (7.8)	1 (1.4)	2 (2.6)	0
栄養補給不耐性	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
高血糖	1 (1.3)	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
低アルブミン血症	0	1 (1.4)	0	0
低カルニチン血症	0	1 (1.4)	0	0
低カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.3)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.3)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.3)	0	0	0
神経系障害	1 (1.3)	0	0	0
脳嚢胞	1 (1.3)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.3)	2 (2.9)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (1.3)	2 (2.9)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)	0	0
性器発疹	0	1 (1.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
気胸	1 (1.3)	0	0	0
肺動脈狭窄	0	1 (1.4)	0	0
喘鳴	1 (1.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.2)	5 (7.1)	0	0
皮膚炎	0	2 (2.9)	0	0
おむつ皮膚炎	2 (2.6)	2 (2.9)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0
皮膚びらん	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
皮膚剥脱	0	1 (1.4)	0	0
血管障害	0	1 (1.4)	0	0
血管炎	0	1 (1.4)	0	0

Abbreviations: AEs = adverse events; CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects dosed; n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
CIs are derived from the Agresti-Coull method.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the preferred term. Subjects who have more than 1 AE within a system organ class are counted only once in that system organ class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.2.1

本試験における VLBW 児及び ELBW 児に特徴的な重要な合併症の発現率は、日本新生児研究ネットワーク（NRNJ）のデータベースで報告された VLBW 児及び ELBW 児の罹患率と同様であった。死亡率、重症 ROP、NEC、遅発性敗血症の罹患率指数は、NRNJ データベース（NRNJ2020a）と同程度であった。BPD の発生率は群間で同程度であったが、NRNJ でみられたものより高かった。これは、本試験の参加被験者が NRNJ の集団よりも小さく、成熟していなかったためと考えられる（EHMD 群の被験者では 27.1 週/908 g、NRNJ データベースでは 29.2 週/1098 g）。注目すべき点は、妊娠週数及び出生体重が低いにもかかわらず、重要な合併症の罹患率及び死亡率には EHMD 群と NRNJ データベースの間で大きな差はみられなかったことである。

血液生化学パラメータを比較する解析は、EHMD 群と標準栄養群の血液生化学パラメータの有意差を評価するために行われ、新生児への EHMD 及び標準栄養食の影響の解釈に寄与した。血液生化学パラメータの分析では、EHMD を摂取した VLBW 児と標準栄養食を摂取した VLBW 児の間で、統計学的又は臨床的に有意な差はほとんど認められず、血液生化学パラメータに対する食事組成の潜在的な影響に対する知見が得られた。

観察された投与群間の差は、ほぼ全てが散発的であり、治療期間を通じて異なる時点で認められたことから、EHMD 及び標準栄養食の微量栄養素含量は代謝的に同等であることが示された。さらに、報告された値の大部分は、生後数週間の未熟児にとって予想される範囲内であり、両投与群の微量栄養素の栄養学的妥当性が確認された。唯一の例外は血中尿素窒素値であり、投与開始後 2 週から 11 週まで標準栄養群と比較して EHMD 群で高く、投与群間でタンパク質代謝又は窒素バランスが改善した可能性を示唆している。

EHMD 群と標準栄養群の有意差を確認するために、追加の栄養学的検査マーカー（プレアルブミン及び IGF-1）を比較する分析が行われ、新生児被験者に対する両投与群の影響を評価した。この比較においても投与群間で著しい差はなく、測定値は主に VLBW 児の予想される範囲内であった。

バイタルサイン又は身体的所見に関連するデータは取得しなかった。

日本人安全性解析対象集団における結果（表 2.7.4-9）は、安全性解析対象集団で観察された結果（表 2.5-9）と同様であった。

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群の方が標準栄養群と比較して全体的に有害事象の発現被験者数が多かった。治験治療と関連ありの有害事象の発現率も EHMD 群で高かった。安全性解析対象集団全体と同様に、有害事象の発現率の群間差は主に 3 つの SOC「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」の差に起因していた。これらの有害事象の大部分は治験責任医師により軽度と判断された。SOC の「胃腸障害」では、EHMD 群の方が標準栄養群と比較して有害事象の発現被験者数が多かった（それぞれ 4 例及び 2 例）。EHMD 群では標準栄養群と比較して胃食道逆流性疾患が多く（それぞれ 3 例及び 0 例）、腹部膨満及び下痢も報告された（いずれも 1 例）。発現した「胃腸障害」の有害事象は少なく、治験治療と関連ありの有害事象は 2 つの投与群で同程度であった。SOC の「感染症および寄生虫症」では、EHMD 群の方が標準栄養群と比較して細菌性疾患キャリアー（3 例）及び肺炎（2 例）が多く認められたが、いずれも治験治療との関連は認められなかった。「代謝および栄養障害」は EHMD 群で多く（EHMD 群 8.6%、標準栄養群 1.7%）、各事象はそれぞれ 1 例のみに認められた。EHMD 群の栄養補給不耐性及び高カリウム血症は治験治療と関連ありの有害事象として報告された（各 1 例）。

安全性解析対象集団（表 2.5-9）における EHMD の安全性プロファイルは、試験対象である新生児集団で予想されるものであり、治験治療中止又は死亡に至った有害事象はほとんど認められなかった。治験治療と関連ありの有害事象は、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、下痢及び消化不良などの消化管に関するものが主であった。重篤な有害事象の発現率は EHMD 群と標準栄養群で同程度であり（表 2.7.4-22）、治験治療と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。EHMD 群では、治験治療中止に至ったいくつかの有害事象（6 例）、特に胃腸障害（2 例）が認められたが、その安全性プロファイルは、試験中の VLBW 児で予想されるものと一致していた。

在胎期間を考慮した EHMD 群と標準栄養群の主要な臨床転帰の比較解析から、2 つの食事の相

対的な安全性プロファイルに関する結果が得られた。解析の結果、両食事の全体的な安全性プロファイルに統計学的に有意な差は認められず、特に遅発性敗血症、NEC（Bell 分類 Stage II 以上）、BPD、重症 ROP 及び死亡の発現率に有意差は認められなかった。

日本人 VLBW 児の罹患率及び死亡率指数の評価では、EHMD 群では標準栄養群と比較して、BPD 及び重症 ROP を含む所定の臨床転帰の発現率が高かったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった。

これらの結果から、標準栄養食と比較した日本人の VLBW 児における EHMD の安全性プロファイル及び臨床転帰に関する貴重な知見が得られ、EHMD は、VLBW 児における安全性リスクを明らかに増加させることなく、体重増加速度及びその他の成長パラメータを向上させることを証明した。

要約すると、EHMD は日本人の新生児において忍容性のある安全性プロファイルを示した。いずれの群においても死亡に至った治験治療と関連ありの有害事象はなく、EHMD 群では有害事象により治験治療を中止した被験者はほとんど認められなかった（5.7%、4/70）。治験治療と関連ありの有害事象は主に腹部膨満及び下痢などの胃腸障害であり、各 1 例のみであった（1 例において腹部膨満及び下痢の両方が発現した）。EHMD 群では標準栄養群と比較して、胃腸障害の有害事象の発現率が数値的に高かったが、いずれも統計学的に有意又は臨床的に有意に高くはなく、安全性プロファイルは治療群間で一貫しており、VLBW/ELBW 患者において予想される事象の発現率であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

現在、VLBW 児には、牛乳由来の強化剤で強化した母乳又は牛乳由来の粉ミルク（母乳又はドナーミルクがない場合）を与え、完全栄養を達成するのが標準的な治療法である。日本小児科学会が述べているように、EHMD は非常に小さな赤ちゃんに利益をもたらす可能性がある。具体的には、本試験（20-CT-003 試験）は VLBW 児（1,500g 未満）を対象として実施された。

出生児の体重が低いほど、乳児に母乳を与えることは難しく、経腸栄養を開始する時期も遅くなる [2)]。ドナーミルクが安定的に供給されれば、経腸栄養を確立するのに要する日数は短くなる [3)]。

母乳には数多くの抗菌因子が含まれている。EHMD を与えられた乳児の NEC 及び遅延性敗血症の減少は、少なくとも部分的には、人乳の抗感染特性によるものと考えられる。米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）は、VLBW 児の経腸栄養の基礎として、適切に栄養強化された母乳（必要に応じてドナーミルクを補充）を使用することを推奨している [28)]。乳児に EHMD を実施することで、入院期間を短縮することができる [18)]。これらの乳児に対する EHMD には、母乳、ドナーミルク、低温殺菌人乳由来強化剤（H2MF）、低温殺菌人乳由来カロリー強化剤（H2MF CR）が含まれる。

強化人乳の補給は、早産児のような発育不全のリスクが最も高い新生児集団の発育を改善することが示されている。さらに、100%人乳食を与えられた VLBW 児（1,500g 未満）は、牛乳由来成分を含む食事を与えられた乳児と比較して、死亡率 [21),22)]、NEC 及び外科的 NEC[22)]、BPD[28)]、重症 ROP[28)]、及び静脈内栄養（完全非経口栄養）に費やされた時間 [30)]の減少など、有意に良好な臨床転帰を示すことが、過去数年間でよく実証されている。

2.5.6.1.1　疾患又は症状

日本の母子保健法第 6 条によると、「未熟児」とは、身体発育が未熟なまま出生し、出生時に正期産児が持っている諸機能をまだ獲得していない乳幼児のことである。表 2.5-10 は、日本における低出生体重児保健指導マニュアルに掲載されている出生体重と在胎期間による乳児の分類の定義である。

表 2.5-10 出生体重及び在胎期間別の出生児の分類 [31)]

定義	分類	名称
出生体重からの定義	4,000g 以上	高出生体重児
	2,500g 以上 4,000g 未満	正出生体重児
	2,500g 未満	低出生体重児
	1,500g 未満	極低出生体重児（VLBW 児）
	1,000g 未満	超低出生体重児（ELBW 児）
出産週数からの定義	在胎週数 42 週以上で出生	過期産児
	在胎週数 37 週から 42 週未満で出生	正期産児
	在胎週数 37 週未満で出生	早産児
	在胎週数 34 週から 37 週未満で出生	後期早産児

H2MF（H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR）は、ELBW 児を含む VLBW 児を対象としている。2022 年の厚生労働省の人口動態調査によると、日本で出生した VLBW 児は 5,736 例（ELBW 児：2,448 例）であった。さらに表 2.5-11 は、2020 年から 2022 年にかけての日本における VLBW 児の出生数を示している。VLBW 児の出生数は年々わずかに減少しているが、乳児全体に占める VLBW 児の割合は変わらないようである。

表 2.5-11 日本における VLBW 児及び ELBW 児の出生数（2020 年～2022 年） [32)]

Category	2020			2021			2022		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
All infants any birthweight	430,713	410,122	840,835	415,903	395,719	811,622	395,257	375,502	770,759
LBW infant less than 2500 g	35,243	42,296	77,539	34,566	41,494	76,060	32,653	39,934	72,587
VLBW infant less than 1500 g	3,116	3,112	6,228	3,174	2,916	6,090	2,920	2,816	5,736
ELBW infant less than 1000 g	1,313	1,242	2,555	1,258	1,185	2,443	1,238	1,210	2,448

LBW = low birthweight; VLBW = very low birthweight; ELBW = extremely low birthweight

2.5.6.1.2　現行の治療

現在、日本で VLBW 児用に市販されている牛乳由来の人乳強化剤は、HMS-1 及び HMS-2 製品であり、日本では食品として分類・規制されている。いずれも牛乳のタンパク質から作られた粉末製剤である。液状の強化剤は日本ではまだ市販されていない。HMS-1 は開発され、早産児に与える母乳に十分な量が不足しているタンパク質、カルシウム及びリンを補給するために使用されてきた。しかし、在胎期間が短期間の乳児又は低出生体重児は、未熟児にとって生理学的に大量（200 mL/kg/day 超）の水分摂取に耐えられないこと、慢性肺疾患及び動脈管開存症などの未熟児に関連する病的状態のために、総水分摂取量（経口及び経鼻）が制限されている。このような経腸栄養の生得的な食事制限のために、未熟児に必要な栄養を十分に供給することは困難である。したがって、HMS-1 では子宮外発育不全を避けることが困難であった。この状況を改善す

るため、HMS-1 よりも高いエネルギー、タンパク質及びミネラル濃度を補給する改良型製剤（HMS-2）が開発された。HMS-1 及び HMS-2 の栄養素を表 2.5-12 及び表 2.5-13 に示し、開発提案された H2MF 製剤と比較した。

表 2.5-12 早産児用のミルク栄養補給溶液を強化する HMS-1、HMS-2、H2MF +6 及び H2MF +8 の栄養素

Nutrients	Preterm human milk (100 mL)*	HMS-1 per package (0.8 g)**	HMS-1 fortified feeding solution (100 mL)	HMS-2 per package (1.3 g)**	HMS-2 fortified feeding solution (100 mL)	H2MF +6 per bottle (30 mL)	H2MF +6 fortified feeding solution (100 mL)	H2MF +8 per bottle (40 mL)	H2MF +8 fortified feeding solution (100 mL)
Protein (g)	1.6	0.2	2.3	0.3	2.7	1.8	2.9	2.4	3.4
Fat (g)	3.5	0.0	3.7	0.3	4.7	2.9	5.4	3.9	6.0
Carbohydrate (g)	7.3	0.5	9.0	0.5	9.0	2.6	7.7	3.3	7.7
Energy (kcal)	67.0	3.0	77.0	6.0	87.0	43.2	90.1	57.6	97.8

* Koletzko 2021
** Nutritional composition table of HMS-1 and HMS-2

表 2.5-13 正期産児用のミルク栄養補給溶液を強化する HMS-1、HMS-2、H2MF +6 及び H2MF +8 の栄養素

Nutrients	Term human milk (100 mL)[28]	HMS-1 per package (0.8 g)*	HMS-1 fortified feeding solution (100 mL)	HMS-2 per package (1.3 g)*	HMS-2 fortified feeding solution (100 mL)	H2MF +6 per bottle (30 mL)	H2MF +6 fortified feeding solution (100 mL)	H2MF +8 per bottle (40 mL)	H2MF +8 fortified feeding solution (100 mL)
Protein (g)	0.9	0.2	1.7	0.3	2.0	1.8	2.4	2.4	2.9
Fat (g)	3.5	0.0	3.7	0.3	4.7	2.9	5.4	3.9	6.0
Carbohydrate (g)	8.2	0.5	9.7	0.5	10.0	2.6	8.3	3.3	8.2
Energy (kcal)	67.5	3.0	77.7	6.0	87.7	43.2	90.5	57.6	98.1

* Nutritional composition table of HMS-1 and HMS-2

2.5.6.2　ベネフィット

H2MF を添加した EHMD を使用することにより、早産児（VLBW 児）の栄養タンパク質のアンメットニーズに対応することができる。表 2.5-12 に示すように、早産児の母乳と混合した場合、H2MF +6 及び H2MF +8 強化哺乳液は、HMS-2 強化哺乳液よりもタンパク質レベルがそれぞれ約 7%及び約 26%高い（100 mL あたり）。表 2.5-13 に示すように、H2MF +6 及び H2MF +8 強化哺乳液は、正期産ヒト母乳と混合した場合、HMS-2 強化哺乳液（100 mL あたり）よりもタンパク質レベルがそれぞれ 20%及び 45%高い。この処理により、乳児は適切な成長に必要で十分な量のタンパク質（約 3.5～4 (-4.5) g/kg/day）[20),21)]を約 160 mL/kg/day の一般的な給与量で摂取できる。さらに、HMS-1 及び HMS-2 とは異なり、H2MF +6 及び H2MF +8 製品には、より多くの必須ミネラル（ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、リン、マグネシウム、銅、亜鉛）が強化されており、乳児の微量栄養素の必要量を補い、乳児の生理学的成長をさらにサポートする。

NICU のマニュアルには、母乳中の栄養成分は母親や授乳期によって異なる場合があるとも記載されている。タンパク質濃度が時間の経過とともに徐々に低下することを考慮すると、標準的な HMS-2 強化でも 3.5～4.5 g/kg/day の目標値を達成できない可能性がある[6)]。したがって、日本における既存のヒト用ミルク強化剤（すなわち、HMS-1 及び HMS-2）では、VLBW 乳児に対する理想的な強化は達成できない。

VLBW 児及び ELBW 児は、死亡、発育不良、脳性麻痺、視力障害などの長期的な知的・発達障害のリスクが高い。また、NEC、ROP、遅発性敗血症、BPD などの重篤な併存疾患にもかかりやすい。このような病状と関連する健康リスクは深刻である。VLBW 児及び ELBW 児が生存するためには、NICU で 24 時間体制の専門的医療ケアを受けることが極めて重要である。NICU の集団では、未熟児の有害な転帰を避けるために十分な栄養が重要であることが、数多くの論文で示されている。これらの乳児の栄養所要量は、母乳を使用するだけでは満たすことができず、乳児の栄養所要量を満たすためには栄養強化が必要である [7),13),14)]。現在、日本で入手可能な H2MF 製品はない。H2MF 製品が利用可能になれば、H2MF を含む EHMD で早期に安全に強化することにより、適切な経腸栄養摂取を早期に達成することができる。

2.5.6.3 リスク

本試験の相対的な安全性と臨床転帰をさらに評価するため、2 群間の有害事象の発現率及び臨床転帰を評価する比較解析を実施した。解析では、投与群間で観察された差の有意性を評価するため、未調整及び調整した統計学的手法の両方が用いられた。解析では、遅発性敗血症、NEC、BPD、重症 ROP、及び死亡率など、臨床的に重要な転帰に焦点を当てた。これらについて統計学的に有意な差は認められなかった。

全体として、この安全性解析は、標準栄養食と比較した EHMD の安全性プロファイルに関する重要な見解を示し、試験集団における EHMD 投与の有効性及び安全性に関する全体的な解釈に寄与している。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

20-CT-003 試験は、牛乳製品を含む標準栄養食と比較して、日本における VLBW 児の成長を促進する EHMD のベネフィットを明らかにしている。EHMD を投与した乳児の体重増加速度が統計学的に有意に改善したことが示された。この成長の改善は、身長の成長、体重及び体長 z スコアの改善、並びに日本の標準的な食事と比較した頭囲の成長の改善傾向につながっている。このような効果は、日本人の乳児に見られた。これらの知見は、日本で出生した高リスク VLBW 児の成長を促進する EHMD の役割を支持するものである。

安全性評価では、EHMD 群の安全性プロファイルは、日本人の未熟児集団に期待されるものと一致していることが確認され、標準栄養食と同様の結果が示された。重篤な有害事象の発現率は EHMD 群と標準栄養群で同程度であり、EHMD のこの集団における忍容性を裏付けている。全体として、これらの結果は、EHMD が日本人の VLBW 児にとって実施可能な栄養管理戦略であることを示唆しており、安全性のリスクを高めることなく、より良好な成長結果を促進する。

2.5.6.5 付録

該当なし

2.5.7 参考文献

1) Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. Pediatr Int. 2015;57(4):639-44. doi:10.1111/ped.12606
2) Chang JY, Lee KS, Hahn WH, Chung SH, Choi YS, Shim KS, et al. Decreasing trends of neonatal and infant mortality rates in Korea: compared with Japan, USA, and OECD nations. J Korean Med Sci. 2011;26(9):1115-23. doi:10.3346/jkms.2011.26.9.1115
3) Oikawa K, Sakurai M, Murakawa T, Kidokoro R, Nakano Y, Asai H, et al. Survey of a nutrition management method for very low birthweight infants: Status before wide use of breast milk banks in Japan. Pediatr Int. 2020;62(2):180-8. doi:10.1111/ped.14074
4) 「わが国のハイリスク新生児の予後改善と今後の課題」日本新生児成育医学会雑誌 2018;30:13-21
5) Huston RK, Lee ML, Rider E, Kidokoro R, Nakano Y, Asai H, et al. Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk-based fortifier. J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):215-21. doi: 10.3233/NPM-190300
6) Neonatal Intensive Care Manual for the infants born less than 28 weeks of gestation (Ver. 1.1). Neonatal Research Network of Japan, 2019. The website was verified on April 26, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/ NICUManual.pdf
7) Mizuno K, Shimizu T, Ida S, Ito S, Inokuchi M, Ohura T, et al. Policy statement of enteral nutrition for preterm and very low birthweight infants. Pediatr Int. 2020;62(2):124-7. doi:10.1111/ped.14067
8) Asai H, Mizuno K, Yamashita K, Samejima M, Yamamoto K, Hawthorne KM, et al. Survey of neonatal ICU nurses' knowledge of neonatal nutrition in Japan. J Neonatal Nurs. 2020;26(1):57-8; https://doi.org/10.1016/j.jnn.2019.08.001
9) Visuthranukul C, Abrams SA, Hawthorne KM, et al. Premature small for gestational age infants fed an exclusive human milk-based diet achieve catch-up growth without metabolic consequences at 2 years of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(3):F242- F247. doi:10.1136/archdischild-2017-314547
10) Huston RK, Markell AM, McCulley EA, Gardiner SK, Sweeney SL. Improving growth for infants ≤1250 grams receiving an exclusive human milk diet. Nutr Clin Pract. 2018;33(5):671-678. doi:10.1002/ncp.10054
11) Brune KD, Donn SM. Enteral feeding of the preterm infant. NeoReviews. 2018;19(11):e645-e653. doi:10.1542/neo.19-11-e645
12) Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117(4):1253-61. doi:10.1542/peds.2005-1368
13) American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Appendix A. In: Kleinman RE, Greer FR, Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019:1505-1508

14) Embleton ND, Moltu JS, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
15) Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. Pediatr Res. 2016;79(6):870-879. doi:10.1038/pr.2016.15
16) Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S; Neonatal Research Network, Japan. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. J Perinatol. 2018;38(7):917-928. doi: 10.1038/s41372-018-0061-7
17) Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann P, Chakravarty MM, et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. Pediatrics. 2018;141(3):e20172169. doi: 10.1542/peds.2017-2169
18) Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human diet. J Perinatol. 2016;36(3):216-220. doi:10.1038/jp.2015.168
19) Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk- based products. J Pediatr. 2010;156(4):562-567. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.040
20) Reyes SM, Strott-Moore JR, Brooker SL, Lee ML. Associations of an Exclusive Human Milk Diet With Morbidity and Mortality in ELBW Infants Born ≤750 Grams: an Individual Participant Data Meta-Analysis. Neonatology Today, 2023;18(4), p3
21) Galis R, Trif P, Mudura D, Mazela J, Daly MC, Kramer B, et al. Association of Fortification with Human Milk versus Bovine Milk-Based Fortifiers on Short-Term Outcomes in Preterm Infants-A Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(6):910. doi:10.3390/nu16060910
22) Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. Breastfeed Med. 2014;9(6):281-5. doi:10.1089/bfm.2014.0024
23) Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Breast feeding twins and high multiples. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(5):F377-F380. doi:10.1136/adc.2005.082305
24) Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. Am J Clin Nutr. 2007;85(2):629S-634S. doi:10.1093/ajcn/85.2.629S
25) Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. 2016;21(3):151-161. doi:10.1080/1028415X.2016.1258446
26) Elmekkawi K , O'Connor DL, Stone D, Yoon EW, Larocque M, McGeer A, et al. Impact of Neonatal Intensive Care Unit Admission on Bacterial Colonization of Donated Human Milk. J HumLact. 2018;34(2):350-354. doi:10.1177/0890334417753941

27) Binder C, Buchmayer J, Thajer A, et al. Association between Fat-Free Mass and Brain Size in Extremely Preterm Infants. Nutrients. 2021;13(12):4205. doi:10.3390/nu13124205
28) American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. 2012;129(3):e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552
29) Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al. Beyond Necrotizing Enterocolitis Prevention: Improving Outcomes with an Exclusive Human Milk-Based Diet. Breastfeed Med. 2016;11(2):70-4. doi:10.1089/bfm.2015.0134. Erratum in: Breastfeed Med. 2017;12(10):663
30) Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et. al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. J Pediatr. 2013;163(6):1592-1595.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.011
31) 低出生体重児保健指導マニュアル
32) e-Stat is a portal site for Japanese Government Statistics