H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	英語例称／定義	日本語例称／定義
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Cream caloric fortifier	人乳由来のカロリー強化剤
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
EHMD	Exclusive human milk diet	完全人乳栄養
ELBW	Extremely low birthweight	超低出生体重
H2MF	Human milk-based human milk fortifier	人乳由来の人乳強化剤
HMS-1, HMS-2	Cow milk-based human milk fortifier products	牛乳由来の人乳強化剤
IMR	Infant mortality rate	乳児死亡率
ITT	Intent-to-Treat	Intent-to-Treat
JPS	Japan Pediatric Society	日本小児科学会
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
PPS	Per protocol set	Per Protocol Set
QOL	Quality of life	生活の質
VLBW	Very low birthweight	極低出性体重

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.3.2.1 20-CT-003 試験 5
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.3.3.1 試験対象集団 8
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 10
2.7.3.3.2.1 主要評価項目－体重増加速度 10
2.7.3.3.2.2 主要評価項目の副次的解析（ITT） 12
2.7.3.3.2.2.1 体重による層別化 12
2.7.3.3.2.2.2 人種による層別化 16
2.7.3.3.2.2.3 回帰調整モデル 17
2.7.3.3.2.3 副次的評価項目 19
2.7.3.3.2.3.1 体重ｚスコア、身長及び頭囲の変化 19
2.7.3.3.2.3.2 成長に関する測定、体重増加、完全栄養及びその他の副次的評価項目 21
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 23
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 25
2.7.3.6 付録 26
2.7.3.7 参考文献 28

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

日本では、極低出生体重（VLBW）児に対する積極的な早期（経腸）栄養が広く普及している。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）、特に超低出生体重（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]。

日本小児科学会（JPS）の新生児医学委員会は、下記のように述べている [4]：

- 母乳は早産児及び VLBW 児にとって最良の栄養であり、新生児集中治療室（NICU）のスタッフは母乳栄養を推奨し、支援すべきである。
- 母乳が入手できない、又は十分でない場合の次の選択肢は、確立された人乳バンクで低温殺菌されたドナーミルクである。
- 将来的には、早産児及び VLBW 児に人乳由来の人乳強化剤（H2MF）を添加した EHMD を提供することが望ましい。

現在、標準的な治療は、これらの乳児に完全栄養を与えるために、牛乳由来の強化剤で強化した母乳又は牛乳由来の人工乳（母乳又はドナーミルクがない場合）を与えることである。JPS が述べているように EHMD は非常に小さな乳児にも有効である可能性がある。国内で実施した 20-CT-003 試験では VLBW 児（1,500 g 未満）及び ELBW 児（1,000 g 未満）を対象としている。

出生体重が低い乳児ほど、母乳を与えることが難しく、経腸栄養の開始が遅くなる [2]。十分な母乳量の確保は早産児をもつ多くの母親が経験する困難のひとつであり、これは経腸栄養の遅れをもたらす [3),4)]。現在、日本で実施されている ELBW 児の栄養管理方法を把握することを目的に、オンライン調査が実施されている。日本全国の新生児科医を代表する 300 例に対し、出生体重が 500 g 未満、500～749 g、750～999 g、1,000～1,249 g、1,250～1,499 g[3)]の 5 つの群に対する栄養管理戦略について、29 事項の質問の回答を依頼した。早産児への非人乳の使用を避ける医師がいる一方で、大多数の医師は母乳が十分でない場合には非人乳を使用することが多いと回答した。

非人乳に代わる選択肢として、絶食及び他の母親の母乳の利用がある。出生体重が低いほど、医師が絶食を選択する傾向がみられた [3),4)]。絶食が長引くと栄養補給不耐性が増え、早期栄養投与の確立に長期間を要することが知られている [5),6)]。このことは、新生児のその後の発育及び神経発達に悪影響をもたらす [7),8)]。しかしながら、低温殺菌されていない他の母親の母乳を 1 ヵ月間使用すると、授乳児の病原体曝露リスクが 131%増加するという報告がある [9)]。ドナーミルクが安定的に供給されれば、経腸栄養の確立にかかる日数は少なくて済む [3)]。

母乳には数多くの抗菌因子が含まれている。EHMD を与えられた乳児における壊死性腸炎（NEC）及び晩期発症の敗血症の減少は、少なくとも部分的には人乳の抗感染特性によるものと思われる。米国小児科学会は、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 [10)]。乳児に EHMD を使用することにより入院期間を短縮することができる [11)]。これらの乳児の EHMD には、母乳、ドナーミルク、低温殺菌 H2MF 及び低温殺菌人乳由来カロリー強化剤（H2MF CR）が含まれる。

未熟状態は、NICU において栄養管理上の難局をもたらす。早産児は、NICU における生存のみならず、NICU からの退院後の生涯にわたる健康のためにも、早期の栄養補助が必要である [12)]。生後 1 週間の栄養強化が遅れると健康な発達に加えて体重や身長の増加が損なわれ [7),13),14),15)]、

日々の栄養補給が遅れると脳の健康や臓器の発達に影響を及ぼす[12),14),16)]。生後数日間及び数週間で必要な脳を構成する必須の栄養素がなければ、早産児の発達は損なわれ、長期にわたる身体障害や生活の質（QOL）低下のリスクに晒されることになる[12),14),17)]。健康的な発育、発達、消化管の成熟を促すために、できるだけ早く早産児を経腸栄養に切り替えなければならない[12)]。

強化人乳の投与は、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[18),19)]。さらに、100%人乳食を投与した VLBW 児（1,500 g 未満）は、牛乳由来の成分を含む食事を投与した乳児よりも、NEC の発現割合及び静脈栄養（総非経口栄養）に費やされる時間が減少するなど、臨床転帰が有意に良好であることが過去数年間で十分確認されている。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

20-CT-003 試験は、VLBW/ELBW 児を対象として EHMD を日本の標準的な食事［母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の人乳強化剤（HMS-1/HMS-2）など］と比較し、EHMD の有効性及び安全性を明らかにするために実施した。本項では、本申請を裏付ける重要な第 III 相試験の試験概要を示す。

本項には試験デザインに関する情報を記載し、本試験の有効性に関する結果は 2.7.3.3 項に示した。

2.7.3.2.1　20-CT-003 試験

目的

主要目的

- 成長に関する EHMD の有効性を評価する。
- EHMD が安全性に及ぼす影響を標準栄養食と比較して評価する。

副次目的

- VLBW/ELBW 児の成長、授乳状態及び安全性を評価する。

探索的目的

- EHMD 及び標準栄養食が QOL、並びに入院期間及び入院期間中の治療費を含む VLBW/ELBW 児の治療の他の側面に及ぼす影響を評価する。

対象集団

生後 10 日以内に組み入れられ、治験登録前までに絶飲食又は経腸栄養が EHMD（母親自身の母乳又はドナーミルクのみ）の NICU に入院している VLBW/ELBW 児（1,500 g 未満）。

治験薬

H2MF +6。H2MF +8 及び H2MF CR は低温殺菌されたドナーミルクから製造される。これら 3 製品は、薬剤と定義され、人乳（母乳又はドナーミルク）に添加される。本試験で使用した製品を下記に示す。

(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。

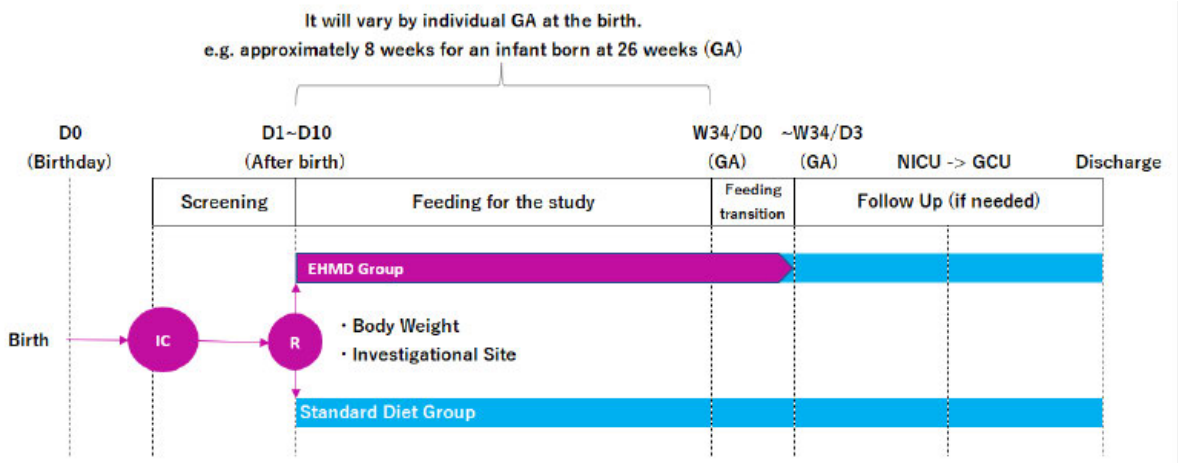
標準栄養群では治験実施計画書の栄養補給プロトコルに従った標準的な栄養食（母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳及び HMS-1/HMS-2）を使用した。

治験デザイン

本試験は、VLBW/ELBW 児を対象とした無作為化、多施設共同、比較対照、第 III 相試験である。在胎 31 週 0 日より前に出生し、生後 10 日以内に組み入れられた VLBW/ELBW 児（1,500 g 未満）で、他の適格性の基準を満たした乳児を対象とした。

試験期間は、出生から在胎期間で補正した在胎 34 週 0 日に達するまでの期間とした（図 2.7.3-1）。

図 2.7.3-1　試験デザイン（20-CT-003 試験）



Abbreviations: D = day; GA = gestational age; GCU = general care unit; IC = informed consent; NICU = neonatal intensive care unit; R = randomization; W = week
Notes: Total enrollment was planned for approximately 138 to 146 participants in total. Participants in the study were randomized based on stratification by study site and birthweight and a permuted randomized blocking (block size of 4) approach within stratum.
Source: Study 20-CT-003 CSR Figure 1

実施医療機関及び出生体重による層別化、並びに層内置換無作為化ブロック法に基づき、計 147 例の被験者を EHMD 又は標準栄養食のいずれかに割り付けた。スクリーニングから登録までの期間（Day 0 から約 Day 10 まで）、適格性を判定するために体重、身長、頭囲及び哺乳状態などを評価した。

EHMD 群に無作為に割り付けられた適格な被験者には、栄養補給開始後母乳又はドナーミルク並びに人乳強化剤（H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR）を投与し、標準栄養群（対照）に割り付けられた被験者には標準的な栄養食を投与した。

試験期間中、両群ともに治験実施計画書で規定した栄養補給プロトコルに従った。被験者 1 例あたりに必要な経腸栄養量は、最初に被験者の出生体重から算出した。被験者が出生体重を回復し、それを超えた後は、1 日の体重を用いて必要な経腸栄養量を算出した。

EHMD 群では経腸栄養が 50 ± 10 mL/kg/day に達した時点で人乳又はドナーミルクを H2MF +6 で強化した。被験者が 100 mL/kg/day の H2MF +6 強化栄養補給溶液を摂取した後、その後の栄養補給フロー（食事、強化及び増量）は、食事の内容（主に母乳、母乳／ドナーミルク、又は主にドナーミルク）により異なった。食事量として 160 mL/kg/day と規定された完全栄養食に達すると食事の内容に関係なく 3 日間維持され、食事の進行は成長により決定した（2.7.3.6 項、付録 1）。試験開始後、被験者が医学的理由により水分制限を受けた場合（130 mL/kg/day から 160 mL/kg/day 未満）、代替の栄養補給プロトコルに従った（2.7.3.6 項、付録 2）。

被験者が H2MF CR 又は H2MF +8 を追加投与（栄養強化）されると、被験者は試験終了まで栄養補給フローの同じ治療群で栄養補給を受けた。ただし、被験者に水分制限又は不耐性（臨床処置によらない 24 時間以上の摂食中断と定義）が認められた場合は、治験責任医師の判断により被験者を水分制限ありの被験者用の栄養補給プロトコルに変更するか、あるいは以前の耐用量に戻した。

試験期間中、体重、体重増加速度、身長、頭囲及び臨床検査の評価を実施した。また、治験責任医師は、摂食状態、有害事象／罹患状況のモニタリング、併用薬及び処置を含め、継続的に被験者のレビューも実施した。

栄養補給プロトコル及び水分制限乳児用の栄養補給プロトコルに関する詳細は、それぞれ 2.7.3.6 項の付録 1 及び付録 2 を参照のこと。

主要評価項目の統計解析

在胎 34 週 0 日までの成長速度［体重増加速度（g/kg/day）］（Patel の指数関数法により算出[20]）を評価し、EHMD 群の被験者の成長速度が標準栄養群の被験者の成長速度よりも劣るかどうかを判定した［非劣性マージン（NIM）：−1.45 g/kg/day］。この評価には、片側 97.5%信頼区間（CI）を用いた。非劣性を実証するため、平均体重増加速度の差の CI の下限値を−1.45 と比較した。

EHMD 群の被験者の体重増加速度が、標準栄養群の被験者の体重増加速度に対して統計学的に非劣性である場合、通常の 2 標本 t-検定により 2 群間の平均について有意差を検定して優越性を評価した。また、主要評価項目について、被験者は出生体重により層別化（500 g 未満、500～700 g、751～1,000 g、1,001～1,250 g、1,251～1,500 g）し、投与群間の差について非劣性及び優越性の評価を行った。さらに、主要評価項目について、被験者を日本人又は日本人以外で層別化し、特に前者の場合、投与群間の差について非劣性及び優越性の評価を行った。

被験者の内訳

147 例の被験者が EHMD 群又は標準栄養群のいずれかに無作為に割り付けられた［Intent-to-Treat 解析対象集団（ITT）］。全被験者（147 例）が安全性解析対象集団に含まれ、135 例が Per Protocol Set（PPS）に含まれた。PPS に含まれなかった 12 例の被験者は、市販製剤の使用、130 mL/kg/day の栄養補給が不可能、死亡、栄養補給プロトコル不遵守、医学的理由、及び治験責任医師により被験者の試験中止と判断された有害事象により除外された。

有効性の結果

この試験の主要アウトカムは体重増加速度（g/kg/day で測定）であった。最初に計画された解析は非劣性解析であり、その後、事前に計画された優越性解析が行われた。PPS 及び ITT では、非劣性（NIM : −1.45 g/kg/day に基づく）が達成され、その後の優越性解析（ITT 及び PPS の両方）では、標準栄養群と比較して EHMD 群において統計学的に有意に良好であった（ITT : p = 0.0063、PPS : p<0.0001）。体重で層別した体重増加速度の差に関しては、ほぼ全ての層の統計解析では、被験者数が少ないため、非劣性／優越性を検出するために十分な検出力がなく、その結果、体重増加速度の推定値の標準誤差が大きくなり、CI の幅がかなり広くなった。層別のサブセットでは、EHMD 群の優越性は 751～1,000 g の新生児でも証明された（p = 0.0001）。非日本人出生児の結果は、被験者数が少ないため、統計学的に解釈することは困難であった。

在胎期間を考慮した回帰分析（調整モデル）により主要な群間優越性分析が支持された。この分析に人種を加えても、日本人以外の新生児の数が非常に少なかったため、不安定なモデルになり、参考にならなかった。

安全性の結果

EHMD は日本人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治験治療と関連のある死亡に至った有害事象は認められず、EHMD 群では有害事象により投与を中止した被験者は少なかった（7.8%、6/77 例）。治験治療と関連のある有害事象の主なものは、腹部膨満、下痢及び消化不良などの胃腸障害であった。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割合が高かったが、臨床的に意味のある差ではなかった。安全性プロファイルは投与群間で同様であり、試験対象の VLBW/ELBW 児集団で予想されるイベントの発現割合であった。特に特定の有害事象が発現した被験者は 1 例又は 2 例であり、その大部分は治験責任医師により治験治療と関連なしと判断された。

詳細な情報は、2.7.4 臨床的安全性を参照することができる。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、20-CT-003 試験の EHMD 群及び標準栄養群の有効性の比較結果を要約する。

2.7.3.3.1　試験対象集団

無作為化された 147 例のうち、標準栄養群と比較して EHMD 群の方が小さく、未熟であったが、平均出生体重、平均在胎期間又は平均頭囲に統計学的に有意な差は認められなかった（p 値はモンテカルロ推定を用いて算出）。出生時の身長の差も統計学的に有意ではなかった。EHMD 群では男児の方が女子よりもわずかに多く［それぞれ 44 例（57.1%）及び 33 例（42.9%）］、標準栄養群では男児よりも女児の方がわずかに多かった［それぞれ 33 例（47.1%）及び 37 例（52.9%）］が、投与群間で統計学的に有意な差はなかった（表 2.7.3-1）。

ITT と PPS の間で、人口統計学的及びベースライン特性に意味のある差はなかった（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.1.2.2）。

ITT の日本人サブセット 129 例のうち、平均出生体重、平均在胎期間、平均頭囲及び出生時の平均身長には、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ITT と同様に、EHMD 群では男児が女児よりわずかに多く、標準栄養群では女児の方がわずかに多かったが、性別の分布は統計学的に有意ではなかった（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 10）。

表 2.7.3-1　人口統計学的及びベースライン特性の要約（ITT）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	Normality Test P-value[a]	Any Expected Value less than 5?[b]	P-value
Birthweight (g)			0.0232		0.3803**
Mean	908.1	947.6			
SD	264.13	275.90			
Median	904.0	936.0			
Quartiles (25th, 75th)	714.0, 1085.0	742.0, 1205.0			
Range (Min, Max)	433, 1456	377, 1460			
Gestational age (weeks)			<0.0100		0.1980**
Mean	27.05	27.63			
SD	2.588	2.324			
Median	27.40	27.85			
Quartiles (25th, 75th)	24.70, 29.30	25.70, 29.70			
Range (Min, Max)	22.0, 30.9	22.4, 30.9			
Head circumference at birth (cm)			0.0331		0.4685**
Mean	24.33	24.62			
SD	2.434	2.443			
Median	24.60	24.95			
Quartiles (25th, 75th)	22.50, 26.10	22.70, 26.50			
Range (Min, Max)	19.2, 30.0	19.2, 28.5			
Length at birth (cm)			>0.1500		0.2307
Mean	33.84	34.54			
SD	3.610	3.344			
Median	34.50	34.75			
Quartiles (25th, 75th)	31.00, 36.50	31.50, 37.50			
Range (Min, Max)	26.0, 41.5	26.0, 40.5			
Gender, n (%)				No	0.2253
Male	44 (57.1)	33 (47.1)			
Female	33 (42.9)	37 (52.9)			
Race as Reported, n (%)				Yes	1.0000*
Japanese	70 (90.9)	59 (84.3)			
Non-Japanese	2 (2.6)	2 (2.9)			
Not Reported	5 (6.5)	9 (12.9)			
Japanese vs Non-Japanese or Not Reported, n (%)				No	0.2211
Japanese	70 (90.9)	59 (84.3)			
Non-Japanese or Not Reported	7 (9.1)	11 (15.7)			

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects; SD = standard deviation

[a] This p-value provides a test for normality (Kolmogorov-Smirnov test) of any quantitative variable. If that test was significant, then a Wilcoxon rank-sum test was used in place of the 2-sample t-test. If there were computational issues with the former, then a Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.

[b] Any expected value less than 5 means in the analysis of qualitative data by the chi-square test, expected counts for the outcomes are required. If any of these were less than 5, then the Fisher's exact test was used and these occurrences are denoted by a single asterisk by the p-value.

Source: 20-CT-003 CSR Table 14.1.2.1

ほぼすべての被験者（EHMD 群：90.9%、標準栄養群：98.6%）が試験を完了し、試験全体で 8 例（5.4%）が試験を中止した［EHMD 群：7 例（9.1%）、標準栄養群：1 例（1.4%）］。

EHMD 群では、有害事象、死亡及び医学的理由によりそれぞれ 2 例、3 例及び 1 例が試験を中止し、もう 1 例は 130 mL/kg/day の栄養補給ができなかったため試験を中止した（表 2.7.3-2）。標準栄養群では、死亡により 1 例が試験を中止した（表 2.7.3-2）。なお、標準栄養群では試験期間終了後に 2 例目の死亡が認められた。

表 2.7.3-2　被験者の内訳（20-CT-003 試験）

Disposition category	EHMD (N = 77) n (%)	Standard diet (N = 70) n (%)	All (N = 147) n (%)
Study Phase Completion			
Completed	70 (90.9)	69 (98.6)	139 (94.6)
Discontinued	7 (9.1)	1 (1.4)	8 (5.4)
Reason for Premature Discontinuation			
AE[a]	2 (28.6)	0	2 (25)
Death	3 (42.9)	1 (100)	4 (50)
Medical reasons	1 (14.3)	0	1 (12.5)
Unable to receive 130 mL/kg/day of nutritional support	1 (14.3)	0	1 (12.5)

Abbreviations: AE = adverse event; EHMD = exclusive human milk diet; N = number of subjects dosed; n = number of subjects
Percentages are calculated as n/N × 100. The number of patients in the ITT Analysis Set is used as N for all percentage calculations of completed and discontinuations., while for reasons for discontinuation, the percentages are n/N × 100, but N is the number of discontinuations.
[a] Of note, there were 6 subjects in the EHMD group who had an AE that led to treatment discontinuation, and 3 subjects in the standard diet group. Investigators may have chosen other reasons for premature discontinuation from the study than the AE.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.1.1.3

異なる被験者集団（ITT 及び PPS）及びサブセット（日本人及び日本人以外）で分析したとき、人口統計学的特性及びベースライン特性に有意な差は認められなかった。併用薬の使用状況及び併用処置は、EHMD 群及び標準栄養群で同様であった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目ー体重増加速度

有効性の主要評価項目は、出生から哺乳期間終了時（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度（g/kg/day）で測定した成長であった。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 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-3　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 2.7.3-4　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

主要アウトカムである体重増加速度の最初の解析は、非劣性の検定に続いて優越性の検定を行った。これは、非劣性試験において許容される統計学的手法に従っており[21]、欧州医薬品庁（Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001）などの規制当局のガイダンス文書に沿ったものであった。

本試験において定義した NIM（−1.45 g/kg/day）は、2015 年から 2017 年（20-CT-003 試験 治験総括報告書 9.3.5 項）の Neonatal Research Network データベースのデータとともに試験候補施設のうち 6 施設が収集した最近のデータから、体重増加速度（g/kg/day）の記述統計量を用いて決定した。3 つのデータベースの平均体重増加速度は約 12.5 g/kg/day であり、非劣性を示すためには EHMD 群の体重増加速度は 11.05 g/kg/day を統計学的に上回る必要があった。

非劣性解析

ITT における平均体重増加速度は、EHMD 群（N = 77）で 13.44 g/kg/day、対照の標準栄養群（N = 70）で 11.96 g/kg/day であった。群間差の片側 CI の 97.5%下限は 0.3214 であり、NIM（−1.45 g/kg/day）に基づいて非劣性が示された（表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5　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（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

PPS における平均体重増加速度は、EHMD 群（N = 66）で 14.30 g/kg/day、対照の標準栄養群（N = 69）で 11.96 g/kg/day であった。群間差の片側 CI の 97.5%下限は 1.3292 であり、NIM（−1.45 g/kg/day）に基づいて非劣性が示された（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　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－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

優越性解析

ITT において非劣性解析に続いて、事前に規定した優越性解析を実施した。平均体重増加速度（g/kg/day）は ITT の非劣性解析の結果と同じであり、2 群間で統計学的に有意な差が認められ（p = 0.0063）、ITT における EHMD 群の優越性が示された（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　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

PPS を用いた優越性解析では、平均体重増加速度（g/kg/day）は PPS 非劣越性解析で示されたものと同じであり、2 群間で有意な差が認められ（p<0.0001）、PPS における EHMD 群の優越性が示された（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8　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

2.7.3.3.2.2　主要評価項目の副次的解析（ITT）

2.7.3.3.2.2.1　体重による層別化

主要評価項目の副次的解析として、被験者を出生体重（500 g 未満、500～750 g、751～1,000 g、1,001～1,250 g、1,251～1,500 g）により層別化し、同じ 2 標本 t-検定及び非劣性の帰無仮説を用いて各体重層で評価した。

体重別に層別化した ITT の非劣性解析の結果を表 2.7.3-9 に示し、優越性解析の結果を表 2.7.3-10 に示す。

体重別の個々の結果は、治験実施計画書に従った記述的目的のために示した。各体重層の統計解析は、被験者数が少ないため、非劣性／優越性を検出するのに十分な検出力がなく、その結果、

体重増加速度の推定値の標準誤差が大きくなり、CI の幅がかなり広くなった。すべての体重層の中で最も被験者数が多かった 751～1,000 g 群（p = 0.0001）を除くすべての体重層で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-9　出生から哺乳期終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度（体重別）－非劣性解析（ITT）

	Weight Velocity (g/kg/day)		
	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Birthweight <500 g			
n	3	1	
Mean	11.70	19.50	−40.93
SD	6.669	NA	
Median	15.50	19.50	
Quartiles (25th, 75th)	4.00, 15.60	19.50, 19.50	
Range (Min, Max)	4.0, 15.6	19.5, 19.5	
Birthweight 500 to 750 g			
n	21	17	
Mean	13.68	13.74	−2.669
SD	4.801	2.488	
Median	15.00	14.40	
Quartiles (25th, 75th)	13.20, 16.60	12.20, 15.80	
Range (Min, Max)	−3.3, 18.5	8.1, 17.4	
Birthweight 751 to 1000 g			
n	29	29	
Mean	14.69	11.87	1.3617
SD	2.847	2.685	
Median	14.40	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	13.20, 16.00	9.80, 13.00	
Range (Min, Max)	9.1, 21.0	6.0, 18.4	
Birthweight 1001 to 1250 g			
n	13	10	
Mean	13.05	12.08	−1.572
SD	2.985	2.808	
Median	12.10	12.30	
Quartiles (25th, 75th)	10.80, 14.80	11.00, 13.30	
Range (Min, Max)	9.8, 20.3	5.9, 16.9	
Birthweight 1251 to 1500 g			
n	11	13	
Mean	10.61	9.18	−1.115
SD	3.670	2.293	
Median	10.90	8.60	
Quartiles (25th, 75th)	8.60, 13.00	8.20, 10.30	
Range (Min, Max)	2.6, 15.5	5.1, 14.9	

Abbreviations: CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number; NA = not applicable; SD = standard deviation
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.3

表 2.7.3-10　出生から哺乳期終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度（体重群別）－優越性解析（ITT）

	Weight Velocity (g/kg/day)		
	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	P-value
Birthweight <500 g			
n	3	1	
Mean	11.70	19.50	0.7912
SD	6.669	NA	
Median	15.50	19.50	
Quartiles (25th, 75th)	4.00, 15.60	19.50, 19.50	
Range (Min, Max)	4.0, 15.6	19.5, 19.5	
Birthweight 500 to 750 g			
n	21	17	
Mean	13.68	13.74	0.5182
SD	4.801	2.488	
Median	15.00	14.40	
Quartiles (25th, 75th)	13.20, 16.60	12.20, 15.80	
Range (Min, Max)	−3.3, 18.5	8.1, 17.4	
Birthweight 751 to 1000 g			
n	29	29	
Mean	14.69	11.87	0.0001
SD	2.847	2.685	
Median	14.40	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	13.20, 16.00	9.80, 13.00	
Range (Min, Max)	9.1, 21.0	6.0, 18.4	
Birthweight 1001 to 1250 g			
n	13	10	
Mean	13.05	12.08	0.2176
SD	2.985	2.808	
Median	12.10	12.30	
Quartiles (25th, 75th)	10.80, 14.80	11.00, 13.30	
Range (Min, Max)	9.8, 20.3	5.9, 16.9	
Birthweight 1251 to 1500 g			
n	11	13	
Mean	10.61	9.18	0.1281
SD	3.670	2.293	
Median	10.90	8.60	
Quartiles (25th, 75th)	8.60, 13.00	8.20, 10.30	
Range (Min, Max)	2.6, 15.5	5.1, 14.9	

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects analyzed; NA = not applicable; SD = standard deviation
P-values derived from two-sample t-test.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.4

PPS 及び ITT の両方において、非劣性（NIM：−1.45 mg/kg/day）が達成され、その後の優越性解析（PPS と ITT の両方）では、EHMD 群と標準栄養群で体重増加速度に統計学的に有意な差が認められ、EHMD 群の優越性が示された（ITT：p = 0.0063、PPS：p<0.0001）。この所見は、出生後の成長制限及びそれに関連する有害な転帰リスクのある VLBW/ELBW 児における最適な成長曲線を支える EHMD の可能性を示唆するものである。

2.7.3.3.2.2.2 人種による層別化

人種（日本人及び日本人以外）で層別化したとき、日本人において EHMD 群の標準栄養群に対する非劣性及び優越性が示された（それぞれ表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-11 出生から哺乳期終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度（人種別）－非劣性解析（ITT）

Weight Velocity (g/kg/day)	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Japanese			
n	70	59	
Mean	13.75	11.82	0.7751
SD	3.682	2.798	
Median	14.25	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	11.50, 15.70	9.60, 13.70	
Range (Min, Max)	−3.3, 21.0	6.0, 19.5	
Non-Japanese or Not Reported			
n	7	11	
Mean	10.34	12.75	−7.130
SD	5.080	4.291	
Median	13.20	12.60	
Quartiles (25th, 75th)	4.00, 14.20	10.80, 16.30	
Range (Min, Max)	2.6, 14.4	5.1, 18.4	

Abbreviations: CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.5.1

表 2.7.3-12 出生から哺乳期終了（在胎 34 週 0 日）までの体重増加速度（人種別）－優越性解析（ITT）

Weight Velocity (g/kg/day)	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)	P-value
Japanese			
n	70	59	
Mean	13.75	11.82	0.0006
SD	3.682	2.798	
Median	14.25	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	11.50, 15.70	9.60, 13.70	
Range (Min, Max)	−3.3, 21.0	6.0, 19.5	
Non-Japanese or Not Reported			
n	7	11	
Mean	10.34	12.75	0.8527
SD	5.080	4.291	
Median	13.20	12.60	
Quartiles (25th, 75th)	4.00, 14.20	10.80, 16.30	
Range (Min, Max)	2.6, 14.4	5.1, 18.4	

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation
P-values derived from two-sample t-test.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.6.1

2.7.3.3.2.2.3　　回帰調整モデル

主要アウトカムは、投与群及び出生体重を予測因子とし、最初のモデルでは在胎期間を調整共変量として、2 番目のモデルでは人種（日本人又は日本人以外）を調整共変量とした重回帰調整モデルで評価した。

重回帰分析では、在胎期間で調整して非劣性分析を評価した。体重増加速度（平均値）の差の調整済み CI から、結果の有意性は維持されていた（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13　重回帰分析の結果：在胎期間を共変量として含めた体重増加速度（ITT）

Variable	Df	Parameter estimate	SE	T value	P-value	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Intercept		7.8835	4.0526	1.9453	0.0537	
Group (Estimate for EHMD)	1	1.4139	0.5473	2.5834	0.0108	0.3321
Birthweight	1	−0.0075	0.0017	−4.330	<0.0001	
Gestational age	1	0.4059	0.1903	2.1330	0.0346	

Abbreviations: CI = confidence interval; Df = degrees of freedom; EHMD = exclusive human milk diet; SE = standard error
The multiple regression model with gestational age as the adjustment covariate is used.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.7

人種を共変量（日本人以外を除外）として調整した重回帰分析により非劣性分析を評価した。日本人以外の被験者数が少ないため、パラメトリック推定値の標準誤差が大きく、モデルの適合性には問題があった。この分析から意味のある結論は得られなかった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14　重回帰分析の結果：人種を共変量として含めた体重増加速度（ITT）

Variable	Df	Parameter Estimate	SE	T value	P-value	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Intercept		16.822	1.3505	12.456	<0.0001	
Group (Estimate for EHMD)	1	−2.356	1.5821	−1.489	0.1387	−5.484
Birthweight	1	−0.0044	0.0010	−4.410	<0.0001	
Race (Estimate for Japanese)	1	−0.7667	1.0753	−0.7130	0.4770	
Group × Race Interaction (Estimate for EHMD × Japanese)	1	4.0765	1.6855	2.4185	0.0168	

Abbreviations: CI = confidence interval; Df = degrees of freedom; EHMD = exclusive human milk diet; SE = standard error
The multiple regression model including race as the adjustment covariate and the group by race interaction is used.
In this analysis, non-Japanese race includes subjects with race not reported.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.8.1

人種が報告されていない被験者を除外してから人種を共変量として調整した重回帰分析により非劣性分析を評価した。日本人以外の被験者数が少ないため、パラメトリック推定値の標準誤差が大きく、モデルの適合性には問題があった。この分析から意味のある結論は得られなかった（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15　重回帰分析の結果：人種が報告されていない被験者を除外してから人種を共変量として含めた体重増加速度（ITT）

Variable	Df	Parameter estimate	SE	T value	P-value	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Intercept		17.806	2.3478	7.5842	<0.0001	
Group (Estimate for EHMD)	1	−0.5292	3.1303	−0.1690	0.8660	−6.723
Birthweight	1	−0.0042	0.0010	−4.095	<0.0001	
Race (Estimate for Japanese)	1	−1.952	2.2598	−0.8636	0.3894	
Group × Race Interaction (Estimate for EHMD × Japanese)	1	2.2596	3.1787	0.7108	0.4785	

Abbreviations: CI = confidence interval; Df = degrees of freedom; EHMD = exclusive human milk diet; SE = standard error
The multiple regression model including race as the adjustment covariate and the group by race interaction is used.
In this analysis, subjects with race not reported are excluded.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.8.2

在胎期間及び人種を共変量として調整した重回帰分析により非劣性分析を評価した。この解析では、日本人以外には人種が報告されていない被験者も含めた。日本人以外の被験者数が少ないため、パラメトリック推定値の標準誤差が大きく、モデルの適合性には問題があった。この分析から意味のある結論は得られなかった（表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-16　重回帰分析の結果：在胎期間及び人種を共変量として含めた体重増加速度（ITT）

Variable	Df	Parameter Estimate	SE	T value	P-value	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Intercept		9.4369	4.0659	2.3210	0.0217	
Group (Estimate for EHMD)	1	−2.095	1.5731	−1.332	0.1851	−5.205
Birthweight	1	−0.0072	0.0017	−4.145	<0.0001	
Gestational Age	1	0.3641	0.1893	1.9234	0.0565	
Race (Estimate for Japanese)	1	−0.8997	1.0675	−0.8429	0.4007	
Group × Race Interaction (Estimate for EHMD × Japanese)	1	3.9148	1.6718	2.3416	0.0206	

Abbreviations: CI = confidence interval; Df = degrees of freedom; EHMD = exclusive human milk diet; SE = standard error
The multiple regression model including gestational age and race as the adjustment covariates and the group by race interaction is used.
In this analysis, non-Japanese race includes subjects with race not reported.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.9.1

在胎期間及び人種を共変量として調整した重回帰分析により非劣性分析を評価した。この解析では、日本人以外では人種が報告されていない被験者を除外した。日本人以外の被験者数が少ないため、パラメトリック推定値の標準誤差が大きく、モデルの適合性には問題があった。この分析から意味のある結論は得られなかった（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-17　重回帰分析の結果：人種が報告されていない被験者を除外してから在胎期間及び人種を共変量として含めた体重増加速度（ITT）

Variable	Df	Parameter Estimate	SE	T value	P-value	97.5% lower bound of the one-sided CI for the difference in group means
Intercept		12.538	4.3763	2.8649	0.0049	
Group (Estimate for EHMD)	1	−0.4022	3.1191	−0.1290	0.8976	−6.574
Birthweight	1	−0.0062	0.0017	−3.599	0.0005	
Gestational Age	1	0.2671	0.1876	1.4242	0.1569	
Race (Estimate for Japanese)	1	−2.215	2.2583	−0.9808	0.3286	
Group × Race Interaction (Estimate for EHMD × Japanese)	1	2.2065	3.1663	0.6969	0.4872	

Abbreviations: CI = confidence interval; Df = degrees of freedom; EHMD = exclusive human milk diet; SE = standard error
The multiple regression model including gestational age and race as the adjustment covariates and the group by race interaction is used.
In this analysis, subjects with race not reported are excluded.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.1.9.2

2.7.3.3.2.3　副次的評価項目

2.7.3.3.2.3.1　体重 z スコア、身長及び頭囲の変化

出生から EHMD の哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの体重 z スコア（Fenton 曲線 http://ucalgary.ca/fenton）の変化を表 2.7.3-18 に示す。

非正規性を欠くため 2 標本の t 検定から導かれた未調整の p 値は、投与群間で統計学的有意性（p<0.0001）を示し、投与群を予測因子として在胎期間を調整共変量に含めた重回帰分析から導かれた調整した p 値も有意であった（p<0.0001）。

平均身長増加速度は投与群間で有意であり（p = 0.0016）、身長増加 z スコアの変化も在胎期間調整前及び調整後で有意であった（それぞれ p = 0.0131、p = 0.0015）（表 2.7.3-18）。

頭囲の群間差は有意であったが（p = 0.0312）、在胎期間で調整すると有意差は小さくなった（p = 0.0786）。頭囲の z スコアの変化は、未調整又は在胎期間で調整した場合でも、群間差は統計学的に有意ではなかったが、頭囲の成長は、EHMD 群の方が数値的に優れていた。頭囲の z スコアの変化は、投与群及び在胎期間で調整したとき、p = 0.0651 で有意に近づいたが、有意には至らなかった（表 2.7.3-18）。

表 2.7.3-18　出生から哺乳期間終了（在胎 34 週 0 日）までの成長速度（ITT）

Characteristics	EHMD N = 77	Standard diet N = 70	Normality test p-value[1]	Unadjusted p-value[2]	Adjusted p-value for treatment group[3]	Adjusted p-value for covariate[4]
Weight z-score change						
n	77	70				
Mean	−0.734	−1.152	>0.1500	<0.0001	<0.0001	0.4549
SD	0.5197	0.5879				
Median	−0.670	−1.110				
Quartiles (25th, 75th)	−1.030, −0.410	−1.540, −0.720				
Range (Min, Max)	−1.94, 0.65	−2.96, 0.14				
Length gain velocity (cm/week)[5]						
n	75	70				
Mean	0.83	0.67	<0.0100	0.0016**	0.0022	0.0019

Characteristics	EHMD N = 77	Standard diet N = 70	Normality test p-value[1]	Unadjusted p-value[2]	Adjusted p-value for treatment group[3]	Adjusted p-value for covariate[4]
SD	0.300	0.266				
Median	0.80	0.70				
Quartiles (25th, 75th)	0.60, 1.00	0.60, 0.80				
Range (Min, Max)	−0.1, 1.6	−0.2, 1.2				
Length z-score change[5]						
n	73	69				
Mean	−1.266	−1.576	>0.1500	0.0131	0.0015	<0.0001
SD	0.8163	0.6382				
Median	−1.140	−1.600				
Quartiles (25th, 75th)	−1.820, −0.790	−1.870, −1.310				
Range (Min, Max)	−3.42, 1.01	−3.56, −0.37				
Head circumference gain velocity (cm/week)[5]						
n	75	70				
Mean	0.66	0.58	<0.0100	0.0312**	0.0786	0.0268
SD	0.255	0.222				
Median	0.70	0.60				
Quartiles (25th, 75th)	0.50, 0.80	0.40, 0.70				
Range (Min, Max)	0.0, 1.3	0.1, 1.2				
Head circumference z-score change[5]						
n	73	69				
Mean	−0.978	−1.243	>0.1500	0.1100	0.0651	0.0119
SD	1.0410	0.9137				
Median	−1.010	−1.240				
Quartiles (25th, 75th)	−1.590, −0.400	−1.840, −0.680				
Range (Min, Max)	−3.61, 2.66	−3.91, 1.04				

Abbreviations: CI = confidence interval; EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation

In order to compute z-scores, gestational age in weeks is required as a whole number. Therefore, for those born at gestational age Week X Day 1 through 3, gestational age was rounded down to X weeks. For those born at gestational age Week X Day 4 through 6, gestational age was rounded up to X + 1 weeks.

For those who died or discontinued prior to 34 weeks 0 days, the last value obtained and associated date were used in calculations.

Head circumference at birth and length at birth include 2 total subjects (1 EHMD and 1 standard diet) whose first (Baseline) measurements were taken at least 3 days post birth.

[1] P-values derived from the Kolmogorov-Smirnov test for normality. If a p-value is less than 0.05, reject the null hypothesis that the data follows a normal distribution.

[2] Unadjusted p-values derived from a 2-sample t-test or Wilcoxon rank-sum tests (decision to be based on the Kolmogorov-Smirnov test for normality). P-values derived from a Wilcoxon rank-sum test are denoted with an asterisk. If an exact p-value could not be calculated due to computational issues, Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.

[3] Adjusted p-values derived from multiple regression analyses including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate

[4] Adjusted model p-value for covariate gestational age

[5] The number of subjects analyzed is lower than the total ITT population due to missing baseline measurements or unavailability of post-baseline data, particularly in infants born before 22 weeks 4 days gestational age. These instances prevent the calculation of velocity and z-score changes for length and head circumference for a few subjects.

Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.2.1

2.7.3.3.2.3.2　成長に関する測定、体重増加、完全栄養及びその他の副次的評価項目

試験全体の食事の種類別の曝露量（表 2.7.3-19）に示したように、多くの被験者が水分制限を受けており、160 mL/kg/day（治験実施計画書で完全栄養摂取と定義）に達しなかった被験者が認められたことから、ITT 及び PPS における完全栄養摂取までの日数又は出生後 2 週間で完全栄養摂取に達するまでの日数に関する解釈は困難であった。

事後解析において ITT で定義された完全栄養が達成された場合の完全栄養摂取までの日数に対する EHMD 及び標準栄養食の影響を検討した。その結果、EHMD 群では 34 例、標準栄養群では 33 例が完全栄養摂取を達成した。解析では、EHMD 群における完全栄養の達成は平均 20.0 日であったのに対し、標準栄養食の被験者では 25.9 日であり、EHMD 群の方が早かった。統計学的検定により、これらの結果（調整前 p 値：0.0300、調整後 p 値：0.0222）が明確に示され、EHMD は VLBW/ELBW 児において完全栄養への移行を早めるという臨床的に意味のある利点をもたらすことが示唆された（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.3）。

出生体重の回復に関しては、ITT 及び PPS において 2 つの栄養食群間で統計学的に有意な差は認められなかった（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.2）。

ITT では、EHMD 群で経静脈栄養の総日数が統計学的に有意に長かった。平均日数は EHMD 群 17.4 日及び標準栄養群 15.7 日であったが、両投与群の中央値は 14.0 日であった。総日数の差は有意であったが（p = 0.0141）、在胎期間で調整した後では有意ではなかった（p = 0.4177）（20-CT-003 試験治験総括報告書 14.2.6.2）。

抗生物質の使用に関しては、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（p = 0.0016）。抗生物質の使用量が少ないことは、これらの被験者の転帰がより良いことを示すことが多く、EHMD による哺乳の重要な特徴を強調している（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.7.1）。

平均人工呼吸器使用日数は EHMD 群（30.8 日）が標準栄養群（28.4 日）より長く、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001、在胎期間で調整後）。人工呼吸器使用日数（中央値）は、両投与群でほぼ同じ（それぞれ 28.0 日及び 28.5 日）であり、いずれも人工呼吸器日数の大きなばらつき及び分布を示した（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.8.1）。

37～40 週の被験者の体組成測定を ITT において EHMD 群及び標準栄養群の間で比較した。データは脂肪質量及び除脂肪質量に重点を置いており、各カテゴリーの目標症例数は EHMD 群で 3 例、標準栄養群で 5 例と少なく、群間の有意差の検出力には限界がある。脂肪質量については、EHMD 群の平均値（620.20 g）は標準栄養群（460.06 g）と比較して高かったが、共変量調整後では統計学的に有意ではなかった。除脂肪質量においても、EHMD 群の平均値（2361.33 g）は標準栄養群（2213.50 g）と比較して高かったが、共変量調整後では統計学的に有意ではなかった（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.9.1）。

栄養補給不耐性は、ITT の被験者で検討した。解析では、24 時間以上の絶食、乳児用調製粉乳の変更、裂肛を除く血便、胆汁性嘔吐及び重度の腹部膨満など、栄養補給不耐性の指標を網羅した（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.10.1）。全体的な栄養補給不耐性イベント指数は、EHMD 群（7.8%）と標準栄養群（5.7%）の間で統計学的に有意ではないわずかな差がみられた。24 時間以上の絶食、粉ミルクの変更、血便のような特定のイベントも同様に投与群間の差はわずかであった。同様の結果が PPS でも認められた（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.10.2）。

入院期間には、投与群間で平均入院日数にわずかな差が認められたが、統計学的に有意ではなかった。在胎期間に関する調整後の p 値は 0.0002 であり、投与とは無関係に入院期間に対する在胎期間の統計学的に有意な影響が示された。PPS においても同様の傾向が認められた（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.11.2）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

日本人サブセット（ITT）

ITT 全体における非劣性解析と同様に、群間差（平均値）の片側 CI の 97.5%下限は 0.7751 であり、−1.45 g/k/g/day の NIM に基づいて非劣性が達成された（表 2.7.3-11）、2 群間の優越性解析は有意であり（p = 0.0006）、日本人のサブセットにおいて標準栄養食に対する EHMD の優越性が示された（表 2.7.3-12）。

日本人サブセットにおいて、平均体重の z スコアの変化は、統計学的に有意に改善した（未調整：p<0.0001、在胎期間で調整：p<0.0001）。EHMD 群において標準栄養群と比較して身長増加速度に有意な改善がみられ、未調整では p = 0.0003（モンテカルロ推定により算出）、在胎期間で調整後では p = 0.0007 であった。EHMD は、標準栄養食よりも、在胎期間による調整前後で、身長の z スコアの変化において統計学的に優れていた（それぞれ p = 0.0110 及び p = 0.0012）。頭囲及び頭囲 z スコアでより小さな差がみられた［頭囲の成長速度に関する未調整の p 値（0.0453）を除いて有意ではない］。

ITT 全体においても同様に、頭囲の伸びは統計学的有意差に近づいたが、有意には至らなかった。

日本人サブセットの解析では、EHMD 群では体重 z スコア変化、身長増加速度及び身長 z スコア変化の成長指標に関して良好であり、これは ITT 全体の結果と同様であった。頭囲の成長速度（未調整）を除いて統計学的に有意な差はみられなかったが、頭囲の成長は ITT の日本人サブセットで数値的に良好であった（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.2.2.3）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

母乳の平均摂取量は、EHMD 群（3572.46 mL）の方が標準栄養群（576.08 mL）と比較して大幅に多く、試験デザインからも支持され、ドナーミルクの摂取量についても同様の傾向がみられた（EHMD 群：707.16 mL 及び標準栄養群：94.36 mL）。予想されたように、EHMD 群では牛乳由来の強化剤／調製粉乳の摂取量が少なく、平均 544.59 mL であったのに対し、標準栄養群では 6150.20 mL であった。EHMD 群における牛乳への曝露は、治験実施計画書に記載されているように、全て試験期間終了後の在胎 34 週 1 日に開始される試験後の食事への移行期間中及び移行後に生じた。

EHMD 群では、試験で評価された 3 つの人乳由来製品への曝露量にばらつきがみられた。H2MF 別で、PBCLN-008（H2MF +8：平均 1215.81 mL、範囲 0～4608.8 mL）が最も多く、次いで PBCLN-007（H2MF +6：平均 905.550 mL、範囲 29.50～2942.60 mL）、PBCLN-009（H2MF CR：平均 303.894 mL、範囲 0～781.70 mL）であった（表 2.7.3-19）。

表 2.7.3-19 ミルク製品別の曝露量（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)
Mother's Own Milk (mL)		
n	77	70
Mean	3572.464	576.077
SD	2131.5080	1027.7294
Median	3839.200	275.200
Quartiles (25th, 75th)	2026.500, 5138.600	142.300, 508.800
Range (Min, Max)	7.10, 8123.70	0.00, 6255.00
Donor Milk (mL)		
n	77	70
Mean	707.163	94.357
SD	1409.8751	127.2161
Median	150.500	46.050
Quartiles (25th, 75th)	26.900, 524.500	11.000, 119.000
Range (Min, Max)	0.00, 6630.40	0.00, 527.10
Cow milk-derived fortifier/formula (mL)		
n	70	70
Mean	544.59	6150.20
SD	321.725	2404.377
Median	634.50	6069.50
Quartiles (25th, 75th)	329.00, 756.00	4615.00, 7989.50
Range (Min, Max)	0.0, 1044.0	479.0, 12398.0
PBCLN-007 (+6) (mL)		
n	77	-
Mean	905.550	-
SD	861.1557	-
Median	468.700	-
Quartiles (25th, 75th)	187.500, 1569.000	-
Range (Min, Max)	29.50, 2942.60	-
PBCLN-008 (+8) (mL)		
n	77	-
Mean	1215.81	-
SD	1343.517	-
Median	646.00	-
Quartiles (25th, 75th)	0.00, 2439.30	-
Range (Min, Max)	0.0, 4608.8	-

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)
PBCLN-009 (CR) (mL)		
n	77	-
Mean	303.894	-
SD	190.8573	-
Median	295.300	-
Quartiles (25th, 75th)	177.300, 424.300	-
Range (Min, Max)	0.00, 781.70	-

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects dosed; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation
All available data is presented, including data collected beyond study completion at 34 weeks 0 days.
PBCLN-007 (+6) = H2MF +6, PBCLN-008 (+8) = H2MF +8, PBCLN-009 (CR) = H2MF CR
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3

20-CT-003 試験の EHMD 群における H2MF の哺乳パターン及び製品の組み合わせは、適切と判断された（表 2.7.3-20）。

EHMD 群及び標準栄養群において強化液の調製に使用したミルクの由来（母乳又はドナーミルク）を表 2.7.3-21 に要約した。

付録 1 及び付録 2（2.7.3.6 項）はそれぞれ水分制限なしの乳児及び水分制限ありの乳児のための栄養補給プロトコルであり、臨床医のために製品の使用及び哺乳量の変更に関する指針として提供される。

表 2.7.3-20　20-CT-003 試験の EHMD 群における哺乳パターン及び製品の組み合わせ

Product Combination	All EHMD Infants (N = 77)			Japanese Race Infants (N = 70)		
	Fluid Restricted (N = 43)	Non-Fluid Restricted (N = 34)	Total (N = 77)	Fluid Restricted (N = 39)	Non-Fluid Restricted (N = 31)	Total (N = 70)
H2MF +6	2 (4.65%)	1 (2.94%)	3 (3.90%)	1 (2.56%)	1 (3.23%)	2 (2.86%)
H2MF +6, H2MF CR 4 mL	10 (23.26%)	16 (47.06%)	26 (33.77%)	9 (23.08%)	15 (48.39%)	24 (34.29%)
H2MF +6, H2MF CR 8 mL	0	4 (11.76%)	4 (5.19%)	0	3 (9.68%)	3 (4.29%)
H2MF +6, H2MF +8	2 (4.65%)	0	2 (2.60%)	2 (5.13%)	0	2 (2.86%)
H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR 4 mL	7 (16.27%)	5 (14.71%)	12 (15.58%)	6 (15.38%)	5 (16.13%)	11 (15.71%)
H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR 8 mL	22 (51.16%)	8 (23.53%)	30 (38.96%)	21 (53.85%)	7 (22.58%)	28 (40.00%)

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet; N = number of subjects dosed

表 2.7.3-21　20-CT-003 試験におけるミルクの由来

Milk Source	EHMD (N = 77)	Standard diet (N = 70)
MOM only	5 (6.5%)	5 (7.1%)
DM only	0	3 (4.3%)
MOM and DM	72 (93.5%)	62 (88.6%)

Abbreviations: DM = donor milk; EHMD = exclusive human milk diet; MOM = mother's own milk; N = number of subjects dosed

通常、経腸栄養量が 1 日あたり 50 mL/kg に達した VLBW 又は ELBW 児に、人乳（母乳又はドナーミルク）を H2MF +6（人乳 : 70%、H2MF +6 : 30%）で強化する（この強化人乳を「強化乳 +6」という）。哺乳量は 1 日あたり 160 mL/kg（完全栄養摂取と定義）まで徐々に増加させる。発育不良（乳児の体重増加が 3 日間で 1 日あたり 15 g/kg 未満）の場合は、H2MF +8（人乳比 40%～60%）に変更するか、強化乳 100%に H2MF CR を 4%又は 8%添加する（それぞれ「CR 4%追加」、「CR 8%追加」という）。

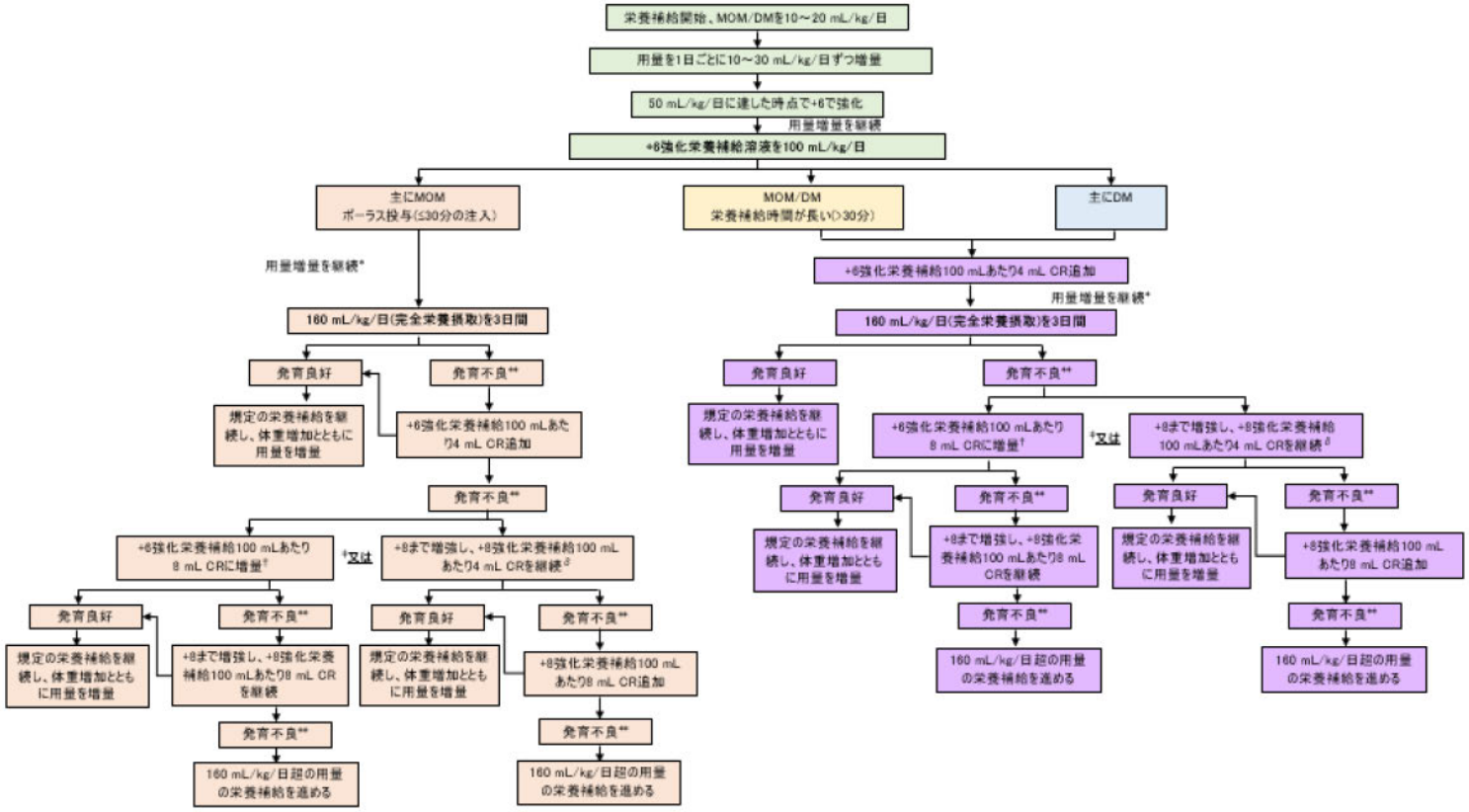
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続又は耐薬性に関する情報はない。

2.7.3.6　付録

付録 1　EMHD 群における栄養補給プロトコルのフローチャート：水分制限なし

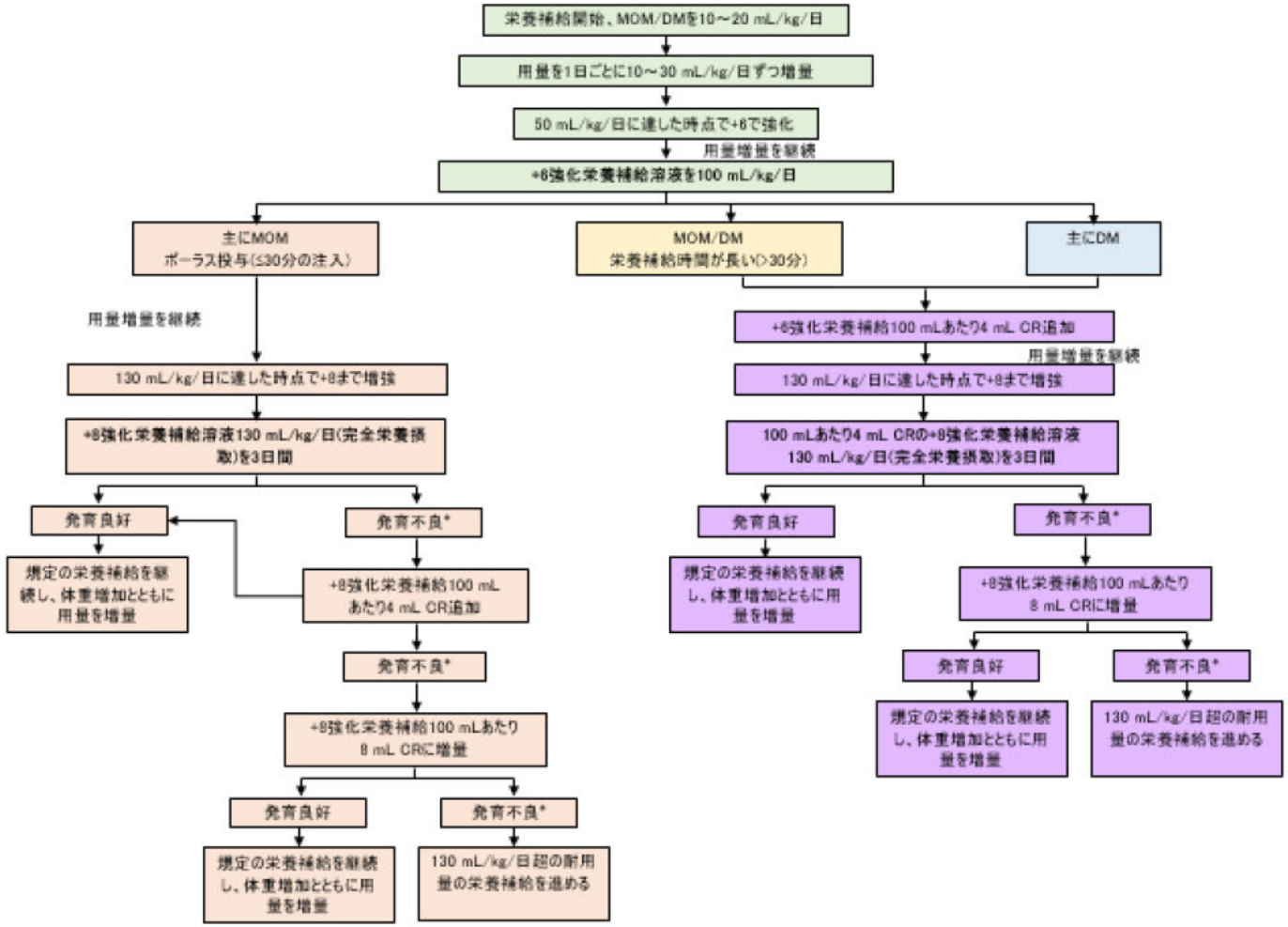
20-CT-003 試験において EHMD を投与された 77 例のうち、34 例が水分制限なしで、そのうちの 31 例が水分制限なしの日本人被験者であった。水分制限なしの被験者の栄養補給プロトコルのフローチャートを下記に示し、EHMD 群における製品の組み合わせを提示した。



*乳児が水分制限(130 mL/kg/日以上、160 mL/kg/日未満)を必要とする場合、「栄養補給プロトコルのフローチャートー水分制限のある乳児」を参照すること。
**3 日間の体重増加が 15 g/kg/日未満。
†在胎 25 週 0 日以上の時点で出生し、出生時の発育状況が適切であった場合(出生時の体重が 10 パーセンタイル超と定義)。
*在胎期間を含む乳児に関する臨床的因子に基づく。
δ新生児が在胎 25 週 0 日未満で出生した場合又は出生時に発育不全であった場合[在胎週数に比べて小さく出生時体重が 10 パーセンタイル以下]及び/又は水分制限(130 mL/kg/日以上、160 mL/kg/日未満)が必要な場合。

付録 2　EHMD 群における栄養補給プロトコルのフローチャート：水分制限あり

20-CT-003 試験において EHMD を投与された 77 例のうち、43 例が水分制限ありで、そのうちの 39 例が水分制限ありの日本人被験者であった。水分制限ありの被験者の栄養補給プロトコルのフローチャートを下記に示し、EHMD における製品の組み合わせを提示した。



*3 日間の体重増加が 15 g/kg/日未満

2.7.3.7 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) 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. doi.org/10.1016/j.jnn.2019.08.001
5) Flidel-Rimon O, Branski D, Shinwell ES. The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infant-an opinion. Acta Paediatr. 2006;95:1341-4. doi:10.1080/08035250600719713
6) Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. Am. J. Clin. Nutri. 2007;85:629-34. doi:1093/ajcn/85.2.629S
7) 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
8) Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003–2012: a retrospective cohort study in Japan. J Perinatol. 2018;38: 917-28: doi:10.1038/s41372-018-0061-7
9) Elmekkawi A, 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 Hum Lact. 2018;34:350-4. doi:10.1177/0890334417753941
10) Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding. Pediatrics. 2012;129(3): e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552
11) Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. J Perinatol. 2016;36(3):216-20. doi:10.1038/jp.2015.168
12) Visuthranukul C, Abrams SA, Hawthorne KM, Hagan JL, Hair AB. 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): F242-7. doi:10.1136/archdischild-2017-314547
13) Brune KD, Donn SM. Enteral feeding of the preterm infant. NeoReviews. 2018;19(11):e645-e653. doi:10.1542/neo.19-11-e645
14) 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):671-8. doi:10.1002/ncp.10054

15) Huston RK, Lee ML, Rider E, Stawarz M, Hedstrom D, Pence M, 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
16) 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
17) 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. Pediatric Res. 2016;79(6):870-9. doi:10.1038/pr.2016.15
18) Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S, 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
19) Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, Abrams SA. Human milk feeding supports adequate growth in infants <1250 grams birth weight. BMC Res Notes. 2013;6: 459. doi:10.1186/1756-0500-6-459
20) Patel A, Engstrom J, Meier P, Kimura R. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2005;116(6):1466-73. doi:10.1542/peds.2004-1699
21) Piaggio G, Elbourne D, Pocock S, Evans S, Altman D, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA. 2012;308(24): 2594-604. doi:10.1001/jama.2012.87802

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略号・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
CF	Cardiac failure	心不全
CI	Confidence interval	信頼区間
CLD	Chronic lung disease	慢性肺疾患
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DM	Donor milk	ドナーミルク
eCRF	Electronic clinical research form	電子症例報告書
EU	Europe Union	欧州連合
EHMD	Exclusive human milk diet	完全人乳栄養
ELBW	Extremely very low birth weight	超低出生体重（出生体重 1,000 g 未満）
FI	Feeding Intolerance	Feeding Intolerance
FIP	Focal intestinal perforation	限局性腸管穿孔
H2MF	Human milk-based human milk fortifier	人乳ベースの人乳強化剤
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
ITT	Intent-to-treat population	Intent-to-Treat 解析対象集団
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
LOS	Late onset sepsis	遅発型敗血症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOM	Mother’s own milk	母乳
MRI	Meconium related ileus	胎便関連性イレウス
NEC	Necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
NRNJ	Neonatal Research Network Japan	日本新生児臨床研究ネットワーク
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PPS	Per protocol set	Per protocol set 解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA 基本語
PVL	Periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
RDS	Respiratory distress syndrome	新生児呼吸窮迫症候群
ROP	Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
SOC	System organ class	MedDRA 器官別大分類
VLBW	Very low birth weight	極低出生体重（出生体重 1,500 g 未満）

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性情報収集及び解析 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン値 10
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 重症度別有害事象発現状況 18
2.7.4.2.1.3 死亡 20
2.7.4.2.1.3.1 死亡に至った有害事象 20
2.7.4.2.1.3.2 死亡率及び罹患率指数 22
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象及び臨床転帰 34
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 40
2.7.4.3.1 臨床検査値パラメータ 40
2.7.4.3.2 栄養学的検査マーカー 40
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 41
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 42
2.7.4.5.1 内因性要因 42
2.7.4.5.2 外因性要因 42
2.7.4.5.3 薬物相互作用 42
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 42
2.7.4.5.5 過量投与 42
2.7.4.5.6 薬物乱用 42
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 42
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 42
2.7.4.6 市販後データ 42
2.7.4.7 参考文献 43

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

プールしたドナーミルク（DM）に由来する以下の人乳由来製品の安全性は、本邦で実施した極低出生体重（VLBW）児（出生体重 1,500 g 未満）を対象に試験栄養剤として完全人乳栄養（EHMD）又は標準栄養食のいずれかを投与（治験治療）した際の成長及び安全性を評価した無作為化比較対照試験である 20-CT-003 試験をもとに評価した。

以下に示す人乳由来製品 3 製剤を「試験栄養剤」と定義し、母乳（MOM）又は DM に添加した。

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。

20-CT-003 試験の概略を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　安全性評価試験の概略

試験番号 相 実施国	試験デザイン及び 対照の種類	対象	用法及び用量 （計画時）	被験者数	投与期間	報告書の添付場所
20-CT-003 第 III 相 日本	無作為化、比較対照、非盲検、多施設共同、第 III 相、有効性（成長速度）	VLBW 児[1)] (< 1,500 g)	EHMD 群： 人乳強化剤（PBCLN-007［H2MF +6］又は PBCLN-008［H2MF +8］）、人乳由来カロリー強化剤（PBCLN-009［H2MF CR］）が添加された MOM 又は DM を投与 標準栄養群： 20-CT-003 試験の治験実施計画書の 9.10 項に従って標準栄養を投与	EHMD 群：77 例 標準栄養群：70 例 日本人集団 EHMD 群：70 例 標準栄養群：59 例	出生から在胎 34 週 0 日まで	5.3.5.1.1

略号；DM：ドナーミルク、EHMD：完全人乳栄養、H2MF：人乳ベースの人乳強化剤、MOM：母乳、VLBW：極低出生体重

[1] 出生体重が 1,500 g 未満の乳児を VLBW 児とし、そのうち出生体重が 1,000 g 未満の児童を超低出生体重（ELBW）児とした。

20-CT-003 試験は、在胎 31 週 0 日前に出生した VLBW 児（出生体重 1,500 g 未満）を対象に、試験栄養剤として EHMD 又は標準栄養食のいずれかを投与した際の出生時から在胎 34 週 0 日ま

での体重増加速度を比較する無作為化、比較対照、非盲検、多施設共同、第 III 相、有効性の非劣性（成長速度）試験である。EHMD 群では、人乳強化剤（PBCLN-007［H2MF +6］又は PBCLN-008［H2MF +8］）、人乳由来カロリー強化剤（PBCLN-009［H2MF CR］）が添加された MOM 又は DM が投与され、標準栄養食群では、MOM、DM、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤（HMS-1／HMS-2）を組み合わせた栄養補給手順を使用した。

当該試験における安全性の主要目的は、有害事象、死亡率及び未熟児罹患率（既知の合併症の可能性）の観点から、EHMD が安全性に及ぼす影響を標準栄養食と比較して評価することとした。また、主要安全性評価項目を、有害事象及び未熟児の一般的な合併症とし、全ての安全性評価項目を個別に検討し、日本の標準栄養食での結果と比較とした。

2.7.4.1.1.2　安全性情報収集及び解析

1）安全性情報収集

20-CT-003 試験では、EHMD 又は標準栄養食投与開始後、体重測定、身長及び頭囲測定、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、プレアルブミン、インスリン様成長因子［IGF］-1）を実施し、栄養補給の状況、合併症の有無、有害事象の有無を確認した。

有害事象又は重篤な有害事象の検出時にバイアスが生じないように注意した。有害事象の発現について尋ねる際には、被験者の親／介護者に自由回答形式の非誘導的な質問を口頭で尋ねることとした。

有害事象とは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）による定義に従い、医薬品（治験治療又は治験治療以外）が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。すなわち、有害事象とは、医薬品（治験治療又は治験治療以外）の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

また、有害事象のうち、ICH 及び EU の Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use の定義に従い、以下に合致したものを重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
  （当該事象の発現時点で被験者が死亡のリスクにさらされていた場合。より重度であれば死に至ったかもしれないという仮定的な意味ではない）
- 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的もしくは重大な障害／機能不全に陥るもの
- 先天性異常／先天性欠損を来すもの
- 医薬品（治験治療を含む）を介する感染因子の伝播の疑いがあるもの
- 医学的に重要なもの*

  *この他にも直ちに生命を脅かしたり、死亡や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果を避けるには処置が必要となる重大な医学的事象の場合には、医学的及び科学的判断に基づき、緊急報告が適切なものかどうかを判断することとした。本治験では、壊死性腸炎の外科的手術が医学的に重要と判断した。

本治験の対象集団である VLBW 児によくみられる合併症を表 2.7.4-2 に示す。本治験では、VLBW 児におけるこのような合併症に関連して予測される臨床的徴候又は症状は有害事象とはみなさないこととした。ただし、治験責任医師が基礎疾患よりも治験治療と関連がある可能性が高いと判断した場合は、進行中の臨床的徴候又は症状、及び治験治療がこのような合併症を悪化させる可能性について、通常の報告要件に従って報告することとした。有害事象とは別に、一般的な合併症は安全性の目的に従って電子症例報告書（eCRF）に記録した。なお、これらのイベントには以下の事象が含まれるが、これらに限定されるものではない。

表 2.7.4-2　VLBW 児によくみられる合併症

一般的な合併症	eCRF で収集される定義
<呼吸器系>	
未熟児無呼吸発作	20 秒以上の無呼吸及び／又は徐脈を伴う無呼吸（例：心拍数 80 未満）
慢性肺疾患（CLD）及び／又は気管支肺異形成症（BPD）	在胎 36 週 0 日時点での酸素投与及び／又は呼吸補助
新生児呼吸窮迫症候群（RDS）	マイクロバブルテスト及び X 線所見
<循環器系>	
心不全（CF）	静脈圧の上昇及び心拍出量の低下、肺うっ血、低血圧を伴う心機能障害により、様々な臓器への酸素供給が不十分となる血流不足状態がみられ、心血管作動薬（例：ドパミン／ドブタミン 3 μg/kg/min 超）を要する
動脈管開存症（PDA）	治療を要する
<消化器系>	
血便	裂肛によるものではない血便
Feeding Intolerance（FI）	24 時間以上の絶食状態、粉ミルクへの変更、血便（裂肛に起因しない）、胆汁性嘔吐、患者の臨床栄養管理の変更に至る重度の腹部膨満、又は患者の臨床的管理の変更に至るその他の腹部所見をもたらす摂食不耐性
限局性腸管穿孔（FIP）	機械的閉塞又は広範な壊死性変化を伴わない腸管穿孔
胎便関連性イレウス（MRI）	胎便排泄遅延を伴う機能性腸閉塞があり、この病態を改善するためにガストログラフィン浣腸が必要であり、グリセリン浣腸では改善しない 及び／又は、ガストログラフィン浣腸検査により、閉塞が確認されるか、小結腸が確認される
壊死性腸炎（NEC）	Bell 分類 1 の NEC の疑い及び Bell 分類 2 以上の NEC が確定した場合 Bell 分類 3 以上は外科的 NEC であり、手術及び／又は腹膜ドレナージを要する
<感染性免疫系>	
遅発型敗血症（LOS）	生後 72 時間経過後の血液、尿及び／又は脳脊髄液培養陽性に関連する異常徴候及び症状
<血液／凝固系>	
未熟児貧血	ヘモグロビン濃度 ＜8 g/dL
高ビリルビン血症及び／又は黄疸	光線療法及び／又は交換輸血を要する
<神経系>	
脳室内出血（IVH）	頭蓋画像上で確認された最高グレード（1 以上）に基づく頭蓋内出血
脳室周囲白質軟化症（PVL）	画像検査所見

一般的な合併症	eCRF で収集される定義
<視神経系>	
未熟児網膜症（ROP）	眼科検査で最高ステージ（> 1）が認められた場合 介入を必要とすると判断され、ステージ 3、プラスの疾患をもつ、又はゾーン 1 にある
<内分泌系／代謝系>	
未熟児の骨減少症	X 線所見
一般的な機能：	
新生児死亡	新生児集中治療室初回入院中の死亡

20-CT-003 試験では以下の定義に従って、有害事象の重症度を判定した。当該重症度は、被験者の日常生活にどの程度影響を及ぼすかを意味し、規制上の重症度の分類とは異なる。なお、被験者に主観的症状がない事象（臨床検査結果の異常など）の重症度は、治験責任医師が臨床的に判定した。

- 軽度：容易に忍容できる症状の自覚。不快感がごく軽微で、日常の活動に支障がない。
- 中等度：通常の活動に支障をきたすほどの不快感がある。
- 重度 : 極度の苦痛があり、有意な機能障害又は機能喪失を引き起こす。通常の日常活動を妨げる。

治験治療と有害事象との因果関係は、有害事象の発現パターン、時間的関連性、治験治療の中止又は再開状況、及び併用療法、合併症、病歴等の交絡因子など、関連する全ての因子を考慮に入れ、以下の定義を用いて判定した。

- 関連なし：有害事象が治験治療により引き起こされた可能性がなければ、有害事象と治験治療は「関連なし」とみなす。この評価に照準を当てる因子には以下が含まれるが、これらに限定されない：治験治療と事象の発現との間に合理的な時間的関連性がない、事象と事象との間に生物学的に考えにくい関連性がある（例：事象が治験治療前に発現した）、又は有害事象についてより可能性の高い別の説明がある。
- 関連あり：有害事象が治験治療により引き起こされた可能性があれば、有害事象と治験治療は「関連あり」とみなす。この評価のポイントとなる因子には、再投与の陽性、薬剤投与と事象との間の合理的な時間的関連性、被疑薬の既知の反応パターン、投与中止又は用量減量後の改善、薬剤と有害事象の生物学的に妥当な関連性、又は有害事象に対する別の説明の不足が含まれるが、これらに限定されない。

2）安全性の解析

20-CT-003 試験では、安全性解析対象集団を対象に安全性を評価した。主要安全性評価項目を、有害事象及び未熟児の一般的な合併症とし、全ての安全性評価項目を個別に検討し、日本の標準栄養食での結果と比較とした。

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：いずれかの治験治療を受けた全ての被験者
- 日本人安全性解析対象集団：いずれかの治験治療を受けた全ての日本人被験者

（2）有害事象

全ての有害事象は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）/J version 25.1 の基本語（PT）を用いて表示し、PT 及び MedDRA/J の器官別大分類（SOC）別に集計した。全ての有害事象について発現割合を算出し、群間の発現割合を比較するため発現割合の95%信頼区間（CI）を算出した。重症度別、重篤性別、因果関係別の有害事象についても同様の解析を実施した。また、日本人サブセットについても同様の解析を行った。全ての有害事象と同様に、死亡に至った有害事象、治験治療中止に至った有害事象についても、重症度別、重篤性別、因果関係別の解析を実施した。

有害事象の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象が複数回・複数件観測されたとしても 1 件にまとめ、最も重い重症度を採用した。

（3）特定の有害事象

以下に示す各有害事象の発現件数及び発現被験者数を投与群ごとに算出し、発現割合及びその95% CI を算出して投与群間の発現割合を比較した。フィッシャーの直接確率検定を用いて、投与群間の発現割合の差の統計学的有意差を検定した。

- 死亡
- 遅発性敗血症（血液培養により確認）
- ベル分類ステージ II 以上の壊死性腸炎
- 気管支肺異形成症（BPD）: 在胎 36 週 0 日時点での酸素投与及び／又は呼吸補助が必要と定義
- 重症未熟児網膜症（ROP）: 介入を必要とすると判断され、ステージ 3、プラスの疾患をもつ、又はゾーン 1 にあると定義

特定の有害事象は、必要に応じてカイ二乗検定又はフィッシャーの正確検定を用いて解析した。

全ての主要な安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析したが、栄養補給不耐性以外は Intent-to-Treat 解析対象集団（ITT）及び Per Protocol Set（PPS）を対象に解析した。また、日本人サブセットについても同様の解析を行った。

（4）臨床検査値

臨床検査値は安全性解析対象集団を対象に集計した。治験実施計画書で規定されたスケジュールに従って臨床検査値を測定した。各臨床検査値は、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約し、投与群ごとにベースラインからの変化を要約した。また、各検査値の経時変化を示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

安全性解析対象集団に対する EHMD 群及び標準栄養群の総曝露容量を表 2.7.4-3 に示す。

MOM の平均総曝露容量は、EHMD 群で 3572.46 mL、標準栄養群で 576.08 mL であり、試験方法に従ったことにより、EHMD 群では標準栄養群と比較して平均摂取量は顕著に多く、DM 摂取量についても同様の傾向が認められた（EHMD 群：707.16 mL、標準栄養群：94.36 mL）。

EHMD 群では、3 種類の試験栄養剤の曝露量にばらつきが認められた。平均総曝露容量は、H2MF +8 が最も多く 1215.81 mL（範囲：0～4608.8 mL）であり、以下、H2MF +6 が 905.550 mL（範囲：29.50～2942.60 mL）、H2MF CR が 303.894 mL（範囲：0～781.70 mL）であった。

EHMD 群では、牛乳由来の強化剤／調製粉乳の平均総曝露量は 544.59 mL であったのに対し、標準栄養群では 6150.20 mL と顕著に多かった。EHMD 群では、牛乳由来の強化剤／調整粉乳は、試験実施計画書に記載された治験後の栄養補給への移行中及び移行後に投与され、出生から在胎 34 週 0 日までの治験治療期間中には、投与されなかった。

表 2.7.4-3　EHMD 群及び標準栄養群の総曝露容量（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD N=77	Standard Diet N=70
Mother's Own Milk (MOM) (mL)		
n	77	70
Mean	3572.464	576.077
SD	2131.5080	1027.7294
Median	3839.200	275.200
Quartiles (25th, 75th)	2026.500, 5138.600	142.300, 508.800
Range (Min, Max)	7.10, 8123.70	0.00, 6255.00
Donor Milk (DM) (mL)		
n	77	70
Mean	707.163	94.357
SD	1409.8751	127.2161
Median	150.500	46.050
Quartiles (25th, 75th)	26.900, 524.500	11.000, 119.000
Range (Min, Max)	0.00, 6630.40	0.00, 527.10
Cow milk-derived fortifier/formula (mL)		
n	70 [1)]	70
Mean	544.59	6150.20
SD	321.725	2404.377
Median	634.50	6069.50
Quartiles (25th, 75th)	329.00, 756.00	4615.00, 7989.50
Range (Min, Max)	0.0, 1044.0	479.0, 12398.0
PBCLN-007 (+6) (mL)		
n	77	–
Mean	905.550	–
SD	861.1557	–
Median	468.700	–
Quartiles (25th, 75th)	187.500, 1569.000	–
Range (Min, Max)	29.50, 2942.60	–
PBCLN-008 (+8)		
n	77	–
Mean	1215.81	–
SD	1343.517	–
Median	646.00	–
Quartiles (25th, 75th)	0.00, 2439.30	–
Range (Min, Max)	0.0, 4608.8	–
PBCLN-009 (CR)		
n	77	–
Mean	303.894	–
SD	190.8573	–
Median	295.300	–
Quartiles (25th, 75th)	177.300, 424.300	–
Range (Min, Max)	0.00, 781.70	–

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, Max = maximum, Min = minimum, N, n = number, SD = standard deviation.
All available data are presented, including data collected beyond study completion at 34 weeks 0 days.
[1] Seven (7) subjects discontinued from the study before Week 34/Day 0, after which subjects may have received cow-milk derived fortifier/formula during the transition to a post-study diet.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン値

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団及び ITT における人口統計学的特性及びベースライン値を表 2.7.4-4 に示す。

無作為割付された 147 例（EHMD 群 77 例及び標準栄養群 70 例）を対象に、人口統計学的特性及びベースライン値についてモンテカルロ推定を用いた群間比較を実施した結果、両群間で平均出生体重、平均在胎期間、平均頭囲、平均出生時身長に統計学的有意差は認められなかったが、EHMD 群では標準栄養群と比較していずれも数値的に低値であった。なお、EHMD 群では男性 44 例（57.1%）及び女性 33 例（42.9%）と男性が多く、標準栄養群では男性 33 例（47.1%）及び女性 37 例（52.9%）と女性が多かったものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4-4　人口統計学的特性及びベースライン値（ITT）

Characteristics	EHMD N=77	Standard Diet N=70	Normality Test P-value[1)]	Any Expected Value < 5?[2)]	P-value
Birthweight (g)			0.0232		0.3803**
Mean	908.1	947.6			
SD	264.13	275.90			
Median	904.0	936.0			
Quartiles (25th, 75th)	714.0, 1085.0	742.0, 1205.0			
Range (Min, Max)	433, 1456	377, 1460			
Gestational age (weeks)			<0.0100		0.1980**
Mean	27.05	27.63			
SD	2.588	2.324			
Median	27.40	27.85			
Quartiles (25th, 75th)	24.70, 29.30	25.70, 29.70			
Range (Min, Max)	22.0, 30.9	22.4, 30.9			
Head circumference at birth (cm)			0.0331		0.4685**
Mean	24.33	24.62			
SD	2.434	2.443			
Median	24.60	24.95			
Quartiles (25th, 75th)	22.50, 26.10	22.70, 26.50			
Range (Min, Max)	19.2, 30.0	19.2, 28.5			
Length at birth (cm)			>0.1500		0.2307
Mean	33.84	34.54			
SD	3.610	3.344			
Median	34.50	34.75			
Quartiles (25th, 75th)	31.00, 36.50	31.50, 37.50			
Range (Min, Max)	26.0, 41.5	26.0, 40.5			
Sex, n (%)				No	0.2253
Male	44 (57.1)	33 (47.1)			
Female	33 (42.9)	37 (52.9)			
Race as Reported, n (%)				Yes	1.0000*
Japanese	70 (90.9)	59 (84.3)			
Non-Japanese	2 (2.6)	2 (2.9)			
Not Reported	5 (6.5)	9 (12.9)			
Japanese vs Non-Japanese or Not Reported, n (%)				No	0.2211
Japanese	70 (90.9)	59 (84.3)			
Non-Japanese or Not Reported	7 (9.1)	11 (15.7)			

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, Max = maximum, Min= minimum, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, SD = standard deviation.

[1] This p-value provides a test for normality (Kolmogorov-Smirnov test) of any quantitative variable. If that test was significant, then a Wilcoxon rank-sum test was used in place of the 2-sample t-test. If there were computational issues with the former, then a Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.
[2] Any expected value less than 5 means in the analysis of qualitative data by the chi-square test, expected counts for the outcomes are required. If any of these were less than 5, then the Fisher's exact test was used and these occurrences are denoted by a single asterisk by the p-value.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.1.2.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン値を表 2.7.4-5 に示す。

無作為割付された 129 例（EHMD 群 70 例及び標準栄養群 59 例）を対象に、人口統計学的特性及びベースライン値についてモンテカルロ推定を用いた群間比較を実施した結果、両群間で平均出生体重、平均在胎期間、平均頭囲、平均出生時身長に統計学的有意差は認められなかったが、EHMD 群では標準栄養群と比較していずれも数値的に低値であった。また、安全性解析対象集団と同様に、EHMD 群では男性が多く、標準栄養群では女性が多かったものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4-5　人口統計学的特性及びベースライン値（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD N=70	Standard Diet N=59	Normality Test P-value[1)]	Any Expected Value < 5?[2)]	P-value
Birthweight (g)					
Mean	906.2	953.7	0.0341		0.3316**
SD	257.67	278.60			
Median	897.0	930.0			
Quartiles (25th, 75th)	711.0, 1085.0	756.0, 1207.0			
Range (Min, Max)	460, 1456	377, 1460			
Gestational age (weeks)					
Mean	27.11	27.74	<0.0100		0.1499**
SD	2.551	2.359			
Median	27.50	28.30			
Quartiles (25th, 75th)	24.70, 29.30	25.70, 29.90			
Range (Min, Max)	22.1, 30.9	22.4, 30.9			
Head circumference at birth (cm)					
Mean	24.34	24.74	0.0913		0.3454
SD	2.413	2.412			
Median	24.60	25.00			
Quartiles (25th, 75th)	22.50, 26.10	22.70, 26.60			
Range (Min, Max)	19.8, 30.0	19.7, 28.5			
Length at birth (cm)					
Mean	33.82	34.61	0.0746		0.1964
SD	3.518	3.426			
Median	34.50	35.00			
Quartiles (25th, 75th)	30.50, 36.50	31.50, 37.80			
Range (Min, Max)	27.2, 41.5	26.0, 40.5			
Sex, n (%)				No	0.0710
Male	42 (60.0)	26 (44.1)			
Female	28 (40.0)	33 (55.9)			

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, Max = maximum, Min = minimum, N/n = number, SD = standard deviation
[1] This p-value provides a test for normality (Kolmogorov-Smirnov test) of any quantitative variable. If that test was significant, then a Wilcoxon rank-sum test was used in place of the 2-sample t-test. If there were computational issues with the former, then a Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.

[2] Any expected value < 5 means in the analysis of qualitative data by the chi-square test, expected counts for the outcomes are required. If any of these were < 5, then the Fisher's exact test was used and these occurrences are denoted by a single asterisk by the p-value.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.1.2.3.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の要約を表 2.7.4-6 に示す。

EHMD 群で 77 例中 25 例（32.5%）に 39 件、標準栄養群で 70 例中 15 例（21.4%）に 28 件の有害事象が発現した。また、EHMD 群で 6 例（7.8%）に 7 件、標準栄養群で 1 例（1.4%）に 1 件の治験治療と関連ありと判断された有害事象が発現した。なお、重症度が中等度又は重度の有害事象は、EHMD 群で 9 例（11.7%）に 10 件、標準栄養群で 4 例（5.7%）に 6 件発現した。

EHMD 群で 3 例（3.9%）に 3 件、標準栄養群で 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現し、いずれも死亡に至った有害事象であり、治験治療との関連なしと判断された。

表 2.7.4-6 有害事象の発現状況の要約（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.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の要約を表 2.7.4-7 に示す。

EHMD 群で 70 例中 22 例（31.4%）に 36 件、標準栄養群で 59 例中 12 例（20.3%）に 22 件の有害事象が発現した。また、EHMD 群で 5 例（7.1%）に 6 件、標準栄養群で 1 例（1.7%）に 1 件の治験治療と関連ありと判断された有害事象が発現した。なお、重症度が中等度又は重度の有害事象は、EHMD 群で 8 例（11.4%）に 9 件、標準栄養群で 1 例（1.7%）に 1 件発現した。

EHMD 群で 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現し、いずれも死亡に至った有害事象であり、治験治療との関連なしと判断された。

表 2.7.4-7 有害事象の発現状況の要約（日本人安全性解析対象集団）

Number of Subjects With:	EHMD N=70 n (%) E	Standard Diet N=59 n (%) E	All N=129 n (%) E
TEAEs	22 (31.4) 36	12 (20.3) 22	34 (26.4) 58
Treatment-related TEAEs	5 (7.1) 6	1 (1.7) 1	6 (4.7) 7
Moderate or severe TEAEs	8 (11.4) 9	1 (1.7) 1	9 (7.0) 10
SAEs	2 (2.9) 2	0	2 (1.6) 2
TEAEs leading to death	2 (2.9) 2	0	2 (1.6) 2

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 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.4.2.

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-8 に示す。

安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で有害事象の発現割合は高く、EHMD 群で 77 例中 25 例（32.5%）、標準栄養群で 70 例中 15 例（21.4%）に発現した。また、治験治療と関連ありと判断された有害事象についても EHMD 群で発現割合は高く、EHMD 群で 6 例（7.8%）、標準栄養群で 1 例（1.4%）に発現した。発現割合の差は、SOC の「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割合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 5 例（6.5%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）に発現した。このうち、胃食道逆流性疾患は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（3.9%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。なお、2 例（2.6%）に発現した胃食道逆流性疾患は治験治療と関連ありと判断された。

SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 8 例（10.4%）、標準栄養群で 6 例（8.6%）に発現した。このうち、細菌性疾患キャリアー及び肺炎は EHMD 群で発現割合が高く、いずれも EHMD 群の 3 例（3.9%）及び標準栄養群の 1 例（1.4%）に発現した。なお、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれるいずれの有害事象も治験治療と関連なしと判断された。

SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（7.8%）、標準栄養群で 1 例（1.4%）に発現した。SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象のうち、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

有害事象別では、EHMD 群で、胃食道逆流性疾患、細菌性疾患キャリアー、肺炎、投薬過誤が最も多く各 3 例（3.9%）に発現し、次いでおむつ皮膚炎及び皮膚びらんが各 2 例（2.6%）に発現した。標準栄養群では、腎尿細管性アシドーシス、皮膚炎、おむつ皮膚炎が最も多く各 2 例（2.9%）に発現した。

治験治療と関連ありと判断された有害事象は EHMD 群で 6 例（7.8%）に発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象が 4 例（5.2%）と最も多く、そのうち胃食道逆流性疾患が 2 例（2.6%）、腹部膨満、下痢、消化不良が各 1 例（1.3%）に発現した。その他、SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる事象が 2 例（2.6%）に発現し、栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.3%）に発現した。

なお、標準栄養群では、治験治療と関連ありと判断された有害事象として胃炎が 1 例（1.4%）に発現した。

表 2.7.4-8　SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	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
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

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)
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, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event 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.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-9 に示す。

日本人安全性解析対象集団における有害事象の発現状況は、安全性解析対象集団における有害事象の発現状況と同様であった。

日本人安全性解析対象集団においても、標準栄養群と比較して EHMD 群で有害事象の発現割合は高く、EHMD 群で 70 例中 22 例（31.4%）、標準栄養群で 59 例中 12 例（20.3%）に発現した。また、治験治療と関連ありと判断された有害事象についても EHMD 群で発現割合は高く、EHMD 群で 5 例（7.1%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現した。発現割合の差は、SOC の「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割合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 4 例（5.7%）、標準栄養群で 2 例（3.4%）に発現した。このうち、胃食道逆流性疾患は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（4.3%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。その他、EHMD 群で腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.4%）、標準栄養群で胃出血及び胃炎が各 1 例（1.7%）に発現した。これらの有害事象のうち、各 1 例に発現した EHMD 群の胃食道逆流性疾患及び標準栄養群の胃出血以外は、治験治療と関連ありと判断された。

SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（8.6%）、標準栄養群で 3 例（5.1%）に発現した。このうち、細菌性疾患キャリアー及び肺炎は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（4.3%）及び 2 例（2.9%）に発現し、標準栄養群で各 1 例（1.7%）に発

現した。なお、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれるいずれの有害事象も治験治療と関連なしと判断された。

SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（8.6%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現した。SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象のうち、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。治験治療と関連ありと判断された有害事象として、EHMD 群で栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。標準栄養群は治験治療と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-9　SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況（日本人安全性解析対象集団）

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)
Number of AEs	36	22	6	1
Number of Subjects with AEs	22 (31.4)	12 (20.3)	5 (7.1)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7)	0	0
白血球減少症	0	1 (1.7)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.7)	0	0
陰嚢水瘤	0	1 (1.7)	0	0
内分泌障害	1 (1.4)	1 (1.7)	0	0
副腎機能不全	0	1 (1.7)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.4)	0	0	0
胃腸障害	4 (5.7)	2 (3.4)	3 (4.3)	1 (1.7)
腹部膨満	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
下痢	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
胃出血	0	1 (1.7)	0	0
胃炎	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	3 (4.3)	0	2 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	0	0	0
新生児死亡	1 (1.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	6 (8.6)	3 (5.1)	0	0
細菌性疾患キャリアー	3 (4.3)	1 (1.7)	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.7)	0	0
膿痂疹	0	1 (1.7)	0	0
新生児細菌血症	1 (1.4)	0	0	0
肺炎	2 (2.9)	1 (1.7)	0	0
敗血症性ショック	1 (1.4)	0	0	0
気管気管支炎	1 (1.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.3)	0	0	0
投薬過誤	3 (4.3)	0	0	0
臨床検査	2 (2.9)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.4)	0	0	0
血小板数減少	1 (1.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (8.6)	1 (1.7)	2 (2.9)	0
栄養補給不耐性	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
高血糖	1 (1.4)	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
低アルブミン血症	0	1 (1.7)	0	0
低カルニチン血症	0	1 (1.7)	0	0
低カリウム血症	1 (1.4)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.4)	0	0	0

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)
低ナトリウム血症	1 (1.4)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.4)	0	0	0
神経系障害	1 (1.4)	0	0	0
脳嚢胞	1 (1.4)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (1.7)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (1.4)	1 (1.7)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.7)	0	0
性器発疹	0	1 (1.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.9)	1 (1.7)	0	0
気胸	1 (1.4)	0	0	0
肺動脈狭窄	0	1 (1.7)	0	0
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.7)	5 (8.5)	0	0
皮膚炎	0	2 (3.4)	0	0
おむつ皮膚炎	2 (2.9)	2 (3.4)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.7)	0	0
皮膚びらん	2 (2.9)	1 (1.7)	0	0
皮膚剥脱	0	1 (1.7)	0	0
血管障害	0	1 (1.7)	0	0
血管炎	0	1 (1.7)	0	0

Abbreviations: AEs = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of dosed.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.2.2.

2.7.4.2.1.2　　重症度別有害事象発現状況

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の重症度別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-10 に示す。

安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で中等度及び重度の有害事象の発現割合は高く、EHMD 群でそれぞれ 77 例中 5 例（6.5%）及び 4 例（5.2%）、標準栄養群でいずれも 70 例中 2 例（2.9%）に発現した。事象別では、重度の有害事象として、下痢、新生児死亡、敗血症、敗血症ショック、腹部膨満が各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

中等度及び重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象は、EHMD 群でそれぞれ 2 例（2.6%）及び 1 例（1.3%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、EHMD 群で重度の事象として腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.3%）に発現し、中等度の事象として栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。

表 2.7.4-10　SOC 別、PT 別の重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA 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 Subjects with AEs				
中等度	5 (6.5)	2 (2.9)	2 (2.6)	0
重度	4 (5.2)	2 (2.9)	1 (1.3)	0
先天性、家族性および遺伝性障害				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
内分泌障害				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
副腎機能不全				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
胃腸障害				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
腹部膨満				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
下痢				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
胃食道逆流性疾患				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
新生児死亡				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
中程度	0	2 (2.9)	0	0
重度	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
菌血症				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
医療機器関連感染				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
緑膿菌性髄膜炎				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
敗血症				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0

MedDRA 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 (%)
敗血症性ショック				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
代謝および栄養障害				
中程度	3 (3.9)	0	2 (2.6)	0
重度	0	0	0	0
栄養補給不耐性				
中程度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
高カリウム血症				
中程度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
代謝性アシドーシス				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
気胸				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0

Abbreviation: AE = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.3.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の重症度別の有害事象の発現状況を 20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2 に示す。

日本人安全性解析対象集団における重症度別の有害事象の発現状況は、安全性解析対象集団における重症度別の有害事象の発現状況と同様であった。

日本人安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で中等度及び重度の有害事象の発現割合は高く、EHMD 群でそれぞれ 70 例中 5 例（7.1%）及び 3 例（4.3%）、標準栄養群でそれぞれ 59 例中 1 例（1.7%）及び 0 例に発現した。事象別では、重度の有害事象として、EHMD 群で腹部膨満、下痢、新生児死亡、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現した。

EHMD 群では、重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象として腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.3%）に発現し、中等度の事象として栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。一方、標準栄養群では中等度及び重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3　死亡

2.7.4.2.1.3.1　死亡に至った有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4-11 に示す。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 3 例（3.9%）、標準栄養群で 70 例中 2 例（2.9%）に死亡に至った有害事象が発現した。事象別では、EHMD 群で新生児死亡、敗血症、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-11　死亡に至った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	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)
Number of Subjects with AEs	3 (3.9)	2 (2.9)
Number of Subjects with AEs 95% CI	(0.01, 0.11)	(0, 0.10)
先天性、家族性および遺伝性障害 　新生児遷延性肺高血圧症	0 0	1 (1.4) 1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 　新生児死亡	1 (1.3) 1 (1.3)	0 0
感染症および寄生虫症 　緑膿菌性髄膜炎 　敗血症 　敗血症性ショック	2 (2.6) 0 1 (1.3) 1 (1.3)	1 (1.4) 1 (1.4) 0 0

Abbreviations: AEs = adverse events, CI = confidence interval, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.4.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4-12 に示す。

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 2 例（2.9%）に死亡に至った有害事象が発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、新生児死亡及び敗血症ショックが各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、治験治療と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-12　死亡に至った有害事象の発現状況（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)
Number of Subjects with AEs	2 (2.9)	0
Number of Subjects with AEs 95% CI	(0.00, 0.10)	NA
一般・全身障害および投与部位の状態 　新生児死亡	1 (1.4) 1 (1.4)	0 0
感染症および寄生虫症 　敗血症性ショック	1 (1.4) 1 (1.4)	0 0

Abbreviations: AEs = adverse events, CI = confidence interval, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.4.2.

2.7.4.2.1.3.2　死亡率及び罹患率指数

死亡率及び罹患率指数について統計解析結果を示した表では、在胎期間を共変量とした調整済みの p 値が示されており、安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数に対する在胎期間の有意で独立した影響が示された。この調整により、安全性解析対象集団を対象とした解析で $p < 0.0001$ となり、我々の解析において治験治療の効果とは別に在胎期間を考慮する必要性が示され、結果に対して治験治療の効果とは別に在胎期間の有意性が影響したと考えられた。このアプローチにより、患者の特性と治験治療の結果の複雑な関係を認識し、包括的な評価が可能となった。

<u>安全性解析対象集団</u>

安全性解析対象集団（EHMD 群 77 例及び標準栄養群 70 例）における死亡率及び罹患率指数を表 2.7.4-13 に示す。

当該指標には、事前に定義された臨床イベントである死亡、遅発型敗血症（LOS）、壊死性腸炎（Bell 分類 Stage II 以上）、BPD 及び重症 ROP が含まれている。EHMD 群で 77 例中 60 例（77.9%）及び標準栄養群で 70 例中 48 例（68.6%）にいずれかの臨床イベントが発現した（未調整 p = 0.1997）。イベント別では、BPD は EHMD 群で 57 例（74.0%）及び標準栄養群で 45 例（64.3%）、重症 ROP は EHMD 群で 14 例（18.2%）及び標準栄養群で 12 例（17.1%）に発現し、いずれも有意差は認められなかったものの（それぞれ未調整 p = 0.2006 及び調整済み p = 0.3605［表 2.7.4-14］、未調整 p = 0.8690 及び調整済み p = 0.3241［表 2.7.4-15］）、EHMD 群で罹患率は高値であった。なお、在胎期間で調整したロジスティック解析では、死亡率及び罹患率指数について EHMD 群及び標準栄養群に有意差は認められなかった（p = 0.4018）。

表 2.7.4-13　死亡率及び罹患率指数（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=77)	Standard Diet (N=70)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[2)]	Adjusted P-Value for Covariate[3)]
Morbidity and Mortality Index			No	0.1997	0.4018	<0.0001
1 (Any Index Component is True)	60 (77.9%)	48 (68.6%)				
0 (All Index Components False)	17 (22.1%)	22 (31.4%)				
Index Components						
Death	3 (3.9%)	2 (2.9%)				
Late-onset sepsis (culture proven)	2 (2.6%)	2 (2.9%)				
NEC (Bell Stage II or greater)	1 (1.3%)	0 (0.0%)				
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	57 (74.0%)	45 (64.3%)				
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	14 (18.2%)	12 (17.1%)				

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value for Morbidity and Mortality Index is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[3] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age
BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 4 patients total (2 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.1.1.

表 2.7.4-14　気管支肺異形成症（BPD）の発現状況（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=77)	Standard Diet (N=70)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions[2)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[3)]	Adjusted P-Value for Covariate[4)]
Bronchopulmonary Dysplasia, n (%)			No	0.2006	(-0.05, 0.25)	0.3605	0.0003
Yes	57 (74.0%)	45 (64.3%)					
No	20 (26.0%)	25 (35.7%)					

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk.
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age

BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 4 patients total (2 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.4.1.

表 2.7.4-15　重症未熟児網膜症（ROP）の発現状況（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=77)	Standard Diet (N=70)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions[2)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[3)]	Adjusted P-Value for Covariate[4)]
Severe Retinopathy of Prematurity, n (%)			No	0.8690	(-0.11, 0.13)	0.3241	<0.0001
Yes	14 (18.2%)	12 (17.1%)					
No	63 (81.8%)	58 (82.9%)					

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk.
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.5.1.

在胎期間別の死亡率及び罹患率指数の層別解析結果を表 2.7.4-16 に示す。

在胎期間別及び総合的に、死亡率及び罹患率指数全体及び各臨床イベントの発現状況を EHMD 群及び標準栄養群で比較した。

- 在胎期間 22 週 0 日から 23 週 6 日までの被験者（EHMD 群 10 例及び標準栄養群 5 例）: いずれの群においても死亡率及び罹患率指数は 100%であった。
- 在胎期間 24 週 0 日から 25 週 6 日までの被験者（EHMD 群 18 例及び標準栄養群 14 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 94.4%、標準栄養群で 92.9%と同様であった。
- 在胎期間 26 週 0 日から 27 週 6 日までの被験者（EHMD 群 18 例及び標準栄養群 16 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 77.8%、標準栄養群で 93.8%と、EHMD 群で低値であった。これは、標準栄養群では EHMD 群と比較して BPD 及び重症 ROP の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 28 週 0 日から 29 週 6 日までの被験者（EHMD 群 20 例及び標準栄養群 21 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 70.0%、標準栄養群で 38.1%と、EHMD 群で高値であった。これは、EHMD 群では標準栄養群と比較して BPD の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 30 週 0 日から 31 週 6 日までの被験者（EHMD 群 11 例及び標準栄養群 14 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 45.5%、標準栄養群で 50.0%と同様であった。

以上のように、死亡率及び罹患率指数は在胎期間及び栄養摂取状況に影響されることが明らかになった。このことは、既存の報告と一致している。

表 2.7.4-16　在胎期間別の死亡率及び罹患率指数の層別解析（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=77)	Standard Diet (N=70)
Gestational Age 22 weeks 0 days - 23 weeks 6 days, n (%)	10 (13.0%)	5 (7.1%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	10 (100.0%)	5 (100.0%)
0 (All Index Components False)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Index Components		
Death	2 (20.0%)	1 (20.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	1 (10.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	8 (80.0%)	3 (60.0%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	5 (50.0%)	3 (60.0%)
Gestational Age 24 weeks 0 days - 25 weeks 6 days, n (%)	18 (23.4%)	14 (20.0%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	17 (94.4%)	13 (92.9%)
0 (All Index Components False)	1 (5.6%)	1 (7.1%)
Index Components		
Death	1 (5.6%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	1 (5.6%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	16 (88.9%)	13 (92.9%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	8 (44.4%)	6 (42.9%)
Gestational Age 26 weeks 0 days - 27 weeks 6 days, n (%)	18 (23.4%)	16 (22.9%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	14 (77.8%)	15 (93.8%)
0 (All Index Components False)	4 (22.2%)	1 (6.3%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	2 (12.5%)

Characteristics	EHMD (N=77)	Standard Diet (N=70)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	14 (77.8%)	14 (87.5%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	1 (5.6%)	3 (18.8%)
Gestational Age 28 weeks 0 days - 29 weeks 6 days, n (%)	20 (26.0%)	21 (30.0%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	14 (70.0%)	8 (38.1%)
0 (All Index Components False)	6 (30.0%)	13 (61.9%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	14 (70.0%)	8 (38.1%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gestational Age 30 weeks 0 days - 31 weeks 6 days, n (%)	11 (14.3%)	14 (20.0%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	5 (45.5%)	7 (50.0%)
0 (All Index Components False)	6 (54.5%)	7 (50.0%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	5 (45.5%)	7 (50.0%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 4 patients total (2 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.1.3.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団（EHMD 群 70 例及び標準栄養群 59 例）における死亡率及び罹患率指数を表 2.7.4-17 に示す。

日本人安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数は安全性解析対象集団における指標と同様であった。

EHMD 群で 70 例中 55 例（78.6%）及び標準栄養群で 59 例中 38 例（64.4%）にいずれかの臨床イベントが発現した（未調整 p = 0.0740）。イベント別では、BPD は EHMD 群で 53 例（75.7%）及び標準栄養群で 36 例（61.0%）、重症 ROP は EHMD 群で 12 例（17.1%）及び標準栄養群で 9 例（15.3%）に発現し、いずれも有意差は認められなかったものの（それぞれ未調整 p＝0.0722 及び調整済み p = 0.1543［表 2.7.4-18］、未調整 p = 0.7722 及び調整済み p = 0.4137［表 2.7.4-19］）、EHMD 群で罹患率は高値であった。なお、在胎期間で調整したロジスティック解析では、死亡率及び罹患率指数について EHMD 群及び標準栄養群に有意差は認められなかった（p＝0.1835）。

表 2.7.4-17　死亡率及び罹患率指数（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=70)	Standard Diet (N=59)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[2)]	Adjusted P-Value for Covariate[3)]
Morbidity and Mortality Index			No	0.0740	0.1835	<0.0001
1 (Any Index Component is True)	55 (78.6%)	38 (64.4%)				
0 (All Index Components False)	15 (21.4%)	21 (35.6%)				
Index Components						
Death	2 (2.9%)	0 (0.0%)				
Late-onset sepsis (culture proven)	1 (1.4%)	1 (1.7%)				
NEC (Bell Stage II or greater)	1 (1.4%)	0 (0.0%)				
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	53 (75.7%)	36 (61.0%)				
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	12 (17.1%)	9 (15.3%)				

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value for Morbidity and Mortality Index is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[3] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age
BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 3 patients total (1 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.1.2.

表 2.7.4-18　気管支肺異形成症（BPD）の発現状況（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=70)	Standard Diet (N=59)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions[2)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[3)]	Adjusted P-Value for Covariate[4)]
Bronchopulmonary Dysplasia, n (%)			No	0.0722	(-0.01, 0.31)	0.1543	0.0007
Yes	53 (75.7%)	36 (61.0%)					
No	17 (24.3%)	23 (39.0%)					

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk.
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age

BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 3 patients total (1 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.4.2.

表 2.7.4-19　重症未熟児網膜症（ROP）の発現状況（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=70)	Standard Diet (N=59)	Any Expected Value Less Than 5?	Unadjusted P-value[1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions[2)]	Adjusted P-Value for Treatment Group[3)]	Adjusted P-Value for Covariate[4)]
Severe Retinopathy of Prematurity, n (%)			No	0.7722	(-0.11, 0.15)	0.4137	<0.0001
Yes	12 (17.1%)	9 (15.3%)					
No	58 (82.9%)	50 (84.7%)					

[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk.
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk.
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Adjusted model p-value for covariate Gestational Age
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.5.2.

在胎期間別の死亡率及び罹患率指数の層別解析結果を表 2.7.4-20 に示す。

日本人安全性解析対象集団における在胎期間別の死亡率及び罹患率指数は安全性解析対象集団における指標と同様であった。

在胎期間別及び総合的に、死亡率及び罹患率指数全体及び各臨床イベントの発現状況を EHMD 群及び標準栄養群で比較した。

- 在胎期間 22 週 0 日から 23 週 6 日までの被験者（EHMD 群 9 例及び標準栄養群 4 例）: いずれの群においても死亡率及び罹患率指数は 100%であった。
- 在胎期間 24 週 0 日から 25 週 6 日までの被験者（EHMD 群 16 例及び標準栄養群 12 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 93.8%、標準栄養群で 91.7%と同様であった。
- 在胎期間 26 週 0 日から 27 週 6 日までの被験者（EHMD 群 16 例及び標準栄養群 11 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 75.0%、標準栄養群で 90.9%と、EHMD 群で低値であった。これは、標準栄養群では EHMD 群と比較して BPD 及び重症 ROP の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 28 週 0 日から 29 週 6 日までの被験者（EHMD 群 20 例及び標準栄養群 19 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 70.0%、標準栄養群で 31.6%と、EHMD 群で高値であった。これは、EHMD 群では標準栄養群と比較して BPD の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 30 週 0 日から 31 週 6 日までの被験者（EHMD 群 9 例及び標準栄養群 13 例）: 死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 55.6%、標準栄養群で 53.8%と同様であった。

以上のように、日本人安全性解析対象集団においても安全性解析対象集団と同様に、在胎期間別の死亡率及び罹患率指数に差が認められ、在胎期間が短いほど罹患率が高くなることが明らかになった。

表 2.7.4-20 在胎期間別の死亡率及び罹患率指数の層別解析（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD (N=70)	Standard Diet (N=59)
Gestational Age 22 weeks 0 days - 23 weeks 6 days, n (%)	9 (12.9%)	4 (6.8%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	9 (100.0%)	4 (100.0%)
0 (All Index Components False)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Index Components		
Death	1 (11.1%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	8 (88.9%)	2 (50.0%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	5 (55.6%)	2 (50.0%)
Gestational Age 24 weeks 0 days - 25 weeks 6 days, n (%)	16 (22.9%)	12 (20.3%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	15 (93.8%)	11 (91.7%)
0 (All Index Components False)	1 (6.3%)	1 (8.3%)
Index Components		
Death	1 (6.3%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	14 (87.5%)	11 (91.7%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	7 (43.8%)	5 (41.7%)

Characteristics	EHMD (N=70)	Standard Diet (N=59)
Gestational Age 26 weeks 0 days - 27 weeks 6 days, n (%)	16 (22.9%)	11 (18.6%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	12 (75.0%)	10 (90.9%)
0 (All Index Components False)	4 (25.0%)	1 (9.1%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	12 (75.0%)	10 (90.9%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
Gestational Age 28 weeks 0 days - 29 weeks 6 days, n (%)	20 (28.6%)	19 (32.2%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	14 (70.0%)	6 (31.6%)
0 (All Index Components False)	6 (30.0%)	13 (68.4%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	14 (70.0%)	6 (31.6%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gestational Age 30 weeks 0 days - 31 weeks 6 days, n (%)	9 (12.9%)	13 (22.0%)
Morbidity and Mortality Index		
1 (Any Index Component is True)	5 (55.6%)	7 (53.8%)
0 (All Index Components False)	4 (44.4%)	6 (46.2%)
Index Components		
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Late-onset sepsis (culture proven)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC (Bell Stage II or greater)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	5 (55.6%)	7 (53.8%)
Severe retinopathy of prematurity (ROP)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

BPD is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Chronic Lung Disease and/or Bronchopulmonary Dysplasia must be 'Yes' and at least one of the following must be 'Yes': oxygen supplementation at 36 weeks, conventional ventilation at 36 weeks, high frequency ventilation at 36 weeks, high flow nasal cannula at 36 weeks, nasal IMV or SIMV at 36 weeks, nasal CPAP at 36 weeks, other positive pressure ventilation device at 36 weeks. An exception to this programmatic definition was made in order to include 3 patients total (1 EHMD and 2 Standard Diet) as having BPD per investigator clinical judgment detailed in a Sponsor Note to File.
Severe ROP is programmatically defined using the protocol criteria. Thus, on the eCRF, Retinopathy of Prematurity must be 'Yes' and at least one of the following must be true: Highest Grade ≥ 3, Avastin Used is 'Yes', Laser Therapy Used is 'Yes'.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.1.4.

日本新生児臨床研究ネットワーク（NRNJ）データベースとの比較

安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数を日本新生児臨床研究ネットワーク（NRNJ）2020 年データベース [1), 2)] と比較し、表 2.7.4-21 に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は群間で統計学的に類似しており、EHMD 群では 3.9%、標準栄養群では 2.9%であった。一方、NRNJ（2020 年）データベースにおける死亡率は約 5%であり、2020 年の死亡率は出生体重別に 1～67%であった [3)]。

重症 ROP の罹患率は EHMD 群で 18.2%、標準栄養群で 17.1%であった。一方、NRNJ（2020 年）データベースでは、VLBW 児における重症 ROP 罹患率は 17%であり、本治験結果と類似していた。

哺乳形態に関連すると思われる壊死性腸炎罹患率は、本治験ではわずか EHMD 群の 1 例（1.3%）に認められたのみであり、全被験者の 1%未満であった。NRNJ（2020 年）データベースにおける壊死性腸炎罹患率は 1%であり、本治験結果と一致していた。

LOS 罹患率は EHMD 群で 2.6%、標準栄養群で 2.9%であり、いずれも NRNJ（2020 年）データベースにおける 7%より低かった。

BPD 罹患率は EHMD 群で 74.0%、標準栄養群で 64.3%であり、いずれも NRNJ（2020 年）データベースにおける 28%より高かった。

NRNJ（2020 年）データベースにおける調査対象集団は、平均在胎期間 29.2 週、平均出生体重 1098 g であった。一方、本治験の安全性解析対象集団では、平均在胎期間は EHMD 群で 27.1 週、標準栄養群で 27.6 週、平均出生体重は EHMD 群で 908.1 g、標準栄養群で 947.6 g であり、両群とも NRNJ（2020 年）データベースにおける調査対象集団のほうが成熟していた。通常、成熟度が低く小柄であるほど、有害事象や罹患率が高くなると予想される。NRNJ（2020 年）データベース [4]において、最も未熟な乳児の 90%近くが 36 週で BPD[a)]を有しているものの、30 週（本治験における選択基準の上限）で出生した乳児では罹患率が約 18%に低下していることからも明らかである。同様のことは NRNJ（2020 年）データベースの出生体重別の BPD 罹患率の推移図 [3]でも示されており、最も小さい乳児では全てが BPD に罹患していたが、試験の対象年齢上限である 1,401～1,500 g で生まれた乳児では罹患率は 10%に低下した。また、本治験では EHMD 群では標準栄養群と比較して、極端に小さく未熟な乳児が多かった。このことは、EHMD 群の BPD 罹患率が標準栄養群よりわずかに高いことと相関しているが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.3605）（表 2.7.4-14）。

a NRNJ で記載されている 36 週における慢性肺疾患は、本治験における BPD と同義である。

表 2.7.4-21 安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数と NRNJ データベースとの比較

	EHMD 群	標準栄養群	NRNJ 2020a [1), 2)]
特性 [a)]	27.1 週 908.1 g	27.6 週 947.6 g	29.2 週 1098 g
死亡率	3.9%	2.9%	5%[b)]
重症未熟児網膜症	18.2%	17.1%	17%
遅発型敗血症	2.6%	2.9%	7%
壊死性腸炎	1.3%	0.0%	1%
気管支肺異形成症	74.0%	64.3%	28%

[a] 平均在胎期間（週）及び平均出生児体重（g）
[b] 2020 年までに蓄積されたデータに因る分析

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4-22 に示す。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 3 例（3.9%）に 3 件、標準栄養群で 70 例中 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現し、発現割合に群間差は認められなかった。事象別では、EHMD 群で新生児死亡、敗血症、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-22　重篤な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 SAEs	3	2	0	0
Number of Subjects with SAEs	3 (3.9)	2 (2.9)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)	0	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	2 (2.6)	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

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, SAEs = serious adverse events.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.2.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4-23 に示す。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、新生児死亡及び敗血症ショックが各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、治験治療と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-23　重篤な有害事象の発現状況（日本人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=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)
Number of SAEs	2	0	0	0
Number of Subjects with SAEs	2 (2.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	0	0	0
新生児死亡	1 (1.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (1.4)	0	0	0

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, SAEs = serious adverse events.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.2.2.

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における試験栄養剤投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4-24 に示す。なお、標準栄養群では、試験栄養剤が投与されていないため、当該集計表では EHMD 群を対象とした。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 6 例（7.8%）に 7 件の試験栄養剤投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象として、腹部膨満、下痢、消化不良が各 1 例（1.3%）に発現し、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる事象として、敗血症及び敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現した。その他、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる事象として新生児死亡、「代謝および栄養障害」に含まれる事象として栄養補給不耐性が各 1 例（1.3%）に発現した。

このうち、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養補給不耐性は、治験治療と関連ありと判断された。

表 2.7.4-24　試験栄養剤投与中止に至った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 EHMD N=77 n (%)	Treatment-Related EHMD N=77 n (%)
Number of AEs	7	4
Number of Subjects with AEs	6 (7.8)	3 (3.9)
胃腸障害	2 (2.6)	2 (2.6)
腹部膨満	1 (1.3)	1 (1.3)
下痢	1 (1.3)	1 (1.3)
消化不良	1 (1.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0
新生児死亡	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.6)	0
敗血症	1 (1.3)	0
敗血症性ショック	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (1.3)
栄養補給不耐性	1 (1.3)	1 (1.3)

Abbreviations: AEs = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class (SOC) are counted only once in that SOC.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.3.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における試験栄養剤投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4-25 に示す。

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 4 例（5.7%）に 5 件の試験栄養剤投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象として、腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.4%）に発現し、その他、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる事象として新生児死亡、「感染症および寄生虫症」に含まれる事象として敗血症ショック、「代謝および栄養障害」に含まれる事象として栄養補給不耐性が各 1 例（1.4%）に発現した。

このうち、腹部膨満、下痢、栄養補給不耐性は、治験治療と関連ありと判断された。

表 2.7.4-25　試験栄養剤投与中止に至った有害事象の発現状況（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	All-Causality EHMD N=70 n (%)	Treatment-Related EHMD N=70 n (%)
Number of AEs	5	3
Number of Subjects with AEs	4 (5.7)	2 (2.9)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	0
新生児死亡	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0
敗血症性ショック	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	1 (1.4)	1 (1.4)
栄養補給不耐性	1 (1.4)	1 (1.4)

Abbreviations: AEs = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class (SOC) are counted only once in that SOC.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.3.2.

2.7.4.2.1.6　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1　　注目すべき有害事象及び臨床転帰

注目すべき臨床転帰について統計解析結果を示した表では、在胎期間を共変量とした調整済みの p 値が示されており、これらのイベントに対する在胎期間の有意で独立した影響が示された。この解析では、BPD、重症 ROP、死亡は在胎期間に有意に影響されることが示された。

安全性解析対象集団

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に、両群間の有害事象の発現及び臨床転帰を評価するための比較解析を実施した。解析では、LOS、NEC、BPD、重症 ROP、死亡率など、臨床的に重要な転帰に注目した。解析では、群間差の有意性を評価するために、調整なしと調整ありの両方の統計手法を用いた。未調整の p 値は、カイ二乗検定（又はフィッシャーの正確検定）から導き出され、群間に統計学的に有意な差があるかどうかを判定した。調整済みの p 値は、在胎期間などの潜在的交絡因子を考慮したロジスティック回帰により求め、共変量をコントロールしながら治療群の影響を評価した。

全体として、当該安全性解析により、EHMD 群の安全性プロファイルを標準栄養群と比較した際の貴重な見識が得られ、解析対象集団における治験治療の有効性及び安全性の全体的な理解が得られた。

安全性解析対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.4-26 に示す。

未調整の p 値は、観察された群間差の有意性を示し、0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなされる。潜在的な交絡因子をコントロールしながら治験治療の影響を評価するために、調整済みの p 値は共変量、特に在胎期間を考慮している。

- LOS：LOS は EHMD 群で 2 例（2.6%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.6902）。

- Bell 分類 Stage II 以上の NEC：Bell 分類 Stage II 以上の NEC は、EHMD 群で 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群では発現せず、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.9494）。
- BPD：BPD は EHMD 群で 57 例（74.0%）、標準栄養群で 45 例（64.3%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.2006、在胎期間調整済み p = 0.3605）。
- 重症 ROP：重症 ROP は EHMD 群で 14 例（18.2%）、標準栄養群で 12 例（17.1%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.8690、在胎期間調整済み p = 0.3241）。
- 死亡：EHMD 群で 3 例（3.9%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）が死亡し、両群間で死亡率に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.8367）。

表 2.7.4-26　安全性及び臨床転帰に関する比較分析（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)	Unadjusted P-value [1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions [2)]	Adjusted P-Value for Tx Group[3)]
Delayed Sepsis [4)]			1.0000*	(-0.07, 0.06)*	0.6902
Yes	2 (2.6)	2 (2.9)			
No	75 (97.4)	68 (97.1)			
Bell Classification Stage II or Higher NEC [4)]			1.0000*	(-0.03, 0.06)*	0.9494
Yes	1 (1.3)	0 (0)			
No	76 (98.7)	70 (100)			
Bronchopulmonary Dysplasia [5)]			0.2006	(-0.05, 0.25)	0.3605
Yes	57 (74.0)	45 (64.3)			
No	20 (26.0)	25 (35.7)			
Severe Retinopathy of Prematurity [5)]			0.8690	(-0.11, 0.13)	0.3241
Yes	14 (18.2)	12 (17.1)			
No	63 (81.8)	58 (82.9)			
Death [4)]			1.0000*	(-0.06, 0.08)*	0.8367
Yes	3 (3.9)	2 (2.9)			
No	74 (96.1)	68 (97.1)			

Abbreviations: CI = confidence interval, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, NEC = necrotizing enterocolitis, Tx = treatment.
[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk (*).
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk (*).
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Any expected value < 5 = yes.
[5] Any expected value < 5 = no.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.6.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.4-27 に示す。

未調整の p 値は、観察された群間差の有意性を示し、0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなされる。潜在的な交絡因子をコントロールしながら治験治療の影響を評価するために、調整済みの p 値は共変量、特に在胎期間を考慮している。

- LOS：LOS は EHMD 群で 1 例（1.4%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.8131）。
- Bell 分類 Stage II 以上の NEC：Bell 分類 Stage II 以上の NEC は、EHMD 群で 1 例（1.4%）に発現し、標準栄養群では発現せず、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.9491）。
- BPD：BPD は EHMD 群で 53 例（75.7%）、標準栄養群で 36 例（61.0%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.0722、在胎期間調整済み p = 0.1543）。
- 重症 ROP：重症 ROP は EHMD 群で 12 例（17.1%）、標準栄養群で 9 例（15.3%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.7722、在胎期間調整済み p = 0.4137）。
- 死亡：EHMD 群で 2 例（2.9%）死亡し、標準栄養群では死亡が認められず、両群間で死亡率に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.4998、在胎期間調整済み p = 0.9548）。

表 2.7.4-27　安全性及び臨床転帰に関する比較分析（日本人安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD N=70 n (%)	Standard Diet N=59 n (%)	Unadjusted P-value [1)]	Unadjusted 95% Confidence Interval for the Difference in Proportions [2)]	Adjusted P-Value for Tx Group[3)]
Delayed Sepsis [4)]			1.0000*	(-0.06, 0.05)*	0.8131
Yes	1 (1.4)	1 (1.7)			
No	69 (98.6)	58 (98.3)			
Bell Classification Stage II or Higher NEC [4)]			1.0000*	(-0.04, 0.06)*	0.9491
Yes	1 (1.4)	0 (0)			
No	69 (98.6)	59 (100)			
Bronchopulmonary Dysplasia [5)]			0.0722	(-0.01, 0.31)	0.1543
Yes	53 (75.7)	36 (61.0)			
No	17 (24.3)	23 (39.0)			
Severe Retinopathy of Prematurity [5)]			0.7722	(-0.11, 0.15)	0.4137
Yes	12 (17.1)	9 (15.3)			
No	58 (82.9)	50 (84.7)			
Death [4)]			0.4998*	(-0.03, 0.08)*	0.9548
Yes	2 (2.9)	0 (0)			
No	68 (97.1)	59 (100)			

Abbreviations: CI = confidence interval, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, NEC = necrotizing enterocolitis, Tx = treatment.
[1] Unadjusted p-value derived from a chi-squared test (or Fisher's exact test if any expected value is less than 5). P-values derived from a Fisher's exact test are denoted with an asterisk (*).
[2] Unadjusted confidence intervals derived from the Wald method (or the Agresti-Caffo method if any expected value is less than 5). Confidence intervals derived from the Agresti-Caffo method are denoted with an asterisk (*).
[3] Adjusted p-value derived from logistic regression including treatment group as the predictor and gestational age as the adjustment covariate.
[4] Any expected value < 5 = yes.
[5] Any expected value < 5 = no.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.2.2, Table 14.3.2.3.2, Table 14.3.2.4.2, Table 14.3.2.5.2, Table 14.3.2.6.2.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象（因果関係を問わない）を発現した患者に関する叙述は、20-CT-003 試験の治験総括報告書に記載した（20-CT-003 試験治験総括報告書、20-CT-003 試験治験総括報告書補遺参照）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値パラメータ

安全性解析対象集団を対象とした臨床検査値の要約は 20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.1 に示した。また、EHMD により補給を意図して添加しているミネラル（Na、K、Cl、Ca、P、Zn 及び Mg）の血中濃度推移図及びベースラインからの変化量を 20-CT-003 試験治験総括報告書補遺図 5～18 に示した。

EHMD により補給を意図して添加しているミネラルに関し、Na、K、Cl、Ca、P の血中濃度の平均値は、いずれの投与群においてもベースラインでは正常範囲であり、試験期間を通じて正常範囲で推移した。血中 Zn 濃度の平均値は、いずれの投与群においてもベースラインでは正常範囲であり、試験期間を通じて漸減したものの、EHMD 群では全て、標準栄養群ではほとんどが正常範囲で推移した。血中 Mg 濃度の平均値は、いずれの投与群においてもベースラインでは正常範囲上限又は超えており、投与 1 週目には正常範囲に低下した。その後は、試験期間を通じて正常範囲で推移した。

EHMD 群及び標準栄養群における臨床検査値パラメータについて比較した結果、いくつかの臨床検査値で統計学的有意差が認められた。検定は 2 標本 t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を用いて実施し、正規性については Kolmogorov-Smirnov 検定に基づいて決定した。なお、正確な p 値を求めることができなかった場合は、モンテカルロ推定を用いることとした。

EHMD 群及び標準栄養群において、臨床検査値に統計学的及び臨床的有意差はほとんど認められなかったが、両栄養剤の組成の違いが生化学的パラメータに影響を及ぼす可能性が考えられた。

EHMD 群及び標準栄養群で認められた臨床検査値の差は、ほとんどが散発的で、投与期間を通じて異なる時点で認められていることから、両栄養剤の微量栄養素の含量が代謝的に同等であることが示された。さらに、報告された臨床検査値のほとんどは、生後数週間の未熟児で予想される範囲内であり、両栄養剤の微量栄養素の栄養学的適切性が確認された。ただし、唯一の例外及び潜在的に臨床的に重要な発見として血中尿素窒素は、EHMD 群では標準栄養群と比較して投与開始後 2 週から 11 週にかけて高値を示した。これにより EHMD 群で蛋白質代謝又は窒素バランスがより改善した可能性が考えられた。

安全性解析対象集団を対象とした臨床検査値のベースラインからの変動の要約は 20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.2 に示した。

臨床検査値のベースラインからの変動を解析した結果、EHMD 群及び標準栄養群において統計学的及び臨床的有意差はほとんど認められなかった。こちらに関しても、ほとんどは生後数週間の未熟児で予想される範囲内であった。

2.7.4.3.2 栄養学的検査マーカー

安全性解析対象集団を対象とした栄養学的検査マーカーの要約は 20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.3 に示した。また、アルブミン及びプレアルブミンの血中濃度推移図及びベースラインからの変化量を 20-CT-003 試験治験総括報告書補遺 図 1～4 に示した。

アルブミン及びプレアルブミンの血中濃度は、いずれの投与群においても試験期間を通じて正常範囲で推移した。

EHMD 群及び標準栄養群における栄養学的検査マーカー（アルブミン、プレアルブミン、IGF-1）について比較した結果、統計学的有意差が認められ、新生児に対する食事の影響が明らかとなった。検定は 2 標本 t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を用いて実施し、正規性については

Kolmogorov-Smirnov 検定に基づいて決定した。なお、正確な p 値を求めることができなかった場合は、モンテカルロ推定を用いることとした。

当該解析では測定サンプル数が少なく、IGF-1 に関しては多くの測定時点で統計解析は実施できなかった。プレアルブミンに関しては、EHMD 群では標準栄養群と比較して、投与後 6 週には統計学的に有意に高値を示し、投与開始後 8 週にはベースラインからの変化量が統計学的に有意に高値を示した（20-CT-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.4）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

20-CT-003 試験では、バイタルサイン及び身体的所見に関するデータは取得しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

20-CT-003 試験では、内因性要因に基づく安全性評価を実施しなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

20-CT-003 試験では、外因性要因に基づく安全性評価を実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

現時点で薬物相互作用は確認されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

適用しない。

2.7.4.5.5 過量投与

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR の毒性閾値を評価するための臨床試験を実施していない。過量投与した場合は、有害事象の兆候や症状がないか監視し、直ちに適切な対症療法を行うことが推奨される。

2.7.4.5.6 薬物乱用

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR の臨床試験では、依存性などの薬物乱用について検討していない。また、薬物乱用に関連する有害事象は発現していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象について検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

適用しない。

2.7.4.6 市販後データ

現在までに、超低出生体重（ELBW）児を含む 550 人以上の VLBW 児が、プロラクタ社の H2MF 製品を含む、EHMD のスポンサーの支援の臨床試験に組み入れられた。栄養学的研究として実施されたこれらの試験期間中、H2MF 製品の使用に関連すると考えられる有害事象は報告されなかった。これが、米国における食品試験で発生した有害事象の報告義務の基準である。さらに、独自に組織された市販後臨床試験や品質改善活動の一環として、2,000 人以上の VLBW 児に H2MF 製品が投与された。当該試験においても、H2MF 製剤の使用に関連した有害事象は報告されなかった。

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR は 10 ヵ国（米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、オーストリア、ドイツ、アイルランド、英国、アラブ首長国連邦、クウェート）で販売されており、2008 年以来、世界中で 10 万人以上の早産児や重症の乳児が、EHMD の一環としてプロラクタ製品を摂取していると推定されている。米国 FDA は、全ての医療苦情を記録、追跡、調査すること

を義務づけているが、製品の使用に起因する死亡の場合を除き、報告義務はない。製造販売後調査は、米国（適用除外の乳児用調製粉乳）及び製品が販売されている司法管轄区における法律及び規制の要件に基づいて実施され、年間[redacted]件の報告を受けているが、その全てが製品の使用とは無関係であった。

2016 年 10 月から 2024 年 3 月までに、H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR を投与された乳児における医学的愁訴の報告が[redacted]件あった。これらの苦情はいずれも、製品の使用に関連して報告されたものではなかった。H2MF 製品投与により NEC の罹患率及び重症度、NEC を罹患した乳児の手術の必要性、EHMD の投与日数、完全哺乳までの期間、BPD 罹患率、敗血症罹患率はいずれも低下した。H2MF 製品投与によるこれらのベネフィットとリスクを評価した場合、明らかに VLBW 児に対する H2MF 製品使用のベネフィットが勝っている。

2.7.4.7 参考文献

1) Neonatal Research Network Database Japan. The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm
2) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 1_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn1_2020.pdf
3) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 3_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn3_2020.pdf
4) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 4_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn4_2020.pdf

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

クリニジェン株式会社

2.7.3 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, Chi 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) 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. Journal of Neonatal Nursing. 2020;57-8. doi.org/10.1016/j.jnn.2019.08.001
5) Flidel-Rimon O, Branski D, Shinwell ES. The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infant-an opinion. Acta Paediatr. 2006;95:1341-4. doi: 10.1080/08035250600719713
6) Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. Am. J. Clin. Nutri. 2007;85:629-34.doi: 1093/ajcn/85.2.629S
7) Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann, 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
8) Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003–2012: a retrospective cohort study in Japan. J. Perinatol. 2018;38: 917-28: doi: 10.1038/s41372-018-0061-7
9) Elmekkawi A, 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. Hum. Lact. 2018;34:350-4. doi: 10.1177/0890334417753941
10) Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding. Pediatrics. 2012;129(3): e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552
11) Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. J Perinatol. 2016;36(3):216-220. doi:10.1038/jp.2015.168
12) Visuthranukul C, Abrams SA, Hawthorne KM, Hagan JL, Hair AB. 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): F242-7. doi:10.1136/archdischild-2017-314547
13) Brune KD, Donn SM. Enteral feeding of the preterm infant. NeoReviews. 2018;19(11):e645-e653.doi:10.1542/neo .19-11-e645
14) 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):671-8. doi:10.1002/ncp.10054

15) Huston RK, Lee ML, Rider ED, Stawarz M, Hedstrom D, Pence M. Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet inc luding human milk based fortifier. J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):215-21. doi:10.3233/NPM 190300
16) 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
17) 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. Pediatric Research. 2016;79(6):870-9. doi:10.1038/pr.2016.15
18) Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. J Pediatr. 2013 Dec;163(6):1592-1595.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.011. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23968744.
19) Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, Abrams SA. Human milk feeding supports adequate growth in infants < 1250 grams birth weight. BMC Res Notes. 2013;6: 459. Published 2013 Nov 13. doi:10.1186/1756-0500-6-459
20) Patel A, Engstrom J, Meier P, Kimura R. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2005;116(6):1466-73. doi:10.1542/peds.2004-1699
21) Piaggio G, Elbourne D, Pocock S, Evans S, Altman D, CONSORT G. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA. 2012; 308(24): 2594-604. doi:10.1001/jama.2012.87802

2.7.4 参考文献

1) Neonatal Research Network Database Japan. The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm
2) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 1_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn1_2020.pdf
3) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 3_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn3_2020.pdf
1) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 4_2020). The website was verified on June 14, 2024. https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn4_2020.pdf

H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略号・用語	英語名称／定義	日本語名称／定義
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DM	Donor milk	ドナーミルク
EHMD	Exclusive human milk diet	完全人乳栄養
ELBW	Extremely very low birth weight	超低出生体重（出生体重 1,000 g 未満）
H2MF	Human milk-based human milk fortifier	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母乳強化剤
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
ITT	Intent-to-treat population	Intent-to-Treat 解析対象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOM	Mother’s own milk	母乳
NEC	Necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
PPS	Per protocol set	Per Protocol Set 解析対象
PT	Preferred term	基本語
ROP	Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
SNAP	Score for Neonatal Acute Physiology	Score for Neonatal Acute Physiology
SOC	System organ class	器官別大分類
VLBW	Very low birth weight	極低出生体重（出生体重 1,500 g 未満）

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 20-CT-003 試験 5
2.7.6.1.1 試験方法の概略 5
2.7.6.1.1.1 目的及び評価項目 5
2.7.6.1.1.2 被験者数 6
2.7.6.1.1.3 治験対象集団 6
2.7.6.1.1.4 治験薬、用法及び用量 7
2.7.6.1.1.5 試験方法 7
2.7.6.1.1.6 解析方法 8
2.7.6.1.2 試験成績 9
2.7.6.1.2.1 試験対象集団 9
2.7.6.1.2.2 有効性 9
2.7.6.1.2.2.1 主要評価項目 – 体重増加速度 9
2.7.6.1.2.2.2 副次評価項目 – 体重 z スコア、身長、頭囲の変化 12
2.7.6.1.2.2.3 その他の副次評価項目 15
2.7.6.1.2.3 安全性 16
2.7.6.1.2.3.1 全般的な曝露状況 16
2.7.6.1.2.3.2 有害事象の解析 17
2.7.6.1.2.3.3 比較的よくみられる有害事象 18
2.7.6.1.2.3.4 重症度別有害事象発現状況 21
2.7.6.1.2.3.5 死亡 23
2.7.6.1.2.3.6 死亡率及び罹患率指数 24
2.7.6.1.2.3.7 その他の重篤な有害事象 26
2.7.6.1.2.3.8 その他の重要な有害事象 26
2.7.6.1.2.3.9 注目すべき有害事象及び臨床転帰 27
2.7.6.1.2.3.10 臨床検査値の評価 29
2.7.6.1.2.4 結論 29
2.7.6.1.2.4.1 有効性の結論 29
2.7.6.1.2.4.2 安全性の結論 30
2.7.6.1.2.4.3 結論 30

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験治療用法・用量	組み入れ例数	被験者	投与期間	試験進行状況／報告書の種類
第 III 相 評価資料	20-CT-003 試験 日本	5.3.5.1.1	有効性 安全性	無作為化、比較対照、非盲検、多施設共同、第 III 相、有効性（成長速度）	EHMD 群： 人乳強化剤（PBCLN-007［H2MF +6］又は PBCLN-008［H2MF +8］）、人乳由来カロリー強化剤（PBCLN-009［H2MF CR］）が添加された MOM 又は DM を投与 標準栄養群： 20-CT-003 試験の治験実施計画書の 9.10 項に従って標準栄養を投与	EHMD 群： 77 例 標準栄養群：70 例 日本人部分集団 EHMD 群： 70 例 標準栄養群：59 例	VLBW 児 [1)]（出生体重 1,500 g 未満）	出生から在胎 34 週 0 日まで	完了／完全な報告書

略号；DM：ドナーミルク、EHMD：完全人乳栄養、H2MF：人乳由来の人乳強化剤、MOM：母乳、VLBW：極低出生体重

[1] 出生体重が 1,500 g 未満の乳児を VLBW 児とし、そのうち出生体重が 1,000 g 未満の児童を超低出生体重（ELBW）児とした。

2.7.6.1　20-CT-003 試験

試験の課題	極低出生体重（VLBW）児（出生体重 1,500 g 未満）を対象とした完全人乳栄養（EHMD）における成長及び安全性評価のための無作為化比較対照試験
治験実施医療機関	日本の 11 施設
試験期間	開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
相	第 III 相

2.7.6.1.1　試験方法の概略

2.7.6.1.1.1　目的及び評価項目

20-CT-003 試験は日本における標準栄養（母乳［MOM］、ドナーミルク［DM］、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤［HMS-1／HMS-2］など）と比較して、EHMD の有効性と安全性を評価するためにデザインされた。20-CT-003 試験の目的及び評価項目を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要評価	
成長に関する EHMD の有効性を評価する。	出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの体重増加速度（g/kg/日）
標準栄養食と比較した EHMD の安全性に及ぼす影響を評価する。	有害事象及び未熟児の合併症の可能性のいくつかから成る罹患率及び死亡率
副次評価	
VLBW 児の成長、授乳状態及び安全性を評価する。	出生から在胎 34 週 0 日の哺乳期間終了までの、標準栄養食と比較した EHMD の体重 z スコア [1] の変化
	出生から在胎 34 週 0 日の哺乳期間終了までの、標準栄養食と比較した EHMD の身長の増加（cm／週）及び z スコア [1] の変化
	出生から在胎 34 週 0 日の哺乳期間終了までの、標準栄養食と比較した EHMD の頭囲の増加（cm／週）及び z スコア [1] の変化
	出生から完全哺乳容量と定義される 160 mL/kg/日以上摂取までの日数
	出生から出生体重への回復までの時間
	生後 2 週までの完全哺乳容量達成の有無（あり／なし）
	経静脈栄養投与日数（初回及び総日数）
	生後 72 時間以降の抗菌薬投与日数
	人工呼吸器の使用日数
	血中尿素窒素及びアルブミン濃度 [2]（少なくとも 1 週間に 1 回以上評価）
	血液学的検査値、血中 Na、K、Cl、Ca、P、Zn、Mg、ALP、AST、ALT 濃度 [3]（少なくとも 2 週間に 1 回以上評価）
	プレアルブミン及びインスリン様成長因子（IGF）-1 濃度 [4]（少なくとも 4 週間に 1 回以上評価、IGF-1 は可能な場合のみ測定）

目的	評価項目
	在胎 37～40 週 0 日での PeaPod による体組成（少なくとも脂肪質量、脂肪を含まない重量、除脂肪質量）（可能な場合のみ）
探索的評価	
EHMD 及び標準栄養食が入院期間及び入院期間中の治療費を含む VLBW 児の治療の他の側面に及ぼす影響を評価する。	入院期間（日数） 治療費（標準費用を用いた費用）
	全脂肪酸中の血漿アラキドン酸とドコサヘキサエン酸のモル比（過剰血漿検体で実施可能な場合のみ）（治験総括報告書では解析していない）

[1] Fenton curves were used to calculate z-scores and, therefore, their changes.
[2] Levels evaluated at least once per week.
[3] Laboratory values evaluated at least once every 2 weeks.
[4] Levels evaluated at least once every 4 weeks. Note: IGF-1 was measured only if available.

2.7.6.1.1.2　被験者数

目標被験者数：VLBW 児　146 例（各群 73 例）

【設定根拠】

非劣性マージンを−1.45 g/kg/日、群内標準偏差を 3.0 g/kg/日、片側有意水準を 2.5%、検出力を 80%とすると、統計解析に必要な被験者数は各群で 69 例（計 138 例）となる。脱落率（治験中の同意の撤回などの予測不能な要因により）5%と仮定し、各群の被験者数を 73 例で、合計 146 例とした。

2.7.6.1.1.3　治験対象集団

本治験の対象集団を生後 10 日以内に組み入れられ、治験登録前までに絶食又は経腸栄養が EHMD（MOM 及び／又は DM のみ）の新生児集中治療室に入室している VLBW 児（出生体重 1,500 g 未満）とした。

選択基準

1) 在胎 31 週 0 日以前に出生した VLBW 児（出生体重 1,500 g 未満）
2) 生後 10 日以内（第 0～10 日）の乳児
3) 治験登録前の食事が 100%完全な人乳（MOM 又は DM）又は絶食であった乳児
4) 法的保護者が治験栄養に従って治験手順を遵守する意思がある乳児
5) 法的保護者からの書面による同意を取得した乳児
6) 授乳容量が、栄養価強化が始まる 50 mL/kg/日に到達する前に同意を取得した乳児

除外基準

1) 組入れ時に致死的又はその他の重大な先天性異常が判明した乳児
2) 組入れ時に染色体異常が判明した乳児
3) 組入れ時に既知の胃腸奇形を有した乳児
4) VLBW 児を対象にした、成長、栄養、Feeding Intolerance、壊死性腸炎（NEC）や敗血症などの重度の合併症に対する効果を目的とした他の臨床試験に参加している乳児
5) 生後 3 日以内に経腸栄養、生後 2 日以内に経静脈栄養を開始できない乳児

6) 医学的な理由から、少なくとも 130 mL/kg/日の授乳を受けることができない乳児
7) 以下の理由により治験治療及び標準的な栄養管理が不可能であると治験責任医師が判断した乳児
   - 非常に集中的な呼吸補助を受けている
   - 血圧を維持するために必要な薬剤投与がされている
   - 生後 1〜2 日に何度も心肺蘇生を実施したなど
8) 治験治療の成分に過敏症の既往歴を持つ乳児
9) 無作為化される前までに NEC 又は敗血症を発症した乳児

2.7.6.1.1.4　治験薬、用法及び用量

EHMD 群

人乳由来の強化剤（PBCLN-007［H2MF +6］又は PBCLN-008［H2MF +8］）、人乳由来カロリー強化剤（PBCLN-009［H2MF CR］）を MOM 又は DM に添加した。本治験では、以下に示す人乳由来製品 3 製剤を「試験栄養剤」と定義した。

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

MOM、DM、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤（HMS-1／HMS-2）を組み合わせた栄養補給手順を使用した。なお、これらは医薬品でなく、「臨床試験で使用する治験薬」とは定義しなかった。

2.7.6.1.1.5　試験方法

本治験は、第 III 相多施設共同無作為化比較対照非盲検非劣性試験であり、新生児集中治療室に入室している VLBW 児（出生体重 1,500 g 未満）を対象に、日本における標準栄養（MOM、DM、牛乳由来の人工乳、HMS-1／HMS-2 など）と比較して、EHMD の有効性と安全性を評価する試験である。在胎 31 週 0 日以前に出生し、生後 10 日以内（第 0〜10 日）に組み入れられた VLBW 児を対象とした。本治験では、VLBW 児 147 例を治験実施医療機関及び出生体重による層別化、並びに層内の順列ブロックランダム化方法に基づいて無作為化し、EHMD 又は標準栄養が投与され、出生から在胎 34 週 0 日の修正妊娠年齢に達するまで追跡調査した。

治験期間中、投与方法は厳格に遵守され、まず、出生体重に基づいて最初の経腸栄養を計算した。被験者の成長に伴い、体重を毎日測定し、投与量を調整した。あらかじめ規定された投与閾値に達した場合は、栄養剤は栄養強化され、治験薬投与プロトコールに従って増量した。詳細なフローチャートに従って、水分制限、Feeding Intolerance などは管理され、それぞれの被験者の状況や成長に必要な栄養が満たされるように配慮された。

本治験では、在胎 34 週 1 日から移行期を開始し、臨床的な判断に基づいて調整しながら 3 日以上かけて EHMD から標準栄養食に徐々に切り替えた。退院までのフォローアップ期間を含め、治験期間を通じて成長指標、栄養摂取量、臨床転帰に関する包括的なデータを収集した。栄養が脆弱な被験者の健康と発育に及ぼす影響を評価するため、治験責任医師等が厳密にモニタリングすることにより安全性及び有効性を観察した。

2.7.6.1.1.6 解析方法

有効性の解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析では、有意水準を両側 5%とした。全体集団に加えて日本人部分集団を対象とした解析を実施した。有効性の主要評価項目である在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）（g/kg/日）を評価し、EHMD 群の成長速度の標準栄養群の成長速度に対する非劣性を判定した（非劣性マージンは−1.45 g/kg/日）。非劣性を評価するため、平均速度の差の 97.5%信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンを上回った場合に非劣性が確認されたとした。EHMD 群の成長速度の標準栄養群の成長速度に対する統計学的非劣性が確認された後に、2 群間の優越性解析を実施した。なお、この解析では有意水準の調整は実施しなかった。

副次評価項目には、体重、身長、頭囲の z スコアの変化、未熟児に関連する合併症が含まれ、取得データの種類に応じてパラメトリック法及びノンパラメトリック法を組み合わせて解析した。定量的データは t 検定、定性的データについてはカイ二乗検定を実施した。被験者の在胎期間及び人種を回帰調整した多変量統計モデルを用いて、一変量解析を改良し、打ち切りデータにはカプラン・マイヤー法を用いた。

安全性の解析

有害事象は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）v.25.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に分類し、集計した。投与群別に、有害事象の発現割合及びその 95%信頼区間を算出し、両群間で、有害事象の重症度、重篤性、因果関係、並びに死亡に至った有害事象、治験治療の中止に至った有害事象を比較した。これらの解析は、日本人部分集団についても実施した。各被験者に繰り返し発現した有害事象については、SOC 別及び PT 別に 1 回とし、もっとも重い重症度、因果関係を用いて集計した。

安全性解析対象集団を対象に、測定時点別の臨床検査値を要約し、記述統計量を算出した。投与群ごとに測定時点別の臨床検査値のベースラインからの変化を算出し、治験期間中の臨床検査値の推移を検討した。

また、以下に示す各有害事象の発現件数及び発現被験者数を投与群ごとに算出し、発現割合及びその 95% CI を算出して投与群間の発現割合を比較した。フィッシャーの直接確率検定を用いて、投与群間の発現割合の差の統計学的有意差を検定した。

- 死亡
- 遅発性敗血症（血液培養により確認）
- Bell 分類ステージ II 以上の NEC
- 気管支肺異形成症（BPD）: 在胎 36 週 0 日時点での酸素投与及び／又は呼吸補助が必要と定義
- 重症未熟児網膜症（ROP）: 介入を必要とすると判断され、ステージ 3、プラスの疾患をもつ、又はゾーン 1 にあると定義

特定の有害事象は､必要に応じてカイ二乗検定又はフィッシャーの正確検定を用いて解析した。

全ての主要な安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析したが、栄養補給不耐性以外は Intent-to-Treat 解析対象（ITT）集団及び Per Protocol Set 解析対象（PPS）集団を対象に解析した。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

本治験には、147 例の被験者が組み入れられ、EHMD 群に 77 例、標準栄養群に 70 例が無作為に割り付けられた。147 例全ての被験者を ITT 集団及び安全性解析対象集団とし、135 例を PPS 集団とした。

治験開始後、EHMD 群で 77 例中 7 例（9.1%）及び標準栄養群で 70 例中 1 例（1.4%）が治験を中止したため、それぞれ 70 例（90.9%）及び 69 例（98.6%）とほとんどの被験者が治験を完了した。EHMD 群では、3 例が死亡、2 例が有害事象、各 1 例が医学的理由及び 130 mL/kg/日の授乳を受けることができなかったために治験を中止した。標準栄養群では死亡のため 1 例が治験を中止した。

無作為割付された 147 例（EHMD 群 77 例及び標準栄養群 70 例）を対象に、人口統計学的特性及びベースライン値について群間比較を実施した結果、両群間に平均出生体重、平均在胎期間、平均頭囲、平均出生時身長に統計学的有意差は認められなかったが、EHMD 群では標準栄養群と比較していずれも数値的に低値であった。なお、EHMD 群では男性 44 例（57.1%）及び女性 33 例（42.9%）と男性が多く、標準栄養群では男性 33 例（47.1%）及び女性 37 例（52.9%）と女性が多かったものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

国籍法第 2 条（日本で生まれ、両親のどちらかが日本人であると自認していること）に従って日本人と特定した。無作為割付された 129 例（EHMD 群 70 例及び標準栄養群 59 例）を日本人 ITT 集団及び日本人安全性解析対象集団とし、これらを対象に、人口統計学的特性及びベースライン値について群間比較を実施した結果、両群間に平均出生体重、平均在胎期間、平均頭囲、平均出生時身長に統計学的有意差は認められなかったが、EHMD 群では標準栄養群と比較していずれも数値的に低値であった。また、安全性解析対象集団と同様に、EHMD 群では男性が多く、標準栄養群では女性が多かったものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.1.2.2 有効性

2.7.6.1.2.2.1 主要評価項目 – 体重増加速度

本治験の有効性の主要評価項目は出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）(g/kg/日) であり、当該評価項目について非劣性解析及び優越性解析を実施した。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 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-2　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 2.7.6.1-3　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

ITT 集団における非劣性解析

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の非劣性解析結果を表 2.7.6.1-4 に示す。

ITT 集団において、在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の平均値は EHMD 群（77 例）で 13.44 g/kg/day、標準栄養群（70 例）で 11.96 g/kg/day であった。EHMD 群と標準栄養群の非劣性（非劣性マージン−1.45 g/kg/日）を比較した結果、群間の平均差における片側 CI の 97.5%下限は 0.3214 であり、非劣性マージンを大きく上回り、EHMD 群の標準栄養群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.1-4　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の非劣性解析結果（ITT 集団）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard Diet (N = 70)	Point estimate of the difference (EHMD-Standard diet)	97.5% 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.

ITT 集団における優越性解析

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の非劣性が確認された後に、事前の計画に従って優越性の解析を実施した。

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速

度）の優越性解析結果を表 2.7.6.1-5 に示す。

EHMD 群及び標準栄養群における在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の平均値は非劣性解析と同じであり、両群間に統計学的有意差が認められ（p = 0.0063）、標準栄養群に対する EHMD 群の優越性が検証された。

表 2.7.6.1-5　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の優越性解析結果（ITT 集団）

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.

<u>日本人 ITT 集団における非劣性解析及び優越性解析</u>

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の非劣性解析結果を表 2.7.6.1-6、優越性解析結果を表 2.7.6.1-7 に示す。

日本人 ITT 集団において、在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の平均値は EHMD 群（70 例）で 13.75 g/kg/day、標準栄養群（59 例）で 11.82 g/kg/day であった。EHMD 群と標準栄養群の非劣性（非劣性マージン−1.45 g/kg/日）を比較した結果、群間の平均差における片側 CI の 97.5%下限は 0.7751 であり、非劣性マージンを大きく上回り、EHMD 群の標準栄養群に対する非劣性が検証された。また、優越性解析において、両群間に統計学的有意差が認められ（p = 0.0006）、標準栄養群に対する EHMD 群の優越性が検証された。

表 2.7.6.1-6　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の非劣性解析結果（日本人 ITT 集団）

Characteristics	EHMD (N = 70)	Standard Diet (N = 59)	97.5% One-Sided CI for the Difference in Group Means
Weight Velocity (g/kg/day)			0.7751
Mean	13.75	11.82	
SD	3.682	2.798	
Median	14.25	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	11.50, 15.70	9.60, 13.70	
Range (Min, Max)	–3.3, 21.0	6.0, 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 14.2.1.1.3.

表 2.7.6.1-7　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）の優越性解析結果（日本人 ITT 集団）

Characteristics	EHMD (N = 70)	Standard Diet (N = 59)	p-value
Weight Velocity (g/kg/day)			0.0006
Mean	13.75	11.82	
SD	3.682	2.798	
Median	14.25	11.60	
Quartiles (25th, 75th)	11.50, 15.70	9.60, 13.70	
Range (Min, Max)	–3.3, 21.0	6.0, 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 14.2.1.2.3.

2.7.6.1.2.2.2　副次評価項目 – 体重 z スコア、身長、頭囲の変化

ITT 集団

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの（Fenton 曲線［http://ucalgary.ca/fenton］からの）体重 z スコア、身長増加速度、身長 z スコア、頭囲増加速度及び頭囲 z スコアの変化を表 2.7.6.1-8 に示す。

正規性を満たしていることにより 2 標本 t 検定から得られた調整されていない p 値は、両群間で統計的有意差を示し($p < 0.0001$)、治療グループを予測因子、在胎期間を調整共変量として含む重回帰分析から得られた調整された p 値も同様に有意であった($p < 0.0001$)。

EHMD 群では、標準栄養群と比較して身長増加速度（$p = 0.0016$）、身長 z スコアの在胎期間による未調整（$p = 0.0131$）及び調整済み（$p = 0.0015$）で、いずれも統計学的に有意に高値であった。

EHMD 群では、標準栄養群と比較して頭囲増加速度は統計学的に有意に高値（$p = 0.0312$）であったが、在胎期間で調整した場合は $p = 0.0786$ であった。頭囲 z スコアの変化については、未調整及び調整済みのいずれの解析においても有意差は認められなかったものの、EHMD 群では標準栄養群と比較して数値的には高値であった。

表 2.7.6.1-8　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの（Fenton 曲線からの）体重 z スコア、身長増加速度、身長 z スコア、頭囲増加速度及び頭囲 z スコアの変化（ITT 集団）

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard Diet (N = 70)	Normality test p-value[1)]	Unadjusted p-value[2)]	Adjusted p-value for treatment group[3)]	Adjusted p-value for covariate[4)]
Weight z-score change						
n	77	70				
Mean	–0.734	–1.152	> 0.1500	< 0.0001	< 0.0001	0.4549
SD	0.5197	0.5879				
Median	–0.670	–1.110				
Quartiles (25th, 75th)	–1.030, –0.410	–1.540, –0.720				
Range (Min, Max)	–1.94, 0.65	–2.96, 0.14				
Length gain velocity (cm/week) [5)]						
n	75	70				
Mean	0.83	0.67	< 0.0100	0.0016**	0.0022	0.0019
SD	0.300	0.266				
Median	0.80	0.70				

Characteristics	EHMD (N = 77)	Standard Diet (N = 70)	Normality test p-value[1)]	Unadjusted p-value[2)]	Adjusted p-value for treatment group[3)]	Adjusted p-value for covariate[4)]
Quartiles (25th, 75th)	0.60, 1.00	0.60, 0.80				
Range (Min, Max)	–0.1, 1.6	–0.2, 1.2				
Length z-score change [5)]						
n	73	69				
Mean	–1.266	–1.576	> 0.1500	0.0131	0.0015	< 0.0001
SD	0.8163	0.6382				
Median	–1.140	–1.600				
Quartiles (25th, 75th)	–1.820, –0.790	–1.870, –1.310				
Range (Min, Max)	–3.42, 1.01	–3.56, –0.37				
Head circumference gain velocity (cm/week) [5)]						
n	75	70				
Mean	0.66	0.58	< 0.0100	0.0312**	0.0786	0.0268
SD	0.255	0.222				
Median	0.70	0.60				
Quartiles (25th, 75th)	0.50, 0.80	0.40, 0.70				
Range (Min, Max)	0.0, 1.3	0.1, 1.2				
Head circumference z-score change [5)]						
n	73	69				
Mean	–0.978	–1.243	> 0.1500	0.1100	0.0651	0.0119
SD	1.0410	0.9137				
Median	–1.010	–1.240				
Quartiles (25th, 75th)	–1.590, –0.400	–1.840, –0.680				
Range (Min, Max)	–3.61, 2.66	–3.91, 1.04				

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, GA = gestational age, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects dosed, n = number of subjects analyzed, SD = standard deviation.
In order to compute z-scores, GA in weeks is required as a whole number. Therefore, for those born at GA Week X Day 1 through 3, GA was rounded down to X weeks. For those born at GA Week X Day 4 through 6, GA was rounded up to X + 1 weeks.
For those who died or discontinued prior to 34 weeks 0 days, the last value obtained and associated date were used in calculations.
Head circumference at birth and length at birth include 2 total subjects (1 EHMD and 1 Standard Diet) whose first (Baseline) measurements were taken at least 3 days post birth.
1 P-values derived from the Kolmogorov-Smirnov test for normality. If a p-value is less than 0.05, reject the null hypothesis that the data follows a normal distribution.
2 Unadjusted p-values derived from a 2-sample t-test or Wilcoxon rank-sum tests (decision to be based on the Kolmogorov-Smirnov test for normality). P-values derived from a Wilcoxon rank-sum test are denoted with an asterisk. If an exact p-value could not be calculated due to computational issues, Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.
3 Adjusted p-values derived from multiple regression analyses including treatment group as the predictor and GA as the adjustment covariate.
4 Adjusted model p-value for covariate GA.
5 The number of subjects analyzed is lower than the total ITT population due to missing baseline measurements or unavailability of post-baseline data, particularly in infants born before 22 weeks 4 days gestational age. These instances prevent the calculation of velocity and z-score changes for length and head circumference for a few subjects.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.2.1.

日本人 ITT 集団

ITT 集団を対象とした出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの（Fenton 曲線からの）体重 z スコア、身長増加速度、身長 z スコア、頭囲増加速度及び頭囲 z スコアの変化を表 2.7.6.1-9 に示す。

EHMD 群では、標準栄養群と比較して体重 z スコア未調整（$p<0.0001$）及び投与群を予測変数として在胎期間を調整共変量に含めた多変量解析から導かれた調整済み（$p<0.0001$）で、いずれも統計学的に有意に高値であった。

EHMD 群では、標準栄養群と比較して身長増加速度の在胎期間による未調整（p＝0.0003）及び調整済み（p＝0.0007）、身長 z スコアの在胎期間による未調整（p＝0.0110）及び調整済み（p＝0.0012）で、統計学的に有意に高値であった。

EHMD 群では、標準栄養群と比較して頭囲増加速度は統計学的に有意に高値（p＝0.0453）であったが、在胎期間で調整した場合、有意差は認められなかった。頭囲 z スコアの変化については、未調整及び調整済みのいずれの解析においても有意差は認められなかったものの、EHMD 群では標準栄養群と比較して数値的には高値であった。

このように、日本人 ITT 集団では、ITT 集団と同様に体重 z スコア、身長増加速度、身長 z スコアに関して、EHMD 群では標準栄養群と比較していずれも統計学的有意に高い成長が認められた。一方、頭囲増加速度及び頭囲 z スコアについては、ITT 集団と同様に統計学的有意差は認められなかったものの、数値的には高値を示した。

表 2.7.6.1-9　出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの（Fenton 曲線からの）体重 z スコア、身長増加速度、身長 z スコア、頭囲増加速度及び頭囲 z スコアの変化（日本人 ITT 集団）

Characteristics	EHMD (N = 70)	Standard Diet (N = 59)	Normality test p-value[1)]	Unadjusted p-value[2)]	Adjusted p-value for treatment group[3)]	Adjusted p-value for covariate[4)]
Weight z-score change						
n	70	59				
Mean	–0.730	–1.182	＞0.1500	＜0.0001	＜0.0001	0.4714
SD	0.5410	0.5470				
Median	–0.660	–1.150				
Quartiles (25th, 75th)	–1.040, –0.390	–1.540, –0.850				
Range (Min, Max)	–1.94, 0.65	–2.96, –0.25				
Length gain velocity (cm/week)						
n	69	59				
Mean	0.84	0.65	＜0.0100	0.0003**	0.0007	0.0028
SD	0.304	0.273				
Median	0.90	0.70				
Quartiles (25th, 75th)	0.70, 1.00	0.50, 0.80				
Range (Min, Max)	–0.1, 1.6	–0.2, 1.2				
Length z-score change						
n	67	58				
Mean	–1.247	–1.585	＞0.1500	0.0110	0.0012	＜0.0001
SD	0.8223	0.6021				
Median	–1.140	–1.605				
Quartiles (25th, 75th)	–1.820, –0.790	–1.960, –1.310				
Range (Min, Max)	–3.42, 1.01	–2.99, –0.37				
Head circumference gain velocity (cm/week)						
n	69	59				
Mean	0.67	0.58	＜0.0100	0.0453**	0.0846	0.0599
SD	0.258	0.222				
Median	0.70	0.60				
Quartiles (25th, 75th)	0.50, 0.80	0.40, 0.70				
Range (Min, Max)	0.0, 1.3	0.1, 1.2				
Head circumference z-score change						
n	67	58				
Mean	–0.977	–1.243	＞0.1500	0.1436	0.0819	0.0192
SD	1.0712	0.9313				
Median	–1.010	–1.235				

Characteristics	EHMD (N = 70)	Standard Diet (N = 59)	Normality test p-value[1)]	Unadjusted p-value[2)]	Adjusted p-value for treatment group[3)]	Adjusted p-value for covariate[4)]
Quartiles (25th, 75th)	–1.740, –0.400	–1.900, –0.770				
Range (Min, Max)	–3.61, 2.66	–3.91, 1.04				

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, GA = gestational age, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects dosed, n = number of subjects analyzed, SD = standard deviation.
In order to compute z-scores, GA in weeks is required as a whole number. Therefore, for those born at GA Week X Day 1 through 3, GA was rounded down to X weeks. For those born at GA Week X Day 4 through 6, GA was rounded up to X + 1 weeks.
For those who died or discontinued prior to 34 weeks 0 days, the last value obtained and associated date were used in calculations.
Head circumference at birth and length at birth include 2 total subjects (1 EHMD and 1 Standard Diet) whose first (Baseline) measurements were taken at least 3 days post birth.
1 P-values derived from the Kolmogorov-Smirnov test for normality. If a p-value is less than 0.05, reject the null hypothesis that the data follows a normal distribution.
2 Unadjusted p-values derived from a 2-sample t-test or Wilcoxon rank-sum tests (decision to be based on the Kolmogorov-Smirnov test for normality). P-values derived from a Wilcoxon rank-sum test are denoted with an asterisk. If an exact p-value could not be calculated due to computational issues, Monte Carlo estimation was used with 10,000 samples and a seed number of 1032. P-values derived from the Monte Carlo estimation are denoted with a double asterisk.
3 Adjusted p-values derived from multiple regression analyses including treatment group as the predictor and GA as the adjustment covariate.
4 Adjusted model p-value for covariate GA.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.2.2.3.

2.7.6.1.2.2.3　その他の副次評価項目

EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても多くの被験者が水分制限を受けており、160 mL/kg/day（治験実施計画書で完全栄養摂取と定義）に達しなかった被験者が認められたことから、哺乳容量が完全哺乳容量と定義される 160 mL/kg/日以上に到達しなかった。

ITT 集団において、EHMD 群では標準栄養群と比較して経静脈栄養投与日数（初回及び総日数）が有意に多かった。EHMD 群では標準栄養群と比較して人工呼吸器使用日数が有意に多かったが、これは被験者の出生時の健康状態によって交絡された可能性があるが、重症度及び Score for Neonatal Acute Physiology（SNAP）スコアは収集されておらず、両群における重症度に関する具体的な結論を導き出すことは困難であった。なお、EHMD 群では標準栄養群と比較して、在胎期間及び出生体重は数値的に高値であったものの、統計学的有意差は認められなかった。

在胎期間で調整した結果、EHMD 群では標準栄養群と比較して生後 72 時間以降の抗菌薬投与日数が統計学的に有意に少なかった。抗菌薬の使用量が少ないということは、乳児の臨床的安定及びより良い転帰を示すことが多く、EHMD の重要なベネフィットが示唆される。

体組織の測定は、一部の医療機関のごくわずかの被験者で測定されたのみであった。EHMD 群及び標準栄養群で脂肪質量は同程度であったが、EHMD 群では脂肪を含まない重量が高い傾向が認められた。取得データが少なかったため結論付けるのは困難であったが、他の試験でも EHMD で同様の傾向が認められており、脂肪を含まない重量は長期的な代謝改善につながっていると考えられた。

ITT 集団及び PPS 集団における入院期間及び Feeding intolerance イベントの発現率及び日本人 ITT 集団における Feeding intolerance イベントの発現率は、EHMD 群及び標準栄養群で同様であった。

2.7.6.1.2.3　安全性

2.7.6.1.2.3.1　全般的な曝露状況

安全性解析対象集団に対する人乳及び試験栄養剤の総曝露容量を表 2.7.6.1-10 に示す。

MOM の平均総曝露容量は、EHMD 群で 3572.46 mL、標準栄養群で 576.08 mL であり、試験方法に従ったことにより、EHMD 群では標準栄養群と比較して平均摂取量は顕著に多く、DM 摂取量についても同様の傾向が認められた（EHMD 群：707.16 mL、標準栄養群：94.36 mL）。

EHMD 群では、3 種類の試験栄養剤の曝露量にばらつきが認められた。平均総曝露容量は、H2MF +8 が最も多く 1215.81 mL（範囲：0～4608.8 mL）であり、以下、H2MF +6 が 905.550 mL（範囲：29.50～2942.60 mL）、H2MF CR が 303.894 mL（範囲：0～781.70 mL）であった。

EHMD 群では、牛乳由来の強化剤／調製粉乳の平均総曝露量は 544.59 mL であったのに対し、標準栄養群では 6150.20 mL と顕著に多かった。EHMD 群では、牛乳由来の強化剤／調整粉乳は、試験実施計画書に記載された治験後の栄養補給への移行中及び移行後に投与され、出生から在胎 34 週 0 日までの治験治療期間中には、投与されなかった。

表 2.7.6.1-10　人乳及び試験栄養剤の総曝露容量（安全性解析対象集団）

Characteristics	EHMD N=77	Standard Diet N=70
Mother's Own Milk (MOM) (mL)		
n	77	70
Mean	3572.464	576.077
SD	2131.5080	1027.7294
Median	3839.200	275.200
Quartiles (25th, 75th)	2026.500, 5138.600	142.300, 508.800
Range (Min, Max)	7.10, 8123.70	0.00, 6255.00
Donor Milk (DM) (mL)		
n	77	70
Mean	707.163	94.357
SD	1409.8751	127.2161
Median	150.500	46.050
Quartiles (25th, 75th)	26.900, 524.500	11.000, 119.000
Range (Min, Max)	0.00, 6630.40	0.00, 527.10
Cow milk-derived fortifier/formula (mL)		
n	70 [1)]	70
Mean	544.59	6150.20
SD	321.725	2404.377
Median	634.50	6069.50
Quartiles (25th, 75th)	329.00, 756.00	4615.00, 7989.50
Range (Min, Max)	0.0, 1044.0	479.0, 12398.0
PBCLN-007 (+6) (mL)		
n	77	–
Mean	905.550	–
SD	861.1557	–
Median	468.700	–
Quartiles (25th, 75th)	187.500, 1569.000	–
Range (Min, Max)	29.50, 2942.60	–
PBCLN-008 (+8)		
n	77	–
Mean	1215.81	–
SD	1343.517	–
Median	646.00	–
Quartiles (25th, 75th)	0.00, 2439.30	–
Range (Min, Max)	0.0, 4608.8	–

Characteristics	EHMD N=77	Standard Diet N=70
PBCLN-009 (CR)		
n	77	–
Mean	303.894	–
SD	190.8573	–
Median	295.300	–
Quartiles (25th, 75th)	177.300, 424.300	–
Range (Min, Max)	0.00, 781.70	–

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, Max = maximum, Min= minimum, N, n = number, SD = standard deviation.
All available data are presented, including data collected beyond study completion at 34 weeks 0 days.
[1] Seven (7) subjects discontinued from the study before Week 34/Day 0, after which subjects may have received cow-milk derived fortifier/formula during the transition to a post-study diet.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.

2.7.6.1.2.3.2　有害事象の解析

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.1-11 に示す。

EHMD 群で 77 例中 25 例（32.5%）に 39 件、標準栄養群で 70 例中 15 例（21.4%）に 28 件の有害事象が発現した。また、EHMD 群で 6 例（7.8%）に 7 件、標準栄養群で 1 例（1.4%）に 1 件の治験治療と関連ありと判断された有害事象が発現した。なお、重症度が中等度又は重度の有害事象は、EHMD 群で 9 例（11.7%）に 10 件、標準栄養群で 4 例（5.7%）に 6 件発現した。

EHMD 群で 3 例（3.9%）に 3 件、標準栄養群で 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現した。また、EHMD 群の 3 例（3.9%）に 3 件、標準栄養群で 2 例（2.9%）に 2 件の死亡に至った有害事象が発現し、治験治療との関連なしと判断された。

表 2.7.6.1-11　有害事象の発現状況の要約（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.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.1-12 に示す。

EHMD 群で 70 例中 22 例（31.4%）に 36 件、標準栄養群で 59 例中 12 例（20.3%）に 22 件の有害事象が発現した。また、EHMD 群で 5 例（7.1%）に 6 件、標準栄養群で 1 例（1.7%）に 1 件の治験治療と関連ありと判断された有害事象が発現した。なお、重症度が中等度又は重度の有害事象は、EHMD 群で 8 例（11.4%）に 9 件、標準栄養群で 1 例（1.7%）に 1 件発現した。

EHMD 群で 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現し、いずれも死亡に至った有害事象であり、治験治療との関連なしと判断された。

表 2.7.6.1-12　有害事象の発現状況の要約（日本人安全性解析対象集団）

Number of Subjects With:	EHMD N=70 n (%) E	Standard Diet N=59 n (%) E	All N=129 n (%) E
TEAEs	22 (31.4) 36	12 (20.3) 22	34 (26.4) 58
Treatment-related TEAEs	5 (7.1) 6	1 (1.7) 1	6 (4.7) 7
Moderate or severe TEAEs	8 (11.4) 9	1 (1.7) 1	9 (7.0) 10
SAEs	2 (2.9) 2	0	2 (1.6) 2
TEAEs leading to death	2 (2.9) 2	0	2 (1.6) 2

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 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.4.2.

2.7.6.1.2.3.3　　比較的よくみられる有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-13 に示す。

安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で有害事象の発現割合は高く、EHMD 群で 77 例中 25 例（32.5%）、標準栄養群で 70 例中 15 例（21.4%）に発現した。また、治験治療と関連ありと判断された有害事象についても EHMD 群で発現割合は高く、EHMD 群で 6 例（7.8%）、標準栄養群で 1 例（1.4%）に発現した。発現割合の差は、SOC の「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割合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 5 例（6.5%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）に発現した。このうち、胃食道逆流性疾患は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（3.9%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。なお、2 例（2.6%）に発現した胃食道逆流性疾患は治験治療と関連ありと判断された。

SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 8 例（10.4%）、標準栄養群で 6 例（8.6%）に発現した。このうち、細菌性疾患キャリアー及び肺炎は EHMD 群で発現割合が高く、いずれも EHMD 群の 3 例（3.9%）及び標準栄養群の 1 例（1.4%）に発現した。なお、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれるいずれの有害事象も治験治療と関連なしと判断された。

SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（7.8%）、標準栄養群で 1 例（1.4%）に発現した。SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象のうち、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

有害事象別では、EHMD 群で、胃食道逆流性疾患、細菌性疾患キャリアー、肺炎、投薬過誤が最も多く各 3 例（3.9%）に発現し、次いでおむつ皮膚炎及び皮膚びらんが各 2 例（2.6%）に発現した。標準栄養群では、腎尿細管性アシドーシス、皮膚炎、おむつ皮膚炎が最も多く各 2 例（2.9%）に発現した。

治験治療と関連ありと判断された有害事象は EHMD 群で 6 例（7.8%）に発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象が 4 例（5.2%）と最も多く、そのうち胃食道逆流性疾患が 2 例（2.6%）、腹部膨満、下痢、消化不良が各 1 例（1.3%）に発現した。その他、SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる事象が 2 例（2.6%）に発現し、栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.3%）に発現した。なお、標準栄養群では、治験治療と関連ありと判断された有害事象として胃炎が 1 例（1.4%）に発現した。

表 2.7.6.1-13　SOC 別、PT 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	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
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

	All-Causality AEs		Treatment-Related AEs	
器官別大分類 基本語	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)
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, 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 one adverse event 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.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における有害事象の発現状況は、安全性解析対象集団における有害事象の発現状況と同様であった。

日本人安全性解析対象集団においても、標準栄養群と比較して EHMD 群で有害事象の発現割合は高く、EHMD 群で 70 例中 22 例（31.4%）、標準栄養群で 59 例中 12 例（20.3%）に発現した。また、治験治療と関連ありと判断された有害事象についても EHMD 群で発現割合は高く、EHMD 群で 5 例（7.1%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現した。発現割合の差は、SOC の「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割合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 4 例（5.7%）、標準栄養群で 2 例（3.4%）に発現した。このうち、胃食道逆流性疾患は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（4.3%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。その他、EHMD 群で腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.4%）、標準栄養群で胃出血及び胃炎が各 1 例（1.7%）に発現した。これらの有害事象のうち、各 1 例に発現した EHMD 群の胃食道逆流性疾患及び標準栄養群の胃出血以外は、治験治療と関連ありと判断された。

SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（8.6%）、標準栄養群で 3 例（5.1%）に発現した。このうち、細菌性疾患キャリアー及び肺炎は EHMD 群で発現割合が高く、EHMD 群で 3 例（4.3%）及び 2 例（2.9%）に発現し、標準栄養群で各 1 例（1.7%）に発

現した。なお、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれるいずれの有害事象も治験治療と関連なしと判断された。

SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象は、EHMD 群で 6 例（8.6%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現した。SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象のうち、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。治験治療と関連ありと判断された有害事象として、EHMD 群で栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。標準栄養群は治験治療と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.4　重症度別有害事象発現状況

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における SOC 別、PT 別の重症度別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-14 に示す。

安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で中等度及び重度の有害事象の発現割合は高く、EHMD 群でそれぞれ 77 例中 5 例（6.5%）及び 4 例（5.2%）、標準栄養群でいずれも 70 例中 2 例（2.9%）に発現した。事象別では、重度の有害事象として、下痢、新生児死亡、敗血症、敗血症ショック、腹部膨満が各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

中等度及び重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象は、EHMD 群でそれぞれ 2 例（2.6%）及び 1 例（1.3%）に発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、EHMD 群で重度の事象として腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.3%）に発現し、中等度の事象として栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。

表 2.7.6.1-14　SOC 別、PT 別の重症度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 [a] 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 Subjects with AEs				
中等度	5 (6.5)	2 (2.9)	2 (2.6)	0
重度	4 (5.2)	2 (2.9)	1 (1.3)	0
先天性、家族性および遺伝性障害				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
内分泌障害				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
副腎機能不全				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
胃腸障害				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
腹部膨満				
中程度	0	0	0	0

器官別大分類 [a] 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 (%)
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
下痢				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
胃食道逆流性疾患				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
新生児死亡				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
中程度	0	2 (2.9)	0	0
重度	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
菌血症				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
医療機器関連感染				
中程度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
緑膿菌性髄膜炎				
中程度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
敗血症				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
敗血症性ショック				
中程度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
代謝および栄養障害				
中程度	3 (3.9)	0	2 (2.6)	0
重度	0	0	0	0
栄養補給不耐性				
中程度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
高カリウム血症				
中程度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
代謝性アシドーシス				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
気胸				
中程度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0

Abbreviation: AE = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.

MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.3.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における重症度別の有害事象の発現状況は、安全性解析対象集団における重症度別の有害事象の発現状況と同様であった。

日本人安全性解析対象集団では、標準栄養群と比較して EHMD 群で中等度及び重度の有害事象の発現割合は高く、EHMD 群でそれぞれ 70 例中 5 例（7.1%）及び 3 例（4.3%）、標準栄養群でそれぞれ 59 例中 1 例（1.7%）及び 0 例に発現した。事象別では、重度の有害事象として、EHMD 群で腹部膨満、下痢、新生児死亡、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現した。

EHMD 群では、重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象として腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.3%）に発現し、中等度の事象として栄養補給不耐性及び高カリウム血症が各 1 例（1.4%）に発現した。一方、標準栄養群では中等度及び重度の治験治療と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.5 死亡

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-15 に示す。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 3 例（3.9%）、標準栄養群で 70 例中 2 例（2.9%）に死亡に至った有害事象が発現した。事象別では、EHMD 群で新生児死亡、敗血症、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.1-15 死亡に至った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	EHMD N=77 n (%)	Standard Diet N=70 n (%)
Number of Subjects with AEs	3 (3.9)	2 (2.9)
Number of Subjects with AEs 95% CI	(0.01, 0.11)	(0, 0.10)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.4)
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0
新生児死亡	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.6)	1 (1.4)
緑膿菌性髄膜炎	0	1 (1.4)
敗血症	1 (1.3)	0
敗血症性ショック	1 (1.3)	0

Abbreviations: AEs = adverse events, CI = confidence interval, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.1.4.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 2 例（2.9%）に死亡に至った有害事象が発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、新生児死亡及び敗血症ショックが各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、治験治療と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.6 死亡率及び罹患率指数

死亡率及び罹患率指数について統計解析結果を示した表では、在胎期間を共変量とした調整済みの p 値が示されており、安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数に対する在胎期間の有意で独立した影響が示された。この調整により、安全性解析対象集団を対象とした解析で $p < 0.0001$ となり、我々の解析において治験治療の効果とは別に在胎期間を考慮する必要性が示され、結果に対して治験治療の効果とは別に在胎期間の有意性が影響したと考えられた。このアプローチにより、患者の特性と治験治療の結果の複雑な関係を認識し、包括的な評価が可能となった。

安全性解析対象集団

当該指標には、事前に定義された臨床イベントである死亡、遅発型敗血症、NEC（Bell 分類 Stage II 以上）、BPD 及び重症 ROP が含まれている。EHMD 群で 77 例中 60 例（77.9%）及び標準栄養群で 70 例中 48 例（68.6%）にいずれかの臨床イベントが発現した（未調整 $p = 0.1997$）。イベント別では、BPD は EHMD 群で 57 例（74.0%）及び標準栄養群で 45 例（64.3%）、重症 ROP は EHMD 群で 14 例（18.2%）及び標準栄養群で 12 例（17.1%）に発現し、いずれも有意差は認められなかったものの（それぞれ未調整 $p = 0.2006$ 及び調整済み $p = 0.3605$、未調整 $p = 0.8690$ 及び調整済み $p = 0.3241$）、EHMD 群で罹患率は高値であった。なお、在胎期間で調整したロジスティック解析では、死亡率及び罹患率指数について EHMD 群及び標準栄養群に有意差は認められなかった（$p = 0.4018$）。

在胎期間別及び総合的に、死亡率及び罹患率指数全体及び各臨床イベントの発現状況を EHMD 群及び標準栄養群で比較した。

- 在胎期間 22 週 0 日から 23 週 6 日までの被験者（EHMD 群 10 例及び標準栄養群 5 例）：いずれの群においても死亡率及び罹患率指数は 100%であった。
- 在胎期間 24 週 0 日から 25 週 6 日までの被験者（EHMD 群 18 例及び標準栄養群 14 例）：死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 94.4%、標準栄養群で 92.9%と同様であった。
- 在胎期間 26 週 0 日から 27 週 6 日までの被験者（EHMD 群 18 例及び標準栄養群 16 例）：死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 77.8%、標準栄養群で 93.8%と、EHMD 群で低値であった。これは、標準栄養群では EHMD 群と比較して BPD 及び重症 ROP の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 28 週 0 日から 29 週 6 日までの被験者（EHMD 群 20 例及び標準栄養群 21 例）：死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 70.0%、標準栄養群で 38.1%と、EHMD 群で高値であった。これは、EHMD 群では標準栄養群と比較して BPD の罹患率が高かったことによると考えられた。
- 在胎期間 30 週 0 日から 31 週 6 日までの被験者（EHMD 群 11 例及び標準栄養群 14 例）：死亡率及び罹患率指数は EHMD 群で 45.5%、標準栄養群で 50.0%と同様であった。

以上のように、死亡率及び罹患率指数は在胎期間及び栄養摂取状況に影響されることが明らかになった。このことは、既存の報告と一致している。

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における死亡率及び罹患率指数は安全性解析対象集団における指標と同様であった。

EHMD 群で 70 例中 55 例（78.6%）及び標準栄養群で 59 例中 38 例（64.4%）にいずれかの臨床イベントが発現した（未調整 p = 0.0740）。イベント別では、BPD は EHMD 群で 53 例（75.7%）及び標準栄養群で 36 例（61.0%）、重症 ROP は EHMD 群で 12 例（17.1%）及び標準栄養群で 9 例（15.3%）に発現し、いずれも有意差は認められなかったものの（それぞれ未調整 p＝0.0722 及び調整済み p = 0.1543、未調整 p = 0.7722 及び調整済み p = 0.4137）、EHMD 群で罹患率は高値であった。なお、在胎期間で調整したロジスティック解析では、死亡率及び罹患率指数について EHMD 群及び標準栄養群に有意差は認められなかった（p＝0.1835）。

日本人安全性解析対象集団における在胎期間別の死亡率及び罹患率指数は安全性解析対象集団における指標と同様であった。在胎期間によって死亡率及び罹患率指数が異なり、在胎期間が短くなるにつれて罹患率が高くなることが明らかとなった。

2.7.6.1.2.3.7　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-16 に示す。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 3 例（3.9%）に 3 件、標準栄養群で 70 例中 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現し、発現割合に群間差は認められなかった。事象別では、EHMD 群で新生児死亡、敗血症、敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群で新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.1-16　重篤な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 SAEs	3	2	0	0
Number of Subjects with SAEs	3 (3.9)	2 (2.9)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)	0	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	2 (2.6)	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

Abbreviations: EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects, SAEs = serious adverse events.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class are counted only once in that System Organ Class.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.2.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 2 例（2.9%）に 2 件の重篤な有害事象が発現したが、標準栄養群では発現しなかった。事象別では、新生児死亡及び敗血症ショックが各 1 例（1.4%）に発現した。

なお、治験治療と関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.8　その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における試験栄養剤投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-17 に示す。なお、標準栄養群では、試験栄養剤が投与されていないため、当該集計表では EHMD 群を対象とした。

安全性解析対象集団では、EHMD 群で 77 例中 6 例（7.8%）に 7 件の試験栄養剤投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象として、腹部膨満、下痢、消化不良が各 1 例（1.3%）に発現し、SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる事象として、敗血症及び敗血症ショックが各 1 例（1.3%）に発現した。その他、SOC の「一般・全身障

害および投与部位の状態」に含まれる事象として新生児死亡、「代謝および栄養障害」に含まれる事象として栄養補給不耐性が各 1 例（1.3%）に発現した。

このうち、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養補給不耐性は、治験治療と関連ありと判断された。

表 2.7.6.1-17　試験栄養剤投与中止に至った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 EHMD N=77 n (%)	Treatment-Related EHMD N=77 n (%)
Number of AEs	7	4
Number of Subjects with AEs	6 (7.8)	3 (3.9)
胃腸障害	2 (2.6)	2 (2.6)
腹部膨満	1 (1.3)	1 (1.3)
下痢	1 (1.3)	1 (1.3)
消化不良	1 (1.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0
新生児死亡	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.6)	0
敗血症	1 (1.3)	0
敗血症性ショック	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (1.3)
栄養補給不耐性	1 (1.3)	1 (1.3)

Abbreviations: AEs = adverse events, EHMD = exclusive human milk diet, N = number of subjects dosed, n = number of subjects.
MedDRA Version 25.1 was used to code.
Subjects who have the same event more than once are counted only once for the Preferred Term. Subjects who have more than one adverse event within a System Organ Class (SOC) are counted only once in that SOC.
Source: Study 20-CT-003 CSR Table 14.3.2.1.3.1.

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団では、EHMD 群で 70 例中 4 例（5.7%）に 5 件の試験栄養剤投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象として、腹部膨満及び下痢が各 1 例（1.4%）に発現し、その他、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる事象として新生児死亡、「感染症および寄生虫症」に含まれる事象として敗血症ショック、「代謝および栄養障害」に含まれる事象として栄養補給不耐性が各 1 例（1.4%）に発現した。

このうち、腹部膨満、下痢、栄養補給不耐性は、治験治療と関連ありと判断された。

2.7.6.1.2.3.9　注目すべき有害事象及び臨床転帰

注目すべき臨床転帰について統計解析結果を示した表では、在胎期間を共変量とした調整済みの p 値が示されており、これらのイベントに対する在胎期間の有意で独立した影響が示された。この解析では、BPD、重症 ROP、死亡は在胎期間に有意に影響されることが示された。

安全性解析対象集団

本治験の相対的な安全性と臨床転帰をさらに評価するために、両群間の有害事象の発現及び臨床転帰を評価するための比較解析を実施した。解析では、遅発型敗血症、NEC、BPD、重症 ROP、死亡率など、臨床的に重要な転帰に注目した。解析では、群間差の有意性を評価するために、調

整なしと調整ありの両方の統計手法を用いた。未調整の p 値は、カイ二乗検定（又はフィッシャーの正確検定）から導き出され、群間に統計学的に有意な差があるかどうかを判定した。調整済みの p 値は、在胎期間などの潜在的交絡因子を考慮したロジスティック回帰により求め、共変量をコントロールしながら治療群の影響を評価した。

全体として、当該安全性解析により、EHMD 群の安全性プロファイルを標準栄養群と比較した際の貴重な見識が得られ、解析対象集団における治験治療の有効性及び安全性の全体的な理解が得られた。

未調整の p 値は、観察された群間差の有意性を示し、0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなされる。潜在的な交絡因子をコントロールしながら治験治療の影響を評価するために、調整済みの p 値は共変量、特に在胎期間を考慮している。

- 遅発型敗血症：遅発型敗血症は EHMD 群で 2 例（2.6%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.6902）。
- Bell 分類 Stage II 以上の NEC：Bell 分類 Stage II 以上の NEC は、EHMD 群で 1 例（1.3%）に発現し、標準栄養群では発現せず、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.9494）。
- BPD：BPD は EHMD 群で 57 例（74.0%）、標準栄養群で 45 例（64.3%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.2006、在胎期間調整済み p = 0.3605）。
- 重症 ROP：重症 ROP は EHMD 群で 14 例（18.2%）、標準栄養群で 12 例（17.1%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.8690、在胎期間調整済み p = 0.3241）。
- 死亡：EHMD 群で 3 例（3.9%）、標準栄養群で 2 例（2.9%）が死亡し、両群間で死亡率に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.8367）。

<u>日本人安全性解析対象集団</u>

未調整の p 値は、観察された群間差の有意性を示し、0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなされる。潜在的な交絡因子をコントロールしながら治験治療の影響を評価するために、調整済みの p 値は共変量、特に在胎期間を考慮している。

- 遅発型敗血症：遅発型敗血症は EHMD 群で 1 例（1.4%）、標準栄養群で 1 例（1.7%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.8131）。
- Bell 分類 Stage II 以上の NEC：Bell 分類 Stage II 以上の NEC は、EHMD 群で 1 例（1.4%）に発現し、標準栄養群では発現せず、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 1.0000、在胎期間調整済み p = 0.9491）。
- BPD：BPD は EHMD 群で 53 例（75.7%）、標準栄養群で 36 例（61.0%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.0722、在胎期間調整済み p = 0.1543）。
- 重症 ROP：重症 ROP は EHMD 群で 12 例（17.1%）、標準栄養群で 9 例（15.3%）に発現し、両群間で発現割合に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.7722、在胎期間調整済み p = 0.4137）。
- 死亡：EHMD 群で 2 例（2.9%）死亡し、標準栄養群では死亡が認められず、両群間で死亡率に有意差は認められなかった（未調整 p = 0.4998、在胎期間調整済み p = 0.9548）。

2.7.6.1.2.3.10 臨床検査値の評価

臨床検査値パラメータ

EHMD 群及び標準栄養群における臨床検査値パラメータについて比較した結果、いくつかの臨床検査値で統計学的有意差が認められた。検定は 2 標本 t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を用いて実施し、正規性については Kolmogorov-Smirnov 検定に基づいて決定した。なお、正確な p 値を求めることができなかった場合は、モンテカルロ推定を用いることとした。

EHMD 群及び標準栄養群において、臨床検査値に統計学的及び臨床的有意差はほとんど認められなかったが、両栄養剤の組成の違いが生化学的パラメータに影響を及ぼす可能性が考えられた。

EHMD 群及び標準栄養群で認められた臨床検査値の差は、ほとんどが散発的で、投与期間を通じて異なる時点で認められていることから、両栄養剤の微量栄養素の含量が代謝的に同等であることが示された。さらに、報告された臨床検査値のほとんどは、生後数週間の未熟児で予想される範囲内であり、両栄養剤の微量栄養素の栄養学的適切性が確認された。ただし、唯一の例外及び潜在的に臨床的に重要な発見として血中尿素窒素は、EHMD 群では標準栄養群と比較して投与開始後 2 週から 11 週にかけて高値を示した。これにより EHMD 群のほうが蛋白質代謝又は窒素バランスがより改善した可能性が考えられた。

臨床検査値のベースラインからの変動を解析した結果、EHMD 群及び標準栄養群において統計学的及び臨床的有意差はほとんど認められなかった。こちらに関しても、ほとんどは生後数週間の未熟児で予想される範囲内であった。

栄養学的検査マーカー

当該解析では測定サンプル数が少なく、IGF-1 に関しては多くの測定時点で統計解析は実施できなかった。プレアルブミンに関しては、EHMD 群では標準栄養群と比較して、投与後 6 週には統計学的に有意に高値を示し、投与開始後 8 週にはベースラインからの変化量が統計学的に有意に高値を示した。

2.7.6.1.2.4 結論

2.7.6.1.2.4.1 有効性の結論

本治験の有効性の主要評価項目である出生から哺乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの成長速度（体重増加速度）（g/kg/日）について、EHMD 群と標準栄養群の非劣性（非劣性マージン −1.45 g/kg/日）を解析した結果、群間の平均差における片側 CI の 97.5%下限は 0.3214 であり、非劣性マージンを大きく上回り、EHMD 群の標準栄養群に対する非劣性が検証された。非劣性検証後に、EHMD 群の成長速度（体重増加速度）の標準栄養群に対する優越性を解析した結果、EHMD 群の標準栄養群に対する優越性が検証（p＝0.0063）された。また、日本人 ITT 集団を対象とした解析においても、EHMD 群と標準栄養群の非劣性（片側 CI の 97.5%下限 0.7751）及び標準栄養群に対する EHMD 群の優越性（p＝0.0006）が検証された。

本治験の有効性の副次評価項目である出生から在胎 34 週 0 日の哺乳期間終了までの身長の増加（cm/週）及び頭囲の増加（cm／週）について、いずれにおいても、EHMD 群では標準栄養群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。さらに、生後 72 時間の抗菌薬投与日数について、調整後の有意差検定では EHMD 群で標準栄養群と比較して統計学的に有意な低値が認められた。

以上の結果から、EHMD は高リスクの VLBW／ELBW 児の発育及び健康指標を高めるのに有効であることを支持するものと考えられた。

2.7.6.1.2.4.2 安全性の結論

本治験の結果から、EHMD の日本人 VLBW／ELBW 児に対する忍容性が確認された。EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連のある死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。治験治療と関連ありと判断された有害事象は EHMD 群で 6 例（7.8%）に発現し、事象別では、SOC の「胃腸障害」に含まれる事象として胃食道逆流性疾患、腹部膨満、下痢、消化不良、SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる事象として栄養補給不耐性及び高カリウム血症が発現した。標準栄養群では治験治療と関連ありと判断された有害事象として胃炎が発現した。また、EHMD 群において試験栄養剤の投与中止に至った有害事象は 77 例中 6 例（7.8%）、そのうち治験治療と関連のある事象は 3 例（3.9%）に発現した。

以上のように、EHMD 群では標準栄養群と比較して胃腸障害系の有害事象は多く発現したものの、臨床的に問題となる事象は認められず、VLBW／ELBW 児で予想されるものであり、両群間で安全性プロファイルは同様であった。

2.7.6.1.2.4.3 結論

本治験では、日本人 VLBW／ELBW 児の成長に対して、牛乳製品を含む標準的な栄養摂取と比較して EHMD のベネフィットが示唆された。EHMD が投与された被験者では、標準栄養食投与被験者と比較して、体重増加速度の非劣性解析及び優越性解析の両方でその統計学的に有意な有効性が確認された。当該成長改善により、日本における標準的な栄養摂取と比較して、EHMD が投与された被験者の身長及び頭囲に有意な成長が認められた。以上の結果から、EHMD は高リスクの VLBW／ELBW 児の発育及び健康指標を高めるのに有効であることを支持するものと考えられた。安全性評価において、臨床的に問題となる事象は認められず、VLBW／ELBW 児で予想されるものであり、両群間で安全性プロファイルは同様であった。EHMD の日本人 VLBW／ELBW 児に対する忍容性が確認された。EHMD 群及び標準栄養群のいずれにおいても、治験治療と関連のある死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

以上、EHMD が日本人の VLBW／ELBW 児にとって実行可能な栄養管理戦略であり、安全性のリスクを高めることなく、より良い成長を促進することが示唆された。