

## 審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①プリミーフォート経腸用液 6、②同経腸用液 8、③同経腸用液 CF

[一 般 名] ①②人乳／グリセロリン酸カルシウム／グルコン酸カルシウム水和物／塩化カルシウム水和物／無水クエン酸ナトリウム／クエン酸カリウム／リン酸一水素マグネシウム／硫酸亜鉛水和物／塩化ナトリウム／硫酸銅、③人乳

[申 請 者 名] クリニジェン株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 7 月 30 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体のうち人乳及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和7年11月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ①プリミーフォート経腸用液 6、②同経腸用液 8、③同経腸用液 CF
- [一般名] ①②人乳／グリセロリン酸カルシウム／グルコン酸カルシウム水和物／塩化カルシウム水和物／無水クエン酸ナトリウム／クエン酸カリウム／リン酸一水素マグネシウム／硫酸亜鉛水和物／塩化ナトリウム／硫酸銅
- ③人乳
- [申請者] クリニジェン株式会社
- [申請年月日] 令和6年7月30日
- [剤形・含量] 1 ボトル（①15 又は 30 mL、②40 mL、③10 mL）中に別紙表3に示す有効成分・分量を含む液剤
- [申請区分] ①②医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、医療用医薬品（2）新医療用配合剤
- ③医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体のうち人乳及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。なお、原体のうち硫酸亜鉛水和物及び硫酸銅は劇薬として指定済みである。

### [効能又は効果]

極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理

### [用法及び用量]

本剤を下表のとおり母乳と混合して強化乳を調製し、経管又は経口投与する。通常、「強化乳 6」を 50 mL/kg/日から投与開始し、徐々に投与量を増やし、100 mL/kg/日に到達後は必要に応じて強化乳の切

替えを行う。栄養補給量は、160 mL/kg/日まで継続的に漸増する。また、必要に応じて160 mL/kg/日より増量することもできる。

なお、強化乳の投与開始時期、投与経路及び投与速度は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態等を考慮して決定する。また、強化乳の増量及び切替えは、体重増加速度、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して行う。

強化乳の種類	調製方法（混合比）			
	母乳	プリミーフォート 経腸用液 6	プリミーフォート 経腸用液 8	プリミーフォート 経腸用液 CF
「強化乳 6」	70 mL	30 mL	—	—
「強化乳 6、CF 4%追加」	70 mL	30 mL	—	4 mL
「強化乳 6、CF 8%追加」	70 mL	30 mL	—	8 mL
「強化乳 8」	60 mL	—	40 mL	—
「強化乳 8、CF 4%追加」	60 mL	—	40 mL	4 mL
「強化乳 8、CF 8%追加」	60 mL	—	40 mL	8 mL

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和7年3月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①プリミーフォート液 6、②同液 8、③同液 CF  
(①プリミーフォート経腸用液 6、②同経腸用液 8、③同経腸用液 CFに変更予定)
- [一般名] ①②人乳／グリセロリン酸カルシウム／グルコン酸カルシウム水和物／塩化カルシウム水和物／無水クエン酸ナトリウム／クエン酸カリウム／リン酸一水素マグネシウム／硫酸亜鉛水和物／塩化ナトリウム／硫酸銅  
③人乳
- [申請者] クリニジェン株式会社
- [申請年月日] 令和6年7月30日
- [剤形・含量] 1 ボトル (①15 又は 30 mL、②40 mL、③10 mL) 中に表3に示す有効成分・分量を含む液剤

## [申請時の効能・効果]

極低出生体重児及び超低出生体重児に対する人乳の栄養強化

## [申請時の用法・用量]

通常、経腸栄養量が1日あたり50 mL/kgに達した極低出生体重児又は超低出生体重児に、人乳(自母乳又はドナーミルク)を「プリミーフォート液 6」で強化する(人乳70%に対してプリミーフォート液 6を30%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 6」という)。栄養補給量は、1日あたり160 mL/kg(完全栄養)まで継続的に漸増する。

発育不良\*の場合は、「プリミーフォート液 8」への変更(人乳60%に対してプリミーフォート液 8を40%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 8」という)、及び又は「強化乳 6」又は「強化乳 8」の容量を100%としたときに「プリミーフォート液 CF」を4%又は8%を追加することにより強化することができる(以下、それぞれ「CF 4%追加」、「CF 8%追加」という)。

\*発育不良：乳児の体重増加が3日間で15g/kg/日未満

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....7

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

早産児・低出生体重児に対する栄養管理は、身体発育のみでなく、特有の合併症（壊死性腸炎、未熟児網膜症等）の罹患や神経学的予後への影響を避ける上で重要と考えられている（Pediatrics 2006; 117: 1253-61、Clinical Nut 2018; 38: 1289-95）。一方で、早産児・低出生体重児に対し、母乳のみから必要とされるタンパク質、エネルギー及びミネラルを補給することは困難であるため、栄養を強化した母乳を用いた栄養補給が必要とされている（Pediatr Int. 2020; 62: 124-7）。本邦の医療現場では、早産児・低出生体重児に対して、ウシ由来強化剤である HMS-1 及び HMS-2 で強化した母乳を用いた栄養補給が行われているが、これらの児では水分量が制限されていることが多いこと、個人差や泌乳期により母乳中のタンパク質濃度が低い場合もあることから、タンパク質及びエネルギーの目標摂取量の補給が困難な場合がある（NRN マニュアル）。したがって、児の水分制限の有無や母乳中の栄養素の多寡によらず、早産児・低出生体重児における栄養補給の推奨量を充足可能な母乳強化剤の開発が必要とされている。

本剤は、米国 Prolacta Bioscience 社により創製されたヒト由来の母乳強化剤であり、母乳と混合した際に、タンパク質、エネルギー及びミネラルが VLBW 児に対する推奨量を満たすように設計されている。2024 年 5 月現在、本剤は、海外では欧米を含む 10 の国又は地域で栄養製品として販売されている。

本邦における本剤の臨床開発は 20██年より開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、申請者より、「極低出生体重児及び超低出生体重児に対する人乳の栄養強化」を効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 有効成分

本剤の有効成分並びにその規格及び試験方法は表 1 のとおりである。

表 1 本剤の有効成分並びにその規格及び試験方法

	成分名	規格及び試験方法
製剤 6 及び製剤 8	人乳	— <sup>a</sup>
	グリセロリン酸カルシウム <sup>b</sup>	含量、性状、確認試験（定性反応、赤外吸収）、純度〔エタノール可溶物、重金属、ヒ素〕、乾燥減量、定量法（電位差滴定）
	グルコン酸カルシウム水和物 <sup>b</sup>	日局
	塩化カルシウム水和物 <sup>b</sup>	日局
	無水クエン酸ナトリウム <sup>b</sup>	薬添規
	クエン酸カリウム <sup>b</sup>	含量、性状、確認試験（定性反応）、純度試験〔溶状、塩化物、硫酸塩、重金属、ヒ素、シュウ酸塩、硫酸呈色物〕、乾燥減量、定量法（電位差滴定）
	リン酸一水素マグネシウム <sup>b</sup>	食添
	硫酸亜鉛水和物 <sup>b</sup>	日局
	塩化ナトリウム <sup>b</sup>	日局
製剤 CF	硫酸銅 <sup>b</sup>	食添
	人乳	— <sup>a</sup>

a：2.1.1 項参照。

b：「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針についての一部改正について」（平成 18 年 4 月 27 日付け薬食審査発第 0427002 号）に基づき、原薬として製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等が転用される。

人乳は、ドナーミルクの受領から製剤化まで一貫製造され、原薬として管理・保存されることはない。したがって、2.1.1 項では原料としての人乳について記述する。

## 2.1.1 人乳の管理

### 2.1.1.1 原材料（ドナーミルク）の管理

原材料であるドナーミルクは、問診、検診、血清学的検査（HTLV-I、HTLV-II、HCV、HBV、HIV-I、HIV-II及び梅毒）及び母乳の搾乳と保管に関する教育訓練の実施により適格性が確認された米国の健康なヒトより搾乳された母乳である。

### 2.1.1.2 製造方法

人乳の製造方法は、凍結したドナーミルクの受領・外観検査、プール・解凍及びリパック・保管・試験工程からなる。

人乳に対する試験として、XXXXXXXXXX、ウイルス及び細菌病原体のスクリーニング（HTLV-I、HTLV-II、HCV、HBV、HIV-I、HIV-II及び梅毒）、セレウス菌試験、ニコチンスクリーニング及び乱用薬物検査、粗悪化試験（XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX）及び粗悪化試験（XXXXXXXXXX）が実施される。

### 2.1.1.3 人乳の安定性

人乳の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 人乳の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a</sup>	10	-20°C未満	12 カ月	高密度ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップ

a：試験項目はpH、脂肪含量、タンパク質含量、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、人乳の有効期間は、高密度ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップを用いて、-20°C未満で保存するとき、12 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ボトル（製剤6及び製剤8：125 mL 容器、製剤CF：30 mL 容器）あたり表3に示す成分・分量を含有する液剤である。

表3 各製剤に含まれる成分及び分量

成分名	製剤6 (15 mL)	製剤6 (30 mL)	製剤8 (40 mL)	製剤CF (10 mL)
人乳	15.8 g	31.6 g	41.8 g	12.5 g <sup>a</sup>
グリセロリン酸カルシウム	156.1 mg	312.2 mg	299.1 mg	—
グルコン酸カルシウム水和物	31.2 mg	62.4 mg	59.8 mg	—
塩化カルシウム水和物	40.6 mg	81.2 mg	63.5 mg	—
無水クエン酸ナトリウム	64.9 mg	129.8 mg	115.1 mg	—
クエン酸カリウム	59.8 mg	119.6 mg	116.2 mg	—
リン酸一水素マグネシウム	17.3 mg	34.6 mg	30.4 mg	—
硫酸亜鉛水和物	2.3 mg	4.6 mg	6.7 mg	—
塩化ナトリウム	14.7 mg	29.4 mg	50.6 mg	—
硫酸銅	0.1 mg	0.2 mg	0.5 mg	—

a XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 人乳から得られたクリーム及び透過液からなる。

## 2.2.2 製造方法

製剤 6 及び製剤 8 の製造工程は、人乳解凍、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、低温殺菌、充填・施栓、検査・ネックバンド処理、表示・保管及び試験・保管工程からなる。

製剤 CF の製造工程は、人乳解凍、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、低温殺菌、充填・施栓、検査・ネックバンド処理、表示・保管及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、製剤 6 及び製剤 8 では██████████、██████████及び低温殺菌工程、製剤 CF では██████████低温殺菌工程とされている。

各製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

また、製剤 6、製剤 8 及び製剤 CF で共通の低温殺菌工程（██████████ ██████████）に対して実施された、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験の結果は、表 4 に示すとおりであった。

表 4 ウイルスクリアランス試験結果

	実施施設 <sup>b</sup>	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )						
		異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	ブタパルボウイルス	マウス微小ウイルス	ポリオウイルス	ウシ下痢症ウイルス
製剤 6 <sup>a</sup>	██████████	3.41	3.59	3.36	0.47	未実施	3.09	3.74
製剤 8	██████████	4.90	4.79	3.04	未実施	0.10	5.84	4.54
製剤 CF	██████████	3.35	5.42	3.14	0.51	未実施	4.00	3.07
	██████████	4.21	3.20	4.71	未実施	0.15	5.62	3.75

<sup>a</sup> ██████████  
<sup>b</sup> ██████████

ブタパルボウイルス及びマウス微小ウイルスに対するウイルスクリアランス試験の結果に関して、申請者は、以下の理由から、製剤 6、製剤 8 及び製剤 CF の製造工程で、パルボウイルス科の中で唯一ヒトへの感染性が知られているヒトパルボウイルス B19 は不活化されることが期待されると説明している。

- ウイルス試験では、ヒトパルボウイルス B19 の代わりに、ブタパルボウイルス、マウス微小ウイルス等のパルボウイルスが一般に使用されるが、ヒトパルボウイルス B19 の被包性ウイルス DNA は不安定な特性を有し、他の動物宿主のパルボウイルスと比べて熱による不活化に対する耐性が低いことが報告されていること (Transfusion 2007; 47: 1765-74)。
- ヒトパルボウイルス B19 は、60°C、12 分間の加熱により不活化されることが報告されていること (Transfusion 2002; 42: 1011-8、Zentrable Bakteriell 1992; 277: 219-23)。

申請者は、原材料であるドナーミルク及び原料である人乳に対する管理並びに製造工程中の低温殺菌工程を踏まえ、人乳は生物由来原料基準に適合すると説明している。

## 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において主に製造スケールの変更が複数回実施されているが、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている (変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする)。なお、臨床試験には変更前製法による製剤が使用された。

### 2.2.3 特性

製剤 6、製剤 8 及び製剤 CF に対する特性解析として、各製剤中のタンパク質のアミノ酸組成及び脂質の脂肪酸組成が分析され、いずれもヒト母乳中における報告値（タンパク質のアミノ酸組成：Food Nutr Res. 2016; 60: 31042、Nutrients 2013; 5: 4800-21、脂質の脂肪酸組成：Clinical Epidemiology and Global Health. 2019; 7: 153-9、EFSA Journal. 2014; 12: 3760）と同様であることが確認された。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤 6 及び製剤 8 の規格及び試験方法として、含量、性状、定量法 [カロリー、タンパク質 ( )、脂肪 ( )、カルシウム、銅、マグネシウム、リン、カリウム、ナトリウム及び亜鉛（以上、誘導結合プラズマ発光分光分析法）、塩素（電位差滴定）]、微生物限度試験及びセレウス菌試験が設定されている。

製剤 CF の規格及び試験方法として、含量、性状、定量法 [カロリー、タンパク質 ( )、脂肪 ( )]、微生物限度試験及びセレウス菌試験が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 5 のとおりである。製剤 6 の長期保存試験ではマトリキシング法が適用されている。

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 <sup>a</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製剤 6 (15 mL)	3	-20°C未満	24 カ月	高密度ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップ
	製剤 6 (30 mL)	3			
	製剤 8 (40 mL)	3			
	製剤 CF (10 mL)	3			

a：申請製法

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤 6、製剤 8 及び製剤 CF の有効期間は、一次容器として高密度ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップを用い、-20°C未満で保存するとき、いずれも 24 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 本剤による感染症の発症リスクについて

機構は、以下の点を踏まえると、本剤による感染症の発症リスクは低いと判断した。

- 適切なドナーへの教育及び手順に基づきドナーミルクが搾乳され、-18°C以下で冷凍保管されるため、搾乳から凍結したドナーミルクの受領までの汚染防止策がなされていること。
- 原材料であるドナーミルク及び原料である人乳に対する管理並びに製造工程中の低温殺菌工程を踏まえ、人乳は生物由来原料基準に適合していること。
- 本剤の製造工程で、表 4 に示すウイルスクリアランス能を有することが確認されていること。

- 海外において、製剤 6 及び製剤 8 は 2010 年、製剤 CF は 2013 年から栄養製品として販売されているが、本剤が販売又は流通されている全ての国又は地域において、2025 年 1 月まで本剤の使用による感染症疾患の報告はないこと。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本剤の組成設計 (7.R.1 項参照) 及び海外での使用実績 (7.R.3 項参照) を踏まえると、本剤と母乳を混合して調製した強化乳の栄養補給効果は推定可能であり、安全性上の問題もないと考えられることから、非臨床薬理試験は実施されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本剤に含まれる主要な成分であるタンパク質、脂肪、炭水化物及びミネラルはいずれも生体成分として存在するものであり、その体内動態は既知であることから、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本剤の組成設計 (7.R.1 項参照) 及び海外での使用実績 (7.R.3 項参照) を踏まえると、本剤について安全性上の問題はないと考えられることから、毒性試験は実施されていない。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本剤に含まれる主要な成分であるタンパク質、脂肪、炭水化物及びミネラルはいずれも生体成分として存在するものであり、その体内動態は既知であることから、生物薬剤学に関連する試験及び臨床薬理試験は実施されていない。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 1 試験が提出された。

表 6 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	20-CT-003	III	VLBW 児	147 例	本剤群：本剤と母乳を混合して調製した強化乳を、栄養補給プロトコル (表 8 参照) に従って投与する。 標準栄養群：ウン由来強化剤である HMS-1 又は HMS-2 の標準量の半量で調製した強化乳を投与開始し、その数日後から HMS-1 又は HMS-2 の標準量で調製した強化乳を投与する。	有効性 安全性

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（20-CT-003 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2021 年 10 月～2023 年 3 月）

VLBW 児を対象に、本剤又はウシ由来強化剤を母乳の栄養強化に使用した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された（目標症例数：146 例（各群 73 例）<sup>1)</sup>）。

主な選択基準は、在胎 31 週 0 日以前に出生し、登録まで絶食又は母乳による栄養補給のみであった、NICU に入院中の生後 10 日以内の VLBW 児（出生体重 1500 g 未満）とされた。

本試験に組み入れられた児は、治験実施医療機関及び出生体重（1000 g 以下／超）を層別因子として、本剤群又は標準栄養群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

栄養補給は、以下のとおり実施された。

#### (i) 出生～栄養強化開始前

いずれの群でも、出生後 24 時間以内（最長 3 日以内）に母乳による経腸栄養を 10～20 mL/kg/日から開始し、1 日ごとに 10～30 mL/kg/日ずつ増量することとされ、1 日あたりの経腸栄養量を 2～3 時間ごとに複数回に分割して投与<sup>2)</sup>することとされた。また、静脈栄養は、生後数時間以内に開始し、経腸栄養量が 120 mL/kg/日に達した時点又は児の血糖値が安定した時点で終了することとされた。

#### (ii) 栄養強化期

<本剤群>

経腸栄養量が 50 mL/kg/日に達した時点から、表 7 のとおり本剤と母乳を混合して調製した強化乳を、表 8 に従い、体重増加速度<sup>3)</sup>、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して、増量又は切替えを行いながら投与することとされた。なお、修正<sup>4)</sup> 34 週 1 日から 3 日以上かけて標準栄養に徐々に切り替えることとされた。

表 7 本剤による強化乳の調製方法

強化乳の種類	母乳	製剤 6	製剤 8	製剤 CF
強化乳 6	70 mL	30 mL	—	—
強化乳 6、CF 4%追加	70 mL	30 mL	—	4 mL
強化乳 6、CF 8%追加	70 mL	30 mL	—	8 mL
強化乳 8	60 mL	—	40 mL	—
強化乳 8、CF 4%追加	60 mL	—	40 mL	4 mL
強化乳 8、CF 8%追加	60 mL	—	40 mL	8 mL

1) NRNJ データベース（注釈 7 参照）を参考に、主要評価項目である出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度について、本剤群と標準栄養群の差を 0 g/kg/日、各群の標準偏差を 3.0 g/kg/日と仮定した。非劣性マージン 1.45 g/kg/日、検出力 80%、有意水準 0.025（片側）とした場合、本剤群の標準栄養群に対する非劣性を検証するために必要な症例数は 138 例（各群 69 例）となり、中止・脱落 5%を考慮して目標症例数は 146 例（各群 73 例）とされた。

2) 通常、重力によるポーラス投与又は補給時間を 30 分以内として投与することとされた。なお、嘔吐、吐き戻し、胃内容排出時間の遅延等が認められるが、腹部膨満、下痢、消化不良等の栄養不耐性の徴候が認められない場合には、補給時間を 30 分超として投与することも可能とされた。

3) Patel の指数関数法 (Pediatrics. 2005; 116: 1466-73) により、次式で算出された：体重増加速度 (g/kg/日) =  $1000 \times \ln(W_n/W_i) / (D_n - D_i)$ 。D<sub>i</sub>：起点となる体重測定日、D<sub>n</sub>：体重測定日、W<sub>i</sub>：起点となる体重 (g)、W<sub>n</sub>：D<sub>n</sub>における体重 (g)。なお、体重増加速度に基づく経腸栄養量の計算は、児の体重が出生体重を上回るまでは出生体重を用いることとされ、以後はその日の体重を用いることとされた。

4) 出生時の在胎期間に出生からの期間を加えたもの。

表 8 本剤群の栄養補給プロトコル

栄養補給の段階	強化乳の増量又は切替えの方法										
経腸栄養量が 50 mL/kg/日に達した時点	「強化乳 6」を開始する。										
	↓経腸栄養量を漸増										
経腸栄養量が 100 mL/kg/日に達した時点	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に生母の母乳を使用し、かつ補給時間が 30 分以内の場合：「強化乳 6」を継続する。</li> <li>主にドナーミルクを使用、又は補給時間が 30 分超の場合：「強化乳 6、CF 4%追加」に切り替える。</li> </ul>										
	↓経腸栄養量を漸増										
水分制限 <sup>a</sup> がない場合											
経腸栄養量が 160 mL/kg/日に達した後	160 mL/kg/日の経腸栄養量で 3 日間投与し、発育が十分 <sup>b</sup> の場合には、同じ強化乳を継続する。発育が十分 <sup>b</sup> でない場合には、下表に従い、使用している強化乳に応じた強化乳の切替えを行う。「強化乳 8、CF 8%追加」でも発育が十分 <sup>b</sup> でない場合には、経腸栄養量を 160 mL/kg/日超に増量する。										
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>切替え前</th> <th>切替え後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>「強化乳 6」</td> <td>「強化乳 6、CF 4%追加」</td> </tr> <tr> <td>「強化乳 6、CF 4%追加」</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>在胎 25 週 0 日未満で出生した場合、又は出生体重が 10 パーセント以下であった場合：「強化乳 8、CF 4%追加」</li> <li>在胎 25 週 0 日以上で出生し、かつ出生体重が 10 パーセント超であった場合：「強化乳 6、CF 8%追加」</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>「強化乳 6、CF 8%追加」</td> <td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td> </tr> <tr> <td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td> <td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td> </tr> </tbody> </table>	切替え前	切替え後	「強化乳 6」	「強化乳 6、CF 4%追加」	「強化乳 6、CF 4%追加」	<ul style="list-style-type: none"> <li>在胎 25 週 0 日未満で出生した場合、又は出生体重が 10 パーセント以下であった場合：「強化乳 8、CF 4%追加」</li> <li>在胎 25 週 0 日以上で出生し、かつ出生体重が 10 パーセント超であった場合：「強化乳 6、CF 8%追加」</li> </ul>	「強化乳 6、CF 8%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」	「強化乳 8、CF 4%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」
切替え前	切替え後										
「強化乳 6」	「強化乳 6、CF 4%追加」										
「強化乳 6、CF 4%追加」	<ul style="list-style-type: none"> <li>在胎 25 週 0 日未満で出生した場合、又は出生体重が 10 パーセント以下であった場合：「強化乳 8、CF 4%追加」</li> <li>在胎 25 週 0 日以上で出生し、かつ出生体重が 10 パーセント超であった場合：「強化乳 6、CF 8%追加」</li> </ul>										
「強化乳 6、CF 8%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」										
「強化乳 8、CF 4%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」										
水分制限 <sup>a</sup> がある場合											
経腸栄養量が 130 mL/kg/日に達した時点	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に生母の母乳を使用し、かつ補給時間が 30 分以内の場合：「強化乳 8」に切り替える。</li> <li>主にドナーミルクを使用、又は補給時間が 30 分超の場合：「強化乳 8、CF 4%追加」に切り替える。</li> </ul>										
経腸栄養量が 130 mL/kg/日に達した後	130 mL/kg/日の経腸栄養量で 3 日間投与し、発育が十分 <sup>b</sup> な場合には、同じ強化乳を継続する。発育が十分 <sup>b</sup> でない場合には、下表に従い、使用している強化乳に応じた強化乳の切替えを行う。「強化乳 8、CF 8%追加」でも発育が十分 <sup>b</sup> でない場合には、経腸栄養量を 130 mL/kg/日超の耐用量に増量する。										
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>切替え前</th> <th>切替え後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>「強化乳 8」</td> <td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td> </tr> <tr> <td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td> <td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td> </tr> </tbody> </table>	切替え前	切替え後	「強化乳 8」	「強化乳 8、CF 4%追加」	「強化乳 8、CF 4%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」				
切替え前	切替え後										
「強化乳 8」	「強化乳 8、CF 4%追加」										
「強化乳 8、CF 4%追加」	「強化乳 8、CF 8%追加」										

a : 医学的理由により経腸栄養量が 130 mL/kg/日以上 160 mL/kg/日未満に制限されている場合

b : 3 日間の体重増加速度が 15 g/kg/日以上の場合

#### <標準栄養群>

経腸栄養量が 100~120 mL/kg/日に達した時点から、ウシ由来強化剤である HMS-1 又は HMS-2(表 9)の標準量の半量(1包を母乳 60 mL と混合)で調製した強化乳を投与開始し、その数日後から HMS-1 又は HMS-2 の標準量(1包を母乳 30 mL と混合)で調製した強化乳を投与することとされた。なお、出生体重 1000 g 未満の ELBW 児では、治験責任医師の判断により、経腸栄養量が 50 mL/kg/日に達した時点又はより早期の時点から、標準量の半量で調製した強化乳を投与開始してもよいこととされた。

表 9 HMS-1 及び HMS-2 の組成<sup>a</sup>

	HMS-1	HMS-2
原材料名	でんぷん分解物（国内製造） 乳タンパク質消化物（乳成分を含む） ミルクカルシウム グリセロリン酸カルシウム グルコン酸ナトリウム クエン酸ナトリウム	デキストリン 乳タンパク質消化物（乳成分を含む） 中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT） ミルクカルシウム パーム油 グルコン酸カルシウム グリセロリン酸カルシウム クエン酸ナトリウム リン酸カリウム 炭酸カリウム
栄養成分	1包（0.8g）中 エネルギー 3 kcal タンパク質 0.22 g 脂質 0.013 g 炭水化物 0.46 g 食塩相当量 0.007 g カルシウム 21 mg リン 12 mg カリウム 3.1 mg	1包（1.3g）中 エネルギー 6 kcal タンパク質 0.3 g 脂質 0.3 g 炭水化物 0.53 g ナトリウム 5.6 g カルシウム 30 mg リン 18 mg カリウム 7.5 mg

a：製品の外箱表示に基づく

無作為化された 147 例（本剤群 77 例（うち日本人 70 例）、標準栄養群 70 例（うち日本人 59 例）、以下同順）全例に治験治療が施され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（7 例、1 例）であり、中止理由は死亡 4 例（3 例、1 例）、有害事象 3 例（3 例、0 例）、その他 1 例（1 例<sup>5</sup>、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度は表 10 のとおりであり、本剤群と標準栄養群の差の片側 97.5%CI の下限値（0.3214 g/kg/日）は事前に設定された非劣性限界値（-1.45 g/kg/日）を上回ったことから、本剤群の標準栄養群に対する非劣性が示された。

表 10 出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度（ITT 集団）

	本剤群（77 例）	標準栄養群（70 例）
出生体重（g）	908.1±264.13	947.6±275.90
修正 34 週 0 日における体重（g） <sup>a</sup>	1786.2±277.8	1592.4±273.9
出生から修正 34 週 0 日までの期間（日）	47.2±17.6	44.3±16.3
出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度 <sup>a,b</sup> （g/kg/日）	13.44±3.914	11.96±3.061
群間差の平均値 [片側 97.5%CI 下限値]（g/kg/日）	1.48 [0.3214]	—

平均値±標準偏差

a：修正 34 週 0 日までに中止した症例（本剤群：7 例、標準栄養群：1 例）における修正 34 週 0 日の体重の欠測値は、中止前の最終投与時の体重で補完された。

b：体重増加速度は、Patel の指数関数法（Pediatrics. 2005; 116: 1466-73）により、次式で算出された。

$$\text{体重増加速度 (g/kg/日)} = [1000 \times \ln (W_n/W_i)] / (D_n - D_i)$$

(W<sub>i</sub>：出生体重（生後 48 時間以内）（g）、W<sub>n</sub>：修正 34 週 0 日における体重（g）、D<sub>n</sub>-D<sub>i</sub>：出生から修正 34 週 0 日までの期間（日））

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 32.5%（25/77 例）、標準栄養群 21.4%（15/70 例）であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 11 のとおりであった。

5) 130 mL/kg/日以上授乳ができなかったため

表 11 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (77 例)	標準栄養群 (70 例)
細菌性疾患キャリアー	3.9 (3)	1.4 (1)
肺炎	3.9 (3)	1.4 (1)
胃食道逆流性疾患	3.9 (3)	0 (0)
投薬過誤	3.9 (3)	0 (0)
おむつ皮膚炎	2.6 (2)	2.9 (2)
皮膚びらん	2.6 (2)	1.4 (1)
腎尿細管性アシドーシス	1.3 (1)	2.9 (2)
皮膚炎	0 (0)	2.9 (2)

% (例数)

死亡は、本剤群で 3 例（新生児死亡（壊死性腸炎による）、敗血症、敗血症性ショック各 1 例）、標準栄養群で 2 例（新生児遷延性肺高血圧症、緑膿菌性髄膜炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験治療との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤群で 6 例（腹部膨満・下痢、消化不良、新生児死亡<sup>6)</sup>、敗血症<sup>6)</sup>、敗血症性ショック<sup>6)</sup>、栄養補給不耐性）、標準栄養群で 1 例（緑膿菌性髄膜炎<sup>6)</sup>）に認められ、このうち本剤群の腹部膨満、下痢、消化不良及び栄養補給不耐性は治験治療との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の組成設計について

申請者は、本剤の組成設計について、以下のように説明した。

製剤 6、製剤 8 及び製剤 CF のタンパク質、エネルギー及びミネラルの組成は、以下の点を考慮して設計された。

- 製剤 6 又は製剤 8 と母乳を混合して調製した強化乳により、160 mL/kg/日の投与で AAP ガイダンスにおける VLBW 児に対するタンパク質、エネルギー及びミネラルの推奨量の補給が可能になること。また、製剤 8 と母乳を混合して調製した強化乳により、混合する母乳中のタンパク質が想定値よりも低い場合、医学的に水分制限が必要で 160 mL/kg/日の投与が困難な場合等にもタンパク質の推奨量の補給が可能になること（表 12）。なお、ミネラルのうち鉄については、人乳中のラクトフェリンと反応し、ラクトフェリンの有する抗菌作用が減弱する懸念があることから、本剤には配合しておらず、必要に応じて本剤とは別に補給する必要がある。
- 製剤 CF を母乳に混合することにより、母乳中のエネルギーが想定値よりも低い場合等に、投与容量を大幅に増加させずにエネルギーの追加補給が可能になること（表 13）。

6) 死亡例と同一

表 12 製剤 6 又は製剤 8 と母乳を混合して調製した強化乳の栄養組成と  
AAP ガイダンスにおける VLBW 児に対する推奨量の比較

	早期産母乳 <sup>a</sup> (/160 mL)	早期産母乳 <sup>a</sup> で 調製した強化乳 <sup>c</sup>		正期産母乳 <sup>b</sup> (/160 mL)	正期産母乳 <sup>b</sup> で 調製した強化乳 <sup>c</sup>		AAP ガイダ ンス (/kg/日)
		強化乳 6 (/160 mL)	強化乳 8 (/160 mL)		強化乳 6 (/160 mL)	強化乳 8 (/160 mL)	
タンパク質	2.6 g	4.6 g	5.4 g	1.4 g	3.8 g	4.6 g	3.5~4.5 g
脂質	5.6 g	8.6 g	9.6 g	5.6 g	8.6 g	9.6 g	4.8~6.6 g
炭水化物	11.7 g	12.3 g	12.3 g	13.1 g	13.3 g	13.1 g	11.6~13.2 g
エネルギー	107.2 kcal	144.2 kcal	156.5 kcal	108.0 kcal	144.8 kcal	157.0 kcal	110~130 kcal
ナトリウム	44.8 mg	107.8 mg	112.3 mg	29.6 mg	97.3 mg	103.2 mg	69~115 mg
カリウム	80.0 mg	149.1 mg	148.5 mg	76.0 mg	146.4 mg	146.1 mg	78~195 mg
塩化物	92.8 mg	167.5 mg	170.6 mg	68.0 mg	150.2 mg	155.7 mg	105~177 mg
カルシウム	40.0 mg	201.6 mg	194.9 mg	36.0 mg	198.9 mg	192.5 mg	120~200 mg
マグネシウム	5.3 mg	14.1 mg	13.6 mg	5.3 mg	14.1 mg	13.6 mg	8~15 mg
リン	23.2 mg	107.8 mg	106.9 mg	20.8 mg	106.1 mg	105.4 mg	60~140 mg
鉄	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg	2~3 mg
亜鉛	0.6 mg	2.2 mg	2.2 mg	0.3 mg	1.9 mg	2.1 mg	1.4~2.5 mg
銅	60.8 µg	181.8 µg	170.9 µg	48.0 µg	172.8 µg	163.2 µg	100~230 µg
マンガン	0.6 µg	3.8 µg	3.5 µg	0.5 µg	3.7 µg	3.5 µg	1~15 µg
ヨウ素	28.5 µg	32.2 µg	32.3 µg	24.0 µg	29.0 µg	29.6 µg	10~55 µg
セレン	3.8 µg	7.2 µg	8.3 µg	3.2 µg	6.7 µg	8.0 µg	5~10 µg
クロム	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	30~2250 ng
モリブデン	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	0.3~5 µg

a : Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines. S.Karger AG; 2021. 122: p430-49

b : AAP ガイダンス

c : 各強化乳の調製方法は表 7 を参照。

d : 母乳値が利用可能でなかった、製剤値が定量限界未満であった、又は両方のため算出できず。

表 13 各強化乳に含まれるタンパク質、脂質、炭水化物及びエネルギーの含量

	早期産母乳 <sup>a</sup>	早期産母乳 <sup>a</sup> で調製した強化乳 <sup>c</sup>					
		強化乳 6	強化乳 6、 CF 4%追加	強化乳 6、 CF 8%追加	強化乳 8	強化乳 8、 CF 4%追加	強化乳 8、 CF 8%追加
タンパク質 (g)	2.6	4.6	4.5	4.3	5.4	5.2	5.0
脂質 (g)	5.6	8.6	10.2	11.6	9.6	11.1	12.4
炭水化物 (g)	11.7	12.3	12.5	12.6	12.3	12.5	12.6
エネルギー (kcal)	107.2	144.2	155.2	165.5	156.5	167.1	176.9
	正期産母乳 <sup>b</sup>	正期産母乳 <sup>b</sup> で調製した強化乳 <sup>c</sup>					
		強化乳 6	強化乳 6、 CF 4%追加	強化乳 6、 CF 8%追加	強化乳 8	強化乳 8、 CF 4%追加	強化乳 8、 CF 8%追加
タンパク質 (g)	1.4	3.8	3.7	3.6	4.6	4.5	4.3
脂質 (g)	5.6	8.6	10.2	11.6	9.6	11.1	12.4
炭水化物 (g)	13.1	13.3	13.4	13.5	13.1	13.2	13.3
エネルギー (kcal)	108.0	144.8	155.8	166.1	157.0	167.5	177.3

160 mL あたりの含量を示す。

a : Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines. S.Karger AG; 2021. 122: p430-49

b : AAP ガイダンス

c : 各強化乳の調製方法は表 7 を参照。

本剤の組成設計は、以下の点から、日本人 VLBW 児に対し栄養補給を行う上でも適切であると考え  
る。

- 静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版 (照林社; 2013. p212-3) で示された新生児に対する経腸栄養施行時の目標エネルギー量 (最低 100~120 kcal/kg/日)、並びに NRN マニュアルで示された VLBW 児に対するタンパク質及びエネルギーの必要量 (それぞれ 3.9~4 g/kg/日及び 105~127 kcal/kg/日) は、いずれも海外のレビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4: CD001071、Ann Nutr Metab. 2011; 58 Suppl 1: 8-18) に基づき設定されており、AAP ガイダンスにおけるタンパク質及びエネルギーの推奨量 (それぞれ 3.5~4.5 g/kg/日及び 110~130 kcal/kg/日) と同程度であること。

- 日本人の早期産又は正期産の母乳における栄養素（タンパク質、脂質、ミネラル等）の含有量（*Pediatr Int.* 1999; 41:70-7、*Nutrients* 2023; 15, 2278）は、外国人の早期産又は正期産の母乳における栄養素の含有量（*Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines.* S.Karger AG; 2021. 122: p430-49、AAP ガイダンス）と類似していること。
- 強化乳のタンパク質、エネルギー及びミネラル（Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na 及び Zn）の配合量は、概ね、JPN-DRI（2020 年版）における乳児の摂取目安量と同程度又は乳児用調製乳たる表示の許可基準（「特別用途食品の表示許可等について」の全部改正について（令和元年 9 月 9 日付け消食常時第 296 号））の範囲内であること。

機構は、以下のように考える。VLBW 児に対する栄養補給の目標及び母乳中の栄養素は日本人と外国人と同様であると判断できることから、海外で VLBW 児に与える母乳の栄養強化に用いられている本剤を日本人 VLBW 児にも適用することは可能であり、本剤のタンパク質、エネルギー及びミネラルの組成は妥当であると判断する。また、ミネラルのうち、鉄については本剤に配合されないことから、必要に応じて補給する必要がある。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験のデザインについて

#### 7.R.2.1.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度としたことの妥当性について、以下のように説明した。新生児医療において、体重を追跡することは最も簡便かつ一般的な児の栄養状態の評価方法であり、本邦の NICU においても、成長の程度を示すパラメータとして日常的に頻繁に児の体重を測定している実態があることから、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は体重増加速度（g/kg/日）とした。また、修正 34 週以降は壊死性腸炎等の合併症のリスクが減少することが報告されていること（*Pediatrics.* 2012; 129: e298-304、*Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 103.e1-14）等から、体重増加速度の評価時期は修正 34 週 0 日までとした。

機構は、体重増加は新生児医療における一般的な児の栄養状態の評価指標であることに加え、VLBW 児の入院期間は児の在胎週数、出生体重等により異なるものの、修正 34 週頃には合併症のリスクが減少し、退院時期の検討が開始されることから、修正 34 週までの栄養管理が特に重要と考えられることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度としたことは妥当と判断する。

#### 7.R.2.1.2 非劣性試験としたことについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験において本剤群の標準栄養群に対する非劣性を検証することを主要な目的としたこと及び非劣性マージンを 1.45 g/kg/日と設定したことの妥当性について、以下のように説明した。現在、本邦の医療現場において、VLBW 児に対して、母乳のみでは不足するエネルギー、タンパク質、カルシウム、リン等を補給することを目的に、ウシ由来強化剤である HMS-1 又は HMS-2（表 9）で強化した母乳による栄養補給が標準的に行われている（NRN マニュアル）。また、海外において、VLBW 児に対する本剤を用いた栄養補給とウシ由来強化剤を用いた栄養補給により、同様の成長が認められたことが報告されている（*Nutr Clin Pract.* 2018; 33: 671-8、*Am J Clin Nutr* 2018;108:108-16 等）。したがって、

本剤を用いた栄養補給が、ウシ由来強化剤を用いた栄養補給に劣らないことを示すことにより、本剤の臨床的有用性を説明することは可能と考え、国内第Ⅲ相試験では、本剤群の標準栄養群に対する非劣性を検証することを主要な目的とした。

国内第Ⅲ相試験における非劣性マージンについて、本邦の医療現場で VLBW 児に対して標準的な栄養補給が行われた結果が反映されていると捉えられる NRNJ データベース<sup>7)</sup>における体重増加速度の分布を踏まえ、大半の症例が超えていると想定される値（分布の下側 25%点：10.42 g/kg/日<sup>8)</sup>）と平均値（11.85 g/kg/日<sup>8)</sup>）の差（1.43 g/kg/日）に基づき、体重増加速度 1.45 g/kg/日と設定した。当該非劣性マージンは、出生体重が 1000 g の児が体重増加速度 10.4 g/kg/日で成長した場合の生後 30 日目の体重（1366.2 g）と体重増加速度 11.85 g/kg/日で成長した場合の生後 30 日目の体重（1426.9 g）との差（30 日間で約 60 g の体重差）に相当するものであり、この差は臨床的に意味のある差ではないとの判断は国内の複数の医学専門家からも支持された。以上より、国内第Ⅲ相試験の非劣性マージンの設定は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、本邦の医療現場において、母乳のみでは栄養管理が困難な児に対して、ウシ由来強化剤で強化した母乳を用いた栄養補給が標準的に行われていること（NRN マニュアル）を踏まえると、本剤で強化した母乳により得られる成長・発育の程度が、ウシ由来強化剤で強化した母乳に劣らないことを示す試験デザインとしたことは妥当と判断する。また、本邦の医療現場で VLBW 児に対して標準的な栄養補給が行われた結果が反映されていると捉えられる NRNJ データベース<sup>7)</sup>における体重増加速度の分布において、下側 25%点を超えていれば、標準的な栄養補給が適切に行われたものと判断し得ることから、その値と平均値の差に基づき非劣性マージンを 1.45 g/kg/日と設定したことは妥当と判断する。

また、冷凍した液体である本剤と粉末であるウシ由来強化剤（HMS-1 又は HMS-2）の剤形及び栄養補給プロトコルの違いを踏まえると、国内第Ⅲ相試験を非盲検試験として実施したことはやむを得ず、主要評価項目である体重増加速度は客観的な評価指標であることも考慮すると、国内第Ⅲ相試験の結果に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断する。

#### 7.R.2.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度の結果は表 10 のとおりであり、本剤群と標準栄養群の差の片側 97.5%CI の下限値（0.3214 g/kg/日）は事前に設定された非劣性限界値（-1.45 g/kg/日）を上回ったことから、本剤群の標準栄養群に対する非劣性が示された。したがって、本剤について母乳の栄養強化剤としての有効性が示されたと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤について、母乳の栄養強化剤として、本邦の医療現場で標準的に用いられているウシ由来強化剤に劣らない有効性が示されたと判断する。

7) NRNJ が運営する、本邦の総合周産期母子医療センター及び主要新生児医療施設（2018 年 1 月時点で 192 施設）に入院して治療を受けた在胎期間 32 週未満又は出生体重 1500 g 以下の新生児を対象としたデータ。

8) 2015 年の結果を用いた。

### 7.R.3 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況及び以下の検討結果から、本剤の有効性を踏まえると（7.R.2 項参照）、本剤の安全性は許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 死亡、遅発型敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症について

申請者は、死亡並びに VLBW 児においてよくみられる合併症のうち、予後に大きく影響するため特に重要な事象である、遅発型敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、死亡、遅発型敗血症、Bell 分類 Stage II 以上の壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症のいずれかが認められた児の割合は、本剤群 77.9%（60/77 例）、標準栄養群 68.6%（48/70 例）であった。その内訳は表 14 のとおりであり、死亡及び临床上重要な有害事象のいずれについても、本剤群と標準栄養群で発現割合に大きな差異は認められなかった。なお、本剤群において、壊死性腸炎により新生児死亡となった児、敗血症により死亡に至った児、及び敗血症性ショックにより死亡に至った児の在胎期間／出生体重はそれぞれ、23 週 6 日／652 g（動脈管開存を合併）、22 週 0 日／433 g 及び 24 週 5 日／722 g といずれも未熟性の高い児であり、いずれも本剤と死亡に至った有害事象との因果関係は否定されている。

表 14 死亡及び临床上重要な有害事象が認められた児の割合（安全性解析対象集団）

		全体	在胎期間別				
			22 週 0 日 ～23 週 6 日	24 週 0 日 ～25 週 6 日	26 週 0 日 ～27 週 6 日	28 週 0 日 ～29 週 6 日	30 週 0 日 ～31 週 6 日
死亡	本剤群	3.9 (3/77)	20.0 (2/10)	5.6 (1/18)	0 (0/18)	0 (0/20)	0 (0/11)
	標準栄養群	2.9 (2/70)	20.0 (1/5)	0 (0/14)	6.3 (1/16)	0 (0/21)	0 (0/14)
遅発型敗血症	本剤群	2.6 (2/77)	10.0 (1/10)	5.6 (1/18)	0 (0/18)	0 (0/20)	0 (0/11)
	標準栄養群	2.9 (2/70)	0 (0/5)	0 (0/14)	12.5 (2/16)	0 (0/21)	0 (0/14)
壊死性腸炎 (Bell 分類 Stage II 以上)	本剤群	1.3 (1/77)	10.0 (1/10)	0 (0/18)	0 (0/18)	0 (0/20)	0 (0/11)
	標準栄養群	0 (0/70)	0 (0/5)	0 (0/14)	0 (0/16)	0 (0/21)	0 (0/14)
気管支肺異形成症	本剤群	74.0 (57/77)	80.0 (8/10)	88.9 (16/18)	77.8 (14/18)	70.0 (14/20)	45.5 (5/11)
	標準栄養群	64.3 (45/70)	60.0 (3/5)	92.9 (13/14)	87.5 (14/16)	38.1 (8/21)	50.0 (7/14)
重症未熟児網膜症	本剤群	18.2 (14/77)	50.0 (5/10)	44.4 (8/18)	5.6 (1/18)	0 (0/20)	0 (0/11)
	標準栄養群	17.1 (12/70)	60.0 (3/5)	42.9 (6/14)	18.8 (3/16)	0 (0/21)	0 (0/14)

%（発現例数/対象例数）

また、国内第Ⅲ相試験における本剤群の死亡、遅発型敗血症、Bell 分類 Stage II 以上の壊死性腸炎及び重症未熟児網膜症の発現割合は、NRNJ データベースで報告された VLBW 児における発現割合（それぞれ 5%、7%、1%及び 17%）と同程度であった。気管支肺異形成症の発現割合は、NRNJ データベースで報告された VLBW 児における発現割合（28%）よりも高かったが、これは、NRNJ データベースに登録された VLBW 児の平均在胎期間及び平均出生体重が 29.2 週及び 1098 g であったのに対し、国内第Ⅲ相試験の本剤群では 27.1 週及び 908.1g と、より未熟性の高い集団が組み入れられたことに起因するものと考えられる。

以上より、本剤の臨床使用時の死亡並びに遅発型敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症については、本邦の NICU における管理下であれば、臨床的に大きな問題となる懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における死亡並びに遅発性敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症の発現割合は、本剤群と標準栄養群で大きく異なるもの、本剤群での発現がやや多い傾向が認められた。しかしながら、在胎期間別のこれらの事象の発現状況（表 14）を踏まえれば、在胎期間が 26 週未満の未熟性の高い児が本剤群に多く組み入れられていることが、当該結果の一因となっている可能性があると考え。加えて、壊死性腸炎の発現例を含む死亡例については、在胎期間が 22～24 週の特に未熟性が高く、動脈管開存、重症感染症等も認められた児であり、これらの症例の臨床経過は、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給の安全性上の懸念を示唆するものではなかった。したがって、死亡並びに遅発性敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症に関する本剤の安全性は、ウシ由来強化剤と同程度であり、本剤はウシ由来強化剤と同様に、VLBW 児等の管理を担う医師の下で使用されることも踏まえると、本邦の医療現場において、これらの事象の発現が臨床的に大きな問題となる懸念はないと判断する。

#### 7.R.3.2 胃腸障害及び栄養補給不耐性について

申請者は、VLBW 児においてよくみられる症状である、胃腸障害及び栄養補給不耐性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、MedDRA SOC「胃腸障害」に該当する有害事象の発現割合は、本剤群で 6.5% (5/77 例)、標準栄養群で 2.9% (2/70 例) であった。栄養補給不耐性は本剤群で 1.3% (1/77 例) に認められ、標準栄養群では認められなかった。これらの胃腸障害及び栄養補給不耐性に関する有害事象はいずれも非重篤であったが、本剤群の 3 例（腹部膨満・下痢、消化不良、栄養補給不耐性各 1 例）が治験薬の投与中止に至り、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。しかしながら、消化不良又は栄養補給不耐性を発現した 2 例については、いずれも投与中止後に追加の措置を受けることなく回復し、腹部膨満・下痢を発現した 1 例についても、投与中止後に酪酸菌製剤による治療が行われ、転帰は回復であった。

以上より、本剤使用時には、胃腸障害及び栄養補給不耐性の発現に注意することから、児の状態を十分に観察し、症状が認められた場合には直ちに中止して適切な処置を行う旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において本剤群で発現した腹部膨満・下痢、消化不良及び栄養補給不耐性（各 1 例）は、治験薬の投与中止に至ったものの、転帰はいずれも回復であった。腹部膨満及び下痢は、嘔吐、血便と並んで壊死性腸炎の徴候である（小児科。金原出版; 2015. 56 (1): p9-15）ことから、発現時には直ちに適切な処置を行う必要があるものの、本剤が VLBW 児等の管理を担う医師の下で使用されることも踏まえると、使用時の胃腸障害及び栄養補給不耐性のリスクについて注意喚起を行うことにより、臨床的に問題とならない程度に管理可能と判断する。

#### 7.R.3.3 その他の安全性について

申請者は、その他の有害事象について起因する安全性上の懸念について、以下のとおり説明した。

海外において、本剤は、販売開始（2008年）以降これまでに10万人を超える児の栄養補給に使用されているが、現在までに特段の安全性上の懸念を示唆する報告はなく、VLBW児等に対して本剤で強化した母乳を用いた栄養補給を行ったときの有効性及び安全性を検討した複数の臨床研究においても、本剤の安全性上の懸念は示唆されていない（Breastfeed Med. 2016; 11: 70-4、J Pediatr. 2010; 156: 562-7等）。

また、以下の安全性情報を踏まえ、遅発型敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症並びに胃腸障害及び栄養補給不耐性以外の有害事象については、特段の懸念はないと考える。

- 国内第Ⅲ相試験において、上記の有害事象以外で治験薬との因果関係が否定されなかった事象として高カリウム血症1例が認められたが、高カリウム血症に対する追加の処置を行うことなく回復したこと
- 腎臓が未成熟な児ではタンパク質の負荷により代謝性アシドーシスを生じる可能性があるが（Cecil Textbook of Medicine 20<sup>th</sup> edition. W.B. Saunders Company; 1996: p546-9）、国内第Ⅲ相試験の本剤群における代謝性アシドーシス1例、及び米国において2020年から2025年1月までに報告された代謝性アシドーシス24件について、いずれも本剤との因果関係は否定されており、加えて、本邦におけるVLBW児等の栄養管理では、血液ガスのモニタリングが一般的に行われていること（NRNマニュアル）。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤による補給を意図して添加しているミネラル（ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、リン酸塩、亜鉛及びマグネシウム）及び栄養学的検査値（アルブミン及びプレアルブミン）の血中濃度推移は、本剤群と標準栄養群と同様であり、両群とも概ね正常範囲で維持されていたこと。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況、ミネラル及び栄養学的検査値の血中濃度推移、並びに海外における本剤使用時の安全性情報を踏まえると、本邦での本剤の臨床使用に際し、7.R.3.1及び7.R.3.2で述べた以外の事象に関して、特段の懸念は認められないと判断する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ヒト由来強化剤である本剤で強化した母乳を用いた栄養補給には、本邦の医療現場で標準的に実施されているウシ由来強化剤（HMS-1及びHMS-2）で強化した母乳を用いた栄養補給と比較して、以下のような特徴を有する。

- 本剤で強化した母乳には、HMS-1及びHMS-2で強化した母乳よりも多くのタンパク質及びエネルギーを含むことから、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給により、VLBW児におけるタンパク質及びエネルギーの目標量（それぞれ4.0 g/kg/日及び105～127 kcal/kg/日）（NRNマニュアル）を160 mL/kg/日の投与で達成することができ、さらに、HMS-1及びHMS-2には含まれないマグネシウム、銅、亜鉛といった微量元素を補給することができる。
- 本剤で強化した母乳を用いた栄養補給は、ウシ由来乳児用調整乳又はウシ由来強化剤を用いた栄養補給と比較して、良好な成長が認められ、壊死性腸炎等の重要な合併症の発現リスクが低いことが複数の臨床研究で報告されている（Breastfeed Med. 2016; 11: 70-4、J Pediatr. 2010; 156: 562-7等）。

国内第Ⅲ相試験の結果、本剤について、母乳の栄養強化剤として本邦の医療現場で標準的に使用されているウシ由来強化剤に劣らない栄養補給効果が示され、安全性は許容可能であったことから、本剤は、

乳児に与える母乳の栄養強化剤の選択肢の一つとして、ウシ由来強化剤と同様に使用可能な薬剤と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果、本剤について母乳の栄養強化剤として、本邦の医療現場で標準的に行われているウシ由来強化剤に劣らない有効性が示され（7.R.2 項参照）、安全性は許容可能なものであった（7.R.3 項参照）ものの、ウシ由来強化剤と比較した壊死性腸炎等の重要な合併症の発現リスクの低減については明確ではないと考える。したがって、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給が、本邦の医療現場で標準的に行われているウシ由来強化剤で強化した母乳を用いた栄養補給よりも優れているとまでは判断できないが、日本人の乳児に対する栄養管理において、本剤は有用な選択肢の一つとなり得ると判断でき、臨床現場に提供する意義があると考えます。

#### 7.R.5 効能・効果及び投与対象について

本剤の申請効能・効果は「極低出生体重児及び超低出生体重児に対する人乳の栄養強化」である。

機構は、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給は、ウシ由来強化剤で強化した母乳を用いた栄養補給と同様の位置付けで実施されることが想定されること（7.R.4 項参照）、及び海外における本剤の投与対象は VLBW 児に限定されていないことを踏まえ、効能・効果において本剤の投与対象を出生体重で一律に規定することの必要性、並びに国内第Ⅲ相試験に組み入れられなかった出生体重 1500 g 以上の乳児に対する本剤の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。VLBW 児を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の臨床的有用性が示された。また、海外において、本剤は、先天性胃腸障害又は先天性心疾患を有する場合等、出生体重が 1500 g 以上と想定される正期産又は後期早産の乳児であっても、母乳又はウシ由来栄養製品では栄養管理が困難な児に対して使用されている実態があり、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給が、これらの児に対しても有効かつ安全であることを示唆する報告がある（Poster presented at Pediatric Academic Societies Meeting 2023 <abstract #87>、Cardiol Young. 2024; 11: 2491-4）。加えて、本剤の組成を踏まえると、出生体重が 1500 g 以上かつ母乳又はウシ由来栄養製品では栄養管理が困難な児に対して、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給を行った際にも、有効性及び許容可能な安全性が期待できると考える。

以上に加え、本剤の組成は VLBW 児における推奨栄養量に基づき設計されていることを踏まえ、VLBW 児以外の児に対する本剤投与の適否は、在胎期間、体重、症状、栄養状態を考慮して慎重に判断する必要があることについて、効能・効果に関連する注意で注意喚起した上で、効能・効果を「乳児に対する人乳の栄養強化」と設定することとする。

機構は、以下のように考える。VLBW 児を対象とした国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、本剤の臨床的有用性が示されたことに加え、以下の点を踏まえると、国内第Ⅲ相試験に組み入れられなかった出生体重が 1500 g 以上の児についても本剤の投与対象とすることは許容可能である。したがって、本剤の投与の適否は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態に加え、本剤の組成は VLBW 児における推奨栄養量に基づき設計されていることも考慮して判断する必要がある旨について注意喚起した上で、本剤の投与対象を VLBW 児に限定しないとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 本邦の医療現場において、先天性胃腸障害又は先天性心疾患を有する場合等、出生体重 1500 g 以上であっても、母乳のみでは栄養管理が困難な児に対して、VLBW 児と同様に、ウシ由来強化剤で強化した母乳を用いた栄養補給が医師の判断に基づき行われている状況があり、本剤の臨床的位置付け（7.R.4 項参照）を踏まえると、本剤の投与対象を VLBW 児に限定する必要性は低いと考えられること。
- 海外において、先天性疾患を有する出生体重が 1500 g 以上の児に対し、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給が有効かつ安全に行われたことが報告されていること（Poster presented at Pediatric Academic Societies Meeting 2023 <abstract #87>、Cardiol Young. 2024; 11: 2491-4）、並びに本剤の組成（7.R.1 項参照）を踏まえると、本邦における、出生体重が 1500 g 以上かつ母乳又はウシ由来栄養製品では栄養管理が困難な児に対して、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給を行った際に、臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が期待できる蓋然性は高いと考えられること。

以上を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のとおりとすることが適切と判断する。

#### [効能・効果]

極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理

#### [効能・効果に関連する注意]

- 本剤は、極低出生体重児の他、特に下記の状態で体重増加不全が認められる場合に使用を検討すること。
  - ・先天性胃腸障害又は先天性心疾患を有する場合
  - ・消化管術後
- 児の在胎期間、体重、症状、栄養状態に加え、本剤の組成は極低出生体重児における推奨栄養量に基づき設計されていることも考慮して、本剤投与の適否を判断すること。

### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤は、海外で早産児・低出生体重児に与える母乳の栄養強化に広く使用されている。また、VLBW 児に対するタンパク質、エネルギー及びミネラルの推奨量は日本人と外国人で同程度であり、経腸栄養の開始時期、増量速度、投与経路、投与間隔等の栄養計画も国内外で同様である（NRN マニュアル、Clin Nutr. 2018; 37: 2309-14）。したがって、国内第Ⅲ相試験における本剤の栄養補給プロトコル（表 8）は、海外で標準的に使用されている本剤の用法・用量と同一とした。国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の母乳の栄養強化剤としての臨床的有用性が示されたことから、本剤の増量及び切替えの判断に係る具体的な基準等も含め、国内第Ⅲ相試験における栄養補給プロトコルに従って本剤が投与されるよう、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、新生児医療に関して、栄養強化の方針や運用に概ね国内外差はないことから、国内第Ⅲ相試験における本剤の栄養補給プロトコルを、海外で標準的に使用されている本剤の用法・用量と同一としたことは妥当である。国内第Ⅲ相試験の結果、本剤

の母乳の栄養強化剤としての臨床的有用性が示されたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験における本剤の栄養補給プロトコルに沿って、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定する方針は妥当である。しかしながら、国内第Ⅲ相試験における本剤の栄養補給プロトコルと同一の内容を厳密に規定した場合、様々な病態や基礎疾患を有する新生児に対して、個々の児の状態を考慮して細やかな栄養計画を進めていく上で、対応が困難となる可能性がある。

以上を踏まえ、機構は申請者に、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の設定を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の用法・用量には、国内第Ⅲ相試験における本剤の栄養補給プロトコルのうち、本剤の有効性及び安全性を担保する上で特に重要な要素である、強化乳の調製方法、投与経路、強化乳の開始時及び標準の投与量、並びに強化乳の増量又は切替えは、体重増加速度、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、本剤と混合する母乳の種類、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して行う旨を規定する。その上で、本剤の使用に際して、最新の知見も考慮した個々の児の状態に応じた栄養管理が行いやすくなるよう、公的研究班の医学専門家と連携して本剤で強化した母乳を用いた栄養補給の具体的な方法を含めた早産児・低出生体重児に対する栄養計画を示したガイドラインを策定するとともに、本剤の用法・用量に関連する注意において、強化乳の増量又は切替えにおいては当該ガイドライン等を参考にすよう注意喚起することとする。さらに、国内第Ⅲ相試験における詳細な栄養補給プロトコルとその設定根拠等を情報提供するための医療従事者向けの資料を作成することとする。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、申請者が提示した記載方針は妥当であり、以下のとおりとすることが適切と判断する。本剤の投与を必要とする乳児の病態や合併する疾患は多種多様であり、個々の児の状態に応じた栄養管理を行うことが重要であることを踏まえ、今後策定予定の栄養計画に係るガイドライン等を参考に、本剤の適切な使用を図ることが適切であると考え。

#### [用法・用量]

本剤を下表のとおり母乳と混合して強化乳を調製し、経管又は経口投与する。通常、「強化乳 6」を 50 mL/kg/日から投与開始し、徐々に投与量を増やし、100 mL/kg/日に到達後は必要に応じて強化乳の切替えを行う。栄養補給量は、160 mL/kg/日まで継続的に漸増する。また、必要に応じて 160 mL/kg/日より増量することもできる。

なお、強化乳の投与開始時期、投与経路及び投与速度は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態等を考慮して決定する。また、強化乳の増量及び切替えは、体重増加速度、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して行う。

強化乳の種類	調製方法（混合比）			
	母乳	プリミーフォート 経腸用液 6	プリミーフォート 経腸用液 8	プリミーフォート 経腸用液 CF
「強化乳 6」	70 mL	30 mL	—	—
「強化乳 6、CF 4%追加」	70 mL	30 mL	—	4 mL
「強化乳 6、CF 8%追加」	70 mL	30 mL	—	8 mL
「強化乳 8」	60 mL	—	40 mL	—
「強化乳 8、CF 4%追加」	60 mL	—	40 mL	4 mL
「強化乳 8、CF 8%追加」	60 mL	—	40 mL	8 mL

#### [用法・用量に関連する注意]

- 強化乳の切替えは、下表を参考に段階的に行うこと。栄養補給量を 160 mL/kg/日よりも増量することの可否については、「強化乳 8、CF 8%追加」の 160 mL/kg/日の投与によっても成長・発育が不十分な場合に検討すること。なお、児の臨床状態等を考慮した強化乳の増量又は切替えについては、最新のガイドライン等を参考にすること。

切替え前	切替え後
「強化乳 6」	「強化乳 8」又は「強化乳 6、CF 4 %追加」
「強化乳 6、CF 4 %追加」	「強化乳 8、CF 4 %追加」又は「強化乳 6、CF 8 %追加」
「強化乳 6、CF 8 %追加」	「強化乳 8、CF 8 %追加」
「強化乳 8」	「強化乳 8、CF 4 %追加」
「強化乳 8、CF 4 %追加」	「強化乳 8、CF 8 %追加」

- 本剤の投与を終了し、ウン由来栄養製品を使用した栄養補給に移行するときは、3 日間程度かけて徐々に切替えを行うこと。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の製造販売後には、使用実態下における胃腸障害（腹部膨満感、下痢、消化不良）及び栄養補給不耐性並びに代謝性アシドーシスの発現状況を把握することを目的とした一般使用成績調査を実施する（調査方法：中央登録方式、調査期間：3 年 3 カ月、目標症例数：250 例）。観察期間は、本剤は最も早い早産である在胎 22 週から標準栄養に移行する修正 34 週までの最大 3 カ月間使用されることが想定されることから、3 カ月間とした。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験において、治験薬の投与中止に至った腹部膨満・下痢、消化不良及び栄養補給不耐性が各 1 例（1.3%）発現したことを踏まえ、使用実態下での安全性検討事項とする有害事象の発現割合が国内第Ⅲ相試験と同程度と仮定した場合に、その発現割合を一定の精度で推定することが可能な症例数として、250 例とする。

機構は、以下の点を踏まえると、現時点では、製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、本剤の製造販売後調査を実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により対応することで差し支えないと判断する。

- 本剤に配合される新有効成分である人乳は、適格性が確認されたドナーから提供された母乳を原材料として製造されるものであること（2 項参照）、並びに強化乳のタンパク質、エネルギー及びミネラルの組成（7.R.1 項参照）を踏まえると、本剤の配合成分に起因する安全性の懸念は小さいこと。
- 国内第Ⅲ相試験で認められた死亡、遅发型敗血症、壊死性腸炎、気管支肺異形成症及び重症未熟児網膜症並びに胃腸障害及び栄養補給不耐性を含む有害事象は、いずれも VLBW 児において比較的好くみられる事象であり、本邦の医療現場において、従来よりこれらの事象の発現に留意しながら新生児又は乳児の管理がなされてきたことを踏まえると、本剤によるこれらの事象の発現リスクは臨牀的に大きな問題とならない程度に管理可能と考えること（7.R.3 項参照）。
- 本剤は、海外において栄養製品としての規制のもと 10 年以上にわたり、10 万人を超える早産児又は合併症を有する乳児の栄養補給に使用されており、現在までに安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.3 項参照）。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目で強化した母乳を用いた栄養補給の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体のうち人乳及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。なお、原体のうち硫酸亜鉛水和物及び硫酸銅は劇薬として指定済みである。本品目は新生児及び乳児に対する栄養管理における選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 11 日

### 申請品目

[販 売 名]	①プリミーフォート経腸用液 6、②同経腸用液 8、③同経腸用液 CF
[一 般 名]	①②人乳／グリセロリン酸カルシウム／グルコン酸カルシウム水和物／塩化カルシウム水和物／無水クエン酸ナトリウム／クエン酸カリウム／リン酸一水素マグネシウム／硫酸亜鉛水和物／塩化ナトリウム／硫酸銅 ③人乳
[申 請 者]	クリニジェン株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 7 月 30 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.1 効能・効果及び投与対象について

審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果及び投与対象について」の項における検討を踏まえ、本剤の投与の適否は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態に加え、本剤の組成は VLBW 児における推奨栄養量に基づき設計されていることも考慮して判断する必要がある旨について注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理」と設定することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。その上で、専門委員より、以下の意見が出された。

- 本剤を必要とする児に適切に使用されるよう、関連学会と連携してガイドライン等を策定した上で、当該ガイドライン等を参考に本剤投与の適否の判断が行われることが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に本剤投与の適否が適切に判断されるよう関連学会と連携してガイドライン等を策定するよう求めた上で、効能・効果に関連する注意の項に、本剤投与の適否の判断に際し、最新のガイドライン等を参照すべき旨を明記することが適切と判断した。

以上より、機構は、以下のとおり効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に求め、申請者は対応する旨を回答した。

[効能・効果]

極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理

[効能・効果に関連する注意]

- 本剤は、極低出生体重児の他、特に下記の状態で体重増加不全が認められる場合に使用を検討すること。
  - 先天性胃腸障害又は先天性心疾患を有する場合
  - 消化管術後
- 児の在胎期間、体重、症状、栄養状態に加え、本剤の組成は極低出生体重児における推奨栄養量に基づき設計されていることも考慮して、本剤投与の適否を判断すること。なお、本剤投与の適否の判断においては、最新のガイドライン等を参考にすること。

(下線部は審査報告(1)からの追記内容)

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表15に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表16に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表15 医薬品リスク管理計画書(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・胃腸障害(腹部膨満感、下痢、消化不良)、栄養補給不耐性	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表16 医薬品リスク管理計画書(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

1.3 リン酸一水素マグネシウム及び硫酸銅の規格及び試験方法について

審査報告(1)の確定後に、申請者より、以下の説明があった。本剤に配合されるリン酸一水素マグネシウム及び硫酸銅の規格及び試験方法のうち純度試験(■)の試験方法が、食添で規定される原子吸光度法ではなく誘導結合プラズマ質量分析法であることが判明した。分析法バリデーションの結果、■により、リン酸一水素マグネシウム及び硫酸銅に含まれる元素不純物を適切に管理可能と考えることから、当該試験法を純度試験(■)の試験方法として設定したい。

機構は、提示された分析法バリデーションの結果に基づき、当該試験法によりリン酸一水素マグネシウム及び硫酸銅に含まれる元素不純物を適切に管理可能と判断し、純度試験(■)の試験方法の設定について了承した。

## 1.4 その他

本申請においては、一部の製造工程や試験の実施施設が承認申請時までには確定していなかったために、当該施設に対する GMP 適合性調査の申請が大幅に遅延し、審査期間を延長せざるを得なかった。機構は、今後の医薬品開発にあたって、申請者は、GMP 適合性調査申請を含めた承認申請前及び審査期間中に必要な準備等が適時適切に行われる手順及び社内体制を整備する必要があると考える。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

### [効能・効果]

極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理

### [用法・用量]

本剤を下表のとおり母乳と混合して強化乳を調製し、経管又は経口投与する。通常、「強化乳 6」を 50 mL/kg/日から投与開始し、徐々に投与量を増やし、100 mL/kg/日に到達後は必要に応じて強化乳の切替えを行う。栄養補給量は、160 mL/kg/日まで継続的に漸増する。また、必要に応じて 160 mL/kg/日より増量することもできる。

なお、強化乳の投与開始時期、投与経路及び投与速度は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態等を考慮して決定する。また、強化乳の増量及び切替えは、体重増加速度、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して行う。

強化乳の種類	調製方法（混合比）			
	母乳	プリミーフォート 経腸用液 6	プリミーフォート 経腸用液 8	プリミーフォート 経腸用液 CF
「強化乳 6」	70 mL	30 mL	—	—
「強化乳 6、CF 4%追加」	70 mL	30 mL	—	4 mL
「強化乳 6、CF 8%追加」	70 mL	30 mL	—	8 mL
「強化乳 8」	60 mL	—	40 mL	—
「強化乳 8、CF 4%追加」	60 mL	—	40 mL	4 mL
「強化乳 8、CF 8%追加」	60 mL	—	40 mL	8 mL

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAP ガイダンス	—	Pediatric Nutrition. 8th edition. American Academy of Pediatrics; 2019
CI	Confidence interval	信頼区間
ELBW 児	Extremely low birthweight	超低出生体重児
JPN-DRI	Dietary reference intakes for Japanese	厚生労働省 策定 日本人の食事摂取基準
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus Type 1	ヒト免疫不全ウイルス
HMS-1	—	母乳添加用粉末 HMS-1
HMS-2	—	母乳添加用粉末 HMS-2
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus	ヒト T リンパ球向性ウイルス
ITT	Intent-to-treat	—
NAT	Nucleic acid amplification test	拡散増幅検査
NICU	Neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
NRNJ	Neonatal Research Network of Japan	新生児臨床研究ネットワーク
NRN マニュアル	—	在胎 28 週未満の超早産児のための NICU マニュアル (Ver.1.1) .NPO 法人新生児臨床研究ネットワーク 2019. <a href="https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/NICUManualJ.pdf">https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/NICUManualJ.pdf</a> (最終確認日：2025 年 2 月 28 日)
VLBW 児	Very low birthweight	極低出生体重児 (超低出生体重児を含む)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
食添	—	食品添加物公定書
製剤 6	—	プリミーフオート経腸用液 6
製剤 8	—	プリミーフオート経腸用液 8
製剤 CF	—	プリミーフオート経腸用液 CF
日局	—	日本薬局方
本剤	—	プリミーフオート経腸用液 6、同経腸用液 8、同経腸用液 CF (申請時：プリミーフオート液 6、同液 8、同液 CF)
薬添規	—	医薬品添加物規格