

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

母乳強化剤

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 C F

PreemieFort® Enteral Solution

剤形	内用液剤（経腸用液）
製剤の規制区分	生物由来製品
規格・含量	「IV. 2. 製剤の組成」の項参照
一般名	該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年12月22日 薬価基準収載年月日：2026年 3月18日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.clinigen.co.jp/medical/

本IFは2025年12月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	40
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	40
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	41
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	42
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	43
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	44
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	44
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	1. 規制区分	45
IV. 製剤に関する項目	10	2. 有効期間	45
1. 剤形	10	3. 包装状態での貯法	45
2. 製剤の組成	10	4. 取扱い上の注意	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	5. 患者向け資材	45
4. 力価	11	6. 同一成分・同効薬	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	7. 国際誕生年月日	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	46
9. 溶出性	13	11. 再審査期間	46
10. 容器・包装	13	12. 投薬期間制限に関する情報	46
11. 別途提供される資材類	13	13. 各種コード	46
12. その他	13	14. 保険給付上の注意	46
V. 治療に関する項目	14	XI. 文献	47
1. 効能又は効果	14	1. 引用文献	47
2. 効能又は効果に関連する注意	14	2. その他の参考文献	47
3. 用法及び用量	14	XII. 参考資料	48
4. 用法及び用量に関連する注意	16	1. 主な外国での発売状況	48
5. 臨床成績	16	2. 海外における臨床支援情報	48
VI. 薬効薬理に関する項目	36	XIII. 備考	49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	49
2. 薬理作用	36	2. その他の関連資料	49
VII. 薬物動態に関する項目	37		
1. 血中濃度の推移	37		
2. 薬物速度論的パラメータ	37		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37		
4. 吸収	38		
5. 分布	38		
6. 代謝	38		
7. 排泄	38		
8. トランスポーターに関する情報	38		
9. 透析等による除去率	39		
10. 特定の背景を有する患者	39		
11. その他	39		

略語表

略語	英語	日本語
AAP	American Academy of Pediatrics	米国小児科学会
BPD	bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
CI	confidence interval	信頼区間
DEHP	di-(2-ethylhexyl)phthalate	フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)
EHMD	exclusive human milk diet	完全人乳栄養
ELBW	extremely low birth weight	超低出生体重
H2MF	human milk-based human milk fortifier	人乳由来の母乳強化剤
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
ITT	intent-to-treat population	Intent-to-Treat 解析対象
JPS	Japan Pediatric Society	日本小児科学会
LOS	late onset sepsis	遅発型敗血症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NEC	necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
NICU	neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
NRNJ	Neonatal Research Network Japan	日本新生児臨床研究ネットワーク
PPS	per protocol set population	Per Protocol Set 解析対象
PT	preferred term	基本語
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
VLBW	very low birth weight	極低出生体重

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プリミーフォート経腸用液 6/8/CF（以下、本剤）は米国プロラクタバイオサイエンス社（以下、プロラクタ社）によって開発された人乳由来の濃縮、低温殺菌処理された液体の母乳強化剤である。人乳由来の母乳強化剤（H2MF）は、特別用途乳児用調整乳として米国で初めて H2MF+6、H2MF+8 及び H2MF CR として発売され、2025 年 11 月時点で、米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、エジプト、欧州（オーストリア、ドイツ、アイルランド、英国、スウェーデン、ベルギー、デンマーク、スイス、オランダ、クロアチア、ポーランド）、及び中東（アラブ首長国連邦、クウェート、カタール）で栄養製品として販売又は販売許可を取得している。世界中で 10 万人を超える未熟児に使用された実績が報告されている^{参1)}。

本邦においても、NICU マニュアル^{参2)}には超早産児にとって最良の栄養は母乳であり、日本小児科学会（JPS）は完全人乳栄養（EHMD）の臨床的有用性を強調している^{参3)}。

早産に関連する合併症リスクを低減するために極早産児にヒトの母乳を与えることは重要と考えられるものの、早産児の母親の場合は十分な母乳量の確保が難しいことが経腸栄養の遅れをもたらしている^{参4,5)}。また、現在、超低出生体重（ELBW）児を含むほとんどの極低出生体重（VLBW）児に対しては、主要栄養源としての乳児用調整乳、母乳由来栄養に直接添加する複数種類の栄養強化剤が市販されているが、いずれも牛乳由来タンパク質を使用（含有）しているのが実情である。

H2MF は海外では栄養製品として規制及び販売されており、医薬品に求められる開発段階を経ていないものの、品質と安全性を確保し、乳児を保護できるような適切な管理を行っている。そのため、本邦においては、クリニジェン株式会社（以下、クリニジェン社）が医薬品として臨床第Ⅲ相試験から開発を開始し、国内第Ⅲ相試験（20-CT-003）試験では、VLBW 児を対象に出生から修正^{注)} 34 週 0 日までの体重増加速度について、日本における標準栄養（母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤等）に対する本剤の非劣性を検証した¹⁾。

本剤は、上記の国内第Ⅲ相試験の結果等により、2024 年 7 月に製造販売承認申請を行い、「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」を効能又は効果として、2025 年 12 月に製造販売承認を取得した。

注) 出生時の在胎期間に出生からの期間を加えたもの。

2. 製品の治療学的特性

- (1) VLBW 児を対象とした国内第Ⅲ相試験（20-CT-003 試験）において、出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度について標準栄養群（母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤など）に対する本剤群の非劣性が検証された。

[本剤群と標準栄養群の群間差の平均値は 1.48g/kg/日、片側 97.5%CI 区間下限値は 0.3214g/kg/日、非劣性マージン-1.45g/kg/日]

（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

- (2) 国内第Ⅲ相試験（20-CT-003 試験）で認められた副作用として胃食道逆流性疾患、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養補給不耐性、高カリウム血症が報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は本邦初の人乳由来母乳強化剤である。

(「IV. 2. 製剤の組成」の項、「X. 7. 国際誕生年月日」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

PreemieFort[®] Enteral Solution 6
PreemieFort[®] Enteral Solution 8
PreemieFort[®] Enteral Solution CF

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

該当しない

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム

該当しない

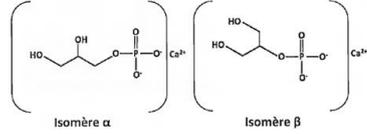
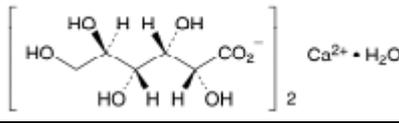
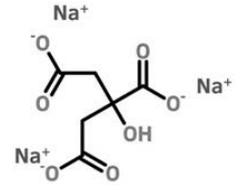
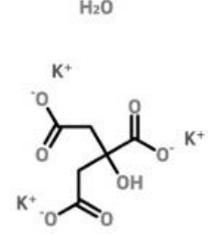
3. 構造式又は示性式

「II. 5. 化学名（命名法）又は本質」の項参照

4. 分子式及び分子量

「II. 5. 化学名（命名法）又は本質」の項参照

5. 化学名（命名法）又は本質

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名（命名法）
人乳	—	—	—
グリセリン酸カルシウム	 <p style="text-align: center;">Isomère α Isomère β</p>	C ₃ H ₇ CaO ₆ P 210.1	Calcium 2,3-dihydroxypropyl phosphate (IUPAC)
グルコン酸カルシウム水和物		C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ · H ₂ O 448.39	calcium;(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoate;hydrate (IUPAC)
塩化カルシウム水和物	CaCl ₂ · 2H ₂ O	CaCl ₂ · 2H ₂ O 147.01	calcium;dichloride;dihydrate (IUPAC)
無水クエン酸ナトリウム		C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ 258.07	trisodium;2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate (IUPAC)
クエン酸カリウム		C ₆ H ₅ K ₃ O ₇ · H ₂ O 324.41	tripotassium;2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate;hydrate (IUPAC)
リン酸一水素マグネシウム	MgHPO ₄ · 3H ₂ O	MgHPO ₄ · 3H ₂ O 174.33	magnesium;hydrogen phosphate;trihydrate (IUPAC)
硫酸亜鉛水和物	ZnSO ₄ · 7H ₂ O	ZnSO ₄ · 7H ₂ O 287.56	zinc;sulfate;heptahydrate (IUPAC)
塩化ナトリウム	NaCl	NaCl 58.44	Sodium Chloride (IUPAC)
硫酸銅	CuSO ₄ · 5H ₂ O	CuSO ₄ · 5H ₂ O 249.69	Cupric Sulfate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「Ⅲ. 1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「Ⅲ. 1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「Ⅲ. 1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

「Ⅲ. 1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

一般名	外観・性状	溶解性・吸湿性等	融点・沸点等	その他の 主な示性値
人乳	—	—	—	—
グリセロリン酸カルシウム	白色の粉末	—	融点：170℃	pH (1%) 9.5
グルコン酸カルシウム水和物	白色の結晶性の粉末 または顆粒	・水への溶解度： 30g/L (20℃)、110g/L (80℃)	融点：178℃	—
塩化カルシウム水和物	白色の粉末	〈溶解性〉 ・水：極めて溶けやすい ・メタノールまたはエタノール： やや溶けやすい 〈吸湿性及び潮解性〉 あり	融点：175.5℃	pH 4.5～9.2 (5%溶解液)
無水クエン酸ナトリウム	白色の結晶性の粉末	〈溶解性〉 ・水：やや溶けやすい	融点：150℃以上	—
クエン酸カリウム	白色の結晶性の粉末 または顆粒	〈溶解性〉 ・水：やや溶けやすい ・エタノール：不溶性	融点：180℃以上	—
リン酸一水素マグネシウム	白色の結晶性の粉末	〈溶解性〉 ・水：極めて溶けにくい	—	—
硫酸亜鉛水和物	白色の結晶性の粉末	〈溶解性〉 ・水及びグリセロール： やや溶けやすい ・エタノール：不溶性 〈吸湿性〉 あり	—	—
塩化ナトリウム	白色の結晶性の粉末 または顆粒	〈溶解性〉 ・水及びグリセロール： やや溶けやすい ・エタノール：極めて溶けにくい ・塩酸：不溶性 〈吸湿性〉 あり	融点：801℃	—
硫酸銅	青色の結晶又は顆粒、 または濃い青色の粉末	〈溶解性〉 ・水：やや溶けやすい ・エタノール：不溶性	融点：110℃	—

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〈人乳〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃未満	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	12 ヶ月	規格内

測定項目：pH、脂肪含量、タンパク質含量、チオバルビツール酸量及びセレウス菌試験

〈グリセロリン酸カルシウム〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	ポリエチレン製二重袋 又は	12 ヶ月*	規格内
加速試験	40℃/75% RH	高分子量 HDPE 製二重ライナー	9 ヶ月	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、乾燥減量、純度試験

〈グルコン酸カルシウム水和物〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	9 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、pH、定量法、純度試験、乾燥減量、旋光度、微生物限度試験

〈塩化カルシウム水和物〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	9 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、pH、定量法、純度試験、微生物限度試験

〈無水クエン酸ナトリウム〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	9 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、pH、乾燥減量、純度試験、微生物限度試験

〈クエン酸カリウム〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	18 ヶ月*	pH を除き、いずれの測定項目でも規格内であった。

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、純度試験、pH、乾燥減量、微生物限度試験

〈リン酸一水素マグネシウム〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	18 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、強熱減量、純度試験、微生物限度試験

〈硫酸亜鉛水和物〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	9 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、純度試験、pH、乾燥減量、微生物限度試験

〈塩化ナトリウム〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	9 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、純度試験、乾燥減量、微生物限度試験

〈硫酸銅〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	HDPE 製容器及び ポリプロピレン製キャップ	18 ヶ月*	規格内

* 24 ヶ月まで継続予定

測定項目：確認試験、定量法、純度試験、微生物限度試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

一般名	確認試験法	定量法
人乳	—	—
グリセロリン酸カルシウム	医薬品添加物規格の各条の確認試験法による ① 沈殿法（煮沸時、酢酸鉛試液添加時、硝酸追加時） ② 赤外吸収スペクトル測定法（波数 3400cm ⁻¹ 、1128cm ⁻¹ 、1088cm ⁻¹ 、1020cm ⁻¹ 付近）	医薬品添加物規格の各条の定量法による ・滴定法
グルコン酸カルシウム水和物	日本薬局方の各条の確認試験法による ① 薄層クロマトグラフィー ② カルシウム塩の定性反応	日本薬局方の各条の定量法による ・滴定法
塩化カルシウム水和物	日本薬局方の各条の確認試験法による ① カルシウム塩の定性反応 ② 塩化物の定性反応	日本薬局方の各条の定量法による ・滴定法
無水クエン酸ナトリウム	医薬品添加物規格の各条の確認試験法による ・クエン酸塩及びナトリウム塩の定性反応	医薬品添加物規格の各条の定量法による ・滴定法
クエン酸カリウム	日本薬局方外医薬品規格の各条の確認試験法による ・クエン酸塩及びカリウム塩の定性反応	日本薬局方外医薬品規格の各条の定量法による ・滴定法

一般名	確認試験法	定量法
リン酸一水素マグネシウム	食品添加物公定書の各条の確認試験法による ① マグネシウム塩の定性反応 ② 沈殿反応（黄色）	食品添加物公定書の各条の定量法による ・ 滴定法
硫酸亜鉛水和物	日本薬局方の各条の確認試験法による ① 亜鉛塩の定性反応 ② 硫酸塩の定性反応	日本薬局方の各条の定量法による ・ 滴定法
塩化ナトリウム	日本薬局方の各条の確認試験法による ① ナトリウム塩の定性反応 ② 塩化物の定性反応	日本薬局方の各条の定量法による ・ 電位差滴定法
硫酸銅	食品添加物公定書の各条の確認試験法による ・ 銅（Ⅱ）塩の反応及び硫酸塩の反応を呈する	食品添加物公定書の各条の定量法による ・ 滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

内用液剤（経腸用液）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	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
剤形・性状	白色～微黄色の不透明な液体で、粒子や結晶を認めない。 不透明及び透明の層に分離することがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

〈プリミーフォート経腸用液 6 及び 8〉

人乳由来、濃縮、低温殺菌処理した人乳強化液剤

配合成分		量（1 ボトル中）		
		プリミーフォート経腸用液		
		6 (15 mL)	6 (30 mL)	8 (40 mL)
有効成分	人乳* (g)	15.8	31.6	41.8
	グリセロリン酸カルシウム (mg)	156.1	312.2	299.1
	グルコン酸カルシウム水和物 (mg)	31.2	62.4	59.8
	塩化カルシウム水和物 (mg)	40.6	81.2	63.5
	無水クエン酸ナトリウム (mg)	64.9	129.8	115.1
	クエン酸カリウム (mg)	59.8	119.6	116.2
	リン酸一水素マグネシウム (mg)	17.3	34.6	30.4
	硫酸亜鉛水和物 (mg)	2.3	4.6	6.7
	塩化ナトリウム (mg)	14.7	29.4	50.6
	硫酸銅 (mg)	0.1	0.2	0.5

*) 人乳は米国在住のドナーにより提供されたものである。

〈プリミーフォート経腸用液 CF〉

人乳由来、濃縮、低温殺菌処理したカロリー強化液剤

配合成分		量 (1 ボトル中)
有効成分	人乳* (g)	12.5

*) 人乳は米国在住のドナーにより提供されたものである。

栄養成分組成

栄養成分	量 (1 ボトル中)			
	プリミーフォート経腸用液			
	6 (15 mL)	6 (30 mL)	8 (40 mL)	CF (10 mL)
脂肪 (g)	1.4	2.8	3.9	2.6
タンパク質 (g)	0.9	1.8	2.4	0.1
エネルギー (kcal)	21.9	43.7	57.7	26.1
ナトリウム (mg)	23.9	47.8	53.4	—
カリウム (mg)	29.1	58.2	62.8	—
カルシウム (mg)	54.3	108.6	106.8	—
マグネシウム (mg)	3.3	6.6	6.5	—
リン (mg)	28.6	57.2	58.1	—
塩素 (mg)	32.0	64.0	71.8	—
亜鉛 (mg)	0.6	1.2	1.2	—
銅 (μg)	44	88	84	—

(2) 電解質の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

H2MF+6（プリミーフォート経腸用液 6 に該当）、H2MF+8（プリミーフォート経腸用液 8 に該当）、H2MF CR（プリミーフォート経腸用液 CF に該当）は-20℃未満の冷凍庫で凍結保存され、基本的に光に曝露される機会はないことから、光安定性試験を含む苛酷試験は実施しなかった²⁾。

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	H2MF+6	-20℃未満	24 ヶ月	ポリプロピレンキャップ付きの 125 mL HDPE ボトル	規格が設定されている測定項目は規格内、その他の測定項目は判定基準内であった。
	H2MF+8			ポリプロピレンキャップ付きの 30 mL HDPE ボトル	
	H2MF CR				

測定項目：（製剤共通）性状、外観、pH、チオバルビツール酸、カロリー、タンパク質、脂肪、ミネラル成分含量、セレウス菌及び微生物限度試験、エンドトキシン

※ 長期保存試験には H2MF+6（15 mL、30 mL）、H2MF+8 及び H2MF CR 製剤を用いた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

〈調製法〉

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

〈解凍後の安定性²⁾〉

本剤は-20℃未満の凍結状態で保存され、解凍後は冷蔵（5℃±3℃）下で保管し、48 時間以内に使用するよう推奨されていることから保存期間を 50 時間に設定した。

試料は、各 H2MF+6、H2MF+8、H2MF CR 製剤単独（それぞれ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 に該当）、及び H2MF+6 及び H2MF CR 混合液、H2MF+8 及び H2MF CR 混合液を用いて行った。H2MF+6 製剤は、充てん量が少なく、空気に対する曝露面積がより広く酸化や温度変化を受けやすいと考えられる 15 mL 製剤のみを用いた。また、H2MF+6 及び H2MF CR の混合液は、H2MF+6（15 mL）製剤に人乳を加えて調整した投与液 50 mL に、H2MF CR 製剤 2 mL もしくは 4 mL を添加した混合液を用いた。H2MF+8 及び H2MF CR の混合液は H2MF+8 製剤に人乳を加えて調整した投与液 100 mL に、H2MF CR 製剤 4 mL もしくは 8 mL を添加した混合液を用いた。

各 H2MF+6、H2MF+8、H2MF CR 製剤単独、及び H2MF+6 及び H2MF CR 混合液、H2MF+8 及び H2MF CR 混合液は、いずれも 5℃±3℃で冷蔵保存するとき 50 時間まで規格内であり、ロット間に差を認めなかった。

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
使用時の安定性試験	H2MF+6	5℃±3℃	50 時間	ポリプロピレンキャップ付きの 125 mL HDPE ボトル	規格が設定されている測定項目は規格内、その他の測定項目は判定基準内であった。
	H2MF+8				
	H2MF CR	5℃±3℃	50 時間	ポリプロピレンキャップ付きの 30 mL HDPE ボトル	規格が設定されている測定項目は規格内、その他の測定項目は判定基準内であった。
	H2MF+6+人乳 H2MF CR 4%追加	5℃±3℃	50 時間	ポリプロピレンキャップ付きの 125 mL HDPE ボトル	規格が設定されている測定項目は規格内、その他の測定項目は判定基準内であった。
	H2MF+6+人乳 H2MF CR 8%追加				
H2MF+8+人乳 H2MF CR 4%追加					
H2MF+8+人乳 H2MF CR 8%追加					

測定項目：・H2MF+6、H2MF+8：性状、pH、カロリー、タンパク質、脂肪、ミネラル成分含量、セレウス菌及び微生物限度試験
・H2MF CR：性状、pH、カロリー、タンパク質、脂肪、セレウス菌及び微生物限度試験
・混合液：性状、pH、カロリー、タンパク質、脂肪、ミネラル成分含量、セレウス菌及び微生物限度試験

※ 使用時の安定性試験では申請製剤と同一の処方、製造法、包装で米国市場向けの栄養食品として製造したロットを使用した。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

販売名	包装	数量
プリミーフォート経腸用液 6（15 mL）	凍結した 15 mL の製剤の入った 125 mL のボトル	1 ボトル/1 箱
プリミーフォート経腸用液 6（30 mL）	凍結した 30 mL の製剤の入った 125 mL のボトル	
プリミーフォート経腸用液 8	凍結した 40 mL の製剤の入った 125 mL のボトル	
プリミーフォート経腸用液 CF	凍結した 10 mL の製剤の入った 30 mL のボトル	

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン

ボトル：HDPE

ネックバンド：ポリエチレンテレフタレート共重合体

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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
- 5.2 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。

(解説)

- 5.1 本剤の国内臨床試験における対象疾患であった VLBW 児以外で、海外においては、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 1,500 g 以上と想定される正期産又は後期早産の乳児においても、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給が有効且つ安全であることを示唆する報告があるため設定した。
- 5.2 本剤は VLBW 児に必要な栄養分を満たすため、米国小児科学会 (AAP) の AAP Pediatric Nutrition. 8th ed.^{参6)} 及び Koletzko B^{参7)} らによるガイダンス (以下、AAP/Koletzko ガイダンス) が推奨する栄養摂取量に基づき、必須栄養素 (カロリー、タンパク質及び脂質) の補給に重点をおいて製剤設計を行った。そのため、VLBW 児以外でも栄養強化が必要な児に対しては、個々の児の在胎期間、体重、病状、栄養状態を観察し、本剤成分が個々の児で不足している栄養を補えるかを慎重に検討する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、第Ⅲ相臨床試験において使用された栄養補給プロトコル〔付録 1：水分制限のない乳児、及び、付録 2：水分制限のある乳児〕を踏襲して設定した。本臨床試験の栄養補給プロトコルに従い投与を行った結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに、日々の体重増加を観察した結果に基づき個別化された最適な本剤の組み合わせ及び用量を選択することが可能であったことから、本剤の用法及び用量を、臨床試験で用いた栄養補給プロトコルと同一となるよう設定した。

本用法及び用量は、これまでに海外で実施された研究及び使用実績等に基づき、以下の点について考慮された設定である。

1) 栄養補給のゴール

栄養補給のゴールは、新生児に十分な栄養を与え、期待される適切且つ安全な成長と発育を達成できるようにすることである。これには、およそ 4 g/kg/日のタンパク質摂取、及び少なくとも 120 mL/kg/日の経腸栄養量が必要である。

- 最大栄養補給量（160 mL/kg/日）をプリミーフォート経腸用液 6 で強化することで 4 g/kg/日の摂取が可能となる。
- 適切な成長のために、さらに多くのタンパク質を必要とする場合
→ プリミーフォート経腸用液 8 を用いて強化する
- タンパク量は 4 g/kg/日で十分であるが、追加カロリーを必要とする場合
→ プリミーフォート経腸用液 CF を用いる
- 160 mL/kg/日未満しか水分を摂取できない場合
→ プリミーフォート経腸用液 8 で必要タンパク量を補給する
- ボーラス投与ではなく継続的に時間をかけて少しずつ投与する必要がある場合
→ プリミーフォート経腸用液 CF で強化し、点滴チューブに吸着して減量する脂質を補う

全ての新生児の栄養補給は、個別に成長を見ながら調整される。

2) 経腸栄養量の設定根拠

乳児はその体重に応じて栄養量が決定される。すなわち、忍容性を確認しながらプレーンな母乳あるいはドナーミルクを 10-30 mL/kg/日から開始する。補給量は日々増加し、50 mL/kg/日に到達したら、プリミーフォート経腸用液 6 で強化し、安全で効果的な成長ゴールを達成する⁸⁾。強化が遅れると、新生児は不十分な栄養で早産による合併症の発症リスクが増加することになる。

3) 体重増加の設定根拠

新生児が Fenton 成長カーブの z スコア (±0.8) を維持できるように必要で適切な成長ゴールは、体重増加速度 15 g/kg/日である。これは乳児の適切な成長の指標であり、より良い神経の発達に関連する⁹⁾。

4) 1 日の投与速度、投与回数の設定根拠

適切な成長と発達のために安全に栄養を強化する。通常ほぼ 160 mL/kg/日に摂食量が到達する前にできるが、乳児のケアは個々に、医師が乳児の反応に基づいて治療、調整する。通常、極低出生体重児は 3 時間ごとに、一部の児はそれ以上の頻回に、あるいは継続的に栄養を与えられる。総栄養補給量 160 mL/kg/日は、長い間一般的な目標摂食量とされてきたが、個々の乳児のニーズに合わせて調整するのが一般的である。

4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 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要否については、「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」

7.2 本剤の投与を終了し、ウシ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り替えを行うこと。

(解説)

7.1 VLBW 児を対象とした第Ⅲ相臨床試験において本剤の有効性及び安全性に関するデータが報告されているため、同臨床試験における本剤の栄養補給プロトコルの内容を簡潔に記載し、用法及び用量に関する注意として設定した。児の臨床状態等を考慮した強化乳の増量又は切り替えについては、「プリミーフォート 処方ガイド」や最新のガイドライン等を参照し、実施すること。

7.2 本剤使用后、児の食事を本剤から牛乳ベースの栄養に突然移行させると、栄養補給不耐性や胃腸合併症を引き起こすおそれがある。国内臨床試験において、3 日間程度かけて徐々に切り替えを行うことによる安全性に関するデータが報告されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性
		対象・例数	目的	デザイン		
国内第Ⅲ相 (評価資料)	20-CT-003	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）147 例 ・本剤群 77 例（70 例） ・標準栄養群 70 例（59 例）	日本における標準栄養 [母乳、ドナーミルク、牛乳由来の人工乳、牛乳由来の栄養強化剤など] と比較して、有効性及び安全性に関する評価項目が設定された	無作為化、比較対照、非盲検、多施設共同	○	○

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

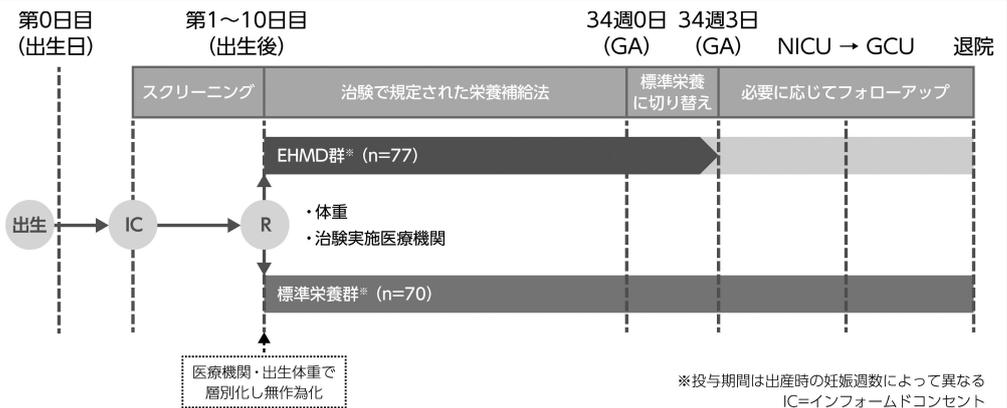
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験 (20-CT-003 試験)¹⁾

目的	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 [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、本剤の有効性と安全性を評価する。 * HMS-2 は 2026 年 1 月末で終売した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	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)
主な選択基準	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
主な除外基準	1) 組入れ時に致命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

試験方法



本試験では、計 147 例の VLBW 児を、治験実施医療機関及び出生体重 (1,000 g 以下/超) による層別化、並びに層別化された無作為化をブロック法により行い、本剤群又は標準栄養群のいずれかに 1:1 の比で割り付けた。本剤群に割り付けられた被験者には、栄養補給開始後、母乳又はドナーミルク並びに人乳由来の母乳強化剤 (本剤) を投与し、標準栄養群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 (下記の投与方法参照)。

スクリーニングから登録までの期間 (0 日目～約 10 日目) に、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。修正 34 週 1 日からは移行期を開始し、臨床的な判断に基づいて調整しながら 3 日以上かけて本剤から標準栄養食に徐々に切り替え、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。また、出生から修正 34 週 0 日に達するまで追跡調査した。

投与方法

(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^{*1} 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。

*1: 通常、重力によるボ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。

(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、「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」のとおり本剤と母乳を混合して調製した強化乳を、表 1 に従い、体重増加速度^{*2}、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。

*2: Patel の指数関数法¹⁰⁾ により次式で算出された:

$$\text{体重増加速度 (g/kg/日)} = 1000 \times \ln (W_n / W_1) / (D_n - D_1)$$

D₁: 起点となる体重測定日、D_n: 体重測定日、W₁: 起点となる体重 (g)、W_n: D_n 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。

試験方法
(続き)

表1 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"> 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。 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、CF4%追加」に切り替える。 	
	↓経腸栄養量を漸増	
水分制限 ^{a)} 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 ^{b)} の場合には、同じ強化乳を継続する。発育が十分 ^{b)} 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、CF8%追加」でも発育が十分 ^{b)} でない場合には、経腸栄養量を 160 mL/kg/日超に増量する。	
	切替え前	切替え後
	「強化乳 6」	「強化乳 6、CF4%追加」
	「強化乳 6、CF 4%追加」	<ul style="list-style-type: none"> 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」 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」
	「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 ^{a)} 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"> 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。 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。 	
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 ^{b)} の場合には、同じ強化乳を継続する。発育が十分 ^{b)} 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、CF8%追加」でも発育が十分 ^{b)} でない場合には、経腸栄養量を 130 mL/kg/日超に増量する。	
	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

<p>試験方法 (続き)</p>	<p>また、表 2 のとおり、修正 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。</p> <p>表 2 移行プロトコル</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スケジュール (1 日)</th> <th>修正 34 週 0 日</th> <th>移行 1 日目</th> <th>移行 2 日目</th> <th>移行 3 日目</th> <th>移行完了</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回目</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>2 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>3 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>4 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>5 回目</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>6 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>7 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> <td>標準</td> <td>標準</td> </tr> <tr> <td>8 回目</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>本剤</td> <td>標準</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤：本剤と母乳を混合して調製した強化乳による栄養補給 標準：標準栄養</p> <p>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 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 1,000g 未満の児では、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。</p>	スケジュール (1 日)	修正 34 週 0 日	移行 1 日目	移行 2 日目	移行 3 日目	移行完了	1 回目	本剤	標準	標準	標準	標準	2 回目	本剤	本剤	本剤	標準	標準	3 回目	本剤	本剤	標準	標準	標準	4 回目	本剤	本剤	本剤	本剤	標準	5 回目	本剤	標準	標準	標準	標準	6 回目	本剤	本剤	本剤	標準	標準	7 回目	本剤	本剤	標準	標準	標準	8 回目	本剤	本剤	本剤	本剤	標準
スケジュール (1 日)	修正 34 週 0 日	移行 1 日目	移行 2 日目	移行 3 日目	移行完了																																																		
1 回目	本剤	標準	標準	標準	標準																																																		
2 回目	本剤	本剤	本剤	標準	標準																																																		
3 回目	本剤	本剤	標準	標準	標準																																																		
4 回目	本剤	本剤	本剤	本剤	標準																																																		
5 回目	本剤	標準	標準	標準	標準																																																		
6 回目	本剤	本剤	本剤	標準	標準																																																		
7 回目	本剤	本剤	標準	標準	標準																																																		
8 回目	本剤	本剤	本剤	本剤	標準																																																		
<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目 出生から哺乳期間が終了する修正 34 週 0 日までの体重増加速度 (g/kg/日)</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの、標準栄養食と比較した本剤の体重 z スコアの変化、身長増加 (cm/週) 及び z スコアの変化、頭囲増加 (cm/週) 及び z スコアの変化 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 生後 2 週までの完全哺乳容量達成の有無 出生から出生体重への回復までの時間 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 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 血中尿素窒素 (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 等の濃度 (少なくとも 2 週間に 1 回以上評価) アルブミン及びプレアルブミン濃度 (アルブミン濃度：少なくとも 1 週間に 1 回以上評価、プレアルブミン濃度：少なくとも 4 週間に 1 回以上評価) 有害事象、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 等 																																																						

解析方法	<p>有効性 症例数の設定根拠 主要評価項目である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 (SD) を 3.0g/kg/日と仮定した。非劣性マージンを-1.45 g/kg/日、検出力 80%、有意水準 0.025 (片側) とした場合、非劣性を検証するために必要な症例数は各群 69 例 (計 138 例) となり、治験中の同意の撤回などの予測不能な要因による中止・脱落率 5%を考慮して 146 例 (各群 73 例) とした。</p> <p>主要評価項目の解析：出生から哺乳期間が終了する修正 34 週 0 日までの体重増加速度 (成長速度：g/kg/日) (Patel の指数関数法により算出*) を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群の体重増加速度が、標準栄養群の体重増加速度に対して非劣性であるか評価するため、平均速度の差の 97.5%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 (非劣性マージンは-1.45 g/kg/日)。 ・本剤群の体重増加速度が、標準栄養群の体重増加速度に対して非劣性であることが検証された場合、2 標本 t 検定により 2 群間の優越性解析を実施した。 <p>*体重増加速度 (g/kg/日) は Patel の指数関数法^{※10)} に基づき次式により算出された。 体重増加速度 (g/kg/日) = $[1000 \cdot \ln (W_n/W_1)] / (D_n - D_1)$ W₁：試験開始時の体重、W_n：修正 D_n 日目に測定された体重、 D₁：W₁ が測定された日、D_n：W_n が測定された日</p> <p>主要評価項目のサブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生体重により層別化 (500 g 未満、500~750 g、751~1,000 g、1,001~1,250g、1,251~1,500 g) し、各層における群間の体重増加速度の要約統計量を算出した。また、各層における群平均差について片側 97.5%信頼区間の下限値を算出した。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重 z スコアの変化、身長増加速度及び z スコアの変化、頭囲増加速度及び z スコアの変化 <ul style="list-style-type: none"> ・身長及び頭囲増加速度は、初回測定値から修正 34 週 0 日に得られた最終値 (又は中止前に得られた最終値) までの変化量を、その期間の週数で除して算出した。 ・正規性の評価には Kolmogorov-Smirnov 検定を行った。 ・Monte Carlo estimation から p 値を算出した (身長及び頭囲増加速度)。 ・2 標本の t 検定又は Wilcoxon の順位和検定から p 値を算出した (どちらを用いるかは Kolmogorov-Smirnov 検定の結果に基づいて決定した) (z スコア)。 ・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を行った (z スコア)。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> 全ての哺乳データにおける総量 (mL) 及び体重から算出した。 (哺乳容量が 160 mL/kg/日以上に到達しなかったため、事後解析において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本剤及び標準栄養食の影響を検討した (Monte Carlo estimation 及び重回帰分析、治療群を予測因子、在胎週数を調整共変量とした)。 ・生後 2 週までの完全哺乳容量達成の有無 ・出生から出生体重への回復までの日数：log rank test を用いて解析した。 ・経静脈栄養投与日数 (初回及び総日数)：Poisson regression を用いて解析した。 ・生後 72 時間以降の抗菌薬投与日数：Poisson regression を用いて解析した。 ・人工呼吸器の使用日数：Poisson regression を用いて解析した。 <p>※ 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。</p>
------	---

<p>解析方法 (続き)</p>	<p>安全性 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中尿素窒素： 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。正確な p 値を求めることができなかった場合は、Monte Carlo estimation を用いた。 ・ 血液学的検査値、血中 Na、K、Cl、Ca、P、Zn、Mg 濃度： 安全性解析対象集団を対象に、各測定時点で 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、Monte Carlo estimation を用いた。 ・ アルブミン及びプレアルブミン濃度： 安全性解析対象集団を対象に、各測定時点で 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、Monte Carlo estimation を用いた。 ・ 有害事象は MedDRA v.25.1 を用いて読み替え、SOC 別及び PT 別に分類して集計した。 ・ 特定の有害事象として設定された、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。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。 <ul style="list-style-type: none"> － 死亡 － 遅発型敗血症 (LOS) (血液培養により確認) － 壊死性腸炎 (NEC) (Bell 分類ステージ II 以上) － 気管支肺異形成症 (BPD) : 修正 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
----------------------	---

【試験結果】

〈患者背景〉

■人口統計学的及びベースライン特性の要約 (ITT 集団)

	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
出生体重 (g)		
平均値	908.1	947.6
SD	264.13	275.90
中央値	904.0	936.0
四分位数 (第1四分位数, 第3四分位数)	714.0, 1085.0	742.0, 1205.0
範囲 (最小値, 最大値)	433, 1456	377, 1460
在胎期間 (週)		
平均値	27.05	27.63
SD	2.588	2.324
中央値	27.40	27.85
四分位数 (第1四分位数, 第3四分位数)	24.70, 29.30	25.70, 29.70
範囲 (最小値, 最大値)	22.0, 30.9	22.4, 30.9
出生時の頭囲 (cm)		
平均値	24.33	24.62
SD	2.434	2.443
中央値	24.60	24.95
四分位数 (第1四分位数, 第3四分位数)	22.50, 26.10	22.70, 26.50
範囲 (最小値, 最大値)	19.2, 30.0	19.2, 28.5
出生時の身長 (cm)		
平均値	33.84	34.54
SD	3.610	3.344
中央値	34.50	34.75
四分位数 (第1四分位数, 第3四分位数)	31.00, 36.50	31.50, 37.50
範囲 (最小値, 最大値)	26.0, 41.5	26.0, 40.5
性別、n (%)		
男性	44 (57.1)	33 (47.1)
女性	33 (42.9)	37 (52.9)
人種、n (%)		
日本人	70 (90.9)	59 (84.3)
非日本人、報告なし	7 (9.1)	11 (15.7)

〈有効性〉

■ 出生から哺乳期間終了（修正 34 週 0 日）までの体重増加速度（成長速度）【主要評価項目】（ITT 集団）

非劣性解析

修正 34 週 0 日までの平均体重増加速度（SD）は、本剤群 13.44（3.914）g/kg/日、標準栄養群で 11.96（3.061）g/kg/日であった。本剤群と標準栄養群の差の片側 97.5%CI の下限値 0.3214 は、事前に設定された非劣性マージン（-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。

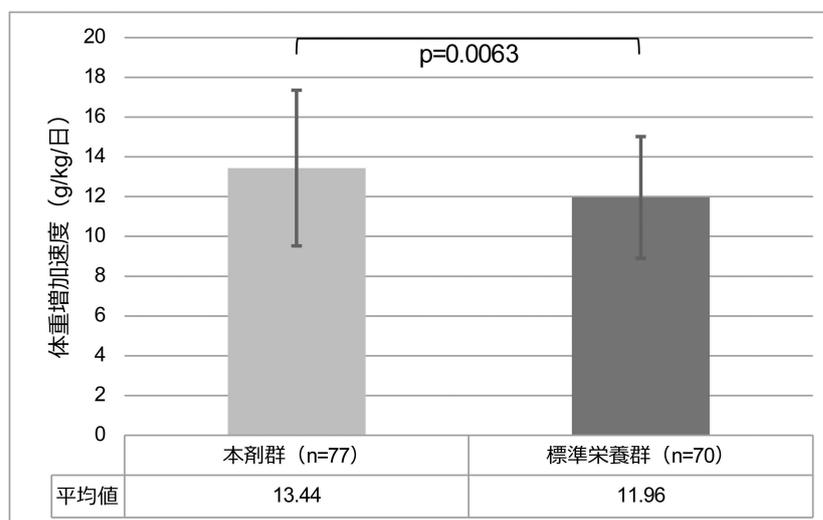
出生から哺乳期間終了（修正 34 週 0 日）までの体重増加速度（成長速度）非劣性解析結果（ITT 集団）

	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
出生体重 (g)、平均値±SD	908.1±264.13	947.6±275.90
修正 34 週 0 日における体重 (g) ^a 、平均値±SD	1786.2±277.8	1592.4±273.9
出生から修正 34 週 0 日までの期間 (日)、平均値±SD	47.2±17.6	44.3±16.3
体重増加速度 ^a (g/kg/日)		
平均値±SD	13.44±3.914	11.96±3.061
中央値	14.00	11.80
四分位数 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数)	11.20, 15.60	9.60, 14.10
範囲 (最小値, 最大値)	-3.3, 21.0	5.1, 19.5
群間の平均差における片側 CI の 97.5% 下限	0.3214	

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。

優越性解析

出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度の非劣性が確認されたため、事前の計画に従い優越性解析を実施した。その結果、本剤群では標準栄養群に比し有意な体重増加速度がみられた（ $p=0.0063$ 、2 標本 t 検定、名目上の p 値）。



■ 出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの、標準栄養食と比較した本剤の体重 z スコアの変化、身長増加及び z スコアの変化、頭囲の増加及び z スコアの変化【副次評価項目】(ITT 集団)

・ 体重 z スコア

体重 z スコアの変化 (平均値±SD) は、本剤群で -0.734 ± 0.5197 、標準栄養群では -1.152 ± 0.5879 であり、在胎期間で調整した解析において、本剤群は統計学的に有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの体重 z スコアの変化

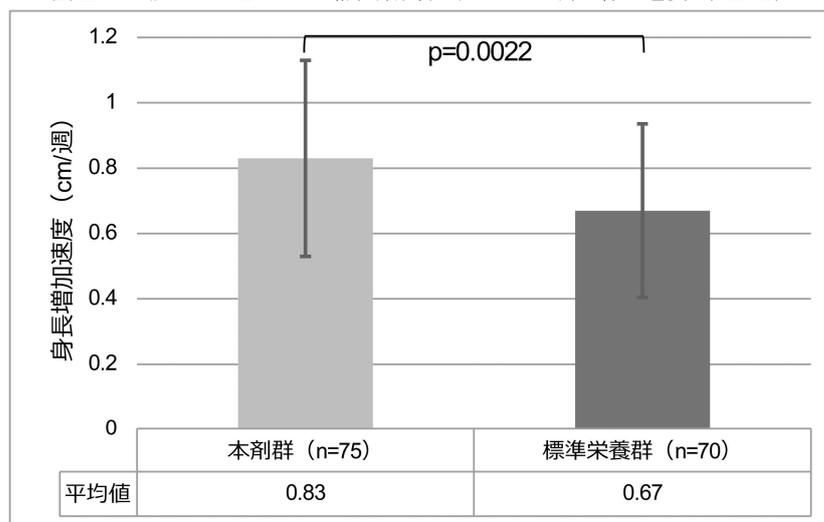
体重 z スコアの変化	本剤群	標準栄養群	在胎期間で調整した p 値
n	77	70	
平均値	-0.734	-1.152	<0.0001
SD	0.5197	0.5879	
最小値, 最大値	-1.94, 0.65	-2.96, 0.14	

調整した p 値は、治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量とする重回帰分析により算出した。

・ 身長増加速度及び身長 z スコアの変化

身長増加速度 (平均値±SD) は、本剤群で 0.83 ± 0.300 cm/週、標準栄養群で 0.67 ± 0.266 cm/週であった (下図)。身長 z スコアの変化 (平均値±SD) は、本剤群で -1.266 ± 0.8163 、標準栄養群で -1.576 ± 0.6382 であった (下表)。いずれも在胎期間で調整した解析において、本剤群は統計学的に有意に高値であった (身長増加速度 : $p = 0.0022$ 、身長 z スコア : $p = 0.0015$)。

出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの身長増加速度 (cm/週)



*群間比較の p 値は治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量とする重回帰分析により算出した。

出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの身長 z スコアの変化

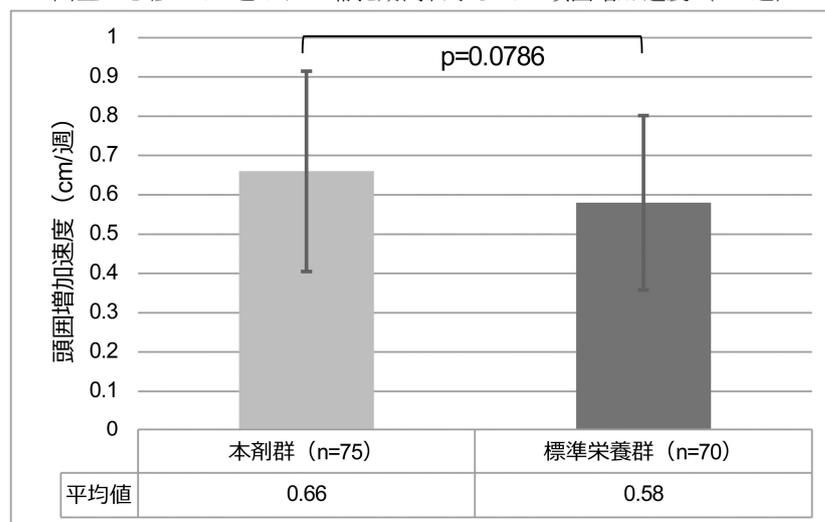
身長 z スコアの変化	本剤群	標準栄養群	在胎期間で調整した p 値
n	73	69	
平均値	-1.266	-1.576	0.0015
SD	0.8163	0.6382	
最小値, 最大値	-3.42, 1.01	-3.56, -0.37	

調整した p 値は、治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量とする重回帰分析により算出した。

・ 頭囲増加速度及び頭囲 z スコアの変化

頭囲増加速度 (平均値±SD) は、本剤群で 0.66 ± 0.255 cm/週、標準栄養群で 0.58 ± 0.222 cm/週であった (下図)。頭囲 z スコアの変化 (平均値±SD) は、本剤群で -0.978 ± 1.0410 、標準栄養群で -1.243 ± 0.9137 であった (下表)。いずれも本剤群で高値であったが、在胎期間で調整した解析においては両群間に統計学的な有意差はみられなかった (頭囲増加速度 : $p = 0.0786$ 、頭囲 z スコア : $p = 0.0651$)。

出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの頭囲増加速度 (cm/週)



*群間比較の p 値は治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量とする重回帰分析により算出した。

出生から修正 34 週 0 日の哺乳期間終了までの頭囲 z スコアの変化

頭囲 z スコアの変化	本剤群	標準栄養群	在胎期間で調整した p 値
n	73	69	
平均値	-0.978	-1.243	0.0651
SD	1.0410	0.9137	
最小値, 最大値	-3.61, 2.66	-3.91, 1.04	

調整した p 値は、治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量とする重回帰分析により算出した。

■ 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

■ 生後 2 週までの完全哺乳容量達成の有無【副次評価項目】(ITT 集団)

両群で多くの被験者が水分制限を受けており、160 mL/kg/日 (完全栄養摂取) 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に關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本剤及び標準栄養食の影響を検討した。その結果、本剤群では 34 例、標準栄養群では 33 例が完全栄養摂取を達成した。本剤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、本剤群の方が早かった [在胎期間で調整した p 値 : 0.0222 (重回帰分析)]。

■ 出生から出生体重への回復までの時間【副次評価項目】(ITT 集団)

出生体重への回復までの平均日数±SD は、本剤群 11.5±5.58 日、標準栄養群 12.1±5.16 日であり、本剤群では回復までの日数が短かったが、両群間に統計学的な有意差は認められなかった [未調整 p 値 : p=0.3508 (log rank test)]。

■ 経静脈栄養投与の総日数【副次評価項目】(ITT 集団)

経静脈栄養投与の平均総日数は、本剤群 17.4 日、標準栄養群 15.7 日であり、本剤群で日数が多かったが、両群間に統計学的な有意差はみられなかった [在胎期間で調整した p 値 : 0.4177 (多変量 Poisson regression)]。

■ 生後 72 時間以降の抗菌薬投与日数【副次評価項目】(ITT 集団)

本剤群では生後 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 [在胎期間で調整した p 値 : 0.0016 (多変量 Poisson regression)]。

■人工呼吸器の使用日数【副次評価項目】(ITT 集団)

平均人工呼吸器使用日数は本剤群 (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 (多変量 Poisson regression)]。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。

(安全性)

■血中尿素窒素【副次評価項目】(安全性解析対象集団)

本剤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。これにより本剤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。

■血液学的検査、血中 Na、K、Cl、Ca、P、Zn、Mg 濃度【副次評価項目】(安全性解析対象集団)

本剤に補給を意図してミネラル (Na、K、Cl、Ca、P、Zn 及び Mg) を添加しているため、ミネラルの血中濃度を測定した。

- ・血中 Na、K、Cl、Ca、P 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。
- ・血中 Zn 濃度は、出生時は正常値 (最小値 7.0 $\mu\text{mol/L}$) であったが、試験期間中に徐々に減少した。本剤群では全て、標準栄養群ではほとんど全ての血中濃度が正常範囲であったが、血中濃度が上昇した時期はなかった。
- ・血中 Mg 濃度は、いずれの投与群においても出生時は高値 (平均値: 本剤群 1.161 mmol/L、標準栄養群 1.070 mmol/L) であったが、1 週目までに正常範囲 (0.49~1.07 mmol/L) に低下し、その後は期間を通じて正常範囲内に維持された。なお、出生時の血中 Mg 濃度が高値だった理由として、母親への硫酸マグネシウム投与により出生時に上昇していたことが推測される。この投与に関するデータは本試験では収集していないものの、早産後の乳児の頭蓋内出血を防ぐための典型的な治療法である。

* Na : 28 週未満 : 129~142 mmol/L、28~32 週 : 131~142 mmol/L
K : 3.7~6.1 mmol/L
Cl : 101~111 mmol/L
Ca : 2.0~2.7 mmol/L
P : 1.61~2.58 mmol/L

■アルブミン、プレアルブミン濃度【副次評価項目】(安全性解析対象集団)

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、試験期間を通じて良好な蛋白質が付加されたことが示された。

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 [$p = 0.0217$ (2 標本 t 検定)、名目上の p 値]、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 [$p = 0.0197$ (2 標本 t 検定)、名目上の p 値]。

* アルブミン値の正常範囲 : 28 週未満 : 20~32 g/L、28~32 週 : 25~35 g/L、プレアルブミン値の正常範囲 : 0.73~3.64 $\mu\text{mol/L}$

■有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

本剤群 32.5% (25/77 例) に 39 件、標準栄養群 21.4% (15/70 例) に 28 件有害事象が発現した。治験薬と関連がある有害事象 (以下、副作用) は本剤群 7.8% (6/77 例) に 7 件、標準栄養群 1.4% (1/70 例) に 1 件発現した。中等度又は重度の有害事象は本剤群 11.7% (9/77 例) に 10 件、標準栄養群 5.7% (4/70 例) に 6 件発現した。重篤な有害事象は本剤群 3.9% (3/77 例) に 3 件、標準栄養群 2.9% (2 例) に 2 件、死亡に至った有害事象は本剤群 3.9% (3/77 例)、標準栄養群 2.9% (2/70 例) に発現した。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 7.8% (6/77 例) に 7 件発現した。

重篤な有害事象、死亡に至った有害事象については、治験治療との因果関係は否定された。

■有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

本剤群で最も多く認められた有害事象は、胃食道逆流性疾患、細菌性疾患キャリアー、肺炎、投薬過誤が各3.9%（3/77例）であった。標準栄養群で最も多く認められた有害事象は、腎尿細管性アシドーシス、皮膚炎、おむつ皮膚炎が各2.9%（2/70例）であった。

また、本剤群で認められた副作用は、胃食道逆流性疾患 2.6%（2/77例）、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養補給不耐性、高カリウム血症が各1.3%（1/77例）であった。標準栄養群で認められた副作用は胃炎1.4%（1/70例）であった。

器官別大分類 基本語	全ての有害事象		副作用	
	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)
有害事象又は副作用の発現件数	39	28	7	1
有害事象又は副作用の発現例数 (%)	25 (32.5)	15 (21.4)	6 (7.8)	1 (1.4)
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
陰嚢水腫	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

器官別大分類 基本語	全ての有害事象		副作用	
	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)
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
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

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した被験者については、該当する基本語を 1 回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した被験者についても、該当する分類を 1 回として集計した。

■重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）

中等度及び重度の有害事象の発現割合は、本剤群で6.5%（5/77例）及び5.2%（4/77例）、標準栄養群ではいずれも2.9%（2/70例）であった。

- ・本剤群の中等度の有害事象は胃食道逆流性疾患、栄養補給不耐性、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、気胸が各1例に認められた。
- ・本剤群の重度の有害事象は、下痢、新生児死亡、敗血症、敗血症性ショック、腹部膨満が各1例に認められた。
- ・標準栄養群の中等度の有害事象は、副腎機能不全、菌血症、医療機器関連感染が各1例に認められた。
- ・標準栄養群の重度の有害事象は新生児遷延性肺高血圧症、緑膿菌性髄膜炎が各1例に認められた。

また、中等度及び重度の副作用の発現割合は、本剤群で2.6%（2/77例）及び1.3%（1/77例）、標準栄養群ではいずれも0%（0/70例）であった。本剤群の中等度の副作用は栄養補給不耐性、高カリウム血症が各1例、重度の副作用は腹部膨満及び下痢が各1例に認められた。

器官別大分類 基本語	全ての有害事象		副作用	
	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)
有害事象の発現例数 (%)				
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				
中等度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
新生児遷延性肺高血圧症				
中等度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
内分泌障害				
中等度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
副腎機能不全				
中等度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
胃腸障害				
中等度	1 (1.3)	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
腹部膨満				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
下痢				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
胃食道逆流性疾患				
中等度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	全ての有害事象		副作用	
	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
新生児死亡				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
中等度	0	2 (2.9)	0	0
重度	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
菌血症				
中等度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
医療機器関連感染				
中等度	0	1 (1.4)	0	0
重度	0	0	0	0
緑膿菌性髄膜炎				
中等度	0	0	0	0
重度	0	1 (1.4)	0	0
敗血症				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
敗血症性ショック				
中等度	0	0	0	0
重度	1 (1.3)	0	0	0
代謝および栄養障害				
中等度	3 (3.9)	0	2 (2.6)	0
重度	0	0	0	0
栄養補給不耐性				
中等度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
高カリウム血症				
中等度	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
重度	0	0	0	0
代謝性アシドーシス				
中等度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
中等度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0
気胸				
中等度	1 (1.3)	0	0	0
重度	0	0	0	0

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した被験者については、該当する基本語を1回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した被験者についても、該当する分類を1回として集計した。

■死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

死亡に至った有害事象は、本剤群で3.9%（3/77例）に3件発現し、内訳は新生児死亡（NECによる）、敗血症、敗血症ショックが各1例であった。標準栄養群では2.9%（2/70例）に2件発現し、内訳は新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各1例であった。いずれの有害事象も治験治療との因果関係は否定された。

器官別大分類 基本語	本剤群（n=77） n（%）	標準栄養群（n=70） n（%）
死亡に至った有害事象の発現例数（%）	3（3.9）	2（2.9）
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

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した被験者については、該当する基本語を1回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した被験者についても、該当する分類を1回として集計した。

■重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

重篤な有害事象は、本剤群で3.9%（3/77例）に3件発現し、内訳は新生児死亡（NECによる）、敗血症、敗血症ショックが各1例であった。標準栄養群では2.9%（2/70例）に2件発現し、内訳は新生児遷延性肺高血圧症及び緑膿菌性髄膜炎が各1例であった。いずれの有害事象も治験治療との因果関係は否定された。

器官別大分類 基本語	本剤群（n=77） n（%）	標準栄養群（n=70） n（%）
重篤な有害事象の発現件数	3	2
重篤な有害事象の発現例数（%）	3（3.9）	2（2.9）
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

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した被験者については、該当する基本語を1回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した被験者についても、該当する分類を1回として集計した。

■投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

投与中止に至った有害事象は、本剤群で7.8%（6/77例）に7件発現し、内訳は腹部膨満、下痢、消化不良、敗血症、敗血症性ショック、新生児死亡、栄養補給不耐性が各1例であった。このうち、腹部膨満、下痢、消化不良、栄養補給不耐性は治験と「関連あり」と判断された。

器官別大分類 基本語	本剤群（n=77） n（%）
投与中止に至った有害事象の発現件数	7
投与中止に至った有害事象の発現例数（%）	6（7.8）
胃腸障害	2（2.6）
腹部膨満	1（1.3）
下痢	1（1.3）
消化不良	1（1.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（1.3）
新生児死亡	1（1.3）
感染症および寄生虫症	2（2.6）
敗血症	1（1.3）
敗血症性ショック	1（1.3）
代謝および栄養障害	1（1.3）
栄養補給不耐性	1（1.3）

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した被験者については、該当する基本語を1回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した被験者についても、該当する分類を1回として集計した。

※ 標準栄養群では、試験栄養剤が投与されていないため、本剤群のみを対象とした。

■死亡率及び罹患率指数（安全性解析対象集団）

「死亡率及び罹患率指数」は、死亡、遅発型敗血症（LOS）、壊死性腸炎（NEC）、気管支肺異形成症（BPD）、重症未熟児網膜症（ROP）から構成される複合指標である。

本剤群で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。在胎期間で調整した解析において、本剤群と標準栄養群間に有意差は認められなかった（ $p=0.4018$ ）。

なお、各指標構成要素（死亡、LOS、NEC、BPD及びROP）別でも在胎期間で調整した解析を行ったが、いずれも両群間に統計学的に明確な差は認められなかった。

	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)	未調整 p値 ¹⁾	調整済みp値 (治療群) ²⁾	調整済みp値*
死亡率及び罹患率指数 指標構成要素のいずれかを含む 指標構成要素を含まない	60（77.9%） 17（22.1%）	48（68.6%） 22（31.4%）	0.1997	0.4018	<0.0001
指標構成要素					
死亡	3（3.9%）	2（2.9%）			
LOS	2（2.6%）	2（2.9%）			
NEC	1（1.3%）	0（0.0%）			
BPD	57（74.0%）	45（64.3%）			
ROP	14（18.2%）	12（17.1%）			

*治療群を予測変数、在胎期間を調整共変量としたロジスティック回帰分析から得られた調整p値

LOS：血液培養による確認

NEC：Bell分類でStage II以上

BPD：修正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

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

在胎期間別の死亡率及び罹患率指数は下表のとおりであった。

- ・在胎期間 26 週 0 日～27 週 6 日：死亡率及び罹患率指数は本剤群で 77.8%、標準栄養群で 93.8%と、本剤群で低値であった。これは、標準栄養群では本剤群と比較して 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～29 週 6 日：死亡率及び罹患率指数は本剤群で 70.0%、標準栄養群で 38.1%と、本剤群で高値であった。これは、本剤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。

死亡率及び罹患率指数 (%)		
週数	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
全体	77.90 (60/77)	68.60 (48/70)
22 週 0 日～23 週 6 日	100.0 (10/10)	100.0 (5/5)
24 週 0 日～25 週 6 日	94.4 (17/18)	92.9 (13/14)
26 週 0 日～27 週 6 日	77.8 (14/18)	93.8 (15/16)
28 週 0 日～29 週 6 日	70.0 (14/20)	38.1 (8/21)
30 週 0 日～31 週 6 日	45.5 (5/11)	50.0 (7/14)

在胎期間別の層別解析結果は以下のとおりであった。

		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)
LOS	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)
NEC	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)
BPD	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)
ROP	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)

LOS：血液培養による確認

NEC：Bell 分類で Stage II 以上

BPD：修正 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

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

■死亡率及び罹患率指数の日本新生児臨床研究ネットワーク (NRNJ) 2020 年データベース^{3,4)} との比較 (安全性解析対象集団)

死亡率及び罹患率指数の、日本新生児臨床研究ネットワーク (NRNJ) 2020 年データベース^{3,4)} との比較は、下表のとおりであった。

本剤群の死亡、LOS、NEC 及び ROP 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。BPD 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 908.1 g 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た。

	本剤群	標準栄養群
平均在胎期間 (週)	27.1 週	27.6 週
平均出生児体重 (g)	908.1 g	947.6 g
死亡	3.9%	2.9%
LOS	2.6%	2.9%
NEC	1.3%	0.0%
BPD	74.0%	64.3%
ROP	18.2%	17.1%

〈参考〉

	NRNJ 2020a ^{3,4)}
平均在胎期間 (週)	29.2 週
平均出生児体重 (g)	1,098 g
死亡	5%*
LOS	7%
NEC	1%
BPD	28%
ROP	17%

* 2020 年までに蓄積されたデータによる分析

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〈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 6 又は 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 栄養委員会のガイドランス⁶⁾におけるタンパク質、エネルギー及びミネラル（カルシウム、塩素、銅、マグネシウム、リン、カリウム、ナトリウム、亜鉛）の推奨量の補給が可能になる。また、プリミーフォート経腸用液 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。

〈プリミーフォート経腸用液 CF〉

プリミーフォート経腸用液 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、エネルギーの追加補給が可能になる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

人乳由来のため薬効薬理試験は実施していない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある児

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往のある乳児に投与すると、重篤な副作用（ショック、アナフィラキシー等）を発現するおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を適切に消化、吸収できない可能性があるため、児の状態を十分に観察し、嘔吐、腹部膨満、下痢、消化不良等の異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.2 ビタミン及び鉄が不足する可能性があるため、必要に応じて補給すること。

（解説）

8.1 VLBW 児では、胃腸が未熟で栄養を適切に消化、吸収できない可能性があるため、設定した。第Ⅲ相臨床試験においては、栄養補給不耐性、腹部膨満、下痢あるいは消化不良がそれぞれ本剤群 77 例中 1 例（1.3%）に発現した。

8.2 本剤は栄養的に不完全であり、追加のビタミン類及び鉄が必要である。本剤の製造工程ではビタミン類は添加されない。出発原料である牛乳に由来するビタミンのうち熱に強いビタミンは、ほぼ同じ濃度で存在すると考えられるが、熱に弱いビタミン類は本剤内には存在しないか、又はその量が大幅に減少している可能性がある。また、鉄は、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ため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ため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

患者の状態を十分に観察し、本剤投与の可否を慎重に検討すること。タンパク質の負荷により腎機能が悪化するおそれがある。

(解説)

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^{参1)} ため設定した。なお、第Ⅲ相臨床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いる。なお、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^{参2)}。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	0.1～5%未満
消化器	胃食道逆流性疾患、腹部膨満、下痢、消化不良
代謝	栄養補給不耐性、高カリウム血症

◆副作用頻度一覧表

器官別大分類 基本語	副作用	
	本剤群 (n=77) n (%)	標準栄養群 (n=70) n (%)
副作用の発現件数	7	1
副作用の発現例数 (%)	6 (7.8)	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.2)	1 (1.4)
腹部膨満	1 (1.3)	0
下痢	1 (1.3)	0
消化不良	1 (1.3)	0
胃炎	0	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.6)	0
代謝および栄養障害	2 (2.6)	0
栄養補給不耐性	1 (1.3)	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0

MedDRA v25.1

同一の有害事象が複数回発現した患者については、該当する基本語を1回として集計した。また、同一の器官別大分類内で複数の有害事象が発現した患者についても、該当する器官別大分類を1回として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製手順

- (1) 未開封（凍結状態）のボトルを冷蔵庫で保管して解凍する（解凍の目安時間は4～8時間）。ボトルを静かに回転させて、内部に氷がないことを確認する。
- (2) 「6. 用法及び用量」の調製方法（混合比）に従い、強化乳を調製する。母乳をプリミーフォート経腸用液6又はプリミーフォート経腸用液8のボトルに添加し、さらに必要な場合にはプリミーフォート経腸用液CFを添加し、ボトルを静かに回転させて混合する。

14.1.2 解凍を開始してから、48時間以内に使用すること。解凍後は冷蔵保管し、再凍結しないこと。

14.1.3 強化乳の調製及び取扱い時は、滅菌手袋と器具を使用して実施すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の栄養セット及びフィーディングチューブ等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含む栄養セット、フィーディングチューブ等の使用を避けること。

14.2.2 本剤は経腸栄養剤であるため、静脈内へは投与しないこと。

(解説)

14.1 本剤は人乳成分を含むため、人乳の安全性及び栄養価を維持するために適切に解凍する必要があるため、14.1.1を設定した。また、完全に解凍された本剤の品質は48時間まで保証されるが、48時間を超えた安定性試験データはない。また、本剤を再凍結した場合の品質を保証するデータはない。さらに、菌の混入を避けるための一般的な注意事項として、滅菌手袋等の使用を設定する。

14.2 DEHP が製剤中に溶出するため、DEHP を含む栄養セットやチューブの使用を避けていただくよう設定した。また、本剤は経腸栄養剤であり、静脈内には決して投与してはならない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品

有効成分：

有効成分	規制区分
人乳	生物由来成分
グリセロリン酸カルシウム	該当しない
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	

2. 有効期間

24 カ月

3. 包装状態での貯法

-20℃未満で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2025 年 12 月 22 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プリミーフォート 経腸用液 6	2025 年 12 月 22 日	30700AMX00276000	2026 年 3 月 18 日	
プリミーフォート 経腸用液 8	2025 年 12 月 22 日	30700AMX00264000	2026 年 3 月 18 日	
プリミーフォート 経腸用液 CF	2025 年 12 月 22 日	30700AMX00265000	2026 年 3 月 18 日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年（2025 年 12 月 22 日～2033 年 12 月 21 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名		厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プリミーフォート 経腸用液 6	15 mL	3279109S2024	3279109S2024	284010101	623002801
	30 mL	3279109S3020	3279109S3020	205010101	623012001
プリミーフォート 経腸用液 8		3279109S4027	3279109S4027	291010101	623002901
プリミーフォート 経腸用液 CF		3279109S1028	3279109S1028	307010101	623003001

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本におけるプリミーフォートのVLBW/ELBW児に対する臨床成績（2025年12月22日承認、CTD2.7.6）
- 2) 社内資料：プリミーフォート品質概要（2025年12月22日承認、CTD2.3.P）
- 3) Neonatal Research Network Database Japan. The website was verified on June 14, 2024.
<https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm>（2025年12月10日閲覧）
- 4) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 1_2020).
https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn1_2020.pdf（2025年12月10日閲覧）
- 5) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 4_2020).
https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn4_2020.pdf（2025年12月10日閲覧）
- 6) Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 3_2020).
https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn3_2020.pdf（2025年12月10日閲覧）

2. その他の参考文献

「I. 1. 開発の経緯」に関する参考資料

- 参1) 社内資料：estimated number of infants fed ProLacta's products from January 2007 to August 2023.
- 参2) 在胎28週未満の超早産児のためのNICUマニュアル（Ver.1.1）新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Intensive Care Manual for the infants born less than 28 weeks of gestation (Ver. 1.1) Neonatal Research Network of Japan, 2019.)
<https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/NICUManualJ.pdf>（最終アクセス日：2025年9月20日）
- 参3) Mizuno K, et al. *Pediatr Int.* 2020 ; 62 (2) : 124-127. (PMID : 32026585)
- 参4) Oikawa K, et al. *Pediatr Int.* 2020 ; 62 (2) : 180-188. (PMID : 31793734)
- 参5) Asai H, et al. *J Neonatal Nursing.* 2020 ; 26 (1) : 57-58.

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」に関する参考資料

- 参6) Kleinman RE, et al. *Pediatric Nutrition.* (8th edition) AAP. 2019 ; 1505-1508.
- 参7) Koletzko B, et al. *World Rev Nutr Diet.* 2021 ; 122 : 191-197. (PMID : 34352778)

「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」に関する参考資料

- 参8) Huston R, et al. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020 ; 13 (2) : 215-221. (PMID : 31707377)
- 参9) Goldberg DL, et al. *J Acad Nutr Diet.* 2018 ; 118 (9) : 1571-1582. (PMID : 29398569)

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」に関する参考資料

- 参10) Patel AL, et al. *Pediatrics.* 2005 ; 116 (6) : 1466-1473. (PMID : 16322172)

「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」に関する参考資料

- 参11) *Cecil Textbook of Medicine* 20th edition. W.B. Saunders Company. 1996 ; 546-549.

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

H2MF は海外では栄養製品として 15 年以上販売されており、2025 年 11 月の時点で、H2MF+6、H2MF+8 及び H2MF CR は、米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、エジプト、欧州（オーストリア、ドイツ、アイルランド、英国、スウェーデン、ベルギー、デンマーク、スイス、オランダ、クロアチア、ポーランド）、及び中東（アラブ首長国連邦、クウェート、カタール）で販売又は販売許可を取得している。次の表に主な販売国の登録年を示す。

国名	登録年
米国	2008 年（H2MF+6、H2MF+8）、2013 年（H2MF CR）
カナダ	2010 年（H2MF+6、H2MF+8）
メキシコ	2021 年（H2MF+6）
オーストラリア	2023 年*
オーストリア	2017 年
ドイツ	2017 年（H2MF+6、H2MF+8）、2018 年（H2MF CR）
アイルランド	2019 年
英国	2018 年
アラブ首長国連邦	2020 年
クウェート	2023 年

※ 米国 FDA 及びオーストラリア農水省との間の人乳及び人乳製品に対する政府間協定に基づき開始。

<https://www.fda.gov/food/exporting-food-products-united-states/food-export-library#:~:text=GAIN%20Reports%20Search-,Australia,human%20milk%20and%20human%20products>

(最終アクセス日：2025 年 12 月 10 日)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・「プリミーフォート 処方ガイド」

