

市販直後調査
2026年4月～2026年10月

CLINIGEN

製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋室町1-5-5

総合製品情報概要

生物 母乳強化剤

薬価基準収載



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
PreemieFort® Enteral Solution

新発売

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

CLINIGEN

I. 開発の経緯	1
II. 特性	2
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
IV. 調製方法、投与時及び保存上の注意点	7
V. 臨床成績	8
国内第Ⅲ相試験(20-CT-003試験)：JASMINE試験	8
VI. 薬効薬理	29
1. 作用機序	29
2. 臨床薬理	29
VII. 製剤学的事項	30
1. 製剤の安定性試験	30
2. 解凍後の安定性試験	30
VIII. 取扱い上の注意／IX. 包装／X. 関連情報	31
XI. 主要文献	32
XII. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	33
XIII. 付録	34
1. プリミーフォート [®] 経腸用液による母乳の栄養強化手順	34
2. プリミーフォート [®] 経腸用液使用時のポイント	35
3. その他の栄養管理の必要な乳児あるいは 新生児に投与する際の追加の留意点	36
XIV. 略語表	37

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¹⁾。

本邦においても、NICUマニュアル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: Exclusive Human Milk Diet)の臨床的有用性を強調している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^{4,5)}。また、現在、超低出生体重(ELBW: Extremely Low Birth Weight)児を含むほとんどの極低出生体重(VLBW: Very Low Birth Weight)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⁶⁾。

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。

Ⅱ. 特性

1

日本初*の人乳由来母乳強化剤である。(*：2025年12月承認時、自社調べ)

→1頁

2

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)に対するプリミーフォート®経腸用液群の非劣性が検証された(検証的解析結果)。

[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の下限値は0.3214g/kg/日、非劣性マージン-1.45g/kg/日]

→15頁

3

国内第Ⅲ相試験で安全性解析対象の7.8%(6/77例)に副作用が認められた。副作用は胃食道逆流性疾患2.6%(2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例)であった。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

→21~28頁

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

[禁忌を含む注意事項等情報]の改訂に十分ご注意ください。

項目番号は電子添文に則って記載しています。
2026年4月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

配合組成

<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	-

Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

3.2 製剤の性状

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。

4. 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

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。

6. 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、CF4%追加」	70 mL	30 mL	—	4 mL
「強化乳6、CF8%追加」	70 mL	30 mL	—	8 mL
「強化乳8」	60 mL	—	40 mL	—
「強化乳8、CF4%追加」	60 mL	—	40 mL	4 mL
「強化乳8、CF8%追加」	60 mL	—	40 mL	8 mL

7. 用法及び用量に関連する注意

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/日より増量することの可否については、「強化乳8、CF8%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、CF4%追加」
「強化乳6、CF4%追加」	「強化乳8、CF4%追加」又は「強化乳6、CF8%追加」
「強化乳6、CF8%追加」	「強化乳8、CF8%追加」
「強化乳8」	「強化乳8、CF4%追加」
「強化乳8、CF4%追加」	「強化乳8、CF8%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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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

Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

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。













Ⅳ. 調製方法、投与時及び保存上の注意点

調製及び取扱い時は、滅菌手袋とシリンジを使用して実施してください。

● 調製方法

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)。
2. 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。
3. ①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のボトルに添加する。
②プリミーフォート[®]経腸用液CFを追加する場合は、3. ①にCFを添加する。

※混合比は下表を参照のこと。

「強化乳6」		15 mL + 母乳 35 mL	
「強化乳6、CF4%追加」		15 mL + 母乳 35 mL +	 2 mL
「強化乳6、CF8%追加」		15 mL + 母乳 35 mL +	 4 mL
「強化乳6」		30 mL + 母乳 70 mL	
「強化乳6、CF4%追加」		30 mL + 母乳 70 mL +	 4 mL
「強化乳6、CF8%追加」		30 mL + 母乳 70 mL +	 8 mL
「強化乳8」		40 mL + 母乳 60 mL	
「強化乳8、CF4%追加」		40 mL + 母乳 60 mL +	 4 mL
「強化乳8、CF8%追加」		40 mL + 母乳 60 mL +	 8 mL

4. ボトルを静かに回転させて泡立たないように混合する。(振らないこと)

5. 解凍を開始してから48時間以内に投与すること。

※解凍後は冷蔵保管し、再凍結はしないこと。

● 投与時の注意点

1. 可塑剤としてDEHPを含むポリ塩化ビニル製の栄養セット、フィーディングチューブ等の使用を避けること。
2. 静脈内へは投与しないこと。

● 保存上の注意点

貯法：-20℃未満で保存

有効期間：24ヵ月

V. 臨床成績

【禁忌を含む注意事項等情報】等については3~6頁をご参照ください。

国内第Ⅲ相試験 (20-CT-003 試験) : JASMINE 試験⁶⁾

6) 社内資料：日本におけるプリミーフォート[®]経腸用液のVLBW/ELBW児に対する臨床成績 (20-CT-003 試験) (承認時評価資料)

試験概要

【目的】 VLBW児 (出生体重 1,500g未滿) 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、プリミーフォート[®]経腸用液 6、8 及び CF (以下本剤) 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 (11 施設)、無作為化、非盲検、並行群間比較試験、国内第Ⅲ相試験

【試験期間】 2021年10月28日 (最初の被験者の組入れ日) ~2023年3月18日 (最後の被験者の最終来院日)

【対象】 新生児集中治療室に入室している VLBW児 (出生体重 1,500g未滿) 147例 (ITT 集団及び安全性解析対象集団：本剤 (完全人乳栄養) 群 77例、標準栄養群 70例)

選択基準

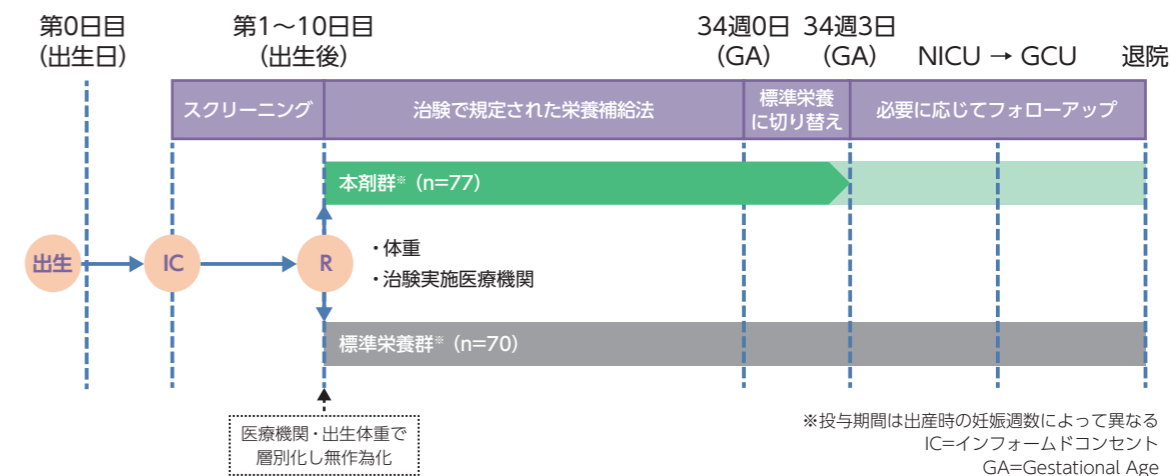
- 1) 在胎 31 週 0 日以前に出生した VLBW児 (出生体重 1,500g未滿)
- 2) 生後 10 日以内 (第 0~10 日) の乳児
- 3) 治験登録前の食事が 100% 完全な人乳 (MOM 又は DM) 又は絶食であった乳児
- 4) 法的保護者が治験栄養に従って治験手順を遵守する意思がある乳児
- 5) 法的保護者からの書面による同意を取得した乳児
- 6) 授乳容量が、栄養価強化が始まる 50mL/kg/日 に到達する前に同意を取得した乳児

除外基準

- 1) 組入れ時に致死性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 130mL/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等
- 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 / 追跡調査期】 本試験では、計 147 例の VLBW児を対象とし、実施医療機関及び出生体重 (1,000g以下/超) により層別化、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 (プリミーフォート[®]経腸用液 6、8 及び CF) 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。

スクリーニングから登録までの期間 (0~10 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】 本剤群

- ・人乳由来の母乳強化剤 (本剤) を母乳又はドナーミルクに添加した。
- ・本剤群では経腸栄養量が 50mL/kg/日 に達した時点で、母乳又はドナーミルクをプリミーフォート[®]経腸用液 6 で強化した。強化乳 6 を漸増し、100mL/kg/日 に達した後は主に母乳、母乳/ドナーミルク又は主にドナーミルクのいずれを摂取しているかで栄養補給フローが異なった。
- ・食事量として 160mL/kg/日 と規定された完全栄養食に達すると食事の内容に関係なく 3 日間維持され、食事の進め方は成長により決定した (参考資料 1 : 12 頁)。
- ・試験開始後、被験者が医学的理由により水分制限を受けた場合 (130mL/kg/日以上 160mL/kg/日未滿)、水分制限あり用の栄養補給プロトコルに従った (参考資料 2 : 13 頁)。
- ・プリミーフォート[®]経腸用液 CF 又はプリミーフォート[®]経腸用液 8 を追加投与 (栄養強化) された場合、被験者は試験終了まで栄養補給フローの同じ治療群で栄養補給を受けた。ただし、被験者に水分制限の必要性又は不耐性が認められた場合は、治験責任医師の判断により被験者を水分制限ありの栄養補給プロトコルに変更するか、あるいは以前の耐用量に戻した。

標準栄養群

- ・経腸栄養量が 100~120mL/kg/日 に達した時点から、牛乳由来の栄養強化剤 (HMS-1/HMS-2) の標準量の半量 (1 包を母乳 60mL と混合) で調製した強化乳を投与開始した。
- ・その数日後から HMS-1 又は HMS-2 の標準量 (1 包を母乳 30mL 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未滿の児では、治験責任医師の判断により、経腸栄養量が 50mL/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。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

【評価項目】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（成長速度）[検証的解析項目]

副次評価項目：・ 体重・身長・頭囲の増加及びzスコアの変化

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
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身長の変化（cm/週）及びzスコアの変化
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頭囲の増加（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160mL/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
- ・ 在胎37～40週0日でのPeaPodによる体組成（脂肪質量、除脂肪質量）（可能な場合のみ）

安全性

- ・ 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、プレアルブミン及びインスリン様成長因子（IGF）-1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

【解析計画】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0g/kg/日、各群の標準偏差を3.0g/kg/日と仮定した。非劣性マージンを-1.45g/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、試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。

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）をPatelの指数関数法により算出し、評価した。

- ・ 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を評価するため、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-1.45g/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。
- ・ 主要評価項目は、修正週数を調整共変量とする多重回帰調整モデルで評価された。
 - 体重増加速度（g/kg/日）はPatelの指数関数法⁷⁾に基づき次の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

主要評価項目のサブグループ解析

- ・ 出生体重により層別化（500g未満、500～750g、751～1,000g、1,001～1,250g、1,251～1,500g）し、各層に対して2標本t検定を用いるとともに、非劣性並びに優越性の帰無仮説を用いて評価することとした。

副次評価項目

- ・ 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
 - 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）。

【解析計画】（つづき）

- ・ 出生から完全哺乳容量と定義される160mL/kg/日以上摂取までの日数：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160mL/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。
- ・ 修正37～40週0日でのPeaPodによる体組成（脂肪質量、除脂肪質量）：取得データの種類に応じてパラメトリック法及びノンパラメトリック法を組み合わせで解析した。定量的データはt検定、定性的データについてはカイ二乗検定を実施した。患者の在胎期間及び人種を回帰調整した多変量統計モデルを用いて、一変量解析を改良し、打ち切りデータにはカプラン・マイヤー法を用いた。

※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。

安全性

安全性解析対象集団を対象に解析した。

- ・ 血中Na、K、Cl、Ca、P、Zn、Mg濃度：各測定時点において、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を用いることとした。
- ・ アルブミン、プレアルブミン及びIGF-1（インスリン様成長因子-1）：各測定時点において、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を用いることとした。
- ・ 有害事象はMedDRA v25.1を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に分類して集計した。全ての有害事象について発現割合を算出し、群間の発現割合を比較するため発現割合の95% CIを算出した。
- ・ 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。
 - 死亡
 - 遅発性敗血症（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

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）

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。

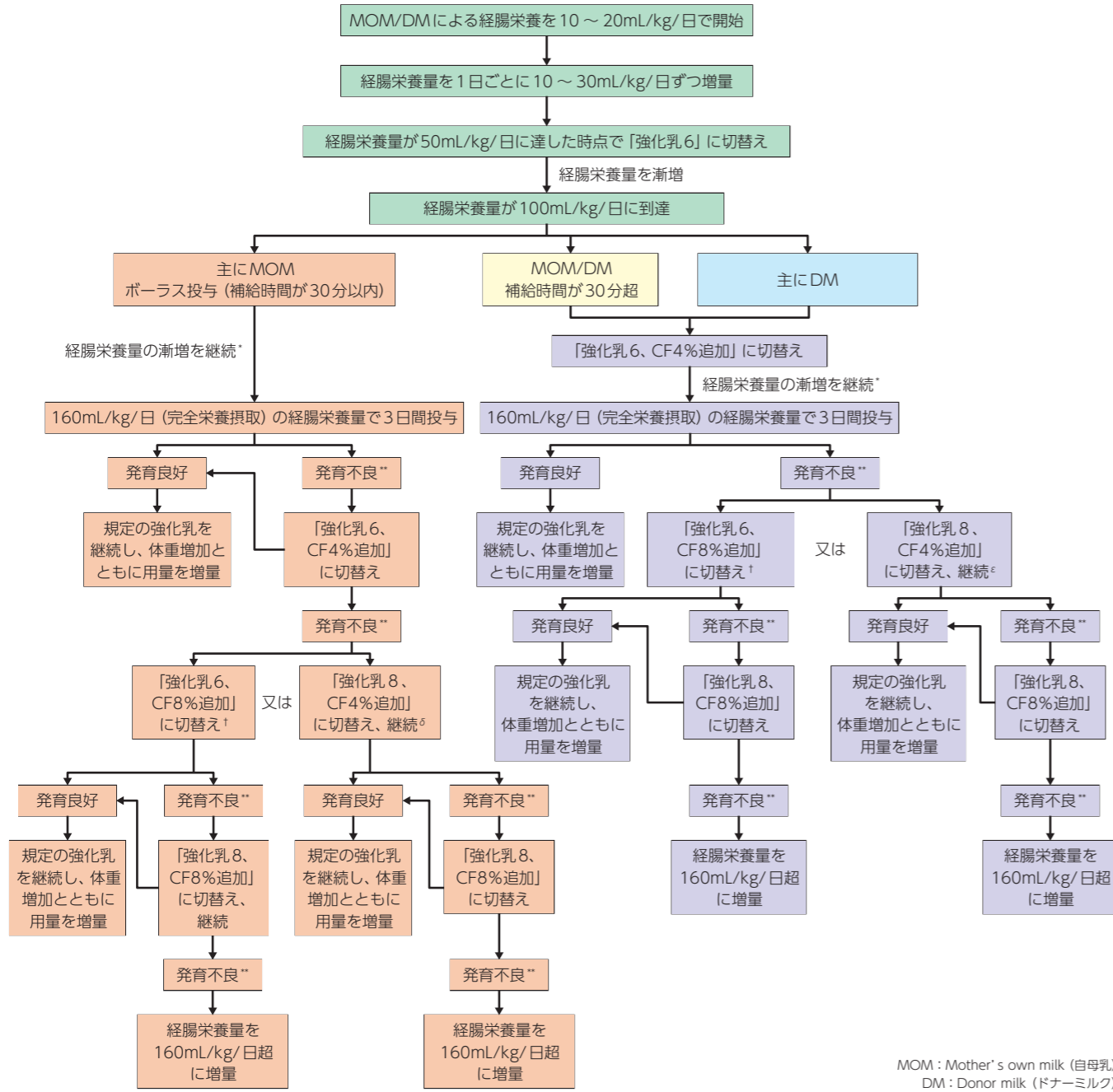
9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

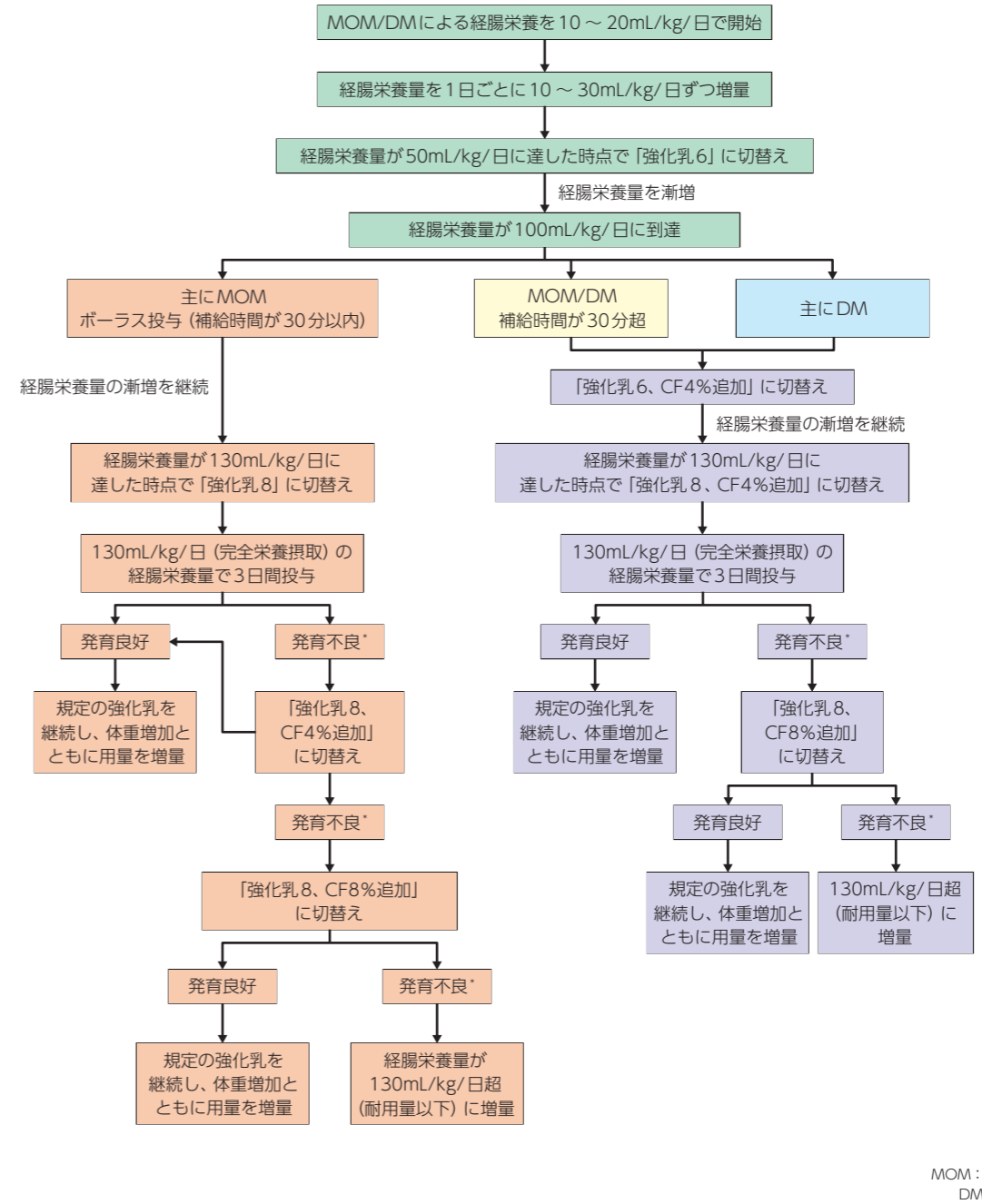
V. 臨床成績

■ 参考資料1：本剤群における栄養補給プロトコルのフローチャート：水分制限なし



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

■ 参考資料2：本剤群における栄養補給プロトコルのフローチャート：水分制限あり



*3日間の体重増加が15g/kg/日未満

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

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±SD	908.1 ± 264.13	947.6 ± 275.90
中央値	904.0	936.0
25パーセンタイル	714.0	742.0
75パーセンタイル	1085.0	1205.0
範囲 (最小値, 最大値)	433, 1456	377, 1460
在胎期間 (週)		
平均値±SD	27.05 ± 2.588	27.63 ± 2.324
中央値	27.40	27.85
25パーセンタイル	24.70	25.70
75パーセンタイル	29.30	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±SD	24.33 ± 2.434	24.62 ± 2.443
中央値	24.60	24.95
25パーセンタイル	22.50	22.70
75パーセンタイル	26.10	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±SD	33.84 ± 3.610	34.54 ± 3.344
中央値	34.50	34.75
25パーセンタイル	31.00	31.50
75パーセンタイル	36.50	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)

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

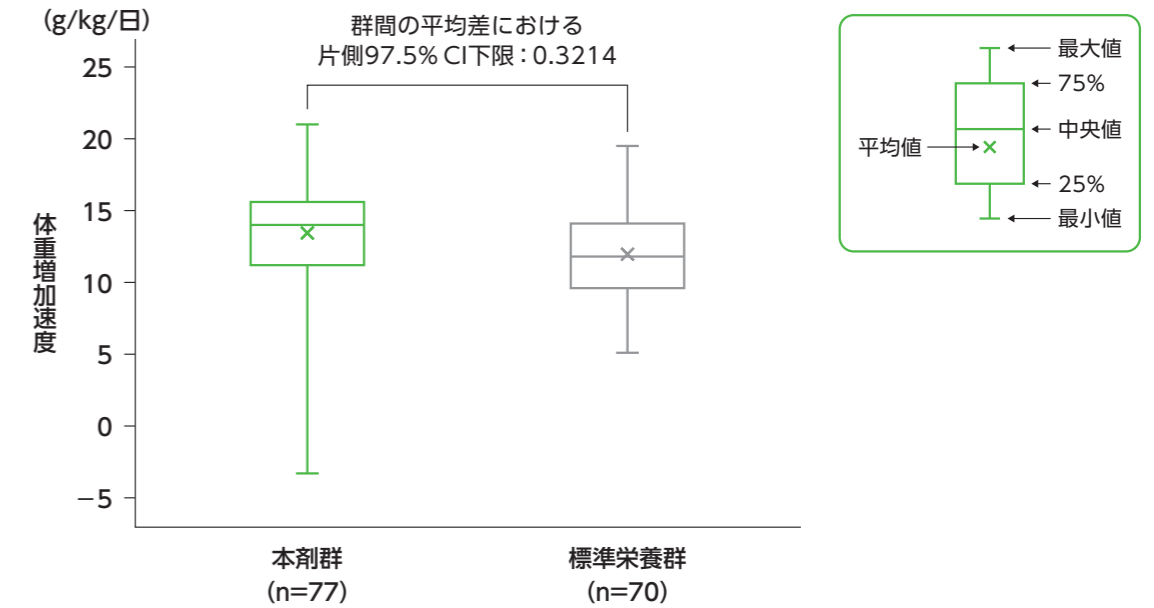
患者の状態を十分に観察し、本剤投与の可否を慎重に検討すること。タンパク質の負荷により腎機能が悪化するおそれがある。

有効性

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) [主要評価項目：検証的解析結果] (ITT 集団)

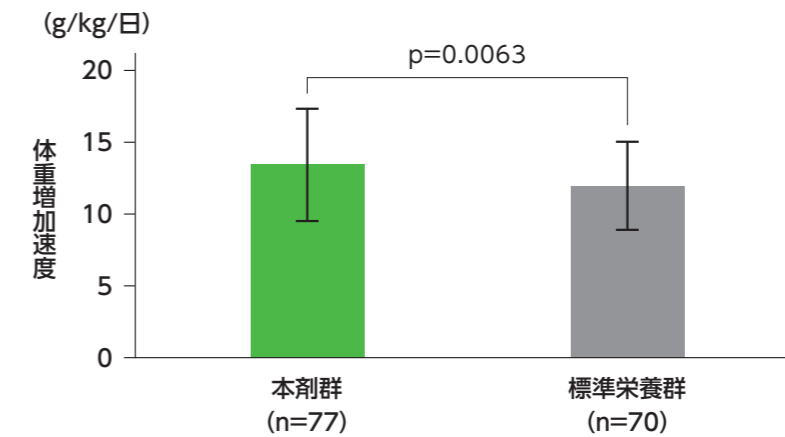
■ 非劣性解析

修正 34 週 0 日までの平均体重増加速度は、本剤群で 13.44g/kg/日、標準栄養群で 11.96g/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 (-1.45g/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 (検証的解析結果)。



■ 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優越性が示された (p=0.0063、2 標本 t 検定)。



	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
平均値±SD	13.44 ± 3.91	11.96 ± 3.06

V. 臨床成績

(参考) 修正34週0日における体重及び観察期間の分布 (ITT集団)

各群の修正34週0日における体重及び観察期間 (出生から修正34週0日までの日数) の分布は下表のとおりであった。

■ 修正34週0日における体重^a (ITT集団)

	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
平均値±SD	1786.2 ± 277.8	1592.4 ± 273.9
中央値	1805.0	1620.0
25パーセンタイル	1630.0	1381.0
75パーセンタイル	1904.0	1789.0
範囲 (最小値, 最大値)	1060, 2564	943, 2570

単位: g

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。

■ 観察期間 (出生から修正34週0日までの日数) の分布 (ITT集団)

	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
平均値±SD	47.2 ± 17.6	44.3 ± 16.3
中央値	44.0	41.0
25パーセンタイル	32.0	30.0
75パーセンタイル	65.0	58.0
範囲 (最小値, 最大値)	22, 83	22, 81

単位: 日

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出生から哺乳期間が終了する修正34週0日までの出生時の体重層別の体重増加速度 (成長速度) [サブグループ解析] (ITT集団)

主要評価項目の副次的解析として、被験者を出生体重 (500g未満、500~750g、751~1,000g、1,001~1,250g、1,251~1,500g) により層別化し、2標本t検定及び非劣性の帰無仮説を用いて各体重層で評価した。体重別の個々の結果と各体重層の統計解析結果を次の表に示す。

各体重層の統計解析は被験者数が少なかつたため、非劣性/優越性を検出するのに十分な検出力がなく、その結果、体重増加速度の推定値の標準誤差が大きくなり、CIの幅がかなり広がった。すべての体重層の中で最も被験者数が多かつた751~1,000g群 [p=0.0001、2標本t検定 (名目上のp値)] を除くすべての体重層で統計学的に有意な差が認められなかった。

	ITT集団		非劣性解析	優越性解析
	本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)	群間の平均差における 片側CIの97.5%下限	p値
体重500g未満				
n	3	1		
平均値±SD	11.70 ± 6.67	19.50 ± NA	- 40.93	0.7912 (名目上のp値)
中央値	15.50	19.50		
25パーセンタイル	4.00	19.50		
75パーセンタイル	15.60	19.50		
範囲 (最小値, 最大値)	4.0, 15.6	19.5, 19.5		
体重500~750g				
n	21	17		
平均値±SD	13.68 ± 4.80	13.74 ± 2.49	- 2.669	0.5182 (名目上のp値)
中央値	15.00	14.40		
25パーセンタイル	13.20	12.20		
75パーセンタイル	16.60	15.80		
範囲 (最小値, 最大値)	- 3.3, 18.5	8.1, 17.4		
体重751~1,000g				
n	29	29		
平均値±SD	14.69 ± 2.85	11.87 ± 2.69	1.3617	0.0001 (名目上のp値)
中央値	14.40	11.60		
25パーセンタイル	13.20	9.80		
75パーセンタイル	16.00	13.00		
範囲 (最小値, 最大値)	9.1, 21.0	6.0, 18.4		
体重1,001~1,250g				
n	13	10		
平均値±SD	13.05 ± 2.99	12.08 ± 2.81	- 1.572	0.2176 (名目上のp値)
中央値	12.10	12.30		
25パーセンタイル	10.80	11.00		
75パーセンタイル	14.80	13.30		
範囲 (最小値, 最大値)	9.8, 20.3	5.9, 16.9		
体重1,251~1,500g				
n	11	13		
平均値±SD	10.61 ± 3.67	9.18 ± 2.29	- 1.115	0.1281 (名目上のp値)
中央値	10.90	8.60		
25パーセンタイル	8.60	8.20		
75パーセンタイル	13.00	10.30		
範囲 (最小値, 最大値)	2.6, 15.5	5.1, 14.9		

単位: g/kg/日

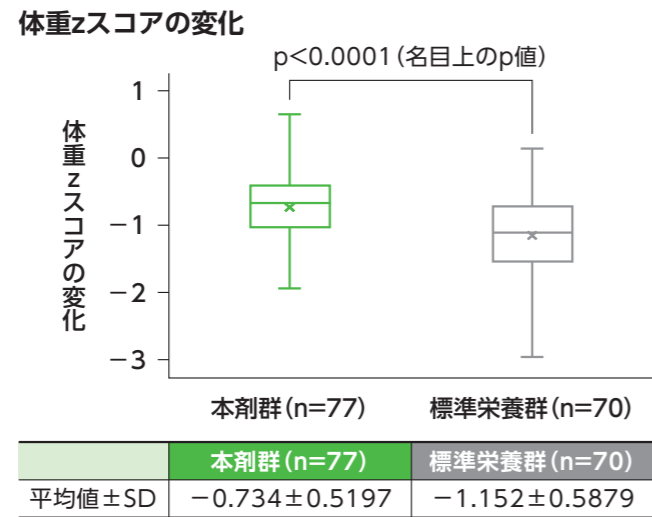
V. 臨床成績

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 [副次評価項目] (ITT集団)

出生から本剤の哺乳期間終了(修正34週0日)までの体重zスコアの変化、身長増加速度の変化、身長zスコア、頭囲増加速度及び頭囲zスコアの変化は次の図表のとおりであった。

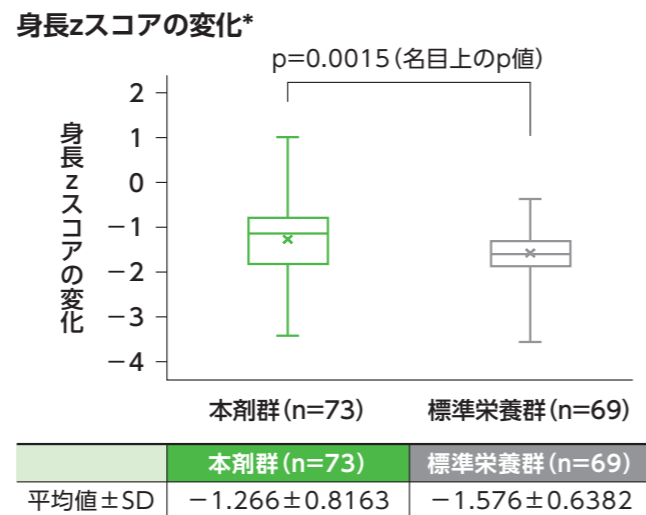
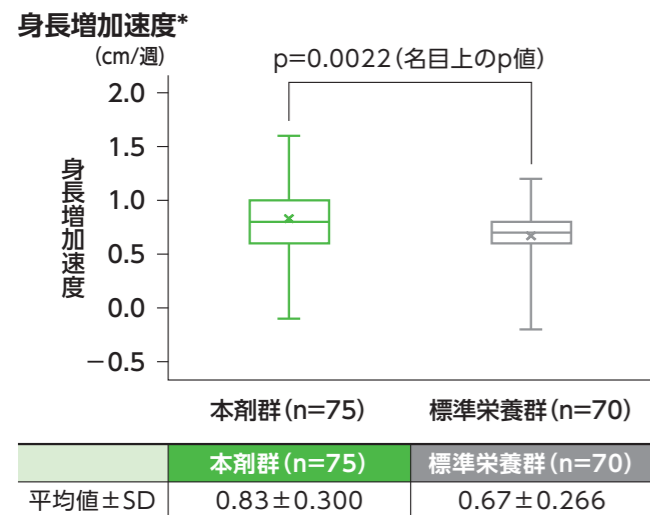
■ 体重zスコアの変化

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(名目上のp値)]。



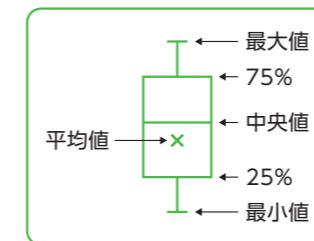
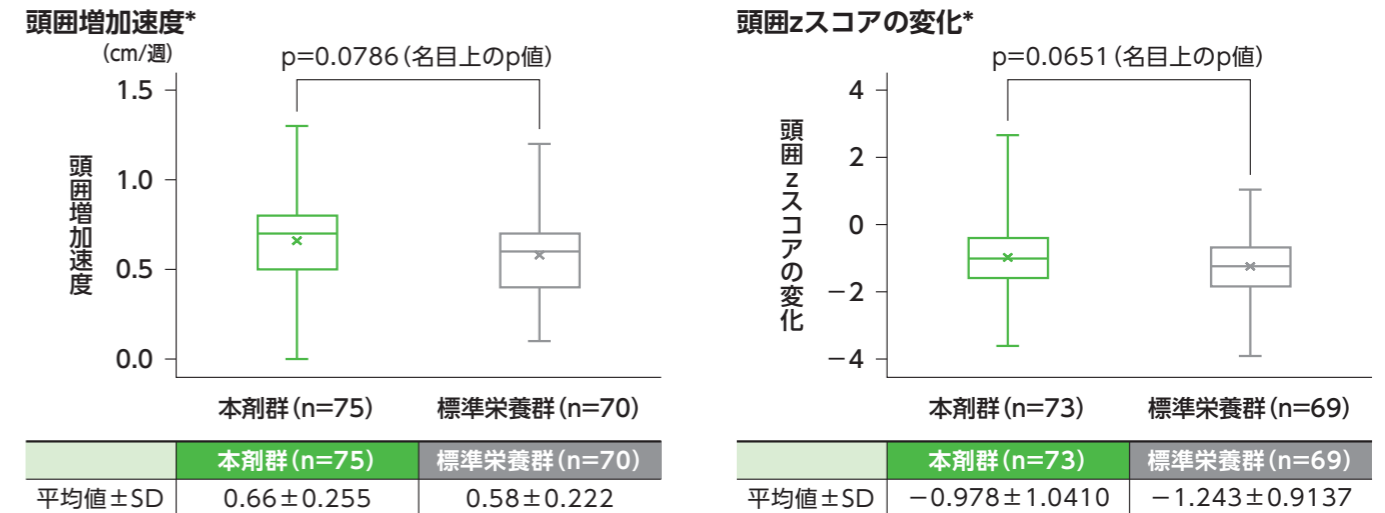
■ 身長増加速度*、身長zスコアの変化*

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(左図)。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(右図)。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(名目上のp値)、身長zスコアの変化:p=0.0015(名目上のp値)]。



■ 頭囲増加速度*、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(左図)。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(右図)。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(名目上のp値)、頭囲zスコアの変化:p=0.0651(名目上のp値)]。



※p値はいずれも在胎期間で調整したp値であり、治療群を予測変数、調整共変量を修正期間とした重回帰分析により算出した。

*全体集団において、解析対象となった患者数は、ベースライン測定値の欠損やベースライン以降のデータが得られなかったことにより、ITT集団全体よりも少なかった。特に、修正22週4日未満で出生した乳児においてこのような事例がみられた。これにより、一部の患者については身長及び頭囲の増加速度ならびにzスコアの変化を算出することができなかった。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

出生から完全哺乳容量と定義される160mL/kg/日以上摂取までの日数 [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、160mL/kg/日 (完全哺乳容量) に達しなかった被験者が認められたことから、哺乳容量が完全哺乳容量と定義される160mL/kg/日以上に到達しなかった。
事後解析においてITT集団で定義された完全栄養が達成された場合の完全哺乳容量までの日数に対する本剤及び標準栄養の影響を検討した。その結果、本剤群では34例、標準栄養群では33例が完全哺乳容量を達成した。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、標準栄養群の被験者では25.9日であり、本剤群の方が早かった [未調整p値: $p = 0.0300$ (Monte Carlo estimation, 名目上のp値)、在胎期間で調整したp値*: $p = 0.0222$ (重回帰分析, 名目上のp値)]。

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)

多くの被験者が水分制限を受けており、160mL/kg/日 (完全哺乳容量) に達しなかった被験者が認められたことから、出生後2週間で完全哺乳容量に達するまでの日数に関する解釈は困難であった。

出生から出生体重への回復までの日数 [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、両群間で有意な差は認められなかった [未調整p値: $p = 0.3508$ (log rank test, 名目上のp値)]。

経静脈栄養投与日数 [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。

修正37~40週0日でのPeaPodによる体組成 [副次評価項目] (ITT 集団)

体組成の測定は、一部の医療機関におけるごく少数の被験者でのみ実施された。脂肪質量及び除脂肪質量に関する解析対象例数は、本剤群3例、標準栄養群5例と少なく、群間差を検出する統計学的検出力には限界があった。

- 脂肪質量の平均値は、本剤群620.20g、標準栄養群460.06gであり、未調整解析及び在胎週数を調整した解析のいずれにおいても、群間に有意差は認められなかった [未調整p値: $p = 0.3463$ 、調整後p値: $p = 0.3939$]。
- 除脂肪質量の平均値は、本剤群2361.33g、標準栄養群2213.50gであり、未調整解析及び在胎週数を調整した解析のいずれにおいても、群間に有意差は認められなかった [未調整p値: $p = 0.0834$ 、調整後p値: $p = 0.0900$]。

(参考) 栄養補給不耐性 (ITT 集団)

栄養補給不耐性は、24時間以上の絶食、乳児用調製粉乳の変更、裂肛を除く血便、胆汁性嘔吐及び重度の腹部膨満といった各指標を含む複合的なイベントとして定義した。全体的な栄養補給不耐性イベント指数は、本剤群で7.8%、標準栄養群で5.7%であり、未調整解析では両群間に有意差は認められなかった [未調整p値: $p = 0.7482$]。また、治療群を説明変数、在胎週数を調整共変数としたロジスティック回帰分析においても、群間差は有意ではなかった [調整後p値: $p = 0.7350$]。

安全性

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)

本剤により、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 (ベースラインから修正期間34週0日) を通じて正常範囲*で推移した。
・血中Zn濃度は、出生時では正常値 (最小値7.0 $\mu\text{mol/L}$) だったが、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1.161mmol/L、標準栄養群1.070mmol/L) だったが、1週目までに正常範囲 (0.49~1.07mmol/L) に低下し、その後は試験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: 129~142mmol/L、28~32週: 131~142mmol/L、K: 3.7~6.1mmol/L、Cl: 101~111mmol/L、Ca: 2.0~2.7mmol/L、P: 1.61~2.58mmol/L

アルブミン、プレアルブミン、及びIGF-1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 (ベースラインから修正34週0日) を通じて正常範囲*で推移し、試験期間を通じて良好なタンパク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、本剤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]。
IGF-1については、当該解析では測定サンプル数が少なく、多くの測定時点で統計解析が実施できなかった。
* アルブミン値の正常範囲: 28週未満: 20~32g/L、28~32週: 25~35g/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)

有害事象の概要は下表のとおりであった。
有害事象の発現割合は本剤群32.5% (25/77例) に39件、標準栄養群21.4% (15/70例) に28件であり、治療薬と関連がある有害事象 (以下、副作用) の発現割合は本剤群7.8% (6/77例) に7件、標準栄養群1.4% (1/70例) に1件であった。中等度又は重度の有害事象の発現割合は本剤群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。重篤な有害事象の発現割合は本剤群3.9% (3/77例) に3件、標準栄養群2.9% (2例/70例) に2件で、死亡に至った有害事象の発現割合は本剤群3.9% (3/77例)、標準栄養群2.9% (2/70例) であった。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。

	本剤群 (n=77)			標準栄養群 (n=70)		
	n	%	件数	n	%	件数
全ての有害事象	25	32.5	39	15	21.4	28
副作用	6	7.8	7	1	1.4	1
中等度又は重度の有害事象	9	11.7	10	4	5.7	6
重篤な有害事象	3	3.9	3	2	2.9	2
死亡に至った有害事象	3	3.9	3	2	2.9	2

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

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% (各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% (各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% (各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被験者数	25 (32.5)	15 (21.4)	6 (7.8)	1 (1.4)
血液及びリンパ系障害	0	1 (1.4)	0	0
白血球減少症	0	1 (1.4)	0	0
先天性、家族性及び遺伝性障害	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・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.3)	0	0	0
新生児死亡	1 (1.3)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	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、中毒及び処置合併症	3 (3.9)	0	0	0
投薬過誤	3 (3.9)	0	0	0
臨床検査	2 (2.6)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.3)	0	0	0
血小板数減少	1 (1.3)	0	0	0

器官別大分類 基本語	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 (%)
代謝及び栄養障害	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
腎及び尿路障害	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
生殖系及び乳房障害	0	1 (1.4)	0	0
性器発疹	0	1 (1.4)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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
皮膚及び皮下組織障害	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。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

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、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 (%)
有害事象が発現した被験者数				
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、家族性及び遺伝性障害				
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
一般・全身障害及び投与部位の状態				
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

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 (%)
感染症及び寄生虫症				
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
代謝及び栄養障害				
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、胸郭及び縦隔障害				
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。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

V. 臨床成績

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、本剤群では3.9% (3/77例) に3件発現し、内訳は新生児死亡 (壊死性腸炎による)、敗血症、敗血症性ショックが各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。いずれの死亡に至った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が発現した被験者数	3 (3.9)	2 (2.9)
先天性、家族性及び遺伝性障害	0	1 (1.4)
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.3)	0
新生児死亡	1 (1.3)	0
感染症及び寄生虫症	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 (壊死性腸炎による)、敗血症、敗血症性ショックが各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。いずれの重篤な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
重篤な有害事象が発現した被験者数	3 (3.9)	2 (2.9)
先天性、家族性及び遺伝性障害	0	1 (1.4)
新生児遷延性肺高血圧症	0	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.3)	0
新生児死亡	1 (1.3)	0
感染症及び寄生虫症	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。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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治療と「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が発現した被験者数	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・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.3)
新生児死亡	1 (1.3)
感染症及び寄生虫症	2 (2.6)
敗血症	1 (1.3)
敗血症性ショック	1 (1.3)
代謝及び栄養障害	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。

V. 臨床成績

全体の死亡率及び罹患率指数、在胎期間別の層別解析 (安全性解析対象集団)

死亡率及び罹患率指数、在胎期間別の死亡率及び罹患率指数の層別解析の結果を以下の表に示す。本剤群 77.9% (60/77 例)、標準栄養群 68.6% (48/70 例) にいずれかの臨床イベントが発現した。内訳はそれぞれ、遅発性敗血症 (LOS) [本剤群 2 例、標準栄養群 2 例、以下同順]、Bell分類ステージ II 以上の壊死性腸炎 (NEC) [1 例、0 例]、気管支肺異形成症 (BPD) [57 例、45 例]、重症未熟児網膜症 (重症ROP) [14 例、12 例] であった。

		本剤群 (n=77)	標準栄養群 (n=70)
死亡率及び罹患率指数		77.90% (60/77)	68.60% (48/70)
イベント	週数		
死亡	合計	3.9% (3/77)	2.9% (2/70)
	22週0日～23週6日	20.0% (2/10)	20.0% (1/5)
	24週0日～25週6日	5.6% (1/18)	0% (0/14)
	26週0日～27週6日	0% (0/18)	6.3% (1/16)
	28週0日～29週6日	0% (0/20)	0% (0/21)
	30週0日～31週6日	0% (0/11)	0% (0/14)
遅発性敗血症	合計	2.6% (2/77)	2.9% (2/70)
	22週0日～23週6日	10.0% (1/10)	0% (0/5)
	24週0日～25週6日	5.6% (1/18)	0% (0/14)
	26週0日～27週6日	0% (0/18)	12.5% (2/16)
	28週0日～29週6日	0% (0/20)	0% (0/21)
	30週0日～31週6日	0% (0/11)	0% (0/14)
Bell分類のステージ II 以上の壊死性腸炎	合計	1.3% (1/77)	0% (0/70)
	22週0日～23週6日	10.0% (1/10)	0% (0/5)
	24週0日～25週6日	0% (0/18)	0% (0/14)
	26週0日～27週6日	0% (0/18)	0% (0/16)
	28週0日～29週6日	0% (0/20)	0% (0/21)
	30週0日～31週6日	0% (0/11)	0% (0/14)
気管支肺異形成症^{*1}	合計	74.0% (57/77)	64.3% (45/70)
	22週0日～23週6日	80.0% (8/10)	60.0% (3/5)
	24週0日～25週6日	88.9% (16/18)	92.9% (13/14)
	26週0日～27週6日	77.8% (14/18)	87.5% (14/16)
	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)
重症未熟児網膜症^{*2}	合計	18.2% (14/77)	17.1% (12/70)
	22週0日～23週6日	50.0% (5/10)	60.0% (3/5)
	24週0日～25週6日	44.4% (8/18)	42.9% (6/14)
	26週0日～27週6日	5.6% (1/18)	18.8% (3/16)
	28週0日～29週6日	0% (0/20)	0% (0/21)
	30週0日～31週6日	0% (0/11)	0% (0/14)

- *1 気管支肺異形成症は、プロトコルの基準に基づき自動的に定義された。
eCRF上で「慢性肺疾患」及び／又は「気管支肺異形成症」が「はい」であり、かつ、次のうち少なくとも1項目でも「はい」と答えたものが含まれた。
・36週時点での酸素投与 ・従来型人工換気 ・高頻度換気 ・高流量鼻カニューラ ・鼻IMV又はSIMV
・鼻CPAP ・その他の陽圧換気デバイス
なお例外として、治験責任医師の臨床的判断に基づき、合計4例(本剤群2例、標準栄養群2例)が気管支肺異形成症と判定され詳細を記録した。
- *2 重症未熟児網膜症は、プロトコルの基準に基づき自動的に定義された。
eCRF上で「未熟児網膜症」が「はい」であり、かつ、次のうちいずれか1項目以上が該当する場合とした。
・Grade 3以上 ・アバスタチンを使用している ・レーザー治療を行っている

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

VI. 薬効薬理

1. 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、160mL/kg/日の投与で米国小児科学会栄養委員会のガイドライン⁹⁾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160mL/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. 臨床薬理

人乳由来のため臨床薬理試験は実施していない。

Ⅶ. 製剤学的事項

1. 製剤の安定性試験⁹⁾

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) 製剤は-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。

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ヵ月	ポリプロピレンキャップ付きの125mL高密度ポリエチレンボトル	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30mL高密度ポリエチレンボトル	
	H2MF CR			ポリプロピレンキャップ付きの30mL高密度ポリエチレンボトル	

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 (15mL、30mL)、H2MF+8及びH2MF CR製剤を用いた。

2. 解凍後の安定性試験⁹⁾

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に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、8、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15mL製剤のみを用いた。また、H2MF+6及びH2MF CRの混合液は、H2MF+6 (15mL) 製剤に人乳を加えて調製した投与液50mLに、H2MF CR製剤2mLもしくは4mL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製した投与液100mLに、H2MF CR製剤4mLもしくは8mL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125mL高密度ポリエチレンボトル	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125mL高密度ポリエチレンボトル	
	H2MF CR	5±3℃	50時間	ポリプロピレンキャップ付きの30mL高密度ポリエチレンボトル	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125mL高密度ポリエチレンボトル	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。

Ⅷ. 取扱い上の注意 / Ⅸ. 包装 / X. 関連情報

Ⅷ. 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品
 貯 法：-20℃未満で保存
 有効期間：24ヵ月

Ⅸ. 包装

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

X. 関連情報

承認番号：プリミーフォート[®] 経腸用液6 30700AMX00276000
 プリミーフォート[®] 経腸用液8 30700AMX00264000
 プリミーフォート[®] 経腸用液CF 30700AMX00265000

承認年月：2025年12月

国際誕生年月：2025年12月(日本)

薬価基準収載年月：2026年3月

販売開始年月：2026年4月

再審査期間：8年(2025年12月22日~2033年12月21日)

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。

XI. 主要文献

- 1) 社内資料：estimated number of infants fed Prolacta's products from January 2007 to August 2023.
- 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> (2025年12月10日閲覧)
- 3) Mizuno K. et al.: *Pediatr Int.*, 2020;62 (2) :124-127 (PMID : 32026585)
- 4) Oikawa K. et al.: *Pediatr Int.*, 2020;62 (2) :180-188 (PMID : 31793734)
- 5) Asai H. et al.: *Journal of Neonatal Nursing.* 2020;26 (1) :57-58
- 6) 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 (20-CT-003試験、承認時評価資料、2025年12月22日承認)
- 7) Patel AL, et al.: *Pediatrics.*, 2005;116 (6) :1466-1473
- 8) American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Appendix A. In: Kleinman RE, Greer FR, eds. *Pediatric Nutrition*.8th ed. Itasca, IL American Academy of Pediatrics. 2019;1505-1508
- 9) 社内資料：プリミーフォート 品質概要 (2025年12月22日承認)

XII. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

クリニジェン株式会社
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1-5-5
<https://www.clinigen.co.jp>

文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-192-109
(受付時間：9時～17時30分、土・日・祝日・当社休日を除く)

1. プリミーフォート® 経腸用液による母乳の栄養強化手順

■ 水分制限なしの場合 (目標栄養量: $\geq 150\text{mL/kg/日}^*$)

経腸栄養時期	増量速度 [mL/kg/日]	主に母乳を使用し補給時間が30分以内		主にドナーミルクを使用又は補給時間が30分を超える	
		経腸栄養量 [mL/kg/日]	強化母乳混合比 (プリミーフォート®: 母乳)	経腸栄養量 [mL/kg/日]	強化母乳混合比 (プリミーフォート®: 母乳)
1日目	10~20				
2日目~ 栄養強化 終了	10~30	50	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)	50	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)
		100	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)	100	プリミーフォート®6と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:4:70)
		>160	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)	>160	プリミーフォート®6と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:4:70)
発育良好の場合		体重増加に従い増量		体重増加に従い増量	
発育不良の場合*		在胎25週0日以上で 出生し、出生体重が 10パーセント超	在胎25週0日未満で 出生、又は、出生体重が 10パーセント以下	在胎25週0日以上で 出生し、出生体重が 10パーセント超	在胎25週0日未満で 出生、又は、出生体重が 10パーセント以下
Step 1*		プリミーフォート®6にプリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:4:70)		プリミーフォート®6と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:8:70)	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:4:60)
Step 2*		プリミーフォート®6と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:8:70)	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:4:60)	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)
Step 3*		プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)	用量の増量	
Step 4*		用量の増量			

* 在胎34週未満の児の場合、体重増加速度が3日連続で15g/kg/日未満の場合を発育不良とし、必要に応じてStep 1~Step 4への移行を考慮する。

* 在胎34週以上の児の場合、体重増加速度が3日連続で15g/日未満の場合を発育不良とし、必要に応じてStep 1~Step 4への移行を考慮する。

※: 目標栄養量は150mL/kg/日以上になりますが、表中の160mL/kg/日は満期乳にプリミーフォート®6を加えた場合、約4g/kg/日のタンパク質を供給できる量に相当します。ただし、母乳のみを摂取しており、かつ授乳期間が3~4週間未満の場合には、150mL/kg/日でもおおよそ十分なタンパク質摂取量が得られると考えられます。そのため、150mL/kg/日以上を基本とし、全乳児への十分な栄養供給を考慮し、表中の160mL/kg/日としています。

■ 水分制限ありの場合 (目標栄養量: 120~149mL/kg/日)

経腸栄養時期	増量速度 [mL/kg/日]	主に母乳を使用し補給時間が30分以内		主にドナーミルクを使用又は補給時間が30分を超える	
		経腸栄養量 [mL/kg/日]	強化母乳混合比 (プリミーフォート®: 母乳)	経腸栄養量 [mL/kg/日]	強化母乳混合比 (プリミーフォート®: 母乳)
1日目	10~20				
2日目~ 栄養強化 終了	10~30	50	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)	50	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)
		100	プリミーフォート®6で 母乳強化 (30:70)	100	プリミーフォート®6と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (30:4:70)
		120~149	プリミーフォート®8で 母乳強化 (40:60)	120~149	プリミーフォート®8と プリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:4:60)
発育良好の場合		体重増加に従い増量		体重増加に従い増量	
発育不良の場合*					
Step 1*		プリミーフォート®8とプリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:4:60)		プリミーフォート®8とプリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)	
Step 2*		プリミーフォート®8とプリミーフォート®CFで 母乳強化 (40:8:60)		用量の増量	
Step 3*		用量の増量			

* 在胎34週未満の児の場合、体重増加速度が3日連続で15g/kg/日未満の場合を発育不良とし、必要に応じてStep 1~Step 3への移行を考慮する。

* 在胎34週以上の児の場合、体重増加速度が3日連続で15g/日未満の場合を発育不良とし、必要に応じてStep 1~Step 3への移行を考慮する。

2. プリミーフォート® 経腸用液使用時のポイント

- 「強化乳6」を50mL/kg/日から開始し、徐々に投与量を増やし、100mL/kg/日に到達後に必要に応じて強化乳の切替えを検討する。栄養補給量は160mL/kg/日 (又は130mL/kg/日) まで継続的に漸増する。
※ 「強化乳8、CF8%追加」によっても発育不良の場合は、臨床状態に応じて160mL/kg/日 (又は130mL/kg/日) より増量することも可能
- 下記の場合、脂質の補給を考慮しプリミーフォート® 経腸用液CFの追加を検討する。
 - ・ 冷凍解凍母乳: 脂肪成分が栄養チューブに吸着し、児の胃内にはいる熱量としては15~20%ほど低下するため^{1,2)}
 - ・ 母乳中の脂質含有量が少ない^{※1}、補給時間が30分を超える^{※2}等、より多くの脂質の補給を要すると考えられる場合、プリミーフォート® 経腸用液CFの追加を検討する。
※1: 冷凍解凍母乳 (脂質が栄養チューブに吸着し、補給量が低下する)、ドナーミルクを使用する場合等
※2: 脂質が栄養チューブに吸着し補給量が低下する。
- 在胎期間が短い、又は子宮内発育遅延 (SGA) がある等、より多くのタンパク質の補給を要すると考えられる場合や、水分制限がある等、少ない栄養補給量で必要なタンパク質の補給を要すると考えられる場合には、「強化乳8」への切替えを検討する。
- 発育不良[※]の場合、用法・用量に関連する注意の表に沿った段階的な切替え・増量を検討する。
 - ※ 在胎34週未満の児: 体重増加速度が3日連続で15g/kg/日未満
 - ※ 在胎34週以上の児: 体重増加速度が3日連続で15g/日未満

1) Igawa M. et al.: Pediatr Int., 2014;56:230-233

2) Zimmerfrönd I. et al.: J Perinatol., 2021;41:1069-1073

※本頁は一般的な栄養管理に関する参考情報であり、プリミーフォートの承認された効能又は効果、用法及び用量を示すものではありません。

3. その他の栄養管理に必要な乳児あるいは新生児に投与する際の追加の留意点

消化器系疾患、先天性心疾患、SGA児^{*1}を含めた入院児全般等の合併症を有する栄養強化が必要となる児に投与する際は、以下に示す『エビデンスに基づく NICU 入院児の母乳栄養戦略¹⁾』(からの抜粋)に留意して投与してください。

消化器系疾患合併児

- できる限り自母乳を与え、自母乳が得られない場合はドナーミルクを与える。
- 消化管手術後は腸管の蠕動運動を確認後、10～20mL/kg/日から経腸栄養を開始し²⁾、適宜静脈栄養を併用する。
- 経腸栄養の増加量は上部消化管疾患では40mL/kg/日以下、小腸疾患では通常10～20mL/kg/日、大腸疾患は40mL/kg/日以下とする。
- 小腸疾患の場合、50mL/kg/日に到達した時点でEHMD^{*2}が推奨される。EHMDは、自母乳又はドナーミルクで経腸栄養が50～60mL/kg/日に達した時点から、15g/日以上体重増加を目標とし、術後2～4週間程度行う。
- 大腸疾患の場合、EHMDは1～2週間行う。

チアノーゼや消化管血流低下を伴う先天性心疾患合併児

- 経腸栄養の開始においては自母乳から開始することが好ましい。
- 手術前の経腸栄養は、生後数日に10～20mL/kg/日から始め、目標量に到達するまで1日あたり20～30mL/kgずつ増量する^{2,4)}。
- 先天性心疾患合併児が体重、身長、皮下脂肪量の有意な増加を得るためには、約150kcal/kg/日の摂取が必要であり⁵⁾、適切な母乳強化が重要である。
- 有意な左右短絡を有する動脈管開存や大動脈縮窄の患児では腸管血流の低下により壊死性腸炎のリスクが増大するため、注意しながら経腸栄養の開始時期、増量を決めること。
- 術前・術後の栄養管理では、水分制限があることが多く、「水分制限あり」のフローチャートに従い投与することを推奨する。
- EHMDは、自母乳又はドナーミルクで経腸栄養が50～60mL/kg/日に達した時点から、15g/日以上体重増加を目標とし、術後2～4週間程度行う。

SGA児を含めた入院児全般

- できる限り自母乳を与え、生後早期から経腸栄養を開始することが望ましい。
- NICU入院中の体重増加が、15g/日を下回る場合には、経腸栄養が50～60mL/kg/日であればEHMDを用いて、15g/日以上体重増加を目標とし²⁾、2～4週間程度投与する。

※1 SGA児：Small for Gestational Age児, 在胎不当過小児 ※2 EHMD：Exclusive Human Milk Diet, 完全人乳栄養

1) 水野克己 他, 日本新生児育成医学会雑誌 2026;38(1): 93-107

2) Hodges BS, et al. In: Pocket Guide to Neonatal Nutrition 3rd Edition (eds. Academy on nutrition and dietetics pocket guide to neonatal nutrition.) 3rd Ed. Chicago, Illinois: Academy of Nutrition and Dietetics. 2023:182-189

3) Shores DR, et al. J Perinatol 2015;35:941-948 4) Karpen HE. Clin Perinatol 2016;43:131-145

5) Schwarz SM, et al. Pediatrics 1990;86:368-373

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
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
MOM	mother's own milk	自母乳
DM	donor milk	ドナーミルク
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
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