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 及び
プリミーフォート経腸用液 CF に関する資料
（公表用資料・マスキング版）

申請者：クリニジェン株式会社

資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は申請者にある。

2026 年 5 月

第 1 版

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR
プリミーフォート®経腸用液

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
1.6 外国における使用状況等に関する資料
1.7 同種同効品一覧
1.8 添付文書案
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
1.12 添付文書一覧

クリニジェン株式会社

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR
プリミーフォート®経腸用液

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
BPD	気管支肺異形成症（Bronchopulmonary dysplasia）
DP(s)	製剤；H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR （Drug product(s); H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR ）
DS(s)	原薬;塩化カルシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、グリセロリン酸カルシウム、硫酸銅、リン酸一水素マグネシウム、クエン酸カリウム、塩化ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、硫酸亜鉛水和物 （Drug substance(s)[1]; Calcium chloride hydrate, calcium gluconate hydrate, calcium glycerophosphate, cupric sulfate, magnesium monohydrogen phosphate, potassium citrate, sodium chloride, sodium citrate anhydrous, zinc sulfate hydrate）
EAN	早期からの積極的栄養管理（Early aggressive nutrition ）
EHMD	完全人乳栄養（Exclusive human milk diet）
ELBW	超低出生体重（出生体重が 1,000 g 未満） （Extremely low birthweight (< 1,000 g at birth) ）
GA	在胎週数（Gestational age）
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）
HMS-1	牛乳由来母乳強化剤（Cow milk-based human milk fortifier）
HMS-2	牛乳由来母乳強化剤（Cow milk-based human milk fortifier）
JHMBA	日本母乳バンク協会（Japanese Human Milk Bank Association）
JPS	日本小児科学会（Japan Pediatric Society）
MAH	製造販売業者（Marketing Authorization Holder）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
MOM	自母乳（Mother’s own milk）
NEC	壊死性腸炎（Necrotizing enterocolitis）
NICUs	新生児集中治療室（Neonatal intensive care units）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 （Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
ROP	未熟児網膜症（Retinopathy of prematurity）
US	米国（United States）
VLBW	極低出生体重（出生体重が 1,500 g 未満） （Very low birth weight（< 1,500 g at birth））

目次

頁
略号一覧表 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.2 臨床における状況及び治療方法 7
1.5.2.1 極低出生体重児及び超低出生体重児の定義 7
1.5.2.2 予定効能効果における患者数 7
1.5.2.3 本邦における極低出生体重児及び超低出生体重児に対する医療の現状 8
1.5.2.4 早産児（極低出生体重児及び超低出生体重児）に対する利用可能な栄養治療 9
1.5.3 開発の経緯 10
1.5.3.1 品質 10
1.5.3.1.1 生乳出発原料の品質管理 10
1.5.3.1.2 原薬の品質管理 10
1.5.3.1.3 製剤の製造及び品質管理 11
1.5.3.1.4 安定性試験 11
1.5.3.2 非臨床試験 11
1.5.3.3 臨床試験 11
1.5.3.3.1 治験相談の背景 14
1.5.3.3.2 予想される効能・効果及び用法・用量 14
参考文献… 16

表の目次

表 1.5-1 出生体重及び在胎週数別の出生児分類 [2] 7
表 1.5-2 本邦における極低出生体重児及び超低出生体重児の出生数（2020～2022）[5] 8
表 1.5-3 H2MF CR のカロリー強化剤としての有効性-成長速度の比較 13

図の目次

図 1.5-1 本製剤（H2MF+6, H2MF +8, M2MF CR）の開発の経緯図 5
図 1.5-2 本剤の安定性試験の状況 6
図 1.5-3 EHMD 児における成長速度 12
図 1.5-4 早産児における合併症の転帰 13
図 1.5-5 H2MF CR のカロリー強化剤としての有効性 14

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

最初の人乳由来母乳強化剤（H2MF）となる製品は、米国カリフォルニア州ドゥアーテに拠点を置くプロラクタバイオサイエンス社（プロラクタ社）によって開発され、新生児集中治療室（NICU）で完全人乳栄養（EHMD）を利用することを可能にしている。本文書で示すように、早期早産児の重要な予後に対する EHMD の効果が、複数の文献において報告されている。クリニジェン株式会社（クリニジェン社）は人乳の適切な代替品はないと考え、1,500 g 未満で生まれる極早産児は人乳由来栄養製剤のみを与えられるべきだと考えている。日本の市場には EHMD が存在しないため、申請者は、この医療環境において、高度に制御された製造プロセスを利用して開発された製品が必要であると考えている。そのため、プロラクタ社は、新生児集中治療室（NICU）における生後数週間から数か月間の未熟児の栄養学的ニーズを満たし、生存を確保するために人乳由来の高品質かつ臨床効果が確認された製品を開発した。現在、プロラクタ社は、早産児に対する標準的な人乳由来栄養製剤の供給における世界的なパイオニアである。

H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR 製剤は、人乳由来の濃縮、低温殺菌された液体の母乳強化剤であり、例外乳児用調整乳として米国で最初に発売された。本製剤は海外では栄養製品として規制及び販売されており、医薬品承認プロセスの対象ではない。本製剤の開発は、医薬品に期待される典型的な開発段階を経ていない一方、本製剤の品質と安全性を確保し、乳児を保護するために、適切な管理措置を確立している。

クリニジェン社（申請者及び製造販売業者、MAH）及びプロラクタ社（製造業者）は厚生労働省（MHLW）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）に本製剤の正式な分類と規制要件を得るための指導を求めた。その結果、本製剤を医薬品として分類することが推奨された。

本邦における本製剤の開発経緯を図 1.5-1 に示す。本製品は海外で 15 年以上販売されており、その有効性と安全性は多くの論文で裏付けられ、世界中の NICU で継続的に使用されていることから、図 1.5-1 に示すとおり、日本での開発は臨床第Ⅲ相試験から開始した。本治験は PMDA との治験相談（[redacted] 及び [redacted]）において協議し、慎重に設計された。

治験相談に加えて、クリニジェン社とプロラクタ社は[redacted]相談を申請し、外因性感染因子の不活化プロセスの適切性や原料の管理などについて協議した。相談結果に基づき、プロラクタ社は日本のモノグラフ要件に従って、図 1.5-2 に示す安定性試験等の追加の試験を実施及び新たに試験を開始した。

2025 年 1 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、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）、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されている。本製剤によって、世界中で 10 万人を超える未熟児の健康上の転帰が改善され、臨床的利益が得られ、製品の品質、有効性及び安全性プロファイルが確立されている（社内資料）[1)]。

図 1.5-1 本製剤（H2MF+6, H2MF +8, M2MF CR）の開発の経緯図

開発経緯 (Development history)	[redacted]
対面助言相談 (Consultation Meeting)	
[redacted]：[redacted]相談 [redacted]consultation)	
[redacted]：Ph2終了相談 (Consultation on completing Ph2)	
[redacted]：追加相談 (Additional consultation)	
[redacted]：[redacted]試験 [redacted]consultation)	
導入資料の分析 (Evalulation of documents/information abroad)	
外来感染性因子の評価 (Evaluation of adventitious infectious factors)[1]	
品質試験 (Quality test)	
規格試験 (Specifications)	
安定性試験 (Stability studies)[2]	
非臨床試験 (non-clinical study)	
毒性試験 (toxicology study)	
薬理試験 (pharmacological study)	
ADME試験 (ADME study)	
臨床試験 (Clinical study)	
第Ⅰ相試験 (Phase 1 study)	
第Ⅱ相試験 (Phase 2 study)	
第Ⅲ相試験 (Phase 3 study)	

[redacted]

[1]既存のデータを評価し、PMDA と協議した結果、[redacted]新たな試験を実施した。[redacted]。また、米国及び市販される（予定の）地域における法及び規制による要件も考慮する。

[2]原料の安定性試験[redacted]

図 1.5-2 本剤の安定性試験の状況

安定性試験			
申請予定日			
安定性試験（申請時及び審査中の状況）			
原材料	生乳[1]	長期安定性 < −20° C	
原料	8種類のミネラル塩[2]	長期安定性 25° C / 60%RH	
	グリセロリン酸カルシウム	長期安定性 25° C / 60%RH	
		加速試験 40° C / 75%RH	
製剤	H2MF +6	長期安定性 < −20° C	
		冷蔵状態での安定性 (5° C ± 3° C)	
	H2MF +8	長期安定性 < −20° C	
		冷蔵状態での安定性 (5° C ± 3° C)	
	H2MF CR	長期安定性 < −20° C	
		冷蔵状態での安定性 (5° C ± 3° C)	

[redacted]

[1] プロラクタ社の施設で受領したヒトドナーミルク
[2] 塩化カルシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸銅、リン酸一水素マグネシウム、クエン酸カリウム、塩化ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、硫酸亜鉛水和物。

1.5.2　臨床における状況及び治療方法

1.5.2.1　極低出生体重児及び超低出生体重児の定義

母子保健法第 6 条において、「未熟児とは、身体の発育が未熟のまま出生した乳幼児であって、正常児が出生時に有する諸機能を得るに至るまでのものをいう」と定義されている。表 1.5-1 に、低出生体重児保健指導マニュアルで公開されている出生体重及び在胎週数別の出生児分類を示す[2)]。この分類によると、超低出生体重（ELBW）児とは出生体重 1,000g 未満の乳児として定義され、極低出生体重（VLBW）児は出生体重が 1,500 g 未満の乳児として定義される。下表に示すとおり、VLBW 児は ELBW 児をその集団に含んでいる。

表 1.5-1　出生体重及び在胎週数別の出生児分類 [2)]

分類		用語
出生体重	4,000 g 以上	高出生体重児 High Birth Weight infant
	2,500 g 以上 4,000 g 未満	正出生体重児 Normal Birth Weight infant
	2,500 g 未満	低出生体重児 Low Birth Weight infant
	1,500 g 未満	極低出生体重児 Very Low Birth Weight infant
	1,000 g 未満	超低出生体重児 Extremely Low Birth Weight infant
在胎週数	在胎週数 42 週以上	過期産児 Post-term infant
	在胎週数 37 週から 42 週未満	正期産児 Full-term infant
	在胎週数 37 週未満	早産児 Preterm infant
	在胎週数 34 週から 37 週未満	後期早産児 Late preterm infant

1.5.2.2　予定効能効果における患者数

H2MF +6 及び H2MF +8 を母乳と混合すると、公表されているガイダンスにおける ELBW 児及び VLBW 児の推奨栄養ニーズを満たすカロリー、脂肪、タンパク質、及び必須ミネラルの供給に役立つ[3),4)]。H2MF CR は、ELBW 児及び VLBW 児のカロリー需要を満たすために追加のカロリー（人乳脂肪由来）を提供し、H2MF +6 又は H2MF +8 強化栄養溶液と混合することを目的としている。

表 1.5-2 は、本邦における 2020 年から 2022 年の ELBW 児及び VLBW 児の出生数について、MHLW が実施した人口動態調査から引用したものを示す[5)]。2022 年に出生した ELBW 児及び VLBW 児は、それぞれ 2,448 人及び 5,736 人であった。VLBW 児の人数は年々わずかに減少してはいるが、VLBW 児の乳児全体における割合は変化していない。

表 1.5-2　本邦における極低出生体重児及び超低出生体重児の出生数（2020～2022）[5)]

分類	2020 年			2021 年			2022 年		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
乳児全体（全出生体重）	430,713	410,122	840,835	415,903	395,719	811,622	395,257	375,502	770,759
低出生体重児（2,500 g 未満）	35,243	42,296	77,539	34,566	41,494	76,060	32,653	39,934	72,587
極低出生体重児（1,500 g 未満）	3,116	3,112	6,228	3,174	2,916	6,090	2,920	2,816	5,736
超低出生体重児（1,000 g 未満）	1,313	1,242	2,555	1,258	1,185	2,443	1,238	1,210	2,448

1.5.2.3　本邦における極低出生体重児及び超低出生体重児に対する医療の現状

VLBW 児の栄養管理に関する標準化されたガイドラインの欠如

ELBW 児を含む VLBW 児の生存率は、早産児医療の進歩に伴い改善し続けている [6)]。海外では経腸栄養の標準化が VLBW 児の予後改善につながることを示唆する研究が多く、施設では VLBW 児に対する新たな栄養戦略の一つとして早期からの積極的栄養管理を導入している [7)]。本邦では VLBW 児の死亡率や罹患率は欧米より低いが、医師が個別に患者の栄養管理を決定しているため、本邦において VLBW 児の栄養管理に関する標準化されたガイドラインは存在しない [8)]。

日本の NICU マニュアル [9)]では、超早産児にとって最良の栄養は母乳（MOM）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 [10)]。母乳栄養のベネフィットは確立されており、医療従事者は母乳栄養を強く勧めている [6)]。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。ただし、十分な母乳量の確保は早産児をもつ多くの母親が経験する困難の一つであり、これは経腸栄養の遅れをもたらす [8),11)]。

栄養補給と栄養強化の遅れは短期および長期の発育リスクを増大させる。

未熟状態は、新生児集中治療室（NICU）において栄養管理上の難局をもたらす。未熟児は、NICU での生存のみならず、NICU からの退院後の生涯にわたる健康のためにも、早期の栄養補助が必要である。生後 1 週間の栄養補給及び栄養強化が遅れると、健康な発達に加えて体重や身長の増加が損なわれ [7),12),13)]、栄養補給の日数が遅れるごとに脳の健康や臓器の発達に影響を及ぼす [6),11),14)]。生後数日間及び数週間に必要な脳を構成する必須の栄養素がなければ、早産児の発達は損なわれ、長期にわたる身体障害や生活の質（QOL）低下のリスクに晒されることになる [13),15),16),17)]。健康的な発育、発達、消化管の成熟を促すために、できるだけ早く早産児を経腸栄養に切り替えなければならない [13),17)]。また、EHMD は標準的な牛乳食と比較して、摂食不耐症

の事象を軽減する。

EHMD を提供する選択肢がない－牛乳由来の製品を与えられた VLBW／ELBW 児における高い罹患率及び死亡率

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。欧州や米国では、自母乳（MOM）が使用できない場合におけるドナーミルクの安全な使用が、急速に全未熟児への栄養供給の標準的ケアとなってきており、多くの地域の母乳バンクが低温殺菌されたドナーミルクを供給している。本邦においては、日本母乳バンク協会（JHMBA）が厚生労働省（MHLW）の監督下での [redacted]、2017 年に設立された。昭和大学医学部は、栄養管理の標準化と母乳による早期からの積極的栄養管理（EAN）の導入を促進するために、国内で最初の母乳バンクを 2018 年に開設した。

人乳由来母乳強化剤は海外諸国で販売されているものの、本邦において現在、人乳由来母乳強化剤は販売されていない。現在、本邦においては、ELBW 児を含むほとんどの VLBW 児は、主要栄養源としての乳児用調整乳又は母乳由来栄養に直接添加する複数種類の栄養強化剤として、牛乳由来タンパク質が摂取されている。残念ながら、VLBW 児への牛乳由来製品の使用は有害な予後と関連しており、死亡率、壊死性腸炎（NEC）、未熟児網膜症（ROP）、敗血症、及び入院期間を増加させることが証明されてきている[18),19),20)]。

多くの臨床試験において、人乳由来の母乳強化剤は、EHMD の一部として使用された場合、気管支肺異形成症（BPD）[20),21)]、遅発性敗血症[21)]、NEC 及び外科的 NEC[22)]、ROP[21),23)]、入院期間[20)]、及び死亡率[22),24)]を低下させることが示されてきている（「1.5.3.3 臨床試験」参照）。

上述のとおり、乳児の成長、健康及び生活の質を改善することが証明されている EHMD を達成するために、VLBW／ELBW 児への栄養補給となる人乳由来母乳強化剤の本邦における医療上の必要性は非常に大きい。

1.5.2.4 早産児（極低出生体重児及び超低出生体重児）に対する利用可能な栄養治療

本邦で現在利用可能な極低出生体重（VLBW）児用の牛乳由来母乳強化剤は、食品として分類及び規制されている森永乳業株式会社により製造された HMS-1 及び HMS-2 製品であり、いずれも牛乳タンパク質から製造された粉末製品である。本邦では、利用可能な液体の強化製品はまだない。

HMS-1 は、母乳中に十分な量が含まれていない早産児に必要なタンパク質、カルシウム及びリンを供給するために開発され、使用されている。しかし、[redacted]この状況を緩和するため、HMS-1 より高いエネルギー、タンパク質及びミネラル濃度を提供する目的で、改善された製剤の HMS-2 が開発された。

モジュール 2.4 では、各製剤の栄養素含有量、本品と関連する最終栄養液（本品を母乳と混合した栄養液）中の食事摂取量、及び日本のガイドラインとの比較について、詳細に説明した。

1.5.3 開発の経緯

日本における本製剤の開発の経緯について、図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 品質

1.5.3.1.1 生乳出発原料の品質管理

ドナー人乳（プロラクタ社で受領した後は生乳とも呼ばれる）は、製剤の製造に使用されるヒト由来の出発原料である。生乳出発原料は、米国（US）在住のプロラクタ社認定ドナーから提供される。プロラクタ社のドナー資格認定プロセスでは、ドナー候補者は、包括的な医療及びライフスタイル・スクリーニング・アンケートに回答し、かかりつけの医師及び小児科医によるドナーと子供それぞれの健康確認書を提出し、最も懸念される以下の病原体に感染していないことを証明する血清学的検査のために、血液サンプルを提供する必要がある：

- B 型肝炎ウイルス
- C 型肝炎ウイルス
- ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型
- ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型及び 2 型
- 梅毒

プロラクタ社は、資格を取得したドナーから提供されたドナーミルクを入手し、核酸増幅試験（B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型並びにヒト T リンパ球向性ウイルス）、ニコチン、所定の薬物、あらゆる乳製品物質、水による希釈、及びセレウス菌（下痢を引き起こす主な細菌）の存在についてスクリーニングする。さらに、[redacted]。なお、疫学的モニタリングと評価に基づいて、生乳中の検査対象病原体を追加評価することもある。

1.5.3.1.2 原薬の品質管理

H2MF +6 及び H2MF +8 は、製造過程で 9 種類のミネラル塩を添加することにより、必須元素ミネラル（カルシウム（Ca）、塩化物（Cl）、銅（Cu）、マグネシウム（Mg）、リン（P）、カリウム（K）、ナトリウム（Na）、亜鉛（Zn））を供給する。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において、クリニジェン社は製造販売会社として、9 種類のミネラル塩を「転用原薬」として使用することに同意した。プロラクタ社はこれらの原薬材料について、社内の許容基準に従い、該当する日本のモノグラフ要件を遵守して試験を実施する。本製剤への影響を踏まえ、グリセロリン酸カルシウムは日本医薬品添加物規格、クエン酸カリウムは日本薬局方外医薬品規格の所定の要件に基づき社内規格を確立した。原薬の品質管理、規格及び規格の正当性はモジュール 2.3.S で詳しく説明した。

なお、H2MF CR の製造において使用される原薬はない。

1.5.3.1.3 製剤の製造及び品質管理

H2MF +6 及び H2MF +8 の製造工程は、適格性を検査した生乳バルクから始まり、[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む。最終的に調合されたバルクは、低温殺菌[redacted]される。

H2MF CR は、[redacted]クリームと透過液から製造される。[redacted]及び[redacted]を調整した後、バルクを低温殺菌する[redacted]）。

充填及び密閉した H2MF+6、H2MF+8 及び H2MF CR の各最終製剤については、製品出荷試験の一環として、日本薬局方<4.05>「微生物限度試験法」に従い、微生物の混入を検査する。セレウス菌は、食品媒介性疾患の原因となる耐熱性菌であり、生乳中に存在する可能性があるため、追加で検査を実施する。

低温殺菌サイクルは適格であり、2 種類の別々のウイルスクリアランス試験によりウイルス減少への効果が確認された。

本製剤の製造と品質管理については、モジュール 2.3.P で詳しく説明する。

1.5.3.1.4 安定性試験

本申請資料に含まれる安定性試験並びに審査中及び承認後の安定性試験の状況を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.2 非臨床試験

申請者は、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（[redacted]、薬機審長発第[redacted]号、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）にて相談者によって提示され、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された追加相談（受付番号：[redacted]）においてPMDAにより受理されたとおり、「人乳由来強化剤については、非臨床試験を行わずに承認申請を行う方針」として、本H2MF 製品を用いた非臨床試験は行っていない。したがって、治験相談で共有された以下の PMDA の指示への対応を中心に、文献検索に基づくモジュール2.4及びモジュール4を提出する。

モジュール 2.4 では、H2MF 製品の製造中に人乳に補給される微量栄養素 (Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na、Zn) の安全性プロファイルをまとめた。また、製造時に操作しておらず、人乳のみに由来するマンガン、ヨウ素及びビタミンの安全性情報についても概説した。

食事摂取量に関して、申請者は、H2MF添加ミルクの主要栄養素及び微量栄養素の摂取量は、日本人の食事摂取基準（2020）[25] 及び／又は乳児用調製乳の表示許可基準（2018）[26] に従い、乳児の許容可能な食事摂取量の範囲内であると判断した。また、これは公表されている早産児の推奨摂取量と一致している[3),4)]。したがって、H2MF製品の栄養成分は乳児に安全性上の危険を引き起こすものではないと考える。

1.5.3.3 臨床試験

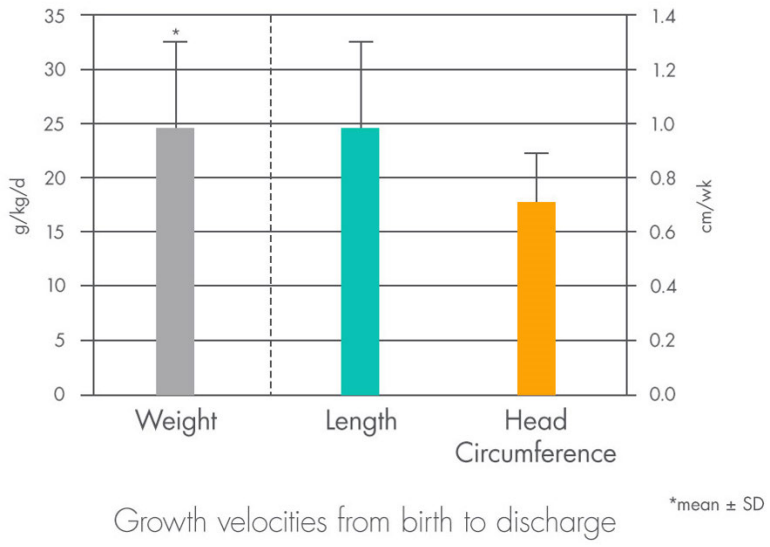
プロラクタ社の人乳由来の製品は栄養製品として世界中で使用され、20 以上の臨床研究で評価されている。モジュール 2.5 では、新生児集中治療室（NICU）の極低出生体重児（VLBW）に対する完全人乳栄養（EHMD）の一部として使用された人乳由来母乳強化剤の有用性を評価した

代表的な世界的研究を要約した。

まとめると、これらの研究結果は、対照群（牛乳由来の製品及び／又は調整乳の摂取） と比較して、EHMD 群（人乳由来母乳強化剤の摂取）の成長率が著しく優れ、罹患率と死亡率が低下したことを示している（セクション 2.5.1.3.1 参照）。したがって、世界中の多くの病院／医師が NICU ケアに EHMD を導入しており、臨床的有用性と未熟児の身体的発達における最も深刻な合併症の軽減が示されてきている。

EHMD 栄養プロトコルは、迅速な早期栄養強化も可能にし、出生体重が 1250g 以下の乳児において、子宮外発育不全による低成長の目標基準を満たす体重、身長、及び頭囲の増加を示し、十分な成長をサポートする（図 1.5-3）[26]。

図 1.5-3　EHMD 児における成長速度

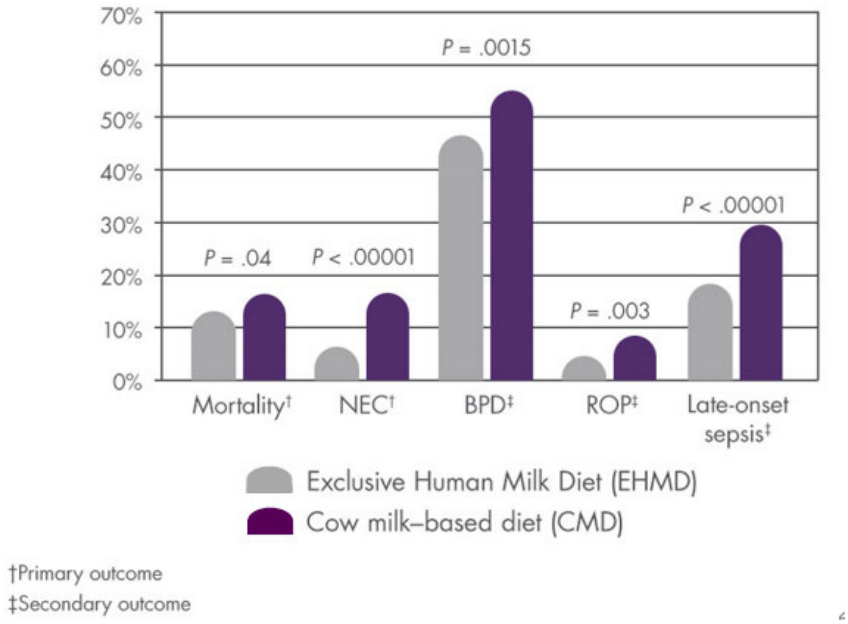


平均±標準偏差

単一施設前向き観察コホート研究として、平均在胎週数 27.6 ± 2.0 週、出生体重 913 ± 181 g (平均 ± 標準偏差) の乳児 104 名を連続的に評価した。乳児には在胎期間 34 週目まで EHMD が与えられた。平均体重増加は 24.8 ± 5.4 g/kg/日で、目標とする成長基準の 15 g/kg/日を上回った。このコホートでは、98%の乳児が出生から退院までの体重増加速度が目標の 15 g/kg/日を上回り、81%の乳児が 20 g/kg/日以上を達成した。平均身長増加は 0.99 ± 0.23 cm/週で、目標基準である 1.0 cm/週を満たしており、乳児の 50% がこの目標を上回る身長増加速度を示した。頭囲（HC）増加の平均値は 0.72 ± 0.14 cm/週で、目標基準を満たしており、乳児の 61% がこの目標を上回る HC 増加速度を示した [26]。

多施設共同後向きコホート研究に基づき、未熟児の合併症や医療介入の必要性を減らすために、EHMD の一環として H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR を使用することができる。1587 例の患者（出生体重 1250g 未満）を対象とした本研究では、牛乳由来製品を含む栄養を摂取した乳児と EHMD を摂取した乳児との間で未熟児合併症の転帰を比較した。その結果、死亡、壊死性腸炎（NEC）、気管支肺異形成（BPD）、未熟児網膜症（ROP）、遅発性敗血症の発現率は全て EHMD 群の方が低かった（図 1.5-4）[21]。

図 1.5-4　早産児における合併症の転帰



NEC = 壊死性腸炎、BPD = 気管支肺異形成症、 ROP = 未熟児網膜症
多施設共同後向きコホート研究では、出生体重が 1,250 g 未満の合計 1,587 例の乳児を評価した。牛乳由来の食事群と比較し、EHMD 群では死亡率（17.2% 対 13.6%、p = 0.04）、診断された NEC（16.7% 対 6.9%、p < 0.00001）、BPD（56.3% 対 47.7%、p = 0.0015）、ROP （9% 対 5.2%、p = 0.003）、及び遅発性敗血症（30.3% 対 19.0%、p < 0.00001）の発現率が有意に低かった [21]。

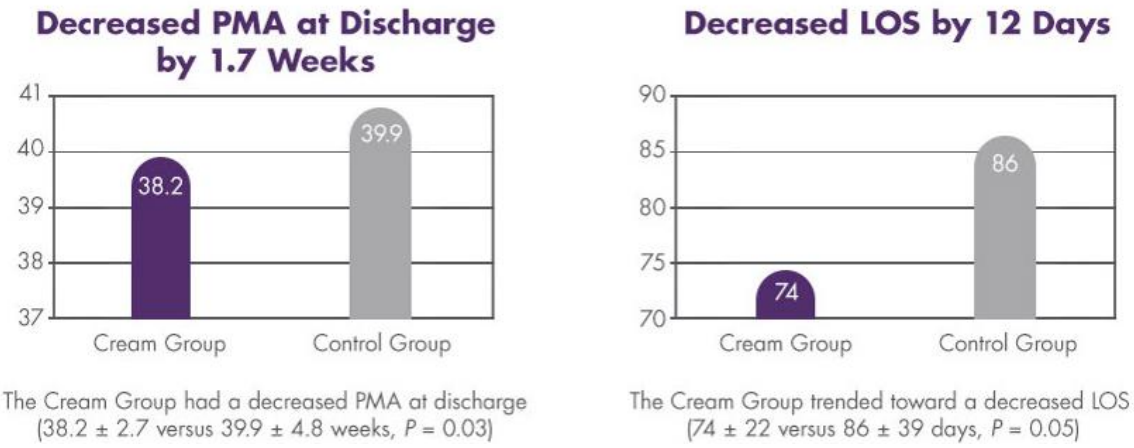
H2MF CR 母乳カロリー強化剤は、人乳以外の栄養製品を導入せず、全体の摂取容量を大幅に増やすことなく、VLBW 児に必要なカロリー需要を満たす追加のカロリーを提供するために作製された独特な（人乳脂肪由来の）製剤である。無作為化試験において、H2MF CR を添加した EHMD を摂取した未熟児は、H2MF CR を添加しない EHMD を摂取した未熟児と比較して、身長及び体重の増加速度が優れていることが示されている（表 1.5-3）[28]。

表 1.5-3　H2MF CR のカロリー強化剤としての有効性 - 成長速度の比較

成長速度	対照群 （n = 36）	クリーム群 （n = 39; H2MF CR）	P 値
身長（cm/週）	0.83 ± 0.41	1.03 ± 0.33	0.02
体重（g/kg/日）	12.4 ± 3.9	14.0 ± 2.5	0.03

H2MF CR 強化剤を摂取した早産児は、H2MF CR を摂取しなかった早産児と比較して、退院時の月経後年齢（PMA）が有意に低く、入院期間（LOS）が短縮した（図 1.5-5）[29]。

図 1.5-5　H2MF CR のカロリー強化剤としての有効性



PMA = 月経後年齢、LOS = 入院期間

1.5.3.3.1　　治験相談の背景

20■ 年 ■ 月 ■日、クリニジェン社は（相談区分として）第 II 相試験後の PMDA 相談を申請し、20■年 ■ 月 ■日に PMDA との面談が実施された（■■■■）。クリニジェン社は、試験デザインについて協議した結果、日本での臨床第Ⅲ相試験は標準食を対照群とするランダム化比較試験として実施することで PMDA と合意した。

PMDA はクリニジェン社に対し、本一試験から得られる適切なデータパッケージに基づき、H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR の 3 製剤の製造販売承認申請を行うことは受け入れ可能であるとの見解を加えて示した。

この国内第 III相試験において、主要評価項目は、成長に関する EHMD の有効性、具体的には出生から EHMD（H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR）授乳期間が終了する在胎 34 週 0 日までの体重増加速度 （g/kg/日）を評価した。EHMD の非劣性を、日本で 1,500 g 未満で出生した乳児に与えられる標準食との比較により検討した。

1.5.3.3.2　　予想される効能・効果及び用法・用量

国内第III相試験より、予想される効能・効果として「出生体重 1,500 g 以下の低出生体重児に対する人乳強化」を提案した。申請後、PMDA との相談にて、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、効能・効果及び用法・用量を以下の通り設定した。効能・効果及び用法・用量（案）

の設定根拠については、モジュール 1.8 で説明した。

効能・効果：

極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理

用法・用量：

本剤を下表のとおり母乳と混合して強化乳を調製し、経管又は経口投与する。通常、「強化乳 6」を 50 mL/kg/日から投与開始し、徐々に投与量を増やし、100 mL/kg/日に到達後は必要に応じて強化乳の切替えを行う。栄養補給量は 160 mL/kg/日まで継続的に漸増する。また、必要に応じて 160 mL/kg/日より増量することもできる。なお、強化乳の投与開始時期、投与経路及び投与速度は、児の在胎期間、体重、症状、栄養状態等を考慮して決定する。また、強化乳の増量及び切替えは、体重増加速度、在胎期間、子宮内発育遅延の有無、補給時間、水分制限の要否、タンパク質及びエネルギーの必要量等を考慮して行う。

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

参考文献

1) 社内資料；estimated number of infants fed Prolacta's products from January 2007 to August 2023.
2) 低出生体重児保健指導マニュアル, 平成 30 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業、小さく生まれた赤ちゃんへの保健指導のあり方に関する調査 研究会, 平成 31 年 3 月, みずほ情報総研株式会社（The Health Guidance Manual for Low-Birth-Weight Infants in Japan）
3) American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Table 5.2. In: Kleinman RE, Greer FR, eds. Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019:116-121.
4) Koletzko B, Cheah F-C, Domellöf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB (eds): Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2021, vol 122, pp 191–197 (DOI: 10.1159/000514772)
5) e-Stat 政府統計の総合窓口：統計で見る日本（e-Stat which is a portal site for Japanese Government Statistics）https://www.e-stat.go.jp/
6) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, et al. わが国のハイリスク新生児の予後改善と今後の課題 日本新生児成育医学会雑誌（Improved outcomes among hi-risk infants in Japan: current status and issues chief director, board of directors, Japan society for neonatal health and development. J. Japan Soc. Neo. Health Dev.）2018; 30: 13-21.
7) Huston RK, Lee ML, Rider ED, et al. Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk-based fortifier. J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):215-221. doi: 10.3233/NPM-190300
8) Oikawa K, Sakurai M, Murakawa T, et al. Survey of a nutrition management method for very low birthweight infants: Status before wide use of breast milk banks in Japan. Pediatrics International. 2020;62, 180–188. doi: 10.1111/ped.14074
9) 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
10) Mizuno K, Shimizu T, Ida S, Ito S, Inokuchi M, Ohura T, Okumura A, Kawai M, Kikuchi T, Sakurai M, Sugihara S, Suzuki M, Takitani K, Tanaka D, Mushiake S, Yoshiike N, Kodama H, Okada K, Tsutsumi C, Hara M, Hanawa Y, Kawakami K, Inomata H, Oguni T, Bito Y, Uchida K, Sugiyama A. Policy statement of enteral nutrition for preterm and very low birthweight infants. Pediatr Int. 2020 Feb;62(2):124-127. doi: 10.1111/ped.14067. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026585; PMCID: PMC7065204.
11) Asai H, Mizuno K, Yamashita K, et al. Survey of neonatal ICU nurses' knowledge of neonatal nutrition in Japan. Journal of Neonatal Nursing. 2019; https://doi.org/10.1016/j.jnn.2019.08.001
12) Huston RK, Markell AM, McCulley EA, Gardiner SK, Sweeney SL. Improving growth for infants ≤1250 grams receiving an exclusive human milk diet. Nutr Clin Pract. 2018;33(5):671-678. doi:10.1002/ncp.10054
13) Brune KD, Donn SM. Enteral feeding of the preterm infant. NeoReviews. 2018;19(11):e645-e653. doi:10.1542/neo.19-11-e645
14) Visuthranukul C, Abrams SA, Hawthorne KM, et al. Premature small for gestational age infants fed an exclusive human milk-based diet achieve catch-up growth without metabolic consequences at 2 years

of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(3):F242- F247. doi:10.1136/archdischild-2017-314547

15) Rochow N, Raja P, Liu K, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. Pediatric Research. 2016;79(6):870-879. doi:10.1038/pr.2016.15.
16) Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S; Neonatal Research Network, Japan. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. J Perinatol. 2018 Jul;38(7):917-928. doi: 10.1038/s41372-018-0061-7. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29679045.
17) Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann P, Chakravarty MM, Hüppi PS, Beauport L, Truttmann AC, Miller SP. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. Pediatrics. 2018 Mar;141(3):e20172169. doi: 10.1542/peds.2017-2169. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29440285.
18) Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk- based products. J Pediatr. 2010;156(4):562-567. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.0402
19) Reyes SM, Strott-Moore JR, Brooker SL, Lee ML, Ferry J, Huston RK, Elliott MJ. Associations of an Exclusive Human Milk Diet With Morbidity and Mortality in ELBW Infants Born ≤750 Grams: an Individual Participant Data Meta-Analysis. Neonatology Today, 2023, Vol 18, Issue 4, p3.
20) Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. J Perinatol. 2016 Mar;36(3):216-20. doi: 10.1038/jp.2015.168. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26562370.
21) Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, et al. Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet. Breastfeed Med. 2016;11(2):70-74. doi:10.1089/bfm.2015.0134. Published correction appears in Breastfeed Med. 2017;12(10):663. doi:10.1089/bfm.2015.0134.correx
22) Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. Breastfeed Med. 2014 Jul-Aug;9(6):281-5. doi: 10.1089/bfm.2014.0024. Epub 2014 May 27. PMID: 24867268; PMCID: PMC4074755.
23) O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, Daneman A, Francis J, Kotsopoulos K, Shah PS, Vaz S, Williams B, Unger S; OptiMoM Feeding Group. Nutrient enrichment of human milk with human and cow milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2018 Jul 1;108(1):108-116. doi: 10.1093/ajcn/nqy067. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2019 Aug 1;110(2):529. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2020 May 1;111(5):1112. PMID: 29878061.
24) Galis R, Trif P, Mudura D, Mazela J, Daly MC, Kramer BW, Diggikar S. Association of Fortification with Human Milk versus Bovine Milk-Based Fortifiers on Short-Term Outcomes in Preterm Infants-A Meta-Analysis. Nutrients. 2024 Mar 21;16(6):910. doi: 10.3390/nu16060910. PMID: 38542821; PMCID: PMC10975992.
25) 日本人の食事摂取基準, 2020（Dietary Reference Intakes for Japanese, 2020）
26) Section IV Criteria for Labeling Permission for “Infant Formulas.” Last revised: SSH No. 403, August 8,

2018. https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/health_promotion_190509_0001.pdf

27) Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, Abrams SA. Human milk feeding supports adequate growth in infants ≤ 1250 grams birth weight. BMC Res Notes. 2013 Nov 13;6:459. doi: 10.1186/1756-0500-6-459. PMID: 24220185; PMCID: PMC3879715.

28) Hair AB, Blanco CL, Moreira AG, et al. Randomized trial of human milk cream as a supplement to standard fortification of an exclusive human milk-based diet in infants 750-1250 g birth weight. J Pediatr. 2014;165(5):915-920. doi:10.1016/j.jpeds.2014.07.005.

29) Hair AB, Bergner EM, Lee ML, Moreira AG, Hawthorne KM, Rechtman DJ, Abrams SA, Blanco CL. Premature Infants 750-1,250 g Birth Weight Supplemented with a Novel Human Milk-Derived Cream Are Discharged Sooner. Breastfeed Med. 2016 Apr;11(3):133-7. doi: 10.1089/bfm.2015.0166. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26982282; PMCID: PMC4827298.

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CR	人乳由来カロリー強化剤（Human milk-based human milk caloric fortifier）
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）

目次

頁
略号一覧表 2
1.6 外国における使用状況等に関する資料 4
1.6.1 外国における使用状況 4
1.6.2 外国における添付文書 4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR 製剤は例外乳児用調製乳として、最初に米国で発売された。本剤は、海外では栄養製品として規制及び販売されており、医薬品承認プロセスの対象ではない。したがって、本製剤は、国内の製造販売承認時点において、海外のいずれの国においても医薬品として承認されていないと考えている。

栄養製品と販売される本製剤は組成が同一であり、同じ製造工程のステップを経て、同じ一次容器と密閉システムに充填される。

本製剤によって、世界中で 10 万人を超える未熟児の健康上の転帰が改善され、臨床的利益が得られ、製品の品質、有効性、及び安全性プロファイルが確立されている。表 1.6-1 に示すとおり、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、欧州（オーストリア、ドイツ、アイルランド、英国）及び中東（アラブ首長国連邦、クウェート）で栄養製品として販売されている 。プロラクタ社は[redacted]で販売許可を取得しているが、これらの国では発売されていない。

表 1.6-1 外国におけるプロラクタ製品の販売状況（2024 年 5 月現在）

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 [1]
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

1 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

1.6.2 外国における添付文書

H2MF +6, H2MF +8 及び H2MF CR は海外では栄養製品として販売されている。参考として、英国で発行されている製品情報を添付する。

- H2MF +6 (15 mL)
- H2MF +6 (30 mL)
- H2MF +8
- H2MF CR

15 ml
Must be mixed with
35 ml human milk

Humavant® +6

Human Milk Fortifier (Human, Pasteurized)
Food for special medical purposes

For the dietary management of premature/low-birth-weight infants fed human milk. Product must be used under medical supervision. Not for parenteral use.

Product Description

Humavant® +6 human milk fortifier (HMF) is the only HMF made exclusively from 100% donor breast milk. The product is a human milk–based, concentrated, pasteurized, liquid HMF that helps provide essential calories, protein, and minerals to meet the nutritional needs of premature infants.

- Nutritionally incomplete. Infant will require additional vitamins and iron added separately from the product.
- Available frozen in 125 ml bottles containing 15 ml of product.

Ingredients

Human **milk**, calcium glycerophosphate, sodium citrate, potassium citrate, calcium chloride, calcium gluconate, magnesium phosphate, sodium chloride, zinc sulfate, cupric sulfate.

Storage

Store at -20°C or colder until ready to thaw for use.

Directions for Thawing

Under no circumstances should the product be defrosted or warmed in a microwave.

Recommended method of thawing is refrigeration (2°C to 8°C).

- Place unopened (frozen) bottle in refrigerator for 2-5 hours. Thaw time will vary by fortifier concentration. As the caloric value (volume) increases, the thaw time may take longer.
- Swirl gently to detect ice in the bottle. If ice is still present, return to the refrigerator for additional thaw time. Repeat until no ice is detected.
- Once the thawing process begins, administer within 48 hours.
- Do not refreeze. Keep refrigerated until used.

Preparation Instructions

Always maintain aseptic technique when preparing and handling human milk. DO NOT ADD WATER.

Each bottle of Humavant +6 fortifier contains 15 ml of fortifier and must be mixed with 35 ml of human milk (ratio 3:7).

- After the bottle has been properly thawed (see above), remove the cap from bottle.
- Add 35 ml of human milk (expressed breast milk or donor milk) into the Humavant +6 bottle to achieve a total volume of 100 ml.
- Gently swirl bottle to mix; DO NOT SHAKE. The product is now ready for use.
- Measure out the fortified milk using sterile syringes according to the feeding order.
- Label each syringe with patient identifier and refrigerate (2°C to 8°C) until administered.

Use of Product

Initiation of enteral feedings and advancement rates should be individualized based on infant's weight, age, and clinical status. Optimally, mother's milk and/or donor milk should provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.[1] Calcium to phosphorus ratio supports intrauterine accretion rates.[2] When used under medical supervision, both protein and fat levels are appropriate to achieve adequate growth.

When mixed with 0.67 kcal (3 kJ) /ml preterm human milk, Humavant +6 provides 45 kcal (188 kJ) and 1.5 grams of protein per 50 ml of feeding solution. Nutrition monitoring is always required.

An Exclusive Human Milk Diet (EHMD)

An EHMD is achieved when 100% of the protein, fat, and carbohydrates are derived solely from human milk. Humavant +6 fortifier is the first and only HMF derived from human milk as opposed to cow milk.

Only Prolacta Bioscience offers a full line of human milk–based products for providing an EHMD. If mother's own milk cannot be assured to provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml, Humavant® CR human milk caloric fortifier can be used. Humavant CR fortifier is a pasteurized formulation of human milk cream (derived from donor human milk) that can be added to mother's milk to increase the caloric content to 0.67 kcal (3 kJ) /ml. If donor milk cannot be assured to provide 0.67 kcal (3 kJ) /ml, consider the use of Humavant® HM pasteurized donor human milk, which is standardized to deliver a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.

An EHMD may require additional nutrients. No commercially-available HMF can be guaranteed to provide the full and necessary nutritional needs of every preterm infant.

Safety Information

Abruptly transitioning the infant's diet from this product to cow milk–based nutrition could result in feeding intolerance or gastrointestinal complications. To obtain a copy of Prolacta Bioscience's *Feeding Transition From an Exclusive Human Milk Diet*, please contact your Prolacta Bioscience Representative.

Distributed By

Prolacta Bioscience
International, LLC
Pastoor Cooremansstraat 3
1702 Groot-Bijgaarden,
Belgium
prolacta.uk
+800 77 65 22 82

Prolacta® BIOSCIENCE
Advancing the Science of Human Milk™

MS-0158

References:

1. 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.
2. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:140-151. doi:10.1159/000358463

©2022 Prolacta Bioscience, Inc. All Rights Reserved.
SPI-0003 Rev-1 03/22

30 ml
Must be mixed with
70 ml human milk

Humavant® +6

Human Milk Fortifier (Human, Pasteurized)
Food for special medical purposes

For the dietary management of premature/low-birth-weight infants fed human milk. Product must be used under medical supervision. Not for parenteral use.

Product Description

Humavant® +6 human milk fortifier (HMF) is the only HMF made exclusively from 100% donor breast milk. The product is a human milk–based, concentrated, pasteurized, liquid HMF that helps provide essential calories, protein, and minerals to meet the nutritional needs of premature infants.

- Nutritionally incomplete. Infant will require additional vitamins and iron added separately from the product.
- Available frozen in 125 ml bottles containing 30 ml of product.

Ingredients

Human **milk**, calcium glycerophosphate, sodium citrate, potassium citrate, calcium chloride, calcium gluconate, magnesium phosphate, sodium chloride, zinc sulfate, cupric sulfate.

Storage

Store at -20°C or colder until ready to thaw for use.

Directions for Thawing

Under no circumstances should the product be defrosted or warmed in a microwave.

Recommended method of thawing is refrigeration (2°C to 8°C).

- Place unopened (frozen) bottle in refrigerator for 2-5 hours. Thaw time will vary by fortifier concentration. As the caloric value (volume) increases, the thaw time may take longer.
- Swirl gently to detect ice in the bottle. If ice is still present, return to the refrigerator for additional thaw time. Repeat until no ice is detected.
- Once the thawing process begins, administer within 48 hours.
- Do not refreeze. Keep refrigerated until used.

Preparation Instructions

Always maintain aseptic technique when preparing and handling human milk. DO NOT ADD WATER.

Each bottle of Humavant +6 fortifier contains 30 ml of fortifier and must be mixed with 70 ml of human milk (ratio 3:7).

- After the bottle has been properly thawed (see above), remove the cap from bottle.
- Add 70 ml of human milk (expressed breast milk or donor milk) into the Humavant +6 bottle to achieve a total volume of 100 ml.
- Gently swirl bottle to mix; DO NOT SHAKE. The product is now ready for use.
- Measure out the fortified milk using sterile syringes according to the feeding order.
- Label each syringe with patient identifier and refrigerate (2°C to 8°C) until administered.

Use of Product

Initiation of enteral feedings and advancement rates should be individualized based on infant's weight, age, and clinical status. Optimally, mother's milk and/or donor milk should provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.[1] Calcium to phosphorus ratio supports intrauterine accretion rates.[2] When used under medical supervision, both protein and fat levels are appropriate to achieve adequate growth.

When mixed with 0.67 kcal (3 kJ) /ml preterm human milk, Humavant +6 provides 91 kcal (381 kJ) and 2.9 grams of protein per 100 ml of feeding solution. Nutrition monitoring is always required.

An Exclusive Human Milk Diet (EHMD)

An EHMD is achieved when 100% of the protein, fat, and carbohydrates are derived solely from human milk. Humavant +6 fortifier is the first and only HMF derived from human milk as opposed to cow milk.

Only Prolacta Bioscience offers a full line of human milk–based products for providing an EHMD. If mother's own milk cannot be assured to provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml, Humavant® CR human milk caloric fortifier can be used. Humavant CR fortifier is a pasteurized formulation of human milk cream (derived from donor human milk) that can be added to mother's milk to increase the caloric content to 0.67 kcal (3 kJ) /ml. If donor milk cannot be assured to provide 0.67 kcal (3 kJ) /ml, consider the use of Humavant® HM pasteurized donor human milk, which is standardized to deliver a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.

An EHMD may require additional nutrients. No commercially-available HMF can be guaranteed to provide the full and necessary nutritional needs of every preterm infant.

Safety Information

Abruptly transitioning the infant's diet from this product to cow milk–based nutrition could result in feeding intolerance or gastrointestinal complications. To obtain a copy of Prolacta Bioscience's *Feeding Transition From an Exclusive Human Milk Diet*, please contact your Prolacta Bioscience Representative.

Distributed By

Prolacta Bioscience
International, LLC
Pastoor Cooremansstraat 3
1702 Groot-Bijgaarden,
Belgium
prolacta.uk
+800 77 65 22 82

Prolacta® BIOSCIENCE
Advancing the Science of Human Milk™

MS-0120

References:

1. 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.
2. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:140-151. doi:10.1159/000358463

©2022 Prolacta Bioscience, Inc. All Rights Reserved.
SPI-0004 Rev-1 03/22

40 ml
Must be mixed with
60 ml human milk

Humavant® +8

Human Milk Fortifier (Human, Pasteurized)
Food for special medical purposes

For the dietary management of premature/low-birth-weight infants fed human milk. Product must be used under medical supervision. Not for parenteral use.

Product Description

Humavant® +8 human milk fortifier (HMF) is the only HMF made exclusively from 100% donor breast milk. The product is a human milk–based, concentrated, pasteurized, liquid HMF that helps provide essential calories, protein, and minerals to meet the nutritional needs of premature infants.

- Nutritionally incomplete. Infant will require additional vitamins and iron added separately from the product.
- Available frozen in 125 ml bottles containing 40 ml of product.

Ingredients

Human **milk**, calcium glycerophosphate, potassium citrate, sodium citrate, calcium chloride, calcium gluconate, sodium chloride, magnesium phosphate, zinc sulfate, cupric sulfate.

Storage

Store at -20°C or colder until ready to thaw for use.

Directions for Thawing

Under no circumstances should the product be defrosted or warmed in a microwave.

Recommended method of thawing is refrigeration (2°C to 8°C).

- Place unopened (frozen) bottle in refrigerator for 2-5 hours. Thaw time will vary by fortifier concentration. As the caloric value (volume increases, the thaw time may take longer.
- Swirl gently to detect ice in the bottle. If ice is still present, return to the refrigerator for additional thaw time. Repeat until no ice is detected.
- Once the thawing process begins, administer within 48 hours.
- Do not refreeze. Keep refrigerated until used.

Preparation Instructions

Always maintain aseptic technique when preparing and handling human milk. DO NOT ADD WATER.

Each bottle of Humavant +8 fortifier contains 40 ml of fortifier and must be mixed with 60 ml of human milk (ratio 2:3).

- After the bottle has been properly thawed (see above), remove the cap from bottle
- Add 60 ml of human milk (expressed breast milk or donor milk) into the Humavant +8 bottle to achieve a total volume of 100 ml
- Gently swirl bottle to mix; DO NOT SHAKE. The product is now ready for use.
- Measure out the fortified milk using sterile syringes according to the feeding order.
- Label each syringe with patient identifier and refrigerate (2°C to 8°C) until administered.

References:

1. 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.
2. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:140-151. doi:10.1159/000358463

©2022 Prolacta Bioscience, Inc. All Rights Reserved.

SPI-0005 Rev-1 03/22

Use of Product

Initiation of enteral feedings and advancement rates should be individualized based on infant's weight, age, and clinical status.Optimally, mother's milk and/or donor milk should provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.[1] Calcium to phosphorus ratio supports intrauterine accretion rates.[2] When used under medical supervision, both protein and fat levels are appropriate to achieve adequate growth.

When mixed with 0.67 kcal (3 kJ) /ml preterm human milk, Humavant +8 provides 98 kcal (410 kJ) and 3.4 grams of protein per 100 ml of feeding solution. Extreme caution should be taken when using Humavant +8 fortified milk at volumes above 150 ml/kg/day due to high protein intake. Nutrition monitoring is always required.

An Exclusive Human Milk Diet (EHMD)

An EHMD is achieved when 100% of the protein, fat, and carbohydrates are derived solely from human milk. Humavant +8 fortifier is the first and only HMF derived from human milk as opposed to cow milk.

Only Prolacta Bioscience offers a full line of human milk–based products for providing an EHMD. If mother's own milk cannot be assured to provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml, Humavant® CR human milk caloric fortifier can be used. Humavant CR fortifier is a pasteurized formulation of human milk cream (derived from donor human milk) that can be added to mother's milk to increase the caloric content to 0.67 kcal (3 kJ) /ml. If donor milk cannot be assured to provide 0.67 kcal (3 kJ) /ml, consider the use of Humavant® HM pasteurized donor human milk, which is standardized to deliver a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.

An EHMD may require additional nutrients. No commercially-available HMF can be guaranteed to provide the full and necessary nutritional needs of every preterm infant.

Safety Information

Abruptly transitioning the infant's diet from this product to cow milk–based nutrition could result in feeding intolerance or gastrointestinal complications. To obtain a copy of Prolacta Bioscience's *Feeding Transition From an Exclusive Human Milk Diet*, please contact your Prolacta Bioscience Representative.

Distributed By

Prolacta Bioscience
International, LLC
Pastoor Cooremansstraat 3
1702 Groot-Bijgaarden,
Belgium
prolacta.uk
+800 77 65 22 82

Prolacta® BIOSCIENCE
Advancing the Science of Human Milk™

MS-0121

10 ml
Mix with human milk

Humavant® CR

Human Milk Caloric Fortifier (Human, Pasteurized)
Food for special medical purposes

For the dietary management of premature/low-birth-weight infants fed human milk. Product must be used under medical supervision. Not for parenteral use.

Product Description

Humavant® CR human milk caloric fortifier is pasteurized human milk cream derived from human milk. It is composed of approximately 25% fat and provides at least 2.6 kcal (11 kJ) /ml. It contains no added minerals.

- Nutritionally incomplete. Infant will require additional vitamins and iron added separately from the product.
- Available frozen in 30 ml bottles containing 10 ml of product (4 bottles per unit carton).

Ingredients

Human **milk** cream and human **milk** ultrafiltration permeate.

Storage

Store at -20°C or colder until ready to thaw for use.

Directions for Thawing

Under no circumstances should the product be defrosted or warmed in a microwave.

Recommended method of thawing is refrigeration (2°C to 8°C).

- Place unopened (frozen) bottle in refrigerator.
- Once the thawing process begins, administer within 48 hours.
- Do not refreeze. Keep refrigerated until used.

Preparation Instructions

Always maintain aseptic technique when preparing and handling human milk. DO NOT ADD WATER.

1. After the bottle has been properly thawed (see above), remove the cap from bottle.
2. Swirl gently prior to preparing each aliquot; DO NOT SHAKE.
3. Use Prolact CR as directed at the physician's discretion. Prolact CR contains 2.6 kcal/mL.
4. Gently swirl bottle to mix; DO NOT SHAKE.
5. When the steps above are completed, the product is ready for use.
6. Do not refreeze. Keep refrigerated (2°C to 8°C) until used.

Use of Product

Initiation of enteral feedings and advancement feeding rates should be individualized based on the infant's weight, age, and clinical status.

Optimally, MOM and/or donor milk should provide a minimum of 0.67 kcal (3kJ) /ml.[1] However, data show that 65% of the time, term MOM is less than 0.67 kcal (3 kJ) /ml. Fat has been found to be the most variable component in human milk, accounting for decreases in energy density. Due to the variability in human milk, fortification may result in suboptimal nutritional intakes and growth. Humavant CR human milk caloric fortifier is the only completely human solution created to add calories for infants receiving low caloric content from MOM or donor human milk, without a substantial increase in volume or introduction of a non-human-milk-based nutritional product.

An Exclusive Human Milk Diet (EHMD)

An EHMD is achieved when 100% of the protein, fat, and carbohydrates are derived solely from human milk. If MOM cannot be assured to provide a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml, Humavant CR human milk caloric fortifier can be used. Humavant CR fortifier is a pasteurized formulation of human milk cream (derived from donor human milk) that can be added to MOM to increase the caloric content. If donor milk cannot be assured to provide 0.67 kcal (3 kJ) /ml, consider the use of Humavant® HM pasteurized donor human milk, which is standardized to deliver a minimum of 0.67 kcal (3 kJ) /ml.

Only Prolacta Bioscience offers a full line of human milk–based products for providing an EHMD. An EHMD may require additional nutrients. No commercially available human milk fortifier (HMF) can be guaranteed to provide the full and necessary nutritional needs of every preterm infant.

Safety Information

Abruptly transitioning the infant's diet from this product to cow milk–based nutrition could result in feeding intolerance or gastrointestinal complications. To obtain a copy of Prolacta Bioscience's *Feeding Transition From an Exclusive Human Milk Diet*, please contact your Prolacta Bioscience Representative.

Distributed By

Prolacta Bioscience
International, LLC
Pastoor Cooremansstraat 3
1702 Groot-Bijgaarden,
Belgium
prolacta.uk
+800 77 65 22 82

Prolacta® BIOSCIENCE
Advancing the Science of Human Milk™

MS-0155

Reference:

1. 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.

©2022 Prolacta Bioscience, Inc. All Rights Reserved.
SPI-0007 Rev-1 03/22

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CR	人乳由来カロリー強化剤（Human milk-based human milk caloric fortifier）
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）
HM	人乳（Human milk）

目次

頁
略号一覧表 2
1.7 同種同効品一覧表 4

1.7 同種同効品一覧表

H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR 製剤の同種同効の医薬品はない。表 1.7-1 に、今回、承認申請する本製剤と本邦で市販されている代表的な母乳強化栄養製品を示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	プリミーフォート® 経腸用液 6（H2MF +6）[1]	プリミーフォート®経腸用液 8（H2MF +8）[1]	プリミーフォート® 経腸用液 CF（H2MF CR）[1]	HMS-1[2]	HMS-2[2]
一般名	なし	なし	なし	なし	なし
製造会社	Prolacta Bioscience, Inc.	Prolacta Bioscience, Inc.	Prolacta Bioscience, Inc.	森永乳業株式会社	森永乳業株式会社
製造販売会社	クリニジェン株式会社	クリニジェン株式会社	クリニジェン株式会社	森永乳業株式会社	森永乳業株式会社
効能・効果	極低出生体重児等の体重増加不全を呈する新生児及び乳児の栄養管理	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	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	極低出生体重児に対する母乳添加用粉末[3]	極低出生体重児に対する母乳添加用粉末[3]
調整方法	15 mL + 35 mL HM 30 mL + 70 mL HM	40 mL + 60 mL HM	4 mL + 100 mL H2MF +6 強化 HM、又は 4 mL + 100 mL H2MF +8 強化 HM。 8 mL + 100 mL H2MF +6 強化 HM、又は 8 mL + 100 mL H2MF +8 強化 HM	0.8 g + 30 mL HM	1.3 g + 30 mL HM
添付文書	—	—	—	なし	なし

HM = 人乳

[1] プロラクタ社の人乳由来母乳強化剤

[2] 牛乳由来母乳強化剤。HMS-1 及び HMS-2 は、日本の第 III 相臨床試験において試験された（標準食コホート）。

[3] 医薬品ではなく、母乳添加用粉末として販売されている。よって、医薬品における「効能・効果」名はないが、公開されている使用目的を記載した。

日本標準商品分類番号

87 3279

	6	8	CF
承認番号			
販売開始	20XX年XX月	20XX年XX月	20XX年XX月

20XX年XX月作成（第1版）
貯法：−20℃未満で保存
有効期間：24箇月

母乳強化剤
生物由来製品
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 6・PreemieFort® Enteral Solution 8・
PreemieFort® Enteral Solution CF

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 (40mL)
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	-

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、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

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。

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ので、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

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験

在胎31 週0 日以前に出生し、登録まで絶食又は母乳による栄養補給のみであった、NICUに入院中の生後10 日以内の極低出生体重児（出生体重1,500g 未満）147 例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給又はウシ由来強化剤で強化した母乳を用いた栄養補給（標準栄養）を行った。

栄養補給は、以下のとおり実施された。

(i) 出生～栄養強化開始前

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

(ii) 栄養強化期

＜本剤群＞

経腸栄養量が50 mL/kg/日に達した時点から、「6. 用法及び用量」のとおり本剤と母乳を混合して調製した強化乳を、下表に従い、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、増量又は切替えを行いながら投与することとされた。

表 本剤群の栄養補給プロトコル

<table>
<tr><th>栄養補給の段階</th><th>強化乳の増量又は切替えの方法</th></tr>
<tr><td>経腸栄養量が50 mL/kg/日に達した時点</td><td>「強化乳6」を開始する。</td></tr>
<tr><td></td><td>↓経腸栄養量を漸増</td></tr>
<tr><td>経腸栄養量が100 mL/kg/日に達した時点</td><td>・ 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、CF 4%追加」に切り替える。</td></tr>
<tr><td></td><td>↓経腸栄養量を漸増</td></tr>
<tr><td colspan="2">水分制限[a]がない場合</td></tr>
<tr><td>経腸栄養量が160mL/kg/日に達した後</td><td>160mL/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160mL/kg/日超に増量する。
<table>
<tr><th>切替え前</th><th>切替え後</th></tr>
<tr><td>「強化乳6」</td><td>「強化乳6、CF4%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳6、CF 4%追加」</td><td>・在胎25週0日未満で出生した場合、又は出生体重が10パーセンタイル以下であった場合：「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パーセンタイル超であった場合：「強化乳6、CF 8%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳6、CF 8%追加」</td><td>「強化乳8、CF 8%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳8、CF 4%追加」</td><td>「強化乳8、CF 8%追加」</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">水分制限[a]がある場合</td></tr>
<tr><td>経腸栄養量が130 mL/kg/日に達した時点</td><td>・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。</td></tr>
<tr><td>経腸栄養量が130mL/kg/日に達した後</td><td>130mL/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130mL/kg/日超に増量する。
<table>
<tr><th>切替え前</th><th>切替え後</th></tr>
<tr><td>「強化乳8」</td><td>「強化乳8、CF 4%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳8、CF 4%追加」</td><td>「強化乳8、CF 8%追加」</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

また、下表のとおり、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。

移行プロトコル					
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

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

＜標準栄養群＞
経腸栄養量が 100～120 mL/kg/日に達した時点から、HMS-1 又は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、その数日後からHMS-1 又は HMS- 2 の標準量（1 包を母乳 30 mL と混合）で調製した強化乳を投与することとされた。なお、出生体重 1000 g 未満の児では、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。

Intent-to-Treat 集団（本剤群 77 例、標準栄養群 70 例）において、主要評価項目である出生から修正 34 週 0 日までの体重増加速度について、本剤群と標準栄養群の群間差の平均値［片側97.5%信頼区間下限値］は 1.48［0.3214］g/kg/日であり、片側97.5%信頼区間の下限値は非劣性限界値－1.45g/kg/日を上回ったことから、本剤の標準栄養に対する非劣性が示された。

安全性解析対象集団 147 例（本剤群：77 例、標準栄養群：70 例）における副作用の発現割合は、本剤群で 7.8%（6 例）、標準栄養群で 1.4%（1 例）であった。発現した副作用は、本剤群で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、高カリウム血症各 1.3%（1 例）、標準栄養群では胃炎 1.3%（1 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 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、160 mL/kg/日の投与で米国小児科学会栄養委員会のガイダンス[2]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。

21. 承認条件

22. 包装

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

23. 主要文献

1) 社内資料：第3相臨床試験（CTD:2.7.6）
2) 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; 1505-1508, 2019.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社
住所：東京都中央区日本橋室町1-5-5
カスタマーセンター
TEL：0120-192-109

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

クリニジェン株式会社
住所：東京都中央区日本橋室町1-5-5
http://www.clinigen.co.jp

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

プリミーフォート®経腸用液

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8.2 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意の設定根拠

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）

目次

頁
略号一覧表 2
1.8.2.1 「効能又は効果」の設定根拠 4
1.8.2.2 「効能又は効果に関連する注意」の設定根拠 5

1.8.2 「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」の設定根拠

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

【設定根拠】

極低出生体重児又は超低出生体重児を対象として本剤の有効性及び安全性を評価した無作為化比較試験である第 3 相臨床試験*の結果、有効性の主要評価項目である「出生から在胎 34 週 0 日までの体重増加速度（g/kg/日）」において、本剤群の標準栄養群に対する非劣性が検証された。また、治験実施計画書に従い続いて実施した優越性の評価では、本剤群の標準栄養群に対し統計学的に有意な差が示された。一方、安全性に関しては、治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象はなく、本剤の安全性プロファイルは当該患者集団において予想される事象と一致していた。以上より、本剤は、極低出生体重児及び超低出生体重児の成長の促進に有効且つ安全な薬剤と考える。

*注釈：第 3 相臨床試験では「極低出生体重児（1,500 g 未満）」を対象としており、本表現によって臨床現場においては極低出生体重児（1,500 g 未満）及び超低出生体重児（1,000 g 未満）の両方を含むため、効能又は効果として、両方を設定した。

第 3 相臨床試験では、出生体重が 1,500g 未満の乳児を対象としたが、世界的な研究結果により、母乳が乳児の健康に有益であることが明確に示されており、人乳から製造された本製品は、出生時体重が 1,500 g 以上の乳児の場合でも、個人の臨床状態と栄養ニーズに基づいて使用できると考えている。

米国では、病院は、適切な量の牛乳由来製品を摂取しても十分に成長できない乳児だけでなく、より安全管理が重要な、腸の手術を受けた乳児や重度の先天性心疾患の乳児に対しても本製品を使用して栄養摂取をしている実態がある。これらの乳児には、体重が 1,500 g を超えると想定される正期産乳児と後期早産乳児が含まれる。先天性胃腸障害 (胃腸裂孔、臍帯ヘルニア、腸閉鎖症) の乳児を対象としたケースコントロール比較試験では、EHMD の一部として本製品を使用したすべての乳児において、安全かつ忍容性が高いことが示された。EHMD を与えられた先天性胃腸障害を有する乳児は、対照群と比較して完全経腸栄養までの移行時間が短くなり、壊死性腸炎の発生率が大幅に減少し、抱合型ビリルビンのピーク値が低く、牛乳由来の栄養を部分的または完全に与えられた対照群よりも体重増加が改善された[1]。また、別の症例報告では、心臓移植を待つ心室補助装置を装着した正産期新生児の経腸栄養として人母乳由来強化剤 (すなわち、本剤) は安全に使用できることが実証された[2]。

以上により、本剤の組成を踏まえると、出生時体重 1,500 g 以上かつ母乳又はウシ由来栄養製品では栄養管理が困難な児に対して、本剤で強化した母乳を用いた栄養補給を行った際に、臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が期待できる蓋然性は高いと考えられる。

---

1 Pediatric Academic Societies Meeting, Washington, DC, 2023; Poster #87, Session on Neonatal GI Physiology and NEC 4: Gut Health, Enteral Nutrition and Oral Feeding

2 Horsley ML, Reyes SM, Lorts A. Use of exclusive human milk diet in a neonate with single ventricle physiology supported on a ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: case report. Cardiol Young. 2024 Oct 30:1-4. doi: 10.1017/S1047951124026775. Epub ahead of print. PMID: 39473185.

1.8.2.2 「効能又は効果に関連する注意」の設定根拠

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

【設定根拠】

- 本剤の国内臨床試験における対象疾患であった極低出生体重児以外で、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。
- 本剤は、極低出生体重児に必要な栄養分を満たすため、米国小児科学会（APP）の AAP Pediatric Nutrition. 8th ed [3] 及び Koletzko B[4] 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、極低出生体重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] American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Appendix A. In: Kleinman RE, Greer FR, Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019:1505-1508

[4] Koletzko B, Wieczorek S, Cheah FC, Domellöf M, van Goudoever JB, Poindexter BB, Vain N. Recommended Nutrient Intake Levels for Preterm Infants. World Rev Nutr Diet. 2021;122:191-197. doi: 10.1159/000514772. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34352778.

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR
プリミーフォート®経腸用液

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8.3 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意の設定根拠

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）

目次

頁
略号一覧表 2
1.8.3.1 用法及び用量の設定根拠 4
1.8.3.2 「用法及び用量に関連する注意」の設定根拠 6

1.8.3 「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」の設定根拠

1.8.3.1 「用法及び用量」の設定根拠

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。
<table>
<tr><th rowspan="2">強化乳の種類</th><th colspan="4">調製方法（混合比）</th></tr>
<tr><th>母乳</th><th>プリミーフォート経腸用液 6</th><th>プリミーフォート経腸用液 8</th><th>プリミーフォート経腸用液 CF</th></tr>
<tr><td>「強化乳 6」</td><td>70 mL</td><td>30 mL</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>「強化乳 6、CF 4%追加」</td><td>70 mL</td><td>30 mL</td><td>－</td><td>4 mL</td></tr>
<tr><td>「強化乳 6、CF 8%追加」</td><td>70 mL</td><td>30 mL</td><td>－</td><td>8 mL</td></tr>
<tr><td>「強化乳 8」</td><td>60 mL</td><td>－</td><td>40 mL</td><td>－</td></tr>
<tr><td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td><td>60 mL</td><td>－</td><td>40 mL</td><td>4 mL</td></tr>
<tr><td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td><td>60 mL</td><td>－</td><td>40 mL</td><td>8 mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

【設定根拠】

本剤の用法及び用量は、第 3 相臨床試験において使用された栄養補給プロトコル（別添 1：水分制限のない乳児、及び別添 2：水分制限のある乳児）を踏襲して設定した。第 3 相臨床試験で使用された H2MF +6（人乳由来母乳強化剤、Human milk-based human milk fortifier）+6、H2MF +8、及び H2MF CR は、それぞれ販売名の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 に該当する。本臨床試験において摂取された 3 種の被験薬の組み合わせを表 8.3.1-1 に示し、被験薬と混合した人乳の種類別の症例の内訳を表 8.3.1-2 に示す。

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。

なお、別添 1 及び 2 に示す栄養補給プロトコルの詳細フローチャートなどを元に、医療従事者向けのインストラクションを作成し、配布することを計画している。

表 8.3.1-1　第 3 相臨床試験において摂取された被験薬（H2MF +6/+8/CR）の組み合わせ

被験薬の組み合わせ	被験薬投与群の全症例 (n = 77)			被験薬投与群のうち日本人サブグループ (n = 70)		
	水分制限あり (n = 43)	水分制限なし (n = 34)	合計 (n = 77)	水分制限あり (n = 39)	水分制限なし (n = 31)	合計 (n = 70)
H2MF +6	2 (4.65%)	1 (2.94%)	3 (3.90%)	1 (2.56%)	1 (3.23%)	2 (2.86%)
H2MF +6, H2MF CR 4 mL	10 (23.26%)	16 (47.06%)	26 (33.77%)	9 (23.08%)	15 (48.39%)	24 (34.29%)
H2MF +6, H2MF CR 8mL	0	4 (11.76%)	4 (5.19%)	0	3 (9.68%)	3 (4.29%)
H2MF +6, H2MF +8	2 (4.65%)	0	2 (2.60%)	2 (5.13%)	0	2 (2.86%)
H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR 4 mL	7 (16.27%)	5 (14.71%)	12 (15.58%)	6 (15.38%)	5 (16.13%)	11 (15.71%)
H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR 8 mL	22 (51.16%)	8 (23.53%)	30 (38.96%)	21 (53.85%)	7 (22.58%)	28 (40.00%)

H2MF: Human milk-based human milk fortifier, 人乳由来母乳強化剤

表 8.3.1-2　授乳源の別による症例の内訳

授乳源	被験薬投与群 (n = 77)	標準栄養群 (n = 70)
自母乳のみ	5 (6.5%)	5 (7.1%)
ドナーミルクのみ	0	3 (4.3%)
自母乳＋ドナーミルク	72 (93.5%)	62 (88.6%)

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/day のタンパク質摂取、及び少なくとも 120 mL/kg/day の経腸栄養量が必要である。最大栄養補給量（160 mL/kg/day）でプリミーフォート経腸用液 6 で強化することは、この 4 g/kg/day の摂取が可能となる。一部の新生児は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ケースがあり、その場合には+8 を用いて強化する。また、一部の新生児において、タンパク量は 4 g/kg/day で十分であるが、追加カロリーを必要とすることがある。その場合には プリミーフォート経腸用液 CF を使用する。他の新生児で、160 mL/kg/day 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。一部の新生児で、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には、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。すべ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/day から開始する。補給量は日々増加し、50 mg/kg/day 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[1]。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-score（±0.8）を維持できるために必要で適切な成長ゴールは、体重増加速度 15 g/kg/day 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[2]。

(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/day 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 160mL/kg/day 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。

1.8.3.2 「用法及び用量に関連する注意」の設定根拠

<table>
<tr>
<td>用法及び用量に関連する注意</td>
<td>
- 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。
<table>
<tr><th>切替え前</th><th>切替え後</th></tr>
<tr><td>「強化乳 6」</td><td>「強化乳 8」又は「強化乳 6、CF 4%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳 6、CF 4%追加」</td><td>「強化乳 8、CF 4%追加」又は「強化乳 6、CF 8%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳 6、CF 8%追加」</td><td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳 8」</td><td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td></tr>
<tr><td>「強化乳 8、CF 4%追加」</td><td>「強化乳 8、CF 8%追加」</td></tr>
</table>
- 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替えを行うこと。
</td>
</tr>
</table>

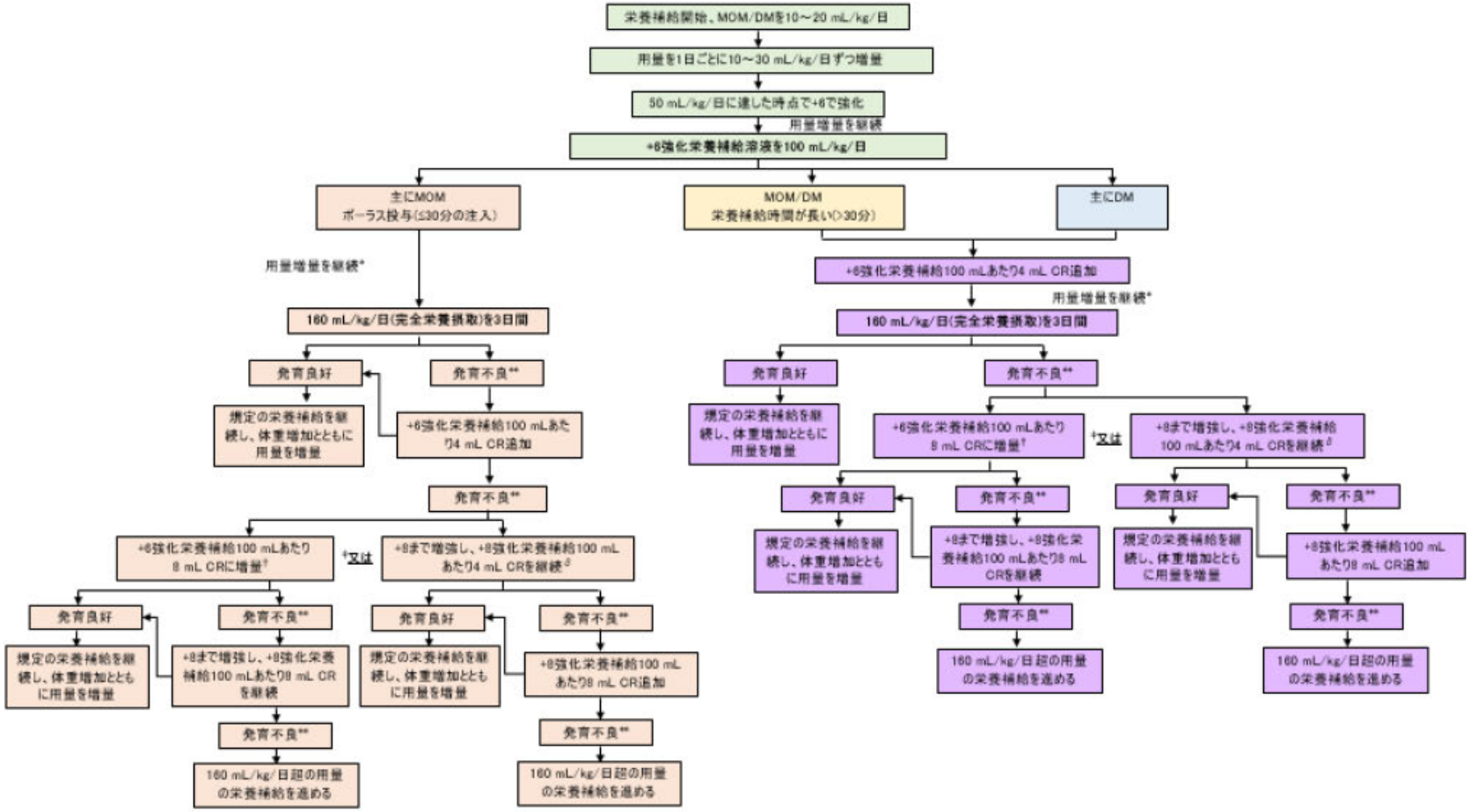
【設定根拠】

- 極低出生体重児又は超低出生体重児を対象とした第 3 相臨床試験において本剤の有効性及び安全性が示されたため、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、用法及び用量に関連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、「用法及び用量に関するインストラクション」や最新のガイドライン等を参照し、実施すること。
- 本剤使用後、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が示された。

[1] Huston R, Lee M, Rider E, Stawarz M, Hedstrom D, Pence M, Chan V, Chambers J, Rogers S, Sager N, Riemann L, Cohen H. Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier. J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):215-221. doi: 10.3233/NPM-190300

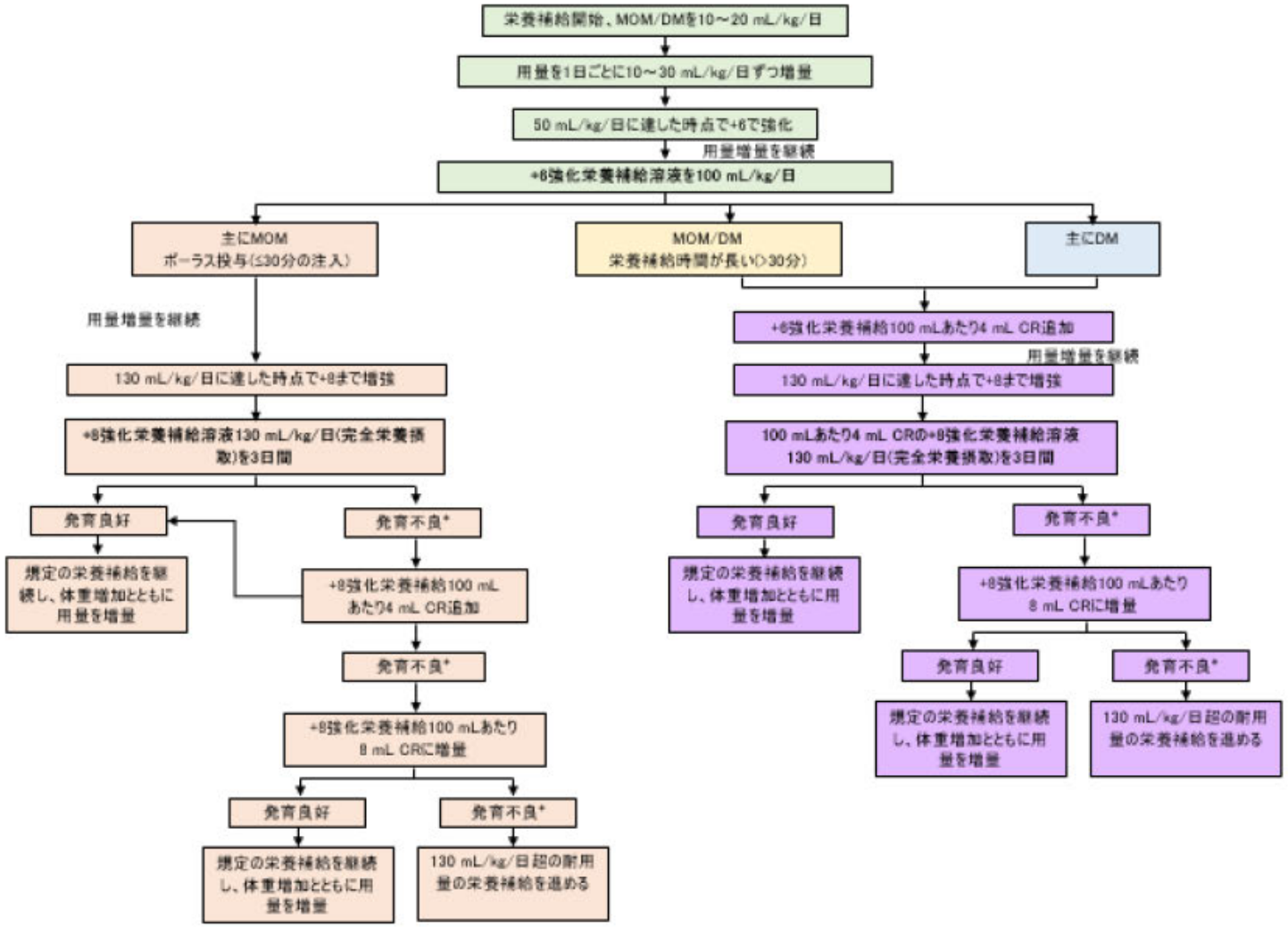
[2] Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, Sandrock M, Fullmer M, Van Poots HA. Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. J Acad Nutr Diet. 2018 Sep;118(9):1571-1582. doi: 10.1016/j.jand.2017.10.006

別添 1 第 3 相臨床試験における栄養補給プロトコルのフローチャート（水分制限のない乳児）



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

別添 2 第 3 相臨床試験における栄養補給プロトコルのフローチャート（水分制限のある乳児）



*3 日間の体重増加が 15 g/kg/日未満

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

プリミーフォート®経腸用液

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8.4　使用上の注意の設定根拠

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AAP	American Academy of Pediatrics

目次

頁
略号一覧表 2
1.8.4.1　「禁忌」の設定根拠 4
1.8.4.2　「重要な基本的注意」の設定根拠 4
1.8.4.3　「特定の背景を有する患者に関する注意」の設定根拠 4
1.8.4.4　「適用上の注意」の設定根拠 5

1.8.4　使用上の注意の設定根拠

1.8.4.1　「禁忌」の設定根拠

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

【設定根拠】

本剤の成分に対し過敏症の既往のある児に投与すると、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。

1.8.4.2　「重要な基本的注意」の設定根拠

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ので、必要に応じて補給すること。

【設定根拠】

8.1　極低出生体重児では、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 3 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、また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。

1.8.4.3　「特定の背景を有する患者に関する注意」の設定根拠

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。

【設定根拠】

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[1]ため設定した。なお、第 3 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（NRN マニュアル）。

[1] Cecil Textbook of Medicine 20th edition. W.B. Saunders Company; 1996: p546-9.

1.8.4.4　「適用上の注意」の設定根拠

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。

【設定根拠】

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。

H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CR	人乳由来カロリー強化剤（Human milk-based human milk caloric fortifier）
H2MF	人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）

目次

頁
略号一覧表 2
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 4
1.10.1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 4
1.10.2 生物由来製品及び特定生物由来製品の指定資料のまとめ 7

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

プリミーフォート液 6, プリミーフォート液 8 及びプリミーフォート液 CF の毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す。

表 1.10-1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR 一般名：該当せず
構造式	―
効能・効果	極低出生体重児及び超低出生体重児に対する人乳の栄養強化
用法・用量	通常、経腸栄養量が 1 日あたり 50 mL/kg に達した極低出生体重児又は超低出生体重児に、人乳（自母乳又はドナーミルク）を「プリミーフォート液 6」で強化する（人乳 70%に対してプリミーフォート液 6 を 30%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 6」という）。栄養補給量は、1 日あたり 160 mL/kg（完全栄養）まで継続的に漸増する。 発育不良*の場合は、「プリミーフォート液 8」への変更（人乳 60%に対してプリミーフォート液 8 を 40%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 8」という）、及び／又は「強化乳 6」又は「強化乳 8」の容量を 100%としたときに「プリミーフォート液 CF」を 4%又は 8%を追加することにより強化することができる（以下、それぞれ「CF 4%追加」、「CF 8%追加」という）。 *発育不良：乳児の体重増加が 3 日間で 15g/kg/日未満
劇薬等の指定	
販売名	プリミーフォート液® 6、プリミーフォート液® 8、プリミーフォート液® CF
有効成分・分量	＜原薬＞ H2MF +6 及び H2MF +8：グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム水和物、塩化カルシウム水和物、無水クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、リン酸一水素マグネシウム、硫酸亜鉛水和物、塩化ナトリウム、硫酸銅 H2MF CR：本製剤の製造において使用される原薬はない。

有効成分・分量
（つづき）

＜製剤＞

H2MF +6 及び H2MF +8：

成分組成

成分	分量（ボトル当たり）		
	H2MF +6 (15 mL)	H2MF +6 (30 mL)	H2MF +8 (40 mL)
人乳 (g)	15.8	31.3	41.8
グリセロリン酸カルシウム (mg)	156.1	309.2	299.1
グルコン酸カルシウム水和物 (mg)	31.2	61.8	59.8
塩化カルシウム水和物 (mg)	40.6	80.5	63.5
無水クエン酸ナトリウム (mg)	64.9	128.6	115.1
クエン酸カリウム (mg)	59.8	118.5	116.2
リン酸一水素マグネシウム (mg)	17.3	34.2	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	29.1	50.6
硫酸銅 (mg)	0.1	0.2	0.5

1 ボトル中の平均の分量を示す。

栄養成分

栄養素	分量（ボトル当たり）		
	H2MF +6 (15 mL)	H2MF +6 (30 mL)	H2MF +8 (40 mL)
脂肪 (g)	1.4	2.8	3.9
タンパク質 (g)	0.9	1.8	2.4
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

1 ボトル中の代表的な分量を示す。

H2MF CR：

成分組成

成分	分量（g/ボトル）
クリーム（人乳由来）	9.7
透過液（人乳由来）	2.8

1 ボトル中の平均の分量を示す。

栄養成分

栄養素	分量（g/ボトル）
脂肪	2.6
タンパク質	0.1

1 ボトル中の代表的な分量を示す。

<table>
<tr><td>毒性</td><td>データなし</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>臨床第 3 相試験（20-CT-003 試験の安全性解析集団データ）
副作用発現率：7.8％（6/77 例、7 件）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数（%）</th></tr>
<tr><td>胃食道逆流性疾患</td><td>2 (2.6)</td></tr>
<tr><td>腹部膨満</td><td>1 (1.3)</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>1 (1.3)</td></tr>
<tr><td>消化不良</td><td>1 (1.3)</td></tr>
<tr><td>栄養補給不耐性</td><td>1 (1.3)</td></tr>
<tr><td>高カリウム血症</td><td>1 (1.3)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>クリニジェン株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2　生物由来製品及び特定生物由来製品の指定資料のまとめ

平成 26 年 11 月 5 日薬食審査発 1105 第 1 号／薬食機参発 1105 第 2 号／厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」に従い、作成したものを、別紙様式 1、別紙様式 2、別紙 1、別紙 2 として添付した。

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	該当なし
販売名：	プリミーフォート液 6 プリミーフォート液 8 プリミーフォート液 CF
申請者：	クリニジェン株式会社
効能・効果：	極低出生体重児及び超低出生体重児に対する人乳の栄養強化
用法・用量：	通常、経腸栄養量が 1 日あたり 50 mL/kg に達した極低出生体重児又は超低出生体重児に、人乳（自母乳又はドナーミルク）を「プリミーフォート液 6」で強化する（人乳 70%に対してプリミーフォート液 6 を 30%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 6」という）。栄養補給量は、1 日あたり 160 mL/kg（完全栄養）まで継続的に漸増する。 発育不良*の場合は、「プリミーフォート液 8」への変更（人乳 60%に対してプリミーフォート液 8 を 40%の割合とする。この強化した人乳を「強化乳 8」という）、及び／又は「強化乳 6」又は「強化乳 8」の容量を 100%としたときに「プリミーフォート液 CF」を 4%又は 8%を追加することにより強化することができる（以下、それぞれ「CF 4%追加」、「CF 8%追加」という）。 *発育不良：乳児の体重増加が 3 日間で 15g/kg/日未満
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、☒ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐ 動物由来細胞・組織、☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；人乳
生物由来原料等の使用目的	☐ 宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	使用する人乳は、ドナーの家族を含めた服薬状況や日常生活様式についてアンケートによりスクリーニングして、ドナーと乳児の健康状態に対する医師の判定書を確

	認し、血清学的血液検査により重要な感染因子（HBV、HCV、HIV-1/HLV-2、HTLV-I/HTLV-II、梅毒）を確認してドナーの適格性を評価する。適格性が確認された人乳は Prolacta 社で保存し、ニコチンや薬物、人乳以外の乳原料の混入や水による希釈を確認する。さらに、ドナーの適格性検査で実施した感染因子の検査を行う。疫学的モニターや評価として感染因子の検査を追加することもある。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	プリミーフォート液 6とプリミーフォート液 8の製造は、適格性を確認した人乳バルクを用いて[redacted]をした後、過剰の[redacted]を分離し、[redacted]により[redacted]を分離して脂質とタンパク質を濃縮し、主要成分（脂質とタンパク質）と微量成分を調整し、最終調整バルクを低温殺菌[redacted]する。一方、プリミーフォート液 CF は、上記の工程で分離したクリーム成分と浸透成分を用いて製造する。脂質量とタンパク質量を調整した後、低温殺菌[redacted]する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1 を参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記 載）	別紙 2 を参照

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

製剤の低温殺菌工程のウイルスクリアランス試験について、機構との[redacted]相談（#[redacted]：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日実施）において、[redacted]で実施した製剤、H2MF +6 及び H2MF +8 製剤と H2MF CR 製剤の製造工程での外来性感染因子の不活性化についての適切性を確認した。20[redacted] 年に実施した試験について、20[redacted] 年に再度 [redacted]で再度実施した。

表 1-1 に示すように、20[redacted] 年及び 20[redacted] 年に、[redacted]と[redacted] で実施した各製剤に対するウイルスクリアンラス試験のウイルスパネルは、ICH ガイドライン Q5A(R2) *ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価*に沿って、本剤の特性並びにウイルスのサイズ、ゲノム及び物理化学的な不活化に対する耐性を考慮して選択した。表 1-2 に 2 つの試験に使用したウイルスのウイルスの概要及び特性を示す。

表 1-1　ウイルスクリアランス試験の概要

試験年	試験名	使用製剤
20[redacted] 年 [1]	[redacted]	H2MF +6, H2MF +8, H2MF CR
20[redacted] 年	[redacted]	H2MF +6, H2MF +8
20[redacted] 年	[redacted]	H2MF CR

[1]H2MF ＋ 6 と同じ成分だがミネラル含量の多い栄養強化剤+4 をワーストケースとして試験に供した。

表 1-2 ウイルスクリアランス試験に用いたモデルウイルスの概要及び特性

ウイルス	種	ゲノム	キャプシド	サイズ (nm)	物理化学的な不活性化に対する耐性
MuLV[1,2]	Retro	RNA	Yes	80-110	Low
PRV[1,2]	Herpes	DNA	Yes	120-200	Low
Reo 3[1,2]	Reo	RNA	No	60-80	Medium
PPV[1]	Parvo	DNA	No	18-24	High
MVM[2]	Parvo	DNA	No	18-24	High
Polio[1,2]	Picorna	RNA	No	25-32	High
BVDV[1,2]	Flavi	RNA	Yes	50-70	Medium

MuLV：マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo 3：レオウイルス 3 型、PPV：ブタパルボウイルス、

MVM：マウス微小ウイルス、Polio：ポリオウイルス、BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス
[1]■■■■での栄養強化剤のウイルスクリアランス試験（20■年）に使用。
[2]■■■■■■■■■■ でのウイルスクリアランス試験（20■ 年）に使用。

20■ 年及び 20■ 年における両施設における試験では、試料は試験ウイルス毎に■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■低温殺菌処理を行った。■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

20■ 年の■■■■■試験では、■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

[redacted]

参照試料に対する添加ウイルスの力価の平均値、平均減少対数値及び 95%信頼限界を、それぞれ表 1-4 と表 1-5 に示した。減少の対数値は、対象試料の力価に対する負荷量の力価の比により算出した。終点滴定の原則に従いウイルス力価は Spearman-Kärber 法にて算出した（$TCID_{50}$アッセイ）。

表 1-4 [redacted] で実施したウイルスクリアランス試験でウイルス添加試料の平均ウイルス力価

試料	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

表 1-5 [redacted] で実施したウイルスクリアランス試験の平均減少対数値と 95%信頼限界

試料	MuLV	BVDV	Polio	MVM	Reo3	PRV
H2MF +6、H2MF +8	4.90 ± 0.24	4.54 ± 0.23	5.84 ± 0.22	0.10 ± 0.36	3.04 ± 0.32	4.79 ± 0.30
最終クリームバルク	4.21 ± 0.26	3.75 ± 0.24	5.62 ± 0.26	0.15 ± 0.38	4.71 ± 0.24	3.20 ± 0.25

MuLV：マウス白血病ウイルス、BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス、Polio：ポリオウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、Reo 3：レオウイルス 3 型、PRV：仮性狂犬病ウイルス

２．20[redacted]年に[redacted]で実施したウイルスクリアランス試験

試験に使用した栄養強化剤[redacted]情報を表 1-6 に示した。[redacted]は H2MF +6 製剤と同じ成分であるが高含量のミネラル塩を含有するため、[redacted]はワーストケースと考えられる。

H2MF CR 製剤 3 ロットを評価しその情報を表 1-6 に示した。

表 1-6 [redacted]でのウイルスクリアランス試験で使用した試料

試験試料	ロット番号
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

試験試料	ロット番号
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

参照試料に対する添加ウイルスの力価の平均値、平均減少対数値及び 95%信頼限界を、それぞれ表 1-7 と表 1-8 に示した。減少対数値は、対象試料の力価に対する負荷量の力価の比により算出した。終点滴定の原則に従いウイルス力価は Spearman-Kärber 法にて算出した（$TCID_{50}$ アッセイ）。

表 1-7 [redacted]で実施したウイルスクリアランス試験に使用したウイルス添加試料の平均ウイルス力価

試験試料	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

表 1-8 [redacted]で実施したウイルスクリアランス試験の平均減少対数値と 95%信頼限界

試験試料	MuLV	BVDV	Polio	PPV	Reo3	PRV
[redacted]、H2MF +8	3.41 ± 0.17	3.74 ± 0.35	3.09 ± 0.29	0.47 ± 0.12	3.36 ± 0.12	3.59 ± 0.11
H2MF CR	3.35 ± 0.34	3.07 ± 0.08	4.00 ± 0.19	0.51 ± 0.10	3.14 ± 0.08	5.42 ± 0.21

MuLV：マウス白血病ウイルス、BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス、Polio：ポリオウイルス、PPV：ブタパルボウイルス、Reo 3：レオウイルス 3 型、PRV：仮性狂犬病ウイルス

3． 結果及び考察

[redacted] 及び [redacted]で実施したウイルスクリアランス試験の結果から、低温殺菌処理により MuLV、BVDV、Polio、Reo 3 及び PRV については 3 以上の減少対数値を示し、ウイルス不活化工程（すなわち、低温殺菌工程）は有効であることが示された。欧州医薬品庁のガイダンスでは、4 以上の平均減少対数値は特定の試験ウイルスに対して明確な有効性を示しており、2～4 の平均減少対数値は中等度の有効性を示している。1～2 の平均減少対数値はほとんどのウイルスのクリアランスに相当するが、効果的ではなく、1 以下の平均減少対数値は有効でない[1]。同様に ICH ガイドライン Q5A（R2)では、

[1] EMEA/CPMP/BWP/268/95. Note for guidance on virus validation studies: The design, [1]

少なくとも 2 回の独立した試験により 4 以上の平均減少対数値が示されたとき、ウイルスクリアランス工程の有効性が証明されるとしている。また、平均減少対数値が再現性をもって 1〜3 となる工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的にウイルスが除去されたと評価できる。

工程開始時のウイルス力価が高いとウイルス減少の対数値の最大指標も同様に高くなるため、開始時力価は不活化工程が有効かどうかを判断するうえで考慮すべき重要な因子である。[redacted] での試験のパネルで使用したウイルスはいずれも開始時ウイルス力価が [redacted] での試験と比べて高く、その結果として [redacted] の試験ではウイルス減少の対数値が高く観測された可能性がある。[redacted] での試験では、H2MF +6 及び H2MF +8 製剤の MuLV、BVDV、Polio 及び PRV が H2MF CR 製剤の MuLV、Polio、Reo 3 及び PRV と同様にげウイルス減少対数値が 4 を超え、ウイルス不活性化の高い有効性を示していた。H2MF CR 製剤の BVDV と同様に H2MF +6 及び H2MF +8 製剤の Reo 3 は 3 以上のウイルス減少対数値となり、ウイルス不活性化は中等度の効果を示している。

パルボウイルスである MVM 及び PPV に対しては、Charles River Laboratory 及び Eurofins における試験とも不活化工程の有効性が証明されなかった。当該被験製品はヒト由来であり、ヒトパルボウイルス B19 はパルボウイルス科のうち唯一ヒトでの病原性が判明していることから、このようなウイルスクリアランス試験では B19 は注目すべきであるが、培養による増殖が困難であるためにウイルス試験所で B19 は使用できない（Heegaard, et al. 2002）。B19 が使用できないため、ブタパルボウイルス、イヌパルボウイルス、MVM など動物パルボウイルスが、一般に B19 の代わりに試験で使用される。これら 2 件のウイルスクリアランス試験では動物パルボウイルスの MVM 及び PPV についてウイルス不活化が証明されなかったが、別の試験で B19 は 60° C、12 分間の加熱により容易に不活化されることが示されていることから、Prolacta で実施する熱処理工程は B19 を不活化すると考えられる（Blümel, et al. 2002, Schwarz, et al. 1992）。また、別の試験では B19 は 60° C の加熱で速やかに不活化され、一方イヌパルボウイルスの不活化は時間がかかることが示されている（Yunoki, et al. 2005）。B19 の被包性ウイルス DNA は極めて不安定な特性を有することから、動物宿主のパルボウイルスと比べて熱による不活化に対する耐性が低い（Mani, et al. 2007）。

---

[1] EMEA/CPMP/BWP/268/95. Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of virus. 14 February 1996.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-virus-validation-studies-design-contribution-interpretation-studies-validating_en.pdf

参考文献

Blümel J, Schmidt I, Willkommen H, Löwer J. Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. Transfusion. 2002 Aug;42(8):1011-8. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00158.x. PMID: 12385412.

Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev. 2002 Jul;15(3):485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002. PMID: 12097253; PMCID: PMC118081.

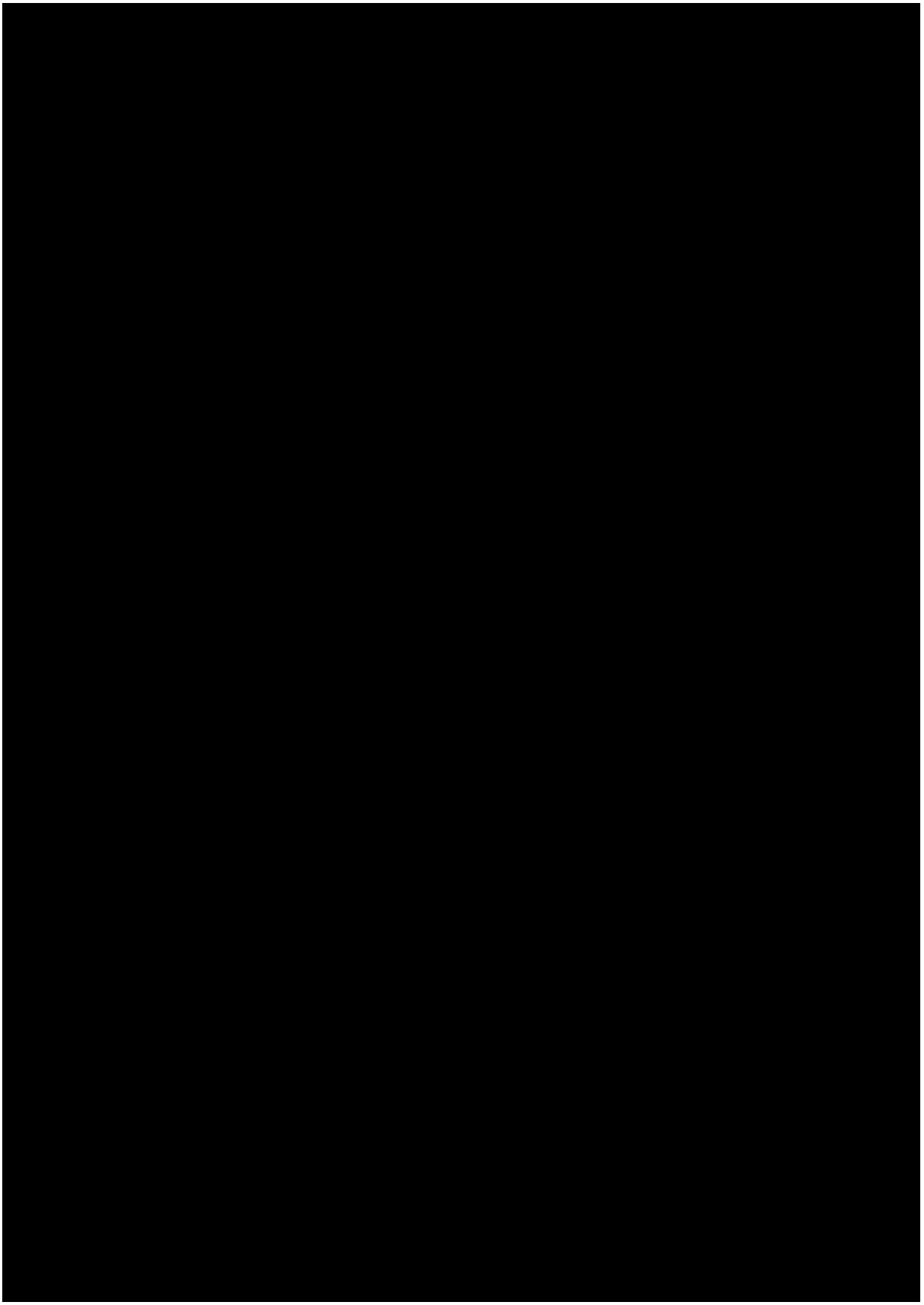
Mani B, Gerber M, Lieby P, Boschetti N, Kempf C, Ros C. Molecular mechanism underlying B19 virus inactivation and comparison to other parvoviruses. Transfusion. 2007 Oct;47(10):1765-74. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01393.x. PMID: 17880601.

Schwarz TF, Serke S, Von Brunn A, Hottenträger B, Huhn D, Deinhardt F, Roggendorf M. Heat stability of parvovirus B19: kinetics of inactivation. Zentralbl Bakteriol. 1992 Jul;277(2):219-23. doi: 10.1016/s0934-8840(11)80616-x. PMID: 1520981.

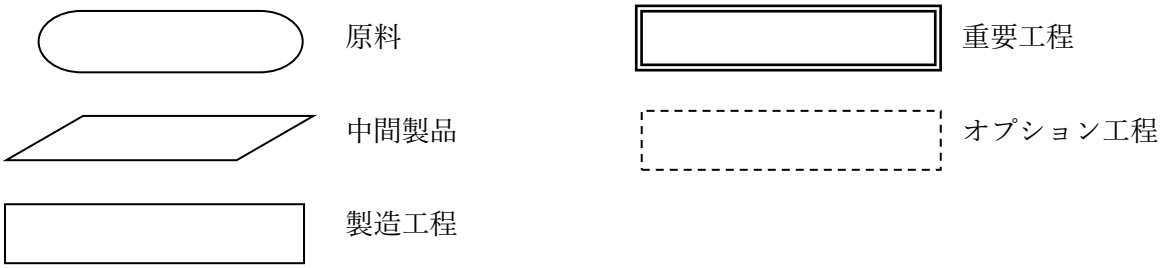
Yunoki M, Urayama T, Tsujikawa M, Sasaki Y, Abe S, Takechi K, Ikuta K. Inactivation of parvovirus B19 by liquid heating incorporated in the manufacturing process of human intravenous immunoglobulin preparations. Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):401-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05309.x. PMID: 15667545.

別紙２

プレミーフォート液 ６及びプレミーフォート液 ８の製造工程の概要（フロー図）

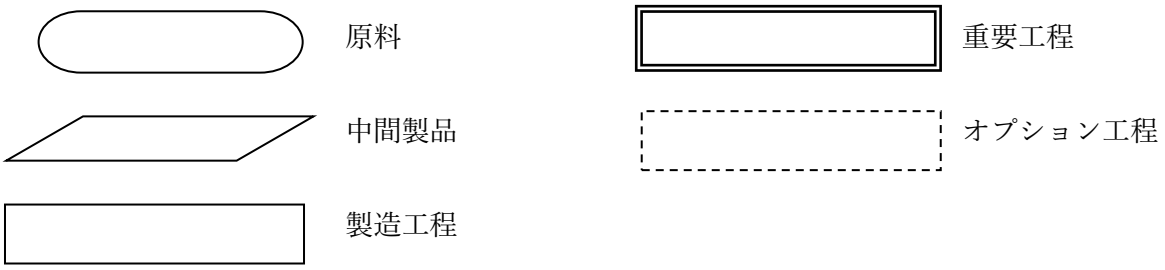


[redacted]



プレミーフォート液 CF の製造工程の概要（フロー図）





別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1)，注2)]	人乳
使用した生物由来原料等の分類	□ ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ ヒト尿由来成分、☒ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、 □動物細胞組織、 □ 動物由来成分、 その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□ 有効成分、□ 宿主細胞、□ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（栄養成分）、□ 製剤添加物、 □ その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]	使用する人乳は、ドナーの家族を含めた服薬状況や日常生活様式についてアンケートによりスクリーニングして、ドナーと乳児の健康状態に対する医師の判定書を確認し、血清学的血液検査により重要な感染因子（HBV、HCV、HIV-1/HLV-2、HTLV-I/HTLV-II、梅毒）を確認してドナーの適格性を評価する。適格性が確認された人乳は Prolacta 社で保存し、ニコチンや薬物、人乳以外の乳原料の混入や水による希釈を確認する。さらに、ドナーの適格性検査で実施した感染因子の検査を行う。疫学的モニターや評価として感染因子の検査を追加することもある。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4)]	H2MF +6 と H2MF +8 の製造は、適格性を確認した人乳バルクを用いて[redacted]をした後、過剰の脂質（クリーム成分）を分離し、[redacted]により[redacted]を分離して脂質とタンパク質を濃縮し、主要成分（脂質とタンパク質）と微量成分を調整し、最終調整バルクを低温殺菌[redacted]する。一方、H2MF CR は、上記の工程で分離したクリーム成分と浸透成分を用いて製造する。脂質量とタンパク質量を調整した後、低温殺菌[redacted]する。
製造工程の概要（フローチャート）[注5) 注6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙１を参照
ウイルスクリアランス試験結	別紙２を参照

果の概要[注7)]	

注１） 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２） 動物種及び使用部位も記載する。

注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４） 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６） 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2.S 原薬（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.1 一般情報（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2 製造（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Calcium Chloride for Drug producion	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（塩化カルシウム水和物）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Calcium Chloride Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-032 Protocol)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Calcium Chloride Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-032 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S 原薬（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.1 一般情報（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2 製造（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Calcium Gluconate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（グルコン酸カルシウム水和物）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Calcium Gluconate Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-033 Protocol)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Calcium Gluconate Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-033 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S　原薬（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.1　一般情報（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2　製造（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3　特性（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4　原薬の管理（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Calcium Glycerophosphate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5-1	Manufacturing of +6 and +8 Drug Products using different sources of Calcium Glycerophosphate in Pilot Scale	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5-2	Stability Study of Fortifier Drug Products Manufactured with Calcium Glycerophosphate from Parchem	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5-3	Stability Study of Fortifier Drug Products Manufactured with Calcium Glycerophosphate from Global Calcium	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5　標準品又は標準物質（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6　容器及び施栓系（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7　安定性（グリセロリン酸カルシウム）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Calcium Glycerophosphate from Parchem Nutrition, Inc at 25°C / 60%RH and 40°C / 75%RH (Protocol)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-2	Stability Study of Calcium Glycerophosphate from Global Calcium at 25°C / 60%RH and 40°C / 75%RH (Protocol)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Calcium Glycerophosphate from Parchem Nutrition, Inc at 25°C / 60%RH and 40°C / 75%RH (Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-2	Stability Study of Calcium Glycerophosphate from Global Calcium at 25°C / 60%RH and 40°C / 75%RH (Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S　原薬（硫酸銅）						
3.2.S.1　一般情報（硫酸銅）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2　製造（硫酸銅）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3　特性（硫酸銅）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4　原薬の管理（硫酸銅）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類 （国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3-1	Method Verification for Lead in Cupric Sulfate Report	[redacted]	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Cupric Sulfate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5　標準品又は標準物質（硫酸銅）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6　容器及び施栓系（硫酸銅）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7　安定性（硫酸銅）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Cupric Sulfate at 25C/60%RH (23-STY-034 Protocol)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Cupric Sulfate at 25C/60%RH (23-STY-034 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S　原薬（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.1　一般情報（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2　製造（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3　特性（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4　原薬の管理（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3-1	Method Verification for Lead in Magnesium Monohydrogen Phosphate Report	[redacted]	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Magnesium Monohydrogen Phosphate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5　標準品又は標準物質（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6　容器及び施栓系（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7　安定性（リン酸一水素マグネシウム）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Magnesium Monohydrogen Phosphate at 25C/60%RH (23-STY-035)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Magnesium Monohydrogen Phosphate at 25C/60%RH (23-STY-035 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S　原薬（クエン酸カリウム）						
3.2.S.1　一般情報（クエン酸カリウム）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2　製造（クエン酸カリウム）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類 （国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（クエン酸カリウム）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（クエン酸カリウム）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Potassium Citrate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（クエン酸カリウム）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（クエン酸カリウム）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（クエン酸カリウム）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Potassium Citrate at 25C/60%RH (23-STY-036)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Potassium Citrate at 25C/60%RH (23-STY-036, Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S 原薬（塩化ナトリウム）						
3.2.S.1 一般情報（塩化ナトリウム）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2 製造（塩化ナトリウム）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（塩化ナトリウム）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（塩化ナトリウム）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Sodium Chloride for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（塩化ナトリウム）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（塩化ナトリウム）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（塩化ナトリウム）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Sodium Chloride at 25C/60%RH (23-STY-037)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Sodium Chloride at 25C/60%RH (23-STY-037 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S 原薬（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.1 一般情報（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2 製造（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類 （国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Sodium Citrate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（無水クエン酸ナトリウム）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Sodium Citrate Anhydrous at 25C/60%RH (23-STY-038)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Sodium Citrate Anhydrous at 25C/60%RH (23-STY-038 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S 原薬（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.1 一般情報（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.1.1	名称	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.2	構造	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.1.3	一般特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2 製造（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.2.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール	該当資料なし				
3.2.S.2.3	原材料の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし				
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし				
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当資料なし				
3.2.S.3 特性（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	該当資料なし				
3.2.S.3.2	不純物	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4 原薬の管理（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.4-1	MATERIAL SPECIFICATION: Zinc Sulfate for Drug Production	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6 容器及び施栓系（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.6	容器及び施栓系	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7 安定性（硫酸亜鉛水和物）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.1-1	Stability Study of Zinc Sulfate Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-039)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.7.3-1	Stability Study of Zinc Sulfate Hydrate at 25C/60%RH (23-STY-039 Interim Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S 出発原料（人乳）						
3.2.S.2.3	原材料の管理（人乳）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-1	Method Validation Report for the Testing of Isolated Milk DNA via GlobalFiler PCR Amplification Kit	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-2	Method Validation Report for the Testing of Swab Samples via GlobalFiler PCR DNA via GlobalFiler PCR Amplification Kit - Direct Mode	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-3	Method Validation of DNA Extraction using Maxwell HT 96 gDNA Purification Kit and KingFisher Flex Purification System PCR Amplification Kit - Direct Mode	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類 （国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.2.3-4	Performance Qualification of Modified DNA Quantitation Method Using the Promega GloMax Explorer System	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-5	Method Validation of the Direct Testing of Milk (DTOM) for the Detection of Pathogens in Human Breast Milk Explorer System	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-6	Method Validation of Single Target Retest (STR) for the Direct Testing of Milk (DTOM) in the 96-well Plate Format	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-7	Validation of SARS-CoV2 Test for Pooled Human Milk Screening	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-8	Method Validation of Bacillus cereus Testing in Donor Milk	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-9	Agility Drug ELISA Assays Method Validation	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-10	Method Validation of the Automated ELISA Test for the Detection of PCP in Human Breast Milk	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-11	Optimization and Validation of Enzyme-Linked-immunosorbent Assays using the DSX Automated System for the Detection of Cow, Goat, Soy Milk, and Formula in Human Breast Milk	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-12	Method Validation of Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (S-ELISA) Using the Agility System for Donor Milk Screening	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.S.2.3-13	Method Verification of OsmoTECH HT	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P　製剤（H2MF +6/+8）						
3.2.P.1　製剤及び処方（H2MF +6/+8）						
3.2.P.1	製剤及び処方（H2MF +6/H2MF +8）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	-	評価資料	-
3.2.P.2　製剤開発の経緯（H2MF +6/H2MF +8）						
3.2.P.2	製剤開発の経緯（H2MF +6/H2MF +8）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-1	Attachment 1: Mineral Formula (H2MF +6/ H2MF +8)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-2	Instllation, Operation, and Performance Qualification (IOPQ) for the Automated Filling Line (Marchesini SIRO3 and ML642)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-3	Instllation, Operation, and Performance Qualification (IOPQ) for the Automated Filling Line (Marchesini SIRO3 and ML642) - 125 mL Wheaton Bottle and Cap	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-4	Particulate Free / Sterile Bottles R&D Project #12019 Risk Assessment Report	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-5	Determination of the Torque Requirement for Final Container Closure, 125 mL Bottles	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-6	Back-Off Torque Study of Nalgene 30-mL, Nalgene 125-mL, and Wheaton 125-mL Container Closure System (CCS)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-7	Leak Test Study of Nalgene 30-mL, Nalgene 125-mL, and Wheaton 125-mL Bottles	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-8	Materials Assessment and Extractable Study of Wheaton 125 mL Bottle and Cap	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-9	Extractables and Leachables Materials Assessment for the Prolacta Human Milk Container Closure System	[redacted]	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-10	Summary Report: International Shipper Cold Chain Technologies (P/N KTC-190L4D-DI) Temperature Profile Qualification using Dry Ice	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-11	Process Parameters for Drug Product Manufacturing (Fortifier +6/+8, CR) [23-STY-050 Report Amendment 1]	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-12	23-STY-050 Report Amendment 1	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3　製造（H2MF+6/H2MF+8）						
3.2.P.3.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.2	製造処方	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.3-1	Finished Good Release Certificate (Master Batch Record H2MF +6)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.3-2	Finished Good Release Certificate (Master Batch Record H2MF +8)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-1	PPQ: Manufacturing of Cream Intermediate, Permeate Intermediate, and Fortifier Drug Substance	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-2	PPQ: Manufacturing of Fortifier +6 Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-3	PPQ: Manufacturing of Fortifier +8 Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-4	Performance Qualification (PQ): T-36 Pasteurization Tank	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.4　添加剤の管理（H2MF +6/H2MF +8）						
3.2.P.4	添加剤の管理（H2MF +6/H2MF +8）	該当資料なし				
3.2.P.5　製剤の管理（H2MF +6/ H2MF +8）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.1-1	Finished Goods Specification: +6 Human Milk Fortifier as Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.1-2	Finished Goods Specification: +8 Human Milk Fortifier as Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-1	Method Validation of Mineral Test Method QC-0121 for +6 Human Milk Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-2	Method Validation for SOP QC-0022 on Thermo Fisher iCAP 7200 (SN: IN72DC192417, EID: ICP-2)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-3	Method Validation for the Determination of Chloride in +6 and +8 Human Milk Fortifier by Potentiometric Titration	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-4	Report for the Validation of TAMC Test, TYMC Test, and Screening for P.aeruginose, S.aureus, E.coli, Salmonella, Candida Albican, and Clostridia for Fortifier +6	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.3-5	Report for the Validation of TAMC Test, TYMC Test, and Screening for P.aeruginose, S.aureus, E.coli, Salmonella, Candida Albican, and Clostridia for Fortifier +8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-6	Method Validation of Bacillus cereus Testing in Fortifier Products: Fortifier +6 and Fortifier +8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-7	Report For The Validation Of The Screening For Bile Tolerant Gram Negative Bacteria for Prolact +6 (Fortifier +6)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-8	Report For The Validation Of The Screening For Bile Tolerant Gram Negative Bacteria for Prolact +8 (Fortifier +8)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-9	Method Verification of AOAC 991.20.I for Total Protein Determination	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-10	Method Validation for the Determination of Protein in Fortifier +6, Fortifier +8 and Prolact CR by Kjeldahl Method	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-11	Analytical Method Verification for Fat Content Determination by Mojonnier in Prolact+ H2MF Human Milk Fortifier, Pasteurized Human Milk (Prolact HM), Prolact RTF, Prolact CR, and Prolact Fortifier Bulk Cream	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-12	Method Verification of AOAC 989.05 for Total Fat Determination of +8 Human Milk Fortifier (HMF)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-13	Method Validation for Fat Determination by Mojonnier Method for Fortifier +6, Fortifier +8 and Prolact CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.4-1	Certificate of Analysis for +6 Human Milk Fortifier for Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.4-2	Certificate of Analysis for +8 Human Milk Fortifier for Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.5	不純物の特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.6-1	Proposed Specifications for Intermediates (Cream, Permeate) and Drug Products (Fortifier +6, Fortifier +8, and CR)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6　標準品又は標準物質（H2MF +6/H2MF +8）						
3.2.P.6	標準品又は標準物質（H2MF +6/H2MF +8）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-1	Certificate of Analysis for +8 Human Milk Fortifier - AAP Edition 8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-2	Certificate of Analysis (Certified Reference Material, Special Mix, SM-3166-001-500)	High-Purity Standards	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-3	Certificate of Analysis (Certified Reference Material, Special Mix, SM-3166-002-500)	High-Purity Standards	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-4	Certificate of Analysis (Silver Nitrate, 0.1N, Certified)	[redacted]	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-5	Standard Reference Material® 919b Sodium Chloride Certificate of Analysis	National Institute of Standards and Technology	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-6	Certificate SODIUM CHLORIDE	The United States Pharmacopeial Convention	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7　容器及び施栓系（H2MF +6/H2MF +8）						
3.2.P.7	容器及び施栓系（H2MF +6/H2MF +8）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-1	Material Specification: Particulate Cleaned and Gamma Irradiated NALGENE 125-mL Wide Mouth Packaging Bottles and Caps	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-2	Material Specification: Particulate Cleaned and Gamma Irradiated Wheaton 125-mL Wide Mouth Packaging Bottles and Caps	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-3	Material Specification: 125mL Bottle Shrink Sleeve Neck Band (Japan)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-4	Material Specification: PreemieFort 6 (15 mL) (Japan) Finished Goods Labels	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-5	Material Specification: PreemieFort 6 (30 mL) (Japan) Finished Goods Labels	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-6	Material Specification: PreemieFort 8 (40 mL) (Japan) Finished Goods Labels	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8　安定性（H2MF +6/H2MF +8）						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-1	Stability Study of Human Milk-Based +6 Human Milk Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-2	Stability Study of Human Milk-Based +8 Human Milk Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-3	In-Use Stability Study of Fortifier +6	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-4	In-Use Stability Study of Fortifier +8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-1	TBA Method Validation at Eurofins Food Chemistry Testing Madison for Fortifier Products (23-STY-030)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-2	Stability Study of Human Milk-Based +6 Human Milk Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-3	Stability Study of Human Milk-Based +8 Human Milk Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-4	In-Use Stability Study of Fortifier +6	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-5	In-Use Stability Study of Fortifier +8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P　製剤（H2MF CR）						
3.2.P.1　製剤及び処方（H2MF CR）						
3.2.P.1	製剤及び処方（H2MF CR）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2　製剤開発の経緯（H2MF CR）						
3.2.P.2	製剤開発の経緯（H2MF CR）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-1	IOPQ for the Automated Filling Line (Marchesini SIRIO3 and ML642)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-2	Torque Measurement of Hand-Tightened Bottles, 30-mL Nalgene Bottles (P/N: CEE7M30P-E2)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.2-3	Process Parameters for Drug Product Manufacturing (Fortifier +6/+8, CR) [23-STY-050]	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.P.2-4	23-STY-050 Report Amendment 1	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3　製造（H2MF CR）						
3.2.P.3.1	製造業者	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.2	製造処方	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.3-1	Finished Goods Release Certificate	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.4-1	Stability Study of Cream Intermediate	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.4-2	Stability Study of Permeate Intermediate	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-1	PPQ: Manufacturing of Cream Intermediate, Permeate Intermediate, and Fortifier Drug Substance	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-2	PPQ: Manufacturing of Caloric Fortifier Drug Products	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.3.5-3	Process Qualification Report for the Pasteurization Temperature Mapping of the Process Tanks	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.4　添加剤の管理（H2MF CR）						
3.2.P.4	添加剤の管理（H2MF CR）	該当資料なし				
3.2.P.5　製剤の管理（H2MF CR）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.1-1	Finished Goods Specification: CR- Human Milk Caloric Fortifier as Drug Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-1	Report For The Validation Of The Screening For Bile Tolerant Gram Negative Bacteria for Product CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-2	Report For The Validation of The TAMC Test, TYMC Test, and Screening for Pseudomonas aeruginosa, Screening for Staphylococcus aureus, Screening for Escherichia coli, Screening for Salmonella, Screening for Candida albicans, and Screening for Clostridia for Product CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-3	Method Validation of Bacillus cereus Testing in Product CR (Report)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-4	Method Verification of AOAC 991.20.I for Total Protein Determination	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-5	Method Validation for the Determination of Protein in Fortifier +6, Fortifier +8 and Prolact CR by Kjeldahl Method	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-6	Analytical Method Verification for Fat Content Determination by Mojonnier in Prolact+ H2MF Human Milk Fortifier, Pasteurized Human Milk (Prolact HM), Prolact RTF, Prolact CR, and Prolact Fortifier Bulk Cream	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-7	Method Verification of AOAC 989.05 for Total Fat Determination of +8 Human Milk Fortifier (HMF)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.3-8	Method Validation for Fat Determination by Mojonnier Method for Fortifier +6, Fortifier +8 and Prolact CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.4	ロット分析	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.4-1	Certificate of Analysis for CR Human Milk Caloric Fortifier (Human Pasteurized) for Drug Market	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.5	不純物の特性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.5.6-1	Proposed Specifications for Intermediates (Cream, Permeate) and Drug Products (Fortifier +6, Fortifier +8, and CR)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6　標準品又は標準物質（H2MF CR）						
3.2.P.6	標準品又は標準物質(H2MF CR)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.6-1	Certificate of Analysis for +8 Human Milk Fortifiers - AAP Edition 8	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7　容器及び施栓系（H2MF CR）						
3.2.P.7	容器及び施栓系（H2MF CR）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-1	Material Specification: Particulate Cleaned and Gamma Irradiated NALGENE 30 mL Wide Mouth Packaging Bottles and Caps	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-2	Material Specification: 30mL Bottle Shrink Sleeve Neck Band (Japan)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.7-3	Material Specification: PreemieFort CF (10 mL) (Japan) Finished Goods Labels	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8　安定性（H2MF CR）						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-1	Stability Study of Human Milk-Based +6 Human Milk Caloric Fortifier	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-2	In-Use Stability Study of CR Final Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-3	In-Use Stability Study of Admixed Fortifier +6 Product with Human Milk and CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.1-4	In-Use Stability Study of Admixed Fortifier +8 Product with Human Milk and CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3	安定性データ	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-1	TBA Method Validation at Eurofins Food Chemistry Testing Madison for Prolact CR (23-STY-043)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-2	Stability Study of Human Milk-Based Human Milk Caloric Fortifier (22-STY-027 Interim Report Amendment 1)	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-3	In-Use Stability Study of CR Finished Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-4	In-Use Stability Study of Admixed Fortifier +6 Product with Human Milk and CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.P.8.3-5	In-Use Stability Study of Admixed Fortifier +8 Product with Human Milk and CR	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A　その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備（Prolacta Bioscience, Inc., Duarte 施設）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	製造施設及び設備（Prolacta Bioscience, Inc., COI施設）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（H2MF +6/H2MF +8）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2-1	FINAL REPORT:VIRUS CLEARANCE STUDY FOR HUMAN MILK-DERIVED FORTIFIERS AND HUMAN CREAM PRODUCTS	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2-2	Evaluation of the Viral Clearance by Pasteurization for Human Milk-Derived Fortifier Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（H2MF CR）	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2-1	FINAL REPORT:VIRUS CLEARANCE STUDY FOR HUMAN MILK-DERIVED FORTIFIERS AND HUMAN CREAM PRODUCTS	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.2-2	Evaluation of the Viral Clearance by Pasteurization for Human Milk-Derived Cream Product	Prolacta Bioscience, Inc.	-	海外	評価資料	-
3.2.A.3	添加剤（H2MF +6/H2MF +8/H2MF CR）	該当資料なし				
3.3　参考文献						
3.3.1	American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional Needs of the Preterm Infant.	Kleinman RE	Pediatric Nutrition. 6th ed. Elk Grove Village, IL:AAP 2009:79-80	海外		-
3.3.2	American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Table 5.2.	Kleinman RE, Greer FR	Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019:116-121	海外		-
3.3.3	American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Appendix A.	Kleinman RE, Greer FR	Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019:1505-1508	海外		-
3.3.4	Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin	Blümel J, Schmidt I, Willkommen H, Lö	Transfusion. 2002 Aug;42(8):1011-8	海外		-
3.3.5	Comparison of lipid and calorie loss from donor human milk among 3 methods of simulated gavage feeding.	Brooks C, Vickers AM, Aryal S	Adv Neonatal Care. 2013;13(2):131-138	海外		-
3.3.6	Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk.	Chan GM	J Perinatol. 2003 Dec;23(8):620-3	海外		-
3.3.7	Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status.	de Meer K, Westerterp KR, Houwen RHJ	Eur J Pediatr. 1997; 156:299-304	海外		-
3.3.8	Optimal protein and energy intakes in preterm infants.	Embleton ND	Early Hum Dev. 2007;83(12):831-837	海外		-
3.3.9	Anti-endotoxin antibodies in human milk: correlation with infection of the newborn.	Feist N, Berger D, Speer CP	Acta Paediatr. 2000 Sep;89(9):1087-92	海外		-
3.3.10	Effect of heat treatment of human breast milk on its anti-endotoxin antibody activities.	Gaffin SL, Coovadia HM, Adhikari M, Cooper P	S Afr Med J. 1983 Jun 25;63(26):1014-5	海外		-
3.3.11	Randomized trial of human milk cream as a supplement to standard fortification of an exclusive human milk-based diet in infants 750-1250 g birth weight.	Hair AB, Blanco CL, Moreira AG	J Pediatr. 2014;165(5):915-920	海外		-
3.3.12	Human Parvovirus B19	Erik D. Heegaard, Kevin E. Brown	Clin Microbiol Rev. 2002 Jul;15(3):485-505	海外		-
3.3.13	Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines.	Koletzko B, Cheah F-C, Domellöf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB	World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2021, vol 122, pp 191–197	海外		-
3.3.14	Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession.	Lawrence RA, Lawrence RM	8th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2015:104	海外		-
3.3.15	Molecular mechanism underlying B19 virus inactivation and comparison to other parvoviruses	Mani B, Gerber M, Lieby P, Boschetti N, Kempf C, Ros C.	Transfusion. 2007 Oct;47(10):1765-74	海外		-
3.3.16	Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant.	Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T	World Rev Nutr Diet.2014;110:140-51	海外		-
3.3.17	Continuous feedings of fortified human milk lead to nutrient losses of fat, calcium and phosphorous.	Rogers SP, Hicks PD, Hamzo M, Veit LE, Abrams SA.	Nutrients. 2010;2(3):230-240	海外		-
3.3.18	Heat Stability of Parvovirus B19: Kinetics of Inactivation	Schwarz TF, Serke S, Von Brunn A, Hottenträger B, Huhn D, Deinhardt F, Roggendorf M	Zentralbl Bakteriol. 1992 Jul;277(2):219-23	海外		-
3.3.19	Defining the human microbiome.	Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R	Nutr Rev. 2012 Aug;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44	海外		-
3.3.20	Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk.	Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML	J Am Diet Assoc. 2009; 109(1):137-140	海外		-
3.3.21	Inactivation of parvovirus B19 by liquid heating incorporated in the manufacturing process of human intravenous immunoglobulin preparations	Yunoki M, Urayama T, Tsujikawa M, Sasaki Y, Abe S, Takechi K, Ikuta K	Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):401-4	海外		-
3.3.22	Target Fortification of Breast Milk with Fat, Protein, and Carbohydrates for Preterm Infants	N Rochow, G Fusch, A Choi, L Chessell, LA Elliott, K McDonald, El Kuiper, Ma Purcha, S Turner, E Chan, MY Xia, C Fusch,	J Pediatr. 2013;163:1001-7	海外		-
3.3.23	The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics	HC Sachs	Pediatrics 2013;132:e796–e809			
4	**第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書**	-	-	-	-	-
4.2	試験報告書	-	-	-	-	-
4.2.1.	薬理試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.3　参考文献						
4.3-1	American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Table 5.2.	Kleinman RE, Greer FR	Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics 2019:116-121	海外		

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
4.3-2	Recommended Nutrient Intake Levels for Preterm Infants.	Koletzko B, Wieczorek S, Cheah FC, Domellöf M, van Goudoever JB, Poindexter BB, Vain N.	World Rev Nutr Diet. 2021;122:191-197. doi: 10.1159/000514772.	海外		
4.3-3	American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Nutritional Needs of the Pretern Infant .	Kleinman RE	Pediatric Nutrition. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009:79-80	海外		
4.3-4	日本人の食事摂取基準, 2020	「日本人の食事摂取基準」策定検討会	https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf	国内	-	-
4.3-5	The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.	Institute of Medicine, Ross AC, Manson JE, et.al.	J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.	海外		
4.3-6	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準2018年版第IV項, 2018年8月8日	公益財団法人 日本健康・栄養食品協会	https://www.caa.go.jp/policies/polycy/food_labeling/health_promotion/pdf/health_promotion_190509_0001.pdf	国内		
4.3-7	Citric acid and its calcium, potassium and sodium salts (WHO Food Additives Series 5)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, v05je24, 1974. 280. https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je24.htm	海外	-	-
4.3-8	Scientific Opinion on the re-evaluation of hydrochloric acid (E 507), potassium chloride (E 508), calcium chloride (E 509) and magnesium chloride (E 511) as food additives.	EFSA Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings).	EFSA Journal 2019;17 (7):5751, 51 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5751	海外		
4.3-9	Glucono-delta-lactone and the calcium, magnesium, potassium, and sodium salts of Gluconic acid (WHO Food Additives Series 42)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, v42je12, 1999. 938. https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je34.htm	海外		
4.3-10	Council Directive 2002/46/EC.	the European Communities	The European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the Member States relating on food supplements. https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:EN:PDF	海外		
4.3-11	Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium.	EFSA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies)	EFSA Journal 2015; 13(5):4101, 82 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4101	海外	-	-
4.3-12	食品衛生法施行規則　（昭和23年厚生省令第23号）第12条別表1	厚生省	https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3991#je_apx1	国内	-	-
4.3-13	Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate.	Institute of Medicine of the National Academy	Institute of Medicine. 2005.Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/10925	海外	-	-
4.3-14	Dietary reference values for chloride.	EFSA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA)).	EFSA J. 2019a Sep 4;17(9):5779. doi:10.2903/j.efsa.2019.5779.	海外		
4.3-15	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Technical Report Series 733)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, 29th Report, 1986. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37285/WHO_TRS_733.pdf;jsessionid=4F02CF26E70F47AE69CCB31600D970AA?sequence=1	海外		
4.3-16	Phosphoric acid and phosphate salts (WHO Food Additives Series 17)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, v17je24, 1982. 542. https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je22.htm	海外		
4.3-17	Scientific Opinion on Re-evaluation of phosphoric acid-phosphates-di-, tri- and polyphosphates (E338-341, E343, E450-452) as food additives and the safety of proposed extension of use.	EFSA Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings)	EFSA J.2019b; 17(6):5674.doi:10.2903/j.efsa.2019.5674	海外		
4.3-18	Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.	Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients.	National Academies Press (US); 2001.PMID: 25057538.7.Copper.	海外		
4.3-19	Cupric sulfate (WHO Food Additives Series 5)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, v05je07, 1974. 263. https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je07.htm	海外		
4.3-20	Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium.	EFSA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies)	EFSA Journal 2015a; 13(7):4186, 63 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4186.	海外	-	-
4.3-21	Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.	Institute of Medicine (US) Standing Committee	National Academies Press (US); 1997. 6, Magnesium.	海外	-	-
4.3-22	Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium.	National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board	National Academies Press (US); 2019 Mar 5.	海外		
4.3-23	Zinc (WHO Food Additives Series 17)	JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)	JECFA, v17je33, 1966. 553. https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm	海外		
4.3-24	日本人の食事摂取基準, 2015	「日本人の食事摂取基準」策定検討会	https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Full_DRIs2015.pdf	国内	-	-
4.3-25	Stable iodine contents in human breast milk related to dietary algae consumption.	Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y	Hoken Butsuri 1983, 18, 113-117	国内	-	-
4.3-26	Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants assocaited with high levels of iodine in breast milk.	Hye RC, Choong HS, Sei WY, et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2009 94: 4444-4447.	海外		
4.3-27	Prevention and treatment of colon cancer by peroral administration of HAMLET (human α-lactalbumin made lethal to tumour cells).	Puthia, M.; Storm, P.; Nadeem, A.; Hsiung, S.; Svanborg, C.	Gut 2014, 63, 131-142.	海外	-	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類 （国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
4.3-28	HAMLET treatment delays bladder cancer development.	Mossberg, A.K.; Hou, Y.; Svensson, M.; Holmqvist, B.; Svanborg, C.	J. Urol. 2010, 183, 1590–1597	海外	-	-
4.3-29	Milk Therapy: Unexpected Uses for Human Breast Milk.	Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E, Wróbel E.	Nutrients. 2019, Apr 26;11(5):944. doi: 10.3390/nu11050944.	海外	-	-
4.3-30	Recommended Nutrient Intake Levels for Preterm Infants.	Koletzko B, Wieczorek S, Cheah FC, Domellöf M, van Goudoever JB, Poindexter BB, Vain N.	World Rev Nutr Diet. 2021;122:430-449. doi: 10.1159/000514762.	海外	-	-
4.3-31	Composition of Human Milk. Nutrient Content of Human Milk.	Kleinman RE, Greer FR	Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics 2019:1505-1508	海外	-	-
4.3-32	Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants.	E Cristofalo, RJ. Schanlar, CL. Blanco, S Sullivan, R Trawoeger, U Kiechi-Kohlendorfer, G Dudell, DJ. Rechtman, ML. Lee, A Lucas, S Abrams	J Pediatr 2013;163:1592-5	海外	-	-
4.3-33	An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk- based products.	S Sullivan, RJ. Schanlar, JH. Kim, AL. Patel, R Trawoeger, U Kiechi-Kohlendorfer, GM. Chan, CL. Blanco, S Abrams, C.M Cotton, N Laroia, RA. Ehrenkranz, G Dudell, EA. Cristofalo, P Meier, ML. Lee, DJ. Rechtman, A Lucas	J Pediatr 2010;156:562-7	海外	-	-
4.3-34	Randomized trial of human milk cream as a supplement to standard fortification of an exclusive human milk-based diet in infants 750- 1250 g birth weight.	AB. Hair, CL. Blanco, AG. Moreira, KM. Hawthome, ML. Lee, DJ. Rechtman, SA. Abrams	J Pediatr 2014;165:915-20	海外	-	-
				海外	-	-
				-	-	-
5	**第5部（モジュール5）：臨床試験報告書**	-	-	-	-	
5.2	全臨床試験一覧表	該当資料なし	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1.1	CLINICAL STUDY REPORT: A RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY TO ASSESS GROWTH AND SAFETY OF THE EXCLUSIVE HUMAN MILK DIET (EHMD) IN VERY LOW BIRTH WEIGHT (VLBW) INFANTS (< 1,500 G)	-	社内資料	海外	評価資料	-
5.3.5.1.1-6	20-CT-003試験治験総括報告書補遺	-	社内資料	国内	評価資料	-
5.3.5.1.1-7	20-CT-003試験治験総括報告書補遺2	-	社内資料	国内	評価資料	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	-	社内資料	国内	評価資料	無
5.3.7.2	有害事象一覧表	-	社内資料	国内	評価資料	無
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	-	社内資料	国内	評価資料	無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	社内資料	国内	評価資料	無
5.3.7.5	臨床検査値変動図					
5.4 参考文献						
5.4.1	Necessity of human milk banking in Japan:Questionnaire survey of neonatologists	Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K.	Pediatr Int. 2015 Aug;57(4):639-44.	国内	-	-
5.4.2	Decreasing trends of neonatal and infant mortality rates in Korea: compared with Japan, USA, and OECD nations	Chang JY, Lee KS, Hahn WH, Chung SH, Choi YS, Shim KS, Bae CW.	J Korean Med Sci. 2011 Sep;26(9):1115-23.	海外	-	-
5.4.3	Survey of a nutrition management method for very low birthweight infants: Status before wide use of breast milk banks in Japan	Oikawa K, Sakurai M, Murakawa T, Kidokoro R, Nakano Y, Asai H, Ochiai H, Shirasawa T, Yoshimoto T, Minoura A, Kokaze A, Mizuno K.	Pediatr Int. 2020 Feb;62(2):180-188.	国内	-	-
5.4.4	Survey of neonatal ICU nurses' knowledge of neonatal nutrition in Japan	Hideyuki Asai, Katsumi Mizuno, Kousei Yamashita, Mai Samejima, Kazuya Yamamoto, Keli M. Hawthorne, Kazuna Furukawa, Nodoka Hinokuma, Naruhito Otsuka	Journal of Neonatal Nursing,z Volume 26, Issue 1, 2020, Pages 57-58,	国内	-	-

添付資料番号	表題	著者	掲載誌	報種類（国内／海外）	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.4.5	The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infant-an opinion	Flidel-Rimon O, Branski D, Shinwell ES.	Acta Paediatr. 2006 Nov;95(11):1341-4.	海外	-	-
5.4.6	Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants	Neu J.	Am J Clin Nutr. 2007 Feb;85(2):629S-634S.	海外	-	-
5.4.7	Nutrient intake in the first two weeks of life and brain growth in preterm neonates	Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann P, Chakravarty MM, Hüppi PS, Beauport L, Truttmann AC, Miller SP.	Pediatrics. 2018 Mar;141(3):e20172169.	海外	-	-
5.4.8	Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003–2012: a retrospective cohort study in Japan	Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S; Neonatal Research Network, Japan.	J Perinatol. 2018 Jul;38(7):917-928.	国内	-	-
5.4.9	Impact of neonatal intensive care unit admission on bacterial colonization of donated human milk	Elmekkawi A, O'Connor DL, Stone D, Yoon EW, Larocque M, McGeer A, Unger S.	J Hum Lact. 2018 May;34(2):350-354.	海外	-	-
5.4.10	Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding	Section on Breastfeeding	Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e827-41.	海外	-	-
5.4.11	Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet	Assad M, Elliott MJ, Abraham JH.	J Perinatol. 2016 Mar;36(3):216-20	海外	-	-
5.4.12	Premature small for gestational age infants fed an exclusive human milk based diet achieve catch up growth without metabolic consequences at 2 years of age	Visuthranukul C, Abrams SA, Hawthorne KM, Hagan JL, Hair AB.	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019 May;104(3):F242-F247.	海外	-	-
5.4.13	Enteral feeding of the preterm infant	Kate D. Brune, DO; Steven M. Donn, MD	Neoreviews November 2018; 19 (11): e645–e653.	海外	-	-
5.4.14	Improving growth for infants ≤1250 grams receiving an exclusive human milk diet	Huston RK, Markell AM, McCulley EA, Gardiner SK, Sweeney SL.	Nutr Clin Pract. 2018 Oct;33(5):671-678.	海外	-	-
5.4.15	Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier	Huston R, Lee M, Rider E, Stawarz M, Hedstrom D, Pence M, Chan V, Chambers J, Rogers S, Sager N, Riemann L, Cohen H.	J Neonatal Perinatal Med. 2020;13(2):215-221.	海外	-	-
5.4.16	Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants	Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK.	Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1253-61.	海外	-	-
5.4.17	Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants	Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, Jahn A, Lee S, Seigel S, Campbell D, Heckmann M, Pöschl J, Fusch C.	Pediatr Res. 2016 Jun;79(6):870-9.	海外	-	-
5.4.18	Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants	Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S.	J Pediatr. 2013 Dec;163(6):1592-1595.e1.	海外	-	-
5.4.19	Human milk feeding supports adequate growth in infants < 1250 grams birth weight	Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, Abrams SA.	BMC Res Notes. 2013 Nov 13;6:459.	海外	-	-
5.4.20	Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants	Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE.	Pediatrics. 2005 Dec;116(6):1466-73.	海外	-	-
5.4.21	Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement	Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group.	JAMA. 2012 Dec 26;308(24):2594-604.	海外	-	-
5.4.22	Neonatal Research Network Database Japan	特定NPO法人新生児臨床研究ネットワーク	https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm	国内	-	-
5.4.23	Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 1_2020)	特定NPO法人新生児臨床研究ネットワーク	https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn1_2020.pdf	国内	-	-
5.4.24	Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 3_2020).	特定NPO法人新生児臨床研究ネットワーク	https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn3_2020.pdf	国内	-	-
5.4.25	Neonatal Research Network Database Japan. Analysis results on infants born in 2020 (NRN 4_2020)	特定NPO法人新生児臨床研究ネットワーク	https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn4_2020.pdf	国内	-	-