H2MF +6、H2MF +8、H2MF CR

第 2 部 CTD の概要

2.4 非臨床試験の概括評価

クリニジェン株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
目次 2
表一覧 3
用語集及び略語一覧 4
2.4.1. 緒言 5
2.4.1.1 製品概要 5
2.4.1.2 非臨床試験プログラムの概要 6
2.4.2. H2MF 製剤の組成及び母乳成分の概要 7
2.4.3. 薬理試験 7
2.4.4. 薬物動態試験 7
2.4.5. 毒性試験 7
2.4.6. H2MF +6 及び H2MF +8 の製造工程（ミネラル添加）で追加される微量栄養素の概要 8
2.4.6.1 カルシウム 8
2.4.6.2 塩化物 9
2.4.6.3 カリウム 9
2.4.6.4 リン 10
2.4.6.5 銅 10
2.4.6.6 マグネシウム 11
2.4.6.7 ナトリウム 11
2.4.6.8 亜鉛 12
2.4.6.9 マンガン 12
2.4.6.10 ヨウ素 12
2.4.6.11 ビタミン類 13
2.4.7. 総括及び結論 14
2.4.8. 参考文献 14
2.4.9. 付録 A　正期産児及び VLBW 早産児に関するガイダンスの比較表 18
2.4.10. 付録 B　添加栄養素表 19
2.4.11. 付録 C　早産乳及び正期産乳の栄養素含量 25

表一覧

表 2.4- 1　正期産児及び VLBW 児の推奨栄養摂取量の比較 18
表 2.4- 2　早産乳[1]と混合した H2MF +6 により補充されるナトリウム（Na）量の計算例 19
表 2.4- 3　母乳と混合した H2MF +6 による食事摂取量 21
表 2.4- 4　H2MF CR と H2MF +6 強化母乳を混合したときに得られる多量栄養素摂取量 22
表 2.4- 5　母乳と混合した H2MF +8 による食事摂取量 23
表 2.4- 6　H2MF CR と H2MF +8 強化母乳を混合したときに得られる多量栄養素摂取量 24
表 2.4- 7　母乳の栄養素含量 25

用語集及び略語一覧

略語	定義
AAP	米国小児科学会（The American Academy of Pediatrics）
DM	ドナー母乳（Donor human milk）
DP	製剤：H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR（Drug product; H2MF +6, H2MF +8, and H2MF CR）
EFSA	欧州食品安全機関（European Food Safety Authority）
EHMD	完全人乳栄養（Exclusive human milk diet）
ELBW	超低出生体重（Extremely low birthweight）
FAO	国連食糧農業機関（Food and Agriculture Organization）
H2MF	製品名：人乳由来母乳強化剤（Human milk-based human milk fortifier）
H2MF +6	製品名：人乳由来母乳強化剤+6（Human milk-based human milk fortifier +6）
H2MF +8	製品名：人乳由来母乳強化剤+8（Human milk-based human milk fortifier +8）
H2MF CR	製品名：人乳由来母乳強化剤 CR（Human milk-based human milk fortifier CR）
IOM	米国医学研究所（Institute of Medicine）
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）
MTDI	最大耐容一日摂取量（Maximally tolerable daily intake）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
MOM	母親自身の母乳（Mother’s own milk）
PMDA	医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
POC	概念実証（Proof of Concept）
SGA	子宮内発育遅延（Small for gestational age）
U.S.	米国（United States）
VLBW	極低出生体重（Very low birthweight）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1.　緒言

Prolacta 社は、認定したドナーより提供された母乳から人乳由来母乳強化剤として H2MF 製剤を開発した。本製剤は経口投与、特に経腸栄養用である。H2MF +6 及び H2MF +8 は、母親自身の母乳（MOM）又はドナー母乳（DM）と混合して、栄養強化を必要とする極低出生体重（VLBW）児及び超低出生体重（ELBW）児の成長を促進することを目的とした製剤である。また、H2MF CR は、H2MF +6 又は H2MF +8 強化母乳と混合して投与する。

- H2MF +6 及び H2MF +8 は、VLBW 児及び ELBW 児の栄養必要量を満たすために絶対必要なカロリー（母乳タンパク質及び脂質由来）、タンパク質及びミネラルを供給する。
- H2MF CR は、VLBW 児及び ELBW 児のカロリー必要量を満たすために、（母乳脂質由来）カロリーを追加供給する。

2.4.1.1　製品概要

H2MF +6 又は H2MF +8 は、以下のように、母乳（MOM 又は DM）と一定比率で混合して摂取させる。

- H2MF +6 製剤 30 mL と母乳 70 mL を混合する、又は H2MF +6 製剤 15 mL と母乳 35 mL を混合する
- H2MF +8 製剤 40 mL と母乳 60 mL を混合する。

H2MF +6 及び H2MF +8 は、それぞれ少なくとも 0.20 kcal/mL（6 kcal/fl oz）及び 0.27 kcal/mL（8 kcal/fl oz）を追加できるような処方になっている。異なる混合比を用いることで、異なる量のカロリー及びタンパク質を供給できる。一方、2.4.6 項に記載するように、強化微量栄養素であるカルシウム（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）及び亜鉛（Zn）は VLBW 早産児の推奨栄養素摂取量の範囲内である（AAP 2019; Koletzko, 2021）。H2MF CR 製剤に関して、H2MF +6 又は H2MF +8 による強化母乳 100 mL に対して H2MF CR を 4 又は 8 mL 追加することで、目標とする 2.6 kcal/mL を補うことができる。H2MF 製剤の製造時に調整及び調節しないが製剤中に存在する非強化微量栄養素のマンガン、ヨウ素及びビタミンは、母乳出発材料中に天然由来で存在し、本モジュールではこれらについても考察する。

本剤が予定する用法用量は以下のとおりである。

通常、経腸栄養量が 1 日当たり 50 mL/kg に達した VLBW 児又は ELBW 児に、MOM 又は DM を H2MF +6 で強化する（MOM 又は DM70%に対して H2MF +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）。全栄養補給量（1 日当たり 160 mL/kg 以上）まで継続的に漸増する。

発育不良即ち子宮内発育遅延（SGA）の場合は、H2MF+8 への変更（MOM 又は DM60%に対して H2MF+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 H2MF+6 又は H2MF+8 の容量を 100%としたときに H2MF CR を 4%又は 8%を追加することにより強化することが出来る（以下それぞれ「CR4%追加」、「CR8%追加」という）。

したがって、各製剤で推定される目標投与量は以下の通りである。

- 補給後の MOM 又は DM 母乳の目標授乳量は 160 mL/kg/日であるため、H2MF + 6 製剤は 48 mL/kg/日、H2MF +8 製剤は 64 mL/kg/日となる。

- （強化母乳 100 mL に H2MF CR を 8 mL を追加したと仮定すると）補給後の MOM 又は DM 母乳の目標授乳量は 160 mL/kg/日となるため、H2MF CR は最大で 12 mL/kg/日となる。

水分摂取量を制限する必要がある場合、強化母乳の最大推奨量は 130 mL/kg/日～160 mL/kg/日未満となる。

母乳ドナーの認定過程、認定ドナーの教育及び管理並びに DM の品質管理検査については、モジュール 2.3.S.2.3「材料（生乳）の管理[1]」に記載する。H2MF +6 及び H2MF +8 の製造工程には、認定生乳バルクから始まり、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]及び[redacted]及び[redacted]工程がある。その後、最終的な製剤化バルクの低温殺菌が行われる。H2MF CR の製造工程は、[redacted]クリーム及びパーミエイトから始まる。[redacted]を調整した後、バルクの低温殺菌処理を行う。製剤組成及び栄養強化に関する情報については、モジュール 2.3.P.2.2（H2MF +6/ H2MF +8）及びモジュール 2.3.P.2.2（H2MF CR）を、製造工程に関する情報については、モジュール 2.3.P.3.3（H2MF +6/ H2MF +8）及びモジュール 2.3.P.3.3（H2MF CR）を参照のこと。

2.4.1.2　非臨床試験プログラムの概要

申請者は、H2MF 製剤の栄養成分中には乳児へのいかなる安全性リスクもないと考えられることから、H2MF 製剤の非臨床試験を実施していない［医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談受付番号：[redacted]、日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び PMDA 相談番号[redacted]、通知、日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］。

以降の項のための背景情報として、H2MF 製剤中に存在する可能性がある母乳成分の概要を 2.4.2 項に示す。付録 A 及び B で説明するように、これらの製剤の栄養組成は、VLBW 早産児に関する推奨栄養素摂取ガイドライン及び正期産児に関する日本のガイダンスに準拠している。

乳児に投与される最終母乳容量の 30%又は 40%を H2MF +6 及び H2MF +8 が占め、残りの量を MOM 又は DM が占めることから、H2MF 製剤に関連する影響と、MOM 又は DM に関連する影響を分離及び区別することはできない。

本剤の各成分の複合的な作用が主薬効に寄与していると考えられ、各成分の in vitro 薬理試験を実施する意義は乏しい。また、幼若動物を用いた薬理試験を実施したとしても、必要な栄養素の種差及び各成分の複合的な作用の種差が不明であり、主薬効の外挿性に疑問が残る。したがって、薬理学的な POC は臨床でのみ有意義に評価できると考えられるため、効力を裏付ける試験は実施していない。

本剤の成分は栄養成分としての生体成分が主であり、乳児における許容一日摂取量範囲内で用いられることから、特異的な薬理作用があるとは考えにくい。そのため、薬理作用に寄与すると推察される各種受容体、チャンネル、酵素等に対する親和性を検討する意義は乏しいと考えられる。したがって、副次的薬理試験は実施していない。

また、安全性薬理試験については以下の理由から実施しなかった。

[1] ドナー母乳は、Prolacta 社が受領した生乳と称する。

- 完全人乳栄養（EHMD）の有用性に関する臨床試験と栄養補給は 2,000 例を超える新生児で実施されており、栄養補給に関連する有害事象は報告されていない（Cristofalo, 2013; Sullivan, 2010; Hair, 2014）。さらに、Prolacta 社の栄養補給製品は 100,000 例以上の脆弱な早産児に対して 15 年以上使われてきている。
- 2.4.6 及び 2.4.7 項で述べたように、日本人の食事摂取基準 2020 年版に示された乳児における基準及び乳児用調整乳たる表示の許可基準（「特別用途食品の表示許可等について」の全部改正について（令和元年 9 月 9 日付け消食表第 296 号））には含まれない又はそれらの基準を超えて補給される栄養素、即ちマンガン、ヨウ素及びビタミン類の乳児に対するリスクは十分低いと考えられる。

前述のように、本剤は単一の有効成分ではなく、人乳に含まれるタンパク質、脂肪及び炭水化物は生体成分として多様な成分から構成され、また通常の生理的な吸収・分布・代謝・排泄経路をたどると考えられる。そのため、薬物動態試験において採取する試料から、本剤に由来するこれらの成分を特定しトレースすることは困難であり、またその意義は乏しいと考えられる。

またミネラルは、生体成分として人乳中に存在する他、米国小児科学会（AAP）及び Koletzko らによる早産児に必要な推奨量（AAP 2019; Koletzko, 2021）に基づいて本剤に添加している。そのため、薬物動態試験において採取する試料から本剤に由来するミネラル成分を特定しトレースすることは困難であり、またその意義は乏しいと考えられる。

以上の理由から、本剤の主要成分であるタンパク質、脂肪、炭水化物及びミネラルについては、薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.2.　H2MF 製剤の組成及び母乳成分の概要

H2MF 製剤は、可能な限り天然の母乳に類似させることを意図している。H2MF +6 及び H2MF +8 は、多量栄養素（脂質及びタンパク質）及び必須ミネラル（Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na 及び Zn）の含有量を増やすように調整されており、H2MF CR はカロリー含有量（脂質由来）を増やすように調整されている。H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR は、栄養強化を必要とする VLBW 及び ELBW 児の成長を促進する。製剤に含まれる多量栄養素及びミネラルの組成を要約してモジュール 2.3.P.1（H2MF +6/ H2MF +8）及びモジュール 2.3.P.1（H2MF CR）に示す。また、申請者は、H2MF 製剤を人乳と混合した場合に得られるビタミン及びミネラルの摂取量を算出し、5 ヵ月未満の日本人乳児に対する推奨食事摂取量と比較するとともに、公表されている早産児の栄養ガイドラインとも比較した（付録 B、表 2.4- 3～表 2.4- 6）。

2.4.3.　薬理試験

薬理試験は実施していない。

2.4.4.　薬物動態試験

薬物動態試験は実施していない。

2.4.5.　毒性試験

毒性試験は実施していない。

2.4.6. H2MF +6 及び H2MF +8 の製造工程（ミネラル添加）で追加される微量栄養素の概要

H2MF +6 及び H2MF +8 の製造時に微量栄養素（Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na 及び Zn）が強化される。これらの必須ミネラルは、小児栄養学第 6 版（AAP, 2009）に公表されている VLBW 早産児の推奨栄養素摂取量に基づいて選択され、最新版の小児栄養学第 8 版（AAP, 2019）と一致するよう調整している。モジュール 2.3.P.2.2 で詳述するように、H2MF +6 及び H2MF +8 には 9 種類のミネラル原料（すなわち、9 種類のミネラル塩）が添加されている。各ミネラル塩について、原材料の品質管理の詳細をモジュール 2.3.S に示す。

H2MF +6 及び H2MF +8 製剤に添加する強化微量栄養素に関する大まかな概要として、利用可能なデータに関する背景を説明するとともに、最適な食事性曝露量を算出するために使用する既知の目安量又は耐容上限量及び食品添加物の安全な一日曝露量を算出するために使用する許容一日摂取量に焦点を当てて概説する。なお、本概括評価が正期産児についての公表ガイドライン、並びに動物及びヒトに投与した試験のデータに基づいているのに対し、H2MF 製剤は VLBW 児及び ELBW 児を対象としていることに注意する必要がある。VLBW 児及び ELBW 児に対する H2MF 製剤による微量栄養素曝露量が正期産児について設定された既知の目安量又は耐容上限量と同程度であるかどうかについて考察する。

H2MF 製剤を使用したときの推定栄養素摂取量を付録 B、表 2.4- 3 及び表 2.4- 5 に詳述する。

2.4.6.1 カルシウム

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対するカルシウムの目安量は 200 mg/日である（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。一方、米国での乳児（0～6 ヵ月）に対するカルシウムの目安量及び耐容上限量の相当する値は、それぞれ 200 mg/日及び 1,000 mg/日である［米国医学研究所（IOM）、IOM, 2011］。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのカルシウム摂取量は、最大で 201.6 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 139.8 mg/100 kcal と推定され、これらの値は「日本人の食事摂取基準 2020 年版」の目安量 200 mg/日及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項の 50～140 mg/100 kcal と同程度である。

H2MF 製剤に添加されているカルシウムは、塩化カルシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物及びグリセロリン酸カルシウムに由来し、このうち塩化カルシウム水和物及びグルコン酸カルシウム水和物は、国連食糧農業機関（FAO）/世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家会議（JECFA）及び欧州食品安全機関（EFSA）により、食品添加物としての評価が行われている。JECFA 及び EFSA が設定した塩化カルシウム水和物の許容一日摂取量は、「制限しない（Not limited）」又は「特定しない（Not specified）」であり、本物質に関して安全性の懸念がないことを示している（JECFA, 1974; EFSA, 2019）。

JECFA が過去に検討したデータの再評価及びラットを用いたグルコン酸ナトリウムの最長 4 週間の短期毒性試験で得られた新しいデータに基づいて、グルコノデルタラクトンの許容一日摂取量を、グルコン酸カルシウム水和物を含むグルコン酸誘導体のグループ許容一日摂取量に拡大することにより、グルコン酸カルシウム水和物の許容一日摂取量は「特定しない」と指定された（JECFA, 1999）。

JECFA 又は EFSA によるグリセロリン酸カルシウムの安全性に関する具体的評価を特定することはできなかったが、グリセロリン酸カルシウムは、塩化カルシウムやグルクロン酸カルシウムと

ともに、欧州連合では栄養補助食品に追加される可能性があり（Council Directive 2002/46/EC, EFSA 2015）、日本では食品添加物として追加される可能性がある［食品衛生法、第 12 条、別表 1］。

2.4.6.2　塩化物

現在、日本人の食事摂取基準 2020 年版に塩化物の食事摂取基準は規定されていない。一方、米国での乳児（0～6 ヵ月）に対する塩化物の目安量は、ナトリウムの目安量（0.12 g/日；5.2 mmol/日）と等モルレベルに設定されており、塩化物の目安量は 0.18 g/日（5.2 mmol/日）となる（IOM, 2005）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときの塩化物摂取量は、最大で 116.2 mg/100 kcal と推定され、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項の 50～160 mg/100 kcal の目安量の範囲内である。

最近、EFSA は塩化物に関する食事基準値を算定し、すべての集団でナトリウムの基準値と等モル値に設定する必要があることを示した（EFSA, 2019a）。一般的に、EFSA は 6 ヵ月以下の乳児に対する食事基準値を提示していないが、母乳により生後 6 ヵ月間で 320 mg/日の塩化物が得られることを示している（摂取容量を 0.8 L/日、中間時点での塩化物濃度を 400 mg/L と仮定）。

塩化カルシウム水和物及び塩化ナトリウムの両方が、H2MF +6 及び H2MF +8 製剤の添加塩化物含量に寄与する。上述したように、JECFA 及び EFSA により塩化カルシウム水和物の安全性評価が行われており、「制限しない」又は「特定しない」という許容一日摂取量が指定されていることから、安全性の懸念は認められなかった（JECFA, 1974; EFSA, 2019a）。塩化ナトリウム固有の許容一日摂取量は確認できなかったが、JECFA は、塩化ナトリウムなどの塩の許容一日摂取量は、個々の陽イオン及び陰イオンの許容一日摂取量に基づく必要があると指摘している（JECFA, 1985）。

2.4.6.3　カリウム

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対するカリウムの目安量は 400 mg/日である（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。腎機能が正常であれば、通常の食事からのカリウム摂取でカリウム濃度が過剰になることはないため、耐容上限量は設定されていない（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。一方、米国での乳児（0～6 ヵ月）に対するカリウムの目安量は、この年齢層が摂取する母乳中の平均カリウム量に基づいて算出されている。したがって、母乳の平均摂取量を 0.78 L/日、授乳の最初の 6 ヵ月間に産生される母乳中の平均カリウム濃度を 0.5 g/L と仮定して、カリウムの目安量は 0.39 g/日（390 mg/日）と推定されている（IOM, 2005）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのカリウム摂取量は、最大で 149.1 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 103.4 mg/100 kcal と推定され、前者は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 400 mg/日に比べて少ない。しかし、後者は、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項に記載されている 60～180 mg/100 kcal の範囲内であるため、危険性はないと考えられる。

H2MF 製剤中のカリウムはクエン酸カリウムに由来し、その食品成分としての安全性は、クエン酸塩の安全性評価の一部として評価されている（JECFA, 1974）。

JECFA により、クエン酸カリウムの許容一日摂取量は、クエン酸並びにそのカルシウム、カリウム及びナトリウム塩のグループ許容一日摂取量に基づいて「制限されない」であると報告されている。JECFA によってまとめられたクエン酸カリウムの非臨床試験はないが、この評価には、ク

エン酸のマウス及びラットを用いた急性毒性試験、ラットを用いた 90 日間発生毒性試験、並びにヒト試験が含まれている（JECFA, 1974）。

2.4.6.4　リン

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対するリンの推奨摂取量は 120 mg/日である（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。データがないことから、日本人乳児に対する耐容上限量は設定されていない（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのリン摂取量は、最大で 107.8 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定）又は 74.8 mg/100 kcal と推定され、これらの値は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 120 mg/日及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項に記載されている 25～100 mg/100 kcal の範囲内である。

H2MF 製剤中のリンはグリセロリン酸カルシウム及びリン酸一水素マグネシウムに由来する。上述したように、JECFA 又は EFSA によるグリセロリン酸カルシウムの安全性に関する具体的評価を特定することはできなかったが、グリセロリン酸カルシウムは、欧州連合では食品及び栄養補助食品の両方に追加される可能性があり（Council Directive 2002/46/EC）、日本では食品添加物として追加される可能性がある［食品衛生法、第 12 条、別表 1］。

リン酸一水素マグネシウムの食品成分としての安全性について評価が行われている（JECFA, 1982）。JECFA によりリン酸一水素マグネシウムの具体的摂取制限値は算定されていないが、最大耐容一日摂取量（MTDI）は 70 mg/kg/日（リンとして）と設定されている（JECFA, 1982）[2]。EFSA は、リン酸／リン酸誘導体のグループ許容一日摂取量を 40 mg/kg/日（リン酸塩として）と算定している（EFSA, 2019b）。JECFA 及び EFSA による評価は、様々なリン酸塩で得られたデータに基づいている。リン酸マグネシウムに関するデータには、薬物動態データ及びラットを用いた最長 8 週間の反復投与毒性試験が含まれている（JECFA, 1982）。

2.4.6.5　銅

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対する銅の目安量は 0.3 mg/日である（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。データがないことから、乳児に対する耐容上限量は報告されていない。一方、米国での乳児（0～6 ヵ月）に対する銅の目安量は、この年齢層が摂取する母乳中の平均銅含量に基づいて算定されている。したがって、母乳の平均摂取量を 0.78 L/日、授乳の最初の 6 ヵ月間に産生される母乳中の平均銅濃度を 0.25 mg/L とし、銅の目安量は四捨五入して 200 µg/日（0.2 mg/日）と推定されている（IOM, 2001）。また、乳児に対する耐容上限量は設定されなかった（IOM, 2001）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときの銅摂取量は、最大で 181.8 µg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 126.1 µg/100 kcal と推定され、前者は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 0.3 mg/日（300 µg/日）に比べて少ない。また、後者は「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項に記載されている 35～120 µg/100 kcal と同程度であることから、危険性はないと考えられる。

H2MF 製剤中の銅は、食品成分としての安全性評価が行われている硫酸銅に由来する（JECFA, 1973）。

[2] リン酸一水素マグネシウムを含む複数の供給源に由来する MTDI を評価した。グリセロリン酸カルシウムは含まれなかった。

JECFA により報告されている銅の一日最大許容負荷量は 0.5 mg/kg である（JECFA, 1973）。この評価は、主にヒトの疫学データ及び栄養データに基づいているが、動物及びヒトでの薬物動態試験、マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた急性毒性試験、ラット、ウサギ、ブタ、ヒツジ及びシチメンチョウを用いた最長 44 週間の反復投与毒性試験、並びにヒト試験により裏付けられてもいる（JECFA, 1973）。

2.4.6.6　マグネシウム

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対するマグネシウムの目安量は 20 mg/日であり（日本人の食事摂取基準 2020 年版）、乳児に対する耐容上限量は設定されていない。EFSA は食事によるマグネシウムの摂取量について検討し、生後 6 ヵ月間の母乳によるマグネシウム摂取量は 25 mg/日であると推定している（成熟母乳中のマグネシウム濃度を 31 mg/L、母乳量を 0.8 L/日と仮定）（EFSA, 2015a）。米国での乳児（0～6 ヵ月）に対するマグネシウムの目安量は 30 mg/日である（IOM, 1997）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのマグネシウム摂取量は、最大で 14.1 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 9.8 mg/100 kcal と推定され、前者は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 20 mg/日に比べてわずかに少ないが、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項に記載されている 5～15 mg/100 kcal の範囲内である。

H2MF 製剤中のマグネシウムは、食品成分としての評価が行われているリン酸一水素マグネシウムに由来する（JECFA, 1982）。JECFA はリン酸一水素マグネシウムに関する具体的摂取量を算定していない。

2.4.6.7　ナトリウム

日本での乳児（0～5 ヵ月）に対するナトリウムの目安量は 100 mg/日である（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。また、乳児におけるデータがないことから、耐容上限量は報告されていない。一方、米国での乳児（0～6 ヵ月）に対するナトリウムの目安量は、この年齢層が摂取する母乳中の平均ナトリウム含量に基づいて算出されている。したがって、母乳の平均摂取量を 0.78 L/日、授乳の最初の 6 ヵ月間に産生される母乳中の推定平均ナトリウム濃度を 140 mg/L と仮定して、ナトリウムの目安量は 110 mg/日と推定されている（National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのナトリウム摂取量は、最大で 112.3 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 74.8 mg/100 kcal と推定され、これらの値は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 100 mg/日及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項の目安量 20～60 mg/100 kcal をわずかに超えている。しかし、この推定摂取量は、米国の乳児（0～6 ヵ月）に対するナトリウムの目安量 110 mg/日と同程度である（National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019）ことから、危険性はないと考えられる。

H2MF +6 及び H2MF +8 に添加されているナトリウムは、塩化ナトリウム及び無水クエン酸ナトリウムに由来する。塩化ナトリウムに固有の許容一日摂取量は確認できなかったが、JECFA は、塩化ナトリウムなどの塩の許容一日摂取量は、個々の陽イオン及び陰イオンの許容一日摂取量に基づく必要があると指摘している（JECFA, 1985）。

2.4.6.8　亜鉛

日本の乳児（0～5 ヵ月）及び米国の乳児（0～6 ヵ月）に対する亜鉛の目安量は、2 mg/日である（IOM, 2001; 日本人の食事摂取基準 2020 年版）。

母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときの亜鉛摂取量は、最大で 2.2 mg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）又は 1.6 mg/100 kcal と推定され、これらの値は日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 2 mg/100 kcal 及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項の 0.5～1.5 mg/100 kcal をわずかに越えている程度である。

H2MF 製剤中の亜鉛は、亜鉛に関する JECFA 評価の一部として評価されている硫酸亜鉛水和物に由来する（JECFA, 1966）。

JECFA により報告されている亜鉛の MTDI 推定値は 0.3～1.0 mg/kg/日である。この評価には、薬物動態試験、変異原性試験、マウス、ラット及びハムスターを用いた発生毒性試験、マウス、ラット及びウサギを用いた急性毒性試験、マウス、ラット及びイヌなどを用いた最長 21 ヵ月間の反復投与毒性試験、並びにヒト試験などが含まれている（JECFA, 1966）。

2.4.6.9　マンガン

日本での正期産乳児（0～5 ヵ月）に対するマンガンの目安量は 0.01 mg/日（すなわち、10 µg/日）に設定されている（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。現在、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項にはマンガンの食事摂取基準は規定されていない。

H2MF 製剤にマンガンは添加されていないが、原料である母乳中には存在する。製剤データに基づくと、母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのマンガン摂取量は、最大で 3.8 µg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）と推定され、これは日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安量 10 µg/日より少ない。製剤にマンガンは添加されていないため、これらの推定摂取量は MOM 又は DM に由来する。乳児の体重を 1 kg と仮定すると、この摂取量は VLBW 早産児の推奨栄養摂取量（AAP, 2019; Koletzko, 2021）範囲内であるため、危険性はないと考えられる。

日本の正期産乳児（0～5 ヵ月）におけるマンガン目安量の理論的根拠は、日本人の食事摂取基準 2015 年版に要約されており、日本人女性の母乳による乳児のマンガン摂取量推定値（11 µg/L）及び乳児の母乳摂取量推定値（0.78 L/日）に基づいている。結果として得られる値は 8.6 µg/日であり、これを切り上げて 10 µg/日を目安量と規定している。日本の厚生労働省（MHLW）は、すべての年齢層の目安量が、生体の平衡維持に実際に必要なマンガン量を超える可能性が高いとしている。米国人授乳婦の母乳中マンガン濃度は日本で報告されている値と異なるため、日本人データを用いて目安量を算出した。米国又はカナダ人授乳婦の母乳中マンガン濃度は、日本で報告されている濃度に比べて低く、その濃度範囲は 1.87～6.97 µg/L、平均濃度は 3.5 µg/L と報告されている（IOM, 2001）。

2.4.6.10　ヨウ素

MHLW は、正期産乳児（0～5 ヵ月）に対するヨウ素の目安量を 100 µg/日に設定している（日本人の食事摂取基準 2020 年版）。現在、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項にヨウ素の食事摂取基準は規定されていない。

H2MF 製剤にヨウ素は添加されていないが、原料である母乳中には存在する。製剤データに基づくと、母乳と混合して H2MF 製剤を使用したときのヨウ素摂取量は、最大で 32.2 µg/日（乳児の体重を 1 kg と仮定、160 mL/kg/日）と推定され、これは日本人の食事摂取基準 2020 年版の目安

量 100 µg/日及び耐容上限量 250 µg/日に比べて少ない。本製剤にヨウ素は添加されていないことから、この推定摂取量は MOM 又は DM に由来するものである。乳児の体重を 1 kg と仮定すると、この摂取量は VLBW 早産児の推奨栄養摂取量（AAP, 2019; Koletzko, 2021）範囲内であるため、危険性はないと考えられる。

日本の正期産乳児（0～5 ヵ月）に対するヨウ素の目安量は、IOM, 2001 に概説されているように、米国の正期産児（0～6 ヵ月）における食事摂取基準値 110 µg/日を参照して設定された。MHLW は、日本人の食事摂取基準 2015 年版に従って、日本人乳児の体重が相対的に低いことを考慮して、食事摂取基準値を調整した。しかし、体重の仮定及び計算方法に関する具体的詳細は提供されなかった。

注意すべき重要なこととして、米国の乳児（0～6 ヵ月）に対するヨウ素の食事摂取基準値は、欠乏症を予防するための機能的基準に基づいて設定されたものではなく、母乳哺育を受けた乳児で認められた平均ヨウ素摂取量に基づき、尿中ヨウ素排泄量を考慮して確立されたものである。米国での平均ヨウ素摂取量は 114 µg/日（範囲 76～192 µg/日）と算出され、生後 6 ヵ月の乳児における推定尿中ヨウ素排泄量は 90 µg/日であった（IOM, 2001）。したがって、米国人乳児（0～6 ヵ月）におけるヨウ素の食事摂取基準値は 110 µg/日に設定された。

MHLW は、男児及び女児（1～11 ヵ月）におけるヨウ素の耐容上限量を 250 µg/日に設定している。最初に、MHLW は日本人乳児におけるヨウ素摂取量中央値を計算し、目安量 100 µg/日を超えていると判定した（日本人の食事摂取基準 2015 年版）。この計算では、2 つの別々の試験で報告された母乳中のヨウ素含有量、すなわち、77～3,971 µg/L（n = 39、中央値 172 µg/L）（日本人の食事摂取基準 2015 年版）及び 83～6,960 µg/L（n = 33、中央値 207 µg/L）（日本人の食事摂取基準 2015 年版, Muramatsu, 1983）が考慮された。中央値 189 µg/L を採用するとともに、平均母乳摂取量の約 0.78L/日を考慮し、0～5 ヵ月の乳児における平均ヨウ素摂取量を 147 µg/日と推定した。

さらに、日本で設定された 0～5 ヵ月の乳児におけるヨウ素摂取量の耐容上限量は、韓国の低出生体重児の観測値に基づいている。これらの乳児では、母乳による摂取量が 100 µg/kg/日を超えると、血清中の甲状腺ホルモン濃度が減少し、甲状腺刺激ホルモン濃度増加することが示されている（日本人の食事摂取基準 2015 年版, Hye, 2009）。MHLW は、不確実係数 3 を適用して基本となる値 33 µg/kg/日を確立し、各サブカテゴリーの乳児における耐容上限量を設定した。この基本値、並びにそれぞれの年齢カテゴリー及び性別カテゴリーの基準体重を用いて、耐容上限量は 208 µg/日（1～5 ヵ月の男児、基準体重 6.3 kg）、195 µg/日（1～5 ヵ月の女児、基準体重 5.9 kg）、290 µg/日（6～11 ヵ月の男児）及び 267 µg/日（6～11 ヵ月の女児）と算出された。しかし、韓国の試験での乳児の低出生体重を考慮して、4 つの年齢及び性別カテゴリーの平均値として耐容上限量を 250 µg/日に切り上げた。

2.4.6.11 ビタミン類

H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR にビタミン類は追加されておらず、これらの製剤中に存在するビタミンはすべて原料である母乳に由来する。H2MF 製剤を使用して得られるビタミンの推定レベルは原材料である生乳のみに由来し、日本のガイドライン（日本人の食事摂取基準 2020 年版、「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項）に比べて低い。したがって、過剰摂取による危険性はほとんどないと考えられた。

これらの製剤の製造業者（Prolacta Bioscience, Inc.）は、H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR 中のビタミン含有量を分析した。この検査結果から、H2MF 製剤中に存在する様々なビタミン類の含

有量は、無視できる程度であり、これらの製剤を使用した場合、むしろ個々のビタミン類の補給が必要であることが示された。また、これらの製剤を MOM 又は DM と一定比率で混合して摂取させることを考慮すると、通常のビタミン補給必要量を修正する必要はないと考えられる。

2.4.7. 総括及び結論

この非臨床試験の概括評価では、H2MF 製剤の製造工程で母乳に添加する各種栄養素（Ca、Cl、Cu、Mg、P、K、Na 及び Zn）の安全性プロファイルについて要約した。また、製造工程では取り扱われておらず、原料である母乳及び H2MF 製剤と混合する MOM 又は DM に由来するマンガン、ヨウ素及びビタミン類の安全性情報についても概説した。母乳には多数の成分が含まれていることが知られており、それぞれが固有の活性を示し、健康上の利益をもたらす可能性がある。本概括評価は、関連する科学文献を収集及び分析することにより、ヒト母乳中に存在するこれら特定成分の非臨床的側面を包括的に考察した。

食事摂取量に関して、申請者は、H2MF 添加乳による各種栄養素の摂取量が、日本人の食事摂取基準及び／又は母乳／乳児用調製粉乳の成分組成と表示の許可基準に従った乳児の目安量の範囲内であり、公表されている早産児の推奨摂取量と一致していることを明らかにした（付録 A、表 2.4- 1 並びに付録 B、表 2.4- 3 及び表 2.4- 5）。したがって、H2MF 製剤の栄養成分によって乳児に安全上の危険が生じることはないと予想される。

人乳及び人乳成分のがん原性を確認した試験はない。しかし、膀胱や結腸腫瘍のマウスモデルにおいて、人乳のタンパク質ベースの成分が抗腫瘍効果を示すことが明らかになっている（Puthia, 2014、Witkowska-Zimny, 2019 によるレビュー）。人乳はヒト由来の物質であり、安全に使用されてきた長い歴史があるため、人乳のがん原性試験を実施する必要はないと考える。

日本人乳児におけるヨウ素及びマンガンの目安量は、欠乏症又は毒性に関するデータではなく、母乳によるこれら微量栄養素の推定摂取量に基づいて設定された（日本人の食事摂取基準 2015 年版）。H2MF 製剤を使用したときに早産児が摂取すると推定されるヨウ素及びマンガンの量は、これらの微量栄養素の目安量より少ない。H2MF 製剤は栄養的に不完全であり、患者にはこれらの製品とは別に追加のビタミン類及び鉄が必要である。H2MF 製剤の製造工程ではビタミン類は添加されない。H2MF 製剤内に熱に弱いビタミン類が存在するとすれば、[redacted]を自由に通過する必要があることから、出発原料である生乳に由来するものが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存在しないか、又はその量が大幅に減少している可能性がある。

2.4.8. 参考文献

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional Needs of the Preterm Infant. In: Kleinman RE, ed. Pediatric Nutrition. 6th ed. Elk Grove Village, IL:AAP 2009:79-80

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition 表 5.2. In: Kleinman RE, Greer FR, eds. Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019:116-121

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Appendix A. In: Kleinman RE, Greer FR, Pediatric Nutrition. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019a:1505-1508

Council Directive 2002/46/EC. The European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:EN:PDF

Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. J Pediatr. 2013;163(6):1592- 1595. doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.011

日本人の食事摂取基準, 2015 https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Full_DRIs2015.pdf

日本人の食事摂取基準, 2020 https://www.mhlw.go.jp/content/001151422.pdf

EFSA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. EFSA J. 2015; 13(5):4101, 82 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4101

EFSA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. EFSA J. 2015a; 13(7):4186, 63 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4186.
0
EFSA Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), 2019. Scientific Opinion on Re-evaluation of hydrochloric acid (E 507), potassium chloride (E 508), calcium chloride (E 509) and magnesium chloride (E 511) as food additives. EFSA J. 2019;17(7):5751, 51 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5751

EFSA Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), 2019.Dietary Reference Values for Chloride. EFSA J. 2019a; 17(9): 5779. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5779

EFSA Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), 2019. Scientific Opinion on Re-evaluation of phosphoric acid–phosphates–di-, tri- and polyphosphates (E 338–341, E 343, E 450–452) as food additives and the safety of proposed extension of use. EFSA J. 2019b;17(6):5674. doi:10.2903/j.efsa.2019.5674

Regulations for Enforcement of the Food Sanitation Act. Article 12, Appendix Table 1. Order of the Ministry of Health and Welfare No. 23 of July 13, 1948. https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3991/en

Institute of Medicine Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.PMID: 25057538. 7, Copper.

Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US); 1997. 6, Magnesium.

Institute of Medicine. 2005. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/10925.

Institute of Medicine; Ross AC, Manson JE, et.al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.

公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト,
https://www.ffcr.or.jp/webupload/cc010ca1499a11362fe7539496cf081e3f483f28.pdf

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

Hye RC, Choong HS, Sei WY, et al. (2009) Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high lvels of iodine in breast milk. J Clin Endocrinol Metab 94, 4444–4447.

JECFA, 29th Report, 1985. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Technical Report Series 733)
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37285/WHO_TRS_733.pdf;jsessionid=4F02CF26E70F47AE69CCB31600D970AA?sequence=1

JECFA, v05je07, 1973. 263 - Cupric sulfate (WHO Food Additives Series 5)
https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je07.htm

JECFA, v05je24, 1974. 280 – Citric acid and its calcium, potassium and sodium salts (WHO Food Additives Series 5) https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je24.htm

JECFA, v17je24, 1982. 542 – Phosphoric acid and phosphate salts (WHO Food Additives Series 17)
https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je22.htm

JECFA, v17je33, 1966. 553 - Zinc (WHO Food Additives Series 17)
https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm

JECFA, v42je12, 1999. 938 – Glucono-delta-lactone and the calcium, magnesium, potassium, and sodium salts of Gluconic acid (WHO Food Additives Series 42)
https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm

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)

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 430–449 (DOI:10.1159/000514762)

Mossberg, A.K.; Hou, Y.; Svensson, M.; Holmqvist, B.; Svanborg, C. HAMLET treatment delays bladder cancer development. J. Urol. 2010, 183, 1590–1597. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.008. Epub 2010 Feb 21. PMID: 20172551.

Muramatsu Y, Sumiya M & Ohmomo Y (1983) Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption (in Japanese). Japanese J Heal Phys 18, 113–117.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies Press (US); 2019 Mar 5. pp 228-230.

Puthia, M.; Storm, P.; Nadeem, A.; Hsiung, S.; Svanborg, C. Prevention and treatment of colon cancer by peroral administration of HAMLET (human α-lactalbumin made lethal to tumour cells). Gut 2014, 63, 131–142.

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

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.2009.10.040

Witkowska-Zimny M, Kamińska-El-Hassan E, Wróbel E. Milk Therapy: Unexpected Uses for Human Breast Milk. Nutrients. 2019 Apr 26;11(5):944. doi: 10.3390/nu11050944.

2.4.9.　付録 A　正期産児及び VLBW 早産児に関するガイダンスの比較表

0～5 ヵ月の日本人正期産児の食事摂取基準（日本人の食事摂取基準 2020 年版）及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項、並びに完全経腸栄養 VLBW 早産児の推奨栄養摂取量を表 2.4- 1 に示す（AAP, 2019; Koletzko, 2021）。

表 2.4- 1　　正期産児及び VLBW 児の推奨栄養摂取量の比較

栄養素			正期産児		VLBW 早産児	
			日本人正期産児の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項 (/100 kcal)[2]	AAP, 2019 (/kg/日)[3]	Koletzko, 2021 (/kg/日)[3]
熱量（エネルギー）[4,5]			男児：550 kcal 女児 500 kcal	60～70 kcal/100 mL	110～130 kcal	110～130 kcal
タンパク質[4,5]			10 g	1.8～3.0 g	3.5～4.5 g	3.5～4.5 g
脂質[4,5]			50% エネルギー	4.4～6.0 g	4.8～6.6 g	4.55～8.1 g
炭水化物			<記載なし>	9.0～14.0 g	11.6～13.2 g	11～13 g
ビタミン	脂溶性	ビタミン A	300 μgRAE（UL：600）	60～180 μg RE	400～1100 μg RE	1332～3330 IU（400～1000 μg）
		ビタミン D	5.0 μg（UL：25）	1.0～2.5 μg	400～1000 IU 母乳＋サプリメント (10～25 μg)	400～1000 IU 母乳＋サプリメント (10～25 μg)
		ビタミン E	3.0 mg	0.5～5.0 mg	2.2～11 mg α-TE	2.2～11 mg α-TE
		ビタミン K	4 μg	<記載なし>	4.4～28 μg	4.4～28 μg
	水溶性	ビタミン B1	0.1 mg（100 μg）	60～300 μg	140～300 μg	132～275 μg
		ビタミン B2	0.3 mg	80～500 μg	200～400 μg	200～430 μg
		ナイアシン	2 mg	300～1500 μg	1.5～5 mg	1.1～5.5 μg
		ビタミン B6	0.2 mg（20 μg）	35～175 μg	50～300 μg	66～275 μg
		ビタミン B12	0.4 μg	0.1～1.5 μg	0.1～0.8 μg	0.12～0.6 μg
		葉酸	40 μg	10～50 μg	35～100 μg	22～100 μg
		パントテン酸	4 mg	400～2000 μg（4～20 mg）	0.5～2.1 mg	0.6～2.1 mg
		ビオチン	4 μg	1.5～10 μg	1.7～16.5 μg	3.3～15 μg
		ビタミン C	40 mg	10～70 mg	20～55 mg	16.5～41 mg
ミネラル	多量	ナトリウム[4]	100 mg	20～60 mg	69～115 mg	69～115 mg
		カリウム[4]	400 mg	60～180 mg	78～195 mg	78～195 mg
		塩化物[4]	<記載なし>	50～160 mg	105～177 mg	105～177 mg
		カルシウム[4]	200 mg	50～140 mg	120～200 mg	120～220 mg
		マグネシウム[4]	20 mg	5～15 mg	8～15 mg	8～15 mg
		リン[4]	120 mg	25～100 mg	60～140 mg	70～120 mg
	微量	鉄	0.5 mg	0.45 mg 以上	2～3 mg	1～3 mg
		亜鉛[4]	2 mg	0.5～1.5 mg	1.4～2.5 mg	2～3 mg
		銅[4]	0.3 mg（300 μg）	35～120 μg	100～230 μg	120～230 μg
		マンガン	0.01 mg（10 μg）	<記載なし>	1～15 μg	1～15 μg

栄養素			正期産児		VLBW 早産児	
			日本人正期産児の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版 第 IV 項 (/100 kcal)[2]	AAP, 2019 (/kg/日)[3]	Koletzko, 2021 (/kg/日)[3]
		ヨウ素	100 µg（UL：250）	<記載なし>	10～55 µg	10～55 µg
		セレン	15 µg	1～5.5 µg	5～10 µg	7～10 µg
		クロム	0.8 µg	<記載なし>	30～2250 ng（0.03～2.25 µg）	0.03～2.25 µg
		モリブデン	2 µg	<記載なし>	0.3～5 µg	0.3～5 µg

UL = 許容上限摂取量; RAE = レチノール活性当量。
各単位の変換式は以下の通り. ビタミン A (µg) = ビタミン A (IU)/3.33; ビタミン D (µg) = ビタミン D (IU)/40。
[1] 0~5 か月正期産児に関する日本のガイダンス.参考体重: 6.3 kg (男児), 5.9 kg (女児)。
[2] 熱量（エネルギー）以外の各成分の量は、乳児用調製粉乳 100 kcal 当たりで表示する。
[3] 完全経腸栄養の極低出生体重早産児に対する現在の 1 kg 当たりの一日推奨栄養素摂取量。
[4] H2MF +6 及び H2MF + 8 製剤規格に設定されている試験項目。
[5] H2MF CR 製剤規格に設定されている試験項目。

2.4.10. 付録 B　添加栄養素表

早産乳と混合した H2MF +6 により補充されるナトリウム（Na）量の計算例を表 2.4- 2 に示す。

[redacted]

表 2.4- 2　　早産乳[1]と混合した H2MF +6 により補充されるナトリウム（Na）量の計算例

[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

H2MF +6、H2MF +8 及び H2MF CR 製剤による栄養摂取量と、日本人の食事摂取基準 2020 年版（適正摂取量）及び「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項を比較して表 2.4- 3 ～表 2.4- 6 に示す。

表 2.4- 3　　母乳と混合した H2MF +6 による食事摂取量

栄養素			0～5 ヵ月の日本人正期産児の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項 (100kcal)[2]	H2MF +6 強化早産乳 (/日)[3]	H2MF +6 強化正期産乳 (/日)[3]
熱量（エネルギー）[4,5]			男児：550 kcal 女児：500 kcal	60～70 kcal/100 ml	144.2 kcal	144.8 kcal/
タンパク質[4,5]			10 g	1.8～3.0 g	4.6 g	3.8 g
脂質[4,5]			50% エネルギー	4.4～6.0 g	8.6 g	8.6 g/日
炭水化物			<記載なし>	9.0～14.0 g	12.3 g	13.3 g
ビタミン	脂溶性	ビタミン A	300 μgRAE（UL：600）	60～180 μg（レチノール量）	53.1 μg（レチノール量）[6]	87.4 μg（レチノール量）[6]
		ビタミン D	5.0 μg（UL：25）	1.0～2.5 μg	0.5 μg	0.3 μg
		ビタミン E	3.0 mg	0.5～5.0 mg	0.5 mg	0.8 mg
		ビタミン K	4 μg	<記載なし>	0.3 μg	0.3 μg
	水溶性	ビタミン B1	0.1 mg	60～300 μg	13.8 μg	26.2 μg
		ビタミン B2	0.3 mg	80～500 μg	36.6 μg	62.4 μg
		ナイアシン	2 mg	300～1500 μg	0.2 mg	0.5 mg
		ビタミン B6	0.2 mg	35～175 μg	6.9 μg	22.4 μg
		ビタミン B12	0.4 μg	0.1～1.5 μg	[7]	[7]
		葉酸	40 μg	10～50 μg	9.6 μg	18.4 μg
		パントテン酸	4 mg	400～2000 μg	0.3 mg	0.3 mg
		ビオチン	4 μg	1.5～10 μg	1.9 μg	2.1 μg
		ビタミン C	40 mg	10～70 mg	5.0 mg	11.2 mg
ミネラル	多量	ナトリウム[4]	100 mg	20～60 mg	107.8 mg	97.3 mg
		カリウム[4]	400 mg	60～180 mg	149.1 mg	146.4 mg
		塩化物[4]	<記載なし>	50～160 mg	167.5 mg	150.2 mg
		カルシウム[4]	200 mg	50～140 mg	201.6 mg	198.9 mg
		マグネシウム[4]	20 mg	5～15 mg	14.1 mg	14.1 mg
		リン[3]	120 mg	25～100 mg	107.8 mg	106.1 mg
	微量	鉄	0.5 mg	0.45 mg 以上	0.2 mg	0.2 mg
		亜鉛[4]	2 mg	0.5～1.5 mg	2.2 mg	1.9 mg
		銅[4]	0.3 mg	35～120 μg	181.8 μg	172.8 μg
		マンガン	0.01 mg	<記載なし>	3.8 μg	3.7 μg
		ヨウ素	100 μg（UL：250）	<記載なし>	32.2 μg	29.0 μg
		セレン	15 μg	1～5.5 μg	7.2 μg	6.7 μg
		クロム	0.8 μg	<記載なし>	[7]	[7]
		モリブデン	2 μg	<記載なし>	[7]	[7]

UL = 許容上限摂取量、RAE = レチノール活性当量。
各単位の変換式は以下の通り. ビタミン A (μg) = ビタミン A (IU)/3.33; ビタミン D (μg) = ビタミン D (IU)/40.
計算に用いた母乳値は付録 C に示す通り。
[1] 0~5 か月正期産児に関する日本のガイダンス.参考体重: 6.3 kg (男児), 5.9 kg (女児)。
[2] 熱量（エネルギー）以外の各成分の量は、乳児用調製粉乳 100 kcal 当たりで表示する。
[3] 計算には 乳児体重（1 kg）及び 1 日量としての full feeding volume（160 mL）を使用した。
[4] H2MF +6 及び H2MF +8 製剤規格に設定されている試験項目。
[5] H2MF CR 製剤規格に設定されている試験項目。
[6] 早期産乳 100 mL 当たりのビタミン A は 14.4 μg（Koletzko, 2021a）、正規産乳 100 mL 当たりのビタミン A は 45.0 μg（AAP, 2019a）。

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

表 2.4- 4　　H2MF CR と H2MF +6 強化母乳を混合したときに得られる多量栄養素摂取量

栄養素	日本人の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項 (per 100 kcal)[2]	H2MF +6 強化早産乳 100 mL と混合		H2MF +6 強化正期産乳 100 mL と混合	
			4 mL H2MF CR (/日)[3]	8 mL H2MF CR (/日)[3]	4 mL H2MF CR (/日)[3]	8 mL H2MF CR (/日)[3]
熱量（エネルギー）[4]	男児：550 kcal 女児：500 kcal	60～70 kcal/100 ml	155.2 kcal	165.5 kcal	155.8 kcal	166.1 kcal
タンパク質[4]	10 g	1.8～3.0 g	4.5 g	4.3 g	3.7 g	3.6 g
脂質[4]	50% エネルギー	4.4～6.0 g	10.2 g	11.6 g	10.2 g	11.6 g
炭水化物	<記載なし>	9.0～14.0 g	12.5 g	12.6 g	13.4 g	13.5 g

H2MF CR 1 mL 当たり中央値で 2.6 kcal、脂質 0.26 g、タンパク質 0.01 g が得られる。
計算に用いた母乳値は付録 C に示す通り。
[1] 0~5 か月正期産児に関する日本のガイダンス.参考体重: 6.3 kg (男児), 5.9 kg (女児)。
[2] 熱量（エネルギー）以外の各成分の量は、乳児用調製粉乳 100 kcal 当たりで表示する。
[3] 計算には乳児体重（1 kg）及び 1 日量としての full feeding volume（160 mL）を使用した。
[4] H2MF 製剤規格に設定されている試験項目。

表 2.4- 5　　母乳と混合した H2MF +8 による食事摂取量

栄養素			0～5 ヵ月の日本人正期産児の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版第 IV 項 (/100kcal)[2]	H2MF +8 強化早産乳 (/日)[3]	H2MF +8 強化正期産乳 (/日)[3]
熱量（エネルギー）[4,5]			男児：550 kcal 女児：500 kcal	60～70 kcal/100 ml	156.5 kcal	157.0 kcal
タンパク質[4,5]			10 g	1.8～3.0 g	5.4 g	4.6 g
脂質[4.5]			50% エネルギー	4.4～6.0 g	9.6 g	9.6 g
炭水化物			<記載なし>	9.0～14.0 g	12.3 g	13.1 g
ビタミン	脂溶性	ビタミン A	300 μgRAE（UL：600）	60～180 μg（レチノール量）	69.0 μg（レチノール量）[6]	98.4 μg（レチノール量）[6]
		ビタミン D	5.0 μg（UL：25）	1.0～2.5 μg	0.2 μg	0
		ビタミン E	3.0 mg	0.5～5.0 mg	0.5 mg	0.8 mg
		ビタミン K	4 μg	<記載なし>	0.3 μg	0.3 μg
	水溶性	ビタミン B1	0.1 mg	60～300 μg	12.6 μg	23.4 μg
		ビタミン B2	0.3 mg	80～500 μg	33.3 μg	55.4 μg
		ナイアシン	2 mg	300～1500 μg	0.2 mg	0.3 mg
		ビタミン B6	0.2 mg	35～175 μg	5.9 μg	19.2 μg
		ビタミン B12	0.4 μg	0.1～1.5 μg	[7]	[7]
		葉酸	40 μg	10～50 μg	11.4 μg	18.9 μg
		パントテン酸	4 mg	400～2000 μg	0.3 mg	0.3 mg
		ビオチン	4 μg	1.5～10 μg	1.9 μg	2.1 μg
		ビタミン C	40 mg	10～70 mg	4.2 mg	9.6 mg
ミネラル	多量	ナトリウム[4]	100 mg	20～60 mg	112.3 mg	103.2 mg
		カリウム[4]	400 mg	60～180 mg	148.5 mg	146.1 mg
		塩化物[4]	<記載なし>	50～160 mg	170.6 mg	155.7 mg
		カルシウム[4]	200 mg	50～140 mg	194.9 mg	192.5 mg
		マグネシウム[4]	20 mg	5～15 mg	13.6 mg	13.6 mg
		リン[4]	120 mg	25～100 mg	106.9 mg	105.4 mg
	微量	鉄	0.5 mg	0.45 mg 以上	0.2 mg	0.2 mg
		亜鉛[4]	2 mg	0.5～1.5 mg	2.2 mg	2.1 mg
		銅[3]	0.3 mg	35～120 μg	170.9 μg	163.2 μg
		マンガン	0.01 mg	<記載なし>	3.5 μg	3.5 μg
		ヨウ素	100 μg（UL：250）	<記載なし>	32.3 μg	29.6 μg
		セレン	15 μg	1～5.5 μg	8.3 μg	8.0 μg
		クロム	0.8 μg	<記載なし>	[7]	[7]
		モリブデン	2 μg	<記載なし>	[7]	[7]

UL = 許容上限摂取量、RAE = レチノール活性当量。
各単位の変換式は以下の通り. ビタミン A (μg) = ビタミン A (IU)/3.33; ビタミン D (μg) = ビタミン D (IU)/40.
計算に用いた母乳値は付録 C に示す通り。
[1] 0~5 か月正期産児に関する日本のガイダンス.参考体重: 6.3 kg (男児), 5.9 kg (女児)。
[2] 熱量（エネルギー）以外の各成分の量は、乳児用調製粉乳 100 kcal 当たりで表示する。
[3] 計算には乳児体重（1 kg）及び 1 日量としての full feeding volume（160 mL）を使用した。
[4] H2MF +6 及び H2MF +8 製剤規格に設定されている試験項目。
[5] H2MF CR 製剤規格に設定されている試験項目。
[6] 早期産乳 100 mL 当たりのビタミン A は 14.4 μg（Koletzko, 2021a）、正規産乳 100 mL 当たりのビタミン A は 45.0 μg（AAP, 2019a）。

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

表 2.4- 6　　H2MF CR と H2MF +8 強化母乳を混合したときに得られる多量栄養素摂取量

栄養素	日本人正期産児の食事摂取基準（2020）(/日)[1]	「乳児用調製粉乳」の表示の許可基準 2018 年版 第 IV 項 (per 100 kcal)[2]	H2MF +8 強化早産乳 100 mL と混合		H2MF +8 強化正期産乳 100 mL と混合	
			4 mL H2MF CR (/日)[3]	8 mL H2MF CR (/日)[3]	4 mL H2MF CR (/日)[3]	8 mL H2MF CR (/日)[3]
熱量（エネルギー）[4]	男児：550 kcal 女児：500 kcal	60～70 kcal/100 ml	167.1 kcal	176.9 kcal	167.5 kcal	177.3 kcal
タンパク質[4]	10 g	1.8～3.0 g	5.2 g	5.0 g	4.5 g	4.3 g
脂質[4]	50% エネルギー	4.4～6.0 g	11.1 g	12.4 g	11.1 g	12.4 g
炭水化物	<記載なし>	9.0～14.0 g	12.5 g	12.6 g	13.2 g	13.3 g

H2MF CR 1 mL 当たり中央値で 2.6 kcal、脂質 0.26 g、タンパク質 0.01 g が得られる。
計算に用いた母乳値は付録 C に示す通り.
[1] 0~5 か月正期産児に関する日本のガイダンス.参考体重: 6.3 kg (男児), 5.9 kg (女児)。
[2] 熱量（エネルギー）以外の各成分の量は、乳児用調製粉乳 100 kcal 当たりで表示する。
[3] 計算には乳児体重（1 kg）及び 1 日量としての full feeding volume（160 mL）を使用した。
[4] H2MF 製剤規格に設定されている試験項目

2.4.11. 付録 C　早産乳及び正期産乳の栄養素含量

表 2.4- 3～表 2.4- 6 に示す栄養素の値を計算するのに使用した早産乳及び正期産乳の値を表 2.4- 7 に示す。

表 2.4- 7　　母乳の栄養素含量

栄養素			単位	早産乳 (Koletzko, 2021a)[1]	正期産乳 (AAP, 2019a)[2]
容量			mL	100	100
熱量（エネルギー）[1]			kcal	67.0	67.5
タンパク質[1]			g	1.6	0.9
脂質[1]			g	3.5	3.5
炭水化物			g	7.3	8.2
ビタミン	脂溶性	ビタミン A、レチノール	µg	14.4	45.0
		ビタミン D	µg	0.2	0.0
		ビタミン E	mg	0.3	0.6
		ビタミン K	µg	0.3	0.3
	水溶性	ビタミン B1	µg	8.9	20.0
		ビタミン B2	µg	27.0	50.0
		ナイアシン	mg	0.2	0.4
		ビタミン B6	µg	6.2	20.0
		ビタミン B12	µg	0.0	0.8
		葉酸	µg	3.1	11.0
		パントテン酸	mg	0.2	0.2
		ビオチン	µg	0.5	0.7
		ビタミン C	mg	4.4	10.0
ミネラル	多量	ナトリウム	mg	28.0	18.5
		カリウム	mg	50.0	47.5
		クロール	mg	58.0	42.5
		カルシウム	mg	25.0	22.5
		マグネシウム	mg	3.3	3.3
		リン	mg	14.5	13.0
	微量	鉄	mg	0.1	0.1
		亜鉛	mg	0.4	0.2
		銅	µg	38.0	30.0
		マンガン	µg	0.4	0.3
		ヨウ素	µg	17.8	15.0
		セレン	µg	2.4	2.0
		クロム	µg	<記載なし>	<記載なし>
		モリブデン	µg	<記載なし>	<記載なし>

[1] 平均値