

## 分担研究課題

### 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院小児科部長）

#### 研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）で発見された症例に対する治療用特殊ミルクの安定供給が最近問題となっている。そこで特殊ミルク供給の現状と必要性について検討した。2014年度の特特殊ミルクの出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は約28,000kgとなり、事業当初の5倍以上となっている。登録品の約13%が20歳以上に供給されているが、20歳以上の患者は助成対象外であるため、事実上全額乳業メーカーの負担になっている。登録外品はケトンフォーミュラと低カリウム・中リンフォーミュラの出荷量が著増しており、両者合わせて年間約9,000万円を乳業メーカーが負担している。登録品・登録外品合わせた乳業メーカー3社の年間負担は2億円を超えていると推計される。メーカーの負担の上に成り立つ体制は安定供給上の問題であり、早急に登録特殊ミルクに対する予算の拡充、必要性の高い登録外品の登録品化を行い、最終的には医療用食品として食品の規格のまま医師の処方箋で購入できる仕組みを構築すべきである。

#### 研究協力者

青木菊麿（母子愛育会 総合母子保健センター研究開発部長）

横山和紀（母子愛育会 総合母子保健センター特殊ミルク事務局課長代理）

金子哲夫（株式会社明治 食機能科学研究所参与）

庄田卓司（株式会社明治 栄養営業部専任課長）

藤田 孝（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所所長）

内田俊昭（雪印メグミルク 特殊ミルク開発室）

武田安弘（森永乳業 栄養科学研究所所長）

和泉裕久（森永乳業 栄養科学研究所栄養機能研究部）

を通して主治医に供給されている。本研究では、特殊ミルクの供給状況を明らかにすることを目的として、登録品および登録外品の出荷量の推移に焦点を当て、運用上の問題点を洗い出し、効率的かつ安定的に運用するための方策を検討した。

#### B．研究方法

分担研究者の大浦が中心となり、文献調査及び特殊ミルク事務局並びに特殊ミルクの製造・供給に関係する乳業メーカー担当者への聞き取り調査を行い、課題を挙げるとともに、解決策の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

該当なし。

#### A．研究目的

特殊ミルクには「市販品」、医薬品および先天代謝異常症を対象とした国庫補助のある「登録」特殊ミルクと、それ以外を対象とする「登録外」特殊ミルクがある。登録外品は国庫助成がなく全額乳業メーカー負担で供給される。登録特殊ミルクおよび登録外特殊ミルクは、特殊ミルク事務局

#### C．研究結果

##### 1．特殊ミルクの年間出荷量の推移

特殊ミルク事業が発足した 1980 年当初から特殊ミルクを、先天代謝異常症を対象とした登録特殊ミルクとそれ以外の登録外特殊ミルクに分類し、出荷量は登録特殊ミルクについて把握されて

きた。1981年の出荷量はおよそ5,000kg前後であるが、2001年からの出荷量の推移は、毎年増加傾向を示している（図1）。

2008年度からは登録外特殊ミルク出荷量についても事務局で把握するようになり、2014年度の出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は28,000kgに達している。この事業開始当初から比較すると、出荷量は5倍以上になり、登録特殊ミルクに限っても2001年度から2014年度までの間に2倍に増加している。

## 2．成人患者の占める割合

特殊ミルク供給事業は、厚生労働省母子保健課所管の国庫補助を受け過去35年間実施されてきたが、事業対象が小児であるため、登録特殊ミルクの供給は20歳未満に限られている。しかし1977年に新生児マス・スクリーニング（以下、NBS）が開始されて以来、既に38年が経過しており、スクリーニング当初に発見された患児は成人期に達している。表1にNBSによるフェニルケトン尿症（PKU）発見数と20歳以上の割合を示した。

2013年の時点で、PKUの40%以上が成人例である。また表2に示すように、PKUの年長者の治療に使用されることが多いA-1（フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末、雪印メグミルク）およびMP-11（低フェニルアラニンペプチド粉末、森永乳業）の成人への供給量は2014年度50%を超えているが、20歳以上は事業対象外となるため、供給した場合全額乳業メーカーからの無償供与となってしまう。

PKU以外についてみると、表3のように、糖原病の12～13%が20歳以上であり、S-26（メチオン除去粉乳、雪印メグミルク）使用者では38%が成人である。20歳を超えた成人例への特殊ミルクの出荷量は登録品全体の約13%を占めており、乳業メーカーの負担になっている。先天代謝異常症の多くは生涯治療を継続することが必要であり、今後も特殊ミルクを必要とする成人患者は増え続けることは明らかである。

## 3．817-B（ケトンフォーミュラ）と8806（腎臓病用フォーミュラ）の出荷量

登録外特殊ミルクについては、特殊ミルク事務局で2008年から登録品と同様に「特殊ミルク供給申請書」により供給を行っている。図2に示すように、明治ケトンフォーミュラ（817-B）と明治低カリウム・中リンフォーミュラ（8806）の2品目の出荷量がここ数年の間に急激に増加し、登録外特殊ミルク全体の80%を占めるようになった。

817-Bはこの事業開始当初から登録外特殊ミルクとして難治性てんかんの治療に用いられてきた。しかし、グルコーストランスポーター1（Glut1）異常症とピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）欠損症が2012年4月より対象疾患として認められ、登録品としての出荷量が急激に増加した（図3）。患者数は難治性てんかんが圧倒的に多いが、増加傾向は上述の2疾患によるところが大きい（表4）。817-Bは難治性てんかんに用いた場合は全額乳業メーカー負担の登録外品として、Glut1異常症もしくはPDHC欠損症に使用された場合は助成対象の登録品として供給されている。2014年度の817-Bの出荷量は登録品1,910kg、登録外品3,614kgとなっている。

8806は小児慢性腎臓病の治療用特殊ミルクとして我が国で開発された特殊ミルクであり、塩類喪失を伴う低形成・異形成腎や腎不全の患児に用いられている（表5）。対象疾患は小児腎臓病であるため、登録外品として全額メーカー負担で供給されている。小児慢性腎臓病患児の栄養管理上欠かせないミルクであり、2008年度から使用症例数の増加傾向が見られ、2014年度の出荷量は3,135kgである。

## 4．タンデムマス・スクリーニングによる患者数増加

2011年3月31日厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長よりNBSにタンデムマス法の導入を推奨する通知が出されたのを受けて、2014年度からはすべての自治体で開始された。表6は

2013 年度以降に特殊ミルク供給申請書から集計した NBS で発見されたと思われる疾患とその患者数である。極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症 1 型などが増加している。今後早期発見・早期治療例が増えることにより、治療に用いられる特殊ミルクの出荷量も増加していくものと考えられる。

## D. 考察

### 1. 特殊ミルク供給上の問題点

登録および登録外特殊ミルクの総出荷量は年々漸増傾向にある(図 1)。この背景として患者数は累積的に増えることと、糖原病用ミルクなど新しい特殊ミルクの開発や明治ケトンフォーミュラ(817-B)の Glut1 異常症、PDHC 欠損症への適応拡大など対象疾患の増加がある。また、現在胆道閉鎖症に対して登録品である必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治 721)が供給されているが、遺伝性胆汁うっ滞症への対象拡大も求められている。さらに表 6 に示す様にタンデムマス・スクリーニングで新たに発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の増加により、今後ますます特殊ミルクの需要は高まるであろう。患者数の増加に見合った国庫補助の増額が求められる。

NBS が開始され 38 年が経過した現在、PKU 患者の 44%が成人である(表 1)。PKU の食事療法は生涯継続することが標準治療となっているが、他の多くの先天代謝異常症でも成人以降も治療を継続する必要がある。一方登録品の供給対象年齢は 20 歳未満となっているが、NBS により早期発見・治療の恩恵を受けた患者が 20 歳で特殊ミルクの供給が中止されたことが原因で、症状が悪化するような事態があってはならない。20 歳以上の患者に供給した場合は全額メーカー負担となる制度を改め、20 歳を超えても継続的に登録品が供給出来る仕組みを作る必要がある。先天代謝異常症は難病であることに鑑みれば難病対策の一環として取り組むべきであろう。

難治性てんかんに使用される明治ケトンフォーミュラ(817-B)と小児慢性腎臓病に使用され

る明治低カリウム・中リンフォーミュラ(8806)は治療に必須のミルクであるが、対象となる疾患が先天代謝異常症でないためメーカー全額負担の登録外品として扱われている。817-B と 8806 の 1g あたりの製造原価はそれぞれ 18 円と、8 円であり、掛かる費用は 817-B では約 6,500 万円、8806 では約 2,500 万円、合計でおおよそ 9,000 万円と計算される。

患者の治療に不可欠な治療用ミルクがこの様に全額一企業の負担により行われていることは、安定供給上の問題であり、早急に改善すべきである。また、工場生産ラインの能力に限度があることから、817-B の様に供給量が急速に増加することは、他の特殊ミルクの在庫確保、安定供給にも障害となり得る。

2014 年度乳業メーカー 3 社で供給している登録品と登録外品の総量はそれぞれ 20,084kg、7,912kg である。これを特殊ミルクの平均製造単価である 1g を 12 円で計算すると、掛かる費用は登録品、登録外品それぞれ 2 億 4,100 万円、9,500 万円となり、総計では大凡 3 億 3,600 万円となる。これに対して 2014 年度に支出された国からの補助金のうち事務諸費を除いた事業諸費は 1 億円であり、乳業メーカー全体で合わせて年間 2 億円以上負担していると推計される。

特殊ミルク供給事業による特殊ミルクの出荷量は毎年増加傾向にあるが、この事業に対する国からの助成は特殊ミルクの供給量の増加に対して不十分であり、乳業メーカーの負担は益々増えているのが現状であろう。乳業メーカーはこの事業を社会貢献という立場で協力してきたと思われるが、この状態を放置すれば、いずれ破綻することが憂慮され、抜本的改革が急務であると思われる。

### 2. 特殊ミルクの安定供給のための方策

特殊ミルクの安定供給を確保するための現時点で考え得る方策を検討した。

現在の特殊ミルク供給体制の充実を図る

現在の登録特殊ミルクの供給体制は患者家族

に負担はなく、医療機関を通して医師の指示の下に患者に供給される良い方法である。対象疾患の増加に見合った予算の増額だけでなく、817-B と 8806 に関しては難治性てんかん、慢性腎臓病という小児希少難病が対象であることに鑑み早急に登録品化すべきである。さらに難病対策として 20 歳以上も国庫補助事業の対象とし、継続的に供給できる仕組みを構築すべきである。その為にも、相応の予算の増額が求められる。

#### 医療用食品として新たな枠組みを作る

特殊ミルク供給事業が発足した当時、登録特殊ミルクは医薬品化を目指していた。現在医薬品は 2 品目のみであるが、以前は低メチオニンミルクや糖原病用ミルクが医薬品として薬価収載されていた。しかし、2005 年の薬事法改正により GMP (Good Manufacturing Practice) など各種管理規制が強化されたため、特殊ミルクを医薬品の品質で製造することが極めて困難になり、一部のミルクで薬価収載の取り下げが行われた。

欧米先進国では特殊ミルクは医療用食品 (Medical Food) と位置づけられ、医師の処方箋により入手し、医療保険や償還制度の適応となっている<sup>1)</sup>。多くの治療用特殊ミルクは患者にとって有害となる成分が除去されたミルクである。この中には特定の必須アミノ酸が除去されたミルクも多く、誤使用された場合は重大な栄養障害をもたらすことがある。

使用に当たっては医師、管理栄養士の指導の下、医薬品として処方箋で供給されるのが望ましい。一方特殊ミルクの規格は制度上、食品衛生法とそれに基づく「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」に位置付けられている。医薬品としての品質管理を求めるのではなく、現在の食品の規格のまま保険収載の医薬品として扱い、医師の処方箋で入手可能な新しい仕組みを構築することが求められている。

糖質・アミノ酸・有機酸・脂肪酸・尿素回路の各代謝異常症および腎・消化器・神経疾患の治療に対する特殊ミルクの有効性に関しては大浦らが既に報告している<sup>2)</sup>。また、本研究報告書(分

担研究者 大浦敏博、研究協力者 岡野善行、高橋幸利、濱崎祐子)でも詳細に検討されている。供給量が多く、特殊ミルクとして治療効果が明らかな品目を対象に、順次処方箋で供給できる新たな体制作りを進めるべきである。

#### 特別用途食品化

先天代謝異常症の種類は多いが、個々の疾患の患者数は極めて少ない。その為、健康増進法に基づく特別用途食品における病者用食品の許可基準型として市販する場合は、販売価格を高く設定せざるを得ない。患者・家族の経済的負担を減らすためには、何らかの補償制度が必要となる。また、特殊ミルクは栄養学的には不完全な食品であり、市販品として患者・家族が直接購入した場合は誤使用の危険がある。医師、管理栄養士の指導下に使用できる制度を合わせて構築する必要がある。

#### 特殊ミルクに対する基金の創設

心身障がい児への補償や療育・研究等への補助金としては、分娩に関連して発症した脳性まひ児を対象とする産科医療補償制度や一般からの献金による「おぎゃー献金」が知られている。特殊ミルクに対する基金とは生後特殊ミルクが必要になる児のために、分娩費用の中に「特殊ミルク基金(仮称)」として一律に掛金を徴収するものである。例えば生まれてくる児一人当たり 400 円とすると、100 万人出生した場合、年間 4 億円の基金が集まることになる。現在の特殊ミルク事務局による供給体制は残したまま、この基金を元に特殊ミルクの製造費用に充てる制度を構築できないか、検討する余地はあると思われる。実現のためには国民、分娩医療機関および関連学会の理解と協力が必要であることは言うまでもない。

#### E. 結論

先天代謝異常症に対する特殊ミルク供給事業が発足して 35 年が経過した。この間、医学の進歩に従い登録品対象疾患の拡大、治療継続を必要とする成人患者の増加、小児腎・神経・消化器疾患に対する特殊ミルクの開発など特殊ミ

ルク全体の出荷量は年々増加している。乳業メーカーの負担による現在の制度は安定供給上大きな問題であり、早急に新たな供給体制を構築する必要がある。最終的には特殊ミルクを医療用食品と位置づけ、医師の処方箋で入手できる新たな仕組みを構築するのが望ましい。

(参考文献)

- 1) 森臨太郎、大西香世．諸外国における特殊ミルクに関する経済的支援制度の比較研究．厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業( 健やか次世代育成総合研究事業 ) 「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」、平成 26 年度総括・分担報告書( 研究代表者 山口清次 ): 104～108 頁、平成 27 年 3 月．
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳( 特殊ミルク ) の効果的使用に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書( 研究代表者 大浦敏博 )、平成 25 年 3 月．

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

1．論文発表

- 1) 大浦敏博．シトリン欠損症．水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針第 16 版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月

2．学会発表

- 1) 大浦敏博．先天代謝異常症の栄養療法．第 118 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 先天代謝異常症の治療の進歩．平成 27 年 4 月 19 日
- 2) 大浦敏博．問題点の整理：誰が特殊ミルクの費用を負担するべきか。第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ．日本小児連絡協議会治療用ミルク安定供給委員会主催．平成 27 年 12 月 13 日、東京

図1. 登録・登録外特殊ミルクの出荷量(kg)の推移(2001-2014)

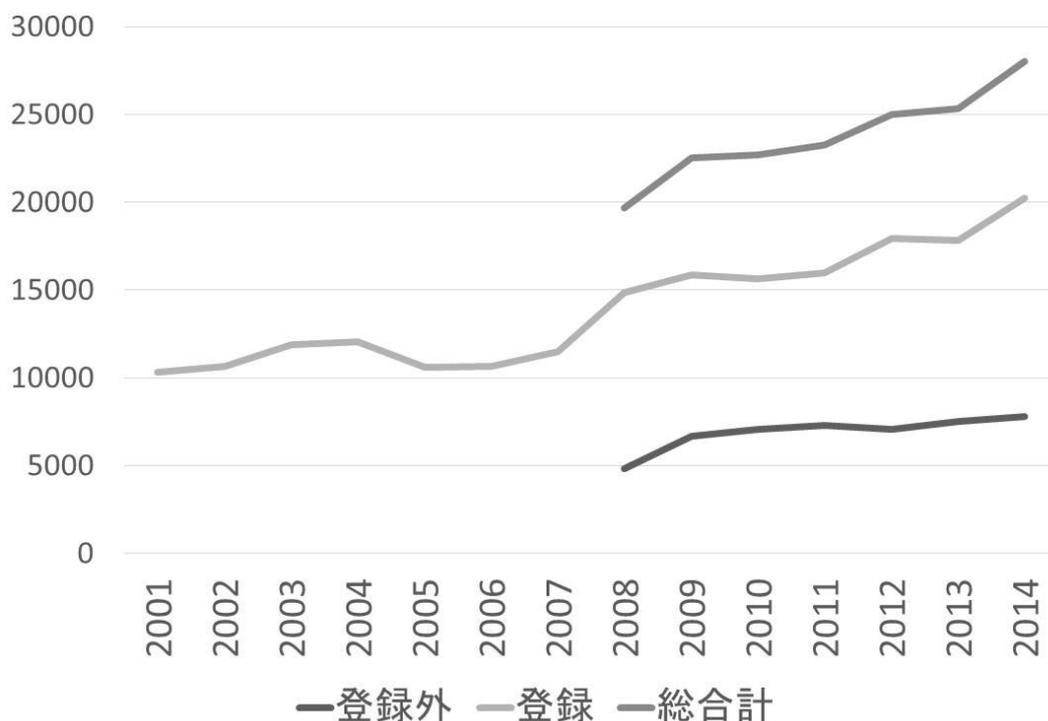


図2. 年度別登録外特殊ミルク出荷量(kg)

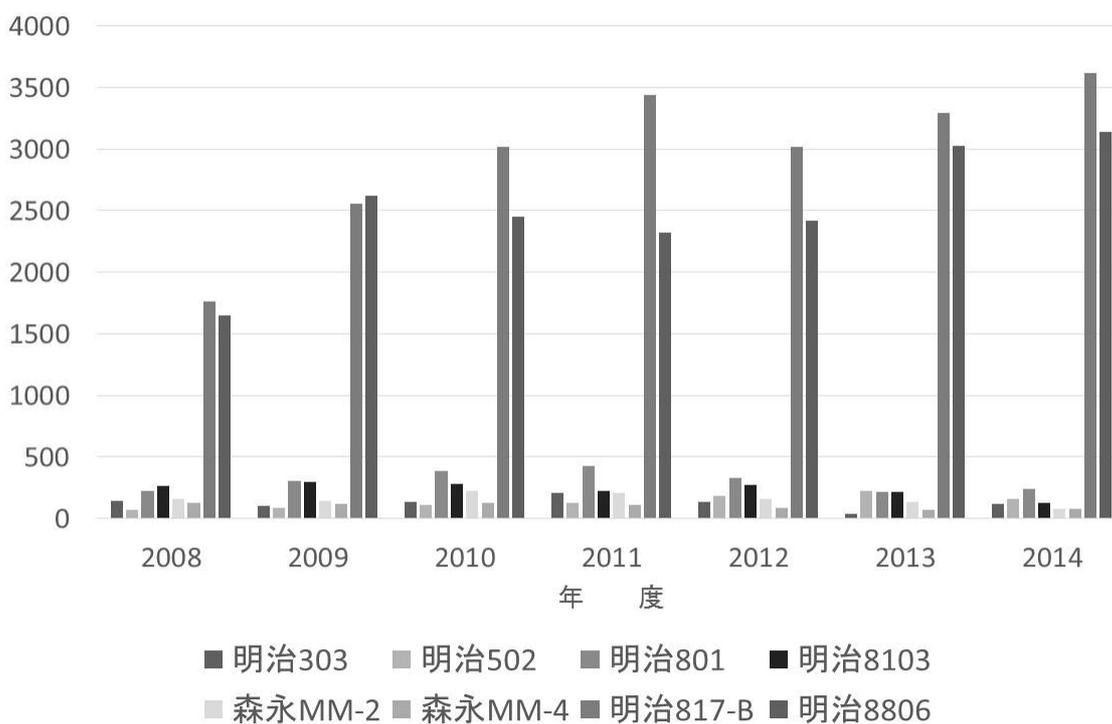


図3. 817-B の登録外品と登録品の供給量推移

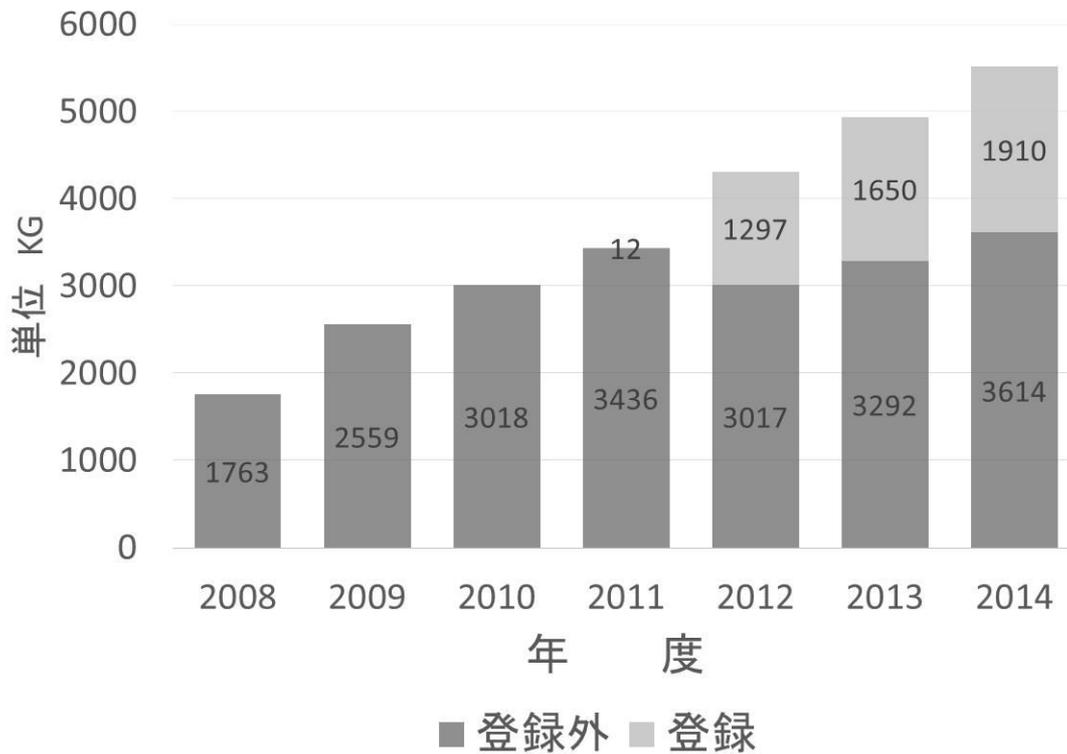


表1. スクリーニングによる PKU 発見数と 20歳以上の割合

年度		発見数	累積数	20歳以上	%
1977	昭和52年	6	—	0	0
1990	平成2年	14	232	0	0
1997	平成9年	16	343	6	1.7
2000	平成12年	11	394	79	20
2010	平成22年	12	570	232	40.7
2013	平成25年	25	635	278	43.7

PKU, フェニルケトン尿症

表2. A-1 および MP-11 の年度別患者数と20歳以上の割合

品名	年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
A-1	全症例	54	53	54	54	57	65	63
	20歳以上	23	24	23	24	27	31	32
	%	42.6	45.2	42.6	44.4	47.3	47.7	50.8
MP-11	全症例	45	50	52	57	63	59	68
	20歳以上	18	21	23	27	28	31	37
	%	40	42	44	47	44	52.5	54.4

A-1: フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末

MP-11: 低フェニルアラニンペプチド粉末

表3. 2014年度における 20歳以上の特殊ミルク出荷の割合(%)

品名	出荷量 (kg)	全患者 数	20歳以上 の患者数	%
糖原病用フォーミュラ-昼間用	1570	91	11	12
糖原病用フォーミュラ-夜間用	1961	116	15	13
必須脂肪酸強化MCT 721	3348	210	1	0.5
高アンモニア血症 7925-A	294	15	3	20
ケトンフォーミュラ 817-B	5524	103	4	3.8
フェニルアラニン・チロシン除去粉乳 S-1	228	12	3	25
イソロイシン・バリン・メチオニン・ スレオニン・グリシン除去 S-22	2504	102	8	8
たんぱく除去粉乳 S-23	2272	123	12	10
メチオニン除去粉乳 S-26	1460	44	17	38

表4. 年度別・疾患別 817-B 使用の症例数の推移

疾患名	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
グルコーストランスポーター1異常症	0	1	20	43	56	62	62
ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	5	9	12	16	35	38	40
てんかん・難治性痙攣	133	159	149	143	174	184	189
ミトコンドリア異常症	1	3	16	16	6	12	17
その他	8	8	10	6	11	11	11

817-Bはグルコーストランスポーター1異常症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症に対しては登録品、その他の疾患に対しては登録外品として供給される。

表5. 低カリウム中リンフォーミュラ(8806)使用の症例数の推移

疾患名	2011年	2012年	2013年	2014年
腎不全	71	73	90	91
先天性腎低形成	15	20	20	24
その他の腎疾患	10	6	11	6
腎機能障害	0	0	2	6
その他	3	3	2	6
合計	99	102	125	133

表6. タンデムマス・スクリーニングにより発見された疾患と症例数

疾患名	2013年	2014年	2015年
シトリン欠損症	5	8	8
メチルマロン酸血症	4	5	13
プロピオン酸血症	3	7	9
メチルクロトニルグリシン尿症	1	4	6
グルタル酸血症1型	6	9	8
ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMG血症)	2	1	1
極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症	4	10	12
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1欠損症	0	1	2
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	5	5	7
グルタル酸血症2型	1	0	2
	31名	50名	68名