

特殊ミルクの品質及び安定的な供給のあり方等に関する研究

研究分担者 大石 公彦 （東京慈恵会医科大学小児科 教授）

研究要旨

本研究は、小児慢性特定疾病の先天代謝異常症のフェニルケトン尿症 (PKU) とメープルシロップ尿症 (MSUD) の治療に必須である、当該疾患用の医薬品登録されている特殊ミルクの安定供給を確保するため方策を検討する。特に医薬品から登録品へ変更することによる解決策があるかを考察する。日米の当該2疾患の特殊ミルクを取り巻く状況を調査したところ、日本では、特定のメーカー一社のみが医薬品として特殊ミルクを供給しており、高品質の原材料の高コスト、それを安定的に仕入れることの困難さがあるため、健康維持のために絶対的に必要な特殊ミルクの安定供給ができなくなる危険性という問題がある。対照的に、米国では複数の企業が競争を通じてこれを供給しており、様々な問題はあるものの、日本よりは安定した供給が可能であった。今回までに得られた知見を元に、当該2疾患の治療用特殊ミルクを、医薬品から食品登録品へのカテゴリ変更を提案し、食品グレードの原材料を用いた新規登録品の特殊ミルクを開発することで、製造コストの削減と供給の安定化を目指す。将来的に、試作品などを用いた品質検査を含む厳密な管理を行い、国内外の医薬品ミルクと比較して同等またはそれ以上の品質が保証されることを確認できるようにすることが、今後の課題であると考え、その実行により、患者のアクセス向上と生活の質の向上が期待される。

登録品への変更での解決策はあるかを考察する。

研究協力者

西田ひかる（東京慈恵会医科大学小児科）

B. 研究方法

A. 研究目的

小児慢性特定疾病の先天代謝異常症のフェニルケトン尿症 (PKU) とメープルシロップ尿症 (MSUD) の治療に必須である、当該疾患用の医薬品登録されている特殊ミルクの安定供給を確保するため方策を検討する。特に医薬品から

フェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症の治療に必要な特殊ミルクを含むリソースと使用状況、さらに医薬品登録されている特殊ミルク2品目の原材料、製造行程、制度管理、供給ルートなどを調査し、可能であれば米国などの外国の現状の調査結果と比較する。また、医薬品としての特殊ミルクの安定供給を阻害

するような負の影響があったと考えられる原料調達困難のような事例などを調査する。

C. 研究結果

当該2疾患の食事療法における特殊ミルクなどのリソースは雪印メグミルク社から供給される2品目のみであった。一方、米国ではPKU 1疾患のみにおいても特殊ミルクだけで3社以上が供給しており、カロリーなど年齢に応じた調整を施した多品目を各社が製造販売していた(表1)。これらは米国では医薬品ではなく食品と同じような扱いで供給されているが、州によっても異なるが、それでも保険医療で賄われていることが多い。また、それぞれの特殊ミルクの価格についての調査も行ったが、どの製品も1gあたりの価格については10-30円/gの範囲であった(表2)。

雪印メグミルク社で、工場視察、面談、聞き取り調査を行い、医薬品製造のための原材料調達、製造ラインなどの特殊性を調査した。その結果、現時点でいくつかの課題が明らかになった。

第一に、医薬品2品目に関しての損失は大きくないものの、登録品を製造するにあたってはメーカーの経済的な負担が大きいことである。第2に、医薬品としての製造には医薬品グレードの原材料を用いなければならず、それが大きなコスト負担を生じていることや、原材料メーカーが供給不可能になった際に特殊ミルクの供給が滞ってしまうということが挙げられた。第3に、医薬品であると、全ての製品のロットに対しての検査や薬剤師配備へのコストがかかってしまう。第4に、前述の海外製品を輸入して使うことを考慮した場合、日本では承認されない添加物が加えられていることが多く、日本での使用が困難であることである。

以上のようなことから、実際に安定供給を脅かすような、供給メーカーからの原材料の調達

困難事例がこれまでに5件ほど発生していたことを確認した。米国では医薬品として扱われていない上に、数社で供給されているPKUの特殊ミルクではあるが、そのような状況であってもAbbott Nutrition社の製造過程での細菌混入のために、全米での供給困難も2022年に起こっていたことも確認した。

D. 考察

本研究により、日本と米国におけるPKUおよびMSUDの治療用特殊ミルクの供給体制の違いが明確になった。日本では特定のメーカーのみが医薬品としてこれらの特殊ミルクを供給しているのに対し、米国では複数の企業が競争しながら供給しており、食品としての扱いを受けている。これにより、供給の柔軟性が増し、一定の競争原理が働いていることが確認できる。しかし、その一方で、製造過程での細菌混入などの問題が発生している事例もあり、それが全国的な供給困難を引き起こした事例が2022年に報告されている。

日本での医薬品としての特殊ミルクの扱いは、その高品質と安全性を確保するための厳しい規制によって保たれているが、これが逆に高コスト、供給の遅延、そして供給不安定性を招いている。このため、医薬品としてではなく、登録品としての扱いにカテゴリーを変更することで、製造コストの削減、原材料調達の柔軟性向上、そして供給の安定化が見込まれる。特に、原材料調達の困難事例が発生している現状では、国内外からの複数ルートでの調達が可能になることも考慮される。

また、国際的な規制の調和を図ることで、海外製品の利用の道を開くことも、日本での供給安定化に寄与するかもしれない。海外の製品が含む可能性のある日本未承認の添加物についても、その安全性が確認されている場合は、こ

れを許容するための規制緩和の検討の必要性もあるだろう。

このように、医薬品から登録食品へのカテゴリ変更は、供給安定化だけでなく、患者への経済的負担軽減という観点からも有効であると考えられる。今後の政策提言や法規制の見直しにおいて、これらの点を考慮に入れることが求められる。

以上の状況から、今後新たに特殊ミルクの安定供給のために検討すべきプロジェクトを思案している。実際に新プロジェクトでは、雪印メグミルク社と協力して、新規登録品となる特殊ミルクの試作品を製造し、その品質と安全性を検証することを目指す。このプロセスには、食品グレードの原材料を用いた複数の試作品の製造と、これらの試作品に対する厳密な品質精度管理検査が含まれる。検査は雪印メグミルクの設備で行われるほか、我々の施設および外部の研究機関による委託検査も考慮される。

具体的には、新登録品候補の試作品だけでなく、国内外から輸入される医薬品グレードのミルクとの比較検証が行われる。これにより、試作品が医薬品ミルクと同等またはそれ以上の品質と安全性を有しているかを確認する。また、試作品に PKU および MSUD の患者に有害となるアミノ酸が含まれていないこと、医学的な安全性が確保されていることを検証する。

また、消費者庁による食品としての管理の確認も考慮すべきであると考えている。これにより、新登録品ミルクが将来的に患者にとって安全かつ継続的に供給可能となるようにする。

E. 結論

特殊ミルクの現状と日米の供給体制の比較を通じて、新規登録品の開発が PKU および MSUD 患者にとっての医療支援における新たな可能性を示した。日本では1つのメーカーのみが医薬品として特殊ミルクを供給しており、これが

原材料の仕入れなども含む高コストと供給の不安定さを招いている。一方、不安定化のリスクをすべて排除できるわけではないが、米国では複数の企業が競争しながら食品としての特殊ミルクを供給しており、より柔軟かつ安定した供給が行われていると考えられる。これにより、食品グレードの原材料を使用し、厳密な品質検査を経て安全性と効果を確認する新規登録品の開発は、医薬品としての高コストと供給問題を解決し、患者へのアクセスを大幅に向上させる重要なステップとなると予測される。このアプローチにより、特殊ミルクの供給と質の向上が期待され、患者の生活の質の向上に貢献することができるかと確信している。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

米国で供給されているPKU/MSUDの特殊ミルク（表1）

Company	Product	Target Patients
PKU		
Abbott Nutrition	Phenex-1	Infants & toddlers with PKU
	Phenex-2	Adults with PKU
Mead Johnson	Phenyl-Free1	Infants & young children with PKU
	Phenyl-Free2	Children & adults with PKU
	Phenyl-Free2HP	Children with high protein need & adults with PKU
Nutricia	Periflex Early Years	Infant
	Periflex Junior Plus	Over 1 year
	Periflex Advance	Over 9 year
MSUD		
Abbott Nutrition	Ketonex-1	Infants & toddlers with MSUD
	Ketonex-2	Children & adults with MSUD
Mead Johnson	BCAD1	Infants & young children with MSUD
	BCAD2	Children & adults with MSUD
Nutricia	MSUD ANAMIX early years	Infants
	Complex MSD Essential	For children, teens and adults (over 1 year)
	MSUD Maxamum	Older children, teens and adults

米国と日本の特殊ミルクの価格の比較（表2）

PKU

1. Abbott社
- (1) Phenex®-1 \$ 26.30 (400g) = ￥9.2/g
 - (2) Phenex®-2 \$ 45.96 (400g) = ￥16.1/g
 - (3) Phenex®-2, Vanilla \$ 46.96 (400g) = ￥16.4/g
2. Mead Johnson社
- (1) Phenyl Free®-1 \$ 34.99 (454g) = ￥10.8/g
 - (2) Phenyl Free®-2 \$ 37.99 (454g) = ￥12.3/g
 - (3) Phenyl Free®-2HP \$ 69.99 (454g) = ￥21.6/g
- #1: -1は乳児/幼児用ミルク、-2は小児/成人用ミルク
 #2: フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」
 ￥13,320 (1,200g) = 11.1/g
 #3: \$1 = ￥140円換算

日本: ￥11.1/g

MSUD

1. Abbott社
- (1) Ketonex®-1 \$ 43.72 (400g) = ￥15.3/g
 - (2) Ketonex®-2 \$ 82.96 (400g) = ￥29.0/g
2. Mead Johnson社
- (1) B CAD-1 \$ 47.99 (454g) = ￥17.8/g
 - (2) B CAD-2 \$ 79.99 (454g) = ￥24.7/g
- #1: -1は乳児/幼児用ミルク、-2は小児/成人用ミルク
 #2: ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」
 ￥13,320 (1,200g) = 11.1/g
 #3: \$1 = ￥140円換算

日本: ￥11.1/g