

<報告>

適応からみた特殊ミルク申請時の留意点について

特殊ミルク供給事業安全開発委員会委員長
井田博幸

1. はじめに

特殊ミルクは先述したように新生児スクリーニング(NBS)で発見された先天代謝異常症(IEM)の患者さんの治療のために開発されました。当初は特殊ミルクの医薬品を目指しており、一時期は6品目が医薬品として供給されていました。しかし、薬事法での品質基準が厳しいため、生産体制の観点から徐々に食品衛生法の品質基準で製造・供給されることになり現在ではほとんどの特殊ミルクが特殊ミルク事務局から供給されています。ただし、フェニルケトン尿症の治療用ミルクとメープルシロップ尿症の治療用ミルク(ロイシン/イソロイシン/バリン除去ミルク=LIV除去ミルク)は現在でも薬事法の基準に則り製造されており、処方箋を用いて患者さんに供給されています。また市販品として供給されている特殊ミルクも存在します(本誌79頁参考)。以上から特殊ミルク供給事業により供給される特殊ミルクは医薬品に準じて医学的見地から使用されるべきものと考えられます。特殊ミルク供給事業安全開発委員会では厚生労働省や乳業メーカーと協議して適応疾患の追加・削除をするとともに特殊ミルクの統廃合などを行なっています。2023年末の登録特殊ミルクの適応を表1に、登録外特殊ミルクの適応を表2に示します。

本章では適応からみた特殊ミルク申請時の留意点や適応疾患が重複している特殊ミルクの使用法の一部について概説いたします。詳細については「特殊ミルク治療ガイドブック(診断と治療社2020年4月発行、四者協・治療用ミルク安定供給委員会編集、ISBN978-4-7878-2387-8)」を参照して下さるようお願いいたします。またNBSで異常が認められたIEM疑いの患者さんの確定診断方法や特殊ミルクを含めた治療方針については

新生児スクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019(診断と治療社2019年9月発行、日本先天代謝異常学会編集、ISBN978-4-7878-2386-1)」を参照して下さるようお願いいたします。

2. 721申請時の留意点

胆汁鬱滞を呈する疾患で特殊ミルク事務局から供給される721(必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ)の適応疾患は(1)シトリン欠損症(2)胆道閉鎖症(特殊ミルクの主な使用目的は術後の胆汁鬱滞に起因する成長障害)(3)アラジール症候群(4)進行性家族性肝内胆汁鬱滞症の4つだけです。乳児肝炎・腸切除後吸収障害・原因不明の胆汁鬱滞に対しては市販のMCTミルクを使用するようお願いいたします(特殊ミルク情報56. 54-55, 2021参考)。なお乳糜胸は721の適応疾患ではありません。乳糜胸に対して721を使用する場合は市販のMCTミルクを使用するようお願いいたします(特殊ミルク情報. 56. 54-55, 2021参考)。

以上から721を新規申請する場合は上記4つの疾患を強く疑わせる根拠(例:シトリン欠損症であればNBSでガラクトース/フェニルアラニン/メチオニンという複数のアミノ酸の上昇が認められる)あるいは確定診断の結果の記載が必須です。加えて肝機能障害や胆汁鬱滞の程度が分かるような検査所見の記載もお願いいたします。また継続申請時には遺伝子解析の結果や治療効果について記載するようお願いいたします。721は供給量が多いことから、また無償で提供された721がメルカリに出品され売買された事態も発生したことから厚生労働省からは適正使用が強く求められていますのでご協力をよろしくお願い申し上げます。年長児においてはMCTオイルを用いた食事療法への移行も検討するようお願い申し上げます。

3. 難治てんかんに対する817-B申請時の留意点

ケトン食療法の対象は2～3つ以上の抗てんかん発作薬を用いてもコントロール不良の難治てんかんの小児です。難治てんかんを呈する原因疾患には多くの疾患がありますが、ケトン食療法が有益だと考えられている疾患は

- ・ GLUT1欠損症
- ・ ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症
- ・ Doose症候群
- ・ 結節性硬化症
- ・ Rett症候群
- ・ Dravet症候群
- ・ West症候群

と報告されています（Kossoff EH et al. *Epilepsia* 50: 304, 2009）。このうち GLUT1欠損症とピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症に対してはケトン食療法がかなり有効なのでこれらの治療には登録品の817-B（ケトンフォーミュラ）が使用できます。これら以外の難治てんかんに対しては登録外品の817-Bが使用されます。以上から新規申請時にはケトン食の適応を判断するため病歴、特に治療歴、そしててんかんの病型や原疾患についての確に記載するようお願いいたします。またてんかんの原因が明らかな場合はその疾患名あるいは遺伝子異常を申請書に記載するようお願いいたします。上記疾患以外の疾患で817-Bを使用する場合は供給の可否を決定するためケトン食療法が有効であることを示す論文を提示するようお願いいたします（例：Xian J et al. *Brain* 145: 1668, 2022, STXBP-1遺伝子異常による難治てんかんにケトン食が有効であることを示した論文）。

ケトン食療法は副反応も多いので使用に際してはリスクとベネフィットを十分に理解して使用することが勧められます（Zweers et al. *Orphanet J Rare Dis* 16: 295, 2021）。またケトン食療法開始後の最初の1年間は少なくとも3ヶ月毎に受診させ、栄養学的評価や血液検査を行うとともに治療効果の評価を行うようお願いいたします。日本においては効果判定のための補足申請書の提出が必須です（本誌74-75頁参考）。この補足申請書のデータは有効性評価のため極めて重要ですので正確な記載をお願いいたします。

効果が不十分でも少なくとも3ヶ月間はケトン食療法を継続すること、3ヶ月治療しても効果がない場合は中止すること、2年間治療して痙攣がコントロールされている場合はケトン食療法を中止できることなどが報告されています（Kossoff EH et al. *Epilepsia* 50: 304, 2009）。

817-Bは原則、幼児期以前の小児に使用していただき、年長児に対しては出来るだけケトン食でケトン食療法を行うようお願いいたします。なおケトン食のレシピについては治療のために継続できるケトン食レシピ（診断と治療社2019年1月発行、位田忍、柳原恵子、西本裕紀子編集、ISBN978-4-7878-2366-3）を参考にして下さい。817-Bに関してはその申請手続きが煩雑ですが、その供給量が多いことに加えて、登録外品での供給が多い、すなわち乳業メーカーに負担をかけていることを鑑み、適正使用にご理解とご協力いただきますようお願い申し上げます。

4. 先天性高インスリン血症における申請時の留意点

先天性高インスリン血症は低血糖を主症状とする疾患群で *HNF4A*、*ABCC8*、*GLUD1*などの遺伝子異常で発症することが明らかになっています。

低血糖に対してブドウ糖持続静注を行い、血糖値が維持できない場合はジアゾキシド内服を行い、これで血糖が維持できれば栄養療法（頻回哺乳、コーンスターチ、特殊ミルクなど）への移行を試みます。またブドウ糖持続静注で血糖が維持できるが静注が長期化する場合も栄養療法への移行を試みます。特殊ミルクとしては糖原病用フォーミュラが用いられますが一般的に夜間低血糖予防のためのGSD-Nが用いられます。GSD-Dは昼用で、8007・8009はタンパク源が大豆なので牛乳アレルギー患者さんに使用できます。なお低血糖が難治性の場合はオクトレオチド使用などのセカンドライン治療や外科の治療を考慮します。8003の適応に高インスリン高アンモニア血症がありますが、高インスリン高アンモニア血症に対してはジアゾキシド内服が有効なので8003を使用することはほとんどないと考えられます。

以上から先天性高インスリン血症に対してGSD-Nを申請する場合は診断根拠として低血糖時の血中インスリン値、血中遊離脂肪酸値、血中3-ヒドロキシ酪酸値などの記載と治療経過の記載が必須です。継続申請時には遺伝子解析の結果や治療による血糖値の推移を記載していただくようお願いいたします。

5. 8806H申請時の留意点

8806H (低カリウム・中リンフォーミュラ)の適応は小児慢性腎臓病です。その原因疾患としては無/低形成腎の頻度が高いです。日本人小児の腎臓長径の正常値はFujita N et al. Clinical and Experimental Nephrology <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02205-0>を参考にして下さい。

無/低形成腎患者さんでは低ナトリウム血症を呈し、また腎不全では高カリウム血症を呈するので高ナトリウム濃度かつ低カリウム濃度である8806Hは有用です。以上から8806Hの適応および効果の判定を行うため2024年3月1日から申請にあたり新しい申請書を使用することにしました(本誌76頁参考)。身体計測値、電解質や腎機能の検査データの記入が必須となります。無/低形成腎が原因疾患の場合は腎臓長径の計測値をその他の症状の欄に記載をお願いいたします。8806Hの適応は原則、6歳以下ですので6歳を超えて継続申請される場合はその理由を付記していただくようお願い申し上げます。システムが煩雑になり大変、恐縮ですが8806Hは登録外品、すなわち乳業メーカーによる慈善事業により製造・供給されている特殊ミルクであることを鑑み、適正使用にご理解とご協力いただきますようお願い申し上げます。

6. ミトコンドリア病における申請時の留意点

ミトコンドリア病に対して特殊ミルクを新規申請する際にはミトコンドリア病を疑わせる根拠(症状と検査所見)と特殊ミルクの使用目的(痙攣の抑制など)の記載が必要です。また継続申請時には遺伝子解析の結果や治療効果について記載するようお願いいたします。

ミトコンドリア病において特殊ミルクが有用なケースは

- (1) 呼吸鎖複合体I優位の呼吸鎖欠損症
- (2) NADH/NAD比上昇を伴う病態
- (3) ミトコンドリア肝症における胆汁鬱滞
- (4) ミトコンドリア脳筋症における難治性てんかん
- (5) 3-ヒドロキシイソ酪酸-CoA加水分解酵素欠損症と短鎖エノイル-CoAヒドラーゼ欠損症が原因のLeigh脳症

の5つです。申請する場合は治療対象が(1)から(5)のどれに該当するかを考慮して申請するようお願いいたします。(1)から(3)に対しては721(必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ)、ML-3(蛋白質加水分解MCT乳)を使用します。(4)に対しては817-Bが用いられます。なおこの場合はケトンフォーミュラ申請書を用いて申請をお願いいたします。(5)に対してはLIV除去ミルクが理論上、有効ですがLIV除去ミルクの適応はメープルシロップ尿症(MSUD)で、かつLIV除去ミルクは医薬品として供給されていますので適応外使用となります。

7. 尿素サイクル異常症以外におけるS-23の使用法

S-23(蛋白除去粉乳)は尿素サイクル異常症が主な適応です。その適応に先天性門脈一体循環シャントがありますが、先天性門脈一体循環シャントではしばしば高アンモニア血症を合併する場合があります、このような場合にS-23を使用します。またメチルマロン酸血症とプロピオン酸血症もS-23の適応になっていますが、腎合併症例における蛋白制限を目的としてS-22にS-23を併用する場合があります。

8. メープルシロップ尿症(MSUD)に対する8003とロイシン/イソロイシン/バリン除去ミルクの使用法

MSUDが適応である特殊ミルクとして8003(ロイシン除去フォーミュラ)とLIV除去ミルクの二つがあります。MSUDの急性期の治療として高カロリー輸液+LIV除去ミルクを使用します。

しかし、ロイシンが十分に低下しないのにイソロイシン、バリンが下がりすぎて同化が進まなくなりロイシンが低下しないという悪循環になる場合があります。このような場合には8003を使用して、同化を進めさせることによりロイシン、イソロイシン、バリン全てを低下させてコントロールをよくします。その後はLIV除去ミルクを用いてコントロールをします。以上のようにMSUDの治療に用いる特殊ミルクは処方箋で供給されるLIV除去ミルクが主体となります。

9. 有機酸代謝異常症に対するS-23と8003の使用法

8003（ロイシン除去フォーミュラ）はロイシン除去が除去されているのでロイシン代謝経路に異常があり、ロイシン代謝産物が蓄積する有機酸代謝異常症（イソ吉草酸尿症、メチルグルコタン酸尿症、3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症）が適応になります。これらの疾患でも軽度の蛋白制限で良い場合はS-23（蛋白除去粉乳）単独でコントロールすることが出来ます。

10. 成人患者さんに対する特殊ミルクの新規申請について

特殊ミルク供給事業は以前、母子保健課の管轄だったため新規申請についてはその対象から成人は除外されていました。しかし、2015年の指定難病制度の導入に伴い現在、本事業は難病対策課に委譲され、また成人発症の遅発型IEMの患者さんも存在することが明らかとなっています。そこでIEMに限定して成人患者さんに対する特殊ミルクの新規申請を2023年から認めるようにしました。新規申請が認められる成人ケースとしては成人発症例や外国で特殊ミルク治療を受けていて日本に帰国しても治療が必要な成人例などが対象になります。成人患者さんに対して特殊ミルクを新規申請する場合は、申請書にその理由を記載していただき事務局まで提出するようお願いいたします。委員会で検討して供給の可否を決定いたします。

11. おわりに

本稿の冒頭で記載したように特殊ミルクは医薬品と同等と考え使用するものと考えられます。したがって、正確な診断のもと、適切な量を使用するとともに副反応にも留意する必要があります。加えて使用目的を明確にして、その効果を評価/検証していく必要があります。

以上のことから新規申請時には診断根拠となる臨床所見や検査データの記載と特殊ミルクの必要性や使用目的を記載するようお願いいたします。そして継続申請時においては治療効果を客観的に示す臨床所見や検査データなどの記載をお願いいたします。これらのデータが記載された申請書をもとにして委員会において供給の可否を決定いたします。特殊ミルクの適正使用について皆様のご理解・ご協力をよろしくお願い申し上げます、