

201034079A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
総合研究事業

医薬品添加剤等の安全確保に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書
(H22-医薬-指定-033)

研究代表者 手島 玲子

平成23年3月

目次

I. 総括研究報告書

医薬品添加剤等の安全確保に関する研究

手島 玲子 1

II. 分担研究報告書

1. 医薬品添加剤の安全性確保に関する研究 12
手島 玲子

2. 医薬品及び食品のアレルギーに関する研究 18
板垣 康治

3. 医薬品添加剤によるアレルギー発現に関する研究 26
海老澤 元宏

4. 医薬品及び食品のアレルギー表示に関する研究 30
(別添1：添加剤と添付文書(Package leaflet)への情報) 42
松田 勉

5. 医薬品添加剤の安全確保に関する研究 49
阿曾 幸男

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 58

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「医薬品添加剤等の完全確保に関する研究」
総括研究報告書(平成22年度)

医薬品添加物等の安全確保に関する研究

研究代表者 手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 部長

医療用添加物等の安全確保に関する研究を遂行するために、1 主任研究者、4 分担研究者を中心として、6 機関にわたる研究グループを組織した。1) 食品のアレルギーに関して、これまでのアレルギー解析等に係る知見の整理、2) 医薬品に含まれる食品成分によるアレルギーの国内における実態調査、3) 国内の文献及び学会発表に基づく過去の報告例の調査、4) 海外における添付文書及び副作用事例に関する調査、5) 添加剤の使用状況に関する調査を行った。

研究分担者

板垣 康治 北海道文教大学人間科学部
健康栄養学科 准教授
海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院
臨床研究センター 部長
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科
教授
阿曾 幸男 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部 室長

ースが指摘されている。後発医薬品によって先発医薬品と異なる副作用が起こる原因としては、先発医薬品と後発医薬品で用いられる添加剤が異なる場合に、後発医薬品の添加剤が体に合わなかったり、併用している他の薬との相性が悪いケースが想定される。

また、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず、医薬品添加剤には米や小麦などの食品を原料とするものがあるが、これらのうち特定の食品にアレルギーを持つ患者が特定食品を原料とする添加剤を用いた医薬品を服用した場合、アレルギー症状等の副作用をおこす可能性が指摘されている。

これまで、医薬品の添加剤については、添付文書等による表示が行われてきたものの、必ずしもアレルギー等に注目した注意喚起はなされてこなかった。

このため、添加剤等によるアレルギー発現状況の実態調査や海外における対応の状況等を研究するとともに、医薬品の添付文書等で添加剤に由来するアレルギー等の副作用等に関する注意喚起の方策等を研究し、行政に向け提案することが喫緊の課題となっている。

研究内容としては、医薬品及び食品のアレルギー

A. 研究目的

医薬品添加剤には米や小麦などの食品を原料とするものがあるが、これらのうち特定の食品にアレルギーを持つ患者が特定食品を原料とする添加剤を用いた医薬品を服用した場合、アレルギー症状等の副作用をおこす可能性が指摘されている。

これまで、医薬品の添加剤については、添付文書等による表示が行われてきたものの、必ずしもアレルギー等に注目した注意喚起はなされてこなかった。

近年、後発医薬品の使用促進に向けた取組が行われているが、一方で、後発医薬品の使用により、先発医薬品では起きなかった副作用が生じるケ

一に関して、これまでのアレルギー解析等に係る知見の整理、医薬品等のアレルギー事例の知見について、その原因等の調査、海外における表示の状況や国内における添加剤由来の副作用発現に係る文献報告等の知見の調査、医薬品添加剤等の安全性確保に向けた取組を調査する。食品のアレルギー表示の現状とその効果に関する調査、医薬品等に含有するアレルギーの状況調査等を実施し、この結果を踏まえ、医薬品添加剤等に関する安全性向上に向けた方策や添付文書等による情報提供方法に係る提案を作成する。

B. 研究方法

医薬品及び食品のアレルギーに関して、これまでのアレルギー解析等に係る知見の整理と総括を手島研究代表者が担当し、医薬品に含まれる食品成分によるアレルギーの国内における実態調査を板垣班員が担当し、国内の文献及び学会発表に基づく過去の報告例の調査を海老澤班員が担当し、海外における添付文書及び副作用事例に関する調査を松田班員が担当し、添加剤の使用状況に関する調査を阿曾班員が担当した。また、食品成分によるアレルギーの実態調査については、北海道薬科大学と共同研究を行い、札幌薬剤師会の協力を得た。

C. 研究結果 及び D. 考察

[1]食物アレルギー原因食品中のアレルギーに関する調査研究

(a) 医薬品の添加剤に使用されている食物アレルギー原因物質について

食物アレルギー原因食品が医薬品の有効成分として使用されている例としては、牛乳タンパク質であるカゼイン（整腸剤の有効成分）、卵タンパク質であるリゾチーム（消炎酵素剤の有効成分）、大豆タンパク質（栄養剤の栄養成分）等が挙げられるが、医薬品の添加剤として使用されている食物アレルギー原因食品には以下のような

ものがある。

(i)牛乳：牛乳に含まれるタンパク質の80%は不溶性タンパク質であるカゼインであり、20%は乳清タンパク質と呼ばれる水溶性タンパク質である。カゼインには α_{s1} -、 α_{s2} -、 β -、 κ -カゼインの分子種が存在する。また、乳清タンパク質には β -ラクトグロブリン、 α -ラクトグロブリン等が含まれる。これらの牛乳タンパク質のうち、 α_{s1} -カゼインと β -ラクトグロブリンのアレルギー性が最も強いとされている。医薬品添加物としては、カゼインが賦形剤として使用される場合が多い。また、一部の注射剤にはカゼインの加水分解物であるカゼインペプトンが安定剤として使用されている。乳酸菌製剤の場合は、製造過程で使用する牛乳タンパク質が残存する可能性がある。医薬品添加物である乳糖は賦形剤として使用されており、牛乳から非常に高い純度で精製され使用されるが、その場合でも微量の牛乳タンパク質が残存することが報告されている。このように、牛乳タンパク質に由来する、あるいは牛乳タンパク質が残存する添加物を含有する医薬品は、牛乳タンパク質に対するアレルギー患者においてアレルギー症状を誘発する可能性があり、使用禁忌、あるいは注意が必要とされている。

(ii)卵：卵白は数10種類のタンパク質から構成されている。卵の主要なアレルギーは、卵白タンパク質の約54%を占めるオボアルブミン、約11%を占めるオボムコイド、約3.5%を占めるリゾチーム等である。卵黄にもホスビチン等のアレルギーが含有されることが報告されているが、アレルギー性は低いとされている。医薬品添加物としては、卵黄レシチンが乳化剤として広く使用されている他、一部の注射剤では卵黄由来の安定剤が添加されている。これらはいずれも卵黄・卵白成分が混入する可能性があり、卵アレルギー患者に対しては原則禁忌、あるいは注意が必要とされている。

(iii)小麦：小麦タンパク質は、水に可溶性アルブミン、塩溶液に可溶性グロブリン画分（ α -アミ

ラーゼインヒビター、ペルオキシダーゼ等が含まれる)、70%エタノールに可溶なグリアジン、希酸・希アルカリに可溶なグルテニンに分類される。グルテニンは小麦タンパク質全体の約46%、グリアジンは約40%を占めている。グリアジンにはさらに α -、 β -、 γ -、 ω -の分子種が存在する。小麦アレルギーとしては、グリアジン、グルテニン、 α -アミラーゼインヒビター、ペルオキシダーゼ等が報告されている。医薬品添加物としては、小麦粉は賦形剤やコーティング剤として使用されている。また、同じく賦形剤やコーティング剤、あるいは潤沢剤、糖衣剤として使用されている小麦デンプンにも小麦タンパク質が混入している可能性がある。これら小麦由来の医薬品添加物については、添付文書にアレルギーに関する記載はないが、注意が必要である。

(iv) 落花生： 落花生のアレルゲンは現在までにAra h 1からAra h 8までの8種類が同定されているが、主要アレルゲンはAra h 1とAra h 2の2種である。Ara h 1は貯蔵タンパク質であるビシリンファミリーに属するタンパク質で、落花生アレルギー患者の90%はAra h 1に対するIgE抗体を有することが報告されている。Ara h 2はconglutinファミリーに属するタンパク質であり、 α -アミラーゼ/トリプシンインヒビター活性を有する。アレルギー患者のプリックテスト等によりAra h 1よりも強い反応性を示すことから、最も重要な落花生アレルギーであることが示唆されている。落花生に由来する医薬品添加物としては、ラッカセイ油が挙げられる。懸濁剤、賦形剤、溶解剤等として使用されている。落花生タンパク質の混入の可能性があるので、注意が必要である。

(v) 大豆： 大豆のタンパク質の大部分は貯蔵タンパク質であるグロブリンであり、これらは11S、7S、2S、15Sに分類される。大豆アレルギーはこれまでに17種類ほど同定されているが、主要な3種のアレルゲンは7Sグロブリンに分類されるタンパク質である。大豆アレルギー患者のIgE抗体と結合する頻度が65.2%と最も高いタンパク質

はGly m Bd 30K (34kDa oil body-associated protein)である。残り2種のアレルゲンは、IgE抗体との結合頻度がともに23.2%である、Gly m Bd 68K (β -コングリシニンの α -サブユニット)、及びGly m Bd 28K (ビシリンファミリーに属する貯蔵タンパク質)である。また、シラカバ花粉症患者が大豆タンパク質を摂取した際にアレルギー症状を示す場合がある(クラスIIアレルギー)が、その際に重要な大豆アレルギーはGly m 4(多種の植物の共通抗原であるPR-10に分類されるタンパク質)であることが報告されている。医薬品添加物としては、可溶化剤や賦形剤として用いられる大豆油や大豆レシチンがある。これらについては大豆タンパク質が残存している可能性があり、アレルギー患者への投与には注意が必要である。

(vi)ゼラチン： ゼラチンはコラーゲンの熱変性物であり、コラーゲン分子の3重螺旋構造が熱変性によってほどけたものを主成分とするタンパク質混合物である。主に動物の皮膚や骨、じん帯等を酸またはアルカリ処理して得られる粗コラーゲンを水で加熱抽出することにより調製する。ゲルや皮膜の形成能が高いことから、食品、医薬品、化粧品等において幅広く利用されている。原料とする動物種の違いによるわずかな構造の相違や、処理方法によるアミノ酸修飾の差異等により、アレルゲン性が若干異なることが報告されている。医薬品添加物としては、安定剤、基材、コーティング剤、剤皮等、幅広い用途に用いられている。ゼラチンが添加物として使用されている医薬品は800品目以上あり、そのうち約75%はカプセルの基材として用いられている。ゼラチンを含む医薬品が経口投与された場合は、口腔あるいは消化器官において分解され、アレルゲン性はある程度低下すると考えられる。しかし、ゼラチンを含む坐剤1品目ではゼラチンに対して過敏症状を示す患者には禁忌となっており、また、ゼラチンを含む注射剤11品目では慎重投与とされている。いずれも投与により速やかに血中に移行するため、安全性に配慮されているものである。

現在のわが国におけるアレルギー物質を含む食品の表示制度においては、表示が義務付けられている「特定原材料」として、卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かにの7品目、また、表示が推奨されている「特定原材料に準ずるもの」として、あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチンの18品目、合計25品目が指定されている。

本研究において取り上げた、医薬品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する主要な添加物は、いずれも上記25品目に含まれる食物アレルギーの原因食品として重要な食品に由来するものであった。従って、このような添加物を含有する医薬品の使用にあたっては、患者の食物アレルギーの履歴の確認等、細心の注意を払うことが必要となる。また、今回は医療用医薬品の添加物を対象として調査研究を行ったが、一般用医薬品の場合も同様である。医療用医薬品のように医師から注意を与えられることがないため、患者側で注意することが特に必要であろう。また、今後、先発医薬品と後発医薬品の間、実際のアレルゲンタンパク質量の相違等についても検討が必要であると思われる。

(b) 化粧品に添加されている食物アレルギー原因食品について

本研究においては、化粧品類に香料等の目的で多く利用されており、また食物アレルギー原因食品が多くある果実類について、化粧品類における使用頻度、及び使用されている果実の種類について調査・検討を行った。インターネット上の大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品類28,003点を対象として調査したところ、何らかの「果実」、「果汁」を含有するものが、それぞれ1,120点及び714件あり、全体の約4.0%及び約2.5%であった。また、何らかの「果実」あるいは「果汁」を含有する化粧品類から無作為抽出した100点について、含有される果実類の種類及

び品目数を調査した。

現在のアレルギー物質を含む食品の表示制度において、特定原材料に準ずるものに指定されている、オレンジ、キウイフルーツ、モモ、リンゴ、バナナは全て含まれている。また、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム等、柑橘系の果実が多く用いられているが、これは主に香料として使用されているためと考えられる。これらの果実類に対するアレルギー及びアレルゲンについては、以下のとおりである。

リンゴ、モモ： これらはバラ科に属する果実類であり、食物アレルギーの原因となることがよく知られている。Bet v 1類似タンパク質、LTP (lipid transfer protein)、プロフィリン等のタンパク質が主なアレルゲンであることが報告されている。Bet v 1はシラカバ花粉症患者の95%以上が反応するシラカバ花粉の主要抗原である。バラ科植物の果実類にはBet v 1類似タンパク質が含まれているため、リンゴやモモはシラカバ花粉と交差反応性を示す。そのため、これらの果実類は、シラカバ花粉によって感作され、果実類を摂取した時にアレルギー症状が現れる（主に口の中に症状が現れるので、口腔アレルギー症候群 (oral allergy synrome, OAS) と呼ばれる) タイプのアレルギーの原因食品となる。LTPは植物の生体防御タンパク質の1種であり、pathogenesis-related protein-14 (PR-14)に分類される。熱や酸に強く分解されにくいいため、LTPが原因でアレルギー反応を起こした場合には重篤な症状を呈する場合がある。また、プロフィリンは細胞骨格系のアクチンに結合するタンパク質の1種である。これらのアレルゲンタンパク質は果実類、野菜類等、植物界に広く分布する共通アレルゲンである。

(ii) 柑橘類： 柑橘類の主要アレルゲンタンパク質としては、Germin-like protein、プロフィリン、LTPがよく知られている。プロフィリン、LTPについては前述のとおりである。Germin-like proteinもLTP同様、植物の生体防御タンパク質

の1種であり、PR-16に分類される。また、柑橘類はカモガヤ等のイネ科植物と交差反応性を示すことが知られており、カモガヤ花粉症患者が合併しているOASの原因食物となることが報告されている。

(iii)キウイフルーツ：わが国における食物アレルギーの原因物質調査において、キウイフルーツは果実類の中で最も症例数が多い品目である。アレルギータンパク質には、アクチニジン、thaumatin-like protein (TLP)等がある。アクチニジンはシステインプロテアーゼに属するプロテアーゼであり、キウイフルーツの主要アレルギーである。TLPは植物の生体防御タンパク質の1種であり、PR-5に分類される。また、キウイフルーツは後述するラテックスフルーツ症候群の原因食品となることが知られている。

(iv)バナナ：バナナの主なアレルギータンパク質は、 β -1,3-グルカナーゼ、クラスIキチナーゼ、プロフィリンである。 β -1,3-グルカナーゼ及びクラスIキチナーゼは、多糖の分解酵素であり、それぞれ、PR-2、PR-3に分類されている。バナナはブタクサの花粉と交差反応性を示すため、ブタクサ花粉症の患者はバナナに対してOAS症状を示す場合が多い。また、バナナはラテックスアレルギー患者が野菜や果物に対するOASを高頻度に合併するラテックスフルーツ症候群(LFS)の原因食品として知られている。LFSは、ラテックスの抗原である β -1,3-グルカナーゼやクラスIキチナーゼ等が果物・野菜類との共通抗原となっているために起こるものである。バナナの他、アボカドやキウイフルーツもLFSの原因食品となることが知られている。

(v)パパイヤ、マンゴー：パパイヤ、マンゴー等、いわゆるトロピカルフルーツに対するアレルギーは、比較的新しく報告されたものである。主な症状は、他の果実類と同様にOASである。パパイヤの主要アレルギーは、システインプロテアーゼであるパパインの前駆タンパク質である。マンゴーのアレルギーとしてはプロフィリンが報告さ

れている。また、パパイヤ、マンゴーともラテックスとの中等度の交差反応性が報告されている。(vi)メロン、スイカ：メロンの主なアレルギーとしては、セリンプロテアーゼである cucumisin、プロフィリン、PR-1 タンパク質が知られている。また、スイカアレルギーとしてはプロフィリン様タンパク質が報告されている。ウリ科の果実類も他の果実類と同様にOASの原因食品である。メロン、スイカともに、オオアワガエリ等のイネ科植物やブタクサ等のキク科植物の花粉との抗原交差性を示す。またメロンは、シラカバ、オオバヤシャブシ等カバノキ科の植物の花粉と抗原交差性を示すことが報告されている。

加水分解コムギ末を含有する石けんを洗顔に使用したことにより小麦に対する重篤な食物アレルギー(小麦含有食品を摂取した後の運動時にアナフィラキシー反応等の全身性のアレルギー症状を呈する(食物依存性運動誘発アナフィラキシー))を発症した症例が多数報告されたことから、平成22年10月15日、厚生労働省より通知「加水分解コムギ末を含有する医薬部外品・化粧品の使用上の注意事項について」が発出され、加水分解コムギ末を含有する医薬部外品及び化粧品に関して注意喚起が行われた。このように、現在、医薬品だけではなく医薬部外品や化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に関しても注意が必要な状況である。化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物としては、今回は、香料等の目的で使用頻度が高く、かつ食物アレルギー原因食品が多い果実類に関して、インターネット上の大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品類28,003点を対象として調査したところ、何らかの「果実」あるいは「果汁」を成分として含有するものが2-4%程度あり、また、使用されている果実の種類としては柑橘類やリンゴが多いことが示された他、バナナやトロピカルフルーツ類、ウリ科植物等も使用されていることが明らかとなった。これらの果実類は食物アレルギーの原因食品となることが知られている。前

述の加水分解コムギ末の例のように、化粧品に使用されている添加物による食物アレルギー発症の実際の事例が報告されている現状では、化粧品の使用に際しても食物アレルギーに関して十分な注意を払うことが必要と考えられる。

[II] 医薬品に含まれる食品成分によるアレルギーの国内における実態調査

北海道内の調剤薬局に勤務する薬剤師に対して、医療用医薬品に添加されている食品成分が原因で発症する食物アレルギーに関して、別紙に示した項目についてアンケート調査を実施した。

(i) 回答数：調査用紙は調剤薬局を経営する会社から各調剤薬局へFAXにて送信し、各調剤薬局に所属するすべての薬剤師へアンケート用紙を配布し、回答後、同様にFAXにてアンケート依頼者へ返信する方法で実施した。対象となった薬剤師数は309名、うち回答が得られたのは242名であり、回答率は78.3%と比較的高い値となった。

(ii) 薬局の規模：薬局の規模を示す指標として、1か月の平均受付処方箋数、および処方箋の発行元医療機関数について調べた結果、受付処方箋枚数は、平均、およそ2196枚であり、小規模から中規模の薬局が主体であった。

(iii) アレルギー表示制度に対する認知度：2001年より始まっている食物アレルギーを含む食品の表示制度の認知度について調べた結果、「知っている」と回答したものは86%であった。一方、約10%が「知らない」と答えていた。

(iv) 先発医薬品と後発医薬品の添加物について：先発医薬品と後発医薬品で、添加物が異なることに関して、その認知度を調べた結果、98.8%が「知っている」と答えており、ほぼ完全に認知されているものと推測された。

(v) 医療用医薬品添加物に関する情報の入手手段：医療用医薬品添加物に関する情報の入手先としては、Webサイト、製薬会社から得ていると

回答している薬剤師が大部分をしめていた。(vi) 医療用医薬品添加物による食物アレルギー発症例について：これまでに、明らかに医療用医薬品に含まれる食品成分が原因で食物アレルギーを発症した症例を経験したことがあるかについて質問したところ、2.5%が「ある」と回答していた。

(vii) 食物アレルギー食物アレルギーを発症したと考えられる薬品：鶏卵由来のリゾチーム塩酸塩、乳由来のカゼインナトリウムなどを有効成分、あるいは添加物とする製剤数件が原因となっていた。

[III] 過去の報告例の調査

食物由来の医薬品添加物によるアレルギー事例について、本邦における医薬品による副作用報告を過去10年(2001~2011年)にわたり調査し、食物由来添加物が原因の事例について検討した。具体的には、(i)独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品の副作用が疑われる症例報告に関する情報について、(ii)特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会(医中誌)を活用し医薬品の副作用が疑われる症例報告に関する情報について、(iii)U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)を活用し本邦における医薬品添加物による副作用報告を調査した。

(i) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品の副作用が疑われる症例の結果

鶏卵：医薬品に含有されているリゾチーム塩酸塩での副作用報告は2001~2011年で72例あり、そのうち鶏卵アレルギーと関係している副作用報告は5例であった。

牛乳：医薬品に含有されているカゼインでの副作用報告は注射製剤208例、内用薬849例でそのうち牛乳アレルギーと関係しているのは注射製剤4例、内用薬2例であった。賦活剤として使用される乳糖は6件の副作用報告があったが牛乳アレルギー

ギーと関係している報告は0例であった。

大豆：31例中、大豆アレルギーと関係している症例は0例であった。

その他：医薬品に含有される小麦粉、米粉、とうもろこしでんぷん、ばれいしょでんぷん、ごま、ラッカセイ、ゼラチンと食物アレルギーと関係している報告はなかった。

(ii) 特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会（医中誌）検索による医薬品添加物の副作用に関する症例報告調査の結果

鶏卵：医薬品に含有されているリゾチーム塩酸塩での報告は2001～2011年で82件あり、そのうち鶏卵アレルギーと関係している報告は7件（症例報告6件、原著論文1件）であった。

牛乳：乳成分を含む医薬品添加物のうちカゼイン及び乳糖での報告は65件であり、牛乳アレルギーと関係している報告は2件（原著論文2件）であった。

その他：とうもろこしでんぷん110件、ゼラチン493件についての報告はそれぞれ1件（症例報告1件）であった。小麦87件、大豆33件、ごま19件の報告がなされていたが、食物アレルギーと関係がある報告はなかった。ばれいしょでんぷん、ラッカセイの報告数は0件であった。

(iii) U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) 検索による医薬品添加物副作用に関する本邦症例報告調査の結果

鶏卵：医薬品に含有されている鶏卵成分（リゾチーム）での報告は2001～2011年で272件であり、そのうち鶏卵アレルギーと関係している本邦報告例は0件であった。

牛乳：乳成分を含む医薬品添加物での報告は160件でそのうち牛乳アレルギーと関係している本邦報告例は1件（原著論文1件）であった。

その他：小麦での報告例は51件、大豆27件、ゼラチン36件、ごま8件、トウモロコシ23件、ばれいしょ9件、ラッカセイ134件の報告があったが、食物アレルギーと関係していた報告はいずれ

も0件であった。

[IV] 海外における添付文書及び副作用事例に関する調査

(i) 我が国の医薬品における添加物表示及び注意喚起表示の現状について

(独) 医薬品医療機器総合機構が運営する「医薬品医療機器情報ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp>」の「医療用医薬品の添付文書情報」及び「一般用医薬品の添付文書情報」の検索機能を活用するとともに、「食物アレルギーA to Z (第一出版(東京)2010年発行)」の「第5章 医薬品と食物アレルギー」及び愛知県薬剤師会ホームページの「添付文書に食物アレルギーに関する記載のある薬剤」(<http://www.apha.jp/top/shiryuu/foodalle.htm>)を参考とした。調査対象は、食品衛生法でアレルギー表示の対象としている食品に由来する添加物、欧米の医薬品で表示対象としている添加物を念頭に医薬品添加物辞典2007(薬事日報社)等から選択した。また、添加物として使用される成分が有効成分、製造工程で 사용되는成分にもなること、医薬品での含有量の多寡は有効成分、添加物、製造工程の用途の違いで一概には言えないこと、アレルギーは微量でも発現する可能性があることから、表示の実態については、添加物として使用された場合のみならず、有効成分、製造工程で使用された場合についても調査した。更に、食品に由来しない成分で我が国及び欧米で表示対象としている成分についても調査した。なお、我が国の添付文書においては、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌、原則禁忌、慎重投与としている品目が数多く(数千品目以上)あるが、今回の調査では、この記載を添加物に着目した特別な表示とはしなかった。

医療用医薬品に含有する添加物を添付文書に記載することについては、昭和63年以前は、昭和58年5月18日付薬監第38号厚生省薬務局監視指導課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要

領について」の記第2の3.の②にあるとおり、日本薬局方等の基準に基づき義務づけられていた保存剤、安定剤を添付文書の組成の項に記載することとされていた。その後、昭和63年10月1日付薬発第853号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添加物の記載について」に基づき、注射剤及び粘膜に用いる外用剤については、一部（注射剤の場合は塩化カリウム等29成分）を除き含有する全ての添加剤についてその名称（注射剤にあっては分量も）を記載することとされ、一方、内用剤については亜硫酸塩等32成分、粘膜以外に用いる外用剤については66成分についてその名称を添付文書の組成の項に記載されることとされた。

一般用医薬品については、平成3年6月3日付厚生省薬務局安全課事務連絡「一般用医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」にあるとおり、日本製薬団体連合会の自主申し合わせとして、内用剤の場合は亜硫酸塩類等32成分、外用剤については69成分について、添付文書の成分分量の欄に「添加物として△△△を含有する」と記載することとされた。

その後、医療用、一般用医薬品とも、平成13年10月1日、日本製薬団体連合会が「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」を定め、加盟団体宛て通知し、平成14年4月1日から2年の経過措置期間内に実施することとされ、現在に至っている。

また、一般用医薬品の外箱には禁忌対象の患者も記載することが、一般用医薬品の使用上の注意記載要領（平成11年8月12日厚生省医薬安全局長通知）で規定されている。

なお、医療用医薬品、一般用医薬品共、添加剤に起因する注意喚起表示についての基準やガイドライン等は確認できなかった。ただし、添加物とは直接関係ないが、OTC医薬品でタンニン酸アルブミンを含有する止瀉薬、塩化リゾチームを含有する点眼剤、鎮咳去痰薬等はそれぞれ、牛乳アレルギー、卵アレルギーの患者を禁忌とする記載要領が厚生労働省審査管理課長及び安全

対策課長（平成14年8月29日、平成15年1月9日）より通知されている。

添加物表示の個別事例については、1)牛乳由来成分、2)卵由来成分、3)牛由来成分、4)豚由来成分を含有する医薬品、5)牛又は豚由来成分、6)その他動物由来成分を含有する医薬品、7)小麦由来成分、8)大豆由来成分、9)ゴマ（油）、ラッカセイ油、10)桃由来成分、オレンジ由来成分、11)チメロサル、12)亜硫酸塩、13)黄色4号（タートラジン）、安息香酸（ナトリウム）、パラベン類、14)アスパルテーム、15)ポリオキシエチレン硬化ひまし油、について分担研究報告書の方に詳述されている。

(ii) 米国の医薬品における添加物表示及び注意喚起表示の現状について

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) の SEC. 201. (k)、(m) で label は、直接の容器に記載、印刷又は図示されたもの、labeling は label を含む全ての記載、印刷又は図示されたものと定義されている。

また、FD&C Act の SEC. 502 で、正しくない表示は不正表示になること、OTC 医薬品については小売り用包装（場合によっては直接の容器）に添加物をアルファベット順に記載するとしている。その他の具体的な事項は規則（Code of Federal Regulation (CFR)）で規定されている。処方箋薬（生物製品を含む）、OTC 薬、共通事項それぞれに該当する規則は、分担報告書の方に記載されている。

(iii) EU

DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medical products for human use で、添加物の表示等も含め医薬品に関する規制がなされている。添加剤については以下のように定められている。

・6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS の 6.1 List of excipient の項に、少量であっても製品中に存在する添加物はすべて名称を記載すること。製造工

程で使用したものについては記載不要である。

・4.3 の禁忌、4.4 の重要な警告、使用上の注意に添加剤、製造工程の残留物に由来する注意事項を記載すること。注意事項の記載にあたっては、添加物表示に関するガイドライン (Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (July 2003)) を参照すること。なお、当該ガイドラインは、第 65 条に規定されるものであり、添加物表示についての規定が網羅的に記載され、Annex には、注意の必要な添加物と注意事項が記載されている。Directive 第 54 条には外箱表示の規定があり、添加物表示に関するガイドラインの Annex に規定する添加剤は外箱に記載することとされている (ただし、注射剤、局所・眼用の医薬品は全ての添加剤)。

さらに Directive 第 59 条の規定により、添付文書 (Package Leaflet) は、SPC に基づき作成すること、全ての添加剤の名称、添加物表示に関するガイドラインに基づき添加剤に関する注意事項を記載すること、第 63 条に基づき患者に理解しやすい用語で読みやすく記載すべきとされている。なお、欧州の OTC についても上記の規定に従うこととされている。

[V] 添加剤の使用状況に関する調査：

医薬品添加剤の公定規格集である第 16 改正日本薬局方、医薬品添加物規格 2003、同追補等に収載されるアレルギーを引き起こす食品を原料とする医薬品添加剤をリストアップした。表示が義務付けられている乳、小麦、落花生を原料とする無水乳糖および乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油の規格試験法を精査し、欧州薬局方、米国薬局方との比較を行った。

食品衛生法により加工食品において 7 つの食品の表示が義務付けられ、18 の食品の表示が推奨されている。これらの食品を原料とする医薬品添加剤のうち、第 16 改正日本薬局方および医薬品添加物規格 2003、同追補に収載されている医薬品添加剤を調査した。

乳糖水和物、無水乳糖は合計 3,000 以上の医薬品に使用されている。主に経口剤の賦形剤として使用される。コムギデンプンも同様に経口剤の賦形剤として使用されるが、使用されている医薬品は 17 製品であり、トウモロコシデンプンの 2379 製品、バレイショデンプンの 312 製品に比べ、日本での使用頻度は非常に低い。ラッカセイ油は水に溶けにくい有効成分を可溶化するために用いられるものであり、使用頻度は低い。本年度はこれら 4 種類の添加剤の規格試験法について、精査を行うとともに、欧州薬局方、米国薬局方との比較を行った。

無水乳糖、乳糖水和物は牛乳を原料とするものであり、カゼインなどの牛乳中のタンパク質の混在は乳に対してアレルギーをもつ患者にとって問題になる可能性が考えられる。第 16 改正日本薬局方の乳糖水和物、無水乳糖の各条において、アレルゲンを規制する規格試験法と考えられる試験が設定されている。純度試験として

「たん白質及び光吸収物質」の試験が設定されている。この試験では 1%水溶液について波長 210～220nm および 270～300nm における吸光度を測定し、それぞれの値が 0.25 以下および 0.07 以下であることが定められている。欧州薬局方、米国薬局方においても同じ規格試験法が採用されている。また、欧州薬局方や米国薬局方においては、経口用の乳糖の他に吸入剤用の乳糖を新たに薬局方に収載することをめざし、規格試験法の検討が行われているとの情報もある。

コムギデンプンを添加剤として使用する製品は 17 製品であり日本に使用頻度は少ないが、グルテンに対するアレルギーが知られている。欧州薬局方 (資料 2) や米国薬局方においては、総タンパク質量の規格試験法が設定されている。本試験はケルダール法により試料中の窒素量を測定し、その値をもとにタンパク量に換算を行うものである。規格値は窒素 0.05% 以下 (=タンパク質として 0.3% 以下) となっている。小麦粉からコムギデンプンを抽出する段階でタンパク質含量は

0.3%以下になること、および、Codex Alimentarius Standard 118-1981 (Gluten-Free Foods) によると0.3%以下であれば、小麦アレルギーの患者に有害反応が起きないと考えられる、ということが規格値の根拠とされている (Jakel D., Keck M.: Purity of Excipients. Ed. by Weiner M.L., Kotkoskie L.A., Excipient Toxicity and Safety, pp. 42, Informa, London (2007))。日本薬局方のコムギデンプンにおいて、総タンパク質の規格試験法は設定されていないが、現在、設定に向けて準備が進められている。

ラッカセイ油は2つの医薬品において使用されているのみである。第16改正日本薬局方のラッカセイ油の各条において設定されている規格試験法は、一般的に油脂に対して設定されているものがほとんどであり、落花生のアレルゲンに対する規格試験法は設定されていない。欧州薬局方や米国薬局方のラッカセイ油においても日本薬局方と同様の規格試験法が設定されている。

E. 結論

[I] 食物アレルギー原因食品中のアレルゲンに関する調査研究 : 医療用医薬品に使用されている添加物のうち、食物アレルギー原因食品に由来する主な添加物を対象とし、その特性等に関するこれまでの知見に関して調査研究を行った。また、大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品の中で、果実由来の添加物を使用しているものを取り上げ、これらの添加物の原料である果実類のアレルゲンタンパク質や交差反応性についての調査研究を行った。食物アレルギー原因食品に由来する添加物が医薬品あるいは化粧品に使用されている例は非常に多く、食物アレルギー患者への投与、あるいは新たな食物アレルギーの発症に関して注意を払うことが重要と思われる。

[II] 医薬品に含まれる食品成分によるアレルギーの国内における実態調査

調剤薬局に勤務する薬剤師を対象として医療用医薬品に添加されている食品成分が原因で

発症する食物アレルギーに関してアンケート調査を実施した。アンケートの回収率は78.3%と高値であった。医療用医薬品に含まれる食品成分が原因と思われる食物アレルギーの発症例について、対象となった薬剤師の2.5%が「発症例を経験した」と答えており、原因薬剤として、リゾチーム塩酸塩、カゼインナトリウムなどが挙げられた。医療用医薬品添加物に関する情報の入手方法としては、「添付文書から」と答えている薬剤師が最も多く、添付文書の重要性が再認識された。また、医療用医薬品に含まれる食品成分に関して、よりわかりやすい表示に対する要望が多かった。

[III] 過去の報告例の調査

医薬品添加物に含まれる食物を原料とするものの中で最も多く副作用報告、症例報告があったものは乳成分に含まれるカゼイン、鶏卵中に含まれるリゾチーム塩酸塩であった。症例報告は少数であるが本邦における食物由来医薬品添加物によるアレルギー症状誘発が起こることが明らかとなった。

[IV] 海外における添付文書及び副作用事例に関する調査

医薬品が含有する添加物の添付文書等への記載については、法的な規制によるもの若しくは業界の自主的な取り組みによるもの等の差はあるもの、原則的に含有する全ての添加物を表示するという点で、日米欧間で差は認められなかった。

添加物由来する注意喚起表示については、制度的には①EMA (欧州医薬品庁) からは Directive に基づく包括的なガイドラインが示されている、②米国ではアスパルテーム等の一部の添加物に関し規則が存在する、③我が国では必要に応じ個別に使用上の注意記載へ記載がされている、と差が認められた。

また、国内における医薬品毎の添加物に由来する注意喚起表示の状況は、ガイドライン等が存在しないこともあり、例えば水素添加フォスファチジルコリンを添加剤として含有している注射剤で卵アレルギー患者が原則禁忌である品目があ

る一方で、卵黄レシチンを添加剤として使用している注射剤で注意記載がない事例や、ゼラチンを添加剤として使用している医療用医薬品の坐剤でゼラチン過敏症の患者は禁忌とする品目がある一方で、同様の医療用医薬品の坐剤で注意喚起をしていない事例、亜硫酸塩を添加剤としている注射剤で亜硫酸塩に過敏症の患者を禁忌とする品目がある一方で、同様の注射剤で注意喚起をしていない事例等、統一がとられていないケースが認められた。同様に、有効成分として使用した場合や製造工程中で使用された場合でも差が認められた。

ただし、注意表示が必要か否かは、添加剤に起因する過敏症等の副作用症例の有無、アレルゲンとなるタンパクの含有量、投与経路、欧米の状況等を踏まえ検討すべきであり、現時点で全てに注意喚起が必要とは言えないと考える。

また、食品の表示においてはキャリーオーバーした添加物についても対象であり、今後の検討に当たっては、この点も留意する必要がある。

さらに、先発医薬品と後発医薬品での副作用発現の違いに添加物が関与しているか否かについては、副作用症例の状況と含有する添加物の関係についての調査が必要と考える。

[V] 添加剤の使用状況に関する調査

食品衛生法により表示が義務付けられている食品を原料とする医薬品添加剤のうち、無水乳糖、乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油の規格試験法について、海外の薬局方と比較検討した結果、無水乳糖と乳糖水和物の各条は日本、欧州、米国の3局で国際調和された結果、乳糖中のアレルゲンに関する規制は海外と同一であること、また、コムギデンプンに関しては、アレルゲンに関する規格試験法の追加に向けて作業が行われていることが分かった。一方、ラッカセイ油についてはアレルゲンを考慮した規格試験法は日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方のいずれにおいても設定されていなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

個別の研究報告書に記載済み。

H. 知的財産権の登録

なし

医薬品添加剤の安全性確保に関する研究

研究分担者 手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 部長

医療用医薬品に使用されている添加物のうち、食物アレルギー原因食品に由来する主な添加物を対象とし、その特性等に関するこれまでの知見に関して調査研究を行った。また、市販されている化粧品の中で果実由来の添加物を使用しているものを取り上げ、これらの添加物の原料である果実類のアレルゲンタンパク質や交差反応性についての調査研究を行った。食物アレルギー原因食品に由来する添加物が医薬品あるいは化粧品に使用されている例は非常に多く、食物アレルギー患者への投与、及び新たな食物アレルギーの発症に関して注意を払うことが重要である。今後、先発医薬品と後発医薬品における実際のアレルゲンタンパク質含有量の違い等に関する検討が必要と考えられる。

研究協力者

安達 玲子 国立医薬品食品衛生研究所
代謝生化学部 室長

A. 研究目的

現在、医薬品、化粧品、医薬部外品等には、様々な添加物が含有されているが、それらの中には食物アレルギーの原因となる食品に由来するものもある。近年わが国では、後発医薬品の普及が進められ、使用量が増大しているが、医薬品の主成分ではない添加物については、種類や含有量に関して先発医薬品と後発医薬品とで違いが生じる場合も考えられる。食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関してこのような違いがある場合、特に後発医薬品においてこのような添加物の含有量が多い場合には、当該食品に対してアレルギー症状を示す患者にとっては、後発医薬品を服用した際に食物アレルギーによる健康危害が生じる可能性がある。

また最近、食物アレルギー原因食品を添加物として含む化粧品を使用することにより、経口以外の経路(経皮あるいは経粘膜)でアレルギー原因物質が体内に吸収され、食物アレルギーを発症した症例が多数報告された。

このように、医薬品や化粧品等、通常の商品以外のものに添加物として含有される食物アレルギー原因食品についても注意を払うことが、食物アレルギーによる健康危害防止の観点から非常に重要となってきた。そこで本研究では、医薬品・化粧品等に含有される食物アレルギー原因食品について、その特性等に関する調査研究を行った。

B. 研究方法

[1]医薬品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

医療用医薬品に使用される添加物の中で、食物アレルギー原因食品に由来する主な添加物について、その特性等に関するこれまでの知見に関して調査研究を行った。

[2]化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

インターネット上の大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品 28,003 点を対象とし、香料等の目的で化粧品に多く使用され、また食物アレルギー原因食品であるものが多い果実類に関して、何らかの「果実」あるいは「果汁」を含有する化粧品の数を調

査した。またその中から 100 点を無作為に抽出し、実際に添加物として使用されている果実の種類を調査し、これらの果実類の食物アレルギー原因食品としての特性について、これまでの知見に関する調査研究を行った。

C. 研究結果

[1]医薬品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

食物アレルギー原因食品が医薬品の有効成分として使用されている例としては、牛乳タンパク質であるカゼイン(整腸剤の有効成分)、卵タンパク質であるリゾチーム(消炎酵素剤の有効成分)、大豆タンパク質(栄養剤の栄養成分)等が挙げられるが、医薬品の添加物として使用されている食物アレルギー原因食品には以下のようなものがある。

(1) 牛乳

牛乳に含まれるタンパク質の80%は不溶性タンパク質であるカゼインであり、20%は乳清タンパク質と呼ばれる水溶性タンパク質である。カゼインには α_{s1} -、 α_{s2} -、 β -、 κ -カゼインの分子種が存在する。また、乳清タンパク質には β -ラクトグロブリン、 α -ラクトグロブリン等が含まれる。これらの牛乳タンパク質のうち、 α_{s1} -カゼインと β -ラクトグロブリンのアレルゲン性が最も強いとされている。医薬品添加物としては、カゼインが賦形剤として使用される場合が多い。また、一部の注射剤にはカゼインの加水分解物であるカゼインペプトンが安定剤として使用されている。乳酸菌製剤の場合は、製造過程で使用する牛乳タンパク質が残存する可能性がある。医薬品添加物である乳糖は賦形剤として使用されており、牛乳から非常に高い純度で精製され使用されるが、その場合でも微量の牛乳タンパク質が残存することが報告されている。このように、牛乳タンパク質に由来する、あるいは牛乳タンパク質が残存する添加物を含有する医薬品は、牛乳タンパク質に対するアレルギー患者においてアレルギー症状を誘発する可能性があり、使用禁忌、あるいは注意が必要とされている。

(2) 卵

卵白は数10種類のタンパク質から構成されている。卵の主要なアレルゲンは、卵白タンパク質の約54%を占めるオボアルブミン、約11%を占めるオボムコイド、約3.5%を占めるリゾチーム等である。卵黄にもホスピチン等のアレルゲンが含有されることが報告されているが、アレルゲン性は低いとされている。医薬品添加物としては、卵黄レシチンが乳化剤として広く使用されている他、一部の注射剤では卵黄由来の安定剤が添加されている。これらはいずれも卵黄・卵白成分が混入する可能性があり、卵アレルギー患者に対しては原則禁忌、あるいは注意が必要とされている。

(3) 小麦

小麦タンパク質は、水に可溶性アルブミン、塩溶液に可溶性グロブリン画分(α -アミラーゼインヒビター、ペルオキシダーゼ等が含まれる)、70%エタノールに可溶性グリアジン、希酸・希アルカリに可溶性グルテニンに分類される。グルテニンは小麦タンパク質全体の約46%、グリアジンは約40%を占めている。グリアジンにはさらに α +, β +, γ +, ω +, の分子種が存在する。小麦アレルゲンとしては、グリアジン、グルテニン、 α -アミラーゼインヒビター、ペルオキシダーゼ等が報告されている。医薬品添加物としては、小麦粉は賦形剤やコーティング剤として使用されている。また、同じく賦形剤やコーティング剤、あるいは潤沢剤、糖衣剤として使用されている小麦デンプンにも小麦タンパク質が混入している可能性がある。これら小麦由来の医薬品添加物については、添付文書にアレルギーに関する記載はないが、注意が必要である。

(4) 落花生

落花生のアレルゲンは現在までにAra h 1からAra h 8までの8種類が同定されているが、主要アレルゲンはAra h 1とAra h 2の2種である。Ara h 1は貯蔵タンパク質であるビシリンファミリーに属するタンパク質で、落花生アレルギー患者の90%はAra h 1に対するIgE抗体を有することが報告されている。Ara h 2はconglutinファミリーに属するタンパク質であり、 α -アミ

ラーゼ/トリプシンインヒビター活性を有する。アレルギー患者のプリックテスト等によりAra h 1よりも強い反応性を示すことから、最も重要な落花生アレルギーであることが示唆されている。落花生に由来する医薬品添加物としては、ラッカセイ油が挙げられる。懸濁剤、賦形剤、溶解剤等として使用されている。落花生タンパク質の混入の可能性があるため、注意が必要である。

(5) 大豆

大豆のタンパク質の大部分は貯蔵タンパク質であるグロブリンであり、これらは11S、7S、2S、15Sに分類される。大豆アレルギーはこれまでに17種類ほど同定されているが、主要な3種のアレルギーは7Sグロブリンに分類されるタンパク質である。大豆アレルギー患者のIgE抗体と結合する頻度が65.2%と最も高いタンパク質はGly m Bd 30K (34kDa oil body-associated protein)である。残り2種のアレルギーは、IgE抗体との結合頻度がともに23.2%である、Gly m Bd 68K (β -コングリニンの α -サブユニット)、及びGly m Bd 28K (ビシリンファミリーに属する貯蔵タンパク質)である。また、シラカバ花粉症患者が大豆タンパク質を摂取した際にアレルギー症状を示す場合がある(クラスIIアレルギー)が、その際に重要な大豆アレルギーはGly m 4 (多種の植物の共通抗原であるPR-10に分類されるタンパク質)であることが報告されている。医薬品添加物としては、可溶化剤や賦形剤として用いられる大豆油や大豆レシチンがある。これらについては大豆タンパク質が残存している可能性があり、アレルギー患者への投与には注意が必要である。

(6) ゼラチン

ゼラチンはコラーゲンの熱変性物であり、コラーゲン分子の3重螺旋構造が熱変性によってほどけたものを主成分とするタンパク質混合物である。主に動物の皮膚や骨、じん帯等を酸またはアルカリ処理して得られる粗コラーゲンを水で加熱抽出することにより調

製する。ゲルや皮膜の形成能が高いことから、食品、医薬品、化粧品等において幅広く利用されている。原料とする動物種の違いによるわずかな構造の相違や、処理方法によるアミノ酸修飾の差異等により、アレルギー性が若干異なることが報告されている。医薬品添加物としては、安定剤、基材、コーティング剤、剤皮等、幅広い用途に用いられている。ゼラチンが添加物として使用されている医薬品は800品目以上あり、そのうち約75%はカプセルの基材として用いられている。ゼラチンを含有する医薬品が経口投与された場合は、口腔あるいは消化器官において分解され、アレルギー性はある程度低下すると考えられる。しかし、ゼラチンを含む坐剤1品目ではゼラチンに対して過敏症状を示す患者には禁忌となっており、また、ゼラチンを含む注射剤11品目では慎重投与とされている。いずれも投与により速やかに血中に移行するため、安全性に配慮されているものである。

[2]化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

本研究においては、化粧品類に香料等の目的で多く利用されており、また食物アレルギー原因食品が多くある果実類について、化粧品類における使用頻度、及び使用されている果実の種類について調査・検討を行った。インターネット上の大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品類 28,003 点を対象として調査したところ、何らかの「果実」、「果汁」を含有するものが、それぞれ 1,120 点及び 714 件あり、全体の約 4.0%及び約 2.5%であった。また、何らかの「果実」あるいは「果汁」を含有する化粧品類から無作為抽出した 100 点について、含有される果実類の種類及び品目数を調査した。その結果を下表に示す。

表. 「果実」あるいは「果汁」を含む化粧品类100点中に含まれる果実類の種類及び品目数

果実	品目数 (全100点中)
レモン	57
オレンジ	55
リンゴ	46
グレープフルーツ	43
ライム	40
パパイヤ	8
パイナップル	7
マンゴー	7
ユズ	7
スイカ	7
キウイフルーツ	3
モモ	3
メロン	3
ブドウ	3
キイチゴ	3
バナナ	2
ポンカン	1

現在のアレルギー物質を含む食品の表示制度において、特定原材料に準ずるものに指定されている、オレンジ、キウイフルーツ、モモ、リンゴ、バナナは全て含まれている。また、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム等、柑橘系の果実が多く用いられているが、これは主に香料として使用されているためと考えられる。これらの果実類に対するアレルギー及びアレルギーについては、以下のとおりである。

(1) リンゴ、モモ

これらはバラ科に属する果実類であり、食物アレルギーの原因となることがよく知られている。Bet v 1 類似タンパク質、LTP (lipid transfer protein)、プロフィリン等のタンパク質が主なアレルギーであることが報告されている。Bet v 1 はシラカバ花粉症患者の95%以上が反応するシラカバ花粉の主要抗原である。バラ科植物の果実類には Bet v 1 類似タンパク質が含まれているため、リンゴやモモはシラカバ花粉と交差反応性を示す。そのため、これらの果実類は、シラカバ花粉によって感作され、果実類を摂取した時にアレルギー症状が現れる(主に口の中に症状が現れるの

で、口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome, OAS) と呼ばれる) タイプのアレルギーの原因食品となる。LTP は植物の生体防御タンパク質の1種であり、pathogenesis-related protein-14 (PR-14) に分類される。熱や酸に強く分解されにくいいため、LTP が原因でアレルギー反応を起こした場合には重篤な症状を呈する場合がある。また、プロフィリンは細胞骨格系のアクチンに結合するタンパク質の1種である。これらのアレルギータンパク質は果実類、野菜類等、植物界に広く分布する共通アレルギーである。

(2) 柑橘類

柑橘類の主要アレルギータンパク質としては、Germin-like protein、プロフィリン、LTP がよく知られている。プロフィリン、LTP については前述のとおりである。Germin-like protein も LTP 同様、植物の生体防御タンパク質の1種であり、PR-16 に分類される。また、柑橘類はカモガヤ等のイネ科植物と交差反応性を示すことが知られており、カモガヤ花粉症患者が合併している OAS の原因食品となることが報告されている。

(3) キウイフルーツ

わが国における食物アレルギーの原因物質調査において、キウイフルーツは果実類の中で最も症例数が多い品目である。アレルギータンパク質には、アクチニジン、thaumatin-like protein (TLP) 等がある。アクチニジンはシステインプロテアーゼに属するプロテアーゼであり、キウイフルーツの主要アレルギータンパク質である。TLP は植物の生体防御タンパク質の1種であり、PR-5 に分類される。また、キウイフルーツは後述するラテックスフルーツ症候群の原因食品となることが知られている。

(4) バナナ

バナナの主要アレルギータンパク質は、 β -1,3-グルカナーゼ、クラスIキチナーゼ、プロフィリンである。 β -1,3-グルカナーゼ及びクラスIキチナーゼは、多糖の分解酵素であり、それぞれ、PR-2、PR-3 に分類されている。バナナはブタクサの花粉と交差反応性を

示すため、ブタクサ花粉症の患者はバナナに対して OAS 症状を示す場合が多い。また、バナナはラテックスアレルギー患者が野菜や果物に対する OAS を高頻度に合併するラテックスフルーツ症候群 (LFS) の原因食品として知られている。LFS は、ラテックスの抗原である β -1,3-グルカナーゼやクラスIキチナーゼ等が果物・野菜類との共通抗原となっているために起こるものである。バナナの他、アボカドやキウイフルーツも LFS の原因食品となることが知られている。

(5) パパイア、マンゴー

パパイア、マンゴー等、いわゆるトロピカルフルーツに対するアレルギーは、比較的新しく報告されたものである。主な症状は、他の果実類と同様に OAS である。パパイアの主要アレルゲンは、システインプロテアーゼであるパパインの前駆タンパク質である。マンゴーのアレルゲンとしてはプロフィリンが報告されている。また、パパイア、マンゴーともラテックスとの中等度の交差反応性が報告されており、ラテックスアレルギー患者は注意が必要である。

(6) メロン、スイカ

これらはウリ科の果実類である。メロンの主なアレルゲンとしては、セリンプロテアーゼである cucumisin、プロフィリン、PR-1 タンパク質が知られている。また、スイカアレルゲンとしてはプロフィリン様タンパク質が報告されている。ウリ科の果実類も他の果実類と同様に OAS の原因食品である。メロン、スイカともに、オオアワガエリ等のイネ科植物やブタクサ等のキク科植物の花粉との抗原交差性を示す。またメロンは、シラカバ、オオバヤシャブシ等カバノキ科の植物の花粉と抗原交差性を示すことが報告されている。

D. 考察

[1]医薬品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

現在のわが国におけるアレルギー物質を含む食品の表示制度においては、表示が義務付けられている「特定原材料」として、卵、牛乳、小麦、そば、落花生、

えび、かこの 7 品目、また、表示が推奨されている「特定原材料に準ずるもの」として、あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチンの 18 品目、合計 25 品目が指定されている。

本研究において取り上げた、医薬品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する主要な添加物は、いずれも上記 25 品目に含まれる食物アレルギーの原因食品として重要な食品に由来するものである。従って、このような添加物を含有する医薬品の使用にあたっては、患者の食物アレルギーの履歴の確認等、細心の注意を払うことが必要となる。また、今回は医療用医薬品の添加物を対象として調査研究を行ったが、一般用医薬品の場合も同様である。医療用医薬品のように医師から注意を与えられることがないため、患者側で注意することが特に必要であろう。また、今後、先発医薬品と後発医薬品の間の、実際のアレルゲンタンパク質量の相違等についても検討が必要である。

[2]化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関する調査研究

加水分解コムギ末を含有する石けんを洗顔に使用したことにより小麦に対する重篤な食物アレルギー（小麦含有食品を摂取した後の運動時にアナフィラキシー反応等の全身性のアレルギー症状を呈する（食物依存性運動誘発アナフィラキシー））を発症した症例が多数報告されたことから、平成 22 年 10 月 15 日、厚生労働省より通知「加水分解コムギ末を含有する医薬部外品・化粧品の使用上の注意事項について」が発出され、加水分解コムギ末を含有する医薬部外品及び化粧品に関して注意喚起が行われた。このように、現在、医薬品だけではなく医薬部外品や化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に関しても注意が必要な状況である。化粧品に含有される食物アレルギー原因食品に由来する添加物としては、今回は、香料等の目的で使用頻度が高く、かつ食物アレルギー原因食品が多い果実類に関して、インターネット上の大手通信販売サイトにおいて販売され

ている化粧品類28,003点を対象として調査したところ、何らかの「果実」あるいは「果汁」を成分として含有するものが2-4%程度あり、また、使用されている果実の種類としては柑橘類やリンゴが多いことが示された他、バナナやトロピカルフルーツ類、ウリ科植物等も使用されていることが明らかとなった。これらの果実類は食物アレルギーの原因食品となることが知られている。前述の加水分解コムギ末の例のように、化粧品に使用されている添加物による食物アレルギー発症の実際の事例が報告されている現状では、化粧品の使用に際しても食物アレルギーに関して十分な注意を払うことが必要と考えられる。

E. 結論

医療用医薬品に使用されている添加物のうち、食物アレルギー原因食品に由来する主な添加物を対象とし、その特性等に関するこれまでの知見に関して調査研究を行った。また、大手通信販売サイトにおいて販売されている化粧品の中で、果実由来の添加物を使用しているものを取り上げ、これらの添加物の原料である果実類のアレルゲンタンパク質や交差反応性についての調査研究を行った。食物アレルギー原因食品に由来する添加物が医薬品あるいは化粧品に使用されている例は非常に多く、食物アレルギー患者への投与、あるいは新たな食物アレルギーの発症に関して注意を払うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 手島玲子, 中村亮介: 食品中のアレルゲンの予測, 日本食品衛生学会誌, 52, 1-9 (2011)
- 2) 穠山浩, 安達玲子, 手島玲子: アレルゲン解析と検知法, ぶんせき, No. 8, 397-404 (2010)
- 3) 安達玲子: アレルギー物質を含む食品の検査法 (平成22年1月シンポジウム (「食物アレルギーを巡る最近の動向」)), 日本食品衛生学会誌, 51(5), J359-J361 (2010)

2. 学会発表

- 1) 手島玲子: アレルゲン検査の現状と課題, 第47回日本小児アレルギー学会 (2010.12.)
- 2) Teshima R.: Regulation of foods containing allergens in Japan. Symposium on "Frontiers in Food Allergen Risk Assessment" 2010. 10. 20-22. Nice, France
- 3) 手島玲子: 食物アレルギーと食の安全安心を考える. 平成22年度 岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション, 盛岡市 (2011.2)
- 4) 安達玲子: アレルギー物質を含む食品の表示の検査法と表示制度の動向について. 日本水産学会水産利用懇話会平成22年度第2回講演会, 藤沢市 (2011.2)

G. 知的財産権の登録

なし

H. 参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>)
- 2) 医薬品添加物事典 2007(編集:日本医薬品添加剤協会、(株)薬事日報社、2007)
- 3) 食物アレルギー(監修:斎藤博久、(株)診断と治療社、2007)
- 4) 食物アレルギーA to Z(編集:中村丁次ら、第一出版(株)、2010)

医薬品及び食品のアレルギーに関する研究

研究分担者 板垣 康治 北海道文教大学 人間科学部健康栄養学科 准教授

研究要旨

医療用医薬品に有効成分、あるいは添加剤として含まれる食品成分が原因で誘発される食物アレルギーについて、その実態を明らかにすることを目的とした。調剤薬局に勤務する薬剤師を対象として医療用医薬品に添加されている食品成分が原因で発症する食物アレルギーに関してアンケート調査を実施した。アンケートの回収率は78.3%と高値であった。医療用医薬品に含まれる食品成分が原因と思われる食物アレルギーの発症例について、対象となった薬剤師の2.5%が「発症例を経験した」と答えており、原因薬剤として、リゾチーム塩酸塩、カゼインナトリウムなどが挙げられた。医療用医薬品添加物に関する情報の入手方法としては、「添付文書から」と答えている薬剤師が最も多く、添付文書の重要性が再認識された。

協力研究者

岡崎 光洋(北海道薬科大学社会薬学系医薬情報解析学分野)

手嶋 哲子(北海道文教大学人間科学部健康栄養学科)

A. 研究目的

医薬品には有効成分、あるいは添加物として多くの食品成分が添加されている。医薬品における添加物とは、有効成分以外の物質であり、製剤化、品質の安定などを目的として使用されている。添加物は安全であり、有効成分の効果に影響を与えないものである必要があるため、経験的に安全性等が確認されている食品成分が多く利用されている。しかし、使用されている医薬品用添加物のなかには、乳や卵由来の成分など食物アレルギーを発症する可能性があるものも含まれている。そこで、本研究では、本邦において、医薬品添加物として使用されている食品成分が原因と考えられる食物アレルギーの発症に関して、調剤薬局に勤務する薬剤師に対するアンケート調査により、その実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

北海道内の調剤薬局に勤務する薬剤師に対して、医療用医薬品に添加されている食品成分が原因で発症する食物アレルギーに関して、別紙に示した項目についてアンケート調査を実施した。調査用紙は調剤薬局を経営する会社から各調剤薬局へFAXにて送信し、各調剤薬局に所属するすべての薬剤師へアンケート用紙を配布し、回答後、同様にFAXにてアンケート依頼者(分担研究者)へ返信する方法で実施した(別紙参照)。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヒト由来試料を用いた実験等は行わないため、倫理面の配慮は必要ないと考える。

C. 研究結果

1. 回答数

対象となった薬剤師数は309名、うち回答が得られたのは242名であり、回答率は78.3%と比較的高い値となった(表1)。