



医薬品安全性情報 Vol.14 No.23 (2016/11/17)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 2016年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報.....2

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- 医薬品の製品表示をさらに明確化6

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.37 No.3
 - 薬剤性の女性化乳房9
 - 大豆ベースの医薬品添加物—落花生アレルギー患者にとって問題となるか? 13

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は一切負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.23 (11/17) R01

【米FDA】

●2016年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) April - June 2016

Surveillance

通知日: 2016/09/30, 2016/10/05 (更新日)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm523358.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて、2016年4～6月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報、およびその医薬品名を示したものである^B。



表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

販売名(一般名) または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報(2016年10月4日時点)
抗うつ薬	ストレス心筋症	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
βインターフェロン: ・ interferon beta-1a 注射剤, 皮下注 ・ interferon beta-1b 皮下注 ・ peginterferon beta-1a 皮下注	薬剤誘発性ループス	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Corlanor (ivabradine) 錠剤	心拍数低下作用のある薬剤(β遮断薬, clonidine, digoxin, diltiazem, ivabradine, verapamil など)との併用により、徐脈のリスクが高まる可能性あり	FDAは、入手情報にもとづき、現時点でivabradineに関する措置は不要と決定。 心拍数低下作用のある他の薬剤の製品表示の「薬物相互作用」の項が、ivabradineとの併用時の徐脈に関する情報を盛り込んで改訂された。 製品表示の検索サイト: Drugs@FDA

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.18 (2016/09/08)を参照。(訳注)

<p>DPP-4^C阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> ・ linagliptin ・ alogliptin ・ sitagliptin ・ saxagliptin 単剤および合剤</p>	<p>類天疱瘡</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>
<p>Diphenhydramine</p>	<p>QT延長</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>
<p>直接作用型抗ウイルス薬: <ul style="list-style-type: none"> ・ Daklinza (daclatasvir) 錠剤 ・ Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) 錠剤 ・ Olysio (simeprevir) カプセル ・ Sovaldi (sofosbuvir) 錠剤 ・ Technivie (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) 錠剤 ・ Viekira Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir配合錠 + dasabuvir錠) ・ Zepatier (elbasvir/ grazoprevir) 錠剤 </p>	<p>B型肝炎ウイルス再活性化</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p> <p>Drug Safety Communication: Direct-acting antivirals Drug Safety Communication (October 4, 2016)</p>
<p>Entresto (sacubitril/valsartan) 錠剤</p>	<p>スタチン系薬との併用による横紋筋融解症のリスク</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>
<p>第一, 第二世代のヒスタミンH1受容体拮抗薬</p>	<p>痙攣発作</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>
<p>フルオロキノロン系抗菌薬</p>	<p>薬剤誘発性の副作用</p>	<p>活動・動作障害を引き起こす (disabling), 不可逆性となり得る重篤な有害反応に関する情報を記載して, 製品表示の「枠組み警告」と「警告および使用上の注意」の項が改訂された。</p> <p>製品表示の検索サイト: Drugs@FDA</p> <p>Drug Safety Communication: Fluoroquinolone antibiotics Drug Safety Communication (May 12, 2016)^D</p>
<p>Granix (tbo-filgrastim) 皮下注用注射剤</p>	<p>糸球体腎炎</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>

^C dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4)

^D 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.11 (2016/06/02)

Harvoni (ledipasvir/ sofosbuvir) 錠剤	ledipasvir/sofosbuvir 合剤と lopinavir/ritonavir 合剤との薬物相互作用	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ^E	間質性肺疾患	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
・ Hydralazine hydrochloride 錠剤 ・ Hydroxyzine hydrochloride 錠剤 ・ Hydroxyzine pamoate カプセル	Hydroxyzine と hydralazine との混同による投薬関連過誤の報告が増加	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
Krystexxa (pegloticase) 静注用注射剤	溶血性貧血およびメトヘモグロビン血症	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
眼科用製品: 容器の蓋の構造	製造上の問題: 不正開封防止用リングの緩みまたは固定不足のため、点眼しようとしてボトルを傾けたり逆さまにした時にリングがボトルの首から外れて患者の目に落ちて来る可能性あり。	FDA は、不正開封防止用リングをしっかりと固定するか、容器の蓋の構造を変更することにより容器の蓋のデザインを変更するよう求めた。 Drug Safety Communication: Ophthalmic Products Drug Safety Communication (3/15/16)
Opsumit (macitentan) 錠剤	肝および肝胆道系障害	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
Rapivab (peramivir) 静注用注射剤	アナフィラキシー/血管浮腫	製品表示の「禁忌」、「警告および使用上の注意」、「副作用」、「市販後副作用報告」、および「患者カウンセリング情報」の項が、過敏反応およびアナフィラキシーに関する情報を記載して改訂された。 製品表示: Rapivab labeling
SGLT2 ^F 阻害薬: ・ dapagliflozin ・ empagliflozin ・ canagliflozin 単剤および合剤	急性膵炎	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
Tecfidera (dimethyl fumarate) 遅延放出型カプセル	特異体質性の薬物性肝障害 (DILI) ^G	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
・ Lamisil (terbinafine hydrochloride) 錠剤 ・ Terbinafine hydrochloride 含有経口剤	血栓性微小血管症	FDA は規制措置が必要か否か評価中。

^E スタチン系薬(訳注)

^F sodium-glucose cotransporter-2(ナトリウム・グルコース共輸送体2)

^G drug-induced liver injury

Tracleer (bosentan) 錠剤	アナフィラキシー 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群)	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> ・ Treanda (bendamustine hydrochloride) 点滴静注剤 ・ Bendeka (bendamustine hydrochloride) 注射剤 	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群)	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> ・ Treanda (bendamustine hydrochloride) 注射剤 ・ Bendeka (bendamustine hydrochloride) 注射剤 	肝および肝胆道系障害	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
Unituxin (dinutuximab) 静注用注射剤	横断性脊髄炎	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> ・ Vistaril (hydroxyzine pamoate) カプセル, 懸濁液 ・ Xyzal (levocetirizine dihydrochloride) 錠剤, 溶液 ・ Zyrtec (cetirizine hydrochloride) 錠剤, カプセル, 小児用シロップ 	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)	FDA は規制措置が必要か否か評価中。
Zecuity (sumatriptan iontophoretic 経皮吸収型製剤)	熱傷および瘢痕	<p>Teva 社は, Zecuity パッチ剤に関連する熱傷および瘢痕の原因を調査するため, 販売, 製造, 流通を一時停止している。</p> <p>FDA は引き続きこの問題の評価と, 規制措置の必要性について検討する。</p> <p>Drug Safety Communication: Zecuity Drug Safety Communication (06/10/16)</p>
Zydelig (idelalisib) 錠剤	致死性の感染症	FDA は規制措置が必要か否か評価中。

Vol.14 (2016) No.23 (11/17) R02

【 豪TGA 】

●医薬品の製品表示をさらに明確化

Australia's medicine labels are becoming clearer

Labelling & packaging

通知日:2016/09/05

<http://www.tga.gov.au/australias-medicine-labels-are-becoming-clearer>

医薬品の製品表示は、今後4年間かけて必要な情報を一層見やすくするための変更が行われる。



(抜粋)

◇新規則での製品表示の変更点

TGAは医薬品に関する重要な情報を一層見やすくするため、製品表示の変更に取り組んでいる。今回の変更は、長年の協議の結果を受けて行うものであり、これによりオーストラリアの医薬品の製品表示は国際基準と肩を並べることになる。

◇有効成分を分かりやすく表示

有効成分とは、医薬品に含まれ、効果を発揮する成分である。

Paracetamol, ibuprofen, insulinはおそらく誰もが知っていると思われるが、これらはすべて有効成分である。新たな製品表示規則では、有効成分を今より目立たせるよう求めている。通常、医薬品のパッケージの正面に、販売名の隣か下に記載されることになる。多くの場合、有効成分は読みやすいよう、正面のラベルに大きな文字で印刷されることになる。



患者は自身が服用しているものが何か知るために、医薬品の製品表示に記載された有効成分を必ず確認すること。

◇医薬品情報をさらに明確化

ほとんどのOTC薬には、医薬品の安全使用のため、**健康に関わる重要な情報**(critical health information)が特徴的な表形式で示される。OTC薬は処方箋なしで購入できる医薬品である。

新規則では、見つけやすいよう、健康に関わる重要な情報が常に一定の順序で記載される。

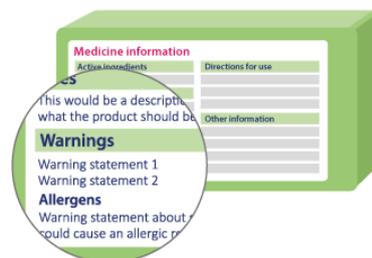
医薬品を使用する前には、必ず健康に関わる重要な情報を確認すること。



◇製品表示の情報量が増加

新規則では、製品表示に、アレルギー反応を生じさせる可能性のある物質をこれまでより多く記載するよう求めている。このような物質には、甲殻類、魚、卵、大豆、牛乳、木の実などがある。

非処方箋薬については、この情報は製品表示に記載される。処方箋薬については、この情報は製品表示に記載されるか、またはConsumer Medicine Information (消費者向け医薬品情報)リーフレットに記載され、それを読むよう促す注意書きがパッケージに記載される。



◇重要な情報の記載スペースを拡大

新規則では、調剤ラベル用の最小スペースが確保される。これは医師からの情報が記載されたもので、薬剤師が処方箋薬に貼付する。

このスペースが確保されることにより、薬剤師は調剤ラベルを貼りやすくなり、他の重要な情報の上に重ねて貼ってしまうことがなくなる。

◇医薬品の製品表示を変更する理由

オーストラリアの医薬品の製品表示に関する規定は、製薬業界、医療従事者、地域との長年にわたる協議を経て、変更されることとなった。この変更により、オーストラリアの医薬品の製品表示は最新の方式となり、国際基準と肩を並べることになる。それにより、オーストラリア国民は、より多くの情報にもとづいて医薬品を選択し、医薬品をより安全に使用できるようになる。

◇製品表示の変更時期

新規則は2016年8月31日から発効した。医薬品製造業者がそれぞれの製品表示を変更し、在庫品を販売するための時間的猶予を与えるため、4年間の移行期間が設けられている。すなわち、2016年8月31日以降、変更された製品表示を目にするようになるが、変更前の製品表示もまだ見ることがある。移行期間中は両方の方式が認められ、製造業者は従来の規則または新規則のいずれかに従う必要がある。

2020年9月1日からすべての医薬品の製品表示は新規則に従う必要がある。

◇AUST R番号とAUST L番号

オーストラリアで販売される医薬品には、AUST RまたはAUST Lのいずれか一方の番号が付けられる(両方つけられることはない)。

◇AUST Rの医薬品

AUST Rの医薬品 (registered medicineともいう)は、販売可能となる前に品質、安全性、および有効性が評価される。これには処方箋薬すべてと、多くのOTC薬が含まれる。

AUST Rのついた番号は、その医薬品がより厳しい管理と規制を受けていることを意味する。

◇AUST Lの医薬品

AUST Lの医薬品 (listed medicineともいう)は、低リスクの大衆薬である。軽微な健康問題に使用され、AUST Rより規制が弱い。

Listed medicineには、魚油、マルチビタミン剤、ハーブ薬、ホメオパシー製品などがある。

◇保管条件

製品表示には、製品の保管方法を記載する必要がある。適正に保管しなかった場合、有効性を失う医薬品もある。

◇使用期限

食品の消費期限と同じようなものである。医薬品は決して使用期限以降に使用すべきではない。有効性を失う可能性があり、さらには安全性が低下することもある。

◇バッチ番号および企業の住所

問題が見つかった場合、バッチ番号、および供給元とその住所を手掛かりに医薬品をトレースすることができる。

関連情報

- 製品表示の新方式に関する製造業者向け情報

Information to help sponsors understand the new labeling requirements and timing of changes.

<http://www.tga.gov.au/labelling-changes-information-sponsors>

- 製品表示に関するガイダンス

Medicine labels: Guidance on TGO 91 and TGO 92

<http://www.tga.gov.au/medicine-labels-guidance-tgo-91-and-tgo-92>

参考情報

※オーストラリアでは医薬品について古い一般名が一部残っていることから、2016年4月～2020年4月の4年間の移行期間中に、一般名表記を国際一般名 (International Nonproprietary Name, INN) に合わせて変更することになっている。詳細は下記参照:

Medicines Safety Update, Volume 7, Number 2, April 2016

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-7-number-2-april-2016>

Vol.14 (2016) No.23 (11/17) R03

【NZ MEDSAFE】

●薬剤性の女性化乳房

Drug-induced Gynaecomastia

Prescriber Update Vol.37 No.3

通知日:2016/09/01

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20September%202016.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2016/Drug-induced-gynaecomastia.htm>

◇重要なメッセージ

- 女性化乳房の全症例の10～25%は、医薬品が原因である。
- 女性化乳房が発現した男性患者では、薬剤の使用開始後しばらく経過していても、薬剤性である可能性を考慮に入れること。
- 女性化乳房は原因薬の使用中止後も持続することがある。



CARM (有害反応モニタリングセンター)^Aは先頃、omeprazole (20 mgを1日2回)を10年間服用後に両側性女性化乳房を発現した男性患者の症例報告¹⁾を受けた。

女性化乳房は、乳房組織内でエストロゲンの作用とアンドロゲンの作用の間のバランスが崩れることで男性の乳腺組織が増殖した良性病変である²⁻⁶⁾。

女性化乳房の全症例の10～25%は、医薬品が原因であると推定されている^{2,4,5)}。

◇診 断

男性患者での乳腺組織増殖の原因としては、女性化乳房、偽性女性化乳房、あるいは乳癌が考えられる。原因の識別には理学的検査が必要である²⁻⁵⁾。乳癌が疑われる場合は、乳房の画像診断や超音波検査が検討される^{2,3,5)}。

女性化乳房の診断が確定された場合、原因として医薬品やOTC薬などを検討すること(「原因薬」の項を参照)²⁻⁶⁾。

女性化乳房の原因がはっきりしない患者では、臨床検査が役立つ場合がある。検査対象は、肝臓、腎臓、甲状腺機能などである²⁻⁵⁾。一部のホルモン(テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、hCG、プロラクチンなど)の精密検査も、ホルモンバランスの乱れを検出するには有用と考えられる²⁻⁵⁾。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇原因薬

医薬品が女性化乳房を引き起こす機序として、次のようなものが考えられる^{4,5)}。

- 血清中のエストロゲン値上昇またはエストロゲン様活性の上昇
- テストステロン値の低下
- 性腺機能低下
- 抗アンドロゲン作用
- プロラクチン値の上昇

女性化乳房の原因薬として報告されている医薬品には、よく処方されている医薬品が多い。表1は、女性化乳房との関連がみられた医薬品の例である^{2,3)}。

女性化乳房の原因として医薬品以外で報告されていたのは、アルコール、amphetamine、ヘロイン、マリファナ(大麻)、フィトエストロゲン(ハーブ医薬品の一部に含有)などである^{2,3,4,7)}。

表1: 女性化乳房との関連が報告された医薬品(すべてを網羅したリストではない²⁻⁷⁾)

エビデンスの質*	医薬品および/または医薬品クラス
Good	bicalutamide, cyproterone, dutasteride, finasteride, flutamide, goserelin, ketoconazole, leuprorelin, エストロゲン, spironolactone
Fair	アルキル化薬, 蛋白同化ステロイド, efavirenz, nifedipine, omeprazole, オピオイド系薬, risperidone, verapamil

* 医薬品と女性化乳房との関連の強さに関するエビデンスの質の分類。

Good: 無作為化比較試験のシステマティックレビュー, 無作為化プラセボ対照試験, 前向きコホート研究(同時対照群あり/なし)で妥当な病態生理学的説明のあるもの。

Fair: 後ろ向き研究, 症例対照研究, または妥当な病態生理学的説明のある症例集積研究。

◇ニュージーランドでの症例

2016年6月30日までに、CARMには医薬品との関連が疑われる女性化乳房の症例が124例報告されている(報告症例の4.8%は女性)。一部の報告には2つ以上の医薬品が記載されていたため、報告された被疑薬の数は135であった。これらの報告症例の平均年齢は58歳であった。

最も報告の多かった医薬品の上位10品目を図1に示す。これらの医薬品が全報告の65%を占めている。これら(81例)のうち67例で、発現までの期間が報告されていた。6例では発現までの期間が1カ月以内, 61例では1年かそれ以上と報告されていた。

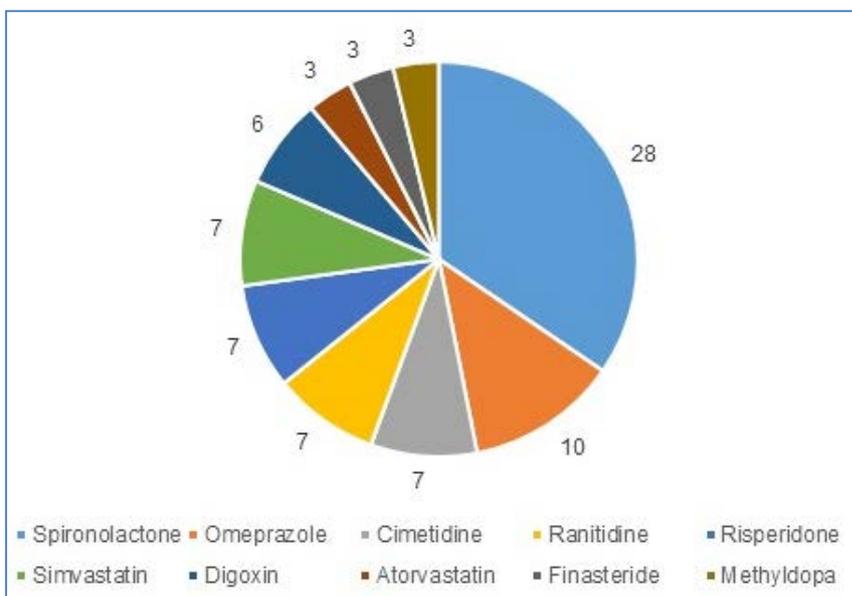


図1: 女性化乳房と関連のあった医薬品の上位10品目 (CARMデータベース収載の報告数)

◇管理

薬剤関連の女性化乳房が疑われた場合、可能な限り医薬品を退薬または中止すべきである^{2,4)}。同じクラスの他の医薬品で女性化乳房との関連が低いものに切り替えることにより、女性化乳房の再発を予防できると考えられる²⁾。

原因薬の使用中止後1カ月以内に、乳腺組織の圧痛や軟化が低減するはずであるが、女性化乳房が1年以上持続し、繊維症がみられた場合には、外科手術を要することがある²⁻⁶⁾。

文献および関連資料

- 1) CARM case ID 119664. URL: www.medsafe.govt.nz/Projects/B1/adrsearch.asp
- 2) Deepinfer F, Braunstein GD. 2012. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opinion on Drug Safety* 11(5): 779–795.
- 3) Braunstein GD. 2007. Gynecomastia. *The New England Journal of Medicine* 357: 1229–1237.
- 4) Eckman A, Dobs A. 2008. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opinion on Drug Safety* 7(6): 691–702.
- 5) Narula HS, Carlson HE. 2014. Gynaecomastia – pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 10: 684–698.
- 6) Carlson HE. 2011. Approach to the Patient with Gynecomastia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 15–21.
- 7) Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. 2012. Drug-Induced Gynecomastia. *Pharmacotherapy* 32(12): 1123–1140.

薬剤情報

- ◎Spironolactone〔スピロラクトン(JP), アルドステロン拮抗薬, 高血圧治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Simvastatin〔シンバスタチン(JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール(JP), Omeprazole Sodium, オメプラゾールナトリウム, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Digoxin〔ジゴキシン(JP), ジギタリス配糖体, 心不全治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Cimetidine〔シメチジン(JP), H₂ 受容体拮抗薬, 消化性潰瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Atorvastatin〔アトルバスタチンカルシウム水和物, Atorvastatin Calcium Hydrate (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ranitidine〔ラニチジン塩酸塩, Ranitidine Hydrochloride (JP), H₂ 受容体拮抗薬, 消化性潰瘍治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Finasteride〔フィナステリド, 5 α -還元酵素II型阻害薬, 前立腺肥大症治療薬, 男性型脱毛症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内での適応は男性における男性型脱毛症のみ。
- ◎Risperidone〔リスペリドン, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Methyldopa〔メチルドパ水和物, Methyldopa Hydrate (JP), 高血圧治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.14 (2016) No.23 (11/17) R04

【NZ MEDSAFE】

●大豆ベースの医薬品添加物—落花生アレルギー患者にとって問題となるか？

Soya-based Excipients – a Problem for People with Peanut Allergy?

Prescriber Update Vol.37 No.3

通知日:2016/09/01

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20September%202016.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2016/soya-based-excipient-allergy.htm>

◇重要なメッセージ

- 落花生(ピーナッツ)アレルギー患者のうちの少数は、大豆にもアレルギーがある。
- ダイズ油とラッカセイ(arachis)油は、医薬品添加物として使用されることがある。
- ダイズ油またはラッカセイ油の中の残留タンパク質に関して、アレルギー患者にとっての安全な摂取量は確定していない。
- 製薬会社に対し、これらの添加物に関して欧州のガイドラインに従うこと、また医薬品にダイズ油および/またはラッカセイ油が含有されている場合には医療従事者および患者に対して注意を促すようにすることを推奨する。



落花生はマメ科植物の*Arachis hypogaea*の種子である¹⁾。落花生アレルギーの有病率は、人口の約1%と推定されている²⁾。落花生アレルギーは症状が重く、長く持続するため、ほとんどの食物アレルギーに比べ、より大きな懸念が生じている³⁾。

大豆はマメ科植物の*Glycine max*の種子である。大豆アレルギーは通常、小児期に発症する。成人での有病率についてはデータが乏しいが、約0.4%と推定されている³⁾。単独の大豆アレルギーはまれであるように見える。大豆アレルギーをもつ小児の88%は、落花生アレルギーも有する³⁾。大豆アレルギーの症状は、アトピー性皮膚炎、腸炎などである³⁾。大豆によるアナフィラキシーはごくまれである。大豆に含まれる抗炎症作用をもつ成分が、アレルギー反応を抑えると想定されている³⁾。大豆の摂取後に死亡したと報告された少数の症例では、患者は重度の落花生アレルギーも有していた³⁾。

食物アレルギーは、免疫学的機序により次の2つに分類できる。

- 免疫グロブリンE(IgE)依存性の症状(アナフィラキシーを含む)
- 非IgE依存性の消化器症状;摂取後約48時間でピークに達する。

食物アレルギーが疑われる場合の診断には、いくつかの方法が用いられている⁴⁾。

- 皮膚でのプリックテスト;偽陽性率が高く、アレルギーがあることよりむしろ感作されている状態であることを示す。

- 食物特異的IgEをELISA法または免疫ブロット法で測定
- 二重盲検プラセボ対照法での食物負荷試験
- 皮膚でのパッチテスト
- 好塩基球活性化試験

これらの検査結果の中には、あるアレルゲンに感作されていることを示すだけであり、アレルギーを有することを必ずしも示すわけではないものもある。

交差反応性は交差感作性ほど多くはみられない。交差感作性は一般に、皮膚テストやIgEテストでは陽性であるが、臨床的にはアレルゲンに寛容であることを意味する。それに対し、交差反応性は、臨床症状が発現することを意味する⁵⁾。

交差反応性は、タンパク質表面に、抗体結合が可能な共通の立体構造が存在することに依存し、同じファミリーに属するタンパク質間でよくみられる¹⁾。同じ属の植物(マメ科植物など)は類似したタンパク質をもつ可能性が高い。

落花生には12のアレルゲンが含まれていることが知られており、それらは次の6つのファミリーに分類される^{1,2)}：

- クピンスーパーファミリー(Ara h 1, 3)
- プロラミンスーパーファミリー(Ara h 2, 6, 7, 9)
- プロフィリンファミリー(Ara h 5)
- Bet v 1関連タンパク質(Ara h 8)
- オレオシン/グリコシルトランスフェラーゼGT-C(Ara h 10, 11)
- ディフェンシン/サソリ毒様ノッチン(Ara h 12, 13)

Ara h 8, 5, 9の落花生アレルゲンは、同属関係にないさまざまな植物間でアレルギー交差反応を引き起こすため、汎アレルゲン(panallergen)とみなされている¹⁾。

いくつかの大豆アレルゲンは、落花生アレルゲンと高い配列相同性をもつ。大豆のGly m 5(β -conglycinin, 7 S)は落花生のAra h 1に類似している。Ara h 3および大豆のGly m 6(glycinin, 11 S)は類似した立体構造をもつ¹⁾。

落花生アレルギー患者の約50%は、皮膚プリックテストで他のマメ科植物に陽性反応を示すが、マメ科植物の摂取により臨床症状を示すのは患者の5%未満である^{2,5)}。

落花生アレルギー患者は、理論上、大豆に対する交差反応性のリスクが高いが、二重盲検食物負荷検査では、交差反応性を示す率は低いことが示された⁴⁾。落花生に感作されている患者39人の集団中、33人(87%)は大豆にも感作されており、11人(33%)は幅広い大豆製品に症状を示したと報告されている¹⁾。落花生アレルギーの小児患者32人を対象とした研究で、10人(31%)が皮膚テストで大豆に陽性反応を示したが、臨床反応を示したのは1人(3%)であった⁵⁾。

小児の落花生アレルギー発症に関連する要因を調査した研究では、大豆の摂取が独立して落花生アレルギーと関連していた⁶⁾。

精製されたダイズ油およびラッカセイ油は、精製法にもよるが、少量のアレルゲンタンパク質を含

有している。これらの残留タンパク質についての安全な摂取量は確定していない。これらの油を含む医薬品の長期使用によりアレルギーが誘発されるかについても、明らかではない^{7,8)}。

リスクは低いようにみえるものの、EMAは医薬品添加物のガイドラインで予防措置を推奨している^{7,8)}。EMAのガイドラインでは、ダイズ油を含有する医薬品は、落花生または大豆のアレルギー患者では禁忌とするよう勧告している。ニュージーランドでは、製薬会社はこのガイドラインに従うよう奨励されており、アレルギー誘発性について明らかにされていない落花生または大豆をベースとした添加物を用いる場合には特に従うべきである。

文献および関連資料

- 1) Bublin M, Breiteneder H. 2014. Cross-reactivity of peanut allergens. *Current Allergy Asthma Reports* 14: 426.
- 2) Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. 2014. The molecular basis of peanut allergy. *Current Allergy Asthma Reports* 14: 429.
- 3) Masilamani M, Commins S, Shreffler W. 2012. Determinants of food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 32: 11–33.
- 4) Verma AK, Kumar S, Das M, et al. 2013. A comprehensive review of legume allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 45: 30–46.
- 5) Kazatsky AM, Wood RA. 2016. Classification of food allergens and cross-reactivity. *Current Allergy Asthma Reports* 16: 22.
- 6) Lack G, Fox D, Northstone K, et al. 2003. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *The New England Journal of Medicine* 348: 977–985.
- 7) European Medicines Agency (EMA). 2003. Medicinal products for human use; Safety, environment and information; Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Volume 3B. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf (accessed 14 July 2016).
- 8) European Medicines Agency (EMA): Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2006. Public Statement on the Allergic Potency of Herbal Medicinal Products Containing Soya or Peanut Protein. 12 January 2006. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089954.pdf (accessed 14 July 2016).

薬剤情報

◎Peanut Oil〔ラッカセイ油 (JP), 油脂性基剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Peanut OilはINN表記ではなく、USPによる表記。

※国内でも内服薬, 注射薬, 外用基材, 一般用医薬品の内服薬等に用いられている。

◎Soya Oil〔ダイズ油, Soybean Oil (JP), 油脂性基剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Soya OilはINN表記ではなく、BPによる表記。

※国内でも内服薬, 注射薬, 外用基材, 一般用医薬品の内服薬等に用いられている。

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子