

榎本薬品株式会社

事業実施期間：開始 平成30年8月1日～終了 令和2年3月31日

共同研究・共同事業者
 神戸市立医療センター中央市民病院
 兵庫県立こども病院
 株式会社たまこな
 社会医療法人愛仁会千船病院
 社会医療法人愛仁会高槻病院
 別府大学
 株式会社アイディールファーマ

研究・事業名

食物アレルギー用加熱鶏卵粉末の開発

交付申請内容

研究・事業の目的及び意義

【背景】食物アレルギーは、近年増加傾向にある現代の病気である。小学生から高校生における食物アレルギーの有病率は、平成16年には2.6%から平成25年には4.5%と増加した(文部科学省HPより抜粋)。

https://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/25/12/_icsFiles/afieldfile/2013/12/19/1342460_1_1.pdf。多くの児が、食物アレルギーのため、それらの除去を必要とし日常生活に支障をきたしている。中でも鶏卵によるアレルギーの発症頻度が最も高い。特に乳幼児に多く、その頻度は約10人に1名ともいわれる。その児を世話する保護者や、保育園や幼稚園では、常に誤食に伴うアレルギー症状の出現、とくにその重症化した状態であるアナフィラキシーの発症に不安を抱えている。

このように社会問題化してきたアレルギー疾患に対して、我が国では平成26年にアレルギー疾患対策基本法を公布され、国、地方公共団体、医師らは、アレルギー疾患対策を総合的に推進することが求められている。第5条に「地方公共団体は、…自主的かつ主体的に、その地域の特性に応じた施策を策定し、及び実施するよう努めなければならない。」、第8条に「医師その他の医療関係者は、国及び地方公共団体が講ずるアレルギー疾患対策に協力し、アレルギー疾患の重症化の予防及び症状の軽減に寄与するよう努めるとともに、…科学的知見に基づく良質かつ適切なアレルギー疾患医療を行うよう努めなければならない。」とある。したがって、神戸市内の医師らが中心となって、神戸市並びに公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の支援のもとに、アレルギーに対する新たな取り組みをすることは、まさに時を得たものである。

現在、アレルギー科医師による食物アレルギーをもつ児に対する治療方法の主たるものは食事指導である。この食事指導

は、完全にアレルゲンを摂取しない完全除去を指示するよりも、最小限の除去の指導であり、例えば、加熱卵で1gまでは摂取してもいいといった具合である。多くは完全除去を必要としないアレルギー児であり、このような子供たちには、アレルギー症状のでない摂取可能範囲内で、継続定期的な摂取によってその食品の耐性獲得につながる可能性が示唆されている。ここでいう継続的とは、通常数か月から数年、定期的とは、週に2、3回から毎日の範囲である。しかし毎日のように加熱鶏卵を作成し厳密に計量して、子どもに食べさせるのは、保護者、とくに働く母親にとっては、大きな負担となるため、しばしば継続困難となり、子どもは不要な完全除去の状態となったり、不定期摂取によるアレルギー症状誘発の危険にさらされたりして、耐性獲得の機会を失うこととなる。

また、食物アレルギーの診断のためには、経口負荷試験が重要である。例えば鶏卵アレルギーの経口負荷試験は、保護者または病院が用意した加熱鶏卵を計量し、患児に複数回負荷することで症状の出現を観察する。つまり、経口負荷試験のプロトコルは医療機関毎に異なり、標準化されていないため、医療機関によって異なる経口負荷試験結果となることがあり、検査結果を広く利用するためには、その標準化された負荷試験用食品が求められている。

さらに、近年の研究成果として、アトピー性皮膚炎のある児に対する加熱鶏卵粉末の毎日の摂取は、食物アレルギーの発症を38%から8%にまで減少、予防することが証明された。しかし、そのための製品もまだ世の中に存在しない。一方、生卵から作成された乾燥粉末は市場にあるが、これによるアレルギー予防効果はないとされる。

これらの食事指導や経口負荷試験の際に、加熱鶏卵を毎日保護者や病院が調整するのは非常に労力を要する。特に、母親の社会進出に伴い、毎日鶏卵を調理し、正確な量を測定して負

荷することは、時間的制約が伴うため、困難なことが多く、結果完全除去が必要ではない児であっても、完全除去しているケースも散見される。したがって、正確に分量が計測されて分包された加熱鶏卵粉末製品があれば、保護者には非常に使いやすく、毎日の継続的な負荷を簡便に行うことができる。また、医療機関における負荷試験も軽減され、かつ医療機関ごとの差異なく行うことができると考えられる。

【目的】これらの背景を踏まえ本事業の目的は、食物アレルギー児に対する経口負荷試験・食事指導用に分包された加熱鶏卵粉末の製造販売である。

【意義】本事業の成果の製品、販売を通じて、社会的意義として以下が考えられる。

- 1.食物アレルギー児の保護者、特に母親の負担を軽減
 - 2.医療機関の負荷試験の負担を軽減し、経口負荷試験の標準化
 - 3.旅行中など自宅でも継続的な鶏卵の負荷が可能となる
 - 4.食物アレルギーを予防したい乳児の離乳食としての使用
- 上記1～3.を通じて、食物アレルギー児に対する継続的な鶏卵負荷を今までより容易にすることで、経口免疫寛容を促す。また上記4.を通じて、アレルギー発症の予防を促すことで、食物アレルギー患者が減少する可能性がある。

研究・事業の方法及び手段

本事業で開発する、加熱卵粉末は、鶏卵に対する食物アレルギー児に投与を想定しており、通常の鶏卵加工品開発とは異なるプロセスが多い。主要なポイントは

- 1.医療機関ごとにばらつく加熱鶏卵の指導方法を十分に考慮し、アレルギー専門医の視点で、食事指導に使えること
- 2.抗原性(アレルギー誘発のしやすさ)の医学的な確認を要する
- 3.他のアレルギー原因物質の混入をなくす(コンタミの除去)
- 4.医薬品のような、正確な分包
- 5.特殊なマーケティング
- 6.アナフィラキシー発生時の対応
- 7.衛生的

である。このようなプロセスを経て作成される食物アレルギー児に対する食事指導用の食品はまだなく、しかし強く求められてきた。医療的な考えが強い製品であることが、神戸医療産業都市研究開発助成金申請の動機である。本項で示す研究・事業の方法及び手段においては、これらの7ポイントを満たすように各段階を設定した。

第一段階：加熱鶏卵の選定

現在、本事業に参加する医療機関においては、長時間ゆでた鶏卵の卵白を使用しているが、高槻病院では、オムレツやスクランブルエッグを食事指導に用いることもある。本事業の共同開発者のみならず、広く食物アレルギーに精通したアレルギー科専門医から意見を聴取して、どの調理方法の卵から粉末を作成すべきか十分に検討する必要がある。この過程を実現可能な企業は、アレルギー専門医が代表を務める当社を除き、存在しないと思われる。

第二段階：加工方法の選定

上記1. で決定した加熱鶏卵から、複数の製法による乾燥粉末化を行う。技術的課題として、1点目はコンタミである。他の食品の混入のリスクをゼロにするよう医師の視点で確認を行う(コンタミの完全防止)。技術的課題の2点目は、卵黄と卵白で油分の含有量の違いが、粉末の性質に影響する可能性があり、乾燥条件の検討が必要である。いずれも、解決できる課題であると考えられる。

さらに、抗原性の測定や卵白成分(オボムコイドやオボアルブミン)含有量の測定(別府大学と連携)による品質の確認を行う。この時点で、鶏卵の過熱方法に変更が必要な場合、再度医師の意見によって、1.で選定された加熱鶏卵の加工方法の修正を行う。

第三段階：精密な軽量、分包、衛生、知財

調剤薬局での医薬品の調剤方法を生かした分包によって、精密で衛生的な分包を行う。微量な製品では、mg単位の分包を要する。計量の誤りはアナフィラキシーを誘発しうるため、小児用医薬品に準じた厳密な分包を行う予定である。また、食品衛生法に準じた、衛生的な製品開発を行う。ここまでの製造過程において、可能であれば、特許申請を行う。

第四段階：包装の決定

母親に受け入れやすい、使いやすい包装デザインを採用する。アレルギー等の説明文を同封または箱に記載する。

第五段階：価格の決定、販売ルートの確率

開発、製造にかかるコストに鑑み、価格を決定する。日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会等での機器展示を通じて、広くアレルギー専門医に製品を周知する。また、榎本薬品(株)の顧客である調剤薬局において、販売を依頼するほか、社内ITマーケティング課によるECサイトでのターゲット広告を用いた販売を目指す。販売後のリスク対策については、次項で述べる。

研究・事業の特徴(新規性、独自性等)

【新規性と独自性】

アレルギー児を対象とした同様の製品を製造販売している事業者はないため、新規性、独自性は極めて高い。

加熱鶏卵粉末は、アトピー性皮膚炎児における鶏卵アレルギー発症予防効果が証明されている。しかし、現在市販されている製菓等にもちいられる鶏卵粉末は、生卵を乾燥させたものである。乾燥過程で、多少加熱されているが、抗原性の変化という意味において、厳密に加熱が管理されていない。このような生卵の乾燥粉末は、抗原性が高く、アレルギー児に食品として与えることができない。また、加熱鶏卵粉末と異なり生卵粉末にはアレルギー発症予防効果は、医学的に差異がなく、予防的な使用をすることができない。

また既存の食品会社としては、アレルギー児にアレルギー発症を起こす可能性がある食品を開発することとなり、その経営リスクからか、本事業に参画する企業は出現していない。

【実現性】

重要なのは、臨床医学上、アレルギー専門医の視点で、使用可能な食品であることである。今回のコンソーシアムには多くのアレルギー専門医が開発に参画することで、製品化された場合に、利用されやすいものになる。具体的には、製品の抗原性や、抗原の含有量が信頼性の高いものであり、コンタミがない製品設計であることである。

開発製造は、医師や薬剤師の監督の元、食品加工会社と共同で行い、低コスト、スピードを実現する。食品の粉末化には複数の方法があり、フリーズドライや加熱噴霧加工等がある。それにより提携する食品加工会社は異なるが、最終的には、複数の加工会社から、その方法、価格、コンタミの有無、成否の抗原性測定を通じて、提携先を決定する。2018年7月現在、コンタミの発生しない工程が可能なフリーズドライの会社と、試作を勤めている段階である。製品の分包には、(株)アイディールファーマの運営する調剤薬局が、医療用医薬品の散剤分包と同様に、精密な測定方法を指導する。

マーケティングにアレルギーに精通する専門医が関与することで、高い製品信頼性に基づいて、急速な普及が可能である。また、榎本薬品(株)が医薬品レベルの流通管理を行い、患者への有害事象の発生を抑える。また、同社のもつ、調剤薬局販路への販売が可能である。

加工の過程で食物アレルギーに対する専門知識や分包の技術を必要とするため、アレルギー専門医が代表である榎本薬品が主体となって、多くの医療者と事業を進めて行くことで、製品の開発から、上市まで含め、実現性は極めて高いうえに、他社が真似できない独自性の強い製品となる。

【優位性】

開発とマーケティングに多くのアレルギー専門医が参画する

ことで、市場での優位性は極めて高い。

【市場性】

食物アレルギーは近年その患者数は増加傾向にあり、多くの保護者、特に母親が、そして主治医である小児科医はこのような製品の出現を待ち望んでおり、市場のニーズは極めて高い。しかし、企業側にはアレルギー発症のリスクがあり、既存企業はそのリスクをとることができなかった。

具体的な開発コストが不明のため、暫定的ではあるが、最終的な末端価格を1週間分で1,000円とすると、小売店への販売は800円を想定する。鶏卵アレルギー児は推定10万人いるとされ、その1%が6か月間購入するとすると、1週間分800円×26週×1万人=約2億円の年間売上が見込める。さらには、予防のための利用となると、年間出生数100万人のうち0.1%が3か月使用すると仮定して、1,000人×1週間分800円×12週=960万円の年間売上が見込めるため、合計すると約2億1千万円の大きな市場であり、マーケティングによってさらに伸びる可能性がある。また、アレルギーの有病率は増加傾向であり、市場の成長も見込む。

開発コストに加えて、下記のリスク対策に投資を要する。子どもを持つ世帯の経済的な負担を考えると、あまり高価にすべきではないと考えるため、神戸医療産業都市研究開発助成により、少しでも早く、良い商品子どもたちに届けるようにしたいと考えている。

【リスク対策】

アレルギー児を含む小児に鶏卵製品を負荷するため、アレルギー症状誘発の可能性がある。アナフィラキシーは重篤になりうる。そのため、他の食品同様に製品包装に卵を含む食品であることを明示するのは当然のことであり、加えて、説明書の同封、相談窓口の設置、顧問弁護士の配置、ECサイトからの購入の場合は、説明文の掲載等の対策を行う。ちなみに、本製品はアレルギー症状誘発の頻度を増加させる製品ではなく、母が手料理として加熱鶏卵を作成しても、同様のリスクがある。

また本事業参画医師の所属機関や医師個人と患者間でトラブルにならないように、それら機関や個人の同意なしに、その名前を用いることはない。

研究・事業により期待される効果

本事業の成果の製品、販売を通じて、社会的効果として次の点が挙げられる。

- 1.食物アレルギー児の治療である食事指導が簡便にできることで、指導が守られ、より良い治療につながり、さらに保護者、特に母親の負担を軽減する。母親の負担軽減は、女性社会進出の一助になる。
- 2.医療機関の負荷試験の負担を軽減し、経口負荷試験を標準化する。患者の転居等ともなう医療機関の変更の際、

その結果の利用がより簡便になる。

- 3.旅行中など自宅でなくても継続的な鶏卵の負荷が可能となる。旅行中にゆで卵を用意して、正確な量を測定するのは容易ではなく、継続的な負荷が中止されてしまう。また誤った分量の負荷は、アナフィラキシーを誘発し、旅行自体が台無しになってしまう。本製品を使用することで、アレルギーがあっても安心して旅行ができるようになる。
- 4.食物アレルギーを予防したい乳児の離乳食としての使用により、現代において増加の一途をたどる食物アレルギーの発症頻度を減少できる可能性がある。

上記1~3.を通じて、食物アレルギー児に対する継続的な鶏卵負荷を今までより容易にすることで、アレルギー治療につながる経口免疫寛容を促す。また上記4.を通じて、食物アレルギー患者が減少する可能性がある。国民の生活が改善するだけでなく、医療費の抑制効果につながる。

本事業を通じて、小児科分野、アレルギー分野での神戸医療産業都市内の病院と関連企業の連携は一層強化されることとなり、そこから生み出される本製品は新しい製品や品質、また新しい市場は、イノベーションの創出といえる。本事業によって、今後ますます需要の高まるアレルギー関連食品開発の知見が蓄積される。

現在、食物アレルギー分野においては、経口免疫療法という、いわゆる「積極的に食べて治す治療」が臨床研究段階にある。臨床研究の対象者の中には、昨年、不幸にも重大なアレルギー反応によって神経学的な障害をもった児が発生し、話題となった。将来、経口免疫療法が、主流の治療法になる可能性がある中で、その安全性を担保することが必要である。本事業による製品に加えて、将来は摂取状況を厳密にモニタリングするIoT技術を組み合わせ、この課題を解決したい。そのためには、本事業を足掛かりに、さらに大学、企業との連携を深め、イノベーション創出を加速させ、アレルギー児とご家族に明るい未来をもたらす事業を展開したいと考えている。

実績報告内容

研究・事業の内容及び目標達成状況

【第一段階】加熱鶏卵の選定

共同開発者のみならず、広く食物アレルギーに精通したアレルギー科専門医から意見を聴取して、ゆで卵の全卵を利用して、粉末を作成することが確定し、目標は達成された。

【第二段階】加工方法の選定

第一段階で決定した加熱鶏卵から、複数の製法による乾燥粉末化を行った。技術的課題、①コンタミの完全防止、②卵黄と卵白の油分の違いを考慮した乾燥条件の検討、を解決する方法として、ドラムドライ(DD)、エアードライ(AD)、スプレードライ(SD)、フリーズドライ(FD)等、4種類の加工による試作を行った。最終的に、全国のアレルギー専門医、特に我が国の食物アレルギー研究の最高研究機関である国立病院機構相模原病院臨床研究センターによる助言を受けて、SDによる粉末を造粒し、顆粒として最終製品にすることに決まった。本最終製品(たまこな250と命名)は、卵タンパク250mgを含有する。これ以外の分量の製品について、現在も試作、実験を継続している。また、選定の過程で、加熱卵粉末と同じ目的の乳粉末のニーズが顕在化してきたため、他のアレルギー原因食物(乳)についても粉末化の検討を開始した。

製品たまこな250の抗原性と卵白成分(オボムコイドやオボアルブミン)については、別府大学にて測定(リダスクリーンによるELISAキット)をおこない、生体外(in vitro)における製品の抗原性について確認を行った。また研究段階の本製品を用いた多施設研究も施行され、査読のある英文誌に掲載された。また、和文では「アレルギーの臨床」誌に掲載された(別添資料)。今後製品としての市販後調査や、市販後の観察研究が必要と考えられ、さらに臨床現場でのデータ蓄積を行う予定である。

【第三段階】精密な計量、分包、衛生

医薬品の調剤方法を生かした精密で衛生的な分包を行うことが目標である。第二段階で述べた通り製品仕様が確定したため、検討の結果、1gの分包にすることが決まり、誤差は±10%を許容した。また、食品表示に必要な成分分析は日本食品分析センターに委託し、食品として販売が可能であることを立証した。(表1)

【第四段階】包装の決定

本製品について、申請時の理想顧客像は、卵アレルギーを予防したい、6か月～1歳の(AD)乳児の母親、または卵アレルギーに罹患中の、1歳から小学生の小児の母親としていた。だ

が開発を進める過程で、顧客像は、アレルギー専門医、小児科を要する病院やクリニック(負荷試験食として使用する病院)とすることが最優先となった。そこで病院での負荷試験をサポートするため、負荷試験の概要や説明同意書、食事指導箋をセットにした「食物経口負荷試験キット」を作ることとし、その仕様を決定した。もちろん最終的には、当初の理想顧客像も視野に入れて事業を進めるため、一般消費者にも受け入れやすいオリジナルキャラクターを作り、こちらは「たまこなちゃん」と命名した(図2)。さらには、大量使用が予想される医療機関向けの包装や、今後予定される患者さんが自宅で使用するためのパッケージの開発途中であるが、ほぼ完成している。

一般消費者を顧客とする際には、PL法に基づいた、食品表示やアレルギーの説明文を同封することとし、その内容については今後検討の予定である。

【第五段階】価格の決定、販売ルートの確立

開発、製造にかかるコストに鑑み、価格を決定した。

また、本製品を取り扱う事業会社が必要になるため、株式会社たまこな(所在地:神戸市中央区港島南町)を令和元年10月に設立した。今後の開発、製造、販売においては、関連会社である榎本薬品と株式会社たまこなが連携して行う。新会社はすでに本助成事業の変更届の中で、研究・事業を共同で実施する法人等に追加した。事業内容は、

- ①ホームページ上での品質情報開示、マスメディアとの連携、臨床データの蓄積、専門誌への投稿・寄稿を通じた啓蒙活動、問合せ窓口の設置、関連学会との連携
- ②製造・包装・分析等におけるすべての業務
- ③商品における知財出願(商標登録)
- ④商品加工会社との契約(榎本薬品からの契約引継ぎ)
- ⑤小児アレルギー学会等で展示会を実施(食物アレルギー診療に携わる医療従事者への啓蒙)
- ⑥国内外のマーケティング

を行っている。具体的には、①として、ホームページを立ち上げ、その中で品質情報の開示、問合せ窓口を設置した(たまこなHP:URL <https://tamakona.com/>)。また、専門誌「アレルギーの臨床」(北隆館:2019年7月号、9月号)にて、本製品の開発経緯や進捗を報告した(別添資料)。臨床データの集積は、現在も社会医療法人愛仁会高槻病院において倫理委員会の承認を経て、臨床研究(前向き観察研究)として継続している。⑤として、日本小児アレルギー学会で企業展示をおこない、本製品の周知を図った(下記詳細)。⑥として、⑤にのべた企業展示のほか、各専門施設に赴き研究開発への参加を促したり、実

際の臨床使用について、検討を重ねている。特に、本事業を共同で実施する法人以外では、国立相模原病院、国立成育医療研究センター、あいち小児保健総合医療センター、日本小児アレルギー学会、食物アレルギー研究会との連携を深めている。

たまこな250は、当初医療機関向け食物経口負荷試験専用食品として販売することとし、販売ルート確立のため、令和1年11月に開催された「第56回日本小児アレルギー学会学術大会」にて企業展示をおこない、広くアレルギー専門医に製品と新会社名を周知することができた(写真1)。また、製品仕様の決定と同様に全国の医療機関に販売協力、使用協力をお願いしている。

今後の展開

本事業の成果物である製品「たまこな250」は卵タンパク250mgを含む粉末(全卵2g相当)のみである。現在販促活動を行い、今後売上が見込まれる。また現在は、卵タンパク25mg、卵タンパク125mgの製品について研究、試作を行っている。同様に、卵以外のアレルゲン食品(乳)についても、研究開発中である。規格を多様化することで、最終的には経口負荷試験のためだけでなく、本事業との当初の目的の通り、食事指導や予防にも広く活用できる製品作りを目指していく。

現在「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立」研究班(厚生労働科学研究、代表:海老澤元宏(国立相模原病院))の分担研究者として、本事業研究・事業を共同で実施する法人等に含まれる岡藤郁夫氏(神戸市立医療センター中央市民病院)が入り、またオブザーバーとして榎本真宏(株式会社たまこな)が参加依頼をうけて、すでに参加しており、2021年に班会議の成果物となる食物経口負荷試験の手引きに標準食として掲載されること、また2022年予定の診療ガイドラインへの掲載を目指している。

神戸医療産業都市発のベンチャー企業となった株式会社たまこなの運転資金として、神戸市の「ふるさと納税を活用した起業家育英事業のための資金調達支援補助金」を活用する予定である。この製品を通じて以下の目標を達成することにより、国民の健康増進と、安心して生活できる充実した社会作りに貢献したいと考えている。

栄養成分表示(顆粒100gあたり)	
エネルギー	464.5kcal
たんぱく質	27.0g
脂質	18.9g
炭水化物	46.55g
食塩相当量	0.6745g

表1 日本食品分析センターによる栄養成分検査結果

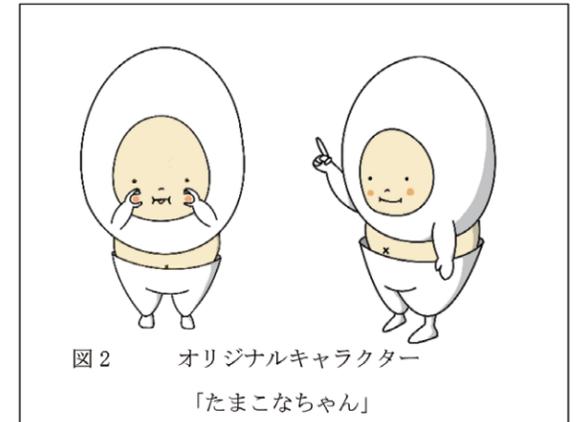


図2 オリジナルキャラクター「たまこなちゃん」



写真1 第56回日本小児アレルギー学会学術大会企業展示の様子