

資料 2 : 外来受診時の小麦アレルギー症状に関する問診項目 (医師により記入)

Q1 あなたは最近 3 か月間の日常生活でどのくらい小麦をたべて、どのくらい除去していますか? 以下の 3 つの質問にお答えください。

① 食事後 2 時間以内にまったく体を動かさず安静にする場合、どのくらいの量の小麦製品を食べていますか?

1. まったく食べていない
2. 醤油や調味料程度のごく少量の小麦なら食べている
3. 量を控えて食べている
4. 普通に食べている

② 食事後 2 時間以内に少し汗をかく程度の軽い運動をする場合、どのくらいの量の小麦製品を摂取していますか?

1. まったく食べていない
2. 醤油や調味料程度のごく少量の小麦なら食べている
3. 量を控えて食べている
4. 普通に食べている

③ 食事後 2 時間以内に息が切れる程度の激しい運動をする場合、どのくらいの量の小麦製品を摂取していますか?

1. まったく食べていない
2. 醤油や調味料程度のごく少量の小麦なら食べている
3. 量を控えて食べている
4. 普通に食べている
5. 日常生活で激しい運動をしないから答えられない

Q2 あなたは最近 3 か月間で小麦摂取後にアレルギー症状がでましたか? それは何回ですか?

回 . . . そのうちアナフィラキシーの回数 回

それは間違って小麦を普段よりもたくさん食べたときですか? それとも普段通り (上の①-③でお答えいただいた通り) に食べたときでしたか?

普段よりもたくさん食べたとき

普段通り食べたとき

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)
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
分担研究報告書(平成24年度)

医薬部外品等によるアレルギー発症例の診断法に関する研究

研究分担者 松永 佳世子 藤田保健衛生大学医学部 皮膚科学 教授

研究要旨:

近年、加水分解コムギ、グルパール 19S を含有した石鹼使用者に小麦アレルギー患者が多発し、社会問題化した。症例の約半数は、小麦製品摂取後にアナフィラキシー症状を示す重症例であった。分担研究者は日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」委員長として、全国の症例の疫学調査を行いELISA法による特異IgE抗体の測定を施行した。その結果、2013年2月20日時点、確実例は1808例で、女性1733例(95.9%)、男性75例(4.1%)であった。年齢は1歳(男児)から93歳(女性)、平均45.7歳で、多くは20代から60代の女性であった。登録患者の都道府県別陽性症例数は、福岡県が第1位で237例、次いで北海道116例、第3位は東京都108例、第4位は広島県105例であった。登録数は2012年8月をピークに徐々に減少している。また、石鹼使用中止後6か月では60%、3年では80%の症例がコムギを摂取していた。また、石鹼使用中止後の経過を医師にアンケートし回収できた111例の結果から、石鹼中止後6か月では60%、3年では80%の症例がコムギを摂取していた。さらに、研究分担者の施設で経過を追えた症例では、コムギ、グルテン、グルパール19Sに対する特異IgE抗体価は約5.1か月で半減していることが示された。

協力研究者

矢上 晶子 藤田保健衛生大学 医学部
皮膚科学 准教授
佐野 晶代 藤田保健衛生大学 医学部
皮膚科学 助教
小林 東 藤田保健衛生大学 大学院
医学研究科 大学院生 皮膚科学専攻
中村 政志 藤田保健衛生大学 大学院
医学研究科 研究生 皮膚科学専攻
杉浦 伸一 名古屋大学医学系研究科
医療システム管理学寄附講座 准教授

A. 研究目的

近年、加水分解コムギ、グルパール19Sを含有した石鹼使用者に小麦アレルギー患者が多発し、

社会問題化した。症例の約半数は、小麦製品摂取後にアナフィラキシー症状を示す重症例であった。分担研究者は日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」委員長として、全国の症例の実態を把握するために疫学調査を行った。

B. 研究方法

1. 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準(図1:平成23年10月11日)に基づき診断した。
2. 確実例の症例登録票(図2)と患者問診票を担当医師より登録サイトから入力するか、FAXによりデータの送付を受け分担研究者の施設で入力し、情報を収集した。症例は連結可能匿名化し、登録番号を付し、個人情報の保護に留意した。

3. ELISA 法によりグルパール 19S の特異 IgE 抗体を測定した。

C. 研究結果

1. 症例数、年齢、性別、発生都道府県別症例数(2013年2月20日時点)

- 1) 確実例は1808例であった(図3)。
- 2) 女性 1733例(95.9%)、男性 75例(4.1%)であった(図3)。
- 3) 年齢は1歳(男児)から93歳(女性)、平均 45.7歳で、多くは20代から60代の女性であった(図3)。
- 4) 登録患者の都道府県別陽性症例数は、福岡県がトップで237例、次いで北海道116例、第3位は東京都108例、第4位は広島県105例であった(図4)。
- 5) 協力施設は47都道府県に分布した(図5)。
- 6) 症例報告数は2012年8月をピークに徐々に減少していた(図6)。

2. 石鹼の使用状況とアレルギー症状

705例の間診票から、症例の74%は顔だけ、症例の22%は顔とからだに使用していた。一人平均18個使用していた(図7)。67%はコムギ摂取時に全身性アレルギーがあり、石鹼使用時に顔面に接触蕁麻疹の症状があったが、30%は石鹼使用時は顔に症状はなく、コムギ摂取時のみ全身性アレルギーを発症していた(図8)。コムギ摂取時25%がショック、27%に呼吸困難や下痢を伴う症状すなわちアナフィラキシーを生じていた(図9)。

3. その後のコムギ摂取に関するアンケート調査

石鹼使用中止後の経過を医師にアンケートして回収できた111例の結果から、石鹼使用中止後6か月では60%、3年では80%の症例がコムギを摂取していることが示された(図10)。

4. 特異 IgE 抗体の推移

研究分担者の施設で経時的に経過を観察し、抗体を検査できた10例の症例において、コムギ、グルテ

ン、グルパール 19S に対する特異 IgE 抗体はともに減少し、グルパール 19S に対する抗体は、約 5.1 か月で半減していた(図11)。

D. 考察

平成25年2月20日現在、グルパール19Sを含む石鹼を使用して、全身性の即時型コムギアレルギーを発症した症例は1808例集積された。当該石鹼が製造されていた福岡県で症例数が最も多く、販売個数を背景に症例登録数を見ると、まだ、登録されていない症例が存在すると思われる。しかし、登録数は徐々に減少しており、おそらく200例程度になると思われる。

ELISA 法により明らかにされたグルパール19S抗体の約5.1か月での半減、石鹼中止後、徐々にコムギ摂取できる症例が増えている事実は、やがて多くの症例では、コムギ摂取が可能であることを示唆している。しかし、グルパール19Sと類似の加水分解コムギを含む食品の摂取は、十分な警戒が必要と思われる。

化粧品に含まれた加水分解蛋白による全身性の食物アレルギーは、加水分解コムギ以外にも起こり得る。分担研究者の施設では、化粧品に含まれた豆乳成分や、加水分解卵白などによる全身性の食物アレルギー症例を経験している。現在、化粧品中のグルパール19S以外の小麦由来成分またはその他のタンパク成分によるアレルギーに関する緊急疫学調査を実施しており、その結果を受けて、平成25年度には、本研究において、詳細な検討を行う予定である。

E. 結論

石鹼に含まれた加水分解コムギ グルパール 19S による即時型コムギアレルギーは全国で1808例の登録があったが、石鹼の使用を中止することによって、特異 IgE 抗体は減少しており、コムギ摂取可能

になる症例が多いことが明らかになった。

F. 健康危険情報

化粧品に含まれた加水分解コムギにより 1808 例の全身性の即時型コムギアレルギーが発症したことは重大な健康危険情報である。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol., Contact Dermatitis 2012. 66(1):51-2.
2. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. Dermatitis. Dermatitis 2012. 22(6):348-9.
3. 鈴木 加余子, 松永 佳世子, 矢上 晶子, 足立厚子, 伊藤 正俊, 乾 重樹, 宇宿 一成, 海老原 全, 大磯 直毅, 岡 恵子, 河合 敬一, 鹿庭正昭, 関東 裕美, 佐々木 和実, 杉浦 真理子, 杉山 真理子, 大迫 順子, 高山 かおる, 角田孝彦, 尾藤 利憲, 中田 土起丈, 西岡 和恵, 堀川 達弥, 横関 博雄. ジャパニーズスタンダードアレルギー(1994)の2005年度~2007年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー(2008)の2009年度陽性率. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 2012. 6(2):Page67-84.
4. 西村 景子, 矢上 晶子, 松永 佳世子. 食物アレルギーupdate (case 05)カシューナッツアレルギーの1例. Visual Dermatology 2012. 11(3):302-303.
5. 西村 景子, 佐野 晶代, 松永 佳世子. 多種類の野菜・果物に症状を呈した花粉・食物アレルギー症候群の1例. Visual Dermatology 2012. 11(3):300-301.
6. 中出 伸一, 安部 正通, 矢上 晶子, 山北 高志,

松永 佳世子. ラテックスアレルギー対策用素材の現状と今後の課題. 日本ラテックスアレルギー研究会会誌 2012. 15(1):99-105.

7. 松永 佳世子: 化粧品は安全か? -加水分解コムギ末含有石鹼によるコムギアレルギーに学ぶ-. Aesthetic Dermatology 2012. 22(3):163-168.
8. 矢上 晶子, 松永 佳世子: 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義. アレルギー・免疫 2013. 20(2):224-232.

2) 学会発表

2-1) 国際学会

1. Matsunaga K.: Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11 th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Malmo, Sweden. 2012. 6.15

2-2) 国内学会

1. 松永佳世子: 思いもよらぬ接触皮膚炎の原因. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2012. 2.18
3. 松永佳世子: 男性皮膚科医必見! 日常診療に役立つスキンケアアイテムの正しい使い方 第28回日本臨床皮膚科医師会総会・臨床学術大会. 2012. 4.21
4. 中村政志, 矢上晶子, 太田理会, 松永佳世子: 加水分解コムギ末による小麦アレルギーの原因解析. 第37回日本化粧品学会. 2012. 6.7
5. 小林東, 矢上晶子, 太田理会, 佐野晶代, 松永佳世子: グルパール 231 含有ハムにより症状が誘発された加水分解小麦末含有石鹼使用者の一例. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012. 6.24
6. 佐野昌代, 矢上晶子, 太田理会, 小林東, 西村景子, 有馬豪, 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼により感作された小麦アレルギー103例の経時的変化の検討. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012. 6.24
7. 松永佳世子: パッチテスト試薬 2012 共同研究中

- 間報告. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012. 7. 13
8. 中村政志、矢上晶子、原和宏、太田理會、佐野晶代、小林東、福富友馬、手島玲子、松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012. 7. 13
 9. 矢上晶子、中村政志、太田理會、佐野晶代、小林東、松永佳世子: 茶のしずく石鹼に含まれる加水分解コムギ末感作により生じた経口小麦アレルギーにおいて重要なアレルゲンはグルパール 19S である. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012. 7. 13
 12. 安部正通、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子: ラテックスアレルギーの 2 例. 第 261 回日本皮膚科学会東海地方会. 2012. 9. 23
 13. 中村政志、矢上晶子、佐野晶代、小林東、松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの診断方法の構築と発症機序の解析. 藤田学園医学会 第 44 回総会. 2012. 10. 4
 14. 矢上晶子、松永佳世子: 意外と多いかぶれとアレルギー. 第 64 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012. 10. 28
 15. 杉山晃子、岸川禮子、西江温子、下田照文、岩永知秋、西間三馨、島田清隆、古江増隆、田辺創一、千貫祐子、森田栄伸、福富友馬、中村政志、松永佳世子: 加水分解コムギにより生じた WDEIA における負荷検査の結果と有用性. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11. 29
 16. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸: 加水分解小麦末による全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11. 29
- 2-3. 国内講演会
1. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレルギー, 接触皮膚炎 2010 の動向-. 第 18 回岐阜アレルギー疾患研究会. 2012. 1. 19
 2. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か? 「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー」はなぜ起きたのか?. 第 3 回伊豆湘南皮膚免疫アレルギー懇話会. 2012. 3. 21
 3. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による小麦アレルギーを含めて. 第 24 回北河内女医の会. 2012. 3. 24
 4. 松永佳世子: 皮膚アレルギー茶のしずく石鹼による小麦アレルギーと化粧品による接触皮膚炎. 第 9 回高皮膚疾患診療懇話会. 2012. 4. 12
 5. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か~茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーからわかったこと~. 日本産業皮膚衛生協会 特別講演会. 2012. 5. 18
 6. 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの実際. 第 37 回和歌山県皮膚科医会学術講演会. 2012. 6. 23
 7. 松永佳世子: ラテックスアレルギーの ABC. 第 17 回ラテックスアレルギー研究会. 2012. 7. 29
 8. 矢上晶子、佐野晶代、安部正通、松永佳世子: ラテックスアレルギーでのアレルゲンコンポーネント. 第 17 回ラテックスアレルギー研究会. 2012. 7. 29
 9. 安部正通、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子、立松茂登子: 最近経験したラテックスアレルギーの 4 例. 第 17 回ラテックスアレルギー研究会. 2012. 7. 29
 10. 松永佳世子: プリックテスト・パッチテストの実際とその適応となる疾患. 第 6 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012. 8. 4
 11. 松永佳世子: ラテックスアレルギー. 第 6 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012. 8.
 12. 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギーから学んだこと. 第 12 回喘息 Early Intervention 研究会. 2012. 11. 10
 13. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼による即時型小麦アレルギーから学んだこと. 皮膚アレルギー-up date 2013. 2013. 1. 19

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

茶のしずく石鹸等に含まれた加水分解コムギ (グルパール19S)による 即時型コムギアレルギーの診断基準

化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会作成 2011.10.11

【確実例】

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

- 1 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用したことがある。

グルパール19S含有
化粧品の使用経験
- 2 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1)加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、嚔疹などが出現した。
 - 2-2)小麦製品摂取後4時間以内に痒み、嚔疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。

即時型的小麦アレルギー症状
- 3 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す(備考参照)。
 - 3-1)グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でブリックテストが陽性を示す。
 - 3-2)ドットプロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3)グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

グルパール19Sへの特異性

【否定できる基準】

- 4 グルパール19S 0.1%溶液でブリックテスト陰性

【疑い例】

- 1, 2を満たすが3を満たさない場合は疑い例となる。

*ただし、1, 2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体検査やブリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつw5グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

図1 診断基準

The screenshot shows a web-based medical case registration form. The form is titled 'アレルギー診療記録' (Allergy Medical Record). It includes fields for patient information, clinical history, and laboratory test results. The 'アレルギー' (Allergy) section is highlighted, showing a list of allergens tested, including 'グルテン' (Gluten) and 'グルパール19S'. The '検査結果' (Test Results) section shows 'グルテン' and 'グルパール19S' as positive results, while 'w5グリアジン' is negative. The form also includes a section for 'アレルギー診断' (Allergy Diagnosis) and 'アレルギー治療' (Allergy Treatment).

図2 症例登録サイト

年齢・性別 确实症例数 2013.2.20

年齢	性別		総計
	F	M	
9歳以下	4	7	11
10代	40	22	62
20代	132	14	146
30代	345	19	364
40代	533	8	541
50代	321	4	325
60代	243	1	244
70代	42	3	45
80代	12	0	12
90代	1	0	1
総計	1733	79	1808

男性 4.1% 最少年齢 1歳(男児)
 女性 95.9% 最高年齢 93歳(女性)

平均 45.7 歳

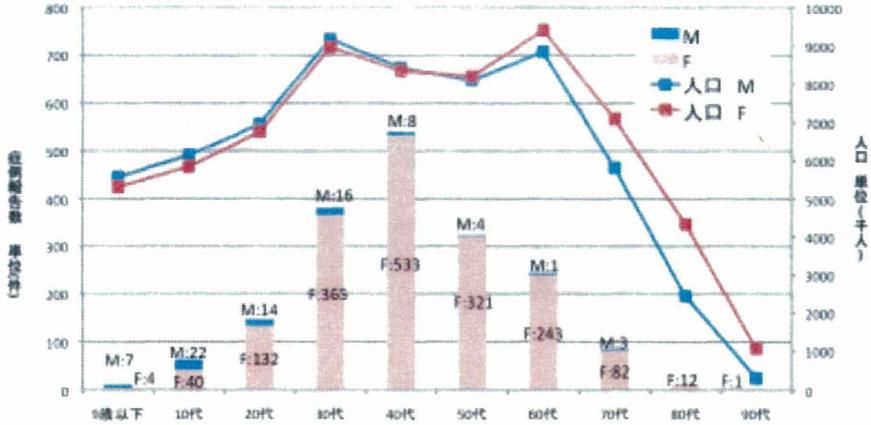


図3 症例の年齢、性別

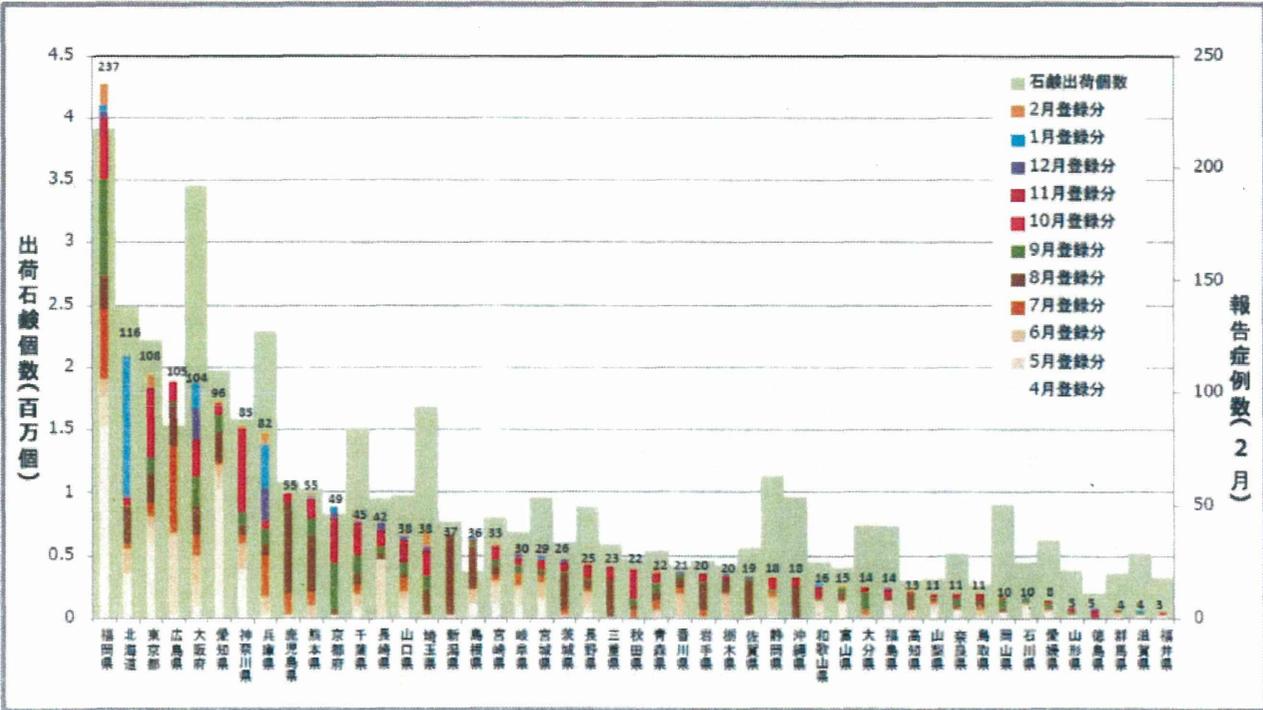


図4 都道府県別出荷石鹼個数と報告症例数

小麦摂取後の症状

アナフィラキシーショック	178
呼吸困難・嘔吐・下痢	190
それ以外の症状(蕁麻疹・眼の腫れ・鼻閉・鼻水・痒み・発赤など)	318
小麦摂取後アレルギー症状なし	5
不明	14
合計	705

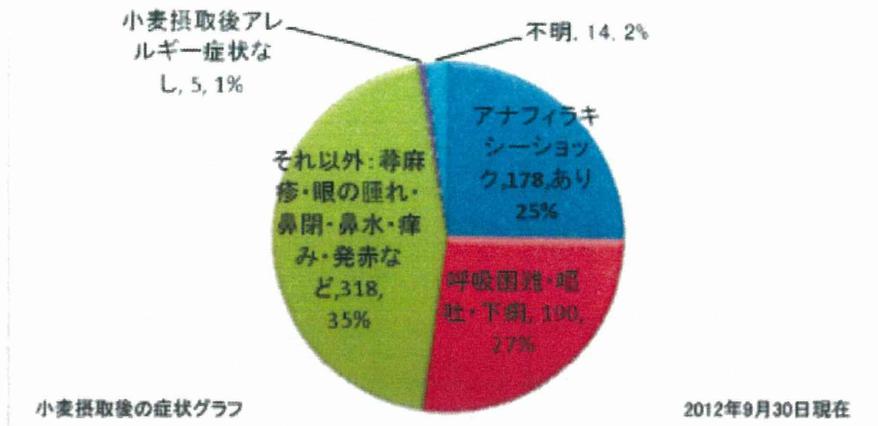


図9 コムギ摂取後の症状

石鹼の使用中止から小麦摂取再開までの期間 小麦を摂取していない人数の推移

	対象人数	継続摂取者除外数	3か月後	6か月後	9か月後	1年後	1年3か月後	1年6か月後	1年9か月後	2年後	2年3か月後	2年6か月後	2年9か月後	3年後
レベル4	33	18	17	16	14	11	8	8	5	5	5	5	5	5
レベル3	34	19	19	17	14	12	10	7	4	6	6	6	6	6
レベル2	22	9	9	9	8	7	5	5	3	3	3	3	3	3
レベル1	22	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7
全体	111	52	49	46	39	33	28	25	24	24	23	23	23	23

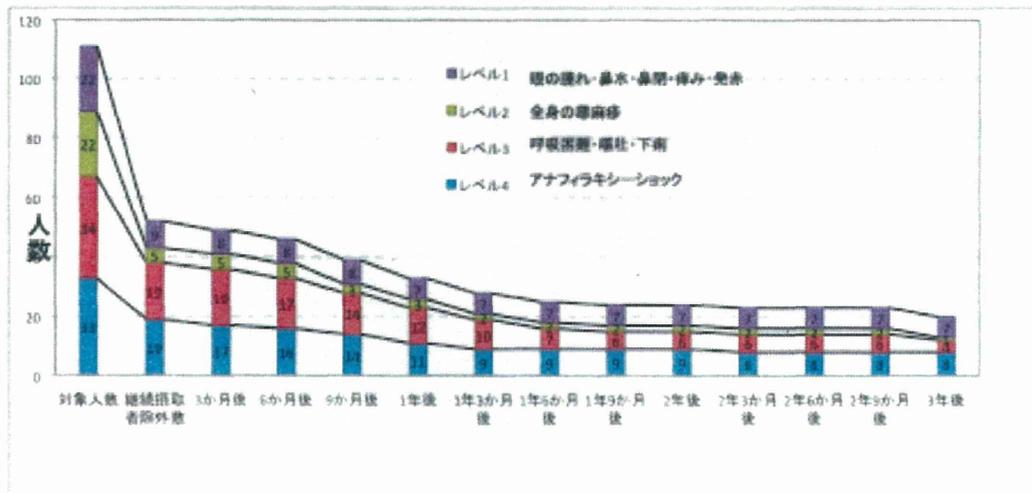
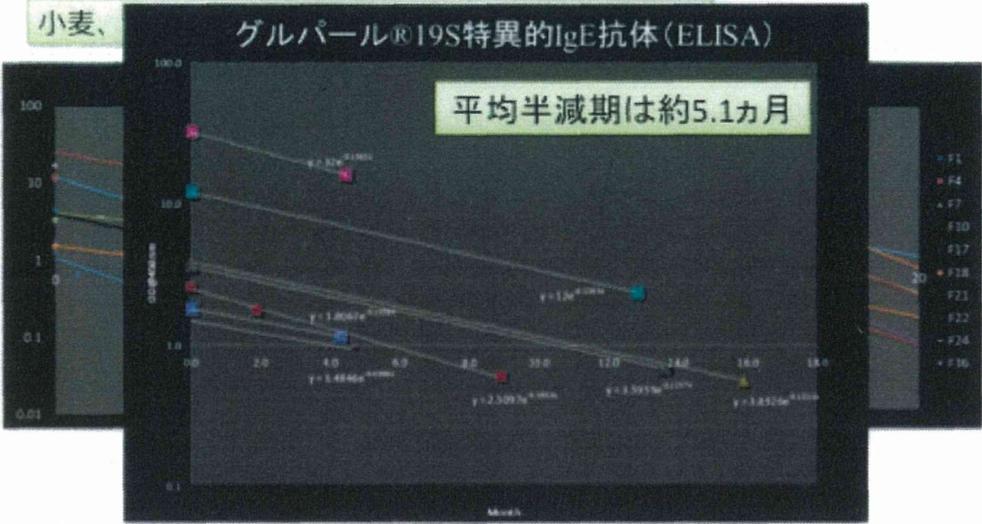


図10 石鹼の使用中止からコムギ摂取再開までの期間

特異IgE抗体の経時変化



石鹸の使用を中止することにより、確かに臨床的にも検査値的にも反応性が低下してきていることが明らかです。

図 11 特異 IgE 抗体の経時変化

医薬部外品の物性を考慮した成分規格の検討

研究分担者 五十嵐 良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

研究要旨:

小麦加水分解物を成分として含む洗顔石けんを使用した人に発生したアナフィラキシーショックは、製造工程において、強いアレルギー性を引き起こすような物質ができたためと考えられている。小麦加水分解物は医薬部外品原料規格に記載されているが、小麦は食物アレルゲンとしても知られている。化粧品や医薬部外品成分には同様にアレルギーを起こすような食物あるいは植物由来タンパク質があり、これまで想定されなかった経皮暴露による感作と健康被害の発生も予想される。本研究では、医薬部外品成分等の安全性確保を目指すことを目的として、医薬部外品等に用いられるタンパク質由来成分の規格に関して調査を行い、健康被害の状況を基にした規格試験法、並びに成分規格の検討を行う。小麦を由来として製造され、「小麦」または「コムギ」の記載がある医薬部外品成分を抽出した。加水分解コムギたん白液、加水分解コムギ末、小麦粉酵素分解粉末は成分本質がタンパク質もしくはペプチド、アミノ酸であり窒素を含む有機物であることから、窒素定量法による濃度が規定されていた。確認試験ではニンヒドリン反応を用いるアミノ酸とタンパク質の含有を検出が規定されているが、タンパク質の定量法とその含量については規定されていなかった。更に、ほとんどの成分において不純物の限度値を規定する純度試験は重金属とヒ素に対して確認され、小麦粉酵素分解粉末成分についてのみ製造に使用する分解酵素プロテアーゼが混入していないことを吸光度から確認することが求められていた。タンパク質由来成分の規格試験法の設定には十分な検討が必要であると思われた。

協力研究者

秋山 卓美 国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 室長

A. 研究目的

化粧品は全成分表示を行うことにより、企業の自己責任のもとに種々の成分を配合し、製造販売する制度となっている。一方、人体に対する緩和な作用、効能を謳うことができる医薬部外品や薬用化粧品は製造販売前に承認を受けることになっている。更に、製品には自社で設定した規格に適合した成分のほか、医薬部外品原料規格に記載され、規格に適合した成分が使用されている。

例えば、保湿などの効果を持たせるための医薬部外品成分としては、小麦、米、コラーゲン、果

物エキスといった食品あるいはアロエ、イチヨウなどの植物由来成分が医薬部外品原料規格には記載されている。化粧品あるいは医薬部外品は人体に対する作用が緩和なものであり、日常的に接触するような植物あるいは食品由来の成分が使われていることから、このような成分が原因となって人体に大きな健康被害を及ぼすことはないと考えられてきた。

しかし、近年、小麦加水分解物を成分として含む洗顔石けんを使用した人にアナフィラキシーショックのような重大な健康被害が発生し、大きな問題となった。原因と考えられたある特定の小麦加水分解物は、医薬部外品原料規格に記載される各種試験の規格には適合し成分としての品質が確保されたものであったかもしれないが、原料

製造工程において、強いアレルギー性を引き起こすような物質ができたためと考えられている。小麦は食物アレルギーとして知られているが、化粧品や医薬部外品成分には同様にアレルギーを起こすような食物あるいは植物由来タンパク質があり、これまで想定されなかった経皮暴露による感作が明らかとなることも予想される。

本研究では、医薬部外品成分等の安全性確保を目的として、これらに用いられるタンパク質由来成分の規格に関して調査を行う。

B. 研究方法

医薬部外品原料規格 2006 及び追補を調査し、タンパク質を成分本質とするもの及びタンパク質の残存混入が疑われる成分を抽出した。このうち、植物由来加水分解物及び小麦由来成分についてタンパク質量法など規格設定の現状を調べた。

C. 研究結果

小麦加水分解物成分は、小麦タンパクの加水分解で得られる種々の分子量のペプチドの混合物と思われる。こうした成分は、一般に酵素分解によって製造されるが、天然物からの抽出、あるいはアミノ酸から化学合成する方法もある。タンパク質の加水分解で得られるペプチドには、コラーゲンペプチド、加水分解エラスチン、小麦ペプチド、大豆ペプチド、シルクペプチドなどがあり、保湿、肌荒れ改善、感触改良に用いられている。天然物から抽出するものにはグルタチオン等があり、抗酸化剤、メラニン生成抑制に用いられているようである。アミノ酸から化学合成されるオリゴペプチドは抗老化剤としての効能を期待され配合されている。

表 1 には、医薬部外品原料規格に収載されている加水分解物及び酵素分解物成分を示した。あくまでも分解という言葉がついている成分を抽出しただけで、こうした言葉のついていなくとも本質がタンパク質等の分解成分であるものが未記載となっている可能性がある。抽出した 68 成分

のうち植物由来成分は 14 成分で、コムギ(小麦)、ゼラチン(寒天)、トウモロコシ、バレイショ(ジャガイモ)、大豆、プルーン(セイヨウスモモ)の 6 種の植物が原料であった。食物アレルギーを起こしやすい品目については食品として摂取する場合、表示が義務付けられている、あるいは表示することが推奨されており、表 1 の食物由来成分のうち小麦と大豆が該当した。なお上述したように、加水分解物でなくとも食物アレルギーとして表示が推奨されるような食物成分が医薬部外品原料としての使用を許可されている。

表 2 には、小麦を由来として製造されると予想され、「小麦」または「コムギ」の記載がある医薬部外品成分を示した。表 3 には、このうち加水分解コムギたん白液、加水分解コムギ末、小麦粉酵素分解粉末、小麦粉、コムギデンプンおよびコムギ胚芽エキスの医薬部外品原料規格の各条を示した。コムギデンプンおよびコムギ胚芽エキスは製法及び性状からタンパク質の混入はないことから、規格にタンパク質の定量に関する試験は設定されていなかった。

一方、加水分解コムギたん白液、加水分解コムギ末、小麦粉酵素分解粉末は成分本質がタンパク質もしくはペプチド、アミノ酸であり窒素を含む有機物であることから、窒素定量法による濃度が規定されている。確認試験ではニンヒドリン反応を用いるアミノ酸とタンパク質の含有の検出が規定されているが、タンパク質の定量法とその含量については現在の医薬部外品原料規格では規定されていなかった。更に、不純物の限度値を規定する純度試験は重金属とヒ素についてのみであった。小麦粉酵素分解粉末については、製造時に使用する分解酵素プロテアーゼが混入していないことを吸光度から確認することが求められていた。

D. 考察

加水分解コムギ末配合製品による全身アレルギーは、これまで想定していなかった食物タンパク質の経皮曝露によって感作が誘導されること

を示した。従来、角質層をバリアとして持つ皮膚をタンパク質は透過せず、既に他の経路で感作した患者が皮膚接触したときに惹起反応を起こすだけと考えられてきた。問題となった加水分解コムギ末成分は、医薬部外品原料規格に規定されている試験項目に違反するものではなく物理学的及び化学的性質に問題なかったのかもしれないが、本健康被害の発生が想定外であり、アレルギーの発生防止という安全性確保としての試験項目の設定の必要性がまだ認識されていなかった。

健康被害の原因は製造工程において強いアレルギー性を引き起こすようなタンパク質、ペプチドができたためと考えられており、成分本質の物性に基づく規格化が必要と思われる。化粧品や医薬部外品による規則違反事例は、ステロイドのような意図的に違反成分を配合する例、あるいはホルムアルデヒドのように不純物が非意図的に混入する例が一般的である。加水分解コムギ末の場合、意図をもって加水分解して製造した規格に合う主成分が被害をもたらしたという点で、これまでの事例とは明らかに異なっている。タンパク質が原因となる場合、その特定が分子量だけでなくアミノ酸配列、安定性、さらにその濃度がリスクに関係する。タンパク質に関連した健康被害症例としては、医師や看護師の間で多くがゴム手袋に対するじんましん症状を示し、残留するラテックスタンパク質がアレルギーの原因であることが明らかにされた。ゴム手袋のタンパク含量の低減化によって新たなアレルギー患者の発生と増加を抑制することができた。コムギ加水分解物は本質のタンパク質あるいはペプチド自体が機能を発揮するのに重要であり、タンパク質の試験法を規定し、その限度量を規定することは困難である。規格設定をするかどうか、するなら純度試験、確認試験、定量法、どの項目に入れるか、よく検討する必要がある。

新添加物を含む部外品を製造販売する場合、承認申請が必要であり、安全性に関する資料の提出が求められる。皮膚に関する評価項目では、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、皮膚感作性、光毒

性、光感作性に関するものがあるが、抗原性（即時アレルギー性）に関する項目は設定されていない。この理由は、動物を用いた良い抗原性試験が存在しなかったことによる。化粧品や医薬部外品の原料や製品の安全性評価に動物実験が実施することは禁止する動きがあるため、抗原性についても同様に、細胞等を用いる *in vitro* 試験や理化学的試験で評価可能な方法があるかどうか検討を進めている。なお、アレルギーを起こすタンパク質は植物由来のものに限らないことから、医薬部外品原料規格の中の動物性タンパク質含有成分についても規格等の調査をする予定である。

E. 結論

医薬部外品原料規格 2006 及び追補を調査し、タンパク質を成分本質とするもの及びタンパク質の残存混入が疑われる成分を抽出した。このうち、植物由来加水分解物及び小麦由来成分について規格設定の現状を調べた。窒素定量法を採用しているものがほとんどであり、原因となったタンパク質に対する試験法の設定は行われていなかった。タンパク質由来成分の規格試験法の設定には十分な検討が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 医薬部外品原料規格2006に記載されている加水分解及び酵素分解成分

番号	成分名称
1	植物由来成分 加水分解 コムギたん白液
2	加水分解 コムギ末
3	加水分解 ゼラチン液
4	加水分解 ゼラチン末
5	加水分解 トウモロコシたん白
6	加水分解 バレイショたん白
7	小麦粉酵素分解粉末
8	大豆たん白加水分解物
9	大豆たん白加水分解物(2)
10	ブルーネン酵素分解物
11	ヤシ脂肪酸加水分解コムギたん白カリウム液
12	ヤシ脂肪酸加水分解ジャガイモたん白カリウム
13	ヤシ脂肪酸加水分解大豆たん白カリウム液
14	ヤシ脂肪酸加水分解トウモロコシたん白カリウム
15	動物由来成分 加水分解 イカスミエキ
16	加水分解 ウシ血清液
17	加水分解 ウシ赤血球除たん白液
18	加水分解 エラスチン
19	加水分解 エラスチン液
20	加水分解 カゼイン
21	加水分解 カゼインナトリウム
22	加水分解 カロバプチド
23	加水分解 ケラチン液
24	加水分解 ケラチンエチル液
25	加水分解 ケラチン末
26	加水分解 酵母
27	加水分解 コラーゲン液
28	加水分解 コラーゲン液(2)
29	加水分解 コラーゲン液(3)
30	加水分解 コラーゲン液(4)
31	加水分解 コラーゲンエチル
32	加水分解 コラーゲンエチル液
33	加水分解 コラーゲン・樹脂酸縮合物
34	加水分解 コラーゲン・樹脂酸縮合物・アミノメチルプロパンジオール液
35	加水分解 コラーゲンヘキサデシル液
36	加水分解 コラーゲン末
37	加水分解 コラーゲン・N-ミリスチルアラニン縮合物
38	加水分解 コンキオリン液
39	加水分解 シルク液
40	加水分解 シルクエチル液
41	加水分解 シルク末
42	加水分解 トサカ液
43	加水分解 ブタフィブロネクチン
44	加水分解 卵殻膜
45	加水分解 卵白
46	イソステアロイル加水分解コラーゲン(1)
47	イソステアロイル加水分解コラーゲン液(2)
48	イソステアロイル加水分解コラーゲン液(3)
49	イソステアロイル加水分解コラーゲン(4)
50	ウンデシレノイル加水分解コラーゲンカリウム液
51	オレオイル加水分解コラーゲン
52	ミリストイル加水分解コラーゲン液
53	ミリストイル加水分解コラーゲンカリウム液
54	メチルシラノール・N-アセチルメチオニン・加水分解エラスチン縮合液
55	メチルシラノール・加水分解エラスチン縮合液
56	メチルシラノール・乳酸・加水分解エラスチン縮合液
57	ヤシ脂肪酸加水分解カゼインカリウム液
58	ヤシ脂肪酸加水分解ケラチンカリウム液
59	ヤシ脂肪酸加水分解酵母たん白カリウム
60	ヤシ脂肪酸加水分解コラーゲン(2)
61	ヤシ脂肪酸加水分解コラーゲン液
62	ヤシ脂肪酸加水分解コラーゲンカリウム
63	ヤシ脂肪酸加水分解トリエタノールアミン液
64	ヤシ脂肪酸加水分解コラーゲンナトリウム
65	ヤシ脂肪酸・酸化加水分解ケラチンカリウム液
66	ラウリン酸加水分解コラーゲンナトリウム液
67	ラウロイル加水分解コラーゲンカリウム
68	ラウロイル加水分解シルクナトリウム液

表2. 小麦を原料に製造される医薬部外品原料

番号	成分名称
1	加水分解コムギたん白液
2	加水分解コムギ末
3	小麦粉
4	小麦粉酵素分解粉末
5	コムギデンプン
6	コムギ胚芽エキス
7	コムギ胚芽末
8	コムギ胚芽油
9	コムギ胚芽油脂肪酸グリセリル
10	コムギフスマ
11	ヤシ油脂肪酸加水分解コムギたん白カリウム液

表3. コムギ由来成分の医薬部外品原料規格2006上の記載

品目	加水分解コムギたん白液 Hydrolyzed Wheat Protein Solution	加水分解コムギ末 Hydrolyzed Wheat Powder	小麦粉酵素分解粉末 Hydrolyzed Wheat Flour Powder	小麦粉 Wheat Flour	コムギデンプン Wheat Starch	コムギ胚芽エキス Wheat Germ Extract
定義	本品は、コムギたん白を酵素で加水分解して得られたものの水溶液である。本品は、定量するとき、窒素(N:14.01)1.8～3.8%を含む。	本品は、コムギ <i>Triticum aestivum</i> Linné (Gramineae) の種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末である。本品は、定量するとき、窒素(N:14.01)8.0～18.0%を含む。	本品は、「小麦粉」を酵素分解し、得られる水溶性成分の乾燥粉末である。本品は、定量するとき、窒素(N:14.01)として12.0～18.0%を含む。	本品は、コムギ <i>Triticum sativum</i> Lamarck (Gramineae) の種子を粉砕し、外皮、胚芽などをできるだけ除去し、胚乳部を粉末にしたものである。	本品は、コムギ <i>Triticum sativum</i> Lamarck (Gramineae) の種子から得たデンプンである。	本品は、コムギ <i>Triticum aestivum</i> Linné (Gramineae) の胚芽から、水、「プロピレングリコール」、「濃グリセリン」又はこれらの混液にて抽出して得られるエキスである。
性状	本品は、黄色～淡褐色の液で、わずかに特異なおいがある。	本品は、白色～淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがある。	本品は、白色～乳白色の粉末で、わずかに特異なおいがある。	本品は、白色～黄色の粉末で、においはない。	本品は、白色の粉末で、においはない。	本品は、淡褐色の液又は淡黄色の粉末で、特異なおいがある。
確認試験	ビウレット反応 (1) 本品1mLをとり、水酸化ナトリウム溶液(1→100)5mLを加えて混和し、硫酸銅溶液(1→20)1滴を加えるとき、液は、淡赤紫色～赤紫色を呈する。	(1) 本品の水溶液(1→20)1mLに水酸化ナトリウム溶液(1→100)5mLを加えて混和し、硫酸銅溶液(1→20)1滴を加えるとき、液は、淡赤紫～赤紫色を呈する。	(1) 本品の水溶液(1→20)1mLに水酸化ナトリウム溶液(1→100)5mLを加えて混和し、硫酸銅溶液(1→20)1滴を加えるとき、液は、淡赤紫～赤紫色を呈する。	—	—	—
	ニンヒドリン反応 (2) 本品5mLにニンヒドリン試液3mLを加えて混和し、水浴上で3分間加熱するとき、液は、青色～青紫色を呈する。	(2) 本品の水溶液(1→20)5mLにニンヒドリン試液1mLを加えて混和し、水浴上で3分間加熱するとき、液は、青～青紫色を呈する。	(2) 本品の水溶液(1→20)5mLにニンヒドリン試液1mLを加えて混和し、水浴上で3分間加熱するとき、液は、青色～青紫色を呈する。	—	—	(1) 本品2mLをとり、ニンヒドリン試液0.5mLを加え、水浴上で加熱するとき、液は、紫色を呈する。ただし、粉末の場合、本品の水溶液(1→10)を試料溶液とする。
	デンプン糊化 —	—	—	(1) 本品1gに水50mLを加えて煮沸し放冷するとき、混濁した中性の、のり状の液となる。	(1) 本品1gをとり、水50mLを加え、放冷するとき、混濁した中性ののり状の液となる。	—
	ヨウ素デンプン反応 —	—	—	(2) 本品はヨウ素試液を加えるとき、暗青紫色を呈する。	(2) 本品にヨウ素試液を加えるとき、暗青紫色を呈する。	—
	リン酸 —	—	—	—	—	A
pH	4.0～7.5	—	本品1.0gに新たに煮沸し冷却した水を加えて20mLとした液のpHは、4.0～6.0である。	—	—	—
純度試験	異物 —	—	—	—	(1) 異物 本品は、検鏡するとき、他のデンプン類を含まない。また、原植物の組織の破片を含むことがあっても、極めてわずかである。	—
	重金属 (1) 重金属 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。ただし、比較液には、鉛標準液2.0mLをとる。	(1) 重金属 本品1.0gをとり、第3法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。ただし、比較液には、鉛標準液2.0mLをとる。	(1) 重金属 本品1.0gをとり、第3法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。ただし、比較液には、鉛標準液2.0mLをとる。	—	(2) 重金属 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。ただし、比較液には、鉛標準液2.0mLをとる。	(1) 重金属 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。ただし、比較液には、鉛標準液2.0mLをとる。
	ヒ素 (2) ヒ素 本品1.0gをとり、第3法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。	(2) ヒ素 本品1.0gをとり、第3法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。	(2) ヒ素 本品1.0gをとり、第3法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。	—	(3) ヒ素 本品1.0gをとり、第3法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。	(2) ヒ素 本品1.0gをとり、第3法により試料溶液を調製し、試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。
	プロテアーゼ —	—	B	—	—	—
乾燥減量	—	10.0%以下(1g, 105°C, 4時間)	8.0%以下(1g, 105°C, 4時間)	15.0%以下(2g, 105°C, 恒量)	15.0%以下(2g, 105°C, 恒量)	—
強熱残分	5.0%以下(第3法, 1g)	12.0%以下(第3法, 2g)	3.0%以下(第3法, 1g)	0.5%以下(第3法, 2g)	1.0%以下(第3法, 2g)	—
定量法	本品の約0.1gを精密に量り、窒素定量法(第1法)により試験を行う。 0.005mol/L硫酸1mL = 0.1401mg N	本品の約0.02gを精密に量り、窒素定量法(第1法)により試験を行う。 0.005mol/L硫酸1mL = 0.1401mg N	本品の約0.02gを精密に量り、窒素定量法(第1法)により試験を行う。 0.005mol/L硫酸1mL = 0.1401mg N	—	—	—

A: (2) 本品10mLをとり、エーテル10mLを加え、振り混ぜた後、エーテル層をとり、モリブデン酸アンモニウム試液3～4滴を加えた後、硫酸5mLを注意しながら徐々に加えるとき、硫酸層は黄色～赤褐色～赤色を呈し、その後、緑青色～濃青色を呈する。ただし、粉末の場合、本品の水溶液(1→10)を試料溶液とする。

B: (3) プロテアーゼ 本品の水溶液(1→20)を冷水中で冷却し、これに冷無水エタノール40mLを徐々に加えて4°Cで3時間放置した後、遠心分離して沈殿物をとり、水で溶解して20mLとし、試料溶液とする。別にカゼイン2.0gを0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液30mLに加温して溶かし、冷却後、0.1mol/Lリン酸二水素カリウム溶液でpH8.0に調整し、pH8.0のリン酸緩衝液を加えて100mLとし、基質溶液とする。基質溶液1mLをとり、37°Cで10分間加温し、これに試料溶液1mLを加えて37°Cで20分間加温した後、0.44mol/Lトリクロル酢酸溶液2mLを加えて再び37°Cで20分間加温する。次にろ過し、ろ液1mLをとり、0.55mol/L炭酸ナトリウム溶液3mLを加えて280nmにおける吸光度(A1)を測定する。ただし、対照液には、試料溶液の代わりに水を加えて同様に操作したものをを用いる。別に基質溶液の代わりにpH8.0のリン酸緩衝液1mLを加えて同様に操作し、得られた溶液の吸光度(A2)を測定する。ただし、対照液には、試料溶液の代わりに水、基質溶液の代わりにpH8.0のリン酸緩衝液を用いて同様に操作したものをを用いる。A1とA2を比較するとき、ほとんど差はない。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮崎誠生, 伊東祐二, 萩原義久	ラクダ科動物由来天然起源シングルドメイン抗体(VHH抗体)の開発	監修: 熊谷泉	次世代医薬開発に向けた抗体工学の最前線	シーエムシー出版	東京	2012	124-128
畠中孝彰, 杉村和久, 伊東祐二	ファージライブラリによるヒト抗体特異的アフィニティペプチドの探索と抗体検出、精製技術への応用	監修: 木曾義明・向井秀仁	ペプチド医薬の最前線	シーエムシー出版	東京	2012	78-84
若井純子, 伊東祐二	非抗体スカフォールドプロテインバインダー	監修: 浜窪隆雄、編集委員長: 津本浩平	新機能抗体開発ハンドブック～次世代抗体創製から産業への展開まで～	シーエムシー出版	東京	2012	184-189
畠中孝彰, 伊東祐二	ペプチド抗体	監修: 浜窪隆雄、編集委員長: 津本浩平	新機能抗体開発ハンドブック～次世代抗体創製から産業への展開まで～	シーエムシー出版	東京	2012	59-64

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K	Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush.	Dermatitis.	22(6)	348-9	2011
Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R.	Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten.	Allergy	67	1392-1399	2012
Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R.	Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test.	Int Arch Allergy Immunol.	160(3)	259-264	2012
Takaaki Hatanaka, Shinji Ohzono, Mirae Park, Shogo Tsukamoto, Ryohei Sugita, Kotaro Sakamoto, Hiroyuki Ishitobi, Toshiyuki Mori, Osamu Ito, Koichi Sorajo, Kazuhisa Sugimura, Sihyun Ham, Yuji Ito	Human IgA-binding peptides selected from random peptide libraries: affinity maturation and application in IgA purification	The Journal of biological chemistry	287	43126-43136	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K	Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study	Int Arch Allergy Immunol	158(1)	71-6	2012
Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA	ICON: Food allergy	The Journal of Allergy and Clinical Immunology	129(4)	906-20	2012
Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Maruyama N, Borres MP, Komata T	Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children	Pediatric Allergy and Immunology	23(6)	573-81	2012
Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M	2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis	Current opinion in allergy and clinical immunology	12(4)	389-99	2012
Nakano T, Shimojo N, Okamoto Y, Ebisawa M, Kurihara K, Hoshioka A, Yamaguchi K, Ito K, Fujisawa T, Kameda M, Suehiro Y, Ogura H, Shibata R, Suzuki S, Takahashi Y, Ikeda M, Kohno Y	The Use of Complementary and Alternative Medicine by Pediatric Food-Allergic Patients in Japan	International archives of allergy and immunology	159(4)	410-5	2012
Ebisawa M, Sato S, Utsunomiya T, Hayashi N, Imai T, Yanagida T	Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis	Translational Science: from Basic to Clinical Immunology and Allergy		359-64	2012
Ito Y, Moritsugu N, Matsue T, Mitsukoshi K, Ayame H, Okochi N, Hattori H, Tashiro H, Sato S, Ebisawa M	An automated multiplex specific IgE assay system using a photoimmobilized microarray	Journal of biotechnology	161(4)	414-21	2012
Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K.	Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5' - di-propylbiphenyl-2,2'-diol.	Contact Dermatitis	66(1)	51-2	2012