

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)

化粧品等のアレルギー確認方法確立に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 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

本研究は「医師が迅速に症例登録し、学会が主導で定期的に報告例全体の調査解析を行い、医師および厚生労働省、消費者庁など関係省庁への報告と連携を密に行う。企業は医師へ製品の成分開示・成分提供などを行い、医師によるアレルギーの原因精査に協力し、その結果を明らかにする。行政はその結果をもとに、企業への指導や対策の判断根拠とする。全体として国民の健康被害を少なくし、より安全な化粧品等を開発していくネットワークを構築することができる。」ことを目的にしている。

平成26年度、厚生労働省安全対策課、審査管理課化学物質安全対策室、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部、消費者庁、国民生活センター、NITE、経産省、日本化粧品工業連合会、日本ヘアカラー工業会の参加をいただき「化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会」を3回開催し、「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット：Skin Safety Case Information Network of Cosmetics and Other Products (SSCI-Net)」の活用方法を検討し情報を共有することができた。

平成26年4月からSSCI-Netへの医師による症例情報のWeb入力を開始した。情報提供は入力方法の指導と入力時のシステムの不具合の抽出と改善を行い、平成27年1月にほぼ満足のできる入力画面システムを構築した。平成27年3月現在60施設（Web入力55施設）より、アレルギー症例数は平成25年度612例、平成26年度は現在のところ121例登録があり、30日以上治療を要したアレルギー性接触皮膚炎の重症例は全体の34.1%を占めており、30日の以上治療を必要とし、入院加療を要した症例の原因製品は医薬品と化粧品で95%(38例)を占めていた。ジャパニーズスタンダードアレルゲン結果は平成25年度2,209例（Web入力85.2%）収集できた。化粧品企業、関係行政への情報発信の準備を行い、平成27年3月16日より企業へのIDおよびパスワードの配布を開始した。

平成26年度の報告症例数は、平成25年度に比べ少ないが、症例は入力されつつあり、徐々に本症例情報システムが稼働し始めていることを示唆している。また、本システムが今後、全国の医療施設で稼働し、早期に原因製品（物質）が同定され、産官学で情報が連携・共有されれば、健康被害や医療費を最小限に抑えられることが予想される。症例集積システム、そして、情報の提供システムは、今後の改良点も多く、平成27年度の課題として研究を進めることが必要である。

研究分担者

矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部 皮膚科学
准教授

杉浦伸一 名古屋大学大学院医学系研究科
医療システム管理学寄附講座 准教授

研究協力者

籠橋雄二 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

評議員

鈴木加余子 刈谷豊田総合病院 皮膚科 部長
藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学
客員教授
中村政志 藤田保健衛生大学 医学研究科
皮膚科学専攻 研究生

A . 研究目的

本研究の目的は「医師が迅速に症例登録し、学会が主導で定期的に報告例全体の調査解析を行い、医師および厚生労働省、消費者庁など関係省庁への報告と連携を密に行う。企業は医師へ製品の成分開示・成分提供などを行い、医師によるアレルギーの原因精査に協力し、その結果を明らかにする。行政はその結果をもとに、企業への指導や対策の判断根拠とする。全体として国民の健康被害を少なくし、より安全な化粧品等を開発していくネットワークを構築することができる。」ことである。

平成 26 年度はこのシステムに入力する医師を広げ、また原因化粧品等の原因アレルゲンを迅速に確定する医師と企業および行政の協力システム確立を目標とした。

B . 研究方法

1 . 化粧品等のアレルギー情報についての産官学の共有推進化

平成26年度、厚生労働省安全対策課をはじめ関係部署、PMDA、消費者庁、国民生活センター、NITE、経産省、日本化粧品工業連合会等の参加を招請し「化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会」を開催し、「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット:Skin Safety Case Information Network of Cosmetics and Other Products (SSCI-Net)」の活用方法を検討し情報を共有す

る。

以上は、研究代表者が担当した。

2 . 症例情報の集積

1) 調査対象医師・施設

平成 26 年 4 月に日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員のうち、これまで症例報告実績のある 146 施設、および日本皮膚科学会認定専門医主研修施設に対して合計 200 施設に、平成 25 年 4 月 1 日以降の接触皮膚炎症例の Web site 登録による疫学研究参加を郵送により呼びかけた。

2) 調査および検討内容(調査期間) :

“ ジャパニーズスタンダードアレルゲン 2008 ”
の陽性率 (平成 25 年 4 月 ~ 平成 26 年 3 月)
パッチテストで確認できたアレルギー性皮膚障害事例 (平成 25 年 4 月 ~ 平成 27 年 3 月)
非アレルギー性皮膚障害事例
(平成 25 年 4 月 ~ 平成 27 年 3 月)

3) 症例登録

パッチテスト、プリックテストの実施例の結果をウェブサイトに入力もしくはアンケート用紙 (紙媒体) に記入していただき郵送で回収した。

以上は矢上晶子分担研究者が担当した。

3 . 症例の調査分析

集積された症例の結果から、化粧品、医薬部外品、外用医薬品、医療材料など厚生労働省管轄の原因物質について本研究では調査分析対象とした。

以上は研究代表者と矢上晶子分担研究者が担当した。

4. 皮膚障害発症事例集積システムにおけるデータ入力時のユーザーインターフェースの改修
SSCI-Net の登録、閲覧、行政、企業への情報の提供システムを杉浦伸一分担研究者が担当した。

5. 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては、個人の人権に十分配慮し、事前に本人の了解と同意を得ることを前提とした。また、報告や発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮し、個人を特定することができない連結可能な匿名性を遵守した。

他施設から資料を受ける場合は、施設で個人情報情報を削除し連結可能匿名化され、被験者識別コードで管理されたデータを受け付けた。

研究実施にあたり、事前に藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会により研究の承認を得て行った（藤田保健衛生大学疫学臨床研究等倫理審査委員会承認番号 14-041）。

C. 研究結果

1. 平成26年度、厚生労働省安全対策課、審査管理課化学物質安全対策室、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部、消費者庁、国民生活センター、NITE、経産省、日本化粧品工業連合会、日本ヘアカラー工業会の参加をいただき「化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会」を3回開催し、「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット：Skin Safety Case Information Network of Cosmetics and Other Products (SSCI-Net)」の活用方法を検討し情報を共有することができた。

2. 症例情報の集積

1) “ジャパニーズスタンダードアレルゲン2008”

2013年4月から2014年3月末までの結果をまとめた。症例は、60施設より2,209例が報告され、そのうち、Web siteによる入力は55施設(91.7%)、1883例(85.2%)であった。60歳代女性が多く、原疾患では接触皮膚炎が48%を占めていた。各アレルゲン別では、陽性率の高いアレルゲンは、ニッケル(15.1%)、ウルシオール(10.5%)、コバルト(8.8%)の順であった。今回の調査で陽性率が上昇する傾向にあったアレルゲンは、薬剤のフラジオマイシン(7.7%)、化粧品のパラフェニレンジアミン(PPD/染毛剤)(7.2%)、バルサムオブペルー(5.6%)、防腐剤でチメロサル(5.6%)、Kathon CG(2.7%)であった。

2) Web siteで入力されたアレルギー性皮膚障害事例は、2013年度は612例(男性70例、女性542例)、2014年度は121例(男性24例、女性97例)が報告された。3日の以上治療を必要とし、入院加療を要した症例の原因製品は医薬品と化粧品で95%(38例)を占めていた。入院の有無に関わらず、アレルギー性皮膚障害事例として報告された733例中、250例(34%)が30日以上の治療を必要としていた。

3) 非アレルギー性皮膚障害事例は、入院を要した症例は報告されていなかったが30日以上治療を要した症例は2013年で11例、2014年で3例あり、これらの原因製品は、医療関連用品による化学熱傷が1例、化粧品による刺激性接触皮膚炎が4例、化粧品による脱色素斑が8例であった。

3. 症例の調査分析

集積された症例の結果から、化粧品、医薬部外品、外用医薬品の成分のなかで、イソチアゾリン系防腐剤の障害例が注目され、その原因製品の調査を行った。また日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会パッチテスト試薬共同研究委員会において、

- ・ Methylisothiazolinone(MI)
- ・ MI/methylchloroisothiazonione(MCI)
(Kathon CG)

について、パッチテスト共同研究を開始した。

4. 皮膚障害発症事例集積システムにおけるデータ入力時のユーザーインターフェースの改修クラウドアプリケーションを利用したシステム構築により、後付のデータコントロールであってもクラウドアプリケーションが持つ大きな制御システムによってコントロール可能となった。データ項目を追加し、リストから読み込むことで既存のXMLファイルとのデータとの連携を構築できた。しかし、一度に利用できるデータ量の制限が小さく、検索時のデータ引用でシステム許容量をオーバーするという課題が残った。

D. 考察

化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会を開催し、その時点での、化粧品等のアレルギー情報を提供し、SSCI-Netの活用方法を検討することによって、産官学の情報共有化が着実にすすんでいる。

Web siteによる症例の登録状況より、SSCI-Netシステムが対象となる医療施設において利用

され始めていることが明らかとなった。ジャパニーズスタンダードアレルゲンの陽性率と年次推移の検討で、1993年以降1%前後の陽性率であったKathon CGの陽性率が2011年度の2.7%に引き続き2012年度は2.0%、2013年度は2.7%と再び上昇の傾向である。Kathon CGはMCIとMIの混合物の商品名である。2004年にMIについては、クリームや乳液などの洗い流さない製品（leave on製品）にも0.01%まで使用が許可され、現在日本で発売されているleave on化粧品への使用が増加していることが感作の増加に影響していると推察される。陽性率が上昇しているアレルゲンに関してはその要因を検討する必要があると考え検討を開始した。

Web siteで入力されたアレルギー性皮膚障害事例は、パッチテストで確定された原因製品の種類は化粧品が最も多く次いで医薬品であった。旧茶のしずく石鹼の事例やロドデノール誘発性脱色素斑の事例など、これからもさまざまな安全性に関わる重要な事例が発生することが予測され、このシステムが十分に稼働すれば、より迅速に情報を収集し、被害の拡大を防ぐことができると思う。

今回のデータは、アレルギー性接触皮膚炎は原因物質もしくは症例によって3割の患者が重症化し、治療が長期的にかかることを示唆している。

30日以上治療を必要とし、入院を要した症例の原因製品は医薬品、化粧品で95%を占めていた。また、30日以上治療を要し、入院を必要としなかった症例でも、化粧品による症例が114例、医薬品による症例は28例あり、化粧品、医薬品による皮膚障害は今後も注意が必要である。

非アレルギー性皮膚障害事例では、入院を要

した症例は報告されていなかったが30日以上治療を要した症例は2013年で11例、2014年で3例あり、これらの具体的な原因製品は、医療関連用品による化学熱傷、化粧品による刺激性接触皮膚炎があり、化粧品による脱色素斑は2013年度は8例あったが2014年度は報告がなかった。この2年間では、新規の大規模な有害事例はなく、化粧品成分による脱色素斑の事例は収束に向かっていることが示唆された。

E . 結論

化粧品等のアレルギー確認方法確立に関する研究として「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット：SSCI-Net」のシステムを産官学の参加と共同検討により入力システムは構築できた。今後はその改善と情報提供の実際運用を行い、さらに有益なシステムの構築をめざす。

本システムが全国の医療施設で稼働し、早期に原因製品（物質）が同定され、産官学で情報が連携・共有されれば、健康被害や医療費を最小限に抑えられることが予想される。

Sharepoint を用いた症例集積システムは、医療用のデータベースシステムとして有用であることが確認された。しかし、クラウド側の制約も多いため、最終的な要件定義が確定した後はデータベースを別に持つなど、通常のクラウドサービスを拡張する必要があると考えられた。

F . 健康危険情報

イソチアゾリン系防腐剤(MI/MCI)の接触アレルギーが増加していることが示唆された。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 松永佳世子. ロドデノール誘発性脱色素斑. 皮膚病診療. 2015;37(1):6-13.
2. Nishigori C, Aoyama Y, Ito A, Suzuki K, Suzuki T, Tanemura A, Ito M, Katayama I, Oiso N, Kagohashi Y, Sugiura S, Fukai K, Funasaka Y, Yamashita T, Matsunaga K. Guide for medical professionals (i.e. dermatologists) for the management of Rhododendrol-induced leukoderma. J Dermatol. 2015;42:113-128.
3. Sasaki M, Kondo M, Sato K, Umeda M, Kawabata K, Takahashi Y, Suzuki T, Matsunaga K and Inoue D. Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism. Pigment Cell Melanoma Res. 2014;27(5):754-63.
4. 松永佳世子. 化粧品による皮膚障害. 現代医学. 2014;62(1):101 -105.
5. Tatebayashi M, Oiso N, Wada T, Suzuki K, Matsunaga K and Kawada A. Possible allergic contact dermatitis with reticulate postinflammatory pigmentation caused by hydroquinone. J Dermatol. 2014;41(7):669-670.
6. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: correlation of its titer and clinical severity. Allergol

- Int. 2014;63(2):243-9.
7. Horita K, Tanoue C, Yasoshima M, Ohtani T, Matsunaga K. Study of the usefulness of patch testing and use test to predict the safety of commercial topical drugs. J Dermatol. 2014;41(6):505-13.
 8. 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一郎, 杉浦伸一, 松永佳世子. ロドデノール誘発性脱色素斑症例における一次全国疫学調査結果. 日皮会誌. 2014;124(11):2095-2109.
 9. Kasamatsu S, Hachiya A, Nakamura S, Yasuda Y, Fujimori T, Takano K, Moriwaki S, Hase T, Suzuki T, Matsunaga K. Depigmentation caused by application of the active brightening material, rhododendrol, is related to tyrosinase activity at a certain threshold. J Dermatol Sci. 2014;76(1):16-24.
 10. Kuroda Y, Takahashi Y, Sakaguchi H, Matsunaga K, Suzuki T. Depigmentation of the skin induced by 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol is spontaneously re-pigmented in brown and black guinea pigs. J Toxicol Sci. 2014;39(4):615-23.
 11. Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Iwata Y, Sano A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl). Contact Dermatitis. 2014;70(6):376-7.
 12. 矢上 晶子, 松永 佳世子. 皮膚のアレルギーのトピックス. 皮膚と美容. 2014;46(2):55-59.
 13. 森田 雄介, 矢上 晶子, 伊佐見 真実子, 西村 景子, 佐野 晶代, 鈴木 加余子, 松永 佳世子. 藤田保健衛生大学病院における 2006 ~ 2010 年の職業性接触皮膚炎の 38 例のまとめ. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2014;8(2):80-87.
 14. 森田 雄介, 矢上 晶子, 鈴木 加余子, 佐野 晶代, 松永 佳世子. Japanese standard allergen series におけるゴム関連アレルギー mix 陽性 21 例の臨床的検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2014;8(3):167-174.
 15. 西 和歌子, 矢上 晶子, 西村 景子, 佐野 晶代, 安部 正通, 高橋 正幸, 松永 佳世子. 化粧品パッチテスト 2011 年のまとめ. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2014;8(4):255-263.
- ## 2. 学会発表
1. コチニール色素アレルギー本邦報告例の集積結果, 竹尾 直子, 波多野 豊, 岡本 修, 藤原 作平, 矢上 晶子, 松永 佳世子, 杉浦伸一, 大月 典子, 穠山 浩, 中山 哲. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 学術大会. 仙台国際センター. 2014.11.23. 宮城.
 2. 松永佳世子. 産官学連携「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット」. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 学術大会. 仙台国際センター. 2014.11.22. 宮城.
 3. 松永佳世子. 女性医師支援を進める実践プログラム. 第 64 回日本泌尿器学会中部総会. アクトシティ浜松. 2014.10.17-10.19. 静岡.

4. 松永佳世子. 皮膚科医から見た化粧品安全性の現状と安全性確保のための提案. 日本化粧品学会. 第 39 回教育セミナー. ヤクルトホール. 2014.10.17. 東京.
5. 矢上晶子, 鈴木加余子, 佐野晶代, 森田雄介, 小林東, 岩田洋平, 松永佳世子. 別々の美白化粧品によりアレルギー性接触皮膚炎と脱色素斑を含有した一例. 第 269 回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬(株)名古屋支店. 2014.9.21. 愛知.
6. 伊藤紫, 村手和歌子, 佐々木良輔, 鈴木加余子, 松永佳世子. CPK の著明な高値を認めたマムシ咬症の 1 例. 第 269 回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬(株)名古屋支店. 2014.9.21. 愛知.
7. 佐野晶代, 矢上晶子, 山北高志, 小林東, 岩田洋平, 有馬豪, 鈴木加余子, 山田雅啓, 松永佳世子. 最近経験したラテックスアレルギーの 3 例. ラテックスアレルギー・OAS フォーラム 2014, 第 19 回日本ラテックスアレルギー研究会. 一橋大学一橋講堂. 2014.7.27. 東京.
8. 松永佳世子, 鈴木加余子, 矢上晶子, 秋田浩孝, 佐野晶代, 田中紅. ロドデノール誘発性脱色素斑 111 例と他の美白剤等による脱色素斑が疑われた 21 例の臨床像と治療経過. 第 32 回日本美容皮膚科学会学術大会. 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート. 2014.7.12-7.13. 千葉.
9. 松永佳世子, 矢上晶子, 中村政志, 佐野晶代, 小林東. グルパール 19S 経皮感作による全身性コムギアレルギーの全国調査小児例 35 例の疫学調査と免疫学的検査結果のまとめ. 第 38 回日本小児皮膚科学会. セルリアンタワー東急ホテル. 2014.7.5-7.6. 東京.
10. 鈴木加余子, 伊藤紫, 西和歌子, 佐々木良輔, 佐野晶代, 矢上晶子, 松永佳世子. 当院 ICU で入院治療を要したアナフィラキシー患者 (小児例を除く) のまとめ. 第 268 回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014.6.8. 愛知.
11. 齋藤健太, 矢上晶子, 山北高志, 佐野晶代, 小林東, 沼田茂樹, 安藤亜紀, 松永佳世子. 経費感作による魚アレルギーの 1 例. 第 268 回日本皮膚科学会東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014.6.8. 愛知.
12. 松永佳世子. 化粧品における最近の健康被害例と課題. 第 39 回日本化粧品学会. 有楽町朝日ホール. 2014.6.5-6. 東京.
13. 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹸とロドデノール含有化粧品に学ぶ職業アレルギーの新たな課題. 第 87 回日本産業衛生学会. 岡山コンベンションセンター. 2014.05.23. 岡山.
14. 矢上晶子, 松永佳世子. 経皮感作による食物アレルギーの病態と治療. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014.5.9-5.11. 京都.
15. 佐野晶代, 矢上晶子, 小林東, 中村政志, 有馬豪, 岩田洋平, 松永佳世子. 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー 37 例の臨床経過と小麦関連 IgE の経時的変化. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014.5.9-5.11. 京都.

< 国際学会 >

1. Yagami A, Suzuki K, Nakamura M, Sano A, Arima M, Iwata Y, Kobayashi T, Hara K, Matsunaga K. Clinical analysis of

immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in soap. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015, Feb. 20-24, 2015.

2. Nakamura M, Yagami A, Matsunaga K. Antigen in Glupearl 19S were developed by acid-heat treatment. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015, Feb. 20-24, 2015.
3. Matsunaga K. What we can learn and share about contact allergens from this session. EADC 2014 3rd Eastern Asia Dermatology Congress, International convention center Jeju. 2014.9.24-26. Korea.
4. Matsunaga K. Contact dermatitis in Asia-The Japanese experience. Focus session "Contact dermatitis, a global approach. Which is the status in different parts of the world". 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). PALAU DE CONGRESSOS DE CATALU-NYA. Barcelona. 2014.6.25-6-28. Barcelona, Spain.

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