

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 化粧品等のアレルギー成分確認方法の開発と標準化、普及に向けた研究
(英語) Study on Development, Standardization and Dissemination of the Confirmation Method for Allergic Ingredients of Cosmetics and Others

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 松永佳世子
(英語) Kayoko Matsunaga

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人藤田学園藤田医科大学・医学部アレルギー疾患対策医療学・教授
(英語) Fujita Health University School of Medicine・Department of Integrative Medical Science for Allergic Disease・Professor

II 研究開発の概要

本研究は、化粧品等によるアレルギーの原因成分を確認し、その結果から企業への指導と医師および国民への啓発がなされ、さらなる健康被害を防ぐことを一般目的としている。そのためには、化粧品等のアレルギー成分確認方法の開発と標準化を行い、普及に向けた研究が必要である。

個々の化粧品等のアレルギー成分を確認する確実な方法は、被疑製品とその成分をパッチテスト等の皮膚テストを施行し、その結果の臨床的関連性を確認し診断していくことである。一般社団法人 SSCI-Net に 2016 年 4 月より 2021 年 3 月までの 5 年間に皮膚科医より登録されたアレルギー性皮膚障害事例 2,208 件のうち、化粧品（薬用化粧品を含む）が 59%、医薬品 23%、家庭用品 11% が上位を占めていた。化粧品の原因種類は多い順にシャンプー 207 件 (16%)、染毛剤 141 件 (11%)、美容液 100 件 (8%)、化粧水 96 件 (7%)、クリーム 83 件 (6%)、日焼け止め化粧品 62 件 (6%) などであった。原因成分としてはヘアカラーの p-phenylenediamine 95 件、化粧水、クリーム等の butylene glycol 49 件、シャンプー等洗浄用化粧品の cocamidopropyl betaine 29 件、シャンプー洗浄剤等の isothiazolinone mix. 15 件、methylisothiazolinone 12 件、ジェルネイルの HEMA 11 件、HPMA 8 件、美白剤の arbutin 16 件、3-O-ethyl ascorbic acid 12 件の報告があった。

これらの報告に寄与したのは、2018 年 8 月から AMED (16mk0101063) 研究で開始し、2021 年 3 月まで本研究で継続した化粧品成分 21 種類のパッチテストであった。日本接触皮膚炎研究班 29 施設に試薬を配布したが、19 施設から 652 例の結果が返送され、そのうちプロトコール違反のため 117 例が除外となり、最終解析対象は 535 例

であった。臨床症状、パッチテスト結果および臨床との関連性評価の結果、化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎は 220 例あり、21 成分の陽性頻度と臨床との関連性を検討した結果、3-0-ethyl ascorbic acid 10% aq.、arbutin 10% aq.、butylene glycol 10% aq.、cocamidopropyl betaine 1% aq.、diisostearyl malate 30% pet.、dipropylene glycol 10% aq.、glyceryl isostearate 20% pet.、methylisothiazolinone 0.2% aq.、propylene glycol 30% aq.、sorbitan sesquioleate 20% pet.、tocopheryl acetate 10% pet. の 11 成分を、今後パッチテストすべき化粧品シリーズとして選定した。化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎の 36.8%は 21 成分で、33.2%は 11 成分で原因を確認することができた。Japanese baseline series と 21 成分を同時に貼付すると 59.1%、11 種で 55.5%の化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎の原因を確定することができた。しかし、化粧品のアレルギー成分を迅速に確定するには、さらに多くの予測される成分のパッチテスト試薬を常備して、製品とともにパッチテストすることが迅速な原因確定に重要であることがわかった。また、化粧品等によるアレルギーの原因を確定するには、企業より成分提供を受け成分パッチテストを推進することも、さらなる成分の確認に重要と考えた。

(1) 成分に応じたパッチテスト試薬の作製、至適濃度・基剤の最適化 (担当 研究開発分担者 鈴木加余子)

2019 年度より継続してジェルネイル関連試薬と香料試薬の fragrance mix II の陽性率について検討し、2-hydroxyethyl methacrylate 1% pet: 3.9%(36/912)、MMA 2% pet.: 1.6%(23/1425)、fragrance mix II 14% pet.:2.9%(46/1608)、2-hydroxypropyl-methacrylate 2% pet.: 6.0%(9/150)、ethyl cyanoacrylate 10% pet.: 2.0%(3/147)であった。2020 年度から継続し香料ミックスと fragrance mix II の各成分を貼付し、isoeugenol 1% pet. 13.7%(10/73)、cinnamic aldehyde 1% pet.13.7%(10/73)、cinnamic alcohol 1% pet.9.6%(7/73)の陽性率が高い結果であった。2020 年度から継続しヘアカラー・パーマ剤シリーズとして 12 成分を関連が疑われる症例で検討し、p-phenylenediamine 1% pet: 38.5%(25/65)、toluene-2,5-diamine sulfate 1% pet : 19.4%(12/62) などの結果を得た。追加検討として Finn Chambers® に統一して、cocamidopropyl betaine と不純物 2 種のパッチテストを行い陽性反応が不純物による可能性がある結果を得た。

以上より、これらのシリーズも共同研究として継続検討が必要と考えた。

(2) 成分パッチテストを行える他職種への教育の実施、化粧品等によるアレルギー原因確認方法ガイダンス及び教育ガイダンスのアップデート (担当: 研究開発代表者 松永佳世子)

化粧品等のアレルギー原因成分確認を行う医療従事者エキスパートを育成するための教育ガイダンスのアップデートに向け、SSCI-Net 協力医療施設、SSCI-Net 賛助会員を対象に、『アレルギー成分確認方法のエキスパートセミナー』を 2020 年 8 月に WEB 開催した。そして、皮膚科医 10 名、薬学・原因物質解析 7 名、看護師 7 名、化粧品等の安全性研究者 11 名に参加してもらい『アレルギー成分確認方法の多職種ワークショップ』を WEB 開催し、「化粧品等のアレルギー原因成分を確認する方法を開発し、標準化、普及させ、患者の QOL に生かすためにどのような研究や社会の整備が必要か」について、4 職種グループに別れて、現状・問題点・解決方法等をグループ討議した結果を発表し、全員で総合討議した。各職種の持つ問題点について、他の職種のメンバーからもアイデアを出し合い連携できる事項について確認し、今後の課題を明らかにした。2021 年度は各職種における「現状の把握と問題点」について、実践的で有用な対策と医療現場での多職種の連携方法を考案した。

また、2019 年度より成分パッチテストを実施する施設への実施サポート (濃度・基剤の提案) や成分提供も行い、2019 年度より集積している成分パッチテストのデータを解析した。

以上を反映して「化粧品等のアレルギー成分確認方法ガイダンス 2022」をアップデートし、「化粧品等のアレルギー成分確認方法の多職種への教育ガイダンス」を作成した。また、多職種の教育のための図説解説書「製品別に見る接触皮膚炎～原因アレルゲンと代替品」を監修出版した。

II. Outline of Research and Development

The general purpose of this study was to confirm the causative components of allergies caused by cosmetics, etc., and to provide guidance to companies and educate doctors and the public based on the results, and to prevent further health damage. To this end, it is necessary to develop and standardize methods for confirming allergic ingredients in cosmetics and other products, and to conduct research aimed at disseminating them.

A reliable way to confirm allergy ingredients such as individual cosmetic is to conduct skin tests including patch tests with the suspected product and its ingredients, and to confirm and diagnose the clinical relevance of the results.

We formed a multi-center clinical study to patch test of 21 cosmetic ingredients. There were 220 cases of allergic contact dermatitis due to cosmetics, and 11 ingredients including 3-O-ethyl ascorbic acid 10% aq., arbutin 10% aq., butylene glycol 10% aq., cocamidopropyl betaine 1% aq., diisostearyl malate 30% pet., dipropylene glycol 10% aq., glyceryl isostearate 20% pet., methylisothiazolinone 0.2% aq., propylene glycol 30% aq., sorbitan sesquileate 20% pet., and tocopheryl acetate 10% pet. were selected as a cosmetic series to be patch-tested in the joint research in the future.

Since FY2019, we have been continuously studying the positivity rates of gel nail related reagents and fragrance reagents. They were 2-hydroxyethyl methacrylate 1% pet.: 3.9% (36/912), MMA 2% pet.: 1.6% (23/1425), fragrance mix II 14% pet.: 2.9% (46/1608), 2-hydroxypropyl-methacrylate 2% pet.: 6.0% (9/150), and ethyl cyanoacrylate 10% pet.: 2.0% (3/147). The positivity rates of individual fragrance ingredients were isoeugenol 1% pet. 13.7% (10/73), cinnamic aldehyde 1% pet. 13.7% (10/73), and cinnamic alcohol 1% pet. 9.6% (7/73). Continuing from fiscal 2020, 12 ingredients were studied in cases suspected to be related as a hair color and perm agent series, p-phenylenediamine 1% pet.: 38.5% (25/65), toluene-2,5-diamine sulfate 1% pet. : 19.4% (12/62) and so on. As an additional consideration, Finn Chambers® were selected for patch testing with cocamidopropyl betaine and two impurities, and the results showed that majority of the positive reactions may be due to impurities. Based on the above, we believe that it is necessary to continue patch test study with these series as joint research.

Reflecting the results, "Guidance on how to confirm allergic ingredients in cosmetics 2022" has been updated, and "Guidance on how to educate various related professionals as experts to confirm allergic ingredients in cosmetics etc. " has been proposed.