

## 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報告

### 第4回 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

日時：2012年3月9日（金） 13:00～16:00

場所：日本アレルギー学会事務局 会議室

出席者：委員 12名、陪席 9名

松永佳世子委員長、委員：相原道子、池澤善郎、板垣康治、宇理須厚雄、加藤善一郎、澤 充、杉浦伸一、千貫祐子、秀 道広、森田栄伸、矢上晶子 各委員

オブザーバー：中村政志(藤田保健衛生大学)

欠席者：岸川禮子、田中宏幸、手島玲子、福島敦樹、福富友馬（全員委任状提出）、秋山一男担当理事

参考人：原料メーカー：(株)片山化学工業 半埜賢治、青木春彦、熊谷弘夫

販売会社：株式会社悠香 竹田典雄、榊 教生

オブザーバー：日本化粧品工業連合会 高野勝弘、佐々 齊、杉山真理子

#### 議事概要：

##### 1. 各委員の研究の進捗状況、患者対応の現状報告

各委員より、診療した症例、検討状況、問題点などについて報告があり、討議した。

##### 2. 松永班の研究結果報告

最後に藤田保健衛生大学からの報告において、片山化学工業研究所、日本化粧品工業連合会からの原料提供による検討結果のため、オブザーバーに参加を求め、配付資料に従い藤田保健衛生大学中村氏より研究結果が報告された。

##### ELISA法の検査進捗状況（累計192例の解析）：

〔診断基準〕陽性5unit以上、擬陽性3-5unit未満、陰性3unit未満。

〔診断感度〕SPT陰性でELISA陽性になる例はない。機械性蕁麻疹などSPT不適の患者に関してはELISAによる診断が極めて有用。

〔ELISA陰性、SPT陽性の特徴〕小麦摂取時のアレルギー症状が無い可能性が示唆されるが、加水分解小麦末に対するアレルギー反応の残存が懸念される。

ELISA結果と重症度の相関：ELISAの値が重症度と相関傾向にある。特に100unit付近以上では重篤な症状が出る可能性が高いと考えられる。ELISA陰性化が寛解といえる根拠となるかは今後の課題である。

バリデーション研究の進捗：現在、5施設(広島大学、国立医薬品衛生研究所、島根大学、横浜市立大学、藤田保健衛生大学)で、20例の患者血清の解析を進めている。

グルパール19S製造工程での抗原性発現要因の検討：片山化学工業研究所から資料提供を受けELISA法、WesternBlot法にて解析、酸加熱処理により、従来の小麦アレルギー患者の反応性が消失し、茶のしづくアレルギー患者の反応性が増強されることから、酸加熱処理の工程がグルパール19Sの抗原性発現の主要因であることが判明した。

他のHWPのグルパール19Sとの交差反応性の検討：日本化粧品連合会から提供のあった全HWPをELISA法にて解析、クロダ社の原料がいずれも交差性が高いことが判明した。クロダ社の製品は酵素処理により行われており、製造工程の開示、サンプル入手ができれば、さらなる知見が得られるものと思われる。

今後機会を捉えクロダ社に再度ヒアリング要請を行いたい。

グルパール19S特異IgE抗体の半減期：一部例外を除き、半減期は約5.1カ月と考えられた。

### 3. (株)片山化学工業研究所からの説明

配付資料を基に半榎氏より説明が行われた。別紙1.グルパール19S製造工程図、別紙2.水溶性高分子の文献、別紙3.医薬品外品原料規格2006“加水分解コムギ末”本質と規格基準、別紙4.グルパール19Sの分析試験成績書を提出。

同社製品の「グルパール19S」は小麦タンパクを酸で加水分解、2の文献の水溶性高分子と一致し水溶性成分と認識しており、医薬部外品原料規格2006に規定の“加水分解コムギ末”に適合することが説明された。日本食品分析センターでの分析結果でも適合との結果を得ている。製造工程における感作性については現在検討中であり、今後説明がすすむと思われるとの松永委員長からの説明があった。

### 4. 日本化粧品工業連合会からの活動報告

#### 1. 原因究明について：下記テーマについての委託研究を公募（H23.12.22～H24/1/21）

①化粧品および薬用化粧品等に配合されている、すべての加水分解コムギタンパクが全身性アレルギーの原因物質となり得るか。

②加水分解コムギタンパクによる全身性アレルギーは、どのような作用機序により起きたのか。

平成25年3月31日までに研究結果の報告書提出を受け、化粧品業界として安全な化粧品の供給のために活用することはもとより、厚生労働省等官公庁にも提供し、今後の化粧品安全対策に活用を図る。

現在それぞれ応募があり、4月1日より研究が開始される。

#### 2. 化粧品（医薬部外品含）で健康被害が発生した場合の対応について

薬事法に基づく報告義務に加え、医療機関との協力のもとで、被害情報を集約するとともに共有化することで被害の拡散を防ぐシステムの構築を杉浦委員（名古屋大学）に依頼中である。

#### 3. 「茶のしずく石鹸」（旧商品）で小麦アレルギーを発症された方への注意喚起（平成23年12月16日付）を日本化粧品工業連合会のホームページを通じて行った。

#### 4. 原料の提供

本特別委員会に、加水分解コムギタンパク及びその誘導体4原料（Hydrotritricum WQ, Crodason W, Tritisol, Cropeptide W）を提供。

加水分解小麦の他に「加水分解小麦グルテン」が化粧品に配合されている可能性があるため、原料入手に努めている。（製造：コグニスジャパンについては提供済み。輸入：Hydrolyzed Wheat Gluten Powder；Provital社 入手調査中）。

前回辞退したクロダ社には委員会への説明を再度勧告する。

5. (株)悠香からの報告

2月24日時点での症例数が配付資料に基づき報告された。

集計期間 (2011/5/20～2012/2/10)

1. 顧客からの診断書等より 累計 1567 件

(内、診断基準にて「確実例」と医師により診断されたもの 256 件)

2. 医療関係者から (医薬品医療機器総合機構経由) 累計 214 件

(内、診断基準にて「確実例」と医師により診断されたもの 27 件)

\*累計件数には、同一患者について顧客、医療機関の双方から情報提供があり、重複して報告したものが含まれる。

6. 症例登録サイトについて

正確な患者数を掌握するため、症例収集サイトが完成。

調査協力施設一覧：厚生労働省に症例を報告した施設で今回のシステムに登録を承諾された施設の一覧が提示された。症例数は292症例+ $\alpha$ 、グルパール19S分与依頼のあった施設は204例、データを委員長の下で登録中。

登録のシステムは本日の委員会で確認後、3月12日に公開、厚生労働省HPでも学会HPを通して本サイトにリンク掲載、全国の医師に登録が呼びかけられる。

杉浦委員より、配付資料に従い、情報提供(一般向け)と収集サイト(症例登録)の構築について、具体的な説明が行われた。

症例の登録は、診療した医師からの登録とする。登録した医師は自分のデータのみ確認、追加、変更できる。システムはグループウェアを使用、許可された関係者のみが登録でき、管理者のみが全体を把握できるシステムでセキュリティは確保している。

症例の集積結果は公開する方向で準備、サイトの使い方については委員に提供される。

7. 欠席委員からの進捗状況の報告

手島委員からの「動物、細胞モデルを用いる加水分解小麦の感作性並びに惹起能に関する研究」に関する報告について、提出資料により確認した。

田中委員からの「小麦加水分解物による皮膚感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響」に関する報告について、提出資料により確認した。来年度化粧品工業連合会の委託研究として推進する。

8. 症例の予後調査などの共同研究について

典型例はよいが、問題例について各施設から持ち寄り、次回委員会での出し合い、負荷試験等で検討してはどうかとの委員長提案があり、賛意が述べられた。リスク、再現性等、倫理委員会を通し進める必要が意見された。

9. 診断基準の英語版について

厚生労働省の英訳案について、専門用語その他で、気づく点があれば意見を出されるよう松永委員長より要請された。

10. 来年度の研究予定、活動予定について

茶のしずくの原因解明、動物モデルをつくり、被害報告システムを確立しつつ、対象を化粧品中の加水分解物に広げ検討（コメ、シルク etc）、一方エピトープ等構造的問題を解明し、他のものにも応用できるようになるとよい。今後、2方面から検討を進める。

11. 次回委員会予定について

5月13日（日） 11:45～12:45 大阪国際会議場 10F 10-2