

## 皮膚科臨床から代替法に 期待すること

藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座  
松永佳世子

### はじめに

- ▶ 皮膚科の臨床では、さまざまな皮膚疾患を治療する。
- ▶ 皮膚に病変がある場合は、必ず外用薬を使用する。
- ▶ 年齢や性別を問わず、清潔、保湿、紫外線防御などのスキンケアには、さまざまな化粧品や医薬部外品が使用されている。
- ▶ 魅力を増すメイクアップ化粧品や、ヘアダイ、パーマ駅などの医薬部外品は、私たちの生活の質 (quality of life: QOL) を向上させ、活力を増すことができる。

### 化粧品や医薬部外品による皮膚障害

- ▶ このような化粧品や医薬部外品、あるいは外用医薬品は、これまで代替法、動物実験などを経て、ヒトのパッチテストあるいは使用テストを行い、その安全性や有用性が評価されてきた。
- ▶ 2008年の現在は、黒皮症が多発した1970年代の状況から比べると、化粧品の安全性は明らかに改善したといえる。
- ▶ しかしながら・・・皮膚科臨床の場では

### 化粧品による接触皮膚炎を疑い パッチテストを行った 2006年2007年の症例



### はじめに

- ▶ 化粧品は日常的に広く使用されており、現代では欠くことのできないものとなっており、人々の生活の質を向上させる一方で、直接肌に触れるために接触皮膚炎を引き起こしてしまう症例も少なくない。
- ▶ これまで私たちは、1992～1994年、1995～1998年の当科における化粧品による接触皮膚炎のまとめを報告してきた。今回は、2006年および2007年に当科で化粧品による接触皮膚炎を疑い、パッチテストを施行した症例をまとめたので、報告する。

### 2006年の症例

## 対象と方法

対象: 2006年1月から12月に当科で香粧品による接触皮膚炎、及び口唇炎を疑ってパッチテストを施行した症例56例  
 男性 2例(19歳, 33歳)  
 女性 54例(17歳~76歳)

方法: Finn-Chamber® on Scanpor® tapeを用いて、患者の背筋または上腕内側に試料を48時間閉鎖貼付した。持参香粧品はシャンプー、リンス、トリートメント、ボディソープは1%水溶液を用い、その他の製品はそのまま貼付した。  
 ・染毛剤、パーマ液はオープンテストを施行した。

判定: ユニット除去1時間後に1回目の判定(48時間判定)を行い、その24時間後に2回目の判定(72時間判定)、1週間後に3回目の判定を行った。  
 判定には国際接触皮膚炎研究班(ICDRG)基準を用い、72時間または1週間後に+以上であったものを陽性とした。

## (貼布アレゲン①)

Japanese standard series		Hair dressing series	
Allergens	conc./vehicle	Allergens	conc./vehicle
Cobalt chloride	1%wt	PPD	1%wt
Nickel sulfate	2.5%wt	PTD-2HCl	1%wt
Potassium dichromate	0.5%wt	2-E-Diaminodiphenylamine	1%wt
Thiourea mix	1.25%wt	m-phenylenediamine 2HCl	1%wt
PPD black rubber mix	0.6%wt	p-Aminophenol	1%wt
Mercapto mix	2%wt	p-Aminopropiophenol	1%wt
Cane mix	1%wt	Para-aminobenzoic acid	1%wt
Isobutyron sulfate	20%wt	Pyrogallol	1%wt
Balsam of Peru	25%wt	R-723	1%wt
Rosan	20%wt	p-Aminocresol	0.25%wt
Fragrance mix	8%wt	Ammonium persulfate	2.5%wt
Dithiocarbamate mix	2%wt	Ammonium thioglycolate(AIG)	1%wt
Paraben mix	1%wt	3-aminopropiophenol	1%wt
PPD	1%wt	4-aminophenol	1%wt
Lanolin alcohol	20%wt	Di-aminodiphenylamine	1% (OH)wt
R-100 (R)	1%wt	Glycerol monoethoxyacetate	1%wt
Biophenol A	1%wt	p-Nitro-p-phenylenediamine	1%wt
Styrenediamine 2HCl	0.01%wt	Resorcinol	1%wt
Formal	0.002%wt	p-Tolactylenediamine sulfate	1%wt
U-ureal	0.1%wt		
Thiomersal	0.1%wt		
Ammoniated mercuric chloride	1%wt		
Formaldehyde	1%wt	PPD: paraphenylenediamine	
Kathon CG	0.01%wt	PTD: paratoluylenediamine	
Shellac (Japan 2002/2014)	0.1%wt		

## (貼布アレゲン②)

Cosmetic series		Allergens	
Allergens	conc./vehicle	Allergens	conc./vehicle
Benzylalkohol	1.0%wt	Hydroxycitronellal	1%wt
Benzaldehyde	0.5%wt	Isosugonal	1%wt
Benzyl alcohol	1%wt	O-Isosugonal	2%wt
Citronellal	2%wt	Oil of rose	0.5%wt
Benzyl cinnamate	0.5%wt	Oil of rosemary	0.5%wt
Eugenol	1%wt	Oil of lemon grass	2%wt
Oil of myrtle	2%wt	Oak moss absolute	2%wt
Oil of sandal	2%wt	Oil of lemon	2%wt
Oil of laurel	2%wt	Oil of bergamot	2%wt
Oil cedar	10%wt	Oil of cinnamon	0.5%wt
Oil of olives	2%wt	Lanolin	as is
Oil of peppermint	2%wt	Y-200 (Sakumid Yuki 33)	0.5%wt
Salicylaldehyde	2%wt	Turpentine oil	10%wt
Vanilla tincture	10%wt	Propylene glycol	2%wt
Vanillin	10%wt	Jacotin oil	2%wt
Aminobenzene aldehyde	1%wt	Ylang-ylang oil	2%wt
Coumarone	1%wt	Sandalwood oil	2%wt
Cinnamic aldehyde	1%wt	Sandale	2%wt
Cinnamic alcohol	1%wt	PAH (1-phenyl-azo-2-naphthol)	0.1%wt
Geraniol	1%wt	R-202 (Japanent Red 9 F)	1%wt
Styrene alcohol	0.5%wt	R-225 (Sakumid Red 33)	1%wt
		Esther gum	2%wt

## 製品パッチテスト

■持参香粧品に陽性反応を呈したのは17例(30.3%)  
 男性 1例(19歳)  
 女性 16例(17歳~68歳)

### ■陽性製品

美容液	3例	化粧水	1例
保湿クリーム	2例	ファンデーション	1例
UVクリーム	2例	リップペンシル	1例
口紅	2例	マスカラ	1例
シャンプー	2例	整髪料	1例
染毛剤	2例	ヘアトリートメント	1例

\*成分パッチテストを施行したのは3例で2例は陰性

## アレルゲンパッチテスト

### 【化粧品関連陽性アレルゲン】

Fragrance mix	3/55例 (5.45%)	エステルガム	2/31例 (6.45%)
Balsam of Peru	2/55例 (3.63%)	Y-204	2/31例 (6.45%)
Hydroxycitronellal	1/31例 (3.23%)	Paraben mix	1/55例 (1.82%)
Lanolin alcohol	2/55例 (3.63%)	Kathon CG	1/55例 (1.82%)

p-phenylenediamine (PPD)	3/55例 (5.45%)
p-toluylenediamine (PTD)	2/ 6例 (33.3%)
p-Aminozobenzene	2/ 6例 (33.3%)
p-Aminophenol	1/ 6例 (16.7%)

## 基礎化粧品陽性例

No.	年性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	化粧品関連アレルゲン	備考
1	40 女	顔面	美容液	約1週間	Hydroxycitronellal エステルガム	成分パッチテストは全て陰性
2	62 女	顔面	美容液	6か月	-	
3	68 女	顔面	化粧水	1か月	Paraben mix	
4	31 女	顔面	保湿クリーム	不明	Kathon CG	
5	58 女	顔面	美容液	3か月	-	
6	58 女	顔面	UVクリーム	約2年間	-	
7	30 女	顔面	-	1年間	-	化粧水、乳液、パウダーのmixの使用テストは陽性

### メイクアップ用品陽性例

No	年 性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	化粧品関連アレルゲン	備考
8	17 女	上下眼瞼	マスカラ	1か月	Lanolin alcohol	成分パッチテストは全て陰性
9	39 女	口唇周囲	口紅(5種類)	4日間	Lanolin alcohol	
10	45 女	口唇	口紅(2種類)	4年間	-	
11	38 女	口唇	リップペンシル	1年間	-	


### ヘアケア用品陽性例

No	年 性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	化粧品関連アレルゲン	職業	成分パッチテスト
12	21 女	手背	シャンプー(2種類) コンディショナー ヘアトリートメント	5か月	PPD	美容師	コカシ DEA ラウレス DEA オレオシ DEA ラウレス 4
13	19 男	両手前腕	染毛剤(2種類)	5か月	PPD PTD p-Aminazobenzene	美容師	N.T.
14	58 女	髪の手先髪	染毛剤	数週間	PTD p-Aminophenol p-Aminazobenzene	主婦	N.T.
15	59 女	顔面	髪髪料 シャンプー	約2週間	-	事務	N.T.
16	19 女	顔面	ヘアトリートメント シャンプー	不明	-	学生	N.T.
17	20 女	顔面	ヘアトリートメント	2年間	PPD	美容師	N.T. N.T. not tested

### ヘアトリートメントによる刺激反応

「洗い流さない」ヘアトリートメントであったため、製品をそのままの濃度で閉鎖貼布した。

#### 【パッチテスト結果】

	72時間後	1週間後
洗い流さないヘアトリートメントA		
洗い流さないヘアトリートメントB		

### ヘアトリートメントに含まれている成分

#### 洗い流さないトリートメントA

水添ポリイソブタン  
ポリプロピレングリコール  
シメチコン  
フェノキシエタノール  
寛性/レイシヨダンブ  
グリセリン  
シメチコンポリオール  
カルボマー  
ペヘントリモニウムクロリド  
など

#### 洗い流さないトリートメントB

水添ポリイソブタン  
シメチコン  
ブチレングリコール  
ポリアクリルアミド  
フェノキシエタノール  
アルギニン  
ラウレス7  
メチルパラベン  
酢酸トコフェロール  
クエン酸  
加水分解シルク  
香料

・刺激反応を起こし得る成分も含まれているため、オープンテストや低濃度での閉鎖貼布にすべきであった。  
・詳しく検査された製品についてはパッチテストの際の注意点を記載していると役立つと思われる。

### シルクパウダーによる接触蕁麻疹の症例

【症例】 30歳女性

【既往歴】アトピー性皮膚炎

【現病歴】

数年前から、顔面を中心とする皮疹があり、寛解と増悪を繰り返していた。4～5年前から梅雨の時期と秋に眼が痒くなるようになった。

今回はシルクの粉の入った化粧品を使用したところ約3分後に顔面に蕁麻疹が出現した。

今までもこの化粧品を使用すると痒くなるがあった。

### 皮膚テスト(1)ーパッチテスト: 全て陰性

持参化粧品	
基礎化粧品	5種
メイクアップ用品	16種
ヘアケア・ボディケア用品	5種
香水	4種

ジャパニーズスタンダード	25種
非ステロイド外用剤製品	19種
低刺激化粧品	25種

皮膚テスト(2) : 全て陰性  
(フリック・スクラッチ・スクラッチパッチテスト)

持参基礎化粧品 6種  
ピーリングゲル  
クレンジングゲル  
クリーム  
化粧水  
乳液  
シルクパウダー  
持参メイクアップ用品 4種  
アイシャドウ4種類

使用テスト(1): 陽性

右頬部にシルクパウダーと化粧水と乳液をmixしたものを塗布し、5分後に痒みと膨疹が出現。



使用テスト(2):シルクパウダーに陽性

シルクパウダー、化粧水、乳液をそれぞれ、左顔面に塗布したところ、5分後にシルクパウダー塗布部に膨疹が出現した。

以上より、自験例をシルクパウダーによる接触蕁麻疹と診断した。

\*なお、同様の物を前腕に塗布したが、陰性であった。



界面活性剤によるアレルギー性接触皮膚炎の症例

【症例】 21歳女性

【既往歴】 花粉症 アトピー性皮膚炎

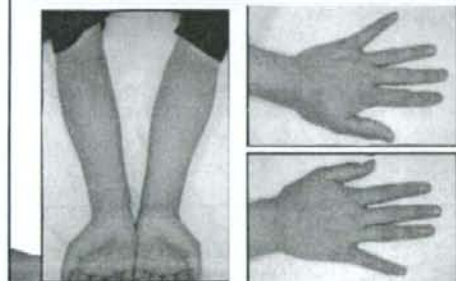
【家族歴】 母親:花粉症

【現病歴】

初診の10か月前より美容師として就労した。

就労半年後より両手掌、手背に痒みを伴った湿疹病変が出現し、腫脹、亀裂を伴うようになった。その後、湿疹が徐々に全身に拡大したため近医を受診した。抗アレルギー薬内服、ステロイド外用療法で一時的に軽快した。洗剤や市販のシャンプーを使用すると症状が増悪したため、精査目的に当院を紹介され受診した。

臨床像



スクリーニングパッチテスト

持参品 (仕事で使用している製品)

シャンプー	7種
ヘアコンディショナー	11種
トリートメント	16種
染毛剤	7種
パーマ剤	10種
ヘアマニキュア	2種
ヘアトニック	2種
その他	2種
ジャパニーズスタンダード	29種
美容師・ヘアダイシリーズ	12種
化粧品シリーズ	19種

### パッチテスト結果

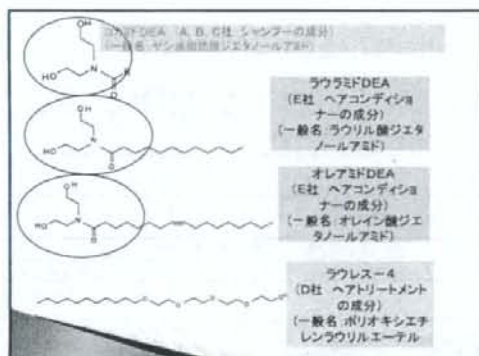
	貼布 濃度	48時間	72時間	1週間
A社 シャンプー	1%aq	++	++	+
B社 シャンプー	1%aq	++	++	+
C社 シャンプー	1%aq	++	++	+
D社 ヘアトリートメント	1%aq	++	++	+
E社 ヘアコンディショナー	1%aq	+	+	-
他の製品およびアレルゲン		-	-	-

(ICDRG基準)

### 成分パッチテスト結果

成分	貼布濃度	48時間	72時間	1週間	貼布濃度	48時間	72時間	1週間
コカミドDEA	0.1%aq	++	++	+	0.1%aq	++	++	+
	0.01%aq	+			0.01%aq	+		
	0.001%aq				0.001%aq			
ラウラミドDEA	0.1%aq	+	++	+	0.1%aq	+	++	+
	0.01%aq	+			0.01%aq	+		
	0.001%aq				0.001%aq			
オレアミドDEA	0.1%aq	++	++	+	0.1%aq	+	+	+
	0.01%aq				0.01%aq			+
	0.001%aq				0.001%aq			
ラウレス-4	0.1%aq	++	+	+	0.1%aq	+	+	+
	0.01%aq	+			0.01%aq			
	0.001%aq				0.001%aq			

(ICDRG基準)



### 界面活性剤によるアレルギー性接触皮膚炎

#### ■同一アレルゲンによる感作例の報告

本邦: 報告はない

海外: 12例

コカミドDEA 10例

ラウラミドDEA 1例

ラウレス-4 1例

#### ■他の界面活性剤による感作例の報告

本邦: 6例

コカミドプロピルベタイン (CAPB) 4例

N-ラウロイル-N'-メチル-β-アラニンNa 2例

### これまでの自験例報告との比較

対象年	パッチテスト 施行数	パッチテスト 陽性例数 (陽性率)	パッチテスト 陽性製品数
1992年～1994年	145例	69例(47.6%)	87個
1995年～1997年	236例	80例(33.9%)	163個
2006年	56例	17例(30.3%)	19個

#### 【製品の内訳】

- 95年～97年ではシャンプーが14例と最も多く、次いで口紅が10例、日焼け止めが8例であった。
- 92年～94年ではシャンプーが25例で最多で、次いでクリームが16例、ファンデーションが15例、口紅が12例であった。

### 2007年の症例

### 《対象と方法》

- 対象：2007年1月から12月に当科で化粧品による接触皮膚炎、及び口唇炎を疑ってパッチテストを施行した症例61例  
男性 6例 (27歳～79歳)  
女性55例 (3歳～67歳)
- 方法： Finn-Chamber® on Scanpor® を用いて、患者の背部または上腕内側に試料を48時間閉鎖貼付した。持参化粧品はシャンプー、リンス、トリートメント、ボディソープは1%水溶液を用い、その他の製品はそのまま貼付した。染毛剤、パーマ液はオープンテストを施行した。
- 判定：ユニット除去1時間半後に1回目の判定(48時間判定)を行い、その24時間後に2回目の判定(72時間判定)、1週間後に3回目の判定を行った。  
判定には国際接触皮膚炎研究班(ICOIRO)基準を用い、72時間または1週間後に+以上であったものを陽性とした。

### 《製品パッチテスト》

- 持参化粧品に陽性反応を呈したのは10例(16.4%)  
男性1例(63歳)  
女性9例(20歳～58歳)
- 陽性製品  
染毛剤 2例 UVクリーム 2例  
口紅 2例 シャンプー 2例  
保湿クリーム 2例 ファンデーション 1例

※成分パッチテストを施行したのは1例。

### アレルギーパッチテスト

#### 【化粧品関連アレルギー】

Fragrance mix	1/55例 (1.8%)	Y-204	1/26例 (3.9%)
Balsam of Peru	3/55例 (5.5%)	Paraben mix	1/55例 (1.8%)
Lanolin alcohol	1/55例 (1.8%)	PPD	2/55例 (3.6%)

#### 【ヘアダイ関連陽性アレルギー】

p-Phenylenediamine (PPD)	2/8例 (25.0%)
p-Toluylenediamine (PTD)-2HCl	2/8例 (25.0%)
p-Aminoazobenzene	3/8例 (37.5%)
p-Aminophenol	3/8例 (37.5%)
o-Aminophenol	3/8例 (37.5%)
m-Aminophenol	2/8例 (25.0%)

### 《基礎化粧品陽性例》

No.	年 性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	パッチテスト結果	化粧品関連アレルギー	職業			
				約1M	約1W	約1M				
1	33	女	顔	UVクリーム	約1M	+	+	+	-	主婦
2	48	女	顔	UVクリーム	約1M	+	+	+	-	主婦
3	31	女	顔	保湿クリーム	数日	+	+	+	-	主婦
4	51	女	顔	化粧品	約1W	++	++	++	++	Balsam of Peru 陽性、ヨロシロリチン、マツエキスも陽性
5	26	女	顔	ファンデーション	約1M	-	++	N.T.	-	主婦

※72時間判定基準 N.T.: Not tested (ICOIRO基準)

### 《ヘアケア用品陽性例》

No.	年 性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	化粧品関連アレルギー
6	58	女	顔	シャンプー	数年間 PPD PAP p-Aminoazobenzene
7	26	女	顔、首	シャンプー	半年 -

PPD: p-Phenylenediamine  
PAP: p-Aminophenol

### 《ヘアダイによる接触皮膚炎症例》

No.	年 性	皮膚部位	陽性製品	使用期間	化粧品関連アレルギー	職業
8	61	女	顔	N.T.	不明 PPD PTD-2HCl MAP OAP PAP m-Phenylenediamine-2HCl o-Nitro-phenylenedamine p-Toluylenediamine sulfate	不明
9	63	男	顔	N.T.	不明 PPD PAP p-Aminoazobenzene	運転手
10	26	女	手	染毛剤5種類 約1年間	PPD OAP	美容師

PTD: p-phenylenediamine-2HCl  
MAP: m-Aminophenol  
OAP: o-Aminophenol

## 2種類の口紅と保湿液による接触皮膚炎

【症例】 57歳女性

【既往歴】ウルシによる接触皮膚炎

【初診】 2007年4月

【現病歴】

数年前から、上眼瞼を中心とする痒みを伴う皮疹があり、寛解と増悪を繰り返し、季節の変わり目に皮疹が悪化していた。

1ヵ月前から、口唇、手背に皮疹が出現したため、精査目的で当院に紹介された。



眼瞼周囲を中心に  
紅斑、口唇および  
その周囲に境界明瞭な  
紅斑、痒疹を認める。

## スクリーニングパッチテスト

▶ 持参品

口紅	2種
保湿用化粧品	11種
外用薬	3種
その他	14種

▶ ジェパニーズスタンダード ..... 25種

▶ 化粧品シリーズ	43種
▶ α-プロピラムシリーズ	25種
▶ 乳化剤シリーズ	15種

## パッチテスト結果

	濃度基剤	48時間	72時間	1週間
口紅A	as is	++	+	+
口紅B	as is	++	++	++
保湿液	as is	++	++	++?
ネオメドロール® EE軟膏	as is	-	-	+
硫酸ゲンタマイシン	20%pet	+	+	++
硫酸フラジオマイシン	20%pet	+	++	++
その他	-	-	-	-

(ICDRG基準)

## 成分パッチテスト結果

成分	濃度基剤	48時間	72時間	1週間
ジグリセリル オリゴエステル (DPR 20%含有) (保湿液 2%含有)	20%pet	++	++	++
	10%pet	++	++	++
	5%pet	++	++	++
	1%pet	++	++	++
0.1%pet	++	++	++	
その他	-	-	-	-

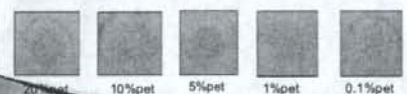
(ICDRG基準)

## パッチテスト陽性所見(72時間判定)

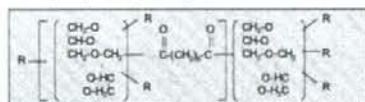
■ 口紅B含有DGS



■ 保湿液含有DGS



## ジグリセリルオリゴエステル



- 安全性が高く、口唇を保護する物質として1994年に日本で開発された。現在は口紅以外にクレンジングオイル・ジェル、美容液にも使用されている。
- イソパルミチン酸のエステルで、界面活性能が高すぎず、分子量が大きいため皮膚刺激性が少なく、保湿効果に優れた油性原料である。
- DGS1による接触皮膚炎は1999年に共同演者であるSuzukiらが第1例を報告後、現在までに自験例を含めて17例が報告されている。

Suzuki K et al. Contact Dermatitis 41: 110, 1999



## 染毛剤によるアレルギー性接触皮膚炎

【症例】63歳男性

【既往歴】なし

【職業】幼稚園のバスの運転手

【現病歴】

7年前より手に紅斑、腫脹を認めていた。その後、頭部に皮疹が拡大し、近医に通院加療をしていた。2007年10月下旬に、理髪店で今までと違う種類の毛染めをされ、その数日後から、頭部に痒みを伴う紅斑が出現し、改善しないため、2007年11月に当科に紹介された。

患者は、10年前から職業柄、月に1,2回理髪店で毛染めをしていた。

## 《初診時臨床像》



## 初診時検査所見

白血球数	16.6 × 10 <sup>4</sup> / μl	顆粒球	0.4 g/d	IgG	2277mg/d
赤血球数	4.72 × 10 <sup>6</sup> / μl	アルブミン	3.6 g/d	IgA	336 mg/d
血色素量	14.4 g/d	α2ミクログロブリン	0.7mg/d	IgE	173 mg/d
血小板数	41.6 × 10 <sup>4</sup> / μl	GOT	21 IU/L		
ヘマトクリット値	43.20%	GPT	18 IU/L	ハウスダスト	<0.25(0)
好塩基球	1%	LDH	379 IU/L	ヤケセウヒダニ	<0.25(0)
好酸球	1%	γ-GTP	57 IU/L	ネコノフケ	<0.25(0)
分葉球粒	84%	BLIN	24 mg/d	シラカンバノク	<0.25(0)
リンパ球	7%	クレアチニン	0.59 mg/d	スギ	<0.25(0)
腫瘍	0%	Na	134 mEq/L	ハルガヤ	<0.25(0)
		K	4.4 mEq/L	ランバウ	<0.25(0)
		Cl	97 mEq/L	キュウニュウ	<0.25(0)
		CRP	29.2 mg-d	コムギ	<0.25(0)
				コムギ	<0.25(0)
				ダイズ	<0.25(0)
				カビマルチ	<0.25(0)
				ラテックス	<0.25(0)

菌培養所見: *Staphylococcus aureus* (3+), *Streptococcus pyogenes* (3+)



## スクリーニングパッチテスト

・持参品なし

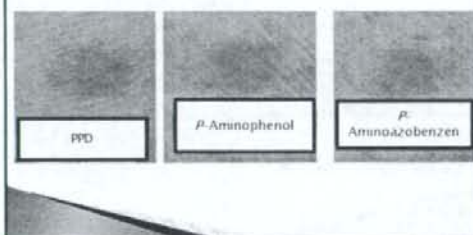
マジパニースズラシター下	25種
・美容師・ヘアダイシリーズ	22種
・非ジアミン系ヘアダイシリーズ	8種

## パッチテスト結果

アレルゲン	濃度基剤	48時間	72時間
PPD	1.0%pet	+	+
p-Aminophenol	1.0%pet	+	+
p-Aminoazobenzene	0.25%pet	+	+

(ICDRG基準)

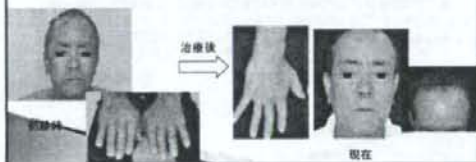
## パッチテスト陽性所見(72時間判定)



## 経過

入院後、患者に改めて確認したところ、ヘアダイを使用したあとより症状が悪化したとのことで、ヘアダイの接触皮膚炎を疑いパッチテストを施行した。結果よりヘアダイによる接触皮膚炎と診断した。また細菌培養の結果より溶連菌感染が加わったと診断した。職業柄、毛染めが必要であり使用できるヘアマニキュアを皮膚テストし、陰性であったもので染毛できた。

現在皮膚は一時期再燃したが、経過良好であり、外来通院中である。



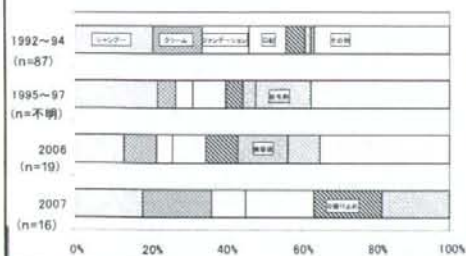
## これまでの自験例報告との比較

対象年	パッチテスト施行数	パッチテスト陽性例数	パッチテスト陽性製品数
1992年～1994年	145例	69例(47.6%)	87種
1995年～1997年	116例	69例(59.5%)	—
2006年	56例	17例(30.3%)	19種
2007年	61例	10例(16.4%)	16種

## 香粧品陰性症例の最終診断

- アレルギー性接触皮膚炎
  - 金属 5例
  - 外用薬 2例
  - 植物 1例
  - 花粉 1例
- 刺激性接触皮膚炎
  - AD合併例 11例
  - 香粧品 8例
  - 手湿疹合併例 2例
  - 樹脂 1例
  - 上眼瞼症候群 1例
- その他
  - 酒さ 8例
  - 尋常性痤瘡 2例
  - 好酸球性膿疱性毛包炎 1例
  - 血管浮腫 1例
  - 使用可能なもののみをパッチテスト施行 1例
  - 香粧品を持参しただけで症状がなかった症例 1例
  - 不明 1例

## 陽性製品の移り変わり



## ジャパニーズスタンダードアレルゲン およびパッチテスト試料濃度・基剤検討

パッチテスト試薬2008年度共同研究委員会  
担当：鈴木加余子(刈谷豊田総合病院)

## はじめに

■日本接触皮膚炎学会においては、1994年に日本接触皮膚炎学会標準アレルゲンを決定し、以後協力施設にアレルゲンを配布し、協力施設におけるスタンダードアレルゲンパッチテスト陽性率を報告<sup>1)</sup>してきた。

■しかしながら、諸事情により学会からの配布が不可能となり、ジャパニーズスタンダードアレルゲン陽性率の報告は2000年が最後となっている。

■2005年よりBrial社において、ジャパニーズスタンダードアレルゲンと同じ濃度のアレルゲンが作成され、海外技術交易を通じて入手可能(potassium dichromate, PPD, urushiol, thimerosal, ammoniated mercuric chlorideを除く)となったことから、今回2005年4月～2008年3月までの3年間のジャパニーズスタンダードアレルゲン陽性率を集計したので報告する。

## 対象

■対象期間：2005年4月～2008年3月(3年間)

■集計の依頼：2000年報告時の協力施設及びBrial社ジャパニーズスタンダードアレルゲンを購入した施設に協力を依頼し、送付されたパッチテスト結果を集計した。

■集計総数：1669例

## 協力施設

青山皮膚科クリニック	東邦大学
池田回生病院	東京医科歯科大学
大阪回生病院	獨協医科大学
大阪市立大学	名古屋市立大学
鹿児島大学	新潟大学
刈谷整形外科	西さっぽろ皮膚科
刈谷豊田総合病院	福井大学
九州大学	藤田保健衛生大学
京都府立医科大学	横浜市立大学
久留米大学	横浜市立総合
第一クリニック	医療センター

(五十音順)

## Japanese standard allergens

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 1. Cobalt chloride 1%pet.        | 13. Paraben mix 15%pet.                |
| 2. Nickel sulfate 2.5%pet.       | 14. p-Phenylenediamine 1%pet.          |
| 3. Potassium dichromate 0.5%pet. | 15. Lanolin alcohol 30%pet.            |
| 4. Thiuram mix 1.25%pet.         | 16. p-tertiary butylphenol             |
| 5. PPD black rubber mix 0.8%pet. | formaldehyde resin 1%pet.              |
| 6. Mercapto mix 2%pet.           | 17. Ethylenediamine 2HCL 1%pet.        |
| 7. Caline mix 7%pet.             | 18. Primin 0.01%pet.                   |
| 8. Neomycin sulfate 20%pet.      | 19. Urushiol 0.002%pet.                |
| 9. Balsam of Peru 2.5%pet.       | 20. Thimerosal 0.05%pet.               |
| 10. Rosin 20%pet.                | 21. Ammoniated mercuric                |
| 11. Fragrance mix 8%pet.         | chloride 1%pet.                        |
| 12. Dithiocarbamate mix 2%pet.   | 22. Formaldehyde 1%aq.                 |
|                                  | 23. Kathon CG 0.01%aq.                 |
|                                  | (24. Gold sodium thiosulfate 0.5%pet.) |

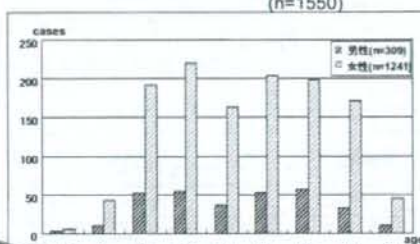
\*現在Brial社からはNo3,14,19,20,21のアレルゲンが入手できない

ジャパニーズスタンダードアレルジンの各々の濃度及び基剤

	JISQ	Rint	Chemotechnique	Triskel	YSD
1 Cobalt chloride	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol
2 Nickel sulfate	7.5µmol	7.5µmol	7.5 µmol	7.5 µmol	7.5µmol
3 Potassium dichromate	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
4 Thimerosal	1.25µmol	1.25µmol	1.25µmol	1.25µmol	1.25µmol
5 PPD black rubber mix	0.8µmol	0.8µmol	0.8µmol	0.8µmol	0.8µmol
6 Benzocaine mix	7µmol	7µmol	7µmol	7µmol	7µmol
7 Gaseous mix	7µmol	7µmol	7µmol	7µmol	7µmol
8 Iodomyacin sulfate	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
9 Balsam of Peru	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
10 Nicot	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
11 Fragrance mix	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
12 Dithiocarbamate mix	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
13 Paraben mix	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol
14 PEG	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol
15 Lanolin alcohol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
16 P-19C-1R	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol	7.5µmol
17 Ethylenediamine 2HCL	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol
18 Potent	0.015µmol	0.015µmol	0.015µmol	0.015µmol	0.015µmol
19 Urushiol	0.0075µmol	0.0075µmol	0.0075µmol	0.0075µmol	0.0075µmol
20 Thimerosal	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol
21 Ammoniated mercuric chloride	1µmol	1µmol	1µmol	1µmol	1µmol
22 Potassium	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol	0.1µmol
23 Benzocaine	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol	1.5µmol
24 Nickel SO	0.01µmol	0.01µmol	0.01µmol	0.01µmol	0.01µmol
25 p-Phenylenediamine	0.55µmol	0.55µmol	0.55µmol	0.55µmol	0.55µmol

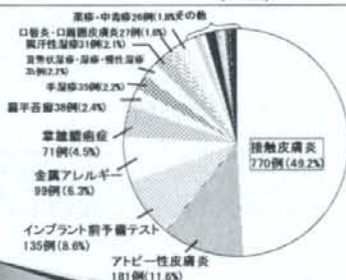
年齢分布

(n=1550)



疾患の割合

(n=1565)



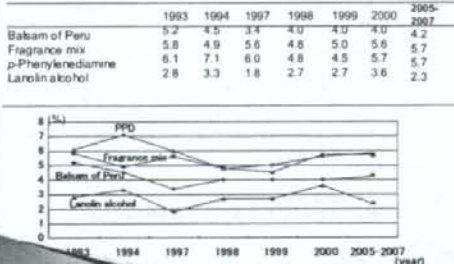
The top 10 allergens in the Japanese standard series in 1998, 1999, 2000, 2005-2007

	1998	1999	2000	2005-2007
1 Cobalt chloride	17.2%	Cobalt chloride 14.4%	Nickel sulfate 15.9%	Nickel sulfate 12.4%
2 Nickel sulfate	16.2%	Nickel sulfate 12.4%	Cobalt chloride 14.4%	Cobalt chloride 8.2%
3 Potassium dichromate	13.7%	Urushiol 8.8%	Potassium dichromate 10.3%	Urushiol 8.8%
4 Urushiol	8.8%	Potassium dichromate 10.3%	Urushiol 8.8%	Urushiol 8.8%
5 Ammoniated mercuric chloride	7.4%	Ammoniated mercuric chloride 8.8%	Ammoniated mercuric chloride 8.8%	Potassium dichromate 8.2%
6 Urushiol	8.8%	Urushiol 8.8%	PPD 6.2%	Urushiol 8.8%
7 Thimerosal	8.8%	Fragrance mix 3.8%	Fragrance mix 3.8%	PPD 6.2%
8 PPD	4.8%	Thimerosal 3.8%	Urushiol 8.8%	Balsam of Peru 4.2%
9 Fragrance mix	3.8%	PPD 6.2%	Thimerosal 3.8%	Thimerosal 4.2%
10 Urushiol	8.8%	Balsam of Peru 4.2%	Balsam of Peru 4.2%	Ammoniated mercuric chloride 3.2%
11 Balsam of Peru	4.2%	Gold sodium thiosulfate 3.2%	Gold sodium thiosulfate 3.2%	Gold sodium thiosulfate 3.2%

Positive ratios of the Japanese standard series in 2005-2007

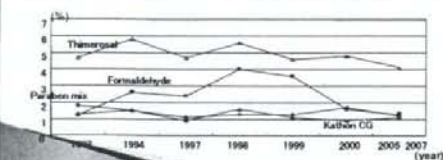
Allergens	Numbers	Positive ratio(%)
1 Cobalt chloride	1637	10.0
2 Nickel sulfate	1090	12.4
3 Potassium dichromate	1068	7.2
4 Thimerosal	1543	2.9
5 PPD black rubber mix	1543	1.7
6 Mercapto mix	1543	0.8
7 Gaseous mix	1528	2.0
8 Iodomyacin sulfate	1528	8.8
9 Balsam of Peru	1527	4.2
10 Nicot	1528	2.1
11 Fragrance mix	1528	5.7
12 Dithiocarbamate mix	1471	1.6
13 Paraben mix	1527	1.0
14 p-Phenylenediamine	1121	6.7
15 Lanolin alcohol	1528	2.3
16 P-19C-1R	1225	1.8
17 Ethylenediamine 2HCL	1488	0.5
18 Potent	1458	0.7
19 Urushiol	1093	6.4
20 Thimerosal	1097	4.0
21 Ammoniated mercuric chloride	966	2.2
22 Benzocaine	1448	1.3
23 Nickel SO	1047	1.6
24 Urushiol black rubber sulfate	1442	4.5

Positive ratios of cosmetic allergens (%)



### Positive ratios of preservatives

	1993	1994	1997	1998	1999	2000	2005-2007
Paraben mix	1.8	1.5	1.1	1.3	1.3	1.7	1.0
Formaldehyde	1.2	2.6	2.4	4.0	3.6	1.6	1.3
Kathon CG	1.3	1.5	0.9	1.6	1.1	0.9	1.0
Thimerosal	4.7	5.8	4.7	5.6	4.6	4.8	4.0



### 2009年度の予定

■ 1994年に設定されたジャパニーズスタンダードアレルギーを見直し、ジャパニーズスタンダードアレルギー2008とし、協力施設における陽性率を検討する。

■ 2009年の本学会でジャパニーズスタンダードアレルギー2008の陽性率を報告する。

■ なお、本共同研究委員会の中において、化粧品のアレルギーを選定追加し共同研究する。

### Japanese standard allergens 2008

- Ethylenediamine 2HClは削除した。
- Gold sodium thiosulfate, Epoxy resin, Sesquiterpene lactone mixを追加した。

1 Cobalt chloride	1%pet.	14 Paraben mix	15%pet.
2 Nickel sulfate	2.5%pet.	15 PPD	1%pet.
3 Potassium dichromate	0.5%pet.	16 Lanolin alcohol	30%pet.
4 Lead sodium thiosulfate	0.5%pet.	17 PTBP-PR	1%pet.
5 Thiram mix	1.25%pet.	18 Epoxy Resin	1%pet.
6 PPD black rubber mix	0.5%pet.	19 Primin	0.01%pet.
7 Mercapto mix	2%pet.	20 Urushiol	0.002%pet.
8 Dithiocarbamate mix	2%pet.	21 Sesquiterpene lactone mix	0.1%pet.
9 Caine mix	7%pet.	22 Thimerosal	0.1%pet.
10 Fradiomycin sulfate	20%pet.	23 Mercuric chloride	1%pet.
11 Balsam of Peru	25%pet.	24 Formaldehyde	1%aq.
12 Rosin	20%pet.	25 Kathon CG	1%aq.
13 Fragrance mix	8%pet.	Petroratum	
		Distilled water	

• Sesquiterpene lactone mix 0.1% pet. • Alaritolactone 0.033%, dehydroacetic lactone 0.033%, cinnamylolide 0.033%

### まとめ

■ 陽性率の高いアレルギー10種は変わりなかったが、その順位は変動していた。

■ 金属アレルギーの陽性率は徐々に低下している。特に金と水銀の陽性率が過去と比較して低下していた。

■ 外用剤に含まれるFradiomycin sulfateの陽性率が高くなってきているように思われた。

■ Urushiol, p-Phenylenediamine, Thimerosal, Ammoniated mercuric chloride, Potassium dichromateは海外から入手不能で、特にp-Phenylenediamineのパッチテスト用アレルギーは市販されておらず、自家製のアレルギーを貼付している現状である。

### 問題点

■ 来年度は新たなスタンダードアレルギーの陽性率を本学会で報告する予定であるが、海外から入手不可能なアレルギーについてはどのように行うか。

- Potassium dichromate トリイの試料は0.5%水溶液(ジャパニーズスタンダードアレルギーは0.5%pet.)
- Urushiol トリイから同じ濃度・基剤の試料が入手できる。
- Thimerosal トリイの試料は0.05%水溶液(ジャパニーズスタンダードアレルギーは0.1%pet.)
- Ammoniated mercuric chloride トリイの試料は0.05%水溶液(ジャパニーズスタンダードアレルギーは1%pet.)
- p-Phenylenediamine 市販試料がない

■ パッチテスト結果の集計をどのように行うか。  
以前は共通の判定用紙に記入して事務局し、事務局で入力した。

### 文献

1. Adachi A: Result of patch tests with standard allergen series of the Research Group of the Japanese Society for Contact Dermatitis in 1994 and annual variations of patients with pigmented contact dermatitis of lichenoid type, *Environ Dermatol* 3;146-150,1996
2. Miyoshi H: Large-scale patch-testing with Japanese standard series, gold sodium thiosulfate, thimerosal, and mercuric chloride, and the number of new patients with pigmented contact dermatitis in 1994, *Environ Dermatol* 4;95-103,1997
3. Mitsuya KA: multicenter survey of patch-testing with Japanese standard series, topical steroid preparations (budesonide, aminonilide and hydrocortisone butyrate) and tin chloride (0.5%, 1.0%, and 2.0%pet) in 1997, *Environ Dermatol* 6;199-208,1999
4. Natsuki M: Result of patch testing with standard allergens of the Japanese Society for Contact Dermatitis and topical nonsteroidal anti-inflammatory preparations in 1998, *Environ Dermatol* 7;1-5,2000
5. Sugura M: Group study with standard allergen series of the Japanese Society for Contact Dermatitis and gold sodium thiosulfate by patch testing in 1999, *Environ Dermatol* 8;100-115,2002
6. Kurikawa Y: Group study of the optimum concentrations of ketoprofen, fluprofenic acid, suprofen and oxybenzone for the photopatch testing, and the patch test results of the Japanese Standard Allergens and gold sodium thiosulfate in 2004, *Environ Dermatol* 9;33-46,2002

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会  
パッチテスト試薬2008年度共同研究委員会

委員長 松永佳世子  
副委員長 矢上基子

足立摩子	関東裕美	田中 伸
伊藤正徳	佐々木和実	角田孝彦
乾 重樹	杉浦真理子	中田土紀文
宇宿一成	杉山真理子	西岡和恵
海老原全	鈴木加余子	尾藤利香
大塚直毅	曾和順子	堀川達弥
岡 表子	高山かおる	横関博雄
鹿庭正昭	宮澤 仁	

皮膚科臨床の現場では

- 安全性を評価されて市場に広く販売された、これらの製品によって、現在でも刺激性接触皮膚炎、あるいはアレルギー性接触皮膚炎を少なからず診療し、また、発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴う接触皮膚炎、あるいは化粧品の使用によって、血圧低下や意識消失をきたすアナフィラキシーなどの重篤な有害事象を含む、さまざまな障害例も経験している。

動物実験禁止の2009年は目前

- 欧州で2009年より適用される化粧品、それらの成分に対する動物実験禁止、および販売の禁止に対応するために
- 平成19年4月から厚生労働科学研究「動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究」が国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部 小島 肇室長を班長にスタートした。
- 私は「ヒト接触皮膚炎評価の見直し」を分担研究している。

動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究

- 欧州にて、2009年より適用される化粧品成分に対する動物実験禁止、および化粧品の販売禁止に対応するため、わが国で販売される新規化粧品や医薬部外品(薬用化粧品等)、医薬品等においても対応できるように動物実験代替法(以下、代替法)の開発、バリデーションおよび専門家による第三者評価(以下、第三者評価)を進め、代替法を組み込んだ安全性評価システム(手順・手段)について検討する。

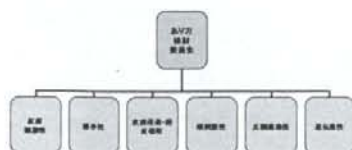
具体的には

- ①代替法をめぐる国際情勢を調査する。
  - ②代替法が十分に開発されていないにも関わらず、2009年の禁止対象となっている試験法のうち、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、感作性試験代替法の開発を検討する。
  - ③皮膚刺激性試験、感作性試験代替法等のバリデーション・第三者評価を行う。
  - ④この研究期間に実施されているもしくは新たに実施されるバリデーション研究の統計的方法論の検討を行う。
- 平成19年度はそれぞれの分野で試験法の開発検討が進み、この成果を受け、平成20年度には皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究、皮膚感作性試験代替法LLNAの放射線を用いない変法の第三者評価を予定している。

また、これらの結果を総合的に判断し、当該試験法の有効性と限界を明らかにし、化粧品や医薬部外品、医薬品等のスクリーニング法として、成いは行政が受入れる試験法としての妥当性を評価するとともに、

- 動物実験を用いない場合における総合的な医薬部外品の安全性評価の手順・手段について検討する。
- 必要ならば、接触皮膚炎検出の立場から現在のヒト臨床試験を見直す。これらを検討する組織としては、流れ図に示すように、平成19年度に皮膚科医、化粧品業界代表者、安全性試験法や動物実験代替法の専門家の協力を受けて、あり方検討会を設立し、方向性を定めるとともに、詳細な試験法毎の検討を行う分科会を設立した。
- 平成20年度は試験法毎に皮膚刺激性、感作性、皮膚透過・経皮吸収性、眼刺激性、光関連毒性および遺伝毒性の6つの分科会で本格的な議論が進むと考えられる。

### 動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究



### ヒトパッチテストの前に必要なものは

- ▶ ヒトの接触皮膚炎は、顔面でしか再現されないものがある。刺激性接触皮膚炎が多いが、最近アレルギー性接触麻疹の貴重な症例を経験した。
- ▶ 動物実験でも、代替法では勿論、ヒト背部のパッチテストや前腕でのプリックテストでは再現されない、部位特有の顔面の反応がある。
- ▶ このようなヒトの部位差のある反応は、最終的には使用テスト以外に安全性を担保するものはない。
- ▶ 使用テストを行う前に、まずはパッチテストを行う。

### 動物実験代替法に期待するものは

- ▶ 皮膚の安全性評価は十分に計画されたヒトパッチテストおよび使用テストを行うことによって、最終評価する。
- ▶ これらのヒトの試験を行う前に、不可欠十分な試験を代替法で行っていただくこと。

### 代替法で評価して欲しいこと

- 例え、敏感肌のヒトが使用しても
- ▶ 全身の毒性は使用濃度・量では認めない。
  - ▶ 誤飲しても生命に危険はない。
  - ▶ 皮膚の刺激性は低い。
  - ▶ 皮膚の感受性は即時型・遅延型ともに低い。
  - ▶ 皮膚の光毒性は低い。
  - ▶ 皮膚の光感受性は低い。
  - ▶ 眼に対する刺激性は低い。
  - ▶ 遺伝毒性は低い。

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
小島肇夫	in vivo経皮吸収試験法		最新・経皮吸収剤～開発と基礎から申請のポイントまで～	株式会社情報機構	東京	2008	95-103
小島肇夫	in vitro経皮吸収試験法		最新・経皮吸収剤～開発と基礎から申請のポイントまで～	株式会社情報機構	東京	2008	104-113
松永佳世子	顔の毛穴が目立つのはなぜ？		解体新ショー	NHK出版	東京	2008	
松永佳世子	ラテックスアレルギー		アナフィラキシーショック	克誠堂出版	東京	2008	218-230
松永佳世子	接触皮膚炎		皮膚科典型アトラス560	日本医事新報社	東京		23-28
松永佳世子	皮膚アレルギー検査の実際について教えてください Oral allergy syndrome の診断のコツと原因検索法について教えてください 食餌性アレルギーなどに伴うアナフィラキシーショックへの対応について教えてください		皮膚科診療こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京		8-14

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小島肇夫	安全性評価と動物実験代替法の現状	薬学雑誌	128 (5)	747-752	2008
小島肇夫	動物実験の3Rsにおける国内外の動向	ファルマシア	44 (9)	857-861	2008
小島肇夫	REACH対応に必要な動物実験代替法の現状	COSMETIC STAGE	2 (5)	1-4	2008

小島肇夫	Interlaboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on adenosine triphosphate measurement	Journal of Pharmacological and Toxicological Methods	58	11-26	2008
小島肇夫 山本直樹	An <i>in vitro</i> evaluation methods to test ocular irritation using a human corneal epithelium model	Altern. Animal Test Experiment	13 (2)	83-90	2008
小島肇	動物実験代替法に関する2008年の国際動向	Fragrance Journal	2009-1	65-69	2009
小島肇夫	動物実験代替法の現状と展望	J. Environ Dermatol Cutan Allergol	3 (1)	1-6	2009
小島肇夫	動物実験の3Rsにおける国内外の動向	城西大学生命科学研究センター報告	7	37-50	2009
大野泰雄	薬学研究における動物実験代替法研究の重要性とその問題点	薬学雑誌	128 (5)	735-740	2008
大野泰雄	A study of the criteria for THP-1 cells selection in the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) : Results of 2 <sup>nd</sup> Japanese Inter-laboratory Study	Altern. Animal Test Experiment	13 (2)	55-62	2008
大野泰雄	A study on serum difference on test results in the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) : Results of 3 <sup>rd</sup> Japanese inter-laboratory study	Altern. Animal Test Experiment	13 (2)	63-69	2008
大野泰雄	Effects of pre-culture conditions on the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) results: Results of the 4 <sup>th</sup> Japanese inter-laboratory Study	Altern. Animal Test Experiment	13 (2)	70-82	2008
板垣 宏	An <i>in vitro</i> tier evaluation for the identification of cosmetic ingredients which are not ocular irritants	Altern Lab. Anim.	36	641-652	2008



板垣 宏	Modification of cell-surface thiols elicits the activation of human monocytic cell line: Possible mechanism involved in the effect of hapetens, 2,4-dinitrochlorobenzene and nickel sulfate	J Toxicol. Sci.	34 (2)	139-150	2009
板垣 宏	動物実験代替法への化粧品企業における取り組み	ファルマシア	44	863-868	2008
松永佳世子	皮膚アレルギーテストの結果をどう活かすか?	Visual Dermatology	7 (3)	258-263	2008
松永佳世子	アレルギー性接触皮膚炎 口紅	Visual Dermatology	7 (3)	304-306	2008
松永佳世子	接触皮膚炎の既往ならびにアトピー性皮膚炎を対象とした敏感肌用化粧品の使用試験	皮膚の科学	7 (1)	61-74	2008
松永佳世子	Q:理容師の両手、主関節部に生じた湿疹病変 A:ヘアダイ皮膚炎	J Visual Dermatology	7 (6)	655-656	2008
松永佳世子	パッチテストで多種の外用剤に陽性であった皮膚潰瘍の1例	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	2 (3) (Serial No. 6)	167-172	2008
松永佳世子	知らないとはずかしい皮膚疾患】頭頸部 頬部、頸部の網目状の色素沈着 色素沈着性接触皮膚炎 (pigmented contact dermatitis, Riehl黒皮症)	J Visual Dermatology	7 (6)	635-636	2008
松永佳世子	インプラント中の金属アレルギーによる皮膚障害が疑われた10症例の検討	J Environ Dermatol Cutan Allergol	3 (1)	32-41	2009
松永佳世子	吉草酸プレドニゾロンによる接触皮膚炎	J Visual Dermatology	8 (2)	152-153	2009
松永佳世子	配合剤による接触皮膚炎	J Visual Dermatology	8 (2)	154-155	2009
松永佳世子	よき伝統の継承・そして新たな出発	マルホ皮膚科セミナー 放送内容集	197	4-6	2009

## 第2節 *In Vivo* 経皮吸収試験法

### 要旨

欧米では動物愛護の高まりから化粧品の安全性評価における経皮吸収試験は *in vivo* 試験は行い難い状況にある。しかし、経皮吸収試験は本来、皮膚から吸収された薬剤の体内移行や代謝、排泄までを評価する試験であり、医薬品や農薬のリスク評価には避けて通れない試験である。本稿では、経皮吸収試験法の方法について記載した後、これら試験の実施上の留意点についてまとめてみた。

### 1. 序論

昨今、動物実験を行うためには計画書や報告書を各施設の審査委員会に提出して承認を受ける必要がある<sup>1-4)</sup>。この承認には動物実験の3Rs (Replacement, Refinement, Replacement) への配慮が盛り込まれている必要がある<sup>5,6)</sup>。そのような状況下、経皮吸収試験においては、OECDやEUなどで *in vivo* のガイドラインが多数あり<sup>7)</sup>、*in vivo* 実験のみを行い難い状況になっている。これは *in vivo* の皮膚透過性結果と経口毒性試験結果を合わせて考察すればある化学物質の毒性を評価できるからである<sup>8)</sup>。よって、医薬品や化粧品の安全性および有効性試験の中でも経皮急性試験は重要な評価スキームの一つであるが、特に、欧米では動物愛護の高まりから化粧品規制や化学物質の安全性再評価 REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) に対応するため、安全性評価における経皮吸収試験は *in vivo* が中心である<sup>9)</sup>。しかし、経皮吸収試験は本来、皮膚透過性後で吸収された化学物質の体内移行や代謝、排泄までを評価する試験であり、関連医薬品や農薬などのリスク評価には避けて通れない試験である。

本稿の目的は試験法の紹介であるが、経皮吸収 (percutaneous absorption) という言葉が皮膚透過性 (skin permeation) とも混同されて用いられている現状を考慮して、まず、皮膚透過性試験法、次に全身循環系に吸収された量を測定する経皮吸収試験法の方法について記載した後、これら試験の実施上の留意点についてまとめてみた。

## 2. 試験法

### 2.1 皮膚透過性試験法

#### 2.1.1 ふき取り、テープストリッピング

動物やヒトどちらでも応用できるもっとも一般的で簡単な方法である。本法は皮膚中のセラミドや脂質を抽出する方法であるが、もちろん被験物質の皮膚透過性を評価するためにも利用できる。被験物質の適用一定時間後、拭き取り、その部分に透過された被験物質をアセトンなどの溶媒を使って抽出する方法である。被験物質が水溶液でない場合や、溶媒で皮膚に透過した被験物質を洗い出す場合には専用カップを利用して液が漏れないように実験を行う。さらに、テープストリッピング法も簡便である。皮膚の角質層は約20層からなることから、15回程セロハンテープなどで角質層を集め、溶媒を用いて被験物質を溶出させて測定するものである<sup>10)</sup>。いずれもこの後、高速液体クロマトグラフィーを利用して薬剤の浸透を定量化できる。ただし、皮膚透過性の高い被験物質は少ないこともあり、本方法では回収率が低く、定量化はできるものの定性試験に近い方法と考えられる。

これらの内容は局所皮膚的適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインの中の<sup>11)</sup>、皮膚薬物動態学的試験、残存量試験にも記載されている。

#### 2.1.2 ホモジネート

被験物質の定量化を考慮する場合には、被験物質を一定面積に適用した摘出皮膚のホモジネートを用いる方法が一般的である<sup>12)</sup>。この実験では動物の皮膚しか利用できない。摘出皮膚のどの厚さまでを用いるか、すなわち、余分な真皮層を除いた皮膚や皮下組織を試料としないような技術の統一が重要である。また、ホモジネートは冷却しながら行うものの、方法により加熱する場合が多く、被験物質の安定性への配慮が必要である。

#### 2.1.3 レーザー光利用

レーザー光を用いた光音響経皮吸収測定法である<sup>13)</sup>。皮膚の表面や内部をレーザーで測定すると、従来の方法ではとらえることが困難、あるいはできなかった情報を簡便かつ正確に得ることができる方法である。

#### 2.1.4 薬効評価

本来この項目は次項の経皮吸収試験に該当し、皮膚透過性試験とは言い難いかもしれない。継続的に被験物質を塗布し続け、保湿性、メラニンの減少、しわの軽減、炎症抑制、損傷の治癒な

どの作用を確認する薬理学的な方法も<sup>12)</sup>、広義の皮膚透過性試験であると考えられる。

これらの内容は局所皮膚的適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインの中に<sup>13)</sup>、薬理学的試験としてコルチコステロイドを用いた蒼白化反応の測定として記載されている。

## 2.2 経皮吸収試験法

### 2.2.1 皮膚、血、尿、糞中の被験物質濃度測定

図1に示すように、一般的な経皮吸収においては、被験物質は皮膚（角質層、表皮、真皮）を経て、血液を介して各臓器に運ばれる。皮膚で結合、代謝、排泄される場合もあるが、体内に分布し、代謝、排泄される<sup>14, 15)</sup>。

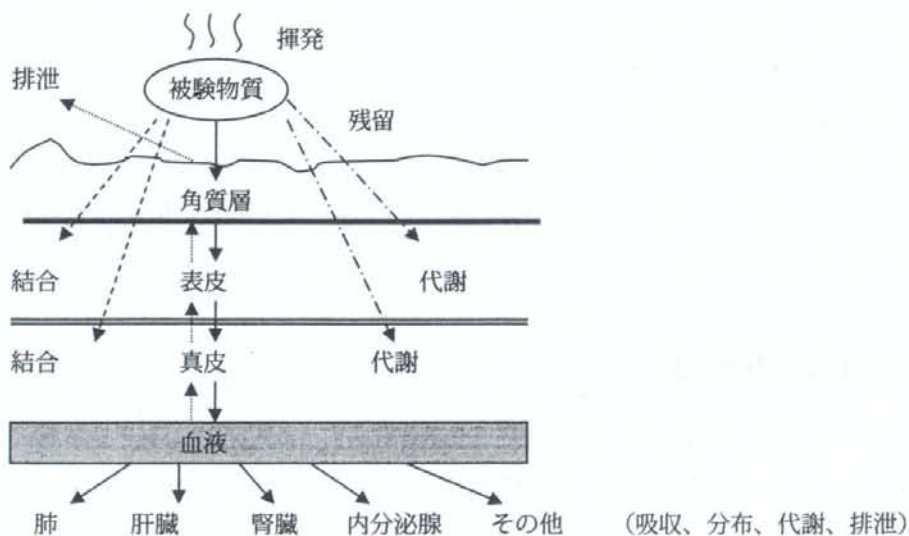


図1 経皮吸収の一般モデル

これを明らかにするため、OECD ガイドライン 427 では<sup>16, 17)</sup>、あらかじめ設定された皮膚領域に適当なチャンバーを用いて、適量を適切な時間（6 または 24 時間）適用した後、被験物質の吸収・分布・代謝・排泄を調べるため、代謝ケージを用いて皮膚、血液、尿、糞中（場合によっては呼気）、残存物の被験物質濃度が正確な回収率になるように要求している。これを全身循環系で確認するためには、放射線同位元素で標識した被験物質を用い、放射活性比を  $100 \pm 10\%$  にしなければならない。血液を経時的に採取して観察を行う場合もある。

これらの内容は局所皮膚的適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインの中の<sup>13)</sup>、残存量試験、薬物動態学的試験にも記載されている。