



3

専門家による第三者評価

バリデーション終了後には、バリデーションに関与していない複数の専門家による第三者評価委員会における評価（以下、第三者評価委員会）を受けねばならない。この資料として、バリデーション報告書および背景評価報告書（Background Review Documents：BRD）が利用される。BRDとは、試験法の歴史的背景やプロトコルの条件設定に至る過程が書かれた報告書であり、基本的には試験法開発者により作成される。バリデーション実行委員会が以下の基準に従い報告書で結果をまとめ、見解・結論を述べたとしても、第三者評価委員会がその報告書において結論に異論を唱える場合がある。その場合は、無視せず、報告書を作り直す必要がある。

この評価において、提案されている個々の用途に関し、試験法の有用性や限界についての新たな見解を引き出し、問題点を提起するものでなければならない。すべてのバリデーション基準を考察するとともに、プロトコルや判定基準に

関する見解を提示する必要がある。第三者評価委員会は本来の用途における試験法の性能（すなわち、正確性と信頼性）の適性について見解を提示する。評価は完全かつ客観的であり、信頼性の高いものでなければならない。

- ① 試験法が科学的、規制の上での妥当性
- ② 試験プロトコルの構成の妥当性
- ③ バリデーションに用いられた物質の分類
- ④ 試験法の正確性を評価する物質の *in vitro* および参照データ
- ⑤ データと結果の利用性
- ⑥ 試験法の正確性
- ⑦ 試験法の信頼性
- ⑧ データの質
- ⑨ 他の化学的な報告
- ⑩ 3Rs への関与
- ⑪ 試験法の有用性と限界
- ⑫ 文献
- ⑬ 別添資料

4 行政的な受入れ

バリデーション報告書、BRD や第三者評価報告書をもとに、以下の問題について検証すると OECD GD34に記載されている¹⁾。

- ① 検討対象の試験法とその妥当性を示すデータは、透明で独立な評価を受けているか。
- ② 当該試験法で得られるデータは、対象毒性を十分に評価あるいは予測できるものであるか。データは、当該試験法と従来の試験法の、代替法としての繋がりを示しているか。あるいは(同時に)そのデータは、当該試験法と、対象としているあるいはモデルとしている動物種についての影響との繋がりを示しているか。
- ③ 当該試験法は、ハザードあるいはリスク、あるいはその両方を評価するのに有用であるか。
- ④ 当該試験法とその妥当性を示すデータは、その試験法で安全性を保証しようとする、行政上のプログラムあるいは関係官庁が対象としている化学物質や製品を、十分広く対象としたものとなっているか。当該試験法が適用できる条件および適用できない条件が明確であるか。
- ⑤ 当該試験法は、プロトコルの微細な変更に対して十分頑健で、適切な訓練経験を持つ担当者と適切な設備のある施設において、技術習得が容易なものであるか。
- ⑥ 当該試験法は、時間的経費的に有用性があり、行政上で用いられやすいものであるか。
- ⑦ 当該試験法は、従来の試験法と比べて、科学的・倫理的・経済的に、新しい試験法あるいは改訂試験法であることが正当化されているか。

まとめ

以上、バリデーションについて、OECD GD34および ICCVAM ガイドラインに記載された内容の要点を中心に簡単にまとめた。

バリデーションとは多くの研究者の協力を経て、大変な労力と時間を要する作業である。だからといって決して良い結果、思うような結論が出るわけではなく、場合によっては試験法としてまったく評価されない場合もありうる。しかし、動物実験をこれまでのように実施できない以上、化粧品の安全性確保のために代替法の開発は必須である。多くの研究者が代替法の開発に真摯に取り組んでいただけることを切に願っている。今回はこのバリデーションを担当する国際機関について説明する。

■参考文献

- 1) OECD (2005) OECD Series on testing and assessment Number 34, Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment, ENJ/JM/MONO (2005) 14
- 2) ICCVAM (1997) Validation and regulatory acceptance of toxicological test methods: a report of the ad hoc Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. NIH Publication No: 97-3981, 1997, National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)
- 3) Worth, A. P. and Balls, M.: The importance of the prediction model in the validation of alternative tests, ATLA 29, 135-143 (2001)





技術講座

安全性評価試験(4)

—バリデーションセンター—

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 新規試験法評価室 室長

小島肇夫

HAJIME KOJIMA



はじめに

前回、試験法のバリデーションについて説明させていただいた。このバリデーションに対する理解はなかなか広がらず、誤解も多い。共同研究、イコールバリデーションと解釈されている方も多し。確かにバリデーションは予算さえ確保できれば誰でも実施できるが、単なる共同研究ではなく、試験法の信頼性と関連性を確認するための研究である。そのステップの多さ、労力からうんざりしてしまわれる方も多し。また、その先に行政的な受入れがないと協力者のモチベーションを保てない。そこで、試験法開発の行政的な推奨を行う公的な機関として各国のバリデーションセンターが設立された。

今回も化粧品の技術面の説明とやや離れるが、今後、試験法の主流になる動物実験代替法（以下、代替法と記す）を説明する際には、必ず、バリデーションに関する用語やバリデーションセンターの名前が出てくる。今後説明する試験法の紹介の予備知識として、今回もお付き合いいただきたい。



1 代替法に関する国際機関

動物実験の3Rs (Reduction: 削減, Refinement: 苦痛の軽減, Replacement: 置き換え) に関係した機関の中としては、1979年に英国に設立されたFRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments)¹⁾、1981年に米国ジョーンズホプキンス大学に設立されたCAAT (Center for Alternatives to Animal Testing)²⁾、ドイツに1989年に設立されたZEBET (National Centre for Documentation and Evaluation of Alternative Methods to Animal Experiments)³⁾、英国にあるNC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research)⁴⁾等の専門機関が有名である。ただし、これらは試験法をバリデートする機関ではなく、3Rsの教育、普及機関である。本稿では触れず、バリデーションセンターに絞って説明させていただくことをご理解いただきたい。

1991年、欧州委員会は、実験動物の保護を目的としたEU指令86/609/EECにより、ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) を設立した⁵⁾。表1に示すようなESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee) という第三者評価機関兼助言機関を持っている。人員約60名、年間予算は公称で約7M€, 現在、眼科

表1 主なバリデーションセンターの組織と役割

	試験法の提案および推薦	バリデーション実施の決定	専門家による第三者評価	行政的推奨	行政的承認	助言機関
米国	NICEATM (National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods), ICCVAM (Interagency coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) -NICEATM ワーキンググループ	SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods)	ICCVAM-NICEATM peer review panel	ICCVAM	FDA, EPA などの担当省庁	SACATM
EU	ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods)	ECVAM	ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee) WG	ESAC	EU 委員会	ESAC
日本	JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) 事務局および JaCVAM 評価委員会	JaCVAM 運営委員会	JaCVAM 評価委員会	JaCVAM 評価会議	JaCVAM 運営委員会	JaCVAM 顧問会議

激性, 皮膚感作性, 急性毒性, 発がん性, 遺伝毒性, 代謝, 生殖毒性, 環境毒性などの分野における多くの代替法のバリデーションを進めている。

米国では NIH Revitalization Act of 1993 (Public Law 103-43) に従い, 1994年 NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) が *ad hoc* Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) を設立した⁶⁾。この法律は, 毒性試験法のバリデーションと行政的な受入れの基準を定めている。*ad hoc* ICCVAM は毒性試験法のバリデーションに関する15の省庁の連絡調整会議である。この *ad hoc* ICCVAM を支える機関として, NICEATM (The National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods)

が1998年に設立され, ICCVAM Authorization Act of 2000 (42 U.S.C. 285/-3) により, 2000年に正式な組織となった。ICCVAM は, 表1に示すような SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods) という助言機関を持っている。NICEATM の正式な人員は3名であるが, 支援組織として ILS という会社に資料作成・準備等を依頼している。年間予算は公称で約4M\$であり, 主にワークショップの開催や専門家による第三者評価の実施を重視しており, バリデーションの実施は年間1件程度である。

一方, 2005年11月に国立医薬品食品衛生研究所 (以下, 国立衛研と記す) 安全性生物試験研究センター (以下, 安全センターと記す) 薬理部内に新規試験法評価室が設立された^{7~11)}。この部署の業務の1つが新規または改良試験法



の評価という活動であり、この活動をわれわれはJaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)と呼んできた。さらに、遅れて2008年にブラジル¹²⁾、2009年には韓国¹³⁾にバリデーションセンターが設立された。

2

JaCVAM の設立目的と役割

JaCVAM の活動目的は、①日本における動物実験の3Rsの普及、②国際協調を重視した新規代替法の公定化である。ところで、Alternativeという言葉が*in vitro*試験と誤解している方が多い。そうではなく、この言葉の定義は、3R原則を実現する試験法のこと、すなわち、すでに確立されている毒性試験法に対して、使用実験動物数を減らしたり、実験動物の苦痛を軽減・削除して動物福祉を進めたり、動物の代わりに動物でない物あるいは進化上での下位動物を使う試験法のことである。よって、3Rsが重視されている昨今では、すべての安全性評価に関わる試験法の行政的な評価を目指してJaCVAMは活動していると認識している。

このJaCVAMは、2011年4月、日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)として国立衛研内の正式な組織として設置された(JaCVAM設置規則¹¹⁾)。JaCVAMの運営は、安全センター長を中心とする運営委員会が行い、その目的は、①化学物質等の業務関連物質の安全性評価において、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する3Rsの促進に資する新規代替法を行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献することである。これにより、わが国の医薬品等の製造販売承認申請資料の作成および審査、なら

びに化粧品基準の改正等にも寄与する、②業務関連物質の安全性に係る試験法の有用性とその限界および行政試験法としての妥当性についての評価と、それに必要なバリデーションを実施するとともに、関連分野における国内および国際協力ならびに国際対応に携わることである。運営委員会のメンバーは、国立衛研所長、安全センター運営会議構成員(安全センター長、毒性部長、病理部長、薬理部長、変異遺伝部長、総合評価研究室長および毒性部動物管理室長)、厚生労働省担当者、独立行政法人医薬品医療機器総合機構担当者および国立衛研安全センター薬理部新規試験法評価室長である。事務局を新規試験法評価室が務める。JaCVAMの目的を達成するため、図1に示すように、開発者・関係者から新規試験法がJaCVAMに提案された場合、以下の流れとなる。

- ①事務局はJaCVAM運営委員会の指示を受け、その分野の専門家による第一次評価委員会を設立する。その委員会により、試験法をバリデーションするに値するかが検討される。
- ②JaCVAM運営委員会が、第一次評価委員会の意見書または報告書をもとにJaCVAMが検討すべき新規・改訂試験法の選考とその評価のための計画に関して、その科学的妥当性と評価実施に必要な予算および人的資源について審議し、バリデーション実行委員会の設立を決定する。
- ③バリデーション実行委員会により実施されたバリデーションの結果を受け、バリデーション報告書が作成される。
- ④バリデーション報告書等を用い、第二次評価委員会において評価報告書が作成される。
- ⑤評価報告書等をもとに、行政担当者、業界の代表、毒

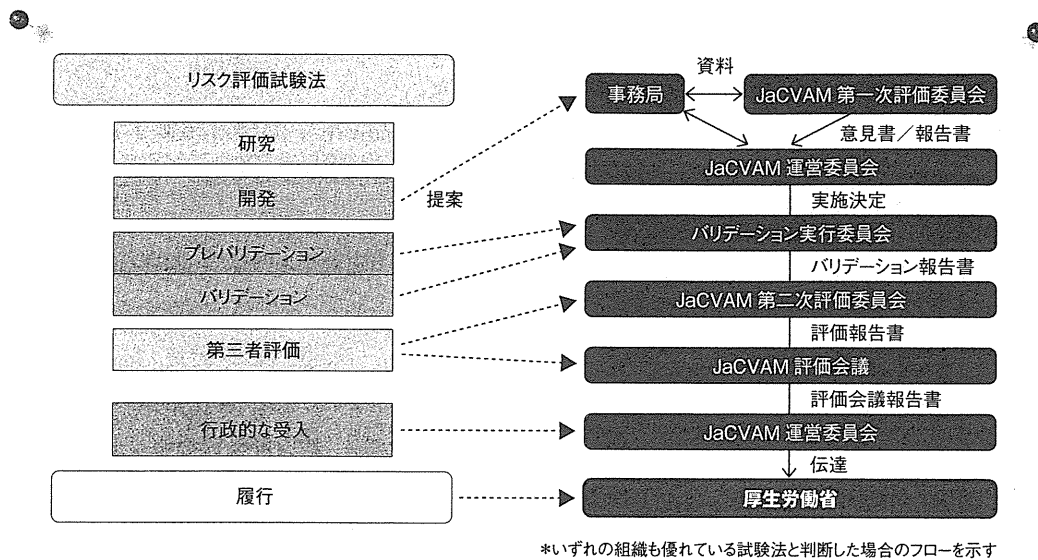


図1 試験法公定化に対応した JaCVAM の組織

*いずれの組織も優れている試験法と判断した場合のフローを示す

性・統計学者等で構成される JaCVAM 評価会議が医薬品等の承認申請試験法としての利用可能性（行政的な受入れ）について審議する。

⑥評価会議の報告書をもとに、JaCVAM 運営委員会が試験法を承認する。

⑦運営委員会にて行政試験法として妥当とされた試験法について、JaCVAM としての意見書を添え、厚生労働省の担当部局に伝達するとともに、公表する。

ECVAM や ICCVAM が試験法の行政への推奨までしかできないことに対し、JaCVAM は試験法の行政的な承認ができる点が大きく異なる特徴である（表1）。なお、JaCVAM の運営とその計画および成果について、1年に1回以上の頻度で運営委員会から報告を受け、それらについて審議し、助言する JaCVAM 顧問会議を持つ点は ECVAM, ICCVAM と同様である。

3 ICATM

2009年4月には代替試験法協力国際会議（ICATM：International Cooperation on Alternative Test Methods）が設立され¹⁴⁾、国立衛研の所長が覚書に調印した。この会議は、第2回で紹介した化粧品規制協力国際会議（ICCR：International Cooperation on Cosmetics Regulations）の提案で設立されたものである¹⁵⁾。よって当初の参加機関は、日米欧のバリデーションセンターおよび Health Canada であった。この会議の3つの重要な領域における協力の枠組みを以下に示す。特に重要な点は、これまでバリデーションセンターで取り組んでいる課題・試験法に多くの重複があったことである。そこで、この会議を中心に国際的な協調および共同研究を進め、限られた資源（資金や人材）を生かすことが真の目的である。



写真1 ICATM 調印式 (2011年3月, ワシントン DC 米国)

- ①バリデーション研究
- ②科学的妥当性についての第三者評価
- ③代替法における公式な試験法勧告の推奨

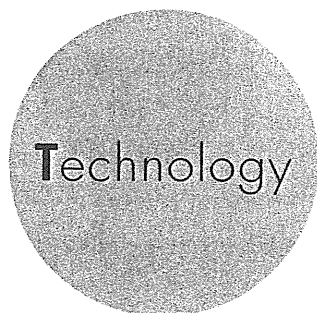
2011年3月には、さらに KoCVAM (Korean Center for the Validation of Alternative Methods) も ICATM に参画し、新たな覚書が交わされ、国際協調が拡大している(写真1)。ICATMはその重要な仕事の1つとして、化粧品分野における代替法の開発を目指しているが、何も化粧品の安全性評価のためだけに活動しているわけではなく、化学物質等の安全性評価を念頭においている。よって、これらセンターの目的は、主にテストガイドラインの成立である。OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development)¹⁶⁾ や ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)¹⁷⁾、ISO (International Organization for Standardization)¹⁸⁾ などの国際機関のガイドラインに提案した試験法が受け入れられることである。その最終ゴールは、動物実験の3Rsに考慮しながら、化学物質や医療機器、医薬品等の安全性評価の質を保つことに重きをおいている。

まとめ

以上、バリデーションセンターの特徴をまとめた。次号以降には OECD で承認または検討中の試験法、または ICATM、各国のバリデーションセンターが評価している試験法に関する2011～2012年の進捗についてまとめたい。

参考文献

- 1) FRAME, Available at: <http://www.frame.org.uk/> (2011)
- 2) CAAT, Available at: <http://caat.jhsph.edu/> (2011)
- 3) ZEBET, Available at: <http://www.bfr.bund.de/en/zebet-58194.html> (2011)
- 4) NC3Rs, Available at: <http://www.nc3rs.org.uk/landing.asp?id=2> (2011)
- 5) ECVAM, Available at: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/> (2011)
- 6) ICCVAM, Available at: http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/ocutox_docs/EPreport/ocu_report.htm (2011)
- 7) 大野泰雄, 国立衛研報, **122**, 1-10(2004)
- 8) 小島肇夫, 日本化粧品技術者会誌, **40**(4)263-268(2006)
- 9) 小島肇夫, 薬学雑誌, **128**(5), 747-752(2008)
- 10) 小島肇, コスメティックステージ, **4**(5), 56-61(2010)
- 11) JaCVAM, Available at: <http://jacvam.jp/> (2011)
- 12) Presgrave, O.A., *Altern Lab Anim.* **36**(6), 705-708(2008)
- 13) KoCVAM, Available at: <http://www.nifds.go.kr/nitr/contents/m91100/view.do> (2011)
- 14) ICATM, Available at: <http://iccvam.niehs.nih.gov/about/icatm.htm> (2011)
- 15) ICCR, Available at: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyaku hin/keshouhin/iccr04.html> (2011)
- 16) OECD, Available at: http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1.00.html
- 17) ISO, Available at: <http://www.iso.org/iso/home.htm> (2011)
- 18) ICH, Available at: <http://www.ich.org/> (2011)



技術講座

安全性評価試験(5)

動物実験代替法を巡る動向2011~12年 -1-

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 新規試験法評価室 室長

小島肇夫

HAJIME KOJIMA



はじめに

動物実験代替法(以下、代替法)に関する最近の動向を2回にわたりまとめておきたい。日本では、医薬部外品の許認可申請においては、「OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) 等により採用された代替法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った成績であれば差し支えない」という通知に加え¹⁾、2011年2月にはさらに踏み込んで、JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター)²⁾で認められた方法も認めるという通知が厚生労働省によりなされている³⁾。そこで、まず OECD の TG (Test Guideline: テストガイドライン)⁴⁾とその改訂に関する昨今の動向をまとめた⁵⁾。

なお、文中のバリデーションに関する用語、バリデーションセンターの紹介などについては、前号までの連載で確認していただきたい^{6, 7)}。



1 試験法

2002年以降、多くの代替法が OECD でテストガイドラインとして認められるようになった。表1に、化粧品の開発に関係する試験のみをまとめて記す。これらは局所毒性試験が

中心である。

(1) 腐食性・皮膚刺激性試験

腐食性・皮膚刺激性に関しては、動物実験を中心とする急性皮膚刺激性/腐食性: TG404(2002年改訂)がまだ存在する⁴⁾。動物実験に至るまでに、構造活性相関や既存結果の再点検などを経て、*in vitro* 腐食性試験(経皮電気抵抗試験: TG430, ヒト皮膚モデル試験: TG431および *in vitro* 膜バリア試験: TG435)を実施することになる⁴⁾。これらの試験で腐食性がない場合に、*in vitro* 皮膚刺激性試験: TG439を行うことになっている。さらに、刺激性がない場合に限り、動物実験を行うことが TG404を用いた腐食性・皮膚刺激性の評価法である。ただ、これでは動物実験を行えない欧州の化粧品企業には対処できないことから、現在、OECD 皮膚刺激性に関する専門家グループでは、以下の点について検討している。

① *in vitro* 腐食性試験 TG の改訂

これまで TG431に記載されていた EpiSkin, EpiDerm に加え、ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) が認めている Skin Ethcis, EST-1000という新たなモデルの収載を TG431に加えるための検討がなされている⁵⁾。さらに、GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) の腐食性分類1の予測だけでなく、細かな分類(1A-1C)に

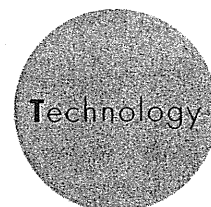
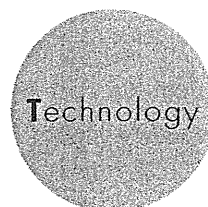


表1 動物実験代替法における国際承認の動向(2012年1月)

試験法	OECD TGに関する現状
皮膚腐食性試験	
CORROSITEX Skin Corrosivity Test	OECD TG 435(2006)
EpiSkin Skin Corrosivity Test	OECD TG 431(2004), 改訂 TG431案検討中
EpiDerm Skin Corrosivity Test	OECD TG 431(2004), 改訂 TG431案検討中
SkinEthic RHE Skin Corrosivity Test	SPSF 提出(2012)
EST-1000 Skin Corrosivity Test	SPSF 提出(2012)
Rat TER Skin Corrosivity Test	OECD TG 430(2004), 改訂 TG430案検討中
皮膚刺激性試験	
<i>In vitro</i> Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Methods, EpiDerm, EPIKIN, SkinEthic	OECD TG 439(2010)
<i>In vitro</i> Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Methods, LabCyte EPI-MODEL24	OECD work plan
Guidance Document on Skin Irritation/Corrosion and Related TGs	OECD work plan
光毒性試験	
3T3 Neutral Red Uptake (NRU) Phototoxicity Test	OECD TG 432(2004)
眼刺激性試験	
Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method	OECD TG 437(2009), 改訂 TG437の SPSF 提出(2011)
Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method	OECD TG 438(2009)
BCOP and ICE Test Methods: Collection of Tissues for Histological Evaluation and Collection of Data on Non-Severe Irritants	OECD Guidance Document 160(2011)
Cytosensor Microphysiometer [®] (CM)	TG 案検討中
Fluorescein Leakage (FL)	TG 案検討中
Acute Eye Irritation/Corrosion	TG405(2002), 改訂 TG405案検討中
Short Time Exposure (STE) Test for Identifying Ocular Irritants	SPSF 提出(2011)
皮膚感作性試験	
Updated Murine Local Lymph Node Assay (LLNA) for Skin Sensitization (20%動物数削減)	改訂 TG 429(2010)
Nonradioactive LLNA Protocol (LLNA: BrdU-ELISA)	OECD TG 442B (2010)
Nonradioactive LLNA Protocol, LLNA: DA	OECD TG 442A (2010)
KeratinoSens: An <i>In vitro</i> Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals	SPSF 提出(2012)
Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): An in Chemico Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals	SPSF 提出(2012)

試験法	OECD TGに関する現状
単回投与毒性試験	
Up and Down Procedure (UDP)	OECD 改訂 TG 425(2006)
Fixed Dose Procedure (FDP)	OECD TG 420(2001)
Acute Toxic Class Method (ATC)	OECD TG 423(2001)
Acute Inhalation Toxicity	OECD TG 403(2009)
Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method	OECD TG 436(2009)
<i>In vitro</i> Cytotoxicity Test Methods for Estimating Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests	OECD Guidance Document 129(2010)
内分泌かく乱スクリーニング	
Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist-activity of Chemicals	OECD TG 455(2009)
BG1Luc Estrogen Receptor Transcriptional Activation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists	TG 案検討中
H295R Steroidogenesis Assay	OECD TG456(2011)
Human Recombinant Estrogen Receptor Alpha Binding Assays (hrERA, 2 protocols)	OECD work plan
Stably Transfected Transcriptional Activation (STTA) Assay for the Detection of Androgenic and Anti-androgenic Activity of Chemicals	OECD work plan
Chimpanzee Recombinant Androgen Receptor Binding Assay	OECD work plan
MCF-7 Cell Proliferation Assay for the Detection of Estrogen Receptor Agonist and Antagonist	OECD work plan
Transcriptional Assay for the Detection of Estrogenic And anti-estrogenic Compounds Using the MELN Cells	SPSF 提出 (2012)
Guidance Document on the Assessment of Endocrine Disrupter Chemicals	
遺伝毒性試験	
<i>In vitro</i> Micronucleus Test	OECD TG 487(2010)
Transgenic Rodent <i>in vivo</i> Gene Mutation Assays.	OECD TG 488(2011)
Updated <i>in vivo</i> Somatic Cell Genotoxicity TGs (TG 474, 475, 486) Updated <i>in vivo</i> Germ Cell Genotoxicity TGs (TG 478 and 483) New TG to Separate the Mouse Lymphoma Assay from the Current TG 476	OECD work plan
Updated TGs for <i>in vitro</i> Genotoxicity Assays (TG 473, 476, 487)	
Deletion of Obsolete or Unused TGs on Genotoxicity (TG 477, 480, 481, 482, 484, 485, and possibly TG 479)	
Comet Assay in Genotoxicity Testing	OECD work plan
発がん性試験	
SHE cell pH 6.7, SHE pH 7 and Balb/c 3T3 Cell Transformation Assays	OECD work plan
Cell Transformation Assay Using Bhas 42 Cell Line for Detection of Non-Genotoxic and Genotoxic Carcinogens	OECD work plan
経皮吸収試験	
Skin Absorption: <i>In vitro</i> Method	OECD TG 428(2004)

SPSF: Standard Project Submission Form



対応できるか⁹⁾、それぞれのモデルにおいて検証されている。また、これまで記載のなかった類似試験法の開発を促す性能標準 (performance standard) の追記も議論されている。

②ガイダンス文書の検討

ECHA (European Chemical Agency) が提案している ITS (Integrated Testing Strategy) 案をもとに¹⁰⁾、OECD におけるガイダンス文書の検討が始まった。化学物質の規制 REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) においても¹¹⁾ 動物実験を最終的に行わず腐食性や皮膚刺激性を評価しようという検討である。

③ TG439の改訂

これまで記載されていた EpiSkin, EpiDerm, Skin Ethcis に加え、ジャパントイッシュエンジニアリング株式会社 (J-TEC) が製造・販売している LabCyte EPI-MODEL24 を⁵⁾ ガイドラインに加える国際的な合意が得られている。

一方で、TG 利用者のために類似試験法をまとめた PBTG (性能を基準とした TG) の作成も進んでおり、TG439 の改訂か、PBTG の作成のタイミングにより LabCyte EPI-MODEL24 の収載が決まる。

(2) 光毒性試験

In vitro 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) 光毒性試験が TG432 となった2004年以降、OECD における光毒性試験の大きな進捗はない⁴⁾。ただし、本試験が幅広く受け入れられるにつれ、偽陽性が多過ぎるという欠点も明確になってきた。

(3) 眼刺激性試験

2009年、腐食性・強い眼刺激性を検出できる方法として ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on

the Validation of Alternative Methods)¹²⁾ から提案された眼刺激性試験代替法 BCOP (Bovine Corneal Opacity/Permeability Assay: 牛角膜を用いる混濁度および透過性試験) および ICE (isolated chicken eye assay: 鶏摘出眼球を用いる試験) がそれぞれ TG437 および TG438 として認められた⁴⁾。2011年には、これらの素材に病理学的な評価を組み合わせ、中等度または弱い刺激性を評価しようというガイダンスが認められている¹³⁾。さらに、OECD 眼刺激性に関する専門家グループでは、以下の点について検討している。

①フルオレセイン漏出試験および

サイトセンサー・マイクロフィジオメーター試験

ECVAM で承認されている FL (Fluorescein Leakage: フルオレセイン漏出試験) および CM (Cytosensor Microphysiometer: サイトセンサー・マイクロフィジオメーター試験) の TG 化である⁵⁾。FL の TG 化が2011年になされるものの、CM については ECVAM からの性能標準提案が遅れており、2012年まで承認されないかもしれない。

② BCOP の改訂

ICCVAM, ECVAM それぞれから BCOP: TG437 の改良提案があり、陽性対照物質の見直し、適用範囲の再検討などが提案されている。

③ STE (Short Time Exposure) 法

花王株式会社が開発した細胞毒性試験 STE 法が TG 化の対象となった¹⁴⁾。OECD には JaCVAM からバリデーション報告書が提出されており、ICCVAM における第三者評価を目指し、JaCVAM では花王と準備を進めている。

④ TG405の改訂

眼刺激性の ITS 化も大きな問題であるが、評価に必要な代替法の整備がなされておらず、急性眼刺激性/腐食

性：TG405⁴⁾に基づいたガイダンス文書の作成は始まっていない。ただし、米国の提案もあり、麻酔薬の使用を加筆したTG405(2002年改訂)の改訂作業が進んでおり、早ければ2012年中に承認されると思われる。

(4) 感作性試験

皮膚感作性の評価は、依然として動物実験が中心である。代替法の開発もあり、皮膚感作性試験：TG406からLLNA (Local Lymph Node Assay：局所リンパ節試験)：TG429に主流は移りつつある。2010年にはTG429が改訂され、刺激性の評価が加わるとともに、一濃度のみで評価するなどの動物数の削減が検討されている。また、いずれも日本で開発されたLLNA：DA：TG442A, LLNA：BrdU-ELISA：TG442Bがガイドラインとなり、放射性物質を用いなくても試験が可能となっている⁴⁾。

2013年の化粧品に関する動物実験試験中止への対応を目指して、*in vitro* 皮膚感作性試験代替法として、ペプチド結合試験および細胞株を用いた試験として KeratinoSense の検討が始まろうとしている。

(5) 単回投与毒性試験

動物実験の削減を主眼として、急性経口毒性試験 固定用量法：TG420, 毒性等級法：TG423, 上げ下げ法：TG425が2001年に承認され、TG425は2006年に改訂されている。急性吸入毒性試験：TG403および急性毒性等級法：TG436が2009年に制定されている⁴⁾。

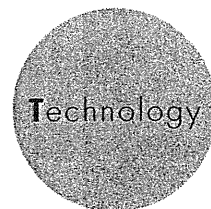
さらに、ICCVAM から細胞毒性試験で急性毒性試験の最高適用濃度を定めるというガイダンス案がOECDに提案され、2010年に承認されている¹³⁾。

(6) 内分泌かく乱物質スクリーニング

内分泌かく乱物質の検出(スクリーニング)に関しては、2015年から欧州で要求される評価項目である。したがってTGの整備は急務である。STTA (Stably Transfected Human Estrogen Receptor-alpha Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist)：TG455が2009年に⁴⁾、H295R Steroidogenesis Assay：TG456が2011年にガイドラインとなっている⁴⁾。米国で開発され、日本もバリデーションに協力したBglLucアッセイは2012年にテストガイドラインとして承認される見込みである⁵⁾。その他、内分泌かく乱物質に関するガイダンス文書が作成されるとともに、表1に示すような多くの試験法が検討されている。

(7) 遺伝毒性試験および発がん性試験

遺伝毒性は最もガイドラインの多い分野であるが、2010年に哺乳類細胞の*in vitro* 小核試験：TG487が、2011年にはトランスジェニック動物を用いる試験がTG488として成立した⁴⁾。また、*in vivo* コメットアッセイの検討も進んでいる¹⁴⁾。一方で、体細胞遺伝毒性試験として哺乳類赤血球試験：TG474, 哺乳類骨髄染色体試験：TG475, 哺乳類肝細胞を用いる*in vivo* 不定期DNA合成(UDS)試験：TG486の改訂が、生殖細胞遺伝毒性試験として、げっ歯類を用いる優勢致死試験：TG478, 哺乳類精原細胞を用いる染色体異常試験：TG483の改訂が、*in vitro* においても、哺乳類細胞の*in vitro* 染色体異常試験：TG473, 哺乳類細胞の遺伝に突然変異試験TG476, 哺乳類細胞の*in vitro* 小核試験：TG487の条件統一化が進んでいる。その中から、マウスリンフォーマ試験のみを別のガイドラインとする試みも始まっている。



一方、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験：TG477, 哺乳類細胞の *in vitro* 姉妹染色分体交換試験：TG479, 酵母を用いる遺伝子突然変異試験：TG480, 酵母を用いる体細胞組み換え試験：TG481, DNA 傷害および修復／哺乳類細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験：TG482, マウススポットテスト：TG484, マウス転座試験：TG485をガイドラインから削除する方向で専門家の議論が進んでいる¹⁴⁾。

(8) 発がん性試験

発がん性のスクリーニングとして SHE アッセイ (pH 6.7 & pH 7.0) および Balb/c 3T3形質転換試験 (日本発の試験法) のガイドライン化が提案されている¹⁴⁾。さらに、日本から Bhas アッセイを提案しており、非遺伝毒性発がん物質のスクリーニングとしてガイドライン化される日も近いと見ている¹⁴⁾。

(9) 皮膚透過性試験

皮膚吸収試験の1つとして、化学物質の皮膚透過性をとらえる *in vitro* 皮膚吸収試験：TG428が2004年よりガイドラインとなっている⁴⁾。



おわりに

以上、代替法に係る OECD テストガイドラインまたは改訂・新規制定作業が進んでいる試験法に触れた。バリデーションセンターではさらに多くの試験法について検討を進めている。これらを次号で紹介したいと考えている。

参考文献

- 1) 「化粧品・医薬部外品 製造販売ガイドブック2011-2012」, 薬事日報社, 東京, pp.160-164, (2011)
- 2) JaCVAM (2012) <http://jacvam.jp/>
- 3) 厚生労働省事務連絡：「医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について」(平成23年2月4日)
- 4) OECD test guideline (2012) Available at: http://www.oecd.org/document/40/0,3746,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html
- 5) OECD draft test guideline (2012) Available at: http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html
- 6) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (3) バリデーション, COSME TECH JAPAN, 2 (1), 73-77(2012)
- 7) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (4) バリデーションセンター, COSME TECH JAPAN, 2 (2), 65-69(2012)
- 8) ECVAM (2012) available at: <http://ecvam.jrc.cec.eu.int/index.htm>
- 9) GHS (2012) available at: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/ankg_ghs.htm
- 10) Grindon C, Combes R, Cronin MT, Roberts DW, Garrod JF.: Integrated decision-tree testing strategies for skin corrosion and irritation with respect to the requirements of the EU REACH legislation. *Altern Lab Anim.*, 36, Suppl 1, p.65-74 (2008)
- 11) REACH (2012) available at: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/reach.html
- 12) ICCVAM (2012) available at: http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/ocutox_docs/EPreport/ocu_report.htm
- 13) OECD Series on Testing and Assessment/Adopted Guidance and Review Documents (2012) available at: http://www.oecd.org/document/30/0,3746,en_2649_34377_1916638_1_1_1_1,00.html
- 14) OECD Work Plan (2012) available at: [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=ENV/JM/TG\(2011\)47&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=ENV/JM/TG(2011)47&doclanguage=en)

Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol

Kayoko Suzuki¹, Akiko Yagami² and Kayoko Matsunaga²

¹Department of Dermatology, Kariya Toyota General Hospital, 5-15, Sumiyoshi-cho, Kariya 448-8505, Japan and ²Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake 470-1192, Japan

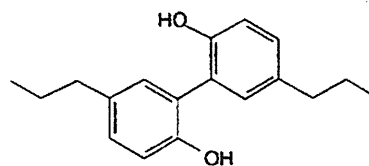
doi:10.1111/j.1600-0536.2011.01986.x

Key words: allergic contact dermatitis; cosmetics; 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol; skin-lightening agent.

Many skin-lightening agents are currently available, including kojic acid, arbutin, hydroquinone, and 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol (Fig. 1); the last of these is a relatively new skin-lightening agent that has been used in Japanese cosmetics since 2006. 5,5'-Dipropylbiphenyl-2,2'-diol is a biphenyl derivative, and downregulates melanin synthesis by inhibiting tyrosinase maturation, leading to accelerated tyrosinase degradation (1). Here, we report a case of allergic contact dermatitis caused by 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol.

Case Report

A 45-year-old female presented with a 2-month history of an itchy erythematous rash on her cheek and neck. She had a negative history for dermatitis. Previously, she had been instructed to apply 0.3% prednisolone valerate acetate ointment twice daily by another dermatologist, but as cosmetic dermatitis was not suspected at the time, she had continued to use her cosmetics, with gradual worsening of the symptoms. We treated her with a regimen of oral prednisolone 20 mg daily for 4 days, olopatadine hydrochloride 10 mg daily for 1 week, and 0.1% hydrocortisone butyrate ointment, and advised her to stop using her cosmetics; her symptoms subsequently improved. Patch tests were performed with her personal cosmetics and 17 cosmetic allergens, using Finn Chambers[®] on Scanpor[®] tape. Readings were performed on D2 and D4 according to the International Contact Dermatitis Research Group guidelines. The patient showed positive reactions to a cream (+ on D2



Molecular formula: C₁₈H₂₂O₂

Molecular weight: 270.372

CAS number: 20601-858-8

Fig. 1. Chemical formula of 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol.

and D4) and beauty essence (+ on D2 and D4), both of which were started 2 months prior to appearance of the rash. In the second patch test, with cosmetic ingredients provided by the cosmetic supplier, she reacted only to 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol (0.5% pet., + on D2 and D4), which was present in both the cream and the beauty essence as a skin-lightening agent. The skin did not lighten over the area of the patch test with this chemical. Other cosmetic ingredients and cosmetic allergens gave negative reactions. Patch tests with 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol (0.5% pet. in 4 control subjects gave negative results.

Discussion

Cosmetics with skin-lightening agents are popular in Japan. Cosmetics containing skin-lightening agents such as arbutin (2), hydroquinone and kojic acid have been reported to cause allergic contact dermatitis. 5,5'-Dipropylbiphenyl-2,2'-diol, an inhibitor of melanin synthesis synthesized by an oxidative coupling method (3), is a relatively new skin-lightening agent that has been marketed in Japan since 2006. Initial studies on this agent did not find adverse skin reactions. A double-blind test

Correspondence: Kayoko Suzuki, Department of Dermatology, Kariya Toyota General Hospital, 5-15 Sumiyoshi-cho, Kariya 448-8505, Japan. Tel: +81-566-21-2450, Fax: +81-566-22-2493. E-mail: kayokos@fujita-hu.ac.jp

Conflicts of interest: The authors have declared no conflicts of interest.

was conducted on 43 subjects to determine the efficacy of formulations containing 0.5% 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol for the treatment of ultraviolet (UV)-induced pigmentation, and showed a significant difference in pigmentation score from placebo, with no adverse skin reactions (4). The skin-lightening effects of 6 months of application of 0.5% 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol for facial hyperpigmentation were studied in 51 Japanese females, and no adverse effects were recorded (5). Another study investigating its effect on UV-induced facial skin hyperpigmentation in 300 Japanese females did not report adverse effects after application for 1 month (6).

The first case of allergic contact dermatitis caused by 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol was described in

2009 (7). This first case reacted positively to 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol 1% pet. In the present case, patch testing was performed with 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol 0.5% pet., as the amount of 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol permitted for use in cosmetics is less than 0.5%.

This case highlights the possibility of allergic contact dermatitis caused by skin-lightening agents in cosmetics. Determination of the optimum patch test concentration of 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol may be required in further cases of allergic contact sensitivity caused by this agent.

References

- 1 Nakamura K, Yoshida M, Uchiwa H, Kawa Y, Mizoguchi M. Down-regulation of melanin synthesis by a biphenyl derivative and its mechanism. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 494-500.
- 2 Sugawara K, Kobayashi H, Teramne K, Ishii M, Kato A. A case of contact dermatitis due to arbutin. *Environ Dermatol* 2002; 9: 146-148 (In Japanese).
- 3 Sartori G, Maggi R, Bigl F, Arletti A, Casnati G. Oxidative coupling of dichloroaluminum phenolates: highly selective synthesis of hydroxylated bi- and tetraaryls. *Tetrahedron* 1992; 48: 9481-9494.
- 4 Takeda K, Yokota T, Ikemoto T, Kakishima H, Matsuo T. Inhibitory effect of a formulation containing 0.5% magnolignan (5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol) on UV-induced skin pigmentation. *Nishinohon J Dermatol* 2006; 68: 288-292 (In Japanese).
- 5 Takeda K, Arase S, Sagawa Y et al. Clinical evaluation of the topical application of magnolignan (5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol) for hyperpigmentation on the face. *Nishinohon J Dermatol* 2006; 68: 293-298 (In Japanese).
- 6 Yokota T, Sasaki M. Development of whitening cosmetics with Magnolignan on inhibitory effect of the maturation of tyrosinase. *Fragr J* 2006; 34: 80-83 (In Japanese).
- 7 Tsuruta K, Inaba Y, Nakagawa M, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol. *J Environ Dermatol Cutan Allergy* 2009; 3: 368 (oral presentation abstract, in Japanese).

パッチテストアレルゲンに関するアンケート 2010

鈴木加余子¹⁾, 松永佳世子²⁾

要 旨

現在国内で保険収載され販売されているパッチテストアレルゲンは鳥居薬品の40種と佐藤製薬の6種しかなく、われわれ皮膚科医は多くのパッチテストアレルゲンを海外から個人購入している。また、パッチテストの保険点数は低く、パッチテストを施行すると赤字となる。

このような現状を踏まえて、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の個人会員を対象としたパッチテストに関するアンケートを2010年2月に施行した。その結果、回答した医師の9割以上が接触皮膚炎の原因追求においてパッチテストは必要と感じているが、その実施状況は「よく実施している」が29%、「時々実施している」が62%という結果であった。パッチテストを施行しない医師は9%で、その主な理由は、「手間がかかる」、「アレルゲンの入手が困難」ということであった。パッチテストの実施状況については、97%が日本ではパッチテストが十分に実施されていないと感じており、その理由として、90%が国内で販売されているパッチテストの種類が少ないことを挙げた。

また、84%が保険診療におけるパッチテストには問題があると回答し、具体的には保険点数が低いことが問題点として上がった。TRUE Testについては、使用経験のない医師が98%を占めたが、82%はこのようなready to useのパッチテストアレルゲン製品により今後パッチテスト症例が増えると感じていた。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 (2) : 91-102, 2011)

キーワード：パッチテスト, アレルゲン, 保険点数, アンケート

はじめに

接触皮膚炎はその原因を明らかにして、原因物質との接触を避ければ根治できる疾患であり、パッチテストは接触皮膚炎の原因を検出するために必要かつ最も有用な検査方法である。

しかしながら、これまで日本国内で保険収載され販売されているパッチテスト用アレルゲンは鳥居薬品の40品目 (Table 1, 金属17種, その他23種) しかなく、われわれはジャパニーズスタンダードアレルゲンも含めて、診断に必要なアレルゲンの多くを海外から個人購入している。アレルゲン購入手順が煩雑であることやパッチテストの準備に人手を要すること、アレルゲン購入費用や人件費に比較して

パッチテストの保険点数が極端に低いことから、皮膚科医でもパッチテストを積極的に行っていない現状がある。

2009年9月にready-to-useとなっているパッチテスト用アレルゲン (Table 1, 商品名：パッチテストテープ¹⁾, 佐藤製薬) 6種が保険承認されたことを契機に本学会員を対象としてパッチテストアレルゲンについてのアンケート調査を実施したのでその結果を報告する。

<アンケート>

目的：

- ①パッチテストの実施状況の把握
- ②パッチテストアレルゲン試薬の入手状況と入手

¹⁾ 刈谷豊田総合病院皮膚科

〒448-8505 刈谷市住吉町5-15

²⁾ 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

連絡先：鈴木加余子

掲載決定日：2011年2月14日

Table 1 : Patch test allergens marketed in Japan

< Torii pharmaceutical company >

1) Patch test allergens : Metal 17 allergens

Allergens	Concentration	Vehicle
Aluminum chloride	2%	purified water
Chloroauric acid	0.2%	purified water
Tin chloride	1%	purified water
Iron chloride	2%	purified water
Chloroplatinic acid	0.5%	purified water
Palladium chloride	1%	purified water
Indium trichloride	1%	purified water
Iridium tetrachloride	1%	purified water
Zinc chloride	2%	white petrolatum
Manganese chloride	2%	white petrolatum
Silver bromide	2%	white petrolatum
Cobalt chloride	2%	purified water
Mercuric chloride	0.05%	purified water
Potassium dichromate	0.5%	purified water
Chromium sulfate	2%	purified water
Copper sulfate	1%	purified water
Nickel sulfate	5%	purified water

2) Patch test allergens : Liquid type 10 allergens

Allergens	Concentration	Vehicle
Acrinol	0.1%	purified water
Acrylmonomer	as is	-
Formalin	5%	purified water
Nicotine sulfate	5%	purified water
Phenol	2%	purified water
Procaine hydrochloride	1%	purified water
Quinine hydrochloride	1%	purified water
Resorcin	5%	purified water
Thimerosal	0.05%	purified water
Turpentine oil	20%	olive oil

3) Patch test reagent : Ointment type 13 allergens

Allergens	Concentration	Vehicle
Bergamot oil	10%	white petrolatum
Coal tar	2%	white petrolatum
Diphenhydramine hydrochloride	5%	white petrolatum
Ethyl aminobenzoate	5%	white petrolatum
Fig tree leaf	10%	white petrolatum
Ginkgo leaf	10%	white petrolatum
Hexachlorophene	1%	white petrolatum
MBT (Mercaptobenzothiazole)	1%	white petrolatum
l-Menthol	1%	white petrolatum
Rose oil	20%	white petrolatum
Salicylic acid	5%	white petrolatum
Sulfisoxazole	5%	white petrolatum
Urushiol	0.002%	white petrolatum

< Sato pharmaceutical company >

Patch test tape

Allergens	Concentration	Vehicle
Nickel sulfate	160 μ g/patch	hydroxypropyl cellulose
Potassium dichromate	19 μ g/patch	hydroxypropyl cellulose
Cobalt chloride	16 μ g/patch	hydroxypropyl cellulose
Mercaptobenzothiazole	61 μ g/patch	polyvidone
Formaldehyde	645 μ g/patch	polyvidone
Thimerosal	6.5 μ g/patch	hydroxypropyl cellulose

*The size of a patch : 0.81 cm²

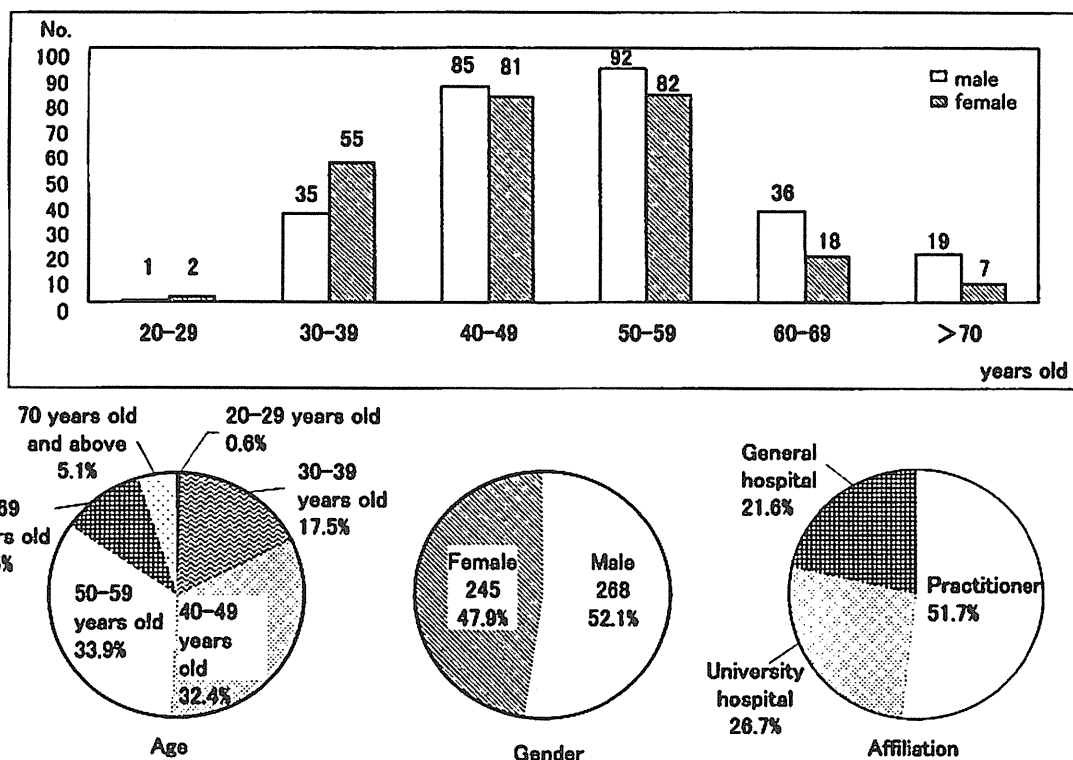


Fig. 1 : Background of the respondents.

方法に対する満足度の把握

③パッチテストの保険適応の問題点の把握

④ TRUE Test の認知度と必要性の把握

対象：日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会個人会員 1577 名

方法：郵送法

実施時期：2010 年 1 月 29 日～2010 年 3 月 16 日

回収状況：投函数 1577 通，回収数 513 通（回収率 32.5%）

アンケート内容：

1. パッチテスト実施状況
2. パッチテストアレルギーについて
3. パッチテストにおける満足度
4. パッチテストの保険適応における問題点
5. TRUE Test の認知の有無と必要性

結 果

1. 回答者の背景

①年齢・性別：回答された医師の年齢分布は 50 歳代が 174 名（33.9%）と最も多く，次いで 40 歳代 166 名（32.4%）であった（Fig. 1）。男女比は男性 268 名（52.1%），女性 245 名（47.9%）であった。

②所属施設の形態：回答された医師の勤務形態

は，開業医が 265 名（51.7%）と最も多く，次いで大学病院の勤務医師が 137 名（26.7%），一般病院の勤務医師が 111 名（21.6%）であった。

2. パッチテストの施行状況

①パッチテストの実施状況（Fig. 2）：アンケートに回答した医師はほぼ全員（99.6%）が接触皮膚炎の原因検索においてパッチテストは必要であると考えていたが，その実施状況についてはよく実施していると答えたのは 28.8%（148 名）のみであり，時々実施している医師が 61.6%（316 名）という結果であった。勤務形態別にパッチテストの施行状況を見ると，開業医では 18.1%（48 名），一般病院では 28.8%（32 名）がパッチテストをよく実施しているのに対して大学では 49.6%（68 名）がよく実施しているという結果であった。パッチテストを実施していない医師は全体の 8.8%（45 名）で，開業医 34 名，一般病院 9 名，大学病院 2 名であった。

②パッチテストを実施しない理由（Fig. 3）：パッチテストを実施しない理由としては手間や時間がかかるが 62.8%（27 名），必要なアレルギーの入手が困難 58.1%（25 名）が最も多い結果であった。自分でパッチテストを施行しない医師の 46.5%（20 名）は他の専門医を紹介するということであった（Fig. 3）。

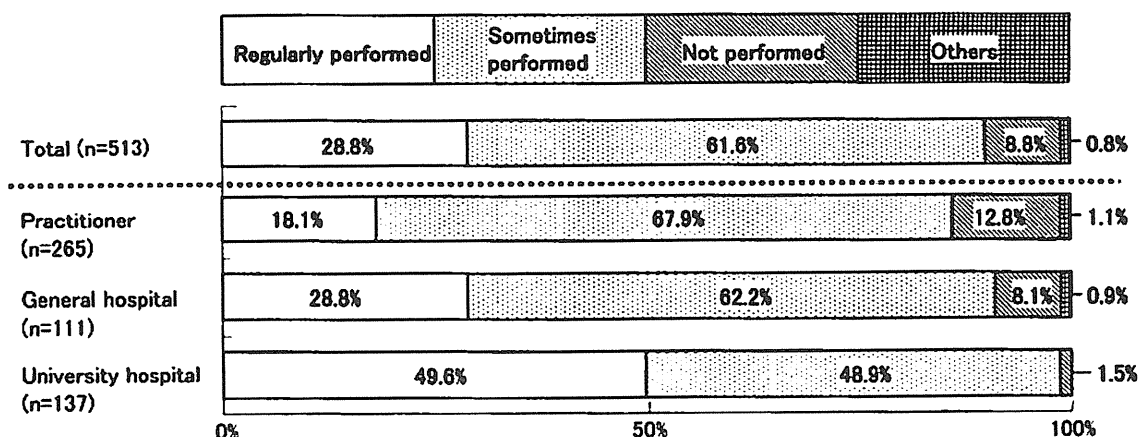


Fig. 2 : The frequency of patch testing.

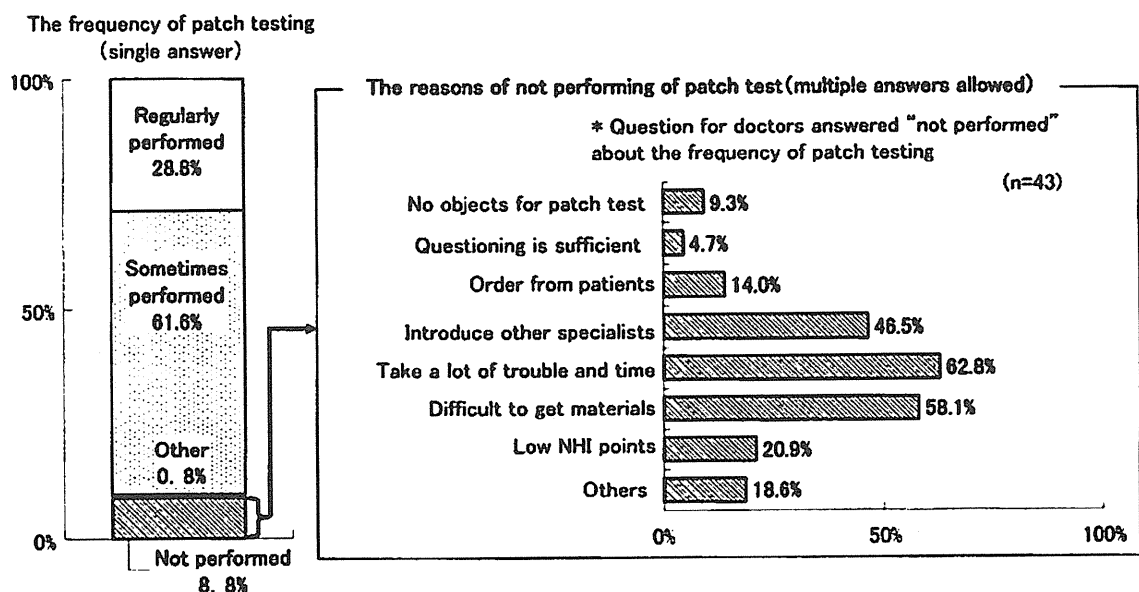


Fig. 3 : The reasons of not performing of patch test.

③ 1年間のパッチテスト施行数：実際に過去1年間に施行したパッチテスト症例数は、全体では平均49例であったが、大学病院では平均92例、一般病院では平均33例、開業医では平均41例と、大学病院におけるパッチテスト施行数がその他の施設に比較して多い結果であった。パッチテスト施行数別にみると、1年間に施行するパッチテスト症例は1~50例が269名と最も多い結果であった (Fig. 4)。

3. パッチテストアレルギーについて

①パッチテストアレルギーの入手方法：パッチテストを時々あるいはよく実施している医師468名を対象としたパッチテストで使用するアレルギーの入手方法に関する調査では、持参品が86.3% (404

名) および国内メーカーより購入したアレルギーが88.2% (413名) であり、海外のアレルギーを購入してパッチテストを施行しているのは468名中155名 (33.1%) と少ない結果であった (Fig. 5)。

②ジャパニーズスタンダードアレルギーの原因探求対応率：ジャパニーズスタンダードアレルギーが、患者の原因探求にどのくらい寄与しているかという点については、50%以下という回答が54.7% (239名) と最も多く、50~80%が42.1% (184名)、80%以上に対応するという回答は3.2% (14名) のみであった (Fig. 6)。

4. パッチテストに対する満足度

わが国におけるパッチテスト試薬 (アンケート時点では鳥居薬品パッチテスト試薬40品目 (Table

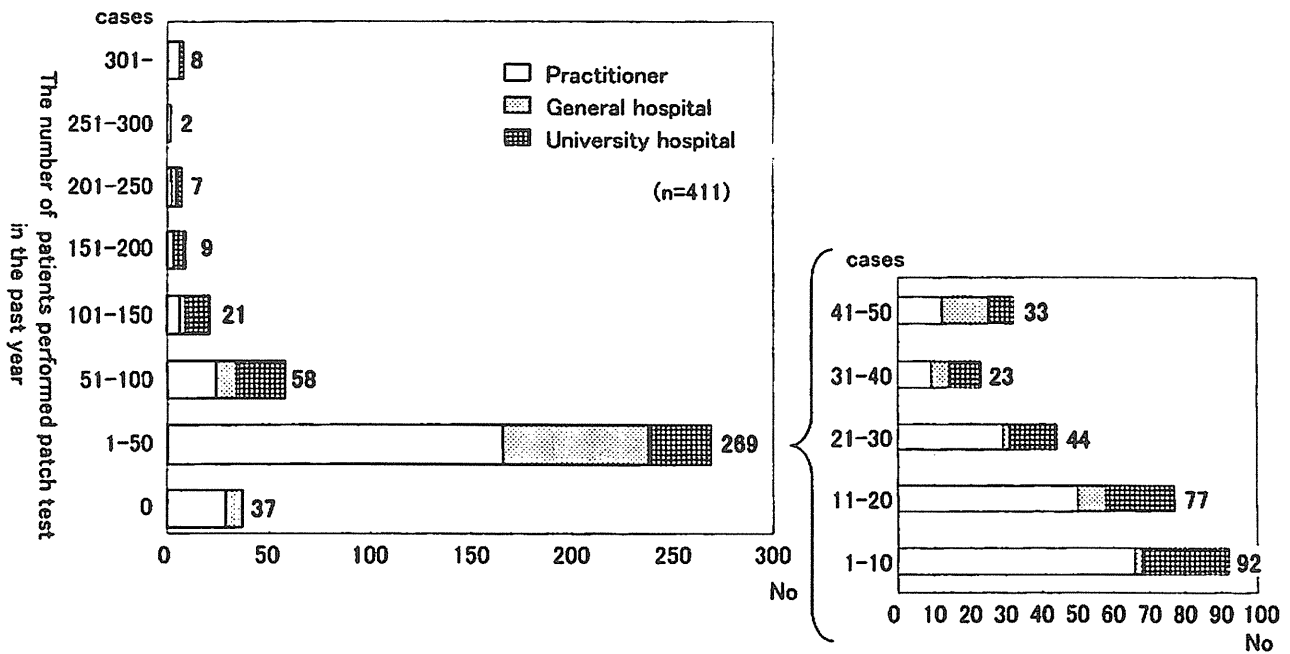


Fig. 4 : The numbers of patients performed patch test in the past year.

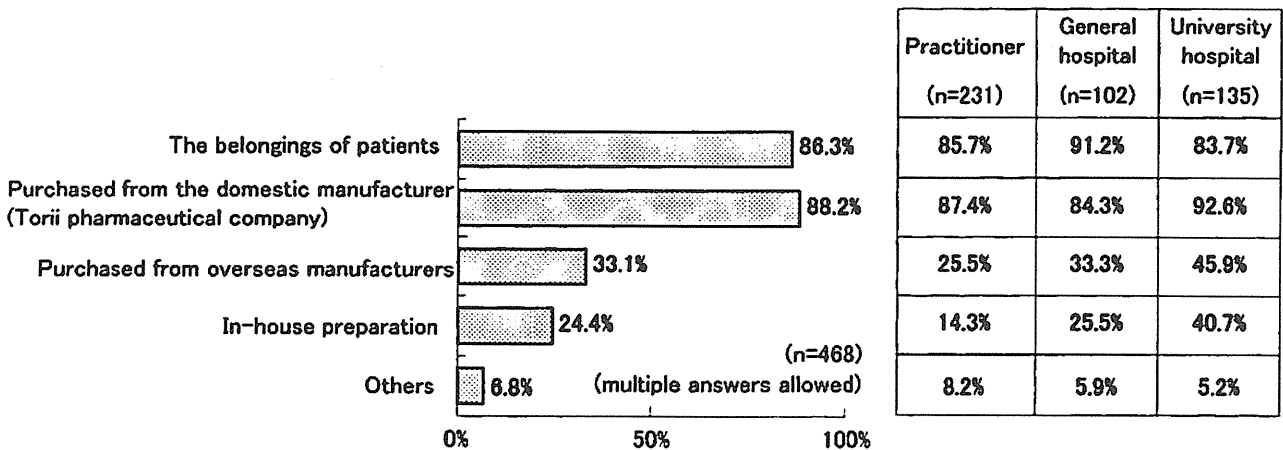


Fig. 5 : The ways of getting patch test allergens.

* Question for doctors answered "Regularly performed" and "Sometimes performed" about the frequency of patch testing.

1) に対する満足度を調査したところ、満足していると回答したのは9.1%であり、90.9%は国内でのパッチテスト試薬について満足していないという結果であった (Fig. 7)。

パッチテストの実施状況については97.0%がわが国ではパッチテストは十分には実施されていないと感じている結果であった。その理由について、選択式での回答では90.2%が市販されている試薬の種類が少ないことを挙げ、42.0%が市販されている試薬の濃度や基剤がジャパニーズスタンダードアレ

ルゲンと異なっていることを挙げた。さらに自由記載欄には66名からの記載があり、その意見は試薬が高い、使用期限までに使いきれない、試薬が手に入りにくいという点で共通していた (Fig. 8)。

5. パッチテスト保険適応の問題点

国内で販売されている鳥居薬品株式会社のアレルギー40種と佐藤製薬のパッチテストテープ6種は保険適応があるが、持参品や海外から購入したアレルギーは保険適応がない。このようなアレルギーの購入費用、パッチテストユニットの費用、パッチテ