

1 試験セットであった (表 7 赤字)。

図 2 には、3 回の繰り返し試験における各被験物質の生細胞率平均の分布を示す。

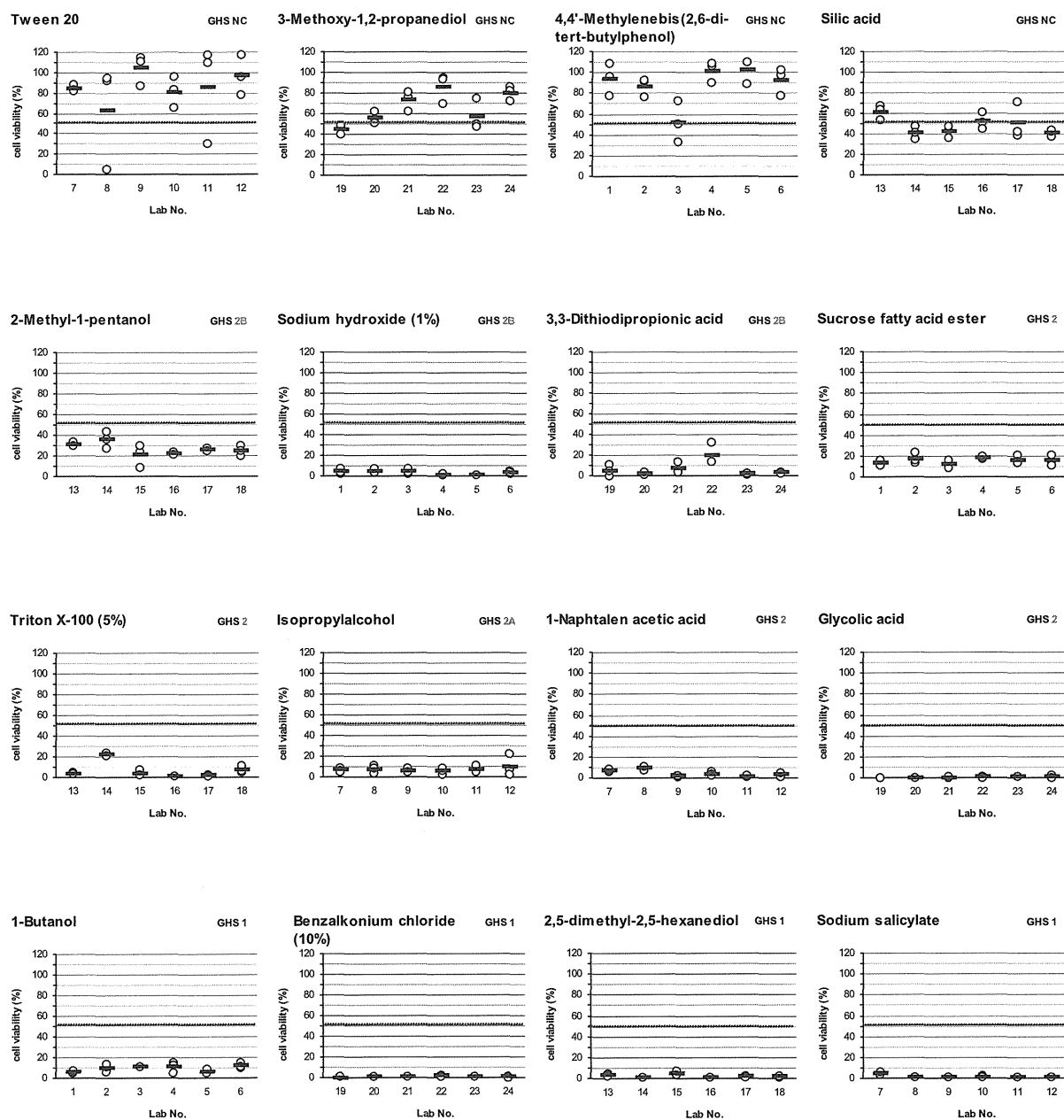


図 2. 本試験 3 回の繰り返し試験における各被験物質の生細胞率

3-3c. 3 回の繰り返し試験における試験施設間の分布 (被験物質)

図 3 には、試験施設間における各被験物質試験セットの生細胞率平均の分布を示す。

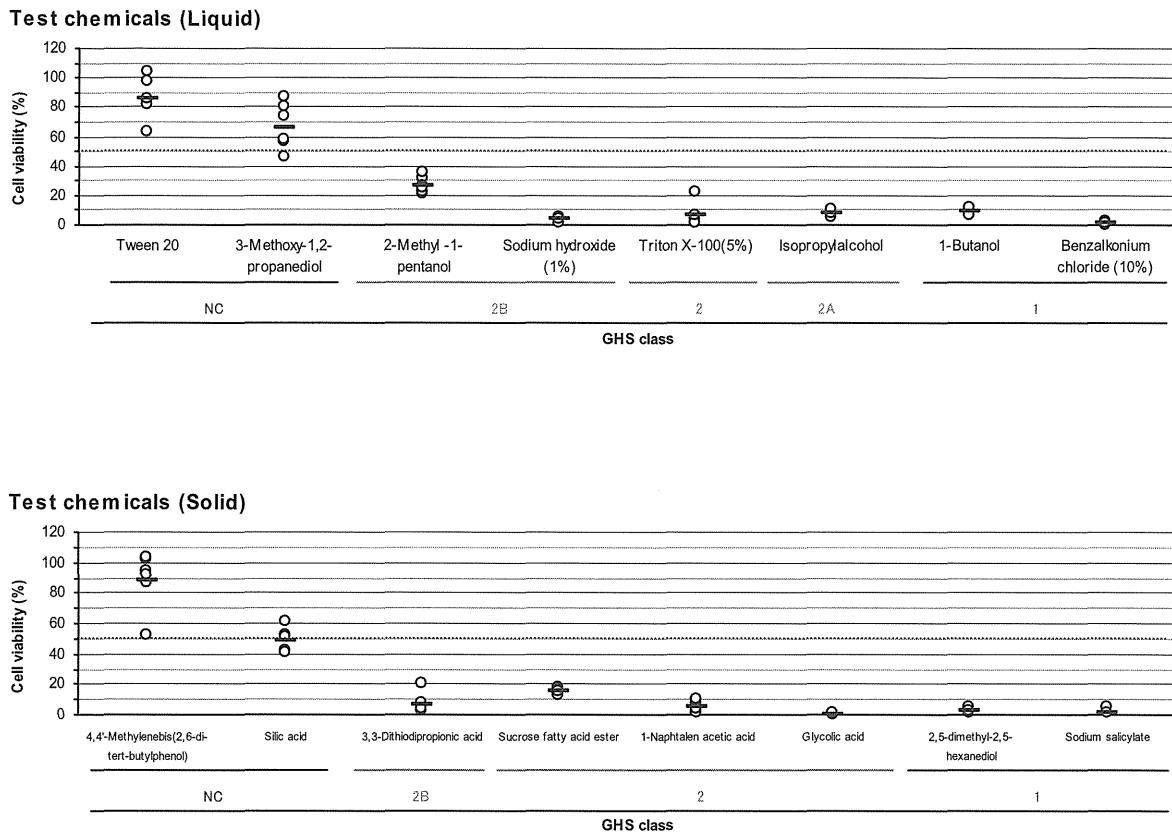


図 3. 被験物質の試験施設間の生細胞率の分布

表 8 には、各被験物質の試験施設間の生細胞率平均の分布データを示す。

表 8. 本試験結果（被験物質）繰り返し試験の結果

液体

GHS	Liquid test chemicals	Cell viability (%)							
		Lab						Mean	SD
		A	B	C	D	E	F		
NC	Tween 20	84.4	63.7	104.5	81.4	86.1	97.4	86.3	14.1
NC	3-Methoxy-1,2-propanediol	45.6	56.1	73.5	86.4	57.7	80.2	66.6	15.9
2B	2-Methyl-1-pentanol	31.4	36.1	20.6	22.2	26.7	25.0	27.0	5.8
2B	Sodium hydroxide (1%)	4.7	4.9	4.6	1.8	1.4	4.1	3.6	1.6
2	Triton X-100(5%)	4.3	22.2	4.4	1.4	1.9	7.2	6.9	7.8
2A	Isopropylalcohol	7.0	8.0	6.8	5.8	7.9	10.6	7.6	1.6
1	1-Butanol	6.2	10.3	11.6	11.0	6.8	12.4	9.7	2.6
1	Benzalkonium chloride (10%)	0.5	1.0	1.5	2.2	1.3	0.9	1.2	0.6

固体

GHS	Solid test chemicals	Cell viability (%)							
		Lab						Mean	SD
		A	B	C	D	E	F		
NC	4,4'-Methylenebis(2,6-di-tert-butylphenol)	94.4	86.8	52.4	101.6	103.3	92.4	88.5	18.7
NC	Stic acid	61.3	41.4	42.5	52.6	50.7	41.2	48.3	8.1
2B	3,3-Dithiodipropionic acid	5.4	2.4	7.7	20.1	2.3	3.5	6.9	6.8
2	Sucrose fatty acid ester	13.7	17.9	13.0	18.3	16.2	15.5	15.7	2.1
2	1-Naphthalen acetic acid	7.3	9.6	2.3	4.3	1.8	3.8	4.9	3.0
2	Glycolic acid	-0.7	0.0	0.5	0.7	1.3	1.7	0.6	0.9
1	2,5-dimethyl-2,5-hexanediol	3.5	1.0	4.9	1.5	2.0	2.3	2.5	1.4
1	Sodium salicylate	5.3	0.8	1.3	1.6	1.0	0.7	1.8	1.8

試験施設間の生細胞率平均 SD が 20%以上となる被験物質はなかった（表 8）。

4. 考察

4-1. 試験の判定について

試験施設 Lab No.3 については、4 回の本試験が実施され、その結果が提出された。本報告では、試験成立となった 3 回の試験結果に基づいて解析した。それ以外の全ての試験は、3 回の本試験が実施され、そのすべての結果が提出された。従って、試験計画に基づいて全ての試験が実施され、報告された。

4-2. 試験内再現性について

各施設の試験毎の 3 組織のデータ（陰性対照、陽性対照、各被験物質）から、試験内の再現性を確認することができた。陰性対照、陽性対照については、72 試験中、試験適合基準外となった試験は 1 試験であり、良好な再現性を確認できた。

被験物質については、Tween 20 において 2 試験、3-Methoxy-1,2-propanediol において 1 試験が生細胞率 SD20%以上となった。

このうち、2 試験は 3 組織の生細胞率のうちの 1 組織の生細胞率が著しく低いことが要因であった。

4-3. 試験間再現性（施設内再現性）について

各施設の 3 繰り返し試験のデータ平均（陰性対照、陽性対照、被験物質）から、試験間（施設内）の再現性を確認することができた。

液体陰性対照の吸光度平均 CV(%)^{脚注)}が 20%を超えた試験施設は 2 試験施設、固体陰性対照については 3 試験施設であった。

被験物質の生細胞率平均 SD が 20%を超えた試験セットは、Tween 20 の 2 試験セット、4,4'-Methylenebis(2,6-di-tert-butylphenol) の 1 試験セットであった。

いずれも 3 試験の生細胞率平均のうちの 1 試験の生細胞率平均が低いことが要因であった。

^{脚注)}陰性対照における吸光度平均 CV(%): 陰性対照生細胞率平均 SD に該当（陰性対照の生細胞率は 100%）

4-4. 施設間再現性について

試験施設間の陽性対照、および被験物質の生細胞率 SD が 20%以上となる物質はなく、施設間再現性は高いことが確認できた。

4-5. 予測性について

今回の共同研究の目的は、LabCyte CORNEA-MODEL 眼刺激性試験の予測性を評価することは含まれておらず、本結果をもとに予測性を考察することはできない。ただし、GHS 区分 2、区分 1 の物質が、全研究施設の全試験でプロトコール通り眼刺激性と予測されたのに対し、GHS 区分外の 4 被験物質のうち、3-Methoxy-1,2-propanediol では 1 試験施設 (Lab No.19) の結果、Silic acid では 3 試験施設 (Lab No.14, Lab No.15, Lab No.18) の結果が、いずれも眼刺激性と偽陽性を示す結果となった。

本共同研究の結果からは、非刺激性物質の予測が偽陽性となりやすい可能性があることを示しており、共同研究参加者間での議論が必要と考えられる。

5. 付録

5-1. 眼刺激性評価の閾値を40%とした場合

被験物質の3回の繰り返し生細胞率平均が40%以下で「眼刺激性」、それ以外の場合には「眼非刺激性」と判定するとした場合の解析結果を下記表に示す。

表9. 本試験結果（被験物質）繰り返し試験の結果:閾値を40%とした場合

Lab No.	Liquid												Solid											
	1-Butanol 1						Sodium hydroxide (1%) 2B						Sucrose fatty acid ester 2						4,4'-Methylenebis(2,6-d-tert-butylphenol) NC					
	Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)					
	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1/R2	R2/R3	R3/R4	Mean	SD	Judge	R1/R2	R2/R3	R3/R4	Mean	SD	Judge
1	4.5	6.8	7.2	6.2	1.5	I	2.6	3.8	7.6	4.7	2.6	I	13.9	11.3	16.0	13.7	2.3	I	97.0	77.4	108.8	94.4	15.9	NI
2	6.2	11.4	13.3	10.3	3.7	I	4.1	3.6	7.1	4.9	1.9	I	13.7	15.8	24.1	17.9	5.5	I	91.4	92.3	76.7	86.8	8.8	NI
3	11.9	11.3	11.6	11.6	0.3	I	2.0	4.2	7.5	4.6	2.8	I	13.6	16.3	9.0	13.0	3.7	I	32.9	51.0	73.4	52.4	20.3	NI
4	5.1	15.4	12.6	11.0	5.3	I	1.0	2.4	1.9	1.8	0.7	I	17.2	18.3	19.2	18.3	1.0	I	106.1	90.2	108.4	101.6	9.9	NI
5	6.5	4.9	9.0	6.8	2.1	I	1.6	1.3	1.2	1.4	0.2	I	20.4	15.0	13.1	16.2	3.8	I	110.5	110.2	89.1	103.3	12.2	NI
6	10.6	14.7	11.8	12.4	2.1	I	2.9	5.0	4.4	4.1	1.1	I	14.3	21.6	10.6	15.5	5.6	I	97.2	102.3	77.7	92.4	13.0	NI

Lab No.	Liquid												Solid											
	Tween 20 NC						Isopropylalcohol 2A						1-Naphtalen acetic acid 2						Sodium salicylate 1					
	Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)					
	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge
7	87.9	82.8	82.6	84.4	3.0	NI	9.0	6.3	5.6	7.0	1.8	I	6.6	7.1	8.0	7.3	0.7	I	4.3	5.6	6.2	5.3	1.0	I
8	4.6	92.2	94.3	63.7	51.2	NI	3.9	10.8	9.2	8.0	3.6	I	7.1	10.7	11.1	9.6	2.2	I	0.7	0.8	0.7	0.8	0.1	I
9	86.9	115.5	111.1	104.5	15.4	NI	6.5	8.7	5.2	6.8	1.8	I	1.8	2.6	2.4	2.3	0.4	I	1.3	1.5	1.0	1.3	0.2	I
10	95.5	65.2	83.5	81.4	15.3	NI	3.0	6.0	8.3	5.8	2.7	I	6.2	4.2	2.7	4.3	1.8	I	1.4	2.0	1.3	1.6	0.4	I
11	30.7	117.4	110.3	86.1	48.2	NI	7.8	4.5	11.3	7.9	3.4	I	1.5	1.3	2.7	1.8	0.8	I	0.9	0.7	1.5	1.0	0.4	I
12	78.6	96.3	117.2	97.4	19.3	NI	7.1	2.7	21.9	10.6	10.1	I	5.4	1.4	4.7	3.8	2.1	I	0.7	0.8	0.7	0.7	0.0	I

Lab No.	Liquid												Solid											
	2-Methyl-1-pentanol 2B						Triton X-100(5%) 2						2,5-dimethyl-2,5-hexanediol 1						Silic acid NC					
	Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)					
	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge
13	34.3	30.0	30.0	31.4	2.5	I	4.5	4.3	4.2	4.3	0.1	I	4.7	3.2	2.7	3.5	1.0	I	67.2	53.2	63.4	61.3	7.2	NI
14	28.0	36.5	43.8	36.1	7.9	I	23.5	21.3	21.8	22.2	1.1	I	1.4	1.0	0.7	1.0	0.3	I	35.6	47.0	41.5	41.4	5.7	NI
15	23.8	8.7	29.4	20.6	10.7	I	3.3	7.4	2.4	4.4	2.6	I	4.0	7.2	3.5	4.9	2.0	I	44.0	35.8	47.6	42.5	6.0	NI
16	21.7	24.0	21.0	22.2	1.6	I	1.6	1.1	1.5	1.4	0.2	I	1.4	1.7	1.4	1.5	0.2	I	51.0	45.4	61.4	52.6	8.1	NI
17	27.2	27.9	25.1	26.7	1.5	I	1.7	2.1	1.8	1.9	0.2	I	2.4	2.1	1.5	2.0	0.4	I	39.1	71.0	42.0	50.7	17.6	NI
18	30.0	20.0	25.0	25.0	5.0	I	5.0	5.6	11.0	7.2	3.3	I	1.6	2.9	2.4	2.3	0.7	I	37.6	42.5	43.4	41.2	3.1	NI

Lab No.	Liquid												Solid											
	Benzalkonium chloride (10%) 1						3-Methoxy-1,2-propanediol NC						Glycolic acid 2						3,3-Dithiodipropionic acid 2B					
	Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)						Cell viability (%)					
	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge	R1	R2	R3	Mean	SD	Judge
19	-0.8	1.4	0.8	0.5	1.1	I	47.9	40.0	48.9	45.6	4.9	NI	-2.4	-0.1	0.3	-0.7	1.4	I	-0.2	11.8	4.6	5.4	6.0	I
20	0.7	1.1	1.2	1.0	0.3	I	54.5	62.1	51.6	56.1	5.4	NI	-0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	I	2.6	1.1	3.5	2.4	1.2	I
21	1.6	1.5	1.5	1.5	0.1	I	76.3	81.6	62.6	73.5	9.8	NI	0.4	0.6	0.6	0.5	0.1	I	5.3	4.3	13.4	7.7	5.0	I
22	2.2	2.5	1.8	2.2	0.4	I	70.6	95.2	93.4	86.4	13.7	NI	1.0	0.7	0.6	0.7	0.2	I	32.0	13.9	14.2	20.1	10.4	I
23	1.6	0.7	1.5	1.3	0.5	I	75.4	50.1	47.7	57.7	15.3	NI	1.2	0.9	1.7	1.3	0.4	I	1.8	2.3	2.8	2.3	0.5	I
24	0.7	1.3	0.6	0.9	0.4	I	85.7	73.0	82.0	80.2	6.5	NI	2.4	2.2	0.6	1.7	1.0	I	3.4	4.1	2.9	3.5	0.6	I

全ての施設で、GHS分類と一致する予測性を示した。

5-2. 眼刺激性試験プロトコルの改良

LabCyte CORNEA-MODEL 眼刺激性試験共同研究結果をもとにしたプロトコルの改良については、実際に共同研究に参加して試験を実施した各試験責任者の意見をもとに議論されるべきである。プロトコルの改良点となりうる、共同研究で明らかとなった課題を下記に示す。

(1) 試験内における変動

組織毎の生細胞率において、一部の試験でばらつき（SD20%以上）が発生した。このばらつきは一部の施設と特定の物質に発生していることから、組織への被験物質の残留が考えられた。この知見に対してプロトコルの改良が必要かどうかの議論が必要である。

(2) 試験間における変動

繰り返し試験の被験物質の生細胞率において、一部の試験セットでばらつき（SD20%以上）が発生した。このばらつきは一部の施設と特定の物質に発生していることから、組織への被験物質の残留が考えられた。この知見に対してプロトコルの改良が必要かどうかの議論が必要である。

(3) WST-8 反応時の振とう条件について

培養条件での振とうは、特別な機器が必要の為、技術講習会から議論となった。振とう機のない試験施設は静置条件で試験が実施された。試験結果からは、振とう条件の有無による施設間の差は発生しておらず、振とう条件は特に必要がないと考えられた。

(4) 予測性における偽陽性判定の可能性について

本共同研究では、GHS 区分外の物質において、一部の試験施設で偽陽性の判定となった。この知見に対してプロトコルかの改良が必要かどうかの議論が必要である。

(5) その他操作上の問題点について

共同研究参加施設からの試験操作上の問題点については、参加施設試験責任者での議論のもとで、その改良案をプロトコルに反映するべきである。

分担研究報告書

ヒトパッチテストの再検討と使用試験

研究分担者 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

【背景・目的】ヒトクローズドパッチテスト (PT) は、皮膚刺激性の評価に用いられている。しかし、皮膚刺激性を評価することにおいて、PT の結果に再現性があるのか、さらに PT の結果と使用テストでの皮膚刺激性表出程度に相関性があるのかについて、これまで詳細な検討がされていない。そこで、市販の外用医薬品を用いて、被験者集団を変えて PT 結果の再現性を確認するとともに、実使用を想定した連続塗布試験を実施し、その関係性より PT が皮膚安全性の予測に有用であるか検討した。

【方法】ヒト背部皮膚において、日本国内で市販されている 55 の外用医薬品を異なる 2 集団に対して、24 時間あるいは 48 時間フィンチャンバーにて閉塞貼付し、除去後 2 時間と 24 時間の皮膚反応を評価し皮膚刺激指数を算出した。次いで PT 皮膚刺激指数の範囲が異なる 6 検体を腕に 3 週間連続塗布し、出現する皮膚症状を観察した。

【結果】別集団に対して実施した PT 皮膚刺激指数は、同程度であった。さらに、PT 皮膚刺激指数と連続塗布試験の皮膚症状出現頻度の間に正の相関関係が見いだされた。

【結論】PT は、再現性のある試験系であり、実使用を想定した連続塗布試験結果との間に相関性を認めることから、市販外用医薬品における皮膚安全性の予測手段になりうることが示唆された。

協力研究者

堀田 琴美 藤田保健衛生大学大学院
医学研究科 研究生
株式会社池田模範堂研究所

大谷 隆夫 刈谷整形外科病院 皮膚科医師
藤田保健衛生大学
医学研究科 研究生

八十島満枝 株式会社池田模範堂研究所
(薬学博士) グループ長・係長

田上 千秋 株式会社池田模範堂研究所

A. 研究目的

日本において、市販されている一般外用薬に配合できる成分や濃度はほぼ限定されており、一般外用薬の承認申請時に要求される資料があ

るものの、既に承認機関である厚生労働省で認められた医薬品成分を配合すれば、局所刺激性などの安全性データ添付は不要な場合が多い¹⁾。そのため、製品の安全性評価は企業が独自に実施して判断しているのが現状であるため、一般外用薬においては、その皮膚安全性評価方法は重要なものとなる。

この安全性評価は、最終的にヒトにおいて確認する必要があり、皮膚に適用する外用剤では、実使用状況を想定した連続塗布の使用テストによって皮膚に対する安全性評価を実施するのが望ましい。しかし被験者の時間拘束や身体負担が大きいため、より簡便な安全性の予測手段が求められる。そこで、本来の目的はアレルギー性接触皮膚炎の原因物質を見つけ病因除去による根治療法を行う診断の手段である PT を応用して、皮膚

安全性の予測手段として利用している²⁾

皮膚に対する安全性は、皮膚反応を段階的に評価し、スコア化に基づき皮膚刺激指数を算出して評価している³⁾。また、皮膚刺激性を評価するためのPTは、20～40名程度の少数の限られた被験者で行われるのが一般的であるが、被験者の遺伝的背景や生活環境などが異なるため個体差が大きいことが懸念される。しかし、皮膚安全性を予測する手段と位置付けるには再現性のある試験系である必要がある。

国外においても、PTを応用した皮膚刺激性の評価がされているが、評価者の肉眼観察による皮膚反応評価であるため、評価者による皮膚反応のばらつき⁴⁾や皮膚反応の評価方法⁵⁾についての検討が成されている。また、ヒト4時間PTと動物実験による皮膚刺激性試験との関係性⁶⁾についての報告もあるが、ヒトPT結果自体の再現性についての検討は行われていない。

また、PT結果と実使用時の皮膚刺激表出程度との関係性については、PTと使用部位との試験部位差による反応性の違いが報告されているが⁷⁾、PTが皮膚安全性を予測する手段として有用であるかどうかは明確にされていない。

そこで今回の研究では、日本国内で市販されている外用医薬品55種について、健常者29名と30名の別集団にそれぞれPTを実施し、皮膚に対する安全性は皮膚反応を段階的にスコア化し、それに基づき算出した皮膚刺激指数にて母集団を変えた場合の再現性を検討した。さらに、PT試験品のうち、皮膚刺激指数の範囲が異なる6種の試験品で腕3週間連続塗布を行い、ヒトPTと実使用を想定した使用テストとの関係性について検討した。

B. 研究方法

1. 対象および試験内容

試験実施に先立ち、対象者に対して説明文書を用いて試験内容を十分に説明した後、被験

者の自由意思に基づく試験参加の同意を文書により得た。なお、本研究は藤田保健衛生大学治験審査委員会およびヒューマ R&D 試験審査委員会の承認を得て実施されている。表1に示す異なる2集団においてPTを実施した。被験者はいずれも、愛知県近隣在住の健常人で、各年代および男女比がほぼ均等になるように割り付けた。なお、2試験の試験間は6ヶ月以内である。

2. 試験薬

被験薬：表2に示す日本国内で市販されている外用医薬品55種

対照薬：表3に示す皮膚刺激性の陽性薬5種および陰性薬2種

3. 方法

アルミフィンチャンバー (Finn Chamber on Scanpor (株) スマートプラクティスジャパン) を用いて、背部皮膚に試験薬を as is で閉塞貼付した。軟膏・クリーム・ローション剤はアルミ皿に直接20mgのせ、液剤はフィンチャンバー専用ろ紙に15 μ L滴下した。試験薬貼付部位は、被験者ごとに10～12検体単位でローテーションさせた。

閉塞貼付24時間後(試験①)または48時間後(試験②)にチャンバーを除去し、除去2時間後および24時間後に皮膚反応を表4に従い判定し、6段階にスコア付した。

4. 判定

表4に示すとおり得られたスコアに評点を設け、各被験者で判定2時点のうち反応の強い方の評点を採用し、各試験品の評点総和を被験者総数で除した商の百分率を試験品の皮膚刺激指数とした。なお、アレルギー反応と確認された被験者の該当する試験品データは、除外して評点に加えなかった。

Table 1 :

	Number of subjects tested	Age of subjects	Time of exposure
Study 1	29 (M 4, F 25)	19~64	48hr
Study 2	30 (M 4, F 26)	21~69	24hr

Table 2 : Topical medicine tested

Group number	Category	Number tested
1	Antipruritic drug (for insect bite, cream)	13
2	Antipruritic drug (for insect bite, liquid)	12
3	Antipruritic drug (for vulva, miliaria)	13
4	Antipruritic drug (for dry skin)	17
	計	55

Table 3 : Controls

0.1% Sodium Lauryl Sulfate solution
0.2% Sodium Lauryl Sulfate solution
2.0% Sodium Laurate solution
0.1% Benzalkonium Chloride solution
5.0% Polyoxyethylene(10) Oleyl Ether solution
Distilled water
White petrolatum

Table 4 : Erythema

Score	Erythema	Point
0	no reaction	0
1	erythema up to 50% of the patch	0.5
2	erythema more than 50% of the patch	1
3	erythema with papular or edematous reaction	2
4	erythema with vesicular reaction	3
5	corrosive reaction (bullae formation, necrosis)	4

【試験方法】：連続塗布試験

1. 対象

試験実施に先立ち、対象者に対して説明文書を用いて試験内容を十分に説明した後、被験者の自由意思に基づく試験参加の同

意を文書により得た。なお、本研究は藤田保健衛生大学治験審査委員会の承認を得て実施されている。

被験者はいずれも健常人で 24~60 歳の 22 例 (男性 10 例、女性 12 例) であった。

2. 試験薬

被験薬のうち、算出された皮膚刺激指数を分類し、指数 60~ の範囲から 1 試験品、指数 30~60 の範囲から 4 試験品、指数 30 以下の範囲から 1 試験品の計 6 試験品とした (有効成分を表 5 に示す)。

3. 方法

被験者の左右上腕内側部それぞれ 3 箇所ずつ (計 6 箇所) に、被験薬を 1 日 2 回 (朝夕)、3 週間連続的に単純塗布した。なお入浴した際は、入浴後に塗布した。

4. 判定

試験期間中、被験者自身で「乾燥」「赤み」「ぶつぶつ」「はれ」「ヒリヒリ」「ほてり」「かゆみ」について、3 : とともある 2 : ある 1 : ややある 0 : ない の 4 段階で評価してもらった。また、その他観察される症状においても記録してもらった。

Table 5-1 : Concentrations of active ingredients (%)

Medicine number	No.1 (gel)	No.2 (liquid)	No.3 (liquid)
Prednisolone acetate	0.125		
Lidocaine hydrochloride	3		
Diphenhydramine		(hydrochloride)2	(hydrochloride)2
urea			
Tocopheryl acetate			
Glycyrrhetic acid			0.1
l-menthol	3		5
dl-camphor			1
Other	Chlorpheniramine maleate(1) benzethonium chloride(0.1) glycol salicylate(2)	Panthenol (1)	

Table 5-2 : Concentrations of active ingredients (%)

Medicine number	No.4 (cream)	No.5 (lotion)	No.6 (liquid)
Prednisolone acetate			
Lidocaine hydrochloride		2	2
Diphenhydramine urea	(hydrochloride)2	1	(hydrochloride)1
Tocopheryl acetate	0.5	0.5	
Glycyrrhetinic acid	0.2	0.2	
l-menthol	0.5	0.5	
dl-camphor			
Other	Isopropyl methylphenol(0.1)	Crotamiton(5)	

【結果】

1. ヒト PT の再現性

試験①および②における各試験品の皮膚刺激指数分布を Fig.1 に、各対照薬の皮膚刺激指数分布を Fig.2 に示した。

各試験品間の皮膚刺激指数は、別集団の PT においてほぼ同程度となった (Fig.1 $y=0.902x-0.5457$ $R=0.9073$ $P<0.01$)。さらに、試験間で貼付時間が異なっても皮膚刺激指数が同程度であった。

対照薬の皮膚刺激指数は、陰性対照薬で 6.7~23.3、陽性対照薬で 24.1~93.1 で、陰性と陽性対照薬の指数範囲は明らかな差があった。また、各試験の 0.2%SLS 溶液の皮膚刺激指数は 53.4、56.7、0.1%SLS 溶液の皮膚刺激指数は 24.1、30 で、皮膚刺激指数に成分濃度依存性を認めた。

Fig.1 : Correlation of skin irritant index between 24hr and 48hr exposure to tested subjects

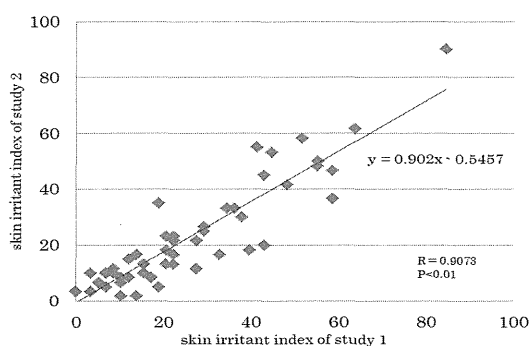
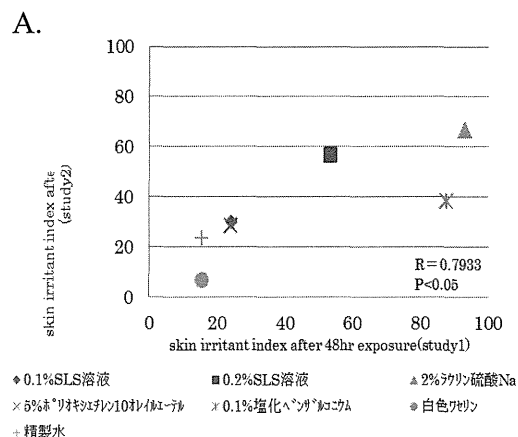


Fig.2 : Correlation of skin irritant index be-

tween the duration of exposure to control agents or between the tested subjects



2.連続塗布試験の成績

22 例の被験者のうち、皮膚症状や感覚を観察した被験者出現者数、観察症状内訳および延べ件数、被験薬の皮膚刺激指数を Table.6 に示した。

試験品を指数 60 以上、指数 30~60、指数 30 以下で分けると、指数の低い範囲から高い範囲にかけて、皮膚症状の出現者数および症状観察延べ件数も高くなり、皮膚刺激指数と皮膚症状出現頻度との間に正の相関関係がみられた (Fig.3-A, B)。

また症状の内訳では、赤み反応が多く、被験者らの報告によると運動や飲酒、気温などによる体温上昇時に一過性 (30 分~1 時間) に赤みが観察されることが多かった (Table.6)。この一過性の赤み反応を除くと、皮膚刺激指数と皮膚症状観察件数の相関性はより高くなった (Fig.3-C)。

試験期間中に 1 例でアレルギー反応の疑いがもたれ、試験開始 2 日後に試験品 No.1 と No.2 を塗布中止とした。また、1 例で試験品 No.1 において、塗布 12 日後よりかゆみ症状を訴え、塗布継続困難と判断したため塗布 14 日後に塗布中止した。

Table.6-1 : Number of skin manifestations

	No.1	No.2	No.3

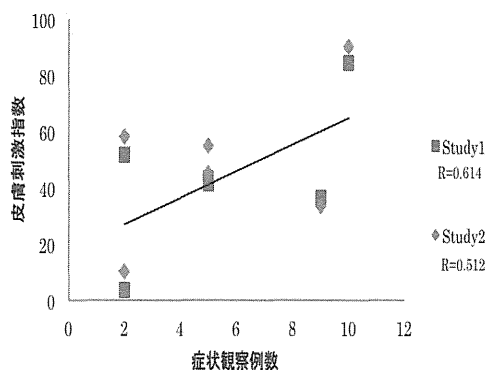
Skin irritation index (Study1/ Study2)	84.5/90	36.3/33.3	43.1/45
Number of subjects	10	9	5
乾燥	0	0	2
赤み	6	1	0
赤み (一過性)	4	12	12
ぶつぶつ	1	2	0
はれ	0	0	0
ひりひり	2	4	1
ほてり	0	0	0
かゆみ	3	0	0
その他：皮むけ	4	1	0
その他：色素沈着*	1	0	1
Total number of symptoms observed	21	20	16

Table.6-2 : Number of skin manifestations

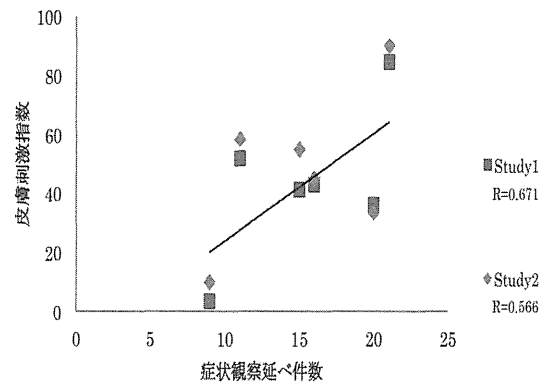
	No.4	No.5	No.6
Skin irritation index (Study1/ Study2)	41.4/55	51.7/58.3	3.4/10
Number of subjects	5	2	2
乾燥	0	1	0
赤み	2	1	1
赤み (一過性)	8	9	7
ぶつぶつ	0	0	0
はれ	0	0	0
ひりひり	4	0	1
ほてり	1	0	0
かゆみ	0	0	0
その他：皮むけ	0	0	0
その他：色素沈着*	0	0	0
Total number of symptoms observed	15	11	9

※被験者観察により、色素沈着のような痕残りが気になったというコメントより

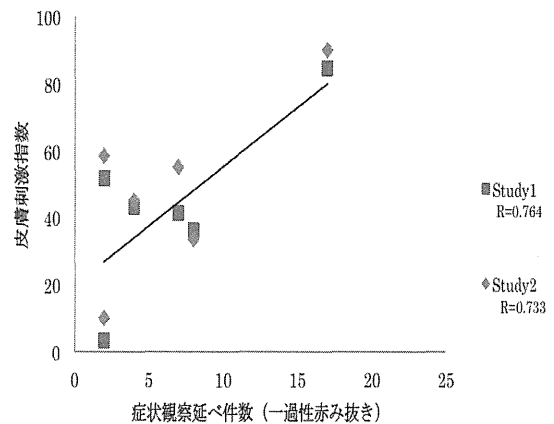
Fig.3



B



C



D. 考察

従来より、PT を化粧品や医薬部外品、医薬品の皮膚刺激を評価する方法として皮膚安全性の予知テストとして利用しているが¹⁾²⁾、PT 評価の再現性や実使用時の皮膚刺激性表出程度と関係性があるのかについての詳細は検討されていない。

今回 55 の試験品および 7 の対照薬を、それぞれ 29 例と 30 例の別集団で PT を実施したところ（閉塞貼付時間は 24 時間と 48 時間）、試験間の皮膚刺激指数はほぼ同程度となった。

このことから、皮膚反応をスコア化して算出した皮膚刺激指数によるヒト PT 評価は、遺伝的背景や生活環境などが異なった 30 例程度の被験者集団においても、再現性のとれる試験系であることが示唆された。

また、陽性と陰性対照薬において皮膚刺激指数の明らかな差が確認され、SLS 溶液の結果からは、濃度依存的な刺激強度の差を皮膚刺激指数で捉えることができた。

これらのことから、ヒト PT は、刺激惹起性を反映し、刺激強度を感度よく検出できることが示唆され、本研究においてヒト PT の試験系の信頼性が得られる重要なことが検証された。

なお、閉塞貼付時間は 24 時間と 48 時間で皮膚刺激反応にほとんど差がないことが示唆されたため、被験者や試験施行者の負担や QOL を考え、24 時間の貼付時間による刺激性の評価に問題がないと考えられた。

また、一部被験薬にて 3 週間の連続塗布試験を実施したところ、PT の皮膚刺激指数の高さと、使用テストの皮膚症状の出現者数や観察延べ件数の高さとの間に正の相関性があることが確認された。さらにその相関性は、観察された一過性の赤み反応を除くとより高くなった。この一過性の赤み反応は体温上昇時に出現して 30 分～1 時間程度で消失し、被験者自身に刺激性と認識されていないことから、炎症性細胞の浸潤は伴っていない一過性の血管拡張作用ではないかと推察される。

これらのことから、ヒト PT は実使用を想定した連続塗布試験前の皮膚安全性を予測する手段として有用であることが示唆された。

ただし、本研究の連続塗布試験において一過性の赤み反応が観察されたことから、特に有効成分を含む市販医薬品においては、PT で観察される紅斑反応には炎症性細胞の浸潤を伴う刺激反応と血管拡張反応が含まれる可能性が考えられた。

E. 結論

皮膚刺激指数により皮膚安全性の評価をするヒト PT は、再現性ある試験系であり、刺激強度を感度よく検出できることが示唆された。また、皮膚刺激指数の範囲と使用試験を想定した連続塗布試験の皮膚症状出現件数との相関性は高く、ヒト PT は皮膚安全性を予測する手段として有用なことが示唆された。

【参考文献】

- 1) 医薬品製造販売指針 2010, 一般社団法人 レギュラトリーサイエンス学会/監
- 2) 須貝哲郎, 接触皮膚炎とパッチテスト, 皮膚, 1977;19(2);210-222.
- 3) 須貝哲郎, 予知パッチテストにおける残留刺激率, 皮膚, 1985;27(4);793-803.
- 4) Basketter D, Visual assessment of human skin irritation: a sensitive and reproducible tool, *Contact Dermatitis*, 1997;37;218-220.
- 5) Mehling A, Interlaboratory studies with a proposed patch test design to evaluate the irritation potential of surfactants, *Contact Dermatitis*, 2010;62;157-164.
 - Miranda A, *Contact Dermatitis*, 2011
 - Jirova D, *Contact Dermatitis*, 2010
- 6) Basketter D, Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test, *Contact Dermatitis*, 2004;51;1-4.
 - Jirova D, Comparison of human skin irritation patch test data with in vitro skin irritation assays and animal data, *Contact Dermatitis*, 2010; 62; 109-116.
- 7) Basketter D, Patch tests versus use tests in skin irritation risk assessment, *Contact Dermatitis*, 1998;39;252-256.
 - Akiyo S, *J Environ Dermatol Cuta Allergol*, 2009

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
論文発表

1. Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol., *Contact Dermatitis* 2012. 66(1):51-2.
2. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. *Dermati-*

tis. Contact Dermatitis 2012. 66(1):51-2.

3. 鈴木 加余子, 松永 佳世子, 矢上 晶子, 足立 厚子, 伊藤 正俊, 乾 重樹, 宇宿 一成, 海老原 全, 大磯 直毅, 岡 恵子, 河合 敬一, 鹿庭 正昭, 関東 裕美, 佐々木 和実, 杉浦 真理子, 杉山 真理子, 大迫 順子, 高山 かおる, 角田 孝彦, 尾藤 利憲, 中田 土起丈, 西岡 和恵, 堀川 達弥, 横関 博雄. ジャパニーズスタンダードアレルギー(1994)の2005年度~2007年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー(2008)の2009年度陽性率. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 2012. 6(2):Page67-84.
4. 西村 景子, 矢上 晶子, 松永 佳世子. 食物アレルギーupdate (case 05)カシューナッツアレルギーの1例. Visual Dermatology 2012. 11(3):302-303.
5. 8. 西村 景子, 佐野 晶代, 松永 佳世子. 多種類の野菜・果物に症状を呈した花粉・食物アレルギー症候群の1例. Visual Dermatology 2012. 11(3):300-301.

国外学会

1. Matsunaga K: immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11 th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Malmo, Sweden. 2012.6.15
2. Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, Takeoka S, Takahashi C, Mashima Y, Miyawaki M, Hirose O, Yamada S, Nakata S, Matsunaga K: Contorol factor of cutaneous Propionibacterium acnes. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan. 2012.12.7

国内学会

1) 学術大会

1. 松永佳世子: 男性皮膚科医必見! 日常診療に役立つスキンケアアイテムの正しい使い方. 第28回日本臨床皮膚科医師会総会・臨床学術大会. 2012.4.21
2. 中村政志, 矢上晶子, 太田理会, 松永佳世子: 加水分解コムギ末による小麦アレルギーの原因解析. 第37回日本香粧品学会. 2012.6.7
3. 小林東, 矢上晶子, 太田理会, 佐野晶代, 松永佳世子: グルパール231含有ハムにより症状が誘発された加水分解小麦末含有石鹼使用者の一例. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
4. 佐野昌代, 矢上晶子, 太田理会, 小林東, 西村景子, 有馬豪, 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼により感作された小麦アレルギー103例の経時的変化の検討. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
5. 松永佳世子: パッチテスト試薬2012共同研究中間報告. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
6. 中村政志, 矢上晶子, 原和宏, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
7. 矢上晶子, 中村政志, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 茶のしずく石鹼に含まれる加水分解コムギ末感作により生じた経口小麦アレルギーにおいて重要なアレルギーはグルパール19Sである. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会.

- 2012.7.13
8. 森田雄介、矢上晶子、鈴木加余子、西村景子、佐野晶代、松永佳世子: 藤田保健衛生大学におけるゴム関連アレルギーおよびゴム製品陽性例. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
 9. 安部正通、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子、立松茂登子: 最近経験したラテックスアレルギーの4例. 第17回ラテックスアレルギー研究会. 2012.7.29
 10. 西村景子、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子: 皮膚の色調にトラブルを有する患者を対象にしたメディカルメイクアップ外来の有用性. 第30回日本美容皮膚科学会総会. 2012.8.18
 11. 松永佳世子: 化粧品は安全か? -加水分解コムギ末含有石鹼によるコムギアレルギーに学ぶ-. 第30回日本美容皮膚科学会総会. 2012.8.18
 12. 松永佳世子: 閉経後女性の肌の老化に対する大豆由来サプリメント エクオールの効果. 第30回日本美容皮膚科学会総会. 2012.8.18
 13. 伊佐見真実子、鶴田京子、松永佳世子: 市販外用薬に含有されたクロタミトンによる接触皮膚炎の1例. 第261回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.9.23
 14. 高橋正幸、矢上晶子、森田雄介、佐野晶代、小島波尾、松永佳世子: パッチテストでヘアダイによる接触皮膚炎が明らかになった1例. 第261回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.9.23
 15. 安部正通、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子: ラテックスアレルギーの2例. 第261回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.9.23
 16. 中村政志、矢上晶子、佐野晶代、小林東、松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの診断方法の構築と発症機序の解析. 藤田学園医学会 第44回総会. 2012.10.4
 17. 矢上晶子、松永佳世子: 意外と多いかぶれとアレルギー. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012.10.28
 18. 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギーから学んだこと. 第12回喘息 Early Intervention 研究会. 2012.11.10
 19. 鈴木加余子、森田雄介、高橋正幸、田中紅、佐野晶代、有馬豪、矢上晶子、松永佳世子: 藤田保健衛生大学における金属パッチテスト結果. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29
 20. 杉山晃子、岸川禮子、西江温子、下田照文、岩永知秋、西間三馨、島田清隆、古江増隆、田辺創一、千貫祐子、森田栄伸、福富友馬、中村政志、松永佳世子: 加水分解コムギにより生じたWDEIAにおける負荷検査の結果と有用性. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29
 21. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸: 加水分解小麦末による全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29
 22. 合原みち、森田雄介、佐々木良輔、佐野晶代、矢上晶子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、鈴木加余子、松永佳世子: 当科で経験した連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の4例. 第262回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.12.2

2) 国内講演会

1. 松永佳世子: アトピー性皮膚炎の治療～外用療法を中心に～. アトピー性皮膚炎学術講演会 in 弘前. 2012.4.7
2. 松永佳世子: 皮膚アレルギー茶のしずく石鹼による小麦アレルギーと化粧品による接触皮膚炎. 第 9 回高皮膚疾患診療懇話会. 2012.4.12
3. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か～茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーからわかったこと～. 日本産業皮膚衛生協会 特別講演会. 2012.5.18
4. 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの実際. 第 37 回和歌山県皮膚科医会学術講演会. 2012.6.23
5. 松永佳世子: プリックテスト・パッチテストの実際とその適応となる疾患. 第 6 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012.8.4
6. 松永佳世子: ラテックスアレルギー. 第 6 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012.8.
7. 松永佳世子: プロトピック軟膏の上手な使い方. プロトピック軟膏小児用発売 10 周年記念講演会. 2012.11.17
8. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼による即時型小麦アレルギーから学んだこと. 皮膚アレルギー up date . 2013.1.19

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
すべてなし

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)
国際協調を重視した化粧品・医薬部外品における安全性試験法の再評価に関する研究

分担研究報告書

使用試験の情報管理統括に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

化粧品・医薬部外品においては、情報収取量が医薬品・医療機器に比較して少なく、そのため副作用情報が発覚しにくい現状がある。我々は、2種類（Google Apps および Office365）の web アプリケーションを用いて医師が化粧品・医薬部外品による副作用情報を発信・共有するシステムを作成し、その特徴をアクセサビリティ、セキュリティおよび保存性の観点から比較した。

アクセサビリティについて双方とも利用可能な形態は同様であり、セキュリティについてはサイト構成の視認性に優れた Office365、操作性についてもサイトの同一領域内に画像を保存できる Office365 が優位であり、副作用の情報収集に特化した使用法においては、現状では Office365 が最適であると考えられた。

A. 研究目的

我々は昨年度、クラウドコンピューティングのサービス形態としてアプリケーションソフトウェアを含んだ Google Apps (Google 社製) と Office 365 (Microsoft 社製) の2つのアプリケーションを用い、それぞれの副作用情報入力サイトを作成することで、インターネットを用いた化粧品・医薬部外品の副作用情報を医師間で共有するためのシステムのあり方とその構築方法について検討した。操作性、拡張性またセキュリティの面から、副作用情報の収集など、Office 365 は離れた場所で働く医療者がクラウド上のグループウェアを利用する上で有用と考えられた。

折しも、2011年に小麦由来成分を含む石鹼の使用者にアレルギー反応が確認され、170名以上が重篤な症状を示した。この事案について、2012年に日本アレルギー学会と我々は協働で副作用の情報共有サイトを作成し、全国180余りの医療機関から症例情報を収集する機会を得ることができた。この副作用情報収集サイ

トの運用を通して得られる新たな知見は、今後のICTと医療を結んだ情報サイトの構築に大いに貢献するものと考えた。また、我々は同様のシステムを用いたいくつかのサーベイランスを行っており、これらからもたらされる検討結果も今後の医療情報サイトの在り方について示唆を与えうるものと考えた。

本年度の研究では、Office 365により作成された茶のしずく石鹼の副作用情報共有サイトの運用を通じて、利用状況の詳細な調査、また他のサーベイランスに応用した際の拡張性の調査を行った。

B. 研究方法

1. 茶のしずく石鹼の副作用情報サイトの作成と運用

Microsoft Office 365上で運営されるクラウドサービスを利用し症例情報収集システムを構築した。グループウェアはShare point 2010を用い、症例登録用のポータルサイトを作成した。データ入力、手書きの症例登録用紙と同

形式のテンプレートを作成した。データは全て匿名化し、必要に応じてSSL通信を利用した。入力者自身の登録情報以外の閲覧ができないような権限管理を行い、2名のID取得者のみが全てのデータを閲覧およびダウンロード可能とした。事務局では毎月全ての報告結果をエクセルファイルにダウンロードして集計し、Share Point上に作成された一般公開サイトにて公表した。さらに、日本アレルギー学会のホームページ（HP）からもリンクし情報開示に心掛けた。

ID管理は、既存のフリーメールアドレス（ホットメール）を利用することで、IDおよびパスワードの管理を簡略化した。サイト入力が困難な施設に対しては、メールもしくはFaxを利用し、事務局でシステムに入力した。

調査対象：日本アレルギー学会の会員の内、「旧茶のしずく」石鹼に含まれる加水分解小麦による皮膚アレルギーおよび小麦関連アレルギー疾患患者の診療を経験した医師とした。

診断基準：日本アレルギー学会に設置された特別委員会において診断基準を策定しHP上で公開した。

2.サーベイランスへの応用（方法）

日本アレルギー・接触皮膚炎学会との協働により行う予定である接触皮膚炎症例の調査として、接触皮膚炎症例調査サイトを試験的に作成した。従来は手書きで作成した用紙を回収し、事務局で入力作業をしていたが、インターネット上に設置した入力フォームから直接入力できる様に設定した。

また、鈴鹿医療科学大学との協働により Cardio Toco Gram（CTG:胎児心拍陣痛図）の判定について、既に臨床応用が始まっているGE社製自動判読装置 Trium®と人間による判読、評価との乖離について、インターネットを用いた多施設共同研究にてその可能性を検討した。具体的には38～41週の正常産婦28人の分娩経過中の胎児心拍数波形記録（CTG図）をサイト内に提示し、医師が判別結果を回答するwebシステムを構築した。結果は5段階レベル分類判読とし、多施設の評価者間での回答の一致率および機械判定との差を検討した。

C. 研究結果

1.茶のしずく石鹼の副作用情報サイトの作成と運用

2012年4月にサイトを公開し、半年間で

1,540の確定症例を得ることができた。2013年1月20時点では、全国47都道府県の施設より1769名の確実例が登録され、内訳は女性1694例（95.8%） 男性75例（4.2%）であった。発症年齢は1歳男児から93歳女性までであり、40代にピークがあった。

都道府県別陽性症例数を図1に示した。横軸を県単位の登録患者数別に並べた棒グラフに、各都道府県の石鹼販売個数を重ねた結果、登録患者数は福岡県がトップで214例、次いで広島県106例、第3位は東京都101例、第4位は愛知県97例であった。

月別の登録件数は、登録開始時に310症例を記録し、その後6か月後である8月にピーク（366症例）を迎え、その後は減少傾向を示している。

登録システムの利用状況は、登録症例数がピークとなった2012年8月時点では51%の施設が自己施設内で登録したが、残りの49%で事務局が代行登録した（図2）。しかし、事務局に登録を依頼した施設の殆どは数症例であったため、全体の72%の症例は各施設によって登録された（図3）。

2.サーベイランスへの応用（結果）

①日本接触皮膚炎学会との協働による症例の調査（図4）入力フォーマットを決定し、データ収集が可能であることを確認した。これらのデータの多くはネガティブである場合が多いため、デフォルト値をネガティブにすることで入力手間が削減できる可能性が示唆された。

②鈴鹿医療科学大学との協働によるCTG図の判読の調査（図5）。CTGの判定は、一人当たり400枚を超えるチャートに回答する必要があった。18人の回答者が7200枚ものチャートを2週間で入力し結果は自動集計された。ただし、今回利用したシステムでは一つのフォルダーで5000件程度しか管理できないことが判明した。研究結果としては、機械判定は医師判定より過剰に帝王切開を促すことが判明した。

D. 考察

今回クラウドアプリケーションを利用することで開発時間を短縮することが可能となった。さらに、入力が開始されてからもシステムの改変を行いながらチームサイトを入力ツールとして活用することができた。例えば、茶のしずく石鹼に関するサイトでは、全国243施設

の専門医が ID を取得したことで、今後発症する可能性にあるアレルギーや既に紙ベースで調査されているアレルギー情報の収集を一元的に管理できるプラットフォームを作ることが可能となった。

サーベイランスの実験サイトの内、接触皮膚炎の事例では、入力データが多くても、ネガティブという結果が多い情報ではデフォルト値をネガティブに設定することで入力操作を簡略化できることが示唆された。さらに、入力データは個人毎に管理できるため、被験者の発生時に入力が可能となった。その結果、入力日に一括してデータを入力する必要がなくなり、日常業務の中での情報収集が可能となることが示唆された。

CTG の実験サイトでは、多施設の医師が多量のデータを解析し入力しなければならない環境が発生した。しかし、一括して全ての入力をする必要がないため、研究に参加しやすくなることが解った。また、一度入力した後にデータの改修をできないような設定としたことで、判定の揺れを後から変更することを抑制できた。このことは、e-ラーニング等のテストにも応用できることが示唆された。

しかし、その一方で、クラウドアプリケーションと連携するクライアント側の通信環境や機器のスペックが合わないなどの問題も解った。クラウドサーバーを用いたシステムでは、高容量のデータ通信を避けるため、クライアント側（利用者の PC）のソフトウェアを利用してデータ処理を行うため、データの転送速度よりクライアント側 PC の計算速度が間に合わな

いことでデータ送信エラーが発生していた。また、一度に取り扱えるファイル数の限界があることや、登録症例数が少ない施設では、入力するより Fax 等で送信する方が簡単である場合も多かった。

今回、これらの問題を解決し、本システムの開発で得られた専門医のネットワークを生かした研究につなげたいと考えている。また、システム上の問題点は、データ集積のアルゴリズムを変更する等の技術を用いて解決し、更なる使用試験の情報管理手法として確立したいと考える。

E. 結論

本研究では、Office365 を用いて茶のしづく石鹸による副作用の情報共有サイトを作成し、利用状況を調査した。またサーベイランスへの応用として接触皮膚炎症例調査サイト、CTG 図の判別調査サイトを作成し、使用試験の情報管理システムとしての有用性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願。登録状況

なし

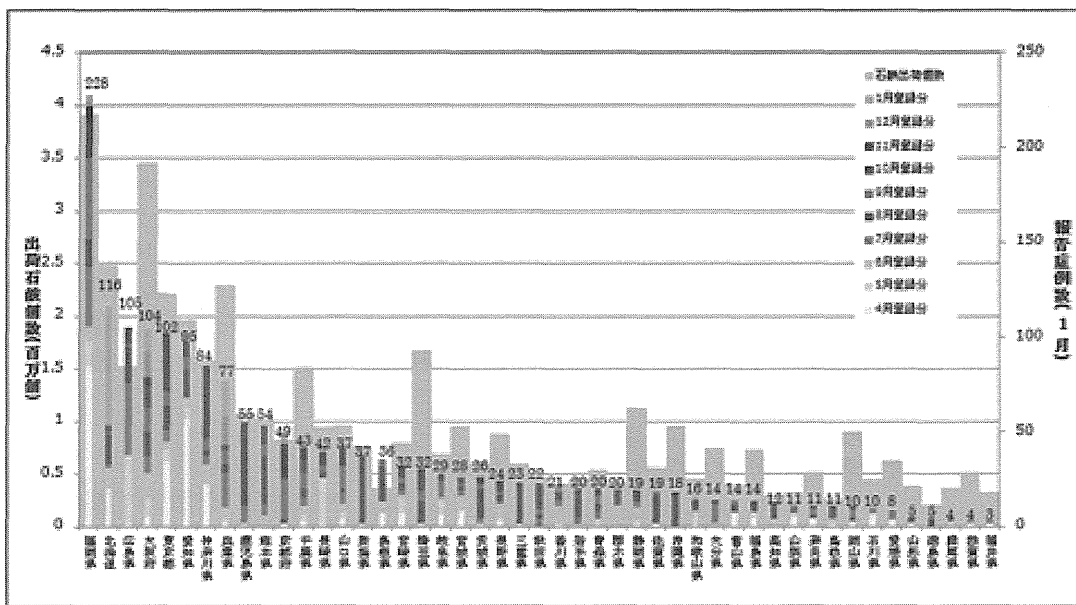


図 1. 都道府県別の発症患者数と石鹼の販売個数

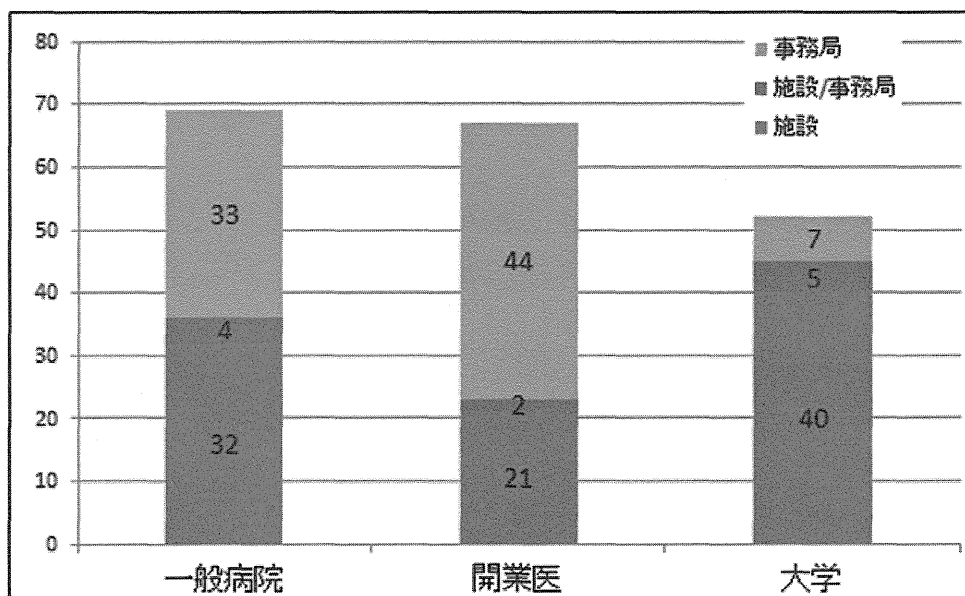


図 2. サイト登録協力施設数

2012年8月の時点で総登録施設数は188施設であった。