

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。

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。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。

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。

### C-3-5)使用試験の情報管理統括に関する研究

#### C-3-5-1) 副作用情報共有サイトに用いるアプリケーションの検討

両社ともクラウドコンピュータ上に存在するソフトウェアを用いて情報を共有する仕組みであり、利用する機器は携帯電話、スマートフォン、タブレット端末、デスクトップPCで利用が可能であった。

操作性については、Office 365 では手書きの書類をそのまま利用して入力フォームを作成でき、サイト内のスペースを有効に活用した画面構成を設定することができた。また、入力した情報は1被験者1ファイルとしてライブラリに保存されているため、そのライブラリを呼び出すことで入力者自身が容易に修正することが可能であった。一方、Google Apps によるサイトの作成では、入力項目を並行して配置できず、入力項目が多い場合は画面をスクロールして入力を行う必要があった。サイトの修正を行う場合は、入力した内容をそのまま修正することは不可能であった。

自動集計・グラフ化においては、Office 365 は目的に応じて抽出した内容をグラフ化することができた。Google Apps においても予め規定された集計フォームのみをグラフ化することが可能であったが、設定が複雑で利用者が容易に表示グラフを作ることが困難であった。

画像のアップロードに関するセキュリテ

ィについては、Office 365 ではサイトの同一領域内に情報が保存されるため、他の者が閲覧することは不可能であった。Google Apps を利用した場合、見かけ上、作成したサイトで画像のアップロードを行うことはできるが、画像は Google 社のファイル管理サイト：Picasa (<http://picasa.google.com/>) に保存される設定となっていることが明らかとなった。

一般サイトとグループサイトの階層化（ID、Pass など）については、Office365 の ID およびパスワードは有料の専用アドレスを用いる必要があったが、閲覧者にはホットメールといわれるフリーメールアドレスを提供することで利用可能であり、拡張性を考慮した Office Soft（word、Excel、Power point など）のライセンス利用が可能であった。一方、Google Apps では、サイトの ID およびパスワードは無料の g-メールアドレスを用いていた。

サイトの階層化については、両者に大きな差はみられなかった。

#### C-3-5-2)副作用情報共有サイトの構築と運営

2012年4月のサイトの公開から半年間で1,540の確定症例を得た。現在までに、全国47都道府県の施設より1769名の確実例が登録された（2013年1月20時点）。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歳代にピークが示された。

県単位の登録患者数別と各都道府県の石鹸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。この結果から、販売個数が多いに関わらず症例数の少ない県が見受けられ、潜在的な患者が存在することが示唆された。月別の登録件数では、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た。

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。しかし、事務局に登録を依頼した施設の殆どは症例数が少なかったため、全体の72%の症例は各

施設によって登録されたことが明らかとなった。

#### C-3-5-3)サーベイランスへの応用

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会との協働による症例の調査では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た。

鈴鹿医療科学大学との協働による CTG 図の判読の調査では、CTG 図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 件程度しか表示できないことが判明した。

#### D. 考察

国内外の代替法に関する情勢は急速に変化しており、関連情報を継続的に収集分析し、その結果を公表していくことは、本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進するうえで必要と考えられる。

本研究班で取り上げた皮膚透過性、眼刺激性、光毒性は試験法が開発され、バリデーションが実施されている。バリデーションによる試験法の評価を適切に実施することはもちろん重要であるが、その過程で得られた試験法の問題点を解決するために試験法を改良することも重要である。本研究班では、各分野の試験法の問題点を明確にし、解決につなげる研究を実施できた。

#### E. 結論

1) 動物実験を行った原料を配合する化粧品の EU における販売が禁止される 2013 年 3 月の延期問題に関連して、欧州委員会保健衛生担当理事や Cosmetics Europe の意見の公表など、様々な論議があったものの、変更なく決着の時が近づいている。

国際協調の観点からは、2012 年 7 月 10～13 日にワシントン DC (米国) で開催された第 6 回化粧品規制協力国際会議(ICCR)において、動物実験代替法と共に安全性評価のためのコンピューター予測モデルに関するトピックにも焦点があてられ、ワーキ

ンググループが設立された。

代替法の開発と評価の観点からは、2012 年 4 月 26 日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課から、「皮膚感作性試験代替法及び光毒性代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて」の事務連絡が発出されたことが 2012 年のトピックとして第一に挙げられる。これにより代替法の公的な利用が実質的に示された。

感作性試験代替法について、EURL ECVAM では *in vitro* 感作性試験代替法として DPRA、h-CLAT 及び MUSST のプレバリデーションが進められている。DPRA についてはすでに評価が終了し、ESAC による Peer Review が開始された。一方、日本では複数の *in vitro* 法を組み合わせた評価体系の構築を目指すワーキンググループが日本化粧品工業連合会の動物実験代替専門委員会内に組織された。

反復投与毒性試験代替法については、2011 年 1 月から開始された EU における研究プログラム SEURAT-1 は 2 年目を迎え、プログラム内の各プロジェクトの研究に進展が認められた。

代替法の開発と評価は、非常に長い年月を要するためガイドラインとして文書化された場合は別として、単年度では明確にその全貌を捉えることは困難である。したがって、本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進し、さらには今後の国際協調への参考情報とするためには、関連する国際情勢の調査と解析を継続して実施し、積み重ねていく必要があると考える。

2) 皮膚刺激性試験代替法 LabCyte EPI-MODEL24 を用いた方法および眼刺激性試験代替法 STE 法のバリデーション結果を受け、両バリデーション報告書を OECD 事務局に提出した。

3) 水溶性物質の EpiDerm の生きた表皮・真皮中濃度はヘアレスラット皮膚より著しく高い値を示したことから、3 次元培養ヒト皮膚モデルの脆弱な皮膚角層バリアの影響による動物皮膚との皮膚中濃度の違いが false positive の原因であることが確認された。

脂溶性エステル物質では、皮内代謝産物の生きた表皮・真皮中濃度が EpiDerm で低い値を示したことから、動物皮膚との皮内

カルボキシエステルゼ活性および化学物質の透過速度の違いによる皮膚中濃度の違いが false negative の一要因であると考えられた。また、皮膚透過実験より得られた各種パラメータを用いることで薬物の皮膚中濃度を計算できることが明らかとなった。本研究結果から、3次元培養皮膚モデルにて、false-positive/-negative を生じる薬物の性質が明らかとなり、3Rs を配慮した薬物の安全性を評価するためには、3次元培養ヒト皮膚モデルの特徴を理解して行う必要があると考えられた。

4) 眼刺激性試験代替法として、短時間暴露 (STE) 法のバリデーションを実施し、バリデーション報告書を OECD 事務局に提出した。SIRC-CVS アッセイのバリデーションにより、施設内・施設間再現性の高い方法であることが確認できた。一方、LabCyte CORNEA-MODEL24 を用いた眼刺激性試験代替法については、共同研究によりプロトコルの問題点を確認できた。

5) 角膜上皮細胞の不死化細胞 (iHCE-NY) 正常ヒト角膜輪部組織から分離培養した HCE を用いて、ウイルスベクターを用いることなく、世界で初めて角膜上皮細胞の不死化細胞 (iHCE-NY) の作出に成功した。

SV40 Large T Ag 遺伝子 (Simian virus : SV40) は、サルを宿主とするポリオマウイルスであり、アカゲザルの腎臓の細胞から分離された。不死化遺伝子 SV40-T 抗原は、細胞周期を制御する働きを持つ癌抑制遺伝子 p53 の働きを阻害し、結果として細胞の増殖を促す作用を持つと考えられている。本研究において、SV40 の導入によって、プロテオミクスの結果ではドラスティックな変化はないことが分かった。

6) ROS アッセイは光化学的反応性を指標として光毒性リスクを予測するツールとしてその有用性が期待できる。バリデーションにより、使用する solar simulator が異なっても、適切にキャリブレーションすることによって信頼性の高い光安全性評価に用いることができるものとする。

7) micellar ROS assay と ROS assay を戦略的に実施することによって化合物適用範囲が拡大し、これまでに ROS assay で評価が困難であった化合物の光毒性リスク評価を可能にするものと期待する。

8) ヒトパッチテストについては、陽性コ

ントロールおよび陰性コントロールを置いた健常人の予知パッチテストを施行し、パネル間の易被刺激性の指標に有用である可能性が示唆された。

9) 使用試験については、安全性の検討項目も試験により異なっていた。安全性について、より合理的な使用試験を行うシステムの開発が必要である。携帯電話を利用した管理システムを試作し、携帯メールによる副作用情報収集システムを用いた臨床試験は有用かつ実用性があると結論した。

10) 皮膚刺激指数により皮膚安全性の評価をするヒトパッチテストは、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、ヒトパッチテスト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。

11) インターネットを用いた使用試験の情報管理統括法は、クライアント側の環境や機器の性能に依存することも確認され、現時点では Fax 送信などの併用も考えるべきである。しかし、これらの欠点を考慮しても従来の紙媒体の手法に比較して極めて優れており、今後の情報管理には欠かすことのできないシステムであるとする。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kojima, H.: Commentary to the Discussion on Topics 3, " In Vitro Test Approaches with Better Predictivity" at the 5th International Workshop on Genotoxicity Testing, Genes and Environment, 32(2), 40-42 (2010)
- 2) 小島肇夫: 総合評価の方法、有用性化粧品処方とその活用、鈴木正人監修、シーエムシー出版、東京、pp.147-151 (2010)
- 3) Kojima, H, Takeyoshi, M, Sozu, T, Awogi, T, Arima, K, Idehara, K, Ikarashi, Y, Kanazawa, Y, Maki, E, Omori, T, Yuasa, A, Yoshimura, I.: Inter-laboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation. J Appl Toxicol. 31(1)63-74 (2010)
- 4) Yamamoto, N, Hirano, K, Kojima, H, Sumitomo, M, Yamashita, H, Ayaki, M, Taniguchi, K, Tanikawa, A, Horiguchi, M.: Cultured human corneal epithelial stem/progenitor cells derived from the

- corneal limbus. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 46(9):774-80 (2010)
- 5) Kojima, H.: 3Rs Activities in Japan, AVLR8 Alternative Testing strategies, Progress report 2010, 266 (2010)
  - 6) 小島肇夫, パイロジェン試験、大阪医薬品協会 会報第 745 号 31-63 (2011)
  - 7) 小島肇夫: 動物実験代替法の現状と展望、創薬研究のストラテジー、pp.41-48、株式会社金芳堂、東京 (2011)
  - 8) 小島肇夫: 動物実験の 3R における国内外の動向、ドージンニュース No.138、1-9 (2011)
  - 9) 柘植英哉、森充生、大庭澄明、大内正、寺田三郎、五島隆志、田邊豊重、山影康次、田中憲穂、渡辺美香、畔上二郎、大向英夫、小島肇、平成 21 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告、輸液用ゴム栓試験法の見直し (第 3 報) -細胞毒性試験法の検討-、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42 (3) 258-271 (2011)
  - 10) 小島肇夫: 動物実験代替法における国際協調、日薬理誌、138、103-107 (2011)
  - 11) 小島肇夫: 経皮吸収と安全性、次世代経皮吸収型製剤の開発と応用、pp.157-164、シーエムシー出版、東京 (2011)
  - 12) 小島肇夫: 監修および序章、動物実験代替法と動物実験の住み分け、pp.3-9、第 1 章第 2 節 日本における各種承認申請に必要な安全性試験と代替法の受理の現状、pp.19-23、第 1 章第 3 節 REACH.GHS などの各種規制との違い、pp.24-29、第 2 章 皮膚腐食性試験の実験手法、pp.33-43、第 4 章 眼刺激性試験代替法の実験手法、pp.71-87、最新 動物実験代替法の技法ノウハウ、技術情報協会、東京 (2011)
  - 13) 小島肇夫: 第 8 回国際動物実験代替法会議参加記、COSME TECH JAPAN,1 (5) : 29-33 (2011)
  - 14) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (1)、COSME TECH JAPAN,1 (6) : 10-13 (2011)
  - 15) Pfuhrer S, Fellows M, van Benthem J, Corvi R, Curren R, Dearfield K, Fowler P, Frötschl R, Elhajouji A, Le Hégarat L, Kasamatsu T, Kojima H, Ouédraogo G, Scott A, Speit G: In vitro genotoxicity test approaches with better predictivity: Summary of an IWGT workshop, *Mutat. Res.*, 723(2):101-7 (2011)
  - 16) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (2)、COSME TECH JAPAN,1 (7) : 18-22 (2011)
  - 17) Kano, S., Todo, H., Furui, K., Sugie, K., Tokudome, Y., Hashimoto, F., Kojima, H., Sugibayashi, K.: Comparison of Several Reconstructed Cultured Human Skin Models by Microscopic Observation: Their Usefulness as an Alternative Membrane for Skin in Drug Permeation Experiments, *Altern. Animal Test. Experiment*, 16(2): 51-58 (2011)
  - 18) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (3)、COSME TECH JAPAN, 2(1) : 73-77(2012)
  - 19) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (4)、COSME TECH JAPAN, 2(2) : 65-69(2012)
  - 20) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (5)、COSME TECH JAPAN, 2(3) : 44-49 (2012)
  - 21) Kojima, H., Ando, Y., Idehara, K., Katoh, M., Kosaka, T., Miyaoka, E., Shinoda, S., Suzuki, T., Yamaguchi, Y., Yoshimura, I., Yuasa, A., Watanabe, Y. and Omori, T. : Validation Study of the *In Vitro* Skin Irritation Test with the LabCyte EPI-MODEL24, *Altern Lab Anim.*, 40, 1-18 (2012)
  - 22) 柘植英哉、森充生、大庭澄明、大内正、寺田三郎、五島隆志、田邊豊重、山影康次、田中憲穂、渡辺美香、畔上二郎、大向英夫、小島肇: 平成 21 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告、輸液用ゴム栓試験法の見直し (第 4 報) -細胞毒性試験法の検討-、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、43(5), 473-482 (2012)
  - 23) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (6)、COSME TECH JAPAN, 2(4) : 59-63 (2012)
  - 24) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (7)、COSME TECH JAPAN, 2(5) : 51-54 (2012)
  - 25) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (8)、COSME TECH JAPAN, 2(6) : 60-63 (2012)

- 26) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (9), COSME TECH JAPAN, 2(7) : 55-58 (2012)
- 27) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (10), COSME TECH JAPAN, 2(8) : 50-53 (2012)
- 28) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (11), COSME TECH JAPAN, 2(9) : 43-48 (2012)
- 29) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (12), COSME TECH JAPAN, 2(10) : 48-51 (2012)
- 30) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (13), COSME TECH JAPAN, 2(11) : 44-48 (2012)
- 31) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (14), COSME TECH JAPAN, 2(12) : 39-42 (2012)
- 32) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (15), COSME TECH JAPAN, 3(1) : 68-72 (2013)
- 33) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (16), COSME TECH JAPAN, 3(2) : 51-57(2013)
- 34) Kojima H.: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM Contributions and Future Plans, ALTEX Proceeding, 1/12, Proceedings of WC8 (2012)
- 35) Onoue S, Hosoi K, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Matsuoka N, Nakamura K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Seto Y, Kato M, Yamada S, Ohno Y, Kojima H.: Establishment and intra-/inter-laboratory validation of a standard protocol of reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation., *J Appl Toxicol.* (2012)
- 36) Seto Y, Hosoi K, Takagi H, Nakamura K, Kojima H., Yamada S, Onoue S.: Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities., *Curr Drug Saf.* 7(2):140-8 (2012)
- 37) Stokes W, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Gatewood D, Levis R, Halder M, Pulle G, Kojima H., Casey W, Gaydamaka A, Miller T, Brown K, Lewis C, Chapsal JM, Bruckner L, Gairola S, Kamphuis E, Rupprecht CE, Wunderli P, McElhinney L, De Mattia F, Gamoh K, Hill R, Reed D, Doelling V, Johnson N, Allen D, Rinckel L, Jones B.: Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward. *Biologicals.* 40(5):369-81(2012)
- 38) 小島肇夫, 西川秋佳：日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 23 年度報告書、AATEX-JaCVAM1(1), 88-103 (2012)
- 39) Kano S., Todo H., Sugie K., Fujimoto H., Nakada K., Tokudome Y., Hashimoto F., Utilization of Reconstructed Cultured Human Skin models as an Alternative Skin for Permeation Studies of Chemical Compounds, *Alternatives to Animal Testing and Experimentation.*, 15, 61-70 (2010).
- 40) Todo H., Kimura E., Yasuno H., Tokudome Y., Hashimoto F., Ikarashi Y., Sugibayashi K., Permeation pathway of macromolecules and nanospheres through skin, *Biol. Pharm. Bull.*, 33, 1394-1399 (2010).
- 41) Kano S., Todo H., Furui K., Sugie K., Tokudome Y., Hashimoto F., Comparison of several reconstructed cultured human skin models by microscopic observation: Their usefulness as an alternative membrane for skin in drug permeation experiments, *Alternatives to Animal Testing and Experimentation*, 160: 373-384, (2011).
- 42) 藤堂浩明、第 11 章 経皮吸収性・透過性試験の実験手法、最新 動物実験代替法の技法ノウハウ、p245-259、(株) 技術情報協会、2011 年
- 43) 藤堂浩明、杉林堅次、第 3 章、3 次元培養ヒト皮膚モデルを用いた試験とその有用性、p58-66、シーエムシー出版、2011 年
- 44) Onoue S., Seto Y, Kato M, Aoki Y, Kojo Y, Yamada S, Inhalable Powder Formulation of Pirfenidone with Reduced Phototoxic Risk for Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Pharm. Res.*, in press.
- 45) Seto Y, Inoue R, Kato M, Yamada S, Onoue S., Photosafety assessments on pirfenidone: Photochemical, photobiological, and pharmacokinetic characterization. *J. Photochem. Photobiol. B*, in press.
- 46) Onoue S., Kato M, Yamada S, Development of an albuminous reactive oxygen species assay for photosafety evaluation under experimental biomimetic conditions. *J. Appl. Toxicol.*, in press.
- 47) Satomi Onoue, Yoshiki Seto, Masanori Ochi, Ryo Inoue, Hideyuki Ito, Tsutomu Hatano, Shizuo Yamada: In vitro

- photochemical and phototoxicological characterization of major constituents in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) extracts. *Phytochemistry*, 72, 1814-20 (2011)
- 48) Yoshiki Seto, Ryo Inoue, Masanori Ochi, Graham Gandy, Shizuo Yamada, Satomi Onoue: Combined use of in vitro phototoxic assessments and cassette dosing pharmacokinetic study for phototoxicity characterization of fluoroquinolones. *AAPS J.*, 13, 482-492 (2011)
- 49) Yoshiki Seto, Masanori Ochi, Naoko Igarashi, Ryo Inoue, Ami Oishi, Toshihiko Toida, Shizuo Yamada, Satomi Onoue: In vitro photobiochemical characterization of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin formulation of bufexamac. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 55, 591-596 (2011)
- 50) 尾上 誠良: 創薬過程における薬剤性光線過敏症の予測. *臨床免疫・アレルギー科*, 566, 546-550 (2011)
- 51) Onoue, S., Takahashi, H., Kawabata, Y., Seto, Y., Hatanaka, J., Timmermann, B., Yamada, S.: Formulation design and photochemical studies on nanocrystal solid dispersion of curcumin with improved oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99: 1871-1881 (2010).
- 52) Kawabata, Y., Yamamoto, K., Debari, K., Onoue, S., Yamada, S.: Novel crystalline solid dispersion of tranilast with high photostability and improved oral bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 39: 256-262 (2010).
- 53) Onoue, S., Ochi, M., Gandy, G., Seto, Y., Igarashi, N., Yamauchi, Y., Yamada, S.: High-throughput screening system for identifying phototoxic potential of drug candidates based on derivatives of reactive oxygen metabolites. *Pharmaceutical Research*, 27: 1610-1619 (2010)
- 54) Seto, Y., Ochi, M., Onoue, S., Yamada, S.: High-throughput screening strategy for photogenotoxic potential of pharmaceutical substances using fluorescent intercalating dye. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52: 781-786 (2010)
- 55) Seto, Y., Ochi, M., Igarashi, N., Inoue, R., Oishi, A., Toida, T., Yamada, S., Onoue, S.: *In Vitro* Photobiochemical Characterization of Sulfobutylether-beta-cyclodextrin Formulation of Bufexamac. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55: 591-596 (2011)
- 56) 尾上 誠良「最前線: 薬剤性光線過敏症」*ファルマシア* (日本薬学会), 47: 295-300.
- 57) 矢上晶子、松永佳世子: 皮膚検査法の実際 パッチテスト・プリックテスト、皮膚病診療 2010.(32): 67-70.
- 58) 松永佳世子: イラストでみる病来せ入り・治療 接触皮膚炎 2010. (*Allergia Trends* 12):14-17.
- 59) 矢上晶子、松永佳世子: パッチテストをどう活かすか 産学官連携の取組み、アレルギーの臨床 2011.:787-789.
- 60) 廣川景子、亀山梨奈、中川真実子、井上智子、安部正通、稲葉弥寿子、山北高志、森 敏恵、鈴木加余子、松永佳世子: 化粧品パッチテスト 2007 のまとめ *J Environ Dermatol & Cutan* 2010.(4):89-98.
- 61) Miura M, Isami M, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact chilitis caused by ditrimethylpropane triethylhexanoate in a lipstick. *Contact Dermatitis* 2011. (64): 301-302.
- 62) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M. Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter hospital-based study. *JDermatol.* 2011. (38): 38353-3863.
- 63) 鈴木加余子、松永佳世子. パッチテストアレルギーに関するアンケート 2010.*J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2011.(5): 91-102.
- 64) Sasaki R, Suzuki K, Hayashi T, Inasaka H, Matsunaga K. Improvement of cheilitis granulomatosa after dental treatment. *Case Rep Dermatol* 2011.(3):151-154.
- 65) Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. *Dermatitis* 2011. (22): 348-349.
- 66) Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K.: Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent. 5,5'-dipropylbiphenyl-1,2,2'-diol. *Contact Dermatitis* 2011. (66): 46-52.
- 67) 矢上晶子、松永佳世子. I型アレルギーによる蕁麻疹 Up to date. *アレルギーの臨床* 2011. (416): 17-22.
- 68) 鈴木加余子、松永佳世子. ジャパニーズスタンダードアレルギー陽性率の推移.

- 医学のあゆみ 2012. (240): 538-544.
- 69) 矢上晶子, 松永佳世子. パッチテストの基本手技と解釈. 医学のあゆみ 2011. (240): 321-326.
- 70) 矢上晶子, 松永佳世子. 既成パッチテストテープはどこまで使えるか. What's new in 皮膚科 2012-2013.:46-47.
- G-2 学会発表 (講演及び学会発表)
- 1) 山本直樹, 谷川篤宏, 内藤紘策, 綾木雅彦, 小島 肇, 平野耕治, 堀口正之: マウス水晶体上皮細胞の不死化細胞の作出, 第 114 回 日本眼科学会総会 (2010.4)
- 2) 小島 肇: ヒト iPS 細胞を用いた新規 *in vitro* 毒性評価系の構築, 日本製薬工業協会セミナー (2010.5)
- 3) 小島 肇: パネルディスクッション新しい感作性および局所刺激性 (皮膚・眼) 試験法の OECD テストガイドライン, 日本トキシコロジー学会学術年会, 沖縄 (2010.6)
- 4) 小島 肇: 医薬部外品, 化粧品の Regulatory Science の展望, 第 11 回光老化研究会, 東京慈恵会医科大学 (2010.7)
- 5) Kojima, H., Global impact of 3'Rs on regulatory process: sharing experiences and future trends. XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spain (2010.7)
- 6) Kojima, H., Inoue, T. and Ohno, Y., JaCVAM's role of new alternatives to animal testing and international harmonization. XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spain (2010.7)
- 7) 小島 肇: 昨今の国際バリデーション研究の進捗, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム 第 5 回教育セミナー (2010.8)
- 8) 小島 肇: 皮膚感作性試験のインビトロ代替法の現状, 日本免疫毒性学会学術大会, 独立行政法人国立環境研究所 大山記念ホール (2010.9)
- 9) Kojima, H., Arai, S. and Hojyo M., Importance of each human model and the optimal protocol for regulatory use of skin irritation assay. The 23rd Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Hokkaido University, Sapporo, Japan (2010.9)
- 10) 小島 肇: パイロジェン試験, 大阪医薬品協会技術研究委員会, 大阪 (2010)
- 11) 小島 肇, 北條麻紀: 3 次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討 第 3 報, 日本環境変異原学会第 39 回大会, つくば (2010.11)
- 12) 宇野芳文, 小島 肇: インビボコメットアッセイ JaCVAM 国際バリデーション試験の進捗状況報告 (第 2 報), 日本環境変異原学会第 39 回大会, つくば (2010.11)
- 13) 小島 肇, 中村 牧, 山口能宏, 泉 瑠名, 鈴木民恵, 萩原沙織, 篠田伸介, 加藤雅一: 培養皮膚モデル LabCyte EPI-MODEL24 を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究, 日本動物実験代替法学会第 23 回大会, 東京 (2010.12)
- 14) 小島 肇, 桑原裕史, 林卓巳, 坂口眞由美, 豊田明美, 後藤 悠, 中村恒彰, 渡辺真一, 阿彦恭子, 大森 崇, 音泉卓, 寒水孝<sup>1)</sup>, 森本隆史, 林 和彦, 坂口 斉: 眼刺激性試験代替法 (STE 試験) バリデーション研究 第 3 報, 日本動物実験代替法学会第 23 回大会, 東京 (2010.12)
- 15) 小島 肇, 北條麻紀: 3 次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討日本動物実験代替法学会第 23 回大会, 東京 (2010.12)
- 16) 小島 肇: S5 化学物質の有害性評価に関する代替試験法開発—発癌性、発生毒性、免疫毒性—今後の展望, 日本動物実験代替法学会第 23 回大会, 東京 (2010.12)
- 17) 小島 肇: 培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性評価の現状, 第 10 回ヒューマンサイエンス研究資源バンクセミナー, 大阪 (2011.1)
- 18) 小島 肇: 動物実験代替法における国際動向, 日本動物実験代替法学会・JaCVAM 合同ワークショップ 動物実験の 3R における国際動向, 東京 (2011.2)
- 19) 小島 肇: 皮膚細胞研究の応用とその可能性, 日本化粧品技術者会大阪支部

- 第 15 回勉強会 ワークショップ、大阪 (2011.2)
- 20) Kojima, H.: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM contributions and Future Plans, Information Session: The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM): Translating Science to Provide Improved Public Health Safety Assessment Tools, 50th Annual SOT meeting, Washington D.C.(2011)
- 21) Kojima, H. and Hojyo, M.: Optimal conditions for performance of the comet assay using a three-dimensional human epidermal model, 50th Annual SOT meeting, Washington D.C.(2011)
- 22) W Casey, P Ceger, F Deal, D Allen, G Clark, P Pazos, E Grignard, J de Lange, S Bremer, M Nakamura, H Kojima, A Ono, W Stokes.: Final Results of an International Validation Study of an *In Vitro* ER TA Test Method in BG-1 cells, 50th Annual SOT meeting, Washington D.C.(2011)
- 23) F Deal, W Casey, P Ceger, D Allen, C Yang, M Nakamura, H Kojima, A Ono, HJ Yoon, SY Ha<sup>7</sup>, W Stokes: International Validation Study of an *In Vitro* Cell Proliferation Test Method for Screening Potential Estrogenic Agonists and Antagonists in MCF-7 cells, 50th Annual SOT meeting, Washington D.C.(2011)
- 24) J Kulpa-Eddy, R McFarland, R Isbrucker, M Halder, H Kojima, B Jones, NW Johnson, D Allen, E Lipscomb, S Morefield, W Casey, W Stokes: International Workshop on Alternative Methods to Reduce, Refine, and Replace the Use of Animals in Vaccine Potency and Safety Testing, 50th Annual SOT meeting, Washington D.C.(2011)
- 25) 小島 肇: 日本における動物実験代替法の現状、シンポジウム S2H27 アジアにおける動物実験代替法の展開、第 84 回日本薬理学会年会、パシフィコ横浜 (2011.3)
- 26) 小島 肇: 動物実験代替法の行政的受け入れと国際協調、シンポジウム S30 レギュラトリーサイエンスは社会にどう役立っているかー薬学系人材の役割と活躍の場を知るー、日本薬学会第 131 回年会、静岡 (2011.3)
- 27) Kojima, H.: Update of skin equivalent and its regulatory use, BIT's 4th Annual World Congress of Industrial Biotechnology-2011, Dalin, China (2011.4)
- 28) 小島 肇: 安全性評価のための in vitro 試験法を確立するために何をなすべきか、日本組織培養学会第 84 回大会、成育医療センター (2011.5)
- 29) 山本直樹、平野耕治、小島 肇、住友万里子、山下宏美、中村政志、原 和宏、谷川篤宏、谷口考喜、堀口正之: ヒト角膜組織より分離した角膜上皮細胞への不死化遺伝子の導入と評価、日本組織培養学会第 84 回大会、成育医療センター (2011.5)
- 30) 小島 肇: 医薬品・医療機器の許認可に求められる安全性試験、第 7 回大阪大学医工連携シンポジウム 第 2 回 MEI 産学官連携部門勉強会講演会 大阪大学銀杏会館 (2011.6)
- 31) Yamamoto, N., Hirano, K., Sumitomo, M., Yamashita, H., Nakamura, M., Hara, K., Tanikawa, A., Horiguchi, M., Taniguchi K. and Kojima, H.: Generation and Analysis of a New Immortalized Human Corneal Epithelium Cell Line, 2011 In Vitro Biology Meeting, Raleigh, North Carolina, USA(2011.6)
- 32) Kojima, H.: Current and future of correlation with japan and Korea on alternative to animal experiments, 8th Congress of Korean Society for Alternative to Animal Experiments, Korea (2011.7)
- 33) 小島 肇: 代替法から in vitro toxicology への発想転換、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会、パシフィコ横浜 (2011.7)
- 34) 小島 肇: 動物実験代替法の申請資料への活用、皮膚基礎研究クラスターフォーラム第 6 回教育セミナー、タワーホール船堀 (2011.7)
- 35) 小島 肇: 欧米、日本における代替法の現状と化粧品安全性評価における代替法、千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム(第 4 回)、化学会館・F ホール (2011.7)
- 36) Kojima, H.: Section II-11 The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), JaCVAM, 8th



- World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 37) Uno, Y., Kojima, H., Hayashi, M.: In vivo Comet assay: update on the ongoing international validation study coordinated by JaCVAM, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 38) Kojima, H., Yamakage, K., Oba, S., Tsuge, H., Aoki, M.: Preliminary study of the revision of Japanese Pharmacopoeia test for rubber closure for aqueous infusions, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 39) Ono, A., Takeyoshi, M., Bremer, S., Jacobs, M., Laws, S., Sozu, T. and Kojima, H.: Results of the validation study of the stably-transfected estrogen receptor alpha transcriptional activation antagonist assay using the HeLa9903 cell line, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 40) Hayashi, K., Hayashi, T., Sakaguchi, M., Watanabe, S. and Kojima, H.: Inter-laboratory phase II validation study of in vitro eye irritation test; Short Time Exposure (STE) test, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 41) Nakamura, M., Suzuki, T., Shinoda, S., Kato, M. and Kojima, H.: Additional validation of alternative skin irritation test method using LabCyte EPI-MODEL24 of cultured skin, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 42) McFarland, R., Kulpa-Eddy, J., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in human vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 43) Kulpa-Eddy, J., McFarland, R., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in veterinary vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 44) Stephens, M., Kojima, H., Patlewicz-Tier, G., Spielmann H. and Telley, L.: AltTox.org: communication platform for 21st century toxicology, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 45) Kojima, H.: Necessity of validation study of new or updated test methods for hazard assessment, Workshop on Validation of 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxic Test, Guangzhou, China (2011.11)
- 46) Kojima, H.: JaCVAM update, シンポジウム動物実験代替法センターの国際協調、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 47) 小島肇：厚生労働省の新規対応、シンポジウム日本における代替法研究の新しい胎動、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 48) Kojima, H.: JaCVAM update、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 49) 丸山 裕子、湯浅 敦子、日置孝徳、笠原 利彦、小島肇：LLNA BrdU-ELISAにおけるリンパ節細胞懸濁液調製方法の最適化に関する検討、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 50) 篠田伸介、萩原沙織、山口能宏、中村牧、笠原利彦、芝井亜弥、加藤雅一、小島 肇：培養表皮モデル LabCyte EPI-MODEL24 皮膚刺激性試験法の追加共同研究、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 51) 内野 正、竹澤俊明、山下 邦彦、小島 肇、五十嵐良明、西村哲治：ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替法モデルの基礎的検討、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 52) 山口宏之、竹澤俊明、小島 肇：コラーゲンビトリゲル膜チャンバー内に構築したヒト角膜上皮モデルの有用性：化学物質暴露後の経上皮電気抵抗値の経時変化を指標として眼刺激性を外挿

- する新しいアプローチ、日本動物実験代替法学会 第 24 回大会、仙台 (2011.11)
- 53) 加藤 義直、山本 直樹、山下 宏美、佐藤 淳、水谷 宏、中田 悟、小島 肇：新規不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY) を用いた眼刺激性試験代替法への取り組み、日本動物実験代替法学会 第 24 回大会、仙台 (2011.11)
- 54) 濱田修一、高島理恵、嶋田圭祐、財前和代、川上哲、田中仁、松本浩孝、中井智博、鈴木洋、松村奨士、真田尚和、井上健司、武藤重治、萩尾宗一郎、林亜耶、高柳智美、萩原庸介、前田晃央、成見香瑞範、高沢博修、小川いづみ、大山ワカ子、中嶋圓、森田健、小島肇、林真、本間正充：反復投与肝臓小核試験法の有用性の検討(MMS 共同研究)、日本環境変異原学会第 40 回大会、東京 (2011.11)
- 55) 宇野芳文、小島肇、林真：インビボコメットアッセイ：JaCVAM 国際バリデーション試験の進捗状況報告(第 3 報)、日本環境変異原学会第 40 回大会、東京 (2011.11)
- 56) 中村 昌文、武吉 正博、小野 敦、小島肇：国際的バリデーションの行われた三種類のエストロゲン様活性測定法の比較検証、環境ホルモン学会、東京 (2011.12)
- 57) 小島 肇：動物実験代替法の国際的動向と JaCVAM 活動について、日本輸入化粧品協会 技術部会、東京 (2011.12)
- 58) 小島 肇：毒性発現機序からみたリスク評価の現実 「毒性試験の代替に病理が果たす役割」、第 28 回日本毒性病理学会総会、東京 (2012.2)
- 59) 小島 肇：生物学的製剤基準とワクチンの品質確保にどこまで動物実験は有用か、国際化時代の生物学的製剤基準とワクチンの品質確保のありかた、東京 (2012.2)
- 60) 山本直樹、平野耕治、山下宏美、加藤義直、佐藤淳、水谷宏、中村政志、原和宏、宇佐美雅仁、谷川篤宏、堀口正之、谷口孝喜、小島 肇：不死化角膜上皮細胞 (iHCE-NY) を用いた眼刺激性試験代替法に関する研究日本組織培養学会 第85回大会、京都大学、京都 (2012.5)
- 61) 小島 肇：動物実験代替法の国際的理解、日本実験動物科学・技術 九州2012、別府国際コンベンションセンター、大分(2012.5)
- 62) 小島 肇：欧米、日本における代替法の現状と化粧品の安全性評価における代替法、未来へのバイオ技術勉強会 月例会、(一財) バイオインダストリー協会、東京(2012.5)
- 63) 尾上 誠良、細井 一弘、若栗 忍、岩瀬裕美子、山本 敏誠、松岡 奈央子、中村 和希、戸田 嗣人、高木 広憲、大崎尚人、松本 康浩、川上 哲、世戸 孝樹、加藤 尚視、山田 静雄、大野 泰雄、小島 肇：ROS アッセイ多施設バリデーション：物性からの光毒性リスク予測を目指して、日本薬剤学会第27年会、神戸国際会議場、兵庫(2012.5)
- 64) Kojima, H.：Session: Regulatory Acceptance of Alternative Carcinogenicity tests (セッション：発癌性試験代替法の行政的な受入れ) OECD Activities on the Cell Transformation Assays, World Congress on in Vitro Biology, 2012, Bellevue, Washington, USA(2012.6)
- 65) Kojima, H., Tanaka, N., Oshimura, M., Saito, K., Saito, F. and Imatanaka, N.：New Research Projects in Japan for Alternative to Repeated Dose Oral Toxicity Studies, EUROTOX 2012, Stockholm, Sweden(2012.6)
- 66) 小島 肇：シンポジウム：in vitro 毒性試験法の探索毒性試験への展開、in vitro 探索毒性試験の展望、第39回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 67) 山口宏之、小島 肇、竹澤俊明：コーゲンビトリゲル膜チャンバー内に再構築したヒト角膜上皮組織シート：化学物質の眼刺激性評価指標としての経皮電気抵抗値の重要性、第39回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 68) 松本康浩、尾上誠良、細井一弘、若栗忍、岩瀬裕美子、山本敏誠、松岡奈央子、中村和希、戸田嗣人、高木広憲、大崎尚人、川上哲、世戸孝樹、加藤尚視、山田静雄、大野泰雄、小島肇：光

- 安全性評価のためのROSアッセイ多施設バリデーション、第39回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 69) 内野正、竹澤俊明、山下邦彦、小島肇、清水久美子、宮永裕子、五十嵐良明、西村哲司：ビトリゲルチャンパーを培養担体とする皮膚感作性試験代替モデルを構成する細胞のサイトカイン産生能について、第39回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 70) 六川潤美、榊原隆史、伊藤浩太、河村公太郎、古川正敏、藤平司朗、市戸等、並木正人、平賀武夫、小島肇、松浦正男：眼刺激性評価のための牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法(BCOP法)、第39回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 71) 小島 肇：皮膚刺激性評価法の最新動向、皮膚基礎研究クラスターフォーラム、タワーホール船堀、東京 (2012.7)
- 72) 伊藤浩太、榊原隆史、六川潤美、平賀武夫、小島肇、松浦正男：牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法(BCOP法)、第32回比較眼科学会年次大会、名古屋国際会議場 (2012.7)
- 73) 小島 肇：皮膚感作性試験代替法における最新動向、Workshop on the Adverse Outcome Pathways for skin sensitization assay, 京都教育会館 (2012.9)
- 74) Kojima, H., Tanaka, N., Oshimura, M., Saito, K., Saito, F. and Imatanaka, N. : Japanese New Project" ARCH-Tox" for the future Chemicals Management Policy: Research and Development of in vitro and in vivo Assay for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods, 1st annual meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (ASCCT), ベセズタ、米国 (2012.9)
- 75) Yoshifumi Uno for JaCVAM Comet Assay International Validation Project Team : Update of the Status of the JaCVAM Organized International *In Vivo* Comet Assay Validation Study 2012 Genetic Toxicology Association (GTA) meeting, 2012 John M. Clayton Hall Conference Center, University of Delaware, Newark, DE (2012.10)
- 76) Kojima, H.: Historical background on the Japanese Validation Study, International Workshop on the HET-CAM Assay, ベルリン、ドイツ (2012.10)
- 77) 小島 肇：テストガイドラインの現状、三次元生体組織構築公開シンポジウム、化学会館ホール、東京 (2012.11)
- 78) 小島 肇：今後の化学物質等の安全性評価の方法はどうなるのか、第16回コロイド・界面技術者フォーラム、KKR 江の島ニュー向洋、神奈川 (2012.11)
- 79) 濱田修一、高島理恵、嶋田圭祐、松本和美、川上哲、田中仁、松本浩孝、中井智博、今村匡志、松村奨士、真田尚和、井上健司、武藤重治、萩尾宗一郎、林亜耶、高柳智美、萩原庸介、前田晃央、成見香瑞範、寺島ゆかり、高沢博修、小川いづみ、大山ワカ子、涌生ゆみ、川迫一史、佐野正樹、大橋信之、森田健、小島肇、林真、本間正充：反復投与による肝臓小核試験法の有用性の検討：MMS共同研究の報告、日本環境変異原学会第41回大会、グランシップ 静岡 (2012.11)
- 80) 大山ワカ子、成見香瑞範、岡田恵美子、藤石洋平、高柳智美、堀妃佐子、松村奨士、池田直弘、夏目匡克、田中仁、高島理恵、松本浩孝、須井哉、浅野哲秀、森田健、小島肇、本間正充、濱田修一、林 真：反復投与による消化管小核試験法の有用性の検討：MMS共同研究の報告、日本環境変異原学会第41回大会、グランシップ 静岡 (2012.11)
- 81) 小島 肇：化粧品の安全性を考える、「化粧学のスズメ」、東京農業大学世田谷キャンパス (2012.12)
- 82) 小島 肇：25周年記念講演「日本動物実験代替法学会バリデーション委員会とJaCVAM」、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 83) 山口 宏之、小島 肇、竹澤 俊明：シンポジウム：コラーゲンビトリゲル膜チャンパーを用いたAMET解析に有用な培養システム「コラーゲンビトリゲル膜チャンパーを利用した眼刺激性試験法の開発現状」、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 84) 内野 正、清水久美子、竹澤俊明、山下邦彦、小島 肇、五十嵐良明、秋山

- 卓美：シンポジウム：コラーゲンピトリゲル膜チャンバーを用いたAMET解析に有用な培養システム「コラーゲンピトリゲル膜チャンバーを利用した皮膚感作性試験法の開発現状」、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 85) 小島 肇、安中 希、土屋成一朗、吉武裕一郎、許 睿、鈴木 克、嶋谷 亘、梶田明美、中村 牧、渡辺美香、中嶋 圓、坂本興嗣、竹田竜嗣、久間將義、池田英史、稲垣愛美、棟近由記美、山本 裕、笠原利彦、福田隆之、仲原 聡、渡辺真一、倉田隼人、篠田伸介、加藤雅一：培養角膜モデルLabCyte CORNEA-MODEL24を用いた眼刺激性試験代替法共同研究、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 86) 木村 裕、渡辺 美香、斎藤 るみ子、鈴木 紀之、岩城 知子、金子 愛、高田 めぐみ、田中 裕美、渡辺 文、山影 康次、斎藤 幸一、中島 芳浩、近江谷 克裕、酒井 綾子、大森 崇、山崎 晶次郎、小島 肇、田中 憲穂、相場 節也：IL-8 Luc assayの施設間差試験-Phase I, Phase II aの結果ならびに今後の展望-、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 87) 簾内 桃子、福田 隆之、池田 英史、鄭美淑、大森 崇、田中 裕美、山影 康次、萩野 滋延、小島 肇：SIRC-CVS試験を用いた眼刺激性評価代替法の国際バリデーション研究 (I)、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 88) 岩瀬 裕美子、山本 敏誠、若栗 忍、尾上 誠良、世戸 孝樹、大崎 尚人、高木 広憲、戸田 嗣人、中村 和市、松本 康浩、川上 哲、細井 一弘、小島 肇：医薬品の光安全性評価のためのReactive Oxygen Species (ROS)アッセイー JaCVAM多施設バリデーション研究一、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 89) 榊原 隆史、六川 潤美、伊藤 浩太、河村 公太郎、古川 正敏、藤平司郎、市戸等、並木 正人、平賀武夫、小島 肇、松浦正男：眼刺激性評価のための角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP法)、日本動物実験代替法学会 第25回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス (2012.12)
- 90) 小島 肇：iPS細胞を用いた安全性評価試験が行政的に受け入れられるために、日本学術会議薬学委員会シンポジウム「iPS細胞研究の創薬への応用」、日本学術会議講堂、東京 (2013.1)
- 91) 古川 正敏、六川 潤美、榊原 隆史、伊藤 浩太、藤平 司郎、平賀 武夫、小島 肇、松浦 正男：眼刺激性評価のための角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP法) - 病理組織学的検査を中心に -、第29回日本毒性病理学会総会および学術集会、つくばフロンティアセンター (2013.1)
- 92) 小島 肇：最近の動物実験代替法の開発状況、革新的な医療機器の開発と動物実験代替法の最前線、富士ソフトアキバプラザ 5階富士ソフトアキバホール、東京 (2013.2)
- 93) H Kojima, N Annaka, S Tsuchiya, Y Yoshitake, R Xu, M Suzuki, W Shimatani, A Kajita, M Nakamura, M Watanabe, M Nakajima, K Sakamoto, R Takeda, M Hisama, H Ikeda, M Inagaki, Y Munechika, Y Yamamoto, T Kasahara, T Fukuda, S Nakahara, S Watanabe, H Kurata, S Shinoda, M Katoh : Collaboration study on eye irritation alternative method with human corneal model; LabCyte CORNEA-MODEL24, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 94) W Casey, P Ceger, J Strickland, L Rinckel, E Grignard, Susanne Bremer, H Kojima, SY Han, W Stokes: Regulatory Acceptance of the BGI Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 95) J Kulpa-Eddy, R McFarland, G Srinivas, A Walker, M Halder, H Kojima, K Brown, H Draayer, R Sebring, V Doelling, B Jones, N Johnson, L Rinckel, W Casey, W Stokes: International Workshop on Alternative Methods for Veterinary *Leptospira* Vaccine Potency Testing, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)

- 96) T Toda, S Onoue, Y Seto, H Takagi, N Osaki, S Kawakami, Y Matsumoto, Y Iwase, T Yamamoto, S Wakuri, K Hosoi, K Nakamura, and H Kojima : Intra- and inter-laboratory validation study on reactive oxygen species (ROS) assay for photosafety evaluation of pharmaceuticals, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 97) 小島 肇：動物モデルの必要性、日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 27-30 日、横浜 (2013.3)
- 98) Hiroaki Todo, Kenji Sugibayashi, Utilization of reconstructed cultures human skin models as an alternative membrane for skin permeation study of chemicals, 日本薬物動態学会 25 回年会、Saitama, 2010 年 10 月.
- 99) 藤堂 浩明、培養皮膚を用いた皮膚刺激性試験により false-positive/-negative を引き起こす原因について：皮膚中濃度を用いた解析、第 2 回経皮投与製剤 FG シンポジウム、神奈川、2010 年 11 月.
- 100) 古井 克典、藤堂 浩明、杉林 堅次、三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験結果に及ぼす皮膚バリア機能及び代謝能の影響、第 23 回日本動物実験代替法学会、東京、2010 年 12 月.
- 101) 古井 克典、藤堂 浩明、杉林 堅次、三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験結果に及ぼす皮膚バリア機能及び代謝能の影響、日本薬学会第 131 年会、静岡、2011 年 3 月.
- 102) 藤堂浩明、古井克典、平井綾乃、石井宏、杉林堅次、三次元培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験において false-positive/-negative を引き起こす原因について、第 36 回日本化粧品学会、東京、2011 年 6 月
- 103) 藤堂浩明、物質の有効性および安全性評価ツールとしての三次元培養ヒト皮膚モデルの有用性、第 5 回皮膚基礎研究クラスターフォーラム、船堀、東京、2011 年 7 月
- 104) 藤堂 浩明、リスク評価における皮膚透過性研究の重要性、第 4 回 千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム、東京、2011 年 7 月
- 105) 藤堂浩明、杉林堅次、物質の皮膚透過性と皮膚中濃度予測法に関する研究、川崎、神奈川、2011 年 11 月
- 106) 押坂勇志、藤堂浩明、杉林堅次、In silico 皮膚中濃度測定方法の有用性、第 36 回日本化粧品学会、東京、2011 年 6 月
- 107) 押坂勇志、藤堂浩明、杉林堅次、物質の皮膚透過パラメータを用いた皮膚中濃度の予測法の確立とその応用、第 24 回日本動物実験代替法学会、仙台、宮城、2011 年 11 月
- 108) Takeshi Oshizaka, Hiroaki Todo, Kenji Sugibayashi, Physico-chemical approach for prediction of the skin concentration of topically applied drugs, 2nd Asian Federation for Pharmaceutical Sciences, Kuala Lumpur, Malaysia, December 2011
- 109) 押坂勇志、藤堂浩明、杉林堅次、皮膚に浸透する物質の物理化学的パラメータを用いた有効性・安全性評価、第 132 回日本薬学会、北海道、2012 年 3 月
- 110) Hiroaki Todo, Kenji Sugibayashi, Effect of skin barrier function and metabolic ability on the skin concentration-distance profiles of chemical compounds in reconstructed cultured human skin model, 8th world congress on alternatives and animal use in the life sciences, Montreal, Canada, August 2011
- 111) Hiroaki Todo, Takeshi Oshizaka, Kenji Sugibayashi, Prediction of skin concentration of topically applied drugs, 26th JSSX Annual Meeting, Hiroshima, November 2011
- 112) 3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験における false positive および false negative の原因解明に関する研究、平井 綾乃、藤堂 浩明、杉林 堅次、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012 年 10 月、東京
- 113) Evidence-Based Approach to Develop Functional Cosmetics: Skin Penetration and Concentration of Active Ingredient Candidates, 杉林 堅次、International Conference on Nutraceutical and Cosmetic Science (ICNaCS2012)、2012 年 10 月、マレーシア
- 114) 培養皮膚を用いた薬剤評価の現状と課題、杉林 堅次、三次元生体組織構築公開シンポジウム、2012 年 11 月、東京
- 115) 皮膚適用または暴露された化学物質の

- 有効性および安全性評価のための *in vitro* および *in silico* アプローチ、杉林 堅次、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月、神奈川
- 116) 3 次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験における偽陽性反応および偽陰性の原因解明に関する研究、平井 綾乃、藤堂 浩明、杉林 堅次、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月、神奈川
- 117) 山本直樹：新規作出したヒト角膜不死化細胞を用いた眼刺激性試験評価系の確立。日本動物実験代替法学会第 25 回大会、東京（2012 年 11 月）
- 118) 尾上 誠良、細井 一弘、若栗 忍、岩瀬 由美子、山本 敏誠、松岡 奈央子、中村 和希、戸田 嗣人、高木 広憲、大崎 尚人、松本 康浩、世戸 孝樹、加藤 尚視、山田 静雄、大野 泰雄、島 肇：ROS アッセイ多施設バリデーション：物性からの光毒性リスク予測を目指して。日本薬剤学会 第 27 年会（神戸）、要旨集 p.213、2012 年 5 月 24–26 日
- 119) 加藤尚視、井上僚、世戸孝樹、尾上誠良、山田静雄：Phenothiazine 誘導体をモデル薬物とした高効率光線過敏症リスク評価法の提案。日本薬剤学会 第 27 年会（神戸）、要旨集 p.155、2012 年 5 月 24–26 日
- 120) 尾上 誠良：薬剤性光線過敏症リスク低減を指向した Pirfenidone 粉末吸入製剤。第 15 回 間質性肺炎細胞分子病態研究会（東京）、2012 年 8 月 17 日–18 日
- 121) Satomi Onoue, Yoshiki Seto, Ryo Inoue, Masashi Kato, Yosuke Aoki, Yoshiki Kojo, Shizuo Yamada: Respirable Powder Formulation of Pirfenidone with Reduced Phototoxic Risk. The 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition. (Chicago, US), Oct 14–18, 2011
- 122) Masashi Kato, Ryo Inoue, Yoshiki Seto, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Strategic phototoxic risk assessment on phenothiazine derivatives based on photochemical and pharmacokinetic properties. 27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting (Chiba), Abstr. P.237, Nov 20–22, 2012
- 123) 加藤 尚視、井上 僚、世戸 孝樹、尾上 誠良、山田 静雄：フェノチアジン誘導体をモデル薬物とした高効率光毒性リスク評価。日本動物実験代替法学会 第 25 回大会（東京）要旨集、p. 165、2012 年 12 月 7–9 日
- 124) 鈴木 源、加藤 尚視、尾上 誠良、山田 静雄：光毒性リスク評価のための改良型 ROS assay の開発。日本動物実験代替法学会 第 25 回大会（東京）要旨集、p. 195、2012 年 12 月 7–9 日
- 125) 井上 僚、世戸 孝樹、越智 幹記、尾上 誠良、山田 静雄：光毒性リスク回避を指向した bufexamac の Cyclodextrin 製剤開発。日本薬学会 第 131 年会（静岡）、要旨集 (4) p.246、2011 年 3 月 29 日
- 126) 世戸 孝樹、井上 僚、越智 幹記、Gandy Graham, 尾上 誠良、山田 静雄：創薬支援のための薬剤性光線過敏症リスク評価に関する薬剤科学的研究 (9)-スループット向上を指向した光毒性評価のためのスクリーニング系の開発。日本薬学会 第 131 年会（静岡）、要旨集 (4) p.186、2011 年 3 月 30 日
- 127) 尾上 誠良：創薬過程における薬剤性光線過敏症の予測。第 23 回アレルギー学会春期臨床大会、要旨集 p.45、2011 年 5 月 14 日
- 128) 世戸 孝樹、井上 僚、越智 幹記、尾上 誠良、山田 静雄：Bufexamac の光感受性低減を指向した cyclodextrin 製剤の開発。日本薬剤学会第 26 年会（東京）、要旨集 p.189、2011 年 5 月 31 日
- 129) 世戸 孝樹、井上 僚、越智 幹記、Gandy Graham, 尾上 誠良、山田 静雄：創薬支援のための薬剤性光線過敏症リスク評価に関する薬剤科学的研究 (10) -皮膚移行性評価のスループット向上を指向したリスク評価系の構築。第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会（横浜）、要旨集 p.136、2011 年 7 月 11 日~13 日
- 130) Yoshiki Seto, Yosuke Aoki, Ryo Inoue, Yoshiki Kojo, Masashi Kato, Masanori Ochi, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Developing respirable powder formulation of pirfenidone for reduced phototoxic risk. 26th JSSX Annual Meeting in Hiroshima. (Hiroshima). Abstr. P.256. Nov17, 2011
- 131) 世戸孝樹、越智幹訓、尾上誠良、山田静雄：創薬支援のための光線過敏症リスク評価に関する薬剤科学的研究 (8) –新規 *in vitro* 光遺伝毒性リスク評

- 価ツールの開発-, 日本薬学会第 25 年会 (徳島), 要旨集 p.233, 2010 年 5 月 14 日
- 132) Yoshiki Seto, Masanori Ochi, Tyo Inoue, Graham Gandy, Satomi Onoue and Shizuo Yamada: Combined use of photobiochemical and cassette dosing pharmacokinetic data for predicting phototoxic potential of pharmaceutical chemicals., 25th JSSX Annual Meeting in Tokyo. (Tokyo), Abstr. P.238, Oct7-9, 2010
- 133) Yoshiki Seto, Masanori Ochi, Hideyuki Ito, Tsutomu Hatano, Satomi Onoue and Shizuo Yamada: Safety assessments on nutraceuticals: Phototoxic potential of St. John's Wort. 3rd International Conference on Health and Longevity Sciences. (Shizuoka), Abstr. p. 34, Oct 16, 2010
- 134) Yoshiki Seto, Masanori Ochi, Gandy Graham, Satomi Onoue, and Shizuo Yamada: New screening strategy for predicting in vivo phototoxic risk of fluoroquinolones using photobiochemical and cassette dosing pharmacokinetic data, FIP PSWC 2010/AAPS Annual Meeting and Exposition (New Orleans, US), Nov 14-18, 2010
- 135) 井上僚、世戸孝樹、越智幹記、尾上誠良、山田静雄：光毒性リスク回避を指向した Bufexamac のサイクロデキストリン製剤開発, 日本薬学会東海支部例会 (静岡), 講演要旨集 p.93, 2010 年 11 月 28 日
- 136) Ohno. Y.: Japanese regulation for food safety and role of National Institute of Health Sciences. 1<sup>st</sup> Pan Asia Conference on Food & Drug Safety Assessment Policies and Regulations in Different Countries I (2011.4.15)
- 137) 大野泰雄：代謝物の安全性評価と FDA 及び ICH の指針について. 第 37 回日本トキシコロジー学会シンポジウム (2010.6)
- 138) 大野泰雄：「動物の愛護及び管理に関する法律」(動愛法) の改定に向けて。日本動物実験代替法学会 第 2 3 回大会シンポジウムのオーガナイズ (2010.12)
- 139) 大野泰雄：薬理学における動物実験代替法研究の重要性、日本薬理学会 (2010.3.)
- 140) 大野泰雄：ICH M3(R2)ガイドラインへの経緯、日本毒性学会(2011,7.13)
- 141) 大野泰雄：レギュラトリーサイエンスと国立衛研、名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品質保証学分野・医薬品安全性評価学分野発足公開シンポジウム (2011.7.16)
- 142) 大野泰雄：医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期とヒト初回投与について、国立精神・神経センター (2011.7.22)
- 143) 大野泰雄：MD 試験および探索的 IND をめぐる最近の国際的動向、APDD シンポジウム(2011.12.16)
- 144) 大野泰雄：安全性評価における動物実験と in vitro 代替法の利点および問題点、その現状について、東京都健康安全研究センター技術懇話会(111208)
- 145) Yasuo Ohno: Reliability of Data for New Drug Application in Japan - Non-GLP Tests -, Global Quality Assurance Conference (2011.11.15)
- 146) Mariko Sugiyama: Current Status on Animal Alternatives in Japan, The First International Symposium on Cosmetics -Alternatives to Animal Experimentation for Cosmetics -, 2011.
- 147) 大野泰雄, 秋田正治, 今井教安, 大森崇, 岡本裕子, 奥村秀信, 河野有希, 杉山真理子, 萩野滋延, : 24 時間閉塞による皮膚刺激性試験の代替法開発のための被験物質リストの作成, 第 24 回日本動物実験代替法学会, 2011.
- 148) 杉山真理子：化粧品の安全性, 第 43 回化粧品技術基礎講習会, 2011.
- 149) 大野泰雄, 高橋光一, 小林章男, 池田孝則, 日原太郎：早期臨床試験に関する最近の話題、非臨床データの臨床試験への外挿(バイオマーカー)、第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 (2012.11)
- 150) 大野泰雄：眼刺激性試験代替法のバリデーション{バリデーション事始め}、日本動物実験代替法学会 25 周年記念講演会(2012.12)
- 151) 杉山真理子：化粧品の安全性, 第 44 回化粧品技術基礎講習会, 2012
- 152) Matsunaga K, Yagami A, Sano A, Ota R, Hirokawa K, Nishimura K, Furuta K, Tanaka B, Suzuki K : Valuable 10 years experiences in Japan - setup and prevail the guideline. World Congress of

- Dermatology. Seoul, South Korea. 2011.5.24-29
- 153) Matsunaga K, Yagami A, Sano A, Kobayashi T, Morita Y, Ota R, Hirokawa K, Nishimura K, Suzuki K: Outbreak of immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in 'Cha-no-shizuku', World Congress of Dermatology. Seoul, South Korea. 2011/5/24-29
- 154) Matsunaga K, Yagami A, Sano A, Ota R, Hirokawa K, Nishimura K, Furuta K, Tanaka B, Suzuki K: Cosmetic dermatitis in recent years in Japan, The 11th APEODS & The 3rd CODFICTION. Chandigarh, INDIA. 2011.10.14-16
- 155) Matsunaga K, Yagami A, Sano A, Kobayashi T, Morita Y, Ota R, Hirokawa K, Nishimura K, Suzuki K: Outbreak of immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in 'Cha-no-shizuku' The 11th APEODS & The 3rd CODFICTION in Chandigarh, INDIA. 2011.10.14-16
- 156) Matsunaga K: immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11 th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Malmö, Sweden. 2012.6.15
- 157) 佐野晶代、矢上晶子、伊佐見真美子、秋田浩孝、松永佳世子: 染毛剤によるアレルギー接触皮膚炎の1例, 第255回日本皮膚科学会東海地方会. 2011.3.13
- 158) 西村景子、伊佐見真実子、矢上晶子、高橋正幸、三和拓人、森田雄介、小林東、佐野晶代、古田加奈子、美浦麻衣子、鈴木加余子、松永佳世子: 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例 2010年のまとめ. 第36回日本化粧品学会. 2011.6.9-10
- 159) 松永佳世子: 職場で注意が必要な皮膚アレルギーの知識と対策. 平成23年度日本産業衛生学会東海地方会. 2011.11.5
- 160) 太田理会、矢上晶子、佐野晶代、小林東、西村景子、廣川景子、鈴木加余子、松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的特徴. LATEX ALLERGY OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会. 2011.7.31
- 161) 矢上晶子、佐野晶代、西村景子、小林東、松永佳世子、森田雄介、廣川景子: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的検討. 第37回藤田保健衛生大学アレルギー勉強会. 2011.8.8
- 162) 松永佳世子: パッチテスト試薬 2011 共同研究中間報告. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 2011.7.16-17
- 163) 西村景子、伊佐見真実子、矢上晶子、高橋正幸、三和拓人、森田雄介、小林東、佐野晶代、古田加奈子、美浦麻衣子、鈴木加余子、松永佳世子: 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例 2010年のまとめ. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 2011.7.16-17
- 164) 太田理会、矢上晶子、佐野晶代、小林東、西村景子、森田雄介、廣川景子、鈴木加余子、松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的特徴. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 2011.7.16-17
- 165) 太田理会、西村景子、佐野晶代、岩田洋平、矢上晶子、松永佳世子: 納豆(発酵大豆)により遅発性アレルギーの一例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2011.10.8-9
- 166) 松永佳世子: 思いもよらぬ接触皮膚炎の原因. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2012.2.28
- 167) 松永佳世子: 茶のしずく石鹼と小麦アレルギーの問題について. 藤田保健衛生大学アレルギー勉強会. 2012.1.16
- 168) 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
- 169) 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回日本化粧品学会. 2012.6.7
- 170) 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
- 171) 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
- 172) 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
- 173) 中村政志、矢上晶子、原和宏、太田理會、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
- 174) 矢上晶子、中村政志、太田理會、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ゲンはグルパール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
- 175) 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
- 176) 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
- 177) 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
- 178) 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
- 179) 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
- 180) 杉山晃子、岸川禮子、西江温子、下照文、岩永知秋、西間三馨、島田清隆、古江増隆、田辺創一、千貫祐子、森田榮伸、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
- 181) 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
- 182) 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
- 183) 松永佳世子: 接触皮膚炎 up-to-date. 浦安皮膚臨床懇話会学術講演会. 2011.10.20
- 184) 松永佳世子: 女性であることを10倍楽しむには! ~実際の診療現場において~. 第6回BMW研究会. 2011.12.3
- 185) 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレルギー,接触皮膚炎2010の動向-. 第18回岐阜アレルギー疾患研究会. 2012.1.19
- 186) 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よる小麦アレルギー』はなぜ起きたのか?」. 第3回伊豆湘南皮膚免疫アレルギー懇話会. 2012.3.21
- 187) 松永佳世子: 「最近話題の皮膚アレルギー」. 第24回 北河内女医の会. 2012.3.24
- 188) 松永佳世子: 楽しくパッチテストをやってみよう. 札幌市皮膚科医会総会. 2011.7.8
- 189) 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」について. 第5回相模原アレルギーセミナー. 2011.8.6
- 190) 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
- 191) 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

- 192) 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
- 193) 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
- 194) 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
- 195) 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.
- 196) 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
- 197) 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
- 198) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

分担研究総合報告書

化粧品原料の経皮吸収に関する研究

（医薬部外品の安全性を動物実験の3Rsに配慮して評価するための試験法のあり方について）

研究分担者：杉林 堅次 城西大学 薬学部 化粧品動態制御学研究室  
研究協力者：藤堂 浩明 城西大学 薬学部 化粧品動態制御学研究室

3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた試験は、3Rsに配慮した試験として注目されている。3次元培養ヒト皮膚モデルは、本邦の種々メーカーからも発売されており、3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた有効性や安全性に関する様々な評価が行われている。3Rsに配慮した試験法の一つに、化学物質の皮膚刺激性試験がある。しかしながら、3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた方法は、家兎を用いる Draize 法に対して、いくつかの水溶性物質で偽陽性、また、いくつかの脂溶性エステル物質で偽陰性反応が認められている。H22年度～24年度の研究結果から、3次元培養ヒト皮膚モデルは、ヒト摘出皮膚や動物摘出皮膚と異なり、角層バリア能が脆弱であり、また、皮内カルボキシエステラーゼ活性が低いことが明らかとなった。さらに、これらを考慮した3次元培養ヒト皮膚モデル内の concentration-distance profile はヒト摘出皮膚や動物摘出皮膚と大きく異なることが推察された。更に、薬物の皮膚中濃度を調べた結果、ラット摘出皮膚と3次元培養皮膚モデル間には平均皮膚中濃度が大きく異なることがわかった。これらの結果より、皮膚中濃度の違いが、化学物質の皮膚刺激性試験にて偽陽性および偽陰性反応を生じる原因の一つであることが明らかとなった。

## A. 研究目的

欧州連合内では、化粧品およびその原料の安全性に関する化粧品指令第 7 次改正により、2009 年または 2013 年から動物実験を行った化粧品の製造・輸入が禁止される流れにある。一方で、3 次元培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性代替試験法に関するバリデーション研究が長年に亘り行われてきた結果、ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) では 3 次元培養ヒト皮膚モデルの一つである EpiSkin™ (SkinEthic, St. Philippe, France) および EpiDerm™ (MatTek Inc, Ashland, MA) を用いた皮膚刺激性試験の評価を承認した。しかしながら、皮膚刺激性試験とは異なり、皮膚透過性試験では未だ動物実験代替法に関して十分な検討がされておらず、その方法の開発が急務とされている。3 次元培養皮膚モデルを用いた物質の透過性は、EpiSkin™ (Netzloff et al., 2006)、Skinethic™ HRM (SkinEthic, St. Philippe, France) や Graftskin™ LSE™ (Organogenesis, Canton, MA) (Schmook et al., 2001) を用いた報告がある。しかしながら、これらの報告は、3 次元培養皮膚を介した物質透過性をヒト皮膚透過性と比較しているに留まっており、3 次元培養ヒト皮膚モデルの透過特性に関しては十分な議論がなされていない。

そこで、まず本邦で入手可能な 3 次元培養ヒト皮膚モデルを用いて物質の透過性を評価し、各 3 次元培養皮膚モデルの物質透過特性を調査する。

また、3 次元培養ヒト皮膚モデルを用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験にて、いくつか

の試験物質で偽陰性や偽陽性反応が認められている。そこで、3 次元培養ヒト皮膚モデルである EpiDerm を用いた試験で偽陽性および偽陰性反応が認められた化学物質の極性および物質の透過特性から、その原因について調査した。

これらの研究結果より、3Rs に配慮して評価するための試験法のあり方について考える。

## B. 実験方法

### 1. 理論

#### 1.1 1 層膜モデル透過挙動の解析

種々化学物質の皮膚透過挙動から皮膚中濃度を解析するために、差分式<sup>16-19)</sup>を用いて解析を行った。まず、ヘアレスラット皮膚および EpiDerm の stripped skin を 1 層膜モデルと仮定した (Fig. 1 (a))。本実験ではレーザー側のシンク条件が成立していると仮定したため、次に示す Fick の拡散第 2 法則で表すことができる。

$$\frac{\partial C_{ved}}{\partial t} = D_{ved} \frac{\partial^2 C_{ved}}{\partial x^2} \quad (1)$$

ここで、 $x$  は皮膚中の位置、 $t$  は時間、 $D_{ved}$  は生きた表皮・真皮中の薬物拡散係数を表す。初期条件および境界条件は以下のように仮定した。

$$\begin{aligned} t = 0 \quad 0 < x < L_{ved} \quad C_{ved} &= 0 \\ t > 0 \quad x = 0 \quad C_{ved} &= K_{ved} \cdot C_v \\ x = L_{ved} \quad C_{ved} &= 0 \end{aligned}$$

ここで、 $L_{ved}$  は生きた表皮・真皮の厚み、 $K_{ved}$  は基剤 - 生きた表皮・真皮間薬物分配係数、 $C_v$  は基剤中薬物濃度である。 $C_{ved}$  は初期条件と境界条件から Fick の拡散第 2 法則に従うので、差分式を用いて計算できる。さらに、レーザー側への薬物の