

ることを統一したプロトコルに変更したことが効果的であったと考える。現在のテストガイドラインNo. 439においても、洗浄方法について詳しく明記されておらず、今回の改定は極めて有用な提案となったと考えている。OECDに提出した報告書にも本件を記載しており、テストガイドラインNo. 439にLabCyteが収載される改定にも有利に働くことを期待している。

眼刺激性試験代替法 STE 法については、バリデーション報告書をまとめ、OECDに平成24年2月中旬に送付した。同年4月のWNTにて、OECD TGのwork planに受け入れられた。BRD(背景評価文書)の作成を花王とともに進め、現在、ICCVAMでのpeer reviewの開始を待っている段階である。

SIRC-CVSアッセイについては、極めて施設内・施設間の再現性は高い試験法であると判断された。この結果を受け、予測性を評価するためのphaseⅢに進むことになった。結果は示していないが、phaseⅡの結果から眼刺激性との一致度は高くないと考えられる。そこで、適用限界を明確にするため、できるだけ多くの被験物質を適用すべきであるとのバリデーション実行委員会の見解を受け、phaseⅢでは3施設が同時に行う被験物質は10に留め、残りの30物質は施設毎に別の物質を用いることにより、合計100物質を実験する計画となった。

LabCyte CORNEA-MODEL24を用いた眼刺激性試験代替法は、施設内、施設間の再現性は高い試験法であると判断された。偽陰性が生じにくい試験法であることが明らかになったが、偽陽性(19/72試験:26.4%)も多かった。この原因は、固体の適用方法、粘性の高い被験物質の洗浄法にあるとみられ、プロトコルの改良が必要であるとの意見が参加施設よりあった。

これまでの結果から、無刺激性の評価には有用かもしれないが、眼刺激性強度を判別できないと思われる。これらの結果を受け、JaCVAMにバリデーションを打診することになった。

E. 結論

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。

眼刺激性試験代替法 SIRC-CVSアッセイとも施設内・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。

F. 参考文献

- 1) Masakazu Katoh, Fumiyasu Hamajima, Takahiro Ogasawara, and Ken-ichiro Hata (2009) Assessment of the Human Epidermal Model LabCyte EPI-MODEL for In Vitro Skin Irritation Testing According to the ECVAM-Validated Protocol, *Journal of Toxicological Science*, 34(3) 327-334.
- 2) OECD (2010) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 439: In vitro Skin Irritation assay. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development. [http://www.oecd.org/document/22/0,2340,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.htm].
- 3) Takahashi Y, Koike M, Honda H, Ito Y, Sakaguchi H, Suzuki H and Nishiyama N. (2008) Development of the short time exposure (STE) test: an in vitro eye irritation test using SIRC cells. *Toxicology in Vitro* 22:760-770.
- 4) Takahashi Y, Hayashi T, Watanabe S, Hayashi K, Koike M, Aisawa N, Ebata S, Sakaguchi H, Nakamura T, Kuwahara H and Nishiyama N. (2009) Inter-laboratory study of short time exposure (STE) test for predicting eye irritation potential of chemicals and correspondence to globally harmonized system (GHS) classification. *The Journal of toxicological sciences* 34:611-626.
- 5) Takahashi Y, Hayashi T, Koike M, Sakaguchi H, Kuwahara H and Nishiyama N. (2010) An interlaboratory study of the short time exposure (STE) test using SIRC cells for predicting eye irritation potential. *Cutaneous and ocular toxicology* 29:77-90.
- 6) Sakaguchi H, Ota N, Omori T, Kuwahara H, Sozu T, Takagi Y, Takahashi Y, Tanigawa K, Nakanishi M, Nakamura T, Morimoto T, Wakuri S, Okamoto Y, Sakaguchi M, Hayashi T, Hanji T, Watanabe S (2011) Validation study of the Short Time Exposure (STE) test to assess the eye

- irritation potential of chemicals., *Toxicol In Vitro*. 2011 Feb 1
- 7) Itagaki H, Hagino S, Kato S, Kobayashi T, Umeda M.: An in vitro alternative to the Draize eye-irritation test: Evaluation of the crystal violet staining method. *Toxicol In Vitro*. 5(2), 139-43(1991)
 - 8) 大野泰雄ら (2005) *Altern. Animal Test. Experiment*, 10(2), 54-157.
 - 9) Hagino S, Okazaki Y, Kitagaki M, Itagaki H.: Further verification of an in vitro tier system for the identification of cosmetic ingredients that are not ocular irritants., *Altern Lab Anim*. 38(2), 139-5.(2010)
 - 10) LabCyte CORNEA-MODEL, available at: http://www.jppte.co.jp/business/LabCyte/CORNEA_MODEL.html (2013)
- 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、小島肇夫、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) Pfuhler 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)
- 133) 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, Rupperecht 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、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)
2. 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：パネルディスカッション 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
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、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 Ha⁷, 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の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: インビボコメントアッセイ: 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りスク評価の現実 「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：コラ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：ビトリゲルチャンバ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), ベセスタ、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 2012Genetic Toxicology Association (GTA) meeting, 2012John 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、「化粧学のススム」、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バーを用いた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バ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：コラーゲンビ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「コラーゲンビ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、久間将義、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牛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牛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 BG1Luc 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)
- G. 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
- H. 添付文書

分担総合研究報告書

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

平成22年度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(PT)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。使用試験については、新規成分を含む医薬部外品の使用試験について企業より情報提供を受け、検討を加えた。使用試験は1製品について20名から50名程度であり、安全性の検討項目も試験により異なっていた。そこで安全性について合理的な使用試験を行うための、携帯電話を利用した管理システムを試作した。平成23年度は、携帯メールによる副作用等情報収集システムを用いた臨床試験を行い、その有用性・実用性を検討した。ハイドロキノン4%含有する美容液を用いた *in vitro* 共焦点レーザー顕微鏡を用いたR1110の色素沈着症に対する効果の検討を行うにあたり、携帯メールで毎日美容液および紫外線防御製品の使用状況、皮膚の状態などをチェックした。毎日、日誌メールが送信され試験品使用のコンプライアンスを高める働きがあったと考えられる。試験依頼者が個人情報にアクセスせずに、試験品の使用状況や安全に使用されているのかを認知することができるため、医師と患者、更に依頼者とのコミュニケーションがスムーズにできると考えられた。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で実用性が高いと結論した。

平成24年度は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得ることが示唆された。

協力研究者

飯島正文 昭和大学 医学部 皮膚科学 教授
川島 眞 東京女子医科大学 医学部
皮膚科学 教授
杉浦 伸一 名古屋大学医学系研究科 医療システム管理学寄附講座 准教授
秋田 浩孝 藤田保健衛生大学 医学部
皮膚科学 准教授
古野 哲生 ロート製薬株式会社 研究開発本部
西巻 賢一 ロート製薬株式会社 研究開発本部

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

A-1.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¹⁾の再評価として、ヒトパッチテストの再検討と使用試験の必要性を検討し標準化を行うことを本研究3年間の目的とした。

初年度である平成22年度はヒトパッチテストについて陽性コントロールの有用性、ヒト使用試験について既存の使用試験データの解析、携帯電話を使用した合理的な使用試験のモデルとなるシステムを構築することを目的とした。

平成23年度は携帯メールによる副作用等情報収集システムを行い臨床試験を行い、その有用性・実用性を検討した。

平成24年度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

B-1-1)ヒトパッチテスト

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、陽性コントロールの妥当性について検討した。

B-1-2) 既存の使用試験の検討

本年度は、新規成分を含む医薬部外品の使用試験について企業より情報提供を受け、検討を加えた。

B-1-3) 携帯電話を利用した使用試験安全管理システム

安全性について合理的な使用試験を行うための、携帯電話を利用した管理システムを試作した。

B-2

In vivo 共焦点レーザー顕微鏡を用いた R1110 の色素沈着症に対する効果の検討

肝斑：単盲検（被験者盲検）基剤対照左右比較試験

日光黒子：オープン試験（対照設定なし）

投与製剤：R1110（ハイドロキノン4%含有する美容液）；プラセボ（R1110からハイドロキノンを除いた製剤）

投与期間と方法：12週間、1日2回、朝・夕 疾患部位のみに塗布、朝使用時には日焼け止め製品を併用

対象：日光黒子または肝斑を顔面に有する者（女性）症例数：10例（肝斑6例、日光黒子4例）

被験者：被験者募集会社パネルより募集。研究担当医師による適格性を診断後、組入れ。

実施施設：藤田保健衛生大学病院、皮膚科外来

実施期間：疫学・臨床研究倫理審査委員会承認：2011年3月17日、臨床試験登録：2011年4月13日

使用期間：2011年4月13日～2011年7月20日のうち12週間

評価は0、4、8、12週の4回（肝斑2グループ、日光黒子1グループ）、14時～17時頃実施

評価項目：

評価項目：

- ・共焦点レーザー顕微鏡による撮影
- ・ダーモスコピーによる皮膚診断
- ・スキントーンカラスケールによる判定
- ・皮膚所見（安全性評価）
- ・メグザメーター、色差計による測定
- ・VISIAによる評価

患者管理：

患者様 Web 日誌

<https://pms.quickletter.net/ql/rohto/login.asp>

HPにて管理

日誌の質問内容：

Q1.朝、試験品を使用しましたか？

Q2. 朝、日焼け止めを使用しましたか？

Q3. 夜、試験品を使用しましたか？

Q4. 今日一日紫外線を浴びましたか？

Q5. 試験品を塗布している部位に肌トラブルが

ありますか？

Q6. 肌にトラブルがあるのは、左右どちらですか？

Q7. かゆみがありますか？

症状の程度は？

- ①時にむずむずするが、かく程ではない
- ②時に手がゆき、軽くかく
- ③かなりかゆくて、人前でもかく
- ④いてもたってもいられないかゆみ

Q8. 刺激感(ひりひり・チクチク)がありますか？

症状の程度は？

- ①時々、少しひりひり・チクチクする
- ②少しのひりひり・チクチクがつづく
- ③ひりひり・チクチクがつづくが、我慢できる
- ④我慢できないひりひり・チクチクがつづく

Q9. 赤みがありますか？ はい/いいえ

症状の程度は？

- ①僅かに赤みがある
- ②やや赤みがある
- ③赤みがある
- ④強い赤みがある

Q10. 皮膚にブツブツがありますか？

症状の程度は？

- ①ざらざらしている
- ②少しのブツブツがある
- ③ブツブツがたくさんある

※Q7～Q10については、次の回答条件に合致した場合に、研究責任者及び分担研究者にリマインドメールを送付するシステムを構築し、運用した。

- ①はリマインドメールなし。(待機)
- ②は2日間(2回)続いたら、リマインドメール送信。
- ③④は直後にリマインドメール送信。

B-3-a-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。

B-3-a-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

B-3-a-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。

B-3-a-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

B-3-b-1)連続塗布試験試験方法

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:とてもある 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	10	10
Glycyrrhetinic acid	0.2	0.2	
l-menthol	0.5	0.5	
dl-camphor			
Other	Isopropyl methylphenol(0.1)	Crotamiton(5)	

C【結果】

C-1-a.ヒトパッチテスト

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。

C-1-b.既存の使用試験の検討

使用試験は3社より提供を受けた。使用試験の対象は1製品について20名から50名程度であり、安全性の検討項目も試験により異なっていた。

C-1-c.携帯電話を利用した使用試験安全管理システム

安全性について合理的な使用試験を行うために、ユビキタス移動体インフラ、すなわち携帯電話等をモバイル端末として、インターネット上に新たなデータベースを構築する仕組みを利用した携帯電話による管理システムを試作した。

C-2-a 集計結果

- ・期間及び人数：2011年6月22日～2011年7月20日、携帯6名・PC4名で運用
- ・回答率：91.5% (194/212)
- ・試験品使用(朝)：90.6% (192/212)
- ・日焼け止め使用：86.8% (184/212)
- ・試験品(夜)：89.6% (190/212)
- ・紫外線暴露の有無：44.3% (94/212)
- ・肌トラブル(自覚)の有無：5.2% (11/212)
 - かゆみ：0件
 - 刺激感(ひりひり・チクチク)：0件
 - 赤み：11件

皮膚にブツブツある：4件

- ・上記の赤み及び皮膚にブツブツがあると回答(延べ15件)した患者は同一の症例(No.1)であり、プラセボ塗布部(左)での症状であり、8週目及び12週目の医師による問診では異常がなかった。この症例以外に、かゆみや刺激感を伴い、赤みや皮疹のある症例はなかった。リマインドメールの送付されるレベルの有害事象はR1110塗布により起きなかった。
- ・日誌回答忘れについては、No.2：2回、No.6：1回、No.9：2回、No.10：7回の延べ12回(5.7%)であり、特定の症例で日誌忘れが生じた。

表1 日誌による患者情報のまとめ

症例数	回答数	朝、試験品を使用しましたか?はい	朝、日焼け止めを使用しましたか?はい	夜、試験品を使用しましたか?はい	今日一日紫外線を浴びましたか?はい	試験品を塗布している部位に肌トラブルがありますか?	肌トラブルがあるのは、左右どちらですか?	かゆみがありますか?	刺激感(ひりひり・チクチク)がありますか?	赤みがありますか?	皮膚にブツブツがありますか?	
20110622	10	9	9	9	9	4	1	左	ない	ない	赤みがある	ざらざらしている
20110623	10	9	9	9	9	5	1	左	ない	ない	僅かに赤みがある	ざらざらしている
20110624	10	9	9	9	9	4	1	左	ない	ない	僅かに赤みがある	ざらざらしている
20110625	10	10	10	8	10	4	0					
20110626	10	9	8	8	9	3	0					
20110627	10	10	10	10	10	5	0					
20110628	10	10	10	9	10	5	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110629	10	9	9	9	9	6	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110630	10	10	10	10	10	5	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110701	10	10	10	10	10	5	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110702	10	10	9	10	10	5	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110703	10	9	9	8	9	2	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110704	10	10	10	10	10	4	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ない
20110705	10	9	9	7	9	4	1	両方	ない	ない	僅かに赤みがある	ざらざらしている
20110706	10⇒7	6	6	6	6	3	0					
20110707	7	6	6	4	6	0	0					
20110708	7⇒4	7	7	7	4	5	0					
20110709	4	3	3	3	3	2	0					
20110710	4	3	3	3	3	2	0					
20110711	4	4	4	4	4	2	0					
20110712	4	4	4	4	4	3	0					
20110713	4	4	4	4	4	3	0					
20110714	4	4	4	4	4	3	0					
20110715	4	3	3	3	3	2	0					
20110716	4	4	4	4	4	3	0					
20110717	4	3	3	3	3	2	0					
20110718	4	4	4	4	4	1	0					
20110719	4	4	4	3	4	1	0					
20110720	4⇒0	2	2	2	1	1	0					

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

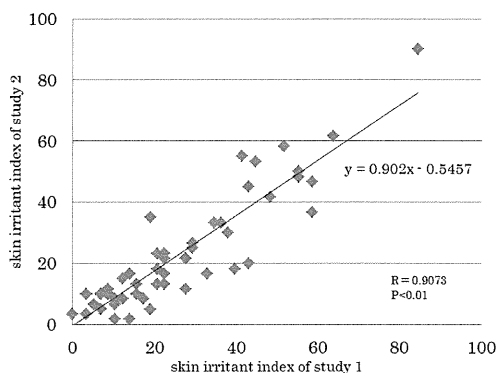
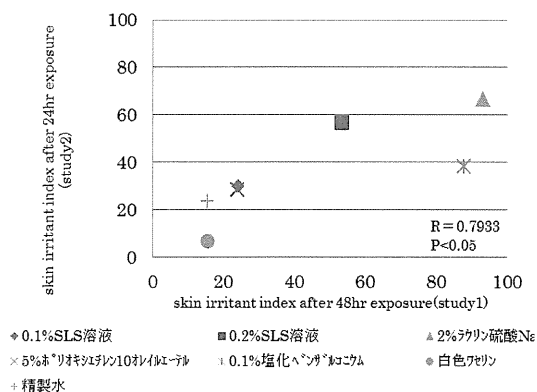


Fig.2 : Correlation of skin irritant index between the duration of exposure to control agents or between the tested subjects



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

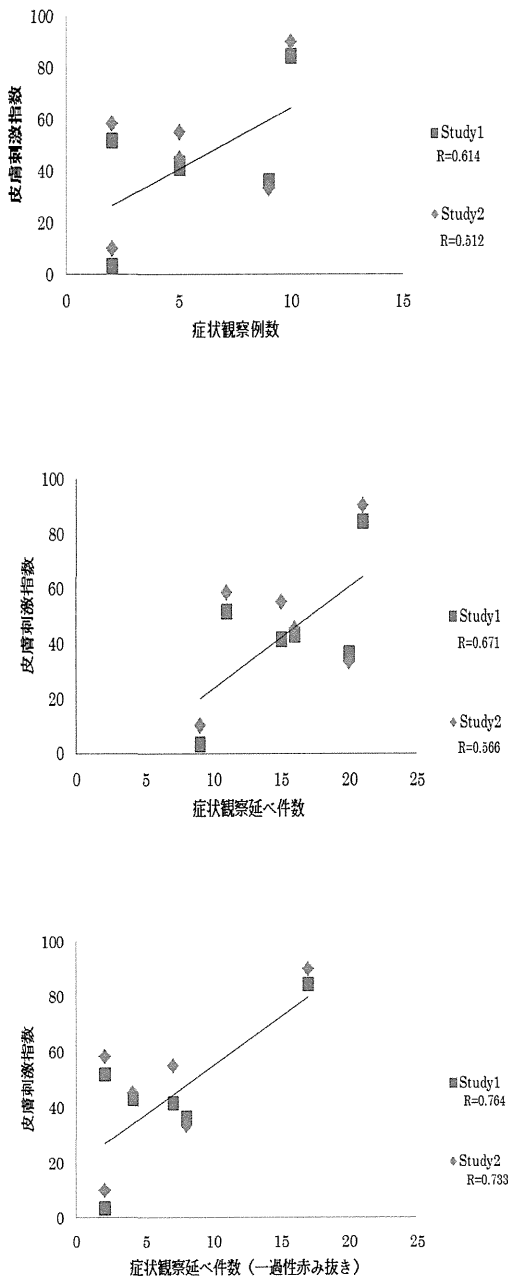
	No.1	No.2	No.3
Skin irritation index (Study1/Study2)	84.5/90	36.3/33.3	43.1/45
Number of subjects	10	9	5
乾燥	0	0	2
赤み	6	1	0
赤み (一過性)	4	12	12
ぶつぶつ	1	2	0
はれ	0	0	0
ひりひり	2	4	1
ほてり	0	0	0
かゆみ	3	0	0
その他:皮むけ	4	1	0
その他:色素沈着*	1	0	1
Total number of symptoms observed	21	20	16

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



D. 考察

本研究の目的は、医薬部外品・化粧品の安全性評価に利用できる代替法研究・バリデーションであるが、究極の安全性評価は実際のヒトによる使用目的部位への使用試験につきる。皮膚の安全性、すなわち、皮膚刺激性や感作性については、経皮

吸収が重要であり、それは、皮膚の部位、皮膚の状態によって左右される。このような部位差や皮膚の状態をパッチテストでは再現しにくい現状がある。

企業から提供を受けた医薬部外品の使用試験は、企業によって、安全性の評価項目や指標が異なっていた。対象の数が20から50と限られており、安全性試験として十分とは言えない。

そこで、使用試験の対象を多くし、その管理を合理的にするために、また、市販後の調査を広くしかも早くて確に把握する目的でユビキタス移動体インフラ：携帯電話を用いた使用試験のシステムを試作した。使用試験の質の向上、試験責任者などへの被験者からのアクセスも迅速に可能で、試験責任者から指示もだせるシステムが完成した。

携帯電話を用いた副作用情報収集システムを用いた臨床試験の有用性・実用性検討では以下の点に運用における実情や問題点があげられる。

- ・毎日日誌メールが送信されるため試験品使用のコンプライアンスを高める働きがあったと考えられる。
- ・携帯通信費が定額であるかどうか、携帯操作に慣れているかどうかなど、本システム運用の課題と考えられる。
- ・試験依頼者が個人情報にアクセスせずに、試験品の使用状況や安全に使用されているのかを認知することができるため、医師と患者、更に依頼者とのコミュニケーションがスムーズにできると考えられる。

モニタリングの規模（数十名～数百名）に応じて、運用にかかる費用が変動するため、試験期間や試験規模を考慮に入れて本システムを採用することが肝要と考えられる。

市販外用薬のPTと連続使用試験では、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。

以上より、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

1. 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。

2. 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。

3. 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。

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) Rojgiers V, Pauwels M. (2008) Safety Assessment of Cosmetics in Europe, Karger
- 2) 日本化粧品工業連合会編 (2008) 化粧品の安全性評価に関する指針 2008、薬事日報社
- 3) 須貝哲郎, 接触皮膚炎とパッチテスト, 皮膚, 1977;19(2);210-222.
- 4) 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.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. 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.
2. 松永佳世子: イラストでみる病来世入り・治療 接触皮膚炎 2010. (Allergia Trends 12):14-17.

3. 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.
 4. 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.
 5. Miura M, Isami M, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact chilitis caused by ditrimethylpropane triethylhexanoate in a lipstick. Contact Dermatitis 2011. (64): 301-302.
 6. 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. J Dermatol. 2011. (38): 38353-3863.
 7. 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.
 8. Sasaki R, Suzuki K, Hayashi T, Inasaka H, Matsunaga K. Improvement of cheilitis granulomatosa after dental treatment. Case Rep Dermatol 2011.(3):151-154.
 9. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. Dermatitis 2011. (22): 348-349.
 10. Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent. 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol. Contact Dermatitis 2011. (66): 46-52.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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. 国外学会
1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. Matsunaga K: immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11th Congress of the European Society of

Contact Dermatitis. Malmö, Sweden.

2012.6.15

G-3. 国内学会

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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(発行大豆)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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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例の経時的变化の検討. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
16. 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
17. 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

18. 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
19. 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効性. 第 30 回日本美容皮膚科学会総会. 2012.8.18
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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

G-4.国内講演会

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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