

## ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究

研究代表者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 所長

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール(ロドデノール)配合薬用化粧品の使用者に生じた白斑問題に関して、ロドデノールによる白斑発症機序の解明に係わる調査研究、及び研究結果を踏まえた事故再発防止に向けた対応策を検討した。

### 1. 発症機序の解明に関わる調査研究：

皮膚科専門外来を受診したロドデノール配合化粧品により白斑を生じたと考えられる患者の約半数は、使用開始 1 年以内に脱色素斑を生じ、脱色素斑部では、表皮内のメラノサイトの消失、真皮上層へのメラニンの滴落に加え、単核球の浸潤が認められた。当該化粧品の使用を中止した患者の 74% に症状の改善が見られたが、複数種別の当該化粧品を併用していた場合は改善が乏しい傾向があった。引き続き患者の経過観察を行うとともに、パッチテストによる白斑への免疫系の関与、および治療法についても検討する。

ロドデノール類似化合物による白斑症状とその機序に関する文献調査、ロドデノール原薬の純度、代謝と細胞毒性についての試験、およびカネボウ化粧品から提供された非臨床試験結果の評価を行った。褐色モルモットへのロドデノール塗布により表皮メラノサイトは著しく減少し、患者の臨床症状と類似の結果が得られることが、カネボウ化粧品の事故後の追試験で示された。ロドデノール原薬の純度はほぼ 100% で、白斑はロドデノールに由来するものと考えられた。ロドデノールは、メラノサイトのチロシナーゼにより細胞毒性のより強い水酸化体に代謝され、この代謝がメラノサイトの細胞死に強く関与することが示唆された。一方で、職業性白斑を起こすことが報告されているフェノール誘導体である 4-tert-ブチルフェノール(4-TBP) やヒドロキノンモノベンジルエーテル(MBEH) は、メラノサイトへの直接作用に加え、免疫系を介する二相性の作用がメラノサイト消失をもたらすと考えられている。カネボウ化粧品の報告では、ロドデノールは実験動物での感作性試験はおおむね陰性であったが、免疫系の関与についてはさらなる検討が必要と思われる。

### 2. 再発防止に向けた対応策の検討：

既存の承認審査・市販後安全対策の方策について整理し、非臨床、臨床及び製造販売後のそれぞれの段階における対応方策を検討した。ロドデノール配合薬用化粧品による白斑問題を教訓に、新有効成分含有薬用化粧品の承認申請時には、医療用医薬品に準じて、臨床試験として皮膚科専門医の管理下のもとで長期安全性試験の実施を求めべきとされた。また白斑事故の拡大は、製造販売業者による副作用情報の収集体制の不備及び情報入手後の国への報告等の対応の遅れが要因と考えられ、企業から国への副作用報告制度の強化が必要であり、副作用報告の対象範囲を広げるべきと提言した。製造販売後調査手法の具体的な工夫、製品の添付文書の充実の内容についても提言した。

## 研究分担者

石川 治 群馬大学大学院医学系研究科教授  
最上知子 国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部長  
秋山卓美 国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部室長

## 研究協力者

岩月 啓 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授  
飯島正文 昭和大学名誉教授  
川島 眞 東京女子医科大学皮膚科教授  
小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所薬理部室長  
小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室主任研究官  
杉林堅次 城西大学薬学部教授

### A. 研究目的

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（ロドデノール）を配合した薬用化粧品は、医薬部外品として、平成 18 年 7 月に申請され、薬事・食品衛生審議会化粧品・医薬部外品部会における審議を踏まえ、平成 20 年 1 月に「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ等」の効能効果で承認されたものである。本化粧品を使用後に白斑（肌がまだらに白くなった状態）になったとの報告が寄せられ、平成 25 年 7 月 4 日から製造販売業者が自主回収を実施した。カネボウ化粧品によると、平成 26 年 3 月末までに、1 万 8 千人以上から白斑様症状の申し出があり、約 70 万個の製品を回収している。

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑発症問題については、日本皮膚科学会等でも原因究明を進めているところであるが、厚生労働省として再発防止に向けた検討を進める必要があることから、厚生労働科学研究として本事業を行うことにした。本研究では製造販売業者及び関

連学会と連携して、ロドデノールによる白斑発症の原因究明を臨床及び基礎の両面から進める。本研究ではさらに、現状の医薬部外品の承認申請に係る試験方法、製造販売後調査方法、副作用報告制度や適正使用に関する注意喚起の方法などを調査し、再発防止の観点から、新たな医薬部外品の承認審査・製造販売後安全対策の方策を検討することにした。

### B. 研究方法

#### 1. 原因究明に関する研究（臨床解析）

ロドデノール含有化粧品による皮膚傷害が報道されて以降に、白斑を主訴として群馬大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した新規患者、及びそれ以前に尋常性白斑として通院加療中であつた患者でロドデノール含有化粧品の使用歴が確認された患者を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究に先立ち、患者には研究内容を説明し、文書による同意（承諾書）を得ている。

#### 2. 原因究明に関する研究（基礎研究）

##### 2-1. ロドデノールおよび類似物質による白斑に関する文献調査

化学物質により誘導される白斑、皮膚脱色素斑形成に関する論文を収集し調査した。また、カネボウ化粧品より提供された非臨床試験に関する報告書「ロドデノール配合化粧品の使用による白斑様症状の病態形成メカニズムに関する研究」（参考資料）も検討した。

##### 2-2. ロドデノールの品質及び代謝試験

ロドデノールの純度及び製品中含量を定量した。さらにロドデノールの合成原料であるラズベリーケトンの混入量を HPLC または LC/MS で分析した。キラルカラムを用いて、ロドデノールの光学異性体存在比を求めた。これらの化合物についてチロシナーゼの代謝実験を行い、生成物を HPLC または LC/MS で分析した。

#### 3. 再発防止に関する研究

ロドデノール配合薬用化粧品の承認申請時に

提出された資料、現行の医薬部外品の承認申請時に求められる非臨床試験、臨床試験の種類及び方法、製造販売後調査手法、副作用報告制度、製造販売後の安全管理の基準、適正使用に関する注意喚起の方法等を調査し、今後の医薬部外品の安全性確保のあり方について検討した。

## C. 研究結果

### 1. 群馬大学皮膚科におけるロドデノール誘発性脱色素斑患者の臨床解析

研究班員所属施設の 54 例（男性 1 名、女性 53 名。年齢分布は 29 歳から 81 歳、平均 55 歳）について解析した。含有化粧品を 1 年以上使用していた方が 85% で、約半数の患者で使用開始 1 年以内に脱色素斑が出現していた。掻痒感 は 44% の患者に、紅斑は 35% の患者に存在した。使用中止後 74% の患者に白斑の改善が見られている。顔面、頸部では色素再生が早く、手背や上肢では色素再生が遅い傾向があった。白斑の面積に関しては、40% の患者で顔面全体に及び、頸部と手背では狭くなる傾向にあった。脱色素斑部の病理所見では、白斑部表皮内のメラノサイトの消失と、真皮上層へのメラニンの滴落、真皮脈管周囲の単核球浸潤がみられた。

### 2. 基礎からの分析

基礎からの原因究明に関して、ロドデノール類似化合物による白斑症状について文献情報を調査し、ロドデノール原薬および製品サンプルの品質、代謝と毒性、カネボウ化粧品より提供されたロドデノールの非臨床試験結果について評価を行った。

#### 2-1. ロドデノール類似物質による白斑症状に関する文献調査

化学物質により皮膚に白斑/脱色素斑が生じる現象は古くより知られ、1939 年にヒドロキノンモノベンジルエーテル (MBEH) を扱う工場労働者での発症が、引き続き 4-tert-ブチルフェノール (4-TBP) などの職業性白斑事例が報告されている。黒色モルモットへの高濃度塗布に

より皮膚色素脱失が確認され、構造活性の検討から、白斑/脱色素斑を誘導する化学物質の代表的なクラスが「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール・カテコール類」と結論されている。

#### 2-1-1. メラノサイト選択的な毒性発現

4-TBP と MBEH は特に顕著な作用を示し、メラノサイトへの直接作用と免疫系を介する二相性の作用によって皮膚のメラニンとメラノサイトが減少・消失する機序が提唱されている。

4-TBP と MBEH のメラノサイトへの直接作用にはメラニン合成系が大きく関わる。4-TBP と MBEH はメラニン合成を阻害するとともにチロシナーゼにより代謝され、活性酸素種 ROS の産生を増加することが確認され、酸化ストレスの増加がメラノサイト選択的な毒性発現に関わると考えられている。

#### 2-1-2. 免疫の誘導

4-TBP と MBEH のメラノサイトに対する毒性は強力ではない (IC<sub>50</sub> 値は数百 μM である) ことから、メラノサイトに対する免疫応答が色素脱失作用に大きな役割を持つと予想されている。遅延型アレルギー性に関して、モルモットを使った皮膚感作性試験 GPMT で 4-TBP は陰性、チロシナーゼ代謝物 4-TBC が陽性であった。MBEH はヒトでメラノサイトが存在する部位でパッチテスト陽性を示し、メラノサイトに強く関わる応答が示唆された。

4-TBP と MBEH はチロシナーゼによりカテコール体、オルトキノン体に代謝され、それぞれ SH 基やチロシナーゼへの付加反応性を獲得することから、ハプテン抗原の形成によりハプテン特異的な免疫応答が予想される。また両化合物の場合、白斑は長期間暴露された人の全てには発症せず、化合物に接触した部位以外にも広がることから、メラノサイトに対する自己免疫誘導の可能性も推定されている。(1)アポトーシス、ネクローシスの誘導、(2)メラノサイト抗原の放出、(3)メラノサイト内の小胞体ストレス応答を介する炎症性サイトカイン IL-6・

IL-8 の産生など、(自己)免疫誘導につながる報告がなされている。

## 2-2 .ロドデノール原薬・製品の品質面での評価および代謝・毒性

ロドデノールは2位に不斉炭素を持ち、鏡像異性体(R体とS体)が存在しうる。キラルカラムで分離したところピーク面積からR体とS体の存在比がほぼ1:1であることが判明した。また合成原料のラズベリーケトンによる白斑事例が報告されていることから含量を分析したところ、ロドデノールに対しラズベリーケトンの重量比は0.04%以下であり、製品に配合されるロドデノールの純度は非常に高いことがわかった。また、製品へのロドデノール配合量は約2%であることを確認した。

ロドデノールがチロシナーゼおよびメラノサイトによって水酸化体に代謝されること、水酸化体はロドデノールより10倍以上強力な細胞毒性を示すことを確認した。

## 2-3 .カネボウ化粧品による非臨床試験報告

ロドデノールを褐色モルモットに高濃度塗布し、皮膚内色素とメラノサイトの減少が確認された。4-TBPの報告と同様に、ロドデノールによる脱色素斑の回復が観察されている。

ロドデノールのメラノサイトに対する毒性はチロシナーゼ活性に大きく依存しており、ヒトメラノサイトはロドデノール高感受性群と低感受性群に分かれた。しかしROSは検出されなかった。

ロドデノールに感受性の高いメラノサイトにおいても毒性のIC<sub>50</sub>値は数百μMであった。しかしながらロドデノール処理ケラチノサイトにおいて炎症性サイトカイン産生は認められなかった。また皮膚感受性試験GPMTおよびLLNAにおいてロドデノールは陰性、高感度GPMT改変法であるCCETで疑わしい皮膚反応が認められた。光感作性はAS-AAおよびHaberの両試験で陰性であった。

一方、ロドデノール処理メラノサイトでは、小胞体ストレス応答の誘導が認められた。

## 3 .再発防止策について

既存の承認審査・市販後安全対策の方策について整理し、非臨床、臨床及び製造販売後のそれぞれの段階における対応方策を検討した。

### 3-1 .非臨床試験

申請段階で実施された試験項目で本症例を予期することは困難であった。試験項目の追加の必要性については、原因究明の結果を踏まえる。

### 3-2 .臨床試験

新有効成分含有薬用化粧品の承認申請時には、臨床試験として、ヒトパッチ試験及び効能・効果に関するヒト使用成績試験の実施を求めている。これに加え、長期安全性試験を皮膚科専門医の管理下で実施するべきで、具体的方法については今後検討することにした。化粧品を重ね塗りする可能性を考慮した臨床試験の用量設定も重要であるとした。

### 3-3 .製造販売後調査

ロドデノール配合薬用化粧品については、承認後2年間で約1200例の製造販売後調査が実施されたが、調査の中で白斑の症例は確認できなかった。対面販売の実態を利用した製造販売後調査を検討してはどうか、調査に皮膚科専門医が関与すべきとの意見が出された。これを踏まえ、医薬部外品の製造販売後調査の実施方法についてガイドライン等を作成すべきとされた。

### 3-4 .副作用報告

副作用の情報を迅速に把握し必要な安全対策を取ることで、健康被害の拡大を防ぐことを目的として、副作用等の国への報告が義務付けられている。医薬部外品・化粧品の場合、学術論文や学会報告等の研究報告のみが報告対象とされていた。今回のロドデノールによる白斑は、製造販売業者による副作用情報の収集体制の不備及び情報入手後の国への報告等の対応の遅れも被害拡大の一因と指摘されている。医薬部外品・化粧品について副作用報告制度の強化が必要であるとし、個別症例報告を法令上義務化するとともに、重篤な副作用症例の対象範囲

を拡大することを求めた。

### 3-5 . 製造販売後の安全管理の基準 (GVP)

GVP 省令において製品の安全性に関する情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置の立案、実施が義務付けられている。医薬部外品・化粧品の製造販売業者については、「学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報」及び「その他安全管理情報」のみが収集対象とされていた。研究班は、収集対象として医療関係者からの情報や行政機関からの情報等を追加するべきと意見した。

### 3-6 . 使用上の注意

化粧品の使用上の注意事項の表示として、赤味、はれ、かゆみ、刺激の注意はあるが、白斑を示す皮膚の色の変化については記載がない。この表現を追加するべきとの意見があった。

## D . 考察

### 1 . 原因究明に関する検討

#### 1-1 . 臨床からの分析

ロドデノールによる白斑が獲得免疫のアレルギ－反応を介する場合は掻痒と紅斑を伴うが、細胞毒性によっても二次的に炎症反応が惹起され掻痒と紅斑をきたすことがある。ロドデノールで白斑を生じた患者の中にも掻痒と紅斑を伴う人がおり、鑑別するため6例にパッチテストを実施したが、いずれも陰性であった。今回のロドデノールがどちらの機序を介するかを明らかにするためには、多くの症例での検討が必要と考えられる。

研究班員所属施設における患者については製品の使用中止後 74%に改善傾向が認められており、日本皮膚科学会の中間報告とほぼ同じ割合であった。部位による色素再生の早遅の理由は不明である。対象とした症例で治療内容による改善程度に差は見られず、この色素再生は自然経過によるものと推定した。改善が見られない症例に対する治療、あるいは改善を促進する治療を確立することが臨床的には最も重要であ

り、尋常性白斑で行われる皮膚移植も選択肢に入ると思われる。

### 1-2 . 基礎からの分析

#### 1-2-1 . 類似化合物による白斑症状事例とその機序

4-TBP や MBEH などのフェノール/カテコール誘導体は、工場労働での暴露などにより職業性白斑を生じた事例が報告され、黒色モルモットで皮膚色素脱失作用が確認されている。これらのフェノール誘導体の場合、皮膚色素脱失のメカニズムは、メラノサイトへの直接作用と免疫系を介する二相性の作用と考えられている。メラノサイトへの直接作用にはメラニン合成系が大きく関わり、メラニン合成阻害とともに ROS 産生が確認され、4-TBP や MBEH がチロシナーゼで代謝されて酸化ストレスを増大し細胞を傷害する機序が推定されている。

4-TBP や MBEH のメラノサイト毒性は強力ではなく、免疫応答の誘導が色素脱失に大きく寄与することが予想されている。チロシナーゼ代謝によるハプテン抗原形成によりハプテン特異的な免疫応答が予想される。加えてメラノサイトへの自己免疫の誘導が、発症の個人差、全身性の進行、病変部への細胞障害性 T 細胞の浸潤などから予測されており、細胞死誘導やチロシナーゼ修飾に伴うメラノソーム抗原の放出など、自己免疫につながる報告がなされている。

#### 1-2-2 . ロドデノールの品質および非臨床試験結果とその評価

ロドデノールの合成原料ラズベリーケトンには白斑の事例が報告されているが、ロドデノール原薬での含量は 0.04%以下であり、純度に問題は無いことが確認された。

カネボウ化粧品によるロドデノールの非臨床試験においては、褐色モルモットに高濃度塗布し、皮膚メラノサイトと色素の減少が確認された。4-TBP と同様に脱色素斑の回復も観察され、メラノサイトへの直接効果が可逆的であることを示唆している。しかしながら、職業性白斑事

例の代表的な原因物質である 4-TBP や MBEH などの報告とは動物と塗布溶剤が異なる。ロドデノールの色素脱失メカニズムについてもメラノサイトへの直接作用と免疫を介する二相性の作用と想定される。直接作用については、4-TBP や MBEH の場合と同様に、毒性発現にはチロシナーゼによる代謝が重要であり、このことがメラノサイト選択的毒性をもたらすと考えられる。具体的にはロドデノールの毒性は細胞のチロシナーゼ含量に大きく依存し、メラノサイトは感受性の異なる 2 群に分かれるとともに、代謝により生じる水酸化体がより強力な毒性を示していた。一方ロドデノールでは ROS は検出されず、メカニズム解明のためには、4-TBP や MBEH との比較解析が必要と思われる。

ロドデノールの場合もメラノサイトに対する毒性は強力ではなく、色素脱失には免疫応答が大きく寄与することも予想される。感作性・光感作性試験ではロドデノールはおおむね陰性であった。一方、4-TBP や MBEH と同様に免疫増強につながる小胞体ストレス応答が誘導されており、ロドデノールによる免疫誘導の可能性について、さらなる検討が必要と思われる。

## 2. 再発防止に関する検討

医薬部外品・化粧品の副作用による健康被害の再発防止のための対応方を検討した。ロドデノール配合薬用化粧品については非臨床試験として種々の試験項目が実施されたが、今回の白斑を予期することはできなかった。追加の試験項目を課すことの必要性について引き続き議論することとした。臨床試験として、ヒトパッチ試験及び使用成績試験の実施を求めているが、医薬品外用剤に準じた長期安全性試験を皮膚科専門医の管理下で構築・実施すべきであるとの意見があり、必要な症例数と試験期間について引き続き検討することにした。化粧品は化粧水、乳液、クリームとシリーズアイテムが有り、同一有効成分を含む複数アイテムを重ね塗りする可能性がある。ロドデノールについても複数ア

イテムを使用した人で発症率が高かったと報告されている。こうしたことを考慮した臨床試験の実施方法を策定することも必要と考えた。

医薬部外品・化粧品のうち、特にリスクの高い新有効成分含有医薬部外品については、承認後一定期間の間に一定症例数の製造販売後調査を実施し、安全性に関する情報を収集するように製造販売業者に求めている。現状、医薬部外品の製造販売後調査は必ずしも承認条件とされていないが、「新一般用医薬品」に準じた調査が行われている。問題となった白斑は現行の調査では見つからず、きめ細かな情報収集への改良が必要と考えられた。皮膚科専門医の調査への関与も有効ではないかと議論している。

製造販売業者による副作用情報の収集体制の不備及び情報入手後の国への報告等の対応の遅れが被害拡大の一因であると指摘されている。平成 23 年に、加水分解コムギ末を含有する薬用石鹸の使用者で、アナフィラキシーを発現した事例が報告されたことを受け、医療関係者から健康被害の情報を入手した場合には、これを社内においてとりまとめ研究報告するよう通知されたが、法令上の報告義務はないままであった。研究班は、医薬部外品・化粧品について副作用報告制度の強化が必要であると考え、個別症例報告を法令上義務化するとともに、白斑を想定し「治療に要する期間が 30 日以上症例」を重篤な副作用に加え報告対象に含めるべきと提言した。また製品の安全性に関する情報が、社内で一元的に扱われていなかったことが指摘されている。副作用報告の対象範囲の拡大に合わせて、医療関係者からの情報や行政機関からの情報等も GVP 上の収集対象として追加すべきであると考えた。これを受けて、平成 26 年 2 月 26 日付けで「薬事法施行規則及び医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成 26 年厚生労働省令第 13 号）」が公布され、同年 4 月 1 日から施行されること

となっている。

使用上の注意において、白斑及び周辺組織での色素増強を念頭に、製品の使用を中止すべき症状として、現行の「赤み、はれ、かゆみ、刺激」に加え「色抜けや黒ずみ」を追記する追加の注意喚起が必要とした。また、気付かないうちに白斑が生じていた症例を踏まえ、肌に異常が生じていないかよく注意して使用するような注意喚起が必要とした。

以上、新有効成分含有医薬部外品の安全性評価に係る臨床試験の拡充、製造販売後調査手法の工夫、副作用報告制度及び GVP の強化、製品の使用上の注意の改訂による適正使用に係る情報提供などが、医薬部外品の副作用による健康被害拡大の再発防止に有益な方策ではないかと考えた。安全性評価に係る非臨床試験、臨床試験の実施に関する検討や評価手法について、「安全性評価ガイドライン(仮称)」として取りまとめることも視野に入れ、さらに検討を進める。

## E. 結論

ロドデノール配合化粧品により白斑を生じたと考えられる患者の約半数は、使用開始 1 年以内に脱色素斑を生じ、脱色素斑部では、表皮内のメラノサイトの消失、真皮上層へのメラニンの滴落に加え、単核球の浸潤が認められた。ロドデノール含有化粧品の使用中止後は約 70% の患者で色素の回復がみられ、その回復度は上肢や手背に比べて顔面、頸部では早かった。しかし、ロドデノール含有化粧品を併用していた場合は改善に乏しいと考えられた。なお現行の治療の有無で軽快率に著明な差はなく、治療法については今後も検討が必要であった。患者の中には掻痒感や紅斑を伴う人が存在し、白斑症状と免疫系との関係が疑われた。鑑別にはパッチテストが有用と考えており、臨床面からの白斑発症機序の解明に向けた検討を進める。

基礎からの原因究明として、ロドデノール類

似物質による白斑の文献情報を収集するとともに、カネボウ化粧品から提供されたロドデノールの非臨床試験結果の評価を行った。ロドデノールは褐色モルモットのメラノサイトを著しく減少し臨床知見を裏付けるとともに、メラノサイトのチロシナーゼにより代謝されてより強力な細胞毒性を発現した。原薬の純度に問題はなかった。職業性白斑の原因となる代表的なフェノール誘導体 4-TBP や MBEH の場合には、メラノサイトへの直接効果に加えて免疫系を介する二相性の作用がメラノサイト消失をもたらす機序が提唱され、チロシナーゼで代謝されることにより、ROS を産生しメラノサイトを傷害する、タンパク付加によりハプテン抗原を形成するメカニズムがそれぞれ明らかにされている。ロドデノールの感作性試験はおおむね陰性であったが、小胞体ストレス応答を誘導した。ロドデノールの免疫誘導については、今後の解明が必要と思われる。

医薬部外品の開発から承認審査、製造販売後までの各段階における安全性確保のための現行の枠組みについて整理し、各段階における再発防止のための対策について検討した。副作用報告制度の強化が必要であり、製品販売後も安全管理情報の収集を広く行うことが必要と提言した。今後、医薬部外品の開発段階における前臨床試験及び臨床試験のあり方、実施手法について、「安全性評価ガイドライン(仮称)」として取りまとめる予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

岸 史子, 天野博雄, 茂木精一郎, 石川 治.  
当院におけるロドデノール関連脱色素斑患

者のまとめ．第 81 回日本皮膚科学会群馬  
地方会（2013 年 12 月）

秋山卓美 , 清水久美子 , 藤巻日出夫 , 内野 正 ,  
五十嵐良明 . Rhododendrol および  
raspberry ketone の細胞毒性発現機構 . 日  
本薬学会第 134 年会（2014 年 3 月）

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし