

皮膚適用の医薬品等成分による有害事象の機序解明・予測手法の開発のための研究

担当責任者 矢上 晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 准教授

研究要旨

近年、茶のしずく石鹸やロドデノール含有化粧品による重篤な皮膚障害事例が相次ぎ、社会的な問題となった。本研究では、皮膚適用の医薬品等成分による有害事象の機序を解明し、予測手法の開発、安全性試験の設定ならびに市販後安全対策において早期発見と原因究明方法の設定を目的に、携帯電話による被験者管理システムを用いた開放連続塗布試験を実施した。その結果、携帯電話を利用した被験者管理による長期使用試験方法は有効性と安全性の長期使用試験に活用可能であることが明らかとなった。

A. 研究目的

【目的】近年、国内外を問わず、動物実験が禁止され、化粧品・医薬部外品の安全性評価には代替法による開発・評価、普及を進めねばならない状況があり、中でも、医薬部外品の薬事申請においては連続皮膚刺激性試験が義務付けられているが、現在も安全性評価項目のそれぞれにおいて動物を用いない代替法は開発されていない。

そこで今回我々は、ヒト閉鎖貼布試験を行うにあたり安全性を担保するため、またヒトによる連続皮膚刺激性評価法を確立するため、皮膚刺激物質を連続塗布し、誘発される刺激性の評価法を確立することを目的に本研究を開始した。また、携帯電話の写真撮影機能を用いて皮膚反応を撮影・送付することによるモニタリングを行い、携帯電話を用いた皮膚反応の評価法の有用性を検討した。

B. 研究方法

被験者を成人男女 40 名とし、被験試料はラウリル硫酸ナトリウム水溶液 0.5%、1%で 21 日間連続開放塗布試験を実施した。被験者は、被験物質を 1 日 2 回試験部位(利き腕ではない前腕屈側)に塗布し、試験部位に異常(±:軽い紅斑以上)を認めた場合、携帯電話の写真撮影機能を用いて皮疹部位を撮影しデータ管理責任者(名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター特任研究部門医療行政学 特任准教授 杉浦伸一)に電子ファイルを送付した。試験開始日、7 日後、14 日後、21 日後に、試験担当者(皮膚科専門医)による判定、写真撮影を実施し、角質水分量、TEWL を測定した。

C. 研究結果

被験者の大半に試料物質塗布部位に刺激反応が誘発され、それらの反応は携帯電話の写真撮影機能を用いて撮影され迅速にデータ管理

者に送付された。さらにそれらの電子ファイルは試験担当者に送られ、被験者へ連続塗布試験続行の可否を指示することができた。また、角質水分量、TEWL を測定することにより刺激物質塗布部位の経時的な変化を客観的に評価し得た。

D. 考察

今回実施した、“携帯電話を利用した被験者管理による長期使用試験方法”は有効性と安全性を担保するための長期使用試験として活用可能で、被験者の安全性と安心、コンプライアンスを高めること、また、皮膚における反応(効果や使用感)を定期的に調査し情報を自動登録し分析できることが明らかとなり、本試験は安心で、安全、低コストの臨床試験を行うモデルとして提案できると考えた。

E. 結論

本研究は、ヒトの皮膚一次刺激性および連続皮膚刺激性試験の適切な評価法の確立の一助となり、今後、医薬部外品・薬用化粧品の新規成分の安全性試験として活用できる。

F. 健康危険情報

記載事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat

protein: correlation of its titer and clinical severity. *Allergol Int.* 2014;63(2):243-9.

2. Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Iwata Y, Sano A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl). *Contact Dermatitis.* 2014;70(6):376-7.
3. 矢上 晶子, 松永 佳世子. 皮膚のアレルギーのトピックス. *皮膚と美容.* 2014;46(2).

2. 学会発表

<国内学会>

1. 矢上晶子, 鈴木加余子, 佐野晶代, 森田雄介, 小林東, 岩田洋平, 松永佳世子. 別々の美白化粧品によりアレルギー性接触皮膚炎と脱色素斑を含有した一例. 第269回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬(株)名古屋支店. 2014.9.21. 愛知.
2. 佐野晶代, 矢上晶子, 山北高志, 小林東, 岩田洋平, 有馬豪, 鈴木加余子, 山田雅啓, 松永佳世子. 最近経験したラテックスアレルギーの3例. ラテックスアレルギー・OASフォーラム 2014, 第19回日本ラテックスアレルギー研究会. 一橋大学一橋講堂. 2014.7.27. 東京.
3. 松永佳世子, 鈴木加余子, 矢上晶子, 秋田浩孝, 佐野晶代, 田中紅. ロドデノール誘発性脱色素斑 111例と他の美白剤等による脱色素斑が疑われた21例の臨床像と治療経過. 第32回日本美容皮膚科学会学術大会. 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート. 2014.7.12-7.13. 千葉.
4. 松永佳世子, 矢上晶子, 中村政志, 佐野晶代, 小林東. グルパール 19S 経皮感作によ

る全身性コムギアレルギーの全国調査小児例 35 例の疫学調査と免疫学的検査結果のまとめ. 第 38 回日本小児皮膚科学会. セルリアンタワー東急ホテル. 2014.7.5-7.6. 東京.

5. 鈴木加余子, 伊藤紫, 西和歌子, 佐々木良輔, 佐野晶代, 矢上晶子, 松永佳世子. 当院 ICU で入院治療を要したアナフィラキシー患者 (小児例を除く) のまとめ. 第 268 回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014.6.8. 愛知.
6. 齋藤健太, 矢上晶子, 山北高志, 佐野晶代, 小林東, 沼田茂樹, 安藤亜紀, 松永佳世子. 経皮感作による魚アレルギーの 1 例. 第 268 回日本皮膚科学会東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014.6.8. 愛知.
7. 矢上晶子, 松永佳世子. 経皮感作による食物アレルギーの病態と治療. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014.5.9-5.11. 京都.
8. 佐野晶代, 矢上晶子, 小林東, 中村政志, 有馬豪, 岩田洋平, 松永佳世子. 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー 37 例の臨床経過と小麦関連 IgE の経時的変化. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014.5.9-5.11. 京都.

< 国際学会 >

1. Nakamura K, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Sasaki K and Matsunaga K. Characterization of the antigenicity of hydrolyzed wheat protein with sensitization. 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 25-28 June 2014 Barcelona.

2. Kobayashi T, Yagami A, Nakamura K, Hara K, Sano A, Suzuki K and Matsunaga K. Immediate allergy by ingesting ham with Glupearl 231 added. 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 25-28 June 2014.
3. Sano A, Yagami A, Nakamura K, Hara K, Kobayashi T, Suzuki K and Matsunaga K. A follow-up study of 56 cases of wheat allergy caused by soap containing hydrolyzed wheat protein: changes in allergic status over time. 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 25-28 June 2014.
4. Nakamura M, Yagami A, Matsunaga K. Antigen in Glupearl 19S were developed by acid-heat treatment. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015, Feb. 20-24, 2015.
5. Yagami A, Suzuki K, Nakamura M, Sano A, Arima M, Iwata Y, Kobayashi T, Hara K, Matsunaga K. Clinical analysis of immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in soap. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015, Feb. 20-24, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得
記載事項なし
- 2 . 実用新案登録
記載事項なし
- 3 . その他
記載事項なし