

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 松永佳世子（藤田保健衛生大学 医学部 皮膚科学 教授）
3. 研究開発の成果

本研究は、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とする。

平成 27 年度は以下の研究を行った、

## 1. 携帯電話を利用した被験者管理による連続使用試験方法の開発臨床

平成 27 年度は平成 26 年度と季節を変え連続塗布試験を施行した。H27 年 8 月に 2 週間ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) (0.1%, 0.3%, 0.5%) の塗布試験を、被験者 40 名を 2 群 (1 日 1 回、1 日 2 回) に分け実施した。誘発された皮膚反応は被験者が、携帯電話の写真機能を用いて撮影・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。本試験は、試薬を濾紙に浸し 10 分間貼付する一定濃度連続塗布としたが、陽性となる症例がなく季節による違いが生じた。そこで、追加試験として、「携帯電話の写真撮影機能を用いた皮膚反応の撮影・送付」および「毎日の皮膚反応の Web 日誌による回答」によりモニタリングを行い、これらの方法が長期試験で被験者を管理できるツールになり得るかという観点でも検討を行った。被験者を成人男女 40 名とし、前腕屈側および上腕内側に 1 日 2 回、21 日間開放塗布し、皮膚反応の観察を行った。被験試料としては、SLS、ラウリルベタイン (LB)、および塩化ベンザルコニウム (BC) を蒸留水と 50%エタノール溶液の 2 種類の媒体で調製し、1 週目は SLS を 1%、LB を 0.35%、BC を 0.1%とし、2 週目には各々の濃度を 1 週目の 2 倍に、3 週目には 1 週目の 5 倍に設定した。その結果、被験試料の濃度を上げて塗布を継続する方法は、皮膚反応が発現する濃度の目安を確認する手法として有用であることがわかった。これまでの開放連続塗布試験の検討では、被験試料の濃度は変更せずに 3 週間連続塗布する方法で行ってきた。この方法では、3 週間連続塗布しても皮膚反応が全く認められない場合、被験試料の刺激性に関する情報が得られない。今回、1 週間毎に被験試料の濃度を上げる方法で、開放連続塗布試験を行うことによって、被験試料の刺激性が発現する目安の濃度を把握することが可能であることが確認できた。

## 2. ロドデノール脱色素斑の病態解明の研究および情報収集

ロドデノール誘発性脱色素斑の症例数は約 19,584 人に上るが、完治・略治した症例は 11,872 人（平成 28 年 4 月現在）と報告され、その病態および予後の解明が必要である。今回、藤田保健衛生大学病院を受診した 110 名の患者のうち脱色素斑部位の皮膚生検を行い、組織に毛包を確認できた 11 名を抽出し、病理組織学的に表皮内メラノサイトの数、毛包内のメラノブラストないしは色素幹細胞の有無、および、脱色素斑の経過を検討した。その結果、初診における顔面ないしは頸部の脱色素斑の割合は  $38.6 \pm 26.0$ （平均値±標準偏差）%であった。12 か月後には、全ての症例が、 $3.7 \pm 3.2\%$ に改善していた ( $P=0.0008$ )。患者群の表皮メラノサイトは正常群に比べて約 5 分の 1 に減少していた ( $p<0.01$ )。毛包内のメラノブラストないしは色素幹細胞 (MITF および FZD4 陽性細胞) は 11 例すべてに存在することを確認した。色素幹細胞の残存する症例においては、重症度にかかわらず、ロドデノール含有化粧品の中止により、色素再生が期待できることが示唆された。ロドデノール誘発性脱色素斑関連データについて、情報収集を行った。紫外線照射が本例では最も有効性が高いことを報告したが、マウスモデルにおいても、紫外線照射の有効性が示されるなどの情報が収集できた。