

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 研究開発課題名 : (日本語) 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  
(英語) Research for development of mechanisms for predicting and predicting mechanisms of adverse events caused by drugs and other components of skin application
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学医学部  
アレルギー疾患対策医療学 講座  
教授 松永佳世子
- 所属 役職 氏名 : (英語) Fujita Health University School of Medicine,  
Department of Integrative Medical Science  
for Allergic Disease, Professor and Chair,  
Kayoko Matsunaga, M.D., Ph.D.
- 実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 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の開発  
開発課題名 : (英語) Development of a long-term testing method by subject management using a mobile phone
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学医学部 総合アレルギー科  
臨床教授 矢上晶子
- 所属 役職 氏名 : (英語) Fujita Health University School of Medicine,  
Department of Allergology, Professor,  
Akiko Yagami, M.D., Ph.D.
- 分担研究 (日本語) 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  
開発課題名 : (英語) Research on elucidating the pathology of rhododenol (RD) induced

研究開発分担者 (日本語) 学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学医学部  
アレルギー疾患対策医療学 講座  
教授 松永佳世子

所属 役職 氏名: (英語) Fujita Health University School of Medicine,  
Department of Integrative Medical Science  
for Allergic Disease, Professor and Chair,  
Kayoko Matsunaga, M.D., Ph.D.

分担研究 (日本語) 安全性情報の収集・活用システム研究

開発課題名: (英語) Research on network system for collecting and utilizing of safety  
information

研究開発分担者 (日本語) 学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学医学部  
アレルギー疾患対策医療学 講座  
教授 松永佳世子

所属 役職 氏名: (英語) Fujita Health University School of Medicine,  
Department of Integrative Medical Science  
for Allergic Disease, Professor and Chair,  
Kayoko Matsunaga, M.D., Ph.D.

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

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した。

1) 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の開発 (研究開発分担者 藤田保健衛生大学医学部 総合アレルギー科教授 矢上晶子)

本研究では、「皮膚刺激性を評価するヒト開放塗布試験法の推奨プロトコール開発および携帯電話写真機能による皮膚反応撮影の試み」、「皮膚開放塗布試験法の推奨プロトコール」を検討した。その結果、携帯電話利用による被験者管理において、写真撮影や皮疹の評価にばらつきはほとんどなく、携帯電話での管理は今後プロトコールに推奨できると結論した。一方、開放連続刺激は閉塞適用と皮膚反応性が大きく異なること、季節差が大きいことが確認され、閉塞であれば4時間であっても連続適用で刺激が認められることが確認できた。また、連続適用による皮膚刺激検討においては閉塞による確認が必要であることが明らかとなった。24時間閉塞パッチテストの予備検討となるかを検討することを目的に、4時間閉塞貼布による繰り返しパッチテスト(4時間閉塞連続貼布試験)を行った。具体的には、25例の健常被験者(成人)に、複数の被験物質について4日間の4時間閉塞連続貼布試験を実施した。その結果、1つの被験物質を除き±以上の反応が得られた。また、1回の皮膚への適用では陽性の反応が誘発された被験者はいなかった。この結果を踏まえ、①未知の被験試薬について代替法で確認した後に1回の4時間閉塞パッチテストを実施することは可能、また、②24

時間閉塞パッチテストの前段階の試験として妥当と判断した。

以上より、本検討は、①代替法との相関性があり、②次の段階で行う 24 時間閉塞パッチテストの予備検討に値すると結論づけた。

- 2) ロドデノール (RD) 誘発性脱色素斑の病態解明結果等をもとに、美白剤開発における安全性試験法設定に役立つ情報を収集分析した。脱色素斑の存在する部位に色素幹細胞の存在があれば、色素再生が生じることを明らかにできた。
- 3) SSCI-Net の疫学調査を解析し、健康被害の原因医薬品等外用成分を早期発見するため、成分の PT 試薬の作成、全国多施設共同研究陽性率検討から、安全性の疫学調査を行い、皮膚適用の医薬品等成分による有害事象の機序解明・予測手法の開発を行った。調査の結果、イソチアゾリノン系防腐剤、美白剤、酸化染毛剤、ジェルネイルのアクリル樹脂などのアレルギー症例の問題が抽出され、それぞれに対して、一般社団法人 SSCI-Net を介して産学官連携の情報交換を行い、使用製品の再検討、定点的な陽性率の調査、リスク最小化のマニュアル作成等をすすめることができた。

This study aimed at elucidating the mechanisms of adverse events caused by components such as medicines and the like for skin application, aiming at early detection and establishment of cause identification method in development of prediction method, setting of safety test and postmarketing safety measures.

1) Development of a long-term testing method by subject management using a mobile phone (Research and development shared personel: Fujita Health University, School of Medicine, Department of Allergology, Professor Akiko Yagami)

In this research, "Development of recommended protocol of human open application test method to evaluate skin irritation, trial of skin reaction photography by mobile phone photograph function" and "Recommended protocol of skin opening application test method" were examined. As a result, it was concluded that there was almost no variation in photographing and evaluation of eruption in the management of subjects by using mobile phones, and management with the mobile phone could be recommended for protocols in the future. On the other hand, it was confirmed that open continuous stimulation was significantly different in skin reactivity from occlusion application and seasonal difference was large, and it was confirmed that irritation was observed by continuous application even if it was occlusion for 4 hours. In addition, it was revealed that confirmation by occlusion is necessary for skin irritation examination by continuous application. A repeated patch test (occlusion continuous application test for 4 hours) was performed for 4 hours with occluded patch for the purpose of examining whether it would be a preliminary examination of the 24 hour occlusion patch test. Specifically, in 25 healthy subjects (adults), four consecutive occluded continuous application tests were conducted on a plurality of test substances for 4 days. As a result, except for one test substance, a reaction of  $\pm$  or more was obtained. Also, there were no subjects who had a positive response induced in one skin application. Based on this result, it was possible to carry out one 4 hour blockade patch test after confirmed by (1) alternative method for unknown test reagent, and (2) it was judged to be appropriate as a test before the 24 hour occlusion patch test.

From the above, it is concluded that this study is (1) correlated with the alternative method and (2) worthy preliminary examination of the 24 hour occlusion patch test performed at the next stage.

2) Information useful for setting safety test method in whitening agent development was collected and analyzed based on the results of elucidating the pathology of rhododenol (RD) induced depigmenting plaques and the like. It was revealed that pigment regeneration occurs if there is a pigment stem cell at a site where depigmented plaque exists.

3) Analyze the epidemiological survey of SSCI-Net and conduct an epidemiological investigation of safety from the preparation of PT reagents for ingredients and examination of the positive rate of national multi-institutional collaborative research in order to detect early ingredients of drugs causing health damage , And developed mechanisms for predicting and predicting the mechanisms of adverse events caused by components such as drugs for skin application. As a result of the investigation, problems of allergic cases such as isothiazolinone antiseptic, whitening agent, oxidation hair dye and gel nail acrylic resin were extracted, and for each of them, through the general association SSCI - Net, industry - academia - government collaboration We were able to exchange information, review reused products, investigate fixed positive rate, create manual for risk minimization etc.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 6 件)

1. Yokoi A, Suzuki K, Takahashi M, Yagami A, Matsunaga K. J Dermatol. Case of allergic contact dermatitis caused by sorbitan derivatives included in an over-the-counter topical medicament. 2017 Feb 2 . doi: 10.1111/1346-8138.13731.
2. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, Elsner P, Goh CL, Goossens A, Jerajani H, Matsunaga K, McFadden J, Bruze M. Dermatitis. Multicenter Patch Testing With Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group. Dermatitis. 2017,8(3):215-218.
3. Kawashima M, Sato S, Furukawa F, Matsunaga K, Akamatsu H, Igarashi A, Tsunemi Y, Hayashi N, Yamamoto Y, Nagare T, Katsuramaki T. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: A secondary publication. J Dermatol. 2017, doi: 10.1111/1346-8138.13798.
4. Horita K, Horita D, Tomita H, Yasoshima M, Yagami A, Matsunaga K. Effects of different base agents on prediction of skin irritation by sodium lauryl sulfate using patch testing and repeated application test. Toxicology. 2017 ,6:382:10-15.
5. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp. J Dermatol. 2016, 43, 8: 906-11.
6. Pongpairaj K, Ale I, Andersen KE, Bruze M, Diepgen TL, Elsner PU, Goh CL, Goossens A, Jerajani H, Lachapelle JM, Lee JY, Maibach HI, Matsunaga K, Nixon R, Puangpet P,

Sasseville D, Thaiwat S, McFadden JP. Proposed ICDRG Classification of the Clinical Presentation of Contact Allergy. Dermatitis. 2016,7, 5: 248-58.

7. 矢上 晶子, 松永 佳世子. 【子どもの皮膚を診る】 湿疹、皮膚炎 接触皮膚炎.小児内科.2016, 48,4,468-472.
8. 松永 佳世子. パッチテストをめぐる最近の話題.大阪皮膚科医会会報.2016,18,2, 3-27.
9. 佐野 晶代, 松永 佳世子. 【アレルギー疾患のすべて】 アレルギー疾患の検査法概論 原因抗原検査法.日本医師会雑誌.2016,145 特別 1, S92-S93.
10. 矢上 晶子, 松永 佳世子. 【皮膚疾患ペディア】 湿疹と類症 化粧品や日用品による皮膚障害.日本医師会雑誌 .2016,145 特別 2 , S56.
11. 松永佳世子. 【「これを見たら何を考える?」 皮疹のみかたアトラス】 (第2部)「これを見たら何を考える?」 皮疹のみかたアトラス 紫紅色の網状皮斑/さざ波様皮疹/完全脱色素斑/不完全脱色素斑/ロドデノール誘発性脱色素斑/白色皮膚描記症/列序性配列/Herald patch .Visual Dermatology.2016,15 臨時増刊号,61-63,66, 86-87, 88-89, 90-92, 96,133-134,148.
12. 矢上 晶子. 【手湿疹トリートメント】 手湿疹に必要な検査. Derma.2016,248, 27-33.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 最近増加している防腐剤メチルイソチアゾリノンによる接触皮膚炎,口頭, 鈴木加余子, 矢上晶子, 松永佳世子, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会,2016/6/17-19,国内.
2. 食用シルクパウダーによる即時型アレルギーの 1 例,口頭, 伊藤崇, 関東裕美, 鷺崎久美子, 田中博子, 渡辺絵美子, 矢上晶子, 佐藤奈由, 中村政志, 松永佳世子, 石河晃, 第 115 回日本皮膚科学会,2016/6/3-5,国内.
3. ロドデノール誘発性脱色素斑患者 11 名の病理学的検討, 口頭,渡邊総一郎, 矢上晶子, 岩田洋平, 伊藤紫, 沼田茂樹, 鈴木明子, 佐野晶代, 岩田貴子, 黒田誠, 松永佳世子, 第 115 回日本皮膚科学会,2016/6/3-5,国内.
4. ロドデノール誘発性脱色素斑に対する紫外線治療について, 口頭,矢上晶子, 松永佳世子, 第 115 回日本皮膚科学会,2016/6/3-5,国内.
5. コチニール色素を含有した饅頭により全身性即時型アレルギーを呈した 1 例,口頭,廣地真理子, 矢上 晶子, 永井 晶代, 萩原 宏美, 佐藤 奈由, 中村 政志, 松永佳世子, 第 115 回日本皮膚科学会,2016/6/3-5,国内.
6. ロドデノール誘発性脱色素斑の治療アップデート,口頭,松永佳世子, 矢上晶子, 渡邊 総一郎, 鈴木加余子, 第 115 回日本皮膚科学会,2016/6/3-5,国内.
7. 小児のアレルギー性接触皮膚炎症例全国調査とジャパニーズスタンダードシリーズ陽性率の疫学調査結果, 口頭, 松永佳世子, 矢上晶子, 鈴木加余子, 第 40 回日本小児皮膚科学会,2016/7/2-3,国内.
8. 職業性アレルギーの現状と課題, 座長,松永佳世子,石井芳樹, 第 47 回 日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会,2016/7/8-9,国内.
9. ハイドロキノン製剤による顔面色素沈着の 2 例, 口頭,横井彩, 矢上晶子, 佐々木良輔, 齋藤健太, 小野田裕子, 渡邊総一郎, 松永佳世子, 第 34 回日本美容皮膚科学会総会,2016/8/6-7,国内.
10. Pitfalls and tips of patch testing, Kayoko Matsunaga, ( Contact Dermatitis Workshop),2016/10/13-16,海外.

11. Contact dermatitis from hair coloring agents, Kayoko Matsunaga, (Contact Dermatitis Workshop), 2016/10/13-16,海外.
12. Cosmetic Contact dermatitis, Kayoko Matsunaga, (Contact Dermatitis Workshop), 2016/10/13-16,海外.
13. ロドデノール誘発性脱色素斑患者 11 名の病理学的検討, ポスター,渡邊 総一郎,矢上 晶子, 岩田 洋平, 永井晶代, 松永 佳世子,杉浦一充, 第 48 回藤田学園医学会,2016/10/6-7,国内.
14. 共同シンポジウム パッチテスト試薬共同研究委員会 2015 年度最終報告, 口頭,松永佳世子, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会,2016/11/5-6,国内.
15. シルクパウダー含有菓子で誘発された即時型アレルギーの 1 例, 口頭,伊藤 崇, 関東 裕美, 鷺崎 久美子, 田中 博子, 渡邊 絵美子, 矢上 晶子, 佐藤 奈由, 中村 政志, 松永 佳世子, 石河 晃, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会,2016/11/5-6,国内.
16. パッチテストパネル(S)の金チオ硫酸ナトリウムの陽性反応の検討口頭,鈴木 加余子, 矢上 晶子, 足立 厚子, 伊藤 明子, 池澤 優子, 加藤 敦子, 関東 裕美, 杉浦 真理子, 中田 土起丈, 西岡 和恵, 松倉 節子, 峠岡 理沙, 宮澤 仁, 安永 千尋, 松永 佳世子, パッチテスト試薬共同研究委員会, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会,2016/11/5-6,国内.
17. 皮膚安全性症例情報ネット(SSCI Net)年次報告 2015 アレルギー性接触皮膚炎および非アレルギー性接触皮膚炎症例, 口頭,矢上 晶子, 鈴木 加余子, 松永 佳世子,第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会,2016/11/5-6,国内.
18. 接触皮膚炎の疫学,口頭,矢上 晶子, 松永 佳世子,第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会,2016/11/5-6,国内.
19. Recent trend and issues of contact dermatitis from hair coloring preparations,口頭, Kayoko Matsunaga, Akiko Yagami, Masashi Nakamura, Akiko Ito, Joint Meeting of the ICDRG and 42nd Dermatological Society of Thailand Annual Meeting,2017/3/22-24,海外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし