

氏名	堀田琴美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第515号
学位授与の日付	平成27年10月6日
学位論文題名	Optimal evaluation time point for patch testing to predict skin irritation of commercial topical drugs 「市販外用薬の皮膚刺激性予測に用いるヒトパッチテストの最適評価時間」 The Journal of Dermatology 42(9): 851-860. 2015. 9
指導教授	松永佳世子
論文審査委員	主査 教授 橋本修二 副査 教授 吉村陽子 教授 内藤健晴

論文内容の要旨

【緒言】

皮膚疾患の治療を目的とする市販外用薬は、障害のある皮膚に塗布される。そのため、刺激や感作のリスクを最小化した安全な製品を市場に供することが重要である。皮膚刺激性の評価には、製品を長期連用するヒト連続塗布試験が推奨されるものの、一度に評価できる試験品数が少なく、被験者の長期拘束など精神的負担も大きい。そこで、皮膚刺激性の予測は、被験者負担が小さいヒトパッチテスト(patch testing: PT)が用いられている。これまでに、被験者集団及び貼付時間が異なっても同じ試験品のPT結果は同程度の皮膚スコアとなり、PTは再現性ある試験系であることを確認している。しかし、PTによる皮膚刺激性評価と連続塗布試験結果との関係性は十分に検討されておらず、皮膚刺激性を予測するためのPT評価条件は不明確である。

【目的】

本研究は、連続塗布試験結果をより高く反映できるPT評価条件を明らかにすることを目的とした。

【方法】

PTは30例ずつ2集団の健常日本人で実施し、試験品をフィンチャンバー(Finn Chamber: FC)にて健常背部皮膚に閉塞貼付した。PTに用いる試験品は、複数の薬効群を網羅するため115品目の市販外用薬を選択した。第1群は55品目、第2群は第1群と異なる60品目を24h閉塞貼付した。PT評価は、ともにFC除去後2hと24hにおける紅斑の強度や浮腫などの皮膚反応をそれぞれスコア化した。本邦で評価指標とされている皮膚刺激指数は、FC除去後2hもしくは24hのいずれかが高い方の皮膚反応を評点化し、試験品ごとに評点合計を被験者数で除した百分率として算出した。

連続塗布試験の試験品は、PT刺激反応評価と比較するためPT結果を分類して選択した。つまり、PT皮膚反応の強度及びFC除去後2hと24hの皮膚反応の推移パターンによりPT結果を6つの型に分類し、それぞれ異なる型から17品目を選択した。試験品の塗布部位は両腕とし、適用検体数が限られるため3群の健常日本人を対象に実施した(第1群52例、第2群22例、第3群30例)。それぞれの集団ごとに異なる試験品を両腕に3週間連続塗布した。紅斑や痒みなど客観的及び主観的皮膚症状を被験者自身が評価してスコア化し、皮膚症状を観察した被験者を陽性例とした。

【結果】

PT結果(皮膚刺激指数、FC除去後2h及び24hスコア)と連続塗布陽性率の間に正の相関性が認められた。連続塗布試験では、塗布直後から2時間程度で消失する一過性の紅斑反応が観察された。この一過性紅斑反応を除くと、連続塗布陽性率とPT結果の相関性はより高くなり、FC除去後2h値($r=0.443$)よりもFC除去後24h値($r=0.509$, $p<0.05$)の相関性の方が高かった。さらに、連続塗布陽性率が高い試験品のほとんどは、FC除去後24hに明らかな紅斑反応もしくはそれ以上の皮膚反応が観察された。

【考察】

連続塗布試験の一過性紅斑反応は、痒みなどの皮膚感覚を伴っておらず、薬理作用による血管拡張反応と推察した。また、PT刺激反応評価と連続塗布試験の関係性からは、FC除去後24hに皮膚反応を観察することが、皮膚刺激表出性予測の指標になることが考えられた。さらに、FC除去24h後の時点で観察される皮膚反応が、明らかな紅斑反応以上と判定された場合は、連続塗布試験においても皮膚刺激が観察されることが示唆された。

【結語】

PTは再現性ある試験系で、連続塗布試験で表出する皮膚刺激性を予測する手段として有用性の高い評価方法であると考えられた。連続塗布試験結果をより高く反映するPTの最適評価条件は、PTのFC除去後24hに皮膚症状を観察することであると結論した。

論文審査結果の要旨

市販外用薬の皮膚刺激性評価には、パッチテスト(PT)が長年に渡り広く適用されている。一方で、PTの最適な測定方法は必ずしも十分に検証されていない。そこで、申請者は、本研究に先立って、PTの測定方法として被験者集団や試験品の貼付時間によるPT結果の再現性などを確認している。

本研究では、試験品の除去後からの評価時間(2時間と24時間)によるPT結果の違いについて、ヒト連続塗布試験結果との関連性から評価している。ヒト連続塗布試験は皮膚刺激性評価の基準とされるものの、多数の被験者と長期の試験期間を要するために実際の利用性は低い。PTとしては、試験品115品目を対象とし、健常者60人に24時間塗布を行い、広い範囲の品目の皮膚反応を確認している。ヒト連続塗布試験としては、皮膚反応の異なる17品目を選定・対象とし、健常者104人に1人当たり6または7品目の3週間連続塗布を行っている。このような大規模な試験によって、PT結果がヒト連続塗布試験結果と関連すること、及び、評価時間の24時間のPT結果がより関連性が強いことを示している。本知見は、広く適用されているPTの最適な評価時間を提示するとともに、その基準関連妥当性を検証したものであり、その意義は極めて大きいといえる。

以上より、本研究は学位論文に値すると評価した。