

医薬部外品の製造承認申請における 安全性に関する資料のあり方検討会報告

－ 皮膚刺激性試験分科会報告 －

分科会委員

河合 敬一	河合敬一皮膚科医院	皮膚科専門医
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所	JaCVAM 検討会本体
杉山 真理子	(株)資生堂	代替法学会
寒水 孝司	大阪大学	統計専門家
辰見 寿	サンスター(株)	粧工連
夏秋 優	兵庫医科大学 皮膚科	皮膚科専門医
森 福義	(株)ポーラ	粧工連

オブザーバー 實川 節子	日本ロレアル(株)	EPISKIN 開発元
-----------------	-----------	----------------

検討方針

医薬部外品の許可申請に添付する安全性に関する資料

- ①単回投与毒性(急性毒性)に関する資料
- ②反復投与毒性(亜急性毒性, 慢性毒性)に関する資料
- ③生殖発生毒性に関する資料
- ④抗原性(皮膚感作試験, 光感作試験等)に関する資料
- ⑤変異原性に関する資料
- ⑥がん原性に関する資料
- ⑦局所刺激(皮膚刺激試験, 粘膜刺激性試験等)に関する資料
- ⑧吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する資料

皮膚刺激試験資料構成

皮膚一次刺激性試験
連続皮膚刺激性試験
ヒトパッチテスト

代替法

○

×

不要

皮膚一次刺激性試験法として、
公的に認められた代替法を利用できるか？
できない場合、課題は何か？

皮膚刺激性試験の資料構成の問題
⇒検討の場は別

対象となる代替法

試験法	動き
EpiSkin™(SM) 再構成ヒト表皮モデル	2003-2007: Stand-aloneな試験法としてバリデーション実施 2007/4/27 ECVAM承認 ⇒ ESAC 認証《EU DSDシステム下で識別》 2007/12/18 SCCP見解 EPISKINを歓迎するが, Annexに含まれるような化粧品原料の評価の不足と色素, 染毛剤の情報不足を指摘. 2008/11/5 ESAC認証《UN GHSシステム下で識別》 2009/9/9 OECDガイドライン案 Ver.7.6のコメント募集 ⇒ガイドライン採択の見通し 2010/4 ?
EpiDerm™ (EPI-200SIT) 再構成ヒト表皮モデル	2003-2007: positiveを判断する試験法としてバリデーション実施 2004年公式バリデーション実施 ⇒ ECVAM採択されなかった SOP修正(15分適用⇒60分適用)し、2008年に再バリデーション。 2008/11/5 ESAC認証《UN GHSシステム下で識別》 2009/9/9 OECDガイドライン案 Ver.7.6に、入手可能なRhE市販品に含められた
SkinEthic™ RHE 再構成ヒト表皮モデル	2008年にバリデーション実施 2008/11 ESAC認証《UN GHSシステム下で識別》 2009/9/9 OECDガイドライン案 Ver.7.6に、入手可能なRhE市販品に含められた

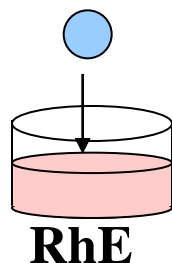
OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

DRAFT PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE

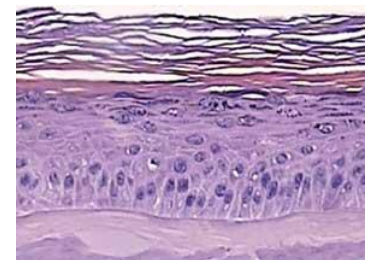
In Vitro Skin Irritation : Reconstructed Human Epidermis(RhE) Test Method

2009/9/9 Ver.7.6

Sample 添加



液体: $25\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 以上
固体: $25\text{mg}/\text{cm}^2$ 以上



15 - 60 min (37°C 5% CO₂)

水溶性Buffer(0.9%NaCl等)で洗い,
New medium交換



42hr (20 - 37°C 5% CO₂)

EpiSkin™(SM)

<http://www.nikoderm.com>より

MTT assay

MTT solution添加



3hr

抽出 (Acidic isopropanol添加)

吸光度測定 ($570 \pm 30 \text{ nm}$)

Irritant:

viability $\leq 50\%$

No Category:

viability $> 50\%$

IL-1 α 量測定は行わない

代替法の目的の比較

●EU

刺激物であるか否かの識別 (EU-DSD:R38 ⇒ UN-GHS:Category2)

Draize 皮膚刺激性試験(OECD TG404)を代替



●日本

申請対象の医薬部外品の皮膚刺激性の程度を知り、皮膚傷害の防止に役立てる(安全性確認)

皮膚一次刺激性試験法の目的

①刺激性ポテンシャルの把握 ②配合濃度における安全性の確認

③ヒトパッチテストの予備検討（倫理面の確保）

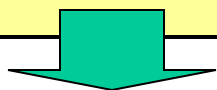
In vivo 試験比較データの試験条件の比較(部分)

	EU : OECD TG404	日本: 皮膚一次刺激性試験法
投与濃度	原則, 液状物質は希釈せず, 固体の場合は僅かな水で湿らせて良く接触するようにする	原則, 皮膚一次刺激性を適切に評価するため, 無刺激性を示す濃度が含まれるように数段階設定
投与方法	原則, 4時間 の閉塞(ガーゼパッチ)	原則, 24時間 の開放または閉塞貼付

被験試料の皮膚への暴露時間による 反応性への影響に関する論文調査

特に曝露時間による影響を中心に調査

論文名	著者	出典	概要
*The influence of concentration, exposure duration and patch occlusivity upon rabbit primary dermal irritation indices	M.R. Gilman et al	DRUG AND CHEMICAL TOXICOLOGY, 1978, 1(4),391-400	4種類の洗浄料のウサギによる4及び24h閉塞貼付試験結果の比較
A composite model for multiple assays of skin irritation	Cruzan G et al	Toxicol Ind Health, 1986, sep,2(3), 309-20	88種類の石油関連化学物質のウサギによる4及び24h閉塞貼付試験結果の比較



目的: DOT, CPSC-FHSA, OSHA, EECでは、ラベリングのための試験条件が異なっており、それらの試験条件は皮膚反応に影響していると思われる。

⇒被験試料の閉塞性、有傷・無傷、被験試料の適用時間 を比較検討

試験方法:

雌雄 ニュージーランド白色ウサギ 6羽

有傷、無傷部位を設け、被験試料0.5mLを4hrまたは24hr閉塞適用

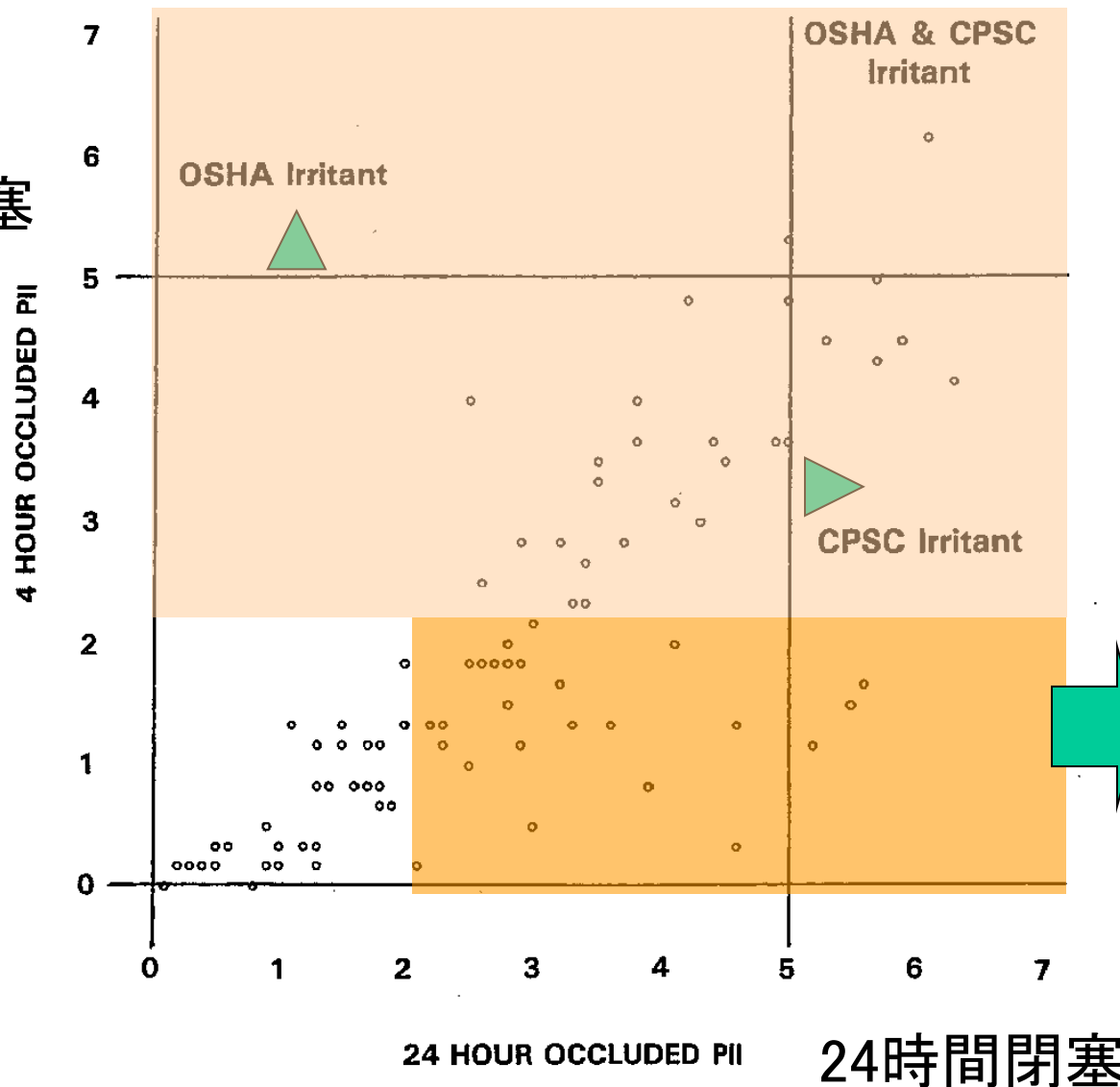
皮膚反応の評価は、24及び48時間後に紅斑と浮腫を判定し、6羽の平均値を用いた

紅斑: 0-4、浮腫: 0-4

暴露時間の比較

皮膚反応性は24h>>4hの場合がある

4時間閉塞



陰性と評価

FIGURE 2. Comparison of primary skin irritation from 4 and 24 hours of exposure.

高い

皮膚反応性
イメージ図

刺激
検出
感度

低い

今回の課題

予測

RhE*

皮膚一次刺激性
試験

部外品申請試験法
(24h closed)

✓皮膚反応性

皮膚一次刺激性
試験

OECD TG404
(4h closed)

担保

刺激感度
ウサギ/GP>ヒト

パッチテスト
(24h closed)

✓

パッチテスト
(4h closed)

in vitro
代替法

in vivo
動物実験

in vivo
ヒト試験

ヒトによる
評価

*: Reconstructed Human Epidermis

← 前臨床

臨床 →

□: 部外品申請試験

検討会の目的に対する回答

皮膚一次刺激性試験法として、
公的に認められた代替法を利用できるか？

- 代替法は予測性が不十分なので、無条件で利用することはできない

できない場合、課題は何か？

- 活用できる点

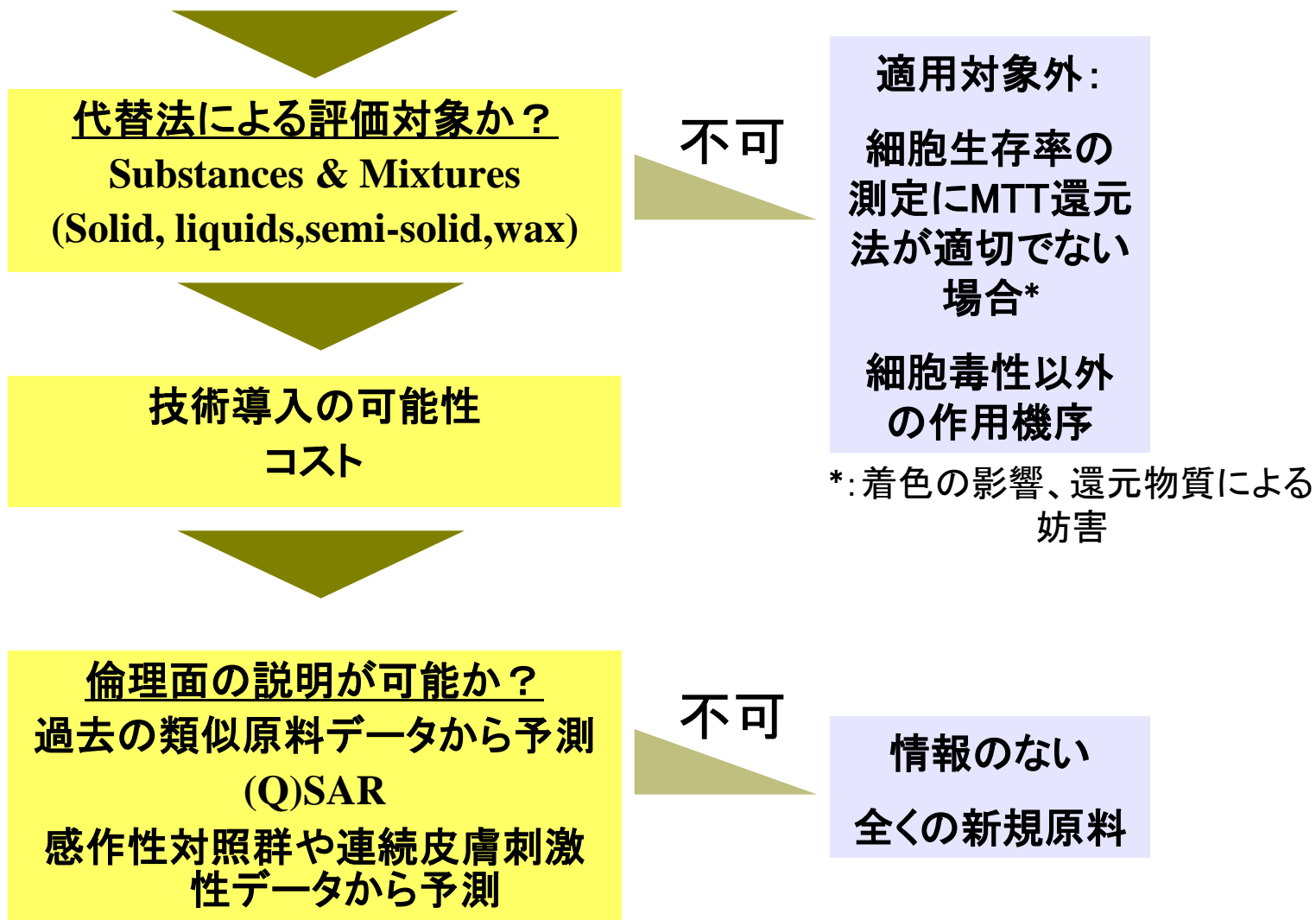
刺激性ポテンシャルの把握

UN-GHS:Category2レベルの刺激物であるかどうかの識別

- 問題点

代替法で刺激物でないと評価されても、24時間閉塞パッチテストが安全に実施できるかどうか不明であるため、注意が必要

代替法による評価が可能な場合とは？



分科会の結論

医薬部外品の許認可申請資料の皮膚一次刺激性評価として、現時点(2009年9月)で推奨されている代替法単独では予測性が十分とはいえない。しかし、評価が可能な場合は、動物愛護の観点から代替法の利用を望ましいとする。

動物実験と代替法のどちらを利用するかについての判断は申請者に委ねることにする。ただし、代替法で非刺激性と評価された場合でも、ヒトパッチテストを実施する際には、倫理的に問題がないことが確認されている必要がある。