

【技術分類】 2－4－2 素材／安全性／皮膚感作性

【技術名称】 2－4－2－1 皮膚感作性

【技術内容】

皮膚感作性とは遅延性過敏反応の一つで、化学物質による過剰な免疫反応により皮膚にかぶれが起こる現象である。一次刺激を示さないわずかな接触でも、感作性を有する物質によってリンパ節中の感作T型細胞が増殖し、再び同一化学物質に触れると認識されたT型細胞からリンホカインが放出され皮膚炎症を引き起こす。感作性は、その発現や症状などに個体差が大きいことが特徴の一つである。皮膚感作性試験は薬事法における医薬部外品や化粧品基準に必要とされている試験である。

皮膚感作性には複数の試験法があり、【図表 1】にヒト以外で供試する主な試験法の概要を示す。感度の良さや操作が簡易であることから Guinea Pig Maximization Test (GPMT) 法が使われることが多いが、皮下注射が適当でない場合は皮膚塗布のみを行う Adjuvant & Patch Test (APT) 法や Buehler 法が使われる。

塗布方法には、貼付ユニットを用いて被験物質を蒸発させない状態で試験する閉塞塗布と、蒸発を許す非閉塞（開放）塗布がある。香料化合物は揮発性であるため、閉塞塗布と非閉塞塗布で試験結果が大きく異なることがある。

また、薬事法ではヒトパッチに関する資料も必要とされている。また医師のもとで行われる感作性接触皮膚炎の検証にも同じ方法がとられている。ヒトパッチでは、患者の背部（傍脊椎部）の正常皮膚に 48 時間パッチテストユニットを貼付した後、除去後 1 時間以上経過し絆創膏による圧迫刺激の影響がなくなってから第 1 回判定を行う。第 2 回目以降は 72 時間後ないし 96 時間後に行う。判定基準には ICDRG（国際接触皮膚炎学会）基準と本邦基準がある。

【図表 1】

試験方法	GPMT 法 (Maximization test)	APT 法 (Adjuvant & patch test)	Buehler 法	LLNA 法 (Local Lymph Node Assay)
検知方法	アレルギー発生・観察	同左	同左	増殖 T 型細胞を検出
供試動物	モルモット	同左	同左	マウス
免疫増強剤	使用	使用	使わない	使わない
感作方法	皮内注射＋塗布	塗布	塗布	塗布
検出感度	◎	○	△	△
OECD TG	OECD TG406	－	OECD TG 406	OECD TG 429
EPA TG	OPPTS870. 2600	－	OPPTS870. 2600	OPPTS870. 2600
海外の状況	△	－	△⇒	○
国内の状況	医療器具	○	－	－
	農薬	○	○	－
	衛生自主規制	○	－	－
	ゴム製品 JIS	○（抽出物）	－	－

出典：「主な有害性・安全性試験方法の概要」、株式会社住化分析センターホームページ 2006 年 11 月 16 日検索、株式会社住化分析センター発行、http://www.scas.co.jp/substance/03_1.html

【図表 1 の説明】 主な皮膚感作性試験法の概要を示す。

【図表 2】

		Positive ratios (%) at challenged application**					
	conc.	compound I	compound III	compound V	compound II	compound IV	compound VI
Induction							
compound I	1%	100(2.8)	70(2.0)	40(1.1)	60(1.5)	50(1.5)	40(1.1)
compound III	1%	20(0.6)	10(0.5)	30(0.9)	10(0.3)	0(0.5)	10(0.2)
compound V	1%	20(0.7)	10(0.7)	10(0.4)	10(0.6)	20(0.5)	20(0.5)
compound II	1%	80(1.8)	40(1.3)	50(1.3)	90(2.8)	60(1.6)	30(1.0)
compound IV	1%	30(0.8)	30(0.7)	20(0.8)	20(1.0)	30(1.1)	20(1.0)
compound VI	1%	20(0.8)	0(0.3)	10(0.2)	10(0.4)	0(0.3)	10(0.7)

* GPMT (Guinea Pig Maximization Test) Method:

Induction:

Intradermal injection;

1% of each compound in liquid paraffine

Topical; 5% of each compound in ethanol

Challenge: 1% of each compound in ethanol were topically applied to test animals and control animals on day 21.

** Scoring grade of skin reactions;

出典：「新規香料成分, シクロヘキシルプロピオンアルデヒド類の立体異性と皮膚感作性 (2)」、皮膚 Vol. 34 No. Suppl 13 1992 年、高橋豊、葛川美智也、岡田穰伸、池田祐三著、日本皮膚科学会大阪地方会発行、29 頁 Table1 Skin Sensitization of Cyclohexylpropionic Aldehyde and its Metabolites in Guinea Pigs Maximization Test Method(24 hr closed patch challenge)

【図表 2 の説明】 GPMT 法による皮膚感作性試験結果例を示す。香料化合物である compound I とその代謝物 (compound III、compound V)、compound I の構造異性体である香料化合物 compound II とその代謝物 (compound IV、compound VI) を閉塞塗布試験した結果である。

【図表 3】

		Positive ratios (%) at challenged application**					
	conc.	compound I	compound III	compound V	compound II	compound IV	compound VI
Induction							
compound I	10%	100(2.8)	10(0.2)	10(0.3)	0(0.3)	0(0.1)	0(0.2)
compound III	10%	0(0.4)	0(0.1)	0(0.1)	0(0.2)	10(0.3)	10(0.3)
compound V	10%	0(0.3)	0(0.1)	0(0)	0(0.2)	0(0.1)	0(0.1)
compound II	10%	20(0.8)	10(0.4)	10(0.4)	70(1.9)	20(0.7)	20(0.4)
compound IV	10%	0(0.3)	0(0.2)	0(0.1)	0(0.2)	0(0)	0(0.2)
compound VI	10%	0(0.1)	0(0.2)	0(0.1)	0(0.1)	0(0)	0(0.1)

* GPMT (Guinea Pig Maximization Test) Method:

Induction:

Intradermal injection;

1% of each compound in liquid paraffine

Topical; 5% of each compound in ethanol

Challenge: 10% of each compound in ethanol were applied non occlusively to test animals and control animals on day 22.

** Scoring grade of skin reactions;

- (0):negative; ± (1):slight erythema; + (2):apparent erythema;

+ + (3):apparent erythema with edema; + + + (4):crust, necrosis

出典：「新規香料成分, シクロヘキシルプロピオンアルデヒド類の立体異性と皮膚感作性 (2)」、皮膚 Vol. 34 No. Suppl 13 1992 年、高橋豊、葛川美智也、岡田穰伸、池田祐三著、日本皮膚科学会大阪地方会発行、29 頁 Table2 Skin Sensitization of Cyclohexylpropionic Aldehyde and its Metabolites in Guinea Pigs Maximization Test Method(non-occlusive challenge)

【図表 3 の説明】GPMT 法による皮膚感作性試験結果例を示す。香料化合物である compound I とその代謝物 (compound III、compound V)、compound I の構造異性体である香料化合物 compound II とその代謝物 (compound IV、compound VI) を非閉塞塗布試験した結果である。

【図表 4】

		Positive ratios (%) at challenged application**					
	conc.	compound I	compound III	compound V	compound II	compound IV	compound VI
Induction							
compound I	0.5%	100(2.4)	10(0.4)	0(0.1)	60(1.4)	10(0.3)	0(0.1)
compound III	0.5%	0(0.2)	0(0.1)	0(0.4)	0(0.4)	0(0.4)	0(0.3)
compound V	0.5%	0(0.3)	0(0.2)	0(0.2)	0(0.5)	0(0.2)	0(0.4)
compound II	0.5%	50(1.2)	0(0.1)	0(0)	80(2.2)	0(0.3)	0(0)
compound IV	0.5%	0(0.3)	0(0.1)	0(0.2)	0(0.2)	0(0.2)	0(0.1)
compound VI	0.5%	0(0.3)	0(0.4)	0(0.1)	0(0.1)	0(0)	0(0.1)

* GPMT (Guinea Pig Maximization Test) Method:

Induction:

Intradermal injection;

1% of each compound in liquid paraffine

Topical; 5% of each compound in ethanol

Challenge: 0.5% of each compound in liquid paraffine were injected to test animals and control animals on day 28.

** Scoring grade of skin reactions,

- (0):negative; ± (1):slight erythema; + (2):apparent erythema;

+ + (3):apparent erythema with edema; + + + (4):crust, necrosis

出典：「新規香料成分, シクロヘキシルプロピオンアルデヒド類の立体異性と皮膚感作性 (2)」、皮膚 Vol. 34 No. Suppl 13 1992 年、高橋豊、葛川美智也、岡田穰伸、池田祐三著、日本皮膚科学会大阪地方会発行、30 頁 Table3 Skin Sensitization of Cyclohexylpropionic Aldehyde and its Metabolites in Guinea Pigs Maximization Test Method (intradermal injection challenge)

【図表 4 の説明】GPMT 法による皮膚感作性試験結果例を示す。香料化合物である compound I とその代謝物 (compound III、compound V)、compound I の構造異性体である香料化合物 compound II とその代謝物 (compound IV、compound VI) を皮内注射試験した結果である。

【出典／参考資料】

化学品安全業務マニュアル 増補第 3 版 2002 年 6 月、西川洋三著、株式会社ダイヤリサーチマーテック発行、321 頁

「主な有害性・安全性試験方法の概要」、株式会社住化分析センターホームページ 2006 年 11 月 16 日検索、株式会社住化分析センター発行、http://www.scas.co.jp/substance/03_1.html

「新規香料成分, シクロヘキシルプロピオンアルデヒド類の立体異性と皮膚感作性 (2)」、皮膚 Vol. 34 No. Suppl 13 1992 年、高橋豊、葛川美智也、岡田穰伸、池田祐三著、日本皮膚科学会大阪地方会発行、26-33 頁