



新しい化粧品原料を手にした時に 役立つ安全性評価

第9回化粧品産業技術展 CITE JAPAN 2019
出展者技術発表会 F会場 (F206) / 5月15日 (水)
DRC株式会社 営業部
山崎 隆志



背景

効果、効能





背景

安全性



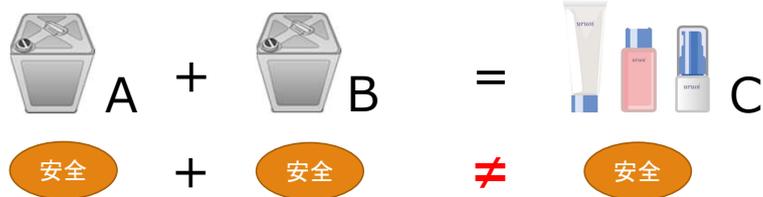
背景

リール黒皮症

粗悪な化粧品に含まれた鉱物性油脂などによるかぶれや炎症が原因と考えられている。



背景



では、国内での使用実績のない原料を
化粧品に配合したい場合、
どのように安全性評価を進めていけばよいのでしょうか。



内容

1. 新規原料の安全性評価の流れ
2. 新規原料を含む製剤の安全性評価の流れ
3. 各種安全性試験の内容



内容



1. **新規原料の安全性評価の流れ**
2. 新規原料を含む製剤の安全性評価の流れ
3. 各種安全性試験の内容



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認
- ↓
2. *in vitro*試験の実施

皮膚一次刺激性	眼粘膜刺激性	
感作性	遺伝毒性	など
- ↓
3. 倫理審査委員会での審査
- ↓
4. ヒト試験の実施

パッチテスト



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認



2. *in vitro*試験の実施

皮膚一次刺激性

眼粘膜刺激性

感作性

遺伝毒性

など



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

パッチテスト



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認

化合物名称、起源原料、製造工程、純度、不純物
物理的・化学的性質、生物学的作用、*in Silico*評価 など



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認



2. *in vitro*試験の実施

皮膚一次刺激性

眼粘膜刺激性

感作性

遺伝毒性

など



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

パッチテスト



新規原料の安全性評価



2. *in vitro*試験の実施

● 皮膚一次刺激性

● 眼粘膜刺激性

● 遺伝毒性

Ames試験、小核試験 など

● 感作性

DPRA、KeratinoSens、h-CLAT など



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認



2. *in vitro*試験の実施

皮膚一次刺激性

眼粘膜刺激性

感作性

遺伝毒性

など



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

パッチテスト



新規原料の安全性評価



3. 倫理委員会での審査

● 試験品の基本情報

天然物由来の抽出物

天然物の名称 溶媒
キャリアオーバー成分
化粧品以外での使われ方の情報

希釈して試験実施する場合
濃度の設定根拠 溶媒への溶解性情報

化学物質

化合物の名称あるいは構造
不純物の情報
化粧品に使用しようとする用途



新規原料の安全性評価

3. 倫理委員会での審査

- *in vitro*試験で得られた安全性情報

皮膚一次刺激性 感作性 など



新規原料の安全性評価

1. 成分情報の確認



2. *in vitro*試験の実施

皮膚一次刺激性試験 眼粘膜刺激性試験
感作性試験 遺伝毒性 など



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

パッチテスト



新規原料の安全性評価

4. ヒト試験の実施



内容

1. 新規原料の安全性評価の流れ
- 2. 新規原料を含む製剤の安全性評価の流れ**
3. 各種安全性試験の内容





新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認



2. (*in vitro*試験の実施)



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

- ・パッチテスト
- ・RIPT
- ・ステイングテスト
- ・長期連用試験



新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認



2. (*in vitro*試験の実施)



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

- ・パッチテスト
- ・RIPT
- ・ステイングテスト
- ・長期連用試験



新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認

- 成分情報
- 全成分表
- 新規原料の配合濃度
- 原料の安全性情報 など

すべての原料の安全性の
確認が必要！！



新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認



2. (*in vitro*試験の実施)



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

- ・パッチテスト
- ・RIPT
- ・ステインギングテスト
- ・長期連用試験





新規原料を含む製剤の安全性評価

2. *in vitro*試験の実施

- 眼粘膜刺激性試験
(*in vitro*製剤法)
- 感作性試験
(SENS-IS)



新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認



2. (*in vitro*試験の実施)



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

- ・パッチテスト
- ・RIPT
- ・ステインギングテスト
- ・長期連用試験



新規原料を含む製剤の安全性評価

3. 倫理審査委員会での審査

- 新規原料の成分情報
- 全成分表
- 新規原料の配合濃度
- 新規原料の安全性試験（ヒト試験）の結果



新規原料を含む製剤の安全性評価

1. 試験品情報の確認



2. (*in vitro*試験の実施)



3. 倫理審査委員会での審査



4. ヒト試験の実施

- ・パッチテスト
- ・RIPT
- ・ステインギングテスト
- ・長期連用試験



新規原料を含む製剤の安全性評価

4. ヒト試験の実施

- パッチテスト
- スティンギングテスト
- RIPT
- 長期連用試験



内容

1. 新規原料の安全性評価の流れ
2. 新規原料を含む製剤の安全性評価の流れ
- 3. 各種安全性試験の内容**



皮膚一次刺激性試験

- 使用モデル：3次元培養表皮モデル
(EpiDerm™, LabCyte、 EpiSkin®, SkinEthic RHE)
- OECDテストガイドラインに収載 (OECD TG439)

例)

刺激性予測	陰性対照に対する細胞生存率
無刺激性	50%より大きい値
刺激性	50%以下の値

陰性対照に対する細胞生存率によって判定



皮膚感作性試験

*in vitro*試験での感作性試験

DPRA, KeratinoSens, h-CLAT

化粧品の自社保証のための試験として、何が適切か？



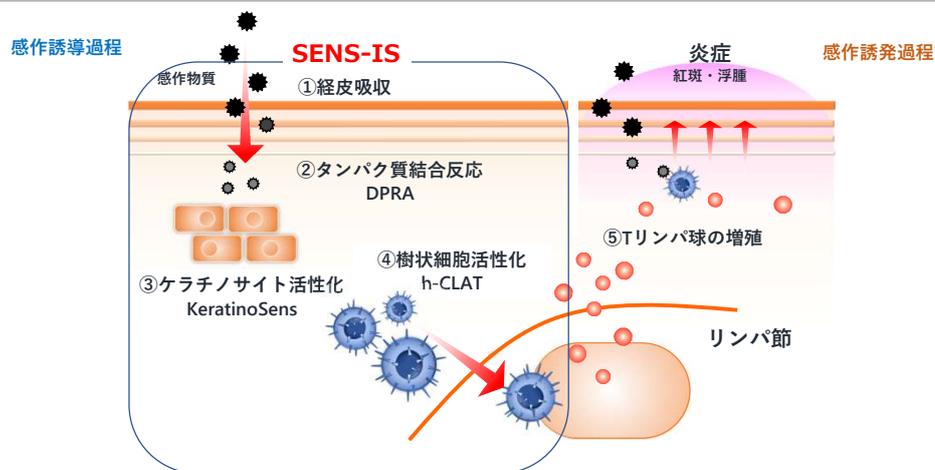
皮膚感作性試験 SENS-IS

試験の特徴

- ヒト皮膚に近い
- すでにある試験との高い相関性
- 刺激と感作の区別が可能
- 様々な性状の試験品の評価が可能
- フランスEurosafe社と提携して、再委託として受託可能



皮膚感作性試験 SENS-IS





皮膚感作性試験 SENS-IS



試験方法



使用モデル : EpiSkin®



皮膚感作性試験 SENS-IS



試験の強み

- 経皮吸収の影響を踏まえて感作性の評価が可能
- 難水溶性の試験品の評価が*in vitro*試験において可能



眼粘膜刺激性試験

- 使用モデル：3次元培養角膜モデル（EpiOcular™）
- OECDテストガイドラインに収載（OECD TG492）

刺激性予測	陰性対照に対する細胞生存率
無刺激性	60%より大きい値
刺激性	60%以下の値

陰性対照に対する細胞生存率によって判定



パッチテスト

- 24時間閉塞ヒトパッチテスト
 リーブオン製品：希釈しない
 洗い流し製品：1%希釈
- オープンパッチテスト
 ヘアカラーや高揮発性成分を含む製品





パッチテスト

- 24時間閉塞ヒトパッチテスト
様々な検体、前処理、貼付条件



繊維



アイカラー



シートパック



マスカラ

スティンギングテスト

ピリピリ感など非炎症性の感覚刺激を評価する試験

方法：
試験品を含ませた脱脂綿を頬部に乗せ、
60秒間に感じた刺激を5段階でスコア付け

刺激の強さ	Stingingスコア
まったく何も感じない	1
微妙に何か刺激らしいものを感じる	2
あきらかな刺激を感じる	3
強い刺激を感じる	4
我慢できないくらいの刺激を感じる	5





スティンギングテスト

陽性対照：メチルパラベン（MP）
陰性対照：蒸留水

実際の製品に
配合されるため

被験者：MPの刺激を濃度段階に応じて判別可能な者。
（スクリーニング検査&試験日当日にチェック）

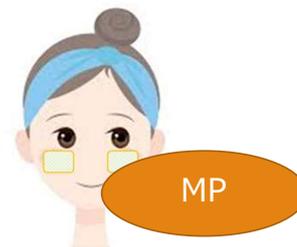
正しく判定できているか、
毎回必ずチェック



スティンギングテスト



乳酸



MP

誰でもスティンギング刺激を感じる スティンギング刺激を感じるのは
約30%程度



スティンギングテスト

結果：蒸留水、MP、試験品のスコア比較

MPとの比較により相対的に
試験品のスティンギング刺激性を考察する。

MPの濃度を
刺激を判別できる閾値に設定



RIPT（アレルギーテスト）

日本人被験者を対象として実施

感作誘導（9回貼付）
⇒休止（2週間）
⇒惹起（1回貼付）
⇒判定

パッチテストの結果が
必要！



長期連用試験

製品の実際の使用方法における長期使用時の安全性評価

同製剤の重ね使用や、
同一有効成分を含有する化粧水、乳液、クリーム、パック等の
同時使用を想定した試験デザイン

試験品使用前・後の皮膚科医による観察



長期連用試験

医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン

- ・投与期間12か月
- ・評価対象例数100例以上
- ・皮膚科専門医による適用部位の観察・評価
- ・写真記録



まとめ

原料



- ・ *in vitro*試験
- ・ ヒト試験

製剤

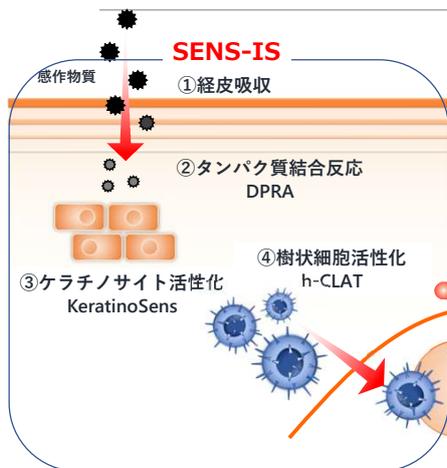


- ・ *in vitro*試験
- ・ ヒト試験

上市

安全性評価は、原料⇒製剤、
in vitro⇒ヒト試験と段階的、
計画的に進める

まとめ



感作性試験 SENS-ISは、
いままで困難であった
難水溶性剤形の試験品の
感作性評価を *in vitro*試験において
経皮吸収を考慮した形で実現





ご清聴ありがとうございました。

DRCは原料の*in vitro*試験から
製剤のヒト試験までの安全性評価と、
その先の有効性評価まで対応します。

出展ブース (C17-8)