

薬生薬審発 0422 第 3 号  
令和 3 年 4 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

医薬部外品・化粧品の安全性評価における  
皮膚刺激性評価体系に関するガイダンスについて

今般、「医薬品等の安全性評価に関する in vitro 試験（代替法）の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究」（日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業、代表研究者 小島肇））において、医薬部外品・化粧品の皮膚刺激性を評価するにあたって、動物を用いずに皮膚刺激性を評価することを目的として、複数の試験法を用いた際の評価フロー及び留意点等をまとめたガイダンスを別添のとおり作成されたので、貴管下関係業者に対して周知願います。

## 医薬部外品・化粧品安全性評価における 皮膚刺激性評価体系に関するガイダンス

皮膚刺激性は、被験物質が皮膚に直接接触することにより生じる紅斑、浮腫、落屑などの変化を指標とする皮膚反応である。その程度が強度で、非可逆的な組織損傷による皮膚反応は、皮膚腐食性と呼ばれる。また、被験物質が皮膚に単回接触した際の刺激反応を皮膚一次刺激性、繰り返し接触した際の刺激反応を連続皮膚刺激性と呼ぶ。

医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請では、皮膚一次刺激性を評価する手段として、従来、ウサギ又はモルモットを用いた皮膚一次刺激性試験法<sup>1),2)</sup>が用いられてきた。また、連続皮膚刺激性評価においてもウサギ又はモルモットを用いた連続皮膚刺激性試験法<sup>1),2)</sup>が用いられてきた。

皮膚一次刺激性試験の代替法としては、2013年7月、経済協力開発機構（OECD: the Organisation for Economic Co-operation and Development）が皮膚刺激性試験に関する *in vitro* 試験法「再構築ヒト表皮（RhE: Reconstructed human Epidermis）を用いる試験法」を OECD 試験法ガイドライン（TG: Test Guideline）439<sup>3)</sup>として採択した。本試験法は、化学物質を動物の皮膚に4時間適用した際の皮膚刺激性試験（OECD TG404<sup>4)</sup>）の代替法として OECD TG に採択され、国内においても日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）により行政提案が行われている<sup>5)</sup>。OECD TG439は、国連による化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（UN GHS: the United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）の皮膚腐食性/刺激性区分における区分2（刺激性）に該当する化学物質の有害性を同定すること、または化学物質が区分外（無刺激性）であることを同定することが可能である。一方で、区分3（軽度刺激性）を同定することはできない。

本試験法は、医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請において求められる24時間適用した際の皮膚刺激性を評価する目的で開発されたものではないが、ウサギによる皮膚一次刺激性及びヒトパッチテストとの相関性を確認したところ、ヒトパッチテストの予測に対して有用であることを報告している<sup>6)</sup>。また、連続皮膚刺激性については、細胞等を用いた動物実験代替法が開発されていない。一方で、従来化粧品や化粧品原料の評価において繰り返し皮膚に適用するヒト連続皮膚刺激性試験法（繰り返し閉塞貼布試験（RIPT: Repeated Insult Patch Test）、繰り返し開放塗布試験（ROAT: Repeated Open Application Test）、連用評価等）が安全性評価の手法として用いられてきた。

本ガイダンスは、医薬部外品・化粧品の皮膚刺激性を評価するにあたって、動物を用いずに皮膚刺激性を評価することを目的として、RhEを用いる試験法、ヒトパッチテスト及びヒト連続皮膚刺激性試験法を用いた際の評価フロー及び留意点等をまとめたものである。なお、本ガイダンスは皮膚刺激性が弱い物質、もしくは皮膚刺激性があっても科学的に RhE を用いる試験法と前述のヒトによる試験で皮膚刺激性が評価可能な物質群に限定した評価

フローであることに留意する必要がある。

## 1. ヒト試験を組み込んだ段階的アプローチによる皮膚刺激性評価

### 1-1. 概要

本ガイダンスにおいて示される段階的アプローチでは、RhE を用いる試験法による有害性の同定だけでなく、ヒトパッチテスト及びヒト連続皮膚刺激性試験を段階的に組み込んで皮膚刺激性評価を実施する。本ガイダンスの適用は医薬部外品として実績がなく、皮膚刺激性の動物実験データがない原料を対象とし、医薬部外品既承認原料及び皮膚刺激性の動物実験データが十分にある原料は従来通りの評価で行う（本ガイダンスの適用範囲外）。本ガイダンスにおいては、RhE を用いる試験法、ヒトパッチテスト及びヒト連続皮膚刺激性試験において科学的に評価可能であり、ヒトにおいて皮膚刺激性がないか弱いと予測できる医薬部外品添加物及び化粧品成分を「低リスク成分」と定義して評価を進める。まず、被験物質の皮膚刺激性における有害性を把握する手段として、物理化学的性状から、皮膚浸透性及び成分としての分類を判断する（「1-2. 被験物質の皮膚浸透性及成分分類」の項）。これらの情報から「低リスク成分」と分類されない原料においては、本ガイダンスの適用範囲外とする。次に、「低リスク成分」と判断された原料（「1-2. 被験物質の皮膚浸透性及成分分類」の項）について、既存情報の検索においてヒトに対して明確な皮膚刺激性を示唆する情報が無い場合、次のステップとして RhE を用いる試験法を実施する。皮膚刺激性を示唆する情報がある場合には、本ガイダンスの適用範囲外となる。但し、「低リスク成分」には動物とヒトの皮膚感受性に差がある成分を含むので、動物で刺激性を示す既存情報があってもヒトで刺激性を示さないことが類推できる場合は、本ガイダンスを適用する。

RhE を用いる試験法の結果から原体において皮膚刺激性なしと判断されれば、ヒトにおける評価が可能となる。まず、使用時濃度を考慮した数段階の濃度でヒトパッチテストを実施し、結果が皮膚刺激性なしと判断されれば、ヒト連続皮膚刺激性を評価することが可能である。本ガイダンスのフローを補遺 1 に示す。

なお、ヒト試験を行うにあたっては、「医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知，薬生薬審発 0413 第 1 号，平成 29 年 4 月 13 日付）にしたがい、皮膚刺激性以外の安全性評価項目においてヒトへの健康被害が起きないことを十分に確認した後に実施すべきである。また、被験者に対する倫理的配慮を十分に考慮したヒト試験デザインを検討する必要がある<sup>7)</sup>。試験計画書は倫理審査委員会で審査されなければならない。

### 1-2. 被験物質の皮膚浸透性及成分分類

#### 条件 A：皮膚浸透性の予測に基づく判断

化学物質が引き起こす皮膚刺激性は、主に紅斑や浮腫となって現れるが、これは化学物質が角層を通過して浸透することを発端とした現象の結果であり、化学物質は角層よりも下

層にある表皮細胞層を損傷する。そのため、皮膚刺激性評価において皮膚への浸透にかかわるパラメータの把握は重要であり、皮膚へ浸透されないもしくは極めて浸透されにくい物質は「低リスク成分」と分類される。皮膚浸透性が極めて低いと想定される物質は、以下のいずれかの条件に該当する<sup>8)</sup>。

- ① 分子量 1,000 以上<sup>9)</sup>
- ② 分子量 500 以上で、かつ油水分配係数 (Log Kow) が-1 以下もしくは 5 以上<sup>9),10),11)</sup>
- ③ 処方中に固体として存在する無機粉末 (例 ; マイカ、タルクなどの鉱物、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄のような金属酸化物) かつ、水、エタノールにほとんど溶けない粉末<sup>12)</sup>

### 条件 B : 成分分類

成分分類として、RhE を用いる試験法、ヒトパッチテスト及びヒト連続皮膚刺激性試験において科学的に評価可能であり、ヒトにおいて皮膚刺激性がないか弱いと予測できる物質群 (補遺 2) を選定した。成分区分策定にあたっては、既報告や国際的な評価機関の報告をまとめた。

本ガイダンスの適用範囲は、皮膚浸透性や成分分類から「低リスク成分」と判断された原料に適用され、これらに該当しない原料については、適用範囲外となり、従来の方法で評価しなければならない。また、OECD TG439 では水への溶解性に関わらず固体、液体、半固体、ワックスに適用できるが、気体及びエアロゾルは、バリデーション試験で評価が行われていないため、本試験法では評価できないとされている<sup>3),13)</sup>。このことから「低リスク成分」に該当しても、気体及びエアロゾル、新規性が高く皮膚刺激性の懸念が持たれる物質は適用範囲外とする。

### 2. 本段階的アプローチの判定

被験物質の物理化学的性状の情報から、「1-2. 被験物質の皮膚浸透性や成分分類」の条件 A または条件 B のいずれかに該当し (「低リスク成分」)、RhE を用いる試験法 (補遺 3、4 及び 5)、ヒトパッチテスト (補遺 6)、ヒト連続皮膚刺激性試験 (補遺 7) について、すべて刺激性なしと評価された場合、当該物質の皮膚刺激性 (皮膚一次刺激性及び連続皮膚刺激性) は陰性と判断される (補遺 1 及び 2)。

### 3. 本段階的アプローチの予測性と運用方法に関する留意点 (補遺 8、9 及び 10)

本ガイダンスの適用範囲に該当する「低リスク成分」を含む 92 物質 について、ヒトパッチテストまたは RIPT データを調査した結果、「低リスク成分」では、当該試験濃度において、皮膚刺激性を示す知見は確認されなかった (補遺 8)。さらに、RhE を用いる試験法、ヒトパッチテストまたは RIPT データが取得されている 42 物質のうち、「低リスク成分」で

RhE を用いる試験法で陰性の 24 物質（補遺 9、本ガイダンスの適用範囲内と判断された物質）及び蒸発残分 5%以下の植物エキス 18 物質において、すべてヒトでの刺激性の懸念はなかった(補遺 10)。ただし、「低リスク成分」中には RhE を用いる試験法で陽性であるが、ヒトパッチテスト非刺激性物質が存在する(補遺 9)。よって、RhE を用いる試験法の特異度は高くないことを認識すべきである。一方、1)「低リスク成分」に該当しない物質の中には RhE を用いる試験法で陰性であるがヒトパッチテスト刺激性物質が存在する(補遺 9)。2) RhE を用いる試験法の感度は 85%前後であり<sup>14)</sup>、3) 農薬製剤では感度 44%という結果も報告されている<sup>3)</sup>。したがって、本ガイダンスにおいて、適用範囲の確認は重要であり、「低リスク成分」であったとしても、ヒト試験は副作用の発現を念頭において、医師の管理下で慎重に試験デザインを立案し実施する慎重さが必要である。

#### 4. 本段階的アプローチの限界と留意点

本評価体系において採用した RhE を用いる試験法は、動物を用いて 4 時間適用した際の UNGHS 皮膚刺激性区分 2（刺激性）以上に該当する化学物質の有害性を同定できるが、UNGHS 皮膚刺激性区分 3（軽度刺激性）となる化学物質を同定することができず、偽陰性も少なからず存在する。さらに、ヒト 24 時間閉塞パッチテストの予測性を評価するための検討においては、被験試料数や化学物質の範囲が十分と言えない。ゆえに、本評価フローにおいては、適用範囲を「低リスク成分」に限定しており、本ガイダンスは、「低リスク成分」に該当する医薬部外品添加物及び化粧品原料の評価に限定される。現時点では、「低リスク成分」に分類されない原料には適用されないことに留意する必要がある。

なお、「低リスク成分」においてもヒトで明確な皮膚刺激性を示唆する情報がある場合、及び RhE を用いる試験法で原体において陽性判定となった場合においては、本ガイダンスの適用範囲外とすることを留意する必要がある。また、「低リスク成分」に該当しても、原料の分子量分布や不純物の刺激性が懸念される原料においては、申請者は個別に対応する必要があることを留意する必要がある。

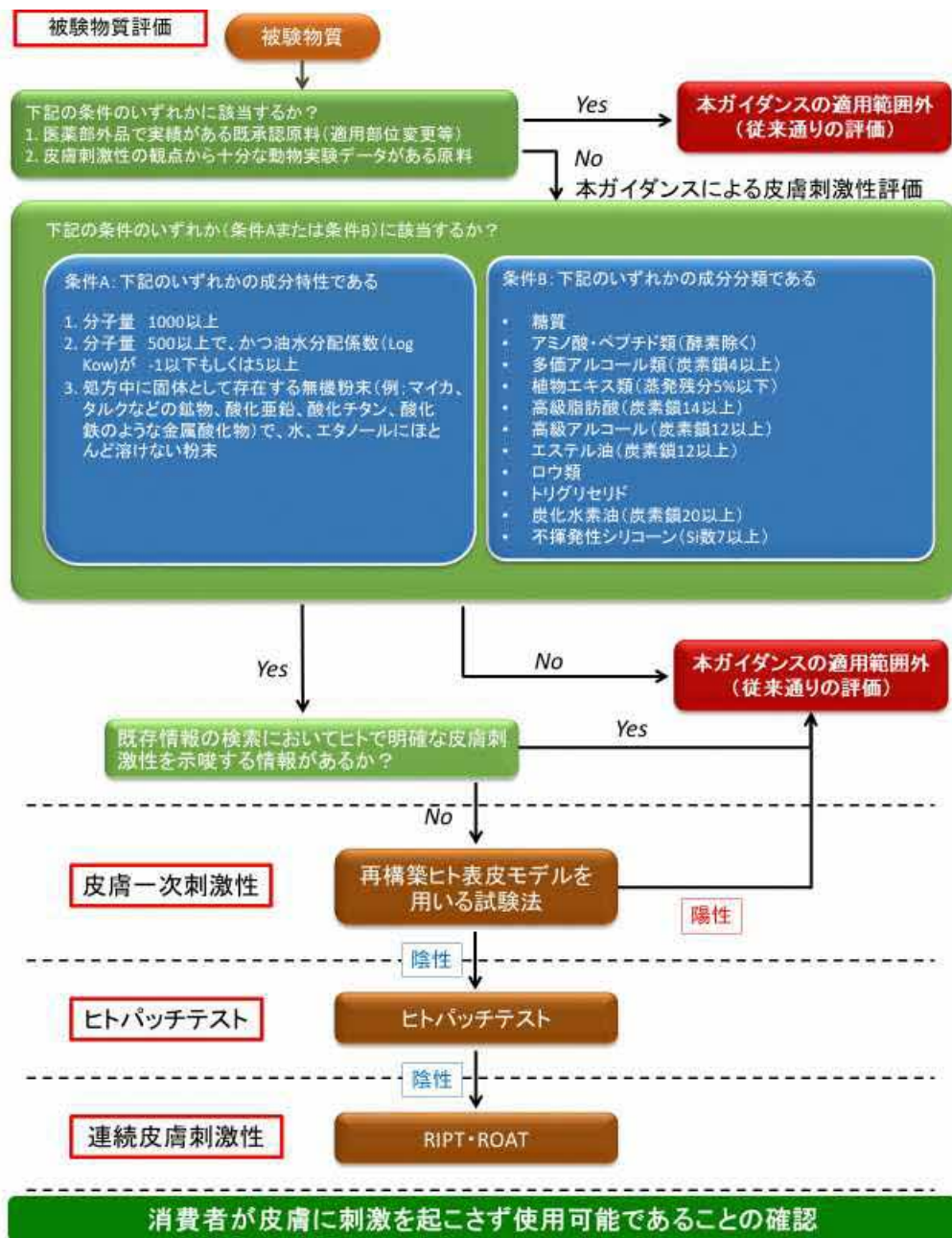
#### 5. 引用文献

- 1) 化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2017（薬事日報社）
- 2) 医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集（Q&A）について（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡，平成 30 年 3 月 29 日付）
- 3) OECD (2020). Test Guideline 439. OECD Guideline for Testing of Chemicals. In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method\\_9789264242845-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method_9789264242845-en)
- 4) OECD (2015). Test Guideline 404. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Acute Dermal

- Irritation/Corrosion. Available at:  
<https://www.oecd.org/env/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion-9789264242678-en.htm>
- 5) JaCVAM(2021)皮膚刺激性試験提案書. Available at: <https://www.jacvam.jp/list.html>
  - 6) Sugiyama M., Akita M., Alépée N., Fujishiro M., Hagino S., Handa Y., Ikeda H., Imai N., Jitsukawa S., Katoh M., Kurihara K., Kyotani D., Nomura S., Okamoto Y., Okumura H., Omori T., Sugibayashi K., Todo H., Toyoda A and Ohno Y. (2018), Comparative assessment of 24-hr primary skin irritation test and human patch test data with *in vitro* skin irritation tests according to OECD Test Guideline 439 (for quasi-drugs in Japan), *J. Toxicol. Sci.*, 43, No.12, 751-768.
  - 7) 医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知，薬生薬審発 0413 第 1 号，平成 29 年 4 月 13 日付）
  - 8) SCCS/1602/18 THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION 10TH REVISION
  - 9) Bos, J.D., Meinardi M.M.H.M. (2000), The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.*, 9, 165-169. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x>)
  - 10) European Commission (2004), Guidance Document on Dermal Absorption, Sanco/222/2000 rev. 7.
  - 11) Yano, T., Nakagawa, A., Tsuji, M., Noda, K. (1986), Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sci.*, 22, 39, 1043-1050.
  - 12) 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号）
  - 13) Welss, T., Basketter, D.A. and Schroder, K.R. (2004), *In vitro* skin irritation: fact and future. State of the art review of mechanisms and models, *Toxicol. in Vitro*, 18, 231-243.
  - 14) OECD (2010) EXPLANATORY BACKGROUND DOCUMENT TO THE OECD TEST GUIDELINE ON IN VITRO SKIN IRRITATION TESTING, Available at: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2010\)36&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2010)36&doclanguage=en)
  - 15) 日本化粧品工業連合会（2013）付録・化粧品原料の規格作成の手引き第二版、化粧品成分表示名称辞典第 3 版，薬事日報社。
  - 16) 大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭（1994）化学辞典，東京化学同人。
  - 17) 日本化粧品技術者会（2003）化粧品事典。
  - 18) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所，炭水化物と糖類について. Available at: [https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/download\\_files/other/topics\\_02.pdf](https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/download_files/other/topics_02.pdf)
  - 19) 早川律子（1984）ヒトクローズドパッチテスト，皮膚，26(5)，1119-1127.
  - 20) 川村太郎ら（1970）貼付試験標準化の基礎研究，日本皮膚科学会雑誌，80，301-314.
  - 21) Fregert S. and Bandmann H.J. (1975) Test techniques, Patch Testing. Springer-Verlag, Berlin, 20-27.

- 22) Shelanski H.A. and Shelanski M.V. (1953) A new technique of human patch tests, Proceeding of Scientific Section, The Toilet Goods Association, 19, 46-49.
- 23) Marzulli F.N. and Maibach H.I. (1973) Antimicrobials: Experimental contact sensitization in man, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 24, 399-421.
- 24) Hannuksela M. and Salo H. (1986) The repeated open application test (ROAT). Contact Dermatitis, 14, 221-227.
- 25) Clemmensen A. (2008) The irritant potential of n-propanol in cumulative skin irritation: a validation study of two different human *in vitro* test models, Skin Research and Technology, 14, 277-286.
- 26) 伊藤正俊 (2019) 皮膚科医から化粧品の安全性評価の問題点, フレグランスジャーナル, 2019-9, 10-16.
- 27) Kanto, H. et al, Optical patch application time in the evaluation of skin irritation., J. Dermatol., 40, 363-369, 2013.
- 28) Horita, K. et al, Study of the usefulness of patch testing and use test to predict the safety of commercial topical drugs., J. Dermatol., 41, 505-513, 2014.
- 29) 河合敬一, 加藤則人, 松永佳世子 (2005) パッチテスト反応アトラス, 豊明市, 日本接触皮膚炎学会.
- 30) 河合敬一, 松永佳世子, 伊藤正俊 (2003) 皮膚刺激判定用新基準, 豊明市, 日本接触皮膚炎学会.

補遺 1 ヒト試験を組み込んだ段階的アプローチによる皮膚刺激性評価フロー





補遺 2 皮膚刺激性を基準とした成分分類

条件 B	
成分分類	各成分分類の説明 <sup>15), 16), 17), 18)</sup>
糖質	カルボニル基又はアルデヒド基を一つ持ち、二つ以上の水酸基をもつ炭素数 3 以上 6 以下の化合物（単糖類）及びそれらがグリコシド結合で二つ以上結合した化合物（二糖類、少糖類、多糖類）。また、単糖類のカルボニル基が還元され、水酸基になった化合物（糖アルコール）
アミノ酸・ペプチド類 (酵素除く)	アミノ酸は、分子内にカルボキシル基とアミノ基を有する化合物であり、合成法や醗酵法によって製造される。ペプチドは、2 個以上のアミノ酸がペプチド結合によって結合したものであり、タンパク質の部分加水分解やアミノ酸の結合により合成される。
多価アルコール類 (C4 以上)	分子内に 2 個以上の水酸基を持つ化合物。水酸基の数が 2 個のものは 2 価アルコール、3 個のものは 3 価アルコールと呼ばれている。24 時間閉塞パッチテストで刺激性が認められているプロピレングリコールを除外できる炭素鎖数に限定した <sup>19)</sup> 。
植物エキス類	植物由来物のことで、植物（藻類を含む）を基原とする成分（エキス、液汁、水）であり、植物の一部又は全体の抽出物、植物あるいは植物抽出物の乾燥物、植物の液汁、植物若しくは植物抽出物の水蒸気蒸留で得た水層である。植物の起源に関する情報から、医薬品や農薬に使用されておらず、発がん性等の健康被害の報告が無い植物に限定され、蒸発残分が 5%以下の植物エキスに限定される。
高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	脂肪酸は、カルボン酸のうち鎖状炭化水素を有するものの総称で、高級脂肪酸は炭素数が 14 以上の偶数で、炭化水素基の部分が直鎖、炭化水素基の部分に存在する不飽和結合はシス (cis) 型であるものを指す。
高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	炭素数の多いアルコール類の総称で、炭素数 12 以上の脂肪族アルコールを指す。
エステル油 (炭素鎖 12 以上)	酸とアルコールとから水を失って生成する化合物。脂肪酸とグリセリンとのエステルは動物の脂肪や植物油として存在する。
ロウ類	化学的には長鎖の脂肪酸と長鎖の一価アルコールのエステルで固形状のものをいう。
トリグリセリド	グリセロール 1 モルに脂肪酸 3 モルがエステル結合したもので、脂肪酸の種類、グリセロール上での結合位置により、極めて多くの分子種が存在し、それぞれ異なる物理化学的性質を示す。
炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	炭素と水素とから成る有機化合物で、温度 15 度及び 1 気圧において液状を呈するものをいう。24 時間閉塞パッチテストで刺激性が認められているプリスタンを除く炭素鎖数に限定した <sup>19)</sup> 。
不揮発性シリコーン (Si 数 7 以上)	シロキサン結合を主骨格とし、低分子化合物（低粘性の揮発性液体）から、高分子化合物（樹脂）まで多様な化合物が存在する。揮発性シリコーンに刺激性がある可能性が否定できないため、D4、D5、D6 などの揮発性シリコーンを除外した。

注：特別な官能基や化学構造を追加した場合は除外するので留意する。

## 補遺 3 再構築ヒト表皮 (RhE) 試験法【皮膚一次刺激性】

### 1. 原理

本試験法は、ヒト皮膚の特に表皮の生化学的・生理学的特性を厳密に模倣した RhE を用いる *in vitro* 試験法である。本試験系は、代表的な組織構造と細胞配列を有する表皮を再構築する細胞源として、ヒト由来の非形質転換ケラチノサイトを用いている。本試験系は、炎症メカニズムにおける初期段階（局所外傷をもたらす細胞損傷や組織損傷）を検出し、被験物質の細胞毒性を指標として皮膚刺激性を評価する試験系である。

OECD TG439 には複数の RhE が含まれており、本ガイダンスでは 24 時間閉塞ヒトパッチテストとの相関性が確認された 4 つの RhE を対象としている<sup>5),6)</sup>。各 RhE に関する説明は補遺 4 に示している。

本法では被験物質を RhE に曝露した後、テトラゾリウム色素 (TD: Tetrazolium Dye) が生細胞によって還元されて生じるホルマザン色素 (FD: Formazan Dye) を吸光度 (OD: Optical Density) 測定法 (紫外可視吸光度測定法) 又は高速液体クロマトグラフィー/超高速液体クロマトグラフィー (HPLC: High Performance Liquid Chromatography/UPLC: Ultra-high Performance Liquid Chromatography) により定量することで求められる細胞生存率を評価項目とする<sup>3)</sup>。

### 2. 試験手順

詳細な内容を確認する場合には、OECD TG439 を参照する<sup>3)</sup>。

#### 被験物質及び対照物質の適用

試験に供する物質毎に複数の RhE を用いる。被験物質としては、20~37°C の条件においてマイクロピペットで扱えるものは液体として、それ以外は固体として試験を行う。被験物質は、原体での適用を行う。液体の被験物質の場合、各 RhE を用いる試験法に規定した適用量、適用時間等の条件で曝露する。曝露後、室温で  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  不含リン酸緩衝生理食塩水 (PBS(-)) を用いて十分に洗浄し被験物質を除去する。固体の被験物質の場合、事前に精製水又は PBS(-) で RhE の表面を湿らせてから、各 RhE 皮膚刺激性試験法に規定した時間と条件で曝露する。なお、可能な場合は、必ず適用前に粉碎して微粉末とする。曝露後、室温で PBS(-) を用いて十分に洗浄し被験物質を除去する。同時に陰性対照物質及び陽性対照物質も試験を行い、使用する RhE における陰性対照の OD 値と陽性対照の刺激性分類がこれまでのデータに基づいて規定した試験成立範囲内であることを確認する。なお、陰性対照は被験物質を処理した RhE の相対的な細胞生存率パーセント (%細胞生存率<sub>被験物質</sub>) を計算するためのベースライン (100%細胞生存率) として用いる。対照物質の適用及び後処理は、各 RhE の被験物質 (液体又は固体) の適用手順に準じる。

#### 細胞生存率

OECD TG439 では FD の紫外可視吸光度測定法又は HPLC/UPLC 法により得られた被験

物質及び陰性対照物質の測定値の平均に基づき細胞生存率を算出する。

$$\%細胞生存率_{被験物質} = (\text{被験物質の測定値の平均} / \text{陰性対照物質の測定値の平均}) \times 100$$

#### 試験法の適用範囲

RhE を用いる試験法は、固体、液体、半固体、ワックスに適用できる。液体については、水性、非水性の両方に適用でき、固体については、水に可溶性、不溶性の両方に適用できる。可能であれば、固体は適用前に必ず粉砕して微粉末にすべきであるが、これ以外に必要な前処理はない。気体とエアロゾルは評価されておらず、そのため気体及びエアロゾルは適用範囲から除外する。

#### 3. 判定

- %細胞生存率<sub>被験物質</sub>が 50%以下である場合は、皮膚刺激性と判断する。
- %細胞生存率<sub>被験物質</sub>が 50%よりも高い場合は、皮膚刺激性なしと判断する（ただし、GHS 区分 3 の識別ができていないため、低刺激性物質も含まれる）。

#### 4. 試験実施上の注意事項

新たに試験を実施する試験施設では、RhE 法の習熟度確認物質（補遺 5）等を活用し精度の向上に努めること。

#### 5. 試験成立条件について

以下の 3 条件を満たした場合、試験の結果を判定に用いる。

- (1) 陰性対照の OD 値が各 RhE を用いる試験法に規定した陰性対照に関する試験成立条件を満たすこと。
- (2) 陽性対照の%細胞生存率が各 RhE を用いる試験法に規定した陽性対照に関する試験成立条件を満たすこと。
- (3) 被験物質、陰性対照物質及び陽性対照物質のそれぞれについて、3 つの RhE 以上を用いた細胞生存率の標準偏差が 18%以下であること。

(1)又は(2)の条件を満たさない場合、又は(3)の陰性対照又は陽性対照の条件を満たさない場合、当該試験は不成立となり、繰り返し実施する必要がある。

(3)の被験物質の条件を満たさない場合、被験物質に関する試験は不成立となり、被験物質の再試験を実施する必要がある。

3 つの RhE 以上の測定値が一致しない場合や、%細胞生存率が各 RhE を用いる試験法のカットオフ値±5%となった場合は 2 回目の試験実施を検討すべきである。また、1 回目と 2

回目の試験結果が不一致の場合は 3 回目の試験実施を検討すべきである。

#### 6. 細胞生存率の測定を干渉する場合の対処について

曝露処理を経た被験物質が FD の吸収波長と同様の吸収波長を有する場合、又は TD を FD に直接還元する作用を有する場合、細胞生存率の測定を干渉する可能性がある。これらの性質の有無を確認し、有する場合は被験物質の真の細胞生存率を求めるために補正が必要となる。

補遺 4 各 RhE を用いる試験法に関する説明

各 RhE を用いる試験法については、4 つの極めて類似したプロトコルが示されており、いずれの試験法も被験物質曝露後に 42 時間のインキュベーション時間がある<sup>3)</sup>。試験法のバリア機能の違いに関連する主要な 3 つのパラメータ、A) 前培養時間と培地量、B) 被験物質の適用、C) 後培養の培地量については、下記に示すように各試験で異なる。本ガイドランスでは、JaCVAM 評価会議において評価された 4 つの RhE<sup>5)</sup>に限定する。

	EpiSkin™ (SM)	EpiDerm™ SIT (EPI-200)	SkinEthic RHE™	LabCyte EPI-MODEL24 SIT
<b>A) 前培養</b>				
培養時間	18～24時間	18～24時間	2時間以上	15～30時間
培地量	2 mL	0.9 mL	0.3 or 1 mL	0.5 mL
<b>B) 化学物質の適用</b>				
液体	10 µL (26 µL/cm <sup>2</sup> )	30 µL (47 µL/cm <sup>2</sup> )	16 µL (32 µL/cm <sup>2</sup> )	25 µL (83 µL/cm <sup>2</sup> )
固体	10 mg (26 mg/cm <sup>2</sup> ) + DW (5µL)	25 mg* (39 mg/cm <sup>2</sup> ) + DPBS (25µL)	16 mg (32 mg/cm <sup>2</sup> ) + DW (10µL)	25 mg (83 mg/cm <sup>2</sup> ) + DW (25µL)
ナイロンメッシュの使用	使用しない	適宜使用する	使用する	使用しない
適用時間	15分	60分	42分	15分
適用温度	室温	a)室温で25分 b)37℃で35分	室温	室温
<b>C) 後培養</b>				
培地量	2 mL	0.9 mL × 2	2 mL	1 mL
<b>D) 許容基準</b>				
陰性対照に関する試験成立条件	≥0.6, ≤1.5	≥0.8, ≤2.8	≥0.8, ≤3.0	≥0.7, ≤2.5
陽性対照に関する試験成立条件	< 40%	< 20%	< 40%	< 40%
組織間の標準偏差	SD ≤18%	SD ≤18%	SD ≤18%	SD ≤18%

DW: distilled water

DPBS: Dulbecco's Phosphate Buffer Saline

\*SOP に記載のとおり校正された薬さじで測定する

補遺 5 RhE を用いる試験法の習熟度確認物質リスト<sup>1</sup>

化学品	CAS 番号	<i>in vivo</i> スコア <sup>2</sup>	物理的状态	UN GHS 区分 <sup>3</sup>
分類されていない化学品 (UN GHS 区分外)				
ナフタレン酢酸 naphthalene acetic acid	86-87-3	0	固体	区分外
イソプロパノール isopropanol	67-63-0	0.3	液体	区分外
ステアリン酸メチル methyl stearate	112-61-8	1	固体	区分外
酪酸ヘプチル heptyl butyrate	5870-93-9	1.7	液体	区分外 (任意区分 3)
サリチル酸ヘキシル hexyl salicylate	6259-76-3	2	液体	区分外 (任意区分 3)
分類された化学品 (UN GHS 区分 2)				
シクラメンアルデヒド cyclamen aldehyde	103-95-7	2.3	液体	区分 2
1-ブロモヘキサン 1-bromohexane	111-25-1	2.7	液体	区分 2
水酸化カリウム (5%水溶液) potassium hydroxide (5% aq.)	1310-58-3	3	液体	区分 2
1-メチル-3-フェニル-1-ピペラジン 1-methyl-3-phenyl-1-piperazine	5271-27-2	3.3	固体	区分 2
ヘプタナール heptanal	111-71-7	3.4	液体	区分 2

略号等：

Cas 番号：CASRN (Chemical Abstract Service Registry Number)

- 1 習熟度確認物質とは、バリデーション試験で使用する化学品の一部である。
- 2 OECD TG404(4)の結果に基づいた *in vivo* スコア。
- 3 OECD TG439 では、UN GHS の任意区分である区分 3 は区分外とみなす。

## 補遺 6 ヒトパッチテスト

### 1. 概要

ヒトパッチテストは、一般的にはアレルギー性接触皮膚炎の診断及び市場における皮膚刺激性の予測を目的として実施される。診断を目的として、皮膚等に適用される製剤のアレルギー性接触皮膚炎の原因を確認するために主に医療機関において行われるとともに、予測を目的として、成分や製品の皮膚一次刺激性を再現性良く評価する方法として、また繰り返し使用するうえでの皮膚刺激性を予測する有力な方法として用いられている<sup>7)</sup>。本評価フローにおいては、皮膚刺激性を予測する有効な手段として、ヒトパッチテストを配置している。

### 2. 試験操作手順

#### 被験物質及び対照物質の適用

対象：成人 40 名以上

投与濃度：原則、原料においては十分な安全域を確認するために使用時濃度を含めた数段階で実施する。なお、濃度設定については、倫理的問題がない場合には使用時よりも高い濃度を設定すること。

陰性対照：通常は溶媒又は生理食塩水が用いられる。

貼布部位：原則、上背部（傍脊椎部：正中線の部分は除く）の外観上正常な部分に閉塞適用する。又は、上腕あるいは前腕を用いる場合もある。

#### 観察

貼布 24 時間後に貼布（パッチ絆）を除去し、除去による一過性の紅斑の消退を待つて肉眼観察（通常 1 時間後、24 時間後とするが、皮膚反応の発現状態によっては 48 時間以後も実施）を行う。

#### 判定・評価

判定は本邦基準<sup>20)</sup>又はこれに準じた方法により実施する。なお、皮膚アレルギーの判定基準（ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group 基準<sup>21)</sup>等）を用いる場合は、判定項目に弱い刺激反応を追加して判定するとよい。

判定基準として、本邦基準を以下に示す。

判定	反応
—	反応なし
±	軽度の紅斑
+	紅斑
++	紅斑＋浮腫、丘疹
+++	紅斑＋浮腫＋丘疹＋小水疱
++++	大水疱

試験の実施に際し、非臨床試験の結果等より、物質の安全性を考慮し適切な試験条件を設定する。また、貼布期間中は、入浴、スポーツ、発汗の多い労働は控えることが適切である。陽性所見が観察された場合は、その所見が消退するまで観察し、それに要した日数、転帰等を記載する。

### 3. 試験実施上の注意事項

「医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知，薬生薬審発 0413 第 1 号，平成 29 年 4 月 13 日付）<sup>7)</sup>を参照する。

特に揮発性が高い原料等を評価する際に、閉塞条件下での刺激性が懸念されることから留意する<sup>7)</sup>。



## 補遺 7 ヒト連続皮膚刺激性

### 1. 概要

連続皮膚刺激性は、皮膚に繰り返し適用された際に生ずる紅斑、浮腫、落屑等の変化を指標とした刺激性である。外用を目的とする医薬部外品・化粧品においては、ヒトが皮膚に繰り返し適用することによって生じる皮膚反応の程度をあらかじめ予測する必要がある。

ヒト皮膚へ繰り返し適用し、刺激性を評価する方法としては RIPT 及び ROAT が利用できる。RIPT は、被験物質を繰り返し皮膚に閉塞貼布することにより、累積刺激性や感作性の有無を評価する試験法で、閉塞貼布という過酷な条件で繰り返し適用することから、累積刺激に関しては、潜在的有害性を評価することが可能である。一方、ROAT は、被験物質を繰り返し皮膚に開放塗布することにより、実使用を想定したデータあるいは高濃度試験による過酷条件データの取得が可能な試験法である。本法は、揮発性が高い原料等を評価する際に、閉塞条件下では強い刺激性が予測され、明らかに配合剤の使用条件とは異なる場合に適用される試験法である<sup>7)</sup>。なお、本ガイダンスにおいて、RIPT 及び ROAT は連続皮膚刺激性を評価することを目的に実施される試験であることに留意すること。医薬部外品の製造販売承認申請に係る皮膚感作性の評価については、「医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集 (Q&A) について」(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡, 平成 30 年 3 月 29 日付) 等を参照すること。

### 2. 試験操作手順

#### RIPT<sup>22),23)</sup>

対象：成人 40 名以上

投与濃度：原則、原料においては十分な安全域を確認するために使用時濃度を含めた数段階で実施する。なお、濃度設定については、倫理的問題がない場合には使用時よりも高い濃度を設定すること。

陰性対照：通常は溶媒又は生理食塩水が用いられる。

貼布部位：原則、上背部（傍脊椎部：正中線の部分は除く）の外観上正常な部分に閉塞適用する。又は、上腕あるいは前腕を用いる場合もある。

連続貼布：被験物質を 24 又は 48 時間閉塞適用し、本操作を計 9 回（3 週間）実施する。

最終貼布：連続貼布の最終貼布終了 2 週間後、24 又は 48 時間閉塞貼布する。

観察：連続貼布及び最終貼布のすべての期間において肉眼観察を行う。連続貼布期間は 2 回目以降の各貼布（パッチ絆）操作時に試験方法にしたがって行う。最終貼布においては、貼布（パッチ絆）を除去し、除去による一過性の紅斑の消退を待って行う（通常 1 時間後、24 時間後とするが、皮膚反応の発現状態によっては 48 時間以後も実施）。

判定・評価：判定は、本邦基準<sup>20)</sup>又はこれに準じた方法により実施する。なお、皮膚アレルギーの判定基準（ICDRG 基準<sup>21)</sup>等）を用いる場合は、判定項目に弱い刺激反応を追加して判定するとよい（補遺 6 ヒトパッチテスト参照）。

### ROAT<sup>24),25)</sup>

対象：成人 40 名以上

投与濃度：原則、原料においては十分な安全域を確認するために原体で実施する。RhE を用いる試験法において液体として取り扱った被験物質はそのまま、固体として取り扱った被験物質は精製水またはワセリンに溶解または均一になるように混合して、適用部位に適切に塗布できる最高濃度で実施する。

陰性対照：通常は溶媒又は生理食塩水が用いられる。

適用部位：前腕内側又は上腕内側に塗布する。

開放塗布：1 日 1 回又は 2 回、3～4 週間程度毎日適用する。

観察：開放塗布を行うすべての期間において、試験方法にしたがって肉眼観察を行う。肉眼観察は、毎日塗布前に行い、試験方法に定めた最終観察日には塗布を行わない。なお、毎日の適用及び観察時刻は可能な限り同じ時間帯に行う。

判定・評価：判定は本邦基準<sup>20)</sup>又はこれに準じた方法により実施する。なお、皮膚アレルギーの判定基準（ICDRG 基準<sup>21)</sup>等）を用いる場合は、判定項目に弱い刺激反応を追加して判定するとよい（補遺 6 ヒトパッチテスト参照）。

### 3. 試験実施上の注意事項

RIPT 及び ROAT を実施する際には、あらかじめ皮膚感作性リスクが無いことを十分に確認した上で、所属機関の倫理審査委員会を経てから実施しなければならない<sup>26)</sup>。試験の実施に際し、貼布時間と刺激性に関する検討において、24 時間において刺激が認められない物質が 48 時間で突然強い刺激性を示す場合はなく、24 時間貼布試験法で刺激性を概ね評価可能であると報告されている<sup>27),28)</sup>。ROAT を実施する際には、実使用を想定した適用方法及び適用期間を設定することが好ましい。また、皮膚刺激性の評価においては、皮膚科専門医の指導の下で試験条件を設定し、皮膚科専門医、皮膚科医又はそれらに準ずる評価エキスパート者が判定基準を確認した上で、判定においては写真などを利用して記録を残し適切に試験を実施する。また、皮膚反応の判定のトレーニングには「パッチテスト反応アトラス」<sup>29),30)</sup>等を参照されたい。

補遺 8 評価体系補足資料 1 適用範囲の根拠情報

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24 時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
1	タルク(Talc)	14807-96-6	-	-	条件 A	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-	-	無～弱刺激性 (100%)	1)
2	硫酸バリウム (Barium Sulfate)	7727-43-7	-	-	条件 A	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-	-	無～弱刺激性 (100%)	1)
3	ミリスチン酸オクチルドデシル (Octyldodecyl Myristate)	22766-83-2	508.9	15.52	条件 A	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-	-	無～弱刺激性 (100%)	1) 2)
4	キサンタンガム (Xanthan Gum)	11138-66-2	-	-	条件 A	陰性(10%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-	-	無～弱刺激性 (100%)	1)
5	シルク(Silk)	-	-	-	条件 A	-	-	無～弱刺激性 (100%)	3)	-	-	-	-
6	セルロースガム (Cellulose Gum)	9004-32-4	-	-	条件 A	-	-	無～弱刺激性 (100%)	4)	無～弱刺激性 (3%)	4)	無～弱刺激性 (10%, 23 時間曝露)	4)
7	ヒドロキシエチルセルロース (Hydroxyethyl cellulose)	9004-62-0	-	-	条件 A	-	-	-	-	無～弱刺激性 (100%)	4)	無～弱刺激性 (2%, 23 時間曝露)	4)
8	ヒドロキシプロピルセルロース (Hydroxypropyl cellulose)	9004-64-2	-	-	条件 A	-	-	-	-	無～弱刺激性 (0.8%)	4)	無～弱刺激性 (10%, 23 時間曝露)	4)
9	ラムノース (Rhamnose)	10030-85-0, 3615-41-6	164.2	-1.56	条件 B; 糖質	-	-	-	-	無～弱刺激性 (10%)	5)	-	-
10	グルコース(Glucose)	50-99-7, 58367-01-4, 5996-10-1, 8029-43-4	180.2	-2.89	条件 B; 糖質	-	-	-	-	無～弱刺激性 (8%)	5)	-	-
11	マンノース(Mannose)	3458-28-4	180.2	-2.43	条件 B; 糖質	-	-	-	-	無～弱刺激性 (5%)	5)	-	-
12	乳糖(Lactose)	63-42-3	342.3	-5.03	条件 B; 糖質	-	-	-	-	無～弱刺激性 (2.48%)	5)	-	-
13	スクロース(Sucrose)	57-50-1	342.3	-4.27	条件 B; 糖質	-	-	-	-	・被験者の 16%に刺激反応(14.5%) * CIR は活性剤によるものと結論	5)	-	-
14	マルチトール(Maltitol)	585-88-6	344.3	-5.61	条件 B; 糖質	陰性 (100%)	6)	無～弱刺激性 (69.09%)	7)	-	-	無～弱刺激性 (69.09%)	7)
15	グリシン(Glycine)	56-40-6	75.1	-3.41	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	-	-	-	-	無～弱刺激性 (2.784%)	8)	-	-

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
16	アルギニン(Arginine)	74-79-3, 7200-25-1	174.2	-4.00	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	陰性 (塩酸塩, 100%)	9)	-		無～弱刺激性 (1.5%)	8)	-	
17	アスパラギン酸 (Aspartic Acid)	56-84-8, 617-45-8, 1783-96-6	133.1	-4.32	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	-		-		無～弱刺激性 (0.92%)	8)	-	
18	システイン (Cysteine) (塩酸塩含む)	52-90-4, 3374-22-9, 52-89-1	121.2	-3.05	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	陰性 (塩酸塩, 100%)	10)	-		-		無～弱刺激性 (2000 mg/kg in rat Acute Dermal Toxicity test (OECD 402))	10)
19	加水分解コラーゲン (MW~400) (Hydrolyzed Collagen)	73049-73-7, 92113-31-0	MW: ~400 Da (起源: bovine gelatin)	-	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	-		無～弱刺激性 (50%)	11)	-		-	
20	加水分解カゼイン (MW~600) (Hydrolyzed Casein)	65072-00-6, 73049-73-7	MW: ~600 Da	-	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	-		-		無～弱刺激性 (30%)	12)	-	
21	加水分解ケラチン (MW~310) (Hydrolyzed Keratin)	65997-21-9, 73049-73-7	MW: ~310 Da (起源: sheep wool)	-	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	-		無～弱刺激性 (50%)	13)	-		無～弱刺激性 (50%)	13)
22	プロピレングリコール (Propylene Glycol)	57-55-6	76.1	-0.78	非該当 (多価アルコール類(炭素鎖 3))	陰性 (100%)	14)	刺激性 (100%)	15) 16)	無～弱刺激性 (89%)	15)	-	
23	グリセリン (Glycerin)	56-81-5	92.1	-1.65	非該当 (多価アルコール類(炭素鎖 3))	-		無～弱刺激性 (100%)	16) 17) 18)	-		無～弱刺激性 (100%)	17) 18)
24	1,3-ブチレングリコール (1,3-Butylene Glycol)	107-88-0, 6290-03-5	90.1	-0.29	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	16) 19)	-		無～弱刺激性 (100%)	19)
25	ペンチレングリコール (Pentylene Glycol)	5343-92-0	104.2	0.20	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陽性 (100%)	14)	-		無～弱刺激性 (0.112%)	20)	-	

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
26	ジプロピレングリコール (Dipropylene Glycol)	110-98-5, 25265-71-8	134.2	-0.64	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陰性 (100%)	21)	-		無～弱刺激性 (7.2%)	19)	無～弱刺激性 (100%)	19)
27	エチルヘキシルグリセリン (Ethylhexylglycerin)	70445-33-9	218.3	1.63	条件 B; 多価アルコール類 (C4 以上)	陽性 (100%)	14)	-		無～弱刺激性 (0.995%)	22)	-	
28	ヘキシレングリコール (Hexylene Glycol)	107-41-5	118.2	0.58	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	19)	-		陽性(100%)	19)
29	ポリエチレングリコール 400 (PEG-400)	25322-68-3	380-420	-2.3	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 18)	-		無～弱刺激性 (50, 100%)	1) 18)
30	酪酸(C4) (Butanoic Acid)	107-92-6	88.11	1.07	非該当; その他脂肪酸	-		-		-		刺激性 (50%)	18)
31	カプリル酸(C8) (Caprylic Acid)	124-07-2	144.2	3.03	非該当; その他脂肪酸	-		刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
32	カプリン酸(C10) (Capric Acid)	334-48-5	172.3	4.02	非該当; その他脂肪酸	陽性 (100%)	23)	刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
33	ラウリン酸(C12) (Lauric Acid)	143-07-7	200.3	5.00	非該当; その他脂肪酸	陰性 (100%)	1) 21)	無～弱刺激性 (100, 50%)	1) 18)	-		無～弱刺激性 (20, 100%)	1) 24)
								刺激性 (80%)	24)			刺激性 (50%)	18)
34	ミリスチン酸(C14) (Myristic Acid)	544-63-8	228.4	5.98	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	陰性(20%)	1)	無～弱刺激性 (20, 50%)	1) 18) 25)	-		無～弱刺激性 (20%)	1) 18)
												刺激性 (50%)	18)
35	パルミチン酸(C16) (Palmitic Acid)	57-10-3	256.4	6.96	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	-	-	無～弱刺激性 (50%)	18) 24)	-		刺激性 (50%)	18)
36	ステアリン酸(C18) (Stearic Acid)	57-11-4	284.5	7.94	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	-		無～弱刺激性 (40, 50%)	18) 26)	無～弱刺激性 (13%)	26)	刺激性 (50%)	18)
37	オレイン酸(C18) (Oleic Acid)	112-80-1	282.5	7.73	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100, 50%)	1) 18)	無～弱刺激性 (5%)	26)	刺激性 (50, 100%)	1) 18)

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
38	リシノール酸(C18) (Ricinoleic Acid)	141-22-0, 7431-95-0	298.5	6.19	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	-		無～弱刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
39	ベヘン酸(C22) (Behenic Acid)	112-85-6	340.6	9.91	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	-		無～弱刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
40	オリーブ油 (Olea Europaea (Olive) Fruit Oil)	8001-25-0	-	-	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上) (オレイン酸メインの混合物)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 18)	無～弱刺激性 (69.6%)	27)	無～弱刺激性 (100%)	1)
												刺激性 (100%)	18)
41	ブチルアルコール(C4) (Butyl Alcohol)	71-36-3	74.1	0.84	非該当; その他 (アルコール)	-		-		-		無～弱刺激性 (50%)	18)
42	ヘキシルアルコール(C6) (Hexyl Alcohol)	111-27-3	102.2	1.82	非該当; その他 (アルコール)	-		無～弱刺激性 (50%)	18)	-		無～弱刺激性 (50%)	18)
43	オクチルアルコール(C8) (Octyl Alcohol)	111-87-5	130.2	2.81	非該当; その他 (アルコール)	-		刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
44	デシルアルコール(C10) (Decyl Alcohol)	112-30-1	158.3	3.79	非該当; その他 (アルコール)	-		刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	18)
45	ラウリルアルコール(C12) (Lauryl Alcohol)	112-53-8	186.3	4.77	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陽性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (50%)	18)	-		刺激性 (50%)	1) 18)
46	ミリスチルアルコール(C14) (Myristyl Alcohol)	112-72-1	214.4	5.75	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	-		無～弱刺激性 (50%)	18)	無～弱刺激性 (0.25%)	28)	刺激性 (50%)	18)
47	セチルアルコール(C16) (Cetyl Alcohol)	36653-82-4	242.4	6.73	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	-		無～弱刺激性 (50%)	18) 28)	-		無～弱刺激性 (100%)	28)
												刺激性 (50%)	18)
48	ステアリルアルコール(C18) (Stearyl Alcohol)	112-92-5	270.5	7.72	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	-		無～弱刺激性 (50%)	18) 29)	無～弱刺激性 (24%)	29)	無～弱刺激性 (100%)	29)
												刺激性 (50%)	18)

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒトRIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
49	オレイルアルコール (C18) (Oleyl Alcohol)	143-28-2	268.5	7.50	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 18) 29)	無～弱刺激性 (12.7%)	29)	無～弱刺激性 (100%) (1) 刺激性 (50%) (18)	29)
50	オクタドデカノール (C20) (Octyldodecanol)	5333-42-6	298.6	8.63	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 29)	-		無～弱刺激性 (100%) (1) 29)	1) 29)
51	ホホバアルコール (Jajoba Alcohol)	-	-	-	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上) (混合物)	-		無～弱刺激性 (100%)	30)	-		無～弱刺激性 (10%) (30)	30)
52	セバシン酸ジエチル (Diethyl Sebacate)	110-40-7	258.4	4.33	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 31)	-		無～弱刺激性 (100%) (1) 32)	1) 32)
53	セバシン酸ジイソプロピル (Diisopropyl Sebacate)	7491-02-3	286.4	5.17	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	32)	無～弱刺激性 (100%) (1) 32)	1) 32)
54	ミリスチン酸イソプロピル (Isopropyl Myristate)	110-27-0	270.5	7.17	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1) 21)	無～弱刺激性 (100%)	1) 18)	-		無～弱刺激性 (100%) (1) 33) 刺激性 (50%) (18)	1) 33) 18)
55	パルミチン酸イソプロピル (Isopropyl Palmitate)	142-91-6	298.5	8.16	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	21)	無～弱刺激性 (100%)	34)	無～弱刺激性 (100%)	34)	無～弱刺激性 (100%) (34)	34)
56	オレイン酸エチル (Ethyl Oleate)	111-62-6	310.5	8.51	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-		無～弱刺激性 (100%) (1)	1)
57	パルミチン酸エチルヘキシル (Ethylhexyl Palmitate)	29806-73-3	368.6	10.61	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (77.9%)	35)	無～弱刺激性 (100%) (1) 36) 刺激性 (100%) (37)	1) 36) 37)
58	エチルヘキサン酸セチル (Cetyl Ethylhexanoate)	59130-69-7	368.6	10.61	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 37)	無～弱刺激性 (100%)	37)	無～弱刺激性 (100%) (1) 37) 刺激性 (100%) (37)	1) 37) 37)
59	ステアリン酸エチルヘキシル (Ethylhexyl Stearate)	22047-49-0	396.7	11.59	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (38.8%)	35)	無～弱刺激性 (100%) (1) 38)	1) 38)



No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RHE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒトRIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
60	ホホバエステル (Jojoba Esters) (C38-46のロウ類)	-	-	-	条件B; ロウ類 (混合物)	-		無～弱刺激性 (100%)	30)	無～弱刺激性 (10%)	30)	無～弱刺激性 (10%)	30)
61	ラノリン (Lanolin)	8006-54-0	-	-	条件B; ロウ類 (混合物)	-		無～弱刺激性 (100%)	18)	無～弱刺激性 (100%)	39)	無～弱刺激性 (100%)	18) 39)
62	マカデミアナッツ油 (Macadamia Ternifolia Seed Oil)	128497-20-1, 129811-19-4	-	-	条件B; トリグリセリド (混合物)	-		-		無～弱刺激性 (30%)	27)	-	
63	アーモンド油 (Prunus Amygdalus Dulcis (Sweet Almond) Oil)	8007-69-0, 90320-37-9	-	-	条件B; トリグリセリド (混合物)	-		-		無～弱刺激性 (45.25%)	27)	無～弱刺激性 (100%)	27)
64	テオブロマグランジフロム種子脂 (Theobroma Grandiflorum Seed Butter)	394236-97-6	-	-	条件B; トリグリセリド (混合物)	-		-		無～弱刺激性 (50.1%)	27)	-	
65	トリラウリン (Trilaurin) (C12トリグリセリド)	538-24-9	639.0	15.00	条件B; トリグリセリド	-		無～弱刺激性 (36.3%)		無～弱刺激性 (40%)	40)	無～弱刺激性 (36.3%)	40)
66	トリベヘニン (Tribehenin) (C22トリグリセリド)	18641-57-1	1059.83	29.83	条件B; トリグリセリド	-		-		無～弱刺激性 (20%)	41)	無～弱刺激性 (20%)	40)
67	イソドデカン (Isododecane) (C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> )	141-70-8, 13475-82-6, 31807-55-3, 93685-81-5	170.3	5.94	非該当: その他炭化水素油 (炭素鎖 20 以下)	-		刺激性 (50%)	42)	無～弱刺激性 (50%)	42)	刺激性 (100%)	42)
68	プリスタン (Pristane) (C <sub>19</sub> H <sub>40</sub> )	1921-70-6	268.5	9.38	非該当: その他炭化水素油 (炭素鎖 20 以下)	-		刺激性 (100%)	16)	-		-	
69	スクワラン (Squalane) (C <sub>30</sub> H <sub>62</sub> )	111-01-3	422.8	14.63	条件B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 16)	無～弱刺激性 (16.8%)	43)	無～弱刺激性 (100%)	1)
70	ミネラルオイル (Mineral Oil)	8012-95-1, 8020-83-5, 8042-47-5	-	-	条件B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1) 16)	-		無～弱刺激性 (100%)	1)
71	水添ポリイソブテン (Hydrogenated Polyisobutene)	68937-10-0	-	-	条件B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	44)	-		無～弱刺激性 (100%)	44)



No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒトRIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
72	パラフィン(Paraffin)	8002-74-2, 64742-51-4	-	-	条件 B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	45)	無～弱刺激性 (15%)	45)	無～弱刺激性 (100%)	45)
73	マイクロクリスタリンワックス (Microcrystalline Wax)	63231-60-7	-	-	条件 B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	-		-		無～弱刺激性 (100%)	45)	無～弱刺激性 (100%)	45)
74	ワセリン(Petrolatum)	8009-03-8	-	-	条件 B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	18) 46)	-		無～弱刺激性 (100%)	18)
75	シクロテトラシロキサン (Cyclotetrasiloxane (D4))	556-67-2, 293-51-6	296.6	6.79	非該当: その他シリコン類 (Si 数 7 以下)	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	1)	-		無～弱刺激性 (100%)	1) 47)
76	シクロペンタシロキサン (Cyclopentasiloxane (D5))	541-02-6	370.8	7.93	非該当: その他シリコン類 (Si 数 7 以下)	-		-		無～弱刺激性 (90.37%)	48)	-	
77	ジメチコン(Dimethicone)	107-52-8, 141-62-8, 141-63-9, 63148-62-9, 9006-65-9, 9016-00-6	-	-	条件 B; 不揮発性シリコン (Si 数 7 以上)	-		無～弱刺激性 (100%)	49)	無～弱刺激性 (5%)	49)	無～弱刺激性 (5-100%)	49)
78	トリメチルシロキシケイ酸 (Trimethylsiloxysilicate)	56275-01-5, 104133-09-7, 68937-54-2	-	-	条件 B; 不揮発性シリコン (Si 数 7 以上)	-		無～弱刺激性 (30%)	50)	無～弱刺激性 (20%)	50)	無～弱刺激性 (100%)	50)
79	フェニルトリメチコン (Phenyl Trimethicone)	2116-84-9	-	-	非該当: その他シリコン類 (Si 数 7 以下)	-		-		無～弱刺激性 (100%)	51)	無～弱刺激性 (100%)	51)
80	ラウリルPEG/PPG-18/18メチコン(Lauryl PEG/PPG-18/18 Methicone)	-	-	-	条件 B; 不揮発性シリコン (Si 数 7 以上)	-		-		無～弱刺激性 (100%)	52)	-	
81	ポリメチルシルセスキオキサン (Polymethylsilsesquioxane)	68554-70-1	-	-	条件 B; 不揮発性シリコン (Si 数 7 以上)	陰性 (100%)	53)	-		無～弱刺激性 (100%)	53)	-	
82	ベンジルアルコール (Benzyl Alcohol)	100-51-6	108.1	1.08	非該当	陰性 (100%)	21)	刺激性 (5%)	54)	-		無～弱刺激性 (100%)	54)
83	サリチル酸ベンジル (Benzyl Salicylate)	118-58-1	228.3	4.32	非該当	陰性 (100%)	21)	無～弱刺激性 (30%)	55)	-		無～弱刺激性 (10%)	55)
84	安息香酸ベンジル (Benzyl Benzoate)	120-51-4	212.3	3.54	非該当	陰性 (100%)	21)	無～弱刺激性 (50%)	54)	無～弱刺激性 (50%)	54)	-	

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	Ref.	ヒト刺激性試験				in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)	Ref.
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	Ref.	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	Ref.		
85	ローズマリー油 (Rosmarinum Officinale (Rosemary) Leaf Oil)	84604-14-8, 8000-25-7	-	-	非該当; 油分(精油)	陽性 (100%)	1)	刺激性 (100%)	1) 56)	-		刺激性 (100%)	1)
86	オレンジ果皮油 (Citrus Aurantium Dulcis (Orange) Oil)	8008-57-9	-	-	非該当; 油分(精油)	陽性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (1%)	1)	-		刺激性 (100%)	1)
87	クエン酸アセチルトリブチル (Acetyl Tributyl Citrate)	77-90-7	402.5	4.29	非該当; 油分	陰性 (100%)	1)	無～弱刺激性 (2%)	1)	無～弱刺激性 (100%)	57)	無～弱刺激性 (100%)	1)
88	ラウリルトリモニウムクロリド (Laurtrimonium Chloride)	112-00-5	263.9	1.22	非該当; 活性剤	陽性(1%)	1)	刺激性 (1%)	1)	-		刺激性 (10%)	1)
89	ラウリルベタイン (Lauryl Betaine)	683-10-3	271.4	0.47	非該当; 活性剤	陽性(1%)	1)	刺激性 (1, 10%)	1) 58)	刺激性 (0.1%)	58)	刺激性 (100%)	1)
90	ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium Lauryl Sulfate)	151-21-3	288.4	1.69	非該当; 活性剤	陽性(5, 20%)	1) 21)	刺激性 (1, 10%)	1) 59)	刺激性 (1.45%)	59)	刺激性 (0.5, 5, 10%)	1) 59)
91	セチルピリジニウムクロリド (Cetylpyridinium Chloride)	123-03-5	340.0	2.80	非該当; 活性剤	陽性(1%)	1)	刺激性 (1%)	1)	-		刺激性 (10%)	1)
92	ベンザルコニウムクロリド (Benzalkonium Chloride)	8001-54-5	340	2.93	非該当; 活性剤	陽性(1%)	1)	刺激性 (0.1%)	1) 60)	-		刺激性 (0.5%)	60)

- : 補遺1における区分で条件 A または B に該当する、TG439 陰性またはヒト刺激性試験で無～弱刺激性の場合  
 : 補遺1における区分で非該当、TG439 陽性またはヒト刺激性試験で刺激性の場合

- 1) Sugiyama et al., (2018). Comparative assessment of 24-hr primary skin irritation test and human patch test data with in vitro skin irritation tests according to OECD Test Guideline 439 (for quasi-drugs in Japan). J Toxicol Sci., 43, 751-768
- 2) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 245-205-8. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/15809>
- 3) Cosmetic Ingredient Review, (2016). Safety Assessment of Silk Protein Ingredients as Used in Cosmetics.
- 4) Cosmetic Ingredient Review, (2009). Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Amended Safety Assessment of Cellulose and Related Polymers as used in Cosmetics.
- 5) Cosmetic Ingredient Review, (2014). Safety Assessment of Monosaccharides, Disaccharides, and Related Ingredients as Used in Cosmetics.
- 6) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 209-567-0. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/31638>
- 7) Cosmetic Ingredient Review, (2008). Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Maltitol and Maltitol Laurate.

- 8) Cosmetic Ingredient Review, (2013). Safety Assessment of  $\alpha$ -Amino Acids as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 332(Suppl. 4), 41-64.
- 9) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 214-275-1. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/11919>
- 10) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 200-157-7. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/5517>
- 11) Cosmetic Ingredient Review, (2017). Safety Assessment of Skin and Connective Tissue-Derived Proteins and Peptides as Used in Cosmetics.
- 12) Cosmetic Ingredient Review, (2017). Safety Assessment of Bovine Milk Proteins and Protein Derivatives as Used in Cosmetics.
- 13) Cosmetic Ingredient Review, (2016). Safety Assessment of Keratin and Keratin-Derived Ingredients as Used in Cosmetics.
- 14) 日本化粧品工業会収集データ（未発表データ）
- 15) Cosmetic Ingredient Review, (2012). Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 31(Suppl. 2), 245-260.
- 16) 早川, (1984). ヒトクローズドパッチテスト, *皮膚*, 26(5), 1119-1127.
- 17) Cosmetic Ingredient Review, (2015). Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics.
- 18) Kastner., (1977). *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 28, 741-754.
- 19) Cosmetic Ingredient Review, (1985). Final Report on the Safety Assessment of Butylene Glycol, Hexylene Glycol, Ethoxydiglycol, and Dipropylene Glycol, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 4(5), 223-248.
- 20) Cosmetic Ingredient Review, (2012). Safety Assessment of 1,2-Glycols as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 31(Suppl. 2), 147-168.
- 21) Cotovio J. et al.,(2005). The in vitro skin irritation of chemicals: optimisation of the EPISKIN prediction model within the framework of the ECVAM validation process. *Altern Lab Anim.*, 33, 329-349.
- 22) Cosmetic Ingredient Review, (2013). Safety Assessment of Alkyl Glyceryl Ester as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 32(Suppl.), 5-21.
- 23) Tornier et al., (2010). Assessment of the optimized SkinEthic™ Reconstructed Human Epidermis (RHE) 42 bis skin irritation protocol over 39 test substances. *Toxicol In Vitro.*, 24:245-256.
- 24) Cosmetic Ingredient Review, (2019). Safety Assessment of Fatty Acids & Fatty Acid Salts as Used in Cosmetics.
- 25) Cosmetic Ingredient Review, (2010). Final Report of the Amended Safety Assessment of Myristic Acid and Its Salts and Esters as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 29(Suppl. 3), 162-186.
- 26) Cosmetic Ingredient Review, (1987). Final Report on the Safety Assessment of Oleic Acid, Lauric Acid, Palmitic Acid, Myristic Acid, and Stearic Acid, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 6(3), 321-401.
- 27) Cosmetic Ingredient Review, (2017). Safety Assessment of Plant Derived Fatty Acid Oils, *International Journal of Toxicology*, 36(Suppl. 3):51-129.
- 28) Cosmetic Ingredient Review, (1988). Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 7(3), 359-413.
- 29) Cosmetic Ingredient Review, (1985). Final Report on the Safety Assessment of Stearyl Alcohol, Oleyl Alcohol, and Octyl Dodecanol, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 4(5), 1-29.

- 30) Cosmetic Ingredient Review, (2008). Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Safety Assessment of Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil, Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Wax, Hydrogenated Jojoba Oil, Hydrolyzed Jojoba Esters, Isomerized Jojoba Oil, Jojoba Esters, Simmondsia Chinensis (Jojoba) Butter, Jojoba Alcohol, and Synthetic Jojoba Oil.
- 31) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 203-764-5. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/31556>
- 32) Cosmetic Ingredient Review, (2012). Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the Safety Assessment of Dicarboxylic Acids, Salts, and Esters, International Journal of Toxicology, 31(Suppl. 1), 5-76.
- 33) Cosmetic Ingredient Review, (1982). Final Report on the Safety Assessment of Myristyl Myristate and Isopropyl Myristate., Journal of the American Colloge of Toxicology, 1(4), 55-80.
- 34) Cosmetic Ingredient Review, (1982). Final Report on the Safety Assessment of Octyl Palmitate, Cetyl Palmitate and Isopropyl Palmitate, Journal of the American Colloge of Toxicology, 1(2), 13-35.
- 35) Cosmetic Ingredient Review, (2015). Safety Assessment of Alkyl Esters as Used in Cosmetics, International Journal of Toxicology, 34(Suppl. 4):5-69.
- 36) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 249-862-1. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/15089>
- 37) Cosmetic Ingredient Review, (2015). Safety Assessment of Alkyl Ethylhexanoates as Used in Cosmetics, International Journal of Toxicology, 34(Suppl. 3), 61-73.
- 38) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 244-754-0. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/13584>
- 39) Cosmetic Ingredient Review, (1980). Final Report of the Safety Assessment for Acetylated Lanolin Alcohol and Related Compounds, Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 4(4), 63-92.
- 40) Cosmetic Ingredient Review, (2001).Trilaurin, Triarachidin, Tribehenin, Tricaprin, Tricaprylin, Trierucin, Triheptanoin, Triheptylundecanoin. Triisononanoin, Triisopalmitin, Triisostearin, Trilinolein, Trimyristin, Triricinoin, Triolein, Tripalmitin, Tripalmitolein, Triricinolein, Tristearin, Triundecanoin, Glyceryl Triacetyl Hydroxystearate, Glyceryl Triacetyl Ricinoleate, and Glyceryl Stearate Diacetate, International Journal of Toxicology, 20(suppl 4), 61-94.
- 41) Cosmetic Ingredient Review, (2018). Amended Safety Assessment of Triglycerides as Used in Cosmetics.
- 42) Cosmetic Ingredient Review, (2012). Safety Assessment of Isoparaffins as Used in Cosmetics, International Journal of Toxicology, 31(Suppl. 3), 269-295.
- 43) Cosmetic Ingredient Review, (1982). Final Report on the Safety Assessment of Squalane and Squalene., Journal of the American Colloge of Toxicology, 1(2), 36-56.
- 44) Cosmetic Ingredient Review, (2015). Safety Assessment of Polyene Group as Used in Cosmetics.
- 45) Cosmetic Ingredient Review, (1984). Final Report on the Safety Assessment of Fossil and Synthetic Waxes, Journal of the American Colloge of Toxicology, 3(3), 43-99.
- 46) Cosmetic Ingredient Review, (2008).Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the Safety Assessment of Polyisobutene and Hydrogenated Polyisobutene as Used in Cosmetics, International Journal of Toxicology, 27(Suppl. 4), 83-106.
- 47) European Chemicals Agency, Information on chemicals, EC No. 209-136-7. Available at: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/15289>

- 48) Cosmetic Ingredient Review, (2011). Safety Assessment of Cyclomethicone, Cyclotetrasiloxane, Cyclopentasiloxane, Cyclohexasiloxane, and Cycloheptasiloxane, as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 30(Suppl. 3), 149-227.
- 49) Cosmetic Ingredient Review, (2003). Final Report on the Safety Assessment of Stearoxy Dimethicone, Dimethicone, Methicone, Amino Bispropyl Dimethicone, Aminopropyl Dimethicone, Amodimethicone, Amodimethicone Hydroxystearate, Behenoxy Dimethicone, C24-28 Alkyl Methicone, C30-45 Alkyl Methicone, C30-45 Alkyl Dimethicone, Cetearyl Methicone, Cetyl Dimethicone, Dimethoxysilyl Ethylenediaminopropyl Dimethicone, Hexyl Methicone, Hydroxypropyldimethicone, Stearamidopropyl Dimethicone, Stearyl Dimethicone, Stearyl Methicone, and Vinyl dimethicone as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 2(Suppl. 2), 11-35.
- 50) Cosmetic Ingredient Review, (2013). Safety Assessment of Silylates and Surface-Modified Siloxysilicates, *International Journal of Toxicology*, 32(Suppl. 1), 5-24.
- 51) Cosmetic Ingredient Review, (1986). Final Report on the Safety Assessment of Phenyl Trimethicone., *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 5(5), 353-371.
- 52) Cosmetic Ingredient Review, (2015). Safety Assessment of Polyoxyalkylene Siloxane Copolymers, Alkyl-Polyoxyalkylene Siloxane Copolymers, and Related Ingredients as Used in Cosmetics.
- 53) Cosmetic Ingredient Review, (2017). Safety Assessment of Polysilsesquioxanes as Used in Cosmetics.
- 54) Cosmetic Ingredient Review, (2017). Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate, *International Journal of Toxicology*, 36(Suppl. 3), 5-30.
- 55) Cosmetic Ingredient Review, (2019). Safety Assessment of Benzyl Salicylate As Used in Cosmetics.
- 56) Cosmetic Ingredient Review, (2018). Safety Assessment of *Rozmarinum Officinale* (Rosemary)-Derived Ingredients as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 37(Suppl. 3), 12-50.
- 57) Cosmetic Ingredient Review, (2002). Final Report on the Safety Assessment of Acetyl Triethyl Citrate, Acetyl Tributyl Citrate, Acetyl Trihexyl Citrate, and Acetyl Trioctyl Citrate, *International Journal of Toxicology*, 21(Suppl.2), 1-17.
- 58) Cosmetic Ingredient Review, (2018). Safety Assessment of Alkyl Betaines as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 37(Suppl. 1), 28-46.
- 59) Cosmetic Ingredient Review, (1983). Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 2(7), 127-181.
- 60) Cosmetic Ingredient Review, (1989). Final Report on the Safety Assessment of Benzalkonium Chloride, *Journal of the American Colloge of Toxicology*, 8(4), 589-625.

補遺 9 評価体系補足資料 2 本評価体系の予測性に関する情報-1

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	本ガイダンスの適用範囲内か否か (補遺 1 参照)	ヒト刺激性試験		in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24 時間曝露法)
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	ヒトRIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	
1	タルク(Talc)	14807-96-6	-	-	条件 A	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
2	硫酸バリウム (Barium Sulfate)	7727-43-7	-	-	条件 A	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
3	ミリスチン酸オクチルドデシル (Octyldodecyl Myristate)	22766-83-2	508.9	15.52	条件 A	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
4	キサントガム(Xanthan Gum)	11138-66-2	-	-	条件 A	陰性(10%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
14	マルチトール(Maltitol)	585-88-6	344.3	-5.61	条件 B; 糖質	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (69.09%)	-	無～弱刺激性 (69.09%)
16	アルギニン(Arginine)	74-79-3, 7200-25-1	174.2	-4.00	条件 B; アミノ酸、ペプチド類 (酵素除く)	陰性(塩酸塩, 100%)	適用範囲内	-	無～弱刺激性 (1.5%)	-
22	プロピレングリコール (Propylene Glycol)	57-55-6	76.1	-0.78	非該当 (多価アルコール類 (炭素鎖 3))	陰性 (100%)	適用範囲外	刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (89%)	-
25	ペンチレングリコール (Pentylene Glycol)	5343-92-0	104.2	0.20	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陽性 (100%)	適用範囲外	-	無～弱刺激性 (0.112%)	-
26	ジプロピレングリコール (Dipropylene Glycol)	110-98-5, 25265-71-8	134.2	-0.64	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	-	無～弱刺激性 (7.2%)	無～弱刺激性 (100%)
27	エチルヘキシルグリセリン (Ethylhexylglycerin)	70445-33-9	218.3	1.63	条件 B; 多価アルコール類 (C4 以上)	陽性 (100%)	適用範囲外	-	無～弱刺激性 (0.995%)	-
29	ポリエチレングリコール 400 (PEG-400)	25322-68-3	380-420	-2.3	条件 B; 多価アルコール類 (炭素鎖 4 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (50, 100%)
32	カプリン酸(C10) (Capric Acid)	334-48-5	172.3	4.02	非該当; その他脂肪酸	陽性 (100%)	適用範囲外	刺激性 (50%)	-	刺激性 (50%)
33	ラウリン酸(C12) (Lauric Acid)	143-07-7	200.3	5.00	非該当; その他脂肪酸	陰性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (100, 50%)	-	無～弱刺激性 (20, 100%)
								刺激性 (80%)		刺激性 (50%)

No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	本ガイドランスの適用範囲内か否か (補遺1参照)	ヒト刺激性試験		in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	
34	ミリスチン酸(C14) (Myristic Acid)	544-63-8	228.4	5.98	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	陰性(20%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (20, 50%)	-	無～弱刺激性 (20%) 刺激性 (50%)
37	オレイン酸(C18) (Oleic Acid)	112-80-1	282.5	7.73	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100, 50%)	無～弱刺激性 (5%)	刺激性 (50, 100%)
40	オリーブ油 (Olea Europaea (Olive) Fruit Oil)	8001-25-0	-	-	条件 B; 高級脂肪酸 (炭素鎖 14 以上) (オレイン酸メインの混合物)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (69.6%)	無～弱刺激性 (100%) 刺激性 (100%)
45	ラウリルアルコール(C12) (Lauryl Alcohol)	112-53-8	186.3	4.77	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陽性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (50%)	-	刺激性 (50%)
49	オレイルアルコール(C18) (Oleyl Alcohol)	143-28-2	268.5	7.50	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (12.7%)	無～弱刺激性 (100%) 刺激性 (50%)
50	オクタデカノール(C20) (Octyldodecanol)	5333-42-6	298.6	8.63	条件 B; 高級アルコール (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
52	セバシン酸ジエチル (Diethyl Sebacate)	110-40-7	258.4	4.33	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
53	セバシン酸ジイソプロピル (Diisopropyl Sebacate)	7491-02-3	286.4	5.17	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)
54	ミリスチン酸イソプロピル (Isopropyl Myristate)	110-27-0	270.5	7.17	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%) 刺激性 (50%)
55	パルミチン酸イソプロピル (Isopropyl Palmitate)	142-91-6	298.5	8.16	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)



No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺1における区分	in vitro RhE (TG439) (試験濃度)	本ガイドランスの適用範囲内か否か (補遺1参照)	ヒト刺激性試験		in vivo 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	ヒトRIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	
56	オレイン酸エチル(Ethyl Oleate)	111-62-6	310.5	8.51	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
57	パルミチン酸エチルヘキシル (Ethylhexyl Palmitate)	29806-73-3	368.6	10.61	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (77.9%)	無～弱刺激性 (100%)
58	エチルヘキサン酸セチル (Cetyl Ethylhexanoate)	59130-69-7	368.6	10.61	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%) 刺激性 (100%)
59	ステアリン酸エチルヘキシル (Ethylhexyl Stearate)	22047-49-0	396.7	11.59	条件 B; エステル油 (炭素鎖 12 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (38.8%)	無～弱刺激性 (100%)
69	スクワラン(Squalane) (C <sub>30</sub> H <sub>62</sub> )	111-01-3	422.8	14.63	条件 B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (16.8%)	無～弱刺激性 (100%)
70	ミネラルオイル(Mineral Oil)	8012-95-1, 8020-83-5, 8042-47-5	-	-	条件 B; 炭化水素油 (炭素鎖 20 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
75	シクロテトラシロキサン (Cyclotetrasiloxane (D4))	556-67-2, 293-51-6	296.6	6.79	非該当: その他シリコーン類 (Si 数 7 以下)	陰性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
81	ポリメチルシルセスキオキサン (Polymethylsilsequioxane)	68554-70-1	-	-	条件 B; 不揮発性シリコーン (Si 数 7 以上)	陰性 (100%)	適用範囲内	-	無～弱刺激性 (100%)	-
82	ベンジルアルコール (Benzyl Alcohol)	100-51-6	108.1	1.08	非該当	陰性 (100%)	適用範囲外	刺激性 (5%)	-	無～弱刺激性 (100%)
83	サリチル酸ベンジル (Benzyl Salicylate)	118-58-1	228.3	4.32	非該当	陰性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (30%)	-	無～弱刺激性 (10%)
84	安息香酸ベンジル (Benzyl Benzoate)	120-51-4	212.3	3.54	非該当	陰性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (50%)	無～弱刺激性 (50%)	-
85	ローズマリー油 (Rosmarinum Officinalis (Rosemary) Leaf Oil)	84604-14-8, 8000-25-7	-	-	非該当; 油分(精油)	陽性 (100%)	適用範囲外	刺激性 (100%)	-	刺激性 (100%)
86	オレンジ果皮油 (Citrus Aurantium Dulcis (Orange) Oil)	8008-57-9	-	-	非該当; 油分(精油)	陽性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (1%)	-	刺激性 (100%)



No.	化合物名	CAS No.	分子量 (MW)	LogKow	補遺11における区分	<i>in vitro</i> RhE (TG439) (試験濃度)	本ガイダンスの適用範囲内か否か (補遺1参照)	ヒト刺激性試験		<i>in vivo</i> 皮膚一次刺激性試験 (24時間曝露法)
								ヒトパッチテスト (試験濃度)	ヒト RIPT (Repeated Insult Patch test) (試験濃度)	
87	クエン酸アセチルトリブチル (Acetyl Tributyl Citrate)	77-90-7	402.5	4.29	非該当; 油分	陰性 (100%)	適用範囲外	無～弱刺激性 (2%)	無～弱刺激性 (100%)	無～弱刺激性 (100%)
88	ラウリルトリモニウムクロリド (Laurtrimonium Chloride)	112-00-5	263.9	1.22	非該当; 活性剤	陽性(1%)	適用範囲外	刺激性 (1%)	-	刺激性 (10%)
89	ラウリルベタイン (Lauryl Betaine)	683-10-3	271.4	0.47	非該当; 活性剤	陽性(1%)	適用範囲外	刺激性 (1, 10%)	刺激性 (0.1%)	刺激性 (100%)
90	ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium Lauryl Sulfate)	151-21-3	288.4	1.69	非該当; 活性剤	陽性 (5, 20%)	適用範囲外	刺激性 (1, 10%)	刺激性 (1.45%)	刺激性 (0.5, 5, 10%)
91	セチルピリジニウムクロリド (Cetylpyridinium Chloride)	123-03-5	340.0	2.80	非該当; 活性剤	陽性(1%)	適用範囲外	刺激性 (1%)	-	刺激性 (10%)
92	ベンザルコニウムクロリド (Benzalkonium Chloride)	8001-54-5	340	2.93	非該当; 活性剤	陽性(1%)	適用範囲外	刺激性 (0.1%)	-	刺激性 (0.5%)

注 ; 「No.」 は補遺 8 と対応

補遺 10 評価体系補足資料 3 本評価体系の予測性に関する情報-2

No.	化合物名	補遺1における区分	<i>in vitro</i> RhE(TG439) (試験濃度)	ヒト刺激性試験	
				ヒトパッチテスト (試験濃度)	ヒト RIPT(Repeated Insult Patch test) (試験濃度)
1	エキス-1(蒸発残分 1.5%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
2	エキス-2(蒸発残分 0.8%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
3	エキス-3(蒸発残分 1.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
4	エキス-4(蒸発残分 0.2%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
5	エキス-5(蒸発残分 0.75%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
6	エキス-6(蒸発残分 0.65%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
7	エキス-7(蒸発残分 0.65%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
8	エキス-8(蒸発残分 1.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
9	エキス-9(蒸発残分 0.85%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
10	エキス-10(蒸発残分 0.08%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
11	エキス-11(蒸発残分 0.9%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
12	エキス-12(蒸発残分 4.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
13	エキス-13(蒸発残分 4.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
14	エキス-14(蒸発残分 1.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
15	エキス-15(蒸発残分 0.3%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
16	エキス-16(蒸発残分 0.2%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
17	エキス-17(蒸発残分 3.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)
18	エキス-18(蒸発残分 1.0%)	植物エキス類 (蒸発残分 5%以下)	陰性(100%)	-	無～弱刺激性 (100%)