



최 종 보 고 서

TBH-1130

피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제

NZW 토끼에 대한 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제의 피부자극시험

한국화학융합시험연구원



시 험 개 요

시 험 제 목: NZW 토끼에 대한 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제의 피부자극시험
시 험 번 호: TBH-1130
시 험 물 질: 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제
시 험 목 적: 본 시험은 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제의 NZW 토끼에 대한 피부자극을 조사하기 위해 실시하였다.

시 험 방 법: 본 시험은 식품의약품안전처고시 제2013-121호 (2013-04-05) "의약품등의 독성시험기준 [별표8] 국소독성시험, 2. 피부자극시험"에 준하여 실시하였다.

동 물 윤 리: 본 시험은 동물보호법 법률 제 11737호 (2013-04-05, 일부개정)를 근거한 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 실험동물의 사용과 관리에 관한 규정 (실험동물윤리위원회, 2010-12-10)을 준수하여 실시하였다.

시 험 의뢰 자

명 칭: 부림케미칼(주)
소 재 지: 경기도 양주시 남면 상수리 626-18
대 표 자: 백 재 우
연 락 처: Tel. 031-861-0661-4, Fax. 031-867-0668

시 험 기 관

명 칭: 한국화학융합시험연구원
소 재 지: 경기도 김포시 월곶면 고막리 7-6
운영책임자: 박 종 일
시험책임자: 오 동 민
연 락 처: Tel. 031-999-3180, Fax. 031-999-3003

시 험 일 정

시험개시일	: 2013-06-24
실험동물 입수일	: 2013-06-27
검역 및 순화기간	: 2013-06-27 ~ 2013-07-01
시험물질 투여일	: 2013-07-02
일반증상 관찰기간	: 2013-07-02 ~ 2013-07-05
관찰종료일	: 2013-07-05
시험종료일	: 2013-07-05
최종보고서(초안) 제출일	: 2013-08-05
시험종료일	: 2013-08-20

목 차

[Contents]

1. 요약 (Summary)	1
2. 재료 및 방법 (Materials & methods)	2
2.1. 시험물질 및 대조물질	2
2.2. 시험물질 조제	2
2.3. 시험물질 분석	2
2.4. 시험계	2
2.5. 사육환경	3
2.6. 시험방법	3
2.7. 관찰항목	4
3. 결과	5
3.1. 사망률 및 일반증상	5
3.2. 체중 변화	5
3.2. 적용부위 관찰	5
4. 고찰 및 결론 (Discussion & conclusion)	6
5. 참고문헌 (References)	7
6. Tables (Group summary)	8
Table 1. Mortality and clinical signs	8
Table 2. Body weight	8
Table 3. Evaluation of skin irritation	9
7. Figures	10
Figure 1. Skin photograph at 24 hours after application of test substance	10
Figure 2. Skin photograph at 72 hours after application of test substance	10
Figure 3. Test substance	11

1. 요약 (Summary)

NZW 토끼에 대한 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제의 피부자극을 평가하기 위하여 시험물질을 토끼의 피부에 24 시간 동안 도포한 후 72 시간 동안의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 피부자극 평가를 수행한 결과, 다음과 같다.

- 시험기간 중 시험물질 적용으로 인한 사망동물은 관찰되지 않았다.
- 모든 실험동물에서 특이할 만한 이상증상은 관찰되지 않았다.
- 체중측정 결과 모든 동물에서 정상적인 체중증가가 관찰되었다.
- 시험물질 적용 후 24 및 72 시간째 국소자극을 평가한 결과, 피부자극이 전혀 관찰되지 않았다.
- Draize의 산출방법에 따른 판정결과 1 차 피부자극지수 (P.I.I.)는 '0.0' 으로 산출되었다.

이상의 결과로부터 NZW 토끼에 대한 피부자극시험에서 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제는 '비자극성' 물질로 평가되었다.

2. 재료 및 방법 (Materials & methods)

2.1 시험물질 및 대조물질

2.1.1 시험물질 (Figure 3.)

물 질 명 : 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제

2.1.2 대조물질

물 질 명 : 멸균증류수
제 조 원 : 대한약품공업(주)

2.2 시험물질 조제

시험의뢰자측에서 제공한 시험물질(2.5 cm × 2.5 cm 로 절단한)을 그대로 부착하였다.

2.3 시험물질 분석

본 시험물질은 시험물질의 농도, 안정성 및 균질성에 대한 분석은 별도로 시행하지 않았다.

2.4 시험계

계통 및 종 : Yac:NZW(KBL), Rabbit

공급원 : 천안연암대학 (충청남도 천안시 서북구 성환읍 수향리 산 3-1)

투여시 성별 (동물수) : 암컷 (6 마리)

투여시 동물 월령 및 체중범위 : 약 3 개월령, 2010.2 g ~ 2172.8 g

2.4.1 시험계의 선택사유

본 시험에 사용되는 New Zealand White (NZW) 토끼는 피부자극시험에 널리 사용되고 있으며, 본 계통에 관해서는 비교적 풍부한 시험 기초자료가 있어 시험결과의 해석 및 평가가 용이하여 선택하였다.

2.4.2 검역, 순화 및 군분리

실험동물 입수 후 5 일 동안 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 동물사육실 환경 하에서 검역 및 순화시키면서 일반 건강상태를 관찰하였고, 정상적인 체중증가 및 깨끗한 피부를 가진 6 마리의 동물로 시험하였다.

2.4.3 개체식별

사육상자에 시험번호, 시험물질명, 시험항목, 입수일, 순화기간, 군분리일, 시험기간, 성/동물번호 및 시험책임자를 기재한 개체식별카드를 부착하여 식별하였다.

2.5 사육환경

2.5.1 환경 [토끼사육실 (2)]

본 시험에 사용된 시험계는 온도 (20 ± 3) °C, 상대습도 (50 ± 20) %, 환기횟수 (10 ~ 15) 회/h, 조명시간 12 시간 (오전 8 시 ~ 오후 8 시), 조도 (150 ~ 300) Lux의 사육환경으로 설정된 동물사육실에서 사료와 음수를 급여하여 사육하였으며, 실험기간 동안 격리 사육하였다.

2.5.2 사육환경 모니터링

시험기간 중 동물실의 온·습도는 자동 온습도 측정기에 의하여 매 30 분마다 측정 되었으며, 조도 등의 환경조건은 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소 표준작업수순서에 따라 정기적 (분기당 1 회)으로 측정되었다. 동물실의 환경 측정 결과, 시험에 영향을 미칠 것으로 사료되는 변동은 없었다.

2.5.3 사육조건

시험기간 동안 스테인리스 사육상자 [380(W) mm × 480(D) mm × 300(H) mm, 정도산업]에 개별적으로 사육하였다.

2.5.4 사료 및 음수

사료는 실험동물용 토끼 사료 [(주)카길애그리퓨리나 (전라북도 군산시 소룡동 56-4)]를, 음수는 UV 조사된 여과수를 자유섭취시켰다.

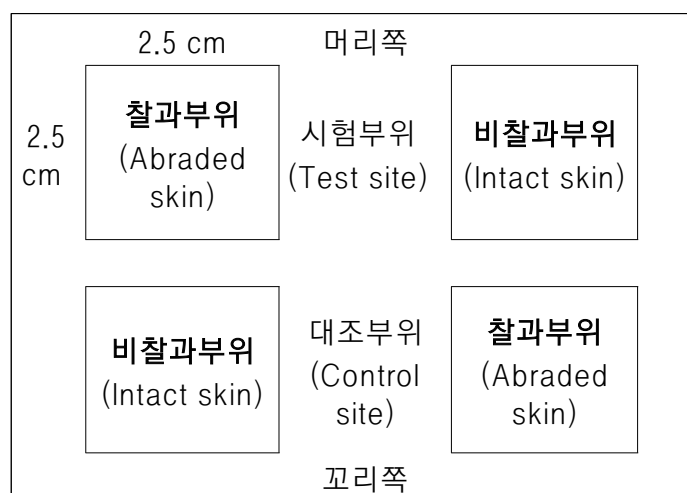
2.5.5 사료 및 음수 중의 오염물질 확인

사료의 오염물질은 사료 제조업체의 정기적 검사에 따른 사료 성적서를 사료공급자로부터 받아 확인하였고, 물의 오염물질은 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 해당 표준작업수순서에 따른 정기적 검사를 통해 확인한 결과 시험에 영향을 미치는 요인은 발견되지 않았다.

2.6 시험방법

토끼의 피부는 약 24 시간 전에 제모를 실시한 후 각각 [(2.5 × 2.5) cm²] 넓이의 처치구획 및 대조구획으로 구분한다. 2 개소의 찰과부위는 일반적으로 주사기의 바늘 끝으로 표피만 손상되고 진피는 손상되지 않으며 피가 나지 않는 정도의 찰과상을 입혔다.

시험물질은 실험동물 당 찰과부위 2 개소와 비찰과부위 2 개소로 하여 상부의 찰과부위 1 개소와 비찰과부위 1 개소에 각각 [(2.5 × 2.5) cm²] 넓이로 1 회 도포하고, 하부의 대조구획에는 멸균증류수를 도포한다. 처치구획에 시험물질을 도포 후 비자극성 테이프 (Tegaderm™, 3M™)와 탄력붕대 (Corban™, 3M™)를 이용하여 잘 고정시켰다. 대조부위는 멸균증류수를 사용하여 처치하였다. 시험물질은 24 시간 후 제거하고 피부에 남아있는 시험물질을 멸균증류수를 이용해 부드럽게 세정하였다.



[피부 처치 부위]

2.7 관찰항목

2.7.1 일반증상 관찰

시험물질 노출 종료 후 72 시간 동안 사망동물 및 일반증상을 관찰하였다.

2.7.2 체중 측정

시험물질 적용직전과 적용 후 72 시간에 개체별 체중을 측정하였다.

2.7.3 적용부위 관찰

시험물질 노출 종료 후 24 및 72 시간에 홍반, 가피형성 및 부종의 정도를 관찰하였다.

2.7.4 피부반응의 평가

피부반응의 평가는 24 및 72 시간에 아래의 [표. 1] 피부반응 평점표에 따라 평점하였고, 1 차 피부자극 지수를 구하였다. 피부자극성의 판정은 [표. 2] 피부자극성 판정에 따라 평가하였다.

$$\text{P.I.I. (Primary irritation index)} = \frac{\text{Sum of means of scores marked at 24 and 72 h}}{4}$$

[표. 1] 피부반응 평점표

(1) 홍반과 가피의 형성	
홍반이 전혀 없음	0
아주 가벼운 홍반 (육안으로 겨우 식별할 정도)	1
분명한 홍반	2
약간 심한 홍반	3
심한 홍반 (홍당무 색의 발적)과 가벼운 정도의 가피	4
	최고점= 4
(2) 부종형성	
부종이 전혀 없음	0
아주 가벼운 부종 (육안으로 겨우 식별할 정도)	1
가벼운 부종 (뚜렷하게 부어 올라서 변연부가 분명히 구별될 경우)	2
보통의 부종 (약 1 mm 정도 부어 올랐을 경우)	3
심한 부종 (1 mm 이상 부어오르고 노출부위 밖에까지 확장된 상태)	4
	최고점= 4

[표. 2] 피부자극성 판정

1차 피부자극지수 (P. I. I.)	구 분
0.0 ~ 0.5	비 자극성
0.6 ~ 2.0	약한 자극성
2.1 ~ 5.0	중등도 자극성
5.1 ~ 8.0	강한 자극성

3. 결과 (Results)

3.1 사망률 및 일반증상 (Table 1)

시험기간 동안 시험물질 적용과 관련된 사망 또는 이상증상의 동물은 관찰되지 않았다.

3.2 체중변화 (Table 2)

체중측정 결과 모든 동물에서 정상적인 체중증가가 관찰되었다.

3.3 적용부위 관찰 (Table 3, Figure 1, 2)

시험물질 노출 종료 후 적용부의 국소자극을 평가한 결과, 홍반 및 부종 등의 피부자극이 전혀 관찰되지 않았다.

4. 고찰 및 결론 (Discussion & conclusion)

NZW 토끼에 대한 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제의 피부자극을 평가하기 위하여 시험물질을 24 시간 동안 토끼의 등부위에 도포한 후 72 시간 동안의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 피부자극을 평가하였다.

실험기간 중 일반증상 및 체중변화에서 시험물질의 적용에 의한 사망동물 및 이상소견은 관찰되지 않았다. 시험물질 적용 후 24 및 72 시간째 국소자극을 평가한 결과, 피부자극이 전혀 관찰되지 않았다. Draize의 산출방법에 따른 판정결과 1 차 피부자극지수 (P.I.I.)는 '0.0' 으로 산출되었다.

이상의 결과로부터 NZW 토끼에 대한 피부자극시험에서 피부 부착 밀착포용 아크릴 점착제는 '비자극성' 물질로 평가되었다.

5. 참고문헌 (References)

- 식품의약품안전처 고시 제2013-121호 (2013-04-05) “의약품등의독성시험기준” , [별표8] 국소독성시험, 2. 피부자극시험
- 식품의약품안전처 (2012) “의약품등의 독성시험 기준 해설서”
- OECD Principle of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM (98)17 (as revised in 1997)
- Draize JH. (1959) : Dermal. Assoc. Food and Drug officials, U.S. Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics. Texas state Dept. of Health Austin, pp 46 ~ 59, Texas.
- Draize JH, Woodard G and Calvery HO. (1944) : Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 82:377-390.

6. Tables

Table 1. Mortality and clinical signs

Animal number	Days after application				Mortality
	0	1	2	3	
1	N	N	N	N	0/6 ^a
2	N	N	N	N	
3	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	
5	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	

N : Normal

^a : Number of dead animals/Number of total animals

Table 2. Body weight

Animal number	Hours after application (g)		Weight gains (g)
	0	72	
1	2172.8	2279.8	107.0
2	2152.7	2258.0	105.3
3	2167.0	2283.3	116.3
4	2062.8	2201.6	138.8
5	2081.6	2208.6	127.0
6	2010.2	2111.3	101.1
Mean	2107.9	2223.8	115.9
S.D.	66.3	65.2	14.5

S.D. : Standard deviation

Table 3. Evaluation of skin irritation

Sites		Control Sites							
Change		Erythema & Eschar				Edema			
Animal number	Phases ¹	Intact		Abraded		Intact		Abraded	
		24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
1		0	0	0	0	0	0	0	0
2		0	0	0	0	0	0	0	0
3		0	0	0	0	0	0	0	0
4		0	0	0	0	0	0	0	0
5		0	0	0	0	0	0	0	0
6		0	0	0	0	0	0	0	0
Sum		0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Sum of means at 24 and 72 h		0.0							
P.I.I. ²		0.0							

Sites		Test Sites							
Change		Erythema & Eschar				Edema			
Animal number	Phases ¹	Intact		Abraded		Intact		Abraded	
		24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
1		0	0	0	0	0	0	0	0
2		0	0	0	0	0	0	0	0
3		0	0	0	0	0	0	0	0
4		0	0	0	0	0	0	0	0
5		0	0	0	0	0	0	0	0
6		0	0	0	0	0	0	0	0
Sum		0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Sum of means at 24 and 72 h		0.0							
P.I.I. ²		0.0							

¹ : Time after topical application² : P.I.I. (Primary Irritation Index) = (Sum of means of scores marked at 24 and 72 h)/4

7. Figures

Figure 1. Skin photograph at 24 hours after application of test substance



Figure 2. Skin photograph at 72 hours after application of test substance



Figure 3. Test substance

