

〈化粧品機能評価法ガイドライン〉

安全性評価ガイドライン

安全性評価専門委員会*

Guideline for Evaluation of Safety of Functional Cosmetology

Task Force Committee for Evaluation of Safety*

1. 緒 言

医薬部外品および化粧品の安全性保証に際しては、製品を構成する各成分の安全性はもちろんのこと、さらに製品の使用方法、使用部位等種々の要素が考慮される。本章では、抗老化、美白およびサンスクリーン機能評価ガイドラインを用いて評価される新規および既存成分（以下、機能性成分）の安全性担保における基本的な考え方方に加え、安全性の最終確認に位置づけられる機能性成分の配合製剤によるヒト試験ガイドラインについて述べる。

2. 機能性成分の安全性評価

2-1. 新規成分

2-1-1. 安全性評価の全体像

新規機能性成分の安全性確認に際しては、化粧品成分としての安全性を備えていることが大前提であり、「化粧品の安全性評価に関する指針 2001」¹⁾ の示す試験項目、すなわち単回投与毒性、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、光毒性、ヒトパッチ、眼粘膜刺激性、接触感作性、光感作性、および遺伝毒性（細菌を用いる復帰突然変異、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常、小核）が基本的な指標として位置づけられる。また、機能性成分は、効果・効能とその訴求が従前の医薬部外品および化粧品よりもさらに明確になることから、上記の化粧品成分としての基本的確認に加えて、機能性成分としての確認、さらに機能の特性または作用機序（特定酵素の活性修飾等）に応じた事項の確認および製剤系によるヒト使用試験で構成することが必要と考えられる (Fig. 1)。

2-1-2. 機能性成分としての確認

機能性成分としての確認項目は、経皮吸収性、反復投与毒性、生殖発生毒性、発癌性、および代謝・分布・排泄が挙げられる。具体的には、化粧品成分としての基本的な確認を行った後、経皮吸収性の有無を検討し、吸収が認められない場合は皮表で機能を発現するとみなせることから、これ以上の安全性確認は不要である。吸収が

認められた場合は、機能性成分が血中へ移行して全身毒性を発現する可能性が考えられる。その評価に当たっては、反復投与毒性、生殖発生毒性、および発癌性を基本に、毒性プロファイルに応じた検査項目が設定され、最終的には実使用時の暴露量とこれらの試験項目で得られた無毒性量から安全倍率を求めて量的なリスクアセスメントを実施する。また経皮吸収だけでなく、得られる情報によっては代謝、分布および排泄を確認し、代謝物の安全性が懸念される場合には、代謝物の安全性評価を検討する。

機能の特性または作用機序に応じた事項の確認では、当該成分が効果を示す際に関連する生体成分や生理機能等に及ぼす影響を、局所的および全身的な観点から判断するための最適な試験系を設定しなければならない。

上記試験の計画書策定に際しては、OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development: 経済開発協力機構) ガイドライン²⁾、COLIPA (European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association: 欧州香水化粧品類工業会) ガイドライン、SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers) ガイダンス³⁾、ICH (International Conference on Harmonization: 日米欧医薬品規制調和国際会議) ガイドライン⁴⁾が参考となる。しかし、これらに記される試験方法を逐一的にならうではなく、当該成分の物理的性質、類似成分における過去の知見および予備試験成績等を考慮した上で、適正な評価を行うための最適な試験条件の設定に努めることは言うまでもない (Fig. 2)。

なお、新規機能成分のうち抗老化機能、および美白機能を有する新規成分（医薬部外品 有効成分）、およびサンスクリーン機能を有する新規成分（紫外線吸収剤）については、厚生労働省に対して配合製品の製造販売に関する承認申請あるいはポジティブリストへの収載要請を行う必要がある。上述した抗老化機能、および美白機能を有する新規成分の確認項目は、「化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2006」⁵⁾ の新医薬部外品（申請区

* 日本香粧品学会編集事務局

〒169-0075 東京都新宿区高田馬場 4-4-19

* Secretariat Office of Japanese Cosmetic Science Society
(4-4-19 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0075, Japan)

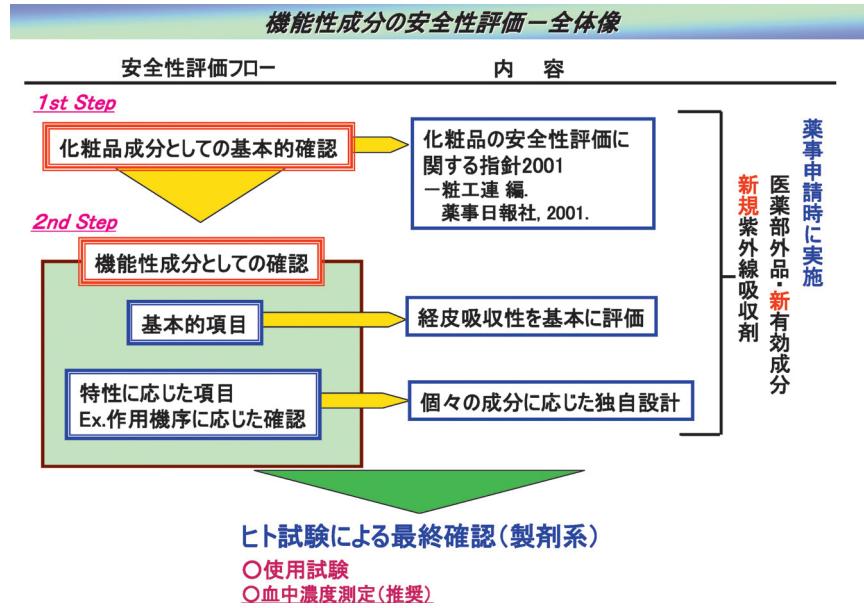


Fig. 1. 機能性成分の安全性

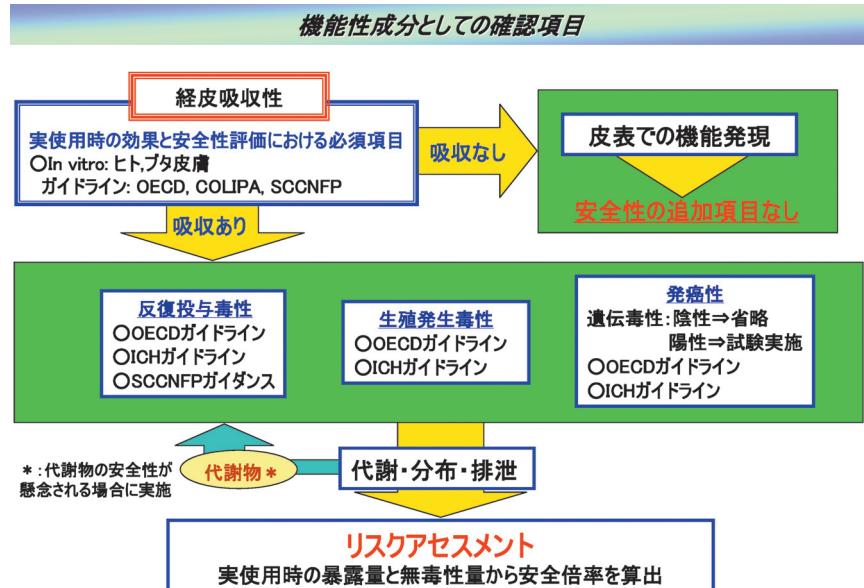


Fig. 2. 機能性成分としての確認項目

分1) に関する「別添 医薬部外品の承認申請書に添付する資料の範囲」を、またサンスクリーン機能を有する新規成分については同ガイドブックの「ポジティブリスト収載要領」に記載された項目をすべて含むものである。

2-2. 既存成分

既存の機能性成分については、これまでの製品への配合実績を含めて、原料および製剤系での安全性が確認されているため、ヒト使用試験を含めて追加試験を行う必要はない。ただし、抗老化および美白機能を有する既存成分の配合製品で、従来品に比べて意図的に経皮吸収性を高め、これらの機能を新たに持たせた製品、または当該機能を高めた製品の安全性保証に際しては、上記1項の確認後、ヒト実使用時の保証を目的として、後述するガイドラインに従い製剤系での使用テストを実施する。

機能を高めた製品については、原料の安全性試験成績を基に配合量、使用方法、使用部位等の点から当該製品での安全性を再評価した上で、後述のヒト使用試験ガイドラインに基づく試験が必要と考えられる (Table 1, 2)。

2-3. ヒト使用試験

新規機能性成分、抗老化および美白機能を有する既存成分の配合製品で、従来品に比べて意図的に経皮吸収性を高め、これらの機能を新たに持たせた製品、または当該機能を高めた製品の安全性保証に際しては、上記1項の確認後、ヒト実使用時の保証を目的として、後述するガイドラインに従い製剤系での使用テストを実施する。試験の実施に当たっては、安全性確認のみを設定して抗

Table 1. 抗老化機能および美白機能成分における安全性保証

成分の種類	安全性保証		
	原 料	製 剤	
		処方設計の際、経皮吸収に関して意図的な配慮をしていない製剤	処方設計の際、経皮吸収促進により機能性を意図的に持たせた、または高めた製剤
既存成分	確認済み（含使用実績）	確認済み（含使用実績）	ヒト試験による確認
新規成分	試験による確認	ヒト試験による確認	

Table 2. サンスクリーン機能成分における安全性保証

成分の種類	安全性保証		
	原 料	製 剤	
		処方設計の際、経皮吸収に関して意図的な配慮をしていない製剤	処方設計の際、経皮吸収促進により機能性を意図的に持たせた、または高めた製剤
既存成分	確認済み（含使用実績）	確認済み（含使用実績）	ヒト試験による確認
新規成分	試験による確認	ヒト試験による確認	

老化、美白およびサンスクリーン各機能評価を行わない試験、もしくは各機能評価と併せて安全性の確認を設定した試験のいずれでも可とする。

なお、当試験は、当該新規成分の安全性保証における最終確認に位置づけられること、またヒトへの効果を強く打ち出す機能性成分では、より確かな安全性を確認する必要があることから、機能性成分の血中濃度を測定し、その結果を踏まえた安全性評価を行うことを推奨する。

3. ヒト使用試験ガイドライン

3-1. 目的

抗老化機能、美白機能またはサンスクリーン機能を有する新規成分を配合した製剤、あるいは既存のこれらの機能を有する成分を配合し、従来品に比べて意図的に経皮吸収性を高めた製剤について、実使用時における安全性の確認を行う。なお、本試験は、当該新規成分における安全性保証の最終確認に位置づけられるものである。本ガイドラインでは被験者数、適用期間等、機能性成分の種類にかかわらず、設定すべき項目のみを提示した。その他の項目に関しては、通常実施される化粧品のヒト試験に準じて同一とする。

3-2. 試験の実施

原則として試験実施者は社団法人 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医（以下、皮膚科専門医と略）に委託することを前提とする。

実施に当たっては、必要に応じて皮膚科専門医の指導下で試験実務に当たる試験担当者を設定する。

3-3. 倫理

平成 15 年 7 月 30 日付け「臨床研究に関する倫理指針

（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）」に準拠する。倫理審査委員会での審議・承認、被験者の自由意思に基づく書面による同意の取得は必須とする。個人情報保護の観点から情報の保管・管理には十分留意する。

3-4. 対象とする被験者と除外基準

3-4-1. 被験者

試験の趣旨を理解し、協力していただける健常な方

3-4-2. 除外基準

- A. 被験部位に炎症、湿疹等の皮膚異常が認められる方
- B. 皮膚科専門医が不適切と判断した方
- C. 妊娠している方、またはその可能性のある方については皮膚科専門医が判断する。

3-5. 被験者数

成分の新規性と特性、ならびに製剤の特性に応じて必要かつ十分な人数とする。

3-6. 適用期間および適用頻度

機能性が発現する適用期間および適用頻度を最低限必要とする。ただし、適用期間は 1 カ月以上とする。

1 日の使用回数は実使用時と同様とする。

3-7. 被験部位

実使用時の適用部位とする。

3-8. 対照試料

必要に応じて設定する。

3-9. 評価方法

- A. 2 群以上を設定する場合には二重遮蔽法とする。

- B. アンケート：試験開始前に配布し、適用期間終了後に回収する。記載事項は以下のとおり。
- 試験開始前；普段の使用化粧品・現在の皮膚の状態・肌質・皮膚の感受性化粧品・医薬部外品・医薬品等による皮膚トラブルの既往歴アレルギー性体質・アトピー性体質の有無等
 - 試験期間；毎日の使用状況、皮膚の異常（自覚症状、他覚症状）の有無等

C. 観察または問診：

〈観察・問診時期〉

適用開始前および終了後とする。適用期間中については、適用期間に応じて設定する。

- 試験期間中、以下に該当する場合は当該被験者にかかる試験を中止し、可能な限り中止時点で必要な観察を行って安全性（または有効性）の確認を行う。被験部位に異常が認められた場合は、原則として症状が消失するまで追跡調査する。また、必要に応じて皮膚科専門医の診察を受けさせる。
- 被験者から辞退の申し出があった場合
- 有害事象の発現など、試験継続が困難と判断された場合
- 試験期間中の偶発事故、あるいは罹病などにより継続使用が困難となった場合
- その他、皮膚科専門医が中止すべきと判断した

場合

〈観察・問診者〉

- 適用開始前および適用終了後：皮膚科専門医。

- 適用期間中：皮膚科専門医または試験担当者。

〈観察項目〉

- 皮膚所見：

自覚症状；かゆみ、刺激感等

他覚症状；紅斑、落屑、丘疹、色素沈着、色素脱失、毛細血管の拡張、腫脹等

○その他

参考文献

- 1) 化粧品の安全性評価に関する指針 2001（日本化粧品工業連合会編），薬事日報社，東京，2001.
- 2) OECD guideline 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 420, 423, 425, 428, 429, 452, 453, 471, 473, 476.
- 3) The SCCNFP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 5th revision, 2003.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out242_en.pdf
- 4) ICH ガイドライン（安全性）.
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/sindex.html>
- 5) 化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2006, 薬事日報社, 東京, 2006.