

6. 試験法として採用の可否

いずれの試験も科学的、倫理的にも評価するには十分である。但し、各試験の適用限界と実施する上での問題点を考慮する必要がある。

6-1 In vitro 経皮吸収試験の適用限界とガイドラインにそって実施する上での問題点

6-1-1 経皮吸収試験結果の具体的な利用法の記載

化粧品原料の経皮吸収試験の目的は、実使用条件においてヒト全身系に入る可能性がある被験物質の質的および（あるいは）量的な情報を得ることである。これらの量は、個々の物質についての反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）とともに、安全係数（MOS、margin of safety）を算出する上で必要である（SCCP/0970/06）。

OECD TG 428 は記載なし。

化粧品成分の試験および安全性評価に関する SCCP ガイダンス第 6 版に記載されている、安全係数の求め方と注意点を以下に示す。

安全係数（Margin of Safety: MoS）

化粧品成分の安全性評価の最終段階であるリスクの評価では、不確実性の要因が適用される。化粧品の場合、この要因は安全係数（MoS）と呼ばれる。一般に、MoS は最小無影響量（無毒性量）（NO(A)EL）を、想定される化粧品成分の全身暴露量（Systemic Exposure Dosage: SED）で割ることによって計算できるとされている。

$$\text{安全係数 (MoS)} = \frac{\text{NO(A)EL}}{\text{SED}}$$

この MoS 値は試験動物群から平均的な人間へ、次に平均的な人間から感受性の高いグループへと外挿するのに用いられる。

一般に、ある物質が安全に使用できると宣言するためには MoS は 100 以上でなければならないとされている。

SED の計算は、予想される最高濃度に基づく一定時間の生体内利用性の絶対量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）に基づくことが望ましい。

SED の計算は経皮吸収率に基づいて行うこともできる。後者の場合、得られる数値は皮膚に適用される用量に依存する。この場合、評価する濃度が低いほど経皮吸収率は高くなる

可能性があることから、予想される最低濃度を含まなければならない。

OECD ガイドライン 428（経皮吸収：in vitro 法）に従い、in vitro 試験では、固体で通常 1～5 mg/cm²、液体で最高 10 μL/cm² というヒトへの暴露をシミュレートした適用量を使用しなければならない。

試験物質の適用量が 2 mg/cm² 未満の in vitro 試験は技術的に実施することは不可能であるが、通常皮膚に適用される化粧品量は実使用条件下で 1 mg/cm² に満たないことが経験から示されている。したがって、in vitro 試験では所期の使用条件を上回る量が適用され、試験用量の経皮吸収率%を SED の計算に使用すると、全身暴露量が過小評価されることになる。したがって、経皮吸収をパーセンテージで表す場合には、in vitro 試験から得られた吸収量も実使用条件下で適用した用量のパーセンテージで表す必要がある。これは実使用条件下で適用する製剤の既定量と、表に示す製品種類別の皮膚表面積（SSA）の既定値（6～2 項参照）の比によって推定することができる。

以上のように、化学物質の経皮吸収がどのように記載報告されているかによって、SED の計算方法には 2 種類あると結論づけられる。

6-1-2 In vitro 経皮吸収試験の適用限界

In vivo 条件下では、微少循環系（血管およびリンパ管）が皮膚から中央コンパートメントへ化合物を運んでいる（吸収、resorption）。In vitro の条件下では、その様な吸収は評価できない（SCCP/0970/06）。

表皮は絶えず増殖、分化、落屑を繰り返しており、一日当たり約一層分の角質細胞が取り除かれている。局所適用した場合、in vitro 試験における皮膚上、特に角層や毛嚢脂腺で検出された異物は、in vivo においては、それぞれ落屑あるいは皮脂分泌により取り除かれる。これらの過程は in vitro では再現できないので、in vitro での最終的な表皮（角層）レベルでの結果は、in vivo レベルと比較して高くなる（SCCP/0970/06）。

試験化合物が表皮へ不可逆的に結合することがあるが、これは in vivo においては皮膚表面の落屑によって除去される。この作用が示唆された場合には、別の試験により実証しなければならない（SCCP/0970/06）。

試験化合物は、拡散セルに装着された皮膚サンプルの上に、適切な製剤を用いて、適用されなければならない（SCCP/0970/06）。

単純溶媒系でなく製剤での実施が不可欠である。

6-1-3 In vitro 経皮吸収試験の問題点

試験の原理

摘出した皮膚を用いた in vitro 経皮吸収試験の正当性は、表皮、特に角層が生体への異物の吸収や取り込みに対する重要なバリアーとなっているという事実に基づいている (SCCP/0970/06)。

問題点：水溶性化合物に関しては、角層がバリアー機能となることが知られているが、化粧品素材においては、油等の脂溶性化合物がかなり存在し、その場合には表皮がバリアー機能となるものと考えられる。従って、脂溶性化合物に関しては、摘出した皮膚を用いる正当な理由はないが、実際には、摘出した皮膚を用いた in vitro 経皮吸収試験が実施されている。

使用する皮膚

WHO は最適標準 (gold standard) としてヒト皮膚の使用を勧めている (SCCP/0970/06)。人間の皮膚が、明らかに最も良い選択であるが、いつも容易に利用可能であるというわけではない。代わりに、人間の皮膚と同様の透過の性質を有するブタ皮膚が使用されるかもしれない (SCCP/0970/06)。

ヒトあるいは動物の皮膚を用いることができる (OECD TG 428)。

被験物質が、in vivo においてかなりの量が皮膚代謝を受ける場合には、さらに検討が必要である。凍結皮膚を用いる場合には、代謝能が欠損している可能性があるため、被験物質の代謝が起こらないことや、あるいは代謝物の構造およびその経皮吸収性が正確にはわからないことに注意しなければならない。従って、凍結皮膚を用いた in vitro 実験は、皮膚中で代謝を受ける化合物の経皮吸収や、その代謝物についても正確な情報を与えないと考えられる (SCCP/0970/06)。

試験化合物の皮膚代謝が重要である場合には、新鮮な皮膚を使用しなければならない (SCCP/0970/06)。

問題点：日本でも最近、ヒト皮膚を安定的に供給できる体制が整いつつあり、試験計画と試験施設の倫理面が明確であれば、供給可能となった。しかしながら、その場合も空輸の関係で、凍結皮膚を用いる場合がほとんどである。従って、日本国内において、新鮮なヒト皮膚を用いて in vitro 経皮吸収試験を実施し、皮膚代謝まで明らかにすることは非常に難しいと考える。

使用可能な皮膚は、split-thickness (200~500 μm) または full-thickness (500~1000 μm) である [Sanco/222/2000]。ダーマトームで薄切された皮膚も使用することができる。皮膚厚は、文献に記載されている適切な方法で測定する。皮膚は実験用セルにあうように用意しなければならない (SCCP/0970/06)。

皮膚の厚さは、酵素、熱、化学処理により剥離した表皮、あるいはダーマトーム等で厚さ 200~400 μm に薄切した皮膚を用いる (OECD TG 428)。

問題点：ダーマトームで皮膚を厚さ 200~400 μm に薄切する技術は非常に難しく、かなりの熟練を要する。

表皮シートを使用する場合には、その理由が必要である。表皮膜はもろいことがあり、このモデルではマスバランス手法 (例：テープストリッピング) を適用することができない。表皮膜は、ヒトの *in vivo* 経皮吸収を過大評価する可能性があることも指摘されている (SCCP/0970/06)。

問題点：体毛は真皮側に存在する毛根から皮膚表面に伸びているため、剥離した表皮においては体毛の大きさの穴が貫通する。従って、その部分においては、化学物質は容易に通過するため、経皮吸収量を過大に評価する危険性がある。

分析

皮膚および/あるいはレシーバー溶液のサンプルは、液体シンチレーションカウンター、HPLC、GC、あるいは他の適当な方法の様に、適切にそしてバリデートされた方法を用いて、分析されなければならない。分析方法の感度、再現性、精度が証明されなければならない (SCCP/0970/06)。

問題点：Cold 分析を実施する場合には、分析方法のバリデーションが要求される。OECD ガイドラインには、バリデーションに関する記載は存在しない。バリデーションに関しては、FDA のガイドラインが存在し、通常、これに準拠して実施される。

FAD のガイドラインの項目は以下の通りである。

特異性(ブランク試料、n=6)

真度(3 濃度、n=5)

精度(3 濃度、n=5)

回収率(3 濃度)

検量線 (同じマトリクス)

定量下限

濃度レスポンス

安定性

凍結融解安定性 (3 回の凍結融解、低濃度と高濃度で各 n=3)

短期室温安定性 (低濃度と高濃度で各 n=3)

長期保存安定性 (低濃度と高濃度で各 n=3)

保存溶液安定性

測定実測試料中安定性

バリデーションの問題点として、OECD あるいは SCCP に項目の記載がないことから、FDA のガイドラインに準拠することになるが、その場合、上記の全項目を実施する事になり、金額面で、実施困難になる場合がある。

レセプター溶液

レセプター液の組成は、被験物質の拡散を妨げないよう選択する。例えば、試験条件下の被験物質のレセプター液中での溶解性および安定性は保証されなければならない。生理食塩液や緩衝生理食塩溶液は一般的に親水性化合物に用いられる。親油性物質に対しては、血清アルブミンまたは適当な可溶化剤/乳化剤を添加することができるが、その際皮膚状態 (membrane integrity) を悪化させてはならない。レセプター液は分析操作にも妨害しないようにすべきである (SCCP/0970/06)。

問題点：化粧品素材においては、油等の脂溶性化合物がかなり存在し、その場合、生理食塩液では溶解しない。従って、古くから、*in vitro* 経皮吸収試験の報告は、多くが水溶性化合物である。一方、脂溶性化合物の報告も存在するが、その場合、レシーバー溶液に、可溶化剤/乳化剤として、ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテルが用いられる場合が多い。しかしながら、この場合にも化合物の脂溶性によっては溶解性に限界がある。試験条件下の被験物質のレセプター液中での溶解性が、被験物質の拡散を妨げないよう選択すると述べられているが、これは暴露時間終了時の被験物質の透過量が、十分溶解可能な溶媒を選択することである。しかしながら、暴露時間終了時の被験物質の透過量は試験を実施しないとわからないので、実際に試験を実施して、被験物質の拡散を妨げないよう溶媒であるか否かを判断することは難しい。従って、脂溶性化合物の *in vitro* 経皮吸収試験に用いる事ができるレシーバー溶液のいくつかの記載が必要と考える。

原則としてレセプター液は、生理的 pH 値にするべきである。これに逸脱する場合には正当化する必要がある。例えば、OECD ガイドラインで提案されている 50/50 エタノール/水 を用いる場合には、それが皮膚 integrity には影響を及ぼさないことを示し、毒性学的関係書類に記載しなければならない。早期の採取時間で連続的な ND 値とならないようにするため、レセプター液量は最小限にしなければならない。

問題点：エタノールが5%以上含まれると、経皮吸収性に影響をおよぼすことが知られている。OECD ガイドラインで提案されている 50/50 エタノール/水は使用できないと考える。

レセプター液は、実験中の気泡の発生を抑えるため、脱気した溶液を用いて、試験期間中、非流出型拡散セルでは十分に攪拌し、流出型拡散セルでは絶えず液を流しておかなくてはならない。

問題点：レセプター溶液に、生理食塩水を用いる場合は、脱気することは可能であるが、脂溶性化合物で、レセプター溶液に溶化剤/乳化剤を添加する場合は、脱気すると泡立ち、

脱気することは非常に難しい。

レセプター溶液は、分析手法を妨げてはいけない。

試験システムの選択は研究報告書で正当化されるべきである。

レセプター溶液に透過した化合物の量は、吸収の過小評価を引き起こさないために、飽和レベルの 10%を超えるべきではない。

問題点：被験物質が油分の様な場合は、可溶化剤/乳化剤を用いても、その溶解性には限界がある。レセプター溶液に透過した化合物の量が、飽和レベルの 10%以下となると、油分の経皮吸収試験を実施することは非常に困難である。

皮膚の integrity

皮膚バリアーのチェック (=integrity) は試験に必須である。これは、指標となる化合物(例：トリチウム水、カフェイン、スクロース)の透過を測定するか、もしくは物理的方法(例：TEWL(Transepidermal Water Loss)、TER(Transcutaneous Electrical Resistance))によって確認できる。得られたデータは試験報告書に記載しなければならない。

問題点：皮膚の integrity をチェックする方法としてトリチウム水を用いる場合が多い。日本の放射線障害予防規定においては、現在、国際基準に合わせる意味で、トリチウムは濃度で 1MBq/g、数量で 1GBq を下限値として、Radio Isotope(RI)としての取り扱いを免除することになっている。しかしながら、歴史的な背景から、日本の放射能に対する認識は欧米諸国とは異なる。従って、本規定が運用されることはほとんどなく、トリチウムを用いる場合は、施設の規定で、やはり、RI 実験となり、RI 施設で行うことが義務づけられる。従って、トリチウム水で皮膚の integrity をチェックした皮膚は、RI 施設から持ち出すことはできないことから、試験物質の透過性も RI 施設内で実施することになる。試験物質に放射性標識体を用いる場合は問題ないが、Cold の機器分析を実施する場合は、RI 室に分析機器を常設する必要がある。分析機器によっては、LC/MS/MS、ICP/MS 等、かなり高価なものがあるため、必ずしも RI 施設内に設置することが難しい現状である。これを避ける方法として、皮膚の integrity は $^3\text{H}_2\text{O}$ でチェックし、その皮膚とは別に、その近傍の皮膚を用いて、RI 施設外で試験化合物の試験を行い、Cold で機器分析を実施する方法がある。

しかしながら、この様な方法は、ガイドラインに記載されておらず、その正当性に関しては不明である。OECD TG428 では $^3\text{H}_2\text{O}$ の使用を推奨している。

7. 総括

動物実験の3Rs (Replacement, Refinement, Replacement) の普及を受け^{1,2)}、欧米では化粧品規制や REACH に対応するため、動物実験代替法の利用が推奨されている。よって、欧米では安全性評価における経皮吸収試験や皮膚透過性は in vitro 試験が中心である³⁾。

本検討会においては各種、in vitro 試験法についての長短所を議論してきたが、いずれの試験も適用限界を理解し、実施する上での問題点を考慮しながら実施する必要がある。

但し、適用限界を理解した上で、ガイドラインやガイダンスに準拠した正しい試験で行った in vitro 試験から in vivo の結果を推定することが可能であると思われる。正しい方法というのは皮膚の選定、レセプター相の選定、皮膚代謝の有無、試験物質の物性等を十分に考慮することである。

本検討会で評価した3試験法はいずれも公知で、欧米では一般的に用いられている試験法であることを鑑みると、適用限界を十分に理解した上で評価すれば、化学物質のリスク評価および効能評価の一つの評価系として十分に活用できる。

1)動物の愛護及び管理に関する法律

http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/amend_law2/law.pdf

2)実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準

http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/law_series/nt_h180428_88.html

3)Commission Staff Working Documents (2004) Time Tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004, 1210

ガイドラインの比較 (in vitro 経皮吸収試験, 1/2)

Guideline	SCCP (2006.3)	OECD (TG428, 2004.4)	Colipa (1999)	
拡散セル	Flow through/Static cell (選択は化合物次第)	Flow through/Static cell (有限系：開放，無限系：閉塞)	チャンバー(ドナー，レセプター)で皮膚を挟んだもの。 セルの選択は薬剤による。	
レセプター液	親水性： 生食，緩衝生食液 脂溶性： アルブミン，可溶化剤/乳化剤の添加は可	・対象物質が溶解すること ・皮膚に影響を与えないこと ・代謝試験では皮膚能を維持すること	親水性： 生食液，緩衝生食液 脂溶性： アルブミン，可溶化剤を含む液	
皮膚膜	種	○ ヒト/ブタ，× げっ歯類 (△ 培養皮膚/再構成皮膚)	ヒト/動物 (ヒトの場合は倫理下で)	記載なし (Std protocol ではヒト，ブタ，ラット)
	部位	ヒト：腹，脚，胸囲 ブタ：腹，胸，背，側，耳	記載なし	記載なし
	皮膚厚	ヒト：○ 200-500 μm △ 500-1,000 μm (表皮膜は過大評価の恐れ) ブタ：500-1,000 μm でもOK	○ 表皮膜 (酵素/熱処理)/剥離皮膚 (200-400 μm) △ full-thickness skin × >1mm	○ whole, split-thickness (< 1 mm とすること)
Integrity test	必須： ³ H ₂ O，カフェイン，ショ糖，TER，TEWL	必須：方法については記載なし	必須： ³ H ₂ O，TEWL など	
被験物質	RI 体は大規模ロット (Cold体) とは若干異なる特徴を示す	RI ラベル化が理想的 標準処方で1 濃度以上	-	
適用量	固形/半固形： 2-5 mg/cm ² 液体： ~10 μL/cm ²	固形： 1-5 mg/cm ² 液体： ~10 μL/cm ²	実使用で (consumer use)	
n 数 (/1サンプル)	> 6 (3ドナー×2 以上)	最低4	-	

ガイドラインの比較 (in vitro 経皮吸収試験, 2/2)

Guideline	SCCP (2006.3)	OECD (TG428, 2004.4)	Colipa (1999)
皮膚表面温度	32±1 °C	32±1 °C (湿度は 30-70 %)	30-32 °C
適用時間	24 時間 (越える場合は皮膚状態に注意)	・一般的には 24 時間 (対象物質の透過性による) ・適用途中でリブリグを実施 (透過プロフィールを図示する)	24 時間
測定部位	・皮膚表面 ・角層 ・表皮 (角層を除く) ・真皮 ・レセプター液	・ドナーチャンバー ・皮膚表面 ・皮膚 ・レセプター液 場合によっては，塗布部位，塗布外部 (セル密着部位)，角層，表皮，真皮に分ける。	・皮膚表面 ・角層 ・表皮 (角層を除く) ・真皮 ・レセプター液
回収率	100±15 % (逸脱なら調査/説明)	RI 使用時の目標は， 100±10 % (逸脱なら理由を記載)	100±15 %
算出値	絶対量 (μg/cm ²) 吸収率 (% of dose)	有限系の場合： 皮膚表面量，皮膚内量，レセプター液の速度および量あるいはパーセンテージ。 無限系の場合： 透過係数を算出。パーセンテージは必要ない。	絶対量 (μg/cm ²) 吸収率 (% of dose)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
小島肇夫	薬用化粧品の承認取得における安全性試験をめぐる問題点	Fragrance Journal 編集部	医薬部外品有効成分承認取得のための対策と課題	フレグランスジャーナル社	東京	2010年	48-58
小島肇夫	医薬部外品と化粧品		<改正省令を踏まえた>GLP/非GLP試験の具体的実施ポイント	株式会社情報機構	東京	2009年	425-433
小島肇夫	皮膚・粘膜毒性	日本トキシコロジー学会教育委員会	新版 トキシコロジー	株式会社朝倉書店	東京	2009年	246-254
大野泰雄	非臨床試験法をめぐる新たな流れ-JaCVAMの活動を中心に-	(財) 日本薬剤師研修センター	医薬品GLPガイドブック2009	薬事日報社		2009年	6-31
大野泰雄	日本薬理学会の動物実験指針と動物実験の第三者評価について	(社) 日本薬理学会	実験薬理学 実践行動薬理学	株式会社金芳堂	京都	2010年	337-347

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小島肇夫	REACHにおける環境影響試験法	FRAGRANCE JOURNAL	Vol. 37 No. 8	46-51	2009
小島肇夫	実験動物データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？	BIO INDUSTRY	Vol. 26 No. 8	42-49	2009
小島肇夫	再構築培養表皮モデルを用いた遺伝毒性の評価	コスメトロジー研究報告	Vol. 17	57-62	2009
小島肇夫	現在の動物実験代替法の状況について	LABIO 21	No. 38	17-20	2009
小島肇夫	医薬部外品の製造販売承認申請における安全性の資料に関するあり方検討会報告	日皮協ジャーナル	No. 63	82-91	2010
松永佳世子	日用品による接触皮膚炎	アレルギー・免疫	Vol. 16 No. 11	43-48	2009
松永佳世子	接触皮膚炎の臨床症状と検査	アレルギー・免疫	Vol. 16 No. 11	20-26	2009

松永佳世子	2006年に当科で化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例のまとめ	J Environ Dermatol Cutan Allergol	Vol. 3	94-100	2009
松永佳世子	イソステアリン酸グリセリルによる接触口唇炎の1例	J Environ Dermatol Cutan Allergol	Vol. 3	163-169	2009
松永佳世子	アロマオイルが原因の湿疹遷延例	Visual Dermatology	Vol. 8 No. 5	468-469	2009
松永佳世子	接触皮膚炎	皮膚臨床	Vol. 51 No. 11	1323-1331	2009
松永佳世子	接触皮膚炎	medicina	Vol. 47 No. 2	272-275	2010
板垣 宏	Evaluation of changes of cell-surface thiols as a new biomarker for in vitro sensitization test	Toxicology in Vitro	23	687-696	2009
板垣 宏	Development of an in vitro photosensitization assay using human monocyte-derived cells	Toxicology in Vitro	23	911-918	2009
板垣 宏	Modification of cell-surface thiols elicits activation of human monocytic cell line THP-1: Possible involvement in effect of haptens 2,4-dinitrochlorobenzene and nickel sulfate	The Journal of Toxicological Sciences	Vol. 34 No. 2	139-150	2009
板垣 宏	Oxidation of Cell Surface Thiol Groups by Contact Sensitizers Triggers the Maturation of Dendritic Cells	The Society for Investigative Dermatology		175-183	2010

薬用化粧品承認取得における 安全性試験をめぐる問題点

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
小島 肇夫

1. 国際動向

2003年にEUにおいて、化粧品指令7次改正が公布され、2009年3月に動物実験代替法（以下、代替法と記す）が確立されている試験がある場合には、①EU域内での動物試験の完全禁止、②動物試験した製品、動物試験をした原料を含む製品の販売禁止が決められている¹⁾。さらに、EU委員会は、期限内の開発が困難と判断された試験法の場合には、2013年まで延長するとされている。これらに対応すべく、EUではCOLIPA（欧州化粧品工業会）およびECVAM（欧州代替法検証センター）が共同で試験法の開発、バリデーション研究および第三者評価を進めている。

このような動向に国際的に対応するため、厚生労働省、FDA（米国食品医薬品局）、カナダ厚生省、欧州委員会企業産業総局が2007年9月にブリュッセルで化粧品に関する規制を議論するための会議「化粧品規制協力国際会議（International Cooperation on Cosmetics Regulations：ICCR）を設立した²⁾。この会議は、国際協力を通じて化粧品の安全性を確保するための情報交換の場となるものである。さらに、ICCRは2008年にワシントンDCで開催された第2回会議において動物実験の3Rs（Reduction, Refinement and Replacement）についての協力を推進するためのワーキンググループの設立を提案した。これを受けて代替試験協力国際会議（ICATM）が2009年4月に設立された。2009年9月には、東京で開催された第3回会議において、規制当局はICATMの活動について報告を受け、ICATMの活動への協力、調整、支援の継続を確認した。

しかし、ICATMは化粧品だけに有用な代替法と評価する訳ではなく、評価された試験法が薬事法で定められているような化粧品や医薬部外品等の安全性評価のための試験法として最適とは限らないことが問題となっている。そこで、化粧品や医薬部外品の安全性評価のために、代替法の有効性と限界を明らかにし、あるいは行政が受け入れる試験法としての妥当性を評価するとともに、動物実験を用いない場合における総合的な医薬部外品の安全性評価の手順・手段について検討する組織を厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究：代表研究者 小島肇」の中に組織した。

この組織をあり方検討会と呼び、2007年（平成19年）度に皮膚科医、化粧品業界代表、毒性試験法や代替法の専門家の協力を受けて本会を設立し、さらに詳細な試験法毎の検討を行う分科会を設けた。これらの分科会は、試験法毎に皮膚刺激性、感作性、皮膚透過性・経皮吸収性、眼刺激性、光関連毒性および遺伝毒性の6つである。各委員会のメンバーを表1に示した。まず、これら分科会で議論を進め、この分科会の結論を受け、あり方検討会で議論を行った。

2. あり方検討会および各分科会の活動

あり方検討会では、その活動方針を明確にし、分科会には以下の課題を課した。

- ①動物福祉や動物実験の3Rsを尊重する。
- ②代替法の第三者評価委員会ではない。代替法を取り入れて安全性評価をどう担保するか、代替法の行政的な受け入れを検討する委員会である。
- ③扱うべき代替法はOECD（経済協力開発機構）で認められているか、公的な研究機関にてバリデーション研究が終了し、第三者評価も済んでいるものである。
- ④時間の関係で、国内外で進行している第三者評価を並行して実施する場合もある。

表1 あり方検討会および各分科会委員

表1-1 あり方検討会

分類	氏名	所属
皮膚科医	飯島 正文	昭和大学病院
	松永 佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科
専門家	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
	増田 光輝	国立医薬品食品衛生研究所
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所
	板垣 宏	株式会社 資生堂
業界代表	佐々 斉	株式会社 資生堂
	岡本 裕子	コーセー株式会社
	西山 直宏	花王株式会社
行政	見田 活	医薬品医療機器総合機構
	小野寺 博志	医薬品医療機器総合機構
	鷲田 淳	厚生労働省審査管理課

表1-2 皮膚刺激性試験分科会

分類	氏名	所属
皮膚科医	河合 敬一	河合敬一皮膚科医院
	夏秋 優	兵庫医科大学皮膚科
専門家	寒水 孝司	大阪大学
	杉山 真理子	株式会社 資生堂
業界代表	森 福義	株式会社 ポーラ
	辰見 寿	サンスタ一株式会社
事務局	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所
	オプザーバー 實川 節子	日本ロレアル株式会社

表1-3 眼刺激性試験分科会

分類	氏名	所属
医師	平野 耕治	藤田保健衛生大学
	島 賢一郎	株式会社 ジャパン・テック・エンジニアリング
専門家	森田 正道	アイリス動物医療センター
	金子 豊蔵	国立医薬品食品衛生研究所
	萩野 滋延	株式会社 資生堂
業界代表	瀬戸 洋一	フロクター・アンド・ギャンブル・ジャパン株式会社
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所

表1-4 皮膚感作性試験分科会

分類	氏名	所属
皮膚科医	横関 博雄	東京医科歯科大学
	中田 土起丈	昭和大学医学部
専門家	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
	金澤 由基子	医薬品医療機器総合機構
業界代表	坂口 斉	花王株式会社
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所

表1-5 光関連毒性試験分科会

分類	氏名	所属
皮膚科医	上出 良一	慈恵医科大学
	田中 憲穂	(財)食品薬品安全センター
専門家	今井 教安	コーセー株式会社
	荒島 雅樹	株式会社ノエビア
業界代表	荒島 雅樹	株式会社ノエビア
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所

表1-6 遺伝毒性試験分科会

分類	氏名	所属
専門家	林 真	(財)食品農薬品安全性評価センター
	能美 健彦	国立医薬品食品衛生研究所
	本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所
	笠松 俊夫	花王株式会社
	江幡 真也	ライオン株式会社
業界代表	江幡 真也	ライオン株式会社
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所

表1-7 経皮吸収・皮膚透過性試験分科会

分類	氏名	所属
専門家	藤井 まき子	昭和薬科大学
	杉林 堅次	城西大薬学部
	上月 裕一	株式会社 資生堂
	桑原 裕史	カネボウ化粧品株式会社
業界代表	桑原 裕史	カネボウ化粧品株式会社
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所

- ⑤代替法を用いる場合の長短所（限界と適用範囲）をまとめる。
- ⑥分担毎に代替法を用いた医薬部外品（薬用化粧品が対象）の安全性評価のあり方案を作る（必要なら評価フローチャートを作成する）。
- 以下に、課題をもとに実施された各分科会の活動内容およびその結論を明記する。

2-1. 皮膚刺激性分科会

本分科会では、皮膚一次刺激性の評価に代替法を利用することが可能であるかについて検討した後、代替法を取り入れ評価する場合の限界や注意点について議論した。

現在、医薬部外品の製造販売承認申請において、皮膚刺激性の評価項目として「皮膚一次刺激性試験」¹⁾、「連続皮膚刺激性試験」および「ヒトパッチ試験」が設定されている³⁾。今回の検討においては、ESAC (ECVAM科学的認証会議)の承認を受けた三次元培養表皮モデルEpiSkinTM、EpiDermTMSIT (EPI-200)およびSkinEthicTMRHEを⁴⁾皮膚一次刺激性を評価する代替法として溯上に上げ、医薬部外品の申請における利用方法について検討した。これらすべてを収載したOECDテストガイドライン案が提案されているため⁵⁾、これらを対象試験法をReconstructed Human Epidermis (RhE)として取り扱った。

RhEの特長は、Globally Harmonized System of Classification and Labeling (GHS)における「刺激性 (Category 2)」と「非刺激性 (No-Category)」を識別できることである⁶⁾。GHSによる評価は、ウサギによる4時間暴露の皮膚一次刺激性試験結果にしたがって行われる⁷⁾。しかし、医薬部外品の申請において、皮膚一次刺激性試験に求められているものは、24時間暴露における刺激性強度の把握およびパッチテストを実施する場合の倫理面の情報の取得である。従って、RhEはGHSで「刺激性」に分類される程度の強度に関する情報は得られるものの、暴露時間の違いもあり⁸⁾、ヒトでパッチテスト (24時間閉塞貼付)を安全に実施できることを保証する情報が不足していると考えた。

上記の検討を経て、以下の結論を得た。

「医薬部外品の申請における皮膚一次刺激性評価資料として、現時点

(2009年9月)で推奨されている代替法単独では予測性が十分とは言えない。しかし、評価が可能な場合は、動物愛護の観点から代替法の利用を望ましいとする。動物実験と代替法のどちらを利用するかについての判断は申請者に委ねることにする。ただし、代替法で非刺激性と評価された場合でも、ヒトパッチテストを実施する際には、倫理的に問題がないことが確認されている必要がある。」

2-2. 皮膚感作性試験分科会

現在の医薬部外品の製造販売承認申請において、皮膚感作性試験法としてモルモットを用いるいわゆるMaximization法 (GPMT) あるいはBuehler法が最も広く行われている⁹⁾。また近年マウスを用いる局所リンパ節試験 (Local Lymph Node Assay: LLNA) が代替法の一つとしてOECDガイドラインに収載され (TG429)⁹⁾、化学物質等の安全性評価に用いられるようになってきた。本分科会では、この現状を把握した上でLLNAに関して検討を進めた。LLNAに関してこれまで報告された多くの論文での評価結果や報告書、さらにOECDテストガイドラインを精査した。その結果、染毛剤などの医薬部外品、香料や防腐剤を含む原料を評価した論文等の報告から、LLNAが医薬部外品の皮膚感作性の有無の判定に有用であると判断した。ただし、LLNAにおいては、マウスの系統により反応性が異なることが報告されており、OECDテストガイドラインにも記載されているCBAマウスで評価することが重要であるとされた。また、用いる溶媒により評価化合物の溶解性は異なり、そのため適切な溶媒を用いないと、感作性の有無だけでなくその強さのランク分類にも影響することが確認された。今後はLLNAで適切な評価結果を得るためにも、上記2点に関して、十分に注意を払う必要があるとされた。

2-3. 眼刺激性分科会

眼刺激性試験として代表的なウサギを用いるDraize試験は、化学物質の眼に対する刺激性を評価することが可能であり、ヒトの眼に対する安全性を担保する試験法として多くの規制当局に受け入れられている¹⁰⁾。一方、この試験法は動物愛護の観点で強い批判を受けており、他の試験法に比べて早い時

期から代替法の開発やバリデーション研究が進められてきた。

本分科会では、まずDraize試験に関する情報の確認を、過去の厚生科学研究報告資料等に基づいて実施した¹¹⁾。その際、*in vivo*で得られる毒性情報と*in vitro*の測定指標との関係、および医薬部外品の眼刺激性を評価するための判断基準等について確認した。また、国内外の眼刺激性試験代替法の研究開発動向を調査し、バリデーション研究や第三者評価の状況から有力と考えられる方法を対象として、その利用の可能性について検討した。その中には、第三者評価は未実施ではあるが、厚生科学研究でバリデーションが終了している細胞毒性試験も含まれている¹¹⁾。

最終的には、2009年9月に、OECDテストガイドラインに採択された2種類の試験法、「ウシ摘出角膜試験」¹²⁾と「ニワトリの摘出眼球試験」¹³⁾における医薬部外品の申請への利用について検討した。その結果、両法は化学物質の腐食性、および強刺激性を確認できるものの、医薬部外品に求められる弱刺激性、無刺激性を確認できる情報が不足しており、医薬部外品の眼刺激性試験として受入れるためには更なるデータに基づく科学的評価が必要であるとの見解でまとまった。

2-4. 光関連毒性分科会

「光関連毒性」とは、ある化合物が光（主に紫外線）の照射を受けて、毒性を発揮もしくは増強させる現象を言い、主なものとしては、皮膚に刺激作用を起こす「光毒性」、アレルギー性の反応を惹起する「光感作性」そして遺伝毒性を誘発する「光遺伝毒性」が知られている³⁾。

現在、動物を用いない試験法としては、「光毒性」を評価するための3T3ニユートラレットド取り込み法（以下3T3 NRU-PT法という）がOECDテストガイドラインNo.432に収載されている¹⁴⁾。

ここで、本分科会では、3T3 NRU-PT法の医薬部外品の申請への利用について検証した。検証の際には、同試験法のEUにおけるバリデーションに関する論文ならびに、厚生労働科学研究にて同試験法について評価を行った際の結果報告書等を参考にした¹⁵⁾。

その結果、3T3 NRU-PT法は被験物質の光毒性の有無について評価するの

に適した試験法であるが、同時に本試験法についてはいくつかの短所があることも確認し、長短所を理解した上で、適切に用いる必要があるとされた。

なお、光感作性、光遺伝毒性その他の試験法については、適切な試験法が認証されておらず、検討しなかった。

2-5. 遺伝毒性分科会

医薬部外品の遺伝毒性の評価は単一の試験で評価するのではなく、*in vitro*試験と*in vivo*試験からなる複数の試験を組み合わせで評価する。このような組み合わせでの評価は、日本と欧州で取り上げる試験法が異なれば、データの相互受け入れに支障となる可能性がある。そこで本分科会では、日本の医薬部外品申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせと、欧州の化粧品安全性評価の指針で示されている遺伝毒性試験の組み合わせについて状況をまとめ、相互のデータ受け入れの可能性について議論した。

具体的には、日本の医薬部外品の申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせ³⁾、欧州のSCCP（消費者製品科学委員会：現SCCS）による化粧品原料評価指針（Notes of guidance 6th version）で示されている遺伝毒性試験の組み合わせ（酸化染料を除く）の比較から¹⁶⁾、特に*in vitro*小核試験の日本の受け入れを中心に議論した。日本の指針のベースとなるICH（日米欧医薬品規制調和国際会議）ガイドラインの改訂作業が進行中であり、*in vitro*小核試験がほ乳類動物細胞を用いた遺伝毒性試験のひとつとして組み入れることが提案されている。現行案のまま改訂されれば、*in vitro*試験の組み合わせを日本・欧州間の相互に受け入れることは特に問題ないと言われた。

2-6. 経皮吸収・皮膚透過性試験分科会

本分科会では、*in vitro*経皮吸収試験について各種ガイドラインの比較を行っている¹⁷⁾⁻²⁰⁾、信頼性や長短所等について議論し、採否の可否を検討した。

*In vivo*条件下では、皮膚（組織）から微少循環系（血管およびリンパ管）に取り込まれた化学物質が体循環区画に移行（吸収）するが、そのような吸収は*in vitro*では評価できない。また、化学物質が表皮に不可逆的に結合することはあるが、これは*in vivo*においては皮膚表面の落屑によって除去される。

この作用が示唆された場合には、別の試験により実証しなければならぬという適用限界を明確にした。

さらに、各種 *in vitro* 試験法についての長短所を議論した。いずれの試験も適用限界を理解した上で、ガイドラインやガイダンスに準拠した正しい試験で行った *in vitro* 試験から、*in vivo* の結果を推定することが可能であると考えられた。正しい方法というのは皮膚の選定、レセプター相の選定、皮膚代謝の有無、試験物質の物性等を十分に考慮することである。適用限界を十分に理解した上で評価すれば、化学物質のリスク評価および効能評価の一つの評価系として十分に活用できるとされた。

2-7. あり方検討会の結論

以上のような各分科会からの報告を受け、あり方検討会では各分科会の意見に合意し、さらに以下のような提言を行った。

- ①動物福祉や動物実験の 3Rs (Reduction, Refinement and Replacement) は尊重しなければならない。
- ②ただし、医薬部外品の安全性レベルを維持することを前提に、動物実験の要否、代替法の選択を判断すべきである。
- ③代替法は OECD テスタスガイドラインや公的な機関でバリデーション研究や第三者評価が実施されたものを用いる。
- ④代替法は、その適用範囲や限界を理解した上で実施されるべきである。なお、他の利用可能な情報（物性、既存化学物質からの毒性予測、構造活性相関、他の動物実験結果）を用いて、動物実験および代替法で得られた結果を慎重に評価すべきである。

3. 結語

約2年間のあり方検討会において、試験法の行政的な受け入れについて検討するグループを組織し、代替法を積極的に導入しながら、安全性評価の質を維持することを念頭において協議した。動物愛護の点はもちろんのこと、安全性評価の現状について皮膚科医、化粧品業界代表および毒性試験法や代

替法の専門家が同じ場所で意見交換できる仕組みを構築できた。

結果として、JaCVAM (日本代替法検証センター) もホームページや総説で示しているように、現状では使用可能な代替法が少なく^{21)~24)}、代替法の研究・開発に国や業界などから積極的な財政的な支援が必要であることが明らかになった。現在も ICATM との関係の中で多くの代替法が評価されているが²¹⁾、これらの中から医薬部外品の安全性評価に用いるための公的に認証された代替法の適用範囲と限界を、今後もあり方検討会で今後も審議していくべきであると考えている。

参考文献

- 1) Commission Staff Working Documents : Time tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004,1210 (2004)
- 2) 厚生労働省 (2009)
- 3) 化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック2008, 薬事日報社, 東京 (2008)
- 4) ECVAM statement <http://ecvam.jrc.ec.eu.int/index.html> (2009)
- 5) OECD draft test guideline, http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34377_2349687_1_1_1_00.html (2009)
- 6) GHS分類, <http://www.env.go.jp/chemi/ghs/kariyaku2/annex08.pdf#search=ghs分類区分> (2009)
- 7) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 404, Acute dermal irritation/corrosion, Paris, France (2002)
- 8) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 406: Skin sensitisation, Paris, France, (1992)
- 9) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 429: Skin sensitization: Local lymph node assay, Paris, France (2002)
- 10) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 405, Acute eye irritation/corrosion, Paris, France (2002)
- 11) Ohno, Y., *Frageance Journal*, 27(7), 21~26 (1999)
- 12) OECD draft test guideline for the testing of chemicals, No.427 Bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method for identifying ocular corrosives and severe irritants, Paris, France (2009)

- 13) OECD guideline for the testing of chemicals, No.438 Isolated chicken eye (ICE) test method for identifying ocular corrosives and severe irritants, Paris, France (2009)
- 14) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 432: in vitro 3T3 NRU phototoxicity testing, Paris, France (2002)
- 15) 大野泰雄 他, AATEX, **10**(2), 54~157 (2005)
- 16) SCCP'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 6TH revision, [http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf#search=SCCP guidance'](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf#search=SCCP%20guidance) (2006)
- 17) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 428: In vitro skin absorption. Paris, France (2002)
- 18) SCCFNP, Guidelines for in vitro methods to assess percutaneous absorption of cosmetic ingredients", in "Notes of Guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation", SCCNFP/0321/00 Final (2000)
- 19) SCCP, [http://www.ciba.com/cosmetic-sccp.pdf#search=SCCP opinion 2006 vitro dermal'](http://www.ciba.com/cosmetic-sccp.pdf#search=SCCP%20opinion%202006%20vitro%20dermal) (2006)
- 20) COLIPA, Guidelines for percutaneous absorption, Brussels (1995)
- 21) JaCVAM, <http://jacva.jp/index.html> (2009)
- 22) 小島肇夫, 動物実験代替法の現状と展望, J Environ Dermatol Cutan Allergol, **3**(1), 1~6 (2009)
- 23) 小島肇夫, 動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か?, BIO INDUSTRY, **26**(8), 42~49 (2009)
- 24) 小島肇夫, 現在の動物実験代替法の状況について, LABIO21, **38**, 17~20 (2009)

第1節 医薬部外品と化粧品

商品の購入方法が小売店からネットショップと多岐に亘る一方、それらに対する安全・安心が高まる昨今、消費期限や配合成分の名称、種類、原産国などを確認して購入する消費者も多くなった。しかし、そのような方々でも、医薬部外品、化粧品、あるいは雑品の違いを認識して購入しておられる方は少ない。まして、企業や小売店のイメージ戦略で購入を決める大多数の消費者が化粧品のようなものを購入する場合、それが医薬部外品、化粧品、あるいは雑品であるかを意識して購入しないと思われる。消費者が安全性にこれらを使用できるよう、雑品についても何らかの規制が必要かもしれない。

本節では、まず医薬部外品、化粧品、雑品を明確に区別した後、それぞれの許認可申請、それに伴う安全性試験に関する資料の必要性について言及する。

医薬部外品、化粧品、あるいは雑品は表1に示すように分類される¹⁾。2001年の薬事法改正により²⁾、それまでの化粧品品質基準および化粧品原料基準が廃止され、新たな化粧品基準が定められた。この化粧品基準では、ポジティブリストとして掲載される防腐剤、紫外線吸収剤およびタール系色素の配合制限、ネガティブリストに掲載されるポジティブリスト以外の配合禁止又は制限成分が示され、これらに違反しなければ企業は自主責任において成分を自由に選択できるようになった。それまでは厚生労働省の許可した成分のみしか配合できなかったが、化粧品の全成分表示が法制化され、特定の成分のみを表示していた指定成分表示もなくなった。

さらに、2005年4月からは、従来の化粧品・医薬部外品の製造と出荷を一緒にしていた製造業が、製造のみを行う製造業と製品を市場に出荷する製造販売業に分離され、製造販売業者が製造販売後の安全性について全面的に責任を負うことになった³⁾。製造販売業を行うためには、製造販売における品質管理、製造販売における製造販売後安全管理の体制を作ることが義務付けられた^{4) 5)}。これらが示すように、化粧品については企業の自主責任が明確になり、より質の高い品質および安全性管理が求められるようになった。

一方、医薬部外品においては規制緩和により多くの品種が増えた。法の改正前は、薬用化粧品、染毛剤、ソフトコンタクトレンズ消毒薬、パーマネント・ウェーブ剤、および浴用剤がこれに分類されていたが、品種が増加した。この医薬部外品に新たな成分を使用する場合には、安全性試験を実施し、承認申請が必要であることには変わりはない^{6) 7)}。このカテゴリーは欧米にはなく、ゆえに日米欧で化粧品と言われる製品は範疇が異なる。

以下に、医薬部外品、化粧品の分類に求められる規制および安全性試験法を図1にまとめた^{6) 12)}。以後にこれらを詳細に説明していきたい。

表1 医薬品、医薬部外品、化粧品、雑品の薬事的な相違点 ¹⁾改訂

	医薬品	医薬部外品	化粧品	雑品
薬事法による承認	あり ¹⁾	あり ¹⁾	あり ²⁾	なし
規格および試験方法	承認規格 ³⁾	承認規格 ³⁾	社内規格 ²⁾	社内規格 ⁴⁾
安定性の審査	あり	なし ⁵⁾	なし	なし
副作用被害救済制度 ⁶⁾	対象	対象外	対象外	対象外

- 1) 薬事当局へ製造販売承認申請を行い、承認を受ける必要性
- 2) 原則として承認は必要はなく、製造販売を行う品目毎に届出を行う
- 3) 承認により定められる規格で、変更時には再承認が必要
- 4) 社内の独自基準によるもので、いつでも独自に変更可能
- 5) 必須ではないが当局により審査される
- 6) 入院が必要な制度の副作用が生じた際の公的救済制度

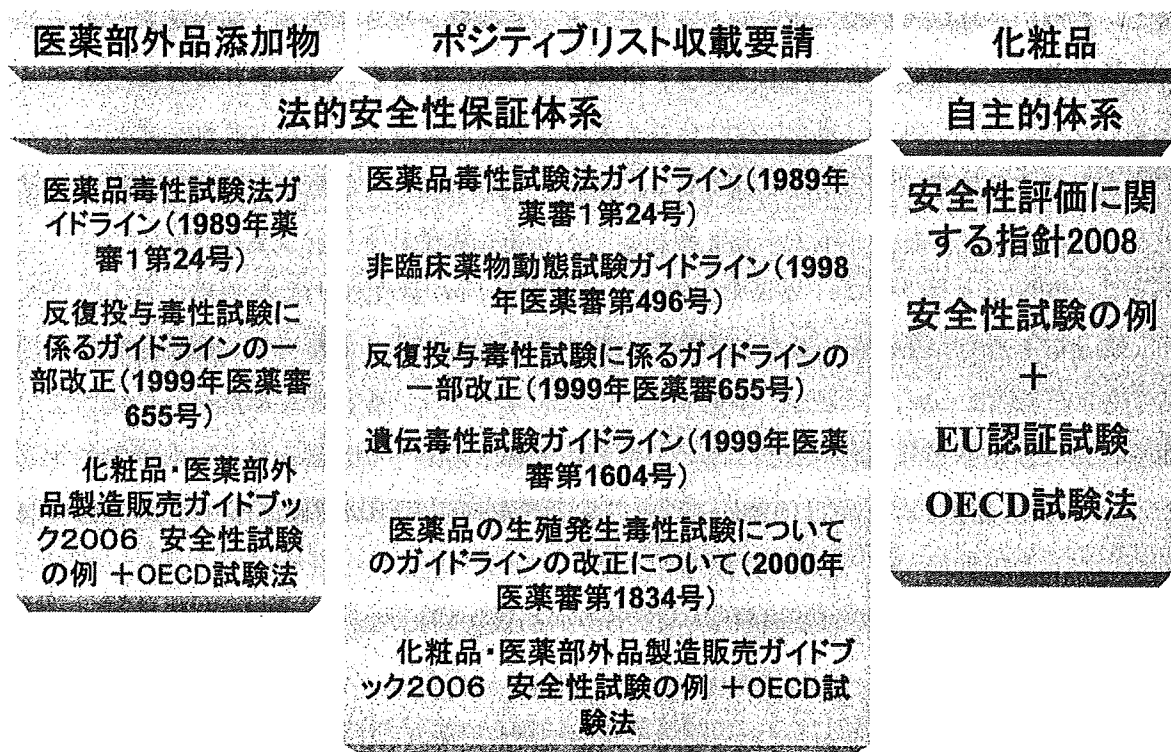


図1 規制および必要な試験法

第1項 医薬部外品

薬事法には、「医薬部外品とは、法律で規定するものと人体に対する作用が緩和なものであって、機械器具等でないものおよびこれらに準じる物で厚生労働大臣の指定するものをいう^{6,7)}。ただし、これらの使用目的のほかに、医薬品で規定されている用途に使用されることも併せて目的とされている物を除く」と記載されている。

1) 法律の規定

- ① 吐きけその他の不快感又は口臭若しくは体臭の防止
- ② あせも、ただれ等の防止
- ③ 脱毛の防止、育毛又は除毛
- ④ 人又は動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみ等の駆除又は防止

2) 厚生労働大臣の指定

- ① 衛生上の用に供されることが目的とされている綿類
- ② 人体に対する作用が緩和なもの

この中で、法律で規定する使用目的のほかに、にきび、肌荒れ、かぶれ、しもやけ等の防止又は皮膚若しくは口腔の殺菌消毒に使用されることもあわせて目的とされている物を薬用化粧品、薬用はみがき類という。

平成11年3月の規制緩和により、15製品群が医薬品から医薬部外品に移行し、一般小売店での販売可能な新規指定医薬部外品ができた。①胃の不快感を改善することが目的とされているもの、②滋養強壮、虚弱体質の改善および栄養補給が目的とされるもの、③すり傷、切り傷、さし傷、かき傷、靴ずれ、創傷面等の消毒又は保護にしようされることが目的とされるもの、④肉体疲労時、中高年期等のビタミン又はカルシウムの補給が目的とされるもの、⑤のどの不快感を改善することが目的であるもの、⑥ひび、あかぎれ、あせも、ただれ、うおのめ、たこ、手足の荒れ、かさつき等を改善することが目的とされるものである。さらに、平成16年7月には、整腸剤や殺菌消毒剤など15品目371品目が医薬品から医薬部外品に移行し、一般小売店での販売が可能な新範囲医薬部外品として取り扱われている。⑦いびき防止剤、⑧カルシウムを主たる有効成分とする保健薬、⑨含嗽薬、⑩健胃薬、⑪口腔咽喉薬、⑫コンタクトレンズ装着薬、⑬殺菌消毒薬、⑭しもやけ・あかぎれ用薬、⑮瀉下薬、⑯消化薬、⑰生薬を主たる有効成分とする保健薬、⑱整腸薬、⑲鼻づまり改善薬、⑳ビタミンを含有する保健薬、㉑健胃薬、消化薬、整腸薬に掲げるもののうち、いずれかに該当するものである。すなわち、法の改正前に医薬部外品として掲げ

られていた、ア)染毛剤、イ)ソフトコンタクトレンズ消毒薬、ウ)パーマネント・ウェーブ剤、エ)浴用剤、オ)薬用化粧品に加えて大きく膨らんだのである。

医薬部外品製剤の効能効果を訴求するためには添加剤が必要であり、医薬品程、効能効果が高くはなくとも、明確な薬効が求められる。また、この添加剤を新規に配合するためには申請資料に安全性試験の結果が求められる。医薬部外品の添加剤および製剤の許認可に求められる安全性試験の一覧を表2に示す^{6,7)}。項目としては、医薬品に求められる試験種類より少ない。添加剤には、単回投与毒性、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、感作性、光毒性、光感作性、眼刺激性、遺伝毒性、パッチテストに加え、慎重に取り扱うべきものについては反復投与毒性に関する資料が求められる。さらに、単回投与毒性、眼刺激性、ヒトパッチについては、原則として当該成分のほかに試験製剤についても試験が求められている。これらは「毒性試験法ガイドライン」および「化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2006」安全性試験の例に定められた試験方法に準拠して実施されなければならない⁷⁻¹³⁾。

また、防腐剤又は紫外線吸収剤の場合については、医薬部外品に必要な試験方法に加え、反復投与毒性、生殖発生毒性、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料が必要である。これらの添加剤の許認可において、GLPでの試験の実施が望ましいものの、義務付けられている訳ではない。ただし、仮に非GLPで実施された試験であっても、その信頼性を確認するため、申請先である医薬品医療機器総合調査機構より質疑応答は行われる。背景データや試験記録の提出を要求される場合があるなど、GLPの精神に基づいた試験が要求される。ただし、効能効果が緩やかであることから、一つひとつの安全性に求められるものは医薬品と比べて大きく異なる。リスクは限りなくゼロに近くなければならない。なお、申請に係わる医薬部外品の内容に応じて、資料添付が省略できる。ただし、当該資料の添付を省略できる理由を具体的に説明した資料添付が必要である。また、関係文献等からみて医学薬学上公知と認められることなど、添付を省略できる理由を具体的に説明した資料を添付すればよい。

医薬部外品の許認可は添加剤だけでなく、製剤もその対象であり、承認時に定められた規格を、変更する際には再承認が必要である。よって、新規医薬部外品の製剤に使われる成分の使用経験がない場合、この成分も承認申請を経なければいけない。この成分とは、添加剤と違い、医薬部外品の効能効果を訴求できないものである。各企業が使用感の向上のためや乳化の過程で処方構成に必須と判断した新規成分や、企業のイメージ戦略の一環として他社との差別化のために独自に配合される成分が該当すると思われる。これまで各メーカーが化粧品の配合成分として使用していたものであっても、医薬部外品に配合する場合、許認可が必要となり、成分の分析結果や安全性試験結果が求められる。製剤とは発売後も微生物汚染対策や使用感、安定性の改善などで微妙に添加剤の種類や量を変えていくべきものである。本来なら、化粧品では自主責任の範疇にあ