

Appendix 3. Continued

Substance	Dose (mg/kg, p.o.)	Animal ID No.	Organs	Findings
Hydroquinone	100	1301	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
				-
		1302	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
				-
		1303	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
				-
		1304	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
				-
1305	Liver	-		
	Stomach	-		
	Kidney	-		
	Lung	-		
	Thyroid gland	-		
		-		
1306	Liver	-		
	Stomach	-		
	Kidney	-		
	Lung	-		
	Thyroid gland	-		
		-		

-: No remarkable change

Appendix 3. Continued

Substance	Dose (mg/kg, p.o.)	Animal ID No.	Organs	Findings
Hydroquinone	200	1401	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1402	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1403	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1404	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1405	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
Thyroid gland	-			
1406	Liver	-		
	Stomach	-		
	Kidney	-		
	Lung	-		
	Thyroid gland	-		

-: No remarkable change

Appendix 3. Continued

Substance	Dose (mg/kg, i.p.)	Animal ID No.	Organs	Findings
ENU	100	1501	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1502	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1503	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
		1504	Liver	-
			Stomach	-
			Kidney	-
			Lung	-
			Thyroid gland	-
1505	Liver	-		
	Stomach	-		
	Kidney	-		
	Lung	-		
	Thyroid gland	-		

ENU: Positive control (N-ethyl-N-nitrosourea, 10 mL/kg, dose once a day, for 2 days, expression period; 10 days)

-: No remarkable change

Appendix 4. Historical negative control data of transgenic rodent assay (*lacZ* assay)[MutaTM Mouse: male; liver]

Group	n	Mutant frequency [$\times 10^{-6}$] (Mean \pm S.D.)	Acceptable range		Range	
			Lower	Upper	Min.	Max.
Negative control	52	47.6 \pm 17.2	0.00	99.2*	16.6	84.6

Negative control: Including water for injection, 0.5% methylcellulose, *etc.*

The above historical control data consists of those pooled from April 23, 1998 to October 26, 2011.

*: The range is calculated by Mean \pm 3 \times S.D.

[MutaTM Mouse: male; glandular stomach]

Group	n	Mutant frequency [$\times 10^{-6}$] (Mean \pm S.D.)	Acceptable range		Range	
			Lower	Upper	Min.	Max.
Negative control	13	49.3 \pm 9.5	20.8*	77.8*	31.1	62.6

Negative control: Including water for injection, 0.5% methylcellulose, *etc.*

The above historical control data consists of those pooled from October 26, 2011 to December 16, 2011.

*: The range is calculated by Mean \pm 3 \times S.D.

Exp. No. E639 (079-522)

Reference data 1 検査成績書

検査成績書

尾崎理化学株式会社 横浜営業所 御中

2012年12月3日
和光純薬工業株式会社



Code No.085-01212

ヒドロキノン (1,4-ベンゼンジオール)

規格/等級	試薬特級	
Lot No.	WEJ0292	
数量	25g	
検査項目	検査成績	規格値
外観	白色の結晶	白色～ほとんど白色、結晶
純度	99.3%	99.0%以上
希酢酸溶状	澄明	試験適合(澄明)
融点	174°C	171～174°C
強熱残分(硫酸塩)	0.02%以下	0.02%以下
塩素化合物 (Clとして)	0.001%以下	0.001%以下
硫酸塩(SO4)	0.01%以下	0.01%以下
鉛(Pb)	0.001%以下	0.001%以下
鉄(Fe)	0.001%以下	0.001%以下
カテコール(C6H6O2)	0.3%以下	0.3%以下
検査年月日	2012/08/23	

判定	合格	検査責任者	上田恵美
----	----	-------	------

(1/1)

成績書発行番号 9935032

厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業
化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究
平成24年度分担研究報告書

全体総括および化粧品原料のリスク評価手法に関する研究

分担研究者： 広瀬明彦 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長
研究協力者： 小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官
平田睦子 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官
藤堂浩明 城西大学薬学部 薬粧品動態制御学教室 准教授

研究要旨

本研究では、現時点で我が国と欧米において化粧品原料としての取扱いが大きく異なるハイドロキノンを実例としてとりあげ、本研究班の各分担研究で得られた研究成果を基に、化粧品原料として用いられた際のハイドロキノンの体内吸収後のリスク評価を行うと共に、今回のリスク評価過程を通して得られた検討事項に基づいて、化粧品原料の安全性を確保するために必要な有害性および暴露評価情報の収集および評価に関する考え方をとりまとめた。その結果、市販ハイドロキノン製品についての経皮吸収量と毒性情報から得られたベンチマークドースとの間には、適正な使用に基づいている限り十分な暴露マージンがあると判断された。しかし、製品によっては水溶液塗布よりも血中濃度が高くなる可能性が示されたことから、特に高濃度製剤については、製剤ごとに放出性や皮膚透過性の評価を行うべきであると結論された。本研究におけるリスク評価過程を通して化粧品のリスク評価に必要な事項を検討することで、製造販売会社が扱う製品の安全性を最大限配慮するために、特に安全性に懸念のある物質に必要な安全性評価に関する考え方をとりまとめた。

キーワード；化粧品、ハイドロキノン、遺伝毒性、リスク評価、安全性評価指針

A. 研究目的

平成12年に改正された化粧品規則において、化粧品基準として配合可能成分（ポジティブリスト）並びに配合禁止・配合制限成分（ネガティブリスト）が規定されているものの、それ以外の原料等については企業の製造物責任を前提とした自主的な安全性評価と管理に従い、商品としての化粧

品やその原料化学物質に関して安全性を担保することが求められている。しかし、製造物責任制度は、急性影響のように因果関係が即座に明確となる場合には健康被害を未然に防止するための抑止力となりうるが、低濃度暴露による慢性影響に対してその効果を得ることは困難である。従って、上市前の安全性情報の収集を十分に行っておく

ことは、安全性確保の観点からは極めて重要であると考えられる。

本研究では、すでに我が国と欧米においてその取扱いが大きく異なる化粧品原料であり、企業の自主的な使用に任せられている事例としてハイドロキノンを取りあげ、そのリスク評価過程を通して得られた検討事項に基づいて、化粧品原料の安全性を確保するために必要な有害性および暴露評価情報の収集および評価に関する考え方を整理して提案することを目的とした。

B. 研究方法

本研究班の分担研究による成果を基に、定量的有害性情報として感受性の最も高いエンドポイントに基づくベンチマークドースとハイドロキノン含有の化粧品を使用した際の曝露シナリオを想定したハイドロキノンの曝露量を比較した。リスク判定は、動物実験における一日摂取量あるいはAUCと、ヒト曝露シナリオにおける一日吸収量あるいはAUCをそれぞれ比較することによって行った。ハイドロキノンの皮膚透過挙動からの皮膚中濃度算定には差分法を、静脈内投与後の体内動態には線形1-コンパートメントモデルを用いた。最終的には、*in vitro* 実験と静脈内投与後の消失データからコンボリューション法により、皮膚透過後の血中濃度を予測しAUCを求めた。

また、リスク判定結果を考慮して、本物質のように安全性が懸念されている化粧品原料に対して、製造・販売企業が製品の安全性に最大限配慮するために必要な有害性および暴露評価情報の収集および評価に関する考え方をとりまとめた。

C. 結果

リスク判定：

まず、有害性評価として最も感受性の高い指標の算定を行った。一般毒性としては、ラットを用いた103週間(5日/週)強制経口投与試験の全投与群で体重の低値が認められ、LOAELは25 mg/kg(週5日投与補正で17.9 mg/kg/day)であった。神経毒性としては、ラットを用いた13週間(5日/週)反復経口投与毒性試験に於いて嗜眠や振戦などの神経症状が64 mg/kg以上で認められ、NOAELは20 mg/kg(14.3 mg/kg/day)であった。生殖発生毒性に関しては、ウサギの催奇形性試験において、母体重の減少を伴っているが、150 mg/kg/day投与群で軽微な骨格奇形や小眼球症が増加し、NOAELは75 mg/kg/dayとなった。さらに、発がん性に関しては、上述のラット103週間試験において最低用量の25 mg/kg/dayより雄の腎臓に尿細管腺腫が観察された。このデータからはベンチマークドース(BMDL10)が算出可能で、13.7 mg/kg(週5日投与補正で9.78 mg/kg/day)と見積もられた。以上の結果より、各エンドポイントに対する耐容一日摂取量(TDI)を算出すると以下の様になった。

エンドポイント	NOAEL 又は BMDL ₁₀ mg/kg/day	不確実係数	TDI μg/kg/day
一般毒性	17.9(LOAEL)	1 0 0 0	17.9
神経毒性	14.3	1 0 0	143
生殖発生	75	1 0 0	750
発がん性	9.78(BMDL)	1 0 0 0	9.78

この解析では、発がん性がもっとも感受性の高い指標であることが明らかになった。この発がん性に関する評価については、ハ

イドロキノン¹⁰は *in vivo* 遺伝毒性試験としての染色体異常試験や小核試験等で陽性の結果が報告されているものの、Ames 試験は、概ね陰性であり、閾値の設定を左右する *in vivo* 変異原性については、明らかでなかった。しかし、今回の研究成果では、*in vivo* 遺伝子突然変異誘発性は陰性である結果が得られていることから、閾値を設定した発がん性の評価を行うことが適切であると考えられた。一方、ラットの雄にだけに認められている尿細管腺腫については、ヒトへの外挿性について、疑問もたれている事もあり、通常の種差と個体差に使われる不確実性係数 100 に、追加の不確実性係数として毒性の重篤性を考慮した 10 を適用することが適切であるかどうかは、論議のあるところであると考えられる。そこで、この後のリスク評価では、TDI と曝露量を直接比較するのではなく、BMDL と曝露量の比としての MOE (Margin of Exposure) を用いて行うこととし、健康リスクの懸念を判断する基準としては安全側の判断として MOE:1000 を採用することとした。

しかし、本研究の目的としてヒト経皮曝露におけるリスクを判定する必要があるため、上記の動物実験の経口曝露量に基づく BMDL は、ヒトの経皮曝露における体内吸収量で比較することが望ましいと考えた。

そこでまず、単純な吸収率に基づく一日あたりの吸収量に基づく MOE の算定を試みた。文献情報に基づく経口投与の代謝研究報告では、殆どすべての放射活性が尿中より検出されているため、経口投与の吸収率はほぼ 100% と考えて良いと思われた。したがって動物実験に基づく BMDL₁₀ の 9.78 mg/kg/day はそのまま一日あたりの吸

収量と考えると良いと思われる。

一方、ヒト曝露量の推定については、製剤中濃度として、今回の研究結果のうち最も吸収率が高かったケースを想定し 3% の製剤 (HQ2) で検討することとした。まず、単純な吸収率を算定する手法として文献情報におけるヒトの皮膚からの吸収率を用いた。最も高い尿中検出率の情報が 66±13% であったことより、安全側評価にたつて 80% を選択し、3% 製剤についての一日吸収量は以下の様に算定された。

$$500 \text{ mg} \times 2 \text{ 回} \times 0.03 \times 0.8 / 50 \text{ kg}(\text{bw}) \\ = 0.48 \text{ mg/kg/day}$$

したがって一日吸収量に基づく MOE は $9.78 / 0.48 \approx 20.38$ となり、通常の MOE : 100 も満たさない評価となった。

また、今回の *in vitro* 研究では、製品を用いた皮膚透過試験を行っており、求められた吸収速度係数を用いて、曝露シナリオを設定して吸収量を算定した。ハイドロキノン含有製品の使用説明書のうち、使用頻度の多い最悪のケース (朝晩の洗顔時に適量を顔全体に使用) を考慮して、1 日のうちに 0.5g の HQ2 製剤を 8 時間間隔で就寝前と起床時の 2 回顔全体 (400cm²) に塗布するシナリオ (日中 16 時間そのまま) を設定した。その結果、図 1 に示す様に 24 時間後の単位面積あたりの吸収量は約 60 μg/cm² となり、塗布面積 400cm² を適用すると、一日皮膚透過量は 24 mg と算出された。したがって、体重 50kg あたりの一日皮膚透過量は 0.48 mg/kg/day となり、結果的に MOE (=20) は単純吸収率で計算した場合と同様になった。

ところで、ハイドロキノン¹⁰は血中半減期が極めて早いことが知られていることを考

慮して AUC ベースで比較を行うことがより正確なリスクの比較を期待できると考えた。そこで、ラットの経口投与による AUC と上述した 3% の製剤 (HQ2) における皮膚透過性試験による吸収速度の結果に PBPK モデルを適用してヒト皮膚塗布に伴うハイドロキノン血中濃度の AUC を算定した。その結果、ラットの経口投与実験に基づく BMDL₁₀ である 9.78 mg/kg/day 投与時の AUC は 6.46 mg/Lh と算出された。一方、HQ2 を上記と同様のシナリオで 0.5mg を顔全体 (400 cm²) に塗布した時の 24 時間 AUC は 0.31 mg/Lh と算出され、AUC ベースで比較した MOE も約 20 となった。しかし、AUC の算定に用いたヒトのパラメータは、血中半減期をラットと同じ (20min) と仮定すると共に、分布容積もラットの体重あたりの分布容積をヒトに比例換算したものを使用した結果であり、その信頼性には限界があることに注意すべきである。

ところで、HQ2 製剤は今回検討した製品の中で最も高い吸収性を示しているが、適正な使用条件は、朝晩の洗顔時に適量をスポット的使用することが推奨されている。つまり、塗布量と適用面積を制限することにより十分な MOE を確保することが可能で有り、図 2 の持続的な吸収曲線から類推すると、たとえばごく少量 : 0.08 g (5g の製剤を一ヶ月で使い切る) 程度の製剤を 1cm² 程度の面積に塗布することで MOE : 1000 を確保することが可能となる。

一方、顔全体に適用することが推奨されている製剤 HQ4 は、図 3 に示す様に吸収速度が HQ2 の 50 倍程度も低く、さらに夜のみの適用であるので、通常使用では、MOE : 1000 を上回ることが推定される。さらに、

10% の高濃度製剤 HQ4 については、1% 製剤の HQ3 よりも吸収速度が遅く、しかもスポットの使用が推奨されており、使用条件に従っている限りは、MOE : 1000 を越える可能性が低いと考えられた。

安全性評価の考え方

今回のハイドロキノンのリスク評価に基づけば、発がん性などの有害性の懸念と、高い皮膚透過性の情報に基づき、欧米ではその使用が規制あるいは規制案が出されている様な物質については、体内吸収を前提とした全身毒性をエンドポイントとしたリスク評価が必要であると考えられる。そこで、日本で規制されていないが欧米で規制の対象となるような物質や、安全性情報収集の過程で、有害性や皮膚透過性の情報を基に安全性懸念がある化粧品原料を対象として、安全性評価の考え方を提案することとした。

日本化粧品工業連合会 (粧工連) で作成されている「化粧品の安全性評価に関する指針 2008」を参考とした。

D. 考 察

今回のリスク判定では、検証した市販製剤を適正に使用している範囲、あるいは一部の吸収性の高い製剤においても、その使用方法を注意すれば、安全性の懸念の基準である MOE : 1000 を越えないように使用できることが示された。しかし、今回は吸収率が低かったが市場では他にも 10% を越えるような高濃度製品が存在すること、さらに製剤処方により、ハイドロキノンの吸収性に大きな違いがあることも示されており、安全性の懸念がない量で、日常的に使用するためには、製剤の吸収速度に応じて、使

用方法を限定して使用することが望ましいと考えられた。特に3%を越える製品を日常的に、広めに塗布して使用することは、通常のMOE:100も割り込むことが想定される。この観点を重要視すれば、3%を越える製品については何らかの使用制限を設けることや、HQ4の吸収速度を考慮し、皮膚透過係数が $1 \times 10^{-8} \text{cm/s}$ を越える製剤は、使用面積を制限するような説明書を添付する必要があるかも知れない。

一方、このリスク評価では、基準としてのMOEとしては、1000を用いたが、種差に基づく不確実因子のうち体内動態のパラメータを解析に使用しているため、種差の不確実係数:10のうち体内動態に寄与する分割係数:4は不要となり、最終的な種差の不確実係数は2.5でも十分であるという議論成り立つ。従って安全性上の懸念が少なくと設定できるMOEとして、 $2.5(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{毒性の重篤性}) = 250$ を用いることも可能であることを考えると、上記の考察で提案した使用制限は、数倍程度緩和できる可能性はある。

ところで、ハイドロキノンの腎毒性の原因活性代謝物であると考えられているグルタチオン抱合体の生成には種差があり、ラットと比較してヒトではグルタチオン抱合体が生成し難いことが報告されている。特にこの違いに注目して、PBPKモデルを用いたリスク評価(Corley et al. 2000; Poet et al. 2004)が試みられており、その結果、ラットの経口投与実験でのLOAEL (25mg/kg)におけるグルタチオン抱合体のAUCとヒトが5%HQ水溶液に両手を2時間浸した後のグルタチオン抱合体のAUCとの間には10万倍以上のマーヅンが存在したことから、

安全性上の懸念は殆どないことを主張している。しかし、この解析に用いたパラメータは、ヒト細胞を用いたin vitro試験に基づいており、必ずしもin vivoにおけるヒト経皮曝露でのグルタチオン抱合体生成量の評価が行われているとは言えない。そこで、本研究ではヒトとラットの代謝物の生成量の違いは考慮せず、親化合物であるハイドロキノンの血中への吸収量を比較することにより、リスク評価を行うこととした。正確な定量性は別にして、ヒトのグルタチオン抱合体生成量がラットより少ないことを前提とすれば、親化合物の吸収量の比較で十分なマーヅンを確保することができれば、実際のリスクはそれより少ないはずなので、実質的なリスク判定が可能であると考えた。

また、たとえグルタチオン抱合体のAUCとの間には10万倍以上のマーヅンが存在したとしても、発がん性のメカニズムが遺伝毒性(点突然変異等の変異原性)に基づくものであれば、10万でも十分なマーヅンとは言い切れないという懸念が、本研究の計画前にはあった。それを検証するために、in vivoでの変異原性を検出するトランスジェニックマウスを用いた遺伝毒性試験を行った結果、陰性の結果が得られた。この結果は、リスク判定における懸念のレベルを判定するMOEの大きさを減少する結果となり、最終的にはMOEとして1000を確保すれば良いという判断に繋がった。

今回は安全性の懸念のある物質を対象とした評価の考え方を作成した。対象物質としては、欧米等で安全性上懸念が問題となった物質や、新たな安全性情報が吸収性に著しい影響を与える可能性のあることが明らかとなった物質を対象とすることとした

が、その厳密な判定基準は難しいかも知れない。毒性の強さと吸収率を用いたリスク評価を行う前に、どんな具体的な基準を用いて評価に進むかどうかを判断するかについては、難しい問題である。今回の研究では、製剤の皮膚透過性を検証して、体内吸収後のリスク評価をある程度行うことができたが、このような皮膚透過性の測定を、簡便に吸収量を測定する *in vitro* の測定系を開発することは今後の課題である。一方、吸収後の一般毒性や生殖発生毒性、発がん性等を評価するかしないかを判断するために事前の皮膚透過性を判断する基準としては、TTC（毒性学的懸念の閾値）の概念が適用できるかも知れない。少なくとも、吸収性を評価する系が確立されれば、毒性情報が不備であっても、化学構造的な特徴と各エンドポイントに応じた TTC より低い吸収量であることを示すことができれば、*in vivo* の実験を行わずにある程度の評価が可能になるのではないかと考えられる。今後の研究として、皮膚透過性を評価する *in vitro* 評価系の開発と、TTC の設定や構造活性相関の知識の充実が望まれる。

D. 結 論

本研究班の各分担研究で得られた研究成果を基に、化粧品原料として用いられた際のハイドロキノンの体内吸収後のリスク評価を行った。その結果、今回検証に用いた市販ハイドロキノン製品についての経皮吸収量と毒性情報から得られたベンチマークドースとの間には、添付された使用書に基づいている暴露マージンを確保できると判断された。しかし、製品によっては 10% を越えるような高濃度製品が他にも存在する

こと、さらに製剤処方によりハイドロキノンの吸収性に著しい違いがあることも示されており、安全性の懸念がない量で、日常的に使用するためには、製剤の吸収速度に応じて使用方法を限定することが望ましいと考えられた。本研究におけるリスク評価過程を通して化粧品のリスク評価に必要な事項を検討することで、製造販売会社が扱う製品の安全性を最大限配慮するために、特に安全性に懸念のある物質に関して安全性評価に関する考え方を作成した。

E. 別添資料

「化粧品の安全性評価に関する考え方」を添付した。

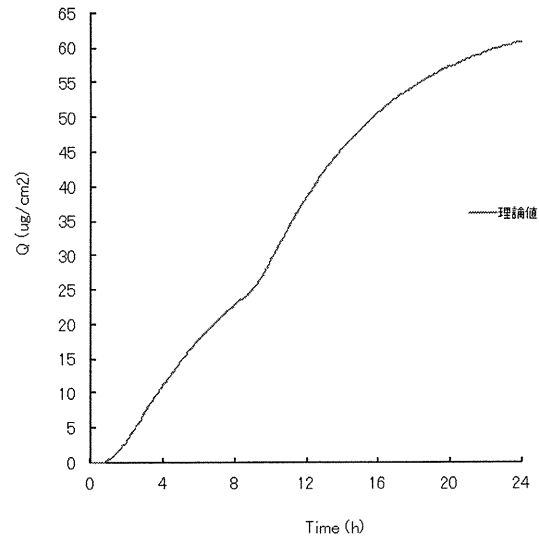


図1. HQ2のハイドロキノンの皮膚透過量
 :0.5 gのHQ2を8時間塗布後、洗顔により除去し、同量を再塗布、24時間目の累積皮膚透過量は60.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

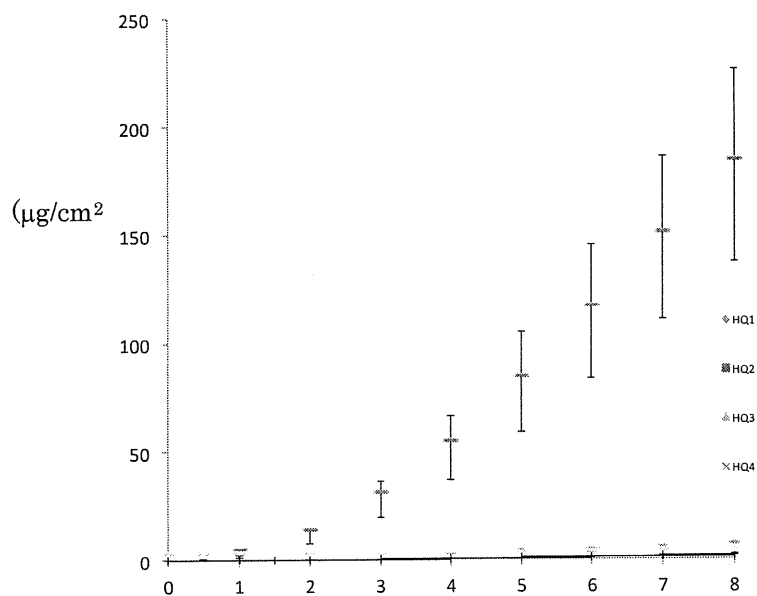


図2. 種々ハイドロキノン含有製剤からのハイドロキノンの皮膚透過量プロファイル

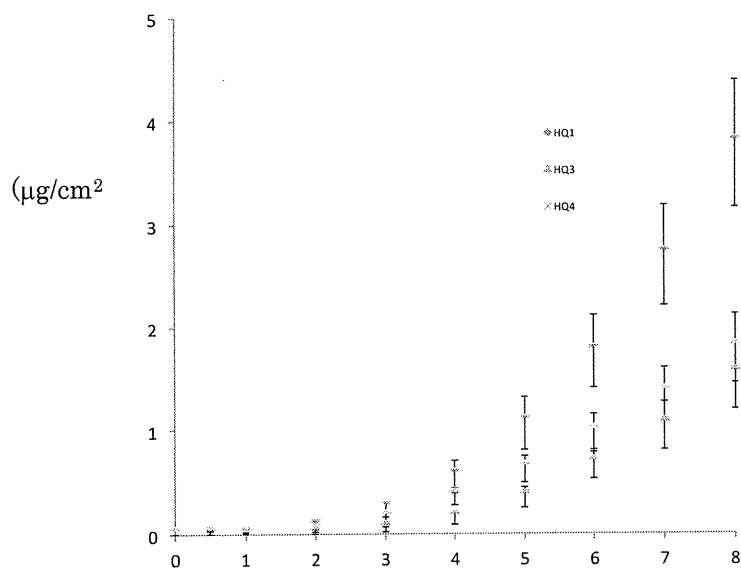


図3 種々ハイドロキノン含有製剤からのハイドロキノンの皮膚透過量プロファイル (HQ2 製剤を除いたグラフ)

化粧品の安全性評価に関する考え方

1. 目的

当該考え方を作成する目的は、安全性懸念物質を原料とする化粧品に含まれる化学物質曝露に対する安全性評価の考え方及び代表的な評価試験法を紹介し、化粧品の安全性評価並びにその確保に関する情報を提供することにある。「安全性懸念物質を原料とする化粧品」は、国内では規制されていないが、欧米等の海外で規制（配合禁止、配合制限）されている物質を原料とする化粧品、これまでに上市された製品に使用された経験が無い物質で且つ安全性の情報の知られていない物質を原料とする化粧品、およびこれまでに上市された経験があっても、著しい配合量の変更や物理化学特性を変えて原料等の化学物質の吸収量に影響を与える可能性のある化粧品を対象とする。香料については、国際的な業界自主基準としての国際化粧品香料協会規制を優先することとし、評価対象から除外する。

2. 安全性評価の考え方

最終製品（以下、製品と略）の安全性評価については、それらの使用方法、部位等種々の複雑な要素（下記3.項）を考慮した暴露評価と、各企業が保有する有害性情報に基づいた有害性評価結果とを比較することにより適切な方法でリスク評価を実施する必要がある。

3. 製品の安全性評価（暴露評価）について

化粧品の安全性保証は、製品そのものについて実施されるのが基本である。一般的に市場で実績のある原料のみで処方構成される製品については、下記の項目に照らし合わせて、使用量や使用方法等が同一であればその流通実績により、基本的に安全性が担保されているものと考えられる。

しかしながら、流通実績がない、または既に市場に出ている製品で使用されている化学物質でもその使用量や濃度、使用方法等が、それまでの安全性評価結果に影響を与えるほど異なる量や形体として配合する製品については、下記の項目等を考慮して各企業の責任において適切な方法で評価を実施し、製品そのものや原料などの含有成分に対する暴露量を調査し、別途行う有害性情報と共に安全性評価のための情報を収集しておくべきである。

- 1) 原料の市場実績
- 2) 製品の種類
- 3) 適用方法；擦り込み、噴霧、リーブ・オン、リンス・オフ
- 4) 製品中の配合濃度
- 5) 製品の適用量
- 6) 適用頻度
- 7) 皮膚との接触総面積
- 8) 適用部位
- 9) 適用時間
- 10) 予見できる誤使用

- 11) 使用対象層
- 12) 類似の組成製品に関する市場実績

4. 原料の安全性評価（有害性評価）について

1) 原料リストについて

「ネガティブリスト」には、化粧品への配合禁止成分と特定成分以外で配合制限が設けられている成分が収載されている。したがって、特定成分に該当しない成分の場合、企業の自己責任のもとで化粧品に配合することができるが、各企業は、自社製品に関する安全性情報、危害情報の収集等を行うとともに、有害作用の発生を知ったときは、制度改正前と同様に行政に対しての報告義務を負っており、上市後の危害発生の状況によっては、危害の原因物質が「ネガティブリスト」に収載される可能性もある。

2) 代替法試験について

動物愛護の3R（Replacement, Reduction, Refinement）の観点から少しでも動物の使用を減じるため、科学的にバリエーションされた方法であればガイドライン化を待たず、積極的に安全性評価法として活用していくべきと考える。また、制限された条件下で評価に適していると考えられる代替法試験も、たとえばスクリーニング（動物試験等の最終的な安全性評価に供する必要性の判断等）法として積極的な活用を考慮すべきであろう。さらに、欧米等の安全性試験ガイドラインやガイダンスにおける国際的ハーモナイゼーションの動向も常に認識しておく必要がある。

- a) Balls, M., et al. (1990) Report and Recommendation of the CAAT/ERGATT Workshop on the Validation of Toxicity Test Procedures, ATLA, 18, 313-337

3) 原料の安全性情報の入手について

原料に関する安全性評価は、本指針に基づき実際に評価対象物質を用いた安全性試験を実施して評価することが原則になるが、既に流通実績のある製品等についてはその原料の流通実績や既に存在する毒性学的情報（データベース等）を活用して評価する方法は極めて有用と考えられる。原料に関する安全性の情報源は自社データ以外に、原料メーカーの安全性情報、国内外の公的機関での評価結果、インターネット等を通じて入手し得る各種データ、及び科学文献（学術雑誌）などがある。これらを有効に活用して4)に示す各安全性項目に関する情報を収集し、総合的な安全性評価に役立てることが重要であると考えられる。

このような目的に使用し得る情報源及び情報提供機関の代表例としては以下のものが挙げられる。

- ・ 文献データベース（Toxnet：<http://toxnet.nlm.nih.gov/>
Medline：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed>等）
- ・ CIR Report (Cosmetic Ingredient Review：米国パーソナルケア製品協議会による化粧品原料の再評価)
<http://www.cir-safety.org/> *利用に際しては事前登録が必要
- ・ Research Institute for Fragrance Material (RIFM) モノグラフ
- ・ National Toxicology Program (NTP：米国国家毒性プログラム)
<http://ntp-server.niehs.nih.gov>
- ・ International Agency for Research on Cancer (IARC：国際がん研究機関)
<http://www.iarc.fr/>

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs.html>
- European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)
<http://www.ecetoc.org/Content/Default.asp?>
- TNO BIBRA International Ltd. (TNO BIBRA)
<http://www.bibra-information.co.uk/>
- 国立医薬品食品衛生研究所：<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>
- 市場実績（国民生活センター）：<http://www.kokusen.go.jp/>

また、平成 23 年 9 月 15 日厚生労働省より、化審法の改正に伴って公表された文書「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」において、優先化学物質の選定のためのスクリーニング評価に必要な有害性情報として、信頼性ランクが 1 または 2 とされた以下の情報源も有用である。

<信頼性ランク 1 >

- 化審法審査済みの有害性データ（新規及び既存化学物質）
- (独)製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」および「化学物質有害性評価書」
- 厚生省試験報告：「化学物質毒性試験報告」化学物質点検推進連絡協議会
- 環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」
- 日本産業衛生学会：許容濃度提案理由書および許容濃度等の勧告（毎年発行）
- 内閣府食品安全委員会：食品健康影響評価
- 厚生労働省：既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究
- Japan チャレンジプログラムで収集された有害性情報
- 国による GHS 分類結果（厚生労働省（中災防）及び GHS 関係省庁連絡会議）
- 国内法令における基準値等（水道水質基準、水質汚濁に係る環境基準値と要監視項目指針値、大気汚染防止に係る環境基準値、指針値、非食用農薬暫定 ADI 等）
- OECD：SIDS レポート（SIDS Initial Assessment Report）
- WHO/IPCS：「環境保健クライテリア（EHC）」
- WHO/IPCS：「国際簡潔評価文書（CICAD）」（Concise International Chemical Assessment Documents）
- FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）：FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives -Monographs (JECFA Monographs)
- FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)：FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues - Monographs of toxicological evaluations (JMPR Monographs)
- WHO 飲料水質ガイドライン
- WHO 欧州地域事務局大気質ガイドライン
- EU ECB(European Chemicals Bureau)：リスク評価書（EU Risk Assessment Report）
- European Center of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC)：Technical Report シリーズおよび JACC Report シリーズ
- 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）：ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances（化学物質許容濃度文書）および"TLVs and BEIs"

- 米国 EPA : Integrated Risk Information System (IRIS)
- 米国国家毒性プログラム (NTP) NTP Database Search Home Page
- US HPV Challenge Program (HPV-IS) (EPA 評価済みのもの)
- 米国 EPA 水質クライテリア
- 米国 ATSDR : Toxicological Profile
- United States Environmental Protection Agency (EPA) : Pesticides “Reregistration Eligibility Decision”
- カナダ環境省/保健省 : Assessment Report Environment Canada : Priority Substance Assessment Reports
- Australia NICNAS : Priority Existing Chemical Assessment Reports
- ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Values Documentations および List of MAK and BAT values
- Patty’ s Toxicology (5th edition, 2001)

<信頼性ランク 2>

- 農林水産省消費技術安全センター : 農薬抄録
- 農薬工業会 : 農薬安全性情報 (公開情報一覧)
- EU ECB(European Chemicals Bureau) : International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)
- 米国国立医学図書館(NLM) : Hazardous Substance Data Bank(HSDB)
- US HPV Challenge Program (HPV-IS) (EPA 評価済みでないもの)
- German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance: “BUA Report”
- Dreisbach’ s Handbook of Poisoning (13th edition, 2002)

4) 原料の安全性評価試験項目について

基本的に評価すべき安全性項目を、Ⅰ. 物理化学的特性、Ⅱ. 体内動態、Ⅲ. 単回投与毒性試験、Ⅳ. 皮膚毒性、Ⅴ. 眼粘膜刺激性、Ⅵ. 皮膚アレルギー性、Ⅶ. 遺伝毒性、Ⅷ. 反復投与毒性試験、Ⅸ. 生殖発生毒性試験、Ⅹ. 慢性・発がん性試験の10項目に分類した。各評価項目については、必要と思われる測定項目や動物やヒトを用いた in vivo 試験、in vitro 代替法試験等の試験項目を例示した。Appendix.には、それぞれの試験測定項目の意義と試験概要等を得るための出典等を示した。

評価試験項目の設定にあたっては、「化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2011-12」(薬事日報社、2012) に収載されている安全性試験法の概略例及び「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」、OECD 試験法ガイドラインを主として考慮した。

<安全性評価(有害性評価)に必要な試験法>

以下の測定、試験項目は基本的には、OECD や欧米等で推奨されているガイドライン試験に基づくべきであるが、すべてが必須とされるわけではない。また、OECD 等で正式なガイドラインとなっていなくても、制限された条件下で評価に適していると考えられる代替法試験についても、科学的妥当性を検証した上で積極的な活用も考慮すべきであろう。

安全性評価項目

I. 物理化学的特性、

- 1) 化学構造決定（化学組成、分子量、2次元、3次元構造など）
- 2) 物理化学的性状（沸点、融点、親水・親油性、結晶構造、粒子サイズなど）

II. 体内動態

- 1) 皮膚透過性（in vitro, in vivo 皮膚透過性試験）
- 2) 吸収、分布、代謝、排泄（全身を対象とした in vivo 試験）***

III. 単回投与毒性試験

IV. 皮膚毒性

- 1) 皮膚一次刺激性試験（代替試験法有り）
- 2) 連続皮膚刺激性試験
- 3) 光毒性試験（代替試験法有り）
- 4) ヒトパッチテスト

V. 眼粘膜刺激性

- 1) 眼粘膜刺激性試験（代替試験法有り）

VI. 皮膚アレルギー性

- 1) 皮膚感作性試験（代替試験法有り）
- 2) 光感作性試験

VII. 遺伝毒性

- 1) 細菌を用いる復帰突然変異試験
- 2) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験
- 3) In vivo 小核試験 *
- 4) In vivo 変異原性試験 *

VIII. 反復投与毒性試験**

IX. 生殖発生毒性試験 **

X. 慢性・発がん性試験 ****

5. 総合安全性評価（リスク判定）

最終的には、5の暴露評価でえられた製品及び含有する原料等の化学物質の暴露量と6の有害性評価で得られた、定性的、定量的評価結果を比べて、製品を適用したときの安全性を総合評価する。

