

NGRAによる全身毒性評価に関する取り組み

株式会社コーセー 研究所 佐久間 めぐみ
日本化粧品工業会 動物実験代替法部会

1. はじめに

EUで化粧品原料に対する動物実験が全面的に禁止された2013年から10年以上が経過し、局所毒性については動物を用いない代替法が複数開発されてきた。一方、反復投与毒性や生殖発生毒性などの複雑な全身毒性を動物を用いずに評価する方法は未だ開発されていない。

本稿ではグローバル及び日本における全身毒性評価の必要性及び次世代リスク評価 (Next Generation Risk Assessment, NGRA) について、日本化粧品工業会のNGRAに関する取り組みを通して概説し、動物を用いない全身毒性評価の現状及び今後の展望について解説する。

なお、本文及び図表中の毒性評価に関する用語については文末の略語表を参照されたい。

2. 全身毒性評価が求められる背景

安全な化粧品を消費者に提供することは企業の果たすべき共通の責務である。安全性を担保することは、化粧品を使用した部位が赤くなったり、腫れたりするなど、目に見える局所毒性に関する有害事象を起こさないことだけを指すのではなく、化粧品を構成する各成分が経皮吸収される可能性を考慮し、全身循環に入ってもなおヒト健康へのリスクが低いことを確認する必要がある。

2.1 EU化粧品規則における全身毒性評価

EU化粧品規則 (EU Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009)¹⁾は包括的かつ厳格な化粧品規制として、EUだけでなく、様々な国・地域の法規制に大きな影響を与えている。EU化粧品規則では企業は製品に関する多岐にわたる情報をまとめたProduct Information File (PIF)を作成、保管し、その製品が安全であると考えた根拠を文書化する説明責任が明確に課されており、多くの国・地域にこの考え方が広まっている。Annex IにはPIF中の化粧品安全性報告書 (Cosmetic Product Safety Report, CPSR)に記載すべき項目が書かれており、その中には、局所毒性評価に加え、「すべての重要な毒性学的吸収経路と全身への影響を考慮し、NOAELに基づくMoSを算出しなければならず、これらの考慮がない場合は正当な理由を適切に示さなければならない」と記載されている。つまり局所毒性だけではなく、各成分の全身毒性についてのリスク評価が要求されている。

2.2 薬機法における全身毒性評価

日本では薬機法 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)²⁾において化粧品は人体に対する作用が緩和なものと定義されている。また化粧品基準³⁾総則には、「化粧品

■表1 医薬部外品等の安全性評価に必要な項目と動物実験代替法の開発状況

○：要求、△：個別判断

評価項目		医薬部外品申請に必要な項目		動物実験代替法の開発状況	
		新規有効成分	新規添加物	OECDテストガイドライン(TG) /ガイドライン(GL)	化粧品・医薬部外品のための ガイダンス/Q&A 発出年
①	単回投与毒性（急性毒性）	○	○	—	2021
②	皮膚刺激性	皮膚一次刺激性	○	TG439	2021
③		連続皮膚刺激性	○	—	
④		ヒトパッチテスト	○	—	
⑤	皮膚感受性	○	○	TG442C/D/E、GL497	2018、2025
⑥	光安全性	光毒性	○	TG432*、TG495、TG498*	2012*、2022
⑦		光感受性	○		
⑧	眼刺激性	○	○	TG437、TG491、TG492等	2014、2015、2018、2019
⑨	遺伝毒性	○	○	TG471、TG473、TG487等	2018 (Q&A)
⑩	反復投与毒性	○	△	—	—
⑪	生殖発生毒性	○	△	—	—
⑫	発がん性（がん原性）	○	△	—	—
⑬	吸収・分布・代謝・排泄	○	△	TG428**	2016**

*光毒性 **経皮吸収性

の原料は、それに含有される不純物等も含め、感染のおそれがある物を含む等その使用によって保健衛生上の危険を生じるおそれがある物であってはならない」とされており、企業は十分安全性評価を行った上で化粧品原料を選択、使用する必要がある。ただし、どのような安全性評価を行うべきかについては具体的な記述がないことから、以前より医薬部外品の新規添加物や有効成分の申請⁴⁾⁵⁾に必要な項目が参考にされてきた。表1に示すように、日本においては反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性、吸収・分布・代謝・排泄は新規添加物では個別判断となっていることから、これらの全身毒性評価が必要となるのは有効成分の新規開発の場合のみ、と捉えられる傾向があるように思われる。しかしながら、医薬部外品添加物

質的には全身毒性評価が化粧品成分においても必要と捉えておくことが求められる。

3. NGRAによる全身毒性評価

これまで化粧品業界は他業界に先駆け、動物実験代替法を数多く開発してきた。表1の代替法の開発状況にあるように、局所毒性及び遺伝毒性を評価する代替法がOECDテストガイドライン(TG)や評価手法を組み合わせたガイドライン(GL)⁶⁾として収載されてきた。日本においてはそれらを基に化粧品・医薬部外品のためのガイダンス⁷⁾が発出され、遺伝毒性に関してはQ&A⁸⁾の中で遺伝毒性ガイダンス⁹⁾が参照可能とされた。一方、これまで動物を用いた反復投与毒性試験などから得ていた複雑な生体反応の結果を*in vitro*/

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。