

化粧品の安全性保証における動物実験代替法

株式会社資生堂 ブランド価値開発研究所 久木 友花／廣田 衛彦

1. 動物実験代替法に関する規制と行政受け入れ状況

化粧品メーカーにとって、開発した製品を生活者に安心かつ安全に使用していただくことは、何より重要である。化粧品や美白剤、育毛剤などの薬用化粧品などの医薬部外品は、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（薬機法）の規制対象となっており、特に医薬部外品は製品ごとの製造販売承認が必要で、前例のない成分を配合するためには薬事承認が求められる。また、紫外線吸収剤など、一部の化粧品成分（化粧品基準改正要請）についても薬事承認が必要である。従来、化粧品、医薬部外品に配合される成分の安全性は、主に動物を用いて評価されてきた。しかし、EUにおける化粧品指令の改正により、2013年3月以降に実施された化粧品成分を対象とした動物実験の知見を安全性保証の論拠にすることが規制化され、これ以降、事実上、動物実験の実施が極めて難しい状況にある。このような化粧品の動物実験を禁止する法律は、EUだけではなく、イギリス、インド、オーストラリア、韓国など多くの国や米国の一部の州で制定されている。現時点において、日本で化粧品成分の動物実験を禁止する法律はないものの、新たな動物実験の実施は難しいと考えるメーカーが多いのが現

状である。

医薬部外品添加剤の薬事申請では、主に、単回経口投与毒性、遺伝毒性、皮膚一次刺激性、皮膚連続刺激性、眼粘膜一次刺激性、皮膚感作性、光安全性（光毒性、光感作性）、ヒトパッチが必要とされる。さらに有効成分や紫外線吸収剤などでは、添加剤の薬事申請で必要な評価項目に加えて、反復投与毒性、生殖発生毒性、吸収・分布・代謝・排泄、必要に応じて、ヒト長期投与も必要である。従来、申請における安全性資料は、主に動物実験から得られる情報を用いて作成されてきた。しかし、動物実験は動物福祉の観点から倫理的な課題が存在するため、動物を用いない安全性評価法（動物実験代替法、以下、代替法）の必要性が高まっている。代替法の研究開発は1980年代から活発化し、これまでに多くの試験法が開発されてきた。また、日本の行政においては、代替法のバリデーション、第三者評価を担う公的機関として、日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）が2005年に発足し、主に日本で開発された代替法のOECDガイドライン化をサポートしてきた。また、医薬部外品成分などの薬事申請に用いられる安全性評価についても、JaCVAMが事務局を務める「医薬部外品等の安全性試験法に関するガイダンス検討会」を経て、厚生労働省より発出される代替法ガイダンスにより、代替法の行政利用が進め

られてきた。これまでに、単回投与毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性、光安全性（光感作性、光毒性）、経皮吸収性に関する代替法ガイダンスがすでに発出されている。以前から*in vitro*で評価されている遺伝毒性及びヒトパッチテストを加えると、新添加物を配合する医薬部外品の薬事申請に必要な安全性評価項目の代替法ガイダンスはすべてが発出されていることになる。このことから、医薬部外品添加剤についてはすべて代替法に置き換えられていると考えられるが、実際にはそうではない。各代替法ガイダンスには、評価可能な成分や物性などの適用範囲が記されており、代替法による薬事申請が可能な成分は、動物実験と比較して非常に限定的であることが言える。例えば、皮膚刺激性ガイダンスにおける皮膚刺激性試験〔再構築ヒト表皮（Reconstructed human Epidermis：RhE）を用いる試験法（RhE法）、OECD test guideline（TG）439〕は、本来、4時間処理の*in vivo*皮膚刺激性試験の代替法であるため、24時間処理における皮膚刺激性評価が必要な日本での行政利用は単純には難しい。このため、皮膚刺激性ガイダンス¹⁾では、RhE法の適用範囲を、低経皮吸収物性を示す成分（分子量1000以上、分子量500以上かつLogP>5または<-1、不溶性無機粉末）及び皮膚刺激性リスクが低いと想定される成分として設定された糖質、アミノ酸・ペプチド類（酵素除く）、多価アルコール類（炭素鎖4以上）、植物エキス類、高級脂肪酸（炭素鎖14以

上）を発出している国として、中国が挙げられる。中国では、NMPA（National Medical Products Administration）が2016年11月に3T3 Phototoxicity test（OECD TG432）を受け入れて以降、皮膚腐食性：TER（Transcutaneous Electrical Resistance）法（OECD TG430）、眼刺激性：STE（Short Time Exposure）法（OECD TG491）、FL（Fluorescein Leakage）試験（OECD TG460）、皮膚感作：LLNA DA（OECD TG442A）、LLNA BrdU-ELISA（OECD TG442B）、*in chemico* 皮膚感作試験：DPRA（Direct Peptide Reactivity Assay）（OECD TG442C）、ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）（OECD TG442C）、*in vitro* 皮膚感作試験：h-CLAT（human Cell Line Activation Test）（OECD TG442E）、U-SENSTM（U937 Cell Line Activation Test）（OECD TG442E）、光安全性試験：ROS assay（OECD TG495）と複数の代替法が「化粧品安全技術規範」に追加された²⁾。また、NMPAの下部組織である中国食品薬品検定研究院（中検院）からリードアクロス、TTC（Threshold of Toxicological Concern）、皮膚感作性の統合評価に関するガイドラインも発出され、中国で提出が必要な安全性評価資料における代替法の行政受け入れが進んできている³⁾。表1に日本の医薬部外品申請、中国における化粧品の安全性評価資料で活用可能な代替法の有無を示し、合わせてEUにおける化

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。