

添付資料 1

化粧品安全性評価技術ガイドライン（意見募集稿）

化粧品が安全に使用されることを保障し、化粧品の安全性評価を規範し、関連業務の展開を指導するために、本ガイドラインを制定する。

1. 適用範囲

本ガイドラインは化粧品原料及び製品の安全性評価に適用される。

2. 基本原則及び要件

2.1 原料の安全性は化粧品製品の安全を前提条件とする。化粧品原料のリスク評価には原料そのもの及び混入し得るリスク物質を含むものとする；化粧品製品は一般的に各種原料の組合せと考えることができ、全ての原料及びリスク物質に基づき評価をおこなわなければならない、もし何れかの原料の間で化学的/或いは生物学的等の相互作用が存在することが確認された場合は、その生成されるリスク物質に対しても評価をおこなわなければならない。

2.2 化粧品安全性評価は現存の科学データ及び関連情報を基盤とし、科学性・公正性・透明性及びケース分析の原則を遵守し、実施過程において安全性評価業務の独立性を保証するものでなければならない。

2.3 化粧品安全性評価に引用される参考資料は全文が公開発表されている技術報告・通告・専門書籍或いは学術論文、及び国際的権威機関が発布するデータ或いはリスク評価資料等でなければならない；未公開の研究結果を使用する時は、データの全ての権利者からの授権を経て、且つ分析結果の科学性・正確性・信憑性等の分析をおこなわなければならない。

2.4 化粧品の安全性評価業務は相応の能力を有する安全性評価人員によって本ガイドラインの要件に照らして評価をおこない、併せて評価報告を提出しなければならない。

2.5 化粧品登録者・備案者は自ら或いは専門機関に委託して安全性評価をおこなわなければならない。

2.6 化粧品の安全性評価資料の根拠は随時更新しなければならず、保存期

限は少なくとも最後の 1 ロットの販売製品の品質保証期間の終了から 10 年とする。

2.7 化粧品安全性評価報告の結論が、製品中の人体の健康に対するリスクを排除するまでに至らない場合は、毒性学試験の方法を用いて製品の安全性評価をおこなわなければならない。

2.8 化粧品安全性評価人員が安全性評価をおこなう際は、本ガイドラインを参考とし、さらに原料及び製品の具体的状況に基づき分析をしなければならない。

2.9 評価人員の略歴を評価報告の末尾に添付し、略歴の内容には評価人員の学歴・化粧品関連の職歴・専門研修の経歴等を含めなければならない。

3. 化粧品安全性評価人員の要件

化粧品安全性評価人員は以下の要件に適合しなければならない：

3.1 医学・薬学・化学・毒性学等の化粧品品質安全関連の専門知識を有し、化粧品生産過程及び品質安全管理の要件を理解し、且つ 5 年以上の関連する専門業務の経歴を有さなければならない。

3.2 化学・毒性学等の関連文献の情報を調査分析し、関連データの分析・評価・解釈をすることができる。

3.3 化粧品の安全性を公平且つ客観的に分析でき、全ての取得可能なデータ及び暴露条件を分析した上で、安全性評価業務を遂行できる。

3.4 定期的に相応の専門研修を受講し、安全性評価の関連知識を学習し、新たな安全性評価理論・技術・方法を理解・把握し、且つ実践に活用することができる。

4. リスク評価手順

化粧品原料及びリスク物質のリスク評価手順は以下の四つの段階に分かれる：

4.1 危険性の特定

毒性学試験・臨床研究・副作用の監視測定及び感染症学研究等の結果に基づき、原料及びリスク物質の物理的・化学的・毒性学的特徴から当該物質が

人体の健康に対して潜在的危険性となるか否かを確定する。

4.1.1 健康に及ぼす影響

製品の使用方法・暴露経路等に基づき、原料及びリスク物質により生じ得る健康影響を確認する。主に以下を含む：

- (1) 急性毒性：経口及び経皮的な暴露後に生じる急性毒性効果を含む。
- (2) 刺激性/腐蝕性：皮膚及び眼の刺激性/腐蝕性効果を含む。
- (3) 感作性：主に皮膚感作性とする。
- (4) 光毒性：紫外線照射後に生じる光刺激性。
- (5) 光アレルギー反応：複数回接触したところへ紫外線照射がなされることで引き起こされる皮膚反応。
- (6) 変異原性：遺伝子突然変異及び染色体異常の効果等を含む。
- (7) 反復投与毒性：連続して暴露した後に組織及び標的器官に生じる機能性/或いは器質性の変化。
- (8) 催奇形性：胚胎発育期に引き起こされる胎児の永久的構造変化及び機能異常の作用。
- (9) 生殖発生毒性：親世代の生殖機能及び子世代の発育過程に及ぼす有害作用。
- (10) 慢性毒性/発がん性：正常なライフサイクルの大部分の時間を暴露された後に生じる毒性効果及び腫瘍形成を来す可能性。
- (11) その他：吸入暴露が可能な際は、吸入暴露により引き起こされる健康影響も考慮しなければならない。

4.1.2 危険性の特定

(1) 本国の現行の《化粧品安全技術規範》（以下《規範》と略す）或いは国際的に通用する毒性学試験結果の判定原則に照らして、化粧品原料及びリスク物質の急性毒性・皮膚刺激性/腐蝕性・眼刺激性/腐蝕性・感作性・光毒性・光アレルギー反応・変異原性・反復投与毒性・催奇形性・生殖発生毒性・慢性毒性/発がん性等の毒性の特徴に対する判定をおこない、原料及びリスク物質の主要毒性の特徴及び程度を確定する。

(2) 提供された化粧品原料及びリスク物質の感染症学調査・グループモニ

タリング・臨床における有害事象報告等の関連資料に基づき、当該原料及びリスク物質が人体に生じ得る健康影響について判定する。

(3) 危険性の特定に関する判定をおこなう際は、原料の純度及び安定性、それらが最終製品中のその他組成成分と生じ得る反応、経皮吸収の能力等まで考慮し、同時に原料及び生産過程中に止むを得ず混入するリスク物質の健康影響等を考慮しなければならない。

(4) 噴霧製品のように、吸入暴露のリスクがある製品に対しては、当該物質の吸入暴露が人体に生じ得る健康影響についても評価しなければならない。

(5) 合成原料に対しては、原料そのもの/或いは各種組成成分の有害性について特定しなければならない。

4.2 用量反応関係の評価

原料及びリスク物質の毒性反応と暴露量の間関係を確定するために用いる。閾値効果のある原料及びリスク物質に対しては、無有害作用量 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) を取得しなければならず、もし NOAEL を取得できない場合は、最小作用量 (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL) を採用するものとする。しかし LOAEL の値を用いて安全域を (Margin of Safety, MoS) 計算する際は、相応の不確定因子を増加 (一般的には 3 倍) しなければならない。閾値の無い発がん性物質においては、用量記述パラメータ T25 等により確定するものとする。潜在的感作のリスクを有する原料及びリスク物質に対しては、さらに予測無感作性誘導レベル (No Expected Sensitization Induction Level, NESIL) によりその感作性の評価をしなければならない。

4.2.1 閾値のある原料の用量反応関係の評価では、原料の NOAEL 値を確定しなければならない。

NOAEL により安全係数を計算することを選択した際は、90 日経口毒性試験・慢性毒性/発がん試験・催奇形性試験、生殖発生毒性試験等のように、反復投与毒性試験のデータの由来を選択しなければならず、さらに当該値を取得した試験条件と被評価物質の使用条件及び品種の敏感度との関連性を考慮しなければならない。もし 28 日経口毒性試験のデータを選択した場合は、相応の

不確定因子（一般的には3倍）を増加しなければならない。

ベンチマーク用量（Benchmark Dose, BMD）の値を用いて安全性評価をおこなってもよい。

4.2.2 閾値の無い原料の発がん性については、用量記述パラメータ T25 等により用量反応関係の評価をおこなうことができる。

4.2.3 感作のリスクが存在し得る原料或いはリスク物質に対しては、NESIL により安全性評価をおこなうことができる。

4.3 暴露評価

化粧品原料及びリスク物質が暴露される人体の部位・濃度・頻度・持続時間等に対する評価を用いて、その暴露レベルを確定させることを指す。

4.3.1 暴露評価をおこなう際には、当該原料或いはリスク物質の製品の使用部位・使用量・濃度・使用頻度・持続時間等の要素を含めて考慮しなければならない。具体的には以下を含む：

- (1) 化粧品中に用いられる種類。
- (2) 暴露部位或いは経路：皮膚・粘膜暴露、及び可能性のあるものについては吸入暴露。
- (3) 暴露頻度：間隔を空けて使用或いは毎日使用した回数等を含む。
- (4) 暴露持続時間：使用後残留する（洗い流さない）或いは洗い流す等を含む。
- (5) 暴露量：毎回の使用量及び毎日総使用量等を含む。
- (6) 濃度：製品中の濃度。
- (7) 経皮吸収率。
- (8) 暴露対象の特殊性：児童、妊婦、授乳期の女性等。

4.3.2 全身暴露量（Systemic Exposure Dosage, SED）の計算

(1) 暴露量を毎回の使用として経皮吸収 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ を以て計算する場合は、使用面積に基づき、以下の公式で算出される：

$$SED = \frac{DA_a \times SSA \times F}{BW} \times 10^{-3}$$

その内：