

化粧品概論

徳永裕司

Cosmetics Outline

Hiroshi TOKUNAGA

I would like to unravel the "Cosmetics Outline" from April 1993 to March 2008 worked in the section two in charge of operations related to cosmetic standards and test methods, the Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences and the Division's director of the Department of Environmental Chemistry, and from April 2008 to March 2018 based on my experience as Quasi-drug technical expert in Office of OTC/Quasi-drugs in Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Those contents include "Social significance and quality characteristics of cosmetics", "Regulation of cosmetics", "Stability of cosmetics and precautions for handling" and "Safety of cosmetics."

はじめに

「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」（「医薬品医療機器等法」）には、「化粧品」という言葉はあるが、「化粧品」という言葉はない。医薬部外品の中には、「薬用化粧品」、「染毛剤」、「パーマネント・ウェーブ用剤」、「薬用歯みがき類」、「浴用剤」が含まれるため、「化粧品」と「薬用化粧品」を合わせて「化粧品」と呼んでいる。我が国には、産・官・学からなる「日本化粧品学会」があり、「化粧品の有用性と安全性等に関する研究や科学的議論を通じ、美しく健康に過ごす生活を実現することにより社会に貢献することを目的とする」として、年1回の学術大会および年1回の学術セミナーを開催している。

本稿では化粧品概論として、「1. 化粧品の社会的意義と品質特性」、「2. 化粧品の規制」、「3. 化粧品の安定性と取り扱い上の注意」および「4. 化粧品の安全性」について紹介する。

1. 化粧品の社会的意義と品質特性について

歴史的にみて化粧品の使用の度合いは、各国の文化の発展と密接な関連がある。文化が発展した時代には化粧品の種類も多くなり、使用量も増大

する。戦争や偏重した思想・宗教などにより、文化が停滞すると科学の発達も遅れ、化粧品の使用量も低下すると言われている。したがって、化粧品の種類の多さや使用量は、その国の平和と文化の水準を表しているものと言える。

化粧品は、人の皮膚、爪や毛髪に直接使用するものであり、化粧品は十分な品質管理と安全性の保持が必要である。化粧品が工業製品である以上、厳しい品質保証を守りながら製造し、品質を管理し、安全性を確保する必要がある。また、化粧品は取り扱い上、使用者自身が品質の管理と安全性を一部担う必要がある。

化粧品は、日常生活の必需品として使用されている。例えば、朝起きれば手や顔を洗い、歯を磨き、手、肌の手当をし、外出時には顔のメイクアップ、整髪、時には香水を使用し、夜には浴槽にバスオイルを入れ、シャンプーや石鹸で身体の洗浄をするというように日常的な必需品として身の回りで使用されている。

これらの行為には洗顔用石鹸・クリーム、歯磨き、クレンジングクリーム、化粧水、保湿クリーム、シャンプー、リンス、ファンデーション、コンディショナー、口紅などの化粧品が使われている。例えば、百貨店の日用品売り場、スーパーマーケット、ドラッグストアなどで販売されているこれら



図1 化粧品国内出荷額

の製品は、美容、健康保持に使用されるため、人体に安全でなければならない。また、ある程度の期間、保存中に変質しないようにしなければならない。

図1に我が国の化粧品出荷額の推移を示した。日本化粧品工業連合会のホームページ(<https://www.jcia.org/user/statistics/shipment>)¹⁾より抜き出したものである。

1990年の化粧品の出荷額は1兆2,600億円であったが、1997年には1兆5,100億円まで増加し、2004年には1兆4,200億円まで低下した。2005～2007年は1兆5,500億円で推移し、一時1兆4,000億円まで低下したが、2019年は1兆7,611億円まで増加している。

我が国での化粧品の年間の出荷推移額は、1990～2018年は1兆2,600億円～1兆6,942億円の範囲で推移し、2016年に19年ぶりに最高額を更新して以降、毎年増加傾向を示していることが理解できる。

図2に化粧品と薬用化粧品出荷額の推移(<https://www.jcia.org/user/statistics/cosmeceuticals>)²⁾を示した。

化粧品と薬用化粧品の違いを説明すると、薬用化粧品はその製品中に有効成分と言われるものが含まれ、薬用化粧品中に含まれる有効成分の含有量も製品として管理されている。それにひきかえ、

化粧品は、有効成分と言われるものが含まれておらず、化粧品の原料の添加物のみから構成されている。

図2に示された「化粧品」と「薬用化粧品」の合計量の推移は、1990年では1兆2,500億円であったが、1995年には1兆4,000億円となり、それ以降は、1兆4,000億円から1兆6,000億円の間を行き来している状況にあり、その中で薬用化粧品は、1990～2017年の間で2,000億円から徐々に増加し、2018年には3,500億円に達した。「薬用化粧品」と「化粧品」の出荷額を比較した場合、化粧品全体の2割強が薬用化粧品となっている。

図3に化粧品の輸出入額の推移(<https://www.jcia.org/user/statistics/trade>)³⁾を示した。

化粧品の輸出入額については、輸出、輸入のいずれも長期に渡り増加傾向であった。統計開始以来、日本への輸入額が日本からの輸出額より多い状態であったが、2015年から輸出額が急増し、2016年に初めて輸出額が輸入額を超え、さらに2018年は輸出額が輸入額の約2倍となっている。化粧品の輸出額の増加は、我が国の経済面を見た場合、重要な因子であると考えられる。

2. 化粧品の規制について

厚生労働省が行っている化粧品の規制を簡単に説明する。

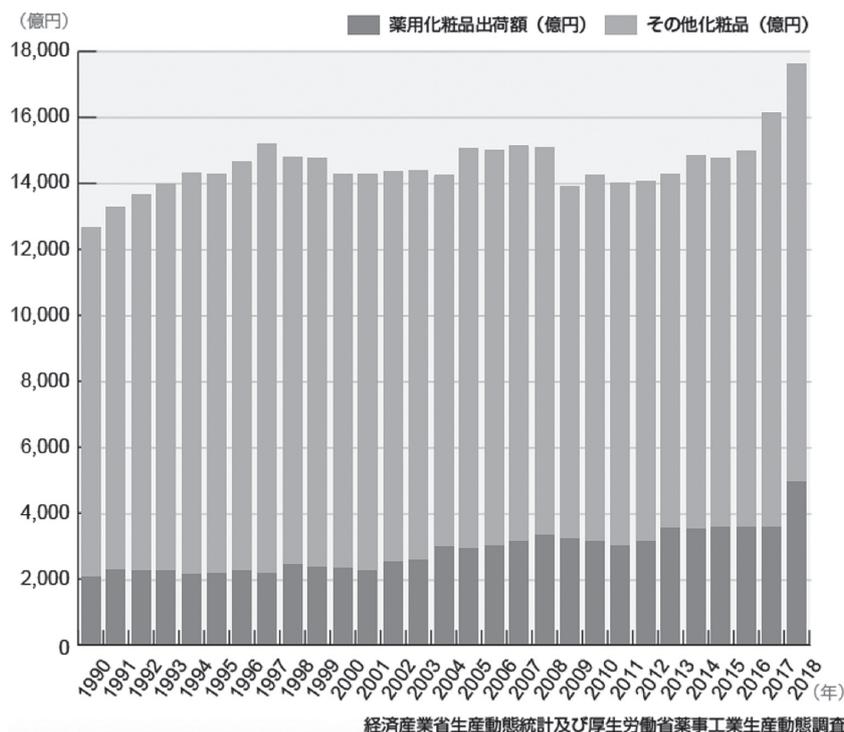


図2 薬用化粧品とその他の化粧品の出荷額

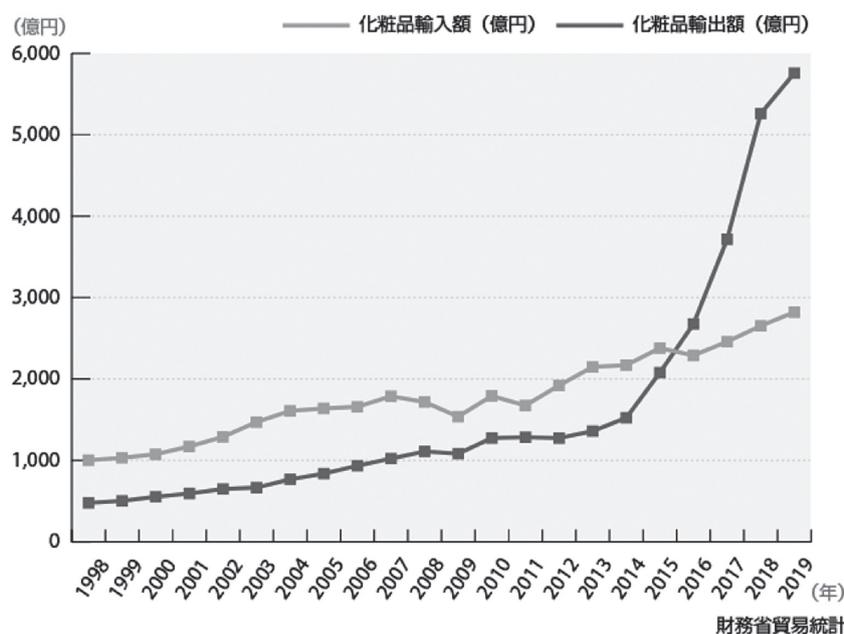


図3 化粧品の輸出入額

消費者が化粧品だと思って日常使用しているものには、医薬品医療機器等法で定める化粧品と医薬部外品(薬用化粧品, 薬用歯磨きなど)がある。化粧品と医薬部外品とはどのように違うのか, 医薬品医療機器等法の定義に基づいて説明する。

医薬品医療機器等法には化粧品という語はない。本来, 芳香製品と化粧品を総称して用いら

れた言葉であり, ここでは, 医薬部外品の中の有効成分を含む薬用化粧品を含めて化粧品と呼んでいる。

医薬品医療機器等法の第2条第3項に化粧品の定義がある。この法律で「化粧品」とは人の身体を清潔にし, 美化し, 魅力を増し, 容貌を変え, 又は皮膚若しくは毛髪を健やかに保つために, 身体

に塗擦，散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で，人体に対する作用が緩和なものをいう。」とされている。すなわち，法律的な『化粧品』の定義とは，『①人の身体を清潔にし，美化し，魅力を増し，容貌を変え，又は皮膚若しくは毛髪を健やかに保つ』，『②身体に塗擦，散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物』，『③人体に対する作用が緩和なもの』と規定されると考えられる。

厚生労働省から，平成12年9月29日に発出された「医薬発第990号」の「化粧品規制緩和に係る薬事法施行規則の一部改正等について」により，『化粧品』の取り扱いが大きく変わった。その内容は化粧品の種別毎の承認制を廃止し，欧米と同様に配合禁止・配合制限成分リストおよび特定成分群の配合可能成分リストによる規制に移行するとともに，配合したすべての成分の名称を表示する制度に移行する。」と説明されている。改正の内容は，「今回の薬事法施行規則の一部改正等は，前記の最終とりまとめを踏まえ，平成11年12月14日の規制改革委員会第二次見解に沿って，可能な限り配合禁止・配合制限成分リストおよび特定成分群の配合可能成分リストの国際整合化を図るとともに，化粧品の全成分表示に関し，小型容器への記載について消費者に見やすくかつ事業者の過大な負担とならないようにするための必要な措置を実施するものであり，規制緩和推進3カ年計画（平成12年3月閣議決定）に盛り込まれているものである。」とされた。

化粧品への「防腐剤，紫外線吸収剤およびタール色素以外の成分の配合の禁止・配合の制限（ネガティブリスト）および「防腐剤，紫外線吸収剤およびタール色素の配合の制限（ポジティブリスト）を化粧品基準（平成12年9月厚生省告示第331号）として定め，基準の規定に違反しない成分については，企業責任のもとに安全性を確認し，選択した上で配合できることとされ，化粧品に関する規制緩和がなされた。

3. 化粧品の安定性と取り扱い上の注意について

厚生労働省・医薬品審査管理課が発出する安定性に関するガイドライン⁴⁾は，平成3年2月15日

に通知された。

そのガイドラインの中で，長期保存試験の目的は，「一定の流通期間中の品質の安定性を確認するために実施する」とされている。試験方法は，『検体（原体および製剤）それぞれにつき3ロットから一検体ずつ採取し，原則として包装した状態で試験』を行い，保存条件は，「1) 25℃ ± 2℃」または「2) 設定する貯蔵温度 ± 1℃」とされ，試験期間は，3年以上（承認申請書に有効期間を設定している場合には当該期間以上）とされている。測定時期は，「品質変化の経時的傾向を把握できるように十分頻繁に行うこと。一般に，最初の1年間は3か月を越えない間隔で，その後は6か月を越えない間隔で行うこと」とされている。

加速試験は，検体（原体および製剤）それぞれにつき3ロットから1検体ずつ採取し，保存条件は，「1) 40℃ ± 1℃，75% 相対湿度(RH) ± 5%」あるいは「2) 設定する貯蔵温度 ± 5℃ (± 1℃)，75% RH (± 5%)」とされている。試験期間は「6か月間以上，測定時期：試験開始時を含め4時点以上」とされている。

苛酷試験は，原則として包装を除いた状態で行うが，必要に応じて包装をした状態での試験を行う。保存温度は，「貯蔵方法が室温の場合は60℃，冷所又は凍結保存の場合は30℃」が用いられる。湿度は，「例えば90% RH」で，光は，「例えば120万 Lux · hr」を使って設定されている。

申請時において長期保存試験により，暫定的に1年以上の有効期間を設定できるものについては，長期保存試験の途中であっても申請は可とされている。

医薬部外品に使用される新規添加物の安定性は，申請時には加速試験(40 ± 1℃，75% RHで6か月の試験)成績を添付することで差し支えないとされており，医薬部外品の新規添加物を申請する場合，40 ± 1℃の温度で75%の相対湿度の下，6か月の加速試験の結果で安定性の評価が行われることになる。

4. 化粧品の安全性について

化粧品は，安全なものでなければならない。化粧品に含まれる防腐・殺菌剤や紫外線吸収剤，タール色素などは，厚生労働省の定める安全基準によ

り規制されている。しかし人によっては、化粧品によりかゆみを感じたり、かぶれを起こしたりすることが稀にあるのは事実である。これらはほとんどの場合、アレルギー過敏症によるものであり、環境や食物の変化にともなって、アレルギー体質の人は増加する傾向にあると言われている。

アレルギー性接触皮膚炎を起こす化粧品原料には、一部の香料、色素、防腐・殺菌剤、紫外線吸収剤などがある。また稀に、光アレルギー反応を起こす原料もある。

これまでに発生した薬用石鹼あるいは薬用化粧品での事故事例を示す。

4.1 加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギーの事例について⁶⁾

2004年から2010年にかけて加水分解小麦含有石鹼の使用者に小麦の食物アレルギーが多発し、2014年8月時点で約2,000名に上る被害者が出たことが日本アレルギー学会から報告された。被害者の感作の過程としては、連日この石鹼を使用しているうちに皮膚、鼻、目の粘膜から加水分解小麦が浸透し、感作部位の皮膚や粘膜で接触蕁麻疹を発症させた、というものであった。さらに感作が進んだ例では、感作が成立していることを知らずに小麦を摂取し、アレルギー症状(アナフィラキシーショック)を発症するようになったと推定されている。加水分解小麦を配合した石鹼の場合、石鹼に含まれる界面活性剤が皮脂膜を除去し、また皮膚の角質層も除去するため皮膚のバリア機能が低下し、加水分解小麦(抗原)の経皮吸収を助長した可能性があると考えられている。この事例は、化粧品の安全性を十分に考え、使用時の安全性を十分に確保するような方法を考える必要があるとの教訓を残した。

4.2 薬用化粧品に含有されるロドデノールによる白斑の事例について⁷⁾

美白化粧品として2011年に我が国を中心として販売されはじめたロドデノール含有薬用化粧品の使用者の一部に白斑が生じ、2013年7月より製造販売者によって自主回収が行われた。ロドデノールはチロシナーゼ活性抑制、チロシナーゼ分解、ユーメラニン生成抑制などの作用をもち、メラニン生成抑制剤として配合された製品であった。

使用者数約80万人、白斑を発症した人は19,016人(製造業者発表)と推計されている。本製品が市場から姿を消し、多くの発症者で白斑の面積が縮小し、改善が報告されている。美しくなろうとして使用した薬用化粧品で生じた白斑という副作用による症例として、化粧品の使い方の安全性を考えなければならない事例であった。

4.3 医薬部外品の新有効成分の申請の際の提出データの取り扱いについて

ロドデノールの白斑事件に関連して、厚生労働省から、平成29年4月13日、薬生薬審発0413第1号、医薬品審査管理課長通知が発出された。

本ガイドラインは、「医薬部外品の製造販売承認申請時に添付すべき資料として求められる「安全性に関する資料」および「効能又は効果に関する資料」のうち臨床評価に関する資料を作成する上で留意すべき点等について示したものである。

その対象は、「顔面や全身皮膚、口唇等(以下「皮膚等」という。)に適用するものであって、繰り返し使用される医薬部外品およびその有効成分であり、これらについて開発段階での有効性および安全性の評価において検討すべき事項として示されたものである。新規に開発される医薬部外品は、新医薬品と同様、製造販売後に初めて広く多くの人に使用されるものであり、その使用においては医薬品と異なり対象を限定することなく、広く一般の消費者によって使用されるものである。その開発段階においては、ヒトにおける使用経験は限定されていることから、有効性のほか特に安全性については、適切な評価に加え、様々な視点から情報収集・分析されるなど慎重に確認されるべきであるとされている。

ヒト長期投与(安全性)試験の条件は次のようなものであった。

既承認有効成分を含有する医薬部外品であっても、「① 同一の効果が期待される成分を新たに複数配合する場合」、「② 新たに効能を追加する場合」、または「③ 経皮吸収性を高める等、より優れた効果を期待した製剤を開発する場合」等においては、ヒト長期投与(安全性)試験を必要に応じて実施する。既承認有効成分を含有する医薬部外品であっても、上に示した①～③の条件を効能・効果として標榜する場合には、ヒト長期投与

(安全性)試験を実施することが求められることになった。

適切な臨床試験の計画に際しては、「皮膚科専門医と相談し、その評価に皮膚科専門医が携わることにより、有害事象の評価を含めて適切な評価が可能になると考えられるため、薬用化粧品の有効成分の開発段階から皮膚科専門医の関与が求められる」ことになった。

試験期間は、被験者数として、「原則、投与期間は12か月、評価対象例数として100例以上の安全性データを収集する。試験開始時点の登録例数は、脱落例等を考慮し設定する」。用量設定は、「原則、実使用部位で実施し、実際の使用方法から想定され得る皮膚内濃度を考慮した用量設定を行う。」評価項目は、「評価項目(評価基準)および観察日・回数は試験製剤個々の特徴を踏まえ、皮膚科専門医と相談の上、設定する。薬理作用、非臨床安全性試験や類似の薬理作用を有する既知の成分の安全性情報等から想定される有害事象があれば、それらを十分に考慮した上で評価項目を設定する」とされた。

観察・評価は、「試験期間中、観察・評価は皮膚科専門医が行うこと。観察日毎に被験者の使用部位の状態を写真で記録し、写真上でも評価を行うこと」、「ヒト長期投与(安全性)試験は、原則、同製剤の重ね使用や同一の有効成分を含有する化粧水、乳液・クリーム、パック等の同時使用を想定した試験デザインにて実施する」、「開発時に想定していない使用方法を新たに追加する場合には、原則、改めて長期投与(安全性)試験を実施する」、「試験製剤による有害事象等が発現した場合に備えて、皮膚科専門医への紹介など被験者の安全確保のために適切な医療提供を行うことができる体制を構築しておく必要がある」というものであった。

効能または効果を裏付ける基礎試験に関しては、「本試験は、承認申請の効能又は効果に係る基礎的試験の結果を、薬理的観点等から示すものであり、作用機序等が明らかとなる知見が得られている必要がある」とされ、申請する新規有効成分の効能・効果が基礎的な試験で明らかになったものに対して実施することの方針が示された。当然、効能・効果が明確でないものについては、

臨床試験に係ることが否定された。「特に、効能又は効果を裏付ける基礎試験としては、重ね塗りや同一有効成分を含有し、同時使用が想定される化粧水、乳液・クリーム、パック等の開発を想定し、十分な曝露量で検討を行い、細胞障害性がないことや予期しない薬理作用が認められないことを確認する必要がある」と、臨床試験に係る際の細かい点がロドデノール事件をきっかけに細かく規定されている。

また、「同様の効果が期待できる既承認の有効成分を、新たに複数組み合わせ合わせた製剤を開発する場合には、ヒトにおける使用試験を実施する前に配合時の有効性および安全性について基礎的な検討を行う」とされ、既存の美白成分と一緒に配合する場合でも、配合時には有効性および安全性の基礎的な検討を求めるという表現となっており、ロドデノール事件後の取り扱いが大きく変化している。

効能または効果に関する試験については、「ア)効能又は効果を裏付ける基礎試験として、配合することにより望ましくない薬理作用の発現、効果の増強、毒性の増強がないことまたは有効性が緩和な作用を逸脱することがないことを確認する必要がある」、「イ)ヒトにおける使用成績に関する試験として、本試験は、有効性等に係る実使用を想定したヒトにおける使用試験であり、原則として、ヒトにおける使用試験を皮膚科専門医の管理下で実施する必要がある」とされている。臨床試験は有害事象(副作用)が起こる可能性を想定し、皮膚科専門医の管理の下で実施されることが強く求められているガイドラインとなっている。

有効性等の評価においては、「医薬部外品の範疇の効果であるかという視点を踏まえ試験をデザインするとともに、承認申請における効能又は効果を標榜することが適切であるか精査する必要がある」とされており、「医薬部外品」としての効能・効果を標榜することが適切であるかを検証するガイドラインとなっている。

有効性のほか、有害事象および副作用の有無等についても、非臨床データや基礎的な検討において得られた情報ならびに類似成分も含めた文献等における報告も参考の上、安全性についても適切な評価項目を設定して確認することが望ましいと

されている。

有害事象および副作用の有無に関しては、類似成分の文献報告などを加味しながら安全性の評価を行うことが記載されている。有効性の評価に際しては、「現在の科学的水準を踏まえ、目視・写真や触診による評価に加えて可能な限り定量的な評価方法により検討することが望ましい」、「盲検下でプラセボ対照比較試験を実施することが望ましい」とされている。

「盲検」とは、新たに承認を得ようとする成分を含まない製品を作成し、対照試験を実施することを提案している部分であり、「これらの評価は皮膚科専門医、皮膚科専門医と同等の臨床経験を有する皮膚科医又はこれら医師の管理下、評価に熟達した研究者によることとする」とされている。また、「医薬部外品は、一般の消費者が使用することから使用者自身による実感も重要であり、被験者へのアンケート調査等によっても有効性を確認する」とされ、試験に参加した被験者のアンケート調査も行うように求めている。

一つの大きな副作用事件の発生により、医薬部外品(薬用化粧品)の有効成分の『ヒトを使っての臨床試験』の安全性に関するデータの提出が強化された。有効で安全な医薬部外品の有効成分の開発を目指して、化粧品メーカーの努力を期待するガイドラインとなっている。

本稿では化粧品概論として、「1. 化粧品の社会的意義と品質特性」、「2. 化粧品の規制」、「3. 化粧品の安定性と取り扱い上の注意」および「4. 化粧品の安全性」について簡単に紹介した。

文献

- 1) 日本化粧品工業連合会ホームページ, 国内化粧品出荷額, <https://www.jcia.org/user/statistics/shipment>
- 2) 日本化粧品工業連合会ホームページ, 薬用化粧品とその他の化粧品の出荷金額, <https://www.jcia.org/user/statistics/cosmeceuticals>
- 3) 日本化粧品工業連合会ホームページ, 化粧品の輸出入額, <https://www.jcia.org/user/statistics/trade>
- 4) 平成3年2月15日, 薬審第43号, 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて.
- 5) 平成29年4月13日, 薬生薬審発0413 第1号, 医薬品審査管理課長通知: 医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて.
- 6) 酒井信夫, 中村里香, 中村亮介, 安達玲子, 手島玲子: 加水分解コムギの経皮によるアレルギー. 化学と生物, 2014; 52: 431-437
- 7) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会, 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子, 鈴木民夫, 種村 篤, 錦織 千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 杉浦伸一, 松永佳世子: ロドデノール誘発性脱色素斑症例における一次全国疫学調査結果. 日皮会誌, 2014; 124: 2095-2109