EU化粧品指令、来月から施行

新原料開発時の動物実験を禁止の方向

いま化粧品産業界は、新しい化粧品原料の開発に困難を来すような事態に直面している。3月11日から施行される「EU化粧品指令第7次改正における動物実験禁止」では、新成分開発のためのあらゆる動物実験を、EU域内で実施することを禁じると共に、開発過程で全身毒性を除く動物実験を行った成分を含む化粧品は、販売を禁止するとしたからだ。さらに同指令は第2段階の施行として、反復投与毒性などの動物実験が行われた化粧品については、2013年からEU域内での販売を全面禁止する方針も打ち出している。現在、動物実験の代替試験法確立に向けて、研究や妥当性の検証が進められているが、これまでに方法論が確立されたのは、12試験法のうちわずか3試験法に過ぎない。また、日本で新規ポジティブリストに収載しようとする成分や新規医薬部外品の承認を得るためには、動物実験が不可欠という矛盾点も抱えており、化粧品産業界は対応に苦慮している。

EU化粧品指令第7次改正と代替試験法確立の現状

ヒトの健康への影響	試験禁止	販売禁止	ECVAM	OECD-GL
単回投与毒性	09年3月	09年3月		
皮膚刺激性			エピスキンほか	
眼刺激性			BCOP，ICE（強眼刺激性）	
経皮吸収／皮膚透過				TG 428（摘出皮膚）
変異原性				
光毒性	04年9月	04年9月	TG 432（3T3 NRU PT）	
皮膚感作性	09年3月	13年3月		
光感作性				
反復投与毒性				
トキシコキネティクスと代謝				
生殖／発生毒性				
発癌性				

動物愛護団体が猛反対
医薬品のスケープゴートに

EUが新規化粧品成分の開発に関して、第7次改正で動物実験を禁止する動きに出たのは、動物愛護団体の強い批判に応えたことが理由だが、これには第6次改正における対応の失敗があった。

第6次改正は1993年に示され、5年後の98年をもって、全ての動物実験を禁止することを謳った。しかし98年になった時点で、代替試験法の認証状況などから施行は困難と判断し、実施が2年ずつ2回、最終的に02年まで先延ばしされた。それに対し、98年に全面禁止と考えていた動物愛護団体は、第6次改正は骨抜きの指令だと反対し、結局、02年の時点で第6次改正は失効となった。こうした過去の経緯もあり、翌03年に示された第7次改正についてEUは、09年と13年のいずれの期限についても、断固実施するという公式コメントを発表している。

動物愛護団体の強い反対があったとはいえ、EUはなぜ新化粧品成分の開発における動物実験の禁止に踏み切ったのか。ある業界関係者は、個人的見解と断って次のように解説する。

「人命を救うという尊い使命を持った医薬品については、効果を確認し、安全性を確保することは至上命題である。そのため動物実験を欠くことはできない、これは日本も含め世界の潮流である。それに対し化粧品は、それほど高い効果がなくても装えれば十分ではないか、無理に新成分を開発しなくても、長年用いられて安全性が疫学的に証明されている成分だけを使えば良いではないか、だから動物実験を禁止した。これがEUの考え方ではないかと考えている」

化粧品が、新薬開発のスケープゴートにされたのではないかという見方だ。EUのこうした姿勢に、欧州化粧品工業会（COLIPA）は、「化粧品は人類の幸福のために不可欠なものであり、新しい原料や薬剤を生み出し、進歩させていく必要がある。そのためには安全性を確保しなければならない」と激しく反発しながらも、「動物実験をやめるようにという精神は尊重する」というスタンスだ。そこで代替試験法の開発が焦点になってくる。

代替試験の確立が前提
遅れ気味ECVAMの認証

EU指令第7次改正の具体的中身は、表に示した通りである。ヒトへの健康影響を調べるための12試験のうち、光毒性に関しては既に04年9月に発効されている。残りの11試験については、代替試験法が認証された時点、あるいは09年3月を期限として、EU域内で動物実験を行うことが禁止（テスティング・バン）され、かつ単回投与毒性など6試験については、動物実験が日本などのEU域外で実施された場合であっても、EU域内での販売が禁止（マーケティング・バン）となる。反復投与毒性など残り6試験についても、13年3月からのマーケティング・バンが予定されている。

提案された代替試験法は、科学的に妥当であるか否かを検証する必要があるが、それを行う機関として、欧州にはECVAM（欧州代替法検証センター）が設置されている。通常は、最初にECVAMの下部組織であるESAC（ECVAM科学諮問委員会）で認証し、その後にOECDがガイドラインを作成して国際標準化される。

テスティング・バンはECVAMが認証した段階で成立し、マーケティング・バンはOECDのガイドラインに採択されることが必要と考えられている。

実際に代替試験法の開発は、どの程度まで進捗しているのか。化粧品原料の安全性を担保する試験として、現在までにECVAMが認証したのは、光毒性を除く11試験のうち、皮膚刺激性試験ただ一つである。これは、ヒト皮膚モデルを用いる方法であり、皮膚モデルとしてはエピスキン、スキンエシックRHE、エピダームという三つの種類が認証されている。このうちエピスキンについては、OECDにガイドラインとしての申請がなされている。

また、経皮吸収／皮膚透過に関しては、OECDでヒトやブタの摘出皮膚を用いる方法がガイドライン化され、ECVAMがそれを追認するという形態ではあったが、代替試験は方法論として確立している。

眼刺激性については、BCOP（ウシ摘出角膜の混濁及び透過性試験）とICE（ニワトリの摘出眼球試験）が、ESAC及びICCVAM（米国代替法検証省庁間連絡委員会）で、強眼刺激性物質を検出する方法として認証されている。しかし、化粧品原料のように無刺激性あるいは弱刺激性物質についての評価は検討されていない。このような物質については、過去にCOLIPAが実施した検証結果を活用できないか、いまECVAMが再評価を行っている段階であり、並行して角膜を用いたモデルの検証も進められている。

変異原性は、日本では細菌を用いた遺伝子突然変異試験（Amesテスト）と培養細胞を用いた染色体異常試験をインビトロで行い、染色体異常試験が陽性となった場合に、マウスを用いた小核試験を実施することになっている。

変異原性の代替試験法についてECVAMは、皮膚モデルを用いた試験の検証を行っているが、まだ見通しは立っていない。そのため、インビトロの試験が共に陰性であれば問題ないが、一方が陽性と出た場合は、その成分は欧州向けの原料として使用できないことになってしまう。

このほか皮膚感作性に関しては、日本で資生堂と花王が主体となり、同業6社が協力してリングスタディーを実施している。これらに対し単回投与毒性については、ECVAMも代替法の確立が非常に難しいと考えているとする見方が有力だが、一方には細胞毒性試験と反復毒性試験で代用するのではないかとの見方もある。

いずれにしても代替試験法の開発には、まだ時間がかかりそうだ。特に反復投与毒性などの全身毒性に関しては、13年のマーケティング・バンが予定されているが、業界関係者の間では、13年でも難しいだろうとの観測もある。

矛盾だらけの規制体系
局面打開に国際調和が必須

今までEUでは、化粧品の原料は、化学物質規制の対象から外されていた。ところが昨年6月から運用がスタートした「EU新化学物質規制」（REACH）によって、化粧品の最終製品中に含まれる原料にも、規制の網がかけられることになった。

REACHでは、ある製品や成分の一定以上の量をEUに輸出しようとする場合、輸出側はその安全性を保証するデータを提出して、あらかじめリストに登録しておかなければならない。安全性の担保に当たっては、動物実験が必須になってくるが、動物実験を採用して開発された原料は、化粧品に使用できないという矛盾が出てくる。

また、日本とEUという規制当局間の乖離もある。日本で医薬部外品の有効成分を新しく開発しようとすると、厚生労働省からは安全性に関して医薬品に近い水準のデータを求められる。現在のところ、ECVAMやOECDが認証した代替試験法で試験を行って申請した場合、データが承認申請資料として認められるか否かは何の保証もない。

日本は、OECDが認めた試験法を受け入れるとしているため、拒否はできないにしても、その結果だけで安全性を担保できるデータが得られるかについては、もう少し試験法の中身を評価する必要がある。

そうなると、特に全身に分布されるような物質の場合には、動物実験を行わざるを得ないのだが、動物実験のプロセスを経て開発された成分を含む化粧品は、EU域内では販売できないことになる。現状のままでは、日本市場向けとEU市場向けの二つに分けて開発を行うという、非常に不合理・非効率的な選択肢しか見えてこない。化粧品工業界は、今や八方塞がりの状況に置かれている。

化粧品は本来、グローバル製品である。医薬品のような民族間格差をほとんど心配する必要がなく、日本で開発されても欧米で開発されても、同じような効果が均等に期待できる。しかしながら規制当局が打ち出した方針によって、市場のグローバル化が後戻りする可能性も出てきた。

こうした閉塞状況を打開するには、当局間の規制調和以外に手がない。今年9月には第3回「化粧品規制協力国際会議」（ICCR）が日本で開かれることになっている。

昨年8月に米国のロックビルで開かれた第2回ICCRでは、規制側が「代替試験法協力国際会議」（ICATM）を設置して、動物実験の削減や代替法の推進を図り、業界側も代替試験法の受け入れ原則を提案するためのワーキンググループを設けることが決められた。第3回ICCRでは、代替試験法の推進はもとより、規制調和という面からも、踏み込んだ提案がなされることが期待される。

頭つう・はいた・神経痛の
ケロリン®
この医薬品は使用上の注意をよく読んで正しく使うよう指導下さい。
—内外薬品—

薬剤師ケアマネジャー
◎奮闘記
在宅日誌
前田 程一 著
A5判・149頁　定価2,520円(税込)
薬事日報社　書籍注文専用FAX 03-3866-8408