

化粧品配合成分の安全性を保証する 学術文献等の検索サービス



WWIP CONSULTING JAPAN

2024.01

背景

中国NMPA申請 2024年5月以降の製品申請の際の配合成分の安全性の示し方

WWIP NEWS RELEASE 既報 2023.7.27

化粧品申請の際に提出が義務付けられている「化粧品安全評価報告書」が2024年5月1日より“簡易版”から“完全版”へ移行するに伴い、新条例施行以降、成分配合量の安全性根拠として参照されてきた「既使用化粧品原料目録中の最高歴史使用量」「中国で同じ使用方法の製品に3年以上使用されてきた配合実績」を安全性根拠とすることができなくなります。

現在発表されている法規定（化粧品安全性評価技術ガイドライン）によれば、製品中の全ての成分の安全性を示すべく、国内外の権威ある機構が発表している学術文献等を探してエビデンスにするか、成分の毒理学試験データに基づく安全性評価を行う必要があります。

実際に上記ガイドライン通りに実施された場合、多くの成分の安全性エビデンスが提出できず、製品申請が頓挫する可能性が懸念されます。

要
約

中国当局は2024年5月1日以降申請分より、予定通り化粧品安全評価報告書における安全性根拠の要求のハードルを上げるとの観測が強まっています。

既に中国国内の申請コンサルタントの多くが、5月1日以降に備えた申請準備に取り掛かっています。

* 簡易版で有効とされていた過去3年間の安全使用実績「使用方法が同一である製品中の成分配合量 (wt%)」についても完全版への移行に伴い根拠とすることはできないとされています。

中国ばかりでなく台湾でも。

2024年7月からスタートする台湾PIFにおける配合成分の安全性の示し方

台湾では、旧特別用途化粧品を皮切りに「化粧品衛生安全管理法」第四条及び「化粧品製品情報ファイル管理弁法」に基づき、台湾で化粧品を流通する場合、製品情報ファイル(PIF)を作成、保管、必要に応じて提出をする義務が発生します。目的は、流通する化粧品に適切な安全性評価が成されていることを保証し、安全に使用できることを証明するためです。

現在、台湾当局が公表した作成ガイドライン、並びに複数のPIFの範例では、製品中の水以外の全ての成分の安全性を、国内外の権威ある機構が発表している学術文献等から無毒性量（NOAEL）を参照し、安全マージン（MoS）を計算し安全性評価を行うことに主眼が置かれています。

* 範例が作成されている複数の製品例では全ての成分でMoSをもって評価されています。

敬
告

台湾の製品安全性評価の具体的な示し方については、各国の薬事規制当局の認めた上限値や、文献で参照できる使用実績値など、いくつかの方法を選択することが可能と考えられますが、当局が文献で参照できるデータを重視する姿勢であることに間違いはありません。

中国の範例

中国化粧品安全評価技術ガイドライン（完全版）

ガイドライン中の完全版の範例より抜粋

2号原料：水、1,3-丙二醇和墨角藻（FUCUS VESICULOSUS）提取物的混合物。

1,3-丙二醇，急性毒性：

急性経口毒性試験显示该原料为低毒性；皮膚刺激性：该成分浓度为100%时对皮膚有轻微刺激性；眼刺激性：该成分浓度为100%时无刺激性；皮膚变态反应：该成分浓度为50%时无致敏性；皮膚光毒性：该成分不具有紫外光吸收特性，因此不具有皮膚光毒性；致突变性：该成分无潜在基因突变性或染色体畸变性。系統毒性：经危害特征描述，该成分的未观察到有害作用的剂量（NOAEL）为1000mg/kg bw/d；生殖和发育毒性：该成分未观察到生殖和发育毒性[1,2]。暴露剂量（SED）=1.3mg/kg bw/d，经计算安全边际值MoS=1000/1.3=769>100，原料在本产品中应用风险在可接受范围之内。

2号原料：水、1,3-プロピレングリコール、ヒバマタ（FUCUS VESICULOSUS）抽出物の混合物。

1,3-プロピレングリコール

急性毒性：急性経口毒性試験では当該原料は低毒性であることが示されている。皮膚刺激性：当該成分の濃度が100%の時に皮膚に対して軽微な刺激性を有する。眼刺激性：当該成分の濃度が100%の時にも無刺激性である。皮膚感作性：当該成分の濃度が50%の時に無感作性である。皮膚光毒性：当該成分には紫外光吸収特性が無く、そのため皮膚光毒性を有さない。変異原性：当該成分には潜在的な遺伝子変異原性或いは染色体異常性は無い。一般毒性：ハザードの特徴の説明から、当該成分の無毒性量（NOAEL）は1000mg/kg bw/dである。生殖発生毒性：当該成分では生殖及び発生毒性^[1,2]は観察されていない。全身暴露量（SED）=1.3mg/kg bw/d、算出された安全マージン MoS=1000/1.3=769>100、原料が本製品中に使用されることのリスクは許容範囲内である。

台湾の範例

化粧品產品資訊檔案 (範例)

範例より抜粋

INCI name	NOAEL 校正説明
Alcohol	對大鼠每日飲食研究報告的最低NOAEL為約2400 mg /kg bw/day (未說明天數)・考慮口服生物可用率50%等不確定因子, 將 $2400 \times 50\% = 1200$ mg/kg bw/day。
Polysorbate 80	大鼠膳食亞慢性研究(BIBRA, 1981)中, 確定的NOAEL相當於1460 mg/kg bw/day(未說明天數)・考慮口服生物可用率50%之不確定因子, 將 $1460 \times 50\% = 730$ mg/kg bw/day。
Dimethicone	通過封閉劑貼劑皮膚給藥4週(28天), 家兔皮膚施用二甲基矽油的NOAEL被認為是1000 mg/kg bw/day, 考慮試驗天數之不確定因子, 將 $1000 \times 28/90 = 311.1$ mg/kg bw/day。
Ammonia (28% Solution)	參照在飲用水中添加0.01%氨水大鼠試驗8週中, 磷酸二銨NOAEL為250 mg/kg bw/day, 考慮口服生物可用率50%及試驗天數之不確定因子, 將 $250 \times 50\% \times 56/90 = 77.8$ mg/kg bw/day。
p-Phenylenediamine	參照SCCS將PPD亞慢性毒性的NOAEL視為8 mg/kg bw/day作為MoS計算, 故未以不確定因子進行校正。

INCI name	配方百分比 C(%)	皮膚吸收率 DAa (%)	NOAEL (mg /kg bw/day)	SED (mg /kg bw/day)	MoS
Aqua	55.0	-	-	-	>100
Alcohol	30.0	60	1200	0.0193	62176
Polysorbate 80	5.0	10	730	0.0032	228125
Dimethicone	3.0	6	311.1	0.0019	1637367
Ammonia (28% Solution)	2.0	2.97	77.8	0.0010	77800
p-Phenylenediamine	2.0	4.47	8	0.0014	5714

根據“SCCS 化粧品成分測試及其安全性評估指引第 11 版”計算化粧品中產品和每種成分的暴露程度。針對此款染髮劑中包含的每種原料成份,計算各別之安全邊際值(MoS)皆高於 100,成品中的所有原材料和成分被評估為在產品中作為化粧品成分使用是安全的,這支持此產品的安全性。

SCCS Guidelines for Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Assessment, 11th Edition」に従い、製品および化粧品に含まれる各成分の暴露レベルを算出する。この染毛剤に含まれる各原料成分について、各成分の安全マージン (MoS) を算出したところ、100以上であり、すべての原料および最終製品中の成分が、化粧品原料として製品に使用しても安全であると評価され、本製品の安全性が裏付けられた。

対象となる学術文献

中国化粧品安全評価技術ガイドライン

ガイドライン中の規定を抜粋

9.1.2 世界保健機構（WHO）・国連食糧農業機関（FAO）・EU消費者安全科学委員会（SCCS）・米国化粧品成分審査委員会（CIR）等の国内外の権威ある機構が既に公布している化粧品の安全な使用に関する結論・許容一日摂取量・耐容一日摂取量・参照用量・一般に安全とされる物質（GRAS）等の安全限度量或いは結論 --（後略）

重要

WWIPでは、上記規定上で明記された機関に加え、以下の公的機関、文献リサーチ等が公表した対象成分についてのデータも安全評価の根拠資料として使用可能と考え対象としています。

- 但し、安全性データの出処はどの機関、検索サービスでも同一であることが多く、CIRやECHA等でデータが見つからない場合、他の機関や検索サービスで見つかる可能性も低い。

WWIPの検索対象データベース

CIR cosmetic Ingredient Review	PubChem (SDS作成支援)	IFO (ICSCs)
ECHA EU Chemicals Legislation Finder	NICNAS (Australian GV)	COSMETICS INFO
化粧品成分オンライン	JAAD 米国皮膚学会ジャーナル	SCCS European Commission
既使用化粧品原料目録(2021)	EU Cosing	PubMed
MDPI Journals	ScienceDirect .BOOK Journals	Scientific.Net website.
Wiley Online Library	NATIONAL ACADEMIES	National Library of Medicine
Drugs.com	NICNAS/AICIS Australian Industrial Che...	GLOB in MED
EUR-Lex	INGER BANK	WHO
Safety Data Sheet Search	Chemical Book SDS検索	CANADA Cosmetic Ingredient Hotlist
U.S. FDA	U.S. GRAS Generally Recognized as Safe)	Thai Chemical knowledge Platform
IFRA Standards - 51st Amendment	CERI 化学物質評価研究機構 (有害性評価...	米国FDAで使用が許可された着色剤
CHEMLINKED Cosmepedia	ACADEMIA	CERI 化学物質評価研究機構 (ハザードデ...

他、ACD,タイFDA,台湾FDA等の海外薬事規制当局のデータや、中国国内の学術文献等、日本国内の文献や規制等も対象です。

文献検索サービスの概要

NOAEL, LOAEL が参照できるデータを検索する

ポイント

安全性の根拠資料として文献等を参照する場合、急性毒性,皮膚/眼刺激性/腐蝕性,皮膚感作性,皮膚光毒性,皮膚アレルギー反応,遺伝毒性,反復投与毒性,生殖発生毒性,発がん性等が対象となりますが、そうした試験結果データに加え、特に中国、台湾共に暴露評価を要求しており、反復投与毒性試験等から得られたNOAEL等から算出されるMoSの値をもって評価する必要があることから、無毒性量、最小毒性量等（NOAEL, LOAEL等）が参照できるデータを検索することを目的としています。

中国化粧品安全技术ガイドライン中の規定を抜粋

4. リスク評価の手順

化粧品原料及びリスク物質のリスク評価の手順は以下の4つのステップに分けられる。

4.1 ハザードの特定, **4.2 用量反応相関評価**, **4.3 暴露評価**, 4.4 リスクの特徴の説明

ポイント

無毒性量のデータが見出せない場合も多くあります。その場合、次に安全性の根拠資料として有効と考えられるデータは、各国の薬事規制当局が公表している上限値や規制値等が挙げられます。実際に中国の安全評価の根拠資料として台湾FDAが公表している対象成分の上限値が有効に評価された実績があります。

また、CIR等に記載された対象成分の製品類別の過去の実績使用量も根拠として採用できると考えられています。

検索結果の提出

検索されたデータは該当部分をマークした文献全文を提出します

* PDFデータの場合

CIR

Amended Safety Assessment of Dimethicone, Methicone, and Substituted-Methicone Polymers as Used in Cosmetics

Status: Final Amended Report
Release Date: April 19, 2022
Panel Meeting Date: March 7-8, 2022

The Expert Panel for Cosmetic Ingredient Safety members are: Chair, Wilma F. Bergfeld, M.D., F.A.C.P.; Donald V. Belsito, M.D.; David E. Cohen, M.D.; Curtis D. Klaassen, Ph.D.; Daniel C. Liebler, Ph.D.; Ronald C. Shank, Ph.D.; Thomas J. Slaga, Ph.D.; and Paul W. Snyder, D.V.M., Ph.D. Previous Panel members involved in this assessment: James G. Marks, Jr., M.D., Lisa, A. Peterson, Ph.D. The Cosmetic Ingredient Review (CIR) Executive Director is Bart Heldreth, Ph.D. This safety assessment was prepared by Preethi S. Raj, Senior Scientific Analyst/Writer, CIR.

© Cosmetic Ingredient Review
1620 L St NW, Suite 1200 ◊ Washington, DC 20036-4702 ◊ ph 202.331.0651 ◊ fax 202.331.0088
◊ cirinfo@cir-safety.org

Chronic Toxicity Studies

Oral

No significant differences were observed in the organ weights of Wistar rats that were fed 0.3% Dimethicone in the diet for 2 yr, compared to controls.¹ Upon pathologic examination, pulmonary lesions, changes in the ovaries and uterus, and mild fatty changes in the liver and tubular epithelium of the kidneys was observed in all treated rats. Rats and rabbits which were fed 1% Dimethicone in the diet (50 or 350 cm²/s; dynamic viscosity or specific gravity values were not available) for up to 1 yr did not exhibit signs of systemic toxicity.

Dimethicone

Four groups of 30 male and 30 female Fischer 344 were administered Dimethicone (9.5 kg/m-s) in the diet at doses of 0 (control), 100, 300, or 1000 mg/kg bw/d for 12 mo.^{3,22} Four groups of 10 males and 10 females from each treatment group were necropsied after 12 mo of Dimethicone administration. The remaining animals (20 male and 20 female rats from each group) were observed for chronic recovery for 12 mo after the 12-mo treatment period. Test article-related toxicological effects in necropsied rats were limited to increased incidence of ocular opacities in ≥ 300 mg/kg bw/d females and 1000 mg/kg bw/d males. Similarly, in the chronic recovery group, there was an increase in eye opacity for all treated male groups, without dose correlation. This result was further supported by microscopic findings of keratitis and corneal dystrophy. The NOEL for systemic toxicity of Dimethicone was determined to be equal to the highest tested dose, 1000 mg/kg bw/d.

慢性毒性試験

ジメチコンの全身毒性に関するNOELは、試験された最高用量である1000mg/kg bw/dと等しいと決定された。

検索結果の提出

検索されたデータは該当部分をマークした文献が含まれる部分に加え、データ出処等が確認できる範囲をPDFにデータ化して提出します。

ECHA

Lecithins, hydrogenated

Substance Description

Substance identity

EC / List name:

反復毒性試験（経口）

全身への影響:有害な影響は認められない。

NOAEL 4,860 mg/kg bw/日（亜慢性、ラット）

Repeated dose toxicity	
Study results	Type of Study provided
Study data: oral 1 study submitted 1 study processed	Study data: oral
M/C Summaries 1 summary submitted 1 summary processed	
Oral route - systemic effects: No adverse effect observed NOAEL 4 860 mg/kg bw/day (subchronic, rat)	
P/R Results NOAEL (rat): 4 860 - 5 460 mg/kg bw/day [2]	Studies with data Key study 1
	Data waiving no waivers

検索結果の提出


使用実績や各国の薬事規制当局の公表データ。
データ出処等が確認できる範囲をPDFにデータ化して提出します。

CIR

Table 4. Current and historical (where applicable) frequency and concentration of use, ac

	# of Uses	Max Conc of Use (%)
Acrylates/C10-30 Alkyl Methacrylate Copolymer		
	2018 ²⁵	2018 ²⁰
Totals*	NR	0.0001-1.1
Duration of Use		
Leave-On	NR	0.0001-1.1
Rinse-Off	NR	0.0005-0.001
Diluted for (Bath) Use	NR	NR
Exposure Type		
Eye Area	NR	NR
Incidental Ingestion	NR	NR
Incidental Inhalation-Spray	NR	0.0001
Incidental Inhalation-Powder	NR	NR
Dermal Contact	NR	0.15-0.3
Deodorant (underarm)	NR	NR
Hair - Non-Coloring	NR	0.0001-1.1
Hair-Coloring	NR	NR
Nail	NR	NR
Mucous Membrane	NR	NR
Baby Products	NR	0.15
Acrylates/C12-22 Alkyl Methacrylate Copolymer		
	2018 ²⁵	2018 ²⁰

台湾 TFDA



食品藥物管理署
Food and Drug Administration
藥求安全・食在安心

附表：衛生福利部目前核准使用之 13 種美白成分

日期	105.03.30	單位	醫療器材及化粧品組	編號	
成分	常見俗名*	限量	用途		
Magnesium Ascorbyl Phosphate	維生素 C 磷酸鎂鹽	3%	美白		
Kojic acid	麴酸	2%	美白		
Ascorbyl Glucoside	維生素 C 糖苷	2%	美白		
Arbutin	熊果素	7%	美白 (製品中所含之不純物 Hydroquinone 應在 20ppm 以下)		

* 化粧品製品安全評価の際には、製品の使用目的等を考慮して参照するデータを検討する必要があります。

検索サービスの概要

成分ごと、製品ごとで検索する

* 納品形態については、本提案書p6を参照してください。

方法①

特定の成分を検索をしたい
文献が見つからない成分があるので、
当該成分について検索の依頼をしたい。
既に検索したデータがあるが他のデータ
を検索したい。

過去の検索実績でデータがないと判明している場合

データがない旨をお伝えします。その上で別途、
対応のご相談に応じます。

新規で検索する場合

検索してデータがあった場合：25,000円 / 成分
検索した結果データが見つからなかった場合：10,000円 / 成分
所要日数：5-10営業日

方法②

製品の全成分を検索をしたい
今後、中国への輸出を検討している製
品について、安全性根拠資料が揃うか
を確認したい。
処方設計の段階で、将来の申請に備え、
安全性根拠資料の有無を確認しておき
たい。

CIRのみ検索し、根拠となるデータがあるかを確認、ご提供する場合

20成分まで：80,000円 / 製品
以降、1成分ごとに；5,000円 / 成分
所要日数：10営業日～ * 成分数による

全ての成分（水以外）について、複数の機関、検索サイトを対象に検索を行う場合

20成分まで：150,000円 / 製品
以降、1成分ごとに；8,000円 / 成分
所要日数：10営業日～ * 成分数による

・ 納品データは、各成分ごとに安全性文献の有無を明示するとともに、文献がある成分についてはPDFデータを提供します。

- ・ 費用は全て税別です。（コンサルティング契約をご締結頂いている企業様：上記費用の80%）
- ・ 納品結果について、納品日から10営業日以内であれば1回まで再調査可能です。

その他、検索サービスの概要

MoS計算、成分の効能根拠文献検索

Option ①

MoSの算出をしたい

暴露評価をするために必要となる無毒性量等のデータが取得できたため、そのデータをもとに、製品分類・配合率に照らしたMoSの値の算出がしたい。

反復毒性試験等の内容から不確実係数(UF)をもって補正を行い、SCCS12版を参照しMoSを算出する。
費用：20,000円/成分
所要日数：3-5営業日

In a 28-day repeated dose dermal study (OECD TG 410), the chemical was applied occlusively on the abraded skin of SD rats -A NOAEL of 5000 mg/kg bw/day was established (REACH).
UNCERTAINTY FACTORS / Study period factor
NOAEL = 5000 * (28/90d) = 1555.555556 mg/kg bw/day

NOAEL (mg/kg bw/day)	皮膚吸収率 DAp(%) *1	SED *2 (mg/kg bw/d)	MoS *3	MoS評価 MoS > 100 ○
1555.555556	100	9.236304	168.4175354	○

Option ②

成分の効能根拠を検索したい

化粧品製品に配合された特定成分の効能根拠のエビデンスとなる文献を検索するニーズが高まっています。WWIPでは、中国国内の学術文献を中心に文献検索サービスを提供しています。

検索してデータがあった場合：
35,000円/成分
検索した結果データがなかった場合：
10,000円/成分
所要日数：10営業日

行业综述 Industry Review
doi:10.16736/j.cnki.cn41-1434/ts.2021.16.012

胶原蛋白的提取、性质及其应用的研究进展

Research Progress in Extraction, Properties and Application of Collagen

◎ 梁健华
(阳江市检测检验中心, 广东 阳江 529500)
LIANG Jianhua
(Yangjiang Testing and Inspection Center, Yangjiang 529500, China)

摘要：近年来，食品和生物制药行业对胶原蛋白的需求量不断增长，其研究应用已引起广泛关注。胶原蛋白的主要来源于哺乳动物和水生动物。然而，不同来源的胶原蛋白的制备存在差异，进而影响胶原蛋白的性质，最终导致胶原蛋白的应用领域不同。本文对胶原蛋白的提取、性质的影响因素和应用进行了总结，以求更加全面深入地了解胶原蛋白，并对胶原蛋白未来更广泛的应用进行挖掘。

- 費用は全て税別です。
- コンサルティング契約をご締結頂いている企業様：上記費用の80%。

留意事項

- 中国の化粧品製品申請で要求される「安全性評価報告書」は、化粧品安全性評価技術ガイドラインに定められた要件を満たす安全評価者が作成し、署名します。この際、一般的に外部の安全評価者であれば、「評価書作成・署名」の費用が発生しますが、評価者によっては、配合成分の安全性根拠資料となる文献の提供等の費用が含まれている場合があるため、**評価者に確認をすることをお勧めします。**
- WWIPが提供する成分の安全性評価資料は、WWIPの中国における製品・原料等の申請実績、法規定の内容、中国の提携企業、提携試験機関等からの情報を総合的に判断し、根拠となると判断する資料です。そのため、WWIPが提供する資料が化粧品製品申請に伴う当局の審査において確実に認められることを保証するものではありません。審査の結果、WWIP提出資料が認められなかった場合、ご相談頂ければ無償にて追加資料の提出等の対応を致しますが、ご請求した費用についてご返金等の対応はできかねますのでご了承ください。
 - * 当局の審査を受ける前に「安全性評価報告書」を作成する安全評価者によりWWIP提出資料の有効性に疑義が呈された場合で、評価者の評価が妥当であるとWWIPが判断した場合も追加資料等の対応を行います。
- 納品は、「文献データ、もしくは文献データの抜粋」となります。対象文献を日本語、英語、中国語等に翻訳する場合は別途費用が発生します。
- 「安全性評価報告書」の完全版への移行は2024年5月1日より予定通り実行されることがほぼ確実と考えられますが、ハードルが高く、困難が伴うことが従前から中国国内でも指摘されており、当局が施行時期の猶予等の緩和措置や安全情報の提供など対応する可能性があります。

「薬事行政手続」における文献の複製について（著作権法第42条第2項 審査等の手続における複製等）

著作物は、次に掲げる手続のために必要と認められる場合には、その必要と認められる限度において、複製することができる。ただし、当該著作物の種類及び用途並びにその複製の部数及び態様に照らし著作権者の利益を不当に害することとなる場合は、この限りでない。

四 行政庁若しくは独立行政法人の行う薬事（医療機器（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（昭和三十五年法律第百四十五号）第二条第四項に規定する医療機器をいう。）及び再生医療等製品（同条第九項に規定する再生医療等製品をいう。）に関する事項を含む。以下この号において同じ。）に関する審査若しくは調査又は行政庁若しくは独立行政法人に対する薬事に関する報告に関する手続

- 薬事行政手続にに係る文献の複製について著作権法第42条第2項の解釈について文化庁の「改正法Q&A 問7」を以下に転載します（抜粋）
また、「薬事行政手続」においても、医薬品等の使用によってもたらされる国民の生命、健康への被害を未然に防止し、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保するため、審査等を迅速・的確に行うために、同様に、文献の複製を行えるようにする必要があります。
このため、今回の改正により、これらの手続のために必要な文献（行政庁に提出し、あるいは行政庁が提供する文献）の複製について、例外的に無許諾で行えることとされました。https://www.bunka.go.jp/seisaku/chosakuken/hokaisei/h18_hokaisei/qa_07.html

本件に関するお問い合わせ
株式会社ワールドワイド・アイピー・コンサルティングジャパン

東京都文京区春日2丁目24番11号

☎ 03-6206-1723

official@wwip.co.jp

