

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices

補助事業課題名： (日本語) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究  
(英語) Study on the development of test procedures and setting of standards for impurities and ingredients in cosmetics and quasi-drugs

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 五十嵐良明  
所属 役職 氏名： (英語) Yoshiaki Ikarashi, Head, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 化粧品及び医薬部外品原料規格試験法に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on standard test methods for cosmetics and quasi-drugs ingredients

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 五十嵐良明  
所属 役職 氏名： (英語) Yoshiaki Ikarashi, Head, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

日本、米国、欧州連合、カナダ、ブラジルの規制当局は産業界とともに化粧品規制協力国際会議 (ICCR) を設立して化粧品に関する種々の課題を議論している。ICCR のトピックスの一つとして、微量不純物の含有限度量の規定があげられている。その議論のためには、各物質について詳細な曝露評価に基づくリスク評価が必要であり、公的試験法による信頼性のある実態調査データが求められる。しかし、具体的に標準化されている試験法はごくわずかであり、最新の技術や知見に基づいた試験法の確立が望まれている。

ジエタノールアミン (DEA) は、さまざまな化粧品の pH 調整剤として使用されているトリエタノー

ルアミンや DEA 付加界面活性剤等の不純物として含まれる可能性があり、ヒトに対する発がん性が疑われていることから、世界各国で規制されている。化粧品中 DEA の試験法は ISO テクニカルレポートで GC を用いる試験法があるが、ピーク形状が悪く検出感度も低い。そこで、アミン誘導体化試薬を DEA と反応させ、蛍光検出器付き HPLC を用いて選択的にかつ高感度で定量する方法を開発した。DEA の抽出溶媒、反応試薬の濃度、誘導体時間について検討し、それぞれ適切な条件を設定した。HPLC カラムには ODS を用い、移動相はアセトニトリル・水混液を用いた。検量線の濃度範囲及び検出下限濃度も決定した。本法は欧州等での原料もしくは製品中の含有限量を超えているかどうかの判断には十分な感度を有することがわかった。

化粧品の安全性確保の上で有害元素は重要な試験項目である。近年は重金属総量から金属を個別に定量するようになっており、比色法に代わる多元素一斉機器分析が求められている。そこで、ICP を用いた分析法の確立を行う。測定対象金属は鉛、カドミウム等とし、水銀は別の方法で測定する。化粧品試料を溶液にするためマイクロ波分解することとし、最適な処理条件を設定した。検出限界の点から試料中の不純物レベルを定量するには ICP-MS を用いるのが適当と判断した。添加回収試験を実施したところアンチモンについては回収率が高く、さらに検討が必要であった。水銀は、専用分析機器を用いる方法を検討し、試料中 ppb レベルまで分析できることがわかった。

残留溶媒は、化粧品や医薬部外品原料や製品の製造工程で使われる揮発性有機化合物である。化粧品の安全性のために管理が求められる。日本薬局方に記載される溶媒のための GC-MS の測定条件を化粧品中の有機溶媒の定量に使えるか検討した。

2016 年から家庭用品規制法において、還元反応によって特定芳香族アミン類を生成するアゾ化合物を含む染料について規制が実施されている。化粧品にはさまざまな色素が使用されており、そうした色素の中には特定芳香族アミン類を生成する可能性があるものも含まれていると推測される。本年度は、レーキ色素を除く法定色素 83 種類についてその化学構造を詳細に解析し、特定芳香族アミンを生成する恐れのある色素を抽出した。このうち 10 種について、家庭用品規制法における試験法を適用し、還元処理して生成の有無を調べたところ、すべてが特定芳香族アミンを生成することがわかった。

The International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) is a voluntary international group of cosmetics regulatory authorities from Brazil, Canada, the European Union, Japan, and the United States. The ICCR works to address various common issues concerning the safety and regulation of cosmetics, in collaboration with the relevant cosmetics industry trade associations. One of the topics addressed by the ICCR is the recommendation of acceptable levels of unwanted trace elements (impurities). Prior to recommendation being made, a risk assessment based on detailed exposure assessments for each substance is required. Reliable analytical data on the identity and concentration of impurities is essential for the risk assessment, and the establishment of a new test method based on the latest technology and knowledge is highly desirable.

Diethanolamine (DEA) may be included as an impurity in DEA-added surfactants and triethanolamine, both of which are used as pH-adjusting agents for various cosmetics. DEA is suspected of being carcinogenic to humans and is regulated in many countries. The ISO technical report describes an analytical method for the determination of DEA in cosmetics by GC-MS; however, this method presents a number of difficulties, such as peak tailing and low sensitivity. Herein, we developed a highly sensitive and selective HPLC method that included the optimization of test parameters and derivatization conditions, including the reaction solvent and reagent concentration. For the separation of DEA from other ingredients, an ODS column and acetonitrile-water mixture as the mobile phase were used, and a satisfactory calibration curve for the DEA-derivative was

obtained. This method has sufficient sensitivity to monitor the permissible levels of DEA residues in both the raw materials and products available on the European market.

The detection of heavy metals is an important issue to ensure the safety of cosmetics. Previously, the total amount of heavy metals present in a cosmetic was measured using a colorimetric method, but now, a multi-element screening methodology is required to analyze each metal separately. We established an analytical method for lead, cadmium, etc. (but not mercury), using ICP-MS, and examined the appropriate microwave-assisted digestion conditions required to yield a suitable test solution from a cosmetic sample. The recovery rate for antimony was found to be too high in the recovery test using a multi-element standard solution. Mercury concentration of solid samples could be analyzed to the parts per billion (ppb) level using a mercury-dedicated analytical equipment.

Residual solvents in cosmetics are defined as the organic volatile chemicals that were used in the manufacture or preparation of cosmetic products and their raw materials. These solvents need to be removed to lower levels than those required for the safety assurance and quality control of their products. Consequently, GC-MS analytical conditions for those solvents specified by the Japanese Pharmacopeia were investigated for the determination of organic volatile chemicals in cosmetics.

Since 2016, the “Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances” has regulated the use of dyes containing azo compounds that can produce carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) through reductive decomposition. Although many coal tar colors are approved for use in cosmetics, some of these are presumed to contain PAA-producing azo compounds. The chemical structures of 82 coal tar colors used in cosmetics, except rake dye, were first analyzed in detail. Subsequently, 10 azo dyes were chosen and then examined for the production of certain PAAs by applying the test method designated in the “Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances.” It was found that all 10 selected dyes produced these PAAs by reductive decomposition.

### Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ジェタノールアミンの GC-MS 分析法の妥当性評価, ポスター, 河上強志, 宮澤法政, 小濱とも子, 五十嵐良明, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会, 2016/11/17, 国内.
2. ジェタノールアミンの GC-MS 分析, ポスター, 五十嵐良明, 河上強志, 小濱とも子, 宮澤法政, 久世哲也, 武知めぐみ, 林正人, 安田純子, 高野勝弘, 小島尚, 坂口洋, 藤井まき子, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/27, 国内.
3. 化粧品の薬機法上の位置づけと役割, 口頭, 五十嵐良明, 日本薬学会第 137 年会シンポジウム, 2017/3/26, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み：なし

(4) 特許出願：なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices

補助事業課題名： (日本語) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究  
(英語) Study on the development of test procedures and setting of standards for impurities and ingredients in cosmetics and quasi-drugs

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 秋山卓美  
所属 役職 氏名： (英語) Takumi Akiyama, Section Chief, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 化粧品中に含有される微量不純物の分析法に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on test methods and surveys for impurities in cosmetics

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長 秋山卓美  
所属 役職 氏名： (英語) Takumi Akiyama, Section Chief, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

#### II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 五十嵐良明 総括研究報告を参照。

#### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌0件、国際誌0件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み：なし
- (4) 特許出願：なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices

補助事業課題名： (日本語) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究  
(英語) Study on development of test procedures and setting of standards for impurities and ingredients of cosmetics and quasi-drugs

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 河上強志  
所属 役職 氏名： (英語) Tsuyoshi Kawakami, Section Chief, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 化粧品に使用される法定色素に由来する特定芳香族アミン類の分析に関する研究

分担課題名： (英語) Study on analysis of certain aromatic amines originated from legal colorants used for cosmetics

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長 河上強志  
所属 役職 氏名： (英語) Tsuyoshi Kawakami, Section Chief, Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences

#### II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長 五十嵐良明 総括研究報告を参照。

#### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌0件、国際誌0件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み：なし
- (4) 特許出願：なし