

はじめに

1969(昭和44)年にWHOから医薬品GMPが世界中に向けて提唱された直後、TGA(当時の米国化粧品工業会)から「ニューヨークで販売されている化粧品の26%に微生物汚染がある」との衝撃的な報告があった。その後日本では、1973(昭和48)年に厚生省から日本の化粧品業界に対してアイ化粧品についての行政指導が行われ、化粧品の微生物汚染防止と防腐設計、保存効力試験法などの微生物対策が注目されはじめた。

しかし、当時は微生物対策等に関する技術指導書もなく、海外の文献を頼りに手探りで微生物対策を行うしかなかった。その後も化粧品分野の微生物対策については、化粧品メーカー各社が地道な研究によって対応してきた。現在、防腐設計、製造工程管理から出荷検査、クレーム対策までをまとめた技術指導書は望まれてはいても存在しない状況である。

本書は、この分野に1969年から携わってきた筆者が、これまでに得た多くの知見をまとめた微生物対策についての技術指導書である。重要事項の解説に加えて、研究者から寄せられた181の疑問にも答える「Q&A集」の形式をとっており(第7章を除く)、保存効力試験に関わる微生物担当者だけでなく、製品処方を設計する化粧品技術者にも役立つ「化粧品微生物対策のバイブル」になってくれるものと期待している。

第1章から第8章を通じて、化粧品の防腐設計のために重要な「防腐剤の挙動」について、また基礎化粧品・粉末化粧品類の保存効力試験について、さらに製造工程での微生物一次汚染対策や製品出荷前の特定菌検査、製品クレームが起きた場合の対応方法についても詳しく解説した。一般の微生物の専門書籍に書かれているような事柄に加えて、微生物を扱うときの基本操作(釣菌方法、菌分散液の調製法、培地調製法、MIC測定法等)などについて筆者が実際に経験した事例を踏まえて解説しているのが特徴である。その他国際的な課題であるISO/TC217なども実務的な面からの解説を試みた。

化粧品微生物に携わる多くの研究者にとって、本書が少しでもお役に立てば幸いである。

2019年5月

浅賀良雄

化粧品の防腐技術

はじめに～防腐剤の選択、最適な防腐力の設計に向けて～

化粧品の防腐設計、製造管理、製品検査は、化粧品の性状や構成成分の違いを考慮して、それぞれに適した方法で実施しなければならない。化粧品のカテゴリーを考慮して、水を含んだスキンケア製品、活性剤の水溶液である洗浄料、水を含まないか含んでいても少量の粉末製品などに分けて、防腐剤の最適な選択方法を考えなければならない。

化粧品の最適な防腐設計のためには、以下のような既知情報の理解と、技術の習得が必須である。

1. 配合した防腐剤が製品の中でどのような挙動を示すのかを理解する
2. 配合した防腐剤の効果を正確に判断するために、再現性の良い保存効力試験操作を習得する
3. 防腐力の客観的評価基準を自分で持つ
4. その製品にとって最適な防腐剤を選択するために、配合成分の性質を加味した解析技術を用いる
5. パラベンフリー、防腐剤フリー商品の開発の可能性は、パラベンの働きの理解にかかっている

最初に、製品中での防腐剤の挙動について考えてみたい。まず、防腐剤として化粧品に最も汎用されているパラベンについて既にわかっている挙動を理解しよう。既に解明されている事実すら理解しないで前に進むことは、結局遠回りになってしまう。パラベン以外の防腐剤の挙動は、パラベンと比較することで理解しやすくなる。また、使用する防腐剤の製品中での挙動がわかれば、配合量を減らせることにもつながる。

防腐剤との相乗効果がある化粧品原料もあるので、それにも注目したい。逆に**防腐剤の効果を阻害する化粧品原料**もあるので、こちらも無視できない。それらの情報を総合的にまとめることができれば、化粧品ごとに適した防腐剤が見つけやすくなる。また、パラベンフリー、防腐剤フリー製品の開発の可能性も診断できるようになる。

1 化粧品になぜ防腐剤を入れるのか

本来、防腐剤はお客様が使用している間に起こる汚染(二次汚染)から化粧品を守るために配合されている。工場で製造する時に起こる一次汚染の防止対策としてや環境汚染菌の殺菌を期待して配合してはならない。なぜなら、一次汚染菌と二次汚染菌では、菌種も菌数もまたその抵抗性も異なるからである。一次汚染菌はグラム陰性(GN)細菌が中心で、二次汚染菌は使用時に手指から侵入してくる雑菌や食品由来の酵母などが中心となる。化粧品に配合する防腐剤の選択ミスや配合量の間違いを避けるため、配合する防腐剤の挙動を正確につかんで最少必要量を配合する努力を惜しんではならない。

2 化粧品の防腐技術についてわかっていること

現状の化粧品業界全体の防腐技術を見てみると、既知の一般的な防腐技術でさえ十分に理解され使われているようには見えない。各社とも自社内の技術をかえりみた場合、業界の一般的に理解されている技術と比較してどのレベルにあるかわかるであろうか。決まった尺度があるわけでもないので比較するのは難しいかもしれない。もちろん、化粧品業界で誰もわからないような未解明現象もまだまだあるが、少なくとも業界での既知情報、既知技術は理解して日々の防腐設計業務に生かして行ってほしい。

(1) 理解しておくべき防腐剤の既知情報

既知情報には以下のようなものがあり、ほとんどの企業が理解している。

- 1) 化粧品に使用できる防腐剤は法律で決められている。代表的なものを表1-1に示す。

当然だが無制限ではなくて配合上限量や配合できる化粧品の制限もある。

- 2) 配合した防腐剤の強さの目安は第17改正日本薬局方(参考情報・保存効力試験)に記載されているが、これはかなり甘い基準であり、この基準を遵守しても変質クレームを抑えることはできない。したがって、自社の製品を市場で守るためには独自の判断規準で防腐力を保証する必要がある。

一方、それ以外の既知情報がどれだけ理解されて活用されているだろうか。

- 3) 自分たちが決めて化粧品に配合した防腐剤がその中でどのような挙動

表1-1 許可されている主な防腐剤

許可されている主な防腐剤リスト (配合許可上限量が多い順番に並べ変えた)

全化粧品に規制がある主な防腐剤		粘膜以外に使用するもので、 洗い流さない場合の主な防腐剤	
防腐剤名	上限量	防腐剤名	上限量
安息香酸塩類	1%	オルトフェニルフェノール	0.30%
サリチル酸塩類	1%	クロロフェネシン	0.30%
パラオキシ安息香酸エステル、 そのNa塩	1%	トリクロロカルバニリド	0.30%
フェノキシエタノール	1%	イソプロピルメチルフェノール	0.10%
クロロクレゾール	0.50%	ポリアミノプロピルビグアナイド	0.10%
ソルビン酸およびその塩	0.50%	ヒノキチオール	0.10%
デヒドロ酢酸およびその塩	0.50%	チモール	0.05%
安息香酸	0.20%	グルコン酸クロルヘキシジン	0.05%
サリチル酸	0.20%	塩化ベンザルコニウム	0.05%
クロロブタノール	0.10%	プチルカルバミン酸ヨウ化プロピ ニル	0.02%
フェノール	0.10%	メチルイソチアゾリノン	0.01%

(溶解・分配)をしているのかをどの程度わかって配合しているだろうか。さらにそれを基本的な防腐技術としていろいろな製品で生かしている企業はどれだけあるのだろうか。

- 4) 実際に、どの化粧品にどの防腐剤をどれだけの量入れれば正しい防腐ができるか「正解」というものはない。ちょうど良い量を配合できても、やや多めに配合しても、あるいはかなり多めに配合しても化粧品は出来上がってしまう。その結果、その製品が市場に出て微生物汚染を起こしてしまうか、反対に皮膚刺激を起こしてしまうか懸念はあるわけだが、各社の判断基準はまちまちである。中には防腐剤の適正な使用法自体を間違えている製品もある。パラベンが加水分解してしまうpH7以上の製品にパラベンを配合している例がそれに当たる。
- 5) 化粧品に防腐剤を入れないと普通は腐敗してしまうが多めに配合すれば刺激につながる可能性が高くなるため、製品中の防腐剤の挙動を理解することが「防腐の技術の第一歩」ということになる。現実には市販されている化粧品の中に最も多く配合されているのは、水への溶解性と

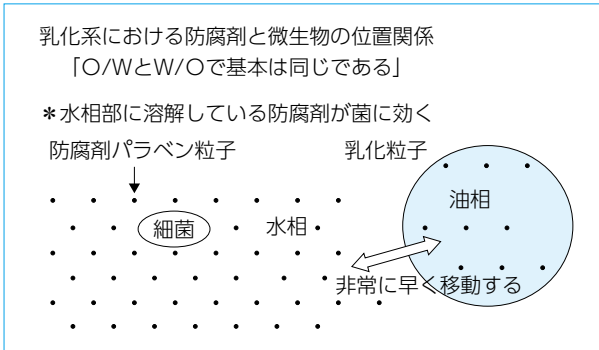


図 1-1 防腐剤(パラベンの挙動)と微生物とのモデル図

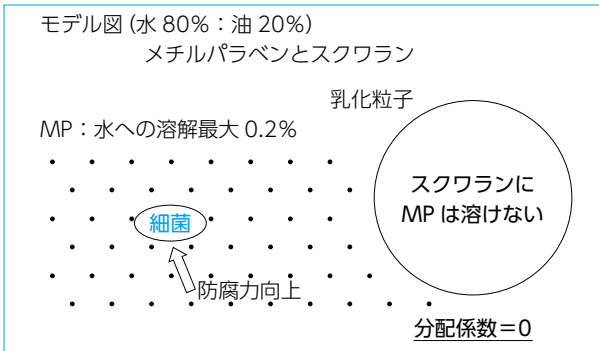


図 1-2 スクワランとパラベンの挙動(溶解)

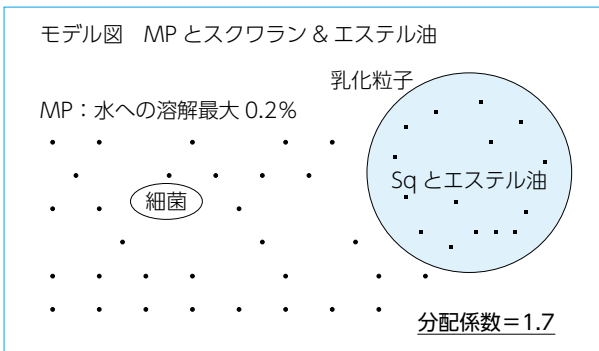


図 1-3 混合油とパラベンの挙動(溶解・分配)

● 保湿剤と防腐力に関する質問 ●

Q1

エタノールの防腐効果と試験省略の可能性について聞きたい。保存効力試験そのものを行わなくてもいい場合、「エタノールが〇%入っているから」という理由はあり得るのか。あるのなら具体的な例示及び根拠を教えてください。

A1

水溶性成分全体の量に対しての濃度計算で25%以上配合されていれば省略可能。

防腐力に限って言えば推奨できる文献はないが、実際に試験した結果では「エタノールが〇%入っているから」というのではなく、水溶性成分全体の量に対しての濃度計算で25%以上配合されていれば防腐剤がなくても十分な防腐力を示し、防腐試験は不要となる。

例えば、油20%、水55%、グリセリン5%、エタノール20%の場合、油を除いた水溶性成分80%に対してエタノール20%は濃度で25%に相当するため試験は不要である。エタノール以外の他の有効成分(BGなど二価ポリオール)が含まれるとさらに防腐効果は上がるので、エタノールが20%以下でも問題ない製品もあり得る。すなわち、固形成分が多く配合され水に溶ける成分が減ればエタノール濃度計算値が上がり防腐効果が高まるためである。

このような組み合わせは無限であり、全ての組み合わせに対して「試験省略でいいか、試験するべきか」を決めることは不可能である。各社が自社製品で分けを行うべきである。

Q2

1,3-ブチレングリコール(BG)は水分活性を下げるから防腐効果があると思っていたが、1,3-BG自体も菌に作用するのか。

A2

1,3-BGは7%以上配合で大腸菌を抑制し、30%以上配合で水分活性を下げて菌を抑制する。

1960年代の文献にプロピレングリコール(PG)がグラム陰性

(GN)細菌に効果を示したとの報告があり、それより炭素数が1つ多い1,3-BGはより効果があることがわかっている。

●文献 Prickett.P.S., J.Pharm.Sci., 50.316. (1961)

Woodford.R.et al., Am.Cosmet.Perf., 87.2.53. (1972)

PG、BGなどの水酸基(-OH基)が2つ付いている二価ポリオール類は、その水相での濃度が10%~7%程度で大腸菌などのGN細菌に特異的に抑制効果ないし死滅効果が確認されている。しかしグラム陽性菌、真菌には効果を示さない。構造式でいうと炭素数3のPGは10%以上で、炭素数4のBGは7%以上で、炭素数5のペンチレングリコールは5%以上で、というように炭素数が長くなるにつれて低い濃度でGN細菌に対する抑制効果が増す。

この二価ポリオール類の抑制効果をいかに化粧品に活用できるかが重要となる。

この情報は近年の日本防菌防黴学会誌やフレグランスジャーナル誌などに何度も紹介されている。

一方、BG、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコールなど多くの保湿剤は水酸基の数や炭素数に関係なく全て水分活性(A_w)を下げる作用があり、多量配合すればするほど微生物の増殖抑制効果を示すことがわかっている。水分活性は、水分子を結合する物質が多量に溶けることで水蒸気圧が下がり微生物が水を利用できなくなることを利用した、菌を抑制する作用であり食品の保存技術として古くから研究されている。水分活性0.94以下で緑膿菌を、0.90以下で多くのGN細菌を、0.8以下で酵母を、0.7以下で黄色ブドウ球菌を抑制できるように、乾燥に強い菌も抑制できる。

Q₃

1,3-BGに代表されるような保湿剤によって、なぜパラベン類の水層への溶解が促進され、相乗効果が発揮されるのか。その原理について知りたい。

A₃

パラベンは両親媒性物質で2つの水酸基を有するポリオール類と相溶性が高いと推測できる。

パラ벤はアルキル基と1つの水酸基を持つ分子で、両親媒性物