

審査報告書

平成 19 年 9 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬部外品に係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エクセランス クリーム ノワール

[申 請 者 名] 日本ロレアル株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 30 日

[剤型・含量] 染毛剤（クリーム）

(有効成分)

塩酸ヒドロキシプロピルビス（N-ヒドロキシ エチル-p-フェニレンジアミン）	■ w/w%
メタアミノフェノール	■ w/w%
塩酸 2,4-ジアミノフェノキシエタノール	■ w/w%
硫酸パラメチルアミノフェノール	■ w/w%
トルエン-2,5-ジアミン	■ w/w%
レゾルシン	■ w/w%

[申 請 区 分] 医薬部外品区分 1

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 9 月 4 日

[販 売 名] エクセランス クリーム ノワール

[申 請 者 名] 日本ロレアル株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 30 日

[剤型・含量] 染毛剤（クリーム）

（有効成分）

塩酸ヒドロキシプロピルビス（N-ヒドロキシ エチル-p-フェニレンジアミン）	■ w/w%
メタアミノフェノール	■ w/w%
塩酸 2,4-ジアミノフェノキシエタノール	■ w/w%
硫酸パラメチルアミノフェノール	■ w/w%
トルエン-2,5-ジアミン	■ w/w%
レゾルシン	■ w/w%

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで医薬部外品として承認して差し支えないと判断した。なお、承認後、少なくとも 2 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。

[効能・効果] 染毛

[用法・用量] 本品と酸化剤（過酸化水素 6 w/w%以下含有）とを約 1:1～2 の比率で混合し、頭髮に塗布する。20～50 分後、洗浄する。

1 人 1 回分の使用量：30～70g

審査報告

平成 19 年 9 月 4 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 エクセランス クリーム ノワール

〔申 請 者 名〕 日本ロレアル株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 5 月 30 日

〔剤型・含量〕 染毛剤（クリーム）

（有効成分）

塩酸ヒドロキシプロピルビス（N・ヒドロキシ エチル・p-フェニレンジアミン）	■	w/w%
メタアミノフェノール	■	w/w%
塩酸 2,4-ジアミノフェノキシエタノール	■	w/w%
硫酸パラメチルアミノフェノール	■	w/w%
トルエン-2,5-ジアミン	■	w/w%
レゾルシン	■	w/w%

〔申請時の効能・効果〕 染毛

〔申請時の用法・用量〕 本品と酸化剤（過酸化水素 6 w/w%以下含有）とを約 1:1～2 の比率で混合し、頭髮に塗布する。20～50 分後、洗浄する。

1 人 1 回分の使用量：30～70g

2. 提出された資料の概要及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本品目については、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査を行った。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 起原又は発見の経緯

塩酸ヒドロキシプロピルビス（N・ヒドロキシエチル・p-フェニレンジアミン）（以下、「本成分」という。）はフランスのロレアル社が開発した酸化染毛剤の有効成分である。本成分は、既承認の染毛剤の有効成分であるパラフェニレンジアミンを基本骨格とする誘導体の中から、灰色がかった色調を与える染毛成分として開発された。

(2) 外国における使用状況

米国では、19[]年[]月に米国化粧品工業会(CTFA:The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association)が定める化粧品成分の国際的表示名称(INCI 名:International Nomenclature for Cosmetic Ingredients)に Hydroxypropyl bis(N-hydroxyethyl-p-phenylenediamine) HCl として登録されている。EU においては染毛剤は化粧品に分類されており、本成分は、2002 年 4 月に欧州の化粧品指令 (Council Directive 76/768/EEC) に「製品への最大配合量 3 %、酸化剤と混合した後の使用時最大濃度 1.5 %」と記載されている。本成分を []～[]%配合した製品が、フランスのロレアル社により 1995 年に欧州で発売を開始し、現在では欧州各国の他、北米、南米、アジアなどで販売されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本成分の化学構造は、[]、[]、[]、[]により確認されている。本成分の規格及び試験方法には、含量規格、性状、確認試験 ([]、[]、[])、[] ([]、[]、[])、[]、[]、定量法 ([]) が、本剤の規格及び試験方法には、性状、確認試験 ([]: [])、[]、[]、[]が設定されている。

機構は、[]、[]等の規定内容に未整備のものが見受けられたことから申請者に対し整備を指示した。再提出された規定内容は実測値に即し適切に設定されたものであり妥当なものとなった。

ハ. 安定性に関する資料

本成分の安定性については、苛酷試験(熱: []～[]℃・[]カ月間、光: []Wh/m²+ []Lux・hr・[]日間、湿度: []%RH・[]日間)が実施された結果、pH []～[]及び温度 []℃以上に含量低下が認められた。加速試験(40℃・75%RH・6 カ月間)及び長期保存試験(25℃、60%RH・3 年間)が実施され、3 年間安定であると判断されている。

機構は、長期保存試験において []カ月目以降及び加速試験において []カ月目以降に含量が規格値以下に低下していることについて申請者に説明を求めた。申請者は、試料を測定前に乾燥しなかったことから水分が含まれていたためであり、測定値に水分量を補正すればいずれも規格値内に収まるものであると回答した。また、併せて安定性試験に使用された本成分の保存サンプルを用い乾燥工程を加えて定量した結果が提出された。

機構は、水分量を補正した値が規格値内であること、また、改めて提出された定量試験の結果についてもいずれも規格値内であったことから、この回答を了承した。

ニ. 毒性に関する資料

(本成分の安全性について)

(1) 単回投与毒性

① 単回経口投与毒性

ラット単回経口投与毒性試験（雄：2,000mg/kg、雌：1,100、1,600、2,000、2,600mg/kg）が実施された結果、1,100 及び 1,600mg/kg 群では死亡はなく、2,000mg/kg 群の雄 3 例、雌 2 例が死亡、2,600mg/kg 群では 5 例中 4 例が死亡した。雄については 2,000mg/kg 以外の用量についての試験は行われていない。その他 2,600mg/kg 群で自発運動の低下が投与 4～6 日後まで、鎮静、立毛、呼吸困難が 3 日後まで観察された。1,100 及び 1,600mg/kg 群ではこれらの一般状態の変化は投与当日のみで以後は消退した。体重増加、剖検時の肉眼所見では異常は全群とも観察されなかった。雌の概略の致死量は 2,000mg/kg、雄についても同程度であると推定されている。

② 単回経皮投与毒性

ラット単回経皮投与毒性試験（雌雄：各 2,000mg/kg）が実施された結果、雌 1 例の投与後 4～6 時間後に自発運動の低下が観察された他異常所見はなく、死亡例も観察されなかった。概略の致死量は 2,000mg/kg を超えると判断されている。

(2) 反復投与毒性

ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（25、100 及び 400 mg/kg/日）が実施された。その結果、25 mg/kg/日群（第 78 日）、100 mg/kg/日群（第 90 日）及び 400 mg/kg/日群（第 91 日）の各群で、それぞれ雄 1 例が死亡した。肉眼所見及び病理組織学的検査の結果から、死因はいずれも投与処置のミスによる本成分の誤嚥による急性吸引性肺炎と判断されている。一般状態の観察で本成分の投与に起因すると考えられた異常として、喘鳴、流涎、吐出及び代謝産物の染色作用によると考えられる尿・糞・尾の着色が観察されている。これらの異常は 100 及び 400 mg/kg/日群で見られたが、25 mg/kg/日群では観察されなかった。眼科学的検査で 400 mg/kg/日群の雌 1 例に軽度（左眼）及び中等度（右眼）の水晶体の混濁が認められた。1 例ではあるが、他の群及びバックグラウンドデータでは認められていない症状であるため、本成分投与との関係は否定されていない。25 mg/kg/日群の雄 1 例で両眼の角膜の一部に混濁が見られたが、高用量群には観察されず、また、自然発生することが知られていることから本成分投与との関連はないと判断されている。病理組織学的検査では、ごく軽度～軽度の褐色色素の蓄積が、100mg/kg/日群と 400 mg/kg/日群の動物の腎、消化管、肝、腸間膜リンパ節で観察された。褐色色素の蓄積は本成分の持つ染色作用に基づくと考えられている。400 mg/kg/日群で雄 6 / 10 例に認められたごく軽度～中等度の腎尿管の好塩基性増加は、その多くが両側性で、本成分投与と関係があると考えら

れている。また、ごく軽度～中等度の慢性吸引性肺炎の病理所見が、25 mg/kg/日群の雌 1 例、100 mg/kg/日群の雄 5 例と雌 6 例及び 400 mg/kg/日群の雌雄各 5 例が認められたが、100 mg/kg/日群及び 400 mg/kg/日群で流涎、吐出、喘鳴の所見が観察されていること、投与中に本成分の液性（pH■■～■■）等による刺激のため動物に忌避行動が観察されたことから、これらの肺炎は投与液が逆流し誤嚥したことによる局所的な影響と判断されている。本試験における最小投与群である 25mg/kg/日群の雌 1 例にも慢性吸引性肺炎が観察されたが、無毒性量は 25mg/kg/日を近似値として差し支えないと判断されている。

本試験において、本成分の局所的な影響によると判断されている慢性吸引性肺炎が多数例観察されたことから、機構は専門協議における専門委員の意見を踏まえ、これらの肺炎の発生が試験結果に影響を及ぼしていないか確認するため、申請者に、肺炎発症例を除外して評価した場合と除外せずに評価した場合に差異はないか検討を求めた。申請者から、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、腎重量、病理組織学的検査について評価を行い両者間に特に相違はなかったという結果が提出された。機構は、これらの結果から肺炎の発症が全身的な影響を及ぼしていないと考えられることから、本成分の毒性学的評価に影響を及ぼす程度のものではないと判断した。

また、機構は、本試験における最小投与群である 25mg/kg/日群の雌 1 例に慢性吸引性肺炎が発生しているが、無毒性量を 25mg/kg/日を近似値として差し支えないと判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、慢性吸引性肺炎が、吸引された本成分による局所的な病変であると判断し得ること、本試験において、肺が本成分の全身毒性の標的器官であることを示すような変化は認められていないこと、全身毒性に基づくと考えられた変化は、100 及び 400 mg/kg/日群の雌の血漿クレアチニン値の上昇と尿素窒素値の上昇及び 400 mg/kg/日群の雄の腎尿細管の好塩基性増加であること、腎尿細管の好塩基性増加は他群の雄ではほとんどが片側性で grade 1（1 例のみ grade 2）であるのに対して、400 mg/kg/日群の雄では両側性であり増加が見られたこと（6 例中 4 例で grade が 2 又は 3）から、全身毒性の標的器官は腎と考えられ、25 mg/kg/日群では腎毒性を示唆する変化は認められなかったことから、安全係数の算出には、無毒性量を 25 mg/kg/日を近似値として用いて差し支えないと判断したと回答した。

機構は、この回答を妥当と判断し了承した。

(3) 生殖発生毒性

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（50、200 及び 800 mg/kg/日）が実施された。800 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 9 日から頭部屈曲、妊娠 10 日には自発運動が困難になったため妊娠 10 日に切迫屠殺しているが、これらの症状は他の動物には観察されなかったことから、被験物質投与との関連性はないと考えられている。その他、本成分に関連する毒性学的に意義のある所見は観察されなかったとし、本試験条件下における母体毒性及び胚・胎児の発育に関する無毒性量は 800 mg/kg/日と判断されている。

機構は、生殖発生毒性について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験のみで十分に評価できると判断した理由を申請者に求めた。

申請者は、本成分の経皮吸収率は 0.5～0.7%と低値であること、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄の生殖器官には、生殖・発生系に対する副作用を示唆する異常所見は、肉眼観察においても病理組織学的検査においても認められなかったことから、本成分を経皮適用した場合、ヒトに対し生殖発生毒性を引き起こす可能性は低いと考えられること、また、胚・胎児発生に関する試験を行い、本成分の最高用量である 800 mg/kg/日でも毒性を示さなかったことから、本試験のみでも生殖発生毒性に対する安全性は十分に評価できると回答した。

機構は、この回答を妥当と判断し了承した。

(4) 抗原性

① 感作性

モルモットによる Maximization 法（惹起：■%水溶液）、Buehler 法（惹起：■%及び■%水溶液）が実施された。Maximization 法の結果、惹起後 24 時間には 60 % (6/10 例)、48 時間後には 50 % (5/10 例) に非常に軽度の紅斑（スコア 1）を認めた。48 時間後には皮膚乾燥も見られ、これらは本成分の感作性に基づく反応と考えたが、浮腫は見られなかったことから、本試験条件下では、本成分は軽度の感作性を有すると判断されている。

モルモットによる Buehler 法の結果、本成分適用部位のいずれにも皮膚反応を認めなかったことから、本成分は本試験条件下では感作性はないと判断されている。

② 光感作性

モルモットによる光感作性試験が、Buehler 法に類似した方法（惹起：■%水溶液）により実施された。惹起後に本成分光照射群で観察された皮膚反応はスコア 0.5（疑わしい紅斑）又は 1（軽度な紅斑）であり、光対照群、本成分投与群及び溶媒対照光照射群での反応と同程度であったことから、本成分は本試験条件下では、光感作性はないと判断されている。

(5) 遺伝毒性

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として小核試験 (マウス、ラット)、*in vivo/in vitro* 試験として不定期 DNA 合成試験が実施された。*in vitro* 染色体異常試験は陽性であったが、*in vivo* 試験として実施された小核試験 (マウス、ラット) においては染色体異常誘発性が認められなかった。また、不定期 DNA 合成試験の結果も陰性であった。これらの結果から、本成分の遺伝毒性はないと判断されている。

(6) がん原性

遺伝毒性試験において本成分の遺伝毒性は認められなかったこと及び 13 週間反復経口毒性試験においてもがん原性を疑わせる病理組織学的変化は認められなかったことから、がん原性試験は省略されている。

(7) 局所刺激性

① 皮膚一次刺激性

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (本成分 ■% 水溶液) が実施された結果、1 例に適用 1 時間後から 72 時間後までスコア 1 (非常に軽度の紅斑) 又は 2 (はっきりした紅斑) の紅斑が (平均スコア : 1.7)、他の 1 例では 1 時間後にスコア 2 及び 24 時間後にスコア 1 の紅斑が認められた (平均スコア : 0.3)。他の 1 例には皮膚反応を認めなかった。また、紅斑以外の皮膚反応は観察されなかった。以上の結果から、本成分 ■% の皮膚一次刺激性は軽度であると判断されている。

② 連続皮膚刺激性

モルモットにおける連続皮膚刺激性試験 (本成分 ■% 水溶液) が、14 日間連続して塗布する方法で実施された。その結果、本成分適用部位にスコア 1 (非常に軽度の紅斑) の紅斑が第 9 日以降に、第 3 日又は第 4 日以降全動物で適用部位の皮膚に薄黒い着色が観察された。このために、極めて軽度の紅斑が生じていたとしても、それがマスクされている可能性が考えられたことから、紅斑についてのスコアの計算は行われていない。皮膚の乾燥が第 9 日に 5 例に観察された。浮腫は試験期間中生じなかった。これらの結果から、本試験条件下において本成分 ■% 水溶液の連続刺激性は非常に軽度であり、反復適用しても問題のない範囲であると判断されている。機構は、紅斑について刺激性スコアの計算ができなかった点については、皮膚一次刺激性試験の結果が軽度であったこと、本剤は染毛剤であり連続して使用されるものではないことを合わせて考慮し、特段の問題はないと判断した。

③ 眼刺激性

ウサギによる眼刺激性試験（本成分 ■ %水溶液・点眼）が Draize 法に準じて実施された結果、点眼後 1、24、48 及び 72 時間に行われた観察で角膜、虹彩及び結膜に対する刺激反応は認められず、本成分は濃度 ■ %では眼刺激性はないと判断されている。

(8) 光毒性

モルモットによる光毒性試験が、本成分 ■ %水溶液を適用後 1、6、24 時間後に皮膚反応を観察する方法で実施された。その結果、本成分に基づく毒性所見は観察されず、本成分の光毒性は陰性と判断されている。

(9) ヒトパッチ

① 本成分

本成分のヒト皮膚刺激性について、■ 及び ■ %水溶液を用い年齢 20 歳から 65 歳までの健康成人 44 例（男性 26 例、女性 18 例）を対象に左側上腕内側部に 24 時間閉塞貼布し、パッチ除去 1 時間及び 24 時間後の皮膚反応を観察する方法で実施された。被験者 1 例が試験 2 日目以降私的理由により来院しなかったため、解析対象から除外し 43 例について評価がなされた。パッチ除去 1 時間後に ■ %水溶液、■ %水溶液又は蒸留水を貼付した部位にわずかな紅斑(±)を各 1 例、それぞれ異なる被験者で認めた。■ %水溶液貼付部位には 24 時間後もまだわずかな紅斑(±)が観察されたが、パッチ除去後 4 日以内には消失している。■ %水溶液及び蒸留水を貼付した部位に現れた紅斑は 24 時間後には消失した。浮腫、丘疹などは認めなかった。これらの結果から、本成分は染毛剤の配合成分として使用される範囲において、ヒトに対する皮膚刺激性は問題のない範囲であると判断されている。

② 本剤

本剤のヒト皮膚刺激性について、本剤及び本剤より本成分を除いた製剤（製品対照）、本剤より有効成分をすべて除いた製剤（基剤対照）を被験物質として、(8)の①のヒトパッチ（本成分）と同時に実施された。被験物質を適用直前に酸化剤と等量混和し、各 ■ μ L を右側上腕内側部に ■ 分間 ■ 貼布し、パッチ除去 15 分及び 24 時間後の皮膚反応を観察する方法で実施された。被験者 1 例が試験 2 日目以降私的理由により来院しなかったため、解析対象から除外し 43 例について評価がなされた。

本剤貼付群の 1 例にパッチ除去 15 分後に明らかな紅斑(+)が観察されたが、この被験者には製品対照及び基剤対照貼付部位にも明らかな紅斑(+)が観察されている。この他、製品対照群にはパッチ除去 15 分後に明らかな紅斑(+)とわずかな紅斑(±)が各々 2 例、基剤対照群には、パッチ除去 15 分後に明らかな紅斑(+)とわずかな紅斑(±)が各々 1 例に観察された。観察された紅斑は、すべての被験者で 24 時間後には消失しており、

また、浮腫、丘疹等の所見は観察されなかった。本剤貼付群、製品対照群及び基剤対照群間で、紅斑の出現率、程度及び持続時間に関して差はなかった。これらの結果から、本剤のヒトに対する刺激性は、問題のない範囲であると判断されている。

機構は、貼付時間を 分間、適用方法を 貼布とした理由について申請者に説明を求めた。申請者は、実際に染毛剤が適用される時間と条件を考慮し、ロレアルのフランス本社が自社の基準として定めている条件であり、 分間は通常の処理時間である 30～50 分間の概ね ～ 倍を設定したものであると回答した。機構は、製剤の皮膚一次刺激性を観察するためには 24 時間の閉塞貼付が必要であり、当該試験の結果をもってヒトに対する刺激性はないと判断はできないが、本成分のヒトパッチ試験は常法で実施され刺激性は問題のない範囲と判断されていること、本剤の他の配合成分及びその配合量はすべて既承認の染毛剤の範囲内であることから、本剤のヒト皮膚刺激性については問題のない範囲であり、再試験の実施は必要ないと判断した。

(10) 吸収・分布・代謝・排泄

ラットによる経口投与及び経皮投与による吸収及び排泄試験が実施された。

① ラット単回経口投与による試験

ラット単回経口投与 (100mg/kg、雌雄各 12 例、9 例は血漿中濃度測定、3 例は尿・糞中濃度測定) における吸収・排泄試験が実施された。血漿中の本成分濃度は投与後速やかに上昇し、雄で 1 時間後、雌で 2 時間後に最高血漿中濃度を示し、その後濃度は急速に減少し、雄で 6 時間後以降、雌で 8 時間後以降には定量限界以下となった。血漿中濃度推移及び動態パラメーターに関して、雌雄間に顕著な差はなく、個体間差も小さかった。168 時間の総回収率は 95%以上で、その大部分は糞中から回収され、尿からの回収は 2.5～3.7%、ケージ洗浄液からの回収は 0.35～4.09%と少なかった。排泄は速やかで、24 時間以内にほぼ全量が糞尿中に排泄され、排泄に関しての雌雄間差及び個体間の差も小さかった。尿中総排泄量から、体内への吸収量は雄で 2.2～2.7%、雌で 3.3～4.0 %と推定されている。投与した本成分のほぼ全量が回収されたことから、臓器及び残骸中の本成分の定量は行われていない。

② ラット単回経皮投与による試験

ラット単回経皮投与 (体表面の約 10%の領域に本成分 25mg/kg を塗布、30 分後に洗浄除去、雌雄各 12 例、9 例は血漿中濃度測定、3 例は尿・糞中濃度測定) における吸収・排泄試験が実施された。血漿中濃度は、全動物で採血したすべての時点で定量限界以下であり、適用部位の皮膚を除く組織及び残骸の濃度も定量限界以下であった。尿・糞・ケージ洗浄液から回収された 168 時間累積放射能は適用量の約 0.5%で、全回収量の 94%以上は糞中から回収され、尿中からの回収は適用量の 0.015%以下、ケージ洗浄液からの回収は 0.02%以下と、いずれもごくわずかであった。適用部位の

皮膚からの回収は適用量の約 0.1 %と極めて少量であった。適用部位の保護に用いたガーゼ及び包帯と洗浄液からは、94～97%が回収された。排泄に関して性差は認められなかった。投与した本成分のほぼ全量が回収されたことから、臓器及び残骸中の本成分の定量は行われていない。被験物質を局所適用したときの吸収率は、尿中及び糞中総排泄量の合計から最低で 0.5%、尿中及び糞中総排泄量、ケージ洗浄液からの回収量及び皮膚適用部位からの回収量の合計から最高で 0.7%以下であると推定されている。

(11) 安全係数について

本成分の経皮投与での吸収率を ■■■ %として、本剤 1 製品を頭髮に適用した場合、ラットの反復経口投与毒性試験における無毒性量 (25mg/kg/日)、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量 (800mg/kg/日) の結果より安全係数が次の方法により算出されている。

- ・ 本剤 1 本中の本成分の配合量 : ■■■ mg
- ・ 本成分の頭皮への曝露量 : ■■■ mg×0.1=■■■ mg
(0.1 は染毛剤が頭皮に接触すると考えられる割合、EU 委員会の定める「染毛剤の安全係数決定のための一般的スキーム」に分配係数として示されている数値に基づく。)
- ・ 本成分の吸収量 (経皮吸収率を ■■■ %とした) : ■■■ mg×■■■ =0.81mg
- ・ 体重 50kg の場合、1kg 当たりの本成分の吸収量 : 0.81mg÷50kg=0.016mg/kg
- ・ ラットの反復経口投与毒性試験における無毒性量に対する安全係数は、
25÷0.016≒1,560 倍
- ・ ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量に対する安全係数は、
800÷0.016=50,000 倍

以上により、本成分の安全性は高く、染毛剤としてヒトの頭髮に適用した場合、健康に対するリスクは低いと判断されている。

機構は、吸収・排泄に関するラット単回経皮投与試験において、吸収率は 0.5 以上及び 0.7%以下の範囲と推定されているが、安全係数の算出に当たり経皮吸収率を ■■■ %とした根拠について申請者に説明を求めた。申請者は、経皮吸収率については推定で最高値と考えられる尿中、糞中、ケージ洗浄液及び適用部位の皮膚内からの回収率の合計から得たものを安全係数の算出に用いることとし、その正確な値は、雄 ■■■ %、雌 ■■■ %であったことから、これらの値に基づいて ■■■ %を用いたと回答した。機構は、この回答を了承した。

ホ. 効能又は効果に関する資料

(1) 効能又は効果を裏付ける基礎試験

① 染色効果試験

「染毛剤の有効性を評価するための試験方法のガイドライン」に基づき実施された。本剤中に配合している他の有効成分を除き、その量を精製水で置換したものを試料とした。試料を過酸化水素 ■ w/w %含有の酸化剤と ■ 対 ■ の比率で混合した液で、L0803 染色堅ろう度試験用添付白布の単一繊維布の毛を染色した。染色後の白布の色調を、目視により「■」を用いて判定した。染色後の色調は「■」であり、本成分による染色効果が確認されている。

② 染色堅ろう性試験

「染毛剤の有効性を評価するための試験方法のガイドライン」に基づき実施された。染色効果試験により染色した白布を用い、洗剤は 0.5 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液、温度設定は ■℃ とし、試験機器は、洗濯試験機とステンレス鋼球の代替として■と■を用い洗浄する方法で行われた。この処置によって、試験前に「■」であった検体の色調は「■」とわずかに変化した。本成分の特性である灰色がかった色調は十分に保たれており、染色は堅ろうであると判定されている。

(2) ヒトにおける使用成績

本剤のヒトにおける染毛効果を確認するため、白髪が認められる日本人女性 20 例（年齢 40～76 歳）を対象として試験が実施された。本剤を、酸化剤と ■ 対 ■ の割合で混合して頭髮に塗布、40 分後に洗浄して乾燥し、染毛前と染毛直後及び染毛前と染毛 3 週間後における毛髪の明度差、並びに染毛前、染毛直後と染毛 3 週間後の色調を比較する方法で実施された。その結果、白髪部分の明度差は、染毛前と染毛直後で ■、染毛前と染毛 3 週間後で ■、染毛直後と染毛 3 週間後の差は ■であった。この結果より、1 回の染毛で十分な染毛効果が得られ、その効果が持続していたと判断されている。黒髪部分では、染毛前と染毛直後で ■、染毛前と染毛 3 週間後で ■であり、白髪部分に比較して明度差が小さいのは、黒髪部分の染毛前の毛髪の明度が低いために染毛後との差が明確に現れにくいことによるものであると推測されている。黒髪部分の染毛直後と染毛 3 週間後で比較した場合、その差は ■と小さかったことから黒髪部分でも染毛効果が持続していたと判断されている。色調は、白髪部分、黒髪部分ともに染毛直後で黒からごく暗い紫みの青、3 週間後も黒からごく暗い紫みの青であり、かつ白髪部分から黒髪部分まで同一であり、頭髮全体が均一に染毛されていることが確認された。これらの結果から、本剤の使用による染毛

効果及びその持続性に問題はなく、染毛剤として有用であると判断されている。

3. 効能・効果、用法・用量、添付文書（案）及びその設定根拠

効能・効果、用法・用量及び添付文書（案）に関しては、有効性試験の結果及び同種同効品の記載を参考に設定され、機構はいずれも妥当であると判断した。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は提出された申請内容について、本品目を医薬部外品として承認して差し支えないと判断し、化粧品・医薬部外品部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目の塩酸ヒドロキシプロピルビス（N-ヒドロキシエチル-p-フェニレンジアミン）が医薬部外品として新規有効成分であることから、承認後、少なくとも2年間の安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。