

審議結果報告書

平成 20 年 11 月 14 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イゴラ ロイヤル P
[新規有効成分名] 1－ヒドロキシエチル－4, 5－ジアミノピラゾール硫酸塩
[申 請 者 名] ヘンケルジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 19 年 8 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 5 日に開催された化粧品・医薬部外品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の添付文書について、製品の特徴に記載されている「髪をあざやかな赤色に染め上げます。」を「髪を赤色に染め上げます。」と修正することとされた。

また、審査報告書の以下の部分の記載について訂正を行う。

- ・ p3、下から 8 行目 「鮮やかな」を削除する。
- ・ p7、上から 13 行目 「通常染毛剤は目に入ることはまれであること、」を削除する。

この訂正による審議結果の変更はない。

審査報告書

平成 20 年 10 月 16 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] イゴラ ロイヤル P
[申 請 者 名] ヘンケルジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 10 日
[剤型・含量] 染毛剤（クリーム）

(有効成分)

1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩  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 20 年 10 月 16 日

[販 売 名] イゴラ ロイヤル P
[申 請 者 名] ヘンケルジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 10 日
[剤型・含量] 染毛剤（クリーム）

(有効成分)

1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩 ■ 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（ H_2O_2 1.0～6.0%含有）とを約 1:1 の比率で混合し、頭髮に塗布する。5～40 分後、洗浄する。

1 人 1 回分の使用量：30g～120g

審査報告

平成 20 年 10 月 16 日

1. 申請品目

〔販売名〕 イゴラ ロイヤル P

〔申請者名〕 ヘンケルジャパン株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 8 月 10 日

〔剤型・含量〕 染毛剤（クリーム）

（有効成分）

1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩 ■ 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（ H_2O_2 1.0～6.0%含有）とを約 1:1 の比率で混合し、頭髪に塗布する。5～40 分後、洗浄する。

1 人 1 回分の使用量：30g～120g

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。

なお、本品目の審査に係り開催した専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反への当面の対応について」の 1 及び 2 の(1)の各項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩（以下、「本成分」という。）は、欧米各国で既に使用されている染料の中から鮮やかな赤色の発色力がある染料として、申請者がドイツヘンケル社からわが国へ導入したものである。

(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「1-Hydroxyethyl-4,5-Diamino Pyrazole Sulfate」として登録されている。2001 年 5 月にドイツヘンケル社で販売が開始され、現在では欧米各国の他、中国、ロシア、ニュージーランド等で販売されている。EU

においては、化粧品指令（Council Directive 76/768/EEC）のポジティブリストへの染毛成分の収載が順次進められており、本成分については、「酸化剤と混合した後の使用時最大濃度 3.0%」として収載される方向で、現在は暫定的なものとして位置づけられたリストに収載されている。

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、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]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（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、定量法（[REDACTED]）が、本剤の規格及び試験方法には、[REDACTED]、性状、確認試験（[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]が設定されている。

機構は、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]等について記載の整備を求め、申請者より提出された整備案を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本成分の安定性については、長期保存試験（25℃・30～70%RH・[REDACTED]年間・現在継続中）、加速試験（40℃・75%RH・6 カ月間）及び苛酷試験（熱・湿度：[REDACTED]℃・[REDACTED]%RH・[REDACTED]カ月間、光：[REDACTED]lx・hr・[REDACTED]カ月間）が、本剤の安定性については、長期保存試験（25℃・30～70%RH・[REDACTED]年間・現在継続中）、加速試験（40℃・75%RH・6 カ月間）及び苛酷試験（熱・湿度：[REDACTED]℃・[REDACTED]%RH・[REDACTED]カ月間、光：[REDACTED]lx・hr・[REDACTED]カ月間）が実施された。

機構は、本成分及び本剤の長期保存試験は現在継続中であり3年間の安定性は確認されていないが、加速試験においていずれの項目においても測定値に特に明確な変化及び変動はなく3年間の安定性が推定されていること、長期保存試験においても特に明確な変化及び変動は観察されていないことより、これらの結果を外挿し、有効期間を3年と設定して差し支えないと判断した。

ニ. 毒性に関する資料

(1) 単回投与毒性

ラット単回経口投与毒性試験（雌雄各：2,000mg/kg）が実施された結果、雌雄ともに死亡は観察されず、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（80、250及び800 mg/kg/日）が実施された。その結果、各群とも死亡は見られず、800 mg/kg/日群の雌に投与15日及び36日に体

重増加率の減少が、800mg/kg/日群の雄に血液学的検査において赤血球血色素量、赤血球容積の増加及び臓器重量において脾臓の相対重量の増加が観察された。250mg/kg/日群には本成分に関連すると判断される所見は観察されなかったことから、本成分の無毒性量は250mg/kg/日と判断されている。

(3) 生殖発生毒性

ラットを用いた胚・胎児器官形成期投与試験（100、300及び1,000 mg/kg/日）が実施された。1,000 mg/kg/日群に骨格異常が3例観察された。300mg/kg/日群には本成分に関連すると判断される所見は観察されなかったことから、本成分の母動物及び胎児の発育に対する無毒性量は300 mg/kg/日と判断されている。

機構は、申請者に生殖発生毒性に関する安全性を本試験のみで十分に評価できると判断した理由について説明を求めた。申請者は、本成分の経皮吸収率は■%と低値であること、ラットに本成分を80、250及び800mg/kg/日の用量で13週間経口投与した反復経口投与毒性試験の結果、剖検及び病理組織学的検査の何れにおいても雌雄ともに生殖発生毒性を伺わせる生殖器官の異常所見は認められなかったこと、また本試験において本成分300mg/kg/日が母獣及び発育に対する無毒性量と判断されたが、本剤中の配合量■%から染毛した場合の本成分の曝露量は無毒性量の約500分の1と考えられ、安全域は十分に確保されていると判断されることから、本試験のみで生殖発生毒性に対する安全性は十分に評価が可能であると判断したと回答した。機構はこの回答を妥当なものと判断して承した。

(4) 抗原性

① 皮膚感作性

モルモットによるMaximization法（惹起：■%、基剤：白色ワセリン）、Buehler法（惹起：■%、基剤：白色ワセリン）が実施された。Maximization法においては、本成分適用群の供試動物10例全例に軽度の陽性反応が観察され、これらの反応は本成分の感作性に基づくものと判断されている。Buehler法においては本成分適用群には陽性反応は観察されなかったこと、陽性対照として設定したパラフェニレンジアミン（■%）群はすべて陽性を示したことから、本成分の感作性はパラフェニレンジアミンよりも弱く、又、経皮適用の場合には皮膚感作性は示さないと判断されている。

機構はMaximization法において、陽性対照を設定せずに評価した理由について説明を求めた。申請者は、本試験においては陽性対照を設定しなかったが、当該試験施設においては年間数回の間隔で陽性対照を設定した試験が実施され、いずれも試験の成立が確認されていること、又、本試験（Maximization法）において本成分の感作は陽性を示したことから試験の信頼性については問題ないと判断すると回答し

た。機構はこの回答を妥当なものと判断し了承した。

機構は、本成分の皮膚感作性について Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法で陽性を示したことから、本成分の皮膚感作性のポテンシャルについてどの程度であると判断されるか申請者に説明を求めた。申請者から、Maximization 法における組織病理学的検査における評価では、評点では反応なし（評点 0）が検査部位 130 カ所中 73 カ所と半数以上、わずかな紅斑（評点 1）11 カ所、軽度又は散在性の紅斑（評点 2）36 カ所と合わせると 90%以上であり、本成分の皮膚感作性はないか又はあっても軽度と判断される旨の回答がなされ、機構は妥当なものと判断し了承した。

② 皮膚光感作性

安定性試験における苛酷試験（光：■■■■lx・hr・■■カ月間）において分解生成物が検出されなかったこと、本成分に紫外部の吸収がないことから、光化学反応による活性はないと判断され試験は省略されている。

機構は専門協議における専門委員の意見を踏まえ、本成分が酸化剤で酸化重合されたものについても同様に紫外部に吸収がないか確認を求めた。申請者は本成分の■■%水溶液を過酸化水素水（6%）と■■に混合した後、30 分間放置し本成分を酸化重合させたものについて紫外部吸収スペクトルを測定し、本成分の酸化重合物についても紫外部に吸収がないことを確認したと回答した。

機構はこの結果について了承した。

(5) 遺伝毒性

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。*in vitro* ヒト末梢血リンパ細胞を用いた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においては染色体異常誘発性は認められなかった。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 週間反復経口投与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■■g を精製水■■mL に溶解、半閉

塞貼付)が実施された。全例(3例)に非常に軽度の紅斑(スコア 1)がパッチ除去 1 時間後及び 24 時間後に観察されたが、2 例については 48 時間後に、1 例については 72 時間後に消退した。極く軽度の浮腫(スコア 1)がパッチ除去 24 時間後に全例に観察されたが、48 時間後には消退した。以上の結果から、本成分の皮膚一次刺激性は弱いと判断されている。

② 眼刺激性

ウサギによる眼刺激性試験が原末及び ■%水溶液(使用時濃度の ■倍)を点眼する方法の 2 法により実施された。原末については精製水で湿らせたものを点眼する方法で実施され強い刺激性が観察されている。■%水溶液においては、一過性の結膜発赤、結膜浮腫が観察されたが、角膜、虹彩の反応は認められなかった。本成分の眼刺激性については、原末は強い刺激性を有するが ■%水溶液の刺激性は弱いと判断されている。

機構は、本剤における本成分の配合量は使用時濃度で ■%であること、通常染毛剤は目に入るとはまれであること、使用上の注意に目に入った場合は、絶対にこすらずに直ちに水又はぬるま湯で 15 分以上よく洗い流し、すぐに眼科医の診察を受けるよう記載されていることから、本成分の刺激性は実使用において問題はないと判断した。

(8) 光毒性

安定性試験における苛酷試験(光: ■lx・hr・■カ月間)において分解生成物が検出されなかったこと、本成分に紫外部の吸収がないことから、光化学反応による活性はないと判断され試験は省略されている。

(9) ヒトパッチ

本成分及び本剤のヒト皮膚刺激性について、本成分の ■%水溶液及び本剤(■%)と酸化剤(H_2O_2)とを 1:1 に混合したものについて、年齢 20 歳から 57 歳までの健康な成人 44 例(男性 26 例、女性 18 例)を対象に上腕内側部に適量(10 円硬貨大)を塗布、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。その結果、本剤のパッチ除去 1 時間後にわずかな紅斑が 2 例に、24 時間後にわずかな紅斑が 1 例に観察された他はいずれの観察時点においても皮膚反応はみられなかった。以上から、本成分の ■%水溶液及び本剤の酸化剤との混合物についてはヒト皮膚に対する刺激性は弱いと判断されている。

(10) 吸収・分布・代謝・排泄

ラットによる経口、経皮及び静脈内投与による吸収、分布、代謝及び排泄試験が実施された。本成分の吸収率は経皮投与で ■■■%、排泄は経皮投与では尿中及び糞中各々0.8%、96時間後の総排泄率は投与量の91~107%と判断されている。

機構は申請者に、吸収率を ■■■%と判断した理由について説明を求めた。申請者は、排泄量とケージ洗浄液、カーカス及び非曝露皮膚からの回収総量の和が ■■■■■%であったことから経皮投与の吸収率を ■■■%と判断したと回答した。

機構はこの回答を妥当なものと判断し了承した。

(11) 安全係数について

本成分の経皮投与での吸収率を、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料におけるラットの単回経皮投与の結果より ■■■%として、ラットの反復経口投与毒性試験における無毒性量 (250mg/kg/日)、ラットの生殖発生毒性試験における無毒性量 (300mg/kg/日)の結果より、本剤を頭髮に適用した場合の安全係数が次の方法により算出されている。

- ・ 本剤の1回 ■■■使用量 ■■■g 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 : ■■■mg × ■■■% = 29.52mg
- ・ 体重50kgの場合、1kg当たりの本成分の吸収量
: 29.52mg ÷ 50kg = 0.59mg/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、
: 250 ÷ 0.59 ≒ 420倍
- ・ ラットの生殖発生毒性試験における無毒性量に対する安全係数は、
: 300 ÷ 0.59 ≒ 500倍

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

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

本剤について「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」に基づき試験が実施された。本剤と酸化剤 (■■% H₂O₂) とを ■■対 ■■の比率で混合したものをを用い、JISの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。染色後の試験布の色調を、目視により ■■■■■を用いて判

定した。染色後の色調は「[REDACTED]」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

本剤について「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」に基づき試験が実施された。その結果、やわらかい赤色に退色したが、赤みの色調が持続したと判断されている。

機構は染色堅ろう性試験において、試験後に試験布がかなり退色していることから、堅ろう度が得られたと判断する理由について説明を求めた。申請者は、本試験法は苛酷な条件で染色堅ろう度を確認するものであり、染料が白布の繊維の間隙から抜けやすくなっているが、本成分についてはかなり退色したものの、赤みの色調が持続できていたこと、また既承認の染毛成分である [REDACTED]

[REDACTED]について同時に堅ろう性試験を実施し、その結果、本成分の堅ろう性は、[REDACTED]と同等であり、

[REDACTED]ことから、染色堅ろう性が得られたと判断したと回答した。さらに、申請者は、実際の染毛の際には、毛髪のキューティクルやその内部のコルテックス部位にも浸透して毛髪内部に染着するため染毛成分が毛髪から抜けにくくなっていること、又、このことはヒト使用試験の結果からも裏付けられており、本成分の持続性について実使用上の問題はないと説明した。機構は、これらの回答及び説明は妥当なものと判断し了承した。

(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、健康な成人 40 例（男性 14 例、女性 26 例、年齢：25～74 歳）を対象として試験が実施された。本剤と酸化剤（ H_2O_2 ）とを [REDACTED] 対 [REDACTED] の割合で混合した後頭髪に塗布、30 分後に洗浄後乾燥、染毛前と染毛直後及び染毛前と染毛 1 カ月後における毛髪の色調を目視により [REDACTED] を用いて比較する方法で実施された。その結果、染毛直後の色調は暗い赤色～ごく暗い赤色を呈し、また頭髪全体が均一に染毛され、十分な染毛効果が得られたと判断されている。1 カ月後の色調もほぼ暗い赤色～ごく暗い赤色を呈し、赤みの色調を持続していることから、十分な染色の持続性を有すると判断されている。また、観察期間中に皮膚及び頭皮の皮疹、刺激感、頭皮のあれ、フケの増加、毛髪の損傷・劣化、脱毛等の症状は観察されていない。

以上のことから、本剤は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ていること、使用上の注意については、「染毛剤、脱色剤及び脱染剤の使用上の注意について」（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）に基づき作成されていることから、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 1-ヒドロキシエチル-4, 5-ジアミノピラゾール硫酸塩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。