

薬機発第 1016004 号  
平成 20 年 10 月 16 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長

化粧品基準におけるポジティブリストへの  
収載希望成分の評価に関する報告について

平成 19 年 6 月 21 日付薬食発第 0621004 号により依頼のあった下記成分の化粧品基準  
におけるポジティブリストへの収載の適否について評価を行った結果を別添のとおり報告  
いたします。

記

【成分分類】	防腐剤
【成分名】	ピロクトンオラミン
【希望表示成分名】	ピロクトンオラミン
【要請者】	クラリアントジャパン株式会社
【要請日】	平成 19 年 5 月 7 日
【配合量】	化粧品製品 100g 中の最大配合量として、粘膜に使用されることが ない化粧品のうち洗い流すものに 0.05g、粘膜に使用されることが ない化粧品のうち洗い流さないものに 0.05g。
【特記事項】	なし
【評価担当部】	一般薬等審査部

以上

# 化粧品基準におけるポジティブリストへの収載希望成分の評価に関する報告書

平成20年10月16日

## 1. 成分の概要

[成分分類]	防腐剤
[成分名]	ピロクトンオラミン
[希望表示成分名]	ピロクトンオラミン
[要請者]	クラリアントジャパン株式会社
[要請日]	平成19年5月7日
[配合量]	化粧品製品100g中の最大配合量として、粘膜に使用されない化粧品のうち洗い流すものに0.05g、粘膜に使用されない化粧品のうち洗い流さないものに0.05g。

## 2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概略

ピロクトンオラミン（以下「本成分」という。）は、既に医薬部外品として洗い流すものに $\blacksquare$ w/w%配合されたものが昭和59年2月、洗い流さないものとして $\blacksquare$ w/w%配合されたものが昭和62年10月に承認されていること、また初回の承認後に市販後調査が実施され安全性について特に問題がないことが確認されていること、本成分の物理的・化学的性質等並びに本要請の配合量における安全性については既に評価がなされていることから、専門協議には諮らず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、本要請に添付された資料は、これらの承認申請の際に添付された資料と同じものであり、その内容の概略は次のとおりである。

### イ. 医薬部外品の成分に相当することを示す資料及び外国及び日本における使用状況等に関する資料

本成分は、洗い流すものに配合したものとしては、医薬部外品として販売名「 $\blacksquare$ シャンプー」（ $\blacksquare$ %配合）、「 $\blacksquare$ リンス」（ $\blacksquare$ %配合）（申請者：いずれも $\blacksquare$ ）及び販売名「セボリンシャンプー」（ $\blacksquare$ %配合）（申請者：日本ヘキスト）が昭和59年2月15日に承認（昭和57年7月29日及び昭和58年6月30日化粧品及び医薬部外品安全性問題調査会、昭和58年10月7日化粧品等特別部会において審議、了承）されており、洗い流さないものへの配合についても、医薬部外品として販売名「 $\blacksquare$ 薬用ヘアトニック」（ $\blacksquare$ %配合）（申請者： $\blacksquare$ ）が昭和62年10月14日に承認（昭和62年7月29日化粧品及び医薬部外品安全性問題調査会において審議、了承）されている。

米国では米国化粧品工業会（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 PIROCTONE OLAMINE として登録され

ている。EUにおいては、1982年6月15日に化粧品指令（Council Directive 76/768/EEC Annex VI）に防腐剤として、洗い流す製品では最大配合量1%及びその他の製品では最大配合量0.5%として記載されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質等に関する資料

物理的・化学的性質については、含量、性状、確認試験（                    、                    、                    、赤外吸収スペクトル法）、                    、                    純度試験（溶状、重金屬、ヒ素、                    ）、                    、定量法が設定されている。

#### ハ. 安全性に関する資料

本成分の安全性については単回投与毒性試験（マウス経口・皮下投与、ラット経口・皮下投与、ラット経皮投与、イヌ経口投与）、反復投与毒性試験（ラット5週間皮下投与、ラット30日間経口投与、ラット90日間経口投与、ラット6カ月間経皮投与、イヌ30日間経口投与、イヌ90日間経口投与）、生殖発生毒性試験（Segment I～III：ラット皮下投与）、皮膚一次刺激性試験（モルモット、ウサギ）、連続皮膚刺激性試験（モルモット）、皮膚感作性試験（モルモット）、光毒性試験（モルモット）、光感作性試験（モルモット）、眼刺激性試験（ウサギ）、遺伝毒性（復帰突然変異試験、小核試験）及びヒトパッチが実施されている。

単回投与毒性試験において、本成分の概略の致死量はマウス（経口）では雌雄各1,000mg/kg、マウス（皮下）では雌雄各6,000mg/kg、ラット（経口）では雄4,800mg/kg、雌4,000mg/kg、ラット（皮下）では10,000mg/kg以上、ラット（経皮）では雌のみ実施で2,000mg/kg以上、イヌ（経口）では4,000mg/kg以上と判断されている。

反復投与毒性試験において、本成分の無毒性量は、ラット90日間経口投与では雌雄各                    mg/kg/日以上、ラット6カ月間経皮投与では                    %以上、イヌ30日間経口投与では雌雄各                    mg/kg/日以上と判断されている。

生殖発生毒性試験において、本成分の無毒性量は、ラット皮下投与（Seg I）による一雌雄動物の耐容性、交尾行動及び受精については                    mg/kg/日、着床数及び生存仔数については                    mg/kg/日、ラット皮下投与（Seg II）による母動物及び胚・胎児の発生については                    mg/kg/日、ラット皮下投与（Seg III）による母動物の妊娠・授乳期の耐容性については                    mg/kg/日、次世代（F<sub>1</sub>）動物の出生前及び新生児期の発達については                    mg/kg/日、F<sub>1</sub>動物の生後発達及び受胎能については                    mg/kg/日と推定している。

モルモット及びウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、モルモット背部皮膚に対し本成分                    %に刺激性は認められなかったが、ウサギ腹側部では                    %では刺激性を有し、                    %ではわずかな皮膚刺激性を有すると判断されている。

モルモットにおける連続皮膚刺激性試験について、本成分                    %（溶媒：                    水溶液）の適用では皮膚変化は認められず連続皮膚刺激性はなく、                    %では軽度又は中程度の発赤を示したことから連続刺激性は軽度と判断されている。

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、Freund's complete adjuvant 法では、

本成分 [ ]% の静脈内投与による惹起で陰性、Maximization 法では本成分 [ ]% の惹起で陰性であり、本成分については皮膚感作性はないと判断されている。

モルモットを用いた光毒性試験について、本成分 [ ]% 親油性クリーム基剤) の毒性所見は認められず光毒性はないと判断されている。

モルモットを用いた皮膚光感作性試験 (Morikawa 法) について、本成分 [ ]% 親油性クリーム基剤) の惹起で陰性を示し皮膚光感作性はないと判断されている。

眼刺激性試験 (無洗眼及び洗眼) において、本成分 [ ]% では 24 時間後まで洗眼群及び非洗眼群ともに結膜の充血、浮腫、分泌物が観察されたが 2 日後にはかなり回復し、5 日後には消退した。眼刺激性については強いものではないと判断されている。

遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験の結果は陰性であった。

ヒトパッチについては、健康な成人 140 名 (夏季と秋季に分けて各々 100 名、40 名、いずれも女性) による 24 時間閉塞貼付試験が実施され、夏季においては本成分の [ ]% 適用では明らかな紅斑 (+) が 100 例中 1 例、微弱な紅斑 (±) が 100 例中 8 例、秋季においては微弱な紅斑 (±) が 40 例中 1 例観察されたが、いずれも 24 時間後には消失しており、本成分のヒト皮膚刺激性は弱いと判断されている。

吸収・分布・排泄については、ラットの経皮、経口及び静脈内投与における吸収、分布、排泄試験が実施された。経皮投与後 7 日間の吸収率は塗布量の [ ] ~ [ ]% (平均 [ ]%)、静脈内投与 7 日後の主要臓器、組織内の濃度はすべて検出限界又はそれ以下であり、体内蓄積性を有する可能性は極めて小さく、静脈内投与後 7 日間の尿、糞中への総排泄量は 78 ~ 96%、経口投与後 7 日間においても同様に 78 ~ 96% であった。

本成分を化粧品の防腐剤として配合した場合の安全性について、ラットの反復投与毒性試験における本成分の無毒性量の雌雄各 [ ] mg/kg/日、ラットの生殖発生毒性試験の無毒性量 [ ] mg/kg/日及び [ ] mg/kg/日を基に、EU 委員会が定める「防腐剤の安全係数決定のための一般的スキーム」を用いて、1 日当たりの総曝露量を [ ] g とし、次の方法で安全係数が算出されている。

- ・製品中の本成分の配合量 : [ ] %
- ・1 日当たりの総曝露量 : [ ] g
- ・1 日当たりの本成分の総曝露量 : [ ] g × [ ] / 100 = [ ] mg
- ・1 日当たりの体重 1kg 当たりの本成分の曝露量 (体重 50kg の場合) : [ ] ÷ 50kg = [ ] mg/kg

ラットの反復投与毒性試験における本成分の無毒性量の雌雄各 [ ] mg/kg/日から、  
[ ] mg/kg ÷ [ ] mg/kg = 700 倍

ラットの生殖発生毒性試験においては、

雌雄動物の耐容性、交尾行動及び受精についての本成分の無毒性量 [ ] mg/kg/日から、

$$[ ] \text{ mg/kg} \div [ ] \text{ mg/kg} = 700 \text{ 倍}$$

着床数及び生存仔数、母動物及び胚・胎児の発生、母動物の妊娠・授乳期の耐容性、次世代(F<sub>2</sub>)動物の出生前及び新生児期の発達、F<sub>1</sub>動物の生後発達及び受胎能についての  
本成分の無毒性量  $\blacksquare$  mg/kg から、

$\blacksquare$  mg/kg  $\div$   $\blacksquare$  mg/kg  $\approx$  3,500 倍

以上の結果より、本成分のヒト皮膚適用による安全性は高いと判断される。

#### X 総合評価

以上から、機構は、本成分「ピロクトンオラミン」を防腐剤として、「化粧品製品 100g 中の最大配合量として、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すものに 0.05g、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないものに 0.05g。」でポジティブリストに収載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。