

医薬部外品製造販売承認審査における試験方法の指摘事例

— 染毛剤及び薬用歯みがき類について —

鈴木 淳子^a, 中村 義昭^a, 横山 敏郎^a, 蓑輪 佳子^a,
中村 絢^a, 濱野 朋子^a, 中江 大^b

医薬品研究科では、東京都に製造販売の承認が申請された染毛剤及び薬用歯みがき類について、申請書に記載された「規格及び試験方法」やその実測値の妥当性に関する審査を行っている。審査の際、申請時に提出される試験検体を用いた実地試験を必要に応じて行っている。実地試験では、試験検体の色調の確認、染毛剤の染毛試験、HPLC/PDAによる酸化染料の確認試験、滴定による過ホウ酸ナトリウムの定量試験等を行った。実地試験等に基づき、申請者へ試験方法に関する助言や記載不備の指摘を行った結果、申請書の試験方法が改善された。東京都内は、製造販売業者数が多いことから、今後も多数の承認申請が提出されると見込まれる。本稿では、今後の承認申請に活用するため、指摘した事例及びその解決に向けた対応について報告する。

キーワード：医薬部外品，医薬部外品製造販売承認，染毛剤，薬用歯みがき類

はじめに

医薬部外品は、本質的には医薬品に準ずるものであるため、原則として製造販売について品目ごとの承認が必要である。承認とは、製品の品質、有効性及び安全性に関する事項について適当か否か判断された後に、厚生労働大臣が与えるものである。ただし、別途制定された承認基準の範囲内に該当する染毛剤や薬用歯みがき類等については、承認権限が都道府県知事に委任されている¹⁾。

東京都では、染毛剤や薬用歯みがき類の製造販売承認にあたり、福祉保健局健康安全部薬務課（以下、薬務課）で書類審査を行っている。薬務課と並行して、東京都健康安全研究センター医薬品研究科（以下、当科）において申請書中の「規格及び試験方法」と実測値等の添付資料について審査を行っている。東京都では独自に、申請時に製品サンプル（以下、試験検体）を提出するよう求めており、当科での審査の際、必要に応じて実地試験を行っている。審査の結果、試験方法等に不備が認められた場合、申請者に対し、不備を指摘するとともに、改善に向けての助言を積極的に進めている。指摘の内容は広範多岐に渡っており、審査の際に過去の様々な事例を活用することを目的として、前回、いくつかの事例を取りまとめ、報告した²⁾。その後、新たな事例が蓄積されたことから、今回、性状試験、確認試験及び定量試験等に関する指摘事例とその対応について報告する。

問題となった事例

1. 性状（色調）の記載について

「規格及び試験方法」の性状は、申請品目の色調、形状

等を具体的に記載すること³⁾とされ、染毛剤及び薬用歯みがき類ともに必須の項目である。色調の感覚及び表現は個人差が大きい、JIS Z 8102:2001（物体色の色名）⁴⁾に準拠した色票を並べたカラーチャート^{5,6)}を使用することで客観的に比較できる。そこで、原則として、JIS⁴⁾の色名により色調を記載するよう求めているが、JISに基づいていない記載が散見される。また、染毛剤において、製品の酸化による変色を考慮して色調に幅を持たせた記載が見られるが、製品の酸化は品質の低下を意味することから²⁾、色調の幅記載は原則として認めていない。ただし、JIS⁴⁾と全く同じ色調ではない場合があることから「ほぼ〇〇色」という記載は認めている。当科では全ての試験検体の色調を確認しており、表1に指摘内容と修正後の記載をまとめた。

2. 染毛剤について

染毛剤とは、染毛剤製造（輸入）承認基準⁷⁾（以下、染毛剤承認基準）に「染毛、脱染及び脱色に関する効能、効果をうたう頭髪用の外用剤」と定義され、使用できる有効成分の種類が定められている。染毛剤には、酸化染毛剤、非酸化染毛剤、脱色・脱染剤、酸化剤等があるが、東京都への申請品目の大部分は酸化染毛剤や酸化剤である。酸化染毛剤とは有効成分に酸化染料が配合されたもので、過酸化水素や過ホウ酸ナトリウム等を含む酸化剤と共に用いることで染毛効果を発揮する。

申請手続きについては、日本ヘアカラー工業会から発行されている『染毛剤製造販売承認申請要領（改訂第六版）』⁸⁾（以下、染毛剤申請要領）にまとめられているが、染毛剤申請要領には試験を行う上での要点等が記載されていない

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科
169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

表1. 色調に関する修正事例

	修正前	修正後
染毛剤	淡黄白色	ほぼクリームイエロー ⁵⁾
	橙黄色	明るい赤みの黄色 ⁶⁾
	黄色～暗い灰みの黄赤色	ほぼこい赤みの黄色 ⁶⁾
	淡黄色～黄色	ほぼうすい黄色 ⁶⁾
薬用歯みがき類	淡黄褐色	ほぼうすい黄色 ⁶⁾
	緑色	ほぼ若葉色 ⁵⁾
	明るい青緑色透明	透明で明るい青色 ⁶⁾
	淡褐色	明るい灰みの赤みを帯びた黄色 ⁶⁾
	ごく暗い黄みの赤～黄赤	ほぼごく暗い黄赤色 ⁶⁾
	白色～薄褐白色	ほぼ白色 ⁵⁾
	淡赤褐色～赤褐色	ほぼうすい赤みの黄色 ⁶⁾

ため、試験方法に問題のある品目が見受けられる。

以下に、染毛剤に特徴的な染毛試験に関する事例を報告し、続いて確認試験や定量試験での問題事例について述べる。

1) 染毛試験

酸化染毛剤や非酸化染毛剤等の「規格及び試験方法」においては「染毛試験」の設定が必要である。染毛試験とは、「JIS L0803 染色堅ろう度試験用添付白布」(以下、試験用白布)等を、染毛剤に一定時間浸し、水洗・乾燥した後の着染色について色調を判定する試験である。以前はヤクの毛等の動物毛で試験した申請品目が見受けられたが、近年は試験用白布によるものが大半である。

東京都では、独自にさらに細かい規定を設けている。まず、参考資料に添付する試験結果は、写真等ではなく染色布等の実物を添付するよう求めている。また、着染色の表現は、前述の性状(色調)と同様に、原則的にJIS⁴⁾の色名により記載するよう指示している。さらに、酸化剤の濃度や混合比、染色時間を具体的に記載するよう求めている。

<事例1>染毛試験の追試を行った品目

申請書には「黒色に染色される」と記載されていた。添付された染色布は黒色の系統ではあるが、JIS⁴⁾に準拠した慣用色名チャート⁵⁾の「黒色」より薄かったため、JISに基づく記載ではないと予想された。しかし、空気酸化等により着染色が退色した可能性を否定できなかったため、当科で試験用白布を用いて追試したところ、添付された染色布と同様の色に染まり、その色はJIS⁴⁾に準拠した色名帳⁶⁾の「青紫みの暗い灰色」に相当する色であった。この結果をもとに、申請者に対し、JIS⁴⁾による記載に変えるよう指示したところ、色調の設定が修正されることになった。

<事例2>具体的な試験条件の記載を求めた品目

申請書には、染毛試験の方法について「用法及び容量欄に記載した方法で試験用白布を染色する」と記載され、用法及び容量欄には「本品と酸化剤(H₂O₂ 0.1~5.8 w/w%含有)とを1:(1~5)の比率で混合し、頭髮に塗布する。5~30分間放置し、その後、水洗する。」と書かれていた。酸化剤に含まれる過酸化水素の濃度や放置時間によって着染色

が異なることがあるため、幅記載ではなく具体的記載とするよう指摘したところ、H₂O₂ 2.8 w/w%、混合比1:1、染色時間30分間と修正された。

2) 確認試験

確認試験として、従来から汎用されている薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いた申請品目の他に、近年は高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光光度検出器(HPLC/UV)や高速液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ検出器(HPLC/PDA)を用いた申請品目が増加している。

染毛剤申請要領⁸⁾では、TLCによる確認試験の場合、有効成分スポットの色調及びRf値を記載し、参考資料として図又は写真を添付することとされているが、東京都では図ではなく写真を添付するよう指示している。

HPLCによる確認試験の場合、UV検出器は、標準溶液と試料溶液から得られるピークの保持時間により確認するが、PDA検出器は、保持時間に加え、ピークのUVスペクトルの確認が可能であるため、より特異性が高い試験法であると考えられる。

<事例3>申請する有効成分を誤った品目

試料溶液のTLC写真において、配合成分の標準溶液のいずれとも一致しない橙色の大きなスポットが認められた。そこで、当科でHPLC/PDAによる分析を行い、各ピークのUVスペクトルを確認した結果、申請書に記載されていない酸化染料が1種類検出された。また、申請書に記載されていた5種類の酸化染料のうち、1種類が検出されなかった。このことから、配合成分を誤って申請していたことが判明し、申請が取り下げられることになった。

3) 定量試験

(1) 遊離アルカリ 「遊離アルカリ」の規格では、申請品目のアルカリ性の度合いについて、塩酸等の酸により滴定を行い、消費する酸の量を規格値として設定する事例が多い。滴定条件が不適切なため、定量値がばらついた事例があった。

また、遊離アルカリの規格を設定するか否かについて、申請にあたっての留意点をまとめた通知⁹⁾で「製品の特性

に合わせて設定すること」とされている。染毛剤申請要領⁹⁾においては、添加剤として「アルカリ剤が配合されていて、かつ、製品がアルカリ性である場合等、遊離アルカリを測定することが可能な場合に設定すること」とされている。一方、東京都においては、染毛剤は頭皮にも付着する可能性があり、製品の安全性の面から厳重に品質管理を行う必要があるため、配合目的によらず製品のpHをアルカリ性に調整する添加剤が配合されている場合、遊離アルカリの設定を求めている。

<事例4> 定量値がばらついた品目

申請品目は、0.1 mol/L塩酸を用いて滴定すると設定されていた。提出された実測値は、滴定量が1.25~1.40 mLと少量であり、ばらついた定量値であった。滴定量が少量であると滴定誤差を生じやすくなるため、それをもとに算出される定量値がばらついたと考えられる。そこで、0.01 mol/L塩酸を使用するよう助言したところ、申請者が追試し、ばらつきの少ない定量値が得られたため、本定量法は0.01 mol/L塩酸を使用する方法に修正された。

<事例5> 遊離アルカリの規格の設定を求めた品目

申請品目はpH調整剤としてモノエタノールアミンが添加された酸化染毛剤であった。当初は遊離アルカリが設定されていなかったが、製品のpHがアルカリ性であったため、遊離アルカリの規格を設定するよう求めた。その結果、申請者が条件を検討し、規格が設定された。

(2) 過酸化水素 染毛剤承認基準⁷⁾において、過酸化水素水は「過酸化水素として製品中濃度が6.0%以下となるようにする」と定められている。『医薬部外品原料規格2006』¹⁰⁾ (以下、外原規) に記載の過酸化水素水は「過酸化水素34.5~35.5%を含む」と濃度に幅があるため、これを原料とした酸化剤で、製品中濃度が6.0%を超えた事例があった。

<事例6> 配合濃度を変更し再申請された品目

申請品目は、外原規の過酸化水素水が配合された酸化剤であった。35.5%の過酸化水素を含む原料を使用した場合、配合量から計算して製品中の過酸化水素濃度が6.0%を超える値となった。申請書に添付された実測値の平均は6.0%を超えていなかったが、個別の実測値で6.0%を超える値が認められたため、指摘を行った。これにより、申請者は一旦申請を取り下げた後、配合濃度を再検討し、個別の実測値が全て6.0%未満で、実測値の平均が約5.6%となる製品が新たに申請された。

(3) 過ホウ酸ナトリウム 酸化染毛剤の種類の一つに、1剤型酸化染毛剤があり、1種類以上の酸化染料と、過ホウ酸ナトリウム等の酸化成分が配合されている。酸化染料は、有効成分でありながら例外的に定量試験の省略が認められており¹¹⁾、1剤型酸化染毛剤を申請する場合は酸化成分のみ定量試験の設定が必要である。申請に不慣れであったため、酸化成分の定量試験が未設定であった1剤型酸化染毛剤の事例があった。

<事例7> 過ホウ酸ナトリウム定量法を設定した品目

申請品目は、複数の酸化染料と、酸化成分である過ホウ酸ナトリウムが配合された1剤型酸化染毛剤で、過ホウ酸ナトリウムの定量試験が設定されていなかった。当科で試験検体を用いてヨウ素滴定による定量法を検討したところ、良好に定量できたことから、申請者に定量法の設定を指示した。その後、申請者は試料や試薬・試液の量等を検討し、過ホウ酸ナトリウムの定量法及び含量規格が設定され、実測値が提出された。

3. 薬用歯みがき類について

歯ブラシを用いてブラッシングを行う薬用歯みがき類について、薬用歯みがき類製造(輸入)承認基準¹²⁾(以下、歯みがき承認基準)が定められている。申請手続きについては日本歯磨工業会から発行されている『薬用歯みがき類製造販売承認申請要領2009』¹³⁾(以下、歯みがき申請要領)に記載されているが、染毛剤申請要領⁹⁾と同様に、試験を行う上での要点等が記載されていないため、試験方法、特に定量試験について助言する機会が多い。

1) 剤型

薬用歯みがき類の有効成分のうち、フッ化ナトリウム及びモノフルオロリン酸ナトリウムは「液体」の剤型には配合できないと定められている。したがって、これらの有効成分が配合されている品目では、剤型の判断が特に重要である。「液体」に近い剤型として、「液体」より粘性のある「液状」がある。歯みがき申請要領¹³⁾では、「液体」は口に含みブラッシングする用法のもの、「液状」は歯ブラシに付けてブラッシングする用法のものとされている。有効成分や添加剤配合量の書面審査のみでは剤型の推測が難しいため、当科では試験検体を実際に歯ブラシに乗せ、歯ブラシに乗れば「液状」、乗らなければ「液体」と判断している。なお、これまでに、記載と異なる剤型であると指摘した事例は経験していない。

2) 標準溶液と試料溶液中の有効成分濃度

呈色反応等を用いる確認試験では、有効成分の濃度により呈色が異なる場合がある。外原規¹⁰⁾各条のヒノキチオールの確認試験には、「本品0.1 gにエタノール10 mLを加えて溶かし、塩化第二鉄試液1滴を加えるとき、液は、暗赤色を呈する」と記載されている。この反応はヒノキチオールの濃度により呈色が異なり、低濃度では緑色から黄色を呈する(写真1)。呈色反応の結果を正しく評価するためには、標準溶液と試料溶液中の有効成分濃度を揃えることが非常に重要である。

定量試験では、一点の標準溶液を用いて比例計算により試料溶液を定量する申請品目が多い。このような場合、標準溶液と試料溶液中の有効成分濃度を揃えることが正確な定量につながると考えられるが、両溶液濃度に差がある事例が散見され、濃度を揃えるよう助言している。

3) 定量試験

(1) グリチルリチン酸類 薬用歯みがき類に使用できる有効成分に、グリチルリチン酸やその塩類(表2)があ

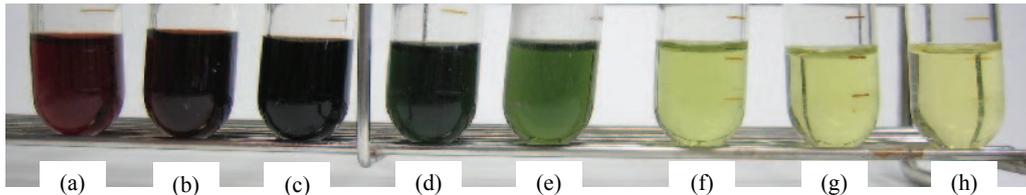


写真1. ヒノキチオールの濃度による塩化第二鉄試液の呈色反応結果

ヒノキチオールの濃度 (a) 1%, (b) 0.2%, (c) 0.1%, (d) 0.02%, (e) 0.01%, (f) 0.002%, (g) 0.001%, (h) 0% (ブランク).

表2. 使用できるグリチルリチン酸類の種類

成分名
グリチルリチン酸 ¹⁰⁾
グリチルリチン酸二アンモニウム ¹⁴⁾
グリチルリチン酸二ナトリウム ¹⁵⁾
グリチルリチン酸三ナトリウム ¹⁰⁾
グリチルリチン酸ジカリウム ¹⁰⁾
グリチルリチン酸二カリウム ¹⁴⁾
グリチルリチン酸モノアンモニウム ¹⁰⁾

る^{12,13)}.

配合濃度は「グリチルリチン酸として0.01～0.22%」と定められている¹²⁾ため、東京都では、いずれのグリチルリチン酸類を配合する場合であっても、「製品の含量規格はグリチルリチン酸の濃度で設定すること」及び「定量法で使用する標準品はグリチルリチン酸とすること」の2点を求めている。

申請に不慣れであったため、グリチルリチン酸として定量すると、歯みがき承認基準¹²⁾に定められた配合濃度の範囲に入らない事例があった。

<事例8>配合下限を下回った品目

申請品目は、グリチルリチン酸ジカリウムを0.01%配合すると設定されていた。この配合量をグリチルリチン酸に換算すると約0.009%となり、承認基準の配合下限である0.01%を下回ることになるため、指摘を行った。指摘の結果、配合量の変更が必要となることから、一旦申請が取り下げられ、その後、グリチルリチン酸ジカリウムを0.02%配合する品目に変更、再申請された。

(2) アラントインクロルヒドロキシアルミニウム アラントインクロルヒドロキシアルミニウム（以下、AC）はアラントインと塩化アルミニウムとの縮合物であり¹⁴⁾、アラントインとして36.0～44.0%及び酸化アルミニウムとして25.0～31.0%を含む¹⁰⁾。ACを有効成分とする申請品目では、製品中のACはアラントインの形で存在すると考えられているため、アラントインを定量対象成分とする品目が多い。しかし、含量規格を設定する際は、歯みがき承認基準¹²⁾における配合濃度がACとして定められていることから、アラントイン量から換算したAC濃度で設定することが望ましい。

<事例9>有効成分としてACが配合された品目

通常、含量規格は規定量の90～110%の範囲で設定することが原則である¹³⁾が、申請品目の含量規格は、「AC量をアラントイン量に換算した値」を中心値とし、約80～120%の範囲で設定されていた。指摘により申請者から提出された回答は、使用している原料が「アラントインを36.0～44.0%を含むAC」であり、原料のアラントイン濃度のばらつきが最終製品中でのアラントイン含量に影響を及ぼすため、幅広く設定したとのことであった。そこで、使用している原料についてアラントイン含量を実際に定量するよう助言した。申請者が検討した結果、品質管理を適切に実施すれば、申請品目の含量規格を「ACとして規定量の90～110%」の範囲内に収めることが可能と判明し、含量規格が変更されることになった。

ま と め

当科では、染毛剤及び薬用歯みがき類の申請書に記載された「規格及び試験方法」について、正確で再現性の高い試験方法であるか、実測値が妥当であるか審査している。書面審査のみでは試験方法の妥当性について判断が難しい場合があるが、試験検体を用いた染毛試験やHPLC/PDAによる確認試験等の実地試験を行うことで、申請者へ具体的に助言することができ、結果として申請書内容の改善につながった。

前回の報告時²⁾と比較すると、近年は確認試験や定量法の分析手法が多種多様になり、従来からのTLCや滴定を用いる申請品目がある一方で、HPLC等の分析機器を用いる申請品目が見受けられ、幅広い分析知識が必要となった。また、東京都内は他道府県と比較して製造販売業者数が多いことから、今後も多数の承認申請が提出されると見込まれる。引き続き事例を蓄積し、審査を行う上で活用していきたいと考えている。

文 献

- 1) 厚生大臣：厚生省告示第194号、都道府県知事の承認に係る医薬部外品（告示）、1994。
- 2) 大貫奈穂美，森謙一郎，中村義昭，他：東京健安研七年報，51, 48-52, 2000。
- 3) 薬事日報社：化粧品・医薬部外品 製造販売ガイドブ

- ック2011-12, 2011, 東京.
- 4) 日本工業標準調査会：物体色の色名, JIS Z 8102:2001.
 - 5) 財団法人日本色彩研究所：「JIS Z 8102(2001)物体色の色名」対応 改訂版 慣用色名チャート, 2002, 東京.
 - 6) 日本規格協会JIS色名帳委員会：JIS Z 8102準拠 JIS色名帳, 第2版, 2002, 東京.
 - 7) 厚生省薬務局長：薬発第533号, 染毛剤製造（輸入）承認基準について（通知）, 1991.
 - 8) 日本ヘアカラー工業会 技術委員会：染毛剤製造販売承認申請要領, 改訂第6版, 2008, 東京.
 - 9) 厚生省薬務局審査課長：薬審第240号, 染毛剤の使用上の注意及び製造（輸入）承認申請書作成上の留意点について（通知）, 1991.
 - 10) 厚生労働省医薬食品局長：薬食発第0331030号, 医薬部外品原料規格2006について（通知）, 2006.
 - 11) 厚生省薬務局審査課：医薬部外品の承認基準等の取扱いに関する質疑応答集（Q&A集）について（事務連絡）, 1995.
 - 12) 厚生省薬務局長：薬発第241号, 薬用歯みがき類製造（輸入）承認基準等について（通知）, 1994.
 - 13) 日本歯磨工業会 薬事委員会：薬用歯みがき類製造販売承認申請要領2009, 2009, 東京.
 - 14) 厚生労働省医薬局長：医薬発第0920001号, 日本薬局方外医薬品規格2002について（通知）, 2002.
 - 15) 日本食品添加物協会：第8版食品添加物公定書, 2007, 東京.

**Issues Related to Analytical Procedures in Applications for Licenses to Manufacture or Import
Quasi-Drugs: Hair Dyes and Medicated Dentifrices**

Atsuko SUZUKI^a, Yoshiaki NAKAMURA^a, Toshiro YOKOYAMA^a, Keiko MINOWA^a,
Aya NAKAMURA^a, Tomoko HAMANO^a and Dai NAKAE^a

The Tokyo Metropolitan Government examines applications for licenses to manufacture or import new hair dyes or medicated dentifrices. As part of this examination, we evaluate the justifiability of specifications and analytical procedures, as well as applicant companies' analysis data. If necessary, we verify the submitted data using the appropriate procedures and using preproduction samples submitted by the applicant companies. For example, we have examined the product color of preproduction samples and the methods for staining fabrics with hair dyes. Identifications of oxidative dyes by high-performance liquid chromatography/photodiode array and titration analyses of sodium perborate have also been carried out. Subsequent to our advice or suggestions, applicant companies have replaced their original analytical procedures with better ones. The number of applications will increase further because there are many applicant companies in Tokyo. In this article, we discuss cases involving advice or suggestions regarding applications, and intend to utilize them for the future.

Keywords: quasi-drug, license to manufacture or import quasi-drugs, hair dye, medicated dentifrice

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan