

## 調査結果報告書

平成 25 年 12 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

システアミン塩酸塩を配合した洗い流すヘアセット料の安全性に関する調査

**I. 品目の概要**

- [対 象] システアミン塩酸塩を配合した洗い流すヘアセット料
- [効能の範囲] 髪型を整え、保持する等
- [用 法] 頭髪に塗布し、髪型を整える操作を行い、その後洗浄する等
- [備 考] 特になし
- [調査担当部] 安全第二部

**II. 今回の調査の経緯**

システアミン塩酸塩は、化粧品の洗い流すヘアセット料（以下、「化粧品パーマ液」という。）の成分として用いられており、日本パーマネントウェーブ液工業組合が行ったアンケート調査によると、国内では少なくとも 220 品目以上のシステアミン塩酸塩を配合した化粧品パーマ液の販売が確認されている。同組合の「チオール基を有する成分を配合した洗い流すヘアセット料の安全性の確認に関する留意事項」（平成 21 年 9 月 7 日付）によれば、チオール基を有する成分の総量はチオグリコール酸換算で 7%が上限であるため、国内の化粧品パーマ液に使用されているシステアミン塩酸塩の最大濃度は 8.5%（システアミンとして 5.8%相当）である。

この度、厚生労働省安全対策課が、関係企業より、システアミン塩酸塩の安全性に関し、生殖発生毒性について懸念がある旨の相談を受けたことから、同課よりその有害性の評価に関する相談を医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）が受けた。機構は、当該相談を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成 14 年法律第 192 号）第 15 条第 1 項第 5 号ハの規定に基づき、システアミン塩酸塩を配合した化粧品パーマ液による生殖発生毒性に関する調査を行い、安全対策の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

**III. 機構における調査の概略****1. 国内外の状況****(1) 国内における化粧品の成分規制**

化粧品に配合できない成分や配合量が制限される成分については、薬事法第 42 条第 2 項の規定に基づき化粧品基準（平成 12 年厚生省告示第 331 号）により定められているが、システアミン塩酸塩は、配合禁止物質になっておらず、配合量の制限もされていない。

## (2) 海外における化粧品の成分規制及び化粧品としての販売実態

システアミン塩酸塩について、米国及び欧州における成分規制について日本化粧品工業連合会に確認を求めたところ、米国及び欧州では配合禁止物質になっておらず、配合量の制限もされていないとのことであった。また、欧米において化粧品として販売されている製品の実例について同団体に求めたところ、米国ではシェービング用品・脱毛剤として 1 製品及びヘアケア製品として 4 製品、欧州ではヘアケア製品として 2 製品の計 7 製品の事例が確認された。さらに、厚生労働省安全対策課が、日本パーマネントウェーブ液工業組合に確認したところ、パーマ剤として、米国で 7 製品、英国で 2 製品、カナダで 1 製品、オーストラリアで 2 製品の計 12 製品の事例が確認されたとのことであった。

## (3) 関連する医薬品の添付文書の記載状況

米国ではシステアミン酒石酸水素塩の経口剤が平成 6 年、システアミン塩酸塩の点眼剤が平成 24 年、欧州ではシステアミン酒石酸水素塩の経口剤が平成 9 年に腎性シスチン症の治療薬として承認され、現在も販売されている。これらの海外の添付文書における生殖発生毒性に関する記載状況について確認したところ、表 1 及び表 2 に示すとおりであった。

本邦では、平成 22 年 4 月 27 日の「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討により、平成 22 年 5 月 21 日に厚生労働省より開発要請が行われ、平成 24 年 5 月 11 日に、希少疾病用医薬品の指定を受けた。その後、マイラン製薬株式会社により腎性シスチン症を予定効能として平成 25 年 10 月 30 日付けで承認申請されている。なお、システアミン酒石酸水素塩とシステアミン塩酸塩は経口投与時のシステアミンとしての生物学的同等性が確認されている<sup>1</sup>。

表 1 海外の添付文書の記載状況（システアミン酒石酸水素塩（経口剤））

	主な記載内容
米国添付文書	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 雄及び雌ラットを用いた生殖に関する研究において、システアミンの経口投与 75mg/kg/day では、妊孕性及び生殖能力に関して影響を示さなかった。375mg/kg/day では、親ラットの妊孕性及び出生児の生存期間を減少させた。</li></ul> <p>Pregnancy : Teratogenic.Effects. Pregnancy Category C</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ ラットを用いた先天異常に関する研究（経口投与 37.5~150mg/kg/day）において、システアミンの催奇形性及び胎児毒性が明らかとなった。認められた奇形は、口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭、脳ヘルニアであった。</li><li>・ 妊娠中に使用する場合は、その有用性が胎児に対するリスクを上回る場合に限るべきである。</li></ul>

<sup>1</sup> Summary Product Characteristics for CYSTAGON®

欧州添付文書	<p><b>Contraindications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>動物実験において催奇形性が示されているため、妊娠中、特に妊娠初期は明らかに必要でない限り使用しないこと。</li> </ul> <p><b>Pregnancy and lactation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠が確認された場合、または妊娠する予定がある場合、投与について慎重かつ十分に考慮し、システアミンの催奇形性のリスクについて、必ず患者に伝えるものとする。</li> </ul> <p><b>Preclinical safety data</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットにおいて、100mg/kg/day の投与量で胎児毒性が認められ、ウサギにおいては、50mg/kg/day の投与量で胎児毒性が認められた。</li> <li>催奇形性は、ラットにおいて、システアミンを器官形成期以降に100mg/kg/day の投与量で投与した場合に認められた。</li> <li>ラットにおいて、375mg/kg/day の投与量では妊孕性を減少させ、体重増加を遅延させた。また、同用量で、授乳時の出生児の体重増加及び生存期間が減少した。</li> </ul>
--------	---

表 2 海外の添付文書の記載状況（システアミン塩酸塩（点眼剤））

	主な記載内容
米国添付文書	<p><b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠女性における点眼用のシステアミンについての研究は十分になされていない。</li> <li>妊娠中に使用する場合は、その有用性が胎児に対するリスクを上回る場合に限るべきである。</li> </ul> <p><b>Pregnancy : Teratogenic.Effects. Pregnancy Category C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットを用いた先天異常に関する研究（経口投与 37.5～150mg/kg/day）において、システアミンの催奇形性が明らかとなった。認められた奇形は、口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭、脳ヘルニアであった。</li> <li>ラットにおいて、胎児毒性が明らかとなり、ヒトにおける維持投与量の 0.2～0.7 倍の経口投与濃度で子宮内胎児死亡や発育遅延が示された。</li> </ul> <p><b>NONCLINICAL TOXICOLOGY</b></p> <p><b>Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>雄及び雌ラットを用いた生殖に関する研究において、システアミンの経口投与 75mg/kg/day では、妊孕性及び生殖能力に関して影響を示さなかった。375mg/kg/day では、親ラットの妊孕性及び出生児の生存期間を減少させた。</li> </ul>

## 2. 文献等の調査

### (1) 企業より提出された文献について

システアミンの生殖発生毒性について、関係企業より 2 報の文献が提出された。

1 報<sup>2</sup>は、システアミンの生殖能力や初期胚発生への安全性を検討するため、Wistar 系雌性ラット（15～20 匹/群）を用いて、ホスホシステアミンをシステアミン相当量として 0、37.5、75、100 及び 150mg/kg/day の投与量で交尾前 2 週間、最長 3 週間の交尾期間中及び交尾後 6.5 日までの妊娠期間中に強制経口投与した結果、交尾までの日数は非投与群と比較して 150mg/kg/day 群で有意に延長したが、各投与群における 3 週間以内の雌ラットの妊娠数に有意な差は認められなかったというものであった。

もう 1 報<sup>3</sup>は、妊娠ラット及び胚・胎児発生へのシステアミンの影響を評価するため、Wistar 系雌性ラット（20 匹/群）を用いて、ホスホシステアミンをシステアミン相当量として 0、37.5、75、100 及び 150mg/kg/day の投与量で器官形成期（交尾後 6.5 日～18.5 日：膣洗浄による精子発見日を交尾後 0.5 日とした）に強制経口投与した結果、150mg/kg/day 群では、非投与群と比較して、母体の平均体重の減少、摂餌量の減少、母体あたりの生存胎児数の減少及び出生前死亡数の増加が有意に認められた。さらに、100 及び 150mg/kg/day 群では、有意の胎児体重の低下及び胎児の奇形（主に口蓋裂、脊柱後弯）発現の上昇が認められたというものであった。なお、これらの文献に用いられたホスホシステアミンは速やかに消化管でシステアミンに変換される。

## (2) 機構において調査した文献について

機構はヒトにおけるシステアミンの生殖発生毒性及び催奇形性について、国内外の文献等を調査した。その結果、PubMed の検索では、システアミンの安全性についての疫学調査を含め該当する文献は確認できなかった。

## 3. 研究報告に関する調査

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項及び薬事法施行規則第 253 条第 3 項の規定に基づく研究報告を確認したところ、平成 25 年 8 月 22 日までにシステアミンを配合した化粧品による生殖発生毒性に関する研究報告はなかった。

## 4. 毒性評価

### (1) LOAEL 及び NOAEL の設定

「2. 文献等の調査」の項で述べた文献 3 において、胎児の奇形（主に口蓋裂、脊柱後弯）が認められたシステアミンの投与量は 100 及び 150mg/kg/day であったが、システアミン投与群の全ての用量群で観察された胎児の鼻骨の変形を考慮し、機構は、実験に用いた最低投与量の 37.5mg/kg/day を最小毒性量（以下、「LOAEL」という。）と考えた。

一方、無毒性量（以下、「NOAEL」という。）については、当該文献中において、100mg/kg/day 以上の群で胎児の奇形（主に口蓋裂、脊柱後弯）が認められていることを踏まえ、見かけ上の NOAEL は 75mg/kg/day であると述べられている。また、システアミン酒石酸水素塩（経口剤）の欧州の添付文書でもラットでは 100mg/kg/day の投与量で胎児毒性が認められ、ウサギにおいては 50mg/kg/day の投与量で胎児毒性が認められたと記載されている。なお、2006 年 2 月にオーストラリア政府の National Drugs and Poisons Schedule Committee が公表したシステアミンに関する評価

<sup>2</sup> Teratology. 58 (1998) 88-95.

<sup>3</sup> Teratology. 58 (1998) 96-102.

資料での評価によると、発生毒性から NOAEL は 75mg/kg/day とされている。

しかしながら、前述したとおりシステアミン投与群の全ての用量群で観察された鼻骨の変形を考慮すると、NOAEL を設定することは困難であると機構は考えた。なお、設定した LOAEL をもとに、不確実係数を 10 とした場合、暫定的なシステアミンの NOAEL は 3.75mg/kg/day となり、曝露量によっては、健康上の問題が起こる可能性を否定できないと考える。

### <調査結果>

以上のような国内外のシステアミンの安全性に係る情報をもとに評価した結果、システアミン塩酸塩に関する安全対策の必要性について、機構は以下のように考える。

現時点では、システアミンによるヒトでの催奇形性に関する文献や症例は報告されていないものの、システアミンを対象とした疫学調査は実施されておらず、ヒトに対する催奇形性の実態は把握されていないことから、動物実験等の情報をもとに評価した。

その結果、提出された文献及び海外添付文書の記載状況から、経口投与によるシステアミンの発生毒性のリスクが示されており、曝露量によっては、健康上の問題が起こる可能性を否定できないと考える。

専門協議において、論点 1 として、発生毒性を示すデータの解釈の妥当性、論点 2 として、安全対策の必要性について意見を伺った。

論点 1 については、専門委員より以下の意見が出された。

- 脚注 3 の文献から、37.5mg/kg/day を LOAEL とし、LOAEL から NOAEL を導き出すための係数及び症状の重篤性に関する係数を合算して、不確実係数を 10 とするのが妥当であり、NOAEL を 3.75mg/kg/day とする機構意見を支持する意見があった。
- NOAEL の考え方として、脚注 3 の文献では、75mg/kg/day で口蓋裂と脊椎彎曲は増加しており、口蓋裂と脊椎彎曲の背景値の表示もないこと、胎児体重に影響のない量でも発現していること、その上の用量で明らかに増加していることから、毒性影響と取り、口蓋裂および脊椎彎曲に対する無毒性量を 37.5mg/kg/day と考えるのが妥当と考える。帝王切開時および内臓検査時には認められず、骨格検査のみで認められた鼻骨の変形については用量相関性が明らかでないことから、毒性影響でない可能性も考えられた。経皮投与による催奇形性試験で確認することが望ましいとの意見も出された。
- 胚・胎児の発生過程においては、個々の異常の感受期は発生段階の狭い時期における胚・胎児への有害要因の侵襲により発現しうるので、単回暴露のみで有害影響が発現する可能性を考慮する必要がある。
- 文献は、げっ歯類を用いた試験結果であり、システアミンの動態あるいは発生毒性のメカニズムが分からない現状での判定である。動態的に皮膚からの吸収に関するデータが知りたいところである。

専門委員からは、NOAEL を 3.75mg/kg/day とする機構意見を支持する意見と、NOAEL を 37.5mg/kg/day と考えるのが妥当との意見が出されたが、機構は安全性を重視するという観点から、NOAEL を 3.75mg/kg/day とすることが妥当であると考えている。

論点 2 については、専門委員より以下の意見が出された。

- パーマネントウェーブ被施術者に対する安全性を検討し、適切な対応をとる必要がある。

#### IV. 総合評価

システアミンは、海外において化粧品用途における配合禁止物質になっておらず、配合量の制限もされていない。また、現在のところ、ヒトでの奇形の報告も確認されていない。しかしながら、ラットでの発生毒性についての NOAEL を推計すると 3.75mg/kg/day となり、曝露量によっては、健康上の問題が起こる可能性を否定できないと考えられる。人での安全性を評価するためには、曝露量について評価を行うことが必要であるが、機構では、曝露に関する十分なデータを入手していない。したがって、このような危惧を払拭するための速やかな曝露評価の実施と安全対策の必要性の検討が適切に実施されるべきである。