

審議結果報告書

平成 28 年 5 月 24 日

医薬・生活衛生局審査管理課

[販売名] ポーラ リンクルショット メディカル セラム
 [有効成分名] 三フッ化イソプロピルオキシプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム
 [申請者] ポーラ化成工業株式会社
 [申請年月日] 平成 21 年 6 月 23 日

[審議結果]

平成 28 年 5 月 20 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。

[承認条件]

承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	訂正箇所	訂正後	訂正前
1	[有効成分]	<u>三フッ化イソプロピルオキシプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバ</u> <u>リルテレフトロイルグリシンナト</u> <u>リウム</u>
1	[剤形・含量]	100g 中に <u>三フッ化イソプロピルオキシプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u> ■g を含有するクリーム	100g 中に <u>三フッ化メチルバリルプロリルバ</u> <u>リルバリルテレフトロイルグリ</u> <u>シンナトリウム</u> ■g を含有するクリーム
1	[化学構造]	<u>三フッ化イソプロピルオキシプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバ</u> <u>リルテレフトロイルグリシンナト</u> <u>リウム</u>

1	化学名	(日本名) <u>2-[4-[[<u>(S)</u>]-1-[[<u>(S)</u>]-2-[<u>(RS)</u>]-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]アミノカルボニル]ピロリジン-1-イル]カルボニル]-2-メチルプロピル]アミノカルボニル]ベンゾイルアミノ]酢酸ナトリウム</u>	(日本名) <u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u>
2	[有効成分]	<u>三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u>
3	[有効成分]	<u>三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u>
3	[剤形・含量]	100g 中に <u>三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u> ■g を含有するクリーム	100g 中に <u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u> ■g を含有するクリーム
3	下 11	<u>三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u>
4	下 12	<u>三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム</u>	<u>三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム</u>

以上

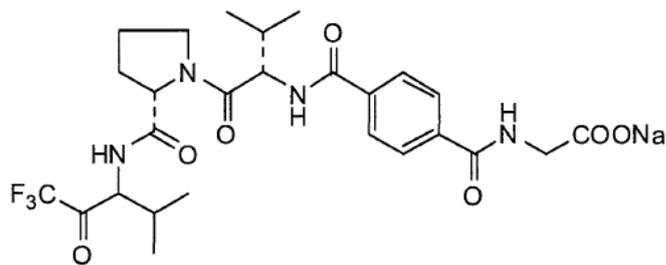
審査報告書

平成 28 年 4 月 28 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かか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] ポーラ リンクルショット メディカル セラム
[有効成分] 三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム
[申請者名] ポーラ化成工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 23 日
[剤形・含量] 100g 中に三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム ■g を含有するクリーム
[申請区分] 医薬部外品区分 1
[化学構造] 三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム



分子式：C₂₆H₃₂F₃N₄NaO₇

分子量：592.54

化学名：

(日本名) 三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム

(英名) Sodium 2-[4-[[[(S)-1-[[[(S)-2-[[[(RS)-3,3,3-trifluoro-1-isopropyl-2-oxopropyl]aminocarbonyl]pyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-methylpropyl]aminocarbonyl]benzoylamino]acetate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

平成 28 年 4 月 28 日

- [販売名] ポーラ リンクルショット メディカル セラム
- [有効成分] 三フッ化メチルバリンプロリンバリンテレフタロイルグリシンナトリウム
- [申請者名] ポーラ化成工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 6 月 23 日
- [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。
- [効能・効果] シワを改善する。皮膚をすこやかに保つ。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。
- 注) 下線部は、本品目の有効成分に係る効能・効果を示す。
- [用法・用量] 適量を取り、皮膚に塗布する。
- [承認条件] 承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 28 年 4 月 28 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ポーラ リンクルショット メディカル セラム
[有 効 成 分] 三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム
[申 請 者 名] ポーラ化成工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 21 年 6 月 23 日
[剤 形 ・ 含 量] 100g 中に三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム ■g を含有するクリーム
[申請時効能・効果] エラスチン・コラーゲンの分解を抑え、紫外線によるシワを防ぎ、改善する。皮膚をすこやかに保つ。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。
注) 下線部は、本品目の有効成分に係る効能・効果を示す。
[申請時用法・用量] 適量を取り、皮膚に塗布する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)における審査の概略は以下のとおりである。なお、本申請品目については専門協議を実施し、当該専門協議の専門委員は、本申請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。

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

本剤は、新規有効成分として三フッ化メチルバリルプロリルバリルテレフタロイルグリシンナトリウム(以下「本成分」という。)を配合する薬用化粧品・クリーム類である。

シワは、細胞や組織の機能低下と紫外線や乾燥などの環境要因により、真皮を構成するエラスチンやコラーゲンなどの細胞外マトリックス(以下「ECM」という。)が変性したところに、表情筋などによる変形が繰り返し起こることで形成されることが知られている¹。特に紫外線の曝露によっては、真皮に好中球が浸潤し、ECM 分解酵素である好中球エラスターゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP) -1 及び MMP-2 活性が亢進するとの報告がある^{2,3,4}。また、好中球エラスターゼは、MMP-1 及び MMP-2 の活性化に関与する可能性が示唆されている⁴。本成分は、好中球エラスターゼを阻害すること、また間接的に MMP-1 及び MMP-2 の活性化を抑制することによって、過度なエラスチン・コラーゲンの分解を抑えるとされている。

なお、2015 年 7 月現在、国内外において、本成分を配合した医薬品や化粧品はない。

¹ Takema Y. *et al*, *Exp Dermal*, 5(3) : 145-149, 1996

² Inomata S. *et al*, *J. Invest. Dermatol*, 120(1) : 128-134, 2003

³ Fisher G.J. *et al*, *Nature*, 379(6563) : 335-339, 1996

⁴ Takeuchi H. *et al*, *J Dermatol Sci*, 60(3) : 151-158, 2010

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 本成分の安定性

本成分の安定性試験が表 1 のとおり実施された。

表 1 本成分の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	■又は■kg スケール 3 ロット	25℃、60%RH	■製の内袋に試料を入れ、これを■	36 カ月
加速試験		40℃、75% RH	■の袋に■ ■と共に入れ、密閉	6 カ月
苛酷試験	■kg スケール 1 ロット	■℃	無色透明バイアル (気密)	■カ月
		■℃、■%RH	無色透明バイアル (開放)	■カ月
		40℃、75%RH	無色透明バイアル (気密)	—
		25℃、120 万 lux・hr、 近紫外 200W・hr/m ²	無色透明バイアル (気密) 全体をアルミ箔で被覆	

長期保存試験及び加速試験において、■がわずかに低下したが、その他の試験項目について経時的な変化は認められなかった。なお、苛酷試験のうち、高湿過酷試験において、粉末から■への性状の著しい変化、及び類縁物質の増加 (■%→■%、■%) が認められ、光過酷試験において、含量の低下 (■%→■%) 及び類縁物質の増加 (■%→■%) が認められたため、本成分は■及び■により影響を受けると考えられた。

以上より、本成分は、■、■にて室温保存するとき 36 カ月間安定であると判断された。

(2) 本剤の安定性

本剤の安定性試験が表 2 のとおり実施された。

表 2 本剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	■kg スケール 3 ロット	25℃、60%RH	■容器*	36 カ月
加速試験		40℃、75% RH		6 カ月
苛酷試験	■kg スケール 1 ロット	■℃	■容器 (底部を開放)	■カ月
		■℃、■%RH		■カ月
		40℃、75%RH	無色透明バイアル (気密) 全体をアルミ箔で被覆	—
		25℃、120 万 lux・hr、 近紫外 200W・hr/m ²		

* ■チューブ

長期保存試験において、経時的な変化は認められなかった。加速試験において、わずかな含量の低下が認められたが、その他の試験項目について経時的な変化は認められなかった。なお、苛酷試験のうち、光過酷試験において、含量の低下（ $\blacksquare\%$ → $\blacksquare\%$ ）が認められたため、本剤は光により影響を受けると考えられた。

以上より、本剤の有効期間は、遮光容器にて室温保存するとき 36 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本成分及び本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

二. 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本成分の安全性に関する資料として、単回投与毒性試験（経口）、反復投与毒性試験（皮下、静脈内）、生殖発生毒性試験、抗原性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び骨髄小核試験）、局所刺激性試験（皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、ヒトパッチテスト）、薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）及び光学異性体の反復皮下投与毒性試験が、また、本剤の安全性に関する資料として、抗原性試験、局所刺激性試験（皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、ヒトパッチテスト）、薬物動態試験（吸収・分布・排泄）及びヒト使用試験が提出された。なお、本成分は吸光度測定により 290～700nm におけるモル吸光係数が $1000\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ を超えなかったことより、光感作性試験及び光毒性試験は省略されている。

(1) 単回投与毒性

1) ラット単回経口投与毒性試験（本成分）：添付資料二-1-1-①

ラット（CD（SD）系、雌雄各 5 例/群）に本成分（0、2000mg/kg、媒体：生理食塩液）を単回経口投与し、14 日間観察を行った。死亡例、一般状態及び体重推移の異常は認められず、剖検においても全例で異常所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 2000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性

1) ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験（本成分）：添付資料二-1-2-①

ラット（CD（SD）系、雌雄各 12 例/群）に本成分（0、32、100、320mg/kg、媒体：生理食塩液）を 4 週間皮下投与（1 日 1 回）した。また、これとは別に各群雌雄各 6 例のラット（CD（SD）系）をサテライト群として設定し、本成分（32、100、320mg/kg）を 1 日 1 回投与した際の投与初日及び投与最終日の血漿中濃度を各 3 例を用いて測定した。

死亡例は認められず、一般状態、摂餌量、雌の性周期、眼科学的検査及び体重推移、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれにおいても、本成分投与に関連すると思われる異常は認められなかった。

本成分の血漿中濃度測定では、投与後 1 時間の平均血漿中濃度は雌雄とも投与量にほぼ相応した値を示し、投与後 24 時間の血漿中濃度は、初回及び最終投与日とも検出限界（SSS⁵ 体：0.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、SSR⁶ 体：0.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）未満であった。

以上より、本成分の無毒性量（NOEL）は、雌雄ともに 320mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（本成分）：添付資料ニ-1-2-②

ラット（CD（SD）系、雌雄各 10 例/群）に本成分（0、320、1000、2000mg/kg、媒体：生理食塩液）を 4 週間尾静脈内投与（1 日 1 回）した。

死亡例は認められなかった。2000mg/kg 群の雌雄において一般状態で投与中に流涎が、投与直後に活動性の低下及び呼吸緩徐が、器官重量で腎臓重量の増加が、病理組織学的検査で腎臓近位尿細管上皮の空胞化が認められ、尿検査では雄で尿量の増加及び浸透圧の低下が、雌雄で Na 総排泄量の増加が認められた。また、投与部位である尾の病理組織学的検査では、本成分投与群のほぼ全例で血管内膜の増殖が認められたが、投与部位に限局した変化であり、投与薬液による血管刺激に起因するものと考えられた。

以上より、本成分の無毒性量は、投与局所への影響を除けば雌雄とも 1000mg/kg/日であると判断された。

3) ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（本成分）：添付資料ニ-1-2-③

ラット（CD（SD）系、雌雄各 12 例/群）に本成分（0、100、320、1000mg/kg、媒体：生理食塩液）を 13 週間背部に皮下投与（1 日 1 回）した。0mg/kg 群及び 1000mg/kg 群については雌雄各 6 例を加えて回復群とし、13 週間の投与終了後、4 週間の回復性試験を行った。また、これとは別に各群雌雄各 4 例のラット（CD（SD）系）をサテライト群として設定し、本成分（32、100、320、1000mg/kg）を 1 日 1 回投与した際の投与初日及び投与最終日の血漿中濃度を測定した。

死亡例は認められず、摂餌量、体重推移及び眼科学的検査に本成分投与に関連すると思われる異常は認められなかった。

投与部位の変化として、320mg/kg 以上の群で剖検時の皮下の暗赤色斑、1000mg/kg 群で痂皮が認められ、また病理学的検査において出血、炎症性変化等が認められたが、回復性試験ではこれらの変化は回復傾向にあることから局所への影響は軽いものと考えられた。

尿検査では、1000mg/kg 群に Na 排泄量の高値がみられたが、血清電解質の変動は伴っていない。血液学的検査では、1000mg/kg 群にヘモグロビン量、ヘマトクリット量及びあるいは赤血球数の低値並びに網状赤血球数及び血小板数の高値がみられたが、いずれも軽度の変化であり、投与部位皮下の出血に起因した二次的変化と推察された。血液生化学的検査では、アルブミンの低値、総タンパク質、アルブミン/グロブリン比及びグルコースの低値並びに α_2 -及び β -グロブリンの高値がみられたが、軽微な変動であった。また、1000mg/kg 群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の低値並びに腎臓の相対重量の高値がみられたが、組織学的な変化を伴わない軽微な変化であった。したがって、これらの変化については、いずれも毒性学的に意義のない変化と考えられた。なお、回復性試験では、これらの変化は消失しており、順調な回復性が認められた。

本成分の血漿中濃度測定では、SSS⁵ 体及び SSR⁶ 体とも、血漿中濃度は投与量依存的に増加した。雌雄を比較した場合 SSS 体及び SSR 体とも、雄で高値を示す傾向が認められた。SSS 体と SSR 体を比較した場合、各群の雌雄とも、SSR 体で同程度あるいは低値を示す傾向にあった。反復投与による影響として、SSS 体及び SSR 体とも各群で投与最終日に高値を示す傾

向がみられたが、初回及び最終投与日における投与後 24 時間の血漿中濃度は、いずれも定量下限 (SSS 体 : 0.26µg/mL、SSR 体 : 0.25µg/mL) 未満であった。

以上より、本成分の無毒性量は投与局所への影響を除けば 1000mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験 (本成分) : 添付資料ニ-1-3-①

ラット (CD (SD) 系、雌雄 23 例/群) に本成分 (0、32、100、320mg/kg、媒体 : 生理食塩液) を背部に皮下投与 (1 日 1 回 雄 : 交配開始前 9 週間、交配期間中及び交配終了後の剖検前日まで、雌 : 交配開始前 2 週間、交配期間中及び交尾成立後の妊娠 7 日まで) した。

親動物の各投与群の雌雄とも、一般状態、体重、摂餌量及び剖検に本成分投与の影響は認められず、生殖能においても各投与群とも発情回数、発情周期、交尾率、授 (受) 胎率及び交尾所要日数に本成分の影響は認められなかった。各投与群とも、黄体数、着床数、胚・胎児死亡数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量において本成分投与の影響は認められなかった。

以上より、本成分の親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能並びに胎児に対する無毒性量はいずれも 320mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験 (本成分) : 添付資料ニ-1-3-②

ラット (CD (SD) 系、交尾成立雌 20 例/群) に本成分 (0、100、320、1000mg/kg、媒体 : 生理食塩液) を背部に皮下投与 (1 日 1 回、妊娠 7 日から分娩後 21 日まで) した。

F₀ 母動物では、体重推移及び摂餌量に異常は認められなかった。また、分娩、哺育状態、妊娠期間、着床痕数及び出生率においても影響は認められなかった。

F₁ 出生児では、1000mg/kg 群の雌雄で授 (受) 胎率の低値がみられたが、1 例の雄動物における精巢の萎縮所見が原因とされ、原因は不明であるものの本成分投与との関連性は低いものと考えられた。なお、出生児の生存性及び発達に及ぼす影響は認められなかった。

以上より、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量及び母動物の生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日、F₁ 出生児に対する無毒性量は 320mg/kg/日と判断された。

3) ラットにおける胎児の器官形成期皮下投与試験 (本成分) : 添付資料ニ-1-3-③

ラット (CD (SD) 系、交尾成立雌 24 例/群) に本成分 (0、100、320、1000mg/kg、媒体 : 生理食塩液) を背部に皮下投与 (1 日 1 回、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで) した。

母動物では、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検に本成分投与の影響は認められなかった。

胎児では、帝王切開時の検査において、胚・胎児死亡数、生存胎児体重等に影響はなく、胚致死及び胎児の発育抑制も認められなかった。また、外表、内臓及び骨格の形態的検査においても本成分投与の影響は認められなかった。

以上より、本成分の母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と判断された。

4) ウサギにおける胎児の器官形成期皮下投与試験 (本成分) : 添付資料ニ-1-3-④

ウサギ（NZW系、交尾成立雌15例/群）に本成分（0、10、100、1000mg/kg、媒体：生理食塩液）を背部に皮下投与（1日1回、妊娠6日から妊娠18日まで）した。

母動物では、死亡例は認められず、100mg/kg以上の投与群に体重変動を伴わない摂餌量の減少がみられ、摂餌廃絶が認められた1000mg/kg群の1例で流産が認められた。各投与群とも一般状態に変化は認められず、帝王切開時の剖検においても本成分投与の影響は認められなかった。

胎児では、帝王切開時の検査において、胚・胎児死亡数、生存胎児体重等に影響はなく、胚致死及び胎児の発育抑制も認められなかった。外表、内臓及び骨格の形態学的検査においても本成分投与の影響は認められなかった。

以上より、本成分の母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも1000mg/kg/日と判断された。

(4) 抗原性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization Test法）（本成分）：添付資料ニ-1-4-①、③

モルモット（ハートレー系、雄6例/群）を用いてMaximization Test法（本成分濃度（感作：■%（惹起：■、■、■%）、感作：10%（惹起：■、■、10%）、感作：30%（惹起：■、10、30%））に準じて試験を実施した結果、■%感作群においてはいずれの惹起濃度にも皮膚反応は認められなかった。10%感作群においては、■%以下の惹起濃度では皮膚反応は認められなかったが、10%惹起部位で皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。30%感作群では各惹起濃度で皮膚反応が認められ、陽性率はいずれも100%であった。

一方、5%感作群を設定して試験した結果、いずれの惹起濃度（■、■、5%）においても皮膚反応は認められなかった。

以上のことから、本成分は感作能を有しているものの、5%以下の濃度では皮膚感作性の発現はないものと判断された。

2) モルモットにおける皮膚感作性試験（Buehler Test法）（本成分）：添付資料ニ-1-4-②

モルモット（ハートレー系、雄6例/群）を用いてBuehler Test法（本成分濃度（感作：10%（惹起：10%）、感作：30%（惹起：30%））に準じて試験を実施した結果、いずれも皮膚反応は認められず、皮膚感作性はないものと判断された。

3) マウスを用いる感作性試験（Local Lymph Node Assay法）（本成分）：添付資料ニ-1-4-④

マウス（CBA/J、雌5例/群）を用いてLocal Lymph Node Assay法（本成分濃度：10、25、50%）に準じて試験を実施した結果、いずれの濃度においてもStimulation Index (SI) 値は、低濃度群からそれぞれ1.2、1.1、及び1.6となり、陽性基準である3.0を下回ったことから、本成分は感作性陰性であると判断された。

4) モルモットにおける皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test法）（製剤）：添付資料ニ-2-1-①

モルモット（ハートレー系、雄6例/群）を用いてAdjuvant and Patch Test法（被験物質：本

剤、本成分■%配合製剤⁷、基剤)に準じて試験を実施した結果、いずれも皮膚反応が認められないことから、本剤に皮膚感作性はないものと判断された。

5) ヒト反復傷害パッチテスト (HRIPT) (製剤) : 添付資料ニ-2-1-②

本成分 ■%配合製剤⁷を用いて、健康な日本人女性 (55 例) を対象にヒト反復傷害パッチテスト (HRIPT) を実施した。試験方法は、背部皮膚に本成分 ■%配合製剤⁷を、48 時間×3 回/週、3 週間連続、計 9 回閉塞貼付 (0.05mL/cm²) することで感作誘導を行なった後、2 週間の休息期間を設け、さらに惹起 (感作誘導の貼付部位及び新たな部位 (上腕) に本成分 ■%配合製剤を 48 時間閉塞貼付 0.05mL/cm²) を行った。なお、感作期間中は貼付除去 2 時間後又は 24 時間後に、惹起期間中は貼付除去 2 時間後及び 48 時間後に皮膚反応を評価した。

総症例数 55 例のうち被験者の都合により脱落した 1 例を除く 54 例において、感作誘導期間及び惹起期間におけるすべての判定日に、いずれの被験者も皮膚反応は認められなかった。以上より、本剤が皮膚感作性を誘発する可能性は低いものと判断された。

6) ヒトの長期使用後のパッチテスト (製剤) : 添付資料ニ-2-1-③

健康な日本人女性 (110 例) を対象に、本剤長期使用 (顔に 1 日 2 回、24 週間毎日塗布) 後に、本成分■%⁸水溶液及び本剤を用いてパッチテストを実施した。使用期間中は、開始日、使用 4 週後、12 週後及び 24 週後に皮膚科専門医による皮膚観察及び問診を行った。

総症例数 110 例のうち脱落した 8 例 (被験者の自己都合 7 例、除外基準に該当 1 例) を除く 102 例において、使用期間中に有害事象は 2 例 (いずれも軽度又は軽微な赤味と痒み) で認められたが、何れも本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

パッチテストは、試料約 0.015mL を、フィンチャンバーを用いて 48 時間閉塞貼付し、貼付後 48 時間 (貼付除去後 1.5~2 時間)、72 時間、1 週間に皮膚科専門医が ICDRG 基準⁹に従って判定した。その結果、(+)以上の陽性反応は認められず、48 時間判定時に一部の症例 (本成分 ■%水溶液 1 例、本剤 1 例、プラセボ製剤 1 例、媒体対照 (注射用水) 1 例、陰性対照 (生理食塩液) 1 例) で紅斑のみ (+?) が認められたものの、本成分 ■%水溶液及び本剤における反応は 72 時間判定時には消失した。以上より、本剤が皮膚刺激性及び皮膚感作性を誘発する可能性は低いものと判断された。

(5) 遺伝毒性 (本成分) : 添付資料ニ-1-5-①、②、③

本成分について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 細胞株を用いる染色体異常試験、マウスを用いた骨髄小核試験が実施された。染色体異常試験において、短時間処理 S9mix 非存在下においては本成分 5000µg/mL の用量で 6.0%の構造異常誘発が認められたが、確認試験では再現性は認められなかったことから、染色体異常誘発性は陰性と判断されている。また、その他の試験は、陰性であった。

⁷ 本剤と同一の基剤で本成分を■%増量し、一部の基剤を同一量減量した製剤。

⁸ 弱い感作性も検出できるよう、製剤濃度の 10 倍の高濃度を設定した

⁹ (-): 反応なし、(+?): 紅斑のみ、(+): 紅斑+浸潤、丘疹、(++): 紅斑+浸潤+丘疹、小水疱、(+++): 大水疱、IR: 刺激反応、NT: 施行せず (+以上を陽性反応とする)

(6) 局所刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（本成分）：添付資料ニ-1-6-①

ウサギ（NZW、雄 6 例/群）の背部皮膚にリント布に浸透させた本成分（■、10、30¹⁰%）各 0.5mL を 24 時間閉塞貼付し、貼付 24、48 及び 72 時間後に Draize の判定基準に従って判定した。その結果、いずれの投与部位においても皮膚反応は認められなかった。

2) モルモットにおける連続皮膚刺激性試験（本成分）：添付資料ニ-1-6-②

モルモット（ハートレー、雄 6 例/群）の背部皮膚に本成分（■、10、30¹⁰%）各 0.01mL を 14 日間（1 日 1 回）開放塗布し、毎日 Draize の判定基準に従って判定した。その結果、観察期間を通して全例に皮膚反応は認められなかった。

3) ウサギにおける眼刺激性試験（本成分）：添付資料ニ-1-6-③

ウサギ（NZW、雄 6 例/群）の結膜嚢内に本成分（■、10、30¹⁰%）各 0.1mL を単回点眼（3 例は点眼後非洗眼、3 例は点眼後洗眼）し、点眼後 1、24、48、72 及び 96 時間に Draize の判定基準に従って判定した。その結果、全例において刺激反応は認められなかった。

4) ヒトパッチテスト（本成分）：添付資料ニ-1-6-④

本成分の水溶液（■、■、■¹¹%）約 0.015mL 及びワセリン分散（■、■、■¹¹%）約 0.015g を用いて、日本人健康成人 49 名を対象に、フィンチャンバーを用いて 24 時間閉塞貼付し、貼付後 24 時間（パッチ除去 30 分後）及び 48 時間後に本邦基準¹²に従って判定した。その結果、24 時間判定時に一部の症例（本成分 ■%水溶液 2 例、■%水溶液 1 例、■%水溶液 6 例、媒体対照（注射用水）10 例、媒体対照（ワセリン）2 例）で軽い紅斑（±）が、媒体対照（ワセリン）で 1 例の（+）陽性反応が認められたものの、これら反応は 48 時間判定時には消失した。以上より、本成分の皮膚一次刺激性は弱いものと判断された。

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（本剤）：添付資料ニ-2-2-①

ウサギ（NZW、雄 6 例/群）の背部皮膚にリント布に浸透させた本剤、本成分 ■%配合製剤⁷及び基剤各 0.5mL を 24 時間閉塞貼付し、貼付 24、48 及び 72 時間後に Draize の判定基準に従って判定した。その結果、貼付後 24 時間にごく軽度の紅斑（評点 1）が全例で認められたが、貼付後 72 時間には全て消失した。以上より、本剤は軽度の皮膚一次刺激性を有するものと判断された。

6) モルモットにおける連続皮膚刺激性試験（本剤）：添付資料ニ-2-2-②

モルモット（ハートレー、雄 6 例/群）の背部皮膚に本剤、本成分 ■%配合製剤⁷及び基剤各 0.01mL を 14 日間（1 日 1 回）開放塗布し、毎日 Draize の判定基準に従って判定した。その結果、観察期間を通して全例に皮膚反応は認められなかった。以上より、本剤に連続皮膚刺激

¹⁰ 溶媒（生理食塩液）に最大溶解可能な用量

¹¹ 弱い感受性も検出できるよう、製剤濃度の 20 倍の高濃度を設定した

¹² (-)：反応なし、(±)：軽い紅斑、(+)：紅斑、(++)：紅斑+浮腫、(+++)：紅斑+浮腫+丘疹～小水疱、(++++)：大水疱（須貝哲郎：接触皮膚炎とパッチテスト，皮膚，19:210，1977）

性はないと判断された。

7) ウサギにおける眼刺激性試験（本剤）：添付資料ニ-2-2-③

ウサギ（NZW、雄 6 例/群）の結膜嚢内に本剤、本成分 ■%配合製剤⁷及び基剤各 0.1mL を単回点眼（3 例は点眼後非洗眼、3 例は点眼後洗眼）し、点眼後 1、24、48、72 及び 96 時間に Draize の判定基準に従って判定した。その結果、全例に刺激反応は認められなかった。以上より、本剤に眼刺激性はないと判断された。

8) ヒトパッチテスト（本剤）：添付資料ニ-1-6-④

本剤、本成分 ■%配合製剤⁷及び基剤約 0.015g を用いて、日本人健康成人 49 名を対象に、フィンチャンバーを用いて 24 時間閉塞貼付し、貼付後 24 時間（パッチ除去 30 分後）及び 48 時間後に本邦基準⁸に従って判定した。その結果、24 時間判定時に一部の症例（本剤群 1 例、基剤群 2 例）で軽い紅斑（±）が認められたものの、これら反応は 48 時間判定時には消失した。以上より、本剤の皮膚一次刺激性は弱いものと判断された。

(7) 吸収・分布・排泄

1) 吸収（本成分）：添付資料ニ-1-7-①

ラット（SD 系、雄 3 例）に本成分の ¹⁴C 標識体を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 5 分に最高濃度 15277ng eq./mL を示した後、1 時間までは半減期 11 分で減少した。その後は 1 時間までと比較し緩やかな速度で減少し、6 時間以降は検出限界（28 ng eq./mL）未満となった。投与後 4 時間までの放射能濃度・時間曲線下面積（AUC）は 4.84 µg eq.·hr /mL であった。

2) 分布（本成分）：添付資料ニ-1-7-①

ラット（SD 系、雄 3 例、オートラジオグラフィ-1 例）に本成分の ¹⁴C 標識体を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 5 分では腎臓、膀胱及び肝臓で血漿中放射能濃度（10200ng eq./mL）に比べて 2.5~3.5 倍高い濃度が認められたものの、他の組織ではいずれも血漿より低い濃度を示した。投与後 8 時間には、大腸、腎臓及び肝臓でのみ放射能が検出され、その他の組織及び血漿ではいずれも検出限界未満となった。投与後 72 時間には、腎臓でのみ 263ng eq./g の放射能が認められたが、投与後 5 分の約 0.7%であった。

全身オートラジオグラフィ-では、投与後 5 分においては膀胱内尿、腸内内容物及び胃内容物で高い放射能が認められ、次いで腎臓及び肝臓で高かった。投与後 72 時間ではいずれの組織にも放射能は認められなかった。

3) 代謝（本成分）：添付資料ニ-1-7-②, ③

ラット（SD 系、雄 1 例）に本成分の ¹⁴C 標識体を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の尿、胆汁及び糞中代謝物検索を薄層クロマトグラフィ-により行った。尿、胆汁及び糞中いずれにおいても未変化体が最も多く、それぞれ試料中総放射能の 95.08%、93.07%及び 60.11%であった。糞中では未変化体に次いで代謝物 1 種が 29.85%であったが、この代謝物は胆汁中にほとんど認められないことから、消化管で生成したものと考えられた。

ラット（CrI:CD (SD) 系、雄 10 例）の背部摘出皮膚ホモジネートに本成分を 20µg/mL とな

るように添加したときの光学変換及び代謝を評価した。本成分の SSS⁵体及び SSR⁶体の残存率並びに本成分中に含まれる SSS 体の割合は、反応開始後 24 時間まで皮膚ホモジネート添加の有無に関わらずほとんど変化しなかった。

以上のことから、本成分は生体内及び皮膚内で代謝を受けにくく、光学変換もされないものと考えられた。

4) 排泄 (本成分) : 添付資料ニ-1-7-①

ラット (SD 系、雄 3 例) に本成分の ¹⁴C 標識体を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、尿中には投与後 4 時間までに投与量の 16.4%、24 時間までに 16.6%、120 時間までに 16.7% が、糞中には投与後 24 時間までに投与量の 78.1%、120 時間までに 80.8% が排泄され、この時点の体内残存率は投与量の 0.0% であった。24 時間までに投与された放射能の約 95% が尿及び糞中に排泄され、主排泄経路は糞であった。

胆管カニューレション処置したラット (SD 系、雄 3 例) に本成分の ¹⁴C 標識体を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与すると、胆汁中には投与後 1 時間までに投与量の 67.0%、2 時間までに 69.0%、48 時間までに 69.7% が排泄された。尿中には投与後 4 時間までに投与量の 26.3%、48 時間までに 26.8% が排泄され、糞中には投与後 48 時間までに投与量の 0.2% が排泄された。この時点の体内残存率は投与量の 0.4% であった。胆汁中への放射能の排泄は投与後 1 時間までにほぼ完了した。

5) 吸収 (本剤) : 添付資料ニ-2-3-①

ラット (Cri:CD (SD) 系、雄 3 例) に本成分の ¹⁴C 標識体 ■% 配合製剤を ■~■ mg/kg の用量で単回経皮投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 2~168 時間において、いずれも検出限界 (1.21ng eq./mL) 未満であった。

6) 分布 (本剤) : 添付資料ニ-2-3-②

ラット (Cri:CD (SD) 系、雄 1 例) に本成分の ¹⁴C 標識体 ■% 配合製剤を ■~■ mg/kg の用量で単回経皮投与したとき、投与後 2、8、24 時間の真皮中放射能濃度はそれぞれ 1525.46、945.26、321.87ng eq./g であり、経時的な放射能の消失が認められた。

また、投与部位皮膚における放射能分布をマイクロオートラジオグラフィにより検討した結果、投与後 2 時間に角層、表皮及び真皮で本成分の ¹⁴C 標識体由来の放射能が認められたが、皮脂腺、毛包、皮下組織及び筋層ではほとんど放射能が認められなかった。各部位で放射能は経時的に消失しており、投与後 8、24 時間においては角層及び表皮でわずかに放射能が認められるのみであった。

7) 排泄 (本剤) : 添付資料ニ-2-3-①

ラット (Cri:CD (SD) 系、雄 3 例) に本成分の ¹⁴C 標識体 ■% 配合製剤を ■~■ mg/kg の用量で単回経皮投与したとき、尿中には投与後 168 時間までに投与量の ■%、糞中には投与量の ■%¹³ が排泄された。呼気中には放射能の排泄は認められなかった。投与後 24 時間に拭き取った脱脂綿中には投与量の ■% が、投与後 168 時間の動物用ジャケットには投与量の ■% の放射能が認められた。投与後 168 時間で摘出した投与部位皮膚には投与量の ■%、

¹³ ■±■ (平均値±標準偏差) %

投与部位皮膚を除いた屍体中には投与量の■%の放射能が認められた。尿、糞及び呼気中排泄率並びに体内残存率の総和から、本剤の経皮吸収率は■%と見積もられた。

(8) 光学異性体のラットにおける反復皮下投与毒性試験：添付資料ニ-1-8-①

ラット (CD (SD) 系、雌雄各 5 例/群) に本成分の光学異性体 (SSS⁵体又は SSR⁶体) を 100、320、1000mg/kg/日の用量で 2 週間皮下投与 (1 日 1 回) した。

投与部位に炎症に関連した所見が認められたが、明らかな全身毒性は観察されなかった。SSS 体及び SSR 体を比較した場合、両者で同質の変化がみられたものの、局所性の変化において、線維芽細胞の増殖、出血及び炎症性細胞浸潤の発現頻度及び皮下組織の変性/壊死並びに潰瘍の発生頻度及び程度に差異がみられ、SSR 体の方が SSS 体より傷害性が強い傾向が認められた。

以上より、局所 (投与部位皮下) への影響の観点では SSS 体の無毒性量は 100mg/kg/日と考えられたが、SSR 体の局所への無毒性量は 100mg/kg/日未満と推察された。一方、全身毒性の観点からは SSS 体及び SSR 体群で明らかな毒性変化はみられず、本試験条件下における無毒性量は、いずれも 1000mg/kg/日と判断された。

(9) ヒトにおける連用試験：添付資料ニ-2-4-① (本剤)

本剤の安全性評価を目的として、健康な日本人女性 52 名を対象に、本剤の 24 週間連用試験を実施した。被験者は、顔のシワの気になる部位 (目元・口元など被験者が設定) に、1 日 2 回 (朝・夜) 本剤を毎日塗布し、開始日、4 週間後、12 週間後及び 24 週間後に皮膚科専門医の皮膚観察を行った。

総症例数 52 例のうち被験者の都合により脱落した 1 例を除く 51 例において、乾燥、落屑、癢痒・掻破痕、紅斑及び丘疹の各皮膚観察項目について、試験開始日と比較して症状の悪化はみられなかった。有害事象は 1 例 (軽微な半米粒大の丘疹 1 個) で認められたが、「因果関係なし」と判断され、副作用は 1 例も認められなかった。以上より、本剤は安全に使用できる製剤であると判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本成分及び本剤の安全性について、以下の観点を含めて専門協議で議論を行なった。

機構は、本剤のヒト使用時の安全性に特段の問題はないと判断した。ただし、専門委員の意見を踏まえて、本剤については、新規有効成分を含有する医薬部外品であり、そのヒトにおける使用経験も限られていること、また実使用時には皮膚感作性を発現する可能性は低いと考えられるものの、感作性や刺激性のリスクをわずかながらも有していることから、製造販売後には使用者に対して過剰な使用を避ける旨とともに、これらリスクについて十分な注意喚起を行ない、あわせて使用者を一般消費者に拡大した際の使用実態下での安全性及び適正使用に関する情報を収集するために製造販売後調査を行なう必要があると判断した。

(1) 本成分及び本剤の安全性について

本成分の安全性について、13 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は 1000mg/kg/day、また、生殖発生毒性試験 (皮下投与) における最も低い無毒性量は 320mg/kg/day (出生前及び

出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)と判断されており、本剤の実使用時において推定される経皮吸収量をもとに算出した安全係数は、それぞれ 2777778 及び 888889 倍とされている。局所刺激性試験については、以下のような局所反応が認められているものの、特段の問題はなく、また、光学異性体を用いた反復皮下投与毒性試験について、投与部位である皮下局所における病理組織学的な障害性の変化が認められているものの、本成分の経皮吸収量から実使用時に同様の障害が認められる可能性は極めて低いと考えられ、本剤を用いたヒト使用試験でも使用期間を通じて有害事象は全例で認められていないことと併せて、機構は、本剤使用時の安全性に特段の問題はないと判断した。

- ・ 本剤を用いた皮膚一次刺激性試験において、貼付 24 時間後にごく軽度の紅斑が全例で認められたが貼付 72 時間後にはすべて消失しており、また、14 日間連続皮膚刺激性試験では全例で皮膚反応は認められていない。
- ・ 本成分を用いたヒトパッチテストにおいて、24 時間判定時に軽い紅斑（本成分■、■、■%水溶液：6/49 例、1/49 例、2/49 例）が認められたが、媒体対照の注射用水（10/49 例）に比べて発現例数は少なく、いずれの反応も 48 時間判定時には消失した。なお、本剤を用いたヒトパッチテストにおいても、軽い紅斑(1/49 例)が認められたが、基剤においても同様に認められ(2/49 例)、48 時間判定時には消失している。

一方、本成分は、非臨床感作性試験のうち 2 試験（Buehler Test 法、Adjuvant and Patch Test 法）において陰性の結果が得られていたものの、モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization Test 法）において■%を超える濃度で皮膚感作性のリスクが示唆されていたことから、専門委員より、皮膚感作性についてさらなる検討が望ましいとの指摘があった。申請者は、当該指摘を踏まえて、追加でマウスを用いる感作性試験(Local Lymph Node Assay 法)を実施したところ、本成分は配合濃度（■%）の■倍に相当する濃度まで感作性陰性と判断され、また本剤のヒト長期使用後のパッチテスト [本剤及び本成分■%水溶液（本剤における配合濃度の10倍）]においても皮膚感作性は認められなかった(二. 安全性に関する資料、(4) 抗原性、3) 及び6) の項 参照)。

機構は、これら追加試験成績に加えて、ヒトを対象にした本剤の 24 週間連用試験やヒト使用試験（ホ. 効能又は効果に関する資料、(2) ヒトにおける使用成績の項 参照）においても皮膚感作性は認められていないことから、実使用時においては本成分による皮膚感作性を発現する可能性は低いと判断した。

さらに専門委員により、これら追加試験成績も考慮すると実使用時に皮膚感作性を発現する可能性は低いと考えられるものの、製造販売後にはより長期にわたって様々な肌状態のヒトに使用されることから予期せぬ感作性の発現リスクが懸念されること、また、皮膚一次刺激性試験やパッチテストの結果から刺激性を有している可能性も否定できないことから、使用者には十分な注意喚起を行なう必要がある旨の意見が述べられた。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

本成分又は本剤の全般的な安全性については特段の懸念はないものの、一部の試験結果から感作性のリスクがわずかに示唆されている。ただし、追加で実施された非臨床試験、ヒトパッチテスト及びヒト使用試験の結果等を踏まえると、実使用時に皮膚アレルギー等が発生する可能性は極めて低いものと考えられ、投与期間も含めてその使用に特段の制限を設ける必要はないと考える。ただし、本剤は新規有効成分を含有する医薬部外品であり、開発段階におけるヒ

トでの使用経験は限られており、製造販売後に初めて様々な肌状態のヒトに長期間にわたって使用されることから、使用者に対して過剰な使用を避ける旨とともに、これらリスクについて十分な注意喚起を行ない、あわせて使用者を一般消費者に拡大した際の使用実態下での安全性及び適正使用に関する情報を収集するために製造販売後調査を行なう必要があると考え、申請者に指示した。

申請者は、以上を踏まえて使用者に対して十分な注意喚起を行なうとともに、製造販売後調査において何らかの懸念される事象が認められた際には、すみやかな対応がとれるような体制を構築する旨を回答した。

ホ. 効能又は効果に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 効能又は効果を裏付ける基礎試験

効能又は効果を裏付ける基礎試験として、本成分のヒト好中球エラスターゼ活性に対する阻害作用、他のタンパク分解酵素活性に対する阻害作用、ヒト好中球エラスターゼによる MMP-1 及び MMP-2 の活性化に対する阻害作用、皮膚中コラーゲナーゼの活性化に対する抑制作用、真皮コラーゲン線維の改善作用、ヘアレスマウス光老化モデルにおけるシワ改善作用及び真皮コラーゲン線維束の改善作用が検討された。

1) ヒト好中球エラスターゼ活性に対する阻害作用：添付資料ホ-1-1-①

ヒト好中球エラスターゼに本成分、本成分 SSS 体又は本成分 SSR 体を添加し、XXXXXXXXXX後に、基質として Succinyl-L-Alanyl- L-Alanyl-L-Alanine p-Nitroanilide を添加して、37°C で XXXX分間反応させた後、410nm の吸光度を測定することにより、エラスターゼ活性を求めた。各被験物質がヒト好中球エラスターゼ活性を50%阻害する濃度 (IC₅₀) は、表3のとおりであり、本成分のヒト好中球エラスターゼ活性に対する活性本体はSSS体であると考えられた。

表3 好中球エラスターゼ活性 IC₅₀

被験物質	IC ₅₀ (mol/L)	活性比 (対本成分)
本成分	2.93×10 ⁻⁷	1
本成分 SSS 体	1.35×10 ⁻⁷	2.17
本成分 SSR 体	5.89×10 ⁻⁶	0.05

平均値 (n=3)

2) 他のタンパク分解酵素活性に対する阻害作用：添付資料ホ-1-2-①～⑦

本成分を、MMP-1 (コラーゲナーゼ 1)、MMP-2 (ゼラチナーゼ A)、MMP-3 (ストロメライシン 1)、MMP-7 (マトリライシン)、MMP-9 (ゼラチナーゼ B)、MMP-12 (マクロファーゲメタロエラスターゼ) 又は MMP-13 (コラーゲナーゼ 3) と 37°C で 60 分間反応させた後、基質¹⁴を添加し、412nm の吸光度を測定することにより酵素活性を求めた。本成分の各種 MMP 活性に対する IC₅₀ は、表 4 のとおりで、本成分はタンパク分解酵素である MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9、MMP-12 及び MMP-13 の酵素活性に対して阻害作用を示さなかった。

¹⁴ (Ac-Pro-Leu-Gly-[(S)-2-mercapto-4-methyl-pentanoyl]-Leu-Gly-OEt)

表4 各種 MMP 活性 IC₅₀

酵素名	IC ₅₀ (mol/L)
MMP-1	>1.0×10 ⁻²
MMP-2	>1.0×10 ⁻³
MMP-3	>1.0×10 ⁻³
MMP-7	>1.0×10 ⁻³
MMP-9	>1.0×10 ⁻³
MMP-12	>1.0×10 ⁻³
MMP-13	>1.0×10 ⁻³

平均値 (n=2)

3) ヒト好中球エラスターゼによる MMP-1 及び MMP-2 の活性化に対する阻害作用：添付資料ホ-1-3-①、②

正常ヒト皮膚線維芽細胞にヒト好中球エラスターゼ（最終濃度：■μg/mL）及び本成分（最終濃度：2.9×10⁻⁹~10⁻⁵mol/L）を添加し、25 時間培養後の上清を、イムノブロットング法により測定し、プロ型及び活性型 MMP-1 のバンドの強度をデンシトグラフ解析により測定した。全 MMP-1 に対する活性型 MMP-1 の割合は、表 5 のとおりで、本成分がヒト好中球エラスターゼによる MMP-1 の活性化を抑制するものと考えられた。

表5 活性型 MMP-1 の割合

本成分濃度 (mol/L)	活性型の割合 (%)
0	42.40±3.40
2.9×10 ⁻⁹	34.04±3.61
2.9×10 ⁻⁸	16.80±1.14
2.9×10 ⁻⁷	13.60±1.12
2.9×10 ⁻⁶	4.31±1.23
2.9×10 ⁻⁵	2.87±0.85

平均値±標準誤差 (n=3)

正常ヒト皮膚線維芽細胞にヒト好中球エラスターゼ（最終濃度：■μg/mL）及び本成分（最終濃度：1.0×10⁻⁷~10⁻⁴mol/L）を添加し、24 時間培養後の上清を、ゼラチンザイモグラフィ法により測定し、プロ型及び活性型 MMP-2 のバンドの強度をデンシトグラフ解析により測定した。全 MMP-2 に対する活性型 MMP-2 の割合は、表 6 のとおりで、本成分がヒト好中球エラスターゼによる MMP-2 の活性化を抑制するものと考えられた。

表6 活性型 MMP-2 の割合

本成分濃度 (mol/L)	活性型の割合 (%)
0	29.00±1.22
1.0×10 ⁻⁷	30.04±1.09
1.0×10 ⁻⁶	29.02±2.06
1.0×10 ⁻⁵	21.95±2.21
1.0×10 ⁻⁴	23.03±1.79

平均値±標準偏差 (n=3)

4) 皮膚中コラゲナーゼの活性化に対する抑制作用：添付資料ホ-1-4-④

ヘアレスマウス（雌 5 例/群）に週 1 回、1 週間紫外線を照射¹⁵し、照射期間終了後の翌日より、本成分（3.0w/v%）液剤又は溶媒対照（エタノール）100 μ L を週 1 回、1、2、4、又は 8 週間経皮投与した。投与終了後、皮膚より抽出したタンパク質中の活性型のコラゲナーゼ活性及び総コラゲナーゼ活性を測定した¹⁶。総コラゲナーゼに対する活性型コラゲナーゼの割合は、表 7 のとおりで、本成分が皮膚中コラゲナーゼの活性化を抑制することが確認された。

表 7 活性型コラゲナーゼの割合

投与期間	薬剤	活性型の割合
1 週	本成分	0.68 \pm 0.30
	溶媒対照	0.57 \pm 0.25
2 週	本成分	0.64 \pm 0.10
	溶媒対照	0.64 \pm 0.09
4 週	本成分	0.25 \pm 0.18*
	溶媒対照	0.69 \pm 0.19
8 週	本成分	0.15 \pm 0.09
	溶媒対照	0.33 \pm 0.14

平均値 \pm 標準偏差（4~5 例）

（投与 4 週の溶媒対照のみ 4 例）

* : p<0.0125（対溶媒対照、t 検定）

5) 真皮コラーゲン線維の改善作用：添付資料ホ-1-4-③

ヘアレスマウス（雌 5 例/群）に週 1 回、1 週間紫外線を照射¹⁵し、照射期間終了後の翌日より、本成分（3.0w/v%）液剤又は溶媒対照（エタノール）100 μ L を週 1 回、8 週間経皮投与した。投与終了後、樹脂包埋した皮膚の超薄切片を用いて真皮コラーゲン繊維の状態を透過型電子顕微鏡（TEM）により観察した。その結果、コラーゲン線維の直径は、溶媒対照群では 30~80nm の間に幅広く分布し不均一であったのに対し、本成分群では 50~60nm を中心に分布し、均一性の改善が確認された。

6) ヘアレスマウス光老化モデルにおけるシワ改善作用：添付資料ホ-1-4-①、⑤

ヘアレスマウス（雌 5 例/群）に週 1 回、1 週間紫外線を照射¹⁵し、照射期間終了後の翌日より、本成分（0.1、0.3 及び 1.0 w/v%）液剤、溶媒対照（エタノール）、又は陽性対照（0.05w/v% レチノイン酸及び 0.05w/v% レチノール）100 μ L を週 1 回、8 週間経皮投与した。投与終了後、皮膚のレプリカを作製し、そのレプリカ陰画像を用いて標準レプリカによる 6 段階のシワスコア基準に従いシワスコアを評価し、また画像解析にてシワ長さを求めた。その結果は、表 8 のとおりであった。

¹⁵ 紫外線照射量は、XXXXXXXXXXと設定した。

¹⁶ 活性型コラゲナーゼ活性は、抽出したタンパク質に、蛍光標識 I 型コラーゲン溶液を加え、37 $^{\circ}$ C で 3 時間反応させた後、蛍光プレートリーダー（励起 495nm、吸光 520nm）を用いて測定した。総コラゲナーゼ活性は、抽出したタンパク質にコラゲナーゼ活性化試薬である 4-アミノフェニル水銀酢酸を加え、同様に操作して測定した。

表8 シワスコア及びシワ長さ

薬剤	シワスコア	シワ長さ (mm/4cm ²)
溶媒対照	4.13±0.43	241.88±102.23
0.05w/v%レチノイン酸	1.10±0.06 [†]	27.87±8.18 ^{††}
0.05w/v%レチノール	1.75±0.67 [†]	73.64±31.51 ^{††}
■ w/v%本成分	3.95±0.60	165.37±37.49
■ w/v%本成分	2.28±1.12	116.97±26.41*
■ w/v%本成分	2.43±1.06	78.26±34.52**

平均値±標準偏差 (各5例)

[†]: p<0.01 (対溶媒対照、Wilcoxonの順位和検定)

^{††}: p<0.01 (対溶媒対照、t検定)

*: p<0.05 (対溶媒対照、Dunnnettの多重比較検定)

** : p<0.01 (対溶媒対照、Dunnnettの多重比較検定)

ヘアレスマウス(雌8例/群)、本成分(■及び■w/v%)液剤及び溶媒対照(エタノール)、又は陽性対照(0.1w/v%レチノール)を用いて、同様に試験を行った結果は、表9のとおりであった。

表9 シワスコア及びシワ長さ

薬剤	シワスコア	シワ長さ (mm/cm ²)
溶媒対照	4.20±0.32	35.44±3.38
0.1w/v%レチノール	2.52±0.37 [†]	7.11±1.57 ^{††}
■ w/v%本成分	3.56±0.29	21.74±2.34**
■ w/v%本成分	2.86±0.32*	16.08±2.64**

平均値±標準誤差 (各8例)

[†]: p<0.05 (対溶媒対照、Wilcoxonの順位和検定)

*: p<0.05 (対溶媒対照、Steelの多重比較検定)

^{††}: p<0.01 (対溶媒対照、t検定)

** : p<0.01 (対溶媒対照、Dunnnettの多重比較検定)

以上の試験結果より、本成分は■w/v%以上の濃度において、シワスコアが溶媒対照群と比較して改善する傾向が認められ、また、シワ長さについては溶媒対照群に対して有意な差が認められるなど、シワの改善が認められた。

7) 真皮コラーゲン線維束の改善作用：添付資料ホ-1-4-②

ヘアレスマウス(雌8例/群)に週■回、■週間紫外線を照射¹⁵し、照射期間終了後の翌日より、本成分(■及び■w/v%)液剤又は溶媒対照(エタノール)100μLを週■回、8週間経皮投与した。投与終了後、走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて皮膚断面のコラーゲン線維束を写真撮影し、コラーゲンスコア基準¹⁷に従いスコア評価を行った。その結果は、表10のとおりで、本成分投与群において、溶媒対象と比較してコラーゲン線維束形態の有意な改善が認められた。

¹⁷ グレード0：完全なコラーゲン線維束が写真全体に渡って認められる グレード1：50%以上の領域に完全なコラーゲン線維束が認められる グレード2：完全なコラーゲン線維束が僅かに認められる グレード3：完全なコラーゲン線維束は認められない

表 10 コラーゲン線維束スコア評価

薬剤	コラーゲン線維束スコア
溶媒対照	1.56±0.20
■ w/v%本成分	0.47±0.19**
■ w/v%本成分	0.81±0.13*

平均値±標準誤差 (各 8 例)

** : p<0.01、* : p<0.05

(対溶媒対照、Steel の多重比較検定)

(2) ヒトにおける使用成績

1) ヒトに対する本剤の有効性評価 (添付資料ホ-2-①)

本剤のヒトのシワに対する有効性評価を目的として、日本化粧品学会「新規効能取得のための抗シワ製品評価ガイドライン」¹⁸ (以下「抗シワ製品評価ガイドライン」という。) に準じ、両側目尻に主としてグレード 3 (明瞭な浅いシワが認められる) ~5 (やや深いシワが認められる) に該当するシワを有する健康な日本人女性を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (同一被験者によるハーフサイド比較試験) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日 2 回 (朝・夜)、洗顔後、化粧水を使用した後に、左右の目尻に指定された製剤を 1 回あたり米粒大塗布することとされ、試験期間は 24 週間と設定された。本試験に組み入れられた 52 例のうち予定された測定日に来院しなかった 4 例を除く、48 例が解析対象集団とされた。

有効性評価項目である、シワグレード (目視評価、写真評価) 及びレプリカ解析¹⁹について、主な結果は表 11 のとおりであり、シワグレード (写真評価) において、試験開始後 12 及び 24 週時点のシワグレード変化量は、本剤塗布部位及びプラセボ塗布部位の比較において統計学的に有意な差が認められた。また、レプリカ解析において、試験開始後 24 週時点の最大シワ最大深さ変化量は、両部位の比較において統計学的に有意な差が認められた。

¹⁸ 日本化粧品学会誌, 30(4) : 316-332, 2008

¹⁹ 目尻部位のレプリカを採取し、シワ測定解析装置 PRIMOS[®] (GFM 社, ソフトウェアバージョン 5.0.75.4) を用いて三次元測定を行った。

表 11 有効性評価項目の解析結果

評価項目		本剤塗布部位	プラセボ塗布部位	p 値
シワグレード変化量 (目視評価) (平均シワグレード)	0 週	— (3.93±0.12)	— (3.99±0.12)	—
	12 週	-0.07±0.02 (3.86±0.12)	-0.06±0.02 (3.93±0.12)	—
	24 週	-0.17±0.03 (3.76±0.12)	-0.20±0.03 (3.79±0.12)	p=0.5762 ^{a)}
シワグレード変化量 (写真評価) (平均シワグレード)	0 週	— (4.27±0.11)	— (4.19±0.10)	—
	12 週	-0.04±0.02 (4.23±0.11)	0.06±0.03 (4.24±0.11)	p<0.05 ^{a)}
	24 週	-0.15±0.04 (4.11±0.10)	0.09±0.04 (4.28±0.10)	p<0.001 ^{a)}
最大シワ最大深さ変化量 (μm) (平均最大シワ最大深さ (μm))	0 週	— (207.6±8.5)	— (214.6±9.1)	—
	12 週	-9.0±5.0 (198.6±9.8)	1.0±5.3 (215.6±10.4)	p=0.2127 ^{b)}
	24 週	-20.9±6.5 (186.8±8.6)	2.6±5.4 (217.2±9.2)	p<0.001 ^{b)}

平均値±標準誤差 (n=48)

a) Wilcoxon の符号付順位和検定

b) 対応のある t 検定

安全性について、試験期間を通して全例に有害事象は認められなかった。

2) ヒトに対する本剤の有効性評価 (添付資料ホ-2-②)

本剤のヒトのシワに対する有効性評価を目的として、抗シワ製品評価ガイドラインに準じ、両側目尻に主としてグレード 3 (明瞭な浅いシワが認められる) ~5 (やや深いシワが認められる) に該当するシワを有する健康な日本人女性を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (同一被験者によるハーフサイド比較試験) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日 2 回 (朝・夜)、洗顔後、化粧水を使用した後に、左右の目尻に指定された製剤を 1 回あたり米粒大塗布することとされ、試験期間は 12 週間と設定された。本試験に組み入れられた 70 例のうち予定された測定日に来院しなかった 2 例を除く、68 例が解析対象集団とされた。

有効性評価項目である、シワグレード (目視評価・写真評価) 及びレプリカ解析¹⁹⁾について、主な結果は表 12 のとおりであり、いずれの評価項目においても、試験開始後 12 週時点の変化量は、本剤塗布部位とプラセボ塗布部位の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 12 有効性評価項目の解析結果

評価項目		本剤塗布部位	プラセボ塗布部位	p 値
シワグレード変化量 (目視評価) (平均シワグレード)	0 週	— (3.79±0.05)	— (3.80±0.05)	—
	6 週	-0.05±0.01 (3.74±0.05)	-0.02±0.01 (3.78±0.06)	p=0.120 ^{a)}
	12 週	-0.10±0.02 (3.69±0.05)	-0.02±0.02 (3.78±0.06)	p<0.01 ^{a)}
シワグレード変化量 (写真評価) (平均シワグレード)	0 週	— (3.86±0.05)	— (3.88±0.05)	—
	6 週	-0.04±0.02 (3.82±0.05)	-0.01±0.01 (3.87±0.05)	p=0.159 ^{a)}
	12 週	-0.10±0.02 (3.76±0.05)	-0.02±0.01 (3.86±0.05)	p<0.001 ^{a)}
最大シワ最大深さ変化量 (μm) (平均最大シワ最大深さ (μm))	0 週	— (211.3±6.1)	— (213.8±7.4)	—
	6 週	-6.1±2.9 (205.2±6.4)	-0.2±2.9 (213.6±8.3)	p=0.071 ^{b)}
	12 週	-12.8±2.6 (198.5±6.2)	0.9±2.4 (214.8±8.1)	p<0.001 ^{b)}

平均値±標準誤差 (n=68)

a) Wilcoxon の符号順位和検定

b) 対応のある t 検定

安全性について、試験期間を通して全例に有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の有効性について、以下の観点を含めて専門協議で議論を行なった。専門委員により、以下の機構の判断は支持され、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。なお、提出されたヒトにおける使用成績において、全例で有害事象が認められていないことから、本剤のヒト使用時の安全性に特段の問題はないと判断した (二、安全性に関する資料、<審査の概略>の項、参照)。

(1) 本剤の有効性及び効能・効果について

効能又は効果を裏付ける基礎試験より、本成分の作用機序が、さらにヘアレスマウス光老化モデルを用いた検討において、本成分によるシワの改善、及び真皮コラーゲン線維束の改善が確認されている。

申請者は、本剤のシワに対する有効性評価を目的として、抗シワ製品評価ガイドラインに準じ両側目尻にシワを有する被験者を対象に、評価項目として目視又は写真によるシワグレード評価及びレプリカによるシワ解析パラメータを設定し、ヒト使用試験を実施している。

本剤の 24 週間使用によるヒト使用試験 (添付資料ホー 2-①) の結果においては、使用開始前から 24 週間使用後までに認められた目尻のシワのシワグレード (写真評価) 及び最大シワ最大深さ (レプリカ解析) の変化量は、基剤塗布部位に比べて本剤塗布部位で有意な改善が認められた。しかし、専門委員より、使用開始 12 週間後における最大シワ最大深さの変化量については、レプリカ解析で有意な改善が認められず、また、被験者を対象にした 24 週間使

用後のアンケート調査結果²⁰においても、本剤と基剤に明確な差が認められない（「やや改善した」以上のシワの改善を感じた被験者の割合は、本剤で 97.9%、基剤では 95.8%）ことから、一般の使用者が本剤によるシワの改善を実感できるのか懸念があるとの指摘があった。

申請者は、上記の指摘を踏まえて 12 週間使用によるヒト使用試験を追加で実施した（添付資料ホー 2-②）ところ、以下のように本剤は基剤に対して有意なシワの改善を示し、被験者もその効果を実感していると考えられる結果が得られた。

- ・ 目尻のシワにおけるシワグレード（目視評価、写真評価）及び最大シワ最大深さ（レプリカ解析）の使用開始 12 週間後の変化量について、いずれも本剤は基剤に対して有意なシワの改善が認められた。
- ・ 使用開始 12 週間後のアンケート調査²¹において、「やや改善した」以上のシワの改善を感じた被験者の割合は、本剤で 85.2%、基剤では 57.3%であり、本剤においてよりシワの改善を実感した被験者の割合が高い。

機構は、本剤による有効性及び効能・効果について、以下のように考える。

本剤の 24 週間使用によるヒト使用試験（添付資料ホー 2-①）の結果から、24 週間使用後までのシワグレード（写真評価）及び最大シワ最大深さ（レプリカ解析）の変化量は、基剤塗布部位に比べて本剤塗布部位で有意な改善が認められ、その有効性に大きな問題はないと考えられた。ただし、専門委員からの意見にあるように使用開始 12 週間使用後においては、本剤によるシワの改善が必ずしも明確ではない結果となっていたが、追加で実施された本剤の 12 週間使用によるヒト使用試験の結果からは、いずれの評価項目においても経時的な改善が認められ、使用開始 12 週間後にはすべての評価項目で基剤に比べて有意差が認められ、また本剤においてよりシワの改善を実感した被験者が有意に多いなど、本剤による効果が確認されたと判断した。なお、ヒト使用試験においては 24 週間を超える投与経験がないことから、製造販売後には長期使用者における情報を収集する必要があると考える。

薬用化粧品のクリームである本剤の効能・効果として、申請者は「エラスチン・コラーゲンの分解を抑え、紫外線によるシワを防ぎ、改善する」と設定しているが、医薬部外品は一般の使用者が使用することから、一般の使用者が理解し難いと考えられる作用機序を含むのではなく、その効能表現についてはわかり易い簡潔な表現とすべきであり、本剤の効能・効果は「シワを改善する」と設定することが適切であると判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は本品目を医薬部外品のクリームとして、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断する。なお、本成分は医薬部外品に配合する新規の有効成分であることから、以下の承認条件を付すことが適切であると判断する。

【効能・効果】 シワを改善する。皮膚をすこやかに保つ。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。

注) 下線部は、本品目の有効成分に係る効能・効果を示す。

²⁰ 「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」より選択

²¹ 「非常に改善したと感じる」「改善したと感じる」「やや改善したと感じる」「変化なしと感じる」「やや悪化したと感じる」「悪化したと感じる」「非常に悪化したと感じる」より選択

[用法・用量] 適量をとり、皮膚に塗布する。

[承認条件] 承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施すること。