

薬機発第 589 号

平成 16 年 7 月 13 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

審査報告書

承認申請のあった下記の医薬品等に係る医薬品医療機器総合機構での審査結果を別添の通り報告する。

記

[販売名] S-A Xエッセンス
[申請年月日] 平成 14 年 12 月 10 日
[申請者名] 株式会社資生堂
[申請区分] 医薬部外品区分 1
[審査担当部] 一般薬等審査部

以上

審査結果

[販売名] S-A Xエッセンス

[申請者] 株式会社資生堂

[申請年月日] 平成14年12月10日

[成分・分量（有効成分）]

本品100g中

アデノシン

β-グリチルレチン酸

パントテニールエチルエーテル

l-メントール

クジン抽出液

g
g
g
g
g

[用法・用量] 適量を頭皮に塗擦する。

[効能・効果] 育毛、薄毛、かゆみ、脱毛の予防、毛生促進、発毛促進、ふけ、養毛

[審査担当部] 一般薬等審査部

[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市販後調査を実施することが妥当と判断する。

審査報告

平成16年7月13日

1. 申請品目

[調査品目] (医薬部外品)
[販売名] S-A Xエッセンス
[申請者] 株式会社資生堂
[申請年月日] 平成14年12月10日
[成分・分量 (有効成分)]

本品100g中

アデノシン	g
β-グリチルレチン酸	g
パントテニールエチルエーテル	g
l-メントール	g
クジン抽出液	g

[用法・用量] 適量を頭皮に塗擦する。
[効能・効果] 育毛、薄毛、かゆみ、脱毛の予防、毛生促進、発毛促進、ふけ、養毛
[申請区分] 医薬部外品区分1
[審査担当部] 一般薬等審査部

2. 審議経過

(医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)は、本品目について専門にかかわる委員と協議を行った。委員との議論を踏まえた審査結果を報告する。)

3. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

申請者は、16歳から61歳までの日本人男性300人以上の頭頂部の毛髪密度及び毛髪径について調査し、非脱毛者では、毛髪径が長径100 μ m程度の毛髪が多いのに対して、男性型脱毛者では長径40 μ m以下の細く短い毛髪が多くなっていることを発見した。また、男性型脱毛を改善するには、うぶ毛化した毛髪を太毛化することにより、外観的な薄毛の範囲を縮小させることが重要と考え、さらに男性型脱毛部位の組織学的観察において、退行期毛包下部の結合織性毛根鞘が肥厚し、毛乳頭及び下部毛包周囲の血管数が減少することにより毛包が栄養障害に陥り、男性型脱毛に至る可能性が論文等で指摘されていることについても着眼し、血行促進や細胞賦活などの効果を持つ成分を探索した結果、リボヌクレオシドの一種であるアデノシンを見出し、新規育毛剤有効成分として開発を進めた。

アデノシンを選定した理由としては、次を掲げている。

- ① アデノシン及びそのアゴニストは、発毛促進、毛成長促進及び血行促進の効果がすでに報告されており、アデノシンが育毛効果を有することが期待されること。
- ② 予備試験において、アデノシンの血行促進効果は、既承認の医薬部外品の育毛剤有効成分ニコチン酸アミドと同程度であること。
- ③ アデノシンは体内で速やかに分解されるため、他の部位に影響を及ぼす可能性が低いと考えられ、医薬部外品としての育毛剤として適していると判断されること。

アデノシンの外国における使用状況については、CTFA（米国化粧品工業会）により、INCI（化粧品成分国際名称）に記載され、化粧品原料として使用されており、ボディ用ジェル、美容乳液等が、日本、フランス、米国、イギリス、ドイツ、カナダ、中国、韓国、他 30 カ国以上で販売されている。これらの化粧品におけるアデノシンの配合量は、申請者の分析によると 0.1%程度（本申請品目は █████%）と推定されている。韓国では、機能的化粧品の「しわ」改善成分として、0.04%アデノシンの配合が認められている。

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

アデノシンの構造は、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████により確認されている。

製剤の規格及び試験方法には、含量規格、性状、確認試験（██████████、██████████）、定量法（██████████、██████████）が設定されている。

総合機構は規格及び試験方法について、実測値からみて妥当なものと判断した。

また、その他記載の整備等がなされ、妥当なものと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

アデノシンの安定性について、苛酷試験（████℃ █████カ月、██████████ Mjoules/m²）、加速試験（40℃ 75%RH 6カ月）、長期安定性試験（25℃ 36カ月）が実施された。いずれの試験でも、特段の変化は認められなかった。

これらの試験の結果から、アデノシンは 36 カ月間安定であるとされた。

製剤の安定性については、苛酷試験（████℃ █████カ月、██████████ Mjoules/m²）、加速試験（40℃ 75%RH 6カ月）、長期安定性試験（25℃ 36カ月）が実施された。いずれの試験でも、特段の変化は認められなかった。

これらの試験の結果から、本製剤は通常の流通過程において 36 カ月安定であると推定された。

ニ. 安全性に関する資料

アデノシンの安全性については単回投与毒性試験（経口）、反復投与毒性試験（経口）、生殖発生毒性試験、抗原性試験（皮膚感作性試験、光感作性試験）、遺伝毒性（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）、皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、光毒性試験、眼刺激性試験及びヒトパッチ試験が行われた。

ラットを用いた単回経口投与毒性試験において、アデノシンの概略の致死量は2000mg/kg以上と推定された。

ラットを用いた28日間反復投与毒性試験において、アデノシンの無毒性量は、雌雄共に1000mg/kgと判断された。

ラットにおける生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）において、アデノシンの無毒性量について、親動物の一般毒性学的指標は1000mg/kg、親動物の受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は1000mg/kgと判断された。

ラットにおける生殖発生毒性試験（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）において、母動物に対する一般毒性学的指標、母動物の機能、胚及び出生児に対するアデノシンの無毒性量は、いずれも1000 mg/kgと判断された。

ラットにおける生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）において、アデノシンの無毒性量は、親動物の一般毒性学的指標及び生殖、次世代の生存性、形態形成及び発育のいずれに関しても1000 mg/kgと判断された。

モルモットにおける接触感作性試験は、Maximization Test法で実施され、陽性率は、アデノシン感作誘導群の全誘発濃度は0%、媒体対照群の全誘発濃度とも0%であり、アデノシンの接触感作性はないと判断された。

モルモットにおける光接触感作性試験は、Adjuvant-Strip法で実施され、アデノシンの陽性率は、照射部位においては、アデノシン感作誘導群の全誘発濃度において0%、媒体対照群の全誘発濃度において0%であり、また、非照射部位については、アデノシン感作誘導群の全誘発濃度において0%、媒体対照群の全誘発濃度において0%であり、アデノシンの光接触感作性はないと判断された。

遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異誘発試験）は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用い実施された。アデノシンは代謝活性化の有無にかかわらず、ネズミチフス菌及び大腸菌に対していずれの濃度でも陰性であり、遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断された。

遺伝毒性試験（哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験）は、チャイニーズ・ハムスターの肺由来線維芽細胞(CHL/TU細胞)を用いて行われた。アデノシンは、連続処理法で構造異常出現率が陽性を示し、*in vitro*で哺乳類の培養細胞に対して染色体異常誘発性を有すると判断された。

遺伝毒性（マウスにおけるげっ歯類を用いる小核試験）においては、小核を有する多染性赤血球の増加は認められず、*in vivo*での染色体異常誘発性は認められなかった。申請者は、染色体異常試験においては染色体異常誘発性を示したが、小核試験の結果より、

染色体異常誘発性については、生体でその可能性は低いものと判断した。

総合機構は、当該小核試験の結果により、染色体異常試験の結果を補う根拠として、小核試験における動物の骨髄がアデノシンにより曝露されていることを保証するための試験の実施を求めた。

申請者はこれに対し、¹⁴C-アデノシンのマウスを用いた腹腔内投与による骨髄曝露確認試験を実施した。その結果、投与後 5 分で骨髄中に放射能が検出され、2 時間で最高量に達し、骨髄はアデノシンに曝露されていることが示され、小核試験における結果が保証された。

総合機構は、この試験により小核試験の結果を受け入れることとした。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験については、背部皮膚（無傷皮膚及び損傷皮膚）に、アデノシンを ■■■, ■■■ % (0.3 mL) (媒体：注射用水) を 24 時間閉塞経皮適用で実施され、いずれも皮膚一次刺激性指数は 0.0 であり、アデノシンの皮膚一次刺激性は弱いと判断された。

モルモットにおける連続皮膚刺激性試験については、アデノシンを ■■■, ■■■ % (0.3 mL)、(媒体：注射用水) を週 5 回、2 週間、開放適用で実施され、いずれも無刺激性を示し、アデノシンの連続皮膚刺激性は弱いと判断された。

モルモットにおける光毒性試験は、■■■, ■■■ % (0.02 mL) (媒体：注射用水)、陽性対照に 0.02 % キサントトキシシン (媒体：エタノール)、開放適用、UV-A 照射で実施された。キサントトキシシンについては、照射 24 時間後から紅斑、浮腫ともに観察されたが、アデノシンについては、紅斑、浮腫いずれの濃度においても認められなかったことから、アデノシンの光毒性はないと判断された。

ウサギにおける眼刺激性試験は、アデノシン 100 % (0.1 g) 及び ■■■ % (0.1 mL) (媒体：注射用水) で、結膜嚢投与、無洗眼で実施された。アデノシン 100% については、投与 1 時間及び 4 時間後に結膜の発赤、浮腫、流出物が認められたが、投与 1 日後には 1 例に充血を認める程度に回復し、3 日後には全例消退した。アデノシン ■■■ % については、すべて陰性であった。以上より、アデノシンの眼刺激性は弱いと判断された。

ヒトパッチテストは、注射用水、生理食塩水、アデノシン ■■■, ■■■ % (0.03 mL) (媒体：注射用水) について、健常人 46 名に対し、24 時間閉塞経皮適用で実施された。■■■ % 群の 24 時間後に紅斑（弱陽性）が 2 例、軽い紅斑（疑陽性）が 4 例、48 時間後に軽い紅斑（疑陽性）が 4 例観察された。弱陽性の 2 例については、1 例については陰性対照（注射用水）にも疑陽性が認められたこと、1 名については、■■■ % 適用部位は陰性であったことから、媒体に用いた注射用水の影響を含んだ一過性の弱い刺激反応であると考え、アデノシンの皮膚刺激性については、ヒト実使用時における安全性上の問題はないと判断された。

製剤の安全性については、接触感作性試験、光接触感作性試験、皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、光毒性試験、眼刺激性試験、ヒトパッチテスト（開放適用試験）

が実施された。

モルモットにおける接触感作性試験は Adjuvant and Patch Test 法により実施された。一次感作誘導は 24 時間閉塞経皮適用を 3 日間反復、二次感作誘導は 48 時間閉塞経皮適用で行われた。本製剤の皮膚反応は全く認められず、接触感作性はないと判断された。

モルモットにおける光接触感作性試験は Adjuvant-Strip 法により実施された。感作誘導は開放適用 30 分後に +UV-A 照射(10.2 Joules/cm²)を 5 日間連続、感作誘発は開放適用 30 分後 +UV-A 照射(10.2 J/cm²)で行われた。本製剤の皮膚反応は全く認められず、光接触感作性はないと判断された。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験は、背部皮膚（無傷皮膚及び損傷皮膚）に、本製剤及びアデノシン無配合製剤について 24 時間閉塞経皮適用で行われた。その結果、いずれの投与群においても 24 時間後、72 時間後にわずかな紅斑が認められたが、皮膚一次刺激性指数は、いずれの投与群も 0.3 であり、本製剤の皮膚一次刺激性は弱いと判断された。

モルモットにおける連続皮膚刺激性試験は、本製剤及びアデノシン無配合製剤について背部皮膚に週 5 回、2 週間開放適用で行われた。その結果、いずれの投与群においても 2 日後からわずかな紅斑、落屑が認められたが、皮膚連続刺激指数は、本製剤投与群 0.5、アデノシン無配合剤投与群 0.6 であり、本製剤の連続皮膚刺激性は弱いと判断された。

モルモットにおける光毒性試験は、本製剤及びアデノシン無配合製剤、陽性対照（0.02%キサントトキシンのエタノール溶液）について背部皮膚への塗布、開放適用 30 分後に UV-A 照射(14.0 Joules/cm²)で行われた。その結果、陽性対照ではすべての動物の照射部位に強い皮膚反応が認められたが、本製剤及びアデノシン無配合製剤については、照射、非照射部位ともに皮膚反応は認められず、本製剤の光毒性はないものと判断された。

ウサギにおける眼刺激性試験は、本製剤及びアデノシン無配合製剤について行われた。その結果、本製剤については結膜の発赤、浮腫、流出物、アデノシン無配合製剤については角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫、流出物が観察されたが、眼刺激性指数は本製剤投与群 10.0、アデノシン無配合剤投与群 10.3 であった。本製剤は ████████ が █████% 配合されているが、眼刺激性は弱く、ヒト実使用時における安全性上の問題はないと判断された。

ヒトにおける開放適用試験は、46 名の健常人の前腕屈折部に本製剤及びアデノシン無配合製剤、対照 ████████ を塗布乾燥後伸縮包帯で保護する方法で行われた。24 時間後に除去し、24 時間、48 時間後の皮膚状態を観察した。その結果、いずれにおいても陽性反応は認められず、本製剤のヒトにおける皮膚刺激性は弱いものと判断された。

吸収・分布・排泄等に関する資料としては、ヘアレスラットにおける本製剤の閉塞塗

布による経皮吸収試験が実施された。標識した製剤をヘアレスラットの背部皮膚に開放条件下で単回経皮投与し、投与後 24 時間の経皮吸収性を検討した結果、体内経皮吸収率は投与量に対して 0.8%の値を示した（投与量に対する回収率は 94.2%）。また、排泄については尿中排泄量の総排泄量に対する割合が 100.0%であり、尿中排泄が殆どを占めており、アデノシンの排泄経路は尿中であると推定された。

ホ. 効能又は効果に関する資料

効能又は効果を裏付ける試験については、モルモットによる皮膚血流試験、ヒト単離毛包による毛包器官培養試験、ヒト培養毛乳頭細胞での FGF-7 遺伝子発現亢進効果試験及びヒトによる配合濃度設定試験が行われた。

モルモットにおける皮膚血流試験は、アデノシンの経皮適用での血行促進効果を検討することを目的として、アデノシン 0.1%、0.5%溶液、陽性対照として 0.1%ニコチン酸アミド溶液及び陰性対照（溶媒）について、被験部位は背部皮膚の 4 点、測定時間は塗布 20 分後にレーザードップラー血流計により測定する方法で行われた。その結果、0.1%及び 0.5%アデノシン溶液の塗布 20 分後の血流量相対値は、陰性対照に比較して共に有意に高く、0.1%ニコチン酸アミド溶液との比較では、有意差はないが高値を示した。これらにより、アデノシンは、ニコチン酸アミドと同程度の皮膚血流に対する血行促進効果を有するものと考えられる。

ヒト単離毛包による毛包器官培養試験は、アデノシンが血流を介さずに毛包組織に作用し、毛成長を促進するか検討することを目的として行われた。ヒト単離毛包にアデノシンを 0.1 mol/L、0.5 mol/L を添加し、陰性対照とともに 5 日間培養し、毛幹伸長、毛球部形態変化を評価項目として実施した。その結果、アデノシン群は 0.1 mol/L 群、0.5 mol/L 群いずれも成長期様毛包形態を維持しており、0.5 mol/L 群では、毛球部の形態変化の程度が、陰性対照群に対して有意に少なかったことから、アデノシンは毛包組織に作用し、成長期形態維持効果を持つことが考えられた。

ヒト培養毛乳頭細胞での表皮細胞増殖因子（FGF-7）遺伝子の発現亢進効果試験が、アデノシンの毛球部形態維持効果等の作用機序を解明することを目的として行われた。試験はリアルタイム PCR 法で、培養時間は 3 時間、ライトサイクラーを用い蛍光 DNA 合成による定量 RT-PCR で FGF-7 発現量の測定が行われた。FGF-7 遺伝子発現は、アデノシンの添加により発現量が 2 倍程度に増加した。

ヒト（健常成人）によるアデノシン配合製剤の育毛用医薬部外品有効成分として妥当な配合濃度の設定試験が、皮膚血流試験により検討された。アデノシン 0.1%、0.5%、1%製剤及び陽性対照として 0.1%ニコチン酸アミド製剤、陰性対照としてアデノシン無配合製剤により、左前腕部内側皮膚を被験部位とし、塗布前 5 分から塗布直前の 5 分間と塗布後 40 分後から 45 分後の 5 分間の血流量をレーザードップラー血流計により測定した。その結果、アデノシン配合製剤では、アデノシンは用量依存的に血流量相対値

が高くなり、 \blacksquare %以上で陰性対照に対する有意差が認められ、プラトーに達した。

これらの試験結果を踏まえ、アデノシンの配合濃度を \blacksquare %として、アデノシン配合剤の育毛用医薬部外品としての適性について、男性型脱毛改善効果ならびに安全性を指標に評価することを目的とし、アデノシン配合剤の有効性及び安全性に関するヒト使用試験が健常人102名（本製剤使用群51名、陽性対照として \blacksquare %ニコチン酸アミド製剤使用群51名）に対し行われた。使用方法は、1日2回（朝晩）、6カ月間、頭皮に塗布とし、医師の外観判定を基にした全般改善度を主要評価項目、軟毛・硬毛の量、薄毛部における太毛率、うぶ毛率、毛髪密度を副次的評価項目として実施した。アデノシン配合剤は、ニコチン酸アミド配合剤に比べ、主要評価項目とした全般改善度が有意に高く、副次的評価項目の薄毛部における太毛率の増加率も有意に高い結果が得られた。安全性面では、アデノシン配合剤使用群で軽微な落屑（フケ）3例、脂漏1例が認められたが、試験責任医師はいずれも本剤との因果関係はなしと判断している。

総合機構は、専門協議における審議結果を踏まえ、効能効果にフケを防止する製剤の実使用試験においては、フケは重篤な有害事象と捉えるべきであることから、因果関係なしの根拠を明確に説明するよう申請者に求めた。試験責任医師の見解によると、被験者のエントリーにおいてフケに対する配慮が十分でなかったため、フケの多く見られる被験者の除外を明確にしていなかったこと、フケが発生した3例の被験者は、1例は、頭皮を掻いたことによる角層の剥離であり、他の2名はフケの出やすい被験者であったこと、3例のうち2例については、洗髪方法を指導した結果、その後フケが消失していること、これらのことを本製剤との因果関係はない根拠としている。また、フケの出やすい2名の被験者のデータを除外して解析を行ったが、結果の変動は有意差検定を左右するものではないことから、試験結果の信頼性には影響を与えない旨回答があった。

総合機構は、試験結果については問題のないことを理解した上で、申請者に対しては、被験者のエントリー基準、洗髪方法に対する被験者に対する説明等に十分でない点があったことから、試験実施計画書、被験者に対する試験の目的についての適切な説明等について、今後は厳重に留意するよう指導を行い、当該試験結果については受け入れることとした。

以上の試験成績等をもとに、効能又は効果、用法及び用量が設定されており、本申請品目は通常の使用では適切なものと判断した。

4. 結論

以上の審査を踏まえ、総合機構は、提出された申請内容について本品目を承認して差し支えないとし、化粧品・医薬部外品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本申請品目のアデノシン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市販後調査を実施することが適当と判断する。