

イ. 育毛剤有効成分「アデノシン」の起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

美容上、気になる男性の薄毛は、思春期以降に現れる生理的な経年変化である男性型脱毛が多く、病的現象ではないため¹⁾、その改善には、一般に、医薬部外品育毛剤が使用されてきている。弊社では、医薬部外品育毛剤に配合できる育毛剤有効成分の検討を行ってきた結果、毛髪の太毛化に有効な育毛剤有効成分として、リボヌクレオシドの一種であるアデノシン (SL-85) を見出したので、その開発の経緯を述べる。なお、SL-85及びSL-85配合製品 (販売名: S-AX エッセンス) の開発は、大阪資生堂株式会社と株式会社資生堂との共同研究開発契約に基づき実施した。

イ.1 育毛剤有効成分SL-85の起原又は発見の経緯

男性型脱毛の状態を明らかにするために、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た。その結果、外観的な男性型脱毛の進行と毛髪密度との間に相関性は見られなかった。一方、毛髪径は、非脱毛者では長径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以下のうぶ毛に代表される細く短い毛髪が多くなっていることがわかった²⁾。したがって、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られた。

男性型脱毛部位の組織学的観察では、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していることが知られており、このため毛包は栄養障害に陥り、男性型脱毛に至る可能性も指摘されている³⁾。男性型脱毛を生じるには、男性ホルモンが関与していることが示されているが¹⁾、未だその機序は明らかになっておらず、新たな育毛剤有効成分の開発が望まれている。

表-1に、現在使用されている育毛剤有効成分についてまとめた。

表-1 主な医薬部外品育毛剤有効成分とその効果⁴⁾

主な効果	有効成分	主な作用機序	特徴	文献
血行促進	ニコチン酸アミド ^{a)} ニコチン酸ベンジル ^{a)} 酢酸dl- α -トコフェロール ^{a)}	血流を介し、毛母細胞の分裂に必要なエネルギー源、酸素、増殖因子等の供給促進	有効成分として汎用作用機序は多様で詳細は不明	5)
細胞賦活	パントテニールエチルエーテル ^{b)} ペンタデカン酸グリセリド ^{b)} 6-ベンジルアデニン ^{b)}	毛母細胞等に直接エネルギー供給し、細胞に活力を与える	毛包器官培養試験等で毛包細胞への効果	6, 7)
消炎鎮痒	ヒノキチオール ^{a)} グリチルリチン酸ジカリウム ^{a)}	頭皮を健やかな状態に保ち、毛包周囲の環境を整える	毛包細胞への直接の効果は少ない	

a) 粧原基 b) 別紙規格

弊社は、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、SL-85を見出し、新規育毛剤有効成分として開発を進めた。選定理由は以下の通りである。

①アデノシン及びそのアゴニストは、発毛促進⁸⁾、毛成長促進^{9, 10)}及び血行促進¹¹⁻¹³⁾の効果が知られ、SL-85が育毛効果を有することが期待された。

②予備試験で、SL-85の血行促進効果は、ニコチン酸アミドと同程度で、ニコチン酸ベンジルエステルより弱いものであった。

③アデノシンは体内で速やかに分解されるため¹⁴⁾、他の部位に影響を及ぼす可能性が低いと考えられた。

イ.2 SL-85及びS-AX エッセンスの開発の経緯

本開発に用いたSL-85は、XXXXXXXXXXにより製造したものである。SL-85の有効性に関する基礎試験を実施したところ、①モルモットへの経皮適用での血行促進効果に加え、②ヒト毛包器官培養での形態維持効果及び③ヒト培養毛乳頭細胞での表皮細胞増殖因子（FGF-7）遺伝子発現亢進効果により、毛包組織に直接作用することが推定された。

医薬部外品育毛剤は、一般に数種の有効成分を配合し、複合的効果で、緩和な効果を示すものであるとされることから、SL-85以外に、作用機序の異なる育毛剤有効成分を複数配合し、製剤安定性や使用性を考慮した「S-AX エッセンス」の製剤処方を設計した。SL-85及びS-AX エッセンスは、①安定性が良好であり、又、②安全性上の問題は少ないと考えられる試験結果が得られた。

ヒト有効性試験では、S-AX エッセンスから、血行促進効果等に影響を与える可能性のある成分を除いたSL-85配合製剤を用いた結果、男性型脱毛の改善効果が認められたため、SL-85を配合したS-AX エッセンスを製造承認申請するに至った。

SL-85及びS-AX エッセンスの、安定性、安全性及び有効性について行った試験結果の概略を以下に述べる。

イ.2.1 SL-85及びS-AX エッセンスの安定性

SL-85及びS-AX エッセンスそれぞれ3ロットについて、苛酷試験、加速試験、長期安定性試験を行った結果、共に安定性は良好であった。

イ.2.2 SL-85及びS-AX エッセンスの安全性

薬事法施行規則に定められた、安全性に関する8項目¹⁵⁾を検討した。

- (1) 単回投与毒性（急性毒性）；ラットによる単回経口投与毒性試験の結果、SL-85は2000mg/kgで死亡動物が認められず、概略の致死量は2000mg/kg以上と推定された。
- (2) 反復投与毒性（亜急性毒性、慢性毒性）；ラットによる28日間の反復経口投与毒性試験の結果、SL-85投与による毒性は認められず、最大無毒性量は1000mg/kgであった。
- (3) 生殖発生毒性；ラットによる受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、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、胚・胎児発生に関する試験を実施した結果、SL-85投与による毒性は認められず、最大無毒性量は1000mg/kgであった。
- (4) 抗原性（皮膚感作試験、光感作試験等）；モルモットによる接触感作性試験及び光接触感作性試験を実施した結果、XXXXXX%SL-85溶液及びS-AX エッセンスでは、接触感作性及び光接触感作性は認められなかった。

- (5) 変異原性（遺伝毒性）；細菌を用いる復帰突然変異試験では、代謝活性の有無に関わらず陰性であった。一方、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験では、連続処理法によりSL-85の染色体異常誘発性が認められたことから、SL-85の生体内での染色体異常誘発性を確認するために「げっ歯類を用いる小核試験」を実施した。その結果、SL-85はげっ歯類の骨髄細胞に対して染色体異常誘発性を示さないと判断された。したがって、SL-85は生体内で染色体異常誘発性を示す可能性は低いものと判断した。
- (6) がん原性；(5)項掲載の理由から、がん原性の可能性は低いものと考え、試験の実施を省略した。
- (7) 局所刺激性（皮膚刺激試験、粘膜刺激試験等）；ウサギによる皮膚一次刺激性試験、モルモットによる連続皮膚刺激性試験、モルモットによる光毒性試験及びヒトパッチテストの結果、 %及び %SL-85溶液及びS-AX エッセンスの皮膚刺激性は弱いものであった。また、ウサギによる眼刺激性試験（洗眼条件）の結果、SL-85及びS-AX エッセンスの眼刺激性は弱いものであった。
- (8) 吸収・分布・代謝・排泄；¹⁴C 標識SL-85配合S-AX エッセンス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ところ、体内経皮吸収率は投与量に対して0.8%であり、ほとんどが尿中に排泄された。

代謝について調査した結果、アデノシンは血中に入ると急速に代謝されることから¹⁴⁾、血流を介して他の部位に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

上記の成績に加え、SL-85配合製剤について実施したヒトでの6ヵ月間連用試験（資料ホー4）において、副作用は認められなかった。

以上のことから、SL-85及びS-AX エッセンスはヒトへの経皮適用において、安全性上の問題は少ないと考えた。

イ.2.3 SL-85の有効性に関する基礎試験

基礎試験では、①モルモットでの血行促進効果、②ヒト毛包器官培養での形態維持効果、③ヒト培養毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現亢進効果が認められた。さらに、④ヒトでの血行促進効果試験で、SL-85の配合濃度を %に設定した。

① モルモット皮膚血流試験 （資料ホー1）

経皮適用での血行促進効果をモルモット背部で検討した。その結果、 %及び % SL-85溶液塗布部位の血流量相対値（塗布前に対する塗布20分後の血流量の割合）は、陰性対照に比較して有意に高かった。 %ニコチン酸アミドとの間に有意差は認められなかった。

② 毛包器官培養試験 （資料ホー2）

毛包組織への直接作用について、ヒト毛包器官培養法にて検討した結果、器官培養毛包の毛球部が退行期様に変化する程度が、SL-85添加により有意に減少し、成長期形態を維持する効果が確認された。

③ ヒト培養毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現亢進効果試験 （資料ホー5）

SL-85はヒト培養毛乳頭細胞においてFGF-7遺伝子発現を亢進することが認められ、FGF-7が上皮系細胞の増殖を亢進して毛成長に寄与することが推定された。

④ SL-85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

(資料ホー3, SBF-21試験)

SL-85配合製剤(■、■及び■%配合)のヒト前腕皮膚での血行促進効果を測定した結果、■%以上の配合でプラトーに達したことから、SL-85の製剤配合濃度は■%と設定した。

イ.2.4 作用機序の推定

上記の様に、SL-85の作用機序は、①血行促進効果、②毛球部の形態維持効果、③毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現亢進効果などが考えられたが(図-1)、アデノシンは血中での代謝が早いことから¹⁾、②及び③の関与が重要と思われる。

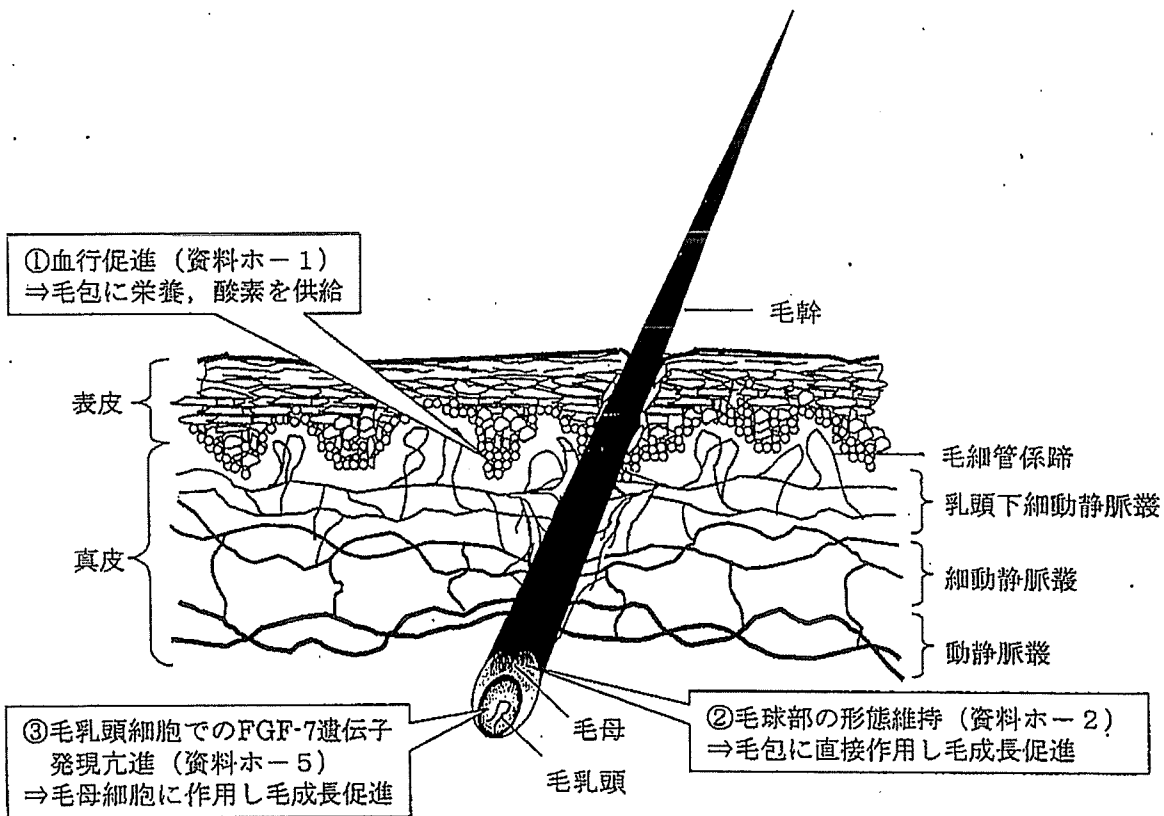


図-1 SL-85の作用機序

イ.2.5 ヒト効果試験

SL-85配合製剤の有効性及び安全性に関するヒト使用試験

(資料ホー4, SHG-21育毛剤ヒト試験)

二重遮蔽群間比較試験法による育毛剤ヒト試験を行った。陽性対照は、育毛剤の有効成分として前例を有するニコチン酸アミド配合製剤とした。有効性の評価は、試験担当医師 ■■■■■ の外観観察を中心に評価した全般改善度とし、副次的評価項目としては薄毛部における太毛化等とした。

SL-85配合製剤使用群は、ニコチン酸アミド配合製剤使用群に比較して、主要評価項目である全般改善度が有意に高く（表－2）、副次的評価項目である太毛率（毛髪径60 μ m以上及び80 μ m以上の割合）の増加量が有意に高かった。安全性評価では、SL-85配合製剤使用群で4例、ニコチン酸アミド配合製剤使用群で2例の有害事象が認められたが、いずれも試験試料との因果関係が医師により否定され、安全性上の問題は無いと判断された。

表－2 全般改善度の解析結果（群間比較）

判 定	SL-85 配合製剤使用群 n=51		ニコチン酸アミド 配合製剤使用群 n=50		検定結果
	人数	割合(%)	人数	割合(%)	
1. 著明改善	2	3.9	2	4.0	0.0000 (U検定)
2. 中等度改善	19	37.3	6	12.0	
3. 軽度改善	20	39.2	8	16.0	
4. 軽微改善	7	13.7	22	44.0	
5. 不変	2	3.9	12	24.0	
6. 悪化	1	2.0	0	0.0	
軽微改善以上	48	94.1	38	76.0	0.0124 (Fisherの直接法)
不変・悪化	3	5.9	12	24.0	

イ.3 アデノシンの外国における使用状況

イ.3.1 アデノシンの化粧品・機能性化粧品での利用

アデノシンは、CTFA（米国化粧品工業会）により、INCI（化粧品成分国際名称）に収載され¹⁷⁾、化粧品原料として使用されている。配合化粧品として、クリスチャン・ディオール社より、ジャンプスヴェルト（ボディ用ジェル）及びバイタルミン（美容乳液）の2製品が、日本、フランス、アメリカ、英国、ドイツ、カナダ、中国、韓国、他30カ国以上で販売されている。ジャンプスヴェルトへの配合量は、分析の結果、0.1%程度と推定された。

また、大韓民国では、機能性化粧品の「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¹⁸⁾。

イ.3.2 アデノシンの医薬品での利用及び経皮適用での医薬品的な作用の可能性について

日本国内では、1963年より心不全などの10適応について錠剤および散剤（三晃製薬など。一日最大120mg服用）として販売されていたが¹⁹⁾、再評価の結果全て削除された²⁰⁾。

米国などでは、静脈内投与による医薬品として、発作性上室頻拍の治療薬及び心機能診断補助薬（造影剤のタリウム-201と共に用いられる）の2適用が許可されている（表－3）。

表-3 アデノシンの医薬品での利用

製品名	発売会社	適応症	投与方法	濃度, 容量	発売されている国
アデノカード	米国藤沢ヘルスケア社	発作性上室頻拍	発作時に, 6 mgを急速に静脈内投与, 改善しない場合, さらに6 mg, 12mgまでを限度に追加投与.	濃度 : 3 mg/mL 容量 : 2 mL	米国, カナダ
アデノコア	サノフィ社				英国, オーストラリア, 韓国, 他
クレノシン					スイス, メキシコ, 他
アデノスキャン	米国藤沢ヘルスケア社 サノフィ社	心機能診断補助薬	タリウム-201投与の前後3分間 (合計6分間) 140 μ g/kg/分を静脈内投与.	濃度 : 3 mg/mL 容量 : 20mL又は30mL	英国, 米国, カナダ, オーストラリア, イタリア, ドイツ, 他

一方, 経皮適用の医薬品前例は無いが, S-AX エッセンスは医薬部外品として経皮適用されることから, SL-85の経皮吸収量について以下の考察を行った. S-AX エッセンスを通常使用量としては多めの3 mL塗布した場合, SL-85の経皮吸収率は24時間で0.8%のため(資料ニ-7), 経皮吸収量は■■■■/body程度と推定される. この全量が血中に移行したと仮定しても, 無作用量39mg/body⁽⁴⁾の■■■■以下であり, 経皮適用で医薬品的な作用を示す可能性は考えられない.

イ.4 特性及び他の医薬部外品との比較検討

イ.4.1 SL-85の特性ならびに他の類似医薬部外品との比較

他の育毛用医薬部外品有効成分とSL-85の特徴を比較した(表-4).

SL-85の血行促進効果は, ニコチン酸類と同等またはそれ以下であるが, 紅斑やほてり感に伴わないため使用性面で好ましいと考えられた. SL-85が毛包に直接作用して毛成長を促進する効果については, ペンタデカン酸グリセリドや6-ベンジルアデニンとは異なり, 毛球部へのFGF-7などの増殖因子の作用が関与していると推定される.

表-4 他の医薬部外品育毛剤有効成分とSL-85との比較

分類	有効成分	主な作用機序	文献又は資料
ビタミンE類	酢酸DL- α -トコフェロール	末梢血管拡張による緩和な血行促進効果 ウサギ体毛の発毛効果	5)
脂肪酸類	ペンタデカン酸グリセリド	毛包にエネルギー供給物質として作用 ウサギ体毛を成長期状態に移行	6)
アデニン誘導体	6-ベンジルアデニン	ハムスターヒゲ毛の伸長, DNA取り込み亢進 マウス休止期毛を成長期毛に移行	7)
ニコチン酸類	ニコチン酸アミド	同濃度ではSL-85と同程度の血行促進効果	ホ-1 21)
	ニコチン酸ベンジルエステル	低濃度で強力な血行促進効果 紅斑やほてり感を伴う場合がある	
SL-85		経皮適用での血行促進効果 器官培養毛包の毛球部形態維持効果 培養毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現亢進効果	ホ-1, ホ-3 ホ-2 ホ-5

イ.5 効能・効果及びその設定理由

イ.5.1 SL-85の効果

SL-85は、ニコチン酸アミド配合製剤を対照とした二重遮蔽群間比較試験において、うぶ毛化した毛髪を太毛化することによる男性型脱毛の改善効果が有意に高く、安全性の面においても問題がなかったことから、「育毛」及び「毛生促進」の効果によって育毛（養毛）剤を標榜する医薬部外品の有効成分として有用であると判断した。

イ.5.2 S-AX エッセンスの効能・効果及びその設定理由

医薬部外品育毛剤の効能又は効果の範囲は、以下に示す通りである。

医薬部外品育毛剤の効能又は効果の範囲

育毛，薄毛，かゆみ，脱毛の予防，毛生促進，発毛促進，ふけ，病後・産後の脱毛，養毛

本申請に係るS-AX エッセンスは、有効成分として育毛，毛生促進の効果を持つ「SL-85」の他、「 β -グリチルレチン酸」，「1-メントール」，「パントテニールエチルエーテル」及び「クジン抽出液」を配合していることから，「病後・産後の脱毛」を除く，以下に示す効能又は効果を設定した。

S-AX エッセンスの効能又は効果の範囲

育毛，薄毛，かゆみ，脱毛の予防，毛生促進，発毛促進，ふけ，養毛

イ.6 参考文献

- 1) Hamilton JB: Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 71; 451-80, 1942.
- 2) 田島正裕：育毛剤開発における太毛化の意義. フレグランスジャーナル(3); 33-8, 2001.
- 3) 諸橋正昭，高橋省三：血液循環不良と脱毛症. フレグランスジャーナル(5); 38-43, 1989.
- 4) 田島正裕：育毛剤研究の現状と課題. フレグランスジャーナル(5); 43-51, 1997.
- 5) Kamimura M, Sasaki N: Effect of topical application of vitamin E on the hair growth of rabbits. *J of Vitaminol.* 11; 1-8, 1965.
- 6) 大場健吉：新規育毛養毛剤の開発とペンタデカン酸グリセリドの特性について. フレグランスジャーナル(80); 109-14, 1986.
- 7) 波多江慎吉，花田正吾，利谷昭治，三嶋豊：新育毛剤としての6-ベンジルアデニシン-成長期毛誘導，毛器官培養とヒト二重盲検法による評価-。フレグランスジャーナル(9); 20-6, 1993.
- 8) Sun LL, Xu LL, Nielsen TB, Rhee P, Burris D: Cyclopentyladenosine improves cell proliferation, wound healing, and hair growth. *J Surg Res* 87; 14-24, 1999.

- 9) 李明, 中屋 豊, 荒瀬誠治: ミノキシジルはアデノシン受容体を介してVEGFの発現を増加させる. 第7回毛髪科学研究会 プログラム抄録集; 19, 1999.
- 10) Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Arase S: Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. *J Invest Dermatol* 117; 1594-600, 2001.
- 11) Sandoli D, Chiu PJ, Chintala M, Dionisotti S, Ongini E: In vivo and ex vivo effects of adenosine A1 and A2 receptor agonists on platelet aggregation in the rabbit. *Eur J Pharmacol* 259; 43-9, 1994.
- 12) Laghi PF, Frigerio C, De Giorgi L, Domini L, Pecchi S, Damiani P, Acciavatti A, Capecci PL, Sodi N, Provvedi T, Volpi L, Di Perri T. Effect of adenosine i.v. infusion on peripheral haemodynamics, haemorheology and platelet behaviour in man. *Clin Hemorheology*, 14; 709-22, 1994.
- 13) Stojanov I, Proctor KG: Pharmacological evidence for A1 and A2 adenosine receptors in the skin microcirculation. *Circulation Research*. 65(1); 176-84, 1989.
- 14) Uematsu T, Kozawa O, Matsuno H, Niwa M, Yoshikoshi H, Ohuchi M, Kohno K, Nagashima S, Kanemaru M: Pharmacokinetics and tolerability of intravenous infusion of adenosine (SUNY4001) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 50; 177-81, 2000.
- 15) 薬事審査研究会 監修: 化粧品・医薬部外品製造申請ガイドブック第四版, 薬事日報社; 66, 2000.
- 16) Sato S, Takizawa H, Inui N: Mouse strain differences in induction of micronuclei by base analogues and nucleosides. *Mutation Res* 301; 45-9, 1993.
- 17) Wenninger J A, Canterbury R C, McEwen G N: ADENOSINE. *International cosmetic ingredient dictionary and handbook eighth edition 2000*. I; 29, 2000.
- 18) 大韓民国食品医薬品安全庁告示 第2001-15号, 2002年3月10日付, 機能性化粧品等の審査に関する規定の改定, 別表4
- 19) 厚生省薬務局 監修, 薬務公報社 発行: 医薬品再評価結果及びこれに基づく措置について-その17(3). 薬務公報; 552-66, 1980.
- 20) 平林敏彦: 医薬品再評価結果その17について. 月間薬事; 22(10); 83-6, 1980.
- 21) 今堀和友, 山川民夫 監修: 生化学辞典 第3版, 東京化学同人; 1009, 1998.