

ホ. SL-85及びS-AX エッセンスの効能又は効果に関する資料

ホの試験では、SL-85は、Lot No. () を用いた。

ホ.1 効能又は効果を裏付ける基礎試験

アデノシンは、毛成長促進¹⁾ 及び血行促進効果²⁻⁴⁾が知られ、育毛効果が期待された。そこで、in vitro及びin vivoの基礎試験により、SL-85の効果を検討した。

ホ.1.1 モルモット皮膚血流試験 (資料ホー1)

アデノシンは、静脈投与での皮膚血行促進効果が報告²⁻⁴⁾されているが、経皮適用での報告は見られない。そこで、モルモットを用いて、SL-85の経皮適用での血行促進効果を検討した。SL-85は、経皮吸収による真皮乳頭下微小循環系の血流量増加が考えられることから、これらの血流量を非侵襲で測定でき、汎用性、定量性が高いレーザードップラー血流計⁵⁾を用いて血流測定を行った。

(1) 方法

① 試験試料

試験試料は4種類 (表-1) を用いた。

表-1 試験試料の成分

規格	成分名	配合量 (%)			
		陰性対照	%SL-85 溶液	%SL-85 溶液	%ニコチン酸 アミド溶液
別紙規格	SL-85	—	—	—	—
粧原基	ニコチン酸アミド	—	—	—	—
	ジプロピレングリコール	—	—	—	—
	合計	100.0	100.0	100.0	100.0

— : 配合せず

② 被験動物及び被験部位

モルモット (HARTLEY系, 雄, 7~9週齢, 体重約400~600g, 株式会社星野実験動物飼育所) 5匹を用いた。背部皮膚血流量の部位差は少ないことから⁶⁾, 被験部位は、除毛した背部皮膚上の4点とし、各部位は30mm以上隔てた。

③ 測定方法

モルモットの背部を脱毛用ワックス (ハリウッド株式会社) で除毛し、25mg/kgネブタール腹腔内注射で麻酔後、固定器に入れ、レーザードップラー血流計 (FLO-N1, オメガウェーブ株式会社) のST-N型非接触プローブを用い、背部皮膚の血流量を毎秒記録した。各被験部位に4種類の試験試料を各10 μ L塗布し、塗布前と塗布20分後の血流量を、それぞれ20秒間測定した。測定は、各動物1回、すなわち、各試験試料、

5回行った。

④ データの取扱い

塗布前後、各20秒間の血流量を積算し、解析に用いた。血流量の個体差は大きく⁷⁾無視できないため、塗布前に対する塗布20分後の血流量の割合（血流量相対値）を求めた。試験試料ごとの血流量相対値を比較し、対応のない t 検定（有意水準は両側 5 %）で解析した。

(2) 結果

■%及び■%SL-85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かった。一方、■%ニコチン酸アミド溶液との比較では、高値を示したが有意差はなかった。また、■%ニコチン酸アミド溶液は、陰性対照に比較して高い値を示したが、有意差はなかった（図-1）。なお、いずれの試験試料も、塗布後に紅斑等の皮膚の異常は認められなかった。

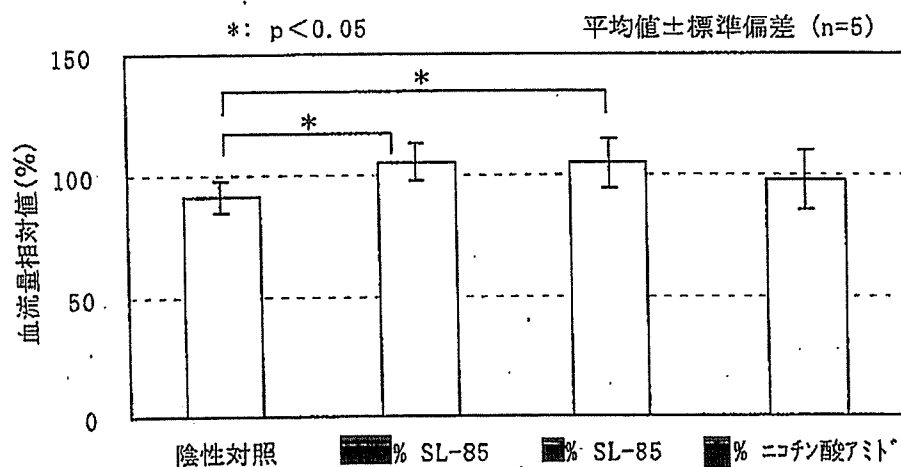


図-1 試験試料塗布20分後の血流量相対値

(3) 考察

モルモット背部への経皮適用において、SL-85は皮膚血流に対する血行促進効果が認められた。SL-85は、経皮吸収されて真皮乳頭下細動静脈叢まで到達し、細動脈の血管平滑筋の弛緩により、血流量が増大したと考えられた。

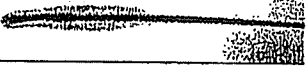
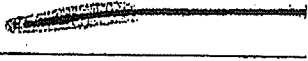
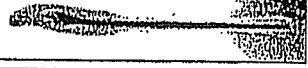
ホ.1.2 毛包器官培養試験（資料ホ-2）

SL-85が、血液を介さずに毛包組織に作用するかについて、ヒト毛包器官培養系での毛幹の伸長及び毛包組織の形態維持を指標に試験した。毛包器官培養試験は、血管、神経、結合組織などの周辺組織を取り除いた毛包を用い、成長期毛の維持に必要な薬剤を評価する試験法として知られている⁸⁾。

(1) 方法

美容整形手術時の余剰皮膚として医師から提供を受けた頭皮組織（43歳，女性）から，実体顕微鏡下で毛包組織を物理的に単離した．毛球部を含む2mm程度の長さの単離毛包を，ウィリアムズE培地（24穴培養皿）に1本ずつ入れ，37℃，5%CO₂の条件下で静置培養した^{9,10)}．培養1日後，毛幹伸長が見られた毛包にSL-85を添加した．添加5日後に，伸長した毛幹長を顕微鏡下で測定した．同時に撮影した毛球部の写真で，形態変化を観察し，成長期毛の形態が維持されているものから退行期様に変化しているものまで，以下の4段階のランクに分類した．

表－2 毛球部形態変化の評価基準

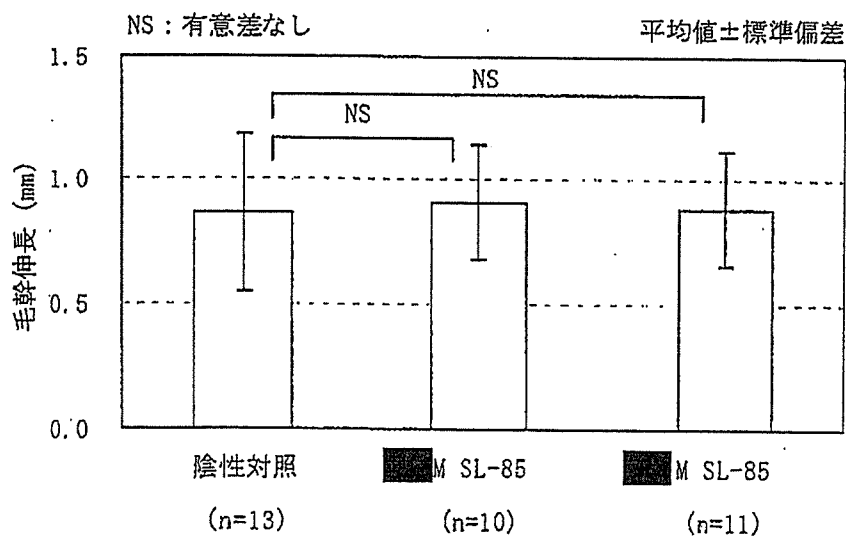
評価基準	基準写真
1. 毛球部の形態が成長期毛のまま維持されている	
2. 毛球部が細くなりわずかに形態変化が見られる	
3. 毛球部がつぶれ毛乳頭が確認できない，あるいは，毛乳頭の直上の毛幹が細くなっている	
4. 毛幹と毛乳頭が乖離し退行期様に変化している	

SL-85無添加の陰性対照群との群間比較を，毛幹伸長ではt検定，形態変化ではU検定にて行なった．共に有意水準は5%とした．

(2) 結果

① 毛幹伸長

■Mと■MのSL-85添加で，5日間の毛幹伸長平均値は，共に約0.9mmであり，陰性対照に比較して僅かに高い値を示したが，共に群間の有意差は見られなかった（図－2）．



図－2 ヒト毛包器官培養におけるSL-85の影響

② 毛球部形態変化

陰性対照群では、成長期様形態を維持している毛包は観察されず、■M SL-85群で10本中4本が、また、■M SL-85群で11本中3本が成長期様毛包形態を維持していた。検定の結果、■M SL-85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（表-3）。

表-3 毛球部形態変化の評価結果

評価基準	陰性対照 (本数)	■ M SL-85 (本数)	■ M SL-85 (本数)
1	0	4	3
2	5	2	6
3	7	4	2
4	1	0	0
合 計	13	10	11
U検定結果 (対陰性対照)		p = 0.0819	p = 0.0131

(3) 考察

毛包器官培養は、血液の供給がないなどのin vivo環境との差異から、毛包を長期間安定に維持することは難しいため、5日間で培養を終了した。このような条件においても、5日間で約0.9mmと、頭皮での毛髪成長速度（0.3-0.5mm/日）の半分程度の毛幹伸長が観察された。

毛包器官培養では、in vivoの毛周期同様、成長期の毛包形態から、徐々に毛乳頭細胞と毛母細胞とが乖離した退行期様形態に移行し、毛幹成長が止まることが知られている⁹⁾。■M SL-85群の毛球部の形態変化は、陰性対照群に対して有意に少なかったことから、SL-85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。その作用機序は不明であるが、アデノシンが毛乳頭細胞の受容体に作用しVEGFを放出させる効果を有することから¹⁾、アデノシン受容体の経路との関連も示唆された。

ホ.1.3 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-5）

SL-85は、ヒト毛包の器官培養試験で毛球部形態維持効果を有し、血液を介さずに毛包に直接作用することが確認されている（資料ホ-2）。これらの作用機序を解明するために、ヒト培養毛乳頭細胞からSL-85によって発現亢進される因子について検討した。SL-85(■M)を培地に添加したヒト培養毛乳頭細胞のRNAを回収し、マイクロアレイ解析を行なった結果、表皮細胞増殖因子（FGF-7）遺伝子などの発現が亢進された。FGF-7は毛包組織では主に毛乳頭で発現しており¹¹⁾、上皮系組織に働き毛の成長に関与していることが知られているので¹²⁾、本試験では、FGF-7遺伝子発現を指標に、SL-85の毛包組織における作用機序について検討した。

(1) 方法

ヒト培養毛乳頭細胞は頭皮組織（34歳、女性）から常法¹³⁾により単離培養した。継代5代目の細胞を、24穴培養皿に4×10⁴個/穴播種し、播種後7日後にMEM培地（血清無

添加)に交換した後、さらに1日後にSL-85をエタノールに溶かして添加したMEM培地(血清無添加)に交換した。SL-85添加の3時間後に培養毛乳頭細胞からmRNAを抽出し、調整したcDNAを鋳型にライトサイクラー(ロシュ・ダイアグノスティックス)を用いた蛍光DNA合成による定量RT-PCRでFGF-7発現量の測定を行った。

PCR反応進行に従って蛍光光度値が増加し始める反応サイクル数、つまり、「立ち上がりのサイクル数」により遺伝子発現量を評価した。「立ち上がりのサイクル数」の平均値は、対応のないt検定によりSL-85無添加群に対する群間比較で有意差検定した(有意水準は両側5%以下)。遺伝子発現の相対比は、SL-85無添加群の「立ち上がりのサイクル数」から、比較する群の「立ち上がりのサイクル数」を減じた数で2を累乗した値とし、発現量を相対的に評価した。

(2) 結果

ヒト培養毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現は、 10^{-6} M及び 10^{-5} M SL-85添加により「立ち上がりのサイクル数」が有意に減少し、発現量はそれぞれ2倍程度に増加した(図-3)。

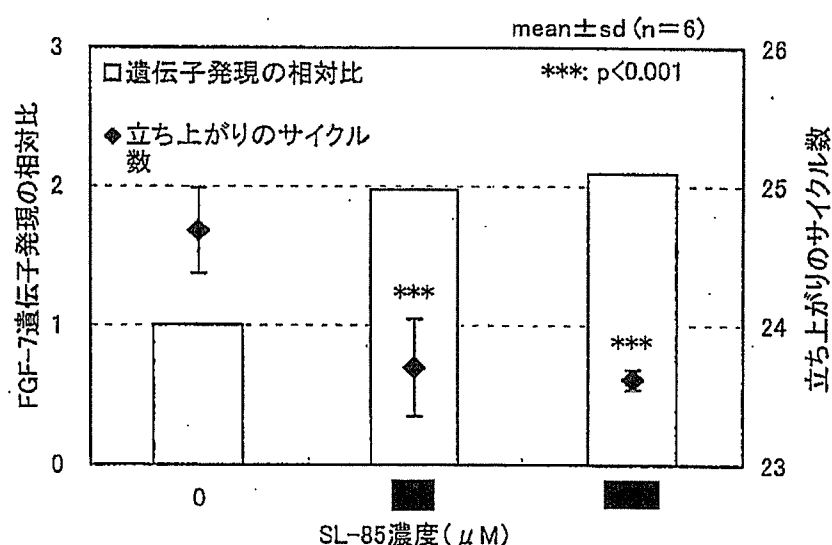


図-3 SL-85のヒト培養毛乳頭細胞でのFGF-7遺伝子発現亢進効果

(3) 考察

本試験では 10^{-5} MのSL-85でFGF-7遺伝子発現が有意に亢進した。この濃度は、毛包器官培養試験(資料ホ-2)で毛球部形態維持効果が見られる濃度とほぼ一致していた。これら結果より、SL-85がヒト毛乳頭細胞でのFGF-7発現を亢進し、FGF-7が毛母等の上皮系細胞の増殖を亢進して毛成長促進に寄与する作用機序が推定された。

ホ.1.4 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-3, SBF-21試験)

育毛用医薬部外品有効成分として妥当なSL-85の配合濃度を、ヒト前腕皮膚での血行促進効果により設定した。陽性対照薬剤として医薬部外品育毛剤として許可前例のある

■%ニコチン酸アミド配合製剤を用いた。

(1) 方法

① 試験試料

S-AX エッセンスの処方成分から、血流量に影響を与えるクジン抽出液¹⁴⁾などを除去した処方を基本とし、SL-85の濃度は、モルモット皮膚血流試験結果を基に■%、■%、■%の3水準とした。対照試料は、■%ニコチン酸アミド配合製剤及びプラセボ製剤を用いた。試験試料は、あらかじめ作成した割付表にしたがって塗布した。

② 被験者及び被験部位

健康な日本人男性12名（平均年齢：34.3歳）を被験者とし、左前腕内側皮膚上の5 cm²づつ3ヵ所を被験部位とした。

③ 測定方法

被験者は、室温25℃、湿度50%の恒温恒湿室内で楽な姿勢で座り、左腕を台にのせ、レーザードップラー血流計（FLO-N1、オメガウェーブ株式会社）に接続した非接触タイプの3本のプローブ（ST-N、オメガウェーブ株式会社）を3ヵ所の被験部位に合わせ、血流量を毎秒測定した。塗布前の血流量を5分間連続測定し、各被験部位に試験試料10 μLを塗布し、40分後からの5分間の血流量を測定した。

④ データの処理及び統計解析

塗布前の5分間及び塗布40分後からの5分間の各300個の血流量積算値を、それぞれ「塗布前血流量」および「塗布45分後血流量」と定義した。塗布前血流量に対する、塗布45分後血流量の割合を「血流量相対値」とした。血流量相対値について、SL-85の用量依存性をウィリアムズ検定法（有意水準は片側5%）により検定し、ニコチン酸アミド配合製剤との比較は対応のないt検定（有意水準は両側5%）で行った。

(2) 結果

全ての被験者で、試験試料塗布部位に、紅斑などの異常は認められず、以下の結果を得た。

① SL-85の配合濃度

SL-85配合製剤では、SL-85の用量依存的に血流量相対値が高くなり、■%以上でプラセボ製剤に対する有意差が認められ、プラトーに達した（表-4）。

表-4 SL-85配合濃度変化による血流量変化（ウィリアムズ検定法）

試験試料	血流量相対値(%)	t 値	棄却限界値
プラセボ製剤	122.1717	—	—
■%SL-85配合製剤	132.2354	0.3383	1.6803
■%SL-85配合製剤	219.1806	3.2606	1.7564
■%SL-85配合製剤	226.5936	3.5098	1.7811

※t値が棄却限界値を上回れば有意差あり

② ニコチン酸アミド配合製剤とプラセボ製剤の比較

ニコチン酸アミド配合製剤の血流量相対値は、プラセボ製剤に対して高い値を示したが、有意差は認められなかった（表-5）。

表-5 ニコチン酸アミド配合製剤とプラセボ製剤の比較

試験試料	血流量相対値(%)	標準偏差	t 検定
プラセボ製剤	122.1717	34.9353	p = 0.0626
ニコチン酸アミド配合製剤	152.3591	40.2630	

F 検定の結果、両群間の分散には差が認められなかった（F = 1.3283, p = 0.3230）。

③ SL-85配合製剤とニコチン酸アミド配合製剤との比較

■%SL-85配合製剤の血流量相対値は、ニコチン酸アミド配合製剤に対して有意に高かった（表-6）。

表-6 ■%SL-85配合製剤とニコチン酸アミド配合製剤の比較

試験試料	血流量相対値(%)	標準偏差	t 検定
■%SL-85配合製剤	219.1806	65.9829	p = 0.0067
ニコチン酸アミド配合製剤	152.3591	40.2630	

F 検定の結果、両群間の分散には差が認められなかった（F = 2.6857, p = 0.0580）。

(3) 考察

SL-85の経皮適用では、ヒト皮膚においても、血行促進効果が観察され、SL-85は経皮吸収され真皮乳頭下細動静脈叢まで到達していることが推察された。SL-85の配合濃度■%以上で、平均血流量相対値は200%を超えてプラトーに達し、プラセボ製剤のみでなく、■%ニコチン酸アミド配合製剤に対しても、有意に高い血行促進効果を示した。このことから、■%SL-85配合製剤塗布により、SL-85が経皮吸収され血行促進効果を示すと考えられた。

ホ.1.5 まとめ

以上の結果より、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。SL-85は血中での代謝が早いことから、②及び③の関与が重要と思われる。また、■%SL-85配合製剤の塗布で、SL-85が経皮吸収され十分な血行促進効果が得られたことから、本製剤を頭部に塗

表－7 試験の概略

項 目	内 容
目的	SL-85配合製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、ニコチン酸アミド配合製剤を対照とする二重遮蔽群間比較法により評価する
試験担当医師	██████████ (試験責任医師) ██████████ (試験分担医師)
被験者選択基準 (各群50名以上)	・緒方の分類¹⁵⁾でⅡ又はⅣ型の初期～末期程度 ・年齢30歳以上50歳以下 ・日本人男性
除外基準	・頭皮に外傷、湿疹、炎症等がある ・過去半年以内に、ミノキシジル配合育毛料を使用 ・高血圧症の治療を受けている ・化粧品あるいは薬物アレルギーの既往、特異体質 ・その他、試験担当医師が不適当と判断した方
試験試料	・SL-85配合製剤 ・ニコチン酸アミド配合製剤
使用期間	6ヵ月間
使用方法	1日2回(朝晩)、適量を被髪頭部に広げて塗布し軽くマッサージする
制限事項	・試験試料以外の育毛剤、ヘアトニックの使用禁止 ・整髪料及び染毛料は同一のものを使用継続 ・洗髪は配布シャンプーを使用 ・髪型の変更禁止
試験試料の割付	割付因子；年齢(41歳未満，41歳以上)，脱毛の程度(軽度，重度) 割付責任者(██████████)に委託
主要評価項目	全般改善度(著明改善，中等度改善，軽度改善，軽微改善，不変，悪化)
副次的 評価項目	医師の外観観察による軟毛の量，硬毛の量の変化程度 薄毛部局所のうぶ毛率，太毛率(60μm，80μm以上)及び変化量 毛髪密度及び変化率
安全性評価項目	皮膚所見，概括安全度，有害事象及び副作用の有無

表－8 背景因子解析方法

背景因子	層 別	検定法
年齢	41歳未満，41歳以上	Fisherの直接法 (有意水準：両側15%)
脱毛の型	Ⅱ型，Ⅳ型	
脱毛の程度	軽度，重度	
被髪頭部以外の現疾患	有，無	

表－9 主要評価項目の解析方法（群間比較）

項 目	検定法
全般改善度	U検定（有意水準：両側 5 %）
全般改善度の軽微改善以上での改善率	Fisherの直接法（有意水準：両側 5 %）

表－10 副次的評価項目の解析方法

項 目			検定法
群間比較	医師の外観観察	軟毛の量の変化程度	U検定 （有意水準：両側 5 %）
		硬毛の量の変化程度	
	薄毛部局所の評価 （拡大写真で計測）	うぶ毛率の変化量	対応のない t 検定 （有意水準：両側 5 %）
		毛髪径60 μ m以上の太毛率の変化量	
		毛髪径80 μ m以上の太毛率の変化量	
		毛髪密度の変化率	
前後比較	薄毛部局所の評価 （拡大写真で計測）	うぶ毛率	対応のある t 検定 （有意水準：両側 5 %）
		毛髪径60 μ m以上の太毛率	
		毛髪径80 μ m以上の太毛率	
		毛髪密度	

表－11 安全性評価の解析方法（群間比較）

項 目	検定法
有害事象の発現率	Fisherの直接法（有意水準：両側 5 %）
副作用の発現率	

③ 有効性評価

i) 全般改善度（主要評価項目）

医師の観察を主とする外観評価を基に、太毛率、うぶ毛率、毛髪密度の変化で構成される薄毛部局所での評価で太毛化が見られたかどうかを考慮し、著明改善、中等度改善、軽度改善、軽微改善、不変、悪化の6段階で試験責任医師が判定した。

ii) 外観評価

- ・外観観察：医師が頭部の状態を観察し、コメント及びスケッチで記録した（図－3）。外観観察の参考に用いた写真は、正中線から左右に髪を分けた頭部の前額部の生え際付近、及び頭頂の薄毛部位付近の2ヵ所を、デジタルカメラ（D1，株式会社ニコン）で撮影した。
- ・軟毛の量の評価、硬毛の量の評価：医師が、薄毛部を観察し、硬毛及び軟毛の量について、多い、やや多い、普通、やや少ない、少ないの5段階で絶対評価した。6ヵ月間使用前後の評価値の差がないものを不変とし、多い方向に1段階変化したものを増加、2段階をかなり増加とし、また、減少の方向に1段階変化したものを減少、2段階をかなり減少とした。

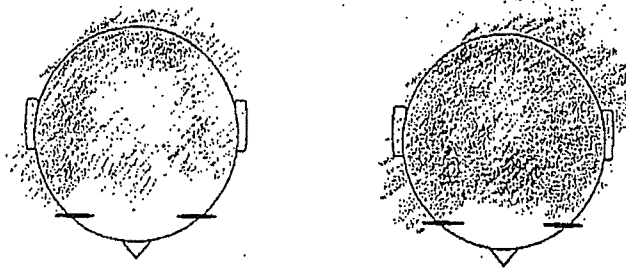


図-3 スケッチの一例（左：試験試料使用開始前、右：6ヵ月後）

iii) 薄毛部局所の評価

- ・薄毛部局所の拡大写真撮影：頭頂から4 cm離れた、5 mm角の正方形内に存在する毛髪をハサミで1 mm程度の長さに毛刈りした。デジタルマイクロスコープ（VH-8000，×40，株式会社キーエンス）で頭皮の拡大画像を撮影し、以下の計測を行った。
- ・毛髪径測定：40 μm ，60 μm ，80 μm に相当するスケールと毛髪の太さを目視で比較し、毛髪径40 μm 未満のうぶ毛，60 μm 以上及び80 μm 以上の太毛の割合を，それぞれ求めた。
- ・毛髪密度測定：計測範囲の画素数から面積を求め，1 cm^2 あたりの本数を毛髪密度とした。

④ 安全性評価

使用開始前に見られない何らかの症状が認められた場合，有害事象例とした。試験責任医師は，有害事象例について，試験試料との因果関係の有無について判断し，安全性について考察した。試験終了時に，これらの結果より概括安全度について評価した。

⑤ 被験者による評価

試験終了後，試験試料の使用実感について，被験者にアンケート調査した。

(3) 結果

① 試験例の取扱い及び背景因子

試験試料使用開始前に，除外基準に該当した被験者が2人おり，割付した104名の内102名で試験試料の使用を開始した。SL-85配合製剤使用群51例，ニコチン酸アミド配合製剤使用群51例中，未完了例は，6ヵ月後の観察，評価を受けられずに脱落した。ニコチン酸アミド配合製剤使用群の1例のみであった。完了例は101試験例となった。

層別割付に用いた年齢及び脱毛程度を含む背景因子については，いずれも，2群間に偏りは認められなかった（表-12）。

表-12 背景因子の解析結果 (群間比較)

項目		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 (Fisherの直接法)
		人数	割合(%)	人数	割合(%)	
年齢	41歳未満	23	45.1	22	44.0	p=1.0000
	41歳以上	28	54.9	28	56.0	
脱毛の型	Ⅱ型	22	43.1	23	46.0	p=0.8424
	Ⅳ型	29	56.9	27	54.0	
脱毛の程度	軽度	27	52.9	25	50.0	p=0.8431
	重度	24	47.1	25	50.0	
被髪頭部以外の 現疾患	無	48	94.1	47	94.0	p=1.0000
	有	3	5.9	3	6.0	

② 主要評価項目

全般改善度及び軽微改善以上での改善率の群間比較では、ともに、SL-85配合製剤使用群がニコチン酸アミド配合製剤使用群に対し有意に高い効果を示していた (表-13)。

表-13 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	p=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 不変・悪化	48	94.1	38	76.0	p=0.0124 (Fisherの直接法)
	3	5.9	12	24.0	

③ 副次的評価項目

- ・軟毛の量・硬毛の量の評価：医師の観察による絶対評価での、軟毛の量の減少及び硬毛の量の増加が見られた試験例の割合は、SL-85配合製剤使用群がニコチン酸アミド配合製剤使用群に比較して有意に多く見られた（表-14）。

表-14 医師観察による軟毛の量、硬毛の量の変化程度の解析結果（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 (U検定)
		人数	割合(%)	人数	割合(%)	
軟毛の量の変化程度	1. かなり増加	0	0.0	0	0.0	p = 0.0095
	2. 増加	0	0.0	0	0.0	
	3. 不変	31	60.8	42	84.0	
	4. 減少	20	39.2	8	16.0	
	5. かなり減少	0	0.0	0	0.0	
硬毛の量の変化程度	1. かなり増加	0	0.0	0	0.0	p = 0.0095
	2. 増加	20	39.2	8	16.0	
	3. 不変	31	60.8	42	84.0	
	4. 減少	0	0.0	0	0.0	
	5. かなり減少	0	0.0	0	0.0	

- ・薄毛部局所の評価（群間比較）：うぶ毛率の変化量は、両群間に差は認められなかった。毛髪径60 μ m以上及び80 μ m以上の太毛率の増加は、SL-85配合製剤使用群がニコチン酸アミド配合製剤使用群に比べ、ともに有意に高かった。毛髪密度の変化率は、両群間に差は認められなかった（表-15）。

表-15 薄毛部局所のうぶ毛率、太毛率、毛髪密度の解析結果（群間比較）

項目	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 (対応のないt検定)
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
うぶ毛率の変化量(%)	-7.2	10.1	-5.9	10.2	p = 0.5364
毛髪径60 μ m以上の太毛率の変化量(%)	10.4	10.4	6.1	9.8	p = 0.0331
毛髪径80 μ m以上の太毛率の変化量(%)	5.1	6.3	2.5	5.4	p = 0.0268
毛髪密度の変化率(%)	2.7	10.5	1.0	8.3	p = 0.3789

- ・薄毛部局所の評価（前後比較）：使用開始前と6ヵ月後の比較では、毛髪径 $60\mu\text{m}$ 以上及び $80\mu\text{m}$ 以上の太毛率は、両群共に有意な増加が認められ、うぶ毛率は、両群共に有意な減少が認められた。毛髪密度には変化がなかった（表-16）。

表-16 薄毛部局所のうぶ毛率、太毛率、毛髪密度の解析結果（前後比較）

判定		試験試料 使用開始前		試験試料 使用6ヵ月後		検定結果 (対応のある t 検定)
		平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	
S 群	うぶ毛率(%)	42.7	20.0	35.5	20.9	$p=0.0000$
	毛髪径 $60\mu\text{m}$ 以上の太毛率(%)	23.4	17.7	33.8	19.0	$p=0.0000$
	毛髪径 $80\mu\text{m}$ 以上の太毛率(%)	6.5	8.3	11.6	11.0	$p=0.0000$
	毛髪密度(本/ cm^2)	220	33	225	36	$p=0.0975$
N 群	うぶ毛率(%)	52.8	21.8	46.8	23.2	$p=0.0001$
	毛髪径 $60\mu\text{m}$ 以上の太毛率(%)	16.0	14.9	22.1	18.2	$p=0.0001$
	毛髪径 $80\mu\text{m}$ 以上の太毛率(%)	4.8	6.5	7.3	9.2	$p=0.0025$
	毛髪密度(本/ cm^2)	231	45	232	44	$p=0.5539$

S群：SL-85配合製剤使用群，N群：ニコチン酸アミド配合製剤使用群

④ 安全性評価

- ・有害事象：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例の有害事象例が見られたが，いずれの事例も試験試料との因果関係は医師により否定された（表-17）。

有害事象発現率の群間比較では，両群間に差は認められなかった（表-18）。副作用は認められなかったことから，副作用発現率の解析は行わなかった。なお，未完了例の1例 No. ■■■■については，皮膚科医による診察で異常は見られなかった。

- ・概括安全度：試験完了101例の概括安全度は，皮膚所見などの記録をもとに，「安全性に問題なし」とであると判断された。

表-17 有害事象の一覧

試験試料 番号	発現時期	症状 (程度)	経過及び転帰 (6ヵ月後)	因果 関係	判定理由
S 群	3ヵ月	落屑 (軽微)	落屑は認められ ない	関係 なし	落屑は局所的で、洗髪時に掻いた為と 思われ、被髪頭部全体には全く影響が 無かったことから、試験試料によるも のではない。
	3ヵ月	脂漏 (軽微)	脂漏は消褪	関係 なし	脂漏は、髪際部のみに存在し、軽微な ものである。被髪頭部には全く影響が 無かったことから、試験試料によるも のではない。
	3ヵ月	落屑 (軽微)	落屑は認められ ない	関係 なし	もともと汗かきでフケが出やすいが、 試験前日に洗髪しなかった為に、頭頂 部に僅かなフケが発生したものであ り、試験試料によるものではない。
	3ヵ月	落屑 (軽微)	落屑は消失	関係 なし	もともとフケが多い被験者であり、落 屑は、頭頂部のみに発生し、非常に軽 微なものであったことから、試験試料 によるものではない。
N 群	6ヵ月	潮紅 ・腫脹 (軽微)	爪を立てて洗髪 するクセを止め るよう指導 後日消失を確認	関係 なし	小さな紅斑は、洗髪時に掻いたこと によりできたもので、試験試料による ものではない。
	3ヵ月	小丘疹 (軽微)	小丘疹は消褪	関係 なし	爪を立てて洗髪したことによるもので あり、試験試料によるものではない。

S群：SL-85配合製剤使用群

N群：ニコチン酸アミド配合製剤使用群

表-18 有害事象の発現頻度の解析結果（群間比較）

有害事象の発現	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 (Fisherの直接法)
	人数	割合(%)	人数	割合(%)	
有	4	7.8	2	4.0	p = 0.6779
無	47	92.2	48	96.0	

⑤ 被験者による評価

試験試料使用後のアンケート調査では、毛髪が太くなったとの回答が、ニコチン酸アミド配合製剤使用群に対しSL-85配合製剤使用群で有意に高かった（表-19）。

表-19 アンケート結果の一部

質問内容	回答	人数		検定結果 (U検定)
		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=49	
毛髪の太さは変 化しましたか？	太くなった	4	1	p=0.0137
	やや太くなった	20	9	
	変化なし	25	39	
	やや細くなった	1	0	
	細くなった	1	0	

(4) 考察

SL-85配合製剤は、陽性対照のニコチン酸アミド配合製剤に比べ、主要評価項目とした全般改善度が有意に高いことが示され、さらに、副次的評価項目とした薄毛部局所5mm角毛刈り部での計測結果では、毛髪径 $60\mu\text{m}$ 以上及び $80\mu\text{m}$ 以上の太毛率の増加は、SL-85配合製剤が有意に高いことが示された。一方、うぶ毛率は両群共に減少したが群間の差は見られず、毛髪密度は両群共に変化しなかった。

被験者による評価では、SL-85配合製剤使用により、太毛化の印象をもった被験者が多く見られ、育毛剤使用者が6ヵ月間で太毛化を実感できる可能性も示された。

安全性面では、SL-85配合製剤使用群で4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は見られず、副作用例は無いと試験責任医師にて判断され、SL-85は安全性上問題なく使用できると考えられた。

以上、SL-85は、ニコチン酸アミド配合製剤を陽性対照とした二重遮蔽群間比較試験において、うぶ毛化してしまっ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、安全性の面でも問題が無かったことから、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。

ホ.3 参考文献

- 1) 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.
- 2) Edlund A, Sollevi A, Linde B: Haemodynamic and metabolic effects of infused adenosine in man. *Clin Sci* 79 131-8, 1990.
- 3) 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.
- 4) Laghi PF, Frigerio C, De Giorgi L, Domini L, Pecchi S, Damiani P, Acciavatti A, Capecchi 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 Hemorheol* 14 709-22, 1994.
- 5) Bonner R, Nossal R: Model for laser doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Optics* 20 2097-107, 1981.
- 6) Harper EI and Beck JS: Measurement of cutaneous blood flow velocity in delayed hypersensitivity reactions in guinea pigs. *J Immunol Meth* 113 255-60, 1988.
- 7) Kallinen J, Didier A, Miller JM, Nuttall A, Grenman R: The effect of CO₂- and O₂-gas mixtures on laser doppler measured cochlear and skin blood flow in guinea pigs. *Hearing Res* 55 255-62, 1991.
- 8) Philpott MP, Green MR, Kealey T: Human hair growth in vitro. *J Cell Sci* 97 463-71, 1990.
- 9) Philpott MP, Sanders DA, Kealey T: Whole hair follicle culture. *Dermatol Clin* 14 595-607, 1996.
- 10) Westagat GE, Gibson WT, Kealey T and Philpott MP: Prolonged maintenance of human hair follicles *in vitro* in a serum-free medium. *Br J Dermatol* 129 372-9, 1993.
- 11) Danilenko DM, Ring BD, Yanagihara D, Benson W, Wiemann B, Starnes CO, Pierce GF: Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. *Am J Pathol* 147 145-54, 1995.
- 12) Guo L, Degenstein L, Fuchs E: Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing. *Genes Dev* 10 165-75, 1996.
- 13) Messenger AG: The culture of dermal papilla cells from human hair follicles. *Br J Dermatol* 110 685-9, 1984.
- 14) Yamahara J, Kobayashi G, Iwamoto M, Chisaka T, Fujimura H, Takaishi Y, Yoshida M, Tomimatsu T, Tamai Y: Vasodilatory active principles of *Sophora flavescens* root. *J Ethnopharmacol* 29 79-85, 1990.
- 15) 緒方知三郎: 禿頭の成り立ちについて, *総合臨床* 2; pp 101-6, 1953.