

衛研発第2538号

平成16年3月5日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査結果を下記の通り報告する。

記

販売名	メナード 薬用オキシコントローラー
有効成分	dl- $\alpha$ -トコフェリルリン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム
申請者	日本メナード化粧品(株)
申請年月日	平成11年12月22日
申請区分	医薬部外品区分1
効能・効果	肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 日やけ・雪やけ後のほてり、肌を整える、皮膚をすこやかに保つ、皮膚 にうるおいを与える
用法・用量	適量を皮膚に塗布する。
審査担当部	審査第3部

## 審査結果

販売名	メナード 薬用オキシコントロール
申請者	日本メナード化粧品(株)
申請年月日	平成11年12月22日
成分・分量	本品100g中 ・ dl- $\alpha$ -トコフェリルリン酸ナトリウム (新有効成分) <span style="float: right;">■ g</span> ・ グリチルリチン酸ジカリウム (既承認有効成分) <span style="float: right;">■ g</span>
用法・用量	適量を皮膚に塗布する。
効能・効果	肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 日やけ・雪やけ後のほてり、肌を整える、皮膚をすこやかに保つ、皮膚 にうるおいを与える

## 審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は、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3月5日

### 1. 申請品目

調査品目 (医薬部外品)

販売名	メナード 薬用オキシコントローラー
有効成分	dl- $\alpha$ -トコフェリルリン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム
申請者	日本メナード化粧品(株)
申請年月日	平成11年12月22日
申請区分	医薬部外品区分1
効能・効果	肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、日焼け・雪やけ後のほてり、肌を整える、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える
用法・用量	適量を皮膚に塗布する。
審査担当部	審査第3部

### 2. 審議経過

(本品目については、専門協議における議論を踏まえ、審査センターにおいて審査がなされている。)

### 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

本品は、新有効成分として「dl- $\alpha$ -トコフェリルリン酸ナトリウム (以下VEP)」を配合する他、グリチルリチン酸ジカリウムを有効成分として配合した化粧水である。

既承認の医薬部外品有効成分であるdl- $\alpha$ -トコフェロール (以下VE) は、安定性の問題から酢酸dl- $\alpha$ -トコフェロール (以下VEA) 等誘導体が開発されている。しかしながらVE及び従来のVE誘導体は脂溶性が高く、化粧水への配合の際の制約が大きかった。こうしたことから、本成分は、VEに安定性と親水性を付与する目的で開発した結果、得られた合成化合物である。

本成分の外国における使用実績はない。

#### 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

本成分の構造等を明確にするために、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXが行われ、その結果は本成分が VEP であることを支持するものであった。

物理的・化学的性質について、性状、          、          、          、          が確認されている。

審査センターでは、製造工程の不純物の可能性及び類縁物質について、規格に設定する必要がないか説明を求めた。

申請者から、残留の可能性のある                                  について説明された。                                  により十分除去できると考える。                                  、                                  、                                  と考えられる。また、          の安全性については、          と同等であり、安全性について問題ないとする。これらのことから、          について、規格の設定は必要ないとするとの回答を得た。

製品の規格及び試験方法については、実測値からみて妥当なものと判断した。

その他記載の整備等がなされ、審査センターは妥当なものと判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

VEPの安定性について、苛酷試験（温度条件        °C、湿度条件        °C         %RH、                          ）、長期保存試験（25°C 60%RH、36カ月）、加速試験（40°C 75%RH 6カ月）が実施された。苛酷試験において、規格を逸脱する項目が認められたが、これは                          と考えられた。長期保存試験及び加速試験では、いずれの試験においても定量値にごくわずかの低下が認められたが、規格を逸脱するものではなく、その他の項目では変化が認められなかった。

審査センターでは、原体において、          に対する安定性から見て、保存条件を設定する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者から、別紙規格に「保存条件：湿気を避けて保存する」及び「容器：気密容器」と記載するとの回答を得た。

これらのことから、VEPは保存条件を設定することにより、36カ月間安定であるとされた。

製品の安定性については、苛酷試験（                          °C         %RH                           カ月、                          ）、長期保存試験（25°C 60%RH、36カ月）、加速試験（        °C         %RH         カ月、        °C         %RH         カ月）が実施された。長期保存試験、加速試験において、                          が認められたが、安定性に問題はないと考えられた。

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カ月安定であるとされた。

これらの結果から、VEP及び製剤の安定性について、審査センターは妥当なものと判断した。

#### ニ. 安全性に関する資料

VEPの安全性については単回投与毒性試験（経口）、皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験、光感作性試験、眼刺激性試験、遺伝毒性（復帰

突然変異試験、染色体異常試験、小核試験)及びヒトパッチ試験が実施されている。

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

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験について、本成分(■%及び■%)を24時間閉塞貼付したときの皮膚一次刺激性指数は、いずれも0で無刺激性と評価され、皮膚一次刺激性は認められていない。

ウサギを用いた連続皮膚刺激性試験について、本成分(■%、■%)の1日1回、週5回、2週間の開放塗布の結果、評価点は、■%では0~1.0(非損傷及び損傷)、■%では0.7~1.3(非損傷)、1.0~1.3(損傷)で、軽度刺激性と判定され、連続皮膚刺激性は軽微なものと判断される。

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Adjuvant and Patch法 一次感作:■%(24時間閉塞)、二次感作■%(48時間閉塞)、惹起:■%(24時間閉塞))について、被験物質投与群2例において24時間後にごく軽度の紅斑が認められたが、48時間後に消失し、平均評価点、陽性率は溶媒対照と有意差がないことから、皮膚感作性はないと判断される。

モルモットを用いた光毒性試験について、本成分(■%、■%)の光毒性は認められていない。

モルモットを用いた光感作性試験(Adjuvant-Strip法 感作:■%塗布、惹起:■%塗布)について、本成分(■%)に光感作性は認められていない。

眼刺激性試験(無洗眼)において、本成分(■%及び■%)の眼刺激性指数は、■%で3.3、■%で5.7でいずれも最少の刺激性(Minimally irritating)と判定され、眼刺激性は軽微なものと判断される。

遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験(直接法及び代謝活性化法)の結果は陰性であった。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)による染色体異常試験(直接法24時間処理・48時間処理、代謝活性化法)の結果は陰性であった。

マウスによる小核試験(63、125、250、500mg/kg)の結果、本成分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。

健康成人40名による閉塞貼付試験において、本成分(■%)では、陽性反応は認められず、ヒト皮膚刺激性は弱いと判断された。

申請製品の安全性について、ヒトパッチ試験が実施された。

健康成人40名による閉塞貼付試験において、本申請製品の未希釈物では、陽性反応は認められず、ヒト皮膚刺激性は弱いと判断された。

審査センターは、感作性試験で認められた反応について説明するよう求めた。

申請者から、2例で見られた反応は24時間後に認められたごく軽度の反応であり、48

時間後には消失していることから、感作反応ではなく、皮膚一次刺激であると考えると回答された。

審査センターでは、上記の内容について了承した。

#### ホ. 効能又は効果に関する資料

##### (1) 効能又は効果を裏付ける基礎試験

###### (ア) VEAとの同等性に関する検討

VEPの皮膚適応時の挙動を確認する試験が実施された。モルモットの皮膚に■%VEP及び■%VEA（既承認有効成分）を塗布し、生成するVE量を測定した。その結果、皮膚中に生成するVE量は同等であることが確認された。

###### (イ) VEPの紫外線障害を防ぐ効果に関する検討

VEPの肌あれ・あれ症を防ぐ効果について確認する目的で、紫外線による紅班形成に対するVEPの影響をみる試験が実施された。モルモット皮膚に■%VEP、対照品（基剤）及び無塗布部位での紅班形成を目視及びエバンスブルー色素量の測定による血漿成分の血管外漏出で確認したところ、VEP塗布部位において、目視において紅班形成抑制作用が確認され、エバンスブルー色素量が有意に減少しており、紅班形成抑制作用が認められた。この結果から、■%VEPは紫外線により誘発される肌あれに対する予防効果があることが示唆された。

###### (ウ) VEPのヒト皮膚由来細胞における挙動に関する検討

VEPをヒト皮膚に適用した際の挙動を確認する目的で、ヒト皮膚由来細胞を用いたin vitro試験が実施された。この結果、■%VEPは、ヒト皮膚において、VEが生成されること及び肌あれの発生要因の一つとされている過酸化脂質の抑制作用を有することが確認された。

###### (エ) VEPのヒト皮膚における肌あれを防ぐ効果に関する検討

VEPのヒト皮膚における肌あれ効果を確認する試験を実施した。界面活性能を有し、肌あれを誘発するSDS塗布による肌あれの防止効果をみる試験として、SDSのみ、■%VEP水溶液+SDS及び■%VEA水溶液+SDSを塗布した結果、■%VEP水溶液+SDS塗布部位ではSDSのみ塗布部位と比較し、経表皮水分蒸散量（TEWL）の上昇が有意に抑制され、その程度は■%VEA+SDS塗布部位と同等であることが確認された。

##### (2) VEPのヒトにおける有効性

VEPは、VEをリン酸エステル化した誘導體であり、皮膚適用時に脱リン酸しVEに代謝され、効果を示すものである。(1)の試験結果から、■%VEP配合剤の皮膚におけるVEへの代謝及びヒト皮膚における肌あれを防ぐ効果については、同じ

VE誘導体の既承認有効成分であるVEAと同等であることが確認されていることから、VEPのヒトにおける有効性は、VEAで同等であると考えられるため、試験を省略している。

審査センターは、申請者に以下の点について説明するよう求めた。

VEPの活性の本体は何と考えられるか説明を求めた。

申請者から、VEPは、VEのクロマン骨格6位の水酸基をリン酸エステル化したものである。同様にVEのクロマン骨格6位の水酸基をアセチル化したVEAは抗酸化作用を持たないとされている。従って、VEPについても抗酸化作用を有さず、活性の本体は皮膚で生成されるVEであると考えたと回答された。

専門協議の内容を踏まえ、申請者に以下の点について説明するよう求めた。

「肌あれ、あれ症」の効果を見る試験として「紫外線障害を防ぐ効果に関する試験」及び「SDSを用いたヒト肌荒れに関する試験」の2試験を行っているが、この2試験が妥当であるか説明するよう求めた。

申請者から、「紫外線障害を防ぐ効果に関する試験」については、肌あれの原因となる皮膚の炎症をみる試験として前例があるものであり、「SDSを用いたヒト肌荒れに関する試験」については、SDSによって惹起される肌あれモデルについてTEWLを指標として評価するものであり、この2試験で行うことは妥当であると考えている、と回答された。

上記2試験に関して、VEPの作用機序との関係について説明するよう求めた。

申請者から、「紫外線障害を防ぐ効果に関する試験」について、VEは抗酸化作用により、皮脂の酸化や活性酸素の発生を押さえ、炎症を抑制することが知られている。VEPについては皮膚においてVEへと代謝され、同様に炎症を抑制するものとする。「SDSを用いたヒト肌荒れに関する試験」については、VEが活性酸素やプロスタグランジンの発生を抑制すること及び界面活性剤による表皮細胞障害を低減することが報告されており、VEPが皮膚においてVEへと代謝され、SDSの刺激から皮膚を保護し、バリアー機能障害を低減すると考えられる、と回答された。

VEPの経皮適用時の挙動（VEへの変換率及び経皮吸収性）に関するVEAとの同等性について詳しく説明するよう求めた。

申請者から、VEへの代謝及び経皮吸収性に関する追加試験を実施した。モルモットを用いた試験の結果、経皮吸収率及びVEへの変換率については多少の相違はあるものの、皮膚内で生成するVE量はほぼ同等であると考えられると回答された。

配合量を■%とした根拠について説明するよう求めた。

配合量の設定については、VEPと同じVE誘導体であるVEAを参考に■%とした。この量で試験を行った結果、有効性の活性本体であるVEの皮膚内での生成量及びヒトでの肌あれを防ぐ効果がVEPとVEAとほぼ同等であることから、配合量は妥当であると



考える、と回答された。

審査センターでは、上記の内容について了承した。

### (3) 総括

(1)、(2)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、申請製品は通常の使用で適切なものと判断した。

## 4. 結論

以上の審査を踏まえ、審査センターは、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判断した。なお、本品目は、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、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。