

審査報告書

平成 17 年 2 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬部外品製造承認申請のあった下記品目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] カネボウ トリートメント C
[申請者] カネボウ株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 6 月 19 日
[剤型・含量] 薬用化粧品 (クリーム剤)
(有効成分)
塩化レボカルニチン w/w%
グリチルレチン酸ステアリル w/w%
- [申請区分] 医薬部外品区分 1
[特記事項] 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
が適当と判断する。
[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

平成 17 年 2 月 2 日

[販 売 名] カネボウ トリートメント C

[申 請 者] カネボウ株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 6 月 19 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、本品目は下記の効能・効果及び用法・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、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、本申請品目に配合される塩化レボカルニチンは、医薬部外品として新規の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妥当と判断する。

[効能・効果] 肌あれ、あれ性。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。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。

[用法・用量] 適量を顔又は身体各部の肌に塗布する。

審査報告

平成 17 年 2 月 2 日

1. 申請品目

[販売名] カネボウ トリートメント C

[申請者] カネボウ株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 6 月 19 日

[剤型・含量] 薬用化粧品 (クリーム剤)

(有効成分)

塩化レボカルニチン w/w%

グリチルレチン酸ステアリル w/w%

[申請区分] 医薬部外品区分 1

[申請時効能・効果] 肌あれ、あれ性。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。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。

[申請時用法・用量] 適量を顔又は身体各部の肌に塗布する。

2. 提出された資料の概要及び審査の概要

(本品目については、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」という。) において審査を行ったものである。)

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

本申請品目 (以下、「本製剤」という。) の成分のうち塩化レボカルニチン (以下「本成分」という。) は、既承認の医療用医薬品「エルカルチン錠 100」及び「エルカルチン錠 300」 (製造業者: 大塚製薬株式会社、効能効果: プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善) の有効成分であるが、医薬部外品の有効成分としては初めて配合されるものである。

申請者は、本成分の表皮細胞の β 酸化能に与える影響に着目し、皮膚表層部の β 酸化能を高めエネルギー代謝を促進することにより、角層機能の低下を防止し肌あれを防ぐ薬用化粧品の開発を検討した。その結果、若齢のマウスと比較して β 酸化能が低下している老齢マウスの表皮に本成分を塗布すると、 β 酸化能が回復することを見出した。この結果を基に、肌荒れ、あれ性用のクリーム剤として本製剤 (「カネボウ トリートメント C」) を開発した。

なお、本成分の外国における配合量は不明であるが、米国及び EU では化粧品の成分として使用されている。

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

本成分については、医療用医薬品（塩化レボカルニチン「コンゴー」）として承認されたものを使用し、当該規格及び試験方法に準じ規格を設定しているが、現行の日本薬局方の規定に合わせるとともに、純度試験に類縁物質を追加する等の整備が行なわれている。また、製剤の規格及び試験方法には、含量規格、性状、確認試験（ ）、pH、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は、実測値からみて妥当なものと判断した。

八. 安定性に関する資料

本製剤の安定性について、苛酷試験（熱苛酷試験： °C、3 カ月、光苛酷試験： 万 Lx/hr）、加速試験（40°C、75%RH、6 カ月）、長期保存試験（室温、36 カ月）が実施された結果、いずれの試験においても、特段の変化は認められなかった。

したがって、本製剤は通常の流通過程において 36 カ月安定であると判断された。

二. 安全性に関する資料

（本成分の安全性について）

本成分の安全性については、「エルカルチン錠 100」及び「エルカルチン錠 300」のインタビューフォームが公表されており、申請者はそのデータを基に、当該医薬品の申請時に未実施の反復投与毒性試験、抗原性試験、皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼粘膜刺激性試験、ヒトパッチテストを実施した。

なお、本成分のラット単回経口投与毒性試験における LD₅₀ は、公開されている大塚製薬株式会社の資料によると、雄 6900mg/kg、雌 6890mg/kg、ラット 13 週間経口投与毒性試験での最大無影響量は 450mg/kg/日である。

（1）反復投与毒性試験

ラット 13 週間経皮投与試験（250、500、1000mg/kg/日）が実施された結果、血液学的検査において、フィブリノーゲン量の増加が 1000 mg/kg/日群の雄にみられた。病理学的検査において、投与部位（背部皮膚）における表皮の軽微な肥厚が 500 mg/kg/日群の雄（1/12 例）及び 1000 mg/kg/日群の雌雄（雌 5/12 例、雄 8/12 例）に、さらに、1000 mg/kg/日群の雌雄では限局性の軽微な細胞浸潤（雄 1 例）あるいは表皮直下の限局性の軽微な線維化（雌 1 例、雄 4 例）がみられた。

これらの変化はいずれも投与部位局所における軽微な変化であり、投与部位局所の変化を除いた全身への影響はいずれの投与群にも認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は雄では 250 mg/kg/日、雌では 500 mg/kg/日と判断された。

（2）局所刺激性試験

皮膚一次刺激性及び連続皮膚刺激性試験が Draize の評価・判定基準により、眼刺激性試験が Draize 法に準じて実施され、Kay 判定基準により評価された。

① 皮膚一次刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験（ 、 、 %）において、未処置皮膚群及び損傷皮

膚群について実施された結果、いずれにおいても観察期間を通じて刺激反応は認められないことから、本成分は皮膚一次刺激性を有しないと判断された。

② 連続皮膚刺激性試験

ウサギ 10 日間連続皮膚刺激性試験 (■、■、■%) において、未処置皮膚群及び損傷皮膚群について実施された結果、いずれにおいても観察期間を通じて刺激反応は認められず、本成分は連続皮膚刺激性を有しないと判断された。

③ 眼刺激性試験

ウサギ眼粘膜刺激性試験 (■、■、■%) が実施された結果、いずれにおいても試験期間中に刺激反応は認められず、本成分は眼刺激性を有しないと判断された。

(3) 抗原性試験

モルモット感作性試験 (■、■%) において、陽性対照試料に 2, 4-ジニトロクロロベンゼン 0.1%エタノール溶液 (0.1%DNCB 溶液) を用い、感作群、非感作群について、Maximization 法に準じて実施された。

その結果、本成分の各感作群では、いずれの惹起部位においても非感作群の各惹起部位と同様に、惹起後の皮膚反応は認められず、陽性対照の 0.1%DNCB 溶液感作群では、明らかに陽性の皮膚反応が認められた。したがって、本成分の感作性はないと考えられる。

(4) 光毒性試験

紫外線領域 (290~400nm) に吸収がないため、試験は省略されている。

(5) 光感作性試験

紫外線領域 (290~400nm) に吸収がないため、試験は省略されている。

(6) ヒトパッチテスト

① ヒトパッチテスト (1 回目)

ヒトパッチテスト (■、■、■%) において、健康成人 40 名の背部皮膚に試料 0.015mL を 24 時間閉塞貼付し、パッチ除去 1 時間及び 24 時間後の皮膚反応を観察した結果、本成分の ■%貼付群では、除去 1 時間後 4 名に軽い紅斑 (±)、24 時間後 1 名に軽い紅斑 (±) が認められた。■%及び ■%貼付群では、除去 1 時間後及び 24 時間後とも皮膚反応は認められなかった。

蒸留水貼付群 (対照群) では、除去 1 時間後 4 名に軽い紅斑 (±) (うち 2 名は ■%と同じ被験者)、1 名に明らかな紅斑 (+) (■%と同じ被験者)、24 時間後 1 名に軽い紅斑 (±) が認められた。

② ヒトパッチテスト (追加試験)

ヒトパッチテスト (1 回目) において、■%貼付群で刺激がみられ、これは溶媒である蒸留水の影響が考えられたことから、溶媒を精製水に変更し、生理食塩水を対照

試料として、①と同様の方法で追加試験が実施された。

本成分の ■%貼付群では、除去1時間後1名に軽い紅斑(±)、■%貼付群では除去1時間後2名に軽い紅斑(±)、■%貼付群では除去1時間後1名に軽い紅斑(±)が認められ、いずれも24時間後には消失した。

精製水貼付群は除去1時間後2名に軽い紅斑(±)が認められ、24時間後には消失、生理食塩水貼付群は除去1時間後及び24時間後ともに皮膚反応は観察されなかった。

総合機構は、専門協議の内容を踏まえ、1回目の試験において ■%群で皮膚刺激が4名に観察された件について、本製剤の濃度が ■%であることから、製剤において皮膚反応が発生する可能性について説明を求めた。

申請者は、1回目の試験において、以下のア)からエ)の理由により、観察された軽い紅斑については蒸留水又は精製水によるものと考えられ、いずれの紅斑もごく軽微なものであることから、安全性に問題はないと考える旨回答した。

ア) ■%群で軽い紅斑を示した4名のうち、3名は溶媒対照の蒸留水にも同様に反応していること。

イ) 溶媒対照の蒸留水群では明らかな紅斑を含め5名に皮膚反応が出ていること。

ウ) 精製水を溶媒として実施した2回目の試験においては、■%、■%、■%群及び溶媒対照である精製水群に、同様に軽い紅斑が見られたこと。

エ) 生理食塩水群には皮膚反応が一切みられなかったこと。

総合機構は、この回答を了承した上で、1回目の試験において、試験群で発生した軽い紅斑については、用量依存性はなく、また対照群にも同程度以上発生していることも考慮し、これらの皮膚反応は、本製剤との関連はなく、ヒト皮膚に対して刺激反応を惹起する可能性は少ないと判断した。

(製剤の安全性について)

本製剤の安全性について、対照群を K-197 無配合クリームとし、単回投与毒性試験、抗原性、局所刺激性、光毒性試験並びにヒトパッチテストが実施された。

(1) 単回投与毒性試験

マウス単回経口投与毒性試験が実施された結果、本成分 2000mg/kg において、死亡動物はなく、一般症状、体重変動及び剖検所見に異常は認められなかったことから、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と考えられる。

(2) 局所刺激性試験

皮膚一次刺激性及び連続皮膚刺激性が Draize の評価・判定基準により、眼刺激性が Draize 法に準じて実施され、Kay 判定基準により評価された。

① 皮膚一次刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験において、未処置皮膚群及び損傷皮膚群とも観察期間を通じて刺激反応は認められなかった。

② 連続皮膚刺激性試験

ウサギ 10 日間連続皮膚刺激性試験において、未処置皮膚群及び損傷皮膚群とも観察期間を通じて刺激反応は認められなかった。

③ 眼刺激性試験

ウサギ眼刺激性試験において、観察期間を通じて刺激反応は認められなかった。

(3) 皮膚感作性試験

モルモット感作性試験（陽性対照群：DNCB 溶液）において、本製剤及び K-197 無配合クリーム各感作群では、いずれの惹起部位においても非感作群各惹起部位と同様に、惹起後の皮膚反応は認められず、陽性対照群の DNCB 溶液の感作群では、明らかに陽性の皮膚反応が認められたことから、本製剤は感作性を有しないと考えられる。

(4) 光感作性試験

モルモット皮膚光感作性試験は、陽性対照群に 3,3',4',5'-テトラクロロサリチルアニリド 2%エタノール溶液（2%TCSA 溶液）を用いて、感作群、非感作群について実施された。

本剤及び K-197 無配合クリーム（対照試料）各光感作群では、紫外線照射部位（UV（+））あるいは紫外線非照射部位（UV（-））のいずれの惹起部位においても光非感作群各惹起部位と同様に、惹起後の皮膚反応は認められず、陽性対照群の 2%TCSA 溶液の光感作群では、全例とも UV（+）惹起部位に明らかな陽性の皮膚反応が認められたことから、本製剤は光感作性を有しないと考えられる。

(5) 光毒性試験

モルモット光毒性試験において、陽性対照群を 8-MOP 0.1%エタノール溶液として実施された結果、本製剤及び K-197 無配合クリーム（対照試料）は 24、48 及び 72 時間後の判定においていずれも反応を示さず、陽性対照群の 8-MOP 0.1%エタノール溶液は紫外線照射部位（UV（+））のみに全例陽性反応を認めた。また、溶媒であるエタノールは全例陰性であったことから、本製剤は光毒性を有しないと考えられる。

(6) ヒトパッチテスト

ヒトパッチテストにおいて、健康成人 40 名の背部皮膚に試料約 30mg を 24 時間閉塞貼付し、パッチ除去 1 時間及び 24 時間後の皮膚反応を観察した結果、貼付部位及び対照群とも、除去 1 時間後および 24 時間後ともに皮膚反応は認められず、本製剤は、ヒト皮膚に対して刺激性はなく刺激反応を惹起する可能性は少ないと考えられる。

(安全係数について)

本成分の経皮吸収性試験は実施されていないが、実使用を想定し、塗布された製剤に含まれる本成分がすべて吸収されたと仮定した場合の反復投与毒性試験や生殖発生毒性試験における無毒性量に対する安全係数について、次のように算出し検討されている。

・製剤中の塩化レボカルニチンの配合量 : ■ %

- ・ 1cm² の皮膚への製品塗布量 : ■ mg
- ・ 製品の皮膚への塗布範囲 (顔面 15×20cm) : 300cm²
- ・ 1 回の製品塗布量 : ■ mg/cm² × 300cm² = ■ mg
- ・ 1 回製品塗布時の塩化レボカルニチン量 : ■ mg × ■ = 3mg
- ・ 体重 1kg 当たりの塩化レボカルニチンの 1 回塗布量 : 3mg ÷ 50kg = 0.06mg/kg

1 日 2 回塗布した場合 (0.12mg/kg/日)

ラット反復経皮投与毒性試験の無毒性量 (雄 : 250mg/kg/日、雌 : 500mg/kg/日) に対し、

- ・ 雄の場合 : 無毒性量 250mg/kg/日 ÷ 0.12mg/kg/日 = 2,083 倍
- ・ 雌の場合 : 無毒性量 500mg/kg/日 ÷ 0.12mg/kg/日 = 4,167 倍

同様に、生殖発生毒性試験については、大塚製薬株式会社の試験データから算出すると、安全係数は 833~25,000 倍の範囲であり、本成分の安全性は高く、ヒト皮膚塗布による毒性惹起の可能性は極めて少ないと考えられる。

ホ. 効能又は効果に関する資料

(1) マウス表皮のβ酸化能の加齢変化

本試験は、若齢マウスと老齢マウスの表皮のβ酸化能を比較し、加齢と表皮β酸化能との関係を調べる目的で実施された。

ヘアレスマウス(Skh:hr-1)のオス (試験群 I ; 若齢 (9 週齢) マウス、試験群 II ; 老齢 (65 週齢)) の皮膚を採取後、Dispase で表皮を剥離し、HaNks' balaNced salt solution を加え表皮をホモジネート後、遠心上清のβ酸化能を測定した。β酸化能は¹⁴C-パルミチン酸を基質として用い、緩衝液と表皮ホモジネートを加えてβ酸化により遊離してくる¹⁴CO₂量で測定した。

その結果、老齢マウス(65 週齢)表皮のβ酸化能は、若齢マウス(9 週齢) よりも 25% 低く、表皮のβ酸化能が加齢で低下することを示していると考えられた。

(2) マウス表皮中のカルニチン量の加齢変化

本試験は、5 週齢から 90 週齢までの各週齢のマウスの表皮中のカルニチン量を比較し、表皮カルニチン量の加齢変化を調べる目的で実施された。

ヘアレスマウス(Skh:hr-1)のオス (試験群 I ; 5 週齢、試験群 II ; 15 週齢、試験群 III ; 45 週齢、試験群 IV ; 60 週齢、試験群 V ; 75 週齢、試験群 VI ; 90 週齢) の皮膚を採取後、60℃のリン酸緩衝液 (PBS) に 30 秒間浸けて表皮を剥離した。PBS を加え表皮をホモジネート後、遠心上清中のカルニチン量をカルニチン測定試薬(カイノス社製)で測定する方法で実施された。

ヘアレスマウスの表皮重量あたりの表皮カルニチン量を調べると、15 週齢、45 週齢、60 週齢、75 週齢の表皮カルニチン量はそれぞれ 5 週齢の 83%、89%、76%、68% であり、90 週齢では 45% と 5 週齢の半分以下であった。この結果から表皮重量あたりの表皮カルニチン量が加齢に伴って減少することが示唆された。

(3) 培養ヒト表皮細胞（ケラチノサイト）のβ酸化能に与える本成分の影響

本試験は、本成分の添加が、培養ヒト表皮細胞（ケラチノサイト）のβ酸化能に与える影響を調べる目的で行われ、各試験群（試験群Ⅰ；本成分の無添加培養群、試験群Ⅱ；本成分 1 μM 培養群、試験群Ⅲ；本成分 10 μM 培養群、試験群Ⅳ；本成分 100 μM 培養群、細胞；正常ヒト表皮細胞（ヒト包皮由来ケラチノサイト））について、以下の試験方法で実施された。

ヒト表皮細胞（ケラチノサイト）をコラーゲンコートされた 90mm シャーレーに播種し、4 日間前培養してから、本成分 1 ~ 100 μM を添加し、さらに 1 日培養した後、細胞を集め PBS で洗浄し超音波破碎機で細胞を破碎した。最後に、遠心上清を採取し、β酸化能を測定する方法で実施された。

本成分 1 ~ 100 μM を添加して培養した結果、表皮細胞のβ酸化能は濃度依存的に増加した(2.4~4.7 倍)。この結果から本成分の添加で表皮細胞内のカルニチン量が増加してβ酸化能が促進された可能性があることが示唆された。

(4) 老齢マウスの表皮β酸化能に与える本成分の影響

本試験は、本成分の外用が、低下した老齢マウスの表皮のβ酸化能に与える影響を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；老齢マウス(65 週齢) 本成分 1%塗布群、試験群Ⅱ；老齢マウス(65 週齢)基剤塗布群、試験群Ⅲ；若齢マウス（7 週齢）基剤塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh : hr-1)のオスを使用し、本成分を 0.5%ノニオン系界面活性剤(N-NP-15)に最終濃度 1%になるように溶解後、本成分 1%又は基剤(0.5% N-NP-15 単独)を 65 週齢の背部の皮膚に 1 日 1 回、1 週間に 5 回の頻度で 4 週間塗布した。若齢マウス（7 週齢）は基剤だけを塗布してから、4 週間後に皮膚を採取し、各マウス表皮のβ酸化能を測定する方法で行われた。

本成分 1%を 4 週間塗布した老齢マウスの表皮β酸化能は、基剤を塗布した老齢マウスと比較して有意に上昇し(1.9 倍)、また、その値は若齢マウスの表皮β酸化能と同程度であり、本成分が加齢によって低下した表皮β酸化能を上昇させる作用があることが示していると考えられた。

(5) 老齢マウスの表皮バリア強度に与える本成分の影響

アセトンなどの刺激に対する表皮バリアの耐性強度は加齢に伴い減少することが知られていることから、本成分の外用が老齢マウスの低下した表皮バリアの耐性強度に与える影響を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；老齢マウス(62 週齢)本成分 1%塗布群、試験群Ⅱ；老齢マウス(62 週齢)基剤塗布群、試験群Ⅲ；若齢マウス（11 週齢）未塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh : hr-1)のオスを使用し、老齢マウス（62 週齢）の背部に本成分 1%及び基剤を 4 週間塗布した。若齢マウスには塗布処理を行わず、表皮バリア機能の強度はアセトン処理に対する抵抗性を測定する方法で行われた。すなわち、マウスの皮膚表面をアセトンを染み込ませた脱脂綿で 10 回、30 回、50 回、70 回、90 回拭き、そのときの経表皮水分蒸散量 (TEWL) で表皮バリア機能の強度を比較する方法により調べられた。

アセトンで処理する回数を増やすと、それに伴って表皮バリア機能は低下し TEWL は増加した。TEWL の増加する割合は若齢マウスに比べ老齢マウスの方が著しく大きかった。

一方、本成分を塗布した皮膚では TEWL の増加の割合は基剤を塗布したマウスに比べ著しく遅くなり、若齢マウスに近いレベルであったことから、本成分の塗布で刺激に対する表皮バリア機能の耐性強度が、高まったことが示され、本成分には低下している表皮バリア機能の強度を増強する作用があることが示唆された。

(6) 本成分の有効濃度の検討

本試験は、本成分の外用での表皮バリア強度増強作用に対する有効濃度を調べる目的で実施された。各試験群（試験群Ⅰ；老齢マウス(62週齢)基剤塗布群、試験群Ⅱ；老齢マウス(62週齢)本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅲ；老齢マウス(62週齢)本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅳ；老齢マウス(62週齢)本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅴ；老齢マウス(62週齢)本成分 ■■■%塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh : hr-1)のオスを使用し、老齢マウス(62週齢)基剤塗布群は6匹、その他の群は各5匹とし、老齢マウス(62週齢)の背部に本成分 ■■■%、■■■%、■■■%、■■■%又は基剤のみを4週間塗布、アセトンを含ませた脱脂綿でマウスの皮膚表面を穏やかに TEWL が 0.15mg/cm²/min に達するまで拭き、この時のアセトン処理回数を表皮バリアの強度とした。

本成分 ■■■%及び■■■%を塗布した群では、基剤のみを塗布したコントロール群と比較して表皮バリア強度は有意に増加(それぞれ 2.58 倍、2.76 倍)したことから、本成分の塗布の有効濃度は ■■■%以上であると考えられた。

(7) 老齢マウス表皮の脂質量に与える本成分の影響

角層の脂質量は加齢に伴い減少することが知られていることから、本成分の外用が低下した老齢マウス表皮の脂質量に与える影響を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；老齢(62週齢)マウス本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅱ；老齢(62週齢)マウス基剤塗布群、試験群Ⅲ；若齢マウス(11週齢)未塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh : hr-1)のオスを使用し、老齢(62週齢)マウスの背部に本成分 ■■■%及び基剤を4週間塗布、角層の脂質はナイルレッドで染色、老齢マウスまたは若齢マウスの皮膚の表面をアセトンを染み込ませた脱脂綿で拭くことで角層の脂質を脱脂、アセトン脱脂前と30回脱脂後に各マウスの皮膚を採取、凍結包埋し、薄切標本を作製してナイルレッドで染色、その標本を蛍光顕微鏡下で観察し、写真撮影を行う方法で実施された。

若齢マウスの角層は強い蛍光を発したが、老齢マウスの発色は若齢に比べ非常に弱く、さらに30回のアセトン処理を行った後には老齢マウスではほとんど発色が観察されなくなった。

一方、本成分を塗布した老齢マウスでは、基剤を塗布した老齢マウスに比べ非常に強い発色を示し、アセトン処理後も、基剤のみを塗布したマウスに比べ減少は少なかったことから、4週間の本成分の塗布で角層の脂質量が増加し、同じアセトンによる負荷でもダメージが少なくなっていることが示唆された。

(8) 老齢マウス表皮厚に及ぼす本成分の影響

表皮は加齢に伴って増殖能が低下し薄くなることが知られていることから、本成分の外用が減少した老齢マウスの表皮厚に及ぼす影響を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；老齢マウス(62週齢)本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅱ；老齢(62週齢)マウス基剤塗布群、試験群Ⅲ；若齢マウス（10週齢）未塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh：hr-1)の雄を使用し、老齢（62週齢）マウスの背部に本成分 ■■■%及び基剤を4週間塗布した。皮膚を採取した後ホルマリン固定し皮膚切片を作成、ヘマトキシリンとエオシンで染色、顕微鏡下で写真撮影を行い表皮の厚さをマイクロメーターで測定する方法で行われた。

若齢マウスの表皮は $17.74 \pm 0.63 \mu\text{m}$ であるのに対して老齢マウスでは $13.35 \pm 1.83 \mu\text{m}$ と薄くなっていたが、本成分 ■■■%を塗布した老齢マウスの表皮の厚さは $16.93 \pm 0.99 \mu\text{m}$ と若齢マウスと同程度まで増加しており、本成分が加齢に伴って低下した表皮細胞の増殖能を促進し、表皮の厚さを回復する作用があることが示唆された。

(9) 若齢マウス紫外線あれ肌モデルへの本成分塗布の影響

若齢マウスへの中波長紫外線（UV-B）の照射は、表皮バリア機能が低下することが知られていることから、本成分の外用が低下した若齢マウスの表皮バリア機能に及ぼす影響を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；若齢(10週齢)マウス本成分 ■■■%塗布群、試験群Ⅱ；若齢マウス(10週齢)基剤塗布群）について、ヘアレスマウス(Skh：hr-1)の雄を使用し、若齢(10週齢)マウス本成分 ■■■%塗布群 9匹、若齢(10週齢)マウス基剤塗布群 10匹とし、若齢(10週齢)マウスの背部に本成分 ■■■%及び基剤を1日1回の頻度で週5回塗布、試験開始8日目に $0.15\text{J}/\text{cm}^2$ のUV-Bを1回照射し、照射直後からさらに3日間塗布、TEWLを試験開始時、UV-B照射3日目および4日目に測定し、TEWL変動率（3または4日目のTEWL/試験開始時のTEWL）を算出し基剤群と比較する方法で行われた。

UV-B照射により基剤塗布群の若齢マウスのTEWL変動率は顕著に増加したが、本成分0.5%塗布群では紫外線照射後3日目および4日目のTEWL変動率の増加は基剤塗布群と比較して有意に低い値を示した。この結果から若齢においても本成分が紫外線照射により誘導される肌荒れを抑制する作用があることが示唆された。

(10) 本成分の標的器官への到達性試験

本試験は、ヘアレスラットに ^{14}C でラベルした塩化カルニチンを含有するクリームを塗布し、作用部位への到達性を調べる目的で実施された。

各試験群（試験群Ⅰ；マイクロオートグラフィー試験群として、1時間塗布群、4時間塗布群、24時間塗布群、試験群Ⅱ；代謝物の分析試験群）について、ヘアレスラット(WBN/IIa-Ht、8週齢)の雄を使用し、ヘアレスラット背部に ^{14}C -塩化カルニチン含有クリームを塗布し、1、4、24時間後に皮膚採取し凍結薄切切片を作製し、アプレトン法にて乳剤に露光させ写真撮影した。一方の代謝物の分析試験群として、 ^{14}C -塩化カルニチン含有クリームを経皮投与1時間後に皮膚を採取し、角層、表皮、真皮に分離。リン酸緩衝液とメタノールでホモジネート後メタノールで抽出。抽出液中の塩化カルニチンはTLC-ARGL法を用いて分析する方法で行われた。

その結果、クリーム塗布後1、4、24時間いずれの時間でも放射性物質が角層、表皮、

真皮に到達していることが観察され、また、角層、表皮、真皮に存在している放射性物質が未変化のカルニチンであることが判明されたことから、塗布された塩化カルニチンが作用部位に到達することが確認された。

(11) ヒトにおける使用成績に関する資料

① ヒト使用試験（単独適用）

本製剤を単独で適用した場合の有効性、安全性を確認する目的で実施された。皮脂欠乏症・乾皮症の皮膚症状を有する被験者(6施設 110症例)を対象とし、1日2回(朝、夕)本製剤■%を3週間塗布させ、皮膚の乾燥状態、落屑状態の改善、副作用の有無について検討する方法で行われた。

その結果、「かなり改善」以上で78.2%、「著しく改善」は29.1%と効果は良好であると考えられる。副作用は4例に軽度の掻痒および皮膚刺激感など一過性の反応が認められた。

② ヒト使用試験（基剤との比較試験）

本製剤の効果を基剤クリーム（プラセボ）と比較する目的で実施された。皮脂欠乏症・乾皮症で左右対称に同様の皮膚症状を有する被験者(2施設 25症例)を対象とし、1日2回(朝、夕)、左右の一方に本製剤を、他方に基剤クリームを、3週間塗布させ、皮膚の乾燥状態、落屑状態の改善、副作用の有無について検討する方法で行われた。

その結果、いずれの症状においても本製剤は基剤クリームより有意な改善効果を示した。全試験期間を通して、全ての対象に副作用は認められなかった。

③ ヒト使用試験（基剤との比較試験；所見観察及び皮膚計測）

本製剤の効果を角層水分量、経皮水分蒸散量について機器により測定を行い評価する目的で、対照は基剤クリームとし実施された。皮脂欠乏症・乾皮症で左右下脚部に対称に同様の皮膚症状を有する被験者(1施設 17症例)を対象とし、左右の一方に本製剤を、他方に基剤クリームを1日2回(朝、夕)、6週間塗布、塗布期間中の前後ならびに塗布中止1週間後に皮膚の乾燥状態、落屑状態の改善について所見観察、写真撮影並びにビデオスコープにより皮膚表面の拡大画像を撮影、高周波電気伝導度測定装置を用い角層水分量及び開放型経皮水分蒸散量測定装置を用い経皮水分蒸散量(TEWL)を測定、また塗布中止1週間後に、角層の脱脂処理を行い、外的刺激に対する抵抗性を評価する方法で行われた。

その結果、皮膚症状の観察では本製剤は基剤クリームより有意に高い改善効果を示した。角層水分量は両クリームとも連用に伴い増加し、連用中止1週間目では本製剤は基剤クリームと比較して高い傾向が認められた($p < 0.10$)。TEWLは両クリームともに連用とともに低下したが、脱脂処理後の上昇は、本製剤使用部において基剤クリーム使用部より抑制される傾向が認められ($p < 0.10$)、皮膚の外的刺激に対する抵抗性の増強が示唆された。

④ ヒト使用試験（尿素5%配合クリームとの比較；所見観察及び皮膚計測）

③と同様の方法により、本製剤の効果を陽性対照（尿素5%配合クリーム）と比較

する目的で実施された。皮脂欠乏症・乾皮症で左右下脚部に対称に同様の皮膚症状を有する被験者（1施設 17 症例）を対象とし、左右の一方に本製剤を、他方に尿素 5% 配合クリームを 1 日 2 回(朝、夕)、6 週間塗布、塗布期間中の前後に皮膚の乾燥状態、落屑状態の改善について所見観察、写真撮影並びにビデオスコープにより皮膚表面の拡大画像を撮影、高周波電気伝導度測定装置を用い角層水分量及び開放型経皮水分蒸散量測定装置を用い TEWL を測定する方法で行われた。

その結果、皮膚症状の観察では本製剤は尿素クリームと比較し同等以上の改善効果を示した。角層水分量は両クリームとも連用に伴い増加し、TEWL は両クリームともに連用とともに低下したが、本製剤と尿素 5% 配合クリームとの間に有意な差は認められなかった。

⑤ ヒト使用試験（基剤との比較試験 2；所見観察及び皮膚計測）

本製剤の効果を基剤クリーム（プラセボ）と比較する試験を、さらに多数の症例において評価する目的で実施された。皮脂欠乏症・乾皮症で左右下脚部に対称に同様の皮膚症状を有する被験者（1施設 60 症例）を対象とし、左右の一方に本製剤を、他方に基剤クリームを 1 日 2 回(朝、夕)、6 週間塗布、塗布期間中、塗布終了時ならびに塗布中止 1 週間後に皮膚の乾燥状態、落屑状態の改善について所見観察、写真撮影、高周波電気伝導度測定装置を用い角層水分量及び開放型経皮水分蒸散量測定装置を用い TEWL を測定、また塗布中止 1 週間後に、角層の脱脂処理を行い、外的刺激に対する抵抗性を評価する方法で行われた。

角層水分量は、試験開始日と比べて、本製剤、基剤クリームともに、脱脂処理 1 日後を除く、いずれの試験日においても有意な増加 ($p < 0.05$) が認められ、さらに変化量については、中止 1 週間後並びに脱脂処理 1 日後に、本製剤の方が基剤クリームと比較して有意に高い値 ($p < 0.01$) であることが認められた。TEWL については、試験開始日と比べて、本製剤、基剤クリームともにいずれの試験日においても有意に TEWL が低下 ($p < 0.01$) しており、表皮バリア機能の改善が認められ、さらに変化量において、いずれの測定日においても本製剤の変化量が大きく、6 週間塗布後並びに中止 1 週間後に、本製剤と基剤クリームとの間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

副作用については、ほてり、かゆみ、ちくちく感、つっぱり感、むずむず感に関して医師の問診が行なわれたが、全試験期間を通して、本成分に関連すると考えられる症状は認められなかった。

総合機構は、本製剤は持続して使用されるものであることから、経皮吸収により医薬品と同様な作用を示す可能性の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者から、「エルカルチン錠 100」及び「エルカルチン錠 300」のインタビューフォームの体内薬物動態に関する項目によると、健康成人にそれぞれ本成分 400mg、800mg、1600mg を単回経口投与した場合、3～8 時間後に最高血漿中濃度に達し、服薬量と用量依存的な関係がみられたことから、本製剤の 1 日 1 回塗布による使用量 (3mg) は、内服錠剤の 400～1600mg の 133～533 分の 1 となり、体内存在量は極めて少ないものであると考えられることから、本製剤を皮膚に繰り返し使用しても医薬品としての効果を示す可能性はない旨の回答がなされた。総合機構は、上記の内容について了承した。

3 効能・効果、用法・用量、添付文書（案）及びその設定根拠

効能・効果、用法・用量及び添付文書（案）に関しては、効力試験の結果及び同種同効品の記載を参考に設定され、総合機構はいずれも妥当であると判断した。

4 総合評価

以上のような審査の結果、総合機構は提出された申請内容について、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であると判断した。

なお、本申請品目の塩化レボカルニチンは医薬部外品としては、新規の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。