

審議結果報告書

平成 19 年 10 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] カネボウ ホワイトニング エッセンス S
[新規有効成分名] 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール
[申請者名] 株式会社カネボウ化粧品
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日

[審議結果]

平成 19 年 9 月 21 日に開催された化粧品・医薬部外品部会において、本品目の効能・効果の「日やけ・雪やけ後のほてり」を「日やけ・雪やけ後のほてりを防ぐ」と修正した上で、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

審査報告書

平成 19 年 9 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬部外品に係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 ホワイトニング エッセンスS

[申 請 者 名] 株式会社カネボウ化粧品

[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日

[剤型・含量] 薬用化粧品（化粧水）

(有効成分)

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール

■ w/w%

グリチルリチン酸ジカリウム

■ w/w%

[申 請 区 分] 医薬部外品区分 1

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 9 月 4 日

[販 売 名] カネボウ ホワイトニング エッセンス S

[申請者名] 株式会社カネボウ化粧品

[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日

[剤型・含量] 薬用化粧品（化粧水）

(有効成分)

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール

■ w/w%

グリチルリチン酸ジカリウム

■ w/w%

[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、以下の効能・効果、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た。なお、承認後、少なくとも 2 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。

[効能・効果]

メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。日やけ・雪やけ後のほてり。肌を清潔にする。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]

適量を顔又は身体各部の肌に塗布する。

審査報告

平成 19 年 9 月 4 日

1. 申請品目

[販 売 名] カネボウ ホワイトニング エッセンス S

[申請者名] 株式会社カネボウ化粧品

[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日

[剤型・含量] 薬用化粧品（化粧水）

(有効成分)

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール

■ w/w%

グリチルリチン酸ジカリウム

■ w/w%

[申請時の効能・効果]

メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。日やけ・雪やけ後のほてり。肌を清浄にする。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。

[申請時の用法・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医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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、「機構」という。）において審査を行った。

なお、本品目の審査に係り開催した専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反への当面の対応について」の 1 及び 2 の(1)の各項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

(1) 起原又は発見の経緯

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（以下、「本成分」という。）は国内及び欧米等諸外国において食品や化粧品の香料として使用されている

ものである。申請者は、

にメラニン生成抑制作用がうかがわれる文献に着目し、類似の化合物の中から香気が少なくかつメラニン生成抑制作用を有する成分をスクリーニングし本成分を見い出した。なお、本成分は、食品や化粧品の分野での使用実績はない。

(2) 外国における使用状況

本成分の外国での使用実績はない。

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

本成分の化学構造は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED] により確認されている。

本成分の規格及び試験方法には、含量規格、性状、確認試験 ([REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、定量法 ([REDACTED]
[REDACTED]) が、本剤の規格及び試験方法には、含量規格、性状、確認試験 (本成分 : [REDACTED]
[REDACTED]、グリチルリチン酸ジカリウム : [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED] (本成分 : [REDACTED]、グリチルリチン酸ジカリウム : [REDACTED]
[REDACTED]) が設定されている。

機構は、純度試験及び定量法等について記載内容の整備を求め、それに基づき申請者より提出された整備案を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本成分の安定性については、苛酷試験 (熱 : [REDACTED] °C・[REDACTED] カ月間、光 : [REDACTED]
[REDACTED] lx·hr)、加速試験 (40°C・75%RH・6 カ月間) 及び長期保存試験
([REDACTED] °C・[REDACTED] %RH・2 年間・現在継続中) が実施された。加速試験においていずれの項目においても測定値は規格内であり 3 年間の安定性が推定されており、苛酷試験及び長期保存試験においてともくに明確な変化及び変動は観察されていない。機構は、長期保存試験において 3 年間の安定性は確認されていないが、2 年間の結果及び加速試験の結果を外挿し、有効期間を 3 年と設定して差し支えないと判断した。

二. 毒性に関する資料

(本成分の安全性について)

(1) 単回投与毒性

ラット単回経口投与毒性試験 (雌雄 : 各 200、500、1,500mg/kg) が実施された結果、1,500 mg/kg 群において雄で 4/5 例、雌で 5/5 例の死亡が認められた。また、500 mg/kg 群では死亡例はなかったものの雌雄ともに活動性低下やよろめき歩行などの毒性所見が認められた。生存例の体重では、500 mg/kg 群の雄で体重の増加抑制及び 1,500 mg/kg 群の雄で体重減少が認められたが、いずれも投与 3 日後以降には回復している。剖検では、死亡例で胸腺の暗赤色点、腺胃粘膜の暗赤色点と胸腺及び脾臓の小型化が認められた。200 mg/kg 群では雌雄ともに死亡例及び毒性所見は認められなかった。本成分の概略の致死量は雌雄各 1,500 mg/kg と推定されている。

(2) 反復投与毒性

ラット経口 28 日間反復投与毒性試験（40、200 及び 1,000mg/kg/日）、ラット皮下 28 日間反復投与毒性試験（50 及び 100mg/kg/日）、ラット経皮 90 日間反復投与毒性試験（40、200 及び 1,000mg/kg/日）が実施されている。

① ラット 28 日間経口投与毒性試験

一般状態観察では、1,000 mg/kg/日群の雌雄で活動性低下、呼吸緩徐、流涙及び流涎が、さらに同群の雌で腹臥位が認められた。これらの変化はいずれも投与 30 分後から認められ、ほとんどの例で投与 4 時間後に、ごく一部の例で翌日の投与前までに消失する可逆的な変化であった。また、1,000 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 23 日目に死亡した。死亡例では、死亡前日から、活動性の低下、呼吸緩徐などに加え、体温低下及び皮膚蒼白が認められた。体重及び摂餌量では、1,000 mg/kg/日群の雄で体重増加量及び摂餌量の低下が認められたが、投与継続により悪化するものではなかった。眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量では、本成分投与に関連する毒性変化は認められなかった。病理組織学的検査では、1,000 mg/kg/日群の雄で腎臓の近位尿細管上皮細胞への硝子滴沈着が認められたが、毒性学的意義が乏しいと判断されている。以上、1,000 mg/kg/日群に一般状態、体重及び摂餌量に本成分投与に関連する毒性変化が認められたことから、本成分の無毒性量は、雌雄とも 200 mg/kg/日であると判断されている。

機構は、腎臓の近位尿細管上皮細胞への硝子滴沈着を毒性学的意義が乏しいと判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット尿細管の硝子滴は、雄ラット固有の蛋白が蓄積したものであり、雄ラットでは自然発生的に発現する変化であることが文献的にも知られていること、今回の試験においても雄のみに発現していること、近位尿細管上皮に発現していること、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量においては高用量群（1,000mg/kg/日）においても腎機能の異常を示す所見は観察されなかったこと等から、毒性学的意義は乏しいと判断したと回答した。

機構は、硝子滴は雄ラット固有の蛋白である α 2u-グロブリンによるものであり、本試験においても雄のみに発現していることから、申請者の回答は妥当なものと判断した。

② ラット 28 日間皮下投与毒性試験

50 及び 100mg/kg/日群の動物で、一般状態の観察において投与部位皮膚に被験物質投与に関連する痂皮、脱毛及び潰瘍が、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量において一部のパラメータに変化が認められたが、50mg/kg/日群でみられた変化は背景データ内の軽度な変化であり、生体の恒常性を逸脱していないものであり、100mg/kg/日群でみられた変化は投与部位の出血や炎症に付随した変化であると判断されている。本成分の全身に及ぼす無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg/日と判

断されているが、投与部位局所に及ぼす無毒性量については 50 mg/kg/日群に毒性所見が観察されたことから求められていない。

③ ラット 90 日間経皮投与毒性試験

投与期間を通して死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び血清中 Total T₄・Total T₃濃度測定のいずれの検査においても本成分投与に関連する毒性変化は認められなかった。これらの結果から、本成分の無毒性量は、雌雄とも 1,000 mg/kg/日であると判断されている。

機構は、尿潜血がラット 28 日間経口投与毒性試験の 40 mg/kg/日群の雄 1 例、200 mg/kg/日群の雌 1 例及び 1,000 mg/kg/日群の雄 1 例、ラット 28 日間皮下投与毒性試験の 50 mg/kg/日群の雄 1 例、100mg/kg/日群の雌雄各 2 例、ラット 90 日間経皮投与毒性試験の 1,000mg/kg/日群の雄 2 例で観察されていることから、本所見の毒性学的意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット 28 日間経口投与毒性試験においては、腎機能に関する尿中電解質、血清 BUN、クレアチニン及び電解質に変化はなく、病理組織学的検査、血液生化学的検査においても腎、膀胱等の泌尿器系器官に毒性学的所見が認められないこと、対照群の雄 1 例においても同様の所見が認められていること、ラット 28 日間皮下投与毒性試験においては、腎や膀胱等の泌尿器系器官に被験物質に関連した器質的变化は認められないこと、ラット 90 日間経皮投与毒性試験においても腎機能に関する尿中電解質、血清 BUN、クレアチニン及び電解質に変化はなく、腎、膀胱等の泌尿器系器官に毒性所見が認められなかったこと、対照群の雌 1 例においても同様の所見が認められていることから、当該所見については毒性学的意義は乏しいと判断したと回答した。

機構は、病理学的变化を起こしやすい腎についても変化がないことから、これらの尿潜血の毒性学的意義は乏しいとする申請者の説明は妥当なものであると判断した。

(3) 生殖発生毒性

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験(40、200 及び 1,000mg/kg/日)及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(40、200 及び 1,000mg/kg/日)が経皮投与により実施された。

① ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

母動物に及ぼす影響については、本成分各群の動物で死亡は認められず、一般状態、体重及び剖検において本成分投与の影響は認められなかった。胎児に及ぼす影響については、帝王切開時検査では、黄体数、着床数、未着床率、早期吸収胚率、後期吸収胚率、死亡胎児率、総胎児死亡率、生存胎児数、性比及び雌雄の生存胎児

体重において本成分投与の影響はなかった。また、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査においても本成分投与に関連した変化は認められなかった。本成分投与の影響は母動物及び胚・胎児の発生とともにいずれの検査においても認められなかつたことから、本成分の母動物に対する無毒性量及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

母動物に及ぼす影響については、本成分各群の動物で死亡の発現はなく、一般状態、体重及び剖検において本成分投与の影響は認められなかつた。胎児に及ぼす影響については、帝王切開時検査では、黄体数、着床数、未着床率、早期吸収胚率、後期吸収胚率、死亡胎児率、総胎児死亡率、生存胎児数、性比及び雌雄の生存胎児体重において本成分投与の影響はなかつた。また、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査においても本成分投与に関連した変化は認められなかつた。本成分投与の影響は母動物及び胚・胎児の発生とともにいずれの検査においても認められなかつたことから、本成分の母動物に対する無毒性量及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断されている。

(4) 抗原性

① 感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験が、Adjuvant and Patch 法（惹起：■w/v% 及び ■w/v% ポリエチレングリコール 400 水溶液）に準じ実施された。本成分の各感作群では、いずれの惹起部位においても皮膚反応は認められなかつたことから、本成分は本試験条件下では感作性はないと判断されている。

② 光感作性

モルモットにおける光感作性試験が Adjuvant and Strip 法（惹起：■w/v% 及び ■w/v% ポリエチレングリコール 400 水溶液）に準じ実施された。本成分の各光感作群では、紫外線照射部位及び紫外線非照射部位のいずれの惹起部位においても、光非感作群の各惹起部位と同様に皮膚反応は認められなかつたことから、本成分は本試験条件下では光感作性はないと判断されている。

(5) 遺伝毒性

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL/IU を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット小核試験、*in vivo / in vitro* 試験として肝細胞・不定期 DNA 合成試験が実施された。チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL/IU を用いる染色体異常試験では陽性であったが、*in vivo* 試験として実施されたラット小核試験においては染色体異常誘発性が認められなかつた。また、肝細胞・不定期 DNA 合成試験の結果も陰性であった。これらの結

果から、本成分の遺伝毒性はないと判断されている。

(6) がん原性

遺伝毒性試験において本成分の遺伝毒性は認められなかつたこと及び 90 日間反復経皮投与毒性試験においてもがん原性を疑わせる病理組織学的変化は認められなかつたことからがん原性試験は省略されている。

(7) 局所刺激性

① 皮膚一次刺激性

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（本成分 ■、■ 及び ■w/v%、溶媒：40w/v% ポリエチレングリコール水溶液）が実施された結果、いずれの濃度においても健常皮膚部位及び損傷皮膚部位とも刺激反応は認められず、本成分の皮膚一次刺激性は弱いと判断されている。

② 連続皮膚刺激性

ウサギにおける連続皮膚刺激性試験（本成分 ■、■ 及び ■w/v%、溶媒：40w/v% ポリエチレングリコール水溶液、14 日間反復塗布）が実施された結果、いずれの濃度においても刺激反応は認められず、本成分の連続刺激性は弱いと判断されている。

③ 眼刺激性

ウサギにおける眼刺激性試験（本成分 ■、■ 及び ■w/v%、溶媒：40w/v% ポリエチレングリコール水溶液）が Draize 法に準じ実施された。■%群及び ■%群では何れも刺激性所見は観察されなかつたが、■%群では発赤、浮腫及び分泌物が認められ、これらの症状は 48 時間後には消失した。Kay 等の方法に基づき、本成分の眼刺激性はごく軽度と判断されている。

(8) 光毒性

モルモットにおける光毒性試験（本成分 ■、■ 及び ■w/v%、溶媒：40w/v% ポリエチレングリコール水溶液）が、塗布 30 分後に紫外線量約 10J/cm² を照射、その後 24、48、72 時間に Draize の評価基準により皮膚反応を観察する方法で実施された。その結果、本成分に基づく毒性所見は観察されず、本成分は光毒性はないと判断されている。

(9) ヒトパッチ

本成分の ■、■ 及び ■w/v%（溶媒：40w/v% ポリエチレングリコール水溶液）について、健康な成人 40 例（男性 14 例、女性 26 例）を対象に上背部皮膚に 24 時間閉塞貼布し、パッチ除去 1 時間及び 24 時間後の皮膚反応を観察する方法でヒトパッチ試験が実施された。本成分の ■%群は除去 1 時間後及び 24 時間後の観察において全例陰性であり、■%群及び ■%群 は除去 1 時間後に±反応が 1 例ずつ認められたが 24 時間

後には全例陰性であった。これらの結果から、本成分のヒトに対する皮膚刺激性はごく軽度であり、経皮適用において安全性の高いものであると判断されている。

(10) 吸収・分布・代謝・排泄

① ラット経皮単回投与試験

^{14}C で標識した本成分 [mg/kg] をラットに単回経皮投与した場合の血漿中濃度、組織内濃度、尿及び糞中排泄率を調べる目的で試験が実施された。血漿中濃度は、投与後 0.5 時間に最高濃度を示し、投与後 168 時間まで 2 相性で消失、投与後 0.5~8 及び 8~168 時間における半減期はそれぞれ 2.49 及び 62.4 時間であった。このことから、本成分は比較的速やかに経皮吸収され、その消失は緩徐であると考えられている。AUC_{0~168h} 及び AUC_{0~∞} はそれぞれ 12.8 及び $15.4 \mu\text{g eq.h/mL}$ であった。組織内濃度は、投与 0.5、8 及び 48 時間後のいずれの時点においても投与部位皮膚が最も高い濃度を示した。また、消化管を除く組織では投与部位皮膚及び甲状腺が投与 8 時間後に最高濃度を示し、投与 48 時間後の投与部位皮膚及び甲状腺の濃度は 8 時間後のそれぞれ 39% 及び 92% であった。このことから、投与部位皮膚及び甲状腺からの消失は緩徐であることが示唆された。また、投与部位皮膚、甲状腺、小腸、大腸以外の組織についてはいずれも 0.5 時間で最も高い濃度を示したことから、本成分は比較的速やかに体内に分布することが示唆された。投与部位皮膚以外では、腎臓、膀胱、肝臓などで血漿よりも高濃度を示したが、血漿とほぼ平行に消失し、また投与 48 時間後では多くの組織で検出限界未満を示した。以上の結果から、本化合物は投与部位皮膚及び甲状腺からの消失は緩徐であるものの、それ以外の組織において残留する可能性は少ないものと判断されている。尿及び糞中排泄率は、投与 168 時間後でそれぞれ 67.2 及び 1.7% を示した。また、投与 168 時間後の屍体には投与量の 0.2% 及び投与部位皮膚には 0.3% が検出された。以上の結果から、本成分を正常皮膚ラットに単回経皮投与した際の経皮吸収率は 69.4% と算出され、経皮吸収された本成分の主排泄経路は腎を介した尿中であると推察されている。また、投与量に対する本成分の回収率は 95.2% であった。

② ミニブタ経皮単回投与試験

ミニブタ 3 例に ^{14}C で標識した本成分を [mg/kg] 単回経皮投与した場合の血中濃度、尿・糞中回収率、投与部位での未吸収のものの回収率及び甲状腺内の本成分未変化体換算量を、放射能量を指標として経時的に観察する方法で試験が実施された。血中濃度は投与後 2 時間で最大値 55.08 pg eq./mL を示した。投与後 2 時間以降は減少、投与後 48 時間以降は検出限界以下となった。AUC_{0~24h} は、 $679.00 \text{ pg eq.h/mL}$ 、AUC_{0~∞} は $883.55 \text{ pg eq.h/mL}$ 、MRT_{0~∞} (平均滞留時間) は 16.18 時間、半減期は 11.74 時間であった。投与 30 分後から 24 時間後までの本成分が塗布されている間、投与量の体重当たりの割合と比較して血中濃度は 1~4% の間に保たれていた。投与部

位を除洗した後は濃度が検出限界以下となっていることから、本成分は比較的速やかに排泄されるものと推察されている。尿中排泄率は8～24時間後において、投与量の33.53%を示し、その後減少した。尿中累積排泄率は、投与後168時間までに投与量の42.13%を示した。糞中排泄率は168時間までの累計でも投与量の0.11%であった。このことから、主要排泄経路は尿であることが示唆された。尿中排泄率は投与後48時間以降も投与量の1%未満であるが検出された。MRTが16時間であることから考えると、投与部位に残存していた本成分はごくわずかながら長期間にわたる吸収があり、尿中に排泄される際に検出されたと推定された。投与部位を覆ったビニール製の蓋、枠、固定に使用したガムテープ、投与部位を清拭したガーゼから精製水により抽出させた未吸収の本成分の回収率は、投与量の44.46%であった。甲状腺内本成分未変化体換算濃度は3例のうち2例では検出限界以下で、検出された1例でも14.54 pg eq./gと検出限界に近く、投与量に対して0.01%未満であることから、甲状腺への蓄積の可能性は低いと推定されている。これらの結果から、本成分をミニブタに単回経皮投与した際の経皮吸収率は、尿・糞中放射能排泄率より42%程度と算出され、経皮より透過し末梢の血管系に吸収された本成分は、腎を介して比較的速やかに尿中に排泄されるものと推察されている。また、投与量に対する本成分の回収率は86.7%であった。

(本剤の安全性について)

(1) 単回投与毒性

ラット経口単回投与毒性試験が実施された。雌雄ともに死亡例はなかったものの、雌雄各2例に一過性の活動性低下が認められた。体重及び剖検においては、雌雄全例で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。本剤の概略の致死量は20 mL/kgを超えると判断されている。

(2) 抗原性

① 感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験が、Adjuvant and Patch法に準じて実施された。本剤の感作群においては、惹起後の皮膚反応は認められなかったことから、本試験条件下では、本剤の感作性はないと判断されている。

② 光感作性

モルモットによる光感作性試験が、Adjuvant and Strip法に準じて実施された。本剤の光感作群においては、惹起後の皮膚反応は認められなかったことから、本試験条件下では、本剤の光感作性はないと判断されている。

(3) 局所刺激性

① 皮膚一次刺激性

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験が実施された結果、健常皮膚部位及び損傷皮膚部位ともごく軽度の紅斑が認められ、Draize の評価基準による一次刺激性指数は 0.5 であり、本剤の皮膚一次刺激性は弱いと判断されている。

② 連続皮膚刺激性

ウサギにおける連続皮膚刺激性試験が、14 日間反復塗布する方法で実施された。本剤適用部位にごく軽度の紅斑及び浮腫が認められ、Draize の評価基準による刺激指数の総平均値は 0.4 であったことから、本剤の連続刺激性は弱いと判断されている。

③ 眼刺激性

ウサギにおける眼刺激性試験が実施された。本剤適用眼には刺激性所見は観察されなかったことから、本剤は眼刺激性はないと判断されている。

(4) 光毒性

モルモットにおける光毒性試験が、本剤の塗布 30 分後に紫外線を照射、その後 24、48、72 時間に皮膚反応を観察する方法で実施された。その結果、本剤に基づく毒性所見は観察されず、本剤の光毒性はないと判断されている。

(5) ヒトパッチ

本剤 15 μL を健康な成人 40 例（男性 14 例、女性 26 例）を対象に上背部皮膚に 24 時間閉塞貼付し、パッチ除去 1 時間後及び 24 時間後の皮膚反応を観察する方法で実施された。その結果、パッチ除去 1 時間後に、軽微な紅斑（±）が、本剤適用群において 2 例、本成分無配合製剤適用群に 3 例、生理食塩液適用群に 5 例認めた。本剤適用群の紅斑は 24 時間後には消失した。本剤のヒト皮膚刺激性はごく軽度であり、経皮適用において安全性の高いものであると判断されている。

(6) 安全係数について

本成分の経皮投与での吸収率を 69.4% として、本剤を 1 日 2 回顔面に適用した場合、反復投与毒性については、本剤の適用経路が経皮であることからラット 90 日間経皮投与毒性試験における無毒性量（1,000mg/kg/日）を、生殖発生毒性試験については、ラット経皮投与胚・胎児発生に関する試験における無毒性量（1,000mg/kg/日）及びウサギ経皮投与胚・胎児発生に関する試験における無毒性量（1,000mg/kg/日）の結果より安全係数が次の方法で算出されている。

- 本剤における本成分の配合量 : █ mg/mL
- 本成分の経皮吸収率 : 69.4%
- 本成分の皮膚吸収量 : █ × 69.4/100 = █ mg/mL

- ヒト皮膚 1cm^2 への製剤塗布量 : $2 \mu\text{L}$
- 製剤の塗布範囲（顔面） : 300cm^2
- 1回の製剤塗布量 : $2 \mu\text{L}/\text{cm}^2 \times 300\text{cm}^2 = 600 \mu\text{L}$
- 1回の製剤塗布時の本成分吸収量 : $600 \mu\text{L} \times \text{████ mg/mL} = \text{████ mg}$
- 1日2回塗布の場合の本成分吸収量 : ████ mg
- 体重 1kg 当たりの本成分吸収量 : $\text{████ mg} \div 50\text{kg} = \text{████ mg/kg}$
- ラット90日間経皮投与毒性試験における無毒性量($1,000\text{mg/kg}$)に対する安全係数は、 $1000\text{ mg/kg} \times 69.4\% \div \text{████ mg/kg} \approx \text{████ 倍}$
- ラット経皮投与胚・胎児発生に関する試験における本成分の母動物に対する無毒性量($1,000\text{ mg/kg}$)及び胚・胎児の発生に対する無毒性量($1,000\text{ mg/kg}$)及びウサギ経皮投与胚・胎児発生に関する試験における本成分の母動物に対する無毒性量($1,000\text{ mg/kg}$)及び胚・胎児の発生に対する無毒性量($1,000\text{ mg/kg}$)に対する安全係数も同様に ████ 倍

以上より、本成分は薬用化粧品としてヒトの皮膚に適用した場合の安全性は高いと判断されている。

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

① 培養色素細胞のメラニン生成抑制作用

本成分のメラニン生成抑制作用を調べる目的で試験が実施された。試験は、培養色素細胞（B16F0 メラノーマ細胞）に被験物質を添加し、3日間培養後、吸光度を測定し、メラニン含有量を求め、同時に細胞数の指標として溶解した細胞の総タンパク質量を測定、タンパク質量当たりのメラニン含有量を算出し、得られた結果からメラニン生成を 50% 抑制する濃度(IC_{50})を求める方法で実施された。また、既承認のメラニン生成抑制成分（アルブチン、コウジ酸、4-n-ブチルレゾルシン、アスコルビン酸、リノール酸）についても測定が行われた。その結果、本成分の IC_{50} は $\text{████ } \mu\text{g/mL}$ 、4-n-ブチルレゾルシンは $3.0 \mu\text{g/mL}$ 、アルブチンは $55 \mu\text{g/mL}$ 、コウジ酸は $120 \mu\text{g/mL}$ 、アスコルビン酸は $75 \mu\text{g/mL}$ 、リノール酸は $15 \mu\text{g/mL}$ であった。以上から、本成分のメラニン生成抑制作用は、既承認のメラニン生成抑制成分の範囲であると判断されている。

② 培養色素細胞におけるチロシナーゼ活性低下作用

本成分にチロシナーゼ活性低下作用があるか、また、細胞内のタンパク質量に影響を与えないことを確認する目的で試験が実施された。試験は、チロシナーゼ活性の低下については、培養正常ヒトメラノサイトに被験物質を添加し、24時間後 ^3H -チロシンを添加し、24時間培養後、反応により生成したトリチウム水の放射活性

を測定する方法で、また、細胞内のタンパク質量への影響については、培養正常ヒトメラノサイト中に被験物質を添加 24 時間後 ^3H -ロイシンを添加し、24 時間培養後、NaOH により細胞を溶解させ、放射活性を測定しロイシンの取込量を求める方法により実施された。その結果、本成分は細胞内チロシナーゼ活性を濃度依存的に低下させたが、同濃度域のロイシンの取り込みには有意な低下は認められず、総タンパク質量には変化を与えないことが確認されている。

③ 試験管内におけるチロシナーゼ活性阻害

本成分が直接的にチロシナーゼ活性を阻害する作用を有するか調べる目的で試験が実施された。試験は、マッシュルーム由来チロシナーゼ又はヒト由来チロシナーゼ（正常ヒトメラノサイトのメラノソーム抽出画分）を ^3H -チロシン及び被験物質と一定時間反応させ、生成したドーパクロームの 475 nm の吸光度を測定してチロシナーゼ活性を求め、得られた結果からチロシナーゼ活性を 50% 抑制する濃度 (IC_{50}) を求める方法で実施された。また、既承認のメラニン生成抑制有効成分（アルブチン、コウジ酸、4-n-ブチルレゾルシン、アスコルビン酸、リノール酸）との比較が行われた。その結果、本成分はヒト由来チロシナーゼの活性を濃度依存的に阻害した。また、本成分のマッシュルーム由来チロシナーゼ活性における IC_{50} は ■ $\mu\text{g/mL}$ 、アルブチンは 7.0 $\mu\text{g/mL}$ 、コウジ酸は 2.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 4-n-ブチルレゾルシンは 0.0064 $\mu\text{g/mL}$ であり、アスコルビン酸及びリノール酸は阻害作用を示さなかった。これらのことから、本成分はチロシナーゼ活性を直接阻害する作用を有し、その作用の程度は既存のメラニン生成抑制成分の範囲内であると判断されている。

④ チロシナーゼ活性阻害型の確認

本成分のチロシナーゼ活性阻害の阻害型を調べる目的で試験が実施された。試験は、マッシュルーム由来チロシナーゼを ^3H -チロシン及び本成分と一定時間反応させ、反応により生成したトリチウム水の放射活性を測定することによりチロシナーゼ活性を求め、チロシン濃度及び反応速度の各々の逆数により Lineweaver-Burk プロットを作成し阻害型を見る方法で実施された。その結果、Lineweaver-Burk プロットによる直線の y 軸切片が不变で、x 軸切片が変化したことから、本成分の阻害型は拮抗型であると判断されている。すなわち本成分のメラニン生成抑制作用は、チロシナーゼを拮抗阻害することによると判断されている。

⑤ 濃度依存性

本成分の経皮適用による有効性の確認及び配合量を設定する目的で試験が実施された。試験は、モルモットの背部を毛刈りし、被験物質（本成分の ■ 及び ■ w/v%、溶媒：グリセリン/蒸留水混合液（1:9））を 1 日 1 回 14 日間 100 μL 塗布、試験 1 として紫外線照射（照射線量 280 mJ/cm²）を塗布 1、4、7 日目に、試験 2 として本成分の紫外線吸収能による効果を排除する目的で、紫外線照射（照射線量 280

mJ/cm²)を試験 1 日目及び 4 日目の 2 回行った後、本成分の投与を開始、試験 1 及び 2 とともに皮膚色を色彩色差計を用いて明度を測定する方法で実施された。

試験 1 の試験開始時の明度と終了時の明度の差 (ΔL 値) は、本成分濃度 [REDACTED] % にかけて濃度依存的に色素沈着の抑制傾向を示し、特に [REDACTED] の濃度で陰性対照 (基剤) に対し有意な抑制作用を示した。同様に試験 2 においても [REDACTED] % にかけて濃度依存的な抑制傾向を示し、特に [REDACTED] の濃度で有意な抑制作用を示すことが確認された。その結果、本成分の配合濃度を [REDACTED] とすることで紫外線による色素沈着抑制効果を示すと判断されている。

⑥ 作用部位への到達性

本成分の経皮適用による作用部位への到達性を調べる目的で、ミクロオートラジオグラフィーによる皮膚透過試験が実施された。試験は、¹⁴C で標識した本成分を [REDACTED] % 含有する試作したクリーム製剤をモルモットに塗布し、塗布後 0.5 時間、8 時間、24 時間の ¹⁴C で標識した本成分の分布をミクロオートラジオグラフィーを用いて調べる方法で実施された。その結果、塗布後 24 時間後には基底層に局在するメラノサイト上に本成分の分布を示す銀粒子の存在が観察され、表皮に塗布した本成分がメラノサイトに到達することが示されている。

⑦ 正常ヒトメラノサイトの増殖性に与える影響

本成分の正常ヒトメラノサイトの増殖性に与える影響を、細胞増殖測定試薬アラマーブルーを用いて、本成分 [REDACTED] 及び [REDACTED] $\mu\text{g/mL}$ を添加時の正常ヒトメラノサイトの増殖性を調べる方法で実施された。本成分添加時の細胞増殖性は、陰性対照と比較して、1 日目、2 日目、3 日目のすべての試験濃度で有意差はなかったことから、本成分は培養正常ヒトメラノサイトの増殖性に影響を与える可能性は低いと判断されている。

⑧ 動物における細胞毒性

本成分の塗布によりメラノサイトに対する細胞毒性を示す可能性がないことを *in vivo* で確認する目的でモルモットによる試験が実施された。試験は、モルモットの背部を毛刈りし、1 日 1 回 100 μL ずつ、4 週間連続して被験物質を塗布、被験物質はハイドロキノン ([REDACTED] w/v%、溶媒：グリセリン/蒸留水混合液 ([REDACTED])) 及びその溶媒対照 (グリセリン/蒸留水混合液 ([REDACTED]))、本成分 ([REDACTED] w/v%、溶媒：グリセリン/エタノール/蒸留水混合液 (4:3:3)) 及びその溶媒対照 (グリセリン/エタノール/蒸留水混合液 (4:3:3)) の 4 種類とし、塗布部位におけるメラノサイト数を測定する方法で実施された。その結果、ハイドロキノンの塗布群はメラノサイト数を著しく減少させ細胞毒性を示したが、本成分塗布群では [REDACTED] % の [REDACTED] という高濃度の累積塗布によってもメラノサイト数に影響はなく、細胞毒性は認められないと判断されている。

⑨ 動物における白斑非形成の確認

本成分の塗布により白斑が形成される可能性がないことを確認する目的でモルモットを用いて試験が実施された。試験は、モルモットの背部を毛刈りし、1~8日目まで毎日、試験部位に紫外線を照射(照射線量は各 [] mJ/cm²)、初回紫外線照射の直後から28日目まで各試験部位に1日1回、各100 μLずつ被験物質塗布、被験物質はハイドロキノン([]w/v%、溶媒：グリセリン/蒸留水混合液([])及び溶媒対照(グリセリン/蒸留水混合液([]))、本成分([]w/v%、溶媒：グリセリン/エタノール/蒸留水混合液(4:3:3))及び溶媒対照(グリセリン/エタノール/蒸留水混合液(4:3:3))の4種類とし、塗布終了後である試験開始30~35日目の間、再度同様の条件にて1日1回6日間紫外線を照射、皮膚色を色彩色差計を用いて測定し、皮膚明度を測定、試験開始日に対する8日目、30日目及び試験終了日(43日目)の明度差(ΔL)を比較する方法で実施された。その結果、本成分塗布群により明度の低下が抑制された部位は、塗布終了後の紫外線照射によって明度の低下が亢進し、本成分の色素沈着抑制作用は可逆的であると判断されている。なお、ハイドロキノン塗布群により明度の低下が抑制された部位は、塗布終了後の紫外線照射によっても明度の低下は亢進せず、ハイドロキノンの色素沈着の抑制作用は非可逆性が伺われている。

(2) ヒトにおける使用成績

① 紫外線色素沈着に対する使用成績

本剤の紫外線色素沈着に対する抑制効果を評価する目的で、健康な成人45例(男性32例、女性13例)を被験対象とし二重盲検試験が実施された。試験は、左上腕内側に2.0 cm×2.0 cmを2箇所設定し、0.8MEDの紫外線を3日間連続照射、被験物質(本剤及び対照として本剤より本成分を除いたもの)を紫外線照射開始直後から1日3回5週間塗布し、皮膚科専門医による色素沈着の程度、副作用の有無を観察する方法及び客観的改善効果の指標として、経時的に分光測色計を用いて照射部位の皮膚色の明度差(ΔL値)を求める方法で実施された。皮膚科専門医による皮膚所見判定においては、本剤塗布部位は対照塗布部位と比較して有意に色素沈着程度が低いと判断されている。また、5週間後の本剤塗布部位のΔL値は、対照塗布部位と比較して有意差をもって低値であり、本剤による色素沈着抑制効果が認められている。また、色素脱失、皮膚刺激及びその他の有害事象は発生していない。

② 紫外線照射色素沈着に対する既承認製剤との比較

本剤と4-n-ブチルレゾルシンを有効成分として配合した既承認の製剤との紫外線色素沈着の抑制効果を比較する目的で、健康な成人15例(男性8例、女性7例)を被験対象とし試験が実施された。試験は、上腕内側に2.0 cm×2.0 cmを2箇所設定し、0.8MEDの紫外線を3日間連続照射、被験物質を1日3回5週間塗布し、

①と同様の評価方法で実施された。皮膚科専門医による皮膚所見判定においては、本剤塗布部位と対照製剤塗布部の色素沈着程度は同等であると判断されている。また、5週間後の ΔL 値は、本剤塗布部位と既承認製剤塗布部位で同等であった。また、色素脱失、皮膚刺激及びその他の有害事象は発生していない。

③ 顔面への使用成績

本剤の多人数での顔面への使用における有効性を評価する目的で、健康な女性329例を被験対象とし試験が実施された。試験は、顔面に1日2回2カ月間本剤を塗布、アンケートによる被験者の自己申告により有効性を評価する方法で実施された。その結果、「肌状態の改善効果があった」89.9%、「しみの軽減」27.0%、「肌が明るくなった」47.4%、「肌に透明感が出た」46.5%の評価であった。試験期間を通して、軽度の刺激等の症状が被験者総数329例中5例出現した（発現率は1.52%）。これらの症状は軽度でありかつ一過性であることから、安全性上特に問題となる所見ではないと判断されている。なお、この5例に対し、後日、皮膚科専門医により本剤及び本剤から本成分を除いた製剤のパッチテストにより刺激性を観察、両剤とも刺激性なしと判定されたことから、本試験における軽度の刺激等の症状は、本成分が直接の原因で生じたものではないと判断されている。

④ 高濃度本成分配合製剤の長期使用による白斑、色素脱失非形成の確認

本成分が過量適用された場合に、メラノサイトの数を減少、消失させないことを確認する目的で、健康な成人12例（男性6例、女性6例）を被験対象とし試験が実施された。試験は、本成分を■%（■）を配合した製剤を手の甲に1日1回、6カ月間を塗布し、皮膚科専門医により塗布部位の白斑及び色素脱失等の異常所見の有無、その他の有害事象の有無を観察する方法で実施された。その結果、白斑及び色素脱失等の色素異常は確認されず、また、皮膚刺激その他の有害事象は観察されなかった。

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、有効性試験の結果及び同種同効品の記載を参考に設定され、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、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4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール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製造販売後調査を実施することが適当と判断する。