

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 8 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ライオンデンタルペースト C

[有効成分名] リン酸 L-アスコルビルマグネシウム、モノフルオロリン酸ナトリウム

[申 請 者] ライオン株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 9 月 11 日

[審議結果]

平成 27 年 11 月 9 日に開催された化粧品・医薬部外品部会において、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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
9	2	なお、角膜の障害及び虹彩の炎症は認められなかった。	なお、角膜の障害及び光彩の炎症は認められなかった。
10	2	本成分及び塩化リゾチームで有意な細胞数の増加を認め、	本成分、アスコルビン酸ナトリウム及び塩化リゾチームで有意な細胞数の増加を認め、 (下線部削除)

審査報告書

平成 27 年 10 月 15 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] ライオンデンタルペースト C
[有効成分] リン酸 L-アスコルビルマグネシウム、モノフルオロリン酸ナトリウム
[申請者名] ライオン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 11 日
[剤形・含量] 100g 中にリン酸 L-アスコルビルマグネシウム █ g、モノフルオロリン酸ナトリウム █ g を含有する薬用歯みがき類（ペースト状）
[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 27 年 10 月 15 日

- [販売名] ライオンデンタルペースト C
[有効成分] リン酸 L-アスコルビルマグネシウム、モノフルオロリン酸ナトリウム
[申請者名] ライオン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 11 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、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 年間は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] 齒肉（齦）炎の予防。むし歯の発生及び進行の予防。歯を白くする。口中を浄化する。口中を爽快にする。
[用法・用量] 適量を歯ブラシにとり、歯及び口腔内を清掃し、また歯ぐきをマッサージする。

審査報告

平成 27 年 10 月 15 日

1. 申請品目

[販売名]	ライオンデンタルペースト C
[有効成分]	リン酸 L-アスコルビルマグネシウム、モノフルオロリン酸ナトリウム
[申請者名]	ライオン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 11 日
[剤形・含量]	100g 中にリン酸 L-アスコルビルマグネシウム █ g、モノフルオロリン酸ナトリウム █ g を含有する薬用歯みがき類（ペースト状）
[申請時効能・効果]	歯周炎（歯槽膿漏）の予防。歯肉（齦）炎の予防。出血を防ぐ。█ █ むし歯の発生及び進行の予防。歯を白くする。口中を浄化する。口中を爽快にする。
[申請時用法・用量]	適量を歯ブラシにとり、歯及び口腔内を清掃し、また歯ぐきをマッサージする。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本申請品目については専門協議を実施し、当該専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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

本剤は、有効成分として、リン酸 L-アスコルビルマグネシウム（以下「本成分」という。）及びモノフルオロリン酸ナトリウムを配合する薬用歯みがきである。本成分は、アスコルビン酸の 2 位の位置にリン酸エステルを導入した誘導体であり、fosfaterase により加水分解された後、アスコルビン酸として機能し、アスコルビン酸が有する活性酸素消去や好中球の機能向上等の作用により歯周病に対して有効性を發揮するとされている。なお、本成分は、医薬部外品である薬用化粧品（皮膚適用のクリーム）の有効成分として承認前例があるが、本剤において、新たに口腔に適用する医薬部外品に配合される。また、モノフルオロリン酸ナトリウムは、薬用歯みがき類製造販売承認基準（平成 27 年 3 月 25 日付、薬食発 0325 第 37 号）（以下「承認基準」という。）において、「むし歯の発生及び進行の予防」を効能・効果とする有効成分として示されており、本剤における配合濃度 █ % は承認基準（0.07～0.76%）の範囲内である。

歯周病は歯周組織に生じる疾患の総称で、歯肉に炎症が生じた病態である歯肉炎とその炎症が増大し、骨を含めた組織全体に炎症が広がった病態である歯周炎に大別される。歯周病の

¹ Kobayashi S et al, Photochem Photobio, 64(1) : 224-228, 1996

原因因子として、細菌感染とそれに応答する免疫反応、遺伝的要因及び全身的要因が挙げられる²。これまで歯周病の予防としては、感染している病原菌の殺菌を目的とした殺菌剤や、歯ぐきの炎症抑制を目的とした抗炎症剤が開発され、歯周病予防歯みがき剤として応用されてきた。一方で、歯周病患者においては、好中球の走化性や食食機能の低下、活性酸素の過剰産生が報告されており、防御システムの機能低下、活性酸素による細胞遺伝子傷害や細胞外マトリクス傷害等は、歯周組織に重大な傷害を与えることが明らかになっている^{3,4,5}。

アスコルビン酸は、活性酸素消去や好中球の機能向上作用等により歯周病の病態改善に関与することが示唆されており^{6,7,8}、ヒトはアスコルビン酸合成経路を持たないため、アスコルビン酸を安定的、継続的に口腔内へ供給することは歯周病の予防や病態改善に対して効果を発揮することが期待される。しかし、アスコルビン酸は酸化されやすい特徴を持っており、水を含む製剤中の安定性確保が困難であるという問題があった。そこで、申請者は、安定性を向上させたアスコルビン酸誘導体を活用することでアスコルビン酸の多様な作用を発揮しうる新規歯周病予防歯みがき剤の開発を行ったと説明している。なお、アスコルビン酸は、承認基準において、「歯肉炎の予防」を効能・効果とする有効成分として示されている。

なお、海外においても、歯みがき類への本成分の配合例は確認されていない。

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

<提出された資料の概略>

(1) 本成分

本成分は、既承認の医薬部外品に配合されている有効成分と同一である。

(2) 本剤

1) 製剤設計

本剤は本成分を [REDACTED] % 及びモノフルオロリン酸ナトリウムを [REDACTED] % (フッ素として [REDACTED] ppm) 含有したペースト状の歯磨剤である。本剤には添加物として [REDACTED]

[REDACTED] が含まれる。

2) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（[REDACTED]）、[REDACTED] 及び定量法（[REDACTED]）が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の規格項目は適切に設定されていると判断した。

² Page RC et al, *Periodontology 2000*, 14: 9-10, 1997

³ Kimura S et al, *J Periodont Res*, 28: 197-203, 1993

⁴ Frederickson MI et al, *J Periodontol*, 74: 219-224, 2003

⁵ Chapple IL et al, *J Clin Periodontol*, 24: 287-296, 1997

⁶ Nishida M et al, *J Periodontol*, 71: 1215-1223, 2000

⁷ Amaliya TMF et al, *J Clin Periodontol*, 34: 299-304, 2007

⁸ Leggott PJ et al, *J Periodontol*, 57: 480-485, 1986

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 本剤の安定性

本剤の安定性試験が表1のとおり実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、[REDACTED]の変化及び本成分の[REDACTED]低下が認められたが、他の試験項目について変化は認められなかった。

表1 本剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	[REDACTED]スケール3ロット	25°C、成り行き	[REDACTED]	36カ月
加速試験	ト	40°C、75% RH	[REDACTED]	6カ月
苛酷試験			[REDACTED]	[REDACTED]カ月

以上より、本剤の有効期間は、36カ月と設定された。

<審査の概略>

本剤の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、[REDACTED]の変動が認められたが、機構は、その変動の大きさは[REDACTED]であったことから、特段の問題はないとの判断した。また、本成分の[REDACTED]が初期値に対して約[REDACTED]～[REDACTED]%低下したことについて、申請者は、本成分が[REDACTED]したことに起因すると説明している。機構は、安定性試験において、本成分の[REDACTED]低下が認められたものの、本成分の[REDACTED]は一般的な医薬部外品と同様に「規定量の[REDACTED]～[REDACTED]%'と設定されており、[REDACTED]低下は規格の範囲内の変動であったことから、本剤の品質に大きな問題ないと判断した。

以上より、機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

ニ. 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本成分は、既承認の医薬部外品の有効成分として、皮膚適用製剤である薬用化粧品に配合されている。今回、はじめて口腔適用製剤である薬用歯みがき類に配合することから、申請者は、本成分及び本剤について各種の非臨床試験を実施している。本成分の毒性試験として、単回投与毒性試験（経口・経皮）、反復経口投与毒性試験、生殖発生毒性試験、皮膚感作性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び骨髄小核試験）及び局所刺激性試験（皮膚一次刺激性試験、眼刺激性試験及び口腔粘膜刺激性試験）が、また、本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験（経口）及び局所刺激性試験（口腔粘膜刺激性試験）が実施された。

なお、本成分は fosfathiazide により加水分解され L-アスコルビン酸に変換されると考えられている¹。本邦において、L-アスコルビン酸及びその塩類は、承認基準に有効成分として収載されており、薬用歯みがき類、食品添加物及び医薬品としての使用実績があるが、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。また、L-アスコルビン酸の安全性について、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議は、食品添加物又は栄養補助剤として適切に使

用されるという条件では、一日摂取許容量（ADI）を特定しないと評価している⁹。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験（本成分）：添付資料ニー1

ラット（SD、雌雄各5例）に本成分2,000mg/kgを単回経口投与し、15日間観察を行った。投与後5分以内から全例で立毛が、投与1日目には3例で軟便から液状便が認められたが、投与4日目までに認められた症状は回復した。死亡例は認められなかった。以上より、概略の致死量は2,000mg/kg超と判断された。

2) ラット単回経皮投与毒性試験（本成分）：添付資料ニー2

ラット（SD、雌雄各5例）に本成分2,000mg/kgを単回経皮投与（24時間閉塞貼付）し、15日間観察を行った。全例で皮膚刺激性（軽度から明瞭な紅斑、軽度の浮腫）が認められ、うち5例では部分的な色素沈着/落屑を伴って観察されたが、投与9日目までに症状は消失した。死亡例は認められなかった。以上より、概略の致死量は2,000mg/kg超と判断された。

3) ラット単回経口投与毒性試験（本剤）：添付資料ニー14

ラット（SD、各群雌雄各5例）に蒸留水（対照）又は本剤2,000mg/kgを単回経口投与し、14日間観察を行った。死亡例は認められず、一般状態の変化、体重及び剖検においても異常所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は2,000mg/kg超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット4週間反復経口投与毒性試験（本成分）：添付資料ニー3

ラット（CD、雌雄各5例/群）に本成分（0、15、150、1,000mg/kg）を4週間経口投与（1日1回）した。雄の150及び1,000mg/kg投与群において腎臓の相対重量の低値が認められたが、関連する病理組織学的所見は認められず、腎臓重量の変動が小さいことから、毒性学的な意味はないものと考えられた。本成分の無毒性量（NOAEL）は、雌雄ともに1,000mg/kg/日と判断された。

2) イヌ26週間反復経口投与毒性試験（本成分）：添付資料ニー4

イヌ（ビーグル、雌雄各2例/群）に本成分を26週間混餌投与（飼料中濃度：0、10,000、30,000、100,000ppm、体重当たり投与量として：0、354-405、1097-1267、3658-4152mg/kg/日）した。一般状態について、全ての用量群の両性の被験動物で一時的な軟便が認められ、その発生率は100,000ppm群で最も高かった。体重変化について、被験物質投与群の動物で体重減少が認められる個体が散見されたが、いずれのイヌも投与期間中に与えた餌を全量摂取し、外観的には健康であった。雄の100,000ppm投与群の1例、雌の30,000ppm及び100,000ppm投与群の各1例で体重増加量が少なかったが、体重増加量の減少の原因となる臨床所見は認められなかった。尿検査の結果、雄の100,000ppm投与群の3例で総還元物質に対する反応がわずかに陽性であったが、これは被験物質が代謝され尿中に排出された結果と考えられ、毒性学的重要性は低いと考えられた。病理組織学的検査において、雌の30,000ppm投与群の1例でごく軽度の囊胞性子宮内膜形成不全が認められたが、用量相関性もなく、投与に起因しない、偶発的

⁹ WHO Technical Report Series, No.669, 1981

な変化と考えられた。臓器重量について、30,000ppm 投与群及び 100,000ppm 投与群で甲状腺平均重量が対照群より有意に高かったが、正常範囲内であり病理組織学的变化は認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。以上より、本成分に起因すると考えられる変化は一時的な軟便のみで、本成分による重篤な毒性は認められなかつたことから、本成分の NOAEL は、雌雄とも 3658-4152mg/kg/day と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット経口投与催奇形性試験（本成分）：添付資料ニー5

妊娠ラット（SD、雌 30 例/群）に本成分（0、125、500、2000mg/kg）を反復経口投与（妊娠 7 日から 17 日まで、1 日 1 回）した。いずれの用量においても母動物及び胎児への影響は認められなかつた。本試験の NOAEL は、母動物及び胎児共に 2,000mg/kg/day と判断されている。

2) ウサギ経口投与催奇形性試験（本成分）：添付資料ニー6

妊娠ウサギ（NZW 系、雌 16 例/群）に本成分（0、250、500、1000mg/kg）を反復経口投与（妊娠 6 日から 18 日まで、1 日 1 回）した。いずれの用量においても母動物及び胎児への影響は認められなかつた。本試験の NOAEL は、母動物及び胎児共に 1,000mg/kg/day と判断されている。

(4) モルモット皮膚感作性試験（本成分）：添付資料ニー7

モルモット（ハートレー系、本成分：雄 10 例、対照：雄 5 例）を用いて Maximization 法（本成分濃度（一次感作：10w/v% 水溶液、二次感作：40w/v% 水溶液、惹起：40 及び 20w/v% 水溶液））に準じて試験を実施した結果、惹起貼付除去後 24 及び 48 時間の皮膚状態の観察において、いずれも局所反応は認められなかつたことから、本成分の皮膚感作性は陰性と判断された。

(5) 遺伝毒性試験（本成分）：添付資料ニー8~10

本成分について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた骨髓小核試験が実施された。染色体異常試験において、代謝活性化法の S9Mix 存在下における最高濃度 4mg/mL 処置でギャップを主とする構造異常細胞の出現率が 6% であり疑陽性と判定された。ただし、再試験を行った結果、再現性を認めなかつたことから染色体異常誘発性は陰性と判断されている。また、その他の試験は陰性であった。

(6) 局所刺激性

1) 皮膚一次刺激性試験（本成分）：添付資料ニー11

ウサギ（NZW、雄 3 例）の剃毛した背部に、ガーゼパッドを用いて 0.5mL の蒸留水で湿潤させた本成分 0.5g を 4 時間、半閉塞貼付し、貼付除去 1 時間、1、2 及び 3 日後に皮膚反応の観察を行つた。その結果、いずれの動物においても刺激反応は認められなかつた。

2) 眼刺激性試験（本成分）：添付資料ニー12

ウサギ（NZW、雄 3 例）の片眼に本成分 0.1mL（約 49mg）を単回点眼し、点眼 1 時間、1、2 及び 3 日後に眼反応の観察を行つた。その結果、投与 1 時間後より全例において結膜の散在

性で深紅色の発赤が認められ、また2例では軽度の浮腫を伴っていたが、全ての反応は投与後2又は3日で回復した。なお、角膜の障害及び光彩の炎症は認められなかった。

3) 口腔粘膜刺激性試験（本成分）：添付資料ニー13

モルモット（ハートレー、雌5例）の下顎の口腔前庭部に、本成分5w/v%水溶液0.1mLを1日4回（約2時間毎）、4日間反復塗布し、投与期間中毎日と最終投与1日後に口腔粘膜反応を観察した。その結果、いずれの動物においても口腔粘膜反応は認められなかった。

4) 口腔粘膜刺激性試験（本剤）：添付資料ニー15

モルモット（ハートレー、雄5例）の下顎の口腔前庭部に、本剤80w/w%水懸濁液0.1mLを1日4回（約2時間毎）、4日間反復塗布し、投与期間中毎日と最終投与後1及び3日後に口腔粘膜反応を観察した。その結果、投与2日目より口腔粘膜刺激反応が観察され、最終投与後1日目における平均評点は1.2であった。しかし、すべての反応は最終投与後3日目の観察では認められなかった。

申請者は、本剤で認められた口腔粘膜反応は、市販歯みがき剤と同程度の口腔粘膜反応であり、本剤の口腔粘膜刺激性は実用上問題ないものと説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から、本成分及び本剤の安全性について、以下の観点を含めて特段の問題はないとの判断した。なお、専門協議において、専門委員からも機構の判断は支持された。

（1）局所刺激性

モルモット4日間口腔粘膜刺激性試験の結果、本成分については刺激反応が認められなかつたものの、本剤について、投与2日目より口腔粘膜刺激反応が観察された。

機構は、本剤で認められた口腔粘膜刺激反応について、市販歯みがき剤と同程度であり、最終投与後3日目には全例で反応が消失したこと、また、本剤のヒト使用試験の結果、製剤との因果関係が否定できない口腔内の刺激症状の発現頻度は、プラセボ群（4例、2.7%）より本剤群（1例、0.7%）で低く、試験の継続にともなって症状が消失したこと（「ホ. 効能又は効果に関する資料、（2）ヒトにおける使用成績に関する資料、2）本剤のヒト使用試験」の項、参照）から、本剤の局所刺激性について、問題ないと判断した。

ホ. 効能又は効果に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料

効能又は効果を裏付ける基礎試験として、本成分による好中球産生活性酸素消去作用、好中球貪食機能促進作用、歯肉線維芽細胞増殖促作用、モルモット皮膚炎症抑制効果、ビーグル犬歯肉炎症モデルによる歯肉炎症予防効果が検討された。

1) 好中球産生活性酸素消去試験：添付資料ホー1

モルモット（ハートレー系、雄）由来の好中球懸濁液100μLに、本成分50μL（最終濃度として0～25.00mM）、発光基質として800μMルミノール溶液25μL、及び歯周病原菌の一つであ

る [REDACTED] (以下「[REDACTED]」という。) の懸濁液 ([REDACTED] cells/mL) 25 μ L を添加した。菌の添加を反応開始とし、直ちに発光プレートリーダーで化学発光量を測定し、活性酸素の產生を経時的に評価した。反応開始 [REDACTED] 分後の結果は表 2 のとおりであり、本成分 12.50mM 以上で有意な化学発光量の減少が認められ、当該濃度で活性酸素消去作用が認められた。

表 2 本成分の活性酸素消去作用

薬剤	化学発光量
コントロール (0mM)	2.28±0.46
0.39mM	2.36±0.68
0.78mM	2.23±0.62
1.56mM	2.15±0.48
3.13mM	2.26±0.57
6.25mM	1.90±0.56
12.50mM	1.07±0.58**
25.00mM	0.41±0.10**

平均値±標準偏差 (n=4)

** : p<0.01 (対コントロール、Williams test)

2) 好中球貪食機能促進試験：添付資料ホー1

モルモット（ハートレー系、雄）由来の好中球懸濁液 100 μ L に、本成分 50 μ L（最終濃度として 0~25.00mM）、Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) 25 μ L 及びフルオレセインイソチアネート (FITC) で蛍光ラベルした [REDACTED] 懸濁液 ([REDACTED] cells/mL) 25 μ L を添加し、[REDACTED] 分間貪食反応を行った。反応終了後 0.4% トリパンブルー溶液を添加し、好中球に貪食されずに付着している [REDACTED] の蛍光を消失させた。好中球に貪食された [REDACTED] の蛍光強度を蛍光プレートリーダーで測定した。その結果は、表 3 のとおりであり、本成分 0.20mM 以上で有意な蛍光強度の増加が認められ、好中球病原菌貪食機能が促進されていた。

表 3 本成分の好中球貪食機能促進作用

薬剤	蛍光強度
コントロール (0mM)	147.68±5.88
0.20mM	230.08±46.71**
0.39mM	221.55±40.41**
0.78mM	245.37±40.16**
1.56mM	278.22±17.98**
3.13mM	272.87±32.27**
6.25mM	350.57±39.80**
12.50mM	316.73±12.13**
25.00mM	318.70±25.05**

平均値±標準偏差 (n=4)

** : p<0.01 (対コントロール、Williams test)

3) 歯肉線維芽細胞増殖促進試験：添付資料ホー2

ヒト正常歯肉線維芽細胞を [REDACTED] cells/well となるようにプレートに播種し、[REDACTED] 時間培養した。その後、本成分、アスコルビン酸ナトリウム、塩化リゾチーム又は酢酸トコフェロール（いずれも [REDACTED] μ M）400 μ L を添加し、さらに [REDACTED] 時間培養した。培養終了後、細胞増殖試薬¹⁰ 200 μ L

¹⁰ 細胞増殖試薬 WST-1 (ロシュ アプライド サイエンス) : 10%牛胎児血清を含む D-MEM=1:9

を添加し、1時間インキュベートした後、450nmの吸光度を測定して生細胞数を求めた。その結果は表4のとおりであり、本成分、アスコルビン酸ナトリウム及び塩化リゾチームで有意な細胞数の増加を認め、歯肉線維芽細胞に対する増殖促進作用が認められた。

表4 ヒト正常歯肉線維芽細胞増殖に対する本成分及び既承認有効成分の影響

薬剤	コントロール (薬剤なし)	本成分	アスコルビン酸ナ トリウム	塩化リゾチーム	酢酸トコフェロー ル
細胞数	15060±2249	22904±1166**	10192±722**	22760±2022**	13130±2258

平均値±標準偏差 (n=5)

** : p<0.01 (対コントロール、Dunnett test)

4) モルモット皮膚炎症抑制試験

①リン酸L-アスコルビルマグネシウムの炎症抑制作用：添付資料ホ-3

モルモット（ハートレー系、雄12例）の皮膚（剃毛した背部）に、ハズ油を0.25%含有するアセトン溶液（以下「起炎剤A」という。）[■]μLを塗布した。起炎剤A塗布[■]時間後より、本成分（[■]、[■]%)液剤及びその基剤（[■]を[■]%含む[■]%[■]）を各[■]μL、[■]時間間隔で[■]回塗布し、起炎剤A塗布[■]時間後の皮膚反応を[■]段階¹¹で目視判定した。その結果は、表5のとおりであり、本成分[■]%以上で有意な炎症抑制効果が認められた。

ヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的観察の結果、基剤塗布部位では表皮の肥厚、真皮での好中球や単球等の細胞浸潤が認められ、炎症反応の組織像を呈していたのに対して、本成分[■]%液剤塗布部位では、表皮の肥厚が軽度で、真皮において顕著な細胞浸潤は観察されなかった。酸化ストレスマーカーである、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの免疫染色の結果、本成分[■]%液剤塗布部位では、好中球や単球等の浸潤細胞や肥厚した上皮の細胞層における核の染色性が基剤塗布部位と比べて弱くなっている傾向が認められ、基剤塗布部位と比べて酸化ストレスが減少していることが確認された。

表5 本成分のモルモット皮膚炎症抑制効果

薬剤	基剤	[■]%	[■]%
皮膚反応評点	4.7±0.98	3.1±0.51**	2.4±1.08**

平均値±標準偏差 (n=12)

** : p<0.01 (対基剤、Steel-Dwass test)

②リン酸L-アスコルビルマグネシウムの最小有効濃度設定：添付資料ホ-4

モルモット（ハートレー系、雄12例）の皮膚（剃毛した背部）に、本成分（[■]、[■]%)液剤及びその基剤（[■]を[■]%含む[■]%[■]）を各[■]μL塗布して[■]時間後に、ハズ油を0.125%含有するアセトン溶液（以下「起炎剤B」という。）を[■]μL塗布した。起炎剤B塗布[■]時間後より、本成分液剤及び基剤を各[■]μL、[■]時間間隔で[■]回塗布し、起炎剤B塗布[■]時間後の皮膚反応を[■]段階¹¹で目視判定した。その結果は、表6のとおりであり、本成分[■]%以上で有意な炎症抑制効果が認められた。

表6 本成分のモルモット皮膚炎症抑制効果

薬剤	基剤	■%	■%	■%	■%	■%
皮膚反応評点	4.7±0.65	4.1±0.90	3.8±0.75	3.0±0.85**	2.6±0.79**	2.2±0.72**

平均値±標準偏差 (n=12)

** : p<0.01 (対基剤、Williams-Shirly test)

③他の医薬部外品有効成分との炎症抑制作作用比較試験：添付資料ホー5

モルモット（ハートレー系、雄6例）の皮膚（剃毛した背部）に、起炎剤Aを■μL塗布して■時間後より、本成分液剤、アスコルビン酸液剤及び酢酸トコフェロール液剤（各■%）並びにその基剤（■を■%含む■%）を各■μL、■時間間隔で■回塗布し、起炎剤A塗布■時間後の皮膚反応を■段階¹¹で目視判定した。その結果は、表7のとおりであり、本成分及びTCAで有意な炎症抑制効果が認められ、両者は同程度と考えられた。

表7 本成分及び既承認有効成分のモルモット皮膚炎症抑制効果

薬剤	基剤	本成分	アスコルビン酸	酢酸トコフェロール	起炎剤のみ
皮膚反応評点	4.5±0.55	3.2±0.41*	4.5±1.05	3.0±0.89*	5.0±0.63

平均値±標準偏差 (n=6)

* : p<0.05 (対基剤、Steel test)

5) ビーグル犬歯肉炎症モデルによる歯肉炎症予防試験：添付資料ホー6

イヌ（ビーグル、雌4例）の下顎左右各4部位歯肉を被験部位とし、被験部位のスケーリングを行い、歯石、プラーク及びステインを除去した後、約1カ月間、■日■回■と固形飼料の給餌を行い、健康歯肉を確立した。その後、給餌は市販のイヌ用固形試料を温水でペースト状にしたもの1日1回与え、■、歯肉炎を誘発させるとともに、各例の下顎左右を無作為に本成分（■%）液剤投与部位、基剤（■%）投与部位に割付け、被験部位に、本成分液剤又は基剤を約■mL浸した3cm角の脱脂綿を■日■回、それぞれ■秒間貼付した。薬剤の投与期間は■週間とし、■週間に■回歯肉溝滲出液量¹²を測定した。その結果は表8のとおりであり、試験開始■週目において、本成分（■%）液剤投与部位は基剤投与部位に比べてペリオトロン値が約58%低下しており、本成分■%は歯肉炎症予防効果を発揮する可能性が示唆された。

表8 本成分の歯肉炎症予防効果

試験期間	0週	1週	2週	3週	4週	5週
ペリオトロン値	基剤 ■% 10.3±5.5 10.6±4.0	8.2±8.9 9.7±8.4	15.6±8.1 8.2±6.8	11.0±4.5 8.7±3.0	14.0±11.1 9.1±4.6	17.4±7.0 7.3±3.5

平均値±標準偏差 (n=4)

(2) ヒトにおける使用成績に関する資料

1) A* 歯磨剤のヒト使用試験：添付資料ホー7

¹² 麻酔下で被験部位の歯肉ポケットにペリオペーパーを挿入し、30秒間放置した後、ペリオトロン8000 (Oraflow Inc.) でペリオトロン値として測定した。

* 医薬部外品承認情報提供時に置き換え

歯肉炎指数 (Gingival index : GI) の平均値が 0.5 以上で、かつ、早期に積極的な治療を要する重度の歯周炎に罹患していない者 [目標症例数 48 例 (各群 24 例)] を対象に、ヒト使用試験の目標症例数、被験者選択・除外基準、試験期間及び評価項目の設定、並びに安全性の評価を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、A* 歯磨剤¹³又はプラセボ歯磨剤 1g を歯ブラシにとり、1 日 2 回 (朝・晩)、歯、歯肉及び口腔内の清掃を行うこととされ、使用期間は 3 カ月間と設定された。

本試験では、表 9 に示す評価項目が設定され、このうち、主要評価項目を GI とし、本項目の結果を基にヒト使用試験での被験者数を算出することとされた。

表 9 各評価目的に対する診査項目及び評価指標

評価目的	評価項目
歯肉炎症	歯肉炎指数 (Gingival index : GI) ¹⁴
	プローピング深さ (Probing Depth : PD)
	腫脹 ¹⁵
	歯肉溝滲出液量 (Gingival crevicular fluid : GCF)
歯ぐきの出血	歯肉炎重症度指数 (Gingivitis Severity Index : GSI) ¹⁶
	プローピング時出血 (Bleeding on Probing : BOP) ¹⁷
歯ぐきの発赤 (乳頭、辺縁、付着部位)	発赤 ¹⁸
唾液酸化度の測定	酸化ストレスマーカー (8-OHdG) ¹⁹ 、抗酸化度 ²⁰
ブラッシングの影響	プラーク面積 (Plaque Control Record : PCR) ²¹

総症例数 48 例のうち、初回診査時以降のデータが未取得である 1 例を除く 47 例 (A* 群 23 例、プラセボ群 24 例) が安全性解析集団とされた。また、安全性解析集団のうち、中止・脱落の 1 例、歯肉の肥大や大幅な退縮によって歯周ポケットにデンタルplaque が蓄積しにくく、歯肉炎・歯周炎が生じにくいと考えられる被験者及び義歯による刺激によって炎症が生じていると判断される被験者 5 例、抗菌剤を服用した 2 例、抗炎症剤を服用した 4 例、歯肉出血の副作用のある薬剤を服用した 1 例、及び歯磨剤使用法に違反のあった 1 例を除く 33 例 (A* 群 15 例、プラセボ群 18 例) が有効性解析対象集団とされた。なお、GCF は初回診査時と測定部位が異なる 1 例 (A* 群) も解析対象外とした。

主要評価項目である GI 値は、A* 群及びプラセボ群ともに試験経過に伴い改善し、試験開始時から試験開始 3 カ月後の GI 値変化量は、それぞれ 0.680 及び 0.478 であった。各評価項

¹³ 本剤と有効成分の種類及び配合量は同一であるが、[] の分量を減量、[] の分量を増量し、[] を追加した製剤。

¹⁴ 評点 0：正常歯肉。評点 1：軽度の色変化、浮腫があるが、探針により出血しないもの。評点 2：中程度の炎症。Redness (発赤)、浮腫があり、探針により出血するもの。評点 3：高度の炎症。著しい発赤、腫脹、自然出血の傾向、潰瘍形成のあ

るもの。(Loe H et al. Acta Odontol Scand, 21: 533-551, 1963)

¹⁵ 評点 0：腫脹が認められない。評点 1：歯間乳頭部に限り腫脹が認められる。評点 2：辺縁部まで腫脹が認められる。評点 3：付着部まで腫脹が認められる。(渡辺幸男他, 日歯周誌, 30: 875-886, 1988)

¹⁶ 全測定部位に対する GI の評点 2 以上の部位の比率 (Palomo et al. Am J Dent, 2: 231-237, 1989)

¹⁷ 評点 0：出血なし。評点 1：出血あり。

¹⁸ 評点 0：発赤が認められない (正常な歯グキの色・ピンク色)。評点 1：歯間乳頭部に限り発赤が認められる。評点 2：辺縁

部まで発赤が認められる。評点 3：付着部まで発赤が認められる。(池田克己他, 日歯周誌, 23: 437-450, 1981)

¹⁹ 唾液の遠心分離上清を用いて ELISA 法で 450nm の吸光度を測定し、8-OHdG 値を求めた。

²⁰ 唾液の遠心分離上清を用いてフォトカウンティング法で発光強度を測定し、抗酸化度を求めた。

²¹ 各被験歯につき、4 力所 (近心、遠心、頬 (唇)、舌 (口蓋) 面) の歯頸部歯垢の有無を診査し、歯垢付着歯面数／診査した歯面数の合計×100 を被験者当りの数値とした。(O'Leary J, J Periodontol, 43: 38, 1972)

目の改善率²²は表 10 のとおりであった。

表 10 各評価項目の改善率（例数）

評価項目	A* 群（15 例）		プラセボ群（18 例）	
	初期値	改善率	初期値	改善率
GI	1.00±0.08	61%	0.96±0.04	50%
PD	2.58±0.05	9%	2.82±0.09	11%
腫脹	0.54±0.11	65%	0.58±0.11	66%
GCF ^{a)}	90.79±11.21	47%	114.89±11.69	43%
GSI	26.18±5.73	82%	17.73±3.36	50%
BOP	0.14±0.02	50%	0.17±0.03	53%
発赤	0.89±0.09	67%	0.87±0.08	60%
8-OHdG	2.55±0.69	-12%	2.17±0.69	-40%
抗酸化度	116.27±28.69	52%	59.11±8.74	-43%
PCR	43.53±5.25	41%	43.33±4.92	33%

平均値±標準誤差

a) A* 群において、初回診査時と測定部位が異なる被験者 1 名が解析対象外とされた。

口腔粘膜及び歯肉の異常に関する有害事象は、A* 群 21.7% (5/23 例)、プラセボ群 12.5% (3/24 例) で認められたが、歯磨剤との因果関係が明確な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象（口腔内刺激）がプラセボ群 1 例で認められたが、本成分との関連性はないと判断された。なお、経過観察を行った結果、歯磨剤と関連性の無い咬合痛 1 例を除き、いずれの症状も消失した。

2) 本剤のヒト使用試験：添付資料ホー8

GI の平均値が 0.5 以上で、かつ、早期に積極的な治療を要する重度の歯周炎に罹患していない者 [目標症例数 300 例 (各群 150 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性の検証を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ歯磨剤 1g を歯ブラシにとり、1 日 2 回（朝・晩）、歯、歯肉及び口腔内の清掃を行うこととされ、試験期間は 3 カ月間と設定された。

総症例数 300 例のうち、初回以外のデータが未取得であった 5 例を除く、295 例（本剤群 146 例、プラセボ群 149 例）が安全性解析集団とされた。また、安全性解析集団のうち、有効性評価が判断できなくなるような処置を受けたため 1 カ月時点で試験責任医師が「中止・脱落」と判断した 1 例、3 カ月時点のデータが未取得の 2 例、抗菌剤を服用した 8 例、有効性評価が判断できなくなるような処置を受けた 3 例、歯磨剤使用量に明らかな違反のあった 1 例、歯磨剤を取り違えた 2 例、歯肉に色素が沈着して有効性評価が困難であった 3 例、及び治験審査委員会で有効性評価対象から除外することが決定した 2 例を除いた、273 例（本剤群 135 例、プラセボ群 138 例）が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である GI²³について、初回診査（0M）データを共変量として調整した 3 カ月後診査（3M）データは、本剤群 0.73 及びプラセボ群 0.84 であり、2 群間の比較において統計

²² ((試験開始時の平均値-試験開始後 3 カ月時点の平均値)/試験開始時の平均値) ×100 なお、各被験歯につき、GI、腫脹、及び発赤は頬側近心 1 箇所、PD 及び BOP は頬舌側各 3 箇所（近心、中央、遠心）の計 6 箇所を測定し、GCF は、第 1 回診査時に決定した 2 部位を測定し、各評点又は測定値の合計を測定部位で割った数値を被験者当りの値とした。

²³ 各被験歯につき、頬側近心 1 箇所で GI 及び発赤を測定し、各評点の合計を測定部位で割った数値を被験者当りの値とした。

学的に有意な差が認められた [p=0.0128 (共分散分析)]。なお、GI、重要な副次的評価項目である GSI (初回診査で出血が認められた被験者に限定した解析を含む) 及び発赤²³の結果は表 11 のとおりであった。

表 11 有効性評価項目の解析結果

評価項目	本剤群	プラセボ群	p 値 ^{a)}
GI	0.73±0.03 (135)	0.84±0.03 (138)	p=0.0128
GSI	0.15±0.01 (135)	0.18±0.01 (138)	p=0.2314
GSI ^{b)}	0.18±0.02 (110)	0.21±0.02 (116)	p=0.1678
発赤	0.69±0.03 (135)	0.78±0.03 (138)	p=0.0374

OM データを共変量として調整した 3M データの平均値±標準誤差 (例数)

a) 共分散分析

b) 初回診査で出血が認められた被験者 226 例 (本剤群 110 例、プラセボ群 116 例)
に限定した解析

口腔粘膜及び歯肉の異常に關する有害事象は、本剤群 14.4% (21/146 例)、プラセボ群 12.1% (18/149 例) で認められた。なお、本剤との「因果関係があり」と判断された有害事象は認められなかつたが、「因果関係の否定できない」と判断された有害事象として口腔内での刺激症状が本剤群 (1/146 例、0.7%)、プラセボ群 (4/149 例、2.7%) で認められ、いずれの症状も試験の継続に従い消失した。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の有効性及び安全性について、以下の観点を含めて専門協議で議論を行つた。専門委員により、以下の機構の判断は支持され、本剤の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

(1) 効能又は効果を裏付ける基礎的な検討について

申請者は、マウス皮膚組織に本成分 10~30mM 又はアスコルビン酸ナトリウム 30mM を添加した検討において、アスコルビン酸ナトリウムが皮膚組織をほとんど透過しなかつたのに対して本成分は皮膚組織に取り込まれた後、速やかに L-アスコルビン酸として検出されたという報告²⁴から、歯みがき剤によって口腔内適用された本成分は、歯肉組織に浸透した後、組織中のフォスファターゼによりアスコルビン酸に分解され効果を発現することが期待されると説明している。しかし、歯みがき剤の有効成分として口腔に局所適用した場合には、ブラッシング後には洗い流されることになるが、本成分について、そのような条件での吸収・代謝・作用部位への到達等の検討は行われていない。

効能又は効果を裏付ける基礎的な検討のうち好中球産生活性酸素消去試験（添付資料ホ-1）の結果から、本成分の添加量 12.50mM 以上でコントロールと比較して統計学的有意差が認められたとされている。しかし、一般的に歯みがき剤によるブラッシングからすすぎまでの時間は 3~5 分程度であり、その際に、歯みがき剤の有効成分は唾液で約 3 倍に希釀されることから、申請者は本剤を使用した際の本成分濃度は ■~■% (■~■mM) であると説明している。つまり、実使用時の本成分の口腔内濃度は当該試験において統計学的有意差が認められた本成分濃度より低値である。さらに、当該試験では好中球培養液に直接本成分を添加している

²⁴ Kobayashi S et al, *Photochem Photobiol*, 64: 224-228, 1996

が、実使用条件での本成分の吸収等に関する検討は行われておらず、実使用時の組織中の本成分濃度は明らかとなっていない。

また、モルモット皮膚炎症抑制試験（添付資料ホ-3～5）では、被験部位に本成分液剤を■時間間隔で計■又は■回塗布後、洗い流しを行わずに、ビーグル犬歯肉炎症モデルによる歯肉炎症予防試験（添付資料ホ-6）においては、被験部位に本成分 ■%液剤を含浸させた脱脂綿を貼付後、洗い流さずに評価が行われている。一般的に歯みがき剤の使用頻度は1日に2～3回であり、また、ブラッシング後には洗い流されることから、これらの試験条件では本剤の実使用時の条件が反映されていないと考えられる。

以上のように、機構は、提出された効能又は効果を裏付ける基礎的な試験について、実使用時の本成分の適用部位濃度や本剤の用法・用量を、必ずしも適切に反映したものではなかったと考え、これら試験成績から本成分の有効性について検討を行うことは難しいと考えるが、実使用時の用法・用量に基づく臨床試験結果を踏まえ、本剤の効能・効果については、次項「(2) 本剤の有効性について」のとおり判断した。

(2) 本剤の有効性について

申請効能・効果のうち「歯周炎（歯槽膿漏）の予防」「歯肉（齦）炎の予防」「出血を防ぐ」及び「■」が本成分による効能・効果として設定されている。これらの効能・効果について、機構は、以下のとおり判断した。

1) 「歯肉（齦）炎の予防」について

機構は、本剤のヒト使用試験（添付資料ホ-8）（以下「本試験」という。）の結果、本剤群はプラセボ群と比較して、試験開始後3カ月時点のGI値が有意に低かったことから、本剤の歯肉炎に対する効果は確認できたと判断した。

2) 「歯周炎（歯槽膿漏）の予防」について

申請者は、本試験における評価項目「GI」の解析結果のみから評価可能な効能であると説明している。機構は、歯肉炎は歯肉にのみ炎症性病変が生じたものであるのに対して、歯周炎は、歯肉に発生した炎症が、歯周組織に波及したものであることから、歯周炎に対する有効性の評価は、歯肉炎症の広がりを評価する指標であるGIではなく、歯周炎の状態を評価する臨床的アタッチメントロス(CAL)やPDによって評価することが適切であると考える。したがって、評価項目としてCALやPDを設定していない本試験の結果をもとに、歯周炎に対する有効性を評価することはできないと判断した。

3) 「出血を防ぐ」について

本試験の結果、試験開始後3カ月時点のGSI値について、有効性解析対象集団及び初回診査で出血が認められた被験者集団のいずれも、統計学的に有意な群間差が認められなかつたことから、機構は、本剤の歯肉出血状態に対する効果は確認できなかつたと判断した。

4) 「■」について

申請者は、本試験の結果、試験開始後3カ月時点の■について、本剤群がプラセボ群と比較して有意に低かったこと、及び、本成分は炎症抑制作用と異なるコラーゲン産生促進作用を有していることから、■効果が期待できると説明している。機構は、評価項目「■」は、評点0に■に関する基準が規定されているものの、評点1～3は■に関する評価基準であることから、試験開始後3カ月時点の■の平均値は、歯肉の炎症による■を主に評価したものと考えられ、本成分に歯肉の炎症に

に対する作用とは異なる効果が期待できるとする根拠として脆弱であると考える。また、一般的に、ヒト使用試験において、[REDACTED]に対する効果について、歯肉炎症抑制作用とそれ以外の作用による効果を別に評価することは困難であると考える。また、専門委員からは、[REDACTED]における「[REDACTED]」の基準は人によって異なること、当該効能・効果は[REDACTED]も防ぐかのような印象を使用者に与える懸念があることから、効能表現としても適切でないとの意見が述べられた。以上より、機構は、本剤において当該効能・効果を設定することは適切でないと判断した。

なお、申請効能・効果のうち「むし歯の発生及び進行の予防」「歯を白くする」「口中を浄化する」及び「口中を爽快にする」は、承認基準において、それぞれモノフルオロリン酸ナトリウムの効能・効果、及び薬用歯みがき類において配合する有効成分によらず設定することのできる効能・効果として示されている。

以上より、機構は、本剤の効能・効果は、「歯肉（齦）炎の予防。むし歯の発生及び進行の予防。歯を白くする。口中を浄化する。口中を爽快にする。」とすることが適切であると判断した。

（3）本剤のヒト使用時における安全性について

本試験において認められた有害事象について、本剤との「因果関係があり」と判断された有害事象は認められなかつたが、本剤との因果関係が否定できない有害事象として、口腔内での刺激症状が認められた。ただし、その発現頻度は、プラセボ群（4/149 例、2.7%）より本剤群（1/146 例、0.7%）で低く、試験の継続にともない症状が消失したことから、機構は、本剤のヒト使用時における安全性について、特段の問題はないと判断した。

なお、本成分は皮膚適用の薬用化粧品における使用実績があるものの、新たに口腔に適用する医薬部外品に配合することから、使用者を一般消費者に拡大した際の使用実態下での安全性及び適正使用等に関する情報を収集する意義はあると考え、承認後、少なくとも2年間は本剤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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は本品目を医薬部外品の薬用歯みがき類として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断する。なお、承認後、少なくとも2年間は本剤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] 歯肉（齦）炎の予防。むし歯の発生及び進行の予防。歯を白くする。口中を浄化する。口中を爽快にする。

[用法・用量] 適量を歯ブラシにとり、歯及び口腔内を清掃し、また歯ぐきをマッサージする。