

# ポジティブリスト収載希望成分の評価に関する報告書

平成 14 年 6 月 19 日

## 1. 成分の概要

[成分分類] : 紫外線吸収剤

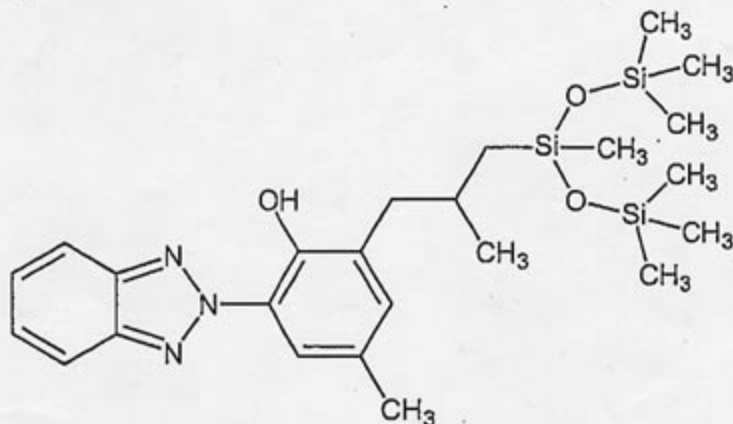
[成分名] : ドロメトリゾールトリシロキサン

[要請者] : 日本ロレアル株式会社

[要請年月日] : 平成 12 年 12 月 22 日

[配合量] : 100g 中の最大配合量として、粘膜に使用することがない化粧品のうち  
洗い流すものに 15.0%、粘膜に使用することがない化粧品のうち洗い流さないものに 15.0%

[化学構造式] :



分子式 :  $C_{24}H_{39}N_3O_3Si_3$

分子量 : 501.84

[化学名] :

(英名) : Phenol, 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-[2-methyl-3-[1,3,3,3-tetramethyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]disiloxanyl]propyl]-

(日本名) : フェノール, 2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-[2-メチル-3-[1,3,3,3-テトラメチル-1-[(トリメチルシリル)オキシ]ジシロキサニル]プロピル]-

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける評価の概略

(本成分については、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、審査センターにおいて評価がなされた。)

### 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

ドロメトリゾールトリシロキサン(以下、本成分)は、L' Oreal 社と Rhone-Poulenc Chimie 社とによって共同開発された紫外線吸収剤である。本成分は hydroxyphenylbenzotriazole 誘導体で、304nm 及び 342nm に吸収の極大を示し、UVB (290~320nm) 及びUVA (320~400nm)の両領域にまたがる、広域の紫外線を吸収する。本成分は、ヨーロッパ共同体においては、1998年9月に紫外線吸収剤として最高15%の濃度で使用することが承認され、日焼け・日焼け止め製品に配合され販売されている。また、アメリカ合衆国では、紫外線吸収剤は OTC 製剤扱いで、本品の医薬品承認申請は現時点では行われておらず、よって本成分は使用されていない。本邦では、平成12年12月22日に日本ロレアル株式会社が、紫外線吸収剤として、化粧品100g中の最大配合量として、粘膜に使用することがない化粧品のうち洗い流すものに15.0%、粘膜に使用することがない化粧品のうち洗い流さないものに15.0%で、平成13年3月29日付医薬審発第325号「ポジティブリスト収載要領について」に基づき、ポジティブリストへの収載要請がなされた。

医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)は、最大配合量上限を15.0%に設定した根拠について説明を求めた。申請者は、最大配合量を設定するにあたっては、配合量10%、15%、20%及び25%での検討を行い、ラット3ヶ月経口毒性試験から算出した最大無影響量(300mg/kg/日)による安全係数に鑑み、製品の安全な使用を保証するに十分な安全性マージンが得られる量を調べ、かつ日焼け防止に十分な効果が得られ、製品処方 [REDACTED] [REDACTED] として技術上問題を起こさない量を検討したとの回答及び資料提出がなされ、審査センターは、これを了承した。

### ロ. 物理的・化学的性質等に関する資料

本成分は、 [REDACTED] [REDACTED] を出発原料として、多段階反応により合成される。その化学構造は、 [REDACTED] [REDACTED] により決定された。その物理的・化学的性質としては、 [REDACTED] 紫外線吸収スペクトルが調べられている。また、本成分は参考規格として、 [REDACTED] [REDACTED] が設定されている。

#### ハ. 安全性に関する資料

単回投与毒性試験は、ラットを用いて経口投与により実施された。ラットにおける LD<sub>50</sub> 値は、雌雄ともに 2000mg/kg を超え、毒性所見は認められなかった。

反復投与毒性試験は、ラットを用いて、3ヶ月経口投与毒性試験により実施された。主な所見としては、血液生化学的検査で、血糖低値、総コレステロール高値、クレアチニンキナーゼ活性高値、ナトリウム高値、 $\alpha$ -1-グロブリン分画増加、 $\alpha$ -2-グロブリン分画減少、 $\beta$ -グロブリン分画増加及び $\gamma$ -グロブリン分画減少が認められたが、いずれも代謝適応の結果と考えられ、また、これらの変化には回復性が認められた。

審査センターは、雄1匹で、耳介に認められたシュワン細胞腫を自然発生とした根拠について説明を求めた。要請者は、文献を示すとともに、シュワン細胞腫は、本実験に用いた Sprague Dawley ラットでは低い頻度ではあるが自然発生する腫瘍であること、本試験で認められたシュワン細胞腫は一匹でのみ認められ、その他の動物には腫瘍性病変は認められないこと、また、遺伝毒性試験の結果も陰性であったことから、本試験で認められたシュワン細胞腫は、本成分の投与によるものではなく、自然発生した腫瘍と考えたとの回答がなされ、審査センターはこの回答を了承した。さらに、審査センターは、本試験の投与経路を経口で行った理由の説明を求め、実使用における投与経路である経皮での試験実施の検討を求めた。申請者は、経皮投与よりも経口投与のほうが、動物は高濃度の被験物質で全身が曝露されるのでより厳密な安全性評価が行われること、反復適用時の局所忍容性についてはモルモットの2週間適用試験が行われ、有害事象は認められなかったこと等により、局所適用しても全身毒性をもたらすことがないと判断し、経口投与により試験を実施したとの回答がなされた。審査センターは、これらの回答について了承した。ラット3ヶ月経口投与毒性試験における無毒性量は、1000mg/kg/日と推定された。

生殖発生毒性試験は、ラットを用いた経口投与による器官形成期投与試験が実施された。母動物については、摂餌量に関して1000mg/kg/日投与群で6~11妊娠日の間に対照群に比較して有意に低かったが、体重及び体重増加度に対する投与の影響は認められず、また、一般状態、剖検所見とも投与に対する影響は認められなかった。胎児については、雌雄の比率、平均体重、奇形及び変異の発現率に対する投与の影響は認められなかった。母動物及び胎児の無毒性量はともに1000mg/kg/日と推定された。

皮膚一次刺激性試験は、ウサギを用いて実施された。ウサギの皮膚に本成分0.5gを4時間、半閉塞適用し、適用後1、24、48及び72時間後における皮膚反応を調べたところ、紅斑及び浮腫等の異常所見は認められなかった。

連続皮膚刺激性試験は、モルモットを用いて実施された。モルモットの左側腹部に、トウモロコシ油/アセトン(20:80)に懸濁した、本成分の85%懸濁液約0.04gを1日1回、14日間連続投与し、皮膚刺激性を調べたところ、皮膚反応及び病理組織学的検査において異常所見は認められなかった。

感作性試験は、モルモットを用いた Maximization Test にて実施された。第1日にフロ



マウス血漿全量を雄 0.9mL、雌 0.7mL と仮定すると、 $t_{max}$  における血漿中の全放射能は適用量の 1% 以下と推察された。 $t_{max}$  以降の血漿中  $^{14}C$ -標識体の濃度低下は極めて緩やかで、72 時間後の測定値も検出限界を上回っており、本成分及びその代謝産物の排泄は遅いと推察された。また、局所部位を閉塞した動物について 2、4 及び 8 時間後に血漿中放射濃度を測定したところ、開放状態の場合と比較して、閉塞時の血漿中濃度は著しく低く、各観測時点における測定値はいずれも検出限界に近い値であった。閉塞時の血漿中濃度が開放時と比較して低かった理由は、局所部位を閉塞するための布への被験物質の吸着等のためと推察された。

$^{14}C$ -標識体をラットに単回経皮投与し、局所閉塞後 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後に血漿中放射濃度を測定したところ、見かけの  $t_{max}$  は雄で 1 時間、雌で 8 時間であった。ラット血漿全量を雄 11mL、雌 7mL と仮定すると、 $t_{max}$  における血漿中の全放射能は適用量の 1% 以下と推察された。また、ラットにおいてもマウスと同様に、 $t_{max}$  以降の血漿中  $^{14}C$ -標識体の濃度低下は極めて緩やかで、72 時間後の測定値も検出限界を上回っていた。

$^{14}C$ -標識体 1000mg/kg を 5%カルボキシメチルセルロース水溶液+Tween80 (0.5%CMC 水溶液) 及びトウモロコシ油にそれぞれ懸濁し、雄ラットにそれぞれ単回経口投与後、血漿中放射濃度を測定したところ、両群とも  $C_{max}$  は同様であったが、トウモロコシ油懸濁液投与群での  $AUC_{0-7h}$  がより高く、また消失半減期はより長かったため、トウモロコシ油懸濁液からはより長時間にわたって吸収されると推察された。

ラットに本成分 1000mg/kg/日を 3 ヶ月経口投与し、第 4 週及び第 13 週に血漿中濃度を測定したところ、雌雄の差は認められず、また、第 4 週と第 13 週での差も認められなかったことから、本成分を長期間投与しても血漿中に蓄積されないと推察された。

本成分をラット血漿中に 20~1000ng/mL、ヒト血漿または水中に 1000ng/mL 加えて安定性を検討したところ、本成分は 24 時間安定で、分解産物は認められなかった。また、*in vitro* におけるラット肝細胞ならびにラット及びヒト肝ミクロソームによる代謝について調べたところ、本成分以外の代謝産物は認められなかった。

なお、生体内分布及び排泄については、経口及び経皮吸収される本成分量が微量であり、測定が極めて困難と考えられたため、検討はなされなかった。

以上、提出された資料からみて、審査センターでは、本成分は紫外線吸収剤として、化粧品 100g 中の最大配合量として、粘膜に使用することがない化粧品のうち洗い流すものに 15.0%、粘膜に使用することがない化粧品のうち洗い流さないものに 15.0%で、ポジティブリストに記載して差し支えないと判断した。