

薬機発第 1129020 号
平成 18 年 11 月 29 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長

化粧品への配合を希望する医薬品の成分の評価に関する報告について

平成 17 年 9 月 2 日付薬食発第 0902001 号により依頼のあった下記成分を化粧品に配合することの可否について評価を行った結果を別添のとおり報告する。

記

[成分分類] 医薬品の成分
[成分名] チオクト酸
[希望表示成分名] チオクト酸
[要請者] 株式会社ファンケル
[要請日] 平成 17 年 8 月 31 日
[配合量] 化粧品製品 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 0.01g、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 0.01g。
[特記事項] なし
[評価担当部] 一般薬等審査部

以上

化粧品基準におけるポジティブリストへの収載希望成分の評価に関する報告書

平成 18 年 11 月 29 日

1. 成分の概要

[成分分類]	医薬品の成分
[成分名]	チオクト酸
[希望表示成分名]	チオクト酸
[要請者]	株式会社ファンケル
[要請日]	平成 17 年 8 月 31 日
[配合量]	化粧品製品 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 0.01g、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 0.01g。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構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、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）において評価を行ったものである。)

イ 医薬品の成分に該当することを示す資料及び化粧品としての外国における使用状況等に関する資料

(1) 医薬品の成分に該当することを示す資料

チオクト酸（以下「本成分」という。）は、昭和 38 年に承認された医薬品の有効成分であり、「チオクト酸の需要が増大した際の補給（激しい肉体疲労時）、Leigh 症候群（亜急性壊死性脳脊髄炎）、中毒性（抗生剤のストレプトマイシン、カナマイシンによる）及び騒音性（職業性）の内耳性難聴」の効能効果が認められている。

要請者は、チオクト酸の生体内でのエネルギー代謝における抗酸化作用に着目し、皮膚に塗布することで皮膚細胞の酸化傾向を抑制し、エネルギー産生を高め、皮膚の新陳代謝を向上させ角層の保湿機能を高めることを確認しており、化粧品の効能として認められている「肌荒れを防ぐ。皮膚にうるおいを与える。」等を標榜することを目的として開発されたものである。

(2) 化粧品としての外国における使用状況に関する資料


米国においては米国化粧品工業会（CTFA）に化粧品国際名称（INCI 名：International Nomenclature for Cosmetic Ingredients）：Thioctic Acid として 1998 年 8 月に登録され、2001 年から本成分を配合した化粧品が販売されている。

EU においてはポジティブリスト（EU 委員会指令 1976 76/768/EEC）の収載対象外の成分である。市販実態については、英国において販売されていることが要請者により確認されている。

(3) 日本における使用状況に関する資料

チオクト酸は、医薬品として注射薬（チオクタン注射液 25mg（藤沢薬品工業：承認当時）等）、内服薬ではチオクト酸アミド（チオクタン細粒 3.10%（藤沢薬品工業：承認当時）等）の承認前例がある。また、平成 16 年 3 月 31 日に「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和 46 年 6 月 1 日付薬発第 476 号厚生省薬務局長通知）の別紙「医薬品の範囲に関する基準」の一部が改正され、医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リストに本成分が追加され、医薬品的効能効果を標榜しない場合の食品への添加が認められている。

ロ 物理的・化学的性質等に関する資料

物理的・化学的性質については、が規定されている。

ハ 安全性に関する資料

(1) 単回投与毒性

ラット単回投与毒性試験 (2,000、1,400、1,000、700 及び 500mg/kg) が実施された結果、雄で死亡動物は認められず概略の致死量は 2,000mg/kg 以上、雌では 1,400mg/kg 及び 2,000mg/kg 投与群で各 2 例が死亡したことから、概略の致死量は 1,000mg/kg と判断されている。一般状態では、雄 1,400mg/kg 以上、雌 1,000mg/kg 以上の投与群に自発運動の減少が、1,400mg/kg 以上の投与群の雌に振戦が観察された。死亡動物は投与 6 時間後及び投与翌日に認められた。生存動物に認められた症状は投与翌日までは消失し、その後異常は観察されていない。また、剖検では、死亡及び生存動物の雌雄いずれにも異常はなく、本成分の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性

藤沢薬品工業(株)が公開しているチオクタン注射液のインタビューフォームが資料として提出された。ラットにおける 1 カ月、6 カ月間反復皮下投与毒性試験 (125、64、32、16、8mg/kg) の結果が示されており、全身状態、体重増加度、血液学的検査、血液の臨床化学的検査及び臓器重量では、いずれも生理的変化の範囲内の値であり異常所見は見られなかったが、64mg/kg 以上の投与群の一部に本成分の刺激による投与局所の硬結が認められ、また、125mg/kg 投与群の 3 例の死亡が認められていることから、皮下投与の場合の無毒性量は 32mg/kg/日と判断されている。

(3) 生殖発生毒性

藤沢薬品工業(株)が公開しているチオクタン注射液のインタビューフォームが資料として提出された。本成分をマウスに 16~64mg/kg、ラットに 8~32mg/kg を器官形成期に皮下投与した試験結果が掲載されており、本投与量において催奇形性は認められなかったことから、胚及び胎児発生に対する無毒性量は 64mg/kg/日以上と判断さ

れている。

(4) 局所刺激性

① 皮膚一次刺激性

ウサギ皮膚一次刺激性試験（本成分 [REDACTED]）の結果、本成分を4時間貼付したときのパッチ除去1時間後に3匹とも処置皮膚部位において軽度の紅斑を認めたが、24、48及び72時間後において紅斑、浮腫反応はなく、Draizeの評価基準による一次刺激指数は0であった。また、本成分を3分及び1時間貼付したとき、1時間後及び90分後に軽度の紅斑を認めたが、24時間後以降では紅斑、浮腫反応はなく、本試験条件下では無刺激であると判断されている。

② 連続皮膚刺激性

モルモット連続皮膚刺激性試験（本成分 [REDACTED]）14日間が実施された結果、投与7日から14日までに、[REDACTED]の全例に投与部位皮膚の淡黄色化が観察された他は、特段の所見はなかった。また、淡黄色化は、[REDACTED]溶液の色調が淡黄色を呈することから、被験液が反復投与により皮膚に付着したものであり本成分の刺激性を示す所見ではないと考えられている。

これらの結果から、本成分は本試験条件下においては連続皮膚刺激性を示さないと判断されている。

③ 眼刺激性

（申請時添付試験）

ウサギにおける眼刺激性試験（[REDACTED]）が Draize 法により実施された結果、3例中2例に虹彩の炎症が観察され、21日目に回復したことから、Kay & Calandra の分類法により中等度の刺激性物質と評価されている。機構は専門協議における専門委員の意見を踏まえ、病変の観察が肉眼で行われているが、虹彩の病変は眼の深部に及ぶものでありその回復性については細隙灯顕微鏡等により正確に確認するべきであることを要請者に指摘した。要請者は、機構の指摘を受け入れ観察を細隙灯顕微鏡により行うこととして、再度試験を実施した。

（再試験）

再試験は、申請時添付試験と同様にウサギを用い（[REDACTED]）[REDACTED] Draize 法により実施され、Kay & Calandra の分類法により評価が行われた。その結果、[REDACTED]に角膜混濁、虹彩の異常が認められたが、11日後及び4日後に回復、[REDACTED]については、結膜の発赤、浮腫、分泌物が観察されたが、24時間後には回復、[REDACTED]の結膜症状は、いずれも評点1であり、[REDACTED]では投与直後に閉眼が認められたが、[REDACTED]は認められなかった。これらの結果から、本成分の眼刺激性については極く軽度の刺激性ありと分類された。[REDACTED]に観察された角膜混濁、虹彩の異常については回復性であり、また、最大配合量の [REDACTED]

である[]では観察されなかったこと、[]に観察された結膜症状についても投与 24 時間後に消失する極く弱い反応であることから、本成分の最大配合量である[]における眼刺激性は問題ないと判断されている。

(5) 抗原性

マウス感作性試験が実施された結果、本成分は陽性反応を示さず、皮膚感作性はないものと判断されている。

(6) 光毒性

本成分は、紫外部において 330nm 付近にわずかに平坦な吸収が認められたが、顕著な吸収はなかったことから試験の実施が省略されている。

(7) 光感作性

光毒性と同様に、本成分は紫外部に顕著な吸収はなかったことから試験の実施が省略されている。

(8) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された結果、遺伝毒性を有しないものと判断されている。

(9) ヒトパッチ

本成分（[]オリーブ油液、オリーブ油、[]本成分配合クリーム、無配合クリーム、生理食塩水、蒸留水）を用い、健康な成人 44 名（男 12 名、女 32 名）を対象に上腕内側部に 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した。その結果、本成分 []貼付部位では 1 時間後に陽性が 2 例、疑陽性が 2 例観察されたが、除去 24 時間後の判定では、その 4 例のうち陽性例 1 例は疑陽性に、残る 3 例は陰性となった。除去 24 時間後の疑陽性の 1 例について、1 週間後に追加判定を実施したが陽性反応は認められなかったことから、反応は一時的な刺激反応と考えられている。また、本成分 []貼付部位では 1 時間後に疑陽性が 5 例、24 時間後に疑陽性が 1 例観察された。疑陽性の 1 例について、1 週間後に追加判定が実施されたが陽性反応が認められなかったことから、反応は一時的な刺激反応と考えられている。また、対照であるオリーブ油では、1 時間後の疑陽性が 1 例観察されたが、24 時間後では全陰性であった。皮膚刺激指数はオリーブ油に比べやや高い値を示したが、生理食塩水、蒸留水より低値であり、本成分が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考えられている。本成分 []配合クリーム貼付部位では 1 時間後に疑陽性が 4 例観察されたが、24 時間後ではすべての被験者で陰性であった。また、無配合クリーム貼付部位でも 1 時間後に疑陽性が 2 例観察されたが、24 時間ではすべての被験者で陰性であったことから、本成分配合クリームにおいても、明らかな陽性反応は認められず、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考えら

れている。

以上のことから、チオクト酸は、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されている。

(10) 吸収・分布・代謝・排泄

■■■■を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験が実施され、24 時間後の経皮吸収率は■■■■と低く、そのうち■■■■が角質層表層部及び表皮組織に、■■■■が真皮組織に分布した。また、皮膚に浸透した本成分は、血流等条件の異なる生体では血中に速やかに移行し、皮膚組織内分布量はさらに減少すると推測している。また、藤沢薬品工業㈱が公開しているチオクタン注射液のインタビューフォームが資料として提出され、筋注及び経口投与後の血清中濃度は、30 分後にピークとなりその後徐々に減少することが認められ、尿中排泄率は静注後 24 時間の 91.5~101%であり、本成分は速やかに排泄されると説明している。

機構は、排泄についてはインタビューフォームの内容から特段の問題はないと判断したが、経皮吸収については■■■■を用いた *in vitro* 皮膚透過試験成績の評価がヒトに外挿できないと考えられることから、要請者の考え方について説明を求めた。要請者は、本成分の安全性については、吸収率を 100%と仮定して安全係数を求める旨の回答があり、機構はこの回答を了承した。

(11) 安全係数

本成分の経皮適用での吸収率を 100%とし、最大量 (0.01%) 配合した製品を 1 日 2 回塗布した場合の安全性について、ラット反復皮下投与毒性試験における無毒性量 (32mg/kg/日) と生殖発生毒性試験における無毒性量 (64mg/kg/日) の結果より、次の方法により安全係数が算出した。

- ・ 製剤中の本成分の最大配合量 : 0.01%
- ・ 本成分の経皮吸収率 (仮定) : 100%
- ・ 1cm² の皮膚への製品塗布量 : 2mg
- ・ 製剤の皮膚への塗布範囲 : 16,000cm²
- ・ 1 回塗布時の製品塗布量 : 2mg/cm²×16,000cm²=32,000mg
- ・ 1 回塗布時の本成分の吸収量 : 32,000mg×0.01/100=3.2mg
- ・ 体重 50kg の場合、体重 1kg 当たり 1 回塗布時の本成分の吸収量 : 3.2mg÷50kg=0.064mg/kg
- ・ 1 日 2 回塗布した場合の本成分の吸収量 : 0.064mg/kg×2=0.128mg/kg

1 日 2 回塗布した場合の安全係数は、ラット反復皮下投与毒性試験における無毒性量 (32mg/kg) に対し $32 \div 0.128 = 250$ 倍、生殖発生毒性試験における無毒性量 (64mg/kg/日) に対し $64 \div 0.128 = 500$ 倍である。吸収率を 100%と仮定して算出したものであり、実際はさらに高値となるものと考えられることから、本成分の安全性は高くヒトへの皮膚適用による毒性惹起の可能性は低いと考えられている。

機構は、以上の結果から本成分の安全性については特段の問題はないと判断した。

3 総合評価

以上の提出された資料からみて、機構は、本成分「チオクト酸」を要請のとおり「化粧品製品 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 0.01g、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 0.01g」で化粧品基準の 2 の「防腐剤、紫外線吸収剤及びタール色素以外の成分の配合の制限」に係る別表 2 の成分に記載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。