

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について

平成 15 年 4 月 30 日付医薬発第 0430001 号により依頼のあった下記成分の化粧品基準
のポジティブリストへの収載の適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] 紫外線吸収剤

[成分名] 2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニ
ル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン

[希望表示成分名] 2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニ
ル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン

[要請者] 株式会社資生堂

[要請日] 平成 15 年 4 月 30 日

[配合量] 化粧品 100 g 中の最大配合量として、粘膜に使用されることがな
い化粧品のうち洗い流すものに 3.0g、粘膜に使用されることがない
化粧品のうち洗い流さないものに 3.0g。

[特記事項] なし

[評価担当部] 一般薬等審査部

以上

化粧品基準の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] 紫外線吸収剤

[成分名] 2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン

[希望表示成分名] 2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン

[要請者] 株式会社資生堂

[要請日] 平成15年4月30日

[配合量] 化粧品100g中の最大配合量として、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すものに3.0g、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないものに3.0g。

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. 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

2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン(以下、「本成分」という。)は、
株式会社の本社で開発された紫外線吸収剤である。一般に紫外線吸収剤はUV-B領域に効果を示すものが多くUV-A領域に効果を示すものは限られているが、本剤はUV-AからUV-Bまで広い範囲に効果を示す特徴を有している。要請者により、わが国における化粧品への配合を目的としてと共同開発が行われ、化粧品基準への収載要請がなされたものである。

(2) 外国における使用状況

EUにおいてポジティブリスト(EU委員会指令76/768/EEC, Annex VII)に紫外線吸収剤(配合上限10%)として2000年2月に収載、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): Bis-Octoxyphenol Methoxyphenyl Triazineとして1998年8月に登録されている。

要請者の情報によると、2001年から、ドイツ、スイス、フランス、イギリス等の欧州各国、ブラジル、コロンビア、ペルー、韓国、中国、タイ、インド、フィリピン、マレーシア等で化粧品の紫外線吸収剤として販売されている。

ロ. 物理的・化学的性質等に関する資料

本成分は、自動車用塗料などのコーティング剤やプラスチック剤に配合する紫外線吸収剤として使用されているヒドロキシフェニルトリアジン類の類縁体である。本成分の化学構造は、
、
、
及び
により決定され、
、
、
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

ラット単回経口投与毒性試験 (2,000mg/kg) が実施された結果、死亡例は認められず、一般状態及び剖検結果に、本成分投与に起因した変化は観察されなかった。概略の致死量は、雄雌とも2,000mg/kg超と判断されている。

(2) 反復投与毒性

(申請時添付試験)

ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (100、500 及び 1,000 mg/kg/日) が実施された結果、すべての群において毒性学的に意義のある変化は観察されず、本試験条件下における無毒性量は、雌雄とも 1,000mg/kg/日と判断されている。

機構は、投与時の手技ミスにより被験物質が気管内に入り死亡した例が 5 例 (雄 3 例、雌 2 例)、採血ミスによる死亡が 1 例 (雄 1 例)、麻酔時のミスによる死亡が 1 例 (雄 1 例) と手技ミスによる死亡例が少なくなかったこと、一般状態の観察においても、対照群、100mg/kg 群、500mg/kg 群の雄の数例、1,000mg/kg 群の雌の 1 例に軽度の呼吸困難、1,000mg/kg 群の雌の 1 例に軽度の呼吸雑音といった投与時の手技ミスが疑われる症例が少なからず認められていることから、これらの手技ミスによる所見が試験結果に影響を及ぼす可能性はないか要請者に説明を求めたところ、要請者は、その可能性も否定できないと判断し、再度試験を実施した。

(再試験)

ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (媒体対照、100、300 及び 1,000 mg/kg/日) が実施された結果、第 63 日の投与後に 100mg/kg/日群の雄 1 例の死亡が確認され、1,000mg/kg/日群の雌に一過性の体重増加量の高値、摂餌量の高値が認められた。血液学的検査では 100mg/kg/日群の雄に血小板数の高値が、血液生化学的検査では 100mg/kg/日群の雄にカリウムの高値、1,000mg/kg/日群の雌にナトリウムの高値、1,000mg/kg/日群の雄にクロール排泄量の高値が認められた。また、300mg/kg/日群の雄に精巢の絶対及び相対重量の低値、剖検所見では媒体対照群及び本成分投与群のほぼ全例に盲腸の拡張がみられ、病理組織学的検査においては、媒体対照群の雌雄、1,000mg/kg/日群の雌雄に胃の前胃境界縁における軽微～軽度な扁平上皮過形成が観察されたが、いずれも陰性対照群と同等程度であること、あるいは用

量相関がないこと、試験実施施設の背景値からみて自然発症性又は偶発的変化等の可能性が高いことから、本成分に関連する変化ではないと考えられ、無毒性量は雌雄とも1,000mg/kg/日と判断されている。機構は、専門協議における専門委員の意見を踏まえ、死亡した100mg/kg/日群の雄1例について、死因が特定できなかった理由の詳細な説明を求めた。要請者は、同例は第63日の投与時までの観察において異常はなかったこと、投与後の観察で死亡が発見されたことから、投与過誤も疑ったが病理組織学的検査においても食道の穿孔や胸腔内の投与液貯留などの所見は認められなかったこと、他にも全群で観察された盲腸の拡張が認められた以外に剖検所見は認められず、病理組織学的検査においても心臓における限局性の炎症性細胞湿潤、腎臓髄質における鉍質沈着等のラットで自然発症する変化が散見されたのみであり、死因となり得る異常所見は認められなかったと説明した。機構は、300及び1,000mg/kg/日群には同様の死亡例が認められなかったことから、当該死亡例については本成分に起因しないものと判断し、要請者の説明を了承した。

(3) 生殖発生毒性

① ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（経口投与、雌雄各100、300及び1,000mg/kg/日）が実施された結果、本成分の投与に起因すると考えられる所見は認められなかったことから、本成分の親動物における一般毒性学的無毒性量、親動物の生殖機能に対する無毒性量及び初期胚に対する無毒性量は、いずれも1,000mg/kg/日と判断されている。

② ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（経口投与、雌雄各100、300及び1,000mg/kg/日）が実施された結果、出生児（F₁）の100mg/kg/日群の雄1例に精巣及び精巣上体の小型化及び軟化が観察されたが、300及び1,000mg/kg/日群には認められなかったこと、同一系統のラットで自然発生的に発現する所見であることから、本成分に起因するものではないと判断されている。他にも毒性学的に意義のある所見は観察されていないことから、本成分の母動物に対する一般毒性学的無毒性量、母動物の生殖機能に対する無毒性量、胚及び出生児に対する無毒性量は、いずれも1,000mg/kg/日と判断されている。

③ ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（経口投与、雌雄各100、300及び1,000mg/kg/日）が実施された結果、母体の剖検所見に関して、300mg/kg/日群の1例の腎臓に薄茶色の変色巣、1,000mg/kg/日群の1例に卵巣及び子宮等の欠損等が観察されたが、発現例数が各1例であること、より投与期間の長い反復投与毒性試験、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において同様の所見が観察されていないことに加え、300mg/kg/日群の腎臓の変色巣については1,000mg/kg/日群で観察されていないこと、1,000mg/kg/日群で観察された卵巣及び子宮等の欠損に関しては、卵巣や子宮

の欠損はラットの先天性な病変としたいいくつかの文献があることから、先天性な病変であると推察し、いずれも本成分に起因するものではないと判断されている。着床後胎児死亡、着床数及び胎児数については、特段の所見は観察されなかった。胎児の体重については、300mg/kg/日群の雌に有意な高値が認められたが、1,000mg/kg/日群では媒体対照群との差がないことから、本成分の投与に起因しないと判断されている。骨格検査においては、本成分投与群に共通した異常として波状肋骨の異常が観察されたが、いずれの群も試験施設における背景値内であり、偶発的所見と判断されている。これらの結果から、本成分の無毒性量は、親動物の一般毒性学的指標及び生殖、次世代の形態形成、発育及び生存性に関して、いずれも1,000mg/kg/日と判断されている。

(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 3%液、10%液）が実施された結果、各群パッチ除去1時間後、24時間後、72時間後ともに皮膚反応は観察されなかった。

② 連続皮膚刺激性

モルモットを用いた2週間連続皮膚刺激性試験（本成分 3%液、10%液）が実施された結果、10%群では、4日目、8日目の全例、5日目の5例中4例、9～11日目及び15日目の5例中1例にわずかな又は明瞭な紅斑が認められた。5日目から12日目までは全例にわずかな落屑が認められ、15日目にも5例中1例で引き続き認められ、評価点は1.0、軽度刺激性と評価された。3%群では、4日目から11日目に、一過性のわずかな紅斑が1～3例、落屑が1～4例に認められ、評価点は0.3、軽度刺激性と評価された。

これらの結果から、本成分 3%を配合した場合の連続皮膚刺激性は弱いと判断されている。

③ 眼刺激性

ウサギ眼刺激性試験（本成分及び 3%液）が Draize 法に準じて実施された結果、本成分投与群では投与後1時間において結膜に明らかな発赤及びわずかな若しくは明らかな流出物が全例で認められた。投与後1日では結膜のわずかな若しくは明らかな発赤が全例で、わずかな浮腫及び明らかな流出物が3例中1例で認められたが、投与後3日以降の観察において異常所見は観察されなかった。3%群では、投与後1時間において結膜のわずかな発赤若しくはわずかな流出物が各1例で認められ、投与後4時間では1例にわずかな流出物が引き続き観察されたが、投与後1日以降はすべての観察時間において異常所見は観察されなかった。本成分の眼刺激性は眼刺激性指数 7.3、軽度刺激性、3%液は眼刺激性指数 1.3、無刺激性と評価された。

これらの結果から、本成分 3%を配合した場合の眼刺激性は極めて弱いと判断されている。

(5) 抗原性

モルモット感作性試験(感作誘導 3%液、感作誘発 3%及び 10%液)が Adjuvant and Patch Test 法に準じて実施された結果、いずれの群においても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

モルモット光毒性試験(本成分 3%液、10%液)が、Morikawa 法により実施された結果、いずれの群においても本成分の皮膚反応は認められず、光毒性はないと判断されている。

(7) 光感作性

モルモット光感作性試験(光感作誘導 3%液、光感作誘発 3%及び 10%液)が、Adjuvant-Strip 法により実施された結果、いずれの群においても本成分は陽性反応を示さず、光感作性はないと判断されている。

(8) 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が実施された結果、いずれの濃度においても代謝活性化の有無にかかわらず、媒体対照と比較して復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。また、染色体異常試験においては、予備試験である細胞増殖抑制試験で細胞増殖率がいずれの用量も 50%を上回り顕著な細胞毒性は認められなかった。この結果を基に用量設定を行った本試験では、いずれの濃度においても代謝活性化の有無にかかわらず、媒体対照と比較して染色体構造異常及び数的異常の増加を示さなかった。以上の結果から、本成分の遺伝毒性は陰性と判断されている。

(9) ヒトパッチ

① ヒトパッチ(本成分)

ヒトパッチ(本成分 3%、10%コハク酸ジエトキシエチル溶液、媒体対照、生理食塩液)において、年齢 19 歳から 69 歳までの健康成人 44 名(男女各 22 名)を対象に上腕屈側部に 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した結果、いずれの濃度においても皮膚反応は観察されなかった。

② ヒトパッチ(製剤)

①と同じ被験者に対し、同時に 3%配合乳液を用いて同様の方法により試験が行われた結果、いずれの濃度においても皮膚反応は観察されなかった。

(10) 吸収・分布・代謝・排泄

ヘアレスラットを用いた単回経皮投与による体内吸収試験(本成分の標識体 3%配合乳液 20mg を均一に塗布し伸縮性包帯で固定)が実施された結果、投与後 24 時間の経皮吸収率は投与量に対し 0.23%、投与量に対する回収率は 98.07%を示した。

(11) 安全係数

本成分の 3%配合製剤について、製剤の塗布量を 2mg/cm²、吸収率 0.23%とし、1日1回全身に塗布した場合の安全係数をラット経口反復投与毒性試験の無毒性量（雌雄各 1,000mg/kg/日）及び生殖発生毒性試験の各無毒性量（1,000mg/kg/日）に基づき、次の方法で安全係数が算出されている。

(安全係数の計算)

- 本成分の配合量 3%
- 一般的な総体表面積 18,000cm²
- 1日当りの吸収量（製剤2mg/cm²塗布の場合）
 $2\text{mg} \times 3\% \times 18000\text{cm}^2 \times 1\text{回} = 1,080\text{mg}$
- 体重 50 kg
- 1日当たりの全身曝露量
 $1080\text{mg} \times 0.23\% \div 50\text{kg} = 0.04968\text{ mg/kg/日}$
- 安全係数
反復投与毒性試験の無毒性量（雌雄各1,000mg/kg/日）に対し
雌雄各：1,000mg/kg/日 \div 0.04968 mg/kg/日 = 20,128倍
同様に、生殖発生毒性試験における各無毒性量（21,000mg/kg/日）に対し20,128倍

安全係数はいずれも高値であり、高い安全性を示しているものと考えられる。
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。

X 総合評価

以上の提出された資料からみて、機構は、本成分「2,4-ビス-[[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン」を紫外線吸収剤として、「化粧品 100 g 中の最大配合量として、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すものに 3.0g、粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないものに 3.0g。」で化粧品基準のポジティブリストに掲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。