

衛研発第2537号

平成16年3月5日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査結果を下記の通り報告する。

記

販売名	クレ・ド・ポー ボーテ セラムシネルジック（化粧水）、クレ・ド・ポー ー ボーテ エサンスシネルジック（乳液）
有効成分	トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩、パントテニールエチルエーテル
申請者	(株)資生堂
申請年月日	平成12年12月11日
申請区分	医薬部外品区分1
効能・効果	【クレ・ド・ポー ボーテ セラムシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える 【クレ・ド・ポー ボーテ エサンスシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える、 皮膚を保護する、皮膚の乾燥を防ぐ
用法・用量	適量を皮膚に塗擦する。
審査担当部	審査第3部

審査結果

販売名	クレ・ド・ポー ボーテ セラムシネルジック（化粧水）、クレ・ド・ポー ボーテ エサンスシネルジック（乳液）
申請者	(株)資生堂
申請年月日	平成12年12月11日
成分・分量	本品100g中 【クレ・ド・ポー ボーテ セラムシネルジック】 ・ トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩（新有効成分） ■ g ・ パントテニールエチルエーテル（既承認有効成分） ■ g 【クレ・ド・ポー ボーテ エサンスシネルジック】 ・ トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩（新有効成分） ■ g ・ パントテニールエチルエーテル（既承認有効成分） ■ g
用法・用量	適量を皮膚に塗擦する。
効能・効果	【クレ・ド・ポー ボーテ セラムシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える 【クレ・ド・ポー ボーテ エサンスシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える、 皮膚を保護する、皮膚の乾燥を防ぐ

審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は、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市販後調査を実施することが妥当と判断する。

審査報告

平成16年3月5日

1. 申請品目

調査品目（医薬部外品）

販売名	クレ・ド・ポー ポーテ セラムシネルジック（化粧水）、クレ・ド・ポー ー ポーテ エサンスシネルジック（乳液）
有効成分	トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩、パントテニールエチルエーテル
申請者	(株)資生堂
申請年月日	平成12年12月11日
申請区分	医薬部外品区分1
効能・効果	【クレ・ド・ポー ポーテ セラムシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える 【クレ・ド・ポー ポーテ エサンスシネルジック】 肌あれ、あれ性、あせも・しもやけ・ひび・あかぎれ・にきびを防ぐ、 かみそりまけを防ぐ、皮膚をすこやかに保つ、皮膚にうるおいを与える、 皮膚を保護する、皮膚の乾燥を防ぐ
用法・用量	適量を皮膚に塗擦する。
審査担当部	審査第3部

2. 審議経過

（本品目については、専門協議における議論を踏まえ、審査センターにおいて審査がなされている。）

3. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

本品は、新有効成分として「トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩」を配合する他、パントテニールエチルエーテルを有効成分として配合した化粧水及び乳液である。

本成分は、トラネキサム酸が界面活性剤による外的刺激によって惹起される肌荒れに対して優れた防止効果を有していたことと、近年、トラネキサム酸が角質バリアー機能の回復促進作用を有することが明らかにされたことから、トラネキサム酸の周辺化合物からスクリーニングを行った結果、得られた合成化合物である。

本成分の外国における使用実績はない。

専門協議の内容を踏まえ、以下の点について、説明を求めた。

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩が医薬品に相当する作用を示す可能性がないか説明を求めた。

申請者から、本成分の経皮適用による実使用条件下で医薬品に相当する作用が発現しないことを確認する試験として、抗炎症作用について「ラットを用いた血管透過性亢進抑制試験」、抗アレルギー作用について「ラットを用いた皮膚浮腫抑制試験」、抗潰瘍作用について「ラットを用いたエタノール胃損傷抑制試験」を行った。その結果、これらの作用についてトラネキサム酸は明らかな抑制あるいは抑制傾向を示した一方、本成分には抑制作用は認められなかったことから、本成分の実使用条件下では、医薬品に相当する作用は発現しないと考える。さらに、本成分の実使用時と医薬品としてのトラネキサム酸の使用時（静注）の全身暴露量を比較した。その結果、本成分配合製剤の実使用時の全身暴露量は、乳液と化粧水を両方使用した場合でも、トラネキサム酸静注時の約1/2500相当であった。また、本成分はフィブリンに対する抗線溶作用がトラネキサム酸の1/50であると報告されていることから、12万倍以上の効力差があると考えられる。さらに、本成分は代謝によりトラネキサム酸を生成しないことから、医薬品に相当する作用を発現することはないと考えられる、と回答された。

審査センターでは、上記の内容について了承した。

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

本成分の構造等を明確にするために、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXが行われ、その結果は本成分がトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩であることを支持するものであった。

また、組成を確認するために、XXXXXXXXXXによる確認、製造工程中に使用される溶媒について、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXの確認、さらにXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXの測定が行われ、本成分の組成が確認された。

専門協議の内容を踏まえ、以下の点について申請者に説明を求めた。

本成分の別紙規格について、HPLC法による純度試験の設定の必要性について説明を求めた。

申請者から、製法上残留の可能性のある中間体XXXXXXXXXX成分は、それぞれ洗浄工程及び精製工程から残存する可能性は低いと考えられる。念のためHPLC法による中間体残存の有無について測定したところ残存は10ppm以下でありほとんど残存していないことが確認されたことから、中間体XXXXXXXXXX成分について規格に設定する必要はなく、HPLC法による純度試験の設定は必要ないと考える、と回答された。

審査センターは製品の規格及び試験方法については、実測値からみて妥当なものと判断した。

また、その他記載の整備等がなされ、妥当なものと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の安定性について、苛酷試験（ \blacksquare °C及び \blacksquare °C \blacksquare カ月 \blacksquare , \blacksquare , \blacksquare , \blacksquare \blacksquare Mjoules/m²）、加速試験（40°C 75%RH 6カ月）、長期保存試験（25°C 36カ月）が実施された。いずれの試験でも、大きな変化は認められなかった。

これらの試験の結果から、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩は36カ月間安定であるとされた。

製品の安定性については、苛酷試験（ \blacksquare °C及び \blacksquare °C \blacksquare カ月、 \blacksquare \blacksquare Mjoules/m²）、加速試験（40°C 75%RH 6カ月）、長期保存試験（室温 36カ月）が実施された。加速試験において、定量値にわずかな減少が認められたこと以外に大きな変化は認められていない。

これらの試験の結果から、本製剤は通常の流通過程において36カ月安定であるとされた。

審査センターでは、製品の加速試験において、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩及びパントテニールエチルエーテルの定量値が減少している点について申請者に説明を求めた。

申請者から、 \blacksquare カ月時の測定値で測定開始時と比較して \blacksquare %程度の減少がみられ、この結果から3年間で \blacksquare %程度の減少が予測されるが、この減少は規格をはずれるほどではなく、安定性は問題ないと考えたとの回答を得た。

これらの結果から、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩及び製剤の安定性について、審査センターは妥当なものと判断した。

二. 安全性に関する資料

有効成分であるトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の安全性については単回投与毒性試験（経口）、反復投与毒性試験（経口）、生殖・発生毒性について受胎能、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、胚・胎児発生に関する試験、抗原性について接触感作性試験、遺伝毒性について復帰突然変異試験、染色体異常試験、局所刺激性について皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、ヒトパッチ試験、吸収・分布・代謝・排泄等について経皮吸収試験が実施されている。

ラットを用いた単回経口投与毒性試験において、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の概略の致死量は2000mg/kg以上と推定された。

ラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験（500、1000mg/kg 1日1回）が実施され、無毒性量は雌雄とも1000mg/kgであると推定された。

ラットを用いた経口投与による受胎能、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、本成分（500、1000mg/kg）を1日1回、雄では8週齢より交配前28日から交尾成立後6ないし12日、雌では10週齢より交配前14日から分娩後21日まで投与した。その結果、親動物の一般毒性学的指標について、脱毛、痂皮形成等がみられたが、雄は1例のみであり、雌は溶媒対照群にもみられ、哺育期間にしばしば観察される所見であることから、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩に起因する変化ではないと考えられた。他、投与の影響は認められなかった。親動物の生殖に関しては、1000mg/kg群に受胎率の低値傾向が認められたが、1000mg/kg群雌雄それぞれ1例に自然発生病変（1000mg/kg群雄：精子検査において精子が認められず、精巣及び精巣上部が萎縮した1例、1000mg/kg群雌：子宮頸部が嚢胞形成により拡張し、内腔を圧迫していたもの1例）がみられたためであり、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩投与による影響ではないと考えられた。母体の生殖機能、出生児の生存率及び発育に関して、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩投与の影響は認められなかった。

以上から、親動物における一般毒性学的無毒性量及び生殖並びに母体の生殖機能、次世代児の生存性及び発育に関する無毒性量は1000mg/kgと推定された。

ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験において、本成分（500、1000mg/kg）を1日1回、妊娠7日目から17日目まで投与した。その結果、親動物の一般毒性学的指標について、1000mg/kg群において妊娠7-8日の摂餌量が有意に低かったが、背景データの範囲内であること及び溶媒対照群の値が高かったためと考えられ、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩投与の影響ではないと考えられた。一般状態観察では脱毛が少数例に認められたが、溶媒対照群にもみられていること及び妊娠期間にしばしば観察される所見であることから、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の投与に起因した変化ではないと考えられた。他、投与による影響は認められなかった。親動物の生殖及び次世代の生存性に関して、投与による影響は認められなかった。次世代の形態形成に関しては、1000mg/kg群の1胎児で外脳、無眼及び口蓋裂、また同胎児の外表所見に一致して前頭骨、頭頂骨等の欠損及び鼻骨、上後頭骨、上顎骨、口蓋骨等の低形成が観察されたが、1例（0.4%）であること及びラットで外脳、無眼及び口蓋裂の自然発生が報告されていることから、投与とは無関係であると考えられた。次世代の発育に関しては、1000mg/kg群雌雄で生存胎児体重の低下が認められたが、背景データの範囲であること及び溶媒対照群の値が高いためと考えられ、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の投与に起因した変化ではないと考えられた。以上より、親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖、次世代の生存性、形態形成及び発育に関する無毒性量は1000mg/kgであると推定された。

モルモットを用いた接触感作性試験（Maximization Test法 一次感作：1%（皮内）、二次感作1%（48時間閉塞）、惹起：5、10、50%（開放塗布））について、本成分で陽性反応は認められず、接触感作性はないと判断された。

遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験（直接法及び代謝活性化法）の結果

は陰性であった。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）による染色体異常試験（直接法 24 時間処理・48 時間処理、代謝活性化法）の結果は陰性であった。

がん原性試験は実施していない。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験について、本成分 ■■■%及び ■■■%懸濁液を 24 時間閉塞貼付したときの皮膚一次刺激性指数は ■■■%、 ■■■%いずれも 0 で無刺激性と評価され、皮膚一次刺激性は認められていない。

モルモットを用いた連続皮膚刺激性試験について、本成分（■■■%、■■■%溶液）の 1 日 1 回、週 5 回、2 週間開放塗布では、評価点は ■■■%、 ■■■%いずれも 0 で無刺激性と評価され、連続皮膚刺激性は認められていない。

紫外可視吸収スペクトルの 200～400nm の範囲で極大吸収が認められなかったことから、光毒性試験及び光感作性試験は実施していない。

眼刺激性試験（無洗眼）において、本成分 ■■■%溶液及び原体の眼刺激性指数は、■■■%で 0 で無刺激性、原体で 10.7 で軽度刺激性と判定され、眼刺激性は軽微なものと判断された。

SIRC 細胞を用いた細胞毒性試験（眼刺激性試験の代替法）の結果、本成分の眼刺激性は軽微なものと判断された。

健康成人 46 名による閉塞貼付試験において、本成分（■■■%、■■■%溶液）では、24 時間後の判定で ■■■%の 1 例で弱陽性反応が認められたが、48 時間後の判定では陰性であり、本被験者は溶媒対照及び陰性対照（生理食塩水）でも陽性を示していたことから、本成分による影響ではないと考えられた。以上から、本成分のヒト皮膚に対する刺激性は軽微であり、注射用水、生理食塩水と同程度であると判断された。

申請製品の安全性について、乳液、化粧水それぞれについて、接触感作性試験、皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、ヒトパッチ試験が実施された。

モルモットを用いた接触感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法）について、本申請製品（乳液）の未希釈物で陽性反応は認められず、接触感作性はないと判断された。

モルモットを用いた接触感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法）について、本申請製品（化粧水）の未希釈物で陽性反応は認められず、接触感作性はないと判断された。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験について、本申請製品（乳液）を 24 時間閉塞貼付したときの皮膚一次刺激性指数は 0.3 で軽度刺激性と判定され、皮膚一次刺激性は軽微なものと判断された。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験について、本申請製品（化粧水）の未希釈物を 24 時間閉塞貼付したときの皮膚一次刺激性指数は 0 で無刺激性と判定され、皮膚一次刺激性は認められていない。

モルモットを用いた連続皮膚刺激性試験について、本申請製品（乳液）の未希釈物の 1 日 1 回、週 5 回、2 週間開放塗布では、評価点は 1.4 で軽度刺激性と判定され、連続皮膚刺

激性は軽微なものと判断された。

モルモットを用いた連続皮膚刺激性試験について、本申請製品（化粧水）の未希釈物の1日1回、週5回、2週間開放塗布では、評価点は0.9で軽度刺激性と判定され、連続皮膚刺激性は軽微なものと判断された。

眼刺激性試験（無洗眼）において、本申請製品（乳液）の未希釈物の眼刺激性指数は3.3で無刺激性と判定され、眼刺激性は軽微なものと判断された。

眼刺激性試験（無洗眼）において、本申請製品（化粧水）の未希釈物の眼刺激性指数は0で無刺激性と評価され、眼刺激性は認められていない。

健康成人46名による閉塞貼付試験において、本申請製品（乳液）の未希釈物では、陽性反応は認められていない。

健康成人46名による閉塞貼付試験において、本申請製品（化粧水）の未希釈物では、陽性反応は認められていない。

吸収・分布・排泄等については、製品（乳液及び化粧水）の経皮動態試験が実施された。

ラットを用いた経皮試験において、 ^{14}C -トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合乳液及び化粧水を塗布した。その結果、投与後24時間における経皮吸収率は乳液で2.5%、化粧水で2.2%と判断された。また、排泄については尿中排泄量の総排泄量（呼気排泄量+尿中排泄量+糞中排泄量）に対する割合が100%であったことから、主要な排泄経路は尿中であると考えられた。

専門協議の内容を踏まえ、小核試験及びがん原性試験を実施していない理由について説明を求めた。

申請者から、「微生物を用いる遺伝子突然変異誘発試験」及び「哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験」で遺伝子突然変異や染色体異常誘発性が認められなかったこと、類似化合物であるトラネキサム酸の遺伝毒性が陰性であることが確認されていること、及び全身暴露量が極めて低いことから、遺伝毒性及び発がん性に関する安全性の問題はないと判断し、試験を省略したとの回答を得た。

トラネキサム酸との併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者から、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩とトラネキサム酸を併用した場合の線溶系への作用の確認のため、「フィブリン溶解抑制に関する試験」を実施した結果、併用による増強はみられなかった。また、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の全身暴露量は、経口投与により抗線溶作用を発現するトラネキサム酸の暴露量の約1/10000と極めて小さいこと、さらに、毒性試験結果及びヒト連用試験結果からトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩及びトラネキサム酸の毒性が低いと考えられることから、トラネキサム酸との併用時の安全性の問題は少ないと判断したとの回答を得た。

審査センターでは、上記の内容について了承した。

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

(ア) 角層のバリアー機能（表皮蒸散水分量（TEWL））に対するトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の作用に関する検討

モルモットを用いたTEWLに関する試験を行った。その結果、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩は人工的な処理により増加したTEWLが処理前の値へ回復することを有意に促進し、その作用はトラネキサム酸と同等またはそれ以上である可能性が示唆された。

(イ) 人工肌荒れの皮膚外観の変化に対するトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の作用とトラネキサム酸との作用比較

モルモットを用いた人工肌荒れの皮膚外観の変化に関する試験を行った。判定は、皮膚変化（紅斑、落屑及び乾燥）を指標として、それぞれ「認めない」から「著明」までの4段階で評点をつけ、3種の指標の合計点を「肌あれスコア」として有効性の評価を行った。その結果、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩とトラネキサム酸はいずれもモルモット人工肌荒れの皮膚外観の変化を濃度依存的に抑制し、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の効果のポテンシャルはトラネキサム酸よりも優れていると考えられた。

(ウ) トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の作用機序に関する検討

角層バリアー機能破壊後に発現するプラスミノゲンアクチベーター様プロテアーゼ活性に対するトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の影響に関する試験を行った。その結果、一時的なバリアー機能の破壊により表皮内にプラスミノゲンアクチベーター様のプロテアーゼ活性が発現し、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩塗布部位ではこの活性発現が抑制されることが示された。

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の角層存在下におけるプラスミノゲンアクチベーター／プラスミン系に対する作用について、角層ホモジネートと前駆体型ウロキナーゼ及びプラスミノゲンをを用いた試験を行った。その結果、角層ホモジネートを含む系においては、前駆体型ウロキナーゼとプラスミノゲンの活性化によるプラスミン量がトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の添加により濃度依存的に低下し、その作用はトラネキサム酸を上回り有意差が認められた。

以上より、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の作用機序は前駆体型ウロキナーゼとプラスミノゲンの活性化阻害により、肌荒れの発生過程に関与するプラスミンの発生を抑制するものと考えられた。

(2) トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のヒトにおける有効性

(ア) トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の配合量に関する検討

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の配合量設定試験が実施された。健康成人男性による試験において、SDS処理し人工的に肌荒れを誘発した皮膚に、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩を■、■、■%配合した化粧水、対照として既承認有効成分のトラネキサム酸■%配合化粧水、無配合化粧水を1日2回、4日間塗布し、TEWLを測定した。TEWLについては、5日目（試験終了日）の値から試験開始日の値を差し引いた値を、 Δ TEWLとした。乳液においても、同様の方法で、■%配合した乳液、トラネキサム酸■%配合乳液、無配合乳液で実施した。その結果、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩を■及び■%配合した化粧水は、■%トラネキサム酸化粧水よりTEWLの変化に対して有意に優れた有効性を示した。また、■%配合した乳液は、■%トラネキサム酸乳液より有意に優れた有効性を示した。

以上より、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合量は化粧水、乳液とも■%に設定した。

(イ) トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のヒトにおける使用試験

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩の肌荒れに対する防止効果を確認するために、■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水の冬季肌荒れを対象として試験が実施された。なお、本申請においては化粧水剤型と乳液剤型が対象であるが、前述の配合量設定試験において、いずれも■%配合剤型に有効性を認めたことから、ヒトの使用試験は化粧水を代表として同剤型のみで実施している。

健康成人44名により「皮膚表面状態の観察（レプリカ）」、「バリアー機能（TEWL）」及び「角層水分量」を指標に二重遮蔽対比較法で実施された試験において、■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水と無配合化粧水を顔面左右頬部にそれぞれ1日2回、4週間塗布した。有効性の判定は、皮膚表面状態の観察については、①3名の判定者が顔面左右頬部における皮膚表面状態の程度を判定し、評点をつける、②3人のつけた評点の合計点を13段階にランクづける、③2週間後、4週間後と試験開始日のランクの差を改善度として評価する、という方法で行った。バリアー機能の測定については、TEWLを測定し、2週間後、4週間後と試験開始日のTEWLの値の差を Δ TEWLとした。角層水分量については、左右頬部の角層水分量をそれぞれ5回ずつ測定し、最大値と最小値を除く3回の平均値を各部位のconductance値とし、2週間後、4週間後と試験開始日のconductance値の差を Δ conductanceとした。その結果、皮膚表面状態改善度については、2週間後では■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水と

無配合化粧水の改善度に差は見られなかったが、4週間後では■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水が無配合化粧水に比べ有意に優れていた。TEWLについては、 Δ TEWLは、2週間後、4週間後とも、■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水が無配合化粧水に比べ有意に低値であり、皮膚バリアー機能の有意な改善効果が認められた。角層水分量については、 Δ conductanceは、2週間後、4週間後とも、■%トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩配合化粧水が無配合化粧水に比べ有意に上回り、有意な改善効果が認められた。なお、皮膚所見及び自覚症状についての異常等の有害事象は認められなかった。

審査センターは、申請者に以下の点について説明するよう求めた。

皮膚表面状態の判定基準の妥当性について説明するよう求めた。

申請者から、判定は評点1, 4, 7, 10, 13の基準写真を使用し、3名の評価者が独立に評価したことから妥当に判定できると考えている。同一レプリカに対する3名の評価者の判定のばらつきに関して、3名の評点の最大値と最小値の差の解析を行った結果、評点差2点以内が97%以上であったことから、妥当に評価されたと考える、と回答された。

本成分の活性本体は何であるか、説明するよう求めた。

申請者から、追加試験として、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のモルモット皮膚ホモジネート中での代謝試験を実施し、その結果、トラネキサム酸への転換率は0.01%以下でありほとんど代謝されていないことが示された。また、追加試験として、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のラットを用いた単回経口投与による尿及び糞中代謝物測定試験を実施し、その結果、尿中及び糞中からトラネキサム酸は検出されなかった。このほか、効果発現の速度の差等から、活性本体はトラネキサム酸ではなく、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩であると回答された。

ヒトにおける使用成績試験を化粧水のみで実施したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者から、作用部位が角層あるいは表皮上層であると考えられること、及び経皮吸収率が乳液・化粧水で2.5%、2.2%とほとんど差がないことから、両者の代表として化粧水のみで実施することは妥当と考えると回答された。

専門協議の内容を踏まえ、申請者に以下の点について説明するよう求めた。

ヒト使用成績試験で用いている「皮膚外観変化の測定」、「TEWLの測定」、「角層水分量の測定」の3種の評価方法が肌荒れの評価方法として妥当であるか説明するよう求めた。

申請者から、3種の評価方法は、肌荒れの評価方法の中で代表的なものであり、汎用

されていること、また、被験者に対して負担がかからないことから選択したものであり、肌荒れの評価方法として妥当であると考えたと回答された。

本成分の作用機序について、トラネキサム酸との類似性の観点からどのように考えるか説明を求めた。

申請者から、有効性に関する基礎試験の結果から、本成分は表皮において、トラネキサム酸とほぼ類似の作用様式で、肌荒れの発生過程に関与するプラスミンの発生を抑制すると考えられると回答された。

ヒト使用成績試験でトラネキサム酸塗布群を入れなかった理由について説明を求めた。

申請者から、ヒトでの使用におけるトラネキサム酸との比較については、配合量設定に関する試験としてヒト前腕内側部の人工肌荒れに対する試験を実施し、トラネキサム酸と同等以上の効果ができる用量を配合量として設定していること、また、基礎試験において、本成分はトラネキサム酸と同等以上の作用を有することが示唆されていたことから、ヒト使用成績試験ではトラネキサム酸塗布群を入れていないと回答された。

審査センターでは、上記の内容について了承した。

(3) 総括

(1)、(2) の試験成績等をもとに、効能又は効果、用法及び用量が設定されており、申請製品は通常の使用では適切なものと判断した。

4. 結論

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について本品目を承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は、化粧品・医薬部外品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、承認後、少なくとも 2 年間の安全性に関する市販後調査を実施することが適当と判断する。