

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 目次

1 起原又は発見の経緯、特性及び他の医薬部外品との比較検討	4
2 外国における使用状況	7
3 薬事・食品衛生審議会 化粧品・医薬部外品部会後	7

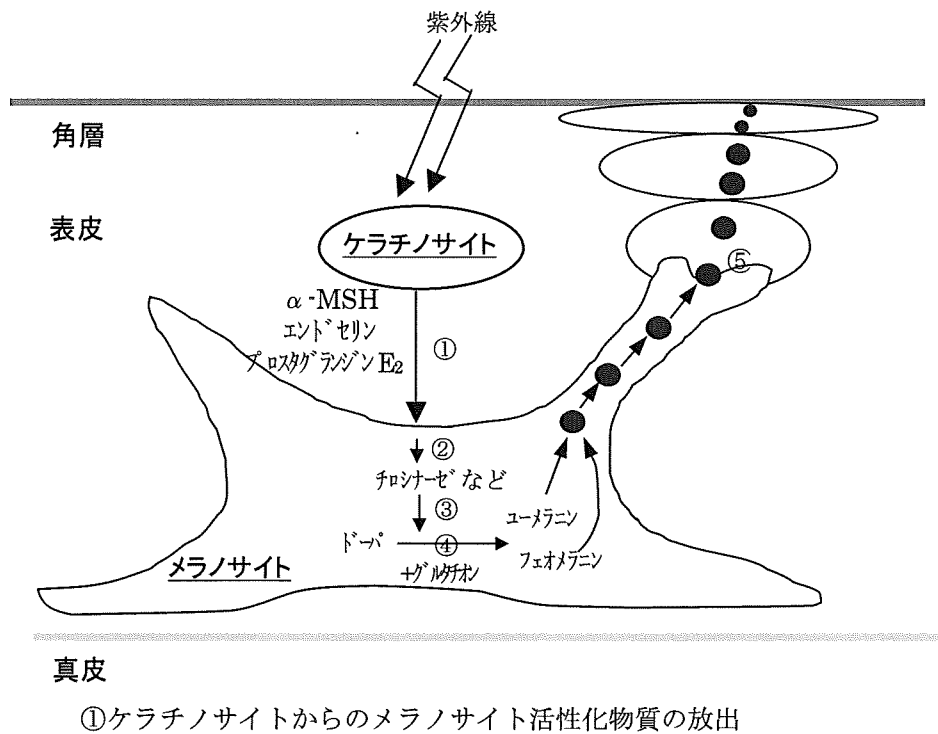
1 起原又は発見の経緯、特性及び他の医薬部外品との比較検討

本剤は効能効果を「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。肌を整える。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。」で申請したが、このうち新有効成分トラネキサム酸セチル塩酸塩に基づくものは「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。」であり、他の効能効果は、薬用化粧品に併せ持つことが認められている化粧品の効能効果であり添加物の作用に基づくものである。

したがって、本剤の新有効成分であるトラネキサム酸セチル塩酸塩の有効性については、「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。」効能に特定して開発を行った。

1-1 メラニン生成抑制に関する現状

メラニン生成が亢進した結果生じる局所的な色素沈着が、しみ、そばかすである。しみ、そばかすは、美容上大きな問題であることから、メラニンの生成（色素沈着）を抑制する有効成分に対するニーズは高い。メラニンの生成を抑える手法の主なものとして、メラノサイト内の酵素“チロシナーゼ”の抑制作用があり、この活性抑制に着目して有効成分の開発が進められてきた。さらに、近年はメラニン産生抑制に関する研究が深まり、チロシンからメラニンが合成されるまでの複雑な経路および要因のそれぞれについて阻害することにより、メラニン生成を抑制する活性成分の研究がされている。例えば、①ケラチノサイトからメラノサイト活性化物質（サイトカイン、ケミカルメディエーター）の産生の抑制、②メラノサイト活性化物質によるメラノサイトの活性化の阻止、③チロシナーゼに対する阻害等である。（図1）



- ②メラノサイト活性化物質によるメラノサイトの活性化
- ③メラニン生成酵素(チロシナーゼなど)の生成
- ④メラニンの合成
- ⑤メラノソーム (メラニン顆粒) のケラチノサイトへの移行

図 1 色素沈着の機構¹

1-2 メラニン生成抑制作用を持つ有効成分の使用状況

メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐために、様々な有効成分が認可され、販売されている。これらの有効成分には以下のような作用機構がある (表 1)。これら有効成分の中で、コウジ酸は平成 15 年に発ガン性を疑われるなどの経緯があり、その後、平成 17 年に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知で、適正に使用される場合にあっては、安全性に特段の懸念はないものと考えられると示された。しかし、今後のメラニン生成抑制剤の開発においては安全性の高い成分の開発が望まれている。

表 1 メラニン生成抑制作用を持つ有効成分とその作用機構

有効成分	販売名または商品名	製造販売業者	作用点 (図 1 参照)	作用機構
アスコルビン酸誘導体	ブラン エサンシエル セラム	シャネル株式会社	③ ④	<ul style="list-style-type: none"> ・チロシナーゼ活性の阻害 ・ドーパキノンの還元効果 ・メラニンの還元効果
アルブチン	資生堂 ホワイトス W EX	株式会社資生堂	③ ④ ⑤	<ul style="list-style-type: none"> ・チロシナーゼ活性の阻害 ・チロシナーゼ関連タンパク-1 活性抑制 ・紫外線によるメラノサイトの樹状突起の形成や伸長抑制
コウジ酸	デルメッド ホワイトニング クリーム I	三省製薬株式会社	③ ④	<ul style="list-style-type: none"> ・チロシナーゼに対する阻害 (Cu へのキレート作用) ・5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸、5,6-ジヒドロキシインドールの重合抑制
エラグ酸	植物物語 薬用ホワイトニング	ライオン株式会社	③	<ul style="list-style-type: none"> ・チロシナーゼに対する阻害 (Cu へのキレート作用)
ルシノール	ホワイト ショット W	株式会社ポーラ化粧品本舗	③	<ul style="list-style-type: none"> ・チロシナーゼ活性の阻害 ・チロシナーゼ関連タンパク-1 活性抑制
カモミラ ET	アルブラン 薬用ホワイトニングマスク a	花王株式会社	②	<ul style="list-style-type: none"> ・エンドセリン-1 受容体への結合阻害 ・イノシトール 3 リン酸の生成経路の阻害

¹ 前田憲寿ら、皮膚のメカニズムの解明と計測・評価法、p321~331、技術情報協会 (1991)

リノール酸	エクイタンス ホワイトロジエッセンス	サンスター株式会社	③	・チロシナーゼの分解促進
トラネキサム酸	クレ・ド・ポー ボーテ セラムブランエクストラ (V)	株式会社資生堂	① ③	・チロシナーゼ活性の阻害 ・プロスタグランジンE ₂ の産生阻害
トラネキサム酸セチル塩酸塩(申請中)	クリーム TX	シャネル株式会社	①	・メラノサイト活性化因子(プロスタグランジンE ₂)の産生阻害

1-3 トラネキサム酸セチル塩酸塩の起原又は発見の経緯

トラネキサム酸は、歯ぐきからの出血を予防する効果があるとして、昭和 57 年にライオン株式会社より薬用はみがきが発売され、口腔粘膜に使用されてきた。平成 7 年には株式会社資生堂が「肌あれ、あれ性。」の効能・効果で医薬部外品（薬用化粧品）の有効成分として承認を取得した。さらに平成 14 年に株式会社資生堂は「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。」の効能・効果で承認を取得した。その作用はプロスタグランジンE₂の生成抑制およびチロシナーゼ活性阻害によるメラニン生成抑制作用によるものと考えられている。トラネキサム酸は、抗プラスミン剤として止血や抗炎症に適応され、最近では皮膚科領域においては、OTC 薬として経口摂取による肝斑の治療目的で承認されている。

また、トラネキサム酸の誘導体であるトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩は、前駆体型ウロキナーゼとプラスミノーゲンの活性化阻害により、肌あ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して「肌あれ、あれ性。」の効能・効果で、平成 16 年に株式会社資生堂が医薬部外品（薬用化粧品）の有効成分として承認を取得している。

本成分の開発企業である [] は、既に承認されているトラネキサム酸の効能・効果の中から特にメラニン生成抑制作用に着目し、その誘導体の中から、経皮適用で効果を示す成分の研究開発をすすめた。

いくつかのトラネキサム酸誘導体の中から、トラネキサム酸のセチルエステルで両親媒性であるトラネキサム酸セチル塩酸塩を特定し、その効能・効果を裏付ける基礎試験、およびヒトを対象としたメラニン生成抑制効果試験を行い以下のことを確認した。

1. 紫外線照射表皮細胞からのプロスタグランジンE₂の産生を抑え、色素細胞の増殖を抑制する。
2. 紫外線照射後の色素沈着を抑制する。(トラネキサム酸セチル塩酸塩 [] %配合製剤をヒトを対象に臨床実験を実施)

本成分のメラニン生成抑制効果は、既承認成分と同等であった。

また、トラネキサム酸セチル塩酸塩の安定性について試験を行い、実際の流通期間、流通条件に十分対応する品質安定性を有することが確認された。

前述したように、トラネキサム酸は種々の安全性試験が行われ口腔粘膜や皮膚における安全性が確保された上で、医薬部外品有効成分として承認されている。また、セチルアル

コールはセタノールとして医薬部外品原料規格、日本薬局方に収載されており、長年におたり汎用されている。したがってトラネキサム酸セチル塩酸塩は安全であると考え開発に着手、安全性の評価を行い安全を確認した。

以上の結果から、トラネキサム酸セチル塩酸塩は、既に医薬部外品の有効成分として承認されているアスコルビン酸誘導体と同等に「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。」効能・効果を有し、かつ安定性に優れ、安全性が高いこと見出した。

2 外国における使用状況

トラネキサム酸セチル塩酸塩は、XXXXXXXXXXで開発された成分であり、未だ外国において販売されていない。米国のCTFAが2006年に発行した国際化粧品成分表示名称事典 第11版 (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook: ICID) に収載されていないことから、外国における化粧品用途での使用実績はないものと推測する。

3 薬事・食品衛生審議会 化粧品・医薬部外品部会後

平成20年11月5日に開催された薬事・食品衛生審議会化粧品医薬部外品部会において、本剤の有効成分であるトラネキサム酸セチル塩酸塩の作用が、加水分解されたトラネキサム酸によるものであることの裏付けが十分ではないと判断されたため、(1) 表皮下層でトラネキサム酸に分解されることを証明する、(2) トラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用評価試験を実施し、トラネキサム酸セチル塩酸塩が同等程度の作用を示すことを証明する、以上2点のいずれかにより、資料を追加し説明すべきであるとの指摘を受けた。

この指摘を踏まえ、トラネキサム酸セチル塩酸塩の豚肝臓由来エステラーゼによる加水分解を確認する試験、ヒト由来表皮細胞内におけるトラネキサム酸の産生を確認する試験及びトラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用を比較した試験を実施した。

その結果、トラネキサム酸セチル塩酸塩はエステラーゼの基質となりトラネキサム酸が産生されること、表皮細胞に取り込まれたトラネキサム酸セチル塩酸塩から速やかにトラネキサム酸が産生することが明らかになった。さらに、トラネキサム酸セチル塩酸塩とトラネキサム酸の色素沈着抑制効果の同等性が確認された。

以上のことから、トラネキサム酸セチル塩酸塩は表皮においてエステラーゼにより加水分解されトラネキサム酸が産生し、色素沈着抑制効果を発揮するものと考えられる。