

審査報告書

平成 19 年 3 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販売名〕	トランシーノ
〔一般名〕	トラネキサム酸、アスコルビン酸、L-システイン、 パントテン酸カルシウム、塩酸ピリドキシン
〔申請者〕	ダイト株式会社
〔申請年月日〕	平成 16 年 8 月 31 日
〔申請区分〕	一般用医薬品 区分 (3) 新効能医薬品
〔特記事項〕	特になし
〔審査担当部〕	一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 3 月 7 日作成

〔販売名〕	トランシーノ	
〔申請者〕	ダイト株式会社	
〔申請年月日〕	平成 16 年 8 月 31 日	
〔成分・分量〕	1 日量 6 錠中	
	トラネキサム酸	750 mg
	アスコルビン酸	300 mg
	L-システイン	240 mg
	パントテン酸カルシウム	24 mg
	塩酸ピリドキシン	6 mg

〔審査結果〕

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬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、本申請は新効能医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

〔効能・効果〕 しみ（肝斑<sup>かんぱん</sup>に限る）

〔用法・用量〕 成人（15 才以上）1 回 2 錠、1 日 3 回（食後）服用する。

## 審査報告

平成 19 年 3 月 7 日

### 1. 品目の概要

〔販売名〕	トランシーノ	
〔申請者〕	ダイト株式会社	
〔申請年月日〕	平成 16 年 8 月 31 日	
〔成分・分量〕	1 日量 6 錠中	
	トラネキサム酸	750 mg
	アスコルビン酸	300 mg
	L-システイン	240 mg
	パントテン酸カルシウム	24 mg
	塩酸ピリドキシン	6 mg

〔申請時の効能・効果〕 しみ（肝斑、日光性黒子）、日やけによる色素沈着

〔申請時の用法・用量〕 成人（15 才以上）1 回 2 錠、1 日 3 回（食後）服用する。

### 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審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論等を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。

#### 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

本剤は、抗炎症作用、抗アレルギー作用、止血作用などが医療用医薬品及び一般用医薬品として利用されているトラネキサム酸を「次の諸症状の緩和：しみ、そばかす、日やけ・かぶれによる色素沈着」等の効能・効果を有する一般用医薬品のビタミン C 主薬製剤（システィナ C）の処方に配合し、「しみ」の症状の緩和に用いることを意図した処方であり、しみの症状の緩和は医療用トラネキサム酸製剤の効能・効果には含まれない新効能である。

トラネキサム酸は、医療用製剤を適応疾患に用いていた際に偶然併発していた肝斑（しみの一種）が消退したとの報告がなされたことなどをきっかけに、色素沈着症の一種である肝斑に適用外処方されるようになっており、肝斑に対する内服療法の処方例として今日の治療指針（2007 年版）にも掲載されている。申請者と共同開発会社の第一製薬株式会社（現 第一三共ヘルスケア株式会社）は、トラネキサム酸が皮膚科で肝斑の治療に用いられていることに着目し、しみの改善薬としての開発を行った。

開発の意図につき、申請者は次のように説明している。しみは、一般的に病気という認識がなされていないため、しみを気にしている人の大半は医療機関で受診するより薬局、薬店などにおいて美白剤や美白化粧品を購入、使用していると思われる。また、一般用医

薬品では、しみ、そばかすなどの緩和作用を有するビタミン C 主薬製剤が販売されているが、しみに対してより高い効果を持つ治療薬が望まれている。そこで、ビタミン C 主薬製剤であるシスティナ C の処方にてトラネキサム酸を追加配合したところ、肝斑などのしみに優れた効果が得られる可能性があると思われたことから、開発に着手した。

トラネキサム酸は、国外では止血剤として 60 カ国以上で用いられているが、肝斑による色素沈着の緩和の目的では用いられていない。

また、一般用医薬品として、肝斑を含むしみに対する症状の緩和を効能・効果とするものには、ビタミン C 主薬製剤がある。また、医療用医薬品としては、ビタミン C (アスコルビン酸) 内服剤、グルタチオン注射剤に肝斑に関する効能・効果が認められている。

#### ロ 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本申請にあたっては、3 ロットを用いた実測値及び安定性試験の結果から、規格及び試験方法を設定している。

機構は、製剤均一性試験として質量偏差試験を設定する妥当性について説明を求めた。申請者は、有効成分の中で製剤との質量比が 25% に達しない、あるいは 1 錠含量が 25mg に達しないアスコルビン酸、L-システイン、パントテン酸カルシウム及び塩酸ピリドキシンについては、安定性評価に用いた 3 ロットにより、製剤均一性試験法（第 15 改正日本薬局方）による含量均一性試験と質量偏差試験をそれぞれ実施し、各有効成分濃度の相対標準偏差と両試験結果の相関性を調査したところ、相対標準偏差は 2% 以内であり、両試験の対比でもおおむね近似した値が得られ、相関性検定でも有意水準 1% で正の相関がみられたことから、本剤の製剤均一性試験として質量偏差試験の適用は可能と回答した。機構はこの回答を了承した。

また、実測値に基づいた含量規格値の再検討を求めたところ、規格値が改められた。

以上の結果、設定された規格及び試験方法は妥当であると判断した。

#### ハ 安定性に関する資料

本剤の安定性については、3 ロットを用いた 6 カ月の加速試験結果が提出されている。加速試験結果を踏まえ、本剤は、市販予定の包装形態（ガラス瓶包装）において、室温で 3 年間安定であるとしている。

以上の結果、本剤は通常の保存条件下では 3 年間安定であると判断した。

#### 二. 毒性に関する資料

本項については、ラット、イヌを用いた経口投与による単回投与毒性試験、ラット、イヌを用いた 13 週経口投与による反復投与毒性試験が実施されている。

ラット経口単回投与毒性試験（500、1,000、2,000mg/kg、雌雄各 5 例）における概略の

致死量は雌雄ともに 2,000mg/kg 超であった。

イヌ経口単回投与毒性試験（300、1,000mg/kg、雄各 2 例）では、いずれの投与群でも嘔吐がみられたが、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液化学検査では、投与に関連した変化はみられず、概略の致死量は雄で 1,000mg/kg 超であった。

ラット 13 週間経口反復投与毒性試験（100、400、1,600mg/kg/日、雌雄各 10 例、対照群には注射用水を投与）では、400mg/kg/日以上以上の雄で尿 pH の低下、血清グルコースの減少、前立腺重量の減少が、雌で腎臓重量の増加、子宮重量の減少、病理組織学的検査では雌の腎臓で近位尿細管上皮の腫脹と尿細管拡張、子宮の萎縮がみられた。また、1,600mg/kg/日群では、雄において軟便（8 週以後）、体重の軽度増加、摂餌量増加、尿 Na、K、Cl の減少、尿蛋白、ケトン体の増加、赤血球減少、APTT 短縮、フィブリノーゲン量増加、肝重量増加、精嚢重量減少、盲腸の拡張、雌で尿のシュウ酸カルシウム沈殿物、尿 pH 低下、尿蛋白、ケトン体の増加、肝臓重量増加、卵巣重量減少がみられた。400mg/kg/日投与群の雄のグルコース減少及び同投与量群の雌の腎臓と子宮における病理組織学的変化から、無毒性量は雌雄とも 100mg/kg/日とされている。

機構は、当該試験の 400mg/kg/日以上以上の投与群で子宮萎縮等の生殖器系への影響が認められており、ヒトで月経血量の減量が報告されているなど生殖器系への影響が示唆されていることから、雌性生殖器に何らかの影響を与えている可能性が高いため、ヒトへの長期投与時にラットでみられたような器質的な変化が生じる可能性について考察を求めた。

申請者は、これに対し、子宮の重量変化は明らかであるが、萎縮は軽度かつ少数例にのみ認められること、主成分トラネキサム酸のラット経口 6 カ月反復投与毒性試験（投与量：750、1,500、3,000、4,000mg/kg/日）では、高用量でも卵巣重量に変化はなく、卵巣と子宮の肉眼及び組織学的所見に異常は認められなかったこと、トラネキサム酸のラット混餌 19 カ月投与発癌性試験では卵巣に腫瘍ないし増殖性病変はみられなかったこと、トラネキサム酸のラット受胎能試験で生殖能への影響はみられなかったことなどから、本剤を長期投与した場合もヒトで子宮及び卵巣への変化が発現する可能性は低いと考えると回答した。機構はこの回答を了承した。

イヌ 13 週間経口反復投与毒性試験（33.3、100、300mg/kg/日、雌雄各 3 例、対照群にはゼラチンカプセルのみを投与）では、嘔吐は対照群を含む全ての投与群の雌雄で観察された。しかし、体重、摂餌量等に変化がみられなかったことなどから、毒性学的に問題ないと判断されている。また、その他摂水量、眼科的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、骨髄検査、血液化学検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的検査では、投薬に起因する変化は認められていない。以上より、無毒性量は雌雄とも 300mg/kg/日とされている。

以上を踏まえ、毒性に関しては特に問題ないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、褐色モルモットを用いた紫外線誘発による色素沈着に対する抑制効果に関し、①トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験、②トラネキサム酸の L-システイン、アスコルビン酸、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウムに対する併用効果の確認試験、の 2 試験が実施されている。

トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験は、トラネキサム酸 375、750、1500mg/kg/日（対照群は注射用水、各群 8 例）の 28 日間投与により行われている。初回投与から 7 日後では、色彩色差計により測定した紫外線照射部位の初回投与前明度との明度差は、対照群と差はなかった。14 日後では、375mg/kg/日投与群のみ有意に明度の低下が抑制されたが、他の群は対照群と差がなかった。28 日後では、いずれの投与群においても対照群より明度差は小さく、色素沈着が抑制されていることが示唆された。

トラネキサム酸の L-システイン、アスコルビン酸、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウムに対する併用効果の確認試験は、本剤の処方（L-システイン 240mg/kg/日、アスコルビン酸 300mg/kg/日、塩酸ピリドキシン 6mg/kg/日、パントテン酸カルシウム 24mg/kg/日、トラネキサム酸 750mg/kg/日）と本剤の処方からトラネキサム酸を除いた処方の 57 日間経口投与により実施されている。初回投与から 7、14、28、43、57 日後に色彩色差計を用いて紫外線照射部位の明度の初回投与前明度との差を測定した結果では、7、14、28 日後には対照群との間に差はみられず、43 日、57 日後において有意に明度の低下の抑制がみられている。

機構は、本剤に配合されたトラネキサム酸の肝斑における効果に関し、作用機序の説明を求めた。申請者は、肝斑の発症メカニズムは十分解明されていないが、肝斑を含むしみの発生にはプラスミンも何らかの関与をしている可能性があり、トラネキサム酸の抗プラスミン作用が効果に関係しているのではないかと推測している。このメカニズムの解明にあたり、まずトラネキサム酸のメラニン産生抑制作用を実証するために、①マウス B16 メラノーマ細胞を用いた直接的なメラニン産出抑制作用、②正常ヒトメラノサイトを用いたチロシナーゼ活性阻害作用、③正常ヒトメラノサイトを用いたチロシナーゼ生合成阻害作用、④UVB 照射正常ヒトケラチノサイト由来のメラノサイト増殖因子に対する阻害作用の 4 項目について検討したところ、①～③の作用は認められず、④において 100～400  $\mu$ M の濃度範囲のトラネキサム酸処理によりメラノサイトの増殖が抑制されたことから、トラネキサム酸は UVB 照射ケラチノサイト培養上清に含まれると考えられる何らかのメラノサイト増殖因子を阻害していることが示唆されると回答した。

機構は、上記回答に対し、メラノサイトの合成阻害によりメラニン合成（メラニン量）が抑制されるかなどは明らかではないため、上記試験においてトラネキサム酸によりメラニンの合成が抑制されるのか等について説明を求めた。申請者は、現在用いている試験系ではメラニン量が少なく、測定が困難であるとし、作用メカニズムを更に詳細に解明する

ため、まずプラスミンによりメラノサイト活性が上昇することを実証すべく試験条件を含め検討中であり、今後もこれを継続すると回答した。

機構は以上の回答も踏まえ、今後作用機序の更なる解明が必要であるが、本剤の色素沈着に対する抑制作用が示唆されると判断した。

#### ト．臨床試験に関する資料

今回の申請に際して、システィナ C を対照薬とした肝斑患者に対する無作為化比較試験（非盲検）と、色素沈着症患者（肝斑、老人性色素斑、炎症後色素沈着）を対象とした一般臨床試験が実施されている。

なお、トラネキサム酸の肝斑に対する治療効果については、いくつかの症例報告があるが、二條（1979）\*1)、御子柴（1985）\*2)、東（1988）\*3)の報告では、トラネキサム酸の1日量は750～1,500 mg、4週間～5カ月投与が行われている。また、東の報告では、効果発現までの期間は750 mg投与で6週間、1,500 mg投与で4週間とされている。申請者はこれらの使用成績から肝斑へのトラネキサム酸の改善効果は1日量750～1500 mgで認められると予想し、1,500 mgでは、より短期間で効果が得られると推測したが、一般の使用者が自ら購入して使用することを考慮して、他効能の一般用医薬品にすでに配合されている1日量750 mgが妥当と判断して処方を選定したとしている。

\*1) 二條 貞子 トラネキサム酸による肝斑の治療, 基礎と臨床 13(9),295-296,1979

\*2) 御子柴 甫他 肝斑に対するトラネキサム酸内服療法, 西日皮膚 47(6),1101-1104, 1985

\*3) 東 禹彦 肝斑に対するトラネキサム酸療法, 皮膚 30(5),676-680,1988

無作為化比較試験は、肝斑患者231例を対象に、本剤又はシスティナ C の、1回2錠、1日3回（食後）、8週間投与により行われている。有効性評価は、投薬開始時臨床検査値異常によるFAS（Full Analysis Dataset）不採用例2例を除く229例（本剤群：116例、システィナ C 群：113例）、安全性評価は231例（本剤群：116例、システィナ C 群：115例）で評価された。

評価項目は、

- ①担当医判定による色素沈着改善度評価（主要評価項目）
  - ②盲検下での写真評価委員会による写真判定（副次評価項目）
  - ③ロボスキニアナライザー（肌画像解析システム RSA-100）を用いた画像診断による肝斑の指定部位明度評価と固定部位の肝斑の大きさ（面積）評価（副次評価項目）
- であった。

なお、指定部位とは、肝斑の中で担当医よりマーキングされた色の濃い部位、固定部位とは、色素沈着症が多発する頬部を含む五角形の部位（人の顔の中で位置の変化があまり

みられないとされる目頭、目尻、口角の位置をもとに、一定のルールで解析プログラムによって自動作成される領域)である。

本試験に際して①の主治医の目視による肝斑部位の明度の判定をできるだけ主観に左右されないものとするため、スキントーン・カラースケールが開発され、これを用いて治験担当医師の明度判定のトレーニングを行った上で試験が実施された。判定は5段階(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化)で行われている。

②の写真判定は、RSA-100を用いて撮影した顔の原画像及び色素沈着部抽出画像の投与開始日と8週後(投与終了日)の写真の薬剤名、施設名を盲検化し、3名の専門医(治験責任医師及び治験分担医師を含まない)が色素沈着改善度を5段階(改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化)で判定した後、開鍵する方式で行われている。

①の色素沈着改善度は、「改善」以上の改善率が、本剤群:60.3%(70/116)、システィナC群:26.5%(30/113)で、本剤群が有意に高かった。

②の写真判定による色素沈着改善度評価は、判例不能とされた30例及び写真欠番の2例を除外して集計された。本剤群:36.4%(36/99)、システィナC群2.0%(2/100)で、本剤群が有意に高かった。

③の画像診断における明度は、本剤群では投与前後で指定部位において $176.7 \pm 11.3 \rightarrow 180.2 \pm 9.3$  (t検定: $P < 0.001$ )と有意な変化がみられた。システィナC群では、 $176.6 \pm 12.2 \rightarrow 176.9 \pm 11.5$  (t検定: $P = 0.470$ )と有意な変化はなかった。肝斑の面積については、RGB信号強度(Red, Green, Blue)を利用した測定で、本剤群 $293.65 \pm 112.69 \text{ m}^2 \rightarrow 304.62 \pm 113.58 \text{ m}^2$  (t検定: $P < 0.001$ )、システィナC群 $292.17 \pm 103.36 \text{ m}^2 \rightarrow 306.71 \pm 102.57 \text{ m}^2$  (t検定: $P < 0.001$ )といずれも投与前後で拡大がみられた。

副作用は、本剤群1例1件0.9%(1/116)、システィナC群2例2件1.7%(2/115)であり、内訳は、本剤群が胸やけ、システィナC群がGPT上昇と白血球増多であったが、いずれも軽度で、処置なしに軽快又は回復している。

機構は判定者の主観を排除できないと考えられる主治医評価を主要評価項目とする本試験に二重盲検法を用いなかった理由を照会したところ、申請者から、L-システィンに由来する特異なにおいを製剤化の工夫(被験薬:フィルムコーティング錠、対照薬:糖衣錠)により完全にマスキングできないことにより、プラセボを用いた場合の識別不能性を完全に担保することができないと判断し、非盲検下で実施したとの回答があった。

機構は、盲検法を用いなかったことにより、治験に関わる評価者、画像撮影者などの主観を排除できないと思われることから、3つの評価指標の間の相関性の有無の検討を求めた。この結果、担当医判定と写真判定の相関係数は $r = 0.188$ と低く、担当医判定と画像診断との間にも明確な相関はみられなかった。

このため、機構は、本試験結果が主観により影響された可能性について考察を求めた。申請者は、各評価指標について相関性の低かった原因を含めて再度検討し、担当医のスキ



ントーン・カラスケールによる目視判定は、客観性を高めるための工夫を行ったものであるが、盲検下で実施されていないため、判定に主観が入る可能性は完全には否定できないとした。また、画像診断については、主観は入らないが、撮影時の微妙な顔面の位置ずれにより明度の測定値が大きく左右されることが分かり、顔の位置を厳密に制御できれば再現性の高い評価方法となり得るが、今回の測定においては顔の撮影位置の厳密な制御に問題があった可能性は否定できないとした。しかしながら、写真判定は盲検下で行われており、この結果として対照群のシスティナCに比べて有意な改善がみられていることから、本剤の有効性が評価できると回答した。

機構は、写真判定についても、画像撮影者が盲検化されていないことから、画像撮影の際に主観が影響した可能性があるのではないかとさらに説明を求めた。申請者はこれに対し、今回写真撮影に用いたロボスキナアナライザー (RSA-100) は、従来型のカメラによる撮影と異なり、撮影条件 (照度、画素数、シャッタースピード、絞り) が一定化されており、恣意的な操作は不可能であると説明した。また、唯一微調節可能と考えられる顔の角度についてもマネキンにしみに見立てた濃色の部位を作成し、角度を変えて明度測定しても明度値の変化は認められなかったとのデータを示し、画像撮影者の主観に基づく恣意的な撮影はできないと回答した。

機構は専門協議における検討も踏まえ、以上の説明を了承し、写真判定による改善度評価に基づき、本剤の有効性が評価できると判断した。

また、肝斑の面積の拡大が見られることについて、これは病態の悪化と考えられないかについて、考察を求めた。これに対し、申請者は、次のように回答した。

しみの面積の測定方法としては、皮膚のデジタル CCD 画像から得られる Red, Green, Blue 信号強度 (RGB 信号強度) を利用して測定する方法と Blue 信号強度 (B 信号強度) を利用して測定する 2 つの方法があるが、RGB 強度を利用した場合、ヒトの目視に近い画像が得られるものの皮膚健常部位の紅斑が強い場合は、肝斑部位とのコントラストが不明瞭となり、機器の特性上、肝斑部位と紅斑部位の両方の信号を認識してしまうため紅斑の影響を受ける欠点がある。一方、B 信号強度を利用した場合、肝斑部位のメラニンのみを抽出するため、紅斑による影響を排除できるが、そこから得られる画像はヒトの目視とは違った画像となる。治験開始にあたって治験調整医師との協議においては、あくまでもヒトの目視に近い画像を得ることを重視したため、RGB 信号強度を用いた測定方法を選択したが、その結果、投与後肝斑の面積が拡大した。そこでもう一方の Blue 信号強度のみを用いて再解析を行ったところ、本剤群では、 $265.1\text{m}^2 \rightarrow 221.8\text{m}^2$ 、システィナ C 群  $275.3\text{m}^2 \rightarrow 292.9\text{m}^2$  と本剤群では平均 16% の有意な面積の減少が見られ、システィナ C 群では差がないという結果が得られ、肝斑部位の明度の改善と矛盾のない結果となった。

機構は以上の回答を了承した。