

## イ. 起原又は発見の経緯

### 1. 起原

抗プラスミン剤であるトラネキサム酸は、医療用医薬品として汎用されている他、一般用医薬品でも既に配合が認められている成分である。

医療用医薬品では、扁桃炎、咽喉頭炎における咽頭痛、発赤、充血、腫脹等、下記に示す効能・効果を有している。（表イー-1、表イー-2）

一方、一般用医薬品では、口腔・咽喉用薬「ペラック T 錠」（平成 5 年第一製薬株式会社製造承認取得）、総合感冒薬「ペラックコールド TD 錠」「ペラックコールド TM 顆粒」（平成 13 年佐藤製薬株式会社（共同開発：第一製薬株式会社）製造承認取得）等に配合され既に市販されている。

このようにトラネキサム酸は、抗炎症、抗アレルギー、止血作用を目的に汎用されてきたが、昭和 54 年に国立松本病院皮膚科二條貞子医師が、慢性蕁麻疹の症例に投与したところ、たまたま併発していた肝斑が、投与 2~3 週後に消退した<sup>1)</sup>という事実が発端となって、色素沈着症のひとつである肝斑の治療に適応外処方されるようになった。現在では、2007 年度版の今日の治療指針<sup>2)</sup>に肝斑に対する内服療法の処方例としてトラネキサム酸（1 日量 750 mg、1 日 3 回分割経口投与）が掲載されるまでに至っている。

そこで、弊社と共同開発先である第一製薬株式会社は、トラネキサム酸が皮膚科で肝斑の治療に汎用されていることに着目し、しみ改善薬としての開発に着手した。なお、今回開発した製剤を以下「本品」と記載する。

表イー-1 医療用医薬品としてのトラネキサム酸の効能・効果

品名	効能・効果
トランサミンカプセル トランサミン錠 250 mg, 500 mg トランサミン散 50 % トランサミンシロップ トランサミン注 5 %, 10 % (第一製薬製造販売)	<ul style="list-style-type: none"><li>全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向（白血病、再生不良性貧血、紫斑病等、および手術中・術後の異常出血）</li><li>局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血（肺出血、鼻出血、性器出血、腎出血、前立腺手術中・術後の異常出血）</li><li>下記疾患における紅斑・腫脹・瘙痒等の症状 湿疹およびその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹</li><li>下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状 扁桃炎、咽喉頭炎</li><li>口内炎における口内痛および口内粘膜アフター</li></ul>

表イー2 医療用医薬品としてのトラネキサム酸の用法・用量

品名	用法・用量																		
トランサミンカプセル トランサミン錠 250 mg, 500 mg トランサミン散 50 %	トラネキサム酸として, 通常成人 1日 750~2000 mg を 3~4 回に分割経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.																		
トランサミンシロップ	<p>トラネキサム酸として, 通常下記 1日量を 3~4 回に分割経口投与する. なお, 症状により適宜増減する.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1日量 (mg)</th> <th>1日量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>~1 歳</td> <td>75~200</td> <td>1.5~4</td> </tr> <tr> <td>2~3 歳</td> <td>150~350</td> <td>3~7</td> </tr> <tr> <td>4~6 歳</td> <td>250~650</td> <td>5~13</td> </tr> <tr> <td>7~14 歳</td> <td>400~1000</td> <td>8~20</td> </tr> <tr> <td>15 歳~</td> <td>750~2000</td> <td>15~40</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	1日量 (mg)	1日量 (mL)	~1 歳	75~200	1.5~4	2~3 歳	150~350	3~7	4~6 歳	250~650	5~13	7~14 歳	400~1000	8~20	15 歳~	750~2000	15~40
年齢	1日量 (mg)	1日量 (mL)																	
~1 歳	75~200	1.5~4																	
2~3 歳	150~350	3~7																	
4~6 歳	250~650	5~13																	
7~14 歳	400~1000	8~20																	
15 歳~	750~2000	15~40																	
トランサミン注 5 %, 10 %	通常成人は, トラネキサム酸として 1日 250~500 mg を 1~2 回に分けて静脈内または筋肉内注射する. 術中・術後等には必要に応じ 1回 500~1000 mg を静脈内注射するか, または 500~2500 mg を点滴静注する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.																		

※トラネキサム酸製剤 1965年12月から発売開始  
再評価結果発出 1977年10月

## II. 開発の目的

しみに対する女性の意識は非常に高く, しみはいつまでも若くありたいと願うすべての女性の悩みである.

一般にしみと呼ばれている色素異常症の大半は, メラノサイトが生成するメラニン量の変化によるメラニン色素異常症であり, 代謝異常, 内分泌障害, 遺伝, 炎症などの原因により発症すると言われている. 一般生活者は, 種々様々な色素病変の中で, 後天的に生じる大型のものをしみ, 先天的なもので小型の点状のものをそばかすと呼んでいる. 早川<sup>3)</sup>は, 実際に「しみ」を主訴として来院した患者を見てみると, 48.6%が肝斑, 23.1%が老人性色素斑(日光性黒子), 8.9%が炎症後色素沈着症などと報告している.

表イー3 しみの分類

肝斑 <sup>4)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>主として女性に発症し、思春期以後 30~40 歳代に生ずる顔面の左右対称性の色素斑である。</li> <li>表皮基底層のメラニン顆粒の増加を主とし、通常、真皮の乳頭層にはメラノファージの増加はほとんどなく、炎症性変化は認められない。</li> <li>その発症には、妊娠中の黄体ホルモン、MSH（メラニン刺激ホルモン）の増加等の内分泌異常が関与すると考えられるが、未だ十分に解明されていない。</li> </ul>
老人性色素斑 <sup>4)</sup> (日光性黒子)	<ul style="list-style-type: none"> <li>中年以降に主に顔面、手背、前腕、躯幹などに生じる境界明瞭な大小の褐色色素斑である。</li> </ul>
炎症後色素沈着症 <sup>5)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>植物、化粧品などのアレルギー性皮膚炎の治癒後や慢性の機械的刺激による慢性刺激型皮膚炎後の、表皮基底層にメラニン増加がみられることで生じる肝斑様の色素沈着。</li> </ul>

医療機関で行われるしみの治療には、美白剤、レーザー治療、ケミカルピーリングが知られている。肝斑以外のしみに対する治療はレーザーの出現により飛躍的に進歩した。しかし肝斑については、レーザー照射後、一時的にしみの色調が濃くなったり再発率が高いとされている<sup>6)</sup>ことから、トラネキサム酸の内服に頼るところが大きいと思われる。

一方、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も薬局、薬店などにおいて美白剤や美白化粧品を購入し、使用しているのが現状と思われる。また、一般用医薬品では、しみ、そばかすの緩和作用を有するビタミンC主薬製剤が数多く上市され、共同開発先である第一製薬株式会社においても同主薬製剤「システィナC」（製造元：大洋薬品工業株式会社、承認番号：21400APZ00572000、承認年月日：平成14年9月20日）を販売しているが、しみに対してより高い効果をもつ治療薬の開発が望まれている。

そこで今回、弊社と第一製薬株式会社は、このシスティナC処方にて、前述のとおり肝斑に臨床応用されているトラネキサム酸を、追加配合したところ、肝斑をはじめとする各種のしみに対し、優れた改善効果が得られる可能性が示唆されたことから、本品の開発に着手したものである（表イー4）。

表イー4 本品とシスティナCの処方比較（成人1日量：6錠中）

本品		システィナC	
トラネキサム酸	750 mg	-	
アスコルビン酸	300 mg	アスコルビン酸	300 mg
L-システイン	240 mg	L-システイン	240 mg
パントテン酸カルシウム	24 mg	パントテン酸カルシウム	24 mg
塩酸ピリドキシン	6 mg	塩酸ピリドキシン	6 mg

### III. 開発の経緯

本品はビタミンC主薬製剤「システィナC」を基本処方とし、さらに肝斑に対する高い改善効果が認められているトラネキサム酸を追加配合したしみ改善薬である。

トラネキサム酸の肝斑に対する治療効果については、昭和54年に国立松本病院皮膚科二條貞子医師が、慢性蕁麻疹の症例にトラネキサミンを投与したところ、たまたま併発していた肝斑が、投与開始2~3週後に消退したという事実が発端である<sup>1)</sup>。さらに、信州大学医学部皮膚科 御子柴<sup>7)</sup>や市立堺病院皮膚科 東<sup>8)</sup>らによって追試された使用成績も含めると、トラネキサム酸1日量750~1500mg、4週間~5箇月間投与による有効率は85.3%であった。東の報告によると効果発現までの期間は、750mg投与で6週間、1500mg投与で4週間と高投与量で短かった。また、内服を中止すると4~8週間で色調が増強すると報告している<sup>8)</sup>。

平成6年になってエスエス製薬が、肝斑を対象に2本の多施設共同研究を実施した<sup>9,10)</sup>。両試験を合わせ186例の肝斑患者に1日量としてトラネキサム酸1000mgとアスコルビン酸1000mgが8週間投与され、その有効率は27.9% (51/183)であった。また、副作用は6例に認められ発現率は3.2% (6/186)であった。その内訳は腹部不快感、口臭、胸やけ・口渇などの消化器症状が中心であった。臨床検査値異常はALP上昇、白血球数増加の2例が認められ発現率は2.1% (2/94)であった(表イ-5)。

表イ-5

論文名	KM-02の肝斑に対する臨床効果 <sup>9)</sup>		肝斑に対するKM-02の使用経験 <sup>10)</sup>
著者	関東通信病院皮膚科他 原田 昭太郎		国立松本病院皮膚科他 二條 貞子
症例数 (施設数)	186例 (28施設)		
投与量 (1日量)	トラネキサム酸 1000mg アスコルビン酸 1000mg		
投与期間	8週間		
有効率	有効率	やや有効率	発症後5年以内有効率
	27.9% (51/183)	84.7% (155/183)	33.3% (31/93)
副作用	3.2% (6/186) 胃部不快感、口臭、胸やけ・口渇、胃痛・全身痒痒・乾皮症・生理期間延長、気分不快、生理期間延長 各1例		
臨床検査値異常	2.1% (2/94) ALP上昇 (138→342)、白血球数増加 (6010→7430)		
患者の印象	よくなった率		ややよくなった率
	56.3% (103/183)		88.0% (161/183)

また、長期投与における安全性については、色素沈着症を対象とした検討報告はないが、トラネキサム酸の性周期に及ぼす影響が検討されている<sup>11)</sup>。トラネキサム酸 1 日量 1000 mg を 1 箇月～1 年間投与した結果、月経時の腹痛増加が 1 例、軽度の手のしびれ感が 1 例に認められたが、無月経、月経周期異常および排卵抑制は認められなかった。さらに、内服初期に皮膚が黄色くなるように感じた症例が 1 例（因果関係：不明）に認められたが、その後この症例は 1 年以上継続投与された（表イー 6）。

また、トラネキサム酸の肝機能に及ぼす影響が 1 日量 750 ～1500 mg、1 箇月～3 年間投与で検討され<sup>12)</sup>、肝機能検査値異常は認められていない（表イー 6）。

表イー 6

論文名	t-AMCHA 長期投与の性周期に及ぼす影響 <sup>11)</sup>	トランサミンの臨床治験特に肝機能に及ぼす影響 <sup>12)</sup>
著者	大阪鉄道病院産婦人科 奥山通雄	松山赤十字病院内科 村上 光
症例数	18 例	20 例
対象	女性	男女（15～66 歳）
トラネキサム酸投与量（1 日量）	1000 mg（シロップ）	750～1500 mg
投与期間	1 箇月～1 年	1 箇月～3 年
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の手のしびれ感（1 例）</li> <li>月経時腹痛増加（1 例）</li> <li>皮膚が黄色くなるように感じた（1 例）→その後 1 年以上継続投与</li> </ul> ※臨床検査値について記載なし	肝機能検査値異常なし ※副作用について詳細の記載なし
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>無月経、月経周期異常、排卵抑制は全く認めなかった。</li> <li>月経血量の減少があり、月経過多の治療に極めて良好。</li> </ul>	

以上の臨床使用成績から、トラネキサム酸のしみ（肝斑）改善効果は、1 日量 750 ～1500 mg で認められ、効果発現までの期間は、750 mg に比べ 1500 mg 投与で短いことが分かった。また、長期投与における安全性の検討から、症例数は少ないもののトラネキサム酸は 1 日量 750mg～1500mg、1 箇月～3 年間投与で安全性を有することが示唆された。

以上の結果より、トラネキサム酸のしみに対する至適投与量は 1 日量 1500 mg と推察されるが、一般生活者が自ら購入して使用することを考慮すると、一般用医薬品として既に使用経験があり、しみ（肝斑）に対する有効性も認められている 1 日量 750 mg が妥当であると判断し、本品の処方方を決定した。

そこで、本品の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を検討した。その結果、トラネキサム酸に色素沈着抑制効果があり、その効果の用量反応性が確認された（28 日間経口投与）。さらに 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の混合液にトラネキサム酸 750 mg/kg を追加配合することにより色素沈着抑制効果が増すことが検証された（57

日間経口投与)。

また、本品の安全性を確認するため、ラット経口単回投与毒性試験、イヌ経口単回投与毒性試験、ラット経口 13 週間反復投与毒性試験およびイヌ経口 13 週間反復投与毒性試験の 4 試験を実施した結果、特に問題となる毒性は認められなかった。

以上の結果より、本品はしみ改善薬として有効かつ安全な製剤であることが示唆されたため、臨床試験を実施した。

臨床試験はシステイナCを対照薬とする肝斑患者を対象とした無作為化比較試験（添付資料ト-1）と色素沈着症患者（肝斑，老人性色素斑（日光性黒子），炎症後色素沈着症）を対象とした一般臨床試験（添付資料ト-2）の 2 試験を実施した。

無作為化比較試験は肝斑患者を対象に本品またはシステイナCを、1回2錠、1日3回（食後）、8週間の経口投与で検討した。

担当医のスキントーン・カラスケール評価における色素沈着改善度判定では、投与8週後の改善率はDH-4243群 60.3% (70/116)、システイナC群 26.5% (30/113) で、システイナC群に対してDH-4243群の優越性が検証できた ( $P < 0.001$ )。

写真評価委員会における色素沈着改善度の写真判定では、投与8週後の改善率はDH-4243群 36.4% (36/99)、システイナC群 2.0% (2/100) で、有意 ( $P < 0.001$ ) にDH-4243群の方が優れており、DH-4243群は盲検下の写真評価委員会判定においても色素沈着に対する有効性が示された。

画像診断による評価において、撮影された肌画像の指定部位の明度 (V) 値は、DH-4243群のみ投与前後で有意な差がみられ、両群間の比較でもDH-4243群の方が有意に優っていた。

自覚症状の改善度判定では、「シミが目立たなくなった」および「肌の感じが明るくなった」の項目でシステイナC群に比べDH-4243群の方が有意に優っていた。

副作用はDH-4243群 1例 (1件)、システイナC群 2例 (2件) で、その発現率はそれぞれ 0.9% (95%信頼区間; 0.0, 4.7)、1.7% (95%信頼区間; 0.2, 6.1) であり、両群の発現率に差は認められなかった。

副作用の内訳は、DH-4243群が「胸やけ」、システイナC群が「GPT上昇」と「白血球増多」で、いずれも軽度であり、処置なしで発症後17日目～42日目以内に軽快または回復し、重篤なものは認められなかった。

一方、一般臨床試験は、色素沈着症患者（肝斑，老人性色素斑（日光性黒子），炎症後色素沈着症）を対象に、本品を1回2錠、1日3回（食後）、8週間投与群および16週間投与群についての経口投与で検討した。

担当医のスキントーン・カラスケール評価における8週投与群の色素沈着改善度判定は、肝斑 0% (0/1)、老人性色素斑 (日光性黒子) 37.9% (11/29)、炎症後色素沈着症 14.3% (1/7) であった。また、投与16週後では、肝斑 80.0% (4/5)、老人性色素斑 (日光性黒子) 44.8% (13/29) であり、炎症後色素沈着症は症例がなかった。スキントーン・カラスケール評価における色素沈着改善度判定は、本品の使用期間の経過と共に上昇が認められた。

画像診断における投与8週後および16週後の指定部位の明度 (V) 値では老人性色素斑 (日光性黒子) において投与開始前に比べ有意な改善効果がみられた。

自覚症状改善率は、「シミが目立たなくなった」および「肌の感じが明るくなった」の項目で、肝斑、老人性色素斑(日光性黒子)ともに、8週後に比べ16週間の方がより高い傾向にあった。

副作用は、1例(1件)に認められ、発現率は1.4%であった。その内訳は、軽度の、「白血球増多(症)」であったが、処置なしで発症後15日目に回復した。

以上の結果より、本品は一般用医薬品のしみ改善薬として、肝斑、老人性色素斑(日光性黒子)、炎症後色素沈着症における各疾患に対して有効性と安全性を有する製剤であることが示された。

以上に示したように、医療用での臨床使用成績、褐色モルモットを用いた主薬理試験成績、ラット、イヌの経口(単回、13週間反復)投与毒性試験成績および臨床試験成績より、本品の肝斑、老人性色素斑(日光性黒子)、炎症後色素沈着症に対する有効性および安全性が確認された。

本品はビタミンC主薬製剤の処方に基づき、新たに、しみ(肝斑)に対して高い改善効果が認められているトラネキサム酸を配合した製剤である。今回実施した臨床試験にて、上記の通り肝斑に対して有効性と安全性が確認されたため、本品の効能・効果(案)を「しみ(肝斑に限る)」と設定した。老人性色素斑に関しては、比較試験を実施していないため、また炎症後色素沈着に関しては比較試験を実施していないうえに検討症例数も少数であり、トラネキサム酸の配合による効果は確認できなかったため、効能・効果として設定しなかった。

本品の開発の経緯については、表イー7に示す。

#### IV. 配合理由

本品はビタミンC主薬製剤「システィナC」を基本処方とし、さらに肝斑に対する改善効果が認められるトラネキサム酸を追加配合したしみ改善薬である(表イー8)。

表イー8 成分・分量(成人1日量:6錠中)

本品		システィナC	
トラネキサム酸	750 mg	—	
アスコルビン酸	300 mg	アスコルビン酸	300 mg
L-システイン	240 mg	L-システイン	240 mg
パントテン酸カルシウム	24 mg	パントテン酸カルシウム	24 mg
塩酸ピリドキシン	6 mg	塩酸ピリドキシン	6 mg

システィナCには、チロシナーゼ活性阻害作用<sup>13)</sup>、皮膚の新陳代謝促進作用<sup>14,15)</sup>を有するL-システイン、チロシナーゼ活性阻害作用、メラニンの直接還元作用を有するアスコルビン酸、血中および組織内アスコルビン酸濃度を高める作用のある<sup>16)</sup>パントテン酸カルシウムおよび体内でのL-システイン産生を助ける<sup>17)</sup>塩酸ピリドキシンが配合されており、ビタミンC主薬製剤として「しみ、そばかす、日やけ・かぶれによる色素沈着の緩和」という効能・効果が認められている。また、今回新たに追加配合したトラネキサム酸には、プロスタグランジン生成抑制による色素沈着抑制作用があると推測されている<sup>18)</sup>。

今回褐色モルモットの紫外線照射モデルで実施した主薬理試験の結果、色素沈着抑制効果が示唆された。さらにL-システイン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、塩酸ピリドキシンの混合液にトラネキサム酸750 mg/kgを追加配合することにより色素沈着抑制効果が増強されることが示唆された。

また、昭和54年に国立松本病院皮膚科二條貞子医師が、慢性蕁麻疹の症例にトランサミン(トラネキサム酸)を投与したところ、たまたま併発していた肝斑が、投与2~3週後に消退した<sup>1)</sup>という事実が発端となって、肝斑の治療に適応外処方されてきた。現在では、2007年度版の今日の治療指針<sup>2)</sup>に肝斑に対する内服療法の処方例としてトラネキサム酸(1日量750 mg, 1日3回分割経口投与)が掲載されるまでに至っている。

これまでに得られている肝斑に対する臨床使用経験102例の集計によると、トラネキサム酸は750 mg~1500 mg(1日3回分割経口投与)の範囲で使用され、85.3%(87/102)の有効性が認められている<sup>1,7,8,19,20)</sup>。東の報告によると効果発現までの期間は、750 mg投与で6週間、1500 mg投与で4週間と高投与量で短かった。また、内服を中止すると4~8週間で色調が増強すると報告している<sup>8)</sup>。

また、エスエス製薬は、平成6年に2本の独立したグループによる臨床試験を肝斑を対象に実施した<sup>9,10)</sup>。1日投与量はトラネキサム酸1000 mg、アスコルビン酸1000 mg(1日3回分割経口投与)で、有効率27.9%(51/183)、やや有効率84.7%(155/183)であった。上記に示した102例の臨床使用成績に比べると有効性は低かった。臨床使用成績の有効率85.3%(87/102)と臨床試験のやや有効率84.7%(155/183)がほぼ等しいことから、有効率の差異は、評価基準の違いによるものと推察された。

一方、安全性については、102例の臨床使用成績<sup>1,7,8,19,20)</sup>においては副作用の報告はなかった。エスエス製薬が実施した2本の臨床試験<sup>9,10)</sup>では、副作用3.2%(6/186)、臨床検査値異常2.1%(2/94)が認められた。副作用の内訳は、「腹部不快感」などの消化器症状が中心で

あり、特に重篤なものは認められなかった。

既に一般用医薬品として市販されているペラック T錠（トラネキサム酸 750 mg, L-アスコルビン酸ナトリウム（ビタミンC） 500 mg, 塩酸ピリドキシン 6 mg, リボフラビン 12 mg, カンゾウ乾燥エキス 198 mg 配合）の市販後調査報告（1993年3月～1996年3月）によると、副作用発現率は0.32%（10/3134）で、主な内訳は胃もたれ感などの消化管障害であった。

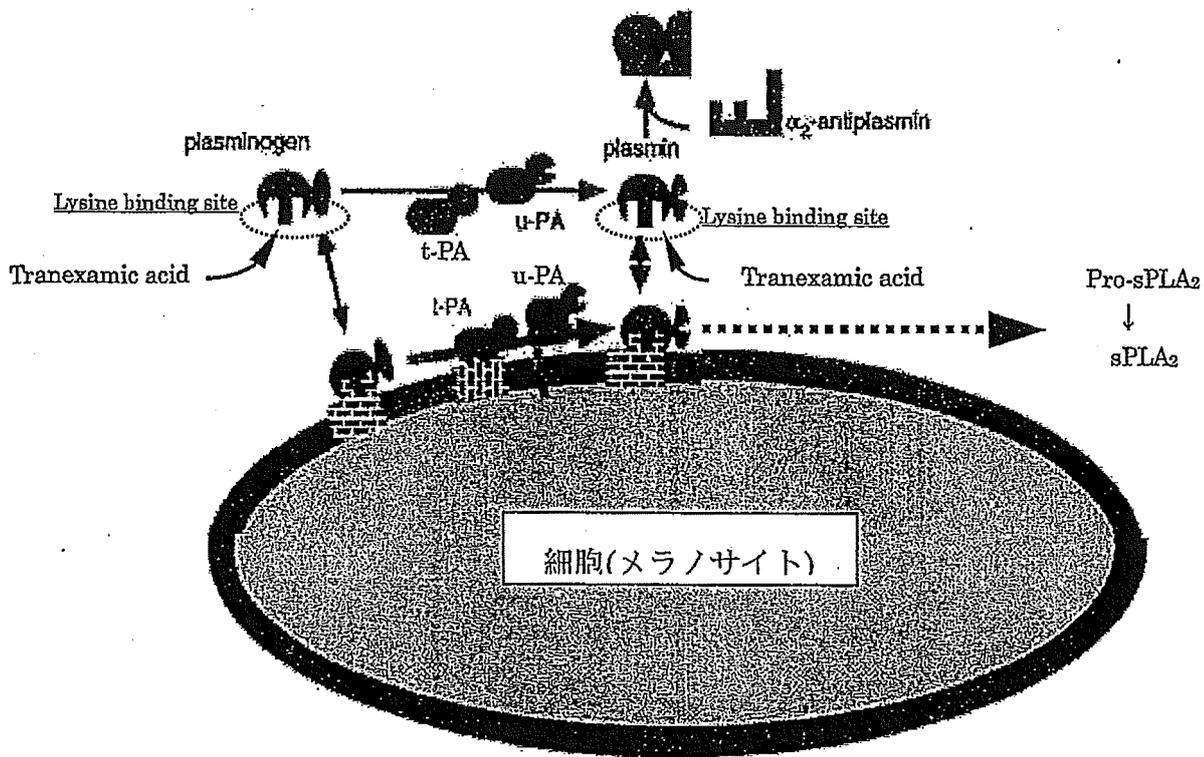
以上の結果より、有効性面からトラネキサム酸の配合量は1日量 1500 mg が至適量と考えられるが、一般生活者が自ら購入して使用することを考慮すると、一般用医薬品として既に使用経験があり、しみ（肝斑）に対する有効性も認められている1日量 750 mg が妥当であると判断し、本品の処方を選定した。

## V. トラネキサム酸の作用機作

しみ、特に肝斑の発症メカニズムについては十分解明されていないが、ケラチノサイトから種々のメラノサイト活性化因子（情報伝達物質）が放出され、その信号を受け取ったメラノサイトがメラニン合成の亢進や増殖促進などを起こすと考えられている。この系に関与するものとして、プロスタグランジン等のアラキドン酸代謝物<sup>22)</sup>、メラノサイト刺激ホルモン等の各種ホルモン<sup>23)</sup>、線維芽細胞成長因子<sup>24)</sup>、エンドセリン<sup>25)</sup>などが報告されている。

また、ケラチノサイトは紫外線照射によりプラスミノーゲンをプラスミンに変換する酵素であるプラスミノーゲンアクティベータの産生を上げること<sup>26)</sup>、及びプラスミンによって遊離、活性化するものとして、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>前駆体の活性型への変換<sup>27)</sup>や、プロオピオメラノコルチコトロピン（POMC）からメラニン細胞刺激ホルモン（MSH）へのプロセッシング<sup>28)</sup>、塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）の遊離<sup>29)</sup>、肝細胞成長因子/分散因子（HGF/SF）の活性化<sup>30)</sup>等の報告があり、プラスミンも「シミ」発生メカニズムにおける重要な因子であると考えられる。

ヒトメラノーマ細胞にはプラスミノーゲン及びプラスミンの結合部位があるとの報告<sup>31)</sup>があり、細胞表面でのプラスミノーゲン/プラスミン活性化のメカニズムは以下の図のように考えられる。



図イー1. Mechanisms for assembly and activation of the plasminogen system on cell surfaces <sup>32)</sup>

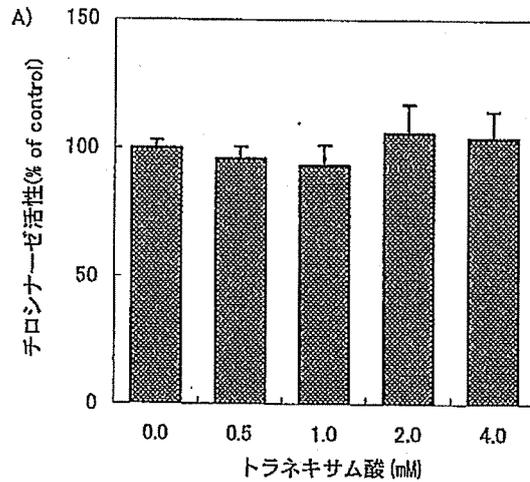
プラスミノーゲンは、プラスミノーゲンアクティベーター (t-PA あるいは u-PA) によりプラスミンに変換されるが、レセプターに結合したプラスミノーゲンの方がプラスミンに変換され易く、また、変換されたプラスミンはレセプターに結合したままの方が、 $\alpha_2$ -アンチプラスミンによる不活化を受けない。このように、上記メカニズムではプラスミノーゲンあるいはプラスミンがリジン結合部位を介して細胞表面に結合することが重要である。

トラネキサム酸は、プラスミノーゲン及びプラスミンのリジン結合部位に結合することにより <sup>33)</sup>、プラスミノーゲン及びプラスミンのメラノサイトへの結合を阻害する結果、例えばホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性化を阻害し、アラキドン酸代謝物の産生抑制に働くと推察される。

我々は、このメカニズムを解明するにあたり、まずは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 B 1 6 メラノーマ細胞を用いた直接的なメラニン産生抑制作用、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、および④UVB 照射した正常ヒトメラ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ので、その結果を下に示す。

- ① マウス B 1 6 メラノーマ細胞を用いた直接的なメラニン産生抑制作用  
50~200  $\mu$ M までのトラネキサム酸処理による細胞色調変化は認められなかった。
- 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  
0.5~4.0 mM の濃度範囲では、チロシナーゼ活性の阻害は認められなかった。

図イー2 正常ヒトメラノサイトのチロシナーゼ活性に対する  
トラネキサム酸の作用

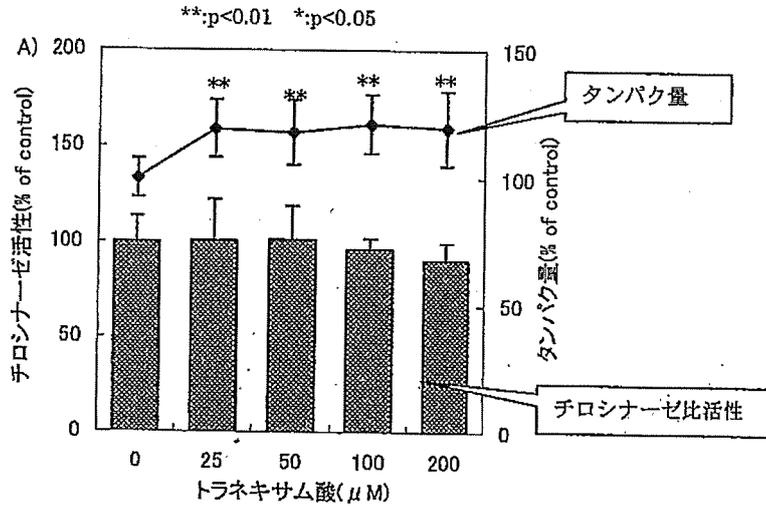


③ 正常ヒトメラノサイトを用いたチロシナーゼ生成阻害作用

試料共存培養による細胞内チロシナーゼ合成に対する作用を、細胞内チロシナーゼ活性を指標として評価する方法である。これにより、チロシナーゼ活性に対する直接的な阻害以外のチロシナーゼ mRNA 発現から成熟までの広範囲な酵素生成過程に対する試料の作用を明らかにすることができる。

結果、25~200  $\mu$ M の濃度範囲で蛋白量は増加したが、チロシナーゼ生成の阻害は認められなかった。

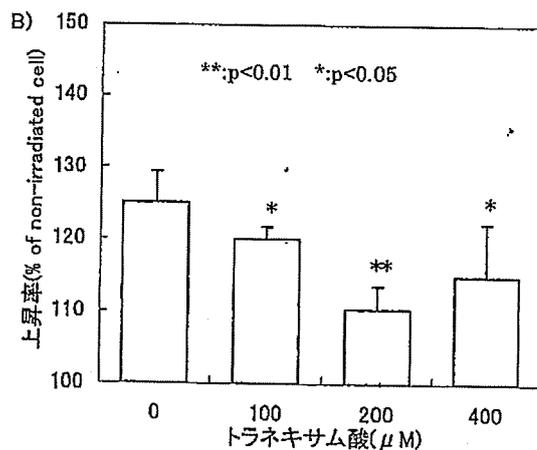
図イ-3 正常ヒトメラノサイトのチロシナーゼ生成に対する  
トラネキサム酸の作用



④ UVB 照射した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  
試料と共存培養後に UVB を照射することで、ケラチノサイト由来のメラノサイト増  
殖因子の作用が減少しているかを、メラノサイトの細胞増殖率を指標として評価する  
方法である。

結果、100~400 μM 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  
が有意に抑制された。これは、各濃度のトラネキサム酸の UVB 未照射分を 100% として  
換算した Index よりも明らかだった。

図イ-4 正常ヒトケラチノサイト培養上清のメラノサイト増殖に対する  
トラネキサム酸の作用



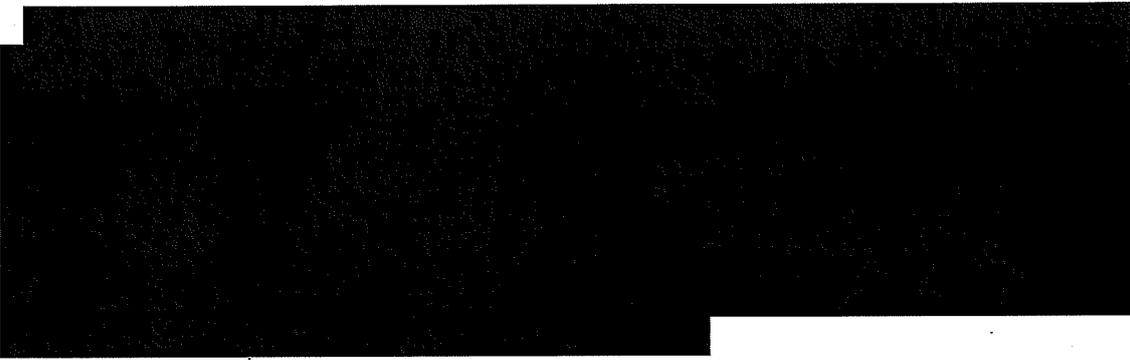
以上の結果より、トラネキサム酸にはケラチノサイトから放出される何らかのメラノサイ  
ト活性化因子（情報伝達物質）の阻害作用によってしみに対する効果が発揮されているこ  
とが示唆された。

表イ-9 トラネキサム酸の阻害作用一覧表

メラニン 産生阻害	チロシナーゼ 活性阻害	チロシナーゼ 生合成阻害	メラノサイト 増殖因子阻害
×	×	×	○

これは、前述のトラネキサム酸の作用として推察した、プラスミノゲン及びプラスミンのリジン結合部位に結合することにより、プラスミノゲン及びプラスミンのメラノサイトへの結合を阻害する結果、例えばホスホリパーゼA2の活性化を阻害し、アラキドン酸代謝物の産生を抑制する作用を有している、という考え方をサポートできる結果であると考えられる。

現在我々は、上記トラネキサム酸の作用メカニズムを更に詳細に解明すべく、検討試験を継続実施中である。現時点では、紫外線照射により培養ケラチノサイトからのプラスミノゲンアクティベータ遊離が増すことを確認しており、今後メラノサイトに対するプラスミンの作用を検討する予定である。その内容を具体的に説明する。



VI. 各種試験結果

(ロ) 規格及び試験方法に関する試験（添付資料ロー1）は、[redacted]～[redacted]にわたり検討した。試験方法の設定に際して、製剤および各盲検試料に有効成分を添加した試料等を用いて分析法バリデーションを行い、次いで設定した試験方法により試製品3ロットの測定を実施した。規格値については、実測値および加速安定性試験結果に基づき、医薬品製造指針<sup>21)</sup>を参考にして設定した。なお、別に規定するもののほか、規格及び試験方法は日本薬局方の通則、製剤総則および一般試験法によった。

(ハ) 安定性に関する試験（添付資料ハー1）は、[redacted]～[redacted]にわたり、一定の流通期間中の品質の安定性を短期間で推定するために、試製品3ロットにつき、平成3年2月15日薬審第43号通知の安定性試験実施方法のガイドライン、加速試験の項に従い、40℃（±1℃）、75%RH（±5%RH）の保存条件で、6箇月間実施（測定時期：開始時、1箇月時、3箇月時および6箇月時）した結果、試験開始時と比較して6箇月経過品において、

[redacted]を認めたが、その他の規格項目にはほとんど変化が認められなかった。従って、本品は市販予定の包装形態であるガラス瓶包装したものにおいて、室温で少なくとも3年間は安定であると考えられ、通常の流通過程では3年間の品質の保証は可能であると判断した。

(ニ) 安全性に関する試験 (添付資料ニ-1~4) は、                     ~                      にわたり、4種の毒性試験 (①ラット経口単回投与毒性試験、②イヌ経口単回投与毒性試験、③ラット経口13週間反復投与毒性試験および④イヌ経口13週間反復投与毒性試験) を実施した。

①ラット経口単回投与毒性試験の結果、本品の概略致死量は雌雄とも2000 mg/kgより大であり、薬物の全身暴露が確認された。②イヌ経口単回投与毒性試験の結果、本品の概略致死量は、雄で1000 mg/kgより大であり、薬物の全身暴露が確認された。

③ラット経口13週間反復投与毒性試験の結果、400 mg/kg/日投与量の雄のグルコース減少および400 mg/kg/日投与量の雌の腎臓と子宮における病理組織学検査の変化から、無毒性量は100 mg/kg/日 (雌雄) であると考えられた。また薬物の全身曝露が確認された。④イヌ経口13週間反復投与毒性試験の結果、本品の無毒性量は、300 mg/kg/日 (雌雄) であり、薬物の全身曝露が確認された。

以上の結果、いずれの試験においても、特に問題となる毒性は認められなかった。

(ホ) 主薬理に関する試験 (添付資料ホ-1~2) は、                     ~                      にわたり2種の試験 (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本品の抑制効果 (その1) および (その2)) を実施した。その結果、トラネキサム酸に色素沈着抑制効果があり、その効果の用量反応性が確認された。さらに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の混合液にトラネキサム酸750 mg/kgを追加配合することにより色素沈着抑制効果が増すことが検証された。

(ト) 臨床試験 (添付資料ト-1~2) は、平成 ■年 ■月~平成 ■年 ■月にわたり、東京地区および大阪地区のクリニック全 8 施設において、システィナCを対照薬とする肝斑患者を対象とした無作為化比較試験と色素沈着症患者 (肝斑, 老人性色素斑 (日光性黒子), 炎症後色素沈着症) を対象とした一般臨床試験の 2 試験を実施した。

無作為化比較試験の結果、担当医のスキントーン・カラースケール評価における色素沈着改善度判定において、システィナC群に対しDH-4243 群の優越性が検証できた (P<0.001)。盲検下の写真評価委員会判定においても、投与前後の色素沈着改善率はDH-4243 群の方が有意に改善率が高かった (P<0.001)。

また一般臨床試験では、同様に担当医のスキントーン・カラースケール評価における色素沈着改善度判定において、各種色素沈着症に対し改善効果が認められ、その効果は本品の使用期間の経過と共に改善率の上昇が認められた。

両試験を通して認められた本品の副作用の発現率は、1.1% (2/189) であり、その内訳は「胸やけ」, 「白血球増多」で、いずれも軽度であり重篤なものは認められなかった。

#### VII. 成分・分量並びに剤形

本品は下記の成分を含有する錠剤 (フィルムコーティング錠) である。

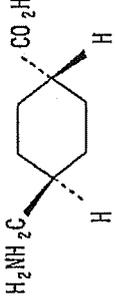
##### 本品 6 錠 (成人 1 日量) 中

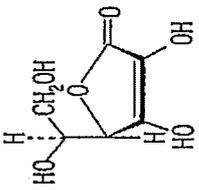
有効成分	日本薬局方	トラネキサム酸	750 mg
有効成分	日本薬局方	アスコルビン酸	300 mg
有効成分	別紙規格	L-システイン	240 mg
有効成分	(有効成分 日本薬局方 パントテン酸カルシウム 乳酸カルシウム)		24 mg
有効成分	日本薬局方	塩酸ピリドキシン	6 mg
		結晶セルロース	
		ヒドロキシプロピルセルロース	
		ヒドロキシプロピルセルロース	
		ステアリン酸マグネシウム	
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
		マクロゴール	
		酸化チタン	
		タルク	
		カルナウバロウ	
	合	計	1920 mg

#### VIII. 配合各有効成分の概要

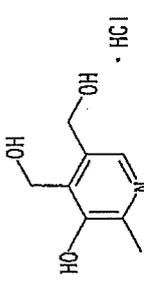
配合成分であるトラネキサム酸, アスコルビン酸, L-システイン, パントテン酸カルシウムおよび塩酸ピリドキシンの概要 (構造式および性状, 薬理と特徴, 適応症, 用法・用量, 使用上の注意, 毒性) を表イ-10 に示す。

表イ-10 配合各成分の概要

一般名	構造式および性状	薬理と特徴	適応症、用法・用量	使用上の注意、毒性
<p>トラネキサム酸</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>                     MW: 157.21                      融点: 386~390°C (分解)                      性状: 白色の結晶または粉末で、においはなく、味は苦い。                      水または酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。                      水酸化ナトリウム試液に溶ける。                 </p>	<p>薬理と特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プロスタグランジン生成抑制による色素沈着抑制作用</li> <li>・抗アレルギー</li> <li>・抗炎症作用: 異常亢進したブラズミン活性を抑制することにより、ヒスタミン、ブラジキニン等の産生を阻止し、血管透過性の亢進やアレルギー一症状等炎症反応を抑制する。また、炎症部位における細胞膜安定化作用も認められている。</li> </ul>	<p>適応症、用法・用量</p> <p>下記疾患における紅斑・腫脹・痒疹等の症状: 湿疹およびその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹。</p> <p>内服の場合 1日 750~2000 mg を 3~4 回に分服</p>	<p>使用上の注意、毒性</p> <p>慎重投与: 血栓症患者、消費性凝固障害患者、術後臥床状態の患者および圧迫止血処置を受けている患者、腎不全患者</p> <p>相互作用: &lt;併用禁忌&gt; トロンピン(血栓形成傾向増大) &lt;併用注意&gt; ヘモコアグラマーゼ(閉塞状態の持続) バトロキソピン (desA) ファイブリンポリマーの分解阻害)、凝固因子製剤</p> <p>副作用: &lt;0.1~1%未満&gt; 食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、胸やけ</p> <p>&lt;0.1%未満&gt; 痒疹感、発疹等、眠気</p> <p>急性毒性: 経口投与時の LD50 はマウス &gt; 10 g/kg, ラット &gt; 10 g/kg, イヌ &gt; 5.0 g/kg である。</p> <p>慢性毒性: ラットに6箇月間連続経口投与し、一般状態、血液、臓器等を調べると、1.5~4.0 g/kg 群では下痢、4.0 g/kg 群では雄のみに体重増加の抑制が認められた。</p>	

<p>アスコルビン酸</p>	 <p>MP: 176.12 融点: 約 190°C (分解)          性状: 白色の結晶または結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。          水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p>	<p>・チロシン、フェニアラニン、トリプトファン等の芳香族アミノ酸の代謝を正常に保持し、また、メラニン生成を抑制し、色素の異常沈着を防止する。          ・チロシナーゼ活性阻害作用          ・メラニンの直接還元作用          ・コラーゲン(膠質)の生成と維持に関与し、皮膚、骨、歯、軟骨組織、その他結合組織の正常な発育・形成を助け、さらに創傷治癒促進作用がある。</p>	<p>下記疾患のうち、ビタミンCの欠乏または代謝障害が関与されると推定される場合: 肝斑・雀斑・炎症後の色素沈着、光線過敏性皮膚炎          内服の場合          1日 50~2000 mg を 1~数回に分けて口投与。</p>	<p>副作用: まれに悪心・嘔吐、下痢等臨床検査値への影響: 各種の尿糖検査で、尿糖の検出を妨害することがある。</p>
<p>L-システイン</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{SH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$ <p>MP: 121.16 融点: 240°C          性状: 無色~白色の結晶または結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがある。水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。</p>	<p>・チロシナーゼ活性阻害作用          ・皮膚代謝の正常化、皮膚症状の改善に効果。          ・抗アレルギー・抗炎症作用          ・異常角化による肥厚・硬化した角質層の剥離を容易にする角解作用。</p>	<p>湿疹、尋常性瘰癧、蕁麻疹、薬疹、中毒疹、多形渗出性紅斑。          1回 80 mg を 1日 2~3回経口投与。</p>	<p>副作用: &lt;0.1~5%未満&gt; 悪心、&lt;0.1%未満&gt; 下痢、口渴、軽度の腹痛          一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p>

<p>パントテン酸 カルシウム</p>	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ OH} \text{ O} \\   \quad   \quad    \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \text{ H} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+}$ <p>MP: 476.53 性状：白色の粉末で、においはなく、味は苦い。 水に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p>	<p>・血中および組織内アスコルビン酸濃度を高める。 ・パントテン酸はビタミンB群に属し、生細胞全般に存在し、体内でのアセチル化反応に必要なCoAの構成成分である。 CoAは炭水化物、脂肪の代謝において、アセチルCoAとなり、TCAサイクルにおけるオキサロ酢酸のアセチル化、神経刺激伝達に不可欠である。 ・パントテン酸の欠乏ラットでは生長停止、脂漏性皮膚炎、脱毛、錐体外路性痙攣群様症状等がみられ、パントテン酸の投与により回復が認められている。</p>	<p>下記疾患のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合：急・慢性湿疹、接触皮膚炎 1日 10～200 mg を 1～3 回に分割経口投与。</p>	<p>副作用：消化器(0.1%未満) 大量投与により、腹痛、下痢等があらわれることがある。</p>
-------------------------	---	--	--	---

<p>塩酸ピリドキシン</p>	 <p>MW: 205.64  融点: 約 206°C (分解)  性状: 白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、苦味および酸味がある。  水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p>	<p>・体内での L-システイン産生を高める。  ・ビタミンB<sub>6</sub>群は相互に関係のあるピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミンから成る。これらは生体内で活性化され、リン酸ピリドキサールとなり、アミノ酸脱炭酸酵素およびアミノ基転位酵素の補酵素となり蛋白代謝およびシステイン、トリプトファン等のアミノ酸代謝、さらに不飽和脂肪酸(リノール酸、アラキドン酸)の酸化等の脂肪代謝、炭水化物代謝に多くの働きを有している。  ・ビタミンB<sub>6</sub>欠乏症が単独で起こることはまれであるが、ピタミンB<sub>6</sub>欠乏症として、ヒトでは脂漏性皮膚炎、ペラグラ様皮膚炎、食欲不振、口内炎、舌炎、神経炎等が観察される。</p>	<p>下記疾患のうち、ビタミンB<sub>6</sub>の欠乏、または代謝障害が関与すると推定される場合: 急・慢性湿疹、脂漏性湿疹、接触皮膚炎。  内服の場合  1日 10~100 mg を経口投与する。極めてまれであるが、依存症の場合には、より大量を用いる必要のある場合もある。</p>	<p>相互作用: レボドパの作用を減弱することがある。</p>
-----------------	---	---	---	---------------------------------

### IX. 外国における使用状況

トラスネキサム酸は止血剤として世界 63 カ国で使用されている (2001 年, IMS 調査)。抗炎症の適応は日本以外では台湾の経口剤のみで, 米国では, 血友病患者の抜歯後の止血のみに使用が限定されている。用量はアジアでは日本と同様 2 g/日まで, 欧州では 4 g/日までとなっている。表イ-11 に現在使用されている国名, 用量, 商品名, 発売年, 会社名を示す。

表イ-11

Country	Dose	Brand	Launch Date	Company
1 Argentina	1g IV/500mg Tab.	Cuaitd	Oct-71	Ariston
2 Australia	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jul-82	Pharmacia Aust
3 Austria	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jul-82	Pharmacia Upjohn
4 Bangladesh		Tranex	Mag-97	Menarini
5 Belgium	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Oct-81	Bournonville Pharm
6 Belorussia		Exacyl	Oct-81	Sanofi Win Chinoïn
7 Brazil * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Jan-70	Nikkho
8 Bulgaria		Exacyl	Apr-92	Sanofi Win Chinoïn
9 Canada	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Mar-82	Pharmacia Upjohn
10 Chile		Ciclokapron	May-96	Pharmacia Upjohn
11 China	1g IV/500mg Tab.	Transamin	May-01	Dalichi
12 Colombia	1g IV/500mg Tab.	Ciclokapron	Sep-82	Ropsohn Therapeuti
13 Czech Republic	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Apr-92	Sanofi-Synthelabo
14 Denmark	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Mar-94	Pharmacia Upjohn
15 Dominican Republic		Amchafibrin	Mar-96	Fides
16 Egypt	1g IV/500mg Tab.	Ciclokapron	Apr-81	Kabi
17 Finland	1g IV/500mg Tab.	Ciclokapron	Mar-68	Pharmacia
18 France	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Apr-71	Sanofi-Synthelabo
19 French West Africa		Exacyl	Apr-71	Sanofi-Synthelabo
20 Germany	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Apr-67	Pharmacia Upjohn
21 Greece * ※	250mg Cap.	Transamin	Mar-72	Dalichi
22 Hong Kong * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Mar-72	Dalichi
23 Hungary		Exacyl	Jan-97	Chinoïn San. Winthr
24 Indonesia * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Oct-88	Otto
25 Ireland	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jun-78	Pharmacia Upjohn
26 Israel		Hexakapron	Jun-78	Teva
27 Italy		Tranex	Jan-72	Lusofarmaco
28 Japan * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Oct-65	Dalichi
29 Jordan	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Sep-93	Kabi
30 Kuwait	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Sep-98	Sanofi Sterling
31 Latvia		Exacyl	Sep-98	Sanofi Win Chinoïn
32 Lithuania	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Sep-98	Sanofi Win Chinoïn
33 Luxembourg		Exacyl	Jan-82	Bournonville Pharm
34 Malaysia * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Jan-82	Dalichi
35 Mexico	1g IV/500mg Tab.	Stelapar 2	Jan-61	SB Farmaceutica
36 Morocco	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Sep-91	Sanofi Win/Maphar
37 Netherlands	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jan-69	Pharmacia Upjohn
38 New Zealand	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jan-69	Pharmacia
39 Norway	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Nov-68	Pharmacia Upjohn
40 Pakistan * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Apr-84	Dalichi
41 Peru * ※	250mg Cap.	Transamin	Aug-80	Refasa carrion
42 Philippines	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Aug-80	Pharmacia AB
43 Poland	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Jul-93	Sanofi-Synthelabo
44 Puerto Rico		Parnate	Apr-64	S.K.Beecham Pharma
45 Russia	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Dec-96	Sanofi Win Chinoïn
46 Saudi Arabia	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jan-78	Pharmacia Upjohn
47 Singapore	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jan-78	Pharmacia Corp
48 Slovak Republic	1g IV/500mg Tab.	Exacyl	Apr-92	Sanofi-Synthelabo
49 South Africa	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Apr-92	Pharmacia Corporat
50 South Korea * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Jul-72	JE IL PH
51 Spain	1g IV/500mg Tab.	Amchafibrin	May-70	Rottapharm
52 Sweden	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jun-69	Pharmacia Upjohn
53 Switzerland	1g IV/500mg Tab.	Anvitoff	Jul-73	Knoll
54 Taiwan * ※	1g IV/500mg Tab.	Transamin	Aug-90	Dalichi
55 Thailand * ※	250mg Cap.	Transamin	Mar-83	Dalichi
56 Turkey ※	250mg Cap.	Transamin	Mar-73	Fako Dalichi
57 Ukraine		Exacyl	Jun-87	Sanofi Win Chinoïn
58 United Arab Emirates	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Mar-73	Kabi Pharmacia
59 Uruguay ※	250mg Cap.	Transamina	Sep-86	Galien
60 UK	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jun-87	Pharmacia Upjohn
61 USA	1g IV/500mg Tab.	Cyklokapron	Jun-87	Pharmacia Upjohn
62 US Foodstores		Cyklokapron	Jun-87	Pharmacia Upjohn
63 Venezuela	1g IV/500mg Tab.	Ciclokapron	Oct-89	Pharmacia Upjohn

\* Transamin Tab.  
 ※ Transamin S IV.

#### X. 類似製品一覧

一般用医薬品として承認されている主要なL-システイン配合ビタミンC主薬製剤の配合成分、用法・用量、効能・効果および使用上の注意を本品と共に表イー12に、またトラネキサム酸を750mg配合している一般用医薬品を表イー13に示す。

表1-12 類似製品一覧 (L-システイン配合ピタミンC主薬製剤) ※タンパク・アミノ酸主薬製剤

商品名	本品	システインC®	ハイチオールC®	ハイシー®ホワイト2	チヨコラ®CCホワイト	ホワイトスLCEX
配合成分 (成人1日量)	第一製薬(株) ダイト(株) 6錠中	第一製薬(株) 大洋薬品工業(株) 6錠中	エスエス製薬(株) 6錠中	武田薬品工業(株) 武田ヘルスケア(株) 4錠中	エーザイ(株) 日東薬品工業(株) 6錠中	資生堂薬品(株) 東亜薬品(株) 9錠中
トナリキ酸	750 mg	-	-	-	-	-
L-システイン	240 mg	240 mg	240 mg	160 mg	160 mg	160 mg
アスコルビン酸	300 mg	300 mg	300 mg	600 mg	600 mg	1200 mg
リン酸カルシウム	-	-	-	-	15 mg	-
カルシウム	-	-	-	12 mg	-	-
塩酸ビタミンB6	6 mg	6 mg	-	-	10 mg	50 mg
パント酸カルシウム	24 mg	24 mg	24 mg	30 mg	-	-
コリン酸 d-α-トコフェロール	-	-	-	50 mg	100 mg	-
酢酸 d-α-トコフェロール	-	-	-	-	-	20 mg
用法・用量	(薬) 成人(15歳以上) 1回2錠, 1日3回(食後)服用する。	成人(15歳以上): 1回2錠1日3回服用する。 7才以上15才未満: 1回1錠1日3回服用する。 7才未満: 服用しないこと。	成人(15歳以上): 1回2錠1日3回服用する。 7才以上15才未満: 1回1錠1日3回服用する。 7才未満: 服用しないこと。	成人(15歳以上): 1回2錠1日2回 7才~14才: 1回1錠1日2回 水またはお湯で, かまわずに服用する。 7才未満: 服用しないこと。	成人(15歳以上): 1回2~3錠1日2回 11才以上15才未満: 1回1~2錠1日2回 朝夕食後に水またはお湯で服用する。 11才未満: 服用しないこと。	成人(15歳以上): 1回3錠1日2~3回を服用する。 11才以上15才未満: 1回2錠1日2~3回服用する。 11才未満: 服用しないこと。
効能・効果	(薬) しみ(併用に限る)	1. 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 2. 次の場合の出血予防: 歯ぐきからの出血, 鼻出血 3. 次の場合のピタミンCの補給: 肉疲労時, 妊娠・授乳期, 病中病後の体力低下時, 老年期 「ただし, 上記1および2の症状について, 1箇月ほど使用しても改善がみられない場合は, 医師, 薬剤師または歯科医師に相談すること。」	・ 二日酔い ・ 全身倦怠 ・ しみ・そばかす・日やけなどの色素沈着症 ・ 湿疹, じんましん, かぶれ, にきび, くすりまけ	1. 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 2. 次の場合の出血予防: 歯ぐきからの出血, 鼻出血 3. 次の場合のピタミンCの補給: 肉疲労時, 妊娠・授乳期, 病中病後の体力低下時, 老年期 「ただし, 上記1および2の症状について, 1箇月ほど使用しても改善がみられない場合は, 医師, 薬剤師または歯科医師に相談すること。」	1. 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 2. 次の場合の出血予防: 歯ぐきからの出血, 鼻出血 3. 次の場合のピタミンCの補給: 肉疲労時, 妊娠・授乳期, 病中病後の体力低下時, 老年期 「ただし, 上記1および2の症状について, 1箇月ほど使用しても改善がみられない場合は, 医師, 薬剤師または歯科医師に相談すること。」	1. 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 2. 次の場合の出血予防: 歯ぐきからの出血, 鼻出血 3. 次の場合のピタミンCの補給: 肉疲労時, 妊娠・授乳期, 病中病後の体力低下時, 老年期 「ただし, 上記1および2の症状について, 1箇月ほど使用しても改善がみられない場合は, 医師, 薬剤師または歯科医師に相談すること。」

使用上の注意	本品	システイナC	ハイテオールC	ハイシュー ホワイト2	チョコラCC ホワイト エーザイ (株)	ホワイシス LCEX 資生堂薬品 (株)																																
<p>第一製薬 (株)</p> <p>してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用がおこりやすくなる。) 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと。 トラネキサム酸を含有する内服薬。</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること (1) 医師または歯科医師の治療を受けている人 (2) 授乳中の人 (3) 35歳以上の人 (4) 本人または家族がアレルギー体質の人 (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人 (6) 血拴症のある人 (脳血拴、心筋梗塞、血栓性静脈炎、肺塞栓症等) (7) 血拴症を起こすおそれのある人 (以前に血拴症にかかったことがある人、家族が血拴症を起こした人、医師から先天性の凝固異常症を指摘されたことがある人、経口避妊薬・ホルモン補充療法などの血拴症を起こすおそれのある薬を服用している人) (8) 次の診断を受けた人 腎臓病</p> <p>2. 服用後、次の症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師または薬剤師に相談すること</p> <table border="1"> <tr> <th>関連部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、かゆみ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ</td> </tr> </table> <p>3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。 下痢</p> <p>4. ご自分のしみが、本剤の効能効果である肝斑かどうかの識別が難しい場合、また、色が黒ずんでおり、色調が不均一で、表面が隆起したようなしみ状のものがある場合は専門の皮膚科医に相談して下さい</p> <p>その他の注意</p> <p>1. 本剤は、血拴 (血液が固まったもの) を溶けにくくする作用があります。そのため、血拴症の初期症状 (激しい頭痛・舌のもつれ、10分以上続く締め付けられるような胸の痛み・突然の息切れ、片足のふくらはぎの痛み・むくみ、原因不明の突然の呼吸困難・胸の痛みを伴う一過性の意識消失等) に注意して下さい</p> <p>2. 2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい</p> <p>3. 服用中止後に再発した場合は、また服用を始めてもよいですが、再開までに最低2カ月はあけて下さい。また、服用を再開してから2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい</p> <p>4. しみの改善の程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありませんが、また、効果があった場合も、しみが完全に消えるわけではございません。</p>	関連部位	症状	皮膚	発疹、かゆみ	消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ	<p>第一製薬 (株)</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、歯科医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。</p> <table border="1"> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛</td> </tr> </table> <p>(2) 1箇月位服用しても症状がよくならない場合。</p> <p>2. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>	関係部位	症状	皮膚	発疹	消化器	悪心・嘔吐、腹痛	<p>第一製薬 (株)</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、歯科医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。</p> <table border="1"> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛</td> </tr> </table> <p>(2) 1箇月位服用しても症状がよくならない場合。</p> <p>2. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>	関係部位	症状	皮膚	発疹	消化器	悪心・嘔吐、腹痛	<p>エスエス製薬 (株)</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の場合は直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、歯科医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。</p> <table border="1"> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛</td> </tr> </table> <p>(2) しばらく服用しても症状がよくならない場合。</p> <p>2. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>	関係部位	症状	皮膚	発疹	消化器	悪心・嘔吐、腹痛	<p>武田薬品工業 (株)</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、歯科医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。</p> <table border="1"> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐</td> </tr> </table> <p>(2) 1箇月位服用しても症状がよくならない場合。</p> <p>2. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>	関係部位	症状	消化器	悪心・嘔吐	<p>チョコラCC ホワイト エーザイ (株)</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、歯科医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。</p> <table border="1"> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐</td> </tr> </table> <p>(2) 1箇月位服用しても症状がよくならない場合。</p> <p>2. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>	関係部位	症状	消化器	悪心・嘔吐	<p>ホワイシス LCEX 資生堂薬品 (株)</p>
関連部位	症状																																					
皮膚	発疹、かゆみ																																					
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ																																					
関係部位	症状																																					
皮膚	発疹																																					
消化器	悪心・嘔吐、腹痛																																					
関係部位	症状																																					
皮膚	発疹																																					
消化器	悪心・嘔吐、腹痛																																					
関係部位	症状																																					
皮膚	発疹																																					
消化器	悪心・嘔吐、腹痛																																					
関係部位	症状																																					
消化器	悪心・嘔吐																																					
関係部位	症状																																					
消化器	悪心・嘔吐																																					

商品名 本品

商品名	本品	ベラック®T錠	ベラック®ワールドTD錠	ベラック®ワールドTM顆粒
発売元	第一製薬(株)	第一製薬(株)	第一製薬(株)	
製造元	ダイト(株)	滋賀県製薬(株)	佐藤製薬(株)	
配合成分 (成人1日量)	6錠中	6錠中	9錠中	3包中
トナリカド酸	750 mg	750mg	750mg	750mg
L-シスチン	240 mg		-	-
アスコルビン酸	300 mg		-	-
L-アスコルビン酸トリヒドリン	6 mg	500mg		
塩酸ピリドキシ	24 mg	50mg		
パントテン酸カルシウム		-	-	-
リチアミン		12mg		
カンザク乾燥エキス		198mg (原生薬として 990mg)		
アセトミノフェン		-	450mg	450mg
エテンザミド			750mg	750mg
塩酸ジフェニドリン			4mg	
アリン酸カルシウム				7.5mg
リン酸ピリドキシ			24mg	24mg
dL-塩酸メチルフェニル			60mg	60mg
ガブアピリン			150mg	150mg
無水カフェイン			75mg	75mg
用法・用量	(案) 成人(15歳以上) 1回2錠、1日3回(食後)服用する。	次の量を水またはお湯で服用する。 成人(15歳以上):1回2錠1日3回服用する。 7才以上15才未満:1回1錠1日3回服用する。 7才未満:服用しないこと。	食後なるべく30分以内に服用する。 成人(15才以上):1回3錠1日3回を服用する。 15才未満:服用しないこと。	食後なるべく30分以内に服用する。 成人(15才以上):1回1包1日3回を服用する。 15才未満:服用しないこと。
効能・効果	(案) しみ(併用に限る)	咽喉炎・扁桃炎(のどのはれ、のどの痛み)、口内炎	かぜの諸症状(のどの痛み、発熱、悪寒、頭痛、鼻水、鼻づまり、くしゃみ、せき、たん、咽頭の痛み、筋肉の痛み)の緩和	

発売元	本品	ペラック®T錠	ペラック®コーロドTD錠	ペラック®コーロドTM顆粒					
製造元	第一製薬(株) ダイト(株)	第一製薬(株) 遊賀製薬(株)	第一製薬(株) 佐藤製薬(株)	第一製薬(株) 佐藤製薬(株)					
使用上の注意	<p>してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用がおこりやすくなる。)</p> <p>本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと。 トラネキサム酸を含む内服薬。</p> <p><b>相殺すること</b></p> <p>1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること (1) 医師または歯科医師の治療を受けている人 (2) 授乳中の人 (3) 55歳以上の人 (4) 本人または家族がアレルギ一体質の人 (5) 薬によりアレルギ一症状を起こしたことがある人 (6) 血栓症のある人 (脳血栓、心筋梗塞、血栓性静脈炎、肺塞栓症等) (7) 血栓症を起こすおそれのある人 (以前に血栓症にかかったことがある人、家族が血栓症を起こした人、医師から先天性の凝固異常症を指摘されたことがある人、経口避妊薬・ホルモン補充療法などの血栓症を起こすおそれのある薬を服用している人) (8) 次の診断を受けた人 腎臓病</p> <p>2. 服用後、次の症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師または薬剤師に相談すること</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>関連部位</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、かゆみ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。 下痢</p> <p>4. ご自身のしみが、本剤の効能効果である肝斑かどうかの識別が難しい場合、また、色が黒ずんでおり、色調が不均一で、表面が隆起したようなしみ状のものがある場合は専門の皮膚科医に相談して下さい</p>	関連部位	症状	皮膚	発疹、かゆみ	消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ	<p>してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用がおこりやすくなる。)</p> <p>1. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと。 (1) 甘草(カンゾウ) またはその主成分グリチルリチンを含む内服薬(むくみ、血圧上昇および筋疾患(ミオハジメー)等が起こることがある。)</p> <p>(2) 他のアレルギ一用薬、トラネキサム酸を含む内服薬(鼻炎用薬、かぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬)</p> <p>2. 長期服用しないこと</p> <p><b>相殺すること</b></p> <p>1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること (1) 医師または歯科医師の治療を受けている人。 (2) 妊婦または妊娠していると思われる人。 (3) 高齢者 (4) 本人または家族がアレルギ一体質の人。 (5) 薬によりアレルギ一症状を起こしたことがある人。 (6) 次の症状のある人、むくみ (7) 次の診断を受けた人、高血圧、心臓病、腎臓病、血栓のある人(脳血栓、心筋梗塞、血栓性静脈炎等)、血栓症を起こすおそれのある人</p>	<p>してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる。)</p> <p>1. 次の人は服用しないこと (1) 本剤によるアレルギ一症状を起こしたことがある人 (2) 本剤または他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。 (3) フェニレグトン尿症の人。(本剤はL-フェニアラニン化合物を含むため。)</p> <p>※</p> <p>2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと。 他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン剤を含む内服薬(鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、アレルギ一用薬)、トラネキサム酸を含む内服薬(鼻炎用内服薬、歯科口腔用薬)</p> <p>3. 服用後、乗物または機械類の運転操作をしないこと(眠気があらわれることがある。)</p> <p>4. 服用時には飲酒しないこと</p> <p>5. 長期服用しないこと</p> <p><b>相殺すること</b></p> <p>1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること。 (1) 医師または歯科医師の治療を受けている人。 (2) 妊婦または妊娠していると思われる人。 (3) 授乳中の人。 (4) 水痘(水ぼうそう)若しくはインフルエンザにかかっているまたはその疑いのある乳・幼・小児(15才未満)。 (5) 高齢者 (6) 本人または家族がアレルギ一体質の人。 (7) 薬によりアレルギ一症状を起こしたことがある人。 (8) 血栓のある人(脳血栓、心筋梗塞、血栓性静脈炎等)および血栓症を起こすおそれのある人。 (9) 次の症状のある人、高熱、排尿困難 (10) 次の診断を受けた人、甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍、緑内障 (11) 肝臓病を有する疑いのある人。</p>
関連部位	症状								
皮膚	発疹、かゆみ								
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胸やけ								

※当該使用上の注意記載は、ペラック®コーロドTM顆粒のみ

発売元	ベラック®T錠	ベラック®コーロドTM顆粒												
製造元	第一製薬(株) 佐藤製薬(株)	武田薬品工業(株)												
使用上の注意	<p>2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1" data-bbox="383 560 574 806"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、発赤、かゆみ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>排尿困難</td> </tr> </tbody> </table> <p>まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けること。</p>		関係部位	症状	皮膚	発疹、発赤、かゆみ	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	精神神経系	めまい	その他	排尿困難		
関係部位	症状													
皮膚	発疹、発赤、かゆみ													
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振													
精神神経系	めまい													
その他	排尿困難													
その他の注意	<p>1. 本剤は、血栓（血液が固まったもの）を溶けにくくする作用があります。そのため、血栓症の初期症状（激しい頭痛・舌のむくみ、10分以上続く締め付けられるような胸の痛み・突然の息切れ、片足のふくらはぎの痛み・むくみ、原因不明の突然の呼吸困難、胸の痛みを伴う一過性の意識消失等）に注意して下さい</p> <p>2. 2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい</p> <p>3. 服用中止後に再発した場合は、また服用を始めてもよいですが、再開までに最低2カ月はあけて下さい。また、服用を再開してから2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい</p> <p>4. しみの改善の程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありません。また、効果があった場合も、しみが完全に消えるわけではありません</p>													
ベラック®T錠	<p>2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>(1) 服用後、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1" data-bbox="383 1008 574 1254"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、発赤、かゆみ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、胸やけ、食欲不振もしくは食欲増進、胃部不快感</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>排尿</td> </tr> </tbody> </table> <p>まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けること。</p>		関係部位	症状	皮膚	発疹、発赤、かゆみ	消化器	悪心・嘔吐、胸やけ、食欲不振もしくは食欲増進、胃部不快感	精神神経系	めまい	その他	排尿		
関係部位	症状													
皮膚	発疹、発赤、かゆみ													
消化器	悪心・嘔吐、胸やけ、食欲不振もしくは食欲増進、胃部不快感													
精神神経系	めまい													
その他	排尿													
第一製薬(株)	<table border="1" data-bbox="606 1008 829 1254"> <thead> <tr> <th>症状の名称</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>偽アルドステロン症</td> <td>尿量が増加する。顔や手足がむくむ、まぶたが重くなる、手がこわばる、血圧が高くなる、頭痛等があらわれる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 5~6日間服用しても症状がよくならない場合</p> <p>3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>下痢</p>		症状の名称	症状	偽アルドステロン症	尿量が増加する。顔や手足がむくむ、まぶたが重くなる、手がこわばる、血圧が高くなる、頭痛等があらわれる。								
症状の名称	症状													
偽アルドステロン症	尿量が増加する。顔や手足がむくむ、まぶたが重くなる、手がこわばる、血圧が高くなる、頭痛等があらわれる。													
滋養製薬(株)	<table border="1" data-bbox="606 358 1181 963"> <thead> <tr> <th>症状の名称</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ショック (アナフィラキシー)</td> <td>服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗や汗、息苦しさ等があらわれる。</td> </tr> <tr> <td>皮膚粘膜腫脹候群 (アトピー・ス・ジョリ症候群)、 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)</td> <td>高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。</td> </tr> <tr> <td>肝機能障害</td> <td>全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等があらわれる。</td> </tr> <tr> <td>間質性肺炎</td> <td>空息（たんを伴わないせき）を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。（これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空息、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診察を受けること。）</td> </tr> <tr> <td>ぜんそく</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 5~6日間服用しても症状がよくならない場合</p> <p>3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続または増強が見られた場合には、服用を中止し、医師または薬剤師に相談すること</p> <p>便秘、口のかわき</p>		症状の名称	症状	ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗や汗、息苦しさ等があらわれる。	皮膚粘膜腫脹候群 (アトピー・ス・ジョリ症候群)、 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。	肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等があらわれる。	間質性肺炎	空息（たんを伴わないせき）を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。（これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空息、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診察を受けること。）	ぜんそく	
症状の名称	症状													
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗や汗、息苦しさ等があらわれる。													
皮膚粘膜腫脹候群 (アトピー・ス・ジョリ症候群)、 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。													
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等があらわれる。													
間質性肺炎	空息（たんを伴わないせき）を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。（これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空息、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診察を受けること。）													
ぜんそく														

\*\*：2005年6月改訂(第7版)  
\*：2005年4月改訂

日本標準商品分類番号  
873327  
874499

貯法	室温保存
使用期限	外装に記載

\*\*日本薬局方 トラネキサム酸カプセル  
抗プラスミン剤

Transamin®

トランサミン®カプセル

	カプセル	錠250mg	錠500mg	散50%
承認番号	(40A)4612	21402AMZ01H000	(53AM)1211	21402AMZ001(1000)
薬価収載	1965年12月	2002年7月	1981年9月	2002年7月
販売開始	1965年10月	2002年9月	1981年9月	2002年8月
再評価結果	1977年10月			

\*\*日本薬局方 トラネキサム酸錠  
抗プラスミン剤

トランサミン®錠250mg  
トランサミン®錠500mg

抗プラスミン剤

トランサミン®散50%

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

トロンビンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

〔組成・性状〕

販売名	トランサミン酸含量	添加物	剤形	色	外形		識別コード
					大きさ(mm)	重量(mg)	
トランサミンカプセル	1カプセル中250mg	注1)	カプセル(2号)	キヤップ: だいだい色不透明 ボディ: 白色不透明	φ605 φ605		φ605
					17.8(全長)	約348	
トランサミン錠250mg	1錠中250mg	注2)	素錠	白色	φ606		φ606
					10.0(直径)	3.2(厚さ)	
トランサミン錠500mg	1錠中500mg	注3)	フィルムコーティング錠(キヤップ付)	白色~淡黄白色	φ608		φ608
					17.8(直径) 7.2(傾径)	5.0(厚さ)	
トランサミン散50%	1g中500mg	注4)	散剤	白色	—		—

- 注1) トウモロコシデンプン, ステアリン酸マグネシウム  
カプセル:ゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色5号
- 注2) トウモロコシデンプン, ポリビニルアルコール(部分けん化物), ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 硬化油
- 注3) カルメロースカルシウム, ポリビニルアルコール(部分けん化物), ステアリン酸マグネシウム, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, マクロゴール6000, タルク, 酸化チタン, ジメチルポリシロキサン, 二酸化ケイ素, カルナウバロウ
- 注4) D-マンニトール, ポリビニルアルコール(部分けん化物)

〔効能・効果〕

- 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向(白血病, 再生不良性貧血, 紫斑病等, および手術中・術後の異常出血)
- 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血(肺出血, 鼻出血, 生殖器出血, 腎出血, 前立腺手術中・術後の異常出血)
- 下記疾患における紅斑・腫脹・痒痒等の症状  
湿疹およびその類症, 蕁麻疹, 薬疹・中毒疹
- 下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状  
扁桃炎, 咽喉頭炎
- 口内炎における口内痛および口内粘膜アフター

〔用法・用量〕

トラネキサム酸として, 通常成人1日750~2,000mgを3~4回に分経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

(参考)

剤形別用量は次のとおり

剤形	1日量(3~4回分割投与)
トランサミンカプセル	3~8カプセル
トランサミン錠250mg	3~8錠
トランサミン錠500mg	2~4錠
トランサミン散50%	1.5~4g

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 血栓のある患者(脳血栓, 心筋梗塞, 血栓性静脈炎等)および血栓症があらわれるおそれのある患者  
〔血栓を安定化させるおそれがある。〕
- 2) 消費性凝固障害のある患者(ヘパリン等と併用すること)  
〔血栓を安定化させるおそれがある。〕
- 3) 術後の臥床状態にある患者および圧迫止血の処置を受けている患者  
〔静脈血栓を生じやすい状態であり, 本剤投与により血栓を安定化させるおそれがある。離床, 圧迫解除に伴い肺塞栓症を発症した例が報告されている。〕
- 4) 腎不全のある患者  
〔血中濃度が上昇することがある。〕
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トロンビン	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	血栓形成を促進する作用があり, 併用により血栓形成傾向が増大する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヘモコアグラゼ	大量併用により血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	ヘモコアグラゼによって形成されたフィブリン塊は, 本剤の抗プラスミン作用によって比較的長く残存し閉塞状態を持続させるおそれがあると考えられている。
パトロキソピン	血栓・塞栓症を起こすおそれがある。	パトロキソピンによって生成するdesAフィブリンポリマーの分解を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固因子製剤 (エプタコグアルファ 等)	口腔等、線溶系活性 が強い部位では凝固 系がより亢進するお それがある。	凝固因子製剤は凝固 系を活性化させるこ とにより止血作用を 発現する。一方、本剤 は線溶系を阻害する ことにより止血作用 を発現する。

### 3. 副作用

#### 副作用発生状況の概要

総症例数2,954例中報告された主な副作用は食欲不振0.61% (18件)、悪心0.41% (12件)、嘔吐0.20% (6件)、胸やけ0.17% (5件)、痒感0.07% (2件)、発疹0.07% (2件)等であった。  
[文献集計による(再審査対象外)]

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度	
	0.1~1%未満	0.1%未満
過敏症		痒痒感、発疹等
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、 下痢、胸やけ	
その他		眠気

### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

### 5. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

### 6. その他の注意

イスに長期・大量投与したところ網膜変性があらわれたとの報告がある。

## [薬物動態]

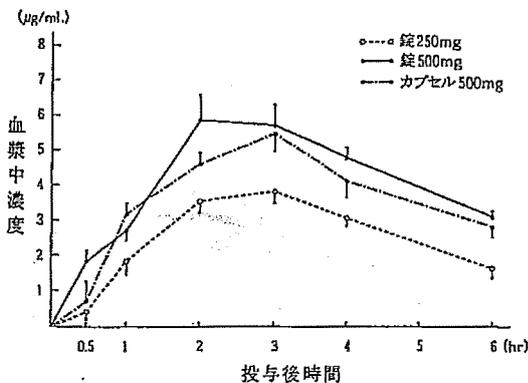
### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人に本剤を単回経口投与した場合、薬物動態パラメーターは次のとおりであった。

単回経口投与におけるトラネキサム酸の薬物動態パラメーター (n=5)

投与量	錠250mg	錠500mg	カプセル500mg
t <sub>max</sub> (hr)	2~3		
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.9	6.0	5.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.1	3.3	3.3

トラネキサム酸単回経口投与時の血漿中濃度推移



### 2. 分布

#### 参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-トラネキサム酸を単回経口投与したところ、大部分の臓器において全血中濃度と同様に投与2時間後に最高濃度を示し、腎、肝では血中より高濃度に、他の臓器では血中より低濃度に分布した。

### 3. 代謝、排泄<sup>1)</sup>

健康成人にトラネキサム酸を250mgまたは500mg単回経口投与した場合、トラネキサム酸は速やかに吸収され、投与後24時間以内に投与量の約40~70%が未変化体として尿中に排泄された。

## [臨床成績]

### 1. 抗出血作用

一般臨床試験では、全身性線溶亢進が関与すると考えられる白血病、再生不良性貧血、紫斑病等の出血傾向および肺出血、性器出血、腎出血、手術中・術後等の異常出血に対する止血効果は2,802例中73.6% (2,063例)に認められている。

### 2. 抗アレルギー・抗炎症作用

#### 1) 皮膚疾患

皮膚疾患(湿疹およびその類症、蕁麻疹、粟疹・中毒疹等)の患者223例を対象にした一般臨床試験では、痒痒、腫脹、紅斑等の症状に対する効果は60.5% (135例)に認められている。

皮膚疾患(湿疹およびその類症、蕁麻疹・中毒疹)の患者67例を対象に、痒痒、発赤、腫脹等の症状に対する効果を本剤(35例)とプラセボ(32例)との二重盲検比較試験により検討した結果、有効以上はプラセボ31.3% (10例)に対し本剤62.9% (22例)で、本剤が有意(p<0.05)に優れていた<sup>2)</sup>。

#### 2) 耳鼻咽喉科疾患

扁桃炎、咽喉頭炎、口内炎および歯肉炎等の患者168例を対象にした一般臨床試験では、疼痛、腫脹および発赤等に対する効果は70.8% (119例)に認められている。

耳鼻咽喉科疾患(急性咽喉頭炎、急性扁桃炎、口内炎等)の患者168例を対象に疼痛、腫脹および発赤に対する効果を本剤(84例)とプラセボ(84例)との二重盲検比較試験により検討した結果、有効以上はプラセボ26.2% (22例)に対し本剤52.4% (44例)で、本剤が有意(p<0.05)に優れていた<sup>3)</sup>。

## [薬効薬理]

線維素溶解現象(線溶現象)は生体の生理的ならびに病的状態において、フィブリン分解をはじめ、血管の透過性亢進等に関与し、プラスミンによって惹起される生体反応を含め、種々の出血症状やアレルギー等の発生進展や治癒と関連している。トラネキサム酸は、このプラスミンの働きを阻止し、抗出血・抗アレルギー・抗炎症効果を示す。

### 1. 抗プラスミン作用<sup>1~3)</sup>

トラネキサム酸は、プラスミンやプラスミノゲンのフィブリンアフィニティー部位であるリジン結合部位(LBS)と強く結合し、プラスミンやプラスミノゲンがフィブリンに結合するのを阻止する。このため、プラスミンによるフィブリン分解は強く抑制される。更に、α<sub>2</sub>-マクログロブリン等血漿中アンチプラスミンの存在下では、トラネキサム酸の抗線溶作用は一段と強化される。

### 2. 止血作用<sup>4)</sup>

異常に亢進したプラスミンは、血小板の凝集阻止、凝固因子の分解等を起こすが、軽度の亢進でも、フィブリン分解がまず特異的に起こる。したがって一般の出血の場合、トラネキサム酸は、このフィブリン分解を阻害することによって止血すると考えられる。

### 3. 抗アレルギー・抗炎症作用<sup>5~12)</sup>

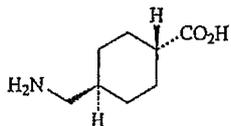
トラネキサム酸は、血管透過性の亢進、アレルギーや炎症性病変の原因になっているキニンやその他の活性ペプチド等のプラスミンによる産生を抑制する(モルモット、ラット)。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：tranexamic acid(トランキサム酸)

化学名：*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid

構造式：



分子式： $C_8H_{15}NO_2$

分子量：157.21

融点：386~390°C(分解)

性状：白色の結晶または粉末で、においはなく、味は苦い。  
水または酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)に  
きわめて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶  
けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

〔包装〕\*\*

トランサミンカプセル (1カプセル中250mg含有)

(日本薬局方トランキサム酸カプセル) (バラ) 500cap.

(PTP) 100cap. 500cap. 2000cap.

トランサミン錠250mg (1錠中250mg含有)

(日本薬局方トランキサム酸錠) (バラ) 500錠

(PTP) 100錠 500錠

トランサミン錠500mg (1錠中500mg含有)

(日本薬局方トランキサム酸錠) (PTP) 100錠 500錠

トランサミン散50% (1g中500mg含有)

100g 500g 1kg

(H.S.) 1g/1.2kg

〔主要文献〕

- 1) 佐野ら：臨床薬理 7 (4) 375 (1976)
- 2) 宗像ら：西日本皮膚科 31 (2) 141 (1969)
- 3) 宮城ら：臨床と研究 46 (1) 243 (1969)
- 4) 安孫子：Med. Pharm. 10 (1) 7 (1976)
- 5) Iwamoto, M.: Thrombos. Diathes. Haemorrh. 33 573 (1975)
- 6) Markus, G. et al.: J. Biol. Chem. 254 1211 (1979)
- 7) Abiko, Y. et al.: Biochim. Biophys. Acta 185 424 (1969)
- 8) Abiko, Y. et al.: Biochim. Biophys. Acta 214 411 (1970)
- 9) 山田ら：プラスミン研究会報告集 14 364 (1974)
- 10) 木村ら：アレルギー 15 (9) 755 (1966)
- 11) 近藤：プラスミン研究会報告集 6 36 (1966)
- 12) 山崎ら：日薬理誌 63 (6) 560 (1967)



[文献請求先・製品情報お問い合わせ先]  
第一製薬株式会社 製品情報センター  
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号  
本社別館  
電話:0120-189-861

\*製造販売元  
 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

©登録商標

504014-C0



## XI. 引用文献

- 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) 今日の治療指針 2007年版, 医学書院, 864, 2007
- 3) 早川律子, しみ-イントロダクション-, 化粧品誌, 17, 143-186, 1993
- 4) 藤沢有紀他, 特集メラニン 2002 肝斑, 雀卵斑, シミの治療, Monthly Book Derma, 65, 68-73, 2002
- 5) 早川律子, 特集メラニン 2002 色素沈着型接触性皮膚炎 (黒皮症), 炎症後色素沈着の治療, Monthly Book Derma, 65, 74-79, 2002
- 6) 白石正彦他, 肝斑患者に対するルビーレーザーによる治療とその限界—メラニン指数の推移による保存的治療法との比較—, 臨皮, 48, 831-834, 1994
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 原田昭太郎他, KM-02 の肝斑に対する臨床効果, 医学と薬学, 31(3), 654-676, 1994
- 10) 二條貞子他, 肝斑に対する KM-02 の使用経験, 医学と薬学, 31(4), 926-936, 1994
- 11) 奥山通雄, t-AMCHA 長期投与の性周期に及ぼす影響, 産婦人科の世界, 23(3), 55-58, 1971
- 12) 村上光他, トランサミンの臨床治験 特に肝機能に及ぼす影響, 薬理と治療, 1(4), 26-31, 1973
- 13) 古川隆他, 色素異常症に対するハイチオールカプセル (L-システイン) の使用経験, 薬物療法, 13(11), 711-714, 1980
- 14) 三浦祐晶他, 皮膚 SH 基の組織化学, 皮膚科の臨床, 9(6), 428-436, 1967
- 15) 権守邦夫他, 凍結全身オートラジオグラフィによる 35S-L-Cysteine のラットの体内分布に関する研究, 応用薬理, 9(2), 309-312, 1975
- 16) シナール®錠 200・シナール®, インタビューフォーム, 22, 1999.8(改訂5版)
- 17) 柘植治人, ビタミン, 71, 324-326, 1997
- 18) 前田憲寿, B紫外線による色素沈着生成メカニズムと色素沈着に対する t-AMCHA 外用の効果, Fragrance Journal 臨時増刊, 18, 42-49, 2003
- 19) 松永佳世子, 私はこうしている 肝斑, 皮膚臨床, 33(8)特:31, 1223-1226, 1991
- 20) 東禹彦, 治験のトピックス 肝斑の治療, 臨皮, 47(5増), 149-152, 1993
- 21) 医薬品製造指針 2001年版, じほう, 98, 2001
- 22) Tomita Y et al. : Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites : possible role in postinflammatory pigmentation. Pigment Cell Res. 5, 357-361(1992)
- 23) Schauer E et al. : Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. J. Clin. Invest. 93, 2258-2262(1994)
- 24) Halaban R et al. : Basic fibroblast growth factor from human keratinocytes is a natural mitogen for melanocytes. J. Cell. Biol. 107, 1611-1619(1988)
- 25) Imokawa G et al. : Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. J. Biol. Chem. 267, 24675-24680(1992)
- 26) Takashima A et al. : Determination of the action spectrum for UV-induced

- plasminogen activator synthesis in mouse keratinocytes in vitro. *J. Dermatol. Sci.* 4, 11-17 (1992)
- 27) Nakano T et al. : Plasmin converts pro-form of group I phospholipase A2 into receptor binding, active forms. *Biochem Biophys Res Commun.* 198, 10-15 (1994)
  - 28) Wang N et al. : Plasminogen regulates pro-opiomelanocortin processing. *J. Thromb Haemost* 2, 785-796 (2004)
  - 29) Falcone DJ et al. : Macrophage and foam cell release of matrix-bound growth factors. Role of plasminogen activation. *J. Biol. Chem.* 268, 11951-11958 (1993)
  - 30) Naldini L et al. : Extracellular proteolytic cleavage by urokinase is required for activation of hepatocyte growth factor/scatter factor. *EMBO. J.* 11, 4825-4833 (1992)
  - 31) Jozef B et al. : Plasminogen activation by t-PA on the surface of human melanoma cells in the presence of  $\alpha_2$ -macroglobulin secretion. *Cell Regulation.* 1, 895-905 (1990)
  - 32) Edward FP et al. : The cell biology of the plasminogen system. *FASEB J.* 9, 939-945 (1995)
  - 33) Iwamoto M : Plasminogen-plasmin system IX. Specific binding of tranexamic acid to plasmin. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 33, 573-585 (1975)