

ホ. 主薬理試験

(添付資料ホ-1~2)

1. 概要

DH-4243 は、6錠中（1日投与量）にトラネキサム酸 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 および塩酸ピリドキシン 6 mg を含有する一般用しみ改善薬である。

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DH-4243 の抑制効果（その 1）-トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験-および（その 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 種の試験を実施した。

試験内容および結果を表ホ-1 に示した。

試験結果より本品は、しみ改善薬として有効な製剤であることが示唆され、色素沈着抑制作用の臨床効果が得られることが推定された。

表ホ-1 DH-4243：主薬理試験一覧表

試験項目	動物種	群構成（投与量 (mg/kg/日)）	試験結果	実施施設
（その 1）-トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験-	褐色モルモット（雌）	① 注射用水 ② トラネキサム酸 (375) ③ トラネキサム酸 (750) ④ トラネキサム酸 (1500)	紫外線照射を行った褐色モルモットにトラネキサム酸を 28 日間経口投与することにより、トラネキサム酸の色素沈着抑制効果ならびに用量反応性を確認した。	（株）日本バイオリサーチセンター
（その 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-	褐色モルモット（雌）	① 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 (240/300/6/24) ② 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、トラネキサム酸 (240/300/6/24/750)	紫外線照射を行った褐色モルモットに左記試験物質を 57 日間経口投与した。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を上乗せ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。	（株）日本バイオリサーチセンター

II. 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DH-4243の抑制効果(その1)

-トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験-(添付資料ホ-1)

1. 概要

紫外線照射を行った褐色モルモットにトラネキサム酸を28日間経口投与することにより、トラネキサム酸の色素沈着抑制効果ならびに用量反応性を確認した。

2. 被験物質および媒体

1) 被験物質

- ・ トラネキサム酸

2) 媒体

- ・ 注射用水

3. 試験動物

- ・ 雌性Kw1:A-1系褐色モルモット, 5週齢(入手時), 体重295~345 g(入手後1日)
- ・ 1群8匹

4. 群構成

- ・ 注射用水群
- ・ トラネキサム酸 375 mg/kg/日 群
- ・ トラネキサム酸 750 mg/kg/日 群
- ・ トラネキサム酸 1500 mg/kg/日 群

5. 試験方法

褐色モルモットの背部皮膚の左右どちらか1ヵ所に, SEランプ(波長250~350nm)を用いて最小紅斑量の紫外線を1日おきに3回照射した。投与は, トラネキサム酸の375 mg/kg, 750 mg/kgおよび1500 mg/kgならびに注射用水を初回照射日から28日間, 連日2回経口投与により行った。初回投与前, 初回投与後7日, 14日, 28日に色彩色差計を用いて明度(L値)を測定し, ΔL 値(測定日のL値-初回投与前のL値)を算出し, その ΔL 値により色素沈着の程度を評価した。なお, ΔL 値は, その値が小さいほどより濃く色素沈着していることを示す。

6. 試験結果

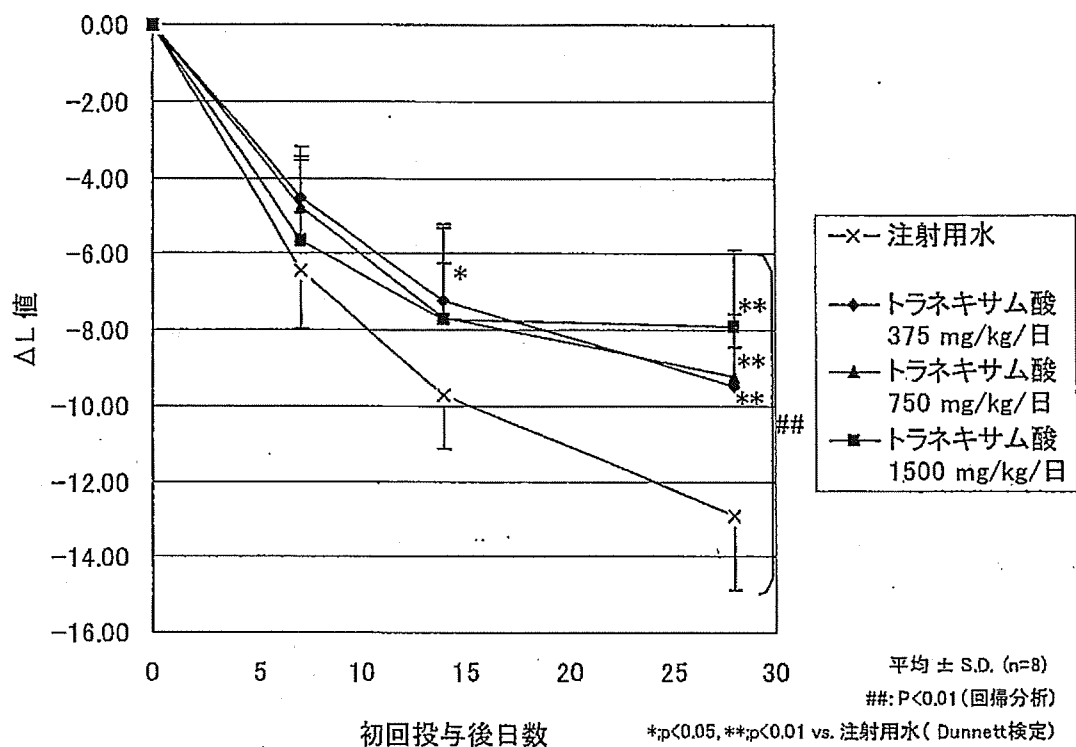
ΔL 値の経日的推移を図ホ-1に示した。

初回投与後7日に関しては, ΔL 値において, 回帰分析の結果, 傾きに変化は無く, 用量反応性は認められなかった。また注射用水群との比較において, トラネキサム酸群のいずれの群においても, 統計学的有意差は認められなかった。

初回投与後14日に関しては, ΔL 値において, 回帰分析の結果, 傾きに変化は無く, 用量反応性は認められなかった。また注射用水群との比較においては, トラネキサム酸群の375 mg/kg群で ΔL 値の低下を有意に抑制したものの, 750 mg/kg及び1500 mg/kg群において統計学的有意差は認められなかった。

初回投与後28日に関しては, ΔL 値において, 回帰分析の結果, 傾きに有意差が有り, 用量反応性が認められた。また注射用水群との比較においても, トラネキサム酸群のいずれの群においても, ΔL 値の低下を統計学的有意に抑制した。

一般状態の観察では観察期間中いずれの動物にも異常は認められず, また, 体重推移にも異常は認められなかった。



図ホー 1 ΔL 値の経日的推移

Ⅲ. 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DH-4243の抑制効果 (その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- (添付資料ホー 2)

1. 概要

紫外線照射を行った褐色モルモットに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およびこの混合液にトラネキサム酸750 mg/kgを加えた溶液を57日間経口投与し、トラネキサム酸の併用効果を紫外線誘発による色素沈着抑制効果を指標に確認した。

2. 被験物質および媒体

1) 被験物質

- ・ トラネキサム酸
- ・ 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

2) 媒体

- ・ 注射用水

3. 試験動物

- ・ 雌性 Kwl:A-1 系褐色モルモット, 5 週齢 (入手時), 体重 290~349 g (入手後 1 日)
- ・ 1 群 22 匹

4. 群構成

- ・ 対照群: 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 (240 mg/300 mg/6 mg/24 mg/kg/日) 群
- ・ トラネキサム酸添加群: 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, トラネキサム酸 (240 mg/300 mg/6 mg/24 mg/750 mg/kg/日) 群

5. 試験方法

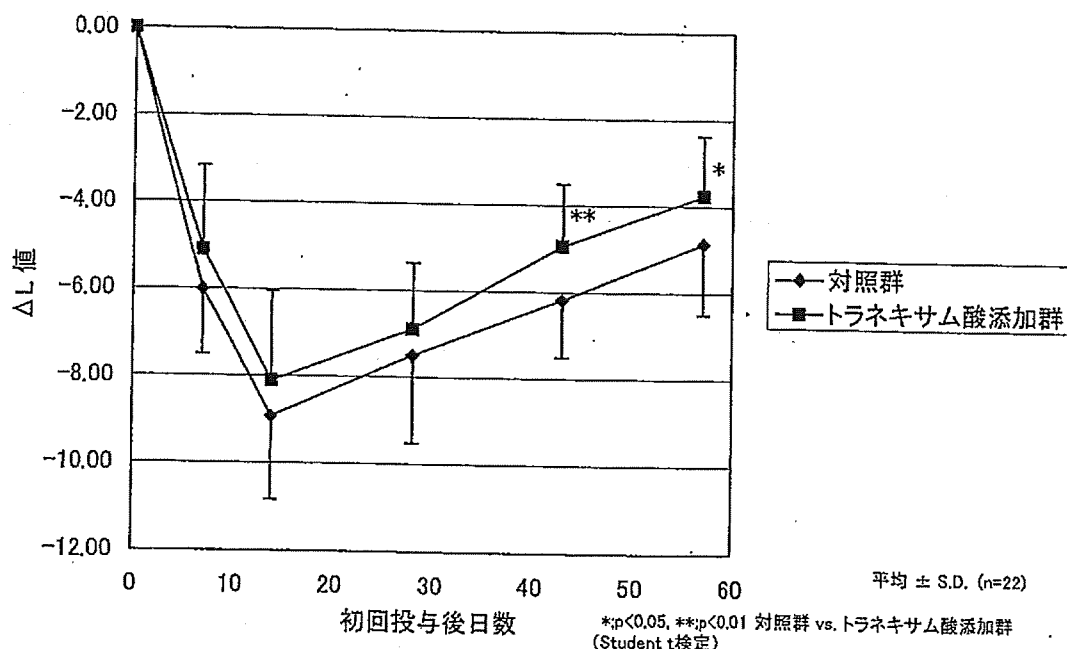
褐色モルモットの背部皮膚の左右どちらか 1ヵ所に, SEランプ (波長 250~350nm) を用いて最小紅斑量の紫外線を 1 日おきに 3 回照射した. 投与は, L-システイン, アスコルビン酸, 塩酸ピリドキシン, パントテン酸カルシウムの混合液およびこの混合液にトラネキサム酸を加えた溶液を初回照射日から 57 日間, 1 日 2 回経口投与により行った. 初回投与前, 初回投与後 7 日, 14 日, 28 日, 43 日, 57 日に色彩色差計を用いて明度 (L 値) を測定して算出した ΔL 値 (測定日の L 値 - 初回投与前の L 値) により色素沈着の程度を評価した. なお, ΔL 値は, その値が小さいほどより濃く色素沈着していることを示す.

6. 試験結果

ΔL 値の経日的推移を図ホ-2 に示した.

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 を加えた群では, 初回投与後 43 日, 57 日においてトラネキサム酸を加えない対照群に比して ΔL 値の低下を有意に抑制した.

一般状態の観察では観察期間中いずれの動物にも異常は認められず, また, 体重推移にも異常は認められなかった.



図ホ-2 ΔL 値の経日的推移

IV. 結論

本品の効力を裏付ける試験を実施した結果、トラネキサム酸に色素沈着抑制効果が有り、初回投与 28 日後に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 を上乗せ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。

従って、本品は、しみ改善薬として有効な製剤であることが示唆され、色素沈着抑制作用の臨床効果が得られることが推定された。