

効能・効果ならびにその設定根拠

I. 効能・効果

本品の効能・効果を下記のごとく設定した。

しみ（肝斑に限る）

II. 効能・効果設定の根拠

1. 薬理試験

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、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た。

1) トラネキサム酸単独投与における用量反応性試験

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) 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

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と、左記試験物質にトラネキサム酸を追加配合した混合液をそれぞれ 57 日間経口投与した結果、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。

2. 臨床試験

本品の有効性および安全性を検討するため、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および色素沈着症患者（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を実施した。その結果，以下の臨床的有効性と安全性が確認された。

1) システィナCを対照薬とするDH-4243の肝斑患者を対象とした無作為化比較試験（第III相）

(1) 色素沈着改善度

主要評価項目である担当医判定のスキントーン・カラースケール評価における投与終了後の色素沈着改善率はDH-4243群 60.3%（95%信頼区間:50.8, 69.3），システィナC群 26.5%（95%信頼区間:18.7, 35.7）であり，システィナC群に対しDH-4243群の優越性が検証できた（ $P<0.001$ ）（表ト-3）。

表ト-3 スキントーン・カラースケール評価（担当医判定）における
色素沈着改善度（FAS）（再掲）

群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 ^{*1} (95%信頼区間) ^{*2}	やや改善率 ^{*2} (95%信頼区間) ^{*3}	検定 ^{*4}
DH-4243	32 (27.6)	38 (32.8)	20 (17.2)	26 (22.4)	0 (0.0)	116 (100.0)	60.3 (50.8, 69.3)	77.6 (68.9, 84.8)	$P<0.001$ C
システィナC	14 (12.4)	16 (14.2)	28 (24.8)	54 (47.8)	1 (0.9)	113 (100.0)	26.5 (18.7, 35.7)	51.3 (41.7, 60.8)	

*1 改善率: (著明改善例数+改善例数)/合計

*2 やや改善率: (著明改善例数+改善例数+やや改善例数)/合計

*3 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

*4 C: χ^2 検定 F: Fisherの直接確率計算法

(2) 写真評価委員会判定

副次評価項目である原画像および色素沈着部抽出画像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 36.4% (95%信頼区間;26.9, 46.6), システィナC群 2.0% (95%信頼区間;0.2, 7.0) であり, DH-4243 群の方が有意に色素沈着に対する改善率が高かった ($P<0.001$) (表ト-6)。

表ト-6 写真判定(写真評価委員会判定)(FAS)(再掲)

群	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	合計	改善率 ^{#1} (95%信頼区間) ^{#3}	やや改善率 ^{#2} (95%信頼区間) ^{#3}	検定 ^{#4}
DH-4243	36 (36.4)	40 (40.4)	23 (23.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	99 (100.0)	36.4 (26.9, 46.6)	76.8 (67.2, 84.7)	$P<0.001$
システィナC	2 (2.0)	25 (25.0)	72 (72.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	100 (100.0)	2.0 (0.2, 7.0)	27.0 (18.6, 36.8)	

判定不能症例の30例、写真欠番の2例は除外する

#1 改善率:改善例数/合計

#2 やや改善率: (改善例数+やや改善例数)/合計

#3 信頼区間:F分布を用いた正確な信頼区間

#4 Wilcoxonの順位和検定による群間比較

(3) 画像診断における指定部位の明度(V)値

DH-4243 群では、指定部位における投与開始前の明度(V)値 176.7 ± 11.3 が投与終了後 180.2 ± 9.3 と、固定部位における投与開始前の明度(V)値 177.2 ± 7.3 が投与終了後 178.4 ± 6.8 とどちらの部位においても投与前後で有意な改善(いずれも $P<0.001$; 対応のあるt検定)がみられたが、システィナC群ではいずれの部位においても有意な差を認めなかった。また、投与前後差の両群間の比較では、指定部位および固定部位ともにDH-4243 群の方がシスティナC群に比べ有意に優っていた。

(4) 自覚症状改善程度の評価

自覚症状改善率は、DH-4243 群では「シミが目立たなくなった」31.0%, 「肌の感じが明るくなった」37.1%, 「人と会うのがおっくうでなくなった」38.2%, 「気分が落ち込まなくなった」27.9%であり、システィナC群では、「シミが目立たなくなった」8.8%, 「肌の感じが明るくなった」20.4%, 「人と会うのがおっくうでなくなった」32.4%, 「気分が落ち込まなくなった」21.3%で、両群間の比較では「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2項目においてDH-4243 群の方がシスティナC群に比べ有意(どちらの項目も $P<0.001$; Wilcoxon の順位和検定)に自覚症状に対する改善率が高かった(表ト-10)。

表ト-10 自覚症状改善度(再掲)

項目	群	そう思う	ややそう思う	どちらとも いえない	あまり そう思わない	そう思わない	合計	検定 ¹⁾
1) シミが目立たなくな	DH-4243	36 (31.0)	59 (50.9)	10 (8.6)	9 (7.8)	2 (1.7)	116 (100.0)	P<0.001
なった	システイナC	10 (8.8)	42 (37.2)	30 (26.5)	21 (18.6)	10 (8.8)	113 (100.0)	
2) 肌の感じが明るく	DH-4243	43 (37.1)	45 (38.8)	19 (16.4)	8 (6.9)	1 (0.9)	116 (100.0)	P<0.001
なった	システイナC	23 (20.4)	45 (39.8)	25 (22.1)	14 (12.4)	6 (5.3)	113 (100.0)	
3) 人と会うのがおっ	DH-4243	42 (38.2)	30 (27.3)	28 (25.5)	5 (4.5)	5 (4.5)	110 (100.0)	P=0.203
くうでなくなった	システイナC	35 (32.4)	24 (22.2)	39 (36.1)	5 (4.6)	5 (4.6)	108 (100.0)	
4) 気分が落ち込まな	DH-4243	31 (27.9)	29 (26.1)	42 (37.8)	6 (5.4)	3 (2.7)	111 (100.0)	P=0.123
くなくなった	システイナC	23 (21.3)	21 (19.4)	57 (52.8)	5 (4.6)	2 (1.9)	108 (100.0)	

項目	群	自覚症状改善率 ¹²⁾ (95%信頼区間) ¹⁴⁾	自覚症状やや改善率 ¹³⁾ (95%信頼区間) ¹⁴⁾
1) シミが目立たなくな	DH-4243	31.0 (22.8, 40.3)	81.9 (73.7, 88.4)
なった	システイナC	8.8 (4.3, 15.7)	46.0 (36.6, 55.6)
2) 肌の感じが明るく	DH-4243	37.1 (28.3, 46.5)	75.9 (67.0, 83.3)
なった	システイナC	20.4 (13.4, 29.0)	60.2 (50.5, 69.3)
3) 人と会うのがおっ	DH-4243	38.2 (29.1, 47.9)	65.5 (55.8, 74.3)
くうでなくなった	システイナC	32.4 (23.7, 42.1)	54.6 (44.8, 64.2)
4) 気分が落ち込まな	DH-4243	27.9 (19.8, 37.2)	54.1 (44.3, 63.6)
くなくなった	システイナC	21.3 (14.0, 30.2)	40.7 (31.4, 50.6)

*1 Wilcoxonの順位和検定による群間比較

*2 自覚症状改善率: そう思う例数/合計

*3 自覚症状やや改善率: (そう思う例数+ややそう思う例数)/合計

*4 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

(5) 副作用

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(表ト-16②)。

表ト-16② 副作用一覧(再掲)

薬剤群	副作用	臨床検査値の推移				発現 時期	重症 度	転帰	処置
		投与 開始日	投与 8週後	追跡 調査 I	追跡 調査 II				
DH-4243	胸やけ					46 日目	軽度	軽快	なし
システイナC	GPT 上昇	35	85*	43		56 日目	軽度	回復	なし
	白血球 増多	8800	12600*	10800*	9900*	56 日目	軽度	軽快	なし

※は基準外値

2) DH-4243の色素沈着症患者を対象とした一般臨床試験(第Ⅲ相)

(1) 色素沈着改善度

主要評価項目である担当医判定のスキントーン・カラースケール評価の結果, 8週後における肝斑では, 改善率0%(0/1), 老人性色素斑(日光性黒子)では, 改善率37.9%(95%信頼区間:20.7, 57.7)であり, 炎症後色素沈着症では, 改善率14.3%(95%信頼区間;

0.4, 57.9) であった。炎症後色素沈着症の改善率は低いものの、やや改善率まで含めると 85.7% (95%信頼区間; 42.1, 99.6) であった (表ト-20)。

16 週後における肝斑では、改善率 80.0% (95%信頼区間; 28.4, 99.5) で、老人性色素斑 (日光性黒子) では、改善率 44.8% (95%信頼区間; 26.4, 64.3) であった。炎症後色素沈着症では、16 週投与被験者はいなかった。スキントーン・カラースケール評価 (担当医判定) における色素沈着改善率は、DH-4243 の使用期間の経過と共に改善率の上昇が認められた (表ト-22)。

表ト-20 スキントーン・カラースケール評価 (担当医判定) における
色素沈着改善度 (8 週後) (FAS) (再掲)

疾患	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
肝斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
老人性色素斑 (日光性黒子)	7 (24.1)	4 (13.8)	7 (24.1)	10 (34.5)	1 (3.4)	29 (100.0)
炎症後色素沈着症	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	7 (100.0)

疾患	改善率 ^{*1} (95%信頼区間) ^{*3}	やや改善率 ^{*2} (95%信頼区間) ^{*3}
肝斑	0.0	100.0
老人性色素斑 (日光性黒子)	37.9 (20.7, 57.7)	62.1 (42.3, 79.3)
炎症後色素沈着症	14.3 (0.4, 57.9)	85.7 (42.1, 99.6)

*1 改善率: (著明改善例数+改善例数)/合計

*2 やや改善率: (著明改善例数+改善例数+やや改善例数)/合計

*3 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

表ト-22 スキントーン・カラースケール評価 (担当医判定) における
色素沈着改善度 (16 週後) (FAS) (再掲)

疾患	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
肝斑	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
老人性色素斑 (日光性黒子)	7 (24.1)	6 (20.7)	9 (31.0)	6 (20.7)	1 (3.4)	29 (100.0)
炎症後色素沈着症	0	0	0	0	0	0

疾患	改善率 ^{*1} (95%信頼区間) ^{*3}	やや改善率 ^{*2} (95%信頼区間) ^{*3}
肝斑	80.0 (28.4, 99.5)	100.0 (47.8, 100.0)
老人性色素斑 (日光性黒子)	44.8 (26.4, 64.3)	75.9 (56.5, 89.7)
炎症後色素沈着症	-	-

*1 改善率: (著明改善例数+改善例数)/合計

*2 やや改善率: (著明改善例数+改善例数+やや改善例数)/合計

*3 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

(2) 画像診断における指定部位の明度 (V) 値

副次評価項目である画像診断において、8 週後における指定部位の明度 (V) 値は、老人性色素斑 (日光性黒子) において投与開始前 173.3 ± 27.0 、投与終了後 176.6 ± 22.2 と有意差 ($P=0.042$; 対応のある t 検定) が認められたが、肝斑および炎症後色素沈着症においては明らかでなかった。

16 週後における指定部位の明度 (V) 値では、老人性色素斑 (日光性黒子) において投与開始前 168.7 ± 18.1 、投与終了後 172.6 ± 15.7 と有意差 ($P=0.050$; 対応のある t 検定) が認められたが、肝斑および炎症後色素沈着症においては明らかでなかった。

(3) 自覚症状改善程度の評価

8 週後の自覚症状改善率は、老人性色素斑 (日光性黒子) においては、「シミが目立たなくなった」24.1% (7/29 例)、「肌の感じが明るくなった」27.6% (8/29 例)、「人と会うのがおっくうでなくなった」48.3% (14/29 例)、「気分が落ち込まなくなった」37.9% (11/29 例) で、炎症後色素沈着症においては「シミが目立たなくなった」14.3% (1/7 例)、「肌の感じが明るくなった」14.3% (1/7 例)、「人と会うのがおっくうでなくなった」42.9% (3/7 例)、「気分が落ち込まなくなった」28.6% (2/7 例) で、両疾患群とも「人と会うのがおっくうでなくなった」の改善率がやや高かった (表ト-30)。肝斑は 1 例のみで、いずれの自覚症状項目においても「そう思う」はなかった。

16 週後の自覚症状改善率は、肝斑において「シミが目立たなくなった」40.0% (2/5 例)、「肌の感じが明るくなった」20.0% (1/5 例)、「人と会うのがおっくうでなくなった」80.0% (4/5 例)、「気分が落ち込まなくなった」60.0% (3/5 例) で、老人性色素斑 (日光性黒子) においては、「シミが目立たなくなった」27.6% (8/29 例)、「肌の感じが明るくなった」44.8% (13/29 例)、「人と会うのがおっくうでなくなった」48.1% (13/27 例)、「気分が落ち込まなくなった」50.0% (13/26 例) であり、肝斑においては「人と会うのがおっくうでなくなった」、「気分が落ち込まなくなった」の改善率がやや高く、老人性色素斑 (日光性黒子) においては各項目の改善率にあまり差はみられず、炎症後色素沈着症においては症例がなく不明であった (表ト-31)。

表ト-30 自覚症状改善度(担当医判定) (8週後)(再掲)

項目	疾患	そう思う	ややそう思う	どちらとも いえない	あまり そう思わない	そう思わない	合計
1) シミが目立たなくなった	肝斑	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	7 (24.1)	13 (44.8)	5 (17.2)	3 (10.3)	1 (3.4)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
2) 肌の感じが明るくなった	肝斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	8 (27.6)	14 (48.3)	4 (13.8)	2 (6.9)	1 (3.4)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (100.0)
3) 人と会うのがおっくうでなくなった	肝斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	14 (48.3)	4 (13.8)	9 (31.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
4) 気分が落ち込まなくなった	肝斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	11 (37.9)	4 (13.8)	11 (37.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)

項目	疾患	自覚症状改善率 ^{#1} (95%信頼区間) ^{#3}	自覚症状やや改善率 ^{#2} (95%信頼区間) ^{#3}
1) シミが目立たなくなった	肝斑	0.0	100.0
	老人性色素斑(日光性黒子)	24.1 (10.3, 43.5)	69.0 (49.2, 84.7)
	炎症後色素沈着症	14.3 (0.4, 57.9)	85.7 (42.1, 99.6)
2) 肌の感じが明るくなった	肝斑	0.0	0.0
	老人性色素斑(日光性黒子)	27.6 (12.7, 47.2)	75.9 (56.5, 89.7)
	炎症後色素沈着症	14.3 (0.4, 57.9)	57.1 (18.4, 90.1)
3) 人と会うのがおっくうでなくなった	肝斑	0.0	0.0
	老人性色素斑(日光性黒子)	48.3 (29.4, 67.5)	62.1 (42.3, 79.3)
	炎症後色素沈着症	42.9 (9.9, 81.6)	57.1 (18.4, 90.1)
4) 気分が落ち込まなくなった	肝斑	0.0	0.0
	老人性色素斑(日光性黒子)	37.9 (20.7, 57.7)	51.7 (32.5, 70.6)
	炎症後色素沈着症	28.6 (3.7, 71.0)	28.6 (3.7, 71.0)

#1 自覚症状改善率: そう思う例数/合計
 #2 自覚症状やや改善率: (そう思う例数+ややそう思う例数)/合計
 #3 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

表ト-31 自覚症状改善度(担当医判定) (16週後)(再掲)

項目	疾患	そう思う	ややそう思う	どちらとも いえない	あまり そう思わない	そう思わない	合計
1) シミが目立たなくなった	肝斑	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	8 (27.6)	14 (48.3)	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	0	0	0	0	0	0
2) 肌の感じが明るくなった	肝斑	1 (20.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	13 (44.8)	12 (41.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	0 (0.0)	29 (100.0)
	炎症後色素沈着症	0	0	0	0	0	0
3) 人と会うのがおっくうでなくなった	肝斑	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	13 (48.1)	5 (18.5)	7 (25.9)	1 (3.7)	1 (3.7)	27 (100.0)
	炎症後色素沈着症	0	0	0	0	0	0
4) 気分が落ち込まなくなった	肝斑	3 (60.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	13 (50.0)	4 (15.4)	9 (34.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (100.0)
	炎症後色素沈着症	0	0	0	0	0	0

項目	疾患	自覚症状改善率 ^{#1} (95%信頼区間) ^{#3}	自覚症状やや改善率 ^{#2} (95%信頼区間) ^{#3}
1) シミが目立たなくなった	肝斑	40.0 (5.3, 85.3)	100.0 (47.8, 100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	27.6 (12.7, 47.2)	75.9 (56.5, 89.7)
	炎症後色素沈着症	-	-
2) 肌の感じが明るくなった	肝斑	20.0 (0.5, 71.6)	100.0 (47.8, 100.0)
	老人性色素斑(日光性黒子)	44.8 (26.4, 64.3)	86.2 (68.3, 96.1)
	炎症後色素沈着症	-	-
3) 人と会うのがおっくうでなくなった	肝斑	80.0 (28.4, 99.5)	80.0 (28.4, 99.5)
	老人性色素斑(日光性黒子)	48.1 (28.7, 68.1)	66.7 (46.0, 83.5)
	炎症後色素沈着症	-	-
4) 気分が落ち込まなくなった	肝斑	60.0 (14.7, 94.7)	60.0 (14.7, 94.7)
	老人性色素斑(日光性黒子)	50.0 (29.9, 70.1)	65.4 (44.3, 82.8)
	炎症後色素沈着症	-	-

#1 自覚症状改善率: そう思う例数/合計
 #2 自覚症状やや改善率: (そう思う例数+ややそう思う例数)/合計
 #3 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

(4) 副作用

副作用は、1例(1件)に認められ、その発現率は1.4%であった。重症度は、軽度で、「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(表ト-39②)。

表ト-39② 副作用一覧(再掲)

副作用	臨床検査値の推移				発現時期	重症度	転帰	処置
	投与開始日	投与8週後	追跡調査Ⅰ	追跡調査Ⅱ				
白血球増多	6730	10530 ※	5860		56日目	軽度	軽快	なし

※は基準外値

本品はビタミンC主薬製剤の処方をベースに、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(表1)。老人性色素斑(日光性黒子)及び炎症後色素沈着に関しても、ある程度の効果があることは確認できたと考えるが、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ったため、効能・効果として設定しなかった。

表1 本品とビタミンC主薬製剤の効能・効果比較

	ビタミンC主薬製剤	本品(案)
効能・効果	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 「ただし、これらの症状について、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」 3) 次の場合のビタミンCの補給 肉体疲労時、妊娠、授乳期、病中病後の体力低下、老年期	しみ(肝斑に限る)

なお設定にあたっては、ビタミンC主薬製剤の効能、効果の表現である「しみ、そばかす、日やけ・かぶれによる色素沈着」を参考に、下記に示すように読み替えを行った（表2）。

表2 効能、効果読み替え表

ビタミンC主薬製剤の効能、効果	本品への読み替え
しみ	後天的に発症するしみのうち、今回の臨床試験では肝斑、老人性色素斑（日光性黒子）を対象に検討を行った結果、肝斑に対し有効性と安全性が確認できたことから、本品の効能、効果を「しみ（肝斑に限る）」として設定した。
そばかす	そばかすの発症原因は遺伝的素因が大きいといわれている。今回の臨床試験では、後天的に発症するしみを対象とし、そばかすは検討対象から除外したため、本品の効能、効果として設定しなかった。
日やけ・かぶれによる色素沈着	日やけ・かぶれによる色素沈着は、いわゆる炎症後色素沈着症といわれている。今回の臨床試験では、炎症後色素沈着症は、7症例のみの検討であり、本試験においては症例数が少なく効果があるとは言い切れない。

Ⅲ. 適切なしみの病態の自己鑑別と誤用に関する考察

1. 適切なしみの病態の自己鑑別

本剤の効能効果であるしみをよりよく把握、自己診断していただくために、一般の使用者にしみの種類を説明するツールとして、下記方策を考えている。

①添付文書
②消費者用リーフレット
③店頭用ボード
④店頭デジポップ
⑤インターネットホームページ

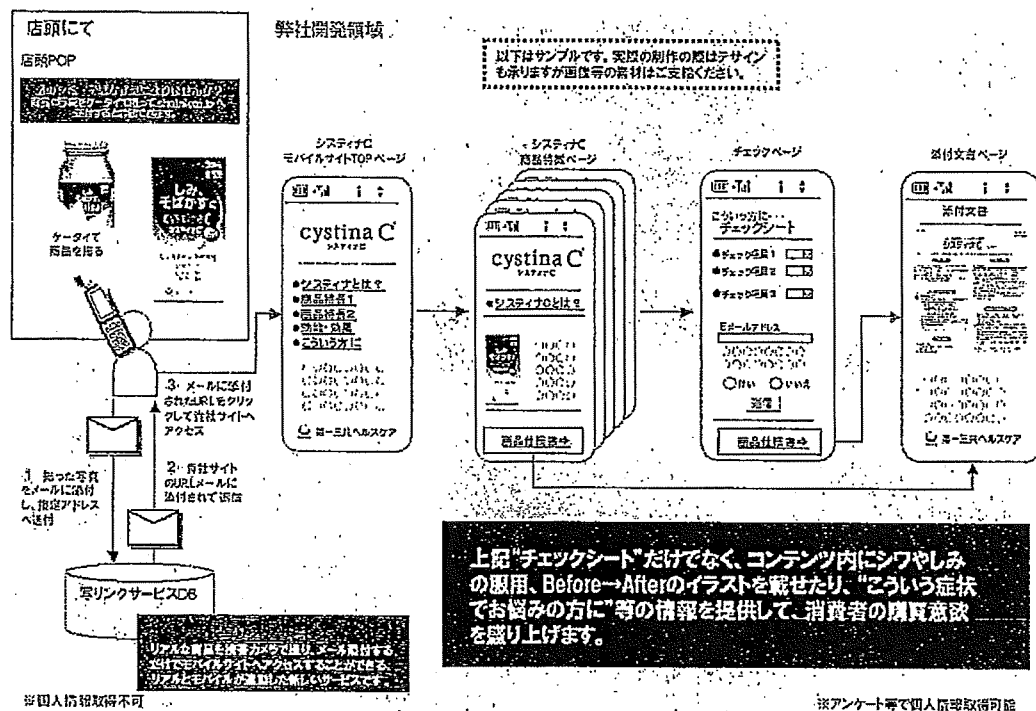
図1 店頭デジポップ 例



また、携帯電話の写真メールを使って、商品写真を取り込みメールに添付して送付することでインターネットホームページに繋がり情報が取れる方策も考えている。

図2 携帯電話の写真メールを利用したモバイルサイト誘導のイメージ図

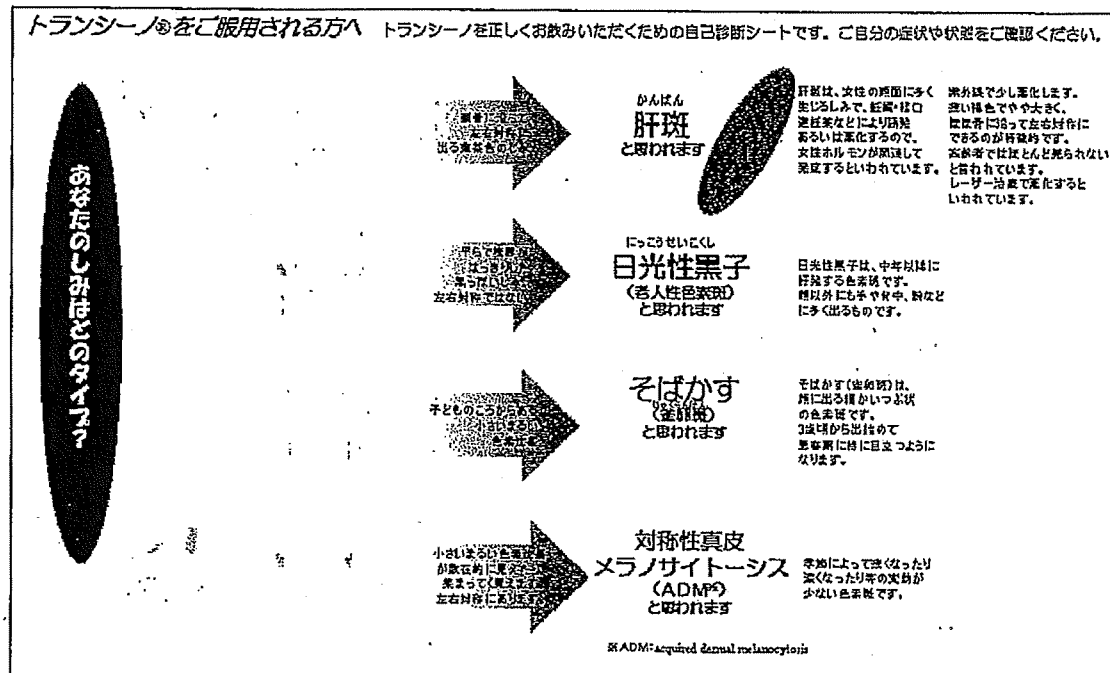
モバイルサイトへの誘導とサイト遷移図(イメージ)



携帯電話は女性の30代で77.5%、40代で66.1%、50代でも49.6%が利用しており、年々増加している。また、携帯電話のウェブ利用率においても、1日当たり10分以上利用する女性が30代では60.1%、40代でも53%も存在しており、いまや年齢、性別を問わず重要な情報源ツールになりつつある。よって、本剤では、携帯電話を用いた情報提供も積極的に取り入れていきたいと考えており、店頭ポート等にQRコードを採用等、積極的に情報を取りにいけるツールも充実させていきたい。

それらツールには、具体的に各種しみの特徴的なイラストを載せ、その形状等をわかりやすく説明し、自己判断できるようにしていく予定である。

図3



また、薬剤師、販売員向けの勉強会を全国で展開し、店頭での説明を徹底させていきたい。

2. 誤用に関する考察

名古屋大学皮膚科外来を初診した3,966例の外来患者のうち、「しみ」を主訴として来院した患者は484例であり、そのうち肝斑は235例(48.6%)、その他のしみは249例(51.4%)であった(表3)。この報告から本剤が肝斑以外に使用される可能性はしみ全体の約半数であると推測できる。

表3 名古屋大学皮膚科外来を「しみ」を主訴として来院した患者数内訳

分類	外来患者内訳	例数
母斑(あざ)	太田母斑	26
先天性色素異常症	雀卵斑(ソバカス)	7
	遺伝性色素異常症	6
後天性色素異常症	肝斑	235
	老人性色素斑	112
	摩擦黒皮症	6
炎症性色素沈着症	炎症後の色素沈着	43
	色素沈着型接触皮膚炎	43
異物沈着症(事故や転倒などで皮膚が破れ砂等が入り込んで沈着するもの)	外傷	6
合 計		484

(「しみ」ーイントロダクションー 香粧会誌 Vol. 17 No3 (1993) より引用)

本剤の一般臨床試験では、老人性色素斑や炎症後色素沈着症に対する安全性について検討され、特に問題となる副作用は認められていない。また、本剤の臨床試験に参加された

およびに母斑など本剤の適応でないしみにトラネキサム酸が使用された場合の安全性について伺ったところ、色素沈着が悪化したり、副作用の発症リスクが高まったというような経験はないとのことであった。

本剤の上市にあたっては、一般使用者がしみを自己診断できるツール(消費者用リーフレット、店頭用ボードなど)の作成や、添付文書の「その他の注意」に「2か月を越えて続けて服用しないこと」を記載し、適正使用を徹底することにより、効能・効果のないしみに漫然と継続投与されないよう注意喚起していく予定である。

以上のことから、老人性色素斑や母斑など本剤の効能・効果のないしみに間違って使用されたとしても、特に問題はないものと考ええる。

用法・用量ならびにその設定根拠

I. 用法・用量

本品の用法・用量を下記のごとく設定した。

成人（15歳以上）

1回2錠，1日3回（食後）服用する。

II. 用法・用量設定の根拠

以下の理由により用法・用量を設定した。

1. 本品の臨床試験における用法・用量設定の根拠

本品の臨床試験（添付資料トー1～2）における用法・用量は，これまでに報告されている臨床使用成績^{1～5)} およびエスエス製薬が実施した2本の臨床試験^{6～7)}を基に「1回2錠，1日3回（食後），経口投与」と設定した。

トラネキサム酸は，医療用医薬品として昭和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¹⁾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，2003年度版の今日の治療指針⁸⁾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1500 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成績102例の集計によると，トラネキサム酸は750 mg～1500 mg/日（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^{1～5)}。東⁵⁾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，エスエス製薬は，1994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^{6～7)}。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が，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，両試験の有効率の差異は，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，臨床使用成績^{1～5)}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^{6～7)}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，特に問題となるものは認められなかった。

また，既に適応をもつ一般用医薬品として市販されているペラックT錠（効能・効果：咽喉炎，扁桃炎，口内炎，成分：トラネキサム酸750 mg，L-アスコルビン酸ナトリウム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）で主な副作用の内訳は，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投与量は1日1500 mg，1日3回分割経口投与が最適と考えられたが，一般生活者が購入して使用することを考慮すると，OTCとして既に使用経験があり，しみ（肝斑）に対して有効性も認められている1日750 mg，1日3回分割経口投与が妥当であると判断し，臨床試験を実施した。

2. 本品の臨床試験成績

本品の用法・用量を「1回2錠, 1日3回(食後), 経口投与」と設定して無作為化比較試験(添付資料ト-1)を実施した。結果を下に示す。

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), システィナC群26.5%(30/113)で, システィナ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), システィナ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」の項目でシスティナ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), システィナ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」, システィナ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(表ト-16②)。

表ト-16② 副作用一覧(再掲)

薬剤群	副作用	臨床検査値の推移				発現時期	重症度	転帰	処置
		投与 開始日	投与 8週後	追跡 調査Ⅰ	追跡 調査Ⅱ				
DH-4243	胸やけ					46 日目	軽度	軽快	なし
システィナC	GPT 上昇	35	.85*	43		56 日目	軽度	回復	なし
	白血球 増多	8800	12600*	10800*	9900*	56 日目	軽度	軽快	なし

※は基準外値

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, 肝斑に対して高い有効性と安全性を有する製剤であることが示されたことより, 本品の用法・用量(案)を「成人(15歳以上)1回2錠, 1日3回(食後)服用する。」とした。

III. 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) 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
- 4) 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
- 5) 東禹彦, 治験のトピックス 肝斑の治療, 臨皮, 47 (5 増), 149-152, 1993
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 今日の治療指針 2003 年版, 医学書院

使用上の注意（案）ならびにその設定の根拠

1. 使用上の注意（案）

使用上の注意（案）について、添付文書（案）を以下に示す。

添付文書（案）

医薬品

2007 年 月作成

しみ（肝斑）改善薬

服用前にこの説明文書を必ずお読み下さい。また、必要な時に読めるよう大切に保管して下さい。

しみ『肝斑』に
トラネキサム酸配合

トランシーノ®

【特長】

トランシーノ®は、しみ『肝斑』に効くトラネキサム酸を、
しみ改善成分として配合した医薬品です。

使用上の注意

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ります）
次の人は服用しないで下さい

トラネキサム酸を含有する内服薬を服用している人

相談すること

1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談して下さい
 - （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

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して下さい

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

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して下さい

下痢

4. ご自分のしみが、本品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

その他の注意

1. 本品は、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
2. 2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい
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も2カ月間を超えて続けて服用しないで下さい
4. しみの改善の程度には個人差があり、本品は誰にでも効果があるわけではありません。また、効果があつた場合も、しみが完全に消えるわけではありません

【効能・効果】

しみ（肝斑に限る）

【用法・用量】

次の量を食後に服用して下さい

年齢	1回服用量	1日服用回数
成人（15歳以上）	2錠	3回
15歳未満	服用しないで下さい	

＜用法・用量に関連する注意＞

用法・用量を厳守して下さい。

【成分】

1日量（6錠）中

成分	含量
トラネキサム酸	750 mg
L-システイン	240 mg
アスコルビン酸（ビタミンC）	300 mg
ピリドキシン塩酸塩（ビタミンB ₆ ）	6 mg
パントテン酸カルシウム	24 mg

添加物：乳酸Ca，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸Mg，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，カルナウバロウ

＜成分・分量に関連する注意＞

本品の服用により，尿および大便の検査値に影響を与えることがあります。

医師の検査を受ける場合は，ビタミンCを含有する製剤を服用していることを医師に知らせて下さい。

【保管および取扱い上の注意】

1. 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい。なお、服用のつどビンのフタをしっかりとめて下さい。
2. 小児の手の届かない所に保管して下さい。
3. 他の容器に入れ替えないで下さい(誤用の原因になったり品質が変わります。)
4. ぬれた手で取り扱わないで下さい(水分が錠剤につくと、表面が一部溶けて、変色又はむらを生じることがあります。)
5. 使用期限を過ぎた製品は服用しないで下さい。また、開封後はなるべく早くご使用下さい(品質保持のため。)
6. ビンの中のつめものはフタをあけた後は取り除いて下さい。
7. ビンの中に乾燥剤を入れてありますので、薬を使い終わるまでは捨てないで下さい。また、間違って服用しないよう注意して下さい。

【しみを効果的に改善するために】

1. お薬の効果がわかるようになるまで、少なくとも1カ月間は服用しましょう。
2. 紫外線を慢性的に浴びることはしみ、しわ等の皮膚の老化につながります。夏でも長袖のシャツを着たり、帽子やサングラス、日傘を利用しましょう。また、日焼け止めクリームを使用する等、紫外線に注意しましょう。

【肝斑^{かんぱん}とは？】

肝斑(かんぱん)とは、女性の顔面に多く生じるしみで、妊娠、経口避妊薬などにより誘発あるいは悪化するので、女性ホルモンが関連して発症するといわれています。

紫外線で少し悪化します。

薄い褐色でやや大きく、ほほ骨に沿って左右対称にできるのが特徴的です。

高齢者ではほとんど見られないといわれています。

また、レーザー治療で悪化するといわれています。

【肝斑】

典型的な例

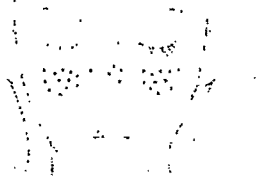


広範囲に出た例



【そばかす^{そばかす} (雀卵斑^{せうらんぱん})】

子どものころからある小さい色素斑です。肝斑ではありません。



【対称性真皮メラノサイトーシス】

肝斑ではありません。

典型的な例

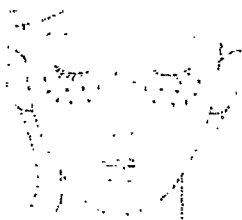


軽症例 1

小さな丸い色素斑が散在性に見えます。

季節によって薄くなったり濃くなったり等の変動が少ない色素斑です。

そばかすに似ています。肝斑ではありません。



軽症例 2

小さな丸い色素斑が集まって見えます。

季節による変動は少なく加齢により悪化します。

肝斑ではありません。



※ その他、肝斑に似ているしみとして、リール黒皮症といわれる、化粧品のくり返し使用でできる色素沈着等もありますが、肝斑ではありません。

本品についてのお問合せは、お買い求めの薬局・薬店又は下記にお願い致します。

第一三共ヘルスケア株式会社 お客様相談室

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1-8

電話 03(6667)3232 (ダイヤルイン)

受付時間 9:00~17:00 (土、日、祝日を除く)

トランシーノについて詳しくは <http://www.transino.jp/>

販売元 : 第一三共ヘルスケア株式会社 東京都中央区日本橋小網町1-8

製造販売元: ダイト株式会社 富山県富山市八日町326番地

II. 設定根拠

本品の臨床試験成績、ビタミンC主薬製剤である「システイナC」、医療用医薬品である「トランサミンカプセル、トランサミン錠 250 mg、トランサミン錠 500 mg、トランサミン散 50 %、トランサミンシロップ」（以下「トランサミン」とする.）、トラネキサム酸 750 mg 配合の口腔・咽喉用薬「ペラック T 錠」および総合感冒薬「ペラックコールド TM 顆粒」「ペラックコールド TD 錠」（以下、「ペラックコールド」とする.）の使用上の注意を参考にし、設定した。

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ります。）

次の人は服用しないで下さい。

トラネキサム酸を含有する内服薬を服用している人

本品は、トラネキサム酸を一般用医薬品として1日最大量の 750mg 配合していることから、「ペラック T 錠」及び「ペラックコールド」を参考に設定した。

相談すること

1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談して下さい

- (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

上記「相談すること」の項目については、トラネキサム酸配合であることを考慮し、下記理由にて設定した。

【設定理由】

相談項目	設定理由
(1) 医師または歯科医師の治療を受けている人。	トラネキサム酸を処方されている可能性があるため。 (過量投与を避ける目的)
(2) 授乳中の人。	トラネキサム酸の海外添付文書 (Cyklokapron, Pfizer) に「乳汁中には血中濃度の 1/100 が検出される」との記載がある。移行の割合から推測して乳児への影響は少ないと考えられるが、投与が長期におよぶこと、また乳児への長期的影響の調査データがないことを考慮し、医療用製剤の添付文書には記載がない項目ではあるが設定した。
(3) 55 歳以上の人	「トランサミン」の添付文書には「高齢者」に対し「減量するなど注意すること」と記載がある。トラネキサム酸は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般的に腎機能低下が予想されること、また、血栓症に対するリスクも血栓塞栓症の発症例数が 50 代後半から増加していることを踏まえて設定した。詳細を表下に示す。
(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。	「トランサミン」の添付文書には「慎重投与」の項に「本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」と記載がある。一般消費者自身がアレルギーの起因物質を特定できない可能性もあるので、左記の 2 項目を設定した。
(6) 血栓のある人 (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)	「トランサミン」の添付文書の使用上の注意の「慎重投与」の項に「血栓のある患者」の記載があるため、設定した。 なお、左記表現はペラックコールドの添付文書の表現を参考にした。「血栓症を起こすおそれのある人」について具体的にどのような人が避けるべきかの考察をⅢに記載した。
(8) 次の診断を受けた人。 腎臓病	「トランサミン」の添付文書の「慎重投与」の項に「腎不全のある患者」の記載があること、およびトラネキサム酸は腎排泄型の薬剤であることから、設定した。

「55歳以上の人」を慎重投与にした理由について

今回実施したカルテ調査について、年齢分布をみると50歳代までで188例中175例(93%)を占める。60歳代のみでは5%(10例)であった。

施設カルテ調査 年齢分布表

施設名						合計
症例数	24	20	23	24	97	188
年齢分布	31～54	31～68	28～63	25～61	26～70	25～70
20歳代		—	1	2	3	6(3%)
30歳代	8	7	5	5	10	35(19%)
40歳代	14	7	11	14	49	95(51%)
50歳代	2	2	4	2	29	39(20%)
60歳代		2	2	1	5	10(5%)
70歳代					1	1(1%)
不明		2				2(1%)

また、本品服用時に注意する疾患として血栓症がある。血栓症のリスク要因のひとつとして「高齢者」が挙げられる。中大脳動脈閉塞症例93例についてその年齢・性別分布を調べた文献をみると²⁾、血栓症の平均年齢は男性68.3歳、女性68.2歳、塞栓症では平均年齢男性69.1歳、女性69.0歳だった。

中大脳動脈領域脳梗塞93例の年齢及び性別

	性	例数	年齢分布	平均年齢
血栓症				
中大脳動脈基幹部閉塞	男	21	53-81	66.5
	女	13	52-80	68.1
中大脳動脈分枝閉塞	男	6	59-81	74.7
	女	3	48-85	68.7
塞栓症				
中大脳動脈基幹部閉塞	男	11	55-81	70.7
	女	13	45-84	69.5
中大脳動脈分枝閉塞	男	16	52-79	68.1
	女	10	44-79	68.4

更に、厚生労働省が実施した「患者調査」(平成14年10月実施)のデータをまとめた。調査の概要及び用語の説明を下記に示す。

調査対象 及び客体	全国の医療施設を利用する患者を対象とし、層化無作為により抽出した医療施設における患者を客体とした。		
		施設数	客体（入院・外来）
	病院	6,452	197.3万人
	一般診療所	6,037	24.2万人
調査期日	平成14年10月8日～10日の3日間のうち医療施設ごとに指定した1日とした。		
推計患者数	調査日当日に、病院、一般診療所、歯科診療所で受療した患者の推計数		
受療率	推計患者数を人口10万対であらわした数 受療率（人口10万対）＝推計患者数／推計人口×100,000		

本調査について、特に血栓症の5疾患小分類（①急性心筋梗塞、②陳旧性心筋梗塞、③脳梗塞、④肺塞栓症、⑤静脈炎・血栓（性）静脈炎並びに静脈の塞栓症及び血栓症）の性別・年代別受療率を下記に示す。

血栓症の疾患は、年齢に従って受療率が高まる。女性における受療率をみると、55～59歳で高まることから、本品の慎重投与を期すべき年齢として55歳が妥当と考える。

受雇者(人口10万刻)

七、

[illegible]

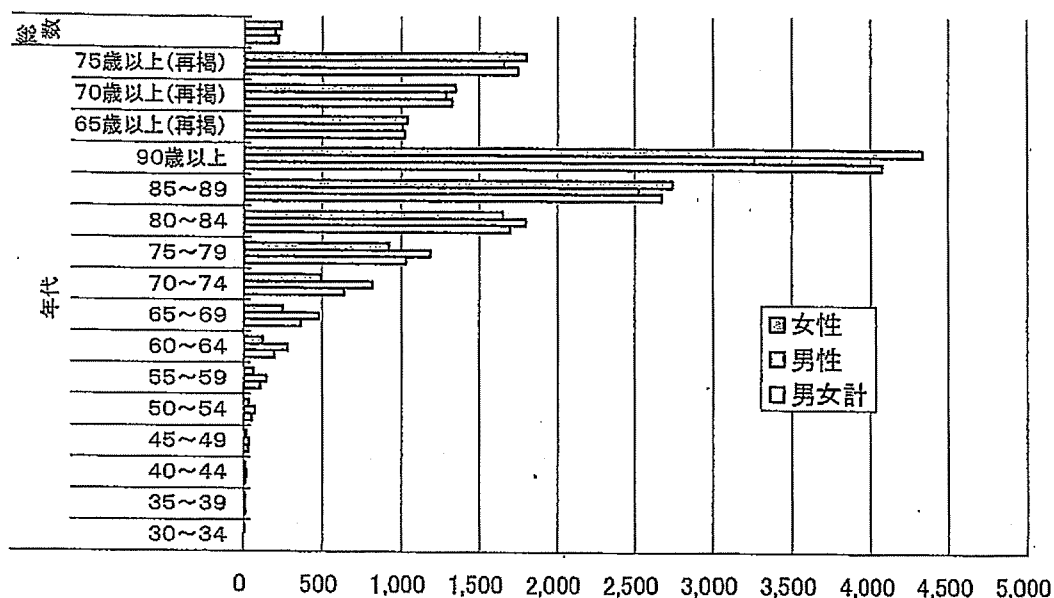
知
明
心

[illegible]

3. 条件

[illegible]

図 6 - 1



以上まとめると、

- ① 肝斑患者の年齢分布において 50 歳代までで 93% の患者が存在する。
- ② 本品投与で注意が必要な血栓症のひとつである脳梗塞の発生平均年齢は、65 歳以上である。
- ③ 女性における受療率より、血栓症発症のリスクが高まる年齢として 55 歳以上となる。

となり、これらの結果から、本品の服用に関しては、55 歳以上をひとつの区切りとした。

なお、「妊婦または妊娠していると思われる人」についての注意は、妊娠時の合併症に止血剤としての使用経験が多いことから特に懸念される事項は見出されなかったことから、「相談すること」には記載しなかった。

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して下さい

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

本品の臨床試験の結果、および「トランサミン」の添付文書の使用上の注意の「副作用 副作用発生状況」の項に記載されている症状と、「システィナC」の添付文書の記載を参考に設定した。

関連部位	症状	引用した製剤
皮膚	発疹	システィナC、トランサミン
	かゆみ	トランサミン
消化器	悪心・嘔吐	システィナC、トランサミン
	腹痛	システィナC
	食欲不振	トランサミン
	胸やけ	システィナC、DH-4243（臨床試験）

3. 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して下さい

下痢

下痢については、ビタミンC主薬製剤の添付文書の使用上の注意記載に従って設定した。なお、トランサミンでも副作用の報告がある。

4. ご自分のしみが、本品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。

皮膚科医でも肝斑や雀卵斑と誤認する疾患として対称性真皮メラノサイトーシス（遅発性両側性太田母斑様色素沈着ともいう）がある。美白剤が無効の疾患であり除外する必要がある。また、しみの中には悪性黒子、メラノーマ、ボーエン病など本品を誤って使用しつづけると危険な疾患も含まれる。このことを踏まえて「その他の注意 3」に「自分のしみが、本品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すること。」を記載した。

その他の注意

1. 本品は、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

トラネキサム酸は、その作用機序より血栓を安定化させる可能性については否定できないが、トラネキサム酸と血栓症との関連性は小さいと考えられる。

資料概要「安全性に関する考察」のまとめにも記載した通り、

- 1) これまでに報告された臨床使用成績（14報）からトラネキサム酸の長期投与例（3ヵ月～36ヵ月と明確に記載されている）77例について調査したところ重大な副作用の報告はみられなかった。
- 2) 同様に臨床使用成績（11報）からトラネキサム酸の長期投与例（2日～最長で24ヵ月と幅記載されている）265例について調査したところ重大な副作用の報告はみられなかった。
- 3) 今回の治験実施施設（5施設）に来院した肝斑患者に対してトラネキサム酸が長期投与（3ヵ月～84.25ヵ月）された188例についてカルテ調査したところ重大な副作用はみられなかった。
- 4) スウェーデンにおける月経過多の治療に対するトラネキサム酸投与による血栓症発症リスクの検討結果から、トラネキサム酸の投与は血栓症の発症リスクを増加させる傾向はないと思われる。

以上の理由から、トラネキサム酸の長期投与（3ヵ月以上）では、軽度の副作用は認められるものの、血栓症を含む重篤な副作用の発現はなく、短期投与と比較して特に問題となる点は認められなかった。また、血栓症についてはスウェーデンにおける月経過多の治療に対するトラネキサム酸投与による血栓症発症リスクの検討でも特に血栓症の発症リスクを増加させる傾向はないと思われる。

しかし、本品が新発売されることで、2ヵ月の長期投与例が急増し、トラネキサム酸の曝露期間が長くなることを想定し、最大限のリスクを考慮して情報提供することが必要と考えた。よって、服用後の血栓症に関する注意については、従来のトラネキサム酸配合薬（総合感冒薬等）の記載の範囲ではあるが、より具体的に症状がわかるように内容を再考し、「使用上の注意」の「その他の注意 1」に注意喚起することとした。

その他の注意

2. 2ヵ月間を超えて続けて服用しないで下さい
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ヵ月はあけて下さい。また、服用を再開してからも2ヵ月間を超えて続けて服用しないで下さい

本品は臨床試験において8週間投与については有効性・安全性ともに検討されており、また、トラネキサム酸は、長期に服用することで蓄積し副作用発生のリスクが高まるということはないと考えている。

8週間を超えて、その後引き続き服用したときに、更に効果が高まるかどうかについては、一般臨床試験である程度は推察できるが、16週投与群は肝斑5例、老人性色素斑29例と十分に検証できているとは言い難い。したがって、最大使用期間を2ヵ月として、添付文書「使用上の注意」の「その他の注意 2」に「2ヵ月間を超えて続けて服用しないこと。」と、記載した。

服用中止後の再燃に対する対処についても検討した。今回実施したカルテ調査において、再発例を調査したのでその結果を下表に示す。

カルテ調査結果（再発までの期間）

						合 計 (%)
1～3ヶ月	2	0	5	0	1	8(36%)
3～6ヶ月		0	3	0	2	5(23%)
6～12ヶ月	1	1	3	0	1	6(27%)
12～24ヶ月	2	0	0	0	1	3(14%)
計	5	1	11	0	5	22(100%)

カルテ調査の結果では、再発までには最低1～3ヵ月かかることがわかった。更に1～3ヵ月での再発例8例の詳細を見ると、1ヵ月(1例)、1.75ヶ月(2例)、2ヵ月(3例)、2.25ヵ月(1例)、2.5ヵ月(1例)で、ほぼ2ヵ月程度であることがわかった。

また、文献においても2ヵ月で再発することが記載されている。

論文調査（再発までの期間）

論文	肝斑に対する トラネキサム酸療法 市立堺病院皮膚科 東 禹彦	治療のトピックス 肝斑の治療 市立堺病院皮膚科 東 禹彦
症例数	11 例	22 例
年齢	35～61 歳	30～61 歳
トラネキサム酸投与量	750～1500mg	750～1500mg
投与期間	4～8 週	不明
有効率	100%(11/11)	90.9%(20/22)
再発コメント	<u>内服中止後 4～8 週で 色調増強</u>	<u>中止後 2 か月で着色が生じる</u>

以上のことから、中止後約2ヵ月間で再発していることから考え、再投与までの中止期間を2ヵ月間と設定し、「その他の注意 3」に「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ヵ月はあけて下さい。また、服用を再開してからも2ヵ月間を超えて続けて服用しないで下さい」と記載することとした。

4. しみの改善の程度には個人差があり、本品は誰にでも効果があるわけではありません。また、効果があつた場合も、しみが完全に消えるわけではありません

過大な期待を避ける必要があることから、使用者に前もって「全ての人に本品の効果が現れるわけではない」ことを知らせておくことが重要と考え、「その他の注意4」に、「しみの改善の程度には個人差があり、本品は誰にでも効果があるわけではない。また、効果があつた場合も、しみが完全に消えるわけではない。」と記載することとした。

Ⅲ. 「血栓症を起こすおそれのある人」とはどのような人が避けるべきかについて

血栓に関しては、医療用の「トランサミン®カプセル、錠 250mg、錠 500mg」の添付文書には、慎重投与として「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」とあり、これを受けて一般用医薬品で 1 日量として 750mg 配合されている口腔・咽喉用剤「ペラック®T 錠」、総合感冒薬「ペラック®コールド TD 錠、TM 顆粒」においては服用前に医師又は薬剤師に相談することの項に「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」として注意喚起している。医療用のトランサミンについては 1965 年から発売しており、ペラック T 錠は平成 5 年（1993 年）に製造承認取得し、現在まで販売されているが、因果関係を否定できない国内血栓症症例は医療用医薬品からの自発報告の 11 例のみであり、一般用医薬品からの報告はない。また、短期投与と比較して長期投与することで特に問題となる副作用の増加等は認められないことから、従来からトラネキサム酸製剤に適用されてきた適正使用情報に基づき注意喚起することで、安全性は担保できると考えられる。よって、「血栓を起こすおそれのある人」について、従来品と同様の対応で十分だと考えているが、店頭で薬剤師が相談された際に十分に説明ができるように薬剤師向けの情報提供に努めたい。

血栓に対しては低用量ピルの情報提供や旅行血栓症（いわゆるエコノミー症候群）等において、各種ガイドライン等が発表されている。今回、「血栓症を起こすおそれのある人」として、主に「静脈血栓塞栓症の予防ガイドライン」を参考にし、また、「低用量ピルの医師向け情報提供資料」「エコノミークラス症候群に関する提言」また各種医療用医薬品の添付文書等を総合的に検討した結果、危険因子及び血栓症の既往歴、遺伝性、症状等から、血栓症を起こすおそれのある人の判断材料として巻末の資料を作成した。

本資料については、消費者からの質問に薬剤師が十分に答えられるようにすることを目的とし、薬剤師向け説明資料とするほか、本件に関して情報が必要と考えた消費者が情報を入手できるように、インターネットによる情報提供（ホームページ開設）及び携帯電話を利用した HP への誘導による情報提供ツール作成等を充実したいと考えている。

「静脈血栓塞栓症の予防ガイドライン」ではそれぞれの疾患や手術（処置）に対し、総合的にリスクの程度を決定している。それを下表にまとめる。

表Ⅲ－１

リスクレベル	一般外科手術	泌尿器手術	婦人科手術	産科領域
低リスク	60 歳未満の非大手術, 40 歳未満の大手術		30 分以内の小手術	正常分娩
中リスク	60 歳以上あるいは危険因子がある非大手術, 40 歳以上あるいは危険因子がある大手術		良性疾患手術, 悪性疾患で良性疾患に準じる手術, ホルモン療法中の患者に対する手術	帝王切開術
高リスク	40 歳以上の癌の大手術		骨盤内悪性腫瘍根治術, 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある良性疾患手術	高齢肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある経膈分娩
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある大手術		静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある悪性腫瘍根治術	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある帝王切開術

表Ⅲ－２

リスクレベル	整形外科手術	脳神経外科手術	重症外傷, 脊髄損傷, 熱傷
低リスク	上肢の手術	開頭術以外の脳神経外科手術	—
中リスク	脊椎手術, 骨盤・下肢手術	脳腫瘍以外の開頭術	—
高リスク	股関節全置換術, 膝関節全置換術, 股関節骨折手術	脳腫瘍の開頭術	重度外傷, 運動麻痺を伴う完全または不完全脊髄損傷
最高リスク	「高」リスクの手術を受ける患者に, 静脈血栓塞栓症の既往, 血栓性素因が存在する場合	静脈血栓塞栓症の既往や血栓性素因のある脳腫瘍の開頭術	静脈血栓塞栓症の既往や血栓性素因のある「高」リスクの重度外傷や脊髄損傷

また, 内科については, 下表のように各症例が有する基本リスクとそこに加わる急性疾患に伴う急性リスクの組合せでリスク程度を判断している。

表Ⅲ－３ 内科領域における危険因子の強度

	基本リスク	急性リスク
弱い	肥満, 喫煙歴, 下肢静脈瘤, 脱水, ホルモン補充療法, 経口避妊薬服用	人工呼吸器が不要な慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
中程度	70 歳以上の高齢, 長期臥床, 進行癌, 妊娠, 中心静脈カテーテル留置, ネフローゼ症候群, 炎症性腸疾患, 骨髄増殖性疾患	感染症 (安静臥床を要する), 人工呼吸器が必要な慢性閉塞性肺疾患, 敗血症, 心筋梗塞, うっ血性心不全
強い	静脈血栓塞栓症の既往, 血栓性素因, 下肢麻痺	麻痺を伴う脳卒中

以上表Ⅲ-1, -2, -3の内容を見ると, 特に薬局に自ら来店され一般薬を購入することが可能な日常生活を送っている人の中リスク以上の要因として, ①高齢, ②癌・悪性疾患, ③下肢, 股関節手術, ④うっ血性心不全, 心筋梗塞, ⑤静脈血栓塞栓症の既往, ⑥血栓素因, が重要であることがわかる。①高齢者については, 既に添付文書案の相談することの項目に別途あることから, ②~⑥について「血栓のおそれのある人」と考えた。又, 経口避妊薬の添付文書には血栓症に対する注意が記載されており, 経口避妊薬を服用している人では, ホルモンの影響から肝斑発症者が多い傾向があることをふまえ, 以下を情報提供資料として作成した。

	該 当 項 目	選 定 理 由
①	以前に, 脳血栓, 心筋梗塞, 血栓性静脈炎, 肺塞栓症等に罹ったことがある人。	血栓形成傾向の原因とされる疾患の既往歴があるかどうかを確認する。
②	ご家族で, 脳血栓, 心筋梗塞, 血栓性静脈炎, 肺塞栓症等に罹った方いる人。	遺伝性を確認する。但し, 一般的に成人病とよばれる疾患が多く含まれるので, 本当に遺伝性であるかどうかを確認する必要がある。
③	以下の疾患であることを医者からいわれたことのある人。 先天性凝固異常症 (プロテインC欠損症, アンチトロンビンⅢ欠損症, プロテインS欠損症, 高ホモシステイン血症など)	先天性の血栓形成傾向があるかどうかを確認する。
④	過去6週間以内に, 以下の手術を受けた人。 また, 今後6週間以内に以下の手術を受ける予定のある人。 整形外科 (特に下肢・股関節) の手術, 脳外科, 心臓外科, 婦人科, 泌尿器科の手術	深部静脈血栓症の原因として手術後も挙げられる。血管に傷がついている場合がある。日本宇宙航空環境医学会のワーキンググループ「エコノミー症候群に関する検討委員会」が平成13年11月に出した提言の中で, 左記手術後6週間が深部静脈血栓症の危険因子とされていることから, それを参考に設定した。
⑤	激しい頭痛, めまい, 失神, 視力障害 (目のかすみ), 舌のもつれ等の症状がある人。 (脳血栓によるものと考えられるため)	脳血栓, 心筋梗塞, 血栓性静脈炎及び肺塞栓症で起きると考えられる具体的な症状を記載した。
⑥	鋭い胸の痛み, 突然の息切れ等の症状がある人。 (心筋梗塞によるものと考えられるため)	
⑦	ふくらはぎの痛み, むくみ (特に片側だけのもの), 手足のしびれ等の症状がある人。 (血栓性静脈炎によるものと考えられるため)	
⑧	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の症状がある人	
⑨	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	経口避妊薬や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では血栓症のリスクが高まり, またホルモンの影響から肝斑発症者が多い傾向があると考えられる為記載した。

以上から, より具体的な症状等を情報提供することが可能と考える。

【お客様からのお問い合わせがあった場合ご活用ください】

「血栓症を起こすおそれのある人」とは

①	以前に、脳血栓 ^{※1} 、心筋梗塞 ^{※2} 、血栓性静脈炎 ^{※3} 、肺塞栓症 ^{※4} 等に罹ったことがある人
②	ご家族で、脳血栓 ^{※1} 、心筋梗塞 ^{※2} 、血栓性静脈炎 ^{※3} 、肺塞栓症 ^{※4} 等に罹った方がいる人
③	以下の疾患であることを医者からいわれたことのある人。 先天性凝固異常症（プロテインC欠損症、アンチトロンビンⅢ欠損症、 プロテインS欠損症、高ホモシステイン血症など） ＜先天性の血栓形成素因があるため＞
④	過去6週間以内に、以下の手術を受けた人。また、今後6週間以内に以下の手術を受ける 予定がある人。 整形外科（特に下肢・股関節）の手術、脳外科、心臓外科、婦人科、泌尿器科の手術
⑤	激しい頭痛、めまい、失神、視力障害（目のかすみ）、舌のもつれ等の症状がある人 ＜脳血栓によるものと考えられるため＞
⑥	鋭い胸の痛み、突然の息切れ等の症状がある人 ＜心筋梗塞によるものと考えられるため＞
⑦	ふくらはぎの痛み、むくみ（特に片側だけのもの）、手足のしびれ等の症状がある人（また はこれら症状が急激に発症した場合） ＜血栓性静脈炎によるものと考えられるため＞
⑧	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の症状がある人 ＜肺塞栓症によるものと考えられるため＞
⑨	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 ＜経口避妊薬等を服用している人では血栓症のリスクが高まり、またホルモンの影響から 肝斑発症者が多い傾向があると考えられる為記載した＞

- ※ 1 脳血栓：脳に十分な血液と酸素が与えられなくなる病気です。血栓やアテロームと呼ばれる脂肪沈着物の一部が、血管の壁からはがれて血流に乗って移動し、脳の動脈で詰まってしまうのが原因です。脳への血液供給が一時的に遮断されるために起こる一時的な脳機能障害は「一過性脳虚血発作（TIA）」と呼ばれ、脳梗塞が起こりかけている警告サインです。
- ※ 2 心筋梗塞：冠動脈の閉塞によって、心筋が酸素の供給を受けられなくなる病気です。冠動脈を詰まらせる原因として最も多いのが血栓です。冠動脈はすでにアテロームによって部分的に狭くなっていることが多く、アテロームが破裂したりちぎれたりすると、動脈はさらに狭くなって血栓が詰まりやすくなります。アテロームが冠動脈をふさぐにつれて、心臓の筋肉（心筋）へ供給される酸素の豊富な血液が不足し、胸痛（狭心症）や心臓発作（心筋梗塞）が起こります。
- ※ 3 血栓性静脈炎：血栓は、脚の深部静脈に深部静脈血栓症を起こし、脚の表在静脈には表在性血栓静脈炎を起こします。血栓性静脈炎では、血栓の形成と静脈炎が同時に起こります。血栓症はほとんど例外なく静脈炎を合併するため、血栓症と血栓性静脈炎を区別しない場合もあります。
- ※ 4 肺塞栓症：血液のかたまり（血栓）などによって、肺動脈が突然ふさがれる病気です。長時間同じ姿勢のままでいて、足の静脈の流れが遅くなったり停滞したときに、脚や骨盤の静脈内で形成された血液のかたまりが肺に運ばれた場合に起こりやすくなります。

②について

血栓形成傾向を起こす病気には遺伝性のものがあります。遺伝性の血栓形成傾向が疑われるのは、1) 血栓が2回以上生じたことがある場合、2) 家族に同じ病歴がある場合、3) 若く健康で特に原因がない人に血栓が生じた場合、などがあります。2) については、ある程度高齢者になるとどんな人でも脳血液障害や冠動脈疾患になる可能性があり、一概に遺伝性とは言えない場合もあります。

③について

先天性の血栓形成素因については、過去に血栓症を患った人が病院で検査を受けた場合に判明します。よって、ご本人が病院で「先天性凝固異常症」である旨を言われたことがあるかをご確認ください。

IV. 引用文献

- 1) 目でみるからだのメカニズム, 医学書院, p166
- 2) 田草川 良彦 他：中大脳動脈閉塞症（脳卒中型）の臨床的検討-とくに機能予後について-. 広島医学. 38, 3, 244-250 (S60)