

再審査報告書

平成 24 年 5 月 22 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販売名	トランシーノ
有効成分名	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、ピリドキシン塩酸塩
申請者名	ダイト株式会社
承認の効能・効果	しみ（肝斑に限る）
承認の用法・用量	成人（15 歳以上）1 回 2 錠、1 日 3 回（食後）服用する。
承認年月日	平成 19 年 6 月 21 日
再審査期間	4 年間

調査の概要

本申請において、申請者が提出した資料の概略は、以下のとおりである。

1. 製造販売後調査全般について

特別調査（使用実態調査）は、使用実態下における安全性等の検討を目的に、昭和 63 年 12 月 26 日薬安第 154 号厚生省薬務局安全課長通知「新一般用医薬品の市販後調査の実施の自主基準について」に基づき行われた。目標症例数を 3,000 例とし、平成 19 年 6 月から平成 23 年 6 月までの期間に、あらかじめ選定した販売店での使用者登録方式により、全国 718 店で 3,186 例が収集された。なお、本調査は共同開発者である第一三共ヘルスケア株式会社が契約、調査票収集、再調査の実施、解析の業務受託者となり実施された。

また、製造販売後臨床試験として、製造販売後における安全性及び有効性の検討を目的に、目標症例数を 100 例として平成 21 年 1 月から同年 12 月までの期間に非盲検試験にて実施され、国内 6 施設より 118 例が収集された。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

2. 特別調査について

安全性について、3,186 例を解析対象とした副作用発現症例率（以下、発現症例率）は 2.4%（76/3,186 例）であり、承認時までの調査の発現症例率 1.1%（2/189 例）と比較して高かった。発現した主な副作用は、下痢や消化不良などの「胃腸障害」1.1%（34 例）および、そう痒感や発疹などの「皮膚および皮下組織障害」0.3%（11 例）、次いで頭痛などの「神経系障害」0.3%（9 例）であったが、重篤なものはなかった。

副作用発現症例率が承認時までの調査と比較して高かったことについては、承認時までの調査は医師が評価した結果であるが、本調査は薬局を介し使用者の情報に基づき、薬剤師が評価した結果であること、また、十分な情報が得られない場合にも有害事象をそのまま副作用として扱ったことが影響したと考えられている。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、服用期間、及び併用薬の有無が検討された。その

結果、服用期間「15 日以下」の群で副作用発現率が高かったが、いずれも非重篤なものであり特に問題は無いと考えられた。その他、年齢「36～45 歳」の群、「併用薬あり」の群で副作用発現率が高かったが、重篤なものではなく、これらに基づいた新たな注意喚起等はないと考えられている。

重点調査項目である血栓症の発生頻度について、使用者アンケート調査の設問の「7. ご使用になり何か好ましくない症状が現れましたか。」に「g. 激しい頭痛・舌のもつれ、片方の足の急激な痛み・むくみ、持続的な胸の痛み、突然の呼吸困難・息切れ」を選択肢として調査が行われ、10 例の回答がなされた。そのうち 9 例はその後の副作用調査票により血栓症とは関係がないことが確認されている。1 例について、副作用調査票は入手されなかったが、記載されたアンケートより医療機関の受診もされておらず、その後特段の訴えもなかったことから、重大な内容ではないと判断されている。

有効性については、第 1 次から第 4 次調査期間中に収集された、しみ（肝斑）を使用目的とする有効回答 3,039 例を解析対象とし、「効いた」、「やや効いた」、「効かなかった」の 3 区分で評価が行われた。「効いた」が 25.0% (759/3,039 例)、「やや効いた」が 61.2% (1,859/3,039 例)、「効かなかった」が 13.6% (412/3,039 例)、「不明」が 0.3% (9/3,039 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、服用期間、併用薬の有無について要因別解析が行われた。年齢別の有効率は、「15～25 歳」80.2% (85/106 例)、「26～35 歳」86.0% (504/586 例)、「36～45 歳」87.5% (1,137/1,299 例)、「46～55 歳」85.3% (709/831 例)、「56 歳以上」83.3% (165/198 例)、「年齢不明」94.7% (18/19 例) であり、「年齢不明」以外では「36～45 歳」が最も高く、「15～25 歳」と「56 歳以上」が他の年齢層に比べて低かった。服用期間別の有効率は、「15 日以下」67.2% (84/125 例)、「16～30 日」85.2% (1,258/1,476 例)、「31～60 日」88.7% (1,045/1,178 例)、「61 日以上」90.1% (164/182 例)、「期間不明」85.9% (67/78 例) であり、「期間不明」以外では 16 日以上使用した 3 群での有効性に大きな差はなく、「15 日以下」の群は他の群に比べて低かった。併用薬の有無別の有効率は、併用薬有例が 80.6% (274/340 例)、併用薬無例が 87.0% (2,317/2,664 例)、不明が 77.1% (27/35 例) で、併用薬無例の有効率が併用薬有例より高かった。

なお、合併症による要因解析については、一般使用者が自身の判断により回答した内容であるため、解析が困難であることから、要因別解析は行われていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験について

肝斑に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、比較対照を設けない非盲検臨床試験として実施された。8 週間の投与の後に 8～24 週間の観察期間を設け、これを 1 クールとし、最大 3 クールまで投与可能とされた（ただし第 2 クール観察期間は 8 週間に固定、第 3 クールは観察期間なし）。

安全性については、登録例全例が安全性の解析対象集団（FAS）に含まれ、第 1 クール 118 例、第 2 クール 94 例、第 3 クール 33 例であった。副作用発現率は全クールを通じて 5.9% (7/118 例、11 件) で、クール別では第 1、第 2、第 3 クールでそれぞれ 4.2% (5/118 例、6 件)、4.3% (4/94 例、4 件)、3.0% (1/33 例、1 件) であった。副作用は、腹部不快感や下痢などの「胃腸障害」4.2% (5/118 例、9 件)、臨床検査値異常（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性）が 1.7% (2/118 例、2 件) であり、重篤なものはなかった。また、安全性評価項目である臨床検査値の投与前後差において、臨床的に有意な差は認められず、試験薬投与による一定の傾向も認められなかった。

副作用発現症例率が承認時までの調査と比較して高かったことについて、製造販売後臨床試験における副作用判定は治験責任医師の判断によって行われ、1 施設に「胃腸障害」が偏って報告されたこ

とが影響したと考えられている。

有効性については、主要な解析集団を FAS とされた。評価項目は、

- ①写真評価委員会により判定された第 1 クール投与終了後の顔の全体写真の色素沈着改善度（主要評価項目）
- ②写真評価委員会により判定された第 2、第 3 クール投与終了後の顔の全体写真の色素沈着改善度
- ③各クール投与終了後のスキントーン・カラースケール評価
- ④各クール投与終了後の画像診断
- ⑤各クール投与終了後の自覚症状改善度
- ⑥再発に関する評価

であった。

①、②は、肌画像解析システム Robo Skin Analyzer-100（以下 RSA-100）にて撮影した投与開始日と投与 8 週後の顔の全体写真について、試験実施医師とは独立した写真評価委員会により、撮影時期を盲検化した上で、色素沈着度が 5 段階（改善、やや改善、普変、やや悪化、悪化）で評価された。なお、写真評価委員会により「写真上では肝斑が認められない」と判定された 12 例は解析対象から除外された。

③のスキントーン・カラースケールは皮膚色をある程度の客観性を有する数値として評価するために承認時の臨床試験から用いられており、明度値の変化により色素沈着改善度が評価された。

④は RSA-100 を使用して被験者の顔の全体写真を撮影し、担当医師がスキントーン・カラースケールを使用して評価した部位の明度（V 値）、色相（H 値）、彩度（S 値）が測定された。なお、各クール投与開始日及び投与 8 週後（投与終了日）にはメラニン指数が測定された。

⑤は、各クールの投与 8 週後（投与終了日）に、担当医師により、患者日誌を参考に下表の評価基準に従って自覚症状改善度が評価された。

評価項目	評価基準
1) シミが目立たなくなった 2) 肌の感じが明るくなった 3) 人と会うのがおっくうでなくなった 4) 気分が落ち込まなくなった 5) くま・くすみがうすくなった 6) 化粧の時間が短縮した 7) 鏡を見るのが楽しくなった 8) 化粧が楽しくなった 9) 化粧でシミをかくことができるようになった 10)（実年齢より）若くみられるようになった 11) 治療に満足した	1) ～11) については以下の評価基準を用いた。 1. そう思う 2. ややそう思う 3. どちらともいえない 4. あまりそう思わない 5. そう思わない
12) ファンデーションの色を明るいものに変えた 13) コンシーラーが必要なくなった 14) 「肌がきれいになった」といわれた 15) 「肌が白くなった」といわれた	12) ～15) については以下の評価基準を用いた。 1. あてはまる 2. あてはまらない

注：5) ～15) は探索的な評価項目

⑥は、第 1 及び第 2 クール投与終了後の観察期間中に、スキントーン・カラースケール評価を用いて色素沈着の程度が評価された。投与 8 週後と観察 8 週以降のスキントーン・カラースケール明度値と比較し、明度値が 0.25 以上低下していた場合を、肝斑の再発と定義し、再投与の対象とされた。なお、再投与の対象は、投与 8 週間のスキントーン・カラースケールの色素沈着改善度が「やや改善」以上の患者に限定された。

①の色素沈着改善度は、「改善」以上が 25.5% (27/106 例)、「やや改善」以上が 85.8% (91/106 例)であった。申請者は、承認時の無作為化比較試験（「改善」以上 36.4% (36/99)、「やや改善」以上 76.8% (76/99)）と比較し、「改善」以上が低い結果となったことについて、承認時の試験では盲検化してい

なかった写真の撮影時期を本試験で盲検化していたことを理由の一つとして考察している。

②の色素沈着改善度は、第2クールでは「改善」以上が41.6% (37/89)、「やや改善」以上が67.4% (60/89)、第3クールではそれぞれ33.3% (11/33)、69.7% (23/33)であった。

③の投与終了後のスキントーン・カラスケール色素沈着改善率については、第1クールでの改善率及びやや改善率はそれぞれ61.0% (72/118) 88.1% (104/118)、第2クールにおいてはそれぞれ23.4% (22/94)、54.3% (51/94)、第3クールにおいてはそれぞれ27.3% (9/33)、57.6% (19/33)であった。スキントーン・カラスケール明度値は、色素沈着部位及び近傍正常部位ともに、全クールの投与開始前と比較し投与終了後で有意に上昇した。また、第2及び第3クール投与終了後値は、第1クール投与前値との比較においても、色素沈着部位及び近傍正常部位でともに有意に上昇していた。

④については、第1クールにおいて、V値は $54.431 \pm 2.729 \rightarrow 54.664 \pm 2.410$ と上昇したが、有意な差はみとめられなかった。S値は $50.071 \pm 5.178 \rightarrow 48.935 \pm 5.367$ 、H値は $56.151 \pm 3.428 \rightarrow 55.587 \pm 3.517$ とそれぞれ有意に低下した。メラニン指数は、投与前後で $0.1809 \pm 0.0300 \rightarrow 0.1731 \pm 0.0293$ と有意に低下した。第2及び第3クールにおいては、S値、H値及びメラニン指数は第1クール同様低下したが、第1クールにおいて有意な低下が認められたS値、H値、及びメラニン指数については、第2クールでは有意な差は認められず、第3クールではS値のみ有意な差が認められた。

⑤は、第1クールにおいて、「シミが目立たなくなった」「肌の感じが明るくなった」「治療に満足した」の項目において改善率30%以上、やや改善率80%以上であった。また、他人による評価を示す「肌がきれいになった」といわれた」及び「肌が白くなった」といわれた」の項目のあてはまる率は、それぞれ44.1%及び49.2%であった。

⑥について、第1クール観察期間における肝斑の再発までの期間(週)がKaplan-Meier法により示された。第1クール観察期間を通じて(最長で24週間)、103例中94例(91.3%)に肝斑の再発が認められた。再発の初回評価時期である観察8週後の時点で、約70%の被験者が再発しており、再発日数の中央値及び平均値はともに75.1日であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、特別調査で3,186例中76例110件、自発報告(一般調査)で1,000例1,584件、製造販売後臨床試験で118例中7例11件であった。このうち重篤な副作用は、自発報告で3例3件(「スティーブンス・ジョンソン症候群」「肺塞栓症」「気胸」が各1例1件)が報告され、転帰は「スティーブンス・ジョンソン症候群」は「軽快」、「肺塞栓症」は「回復したが後遺症あり」、「気胸」は「回復」であった。「スティーブンス・ジョンソン症候群」の1件は、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス)のためプレドニゾロン及びアスピリンによる服薬治療中の患者で、重篤な薬疹の発症頻度が高くなっていた可能性があったこと、「肺塞栓症」の1件は、生殖器悪性新生物の合併症を有していたことや診断までの経過が不明であったこと、「気胸」の1件は担当医師からの情報提供等を患者本人から拒否された事例であったことから、何れの事象も本剤との因果関係を判定するのは困難とされている。機構は、いずれの事象においても本剤との因果関係は明確でないことから、現段階で新たな対応の必要はないと考える。なお、特別調査及び製造販売後臨床試験において重篤な副作用は報告されていない。

未知の副作用として、特別調査において61件(「頭痛」が8件、「動悸」「便秘」「浮腫」「四肢痛」「頻尿」「過小月経」「呼吸困難」が各4件、「口の感覚鈍麻」が2件、「眼瞼浮腫」「腹部膨満」「口内

炎」「口唇障害」「無力症」「胸部不快感」「胸痛」「末梢性浮腫」「口渇」「代謝障害」「筋痙縮」「筋骨格硬直」「感覚鈍麻」「会話障害」「子宮内膜増殖症」「月経過多」「月経遅延」「乳房不快感」「紅斑」「毛髪変色」「皮膚剥脱」「末梢冷感」「ほてり」が各 1 件）が認められ、いずれも非重篤であった。製造販売後臨床試験においては、7 件（「腹部不快感」が 4 件、「胃腸の炎症」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」「尿中ブドウ糖陽性」が各 1 件）が認められ、いずれも非重篤であった。一般調査においては、768 件が未知の有害事象として認められ、そのうち種類別で 20 件以上あったのは、「頭痛」87 件、「紅斑」61 件、「浮動性めまい」44 件、「動悸」40 件、「腹部不快感」34 件、「倦怠感」24 件、「感覚鈍麻」22 件、「四肢痛」22 件、「浮腫」20 件であった。

特別調査および一般調査から収集された副作用及び有害事象で、未知非重篤副作用症例定期報告対象となった 610 例 826 件のうち、医師・薬剤師から「関連あり・可能性大・確実」等の評価があった症例は、43 例 62 件で、その内訳は、動悸 7 例 7 件、頭痛 6 例 6 件、浮動性めまい 4 例 4 件、四肢痛 3 例 3 件、ほてり 3 例 3 件、紅斑 3 例 3 件などであった。

これらの報告された未知の事象に関する考察として、申請者は、本剤の使用者の多くは成人女性であるため、1 ヶ月を超えて長期使用されることより、月経前後や更年期の生理的変動・愁訴（例えば、月経周期・経血量の変化、ほてり、頭痛、めまい、浮腫、筋肉痛、動悸、息切れ、しびれ・知覚異常、疲労感など）等が副作用・有害事象として報告されている可能性が想定されると述べた上で、今後一層、高質な副作用情報の収集・検討に努め、トランシーノの適正使用を推進すると述べている。

機構は、未知の副作用について注意喚起を行う必要性を検討するよう申請者に求めた。申請者は、未知の副作用のうち、因果関係の否定できない報告が集積されている「動悸」「頭痛」「浮動性めまい」「紅斑」については、本剤による副作用として、添付文書に「動悸」「頭痛」「めまい」「発赤」を追記し、注意喚起を行うと回答した。機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性については、上述の注意喚起を行うことで、更なる対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置

本剤の再審査期間中に安全性に関する重大な措置はなかった。

6. 研究報告

本剤の再審査期間中に研究報告に該当する報告はなかった。

7. 海外からの情報

本剤の再審査期間中に海外からの情報に該当する報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）と判定した。