

## イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等

### イ.1 開発の経緯

#### イ.1.1 はじめに

健康人が日常的に経験する肌荒れとは、温度や湿度の変化、紫外線曝露、各種洗浄剤成分等の化学物質との接触、物理的刺激などの外的要因<sup>1~5)</sup>、もしくは生理機能の変調などの内的要因<sup>6~8)</sup>によって生じる皮膚表面の乾燥、落屑、きめの乱れ等を特徴とする皮膚状態を指す<sup>9,10)</sup>。このような肌荒れに対する有効性は、健やかで美しい肌を保つための基礎化粧品に基本的、且つ恒常的に求められる機能であると考えられる。

一方、肌荒れにおいては皮膚外観の変化以外に、その発生原因に関わらず2つの皮膚生理的指標の変化が認められることが知られている<sup>9,11)</sup>。1つは角層内水分量の低下であり、もう1つは皮膚表面から蒸散する水分量 (Transepidermal Water Loss: TEWL) の増加である。

初期の肌荒れ研究は肌荒れという現象が「皮膚の乾燥」に特徴付けられることから、まず角層水分量の変化に注目した研究が主体であった<sup>12~15)</sup>。角層は本来その内部に水分を保持する機能を備えている。これは一般に角層水分保持機能と呼ばれているが、この機能を担う因子として角層内部には保水作用に優れた物質 (天然保湿因子: NMF) が存在することや<sup>16)</sup>、肌荒れ状態にある角層ではこのNMFが減少していることなどが明らかにされてきた<sup>17~19)</sup>。

その後、10年ほど前からは角層のバリア機能に着目した研究が注目され始めた<sup>20~23)</sup>。表皮細胞は分化の最終段階で核をはじめとする細胞小器官を失い、ケラチン繊維とNMFを内包したブロック状の角質細胞となる。角層はこの角質細胞とそれを取り囲む角質細胞間脂質が、ちょうどレンガをセメントを使って積み上げたような層構造を成している (図1)<sup>24,25)</sup>。このような構造に基づき角層は生体外からの刺激や異物、例えば乾燥や化学物質、抗原の侵入などから皮膚を保護したり、逆に生体内からの水分の蒸散を防ぐ生体内外2方向性の障壁として機能していることが生化学的、微細形態学的に理解されてきた<sup>20,22,26,27)</sup>。これが角層のバリア機能と呼ばれるものであり、すなわち先に述べた肌荒れした皮膚において認められる皮膚生理的指標の変化のうち、TEWLの増加とはバリア機能の低下を意味している。このことからバリア機能の低下と肌荒れとの関連性が指摘され<sup>28,29)</sup>、実際に有機溶剤や界面活性剤を用いて角質細胞間脂質を溶出したり、テープストリッピングで直接角層の一部を除去することにより人為的にバリア機能を低下させると、表皮細胞層の増殖性異常や皮膚表面に乾燥、落屑などが観察されることが明らかにされてきた<sup>30,31)</sup>。

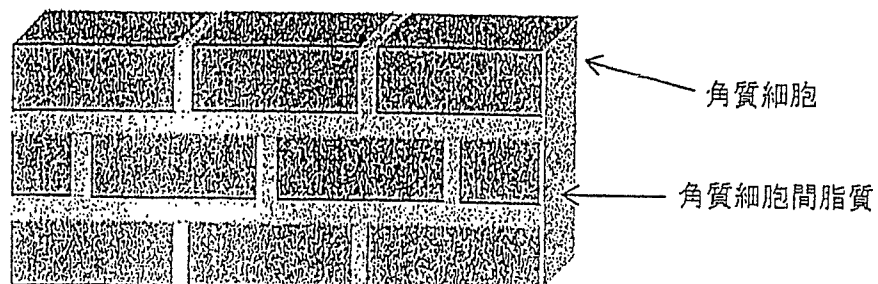


図-1 角層のモデル図

以上のことから角層の水分保持機能とバリアー機能を維持することは健やかで美しい肌を保つための重要な手段であると理解され、これらの角層機能を担う因子としてNMF成分や角質細胞間脂質等を配合した化粧品の肌荒れに対する有効性が示されてきた<sup>12, 29, 32)</sup>。

しかしながらここ数年、肌荒れに関する基礎研究、開発研究の進歩とは裏腹に肌の荒れや乾燥を訴える消費者が増えてきていることが報告されている<sup>33)</sup>。さらにそうした消費者の多くが自分の肌は肌荒れの発生要因となるアルコールや界面活性剤などの化学物質、季節（気温、湿度）変化、紫外線などの影響を受け易いと自覚している<sup>33, 34)</sup>。こうした現象が見られるようになった理由については、都市化に伴う大気の乾燥化や<sup>35)</sup>、エアコンの普及、住居の気密性の向上による住環境の低湿度化に加え<sup>36)</sup>、清潔志向で洗浄剤等の使用頻度が増加し、ナイロン製タオルなどを使った過剰な洗浄行為により角層のバリアー機能が低下していることが主要な原因であると指摘されている<sup>33, 37)</sup>。なお、乾燥環境下で飼育したマウスの背部角層のバリアー機能を破壊すると著しい表皮の増殖性異常が観察されるのに対し、高湿度環境下で飼育したマウスではバリアー機能を同程度破壊しても顕著な変化は見られなかったという報告がある<sup>38)</sup>。この結果は乾燥環境下でバリアー機能が破壊されると、肌荒れが容易に惹起されることを実験的に示したものである。

したがって、昨今肌荒れに悩む人々が増加している背景には生活環境や生活様式の変化が関わっており、このような肌荒れに対しては従来の補充療法的な対処法に加え、より効果の優れた新たな有効成分、例えば肌荒れの発生要因となる外的刺激に対する肌の抵抗力を高めるような物質、あるいは低下した角層機能の回復を早めるような物質の開発が求められている。

そこで弊社研究所では、皮膚に対する外的刺激の影響を抑える作用に優れ、低下したバリアー機能を回復させるような物質の探索研究の一環として、

を出発点として、周辺化合物からスクリーニングした。

その結果、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩（以下SL-72と略す）が肌荒れ、あれ性に対して優れた有効性を示すことを見出し、その物理化学的性質、規格、安定性、安全性並びに効能・効果に関し確認したので、本申請を行うものである。

## イ.1.2 SL-72の開発の経緯

### (1) 角層のバリア機能に対するSL-72の作用に関する検討 (資料ホ-1-①)

有機溶剤で皮膚を処理すると、角質細胞間脂質が溶出され角層のバリア機能が破壊され、処理直後からTEWLが急激に増加することが知られている<sup>43)</sup>。TEWLを指標に、精製水を対照に、モルモット背部のバリア機能に対するSL-72の作用を評価した。その結果、SL-72のTEWL回復率は精製水に比較し有意に高い値を示し、濃度依存性が認められた。

さらに、すでにバリア機能の回復を早める作用が報告されているトラネキサム酸<sup>43)</sup>を対照とした試験では、SL-72の作用はトラネキサム酸と同等以上である可能性が示唆された。

### (2) SL-72とトラネキサム酸の人工肌荒れに対する有効性比較 (資料ホ-1-②)

SL-72の界面活性剤を用いて惹起した人工肌荒れ<sup>5, 44, 45)</sup>に対する作用を、既存有効成分であるトラネキサム酸と比較検討した。

モルモットの背部皮膚に界面活性剤(ドデシル硫酸ナトリウム溶液、以下SDS溶液と略す)と被験物質を4日間連続して塗布し、5日目に皮膚外観の観察を行ない、皮膚変化(紅斑、落屑及び乾燥)を指標として肌荒れスコアとし、被験物質の塗布部位と対照部位を比較した。

その結果、SL-72およびトラネキサム酸は濃度依存的にモルモット人工肌荒れの皮膚外観の変化を抑え、対照(精製水)に対し有意な肌荒れの防止効果を示した。またSL-72は $\blacksquare$ mol/L( $\blacksquare$ %)以上でトラネキサム酸よりも有意に優れた肌荒れの防止効果を示し、 $\blacksquare$ mol/LのSL-72( $\blacksquare$ %)と $\blacksquare$ mol/Lのトラネキサム酸( $\blacksquare$ %)の効果が同程度であった。

### (3) SL-72の作用機序 (資料ホ-1-③、④)

ヒト皮膚組織を用いたin situ zymographyにおいて、SL-72は一時的な角層バリア破壊後に発現するプラスミノゲンアクチベーター様プロテアーゼ活性を表皮上層で抑制した。また、健常人の表皮内に存在するプラスミノゲンアクチベーターである前駆体型ウロキナーゼによるプラスミノゲンの活性化反応は、試験系に角層を添加するときのみ促進され、SL-72はこれを濃度依存的に抑制した。角層を含まない系の反応には影響しなかった。

### (4) SL-72の配合量設定に関する検討 (資料ホ-2-①)

SL-72の製剤への配合量を設定することを目的に、健常人の前腕内側部を界面活性剤(SDS溶液)で人工的に肌荒れを惹起させ、SL-72を $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ %配合した化粧水の人工肌荒れに対する有効性を、バリア機能(TEWL)の変化を指標に $\blacksquare$ %トラネキサム酸配合化粧水及び無配合化粧水と比較検討した。またSL-72を $\blacksquare$ %配合した乳液についても、同様に $\blacksquare$ %トラネキサム酸配合乳液及び無配合乳液と比較検討した。

その結果、TEWLの変化において■%及び■%SL-72配合化粧水は既存有効成分である■%トラネキサム酸配合化粧水よりも有効性において有意に優れていた。また乳液においても■%SL-72は■%トラネキサム酸よりも有意に優れた有効性を示した。

以上のことから、SL-72の配合量は■%に設定した。

(5) ヒトにおける使用試験（二重遮蔽左右対比較試験） (資料ホ-2-②)

肌の荒れを訴える健康人44名を対象として、SL-72の肌荒れに対する防止効果を確認することを目的に、SL-72を■%配合した化粧水及びSL-72無配合化粧水を用いて冬期の肌荒れに対する二重遮蔽左右対比較法による効果比較試験を実施した。

その結果、SL-72配合化粧水の4週間連用により顔面頬部の皮膚表面状態はSL-72無配合化粧水に比較し有意に改善された（表-1）。また、バリアー機能の指標となるTEWL及び角層水分量の比較においても、SL-72配合化粧水にはSL-72無配合化粧水に比較し有意な改善効果が認められた（表-2）。なお本試験において副作用は全く認められなかった。

以上のように皮膚表面状態及びバリアー機能を改善した■%SL-72配合製剤は、肌荒れ、あれ性に対して有用で、且つ安全性の高い製剤であると考えられた。

表-1 SL-72配合化粧水（試料A）と無配合化粧水（試料P）の皮膚表面状態の改善度優劣比較（n=40、4週間連用）

改善度の差	A > P				A = P	A < P				Wilcoxonの 符号付順位和検定
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
人数	3	4	10	12	6	5	0	0	0	P=0.0001

表-2 SL-72配合化粧水（試料A）と無配合化粧水（試料P）のTEWL、角層水分量変化量比較（n=40、4週間連用）

	A	P	Paired-t-test
△TEWL (Mean±S.D.)	-1.2 ± 6.1	3.8 ± 8.5	P=0.0002
△Conductance (Mean±S.D.)	4.6 ± 18.8	-0.1 ± 19.7	P=0.0245

イ.2 外国における使用状況

SL-72は日本国内及び外国において、化粧品、医薬部外品（薬用化粧品）、及び医薬品として使用された前例はない。



ル胃損傷抑制試験を各々行った。

その結果、SL-72乳液では血管透過性亢進抑制作用、皮膚浮腫抑制作用及びエタノール胃損傷抑制作用が認められなかったのに対して、比較対照のトラネキサム酸及び塩酸セトラキサートでは明らかな抑制または抑制傾向を示した。

したがって、SL-72は、類縁医薬品であるトラネキサム酸及び塩酸セトラキサートの持つ医薬品的作用を実使用条件下では発現せず、外用適用においてトラネキサム酸と同様、作用が緩和な薬剤であると判断された。

また、SL-72とトラネキサム酸の相互作用について、トラネキサム酸の医薬品の有効血中濃度である10.0 $\mu$ g/mLの濃度で、抗線溶作用を検討した結果、SL-72とトラネキサム酸を併用した系においても抗線溶作用の増強がないことを確認した（追加資料-3）。

#### 参考文献

- 1) 吉国好道、田上八郎、井上邦雄、山田瑞穂：生活環境の気温、湿度が生体の角層水分量に与える影響；日皮会誌 95 (5)、591~595 (1985)
- 2) 大野盛秀、飯田 宏、広瀬 統、小島 肇、長谷川和富：皮膚生理機能におよぼす気温、湿度、季節、および洗顔の影響；日皮会誌 97 (8)、953~954 (1987)
- 3) 福田 實：日本人の肌タイプ評価結果；香粧会誌 15、103~105 (1991)
- 4) 萩山正治：ヒトdry skinの発症機序の研究；日皮会誌 89 (14)、1063~1071 (1979)
- 5) Fulmer, A. W., Kramer, G. J. : Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaly skin. ; J. Invest. Dermatol. 86、598~602 (1986)
- 6) Denda, M., Tsuchiya, T., Elias, P. M., Feingold, K. R. : Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. ; Am. J. Physiol. 278、367~372 (2000)
- 7) Denda, M., Tsuchiya, T., Hosoi, J., Koyama, J. : Immobilization-induced and crowded environment-induced stress delay barrier recovery in murine skin. ; British J. Dermatol. 138、780~785 (1998)
- 8) 早川律子：化粧と皮膚；香粧会誌 14、152~157 (1990)
- 9) 藤井昭男：肌荒れ；香粧会誌 19 (4)、170~174 (1995)
- 10) 小山純一：香粧品科学の立場からの基礎研究；香粧会誌 18、144~148 (1994)
- 11) 熊野可丸、中山靖久：香粧品の品質保証-有用性・有効性の評価とその保証；フレグランスジャーナル 90、14~19 (1988)
- 12) 尾沢達也、西山聖二、堀井和泉、川崎 清、熊野可丸、中山靖久：皮膚保湿における保湿剤の役割；皮膚 27、276~288 (1985)
- 13) 手塚 正：老化に伴った表皮の変化-老人性乾皮症表皮の電顕的变化；日皮会誌 91、1299~1303 (1981)
- 14) 手塚 正：老化に伴った表皮の変化II-老人性乾皮症にみとめられた変化は冬期のみ認められる変化か；皮膚 24、460~465 (1982)
- 15) 徳留康子、小幡正明、田上八郎：角層の中間層における水分保持機能の解析；日皮会誌96 (6)、617~622 (1986)

- 16) 中山靖久、堀井和泉：皮膚保湿とNMF；フレグランスジャーナル 臨時増刊9、8～12 (1988)
- 17) Horii, I., Nakayama, Y., Obata, M., Tagami, H. : Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. ; British J. Dermatol. 121、587～592 (1989)
- 18) Tanaka, T., Okada, M., Zhen, Y. X., Inamura, N., Kitano, T., Shirai, S., Sakamoto, K., Inamura, T., Tagami, H. : Decreased hydration state of the stratum corneum and reduced amino acid content of the skin surface in patients with seasonal allergic rhinitis. ; British J. Dermatol. 139、618～621 (1998)
- 19) Denda, M., Hori, J., Koyama, J., Yoshida, S., Nanba, R., Takahashi, M., Horii, I., Yamamoto, A. : Stratum corneum sphingolipids and free amino acid in experimentally-induced scaly skin. ; Arch. Dermatol. Res. 284、363～367 (1992)
- 20) Elias, P.M., Brown, B.E., Fritsch, P., Goerke, J., Gray, G.M., White, R.J. : Localization and composition of lipids in neonatal mouse stratum granulosum and stratum corneum. ; J. Invest. Dermatol. 73、339～348 (1979)
- 21) Elias, P.M., Brown, B.E., Ziboh, V.A. : The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. ; J. Invest. Dermatol. 74、230～233 (1980)
- 22) Elias, P.M. : Epidermal lipids, membranes, and keratinization. ; Int. J. Dermatol. 20、1～19 (1981)
- 23) Imokawa, G., Hattori, M. : A possible function of structural lipids in the water-holding properties of the stratum corneum. ; J. Invest. Dermatol. 84、282～284 (1985)
- 24) Elias, P.M., Feingold, K.R. : Lipids and the epidermal water barrier: metabolism, regulation, and pathophysiology. ; Semin. Dermatol. 11、176～182 (1992)
- 25) 伝田光洋：角質層の物理化学的機能におけるセラミドの役割；フレグランスジャーナル 10、17～22 (1999)
- 26) 安部 隆：皮膚保湿と脂質成分；フレグランスジャーナル 臨時増刊9、13～18 (1988)
- 27) 高橋眞智子、水谷 仁、清水正之：アトピー性皮膚炎における各種外用剤の皮膚バリアー機能に対する効果；皮膚 39 (19)、14～18 (1997)
- 28) 芋川玄爾：角質細胞間脂質の機能と乾燥性皮膚疾患；皮膚臨床 35 (8) 特33、1147～1161 (1993)
- 29) 高木 豊、堀 公彦：最近のセラミド研究開発の現状；フレグランスジャーナル 27、9～16 (1999)
- 30) 赤碕秀一、峰松義博、吉塚直伸、芋川玄爾：角層水分保持機能における角質細胞間脂質の役割；日皮会誌 98、(1) 41～51 (1988)
- 31) Denda, M., Wood, L.C., Emami, S., Calhoun, C., Brown, B.E., Elias, P.M., Feingold, K.R. : The epidermal hyperplasia associated with repeated barrier disruption by acetone treatment or tape stripping cannot be attributed to increased water loss. ; Arch. Dermatol. Res. 288、230～238 (1996)
- 32) 芋川玄爾：角質細胞間脂質の機能とその応用；フレグランスジャーナル 4、26～34

(1990)

- 33) 伊藤 明、高橋晴人、永野ひろ美、長沼雅子、佐藤悦久、宮地良樹：皮膚科医からみた「敏感肌」の実態とその認識；臨皮 54 (2)、109～112 (2000)
- 34) 岡部美代治：敏感肌用化粧水の研究開発；フレグランスジャーナル 24、31～36 (1996)
- 35) 堀江勝年、青木正敏、野口朋子：都市化に伴う大気の乾燥化に関する研究；大気環境学会年会講演要旨集 39、454 (1998)
- 36) 理化学研究所：環境の変化に伴う皮膚の障害に関する調査 住宅の気密化の経緯と現状；健康なひふを維持するためのサイエンスに関する調査報告書 平成9年度、39～54 (1998)
- 37) 菅原 信：アトピー性皮膚炎以外の敏感肌；香粧会誌 21 (2)、121～124 (1997)
- 38) Denda, M., Sato, J., Tsuchiya, T., Elias, P. M., Feingold, K. R.: Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses.; J. Invest. Dermatol. 111, 873～878 (1998)
- 43) Denda, M., Kitamura, K., Elias, P. M., Feingold, K. R.: trans-4-(Aminomethyl)cyclohexane Carboxylic Acid (T-AMCHA), an Anti-Fibrinolytic Agent, Accelerates Barrier Recovery and Prevents the Epidermal Hyperplasia Induced by Epidermal Injury in Hairless Mice and Humans.; J. Invest. Dermatol. 109, 84～90 (1997)
- 44) 萩山正治：ラウリル硫酸塩に対する表皮角層の反応態度；日皮会誌 88、493～497 (1978)
- 45) 岡本暉公彦、河合通雄：皮膚に対する界面活性剤の作用；フレグランスジャーナル 31、39～46 (1978)
- 46) トラネキサム酸に関する調査会指示事項に対する回答概要 (平成6年2月)  
p 23～27
- 47) S L-43B乳液に関する資料概要 イ.1.11 p 10～14
- 48) Okano, A., Inaoka, M., Funabashi, S., Iwamoto, M., Isoda, S., Moroi, R., Abiko, Y., Hirata, M.: Medicinal chemical studies on antiplasmin drugs. 4. Chemical modification of trans-4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid and its effect on antiplasmin activity.; J. Med. Chem. 15, 247～255 (1972)