

## 審査報告書 (2)

平成 21 年 4 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### 1. 申請品目

[販 売 名] クリーム TX  
[申 請 者] シャネル株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 26 日

### 2. 審査内容

平成 20 年 11 月 5 日に開催された薬事・食品衛生審議会化粧品医薬部外品部会において、本剤の有効成分であるトラネキサム酸セチル塩酸塩（以下「本成分」という。）の作用が、加水分解されたトラネキサム酸によるものであることの裏付けが十分ではないと判断されたため、(1) 表皮下層でトラネキサム酸に分解されることを証明する、(2) トラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用評価試験を実施し、本成分が同等程度の作用を示すことを証明する、以上 2 点のいずれかにより、資料を追加し説明すべきであるとの指摘を受けた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、この指摘を踏まえ、申請者に対し裏付けとなる資料を求めた。申請者は、本成分の豚肝臓由来エステラーゼによる加水分解を確認する試験、ヒト由来表皮細胞内におけるトラネキサム酸の産生を確認する試験及びトラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用を比較した試験を実施し、これらの資料を提出した。機構は、提出された資料について、専門協議における専門委員の意見を踏まえ審査を行った。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（(2)を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 提出された資料の概要

##### ① 本成分の豚肝臓由来エステラーゼによる加水分解試験

承認申請時に提出されたエステラーゼによる加水分解試験において、本成分はトラネキサム酸に変換されることが確認されているが、反応時間が 6 日間と長期であったことから、反応時間を [REDACTED] とした試験が実施された。その結果、本成分は [REDACTED] で [REDACTED] %、[REDACTED] で [REDACTED] %、[REDACTED] で [REDACTED] %、[REDACTED] で [REDACTED] %、[REDACTED] で [REDACTED] %のトラネキサム酸を産生することが確認されている。

## ② ヒト由来表皮細胞内におけるトラネキサム酸産生確認試験

細胞内へ取り込まれた本成分からトラネキサム酸が産生することを確認する目的で、ヒトケラチノサイト由来表皮細胞（HaCaT 細胞）に本成分を添加し、本成分が細胞内へ取り込まれた後の細胞内におけるトラネキサム酸の産生を確認する試験及び本成分とトラネキサム酸の取込量を比較する目的で、トラネキサム酸を HaCaT 細胞に添加する試験が実施された。その結果、本成分添加 [ ] 後の細胞内から、添加量の [ ]% の本成分及び本成分の分子量換算 [ ]% に相当するトラネキサム酸が回収された。細胞内に取り込まれた本成分の総量を [ ]% ( [ ]%) とし、細胞内にとりこまれた本成分のうちの [ ]% ( [ ]%) がトラネキサム酸に変換されたと判断されている。一方、トラネキサム酸を添加した細胞内からは、添加 [ ] 後においてはトラネキサム酸は [ ]% と回収された量はごくわずかであった。

これらの結果から、本成分の細胞内におけるトラネキサム酸への変換は [ ] 後で約 [ ]% 程度であること、またトラネキサム酸よりも細胞内へ取り込まれやすいことが確認されたと判断されている。

## ③ トラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用比較試験

本成分の表皮におけるメラニン生成抑制作用が、表皮内でエステラーゼにより加水分解されたトラネキサム酸によるものであることを裏付けるために、トラネキサム酸を対照とし、健康な成人 26 例（男性 4 例、女性 22 例）を被験者とし、紫外線照射により誘導した色素沈着の抑制作用を比較する試験が実施された。

試験は、各被験者に対し左上腕内側の 4 箇所を 1.4MED に相当する紫外線量を擬似太陽光照射用ソーラーシミュレーター（Multiport Solar UV Simulator Model 601（Solar Light 社製、波長領域：290～400nm））を用いて照射した。各紫外線照射部位に、本剤（本成分 [ ]% 配合）、陽性対照として本剤の基剤にトラネキサム酸を [ ]% 及び [ ]% を配合したもの、陰性対照として本剤の基剤のみのもので 4 種を被験物質とし、紫外線照射直後から 1 日朝夕 2 回 1 週間連続塗布、紫外線照射前及び照射 1 週間後に分光測色計（ミノルタ製 CM-2600d）を用いて照射部位及び隣接する非照射部位の皮膚色の明度（L 値）を測定し、その差である  $\Delta L$  値（非照射部位の L 値 - 照射部位の L 値）を求める方法で実施された。なお、本成分の [ ]% は、本成分の分子量（ $C_{24}H_{47}NO_2 \cdot HCl$  : 418.10）及びトラネキサム酸（ $C_8H_{15}NO_2$  : 157.21）の分子量から、トラネキサム酸の [ ]% に相当すると判断されている。

試験の結果、照射 1 週間後における本剤塗布群及びトラネキサム酸 [ ]% 塗布群の  $\Delta L$  値は、陰性対照塗布部位に対し有意に低値を示し色素沈着抑制作用を示したが、トラネキサム酸 [ ]% 塗布群は陰性対照塗布群に対し有意な作用は認められなかった。

これらの結果から、本剤（本成分 [ ]% 配合）は色素沈着抑制作用を有することが認められ、その作用の強さはトラネキサム酸 [ ]% と同等程度と判断され、本成分の色素

沈着抑制作用は、トラネキサム酸の作用によるものである可能性は高いと推定されている。

## (2) 機構における審査の概要

本成分の豚肝臓由来エステラーゼによる加水分解試験については、エステラーゼが肝臓由来であること、本成分のほぼ全量が加水分解されるのに 12 時間を要していることから、本試験結果を本成分が表皮下層でトラネキサム酸に分解されることの証明とすることは困難と考えられる。ヒト由来表皮細胞内におけるトラネキサム酸産生確認試験において、本成分の添加量の約 ■% が取り込まれ、そのうち約 ■% がトラネキサム酸に加水分解されたことについては、量的には十分ではないものの本成分が表皮下層でトラネキサム酸に分解される可能性を示すものと判断される。なお、細胞内への取込量について、トラネキサム酸を上回っていることについては、本成分がトラネキサム酸に対し高い効果を有する可能性も考えられる。

トラネキサム酸を対照としたヒト皮膚における色素沈着抑制作用を比較した試験において、本剤（本成分 ■% 配合）及びトラネキサム酸 ■% は、陰性対照に対し有意な色素沈着抑制作用を示している。なお、 $\Delta L$  値の照射前の値が、本剤塗布群は  $0.05 \pm 1.12$ 、陰性対照塗布群は  $0.56 \pm 1.14$ 、本剤塗布群の対陰性対照群に対する危険率は 0.073 と初期値から差が生じていた傾向が伺えたため、統計学的に初期値を調整して解析した結果、初期値の差は 1 週間後の差の評価に影響はなく問題ないと判断した。また、専門協議において、紫外線照射前の  $\Delta L$  値（平均値）の 0.5 程度のバラツキについて、1 週間後の  $\Delta L$  値が陰性対照と比較し 0.5 以上低くなった被験者について効果ありと判断するべきとの専門委員の意見を踏まえ、効果ありと判断される被験者は、本剤塗布群では 26 例中 16 例 (61.5%)、トラネキサム酸 ■% 群では 26 中 13 例 (50%)、トラネキサム酸 ■% 群では 26 例中 11 例 (42.3%) であり、この考え方に基くと、本試験において本剤塗布群での効果ありの割合はトラネキサム酸 ■% 塗布群と同等かやや高い割合であった。ヒトケラチノサイト由来表皮細胞内におけるトラネキサム酸産生確認試験において、トラネキサム酸よりも細胞内へ取り込まれやすい傾向が伺われたことから、トラネキサム酸の換算量よりも少ない量で同等又はそれ以上の効果を示す可能性と矛盾しないものと考えられる。

以上の結果より、本成分 ■% の色素沈着抑制作用は、トラネキサム酸 ■% と同等程度の効果を有するものと判断され、本剤を「メラニンの生成を抑制し、しみ、そばかすを防ぐ。」の効能で承認して差し支えないと判断した。

## 3. 審査報告書の訂正

平成 20 年 10 月 16 日付審査報告書を次のとおり訂正する。

	訂正前	訂正後
p.2 15～17行	<p>[効能・効果]</p> <p>メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。肌を整える。皮膚をすこやかに保つ。皮膚にうるおいを与える。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。</p>	<p>[効能・効果]</p> <p>(有効成分に基づく効能)</p> <p>メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。</p> <p>(その他の成分に基づく効能)</p> <p>肌を整える。皮膚をすこやかに保つ。皮膚にうるおいを与える。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。</p>
p.3 13～15行	<p>[申請時の効能・効果]</p> <p>メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。肌を整える。皮膚をすこやかに保つ。皮膚にうるおいを与える。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。</p>	<p>[申請時の効能・効果]</p> <p>(有効成分に基づく効能)</p> <p>メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。</p> <p>(その他の成分に基づく効能)</p> <p>肌を整える。皮膚をすこやかに保つ。皮膚にうるおいを与える。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。</p>
p.5 18行	皮膚内で	体内で
p.9 17行	表皮下層で	体内で
p.11 21行	眼周辺へ塗布した場合も安全であると判断されている。	眼周辺へ塗布した場合も刺激性は観察されなかった。