

一般臨床試験は、肝斑、老人性色素斑（日光性黒子）、炎症後色素沈着症の患者 73 例を対象に、本剤の 1 回 2 錠、1 日 3 回（食後）、8～16 週間投与により行われている。有効性評価は、投薬開始時臨床検査値異常による FAS（Full Analysis Dataset）不採用例 2 例を除く 71 例、安全性評価は 73 例（8 週間投与 37 例、16 週間投与 34 例）で評価された。71 例の内訳は、肝斑 6 例（8 週投与 1 例、16 週投与 5 例）、老人性色素斑（日光性黒子）58 例（8 週投与 29 例、16 週投与 29 例）、炎症後色素沈着 7 例（8 週投与 7 例）であった。

評価項目は、

- ①担当医判定による色素沈着改善度評価（主要評価項目）
 - ②ロボスキナアナライザー（肌画像解析システム RSA-100）を用いた画像診断（病変の指定部位明度評価と固定部位の病変の大きさ（面積）評価（副次評価項目）
- である。

肝斑の改善率は、8 週投与 0%（0/1）、16 週投与 80.0%（4/5）、老人性色素斑（日光性黒子）8 週投与 37.9%（11/29）、16 週投与 44.8%（13/29）、炎症後色素沈着 8 週投与 14.3%（1/7 例）であった。

画像診断による明度評価では、いずれの疾患でも投与前後の有意な差はみられなかった。

承認申請時は、肝斑に加え、老人性色素斑、日やけなどによる色素沈着を効能・効果として申請していたが、一般臨床試験の結果は老人性色素斑において色素斑の大きさは拡大しているなど有効性を示唆するものとはなっていないこと、試験自体も、肝斑以外については例数も十分ではなく、対照を置いたものではないことなどから、トラネキサム酸を加えることによる有効性が評価できないと考えられたため、肝斑以外の効能・効果を標榜する妥当性について再考を求めた。申請者は、これに対し効能を肝斑のみとすると回答した。

機構は、「肝斑」が一般の使用者に判断できるのかについて申請者に説明するよう求めたところ、申請者は、判断は容易ではないが、その他の類似のしみ（そばかす、日光性黒子など）を区別できるよう分かりやすいイラストを提供するなどの方法により誤用を減らすことができると回答した。

一般の使用者の自己診断の可能性については、専門協議での意見も踏まえ、太田母斑、対称性真皮メラノサイトーシス（ADM）など判別が不可能と考えられる疾患はあるが、次のような諸方策をとることにより、適切なツールと方法による情報提供がなされれば、一般薬としての使用は可能であろうと判断した。

- ① 本剤の判断が難しい場合や本剤を誤って使用し続けると危険なしみ（悪性黒子、メラノーマ、ボーエン病など）の症状を呈する場合には皮膚科の専門医を受診するよう勧奨すること
- ②肝斑の判別に役立つ情報を提供すること（例：肝斑が高齢者ではほとんどみられないこと、女性に多く生じることなどの肝斑の特徴を添付文書等の情報提供ツールに記載すること、特に判別が難しいと考えられる頻度の高い疾患（ADM など）についてもイラストを提

供するなど)

安全性に関しては、今回の申請を目的に行われた試験における投与例（8週ないし16週投与）153例における副作用は、胸やけ1例、白血球増多1例の計2例（1.3%）であった。また、他社により行われたトラネキサム酸1,000mg、アスコルビン酸1,000mgの8週間投与による肝斑患者を対象とした2試験の文献では、対象患者計186例で4.3%（8/186）の副作用がみられているが、副作用の種類としては、胃腸障害、腹部不快感、口渇、胃痛、等の消化器症状のほか、全身瘙痒、生理期間延長などであった。また、医療用トランサミンの添付文書に記載されている文献調査による2,954例での副作用は、食欲不振0.61%（18件）、悪心0.41%（12件）、嘔吐0.20%（6件）、胸やけ0.17%（5件）、瘙痒感0.07%（2件）、発疹0.07%（2件）等であった。また、新一般用医薬品として承認されたトラネキサム酸配合剤（口腔・咽喉用薬）「ペラックT錠」のPMSにおいては、3,134例のうち副作用発現症例数は10例（0.3%）であり、いずれも軽度な副作用であった。

機構は安全性に関し、臨床試験では特に問題となる副作用はみられなかったものの、本剤が従来トラネキサム酸が一般薬として配合されているかぜ薬などに比べて比較的長期間使用する可能性のある薬剤であることから、長期に使用した場合の安全性に問題はないか説明を求めた。

申請者は、臨床試験では重篤な副作用はみられていないことなど上記の安全性データに加え、トラネキサム酸の3カ月以上の長期投与例の臨床使用成績に関する文献14報の調査において特に問題となるような副作用の報告がないこと、本剤の臨床試験に参加した医療機関5施設でのトラネキサム酸長期投与（3カ月以上）例のカルテ調査（計188例）で副作用が見られたのは1例のみ（胃の調子が悪くなる）であったことなどにより問題はないと考えると回答した。

機構は、この回答に対し、トラネキサム酸が血栓を安定化させる薬理作用を有することから、特に長期投与の場合に血栓症の発現に及ぼす影響はないかについて申請者の見解を求めたところ、申請者は次のように回答した。

医療用トラネキサム酸製剤について、現在までに収集されたトラネキサム酸との因果関係が否定できない血栓症症例は11例あるが、数カ月以上の長期投与例は3例であり、これらも含めて報告例は術後、高齢者、担癌患者など元々血栓症のリスクが高い患者であった。医療用製剤は血栓を安定化する作用機序からの推論に基づき「慎重投与」の項で血栓症に関する記載を行っているが、副作用例などに基づく因果関係は明らかになっていないことから「副作用」としての添付文書への記載はなされていない。また、これまで医療用トラネキサム酸製剤において報告された血栓塞栓症の例数と処方数から推計した長期投与例の例数により予測した発症頻度は疫学調査結果から得た通常みられる血栓症の発症頻度と比較して、むしろ低い値であり、正確な予測値ではないものの、本剤により血栓症の頻度を増加させる傾向はないと思われる。

また、血栓を安定化させる作用があることから、血栓症のリスクの高いと思われる人を「相談すること」の項目にできるだけ具体的に記載することとし、例えば厚生労働省の患者調査によると血栓症の発症頻度が一般に50代後半から増加しているとみられるため「55歳以上の人」を記載する、「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」を記載するなどにより慎重な投与を促すこと、「その他の注意」として血栓塞栓症の初期症状を具体的に記載して分かりやすく注意喚起することなどの対策を取るとされたことも踏まえ、機構は以上の回答を了承した。

用法・用量、効能・効果、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

臨床試験の項で述べたように、本剤の効能・効果が認め得る疾患は肝斑であるが、一般用医薬品として一般の使用者に認知され易い「しみ」という言葉を用い、「しみ（肝斑に限る）」とすることが妥当と考えられる。

用法・用量について

用法・用量は肝斑を対象とした比較対照試験で用いられた用法・用量である「成人（15才以上）1回2錠、1日3回（食後）服用する。」とすることが妥当であると考えられる。

投与期間としては、当初申請では、効果が分かるようになるまで少なくとも2カ月間毎日服用することとし、症状が良くならない場合の使用の目安を4カ月としていたが、有効性・安全性を検討しているのは2カ月（8週間投与）までであることなどから、これらの記載の妥当性の説明を求めた。申請者は臨床試験において8週目にスキントーンカラースケールによる判定で改善（明度の2段階以上の改善）が見られたが4週目では不変（明度改善が1段階以下）であった27例のうち、約8割で4週目の明度が1段階改善していたことから、4週では改善が十分ではない例があるが、その後改善する例ではその時点である程度改善の兆候がみられると考えられるとした。このことを踏まえ、効果発現の有無を判断する期間の目安を情報提供するため、「お薬の効果がわかるようになるまで、少なくとも1カ月は服用しましょう。」と添付文書中に記載するとともに、使用期間を臨床試験で検討された期間に限るとし、使用上の注意に「2カ月間を超えて続けて服用しないこと。」と記載すると回答した。

また、改善して中止した場合にも再発が比較的高い頻度で認められると考えられることから、再発した場合の投与についての考え方を説明するよう求めた。申請者はカルテ調査などによると再発がみられるのは2カ月程度後からであること、また2カ月の間には薬物動態から考えて薬物は体外に排出されていると考えられることから、再発時の投与は可能と考えるが、再開までに最低2カ月空けるよう注意喚起すると回答し、機構は了承した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意案は、一般用のビタミン C 主薬製剤、医療用トラネキサム酸の添付文書の記載等を参考として、設定されている。

「ト 臨床試験に関する事項」の項や「用法・用量について」の項で既に記載した事項、鑑別のための肝斑と類似疾患のイラスト及び説明が添付文書に記載されるほか、効果について過度の期待を避けるため、「しみの改善の程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではない。また、効果があった場合も、しみが完全に消えるわけではない。」旨の記載がされている。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本申請は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 しみ（肝斑に限る）

〔用法・用量〕 成人（15 才以上）1 回 2 錠、1 日 3 回（食後）服用する。