

新規医薬部外品美白有効成分トラネキサム酸セチル塩酸塩(TXC)の開発経緯とその応用例

原田 康子*1／宮本 雅義*1／清水 健司*2／枝 雄二*2

1. トラネキサム酸セチル塩酸塩 (TXC) 開発の歴史

日本におけるCHANEL化粧品研究所は2002年、外資系初の医薬部外品新有効成分の開発を夢見ていた。ちょうど同年9月IFSCCエジンバラ大会において、NIKKO CHEMICALSよりトラネキサム酸誘導体であるTXC (図1) の色素沈着抑制ポスター発表がなされていた。トラネキサム酸は抗炎症剤として適用され、経口摂取による肝斑の治療に用いられていると同時に、「メラニンの生成を抑え、シミ、そばかすを防ぐ」医薬部外品有効成分としても認可されていた。

このTXCの安全性と美白効果を実証すれば、医薬部外品新有効成分として厚生労働省より承認を得られるのではないかと考えた。そこから、NIKKO CHEMICALSとの共同研究と申請承認の長い旅路が始まった。研究開発内容は安全性の確認試験、作用機序解明、有効性の確認そして製剤内での安定化の検討を行った。これらの研究に約3年を要し、2006年に申請に至った。経験したことがない新有効成分含有医薬部外品の申請は、

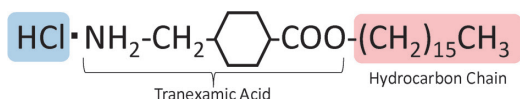
資料は5万2000枚にもおよび申請プロセスにおいても多く学びを得た。CHANEL、NIKKO CHEMICALSにとって、このノウハウの蓄積は現在でも大きな財産となっている。

2009年9月、およそ2年半の歳月をかけ、TXCは医薬部外品新有効成分として認可された。まさに夢が実現した日である。そして今日まで、TXCの新たな効能解明や製剤開発研究も進み、CHANELでは美白有効成分として使用している。

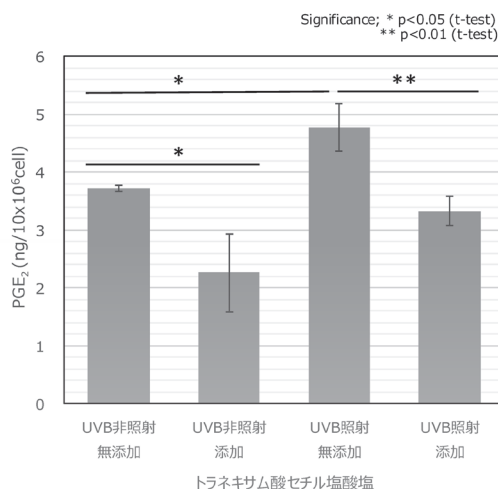
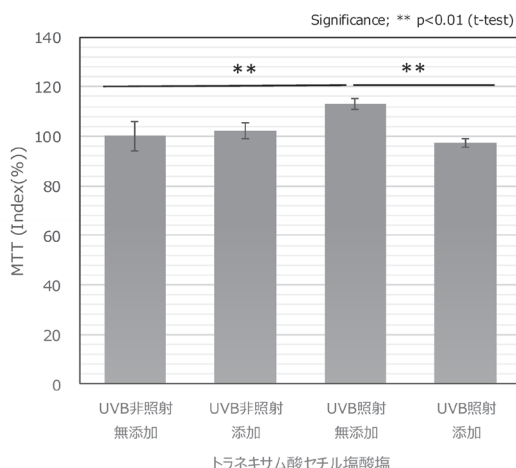
2. TXCの色素沈着抑制作用にかかわる作用機序

TXCは、トラネキサム酸にセチルアルコールをエステル結合させたアミン塩酸塩である (図1)。皮膚の表皮部位では、エステル結合を加水分解する酵素であるエステラーゼ (カルボキシルエステラーゼなど)^{1)~3)} によって加水分解され、トラネキサム酸に変換される。トラネキサム酸は、紫外線曝露による表皮からのプロスタグランジンE₂ (PGE₂) 産生を抑制することにより、色素沈着の抑制作用を発揮することが報告されているため^{4) 5)}、TXCも同様にPGE₂の産生を抑制する作用を持つと考えられた。

そこで、この仮説を検証する目的で、セラチノサイトを用いた試験系で確認を行った。TXCを含む培地で24時間培養した後、セラチノサイトに



■図1 トラネキサム酸セチル塩酸塩(TXC)の構造式

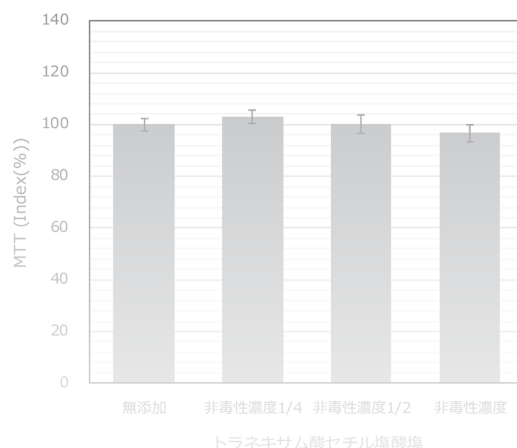
(a) ケラチノサイト培養上清中のPGE₂産生

(b) ケラチノサイト培養上清によるメラノサイト活性化 (MTT法)

■図2 ケラチノサイトに対するTXCの作用

UVBを照射した。照射後、培地を交換し24時間培養した後、培養上清中のPGE₂量を定量した。また、回収した培地でメラノサイトを培養し、メラノサイトの活性を確認した。結果を図2に示す。UVBを照射したケラチノサイトの培養上清中には、有意に高いPGE₂が放出されることが確認され、TXCはUVB照射により増加したPGE₂量を、有意に減少させた (図2/a)。また、UVBを照射したケラチノサイトの培養上清はメラノサイトを有意に活性化したのに対し、TXC存在下で調整したケラチノサイトの培養上清は、メラノサイトの活性化を抑制した (図2/b)。

さらに、作用機序の確認を目的に、TXCを直接、正常メラノサイトに24時間作用させる検証を行



■図3 メラノサイトに対するTXCの作用 (MTT法)

3. ヒト試験における色素沈着の抑制作用

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。