

審議結果報告書

平成 27 年 1 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] デュアック配合ゲル
[一 般 名] クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 1 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は本剤の有効成分の一つである過酸化ベンゾイルを含有する「ベピオゲル 2.5%」の残余期間（平成 34 年 12 月 25 日まで）とし、製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

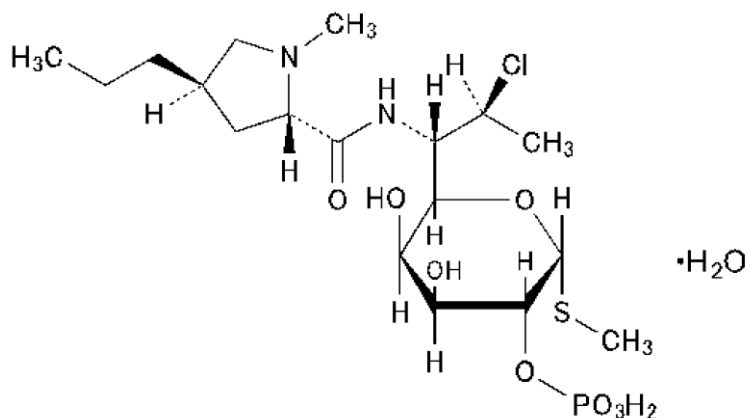
平成 27 年 1 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] デュアック配合ゲル
[一 般 名] クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1g 中にクリンダマイシンリン酸エステル水和物をクリンダマイシンとして 10mg（力価）及び過酸化ベンゾイルを 30mg 含有するゲル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品（過酸化ベンゾイル）及び（2）新医療用配合剤
[化学構造] <クリンダマイシンリン酸エステル水和物>



分子式：C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS·H₂O

分子量：522.98

化学名：

（日本名）

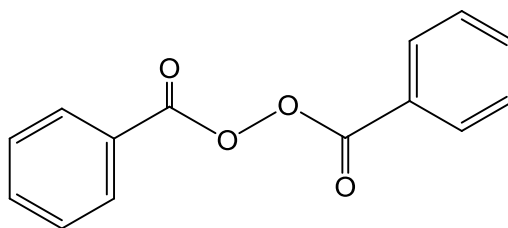
メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2S,4R)-1-メチル-4-プロピルピロリジン -2-カルボキサミド]-1-チオ-L-threo-α-D-galacto-オクトピラノシド 2-リン酸二水素 一水和物

（英 名）

Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-

1-thio-L-*threo*- α -D-*galacto*-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate)monohydrate

<過酸化ベンゾイル>



分子式：C₁₄H₁₀O₄

分子量：242.23

化学名：

(日本名)

過酸化ジベンゾイル

(英名)

Dibenzoyl peroxide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 1 月 8 日

[販 売 名] デュアック配合ゲル
[一 般 名] クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、デュアック配合ゲルの尋常性ざ瘡に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>
本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌
<適応症>
尋常性ざ瘡
[用法・用量] 1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 11 月 4 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	デュアック配合ゲル
〔一 般 名〕	クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
〔申 請 者 名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 3 月 24 日
〔剤形・含量〕	1g 中にクリンダマイシンリン酸エステル水和物をクリンダマイシンとして 10mg（力価）及び過酸化ベンゾイルを 30mg 含有するゲル剤
〔申請時効能・効果〕	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> 尋常性ざ瘡
〔申請時用法・用量〕	1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

デュアック配合ゲル（以下、「本剤」）は、クリンダマイシンリン酸エステル（以下、「CLDM」）水和物（クリンダマイシンとして 1%）及び過酸化ベンゾイル（以下、「BPO」）3%を有効成分として含有する外用ゲル剤である。本邦では、リンコマイシン系抗菌薬である CLDM を有効成分とする 1%外用剤は、2002 年より「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」を適応症¹⁾として承認されている。BPO は細菌に対する殺菌的な抗菌活性と角質剥離作用を有しており、海外では BPO を単一有効成分とする外用剤が尋常性ざ瘡の治療薬として使用されている^{2, 3)} が、2014 年 10 月現在、本邦では BPO 外用剤は未承認である。

尋常性ざ瘡は、思春期以降に顔面や胸背部を中心に生じる種々の皮疹であり^{4, 5)}、炎症を伴わない非炎症性皮疹（閉鎖面皰及び開放面皰）と炎症を伴う炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱、嚢腫及び結節）に大別され、脂質代謝異常、角化異常及び皮膚常在菌の増殖がその発症要因として関与する。

国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁶⁾では、面皰、丘疹及び膿疱の治療には、重症度に応じて、アダパレンや、抗菌薬の外用剤・内服剤を単剤又は併用で使用することが推奨されている。海外の診療ガイ

¹⁾ 抗菌薬再評価結果通知（平成 16 年 9 月 30 日付け 薬食審査発第 0930006 号）において「尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）」から読み替えられている。

²⁾ Pace WE, *Canad Med Ass J*, 93: 252-254, 1965

³⁾ 2.5～20%の濃度で BPO を含有する一般用医薬品等（ゲル、ローション、クリーム、化粧水、石鹸等）として販売されている。

⁴⁾ 瀧川 雅浩, *標準皮膚科学* 9th ed, 2010

⁵⁾ 林 伸和 他, *日皮会誌*, 111:1347-1355, 2001

⁶⁾ 林 伸和 他, *日皮会誌*, 118:1893-1923, 2008

ドラインでは、国内ガイドラインで推奨されている薬剤に加え、抗菌薬外用剤と BPO との併用⁷⁾ 又は CLDM/BPO 配合ゲル剤⁸⁾ の使用も推奨されている。

CLDM 及び BPO を含有する外用剤については、Stiefel Laboratories, Inc. (現 GlaxoSmithKline 社のグループ会社) の開発により、CLDM 1%/BPO 5%を含有する外用ゲル剤が 1999 年にメキシコで初めて承認された。その後、BPO は濃度依存的な皮膚刺激性により、紅斑、皮膚剥脱及びそう痒を伴う皮膚刺激症状を引き起こすことが報告されていたこと^{9, 10)}、並びに 2.5~10%の濃度範囲でも同程度の有効性を示すとされたこと¹¹⁾ から、BPO を 3%含有する本剤の開発が進められ、1 日 1 回塗布の用法にて 2012 年 4 月にカナダで初めて承認された後、2014 年 8 月現在、英国及び独国を含む 16 カ国で承認されている。

本邦において、尋常性ざ瘡患者に対する国内臨床試験が 2011 年 7 月より実施され、本剤の有効性及び安全性が示されたとして、今般製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬 (クリンダマイシンリン酸エステル水和物)

原薬クリンダマイシンリン酸エステル (以下、「CLDM」) 水和物は、Union Quimico Farmaceutica, S. A. (スペイン) により、原薬等登録原簿 (MF 登録番号 226MF10069) に登録されている。

1) 特性

原薬 CLDM 水和物は白色～微黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、旋光度、pH 及び結晶多形について検討されている。

原薬 CLDM 水和物の化学構造は、質量スペクトル (以下、「MS」)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR 及び ¹³C-NMR)、及び熱質量分析により確認されている。熱質量分析の結果、脱水による 3.39%の質量減少が認められたことから、原薬 CLDM 水和物は一水和物であることが示唆されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬 CLDM 水和物の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び液体クロマトグラフィー: 以下、「HPLC」)、旋光度、pH、純度試験 [溶状、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー: 以下、「GC」)]、水分、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

なお、審査の過程において、純度試験 (重金属及びヒ素) が設定された。

4) 原薬の安定性

原薬 CLDM 水和物の安定性試験は表 1 のとおりである。

⁷⁾ Thiboutot D and Gollnick H, *J Am Acad Dermatol*, 60: S1-S50, 2009

⁸⁾ Nast A et al, *JEADV*, 26 (Suppl. 1): 1-29, 2012

⁹⁾ Mills OH et al, *Int J Dermatol*, 25: 664-667, 1986

¹⁰⁾ Sagransky M et al, *Expert Opin Pharmacother*, 10: 2555-2562, 2009

¹¹⁾ FDA, *Federal Register*, USA, 75 FR 9767, 2010

表 1 原薬 CLDM 水和物の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	48 カ月	二重ポリエチレン袋/ ダンボール容器
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

以上より、原薬 CLDM 水和物のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れ、これをダンボール容器で室温保存するとき、■年と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

(2) 原薬 (過酸化ベンゾイル)

1) 特性

原薬過酸化ベンゾイル (以下、「BPO」) は白色の不定形又は細粒状の粉末であり、性状、溶解性、融点、■、■、■及び■について検討されている。BPO は爆発物であるため、原薬 BPO は発火、爆発の危険を避けるために、■%以上の水分を含んでいる。

原薬 BPO の化学構造は、IR、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$)、紫外可視吸光スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

原薬 BPO は■を出発物質として合成される。

重要工程として、過酸化ベンゾイルの合成工程が設定されている。なお、原薬 BPO の製造は、安全性の観点から■で合成する必要があるため、■の■は行われない。

3) 原薬の管理

原薬 BPO の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 [■ (滴定法)、類縁物質 (HPLC)]、水分及び定量法 (滴定法) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬 BPO の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬 BPO は光に不安定であった。

表 2 原薬 BPO の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	65%RH	12 カ月	低密度ポリエチレン袋/ 金属製クリップで密閉
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	12 カ月	

以上より、原薬 BPO のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れて金属製クリップで密閉し、これをダンボール容器に入れ、遮光して■℃以下で保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験及び加速試験は■カ月まで継続予定である。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、CLDM (クリンダマイシンとして 1%) 及び BPO 3%を含む粘稠性の水性ゲル剤である。製剤には、濃グリセリン、カルボキシビニルポリマー、ジメチルポリシロキサン、含水二酸化ケイ素、ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、水酸化ナトリウム、エデト酸ナ

以上より、原薬 BPO の類縁物質の管理は適切と考える。

機構は、原薬 BPO の規格及び試験方法に安息香酸及び水分が設定されていることから、原薬 BPO の類縁物質の管理は適切であると判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコール及びスルホコハク酸ラウリル二ナトリウムが使用されている。機構は、これらの添加剤の使用について、以下の点から特段の問題はないと判断した。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコールの規格及び試験方法は、医薬品添加物規格等を参考に設定され、ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコールの安定性、並びにスルホコハク酸ラウリル二ナトリウムの規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。

2) 安全性について

ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコール及びスルホコハク酸ラウリル二ナトリウムの安全性について、提出された資料から、今回の使用量における特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) から得られた臨床分離株のクリンダマイシンリン酸エステル (以下、「CLDM」) に対する感受性が検討された。また、CLDM 及び過酸化ベンゾイル (以下、「BPO」) の効力を裏付ける試験に関する公表文献が参考資料として提出された。なお、BPO は海外で尋常性ざ瘡の治療薬として 1960 年代から使用されており¹⁵⁾、BPO に関する多くの薬理試験成績が公表されているため、BPO に関する新たな薬理試験を実施しなかったと申請者は説明している。

なお、本項で示す試験及び公表文献で用いられたクリンダマイシンには、リン酸エステル以外に塩酸塩、又は塩の種類が不明のものが含まれているが、本項ではいずれも CLDM として記載する。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① CLDM の皮膚常在菌に対する抗菌活性 (5.3.5.1 : STF115287 試験)

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) で治験薬塗布前に得られた臨床分離株の CLDM に対する感受性が、Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) の方法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は、表 4 のとおりであった。

¹⁵⁾ Sagransky M et al, *Expert Opin Pharmacother*, 10: 2555-2562, 2009

表 4 国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) の臨床分離株の CLDM に対する感受性

菌種 (株数)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 (%) ^{a)} (耐性菌株数)
<i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P. acnes</i>) (599 株)	$\leq 0.06 \sim > 128$	2	9.3 (56)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>) (361 株)	$\leq 0.06 \sim > 128$	> 128	41.8 (151)

CLDM の濃度はクリンダマイシンとしての量で示されている。

MIC [最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration)] 範囲: 各菌株における MIC の範囲

MIC₉₀: 測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

a) resistance breakpoint は CLSI の判定基準に従い、*P. acnes* では MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$ 、*S. epidermidis* では MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$ と設定。

② *P. acnes* の耐性化 (4.2.1.1: 参考 Ishida, 2008¹⁶⁾、参考 Nakase, 2012¹⁷⁾)

P. acnes の国内臨床分離株の各被験薬に対する感受性が CLSI 標準法又は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により測定された公表文献が提出された。結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 *P. acnes* の国内臨床分離株の各被験薬に対する感受性

被験薬	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)		耐性率 (%)、(耐性菌株数)		resistance breakpoint ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)
	2006~2007 年分離 ¹⁶⁾ (48 株)	2008 年分離 ¹⁷⁾ (43 株)	2006~2007 年分離 ¹⁶⁾ (48 株)	2008 年分離 ¹⁷⁾ (43 株)	
CLDM	0.031 $\sim\geq 256$	$\leq 0.063 \sim \geq 256$	8.3 (4)	18.6 (8)	≥ 8
EM	0.063 $\sim\geq 256$	$\leq 0.063 \sim \geq 256$	10.4 (5)	20.9 (9)	≥ 2
CAM	0.063 $\sim\geq 256$	$\leq 0.063 \sim \geq 256$	10.4 (5)	20.9 (9)	≥ 2
JM	0.031 $\sim\geq 256$	$\leq 0.063 \sim \geq 256$	8.3 (4)	20.9 (9)	≥ 4
NDFX	0.125 ~ 1	$\leq 0.063 \sim 4$	0	0	≥ 8
LVFX	0.5 ~ 2	0.125 ~ 8	0	4.7 (2)	≥ 8
CDTR	0.063 ~ 0.5	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0	0	≥ 64
FRPM	0.031 ~ 0.25	≤ 0.063	0	0	≥ 16

EM: エリスロマイシン、CAM: クラリスロマイシン、JM: ジョサマイシン、NDFX: ナジフロキサシン、LVFX: レボフロキサシン、CDTR: セフトロレン、FRPM: ファロペネム

a) CLSI の判定基準に従い設定。

③ BPO の抗菌活性 (4.2.1.1: 参考 Decker, 1989¹⁸⁾、参考 Eady, 1994¹⁹⁾、参考 Pannu, 2011²⁰⁾)

皮膚常在菌 [*P. acnes* 標準株、EM 感受性の *Propionibacterium* 属 (*P. acnes* を含む) 及び *S. epidermidis*] 及びマクロライド系抗菌薬耐性²¹⁾ の皮膚常在菌に対する BPO の抗菌活性に関する公表文献が提出された。各菌株に対する BPO の MIC 及び最小殺菌濃度 (Minimum Bactericidal Concentration、以下、「MBC」) が寒天平板希釈法により測定された。結果は、表 6 のとおりであった。

¹⁶⁾ Ishida N et al, *Microbiol Immunol*, 52: 621-624, 2008

¹⁷⁾ Nakase K et al, *J Dermatol*, 39: 794-796, 2012

¹⁸⁾ Decker LC et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 33: 326-330, 1989

¹⁹⁾ Eady EA et al, *Br J Dermatol*, 131: 331-336, 1994

²⁰⁾ Pannu J et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 4211-4217, 2011

²¹⁾ EM 等のマクロライド系抗菌薬は、海外において 1970 年代から皮膚感染症等に対する治療薬として使用されており、皮膚常在菌の薬剤耐性化が報告されている (Eady EA et al, *Br J Dermatol*, 131: 331-336, 1994、Del Rosso JQ and Leyden JJ, *Dermatol Clin*, 25: 127-132, 2007)。

表 6 皮膚常在菌に対する BPO の抗菌活性

菌種	株数	BPO		EM	
		MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MBC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MBC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>P. acnes</i> 標準株 ¹⁸⁾	9	100～800	200～800	—	—
EM 感受性 <i>Propionibacterium</i> 属 ¹⁹⁾	10	64～128	—	0.06～0.125	—
EM 耐性 <i>Propionibacterium</i> 属 ¹⁹⁾	10	64～128	—	512～> 2048	—
EM 感受性 <i>S. epidermidis</i> ¹⁹⁾	10	512	—	0.25～0.5	—
MS 耐性 <i>S. epidermidis</i> ¹⁹⁾	5	512	—	256～512	—
MLS 耐性 <i>S. epidermidis</i> ¹⁹⁾	5	512	—	> 2048	—

MS : Macrolide-streptogaramin B、MLS : Macrolide-lincosamide-streptogaramin B、— : 実施せず

P. acnes (*P. acnes* 標準株 3 株、CLDM 感受性 *P. acnes* 臨床分離株 2 株及び CLDM 耐性²²⁾ *P. acnes* 臨床分離株 11 株) に対する BPO の抗菌活性が微量液体希釈法により検討され、BPO の MIC 範囲及び MBC 範囲は、それぞれ $\leq 50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ 及び $100 \sim 400 \mu\text{g/mL}$ であった。

④ 多形核白血球からの活性酸素放出に対する BPO の抑制作用 (4.2.1.1 : 参考 Hegemann, 1994²³⁾)

尋常性ざ瘡では、皮膚に集積した好中球から放出される活性酸素が毛包壁の破壊を引き起こし、炎症を悪化させることが示唆されていること²⁴⁾、及び *Staphylococcus* 属に対する皮膚感染症治療薬の作用機序として、抗菌活性に加えて、ヒト多形核白血球 (以下、「PMNL」) からの活性酸素の放出に対する抑制作用が関与すると報告されており²⁵⁾、PMNL からの活性酸素放出に対する BPO の抑制作用に関する公表文献が提出された。BPO は PMNL からの活性酸素放出を濃度依存的に抑制し、50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は $12.7 \mu\text{mol/L}$ であった。

⑤ CLDM 及び BPO の皮膚常在菌の臨床分離株に対する抗菌活性 (4.2.1.1 : 参考 Dhillon, 2013²⁶⁾)

2012～2013 年に海外の尋常性ざ瘡患者 (50 例) から臨床分離された皮膚常在菌 (*P. acnes*、*S. epidermidis*、*Staphylococcus aureus* 及び *Micrococcus* 属) の、CLDM、BPO 及び CLDM/BPO に対する耐性率²⁷⁾ が、阻止円計測法により検討された公表文献が提出された。CLDM、BPO 及び CLDM/BPO に対する耐性率は、それぞれ 50、25 及び 34% であった。

⑥ CLDM 及び BPO 併用時の *P. acnes* に対する抗菌活性 (4.2.1.1 : 参考 Leyden, 2001²⁸⁾)

CLDM 及び CLDM/BPO の *P. acnes* に対する抗菌活性に関する公表文献が提出された。前額部の *P. acnes* の数が 10^4 コロニー/ cm^2 以上であった外国人健康成人男女 73 例に、CLDM 1%/BPO 5% ゲル又は 3 種類の 1% CLDM 外用剤 (ゲル、ローション及び液) を 1 日 1 回、2 週間塗布し、ベースライン、塗布開始 1 週及び 2 週間後における *P. acnes* の菌数が測定された。結果は、表 7 のとおりであった。

²²⁾ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing に従って設定され、resistance breakpoint : MIC $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ とされた。

²³⁾ Hegemann L et al, *Br J Dermatol*, 130: 569-575, 1994

²⁴⁾ Briganti S and Picardo M, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 17: 663-669, 2003

²⁵⁾ Miyachi Y et al, *J Invest Dermatol*, 86: 449-453, 1986

²⁶⁾ Dhillon KS and Varshney KR, *Sch J App Med Sci*, 1: 724-727, 2013

²⁷⁾ 阻止円計測法による阻害範囲が 17mm 以下であった場合に耐性と判定。

²⁸⁾ Leyden J et al, *Am J Clin Dermatol*, 2: 263-266, 2001

表7 ヒトに CLDM 1%/BPO 5%ゲル又は1% CLDM 外用剤を塗布したときの *P. acnes* の菌数

	CLDM 1%/BPO 5%ゲル (17 例)	1% CLDM 外用剤		
		ゲル (20 例)	ローション (19 例)	液 (17 例)
ベースライン時の菌数 ($\log_{10}/\text{cm}^2$)	6.32 ± 0.51	6.05 ± 0.61	6.24 ± 0.59	6.15 ± 0.64
1 週間後の対数減少 ^{a)} ($\log_{10}/\text{cm}^2$) (減少率、%)	2.71 ± 0.63 (99.7)	0.16 ± 0.41 (30)	0.36 ± 0.49 (56)	0.47 ± 0.40 (62)
2 週間後の対数減少 ^{a)} ($\log_{10}/\text{cm}^2$) (減少率、%)	3.08 ± 0.95 (99.9)	1.03 ± 1.04 (89)	0.91 ± 0.68 (88)	1.34 ± 0.64 (94)

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン時の菌数と各被験薬塗布後の菌数との対数値の差

2) *in vivo* 試験 (4.2.1.1)

① マウス面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用 (参考 Kligman, 1979²⁹⁾)

マウス自然発症面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用に関する公表文献が提出された。ライノマウス³⁰⁾の背部に媒体、10% BPO、陽性対照として角化抑制及び面皰形成抑制作用を有する 0.05%トレチノイン、又は角質除去剤である 10%サリチル酸のいずれかを 1 日 2 回週 5 日間、3 週間塗布し、塗布期間終了後に塗布部位の皮膚組織における偽面皰の形態及び角化の程度が評価された。媒体群では、角質塊の固着を伴う偽面皰の肥大及び過角化を示唆する角層の肥厚が認められた。10% BPO 群では角層の肥厚は抑制されなかったが、偽面皰の肥大は抑制された。0.05%トレチノイン群では偽面皰は消失しており、角層の肥厚も見られなかった。10%サリチル酸では偽面皰の形態に変化は認められなかったが、角質塊の減少が認められた。

② ウサギ面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用 (参考 Mills, 1975³¹⁾)

ウサギコールタール誘発面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用に関する公表文献が提出された。ウサギの両側の外耳道に、1%コールタール液を 1 日 1 回週 5 日間、2 週間塗布して面皰を形成させた。最終塗布 3 日後にウサギの片側の外耳道に、5% BPO、10% BPO 又は陽性対照として 0.05%トレチノインを 1 日 1 回週 5 日間、2 週間塗布し、最終塗布 3 日後に塗布部位の面皰の大きさが評価された。被験物質を塗布していない片側の外耳道では、角質塊が固着した面皰が観察された。5 及び 10% BPO では面皰の大きさが最大で約 50%減少しており、角質塊の減少を示す上皮の過形成が認められた。0.05%トレチノインでは面皰が完全に消失した。

③ イヌ面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用 (参考 Loux, 1974³²⁾)

イヌ自然発症面皰モデルに対する BPO の角質剥離及び面皰減少作用に関する公表文献が提出された。イヌの背部における毛包の角栓に 10% BPO、3%サリチル酸、0.1%トレチノイン又はそれぞれの媒体を 1 日 1 回以上の回数で 14~21 日間塗布し、塗布期間終了後に毛包における角質の蓄積の程度が評価された。各媒体及び 3%サリチル酸ではいずれも角質剥離は認められなかったが、10% BPO 及び 0.1%トレチノインではそれぞれ軽度及び顕著な角質剥離が認められた。

²⁹⁾ Kligman LH and Kligman AM, *J Invest Dermatol*, 73: 354-358, 1979

³⁰⁾ ヘアレスマウスの突然変異型であり、表皮の毛包上部にヒトの面皰と組織学的に類似する卵形嚢 (偽面皰) を形成することから、面皰モデルとして用いられている (Nieves NJ et al, *J Invest Dermatol*, 130: 2359-2367, 2010)。

³¹⁾ Mills OH Jr and Kligman AM, *Animal Models in Dermatology*: 176-183, 1975

³²⁾ Loux JJ et al, *J Soc Cosmet Chem*, 25: 473-479, 1974

④ BPO の皮脂抑制作用（参考 Gloor, 1980³³⁾）

尋常性ざ瘡では、種々の因子によって皮脂腺が刺激を受けて皮脂分泌が亢進し、皮脂を栄養源とする皮膚常在菌である *P. acnes* の異常増殖が起こることが報告されており^{34, 35, 36)}、皮脂腺に対する BPO の作用に関する公表文献が提出された。ハムスターの片側の耳介に 10% BPO、反対側に基剤を 3 日間隔で合計 10 回塗布し、最終塗布 1 日後の皮脂腺の面積率、³H] チミジン標識皮脂腺細胞率及び分裂中期の皮脂腺細胞数が測定され、基剤群と比較して 10% BPO 群でそれぞれ、36、11 及び 34% の低下が認められた。

(2) 副次的薬理試験

試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

試験成績は提出されていない。

なお、ヒトの切除皮膚を用いた *in vitro* 試験において、BPO の塗布後に皮膚中に透過した BPO の総量はごくわずかであったこと³⁷⁾、及び BPO は塗布後、皮膚組織中で速やかに安息香酸に分解され、日本人尋常性ざ瘡患者における血漿中安息香酸濃度は、ほとんどの被験者で定量下限（100ng/mL）未満であったことから³⁸⁾、BPO の作用部位は皮膚組織中であり、分解物である安息香酸についても全身への暴露はほとんどないことが示唆されており、臨床において本剤の塗布により、BPO とその代謝物に起因する中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する作用が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 尋常性ざ瘡に対する BPO の作用機序並びに CLDM 及び BPO の併用効果について

申請者は、尋常性ざ瘡に対する BPO の作用機序について、以下のように説明している。

尋常性ざ瘡は、炎症を伴う炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱、囊腫及び結節）とこれを伴わない非炎症性皮疹（閉鎖面皰及び開放面皰）に大別され、脂質代謝異常、角化異常及び皮膚常在菌の増殖がその発症要因として関与する。尋常性ざ瘡の原因菌である *P. acnes* は、毛包内の皮脂貯留を特徴とする面皰で増殖し^{35, 36)}、好中球走化性の因子を産生することで毛包に好中球を集積させ、好中球から放出される活性酸素により毛包の炎症が引き起こされるとされている。さらに、*P. acnes* が産生する細菌性リパーゼは、毛包の炎症及び毛包漏斗部の異常角化に関与するとされている^{34, 35, 36)}。また、炎症性皮疹から分離される皮膚常在菌の一つである *S. epidermidis* の尋常性ざ瘡における病態への関与について、一定の知見は得られていないが、炎症性皮疹の増悪に寄与している可能性があるとの報告もある^{16, 39, 40)}。

³³⁾ Gloor M et al, *Arch Dermatol Res*, 267: 97-99, 1980

³⁴⁾ 船坂 陽子他, *美容皮膚科学*, 579-590, 2009

³⁵⁾ Beylot C et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 271-278, 2014

³⁶⁾ Berson DS and Shalita AR, *J Am Acad Dermatol*, 32: S31-41, 1995

³⁷⁾ BPO の ¹⁴C 標識体の塗布後に皮膚中に透過した BPO の総量は塗布量の 4.5% とごくわずかであり、残り 95.5% は表皮上に残存していた（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(2) 分布、1) BPO」の項参照）。

³⁸⁾ 日本人尋常性ざ瘡患者に本剤 0.7g/回を 1 日 2 回、7 日間反復塗布した第 I 相試験（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 国内第 I 相試験」の項参照）。

³⁹⁾ Fitz-Gibbon S et al, *J Invest Dermatol*, 133(9): 2152-2160, 2013

⁴⁰⁾ Moon SH et al, *J Dermatol*, 39(10): 833-837, 2012

BPO の抗菌活性に関する作用機序については、BPO は高脂溶性であることから、細菌膜に局在し、膜タンパク質等を酸化すること^{41, 42, 43)}、又は皮膚中で安息香酸に分解される過程で活性酸素を放出し^{42, 44)}、細菌の膜タンパク質及び DNA の酸化傷害を引き起こすことで、非特異的に抗菌活性を示すと考えられている^{10, 45)}。*in vitro* の検討において、BPO は CLDM 耐性 *P. acnes* に対しては標準株と同程度の、MS 又は MLS 耐性 *S. epidermidis* に対しては EM 感受性株と同程度の抗菌活性を示したことから、薬剤耐性株に対しても抗菌活性を示すと考えられる。また、BPO は、海外では尋常性ざ瘡の治療薬として 1960 年代から使用されているが、BPO 耐性菌の出現を示唆する報告はない¹⁵⁾。

尋常性ざ瘡患者では毛包漏斗部において角化細胞が活性化されており、角質の剥離遅延又は過形成により角質肥厚（過角化）が生じ、角質及び皮脂が蓄積して微小面皰の形成が見られる⁴⁶⁾。*in vivo* 面皰モデルを用いた検討において、BPO は 5%以上の濃度で角質剥離作用及び面皰減少作用を示した（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、2）*in vivo* 試験」の項参照）。また、BPO は皮脂腺細胞の増殖を抑制することによって皮脂分泌を抑制すること、BPO の皮脂分泌抑制作用により面皰中の皮脂量が減少し、好脂性である *P. acnes* が増殖しにくくなることが考えられる。さらに、好中球からは活性酸素が放出されて毛包壁の破壊を引き起こし、炎症を悪化させることが示唆されているが⁴⁷⁾、BPO は PMNL からの活性酸素放出を濃度依存的に抑制したことから、活性酸素による毛包壁の破壊を抑制することで抗炎症作用を示すと考えられる。

CLDM 及び BPO の併用効果について、尋常性ざ瘡患者から分離された *P. acnes* を含む皮膚常在菌において、CLDM 及び BPO の共存下で両成分に対して感受性を示した株の割合（66%）は、CLDM 単独存在下（50%）と比べて高かったことから（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験」の項参照）、BPO は CLDM 耐性の皮膚常在菌の一部に抗菌活性を示すと考える。外国人健康成人男女に CLDM 1%/BPO 5%ゲル又は 3 種類の 1% CLDM 外用剤を 1 日 1 回、2 週間塗布したとき、CLDM 1%/BPO 5%ゲルの塗布開始 1 及び 2 週間後の *P. acnes* の数は、1% CLDM 外用剤と比べて減少した（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験」の項参照）。また、ヒトへの CLDM 及び BPO の併用により、BPO 単独と比較して塗布部位における *P. acnes* の数の減少が認められていることが報告されている⁴⁸⁾。

以上より、BPO は尋常性ざ瘡の原因菌である *P. acnes* や病態への関与が示唆される *S. epidermidis* に対して抗菌活性を示し、角質剥離及び面皰減少作用、皮脂抑制作用、並びにヒト PMNL の活性酸素放出に対する抑制作用が示されていることから、炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）のみならず非炎症性皮疹（閉鎖面皰及び開放面皰）の減少効果を示すと考える。また、CLDM 及び BPO の併用効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

BPO は、抗菌活性、角質剥離作用等を介して、炎症性皮疹及び非炎症性皮疹に対して効果を発揮すると考える。また、提出された公表文献により、CLDM 及び BPO の併用効果が示されていることが確

⁴¹⁾ Burkhart CN et al, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 13: 292-296, 2000

⁴²⁾ Cove JH and Holland KT, *J Appl Bacteriol*, 54: 379-382, 1983

⁴³⁾ Valacchi G et al, *Toxicology*, 165: 225-234, 2001

⁴⁴⁾ Tanghetti EA and Popp KF, *Dermatol Clin*, 27: 17-24, 2009

⁴⁵⁾ Avery SV, *Biochem J*, 434: 201-210, 2011

⁴⁶⁾ Thiboutot DM, *J Dermatol Treat*, 11: S5-S8, 2000

⁴⁷⁾ Briganti S and Picardo M, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 17: 663-669, 2003

⁴⁸⁾ Leyden JJ, *Sem Cut Med Surg*, 20: 139-143, 2001

認された。

(2) CLDM に対する耐性について

機構は、尋常性ざ瘡の原因菌である *P. acnes* の CLDM に対する経年的な感受性の変化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内で分離された *P. acnes* の CLDM に対する経年的な感受性の変化は表 8 のとおりであり、感受性について、著しい経年的な変動は認められなかった。なお、海外における CLDM に対する *P. acnes* の耐性率⁴⁹⁾ は、米国（1983 年）、スペイン（2003 年）、英国（2003 年）及び香港（2013 年）で、それぞれ 79、91、55.5 及び 53.5%と報告されており⁵⁰⁾、国内では海外に比べて耐性率が低かった。

表 8 国内での *P. acnes* の CLDM に対する感受性の推移

分離年	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 ^{b)}
1992～1993 ⁵¹⁾	17	0.05～> 100	0.4 ^{a)}	17.6%
1993～1997 ⁵²⁾	378	≤ 0.025 ～> 400	0.05	1.85%
1994～1995 ⁵³⁾	50	0.025～50	0.2 ^{a)}	4%
1996～1997 ⁵⁴⁾	21	≤ 0.025 ～0.2	—	—
1996 ⁵⁵⁾	100	0.05～50	0.39	—
2000 ⁵⁵⁾	30	0.20～0.78	0.78	—
2005 ⁵⁵⁾	70	0.05～6.25	0.39	—
2006～2007 ⁵⁶⁾	48	0.031～ ≥ 256	1	8.3%
2008 ⁵⁷⁾	43	0.063～ ≥ 256	—	18.6%
2009～2010 ⁵⁸⁾	69	≤ 0.06 ～ ≥ 256	128	18.8%
2009～2010 ⁵⁹⁾	30	≤ 0.008 ～0.25	0.5	—
2011～2012 ⁶⁰⁾	599	≤ 0.06 ～> 128	2	9.3%

—：検討されていない

a) MIC₈₀ ($\mu\text{g/mL}$)

b) Resistance breakpoint は $\geq 8\mu\text{g/mL}$ と設定（分離が 1993～1997 年の株は $\geq 3.13\mu\text{g/mL}$ と設定）。

機構は以下のように考える。

国内において、尋常性ざ瘡の主な原因菌である *P. acnes* の CLDM に対する感受性について、経年的な変動は認められておらず、現時点では海外と比べて低い耐性率であることが確認された。ただし、海外では、1980～90 年代の約 10 年間で CLDM に対する *P. acnes* の耐性率が急増したことが報告^{50, 61)}されており、今後、国内の *P. acnes* に対する CLDM の耐性率が上昇する可能性は否定できないこと、及び耐性変異は有効性に影響を及ぼし得ることから、耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。

⁴⁹⁾ 検討された株数に対する耐性菌株数の割合、又は *P. acnes* が検出された患者のうち、耐性 *P. acnes* が 1 株以上検出された患者の割合。

⁵⁰⁾ Dreno B et al, *Eur J Dermatol*, doi:10.1684/ejd.2014: 2309, 2014

⁵¹⁾ Nishijima S et al, *J Dermatol*, 21: 166-171, 1994

⁵²⁾ ダラシン T ゲル 1% 医薬品インタビューフォーム, 2012

⁵³⁾ Kurokawa I et al, *Eur J Dermatol*, 9(1): 25-28, 1999

⁵⁴⁾ Nishijima S et al, *J Dermatol*, 27: 318-323, 2000

⁵⁵⁾ 松崎 薫 他, *Jpn J Antibiotics*, 59: 316-319, 2006

⁵⁶⁾ Ishida N et al, *Microbiol Immunol*, 52: 621-624, 2008

⁵⁷⁾ Nakase K et al, *J Dermatol*, 39: 794-796, 2012

⁵⁸⁾ Nakase K et al, *J Med Microbiology*, 63: 712-718, 2014

⁵⁹⁾ 中南 秀将 他, *臨床医薬*, 28(1): 65-72, 2012

⁶⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) で治験薬塗布前に得られた臨床分離株

⁶¹⁾ Cooper AJ, *Med J Aust*, 169(5): 259-261, 1998

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウスに対して CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルを経皮投与した際の吸収、及び *in vitro* におけるデュアック配合ゲル（以下、「本剤」）のヒト皮膚透過性が検討された。また、ウサギ、ラット及びサルに対して BPO を経皮投与した際の吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表文献、*in vitro* における BPO のヒト皮膚透過性に関する公表文献、並びに安息香酸及び馬尿酸⁶²⁾ の血漿タンパク結合率及び薬物動態学的薬物相互作用に関する公表文献が参考資料として提出された。

BPO は皮膚組織中で速やかに安息香酸に分解されることから、血漿中及び尿中安息香酸濃度が測定された。

なお、本項では、CLDM の投与量及び濃度は全てクリンダマイシンとしての量で示し、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収 (4.2.2.2)

1) BPO (参考 Sahut, 1985⁶³⁾)

ウサギ（雌雄各 6 例）に BPO ゲル（BPO として 500mg/日）を 33 日間反復経皮投与した際の血漿中安息香酸の薬物動態が検討された⁶⁴⁾。投与 5、12、19、26 及び 33 日目における、投与 30 分後の血漿中安息香酸濃度は 2538ng/mL であり、内因性濃度⁶⁵⁾ より 1656ng/mL 高い値であった。また、投与 33 日目の血漿中安息香酸濃度は内因性濃度をわずかに上回ったのみであることから、33 日間反復経皮投与による蓄積性はないと考えられた。

2) CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル (0470MS50.001 試験)

マウス（各群雌雄各 3 例）に CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルを CLDM/BPO としてそれぞれ 4/20、12/60、40/200 及び 80/400mg/kg/日で 1 日 1 回 28 日間反復経皮投与した際の血漿中の安息香酸及び CLDM の薬物動態パラメータ⁶⁶⁾ は表 9 のとおりであった。投与 7 日目において C_{max} 及び AUC_{0-t} は、概ね投与量の増加に伴い増加した。血漿中 CLDM 暴露量は 40/200mg/kg/日まで、概ね投与量に比例して増加した。また、CLDM/BPO の反復投与による CLDM の蓄積性はないことが示唆された。

雌マウスにおける C_{max} 及び AUC_{0-t} は、雄マウスと比較して高値を示しているが、雌マウスでの糸球体濾過量は雄より低値を示す⁶⁷⁾ こと、及び安息香酸はマウスの有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 の基質であり、雌マウスの腎臓での OAT1 タンパク発現量は雄の約 1/4 であると報告されている⁶⁸⁾ ことから、雌マウスにおける安息香酸の腎クリアランスが雄より低いことが、性差に関与していることが考えられると申請者は説明している。

⁶²⁾ BPO は動物の皮膚中で安息香酸に代謝され、さらにヒトでは血漿中にて馬尿酸に代謝されるため、血漿中では BPO は検出されない。

⁶³⁾ Sahut A et al, *Int J Cosmet Sci*, 7: 61-69, 1985

⁶⁴⁾ 血漿中安息香酸濃度の測定には紫外吸光検出器付き高速液体クロマトグラフィー（定量下限 250ng/mL）が用いられた。

⁶⁵⁾ 生体は摂餌等により安息香酸に暴露されている。本報告における「内因性濃度」は、BPO の経皮投与前における安息香酸の実測値（882ng/mL）とされている。

⁶⁶⁾ 血漿中安息香酸濃度の測定には紫外吸光検出器付き高速液体クロマトグラフィー（定量下限 250ng/mL）、血漿中 CLDM 濃度の測定には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（定量下限 0.5ng/mL）が用いられた。

⁶⁷⁾ Hackbarth H et al, *Lab Anim*, 15: 267-272, 1981

⁶⁸⁾ Brejcek D et al, *Am J Physiol Renal Physiol*, 304: F1114-1126, 2013

表9 CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルをマウスに反復経皮投与した際の安息香酸及び CLDM の薬物動態パラメータ

投与日	性別	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	安息香酸			CLDM		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)
7	雄	4/20	ND	ND	ND	18.2	0.5	43.0
		12/60	ND	ND	ND	41.5	0.5	134.2
		40/200	346	3.0	962	141.7	0.5	429.8
		80/400	665	0.5	757	260.3	0.5	1652
	雌	4/20	ND	ND	ND	7.9	1.0	19.2
		12/60	461	3.0	882	36.6	1.0	88.8
		40/200	712	1.0	2401	75.3	0.5	362.5
		80/400	951	3.0	6306	305.6	1.0	1156
28	雄	4/20	ND	ND	ND	14.7	1.0	25.5
		12/60	ND	ND	ND	42.8	1.0	116.9
		40/200	ND	ND	ND	102.1	1.0	351.2
		80/400	1997	1.0	4654	350.1	0.5	1500
	雌	4/20	ND	ND	ND	12.3	0.5	23.6
		12/60	ND	ND	ND	56.7	0.5	63.0
		40/200	ND	ND	ND	50.2	1.0	163.9
		80/400	2924	1.0	7387	256.7	3.0	1113

平均値、ND：検出されず

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) CLDM/BPO

(2) 分布 (4.2.2.3)

1) BPO (参考 Nacht, 1981⁶⁹⁾、参考 Wepierre, 1986⁷⁰⁾)

in vitro において、ヒト腹部皮膚 (700~800μm 厚) の角層側チャンバー (5.08cm²) に BPO の ¹⁴C 標識体 4.56mg (10%懸濁液) を塗布した際の 8 時間後の皮膚表面、皮膚組織中及び真皮側の BPO 関連物質 (BPO 及び安息香酸) の分布について検討された⁷¹⁾。その結果、塗布 8 時間後の皮膚表面、皮膚組織中及び真皮よりそれぞれ塗布量の 95.5、2.6 及び 1.9%が回収され、塗布 8 時間後までに皮膚組織中に塗布量の 4.5%が吸収されたことが示された。

ラット (雄 3 例) に BPO の ¹⁴C 標識体ゲル (BPO として 10mg) を単回経皮投与した際の、投与 3、8 及び 24 時間後の投与部位における皮膚組織中の BPO 関連物質 (BPO 及び安息香酸) の分布について検討された⁷²⁾。その結果、投与 3 時間後の角層、表皮、真皮及び真皮中 BPO 関連物質の分布量は投与量のそれぞれ 11.4、0.14、0.40 及び 0.47%であった。投与 3、8 及び 24 時間後の角層中の BPO 関連物質の分布量は投与量の 11.4、14.4 及び 17.1%であり、投与 24 時間後の皮膚組織中に存在する BPO 関連物質量は投与量の 18.2%であった。

2) 本剤 (2008-350-MB 試験)

in vitro において、ヒト腹部皮膚 (約 0.25mm 厚) の表面 (0.64cm²) に本剤又は CLDM 1%/BPO 5% 配合ゲルを 15.63mg/cm² (CLDM : 0.16mg/cm²、3% BPO : 0.47mg/cm²、5% BPO : 0.78mg/cm²) 塗布した際の、塗布 6 時間後までのクリンダマイシン (加水分解されたクリンダマイシン及びリン酸エステル体のクリンダマイシン換算量の和)、BPO 及び安息香酸⁷³⁾ の皮膚透過性について検討された⁷⁴⁾。

⁶⁹⁾ Nacht S et al, *J Am Acad Dermatol*, 4(1): 31-37, 1981

⁷⁰⁾ Wepierre J et al, *Int J Cosmet Sci*, 8: 97-104, 1986

⁷¹⁾ ヒト腹部皮膚を拡散セルに挟み、表面に BPO の ¹⁴C 標識体が塗布された。皮膚を透過した化合物はレセプターチャンバーに回収される。化合物の分布量は薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析された。

⁷²⁾ BPO の ¹⁴C 標識体を塗布後、3、8 又は 24 時間経過後にラットの皮膚を採取し、各部位における分布量 (質量) が薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析された。

⁷³⁾ BPO は安息香酸に、CLDM はクリンダマイシンにそれぞれ代謝される。

⁷⁴⁾ ヒト腹部皮膚をインライン拡散セルに挟み、表面に本剤又は CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルが塗布された。皮膚を透過した化合物はレセプターチャンバーに回収された。

塗布 6 時間後までにレセプターチャンバーに移行した各化合物量、並びに塗布 6 時間後における表皮及び真皮中の各化合物量は表 10 のとおりであった。

表 10 ヒト皮膚における CLDM/BPO 配合ゲル塗布時のレセプターチャンバーに移行した各化合物量、並びに表皮及び真皮中の各化合物量

	化合物	表皮 (μg)	真皮 (μg)	レセプターチャンバー (μg)
本剤群	クリンダマイシン ^{a)}	12.47 ± 2.48	1.78 ± 0.43	0.19 ± 0.07
	BPO	18.22 ± 4.38	2.64 ± 0.62	BQL
	安息香酸	1.70 ± 0.17	1.37 ± 0.20	1.13 ± 0.11
CLDM 1%/BPO 5% 配合ゲル群	クリンダマイシン ^{a)}	6.73 ± 2.04	1.14 ± 0.30	0.17 ± 0.07
	BPO	18.43 ± 6.75	2.65 ± 0.74	BQL
	安息香酸	2.11 ± 0.29	1.81 ± 0.35	2.49 ± 0.25

平均値 ± 標準誤差

本剤は各 28 検体、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルは各 26 検体

BQL：定量下限未満

a) 加水分解されたクリンダマイシン及びリン酸エステル体のクリンダマイシン換算量の和

(3) 代謝 (4.2.2.3)

BPO (参考 Wepierre, 1986 ⁷⁰⁾、参考 Nacht, 1981 ⁶⁹⁾)

ラット (雄 3 例) に BPO の ¹⁴C 標識体ゲル (BPO として 10mg) を単回経皮投与した際の、角層、表皮及び真皮中の代謝物について検討された⁷⁵⁾。その結果、角層中に BPO は投与量の 9.3 (投与 3 時間後) ~13.8% (投与 24 時間後) が透過し、安息香酸は 2.1 (投与 3 時間後) ~4.3% (投与 8 時間後) が透過した。表皮及び真皮中では BPO の存在量はわずか (0.04~0.18%) であり、安息香酸は投与量の 0.8~1.1% [表皮及び真皮中薬物関連物質のそれぞれ約 59 及び 74% (BPO 及び安息香酸の和)] が存在した。皮膚のいずれの部位においても、投与 3~24 時間後の安息香酸/BPO 比は概ね一定であった。

アカゲザル (雄 2 例、雌 1 例) に BPO の ¹⁴C 標識体 139μg を単回経皮投与した際の尿中代謝物について検討された。その結果、尿中 BPO 関連物質の 95%以上が安息香酸であり、その他 3 種の代謝物が検出された。また、ヒト血漿中では馬尿酸が検出されたことから (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 国内第 I 相試験」の項参照)、ヒトでは血漿中で安息香酸の一部が馬尿酸に代謝され、尿中に排泄されと考えられた。以上より、BPO の推定代謝経路は図 1 とされた。

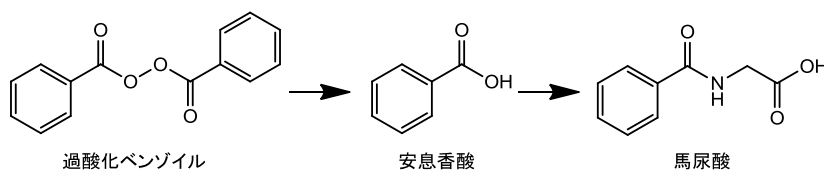


図 1 BPO の推定代謝経路

(4) 排泄 (4.2.2.3)

BPO (参考 Nacht, 1981 ⁶⁹⁾)

アカゲザル (雄 2 例、雌 1 例) に BPO の ¹⁴C 標識体ゲル (BPO として 139μg) を単回経皮投与した際の、投与 7 日後までの安息香酸の尿中排泄が検討された結果、投与 7 日後までに投与量の約 45%が安息香酸として尿中に排泄された。投与 6 日後においても 2/3 例で尿中に BPO 関連物質が排泄され、投与 7 日後の尿中には BPO 関連物質は検出されなかった。

⁷⁵⁾ BPO の ¹⁴C 標識体を塗布後、3、8 又は 24 時間経過後にラットの皮膚を採取し、各部位における BPO 及び安息香酸の質量が薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーにより分析された。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.3、4.2.2.4)

1) 安息香酸 (参考 Eraly, 2006 ⁷⁶⁾、参考 Tamai, 1999 ⁷⁷⁾、参考 Pfennig, 2013 ⁷⁸⁾)

トランスポーターに対する基質性及び阻害能

マウスの OAT1 発現遺伝子 (以下、「mOat1」) ノックアウトマウスを用いた検討より、安息香酸はマウスの OAT1 の基質であると考えられた。ラットのモノカルボン酸トランスポーター (以下、「MCT」) 1 を発現させた MDA-MB231 細胞を用いた検討より、安息香酸はラットの MCT1 の基質であると考えられた。ラット又はヒト OAT2 を発現させた HEK293 細胞のいずれにおいても、OAT2 を介した安息香酸の輸送は認められなかった。

また、mOat1 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いた検討より、安息香酸は OAT1 の基質であるパラアミノ馬尿酸の輸送を阻害し、阻害定数 (以下、「 K_i 」) は $30.9\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 馬尿酸 (参考 Deguchi, 2004 ⁷⁹⁾、参考 Deguchi, 2006 ⁸⁰⁾、参考 Fujita, 2014 ⁸¹⁾、参考 Mutsaers, 2011 ⁸²⁾、参考 Tsujimoto ⁸³⁾、参考 Volpe ⁸⁴⁾)

① トランスポーターに対する基質性及び阻害能

ヒトの OAT1 発現遺伝子 (以下、「hOAT1」) 又は OAT3 発現遺伝子 (以下、「hOAT3」) を導入した HEK293 細胞における馬尿酸の取込みを検討した結果、馬尿酸は OAT1 の基質であるが、OAT3 の基質ではないと考えられた。

ラットの有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 2 発現遺伝子を導入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、細胞内への馬尿酸輸送について検討した結果、OATP2 を介した馬尿酸の取込みは認められなかった。

hOAT1 又は hOAT3 を導入した HEK293 細胞におけるパラアミノ馬尿酸又はベンジルペニシリン (以下、「PCG」) (OAT3 の基質) の輸送に対する馬尿酸の影響を検討した結果、馬尿酸はパラアミノ馬尿酸の輸送を阻害し、OAT1 輸送に対する K_i は $3.37\mu\text{g/mL}$ であった。また、馬尿酸は PCG の輸送も阻害し、OAT3 輸送に対する K_i は $5.52\mu\text{g/mL}$ であった。

OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討より、馬尿酸は OATP1B1 の基質である SN-38 の輸送を阻害し、その IC_{50} は $1202\mu\text{g/mL}$ であった。また、多剤耐性関連タンパク質 (以下、「MRP」) 4 又は乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) を発現させた HEK293 細胞を用いた検討より、MRP4 を介したメトトレキサート輸送及び BCRP を介したエストロン硫酸輸送を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ $177.4\mu\text{g/mL}$ 及び $657.6\mu\text{g/mL}$ であった。

② CYP 分子種に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2 及び CYP2D6 に対する馬尿酸の影響について検討された

⁷⁶⁾ Eraly SA et al, *J Biol Chem*, 281: 5072-5083, 2006

⁷⁷⁾ Tamai I et al, *J Pharm Pharmacol*, 51: 1113-1121, 1999

⁷⁸⁾ Pfennig T, et al, *Biochim Biophys Acta*, 1828: 491-498, 2013

⁷⁹⁾ Deguchi T et al, *Kidney Int*, 65: 162-174, 2004

⁸⁰⁾ Deguchi T et al, *J Neurochem*, 96: 1051-1059, 2006

⁸¹⁾ Fujita K et al, *Pharm Res*, 31: 204-215, 2014

⁸²⁾ Mutsaers HAM et al, *PLoS ONE*, 6: e18438, 2011

⁸³⁾ Tsujimoto M et al, *Ther Apher Dial*, 18: 174-180, 2014

⁸⁴⁾ Volpe DA et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 68: 297-303, 2014

結果、馬尿酸は CYP1A2 及び CYP2D6 活性に影響を及ぼさなかった。また、CYP3A4 に対する馬尿酸の影響についてテストステロン代謝を指標として検討された結果、馬尿酸はテストステロン代謝を阻害し、IC₅₀ は 129～241.9µg/mL であった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

CLDM 1%／BPO 5%配合ゲルを用いたラット及びミニブタの反復経皮投与毒性試験、マウスの 2 年間経皮投与がん原性試験及び光がん原性試験、本剤を用いたウサギの眼刺激性試験の成績が評価資料として提出された。また、BPO の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、眼及び皮膚局所刺激性試験、皮膚感作性試験並びに光がん原性試験に関する公表文献等が参考資料として提出された。なお、CLDM については、新たな試験成績は提出されていない。本項では、CLDM の投与量及び濃度は全てクリンダマイシンとしての量で示している。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1 : 参考 OECD SIDS, 2002 ⁸⁵⁾、参考 Federal Register, 1982 ⁸⁶⁾)

本剤の単回投与毒性試験成績は提出されていない。

BPO について、マウス及びラットにおける経口投与時の概略の致死量は 2,000mg/kg 超及び 3,000mg/kg 超、モルモットにおける経皮投与時の概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2 : 93G-2325.1、0470PS.50.001、参考 Federal Register, 1982 ⁸⁶⁾)

CLDM 1%／BPO 5%配合ゲルを用いたラット (28 日間) 及びミニブタ (90 日間) の経皮投与毒性試験成績が提出された。ラット及びミニブタともに全身への影響は認められず、局所への影響として、ラットでは皮膚に紅斑が認められた。また、BPO について、ラット (3 カ月間) の経口投与毒性試験及びウサギ (43 日間及び 3 カ月間) の経皮投与毒性試験の成績が参考資料 ⁸⁶⁾ として提出され、ラットでは 2,000mg/kg 群で食欲不振、衰弱、体重減少等が認められた。ウサギでは全身への影響は認められず、皮膚の紅斑が認められた⁸⁷⁾。本剤は経皮投与であり、ヒト皮膚表面から吸収された BPO は安息香酸及び馬尿酸に代謝されること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝、BPO」の項参照)、代謝物である安息香酸は食品等に含まれ日常的に摂取されており、食品添加物として 1 日摂取許容量 (以下、「ADI」) が 5mg/kg/日と定められている⁸⁸⁾ こと及び本剤の第 I 相試験 (STF115959 試験) において、投与 8 日目における血漿中安息香酸及び馬尿酸の暴露量 (C_{max} 及び AUC) は投与前値と同程度であることを踏まえ、ラット経口投与時に認められた全身毒性及び代謝物である安息香酸及び馬尿酸による毒性が、BPO の経皮投与時にヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと判断された。

⁸⁵⁾ OECD SIDS, BENZOYL PEROXIDE CAS No: 94-36-0, 2002

⁸⁶⁾ Federal Register, 47(56), p.12443,1982

⁸⁷⁾ 10% BPO ローション (BPO として 240mg/kg) を 43 日間投与時及び BPO 軟膏 (83mg/kg) を 3 カ月間 (5 日/週) 投与時。

⁸⁸⁾ 牛乳、乳製品、果物、芋、穀物等の天然食品に安息香酸が含まれ、日本人における安息香酸ナトリウムの平均 1 日摂取量は 0.02～0.2mg/kg と推定されている (WHO, Concise International Chemical Assessment Document 26, 2000)。

1) CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルのラット反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2 : 93G-2325.1)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル 0 (基剤)、80、400 及び 2,000mg/kg (CLDM/BPO として 0.8/4、4/20 及び 20/100mg/kg) を 1 日 1 回 28 日間、6 時間閉塞塗布された。全身毒性は認められず、80mg/kg 以上の群で投与部位における皮膚の紅斑が認められた。無毒性量は全身への影響について 2,000mg/kg/日、局所について 80mg/kg/日未満と判断された。なお、全身への影響に対する無毒性量のヒト等価用量は、CLDM 及び BPO でそれぞれ 3.2 及び 16.2mg/kg に相当し⁸⁹⁾、推定臨床用量⁹⁰⁾ のそれぞれ約 6 倍及び 10 倍であった。

2) CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルのミニブタ反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2 : 0470PS.50.001)

ミニブタ (各群雌雄各 3 例) に CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル 0 (基剤)、50 及び 500mg/kg (CLDM/BPO として 0.5/2.5 及び 5/25mg/kg) を 1 日 1 回 90 日間、6 時間開放塗布された。全身及び局所への影響は認められず、無毒性量は 500mg/kg/日と判断された。なお、全身への影響に対する無毒性量のヒト等価用量は、CLDM 及び BPO でそれぞれ 4.7 及び 23.6mg/kg に相当し⁹¹⁾、推定臨床用量⁹⁰⁾ のそれぞれ約 9 及び 14 倍、局所への影響に対する無毒性量は CLDM 及び BPO でそれぞれ 0.4 及び 2mg/cm² に相当し⁹²⁾、推定臨床用量⁹³⁾ のそれぞれ約 6 及び 10 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1 : 参考 OECD SIDS, 2002⁸⁵⁾、参考 Dillon, 1998⁹⁴⁾、参考 Yavuz, 2010⁹⁵⁾、参考 Saladion, 1985⁹⁶⁾、4.2.3.3.2 : 参考 OECD SIDS, 2002⁸⁵⁾)

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

BPO について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では陰性と判断されている。一方、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では染色体異常の増加 (25µg/mL 以上、48 時間処理)、ヒト気管支上皮細胞を用いた DNA 損傷試験では DNA 切断 (24.2µg/mL、1 時間処理) が認められ、BPO による酸化的 DNA 損傷が原因と考えられている。これらの陽性結果について、BPO のマウス及びラット 2 年間経皮投与ががん原性試験で腫瘍性病変は認められなかったことから (「(4) がん原性試験」の項参照)、生物学的意義のない変化であると申請者は説明している。

(4) がん原性試験

参考資料として提出された BPO を用いたマウス及びラット 2 年間経皮投与ががん原性試験において腫瘍性病変は認められていない。一方、Tg.AC マウス⁹⁷⁾ の経皮投与短期発がん性試験では扁平上皮乳頭

⁸⁹⁾ CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル 2000mg/kg のヒト等価用量は、CLDM 及び BPO でそれぞれ 3.2mg/kg (20mg/kg × (6mg/m²/37mg/m²)) 及び 16.2mg/kg (100mg/kg × (6mg/m²/37mg/m²)) と算出された。

⁹⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験 (STF115288 試験) 成績より、本剤 1 日 1 回塗布時の推定 1 日最大塗布量 2.77g、体重を 50kg と想定し、CLDM/BPO として 0.55/1.66mg/kg と算出された。

⁹¹⁾ CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル 500mg/kg のヒト等価用量は、CLDM 及び BPO でそれぞれ 4.7mg/kg (5mg/kg × (35mg/m²/37mg/m²)) 及び 23.6mg/kg (25mg/kg × (35mg/m²/37mg/m²)) と算出された。

⁹²⁾ ミニブタの体重 20kg 及び投与範囲 250cm² が考慮され、CLDM/BPO として 0.4/2mg/cm² と算出された。

⁹³⁾ 国内第Ⅲ相試験 (STF115288 試験) 成績より、本剤 1 日 1 回塗布時の推定 1 日最大塗布量を 2.77g、また、顔面積を約 400cm² と想定し、CLDM/BPO として 0.07/0.21mg/cm² と算出された。

⁹⁴⁾ Dillon D et al, *Mutagenesis*, 13(1): 19-26, 1998

⁹⁵⁾ Yavuz A et al, *Turk J Biol*, 34: 15-24, 2010

⁹⁶⁾ Saladino AJ et al, *Cancer Res*, 45: 2522-2526, 1985

⁹⁷⁾ 活性化 v-Ha-ras 遺伝子導入 FVB/N 系マウス

腫の発生が認められたことから、BPO は皮膚腫瘍に対するプロモーター活性を有すると考えられている。また、CLDM 1%／BPO 5%配合ゲルを用いたマウス 2 年間経皮投与がん原性試験が実施された。腫瘍性病変は認められず、CLDM 1%／BPO 5%配合ゲルの無発がん量 8,000mg/kg/日（CLDM/BPO として 80/400mg/kg/日）の単位面積当たりの投与量は、CLDM 及び BPO でそれぞれ 0.4 及び 2mg/cm² に相当し⁹⁸⁾、推定臨床用量⁹³⁾ のそれぞれ約 6 及び 10 倍であった。

1) BPO に関する試験 (4.2.3.4.1、4.2.3.4.2)

① マウス 2 年間経皮投与がん原性試験 (参考 CHPA, 2001⁹⁹⁾)

B6C3F1 マウス（各群雌雄各 50 例）に、BPO ゲル 0（基剤）、1、5 及び 25mg¹⁰⁰⁾ を 1 日 1 回 2 年間経皮投与された¹⁰¹⁾。全身毒性及び腫瘍性病変は認められなかったが、非腫瘍性病変として投与部位に表皮肥厚、角化亢進、皮脂腺過形成及び表皮下の炎症が認められた。

② ラット 2 年間経皮投与がん原性試験 (参考 CHPA, 2002¹⁰²⁾)

F344 ラット（雌雄各 50 例）に、BPO ゲル 0（基剤）、5、15 及び 45mg を 1 日 1 回 2 年間経皮投与された¹⁰³⁾。全身毒性及び腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として投与部位に軽度～中等度の表皮肥厚、角化亢進、皮脂腺過形成及び表皮下の慢性炎症が認められた。

③ トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験 (参考 Spalding, 1993¹⁰⁴⁾)

ヘテロ型 Tg.AC マウス及び野生型 FVB/N マウス（雄各群 5 例）に BPO 0（アセトン）、1、5 及び 10mg を週 2 回 20 週間経皮投与された。5mg 以上の群では投与 8 週以降に皮膚乳頭腫の発生が認められた。また、ホモ型 Tg.AC マウス（各群雌雄各 3 例）に BPO 0（アセトン）、5 及び 10mg を週 2 回 20 週間経皮投与された。5 及び 10mg 群では投与 6 又は 7 週以降に皮膚乳頭腫の発生が認められた。なお、雄と比較して雌では皮膚乳頭腫の発生頻度が高かった。以上より、BPO はプロモーター活性を有すると判断された。

2) CLDM 1%／BPO 5%配合ゲルに関する試験 (4.2.3.4.1)

① マウス 13 週間反復経皮投与毒性試験 (0470MS.50.001)

マウス 2 年間経皮投与がん原性試験の用量設定を目的として、CD-1 マウス（各群雌雄各 10 例）に CLDM 1%／BPO 5%配合ゲル 0（基剤）、400、1,200、4,000 及び 8,000mg/kg¹⁰⁵⁾（CLDM/BPO として 4/20、12/60、40/200 及び 80/400mg/kg）を 1 日 1 回 13 週間経皮投与された¹⁰⁶⁾。全身毒性は認められず、400mg/kg 以上の群では投与部位における皮膚の上皮過形成、角化症及び皮下の炎症の発

⁹⁸⁾ マウスの体重 30g 及び投与範囲 6cm² が考慮され、CLDM/BPO として 0.4/2mg/cm² と算出された。

⁹⁹⁾ CHPA, 2001, Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in mice

¹⁰⁰⁾ BPO の 25mg/日群では、投与部位の潰瘍が認められたため投与開始 57 週目より投与を一時中止され、投与開始 59 週目より 15mg/日に減量されたが、投与部位の潰瘍が継続して認められたため、投与開始 85 週目より投与を一時中止された後、投与開始 87～92 週目に 15mg/日を投与され、試験開始 93 週目より試験終了時まで休薬された。

¹⁰¹⁾ 剃毛した背部の約 6cm² の面積に開放塗布された。なお、対照群として無処置群も設定された。

¹⁰²⁾ CHPA, 2002, Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in rats

¹⁰³⁾ 剃毛した背部の約 17.5cm² の面積に開放塗布された。なお、対照群として無処置群も設定された。

¹⁰⁴⁾ Spalding JW et al, *Carcinogenesis*, 14:1335-1341, 1993

¹⁰⁵⁾ CLDM 1%／BPO 5%配合ゲル 10、30、100 及び 200μL について、マウスの体重を 25g、比重を 1 として算出した用量。

¹⁰⁶⁾ 対照群として、無処置群も設定された。

現頻度増加又は程度の増大が認められた。

② マウス 2 年間経皮投与がん原性試験 (0475MS.50.001)

CD-1 マウス (各群雌雄各 50 例) に CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 0 (水)、0 (基剤)、1,200、4,000 及び 8,000mg/kg (CLDM/BPO として 12/60、40/200 及び 80/400mg/kg) を 1 日 1 回 2 年間経皮投与された¹⁰⁷⁾。8,000mg/kg 群では生存率が低い傾向が認められたが、腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、1,200mg/kg 以上の群では投与部位における皮膚の表皮過形成、角化亢進、線維化、肥満細胞浸潤、皮脂腺過形成及び潰瘍の発現頻度増加又は程度の増大が認められた。また、投与部位と比較して発現頻度は低いものの、同様の所見が非投与部位の皮膚に認められた。当該所見について、毛繕い行動等により被験物質が隣接する非投与部位に移動した可能性があるとして申請者は説明している。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1)

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

BPO の雌雄受胎能、出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験において、1,000mg/kg 群で雌雄生殖器への影響、出生児の小型化及び体重の低値が認められている。本剤の臨床投与経路は経皮投与であり、BPO は皮膚組織中で安息香酸に代謝されることから (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 代謝、BPO」の項参照)、BPO が全身暴露される可能性は低く、代謝物である安息香酸は生殖発生毒性及び催奇形性を有さないと考えられている¹⁰⁸⁾ ことを踏まえると、BPO の経口投与時に認められた生殖発生毒性が本剤の臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

BPO の生殖発生毒性試験 (参考 Song, 2003¹⁰⁹⁾)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に、BPO 0 (コーン油)、250、500 及び 1,000mg/kg を 1 日 1 回、交配前 14 日間及び交配期間 14 日間、雌ではさらに妊娠中 21 日間及び分娩後 3 日間に経口投与された。雌雄親動物について死亡、一般状態及び体重への影響は認められなかった。1,000mg/kg 群では精巣及び精巣上体重量の低値、退行性変化¹¹⁰⁾、子宮における内膜過形成及び空胞化が認められた。出生児について、1,000mg/kg 群では小型化及び生後 3 日における体重の低値が認められた。以上より、雌雄親動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に対する無毒性量は 500mg/kg/日と判断された。

¹⁰⁷⁾ 剃毛した背部の約 6cm² の面積に開放塗布され、投与部位は 5～7 日おきに温湯で洗浄された。

¹⁰⁸⁾ 谷村 顕雄, 食品添加物公定書解説書, 8ed, 2007

¹⁰⁹⁾ Song S et al, *J Toxicol Pub Health*, 19(2): 123-131, 2003

¹¹⁰⁾ 精巣における精子細胞変性、アポトーシス、細胞腫脹、多核巨細胞及び精巣上体における精子数減少が認められた。なお、当該所見はビタミン E が精子細胞の維持及び生存、並びに精巣上体の主細胞の構造的分化に対して重要な役割を担うと考えられていることから (Mason KE, *Am J Anat*, 52: 153-239, 1993, Bensoussan K et al, *J Androl*, 19: 266-288, 1998)、飼料分析が行われておらず結論付けることはできないが、BPO による摂餌中のビタミン E 量の低下が起因した可能性があるとして申請者は説明している。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6 : 1549-002、参考 Federal Register, 1982 ¹¹¹⁾、参考 Lorenzetti, 1977 ¹¹²⁾、参考 Haustein, 1985 ¹¹³⁾)

本剤について眼刺激性試験が実施され、ごく軽度の刺激性を有すると判断された。BPO について、ウサギの眼刺激性、皮膚一次刺激性及び累積刺激性試験成績に関する公表文献等が参考資料 ^{86, 112, 113)} として提出されており、眼及び皮膚刺激性を有すると考えられている。

CLDM 1%/BPO 3%配合ゲルのウサギ眼刺激性試験 (1549-002)

NZW ウサギ (雄各群 3 例) に本剤及びゲル基剤 0.1mL を点眼時¹¹⁴⁾ の、点眼 1、24、48 及び 72 時間後における眼刺激性が Draize 法により評価された。洗浄の有無にかかわらず、本剤及びゲル基剤の単回点眼により結膜の軽度発赤が認められたが、点眼 48 時間後には回復が認められた。なお、本剤及びゲル基剤の刺激性は同程度であった。以上より、本剤はごく軽度の眼刺激性を有すると判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 皮膚感作性試験 (4.2.3.7.2 : 参考 Haustein, 1985 ¹¹³⁾、参考 Kimber, 1998 ¹¹⁵⁾)

本剤の皮膚感作性試験は実施されていない。

BPO のモルモット及びマウスの皮膚感作性試験成績に関する公表文献 ^{113, 115)} が参考資料として提出されており、本剤は皮膚感作性を有する可能性があるとして申請者は説明している。

BPO のマウス皮膚感作性試験 (参考 Kimber, 1998 ¹¹⁵⁾)

CBA/Ca 又は CBA/JHsd マウス (雌各群 5 例) の両耳介に BPO 0 (アセトン)、0.5、1、2.5、5 及び 10%溶液 25μL を 3 日間塗布された。初回塗布 5 日後に [³H] methylthymidine 又は [¹²⁵I] isododecyurine を含むリン酸緩衝生理食塩液を尾静脈内投与され、耳介リンパ節に取り込まれた放射活性が測定された。0.5%以上の群で対照群の 3 倍以上の放射活性が認められたことから、BPO は皮膚感作性物質であると判断された。

2) 光がん原性試験 (4.2.3.7.7 : 5619-003、参考 Lerche, 2010 ¹¹⁶⁾)

10% BPO ゲルを用いたヘアレスマウスの光がん原性試験により、BPO は光がん原性を有しないと判断された。CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルを用いたヘアレスマウスの光がん原性試験が実施され、光がん原性を有すると判断された。

① BPO の光がん原性試験 (参考 Lerche, 2010 ¹¹⁶⁾)

C3.Cg/TifBomTac 免疫応答性ヘアレスマウス (雌各群 25 例) に BPO 0 (未処置) 又は 10%ゲル 25μL を 1 日 1 回 1 年間 (5 回/週) 開放塗布され、人口太陽光 (10.7% UVR/B、0、2、3 又は 4 SED¹¹⁷⁾) が照射された。BPO 群の UVR 照射群では対照群の UVR 照射群及び BPO 群の UVR 非照射群と比較して生存率は低かった。対照群に比べて、BPO 群において腫瘍発生までの時間の短縮はいずれの

¹¹¹⁾ Federal Register, 47(56), p.12444, 1982

¹¹²⁾ Lorenzetti OJ et al, *J Soc Cosmet Chem*, 28:533-549, 1977

¹¹³⁾ Haustein UF et al, *Contact Dermatitis*, 13: 252-257, 1985

¹¹⁴⁾ 投与約 1 分後に両眼を 1 分間洗浄する群、洗浄しない群の 2 群が設定された。

¹¹⁵⁾ Kimber I et al, *J Toxicol Environ Health A*, 53: 563-579, 1998

¹¹⁶⁾ Lerche CM et al, *Exp Dermatol*, 19(4): 381-386, 2010

¹¹⁷⁾ 標準紅斑照射量。

UVR 照射群でも認められず、10% BPO ゲルは光がん原性を有しないと判断された。

② CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルの光がん原性試験 (5619-003)

SKH1-hrBR ヘアレスマウス（各群雌雄各 36 例）に、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル 0（未処置）、0（基剤）、25 及び 50 μ L（CLDM/BPO として 10/50 及び 20/100mg/kg）を 1 日 1 回 40 週間（5 日/週）経皮投与され、UVR（300 又は 600J/m²）を照射された¹¹⁸⁾。配合ゲルのいずれの群でも投与部位の紅斑、浮腫及び剥離の発現頻度の増加が認められた。600J/m²-UVR 照射群において、基剤群では未処置群と比較して腫瘍発生までの時間の短縮、腫瘍数¹¹⁹⁾の増加、配合ゲル群では基剤群と比較して腫瘍発生までの時間の短縮、TPF¹²⁰⁾の高値及び腫瘍数¹²¹⁾の増加が認められ、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルは光がん原性を有すると判断された。

3) 不純物の毒性試験

不純物に関する毒性試験は実施されていないが、ICH Q3B ガイドラインで安全性の確認が必要な閾値を超えて規格値が設定されている 5 種類の不純物¹²²⁾について安全性評価が行われ、毒性学的懸念は低いと判断された。

<審査の概略>

(1) BPO 及び本剤のがん原性について

申請者は、BPO の遺伝毒性試験の一部（ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びヒト気管支上皮細胞を用いた DNA 損傷試験）で陽性結果が得られていることについて、BPO のラット及びマウス 2 年間経皮投与がん原性試験で腫瘍性病変が認められなかったことを踏まえると、生物学的意義は低く、BPO に関するがん原性の懸念は低いと説明している。

機構は、BPO に関するがん原性の懸念は低いとの説明は受け入れ可能と考える一方で、BPO は皮膚腫瘍に対するプロモーター作用を有すると判断されていることから、本剤を含む CLDM/BPO 外用剤におけるがん原性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BPO のプロモーター活性が示唆されているが、CLDM が遺伝毒性を有しておらず¹²³⁾、イニシエーターとして作用する可能性が低いこと、BPO のマウス及びラットの経皮投与によるがん原性試験成績より、BPO がイニシエーターとして作用する可能性は低いこと、並びにプロモーター活性はイニシエーターと併用した場合に認められる作用であることを踏まえると、BPO と CLDM を併用した場合に BPO のプロモーター作用が懸念となる可能性は低いと考える。なお、他の CLDM 1%/BPO 5%製剤では、ラット 2 年間経皮投与がん原性試験において、2,000mg/kg 群の雄で角化棘細胞腫の増加が認められて

¹¹⁸⁾ 週 3 日（月、水及び金曜日）は投与後に、週 2 日（火及び木曜日）は投与前に約 1 時間 UVR を照射された。

¹¹⁹⁾ 投与 50 週における生存例 1 例あたりの 1mm 以上の腫瘍数。

¹²⁰⁾ 週あたりの UVR 照射量と 1mm 以上の腫瘍が発生した投与週の中央値より、生物学的反応を示す Estimated Tumor Potency Factor が算出された。

¹²¹⁾ 投与 48 週における生存例 1 例あたりの 1mm 以上の腫瘍数。

¹²²⁾ クリンダマイシンに関する不純物として GSK-01*（ $\leq$ 0.1%）、GSK-02*（ $\leq$ 0.1%）、GSK-03*（ $\leq$ 0.1%）、GSK-04*（ $\leq$ 0.1%）、BPO に関する不純物として GSK-05*（ $\leq$ 0.1%）。

¹²³⁾ ダラシン T ゲル 1% 医薬品インタビューフォーム、第 1 版、2012 年 12 月作成

*新薬承認情報提供時に置き換え

いるが、同用量を投与した雌では腫瘍発現頻度の増加は認められていない¹²⁴⁾。また、ラットに比べて皮膚の感受性が高いと考えられるマウスに対し、本剤と同様の基剤を用いた CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルを 2 年間経皮投与したがん原性試験 (0475MS.50.001) 及び他の CLDM 1%/BPO 5%製剤によるがん原性試験で腫瘍性病変は認められていないことから¹²⁵⁾、本剤の臨床使用時にがん原性が懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、本剤の臨床使用時にがん原性が懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

(2) 本剤の光がん原性について

機構は、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルの光がん原性試験において、配合ゲル塗布群で基剤群と比較して光がん原性（皮膚における腫瘍発生までの時間の短縮等）が認められたことについて、光がん原性の発現機序及びヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現時点では、光がん原性試験及び光がん原性試験で使用可能なげっ歯類のモデル（無毛動物）は、ヒトへの外挿性が乏しく有用でないと考えられている^{126), 127)}。また、当該試験に用いた Crl:SKH1-hrBR ヘアレスマウスは、現時点でも動物モデルとして確立されておらず、得られた結果に対するヒトへの外挿性は不明と考えられている¹²⁸⁾。本試験では、皮膚反応（紅斑、浮腫及び剥離）の強さと皮膚腫瘍の誘発性に関連があることから、皮膚反応が光がん原性の増強に寄与している可能性はあると考えるが、上記のとおり現時点の科学的水準に基づく見解を踏まえると、光がん原性の発現機序を明らかにすることは困難と考える。なお、光遺伝毒性についてはガイドライン¹²⁶⁾ で実施が推奨されていないこと、及び実施した場合に結果の解釈及びヒトへの外挿性の評価が困難であることから、当該試験で認められた光がん原性に対して光遺伝毒性が関与している可能性は検討していない。

海外における製造販売後の報告（20██年██月時点）では CLDM 1%/BPO 5%製剤が上市された 1999 年以来、推定 3,000 万人以上の患者で使用されているが、光線過敏症反応の報告は少なく（3 例）、光毒性に関する懸念が低いことも踏まえると、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルの光がん原性試験成績に関するヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と判断するものの、当該試験成績については医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

¹²⁴⁾ BenzaClin Topical Gel 米国添付文書, 2009

¹²⁵⁾ AKANYA Gel 米国添付文書, 2008

¹²⁶⁾ 「医薬品の光安全性評価ガイドライン」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号）

¹²⁷⁾ 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）

¹²⁸⁾ CPMP/SWP/398/01, Note for guidance on photosafety testing, EMEA, 2002

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003353.pdf) <2014 年 10 月>

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、尋常性ざ瘡患者を対象にデュアック配合ゲル（以下、「本剤」）、クリンダマイシンリン酸エステル（以下、「CLDM」）1%/過酸化ベンゾイル（以下、「BPO」）5%配合ゲル〔メチルパラベン（以下、「MP」¹²⁹⁾ 含有〕又は CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル（MP 非含有）を反復塗布した際の海外バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）試験 1 試験の成績が提出された。

ヒト血漿中及び尿中の安息香酸、馬尿酸、CLDM 並びにクリンダマイシンスルホキシド（以下、「CLDMSO」）濃度の測定には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法が用いられた¹³⁰⁾。なお、本項では、CLDM の塗布量及び濃度は全てクリンダマイシンとしての量で示している。また、CLDM 1%/BPO 3%配合ゲルに含まれる CLDM には水和物又は無水物が使用されているが、本項ではいずれも本剤として記載する。

海外 BA 試験（参考 5.3.1.1：W0261-101 試験<2010 年 5 月～2010 年 6 月>）

中等度から重度の尋常性ざ瘡患者（薬物動態評価例数：72 例）を対象に、本剤、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル（MP 含有）又は CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル（MP 非含有）のそれぞれ約 4g を顔面、上胸部、上背部及び肩に 1 日 1 回 5 日間反復塗布した際の CLDM の薬物動態が検討された。血漿中 CLDM の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、申請者は、CLDM の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC」）に対する BPO の影響は認められなかったと説明している。

表 11 本剤、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル（MP 含有）又は CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル（MP 非含有）を 1 日 1 回 5 日間反復塗布した際の血漿中 CLDM の薬物動態パラメータ

	例数	薬物動態パラメータ [95%信頼区間]			本剤に対する薬物動態パラメータの比 (%) [90%信頼区間]		
		C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	AUC _{0-tau} (ng·hr/mL)	C_{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-tau}
本剤	24	0.96 [0.68, 1.35]	12.82 [8.92, 18.46]	12.94 [9.07, 18.46]	—	—	—
CLDM 1%/BPO 5% 配合ゲル（MP 含有）	24	1.09 [0.79, 1.53]	15.62 [10.91, 22.37]	16.31 ^{a)} [10.91, 24.37]	87.80 [60.9, 126.6]	82.09 [56.0, 120.3]	79.35 [53.9, 116.9]
CLDM 1%/BPO 5% 配合ゲル（MP 非含有）	24	0.81 [0.61, 1.07]	11.40 [8.63, 15.07]	11.43 ^{b)} [8.87, 14.72]	119.12 [82.6, 171.7]	112.45 [76.7, 164.9]	113.25 [77.3, 166.0]

最小二乗幾何平均

a) 20 例、b) 21 例

<審査の概略>

機構は、提出された生物薬剤学試験成績について、特段の問題はないと判断した。

¹²⁹⁾ 当初海外で承認された CLDM 1%/BPO 5%製剤に防腐剤として含有されていた MP は、アレルギー性接触皮膚炎に関連するため、MP 非含有製剤が開発された（詳細は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (7) 用法・用量について」の項参照）。

¹³⁰⁾ 定量下限は以下のとおり。

STF115959 試験：血漿中安息香酸 100ng/mL、血漿中馬尿酸 50ng/mL、尿中安息香酸 0.1μg/mL、尿中馬尿酸 5μg/mL

W0261-101 試験：血漿中 CLDM 50pg/mL、血漿中 CLDMSO 50pg/mL

S194-GB-01 試験：血漿中 CLDM 47pg/mL、血漿中 CLDMSO 46pg/mL、尿中 CLDM 47pg/mL、尿中 CLDMSO 46pg/mL

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、尋常性ざ瘡患者を対象とした本剤の国内第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、尋常性ざ瘡患者を対象に本剤、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル又は 1% CLDM ローションの薬物動態を評価した海外試験 2 試験（1 試験は生物薬剤学試験として提出）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示し、CLDM の塗布量及び濃度は全てクリンダマイシンとしての量で示している。また、CLDM 1%/BPO 3%配合ゲルに含まれる CLDM は水和物又は無水物が使用されているが、本項ではいずれも本剤として記載する。

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2 : STF115959 試験<2012 年 2 月～2012 年 6 月>)

尋常性ざ瘡患者（薬物動態評価例数：12 例）を対象に、本剤約 0.7g/回を顔全体（額部、鼻部、頬部及び顎部）に 1 日 2 回 7 日間反復塗布¹³¹⁾ した際の、血漿中及び尿中における安息香酸と馬尿酸¹³²⁾ の薬物動態が検討された¹³³⁾。結果は、表 12 及び表 13 のとおりであった。血漿中の安息香酸濃度は 2/12 例で定量可能であり、うち 1 例では Day 1 の塗布 1.5 時間後のみで定量可能であったが、他の測定時点では定量下限（100ng/mL）未満、もう 1 例では、Day 1 及び反復塗布後（Day 8）の全測定時点で定量可能であった。血漿中の馬尿酸濃度は Day 1 では 8/12 例、Day 8 では 9/12 例で定量可能であった。尿中安息香酸濃度は 3/12 例で定量可能であり、尿中馬尿酸濃度は全例で定量可能であった。

申請者は、血漿中安息香酸濃度について、大部分の被験者で塗布前及び 7 日間反復塗布後に定量できなかったことから、反復塗布による血漿中安息香酸に及ぼす影響は評価できなかったと説明している。また、血漿中馬尿酸濃度の塗布前及び反復塗布後の算術平均の差〔90%信頼区間〕は、C_{max} で 18.3 [−53.7, 90.3] ng/mL、塗布後 0 時間から定量可能最終時点までの AUC（以下、「AUC_{0-last}」）で 80.0 [−419.1, 579.1] ng·hr/mL と平均値の差が認められたものの、90%信頼区間幅は広く、分布は同様であったことから、反復塗布による影響はないと説明している。

表 12 本剤を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した際の血漿中安息香酸及び馬尿酸の薬物動態パラメータ

	測定時点	安息香酸		馬尿酸	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
C _{max} (ng/mL)	Day 1	12	104.8 ± 329.2	12	94.6 ± 93.9
	Day 8	12	92.0 ± 318.8	12	112.9 ± 110.8
t _{max} (hr)	Day 1	2	1.6, 4.1 ^{a)}	8	0.3 [0, 12.0] ^{b)}
	Day 8	1	6.0 ^{a)}	9	0.5 [0, 12.0] ^{b)}
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	Day 1	12	1000.7 ± 3457.8	12	669.8 ± 715.0
	Day 8	12	967.9 ± 3353.1	12	749.8 ± 708.8
AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	Day 1	2	56.3, 11960.5 ^{a)}	6	1208.5 ± 593.3
	Day 8	1	11615.3 ^{a)}	9	1049.4 ± 648.3

AUC₀₋₁₂：塗布後 0 時間から 12 時間までの AUC

a) 各値、b) 中央値〔範囲〕

¹³¹⁾ Day 1 は夜に 1 回、Day 2～7 は朝及び夜に、Day 8 は朝に 1 回、それぞれ塗布された。

¹³²⁾ BPO については、予め血漿への添加試験によって、BPO が安息香酸に分解されるために血漿中 BPO 濃度が測定できないことが確認されている。

¹³³⁾ 本試験における薬物動態パラメータは WinNonlin (Ver.4.1) にて算出された。本解析ソフトでは、AUC_{0-last} については全ての測定時点における濃度が 0 の場合や最終消失相の傾きが負の場合でも算出可能である。AUC₀₋₁₂ については全ての測定時点における濃度が 0 の場合には算出できず、最終消失相の傾きが負かつ最終測定時点が 12 時間未満の場合も AUC₀₋₁₂ は算出されない。C_{max} については、本剤塗布後に血漿中濃度が検出されなかった被験者については定量下限未満の値 (0) として算出された。

表 13 本剤を 1 日 2 回 7 日間反復塗布した際の尿中安息香酸及び馬尿酸の薬物動態パラメータ

	測定時点	安息香酸		馬尿酸	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
Ae ₀₋₁₂ (mg)	Day 1	12	0.004 ± 0.014	12	31.96 ± 21.31
	Day 8	12	0.003 ± 0.009	12	36.70 ± 19.46
fe ₀₋₁₂ (%)	Day 1	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	Day 8	12	0.011 ± 0.026	12	114.59 ± 65.12
fe* ₀₋₁₂ (%)	Day 1	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	Day 8	12	- 0.006 ± 0.066	12	7.1 ± 53.11
CL _r (mL/hr)	Day 1	2	0.0 ^{b)}	8	58646.5 ± 38252.1
	Day 8	1	2.5 ^{b)}	9	51640.0 ± 20937.0

Ae₀₋₁₂ : 塗布後 0 時間から 12 時間までの尿中排泄量、fe₀₋₁₂ : 塗布後 0 時間から 12 時間までの BPO の塗布量に対する尿中に排泄された安息香酸又は馬尿酸の割合、fe*₀₋₁₂ : 塗布後 0 時間から 12 時間までの BPO の塗布量に対する尿中に排泄された安息香酸又は馬尿酸の割合 (Day 8 の排泄量-Day 1 の排泄量)、CL_r : 腎クリアランス

a) fe₀₋₁₂ 及び fe*₀₋₁₂ は反復塗布後 (Day 8) のみ算出、b) 各値

(2) 海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.2 : S194-GB-01 試験<1999 年 10 月~2000 年 4 月>)

中等度から重度の尋常性ざ瘡患者 [薬物動態評価例数 : 24 例 (各群 12 例)] を対象に、CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 1g 又は 1% CLDM ローション 0.5g を単回塗布した際の血漿中 CLDM の薬物動態が検討された。血漿中 CLDM の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル又は 1% CLDM ローションを単回塗布した際の血漿中 CLDM の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	AUC ₁₂₋₂₄ (ng·hr/mL)
CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 1g	12	0.95 ± 0.60	6.3 ± 2.4	6.07 ± 3.44	2.22 ± 1.05
1% CLDM ローション 0.5g	12	0.37 ± 0.26	7.0 ± 2.2	2.67 ± 1.89	1.93 ± 1.64

平均値 ± 標準偏差

AUC₁₂₋₂₄ : 塗布後 12 時間から 24 時間までの AUC

また、中等度から重度の尋常性ざ瘡患者 [薬物動態評価例数 : 77 例 (CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル群 : 39 例、1% CLDM ローション群 : 38 例)] を対象に、CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 1g 又は 1% CLDM ローション 0.5g を 1 日 1~2 回¹³⁴⁾ 28 日間反復塗布した際の血漿中 CLDM 及び CLDMSO 濃度は表 15 のとおりであり、尿中 CLDM 及び CLDMSO 濃度は表 16 のとおりであった。

表 15 CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル又は 1% CLDM ローションを反復塗布した際の血漿中 CLDM 及び CLDMSO 濃度

	CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 1g 1 日 1 回				1% CLDM ローション 0.5g 1 日 2 回			
	CLDM		CLDMSO		CLDM		CLDMSO	
	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)
Visit 3~6 ^{a)} (塗布後 7~28 日目)	39	0.44 ± 0.57	39	0.093 ± 0.093	37	0.39 ± 0.40	37	0.077 ± 0.088
Visit 7 (最終塗布後 96 時間)	35	0.068 ± 0.223	36	0.013 ± 0.037	30	0.073 ± 0.227	30	0.045 ± 0.051

平均値 ± 標準偏差

a) 被験者ごとに得られた Visit3~6 における全ての薬物動態パラメータを用いて、各被験者の平均値を算出し、得られた各被験者の値を用いて、平均値が算出された。

表 16 CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル又は 1% CLDM ローションを反復塗布した際の尿中 CLDM 及び CLDMSO 濃度

	CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル 1g 1 日 1 回				1% CLDM ローション 0.5g 1 日 2 回			
	CLDM		CLDMSO		CLDM		CLDMSO	
	例数	尿中濃度 (ng/mL)	例数	尿中濃度 (ng/mL)	例数	尿中濃度 (ng/mL)	例数	尿中濃度 (ng/mL)
単回塗布後 0~12 時間	11	4.09 ± 3.49	11	0.54 ± 0.41	11	1.62 ± 1.01	11	0.17 ± 0.13
単回塗布後 12~24 時間	12	2.29 ± 1.36	12	0.60 ± 0.28	12	1.71 ± 1.42	12	0.23 ± 0.20
反復最終塗布後 24 時間	28	5.82 ± 10.36	28	5.38 ± 9.08	23	7.83 ± 11.98	23	4.11 ± 3.69

平均値 ± 標準偏差

¹³⁴⁾ CLDM 1% / BPO 5% 配合ゲル : 1 日 1 回塗布、1% CLDM ローション : 1 日 2 回塗布

<審査の概略>

薬物相互作用について

機構は、医療現場において本剤と併用が想定される他の内服剤及び外用剤について、BPO と薬物相互作用が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の尋常性痤瘡治療ガイドライン¹³⁵⁾を踏まえると、本剤と併用が想定される薬剤として、内服抗菌剤¹³⁶⁾及び外用剤であるアダパレンが考えられる。

BPO の皮膚での代謝物である安息香酸から血漿での馬尿酸への代謝はグリシン抱合により行われるが、本剤と併用が想定される内服抗菌剤がグリシン抱合を阻害する旨の報告は認められず、腎排泄型の薬剤¹³⁷⁾は、いずれも尿細管分泌抑制作用は確認されていない¹³⁸⁾。そのほか、これらの内服抗菌剤が BPO の分解及び排泄に影響を及ぼす旨の報告はないことから、併用が想定される内服抗菌剤が BPO の安息香酸及び馬尿酸への分解に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

in vitro において、安息香酸は有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、馬尿酸は OAT1 及び OAT3 を阻害することが示されているが、阻害定数（以下、「 K_i 」）はそれぞれ 30.9、3.37 及び 5.52 $\mu\text{g/mL}$ であり、さらに、馬尿酸は CYP3A4、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1、多剤耐性関連タンパク質（以下、「MRP」）4 及び乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）を阻害するものの、50%阻害濃度（以下、「 IC_{50} 」）はそれぞれ 129~241.9、1202、177.4 及び 657.6 $\mu\text{g/mL}$ であった（「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態学的薬物相互作用」の項参照）。国内第 I 相試験（STF115959 試験）における血漿中安息香酸及び馬尿酸濃度¹³⁹⁾はこれらの K_i 及び IC_{50} と比較して低値であったことから、臨床使用において本剤中の BPO 由来の安息香酸及び馬尿酸がこれらのトランスポーター又は CYP3A4 を阻害する可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、本剤との併用が想定される内服剤と BPO との間に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

本剤と併用が想定される外用剤であるアダパレンについて、日本人ざ瘡患者を対象としたアダパレンの臨床試験において血漿中にアダパレンは検出されていないこと¹⁴⁰⁾、アダパレンによる薬物代謝酵素の阻害及び特異的な酵素誘導は認められないこと¹⁴¹⁾、並びにアダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルを塗布した際のアダパレンの薬物動態に対する BPO の影響は認められていないこと¹⁴²⁾から、本剤中の BPO とアダパレンに全身的な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。また、アダパレンと BPO

¹³⁵⁾ 林 伸和 他, *日皮会誌*, 118: 1893-1923, 2008

¹³⁶⁾ ミノサイクリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン、ファロペネム、セフロキシム アキセチル等

¹³⁷⁾ ドキシサイクリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン、ファロペネム及びセフロキシム アキセチル

¹³⁸⁾ ビブラマイシン錠 50mg/100mg 添付文書, 2009、ミノマイシンカプセル 50mg/100mg 添付文書, 2013、ルリッド錠 150 添付文書, 2013、アクロマイシン V カプセル添付文書, 2013、エリスロシン錠 100mg/200mg 添付文書, 2013、オゼックス錠 75/150 添付文書, 2010、オラセフ錠 250mg 添付文書, 2009、ロメバクトカプセル 100mg 添付文書, 2012、ファロム錠 150mg/200mg 添付文書, 2013、シプロキサシン錠 100mg/200mg インタビューフォーム, 2012、クラビット錠 250mg/500mg 添付文書, 2013、クラリシッド錠 200mg 添付文書, 2013

¹³⁹⁾ 血漿中安息香酸濃度は 2/12 例で定量可能であり、最大 1.10 $\mu\text{g/mL}$ であった。その他の患者では定量下限（100ng/mL）未満であった。また、血漿中馬尿酸濃度は最大 0.343 $\mu\text{g/mL}$ であった。（「＜提出された資料の概略＞（1）日本人尋常性ざ瘡患者を対象とした第 I 相試験」の項参照）

¹⁴⁰⁾ ディフェリンゲル 0.1% 添付文書, 2013

¹⁴¹⁾ ディフェリンゲル 0.1% インタビューフォーム, 2013

¹⁴²⁾ Epiduo 英国添付文書, 2014

を混合した際の安定性を検討した結果、アダパレンの分解は確認されていないこと¹⁴³⁾、BPO の皮膚上での経皮吸収と皮膚組織中での分解に対するアダパレンの影響に関する報告はないこと、並びにアダパレン及びアダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルの海外添付文書において特段の注意喚起は行われていないことから、本剤中の BPO とアダパレンを同時塗布した際に局所的な薬物相互作用が生じる可能性も低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤との併用が想定される薬剤と BPO との薬物相互作用に関する臨床試験データは得られていないが、併用が想定される内服抗菌剤が BPO 関連物質（安息香酸及び馬尿酸）の分解及び排泄に影響を及ぼす旨の報告はないこと、並びに本剤塗布時の BPO 関連物質（安息香酸及び馬尿酸）の血漿中への移行性は低く、*in vitro* において認められたトランスポーター又は CYP 分子種の阻害作用を示す可能性は低いと考えることを踏まえると、本剤との併用が想定される内服抗菌剤と BPO との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。また、アダパレンについては、血漿中への移行性が低く、BPO とアダパレン併用時にアダパレンの薬物動態に BPO の影響が認められなかったこと、及びアダパレンと BPO の間に配合変化は認められていないことを踏まえると、BPO とアダパレンとの間に全身的及び局所的な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。ただし、BPO と他剤との併用については、薬物相互作用に関する十分なデータが得られていないことから、製造販売後には他の薬剤と併用した際の安全性の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、4 試験（国内第Ⅰ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験）の成績が提出され、参考資料として 1 試験（海外第Ⅲ相試験 1 試験）の成績が提出された。有効性及び安全性に関する臨床試験の概要は、表 17 のとおりである。なお、CLDM 1%/BPO 3%配合ゲルに含まれる CLDM は水和物又は無水物が使用されているが、本項ではいずれも本剤として記載する。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験概要

	相	試験名	対象	主な目的	例数	用法・用量
評価資料						
国内	I	STF114849	健康成人	安全性	20	本剤、3%及び 5%BPO ゲル、ゲル基剤、蒸留水の各パッチ並びに空パッチを Finn Chamber を用いて単回及び 1 日 1 回 7 日間閉塞貼付
	Ⅲ	STF115287	尋常性ざ瘡患者	有効性 安全性	204	本剤 1 日 1 回 12 週間塗布
					296	本剤 1 日 2 回 12 週間塗布
					299	1%CLDM ゲル 1 日 2 回 12 週間塗布
	Ⅲ	STF115288	尋常性ざ瘡患者	有効性 安全性	178	3%BPO ゲル 1 日 1 回 12 週間塗布
					182	ゲル基剤 1 日 1 回 12 週間塗布
海外	Ⅱ	159	尋常性ざ瘡患者	有効性 安全性	66	CLDM 1%/BPO5%配合ゲル 1 日 1 回 12 週間塗布
					63	CLDM 1%/BPO4%配合ゲル 1 日 1 回 12 週間塗布
					65	CLDM 1%/BPO 2%配合ゲル 1 日 1 回 12 週間塗布
					64	ゲル基剤 1 日 1 回 12 週間塗布

¹⁴³⁾ Martin B et al, *Bri J Dermatol*, 139: 8-11, 1998

	相	試験名	対象	主な目的	例数	用法・用量
参考資料						
海外	III	W0261-301	尋常性ざ瘡患者	有効性 安全性	327	本剤 1 日 1 回 12 週間塗布
					328	1% CLDM 1 日 1 回 12 週間塗布
					328	3% BPO ゲル 1 日 1 回 12 週間塗布
					332	ゲル基剤 1 日 1 回 12 週間塗布

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.4 : STF114849 試験<2010 年 11 月～2011 年 2 月>)

日本人健康成人〔目標例数 20 例（男女各 10 例）〕を対象に、本剤の単回及び反復貼付時の安全性を検討することを目的として、無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、3%及び 5% BPO ゲル、ゲル基剤、蒸留水を塗布した各パッチ並びに空パッチを Finn Chamber を用いて上背部（6 カ所）の左右（単純パッチテスト及び光パッチテスト用）に単回及び 1 日 1 回 7 日間反復閉塞貼付することとされた¹⁴⁴⁾。単回貼付時の貼付時間は、皮膚刺激反応を評価する単純パッチテストでは 48 時間、光毒性¹⁴⁵⁾ 及び光アレルギー反応¹⁴⁶⁾ を評価する光パッチテスト¹⁴⁷⁾ では 24 時間とされ、反復貼付時の貼付時間は、1 日 23 時間とされた。パッチ貼付部位の皮膚反応は、パッチテスト判定基準¹⁴⁸⁾ に従い、観察・判定された。

治験薬が貼付された 20 例全例が安全性解析対象集団であった。

皮膚刺激性について、本剤単回及び反復貼付後の皮膚刺激指数¹⁴⁹⁾はそれぞれ 20.0 及び 65.0 であり、「要改良品」¹⁵⁰⁾と判定された。また、光毒性及び光アレルギー反応は認められなかった。本剤で認められた皮膚刺激性について、申請者は、3%及び 5% BPO ゲルの反復貼付後の皮膚刺激指数は、いずれも 70.0 で BPO が皮膚刺激性を有しており、本試験における塗布方法は薬剤暴露が持続する密閉反復塗布であったことから、高い皮膚刺激性を示したと考えると説明している。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）及び副作用¹⁵¹⁾（臨床検査値異常変動を含む）はそれぞれ 65.0%（13/20 例）及び 50.0%（10/20 例）に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、適用部位そう痒感 30.0%（6/20 例）、紅斑 20.0%（4/20 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加各 15.0%（3/20 例）であり、いずれも副作用と判断された。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1 : 159 試験<2006 年 3 月～2006 年 9 月>)

尋常性ざ瘡患者¹⁵²⁾〔目標例数 240 例（各群 60 例）〕を対象に、CLDM/BPO 配合ゲルの有効性及

¹⁴⁴⁾ 被験者に治験薬を塗布したパッチを第 1 日に単回貼付、第 5 日から朝に 1 日 1 回、7 日間反復貼付することと設定された。

¹⁴⁵⁾ 光照射によって産生される光反応性物質に対する急性の組織反応。

¹⁴⁶⁾ 光化学反応によって化学物質がタンパク質付加体などの光反応生成物を形成することにより引き起こされる免疫を介した反応。

¹⁴⁷⁾ 光毒性の判定：単回貼付では各薬剤を貼付開始 24 時間後に、反復貼付では最終貼付開始 24 時間後に、薬剤を除去した部位に UVA 6.0J/cm²が照射され、照射終了後 30 分の貼付部位の皮膚状態から判定された。

光アレルギーの判定：光毒性判定後に照射部位及び非照射部位ともに空パッチを再貼付し、約 24 時間遮光された。その後、単回及び反復貼付開始直前、照射終了後 24 時間（貼付後約 48 時間）及び照射終了後 48 時間（貼付後約 72 時間）の皮膚反応が同一被験者で対応する非照射部と比較することで光アレルギーの有無が判定された。

¹⁴⁸⁾ 須貝 哲郎, 皮膚, 19(2): 210-222, 1977

¹⁴⁹⁾ 皮膚刺激指数は以下の式により算出され、治験薬の皮膚安全性は、皮膚刺激指数 5.0 以下で安全品、5.0 超～15.0 で許容品、15.0 超～30.0 で要改良品と判定することとされた。

(各評価時点で最も強いスコアの総和/解析対象例数) ×100

¹⁵⁰⁾ 本剤反復貼付後の皮膚刺激指数は 65.0 であり、皮膚刺激指数の判定基準の上限 (30.0) を超えたものの、要改良品と判定された。

¹⁵¹⁾ 当該有害事象の発現に治験薬の塗布による合理的な可能性はあるか否かが治験責任（分担）医師により判定されたもののうち、「合理的な可能性がある」と判断された有害事象。

¹⁵²⁾ 12 歳以上 40 歳以下で、顔面の炎症性皮疹数が 20～55 個、非炎症性皮疹数が 12～150 個並びに結節及び膿腫が 3 個以下の患者。

び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 10 施設で実施された。

用法・用量は、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル、CLDM 1%/BPO 4%配合ゲル、CLDM 1%/BPO 2%配合ゲル又はゲル基剤を、1 日 1 回（就寝前）12 週間、顔面全体に薄く塗布することと設定された。

無作為化された 258 例（CLDM 1%/BPO 5%群 66 例、CLDM 1%/BPO 4%群 63 例、CLDM 1%/BPO 2%群 65 例及び基剤群 64 例）全例が ITT（Intent-to-treat）集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。また、治験薬が塗布された 251 例（CLDM 1%/BPO 5%群 65 例、CLDM 1%/BPO 4%群 63 例、CLDM 1%/BPO 2%群 62 例及び基剤群 61 例）が安全性解析対象集団であった。

主要評価項目である塗布 12 週後の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量並びに塗布 12 週後の IGA スコア¹⁵³⁾ がベースラインから 2 以上改善した被験者の割合（ITT 集団）は、表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 塗布 12 週後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	CLDM 1% BPO 5%群	CLDM 1% BPO 4%群	CLDM 1% BPO 2%群	基剤群
炎症性皮疹				
ベースライン	27.3 ± 8.65 (66)	25.6 ± 6.92 (63)	26.5 ± 7.07 (65)	26.5 ± 8.05 (64)
塗布 12 週後	12.2 ± 10.16 (65)	9.4 ± 7.50 (63)	8.9 ± 6.88 (61)	17.0 ± 13.56 (61)
変化量	-15.3 ± 9.92 (65)	-16.2 ± 9.13 (63)	-17.7 ± 7.89 (61)	-9.7 ± 12.97 (61)
基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	4.99 [1.91, 8.08]	6.98 [3.87, 10.09]	7.77 [4.63, 10.90]	—
p 値 ^{a) b)}	p=0.002	p<0.001	p<0.001	—
非炎症性皮疹				
ベースライン	39.8 ± 25.42 (66)	31.0 ± 17.56 (63)	36.6 ± 22.14 (65)	33.6 ± 15.39 (64)
塗布 12 週後	23.0 ± 20.77 (65)	20.8 ± 18.82 (63)	22.8 ± 18.22 (61)	26.1 ± 18.54 (61)
変化量	-17.1 ± 17.58 (65)	-10.3 ± 12.86 (63)	-12.1 ± 16.64 (61)	-7.4 ± 15.85 (61)
基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	7.53 [2.65, 12.41]	3.81 [-1.07, 8.58]	4.02 [-0.91, 8.94]	—
p 値 ^{a) b)}	p=0.003	p=0.125	p=0.110	—

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

b) CLDM 1%/BPO 5%群と基剤群、CLDM 1%/BPO 4%群と基剤群、CLDM 1%/BPO 2%群と基剤群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された（有意水準：0.0167<両側>）（解析計画書に記載された解析計画に基づく解析結果）。

表 19 塗布 12 週後の IGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合（ITT 集団）

	CLDM 1% BPO 5%群	CLDM 1% BPO 4%群	CLDM 1% BPO 2%群	基剤群
IGA スコアがベース ラインから 2 以上改 善した被験者の割合	34.9% (23/66 例)	33.3% (21/63 例)	30.8% (20/65 例)	14.1% (9/64 例)
p 値 ^{a) b)}	p=0.007	p=0.010	p=0.024	—

例数 (%)

a) 医療機関を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) CLDM 1%/BPO 5%群と基剤群、CLDM 1%/BPO 4%群と基剤群、CLDM 1%/BPO 2%群と基剤群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された（有意水準：0.0167<両側>）（解析計画書に記載された解析計画に基づく解析結果）。

有害事象は、CLDM 1%/BPO 5%群で 24.6%（16/65 例）、CLDM 1%/BPO 4%群で 34.9%（22/63 例）、CLDM 1%/BPO 2%群で 17.7%（11/62 例）、基剤群で 24.6%（15/61 例）に認められ、副作用¹⁵⁴⁾ は CLDM 1%/BPO 5%群 12.3%（8/65 例）、CLDM 1%/BPO 4%群 22.2%（14/63 例）、CLDM 1%/BPO 2%群 8.1%（5/62 例）、基剤群 14.8%（9/61 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認め

¹⁵³⁾ 塗布 0、3、6、9 及び 12 週後に、被験者の尋常性ざ瘡に対する医師による全般重症度評価が行われ、以下に基づきスコア化された。
0：なし、1：ほとんどなし、2：軽度、3：中等度、4：重度、5：悪化

¹⁵⁴⁾ 治験責任医師により、治験薬との関連が「おそらく関連あり」、「たぶん関連あり」及び「明らかに関連あり」と判定された有害事象。

られた有害事象及び副作用は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	CLDM 1% ／BPO 5% 群	CLDM 1% ／BPO 4% 群	CLDM 1% ／BPO 2% 群	基剤群	CLDM 1% ／BPO 5% 群	CLDM 1% ／BPO 4% 群	CLDM 1% ／BPO 2% 群	基剤群
例数	65	63	62	61	65	63	62	61
全体	16 (24.6)	22 (34.9)	11 (17.7)	15 (24.6)	8 (12.3)	14 (22.2)	5 (8.1)	9 (14.8)
適応部位乾燥	3 (4.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (4.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)
適応部位刺激感	1 (1.5)	5 (7.9)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	5 (7.9)	0	1 (1.6)
適応部位紅斑	0	1 (1.6)	0	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0	2 (3.3)
上気道感染	1 (1.5)	4 (6.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
ざ瘡	0	1 (1.6)	0	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0	2 (3.3)
皮膚灼熱感	0	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
紅斑	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)
皮膚剥脱	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0
口腔咽頭痛	1 (1.5)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、CLDM 1%／BPO 2%群 1 例（前腕骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 3 例〔CLDM 1%／BPO 2%群：過敏症 1 例、CLDM 1%／BPO 4%群：ざ瘡及び発疹各 1 例（重複含む）、基剤群：ざ瘡、紅斑、皮膚灼熱感及び顔面腫脹各 1 例（重複含む）〕で、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、不変であったざ瘡 1 例を除き、転帰は回復であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1：STF115287 試験＜2011 年 9 月～2012 年 8 月＞）

尋常性ざ瘡患者¹⁵⁵⁾（目標例数 800 例：本剤 1 日 1 回群 200 例、本剤 1 日 2 回群及び 1% CLDM 1 日 2 回群各 300 例）を対象に、本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布時の有効性及び安全性を検討することを目的として、CLDM を対照とした無作為化単盲検¹⁵⁶⁾ 並行群間比較試験が国内 26 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回（就寝前）又は 1 日 2 回（朝、夕又は就寝前）、1% CLDM ゲルを 1 日 2 回（朝、就寝前）、十分量¹⁵⁷⁾ を顔全体（額部、鼻部、頬部及び顎部を含む）に 12 週間塗布することと設定された。

本試験の主要評価項目は、塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量と設定された。試験の目的は、1% CLDM ゲル 1 日 2 回塗布に対する本剤 1 日 2 回塗布の優越性（ITT 集団）、CLDM 1% 1 日 2 回塗布に対する本剤 1 日 1 回塗布の非劣性〔PPS（Per Protocol Set）〕を検証することと計画された。

無作為化された 800 例のうち、治験薬が塗布されなかった 1 例（同意撤回）を除く 799 例（本剤 1 日 1 回群 204 例、本剤 1 日 2 回群 296 例及び 1% CLDM 1 日 2 回群 299 例）が ITT 集団であり、ITT

¹⁵⁵⁾ 12 歳以上 45 歳以下で、顔面の炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱）数 17～60 個かつ非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）数 20～150 個を有する患者。ただし、膿腫又は結節がある患者は除外することと設定された。

¹⁵⁶⁾ 塗布回数や対照薬の外観が異なる等により、二重盲検比較試験が実施困難であったため、評価者である治験責任（分担）医師が割付け群を判別できないように、評価者盲検として実施することとされた。

¹⁵⁷⁾ 塗布量の目安は、2 FTU（Fingure Tip Unit：人差し指の第 1 関節まで）と設定された。

集団が安全性解析対象集団であった。ITT 集団から、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 93 例¹⁵⁸⁾を除いた 706 例（本剤 1 日 1 回群 177 例、本剤 1 日 2 回群 249 例及び 1%CLDM 群 280 例）が PPS であった。

主要評価項目である塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量（ITT 集団）は、表 21 のとおりであり、本剤 1 日 2 回群と 1% CLDM 1 日 2 回群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、1% CLDM ゲル 1 日 2 回塗布に対する本剤 1 日 2 回塗布の優越性が検証された。

表 21 塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
ベースライン	76.3 ± 30.05 (204)	80.2 ± 36.05 (296)	79.6 ± 37.76 (299)
塗布 12 週後	20.7 ± 24.35 (201)	19.8 ± 20.73 (289)	30.6 ± 36.22 (299)
変化量	-55.1 ± 29.59 (201)	-60.4 ± 34.58 (289)	-48.9 ± 34.92 (299)
1% CLDM 1 日 2 回群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-8.2 [-12.9, -3.6]	-11.0 [-15.0, -7.0]	
p 値 ^{a)}	—	p < 0.001	

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

また、表 22 のとおり、本剤 1 日 1 回群と 1% CLDM 1 日 2 回群の対比較において、群間差の 95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン¹⁵⁹⁾（3.8）を下回ったことから、1% CLDM 1 日 2 回塗布に対する、本剤 1 日 1 回塗布の非劣性が検証された。

表 22 塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量（PPS）

	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
ベースライン	75.6 ± 29.42 (177)	81.0 ± 36.43 (249)	80.5 ± 38.07 (280)
塗布 12 週後	18.1 ± 17.09 (177)	18.0 ± 19.95 (249)	30.5 ± 35.62 (280)
変化量	-57.5 ± 26.72 (177)	-63.0 ± 33.57 (249)	-50.0 ± 34.26 (280)
1% CLDM 1 日 2 回群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.3 [-14.8, -5.7]		

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤 1 日 1 回群で 52.9%（108/204 例）、本剤 1 日 2 回群で 55.1%（163/296 例）及び 1% CLDM 1 日 2 回群で 36.8%（110/299 例）に認められ、副作用¹⁵¹⁾（臨床検査値異常変動を含む）は本剤 1 日 1 回群 24.0%（49/204 例）、本剤 1 日 2 回群 35.1%（104/296 例）及び 1% CLDM 1 日 2 回群 9.0%（27/299 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 のとおりであった。

¹⁵⁸⁾ 主な理由は、「塗布 12 週後又はベースラインにおいて必要な有効性評価を実施しなかった」[本剤 1 日 1 回群 10.3%（21/204 例）、本剤 1 日 2 回群 11.5%（34/296 例）、1% CLDM 1 日 2 回群 3.0%（9/299 例）]、「併用禁止薬（抗生物質）使用」[本剤 1 日 1 回群 3.4%（7/204 例）、本剤 1 日 2 回群 3.4%（10/296 例）、1% CLDM 1 日 2 回群 2.3%（7/299 例）]であった。

¹⁵⁹⁾ 海外第Ⅲ相試験（W0261-301 試験）における 1% CLDM 1 日 1 回群及び基剤 1 日 1 回群の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量はそれぞれ -35.5 及び -27.8 であったことから、非劣性マージンは両群の差の約 1/2 の値（3.8）として設定された。

表 23 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用 (ITT 集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
例数	204	296	299	204	296	299
全体	108 (52.9)	163 (55.1)	110 (36.8)	49 (24.0)	104 (35.1)	27 (9.0)
皮膚乾燥	17 (8.3)	35 (11.8)	8 (2.7)	15 (7.4)	34 (11.5)	6 (2.0)
接触性皮膚炎	14 (6.9)	24 (8.1)	5 (1.7)	11 (5.4)	23 (7.8)	3 (1.0)
紅斑	8 (3.9)	22 (7.4)	8 (2.7)	8 (3.9)	21 (7.1)	8 (2.7)
そう痒症	9 (4.4)	17 (5.7)	6 (2.0)	9 (4.4)	17 (5.7)	6 (2.0)
皮膚剥脱	4 (2.0)	25 (8.4)	2 (0.7)	4 (2.0)	25 (8.4)	2 (0.7)
湿疹	4 (2.0)	10 (3.4)	7 (2.3)	1 (0.5)	5 (1.7)	0
剥脱性皮膚炎	4 (2.0)	6 (2.0)	4 (1.3)	4 (2.0)	6 (2.0)	4 (1.3)
皮膚刺激	3 (1.5)	8 (2.7)	2 (0.7)	3 (1.5)	8 (2.7)	2 (0.7)
鼻咽頭炎	28 (13.7)	48 (16.2)	39 (13.0)	0	0	0
インフルエンザ	4 (2.0)	9 (3.0)	7 (2.3)	0	0	0
灼熱感	6 (2.9)	12 (4.1)	4 (1.3)	6 (2.9)	12 (4.1)	4 (1.3)
顔面痛	9 (4.4)	9 (3.0)	4 (1.3)	9 (4.4)	9 (3.0)	4 (1.3)

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 51 例〔本剤 1 日 1 回群：接触性皮膚炎 8 例、紅斑、湿疹各 2 例、蕁麻疹、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、そう痒症、脂漏性皮膚炎、顔面腫脹、眼瞼浮腫、マイコプラズマ性肺炎、顔面痛各 1 例（重複含む）、本剤 1 日 2 回群：接触性皮膚炎 16 例、紅斑 3 例、湿疹、蕁麻疹各 2 例、皮膚乾燥、皮膚刺激、皮膚剥脱、眼瞼浮腫、上気道感染、灼熱感各 1 例（重複含む）、1%CLDM 1 日 2 回群：接触性皮膚炎 2 例、皮膚刺激、ざ瘡、皮脂欠乏症、斑状丘疹状皮疹、灼熱感、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GTP」）増加各 1 例（重複含む）〕に認められ、治験薬との因果関係は、脂漏性皮膚炎、湿疹¹⁶⁰⁾、マイコプラズマ性肺炎、蕁麻疹¹⁶⁰⁾、上気道感染、斑状丘疹状皮疹、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、血中 LDH 増加、 γ -GTP 増加、ざ瘡及び皮脂欠乏症以外は否定されなかったが、転帰は皮脂欠乏症の不変及び γ -GTP 増加の軽快を除き、いずれも回復であった。

2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : STF115288 試験<2011 年 7 月～2012 年 4 月>)

本邦において、BPO は新有効成分に該当することから、尋常性ざ瘡患者¹⁶¹⁾〔目標例数 360 例（各群 180 例）〕を対象に、3% BPO ゲルの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、3% BPO ゲル又はゲル基剤の十分量¹⁵⁷⁾を、1 日 1 回就寝前に顔全体（額部、鼻部、頬部、顎部を含む）に 12 週間塗布することと設定された。

無作為化され、治験薬が塗布された 360 例（3% BPO 群 178 例及び基剤群 182 例）全例が ITT 集団であり、ITT 集団が有効性及び安全性解析対象集団であった。

主要評価項目である塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団) は、表 24 のとおりであり、3% BPO 群と基剤群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、ゲル基剤に対する 3% BPO ゲルの優越性が検証された。

¹⁶⁰⁾ 湿疹及び蕁麻疹は、本剤 1 日 1 回群以外では因果関係を否定されていない。

¹⁶¹⁾ 12 歳以上 45 歳以下で、顔面に炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱）数 17～60 個かつ非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）数 20～150 個を有する患者。ただし、囊腫又は結節がある患者は除外することとされた。

表 24 塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	3% BPO 群	基剤群
ベースライン	72.1 ± 33.40 (178)	70.3 ± 30.89 (182)
塗布 12 週後	28.2 ± 24.74 (177)	48.1 ± 36.14 (182)
変化量	-44.0 ± 32.34 (177)	-22.2 ± 34.02 (182)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-21.0 [-26.2, -15.8]	
p 値 ^{a)}	p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、3% BPO 群で 57.9%（103/178 例）、基剤群で 47.3%（86/182 例）に認められ、副作用¹⁵¹⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 3% BPO 群で 30.3%（54/178 例）、基剤群で 5.5%（10/182 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用を表 25 に示す。

表 25 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用 (ITT 集団)

事象名	有害事象		副作用	
	3% BPO 群	基剤群	3% BPO 群	基剤群
例数	178	182	178	182
全体	103 (57.9)	86 (47.3)	54 (30.3)	10 (5.5)
鼻咽頭炎	40 (22.5)	53 (29.1)	0	0
インフルエンザ	5 (2.8)	2 (1.1)	0	0
皮膚乾燥	16 (9.0)	6 (3.3)	14 (7.9)	2 (1.1)
接触性皮膚炎	16 (9.0)	2 (1.1)	12 (6.7)	1 (0.5)
そう痒症	13 (7.3)	4 (2.2)	13 (7.3)	4 (2.2)
紅斑	10 (5.6)	2 (1.1)	9 (5.1)	2 (1.1)
皮膚刺激	7 (3.9)	1 (0.5)	6 (3.4)	0
顔面痛	19 (10.7)	2 (1.1)	18 (10.1)	2 (1.1)
頭痛	4 (2.2)	1 (0.5)	0	0

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 17 例 [3% BPO 群：接触性皮膚炎 7 例、紅斑 3 例、そう痒症 2 例、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚刺激、顔面痛及び凍傷各 1 例（重複含む）、基剤群：接触性皮膚炎、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡、湿疹、皮膚欠乏性湿疹及び顔面痛各 1 例（重複含む）] であり、治験薬との因果関係は、凍傷、ざ瘡及び湿疹以外は否定されず、転帰は軽快又は回復であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1：W0261-301 試験<2008 年 10 月～2009 年 9 月>）

尋常性ざ瘡患者¹⁶²⁾ [目標例数 1320 例（各群 330 例）] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、CLDM 及びプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等の計 24 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、1% CLDM ゲル、3% BPO ゲル又はゲル基剤の十分量¹⁵⁷⁾ を、1 日 1 回朝又は夕方に顔全体（額部、鼻部、頬部及び顎部を含む）に 12 週間塗布することと設定された。

本試験の目的は、「塗布 12 週後の 3 つの皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数）のうち 2 皮疹数のベースラインからの変化量」及び「塗布 12 週後の ISGA スコア¹⁶³⁾ がベースラインから 2 以上改善した被験者の割合」について、本剤群と対照の 3 群（1% CLDM 群、3% BPO 群及び基剤群）との全ての対比較で統計学的に有意な差が示されることと計画された。

¹⁶²⁾ 12 歳以上 45 歳以下で、顔面に炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱）数 17～60 個かつ非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）数 20～150 個を有する患者。ただし、囊腫又は結節がある患者は除外することとされた。

¹⁶³⁾ 塗布 0、2、4、8 及び 12 週後に、被験者の尋常性ざ瘡に対する医師による全般重症度評価が行われ、以下に基づきスコア化された。0：なし、1：ほとんどなし、2：軽度、3：中等度、4：重度、5：最重度

無作為化された 1319 例のうち、治験薬を塗布せず追跡不能又は同意撤回となった 4 例を除く 1315 例（本剤群 327 例、1% CLDM 群 328 例、3% BPO 群 328 例及び基剤群 332 例）が ITT 集団であり、ITT 集団が有効性及び安全性解析対象集団であった。

主要評価項目である塗布 12 週後の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合、及び塗布 12 週後の各皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数）のベースラインからの変化量（ITT 集団）は、表 26 及び表 27 のとおりであった。塗布 12 週後の各皮疹数のベースラインからの変化量について、各対照群と本剤群との対比較において、3 皮疹（炎症性皮疹、非炎症性皮疹及び総皮疹）のうち 2 皮疹について、統計学的に有意な差が認められた。また、塗布 12 週後の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合について、各対照群と本剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 26 塗布 12 週後の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合（ITT 集団）

	本剤群	1% CLDM 群	3% BPO 群	基剤群
塗布 12 週後の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合	39.4% (129/327 例)	25.0% (82/328 例)	30.5% (100/328 例)	17.8% (59/332 例)
p 値 ^{a)}	—	p<0.001	p=0.016	p<0.001

例数 (%)

a) 医療機関を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 27 塗布 12 週後の各皮疹数のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	本剤群	1% CLDM 群	3% BPO 群	基剤群
炎症性皮疹数				
ベースライン	26.6 ± 9.2 (327)	26.7 ± 9.6 (328)	27.0 ± 10.4 (328)	26.3 ± 9.8 (332)
塗布 12 週後	8.3 ± 8.5 (322)	11.2 ± 10.9 (318)	10.2 ± 9.5 (323)	13.2 ± 11.0 (329)
変化量	-18.2 ± 10.4 (322)	-15.6 ± 11.6 (318)	-16.8 ± 11.5 (323)	-13.1 ± 12.1 (329)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-2.68 [-3.97, -1.39]	-1.59 [-2.86, -0.32]	-4.89 [-6.16, -3.62]
p 値 ^{a)}	—	p<0.001	p=0.015	p<0.001
非炎症性皮疹数				
ベースライン	46.1 ± 25.6 (327)	46.4 ± 26.1 (328)	44.6 ± 23.8 (328)	44.2 ± 24.4 (332)
塗布 12 週後	21.1 ± 18.5 (322)	26.1 ± 22.2 (318)	22.6 ± 20.3 (323)	29.1 ± 25.9 (329)
変化量	-24.8 ± 20.1 (322)	-19.8 ± 19.8 (318)	-22.2 ± 17.6 (323)	-14.8 ± 21.6 (329)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-4.90 [-7.37, -2.43]	-2.06 [-4.53, 0.41]	-9.48 [-11.93, -7.03]
p 値 ^{a)}	—	p<0.001	p=0.102	p<0.001
総皮疹数				
ベースライン	72.7 ± 30.4 (327)	73.1 ± 31.6 (328)	71.6 ± 29.8 (328)	70.5 ± 29.7 (332)
塗布 12 週後	29.4 ± 23.9 (322)	37.3 ± 29.4 (318)	32.8 ± 26.5 (323)	42.3 ± 33.4 (329)
変化量	-43.0 ± 27.1 (322)	-35.5 ± 27.1 (318)	-39.0 ± 25.0 (323)	-27.8 ± 29.8 (329)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-7.46 [-10.81, -4.11]	-3.67 [-7.02, -0.32]	-14.62 [-17.95, -11.29]
p 値 ^{a)}	—	p<0.001	p=0.032	p<0.001

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関、塗布群と医療機関の交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 22.0%（72/327 例）、1% CLDM 群で 25.3%（83/328 例）、3% BPO 群で 31.1%（102/328 例）、基剤群で 26.2%（87/332 例）に認められ、副作用¹⁶⁴⁾は、本剤群 1.2%（4/327 例）、1% CLDM 群 1.5%（5/328 例）、3% BPO 群 2.4%（8/328 例）、基剤群 1.5%（5/332 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 のとおりであった。

¹⁶⁴⁾ 治験責任医師により、治験薬との関連が「不明」、「おそらく関連あり」、「たぶん関連あり」及び「明らかに関連あり」と判定された有害事象。

表 28 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用 (ITT 集団)

事象名	有害事象				副作用			
	本剤群	1% CLDM 群	3% BPO 群	基剤群	本剤群	1% CLDM 群	3% BPO 群	基剤群
例数	327	328	328	332	327	328	328	332
全体	72 (22.0)	83 (25.3)	102 (31.1)	87 (26.2)	4 (1.2)	5 (1.5)	8 (2.4)	5 (1.5)
鼻咽頭炎	27 (8.3)	23 (7.0)	32 (9.8)	19 (5.7)	0	0	0	0
上気道感染	11 (3.4)	13 (4.0)	13 (4.0)	13 (3.9)	0	0	0	0
頭痛	4 (1.2)	8 (2.4)	9 (2.7)	7 (2.1)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象¹⁶⁵⁾として、3% BPO 群の 1 例にうつ病が発現したが、治験薬と因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 5 例 [本剤群: 適用部位皮膚炎 1 例、3% BPO 群: 適用部位そう痒感及び適用部位過敏反応各 1 例、基剤群: 適用部位そう痒感及び水痘各 1 例] であり、治験薬との因果関係は、水痘以外は否定されず、転帰については、適用部位そう痒感 1 例は治験中止時未回復、それ以外はいずれも回復であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行い、本剤の有効性は示されたと判断した。ただし、海外における *P. acnes* の CLDM に対する耐性化に関する状況 (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) CLDM に対する耐性について」の項参照) を踏まえ、国内において *P. acnes* の CLDM に対する耐性化が進行する可能性が懸念されることから、耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

1) 有効性の評価結果について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) における本剤 1 日 2 回群と 1% CLDM 1 日 2 回群の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団) は、表 29 のとおり本剤 1 日 2 回群と 1% CLDM 1 日 2 回群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、1% CLDM ゲル 1 日 2 回塗布に対する本剤 1 日 2 回塗布の優越性が検証された。

表 29 塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団、表 21 の再掲)

	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
ベースライン	76.3 ± 30.05 (204)	80.2 ± 36.05 (296)	79.6 ± 37.76 (299)
塗布 12 週後	20.7 ± 24.35 (201)	19.8 ± 20.73 (289)	30.6 ± 36.22 (299)
変化量	-55.1 ± 29.59 (201)	-60.4 ± 34.58 (289)	-48.9 ± 34.92 (299)
1% CLDM 1 日 2 回群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-8.2 [-12.9, -3.6]	-11.0 [-15.0, -7.0]	
p 値 ^{a)}	—	p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

炎症性皮疹及び非炎症性皮疹別の塗布 12 週後のベースラインからの変化量 (ITT 集団) は、表 30 のとおりであり、本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布により、炎症性皮疹だけでなく非炎症性皮疹に対す

¹⁶⁵⁾ 有害事象の収集期間外に、本治験で追跡不能となった 3% BPO 群の 1 例に重篤な有害事象 (胃潰瘍の疑い) が発現した。当該被験者には妊娠の可能性も報告された。

る本剤の有効性は期待できると考える（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）尋常性ざ瘡に対する BPO の作用機序並びに CLDM 及び BPO の併用効果について」の項参照）。

表 30 塗布 12 週後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹のベースラインからの変化量（ITT 集団）

		本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
炎症性皮疹数	ベースライン	28.7 ± 11.09 (204)	28.7 ± 11.05 (296)	28.7 ± 11.56 (299)
	塗布 12 週後	5.9 ± 14.24 (201)	5.4 ± 8.03 (289)	8.4 ± 12.21 (299)
	変化量	-22.6 ± 15.16 (201)	-23.2 ± 11.40 (289)	-20.3 ± 12.43 (299)
	1% CLDM 1 日 2 回群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-2.6 [-5.0, -0.3]	-2.8 [-4.6, -1.0]	—
非炎症性皮疹数	ベースライン	47.7 ± 25.79 (204)	51.5 ± 30.31 (296)	50.9 ± 32.66 (299)
	塗布 12 週後	14.8 ± 16.94 (201)	14.4 ± 15.89 (289)	22.2 ± 30.12 (299)
	変化量	-32.5 ± 22.95 (201)	-37.2 ± 28.26 (289)	-28.7 ± 29.84 (299)
	1% CLDM 1 日 2 回群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-5.6 [-9.5, -1.7]	-8.2 [-11.6, -4.8]	—

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 塗布群、ベースライン値、医療機関を説明変数とした共分散分析モデル

以上より、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、本剤 1 日 2 回塗布の 1% CLDM 1 日 2 回塗布に対する優越性が検証されたことから、本剤の有効性は示されたと考える。また、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布では、炎症性皮疹と非炎症性皮疹ともに皮疹数が減少しており、いずれの皮疹に対しても有効性は期待できると考える。

2) 臨床分離株別の本剤の有効性について

申請者は、国内臨床試験における臨床分離株別の本剤又は 1% CLDM 塗布の有効性について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、ベースラインの臨床分離株は、表 31 のとおりいずれの群でも *P. acnes*、*S. epidermidis* の分離・同定率は同程度であり、*P. acnes* が約 75%、*S. epidermidis* が約 45%であり、*S. aureus* は、いずれの群でもほとんど検出されなかった。ベースライン時の臨床分離株別の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量（ITT 集団）は、表 32 のとおりであり、いずれの菌種においても本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布による有効性は期待できると考える。

表 31 ベースライン時における各臨床分離株の分離・同定率（ITT 集団）

臨床分離株	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群
例数	204	296	299
<i>P. acnes</i>	154 (75)	225 (76)	220 (74)
<i>S. aureus</i>	8 (4)	6 (2)	7 (2)
<i>S. epidermidis</i>	88 (43)	133 (45)	140 (47)
例数 (%)			

表 32 ベースライン時における臨床分離株別の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 1 日 1 回群		本剤 1 日 2 回群		1% CLDM 1 日 2 回群	
	株数	変化量 [95%信頼区間]	株数	変化量 [95%信頼区間]	株数	変化量 [95%信頼区間]
ベースライン時の臨床分離株						
<i>P. acnes</i>	153	-55.8 [-60.4, -51.1]	219	-61.9 [-66.5, -57.2]	220	-51.1 [-55.7, -46.5]
<i>S. aureus</i>	8	-58.9 [-82.7, -35.1]	6	-38.2 [-70.2, -6.2]	7	-32.9 [-80.3, 14.6]
<i>S. epidermidis</i>	87	-56.3 [-62.9, -49.8]	129	-62.0 [-68.3, -55.6]	140	-50.6 [-56.6, -44.5]

平均値

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) において、ベースライン時の臨床分離株別の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量を踏まえると、いずれの菌種においても本剤の有効性は期待できると考える。

3) 年齢別の有効性について

申請者は、本剤の年齢別の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) の対象年齢は 12 歳以上 45 歳以下と設定されており、塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団) の年齢別の結果は表 33 のとおりであり、1% CLDM 1 日 2 回群と比較して、本剤 1 日 1 回群又は 1 日 2 回群で変化は大きかった。

表 33 年齢別の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 1 日 1 回群		本剤 1 日 2 回群		1% CLDM 1 日 2 回群	
	例数	変化量 [95%信頼区間]	例数	変化量 [95%信頼区間]	例数	変化量 [95%信頼区間]
12 歳以上 15 歳以下	48	-67.3 [-76.7, -57.8]	65	-63.7 [-72.5, -55.0]	59	-48.6 [-59.8, -37.4]
16 歳以上 45 歳以下	153	-51.3 [-55.8, -46.9]	224	-59.4 [-63.9, -54.9]	240	-49.0 [-53.2, -44.9]

平均値

機構は、以下のように考える。

本剤の 12 歳以上 15 歳以下又は 16 歳以上 45 歳以下の患者における有効性について、1% CLDM 1 日 2 回群と比較して、本剤 1 日 1 回群又は 1 日 2 回群の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化は大きく、有効性が認められており、本剤の有効性について、年齢による大きな差異は認められないと考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤及び 3% BPO の安全性について国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験及び STF115288 試験) の成績を中心に、以下の検討を行い、塗布部位における有害事象 (皮膚乾燥、紅斑、接触性皮膚炎、そう痒症、皮膚剥脱、剥脱性皮膚炎、皮膚刺激、顔面痛及び灼熱感) が認められているものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、いずれの事象も塗布継続、塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快していることから、本剤の安全性は許容可能と考える。なお、本剤群で基剤群及び 1% CLDM 1 日 2 回群に比べて、塗布部位における有害事象の発現割合が高かったこと、本剤 1 日 2 回群で本剤 1 日 1 回群に比べて、塗布部位における有害事象の発現割合が高い傾向を示したこと、並びに安全性の性差及び重篤な過敏性反応の発現の可能性のあることについて、情報提供用資材等を用いて医療現場に適切に情報提供

を行った上で、製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

1) 安全性プロファイルについて

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験及び STF115288 試験）における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

表 34 安全性の概要

	STF115287 試験			STF115288 試験	
	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群	3% BPO 1 日 1 回群	基剤群
例数	204	296	299	178	182
有害事象	108 (52.9)	163 (55.1)	110 (36.8)	103 (57.9)	86 (47.3)
副作用	49 (24.0)	104 (35.1)	27 (9.0)	54 (30.3)	10 (5.5)
塗布部位に発現した有害事象	60 (29.4)	114 (38.5)	41 (13.7)	58 (32.6)	14 (7.7)
塗布部位に発現した副作用	49 (24.0)	103 (34.8)	27 (9.0)	52 (29.2)	7 (3.8)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	17 (8.3)	27 (9.1)	7 (2.3)	12 (6.7)	5 (2.7)

例数 (%)

また、年齢別の安全性について、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）における有害事象の発現割合は、15 歳以下では、本剤 1 日 1 回群で 41.7% (20/48 例)、本剤 1 日 2 回群で 41.5% (27/65 例)、1% CLDM 1 日 2 回群で 42.4% (25/59 例) であり、16 歳以上では、本剤 1 日 1 回群で 56.4% (88/156 例)、本剤 1 日 2 回群で 58.9% (136/231 例)、1% CLDM 1 日 2 回群で 35.4% (85/240 例) であった。国内第Ⅲ相試験（STF115288 試験）における有害事象の発現割合は、15 歳以下では 3% BPO 群で 62.2% (23/37 例)、基剤群で 41.7% (10/24 例)、16 歳以上では 3% BPO 群で 56.7% (80/141 例)、基剤群で 48.1% (76/158 例) であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験及び STF115288 試験）における有害事象及び副作用の発現状況を踏まえると、本剤の塗布部位における有害事象及び副作用の発現が 1% CLDM 1 日 2 回群に比して高い割合で認められていると考えることから、塗布部位における安全性について、以下の項で検討することとした。なお、有害事象の発現傾向については、年齢別で特段の差異はないと考える。

2) 塗布部位の安全性について

機構は、本剤の塗布部位に認められた有害事象について、発現に特徴的な傾向が認められていないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験及び STF115288 試験）において、いずれかの群で塗布部位に 2% 以上で発現した有害事象は、表 35 のとおりであり、認められた有害事象は、3% BPO ゲルの塗布により顔面に認められた有害事象と同様であり、本剤の塗布により発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、本剤 1 日 2 回塗布に比べて 1 日 1 回塗布で有害事象の発現割合が低い傾向が認められた。

表 35 いずれかの群で塗布部位に 2%以上で発現した有害事象

事象名	STF115287 試験			STF115288 試験	
	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群	3% BPO 群	基剤群
例数	204	296	299	178	182
全体	60 (29.4)	114 (38.5)	41 (13.7)	58 (32.6)	14 (7.7)
皮膚乾燥	17 (8.3)	35 (11.8)	8 (2.7)	13 (7.3)	4 (2.2)
紅斑	8 (3.9)	22 (7.4)	8 (2.7)	8 (4.5)	2 (1.1)
接触性皮膚炎	12 (5.9)	23 (7.8)	4 (1.3)	15 (8.4)	0
そう痒症	9 (4.4)	17 (5.7)	6 (2.0)	11 (6.2)	3 (1.6)
皮膚剥脱	4 (2.0)	25 (8.4)	2 (0.7)	3 (1.7)	2 (1.1)
剥脱性皮膚炎	4 (2.0)	6 (2.0)	4 (1.3)	0	0
皮膚刺激	3 (1.5)	8 (2.7)	2 (0.7)	6 (3.4)	1 (0.5)
顔面痛	9 (4.4)	9 (3.0)	4 (1.3)	18 (10.1)	2 (1.1)
灼熱感	6 (2.9)	12 (4.1)	4 (1.3)	2 (1.1)	0

例数 (%)

本剤及び 3% BPO ゲルの塗布により顔面に認められた皮膚及び皮下組織障害¹⁶⁶⁾ の発現傾向を検討したところ、表 36 のとおり塗布開始後早期の時点での発現割合が高かった。

表 36 皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現時期

皮膚及び皮下組織障害	塗布開始後の日数				
	1～7 日目	8～14 日目	15～28 日目	29～56 日目	57 日目～
STF115287 試験					
本剤 1 日 1 回群	21/204 (10.3)	17/198 (8.6)	14/193 (7.3)	5/188 (2.7)	10/185 (5.4)
本剤 1 日 2 回群	53/296 (17.9)	45/285 (15.8)	13/274 (4.7)	12/269 (4.5)	9/263 (3.4)
STF115288 試験					
3% BPO 群	21/178 (11.8)	14/177 (7.9)	19/177 (10.7)	14/173 (8.1)	6/164 (3.7)

例数 (%)

これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であり、中等度の有害事象が認められた被験者のうち、46/63 例〔本剤 1 日 1 回群：15/18 例、本剤 1 日 2 回群：20/31 例及び 3% BPO 群：11/14 例〕が塗布の中断又は中止に至ったものの、いずれの事象も、塗布継続、塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快している¹⁶⁷⁾。

機構は、以下のように考える。

本剤によって認められた塗布部位における有害事象について、中等度の有害事象が認められた被験者の多くで塗布の中断又は中止に至ったこと、本剤群で 1% CLDM 群及び基剤群に比べて、有害事象の発現割合が高かったこと、並びに本剤 1 日 2 回群で本剤 1 日 1 回群に比べて、有害事象の発現割合が高い傾向を示したことについて、情報提供用資材等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、塗布部位の有害事象の発現状況も含めて、本剤の安全性は製造販売後に情報収集する必要があると考える。

3) 安全性の性差について

申請者は、本剤の安全性の性差について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験及び STF115288 試験）における皮膚乾燥、顔面痛及び接触性皮膚炎の男女別の発現割合は表 37 のとおりであり、皮膚乾燥、顔面痛及び接触性皮膚炎は男性と比べて女性に高い割合で認められた。これらの発現割合の性差の原因について、女性は男性と比べて角質層が薄く、男性ホルモンの分泌量が少ないため、男性より乾燥肌になりやすい素因があり、また、化粧

¹⁶⁶⁾ MedDRA における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象。

¹⁶⁷⁾ 本剤 1 日 2 回群の被験者 1 例で塗布中止後に発現した「ざ瘡」を除く。

も乾燥肌になりやすい要因の一つと考えられる。乾燥肌により角質層が崩れ、その修復のため肌のターンオーバーが早まり、不完全な角質層が形成された結果、皮膚のバリア機能が脆弱化し、敏感肌に移行しやすい状況にあると考えられる。

表 37 皮膚乾燥、顔面痛及び接触性皮膚炎の男女別の発現割合

	事象名	STF115287 試験			STF115288 試験	
		本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群	3% BPO 群	基剤群
男 性	例数	65	109	97	60	66
	皮膚乾燥	3 (4.6)	7 (6.4)	2 (2.1)	4 (6.7)	4 (6.1)
	顔面痛	2 (3.1)	1 (0.9)	0	3 (5.0)	0
	接触性皮膚炎	3 (4.6)	5 (4.6)	2 (2.1)	2 (3.3)	1 (1.5)
女 性	例数	139	187	202	118	116
	皮膚乾燥	14 (10.1)	28 (15.0)	6 (3.0)	12 (10.2)	2 (1.7)
	顔面痛	7 (5.0)	8 (4.3)	4 (2.0)	16 (13.6)	2 (1.7)
	接触性皮膚炎	11 (7.9)	19 (10.2)	3 (1.5)	14 (11.9)	1 (0.9)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験及び STF115288 試験）において、男性に比べて女性で皮膚乾燥、顔面痛及び接触性皮膚炎が多く発現した原因について、申請者の説明は受け入れ可能と考えるが、本剤の安全性に性差が示唆されていることを情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供するとともに、皮膚乾燥、顔面痛及び接触性皮膚炎に限らず、顔面に発現する有害事象については、症状の程度に応じて、保湿剤の使用や休薬等の適切な処置を行うことを注意喚起する必要があると考える。

4) 海外の安全性情報について

申請者は、海外の安全性情報について、以下のように説明している。

2014 年 6 月に米国食品医薬品局より、BPO 又はサリチル酸を含む一部の市販のざ瘡治療外用剤の使用による重篤な過敏性反応について注意喚起がなされており¹⁶⁸⁾、本剤の企業中核安全性情報及び添付文書（案）において、本剤の使用による過敏性反応に対する注意喚起を既に行っている。なお、これらの過敏性反応の原因に関する情報は現時点では得られていない。

機構は、過敏性反応の発現時に適切な処置が講じられるよう、過敏性反応が発現する可能性があることについて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 本剤の配合意義について

機構は、CLDM 及び BPO の各単剤と本剤の有効性を比較した上で、本剤の配合意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CLDM に BPO を配合する意義について、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）の塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量において、1% CLDM 1 日 2 回群に対する本剤 1 日 2 回群の優越性が検証された（「＜審査の概略＞（1）有効性について」の項参照）。また、海外第Ⅲ相試験（W0261-301 試験）でも、塗布 12 週後の総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量並びに塗布 12 週後の医師の全般重症度評価において、1% CLDM 1 日 1 回群と比較して、本剤 1 日 1 回群の有効性が確認された（「＜提出された資料の概略＞（3）第Ⅲ相試験、3）海外第Ⅲ相試験」の項参

¹⁶⁸⁾ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm400923.htm>＜2014 年 10 月＞

照)。

BPO に CLDM を配合する意義について、CLDM のような第三級アミンは、BPO の安息香酸への分解を促進させ、活性酸素を増加させる働きを有することが報告されており¹⁶⁹⁾、BPO の殺菌的な抗菌活性が CLDM の配合により高まると考えられる。BPO 単剤と本剤の有効性及び安全性を比較することを目的として、日本人尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験は実施していないが、組み入れ基準及び有効性の評価項目をほぼ同一¹⁷⁰⁾にして実施した国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験及び STF115288 試験) の成績を塗布 12 週後の成績について比較したところ、結果は表 38 のとおりであった。異なる試験の成績を比較検討することに留意する必要があるものの、本剤 1 日 1 回群及び本剤 1 日 2 回群の有効性は、3% BPO 1 日 1 回群と比較して、良好な成績を示した。

表 38 国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験及び STF115288 試験) における塗布 12 週後の有効性 (ITT 集団)

試験	STF115287 試験			STF115288 試験	
	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	1% CLDM 1 日 2 回群	3% BPO 1 日 1 回群	基剤 1 日 1 回群
例数	204	296	299	178	182
ベースラインからの変化量 ^{a)}					
総皮疹数	-51	-51	-44	-40	-24
炎症性皮疹数	-21	-20	-19	-17	-11
非炎症性皮疹数	-27	-29	-24	-20	-13
ベースラインからの変化率 ^{a)}					
総皮疹数	-80.56%	-81.25%	-71.19%	-69.23%	-40.65%
炎症性皮疹数	-88.64%	-88.24%	-82.35%	-71.70%	-46.15%
非炎症性皮疹数	-76.19%	-77.12%	-68.49%	-68.18%	-41.82%
総皮疹がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合	85%	89%	79%	66%	40%
ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合	30%	31%	14%	19%	1%
ISGA スコアが 0 (なし) 又は 1 (ほとんどなし) と判定された被 験者の割合	30%	34%	20%	21%	2%

a) 中央値

また、海外第Ⅲ相試験 (W0261-301 試験) では、塗布 12 週後の総皮疹数及び炎症性皮疹数のベースラインからの変化量並びに塗布 12 週後の医師の全般重症度評価において、3% BPO 1 日 1 回群に対する本剤 1 日 1 回群の優越性が検証されていることを踏まえると、3% BPO に対する本剤の上乗せ効果は期待できると考える (「<提出された資料の概略> (3) 第Ⅲ相試験、3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

以上より、本剤の配合意義は、国内外の臨床試験成績より示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) において、1% CLDM ゲルに対する本剤の優越性が検証されたことから、CLDM 単剤に対する BPO の配合意義は示されていると考える。また、BPO 単剤に対する CLDM の配合意義を示すことを目的とした国内臨床試験は実施されていないものの、海外第Ⅲ相試験 (W0261-301 試験) において、3% BPO 1 日 1 回群に対する本剤 1 日 1 回群の優越性は示されており、結果解釈に留意する必要があるものの、国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (STF115288 試験) の成績を踏まえると、海外第Ⅲ相試験 (W0261-301 試験) の成績と矛盾するものではなく、BPO 単

¹⁶⁹⁾ Burkhart CN et al, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 13: 292-296, 2000

¹⁷⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) においてのみ、有効性評価項目として「治験薬塗布前後の抗菌薬に対する臨床分離株の感受性 (MIC)」、除外基準として「限局性腸炎、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、偽膜性大腸炎、慢性下痢、抗菌薬関連大腸炎、血性下痢)、及び同様の症状の既往歴がある、又は現在罹患している患者」が設定された。

剤に対する本剤の配合意義は期待できると判断することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) CLDM に対する *P. acnes* の耐性化について

申請者は、CLDM 及び BPO の配合に関して *P. acnes* の耐性化抑制の観点から以下のように説明した。

海外では、CLDM に対する *P. acnes* の耐性率¹⁷¹⁾ は、米国（1983 年）、スペイン（2003 年）、英国（2003 年）及び香港（2013 年）で、それぞれ 79、91、55.5 及び 53.5%と報告されており¹⁷²⁾、CLDM に対する耐性化が問題となっている。また、CLDM 単剤を反復塗布することにより、塗布 8 週後以降に主要な原因菌である *P. acnes* の耐性株出現が確認されたが、CLDM/BPO 配合ゲル塗布時では、その傾向は確認されなかったことが報告されている¹⁷³⁾。こうした状況を踏まえ、CLDM 単独塗布と比較して、本剤塗布により CLDM に対する耐性 *P. acnes* の出現が抑制されることが CLDM と BPO を配合する意義の一つと考え、本剤の耐性 *P. acnes* の出現抑制効果を国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において検討した。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、治験薬塗布前後の両時点の MIC が測定された被験者のうち、本剤 1 日 1 回塗布群、本剤 1 日 2 回塗布群及び 1%CLDM 1 日 2 回塗布群のベースライン及び塗布 12 週後の *P. acnes* の耐性率¹⁷⁴⁾ は、表 39 のとおりであり、本剤群は 1% CLDM 1 日 2 回群と比較して耐性率に差が認められず、CLDM 単独塗布と比較して本剤塗布で CLDM に対する耐性菌の出現を抑制するという結果は示されなかった。

表 39 治験薬塗布前後の CLDM の MIC

臨床分離株	塗布群	採取時期	分離株数	MIC (μg/mL)		
				範囲	MIC ₉₀	耐性率 (株数) ^{a)}
<i>P. acnes</i>	本剤 1 日 1 回	ベースライン	12	0.12~128	1	8.3% (1)
		塗布 12 週後	12	≤0.06~>128	>128	16.7% (2)
	本剤 1 日 2 回	ベースライン	17	0.12~>128	128	29.4% (5)
		塗布 12 週後	17	0.12~>128	128	35.3% (6)
	1% CLDM 1 日 2 回	ベースライン	51	≤0.06~>128	128	23.5% (12)
		塗布 12 週後	51	0.12~>128	>128	27.5% (14)

a) Resistance breakpoint : *P. acnes* ≥8μg/mL (Ishida N et al, *Microbiol Immunol*, 52: 621-624, 2008)

現時点で、国内では CLDM に対する耐性率が、諸外国と比較して低く、本邦における CLDM は尋常性ざ瘡に有効な治療法と考える。しかしながら、尋常性ざ瘡の主な原因菌はヒトの皮膚常在菌である *P. acnes* であり¹⁷⁵⁾、薬剤耐性が問題視される *P. acnes* の耐性変異の機序¹⁷⁶⁾ に国内外の差異はないと考えること、海外では、1980~90 年代の約 10 年間で CLDM に対する *P. acnes* の耐性率が増加したこと¹⁷⁷⁾、及び CLDM を含むリンコマイシン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬に対して交差耐性を示す変

¹⁷¹⁾ 検討された株数に対する耐性菌株数の割合、又は *P. acnes* が検出された患者のうち、耐性 *P. acnes* が 1 株以上検出された患者の割合。

¹⁷²⁾ Dreno B et al, *Eur J Dermatol*, doi:10.1684/ejd.2014: 2309, 2014

¹⁷³⁾ Cunliffe WJ et al, *Clin Ther*, 24: 1117-1133, 2002

¹⁷⁴⁾ MIC ≥8μg/mL で CLDM 耐性と判定され、耐性率は全株数に対する耐性菌株数の割合として算出された。

¹⁷⁵⁾ Nakase K et al, *Jpn J Dermatol*, 794-796, 2012

¹⁷⁶⁾ 主要な耐性メカニズムとして、① マクロライド系抗菌薬の標的部位に対する 3 箇所塩基配列の点変異（リボソーム 23rRNA 変異：塩基 2057、2058 又は 2059）、② *erm* (X)（エリスロマイシン耐性メチラーゼ遺伝子）転写による薬剤標的部位の修飾が知られており、これらの両パターンが国内外で確認されている（Nakase K et al, *Jpn J Dermatol*, 794-796, 2012、Ross JI et al, *Br J Dermatol*, 144: 339-346, 2001、Ishida N et al, *Microbiol Immunol*, 52: 621-624, 2008）。

¹⁷⁷⁾ Cooper AJ, *Med J Aust*, 169(5): 259-261, 1998

¹⁷⁸⁾ Dreno B et al, *Eur J Dermatol*, 24: 330-334, 2014

異が知られており¹⁷⁹⁾、重症の尋常性ざ瘡治療に対するマクロライド系抗菌薬の長期投与¹⁸⁰⁾により CLDM に対する耐性菌が出現する可能性があることを踏まえると、今後、国内の CLDM に対する *P. acnes* の耐性率が上昇することは否定できないと考える。海外の研究報告において、CLDM/BPO 配合ゲルにより、*P. acnes* の CLDM に対する耐性出現の抑制が示唆されていることから、本剤による CLDM 耐性の *P. acnes* の出現抑制が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内では CLDM に対する *P. acnes* の耐性率は低い値で推移していることから、国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) において、CLDM に対する *P. acnes* 耐性株の出現に対する本剤の抑制作用は示されなかったと考えるが、海外では、BPO の配合により CLDM に対する耐性菌の出現が抑制されることが報告されており¹⁷³⁾、今後の国内における CLDM に対する *P. acnes* の耐性化に関して、情報を製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。

(5) 臨床的位置付けについて

尋常性ざ瘡治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者は、以下のように説明している。

国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹⁸¹⁾において、面皰（非炎症性皮疹）の治療には、アダパレン外用剤が推奨度 A¹⁸²⁾、抗菌薬外用剤が推奨度 C2¹⁸³⁾とされており、抗菌薬内服剤は面皰の治療には推奨されていない。また、丘疹及び膿疱（炎症性皮疹）の治療には、いずれの重症度¹⁸⁴⁾に対しても抗菌薬外用剤、最重症以外に対してアダパレン外用剤、軽症以外に対して抗菌薬内服剤が推奨度 A とされている。

国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) の成績より、塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量において、本剤の臨床効果が確認されている。CLDM 外用剤の適応症は「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」であり、炎症性皮疹に限定されるが、本剤は非炎症性皮疹及び炎症性皮疹のいずれに対しても有効性を示した。本剤は、アダパレン外用剤を比較対照とした国内外臨床試験を実施しておらず、面皰の治療に対する両剤の位置付けの違いは明確ではない。ただし、国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) では本剤群において、塗布 12 週後における非炎症性皮疹数の減少が認められており、アダパレンと同様に非炎症性皮疹に対して治療効果を示すと考える。

以上より、本剤は非炎症性皮疹から炎症性皮疹への進展を防ぎ、面皰（非炎症性皮疹）、丘疹及び膿疱（炎症性皮疹）の病態が混在する急性期の尋常性ざ瘡の治療に推奨されると考える。

また、国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) において認められた有害事象のほとんどは皮膚関連の有害事象であり、軽度又は中等度の事象であった。発現時期として使用開始早期に発現しやすいことも確認されているため、これらの事象が発現する可能性に注意して本剤を使用すること、及びこれらの事象が

¹⁷⁹⁾ マクロライド系抗菌薬の標的部位に対する 3 箇所の塩基配列の点変異（リボソーム 23rRNA 変異：塩基 2057、2058 又は 2059）は、CLDM を含むリンコマイシン系抗菌薬と交差耐性を示す。

¹⁸⁰⁾ Ishida N et al, *Microbiol Immunol*, 52: 621-624, 2008

¹⁸¹⁾ 林 伸和 他, *日皮会誌*, 118: 1893-1923, 2008

¹⁸²⁾ 行なうように強く推奨する [少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I（システマチックレビュー／メタアナリシス）もしくは良質のレベル II（1 つ以上の無作為化比較試験）のエビデンスがある]。

¹⁸³⁾ 現時点では十分な根拠がないので推奨できない（有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある）。

¹⁸⁴⁾ 皮疹数による重症度判定基準 軽症：片顔に炎症性皮疹が 5 個以下、中等症：片顔に炎症性皮疹が 6 個以上 20 個以下、重症：片顔に炎症性皮疹が 21 個以上 50 個以下、最重症：片顔に炎症性皮疹が 51 個以上

発現した場合には、医療上のベネフィット・リスクを勘案し、本剤の継続可否を判断することで安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）の成績を踏まえると、本剤塗布により非炎症性皮疹及び炎症性皮疹に対する有効性は示されており、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は期待できると考える。安全性について、塗布部位に関する有害事象に留意すべきと考えるものの、発現した事象の重症度は、軽度又は中等度であり、いずれの事象も塗布継続、塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快していることから、本剤の安全性は許容可能と考える。以上を踏まえ、本剤は尋常性ざ瘡治療における治療選択肢の一つになると考える。

（6）効能・効果について

機構は、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果における適応菌種及び適応症をそれぞれ申請のとおり「本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌」及び「尋常性ざ瘡」と設定することは可能と考える。なお、国内外臨床試験の対象から除外された12歳未満及び46歳以上の患者に対する本剤の安全性等については、製造販売後において情報収集する必要があると考える。また、国内外臨床試験の対象から除外された結節又は囊肿のような重度の皮疹を有する患者に対しては、他の適切な処置を行うよう注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

（7）用法・用量について

機構は、「（1）有効性について」、「（2）安全性について」及び以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量として、申請のとおり「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」と設定することは可能と判断した。ただし、尋常性ざ瘡の原因菌のCLDMに対する耐性化を防ぐため、本剤の国内臨床試験は12週間までの塗布期間で実施されており、塗布を延長した際の情報は十分に得られていないこと、及び治療上必要な最小限の期間の使用とすることを添付文書の使用上の注意の項等において注意喚起することが適切と考える。また、本剤を顔面以外に塗布した臨床試験は実施されていないことから、臨床試験は顔面の病変のみが対象とされていたことを情報提供することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

1) BPOの濃度及び本剤の塗布回数の設定根拠について

申請者は、本剤のCLDM含有濃度は国内で既承認のCLDM外用剤と同様に1%と設定したと説明しており、本剤のBPO含有濃度として、3%を選択した根拠及び本剤の用法を1日1回塗布と設定した根拠について、以下のように説明した。

CLDM 1%/BPO 5%を含有する外用ゲル剤は1999年に海外で承認されたが、BPOは濃度依存的に皮膚刺激性が増強され、紅斑、皮膚剥脱及びそう痒を伴う皮膚刺激症状を引き起こすことが知られて

おり^{185, 186)}、また、有効性については、2.5～10%の濃度範囲内では同程度であることが報告されていた¹⁸⁷⁾。このため、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルと同程度の有効性を示し、BPO による皮膚刺激症状の発現リスクを低減するため、BPO 含有濃度がより少ない CLDM/BPO 配合ゲルの開発を進めることとした。

海外第Ⅱ相試験（159 試験）において、CLDM 1%/BPO 5%配合ゲル、CLDM 1%/BPO 4%配合ゲル及び CLDM 1%/BPO 2%配合ゲルの塗布による炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量に明確な BPO の濃度反応関係は認められず、いずれの配合比率でも有効性が認められた。CLDM 1%/BPO 2%群において、他の 2 用量群と比較して治験担当医師による全般重症度評価（IGA スコア）で低い傾向が認められた。また、各塗布群の安全性について、CLDM 1%/BPO 2%群と比較して他の 2 用量群で塗布部位に発現した有害事象の割合が高い傾向を示した。このことから、2% BPO では有効性の観点から不十分であり、4%を超える BPO では安全性の観点から問題となりうることを示唆された。

海外で当時承認されていた CLDM 1%/BPO 5%配合ゲルに含まれる防腐剤のメチルパラベン（以下、「MP」）¹⁸⁸⁾ は、アレルギー性接触皮膚炎の発症に関与することが知られていたが、BPO の抗菌活性は防腐剤の役目を果たすと考えたことから、MP 非存在下で BPO 含有濃度を確認する保存効力試験を実施した。その結果、2% BPO を含有する処方の製剤では保存効力試験に適合せず、3% BPO を含有する処方の製剤において保存効力試験に適合した。

以上より、海外第Ⅱ相試験及び保存効力試験の結果から、海外における本剤の開発において、抗菌薬外用剤と配合する BPO の含有濃度として 3%を選択した。

国内における本剤の開発において、有効成分の CLDM 及び BPO は、ほとんど血中に検出されないため全身暴露量は非常に少なく、民族的要因による全身性の影響を受けにくい薬剤であると考えたことから、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）の BPO の含有濃度を 3%と設定した。

本剤の用法について、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、本剤 1 日 1 回塗布と 1 日 2 回塗布とで塗布 12 週後の有効性は同様であったこと（表 40）、及び塗布部位の有害事象の発現状況から、1 日 2 回塗布に比べて 1 日 1 回塗布の方が安全性上好ましいと考えたことから、本剤の用法として、1 日 1 回と設定することは可能と考えた。なお、2014 年 8 月現在、英国及び独国を含む海外 16 カ国においても本剤は 1 日 1 回塗布の用法で承認されている。

¹⁸⁵⁾ Mills OH et al, *Int J Dermatol*, 25: 664-667, 1986

¹⁸⁶⁾ Sagransky M et al, *Expert Opin Pharmacother*, 10: 2555-2562, 2009

¹⁸⁷⁾ FDA, *Federal Register*, USA, 75 FR 9767, 2010

¹⁸⁸⁾ Zug KA et al, *Dermatitis*, 20: 149-160, 2009

表 40 国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）における塗布 12 週後の有効性の成績（ITT 集団）

	本剤 1 日 1 回群	本剤 1 日 2 回群	CLDM 1% 1 日 2 回群
例数	204	296	299
ベースラインからの変化量 ^{a)}			
総皮疹数	-51	-51	-44
炎症性皮疹数	-21	-20	-19
非炎症性皮疹数	-27	-29	-24
ベースラインからの変化率 ^{a)}			
総皮疹数	-80.56%	-81.25%	-71.19%
炎症性皮疹数	-88.64%	-88.24%	-82.35%
非炎症性皮疹数	-76.19%	-77.12%	-68.49%
総皮疹がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合	85%	89%	79%
ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合	30%	31%	14%
ISGA スコアが 0（なし）又は 1（ほとんど なし）と判定された被験者の割合	30%	34%	20%

a) 中央値

機構は、以下のよう考える。

本剤は外用剤であり、有効成分の CLDM 及び BPO は、ほとんど血中に検出されないため全身暴露は小さく、民族的要因による全身性の影響を受けにくい薬剤であることは理解できるものの、塗布時の局所の安全性（塗布部位の反応）や原因菌の感受性については、国内外で同様であると結論付けることは困難であるため、BPO 含有濃度については国内臨床試験で検討することが望ましかったと考える。ただし、製剤処方検討を踏まえ、3% BPO を含有する処方の製剤が保存効力試験に適合したこと、国内第Ⅲ相試験（STF115288 試験）において、3% BPO ゲルの有効性は示され、安全性に特段の問題が認められていないことを踏まえると、本剤の BPO 含有濃度を 3%と設定したことは受け入れ可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、1%CLDM 1 日 2 回群に対する本剤 1 日 2 回群の優越性が検証されており、本剤 1 日 1 回群の有効性は本剤 1 日 2 回群と同様であったことを踏まえると、本剤 1 日 1 回塗布の有効性は期待でき、1 日 2 回塗布よりも忍容性が高い傾向が認められていることから、本剤の用法を 1 日 1 回塗布と設定することは受け入れ可能と考える。

2) 最大使用量について

機構は、1 日あたりの本剤の最大使用量を設定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において、本剤 1 日 1 回群の 1 日塗布量（平均値±標準偏差）は $0.74 \pm 0.25\text{g}$ であったことから、1 日あたりの本剤の使用量を 1g と想定した。本剤の塗布後、ヒト皮膚表面から吸収された BPO は安息香酸に代謝される。塗布後に全身循環する安息香酸は塗布量の 5%未満であることから¹⁸⁹⁾、本剤 1g（BPO として 30mg）を塗布後に全身循環する安息香酸は 1.5mg 未満であり、体重 60kg のヒトにおける安息香酸の最大全身暴露量は 0.025mg/kg と算出される。安息香酸の一日摂取許容量は 5mg/kg 以下¹⁹⁰⁾とされており、本剤の臨床使用時に BPO から生成する安息香酸の最大全身暴露量は安息香酸の一日摂取許容量と比較して 1/200 以下である。

CLDM について、海外第Ⅰ相試験（W0261-101 試験）において、尋常性ざ瘡患者に本剤約 4g を 1 日 1 回 5 日間塗布したときの血漿中 CLDM の $C_{\max}$ （平均値±標準偏差）は $1.3 \pm 1.0\text{ng/mL}$ であった。

¹⁸⁹⁾ Nacht S, *J Am Acad Dermatol*, 4: 31-37, 1981

¹⁹⁰⁾ 谷村 顕雄, 食品添加物公定書解説書, 8ed, 2007

CLDM 注射剤 300mg を健康成人に単回筋肉内投与後の血清中 CLDM 濃度の $C_{\max}$ (平均値) が $3.11\mu\text{g/mL}$ であることが報告されていることから¹⁹¹⁾、本剤約 4g を塗布後の $C_{\max}$ は CLDM 注射剤 300mg を筋肉内投与後の $C_{\max}$ の約 1/2,500 である。

以上より、本剤塗布時の BPO 及び CLDM の全身暴露量は極めて低いことから、本剤で 1 日あたりの最大使用量を設定する必要はないと考える。

機構は、本剤で 1 日あたりの最大使用量を設定する必要はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考えるが、本剤を不必要に過量塗布しないための注意喚起は必要と考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の使用成績調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
- 調査例数：2,000例（安全性解析対象例数として1,100例）
【設定根拠】国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）において接触性皮膚炎の副作用が 6.8%（34/500 例）に発現していることから、発現割合が 10%以下の副作用の発現割合の信頼区間幅を 5%以内に収めるのに十分な症例数を収集するための目標例数として、2,000 例（登録予定症例数）と設定した。
- 観察期間：12週間
- 調査期間：2年3カ月間

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 12歳未満及び46歳以上の使用例に係る安全性及び有効性について
- 塗布部位における有害事象の発現状況
- 尋常性ざ瘡に対する既存薬との併用時の安全性等について

なお、海外では、1980～90 年代の約 10 年間で CLDM に対する *P. acnes* の耐性率が増加したことが報告されており、今後、国内の *P. acnes* に対する CLDM の耐性率が増加する可能性は否定できないことから、本剤に対する耐性に関して製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

¹⁹¹⁾ 斎藤 玲 他, *Jap J Antibiot*, 30(3): 228-233, 1977

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1 STF115287、5.3.5.1 STF115288）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（過去 2 週以内に顔面にレチノール、サリチル酸、 α 又は β -ヒドロキシ酸を含む保湿剤を使用した患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

IV. 総合評価

提出された資料から、尋常性ざ瘡に対する本剤の期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能であり、医療現場における本剤の有用性は期待できると考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性について
- 安全性について
- 本剤の配合意義について
- 効能・効果について
- 用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 1 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名] デュアック配合ゲル
[一 般 名] クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（8）製造販売後の検討事項について」の項参照）について、専門委員から追加で以下のような意見が出された。

- 化粧品等の他の化学物質と本剤との併用時の有効性及び安全性について、臨床試験で得られた情報は限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

以上より、機構は、製造販売後調査において、以下の点について情報収集し、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 12 歳未満及び 46 歳以上の使用例に係る安全性及び有効性について
- 塗布部位における有害事象の発現状況
- 尋常性ざ瘡に対する既存薬との併用時の安全性等について
- 化粧品等の他の化学物質との併用時の安全性等について

また、海外では、1980～90 年代の約 10 年間でクリンダマイシンに対するアクネ菌の耐性率が増加したことが報告^{50,61)}されており（「審査報告（1）」、II. 3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）CLDM に対する耐性について」の項参照）、今後、国内のアクネ菌に対するクリンダマイシンの耐性率が増加する懸念は否定できないことから、本剤に対する耐性に関して製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画（案）が提出された（表 43）。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む） ・皮膚刺激症状	・全身性の過敏反応	なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表 43 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性ざ瘡患者
調査期間（観察期間）	2 年 3 カ月間（12 週間）
予定症例数	2,000 例
主な調査項目	大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）、皮膚刺激症状及び全身性の過敏反応の発現状況、塗布部位における有害事象の発現状況、尋常性ざ瘡に対する既存薬との併用時の安全性、化粧品等の他の化学物質との併用時の安全性等

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品（過酸化ベンゾイル）及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は本剤の有効成分の一つである過酸化ベンゾイルを含有する「ベピオゲル 2.5%」の残余期間（平成 34 年 12 月 25 日まで）とし、製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 ＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌

＜適応症＞

尋常性ざ瘡

〔用法・用量〕 1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

〔承認条件〕 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。