

デュアック配合ゲル に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第1部の略号等一覧

化学名及び構造式

名称	化学名	構造式
クリンダマイシンリン酸エステル水和物	メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6- [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-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- <i>threo</i> - α -D-galacto- オクトピラノシド 2-リン酸二水素 一水和物	
過酸化ベンゾイル	過酸化ジベンゾイル	

略号及び略称

略号 (略称)	内容
ANCOVA	共分散分析
BPO	過酸化ベンゾイル
CCDS	Company Core Data Sheet
CI	信頼区間
CLDM	クリンダマイシン
FDA	米国食品医薬品庁
GRASE	Federal Register での判断基準の一つ (Generally Recognized as Safe and Effective)
IGA	医師による全般重症度評価 (Investigator's Global Assessment)
ISGA	IGA にスコア 5 (最重症) を追加した医師による全般重症度評価 (Investigator's Static Global Assessment)
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MIC	最小発育阻止濃度
MP	メチルパラベン
OC	Observed Case
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PP	Per Protocol
SD	標準偏差
SE	標準誤差

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本剤は、クリンダマイシン（CLDM）リン酸エステル水和物（CLDMとして1%）と過酸化ベンゾイル（BPO）を3%含有する外用配合剤（CLDM 1%-BPO 3%配合ゲル）である。なお、本承認申請資料を作成するにあたって CLDM リン酸エステルは水和物又は無水物を用いているが、特に区別する必要のない限り CLDM リン酸エステルと表記する。

1.5.1. 申請に至った経緯

1.5.1.1. クリンダマイシン・過酸化ベンゾイル（CLDM-BPO）配合ゲルの特徴

Stiefel 社（現 GlaxoSmithKline 社のグループ会社）は、1990 年代に尋常性ざ瘡の外用治療薬として、リンコマイシン系抗菌薬の CLDM リン酸エステル（CLDM として 1%）と、殺菌活性と角質剥離作用を主に有すると考えられる酸化剤の BPO を 5%含有する CLDM 1%-BPO 5%配合ゲル（米国での販売名：Duac[®] Topical Gel）を開発した。

海外では、CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルが 1999 年にメキシコで初めて承認された後、現在 80 の国又は地域で承認されている（2014 年 8 月現在）。CLDM-BPO 配合ゲル（配合比は問わず）は、世界で初めて上市された 1999 年から 2013 年 10 月 31 日までに、推定 3,000 万人以上の患者の治療に供されたものと考えられる。

以下に、CLDM-BPO 配合ゲルに含有される各有効成分の薬理的な特徴を示す（詳細は 2.4.に記載した）。

CLDM :

尋常性ざ瘡は感染症ではないが、抗菌薬は尋常性ざ瘡に有効である。抗菌薬は、皮膚や毛包漏斗部でのアクネ菌の増殖や好中球遊走因子の産生を抑制することにより、毛包の炎症を抑制する。

CLDM は、広範囲の抗菌活性を有する水溶性のリンコマイシン系抗菌薬であり、感受性菌のリボソーム 50S サブユニットに作用し、ペプチド転移酵素反応を阻止し、蛋白合成を阻害することにより、細菌の増殖を抑制する。

CLDM は、尋常性ざ瘡の病態形成に重要な役割を果たしているアクネ菌に対して強い抗菌活性を示す。また、CLDM は皮脂の遊離脂肪酸を低下させ、好中球の遊走を抑制することにより、抗炎症作用を示す。

国内では、既に CLDM の外用剤が「＜適応菌種＞クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」の効能・効果、「本品の適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。」の用法・用量で承認されている。

BPO :

BPO は高脂溶性であり、細菌の膜に局在して作用する酸化剤である。その作用機序は十分に解明されていないものの、細菌の数多くの必須構成成分を酸化することで非特異的な殺菌活性を示すと考えられている（2.4.2.1.）。

BPO の MIC はほとんどの抗菌薬よりも高濃度であるが、皮膚のアクネ菌に対して静菌活性を示す濃度に近い濃度で殺菌活性を示し、アクネ菌の抗菌薬感受性菌又は耐性菌のいずれ

に対しても同程度の抗菌活性を示す。また、BPO の塗布による角質剥離又は面皰減少作用が示されている (2.4.2.1.)。

なお、BPO は海外では尋常性ざ瘡の標準治療薬として 50 年以上使用されており [Pace, 1965]、その外用剤は一般用医薬品等 (ゲル、ローション、クリーム、化粧水、石鹸等) として 2.5%~20%の濃度 (1 日 1~3 回) で販売されている。米国では一般用医薬品としての BPO の安全性、有効性に関し、以下のように判断されてきた [FDA, 2010]。

- 1985 年：2.5%~10%の濃度範囲は GRASE (Generally Recognized as Safe and Effective 「安全かつ有効」) と判断された。
- 1991 年：新規の安全性データから、BPO が腫瘍形成を引き起こし、プロモーターとして作用する可能性があるため、Category III (more-data-needed) と判断された。
- 2010 年：マウスとラットに BPO を 2 年間局所投与したがん原性試験の成績から、BPO が発癌物質である可能性は除外され、Final Rule で 2.5%~10%の濃度範囲は GRASE と再判断された。

1.5.1.1.1. CLDM-BPO 配合ゲルの臨床的有用性

BPO 5%を含有する CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルは、炎症性皮疹に対してゲル基剤 (Vehicle)、CLDM 又は BPO の単剤塗布よりも有効であることが確認されている。また、CLDM 1%-BPO 5%配合ゲル (1 日 1 回塗布) は、国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン[林, 2008]で面皰~丘疹/膿疱 (軽症~重症) の治療に推奨されているアダパレン 0.1%ゲル (1 日 1 回塗布) と比べて効果の発現が早く、かつ良好な治療効果を発揮した。

1.5.1.1.2. CLDM 1%-BPO 3%配合ゲルの臨床開発計画

海外では以下の理由から、既存の CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルと同程度の有効性を示し、かつ BPO による皮膚刺激症状の発現リスクを可能な限り少なくするために、BPO 含有濃度がより少ない CLDM-BPO 配合ゲルの開発を進めた。

- 1) FDA (米国食品医薬品庁) の見解 (Federal Register) では、BPO 2.5%~10%の濃度範囲で同程度の有効性を示すことが記述されている [FDA, 2010]。
- 2) BPO が用量依存的な皮膚刺激性を有し、紅斑、皮膚剥脱、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いる [Mills, 1986; Sagrafsky, 2009]。

その結果、本剤 (CLDM 1%-BPO 3%配合ゲル) が、2012 年 4 月にカナダで初めて承認された後、英国及び独国を含む 16 カ国で承認されている (2014 年 8 月現在)。

1.5.1.2.1. 国内での開発計画

本剤の国内開発計画に関しては、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言を実施した。その概略を以下に示す。

医薬品■■■■相談（平成■■年■■月■■日実施、P1843）

本相談では「■■■■」及び「■■■■」の2項目について相談し、以下の助言を得た。

1. ■■■■
 - 本剤に含有される BPO は■■■■に該当することから、■■■■に対する BPO の■■■■、■■■■及び■■■■・■■■■が必要であると考ええる。
 - CLDM と BPO の■■■■が必要であると考ええる。
 - ■■■■（■■■■）■■■■は受け入れ可能であると考ええる。
 - BPO が■■■■であることから、■■■■における■■■■を検討する■■■■と考える。ただし、本剤の BPO の濃度について、■■■■及び■■■■の■■■■の観点等から、■■■■、■■■■、■■■■受け入れ可能であると考ええる。
 - 本剤は、CLDM と BPO の配合剤であることから、■■■■な■■■■を■■■■が必要であると考ええる。
 - BPO が本邦では■■■■、■■■■の■■■■ BPO 及び BPO の■■■■の■■■■、■■■■、■■■■ことを勧める。
2. ■■■■
 - 本試験において、■■■■、本剤を CLDM1%製剤投与により■■■■場合でも、■■■■、■■■■が必要であると考ええる。
 - 本剤の■■■■は、本邦で■■■■と考える。したがって■■■■、■■■■（■■■■）■■■■が適切であると考ええる。
 - ■■■■が必要であると考ええる。
 - ■■■■は必須ではないと考える。

医薬品■■■■相談（書面により平成■■年■■月■■日までに実施、P1981）

本相談では「■■■■」の1項目について相談し、以下の助言を得た。

1. 試験 1（STF115287 試験）について
 - ■■■■、■■■■及び■■■■の■■■■は受け入れ可能であると考ええる。
 - 本剤 1 日 1 回塗布の用法について、■■■■ものの、■■■■、■■■■、■■■■、本剤 1 日 1 回塗布が■■■■

1.5.2. 開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙2の5(1)に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第2部(5)に記載できる場合は、第一部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を主に第2部(5)に記載した。

表 1.5-3 に、第2部での当該内容の記載場所を示す。

また開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-3 第1部(5)に関する内容の第2部における記載場所

第1部(5)に記載する内容	第2部での記載箇所
尋常性ざ瘡の病態及び治療	2.5.1.1. 尋常性ざ瘡の病態、治療法、治療上の問題点
起原及び特徴	2.5.1.2. クリンダマイシン-過酸化ベンゾイル (CLDM-BPO) 配合ゲルの特徴
臨床開発計画及び開発の経緯	2.5.1.3. 本剤 (CLDM 1%-BPO 3%配合ゲル) の臨床開発計画
製剤の開発の経緯	2.3.P.2. 製剤開発の経緯 (デュアック配合ゲル、ゲル剤)
非臨床成績(薬理、薬物動態、毒性)	2.4. 非臨床試験の概括評価 2.4.2 薬理試験 2.4.3 薬物動態 2.4.4 毒性試験

試験項目	
品質に関する試験	
ADME	吸 収 分 布
毒性	反復投与 遺伝毒性 局所刺激 その他
第 I 相	STF114849 試験
	STF115959 試験
	153 試験
	154 試験
	157 試験
	S194-GB-01 試験
第 II 相	W0261-101 試験
第 III 相	159 試験
	STF115287 試験
	STF115288 試験
	W0261-301 試験

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.3. 参考文献

Food and Drug Administration (FDA). *Federal Register*. National Archives and Records Administration, USA; 2010. 75 FR 9767.

Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, et al. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986;25:664-7.

Pace WD. A Benzoyl Peroxide-Sulfur Cream for Acne Vulgaris. *Canad Med Ass J*. 1965;93:252-4.

Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2555-62.

林 伸和, 赤松 浩彦, 岩月 啓氏ら. 尋常性痤瘡治療ガイドライン. *日皮会誌*. 2008;118:1893-923.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

クリンダマイシン（CLDM）及び過酸化ベンゾイル（BPO）の配合ゲルは、CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルとして1999年7月にメキシコで初めて承認された後、米国、英国及び独国を含む世界80の国又は地域で承認されている（2014年8月現在、本邦未承認）。また、本剤（CLDM 1%-BPO 3%配合ゲル）は、2012年4月にカナダで初めて承認された後、英国及び独国を含む16カ国で承認されている（2014年8月現在）。

本剤について主要国である英国及び独国の承認状況を表1.6-1に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。なお、米国では本剤は承認されていないため、CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルの添付文書を用いた。

1.6.1 米国における添付文書の原文及び和訳（CLDM 1%-BPO 5%配合ゲル）

1.6.2 英国における添付文書の原文及び和訳（CLDM 1%-BPO 3%配合ゲル）

1.6.3 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 主要国における承認状況（2014年8月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
英国	Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel	ゲル1g中に以下を含む。 クリンダマイシンリン酸エステルをクリンダマイシンとして10mg（1% w/w） 含水過酸化ベンゾイルを無水過酸化ベンゾイルとして30mg（3% w/w）	2013年3月27日	<p>効能・効果 Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel は、成人及び12歳以上の青少年における軽度から中等度の尋常性ざ瘡（特に炎症性皮疹）の外用治療に適用される。</p> <p>用法・用量 皮膚にのみ使用すること。</p> <p>用量 成人及び青少年（12歳以上） Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel は、1日1回、夕方に、患部全体に塗布する。 余分に塗布しても効果が高まるわけではなく、皮膚への刺激が増す危険があることを患者に説明すること。過度の皮膚乾燥又は皮膚剥脱が生じた場合は、使用頻度を減らすか使用を一時中断すること。</p> <p>Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel の安全性及び有効性については、尋常性ざ瘡に関する臨床試験において、12週間を超える期間では検討されていない。Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel は12週間を超えて連続使用しないこと。</p> <p>小児集団 12歳未満の小児における Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel の安全性及び有効性は確立されていない。そのため、Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel の、この集団への投与は推奨されない。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

				<p>高齢者 特に推奨事項なし。</p> <p>用法 低刺激の石鹼でやさしく洗い、十分に乾燥させた後、Duac Once Daily 10 mg/g+30 mg/g Gel を薄くのばして塗布する。ゲルがなかなか皮膚に浸透しない場合は、使用量が多すぎるということである。 使用後は手を洗うこと。</p>
独国	Duac 10 mg/g +30 mg/g Gel	<p>ゲル 1 g 中に以下を含有する。 克林ダマイシンリン酸二水素エステルを克林ダマイシンとして 10 mg (1% w/w) 含水過酸化ベンゾイルを無水過酸化ベンゾイルとして 30 mg (3% w/w)</p>	2013 年 5 月 3 日	<p>効能・効果 Duac 10 mg/g+30 mg/g Gel は、軽度から中等度の尋常性ざ瘡（特に成人及び 12 歳以上の青少年にびて炎症病変を伴うもの）の外用治療に適用される。</p> <p>用法・用量 皮膚にのみ使用すること。</p> <p>用量 成人及び青少年（12 歳以上） Duac 10 mg/g+30 mg/g Gel（以下、Duac ゲル）は、1 日 1 回、夕方に、患部全体に塗布する。 余分に塗布しても効果が高まるわけではなく、皮膚への刺激が増す危険があることを患者に説明すること。過度の皮膚乾燥又は皮膚剥脱が生じた場合は、使用頻度を減らすか使用を一時中断すること。 Duac ゲルの安全性及び有効性については、臨床試験において、12 週間を超える期間では証明されていない。Duac ゲルは 12 週間を超えて連続使用しないこと。</p> <p>小児 12 歳未満の小児における Duac ゲルの安全性及び有効性は証明されていない。そのため、Duac ゲルの本年齢集団への投与は推奨されない。</p> <p>高齢者 特に使用上の注意事項なし。</p> <p>用法 よく洗い、低刺激の石鹼ですすぎ洗いし、軽くたたくようにしてよく乾燥させた皮膚に、Duac ゲルを薄く塗布する。ゲルがなかなか皮膚に浸透しない場合は、使用量が多すぎるということである。 使用後は手を洗うこと。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DUAC Gel safely and effectively. See full prescribing information for DUAC Gel.

DUAC (clindamycin phosphate and benzoyl peroxide) Gel, 1.2%/5% for topical use

Initial U.S. Approval: 2000

INDICATIONS AND USAGE

DUAC Gel is a combination of clindamycin phosphate (a lincosamide antibacterial) and benzoyl peroxide indicated for the topical treatment of inflammatory acne vulgaris. (1.1)

Limitation of Use:

DUAC Gel has not been demonstrated to have any additional benefit when compared with benzoyl peroxide alone in the same vehicle when used for the treatment of non-inflammatory acne. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Apply a thin layer of DUAC Gel to the face once daily, in the evening. (2)
- Not for oral, ophthalmic, or intravaginal use. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Gel, 1.2%/5%: Each gram of DUAC Gel contains 12 mg clindamycin phosphate (equivalent to 10 mg of clindamycin) and 50 mg benzoyl peroxide. (3)

CONTRAINDICATIONS

DUAC Gel is contraindicated in:

- Patients who have demonstrated hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to clindamycin, benzoyl peroxide, any components of the formulation, or lincomycin. (4)
- Patients with a history of regional enteritis, ulcerative colitis, or antibiotic-associated colitis (including pseudomembranous colitis). (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Colitis: Clindamycin can cause severe colitis, which may result in death. Diarrhea, bloody diarrhea, and colitis (including pseudomembranous colitis) have been reported with the use of clindamycin. DUAC Gel should be discontinued if significant diarrhea occurs. (5.1)
- Ultraviolet light and environmental exposure (including use of tanning beds or sun lamps): Minimize sun exposure following drug application. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

- The most common local adverse reactions ($\geq 5\%$) are erythema, peeling, dryness, and burning. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Stiefel Laboratories, Inc. at 1-888-784-3335 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- DUAC Gel should not be used in combination with erythromycin-containing products because of its clindamycin component. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Indication
- 1.2 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Hypersensitivity
- 4.2 Colitis/Enteritis

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Colitis
- 5.2 Ultraviolet Light and Environmental Exposure

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Erythromycin
- 7.2 Concomitant Topical Medications
- 7.3 Neuromuscular Blocking Agents

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling
- 16.3 Dispensing Instructions for the Pharmacist

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Indication

DUAC[®] (clindamycin phosphate and benzoyl peroxide) Gel, 1.2%/5% is indicated for the topical treatment of inflammatory acne vulgaris in patients 12 years and older.

1.2 Limitations of Use

DUAC Gel has not been demonstrated to have any additional benefit when compared with benzoyl peroxide alone in the same vehicle when used for the treatment of non-inflammatory acne.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Apply a thin layer of DUAC Gel to the face once daily, in the evening or as directed by the physician. The skin should be gently washed, rinsed with warm water, and patted dry before applying DUAC Gel. Avoid the eyes, mouth, lips, mucous membranes, or areas of broken skin.

DUAC Gel is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Gel, 1.2%/5%

DUAC Gel is a white to slightly yellow, opaque gel. Each gram of DUAC Gel contains 12 mg clindamycin phosphate (equivalent to 10 mg of clindamycin) and 50 mg benzoyl peroxide.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

DUAC Gel is contraindicated in those individuals who have shown hypersensitivity to clindamycin, benzoyl peroxide, any components of the formulation, or lincomycin. Anaphylaxis, as well as allergic reactions leading to hospitalization, has been reported in postmarketing use with DUAC Gel. [*See Postmarketing Experience (6.2).*]

4.2 Colitis/Enteritis

DUAC Gel is contraindicated in those individuals with a history of regional enteritis, ulcerative colitis, pseudomembranous colitis, or antibiotic-associated colitis [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Colitis

Systemic absorption of clindamycin has been demonstrated following topical use of clindamycin. Diarrhea, bloody diarrhea, and colitis (including pseudomembranous colitis) have been reported with the use of topical and systemic clindamycin. If significant diarrhea occurs, DUAC Gel should be discontinued.

Severe colitis has occurred following oral and parenteral administration of clindamycin with an onset of up to several weeks following cessation of therapy. Antiperistaltic agents such

as opiates and diphenoxylate with atropine may prolong and/or worsen severe colitis. Severe colitis may result in death.

Studies indicate a toxin(s) produced by Clostridia is one primary cause of antibiotic-associated colitis. The colitis is usually characterized by severe persistent diarrhea and severe abdominal cramps and may be associated with the passage of blood and mucus. Stool cultures for *Clostridium difficile* and stool assay for *C. difficile* toxin may be helpful diagnostically.

5.2 Ultraviolet Light and Environmental Exposure

Benzoyl peroxide, a component of DUAC Gel, may cause increased sensitivity to sunlight. Minimize sun exposure (including use of tanning beds or sun lamps) following drug application. [See *Nonclinical Toxicology (13.1.)*] Patients who may be required to have considerable sun exposure due to occupation and those with inherent sensitivity to the sun should exercise particular caution.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reaction is described in more detail in the *Warnings and Precautions* section of the label:

- Colitis [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During clinical trials, 397 subjects used DUAC Gel once daily for 11 weeks for the treatment of moderate to moderately severe facial acne vulgaris. All subjects were graded for facial local skin reactions (erythema, peeling, burning, and dryness) on the following scale: 0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, and 3 = severe. The percentage of subjects that had symptoms present before treatment (at baseline) and during treatment is presented in Table 1.

**Table 1. Local Skin Reactions With Use of DUAC Gel
Combined Results From Five Trials (n = 397)**

Symptom	% of Subjects Using DUAC Gel With Symptom Present					
	Before Treatment (Baseline)			During Treatment		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Erythema	28%	3%	0	26%	5%	0
Peeling	6%	<1%	0	17%	2%	0
Burning	3%	<1%	0	5%	<1%	0
Dryness	6%	<1%	0	15%	1%	0

(Percentages derived by number of subjects receiving DUAC Gel with symptom score/number of enrolled subjects receiving DUAC Gel).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of DUAC Gel. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Anaphylaxis, as well as allergic reactions leading to hospitalization, has been reported in postmarketing use with DUAC Gel.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Erythromycin

Avoid using DUAC Gel in combination with erythromycin-containing products due to its clindamycin component. In vitro studies have shown antagonism between erythromycin and clindamycin. The clinical significance of this in vitro antagonism is not known.

7.2 Concomitant Topical Medications

Concomitant topical acne therapies should be used with caution since a possible cumulative irritancy effect may occur, especially with the use of peeling, desquamating, or abrasive agents. If irritancy or dermatitis occurs, reduce frequency of application or temporarily interrupt treatment and resume once the irritation subsides. Treatment should be discontinued if the irritation persists.

7.3 Neuromuscular Blocking Agents

Clindamycin has been shown to have neuromuscular blocking properties that may enhance the action of other neuromuscular blocking agents. DUAC Gel should be used with caution in patients receiving such agents.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women treated with DUAC Gel. DUAC Gel should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Developmental toxicity studies performed in rats and mice using oral doses of clindamycin up to 600 mg/kg/day (240 and 120 times the amount of clindamycin in the highest recommended adult human dose based on mg/m², respectively) or subcutaneous doses of clindamycin up to 250 mg/kg/day (100 and 50 times the amount of clindamycin in the highest recommended adult human dose based on mg/m², respectively) revealed no evidence of teratogenicity.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether DUAC Gel is excreted into human milk after topical application. However, orally and parenterally administered clindamycin has been reported to appear in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when DUAC Gel is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of DUAC Gel in pediatric patients below the age of 12 have not been established.

8.5 Geriatric Use

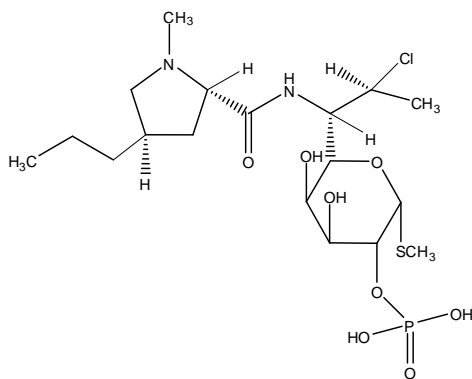
Clinical studies of DUAC Gel did not include sufficient numbers of subjects ages 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

DUAC (clindamycin phosphate and benzoyl peroxide) Gel, 1.2%/5% is a fixed combination product with two active ingredients in a white to slightly yellow, opaque, aqueous gel formulation.

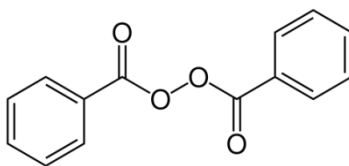
Clindamycin phosphate is a water soluble ester of the semi-synthetic antibiotic produced by a 7(S)-chloro-substitution of the 7(R)-hydroxyl group of the parent antibiotic lincomycin.

Clindamycin phosphate is $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$. The structural formula for clindamycin phosphate is represented below:



Clindamycin phosphate has a molecular weight of 504.97 and its chemical name is methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-(1-methyl-*trans*-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-*threo*- α -D-galacto-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate).

Benzoyl peroxide is $C_{14}H_{10}O_4$. It has the following structural formula:



Benzoyl peroxide has a molecular weight of 242.23.

Each gram of DUAC Gel contains 10 mg (1%) clindamycin, as clindamycin phosphate, and 50 mg (5%) benzoyl peroxide in a base consisting of carbomer homopolymer (type C), dimethicone, disodium lauryl sulfosuccinate, edetate disodium, glycerin, methylparaben, poloxamer 182, purified water, silicon dioxide, and sodium hydroxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Clindamycin: Clindamycin is a lincosamide antibacterial [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

Benzoyl Peroxide: Benzoyl peroxide is an oxidizing agent with bacteriocidal and keratolytic effects, but the precise mechanism of action is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

A comparative trial of the pharmacokinetics of DUAC Gel and 1% clindamycin solution alone in 78 subjects indicated that mean plasma clindamycin levels during the 4-week dosing period were <0.5 ng/mL for both treatment groups.

Benzoyl peroxide has been shown to be absorbed by the skin where it is converted to benzoic acid. Less than 2% of the dose enters systemic circulation as benzoic acid.

12.4 Microbiology

Clindamycin binds to the 50S ribosomal subunits of susceptible bacteria and prevents elongation of peptide chains by interfering with peptidyl transfer, thereby suppressing protein synthesis.

In Vivo Activity: No microbiology studies were conducted in the clinical trials with this product.

In Vitro Activity: The clindamycin and benzoyl peroxide components individually have been shown to have in vitro activity against *Propionibacterium acnes*, an organism which has been associated with acne vulgaris; however, the clinical significance of this in vitro activity is not known.

Drug Resistance: There are reports of an increase of *P. acnes* resistance to clindamycin in the treatment of acne. In patients with *P. acnes* resistant to clindamycin, the clindamycin component may provide no additional benefit beyond benzoyl peroxide alone.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Benzoyl peroxide has been shown to be a tumor promoter and progression agent in a number of animal studies. Benzoyl peroxide in acetone at doses of 5 and 10 mg administered twice per week induced squamous cell skin tumors in transgenic TgAC mice in a study using 20 weeks of topical treatment. The clinical significance of this is unknown.

In a 2-year dermal carcinogenicity study in mice, treatment with DUAC Gel at doses up to 8,000 mg/kg/day (16 times the highest recommended adult human dose of 2.5 g DUAC Gel, based on mg/m²) did not cause an increase in skin tumors. However, topical treatment with another formulation containing 1% clindamycin and 5% benzoyl peroxide at doses of 100, 500, or 2,000 mg/kg/day caused a dose-dependent increase in the incidence of keratoacanthoma at the treated skin site of male rats in a 2-year dermal carcinogenicity study in rats.

In a 52-week photocarcinogenicity study in hairless mice (40 weeks of treatment followed by 12 weeks of observation), the median time to onset of skin tumor formation decreased and the number of tumors per mouse increased relative to controls following chronic concurrent topical treatment with DUAC Gel and exposure to ultraviolet radiation.

Genotoxicity studies were not conducted with DUAC Gel. Clindamycin phosphate was not genotoxic in *Salmonella typhimurium* or in a rat micronucleus test. Benzoyl peroxide has been found to cause DNA strand breaks in a variety of mammalian cell types, to be mutagenic in *Salmonella typhimurium* tests by some but not all investigators, and to cause sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells.

Studies have not been performed with DUAC Gel or benzoyl peroxide to evaluate the effect on fertility. Fertility studies in rats treated orally with up to 300 mg/kg/day of clindamycin (approximately 120 times the amount of clindamycin in the highest recommended adult human dose of 2.5 g DUAC Gel, based on mg/m²) revealed no effects on fertility or mating ability.

14 CLINICAL STUDIES

In five randomized, double-blind clinical trials of 1,319 subjects, 397 used DUAC Gel, 396 used benzoyl peroxide, 349 used clindamycin, and 177 used vehicle. Subjects were instructed to wash the face, wait 10 to 20 minutes, and then apply medication to the entire face, once daily in the evening before retiring. DUAC Gel applied once daily for 11 weeks was significantly more effective than vehicle, benzoyl peroxide, and clindamycin in the treatment of inflammatory lesions of moderate to moderately severe facial acne vulgaris in three of the five trials (Trials 1, 2, and 5).

Subjects were evaluated and acne lesions counted at each clinical visit at Weeks 2, 5, 8, 11. The primary efficacy measures were the lesion counts and the investigator's global assessment evaluated at Week 11. Percent reductions in inflammatory lesion counts after treatment for 11 weeks in these 5 trials are shown in Table 2.

Table 2. Mean Percent Reduction in Inflammatory Lesion Counts

Treatment	Trial 1 (n = 120)	Trial 2 (n = 273)	Trial 3 (n = 280)	Trial 4 (n = 288)	Trial 5 (n = 358)
DUAC Gel	65%	56%	42%	57%	52%
Benzoyl Peroxide	36%	37%	32%	57%	41%
Clindamycin	34%	30%	38%	49%	33%
Vehicle	19%	-0.4%	29%		29%

The group treated with DUAC Gel showed greater overall improvement in the investigator’s global assessment than the benzoyl peroxide, clindamycin, and vehicle groups in three of the five trials (Trials 1, 2, and 5).

Clinical trials have not adequately demonstrated the effectiveness of DUAC Gel versus benzoyl peroxide alone in the treatment of non-inflammatory lesions of acne.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DUAC Gel is a white to slightly yellow, opaque gel. It is supplied as follows:

- 45 gram tube NDC 0145-2371-05

16.2 Storage and Handling

Pharmacist:

- Prior to Dispensing: Store in a cold place, preferably in a refrigerator, between 2°C and 8°C (36°F and 46°F). Do not freeze.

16.3 Dispensing Instructions for the Pharmacist

- Dispense DUAC Gel with a 60-day expiration date.
- Specify “Store at room temperature up to 25°C (77°F). Do not freeze.”
- Keep tube tightly closed.
- Keep out of the reach of small children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Patients who develop allergic reactions such as severe swelling or shortness of breath should discontinue use and contact their physician immediately.
- DUAC Gel may cause irritation such as erythema, scaling, itching, or burning, especially when used in combination with other topical acne therapies.
- Excessive or prolonged exposure to sunlight should be limited. To minimize exposure to sunlight, a hat or other clothing should be worn. Sunscreen may also be used.
- DUAC Gel may bleach hair or colored fabric.

DUAC is a registered trademark of Stiefel Laboratories, Inc.



Stiefel Laboratories, Inc.
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, Stiefel Laboratories, Inc.

DUA:6PI

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には DUAC Gel の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は盛り込まれていない。DUAC Gel の添付文書（全文）を参照すること。

DUAC（クリンダマイシンリン酸エステル＋過酸化ベンゾイル）Gel、1.2%/5%

外用剤

初回米国承認：2000年

効能・効果

DUAC Gel は、クリンダマイシンリン酸エステル（リンコサミド系抗菌薬）と過酸化ベンゾイルの配合剤であり、炎症性尋常性ざ瘡の外用治療を適応とする。（1.1）

使用に関する制限事項：

DUAC Gel は、非炎症性尋常性ざ瘡の治療において同一の基剤を用いた場合に、過酸化ベンゾイル単独と比較して効果の増強は認められていない（1.2）。

用法及び用量

- DUAC Gel は、1日1回夜、顔に薄く塗布する（2）。
- 経口用、点眼用、膈内用として使用しないこと（2）。

剤形及び含量

ゲル、1.2%/5%：DUAC Gel は1g中、クリンダマイシンリン酸エステル12mg（クリンダマイシンとして10mgに相当）及び過酸化ベンゾイル50mgを含有する（3）。

禁忌

DUAC Gel は、以下の患者には禁忌である：

- クリンダマイシン、過酸化ベンゾイル、製剤中の成分のいずれか又はリンコマイシンに対して過敏症（例：アナフィラキシー）が発現したことがある患者（4）。
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎又は抗生物質関連大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）の既往歴のある患者（4）。

警告及び使用上の注意

- 大腸炎：クリンダマイシンにより、死に至ることもある重度の大腸炎が生じる可能性がある。クリンダマイシンの投与で下痢、血性下痢及び大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）が報告されている。重篤な下痢が現れた場合は、DUAC Gel の使用を中止すること（5.1）。
- 紫外線及び環境曝露（日焼けサロンや日焼けランプの使用を含む）：本剤塗布後は日光への曝露を極力避けること（5.2）。

副作用

- 最も発現頻度の高い局所副作用（5%以上）は、紅斑、皮膚剥脱、皮膚乾燥及び灼熱感である（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Stiefel Laboratories, Inc.（1-888-784-3335）又はFDA（1-800-FDA-1088 又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡して報告すること。

薬物相互作用

- DUAC Gel は、クリンダマイシンを含有しているため、エリスロマイシン含有製剤と併用しないこと（7.1）。

17項の「患者に伝えるべき情報」及びFDA承認患者向け添付文書を参照すること。

2013年12月改訂

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果

- 1.1 適応症
- 1.2 使用に関する制限事項

2 用法及び用量

3 剤形及び含量

4 禁忌

- 4.1 過敏症
- 4.2 大腸炎／腸炎

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 大腸炎
- 5.2 紫外線及び環境曝露

6 副作用

- 6.1 臨床試験での使用経験
- 6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用

- 7.1 エリスロマイシン
- 7.2 外用薬の併用
- 7.3 神経筋遮断薬

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与

11 性状

12 薬効薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態
- 12.4 微生物学

13 非臨床毒性試験

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床成績

16 包装／保管及び取り扱い上の注意

- 16.1 包装
- 16.2 保管及び取り扱い上の注意
- 16.3 薬剤師向けの調剤上の注意

17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

1.1 適応症

DUAC[®]（クリンダマイシンリン酸エステル＋過酸化ベンゾイル）Gel、1.2%/5% は、12歳以上の炎症性尋常性ざ瘡患者の外用治療を適応とする。

1.2 使用に関する制限事項

DUAC Gel は、非炎症尋常性ざ瘡の治療において同一の基剤を用いた場合に、過酸化ベンゾイル単独と比較して効果の増強は認められていない。

2 用法及び用量

DUAC Gel は、1日1回夜に、もしくは医師の指示に従って、顔に薄く塗布する。なお、皮膚をやさしく洗い、温水で洗い流した後、軽く押さえるように拭いてから塗布すること。眼、口、唇、粘膜、損傷した皮膚部位を避けて塗布すること。

DUAC Gel を経口用、点眼用、腔内用として使用しないこと。

3 剤形及び含量

ゲル、1.2%/5%

DUAC Gel は、白色又はわずかに黄色を帯びた不透明なゲルである。DUAC Gel は1g中、クリンダマイシンリン酸エステル12mg（クリンダマイシンとして10mgに相当）及び過酸化ベンゾイル50mgを含有する。

4 禁忌

4.1 過敏症

DUAC Gel は、クリンダマイシン、過酸化ベンゾイル、製剤中の成分のいずれか又はリンコマイシンに対して過敏症が発現したことがある患者には禁忌である。DUAC Gel の市販後の使用において、アナフィラキシー及び入院に至ったアレルギー反応が報告されている [「市販後の使用経験」(6.2) 参照]。

4.2 大腸炎／腸炎

DUAC Gel は、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、偽膜性大腸炎又は抗生物質関連大腸炎の既往歴のある患者には禁忌である [「警告及び使用上の注意」(5.1) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 大腸炎

クリンダマイシンは外用後、全身吸収されることがわかっている。クリンダマイシンの外用及び全身投与で下痢、血性下痢及び大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）が報告されている。重篤な下痢が現れた場合は、DUAC Gel の使用を中止すること。

クリンダマイシンの経口及び非経口投与後に重度の大腸炎が発現しており、発現時期は治療を中止してから最長で数週間後であった。オピエートや diphenoxylate とアトロピンの配合剤などの蠕動運動抑制剤は、重度の大腸炎の遷延化及び悪化を招くおそれがある。重度の大腸炎は死亡に至るおそれがある。

クロストリジウム属菌が産生する毒素が抗生物質関連大腸炎の主な原因のひとつであることが諸試験により明らかになっている。この大腸炎は通常、持続性の重症の下痢及び重度の腹部痙攣を特徴とし、血液及び粘液の混じった便を伴う場合がある。クロストリジウム・ディフィシレの便培養及びクロストリジウム・ディフィシレ毒素の便検査が診断に有用となる可能性がある。

5.2 紫外線及び環境曝露

DUAC Gel の成分である過酸化ベンゾイルは、日光への過敏性を高めるおそれがある。本剤塗布後は日光への曝露（日焼けサロンや日焼けランプの使用を含む）を極力避けること [「非臨床毒性試験」(13.1) 参照]。患者が日光に多く曝露することが職業上避けられない場合や、先天的に日光に過敏である場合は、特に注意すること。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の「警告及び使用上の注意」の項に詳述している：

- 大腸炎 [「警告及び使用上の注意」(5.1) 参照]

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験が実施される条件には大きなばらつきがあるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発生率は、別の薬剤の臨床試験における発生率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発生率を反映しているとは限らない。

臨床試験において、397 例の被験者が、顔面の中等度からやや重度の尋常性ざ瘡の治療に DUAC Gel を 1 日 1 回、11 週間使用した。全ての被験者について、0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度としたスケールにより、顔面の局所皮膚反応（紅斑、皮膚剥脱、灼熱感及び皮膚乾燥）のグレードを判定した。投与前（ベースライン時）及び投与中に症状が認められた被験者の割合を表 1 に示す。

表 1. DUAC Gel 使用時の局所反応

5 試験の結果の統合 (n = 397)

症状	DUAC Gel 使用時に症状が認められた被験者の割合 (%)					
	投与前 (ベースライン)			投与中		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
紅斑	28%	3%	0	26%	5%	0
皮膚剥脱	6%	<1%	0	17%	2%	0
灼熱感	3%	<1%	0	5%	<1%	0
皮膚乾燥	6%	<1%	0	15%	1%	0

(DUAC Gel を使用して各症状スコアが認められた被験者の例数を試験に登録され DUAC Gel を使用した被験者の例数で除して割合を算出した。)

6.2 市販後の使用経験

DUAC Gel の市販後使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は、不確定な規模の集団から自発的に報告されたものであるため、その発現率を正確に予測したり、薬剤投与との因果関係を確定したりできるとは限らない。

DUAC Gel の市販後の使用において、アナフィラキシー及び入院に至ったアレルギー反応が報告されている。

7 薬物相互作用

7.1 エリスロマイシン

DUAC Gel は、クリンダマイシンを含有しているため、エリスロマイシン含有製剤との併用を避けること。*In vitro* 試験により、エリスロマイシン及びクリンダマイシンは拮抗することが示されている。*In vitro* でのこの拮抗作用の臨床的重要性は不明である。

7.2 外用薬の併用

外用ざ瘡治療薬の併用は、特に皮膚剥脱、落屑又は擦過剤を用いた場合に刺激感を増すおそれがあるため、慎重に投与すること。刺激感又は皮膚炎が生じた場合は、塗布する頻度を減らすか、一時的に治療を中断し、刺激感が消失してから再開すること。刺激感が持続する場合は治療を中止すること。

7.3 神経筋遮断薬

クリンダマイシンは、神経筋遮断作用を有することがわかっており、他の神経筋遮断薬の作用を増強する可能性がある。他の神経筋遮断薬の投与を受けている患者には、DUAC Gel は慎重に使用すること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーC。

妊婦に DUAC Gel を投与する、適切な対照を置きよく管理された試験は実施されていない。妊娠中の DUAC Gel の使用は、潜在的利益が胎児への潜在的リスクを上回る場合のみ行うこと。

ラット及びマウスにクリンダマイシンを 600 mg/kg/日 (mg/m²換算で成人に対する推奨最高用量でのクリンダマイシン含量のそれぞれ 240 倍量及び 120 倍量) までの用量で経口投与又は 250 mg/kg/日 (mg/m²換算で成人に対する推奨最高用量でのクリンダマイシン含量のそれぞれ 100 倍量及び 50 倍量) までの用量で皮下投与する発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。

8.3 授乳婦

外用塗布した場合に DUAC Gel がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。しかし、クリンダマイシンは、経口及び非経口投与で乳汁中に移行することが報告されている。授乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体に対する本剤の重要性を考慮に入れて、授乳を中止するか、又は本剤の投与を中止するか決定すること。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、授乳婦に DUAC Gel を投与する際は注意が必要である。

8.4 小児等への投与

12歳未満の小児患者に対する DUAC Gel の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

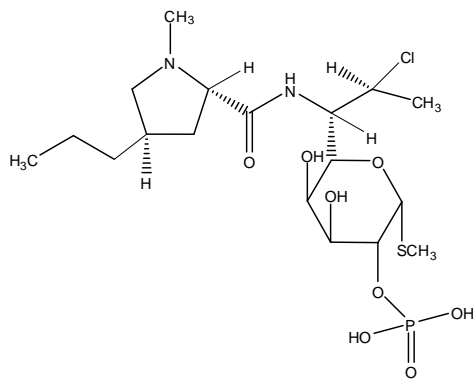
DUAC Gel の臨床試験では、65歳以上の被験者の数が十分ではなく、65歳以上と65歳未満で反応が異なるか否かを判定できなかった。

11 性状

DUAC (クリンダマイシンリン酸エステル+過酸化ベンゾイル) Gel、1.2%/5%は、2種類の有効成分を含有する固定用量配合剤であり、白色又はわずかに黄色を帯びた不透明な水性ゲル剤である。

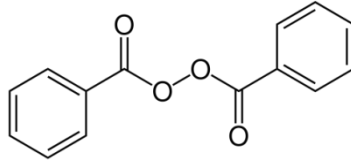
クリンダマイシンリン酸エステルは、親化合物である抗生物質リンコマイシンの7(R)-水酸基を7(S)-塩素置換した半合成抗生物質の水溶性エステルである。

クリンダマイシンリン酸エステルは $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ である。クリンダマイシンリン酸エステルの構造式は以下のとおりである。



クリンダマイシンリン酸エステルは、分子量が 504.97、化学名が methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-(1-methyl-*trans*-4-propyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-*threo*- α -D-galacto-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate)である。

過酸化ベンゾイルは $C_{14}H_{10}O_4$ である。過酸化ベンゾイルの構造式は以下のとおりである。



過酸化ベンゾイルは分子量が 242.23 である。

DUAC Gel は 1 g 中、クリンダマイシン(クリンダマイシンリン酸エステルとして) 10 mg (1%) 及び過酸化ベンゾイル 50 mg (5%) を含有する。また、基剤として carbomer homopolymer (type C)、ジメチコン、スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、グリセリン、メチルパラベン、ポロキサマー182、精製水、二酸化ケイ素及び水酸化ナトリウムを含有する。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

クリンダマイシン:クリンダマイシンはリンコサミド系抗菌薬である[「薬効薬理」(12.4) 参照]。

過酸化ベンゾイル:過酸化ベンゾイルは、殺菌作用及び角質溶解作用を有する酸化剤であるが、正確な作用機序がわかっていない。

12.3 薬物動態

被験者 78 例を対象として DUAC Gel と 1%クリンダマイシン溶液単独の薬物動態を比較した試験において、4 週間の投与期間中の平均血漿中クリンダマイシン濃度は両投与群とも 0.5 ng/mL 未満であった。

過酸化ベンゾイルは経皮吸収され、安息香酸に変換されることがわかっている。投与量の 2% 未満が安息香酸として体循環に入る。

12.4 微生物学

クリンダマイシンは、感受性菌のリボソーム 50S subunit に結合し、ペプチジル転移反応を阻止して蛋白合成を阻害することにより、ペプチド鎖の伸長を妨げる。

In vivo活性:本剤の臨床試験において、微生物学的試験は実施されていない。

In vitro活性:配合成分であるクリンダマイシン及び過酸化ベンゾイルはそれぞれ、尋常性ざ瘡に関与している微生物であるアクネ菌に対して *in vitro*での抗菌活性が確認されている。しかし、この *in vitro*活性の臨床的重要性は不明である。

薬剤耐性:ざ瘡治療ではアクネ菌のクリンダマイシン耐性の増加が報告されている。クリンダマイシン耐性アクネ菌を保有する患者においては、クリンダマイシンが配合されていても過酸化ベンゾイル単独時を上回る効果の増強は期待できない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

過酸化ベンゾイルは動物を用いた多くの試験において、腫瘍プロモータであり腫瘍進行を促進する作用を有することが確認されている。トランスジェニック TgAC マウスを用いた 20 週間の外用投与による試験において、アセトンに溶解した過酸化ベンゾイルを 5 及び 10 mg の用量で週 2 回投与したところ、皮膚扁平上皮腫瘍が誘発された。この結果の臨床的重要性は不明である。

マウスを用いた 2 年間の皮膚がん原性試験において、DUAC Gel を 8000 mg/kg/日 (mg/m^2 換算で 2.5 g DUAC Gel の成人への推奨最高用量の 16 倍) までの用量で投与したところ、皮膚腫瘍の増加は認められなかった。しかし、ラットを用いた 2 年間の皮膚がん原性試験において、1% クリンダマイシン及び 5% 過酸化ベンゾイルを含有する別の製剤を 100、500 又は 2000 mg/kg/日の用量で外用投与したところ、雄性ラットの皮膚投与部位でケラトア 칸トーマの発生率が用量依存的に増加した。

ヘアレスマウスを用いた 52 週間の光がん原性試験 (40 週間投与後 12 週間観察) において、紫外線照射と同時に DUAC Gel を長期外用投与したところ、対照群と比較して、皮膚腫瘍形成までの時間の中央値が減少し、マウス 1 例あたりの腫瘍数が増加した。

DUAC Gel の遺伝毒性試験は実施されていない。クリンダマイシンリン酸エステルは、ネズミチフス菌又はラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。過酸化ベンゾイルは、各種哺乳類細胞で DNA 鎖の切断を引き起こし、一部のしかし全てではない研究者によるネズミチフス菌を用いた試験で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣細胞で姉妹染色分体交換を引き起こすことが確認されている。

DUAC Gel 又は過酸化ベンゾイルの受胎能に対する影響を検討する試験は実施されていない。ラットにクリンダマイシンを 300 mg/kg/日 (mg/m^2 換算で成人に対する 2.5 g DUAC Gel の推奨最高用量のクリンダマイシン含量の約 120 倍量) までの用量で経口投与する受胎能試験において、受胎能又は交配能に対する影響は認められなかった。

14 臨床成績

被験者 1319 例を対象とした 5 件のランダム化二重盲検臨床試験において、397 例が DUAC Gel、396 例が過酸化ベンゾイル、349 例がクリンダマイシン、177 例が基剤を使用した。被験者は、1 日 1 回、夜 (就寝前) に、洗顔し 10~20 分待ってから顔全体に薬剤を塗布するよう指導された。1 日 1 回 11 週間塗布したところ、臨床試験 5 件中 3 件 (試験 1、試験 2 及び試験 5) において、DUAC Gel 群は、基剤群、過酸化ベンゾイル群及びクリンダマイシン群と比較して顔面の中等度からやや重度の尋常性ざ瘡の炎症性皮疹に対する治療効果が有意に高かった。

各来院時 (2、5、8、11 週時) に被験者を評価し、ざ瘡皮疹をカウントした。主要有効性評価項目は、11 週時の皮疹数及び治験責任医師による全般評価とした。これら 5 件の試験における 11 週間投与後の炎症性皮疹数の減少率を表 2 に示す。

表 2. 炎症性皮疹数の平均減少率

治験薬	試験 1 (n = 120)	試験 2 (n = 273)	試験 3 (n = 280)	試験 4 (n = 288)	試験 5 (n = 358)
DUAC Gel	65%	56%	42%	57%	52%
過酸化ベンゾイル	36%	37%	32%	57%	41%
クリンダマイシン	34%	30%	38%	49%	33%
基剤	19%	-0.4%	29%		29%

5 件中 3 件の試験（試験 1、試験 2 及び試験 5）で、DUAC Gel 群は、過酸化ベンゾイル群、クリンダマイシン群及び基剤群より治験責任医師による全般評価における改善度が全体的に大きかった。

ざ瘡の非炎症性皮疹の治療において過酸化ベンゾイル単独との比較による DUAC Gel の有効性については、これまでの臨床試験では十分には確認されていない。

16 包装／保管及び取り扱い上の注意

16.1 包装

DUAC Gel は、白色又はわずかに黄色を帯びた不透明なゲルであり、以下の形態で供給される。

- 45 g 入りチューブ NDC 0145-2371-05

16.2 保管及び取り扱い上の注意

薬剤師：

- 調剤前：冷所に保存すること。2～8°C（36～46°F）の冷蔵庫が望ましい。冷凍しないこと。

16.3 薬剤師向けの調剤上の注意

- 使用期限を 60 日として DUAC Gel を調剤する。
- 「25°C（77°F）までの室温で保存すること。冷凍しないこと。」と明記する。
- チューブをしっかりと閉めること。
- 小さな子供の手の届かないところに保管すること。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 承認済みの患者向添付文書（Patient Information）を参照すること。

- 重度の腫脹又は息切れなどのアレルギー反応が現れた場合には、使用を中止し、直ちに医師に連絡すること。
- DUAC Gel は、他の外用ざ瘡治療薬と併用した場合は特に、紅斑、落屑、そう痒、灼熱感などの刺激感を引き起こすおそれがある。
- 日光への過度又は長時間の曝露は控えること。日光への曝露を最小限にとどめるため、帽子又は他の衣類を着用すること。日焼け止めを使用してもよい。
- DUAC Gel は毛髪又は着色繊維を退色させる可能性がある。

DUAC は Stiefel Laboratories, Inc. の登録商標である。



Stiefel Laboratories, Inc.
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, Stiefel Laboratories, Inc.

DUA:6PI

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 g of gel contains:

10 mg (1 % w/w) clindamycin as clindamycin phosphate

30 mg (3 % w/w) anhydrous benzoyl peroxide as hydrous benzoyl peroxide

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Gel

White to slightly yellow- coloured gel.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel is indicated for the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris, particularly inflammatory lesions, in adults and adolescents aged 12 years and above (see sections 4.4 and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

For cutaneous use only.

Posology

Adults and Adolescents (aged 12 years and above)

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be applied once daily in the evening, to the entire affected area.

Patients should be advised that excessive application will not improve efficacy, but may increase the risk of skin irritation. If excessive dryness or peeling occurs, frequency of application should be reduced or application temporarily interrupted (see section 4.4).

The safety and efficacy of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel has not been studied beyond 12 weeks in acne vulgaris clinical trials. Treatment with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should not exceed more than 12 weeks of continuous use.

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Paediatric population

The safety and efficacy of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel has not been established in children under 12 years of age, therefore Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel is not recommended for use in this population.

Elderly patients

No specific recommendations.

Method of administration

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be applied in a thin film after washing gently with a mild cleanser and fully drying. If the gel does not rub into the skin easily, too much is being applied.

Hands should be washed after application.

4.3 Contraindications

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel must not be administered to patients with known hypersensitivity to:

- clindamycin
- lincomycin
- benzoyl peroxide
- any of the excipients in the formulation listed in section 6.1

4.4 Special warnings and precautions for use

Contact with the mouth, eyes, lips, other mucous membranes or areas of irritated or broken skin should be avoided. Application to sensitive areas of skin should be made with caution. In case of accidental contact, rinse well with water.

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be used with caution in patients with a history of regional enteritis or ulcerative colitis, or a history of antibiotic-associated colitis.

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be used with caution in atopic patients, in whom further skin drying may occur.

During the first weeks of treatment, an increase in peeling and reddening will occur in most patients. Depending upon the severity of these side effects, patients can use a non-comedogenic moisturiser, temporarily reduce the frequency of application of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel or temporarily discontinue use however; efficacy has not been established for less than once daily dosing frequencies.

Concomitant topical acne therapy should be used with caution because a possible cumulative irritancy may occur, which sometimes may be severe, especially with the use of peeling, desquamating, or abrasive agents.

If severe local irritancy (e.g. severe erythema, severe dryness and itching, severe stinging/burning) occurs, Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be discontinued.

As benzoyl peroxide may cause increased sensitivity to sunlight, sunlamps should not be used and deliberate or prolonged exposure to sun should be avoided or minimised.

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

When exposure to strong sunlight cannot be avoided, patients should be advised to use a sunscreen product and wear protective clothing.

If a patient has sunburn, this should be resolved before using Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel.

If prolonged or significant diarrhoea occurs or the patient suffers from abdominal cramps, treatment with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be discontinued immediately, as the symptoms may indicate antibiotic-associated colitis. Suitable diagnostic methods, such as the determination of *Clostridium difficile* and toxin and, if necessary, colonoscopy should be employed and treatment options for colitis considered.

The product may bleach hair or coloured fabrics. Avoid contact with hair, fabrics, furniture or carpeting.

Resistance to clindamycin

Patients with a recent history of systemic or topical clindamycin or erythromycin use are more likely to have pre-existing anti-microbial resistant *Propionibacterium acnes* and commensal flora (see section 5.1).

Cross-resistance

Cross-resistance may occur with other antibiotics such as lincomycin and erythromycin when using antibiotic monotherapy (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug-drug interaction studies have been performed with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel.

Concomitant topical antibiotics, medicated or abrasive soaps and cleansers, soaps and cosmetics that have a strong drying effect, and products with high concentrations of alcohol and/or astringents, should be used with caution as a cumulative irritant effect may occur.

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should not be used in combination with erythromycin-containing products due to possible antagonism to the clindamycin component.

Clindamycin has been shown to have neuromuscular blocking properties that may enhance the action of other neuromuscular blocking agents. Therefore caution should be exercised with concomitant use.

Concomitant application of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel with tretinoin, isotretinoin and tazarotene should be avoided since benzoyl peroxide may reduce their efficacy and increase irritation. If combination treatment is required, the products should be applied at different times of the day (e.g. one in the morning and the other in the evening).

Using topical benzoyl peroxide-containing preparations at the same time as topical sulphonamide-containing products may cause skin and facial hair to temporarily change colour (yellow/orange).

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel in pregnant women. Animal reproductive/developmental studies have not been conducted with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel or benzoyl peroxide. There are limited data on the use of clindamycin and benzoyl peroxide alone in pregnant women. Data from a limited number of pregnancies exposed in the first trimester to clindamycin indicate no adverse effects of clindamycin on pregnancy or on the health of the fetus/new-born child.

Reproduction studies in rats and mice, using subcutaneous and oral doses of clindamycin, revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to clindamycin.

The safety of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel in human pregnancy is not established. Therefore, Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should only be prescribed to pregnant women after careful risk/benefit assessment by the physician in charge.

Breastfeeding

Use of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel has not been studied during breastfeeding. Percutaneous absorption of clindamycin and benzoyl peroxide is low however; it is not known whether clindamycin or benzoyl peroxide is excreted in human milk following the use of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel. Oral and parenteral administration of clindamycin has been reported to result in the appearance of clindamycin in breast milk. For this reason, Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should be used during lactation only if the expected benefit justifies the potential risk to the infant.

To avoid accidental ingestion by the infant if used during lactation, Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel should not be applied to the breast area.

Fertility

There are no data on the effect of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel on fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant

4.8 Undesirable effects

Adverse drug reactions (ADRs) are summarised below for Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel as a combination, including any additional ADRs that have been reported for the single topical active ingredients, benzoyl peroxide or clindamycin, that occurred either during clinical studies or that were spontaneously reported. Adverse drug reactions are listed by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data).

Reason for update: Addition of 60g pack size
Text Date : 01/10/2013
Issue No. : 2 Draft No. : 1
Approval date : 12/02/2014

MedDRA SOC	Very Common	Common	Uncommon ³	Not known ²
Immune system disorders				Allergic reactions including hypersensitivity and anaphylaxis
Nervous system disorders		Headache ⁴	Paraesthesia ¹	
Gastrointestinal disorders				Colitis (including pseudomembranous colitis), haemorrhagic diarrhoea, diarrhoea, abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders¹	Pruritus, burning sensation, dryness, erythema, peeling <i>(Generally reported as 'slight' in severity. Frequency relates to data from solicited tolerability assessments during the clinical trial)</i>	Dermatitis, photosensitivity reaction	Erythematous rash, worsening of acne	Urticaria
General disorders and Administration site conditions		Application site pain ⁴		Application site reactions including skin discolouration

¹At site of application. ²Based on post-marketing reports with topical clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel. Since these reports are from a population of uncertain size and are subject to confounding factors, it is not possible to reliably estimate their frequency however, systemic reactions are rarely seen. ³Reported from studies conducted with topical clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel. ⁴Reported from studies conducted with topical clindamycin 10 mg/g foam.

Local Tolerability

During the pivotal clinical trial with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel, patients were assessed for local cutaneous signs and symptoms of erythema, dryness, peeling, itching, and burning/stinging. The percentage of patients that had symptoms present before treatment, during treatment, and present at week 12 are shown in the next two tables:

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Percentage of Subjects in the Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel Group (N=327) with Symptoms of Burning/Stinging and Itching (patient assessed)

	Before Treatment (Baseline)			Maximum During Treatment			End of Treatment (Week 12)		
	Slight	Mod	Strong	Slight	Mod	Strong	Slight	Mod	Strong
Burning / Stinging	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%
Itching	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Percentage of Subjects in the Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel Group (N=327) with Signs of Dryness, Erythema and Peeling (investigator assessed)

	Before Treatment (Baseline)				Maximum During Treatment				End of Treatment (Week 12)			
	Slight	Mild	Mod	Severe	Slight	Mild	Mod	Severe	Slight	Mild	Mod	Severe
Dryness	15%	2%	1%	0	24%	7%	2%	0	9%	1%	1%	0
Erythema	19%	11%	5%	0	26%	13%	5%	<1%	19%	4%	2%	0
Peeling	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0	0

4.9 Overdose

Excessive application of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel may result in severe irritation. In this event, discontinue use and wait until the skin has recovered. Topically applied benzoyl peroxide is not generally absorbed in sufficient amounts to produce systemic effects.

Excessive application of topically applied clindamycin may result in absorption of sufficient amounts to produce systemic effects.

In the event of accidental ingestion of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel, gastrointestinal adverse reactions similar to those seen with systemically administered clindamycin may be seen.

Appropriate symptomatic measures should be taken to provide relief from irritation due to excessive application.

Accidental ingestion should be managed clinically or as recommended by the National Poisons Centre, where available.

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Clindamycin, combinations

ATC Code: D10AF51

Clindamycin is a lincosamide antibiotic with bacteriostatic action against Gram-positive aerobes and a wide range of anaerobic bacteria. Lincosamides such as clindamycin bind to the 23S subunit of the bacterial ribosome and inhibit the early stages of protein synthesis. The action of clindamycin is predominantly bacteriostatic although high concentrations may be slowly bactericidal against sensitive strains.

Although clindamycin phosphate is inactive *in-vitro*, rapid *in-vivo* hydrolysis converts this compound to the antibacterial active clindamycin. Clindamycin activity has been demonstrated clinically in comedones from acne patients at sufficient levels to be active against most strains of *Propionibacterium acnes*. Clindamycin *in-vitro* inhibits all *Propionibacterium acnes* cultures tested (MIC 0.4 mcg/ml). Free fatty acids on the skin surface have been decreased from approximately 14 % to 2 % following application of clindamycin.

Benzoyl peroxide is mildly keratolytic acting against comedones at all stages of their development. It is an oxidising agent with bactericidal activity against *Propionibacterium acnes*, the organism implicated in acne vulgaris. Furthermore it is sebostatic, counteracting the excessive sebum production associated with acne.

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel has a combination of mild keratolytic and antibacterial properties providing activity particularly against inflamed lesions of mild to moderate acne vulgaris.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species. Local information of resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

The inclusion of benzoyl peroxide in clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel reduces the potential for the emergence of organisms resistant to clindamycin. This has not been studied with Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel.

The presentation of both active ingredients in one product is more convenient and ensures patient compliance.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel applied once daily were evaluated in a 12-week multicentre, randomised, double-blind phase III study in 1315 subjects with acne vulgaris, aged 12 to 45 years. Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was compared with clindamycin 1 % in vehicle gel, benzoyl peroxide 3 % in vehicle gel, and vehicle gel alone. The primary efficacy measures for acne severity were evaluated using lesion counts and the 6-point Investigator's Static Global Assessment (ISGA) scale. The ISGA scoring scale used in the clinical trial was as follows:

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Grade/ Score	Description
0	Clear skin with no inflammatory or non-inflammatory lesions.
1	Almost clear: rare non-inflammatory lesions present, with no more than rare papules.
2	Mild severity: greater than Grade 1, some non-inflammatory lesions with no more than a few inflammatory lesions (papules/pustules only, no nodular lesions).
3	Moderate severity: greater than Grade 2, many non-inflammatory lesions and may have some inflammatory lesions, but no more than 1 small nodular lesion.
4	Severe: greater than Grade 3, up to many non-inflammatory and inflammatory lesions, but no more than a few nodular lesions.
5	Very severe: many non-inflammatory and inflammatory lesions and more than a few nodular lesions. May have cystic lesions.

The mean age of subjects was 20.4 years old and 60 % were females and 79 % were Caucasian. At baseline, the mean number of acne lesions per subject was 72 total lesions, with 45.3 non-inflammatory lesions and 26.6 inflammatory lesions. The majority of subjects (62 %) enrolled with a baseline ISGA score of 3 (range 2 to 4). The efficacy results at week 12 are presented in the following table.

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Efficacy Results at Week 12

	Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel (N=327)	Clindamycin 1% gel (N=328)	Benzoyl Peroxide 3% gel (N=328)	Vehicle gel (N=332)
Inflammatory Lesions				
Mean absolute reduction*	18.2	15.6	16.8	13.1
Mean percentage reduction	68.9 %	58.1 %	61.8 %	48.8 %
Non-inflammatory Lesions				
Mean absolute reduction*	24.8	19.8	22.2	14.8
Mean percentage reduction	53.9 %	43.3 %	50.8 %	34.0 %
Total Lesions				
Mean absolute reduction*	43.0	35.5	39.0	27.8
Mean percentage reduction	59.8 %	49.2 %	55.5 %	40.4 %
Investigator's Global Assessment				
Percentage of subjects with minimum 2-grade improvement in ISGA from baseline to week 12*	39 %	25 %	30 %	18 %
Percentage of subjects with ISGA of clear or almost clear skin at week 12	45 %	28 %	35 %	24 %

*Primary endpoints. Statistically significant differences from Duac Once Daily 10mg/g + 30mg/g Gel highlighted in **bold**.

Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was superior to clindamycin gel, benzoyl peroxide 3% gel, and vehicle gel in the proportion of subjects who had at least a 2-grade improvement in ISGA. Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was superior to clindamycin gel and vehicle gel in the absolute reduction of inflammatory, non-inflammatory, and total lesions, and was superior to benzoyl peroxide 3 % gel in the absolute reduction of inflammatory and total lesions.

Secondary endpoints showed that the percentage reduction in all lesion counts from baseline to week 12 for Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was superior to clindamycin 1 % gel and vehicle gel and the percentage reduction in inflammatory lesions was superior to benzoyl peroxide 3 % gel. The percentage of subjects with ISGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at week 12 was significantly greater for Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel relative to its active constituents and the vehicle gel.

In a separate analysis of the data it was observed that a greater proportion of subjects in the Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel group had a 2-grade improvement in ISGA from baseline to week 12 together with an ISGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at week 12 compared with clindamycin gel (P<0.001), benzoyl peroxide gel (P=0.003), and vehicle gel (P<0.001).

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Other Endpoints

In an assessment of other endpoints, improvement versus vehicle or clindamycin gel on inflammatory and non-inflammatory lesions was apparent from week 2 of treatment ($P < 0.05$). Lesion count continued to decrease throughout the 12 week course of the study.

5.2 Pharmacokinetic properties

In an open-label study of 24 patients with moderate-to-severe acne vulgaris, approximately 4 grams of Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel was applied once daily for 5 days to the face, upper chest, upper back, and shoulders. Geometric mean maximal plasma clindamycin exposure (C_{max}) on Day 5 was 0.961 ng/mL with an AUC_{0-24} of 12.9 ng*hr/mL.

In a maximised percutaneous absorption study the mean plasma clindamycin levels during a four-week dosing period for clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel were negligible (0.043 % of applied dose).

The presence of benzoyl peroxide in the formulation did not have an effect on the percutaneous absorption of clindamycin.

Radio-label studies have shown that absorption of benzoyl peroxide through the skin can only occur following its conversion to benzoic acid. Benzoic acid is mostly conjugated to form hippuric acid, which is excreted via the kidneys.

5.3 Preclinical safety data

Clindamycin/benzoyl peroxide gel

In a two year carcinogenicity study in mice, topical administration of clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel showed no evidence of increased carcinogenic risk, compared with controls.

In a photocarcinogenicity study in mice, a slight reduction in the median time to tumour formation was observed relative to controls following concurrent exposure to clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel and simulated sunlight. The clinical relevance of the findings in this study is unknown.

Repeat-dose dermal toxicity studies conducted on clindamycin 10 mg/g + benzoyl peroxide 50 mg/g gel, in two species, for up to 90 days, revealed no toxic effects, apart from minor local irritation.

An ocular irritation study found Duac Once Daily 10 mg/g + 30 mg/g Gel to be only very slightly irritant.

Benzoyl peroxide

In animal toxicity studies, benzoyl peroxide was well tolerated when applied topically.

Although high doses of benzoyl peroxide have been shown to induce DNA strand breaks, the available data from other mutagenicity studies, carcinogenicity studies and a photo co-carcinogenicity study indicate that benzoyl peroxide is not a carcinogen or a photocarcinogen.

No reproductive toxicity data are available.

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

Clindamycin

In-vitro and *in-vivo* studies did not reveal any mutagenic potential of clindamycin. No long-term animal studies investigating the tumorigenic potential of clindamycin have been conducted. Otherwise, preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeat-dose toxicity and toxicity to reproduction.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Carbomer
Dimeticone
Disodium lauryl sulfosuccinate
Disodium edetate
Glycerol
Silica, dental type
Poloxamer 182
Purified water
Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

Shelf life of medicinal product as packaged for sale: 24 months

Shelf life of medicinal product after dispensing: 2 months

6.4 Special precautions for storage

Storage conditions prior to dispensing: Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.

Storage conditions after dispensing: Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Linear low density polyethylene (LLDPE) tube with polypropylene screw cap with a flip up lid.

Pack sizes: 30 g and 60 g.

Not all pack sizes may be marketed

Reason for update: Addition of 60g pack size

Text Date : 01/10/2013

Issue No. : 2 Draft No. : 1

Approval date : 12/02/2014

6.6 Special precautions for disposal

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Trading as Stiefel
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 19494/0251

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

27/03/2013

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

12th February 2014

製品概要

1 医薬品名

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲル

2 定性的及び定量的組成

ゲル 1 g 中に以下を含有する。

クリンダマイシンリン酸エステルをクリンダマイシンとして 10 mg (1% w/w)

含水過酸化ベンゾイルを無水過酸化ベンゾイルとして 30 mg (3% w/w)

賦形剤の完全な一覧については、6.1 項を参照のこと。

3 剤形

ゲル

白色～微黄色のゲル

4 臨床情報の詳細

4.1 効能・効果

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは、成人及び12歳以上の青少年における軽度から中等度の尋常性ざ瘡（特に炎症性皮疹）の外用治療に適用される（4.4 項及び5.1 項参照）。

抗菌薬の適正使用については、正式なガイダンスを参照すること。

4.2 用法・用量

皮膚にのみ使用すること。

用量

成人及び青少年 (12 歳以上)

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは、1日1回、夕方に、患部全体に塗布する。

余分に塗布しても効果が高まるわけではなく、皮膚への刺激が増す危険があることを患者に説明すること。過度の皮膚乾燥又は皮膚剥脱が生じた場合は、使用頻度を減らすか使用を一時中断すること（4.4 項参照）。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの安全性及び有効性については、尋常性ざ瘡に関する臨床試験において、12 週間を超える期間では検討されていない。
Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは 12 週間を超えて連続使用しないこと。

小児集団

12 歳未満の小児における Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの安全性及び有効性は確立されていない。そのため、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの、この集団への投与は推奨されない。

高齢者

特に推奨事項なし。

用法

低刺激の洗剤でやさしく洗い、十分に乾燥させた後、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルを薄くのぼして塗布する。ゲルがなかなか皮膚に浸透しない場合は、使用量が多すぎるということである。

使用後は手を洗うこと。

4.3 禁忌

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは、以下に対する既知の過敏症を有する患者には投与しないこと。

- クリンダマイシン
- リンコマイシン
- 過酸化ベンゾイル
- 6.1 項に挙げられている本剤中の賦形剤のいずれか

4.4 特別な警告及び使用上の注意

口腔、眼、口唇、その他の粘膜又は炎症や傷のある皮膚への塗布は避けること。皮膚の敏感な部位に塗布する場合は注意すること。誤って塗布した場合、水でよく洗い流すこと。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎又は抗生物質関連大腸炎の既往歴のある患者には慎重に使用すること。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルをアトピーの患者に使用する場合は、皮膚がさらに乾燥することがあるので慎重に行うこと。

大多数の患者において、治療開始後数週間以内に皮膚剥脱及び発赤の増加がみられる。これらの副作用の重症度によって、非面皰形成性保湿剤の使用、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの使用頻度の一時的な減少又は休薬を選択することが可能であるが、1 日 1 回より少ない使用頻度での有効性は確立されていない。

他の外用ざ瘡治療薬との併用は、刺激感を増すおそれがあり、特に皮膚剥脱、落屑又は擦過剤を使用した場合はときに重症化することがあるため、慎重に行うこと。

重度の局所刺激感（例：重度の紅斑、重度の皮膚乾燥・そう痒、重度の刺痛感／灼熱感）が現れた場合は、Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの使用を中止すること。

過酸化ベンゾイルは、日光への過敏性を増加させる可能性があるため、日焼けランプは使用せず、意図的な又は長時間の日光への曝露を避けるか最小限にとどめること。強い日光への曝露を避けられない場合は、日焼け防止剤を使用し、日除けのできる衣服を着用するよう患者に指示すること。

患者に日焼けがある場合は、その消失を待ってから Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルを使用すること。

持続的な、もしくは著しい下痢が現れたり、患者が腹部痙攣を訴えたりしている場合は、これらの症状が抗生物質関連大腸炎の徴候である可能性があるため、直ちに Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの投与を中止すること。クロストリジウム・ディフィシルや毒素の検査など、適切な診断検査を実施し、必要に応じて大腸内視鏡検査を実施し、大腸炎に対する治療選択肢について検討すること。

本剤は、毛髪や着色繊維を退色させる可能性がある。毛髪、繊維、家具又は絨毯に付着させないこと。

クリンダマイシン耐性

クリンダマイシン又はエリスロマイシンの全身又は局所投与を最近受けた患者では、既に抗菌薬耐性アクネ菌及び共生細菌叢が存在している可能性が高い（5.1項参照）。

交差耐性

抗生物質単独療法を用いた際、リンコマイシンやエリスロマイシンなどの他の抗生物質との交差耐性が生じる可能性がある（4.5項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの正式な薬物間相互作用試験は実施されていない。

外用抗生物質、強力な乾燥作用を有する薬用もしくは研磨剤入りの石鹸、洗剤又は化粧品ならびに高濃度のアルコール及び収斂剤を含有する製剤との併用は、刺激感を増すおそれがあるため、慎重に行うこと。

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルとエリスロマイシン含有製剤との併用は、クリンダマイシン成分と拮抗する可能性があるため、行わないこと。

クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有することが示されており、他の神経筋遮断剤の作用を増強する可能性がある。そのため、併用は慎重に行うこと。

過酸化ベンゾイルは、トレチノイン、isotretinoin 及び tazarotene の効果を減弱させ、刺激感を増大させる可能性があるため、Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルとこれらの薬剤との併用は避けること。併用が必要な場合は、1日のうち異なった時間に投与すること（例：朝に1剤、夕に他剤を投与）。

過酸化ベンゾイル含有外用製剤とスルホンアミド含有外用製剤を同時に使用すると、皮膚と顔毛に一時的な変色（黄色／橙色）が生じる可能性がある。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの妊婦への投与に関するデータは十分に得られていない。Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲル又は過酸化ベンゾイルを用いた動物での生殖/発生試験は実施されていない。また、クリンダマイシン及び過酸化ベンゾイル単剤の妊婦への投与に関して十分なデータは得られていない。妊娠第 1 期にクリンダマイシンに曝露した数少ない妊婦のデータからは、クリンダマイシンは妊娠や胎児/新生児の健康に有害な作用をもたらさないことが示唆されている。

ラット及びマウスにクリンダマイシンを皮下及び経口投与した生殖試験において、クリンダマイシンによる受胎能の低下又は胎児への悪影響は認められなかった。

妊婦における Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの安全性は確立されていない。そのため、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの妊婦への処方、必ず、担当医による慎重なリスク/ベネフィット評価後に行うこと。

授乳

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの授乳婦への投与に関する試験は実施されていない。クリンダマイシン及び過酸化ベンゾイルの経皮吸収率は低いが、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの投与後にクリンダマイシン又は過酸化ベンゾイルがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。一方、クリンダマイシンは、経口及び非経口投与で母乳中に移行することが報告されている。そのため、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの授乳婦への投与は、母親に対する治療上の有益性が乳児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

乳児が誤って摂取することを避けるため、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルは胸部には塗布しないこと。

受胎能

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルのヒトの受胎能への影響に関するデータはない。

4.7 運転及び機械操作能力に及ぼす影響

該当なし。

4.8 副作用

臨床試験において認められた、あるいは自発的に報告された、Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの副作用 (ADR) について、個々の外用有効成分である過酸化ベンゾイル又はクリンダマイシンで報告されているものも含め、以下に要約する。副作用は MedDRA の器官別大分類及び発現頻度別に一覧で示す。発現頻度の定義は、「非常に多い」 ($\geq 1/10$)、「多い」 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、「少ない」 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、「不明」(現時点で得られているデータからは推定不能) とする。

MedDRA 器官別大分類	非常に多い	多い	少ない ³	不明 ²
免疫系障害				過敏症及びアナフィラキシーを含むアレルギー反応
神経系障害		頭痛 ⁴	錯感覚 ¹	
胃腸障害				大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）、血性下痢、下痢、腹痛
皮膚及び皮下組織障害 ¹	そう痒症、灼熱感、皮膚乾燥、紅斑、皮膚剥脱 (概して「軽微な」ものとして報告されている。発現頻度は、臨床試験における非自発的な忍容性評価から得られたデータに関連している)	皮膚炎、光線過敏性反応	紅斑性皮疹、ざ瘡の悪化	蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		適用部位疼痛 ⁴		適用部位反応（皮膚変色を含む）

¹適用部位に発現。²クリンダマイシン 10 mg/g+過酸化ベンゾイル 50 mg/g 配合外用ゲルによる市販後報告に基づく。これらは不確定な規模の集団から報告されたものであり、交絡因子の影響を受けているため、これらの発現率を正確に予測することはできない。ただし、全身反応が認められることはまれである。³クリンダマイシン 10 mg/g+過酸化ベンゾイル 50 mg/g 配合外用ゲルの試験から報告されたもの。⁴クリンダマイシン 10 mg/g 外用フォームの試験から報告されたもの。

局所忍容性

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルの主要な臨床試験において、患者の皮膚の局所徴候・症状として紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、そう痒及び灼熱感/刺痛感の有無を評価した。投与前、投与中及び 12 週目に症状が認められた患者の割合を次の 2 つの表に示す。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲル群 (N=327) における灼熱感/刺痛感及びそう痒 (患者による評価) の症状発現率

	投与前 (ベースライン)			投与中の最大重症度			投与終了時 (12 週目)		
	軽微	中等度	重度	軽微	中等度	重度	軽微	中等度	重度
灼熱感 /刺痛	15%	4%	0	20%	6%	1%	8%	2%	<1%

感									
そう痒	28%	6%	1%	29%	9%	1%	17%	2%	0

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲル群 (N=327) における皮膚乾燥、紅斑及び皮膚剥脱 (治験責任医師による評価) の症状発現率

	投与前 (ベースライン)				投与中の最大重症度				投与終了時 (12 週目)			
	軽微	軽度	中等度	重度	軽微	軽度	中等度	重度	軽微	軽度	中等度	重度
皮膚乾燥	15%	2%	1%	0	24%	7%	2%	0	9%	1%	1%	0
紅斑	19%	11%	5%	0	26%	13%	5%	<1%	19%	4%	2%	0
皮膚剥脱	10%	2%	0	0	17%	3%	1%	0	4%	<1%	0	0

4.9 過量投与

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルを過剰に塗布した場合、重度刺激感が生じる可能性がある。この場合、使用を中止し、皮膚が回復するまで待つこと。

通常、過酸化ベンゾイルの外用塗布では、全身性の作用を生じるほどの吸収は認められない。

クリンダマイシンを過剰に外用塗布した場合は、全身性の作用を生じるほどの吸収が認められる可能性がある。

Duac 1日1回 10 mg/g+30 mg/g 配合ゲルを誤って飲んだ場合は、クリンダマイシンの全身投与時に生じるものと同様の胃腸系の副作用が生じる可能性がある。

過剰な塗布による皮膚刺激を緩和するため、適切な対症処置を講じること。

誤って飲んだ場合の管理法については、臨床的に行うか、又は国立中毒センターによる推奨がある場合はそれに従って行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：クリンダマイシン、配合剤

ATCコード：D10AF51

クリンダマイシンは、グラム陽性好気性菌及び様々な嫌気性菌に対して静菌作用を示すリンコサミド系抗生物質である。クリンダマイシンなどのリンコサミド系抗生物質は、細菌のリボソーム 23S subunit に結合し、蛋白合成の初期過程を阻害する。クリンダマイシンは、主に静菌的に作用するが、高濃度では感受性株に対して緩徐な殺菌作用を示すことがある。

クリンダマイシンリン酸エステルは、*in vitro* では活性を示さないが、*in vivo* では速やかに加水分解され、抗菌作用を持つクリンダマイシンに変換される。クリンダマイシンの活性は、ほとんどのアクネ菌株に対して活性を示すだけの濃度を用いてざ瘡患者の面皰で臨床にて実証されている。クリンダマイシンは、試験した全てのアクネ菌培養株を *in vitro* で阻害する (MIC 0.4 µg/mL)。クリンダマイシン塗布後、皮膚表面の遊離脂肪酸は約 14% から 2% に減少した。

過酸化ベンゾイルは、全ての形成段階の面皰に対してそれほど大きくはない角質剥離作用を示す。過酸化ベンゾイルは、尋常性ざ瘡に関与しているアクネ菌に対して殺菌作用を示す酸化剤である。さらに、過酸化ベンゾイルは、皮脂抑制作用を示し、ざ瘡に伴う過剰な皮脂産生を抑制する。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルは、それほど大きくない角質剥離作用と抗菌作用を兼ね備えた配合剤であり、特に軽度～中等度の尋常性ざ瘡の炎症性皮疹に有効である。

耐性獲得率は、地域によって異なり、特定の菌種では時間の経過とともに変化する。特に重度の感染症の治療を行う場合には、各地域の耐性に関する情報があれば望ましい。

クリンダマイシン 10 mg/g + 過酸化ベンゾイル 50 mg/g 配合ゲルには過酸化ベンゾイルが配合されているため、クリンダマイシン耐性菌が出現する可能性は低くなる。これについては、Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルでは検討されていない。

1 つの製剤に 2 つの有効成分が配合されているため、利便性に優れ、患者の服薬コンプライアンスを確保することができる。

臨床的有効性及び安全性

尋常性ざ瘡患者 1315 例 (12～45 歳) を対象とした 12 週間多施設共同ランダム化二重盲検第 3 相試験において、Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルを 1 日 1 回塗布したときの安全性及び有効性を検討した。Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルの比較対照は、クリンダマイシン 1% + ゲル基剤、過酸化ベンゾイル 3% + ゲル基剤及びゲル基剤単独とした。ざ瘡の重症度に関する有効性の主要評価項目を皮疹数及び 6 項目の治験責任医師による全般評価 (ISGA) スケールにより評価した。本臨床試験で用いられた ISGA スケールは以下のとおりであった。

グレード /スコア	説明
0	炎症性皮疹又は非炎症性皮疹のないきれいな皮膚
1	ほとんどなし：非炎症性皮疹は極めて少なく、せいぜい丘疹がまれに認められる程度。
2	軽度：非炎症性皮疹はグレード1より多く、炎症性皮疹（丘疹／膿疱のみ、結節性皮疹なし）は2～3個以下である。
3	中等度：グレード2より多いか、又は多数の非炎症性皮疹があり、炎症性皮疹がいくつか見られることもあるが、小結節性皮疹は1個以下である。
4	重度：グレード3より多いか、又は多数の非炎症性皮疹及び炎症性皮疹があるが、結節性皮疹は2～3個以下である。
5	非常に重度：多数の非炎症性皮疹及び炎症性皮疹があり、結節性皮疹が2～3個を超える。嚢胞性皮疹が見られることもある。

被験者の平均年齢は 20.4 歳であり、60%が女性、79%が白人であった。ベースライン時の 1 例あたりの平均ざ瘡皮疹数は、非炎症性皮疹 45.3 個、炎症性皮疹 26.6 個、計 72 個であった。被験者の大半（62%）は、ベースラインの ISGA スコアが 3（範囲：2～4）であった。12 週時の有効性の結果を下表に示す。

12 週時の有効性の結果

	Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合 ゲル (N=327)	クリンダマ イシン 1% ゲル (N=328)	過酸化ベン ゾイル 3% ゲル (N=328)	ゲル基剤 (N=332)
炎症性皮疹				
平均絶対減少数*	18.2	15.6	16.8	13.1
平均減少率	68.9%	58.1%	61.8%	48.8%
非炎症性皮疹				
平均絶対減少数*	24.8	19.8	22.2	14.8
平均減少率	53.9%	43.3%	50.8%	34.0%
総皮疹数				
平均絶対減少数*	43.0	35.5	39.0	27.8
平均減少率	59.8%	49.2%	55.5%	40.4%
治験責任医師による全般評価				
ベースライン時から 12 週時に ISGA が 2 グレード以上改善し た被験者の割合*	39%	25%	30%	18%
12 週時に ISGA が「なし」又は 「ほとんどなし」であった被験 者の割合	45%	28%	35%	24%

*主要評価項目。Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルとの比較で統計的に有意な差が認められた場合には太字で強調した。

Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルは、ISGA が 2 グレード以上改善した被験者の割合において、クリンダマイシンゲル、過酸化ベンゾイル 3%ゲル及びゲル基剤より優れていた。Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルは、炎症性皮疹、非炎症性皮疹及び総皮疹の絶対減少数においてクリンダマイシンゲル及びゲル基剤より優れ、炎症性皮疹及び総皮疹の絶対減少数においては過酸化ベンゾイル 3%ゲルより優れていた。

副次的評価項目の解析の結果、Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルは、ベースラインから 12 週時までの総皮疹数の減少率がクリンダマイシン 1%ゲル及びゲル基剤より優れ、炎症性皮疹の減少率が過酸化ベンゾイル 3%ゲルより優れていることが明らかになった。12 週時に ISGA スコアが 0 (なし) 又は 1 (ほとんどなし) であった被験者の割合は、Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲルがその各有効成分及びゲル基剤と比較して有意に高かった。

別のデータ解析により、ベースラインから 12 週時までに ISGA が 2 グレード改善し、かつ 12 週時に ISGA スコアが 0 (なし) 又は 1 (ほとんどなし) であった被験者の割合は Duac 1 日 1 回 10 mg/g + 30 mg/g 配合ゲル群がクリンダマイシンゲル群 (P<0.001)、過酸化ベンゾイルゲル群 (P=0.003) 及びゲル基剤群 (P<0.001) と比較して高いことが明らかになった。

他の評価項目

他の評価項目の評価では、ゲル基剤又はクリンダマイシンゲルと比較したときの炎症性皮疹及び非炎症性皮疹に対する改善効果は投与2週目から認められた ($P < 0.05$)。皮疹数は12週間の試験期間を通して減少し続けた。

5.2 薬物動態学的特性

中等度～重度の尋常性ざ瘡患者24例を対象とした非盲検試験において、Duac 1日1回10 mg/g+30 mg/g配合ゲル約4 gを1日1回5日間、顔面、上胸部、上背部及び肩部に塗布した。その結果、5日目のクリンダマイシンの最高血漿中曝露量 (C_{max}) の幾何平均値は0.961 ng/mL、 AUC_{0-5} は12.9 ng*hr/mLであった。

最大経皮吸収の検討において、クリンダマイシン10 mg/g+過酸化ベンゾイル50 mg/g配合ゲルの4週間の投与期間中の平均血漿中クリンダマイシン濃度はごくわずかであった(塗布量の0.043%)。

本剤には過酸化ベンゾイルが配合されているが、それによるクリンダマイシンの経皮吸収への影響は認められなかった。

放射標識試験により、過酸化ベンゾイルは安息香酸に変換された後でなければ経皮吸収されないことが明らかになっている。安息香酸は、主に抱合を受けて馬尿酸を生成し、馬尿酸として腎排泄される。

5.3 前臨床安全性データ

クリンダマイシン/過酸化ベンゾイルゲル

マウスを用いた2年間のがん原性試験において、クリンダマイシン10 mg/g+過酸化ベンゾイル50 mg/g配合ゲルを外用投与したところ、対照薬と比較して発がんリスクの増大は認められなかった。

マウスを用いた光がん原性試験において、擬似日光照射下で、同時にクリンダマイシン10 mg/g+過酸化ベンゾイル50 mg/g配合ゲルを投与したところ、対照薬と比較して腫瘍形成までの時間の中央値にわずかな低下が認められた。本試験における所見の臨床的関連性は不明である。

2種類の動物種を用いてクリンダマイシン10 mg/g+過酸化ベンゾイル50 mg/g配合ゲルを最大90日間投与した反復投与皮膚毒性試験において、わずかな局所刺激を除き毒性作用は認められなかった。

眼刺激性試験において、Duac 1日1回10 mg/g+30 mg/g配合ゲルはごく軽微な刺激性が認められた。

過酸化ベンゾイル

動物を用いた毒性試験において、過酸化ベンゾイルの外用塗布は忍容性が良好であった。

過酸化ベンゾイルを高用量で投与するとDNA鎖の切断が起こることが示されているが、他の変異原性試験、がん原性試験及び光がん原性試験から得られているデータによると、過酸化ベンゾイルにがん原性又は光がん原性はない。

生殖毒性データはない。

クリンダマイシン

In vitro 及び *in vivo* 試験において、クリンダマイシンに変異原性は認められなかった。動物を用いてクリンダマイシンの腫瘍原性を検討する長期試験は実施されていない。それ以外には、従来の単回及び反復投与毒性試験及び生殖毒性試験に基づく前臨床データでは、ヒトに対する危険性は特に認められていない。

6 薬剤に関する詳細

6.1 賦形剤一覧

Carbomer

ジメチコン

スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム

エデト酸ナトリウム

グリセリン

シリカ（歯科用）

ポロクサマー182

精製水

水酸化ナトリウム

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

販売用包装時の本剤の有効期間：24 ヶ月

調剤後の本剤の有効期間：2 ヶ月

6.4 貯蔵時の特別な注意

調剤前の貯蔵条件：冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷凍しないこと。

調剤後の貯蔵条件：25℃を超える場所で保存しないこと。

6.5 容器の性質及び内容物

蓋部がフリップアップ方式になっているポリプロピレンスクリュウキャップ付直鎖状低密度ポリエチレン（LLPDE）チューブ

包装サイズ：30 g及び60g

すべての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

医薬品は排水又は家庭用廃棄物と一緒に廃棄しないこと。不要になった医薬品の廃棄方法については、担当の薬剤師に問い合わせること。こうすることで環境保護に役立つ。

7 販売承認取得者

GlaxoSmithKline UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Trading as Stiefel
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8 販売承認番号

PL 19494/0251

9 初回承認日／承認更新日

2013年3月27日

10 本文の改訂日

2014年2月12日

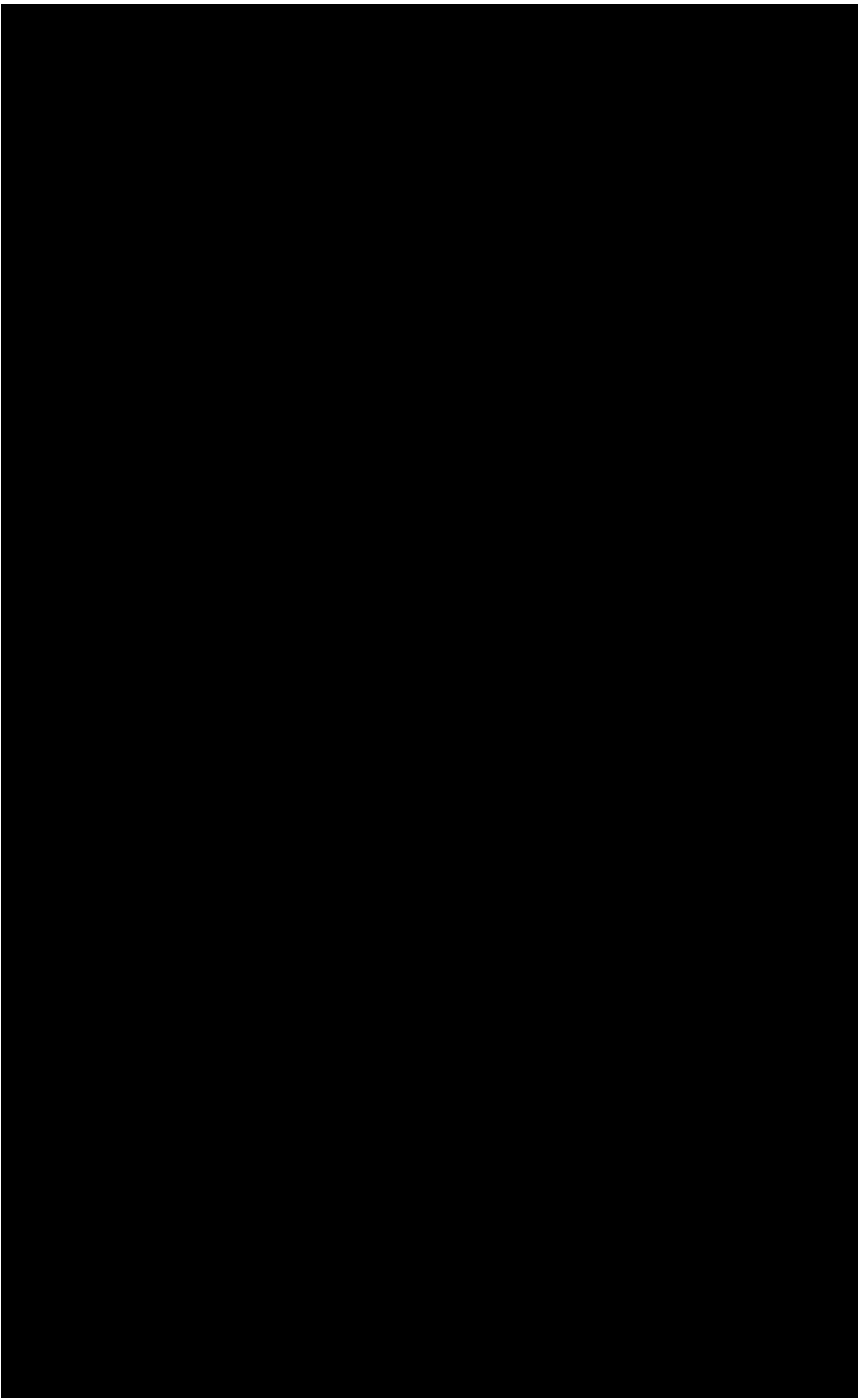
Active Name: Clindamycin/ benzoyl peroxide

Version Number: [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

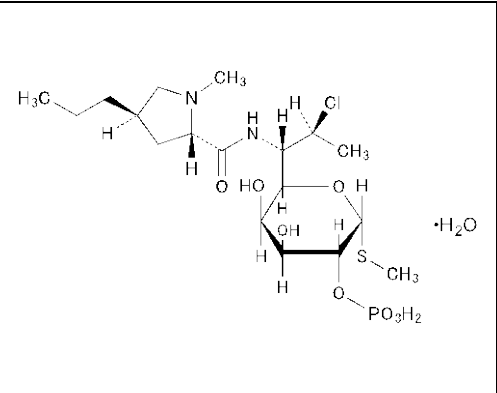
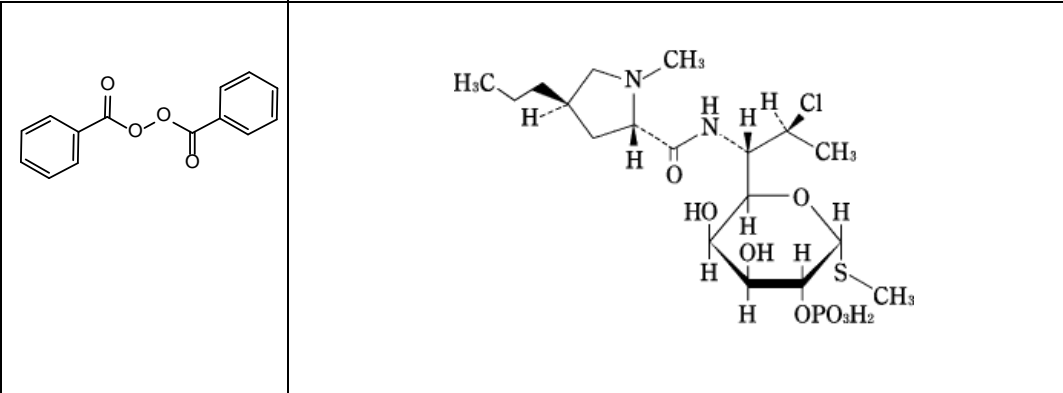
Clindamycin/ benzoyl peroxide



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、「尋常性ざ瘡」又は「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」の効能・効果を有する外用剤のうち、克林ダマイシンリン酸エステル製剤（ダラシン T ゲル 1% 及びダラシン T ローション 1%）、アダパレン製剤（ディフェリンゲル 0.1%）及びナジフロキサシン製剤（アクアチムクリーム 1% 及びアクアチムローション 1%）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等について、本剤を含めて表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

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	クリンダマイシンリン酸エステル
販売名 (会社名)	デュアック配合ゲル (グラクソ・スミスクライン株式会社)	ダラシン Tゲル 1%、ダラシン Tローション 1% (佐藤製薬株式会社)
承認年月日	-	ダラシン Tゲル 1% : 2002年7月5日 ダラシン Tローション 1% : 2010年1月15日
再審査年月日	-	-
規制区分	-	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型及び含量	デュアック配合ゲル : 1g 中、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 30mg を含有	ダラシン Tゲル 1% : 1g 中、クリンダマイシンリン酸エステルをクリンダマイシンとして 10mg (力価) を含有 ダラシン Tローション 1% : 1mL 中、クリンダマイシンリン酸エステルをクリンダマイシンとして 10mg (力価) を含有
効能・効果	<p><適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌</p> <p><適応症> 尋常性ざ瘡</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。</p>	<p><適応菌種> クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌</p> <p><適応症> ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)</p>

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	クリンダマイシンリン酸エステル
用法・用量	<p>1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>1. 本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。</p> <p>2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。</p>	<p>本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤を塗布する面積は治療上必要最小限にとどめること。 2. 本剤の使用にあたっては、4週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。
使用上の注意	<p>【禁 忌】（次の患者には使用しないこと） 本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1)抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 (2)アトピー性体質の患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1)過度に塗布しても上乗せ効果は期待されず、皮膚刺激が増すおそれがあるので注意すること。 (2)本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3)全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には本剤の使用を中止すること。 (4)本剤の使用中は日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用や紫外線療法は避けること。</p>	<p>【禁 忌】（次の患者には使用しないこと） 本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1)抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 (2)アトピー性体質の患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕</p>

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	クリンダマイシンリン酸エステル																					
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="373 370 1121 738"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン含有製剤</td> <td>本剤の効果が減弱する可能性がある。</td> <td>クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>末梢性筋弛緩剤</td> <td>神経筋遮断作用が増強する可能性がある。</td> <td>クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等</td> <td>同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。</td> <td>機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。	末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。	外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。	<p>2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1159 370 1913 626"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン</td> <td>併用しても本剤の効果があらわれないと考えられる。</td> <td>細菌のリボソーム50S Subunit への親和性が本剤より高い。</td> </tr> <tr> <td>末梢性筋弛緩剤 塩化スキサメトニウム 塩化ツボクラリン等</td> <td>筋弛緩作用が増強される。</td> <td>本剤は神経筋遮断作用を有する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	併用しても本剤の効果があらわれないと考えられる。	細菌のリボソーム50S Subunit への親和性が本剤より高い。	末梢性筋弛緩剤 塩化スキサメトニウム 塩化ツボクラリン等	筋弛緩作用が増強される。	本剤は神経筋遮断作用を有する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。																					
末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。																					
外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
エリスロマイシン	併用しても本剤の効果があらわれないと考えられる。	細菌のリボソーム50S Subunit への親和性が本剤より高い。																					
末梢性筋弛緩剤 塩化スキサメトニウム 塩化ツボクラリン等	筋弛緩作用が増強される。	本剤は神経筋遮断作用を有する。																					

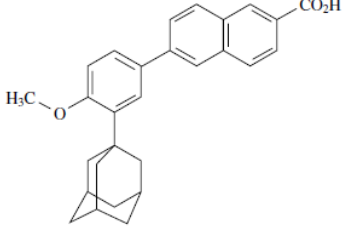
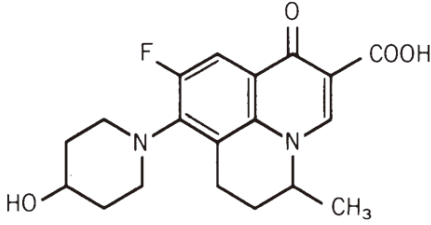
一般名	クリンダマイシンリン酸エステル水和物/ 過酸化ベンゾイル	クリンダマイシンリン酸エステル
使用上の注意	<p>4. 副作用 日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を1日1回又は1日2回、12週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験（STF115287試験）の結果、500例中153例（30.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（本剤の国内承認用法・用量は1日1回投与）。その主なものは、乾燥49例（9.8%）、接触皮膚炎34例（6.8%）、紅斑29例（5.8%）、皮膚剥脱29例（5.8%）、そう痒症26例（5.2%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用 大腸炎：局限性腸炎、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）等の大腸炎、出血性下痢（いずれも頻度不明^{注1}）があらわれることがある。遷延性又は重症の下痢、出血性下痢あるいは腹部痙痛が認められた場合、それらの症状が大腸炎の可能性もあるため、直ちに本剤の使用を中止し、適切な検査を行うこと。</p>	<p>3. 副作用 (ダラシンTゲル1%) 承認時における臨床試験において308例中、25例（8.1%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒疹18件（5.8%）、発赤5件（1.6%）であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビン上昇4件（1.5%（4/262件））、尿蛋白3件（1.2%（3/246件））、ALT（GPT）上昇2件（0.8%（2/266件））であった。（承認時までの集計） 製造販売後における臨床試験において、67例中、2例（3.0%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒疹2件（3.0%）であった。製造販売後の小児を対象とした特定使用成績調査における安全性評価対象168例中3例（1.8%）に副作用が認められた。その主なものは、接触皮膚炎1件（0.6%）、湿疹1件（0.6%）、刺激感1件（0.6%）であった。（ダラシンTゲル1%再審査終了時）</p> <p>(ダラシンTローション1%) 承認時における臨床試験において114例中、16例（14.0%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で刺激感13件（11.4%）、紅斑3件（2.6%）であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビンの上昇1件（0.9%）であった。（承認時までの集計）</p> <p>1) 重大な副作用 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）^{注1}：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに使用を中止し、輸液、バンコマイシンの経口投与等の適切な処置を行うこと。 注1：海外での自発報告のため頻度不明</p>

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	クリンダマイシンリン酸エステル																																																	
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="373 342 1129 878"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>下痢、腹痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症</td> <td>灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化</td> <td>光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST、ALT、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>過敏症</td> <td>頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。 注) 自発報告又は海外臨床試験、及びクリンダマイシン含有ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。</p>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}	消化器			下痢、腹痛	皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌	肝臓			AST、ALT、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖	<p>2) その他の副作用 (ダラシン T ゲル 1%)</p> <table border="1" data-bbox="1159 375 1919 829"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>つっぱり感、パリパリ感</td> <td>グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>痒痒</td> <td>発赤^{注2)}、蕁麻疹、刺激感、ヒリヒリ感</td> <td>接触皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖</td> <td>消化器障害</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：海外での自発報告のため頻度不明 注2：発赤の誘発又は悪化</p> <p>(ダラシン T ローション 1%)</p> <table border="1" data-bbox="1159 976 1919 1073"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>刺激感</td> <td>紅斑</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>総ビリルビンの上昇</td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}	皮膚		つっぱり感、パリパリ感	グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌	過敏症	痒痒	発赤 ^{注2)} 、蕁麻疹、刺激感、ヒリヒリ感	接触皮膚炎	肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性		その他		白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖	消化器障害		5%以上	0.1～5%未満	過敏症	刺激感	紅斑	肝臓		総ビリルビンの上昇
			5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}																																														
消化器			下痢、腹痛																																																
皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌																																																
肝臓			AST、ALT、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																																																
その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖																																																
頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																
皮膚		つっぱり感、パリパリ感	グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌																																																
過敏症	痒痒	発赤 ^{注2)} 、蕁麻疹、刺激感、ヒリヒリ感	接触皮膚炎																																																
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																																																	
その他		白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖	消化器障害																																																
	5%以上	0.1～5%未満																																																	
過敏症	刺激感	紅斑																																																	
肝臓		総ビリルビンの上昇																																																	

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	クリンダマイシンリン酸エステル
使用上の注意	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[母乳中への移行は不明である。]</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与 徴候、症状：重度の皮膚刺激感が現れる可能性がある。過酸化ベンゾイルの外用により全身性の作用の発現に至る量は吸収される可能性が低い。一方、クリンダマイシンの過量の外用により全身性の作用の発現に至る量が吸収される可能性がある。 処置：使用を中止し、皮膚刺激感に対する対症療法を行う等適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊 婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>2) 授乳婦 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[皮膚外用に用いたときの母乳中への移行は不明である。]</p> <p>5. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験がない。小児に対する使用経験が少ない）。</p>

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	クリンダマイシンリン酸エステル
使用上の注意	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1)使用時</p> <p>1)他のご瘡治療外用剤と併用する場合には、刺激感が増すおそれがあるので注意すること。</p> <p>2)本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を退色させるおそれがあるため、毛髪、布織物、家具及び絨毯に付着させないこと。</p> <p>(2)使用部位</p> <p>1)外用としてのみ使用すること。口腔、眼、口唇、その他の粘膜、刺激及び傷のある皮膚には使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は水で洗い流すこと。</p> <p>2)誤飲により、クリンダマイシンを全身性に投与した場合と同様の消化器系の副作用が発現する可能性がある。そのような場合には対症療法を行い患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1)過酸化ベンゾイルとトレチノインを混合すると、トレチノインが分解されるとの報告があるため、本剤とトレチノインを同一部位に塗布した場合、トレチノインの効果が減弱する可能性がある。</p> <p>(2)ヘアレスマウスを用いた1年間光がん原性試験で紫外線照射と2500 mg/kg/日 (7500 mg/m²/日)までのクリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル5%ゲルを経皮投与した結果、紫外線照射単独群と比べ皮膚腫瘍発現時間の軽度短縮が認められた。</p>	<p>6. 適用上の注意</p> <p>投与経路</p> <p>皮膚外用剤として用法・用量にしたがって使用し、眼科用として使用しないこと。</p>
参照した添付文書	—	2011年4月改訂(第7版)

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	アダパレン	ナジフロキサシン
販売名 (会社名)	ディフェリンゲル 0.1% (ガルデルマ株式会社)	アクアチムクリーム 1%、アクアチムローション 1% (大塚製薬株式会社)
承認年月日	2008年7月16日	アクアチムクリーム 1% : 2007年2月2日 アクアチムローション 1% : 2007年2月2日
再審査年月日	-	アクアチムクリーム 1% : 2000年12月21日 アクアチムローション 1% : 2000年12月21日 (販売名変更前の製品についての公表年月日)
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型及び含量	ディフェリンゲル 0.1% : 1g 中にアダパレン 1mg(0.1%)を含有する。	アクアチムクリーム 1% : 1g 中にナジフロキサシン 10mg を含有する。 アクアチムローション 1% : 1mL 中にナジフロキサシン 10mg を含有する。
効能・効果	尋常性ざ瘡	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> (アクアチムクリーム 1%) 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの) (アクアチムローション 1%) ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)

一般名	アダパレン	ナジフロキサシン
効能・効果	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1)本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。</p> <p>(2)顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。</p> <p>(3)結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。</p>	
用法・用量	<p>1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1)就寝前に使用すること。</p> <p>(2)治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。</p> <p>(3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。</p>	<p>(アクアチムクリーム1%) 本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。</p> <p>(アクアチムローション1%) 本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめること。</p>
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には使用しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (アクアチムクリーム1%) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児（「5. 小児等への投与」の項参照）</p>

一般名	アダパレン	ナジフロキサシン				
使用上の注意	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。</p> <p>(2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があらわれることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。</p> <p>1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。</p> <p>2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。</p> <p>3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。</p> <p>(3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2. 副作用</p> <p>第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例544例中429例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥（305例、56.1%）、皮膚不快感（259例、47.6%）、皮膚剥脱（182例、33.5%）、紅斑（119例、21.9%）、そう痒症（72例、13.2%）、湿疹（11例、2.0%）、ざ瘡（7例、1.3%）、接触性皮膚炎（7例、1.3%）、皮膚刺激（6例、1.1%）であった。（承認時）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>（アクアチムクリーム1%）本剤の使用にあたっては、ざ瘡は4週間、表在性皮膚感染症及び深在性皮膚感染症は1週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、ざ瘡においては炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。</p> <p>（アクアチムローション1%）本剤の使用にあたっては、4週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。</p> <p>3. 副作用</p> <p>（アクアチムクリーム1%）総症例4,174例中副作用は60例（1.44%）に認められた。（承認時及び再審査終了時）</p> <table border="1" data-bbox="1157 984 1917 1073"> <thead> <tr> <th data-bbox="1157 984 1310 1019">種類/頻度</th> <th data-bbox="1310 984 1917 1019">1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1157 1019 1310 1073">皮膚</td> <td data-bbox="1310 1019 1917 1073">痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感</td> </tr> </tbody> </table> <p>（アクアチムローション1%）総症例170例中、塗布時の刺激感が18例（10.6%）に認められた。（承認時）</p>	種類/頻度	1%未満	皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感
種類/頻度	1%未満					
皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感					

一般名	アダパレン			ナジフロキサシン
使用上の注意	副作用発現頻度			
		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
	皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	湿疹、ざ瘡、接触性皮炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
	感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス	
	肝臓		血中ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加	
その他		血中コレステロール増加		
	注1：海外での自発報告等のため頻度不明			
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。] 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 (2)授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]			4. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

一般名	アダパレン	ナジフロキサシン
使用上の注意	<p>4. 小児等への使用 12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p> <p>5. 適用上の注意 (1)使用時 他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。</p> <p>(2)使用部位 1)本剤は、外用としてのみ使用すること。 2)洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。</p> <p>6. その他の注意 国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。</p>	<p>5. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>6. 適用上の注意 (アクアチムクリーム1%) 投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。</p> <p>(アクアチムローション1%) 投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。 誤って眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。</p> <p>7. その他の注意 (1)キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている。 (2)微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S（－）－ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。</p>
参照した添付文書	2014年9月改訂（第6版）	2013年3月改訂（第10版）

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

年 月作成 (第1版)
規制区分:

尋常性ざ瘡治療配合剤

デュアック®配合ゲル

Duac® Combination Gel

クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%ゲル

貯 法: 2~8℃で保存
使用期限: 包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	1983年1月

【禁 忌】 (次の患者には使用しないこと)
本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	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1% (1g中10mg (力価)) 及び過酸化ベンゾイル3% (1g中30mg)
添加物	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、エドト酸ナトリウム水和物、スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム、精製水

2. 性状

本剤は白色～淡黄色の水性外用ゲル剤である。

【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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1.本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。

2.本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に使用すること)

(1)抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者[偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある(「副作用」の項参照)。]

(2)アトピー性体質の患者[重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1)過度に塗布しても上乗せ効果は期待されず、皮膚刺激が増すおそれがあるので注意すること。

(2)本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

(3)全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には本剤の使用を中止すること。

(4)本剤の使用中は日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用や紫外線療法は避けること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。
末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。
外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色(黄色又は橙色)を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。

4. 副作用

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を1日1回又は1日2回、12週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験(STF115287試験)の結果、500例中153例(30.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(本剤の承認用法・用量は1日1回投与)。その主なものは、乾燥49例(9.8%)、接触皮膚炎34例(6.8%)、紅斑29例(5.8%)、皮膚剥脱29例(5.8%)、そう痒症26例(5.2%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

大腸炎: 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎(偽膜性大腸炎を含む)等の大腸炎、出血性下痢(いずれも頻度不明[※]) があらわれることがある。遷延性又は重症の下痢、出血性下痢あるいは腹部痙攣が認められた場合、それらの症状が大腸炎の可能性もあるため、直ちに本剤の使用を中止し、適切な検査を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 [※]
消化器			下痢、腹痛
皮膚	乾燥、皮膚炎(接触皮膚炎、湿疹を含む)、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応(疼痛、皮	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
	皮膚刺激、発赤、変色を含む)、そう痒症		
肝臓			AST、ALT、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性
その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖

発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。
注)自発報告又は海外臨床試験、及びクリンダマイシン含有ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン 1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2)授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[母乳中への移行は不明である。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候、症状：重度の皮膚刺激感が見れる可能性がある。過酸化ベンゾイルの外用により全身性の作用の発現に至る量は吸収される可能性が低い。一方、クリンダマイシンの過量の外用により全身性の作用の発現に至る量が吸収される可能性がある。

処置：使用を中止し、皮膚刺激感に対する対症療法を行う等適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

- (1)使用時
1)他のざ瘡治療外用剤と併用する場合には、刺激感が増すおそれがあるので注意すること。
2)本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を退色させるおそれがあるため、毛髪、布織物、家具及び絨毯に付着させないこと。
(2)使用部位
1)外用としてのみ使用すること。口腔、眼、口唇、その他の粘膜、刺激及び傷のある皮膚には使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は水で洗い流すこと。
2)誤飲により、クリンダマイシンを全身性に投与した場合と同様の消化器系の副作用が発現する可能性がある。そのような場合には対症療法を行い患者の状態を慎重に観察すること。

9. その他の注意

- (1)過酸化ベンゾイルとトレチノインを混合すると、トレチノインが分解されるとの報告がある¹⁾ため、本剤とトレチノインを同一部位に塗布した場合、トレチノインの効果が減弱する可能性がある。
(2)ヘアレスマウスを用いた1年間光がん原性試験で紫外線照射と2500 mg/kg/日(7500 mg/m²/日)までのクリンダマイシン 1%-過酸化ベンゾイル 5%ゲルを経皮投与した結果、紫外線照射単独群と比べ皮膚腫瘍発現時間の軽度短縮が認められた。

【薬物動態】

1. デュアック配合ゲル

In vitro において、ヒト皮膚に本剤 15.63mg/cm² を塗布したとき、安息香酸、クリンダマイシン (CLDM) リン酸エステル又は CLDM として塗布 6 時間後までに経時的に皮膚を透過したが、過酸化ベンゾイル (BPO) としての皮膚透過は確認されなかった²⁾。

2. クリンダマイシン

(1)代謝

CLDM リン酸エステルは生体内で速やかに CLDM に加水分解された^{3)~5)}。また、*in vitro* 試験において、CLDM は主に CYP3A4 で S-酸化体に代謝された⁶⁾。

(2)日本人における成績⁷⁾

健康成人男性 (6 例) の背部皮膚に CLDM1%ゲル 2g を単回塗布したときの血漿中 CLDM 濃度は多くの被験者で定量限界 (13.2 pg/mL) 以下であった。また、CLDM 1%ゲル 2g を 12 時間毎に 9 回反復塗布したときの塗布後 12 時間の血漿中 CLDM 濃度は 3 回塗布でほぼ一定となり、最終塗布後の C_{max} は平均 161.3 pg/mL であった。CLDM の尿中排泄率は単回及び反復塗布のいずれにおいても塗布量の 0.01% 以下であった。

(3)外国人における成績⁸⁾

中等度から重度の尋常性ざ瘡患者 (24 例) の顔面に CLDM 1%-BPO 5%ゲルの 1g を 1 日 1 回及び CLDM 1%ローションの 0.5g を 1 日 2 回それぞれ 4 週間塗布したときの血漿中 CLDM 及びその代謝物である S-酸化体の濃度を表-1 に示す。CLDM 1%-BPO 5%ゲルの最終投与後 24 時間における尿中濃度は CLDM 及び S-酸化体でそれぞれ 5.8 及び 5.4µg/mL と CLDM 1%ローション塗布時と同程度であった。

表-1 尋常性ざ瘡患者に CLDM 1%-BPO 5%ゲルの 1g を 1 日 1 回及び CLDM 1%ローションの 0.5g を 1 日 2 回 4 週間塗布したときの血漿中 CLDM 及び S-酸化体濃度

	CLDM 1%-BPO 5%		CLDM 1%	
	CLDM (pg/mL)	S-酸化体 (pg/mL)	CLDM (pg/mL)	S-酸化体 (pg/mL)
塗布後 1~4 週	439.2±574.2 (39)	93.3±93.1 (39)	386.0±398.9 (37)	77.4±88.5 (37)
最終塗布後 96 時間	67.8±223.3 (35)	13.4±36.9 (36)	73.0±226.2 (30)	44.5±51.3 (30)

平均値±標準偏差 (例数)

中等度から重度の尋常性ざ瘡患者 (24 例) の顔面、上胸部、上背部、肩に本剤約 4g を 1 日 1 回 5 日間塗布したときの CLDM 及び S-酸化体の薬物動態パラメータを表-2 に示す。

表-2 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 及び S-酸化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	CLDM (24 例)	S-酸化体 (23 例)
C _{max} (pg/mL)	1294.2±1011.3	220.0±139.1
t _{max} (hr)	5.8±2.68	7.9±3.47
AUC(0-t) (pg·h/mL)	17786.3±14769.4	3956.5±2860.3

平均値±標準偏差

3. 過酸化ベンゾイル

(1)吸収・代謝⁹⁾

In vitro において、ヒト皮膚に ¹⁴C-BPO の 4556µg を塗布したときの塗布後 8 時間には安息香酸として真皮側から 1.9% が回収された。皮膚中には塗布量の 2.6% (BPO 及び安息香酸がおおむね同量) が、皮膚表面には 95.5% (BPO) が残った。

(2)日本人における成績

尋常性ざ瘡患者の顔面に本剤約 0.7g を 1 日 2 回 7 日間塗布したときの血漿中安息香酸濃度は 12 例中 2 例で定量可能 (定量下限: 100 ng/mL) であった。塗布前及び反復塗布後の血漿中馬尿酸濃度は、それぞれ 46.7~84.8 ng/mL 及び 38.2~100.3 ng/mL であった。また、尿中安息香酸濃度は 12 例中 3 例で定量可能 (定量下限: 100 ng/mL) であり、塗布前及び反復塗布後の尿中馬尿酸濃度は、それぞれ 36.0~42.4 µg/mL 及び 53.7~55.6 µg/mL であった。

【臨床成績】

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、12 週間、顔面に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実施した無作為化単盲検並行群間比較試験 (対照: CLDM 1%ゲル) の結果は、以下のとおりであった (本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回投与)。

表-3 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	CLDM1% 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)
CLDM1% 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	

^{a)}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

【薬効薬理】

1. クリンダマイシン

(1) 薬理作用

クリンダマイシンリン酸エステルは生体内で加水分解され、クリンダマイシンとして尋常性ざ瘡の原因菌であるアクネ菌に対して抗菌活性を示す。また、アクネ菌のリパーゼ産生を抑制し、皮脂中の遊離脂肪酸を低下させ、白血球の遊走を抑制することで抗炎症作用を示す。

(2) 作用機序

感受性菌のリボソーム 50S サブユニットに結合し、ペプチド転移酵素反応を阻害して蛋白合成を阻害することにより、細菌の増殖を抑制する。

(3) 交差耐性

クリンダマイシンはエリスロマイシン等のマクロライド系抗菌薬との間で交差耐性が報告されている¹⁰⁾。エリスロマイシンによる耐性誘導によってクリンダマイシンに耐性を示すこともある。

2. 過酸化ベンゾイル

(1) 薬理作用

アクネ菌に対して殺菌的な抗菌活性を示す¹¹⁾。アクネ菌の薬剤耐性株に対して、それぞれの感受性株と同程度の抗菌活性を示す¹²⁾、¹³⁾。また、抗炎症作用、角質剥離作用及び面皰減少作用を示す^{14)~16)}。

(2) 作用機序

過酸化ベンゾイルが安息香酸に分解される過程で生成される活性酸素が細菌膜に作用し、細菌の必須構成成分を酸化することによって抗菌活性を示す⁹⁾、¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

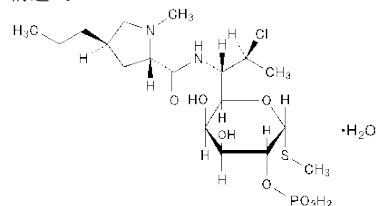
一般名：クリンダマイシンリン酸エステル水和物 (Clindamycin Phosphate Hydrate)

化学名：Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-threo- α -D-galactopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate

分子式：C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS•H₂O

分子量：522.98

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末

融点：約 200°C

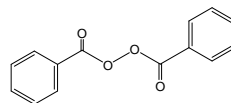
一般名：過酸化ベンゾイル (Benzoyl Peroxide)

化学名：Dibenzoyl peroxide

分子式：C₁₄H₁₀O₄

分子量：242.23

構造式：



性状：白色の不定形又は細粒状の粉末

融点：103~106°C

【包装】

デュアック配合ゲル：10g×10 (チューブ)

【主要文献】

- 1) Martin B, et al.: Br J Dermatol, 139, 8-11 (1998)
- 2) 社内資料
- 3) Flaherty JF, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 32, 1825-1829 (1988)
- 4) Plaisance KI, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 33, 618-620 (1989)
- 5) Amr S, et al.: J Appl Microbiol, 90, 550-554 (2001)
- 6) Wynalda MA, et al.: Drug Metab Dispos, 31, 878-887 (2003)
- 7) 原田昭太郎: 臨床医薬, 15, 567-582 (1999)
- 8) 社内資料
- 9) Nacht S, et al.: J Am Acad Dermatol, 4, 31-37 (1981)
- 10) Eady EA, et al.: Br J Dermatol, 121, 51-57 (1989)
- 11) Decker LC, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 33, 326-330 (1989)
- 12) Pannu J, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 55, 4211-4217 (2011)
- 13) Eady EA, et al.: Br J Dermatol, 131, 331-336 (1994)
- 14) Hegemann L, et al.: Br J Dermatol, 130, 569-575 (1994)
- 15) Loux JJ, et al.: J Soc Cosmet Chem, 25, 473-479 (1974)
- 16) Mills OH Jr, et al.: Animal Models in Dermatology, 176-183 (1975)
- 17) Cove JH, et al.: J Appl Bacteriol, 54, 379-382 (1983)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

製造販売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

http://www.gfaxosmithkline.co.jp

® : 登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 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

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. 尋常性ざ瘡と本剤について

ざ瘡は、毛包脂腺系の慢性炎症性変化を示す一連の皮膚疾患で、毛孔一致性の丘疹、膿疱、面皰が混在する。その代表とされる尋常性ざ瘡は、俗に“にきび”と呼ばれており、「脂質代謝異常（内分泌的因子）」、「角化異常（過角化）」、「細菌の増殖」が複雑に関与した炎症性疾患として、思春期以降に顔面や胸背部を中心に種々の皮疹が生じる [瀧川, 2010; 林, 2008]。その臨床症状（皮疹の性状）は、炎症を伴わない非炎症性皮疹（閉鎖面皰、開放面皰）と炎症を伴う炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱、嚢腫、結節）に大別される。

本剤は Stiefel 社（現 GlaxoSmithKline 社のグループ会社）が開発した尋常性ざ瘡の外用治療薬であり、リンコマイシン系抗菌薬のクリンダマイシン（CLDM）リン酸エステルを CLDM として 1%、殺菌活性と角質剥離作用を主に有すると考えられる過酸化ベンゾイル（BPO）を 3%含有する配合ゲルである。

既存の尋常性ざ瘡治療薬は、尋常性ざ瘡発症機序の 3 因子、「脂質代謝異常（内分泌的因子）」、「角化異常（過角化）」、「細菌の増殖」のうち主に 1 因子を抑制する。すなわち、国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン [林, 2008] で推奨されている治療薬のうち、アダパレンは「角化異常（過角化）」を抑制し、抗菌薬は「細菌の増殖」を抑制する。一方、本剤の有効成分のうち、角質剥離作用を有すると考えられる BPO は、毛包漏斗部の角質を溶解することによって「角化異常（過角化）」を示す病変を除去し、リンコマイシン系抗菌薬の CLDM と殺菌活性を示すと考えられる BPO は「細菌の増殖」を抑制するため、本剤 1 剤で発症機序の 2 因子を主に抑制できると考えられる。

1.8.2.2. 適応菌種について

国内第 III 相 STF115287 試験では、治験薬塗布前後の臨床分離株（アクネ菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）の CLDM に対する最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

治験薬塗布前（ベースライン時 [0 週時]）の臨床分離株は、いずれの群でもアクネ菌、表皮ブドウ球菌の分離・同定率は同程度であり、アクネ菌が約 75%、表皮ブドウ球菌が約 45%であった（表 1.8.2-1）。また、黄色ブドウ球菌は、いずれの群でもほとんど検出できなかった。

**表 1.8.2-1 ベースライン時の分離・同定率：臨床分離株別
(ITT 解析対象集団 [STF115287 試験])**

臨床分離株	本剤 1 日 1 回 (N=204)	本剤 1 日 2 回 (N=296)	CLDM 1% 1 日 2 回 (N=299)
アクネ菌	154 (75%)	225 (76%)	220 (74%)
黄色ブドウ球菌	8 (4%)	6 (2%)	7 (2%)
表皮ブドウ球菌	88 (43%)	133 (45%)	140 (47%)

Data source: STF115287 Table 5.08

アクネ菌の CLDM に対する感受性（MIC [$\mu\text{g}/\text{mL}$]) は、MIC₅₀ が 0.12、MIC₉₀ が 1 又は 4 であり、その範囲は $\leq 0.06 \sim > 128$ であった。また、表皮ブドウ球菌の CLDM に対する感受性は MIC₅₀ が 0.12 又は 0.25、MIC₉₀ が > 128 であり、その範囲は $\leq 0.06 \sim > 128$ であった（表 1.8.2-2）。

**表 1.8.2-2 CLDM に対する MIC 解析結果：ベースライン時の臨床分離株別
(ITT 解析対象集団 [STF115287 試験])**

臨床分離株	塗布群	n	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性化率 ¹ (%)
アクネ菌	本剤 1 日 1 回	154	$\leq 0.06 - > 128$	0.12	1	8.4 (13/154)
	本剤 1 日 2 回	225	$\leq 0.06 - > 128$	0.12	4	9.8 (22/225)
	CLDM 1% 1 日 2 回	220	$\leq 0.06 - > 128$	0.12	4	9.5 (21/220)
黄色ブドウ球菌	本剤 1 日 1 回	8	0.12 - > 128	0.25	> 128	25.0 (2/8)
	本剤 1 日 2 回	6	0.12 - 0.25	0.12	0.25	0
	CLDM 1% 1 日 2 回	7	0.12 - > 128	0.12	> 128	14.3 (1/7)
表皮ブドウ球菌	本剤 1 日 1 回	88	$\leq 0.06 - > 128$	0.12	> 128	39.8 (35/88)
	本剤 1 日 2 回	133	$\leq 0.06 - > 128$	0.12	> 128	39.1 (52/133)
	CLDM 1% 1 日 2 回	140	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	> 128	45.7 (64/140)

Data source: STF115287 Tables 8.01, 8.02, 8.03, and 8.05

1. Resistance breakpoint : アクネ菌 $\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ [Ishida, 2008]、表皮ブドウ球菌 $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、黄色ブドウ球菌 $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ （表皮ブドウ球菌は黄色ブドウ球菌と同一のブドウ球菌属であるため、黄色ブドウ球菌と同じ Resistance breakpoint を採用）
[Nakaminami, 2008]

n: 臨床分離株数

ベースライン時の臨床分離株別に本剤の治療効果を解析した結果、アクネ菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌のいずれの菌の場合でも、12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量（Intent-to-treat [ITT] 解析対象集団：Last Observation Carried Forward [LOCF]）、平

均値)は、本剤の1日1回群又は1日2回群がCLDM 1% 1日2回群を上回っており、本剤塗布による良好な治療効果が確認された(表 1.8.2-3)。

**表 1.8.2-3 12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量：
ベースライン時の臨床分離株別 (ITT解析対象集団：LOCF [STF115287試験])**

	本剤1日1回 (N=204)		本剤1日2回 (N=296)		CLDM 1% 1日2回 (N=299)	
	n	平均変化量 (95%CI)	n	平均変化量 (95%CI)	n	平均変化量 (95%CI)
ベースライン時の臨床分離株						
アクネ菌	153	-55.8 (-60.4,-51.1)	219	-61.9 (-66.5,-57.2)	220	-51.1 (-55.7,-46.5)
黄色ブドウ球菌	8	-58.9 (-82.7,-35.1)	6	-38.2 (-70.2,-6.2)	7	-32.9 (-80.3,14.6)
表皮ブドウ球菌	87	-56.3 (-62.9,-49.8)	129	-62.0 (-68.3,-55.6)	140	-50.6 (-56.6,-44.5)

Data source: STF115287 Tables 5.05 and 6.59

n: 臨床分離株数

尋常性ざ瘡の病態の進展には、皮膚常在菌のアクネ菌と表皮ブドウ球菌が関与しているとされているが、本治験でも尋常性ざ瘡患者から検出された菌種の多くがアクネ菌と表皮ブドウ球菌であった。また、1.8.2.2.3.に示すように、本剤の治療効果は、既存のCLDM 1%の承認用法・用量よりも良好であったことから、本剤はこれらの菌種が関与する尋常性ざ瘡に対し有効な薬剤であると考えられる。

以上の根拠から、本剤の適応菌種は、有効性及び本剤に対する感受性が確認された黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌(黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌は「ブドウ球菌属」で要約)、アクネ菌とし、「本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌」と設定した。

1.8.2.2.3. 適応症について

日本人の尋常性ざ瘡患者に対する本剤の有効性検証には、実薬対照として既存のCLDM 1%(販売名：ダラシン[®]Tゲル 1%、1日2回塗布)を用い、本剤1日2回塗布の優越性と本剤1日1回塗布の非劣性を検証する国内第III相STF115287試験(目標被験者数800例)を実施した。

本剤の優越性を検証するにあたり、本剤とCLDM 1%の各1日2回塗布群の成績(ITT解析対象集団：LOCF)を比較した結果、12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量(調整済み平均変化量)の差は-11.0(95%信頼区間[CI] = -15.0~-7.0)であり、両群間に有意な差が認められた(p<0.001[共分散分析：ANCOVA]：表 1.8.2-4)。

よって、CLDM 1%の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、既存のCLDM 1%に比べて、本剤は尋常性ざ瘡の治療に優れた効果を発揮することが確認された。

**表 1.8.2-4 優越性検証：12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量
(ITT 解析対象集団：LOCF [STF115287 試験])**

	本剤 1 日 2 回 (N=296)	CLDM 1% 1 日 2 回 (N=299)
n	289	299
平均値 (SD)	-60.4 (34.58)	-48.9 (34.92)
95%CI	-64.4,-56.4	-52.9,-45.0
調整済み平均値 (SE)	-60.8 (1.53)	-49.8 (1.52)
群間差	-11.0	
95%CI	-15.0, -7.0	
p 値 (ANCOVA)	<0.001	

Data source: STF115287 Tables 6.02 and 6.03

12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量は、「ベースライン値」、「塗布群」、「医療機関」を因子とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。

また、CLDM 1%の 1 日 2 回塗布に対する本剤 1 日 1 回塗布の非劣性 (Per protocol [PP] 解析対象集団：Observed Case [OC]、非劣性マージン (- Δ) = -3.8) を検証した結果、12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量 (調整済み平均変化量) の差は -10.3 (95%CI=-14.8~-5.7, p<0.001 [ANCOVA] : 表 1.8.2-5) であった。

よって、尋常性ざ瘡に本剤を 1 日 1 回 12 週間塗布した際の治療効果は、CLDM 1%を 1 日 2 回 (承認用法・用量) 12 週間塗布した際の効果に劣らないことが検証された。加えて差の 95%CI が -14.8~-5.7 と CI 上限が 0 を下回ったことを踏まえると、本剤 1 日 1 回塗布時の治療効果は CLDM 1%の承認用法・用量の効果を上回ることが示唆された。

**表 1.8.2-5 非劣性検証：12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量
(PP 解析対象集団：OC [STF115287 試験])**

	本剤 1 日 1 回 (N=177)	CLDM 1% 1 日 2 回 (N=280)
n	177	280
平均値 (SD)	-57.5 (26.72)	-50.0 (34.26)
95%CI	-61.5,-53.6	-54.0,-45.9
調整済み平均値 (SE)	-59.9 (1.90)	-49.7 (1.55)
群間差	-10.3	
95%CI	-14.8, -5.7	
p 値 (ANCOVA)	<0.001	

Data source: STF115287 Tables 6.05 and 6.061

12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量は、「ベースライン値」、「塗布群」、「医療機関」を因子とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。

また、有効性の他の指標 (炎症性皮疹、非炎症性皮疹、医師による全般重症度評価 [Investigator's Static Global Assessment : ISGA]) を用いた解析でも、主要評価項目と同様の成績を示し (表 1.8.2-6)、その経時的推移から、以下のように本剤 1 日 1 回群又は 1 日 2 回群の良好な有効性が確認された。

1. 皮疹数を用いた評価：

- 各皮疹数 (総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹) のベースラインからの変化量、変化率の点推定値 (中央値) は、1 週時以降のすべての評価時点で CLDM 1% 1 日 2

回群よりも本剤1日1回群及び1日2回群で上回っていた。また、CLDM 1% 1日2回群で12週時に得られた治療効果は、本剤1日1回群及び1日2回群では、8週時に同程度の効果が得られた。

- 本剤1日1回群及び1日2回群では、2週時に約半数の被験者で総皮疹が半減した。CLDM 1% 1日2回群で同程度の効果が得られたのは4週時であった。

2. ISGA :

ISGAは4週時から差が開き始め、CLDM 1% 1日2回群で12週時に得られた治療効果（ISGAスコアが2以上改善した被験者の割合、あるいはISGAスコアが0又は1と判定された被験者の割合）は、本剤1日1回群及び1日2回群では、8週時に同程度の効果が得られた。

表 1.8.2-6 12週時の有効性の成績（ITT解析対象集団【STF115287試験】）

	本剤1日1回 (N=204)	本剤1日2回 (N=296)	CLDM 1% 1日2回 (N=299)
ベースラインからの変化量（中央値）			
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（中央値）			
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%

Data source: STF115287 Tables 6.02, 6.15, 6.24, 6.32, 6.38, 6.44, 6.50, 6.53, and 6.56

以上、日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に本剤を1日1回又は1日2回塗布することにより、良好な有効性が検証された。なお、本剤に含有されるCLDMの単剤での既承認の適応症は、「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」であるが、本剤は炎症性皮疹のみならず、非炎症性皮疹に対しても良好な効果が認められたことから、炎症性皮疹のみを対象としたCLDMの適応症と同様ではなく、非炎症性皮疹も対象として含んだ「尋常性ざ瘡」が適切であると考えた。

よって、本剤の適応症は「尋常性ざ瘡」と設定した。

参考文献：

Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol.* 2008;52:621-4.

Nakaminami H, Noguchi N, Ikeda M, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 273 exfoliative toxin-encoding-gene-positive *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo in Japan. *J Med Microbiol.* 2008;57:1251-8.

瀧川 雅浩. 標準皮膚科学. 9th ed. 東京:医学書院; 2010.

林 伸和, 赤松 浩彦, 岩月 啓氏ら. 尋常性痤瘡治療ガイドライン. *日皮会誌.* 2008;118:1893-923.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 海外試験成績

海外での尋常性ざ瘡に対する本剤の臨床推奨用量、すなわち本剤に含有される BPO 濃度は、第 II 相 159 試験と保存効力試験にて検討した。

海外第 II 相 159 試験は、米国の尋常性ざ瘡患者を対象に、CLDM 1%-BPO 5%配合ゲルと 2つの BPO 低用量配合ゲル（CLDM 1%-BPO 4%配合ゲル、CLDM 1%-BPO 2%配合ゲル）を 1日1回、12週間塗布した際の有効性、安全性を検討した。

その結果、BPO 2%、4%、5%の各濃度を CLDM 1%に配合した 3群の有効性に明確な用量反応性は認められず、いずれの配合比率でも良好な有効性を示した（表 1.8.3-1）。ただし、医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment [IGA]）では、CLDM 1%-BPO 2%群の IGA 成功率が他の 2用量群に比べて弱い傾向を示した。

**表 1.8.3-1 12週時の各皮疹数のベースラインからの変化量及び IGA 成功率
(ITT 解析対象集団 [159 試験])**

	CLDM 1%- BPO 5% 1日1回 (N=66)	CLDM 1%- BPO 4% 1日1回 (N=63)	CLDM 1%- BPO 2% 1日1回 (N=65)	基剤 1日1回 (N=64)
炎症性皮疹数				
変化量 (調整済み平均値)	-14.64	-16.63	-17.41	-9.65
基剤との群間差	4.99	6.98	7.77	—
p 値 ¹	0.002	<0.001	<0.001	—
非炎症性皮疹数				
変化量 (調整済み平均値)	-15.34	-11.63	-11.83	-7.81
基剤との群間差	7.53	3.81	4.02	—
p 値 ¹	0.003	0.125 NS	0.110 NS	—
IGA 成功率	34.85%	33.33%	30.77%	14.06%
p 値 ¹	0.007	0.010	0.024 NS	—

Data source: 159 Tables 14.2.1.1, 14.2.1.2, and 14.2.1.3, and Listing 16.2.8

IGA: 医師による全般重症度評価

IGA 成功率: 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

1. 固定順検定 (有意水準を $\alpha=0.0167$) : 有意でない (NS : Not significant) 結果が認められるまで、高用量から低用量の順に検定し、NS が認められた場合は、それに続く当該評価項目の仮説はすべて自動的に NS とみなした。

また、各用量群の安全性は、いずれの BPO 濃度でも特に問題となる事象の発現はなかった。ただし、塗布部位に発現した主な有害事象の発現率は、有意な差は認められなかったものの、CLDM 1%-BPO 2%群に比べて他の 2用量群で高い傾向を示した（表 1.8.3-2）。

表 1.8.3-2 塗布部位に発現した主な有害事象（安全性解析対象集団 [159 試験]）

基本語	CLDM 1%-BPO 5% 1 日 1 回 (N=65)	CLDM 1%-BPO 4% 1 日 1 回 (N=63)	CLDM 1%-BPO 2% 1 日 1 回 (N=62)	基剤 1 日 1 回 (N=61)
塗布部位の有害事象発現例数 ¹ (%)	7 (10.8)	12 (19.0)	4 (6.5)	5 (8.2)
適用部位刺激感 ¹	1 (5.5)	7 (11.1)	1 (1.6)	2 (3.3)
適用部位紅斑 ¹	0	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.9)
適用部位乾燥 ¹	5 (7.7)	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.3)
適用部位皮膚剥脱 ¹	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0

Data source: 159 Table 14.3.2

1. 「適用部位刺激感」には基本語「皮膚灼熱感」が含まれる。
「適用部位紅斑」には基本語「紅斑」が含まれる。
「適用部位乾燥」には基本語「皮膚乾燥」が含まれる。
「適用部位皮膚剥脱」には基本語「皮膚剥脱」が含まれる。
「塗布部位の有害事象発現例数」には上記の基本語に加えて、基本語「適用部位そう痒感」、「そう痒症」及び「適用部位反応」が含まれる。

一方、本剤の有効成分の1つである BPO は殺菌活性を示すと考えられており、防腐剤の役目を果たすと考えられた。よって、海外で既存の CLDM 1%-BPO 5%配合ゲル（米国での販売名：Duac[®] Gel）からアレルギー性接触皮膚炎に関連することが知られているパラベン類（メチルパラベン [MP]）[Zug, 2009] を取り除き、MP 非存在下で BPO 含有濃度をどこまで低くできるかを確認する保存効力試験を実施した結果、BPO 3%含有製剤は保存効力を示した（3.2.P.2.2.）。

以上、海外第 II 相 159 試験と保存効力試験の結果から、BPO の配合比率がより低い新規配合ゲルに含まれる BPO 濃度は、BPO 2%の安全性が良好であったものの有効性が少し弱いことと、製剤の品質担保を考慮し、推奨用量として「3%」を選択した。

1.8.3.2.2. 国内での本剤開発に際しての用量

国内での本剤開発に際しては、以下の点を考慮した。

- 本剤に含有される有効成分の CLDM、BPO は、ほとんど血中に検出されないため全身曝露量は非常に少なく、ざ瘡病変部位のみで直接効果を発揮すると考えられること。
- 本剤は外用剤であり、全身的な作用を示すと考えられる薬剤でなく、薬物動態、代謝経路、生物学的利用率、食事、蛋白結合率、相互作用などの影響を考慮する必要は特になくことから、民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられること。
- 海外第 III 相 W0261-301 試験では、本剤の有効性が 2 有効成分単体の有効性より優れていたこと。また、その有効性成績を人種別に解析した結果、アジア人での有効性は、試験の大部分を占めた白人での有効性と同様の傾向を示したこと。安全性に関しては、アジア人の組み入れは少なかったものの、いずれの群でも臨床的に特に

問題と考えられる有害事象の発現は認められなかったこと。

よって、日本人の尋常性ざ瘡患者でも本剤を塗布することにより、海外第 III 相 W0261-301 試験と同程度の有効性が得られる可能性が高いと考えた。また、安全性の観点からも、BPO による皮膚刺激症状の発現を日本人患者でも可能な限り抑えるには、CLDM-BPO 配合ゲルの BPO 含有濃度は、防腐剤を含有しない状況下で製剤の品質を担保できる「3%」とすることが最も適切であると考えた。なお、CLDM 含有濃度は国内で承認されている 1%とした。

1.8.3.2.3. 国内試験成績

国内で実施した第 I 相 STF114849 試験では、日本人健康成人男女各 10 例を対象に、本剤、BPO 3%、BPO 5%、ゲル基剤、陰性対照（蒸留水）を単回塗布及び 1 日 1 回 7 日間反復塗布した時の皮膚刺激性、光アレルギー、光毒性を、密閉塗布による過酷条件下（パッチテスト）で検討した。

その結果、基剤群では、皮膚刺激指数は単回塗布で 7.5、反復塗布で 12.5 と許容品として規定された範囲内にあったが、BPO 含有群（本剤群、BPO 5%群、BPO 3%群）での皮膚刺激指数は、単回塗布で 15.0～20.0、反復塗布で 65.0～70.0 であり、皮膚刺激症状が同程度に発現した。これらの点からも、日本人の皮膚に対し本剤は含有する BPO による皮膚刺激性が確認された（表 1.8.3-3）。なお、光アレルギー反応、光毒性反応は誘発されないことが示された。

表 1.8.3-3 皮膚刺激指数（STF114849 試験）

	被験者数	本剤	BPO 3%	BPO 5%	ゲル基剤	蒸留水 (陰性対照)	Finn Chamber
単回塗布	計 (N=20)	20.0	20.0	15.0	7.5	5.0	2.5
	男性 (N=10)	30.0	35.0	30.0	10.0	5.0	5.0
	女性 (N=10)	10.0	5.0	0	5.0	5.0	0
反復塗布	計 (N=20)	65.0	70.0	70.0	12.5	2.5	0
	男性 (N=10)	30.0	40.0	35.0	0	5.0	0
	女性 (N=10)	100	100	105	25.0	0	0

Data source: STF114849 Tables 2.09 and 2.10

本治験は密閉塗布による過酷条件下で実施したため、BPO 含有群で陽性の皮膚刺激反応が認められたが、臨床使用時には密閉塗布ではないため、その発現はより低くなると予想された。ただし、BPO 3%を含有する 2 群でも皮膚刺激性が認められていることから、BPO 濃度が更に高い製剤を使用した開発は、本剤の安全性プロファイル、すなわち BPO の皮膚刺激性の観点から好ましくないと考えた。

よって、国内では、海外で有効性が確認され、かつ防腐剤を含有しない状況下での製剤の品質担保を鑑みた結果、BPO 含有濃度を「3%」とした本剤を用いて開発することが妥当と判断し、国内第 II 相試験を実施しなかった。

国内第 III 相 STF115287 試験では、日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、実薬対照として既存の CLDM 1% (1 日 2 回塗布) を用い、本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布の有効性を検証するとともに、安全性を検討した。

1.8.2.2.3. で示したように、尋常性ざ瘡患者に対する本剤の有効性を検証するにあたり、主要評価項目に「12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量」を用いた結果、以下の 2 点が検証された。

- CLDM 1% の 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 (調整済み平均変化量の差 = -11.0 [95%CI = -15.0 ~ -7.0] , $p < 0.001$ [ANCOVA])、既存の CLDM 1% に比べて、本剤は尋常性ざ瘡の治療に優れた効果を発揮することが確認された。
- 本剤を 1 日 1 回 12 週間塗布した際の治療効果は、CLDM 1% を 1 日 2 回 (承認用法・用量) 12 週間塗布した際の効果に劣らないことが検証された (調整済み平均変化量の差 = -10.3 [95%CI = -14.8 ~ -5.7] , $p < 0.001$ [ANCOVA])。加えて差の 95%CI が -14.8 ~ -5.7 と CI 上限が 0 を下回ったことを踏まえると、本剤 1 日 1 回塗布時の治療効果は CLDM 1% の承認用法・用量の効果を上回ることが示唆された。

また、副次評価項目の成績では、皮疹数を用いた評価、医師による重症度評価 (ISGA) ともに、本剤 1 日 1 回又は 1 日 2 回の 12 週間塗布の有効性は同程度であった (表 1.8.2-6)。

安全性の面では、本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、いずれの塗布でも特に安全性が問題となる事象の発現はなかったが、1 日 1 回塗布に比べて 1 日 2 回塗布で顔面に皮膚に関連する事象が発現しやすく、また、1 日 2 回塗布では、治験薬と関連のある有害事象が、男性よりも女性に多く発現する傾向にあったため、本剤 1 日 1 回塗布の方が安全性上好ましいと考えた。

1.8.3.2.4. 結論

日本人の尋常性ざ瘡患者に本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回塗布することにより良好な有効性が認められたため、本剤に含有される BPO 濃度を「3%」とし、本剤の用法は、1 日 2 回塗布よりも安全性が好ましいと考えられる「1 日 1 回」とした。

また、部分集団解析の結果、1 日塗布量の違いにより本剤の治療効果に差異が生じる傾向はみられなかったため、本剤の用量は、1 日塗布量を制限せず「適量を塗布する」とした。

参考文献

Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis*. 2009;20:149-60.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には使用しないこと） 本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>医薬品の一般的な注意として設定した。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。</p>	<p>本剤の効能・効果を検証した国内第Ⅲ相比較試験では炎症性皮膚疹の中でも結節及び嚢腫がある患者を除外していたこと、また同種同効品の添付文書を参考に記載した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮膚疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。 2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 国内第Ⅲ相比較試験は塗布期間を12週間で実施したこと、また同種同効品の添付文書並びにCCDSを参考に記載した。 2. 抗菌薬の一般的な注意喚起として記載した。
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者[偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。] (2) アトピー性体質の患者[重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。] 	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の配合成分であるCLDMの副作用として大腸炎が知られていることから設定した。 (2) 本剤の配合成分であるCLDMの添付文書に記載されていることから設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠											
2. 重要な基本的注意 (1) 過度に塗布しても上乗せ効果は期待されず、皮膚刺激が増すおそれがあるので注意すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には本剤の使用を中止すること。 (4) 本剤の使用中は日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用や紫外線療法は避けること。			(1) 本剤の配合成分である BPO は用量依存的な皮膚刺激性を有し、過度に塗布しても上乗せ効果は期待されないことから記載した。 (2) 本剤の使用により局所刺激感が現れる可能性があり、必要に応じて休薬する必要があることから記載した。 (3) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には、使用を中止する必要があることから記載した。 (4) 第 I 相臨床試験において光毒性、光アレルギー性は示されなかったものの、BPO により日光に対する感受性が増す可能性があることから記載した。											
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン含有製剤</td> <td>本剤の効果が減弱する可能性がある。</td> <td>クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>末梢性筋弛緩剤</td> <td>神経筋遮断作用が増強する可能性がある。</td> <td>クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等</td> <td>同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。</td> <td>機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。	末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。	外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。	エリスロマイシンは CLDM の作用と拮抗し、CLDM の効果を減弱する可能性があることから記載した。 CLDM の神経筋遮断作用により末梢性筋弛緩剤の効果が増強する可能性があることから記載した。 BPO とスルホンアミド製剤を同一部位に重ねて塗布した場合に、変色を呈する可能性があることから記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。												
末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。												
外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。												

使用上の注意（案）	設定根拠																				
<p>4. 副作用</p> <p>日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を1日1回又は1日2回、12週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験（STF115287試験）の結果、500例中153例（30.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（本剤の承認用法・用量は1日1回投与）。その主なものは、乾燥49例（9.8%）、接触皮膚炎34例（6.8%）、紅斑29例（5.8%）、皮膚剥脱29例（5.8%）、そう痒症26例（5.2%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>大腸炎：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）等の大腸炎、出血性下痢（いずれも頻度不明^注）があらわれることがある。遷延性又は重症の下痢、出血性下痢あるいは腹部疝痛が認められた場合、それらの症状が大腸炎の可能性もあるため、直ちに本剤の使用を中止し、適切な検査を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="272 1079 951 1898"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>下痢、腹痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症</td> <td>灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化</td> <td>光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>過敏症</td> <td>頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレ</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^注	消化器			下痢、腹痛	皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌	肝臓			AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレ	<p>日本人の尋常性ざ瘡患者を対象にした国内第Ⅲ相比較試験をもとに記載した。</p> <p>(1) 本剤の配合成分であるCLDMの副作用としてこれらの大腸炎が知られていることから設定した。</p> <p>(2) CCDSの記載及び本剤の配合成分であるCLDMの添付文書に基づき設定した。なお、頻度は国内第Ⅲ相比較試験をもとに記載した。</p>
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^注																		
消化器			下痢、腹痛																		
皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、そう痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌																		
肝臓			AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																		
その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレ																		

使用上の注意（案）				設定根拠
			ステロール低下、尿蛋白、尿糖	
<p>発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。</p> <p>注）自発報告又は海外臨床試験、及びクリンダマイシン含有ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。</p>				
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[母乳中への移行は不明である。]</p>				<p>(1) CLDM、BPO 及び BPO の代謝物である安息香酸はいずれも催奇形性を示さず、生殖発生に対してもほとんど悪影響を及ぼさないため、妊娠中の使用に関する影響はないと考えられるものの、情報が限られていることから設定した。</p> <p>(2) 本剤の全身曝露は少ないものの、外用時のヒト乳汁中への移行は不明であることから設定した。</p>
<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p>				12歳未満の小児での使用経験がないことから設定した。
<p>7. 過量投与</p> <p>徴候、症状：重度の皮膚刺激感が現れる可能性がある。過酸化ベンゾイルの外用により全身性の作用の発現に至る量は吸収される可能性が低い。一方、クリンダマイシンの過量の外用により全身性の作用の発現に至る量が吸収される可能性がある。</p> <p>処置：使用を中止し、皮膚刺激感に対する対症療法を行う等適切な処置を行うこと。</p>				過量投与に関して知られている情報及び必要な処置について設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 使用時</p> <p>1) 他のお痔瘡治療外用剤と併用する場合には、刺激感が増すおそれがあるので注意すること。</p> <p>2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を退色させるおそれがあるため、毛髪、布織物、家具及び絨毯に付着させないこと。</p> <p>(2) 使用部位</p> <p>1) 外用としてのみ使用すること。口腔、眼、口唇、その他の粘膜、刺激及び傷のある皮膚には使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は水で洗い流すこと。</p> <p>2) 誤飲により、クリンダマイシンを全身性に投与した場合と同様の消化器系の副作用が発現する可能性がある。そのような場合には対症療法を行い患者の状態を慎重に観察すること。</p>	<p>(1)</p> <p>1) 同種の効果を有する薬剤の併用により、相加的に刺激感が増す可能性があるため記載した。</p> <p>2) 本剤により毛髪や布織物等の色素を退色させる可能性があることから記載した。</p> <p>(2) 本剤は外用の製剤であることから記載した。また、誤って口から摂取した場合についての情報を記載した。</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 過酸化ベンゾイルとトレチノインを混合すると、トレチノインが分解されるとの報告があるため、本剤とトレチノインを同一部位に塗布した場合、トレチノインの効果が減弱する可能性がある。</p> <p>(2) ヘアレスマウスを用いた1年間光がん原性試験で紫外線照射と2500 mg/kg/日（7500 mg/m²/日）までのクリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル5%ゲルを経皮投与した結果、紫外線照射単独群と比べ皮膚腫瘍発現時間の軽度短縮が認められた。</p>	<p>(1) 本剤とトレチノインの混合により、トレチノインが分解するおそれがあることから記載した。</p> <p>(2) ヘアレスマウスを用いた1年間の光がん原性試験から得られた知見について記載した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分であるクリンダマイシンリン酸エステル水和物及び過酸化ベンゾイルの一般的名称は、以下のとおりである。

1.9.1. クリンダマイシンリン酸エステル水和物

1.9.1.1. JAN

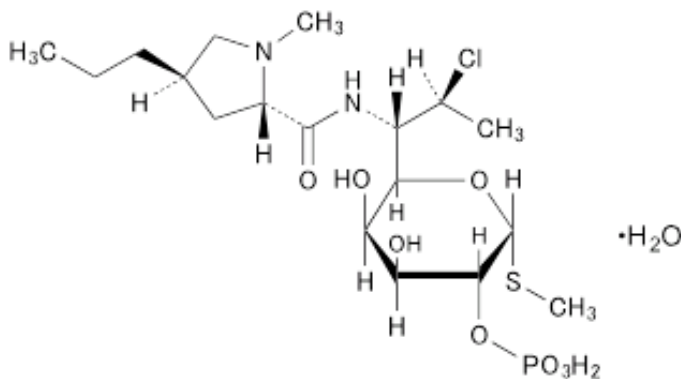
平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発第 0917 第 2 号により通知された。

JAN : (日本名) クリンダマイシンリン酸エステル水和物
(英名) Clindamycin Phosphate Hydrate

化学名 : (日本名) メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2*S*,4*R*)-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-[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-*threo*- α -D-*galacto*-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate

化学構造式 :



1.9.1.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List9 (WHO Chronicle, Vol.23, No.10,1969)に「clindamycin」として収載された。

1.9.2. 過酸化ベンゾイル

1.9.2.1. JAN

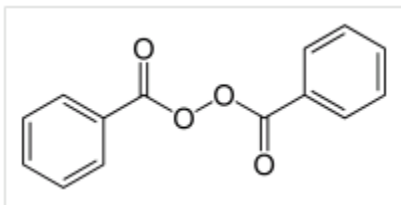
平成 24 年 11 月 2 日付薬食審査発第 1102 第 2 号により通知された。

JAN : (日本名) 過酸化ベンゾイル
(英名) Benzoyl Peroxide

化学名 : (日本名) 過酸化ジベンゾイル

(英名) Dibenzoyl peroxide

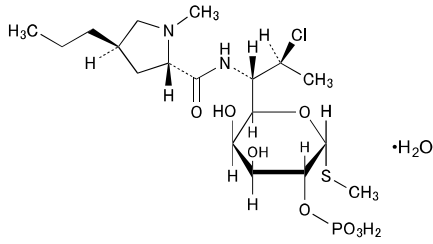
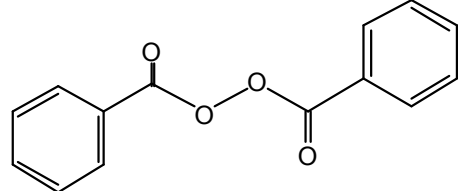
化学構造式：



1.9.2.2. INN

本品は Recommended International Nonproprietary Names (r-INN)及び Proposed International Nonproprietary Names (p-INN) に収載されていない。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	メチル7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6- [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-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 物及びその製剤	過酸化ジベンゾイル（別名過酸化ベンゾイ ル）及びその製剤				
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：クリンダマイシンリン酸エステル水和物及び過酸化ベンゾイル 製剤：デュアック配合ゲル（1g中、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）					
毒性	過酸化ベンゾイル（BPO）					
	急性	概略の致死量（mg/kg）		経口	経皮	
		マウス		> 2000	—	
		ラット		> 3000	—	
		モルモット		—	> 1000	
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	3ヵ月間 (5回/週)	経口	500, 2000	500
		主な所見 2000 mg/kg日：食欲不振、衰弱、体重減少（主に雄）、尿失禁、間欠 的な易刺激性及び一過性の筋痙攣。病理学的検査では、軟骨様物質の 尿路閉鎖による膀胱拡張。				
	ウサギ	6週間	経皮	120, 240	120	
	主な所見 240 mg/kg/日：投与部位皮膚の紅斑。					
クリンダマイシンリン酸エステル水和物（CLDM）及びBPO						
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日) CLDM/BPO	無毒性量 (mg/kg/日)	
	ラット	4週間	経皮	0.8/4, 4/20, 20/100	< 0.8/4	
	主な所見 ≥ 0.8/4 mg/kg日：投与部位の肉眼的変化として、軽度～中等度の紅斑 （浮腫は観察されず）。					
ミニブタ	13週間	経皮	0.5/2.5, 5/25	5/25		
主な所見 ゲル基剤群を含めすべての群の雌雄で、投与部位の乾燥皮膚の剥離及 び発赤部位（投薬群とゲル基剤群の発現頻度は同程度）。						

副作用	国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率 153/500 例 = 30.6% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類 例数 皮膚乾燥 49 例 接触性皮膚炎 34 例 皮膚剥脱 29 例 紅斑 29 例 そう痒症 26 例 顔面痛 18 例 灼熱感 18 例 *本剤 1 日 1 回群（N=204）と本剤 1 日 2 回群（N=296）を合算した。
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入


1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料のうち社内資料を用いているものは、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	(Duac Combination Gel)Quality	2008年2月 ～2014年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1						
Ishida-2008	Antimicrobial susceptibilities of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris	2008年報告	Tokyo University of Pharmacy and Life Science (JP)	国内	Microbiol Immunol. 2008;52:621-4.	参考
Nakase-2012	First report of high levels of clindamycin-resistant Propionibacterium acnes carrying erm(X) in Japanese patients with acne vulgaris	2012年報告	Tokyo University of Pharmacy and Life Science (JP)	国内	J Dermatol. 2012;39:794-6.	参考
Decker-1989	Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against Propionibacterium acnes	1989年報告	Sterling-Winthrop Research Institute (US)	海外	Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:326-30.	参考
Eady-1994	Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients	1994年報告	University of Leeds (UK)	海外	Br J Dermatol. 1994;131:331-6.	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.1						
Pannu-2011	In vitro antibacterial activity of NB-003 against Propionibacterium acnes	2011年報告	NanoBio Corporation (US)	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4211-7.	参考
Kligman-1979	The effect on rhino mouse skin of agents which influence keratinization and exfoliation	1979年報告	University of Pennsylvania (US)	海外	J Invest Dermatol. 1979;73:354-8.	参考
Mills-1975	Assay of comedolytic agents in the rabbit ear	1975年報告	University of Pennsylvania (US)	海外	Animal Models in Dermatology. 1975:176-83.	参考
Loux-1974	Testing antiacne agents in mexican hairless dogs	1974年報告	Menley and James Laboratories (US)	海外	J Soc Cosmet Chem. 1974;25:473-9.	参考
Gloor-1980	Cytokinetic studies on the sebo-suppressive effect of drugs using the example of benzoyl peroxide	1980年報告	University of Heidelberg (Germany)	海外	Arch Dermatol Res. 1980;267:97-9.	参考
Hegemann-1994	Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin	1994年報告	Thomas Jefferson University (US)	海外	Br J Dermatol. 1994;130: 569-75.	参考
Dhillon-2013	Study of microbiological spectrum in acne vulgaris: an in vitro study	2013年報告	Era's Lucknow Medical College and Hospital (India)	海外	Sch. J. App. Med. Sci. 2013;1:724-7	参考
Leyden-2001	The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of Propionibacterium acnes: an in vivo comparative study	2001年報告	University of Pennsylvania (US)	海外	Am J Clin Dermatol. 2001;2:263-6.	参考
4.2.2.1						
0470MS50.001	A 13-WEEK RANGE-FINDING DERMAL TOXICITY STUDY IN MICE	2004年12月3日 報告	 (US)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.2						
0470MS50.001	A 13-WEEK RANGE-FINDING DERMAL TOXICITY STUDY IN MICE	2003年1月 ～2004年12月	(US)	海外	社内資料	評価
Sahut-1985	Topical and bioavailability of benzoyl peroxide	1985年報告	P.O.S. Laboratories (France)	海外	Int J Cosmet Sci. 1985;7:61-9.	参考
4.2.2.3						
2008-350-MB	Duac LD (3% benzoyl peroxide & 1% clindamycin) a skin penetration study	2010年2月24日 報告	(US)	海外	社内資料	評価
Nacht-1981	Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition	1981年報告	Richardson-Merrell Inc. (US)	海外	J Am Acad Dermatol. 1981;4:31-7.	参考
Wepierre-1986	Distribution and dissociation of benzoyl peroxide in cutaneous tissue after application on skin in the hairless rat	1986年報告	University of Paris (France)	海外	Int J Cosmet Sci. 1986;8: 97-104.	参考
Chiba-1994	Glycine Conjugation Activity of Benzoic Acid and Its Acinar Localization in the Perfused Rat Liver	1994年報告	University of Toronto (Canada)	海外	J Pharmacol Exp Thera 1994 409-416	参考
Itoh-2012	Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production	2012年報告	Kureha corporation (JP)	海外	Anal Bioanal Chem 2012, 403: 1842-50	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.3						
Eraly-2006	Decreased Renal Organic Anion Secretion and Plasma Accumulation of Endogenous Organic Anions in OAT1 Knock-out Mice	2006年2月24日 報告	University of California (US)	海外	J Biol Chem. 2006;281: 5072-83.	参考
Tamai-1999	Immunohistochemical and Functional Characterization of pH-dependent Intestinal Absorption of Weak Organic Acids by the Monocarboxylic Acid Transporter MCT1	1999年報告	Kanazawa University (JP)	海外	J Pharma Pharmacol 1999, 51: 1113-21	参考
Pfennig-2013	Benzoic acid and specific 2-oxo acids activate hepatic efflux of glutamate at OAT2	2013年報告	University of Cologne (Germany)	海外	Biochim Biophys Acta 1828 (2013) 491-498	参考
Deguchi-2006	Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier	2006年報告	Kumamoto University (JP)	海外	J Neurochem 2006, 96, 1051-59	参考
Deguchi-2004	Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney	2004年報告	University of Toky (JP)	海外	Kidney Int. 2004;65:162-74.	参考
Fujii-2013	Characterization of the carrier-mediated transport of ketoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in rabbit corneal epithelium cells	2013年報告	Santen Pharmaceutical (JP)	海外	J Pharma Pharmacol : 171-180	参考
Fujita-2014	Direct Inhibition and Down-regulation by Uremic Plasma Components of Hepatic Uptake Transporter for SN-38, an Active Metabolite of Irinotecan, in Humans	2014年報告	Saitama Medical University (JP)	海外	Pharma Res (2014) 31: 204-215	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.3						
Mutsaers-2011	Uremic Toxins Inhibit Transport by Breast Cancer Resistance Protein and Multidrug Resistance Protein 4 at Clinically Relevant Concentrations	2011年報告	Radboud University Nijmegen Medical Centre (Netherlands)	海外	Plos One Apr 2011, Vol. 6, Issue 4, e18438	参考
4.2.2.4						
Nacht-1981	Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition	1981年報告	Richardson-Merrell Inc. (US)	海外	J Am Acad Dermatol. 1981;4:31-7.	参考
Wepierre-1986	Distribution and dissociation of benzoyl peroxide in cutaneous tissue after application on skin in the hairless rat	1986年報告	University of Paris (France)	海外	Int J Cosmet Sci. 1986;8: 97-104.	参考
Tsujimoto-2014	Possibility of Decrease in CYP1A2 Function in Patients With End-Stage Renal Disease	2014年報告	Kyoto Pharmaceutical University (JP)	海外	Ther Apher Dial 2014; 18(2): 174-180	参考
Volpe-2014	Effect of uremic serum and uremic toxins on drug metabolism in human microsomes	2014年報告	Food and Drug Administration (US)	海外	Regula Toxicol Pharmacol; 08(2014) 297-303	参考
4.2.2.5						
Nacht-1981	Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition	1981年報告	Richardson-Merrell Inc. (US)	海外	J Am Acad Dermatol. 1981;4:31-7.	参考
4.2.3.1						
BPO						
OECD SIDS-2002	OECD SIDS. BENZOYL PEROXIDE CAS No: 94-36-0	2002年報告	[REDACTED] (Korea)	海外	—	参考
Federal register-1982	Topical acne drug products for over-the-counter human use; establishment of a monograph	1982年報告	[REDACTED]	海外	—	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.2						
BPO						
Federal register-1982	Topical acne drug products for over-the-counter human use; establishment of a monograph	1982年報告	Food and Drug Administration	海外	—	参考
CLDM 1%-BPO 5% Gel						
93G-2325.1	28 Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of Clindoxyl Gel in Sprague Dawley Rats	1993年10月 ～1994年1月 (1995年8月改訂)	██████████ (US)	海外	社内資料	評価
0470PS.50.001	90-Day Dermal Toxicity Study of Clindoxyl Gel in Minipigs	1998年8月 ～1999年10月	██████████ : ██████████ (US)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1						
BPO						
OECD SIDS-2002	OECD SIDS. BENZOYL PEROXIDE CAS No: 94-36-0, p.77-8	2002年報告	National institute of environmental research (Korea)	海外	—	参考
Dillon-1998	The effectiveness of Salmonella strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides	1998年報告	Inveresk Research International Ltd. (US)	海外	Mutagenesis. 1998;13:19-26.	参考
OECD SIDS-2002	OECD SIDS. BENZOYL PEROXIDE CAS No: 94-36-0, p.80	2002年報告	National Institute of Environmental Research (Korea)	海外	—	参考
Yavus-2010	In vitro genotoxic effects of benzoyl peroxide in human peripheral lymphocytes	2010年報告	Çukurova University (Turkey)	海外	Turk J Biol. 2010;34:15-24	参考
Saladino-1985	Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells	1985年報告	National Cancer Institute (US)	海外	Cancer Res. 1985;45:2522-6.	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.3.2						
BPO						
OECD SIDS-2002	OECD SIDS. BENZOYL PEROXIDE CAS No: 94-36-0	2002年報告	National Institute of Environmental Research (Korea)	海外	—	参考
Epstein-1972	Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse	1972年報告	Children's Cancer Research Foundation Inc (US)	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1972;23: 288-325.	参考
4.2.3.4.1						
BPO						
CHPA-2001	Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in mice	2001年12月報告	(US)	海外	社内資料	参考
CHPA-2002	Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in rats	2002年8月報告	(US)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1						
CLDM 1%-BPO 5% Gel						
0470MS.50.001	A 13-Week Range-Finding Dermal Toxicity Study in Mice	2003年1月 ～2004年12月	(US)	海外	社内資料	参考
0475MS.50.001	A Two Year Dermal Carcinogenicity Study of Duac Topical Gel in Mice	2004年5月 ～2007年7月	(US)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2						
BPO						
Spalding-1993	Chemically induced skin carcinogenesis in a transgenic mouse line (Tg.AC) carrying a v-Ha-ras gene	1993年報告	National Institute of Environmental Health Sciences (US)	海外	Carcinogenesis. 1993;14: 1335-41.	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.5.1						
BPO						
Song-2003	Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide	2003年報告	National Institute of Environmental Research (Korea)	海外	J. Toxicol. Pub. Health (official Journal of Korean Society of Toxicology) 2003; 19:121-31	参考
4.2.3.6						
BPO						
Lorenzetti-1977	Some comparisons of benzoyl peroxide formulations	1977年報告	Alcon Laboratories Inc. (US)	海外	J Soc Cosmet Chem. 1997;28:533-49	参考
Federal register-1982	Topical acne drug products for over-the-counter human use; establishment of a monograph, p.12444	1982年報告	Food and Drug Administration	海外	—	参考
Haustein-1985	Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide	1985年報告	Karl-Marx-University (German)	海外	Contact Dermatitis. 1985;13:252-7.	参考
4.2.3.6						
CLDM 1%-BPO 5% Gel						
SCI-99-R01	Evaluation of the Ocular Irritation Index of CLINDOXYL™ Gel (1% Clindamycin, as Phosphate, and 5% Benzoyl Peroxide) and of PanOxyl Aquagel (5% Benzoyl Peroxide)	～1999年11月	██████████ (Canada)	海外	社内資料	参考
CLDM 1%-BPO 3% Gel						
1549-002	DUAC TOPICAL GEL: ACUTE EYE IRRITATION STUDY IN RABBITS	2008年3月 ～2008年6月	██████████ (US)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.7.2						
BPO						
Haustein-1985	Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide	1985年報告	Karl-Marx- Univercity (German)	海外	Contact Dermatitis. 1985;13:252-7.	参考
Kimber-1998	Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation	1998年報告	Zeneca Central Toxicology laboratory (UK)	海外	J Toxicol Environ Health A. 1998;53: 563-79.	参考
4.2.3.7.7						
BPO						
Lerche-2010	Photocarcinogenesis and toxicity of benzoyl peroxide in hairless mice after simulated solar radiation	2010年報告	Copenhagen University Hospital (Denmark)	海外	Exp Dermatol. 2010;19:381-6.	参考
CLDM 1%-BPO 5% Gel						
5619-002	Thirteen-Week Topical Range-finding Study of Duac Topical Gel in Hairless Mice, with or without Simulated Sunlight	2003年2月 ～2004年2月	██████████ (Horsham PA)	海外	社内資料	参考
5619-003	A 52-Week Topical Study to Determine the Influence of Duac Topical Gel on Photocarcinogenesis in Hairless Mice	2004年6月 ～2006年5月	██████████ (Argus Division, Horsham PA)	海外	社内資料	評価

第5部 (臨床試験報告書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.1						
W0261-101	A Phase 1, Single Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Bioavailability of Clindamycin from Clindamycin 1%-Benzoyl Peroxide 3% Gel, Duac Topical Gel (Clindamycin 1%-Benzoyl Peroxide 5%), and Duac Once Daily Gel (Clindamycin 1%-Benzoyl Peroxide 5%) in Subjects with Acne Vulgaris	2010年5月 ～2010年6月	Stiefel, a GSK company	海外	社内資料	参考
5.3.1.4						
PBC097-064	Validation of an Analytical Method for Determination of Benzoic Acid and Hippuric Acid in Human Plasma by LC-MS/MS	2012年3月 ～2012年12月	GlaxoSmithKline KK	国内	社内資料	評価
PBC097-068	Validation of an Analytical Method for Determination of Benzoic Acid and Hippuric Acid in Human Urine by LC-MS/MS	2012年5月 ～2012年12月	GlaxoSmithKline KK	国内	社内資料	評価
MC06B-0094	Validation of a Method for the Determination of Clindamycin and Clindamycin Sulfoxide in Human Plasma using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	2006年10月 ～2007年3月	■■■■■	海外	社内資料	参考
RD 588/90011H	DETERMINATION OF CLINDAMYCIN AND CLINDAMYCIN SULPHOXIDE IN HUMAN PLASMA BY LC-MS-MS	1999年12月 ～2001年4月	■■■■■	海外	社内資料	参考
RD 588/90012H	DETERMINATION OF CLINDAMYCIN AND CLINDAMYCIN SULPHOXIDE IN HUMAN URINE BY LC-MS-MS	1999年12月 ～2001年4月	■■■■■	海外	社内資料	参考
PBC097-065	Stability for Benzoyl Peroxide in Human Plasma	01/08/2011	■■■■■	国内	社内資料	参考
5.3.3.2						
STF115959	Pharmacokinetics Study of GSK2585823 (Clindamycin 1%-Benzoyl Peroxide 3% Gel) -A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Benzoic Acid and Hippuric Acid after Topical Administration of GSK2585823 in Japanese Subjects with Acne Vulgaris-	2012年2月 ～2012年6月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.2						
S194-GB-01	A study in patients with moderate/severe acne vulgaris to determine the plasma concentrations of clindamycin and metabolites resulting from maximum practicable application once daily for four weeks of a gel containing clindamycin phosphate equivalent to 1% clindamycin and 5% benzoyl peroxide in combination (Clindoxyl [®]) or maximum practicable application twice dally of a solution containing clindamycin phosphate equivalent to 1% clindamycin (Dalacin [®])	1999年10月 ～2000年4月		海外	社内資料	参考
5.3.5.1						
STF115287	Study STF115287, a Clinical Confirmation Study of GSK2585823 (Clindamycin 1%-Benzoyl Peroxide 3% Gel) in the Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Subjects. - A multicenter, randomized, single-blind, active-controlled, parallel-group study -	2011年9月 ～2012年8月 (改訂1: 2013年 4月) (改訂2: 2013年 7月) (改訂3: 2014年 1月)	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
STF115288	Study STF115288, a Clinical Confirmation Study of GI148512 (Benzoyl Peroxide 3% Gel) in the Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Subjects. - A multicenter, randomized, double-blinded, vehicle-controlled, parallel-group study -	2011年7月 ～2012年4月 (改訂1: 2013年 7月) (改訂2: 2014年 1月)	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
159	A Multi-Center, Double-Blind Clinical Comparison of the Efficacy and Safety of Duac [®] Topical Gel (Benzoyl Peroxide 5% / Clindamycin 1%), Benzoyl Peroxide 4% / Clindamycin 1% Gel, Benzoyl Peroxide 2% / Clindamycin 1% Gel and Vehicle Gel in the Once Daily Treatment of Acne Vulgaris for 12 Weeks	2006年3月 ～2006年9月		海外	社内資料	評価
W0261-301	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active- and Vehicle-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Duac Low-Dose Gel versus Clindamycin Gel versus Benzoyl Peroxide Gel versus Vehicle Gel in Subjects with Acne Vulgaris	2008年10月 ～2009年9月		海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.4						
153	A Clinical Evaluation of the Phototoxic Potential of Clindoxyl™ Gel	1995年10月 ～1995年11月	██████████	海外	社内資料	参考
154	A Clinical Evaluation of the Clindoxyl™ Gel for Photocontact Allergy	1995年10月 ～1995年12月	██████████	海外	社内資料	参考
157	A Clinical Evaluation of the Potential of Clindoxyl™ Gel for Inducing Contact Sensitization	1998年1月 ～1998年2月	██████████	海外	社内資料	参考
5.3.5.4						
STF114849	Dermal Safety Study of GSK2585823 (Clindamycin 1%-Benzoyl peroxide 3% gel) -A Study to Evaluate the Dermal Irritation Potential and to Detect Photo-Allergy and Photo-Toxicity Potential of GSK2585823 by Single and 7-Day Repeat Patch Test in Healthy Japanese Male and Female Volunteers-	2010年11月 ～2011年2月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
W0261-301	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active- and Vehicle-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Duac Low-Dose Gel versus Clindamycin Gel versus Benzoyl Peroxide Gel versus Vehicle Gel in Subjects with Acne Vulgaris	—	—	—	—	参考
5.3.6						
2012N154907	Periodic Safety Update Report: review period from 1st Nov 2009 to 31st Oct 2012	—	—	—	—	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.3 安全性薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
- 5.3.5.2 非対照試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書