

再審査報告書

平成 23 年 1 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ダラシン T ゲル 1%
有効成分名	クリンダマイシンリン酸エステル
申請者名	佐藤製薬株式会社
承認の効能・効果	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）
承認の用法・用量	本品の適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。
承認年月日 承認事項一部変更年月日	1. 平成 14 年 7 月 5 日 2. 平成 17 年 2 月 14 日 抗菌薬再評価結果（平成 16 年 9 月 30 日付薬食審査発 0930006 号）に準じた効能・効果変更に係る一部変更
再審査期間	1. 6 年
備考	日本薬局方の改正における医薬品の命名法の変更（平成 18 年 3 月 31 日薬厚生労働省告示第 285 号）に基づき、「リン酸クリンダマイシン」から「クリンダマイシンリン酸エステル」に変更された（平成 21 年 12 月 1 日）。

1. 製造販売後調査全般について

製造販売後臨床試験は、承認条件¹に基づき、尋常性ざ瘡におけるナジフロキサシン (NDFX) クリームに対するダラシン T ゲル 1%（以下、「本剤」という。）の非劣性を検証することを目的に、目標症例数を 130 例（各群 65 例）とし、平成 17 年 1 月から平成 17 年 6 月までの期間に単盲検（評価者盲検）無作為割付群間比較試験にて実施された。国内 8 施設より 134 例（本剤群：67 例、対照薬群：67 例）が収集された。

また、特定使用成績調査は、本剤の使用実態下における小児患者の情報収集を目的に、目標症例数を 100 例とし、平成 19 年 1 月から平成 19 年 6 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 58 施設から 168 例が収集された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 製造販売後臨床試験の概要

国内における本剤の尋常性ざ瘡に対する臨床的位置付けをより明確にすることを目的として、尋常性ざ瘡患者（13 歳～35 歳）を対象に製造販売後臨床試験が実施された。試験薬（本剤及び対照薬；NDFX クリーム）の用法・用量は、適量を 1 日 2 回、洗顔後、4 週間患部に塗布（炎症性皮疹が消失した場合は投与終了）することとされた。本試験の主要評価項目は、試験責任（分担）医師判定に基づく投与前に対する投与 4 週後または終了（中止）時の炎症性皮疹の減少率とされ、また、副次評価項目として、それぞれ投与 2 週後及び投与 4 週後（又は投与終了時）における第三者評価委員会（Data Review Committee；DRC、以下、「DRC」という。）判定による炎症性皮疹の減少率、膿疱の減少率、丘疹の減少率、炎症の重症度の変化及び試験責任（分担）医師の判定による投与 2 週後における炎症性皮疹の減少率、試験責任（分担）医師の判定による投与 2 週後及び投与 4 週後（又

¹ 承認条件：「国内における本剤の尋常性ざ瘡に対する臨床的位置付けをより明確にすることを目的とした市販後臨床試験を行うこと。」

は投与終了時)における膿疱の減少率、丘疹の減少率、炎症の重症度の変化が設定された。この他に、QOL の変化及び細菌学的効果が副次評価項目として設定された。

2-1. 安全性

登録された 136 例から、2 例（妊娠検査陽性 1 例、他院登録済み 1 例）を除く 134 例（Full Analysis Set ; FAS）が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例 134 例のうち、本剤群の有害事象は、16.4%（11/67 例、12 件）認められた。内訳は、軽症の有害事象として鼻咽頭炎 4 件、そう痒症 2 件、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、湿疹及び蕁麻疹が各 1 件であり、中等症として下痢及び鼻咽頭炎が各 1 件であり、臨床検査値異常変動は認められなかった。対照薬群の有害事象は、26.9%（18/67 例、21 件）認められた。内訳は、軽症の有害事象として鼻咽頭炎 10 件、ざ瘡 3 件、湿疹 2 件、嘔吐、インフルエンザ、交通事故、背部痛、頸部痛及びそう痒症が各 1 件であり、中等症及び重症の有害事象は認められなかった。本剤群で認められた有害事象のうち、2 件（そう痒症）が本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽症であり投与量の変更もなく、転帰は消失回復であった。一方、対照薬群ではすべての有害事象について、因果関係は否定されている。なお、登録除外例において有害事象の発現は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、本試験の成績を踏まえ、安全性について現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

2-2. 有効性

2-2-1. 主要評価項目

本製造販売後臨床試験の目的は、主要評価項目〔試験責任（分担）医師により判定された投与 4 週後（又は投与終了時）における炎症性皮疹の減少率²〕における本剤投与群のNDFXクリーム投与群（対照薬群）に対する非劣性の検証（Per Protocol Set ; PPS）であり、非劣性が検証された場合には、主要評価項目における本剤群の対照薬群に対する優越性を検討（FAS）することとされた。統計解析において、投与群間の差の 95%信頼区間の下限が-12%³を上回る場合、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証されたこととし、95%信頼区間の下限と 0%を比較することにより本剤の対照薬に対する優越性を検討することとされた。

安全性解析対象集団から 4 例（併用薬違反、偶発症判明、整形外科手術実施、組み入れ基準違反の各 1 例）を除いた 130 例（PPS）を有効性解析対象集団とした場合、主要評価項目に対し、共分散分析モデルを適応した結果、炎症性皮疹の減少率の調整済み平均は、本剤群 52.9%、対照群 45.1%であった。投与群間の調整済み平均の差は 7.8%（95%信頼区間；-2.2～17.7%）となり、95%信頼区間の下限値-12%を上回っていたことから、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。また、FAS を解析対象集団とした場合、炎症性皮疹の減少率の調整済み平均値は本剤群 53.9%、対照薬群 44.8%であった。投与群間の調整済み平均の差は 9.1%（95%信頼区間；-0.7～18.9%）であり、本剤群の対照薬群に対する優越性は示されなかった。

2-2-2. 副次評価項目

副次評価項目として、DRC 判定による炎症性皮疹の減少率、膿疱の減少率、丘疹の減少率、炎症の重症度の変化がそれぞれ投与 2 週後及び投与 4 週後（又は投与終了時）において比較検討された。その結果、PPS を解析対象集団とした場合、DRC 判定による投与 2 週後及び投与 4 週後（又は投与終了時）における炎症性皮疹の減少率において、投与群

² [(開始時の炎症性皮疹数-終了時の炎症性皮疹数) /開始時の炎症性皮疹数×100] として算出された。

³ NDFX クリームの臨床試験成績の炎症性皮疹数の減少率（NDFX 群：66.7%、プラセボ群：41.4%）を基に、群間差（25.3%）の約半分が非劣性マージンとして設定された。

間の調整済み平均の差の 95%信頼区間下限値が-12%を上回っていたことから、本剤群の対照薬群に対する非劣性が確認された。

また、試験責任（分担）医師の判定による投与 2 週後における炎症性皮疹の減少率、試験責任（分担）医師の判定による投与 2 週後及び投与 4 週後（又は投与終了時）における膿疱の減少率、丘疹の減少率、炎症の重症度の変化がそれぞれ比較検討された。その結果、PPS を解析対象集団とした場合、試験責任（分担）医師の判定による投与 2 週後における炎症性皮疹の減少率において、投与群間の調整済み平均の差の 95%信頼区間下限値が-12%を上回っていたことから、本剤群の対照薬群に対する非劣性が確認された。

QOL の変化については、PPS を解析対象に、症状スケール、感情スケール及び機能スケールを QOL スコアとして、投与開始前と終了時の比較が行われた。Skindex-16（16 歳以上を対象として作成された皮膚疾患特異的 QOL 評価尺度）（日本語版）を用いた QOL スコアについて、両薬剤群ともに終了時の QOL スコア変化量は、開始時と比較すると減少が認められており、本剤群と対照薬群との投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

細菌学的効果については、PPS のうち細菌学的検査が実施された症例（本剤群 56 例、対照薬群 57 例）が解析対象とされ、投与開始前で本剤群、対照薬群とともに *Propionebacterium acnes* (*P. acnes*) が検出された症例が最も多く（本剤群：80.4%、対照薬群：93.0%）、次いで *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) が多かった（本剤群：69.6%、対照薬群：52.6%）。また、投与終了時でも本剤群、対照薬群とともに *P. acnes* が検出された症例が最も多く（本剤群：30.4%、対照薬群：33.9%）、次いで *S. epidermidis* が多かった（本剤群：25.0%、対照薬群：8.9%）。なお、投与終了時の検査例数 112 例（本剤群 56 例、対照薬群 56 例）のうち 54 例（本剤群 28 例、対照薬群 26 例）は、尋常性ざ瘡が改善し、検体採取が不可能であった。分離・同定菌に対する薬剤感受性について、投与開始前及び投与終了後の同定菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）の検討が Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法を用いて行われた（結果は下表、参照）。

投与開始前における薬剤感受性試験

同定菌	薬剤	菌分離群 (投与群)	MIC (μg/mL)										合計		
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	8	16	64	128			
<i>P. acnes</i>	CLDM	CLDM	25	3	11	3	0	0	0	0	3	0	0	0	45
		NDFX	35	3	14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	53
	NDFX	CLDM	2	28	14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	45
		NDFX	0	33	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	53
<i>S. epidermidis</i>	CLDM	CLDM	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	42
		NDFX	24	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10	35
	NDFX	CLDM	25	0	0	0	14	0	0	0	2	0	1	0	42
		NDFX	21	1	0	1	9	2	1	0	0	0	0	0	35

CLDM : クリンダマイシン

投与終了後における薬剤感受性試験

同定菌	薬剤	菌分離群 (投与群)	MIC (μg/mL)										合計		
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	8	16	64	128	>64		
<i>P. acnes</i>	CLDM	CLDM	8	1	3	2	0	0	0	0	3	0	0	0	17
		NDFX	11	2	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	19
	NDFX	CLDM	0	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
		NDFX	0	15	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19
<i>S. epidermidis</i>	CLDM	CLDM	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	14	
		NDFX	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	
	NDFX	CLDM	5	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	14
		NDFX	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	5

また、投与開始前に CLDM に対する MIC が 64μg/mL であった *P. acnes* の 3 株及び MIC が 128μg/mL であった *S. epidermidis* の 12 株を保菌していた被験者に対する有効性のデータが提示された（下表、参照）。

各症例の炎症性皮疹の減少率

本剤の承認申請時に実施された第Ⅲ相試験において、使用薬剤による区別が可能（本剤がゲル剤、対照薬はクリーム剤）であったため、客観性が担保されておらず対照薬との比較検討が困難であったことに対して、本試験では薬剤の包装を盲検化し、有効性の評価は試験責任（分担）医師に加え DRC によって行われた。しかしながら、より客観性を担保可能である DRC 判定を主要評価項目と設定しなかったことに対して、申請者は以下のように説明した。

DRC 判定は患部写真を用いて実施することから、写真の二次元的な判定では紅色丘疹の盛り上がりや、小さな膿疱の判定が困難であり、写真を用いた炎症性皮疹数の評価には限界があると考え、試験責任（分担）医師による判定を主要評価項目と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。試験責任（分担）医師とDRC判定において、相関係数が低かったことから、必ずしも試験責任（分担）医師とDRC判定が一致しなかったと考えられるものの、投与群間での比較において、一方の投与群間に偏った有効性が得られたとは判断できないと考えることから、本試験において有効性は適切に評価されたものと判断した。

細菌学的効果の検討において、皮疹からの圧出による細菌の採取が皮疹の治療行為となることから、投与終了後に同一部位から菌株を採取し、同一菌株に対する感受性の変化を検討することは困難であると考える。本試験における細菌学的効果の検討結果より、投与開始前及び投与終了後において、CLDMに対するMICが64 μ g/mLであった*P. acnes*が分離・同定された症例に対しても臨床的有効性が認められたことから、CLDMの一定の有効性は期待できると判断する。一方で、CLDMに対するMICが128 μ g/mLであった*S. epidermidis*が分離された症例に対して、炎症性皮疹の減少率が低くなる傾向が認められた。しかしながら、*S. epidermidis*は常在菌として存在し得ることから、検出菌が必ずしも起炎菌とならないことも考えられ、*S. epidermidis*に対するMIC値が高いことがCLDMの有効性に影響を及ぼす可能性は低いのではないかと考える。

2-3. 特別な背景を有する患者

小児に対する安全性及び有効性については、製造販売後臨床試験として収集された症例より抽出し、検討された。安全性について、小児（13～15歳、19例）に対して因果関係が否定できない有害事象の発現及び臨床検査値異常は認められなかつた。妊娠婦及び高齢者に関しては本試験の組み入れから除外されていた。また、腎機能障害者は組み入れられず、また肝機能障害者として、1例（脂肪肝）が組み入れられたが、副作用等の事象は認められなかつた。

有効性に関して、小児に対する試験責任（分担）医師判定に基づく投与4週後（又は投与終了時）の炎症性皮疹の減少率は本剤群41.8%、対照薬群25.2%であった。

また、症状スケール、感情スケール及び機能スケールを QOL スコアとして、投与開始前と終了時の比較が行われた。Skindex-16 を用いた QOL スコアについて、16 歳以上に対する結果と同様に、両薬剤ともに終了時の QOL スコア変化量は、開始時と比較すると減少が認められたが、本剤群と対照薬群との投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

なお、小児と成人から分離・同定された菌株間における CLDM 及び NDFX に対する MIC 値の異同の有無について、申請者は以下のように説明した。

小児と成人から分離・同定された菌株に対する CLDM 及び NDFX の MIC はほぼ同様な分布を示しており、両者から分離・同定された菌株の間に感受性の大きな違いは認められなかった。

以上の結果より、申請者は、成人に対する本剤群の炎症性皮疹の減少率が 43.9% であることからも、少なくとも炎症性皮疹の減少率において対照薬に劣ることはないと考えられると説明した。また、安全性に関して因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかつたことから特段の問題はないものと考えると説明した。

機構は、本試験において小児に対する情報は 13~15 歳の 19 症例のみの収集であったことから、小児への有効性及び安全性に関して十分な情報が集積したとは判断できないものの、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

製造販売後臨床試験の結果より、申請者は、本剤は尋常性ざ瘡の治療に際し、NDFX クリームと比較し、有効性で劣らないことが確認され、特に問題となる副作用及び臨床検査値異常も認められず、安全性の高い薬剤であると考えていると説明した。また、本剤の臨床的位置付けに関しては、炎症を伴う尋常性ざ瘡の第一選択薬の 1 つとして位置付けられる外用剤と考えると説明した。

機構は、承認条件「国内における本剤の尋常性ざ瘡に対する臨床的位置付けをより明確にすることを目的とした市販後臨床試験を行うこと。」による本試験の結果及び申請者の説明により、本剤は安全性に特段の問題は認められず、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は NDFX クリームと同等であると判断した。なお、小児のざ瘡治療における本剤の臨床的位置付けに関しては、小児を対象として実施された特定使用成績調査にて評価を行った（「3. 特定使用成績調査の概要」の項を参照）。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査の実施に先立ち、承認条件に基づき実施された製造販売後臨床試験において、小児（13~15 歳）の尋常性ざ瘡を有する患者（19 例）に対して、本剤の安全性に関して特記すべき事項は認められなかった（「2. 製造販売後臨床試験の概要」の項を参照）。ただし、日常診療下で小児が使用するケースが多いため、小児患者（15 歳未満）のざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する本剤の有効性及び安全性の情報収集を目的として、特定使用成績調査が実施された。

3-1. 安全性

安全性については、登録された 277 例から、登録後来院なし等 109 例（内訳：調査票未回収 2 例、本剤による調査前治療 2 例、調査対象外の年齢 1 例、契約違反 2 例、登録時 FAX 未実施 1 例、登録遅延 23 例、登録後来院なし 78 例）を除外した計 168 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 1.8%（3/168 例）であり、発現した副作用はいずれも器官別大分類の皮膚及び皮下組織障害に属するものであり、接触性皮膚炎、湿疹及び皮膚刺激各 1 例であった。いずれの症例に関しても本剤投与は中止されたが、非重篤なものであり、転帰に関しては、接触性皮膚炎及び湿疹は軽快、皮膚刺激は回復した。本調査における副作用発現率は、承認時における器官別大分類（皮膚及び皮下組織障害）の副作用発現率 8.1%（25/308 例）と比較しても高くなる傾向は認められず、

また、本剤投与開始後に重篤な副作用、臨床検査値変動異常は認められなかった。なお、登録除外例において副作用の発現は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、投与前症状、疾患発現部位、既往歴有無、アレルギー疾患の既往歴有無、合併症有無、皮膚疾患の合併症有無、アレルギー疾患の合併症有無、調査前治療有無、併用薬有無、抗菌剤併用有無、併用療法有無、投与回数及び投与期間について検討された。その結果、投与期間（副作用発現率を解析）において有意差が認められた（7日間未満：100%（1/1例）、7日以上14日間未満：3.9%（1/25例）、14日以上21日間未満：0%（0/41例）、21日以上28日間未満：0%（0/25例）、28日以上35日間未満：2.4%（1/40例）、35日以上42日間未満：0%（0/11例）、42日以上49日間未満：0%（0/10例）、49日以上56日間未満：0%（0/8例）、56日間以上：0%（0/5例））。申請者は、投与期間において有意差が認められた原因是、副作用が投与開始から比較的早期に発現したこと及び副作用の発現が確認された直後に投与が中止されたことによるものと説明した（湿疹及び皮膚刺激については、投与開始からそれぞれ6及び5日後に発現し、6及び9日後に本剤の投与が中止されている）。また、承認時までの副作用発現率が12.7%（39/308例）であることからも、小児に対する本剤の安全性に問題はないと考えられると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、小児に対する本剤の安全性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

3-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から副作用による使用中止の3例を除く165例が有効性解析対象とされた。本調査における有効性評価は、調査担当医による全般改善度の評価（治癒、著しく軽快、かなり軽快、やや軽快、不变、悪化の6段階評価）により行われた。「治癒」、「著しく軽快」、「かなり軽快」の症例が有効例とされ、有効率は75.8%（125/165例）であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性の評価は、調査担当医による全般改善度の評価（著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階評価）により行われ、「著効」、「有効」の症例が有効例とされた。本剤の承認時における有効率は、投与期間4週間の第Ⅱ、第Ⅲ相試験において75.3%（110/146例）、投与期間12週間の一般臨床試験において80.4%（37/46例）であり、本調査の成績と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、投与前症状、疾患発現部位、既往歴有無、アレルギー疾患の既往歴有無、合併症有無、皮膚疾患の合併症有無、アレルギー疾患の合併症有無、調査前治療有無、併用薬有無、抗菌剤併用有無、併用療法有無、1日投与回数及び投与期間について検討された。その結果、併用薬有無別での有効性において、併用薬「有」の患者の有効率64.4%（56/87例）は、併用薬「無」の患者の有効率88.5%（69/78例）と比較して有意に低かった。同様に、抗菌剤併用有無別において、抗菌剤併用「有」の患者の有効率55.3%（21/38例）は、抗菌剤併用「無」の患者の有効率81.9%（104/127例）と比較して有意に低かった。また、1日投与回数と全般改善度の順位相関にも有意差が認められたが、1日投与回数の有効率に有意差は認められなかった。

併用薬有無、抗菌剤併用有無において有意な差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

併用薬及び抗菌剤併用有無別で投与前重症度の分布を検討したところ、併用薬「無」の患者（78例）の軽症、中等症及び重症の患者は51.3%（40例）、46.2%（36例）及び2.6%（2例）であり、一方、併用薬「有」の患者（90例）ではそれぞれ32.2%（29例）、60.0%（54例）、7.8%（7例）であった。また、抗菌剤併用有無別では、抗菌剤併用「無」の患者（128例）の軽症、中等症及び重症の患者は48.4%（62例）、49.2%（63例）及び2.3%（3例）であり、一方、抗菌剤併用「有」の患者（40例）では、それぞれ17.5%（7例）、67.5%（27例）、15.0%（6例）であった。投与前症状が中等症以上の症例における

る有効率 70.1% (68/97 例) の内訳は、併用薬「有」の患者で 61.0% (36/59 例) 、併用薬「無」の患者で 84.2% (32/38 例) であり、「不变」あるいは「悪化」と評価された症例率は併用薬「有」の患者で 3.4% (2/59 例) 、併用薬「無」の患者で 2.6% (1/38 例) と差は認められなかった。なお、尋常性ざ瘡治療ガイドラインにおいても、中等症以上の症状に対し、外用抗菌剤に加えて内服薬の使用が推奨されていることから、抗菌剤をはじめとする併用薬を有する群は全体的に重症度が高いことが要因となり有効性に差が出る結果になったと考える。このように、投与前症状が中等症以上の症例（併用薬「有」の患者：67.8%、抗菌剤併用「有」の患者：82.5%）では、「やや軽快」に至るもの、「かなり軽快」以上とはならず、有効とは評価されなかつた症例が多かつたことがこれらの差の一因と考えており、不变あるいは悪化と判定される症例数に差が認められなかつたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

また、1 日投与回数（層別区分；1 回、1～2 回、2 回、2～3 回）については、全症例の 83.6% (138/165 例) の症例が 1 日 2 回投与であること及びスピアマンの順位相関係数が低い ($R=0.197$) ことから症例分布の偏りに起因するものと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、小児における本剤の有効性について現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

3-3. 特別な背景を有する患者

長期使用患者（56 日以上の使用）の 5 例に関して、副作用発現は認められなかつた。その他、特別な背景を有する症例（妊産婦、腎機能障害、肝機能障害を有する患者）は収集されなかつた。

機構は、製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査の結果を踏まえ、本剤の小児に対する有効性・安全性に関して、特段の対応が必要となるような問題はないことから、小児に対する本剤の臨床的位置付けは、本剤の成人に対する臨床的位置付けと同様であると考える。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、自発報告から 135 例 135 件、特定使用成績調査から 3 例 3 件の計 138 例 138 件であった。このうち、重篤な副作用としては、自発報告より「接触性皮膚炎」が 1 例 1 件収集された。本剤の使用上の注意にはその他の副作用として「接触性皮膚炎」の記載があるが、重篤の旨の記載がないため、当該症例は「使用上の注意」から予測できない未知症例として評価された。報告医師の意見や患者に対するクリンダマイシンリン酸エステルのパッチテストの結果が陽性であったことより、本症状と本剤の因果関係は「確実」と判定された。一方で、本症状が重篤化したことについて、報告医師の意見では、入院の原因が本症状のみではなく原疾患である皮膚筋炎にもあるとされており、接触性皮膚炎の重篤化への関与の程度は不明とされたが、当該症例の転帰は軽快であった。申請者は、患者は本剤以外に多くの薬剤を併用しており、これらの影響も否定できないとし、国内においては現在のところ同様の報告事例がなく、現時点では使用上の注意改訂を含めた更なる安全確保措置は必要ないと考えていると説明した。

再審査期間中に報告された未知の副作用については、先述の「接触性皮膚炎」以外に、中等度症例として収集された「皮膚のびらん」が 1 件あったが、報告医師は他の併用薬やペーマメント等の処理による化学熱傷の影響を疑っており、本剤との因果関係は特定されなかつた。当該症例については患者の再来院がなかつたため、症状の回復状況等が確認できず、転帰は不明とされた。また、再審査期間中に未知・軽微として収集された症例には「塗布部位の色素沈着」1 件と「光線過敏症」1 件が報告された。申請者は、これら未知非重篤の副作用については現在までに同様の報告事例がなく、現時点では使用上の注意改訂を含めた更なる安全確保措置は必要ないと考えていると説明した。

なお、再審査期間終了時から平成 22 年 12 月 1 日までにおいて、国内における未知・重篤症例として、「浮動性めまい、嘔吐、下痢」の 1 例が報告されたが、転帰は回復であった。申請者は、本件については併用薬であるアジスロマイシンが関与した可能性が高いこと及びこれまでに同様の報告がないことから、現時点ではこの情報に基づく安全確保措置は不要と考えていると説明した。また、今後同様の報告に注意し、必要があれば適切に対応する予定であると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 22 年 12 月 1 日までにおいて、相互作用によると考えられる副作用発現症例は報告されなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

クリンダマイシンリン酸エステルゲルは平成 22 年 8 月現在、米国、ロシア、フランス、イタリア、ベルギーを含み世界 37 カ国で承認され、22 カ国で販売されている。また外用ソリューション剤については 105 カ国で承認され、84 カ国で販売されている。再審査期間中に Sanofi-aventis 社が販売している BenzaClin Topical Gel (クリンダマイシンリン酸エステル 1% と過酸化ベンゾイル 5% を配合) の添付文書「警告」の項目に追加記載が行われた。追加記載は、ラットにおける 2 年間の皮膚がん試験において、BenzaClin Topical Gel 投与により用量依存的に雄ラットの投与皮膚部位に角化棘細胞腫の発生率が増加しており、2,000mg/kg/day 投与 (BenzaClin Topical Gel の成人推奨量の 8 倍) により偽投与群や溶媒投与群と比較して有意に角化棘細胞腫の発生率が高かったとの報告であった。当該内容は、FDA MedWatch May 2007 Safety-Related Drug Labeling Changes-Summaryにおいて公表され、これを受けた申請者により、平成 19 年 9 月 3 日に外国措置報告が機構に提出された。申請者は、発がん性はいくつかの動物実験で発がん促進作用があると報告されている過酸化ベンゾイルに由来するものであり、クリンダマイシンリン酸エステルの発がん性及び過酸化ベンゾイルとの相互作用による発がん性への影響に関する文献も確認されていないことから、クリンダマイシンリン酸エステルによる発がん性への関与は否定的であるとし、本剤について現時点でこの報告に伴う使用上の注意改訂を含めた更なる安全確保措置を行う必要はないと考えているが、今後も同様の報告の収集に努めると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、今後も引き続き情報収集をすべきであると考える。なお、再審査期間終了後から平成 22 年 12 月 1 日までにおいて、重大な措置、海外からの情報は報告されていない。

7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関して厚生労働省または機構に報告された研究報告はなかった。抗菌薬の長期間使用における感染症の発生リスクに関して 1 報の研究報告⁴が行われた。当該報告は、ざ瘡と診断された患者が抗菌薬を長期間使用した場合において、上気道感染または尿路感染の発生率の変化を調査したものである。CLDM を含むテトラサイクリン系抗菌薬を服用した抗菌薬服用群において、観察を始めて 1 年以内に 1 度の上気道感染を経験した患者が、抗菌薬非服用群に比べてオッズ比として 2.2 倍高かった (95% 信頼区間 2.1~2.2 ; P < 0.001)。

申請者は、当該報告に対し、抗菌薬種類別、投与経路別の解析が実施されていないことから CLDM と上気道感染に明確な関連性があるとは判断できないと考え、また、その後の文献・学会情報等のスクリーニングにおいて、CLDM と上気道感染の明確な関連性を示す情報は確認されていないことから、現時点で当該報告に伴う安全確保措置を行う必要はないと考えていると説明した。

⁴ Antibiotic Treatment of Acne May Be Associated With Upper Respiratory Tract Infections. Arch Dermatol. 2005; 141 (9): 1132-6.

機構は、申請者の説明を了承した。なお、再審査期間終了後から平成 22 年 12 月 1 日までにおいて、新たな研究報告はされていない。

8. 承認条件

本剤の承認条件であった「国内における本剤の尋常性ざ瘡に対する臨床的位置付けをより明確にすることを目的とした市販後臨床試験を行うこと。」により実施された製造販売後臨床試験により、機構は、本剤の有効性については、成人及び小児とともに NDFX クリームに対して非劣性が示されたことから、同等の有効性を示すものと判断した。また、安全性についても、特段の問題となるような重篤な有害事象及び臨床検査値異常変動は認められていないことから、本剤は尋常性ざ瘡の治療薬として NDFX クリームと同等に位置付けられると判断するとともに、当該承認条件を満たしたものと判断した。

なお、特定使用成績調査の結果を踏まえ、小児に対する安全性に関して、添付文書が平成 22 年 10 月に以下のように改訂された。

【変更前】

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（使用経験がない）。

【変更後】（変更箇所に下線）

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。）。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上