

再審査報告書

令和 7 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	デュアック配合ゲル
有 効 成 分 名	クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
申 請 者 名	サンファーマ株式会社※ ¹
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	ベピオゲル 2.5%の残余期間（平成 27 年 3 月 26 日～令和 4 年 12 月 25 日）※ ²
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※ ¹ 平成 28 年 4 月 1 日付でグラクソ・スミスクライン株式会社から株式会社ポーラファルマに承継され、令和 2 年 1 月 1 日付で株式会社ポーラファルマからサンファーマ株式会社に承継された。 ※ ² 再審査期間は過酸化ベンゾイルを有効成分とするベピオゲル 2.5%（平成 26 年 12 月 26 日付承認）の残余期間とされた。

提出された資料から、本品目については、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

デュアック配合ゲル（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査 - 製造販売後臨床試験	使用成績調査	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）、皮膚刺激症状 <重要な潜在的リスク> 全身性の過敏反応
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性ざ瘡と診断され、本剤が初めて処方された患者
実施期間	平成 29 年 2 月から令和元年 10 月
目標症例数	2,000 例（安全性解析対象症例として 1,100 例）
観察期間	本剤投与開始日から 12 週間
実施施設数	282 施設
収集症例数	2,219 例
安全性解析対象症例数	1,489 例※
有効性解析対象症例数	1,472 例
備考	※：初回処方日以降来院なしの 730 例を除外した。

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	本邦における本剤及び標準治療の安全性に関する情報収集・評価
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）、皮膚刺激症状 <重要な潜在的リスク> 全身性の過敏反応
有効性に関する検討事項	尋常性ざ瘡に対する本剤の早期改善効果

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照（アダパレン [ADA] 0.1%／克林ダマイシン [CLDM] 1%併用）、単盲検（評価者盲検）、並行群間比較試験
対象患者	12～45 歳の日本人尋常性ざ瘡患者
実施期間	平成 27 年 10 月から平成 28 年 2 月
用法・用量	本剤群：本剤を 1 日 1 回（夕 [就寝前]）全顔に 12 週間塗布する。 併用療法群：ADA0.1%を 1 日 1 回（夕 [就寝前]）全顔に 12 週間塗布する。なお、炎症性皮疹がある場合は CLDM1%を炎症性皮疹に 1 日 2 回（朝、夕 [就寝前]）塗布する。夕 [就寝前] の塗布時は、ADA0.1%を塗布後に CLDM1%を塗布する。
観察期間	投与開始日から 12 週間
予定症例数	各群 175 例、計 350 例
評価項目	安全性： ・有害事象 ・局所忍容性（紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、そう痒、灼熱感／刺痛感） 有効性： ・主要評価項目として、2 週時の総皮疹数のベースラインからの変化率 ・副次評価項目として、1、4、8、12 週又は中止時の総皮疹数のベースラインからの変化率、他
投与症例数	349 例（本剤群：172 例、ADA/CLDM 群：177 例）
安全性解析対象症例数	349 例（本剤群：172 例、ADA/CLDM 群：177 例）
有効性解析対象症例数	323 例（本剤群：158 例、ADA/CLDM 群：165 例）
備考	本剤の審査時に本試験の実施の必要性は指摘されておらず、承認取得者により自主的な製造販売後臨床試験として実施され、医薬品リスク管理計画書には主に安全性を確認するための試験として追加された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,489 例のうち 150 例に 163 件の副作用が認められ、発現した主な副作用は、接触皮膚炎 79 件、適用部位刺激感 17 件、適用部位乾燥 15 件等であった。副作用発現割合は 10.1%（150/1,489 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相：STF115287 試験）における副作用発現割合 30.6%（153/500 例）を上回らなかった。

製造販売後臨床試験の本剤群の安全性解析対象 172 例における副作用発現割合は 16.9%（29/172 例）であり、ADA＋CLDM 群の安全性解析対象 177 例における副作用発現割合 36.7%（65/177 例）と比較して低かった。本剤群の主な副作用は、適用部位乾燥 16 例、適用部位紅斑 11 例、適用部位そう痒感 8 例等であった。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、表 5 のとおりであった。承認時までの国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況と比較し、安全性上の新たな懸念はなく、これらについては「使用上の注意」にて注意喚起していることから、現時点では追加の対応は不要と判断した。

表 5 使用成績調査及び製造販売後臨床試験における副作用発現状況

調査名等	使用成績調査		製造販売後臨床試験			
			本剤群		ADA+CLDM 群	
安全性解析対象症例数	1,489 例		172 例		177 例	
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク						
大腸炎 (抗生物質関連大腸炎を含む) ※1	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激症状 ※2	0	18 (1.2)	0	0	0	0
重要な潜在的リスク						
全身性の過敏反応 ※3	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
MedDRA/J version	22.1		18.1			

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1：SMQ「偽膜性大腸炎」(広域)に該当する事象

※2：PT：適用部位刺激感、皮膚刺激に該当する事象

※3：SMQ「アナフィラキシー反応」(広域)に該当する事象

なお、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、塗布部位における有害事象について、発現割合は 10.1% (151/1,489 例) であり、発現した有害事象はいずれも非重篤であった。当該割合は承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相：STF115287 試験) における発現割合 29.4% (60/204 例) と比べて低く、発現する有害事象の種類が異なる傾向も認められないことから、現時点では新たな安全対策は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 20 例 31 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 2 例 5 件、未知の非重篤な副作用は 61 例 67 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、主な (MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用が認められたもの) 副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	63	72	2	5	61	67
眼障害	6	6	0	0	6	6
眼瞼腫脹	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	16	17	1	2	15	15
発熱	4	4	0	0	4	4
滲出液	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	33	36	2	2	31	34
色素沈着障害	6	6	0	0	6	6
白斑	9	9	0	0	9	9
皮脂欠乏症	3	3	0	0	3	3

※：3 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 1,472 例における有効性総合評価¹⁾は、有効 88.2% (1,298/1,472 例)、無効 3.8% (56/1,472 例)、判定不能 8.0% (118/1,472 例) であった。また、顔面における総皮疹数及びその変化量の推移は表 7 のとおりであった。国内第Ⅲ相試験 (STF115287 試験) の本剤 1 日 1 回投与群の 12 週時の変化量 -55.1 ± 29.6 と比べ、本調査での総皮疹数の変化量は小さかったが、患者背景 (国内第Ⅲ相試験の本剤 1 日 1 回投与群では投与開始時の総皮疹数が 76.3 ± 30.1 であった) 等が異なるためと考えられ、有効性総合評価における有効症例割合が 88.2% であったことから、本剤の有効性に特段の問題点はないと判断した。なお、承認時に製造販売後に引き続き情報収集することとされた、アクネ菌のクリンダマイシンに対する耐性化について、再審査期間中に該当する情報は得られなかった。

表 7 顔面における総皮疹数及びその変化量の推移

評価時期	症例数	総皮疹数※	変化量※
開始時	1,202	38.5 ± 30.1	—
2 週後	762	26.7 ± 24.1	-14.1 ± 19.5
4 週後	661	19.1 ± 18.1	-20.0 ± 21.7
8 週後	568	14.6 ± 16.0	-25.3 ± 28.8
12 週後	351	11.6 ± 14.2	-28.2 ± 20.5
最終評価時	1,202	15.4 ± 16.6	-23.2 ± 24.9

※ 平均値±標準偏差を示す。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 3 件であり、研究報告はなかった。その概要は表 8 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、再審査申請後の海外過酸化ベンゾイル製品中のベンゼン検出に関する報告²⁾を受け、海外で承認された貯法 (開封前 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ / 有効期間 2 年間、開封後 25°C 以下 / 有効期間 2 カ月間) で保管された本剤中のベンゼン濃度が許容限度値未満³⁾であること、保管中の本剤中ベンゼン濃度に増加傾向がないことを確認したことから、本邦で承認された貯法 ($2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ / 有効期間 3 年間) で保管された製品においても特段の問題はないと判断した。本剤の保管方法及び有効期限の徹底については各種資材等において既に注意喚起しており、引き続き注意喚起を継続する。

¹⁾ 本剤投与開始から 12 週後又は投与中止・終了時に、担当医師が投与開始以降の自覚症状の経過、臨床症状 (顔面の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数) の経過等に基づき、「有効」、「無効」又は「判定不能」で判定した。

²⁾ 米国に流通する過酸化ベンゾイル含有製品を 37°C 以上で処置した試験において、許容限度値以上のベンゼンが検出された。

³⁾ 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)

表 8 措置報告の概要

措置報告	① 過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する市販の局所用ざ瘡製品に関する、重篤なアレルギー反応の情報提供の実施（カナダ、平成 27 年 12 月）。 ② 無菌性保証の懸念によるクリンダマイシン注射剤の製品回収（2 件、米国、平成 28 年 1 月及び同年 2 月）。
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果、申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上