デュアック配合ゲル
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、サンファーマ株式会社に帰属する。

サンファーマ株式会社

目次

1.1. 再審査申請品目の概要 1
1.2. 承認時の状況 1
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理 1
1.2.2. 薬物動態 4
1.2.3. 臨床試験成績の概要 8
1.2.4 承認条件 12
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯 13
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤型追加の経緯 13
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯 13
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 14
1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 15
1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要 15
1.3.4. 国内における使用状況 15
1.3.5. 外国における承認、販売状況 16
1.4. 安全性に関する検討 18
1.4.1. 副作用・感染症発現状況 18
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 21
1.4.3. 安全性に関する措置 28
1.4.4. 安全性に関する研究報告 28
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 28
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果 29
1.4.7. その他の安全性に関する事項 29
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 29
1.5. 有効性に関する検討 30
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果 30
1.5.2. 有効性に関する措置 34
1.5.3. 有効性に関する研究報告 34
1.5.4. その他の有効性に関する事項 34
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 34
1.6. 総合評価 34
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 34
1.6.2. 承認状況の見直しの要否 35
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否 35
1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 35
1.7. 引用文献の一覧 35

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
MIC	最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration）
MBC	最小致死濃度（Minimum Bactericidal Concentration）
EM	エリスロマイシン（Erythromycin）
IC_{50}	50%阻害濃度（Half maximal Inhibitory Concentration）
Cmax	最高血中濃度（maximum plasma concentration）
tmax	最高血中濃度到達時間（time to maximum concentration）
AUC	血中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）

1.1. 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 のとおりである。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

(1) 作用部位・作用機序

①クリンダマイシン(CLDM)リン酸エステル水和物 [1)]

CLDM リン酸エステルは生体内で加水分解されて CLDM として抗菌活性を示す。CLDM はグラム陽性球菌群及び嫌気性菌群等の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。

②過酸化ベンゾイル(BPO) [2) ~5)]

BPO は高い脂溶性を示すことから細菌膜に局在し、細菌の数多くの必須構成成分を酸化することによって非特異的な抗菌活性を示す。又、皮膚中で安息香酸に分解される過程で活性酸素を放出することから、BPO はこの活性酸素による細菌の膜蛋白質及び DNA の酸化傷害を介して抗菌活性を示すことも考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌活性

a) *In vitro* 試験

①クリンダマイシン [6)]

CLDM は皮膚常在菌のうち、尋常性ざ瘡の原因菌であるアクネ菌（プロピオニバクテリウム属のグラム陽性の嫌気性菌）及び尋常性ざ瘡の病巣に存在する表皮ブドウ球菌（グラム陽性球菌）に対して *in vitro* で抗菌活性を示す。CLDM のアクネ菌標準株及び表皮ブドウ球菌標準株に対する MIC は、それぞれ 0.02～0.03[7)] 及び 0.39μg/mL[8)] であった。また、国内第Ⅲ相試験で、治験薬塗布開始前に採取した検体から分離されたアクネ菌臨床分離株（599 株）及び表皮ブドウ球菌臨床分離株（361 株）に対する CLDM の MIC を測定した。その結果、CLDM のアクネ菌臨床分離株に対する MIC の範囲は≦0.06～＞128 μg/mL であり、耐性率（resistance breakpoint：8 μg/mL 以上）は 9.3%であった。また、表皮ブドウ球菌臨床分離株では MIC の範囲は≦0.06～＞128 μg/mL であり、耐性率（resistance breakpoint：4 μg/mL 以上）は 41.8%であった。

表.1.2.1-1 アクネ菌及び表皮ブドウ球菌の国内臨床分離株に対する CLDM の抗菌活性

菌種	株数	分離年	MIC の範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性率（%）（耐性菌株数[a]）
アクネ菌 標準株	－	－	0.02～0.03	－	－	－
アクネ菌 臨床分離株	599	2011～2012	≦0.06～＞128	0.12	2	9.3（56/599）
表皮ブドウ球菌 標準株	－	－	0.39	－	－	－
表皮ブドウ球菌 臨床分離株	361	2011～2012	≦0.06～＞128	0.12	＞128	41.8（151/361）

a : resistance breakpoint はアクネ菌では CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）に従い MIC≧8μg/mL、表皮ブドウ球菌では MIC≧4μg/mL と設定

②過酸化ベンゾイル [9)～11)]

BPO のアクネ菌標準株（9 株）に対する MIC は 100～800μg/mL であり、BPO はこれらの菌株に対して静菌活性を示す濃度の 1～2 倍で殺菌活性を示した。また、CLDM 耐性アクネ菌臨床分離株 11 株を含む 16 株のアクネ菌に対する BPO の MIC 及び MBC の範囲はそれぞれ 50～100 及び 100～400μg/mL であった。その他、EM に感受性又は耐性のプロピオニバクテリウム属の菌（各 10 株）に対する BPO の MIC はいずれも 64～128μg/mL であり、EM 感受性、Macrolide-streptogaramin B 耐性又は Macrolide-lincosamide-streptogaramin B 耐性の表皮ブドウ球菌（各 5、10 株）に対する MIC はいずれも 512μg/mL であった。したがって、BPO は薬剤耐性のプロピオニバクテリウム属の菌及び表皮ブドウ球菌に対して、それぞれの EM 感受性株と同程度の MIC を示した。

表.1.2.1-2 アクネ菌標準株に対する BPO の抗菌活性

菌種		株数	MIC（μg/mL）	MBC（μg/mL）
アクネ菌標準株	ATCC29399	1	100	200
	ATCC25746	1	100	200
	ATCC11827	1	400	800
	ATCC6919	1	100	200
	ATCC6921	1	800	800
	ATCC6922	1	200	400
	ATCC6923	1	200	400
	ATCC33179	1	400	800
	ATCC11828	1	400	400

表.1.2.1-3 CLDM 耐性株を含むアクネ菌に対する BPO の抗菌活性

抗菌薬	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC の範囲（μg/mL）	MBC_{50}（μg/mL）	MBC_{90}（μg/mL）	MIC の範囲（μg/mL）
BPO	50	50	≦50～100	200	200	100～400

表.1.2.1-4 薬剤耐性皮膚常在菌に対する BPO の抗菌活性

菌種	株数	MIC（μg/mL）	
		BPO	EM
EM 感受性プロピオニバクテリウム属	10	64～128	0.06～0.125
EM 耐性プロピオニバクテリウム属	10	64～128	512～＞2048
EM 感受性表皮ブドウ球菌	10	512	0.25～0.5
MS 耐性表皮ブドウ球菌	5	512	256～512
MLS 耐性表皮ブドウ球菌	5	512	＞2048

MS：Macrolide-streptogaramin B、MLS：Macrolide-lincosamide-streptogaramin B

b) *In vivo* 試験

①クリンダマイシン及び過酸化ベンゾイル [12)]

前額部のアクネ菌が 10^4 コロニー/cm^2 以上であった被験者 73 名の前額部に、CLDM 1%-BPO 5%ゲル又は異なる 3 種類の CLDM 1%外用剤を 1 日 1 回で 2 週間塗布した。CLDM 1%-BPO 5%ゲルの塗布開始 1 及び 2 週間後のアクネ菌数は、3 種類の CLDM 1%外用剤と比較していずれも有意に減少した（$p<0.01$、Tukey の多重比較検定）。

表.1.2.1-5 CLDM 1%-BPO 5%ゲルの塗布によるヒト前額部のアクネ菌数の減少

アクネ菌数の測定時点	CLDM 1%-BPO 5%ゲル（n=17）	CLDM 1%外用剤		
		ゲル（n=20）	ローション（n=19）	液（n=17）
ベースライン（log/cm2）	6.32±0.51	6.05±0.61	6.24±0.59	6.15±0.64
1 週間後の減少数（log/cm2）（減少率、%）	2.71±0.63（99.7）	0.16±0.41（30）	0.36±0.49（56）	0.47±0.40（62）
2 週間後の減少数（log/cm2）（減少率、%）	3.08±0.95（99.9）	1.03±1.04（89）	0.91±0.68（88）	1.34±0.64（94）

2) 交差耐性

クリンダマイシン [13)]

CLDM は EM 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。EM による耐性誘導によって CLDM に耐性を示すこともある。

3) 角質剥離作用及び面皰減少作用

過酸化ベンゾイル[14)～17)]

ライノマウスの自然発症面皰モデルにおいて、10%BPO を 1 日 2 回週 5 日間のレジメンで 3 週間塗布することで、角質塊の固着を伴う偽面皰の肥大に対する抑制作用がみられた。ウサギのコールタール誘発面皰形成に対して、5 又は 10%BPO を 1 日 1 回週 5 日間のレジメンで 2 週間塗布することにより、面皰の大きさを最大で約 50%減少させた。また、メキシカンヘアレスドッグの自然発症面皰モデルにおいて、10%BPO を 1 日 1 回以上の回数で 14～21 日間の塗布により毛包に軽度の角質剥離作用が認められた。更に、ヒトのコールタール誘発面皰形成に対して、10%BPO の 1 日 2 回 6 週間塗布により、軽度の角質剥離作用及び中等度の面皰減少作用（25～50%減少）を示した。

4) 皮脂抑制作用及び抗炎症作用

①クリンダマイシン[18)～20)]

CLDM は *in vitro* でアクネ菌臨床分離株の細菌性リパーゼ産生を抑制した。尋常性ざ瘡患者に CLDM 1%ゲルを 1 日 1 回 12 週間塗布したときに、尋常性ざ瘡の炎症反応に関与すると考えられている皮脂中の遊離脂肪酸を低下させた。また、ヒト白血球の *in vitro* ザイモサン誘発遊走に対して 0.2 μg/mL 以上で抑制作用を示した。

②過酸化ベンゾイル[21)，22)]

ゴールデンハムスターの耳介に 10%BPO を 3 日間隔で 10 回塗布することにより、基剤塗布と比較して皮脂腺の面積率、[3H]チミジン標識皮脂腺細胞率及び分裂中期の皮脂腺細胞数をいずれも有意に低下させた。BPO は *in vitro* でヒト多形核白血球のホルボールエステル刺激による活性酸素放出を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 12.7 μM であった。

1.2.2. 薬物動態

(1) 血中濃度

1) 臨床試験で確認された血中濃度

①クリンダマイシン

日本人における成績[23)]

健康成人男性（6 例）の背部皮膚に CLDM 1%ゲル 2g を単回塗布したときの血漿中濃度は多くの被験者で定量限界（13.2pg/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 時間の血漿中濃度は 3 回塗布でほぼ一定となり、最終塗布後の Cmax は平均 161.3pg/mL であった。

外国人における成績[24)，25)]

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-酸化体の濃度を以下に示す。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 5.4 μg/mL と CLDM 1%ローション塗布時と同程度であった。

表 1.2.2-1 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 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以下に示す。

表 1.2.2-2 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)
Cmax（pg/mL）	1294.2±1011.3	220.0±139.1
tmax（hr）	5.8±2.68	7.9±3.47
AUC（0-t）（pg･hr/mL）	17786.3±14769.4	3956.5±2860.3

平均値±標準偏差

②過酸化ベンゾイル

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 日間反復塗布後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：100ng/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 46.7～84.8ng/mL 及び 38.2～100.3ng/mL であった。

外国人における成績

該当資料なし

2) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(2) 吸収

In vitro 試験：ヒト皮膚に本剤 15.63mg/cm^2 を塗布したとき、安息香酸、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、BPO としての皮膚透過

は確認されなかった[26]。 ヒト皮膚に ^{14}C-BPO の 4556 μg 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[4]。

(3) 分布

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

なお、過酸化ベンゾイルについては、代謝物である馬尿酸が妊娠 15～38.5 週の妊婦の羊水中から検出されている[27]。

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(4) 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

①クリンダマイシン

CLDM リン酸エステルは皮膚のリン酸モノエステル加水分解酵素で CLDM に加水分解された[28)～30)]。

また、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、CLDM は N-デスメチル体及び CLDM スルホキシドに代謝された[31]。

②過酸化ベンゾイル

皮膚に塗布後、安息香酸に分解された後に肝臓でグリシン抱合を受けて馬尿酸が生成した[4]。

2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

①クリンダマイシン

主にチトクロム P450（CYP）3A4[31]

②過酸化ベンゾイル

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

①クリンダマイシン

CLDM リン酸エステルは生体内で速やかに活性型の CLDM に加水分解された[28)~30)]。CLDM は代謝により CLDM の N-デスメチル体及びスルホキシドに不活化される[32)]。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[31)]。

②過酸化ベンゾイル

安息香酸及び馬尿酸に不活化された[4)]。

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

(5) 排泄

1) 臨床試験で確認された排泄部位及び経路

①クリンダマイシン

CLDM 1%ゲル又は CLDM 1%-BPO 5%ゲルを塗布した際、血漿中への移行はごくわずかであり、移行した CLDM は、主に尿中に未変化体として排泄された[23), 24)]。

日本人における成績[23)]

健康成人男性（6 例）の背部皮膚に CLDM 1%ゲル 2g を単回又は 9 回反復塗布したとき、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。

外国人における成績[24)]

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、4 週間塗布した際、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 5.4 μg/mL と CLDM 1%ローション塗布時と同程度であった。

②過酸化ベンゾイル

BPO は安息香酸を経て馬尿酸に代謝された後に尿中に排泄された。

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、尿中安息香酸濃

度は 12 例中 3 例で定量可能（定量下限：100ng/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。

外国人における成績
該当資料なし

2) 排泄率
①クリンダマイシン
日本人における成績[23)]
健康成人男性（6 例）の背部皮膚に CLDM 1%ゲル 2g を単回又は 9 回反復塗布したとき、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。

外国人における成績
該当資料なし

②過酸化ベンゾイル
該当資料なし

3) 排泄速度
該当資料なし

1.2.3. 臨床試験成績の概要
臨床データパッケージは表 1.2.3-1 のとおりである。

表 1.2.3-1 臨床データパッケージ

相	国内	海外
I	◎ STF114849 試験（皮膚安全性試験） ◎ STF115959 試験（薬物動態試験：BPO 代謝物の血中濃度、尿中排泄の検討）	○ 153 試験（光毒性の検討） ○ 154 試験（光接触アレルギーの検討） ○ 157 試験（接触感作反応の検討） ○ S194-GB-01 試験（CLDM の血中濃度、尿中排泄の検討） ○ W0261-101 試験（バイオアベイラビリティの検討）
II		◎ 159 試験（用量検討試験）
III	◎ STF115287 試験（検証的試験） ◎ STF115288 試験（検証的試験）	○ W0261-301 試験（検証的試験）

◎：評価資料 ○：参考資料

比較試験である国内第Ⅲ相試験の概要を以下に示す。

(1) 国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）[6)]

国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）の概要を表 1.2.3-2 に示す。

表 1.2.3-2 国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）の概要 ＜試験実施国：日本（26 施設）＞

目的	日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に本剤を 12 週間塗布した際の有効性、安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、単盲検（評価者盲検）、並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者（CLDM 1%-BPO 3%1 日 1 回群 204 例、CLDM 1%-BPO 3%1 日 2 回群 297 例、CLDM 1%1 日 2 回群 299 例）
主な登録基準	・年齢：12～45 歳 ・ベースライン時の医師の全般重症度評価（ISGA）スコア：2 以上 ・皮疹数：顔面に炎症性皮疹 17～60 個かつ非炎症性皮疹 20～150 個
主な除外基準	・ベースライン時に嚢腫／結節あり ・尋常性ざ瘡を悪化させることが知られている薬剤を使用予定
試験方法	CLDM 1%-BPO 3%を 1 日 1 回［夕（就寝前）］又は CLDM 1%-BPO 3%又は CLDM 1%を 1 日 2 回［朝、夕（就寝前）］、顔面全体（額部、鼻部、頬部、顎部を含む）に十分量（2FTU [注)] を目安とした）12 週間塗布 注）FTU：Finger Tip Unit（人差し指の第 1 関節まで）
主要評価項目	12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量
副次評価項目	1．1、2、4、8 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量 2．1、2、4、8、12 週時の各皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）のベースラインからの変化量 3．1、2、4、8、12 週時の各皮疹数（総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）のベースラインからの変化率 4．12 週時の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合 5．1、2、4、8、12 週時の ISGA スコアが 0 又は 1 と判定された被験者の割合 6．1、2、4、8、12 週時の総皮疹数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合 7．治験薬塗布前後の抗菌薬（CLDM、NDFX）に対する臨床分離株の感受性（最小発育阻止濃度［MIC］）

主な結果は以下のとおりである。

1) 安全性

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、CLDM 1%1 日 2 回群（9%）に比較して本剤 1 日

1 回群並びに本剤 1 日 2 回群で、いずれも 24%、35%と高かった。

治験薬と関連のある有害事象の主な事象（発現率 2%以上）は、皮膚乾燥、接触皮膚炎、紅斑、そう痒症、皮膚剥脱、剥脱性皮膚炎、皮膚刺激、顔面痛と灼熱感が認められ、そのほとんどが、4 週時までに発現した。

死亡例、重篤な有害事象発現例は認められなかった。

なお、承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 に記載のとおりである。

2) 有効性

主要評価項目である 12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量については、以下のとおりであった。

①本剤 1 日 2 回群の優越性

12 週時の総皮疹数のベースラインからの平均変化量（標準偏差［SD］）は、本剤 1 日 2 回群（N=296）では、-60.4（34.58）であったのに対し、CLDM 1%1 日 2 回群（N=299）では、-48.9（34.92）であった。12 週時の総皮疹数の調整済み平均変化量の差は、-11.0（95%信頼区間［CI］: -15.0，-7.0、p＜0.001［ANCOVA］）であり、本剤 1 日 2 回群では、CLDM 1%1 日 2 回群と比較して、有意に総皮疹数が減少した。

表 1.2.3-3 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）

	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	

（デュアック配合ゲル 製造販売承認申請書添付資料 第 2 部 CTD の概要 表 2.5.4-4 より）

②本剤 1 日 1 回群の非劣性

12 週時の総皮疹数のベースラインからの平均変化量（SD）は、本剤 1 日 1 回群（N=177）では-57.5（26.72）であったのに対し、CLDM 1%1 日 2 回群（N=280）では-50.0（34.26）であった。12 週時の総皮疹数の調整済み平均変化量の差は、-10.3（95%CI：-14.8，-5.7、p＜0.001［ANCOVA］）であった。

表 1.2.3-4 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）

	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	

（デュアック配合ゲル 製造販売承認申請書添付資料 第 2 部 CTD の概要 表 2.5.4-5 より）

(2) 国内第Ⅲ相試験（STF115288 試験）[33)]

国内第Ⅲ相試験（STF115288 試験）の概要を表 1.2.3-5 に示す。

表 1.2.3-5 国内第Ⅲ相試験（STF115288 試験）の概要 ＜試験実施国：日本（19 施設）＞

目的	日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、有効成分である BPO 3%を 1 日 1 回 12 週間塗布した際の有効性、安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、ゲル基剤対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者（BPO 3%群 178 例、ゲル基剤群 182 例）
主な登録基準	・年齢：12～45 歳 ・ベースライン時の医師の全般重症度評価（ISGA）スコア：2 以上 ・皮疹数：顔面に炎症性皮疹 17～60 個かつ非炎症性皮疹 20～150 個
主な除外基準	・ベースライン時に嚢腫／結節あり ・尋常性ざ瘡を悪化させることが知られている薬剤を使用予定
試験方法	BPO 3%又はゲル基剤を 1 日 1 回［夕（就寝前）］、顔面全体（額部、鼻部、頬部、顎部を含む）に十分量（2 FTU を目安とした）12 週間塗布
主要評価項目	12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量
副次評価項目	1．1、2、4、8 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量 2．1、2、4、8、12 週時の各皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）のベースラインからの変化量 3．1、2、4、8、12 週時の各皮疹数（総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）のベースラインからの変化率 4．12 週時（1、2、4、8 週時を含む）の ISGA スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合 5．1、2、4、8、12 週時の ISGA スコアが 0 又は 1 と判定された被験者の割合 6．1、2、4、8、12 週時の総皮疹数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

主な結果は以下のとおりである。

1) 安全性

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、BPO 3%群（30%）の方が、基剤群（5%）と比較して高かった。

基剤群に比較して BPO 3%群で高い発現率を示した。その主な有害事象として皮膚乾燥、接触皮膚炎、そう痒症、紅斑、皮膚刺激、顔面痛が認められ、そのほとんどが 8 週までに発現した。

死亡例、重篤な有害事象発現例は認められなかった。

2) 有効性

主要評価項目である 12 週時の総皮疹数のベースラインからの変化量については、以下のとおりであった。

12 週時の総皮疹数のベースラインからの平均変化量（SD）は、BPO 3%群では、-44.0（32.34）であったのに対し、基剤群では、-22.2（34.02）であった。12 週時の総皮疹数の調整済み平均変化量の差は、-21.0（95%CI：-26.2，-15.8、p＜0.001［ANCOVA］）であり、BPO 3%群では、基剤群と比較して、統計学的に有意に減少した。

表 1.2.3-6 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）

	BPO 3% （N=178）	基剤 （N=182）
n	177	182
平均値（SD）	-44.0（32.34）	-22.2（34.02）
中央値	-40.0	-24.0
最小値，最大値	-165，37	-143，104
95%CI	-48.8，-39.2	-27.2，-17.2
調整済み平均値（SE）	-42.9（1.93）	-22.0（1.89）
基剤群との差	-21.0	
群間差の 95%CI	-26.2，-15.8	
p 値（ANCOVA）	＜0.001	

（デュアック配合ゲル　製造販売承認申請書添付資料　第 2 部　CTD の概要 表 2.5.4-7 より）

1.2.4 承認条件

本剤の承認時に付された承認条件は、医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施することである。

本剤の安全性検討事項は、重要な特定されたリスクとして、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として、全身性の過敏反応である。なお、重要な不足情報はない。

本剤の有効性に関する検討事項は、使用実態下における有効性である。

通常の医薬品安全性監視活動として、副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）を実施し、追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査、製造販売後臨床試験を実施する。

通常のリスク最小化活動として、添付文書による情報提供、使用上の注意の解説の作成及び配布、患者向医薬品ガイドによる情報提供を実施する。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤型追加の経緯

(1) 承認事項の一部変更

承認事項の一部変更については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に製造所の変更を申請し、2021 年 4 月 28 日に承認された。その他、承認事項の軽微変更については、「添付資料 : 2.1. 承認書の写し」のとおりである。

効能・効果及び用法・用量に係る変更はなかった。

承認事項変更の経緯は表 1.3.1-1 のとおりである。

表 1.3.1-1 承認事項変更の経緯

2015 年 3 月 26 日	医薬品製造販売承認取得（グラクソ・スミスクライン株式会社）
2015 年 5 月 29 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2015 年 6 月 18 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2016 年 2 月 19 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2016 年 2 月 29 日	医薬品製造販売承認承継届書を提出
2016 年 3 月 28 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2016 年 4 月 1 日	医薬品製造販売承認承継（株式会社ポーラファルマ）
2016 年 5 月 31 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2017 年 5 月 30 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2019 年 11 月 22 日	医薬品製造販売承認承継届書を提出
2020 年 1 月 1 日	医薬品製造販売承認承継（サンファーマ株式会社）
2021 年 4 月 28 日	医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得
2021 年 11 月 4 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
2022 年 6 月 20 日	医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出

(2) 剤型追加

該当なし。

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に実施した使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

市販直後調査及び自発報告による副作用報告の集積により、2016 年 7 月に通知による改訂（重要な基本的注意の項へ文言の追記及び修正）及び自主改訂（その他の副作用の項に追記）を行った。

「重要な基本的注意」の項については、『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。』から『本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例、水疱、びらん等があらわれ、重症化した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。』に変更した。「その他の副作用」の項については、『腫脹』『水疱』『びらん』を追記した。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりである。

表 1.3.3-1 再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2015 年 4 月	―	―	初版作成
2015 年 8 月	追加の医薬品安全性監視活動 及び追加のリスク最小化活動	・製造販売後臨床試験 ・市販直後調査	・製造販売後臨床試験の計画 ・市販直後調査の開始
2015 年 11 月	追加の医薬品安全性監視活動	・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験	・使用成績調査の実施期間変更 ・製造販売後臨床試験の開始
2016 年 4 月	追加の医薬品安全性監視活動 及び追加のリスク最小化活動	・市販直後調査	・市販直後調査の終了
2016 年 7 月	安全性検討事項 追加の医薬品安全性監視活動	・重要な特定されたリスク ・使用成績調査	・「皮膚刺激症状」における「重要な特定されたリスクとした理由」へのリスク内容追記 ・「皮膚刺激症状」にあるリスク最小化活動の【内容】に「重要な基本的注意」の項を追記 ・「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」、「皮膚刺激症状」、及び「重要な潜在的リスク」の「全身性の過敏反応」にあるリスク最小化活動の【選択理由】を追記 ・「重要な不足情報」に「該当なし」を追記 ・使用成績調査の実施期間変更
2017 年 1 月	追加の医薬品安全性監視活動	・使用成績調査	・使用成績調査の実施期間変更
2017 年 4 月	通常のリスク最小化活動 追加の医薬品安全性監視活動	・患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・使用成績調査	・患者向医薬品ガイドによる情報提供を追記 ・使用成績調査の開始

表 1.3.3-1 再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯（続き）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 3 月	追加の医薬品安全性監視活動	・製造販売後臨床試験 ・使用成績調査	・製造販売後臨床試験の終了 ・使用成績調査の実施期間変更
2020 年 3 月	追加の医薬品安全性監視活動	・使用成績調査	・使用成績調査の終了

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査の概要を別紙様式 5、製造販売後臨床試験の概要を別紙様式 7 に示す。なお、製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は作成していない。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

本剤の発売開始日（2015 年 7 月 17 日）から 6 ヵ月間、市販直後調査を実施した。

1.3.4. 国内における使用状況

(1) 出荷数量の推移

安全性定期報告書の調査単位期間ごとにみた本剤の出荷数量は表 1.3.4-1 のとおりである。

表 1.3.4-1　出荷数量の推移

	調査単位期間	出荷数量 （本）	出荷数量 （原末換算量：g）
第 1 回	2014 年 11 月 1 日～2015 年 4 月 30 日	[redacted]	[redacted]
第 2 回	2015 年 5 月 1 日～2015 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 3 回	2015 年 11 月 1 日～2016 年 4 月 30 日	[redacted]	[redacted]
第 4 回	2016 年 5 月 1 日～2016 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 5 回	2016 年 11 月 1 日～2017 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 6 回	2017 年 11 月 1 日～2018 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 7 回	2018 年 11 月 1 日～2019 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 8 回	2019 年 11 月 1 日～2020 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 9 回	2020 年 11 月 1 日～2021 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 10 回	2021 年 11 月 1 日～2022 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
第 11 回	2022 年 11 月 1 日～2022 年 12 月 25 日	[redacted]	[redacted]

表 1.3.4-1　出荷数量の推移（続き）

計	[redacted]	[redacted]

(2) 推定使用患者数

使用成績調査での 1 症例平均総塗布量 [redacted] より、再審査期間中の総推定患者数を算出したところ、約 [redacted] 人であった。

総推定患者数（人）＝再審査期間中の総出荷数量／使用成績調査の 1 症例平均総塗布量

＝[redacted]

＝[redacted]（人）

≒[redacted]（人）

1.3.5. 外国における承認、販売状況

CLDM 及び 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。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。CLDM 及び BPO の配合ゲルは、現在、米国、欧州の 22 ヵ国及び英国、さらに 37 ヵ国で承認されている。（2022 年 9 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 1.3.5-1 に示す。

表 1.3.5-1 外国における承認品目の概要

国名	英国*
販売名	Duac® Once Daily 10mg/g＋30mg/g Gel
剤型・含量	ゲル 1g 中に以下を含有する。 CLDM リン酸エステルを CLDM として 10mg（1%w/w）含水 BPO を無水 BPO として 30mg（3%w/w）
承認年月日	2013 年 3 月 27 日
効能効果	Duac® Once Daily 10mg/g＋30mg/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。
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® Once Daily 10mg/g＋30mg/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。 Duac® Once Daily 10mg/g＋30mg/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 10mg/g＋30mg/g Gel は 12 週間を超えて連続使用しないこと。 **小児** 12 歳未満の小児における Duac® Once Daily 10mg/g＋30mg/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 10mg/g＋30mg/g Gel 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** 低刺激の石鹸でやさしく洗い、十分に乾燥させた後、Duac® Once Daily 10mg/g＋30mg/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。

国名	独国
販売名	Duac® 10mg/g＋30mg/g Gel
剤型・含量	ゲル 1g 中に以下を含有する。 CLDM リン酸二水素エステルを CLDM として 10mg（1%w/w） 含水 BPO を無水 BPO として 30mg（3%w/w）
承認年月日	2013 年 5 月 3 日
効能効果	Duac® 10mg/g＋30mg/g Gel は、軽度から中等度の尋常性ざ瘡（特に成人及び 12 歳以上の青少年において炎症病変を伴うもの）の外用治療に適用される。
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® 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。 **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。 **高齢者** 特に使用上の注意事項なし。

	用法 よく洗い、低刺激の石鹸ですすぎ洗いし、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。

*：国際誕生日（IBD；International Birth Date）を持つ国

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に 764 例 1,300 件の副作用情報（重篤 21 例 37 件、非重篤 752 例 1,263 件）を収集した。

(1)「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に示す。

再審査期間中に収集した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は 63 例 72 件であった。

重篤な副作用は 2 例 5 件であり、内訳は「食道炎」、「疼痛」、「熱感」、「皮膚症状」、「多形紅斑」が各 1 件であった。詳細は以下のとおりである。

「食道炎」、「疼痛」、「熱感」、「皮膚症状」は、同一の症例で発現している。「食道炎」（報告者記載事象名：ステロイド胃・食道炎）については、本剤の投与中止約 2 週間後に発現していること、接触皮膚炎へ対するステロイド治療による胃・食道炎であると考えられたが、関連性を明確にすることは困難であった。「疼痛」、「熱感」、「皮膚症状」については、接触皮膚炎に付随する症状であると考えられた。

「多形紅斑」については、本剤投与開始 5 日後、額、両あご、鼻全体に紅斑（漿液性）と強いただれを発現した症例であった。本症例は、調査への協力が得られなかったため、詳細な情報は入手できていない。重篤な紅斑については、添付文書の「重要な基本的注意」の項にて「紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例、水疱、びらん等があらわれ、重症化した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと」との注意喚起をしており、現時点で新たな措置は不要と考えた。

非重篤な副作用は 61 例 67 件であり、主な副作用の内訳は「白斑」9 件、「色素沈着障害」6 件、「滲出液」5 件であった。いずれも詳細情報が不足している症例が多く、本剤との明確な関連が示唆される症例が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。

(2) 副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 、副作用・感染症症例報告の目次を別紙様式 11 に示す。

再審査期間中に副作用・感染症症例報告を行った症例は 20 例 36 件（報告後、追加情報により非重篤となった事象を除く）であった。感染症症例報告の対象となる症例の収集はなかった。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用については、「(1)「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況」に記載のとおりである。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 20 例 31 件で、内訳は「接触皮膚炎」10 件、「顔面腫脹」3 件、「紅斑」3 件、「潰瘍性大腸炎」2 件、「水疱」2 件、「偽膜性大腸炎」、「血便排泄」、「メレナ」、「皮膚のつっぱり感」、「薬疹」、「皮膚びらん」、「そう痒症」、「適用部位紅斑」、「適用部位反応」、「適用部位熱感」、「適用部位腫脹」が各 1 件であった。

なお、副作用・感染症症例報告を行った症例以外で、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 1 例認められた。付加拠出金情報通知書により、副作用救済給付の原因医薬品として情報を入手した症例で「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」1 件であった。

(3) 安全性検討事項における副作用・感染症発現状況

医薬品リスク管理計画書に記載した安全性検討事項である重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクについて検討した。なお、重要な不足情報の該当はない。

1) 重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクとして、「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」、「皮膚刺激症状」を設定した。各リスクの定義を表 1.4.1-1 に示す。

表 1.4.1-1 重要な特定されたリスクの定義

重要な特定されたリスク	定義
大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）	偽膜性大腸炎（SMQ：狭域、広域）に含まれる PT）
皮膚刺激症状	PT：適用部位刺激感、皮膚刺激

SMQ：Standardised MedDRA Queries、PT：Preferred Term（基本語）

再審査期間中に収集した「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」は 10 例 10 件で、内訳は「下痢」7 件、「偽膜性大腸炎」2 件、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」1 件、であった。重篤な副作用は「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「偽膜性大腸炎」の各 1 件で、その他は非重篤な副作用であった。いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

再審査期間中に収集した「皮膚刺激症状」は 66 例 66 件で、内訳は「適用部位刺激感」47 件、「皮膚刺激」19 件であった。いずれも非重篤な副作用であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」については、重篤な副作用が 2 件認められているが、添付文書の「重大な副作用」の項にて「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」との注意喚起を実施している。「皮膚刺激症状」については、添付文書の「その他の副作用」の項にて「適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）」を記載し、「副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと」との注意喚起を実施しており、現時点で特段の懸念事項は認められず、新たな措置は不

要と考えた。

2) 重要な潜在的リスク

重要な潜在的リスクとして、「全身性の過敏反応」を設定した。「全身性の過敏反応」の候補と考えられる事象の定義を表 1.4.1-2 に示す。

表 1.4.1-2 重要な潜在的リスクの定義

重要な潜在的リスク	定義
全身性の過敏反応	アナフィラキシー反応（SMQ：狭域、広域）に含まれる PT

SMQ：Standardised MedDRA Queries、PT：Preferred Term（基本語）

再審査期間中に収集した「全身性の過敏反応」の候補と考えられる副作用を発現した症例は 155 例 217 件で、内訳は表 1.4.1-3 のとおりであった。重篤な副作用は 3 例で、内訳は顔面腫脹 3 件、紅斑 3 件、そう痒症 1 件であった。いずれも局所反応であり、重篤な全身性の過敏反応は認められなかった。

表 1.4.1-3 「全身性の過敏反応」の候補と考えられる副作用の内訳

副作用の種類		総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
		症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計		154	216	3	7	151	209
眼障害		4	4	0	0	4	4
	＊眼部腫脹	1	1	0	0	1	1
	＊眼瞼腫脹	3	3	0	0	3	3
血管障害		2	2	0	0	2	2
	潮紅	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	2	0	0	2	2
	＊咽頭腫脹	1	1	0	0	1	1
	＊呼吸困難	1	1	0	0	1	1
胃腸障害		1	1	0	0	1	1
	口唇腫脹	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害		132	158	2	4	130	154
	紅斑	100	105	2	3	98	102
	そう痒症	27	27	1	1	26	26
	発疹	14	14	0	0	14	14
	紅斑性皮疹	2	2	0	0	2	2
	そう痒性皮疹	2	2	0	0	2	2

副作用の種類		総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
		症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
	蕁麻疹	8	8	0	0	8	8
一般・全身障害および投与部位の状態		46	50	3	3	43	47
	顔面浮腫	4	4	0	0	4	4
	腫脹	17	17	0	0	17	17
	顔面腫脹	28	28	3	3	25	25
	浮腫	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.1)

注 1) : 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

＊:「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「全身性の過敏反応」の候補と考えられる副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる副作用については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項にて注意喚起を実施している。

再審査期間中に収集した「全身性の過敏反応」の候補と考えられる副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用については、詳細情報が不足している症例が多く、本剤との明確な関連性が示唆される症例が少なかった。また、添付文書の「重要な基本的注意」の項にて「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」との注意喚起を実施している。

以上から、現時点で特段の懸念事項は認められず、新たな措置は不要と考えた。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

(1) 使用成績調査

1) 副作用・感染症の発現状況

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15-1 に示す。

安全性解析対象症例 1,489 例について、副作用発現症例率は 10.07%（150 例/1,489 例）であり、承認時までの副作用発現症例率 30.60%（153 例/500 例）を上回るものではなかった。

主な副作用は、器官別大分類別（System Organ Class : SOC）で「皮膚および皮下組織障害」88 例（5.91%）（接触皮膚炎 79 件[1 例に 2 件発現あり]、紅斑 3 件、皮脂欠乏症 3 件等）が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」63 例（4.23%）（適用部位刺激感 17 件、適用部位乾燥 15 件、適用部位紅斑 13 件、適用部位そう痒感 13 件等）であった。

使用成績調査において収集された副作用は、すべて皮膚症状であり、いずれも非重篤な事象であった。また、副作用の転帰は回復 113 件、軽快 29 件、不明 20 件、未回復 1 件であり、ほとんどが回復または軽快していた。未回復の 1 例については「適用部位そう痒感」であり、その後の転帰の確認には至らなかったが、一過性の事象であり、特段の問題はないと考える。

使用上の注意から予測できない副作用は皮脂欠乏症 3 件、乾皮症 2 件、膿痂疹 1 件であった。

使用成績調査において、重篤な有害事象は認められなかった。

また、国内外臨床試験の対象から除外された 12 歳未満及び 46 歳以上の患者について、安全性解析対象症例はそれぞれ 10 例及び 23 例であった。12 歳未満の患者で副作用を発現した症例はなかった。一方、46 歳以上の患者では、4 例に副作用の発現が認められたが、いずれも非重篤であった。その内訳は接触皮膚炎 2 件、適用部位そう痒感 1 件、状態悪化 1 件であったが、転帰はいずれも回復または軽快であった。

2) 安全性に影響を及ぼす因子

副作用発現における要因別検討結果一覧を表 1.4.2-1 に示す。

表 1.4.2-1 副作用発現における要因別検討結果一覧

患者背景項目	区分	対象例数	発現例数	発現割合(%)	検定
全体	－	1489	150	10.07	－
性別	男	527	23	4.36	p<0.001 ※1
	女	962	127	13.20	
年齢区分 1	＜12 歳	10	0	0.00	p=0.135 ※2
	12 歳≦ ＜15 歳	212	15	7.08	
	15 歳≦ ＜20 歳	461	36	7.81	
	20 歳≦ ＜25 歳	347	39	11.24	
	25 歳≦ ＜35 歳	324	42	12.96	
	35 歳≦ ＜45 歳	108	13	12.04	
	45 歳≦ ＜55 歳	20	4	20.00	
	55 歳≦ ＜65 歳	6	1	16.67	
	65 歳≦	1	0	0.00	
年齢区分 2	＜12 歳	10	0	0.00	p=0.196 ※2
	12 歳≦ ＜45 歳	1452	145	9.99	
	45 歳≦	27	5	18.52	
年齢区分 3	＜20 歳	683	51	7.47	p=0.006 ※2
	20 歳≦ ＜25 歳	347	39	11.24	
	25 歳≦	459	60	13.07	
年齢（高齢者）	＜65 歳	1488	150	10.08	p=1.000 ※1
	65 歳≦	1	0	0.00	
年齢（小児）	＜15 歳	222	15	6.76	p=0.089 ※1
	15 歳≦	1267	135	10.66	

表 1.4.2-1 副作用発現における要因別検討結果一覧（続き）

患者背景項目		区分	対象例数	発現例数	発現割合(%)	検定
合併症		無	1241	127	10.23	p=0.729 ※1
		有	248	23	9.27	
	腎機能障害	無	248	23	9.27	－
		有	0	－	－	
	肝機能障害	無	248	23	9.27	－
		有	0	－	－	
	アレルギー歴	無	226	20	8.85	－
		有	22	3	13.64	
	その他	無	15	2	13.33	－
		有	233	21	9.01	
本剤使用理由		尋常性ざ瘡	1488	150	10.08	－
		その他	1	0	0.00	
本剤の投与部位		顔面	1393	139	9.98	p=0.886 ※2
		顔面以外	16	2	12.50	
		顔面及び顔面以外	80	9	11.25	
本剤の投与方法		皮疹部とその周囲への投与（ニキビとその周辺に広げて塗る）	1212	126	10.40	p=0.439 ※1
		炎症性皮疹部のみへの投与（炎症を起こしたニキビに塗る）	277	24	8.66	

※1：Fisher の正確検定

※2：$\chi 2$ 検定

患者背景の要因別検討の結果､副作用発現割合において P 値が 0.05 未満であった項目は、性別（p<0.001）及び年齢区分 3（p=0.006）であった。

「男性」（4.36%）と比較して「女性」（13.20%）で副作用発現割合が高かった。これは国内第III相試験と同様の傾向であった。これらの発現割合の性差の原因について、主な副作用として器官別大分類別の「皮膚および皮下組織障害」（5.91%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.23%）であることから、女性は男性と比べて角質層が薄く、男性ホルモンの分泌量が少ないため、男性より乾燥肌になりやすい素因があり、また、化粧も乾燥肌になりやすい要因の一つと考えられる。乾燥肌により角質層が崩れ、その修復のため肌のターンオーバーが早まり、不完全な角質層が形成された結果、皮膚のバリア機能が脆弱化し、敏感

肌に移行しやすい状況にあると考えられた。

年齢区分別副作用発現割合について、「20 歳未満」（7.47%）、「20 歳以上 25 歳未満」（11.24%）、「25 歳以上」（13.07%）と年齢の増加に伴い、副作用発現割合が増加していた。また、P 値は 0.05 以上だが、年齢区分 2 でも「12 歳以上 45 歳未満」(9.99%) 、「45 歳以上」(18.52%)と年齢とともに増加傾向にあり、年齢区分 1 でも、55 歳まで年齢とともに増加傾向にあったが、明確な要因は不明であった。

併用薬剤、併用療法及びスキンケアの有無別の副作用発現状況を表 1.4.2-2 に示す。

併用薬剤について、副作用発現割合は「無」が 10.49%、「有」が 9.88%であり、大きな差は認められなかった。

一方、尋常性ざ瘡に対するスキンケア（薬剤以外：化粧品、石鹸や洗顔剤の使用）については「無」（9.63%）に比較して、「有」（14.00%）のほうが副作用発現割合が高かったが、明確な要因は不明であった。

表 1.4.2-2 併用薬剤、併用療法及びスキンケアの有無別の副作用発現状況

項目※	区分	対象例数	発現例数	発現割合(%)
併用薬剤の有無	無	467	49	10.49
	有	1022	101	9.88
医療機関における尋常性ざ瘡に対する併用療法の有無	無	1395	142	10.18
	有	94	8	8.51
尋常性ざ瘡に対するスキンケア（薬剤以外：化粧品、石鹸や洗顔剤の使用）の有無	無	1339	129	9.63
	有	150	21	14.00
グリコール酸		16	3	18.75
サリチル酸		10	2	20.00
過酸化ベンゾイル（BPO）		3	1	33.33
レチノール		0	－	－
スクラブ洗顔剤		13	1	7.69
消炎剤を含む洗顔剤		14	0	0.00
その他		96	14	14.58

※：重複集計　　MedDRA/J version(22.1)

発現時期別及び年齢別の副作用発現状況を図 1.4.2-1 に示す。副作用発現時期について、全体として、投与開始後 1 週（1～7 日）に発現した副作用が最も多く、時間の経過とともに副作用の発現症例数は減少していた。副作用発現時期を年齢別にみると、一定の傾向は認められなかった。

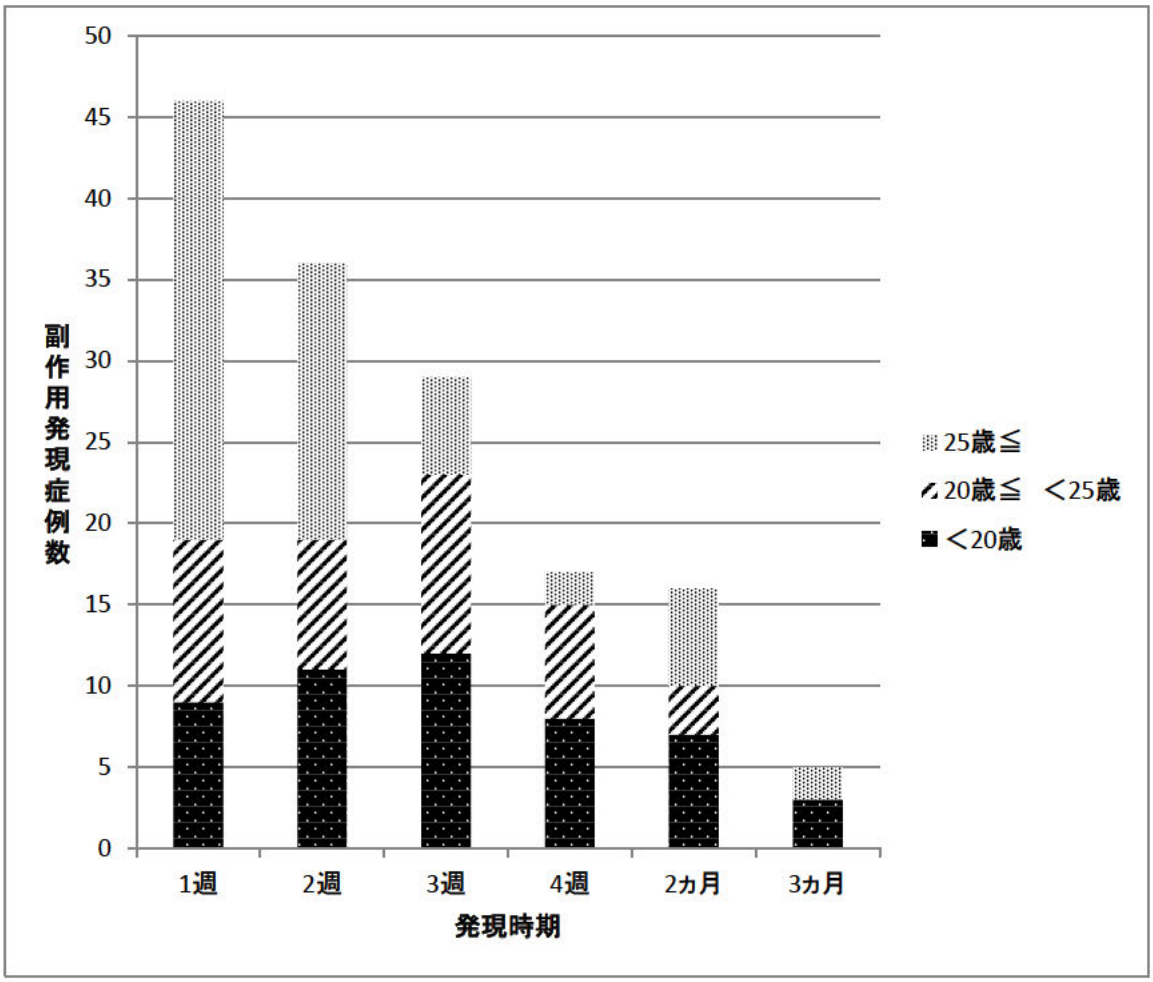


図 1.4.2-1 発現時期別及び年齢別の副作用発現状況

塗布部位における有害事象発現状況を表 1.4.2-3 に示す。

塗布部位における有害事象の発現割合は 10.14%（151 例/1489 例）、重篤性はいずれも非重篤、転帰は回復 117 件、軽快 29 件、不明 20 件であり、ほとんどが回復または軽快していた。

一方、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験［STF115287 試験］）では、塗布部位における有害事象の発現割合は、本剤 1 日 1 回群で 29.4%（60 例/204 例）、本剤 1 日 2 回群で 38.5%（114 例/296 例）、重篤性はいずれも非重篤であり、いずれの事象も塗布継続、塗布の中断または中止後、回復または軽快していた。

承認時までの臨床試験と比較して、使用成績調査では有害事象の発現割合は低く、重篤性及び転帰は同様の傾向となっており、現時点では新たな安全対策は不要と判断した。

表 1.4.2-3 塗布部位における有害事象発現状況

	安全性解析対象症例 (1489 例)	
	発現症例数	発現割合(%)
発現症例数	151	(10.14)
感染症および寄生虫症	1	(0.07)
膿痂疹	1	(0.07)
皮膚および皮下組織障害	89	(5.98)
接触皮膚炎	78	(5.24)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.07)
紅斑	3	(0.20)
皮膚刺激	1	(0.07)
日光皮膚炎	1	(0.07)
乾皮症	2	(0.13)
皮脂欠乏症	3	(0.20)
一般・全身障害および投与部位の状態	64	(4.30)
適用部位皮膚炎	5	(0.34)
適用部位紅斑	13	(0.87)
適用部位刺激感	17	(1.14)
適用部位疼痛	1	(0.07)
適用部位そう痒感	13	(0.87)
適用部位発疹	1	(0.07)
状態悪化	1	(0.07)
適用部位乾燥	15	(1.01)
適用部位湿疹	2	(0.13)
適用部位腫脹	1	(0.07)
適用部位過敏反応	1	(0.07)
適用部位皮膚剥脱	4	(0.27)
適用部位びらん	1	(0.07)

MedDRA Ver.22.1

3) 安全性検討事項

使用成績調査において、医薬品リスク管理計画書の追加の医薬品安全性監視活動に記載のとおり、表 1.4.2-3 の「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」を安全性検討事項として設定した。（各リスクの定義は、表 1.4.1-1 及び表 1.4.1-2 参照。）

表 1.4.2-3 使用成績調査の安全性検討事項

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
重要な不足情報	該当なし

本剤投与患者では皮膚刺激症状発現のリスクが高いと考えられることから、使用成績調査において、皮膚刺激症状の副作用を重点調査事項と設定し、発生状況等を確認した。

使用成績調査において収集された、安全性検討事項に該当する副作用及び感染症の集計を別紙様式 12-1 に示す。

使用成績調査において、「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」及び「全身性の過敏反応」の発現はなかった。

使用成績調査において、「皮膚刺激症状」は 18 例（1.21%）（適用部位刺激感 17 件、皮膚刺激 1 件）に認められたが、いずれも非重篤であった。

(2) 製造販売後臨床試験

1) 副作用・感染症の発現状況

製造販売後臨床試験における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15-2 に示す。

本剤群において、安全性解析対象症例 172 例について、副作用発現症例率は 16.86%（29 例/172 例）であった。

主な副作用は、SOC で「一般・全身障害および投与部位の状態」がほとんどで、28 例（16.28%）（適用部位乾燥 16 例、適用部位そう痒感 5 例、適用部位紅斑 4 例等）であった。

一方、アダパレン/クリンダマイシン併用療法群（ADA＋CLDM 群）において、安全性解析対象症例 177 例のうち 65 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 36.72%（65 例/177 例）であった。

主な副作用は、本剤群と同様、SOC で「一般・全身障害および投与部位の状態」がほとんどで、64 例（36.16%）（適用部位乾燥 42 例、適用部位疼痛 16 例、適用部位紅斑 11 例等）であった。

本剤群において、試験薬に関連のない重篤な有害事象として、十二指腸潰瘍が 1 例報告された。

2) 安全性検討事項

製造販売後臨床試験において、医薬品リスク管理計画書の追加の医薬品安全性監視活動に記載のとおり、表 1.4.2-4 の「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」を安全性検討事項として設定した。（各リスクの定義は、表 1.4.1-1 及び表 1.4.1-2 参照。）

表 1.4.2-4 製造販売後臨床試験の安全性検討事項

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
重要な不足情報	該当なし

製造販売後臨床試験において収集された、安全性検討事項に該当する副作用及び感染症の集計を別紙様式 12-2 に示す。

重要な特定されたリスクについて、「大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）」及び「皮膚刺激症状」の発現は認められなかった。重要な潜在的リスクについて、本剤群において、「全身性の過敏反応」が 1 例（0.58%）（眼瞼浮腫 1 例）に認められたが、非重篤であった（別紙様式 15-1 参照）。

1.4.3. 安全性に関する措置

再審査期間中の国内における、緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置について、認められなかった。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した外国措置報告について、別紙様式 13 に示す。

1 件は、HEALTH Canada の措置で、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品に関し、これらの製品の使用とアナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応との関連を支持するエビデンスがあると結論付け、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品の HEALTH Canada Acne Therapy Monograph の使用方法及び警告セクションの改訂であった。

国内での対応としては、本邦の添付文書には、「重要な基本的注意」に「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」を記載しており、当該時点において「使用上の注意」の改訂は不要と考え、今後も関連情報の入手に努め必要に応じ対応を検討していくとした。

他の 2 件は、製品回収（CLASS II）であった。今回の回収は、いずれもクリンダマイシン注射剤の無菌性保証が担保できなかったことによるものであった。本邦で販売している本剤は非無菌の外用ゲル剤であり、剤形が異なるため、本邦への影響はないことから、国内での対応は不要とした。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告を要する研究報告は認められなかった（別紙様式 14 は作成していない）。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査において収集された症例より抽出し、安全性の検討を行った（表

1.4.2-1 参照）。

(1) 小児

小児（15 歳未満）の安全性解析対象症例は 222 例であった。そのうち 15 例に副作用が認められた。その内訳は「接触皮膚炎」5 件、「適用部位紅斑」3 件、「紅斑」2 件、「適用部位乾燥」2 件、「皮脂欠乏症」1 件、「適用部位刺激感」1 件、「適用部位そう痒感」1 件、「適用部位皮膚剥脱」1 件であった。すべて非重篤な副作用であり、副作用の転帰は不明の 1 例を除き、いずれも回復または軽快であった。

小児の副作用発現率は 6.76%（15 例/222 例）であり、15 歳以上の患者の副作用発現率 10.66%（135 例/1267 例）と比較して、低い割合であった。

なお、小児の安全性解析対象症例 222 例のうち、12 歳未満への使用例が 10 例（[redacted] 歳：1 例、10 歳：4 例、11 歳：5 例）あったが、いずれも副作用の発現はなかった。

(2) 高齢者

高齢者（65 歳以上）の安全性解析対象症例は 1 例（6[redacted] 歳）であったが、副作用の発現はなかった。

(3) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者への使用例はなかった。

(4) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者への使用例はなかった。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

本剤の PBRER は、医薬品製造販売承認取得者であるグラクソ・スミスクライン株式会社より提供される。現時点で、第 10 回安全性定期報告書に添付した PBRER（調査単位期間： 2021 年 9 月 29 日～2022 年 9 月 28 日）以降の期間の PBRER は作成されていないことを、グラクソ・スミスクライン株式会社に確認している。

その他、特記すべき安全性に関する情報はない。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する副作用について、新たな安全性の懸念はなく、既に添付文書に記載し注意喚起を行っていることから、さらなる追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の計画は不要と考える。

再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用について、症例内容、本剤との関連性、副作用の集積症例数等を踏まえ、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全確保措置の必要性を検討した結果、現時点では「使用上の注意」への記載等の安全確保措置は行わず、今

後も類似の症例に留意し情報収集に努めることとした。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

(1) 使用成績調査

1) 有効性

有効性は、有効性総合評価を主要評価項目とした。有効性総合評価は、本剤投与開始日から12 週後又は投与中止・終了時に、本剤投与開始日から観察期間終了時までの自覚症状の経過、臨床症状（顔面の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）の経過等より、担当医師が「有効」、「無効」のいずれかで有効性を総合的に評価した。有効性総合評価が「有効」の症例を有効症例とした。

有効性解析対象症例 1,472 例の有効性総合評価における有効率について、表 1.5.1-1 に示す。「有効」88.18%（1,298 例/1,472 例）、「無効」3.80%（56 例/1,472 例）、「判定不能」8.02%（118 例/1,472 例）であった。

表 1.5.1-1 有効性総合評価における有効率

有効性解析対象例数	有効		無効		判定不能	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
1,472	1,298	(88.18)	56	(3.80)	118	(8.02)

時期別の顔面における総皮疹数及び本剤投与開始時からの変化量について、表 1.5.1-2 に示す。

塗布 12 週後の総皮疹数のベースラインからの変化量［95%信頼区間］の情報が得られた症例は 351 例で、-28.2［-30.4～-26.1］であり、減少が認められた。国内第III相試験（STF115287 試験）の本剤 1 日 1 回群では、12 歳以上 15 歳以下の 48 例で-67.3［-76.7～-57.8］、16 歳以上 45 歳以下の 153 例で-51.3［-55.8～-46.9］であった。使用成績調査においては、患者の再来院のタイミングによって、皮疹数のカウントができない場合もあり、直接的な比較は難しいが、国内第III相試験（STF115287 試験）の結果と比較して、変化量の減少率が低かった。製造販売後においてはベースラインの総皮疹数が少ない患者もおり、有効性総合評価は「有効」が 88.18%（1,298 例/1,472 例）であり、特段の問題点はないと考えられた。

表 1.5.1-2 時期別の顔面における総皮疹数及び本剤投与開始時からの変化量

評価項目	時期	観測値			本剤投与開始時からの変化量			
		例数※	平均値	標準偏差	例数※	平均値	標準偏差	平均値の 95%信頼区間
総皮疹数	投与開始時	1,202	38.5	30.13	－	－	－	－
	投与開始後 2 週	762	26.7	24.06	762	−14.1	19.46	−15.5 ～ −12.7
	投与開始後 4 週	661	19.1	18.05	661	−20.0	21.66	−21.7 ～ −18.4
	投与開始後 8 週	568	14.6	15.98	568	−25.3	28.78	−27.7 ～ −23.0
	投与開始後 12 週	351	11.6	14.18	351	−28.2	20.54	−30.4 ～ −26.1
	最終評価時	1,202	15.4	16.61	1,202	−23.2	24.92	−24.6 ～ −21.8

※：本剤投与開始時及び本剤投与後の両方の観測値がある症例を対象とする。

また、国内外臨床試験の対象から除外された 12 歳未満及び 46 歳以上の患者について、有効性解析対象症例はそれぞれ 10 例及び 23 例であった。12 歳未満の患者の有効性評価はすべて「有効」であった。一方、46 歳以上の患者の有効性評価は「有効」19 例、「判定不能」3 例、「無効」1 例であった。「判定不能」3 例のうち 2 例及び「無効」1 例は副作用を発現した症例であった。

2) 有効性に影響を及ぼす因子

有効性総合評価における要因別検討結果一覧を表 1.5.1-3 に示す。

表 1.5.1-3 有効性総合評価における要因別検討結果一覧

患者背景項目	区分	対象例数	有効例数	有効率(%)	検定
全体	－	1,472	1,298	88.18	－
性別	男	520	475	91.35	p=0.005 ※1
	女	952	823	86.45	
年齢区分 1	＜12 歳	10	10	100.00	p=0.292 ※2
	12 歳≦ ＜15 歳	211	196	92.89	
	15 歳≦ ＜20 歳	457	404	88.40	
	20 歳≦ ＜25 歳	344	298	86.63	
	25 歳≦ ＜35 歳	318	274	86.16	
	35 歳≦ ＜45 歳	105	94	89.52	
	45 歳≦ ＜55 歳	20	16	80.00	
	55 歳≦ ＜65 歳	6	5	83.33	
	65 歳≦	1	1	100.00	

表 1.5.1-3 有効性総合評価における要因別検討結果一覧（続き）

患者背景項目	区分	対象例数	有効例数	有効率(%)	検定
年齢区分 2	＜12 歳	10	10	100.00	p=0.285 ※2
	12 歳≦ ＜45 歳	1,435	1,266	88.22	
	45 歳≦	27	22	81.48	
年齢区分 3	＜20 歳	678	610	89.97	p=0.144 ※2
	20 歳≦ ＜25 歳	344	298	86.63	
	25 歳≦	450	390	86.67	
年齢（高齢者）	＜65 歳	1,471	1,297	88.17	p=1.000 ※1
	65 歳≦	1	1	100.00	
年齢（小児）	＜15 歳	221	206	93.21	p=0.012 ※1
	15 歳≦	1,251	1,092	87.29	
合併症	無	1,230	1,076	87.48	p=0.064 ※1
	有	242	222	91.74	
腎機能障害	無	242	222	91.74	－
	有	0	－	－	
肝機能障害	無	242	222	91.74	－
	有	0	－	－	
アレルギー歴	無	221	203	91.86	－
	有	21	19	90.48	
その他	無	14	14	100.00	－
	有	228	208	91.23	
本剤使用理由	尋常性ざ瘡	1,472	1,298	88.18	－
	その他	0	－	－	
本剤の投与部位	顔面	1,392	1,230	88.36	p=0.365 ※2
	顔面以外	0	－	－	
	顔面及び顔面以外	80	68	85.00	
本剤の投与方法	皮疹部とその周囲への投与（ニキビとその周辺に広げて塗る）	1,197	1,054	88.05	p=0.836 ※1
	炎症性皮疹部のみへの投与（炎症を起こしたニキビに塗る）	275	244	88.73	

※1：Fisher の正確検定

※2：$\chi 2$ 検定

患者背景の要因別検討の結果、有効率が著しく低い患者層はなかった。

有効性総合評価において、性別（p=0.005）及び年齢（小児）（p=0.012）でP値が0.05未満であった。

性別について、有効率は男性で91.35%、女性で86.45%あった。年齢（小児）について、有効率は15歳未満で93.21%、15歳以上で87.29%であった。各々要因間で差が認められたものの、いずれも85%を超える高い有効率を示しており、本剤の有効性について問題はないと考えられた。

3) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査において収集された症例より抽出し、有効性の検討を行った。

① 小児

小児の有効性解析対象症例として221例が抽出され、有効性総合評価における有効率は93.21％（206例/221例）であった。15歳以上の患者の有効性総合評価における有効率87.29％（1,092例/1,251例）と比較して、高い有効率であった。

なお、小児の有効性解析対象症例221例のうち、12歳未満への使用例が10例（[redacted]歳：1例、10歳：4例、11歳：5例）あったが、いずれも有効性総合評価は「有効」であった。

② 高齢者

高齢者（65歳以上）の有効性解析対象症例は1例（6[redacted]歳）で、有効性総合評価における有効率は100%（1例/1例）であった。

③ 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者への使用例はなかった。

④ 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者への使用例はなかった。

(2) 製造販売後臨床試験

有効性評価について、主要評価項目の「2週時の総皮疹数のベースラインからの変化率」は、表1.5.1-3のとおりであった。

表1.5.1-3 2週時の総皮疹数のベースラインからの変化率

	本剤 （N=172）	ADA＋CLDM （N=177）
N	169	176
補正平均 (SE※1))	-42.16 (1.890)	-35.33 (1.850)
ADA＋CLDMとの群間差	-6.83	
95%CI	-11.88,-1.78	
p値	0.008	

※1）SE：standard error

副次評価項目の「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」については、両群で減少が認められ、2 週以降、本剤群にてより顕著な減少が認められた。

副次評価項目の「1、2、4、8、12 週又は中止時の炎症性皮疹数のベースラインからの変化率」については、両群で減少が認められ、1 週以降、本剤群にてより顕著な減少が認められた。「1、2、4、8、12 週又は中止時の非炎症性皮疹における変化率」については、ベースラインから 1、2、4、8、12 週で両群間に差は認められなかった。

副次評価項目の「1、2、4、8、12 週又は中止時の総皮疹、炎症性皮疹のベースラインからの変化量」については、ADA＋CLDM 群より本剤群のほうが大きかった。「1、2、4、8、12 週又は中止時の非炎症性皮疹における変化量」については、ベースラインから 1、2、4、8、12 週で両群間に差は認められなかった。

副次評価項目の「1、2、4、8、12 週又は中止時の医師による全般重症度評価（ISGA）スコアがベースラインから 2 以上改善した被験者の割合」については、ADA＋CLDM 群より本剤群のほうが高かった。

副次評価項目の「1、2、4、8、12 週又は中止時の医師による全般重症度評価（ISGA）スコアが 0 又は 1 と判定された被験者の割合」については、ADA＋CLDM 群より本剤群のほうが高かった。

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中に有効性に関連して回収、出荷停止等の措置は実施していない。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した研究報告はなかった（別紙様式 14 は作成していない）。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

特記すべき有効性に関する情報はない。なお、本剤に対する耐性に関して、製造販売後の情報収集にて新たな知見は得られていない。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、特段の問題はないと判断した。

通常の安全性監視活動において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した有効性に関する措置報告及び有効性に関する研究報告はなかった。

以上より、有効性に関する新たな問題点は見出されなかったことから、医薬品リスク管理計画に設定した有効性に関する検討事項及び医薬品安全性監視活動の追加や変更の必要性はないと考える。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に収集された情報に基づき、総合的に検討した結果、本剤の安全性及び有効性に関して、現時点において、特段の対応が必要となる問題点は認められなかった。従って、用

法及び用量、効能又は効果について、変更等の新たな対応をする必要はないと判断した。

1.6.2. 承認状況の見直しの要否

本剤の承認条件は「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」である。医薬品リスク管理計画を策定の上、実施した通常及び追加の医薬品安全性監視活動において、本剤の安全性及び有効性を検討した結果、特段の懸念事項はなく、本剤における承認条件は満たされたと考える。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中に収集された情報に基づき、総合的に検討した結果、本剤の安全性及び有効性に関して、現時点において、特段の対応が必要となる問題点は認められなかった。従って、添付文書等記載事項の改訂について、新たな対応をする必要はないと判断した。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

再審査期間中に収集された情報に基づき、総合的に検討した結果、本剤の安全性及び有効性に関して、現時点において、特段の対応が必要となる問題点は認められなかった。従って、医薬品リスク管理計画書における追加の活動の継続または新たな追加の活動の実施をする必要はないと判断した。

1.7. 引用文献の一覧

1) ダラシン T ゲル 1%/ダラシン T ローション 1%添付文書（第 1 版）
2) Burkhart CN，et al.：Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2000；13：292-296.
3) Cove JH，et al.：J Appl Bacteriol. 1983；54：379-382.
4) Nacht S，et al.：J Am Acad Dermatol. 1981；4：31-37.
5) Valacchi G，et al.：Toxicology. 2001；165：225-234.
6) Kawashima M，et al.：Br J Dermatol. 2015；172：494–503.
7) 駒形安子ほか：Jpn J Antibiot. 1998；51：130-136.
8) 小野尚子ほか：Jpn J Antibiot. 1977；30：1-6.
9) Decker LC，et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1989；33：326-330.
10) Eady EA，et al.：Br J Dermatol. 1994；131：331-336.
11) Pannu J，et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55：4211-4217.
12) Leyden J，et al.：Am J Clin Dermatol. 2001；2：263-266.
13) Eady EA，et al.：Br J Dermatol. 1989；121：51-57.
14) Kligman LH，et al.：J Invest Dermatol. 1979；73：354-358.
15) Mills OH Jr.，et al.：Animal Models in Dermatology. 1975；176-183.
16) Loux JJ，et al.：J Soc Cosmet Chem. 1974；25：473-479.
17) Kaidbey KH，et al.：Cutis. 1975；16：53-56.
18) Unkles SE，et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1982；21：39-43.
19) Thielitz A，et al.：Br J Dermatol. 2001；145：19-27.
20) Esterly NB，et al.：J Invest Dermatol. 1978；70：51-55.

21) Gloor M，et al.：Arch Dermatol Res. 1980；267：97-99.
22) Hegemann L，et al.：Br J Dermatol. 1994；130：569-575.
23) 原田昭太郎ほか：臨床医薬. 1999；15（4）：567-582.
24) 社内資料：薬物動態試験（海外、S194-GB-01 試験）
25) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（海外、W0261-101 試験）
26) 社内資料：皮膚透過性試験（2008-350-MB）
27) Ng KJ，et al.：J Chromatogr B Biomed Appl. 1982；228：43-50.
28) Flaherty JF，et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1988；32：1825-1829.
29) Plaisance KI，et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1989；33：618-620.
30) Amr S，et al.：J Appl Microbiol. 2001；90：550-554.
31) Wynalda MA，et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31：878-887.
32) MacDougall C，et al.：Chapter 55: Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. :The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011
33) Kawashima M，et al.：J Dermatol. 2014；41：795–801.

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承認番号	22700AMX00635000	承認年月日	2015年3月26日
薬効分類	872699	再審査期間	2022年12月25日迄（「ベピオゲル2.5%（承認年月日：2014年12月26日）」［再審査期間：8年］の残余期間）
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		
含量及び剤型	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）を含有する水性外用ゲル剤		
用法及び用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。		
効能又は効果	＜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		
薬価収載年月日	2015年5月20日	発売年月日	2015年7月17日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	剤型追加、効能・効果、用法用量等にかかる承認事項の一部変更は該当なし		
備考	製造販売後調査等管理責任者 所属：信頼性保証本部　安全管理部 [redacted] 担当者 所属：信頼性保証本部　安全管理部 [redacted]		

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第Ⅲ相　STF115287試験

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	500
副作用等の発現症例数	153
副作用等の発現割合	30.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	18 (3.60%)
灼熱感	18 (3.60%)
眼障害	7 (1.40%)
眼瞼紅斑	2 (0.40%)
眼瞼浮腫	3 (0.60%)
眼瞼そう痒症	1 (0.20%)
眼瞼刺激	2 (0.40%)
皮膚および皮下組織障害	140 (28.00%)
ざ瘡	2 (0.40%)
皮膚炎	3 (0.60%)
接触性皮膚炎	34 (6.80%)
剥脱性皮膚炎	10 (2.00%)
皮膚乾燥	49 (9.80%)
湿疹	6 (1.20%)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.40%)
紅斑	29 (5.80%)
そう痒症	26 (5.20%)
皮膚剥脱	29 (5.80%)
皮膚刺激	11 (2.20%)
顔面腫脹	2 (0.40%)
蕁麻疹	2 (0.40%)
乾皮症	1 (0.20%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (3.80%)
顔面痛	18 (3.60%)
熱感	1 (0.20%)

MedDRA/J version(15.0)

別紙様式 3

使用上の注意改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016 年 7 月	重要な基本的注意の項へ文言の追記及び修正 2. 重要な基本的注意 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例、水疱、びらん等があらわれ、重症化した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	平成 28 年 7 月 5 日付 薬生安発 0705 第 1 号
2016 年 7 月	その他の副作用の項に「腫脹」、「水疱」、「びらん」を追加	自主改訂

別紙様式４

医薬品リスク管理計画の実施状況

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		

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
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験	・使用成績調査	・市販直後調査

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称	デュアック配合ゲル　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	本剤の効能・効果である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	2017 年 2 月 20 日～2019 年 10 月 20 日
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	1 症例当たりの観察期間は、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	2266 例
安全性解析対象症例数	1489 例
有効性解析対象症例数	1472 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： 2015 年 11 月 18 日（第 2 版）：調査期間を 7 ヵ月延期 2016 年 7 月 22 日（第 3 版）：承継による社名変更、調査期間を 7 ヵ月延期 2017 年 1 月 16 日（第 5 版）：調査期間を 1 ヵ月延期、統計解析業務受託者の確定 2019 年 3 月 27 日（第 6 版）：調査期間の終了を 5 ヵ月延長

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

調査の名称：尋常性ざ瘡患者を対象としたクリンダマイシン 1%-過酸化ベンゾイル 3%ゲル及びアダパレン／クリンダマイシン併用療法の製造販売後臨床試験	
目的	早期の改善効果として、デュアック配合ゲル（以下、本剤）を 1 日 1 回塗布したときのアダパレン［ADA］0.1%1 日 1 回塗布／クリンダマイシン［CLDM］1% 1 日 2 回塗布群に対する優越性を検証することを主要目的とする
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	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（ADA 0.1%／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	2015 年 10 月 7 日～2016 年 2 月 17 日
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	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：ADA 0.1%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 CLDM 1%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、ADA 0.1%を塗布後に CLDM 1%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
観察期間	本剤投与開始日から 12 週間
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： ・2 週時の総皮疹数のベースラインからの変化率

	・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 ・1、2、4、8、12 週又は中止時の各皮疹数（炎症性皮疹、非炎症性皮疹）のベースラインからの変化率 ・ 1、2、4、8、12 週又は中止時の各皮疹数（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 ・ 1、2、4、8、12 週又は中止時の ISGA※1（医師による全般改善度評価）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、2、4、8、12 週又は中止時の 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 ・1、2、4、8、12 週又は中止時の各皮疹数（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
投与症例数	360 例
安全性解析対象症例数	349 例
有効性解析対象症例数	323 例
備考	総括報告書：添付資料 2.5.

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査	
目的	本剤の販売後 6 ヵ月間、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すと共に、重篤な副作用等の発生を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。
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
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回、医薬情報担当者から納入先医療機関に対して本剤の説明を行った。さらに、因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告いただけるよう協力依頼を行った。 以降、概ね 1 ヵ月に 1 回程度、同様の活動を行った。
実施期間	本剤の販売開始日から 6 ヵ月間 （2015 年 7 月 17 日～2016 年 1 月 16 日）
備考	—

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	63	72	2	5	61	67
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
リンパ節症	1	1	0	0	1	1
眼障害	6	6	0	0	6	6
眼痛	1	1	0	0	1	1
眼部腫脹	1	1	0	0	1	1
眼瞼腫脹	3	3	0	0	3	3
光視症	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	2	2	1	1	1	1
悪心	1	1	0	0	1	1
食道炎	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16	17	1	2	15	15
倦怠感	1	1	0	0	1	1
疾患再発	1	1	0	0	1	1
適用部位局面	1	1	0	0	1	1
適用部位変色	1	1	0	0	1	1
熱感	1	1	1	1	0	0
発熱	4	4	0	0	4	4
不明確な障害	1	1	0	0	1	1
滲出液	5	5	0	0	5	5
疼痛	2	2	1	1	1	1

副作用の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
感染症および寄生虫症	5	5	0	0	5	5
化膿	1	1	0	0	1	1
上咽頭炎	1	1	0	0	1	1
中耳炎	1	1	0	0	1	1
膿痂疹	1	1	0	0	1	1
膿瘍	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	1	1
瘢痕	1	1	0	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	0	0	1	1
メラノサイト性母斑	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	0	0	3	3
咽頭腫脹	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	1	1	0	0	1	1
口腔咽頭痛	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	33	36	2	2	31	34
ざ瘡	1	1	0	0	1	1
乾皮症	2	2	0	0	2	2
紫斑	1	1	0	0	1	1
酒さ	1	1	0	0	1	1
色素沈着障害	6	6	0	0	6	6
多形紅斑	2	2	1	1	1	1
脱毛症	1	1	0	0	1	1
頭部粃糠疹	1	1	0	0	1	1
白斑	9	9	0	0	9	9

副作用の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
皮脂欠乏症	3	3	0	0	3	3
皮膚萎縮	1	1	0	0	1	1
皮膚炎	1	1	0	0	1	1
皮膚乾燥	2	2	0	0	2	2
皮膚症状	1	1	1	1	0	0
皮膚障害	1	1	0	0	1	1
皮膚色素脱失	1	1	0	0	1	1
皮膚滲出液	1	1	0	0	1	1
毛髪変色	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.1)

注1)：各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

別紙様式10

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例件数											
	2014年 11月1日 ～ 2015年 4月30日	2015年 5月1日 ～ 2015年 10月31日	2015年 11月1日 ～ 2016年 4月30日	2016年 5月1日 ～ 2016年 10月31日	2016年 11月1日 ～ 2017年 10月31日	2017年 11月1日 ～ 2018年 10月31日	2018年 11月1日 ～ 2019年 10月31日	2019年 11月1日 ～ 2020年 10月31日	2020年 11月1日 ～ 2021年 10月31日	2021年 11月1日 ～ 2022年 10月31日	2022年 11月1日 ～ 2022年 12月25日	再審査 期間中の合計
感染症および寄生虫症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	－	1
偽膜性大腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	－	1
胃腸障害	－	－	1	－	－	－	－	－	2	1	1	5
食道炎	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
潰瘍性大腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	2	－	－	2
血便排泄	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	－	1
メレナ	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1
皮膚および皮下組織障害	－	2	3	3	2	－	2	1	1	－	－	14
接触皮膚炎	－	1	2	1	2	－	2	1	1	－	－	10
紅斑	－	1	2	－	－	－	－	－	－	－	－	3
皮膚のつっぱり感	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
水疱	－	－	1	1	－	－	－	－	－	－	－	2
皮膚症状	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
薬疹	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
多形紅斑	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
皮膚びらん	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
顔面腫脹	－	1	1	1	－	－	－	－	－	－	－	3
そう痒症	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
一般・全身障害および投与部位の状態	－	1	1	－	－	－	1	－	－	－	－	3
適用部位紅斑	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1
適用部位反応	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－	－	1
適用部位熱感	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1
適用部位腫脹	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1
疼痛	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
熱感	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
浮腫	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	0
出荷数量 チューブ（本）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
出荷数量 原末換算（g）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：デュアック®配合ゲル使用成績調査

安全性解析対象症例数	1489	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
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（0.00%）	0（0.00%）
皮膚刺激症状※2	0（0.00%）	18（1.21%）
重要な潜在的リスク	－	－
全身性の過敏反応※3	0（0.00%）	0（0.00%）

MedDRA/J version(22.1)

※1：偽膜性大腸炎（SMQ：狭域、広域）に含まれるPT
※2：適用部位刺激感、皮膚刺激
※3：アナフィラキシー反応（SMQ：狭域、広域）に含まれるPT

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：製造販売後臨床試験　201884試験

投与群	デュアック		ADA+CLDM*	
安全性解析対象症例数	172		177	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	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)	発現症例数(発現割合)
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 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
皮膚刺激症状※2	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重要な潜在的リスク	－	－	－	－
全身性の過敏反応※3	0 (0.00%)	1 (0.58%)	0 (0.00%)	1 (0.56%)

MedDRA/J version(18.1)

*：アダパレン/クリンダマイシン併用療法群
※1：偽膜性大腸炎（SMQ：狭域、広域）に含まれるPT
※2：適用部位刺激感、皮膚刺激
※3：アナフィラキシー反応（SMQ：狭域、広域）に含まれるPT

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
問題点（HEALTH Canada において、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品に関する重篤なアレルギー反応の潜在リスクについて情報提供を行った。） HEALTH Canada は、米国 FDA が過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品に関連する、稀ではあるが重篤な過敏症反応（生命を脅かすアレルギー反応であるアナフィラキシー反応を含む）のリスクを特定したことを踏まえ、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品と重篤なアレルギー反応（過敏症反応）の潜在的な関連性に関して、定期的モニタリングの一環として安全性レビューを実施した。 レビューまでの期間に、HEALTH Canada は過酸化ベンゾイルを含有する OTC の使用に関連する、アナフィラキシー反応 5 例を含む重篤な過敏症反応 10 例の報告を受領した。また、サリチル酸を含有する OTC の使用に関連する、アナフィラキシー反応 4 例を含む重篤な過敏症反応 16 例の報告を受領した。アナフィラキシーの 2 例では、過酸化ベンゾイル及びサリチル酸製品が併用されていた。 米国 FDA では、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸製品に関連する重篤	カナダ	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/benz_saiic-eng.php	AG-15000895	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
な過敏症反応として、アナフィラキシー反応 50 例を含む 131 例が確認されている。 安全性レビュー結果より、HEALTH Canada は、これらの製品の使用とアナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応との関連を支持するエビデンスがあると結論付け、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する OTC の局所用ざ瘡製品の HEALTH Canada Acne Therapy Monograph の使用方法及び警告セクションを改訂する予定である。 報告された副作用については､局所の皮膚刺激が最も一般的であったが､これらの製品を使用する患者の中には、アナフィラキシーを含むより重篤で生命を脅かす過敏症反応を起こす可能性がある。 重篤な過敏反応のリスク及び製品情報の変更について情報提供を行うために、医療関係者及び消費者に対して Information Update を発行する。Information Update ではアナフィラキシー反応の発現について、消費者に対して以下のアドバイスを提供する：顔面、眼、唇又は喉の腫脹を伴う激しいかゆみや蕁麻疹、呼吸困難、咽喉絞扼感又は嗄声、及び失神が発現した際には、救急医療を受診すること。				
問題点：(アメリカにおいて WALGREENS INFUSION SERVICES 社が販売する CLINDAMYCIN INJECTION, ACCUFLO BAG, a) 500 mg/NS 50 mL b) 900 mg/NS 100 mL の製品回収が行われた（Ciass II)。）アメリカにおいて製造された、WALGREENS INFUSION SERVICES 社が販売する CLINDAMYCIN INJECTION について、無菌性の保証が保てないことか	アメリカ	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/enforcement/enforce_rpt-Product-Tabs.cfmaction=seiect&re	AG-15000989	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
ら製品回収が行われた。		caii_number=D-0550-2016&w=01062016&iang=eng		
問題点：（アメリカにおいて Sentara Enterprises 社が販売する CLINDAMYCIN 120MG in NS, Package in 20ML Homepumps の製品回収が行われた（CLASS II））。 アメリカにおいて製造された、Sentara Enterprises 社が販売する CLINDAMYCIN 120MG in NS について、無菌性の保証が保てないことから製品回収が行われた。	アメリカ	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/enforcement/enforce_rpt-Product-Tabs.cfmaction=seiect&recaii_number=D-0639-2016&w=02032016&iang=eng	AG-15001043	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：デュアック®配合ゲル使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1489
副作用等の発現症例数	150
副作用等の発現割合	10.07%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (0.07%)
膿痂疹	1 (0.07%)
皮膚および皮下組織障害	88 (5.91%)
接触皮膚炎	78 (5.24%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.07%)
紅斑	3 (0.20%)
皮膚刺激	1 (0.07%)
乾皮症	2 (0.13%)
皮脂欠乏症	3 (0.20%)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (4.23%)
適用部位皮膚炎	5 (0.34%)
適用部位紅斑	13 (0.87%)
適用部位刺激感	17 (1.14%)
適用部位疼痛	1 (0.07%)
適用部位そう痒感	13 (0.87%)
適用部位発疹	1 (0.07%)
状態悪化	1 (0.07%)
適用部位乾燥	15 (1.01%)
適用部位湿疹	2 (0.13%)
適用部位腫脹	1 (0.07%)
適用部位過敏反応	1 (0.07%)
適用部位皮膚剥脱	4 (0.27%)

MedDRA/J version(22.1)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：製造販売後臨床試験　201884試験

	製造販売後調査等の状況	
投与群	デュアック	ADA+CLDM*
安全性解析対象症例数	172	177
副作用等の発現症例数	29	65
副作用等の発現割合	16.86%	36.72%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
感染症および寄生虫症	0（0.00%）	1（0.56%）
口腔ヘルペス	0（0.00%）	1（0.56%）
眼障害	1（0.58%）	0（0.00%）
眼瞼浮腫	1（0.58%）	0（0.00%）
皮膚および皮下組織障害	0（0.00%）	1（0.56%）
紅斑	0（0.00%）	1（0.56%）
一般・全身障害および投与部位の状態	28（16.28%）	64（36.16%）
適用部位皮膚炎	0（0.00%）	3（1.69%）
適用部位紅斑	4（2.33%）	11（6.21%）
適用部位疼痛	3（1.74%）	16（9.04%）
適用部位そう痒感	5（2.91%）	8（4.52%）
適用部位反応	2（1.16%）	5（2.82%）
適用部位乾燥	16（9.30%）	42（23.73%）
適用部位腫脹	1（0.58%）	0（0.00%）
適用部位皮膚剥脱	3（1.74%）	6（3.39%）

MedDRA/J version(18.1)

*：アダパレン/クリンダマイシン併用療法群