

日本標準商品分類番号 872699

医薬品リスク管理計画対象製品



## 製品情報概要



尋常性ざ瘡治療配合剤

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

**デュアック<sup>®</sup>配合ゲル**  
**Duac<sup>®</sup> Combination Gel**  
克林ダマイシン 1%-過酸化ベンゾイル 3%ゲル

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

サンファーマ株式会社

# Contents

開発の経緯	3
製品特性	4
製品情報 (ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績	9
1. クリンダマイシン1%ゲルを対照とした国内第Ⅲ相比較試験:STF115287試験(非劣性試験)	
2. 副作用 (承認時)	
薬物動態	16
1. 吸収	
2. 分布 ( <i>in vitro</i> )	
3. 代謝	
4. 排泄	
薬効薬理	19
1. 作用機序	
2. 効能・効果を裏付ける薬理作用	
安全性薬理試験	24
毒性試験	25
1. 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、モルモット)	
2. 反復投与毒性試験 (ラット、ウサギ、ミニブタ)	
3. 生殖発生毒性 (ラット)	
4. その他の特殊毒性	
有効成分に関する理化学的知見	28
製剤学的事項	28
取扱い上の注意	29
包装	29
関連情報	29
主要文献	30
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	31

## 開発の経緯

デュアック配合ゲルは、Stiefel社(現GlaxoSmithKline社のグループ会社)が尋常性ざ瘡の外用治療薬として開発した、リンコマイシン系抗菌薬のクリンダマイシンリン酸エステル(クリンダマイシン[CLDM]として1%)と、酸化剤の過酸化ベンゾイル(BPO)を3%含有するCLDM1%-BPO3%配合ゲルである。

CLDM及びBPOの配合ゲルは、CLDM1%-BPO5%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(CLDM1%-BPO3%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)。

CLDMは、尋常性ざ瘡の病態形成に重要な役割を果たすアクネ菌の蛋白合成を阻害することにより、アクネ菌の増殖を抑制する。さらに、アクネ菌のリパーゼ産生を抑制して皮脂中の遊離脂肪酸を減少させることにより、白血球遊走を阻害して抗炎症作用を発揮する。

一方、BPOは面皰モデル動物において角質剥離作用を示し、また高い脂溶性を示すことからアクネ菌の細胞膜に局在して膜の必須構成成分を酸化することにより、非特異的な抗菌作用を発揮する。さらにBPOは、白血球からの活性酸素放出を抑制し、毛包壁の破壊を防いで炎症の悪化を抑制する。

本剤はCLDMにBPOを配合することにより、非炎症性皮疹から炎症性皮疹への進展を防ぎ、炎症性皮疹の重症化を阻止することができると考えられている。また、抗菌薬は単剤での長期使用により耐性菌が出現し、治療効果の低下を引き起こす可能性が示唆されているが、海外において、CLDM-BPO配合ゲルはアクネ菌の感受性菌のみならず、耐性菌にも効果を発揮し、菌量を減少させることが報告されている\*。

本邦では、2011年に2つの第Ⅲ相臨床試験(STF115287試験、STF115288試験)が開始され、本剤の有用性ととも、国内において新有効成分であるBPOの有効性と安全性が認められたことから、2014年3月に製造販売承認申請を行い、2015年3月に「尋常性ざ瘡」の効能又は効果で承認を取得した。

※国内未承認

\*Jackson JM, et al.: J Drugs Dermatol, 9, 131-136(2010)  
Langner A, et al.: Br J Dermatol, 158, 122-129(2008)

# 製品特性

1 国内初の、克林ダマイシンと過酸化ベンゾイルを配合した外用尋常性ざ瘡治療薬です。(19ページ)

2 国内第Ⅲ相比較試験(STF115287試験)では、12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量(平均値)において、克林ダマイシン1%ゲル1日2回群に対するデュアック配合ゲル1日1回群の非劣性が検証されました(主要評価項目)。また、デュアック配合ゲル1日1回群の12週時の炎症性皮疹数のベースラインからの変化率(点推定値:中央値)は、塗布2週間で-62.5%、12週間で-88.6%でした(副次評価項目)。(10ページ)

3 抗菌作用、抗炎症作用、角質剥離作用\*を持つ過酸化ベンゾイルと、克林ダマイシンの合剤です。  
\* *in vitro* 及び *in vivo* (マウス、ウサギ、イヌ)での結果(21~23ページ)

4 ●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)]

## ●主な副作用(5%以上)

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)、癢痒症

詳細については電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。



## 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2022年11月改訂 (第1版)

### 2. 禁忌

#### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	デュアック配合ゲル
有効成分	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)
添加剤	濃グリセリン、カルボキシビニルポリマー、ジメチルポリシロキサン、含水二酸化ケイ素、 ポリオキシエチレン (16) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、 スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム、精製水

#### 3.2 製剤の性状

販売名	デュアック配合ゲル
性状	本剤は白色～淡黄色の水性外用ゲル剤である。

### 4. 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

### 5. 効能又は効果に関連する注意

結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

### 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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。

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 過度に塗布しても上乘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。
- 8.2 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頸部にまで及ぶ症例、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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。[11.1.1参照]

#### 9.1.2 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。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 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 スキサメトニウム塩化物水和物 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 等	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的変色（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。

## 11. 副作用

次の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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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。[9.1.1、14.1.4参照]

#### 11.2 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、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、掻痒症	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、腫脹、水疱、びらん
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、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

重度の皮膚刺激感があらわれる可能性がある。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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。[11.1.1参照]

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>1)</sup>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。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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2500mg/kg/日(7500mg/m<sup>2</sup>/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。

## 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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。

## 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。



本剤は国内の臨床成績に基づき承認されました。このため、一部国内の承認内容と異なる用法及び用量が含まれています。9～15ページの試験が該当します。



## 臨床成績

### 1. クリンダマイシン1%ゲルを対照とした国内第Ⅲ相比較試験：STF115287試験(非劣性試験)<sup>2,3)</sup>

2) 承認時評価資料：第Ⅲ相比較試験(国内、STF115287試験)

3) Kawashima M, et al.: Br J Dermatol, 172, 494-503 (2015)

本試験はグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し、著者は治験調整医師及び顔写真の第三者評価者として本試験に従事し、委嘱料を得た。

#### 試験概要

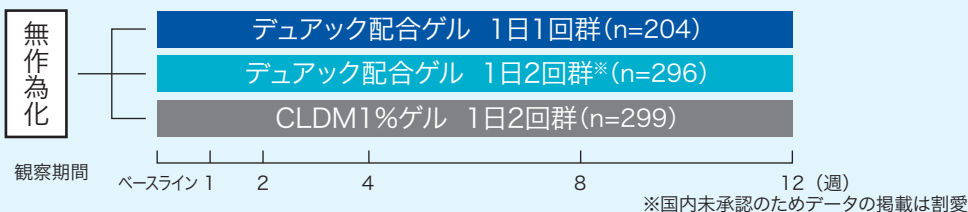
**目的：** 尋常性ざ瘡患者に対するデュアック配合ゲルの有効性及び安全性を、クリンダマイシン (CLDM) 1%ゲルを対照として比較した。

**対象：** 顔面に炎症性皮疹(丘疹、膿疱)が17～60個かつ非炎症性皮疹(開放面皰、閉鎖面皰)が20～150個あり、ベースライン時の医師による全般重症度評価 (ISGA) スコア\*が2以上である12～45歳の尋常性ざ瘡患者799例

**方法：** ベースライン(0週)時にデュアック配合ゲル1日1回群[夕(就寝前)]、デュアック配合ゲル1日2回群[朝、夕(就寝前)]、CLDM1%ゲル1日2回群[朝、夕(就寝前)]に無作為に割り付け、十分量を顔面全体に12週間塗布した。12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュアック配合ゲルを1日2回塗布した際のCLDM1%ゲル1日2回塗布に対する優越性、及びデュアック配合ゲルを1日1回塗布した際のCLDM1%ゲル1日2回塗布に対する非劣性を検証した。なお、有害事象について、人口統計学的特性(年齢区分、性別)、1日塗布量、基準値の特性 (ISGAスコア\*、総皮疹数、顔面の皮膚疾患) による部分集団解析を行った。

#### 試験デザイン

多施設共同、無作為化、実薬対照、単盲検、並行群間比較試験



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、2、4、8週時の総皮疹数のベースラインからの変化量
	1、2、4、8、12週時の各皮疹数(炎症性皮疹、非炎症性皮疹)のベースラインからの変化量
	1、2、4、8、12週時の各皮疹数(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率
	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
	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
	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
	治験薬塗布前後の抗菌薬 (CLDM、ナジフロキサシン) に対する臨床分離株の感受性 (MIC)

**解析：** 優越性はITT (Intent-to-treat) 解析対象集団、非劣性はPP (Per Protocol) 解析対象集団を用いて解析した。

**計画** 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は、「ベースライン値」、「塗布群」、「医療機関」を因子としたANCOVAを用いて解析し、各塗布群、各医療機関での調整済み平均値及びその95%信頼区間 (CI) を算出した。PP解析対象集団を対象に、「12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量 (LOCF) は、デュアック配合ゲルの1日1回塗布とCLDM1%ゲルの1日2回塗布の間に差があり、非劣性マージンを超える」を帰無仮説とし、「PPS解析対象集団を用いた12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量 (LOCF) は、デュアック配合ゲルの1日1回塗布がCLDM1%ゲルの1日2回塗布より低いが、非劣性マージン内にある」を対立仮説とした。有意水準は片側2.5%、非劣性マージンは-3.8とした。

副次評価項目である各評価時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ANCOVAを用いて解析した。また、デュアック配合ゲル及びCLDM1%ゲル塗布前後の抗菌薬 (CLDM、ナジフロキサシン) に対する臨床分離株 (*Propionibacterium acnes*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*) の感受性 (MIC) の記述統計量を算出した。

#### \* Investigator's Static Global Assessment (ISGA) スコア

スコア	定義
0	なし：炎症性皮疹、非炎症性皮疹がない皮膚の状態
1	ほとんどなし：非炎症性皮疹がほとんどなく、紅色丘疹がない
2	軽度：重症度1より重症で、いくつかの非炎症性皮疹があり、炎症性皮疹がほとんどない(紅色丘疹、膿疱のみで結節はなし)
3	中等度：重症度2より重症で、多くの非炎症性皮疹があり、炎症性皮疹がいくつかあるかもしれないが、小さな結節が1個まで
4	重度：重症度3より重症で、多くの非炎症性皮疹、炎症性皮疹があり、結節が2、3個まで
5	最重症：多くの非炎症性皮疹、炎症性皮疹があり、結節が2、3個以上、襄腫があるかもしれない

# 臨床成績

## 12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量(主要評価項目)

### デュアック配合ゲル1日1回群のCLDM1%ゲル1日2回群に対する非劣性(Per Protocol解析)

12週時の総皮疹数のベースラインからの変化量(平均値)は、デュアック配合ゲル1日1回群が-57.5、CLDM1%ゲル1日2回群が-50.0であった。塗布群、医療機関、ベースライン値で調整した平均変化量の差は-10.3[95%CI: -14.8~-5.7, p<0.01 (ANCOVA)]であり、95%信頼区間の上限は非劣性マージンである3.8未満<sup>注)</sup>であることから、CLDM1%ゲル1日2回群に対するデュアック配合ゲル1日1回群の非劣性が検証された。

注) 海外第Ⅲ相試験(W0261-301試験)におけるCLDM1%1日1回群及び基剤1日1回群の塗布12週後の総皮疹数のベースラインからの変化量はそれぞれ-35.5及び-27.8であったことから、非劣性マージンは両群の差の約1/2の値(3.8)として設定された。

投与群	平均値(SD)	95%CI	調整済み平均値(SE)	群間差	95%CI	p値(ANCOVA)
クリンダマイシン1%-BPO3% 1日1回群(n=177)	-57.5 (26.7)	-61.5, -53.6	-59.9 (1.9)	-10.3	-14.8, -5.7	<0.01
クリンダマイシン1% 1日2回群(n=280)	-50.0 (34.3)	-54.0, -45.9	-49.7 (1.5)			

クリンダマイシン1%-BPO3%:デュアック配合ゲル

有意水準は片側2.5%

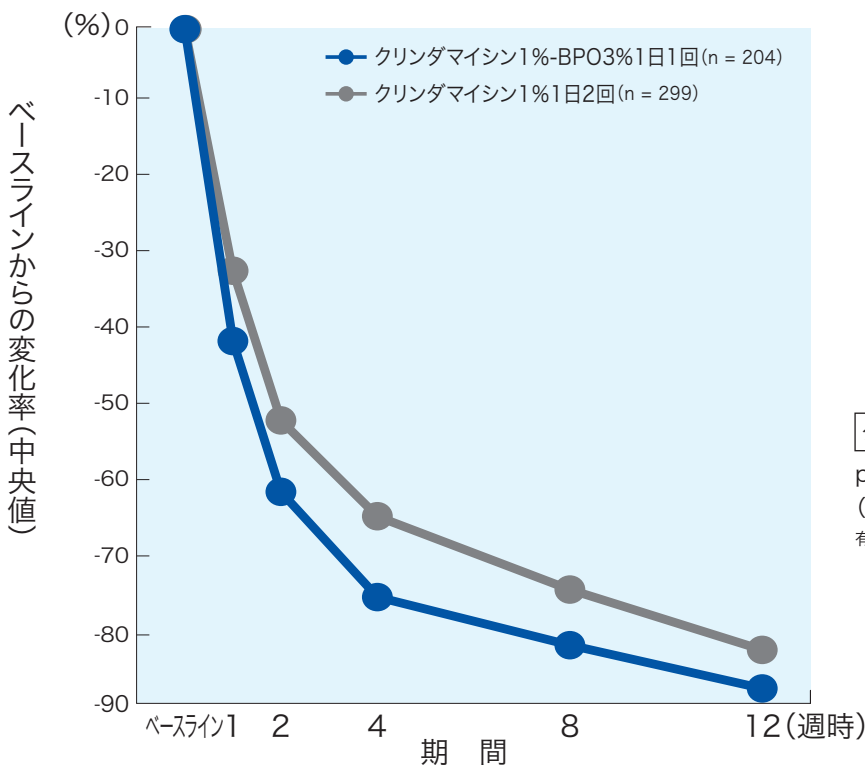
Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallelgroup study : Kawashima M et al. Br J Dermatol.172(2):494-503 © 2015 John Wiley & Sons, Inc.

## 治療効果の推移

### (1)各皮疹数のベースラインからの変化率(Intent-to-treat解析)(副次評価項目)

デュアック配合ゲル1日1回群の各皮疹数のベースラインからの変化率(点推定値:中央値)は、炎症性皮疹は塗布2週間で-62.5%、12週間で-88.6%、非炎症性皮疹は塗布2週間で-40.9%、12週間で-76.2%、総皮疹は塗布2週間で-47.5%、12週間で-80.6%であった。

#### ■炎症性皮疹



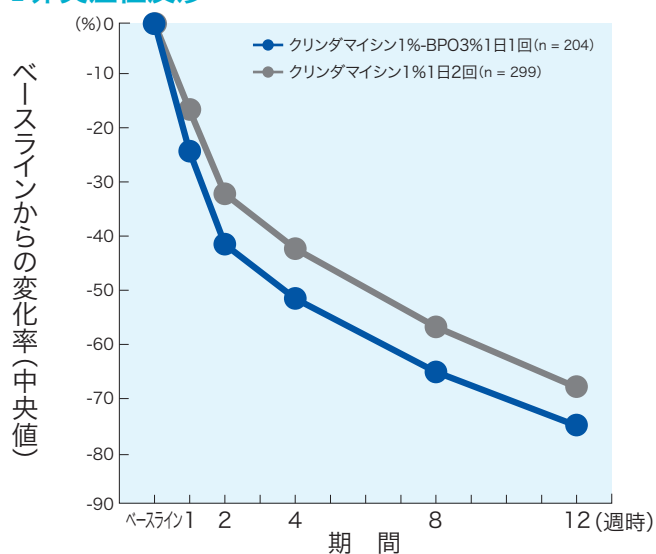
クリンダマイシン1%-BPO3%:デュアック配合ゲル

p<0.05, 塗布群、医療機関を因子としたANCOVA(2, 4, 8, 12週時)

有意水準は両側5%

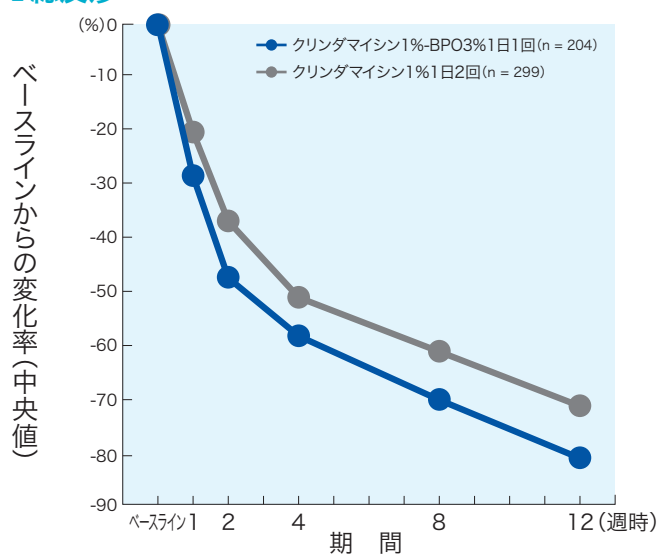
Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallelgroup study : Kawashima M et al. Br J Dermatol.172(2):494-503 © 2015 John Wiley & Sons, Inc.

## ■非炎症性皮疹



クリンダマイシン1%-BPO3%:デュアック配合ゲル p<0.05, 塗布群、医療機関を因子としたANCOVA(2, 4, 8, 12週時) 有意水準は両側5%

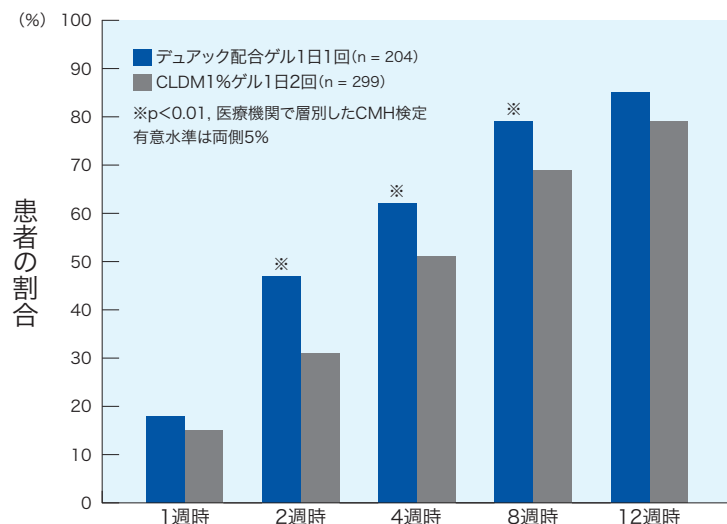
## ■総皮疹



Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallelgroup study : Kawashima M et al. Br J Dermatol.172(2): 494-503 © 2015 John Wiley & Sons, Inc.

## (2) 総皮疹数がベースラインから50%以上減少した患者の割合(副次評価項目)

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は、デュアック配合ゲル1日1回群では2週時に47%、4週時に63%、8週時に79%、CLDM1%ゲル1日2回群では2週時に32%、4週時に52%、8週時に69%であった。



### 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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にはその必要性を慎重に判断すること。

### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

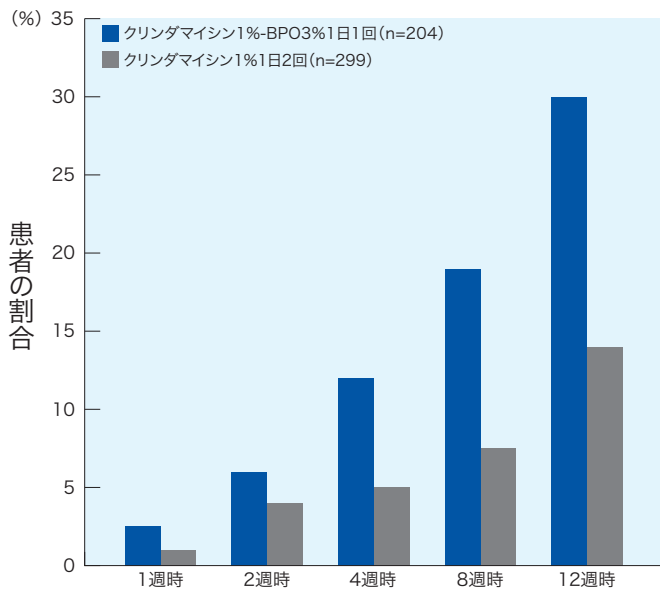
# 臨床成績

## 治療効果の推移(つづき)

### (3) 医師による全般重症度評価(ISGA) (副次評価項目)

ISGAスコアがベースラインから2以上改善した患者の割合は、デュアック配合ゲル1日1回群では4週時に12%、8週時に19%、12週時に30%、CLDM1%ゲル1日2回群では4週時に5%、8週時に8%、12週時に14%であった。また、ISGAスコアが0又は1と判定された患者の割合は、デュアック配合ゲル1日1回群では8週時に22%、12週時に30%、CLDM1%ゲル1日2回群では8週時に9%、12週時に20%であった。

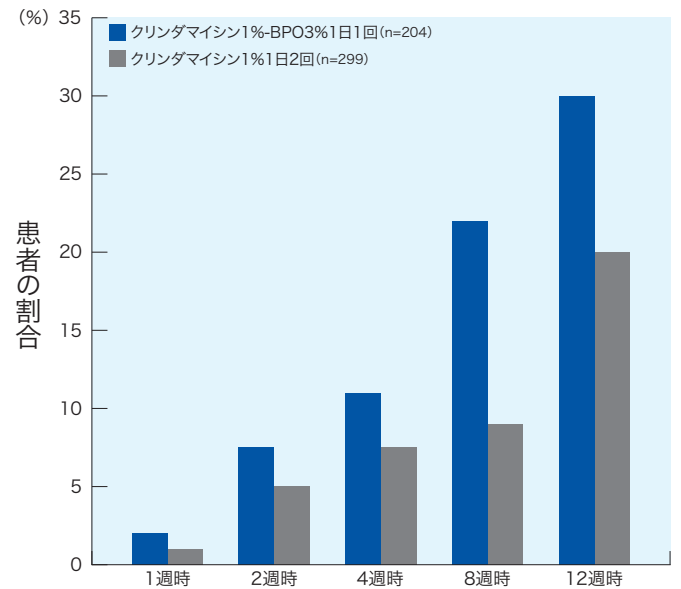
#### ■ ISGAスコアがベースラインから2以上改善



「ISGAスコアの2以上の改善」とは、「重度→軽度以下」、「中等度→なし」、あるいは「ほとんどなし」、「軽度→なし」の改善を示します。

クリンダマイシン1%-BPO3%:デュアック配合ゲル  
 $p < 0.05$  (4週時),  $p < 0.01$  (8, 12週時),  
 医療機関で層別したCMH検定  
 有意水準は両側5%

#### ■ ISGAスコアが0(なし)又は1(ほとんどなし)と判定



クリンダマイシン1%-BPO3%:デュアック配合ゲル  
 $p < 0.01$  (8週時),  $p < 0.05$  (12週時),  
 医療機関で層別したCMH検定  
 有意水準は両側5%

Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallel group study : Kawashima M et al. Br J Dermatol.172(2):494-503 © 2015 John Wiley & Sons, Inc.

#### 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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。

#### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 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。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

##### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 細菌学的評価(副次評価項目)

アクネ菌のCLDMに対するMIC解析結果は、以下の通りで、耐性化傾向は認められなかった。また、ベースライン時における耐性株検出例数はデュアック配合ゲル1日1回群で13例、CLDM1%ゲル1日2回群で21例であり、12週時においてはそれぞれ2例、18例であった。

#### ■アクネ菌のCLDMに対するMIC解析結果

塗布群	採取時期	臨床分離株数	MIC(μg/mL)			
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性化率(%) <sup>※</sup>
デュアック配合ゲル 1日1回	ベースライン時	154	≤0.06~>128	0.12	1	8.4(13/154)
	12週時	12	≤0.06~>128	0.25	>128	16.7(2/12)
CLDM1%ゲル 1日2回	ベースライン時	220	≤0.06~>128	0.12	4	9.5(21/220)
	12週時	59	0.12~>128	0.5	>128	30.5(18/59)

※CLDMに対するResistance breakpointは≥8μg/mLとした。

#### ■ベースライン時と12週時の耐性株検出例数

塗布群	採取時期	耐性株検出例数	MIC(μg/mL)					
			8	16	32	64	128	>128
デュアック配合ゲル 1日1回	ベースライン時	13	2	0	1	0	8	2
	12週時	2	0	0	0	0	0	2
CLDM1%ゲル 1日2回	ベースライン時	21	3	4	0	0	8	6
	12週時	18	0	2	0	1	9	6

# 臨床成績

## 安全性

副作用は、デュアック配合ゲル1日1回群で204例中49例(24%)、CLDM1%ゲル1日2回群で299例中27例(9%)に認められた。死亡例、重篤な有害事象発現例は認められなかった。

主な副作用は下表の通りである。

器官別大分類	デュアック配合ゲル1日1回 (n=204)	CLDM1%ゲル1日2回 (n=299)
<b>薬剤と関連のある有害事象発現例数</b>	49(24%)	27(9%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	43(21%)	23(8%)
皮膚乾燥	15(7%)	6(2%)
接触性皮膚炎	11(5%)	3(1%)
紅斑	8(4%)	8(3%)
そう痒症	9(4%)	6(2%)
皮膚剥脱	4(2%)	2(<1%)
剥脱性皮膚炎	4(2%)	4(1%)
皮膚刺激	3(1%)	2(<1%)
湿疹	1(<1%)	0
ざ瘡	1(<1%)	0
顔面腫脹	1(<1%)	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	9(4%)	4(1%)
顔面痛	9(4%)	4(1%)
<b>神経系障害</b>	6(3%)	4(1%)
灼熱感	6(3%)	4(1%)
<b>眼障害</b>	2(<1%)	0
眼瞼浮腫	1(<1%)	0
眼瞼紅斑	1(<1%)	0

MedDRA/J Ver.15.0による集計

有害事象\*の発現はデュアック配合ゲル1日1回群で60例(29.4%)に認められた。中等度の有害事象が認められた18例のうち15例が塗布の中断又は中止に至ったものの、いずれの事象も塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快した。塗布の中断又は中止に至った15例の内訳の記載はなかった。

\*薬剤が投与された症例に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。薬剤との関連性の有無は問わない。

### 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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にはその必要性を慎重に判断すること。

### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 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。

8.2 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頸部にまで及ぶ症例、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。

8.3 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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 14. 適用上の注意(抜粋)

#### 14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 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.副作用(承認時)<sup>2,3)</sup>

デュアック配合ゲルを1日1回又は1日2回、12週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験において、安全性評価対象例500例<sup>※1</sup>中153例(30.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた(デュアック配合ゲルの承認された用法及び用量は1日1回投与)。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%)、痒痒症26例(5.2%)であった(承認時)。重大な副作用として、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<sup>※2</sup>)があらわれることがある。

※1 デュアック配合ゲル1日1回群及び1日2回群の合計

※2 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%ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン1%ゲルの電子化された添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。

安全性評価対象例数	500例
副作用発現症例数	153例
副作用発現率	30.6%

	デュアック配合ゲル1日1回群 (n=204)	デュアック配合ゲル1日2回群 (n=296)
<b>副作用発現例数</b>	<b>49(24%)</b>	<b>104(35%)</b>
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>43(21%)</b>	<b>97(33%)</b>
皮膚乾燥	15(7%)	34(11%)
接触性皮膚炎	11(5%)	23(8%)
紅斑	8(4%)	21(7%)
そう痒症	9(4%)	17(6%)
皮膚剥脱	4(2%)	25(8%)
剥脱性皮膚炎	4(2%)	6(2%)
皮膚刺激	3(1%)	8(3%)
湿疹	1(<1%)	5(2%)
皮膚炎	0	3(1%)
ざ瘡	1(<1%)	1(<1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	2(<1%)
顔面腫脹	1(<1%)	1(<1%)
蕁麻疹	0	2(<1%)
乾皮症	0	1(<1%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>9(4%)</b>	<b>10(3%)</b>
顔面痛	9(4%)	9(3%)
熱感	0	1(<1%)
<b>神経系障害</b>	<b>6(3%)</b>	<b>12(4%)</b>
灼熱感	6(3%)	12(4%)
<b>眼障害</b>	<b>2(&lt;1%)</b>	<b>5(2%)</b>
眼瞼浮腫	1(<1%)	2(<1%)
眼瞼紅斑	1(<1%)	1(<1%)
眼瞼刺激	0	2(<1%)
眼瞼そう痒症	0	1(<1%)

MedDRA/J Ver.15.0による集計

なお、デュアック配合ゲルと関連のある有害事象を部分集団解析した結果、その発現率は性別に偏りがある傾向を示し、デュアック配合ゲル1日2回群では、男性よりも女性に多く発現する傾向にあった(デュアック配合ゲル1日1回群:男性20%、女性26%、デュアック配合ゲル1日2回群:男性21%、女性43%)。

# 薬物動態

## 1. 吸収

デュアック配合ゲルを塗布した際に、クリンダマイシン (CLDM) リン酸エステルは生体内で活性型のCLDMに加水分解された後、CLDMとして細胞液や組織に広く分布する。また、過酸化ベンゾイル (BPO) は皮膚中で安息香酸に分解された後、グリシン抱合を受けて馬尿酸を生成する。

### (1) 過酸化ベンゾイル

#### ① 尋常性ざ瘡患者における過酸化ベンゾイルの単回及び反復塗布<sup>4)</sup>

日本人の尋常性ざ瘡患者12例の顔面にデュアック配合ゲル約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: 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。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: 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 $\mu$ g/mL及び53.7~55.6 $\mu$ g/mLであった。

### (2) クリンダマイシン

#### ① 健康成人におけるクリンダマイシンリン酸エステルの単回及び反復塗布<sup>5)</sup>

日本人の健康成人男性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 (13.2pg/mL) 以下であった。またCLDM1%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<sub>max</sub>は平均161.3pg/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。

#### ② 尋常性ざ瘡患者におけるクリンダマイシンリン酸エステルの反復塗布 (外国人データ)<sup>6)</sup>

中等度から重度の尋常性ざ瘡患者 (24例) の顔面にCLDM1%-BPO5%<sup>\*</sup>ゲルの1gを1日1回及びCLDM1%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-酸化体の濃度は、塗布後1~4週及び最終塗布後96時間において、両群間に有意差が認められなかった (対応のないt検定)。また、CLDM1%-BPO5%ゲルの最終塗布後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5.4ng/mLであり、CLDM1%ローション塗布時と同程度であったことから、BPOはCLDMの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

※国内未承認

### ■CLDM1%-BPO5%ゲル及びCLDM1%ローションを反復塗布したときの血漿中CLDM及びS-酸化体濃度

	CLDM1%-BPO5%		CLDM1%	
	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)

#### 6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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。



### ③尋常性ざ瘡患者におけるクリンダマイシンリン酸エステル<sup>7)</sup>の反復塗布 (外国人データ)

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、肩にデュアック配合ゲル約4gを1日1回5日間塗布したときの血漿中CLDM及びS-酸化体の薬物動態について検討したところ、 $t_{max}$  (平均値)はCLDMで約6時間、S-酸化体では約8時間であった。また、 $t_{1/2}$  (平均値)はCLDMで約10時間、S-酸化体では約49時間であった。

#### ■CLDM1%-BPO3%ゲルを反復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

測定薬物	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-t}$ (pg·hr/mL)	$AUC_{0-tau}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
CLDM (24例)	1294.2±1011.3	5.8±2.7	17786.3±14769.4	17812.1±14733.0	9.8±6.4 <sup>a</sup>
CLDMSO (23例)	220.0±139.1	7.9±3.5	3956.5±2860.3	4488.8±2812.3 <sup>b</sup>	49.2±83.2 <sup>c</sup>

平均値±標準偏差

a.23例、b.19例、c.15例

## 2.分布 (*in vitro*)

### (1)デュアック配合ゲル<sup>8)</sup>

*In vitro*において、ヒト皮膚にデュアック配合ゲル15.63mg/cm<sup>2</sup>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、過酸化ベンゾイル(BPO)としての皮膚透過は定量限界未満であった。

### (2)過酸化ベンゾイル<sup>9)</sup>

*In vitro*において、ヒト皮膚に<sup>14</sup>C-BPOの4,556μgを塗布したとき、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。皮膚中では塗布量の2.6%(BPO及び安息香酸がおおむね同量)が、皮膚表面では95.5%がBPOとして回収された。

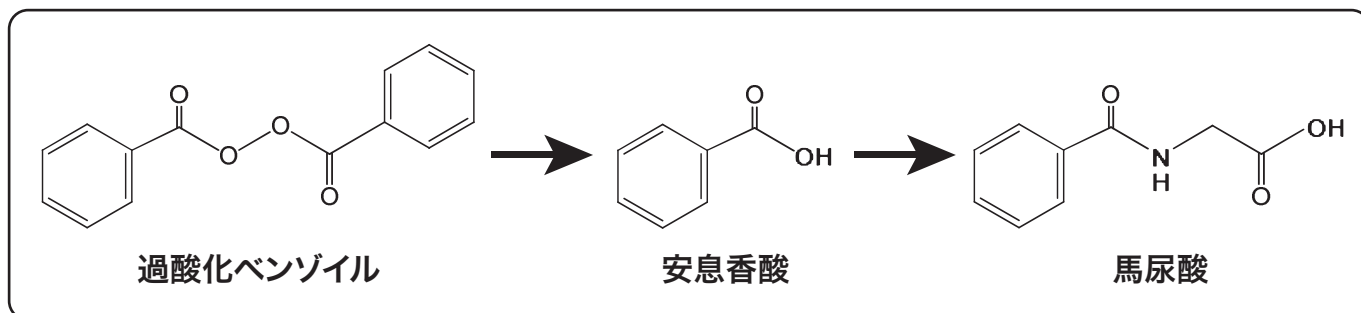
## 薬物動態

### 3.代謝

#### (1)過酸化ベンゾイル(アカゲザル、*in vitro*)<sup>9)</sup>

過酸化ベンゾイルは皮膚内で安息香酸に分解され、その後血中に移行し、尿中に排泄される。また、安息香酸は肝臓で代謝され、馬尿酸となり尿中に排泄される。

##### ■推定代謝経路



#### (2)クリンダマイシン(*in vitro*)<sup>10-13)</sup>

クリンダマイシン (CLDM) リン酸エステルは生体内でCLDMに加水分解される<sup>10-12)</sup>。また、*in vitro* において、CLDMは主にCYP3A4でS-酸化体に代謝された<sup>13)</sup>。

### 4.排泄

#### (1)過酸化ベンゾイル(アカゲザル)<sup>9)</sup>

アカゲザル(n=3)に<sup>14</sup>C過酸化ベンゾイルの139 $\mu$ gを単回経皮投与したときの投与7日後までの安息香酸の尿中排泄率について検討した結果、投与7日後までの安息香酸の尿中排泄率は投与量の約45%であった。投与後12~24(2/3例)及び24~48時間(1/3例)に薬物関連物質が最も多く排泄され、投与6日後でも2/3例で尿中に薬物関連物質が排泄された。なお、投与7日後の尿中に薬物関連物質は検出されなかった。

#### (2)クリンダマイシン(ラット)<sup>14)</sup>

雄性ラット(n=3)に<sup>3</sup>Hクリンダマイシン(CLDM)リン酸エステルを筋肉内投与(42 $\mu$ g CLDM eq/kg)後168時間までの尿及び糞中累積排泄率はそれぞれ15.2%及び72.8%であった。また、1%<sup>3</sup>HCLDMリン酸エステルゲル剤を塗布(1mg CLDM eq/kg)後168時間までの尿及び糞中累積排泄率はそれぞれ7.2%及び22.9%であった。

# 薬効薬理

## 1.作用機序

デュアック配合ゲルはリンコマイシン系抗菌薬の克林ダマイシン (CLDM) リン酸エステルと酸化剤の過酸化ベンゾイル (BPO) を配合した外用剤である。CLDMリン酸エステルは生体内で加水分解され、CLDMとして抗菌活性を示す。CLDMは、アクネ菌の蛋白合成を阻害することにより、アクネ菌の増殖を抑制する<sup>15,16)</sup>。さらに、アクネ菌のリパーゼ産生を抑制して皮脂中の遊離脂肪酸を減少させることにより、白血球遊走を阻害して抗炎症作用を発揮する<sup>17,18,19)</sup>。

一方、BPOは面皰モデル動物において角質剥離作用を示し<sup>20,21,22)</sup>、また高い脂溶性を示すことからアクネ菌の細胞膜に局在して膜の必須構成成分を酸化することにより、非特異的な抗菌作用を発揮する<sup>23,24)</sup>。さらにBPOは、白血球からの活性酸素放出を抑制し、毛包壁の破壊を防いで炎症の悪化を抑制する<sup>25)</sup>。



# 薬効薬理

## 2. 効能・効果を裏付ける薬理作用

### クリンダマイシンの薬理作用

#### (1) アクネ菌及び表皮ブドウ球菌に対する抗菌活性 (*in vitro*)

クリンダマイシン (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<sup>6)</sup>及び0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>26)</sup>であった。また国内第Ⅲ相比較試験では、アクネ菌臨床分離株及び表皮ブドウ球菌臨床分離株に対するCLDMのMICはいずれも $\leq 0.06 \sim > 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CLDMは尋常性ざ瘡の原因菌であるアクネ菌及び病巣に存在する表皮ブドウ球菌に対して抗菌活性を示した。

#### ■ 皮膚常在菌 (標準株及び臨床分離株) のCLDMに対する感受性

菌種	分離年	MICの範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	耐性率 (%) (耐性菌株数)
アクネ菌	—	0.02~0.03	—	—	—
アクネ菌臨床分離株 (599株)	2011~2012	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.12	2	9.3 (56/599)
表皮ブドウ球菌	—	0.39	—	—	—
表皮ブドウ球菌臨床分離株 (361株)	2011~2012	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.12	> 128	41.8 (151/361)

臨床分離株：国内第Ⅲ相比較試験において、治験薬塗布前に各症例の炎症性皮膚から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株のCLDMに対する感受性を測定した。

#### (2) 抗炎症作用 (*in vitro*)

アクネ菌が産生する細菌性リパーゼは、毛包の皮脂中のトリグリセリドを加水分解して遊離脂肪酸を産生し、毛包の炎症及び毛包漏斗部の異常角化に関与していると考えられている。CLDMは細菌性リパーゼ、及びヒト白血球のザイモサン誘発遊走の抑制を示したことから、抗炎症作用を有することが示唆された。

##### ① 細菌性リパーゼの産生抑制<sup>17)</sup>

CLDMは24時間まではMICの1/4以上、48時間以降はMIC1/2以上の濃度においてアクネ菌臨床分離株 (P2) のリパーゼ産生を抑制した。

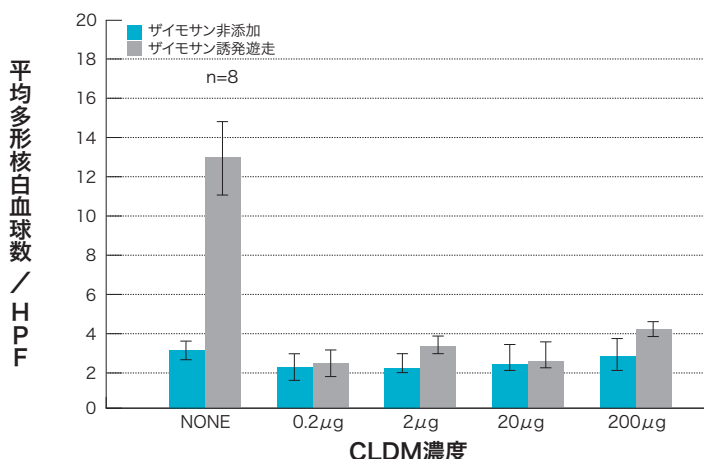
[方法] CLDMの1/2及び1/4MICの濃度下において、継代培養されたアクネ菌臨床分離株 (P2) を嫌気培養した際のリパーゼ産生に及ぼす影響を24時間ごとに96時間まで評価した。

時間 (h)	抗菌薬濃度	生菌数 (CFU/10 <sup>6</sup> )	リパーゼ (unit/CFU)
24	0	94	4.3
	1/2MIC	32	0
	1/4MIC	66	1.5
48	0	594	1.4
	1/2MIC	528	0.4
	1/4MIC	385	2.1
72	0	209	3.8
	1/2MIC	125	1.6
	1/4MIC	190	4.2
96	0	147	5.4
	1/2MIC	98	4.0
	1/4MIC	147	5.4

##### ② ヒト白血球のザイモサン誘発遊走に対する抑制<sup>19)</sup>

CLDMはヒト白血球のザイモサン誘発遊走に対して、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で抑制作用を示した。

[方法] Sykes-Moore型チャンバーを用いて、ザイモサン活性化血清によるヒト白血球の走化性に及ぼすCLDMの影響を0.2及び2、20、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において検討した。



## 過酸化ベンゾイルの薬理作用

### (1) 抗菌活性 (*in vitro*)

#### ① 薬剤感受性皮膚常在菌に対する抗菌活性<sup>27,28)</sup>より作図

過酸化ベンゾイル (BPO) のアクネ菌標準株に対する MIC 及び MBC はそれぞれ 100～800 及び 200～800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、MIC の 1～2 倍の濃度で殺菌活性を示した。また、エリスロマイシン (EM) 感受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する BPO の MIC はそれぞれ 64～128 及び 512  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。したがって、BPO はアクネ菌 (プロピオニバクテリウム属) や EM 感受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抗菌活性を示した。

#### 薬剤感受性皮膚常在菌に対する BPO の抗菌活性

菌種	株数	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
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
EM感受性プロピオニバクテリウム属	10	64～128	—	
EM感受性表皮ブドウ球菌	10	512	—	

[方法] 皮膚常在菌 (アクネ菌標準株並びに EM 感受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、各 9～10 株) を用いて *in vitro* における BPO の抗菌活性を検討した。抗菌活性は寒天平板希釈法で測定し、MIC 及び最小殺菌濃度 (MBC) を求めた。

## 薬効薬理

### ②CLDM耐性アクネ菌に対する抗菌活性<sup>29)</sup>

CLDM耐性アクネ菌臨床分離株を含むアクネ菌に対するBPOのMIC及びMBCの範囲はそれぞれ $\leq 50 \sim 100$ 及び $100 \sim 400 \mu\text{g/mL}$ であり、BPOはCLDM耐性アクネ菌に対して抗菌活性を示した。

#### 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 <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MICの範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MBC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MBC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MBCの範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )
BPO	50	50	$\leq 50 \sim 100$	200	200	100 $\sim$ 400

[方法]アクネ菌標準株3株、CLDM感受性アクネ菌臨床分離株2株及びCLDM耐性アクネ菌臨床分離株11株 (resistance breakpoint: MIC $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、EUCASTに従って設定)に対するBPOの抗菌活性を、CLSI標準法に準じた微量液体希釈法を使用して検討した。

### ③マクロライド系抗菌薬耐性菌に対する抗菌活性<sup>28)</sup>

BPOはEM耐性のプロピオニバクテリウム属の菌、及びMS耐性又はMLS耐性の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抗菌活性を示した。

#### 薬剤耐性皮膚常在菌に対するBPO及びEMの抗菌活性

菌種	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		BPO	EM	合剤(BPO <sup>*</sup> 、EM <sup>+</sup> )
EM感受性プロピオニバクテリウム属	10	64 $\sim$ 128	0.06 $\sim$ 0.125	0.03-0.125, 0.018-0.075
EM耐性プロピオニバクテリウム属	10	64 $\sim$ 128	512 $\sim$ >2,048	64, 38.4
EM感受性表皮ブドウ球菌	10	512	0.25 $\sim$ 0.5	1.0, 0.6
MS耐性表皮ブドウ球菌	5	512	256 $\sim$ 512	512, 307
MLS耐性表皮ブドウ球菌	5	512	>2,048	512, 307

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

\*合剤中のBPO濃度 †合剤中のEM濃度

[方法]EMに感受性又は耐性のプロピオニバクテリウム属の菌及びEM感受性、MS耐性又はMLS耐性の表皮ブドウ球菌(各5 $\sim$ 10株)に対するBPO及びEMのMICを寒天平板希釈法で測定した。

## (2)角質剥離及び面皰減少作用(ライノマウス、ウサギ、メキシカンヘアレスドッグ)

BPOは自然発症及びコールドタール誘発の面皰モデル動物において角質剥離及び面皰減少作用を示した。

### ①ライノマウスの自然発症面皰モデルに対する作用<sup>20)</sup>

BPOは角質塊の固着を伴う偽面皰の肥大を抑制し、毛包の不完全な角化(錯角化)を消失させた。



未治療マウスの皮膚組織：10週齢



未治療マウスの皮膚組織：7週齢



10%BPOを3週間塗布後の皮膚組織

[方法]6 $\sim$ 8週齢の雄ライノマウス(4匹/群)の背部に媒体又は10%BPO、陽性対照として0.05%トレチノイン又は10%サリチル酸を1日2回週5日間、3週間塗布した。投与期間終了後に投与部位の皮膚組織を採取して固定した後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、顕微鏡下で偽面皰の形態及び角化の程度を評価した。

## ②ウサギのコールタール誘発面皰モデルに対する作用<sup>21)</sup>

BPOはコールタール誘発面皰の大きさを最大で約50%減少させ、塗布部位で角質塊の減少を示す上皮の過形成が認められた。

[方法]ウサギ(3匹/群)の両側の外耳道に、1%コールタール液を1日1回週5日間のレジメンで2週間塗布して面皰を形成させた。最終塗布3日後にウサギの片側の外耳道に、5もしくは10%BPO又は陽性対照として0.05%トレチノインを1日1回週5日間のレジメンで2週間塗布した。被験物質の塗布を行っていない片側の外耳道を陰性対照とした。最終投与3日後に塗布部位の組織を採取して固定した後、顕微鏡下で面皰の大きさを評価した。

## ③メキシカンヘアレスドッグの自然発症面皰モデルに対する作用<sup>22)</sup>

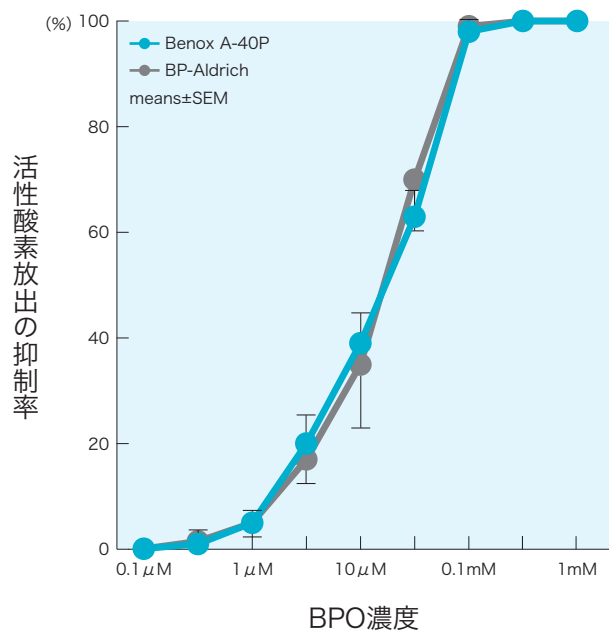
BPOでは毛包に軽度の角質剥離が認められた。

[方法]メキシカンヘアレスドッグの背部の毛包に角栓が認められる直径約2.5cmの部位に、10%BPO、3%サリチル酸、0.1%トレチノイン又はそれぞれの媒体を1日1回以上の回数で14~21日間塗布した。投与期間終了後に塗布部位の組織を採取して固定した後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、顕微鏡下で毛包における角質の蓄積の程度を評価した。

## (3) 抗炎症作用 (*in vitro*)

### ヒト多形核白血球の活性酸素放出に対する作用<sup>25)</sup>

BPOは、ヒト多形核白血球のホルボールエステル(PMA)刺激による活性酸素放出を濃度依存的に抑制し、そのIC<sub>50</sub>の平均値は12.7μMであった。



[方法]新鮮ヒト血液から分離したヒト多形核白血球にBPO (0.1~1,000μM)、チトクロームC及びPMAを添加した後、37°Cで20分間刺激して活性酸素を放出させた。活性酸素量はチトクロームC還元法を用いて550nmの吸光度により比色定量した。試験は6回実施し、各試験でBPOのIC<sub>50</sub>を算出した。

## 安全性薬理試験

### (1) 過酸化ベンゾイル(マウス、イヌ)<sup>30)</sup>

マウスにおいて、過酸化ベンゾイル(BPO)の102mg/kg以上の経口投与により、チオペンタール睡眠時間の延長、体温及びライジング反応の低下、自発運動の抑制並びにストリキニーネ誘発けいれんの開始及び致死時間の延長が認められた。また、イヌにおいて、BPOの1mg/kg以上の静脈内投与により、最高血圧の低下、呼吸数の増加及び呼吸振幅の減少が報告されている。

### (2) クリンダマイシン(*in vitro*)<sup>31)</sup>

*In vitro*(モルモット摘出虫様筋-神経標本)において、クリンダマイシン(CLDM)40 $\mu$ g/mLでd-ツボクラリン又はパンクロニウムの神経筋遮断作用の増強、200 $\mu$ g/mL以上で単独処理による神経筋遮断作用が認められている。神経筋遮断作用がみられたCLDM濃度は、尋常性ざ瘡患者にデュアック配合ゲルの約4gを1日1回5日間塗布したときの血漿中CLDMのC<sub>max</sub>(約1.3ng/mL)の約30,000倍以上であった。



# 毒性試験

## 1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット、モルモット)

### ■過酸化ベンゾイル<sup>32,33)</sup>

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	0, 2,000	>2,000
ラット	経口	3,000	>3,000
モルモット	経皮	1,000まで	>1,000

## 2. 反復投与毒性試験(ラット、ウサギ、ミニブタ)

### ■過酸化ベンゾイル<sup>33)</sup>

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット (n=40)	経口	3カ月 (週5回)	0, 500, 2,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2,000mg/kg群の投与期間終了時付近で食欲不振、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が認められた。</li> <li>・病理学的検査では、軟骨様物質による尿路閉塞により膀胱拡張が高用量群に観察された。</li> </ul>
ウサギ (n=5)	経皮	43日	120, 240(5, 10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・240mg/kg群で皮膚の紅斑が認められた。</li> </ul>

### ■クリンダマイシン-過酸化ベンゾイル配合ゲル<sup>34,35)</sup>

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット (雌雄各 n=10/群)	経皮	28日間	0, 80, 400, 2,000	<80	<ul style="list-style-type: none"> <li>・用量及び投与期間に応じた軽度～中等度な投与部位の刺激性変化(紅斑)が認められた。</li> <li>・全身毒性及び投与部位の組織学的影響は認められなかった。</li> </ul>
ミニブタ (雌雄各 n=3/群)	経皮	90日間	0, 50, 500	500	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全投与群の雌雄で乾燥皮膚の剥離及び発赤部位(紅斑)が認められた。</li> <li>・一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量、剖検並びに病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかった。</li> </ul>

# 毒性試験

## 3.生殖発生毒性(ラット)

### ■過酸化ベンゾイル<sup>36)</sup>

ラットの雌雄受胎能、出生前及び出生後の発生に関する試験では、過酸化ベンゾイル(BPO)の0、250、500及び1,000mg/kg/日を、雄ラット(10匹/群)に交配14日前から交配期間を通じて29日間、雌ラット(10匹/群)に交配14日前から分娩後3日まで41～51日間それぞれ経口投与した結果、1,000mg/kg/日群で精巣及び精巣上体の重量低値並びに病理組織学的検査において6例に退行性変化(精巣:精子細胞変性、アポトーシス、細胞腫脹、多核巨細胞、精巣上体:精子数減少)が認められた。また、1,000mg/kg/日群では、子宮に軽度の組織学的変化(内膜過形成及び空胞化が各1例)が観察されたが、交尾・受胎能、妊娠、分娩等の生殖能に投与の影響は認められなかった。また、出生児では1,000mg/kg/日群の雌雄に外表所見として小型化の発現率の増加がみられ、生後3日の体重は低値であったが、生存率に投与に関連した影響は認められなかった。したがって、BPOの雌雄親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量並びに出生児に対する無毒性量は、いずれも500mg/kg/日と推定された。

## 4.その他の特殊毒性

### (1)遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス)

#### ■過酸化ベンゾイル

細菌を用いる復帰突然変異試験<sup>32,37)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞を用いる染色体異常試験<sup>32)</sup>、マウスを用いる小核試験<sup>32)</sup>及び優性致死試験<sup>38)</sup>のいずれにおいても、BPOに遺伝毒性は認められなかった。しかし、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験<sup>39)</sup>では25 $\mu$ g/mL以上の濃度で48時間処理により染色体異常の増加がみられ、DNA損傷試験<sup>40)</sup>でBPOはヒト気管支上皮細胞に対してDNA切断及びDNA-蛋白質クロスリンクを引き起こした。

### (2)がん原性試験(マウス、ラット、トランスジェニックマウス)

#### ■過酸化ベンゾイル

マウス及びラット(雌雄各n=50/群)にそれぞれ25及び45mg/日までのBPOを2年間経皮投与して、がん原性を評価した結果<sup>41,42)</sup>、BPOにがん原性は認められなかった。しかし、ヘテロ型Tg.ACマウス( $\zeta$ -グロビンのプロモーター下にv-Ha-ras遺伝子を導入したトランスジェニックマウス)に10mg/回までのBPOを週2回20週間経皮投与した結果<sup>43)</sup>、5mg/回以上で投与6～8週より扁平上皮乳頭腫の発現がみられ、BPOは皮膚腫瘍に対するプロモーター活性を有していると考えられた。

#### ■クリンダマイシン-過酸化ベンゾイル配合ゲル<sup>44)</sup>

マウス(雌雄各n=50/群)にCLDM1%-BPO5%配合ゲルの200 $\mu$ L(CLDM1%-BPO5%として約80/400mg/kg/日)までを、開放塗布により最長2年間反復経皮投与した結果、投与に関連すると考えられる腫瘍性変化は認められず、CLDM1%-BPO5%配合ゲルの約80/400mg/kg/日までの経皮投与はがん原性を示さないと考えられた。

### (3) 局所刺激性 (ウサギ)

#### ■過酸化ベンゾイル

##### ①眼刺激性<sup>45)</sup>

ウサギに10%BPOの0.1mLを点眼し、点眼20秒後、5分後、又は24時間後に水道水で洗浄し刺激性を検討した結果、すべての投薬群で眼刺激性がみられ、BPOは眼刺激性を有すると考えられた。

##### ②皮膚一次刺激性<sup>33)</sup>

ウサギの皮膚(正常又は損傷)に5又は10%BPOを4時間塗布し、塗布直後、24及び48時間後の刺激性を評価した結果、投与直後のみ皮膚一次刺激性が認められた。

##### ③皮膚累積刺激性<sup>33)</sup>

ウサギの皮膚(正常又は損傷、n=5)にBPO5及び10%ローション(それぞれ120及び240mg/kg)を43日間塗布した結果、わずかに投与部位の発赤が認められた。また、ウサギの皮膚に1.9g(83mg/kg)のBPOを3ヵ月間(週5回)塗布した結果、最初の数週間に刺激性変化(発赤)が観察されたが、その後軽減した。

#### ■クリンダマイシン-過酸化ベンゾイル配合ゲル

##### ①眼刺激性<sup>46)</sup>

雄NZWウサギ(n=6)の片眼(右眼)にCLDM1%-BPO3%配合ゲル(0.1mL)を点眼した結果、ゲル基剤と同程度の刺激性(結膜の軽度発赤)が認められたが、投与48時間後には回復した。

### (4) その他の毒性試験(モルモット、ヘアレスマウス)

#### ■過酸化ベンゾイル

##### ①皮膚感作性

モルモット(n=25)に20又は50%BPOを筋肉内、皮下及び経皮投与して37日間かけて感作し、5%BPOにより誘発したTierexperimenteller Nachweis試験<sup>47)</sup>において、BPOは弱い感作性物質であることが示された。また、CBA/Ca又CBA/JHsdマウスの耳介に0.5、1、2.5、5又は10%BPOを3日間塗布し、Local Lymph Node Assay-RI法により皮膚感作性を評価した結果<sup>48)</sup>、BPOは皮膚感作性物質であることが示された。

##### ②光がん原性<sup>49)</sup>

雌C3.Cg/TifBomTac免疫応答性ヘアレスマウス(n=25)にBPO10%ゲルの25 $\mu$ Lを週5日1年間開放塗布し、紅斑照射量(SED)の人工太陽光(10.7%紫外線[UVR]B)を照射して、腫瘍の発現を観察した結果、BPO10%ゲルはUVR照射による発がんを促進させないことが示され、光がん原性を有していないことが示唆された。

#### ■クリンダマイシン-過酸化ベンゾイル配合ゲル<sup>50)</sup>

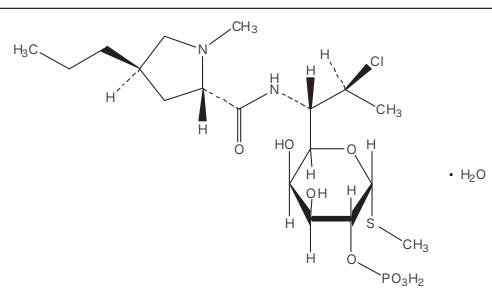
##### ①光がん原性

雌雄Cri:SKH1-hrBRヘアレスマウス(n=36/群)にCLDM1%-BPO5%配合ゲルの50 $\mu$ Lまでを週5回40週間経皮投与し、600又は1200Robertson-Berger Units(RBU)のUVRを照射して光がん原性を評価した。その結果、CLDM1%-BPO5%配合ゲルの経皮投与では、雌では光がん原性の増強はみられなかったが、雄では増強された。

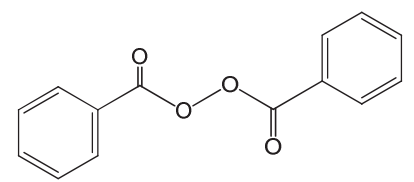
# 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項

## 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) (JAN)

化学名	Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L- <i>threo</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> PS · H <sub>2</sub> O
分子量	522.98
性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末
構造式	
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	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>
分子量	242.23
性状	白色の不定形又は細粒状の粉末
構造式	
融点	103 ~ 106°C

## 製剤学的事項

### ■製剤の安定性<sup>51)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	2~8°C/ 湿度調整せず	ポリプロピレン キャップ付 ポリエチレン ラミネートチューブ	0、3、6、9、12、18、 24、30、36ヵ月	・類縁物質が増加し、含量が低下 ・その他は規格内
加速試験	25°C/60%RH		0、1、2、3、6ヵ月	・類縁物質が増加し、含量が低下 ・その他は規格内
苛酷試験	30°C/65%RH		0、1、2、3ヵ月	・類縁物質が増加し、含量が低下 ・その他は規格内
	-20°C、なりゆき 室温の繰り返し <sup>1)</sup>	—	・類縁物質が増加 ・その他は規格内	
	曝光 <sup>2)</sup> 25°C/60%RH	無包装	—	・類縁物質が増加 ・その他は規格内

1: -20°Cで3日間、その後室温で4日間保存、これを4回繰り返した。

2: 総照度120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上の光を照射した。

## 取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

### ■取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：3年

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

### ■包装

10g×10(チューブ)



### ■関連情報

承認番号：22700AMX00635000

承認年月日：2015年3月26日

薬価基準収載年月日：2015年5月20日

国際誕生年月日：1983年1月26日

販売開始年月日：2015年7月17日

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。

再審査期間：約7年9ヵ月(2015年3月26日～2022年12月25日)

## 主要文献

- 1) Martin B, et al.: Br J Dermatol, 139, 8-11 (1998)
- 2) デュアック配合ゲル 承認時評価資料:第Ⅲ相比較試験(国内、STF115287試験)
- 3) Kawashima M, et al.: Br J Dermatol, 172, 494-503(2015)
- 4) デュアック配合ゲル 承認時評価資料:第Ⅰ相臨床試験(国内、STF115959試験)
- 5) 原田昭太郎 : 臨床医薬, 15, 567-582(1999)
- 6) サンファーマ株式会社 社内資料:薬物動態試験(海外、S194-GB-01試験)
- 7) サンファーマ株式会社 社内資料:バイオアベイラビリティ試験(海外、W0261-101試験)
- 8) サンファーマ株式会社 社内資料:皮膚透過性試験(2008-350-MB試験)
- 9) Nacht S, et al.: J Am Acad Dermatol, 4, 31-37(1981)
- 10) Flaherty JF, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 32, 1825-1829(1988)
- 11) Plaisance KI, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 33, 618-620(1989)
- 12) Amr S, et al.: J Appl Microbiol, 90, 550-554(2001)
- 13) Wynalda MA, et al.: Drug Metab Dispos, 31, 878-887(2003)
- 14) グラシン®Tゲル1%公開資料概要(2002)
- 15) McCoy LS, et al.: Wiley Interdiscip Rev RNA, 2, 209-232(2011)
- 16) 駒形安子ら : Jpn J Antibiot, 51, 130-136(1998)
- 17) Unkles SE, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 21, 39-43(1982)
- 18) Thielitz A, et al.: Br J Dermatol, 145, 19-27(2001)
- 19) Esterly NB, et al.: J Invest Dermatol, 70, 51-55(1978)
- 20) Kligman LH, et al.: J Invest Dermatol, 73, 354-358(1979)
- 21) Mills OH Jr, et al.: Animal Models in Dermatology, 176-183(1975)
- 22) Loux JJ, et al.: J Soc Cosmet Chem, 25, 473-479(1974)
- 23) Burkhart CN, et al.: Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 13, 292-296(2000)
- 24) Valacchi G, et al.: Toxicology, 165, 225-234(2001)
- 25) Hegemann L, et al.: Br J Dermatol, 130, 569-575(1994)
- 26) 小野尚子ら : Jpn J Antibiot, 30, 1-6(1977)
- 27) Decker LC, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 33, 326-330(1989)
- 28) Eady EA, et al.: Br J Dermatol, 131, 331-336(1994)
- 29) Pannu J, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 55, 4211-4217(2011)
- 30) 杉原邦夫ら : 応用薬理, 27, 1005-1017(1984)
- 31) Becker LD, et al.: Anesthesiology, 45, 84-87(1976)
- 32) OECD SIDS(2002)
- 33) Federal Register(1982)
- 34) サンファーマ株式会社 社内資料:毒性試験(93G-2325.1試験)
- 35) サンファーマ株式会社 社内資料:毒性試験(0470PS.50.001試験)
- 36) Song S, et al.: J Toxicol Pub Health, 19, 123-131(2003)
- 37) Dillon D, et al.: Mutagenesis, 13, 19-26(1998)
- 38) Epstein SS, et al.: Toxicol Appl Pharmacol, 23, 288-325(1972)
- 39) Yavuz A, et al.: Turk J Biol, 34, 15-24(2010)
- 40) Saladino AJ, et al.: Cancer Res, 45, 2522-2526(1985)
- 41) CHPA(2001)
- 42) CHPA(2002)
- 43) Spalding JW, et al.: Carcinogenesis, 14, 1335-1341(1993)
- 44) サンファーマ株式会社 社内資料:がん原性試験(0475MS.50.001試験)
- 45) Lorenzetti OJ, et al.: J Soc Cosmet Chem, 28, 533-549(1977)
- 46) サンファーマ株式会社 社内資料:毒性試験(1549-002試験)
- 47) Hausteil UF, et al.: Contact Dermatitis, 13, 252-257(1985)
- 48) Kimber I, et al.: J Toxicol Environ Health A, 53, 563-579(1998)
- 49) Lerche CM, et al.: Exp Dermatol, 19, 381-386(2010)
- 50) サンファーマ株式会社 社内資料:毒性試験(5619-003試験)
- 51) デュアック配合ゲル 承認時評価資料:安定性試験

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

<製造販売元(輸入)>

サンファーマ株式会社

〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6

<文献請求先及び問い合わせ先>

サンファーマ株式会社 くすり相談センター

受付時間：9時～17時30分(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)

TEL：0120-22-6880

ホームページ： <https://jp.sunpharma.com/>



製造販売元 [文献請求先]

**サンファーマ株式会社**

東京都港区芝公園 1-7-6

お問い合わせ先

くすり相談センター

TEL:0120-22-6880