

尋常性ざ瘡治療配合剤

デュアック®配合ゲル

クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%ゲル

株式会社ポーラファルマ

1. 開発の経緯

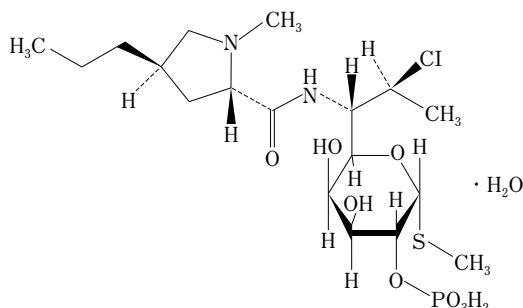
デュアック配合ゲルは、Stiefel社(現GlaxoSmith Kline社のグループ会社)が尋常性ざ瘡の外用治療薬として開発した、リンコマイシン系抗菌薬のクリンダマイシンリン酸エステル(クリンダマイシン[CLDM]として1%)と、酸化剤の過酸化ベンゾイル(BPO)を3%含有するCLDM 1%-BPO 3%配合ゲルである。

海外では、本剤よりもBPO含有量が多いCLDM 1%-BPO 5%配合ゲル(国内未承認)が1999年にメキシコで初めて承認され、現在80以上の国または地域で承認されている(2014年8月現在)。BPO含有濃度が少ない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、現在18カ国で販売されている(2015年7月現在)。

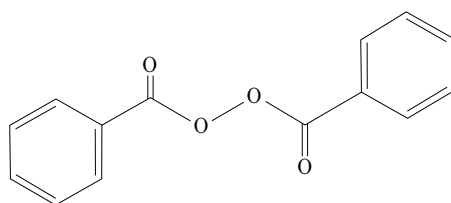
CLDMは、尋常性ざ瘡の病態形成に重要な役割を果たすアクネ菌の蛋白合成を阻害することにより、アクネ菌の増殖を抑制する。さらに、アクネ菌のリパーゼ産生を抑制して皮脂中の遊離脂肪酸を減少させることにより、白血球遊走を阻害して抗炎症作用を発揮する。

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



クリンダマイシンリン酸エステルの化学構造式



過酸化ベンゾイルの化学構造式

せることが報告されている^{1,2)}。

本邦では、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・効果で承認を取得し、7月17日に販売を開始した。

2. 本剤の特性

- 国内初の、クリン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。
- 炎症性皮疹数が塗布2週間で62.5%、12週間で88.6%減少しました。(国内第Ⅲ相試験)
- 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(BPO)と、クリンダマイシンの合剤です。

**in vitro*および*in vivo*(マウス、ウサギ、イヌ)での結果

- 国内第Ⅲ相比較試験において、500例中153例(30.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。

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%)でした(承認時)。

なお、重大な副作用として大腸炎が報告されています。

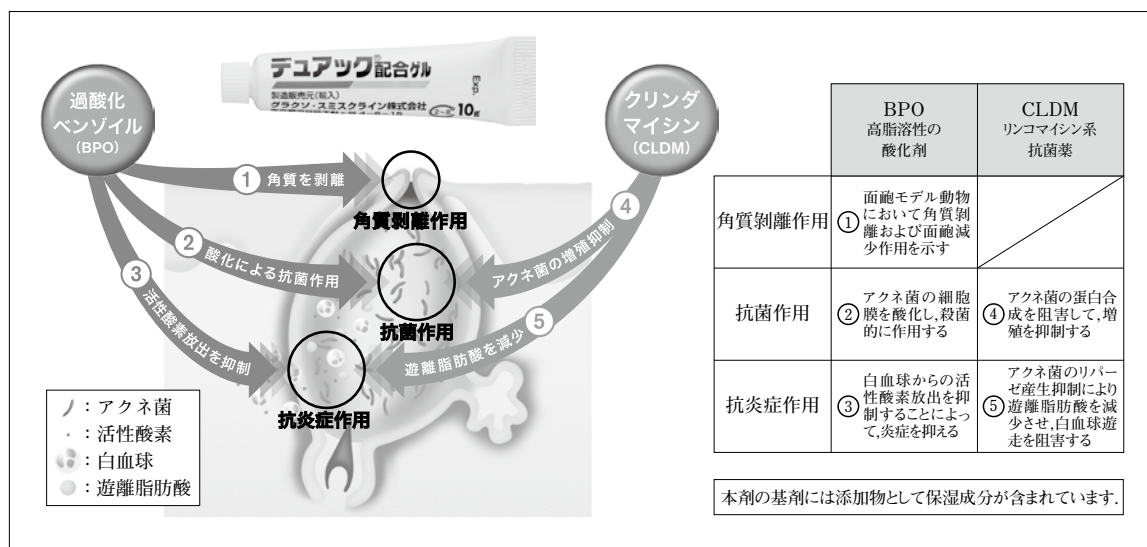


図1 デュアック配合ゲルの各成分の作用機序。

3. 薬効薬理

本剤はクリンダマイシン (CLDM) リン酸エステルと過酸化ベンゾイル (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^{3,4)}。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^{5~7)}。

一方、BPOは面皰モデル動物において角質剥離作用を示し^{8~10)}、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^{11,12)}。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¹³⁾ (図1)。

4. 効果・効能

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌

<適応症>

尋常性ざ瘡

<効果・効能に関連する使用上の注意>

結節及び嚢腫には、他の適切な処理を行うこと。

5. 用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。
2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

6. 臨床効果

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%、

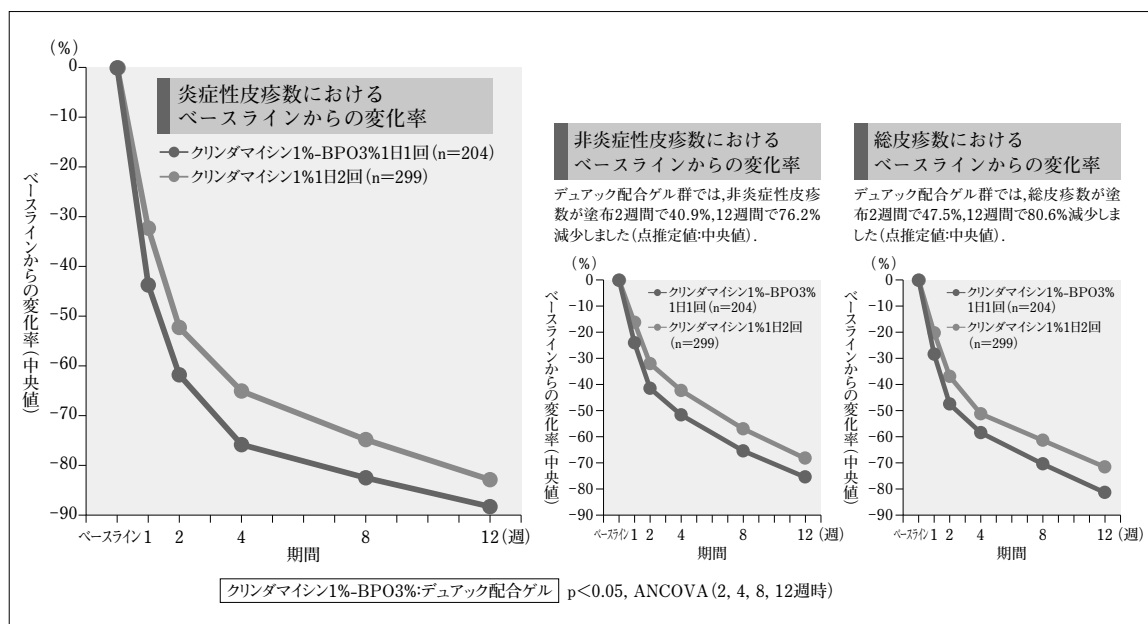


図2 デュアック配合ゲルの有効性(国内第Ⅲ相比較試験)。

12週間で-80.6%であった(図2)。

7. 副作用

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

8. まとめ

本剤は、尋常性ざ瘡に対する国内初の配合外用薬であり、新たな治療選択肢の1つとしてざ瘡患者さんへの貢献が期待される。

<文 献>

- 1) Jackson JM. et al. : J Drugs Dermatol 9 : 131, 2010
- 2) Langner A. et al. : Br J Dermatol 158 : 122, 2008
- 3) McCoy LS. et al. : Wiley Interdiscip Rev RNA 2 : 209, 2011
- 4) 駒形安子ほか : Jpn J Antibiot 51 : 130, 1998
- 5) Unkles SE. et al. : Antimicrob Agents Chemother 21 : 39, 1982
- 6) Thielitz A. et al. : Br J Dermatol 145 : 19, 2001
- 7) Esterly NB. et al. : J Invest Dermatol 70 : 51, 1978
- 8) Kligman LH. et al. : J Invest Dermatol 73 : 354, 1979
- 9) Mills OH Jr. et al. : Animal Models in Dermatology : 176, 1975
- 10) Loux JJ. et al. : J Soc Cosmet Chem 25 : 473, 1974
- 11) Burkhart CN. et al. : Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 13 : 292, 2000
- 12) Valacchi G. et al. : Toxicology 165 : 225, 2001
- 13) Hegemann L. et al. : Br J Dermatol 130 : 569, 1994