

衛研発第 2684 号

平成 14 年 5 月 9 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ダラシンTゲル1%

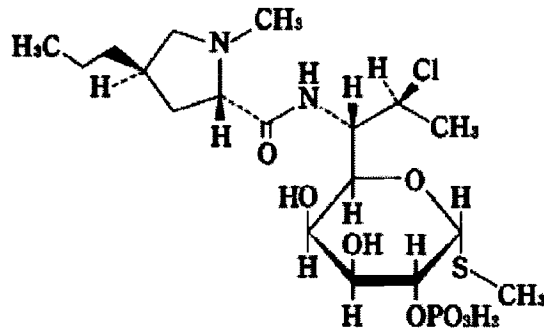
[一般名] リン酸クリンダマイシン

[申請者] ファルマシア・アップジョン(株)(現 ファルマシア(株))

[申請年月日] 平成11年3月9日(輸入承認申請)

[申請区分] 1-(3) 新投与経路医薬品

[化学構造式]



分子式: C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS

分子量: 504.96

[化学名] Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-threo-α-D-galacto-octopyranoside 2-dihydrogenphosphate

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 5 月 9 日作成

- [販 売 名] ダラシン T ゲル 1%
- [一 般 名] リン酸クリンダマイシン
- [申 請 者] ファルマシア・アップジョン (株) (現 ファルマシア (株))
- [申請年月日] 平成 11 年 3 月 9 日 (輸入承認申請)
- [審 査 結 果] (1) 国内第Ⅱ相臨床試験の結果から、基剤と本剤との間に明確な差が見られ、申請された用法・用量における本剤の有効性は認められる。
(2) 海外において本剤は豊富な使用実績があり、信頼のおける文献においても尋常性痤瘡に対して有効な薬剤として認められている。
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで下記の条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。
- [効能・効果] <有効菌種>
プロピオニバクテリウム属及びブドウ球菌属
<適応症>
尋常性痤瘡 (多発性炎症性皮疹を有するもの)
- [用法・用量] 本品の適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。
- [承 認 条 件] 国内における本剤の尋常性痤瘡に対する臨床的位置付けをより明確にすることを目的とした市販後臨床試験を行うこと。

審査報告（1）

平成 14 年 4 月 10 日

1. 申請品目

- [販売名] ダラシン T ゲル
[一般名] リン酸クリンダマイシン
[申請者] ファルマシア・アップジョン（株）（現 ファルマシア（株））
[申請年月日] 平成 11 年 3 月 9 日（輸入承認申請）
[剤型・含量] 1g 中にリン酸クリンダマイシン 10mg（力価）を含有する無色澄明で、粘性のある半固形状の製剤
[申請時効能・効果] <有効菌種>
 プロピオニバクテリウム属及びブドウ球菌属
 <適応症>
 尋常性痤瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）
[申請時用法・用量] 本品の適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

尋常性痤瘡は、毛包管が短く毛孔が大きい脂腺性毛包に発生する炎症性の疾患である。思春期以降、皮脂分泌が亢進した状態で毛包管の過角化が生じると毛包脂腺の閉塞を誘発し、皮脂、ケラチン及び微生物（特に *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)) より成る面胞が形成される。好脂性細菌 *P. acnes* の増殖は皮脂が過剰になった毛包管内で促進され、菌が産生するリパーゼにより皮脂中の中性脂肪から生成した遊離脂肪酸や、*P. acnes* が産生する好中球走化因子や活性酸素等により、非炎症性の面胞から炎症性の丘疹・囊胞へと尋常性痤瘡が悪化すると考えられている。

リン酸クリンダマイシン（以下、本薬）は、米国アップジョン社（現 ファルマシア社）で開発された抗生物質である。本薬は、クリンダマイシンのリン酸エステルであり、生体中ではホスファターゼにより速やかに加水分解され、クリンダマイシンとして細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合し、ペプチド転移酵素反応を阻止することにより、グラム陽性球菌群、嫌気性菌群及びマイコプラズマ群に対して抗菌力を示す。

本薬を有効成分とする医薬品として、国内では、1983 年に注射剤（凍結乾燥品）であるダラシン P 注、1992 年からはダラシン P 注に代わり注射液製剤であるダラシン S 注射液が販売されている。また、他のクリンダマイシンを有効成分とした医薬品としては、塩酸クリンダマイシン（ダラシンカプセル、1970 年）、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン（ダラシン パルミコート ドライシロップ、1975 年）が承認されている。

また、尋常性痤瘡を効能とする抗菌薬製剤としては、1993 年にナジフロキサシンが承認されている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

ダラシン T ゲル（以下、本剤）は、既に承認されている抗生物質リン酸クリンダマイシンの外

用ゲル剤であり、有効成分に基剤、防腐剤、湿潤剤、pH 調節剤等を加え水溶性軟膏としたものである。

申請時には、製剤の規格及び試験方法の日抗基（案）として力価（円筒平板法、HPLC 法）が、日抗基（案）以外として性状、確認試験（高速液体クロマトグラフ（HPLC）法）、純度試験（クリンダマイシン含量）が設定されていた。

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、本剤が経皮吸収剤であることから、放出試験の検討結果を示した上で、規格に設定しない妥当性を説明するよう求めた。これに対し申請者は、本剤が水溶性ゲル製剤であり、原薬であるリン酸クリンダマイシンは高分子ゲルの 3 次元架橋構造に水溶液として保持されており、かつ製剤の約 % が水であることから、塗布により容易にその水溶液が放出されると説明した。また、本剤とクリンダマイシン 1% 外用剤の血清中濃度及び尿中排泄量を比較したところ、製剤の違いによる薬物吸収に差は認められなかったことから、ゲル基剤による薬物放出への影響はなく、放出試験を規格設定する必要はないと考えたと回答したが、審査センターはこの回答では不十分であると考えている。

また、審査センターは、力価試験及び純度試験の分析法バリデーションに関して室内再現精度の検討結果を示すよう求めたところ、申請者からは円筒平板法の室内再現精度及び HPLC 法の室間再現精度の検討結果が提出された。これに対し審査センターは、室間再現精度をもって室内再現精度に代える場合には、条件の組み合わせについて具体的に示した上で、その妥当性を示す必要があることを説明した。申請者は、ガイドラインに準じた室内再現精度のデータがなかったことから、再度評価を行い室内再現精度は良好であることを確認したと回答し、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは、確認試験の試験方法が力価試験の試験方法と同一であることから、異なる試験方法を設定するよう求めたところ、申請者は HPLC 法に代えて赤外吸収スペクトル法を確認試験として設定した。また、リン酸リンコマイシン含量については長期保存試験で経時的に増加することから、これを規格設定しなくてよいとする根拠を説明するよう求めたところ、新たに類縁物質として規格が設定された。pH についても、ゲル形成における至適 pH 及び水溶液が安定である pH の範囲がいずれも比較的狭いことから、規格設定しなくてよいとする理由を求めたところ、実測値のばらつきが小さく安定性試験においてもほとんど変化はなかったことから規格としては採用しないものの参考値とすることとし、審査センターはこれらの回答を了承した。

なお、日抗基（案）として提出された規格及び試験方法については、局外規（案）として適切な形に改めるよう求めているところである。

ハ. 安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験（ラミネートチューブ、25℃、60%RH、暗所、24 カ月）及び苛酷試験（温度：ラミネートチューブ、60℃、暗所、3 カ月）が実施された。長期保存試験において、リン酸クリンダマイシン力価が 21 カ月後及び 24 カ月後に、それぞれ円筒平板法で % 及び % に、液体クロマトグラフ法で % 及び % に減少し、分解物であるクリンダマイシン及びリン酸リンコマイシンの増加が認められたが、これらはいずれも設定した規格値の範囲内であった。また、苛酷試験の結果から本剤は温度に対しても不安定であることが示された。申請者は、これらの結果に加え輸入先の貯法を考慮し、製剤の有効期間を気密容器に入れ室温で 21 カ月とした。

審査センターは、長期保存試験において円筒平板法に比べ HPLC 法では力価がより低下した数値となる理由について説明を求めた。これに対し申請者は、円筒平板法ではリン酸クリンダマイシンを 処理によりクリンダマイシンとした後、力価を求めており、分解物であるクリンダマイシン等も含めて力価測定してしまうことから、結果に差が生じたと考えると回答し、審査センターはこれを了承した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性に関する試験は、本薬の注射剤（ダラシン P 注）承認時に審査済みであり、特段の問題は認められなかった。

今回、新たにウサギを用いた皮膚一時刺激性試験、眼一時刺激性試験、および劣化品の皮膚一時刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験が実施された。

ウサギを用いた試験では、皮膚一時刺激性試験で損傷皮膚部に軽度、眼一時刺激性試験で極めて軽度の刺激性が認められた。劣化品の皮膚一時刺激性試験では、刺激性は認められなかった。モルモットを用いた試験では、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験ともに感作性は認められなかった。

審査センターでは、臨床試験で 2%ゲルの検討も実施しているが、毒性試験では 1%ゲルのみで検討を行った理由について申請者に回答を求めた。申請者より、ウサギ皮膚一時刺激性試験では 1%ゲルを 2g/kg 投与した結果、無傷の皮膚に対しては刺激性が認められず、損傷皮膚に対して軽度の刺激性が認められたのみであったが、この試験では、臨床試験でヒトに投与された 2%ゲル 2g と比較して、20 倍以上の本剤が投与されたこととなり、またラットを用いた 3%溶液での 21 日間反復皮膚刺激性試験も実施し、その結果、投与部位の皮膚に異常は認められなかった旨の回答を得、了承した。しかし、審査センターは 2%ゲルを用いた臨床試験を実施する前に、2%以上のゲル剤による毒性試験を実施する必要があるものと考えた。

また審査センターでは、塗布がん原性試験、および光がん原性試験を実施していない理由について申請者に説明を求めた。これに対して申請者より、ラットを用いた 3%溶液の 21 日間反復皮膚刺激性試験で刺激性が認められておらず、サルモネラを用いた Ames 試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた小核試験の結果がいずれも陰性であったこと、モルモットを用いた光感作性試験で、皮膚光感作性が認められていないこと、等の理由により発がんの危険性は極めて低いと判断し塗布がん原性試験、光がん原性試験を実施しなかった旨の回答を得、参考資料としてラットを用いた 3%溶液の 21 日間反復皮膚刺激性試験、サルモネラを用いた Ames 試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた小核試験資料が提出され、了承した。

以上、審査センターでは、毒性試験に関する申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬（リン酸クリンダマイシン、CLDM-P）は生体のホスファターゼにより速やかに加水分解され、クリンダマイシン（CLDM）として抗菌活性を発現する。作用機序として、CLDM が細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合し、ペプチド転移酵素反応を阻止することによってタンパク合成を阻害するとされている。

P. acnes に対する *in vitro* 抗菌作用

P. acnes 標準株 (*P. acnes* JCM No.6425) 及び本邦で実施された臨床試験における分離株 364 株に対する CLDM の抗菌力、別実験として臨床分離株 30 株に対する CLDM-P の抗菌力が日本化学療法学会寒天平板希釈法により測定されている。

CLDM の *P. acnes* JCM No.6425 (接種菌量 2.3×10^8 cfu/mL) に対する MIC は $0.03 \mu\text{g/mL}$ で、対照として用いたニューキノロン系抗菌剤であるナジフロキサシン (NDFX) では $0.4 \mu\text{g/mL}$ であった。なお、CLDM-P については、 $400 \mu\text{g/mL}$ においても抗菌活性を示さなかったとされている。

P. acnes JCM No.6425 に対しては、増殖曲線に及ぼす影響についても調べられている。CLDM は 1~4MIC ($0.08 \mu\text{g/mL}$) では静菌的、5MIC ($0.1 \mu\text{g/mL}$) では弱い殺菌的に作用し、NDFX は 0.5MIC ($0.15 \mu\text{g/mL}$) で静菌的、1MIC ($0.3 \mu\text{g/mL}$) 以上で殺菌的に作用したことが示されている。

臨床試験で検出された *P. acnes* 364 株 (接種菌量 10^8 cfu/mL) に対する CLDM、NDFX、ミノサイクリン (MINO)、エリスロマイシン (EM) の MIC について測定がなされた。CLDM に対する MIC 分布は $\leq 0.025 \sim > 400 \mu\text{g/mL}$ であり、MIC₉₀ は $0.05 \mu\text{g/mL}$ であった。本剤の臨床試験においては MIC 分布などより CLDM の MIC $3.13 \mu\text{g/mL}$ 以上が耐性株と定義され、7 株 (MIC $3.13 \mu\text{g/mL}$ が 1 株、 $25 \mu\text{g/mL}$ が 2 株、 $\geq 100 \mu\text{g/mL}$ が 4 株) が耐性株であった。一方、NDFX 及び MINO の MIC₉₀ はいずれも $0.20 \mu\text{g/mL}$ であり、EM では MIC₉₀ は $0.10 \mu\text{g/mL}$ であった。

耐性獲得試験

CLDM 又は NDFX 含有培地中で 10^8 cfu/mL の *P. acnes* JCM No.6425 を培養し、発育した菌のうち、最高濃度で発育した菌を、徐々に高濃度の培地に接種し、継代培養した。その結果、発育しうる最高濃度が緩徐に増加し、CLDM では $0.03 \mu\text{g/mL}$ から 16~25 代継代で $0.25 \mu\text{g/mL}$ (8.3 倍) に、NDFX では $0.3 \mu\text{g/mL}$ から $2 \mu\text{g/mL}$ (6.7 倍) に上昇した。

Propionibacterium acnes に対する *in vivo* 抗菌作用

シクロホスファミドを投与したマウスの熱傷創皮下に *P. acnes* JCM No.6425 を接種したモデルが用いられている。本剤 (CLDM-P 1%ゲル) 又は 1%NDFX クリームの各々 0.1g/マウス を 1 日 1 回 5 日間塗布し、最終塗布の翌日に熱傷創の生菌数を測定することにより殺菌作用が検討されている。その結果、塗布なし群、本剤群、NDFX 群で生菌数は各々 7.64 ± 0.39 、 4.64 ± 0.72 、 $3.18 \pm 0.44 \log(\text{菌数})/\text{skin}$ であり、塗布なし群に比較し、本剤は生菌数を有意に減少させることが示され、更に NDFX は本剤より生菌数を有意に減少させることが示された (ともに $p < 0.01$ 、Tukey の多重比較)。

Coagulase negative *Staphylococci* (CNS) に対する抗菌作用

尋常性痤瘡が発生する脂腺性毛包内の *P. acnes* 以外の主な常在菌である CNS に対する抗菌作用が検討されている。標準株として、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*、京都薬科大学微生物学教室保存株)、臨床分離株として、本邦で実施された臨床試験において分離された 218

株が用いられた。

標準株の MIC は 0.39 μ g/mL であった。臨床分離菌の MIC 分布は $\leq 0.025 \sim > 400 \mu$ g/mL であり、MIC₈₀ は 25 μ g/mL、MIC₉₀ は $> 400 \mu$ g/mL であった。MIC が $\geq 3.13 \mu$ g/mL を示す株は 218 株中 47 株認められ、その内 $> 400 \mu$ g/mL が 44 株存在した。一方、NDFX、MINO の MIC₉₀ は各々 0.10、0.39 μ g/mL で、EM の MIC₈₀、MIC₉₀ は共に $> 400 \mu$ g/mL であった。

抗炎症作用の検討

P. acnes 及び CNS が産生するリパーゼは、貯留した皮脂中の中性脂肪を加水分解し、遊離脂肪酸を産生させる。この遊離脂肪酸が毛包壁を刺激し炎症反応を生じさせること、これらの菌が産生する好中球走化性因子、好中球由来起炎因子である活性酸素が尋常性痤瘡病変の悪化、進行に関与する因子と考えられていることから、これらの因子に対する CLDM の効果が参考資料として提出されている。

①遊離脂肪酸量に及ぼす影響

Robert J.Thomsen らは、アイオワ大学学生を対象とし、1%塩酸クリンダマイシン含有外用溶液を 1 日 2 回 8 週間塗布した際の前額部皮脂量に及ぼす影響について報告している (Arch Dermatol. 116:1031-4, 1980)。

1%塩酸クリンダマイシン含有外用溶液の塗布により、皮脂中の遊離脂肪酸量は 2 週間後に 14.7%から 5.5%に減少したとされている。

②好中球走化因子産生に及ぼす影響

赤松らは、sub-MIC における CLDM の好中球走化因子産生に及ぼす影響について *P. acnes* 4 株、CNS 4 株の計 8 株を用いた検討を行っている。Sub-MIC である 1/10MIC において、全 8 株に対し、好中球走化因子産生を抑制したことが報告されている (炎症 12:261-4, 1992)。

③好中球による活性酸素種産生に及ぼす影響

赤松らは、好中球による活性酸素種産生に及ぼす CLDM の影響について報告している (皮膚科紀要 93:35-9, 1998)。CLDM は、5 μ g/mL で H₂O₂ 産生を 10%抑制し、50 μ g/mL で O₂⁻産生を 21%、H₂O₂ を 22%、OH \cdot を 23%抑制したとされている。

審査センターは臨床分離株での耐性に関して説明を求めた。申請者により本邦の臨床試験において検出された CLDM 耐性株 (*P. acnes* では約 2%、CNS では約 20%) は全て EM にも耐性を示すこと、耐性の機序としては MLS 菌 (マクロライドーリンコサマイドーB 型ストレプトグラミン耐性菌) の 50S サブユニットの構成成分である 23S rRNA がメチル化酵素により修飾され、立体構造が変化することにより薬剤が結合できなくなるという機序を想定していることが回答された。

また、審査センターは臨床用量における標的部位での濃度を踏まえての有効性に関する考察を求めた。申請者は、本剤塗布後の面疱内濃度は最も低い症例においても 60 μ g/mL であり、これは抗炎症作用も発現できる濃度であること、臨床分離菌では *P. acnes* のほとんどの株、および CNS の 80%が感受性を示すこと、標的部位における CLDM 濃度は抗菌作用を示すのに十分なレベルに達し、かつ抗炎症作用が有効性の発現に寄与している可能性もあると考えると回答した。審査センターは CNS の約 20%が耐性を示すことに関しては適用において注意喚起が必要であり、また、抗炎症作用に関しては提出された資料からその有無や効果は不明であると考えている。

一般薬理作用

審査センターは本検討が無いことより、リン酸クリンダマイシン注射液の申請概要に掲載した一般薬理試験の表の再掲を求めた。マウスへの 77~110mg/kg 静注で呼吸抑制やチアノーゼを起こしたものが 1 例ずつ、ウサギへの 55mg/kg 以上の静注で脳波に変化が起こる例が、イヌに 10mg/kg 以上で濃度に従って一過性の軽度の QT 間隔延長、心拍数減少がみられたりしている。しかし、いずれも高濃度で起こっている変化であり、米国における連続塗布試験においても血漿中クリンダマイシン濃度は定量限界 (2ng/mL) 付近程度であることより、問題となることは無いと審査センターは考えている。

審査センターは提出された資料より、本剤は *P. acnes* 及びブドウ球菌属に対して抗菌力を有すると考えられるものの、対照として用いられている NDFX より抗菌力が弱いと考える。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物における試験として、雄ラット (n=3) に³H] CLDM-P 溶液を筋肉内投与 (42 µg CLDM eq/kg)、または 1% ³H] CLDM-P ゲル剤を 100 mg ゲル/kg の投与量で背部皮膚 (2×2 cm) に 24 時間塗布 (1 mg CLDM eq/kg) した後の血液中放射能濃度が測定された。筋肉内投与後の血液中放射能濃度は、2 相性の消失推移を示し、C_{max} : 9.89 ng CLDM eq/mL、t_{max} : 0.25 h、t_{1/2} (t_{max}-4 h) : 1.73 h、t_{1/2} (4-72 h) : 34.9 h であった。塗布投与後の血液中放射能濃度は、C_{max} : 16.4 ng CLDM eq/mL、t_{max} : 3.7 h であり、t_{1/2} は 21.9 h であった。AUC₀₋₇₂ は筋肉内投与では 73.9 ng CLDM eq·hr/mL、塗布投与では 485 ng CLDM eq·hr/mL であり、筋肉内投与時の AUC₀₋₇₂ を塗布投与時の投与量に換算すると、塗布投与時の AUC₀₋₇₂ は筋肉内投与時の 25.3 % であった。また、尿及び糞中累積排泄率は、筋肉内投与後 168 時間まででは 15.2 及び 72.8 %、塗布投与後 168 時間まででは 7.2 及び 22.9 % であった。

ヒトにおける成績としては、健康成人男性に対する単回及び反復塗布の成績が提出されている。

単回塗布については、健康成人男性 6 名に対し、1% 及び 2% リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T Gel) 各 2 g を 1 週間の休薬期間によるクロスオーバー法により背部皮膚 (20×20 cm) に塗布し、血漿中 CLDM 濃度がラジオイムノアッセイ法にて測定された (定量限界値 : 13.2 pg/mL)。1% または 2% CLDM-T Gel のいずれを塗布したときにも、血漿中 CLDM 濃度は定量限界値以下が多く、薬物動態パラメータは算出されなかった。平均血漿中濃度は 1% CLDM-T Gel では塗布後 26 時間に最高値 23.2 pg/mL を示し、2% CLDM-T Gel では塗布後 24 時間に最高値 39.4 pg/mL を示した。ただし、平均値の算出の際、定量限界値以下は 0 として計算されている。

反復塗布については、健康成人男性各群 6 名に対し、1% または 2% CLDM-T Gel 各 2 g を 12 時間間隔で 9 回、背部皮膚 (20×20 cm) に塗布し、血漿中 CLDM 濃度がラジオイムノアッセイ法にて測定された (定量限界値 : 18.6 または 14.0 pg/mL)。塗布 12 時間の血漿中 CLDM 濃度は塗布回数とともに高くなり、1% CLDM-T Gel 塗布群では第 3 回塗布以降、2% CLDM-T Gel 塗布群では第 4 回塗布以降ほぼ一定となり、定常状態に達するものと考えられた (1% 群 : 114.8~156.9 pg/mL、2% 群 : 93.0~123.5 pg/mL)。

排泄については、単回塗布投与における尿中への 48 時間までの累積排泄量は 1% CLDM-T Gel で 141.7~1141.9 ng、2% CLDM-T Gel で 226.0~2186.8 ng であり、48 時間までの平均尿中総

排泄率は投与量の 0.0027%であった。また、反復塗布投与における尿中排泄率は、いずれの製剤においても総塗布量の 0.01%以下であった。

審査センターは、塗布投与において、尿または糞中に排泄されなかった本薬の動態について考察を求めた。これに対し申請者より、ラットの試験ではポリエチレンシートを用いてゲル剤を塗布しており、ポリエチレンシート上に 55.2%が残存していること、塗布部位組織中に 0.1%、屍体中に 3.4%が残存していること、本試験系では揮発性放射性物質が約 8%発生することが確認されていることから、ほぼ定量的に放射能は回収されたと考えられる、との回答がなされた。また、ヒトにおいては 99%以上が尿中に排泄されていないが、静脈内投与後の CLDM の尿中排泄率は 10~20%であることを考慮すると、投与量の少なくとも 80%の CLDM-P は代謝または胆汁排泄されると推察され、皮膚上の残存、吸収された後の代謝及び胆汁中への排泄により説明されるものと考えられる、との回答がなされた。審査センターは、ヒトについては皮膚への残存があるのであれば問題となる可能性が否定できないと考えるが、比較のために提示された結果は静脈内投与時のものであるものの、塗布投与時には吸収が遅いことから、血中に移行した本薬が代謝される率が高くなり、結果として尿中排泄率が低くなったものと考えられ、問題はないと判断した。

審査センターは、ヒトにおける反復塗布投与時の吸収に関して、1%製剤群と 2%製剤群とで血漿中 CLDM 濃度に差が認められない理由について考察を求めた。これに対し申請者より、差が認められなかった理由としては、生物学的利用率が極めて低く、大きなばらつきを示したためであると考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

本項において示された反復投与の結果は 12 時間ごと 9 回 (5 日間) 塗布投与の結果であるが、臨床試験においては 4 週間及び 12 週間塗布投与がなされていることから、それらの患者における長期投与での薬物動態プロフィールについて説明を求めた。これに対し申請者より、5 日間の反復塗布投与試験において 2 日目以降は血漿中濃度がほぼ一定になっていること、米国における健康人を対象として顔面に 15 回 (8 日間) 反復塗布投与した試験においても尿中排泄率は 1 日目から 2 日目以降にほぼ一定値を示し、最終塗布後で 0.063%であったことから、CLDM の体内への蓄積は考えにくく、4 週間あるいは 12 週間塗布投与においてもほぼ同程度の血漿中濃度を示すと推察される、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、*P. acnes* や CNS が増殖する毛包内 (皮脂内) での薬物濃度について説明を求めた。これに対し申請者より、尋常性痤瘡を有する男女 (米国人) 各 10 名の患者の顔面に 1% CLDM-P 液剤 (イソプロピルアルコール v/v%、プロピレングリコール及び水) を 1 日 2 回 4 週間塗布投与し、2 週目及び 4 週目に各被験者より約 10 個の面胞を採取し、面胞中 CLDM 濃度を *Micrococcus luteus* (*Sarcina lutea*) を用いたバイオアッセイ法により測定した結果、20 名中 2 週目 16 名及び 4 週目 18 名において CLDM が 0.06~1.49 µg/mg の濃度範囲で検出され、*P. acnes* に対する CLDM の MIC (0.02 µg/mL) と比較して高く、平均濃度は 2 週目 0.39±0.08 µg/mg、4 週目 0.60±0.11 µg/mg であった、と回答された。また、液剤及びゲル剤の生物学的利用率は、クロスオーバー法による比較において液剤 2.35±2.8%、ゲル剤 1.79±1.5% であることから、ゲル剤においても同様の面胞内濃度を示すと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ヒトの ADME の成績は健康人男性の背部への塗布により求められているが、臨床試験では 90%以上が女性であり、塗布部位は顔面であることから、その相違が問題とならな

いか、申請者の見解を求めた。これに対し申請者より、米国健康人男女各 15 人に 1% CLDM-T Gel を顔面に塗布した結果、血清中濃度は定量限界 (2.0 0ng/mL) 近辺または以下であり、尿中排泄量から求めた塗布時の生物学的利用率は $1.79 \pm 1.5 \%$ であったこと、米国健康人男女各 15 人における 1% CLDM-T Gel を 12 時間ごとに 15 回 (8 日間)、顔面に塗布した結果、尿中排泄率では男女間に有意な差は認められなかったこと ($p > 0.05$ 、一元配置分散分析)、尋常性痤瘡を有する米国健康人男女各 10 人の患者の顔面に 1% CLDM 液剤を 1 日 2 回 4 週間塗布した結果、男性及び女性における面皰中濃度は、2 週目で 0.37 及び 0.41 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、4 週目で 0.58 及び 0.62 $\mu\text{g}/\text{mg}$ であり、男女共に同様の値を示した、との回答がなされた。さらに審査センターは、損傷皮膚での吸収について検討された結果を示すよう求めたところ、皮膚損傷ラットに対して 1 日 3 回、20 日間塗布した試験において、皮膚損傷ラット及び皮膚非損傷ラット間において、尿、血清及びすべての組織中濃度は同様の値を示した、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

以上の結果から、審査センターは、当初提出された資料では不十分であったものの、米国における試験成績が参考資料として追加提出され、これらの成績を考慮した結果、ADME に関しては大きな問題はないと考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 第 I 相試験

本剤の健康成人男子に対する安全性及び薬物動態 (へ項参照) を検討するために、パッチテスト、単回塗布試験、及び 5 日間連続塗布試験が、下記のとおり実施された。

(1) パッチテスト (、公表論文は、臨床医薬 15 : 559-565, 1999)

本試験は、本剤の皮膚刺激性及び光毒性の検討を目的として、 年 月に実施され、12 例が登録された。パッチ絆除去 30 分後、本剤の 2% 製剤、1% 製剤、及び基剤の貼付部位に、微弱な紅斑が各々 12 例中 3 例に認められたが、パッチ絆除去 24 時間後では、いずれの貼付部位にも反応は認められなかったとされている。上記 3 剤の皮膚刺激指数 (公表論文 (皮膚 19 : 210-222, 1977) 参照) はいずれも 12.5 であり、本剤及び基剤の皮膚刺激性は低いと推測されたとされている。また、光パッチテスト (光毒性の検討) では、本剤の皮膚に対する光毒性は対照薬である白色ワセリンと同程度であり、光毒性は低いと推測されたとされている。

(2) 単回塗布試験 (、公表論文は、臨床医薬 15 : 567-582, 1999)

本試験は、本剤 (2% 及び 1%) を単回塗布した際の安全性及び薬物動態 (へ項参照) をクロスオーバー法にて検討する目的で、 年 月に実施され、6 例が登録されたが、いずれの濃度においても、特に問題となる自他覚症状及び皮膚刺激症状は認められず、十分な耐受性が確認されたとされている。

(3) 連続塗布試験

本試験は、本剤 (2% 及び 1%) を 5 日間 (12 時間毎 9 回) 連続塗布した際の安全性及び薬物動態 (へ項参照) を検討する目的で、 年 ~ 月に実施され、12 例の被験者が無作為に 2 群 (2% 製剤群及び 1% 製剤群) に分けられた。いずれの濃度においても、特に問題となる自他覚症状及び皮膚刺激症状は認められず、本剤の耐受性が確認されたとされている。

2) 第 II 相試験 (、公表論文は、臨床医薬 15 : 583-602)

本剤の尋常性痤瘡患者に対する有効性、安全性並びに至適濃度を検討するため、顔面に炎症性