

皮疹の多発する（評価部位に炎症性皮疹（丘疹、膿疱）を10個以上有する）患者を対象とした二重盲検比較試験が、 年 月～ 年 月の期間に実施された。全215症例（基剤群：71例、1%群：74例、2%群：70例）が登録され、解析完全除外23例（アトピー性皮膚炎合併患者12例、外用開始日以外来院していない患者8例等）を除いた192例（基剤群：65例、1%群：63例、2%群：64例）が解析対象症例となった。ただし、Intent to treat (ITT) 解析は、全登録例から、本剤を一度も外用せず治験参加の同意撤回をした1例及び外用開始日以外来院していない8例を除き、さらにGCP実地調査の結果、データの信頼性を損なう事項が多いことが判明したの9例を除いた計197例にて行われている。

ITT解析による本剤の全般改善度（炎症性皮疹（丘疹、膿疱）の数及びその程度を外用前の状態と比較した、担当医師の判断による著明改善～悪化までの5段階評価）の検討では、外用開始4週後の改善率（解析対象例中の改善又は著明改善症例の割合）は、基剤群45.5%（30/66）、1%群58.8%（40/68例）、2%群58.7%（37/63例）であった。

ITT解析による本剤の有効性（外用開始4週後または中止時に、担当医師による全般改善度の推移を考慮した著効～悪化までの5段階評価）の検討では、有効率（解析対象例中の有効又は著効症例の割合）は、基剤群42.4%（28/66例）、1%群58.8%（40/68例）、2%群60.3%（38/63例）であり、用量相関性が認められた（ $p=0.0009$ 、対数線形モデルを用いた一様関連性の検定）。なお、基剤群と1%群及び2%群との間に統計学的有意差が認められ（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.004$ （Bonferroniの不等式に基づく調整済みp値）、Wilcoxon順位和検定）、1%群と2%群との間には統計学的有意差は認められなかったとされている。なお、症例検討会で定められた取り扱いに基づく解析対象集団における有効率は、基剤群53.8%（28/52例）、1%群80.9%（38/47例）、2%群81.6%（40/49例）であり、用量相関性、基剤群と1%群との比較、並びに基剤群と2%群との比較結果はITT解析と同様であった。

ITT解析による本剤の概括安全度（副作用・随伴症状の有無及び種類、程度等を担当医師が「安全である～安全ではない」の4段階で評価）の検討では、外用開始4週後の安全率（解析対象例における「安全である」症例の割合）は、基剤群86.4%（57/66例）、1%群92.6%（63/68例）、2%群84.1%（53/63例）であり、用量相関性の検討では、3群間に統計学的な有意差は認められなかったとされている。192例（申請時：GCP調査結果による症例削除前）の安全性評価対象例における副作用発現頻度は、基剤群12.3%（8/65例（そう痒7例他））、1%群1.6%（1/63例（刺激感1例））、2%群12.5%（8/64例（そう痒4例他））であり、そのうち基剤群のそう痒1例、かさつき感1例及び2%群のそう痒2例が中等度、2%群のそう痒1例が高度の症状であったとされており、その他に本剤との因果関係は「関連なし」とされている随伴症状として、2%群での中等度の膀胱炎1例、感冒による症状と診断された基剤群での高度の下痢1例と発熱1例（同一症例、症例番号 組 番）がみられた。

細菌学的検査が実施された症例は、本剤外用開始前で198例であり、そのうち181例（91.4%）から *P. acnes* が検出され、133例（67.2%）から CNS（Coagulase-negative staphylococci）が検出された。外用終了時に菌量の変化を観察できたのは、*P. acnes* で47.0%（85/181例、基剤群32例、1%群25例、2%群28例）であり、CNSでは27.1%（36/133例、基剤群17例、1%群10例、2%群9例）であった。*P. acnes* に関しては、2%群においてのみ治療の前後で統計学的有意（ $p=0.0006$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）に菌量の減少が認められたとされているが、CNSではいずれの群においても治療前後で菌量の差は認められなかったとされている。

### 3) 第Ⅲ相試験

#### (1) 比較臨床試験 ( 、公表論文は、臨床医薬 15 : 603-628, 1999)

本剤の尋常性痤瘡患者に対する有効性及び安全性について、対照薬 (ナジフロキサシン (NDFX)) と比較検討するための無作為化比較試験が、 年 月～ 年 月の期間に実施された。顔面に炎症性皮疹が多発する (評価部位に中等度以上の炎症性皮疹 (丘疹、膿疱) を 10 個以上有する) 患者 247 例が登録され、GCP 違反等の 17 例を除いた 230 症例 (本剤群 : 120 例、NDFX 群 : 110 例) が解析対象症例となった。

全般改善度 (「炎症の程度の推移」と「炎症性皮疹の減少率」の 2 つの要素を組合せた判定基準を用いて、担当医師が著明改善～悪化の 5 段階で評価) の検討では、外用開始 4 週間後の改善率は、本剤群 63.3% (76/120 例)、NDFX 群 42.7% (47/110 例)、であった。全般改善度を判断する要素の一つである「炎症性皮疹の減少率」に関しては、欠側値について直線回帰に基づく推定値を代入した補填による解析では、外用開始 4 週後の炎症性皮疹の個数が、本剤群では外用開始日 (107 例) の  $21.7 \pm 13.3$  個から  $7.2 \pm 7.9$  個 (102 例) に減少したのに対し、NDFX 群においては外用開始日 (101 例) の  $19.6 \pm 10.9$  個から  $10.4 \pm 8.6$  個 (96 例) への減少にとどまり、本剤群での炎症性皮疹が統計学的有意 ( $p=0.0001$ 、反復測定分散分析による) に多く減少したとされている。なお、外用開始 4 週後の炎症性皮疹の個数について、実際に測定がなされた症例数は本剤群 84 例 ( $7.8 \pm 8.3$  個)、NDFX 群 77 例 ( $10.3 \pm 7.6$  個) であった。

同様に有効性の検討においても、外用開始 4 週後または中止時に評価された有効率は、本剤群 61.7% (74/120 例)、NDFX 群 42.7% (47/110 例) であり、NDFX に対する非劣性が示された (有効率の群間差の 90%信頼区間 : 8.3~29.6%、 $\Delta=10\%$ )。また、両群間に統計学的に有意差が見られたとされている ( $p<0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定による)。なお、本試験の主要な解析対象集団とされていた治験計画書に準拠した集団においても対照薬に対する非劣性は示された (本剤群 72.5% (74/102 例)、NDFX 群 49.0% (47/96 例)、群間差の 90%信頼区間 : 12.5%~34.7%)。

概括安全度の検討では、外用開始 4 週後の安全率は、本剤群 86.7% (104/120 例)、NDFX 群 92.7% (102/110 例) であり、両群間に統計学的な有意差 (Wilcoxon の順位和検定による) は認められなかったとされている。本試験において副作用は、本剤群の 5.8% (7/120 例 (そう痒感 6 例他))、NDFX 群 3.6% (4/110 例 (そう痒感 2 例他)) であり、そのうち本剤群のそう痒感、発赤の悪化各 1 例及び NDFX 群の紅斑、そう痒感各 1 例が中等度の症状であり、高度の症状は認められなかったとされている。また、本剤との因果関係なしとされた有害事象としては、本剤群で紅斑、腹痛各 1 例、NDFX 群で便秘 1 例が中等度の症状であった。

細菌学的検査が実施された症例は、本剤外用開始前で 223 例であり、そのうち 194 例 (87.0%) から *P. acnes* が検出され、97 例 (43.5%) から CNS が検出された。外用終了時に菌量の変化を観察できたのは、*P. acnes* で 51.5% (100/194 例、本剤群 38 例、NDFX 群 62 例) であり、CNS では 17.5% (17/97 例、本剤群 7 例、NDFX 群 10 例) であった。*P. acnes* に関しては、本剤群において治療の前で統計学的に有意 ( $p=0.010$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定) に菌量の減少が認められたとされているが、CNS ではいずれの群においても治療前後で菌量の差は認められなかったとされている。

#### (2) 一般臨床試験 (1) ( 、公表論文は、臨床医薬 15 : 629-643, 1999) 及び一般臨床試験 (2) ( 、公表論文は、臨床医薬 15 : 645-661, 1999)

本剤を4週間以上外用した場合の尋常性痤瘡に対する有効性及び安全性について検討することを目的とした2つの一般臨床試験（同一の治験実施計画書を用いている）が、それぞれ 年 月～ 年 月と 年 月～ 年 月の期間に実施された。試験（1）では36例が登録、32例がITT解析対象となり、試験（2）では28例が登録、25例がITT解析対象となつたとされている。

有効性の検討において、外用開始12週後の有効率は、試験（1）で78.1%（25/32例）、試験（2）で48.0%（12/25例）であったとされている。

概括安全度の検討では、外用開始12週後の安全率は、試験（1）で87.5%（28/32例）、試験（2）で72.0%（18/25例）であったとされている。両試験における副作用は、試験（1）で4例（そう痒感4例）、試験（2）で5例（そう痒感2例、発赤、じんま疹、個疹の炎症悪化各1例）に認められ、試験（1）におけるそう痒感1例と試験（2）におけるそう痒感1例及びじんま疹1例は中等度、試験（2）におけるそう痒感、発赤、個疹の炎症悪化各1例は高度の症状とされている。高度のそう痒感及び発赤を認めたのは同一症例（20歳、女性、症例番号 ）であり、同症例は本剤外用開始後51日目に発症し、72日目に外用終了後、ステロイド剤の外用により消失したとされ、本剤との因果関係は「多分関連あり」とされている。また、個疹の炎症悪化（20歳、女性、症例番号 ）は、本剤外用開始後9日目に発症し、14日目に外用中止後、抗生物質（ミノサイクリン、レボフロキサシン）の内服及び外用（NDFX）により本剤中止後82日後に軽快したとされ、本剤との因果関係は「明らかに関連あり」とされている。また、臨床検査値異常については、2例に総ビリルビンの上昇が認められ、うち1例（10歳、女性、症例番号 ）は、外用開始日に1.89mg/dLであった値が、外用開始12週後に2.46mg/dLまで上昇し、その後軽快したとされ、本剤との因果関係は「多分関連あり」とされている。

#### <審査センターにおける審査の概略>

##### 1) 尋常性痤瘡の治療における本剤の臨床的位置付けについて

審査センターは、尋常性痤瘡に対する本剤の臨床的位置付けを下記のように考えている。

尋常性痤瘡は、一般にニキビと呼ばれる学童期から青年期に好発する皮膚疾患であるが、不適切な処置により症状が悪化すると、醜い瘢痕が残ることにより患者に精神的な苦痛を与え、時に社会生活からの逃避やうつ病などの原因ともなりうる疾患である。尋常性痤瘡の発症には、内分泌因子（特に男性ホルモン）による皮脂分泌の亢進や毛包漏斗下部の角化に伴う毛包内の皮脂貯留に加え、*P. acnes*に代表される毛包管内細菌の増殖が深く関与しているとされ、細菌増殖を抑える経口及び局所外用の抗菌薬による治療は、本疾患の治療において重要な位置を占めるとされている（*Med Clin North Am* 84:811-828, 2000、*N Engl J Med* 336:1156-1162, 1997）。

本剤の成分であるリン酸クリンダマイシンは、尋常性痤瘡の治療に有用な外用抗菌薬としてエリスロマイシンとともに国際的に認識されており、米国では外用液剤が1980年にFDAより承認を取得したのをはじめ、ローション剤、ゲル剤（本剤）等がその後引き続いて承認を取得している。本邦における尋常性痤瘡を効能とした外用抗菌薬としては、ニューキノロン系であるNDFXが平成5年4月2日に承認を取得し、平成14年3月時点でクリーム剤及びローションが販売されているが、治療の選択肢を広げるために他系統の外用抗菌薬が望まれている。

審査センターは、上記を踏まえて、海外における尋常性痤瘡に対する外用抗菌薬の中での本剤の位置付け、及び海外ではゲル剤のほかに外用液剤やローション剤も承認されているのに、今回

ゲル剤のみを申請した理由について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

米国における外用抗菌薬の市場比率で、Cleocin T® (リン酸クリンダマイシン) は 35% を占め、その他のクリンダマイシン外用製剤を含めると市場比率は 60% (残りはエリスロマイシン製剤) となることから、クリンダマイシンは尋常性座瘡治療における外用抗菌薬の第一選択薬であると考えられる。さらに Cleocin T® (リン酸クリンダマイシン) の内訳では、ゲル剤 40%、ローション剤 38%、プレジエット製剤 18%、外用液剤 4% となっており、ゲル剤が最も多く使用されている。また、海外で承認されている外用液剤中には添加剤として % イソプロピルアルコールが含まれており皮膚への刺激性が強いと考えられたこと、同じくローション剤は、本邦での化粧品配合禁止成分である  を含んでいるため、いずれの製剤も本邦における開発を実施しなかった。ゲル剤はローション剤と比較して、展延性が高く必要な部分に局限して塗布することが可能であり、使用感に優れているという特徴をもつことから、本邦においてはゲル剤の開発から着手した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## 2) 本剤の濃度の設定根拠について

審査センターは、本剤の濃度 (1%) の設定根拠について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本邦における開発の時点で、米国においては臨床試験結果をもとにリン酸クリンダマイシンの外用液剤、ローション剤、ゲル剤の各製剤とも、クリンダマイシン濃度は 1% として承認を得ていた。本邦における第 I 相試験の段階で、海外で使用されている濃度の倍量である 2% までの安全性が確認されたため、1% 製剤と 2% 製剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験を実施した。その結果 (試験の概略参照)、有効性では両群に差が認められず、安全性では統計学有意差は認めなかったものの、副作用発現率が 1% 群で 1.6%、2% 群で 12.5% と、2% 群において発現率が高かったことを勘案し、1% を本剤の至適濃度と判断した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## 3) 本剤の有効性の評価について

申請者は、今回提出された申請資料における本剤の国内臨床試験の結果から、本剤の尋常性座瘡に対する有効性が示されたと主張しているが、審査センターは、以下のような点から、本剤の臨床試験には多くの問題があると考えている。

### (1) プロトコール逸脱例が著しく多いこと

本剤の第 II 相試験及び第 III 相比較試験においては、GCP 違反等によりそれぞれ 10.7% (23/215 例)、6.9% (17/247 例) の症例が解析から完全に除外されている他、さらに多くの治験実施計画書逸脱例のため、有効性解析対象例がそれぞれ 148 例 (全症例の 68.8%)、203 例 (全症例の 82.1%) にまで減っていることなどから、本剤の臨床試験の質は低いものと判断され、その結果の信頼性も十分担保されないことが懸念される。

### (2) 有効性の判断の客観性が担保されていないこと

本剤の臨床試験 (第 II 相試験、第 III 相比較試験及び一般臨床試験) における有効性の主要評価項目である全般改善度は、担当医のみによる判定結果が採用されている。それらの試験では、本剤外用開始日及び終了日 (中止日) に、皮膚所見評価部位の写真が撮影されていることから、審

査センターは、それらの写真をもとにした中央委員会などによるレビューを実施しなかった妥当性について申請者に尋ねたところ、申請者は、写真から顔面全体の皮疹数を正確に判定することは困難であり、実際に皮膚の状態を観察している担当医の判定により評価を行うことが妥当であるとの見解を示した。

審査センターは、担当医による判定の際に少なからず生じ得るバイアスを可能な限り排除するためには、第三者による客観的な再評価のプロセスは必要であると考えている。尋常性痤瘡のように、視覚的に確認可能な皮疹の数、程度が評価対象であるものについては、たとえ皮疹の正確な個数までは分からなくとも、写真をもとにした中央レビューは実施されるべきであったと考えている。

### (3) 細菌学的検討が不十分であること

抗菌薬の有効性の評価においては、起因菌（本疾患の場合は主に *P. acnes*）の菌量の推移等に関する細菌学的検討が必須であると考えられるが、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験においては、本剤外用開始前に *P. acnes* が同定された症例の、わずか半数程度（それぞれ 85/181 例、100/194 例）の症例でしか菌量の推移までの検討がなされていない。審査センターは、今回提出された申請資料のみから、本剤の *P. acnes* に対する細菌学的効果を判断することは困難であると考えている。

### (4) 無作為化比較試験において盲検性が担保されていないこと

第Ⅲ相比較試験における対照群である NDFX クリームの有効率 42.7% は、同薬剤の承認時の有効率 67.1%（348/519 例）と比べ著しく低い成績であり、本臨床試験の掲載論文（臨床医薬 15：603-628, 1999）の査読者からも同様の指摘がなされている。審査センターは、申請資料（

）には、本剤と対照薬との盲検化について十分な説明がないことから、有効性の評価を行った担当医師の主観が結果に影響を及ぼしていることを懸念し、申請者に同試験において盲検性が十分に担保されていたか尋ねた。申請者は、本剤及び対照薬は、それぞれゲル剤及びクリーム剤であるため、二重盲検法による試験デザインを採用することは困難であり、電話登録による無作為割付け法を採用した非盲検群間比較試験として実施されたと回答した。

審査センターは、効果判定を行う担当医師が容易に薬剤の判別が可能な状況では、いかに患者の無作為化が行われていても両群の判定結果に偏りが生じることは避けられないと考える。申請者は盲検化が困難と主張しているものの、効果判定を第三者が実施する方法や、前述のように写真によるレビューを行うなど、両群間の盲検性を可能な限り保つための配慮が当然なされるべきであったと思われ、結果として CLDM-T 研究会（治験総括医師： 医師）による同臨床試験の結果からは、本剤が NDFX より優れていると判断することは困難であると考えている。

以上の問題点のため、本剤の国内臨床試験結果のみから、既存薬に対する本剤の有効性の差について科学的に評価することは困難であると審査センターは判断している。

### 4) 本剤の安全性について

審査センターは、本剤の臨床試験において認められた（本剤との因果関係を問わない）有害事象の種類、発症頻度及び重症度について慎重に検討した結果、本剤の安全性については、大きな問題はないものと判断した。

## 5) 小児症例を対象とした特別調査の必要性について

本剤の小児に対する投与について、添付文書（案）において「小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）」と記載されていることに関して、審査センターは、本剤の小児に対する適用について検討するよう申請者に求めた。

これに対し申請者は、現時点では小児に対する適用を考慮した臨床試験の実施は計画しておらず、市販後調査にて本剤が小児に使用された場合の安全性並びに有効性を調査し、その成績を随時報告することとすると回答した。

審査センターは、尋常性痤瘡の好発年齢が学童期から青年期であることは周知のことであり、本剤が小児に対しても投与されるであろうことは開発の段階から当然考慮に入れるべきであったと考える。

## 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験及び第Ⅲ相比較臨床試験において、治験実施計画書にしたがって試験が実施されていない症例が数多くみられ、臨床試験の質は高いとは言い難いものの、有効性及び安全性に関する症例の取り扱いについては適切に行われていることから、審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、で実施された症例について、

- ・ 当該治験開始 2 週間前まで他の治験薬が投与されていたにもかかわらず当該治験に組み入れられ治験薬が投与されていたものの、他の治験薬の投与について症例報告書に記載されていなかった 1 症例
- ・ 本剤との関連性が否定できない有害事象が症例報告書に記載されていなかった 1 症例
- ・ 本剤の「外用開始日」欄に記載されていた「血液学的検査結果」が当該治験の組み入れの 1 年前のデータであった 1 症例

の GCP 不適合がみられたことなどから、承認申請資料中、で実施された全 18 症例については GCP 不適合であり当該部分を資料中から削除することとされた。その結果、各臨床試験成績について再集計が行われたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

## 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

薬効薬理試験の結果から、本薬は尋常性痤瘡の主な起因菌である *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。また、臨床試験では、本剤の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験において治験実施計画書逸脱症例が著しく多いことや、抗菌薬の有効性を評価する上で重要と考えられる細菌学的効果の検証が不十分であること、比較臨床試験における薬剤の盲検性が担保されておらず対照薬との有

効性の比較検討が困難であることなどから、今回申請資料として提出された国内臨床試験の結果のみからは、本剤の臨床的有用性を科学的に評価することは困難であると審査センターは考えている。

しかし、本薬の成分であるクリンダマイシンは、信頼性の高い教科書 (Hausler WJ, Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9<sup>th</sup> ed. Vol.3 Bacterial Infections, ARNOLD, pp755-756, London, 1998) や総説論文 (Med Clin North Am 84:811-828, 2000、N Engl J Med 336:1156-1162, 1997) 等からも、既に国際的には尋常性痤瘡に対して臨床的に有用な薬剤として認識されており、一方で国際的には尋常性痤瘡に対する評価が定まっていない NDFX のみしか承認されていない本邦において、今後さらに本薬の承認が遅れることは、尋常性痤瘡患者の不利益となることが懸念される。

上記の如く、国内臨床試験の質は決して良いとはいえないものの、本剤の国内症例における用法・用量の検討は最低限なされていると判断できること、また、本剤の海外における豊富な使用実績を鑑みて、審査センターは、下記の承認条件を付した上で本薬を承認することが適当と判断した。

#### [承認条件 (案)]

本剤の尋常性痤瘡に対する臨床的位置付けを検証することを目的として、国内で適切な対照群との比較臨床試験を実施すること。



・ Arch Dermatol 120:351-355, 1984 (症例 166 例)

いずれも、皮疹の数等の評価項目について、プラセボ群に対しては本剤が統計学的に有意に有効であることが示され、対照薬との比較では同程度以上の有効性が示されている。また、本剤の臨床的位置付けについては、米国皮膚科学会 (American Academy of Dermatology : AAD) による尋常性痤瘡に対する推奨治療指針 (J Am Acad Dermatol 22 : 676-680, 1990) では、軽症から中等症の尋常性痤瘡に対し本薬のゲル剤及びローション剤が抗菌外用剤の 1 つとして推奨されており、米国での外用抗菌製剤処方量のうち 60%を本薬のゲル剤及びローション剤が占めている。以上のことから、本薬のゲル剤及びローション剤は、軽症から中等症の尋常性痤瘡の第一選択薬として広く使用されているものと考えられる。

審査センターは、提示された文献について、いずれの試験もリン酸クリンダマイシン外用剤の尋常性痤瘡に対する有効性を示すものであったが、ほとんどが本剤とは剤型が異なるローション剤による検討で、ゲル剤については、申請者社内報 ( ) である経口ミノサイクリンとの無作為化比較試験 ( ) のみであるため、検討結果は参考情報としての位置付けに留まると判断した。また、本剤の臨床的位置付けについては、AAD による推奨治療指針において本剤が第一選択薬とされているわけではなく、処方量のみから第一選択薬として用いられていると推測することは不適切であると考えられるものの、軽症から中等症の尋常性痤瘡に対して広く使用されていると判断することは妥当と判断した。

## 2) 市販後臨床試験について

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験 ( )、公表論文は、臨床医薬 15:603-628, 1999) では、プロトコル逸脱例が多い、有効性の主要評価項目は担当医の判定による全般改善度であり客観性が担保されていないなどの問題点に加え、対照薬 (ナジフロキサシンクリーム) との剤型の違いから非盲検の無作為化比較試験としたことはやむを得ないとしても、盲検性を可能な限り保つために効果判定を第三者が実施するなどの配慮がなされていないことから、同試験において本剤が対照薬と比べ統計学的に有意に有効性が高かったとする申請者の主張は認められないとの審査センターの判断について、専門委員もこれを支持した。

本剤の尋常性痤瘡に対する有効性については、上記 1) の如く国際的にも認められていると審査センターは判断しているが、本邦ではナジフロキサシンが既に承認されていること、提出された非臨床試験の成績からは本剤がナジフロキサシンに優ることの根拠は明確でないことから、本剤の臨床的位置付けはどのようなものになるのか、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本邦で行われた第Ⅲ相比較試験結果からは、ナジフロキサシンに対する本剤の優位性を主張することはできないと考える。しかし本剤は、海外での臨床経験及び本邦での臨床試験またはローション剤の使用経験から、①経口抗菌剤よりも早期に効果が認められた、②本剤の皮膚から血中への移行は微量であるため、経口抗菌剤と比べ安全性が高い、③尋常性痤瘡に対する米国の治療指針 (前述) において、軽症から中等症の治療に推奨されている、④米国においてクリンダマイシン外用剤は、尋常性痤瘡に有効とされる外用抗菌剤のなかで 60%の市場比率を有している、などの特徴を有することから、本邦においても米国同様に軽症から中等症の尋常性痤瘡の治療に有用な薬剤になるものと思われる。

審査センターは、第Ⅲ相臨床試験の結果から「ナジフロキサシンに対する本剤の優位性は主張

できない」とする申請者の見解は了承した。ただし、それ以降の申請者の①～④の主張は、ニューキノロン系抗菌薬であるナジフロキサシンの外用剤が既に承認されていることを踏まえた上で、本邦における本剤の臨床的位置付けに関する回答としては、不十分であると審査センターは考えている。

上記1)にも示したとおり、本剤の第Ⅲ相臨床試験の内容は、本剤の臨床的位置付けを評価するには問題点が多いことから、申請資料における臨床データパッケージとしては不十分な点があると審査センターは考えている。しかし、審査センターは、審査報告(1)にも示したような本剤の海外での使用状況や、国内においても院内製剤として使用されてきたことを勘案し、尋常性痤瘡治療の選択肢の1つとして、国内での本剤の尋常性痤瘡に対する臨床的位置付けを検証するための市販後臨床試験(無作為化比較試験が望ましい)の実施を承認条件として付した上で、本剤を承認することが適当であると判断した。

[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。

### 3) 本剤の適応について

尋常性痤瘡の好発年齢が学童期から青年期であることから、本剤は小児に対する投与も考慮した臨床開発が行われるべきであったとする審査センターの判断は、専門委員より支持された。また、ナジフロキサシンのクリーム剤では、尋常性痤瘡の他に毛包炎及び尋常性毛瘡が適応症とされていることも踏まえ、審査センターは、本剤の小児適応や他の効能について、市販後の開発予定について申請者に尋ねた。これに対し申請者は以下のように回答した。

尋常性痤瘡は女性で10歳頃より、男性では14、15歳頃より発症することより、小児への適応を考慮する必要がある。現在、本薬のローション剤の開発も計画中であることより、この開発と併せて今後小児適応を検討していく予定である。他の効能については、海外において尋常性痤瘡以外の効能がないことより、現在開発の予定はない。

審査センターは、本剤を含むリン酸クリンダマイシン外用剤の小児に対する適応拡大が速やかに実施されることが望ましいと考える。しかし、本剤が上市された場合には小児にも使用されることが多いと予想されることから、本剤が使用された小児における有効性及び安全性に関する情報は、市販後特別調査等により収集されるべきであると考えている。

### 4) 規格・安定性について

本剤が経皮吸収剤であるにもかかわらず放出試験が設定されていない点について、再度放出試験の検討結果を示した上で、規格に設定しないことの妥当性を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、規格としては放出試験を設定しないものの、その妥当性を補完するために本剤の放出性についての検討を実施しているところであることから、審査センターは、その試験結果を確認した上で放出試験の設定の要否を判断することとしている。

また、本剤の光に対する苛酷試験結果が示されていないことから、塗布した際に光に対して変性が起こらないか説明を求めた。これに対し、申請者は、光安定性試験ガイドライン(平成9年5月28日、薬審422号)に従って試験を行った結果、遮光対照と比較して類縁物質であるリンコマイシンの増加が認められたが、その他の試験項目に変化はなかったと回答した。また、モルモット皮膚光感作性試験でも、非照射部位と比べ皮膚感作性は認められておらず、第Ⅰ相試験のパ

ッチテスト（皮膚刺激性及び光毒性の検討）でも光照射による皮膚への影響は認められていないと説明し、審査センターはこれを了承した。

#### 4) 本剤の販売名について

審査センターは、本剤の販売名について、有効成分含量を販売名に記載する必要があるか申請者に検討を求めた。

これに対し申請者より、販売名を「ダラシン T ゲル 1%」と変更するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請資料における臨床データパッケージとしては不十分な点があると考えたものの、本剤の海外での使用状況や、国内においても院内製剤として使用されていることを勘案し、下記の承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は毒薬または劇薬に該当しないと判断する。

[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。