

クリンダマイシンリン酸エステル

資料 10-1	成分情報等	p. 3
資料 10-2	関係医学会・医会見解	p. 13
資料 10-3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 17
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 19
参考資料 2	尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017	p. 47

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-9	
要望内容	成分名 (一般名)	クリンダマイシンリン酸エステル
	効能・効果	にきび
医療用医薬 品の情報	販売名	1) ダラシンTゲル1% (投与経路：経皮投与) (剤形：外用ゲル剤) 2) ダラシンTローション1% (投与経路：経皮投与) (剤形：ローション)
	効能・効果	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
	用法・用量	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。
	会社名	佐藤製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

<p>医療用医薬品 の特徴・概要</p> <p>開発の経緯 1)</p>	承認年月日	2002年7月5日
	再審査期間	該当なし
	再審査結果 通知日	該当なし
	再審査結果	該当なし
		<p><ゲル></p> <p>ダラシン T ゲル 1%の主薬であるクリンダマイシンリン酸エステルは、クリンダマイシンのリン酸エステルで、米国アップジョン社（現米国ファイザー社）で開発された抗生物質である。</p> <p>クリンダマイシンは 1963 年に放線菌の一種である <i>Streptomyces lincolnensis var.lincolnensis</i> の培養液から分離された、リンコマイシンの 7 位の水酸基を塩素に置換した抗生物質である。作用機序は、クリンダマイシンが細菌のリボソーム 50S subunit 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蛋白合成を阻害することによるとされている。</p> <p>クリンダマイシンリン酸エステルは、生体のホスファターゼにより速やかに加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌活性を発現する。基礎試験において、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強い抗菌力を示し、尋常性痤瘡に関与するとされる <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P.acnes</i>) に対しても有効であることが認められている。</p> <p>本剤は、尋常性痤瘡に対する治療薬として米国、ドイツを含む諸外国にてすでに承認されている外用剤である。</p> <p>国内においては、1993 年から臨床試験を開始し、臨床的に 1 日 2 回の塗布で本剤の有効性が認められ、2002 年 7 月に販売名「ダラシン T ゲル 1%」として承認された。</p> <p><ローション></p> <p>ざ瘡の病態には <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P.acnes</i>、アクネ菌) 及び <i>Coagulase negative Staphylococci</i> (CNS) が関与しており、その治療においてはアクネ菌及び CNS の抗菌を目的とした抗生物質製剤が重要になる。</p> <p>ダラシン T ローション 1%は、米国ファイザー社で開発された抗生物質「クリンダマイシンリン酸エステル」を有効成分とする外用ローション剤である。</p>

	<p>クリンダマイシンリン酸エステルは、生体のホスファターゼにより速やかに加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌活性を発揮する。特に、アクネ菌に対して強い抗菌作用を示し、国内外の臨床試験において、多発性炎症性皮疹を有するざ瘡に対する優れた臨床効果が認められている。</p> <p>米国ファイザー社は外用ざ瘡治療薬として、1980年にFDAより液剤の承認を取得した後、種々の剤型を開発し、1987年にゲル剤、1989年にローション剤、1994年にプレジェット製剤（コットンパフ）の承認を取得している。これらは米国のみならず、欧州等の諸外国においても承認され、販売されている。</p> <p>本邦においては、ゲル剤（ダラシン T ゲル 1%）が2002年7月に輸入承認を取得し、佐藤製薬株式会社が2002年9月から販売し、2006年3月にファイザー株式会社から製造販売権を承継した。</p> <p>今回、ゲル剤の追加剤型として、ざ瘡患者の皮膚状態（性質）等を総合的に判断して適切な剤型を選択できるようにするためローション剤を開発した。本剤はダラシン T ゲル 1%と有効性において生物学的に同等であることが検証され、また安全性においても差異のない安全性の高い製剤であることが示されたことから、2010年1月に製造販売承認を取得した。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<p><ゲル></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尋常性痤瘡に関与するとされる <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P.acnes</i>) に対して抗菌作用を示す (<i>in vitro</i>)。 2. 多発性炎症性皮疹を有する尋常性痤瘡を改善する。 1日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布した至適濃度設定試験（二重盲検法）及び実薬対照無作為化比較試験における有効率（有効以上）は75.3%（110/146）であり、炎症性皮疹の減少が認められた。 3. 承認時において副作用の発現率は8.1%（308例中25例）であり、その主な副作用は痒痒 18件（5.84%）、発赤 5件（1.62%）等であった。 また、主な臨床検査値異常は総ビリルビン上昇 1.53%（4/262件）、尿蛋白 1.22%（3/246件）、ALT（GPT）上昇 0.75%（2/266件）等であった。 <p><ローション></p>

		<p>1. アクネ菌に対して優れた抗菌作用を示す。(in vitro)</p> <p>2. 生物学的同等性試験において、ダラシン Tゲル 1%と同等の有効性を有し、安全性についても差異を認めなかった。</p> <p>3. 皮膚安全性試験において、皮膚刺激指数は許容範囲内の 6.25 (許容範囲は 15 以下) であり、また光蕁麻疹および光毒性は認められていない。</p> <p>4. ざ瘡患者の皮膚状態に応じて、適切な剤型の選択が可能になった。</p> <p>5. 副作用は安全性評価対象例数 114 例中 16 例 (14.0%) に認められた。主な症状は刺激感 13 件 (11.4%)、紅斑 3 件 (2.6%) であった。また、臨床検査値異常では総ビリルビンの上昇 1 件 (0.9%) であった。(承認時までの調査の集計)</p> <p>なお、重大な副作用として、海外において偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されている。</p>				
	<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：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</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：エリスロマイシン、末梢性筋弛緩剤</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="624 1368 1310 1570"> <thead> <tr> <th data-bbox="624 1368 999 1469">重大な副作用</th> <th data-bbox="999 1368 1310 1469">高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="624 1469 999 1570">1) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎</td> <td data-bbox="999 1469 1310 1570">掻痒</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	1) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎	掻痒
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用					
1) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎	掻痒					
<p>推定使用者数等</p>	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p> <p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>該当なし</p> <p>該当なし</p> <p>本邦では 90%以上の人を経験する疾患 <推定方法> 尋常性座瘡治療ガイドライン 2017</p>				

同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の状 況について	別添のとおり
関連するガイ ドライン等	① 尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017 ²⁾
その他	

7

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否（日本皮膚科学会、日本皮膚科医会）。
 - ✓ 近年、痤瘡患者からの克林ダマイシン耐性痤瘡桿菌の検出率（18.8%）が上昇していること。
 - ✓ 薬剤耐性菌対策や治療効果を高めるため併用療法や配合剤を推奨しており、本薬のみが OTC 化により容易に入手できるようになると、薬剤耐性痤瘡桿菌を誘導するリスクが増すことが懸念されること。
 - ✓ ・海外でも OTC 化された例がないこと。
- ・ OTC とすることは可（日本小児科学会）
 - ✓ 小児の診療ではよく使用されるが、副作用が少なく安全性が高いので、OTC とすることに特段の問題はないこと。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 薬剤師とよく相談して使用すること（日本小児科学会）。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ダラシン T ゲル 1%、ダラシン T ローション 1% 医薬品インタビューフォーム
- 2) 尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017

販売名	候補成分を含有する医療用医薬品			医療用医薬品			一般用医薬品
	ダラシンTゲル1%	デュアック配合ゲル	デュエリンゲル0.1%	エピデュオゲル	スタデルムAクリーム		
薬効群	外用抗生物質製剤	専常性ざ瘡治療配合剤	専常性ざ瘡治療剤	専常性ざ瘡治療剤			
成分分量	(1g中) 克林ダマイシンリン酸エステル 10mg(力価)	(1g中) 克林ダマイシンリン酸エステル 10mg(力価) 過酸化ベンゾイル30mg	(1g中) アダバレン1mg	(1g中) アダバレン1mg 過酸化ベンゾイル25mg	(1g中) イブuproフェンピコノール30mg		
剤形	外用ゲル剤	ゲル剤	ゲル剤	ゲル剤	外用剤		
効能効果	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)	<適応菌種> 本剤に感性のプロド球菌属、アクネ菌 <適応症> 専常性ざ瘡	専常性ざ瘡	専常性ざ瘡	にきび、吹き出物		
用法用量	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	1日数回石けんで洗顔後、適量を患部に塗布する。		
備考		配合剤		配合剤			

※2014年12月改訂(第8版)
 ※2011年4月改訂(第7版、再審査結果等に基づく改訂)

※処方箋医薬品
 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
872634

外用抗生物質製剤
 クリンダマイシンリン酸エステル製剤

ダラシン[®]Tゲル1% ダラシン[®]Tローション1%

Dalacin[®]T Gel 1%
 Dalacin[®]T Lotion 1%

ダラシンTゲル1%	
貯法	室温保存
使用期限	21ヵ月(最終年月をチューブ・外箱に記載)
ダラシンTローション1%	
貯法	室温保存
使用期限	3年(外箱及び容器の底面に記載)
注意	火気厳禁 危険物第四類 第二石油類 危険等級Ⅲ(エタノール)

ダラシンTゲル1%	
承認番号	21400AMY00185
薬価収載	2002年8月
販売開始	2002年9月
再審査結果	2011年3月

ダラシンTローション1%	
承認番号	22200AMX00053
薬価収載	2010年5月
販売開始	2010年5月



【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
末梢性筋弛緩剤 塩化スキサトニウム 塩化ツボクラリン等	筋弛緩作用が増強される。	本剤は神経筋遮断作用を有する。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ダラシンTゲル1%	ダラシンTローション1%
成分	日局 クリンダマイシンリン酸エステル(1g中10mg(力価))	日局 クリンダマイシンリン酸エステル(1mL中10mg(力価))
添加物	アラントイン、カルボキシビニルポリマー、パラオキシ安息香酸メチル、プロピレングリコール、マクロゴール400、pH調節剤	エタノール、プロピレングリコール、水酸化Na、pH調節剤

2. 性状

販売名	性状
ダラシンTゲル1%	本剤は無色澄明で、粘性のある半固形状の製剤である。
ダラシンTローション1%	本剤は無色澄明の液で、特異なにおいを有する。

【効能・効果】

〈適応菌種〉

クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌

〈適応症〉

ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)

【用法・用量】

本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を塗布する面積は治療上必要最小限にとどめること。
2. 本剤の使用にあたっては、4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、炎症性皮膚疹が消失した場合には継続使用しないこと。
3. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- 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(「副作用」の項参照)。〕
- 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。〕

2. 相互作用

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	併用しても本剤の効果があらわれなると考えられる。	細菌のリボソーム50S Subunitへの親和性が本剤より高い。

※3. 副作用

(ダラシンTゲル1%)

承認時における臨床試験において308例中、25例(8.1%)に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒痒18件(5.8%)、発赤5件(1.6%)であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビン上昇4件(1.5%(4/262件))、尿蛋白3件(1.2%(3/246件))、ALT(GPT)上昇2件(0.8%(2/266件))であった。(承認時までの集計)

製造販売後における臨床試験において、67例中、2例(3.0%)に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒痒2件(3.0%)であった。製造販売後の小児を対象とした特定使用成績調査における安全性評価対象168例中3例(1.8%)に副作用が認められた。その主なものは、接触皮膚炎1件(0.6%)、湿疹1件(0.6%)、刺激感1件(0.6%)であった。(ダラシンTゲル1%再審査終了時)

(ダラシンTローション1%)

承認時における臨床試験において114例中、16例(14.0%)に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で刺激感13件(11.4%)、紅斑3件(2.6%)であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビンの上昇1件(0.9%)であった。(承認時までの集計)

1) 重大な副作用

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)^{※1)}：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに使用を中止し、輸液、バンコマイシンの経口投与等の適切な処置を行うこと。

注1：海外での自発報告のため頻度不明

2) その他の副作用

(ダラシンTゲル1%)

頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{※1)}
皮膚		つっぱり感、パリパリ感	グラム陰性菌毛囊炎、脂性肌
過敏症	痒痒	発赤 ^{※2)} 、蕁麻疹、刺激感、ヒリヒリ感	接触皮膚炎
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	
その他		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	消化器障害

注1：海外での自発報告のため頻度不明

注2：発赤の誘発又は悪化

(ダラシンTローション1%)

頻度	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	刺激感	紅斑
肝臓		総ビリルビンの上昇

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

2) 授乳婦

授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときの母乳中への移行は不明である。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験がない。小児に対する使用経験が少ない）。

6. 適用上の注意

投与経路

皮膚外用剤として用法・用量にしたがって使用し、眼科用として使用しないこと。

【薬物動態】

吸収・排泄¹⁾ (ダラシンTゲル1%)

健康成人男子(6名)の背部皮膚にダラシンTゲル1%2gを単回塗布した時の血漿中クリンダマイシン濃度は、多くの被験者で定量限界値(13.2pg/mL)以下であった。また、ダラシンTゲル1%2gを12時間毎に9回反復塗布した時の塗布後12時間の血漿中クリンダマイシン濃度は、3回塗布でほぼ一定となり、最終塗布後の最高血漿中濃度は平均163.3pg/mLであった。尿中クリンダマイシン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。

【臨床成績】

1. 生物学的同等性²⁾ (ダラシンTローション1%)

ざ瘡患者を対象に1日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布し、ゲルと生物学的同等性を検証した比較試験において、炎症性皮膚疹の減少率はローション群87例で58.5%、ゲル群90例で57.6%となった。統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が示された。

2. 臨床効果³⁻⁶⁾ (ダラシンTゲル1%)

多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性痤瘡〔ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)〕患者を対象に1日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布した第II相至適濃度設定試験(二重盲検試験)における有効率(有効以上)は、1%群81.8%(36/44)、基剤群54.0%(27/50)、第III比較試験におけるダラシンTゲル1%の有効率(有効以上)は、72.5%(74/102)であり、炎症性皮膚疹の減少が認められた。また、一般臨床試験(12週間)における有効率(有効以上)は、64.9%(37/57)であり、4週間以上の塗布においても、炎症性皮膚疹の減少が認められた。

3. 皮膚刺激性

(ダラシンTゲル1%⁷⁾、ダラシンTローション1%⁸⁾)
本邦パッチテスト研究班の基準に基づき、健康成人男子で傍脊椎側の無傷皮膚表面にゲルあるいはローションそれぞれに対し基剤を用いた単純パッチテスト並びに光パッチテストを実施した結果、本剤の皮膚刺激性が弱いこと、また、光過敏反応を示さないことが確認された。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用⁹⁻¹³⁾

クリンダマイシンリン酸エステルは生体内で加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌力を示す。クリンダマイシンはグラム陽性球菌群、嫌気性菌群及びマイコプラズマ群に対して抗菌力を示し、尋常性痤瘡の病態に関与しているアクネ菌(及び表皮ブドウ球菌)に対して抗菌作用を示す。

2. 作用機序

細菌のリボソーム50S Subunitに作用し、ペプチド転移酵素反応を阻止し、蛋白質合成を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

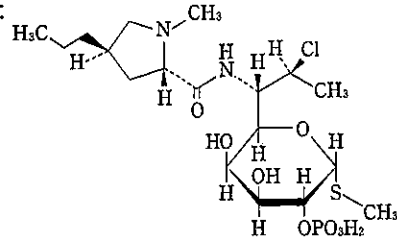
一般名: クリンダマイシンリン酸エステル
(Clindamycin Phosphate)

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-dihydrogen phosphate

分子式: C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS

分子量: 504.96

構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

(ダラシンTローション1%)

1) 火気を避けて保存すること。

2) 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ダラシンTローション1%は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

ダラシンTゲル1%: 10g×10(チューブ)

ダラシンTローション1%: 20mL×10(ポリプロピレン容器)

【主要文献】

- 1) 原田昭太郎, 臨床医薬 1999; 15; 567-82.
- 2) CLDM-L研究会, 臨床医薬 2010; 26; 409-23.
- 3) CLDM-T研究会, 臨床医薬 1999; 15; 583-602.
- 4) CLDM-T研究会, 臨床医薬 1999; 15; 603-28.
- 5) CLDM-T研究会, 臨床医薬 1999; 15; 629-43.
- 6) CLDM-T研究会, 臨床医薬 1999; 15; 645-61.
- 7) 原田昭太郎, 臨床医薬 1999; 15; 559-65.
- 8) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 皮膚安全性試験
- 9) 小野尚子ほか, Jpn J Antibiot 1977; 30; 1-6.
- 10) 二宮敬宇ほか, Jpn J Antibiot 1973; 26; 157-62.
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料; *Mycoplasma pneumoniae* に対する Lincomycin および Clindamycin の抗 *Mycoplasma* 作用
- 12) 出口浩一, Jpn J Antibiot 1981; 34; 419-24.
- 13) 駒形安子ほか, Jpn J Antibiot 1998; 51; 130-6.

【文献請求先】

主要文献(社内資料含む)は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL.03-5412-7817

FAX.03-3796-6560

製造販売元 佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	公益社団法人 日本皮膚科学会	
要 望 番 号	H28-9	
要 望 内 容	成分名 (一般名)	クリンダマイシンリン酸エステル
	効能・効果	にきび

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥 当性	<p>1. OTC とすることの可否について OTC 化には反対する。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 近年、痤瘡患者からのクリンダマイシン耐性痤瘡桿菌の検出率は上昇していて、18.8% (Nakase K et al: J Med Microbiol 2014; 63:721-8)、38.6% (Nakase K et al: J Dermatol 2017 Jun 17. doi:10.1111/1346-8138.13913. E pub) のように看過できない値となっている。</p> <p>日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017 では、薬剤耐性菌対策のために痤瘡の治療期を急性炎症期と維持期に分け、急性炎症期の目安は 3 ヶ月程度であることを示したうえで、治療効果を高めるために抗菌薬とアダパレン、過酸化ベンゾイルを組み合わせた併用療法や配合剤を強く推奨し、維持期には耐性菌の懸念のないアダパレンや過酸化ベンゾイルを継続することで炎症の再燃を予防することを薦めている。</p> <p>痤瘡の治療は、炎症症状に加えて非炎症性皮疹（面皰）に対する治療を併用する積極的な急性炎症期を行い、さらに炎症軽快後には面皰治療を主体とする維持期の治療への移行する一連の治療計画の中で行われるべきで、抗菌薬外用薬であるクリンダマイシンリン酸エステルのみが OTC 化により容易に入手できるようになると、痤瘡患者は急性炎症期に抗菌外用薬を第一選択として使用するため、効果の高い併用治療等を受ける機会を逸し、さらに炎症軽快後の維持期に、抗菌外用薬を予防的に継続、もしくは症状再燃時に断続的に使用することで、薬剤耐性痤瘡桿菌を誘導するリスクが増すことが懸念される。</p>
-----------------------	--

	<p>なおクリンダマイシンリン酸エステルは、米国では1980年に液剤の承認を得て長年用いられている標準薬ではあるが、海外でもOTC化された例はない。</p> <p>2. OTCとする際の留意事項について</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	公益社団法人 日本小児科学会	
要望番号	H28-9	
要望内容	成分名 (一般名)	クリンダマイシンリン酸エステル
	効能・効果	にきび

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 可</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 小児の診療ではよく使用されるが、副作用が少なく安全性が高いので、OTC とすることに特段の問題はない。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 薬剤師とよく相談して使用すること。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 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には禁忌とされているので、医薬品の過敏症等について確認しておく必要がある。</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本臨床皮膚科医会	
要望番号	H28-9	
要望内容	成分名 (一般名)	クリンダマイシンリン酸エステル
	効能・効果	にきび

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について OTC 化には強く反対する。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 クリンダマイシンリン酸エステルは、ざ瘡の急性炎症期に対する薬剤として使用されているが、最近の報告では、ざ瘡患者からの耐性菌検出率が 20% 弱に及ぶことが知られている。日本皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン 2017 では、急性炎症期と維持期に分け使用薬剤を選択し、漫然とクリンダマイシンリン酸エステルを多用しないように推奨している。</p> <p>もし、OTC 化となれば、急性炎症期のみならず維持期でもクリンダマイシンリン酸エステルを継続使用することが予想され、耐性菌の検出率がさらに高まることが危惧される。</p> <p>また、ざ瘡は顔面に生涯続く瘢痕を残す可能性のある疾患で、急性炎症期には、内服薬との併用など重症度の判定、治療法の選択には医師の関与が必要である。OTC 化によって外用療法のみを行うことは、使用する薬剤の選択肢を減らすことになり、必要な治療機会を逸してしまう危険性が懸念される。これは処方する医師以上に、患者にとって大変不幸な結果につながる事となる。</p> <p>海外での OTC 化の例もなく、クリンダマイシンリン酸エステルの OTC 化に強く反対する。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H28-9	
要望内容	成分名 (一般名)	クリンダマイシンリン酸エステル
	効能・効果	にきび

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について OTC とすることは可と考える。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療用医薬品承認申請時の臨床試験成績、再審査結果、使用実績から「にきび」に対する有効性及び安全性が十分に確認されている。 ・本剤の対象となる「にきび」については、既に一般用医薬品としてにきび治療薬が販売されており、薬剤師及び生活者がその症状を判断できるとともに生活者自ら治療できる。また、本剤は症状発現後できるだけ早く使用することが効果的であるため、薬局等で購入できる要指導・一般用医薬品への転用の意義は大きいと考える。したがって、要指導・一般用医薬品への転用に際してセルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起をすることにより、スイッチ OTC 化は妥当と考える。 <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>(1) 効能・効果及び用法・用量</p> <p><効能・効果> にきび（化膿や赤みを伴うもの）</p> <p><用法・用量> 適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。</p> <p>本剤の使用は重症度分類において軽度～中等症のにきびに限定することが妥当と考える。</p> <p>(2) 適正使用について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・短期間の使用にとどめるとともに、症状が消失した場合は速やかに使用を中止すること、症状の改善が見られない場合は専門医に受診
-----------------------	---

	<p>することを使用上の注意に明記する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・塗布量や面積を最小限にとどめることを使用上の注意に明記する。 <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>本剤は医療用医薬品として、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対して有効性が確認されており、化膿性炎症を伴わないにきびや重症～最重症のにきびは本剤の対象外となるため、患者の皮膚写真を用いたセルフチェックシートにて自己症状を確認するなど適切な情報提供を行う必要があると考える。なお、重症度判定は片顔における炎症性皮疹の数により判定可能である。</p> <p>また、漫然と使用することを防止するためにも、短期間の使用にとどめ、効果がみられない場合は専門医に受診すること、塗布量や面積を最低限にとどめること等の注意喚起が必要と考える。</p> <p>3. その他</p>
備考	

日本標準商品分類番号
872634

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

外用抗生物質製剤

ダラシン®Tゲル1%
Dalacin® T Gel 1%

ダラシン®Tローション1%
Dalacin® T Lotion 1%

(クリンダマイシンリン酸エステル製剤)

剤形	外用ゲル剤、ローション剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品 注意-医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	ゲル：1g中 日局クリンダマイシンリン酸エステル10mg (力価) を含有する。 ローション：1mL中 日局クリンダマイシンリン酸エステル10mg (力価) を含有する。
一般名	和名：クリンダマイシンリン酸エステル (JMN) 洋名：Clindamycin Phosphate (JMN)
製造販売承認年月日	ダラシン 製造販売承認年月日：2002年 7月 5日
薬価基準収載年月日	Tゲル1% 薬価基準収載年月日：2002年 8月30日
発売年月日	発売年月日：2002年 9月24日
製造販売承認年月日	ダラシン 製造販売承認年月日：2010年 1月15日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2010年 5月28日
発売年月日	発売年月日：2010年 5月28日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：佐藤製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	佐藤製薬株式会社 医薬事業部 TEL 03-5412-7817 FAX 03-3796-6560 医療関係者向けホームページ http://www.sato-seiyaku.co.jp/top/medica/medica1.html
問い合わせ窓口	本IFは2010年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯
 医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。
 医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補充して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。
 昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第24委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。
 更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。
2. IFとは
 IFは「添付文書等の情報を補充し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。
 ただし、薬事法・製薬企業機密等に關わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。
 【IFの様式】
 ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
 ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
 ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。
 【IFの作成】
 ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
 ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3	2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	14	3. 臨床成績	14
II. 名称に関する項目	4		
1. 販売名	4	VI. 薬効薬理に関する項目	19
2. 一般名	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
3. 構造式又は示性式	5	2. 薬理作用	19
4. 分子式及び分子量	5		
5. 化学名 (命名法)	5	VII. 薬物動態に関する項目	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1. 血中濃度の推移・測定法	24
7. CAS登録番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	26
		3. 吸収	26
III. 有効成分に関する項目	6	4. 分布	26
1. 物理化学的性質	6	5. 代謝	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 排泄	29
3. 有効成分の確認試験法	7	7. 透析等による除去率	29
4. 有効成分の定量法	8		
		VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	30
IV. 製剤に関する項目	9	1. 警告内容とその理由	30
1. 剤形	9	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	30
2. 製剤の組成	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	10	5. 慎重投与内容とその理由	30
5. 製剤の各種条件下における安定性	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
6. 溶解後の安定性	11	7. 相互作用	31
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	11	8. 副作用	31
8. 溶出性	11	9. 高齢者への投与	34
9. 生物学的試験法	11	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	11. 小児等への投与	35
11. 製剤中の有効成分の定量法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
12. 力価	12	13. 過量投与	35
13. 混入する可能性のある夾雑物	12	14. 適用上の注意	35
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	12	15. その他の注意	35
15. 刺激性	12		
16. その他	12		

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
 ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
 ⑤「医薬品インテグリティ」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主に紙媒体による紙媒体での提供に替えて、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じて紙媒体での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インテグリティ」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のIR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項については、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の観点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わる点があり、その取扱いは十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーション等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまで添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

16. その他	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	41
X. 管理的事項に関する項目	44
1. 規制区分	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱上の注意点	44
5. 承認条件等	44
6. 包装	45
7. 容器の材質	45
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	45
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	45
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16. 各種コード	46
17. 保険給付上の注意	46
X I. 文献	47
1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	48
X II. 参考資料	49
1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	51
X III. 備考	52
その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

<ゲル>

ダラシン[®]Tゲル1%の主薬であるクリンダマイシンリン酸エステルは、クリンダマイシンのリン酸エステルで、米国アッパジョン社（現米国ファイザー社）で開発された抗生物質である。

クリンダマイシンは1963年に放線菌の一種である *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* の培養液から分離された、リンコマイシンの7位の水酸基を塩基に置換した抗生物質である。作用機序は、クリンダマイシンが細菌のリボソーム 50S subunit 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蛋白合成を阻害することによるとされている。

クリンダマイシンリン酸エステルは、生体のホスファターゼにより速やかに加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌活性を発現する。基礎試験において、グラム陽性球菌群、嫌気性球菌群及びマイコプラズマ群に対し強い抗菌力を示し、尋常性痤疮に関与するとされる *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に対しても有効であることが認められている。

本剤は、尋常性痤疮に対する治療薬として米国、ドイツを含む諸外国にてすでに承認されている外用剤である。

国内においては、1993年から臨床試験を開始し、臨床的に1日2回の塗布で本剤の有効性が認められ、2002年7月に販売名「ダラシンTゲル1%」として承認された。

2. 製品の治療学的・薬理学的特性

<ゲル>

1. 尋常性痤瘡に関与するとされる *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に対して抗菌作用を示す (*In vitro*) 1) ~s)。
2. 多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性痤瘡を改善する。
 1. 日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布した至適濃度設定試験(二重盲検法)及び実薬対照無作為化比較試験における有効率(有効以上)は75.3% (110/146)であり、炎症性皮膚疹の減少が認められた 2) ~s)。
 3. 承認時において副作用の発現率は8.1% (308例中25例)であり、その主な副作用は痒疹18件 (5.84%)、発赤5件 (1.62%) 等であった。
また、主な臨床検査値異常は総ビリルビン上昇1.53% (4/262件)、尿蛋白1.22% (3/246件)、ALT (GPT) 上昇0.75% (2/266件) 等であった。

<ローション>

1. アクネ菌に対して優れた抗菌作用を示す。 (*in vitro*) (19頁参照)
2. 生物学的同等性試験において、ダラシンTゲル1%と同等の有効性を有し、安全性についても差異を認めなかった。(15頁参照)
3. 皮膚安全性試験において、皮膚刺激指数は許容範囲内の6.25 (許容範囲は15以下)であり、また光毒麻疹および光毒性は認められていない。(16頁参照)
4. ざ瘡患者の皮膚状態に応じて、適切な剤型の選択が可能になった。
5. 副作用は安全性評価対象例数114例中16例 (14.0%) に認められた。主な症状は刺癢感13件 (11.4%)、紅斑3件 (2.6%) であった。また、臨床検査値異常では総ビリルビンの上昇1件 (0.9%) であった。(承認時までの調査の集計) (31頁参照)
なお、重大な副作用として、海外において偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されている。

<ローション>

ざ瘡の病態には *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*, アクネ菌) 及び *Coagulase negative Staphylococci* (CNS) が関与しており、その治療においてはアクネ菌及びCNSの抗菌を目的とした抗菌物質製剤が重要になる。

ダラシンTローション1%は、米国ファイザー社で開発された抗菌物質「クリンダマイシンリン酸エステル」を有効成分とする外用ローション剤である。

クリンダマイシンリン酸エステルは、生体のホスファータ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抗菌活性を発揮する。特に、アクネ菌に対して強い抗菌作用を示し、国内外の臨床試験において、多発性炎症性皮膚疹を有するざ瘡に対する優れた臨床効果が認められている。

米国ファイザー社は外用ざ瘡治療薬として、1980年にFDAより液剤の承認を取得した後、種々の剤型を開発し、1987年にゲル剤、1989年にローション剤、1994年にプレジェント製剤(コットンパフ)の承認を取得している。これらは米国のみならず、欧州等の諸外国においても承認され、販売されている。

本邦においては、ゲル剤(ダラシンTゲル1%)が2002年7月に輸入承認を取得し、佐藤製薬株式会社(2002年9月から販売し、2006年3月にファイザー株式会社から製造販売権を承継した。

今回、ゲル剤の追加剤型として、ざ瘡患者の皮膚状態(性質)等を総合的に判断して適切な剤型を選択できるようにするためローション剤を開発した。本剤はダラシンTゲル1%と有効性において生物学的に同等であることが検証され、また安全性においても差異のない安全性の高い製剤であることが示されたことから、2010年1月に製造販売承認を取得した。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダラシンTゲル1%

ダラシンTローション1%

(2) 洋名

Dalacin T Gel 1%

Dalacin T Lotion 1%

(3) 名称の由来

Dalacin: 特になし

T: for Topical use の略

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クリンダマイシンリン酸エステル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

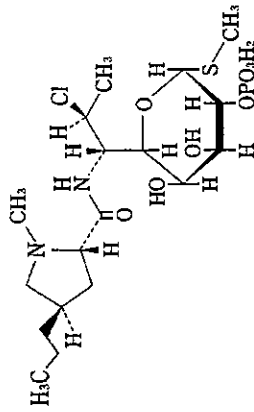
Clindamycin Phosphate (JAN)

Clindamycin (INN)

(3) ステラ

Streptomyces 属の産生する抗生物質: -mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{18}H_{34}ClN_2O_9PS$

分子量: 504.96

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: CLDM (クリンダマイシン)

7. CAS登録番号

24729-96-2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

溶解	溶解度 (g/mL)
水	0.17~0.20
メタノール	0.18~0.19×10 ⁻¹
エタノール (95)	0.1×10 ⁻³ 以下
アセトン	0.1×10 ⁻³ 以下
ジエチルエーテル	0.1×10 ⁻³ 以下
クロロホルム	0.1×10 ⁻³ 以下

(3) 吸湿性

40℃・相対湿度 75%にて3箇月間保存するとき、含湿度はほとんど変化を認めなかつた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (分解点) : 189~191℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.45

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.5~4.5 である。

旋光度 [α]_D²⁰: +115° ~ +130°

(脱水物に換算して 0.25g、水、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態における安定性

長期保存試験	保存形態	保存条件		保存期間	結果
		温度	湿度		
加温	無色ビン (密栓)	9~31℃	27~89%	27 カ月	変化を認めず、安定であった
		27~89%		3 カ月	
加温・加湿	無色ビン (密栓)	40℃		2 カ月	
		50℃		3 カ月	
光線照射	無色ビン (密栓)	40℃	75%	3 カ月	
		室内散光		3 カ月	
		蛍光灯 1000lux		1 カ月	

(2) 溶解後の安定性

保存形態: 無色透明のガラスアンプルに密封

保存期間: 7 日間

溶媒	水		0.2M トリスアミノメタン緩衝液	
	pH4.0	pH6.0	pH4.0	pH8.0
濃度	1%	5%	1%	1%
	5%			
25±1℃	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。
	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。
40±1℃	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。
	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。
50±1℃	わずかに力価の低下を認めた。	わずかに力価の低下を認めた。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。
	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。	ほとんど変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

日局 16 局「クリンダマイシンリン酸エステル」の確認試験による。

本品を 100℃で 2 時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法のベースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は 100℃で 2 時間乾燥したクリンダマイシンリン酸エステル標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

IV. 製剤に関する項目

4. 有効成分の定量法

日周16局「クリンダマイシンリン酸エステル」の定量法による。

本品及びクリンダマイシンリン酸エステル標準品約20mg（力価）に対応する量を精密に量り、それぞれに内標準溶液25mLを正確に加えて溶かし、移動相を加えて100mLとし、試料溶液及び標準溶液とす。試料溶液及び標準溶液20μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクリンダマイシンリン酸エステルのピーク面積の比 Q_1 及び Q_2 を求めらる。

クリンダマイシン ($C_{18}H_{34}ClN_2O_5S$) の量 [μg (力価)] = $Q_1 \times \frac{Q_2}{Q_1} \times 1000$

Q_2 : クリンダマイシンリン酸エステル標準品の秤取量 [mg (力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸メチルの移動相溶液 (3→50000)

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：210nm)

カラム：内径4mm、長さ25cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィーオクタシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム10.54gを水775mLに溶かし、リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液にアセトリル225mLを加える。

流量：クリンダマイシンリン酸エステルの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20μLにつき、上記の条件で操作するとき、クリンダマイシンリン酸エステル、内標準物質の順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性：標準溶液20μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクリンダマイシンリン酸エステルのピーク面積の比の相対標準偏差は2.5%以下である。

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：外用ゲル剤、ローション剤

規格：

<ゲル>

1g 中日局クリンダマイシンリン酸エステル10mg (力価) を含有する。

<ローション>

1mL 中日局クリンダマイシンリン酸エステル10mg (力価) を含有する。

性状：

<ゲル>

本剤は無色透明で、粘性のある半固形状の製剤である。

<ローション>

本剤は無色透明の液で、特異なにおいを有する。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.6～5.6

(6) 無菌の有無

無

<ローション>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定結果
長期保存試験	25℃/40%RH	ポリプロピレン容器	39ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/25%RH		6ヵ月	変化なし
中間的試験	30℃/65%RH		12ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度 60℃	ポリプロピレン容器	3ヵ月	クリンダマイシンリン酸エステルのは力は、1ヵ月で約25%低下し、3ヵ月で約60%低下した。
			6ヵ月	変化なし
			6ヵ月	変化なし
苛酷試験	湿度 25℃/20%RH 4℃	ポリプロピレン容器	180時間	変化なし
			180時間	変化なし
	光 (白色灯)	ガラス瓶		
	10000Lux 連続照射			

RH：相対湿度

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- <ゲル>
1g 日高中クリンダマイシンリン酸エステル10mg（力価）を含有する。
<ローション>
1mL 中日高中クリンダマイシンリン酸エステル10mg（力価）を含有する。

(2) 添加物

- <ゲル>
アラントイン、カルボキシビニルポリマー、パラオキシ安息香酸メチル、プロピレングリコール、マクロゴール 400、pH調節剤
<ローション>
エタノール、プロピレングリコール、水酸化Na、pH調節剤

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

<ゲル>

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ラミネート チューブ	25℃/60%RH (暗所)	24ヵ月	本品の品質に影響を与え変化は認められなかった。
苛酷試験	ラミネート チューブ	60℃ (暗所)	3ヵ月	類似物質の増加と力価の急速な低下が認められた。

RH：相対湿度

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 清出性

該当しない

9. 生物学的試験法

- <ゲル>
円筒平板法
<ローション>
該当しない

V. 治療に関する項目

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

<ゲル>

赤外吸収スペクトル法（ペースト法）

<ローション>

薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

<ゲル>

定量法：力価試験

1. 円筒平板法
2. 液体クロマトグラフィー

<ローション>

液体クロマトグラフィー

12. 力価

<ゲル>

1g 中クリンダマイシンリン酸エステル 10mg（力価）を含有

<ローション>

1mL 中クリンダマイシンリン酸エステル 10mg（力価）を含有

13. 混入する可能性のある求雑物

クリンダマイシン、リンコマイシンリン酸エステル、リンコマイシン

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験：忍容性試験」の「皮膚刺激性」の項及び「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の「1. 局所刺激性試験」の項を参照すること。

16. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

<適応菌種>

クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌

<適応症>

ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

2. 用法及び用量

本品の適量を 1 日 2 回、洗顔後、患部に塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を塗布する面積は治療上必要最小限にとどめること。
2. 本剤の使用にあたっては、4 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継続使用しないこと。
3. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

試験区分	試験の種類	対象	症例数	使用薬剤	投与期間
第I相試験	皮膚安全性試験 判定者盲検化比較臨床試験	健康成人男子	24例	使用薬剤： ダラシンTローション1% ダラシンTローション1%プラセボ エタノール水溶液* 用法・用量： それぞれ約20μLをセットしたパッチテストユニットを上背部の左右にそれぞれ貼布する。	パッチテスト 48時間 光パッチテスト 24時間
第III相試験	生物学的同等性試験	湿疹患者	177例	使用薬剤： ダラシンTゲル1% ダラシンTゲル1% 用法・用量： 1日2回(朝、夕)適量	4週間

*ダラシンTローション1%の基剤と同濃度のエタノールを含むする水溶液

(2) 臨床効果

<ゲル>

多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性湿疹患者を対象に1日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布した臨床試験の概要は次のとおりである^{2)~6)}。

第II相試験 (二重盲検試験)	基剤群	有効率
	1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群	54.0% (27/50)
	2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群	81.8% (36/44)
第III相比較試験	1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群	80.9% (38/47)
第III相一般臨床試験	1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル	72.5% (74/102)
合計 (1%クリンダマイシンリン酸エステルゲルのみ)		64.9% (37/57)
		75.3% (4週間:110/146)
		64.9% (12週間:37/57)

※本項に示す成績は承認時の適応菌種・適応症に関するものであり、抗菌薬再評価結果通知(薬食審査発第0930006号平成16年9月30日付)を踏まえたものではありません。抗菌薬評価結果に基づく適応症・適応菌種は「1. 効能又は効果」を参照下さい。

<ローション>

湿疹患者を対象に1日2回、朝・夕洗顔後、患部に4週間塗布し、ダラシンTゲル1%と生物学的同等性を検証した比較試験において、炎症性皮膚疹の減少率はローション群87例で58.5%、ダラシンTゲル1%群90例で57.6%となった。統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が示された⁶⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

<ゲル>

パッチテスト⁷⁾：

健康成人男子12名を対象に行った、パッチテスト及び光パッチテストの結果、本剤の皮膚刺激指数は12.5であり、基剤と同値であった。また、光毒性は低いことが確認された。また、自覚症状、他覚所見及び臨床検査に異常は認められなかった。

単回塗布⁸⁾：

健康成人男子6名を対象に本剤及び2%クリンダマイシンリン酸エステルゲルの単回塗布試験を実施したが、特に問題となる自覚症状及び皮膚刺激は認められなかった。

反復塗布⁹⁾：

健康成人男子12名を6名ずつ2群に分け、各群に対し本剤及び2%クリンダマイシンリン酸エステルを12時間ごとに9回反復塗布した。

なお、クリンダマイシンリン酸エステルは血中において定量限界値(13.2ng/mL)付近の濃度が検出されただけで、反復塗布によっても血中濃度の蓄積性はみられなかった(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」を参照のこと。)。また、特に問題となる自覚症状及び皮膚刺激は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」である。

<ローション>

皮膚刺激性⁹⁾：

本剤の正常皮膚に対する安全性を検討するために、健康成人男子(24名)を対象に、本剤群、プラセボ群、エタノール水溶液群^{*}の3群比較によるパッチテスト及び光パッチテストを実施した。

その結果、パッチテストにおける本剤の皮膚刺激指数は6.25で、安全性基準(本剤パッチテスト研究班)による分類では「許容品」(皮膚刺激指数15以下)に分類された。また、光パッチテストでは、3群において光毒麻疹を生じた症例は認められず、光毒性においても金例が「反応なし又はパッチテスト部位と同等(一)」の判定であった。

*ダラシンIローション1%の基剤と同濃度のエタノールを含有する水溶液

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<ゲル>

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績(6) 検証的試験1) 無作為化並行用量反応試験」を参照すること。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験²⁾

<ゲル>

16歳以上35歳以下の尋常性痤瘡患者を対象に二重盲検比較試験を実施した。本剤、2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル又はゲル基剤を顔面の全部の皮膚に対して1日2回、朝・夕、洗顔後、4週間単回塗布し、評価部位を頬部(右頬または左頬)及び額のうしろれか一部位として比較した。各濃度での「有効」以上の有効率は、基剤群で54.0%(27/50)、本剤群で81.8%(36/44)、2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群で80.9%(38/47)で、本剤及び2%クリンダマイシンリン酸エステルゲルはともに基剤に対し有意に優れていたが、本剤と2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル間の有効率には、有意な差が認められなかった。

2) 比較試験³⁾

<ゲル>

16歳以上35歳以下の尋常性痤瘡患者を対象に無作為化比較試験を実施した。本剤又は対照薬を顔面の全部の皮膚に対して1日2回、朝・夕、洗顔後、4週間単回塗布し、評価部位を頬部(右頬または左頬)及び額のうしろれか一部位として比較した。本剤の有効性は「有効」以上の有効率で72.5%(74/102)であった。

3) 安全性試験

<ゲル>

長期観察試験（一般臨床試験）^{4) 5)}

16歳以上35歳以下の尋常性痤瘡患者を対象に、本剤を顔面の全部の皮膚に対して1日2回、朝・夕、洗顔後、12週間単剤塗布した。

安全性解析対象症例57例中、副作用発現症例は8例であり、副作用発現件数は延べ9件であった。そのほとんどが痒疹（6件）であった。そのうち、4件が投与開始1週目迄に発現したものであった。痒疹以外の臨床症状として、皮疹の炎症悪化（1件）、毒麻疹（1件）、発赤（1件）が認められた。また、臨床検査値異常としては、総ビリルビン上昇（2件）、ALT (qPT) 上昇（1件）、尿糖（1件）、尿蛋白（1件）が認められているが重篤な副作用はなかった。

また、長期観察試験中に副作用が多発する傾向は特になく、本剤の投与期間を延長するともに副作用が増加する傾向は認められなかった。

なお、「有効」以上の有効率は12週目終了時では64.9%（37/57）であり、高い効果が示された。

注) 本剤の使用にあたっては、4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継続使用しないこと。（「V. 2. 用法及び用量」の「用法・用量に関連する使用上の注意 2.」を参照すること。）

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リンコマイシン系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クリンダマイシンリン酸エステルは生体内で加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌力を示す。クリンダマイシンは細菌のリボソーム 50S subunit に作用することで、ペプチド転移酵素反応を阻止し、蛋白質合成を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗菌スペクトル及び抗菌力^{1) ~5)}

クリンダマイシンはグラム陽性球菌群、嫌気性菌群及びマイコプラズマ群に対して抗菌力を示し、尋常性痤瘡に関与するとされる *Propionibacterium acnes* 及び *Coagulase negative staphylococci* (CNS) に対して抗菌作用を示す。

(1) *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に対する抗菌作用

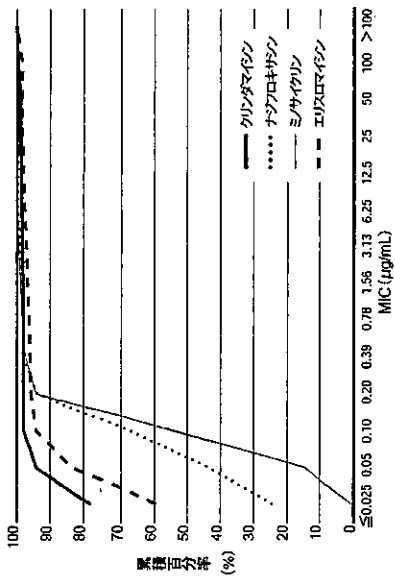
1) 標準株の感受性¹⁾

菌株	接種菌量 (CFU/mL)	MIC (μ g/mL)	
		クリンダマイシン	ナジフロキサシン
<i>P. acnes</i> JCM6425	2.3×10^6	0.02	0.3
	2.3×10^8	0.03	0.4

2) 臨床分離株における感受性^{2) ~5)}

薬剤	菌株数	MIC 分布 (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
クリンダマイシン	378	$\leq 0.025 \sim > 400$	≤ 0.025	0.05	0.05
ナジフロキサシン	378	$\leq 0.025 \sim 200$	0.10	0.20	0.20
ミノサイクリン	378	$\leq 0.025 \sim 100$	0.10	0.20	0.20
エリスロマイシン	378	$\leq 0.025 \sim > 400$	≤ 0.025	0.05	0.10

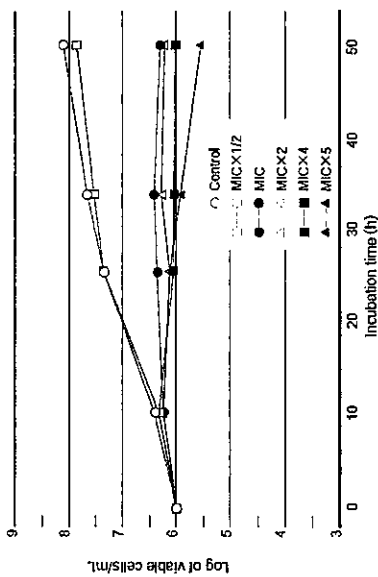
臨床分離株: 本邦で実施したダラシンTゲル1%の臨床試験で検出された *P. acnes* 耐性菌: クリンダマイシンのMICが 3.13μ g/mL以上の耐性菌は378菌株中7菌株に認められた。



P. acnes 臨床分離株に対するMICの累積百分率

3) 増殖曲線に及ぼす影響¹⁾

クリンダマイシンのMICの1~4倍で生菌数の増加を抑制し、静菌的作用を示した。5倍では生菌数を減少させ、殺菌的作用を示した。



P. acnes の増殖曲線に及ぼすクリンダマイシンの影響

4) 耐性獲得¹⁾

耐性について、薬剤を含む培地中で、P. acnes 標準株を25代継代培養し、in vitroでの耐性獲得試験を行った。その結果、P. acnes はクリンダマイシンに対する耐性を段階的に獲得したが、P. acnes の生育を可能とする最高薬物濃度の増加は緩徐であり、クリンダマイシンに対する耐性獲得はナジフロキサシンと同じ程度であった。

菌種	薬剤	接種菌量 (CFU/mL)	MIC (μg/mL)		耐性度 (倍数)
			初代	25代継代	
P. acnes JCM6425	クリンダマイシン	10 ⁶	0.02	0.1	5
		10 ⁸	0.03	0.25	8.3
	ナジフロキサシン	10 ⁶	0.2	1.0	5
		10 ⁸	0.3	2.0	6.7

5) 動物感染モデルに対する抗菌作用¹⁾

P. acnes を用いたマウス熱創傷皮下感染モデルを作成し、1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル剤の効果を検討した。

その結果、対照群 (無塗布群) の感染部位の生菌数に比べ、1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル剤群に有意な生菌数の減少が認められた。

(接種菌量: 1.3 × 10⁸ CFU)

菌株	薬剤	熱創傷部位の生菌数 (CFU/Skin) (菌接種5日後)	
		無塗布	1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル剤
P. acnes JCM6425	無塗布	4.4 × 10 ⁷	4.4 × 10 ⁴ } P < 0.01
	1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル剤	4.4 × 10 ⁴	

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

1) 標準株の感受性¹⁰⁾

菌株	接種菌量 (CFU/mL)	MIC (μ g/mL)	
		クリンダマイシン	0.39
<i>S. epidermidis</i> *	10^6		

*: 京都薬科大学微生物学教室保存

2) 臨床分離菌の感受性^{2) 2) ~5)}

薬剤	菌株数	MIC 分布 (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC ₉₉ (μ g/mL)
クリンダマイシン	225	$\leq 0.025 \sim > 400$	≤ 0.025	> 400	> 400
ナジフロキサシン	225	$\leq 0.025 \sim 100$	≤ 0.025	≤ 0.025	0.10
ミノサイクリン	225	0.05~50	0.20	0.20	0.39
エリスロマイシン	225	$\leq 0.025 \sim > 400$	0.10	> 400	> 400

臨床分離株: 本邦で実施した1%クリンダマイシンリン酸エステルゲルゲル剤の臨床

試験で検出された CNS

耐性菌: クリンダマイシンの MIC が 3.13μ g/mL 以上の耐性菌は 225 菌株中 48 菌

株に認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

3) 遊離脂肪酸に及ぼす影響¹¹⁾

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とから、皮脂中の遊離脂肪酸量を指標として、薬理効果を評価した。

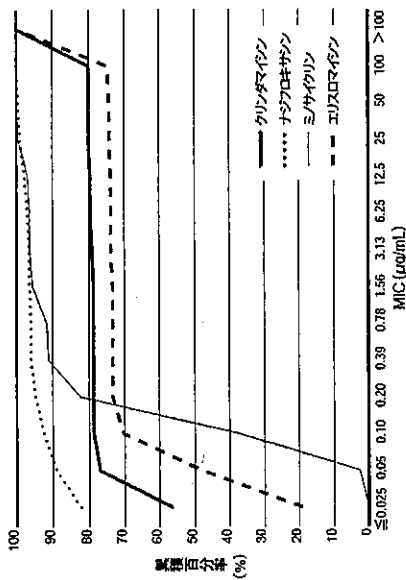
14名のボランティアを対象に、基剤を対照として1%クリンダマイシン塩酸塩外用溶液の二重盲検比較試験を実施した。基剤及び1%クリンダマイシン塩酸塩外用溶液を顔部に對して1日2回、8週間塗布した。

その結果、1%クリンダマイシン塩酸塩外用液剤塗布群は基剤塗布群と異なり、皮脂中の遊離脂肪酸量が塗布後2週間から塗布前に比べ有意に減少した。

皮脂中の遊離脂肪酸量 (%、平均 \pm S.D.)

群	例数	塗布前	塗布期間 (週)			
			2	4	6	8
対照	5	15.3 \pm	23.7 \pm	8.3 \pm	13.8 \pm	16.6 \pm
1%クリンダマイシン 塩酸塩外用溶液	9	11.7	26.5	8.7	15.8	17.3
		14.7 \pm	5.5 \pm	4.8 \pm	3.2 \pm	1.8 \pm
		8.1	5.4*	3.4*	3.7*	2.3*

塗布前との比較、*P<0.05 (Students t-test)



CNS 臨床分離株に対する MIC の累積百分率

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回塗布¹²⁾

20～23歳の健康成人男子6名に1%及び2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル各2gを休薬期間を1週間としたクロスオーバー法にて背部皮膚(20cm×20cm)に塗布し、48時間後まで定期的に血漿中クリンダマイシン濃度をラジオイノムアッセイ法により測定した。その結果、被験者のほとんどの測定時点で血漿中クリンダマイシン濃度は定量限界値(13.2pg/mL)以下であり、薬物動態パラメータは算出できなかった。

また、尿中への48時間までの累積排泄量は1%クリンダマイシンリン酸エステルゲルで141.7～1141.9ng、2%クリンダマイシンリン酸エステルゲルで225.0～2186.8ng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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」である。

2) 反復塗布¹²⁾

20～25歳の健康成人男子12名を6名ずつ2群に分け1%又は2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル各2gを背部皮膚(20cm×20cm)に12時間間隔で9回反復塗布し、経時的に血漿中クリンダマイシン濃度をラジオイノムアッセイ法で測定した。

その結果、塗布12時間後の血漿中クリンダマイシン濃度は1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群で3回塗布時まで、2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群で4回塗布時まで増加したが、それ以後一定の濃度で推移した(1%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群：114.8～156.9pg/mL、2%クリンダマイシンリン酸エステルゲル群：93.0～123.5pg/mL)。また、尿への24時間ごとの排泄量は2日目でほぼ一定となり、いずれの製剤でも総累積排泄率は総塗布量の0.01%以下であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」である。

3) 鎮面反復塗布時の薬物動態パラメータ(外国人のデータ)^{13) 14)}

健康成人男女各15名にクリンダマイシンリン酸エステル(クリンダマイシン12mg相当量)を静脈内単回投与又は本剤(クリンダマイシン10mg相当量)を顔面に15回(8日間)反復塗布後の血清中及び尿中クリンダマイシン濃度を測定した。

その結果、顔面塗布後のクリンダマイシンの血清中濃度は4.3ng/mL以下と低値を示し、多くの被験者で定量限界値(2.00ng/mL)近辺又は以下であった。

また、各塗布後の12時間毎の尿中排泄量は計2～4回目の塗布後には定常状態に到達しているものと判断され、最終塗布後の尿中排泄率は0.063%であった。

薬物動態パラメータ	静脈内単回投与群 (Mean±S.D.)	反復塗布群 (Mean±S.D.)
投与量 (mg)	12	10
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1494±670	ND
C _{max} (ng/mL)	541±146	ND
t _{1/2} (h)	2.19	ND
Vd (L/kg)	0.470±0.23	ND
Ae (μg)	485±221	6.33±5.2
fe (%)	4.04±1.8	0.063±0.05

ND：定量限界(2.00ng/mL)以下の試料が多く計算せず -：該当せず

Vd：分布容積 Ae：尿中排泄量 fe：未変化体の尿中排泄率

注) 本剤の承認されている用法・用量は「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(4) 消失速度定数
該当資料なし

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収
該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-胎盤間通過性

<参考>

赤毛サルにクリンダマイシンリン酸エステルを10~30mg筋注したとき髄液及び胎への移行はほとんど認められなかった¹⁵⁾。

(2) 血液-胎盤間通過性

1) 臍帯血、羊水中濃度¹⁶⁾

胎児娩出前の26例にクリンダマイシンリン酸エステル注射液600mgを筋注し、娩出時(薬剤筋注9分~5時間20分)の臍帯血、羊水を採取し測定したとき、臍帯血中濃度のピークは2時間13分~2時間15分後に認められ、1時間以後には母体血清濃度の約50%前後の濃度を示した。

また、羊水中濃度は、7例中6例に娩出後1時間56分から2時間40分後に0.44~1.0 μ g/mLを認めたが、1例は測定不能であった。

2) 胎児への移行¹⁶⁾

妊娠初期(妊娠8週~9週)の母体にクリンダマイシンリン酸エステル注射液600mgを筋注したとき、投与後15分では測定不能、投与後50分では1.00 μ g/gの移行濃度を示した。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中濃度¹⁶⁾

産褥1週間以内の授乳中の妊婦にクリンダマイシンリン酸エステル注射液600mgを筋注したときの乳汁中濃度は、薬剤投与2時間後に最高値3.7 μ g/mL、6時間後では1.7 μ g/mLの移行濃度が認められた。

(4) 髄液への移行性

<参考>

赤毛サルにクリンダマイシンリン酸エステルを10~30mgを筋注したとき髄液及び胎への移行はほとんど認められなかった¹⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

面皰への移行 (外国人データ)¹⁷⁾

尋常性痤瘡を有する男女 (米国人) 各 10 名に 1% クリンダマイシンリン酸エステル溶液を患者の顔面に 1 日 2 回 4 週間塗布し、2 及び 4 週目に各被験者より約 10 個の面皰を採取し、クリンダマイシン濃度を *Micrococcus lutes* (*Sarcina lutea*) を用いたバイオアッセイ法により測定した。その結果、2 週目では、20 名中 16 名、4 週目では 20 名中 18 名においてクリンダマイシンが検出され、その平均濃度 (平均値±S.E.) は 2 週目 0.39±0.08 µg/mg、4 週目 0.60±0.1 µg/mg であった。

<参考>

損傷皮膚における吸収 (ラット)¹⁸⁾

3% クリンダマイシンリン酸エステル溶液をラットの損傷皮膚 (n=6) 及び正常皮膚 (n=6) に 1 日 3 回、60 回塗布した試験において、尿、組織及び血清中濃度を、*Sarcina lutea* を用いたバイオアッセイ法により測定した。

尿、血清、及びすべての組織中濃度において、損傷皮膚及び正常皮膚間に見かけ上差は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

クリンダマイシンリン酸エステル注射液 600mg を静脈内投与した健康成人においてクリンダマイシンリン酸エステルは生体内で代謝され、クリンダマイシン、N-ジメチルクリンダマイシン及びクリンダマイシンホルキシドとなり、これらは抗菌活性を有していた。なお、クリンダマイシンリン酸エステルをヒトの保存血中で 2 時間インキュベート (37°C) した場合約 10% が、48~72 時間では約 60% が加水分解されてクリンダマイシンとなった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

クリンダマイシンリン酸エステルは、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として抗菌活性を示す。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「Ⅶ. 1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1)、2)」の項を参照すること。

<参考>²⁰⁾

雄性ラット (n=3) に³H-クリンダマイシンリン酸エステルを筋肉内投与 (クリンダマイシン 42 µg 相当量/kg) 後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 16.2% 及び 72.8% であった。

また、雄性ラットに³H-クリンダマイシンリン酸エステル剤を塗布投与後 (クリンダマイシン 1mg 相当量/kg) 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 7.2% 及び 22.9% であった。

(2) 排泄率

「Ⅶ. 6 (1) 排泄部位及び経路」の項を参照すること。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】
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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

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（「副作用」の項参照）。〕

（解説）

海外での外用例及び国内でのクリンダマイシンリン酸エステル錠の経口投与、静脈内投与例において、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されている。

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。〕

（解説）

アトピー性体質の患者においてクリンダマイシンリン酸エステルの皮膚吸収が増加している事実は確認されていない。しかしながら、アトピー性皮膚炎の患者では薬物の血漿中濃度が正常皮膚の人よりも高値を示す報告例があり、本剤においてもアトピー性皮膚炎の患者の皮膚では、正常な皮膚よりも吸収が増加する可能性を否定できない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	併用しても本剤の効果があらわれないと考えられる。	細菌のリポソーム 50S Subunit への親和性が本剤より高い。
末梢性筋弛緩剤 塩化スキサメトニウム 塩化ツボクアラリン等	筋弛緩作用が増強される。	本剤は神経筋遮断作用を有する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<ゲル>

調査症例数 308 例中、副作用発現症例は 25 例（8.1%）であり、副作用発現件数は延べ 29 件であった。その主なものは、臨床症状で痒疹 18 件（5.84%）、発赤 5 件（1.62%）等、また、臨床検査値異常では、総ビリルビン上昇 1.53%（4/262 件）、尿蛋白 1.22%（3/246 件）、ALT (GPT) 上昇 0.75%（2/266 件）等であった。（承認時までの調査の集計）

<ローション>

調査症例数 114 例中、副作用発現症例は 16 例（14.0%）であり、副作用発現件数は延べ 17 件であった。その主なものは、臨床症状で、刺激感 13 件（11.4%）、紅斑 3 件（2.6%）、また、臨床検査値異常では、総ビリルビンの上昇 1 件（0.9%）であった。（承認時までの調査の集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）^{注1}；偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに使用を中止し、輸液、バンコマイシンの経口投与等の適切な処置を行うこと。
注1：海外での自発報告のため頻度不明

（解説）

海外での外用例及び国内でのクリンダマイシンリン酸エステル剤の経口投与、静脈内投与例において、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されている。

「Ⅷ、5. 慎重投与内容とその理由」も参照すること。

(3) その他の副作用

頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1}
皮膚		つつばり感、バリバリ感	グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌
過敏症	痒痒	発赤 ^{注2} 、蕁麻疹、刺激感、ヒリヒリ感	接触皮膚炎
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	
その他		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	消化器障害

注1：海外での自発報告のため頻度不明
注2：発赤の誘発又は悪化

<ローション>

過敏症	刺激感	紅斑
肝臓		総ビリルビンの上昇

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<ゲル>

1. 副作用発現状況（承認時までの集計）

調査対象例数		発現件数	発現率 (%)
副作用発現例数		308	
副作用発現件数		25	
副作用の種類		発現件数	発現率 (%)
つつばり感		1	0.32
バリバリ感		1	0.32
痒痒		18	5.84
発赤		2	0.65
発赤の悪化		3	0.97
蕁麻疹		1	0.32
刺激感		2	0.65
ヒリヒリ感		1	0.32

2. 臨床検査値異常変動（承認時までの集計）

臨床検査項目名		発現件数	評価例数	発現率 (%)
血液学的検査	白血球増加	1	262	0.38
	血小板増加	1	258	0.39
血液生化学的検査	総コレステロール低下	1	254	0.39
	ALT (GPT) 上昇	2	266	0.75
	AST (GOT) 上昇	1	266	0.38
	ALP 上昇	1	265	0.38
	総ビリルビン上昇	4	262	1.53
尿検査	尿蛋白	3	246	1.22
	尿糖	1	246	0.41
	ウロビリノーゲン陽性	1	243	0.41

<ローション>

安全性評価対象例数	114例
副作用発現例数	16例
副作用発現件数	17件
副作用発現率	14.0%
副作用の種類	発現件数 (%)
刺激感	13 (11.4)
紅斑	3 (2.6)
臨床検査項目	発現件数 (%)
血液生化学的検査	
総ビリルビンの上昇	1 (0.9)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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には使用しないこと。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」、Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」も参照すること。

9. 高齢者への投与
該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の授与に関する安全性は確立していない。〕

2) 授乳婦

授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときの母乳中への移行は不明である。〕

(解説)

有効成分であるクリンダマイシン酸エステルの経口及び静脈内投与において、トでクリンダマイシンの母乳中への移行が認められている。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験がない。小児に対する使用経験が少ない)。

(解説)

これまでに実施された国内の臨床試験では小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

投与経路

皮膚外用剤として用法・用量にしたがって使用し、眼科用として使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理」に関する項目) 参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 (21) ~ (24)

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	使用動物 (1) 群の数)	投与経路	投与量又は適用量	成績の概要
一般作用 (運動機能観察)	dd系マウス雄 (n=6~7)	経口	220, 440mg/kg	呼吸、姿勢、歩行状態、 諸反射、筋の緊張など全 く異常は認められず、24、 48時間後にも変化はなか った。
		静注	77~110mg/kg	呼吸抑制、チアノーゼ、 stretching を起こしたも のが各1例あったが数分 で回復した。これらを合 めて注射後30~120分間、 自発運動の減少がみられ 、じつとわずくまるも れが多かったが、姿勢、 歩行、反射等には異常は みられなかった。
	dd系マウス雄 (n=14)	静注	440mg/kg	7例中2例に軽度の子アノ ーゼが起こったが数分で 回復した。その他は上記 と同様の変化であった。
	Wistar系 ラット雄 (n=5)	経口	220, 440mg/kg	13例に注射後チアノー ゼ、呼吸抑制がみられ、 約半数が腹這い姿勢を呈 し、1例が10分後に痙攣 を起こして死亡した。
		静注	22~110mg/kg	マウス220mg/kg、440mg/ kg 投与の場合と同様であ った。
		静注	220mg/kg	呼吸がやや大きくなった ものがあったが、その他 とくに異常はなかった。
				呼吸がやや大きくなり腹 這い姿勢をとったものが 1例あったが20分後には 回復した。その他とくに 変化はみられず24、48時 間後も変化はなかった。

行動分析	ネコの 行動	ネコ (n=4)	腹腔内	77, 165mg/kg	連続観察 (6~8時間) で 正常の対照と同様で24、 48時間後も変化はなかつ た。
条件回避 反応	dd系マウス雄 (n=30)	dd系マウス雄 (n=6)	経口	220, 440mg/kg	30分~2時間後に条件回 避反応陽性率が軽度低下 した。
			経口	220, 440mg/kg	対照にくらべてほとんど 差異は認められなかつ た。
懸垂作用	dd系マウス雄 (n=10, 20)	dd系マウス雄 (n=10)	経口	220, 440mg/kg	440mg/kg 投与の1例で15 分後に下落したが、それ 以外は正常と同様であつ た。
			静注	22, 55mg/kg	55mg/kg 投与の1例で15 分後に下落したが、それ 以外は正常と同様であつ た。
鎮痛作用	dd系マウス雄 (n=10)	dd系マウス雄 (n=5)	経口	220, 440mg/kg	鎮痛効果は認められなかつ た。
			経口	220, 440mg/kg	440mg/kg 投与で2~4時間 にわたりこりわづかな体 温下降がみられた以外 は、48時間後まで正常範 囲内であった。
抗電撃産生作用	dd系マウス雄 (n=20)	ウサギ	経口	220, 440mg/kg	3時間後まで抗電撃産生 作用は全く認められなかつ た。
			静注	22mg/kg	全く影響が認められなかつ た。
骨格筋 緊張に 及ぼす 影響	ウサギ	ウサギ	静注	22mg/kg	電氣刺激による促進効果 を軽度抑制した例や、筋 肉微細振動を増強した例 が少数認められた。
			静注	55mg/kg	
抗 Tremorin 作用	dd系マウス雄 (n=10)	dd系マウス雄 (n=10)	経口	220, 440mg/kg	Tremorin 25mg/kg (100% 振せん発現量) 皮下注射 により軽度の振せん抑制 作用と流涎抑制を示し た。
			経口	220, 440mg/kg	対照群にくらべてほとん ど差は認められなかつ た。
尿量に及ぼす影響	dd系マウス雄 (n=10)	ウサギ	経口	22, 55, 110mg/kg	22mg/kg では自発尿波に 全く変化はみられなかつ た。 55, 110mg/kg では30~60 分後にかけて皮質脳波の 波成分が減少し振幅も やや大きくなった例もあ るが、60~90分後には回 復した。
			静注	22, 55, 110mg/kg	

子宮運動に及ぼす影響	経産産妊ウサギ (n=4)	静注	22~55mg/kg 110mg/kg	2例で軽度の緊張低下と振幅減少が数分間認められた。 1例は注射中あはれたため、5分後まで取縮増大、緊張上昇、10分後まで軽度の抑制、不規則取縮状態が続いたが、30分後にはほぼ対照と同様な取縮を示した。
------------	---------------	----	------------------------	---

(マウス、ウサギ)²⁵⁾
 クリンダマイシンリン酸エステル22~440mg/kgを、主として経口投与で検討した結果、条件回避反応、筋肉微細振動、抗 tremorine 作用、利尿作用 (以上いずれもマウス)、子宮運動 (ウサギ) の抑制作用で弱い影響が認められた。しかし、自発運動量、懸垂試験、鎮痛作用、体温計測試験、抗電撃けいれん実験 (以上いずれもマウス) においては、全く影響が認められず中枢作用はきわめて弱いことが確認された。

2) 腎機能に対する作用

試験項目	使用動物	投与経路	投与量又は適用量	成績の概要
体重、尿量、尿中電解質排泄量及び尿所見	ラット	経口	25~100mg/kg 7日間連続	体重の増加は対照群と同程度もしくはやや増加した。尿量、尿中電解質排泄量では一過性の減少が見られた。新鮮尿所見は対照群及び適用前と同様であった。

(ラット)²⁶⁾
 クリンダマイシンリン酸エステル25~100mg/kg/日を7日間経口投与適用ラットでは、尿量、尿中電解質排泄量の一過性の減少傾向がみられた他は、対照群及び薬物適用前とはほとんど変わるところはなかった。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	使用動物	投与経路	投与量又は適用量	成績の概要
血液及び呼吸に及ぼす影響	ウサギ	静注	1~80mg/kg	血圧がみられた。この下降は軽度(約7.0mmHg)ではあるが持続性であり約20分後に回復した。呼吸はほとんど影響をうけなかった。
心臓に及ぼす影響	トノサマ ガエル	in vitro	10 ⁻⁷ ~10 ⁻² g/mL Ringer-Locke液	2×10 ⁻⁷ 、10 ⁻³ g/mL適用例で一過性の振幅減少が見られた。 10 ⁻² g/mLでは心運動が停止した。この作用はRinger液再灌流で速やかに回復し、またアトロピン10 ⁻³ g/mLの前処置によってもほとんど影響を受けなかった。
	モルモット雄	in vitro	10 ⁻⁶ ~2×10 ⁻⁴ g/mL Tyrode液	濃度に比例して振幅は減少したが、振動数にはほとんど変化はみられなかった。この作用はTyrode液洗浄で速やかに回復した。
ウサギ心電図	ウサギ雄	静注	1~20mg/kg	各適用濃度で各棘波及び波形に変化はないがR-R間隔の延長、心拍数の10%以内の減少が見られた。
イヌ心電図	ビーグル雄	静注	10, 20, 40mg/kg	各適用濃度でP-Q間隔、波形及び波高に変化は認められなかったが、濃度に従って一過性の軽度のQ-T間隔延長、心拍数減少が見られた。
血管に及ぼす影響	ウサギ	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/mL Locke液	ほぼ適用濃度に比例して灌流量が増加した。このときの経時的変化は2分をpeakとして増加し、その後漸次回復した。
	ウサギ皮膚血管透過性	皮内	1~1000μg Locke液	1,000μg適用例で透過性が亢進した。その際の色素透過度はアセチルコリンのそれと類似していた。

(in vitro、ウサギ、イヌ)²⁶⁾
 麻酔ウサギにおいて1~10mg/kg適用例では、血圧、呼吸の消長に対してはほとんど影響は認められなかった。摘出カエル心臓の2×10⁻⁴g/mL以上、摘出モルモット心臓の1×10⁻³g/mL以上の適用例で振幅の減少がみられたが振動数はほとんど変化しなかった。心電図に対する影響は、ウサギではほとんど認められないが5mg/kg以上で軽度の徐脈傾向がみられ、イヌでは20mg/kg以上で軽度、一過性のQ-T間隔の延長、心拍数の減少がみられた。ウサギ血管灌流量は1×10⁻³g/mL以上で増加し、血管透過性は1,000μg適用例で亢進した。

4) 平滑筋に対する作用

試験項目	使用動物	投与経路	投与量又は適用量	成績の概要
腸管に及ぼす影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/mL Tyrode液	各適用濃度で自発運動にはほとんど影響を与えないが、 2×10^{-4} g/mL以上で振幅が増大した。この作用はTyrode液洗浄で回復した。
	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/mL	いずれの適用濃度でもほとんど影響はみられなかった。
併用作用	ウサギ	<i>in vitro</i>	$2 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL	アトロピン 10^{-6} g/mL 前処置により 2×10^{-5} g/mL による振幅増大作用が消失する。他は影響を受けなかった。
			$5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL	ジブフェンヒドドラミン $2 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL 前処置により振幅増大作用は全く影響を受けなかった。
			$10^{-5} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL	アセチルコリン 10^{-3} g/mLとの併用でアセチルコリン筋緊張の上昇作用は消失した。この拮抗作用はTyrode液洗浄後も $10 \sim 20$ 分間持続した。
BaCl ₂	ウサギ	<i>in vitro</i>	$10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL	ヒスタミン $10^{-3} \sim 10^{-7}$ g/mLとの併用で、ヒスタミンによる筋緊張の上昇作用は減弱傾向を示した。この拮抗作用はTyrode液洗浄後5~6分間持続した。
			$10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL	BaCl ₂ $2 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/mLとの併用で、BaCl ₂ による振幅ならびに筋緊張の上昇作用は概して影響を受けなかった。クリンダマイシンリン酸エステル高濃度前処理でBaCl ₂ の作用がやや減弱した。
気管筋に及ぼす影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	$2 \times 10^{-5} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL	BaCl ₂ $10^{-5} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/mLとの併用で、上記と同様の成績であった。
	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/mL Ringer液	筋緊張に対していずれの適用濃度でも影響は見られなかった。
子宮に及ぼす影響	妊娠ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/mL Ringer-Locke液	子宮の自動運動に対して筋緊張の上昇が見られた。この作用はRinger-Locke液洗浄後回復した。

(*In vitro*)²⁶⁾

クリンダマイシンリン酸エステル 2×10^{-4} g/mL 以上の適用濃度で摘出ウサギ腸管の自動運動及び摘出ウサギ子宮の筋緊張を高めたが、摘出モルモット腸管及び摘出モルモット気管支筋に対してはほとんど影響を与えなかった。また、このとき摘出ウサギ腸管亢進作用は、アトロピン、ジブフェンヒドドラミンの前処理によっても影響を受けなかった。一方、アセチルコリン、ヒスタミン及び BaCl₂ との間には拮抗作用がみられた。

5) 神経筋に対する作用

試験項目	使用動物	投与経路	投与量又は適用量	成績の概要
神経筋標本に対する作用	ラット	動注	10, 30, 100 mg/kg	10, 30 mg/kg では、神経筋伝達に全く影響を与えなかったが、100 mg/kg で軽度の促進作用、不定の抑制作用がみられた。
	カエル	<i>in vitro</i>	$10^{-4} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/mL	各適用濃度の前処理はアセチルコリンによる筋緊張を軽度ながら濃度依存的に阻害した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(ラット、マウス)²⁷⁾

投与経路	動物種	ラット		マウス	
		雄	雌	雄	雌
経口		2, 888	2, 193	2, 633	2, 539
皮下		3, 861	4, 000	1, 095	1, 036
筋肉内		> 3, 500	> 3, 500	> 1, 600	≒ 1, 100
静動脈		321.5	327.4	837.0	820.5
腹腔内		754	929	987	967

皮下投与における LD₅₀ は雄性マウスで 1, 095 mg/kg 及び雌性マウスで 1, 036 mg/kg、雄性ラットで 3, 861 mg/kg 及び雌性ラットで 4, 000 mg/kg であった^{28) 29)}。

(2) 反復投与毒性試験^{30) ~33)}

ラットを用いたクリンダマイシンリン酸エステル³⁰⁾の腹腔内、筋肉内及び静脈内投与による1ヵ月投与試験の結果より、最大安全量は、腹腔内投与では30.0mg/kg(雌)及び41.2mg/kg(雄)、筋肉内投与では173.0mg/kg(雌雄)、静脈内投与では80mg/kg(雌雄)と考えられた。

また、ラットを用いたクリンダマイシンリン酸エステル³¹⁾の腹腔内(3又は6ヵ月)及び筋肉内(3ヵ月)投与試験の結果より、最大安全量は、腹腔内投与では37.1mg/kg(雌)及び46.3mg/kg(雄)、筋肉内投与では87.0mg/kg(雌雄)と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験^{34) 35)}

妊娠マウス及びラットを用いて、胎児及び生後発育に及ぼすクリンダマイシンリン酸エステル³⁶⁾の影響を腹腔内及び皮下投与によって検討した(いずれの試験も100及び200mg/kg/day)。妊娠末期胎児及び自然分娩胎児の観察において薬物投与に起因する異常はみられず、催奇形性も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1. 局所刺激性試験

(1) 皮膚一次刺激性試験³⁶⁾

ウサギの皮膚に本剤2g/kgを塗布して本剤の皮膚一次刺激性を検討した結果、無傷皮膚では刺激性を認めなかったが、損傷皮膚に対する軽度の刺激性が認められた。

(2) 皮膚累積刺激性試験³⁷⁾

クリンダマイシンリン酸エステル³⁸⁾の3%溶液(投与量実測値4.11~5.69mg/rat/dose)をラットに1日3回、21日間塗布した反復皮膚刺激性試験では、無傷皮膚及び損傷皮膚ともに異常は認められなかった。

(3) 眼粘膜一次刺激性試験³⁸⁾

ウサギの眼に本剤100mgを投与し眼粘膜一次刺激性を検討した結果、結膜に対するごく軽度の刺激性が認められた。

2. 皮膚感作性、皮膚光感作性試験^{39) 40)}

本剤の皮膚感作性をモルモットを用いたAdjuvant and Patch Test法で検討した結果、本剤及びゲル基剤のいずれにも皮膚反応はみられず、皮膚感作性は認められなかった。また、本剤の皮膚光感作性をモルモットを用いたAdjuvant and Strip法で検討した結果、本剤及び基剤のいずれの光感起部位にも皮膚反応はみられず、皮膚光感作性は認められなかった。

3. 皮膚光毒性試験⁴¹⁾

本剤の皮膚光毒性についてモルモットを用いて検討した。紫外線(UVA及びUVB)照射後、24、48、72時間に皮膚反応を観察した結果、本剤塗布部位では、紫外線照射及び非照射のいずれの部位にも観察期間を通して紅斑及び浮腫などの光毒性は認められなかった。

4. 遺伝毒性試験

ネズミチアプス菌を用いた復帰突然変異試験⁴²⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁴³⁾、ラットを用いた小核試験⁴⁴⁾を実施して、クリンダマイシンリン酸エステル⁴⁵⁾の遺伝毒性を検討したが、いずれの結果も陰性で、クリンダマイシンリン酸エステル⁴⁶⁾の遺伝毒性は認められなかった。

5. 抗原性試験⁴⁵⁾

クリンダマイシンリン酸エステルの抗原性をモルモットを用いた全身性アプリアキシニ試験及びウサギ-モルモット系のPCA反応試験で検討した結果、いずれも陰性で、クリンダマイシンリン酸エステルの抗原性は認められなかった。

6. 劣化品の皮膚一次刺激性⁴⁶⁾

ウサギの皮膚に1%クリンダマイシンリン酸劣化品(残存力価:8.9mg/g製剤)0.5g/bodyを塗布して本剤の皮膚一次刺激性を検討したが、本剤の劣化品には皮膚刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分
処方せん医薬品
注意一医師等の処方せんにより使用すること
2. 有効期間又は使用期限
使用期限：
<ゲル>
21ヵ月（最終年月をチューブ・外箱等に記載）
<ローション>
3年（外箱及び容器の底面に記載）
3. 貯法・保存条件
室温保存
4. 薬剤取扱上の注意点
(1) 薬局での取り扱いについて
「Ⅷ. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること
<ローション>
火気を避けて保存すること。
(2) 薬剤交付時の注意（患者などに留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること
5. 承認条件等
<ゲル>
国内における本剤の尋常性産産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。
6. 包装
ダラシンTゲル1%：10g×10（チューブ）
ダラシンTローション1%：20mL×10（ポリプロピレン容器）
7. 容器の材質
<ゲル>
チューブ：ラミネートチューブ
キャップ：ポリプロピレン
<ローション>
容器：ポリプロピレン
キャップ：ポリプロピレン
中栓：ポリエチレン
8. 同一成分・同効薬
同一成分薬：ダラシンS注射液 300mg/500mg
同効薬：ナジフロキサシン
9. 国際誕生年月日
昭和43年11月8日
（国際誕生日に基づく指定日：平成14年5月8日）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
製造販売承認年月日：<ゲル>平成14年7月5日
<ローション>平成22年1月15日
承認番号：<ゲル>21400AMY00185
<ローション>22200AMX00053
11. 薬価基準収載年月日
<ゲル>
平成14年8月30日
<ローション>
平成22年5月28日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

ⅩⅠ. 文献

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制医薬品に関する情報

厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)により投与期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ダラシンTゲル1%	114954801	2634713M1020	660462005
ダラシンTローション1%	119958101	2634713Q1021	621995801

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 駒形安子ほか：Jap J Antibiot 1998 ; 51 (2) : 130-136 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 2) CLDM-T研究会：臨床医薬 1999 ; 15 : 583-602 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 3) CLDM-T研究会：臨床医薬 1999 ; 15 : 603-628 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 4) CLDM-T研究会：臨床医薬 1999 ; 15 : 629-643 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 5) CLDM-T研究会：臨床医薬 1999 ; 15 : 645-661 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 6) 佐藤製薬(株) 社内資料：生物学的同等性試験
- 7) 原田昭太郎：臨床医薬 1999 ; 15 : 569
- 8) 原田昭太郎：臨床医薬 1999 ; 15 : 567
- 9) 佐藤製薬(株) 社内資料：皮膚安全性試験
- 10) 小野尚子ほか：Jpn J Antibiot 1977 ; 30 : 1-6 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 11) 赤松浩彦ほか：炎症 1992 ; 12 : 261
- 12) Thomsen R J et al : Arch Dermatol 1980 ; 116 (9) : 1031-1034 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 13) 原田昭太郎：臨床医薬 1999 ; 15 : 567-582 (ダラシンTゲル1%承認時資料)
- 14) 社内資料
- 15) Picarbi J L et al : J Neurosurg 1975 ; 43 : 717-720
- 16) 高瀬善次郎ほか：Jpn J Antibiot 1977 ; 30 : 338-340
- 17) Guin D J et al : Am Acad Dermatol 1982 ; 7 : 265-268
- 18) 社内資料
- 19) 中山一誠ほか：Jpn J Antibiot 1977 ; 30 : 266-277
- 20) 社内資料
- 21) 山崎迪代ほか：Jap J Antibiot 1972 ; 25 : 169
- 22) 山中康光ほか：Jap J Antibiot 1972 ; 27 : 32
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料
- 25) 君島健次郎ほか：Jpn J Antibiot 1972 ; 25 (3) : 169-174
- 26) 荒谷春恵ほか：Jpn J Antibiot 1974 ; 27 (1) : 32-40
- 27) 樋田 晋ほか：東邦医学会誌 1971 ; 18 (2) : 354-357
- 28) 伊藤隆太ほか：東邦医学会誌 1971 ; 18 : 354,
- 29) 社内資料
- 30) 伊藤隆太ほか：東邦医学会誌 1973 ; 20 (5/6) : 646-662
- 31) 社内資料
- 32) 社内資料
- 33) 社内資料

XII. 参考資料

- 34) 谷岡功邦ほか：基礎と臨床 1973；7（8）：1697-1709
 35) 谷岡功邦ほか：基礎と臨床 1973；7（8）：1710-1723
 36) 佐藤製薬（株）社内資料：ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験
 37) 佐藤製薬（株）社内資料：ウサギを用いた皮膚累積刺激試験
 38) 佐藤製薬（株）社内資料：ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験
 39) 佐藤製薬（株）社内資料：モルモットを用いた皮膚感作性試験
 40) 社内資料
 41) 佐藤製薬（株）社内資料：モルモットを用いた光毒性試験
 42) 社内資料
 43) 社内資料
 44) 社内資料
 45) 社内資料
 46) 佐藤製薬（株）社内資料：劣化品のウサギを用いた皮膚一次抑制性試験

2. その他の参考文献 該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

クリンダマイシンリン酸エステル外用液剤は、米国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、メキシコ等において既に承認されている。

国名	承認日
米国	1980年7月9日
コロンビア	1981年11月23日
ニュージーランド	1982年12月20日
台湾	1983年2月18日
スイス	1983年5月17日
フランス	1983年6月26日
ドイツ	1983年7月7日
イタリア	1984年6月15日
スペイン	1985年12月5日
メキシコ	1986年3月13日
韓国	1987年8月10日
ノルウェー	1987年10月8日
スウェーデン	1987年12月11日
シンガポール	1988年7月1日
パレーン	1990年3月1日
カナダ	1990年5月14日
フィンランド	1990年5月30日
ポーランド	1992年3月28日
香港	1993年9月16日
中国	2002年8月25日

本邦における効能・効果、用法・用量は次のとおりであり、外国での承認状況とは若干異なる。

【効能・効果】

<適応菌種>

クリンダマイシンに感性的ブドウ球菌属、アクネ菌

<適応症>

ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

【用法・用量】

本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

国名	米国
販売名	Cleocin T [®]
剤形・規格	外用ゲル剤・1%
承認年月日	1987年1月7日
効能・効果	尋常性痤瘡
用法・用量	本剤を治療部位に1日2回塗布する。

国名	ドイツ
販売名	SOBELIN [®] アクネゲル
剤形・規格	外用ゲル剤・1%
承認年月日	1994年6月4日
効能・効果	尋常性痤瘡
用法・用量	本剤を皮膚表面の患部に、毎日1回から2回薄く塗布する。

国名	イタリア
販売名	DALACIN [®] T 1%外用ゲル
剤形・規格	外用ゲル剤・1%
承認年月日	1995年5月22日
効能・効果	尋常性痤瘡
用法・用量	1日2回、本剤を治療部位に薄く塗布する。 皮膚に本剤を塗りこむ必要はない。 塗布後は手を洗うこと。

国名	ベルギー
販売名	DALACIN [®]
剤形・規格	クリンダマイシンリン酸エステル1%外用液剤
効能・効果	炎症性の膿疱性丘疹期のざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)
用法・用量	本剤を1日2回、患部に薄く塗布する。 本剤を皮膚に擦り込む必要はない。 また、包帯をする必要もない。

上記を含み世界36カ国で販売又は承認されている。

尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017

林 伸和¹ 赤松浩彦² 岩月啓氏³ 大森遼子⁴ 上中智香子⁵ 黒川一郎⁶
 幸野 健⁷ 小林美和⁸ 谷岡末樹⁹ 古川福実¹⁰ 古村南夫¹¹ 山崎 修³
 山崎研志⁴ 山本有紀⁵ 宮地良樹¹² 川島 眞¹³

ガイドライン作成および改訂の背景

尋常性痤瘡は、アクネあるいはニキビとも呼称される、思春期以降に発症する顔面、胸背部の毛包脂腺系を場とする脂質代謝異常（内分泌的因子）、角化異常、細菌の増殖が複雑に関与する慢性炎症性疾患である。本邦では90%以上の方が経験する疾患であることから、「ニキビは青春のシンボル」と言われ、生理的現象として軽視され、皮膚疾患としての認識が十分ではなかった。そのため、医療機関を受診する痤瘡患者は10%に過ぎず、受診した患者の治療に対する満足度も十分とはいえなかった。一方で、軽症の症状でも瘢痕を残しうるが、早期の治療により瘢痕が予防できることを示唆するデータが示されている。痤瘡患者の生活の質（quality of life：QOL）は低下しており、中高生ではいじめの原因にもなりうることから、早期の積極的な治療と炎症軽快後の維持療法が求められている。

2008年の尋常性痤瘡治療ガイドラインは、痤瘡治療への関心が高まったことに加え、美容皮膚科領域への皮膚科医以外の医師の参入に伴って、皮膚科診療経験の乏しい医師により痤瘡治療が行われる現状を背景として作成された。エビデンスに基づく適切かつ標準的な治療法の選択基準を提示することにより、本邦における痤瘡治療の混乱を未然に防ぎ、治療レベルを向上するという当初の目的を果たしたものと考えている。

従来の日本における尋常性痤瘡の治療は、主として炎症性皮疹を対象とし、内服あるいは外用の抗菌薬が中心だった。2008年にアダパレンが導入され、面皰に対する治療が保険診療の中で可能となり、痤瘡治療は大きく進んだ。また、面皰に先行する病理学的な毛包内への皮脂の貯留を示す微小面皰という概念ができ、炎症軽快後の面皰あるいは微小面皰に対する治療を継続する維持療法という考えが定着した。さらに、日本皮膚科学会からの要望を契機とする過酸化ベンゾイルの登場によって、薬剤耐性痤瘡桿菌の増加を回避することが可能になった。

尋常性痤瘡治療ガイドライン2016は、維持療法と薬剤耐性菌回避のための抗菌薬治療の一層の適正化対策を推進し、さらなる治療レベルの向上を目指すものである。さらに痤瘡類似疾患として鑑別が必要で、かつ治療方針が異なる酒皰についても、本ガイドラインの中で扱うこととした。その後、アダパレン0.1%と過酸化ベンゾイル2.5%の配合剤が承認、発売されたことから、尋常性痤瘡治療ガイドライン2017ではアダパレンと過酸化ベンゾイルの併用のClinical Question（以下CQ）を削除し、両者の配合剤に関連するCQを追加した。また、日本産婦人科学会の「OE・LEPガイドライン2015年度版」をもとに、経口避妊薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬に関するCQを訂正した。

ガイドラインの位置付け

本ガイドライン改訂委員会は日本皮膚科学会より委嘱された委員および実務担当者により構成され、ガイドライン2016改訂時に2014年9月より4回の委員会、今回の改訂のために1回の委員会を開催し、さらに類回のメール審議を行い、その後日本皮膚科学会の定めた手続きに従い、パブリックコメントを求め、日本皮膚科学会のガイドライン委員会、理事会の承認を得て公表した。

なお、本ガイドラインは現時点における本邦での尋

- 1) 虎の門病院皮膚科
- 2) 藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学
- 3) 岡山大学医学部皮膚科
- 4) 東北大学皮膚科
- 5) 和歌山県立医科大学皮膚科
- 6) 明和病院皮膚科
- 7) 日本医科大学千葉北総病院皮膚科
- 8) こばやし皮膚科クリニック
- 9) 谷岡皮膚科クリニック
- 10) 高槻赤十字病院
- 11) 福岡歯科大学皮膚科
- 12) 滋賀県立成人病センター
- 13) 東京女子医科大学皮膚科

常性痤瘡治療の標準を示すものであるが、個々の痤瘡患者においては、各症状の程度の違い、合併症などの背景の多様性が存在することから、診療に当たる医師が患者とともに決定すべきものであり、その診療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるものではない。また、本ガイドラインには、集簇性痤瘡や壊死性痤瘡、SAPHO 症候群、PAPA 症候群などは含まない。

資金提供者、利益相反

本ガイドライン改訂に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担した。2015年10月1日から遡って過去1年間の利益相反 (conflict of interest: COI) について、林伸和と赤松浩彦、山崎研志はマルホ株式会社から講演料を、川島眞はマルホ株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社の両社から医学専門家としての報酬と講演料を、宮地良樹はマルホ株式会社からマルホ賞の副賞とガルデルマ株式会社から医学専門家として報酬を受けている。また、山崎研志と大森遼子の所属する講座はマルホ株式会社と常盤薬品工業株式会社から奨学寄付を受けている。古川福実と山本有紀、上中智香子は株式会社ジェイメックの寄付講座にも所属している。今回の改訂に際しては、2016年9月末日から遡って過去1年間にアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルに関して申告すべきCOIがあるのは林伸和、岩月啓氏、川島眞、黒川一郎、小林美和、宮地良樹、山崎研志であった。経口避妊薬 (いわゆるピル) あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬に関して申告すべきCOIのある委員はなかった。これ以外に本ガイドラインで取り上げた薬剤および医療機器の開発・販売に関連した個人及び団体への報酬で、日本皮膚科学会の定める利益相反規定に抵触するものはなかった。委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合やCOIがある場合には、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

エビデンスの収集

使用したデータベース: PubMed, 医学中央雑誌 Web, Cochrane database systematic reviews

検索期間: 2015年2月まで (2017年の改訂項目については、2016年8月まで) に検索可能であった文献を対象とした。重要な最新の文献は、適宜追加した。

採択基準: ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) のシステマティックレビュー、

個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採用した。さらに、症例集積研究の論文も一部参考とした。基礎的実験の文献は除外した。

CQの採用基準、エビデンスレベルと推奨度決定基準

本ガイドラインは、本邦における痤瘡の標準的な治療法を示すものであり、痤瘡に対して本邦における適用を有するあるいは使用実態のある医薬品、施術をCQとして採用した。また、化粧品に含有されている成分や、スキンケア、ライフスタイルなどについてもCQを作成した。エビデンスが全く収集できないものや、一部の事項に限って得られたものについては、CQの削除、CQの内容の変更などを行った。

エビデンスレベルと推奨度決定基準については、日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用された基準を参照して作成した。

なお、化粧品等に含有されている成分や保険適用外の施術は、化粧品では効能効果が痤瘡の予防に限られていることや、いずれも健康保険の適用がないことを考慮し、本邦において医薬品と同等あるいは優位であることがRCTで明確に示されていなければ、尋常性痤瘡治療ガイドラインの中で強く推奨するあるいは、推奨することは困難と考え、RCTがあっても選択肢の一つとして推奨するとした。それに伴って、C1については従来「良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する」となっていたところを、「選択肢の一つとして推奨する」と変更した。また、Aに相当する有効性のエビデンスがあるが、副作用などを考慮すると劣るものをA*とした。

エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー、メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験 (統計処理のある前後比較試験を含む)
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究 (症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

推奨度の分類

- A 行うよう強く推奨する (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデ

- ンスがある)。
- A* 行うよう推奨する (A に相当する有効性のエビデンスがあるが、副作用などを考慮すると推奨度が劣る)。
- B 行うよう推奨する (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがある)。
- C1 選択肢の一つとして推奨する (質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI のエビデンスがある)。
- C2 十分な根拠がないので (現時点では) 推奨しない (有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)。
- D 行わないよう推奨する (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)。

公表前のレビュー

本ガイドラインの一般公開の前に、日本皮膚科学会のガイドライン委員会、代議員によるパブリックコメントより意見を求めて、必要に応じて変更を加えた。

更新計画

本ガイドラインは5年を目途に更新する予定である。

定義

痤瘡：毛包脂腺系を反応の場とし、面皰 (コメド) を初発疹とし、紅色丘疹、膿疱、さらには嚢腫、硬結の形成も見られる慢性炎症性疾患で、炎症軽快後に癬痕を生じることがある。

面皰：脂腺性毛包において、脂腺の活動性の亢進から皮脂の分泌が増加し、毛包漏斗部の角化亢進により、皮脂の毛包内貯留をきたした状態で、毛孔が閉鎖した閉鎖面皰 (白色面皰) と毛孔が開大した開放面皰 (黒色面皰) に分けられる。

微小面皰：痤瘡の皮疹に先行して見られる病理組織学的な変化。毛包漏斗部が閉塞し、毛包内に皮脂が貯留している。また、臨床的な症状がなくても痤瘡の皮疹の周りに存在することが知られており、微小面皰に対する適切な治療を継続する維持療法が求められる。

炎症性皮疹：痤瘡に見られる紅色丘疹と膿疱 (および紅暈、紅斑) を包含する。直径5 mm を超える丘疹を結節と呼ぶことがある。

嚢腫、硬結：痤瘡の極めて重症な例で見られる強い炎症を伴う嚢腫あるいは硬結をいう。

炎症後の紅斑：炎症性皮疹が軽快し炎症所見が消失した後に、一時的に残る紅斑をいう。

炎症を伴わない嚢腫/硬結：嚢腫や硬結などの強い炎症を伴う痤瘡の皮疹が軽快し、炎症が消失した後に残る嚢腫あるいは線維化病変をいう。

(痤瘡) 癬痕：炎症性皮疹、その他の皮疹が軽快したあとに生じる、皮膚の陥凹 (萎縮性癬痕あるいは陥凹性癬痕と呼ぶ)、隆起 (肥厚性癬痕とケロイドを含む)、色素沈着からなる症状をいう。

急性炎症期：炎症性皮疹を主体とし、面皰を伴う。炎症に対する積極的な治療が求められる時期をいう。急性炎症期の治療期間は最大3カ月間を目安として、維持期の治療へ移行する。

維持期：炎症性皮疹軽快後の時期で、面皰あるいは微小面皰を主体とし、軽微な炎症 (少数の炎症性皮疹や炎症性皮疹軽快後の病理学的炎症のある紅斑) を伴うことがある。軽快した状態を維持するため、面皰と微小面皰に対する治療を継続し、再発あるいは継続する炎症性皮疹には耐性菌誘導の懸念のない薬剤を選択する。

重症度：皮膚科専門医有志で構成されたアクネ研究会が作成した、本邦痤瘡患者における痤瘡重症度判定基準 (Hayashi N et al, Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 35: 255-260, 2008) によった。炎症性皮疹を主体とするものを対象とし、皮疹数による判定方法と写真によるグローバルな判定方法がある。皮疹数による判定基準を下記に付す。

軽 症：片顔に炎症性皮疹が5個以下

中等症：片顔に炎症性皮疹が6個以上20個以下

重 症：片顔に炎症性皮疹が21個以上50個以下

最重症：片顔に炎症性皮疹が51個以上

酒皰：主として中高年の顔面に生じる原因不明の慢性炎症性疾患で、紅斑と毛細血管拡張、火照り感を主体とした赤ら顔とも呼ばれる症状の紅斑毛細血管拡張型酒皰 (erythemato-telangiectatic rosacea, 第1度酒皰, 紅斑性酒皰)、痤瘡に類似する丘疹・膿疱を主たる症状とするが面皰を伴わない丘疹膿疱型酒皰 (papulopustular rosacea, 第2度酒皰, 酒皰性痤瘡)、鼻部を中心とした腫瘤を形成する鼻瘤 (phymatous rosacea, 第3度酒皰)、眼瞼・眼球結膜の充血や炎症を伴う眼型酒皰 (ocular rosacea, 眼合併症) が単独もしくは混在するのを特徴とする。痤瘡とは異なり、面皰を伴わない。増悪因子として、紫外線、外気温の急激な変化、刺激のある食べ物やアルコールの摂取などが知られて

いる。

RCT：Randomized controlled trialの略、本稿ではランダム化比較試験と訳す。データの偏りを軽減するため、被験者を無作為に処置群と比較対照群に割り付けて行う臨床試験。無作為割付比較試験、無作為化比較試験と同義。

コホート研究：ある要因を持つ人々と持たない人々の情報を収集し、その後の病気の発生などを追跡、比較検討する研究方法。

症例対照研究：ケースコントロール研究とも呼ぶ。特定の疾患を持つ人（患者）と疾患を持たない人の過去の曝露要因を比較して、病気の原因について調べる研究方法。

症例集積研究：ケースシリーズ研究とも呼ぶ。同一疾患の症例を数多く集積して報告したもの。

P. acnes：痤瘡桿菌（*Propionibacterium acnes*）の略。毛包を中心とする皮膚に常在する好脂性、通性嫌

気性桿菌で、面皰内で増殖した場合に起因菌となり、痤瘡の炎症性皮膚の原因となる。近年、抗菌薬の長期使用による薬剤耐性 *P. acnes* の出現が懸念されており、抗菌薬の長期連用を回避することが急務となっている。

CQのまとめ

表1にCQを示し、それぞれのCQに対する推奨度と推奨文を付す。急性炎症期の炎症性皮膚、面皰、炎症を伴う嚢腫/硬結、寛解維持、癢痕、痤瘡全般、スキンケア等に分類し、外用、内服、施術で細分、さらに推奨度の高いものを優先した。薬剤は、抗菌薬については系列別に、漢方については保険適応の有無、その他は一般名あるいは総称のアイウエオ順で配列した。さらに酒酸に関する項目を付記した。

表1 Clinical Questionのまとめ2017

急性炎症期の炎症性皮膚

外用	CQ		
	CQ1	炎症性皮膚にクリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルは有効か？	A 炎症性皮膚（中等症から重症）に、クリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルを強く推奨する。
	CQ2	炎症性皮膚にアダバレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルは有効か？	A 炎症性皮膚（中等症から最重症）に、アダバレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。
	CQ3	炎症性皮膚にアダバレン0.1%ゲルと外用抗菌薬の併用は有効か？	A 炎症性皮膚（軽症から重症）に、アダバレン0.1%ゲルと外用抗菌薬の併用を強く推奨する。
	CQ4	炎症性皮膚に過酸化ベンゾイル2.5%ゲルは有効か？	A 炎症性皮膚（軽症から中等症）に、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルを強く推奨する。
	CQ5	炎症性皮膚にアダバレン0.1%ゲルは有効か？	A 炎症性皮膚（軽症から重症）に、アダバレン0.1%ゲルを強く推奨する。
	CQ6	炎症性皮膚に外用抗菌薬は有効か？	A 炎症性皮膚に、外用抗菌薬（クリンダマイシン、ナジフロキサシン、オゼノキサシン）を強く推奨する。
	CQ7	炎症性皮膚にアダバレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルと内服抗菌薬の併用は有効か？	A 炎症性皮膚（中等症から最重症）に、アダバレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。
	CQ8	炎症性皮膚にアダバレン0.1%ゲルと内服抗菌薬の併用は有効か？	A 炎症性皮膚（中等症から重症）に、アダバレン0.1%ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。
	CQ9	炎症性皮膚に非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）外用は有効か？	C1 炎症性皮膚（軽症から中等症）に、イブプロフェンピコノールクリームを選択肢の一つとして推奨する。
	CQ10	炎症性皮膚にステロイド外用は有効か？	C2 炎症性皮膚に、ステロイド外用を推奨しない。
内服	CQ11	炎症性皮膚に内服抗菌薬は有効か？	A ないし A* ないし B ないし C1 炎症性皮膚に、内服抗菌薬を強く推奨する。
		ドキシサイクリン	A 炎症性皮膚に、ドキシサイクリン内服を強く推奨する。
		ミノサイクリン	A* 炎症性皮膚に、ミノサイクリン内服を推奨する。
		ロキシシロマイシン	B 炎症性皮膚に、ロキシシロマイシン内服を推奨する。
		フロロペネム	B 炎症性皮膚に、フロロペネム内服を推奨する。
		テトラサイクリン	C1 炎症性皮膚に、テトラサイクリン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		エリスロマイシン	C1 炎症性皮膚に、エリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		クラリスロマイシン	C1 炎症性皮膚に、クラリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		レボフロキサシン	C1 炎症性皮膚に、レボフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		トスフロキサシン	C1 炎症性皮膚に、トスフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		シプロフロキサシン	C1 炎症性皮膚に、シプロフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		ロメフロキサシン	C1 炎症性皮膚に、ロメフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。
		セフロキシム アキセチル	C1 炎症性皮膚に、セフロキシム アキセチル内服を選択肢の一つとして推奨する。

	CQ12	炎症性皮膚疹に漢方は有効か？ 荊芥連翹湯、清上防風湯、十味敗毒湯 黄連解毒湯、温清飲、温経湯、桂枝茯苓丸	C1 ないし C2 C1 C2	炎症性皮膚疹に、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、荊芥連翹湯、清上防風湯、十味敗毒湯を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯、温清飲、温経湯、桂枝茯苓丸については、行ってもよいが推奨はしない。
	CQ13	最重症の炎症性皮膚疹にステロイド内服は有効か？	C2	最重症の炎症性皮膚疹に、ステロイド内服を推奨しない。
	CQ14	炎症性皮膚疹に DDS (diaminodiphenyl sulfone, dapsone) 内服は有効か？	C2	炎症性皮膚疹に、DDS 内服を推奨しない。
	CQ15	炎症性皮膚疹に非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 内服は有効か？	C2	炎症性皮膚疹に、NSAID 内服を推奨しない。
	施術	CQ16	炎症性皮膚疹にケミカルピーリングは有効か？	C1 ないし C2
		グリコール酸	C1	炎症性皮膚疹に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸を用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
		サリチル酸マクロゴール	C1	炎症性皮膚疹に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にサリチル酸マクロゴールを用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
		サリチル酸エタノール	C2	炎症性皮膚疹に、サリチル酸エタノールを用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。
	CQ17	炎症性皮膚疹に光線療法は有効か？	C2	炎症性皮膚疹(軽症から中等症)に青色光療法 (blue light phototherapy) を、炎症性皮膚疹(中等症から重症)に光線力学療法 (photodynamic therapy) を行ってもよいが、機器や薬剤の問題に加えて、本邦での検討が不十分であり、保険適用もないことから推奨はしない。

面皰

外用	CQ18	面皰にアダパレン 0.1%ゲルは有効か？	A	面皰に、アダパレン 0.1%ゲルを強く推奨する。	
	CQ19	面皰に過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルは有効か？	A	面皰に、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルを強く推奨する。	
	CQ20	面皰にアダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルは有効か？	A	面皰に、アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを強く推奨する。	
	CQ21	面皰に克林ダマイシン 1%/過酸化ベンゾイル 3% 配合ゲルは有効か？	A	炎症性皮膚疹と混在してみられる面皰に、克林ダマイシン 1%/過酸化ベンゾイル 3% 配合ゲルを強く推奨する。なお、炎症性皮膚疹軽快後の維持療法としては推奨しない。	
	CQ22	面皰に外用抗菌薬は有効か？	C2	面皰に、外用抗菌薬を推奨しない。	
内服	CQ23	面皰に漢方は有効か？ 荊芥連翹湯 黄連解毒湯、十味敗毒湯、桂枝茯苓丸	C1 ないし C2 C1 C2	面皰に、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、荊芥連翹湯を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯、十味敗毒湯、桂枝茯苓丸については、行ってもよいが推奨はしない。	
	施術	CQ24	面皰にケミカルピーリングは有効か？	C1 ないし C2	面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸あるいはサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
			グリコール酸	C1	面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸を用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
		サリチル酸マクロゴール	C1	面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にサリチル酸マクロゴールを用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。	
		サリチル酸エタノール	C2	面皰に、サリチル酸エタノールを用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。	

炎症を伴う嚢腫/硬結

内服	CQ25	炎症を伴う嚢腫/硬結に内服抗菌薬は有効か？	C1	炎症を伴う嚢腫/硬結に、内服抗菌薬を選択肢の一つとして推奨する。
注射	CQ26	炎症を伴う嚢腫/硬結にステロイド局所注射は有効か？	B	炎症を伴う嚢腫に、嚢腫内へのステロイド局所注射を推奨する。

寛解維持

外用	CQ27	炎症軽快後の寛解維持にアダパレン 0.1%ゲルは有効か？	A	炎症軽快後の寛解維持に、アダパレン 0.1%ゲルを強く推奨する。
	CQ28	炎症軽快後の寛解維持に過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルは有効か？	A	炎症軽快後の寛解維持に、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルを強く推奨する。
	CQ29	炎症軽快後の寛解維持にアダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルは有効か？	A	炎症軽快後の寛解維持に、アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを強く推奨する。

癬痕

内服	CQ30	痤瘡の肥厚性癬痕にトラニラスト内服は有効か？	C2	痤瘡の肥厚性癬痕に、トラニラスト内服を行ってもよいが、推奨はしない。
注射	CQ31	痤瘡の肥厚性癬痕にステロイド局所注射は有効か？	C1	痤瘡の肥厚性癬痕に、ステロイド局所注射を選択肢の一つとして推奨する。
	CQ32	痤瘡の萎縮性癬痕に充填剤注射は有効か？	C2	痤瘡の萎縮性癬痕に、充填剤注射(コラーゲン、ヒアルロン酸)を行ってもよいが、推奨はしない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。

施術	CQ33	痤瘡の萎縮性瘢痕にケミカルピーリングは有効か？	C2	痤瘡の萎縮性瘢痕に、トリクロロ酢酸や高濃度グリコール酸を用いたケミカルピーリングを行ってもよいが、推奨はしない。また、施術にあたっては保険適用外であることに配慮する必要がある。
	CQ34	痤瘡の肥厚性瘢痕・ケロイドに外科的処置は有効か？	C2	痤瘡の肥厚性瘢痕・ケロイドに、外科的切除や冷凍凝固療法を行ってもよいが、推奨はしない。

痤瘡全般

外用	CQ35	面皰・炎症性皮疹にアゼライン酸外用は有効か？	C1	面皰・炎症性皮疹に、アゼライン酸外用を選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
	CQ36	炎症性皮疹・炎症後の紅斑にビタミンC外用は有効か？	C1	炎症性皮疹、炎症後の紅斑に、テトラヘキシルデカン酸アスコルビルとL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの外用を選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。
	CQ37	痤瘡にイオウ製剤外用は有効か？	C1	痤瘡に、イオウ製剤外用を選択肢の一つとして推奨する。
内服	CQ38	痤瘡に経口避妊薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬は有効か？	C2	他の治療で改善が不十分で、結果的に避妊につながることを容認する成人女性の痤瘡に、経口避妊薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を使用してもよいが、推奨はしない。使用する場合には、痤瘡治療に対して本邦では未承認の治療法であること、保険適用外の治療法であること、血栓形成や不正性器出血などの副作用があることに十分なインフォームドコンセントを要する。
	CQ39	痤瘡にスピロノラクトンは有効か？	C2	炎症性皮疹あるいは面皰のいずれを主体とする痤瘡にも、スピロノラクトン内服を推奨しない。
	CQ40	痤瘡にビタミン薬内服は有効か？	C2	痤瘡に、ビタミン薬内服を行ってもよいが、推奨はしない。
施術	CQ41	面皰、炎症性皮疹に面皰圧出は有効か？	C1	面皰、炎症性皮疹に、面皰圧出を選択肢の一つとして推奨する。
	CQ42	痤瘡あるいは痤瘡瘢痕にレーザー治療は有効か？	C2	各種レーザー治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる痤瘡あるいは痤瘡瘢痕に、レーザー治療を行ってもよいが、設備の問題、本邦での検討が不十分であり、保険適用もないことから推奨はしない。

スキンケア等

	CQ43	痤瘡に洗顔は有効か？	C1	痤瘡患者に1日2回の洗顔を推奨する。
	CQ44	痤瘡患者のスキンケアに痤瘡用基礎化粧品の使用は有用か？	C1	痤瘡患者のスキンケアに痤瘡用基礎化粧品の使用を選択肢の一つとして推奨する。但し、痤瘡患者への使用試験が報告されている低刺激性でノンcomedogenicな痤瘡用基礎化粧品を選択するなどの配慮が必要である。
	CQ45	痤瘡に化粧（メイクアップ）指導は有効か？	C1	女性の痤瘡患者にQOL改善を目的とした化粧（メイクアップ）指導を行うことを選択肢の一つとして推奨する。但し、低刺激性でノンcomedogenicな化粧品を選択するなどの配慮が必要である。
	CQ46	痤瘡患者に特定の食べ物を一律に制限することは有効か？	C2	痤瘡患者に、特定の食べ物を一律に制限することは推奨しない。個々の患者の食事指導においては、特定の食物摂取と痤瘡の経過との関連性を十分に検討して対応することが望まれる。
	CQ47	痤瘡患者に食事指導は有効か？	C2	痤瘡患者に、現時点では特定の食事指導を推奨はしない。

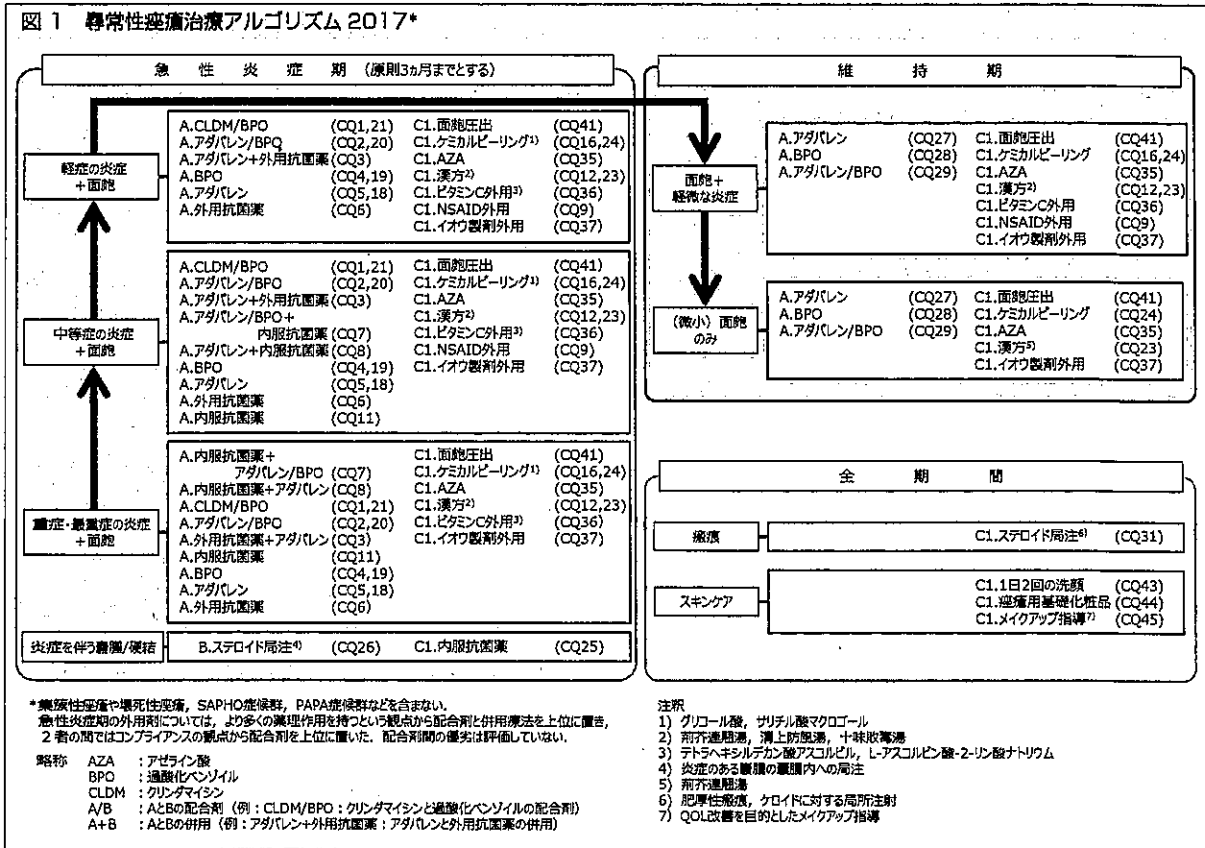
酒皰

外用	CQ S1	酒皰に外用治療は有効か？	C2	丘疹膿疱型酒皰に、メトロナゾールやアゼライン酸を外用してもよいが、推奨はしない。また、使用にあたっては保険適用外であることや、基剤や濃度に配慮する必要がある。
内服	CQ S2	酒皰に内服治療は有効か？	C2	丘疹膿疱型酒皰に、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリンの内服を行ってもよいが、推奨はしない。漢方薬、毛包虫が検出された場合のイベルメクチン、メトロナゾールの内服については、現時点では推奨しない。
施術	CQ S3	酒皰にレーザー治療・光線療法は有効か？	C2	紅斑毛細血管拡張型酒皰の治療に、バルス色素レーザー（595nm）、Nd:YAGレーザー（1,064nm）、intense pulsed lightを使用してもよいが、推奨しない。また、保険適用外であることや再発についての十分なインフォームドコンセントが必要である。
スキンケア	CQ S4	酒皰にスキンケアは有効か？	C1	酒皰に、適切な遮光と、低刺激性の洗顔料や保湿剤の使用についての指導を選択肢の一つとして推奨する。

治療アルゴリズム

CQ に対する推奨文及び推奨度をもとに、急性炎症期と維持期に分類して改訂した治療アルゴリズムを図1に示す。なお、急性炎症期の最重症の痤瘡に対しては、臨床試験が行われていなくても、委員会の意見として重症に推奨する治療を同様に推奨した。急性炎症

期の外用剤については、より多くの薬理作用を持つという観点から配合剤と併用療法を上位に置き、2者の間ではコンプライアンスの観点から配合剤を上位に置いた。配合剤間の優劣は評価していない。



痤瘡治療ガイドライン改訂委員会の構成と役割分担

委員会の構成と役割, エビデンス収集の担当範囲を表2に示す。

表2 尋常性痤瘡治療ガイドライン改訂委員会の構成と役割, エビデンス収集の担当範囲

役割	氏名 (実務担当者)	エビデンス収集担当 CQ
委員長	林 伸和	CQ4, 9, 10, 13, 14, 15, 19, 26, 28, 31, 38, 39
総括担当委員	岩月啓氏	
	川島 真	
	古川福実	
	宮地良樹	
委員	赤松浩彦	CQ30, 32, 34, 36, 37, 40, 41
	黒川一郎	CQ1, 6, 21, 22
	幸野 健	CQ12, 23
	小林美和	CQ43, 44, 45, 46, 47
	谷岡未樹	CQ2, 3, 5, 7, 8, 18, 20, 27, 29
	古村南夫	CQ17, 42
	山崎 修	CQ11, 25, 35
	山崎研志 (大森遊子)	CQS1, S2, S3, S4
	山本有紀 (上中智香子)	CQT6, 24, 33

CQ, 推奨度, 推奨文と解説

CQ1 : 炎症性皮膚疹に克林ダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚疹 (中等症から重症) に, クリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルを強く推奨する。

解説

克林ダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲル (CLDM1%/BPO3%) は, クリンダマイシン (CLDM) と過酸化ベンゾイル (BPO) の両者に *P. acnes* に対する抗菌作用があり, CLDM については抗炎症作用もある¹⁾。

臨床的な有効性についても, 炎症性皮膚疹に対しては良質なレベルIIの文献が2件 (海外1件, 本邦1件) 報告されている²⁾³⁾。対象は中等症から重症の炎症性皮膚疹を有する痤瘡患者であり, 投与期間は12週間で, 症例数はそれぞれ1,315例²⁾, 800例³⁾である。両試験において, 担当医による重症度判定での有意な改善と, 炎

炎症性皮膚疹の有意な減少をみとめたことが報告されている²³⁾。前者ではCLDM1%/BPO3% (1回/日) がCLDM1%ゲル (1回/日), BPO3%ゲル (1回/日), プラセボに比べ, 炎症性皮膚疹数, 総皮膚疹数の減少において有意な差があった²⁾。後者では面皰数, 炎症性皮膚疹数, 総皮膚疹数とそれぞれの減少率について, CLDM1%/BPO3%の外用1日1回あるいは2回の外用で, CLDM1%ゲル1日2回の外用よりも有意に改善を示していた³⁾。有害事象についてはCLDM1%/BPO3% 1日1回塗布では24.0%と, 1日2回の35.1%よりも発現率が少なかった³⁾。

以上より炎症性皮膚疹 (中等症から重症) に, CLDM1%/BPO3%の1日1回の外用を強く推奨する。

なお, CLDMとBPOの配合剤については様々な濃度の配合剤が海外で報告されているが, 本邦ではCLDM1%/BPO3%のみが使用可能であるため, 他の濃度の文献には言及しなかった。また, CLDM1%/BPO3%の長期維持療法は, 現在のところエビデンスはなく, CLDM外用の長期連用によって*P. acnes*が抗菌剤耐性を獲得する可能性があるため, 推奨しない。

文献

- 1) Warner GT, Plosker GL: Clindamycin/benzoyl peroxide gel: a review of its use in the management of acne, *Am J Clin Dermatol*, 2002; 3: 349-360.(エビデンスレベル VI)
- 2) Eichenfield LF, Alió Sáenz AB: Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study, *J Drugs Dermatol*, 2011; 10: 1382-1396.(エビデンスレベル II)
- 3) Kawashima M, Hashimoto H, Alió Sáenz AB, Ono M, Yamada M: 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, randomized, single-blinded, active-controlled, parallel group study, *Br J Dermatol*, 2015; 172: 494-503.(エビデンスレベル II)

CQ2: 炎症性皮膚疹にアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚疹 (中等症から最重症) に, アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。

解説

アダパレンは抗炎症作用を有している。また, 過酸化ベンゾイルは酸化作用を介した直接的な抗菌作用を有している。そのため, 両者の併用は相補的な効果が期待できる。アダパレン0.1%ゲルと過酸化ベンゾイル2.5%ゲルは, それぞれ単独で本ガイドラインで面皰, 炎症性皮膚疹のいずれにも強く推奨されている。

海外で行われた臨床試験では, 炎症性皮膚疹が全顔で20個から50個⁴⁵⁾の痤瘡患者を対象としたRCTで, 2剤の配合剤は個々の単剤よりも炎症性皮膚疹に高い効果が認められている。しかし, 塗布部位の皮膚刺激症状の頻度が増えることも知られている⁴⁵⁾。本邦での本配合剤のRCTは, 炎症性皮膚疹が全顔で12個から100個⁶⁾の痤瘡患者を対象とし, アダパレン0.1%ゲルと比較して1週目から有意な改善を認め, 12週間持続した。ただし, 過酸化ベンゾイル2.5%ゲルに対する優越性は認められなかった。皮膚刺激症状は, 本邦の試験でも各単剤より配合剤において頻度が高かった⁶⁾。このため, 添付文書では本剤よりも先に各単剤による治療を考慮することとなっている。

以上より, 炎症性皮膚疹 (中等症から最重症) に, アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。

文献

- 4) Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1180-1189.(エビデンスレベル II)
- 5) Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 791-799.(エビデンスレベル II)
- 6) 宮地良樹, Mizzi F, 三田哲也, 白立岩, 生駒晃彦: 日本人尋常性痤瘡患者を対象としたアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルの多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 平行群間比較, 第III相臨床試験, 皮膚の科学, 2016; 15: 278-293.(エビデンスレベル II)

CQ3: 炎症性皮膚疹にアダパレン0.1%ゲルと外用抗菌薬の併用は有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚疹 (軽症から重症) に, アダパレン0.1%ゲルと外用抗菌薬の併用を強く推奨する。

解説

レチノイドが面皰改善作用と抗炎症作用を、抗菌薬が抗菌作用と抗炎症作用を持っているため、両者の併用により面皰と炎症性皮膚疹のいずれも改善することから、より早くより高い効果が期待できる。

軽症から中等症の炎症性皮膚疹を主体とする痤瘡患者において、アダパレン0.1%ゲルとクリンダマイシン1%ローションの併用群、クリンダマイシン1%ローション単剤群の2群間で比較したRCT⁷⁾によると、外用開始後4週目には両群の効果に差が認められ、12週目の面皰および炎症性皮膚疹数の減少率は併用群で42.5%、55.0%であるのに対して単剤外用群ではそれぞれ16.3%、44.2%であった。さらに、本邦においても軽症から中等症あるいは、中等症から重症の炎症性皮膚疹を有する尋常性痤瘡患者に対してアダパレン0.1%ゲルと、クリンダマイシン1%ゲルあるいはナジフロキサシン1%クリームないしナジフロキサシン1%ローションとの併用療法についてのRCTが行われ、上記海外データと同様、12週間の併用療法が有効であるとの結果が得られている^{8)~11)}。

以上より、炎症性皮膚疹（軽症から重症）に、アダパレン0.1%ゲルと外用抗菌薬の併用を強く推奨する。

文献

- 7) Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, et al: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: S211-217.(エビデンスレベル II)
- 8) Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, et al: Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris, *J Dermatol*, 2013; 40: 620-625.(エビデンスレベル II)
- 9) 林 伸和, 宮地良樹, 川島 眞: 尋常性痤瘡に対する外用抗菌薬 (クリンダマイシンゲル) とアダパレンゲルの併用効果と適切な併用期間の検討, *臨床*, 2011; 65: 181-189.(エビデンスレベル II)
- 10) Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Nakamura M, Tokura Y: Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study, *J Dermatol*, 2011; 38: 1163-1166.(エビデンスレベル II)
- 11) 川島 眞, 林 伸和, 宮地良樹: 尋常性痤瘡治療ガイドラインに沿ったアダパレンと抗菌薬の併用療法とアダパレンによる寛解維持療法の有用性の検証, *臨床医薬*, 2013; 29: 951-960.(エビデンスレベル II)

CQ4: 炎症性皮膚疹に過酸化ベンゾイル2.5%ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚疹（軽症から中等症）に過酸化ベンゾイル2.5%ゲルを強く推奨する。

解説

過酸化ベンゾイルは強い酸化作用をもち、容易に分解してフリーラジカルを生じて、*P. acnes* に殺菌的に作用することで、炎症性痤瘡を改善すると考えられている。現在のところ、過酸化ベンゾイルに対する耐性菌は見つかっていないことから、耐性菌を作らない抗菌作用を持つ薬剤と位置づけられる。

日本で行われた、炎症性皮膚疹を顔面に11~40個有する尋常性痤瘡患者を対象とした3カ月間のRCTでは、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルの炎症性皮膚疹減少率は72.7%であり、プラセボの41.7%と比較して有意に高い改善を示していた。副作用として塗布部位の紅斑や皮膚剥脱などがあるものの、容認できる範囲である¹²⁾。

10%、5%、2.5%の過酸化ベンゾイルの有効性を比較した試験¹³⁾や過去の論文のreview¹⁴⁾により、2.5%以上であれば過酸化ベンゾイルの濃度によって有効性に差がなく、10%では副作用が強くなる¹³⁾ことから、5%以下が望ましい。日本でも炎症性皮膚疹を17~60個有する尋常性痤瘡患者を対象に過酸化ベンゾイル3%ゲルを用いたRCTがなされ、良好な結果を得ている¹⁵⁾が、現時点で過酸化ベンゾイル3%単剤の開発は予定されていない。

以上より、炎症性皮膚疹（軽症から中等症）に過酸化ベンゾイル2.5%ゲルの外用を強く推奨する。

文献

- 12) 川島 眞, 佐藤伸一, 古川福実ほか: 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡を対象とした第II/III相臨床試験 プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較, 多施設共同試験, *臨床医薬*, 2014; 30: 651-668.(エビデンスレベル II)
- 13) Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H: Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 1986; 25: 664-667.(エビデンスレベル II)
- 14) Brandstetter AJ, Maibach HI: Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations, *J Dermatolog Treat*, 2013; 24: 275-277.(エビデンスレベル I)
- 15) Kawashima M, Hashimoto H, Alio Sáenz AB, Ono M, Yamada M: Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective

and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study, *J Dermatol*, 2014; 41: 795-801.(エビデンス II)

CC5：炎症性皮膚症にアダパレン0.1%ゲルは有効か？

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚症（軽症から重症）に、アダパレン0.1%ゲルを強く推奨する。

解説

アダパレンは面皰改善に効果の高い効果的な薬剤であり、毛包上皮の角化を正常化させ、新たな面皰の形成を阻害する。これにより面皰に引き続き生じてくる炎症性皮膚症も予防することができる。さらに、アダパレンは直接的な抗炎症作用を持つことが知られている。

海外での多数のRCTにより、アダパレン0.1%ゲルの外用療法が炎症性皮膚症を減少させることが示されている。5つのRCTをまとめたメタアナリシス¹⁶⁾によると12週間のアダパレン0.1%ゲル外用により炎症性皮膚症数が52.3%減少した。海外での副作用は落屑、紅斑、乾燥が80%程度、灼熱感、かゆみが20%程度の患者に認められるが、多くは軽微な症状であり、使用中に至ることはほとんどない。また、炎症性皮膚症数が10～100個の尋常性痤瘡患者を対象とした日本人におけるRCT¹⁷⁾¹⁸⁾においてもアダパレンゲル0.1%外用の効果、副作用は海外の報告とほぼ同等であった。

以上より、炎症性皮膚症（軽症から重症）に、アダパレン0.1%ゲル外用を強く推奨する。

文献

- 16) Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M: A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials, *Br J Dermatol*, 1998; 139 (Suppl 52): 48-56.(エビデンスレベル I)
- 17) Kawashima M, Harada S, Czernielewski J, Miyachi Y: Adapalene gel 0.1%-topical retinoid-like molecule-for the treatment of Japanese patients with acne vulgaris: a multicenter, randomized, investigator-blinded, dose-ranging study, *Skin Research*, 2007; 6: 494-503.(エビデンスレベル II)
- 18) Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y: Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study, *J Dermatol Sci*,

2008; 49: 241-248.(エビデンスレベル II)

CC6：炎症性皮膚症に外用抗菌薬は有効か？

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚症に、外用抗菌薬（クリンダマイシン、ナジフロキサシン、オゼノキサシン）を強く推奨する。

解説

炎症性皮膚症に対する有効性を評価したクリンダマイシン（CLDM）外用剤による良質なレベルIIのRCTが海外で11件^{19)~29)}報告されている。対象は炎症性皮膚症（中等症から重症）、投与期間は8週間～12週間である。多くはCLDM1%外用剤で基剤はゲル、またはローション製剤であり、外用回数はほぼ1日2回となっている。対象となる症例数は46例～1,026例にわたり、年齢分布は12歳～35歳となっている。また、効果判定基準は皮膚症数（10件/11件）、全般改善度（4件/11件）で評価されている。すべてのRCTはCLDM外用によってプラセボに比べ、炎症性皮膚症（丘疹・膿疱）数の有意な減少が認められている。有害事象としては乾燥、剝離、灼熱感、痒痒がみられたが、いずれも軽微なものである。

本邦においては10個以上の中等症以上の炎症性皮膚症を有する尋常性痤瘡患者に対するCLDMの有効性について、皮膚症数、全般改善度を指標として、レベルIIのRCTが4件^{30)~33)}、レベルIVの非ランダム化試験は3件報告され、いずれも良好な結果を得ている。有害事象として、塗布部位の刺激感、痒痒、乾燥、発赤などが報告されているが^{30)~33)}、軽微なものである。

また、ナジフロキサシン（NDFX）1%クリームについて良質なレベルIIのRCTが海外で2件³⁴⁾³⁵⁾報告されている。対象は軽症から中等症の痤瘡で、投与期間は8週間³⁵⁾、12週間³⁴⁾であり、対象となる症例数は37例³⁵⁾、474例³⁴⁾、外用回数は1日2回で、皮膚症数^{34)~36)}で効果を評価している。これら2件のRCTでは炎症性皮膚症数に関して有意な減少がみられている。有害事象としては3～15%の頻度で痒痒、紅斑、乾燥、剝離、灼熱感、つっぱり感がみられたが、いずれも軽微なものであった²³⁾。

本邦では炎症性皮膚症におけるNDFXの有効性について、レベルIIのRCTが3件^{35)~38)}、非ランダム化試験が7件報告され、いずれも良好な結果が得られている。有害事象としては塗布部位における紅斑、乾燥、灼熱感、刺激感、痒痒、発赤などが報告されているが、

軽微な程度である。

オゼノキサシンローションの炎症性皮膚疹における有効性について、レベル II の RCT が 2 件報告され³⁹⁾⁴⁰⁾、有用であることが示されている。有害事象については適用部位における軽度の乾燥、皮膚剝脱が約 3% にみとめられているのみである³⁹⁾。

以上より炎症性皮膚疹に、外用抗菌薬 (CLDM, NDFX, オゼノキサシン) を強く推奨する。

その他の外用抗菌薬療法として、テトラサイクリン、エリスロマイシンが RCT で有効であるとの報告がある。さらに、クロラムフェニコール、オキシテトラサイクリン、ゲンタマイシン、パラマイシン、フラジオマイシン、フシジン酸ナトリウムの外用抗菌薬があるが、いずれも本邦においては、痤瘡に関して保険適応は無く使用できない状況であり、また剤型に関する検討が十分なされていないことから、最終的に CLDM, NDFX, オゼノキサシンの 3 剤のみを対象として推奨度を検討した。

文献

- 19) Alirezai M, Gerlach B, Horvath A, Forsea D, Briantais P, Guyomar M: Results of a randomised, multicentre study comparing a new water-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 274-278.(エビデンスレベル II)
- 20) Kuhlman DS, Callen JP: A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris, *Cutis*, 1986; 38: 203-206.(エビデンスレベル II)
- 21) Shalita A, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A: The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris, *J Drugs Dermatol*, 2005; 4: 48-56.(エビデンスレベル II)
- 22) Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al: Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 590-595.(エビデンスレベル II)
- 23) Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ: A double-blind comparison of topical clindamycin and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris, *Acta Derm-Venereol*, 1990; 70: 534-537.(エビデンスレベル II)
- 24) Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL: A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris, *Cutis*, 1988; 42: 245-247.(エビデンスレベル II)
- 25) Petersen MJ, Krusinski PA, Krueger GG: Evaluation of 1% clindamycin phosphate lotion in the treatment of acne: comparison with 1% clindamycin phosphate solution and lotion placebo, *Curr Therapeutic Res*, 1986; 40: 232-238.(エビデンスレベル II)
- 26) Bräathen LR: Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris, *Scand J Infect Dis*, 1984; 43: 71-75.(エビデンスレベル II)
- 27) Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, et al: Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. Results of a multiclinic trial, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 50-53.(エビデンスレベル II)
- 28) Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al: Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 482-485.(エビデンスレベル II)
- 29) McKenzie MW, Beck DC, Popovich NG: Topical clindamycin formulations for the treatment of acne vulgaris. An evaluation, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 630-634.(エビデンスレベル II)
- 30) 五十嵐敦之, 川島 眞, 浅沼廣幸: クリンダマイシンリン酸エステル外用ゲル剤の尋常性痤瘡に対する第 IV 相試験 ナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験, *臨床医薬*, 2011; 27: 353-371.(エビデンスレベル II)
- 31) CLDM-L 研究会: クリンダマイシンリン酸エステル外用液剤 (SKP-05) とクリンダマイシンリン酸エステルゲル剤 (CLDM-T Gel) の痤瘡 (化膿性炎症を伴うもの) に対する生物学的同等性試験 多施設共同評価者盲検無作為化割付け群間比較試験, *臨床医薬*, 2010; 26: 409-423.(エビデンスレベル II)
- 32) CLDM-T 研究会: リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T) の尋常性痤瘡に対する第 III 相試験 ナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験, *臨床医薬*, 1999; 15: 603-628.(エビデンスレベル II)
- 33) CLDM-T 研究会: リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T) の尋常性痤瘡に対する第 II 相試験 二重盲検比較試験による臨床効果と至適濃度の検討, *臨床医薬*, 1999; 15: 583-602.(エビデンスレベル II)
- 34) Plewig G, Holland KT, Nenoff P: Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III study comparison study versus erythromycin 2% cream, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 48-55.(エビデンスレベル II)
- 35) Jung JY, Kwon HH, Yeom KB, Yoon MY, Suh DH: Clinical and histological evaluation of 1% nadifloxacin cream in the treatment of acne vulgaris in Korean patients, *Int J Dermatol*, 2011; 50: 350-357.(エビデンスレベル II)
- 36) Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S: Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: A double-blind group comparison study versus cream base, *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 674-681.(エビデンスレベル II)
- 37) OPC-7251 アクネ研究会: 多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性痤瘡に対する 1%OPC-7251 クリームの有用性の検討ク

- クリーム基剤を対照とした多施設共同二重盲検群間比較試験, 臨床医薬, 1992; 8: 2453-2465. (エビデンスレベル II)
- 38) OPC-7251 アクネ研究会: 尋常性痤瘡に対する新規合成抗菌剤 1%OPC-7251 クリームの臨床評価 クリーム基剤を対照とした多施設共同二重盲検群間比較試験, 西日皮膚, 1990; 52: 802-813. (エビデンスレベル II)
- 39) 川島 眞, 五十嵐敦之, 加藤るみこ, 渡辺晋一: オゼノキサシンローションの尋常性ざ瘡を対象とした後期第 II 相臨床試験, 臨床医薬, 2015; 31: 143-154. (エビデンスレベル II)
- 40) 川島 眞, 五十嵐敦之, 林 伸和ほか: オゼノキサシンローションの尋常性ざ瘡を対象とした第 III 相比較臨床試験, 臨床医薬, 2015; 31: 155-171. (エビデンスレベル II)

CQ7: 炎症性皮膚症にアダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% 配合ゲルと内服抗菌薬の併用は有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚症 (中等症から最重症) に, アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% 配合ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。

解説

アダパレン, 過酸化ベンゾイル, 内服抗菌薬は, それぞれ単独で本ガイドラインで炎症性皮膚症のいずれにも強く推奨されている。また, その作用機序はそれぞれ異なる。そのため, この 3 剤を併用することが中等症から最重症の症例を治療する選択肢の 1 つとなる。

本邦には, この 3 剤を併用した RCT はない。しかし, 海外では, 全顔で 20 個以上の炎症性皮膚症を有する中等症から最重症痤瘡患者を対象としたアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤に内服抗菌薬を併用した群と内服抗菌薬を単剤で使用した群を比較した RCT がある⁴¹⁾⁴²⁾。内服抗菌剤としてドキシサイクリン (1 日量 100 mg) あるいはリメサイクリン (1 日量 300 mg) が使用された。いずれの試験においても, 併用群は治療開始 2 週間目から非炎症性皮膚症の改善率に有意差を認めた。また, 炎症性皮膚症においても併用群は単独治療群と比較して 2 週から 4 週目にかけて有意に改善を示した。この差は 12 週間持続し, かつ, 拡大した。

以上より, 炎症性皮膚症 (中等症から最重症) に, アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% 配合ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。

文献

- 41) Dréno B, Kaufmann R, Talarico S, et al: Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral

lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a multicentre, randomized, double-blind controlled study, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 383-390. (エビデンスレベル II)

- 42) Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, et al: Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg, *Cutis*, 2010; 85: 94-104. (エビデンスレベル II)

CQ8: 炎症性皮膚症にアダパレン 0.1%ゲルと内服抗菌薬の併用は有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚症 (中等症から重症) に, アダパレン 0.1%ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。

解説

レチノイドが面皰改善作用と抗炎症作用を, 抗菌薬が抗菌作用と抗炎症作用を持っているため, 併用により面皰と炎症性皮膚症の両者の改善が期待できる。

中等症から重症の炎症性皮膚症を有する痤瘡患者において, アダパレン 0.1%ゲルとリメサイクリン 300 mg 内服の併用群, リメサイクリン 300 mg 単剤内服群の 2 群間で比較した RCT⁴³⁾によると, 併用群において, より早く, 高い効果が認められた。12 週目の面皰および炎症性皮膚症数の減少率は併用群で 56.6%, 60.3% であるのに対して単剤内服群ではそれぞれ 47.6%, 45.6% であった。同様の結果がアダパレン 0.1%ゲル外用とドキシサイクリン 100 mg 内服の併用群, ドキシサイクリン 100 mg 単剤内服群の 2 群で比較した RCT⁴⁴⁾でも得られている。

さらに, 本邦においても, アダパレン 0.1%ゲルとファロベネム 600 mg/日を 4 週間併用した群と, ファロベネム 600 mg/日を 2 週間併用した群及びアダパレン 0.1%ゲル外用単独を比較した RCT において, アダパレン 0.1%ゲルとファロベネム 600 mg/日を 4 週間内服した群が中等症から重症の炎症性皮膚症をより早く, より改善させることが示された⁴⁵⁾。

以上より, 炎症性皮膚症 (中等症から重症) に, アダパレン 0.1%ゲルと内服抗菌薬の併用を強く推奨する。

文献

- 43) Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, et al: Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne

vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: S218-226.(エビデンスレベル II)

- 44) Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al: Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris, *Skinmed*, 2005; 4: 138-146.(エビデンスレベル II)
- 45) Hayashi N, Kawashima M: Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: Comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem, *J Dermatol*, 2012; 39: 511-515.(エビデンスレベル II)

CQ9 : 炎症性皮膚疹に非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 外用は有効か?

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹 (軽症から中等症) に、イブプロフェンビコノールクリームを選択肢の一つとして推奨する。

解説

NSAIDが痤瘡の炎症に有用とする仮説をもとに、炎症性皮膚疹に対する NSAID 外用薬の有効性について、本邦で2件のRCTが行われている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。そのうちのひとつ⁴⁶⁾は110例と比較的大きな集団で二重盲検法により行われているRCTであり信頼性は高い。この試験では、イブプロフェンクリームと基剤を比較し、3週以降に全般改善度の有意差を認め、4週後の有用率は、イブプロフェンクリーム群では66%、プラセボ群33%と実薬群が優れていたと報告している。外用抗菌薬であるナジフロキサシンクリームとのオープン左右比較が報告されている⁴⁸⁾が、非ランダム化、非盲検の試験で、内服抗菌薬を併用している症例も含まれており、この報告からイブプロフェンビコノールとナジフロキサシンの優劣について論じることができない。RCTが存在していることから、痤瘡に使用は推奨されるものの、外用抗菌薬との比較が行われていないことから、推奨度はC1とした。

以上より、痤瘡 (炎症性皮膚疹: 軽症から中等症) に、イブプロフェンビコノールクリームを選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 46) アクネ研究班: 非ステロイド外用剤イブプロフェンビコノールクリームの尋常性痤瘡に対する臨床効果の検討 二

重盲検法, 基礎と臨床, 1985; 19: 1807-1814.(エビデンスレベル II)

- 47) 早川律子, 松永佳世子, 蛭川よしみ: イブプロフェンビコノール含有クリームの尋常性痤瘡における臨床効果の検討, *西日皮膚*, 1985; 47: 899-908.(エビデンスレベル II)
- 48) 出口英樹: 顔面尋常性痤瘡患者に対する, 非ステロイド系消炎外用剤 (イブプロフェンビコノールクリーム) と抗菌外用剤 (ナジフロキサシンクリーム) との治療効果の比較, *医薬の門*, 2001; 41: 578-582.(エビデンスレベル VI)

CQ10 : 炎症性皮膚疹にステロイド外用は有効か?

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚疹に、ステロイド外用を推奨しない。

解説

痤瘡にステロイド外用を行った海外のRCT⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾によると、ステロイド含有外用薬と基剤に統計学的有意差はなく、ステロイド外用により皮膚疹が改善したとするエビデンスはない。したがって、ステロイド外用が痤瘡に有用とする根拠はない。ステロイド外用薬は、一時的に炎症を止める効果が期待されるが、ステロイド外用薬が痤瘡を誘発することはよく知られており、長期間のステロイド外用は、その他の副作用の点から明らかに好ましくない。短期間の使用の可否についても十分なエビデンスの確立までは推奨できない。

以上より、炎症性皮膚疹に、ステロイド外用を推奨しない。

文献

- 49) Hull SM, Cunliffe WJ: The use of a corticosteroid cream for immediate reduction in the clinical signs of acne vulgaris, *Acta Derm Venereol*, 1989; 69: 452-453.(エビデンスレベル II)
- 50) Wexler L: Two controlled studies of a topical steroid preparation in the treatment of acne vulgaris, *Applied Therapeutics*, 1968; 10: 455-457.(エビデンスレベル II)
- 51) Guerrier CJ, Thornton EJ: Double-blind comparison of two similar lotion formulations, one without and the other with hydrocortisone acetate ('Actinac') in the treatment of acne vulgaris, *Curr Med Res Opin*, 1980; 6: 377-379.(エビデンスレベル II)

CQ11 : 炎症性皮膚疹に内服抗菌薬は有効か?

推奨度 A (ドキシサイクリン) ないし A* (ミノサイクリン) ないし B (ロキシシロマイシン, ファロペネム) ないし C1 (テトラサイクリン, エリスロマイシン, クラリスマイシン, レボフロキサシン, トスフロ

キサシン, シプロフロキサシン, ロメフロキサシン, セフロキシム アキシセチル)

推奨文 炎症性皮膚に, 内服抗菌薬を強く推奨する。
解説

痤瘡の炎症には, *P. acnes* が重要な役割を演じている。抗菌薬の選択にあたり一般の感染症では感受性が重要な要素であるが, 痤瘡においては, 感受性に加えて抗炎症効果を期待して, テトラサイクリン系やマクロライド系の抗菌薬が処方されることが多い。痤瘡に対する内服抗菌薬のRCTはテトラサイクリン系, マクロライド系において多数報告され, 対象は軽症から重症の炎症性皮膚を伴う痤瘡であり, 15歳~35歳の患者を主体としたものがほとんどである。対照薬剤はプラセボや外用抗菌薬, 既に有効性が示されているテトラサイクリン系抗菌薬など様々であり, 皮疹数の減少率や全般改善度で判定している。

テトラサイクリン系抗菌薬ではミノサイクリンにシステマティックレビューがあり, ドキシサイクリンは5件, テトラサイクリンは4件, マクロライド系抗菌薬ではロキシシロマイシン3件, エリスロマイシン2件, ペネム系ではファロペネムで2件のRCTが報告されている。ドキシサイクリンの徐放錠やアジスロマイシンのパルス療法は, 本邦では未承認であること, トリメトプリムは, 本邦では痤瘡に対する使用実態がないことから, 今回の検討から除外した。

多くのRCTで有効性が示され, 炎症性皮膚に, 内服抗菌薬を強く推奨するが, 耐性菌の出現を防ぐため長期間の使用は控えた方がよい。Global Allianceは, 内服抗菌薬の投与は3カ月までとし, 6~8週目に再評価して継続の可否を判断することを推奨している⁵²⁾。さらに, 内服抗菌薬の単独療法や外用抗菌薬との併用は避け, 過酸化ベンゾイルやアダパレンとの併用や維持療法を推奨している⁵²⁾⁵³⁾。

個々の抗菌薬についてはエビデンスレベルと, 本邦での使用状況や痤瘡に対する適応取得の有無を考慮して推奨度を決定した。

文献

52) Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al: Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: S1-50.(エビデンスレベル VI)
53) Naşt A, Dréno B, Bettoli V, et al: European

evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.(エビデンスレベル VI)

1. ドキシサイクリン

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚に, ドキシサイクリン内服を強く推奨する。

解説

ドキシサイクリンはテトラサイクリン系の薬剤で, 抗菌作用とともに抗炎症作用が期待される。ドキシサイクリン100 mgとプラセボを4週間投与し, さらにクロスオーバーで投与して両者を比較したRCT⁵⁴⁾で, ドキシサイクリンの有効性が示されている。また, ドキシサイクリン50 mgとミノサイクリン100 mgを比較したRCTでミノサイクリンとの同等性も示されている⁵⁵⁾。また, 近年のアダパレンや過酸化ベンゾイルとの内服抗菌薬との比較試験はドキシサイクリンを対照薬として施行されている。副作用は光線過敏症⁵³⁾があるが, 中止により軽快する。そのほかは腹痛や頭痛などの軽微なものであり, 海外のガイドライン⁵³⁾では, ミノサイクリンよりも推奨されている。

以上より, 炎症性皮膚にドキシサイクリン内服を強く推奨する。

文献

54) Plewig G, Petroszi JW, Berendes U: Double-blind study of doxycycline in acne vulgaris. *Arch Dermatol*, 1970; 101: 435-438.(エビデンスレベル II)
55) Harrison PV: A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*, 1988; 13: 242-244.(エビデンスレベル II)

2. ミノサイクリン

推奨度 A*

推奨文 炎症性皮膚に, ミノサイクリン内服を推奨する。

解説

ミノサイクリンは, 抗菌作用のみならず, リパーゼ活性抑制作用, 白血球遊走抑制作用, 活性酸素抑制作用などがあることが知られている。ミノサイクリンは, 39件のRCTをもとにしたシステマティックレビュー⁵⁶⁾において推奨されている。プラセボ, テトラサイクリン, ドキシサイクリン, クリンダマイシン外用, エリスロマイシン外用, イソトレチノインなどとのRCTがある。ミノサイクリンの痤瘡への有効性は

確立しているが、一方で有効性が同等であるドキシサイクリンと比較して、めまいや色素沈着などの副作用の頻度が高く、自己免疫疾患、薬剤性過敏症候群などの重篤な副作用があることから、注意喚起されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。海外のガイドラインでも、ミノサイクリンとドキシサイクリンの効果が同等とするエビデンスがあるが、副作用を考慮してミノサイクリンをドキシサイクリンよりも劣ると判断しているものがある⁵⁸⁾。副作用を勘案し、委員会の意見としてドキシサイクリンを強く推奨し、ミノサイクリンについては推奨度 A*とした。

以上より、炎症性皮膚症にミノサイクリン内服を推奨する。

文献

- 56) Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM: Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 8: CD002086. doi: 10.1002/14651858.CD002086.(エビデンスレベル I)
- 57) Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O; French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance: Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 1333-1341.

3. ロキシシロマイシン

推奨度 B

推奨文 炎症性皮膚症に、ロキシシロマイシン内服を推奨する。

解説

ロキシシロマイシンは 14 員環の半合成マクロライドでエリスロマイシンと比較して吸収、体内動態が改善されている。痤瘡（炎症性皮膚症）に適応を有している。ロキシシロマイシンとプラセボを比較して有効性を示した RCT が 1 件⁵⁹⁾、ミノサイクリンやファロペネムと比較して炎症性皮膚症数の減少に有意差がなかった RCT が 2 件⁵⁹⁾⁶⁰⁾あり、後者は本邦で行われている。いずれの報告でも副作用は軽微なものであった。

以上より、炎症性皮膚症に、ロキシシロマイシン内服を推奨する。

文献

- 58) Ferahbas A, Utas S, Aykol D, Borlu M, Uksal U: Clinical evaluation of roxithromycin: A double-blind,

placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2004; 31: 6-9.(エビデンスレベル II)

- 59) 橋本明彦, 坪井廣美, 平松正浩, 関根敦子, 米元康藏, 西山茂夫: 痤瘡に対する Roxithromycin (ルリッド) の有用性 Minocycline との比較検討, 西日皮膚, 1996; 58: 135-137.(エビデンスレベル II)
- 60) Hayashi N, Kawashima M: Efficacy of oral antibiotics on acne vulgaris and their effects on quality of life: a multicenter randomized controlled trial using minocycline, roxithromycin and faropenem. *J Dermatol*. 2011; 38: 111-119.(エビデンスレベル II)

4. ファロペネム

推奨度 B

推奨文 炎症性皮膚症に、ファロペネム内服を推奨する。

解説

ペネム系抗菌薬であるファロペネムは、痤瘡（炎症性皮膚症）に適応を有している。

ミノサイクリン、ロキシシロマイシン、ファロペネムのいずれかを 4 週間内服した RCT では、いずれの群でも開始前と比較して炎症性皮膚症数は有意に減少し、3 群間で有意差はなかった⁶¹⁾。さらにアダパレン 0.1%ゲルにファロペネムを併用した RCT⁶²⁾でも、アダパレン 0.1%ゲル単独群と比較し有効性が認められた。そのほかに、2 件の前後比較による臨床試験⁶³⁾⁶⁴⁾がある。

以上より、炎症性皮膚症に、ファロペネム内服を推奨する。

文献

- 61) Hayashi N, Kawashima M: Efficacy of oral antibiotics on acne vulgaris and their effects on quality of life: a multicenter randomized controlled trial using minocycline, roxithromycin and faropenem. *J Dermatol*. 2011; 38: 111-119.(エビデンスレベル II)
- 62) Hayashi N, Kawashima M: Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem. *J Dermatol*. 2012; 39: 511-515.(エビデンスレベル II)
- 63) 乃木田俊辰: 炎症性皮膚症を伴う尋常性痤瘡に対する faropenem 内服とアダパレンゲル 0.1% 外用の併用療法の検討, 新薬と臨床, 2010; 59: 392-404.(エビデンスレベル III)
- 64) 戸田憲一, 下中美香, 松島佐都子, 西脇冬子, 横田日高: 尋常性痤瘡に対するファロペネムナトリウム (ファロム錠) の治療効果, 新薬と臨床, 2006; 55: 1439-1445.(エビデンスレベル IV)

5. テトラサイクリン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に、テトラサイクリン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

テトラサイクリンはミノサイクリンと同様の抗炎症作用が期待される。テトラサイクリンのRCTは多いが主に外用剤や併用療法の有効性を示すための比較試験である。過酸化ベンゾイル外用と比較したRCT⁶⁵⁾、クリンダマイシン外用と比較したRCT^{66)~69)}、テトラサイクリン外用と比較したRCT⁶⁹⁾⁷⁰⁾のすべてでテトラサイクリン単独内服はプラセボより有効、もしくは前後比較として有効性は示している。しかしながらその有効性は外用薬と同等、または劣るとする結果を得ている。また、母集団は小さいがプラセボと差がなかったとするRCT⁷¹⁾もある。

以上より、炎症性皮膚疹に、テトラサイクリン内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 65) Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et al: Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial, *Lancet*, 2004; 364: 2188-2195. (エビデンスレベル II)
- 66) Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J: Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris, *Br J Dermatol*, 1987; 116: 387-391. (エビデンスレベル II)
- 67) Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, et al: Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 50-53. (エビデンスレベル II)
- 68) Braathen LR: Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris, *Scan J Infect Dis Suppl*, 1984; 43: 71-75. (エビデンスレベル II)
- 69) Burton J: A placebo-controlled study to evaluate the efficacy of topical tetracycline and oral tetracycline in the treatment of mild to moderate acne. Dermatology Research Group, *J Int Med Res*, 1990; 18: 94-103. (エビデンスレベル II)
- 70) Blaney DJ, Cook CH: Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo, *Arch Dermatol*, 1976; 112: 971-973. (エビデンスレベル II)
- 71) Wong RC, Kang S, Heezen JL, Voorhees JJ, Ellis CN: Oral ibuprofen and tetracycline for the treatment of acne vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 1984; 11: 1076-1081. (エビデンスレベル II)

6. エリスロマイシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に、エリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

エリスロマイシンは*P. acnes*に対する高い抗菌力とリパーゼや脂肪酸を減少させる作用から痤瘡に有効性が期待される。しかし、これまで200例の中等症から重症の炎症性皮膚疹に対してテトラサイクリンとのRCT⁷²⁾で改善率がエリスロマイシン77%、テトラサイクリン89%と同等の効果が得られているのみで、エビデンスが十分とは言えない。エリスロマイシンの副作用は7%に嘔気、下痢などの胃腸障害がみられた。また海外のガイドラインでは治療中の耐性菌の増加について明記している⁷³⁾。

以上より、炎症性皮膚疹に、エリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 72) Gammon WR, Meyer C, Latis S, Shenefelt P, Reizner G, Cripps DJ: Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 14: 183-186. (エビデンスレベル II)
- 73) Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al: Guideline of care for acne vulgaris management, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 651-663. (エビデンスレベル VI)

7. クラリスロマイシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に、クラリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

クラリスロマイシンはロキシシロマイシンと同様にエリスロマイシンの誘導体で胃酸に安定で消化管からの吸収にすぐれ、血中半減期も長い。RCTはないが、中等症以下の炎症性皮膚疹を有する痤瘡45例に、クラリスロマイシンを4週間投与して全般改善度で57.8% (200 mg/日群) と、79.2% (400 mg/日群) の改善を見た報告⁷⁴⁾がある。

以上より、炎症性皮膚疹に、クラリスロマイシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 74) 石川 治, 宮地良樹, 工藤隆弘ほか: クラリスロマイシン (クラリシッド®錠) の炎症性痤瘡に対する臨床的有用性の検討, 皮紀要, 1996; 91: 403-407.(エビデンスレベル III)

8. レボフロキサシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に, レボフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

レボフロキサシンは, 痤瘡 (炎症性皮膚疹) に適応を有している。本邦において, 2 件の前後比較による臨床試験⁷⁵⁾⁷⁶⁾が炎症性皮膚疹数の減少が認められ, 有効性が示されている。

以上より, 炎症性皮膚疹に, レボフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 75) Kawada A, Aragane Y, Tezuka T: Levofloxacin is effective for inflammatory acne with high levels in the lesions: an open study, *Dermatology*, 2002; 204: 301-302.(エビデンスレベル III)
- 76) Kawada A, Wada T, Oiso N: Clinical effectiveness of once-daily levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions, *J Dermatol*, 2012; 39: 94-96.(エビデンスレベル III)

9. トスフロキサシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に, トスフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

膿疱性痤瘡, 嚢腫性痤瘡, 集簇性痤瘡の 20 例に投与し, 菌消失率 93.1%, 有効率が 75%, 有用率 70% で副作用はなかったとする本邦の報告⁷⁷⁾が 1 件あり, 痤瘡 (炎症性皮膚疹) に保険適応を有している。

以上より, 炎症性皮膚疹に, トスフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 77) 松本忠彦: トシル酸トスフロキサシン錠の膿疱性痤瘡, 嚢腫性痤瘡および集簇性痤瘡に対する臨床効果, 西日皮膚, 1995; 57: 375-378.(エビデンスレベル IV)

10. シプロフロキサシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に, シプロフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

膿疱性痤瘡患者 54 例に対するミノサイクリンとの比較で, 有効率はシプロフロキサシン群で 66%, ミノサイクリン群では 68% であった⁷⁸⁾。副作用はシプロフロキサシン群で 40 例中の 3 例に嘔気 1 例と, 下痢 2 例, ミノサイクリン群では 35 例中の 2 例に頭痛 1 例と白血球数減少及びヘマトクリット値低下の 1 例とが見られた。

以上より, 炎症性皮膚疹に, シプロフロキサシンを選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 78) 坪井良治, 小池美佳, 瀧本玲子, 西村久美子, 真鍋 求, 小川秀興: 膿疱性痤瘡に対する ciprofloxacin 錠の臨床的検討 minocycline 錠との比較, 化学療法の領域, 1999; 15: 909-916.(エビデンスレベル III)

11. ロメフロキサシン

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に, ロメフロキサシン内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

炎症性痤瘡患者 20 例に投与し, 皮膚疹数が有意に減少し, 副作用は観察されなかったとする前後比較試験⁷⁹⁾が本邦で 1 件報告されている。

以上より, 炎症性皮膚疹に, ロメフロキサシンを選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 79) 早川律子: 丘疹・膿疱を主体とする尋常性痤瘡に対する Lomefloxacin (ロメバクト®) の臨床試験成績, 化学療法の領域, 1992; 8: 1380-1387.(エビデンスレベル IV)

12. セフロキシム アキセチル

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に, セフロキシム アキセチル内服を選択肢の一つとして推奨する。

解説

セフェム系抗菌薬であるセフロキシム アキセチルは, 膿疱を認める痤瘡患者を対象にして前後の皮膚疹

を比較した試験⁸⁰⁾が行われており、痤瘡（炎症性皮膚）に適応を有している。

以上より、炎症性皮膚に、セフロキシム アキセチル内服を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 80) 早川律子, 松永佳世子, 鈴木真理, 荻野泰子: 経口抗製剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の膿疱性痤瘡に対する臨床試験成績, 皮膚, 1989; 31: 591-600.(エビデンスレベル III)

CQ12: 炎症性皮膚に漢方は有効か?

推奨度 C1 (荊芥連翹湯, 清上防風湯, 十味敗毒湯), C2 (黄連解毒湯, 温清飲, 温経湯, 桂枝茯苓丸)

推奨文 炎症性皮膚に、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、荊芥連翹湯, 清上防風湯, 十味敗毒湯を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯, 温清飲, 温経湯, 桂枝茯苓丸については、行ってもよいが推奨はしない。

解説

痤瘡の炎症性皮膚に対し、黄連解毒湯⁸¹⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾, 十味敗毒湯⁸¹⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾, 荊芥連翹湯⁸²⁾⁸⁴⁾, 清上防風湯⁸²⁾⁸⁴⁾にはエビデンスレベル III と V, 温清飲, 温経湯⁸⁵⁾, 桂枝茯苓丸^{84)86)~88)}にはエビデンスレベル V の有効性に関するエビデンスが存在する (いずれもエキス剤^{81)~88)}。ただし、抗菌薬を併用しているものもあり、現時点ではその評価に問題なしとは言えない。また、煎薬に関してはエビデンスがあまりに不足していて評価できない。ただし、副作用が少ない点が考慮され、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、上記の漢方エキス剤も選択肢の一つとなりうる。痤瘡に保険適応を有しているのは、荊芥連翹湯, 清上防風湯であり、十味敗毒湯は化膿性皮膚疾患に適応をもつ。

以上より、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、炎症性皮膚に荊芥連翹湯, 清上防風湯, 十味敗毒湯内服を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯, 温清飲, 温経湯, 桂枝茯苓丸の投与は、行ってもよいが推奨はしない。

文献

- 81) 大熊守也: 尋常性痤瘡の漢方内服・外用剤併用療法, 和漢医薬学会誌, 1993; 10: 131-134.(エビデンスレベル III)
82) 橋本喜夫, 松尾 忍, 飯塚 一: 痤瘡に対する荊芥連翹

湯の使用経験, 第12回皮膚科東洋医学研究会記録, 1994: 46-53.(エビデンスレベル III)

- 83) 堀口裕治, 松本いづみ, 唐崎健一郎: 尋常性痤瘡に対する清上防風湯エキス顆粒・多剤併用療法の治療効果, 皮紀要, 1997; 92: 407-412.(エビデンスレベル III)
84) 武市牧子: 痤瘡に対する漢方薬の実践的投与, 漢方医学, 2005; 29: 282-286.(エビデンスレベル V)
85) 林知恵子: 婦人科における尋常性痤瘡の治療 (第1報), 産婦人科漢方研究のあゆみ, 2006; 23: 132-136.(エビデンスレベル V)
86) 手塚匡哉: 気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験, 新薬と臨床, 2005; 54: 907-914.(エビデンスレベル V)
87) 手塚匡哉: 気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験 (第2報), 新薬と臨床, 2006; 55: 278-285.(エビデンスレベル V)
88) 手塚匡哉: 気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験 (第3報), 新薬と臨床, 2006; 55: 538-545.(エビデンスレベル V)

CQ13: 最重症の炎症性皮膚にステロイド内服は有効か?

推奨度 C2

推奨文 最重症の炎症性皮膚に、ステロイド内服を推奨しない。

解説

海外では、ステロイド内服について推奨しているガイドライン⁸⁹⁾もあるが、尋常性痤瘡に対するステロイド経口投与に関する臨床的有効性を示すエビデンスはない。一方で、ステロイド内服の副作用としての痤瘡もよく知られている。

以上より、最重症の炎症性皮膚に、ステロイド内服を推奨しない。

文献

- 89) Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al: Guidelines of care for acne vulgaris management, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 651-663.(エビデンス VI)

CQ14: 炎症性皮膚に DDS (diaminodiphenyl sulfone, dapsone) 内服は有効か?

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚に、DDS 内服を推奨しない。

解説

Kaminsky らは、痤瘡患者 484 人に投与し、丘疹、膿疱と少数の囊腫を認める痤瘡患者では、効果はなく、囊腫性あるいは集簇性痤瘡で有効であったと報告している⁹⁰⁾。痤瘡の症状について詳細な記載のない DDS

(diaminodiphenyl sulfone, dapsone) を用いた古いプラセボ対照の RCT⁹⁰⁾ はあるものの、尋常性痤瘡に DDS の投与が有効であったとする報告はないことから、痤瘡（炎症性皮膚）に DDS を投与することは推奨しない。

一方で、DDS が抗菌薬投与に反応しない結節嚢腫型痤瘡、劇症型痤瘡、集簇性痤瘡に有効であったとする症例報告は散見される。また、13-cis retinoic acid 内服は DDS 内服と比較して有効であることを示した試験結果のなかで、DDS 投与群では背部、前胸部の皮疹数は有意な減少はないものの、顔面の症状は前後比較で有意に改善した⁹²⁾とされている。また、本邦でも抗菌薬に反応しない集簇性痤瘡の 7 例中 5 例で有効であったとする報告⁹³⁾ や症例集積研究⁹⁴⁾ がある。劇症型痤瘡でレチノイン酸が無効であった症例に DDS が有効であったとする報告⁹⁵⁾ もあることや、本邦では痤瘡に対するレチノイン酸の全身投与は行われていないことを加味すると、結節嚢腫型痤瘡、劇症型痤瘡、集簇性痤瘡に対する選択肢の 1 つとしての位置づけは可能と考える。しかし、痤瘡に対する DDS の使用は保険適応外であり、sulfone syndrome や DDS syndrome, DIHS (drug induced hypersensitivity syndrome) などの名称で知られる重篤な薬疹⁹⁶⁾ や、貧血の副作用があることから慎重な投与が求められる。

以上より、炎症性皮膚に DDS 内服を推奨しない。

文献

- 90) Kaminsky CA, de Kaminsky AR, Schicci C, de Morini MV: Acne: Treatment with diaminodiphenylsulfone. *Cutis*, 1974; 13: 869-871. (エビデンスレベル III)
- 91) Ross CM: The treatment of acne vulgaris with dapsone. *Br J Dermatol*, 1961; 73: 367-370. (エビデンスレベル III)
- 92) Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R: A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol*, 1988; 13: 67-71. (エビデンスレベル II)
- 93) 宮地良樹, 吉岡 晃, 尾口 基: 集簇性痤瘡に対する DDS 療法 その作用機序の検討. 皮紀要, 1985; 80: 277-281. (エビデンスレベル V)
- 94) Wakabayashi M, Fujii N, Fujimoto N, Tanaka T: Usefulness of dapsone for the treatment of Asian severe acne. *J Dermatol*, 2013; 40: 502-504. (エビデンスレベル V)
- 95) Tan BB, Lear JT, Smith AG: Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol*, 1997; 22: 26-27. (エビデンスレベル V)
- 96) Agrawal S, Agarwalla A: Dapsone Hypersensitivity

Syndrome: A Clinico-Epidemiological Review. *J Dermatol*, 2005; 32: 883-889. (エビデンスレベル V)

CQ15: 炎症性皮膚に非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 内服は有効か?

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚に、NSAID 内服を推奨しない。
解説

痤瘡に対して、NSAID の単独内服により効果を確認できたとする臨床試験はない。抗菌薬との併用の効果については、イブプロフェンとテトラサイクリン併用群とそれぞれのプラセボを組み合わせた 4 群を比較した RCT で、2 剤併用の有用性を示した海外報告⁹⁷⁾ がある。この報告では、テトラサイクリン 1,000 mg/日単独やイブプロフェン 2,400 mg/日単独では、プラセボと有意差はなく、両者併用でプラセボと有意差が見られている。このことはイブプロフェン併用の付加的作用を示しているが、副作用による脱落例が多いこと、本邦のイブプロフェン使用量と比較して大量投与であることを考慮すると、イブプロフェン内服を推奨するだけのエビデンスがあるとは言えない。

以上より、炎症性皮膚に、NSAID 内服を推奨しない。

文献

- 97) Wong RC, Kang S, Heezen JL, Voorhees JJ, Ellis CN: Oral ibuprofen and tetracycline for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1984; 11: 1076-1081. (エビデンスレベル II)

CQ16: 炎症性皮膚にケミカルピーリングは有効か?

推奨度 C1 (グリコール酸, サリチル酸マクロゴール), C2 (サリチル酸エタノール)

推奨文 炎症性皮膚に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸あるいはサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

炎症性皮膚は、面皰に炎症が加わって生じるため、グリコール酸、乳酸などの AHA (α -hydroxy acids) やサリチル酸を用いたケミカルピーリングで面皰を改善することにより、結果的に炎症性皮膚が減少すると

考えられる。本邦で行われた臨床試験として、グリコール酸は、1つの左右比較RCT⁹⁸⁾と、4つの前後比較試験^{99)~102)}が、また、マクロゴール基剤サリチル酸は1つの左右比較RCT¹⁰³⁾で有効性が報告されている。副作用は、何れの薬剤を用いた試験でも、刺激感、乾燥や痂皮形成など一過性のものが報告されているのみで、長期に及ぶものはない。保険適用外であるが、保険適用のある治療との比較は行われていない。以上より、炎症性皮膚疹に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸あるいはサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることを考慮し、十分なインフォームドコンセントを必要とする。また、実際の施術にあたっては、各々の患者の症状や皮膚の状態に応じて適用の可否を判断し、適切な濃度、pHの使用薬剤を選択しなければならぬ。

なお、欧米では低濃度のグリコール酸やサリチル酸エタノール単独、もしくは配合剤でのホームケア治療の有効性も多く報告されているが¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾、本邦での有効性の報告はなく、また、医療機関で行われているピーリングとの比較もない。

文献

- 98) Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y: Clinical evaluation of glycolic acid chemical peeling in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study, *Dermatol Surg*, 2014; 40: 314-322. (エビデンスレベル II)
- 99) Uede M, Kaminaka C, Yonei N, Furukawa F, Yamamoto Y: Persistent effects of adapalene gel after chemical peeling with glycolic acid in patients with acne vulgaris, *The Open Dermatol J*, 2013; 7: 42-46. (エビデンスレベル III)
- 100) 梶田尚美, 伊東慶子, 若山実佳, 玉田康彦, 松本義也: 20%・40%グリコール酸ピーリングによる尋常性痤瘡への臨床効果について, *皮膚臨床*, 2003; 45: 1743-1748. (エビデンスレベル III)
- 101) 岸岡亜紀子, 山本有紀, 宮崎孝夫ほか: 痤瘡に対するケミカルピーリングの臨床効果および有効性検討, *Aesthet Dermatol*, 2004; 14: 195-202. (エビデンスレベル III)
- 102) 林 伸和, 川島 眞: 尋常性痤瘡に対する30%グリコール酸 (pH1.5) を用いたケミカルピーリングの有用性の検討, *臨床*, 2003; 57: 1213-1216. (エビデンスレベル III)
- 103) 大日輝記, 川口 敦, 上田説子ほか: サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果-多施設無作為化二重盲検ハーフサイド対照比較試験, *Aesthet Dermatol*, 2012; 22: 31-39. (エビデンスレベル II)
- 104) Dreno B, Castell A, Tsankow N, et al: Interest of the association retinaldehyde/glycolic acid in adult acne, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 529-532. (エビデンスレベル III)
- 105) Abels C, Kaszuba A, Michalak I, Werdier D, Knie U, Kaszuba A: A 10% glycolic acid containing oil-in-water emulsion improves mild acne: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *J Cosmet Dermatol*, 2011; 10: 202-209. (エビデンスレベル II)

1. グリコール酸

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸を用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

グリコール酸は、濃度やpHの違いが効果に大きく影響する試薬であり、施術者による方法も各々の試験により微妙に異なることから、単純に結果を比較検討することが難しい。本邦でのグリコール酸を用いた左右比較RCT¹⁰⁶⁾では、40% GA (pH 2.0) 2週間毎に合計5回の治療において、治療1回後より、炎症性皮膚疹・非炎症性皮膚疹ともにプラセボと比較して有意な皮膚疹数の減少を認めている。また、その他の本邦での前後比較試験においても^{107)~110)}、1~4回の治療回数で炎症性皮膚疹に対する有効性を得ていることより、炎症性皮膚疹に対するグリコール酸ピーリングの有効性は高いと考える。なお、一時的な刺激感はあるも、継続する副作用はない。保険適用外であるが、保険適用のある薬物治療との比較は行われていない。

以上より、炎症性皮膚疹にグリコール酸によるケミカルピーリング治療を選択肢の一つとして推奨する。施術にあたっては、保険適用外であることに関するインフォームドコンセントと、患者の皮膚の状態に応じた濃度やpHの設定に留意する必要がある。

文献

- 106) Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y: Clinical evaluation of glycolic acid chemical peeling in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study, *Dermatol Surg*, 2014; 40: 314-322. (エビデンスレベル II)
- 107) Uede M, Kaminaka C, Yonei N, Furukawa F, Yamamoto Y: Persistent effects of adapalene gel after chemical peeling with glycolic acid in patients with acne vulgaris, *The Open Dermatol J*, 2013; 7: 42-46. (エビデンスレベル III)
- 108) 梶田尚美, 伊東慶子, 若山実佳, 玉田康彦, 松本義也: 20%・40%グリコール酸ピーリングによる尋常性痤瘡へ

の臨床効果について、皮膚臨床、2003；45：1743-1748。(エビデンスレベル III)

- 109) 岸岡亜紀子, 山本有紀, 宮崎孝夫ほか：痤瘡に対するケミカルピーリングの臨床効果および有効性検討, *Aesthet Dermatol*, 2004；14：195-202。(エビデンスレベル III)
- 110) 林 伸和, 川島 眞：尋常性痤瘡に対する 30%グリコール酸 (pH1.5) を用いたケミカルピーリングの有用性の検討, *臨床皮膚科*, 2003；57：1213-1216。(エビデンスレベル III)

2. サリチル酸マクロゴール

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にサリチル酸マクロゴールを用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

サリチル酸マクロゴールの報告は、特別な製法で作成されたサリチル酸マクロゴールを用いた左右比較 RCT¹¹¹⁾では、2週間毎に合計6回の治療において、2カ月後には炎症性皮膚疹・非炎症性皮膚疹ともにプラセボと比較して有意な皮膚疹数の減少を認めている。保険適用外であるが、保険適用のある治療との比較は行われていない。以上より、炎症性皮膚疹にサリチル酸マクロゴールを用いたピーリングを選択肢の一つとして推奨する。施術にあたっては、保険適用外であることに関するインフォームドコンセントが必要である。

文献

- 111) 大日輝記, 川口 敦, 上田説子ほか：サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果-多施設無作為化二重盲検ハーフサイド対照比較試験, *Aesthet Dermatol*, 2012；22：31-39。(エビデンスレベル II)

3. サリチル酸エタノール

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚疹に、サリチル酸エタノールを用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

本邦では30例を対象に20%サリチル酸エタノールを用いて2週毎に計5回施術し、前後比較で面皰、丘疹、膿疱の有意な減少をみたとする臨床研究が1件ある¹¹²⁾。本邦で広く行われている治療ではなく、また副作用としての紅斑や刺激感、かさつき、痂皮形成などが見られることより、推奨度はC2とした。

以上より、炎症性皮膚疹に、サリチル酸エタノールを

用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。また、施術にあたっては保険適用外であることや痂皮形成や紅斑などの副作用に関する十分なインフォームドコンセントを要する。

文献

- 112) 梶田尚美：20%サリチル酸によるケミカルピーリングについて, *Aesthet Dermatol*, 2004；14：55-58。(エビデンスレベル III)

CQ17：炎症性皮膚疹に光線療法は有効か？

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚疹（軽症から中等症）に青色光療法 (blue light phototherapy) を、炎症性皮膚疹（中等症から重症）に光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) を行ってもよいが、機器や薬剤の問題に加えて、本邦での検討が不十分であり、保険適用もないことから推奨はしない。

解説

青色光療法 (blue light therapy) (波長407~420 nmの光治療) は、*P. acnes* が産生するポルフィリンに青色光を当てることにより発生する一重項酸素 (活性酸素) が、*P. acnes* を殺菌することにより痤瘡に効果を発揮する。

照射・非照射の左右比較試験¹¹³⁾、あるいは1%クリンダマイシンローション外用と左右比較した試験報告¹¹⁴⁾では、軽症から中等症の炎症性皮膚疹に有効で、クリンダマイシン外用と同等の減少効果が得られた。在宅治療用のポータブル照射器を用いて、青色光単独、赤色光 (波長635~670 nm) との併用あるいは赤色光のみを照射する機器による治療の報告^{114)~118)}があり、痤瘡の皮膚疹数の有意な減少が認められているが、本邦で同等の治療機器の入手は困難であり、本邦でのエビデンスレベルの高い報告はない。

以上より、炎症性皮膚疹（軽症から中等症）に青色光療法を行ってもよいが、推奨はしない。

光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) は、ポルフィリンの前駆体であるアミノレブリン酸 (aminolevulinic acid) を外用して、ポルフィリンの光吸収帯を狙った波長の光を照射する治療法である。作用機序は、選択的に毛包脂腺系に取り込まれたアミノレブリン酸が、ポルフィリンを励起する赤色光により一重項酸素を発生し、*P. acnes* を殺菌するとともに皮脂腺が破壊するとされている。

軽症から中等症、あるいは中等症から重症の炎症性皮膚疹を有する痤瘡患者の半顔のみにアミノレブリン酸の外用と光線療法を行い、無治療あるいはプラセボ塗布の対側と比較した左右比較試験^{119)~123)}や、中等症から重症の炎症性皮膚疹を有する痤瘡患者の半顔にアミノレブリン酸メチル (methyl aminolevulinate) を塗布し、反対側にはプラセボ塗布あるいは無塗布にて照射した左右比較試験¹²⁴⁾¹²⁵⁾の報告があり、有意な炎症性皮膚疹の減少が認められる。しかし、アダパレン外用群と比較した同時対照試験で、有意な治療効果がアジア人被験者に対しては認められなかったとして有効性を否定する報告¹²⁶⁾もある。副作用として、照射中の疼痛や、治療後の紅斑と浮腫、刺激感、灼熱感が一過性にしばしば認められる。

以上より、炎症性皮膚疹 (中等症から重症) に光力学療法を行ってもよいが、薬事法未承認のアミノレブリン酸を用いた治療法であり、保険適用外であること、他の治療法との比較は行われていないことから推奨はしない。

文献

113) Tzung TY, Wu KH, Huang ML: Blue light phototherapy in the treatment of acne, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2004; 20: 266-269.(エビデンスレベル II)

114) Gold MH, Rao J, Goldman MP, et al: A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution, *J Drugs Dermatol*, 2005; 4: 64-70.(エビデンスレベル II)

115) Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A: Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 973-978.(エビデンスレベル II)

116) Na JI, Suh DH: Red light phototherapy alone is effective for acne vulgaris: randomized, single-blinded clinical trial, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 1228-1233.(エビデンスレベル II)

117) Gold MH, Sensing W, Biron JA: Clinical efficacy of home-use blue-light therapy for mild-to moderate acne, *J Cosmet Laser Ther*, 2011; 13: 308-314.(エビデンスレベル II)

118) Kwon HH, Lee JB, Yoon JY, et al: The clinical and histological effect of home-use, combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 1088-1094.(エビデンスレベル II)

119) Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR: Topical ALA-photodynamic

therapy for the treatment of acne vulgaris, *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 183-192.(エビデンスレベル II)

120) Pollock B, Turner D, Stringer MR, et al: Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 616-622.(エビデンスレベル II)

121) Orringer JS, Sachs DL, Bailey E, Kang S, Hamilton T, Voorhees JJ: Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy, *J Cosmet Dermatol*, 2010; 9: 28-34.(エビデンスレベル II)

122) Yin R, Hao F, Deng J, Yang XC, Yan H: Investigation of optimal aminolevulinic acid concentration applied in topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: a pilot study in Chinese subjects, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1064-1071.(エビデンスレベル II)

123) Mei X, Shi W, Piao Y: Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light in Chinese acne vulgaris patients, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013; 29: 90-96.(エビデンスレベル II)

124) Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edström D, Wennberg AM: Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 608-613.(エビデンスレベル II)

125) Wiegell SR, Wulf HC: Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolevulinate: a blinded, randomized, controlled trial, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 969-976.(エビデンスレベル II)

126) Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, Yu CS, Kono T, Chan HH: A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin, *Lasers Surg Med*, 2007; 39: 1-6.(エビデンスレベル II)

CQ18 : 面皰にアダパレン 0.1%ゲルは有効か？

推奨度 A

推奨文 面皰に、アダパレン 0.1%ゲルを強く推奨する。

解説

アダパレンは面皰改善に効果の高い薬剤であり、毛包上皮の角化を正常化させ、新たな面皰の形成を阻害する。これにより面皰に引き続き生じてくる炎症性皮膚疹も予防することができる。

海外での多数の RCT により、アダパレン 0.1%ゲルの外用療法が面皰数を減少させることが示されている。5つの RCT をまとめたメタアナリシス¹²⁷⁾によると 12 週間のアダパレン 0.1%ゲルにより面皰数が 58.1% 減少した。海外での副作用は落屑、紅斑、乾燥が 80%

程度、灼熱感、かゆみが20%程度の患者に認められるが、多くは軽微な症状であり、使用中に至ることはほとんどなかった。また、日本におけるRCTにおいてもアダパレン0.1%ゲルの効果、副作用は海外の報告とほぼ同等であった¹²⁸⁾¹²⁹⁾。

アダパレン0.1%ゲル開始時からノンcomedogenicな保湿剤を併用することで、アダパレン0.1%ゲルの臨床効果を妨げずに、皮膚刺激感、鱗屑、紅斑などの皮膚刺激症状が軽減し、結果的に副作用による治療脱落者が減少することを示すエビデンスが、日本で得られている^{130)~133)}。但し、保湿剤の痤瘡に対する有効性を示すエビデンスは無く、保険適用も無い。また、アダパレンと保湿剤を塗る順序に関するエビデンスはない。

以上より、面皰に、アダパレン0.1%ゲルを強く推奨する。

文献

- 127) Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M: A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol*, 1998; 139 (Suppl 52): 48-56.(エビデンスレベル I)
- 128) Kawashima M, Harada S, Czernielewski J, Miyachi Y: Adapalene gel 0.1%-topical retinoid-like molecule-for the treatment of Japanese patients with acne vulgaris: a multicenter, randomized, investigator-blinded, dose-ranging study. *Skin Research*, 2007; 6: 494-503.(エビデンスレベル II)
- 129) Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y: Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci*, 2008; 49: 241-248.(エビデンスレベル II)
- 130) Hayashi N, Kawashima K: Study of the usefulness of moisturizers on adherence of acne patients treated with adapalene. *J Dermatol*, 2014; 41: 592-597.(エビデンスレベル II)
- 131) 檜垣祐子: スキンケア製品「セタフィル」とアダパレン(ディフェリンゲル0.1%)の併用による痤瘡および皮膚状態への影響の評価, 診療と新薬, 2014; 51: 431-438.(エビデンスレベル III)
- 132) 根本 治, 嵯峨賢次, 川村邦子ほか: 尋常性痤瘡患者を対象とした低刺激性スキンケア化粧品 NAVISION (ナビジョン) の使用試験, 西日皮膚, 2010; 72: 520-530.(エビデンスレベル III)
- 133) Munehiro A, Murakami Y, Shirahige Y, et al: Combination effects of cosmetic moisturisers in the topical treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*, 2012; 23:

172-176.(エビデンスレベル III)

CQ19: 面皰に過酸化ベンゾイル2.5%ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 面皰に、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルを強く推奨する。

解説

テープストリッピングで採取したヒト角層¹³⁴⁾を用いた実験系や、ウサギの面皰モデルの電子顕微鏡的観察¹³⁵⁾で、過酸化ベンゾイルには角質剥離作用があることが知られている。

日本で行われた3カ月間のRCTでは、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルの非炎症性皮膚疹減少率は56.5%であり、プラセボの21.9%と比較して有意に高い改善を示していた。副作用として塗布部位の紅斑や落屑などはあるものの、容認できる範囲である¹³⁶⁾。

以上より、面皰に、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルを強く推奨する。

文献

- 134) Waller JM, Dreher F, Behnam S, et al: Keratolytic properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006; 19: 283-289.
- 135) Oh CW, Myung KB: An ultrastructural study of the retention hyperkeratosis of experimentally induced comedones in rabbits: the effects of three comedolytics. *J Dermatol*, 1996; 23: 169-180.
- 136) 川島 眞, 佐藤伸一, 古川福実ほか: 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡を対象とした第II/III相臨床試験 プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較, 多施設共同試験, 臨床医薬, 2014; 30: 651-668.(エビデンスレベル II)

CQ20: 面皰にアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 面皰に、アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。

解説

アダパレンはレチノイド様作用を介して面皰を改善する。過酸化ベンゾイルは直接的なコルネオデスモソームの破壊を介して面皰を改善するとされている。そのため、両剤を併用することは相補的な効果が期待できる。アダパレン0.1%ゲルと過酸化ベンゾイル

2.5%ゲルは、それぞれ単独で本ガイドラインで面皰、炎症性皮膚疹のいずれに対しても強く推奨されている。

海外で行われた臨床試験で、2剤の配合剤は個々の単剤よりも面皰に対して高い効果が認められている。しかし、塗布部位の皮膚刺激症状の頻度が増えることも知られている¹³⁷⁾¹³⁸⁾。本邦での面皰が全顔で20個¹³⁹⁾以上の痤瘡患者を対象としたRCTでは、本配合剤はアダパレン0.1%ゲルと比較して2週目から有意な改善を認め、12週間持続した。ただし、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルに対する優越性は認められなかった。皮膚刺激症状は、本邦の試験でも各単剤より配合剤において頻度が高かった¹³⁹⁾。このため、添付文書では本剤よりも先に各単剤による治療を考慮することとなっている。

以上より、面皰に、アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。

文献

- 137) Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1180-1189.(エビデンスレベル II)
- 138) Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 791-799.(エビデンスレベル II)
- 139) 宮地良樹, Mizzi F, 三田哲也, 白立岩, 生駒晃彦: 日本人尋常性痤瘡患者を対象としたアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルの多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、平行群間比較、第III相臨床試験。皮膚の科学, 2016; 15: 278-293.(エビデンスレベル II)

CQ21: 面皰にクリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症性皮膚疹と混在してみられる面皰に、クリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲルを強く推奨する。なお、炎症性皮膚疹軽快後の維持療法としては推奨しない。

解説

クリンダマイシン1%/過酸化ベンゾイル3%配合ゲル (CLDM1%/BPO3%) に含有された過酸化ベンゾイル (BPO) は面皰に有効であることが知られている。

CLDM1%/BPO3%で良質なレベルIIのRCTが2件 (海外1件¹⁴⁰⁾、本邦1件¹⁴¹⁾ 報告されている。対象は中

等症から重症の炎症性皮膚疹を有する痤瘡患者であり、投与期間は12週間で、症例数はそれぞれ1,315例¹⁴⁰⁾、800例¹⁴¹⁾である。前者の文献はCLDM1%/BPO3%とクリンダマイシン (CLDM) 1%ゲル、BPO3%ゲル、プラセボの4群間の二重盲検RCTであり、CLDM1%/BPO3%がCLDM1%ゲル、プラセボに比べ、非炎症性皮膚疹数の減少において有意な差があったことを示している。有害事象は軽微で適用部位に接触皮膚炎、光線過敏症がともに2例認められたのみであった。

後者の文献ではCLDM1%/BPO3% (2回/日)、CLDM1%/BPO3% (1回/日)、CLDM1%ゲル (2回/日) の3群間の二重盲検RCTで、CLDM1%/BPO3% (2回/日) およびCLDM1%/BPO3% (1回/日) が、CLDM1%ゲル (2回/日) よりも非炎症性皮膚疹数において有意に高い減少率を示した¹⁴¹⁾。有害事象として、重症例として顔面の紅斑、浮腫、接触皮膚炎が各1例、接触皮膚炎が17例 (CLDM1%/BPO3%: 1回/日)、27例 (CLDM1%/BPO3%: 2回/日)、7例 (CLDM1%ゲル: 2回/日)¹⁴¹⁾報告されている。

CLDM1%/BPO3%の長期維持療法は、現在のところエビデンスはなく、CLDM外用の長期連用によってP. acnesが抗菌剤耐性を獲得する可能性があるため、推奨しない。以上より、炎症性皮膚疹と混在してみられる面皰にCLDM1%/BPO3%を強く推奨する。なお、炎症性皮膚疹軽快後の維持療法としては推奨しない。

文献

- 140) Eichenfield LF, Alió Sáenz AB: Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study, *J Drugs Dermatol*, 2011; 10: 1382-1396.(エビデンスレベル II)
- 141) Kawashima M, Hashimoto H, Alió Sáenz AB, Ono M, Yamada M: 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, randomized, single-blinded, active-controlled, parallel group study, *Br J Dermatol*, 2015; 172: 494-503.(エビデンスレベル II)

CQ22: 面皰に外用抗菌薬は有効か?

推奨度 C2

推奨文 面皰に、外用抗菌薬を推奨しない。

解説

尋常性痤瘡において面皰に関する評価も行ったクリンダマイシン1% (CLDM) 外用剤による良質なレベルIIのRCTが海外で6件報告されている。開放面皰、閉鎖面皰の両者について皮疹数の有意な減少がみられた報告^{142)~144)}が3件、開放面皰の数の有意な減少がみられ、閉鎖面皰数に変化がなかった結果が2件¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾、両者の面皰ともに皮疹数に変化がなかった結果が1件¹⁴⁷⁾、それぞれ報告されている。本邦において、CLDM、オゼノキサシン外用による面皰数の評価を行った文献はない。

ナジフロキサシン (NDFX) 外用については海外で開放面皰および閉鎖面皰の皮疹数もエリスロマイシン2%外用と比較して有意な減少がみられたという良質なレベルIIのRCT¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾が2件報告されている。本邦ではランダム化された二重盲検試験が1件¹⁵⁰⁾、非ランダム化試験で2件報告されている。しかし、CLDMについては一定の結果が得られておらず、NDFXについては未だ5件の報告しかない。

抗菌薬が面皰に有効とする基礎データが少なく、作用機序に関する根拠もない。保険適応外であり、Global Allianceは*P. acnes*の耐性獲得の回避のため、外用抗菌剤の単剤使用は避けるように強く推奨している¹⁵¹⁾。

以上より、面皰に、外用抗菌薬を推奨しない。

文献

- 142) Shalita A, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A: The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris, *J Drugs Dermatol*, 2005; 4: 48-56.(エビデンスレベルII)
- 143) Petersen MJ, Krusinski PA, Krueger GG: Evaluation of 1% clindamycin phosphate lotion in the treatment of acne: comparison with 1% clindamycin phosphate solution and lotion placebo, *Curr Therapeutic Res*, 1986; 40: 232-238.(エビデンスレベルII)
- 144) Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al: Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 590-595.(エビデンスレベルII)
- 145) Kuhlman DS, Callen JP: A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris, *Cutis*, 1986; 38: 203-206.(エビデンスレベルII)
- 146) Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL: A comparison of Cleocin T solution, Cleocin T Gel, and

placebo in the treatment of acne vulgaris, *Cutis*, 1988; 42: 245-247.(エビデンスレベルII)

- 147) Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ: A double-blind comparison of topical clindamycin and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris, *Acta Derm-Venereol*, 1990; 70: 534-537.(エビデンスレベルII)
- 148) Plewig G, Holland KT, Nenoff P: Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III study comparison study versus erythromycin 2% cream, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 48-55.(エビデンスレベルII)
- 149) Jung JY, Kwon HH, Yeom KB, Yoon MY, Suh DH: Clinical and histological evaluation of 1% nadifloxacin cream in the treatment of acne vulgaris in Korean patients, *Int J Dermatol*, 2011; 50: 350-357.
- 150) OPC-7251 アクネ研究会: 尋常性痤瘡に対する新規合成抗菌剤1%OPC-7251クリームの臨床評価 クリーム基剤を対照とした多施設共同二重盲検群間比較試験, *西日皮膚*, 1990; 52: 802-813.(エビデンスレベルII)
- 151) Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60 (5 Suppl): S1-50.(エビデンスレベルVI)

CQ23: 面皰に漢方は有効か?

推奨度 C1 (荊芥連翹湯), C2 (黄連解毒湯, 十味敗毒湯, 桂枝茯苓丸)

推奨文 面皰に、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、荊芥連翹湯を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯, 十味敗毒湯, 桂枝茯苓丸については、行ってもよいが推奨はしない。

解説

痤瘡には、黄連解毒湯, 十味敗毒湯, 荊芥連翹湯, 清上防風湯, 桂枝茯苓丸など種々の漢方薬が使用されてきた^{152)~159)}。しかしながら臨床評価としては、漢方エキス剤の炎症性皮疹に対する効果を評価したものが大多数であり、面皰について検討したものは非常に限られている¹⁵²⁾¹⁵³⁾¹⁵⁹⁾。黄連解毒湯, 十味敗毒湯についてはクリンダマイシンローション, 1%硫酸ゲンタマイシン含有吉草酸ベタメサゾンローション, あるいはイオウカンフルローション外用と併用することで面皰, 丘疹, 膿疱の減少と消失に有効とする報告¹⁵²⁾があり、荊芥連翹湯及びテトラサイクリン系抗菌薬併用とテトラサイクリン系抗菌薬のみの群を比較した時に荊芥連翹湯併用群で有効性が高かったとする報告¹⁵³⁾と桂枝茯苓丸と茵陳蒿湯を併用した使用経験の報告¹⁵⁹⁾がある。また煎薬に関してはエビデンスがあまりに不足していて評価できない。ただし、副作用が少ない点が考慮され、

他の治療に抵抗性、あるいは他の治療が実施できない状況では、上記の漢方エキス剤も選択肢の一つとなりうる。なお、痤瘡に対して保険適応を有しているのは、荊芥連翹湯、清上防風湯のみである。

以上より、他の治療に抵抗性、あるいは他の治療が実施できない状況では、面皰に荊芥連翹湯を選択肢の一つとして推奨する。黄連解毒湯、十味敗毒湯、桂枝茯苓丸の投与は、行ってもよいが推奨はしない。

文献

152) 大熊守也：尋常性痤瘡の漢方内服・外用剤併用療法，和漢医薬学会誌，1993；10：131-134.(エビデンスレベル III)
 153) 橋本喜夫，松尾 忍，飯塚 一：痤瘡に対する荊芥連翹湯の使用経験，第12回皮膚科東洋医学研究会記録，1994；46-53.(エビデンスレベル III)
 154) 堀口裕治，松本いづみ，唐崎健一郎：尋常性痤瘡に対する清上防風湯エキス顆粒・多剤併用療法の治療効果，皮紀要，1997；92：407-412.(エビデンスレベル III)
 155) 武市牧子：痤瘡に対する漢方薬の実践的投与，漢方医学，2005；29：282-286.(エビデンスレベル V)
 156) 林知恵子：婦人科における尋常性痤瘡の治療（第1報），産婦人科漢方研究のあゆみ，2006；23：132-136.(エビデンスレベル V)
 157) 手塚匡哉：気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験，新薬と臨床，2005；54：907-914.(エビデンスレベル V)
 158) 手塚匡哉：気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験（第2報），新薬と臨床，2006；55：278-285.(エビデンスレベル V)
 159) 手塚匡哉：気滞血瘀と弁証された尋常性痤瘡に対する桂枝茯苓丸の使用経験（第3報），新薬と臨床，2006；55：538-545.(エビデンスレベル V)

CQ24：面皰にケミカルピーリングは有効か？

推奨度 C1（グリコール酸，サリチル酸マクロゴール）C2（サリチル酸エタノール）

推奨文 面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸あるいはサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

グリコール酸，乳酸などのα-hydroxy acids (AHA) は、角層を剥脱することにより毛漏斗部の角化異常を是正し、面皰を改善する。本邦で行われた臨床試験として、グリコール酸は、1つの左右比較RCT¹⁶⁰⁾と、4つの前後比較試験^{161)~164)}が、また、マクロゴール基剤サリチル酸は1つの左右比較RCT¹⁶⁵⁾と、1つの左右比較

試験¹⁶⁶⁾で有効性が報告されている。副作用は、何れの薬剤を用いた試験でも、刺激感、乾燥や痂皮形成など一過性のものが報告されているのみで、長期に及ぶものはない。保険適用外であるが、保険適用のある治療との比較は行われていない。

以上より、痤瘡（面皰）に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸あるいはサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることを考慮し、十分なインフォームドコンセントを必要とする。また、実際の施術にあたっては、各々の患者の症状や皮膚の状態に応じて適用の可否を判断し、適切な濃度，pHの使用薬剤を選択しなければならない。

なお、欧米では低濃度のグリコール酸やサリチル酸エタノール単独、もしくは配合剤でのホームケア治療の有効性も多く報告されているが¹⁶⁷⁾¹⁶⁸⁾、本邦での有効性の報告はなく、また、医療機関で行われているピーリングとの比較もない。

文献

160) Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y: Clinical evaluation of glycolic acid chemical peeling in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study, *Dermatol Surg*, 2014; 40: 314-322.(エビデンスレベル II)
 161) Uede M, Kaminaka C, Yonei N, Furukawa F, Yamamoto Y: Persistent effects of adapalene gel after chemical peeling with glycolic acid in patients with acne vulgaris, *The Open Dermatol J*, 2013; 7: 42-46.(エビデンスレベル III)
 162) 梶田尚美，伊東慶子，若山実佳，玉田康彦，松本義也：20%・40%グリコール酸ピーリングによる尋常性痤瘡への臨床効果について，皮膚臨床，2003；45：1743-1748.(エビデンスレベル III)
 163) 岸岡亜紀子，山本有紀，宮崎孝夫ほか：痤瘡に対するケミカルピーリングの臨床効果および有効性検討，*Aesthet Dermatol*, 2004；14：195-202.(エビデンスレベル III)
 164) 林 伸和，川島 眞：尋常性痤瘡に対する30%グリコール酸（pH1.5）を用いたケミカルピーリングの有効性の検討，*臨床*，2003；57：1213-1216.(エビデンスレベル III)
 165) 大日輝記，川口 敦，上田説子ほか：サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果-多施設無作為化二重盲検-halfサイト対照比較試験，*Aesthet Dermatol*, 2012；22：31-39.(エビデンスレベル II)
 166) Hashimoto Y, Suga Y, Mizuno Y, et al: Salicylic acid peels in polyethylene glycol vehicle for the treatment of comedogenic acne in Japanese patients, *Dermatol Surg*, 2008; 34: 276-279.(エビデンスレベル III)
 167) Dreno B, Castell A, Tsankow N, et al: Interest of the association retinaldehyde/glycolic acid in adult acne, *J*

Eur Acad Dermatol Venereol, 2009; 23: 529-532. (エビデンスレベル III)

- 168) Abels C, Kaszuba A, Michalak I, Werdier D, Knie U, Kaszuba A: A 10% glycolic acid containing oil-in-water emulsion improves mild acne: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *J Cosmet Dermatol*, 2011; 10: 202-209. (エビデンスレベル II)

1. グリコール酸

推奨度 C1

推奨文 面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にグリコール酸を用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

グリコール酸は、濃度や pH の違いが効果に大きく影響する試薬であり、施術者による方法も各々の試験により微妙に異なることから、単純に結果を比較検討することが難しい。本邦でのグリコール酸を用いた左右比較 RCT¹⁶⁹⁾では、40%グリコール酸 (pH 2.0) 2週間毎に合計 5 回の治療において、治療 1 回後より、炎症性皮膚疹・非炎症性皮膚疹ともにプラセボと比較して有意な皮膚疹数の減少を認めている。また、その他の本邦での前後比較試験^{170)~173)}においても、1~4 回の治療回数で非炎症性皮膚疹に対する有効性を得ていることより、非炎症性皮膚疹に対するグリコール酸ピーリングの有効性は高いと考える。なお、一時的な刺激感はあるも、継続する副作用はない。保険適用外であるが、保険適用のある治療との比較は行われていない。

以上より、面皰にグリコール酸によるケミカルピーリング治療を選択肢の一つとして推奨する。施術にあたっては、保険適用外であることに関するインフォームド Consent と、患者の皮膚の状態に応じた濃度や pH の設定に留意する必要がある。

文献

- 169) Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y: Clinical evaluation of glycolic acid chemical peeling in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study, *Dermatol Surg*, 2014; 40: 314-322. (エビデンスレベル II)
- 170) Uede M, Kaminaka C, Yonei N, Furukawa F, Yamamoto Y: Persistent effects of adapalene gel after chemical peeling with glycolic acid in patients with acne vulgaris, *The Open Dermatol J*, 2013; 7: 42-46. (エビデンスレベル III)
- 171) 梶田尚美, 伊東慶子, 若山実佳, 玉田康彦, 松本義也: 20%・40% グリコール酸ピーリングによる尋常性痤瘡への

の臨床効果について、皮膚臨床, 2003; 45: 1743-1748. (エビデンスレベル III)

- 172) 岸岡亜紀子, 山本有紀, 宮崎孝夫ほか: 痤瘡に対するケミカルピーリングの臨床効果および有効性検討, *Aesthet Dermatol*, 2004; 14: 195-202. (エビデンスレベル III)
- 173) 林 伸和, 川島 眞: 尋常性痤瘡に対する 30%グリコール酸 (pH1.5) を用いたケミカルピーリングの有用性の検討, 臨床, 2003; 57: 1213-1216. (エビデンスレベル III)

2. サリチル酸マクロゴール

推奨度 C1

推奨文 面皰に、標準治療が無効あるいは実施できない場合にサリチル酸マクロゴールを用いたケミカルピーリングを選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

サリチル酸マクロゴールの報告は、特別な製法で作成されたサリチル酸マクロゴールを用いた左右比較 RCT¹⁷⁴⁾では、2週間毎に合計 6 回の治療において、2カ月後には炎症性皮膚疹・非炎症性皮膚疹ともにプラセボと比較して有意な皮膚疹数の減少を認めている。また、合計 5 回の左右比較試験においても面皰数の 75% 減少が認められている¹⁷⁵⁾。保険適用外であるが、保険適用のある治療との比較は行われていない。

以上より、面皰にサリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリング治療を選択肢の一つとして推奨する。施術にあたっては、保険適用外であることに関するインフォームド Consent が必要である。

文献

- 174) 大日輝記, 川口 敦, 上田説子ほか: サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果-多施設無作為化二重盲検ハーフサイド対照比較試験, *Aesthet Dermatol*, 2012; 22: 31-39. (エビデンスレベル II)
- 175) Hashimoto Y, Suga Y, Mizuno Y, et al: Salicylic acid peels in polyethylene glycol vehicle for the treatment of comedogenic acne in Japanese patients, *Dermatol Surg*, 2008; 34: 276-279. (エビデンスレベル III)

3. サリチル酸エタノール

推奨度 C2

推奨文 面皰に、サリチル酸エタノールを用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

韓国で 30% サリチル酸エタノールを用いて 35 例 (Fitzpatrick skin type III・IV) の軽症から中等症の

痤瘡患者を対象に行われた試験¹⁷⁶⁾では、2週毎に施術した12週後の効果判定で、面皰数は治療前平均43個から治療後28個に、また炎症性皮疹の数は25個から11個への減少が報告されているが、副作用として3人(8.8%)の患者で2日以上続く紅斑を認めている。また、本邦では30例を対象に20%サリチル酸エタノールを用いて2週毎に計5回施術し、前後比較で面皰、丘疹、膿疱の有意な減少をみたとする臨床研究が1件ある¹⁷⁷⁾。しかし、本邦で広く行われている治療ではなく、また副作用としての紅斑や刺激感、かさつき、痂皮形成などが見られることより、推奨度はC2とした。

以上より、面皰にサリチル酸エタノールを用いたケミカルピーリングを現時点では推奨しない。但し、施術にあたっては保険適用外であることや痂皮形成や紅斑などの副作用に関する十分なインフォームドコンセントを要する。

文献

- 176) Lee HS, Kim IH: Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients, *Dermatol Surg*, 2003; 29: 1196-1199. (エビデンスレベル III)
- 177) 梶田尚美: 20%サリチル酸によるケミカルピーリングについて, *Aesthet Dermatol*, 2004; 14: 55-58. (エビデンスレベル III)

CQ25: 炎症を伴う囊腫/硬結に内服抗菌薬は有効か?

推奨度 C1

推奨文 炎症を伴う囊腫/硬結に、内服抗菌薬を選択肢の一つとして推奨する。

解説

囊腫性痤瘡にトスフロキサシンを用いて50~91%の有効率、57~90%の臨床所見の改善が認められ、70%の有用率を示し副作用はなかったとする報告¹⁷⁸⁾とテトラサイクリンを用いて65.2%の皮疹の減少を示した報告¹⁷⁹⁾があり、炎症を伴う場合の治療は炎症性皮疹に準ずると考えられる。しかし、炎症を伴わない囊腫や硬結に対しては、有効性は示されていない。

以上より、炎症を伴う囊腫/硬結に、内服抗菌薬を選択肢の一つとして推奨する。炎症を伴わない囊腫や硬結に対しては、内服抗菌薬を推奨しない。

文献

- 178) 松本忠彦: トシル酸トスフロキサシン錠の膿疱性痤瘡、囊腫性痤瘡および集簇性痤瘡に対する臨床効果, *西日皮膚*, 1995; 57: 375-378. (エビデンスレベル IV)
- 179) Thappa DM, Dogra J: Nodulocystic acne: Oral gugulipid versus tetracycline, *J Dermatol*, 1994; 21: 729-731. (エビデンスレベル II)

CQ26: 炎症を伴う囊腫/硬結にステロイド局所注射は有効か?

推奨度 B

推奨文 炎症を伴う囊腫に、囊腫内へのステロイド局所注射を推奨する。

解説

痤瘡の囊腫に対するステロイド局所注射の有効性を調べた報告は、ベタメサゾンとトリウムシノロンを用いたものがある¹⁸⁰⁾¹⁸¹⁾。硬結を対象とした報告はない。Levineらの報告は、トリウムシノロンの囊腫内注射を用いたプラセボ対照のRCTで明らかな囊腫の改善を示している。またParishらの報告はRCTではないが、プラセボと比較して明らかな皮疹の大きさの改善をみている。ベタメサゾンとトリウムシノロンのいずれが良いかについては、2つの試験結果のみからは明言できない。なお、囊腫外への注射は皮膚の萎縮性陥凹をきたすことがある。囊腫は抗菌薬に反応しにくいので、海外ではレチノイド内服が勧められているが、本邦では使用できない。

以上より、レチノイド内服に代わる局所療法の一つとして、炎症を伴う囊腫内へのステロイド局所注射を推奨する。なお、全身投与(筋肉内注射、皮下注射)の有効性に関するエビデンスはなく、推奨しない。

文献

- 180) Parish LC, Witkowski JA: The enigma of acne therapy: the acne abscess, *Am J Med Sci*, 1967; 254: 769-776. (エビデンスレベル III)
- 181) Levine RM, Rasmussen JE: Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne, *Arch Dermatol*, 1983; 119: 480-481. (エビデンスレベル II)

CQ27: 炎症軽快後の寛解維持にアダパレン0.1%ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症軽快後の寛解維持に、アダパレン0.1%

ゲルを強く推奨する。

解説

レチノイド外用や抗菌薬の内服ないし外用により炎症性皮疹が改善した痤瘡において、治療の中断によりしばしば再発を認める。しかしながら再発予防のために抗菌薬の外用や内服を長期に継続することは耐性菌を出現させる危険性もあり避けるべきである。

中等症から重症の炎症性皮疹を有する患者において、アダパレン 0.1%ゲルとドキシサイクリン 100 mg 内服の併用療法、もしくはドキシサイクリン 100 mg 内服単独療法による前治療を 12 週間行って症状の改善した症例を対象に、アダパレン 0.1%ゲル、ゲル基剤のみの 2 群に分けて 16 週間外用を継続して、アダパレンによる再発抑制効果を調査する RCT¹⁸²⁾が行われている。治療により減少した炎症性皮疹数を基準として、維持療法で再発した炎症性皮疹が基準の半数未満であった場合に維持療法成功と判定した結果、16 週目でアダパレン 0.1%ゲル群での維持成功率は 75%であったのに対して、ゲル基剤群では 54%であった。また、維持療法中に、かゆみ、紅斑、乾燥、落屑の副作用を認めたが、両群間に差はなかった。日本人痤瘡患者においてアダパレン 0.1%ゲルを長期使用した際の効果および安全性を調べた試験¹⁸³⁾によると、副作用のほとんどが使用開始後 2 週間までに出現し、使用中に至った症例は 1.8% (8 例/446 例)であった。また、面皰、炎症性皮疹数は使用開始後 1 週間で有意な減少が認められ、試験期間である 1 年間その減少は持続した。また、本邦においても海外データと同様に、アダパレン 0.1%ゲルを炎症性皮疹が軽快した後に継続使用することにより、無治療群と比較し、有意な寛解維持効果を認めた¹⁸⁴⁾。また、維持療法の際、連日塗布群と週 2 回塗布群を比較した試験で、臨床効果ならびに QOL に差がなかったとする報告もある¹⁸⁵⁾。

以上より、炎症軽快後の寛解維持に、アダパレン 0.1%ゲルを強く推奨する。

文献

- 182) Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al: Adapalene gel 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 597-602.(エビデンスレベル II)
- 183) Kawashima M, Harada S, Andres P, Miyachi Y: One-year efficacy and safety of adapalene gel 0.1% gel in Japanese

patients with acne vulgaris, *Skin Research*, 2007; 6: 504-512.(エビデンスレベル III)

- 184) 川島 眞, 林 伸和, 宮地良樹: 尋常性痤瘡治療ガイドラインに沿ったアダパレンと抗菌薬の併用療法とアダパレンによる寛解維持療法の有用性, *臨床医薬*, 2013; 29: 951-960.(エビデンスレベル II)
- 185) Kubota Y, Munehiro A, Shirahige Y, et al: Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 37-45.(エビデンス II)

CQ28 : 炎症軽快後の寛解維持に過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルは有効か?

推奨度 A

推奨文 炎症軽快後の寛解維持に、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルを強く推奨する。

解説

過酸化ベンゾイルは強い酸化作用をもち、容易に分解してフリーラジカルを生じて、*P. acnes* に殺菌的に作用することで、炎症性痤瘡を改善すると考えられている。耐性菌の報告がないことから、維持療法に使用可能な抗菌作用を有する薬剤である。また、テープストリッピングで採取したヒト角層¹⁸⁶⁾を用いた実験系や、ウサギの面皰モデルの電子顕微鏡的観察¹⁸⁷⁾で、過酸化ベンゾイルには角質剥離作用があることが知られていることから、炎症性皮疹のみならず、面皰に対しても有効である。

52 週間の長期投与時の安全性と有効性を評価する臨床試験が日本で行われており、終了時の炎症性皮疹の減少率は 75.0%、面皰の減少率は 76.6%であり、長期間にわたる有効性が示されている。副作用については、塗布部位の刺激感、紅斑、痒痒感、乾燥、皮膚剥脱などがあるが、認容できる程度であった¹⁸⁸⁾。

以上より、炎症軽快後の寛解維持に、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルを強く推奨する。

文献

- 186) Waller JM, Dreher F, Behnam S, et al: Keratolytic properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man, *Skin Pharmacol Physiol*, 2006; 19: 283-289.
- 187) Oh CW, Myung KB: An ultrastructural study of the retention hyperkeratosis of experimentally induced comedones in rabbits: the effects of three comedolytics, *J Dermatol*, 1996; 23: 169-180.
- 188) 川島 眞, 流 利孝, 桂巻常夫: 尋常性痤瘡患者での過

酸化ベンゾイルゲル長期投与時（52週間）の安全性および有効性評価 非盲検、ランダム化、多施設共同第III相臨床試験、臨床医薬、2014；30：669-689.(エビデンスII)

CQ29：炎症軽快後の寛解維持にアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルは有効か？

推奨度 A

推奨文 炎症軽快後の寛解維持に、アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。
解説

アダパレンと過酸化ベンゾイルはそれぞれ異なった機序で臨床的に面皰を改善する。また、過酸化ベンゾイルは*P.acnes*にも有効であるが、耐性菌の報告がない。いずれも本邦で1年間の長期臨床試験が行われており、本ガイドラインでも寛解維持療法に強く推奨されている。

海外での臨床試験では、アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを重症尋常性痤瘡患者に12週間使用した後、本配合剤を24週間継続使用した臨床試験において、配合剤群はプラセボ群に比べて有意に再発を抑制した¹⁸⁸⁾。

本邦での非炎症性皮疹が全顔で20個¹⁸⁹⁾以上、炎症性皮疹が全顔で12個から100個¹⁹⁰⁾の痤瘡患者を対象とした1年間の長期臨床試験において、炎症性皮疹および非炎症性皮疹は外用開始1週目からベースラインに比べて減少傾向を示し、1年間その傾向は持続した。なお、添付文書では、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本配合剤よりも先に各単剤による治療を考慮することとなっている。

以上より、炎症軽快後の寛解維持にアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルを強く推奨する。

文献

- 189) Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al: A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 1376-1382.(エビデンスレベルII)
- 190) 宮地良樹, Mizzi F, 三田哲也, 白立岩, 生駒晃彦: 日本人尋常性ざ瘡患者を対象としたアダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルの多施設共同、非盲検、第III相長期(12ヶ月)投与臨床試験、皮膚の科学、2016；15：294-307.(エビデンスレベルIII)

CQ30：痤瘡の肥厚性癬痕にトラニラスト内服は有効か？

推奨度 C2

推奨文 痤瘡の肥厚性癬痕に、トラニラスト内服を行ってもよいが、推奨はしない。

解説

トラニラストは、肥満細胞からのヒスタミンをはじめとするケミカルメディエーターの産生、遊離を抑制するのみならず、線維芽細胞や炎症細胞からのTGF-β1の産生あるいは遊離抑制作用をもち、ケロイドや肥厚性癬痕の治療に保険適応を有している。痤瘡の肥厚性癬痕に対しても使用されているが、臨床試験は行われていないため、推奨する十分な根拠はない。

以上より、痤瘡の肥厚性癬痕にトラニラスト内服を行ってもよいが、推奨はしない。

CQ31：痤瘡の肥厚性癬痕にステロイド局所注射は有効か？

推奨度 C1

推奨文 痤瘡の肥厚性癬痕に、ステロイド局所注射を選択肢の一つとして推奨する。

解説

ステロイド局所注射は、ケロイドや肥厚性癬痕の治療法として確立しており、痤瘡の肥厚性癬痕に対しても行った臨床試験は液体窒素による冷凍凝固療法との比較をした試験がある¹⁹¹⁾。この試験では、癬痕の大きさなどを評価して冷凍凝固療法とステロイド局所注射が同等の有効性を示していた。しかし、冷凍凝固療法については、ケロイドや肥厚性癬痕の治療法として一般的ではなく、保険適用はないことを考慮しなければならない。

以上より、痤瘡の肥厚性癬痕に対するステロイド局所注射を選択肢の一つとして推奨する。冷凍凝固療法については行っても良いが、推奨はしない。

文献

- 191) Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ: A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids, *Br J Dermatol*, 1994; 130: 498-501.(エビデンスレベルIII)

CCQ32：痤瘡の萎縮性癍痕に充填剤注射は有効か？

推奨度 C2

推奨文 痤瘡の萎縮性癍痕に、充填剤注射（コラーゲン、ヒアルロン酸）を行ってもよいが、推奨はしない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

海外では症例集積試験ではあるものの、陥凹した痤瘡の癍痕に牛由来のコラーゲンや非動物性ヒアルロン酸の充填剤注射を行い、陥凹の改善をみた報告がある¹⁹²⁾¹⁹³⁾。また最近では、コラーゲンを含むポリメタクリル酸メチル (PMMA) ポリマーでできた微小球の充填剤注射を行い、陥凹の改善をみた症例集積試験¹⁹⁴⁾や、コントロールと比較して有意な改善が見られたとする RCT が報告されている¹⁹⁵⁾。しかし本邦での報告はなく、十分な根拠となる報告も少ない。

以上より、痤瘡の萎縮性癍痕に、充填剤注射（コラーゲン、ヒアルロン酸）を行ってもよいが、推奨はしない。また、保険適用外であることに配慮する必要がある。

文献

- 192) Varnavides CK, Forster RA, Cunliffe WJ: The role of bovine collagen in the treatment of acne scars, *Br J Dermatol*, 1987; 116: 199-206.(エビデンスレベル V)
- 193) Hasson A, Romero WA: Treatment of facial atrophic scars with esthesis, a hyaluronic acid filler with polydense cohesive matrix (CPM), *J Drugs Dermatol*, 2010; 9: 1507-1509.(エビデンスレベル V)
- 194) Solomon P, Sklar M, Zener R: Facial soft tissue augmentation with Artecoll: a review of eight years of clinical experience in 153 patients, *Can J Plast Surg*, 2012; 20: 28-32.(エビデンスレベル V)
- 195) Karnik J, Baumann L, Bruce S, et al: A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 77-83.(エビデンスレベル II)

CCQ33：痤瘡の萎縮性癍痕にケミカルピーリングは有効か？

推奨度 C2

推奨文 痤瘡の萎縮性癍痕に、トリクロロ酢酸や高濃度グリコール酸を用いたケミカルピーリングを行ってもよいが、推奨はしない。また、施術にあたっては

保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

30%サリチル酸マクロゴール¹⁹⁶⁾やグリコール酸¹⁹⁷⁾、100%トリクロロ酢酸¹⁹⁸⁾を用いた治療経験の報告はなされているが、エビデンスレベルは低い。痤瘡癍痕の程度を評価し、詳細に検討した報告はない。特に100%トリクロロ酢酸を用いた報告¹⁹⁸⁾では、患者の50.3%が肯定的評価を行っているものの46.7%が3回以内に脱落していることから、客観的な治療効果の判定方法の開発や施術方法の改善が望まれる。一方、海外では、2週間毎の高濃度グリコール酸 (20~70%) によるケミカルピーリング施術群と低濃度グリコール酸配合クリーム (15%) によるホームケア群とプラセボクリームによるホームケア群を比較した RCT が1件報告¹⁹⁷⁾され、ケミカルピーリング施術群での有意な効果を報告しているが、23人中7人の脱落症例があり、また4人に長期の紅斑・落屑が観察されている。本邦での治療評価が定まっていないことや、腫脹・発赤などの副作用も見られることより推奨度を C2 とした。

現時点で萎縮性癍痕に推奨できる治療法はないことから、痤瘡の萎縮性癍痕に、トリクロロ酢酸や高濃度グリコール酸を用いたケミカルピーリングを行ってもよいが、推奨はしない。また、施術にあたっては保険適用外であることや、治療効果の評価がまだ十分ではないこと、副作用についての十分なインフォームドコンセントを要する。

文献

- 196) 大日輝記, 上田説子: サリチル酸マクロゴールピーリングによる痤瘡の治療効果, *Aesthet Dermatol*, 2007; 17: 59-67.(エビデンスレベル V)
- 197) Erbağci Z, Akcali C: Biweekly serial glycolic acid peels vs. long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars, *Int J Dermatol*, 2000; 39: 789-794.(エビデンスレベル II)
- 198) 北野幸恵, 内田日奈子: 痤瘡後陥凹癍痕に対する高濃度部分的 TCA 法による治療経験, *形成外科*, 2006; 49: 573-580.(エビデンスレベル V)

CCQ34：痤瘡の肥厚性癍痕・ケロイドに外科的処置は有効か？

推奨度 C2 (外科的切除, 冷凍凝固療法)

推奨文 痤瘡の肥厚性癍痕・ケロイドに、外科的切除や冷凍凝固療法を行ってもよいが、推奨はしない。

解説

ステロイド局所注射は、肥厚性癬痕やケロイドの治療法として確立しており、瘻瘡のケロイドに対して行った臨床試験は液体窒素を用いた冷凍凝固療法との比較をした試験がある¹⁹⁹⁾。この試験では、癬痕の大きさなどを評価して冷凍凝固療法とステロイド局所注射がほぼ同等の有効性を示していた。しかし、冷凍凝固療法については、肥厚性癬痕やケロイドの治療法として一般的ではなく、保険適用はないことを考慮しなければならない。

肥厚性癬痕やケロイドに対する外科的切除は、病変が高度で機能障害を伴う場合に試みられることがあるが、単純切除では再発の可能性が高いため、放射線療法や圧迫療法を併用する。瘻瘡の肥厚性癬痕やケロイドに対する外科的切除の有効性を確認した報告はないが、病変が高度で他の治療では軽快が期待できない場合には、十分な再発に関するインフォームドコンセントのもとで再発予防のための併用療法を行いながら、検討する余地がある。

以上より、瘻瘡の肥厚性癬痕・ケロイドに対する冷凍凝固療法と外科的切除については行ってもよいが、推奨はしない。

文献

- 199) Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ: A comparison of intraleisional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids, *Br J Dermatol*, 1994; 130: 498-501.(エビデンスレベル: III)

CQ35: 面皰・炎症性皮膚疹にアゼライン酸外用は有効か?

推奨度 C1

推奨文 面皰・炎症性皮膚疹に、アゼライン酸外用を選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

アゼライン酸は小麦やライ麦などの穀類や酵母に含まれる飽和ジカルボン酸である。角化異常抑制作用、抗菌活性、皮脂分泌抑制、抗炎症作用などがある。

海外で15件のRCT²⁰⁰⁾⁻²¹⁰⁾が報告され、プラセボ、テトラサイクリン、ミノサイクリン、過酸化ベンゾイル、アダパレンとの比較試験でも、面皰と炎症性皮膚疹に対する有用性が示されている。副作用は痒痒、紅斑、刺激感などがあるが、軽微である。さらにミノサイクリン

内服、外用抗菌薬との併用療法も有用性が示されている。

本邦でも20%アゼライン酸含有の低刺激性の製剤が開発され、RCTで有効性と安全性が確認されている²¹¹⁾²¹²⁾。海外では治療ガイドラインのセカンドラインとして推奨されている²¹³⁾が、まだ本邦での報告は限られている。本邦では化粧品の含有成分の一つであり、医薬品としては未承認である。

以上より、面皰・炎症性皮膚疹に、アゼライン酸外用を選択肢の一つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

文献

- 200) Pazoki-Toroudi H, Nilforoushzadeh MA, Ajami M, et al: Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris, *Cutan Ocul Toxicol*, 2011; 30: 286-291.(エビデンスレベル II)
- 201) Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Tabatabaie H, et al: Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris, *J Dermatolog Treat*, 2010; 21: 212-216.(エビデンスレベル II)
- 202) Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A: Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007; 73: 94-96.(エビデンスレベル II)
- 203) Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P: Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 320-325.(エビデンスレベル II)
- 204) Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP: Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2004; 2: 841-847.(エビデンスレベル II)
- 205) Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP: Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne, *Eur J Dermatol*, 2001; 11: 538-544.(エビデンスレベル II)
- 206) Spellman MC, Pincus SH: Efficacy and safety of azelaic acid and glycolic acid combination therapy compared with tretinoin therapy for acne, *Clin Ther*, 1998; 20: 711-721.(エビデンスレベル II)
- 207) Hjorth N, Graupe K: Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989; 143: 45-48.(エビデンスレベル II)
- 208) Cavicchini S, Caputo R: Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989; 143: 40-44.(エビデンスレベル II)
- 209) Katsambas A, Graupe K, Stratigos J: Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris.

- Comparison with vehicle and topical tretinoin, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989; 143: 35-39.(エビデンスレベル II)
- 210) Cunliffe WJ, Holland KT: Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989; 143: 31-34.(エビデンスレベル II)
- 211) 林 伸和, 小柳衣吏子, 乃木田俊辰, 藤山美夏, 川島 眞: 尋常性痤瘡を対象とした20%アゼライン酸クリーム(DRX AZA クリア)の基剤対照評価者盲検無作為化左右比較試験, *Aesthetic Dermatology*, 2012; 22: 40-49.(エビデンスレベル II)
- 212) 川島 眞, 林 伸和, 小柳衣吏子: 20%アゼライン酸クリーム(R410)の本邦尋常性痤瘡患者における有効性および安全性の検討, *Aesthetic Dermatology*, 2011; 21: 32-41.(エビデンスレベル II)
- 213) Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.(エビデンスレベル VI)

CQ36: 炎症性皮膚疹, 炎症後の紅斑にビタミンC外用は有効か?

推奨度 C1

推奨文 炎症性皮膚疹, 炎症後の紅斑に, テトラヘキシルデカン酸アスコルビルとL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの外用を選択肢の一つとして推奨する。但し, 保険適用外であることに配慮する必要がある。

解説

アスコルビン酸には抗酸化作用があり, 痤瘡, 特に炎症性皮膚疹と炎症後の紅斑に対して効果が期待されている。ビタミンC誘導体には多くの種類があり, テトラヘキシルデカン酸アスコルビル(VC-IP)とL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに関して報告がある。VC-IPと基剤を外用した左右比較試験で有意に炎症後の紅斑および紅色丘疹の数の軽減を認めている²¹⁴⁾。L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムでは3件^{215)~217)}のRCTがあり, いずれも炎症性皮膚疹に対して有効であることが報告されている。ビタミンC誘導体には他にも多くの種類があるため, 今後効果の違いなどについても検討が必要である。

またビタミンC誘導体外用の炎症後の紅斑に対する効果に関しては追試の報告はなく, 今後の追試が望まれる。加えて炎症後の紅斑については自然治癒があることから, 炎症性皮膚疹の軽減に付随した効果である可能性があり, 軽快までの時間的比較による効果の評価などの追試が必要である。L-アスコルビン酸-2-リン酸

ナトリウムの外用が非炎症性皮膚疹の数を軽減することが報告²¹⁵⁾²¹⁶⁾されているが, これに関しても他のグループによる今後の追試が望まれる。その他のビタミンA, B₂, B₆, Eについては, 外用による試験の報告はない。

以上より, エビデンスレベルII, IIIの臨床試験はあるものの, 保険適用外であることを加味して, 炎症性皮膚疹, 炎症後の紅斑にテトラヘキシルデカン酸アスコルビルとL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの外用を選択肢の一つとして推奨する。但し, 保険適用外であることに配慮する必要がある。

文献

- 214) 香西伸彦, 赤松浩彦, 大林 恵ほか: テトラヘキシルデカン酸アスコルビル(VC-IP)の尋常性痤瘡に対する有用性の検討, *Aesthet Dermatol*, 2005; 15: 234-239.(エビデンスレベル: III)
- 215) Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schehlmann V: Sodium ascorbyl phosphate shows in vitro and in vivo efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris, *Int J Cosmet Sci*, 2005; 27: 171-176.(エビデンスレベル II)
- 216) Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H: Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial, *J Cosmet Dermatol*, 2010; 9: 22-27.(エビデンスレベル II)
- 217) Ruamrak C, Lourith N, Natakankitkul S: Comparison of clinical efficacies of sodium ascorbyl phosphate, retinol and their combination in acne treatment, *Int J Cosmet Sci*, 2009; 31: 41-46.(エビデンスレベル II)

CQ37: 痤瘡にイオウ製剤外用は有効か?

推奨度 C1

推奨文 痤瘡に, イオウ製剤外用を選択肢の一つとして推奨する。

解説

イオウ製剤は, 脱脂作用と角層の剥脱作用があるとされ, 痤瘡に保険適応が認められている。臨床試験は行われておらず, 推奨する十分な根拠はないが, 委員会の意見として, 痤瘡にイオウ製剤外用を選択肢の一つとして推奨する。

CQ38: 痤瘡に経口避妊薬(いわゆるピル)あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬は有効か?

推奨度 C2

推奨文 他の治療で改善が不十分で, 結果的に避妊につながることを容認する成人女性の痤瘡に, 経口避

妊娠薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬を使用してもよいが、推奨はしない。使用する場合には、痤瘡治療に対して本邦では未承認の治療法であること、保険適用外の治療法であること、血栓形成や不正性器出血などの副作用があることに関する十分なインフォームドコンセントを要する。

解説

経口避妊薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬は、海外では多数のRCTが行われており、痤瘡の炎症性皮膚および面皰数、全般重症度、患者自己評価の全てを改善する高いエビデンスを有している²¹⁷⁾。しかし、他の治療との比較は十分には行われていない²¹⁷⁾。また、合併症として脳梗塞、静脈血栓塞栓症の危険率の上昇、喫煙者における心筋梗塞の危険率の上昇、長期服用による子宮頸癌の増加の可能性が指摘されている。一方で、乳癌は増加せず、卵巣癌、子宮体癌は減少するとされている。高血圧、喫煙、肥満、高年齢（40歳以上）は慎重投与や投与禁忌の対象となっている²¹⁸⁾。本邦では未承認の治療であり、症例報告や総説はあるものの²¹⁹⁾²²⁰⁾、大規模RCTの報告はなく、使用経験が十分とは言えない。

以上より、他の治療で改善が不十分で、使用する結果として避妊にもつながることを容認できる女性の痤瘡の治療の場合には、日本産科婦人科学会編の「OC・LEPガイドライン2015年度版」²²¹⁾に基づいて合併症や生活習慣などに関する情報を得た上で、十分なインフォームドコンセントのもとで経口避妊薬（いわゆるピル）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬を使用してもよいが、推奨はしない。

文献

218) Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE: Combined oral contraceptive pills for treatment of acne, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 7: CD004425. doi: 10.1002/14651858.CD004425.pub6. (エビデンスレベル I)

219) 日本産科婦人科学会: CQ402 経口避妊薬 (OC) を処方するときの説明は?, 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014, 日本産科婦人科学会, 2014: 169-174. (エビデンスレベル VI)

220) 相澤 浩: ホルモン剤をどう使うのか, *Visual Dermatol*, 2003; 2: 254-257. (エビデンスレベル VI)

221) 相澤 浩: ホルモン剤を用いた治療例, *Visual Dermatol*, 2006; 5: 126-127. (エビデンスレベル V)

222) 日本産科婦人科学会: OC・LEPガイドライン2015年度版, 日本産科婦人科学会, 2016. (エビデンスレベル VI)

CQ39: 痤瘡にスピロラクトンは有効か?

推奨度 C2

推奨文 炎症性皮膚疹あるいは面皰のいずれを主体とする痤瘡にも、スピロラクトン内服を推奨しない。

解説

海外では、小規模のRCTが存在し、エビデンスレベルはグレードB²²³⁾とするレビューもあるが、2012年のCochraneのシステマティックレビュー²²⁴⁾では、痤瘡に有効とするエビデンスは不十分としている。男性では女性化乳房が見られることがあり、主として女性例での投与を考慮する。本邦では、139例に対して使用した報告²²⁵⁾があるものの、この試験では月経不順などの出現が多数見られており、男性の全例が脱落し、女性でも最終的には約半数が脱落している。スピロラクトンは浮腫や女性化乳房、月経不順などの副作用があることに加えて、本邦では保険適用外であり、他の治療との比較がない。

以上より、本邦においては炎症性皮膚疹あるいは面皰のいずれを主体とする痤瘡にも、スピロラクトン内服を推奨しない。

文献

223) Tan J: Hormonal treatment of acne: review of current best evidence, *J Cutan Med Surg*, 2004; 8 (Suppl 4): 11-15. (エビデンスレベル I)

224) Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG: Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; Issue 2. Art. No.: CD000194. DOI: 10.1002/14651858. CD000194. pub2. (エビデンスレベル I)

225) Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, et al: Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians, *Aesthetic Plast Surg*, 2006; 30: 689-694. (エビデンスレベル V)

CQ40: 痤瘡にビタミン内服は有効か?

推奨度 C2

推奨文 痤瘡に、ビタミン内服を行ってもよいが、推奨はしない。

解説

痤瘡治療の補助的内服療法としてビタミンA、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンEが用いられる。その作用機序として、ビタミンAは毛包表皮の角化を、ビタミンB₂とビタミンB₆は皮脂分泌を、ビタミンE

は過酸化脂質を抑制することが考えられている。しかし、各々のビタミン薬内服の痤瘡に対する有効性を確立するための臨床試験は行われておらず、ビタミン薬内服を推奨する十分な根拠はない。

以上より、痤瘡にビタミン薬内服を行ってもよいが、推奨はしない。

QC41：面皰，炎症性皮疹に面皰圧出は有効か？

推奨度 C1

推奨文 面皰，炎症性皮疹に，面皰圧出を選択肢の一つとして推奨する。

解説

面皰圧出は，面皰においては毛包内に貯留する皮脂，炎症性皮疹においては膿を排出することで，面皰あるいは炎症性皮疹の炎症を軽快させる理学的治療で，保険適用も有している。有効性を示した臨床試験はないが，委員会の意見として有効性はすでに確立していると考えた。

以上より，面皰，炎症性皮疹に，面皰圧出を選択肢の一つとして推奨する。

QC42：痤瘡あるいは痤瘡癬痕にレーザー治療は有効か？

推奨度 C2

推奨文 各種レーザー治療器の特性を理解した上で，治療効果が期待できる痤瘡あるいは痤瘡癬痕に，レーザー治療を行ってもよいが，設備の問題，本邦での検討が不十分であり，保険適用もないことから推奨はしない。

解説

機器や使用波長により，レーザー治療の作用機序には相違があるが，*P. acnes* に対する殺菌作用，皮脂分泌抑制作用，真皮コラーゲンの再構築などが考えられている。

赤外線レーザーでは 1,320, 1,450, および 1,064 nm の波長が用いられる。1,320 nm Nd:YAG laser に関して，半顔のみにレーザー治療を行った左右比較試験で，面皰に有効，赤色丘疹および膿疱には無効であることが示され²²⁶⁾，また左右比較試験で萎縮性癬痕の有意な改善が認められた²²⁷⁾。1,450 nm diode laser による左右比較試験では，背部の痤瘡で皮疹の有意な減少がみられた報告²²⁸⁾があるが，顔面の痤瘡では有意差が認められなかった報告²²⁹⁾もみられる。1,064 nm Nd:YAG laser が治療前後比較試験で萎縮性癬痕に有効であっ

た報告²³⁰⁾²³¹⁾がある。

585 nm pulsed dye laser による痤瘡治療に関しては，無治療群との比較で重症度スコアの改善，総皮疹数と炎症性皮疹数が有意に減少した報告²³²⁾がある一方，同様のプロトコールによる左右比較試験では有意差が認められなかったとする報告²³³⁾がある。

532 nm KTP laser に関しては，中等症の痤瘡に対し有意に改善効果が得られた左右比較試験の報告^{234)~236)}がある。

Photopneumatic therapy に関しては，軽症から中等症の痤瘡患者の顔面に，皮膚吸引と intense pulsed light (IPL) 照射を組み合わせた機器による治療を行い，無治療あるいは脂性肌用化粧水使用と比較した RCT で面皰と炎症性皮疹の有意な減少が認められた報告が 2 件²³⁶⁾²³⁷⁾ある。Photopneumatic therapy の治療機器は，本邦では普及しておらず使用施設も限られている。

Ablative あるいは non-ablative な fractional laser を用いた萎縮性癬痕に対する治療に関して，左右比較試験が各々 1 件あり²³⁸⁾²³⁹⁾，治療終了 1 カ月後にテクスチャーと萎縮スコアの有意な低下が認められ 6 カ月後まで効果が持続していた。Ablative fractional laser は non-ablative に比べて改善率が大きい傾向があった。本邦での non-ablative fractional laser を用いた治療前後比較試験²⁴⁰⁾²⁴¹⁾では，萎縮性癬痕に対する治療終了 1 カ月後に何らかの改善効果がほぼ全員で認められた。機器や治療方法の違いが大きく，結果比較は困難で副作用も報告されている。短期試験で認められた効果の維持について，長期的な観察が必要である。

Radio frequency (RF, ラジオ波) を用いた fractional RF に関しては，萎縮性癬痕に対する RCT，左右比較試験にて non-ablative fractional laser と有意差なく有効とする報告²⁴²⁾がある。国外で行われた複数の治療前後比較試験のレビュー論文²⁴³⁾によれば，萎縮性癬痕の fractional RF 治療後，軽症から中等症の萎縮性癬痕患者の 70% 以上に改善がみられたとされ，本邦での治療前後比較試験でも，中等度以上の改善が軽度の萎縮性癬痕病変の半数以上で認められたとする報告²⁴⁴⁾がある。

痤瘡および痤瘡癬痕に対するレーザー治療に関する報告は RCT (エビデンスレベル II) を含めて多いが，標準的な薬物療法と比較した報告はない。機器の選択肢は多いが，痤瘡に対する効能効果で承認された機器はなく，線源，波長，パルス幅，エネルギー密度等が機種により異なるため，種々の試験を結び付けて評価

することは困難である。また、効果が一定せず、単独治療では効果が不十分なことがあり、普遍的な有効性がないため、適用患者の選択が困難である。複数回の施術が必要で、費用も高く、効果も一時的な場合がある。本邦での検討が不十分であり保険適用もない。

以上より、各種レーザー治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる瘡瘡あるいは瘡瘡癬痕にレーザー治療を行ってもよいが、設備の問題、本邦での検討が不十分であり、保険適用もないことから推奨はしない。

Fractional laser や fractional RF については、本邦での前後比較試験²⁴⁰⁾²⁴¹⁾²⁴⁴⁾もあり、他の治療で効果が得られない難治性の萎縮性癬痕には試みてもよいが、推奨はしない。今後の本邦におけるエビデンスの集積が望まれる。

文献

- 226) Orringer JS, Kang S, Maier L, et al: A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd: YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 432-438.(エビデンスレベル II)
- 227) Tanzi EL, Alster TS: Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd: YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg*, 2004; 30: 152-157.(エビデンスレベル II)
- 228) Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS: Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med*, 2002; 31: 106-114.(エビデンスレベル II)
- 229) Darné S, Hiscutt EL, Seukeran DC: Evaluation of the clinical efficacy of the 1,450 nm laser in acne vulgaris: a randomized split-face, investigator-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1256-1262.(エビデンスレベル II)
- 230) Friedman PM, Jih MH, Skover GR, Payonk GS, Kimyai-Asadi A, Geronemus RG: Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser: six-month follow-up study. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1337-1341.(エビデンスレベル III)
- 231) Lipper GM, Perez M: Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium: YAG laser. *Dermatol Surg*, 2006; 32: 998-1006.(エビデンスレベル III)
- 232) Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC: Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 1347-1352.(エビデンスレベル II)
- 233) Orringer JS, Kang S, Hamilton T, et al: Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 2834-2839.(エビデンスレベル II)
- 234) Baugh WP, Kucaba WD: Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg*, 2005; 31: 1290-1296.(エビデンスレベル II)
- 235) Yilmaz O, Senturk N, Yuksel EP, et al: Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *J Cosmet Laser Ther*, 2011; 13: 303-307.(エビデンスレベル II)
- 236) Ianosi S, Neagoe D, Calbureanu M, Ianosi G: Investigator-blind, placebo-controlled, randomized comparative study on combined vacuum and intense pulsed light versus intense pulsed light devices in both comedonal and papulopustular acne. *J Cosmet Laser Ther*, 2013; 15: 248-254.(エビデンスレベル II)
- 237) Thong HY, Jen E, Jen C, Huang CC: Experience of photopneumatic therapy in Taiwanese acne patients. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2014; 4: 332-338.(エビデンスレベル III)
- 238) Hedelund L, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, Haedersdal M: Fractional nonablative 1,540-nm laser resurfacing of atrophic acne scars. A randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Med Sci*, 2010; 25: 749-754.(エビデンスレベル II)
- 239) Hedelund L, Haak CS, Togsverd-Bo K, Bogh MK, Bjerring P, Haedersdal M: Fractional CO2 laser resurfacing for atrophic acne scars: a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Surg Med*, 2012; 44: 447-452.(エビデンスレベル II)
- 240) 須賀 康, 大日輝記, 上田説子: 美容皮膚科におけるフラクショナルレーザーの役割 とくに瘡瘡癬痕に対する効果について. *日本レーザー治療学会誌*, 2011; 10: 29-35.(エビデンスレベル IV)
- 241) 石黒麻友子, 森澤有希, 松田和美, 横川真紀, 佐野栄紀: 瘡瘡癬痕に対するフラクショナルレーザー (Fraxel II) 治療の有用性の検討. *西日皮膚*. 2012; 74: 185-188.(エビデンスレベル IV)
- 242) Rongsaard N, Rummaneeethorn P: Comparison of a fractional bipolar radiofrequency device and a fractional erbium-doped glass 1,550-nm device for the treatment of atrophic acne scars: a randomized split-face clinical study. *Dermatol Surg*, 2014; 40: 14-21.(エビデンスレベル III)
- 243) Simmons BJ, Griffith RD, Falto-Aizpurua LA, Nouri K: Use of radiofrequency in cosmetic dermatology: focus on nonablative treatment of acne scars. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014; 7: 335-339.(エビデンスレベル IV)
- 244) Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y: Clinical studies of the treatment of facial atrophic acne scars and acne with a bipolar fractional radiofrequency system. *J Dermatol*, 2015; 42: 580-587.(エビデンスレベル IV)

CQ43: 瘡瘡に洗顔は有効か?

推奨度 C1

推奨文 瘡瘡患者に1日2回の洗顔を推奨する。

解説

洗顔の有効性について比較試験を行うことは困難で、Maginらのシステマティックレビューでも、臨床試験でのエビデンスは不十分であり、現時点で明確な結論を出すことはできないと記載されている²⁴⁵⁾。また、Choiら²⁴⁶⁾は、洗顔回数による皮疹数には統計学的な有意差はないが、1日2回の洗顔を1日1回にしたことで悪化した症例が見られたこと、1日4回の洗顔を行った群では脱落例がみられたことを報告している。皮脂の除去による痤瘡予防効果は合理的な根拠があると考えられ、1日2回の洗顔を推奨する。

オイルクレンジングで痤瘡の個数は改善し、クレンジング使用による悪化はなかったとする報告²⁴⁷⁾が、日本から出されていることから、オイルクレンジングを悪化因子とする根拠はなく、むしろ安全に使用できるメイク落としの一つの候補となる。洗浄剤の成分に角層を剥がす粒子(スクラブ)が入っていてもいなくても有意差はないとする報告²⁴⁸⁾があり、スクラブの有効性は確立されていない。消毒薬などの抗菌作用のあるものを含有した洗浄剤の有効性を述べた報告²⁴⁹⁾や、刺激性に配慮した洗浄剤の有効性を述べた報告²⁵⁰⁾²⁵¹⁾もあるが、感作性や刺激についての検討が十分になされているとはいえない。個々の製品が含有する成分の詳細な有用性に関しては、刺激の問題を考慮した今後の十分な検討が必要である。

文献

- 245) Magin P, Pond D, Smith W, Watson A: A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight, *Fam Pract*, 2005; 22: 62-70. (エビデンスレベル I)
- 246) Choi JM, Lew VK, Kimball AB: A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris, *Pediatr Dermatol*, 2006; 23: 421-427. (エビデンスレベル II)
- 247) 川島 眞, 根本 治, 森川玲子ほか: 尋常性痤瘡を対象としたクレンジングオイルの使用試験, *臨皮*, 2007; 61: 654-659. (エビデンスレベル III)
- 248) Fulghum DD, Catalano PM, Childers RC, Cullen SI, Engel MF: Abrasive cleansing in the management of acne vulgaris, *Arch Dermatol*, 1982; 118: 658-659. (エビデンスレベル II)
- 249) Stoughton RB, Leyden JJ: Efficacy of 4 percent chlorhexidine gluconate skin cleanser in the treatment of acne vulgaris, *Cutis*, 1987; 39: 551-553. (エビデンスレベル II)
- 250) Isoda K, Takagi Y, Endo K, et al: Effects of washing of the face with a mild facial cleanser formulated with

sodium laureth carboxylate and alkyl carboxylates on acne in Japanese adult males, *Skin Res Technol*, 2015; 21: 247-253. (エビデンスレベル III)

- 251) Isoda K, Seki T, Inoue Y, Umeda K, et al: Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin, *J Dermatol*, 2015; 42: 181-188. (エビデンスレベル III)

CQ44: 痤瘡患者のスキンケアに痤瘡用基礎化粧品の使用は有用か?

推奨度 C1

推奨文 痤瘡患者のスキンケアに痤瘡用基礎化粧品の使用を選択肢の一つとして推奨する。但し、痤瘡患者への使用試験が報告されている低刺激性でノンcomedogenicな痤瘡用基礎化粧品を選択するなどの配慮が必要である。

解説

基礎化粧品(スキンケア製品)による痤瘡への有用性については、多くの報告がある。本邦で行われた試験では、痤瘡治療に併用して有用性を確認したものと^{252)~256)}、基礎化粧品(スキンケア製品)のみで痤瘡の改善をみたものがある^{257)~259)}。いずれも、低刺激性、ノンcomedogenicテスト済み、かつ保湿性のある製品を用いており、これらの機能に留意した痤瘡用基礎化粧品を用いれば、痤瘡治療薬に併用することで、治療薬による皮膚への刺激を緩和し、効果を高めながら治療を円滑に進めることが期待できる。

以上より、痤瘡患者のスキンケアに痤瘡用基礎化粧品の使用を選択肢の一つとして推奨する。ただし、痤瘡患者への使用試験が報告されている低刺激性でノンcomedogenicな痤瘡用基礎化粧品を選択するなどの配慮が必要である。

文献

- 252) 林 伸和, 根本 治, 片山寿子, 井上理沙, 川島 眞: 痤瘡に対するケミカルピーリング後の皮膚生理学的機能低下における高圧乳化ワセリン製剤の有用性, *Aesthet Dermatol*, 2009; 19: 123-128. (エビデンスレベル III)
- 253) 谷岡未樹, 相場節也, 菊地克子ほか: 尋常性痤瘡患者を対象とした痤瘡用化粧品(医薬部外品)の使用試験, *皮膚の科学*, 2008; 7: 354-361. (エビデンスレベル III)
- 254) 根本 治, 嵯峨賢次, 川村邦子ほか: 尋常性痤瘡患者を対象とした低刺激性スキンケア化粧品 NAVISION (ナビジョン) の使用試験, *西日皮膚*, 2010; 72: 520-530. (エビデンスレベル III)
- 255) Munehiro A, Murakami Y, Shirahige Y, et al:

- Combination effects of cosmetic moisturisers in the topical treatment of acne vulgaris, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 172-176. (エビデンスレベル II)
- 256) 檜垣祐子: スキンケア製品「セタフィル」とアダバレン(ディフェリンゲル 0.1%) の併用による痤瘡および皮膚状態への影響の評価, 診療と新薬, 2014; 51: 431-438. (エビデンスレベル II)
- 257) 林 伸和, 津村睦子, 情野治良, 藤本依子: 尋常性痤瘡に対するキトサン・グリコール酸塩配合ローション含浸フェイスマスクによる基剤対照無作為化二重盲検左右比較試験, *Aesthet Dermatol*, 2007; 17: 272-278. (エビデンスレベル II)
- 258) 窪田泰夫, 松岡由恵, 中井浩三ほか: 成人女性痤瘡患者を対象としたスキンケア製品の使用経験と皮膚生理機能および患者 QOL に及ぼす影響, *西日皮膚*, 2008; 70: 429-435. (エビデンスレベル III)
- 259) Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S: Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care, *Nanomedicine*, 2011; 7: 238-241. (エビデンスレベル III)
- T, Kubota Y: Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris, *J Dermatol*, 2006; 33: 745-752. (エビデンスレベル II)
- 261) Hayashi N, Imori M, Yanagisawa M, Seto Y, Nagata O, Kawashima M: Make-up improves the quality of life of acne patients without aggravating acne eruptions during treatments, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 284-287. (エビデンスレベル IV)
- 262) 谷岡未樹, 松永佳世子, 秋田浩孝ほか: 尋常性痤瘡患者を対象としたメーキャップ化粧品の使用試験, *皮膚の科学*, 2011; 10: 170-182. (エビデンスレベル III)
- 263) Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I, Kaufmann R, Zollner TM: Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases, *Eur J Dermatol*, 2002; 12: 577-580. (エビデンスレベル V)
- 264) Seité S, Deshayes P, Dréno B, et al: Interest of corrective makeup in the management of patients in dermatology, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2012; 5: 123-128. (エビデンスレベル V)

CQ45: 痤瘡に化粧(メイクアップ)指導は有効か?

推奨度 C1

推奨文 女性の痤瘡患者に QOL 改善を目的とした化粧(メイクアップ)指導を行うことを選択肢の一つとして推奨する。但し、低刺激性でノンcomedogenic な化粧品を選択するなどの配慮が必要である。

解説

油性の面皰形成性のある化粧品による痤瘡の悪化は事実であり、comedogenic な作用のある化粧品は避けるべきである。しかし、痤瘡患者に対する化粧について大規模な調査は行われておらず、全ての化粧を禁止する明確なエビデンスはない。一方で、化粧が治療を妨げない^{260)~262)}、あるいは化粧は QOL を向上させる^{260)~264)} というデータがあることから、ノンcomedogenic な化粧品を用いた化粧については、特に制限する理由はない。症例ごとに化粧の可否を判断する必要があるが、低刺激でノンcomedogenic な化粧品²⁷¹⁾ を選択し化粧をすることは容認できる。

以上より、女性の痤瘡患者に QOL 改善を目的とした化粧(メイクアップ)指導を行うことを選択肢の一つとして推奨する。但し、低刺激性でノンcomedogenic な化粧品を選択するなどの配慮が必要である。

文献

- 260) Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Moriue

CQ46: 痤瘡患者に特定の食べ物を一律に制限することは有効か?

推奨度 C2

推奨文 痤瘡患者に、特定の食べ物を一律に制限することは推奨しない。個々の患者の食事指導においては、特定の食物摂取と痤瘡の経過との関連性を十分に検討して対応することが望まれる。

解説

システマティックレビューでは、特定の食物と痤瘡の関係は明確ではないと結論されている²⁶⁵⁾。痤瘡と食べ物との関係を調べた数少ない RCT では、チョコレートが痤瘡の悪化因子になることは否定されている²⁶⁶⁾。一方で、小規模ではあるが、100% カカオパウダー負荷による二重盲検試験で痤瘡を誘発したとする報告もあり²⁶⁷⁾、さらなる検討が待たれる。また、痤瘡患者で砂糖の摂取量が特に多いということはなく、砂糖とも関係しないことが示されている²⁶⁸⁾。高校生の食生活と痤瘡症状の有無を統計的に解析して、痤瘡の発症因子として牛乳について述べたコホート研究²⁶⁹⁾があるが、反論が多く、追試や別の方法での検討が必要と考えられる。現時点では、特定の食物が痤瘡の悪化因子であるとする明確な証拠はない。

以上より、特定の食べ物を一律に制限することは推奨しない。極端な偏食は避け、バランスの良い食事を摂取することを推奨する。なお、個々の患者の食事指導においては、食物摂取と痤瘡の経過との関連性を十分に検討した上で対応することが望まれる。

文献

- 265) Magin P, Pond D, Smith W, Watson A: A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face washing and sunlight, *Fam Pract*, 2005; 22: 62-70. (エビデンスレベル I)
- 266) Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM: Effect of chocolate on acne vulgaris, *JAMA*, 1969; 210: 2071-2074. (エビデンスレベル II)
- 267) Caperton C, Block S, Viera M, Keri J, Berman B: Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Effect of Chocolate Consumption in Subjects with a History of Acne Vulgaris, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014; 7: 19-23. (エビデンスレベル III)
- 268) Bett DG, Morland J, Yudkin J: Sugar consumption in acne vulgaris and seborrheic dermatitis, *Br Med J*, 1967; 3: 153-155. (エビデンスレベル III)
- 269) Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD: High school dietary dairy intake and teenage acne, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 207-214. (エビデンスレベル IV)

CQ47：痤瘡患者に食事指導は有効か？

推奨度 C2

推奨文 痤瘡患者に、現時点では特定の食事指導を推奨はしない。

解説

痤瘡患者にグリセミック指数 (Glycemic index : GI) 値の低い食事を指導し、痤瘡が改善した報告²⁷⁰⁾があり、アジアからも RCT による報告²⁷¹⁾が出ている。他方、低 GI 食と高 GI 食の群ともに改善しているが群間に有意差はなく、食事指導そのものに効果があったと考えられる報告²⁷²⁾もあり、現時点では一定の見解は得られていない²⁷³⁾。なお、GI 値は、摂取した食品中の炭水化物が消化され糖に変化する速さを相対的に表す値で、糖尿病などの食事指導に用いられているものである。他に、ミノサイクリン内服に乳酸菌を含むサプリメントを併用し有効性を上げた報告²⁷⁴⁾や、ラクトフェリンを含む食品の摂取²⁷⁵⁾により痤瘡の改善をみた報告もあり、一般的に健康的な食生活としてあげられる食品での有効性が示されている。魚油に多く含まれるエイコサペンタエン酸を含むサプリメントを摂取したものは、痤瘡の皮疹数が減少した報告²⁷⁶⁾と、重症度の有意な改善はなかったという報告²⁷⁷⁾があり、食事指導については、さらなる検討が待たれる。

以上より、痤瘡患者に、現時点では特定の食事指導を推奨はしない。

文献

- 270) Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA: A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial, *Am J Clin Nutr*, 2007; 86: 107-115. (エビデンスレベル II)
- 271) Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH: Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 241-246. (エビデンスレベル II)
- 272) Reynolds RC, Lee S, Choi JY, et al: Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris, *Nutrients*, 2010; 2: 1060-1072. (エビデンスレベル II)
- 273) Cao H, Yang G, Wang Y, et al: Complementary therapies for acne vulgaris, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 1: CD009436. doi: 10.1002/14651858.CD009436.pub2. (エビデンスレベル I)
- 274) Jung GW, Tse JE, Guha I, et al: Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne, *J Cutan Med Surg*, 2013; 17: 114-122. (エビデンスレベル II)
- 275) Kim J, Ko Y, Park YK, et al: Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris, *Nutrition*, 2010; 26: 902-909. (エビデンスレベル II)
- 276) Rubin MG, Kim K, Logan AC: Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases, *Lipids Health Dis*, 2008; 7: 36. (エビデンスレベル V)
- 277) Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, et al: Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne, *Lipids Health Dis*, 2012; 11: 165-168. (エビデンスレベル III)

CQ S1：酒皰に外用治療は有効か？

推奨度 C2

推奨文 丘疹膿疱型酒皰に、メトロニダゾールやアゼライン酸を外用してもよいが、推奨はしない。また、使用にあたっては保険適用外であることや、基剤や濃度に配慮する必要がある。

解説

日本で入手可能な外用剤の中で、紅斑毛細血管拡張型酒皰や鼻瘤の外用治療でプラセボと比較して有効性を示したデータはない。丘疹膿疱型酒皰の外用療法では、メトロニダゾールとアゼライン酸について以下の検討がなされている。

メトロニダゾールの酒皰病態への作用機序は不明であるが、海外で行われた 12 件の RCT のシステマティックレビューで丘疹膿疱型酒皰の炎症性皮疹の減少に有効であることが示されている²⁷⁸⁾。メトロニダ

ゾール外用では1%と0.75%の2つの濃度間、クリームとゲルの基剤間での比較も行われているが、その有効性に有意差はない²⁷⁸⁾。外用メトロニダゾールは丘疹膿疱型酒皸の寛解の維持にも有効である²⁷⁹⁾。本邦で行われた自家製剤による臨床試験は2件あり、親水ワセリンを基剤とした1%メトロニダゾール軟膏では74%²⁸⁰⁾、マクロゴール軟膏を基剤とした0.8%メトロニダゾール軟膏では58.8%²⁸¹⁾の症例で有効以上の効果が得られた。ただし、本邦ではメトロニダゾール0.75%ゲルに酒皸の適応はなく、使用報告もない。

外用アゼライン酸は、海外のRCTのみであるが、外用メトロニダゾールと同等の有効性を持ち、その有効性は1日1回と2回の外用回数で違いがなかったため、患者のコンプライアンスも向上したとの報告がある²⁸²⁾。本邦では、内服抗菌薬との併用で症状が軽快した丘疹膿疱型酒皸患者の維持療法としてアゼライン酸含有外用剤の使用報告があり、いずれも寛解維持に有効であった²⁸³⁾。その他の外用療法として、10%スルフォセタミド-5%イオウ配合剤が1件のRCTでメトロニダゾールと同等または有意差を持って有効であったが、いずれも酒皸病型や患者背景などの情報が不足している²⁸⁴⁾。外用抗菌薬では、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クリンダマイシン）の炎症性皮膚炎に対する効果が報告されている²⁸⁵⁾²⁸⁶⁾が、長期運用になりやすく、耐性菌の問題から推奨されない。また、アゼライン酸、イオウ製剤、抗菌薬の外用については本邦酒皸患者における臨床試験の報告はない。

以上の報告と本邦での入手事情より、丘疹膿疱型酒皸に、メトロニダゾールまたはアゼライン酸を外用してもよいが、推奨はしない。

文献

- 278) van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, Graber MA, Fedorowicz Z: Interventions for rosacea, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; Issue 3, Art. No.: CD003262, DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4. (エビデンスレベル I)
- 279) Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al: Topical metronidazole maintains remissions of rosacea, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 679-683. (エビデンスレベル II)
- 280) 今村貞夫, 宮地良樹, 金内日出男ほか: Metronidazole 外用薬による酒皸の治療, *皮膚科紀要*, 1989; 84: 515-519. (エビデンスレベル V)
- 281) 金子健彦, 岡島加代子: 酒さに対する0.8%メトロニダゾール軟膏の使用経験, *Aesthet Dermatol*, 2008; 13: 306-310. (エビデンスレベル V)
- 282) Thiboutot DM, Fleisher AB, Del Rosso JQ, Graupe K: Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea, *J Drugs Dermatol*, 2008; 7: 541-546. (エビデンスレベル II)
- 283) 林 伸和: 丘疹・膿疱型酒皸の治療: アゼライン酸外用薬, 過酸化ベンゾイル製剤, *Visual Dermatol*, 2014; 13: 882-885. (エビデンスレベル VI)
- 284) Lebowitz MG, Medansky RS, Russo CL, Plott RT: The comparative efficacy of sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5% (Sulfacet-R) lotion and metronidazole 0.75% (Metrogel) in the treatment of rosacea, *J Geriatr Dermatol*, 1995; 3: 183-185. (エビデンスレベル II)
- 285) Mills OH Jr, Kligman AM: Topically applied erythromycin in rosacea, *Arch Dermatol*, 1976; 112: 553-554. (エビデンスレベル V)
- 286) Wilkin JK, DeWitt S: Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 65-67. (エビデンスレベル II)

CQ S2: 酒皸に内服治療は有効か?

推奨度 C2

推奨文 丘疹膿疱型酒皸に、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリンの内服を行ってもよいが、推奨はしない。漢方や、毛包虫が検出された場合のイベルメクチン、メトロニダゾールの内服については、現時点では推奨しない。

解説

酒皸病変ではカリクレイン・セリンプロテアーゼの酵素活性が高いことが示されている²⁸⁷⁾。テトラサイクリン系抗菌剤はマトリックスメタロプロテアーゼに対する抗酵素作用を介して間接的に表皮角化細胞からのカリクレイン・セリンプロテアーゼ活性を抑制することで、酒皸病態を改善させることが想定される²⁸⁸⁾。しかし、本邦で酒皸に対する内服抗菌薬を用いた臨床試験は行われていない。丘疹膿疱型酒皸について、海外で行われたドキシサイクリン40 mg徐放錠を用いたプラセボ対照の2件のRCTでは、炎症性皮膚数に有意に減少した²⁸⁹⁾。また、メトロニダゾール外用下で使用した、ドキシサイクリン40 mg徐放錠とドキシサイクリン100 mgの有効性に差はないとする報告²⁹⁰⁾がある。なおドキシサイクリン40 mg徐放錠は、本邦では未承認の抗菌作用を持たない徐放剤であり、抗菌薬の一つであるドキシサイクリン50 mg錠とは異なる。ミノサイクリンについては海外においても臨床試験は行われていないが、本邦で酒皸患者119名(病型不明)に対してミノサイクリン100 mg/日内服と1%メトロニダゾール軟膏外用を併用し、紅斑・丘疹症状に対して高い満足度を得られたとする症例集積研究がある²⁹¹⁾。テトラサイクリンについては、プラセボと比較した海外

の臨床試験²⁹²⁾²⁹³⁾は2件あり、いずれもテトラサイクリンの有用性を示している。テトラサイクリン系抗菌薬の使用時注意事項として、容量に関わらず妊娠中に投与されるべきではなく、小児での使用は歯牙黄染等の副作用から慎重に検討されるべきである。また、抗菌薬の長期使用による耐性菌の惹起にも留意すべきである。

漢方治療については、紅斑毛細血管拡張型酒皸で梔子柏皮湯、黄連解毒湯、葛根紅花湯、桂枝茯苓丸、温清飲、丘疹膿疱型には荊芥連翹湯や十味敗毒湯、白虎加人参湯の症例報告^{294)~296)}のみで、現時点では推奨できない。丘疹膿疱型酒皸でしばしば検出される毛包虫の治療には、イベルメクチンまたはメトロニダゾール内服が考慮されるが、本邦での使用報告はなく、海外のエビデンス²⁹⁷⁾も不十分であるため、推奨しない。メトロニダゾール内服の際には、飲酒制限や痙攣に注意が必要である。

以上より、丘疹膿疱型酒皸に、テトラサイクリン系薬剤（ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン）の内服を行ってもよいが、推奨はしない。紅斑毛細血管拡張型酒皸と鼻瘤の内服療法については、有効性を示す信頼性の高いエビデンスはない。漢方やイベルメクチン、メトロニダゾールの内服については、現時点ではエビデンスが不十分であり、推奨しない。

文献

- 287) Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*, 2007; 13: 975-980.
- 288) Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL: Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 1435-1442.
- 289) Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al: Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 791-802. (エビデンスレベル II)
- 290) Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P: Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*, 2008; 7: 573-576. (エビデンスレベル II)
- 291) 藤本 亘, 林 宏明, 菅田明子, 笹岡俊輔, 牧野英一: 酒皸・酒皸様皮膚炎の現状-川崎医科大学付属病院における2002~2011年の集計-. *皮膚診療*, 2013; 35: 307-313. (エビデンスレベル V)
- 292) Marks R, Ellis J: Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. *Lancet*, 1971; 13; 2 (7733): 1049-1052. (エビデンスレベル II)
- 293) Sneddon IB: A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol*, 1966; 78: 649-652. (エビデンスレベル II)
- 294) 高橋邦明: 酒皸の漢方療法. *Visual Dermatol*, 2014; 13: 913. (エビデンスレベル VI)
- 295) 中西孝文: 酒皸の治療における十味敗毒湯の有用性. 漢方診療, 1995; 14: 30-33. (エビデンスレベル VI)
- 296) 橋本喜夫: 酒皸及び酒皸様皮膚炎に対する漢方薬の有効性 特に白虎加人参湯の有効性. *漢方医学*, 2010; 34: 351-356. (エビデンスレベル V)
- 297) Hsu CK, Hsu MM, Lee JY: Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 453-462. (エビデンスレベル V)

CQ S3: 酒皸にレーザー治療・光線療法は有効か?

推奨度 C2

推奨文 紅斑毛細血管拡張型酒皸に、パルス色素レーザー (595 nm), Nd: YAG レーザー (1,064 nm), intense pulsed light を使用しても良いが、推奨しない。また、保険適用外であることや再発についての十分なインフォームドコンセントが必要である。

解説

レーザー・光治療は、毛細血管拡張の減少・縮小することで紅斑毛細血管拡張型酒皸の症状を改善する。パルス色素レーザー (pulsed dye laser; PDL) (595 nm) と Nd: YAG レーザー (1,064 nm) はそれぞれ単独でも有効であるが、併用することで毛細血管拡張の消失により有用と報告された²⁹⁸⁾。また、PDL (595 nm) 群と Nd: YAG レーザー (1,064 nm) 群の比較では、PDL (595 nm) 群の方が紫斑を生じず、より赤みを減少させた²⁹⁹⁾。Nd: YAG レーザー群により痛みが少なかったとの報告もある²⁹⁹⁾。PDL (585, 595 nm) は丘疹膿疱型酒皸にも効果があったとするシステマティックレビューがあるが、今後のデータの集積が必要である³⁰⁰⁾。Intense pulsed light (IPL) に関するシステマティックレビューでは、毛細血管拡張と紅斑を有意に減少させ、PDL と効果は同等であったことが報告された³⁰¹⁾。また、本邦でも毛細血管拡張に対する IPL 治療効果を画像解析で検討した臨床試験があり、肉眼的改善度と有意に相関し治療効果が評価されている³⁰²⁾。鼻瘤に対する外科治療として、Nd: YAG レーザー³⁰³⁾、CO₂ レーザー³⁰⁴⁾を用いた症例報告がある。

レーザー治療に関する報告は多数あるが、治療プロ

トコールは一定ではなく、またレーザー治療器は機種により線源、波長、エネルギー密度、ホットスポット、スポットサイズが異なるため、種々の試験を結びつけて評価することは困難である。他の治療法との比較も行われていない。また、長期の経過を見た報告はない。本邦での検討が不十分であり、毛細血管拡張症以外の酒皸の症状に対するパルス色素レーザーの保険適用もない。今後更なる検討が必要である。

以上より、パルス色素レーザー (595 nm), Nd:YAG レーザー (1,064 nm), intense pulsed light は酒皸の紅斑毛細血管拡張に使用しても良いが、推奨しない。また、実際の施術にあたっては、各々の患者の症状や皮膚の状態に応じて有用性の有無を判断し、保険適用外であること、その効果に個人差があることや再発の可能性があることなどを含めた十分なインフォームドコンセントが必要である。

文献

- 298) Karsai S, Roos S, Raulin C: Treatment of facial telangiectasia using a dual-wavelength laser system (595 and 1,064 nm): a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Dermatol Surg*, 2008; 34: 702-708. (エビデンスレベル II)
- 299) Alam M, Voravutinon N, Warycha M, et al: Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 438-443. (エビデンスレベル II)
- 300) Erceg A, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: The efficacy of pulsed dye laser treatment for inflammatory skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 609-615. (エビデンスレベル I)
- 301) Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP: Application of Intense Pulsed Light in the Treatment of Dermatologic Disease: A systematic review. *Dermatol Surg*, 2014; 40: 359-377. (エビデンスレベル I)
- 302) 神田弘貴, 秋山正基, 飯島正文: 第1度酒さに対する IPL の有用性の画像解析による評価. *Aesthet Dermatol*, 2008; 18: 295-299. (エビデンスレベル V)
- 303) 平本道昭, 日下貴文, 太田正佳, 上田 恵: Nd-YAG レーザーによる鼻瘡治療の経験. *大阪府済生会中津病院年報*, 2003; 13: 201-204. (エビデンスレベル V)
- 304) Hsu CK, Lee JY, Wong TW: Good cosmesis of a large rhinophyma after carbon dioxide laser treatment. *J Dermatol*, 2006; 33: 227-229. (エビデンスレベル V)

CQ S4: 酒皸にスキンケアは有効か?

推奨度 C1

推奨文 酒皸に、適切な遮光と、低刺激性の洗顔料や保湿剤の使用についての指導を選択肢の一つとして推奨する。

解説

酒皸に対するスキンケアは、酒皸増悪因子である紫外線や寒暖差、乾燥を防御することで、症状の改善に寄与する。紫外線防御や保湿の有効性を調べた臨床試験はないが、適切な遮光と刺激の少ない洗顔料の使用や保湿剤の選択が望ましいことは、国内外で推奨されており³⁰⁵⁾³⁰⁶⁾、エビデンスは不十分ではあるが、十分なコンセンサスが得られていると考え、委員会の意見として選択肢の一つとして推奨する。また、患者のQOL向上のためにカバーメイクも選択肢のひとつとなりうる。発作性の紅斑に対しては、トリガーとなる刺激因子(日光暴露、寒暖差など)³⁰⁷⁾を理解しそれらを回避することが症状の軽減につながるため、日常的な患者教育も重要である³⁰⁶⁾。

以上より、酒皸に、適切な遮光と低刺激性の洗顔料や保湿剤の使用についての指導を選択肢の一つとして推奨する。

文献

- 305) Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al: Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part I: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. *Cutis*, 2013; 92: 234-240. (エビデンスレベル VI)
- 306) 菊地克子: 酒皸のスキンケア. *Visual Dermatol*, 2014; 13: 863-865. (エビデンスレベル VI)
- 307) Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M: Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 188-200. (エビデンスレベル VI)