



尋常性痤瘡に対する 過酸化ベンゾイル 3% / クリンダマイシン 1% 配合ゲル剤（デュアック[®]配合ゲル）の 有効性および安全性の評価

野本真由美スキンケアクリニック*

野本真由美

● 要旨

尋常性痤瘡は、毛包漏斗部の角化異常および皮脂分泌の亢進と、それに伴って起こるアクネ菌の増殖や遊離脂肪酸増加により炎症反応を引き起こす慢性炎症性疾患である。近年、本邦においても海外で使用されてきた薬剤が保険診療で使用可能となり、さらに治療ガイドラインが改訂されるなど、痤瘡治療はより充実したものとなっている。痤瘡は顔面に好発することから患者の心理的負担も大きく、患者が効果を短期で実感する治療がより一層求められる疾患であると考えられる。2015年に過酸化ベンゾイル3%とクリンダマイシン1%を含有する配合ゲル剤（以下CLDM/BPOゲル）（デュアック[®]配合ゲル）が承認された。CLDM/BPOゲルは臨床試験において早期に炎症性皮疹を減少させることが確認されている。今回、2015年8月から10月までに当クリニックを受診し、尋常性痤瘡と診断され、CLDM/BPOゲルによる治療を行った全130例の患者データを集積し、有効性および安全性を検討した。患者に対するヒアリングにより早期の効果について確認したところ、86.9%（113例）の患者で「効果を感じた」という回答であった。安全性に関しては、塗布部位における刺激反応が37例に認められ、そのうち4例で治療中止となった。添付文書に記載される効果確認の期間を参考に3カ月までを目安として、3カ月以内に維持的治療に移行できた患者が96例、3カ月以内に治癒と判断され、以降の治療を行わなかった患者が10例であった。以上のように、CLDM/BPOゲルは尋常性痤瘡の急性炎症期治療において極めて有用な薬剤であると考えられる。

キーワード：尋常性痤瘡，尋常性痤瘡治療ガイドライン2016，過酸化ベンゾイル3% / クリンダマイシン1%配合ゲル剤（デュアック[®]配合ゲル），VISIA[®]Evolution，アドヒアランス，グリセリン，ジメチコン

はじめに

「尋常性痤瘡治療ガイドライン2016」¹⁾（以下ガイドライン）においては、治療期を急性炎症期と維持期に分け、さらに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、痤瘡治療レベルの向上を目指すものとなっている。

近年、日本においても痤瘡治療の新規外用薬が複数登場し、これらの治療オプションをより患者の症状に合わせて選択していくことが医療側に求められている。特に、海外で長く痤瘡治療に用いられてきた過酸化ベンゾイル含有製剤が、日本でも保険診療で使用できるようになったことは、従来の治療に対して大きな影響を与えたと考えられる。日本においては、2014年に過酸化ベンゾイルを2.5%含有するゲル剤（ペピオ[®]ゲル）が承認され、続いて過酸化ベンゾイル3%とクリンダマイシン1%を含有する

*：〒950-0088 新潟県新潟市中央区万代1-3-7
NDK 万代ビル2階

表1 患者背景 (N = 130)

性別	例数 (%)	月経前悪化の有無	例数 (%)
男性	4 (3.1)	あり	73 (56.2)
女性	126 (96.9)	なし	31 (23.8)
年齢		対象外 ^{※3}	6 (4.6)
10代	20 (15.4)	不明	20 (15.4)
20代	65 (50.0)	漢方薬併用^{※4}の有無	
30代	27 (20.8)	あり	124 (95.4)
40代	15 (11.5)	なし	6 (4.6)
50代	3 (2.3)	過酸化ベンゾイル単剤からの切替の有無	
痤瘡の主な発症部位^{※1}		あり	30 (23.1)
全体	13 (10.0)	なし	100 (76.9)
フェイスライン ^{※2}	27 (20.8)	※1 重複集計 ※2 下顎部から頸部とする ※3 内訳は男性4例、閉経2例である ※4 ガイドラインにおける炎症性皮膚症における 推奨度 C1 の漢方薬併用例 荊芥連翹湯…1例 清上防風湯…0例 十味敗毒湯…96例	
下顎	42 (32.3)		
口囲	9 (6.9)		
頬部	25 (19.2)		
前額	25 (19.2)		
こめかみ	7 (5.4)		
鼻	6 (4.6)		
首	3 (2.3)		
胸部	1 (0.8)		
背部	11 (8.5)		
臀部	1 (0.8)		

配合ゲル剤（デュアック[®]配合ゲル）が2015年に承認された。これらの薬剤は、ガイドラインにおいて急性炎症期の軽症および中等症において推奨度Aとされており、使用が強く推奨されている。

過酸化ベンゾイル3% / クリンダマイシン1%配合ゲル剤（以下CLDM/BPOゲル）（デュアック[®]配合ゲル）は、早期に炎症性皮膚症を減少させることが臨床試験において確認されており、さらに過酸化ベンゾイルを含有することから面皰への効果も期待される²⁾。また、配合剤であるため複数の外用剤を塗布する必要がなく、アドヒアランスの向上も期待できる。

尋常性痤瘡治療では、「瘢痕を残さないこと」がゴールであり、そのためには早期に炎症性皮膚症を減少させることが重要である。再発を防止するためには維持療法を継続することも重要である。

日本人の実臨床における過酸化ベンゾイル製剤の報告はまだ少ないことから、今回、当クリニックにおける外来診療においてCLDM/BPOゲルを処方した患者のデータを集積し、有効性および安全性について検討した。

対象および方法

1. 対象

2015年8月から10月までに当クリニックを受診し、尋常性痤瘡と診断され、CLDM/BPOゲルによる治療を行った130例全例を対象とした。

2. 方法

対象の患者は、全例で添付文書通りに、顔面の炎症性皮膚症およびその周辺部位に、CLDM/BPOゲルを1日1回洗顔後に適量を塗布された。炎症性皮膚症の治療期での外用痤瘡治療薬はCLDM/BPOゲルのみであり、経口薬に関しては炎症性皮膚症の治療期を通じて抗菌薬およびビタミン剤は服用していないが、多くの患者で漢方薬が併用されていた。CLDM/BPOゲルによる治療期間は、添付文書に記載される効果確認の期間を参考に3カ月までを目安とした。CLDM/BPOゲルによる治療終了後は、再発等を考慮し、引き続き治療が必要な場合には適切な治療により継続した。

患者背景については、性別、治療開始時点での年齢、炎症性皮膚症の発現部位、月経前悪化の有無（女

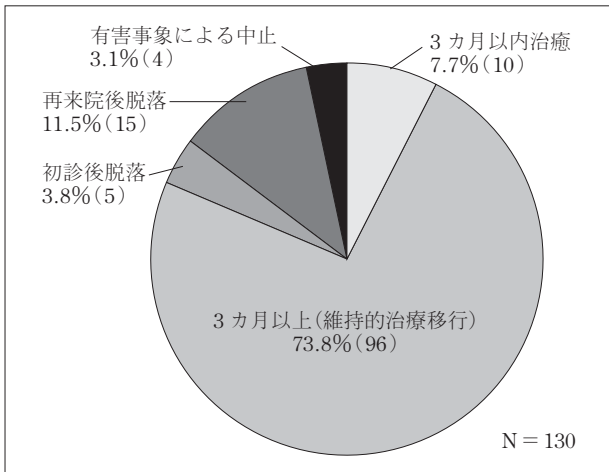


図1 治療の継続率

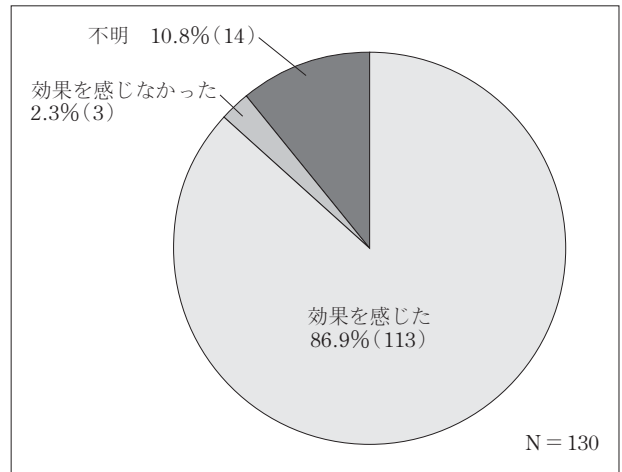


図2 患者のヒアリングによるCLDM/BPOゲルの効果

性のみ), 痤瘡治療目的の併用薬を調査し, 前治療に過酸化ベンゾイル2.5%ゲル(以下BPOゲル)の使用の有無を調べた。

治療期間中の改善度に関しては, 初回の再来院時に医師による患者へのヒアリング結果について, また安全性に関しては塗布期間中に発現した自他覚所見について, 医師の診療カルテの記載内容から評価した。

BPOゲルの使用経験がある患者に対しては, CLDM/BPOゲルの改善度のヒアリング時に, どちらの方がより効果を感じたかを合わせてヒアリングした。安全性に関してはCLDM/BPOゲルの塗布時と同様に自他覚所見を評価した。

さらに, VISIA® Evolution [Canfield Scientific (米国)社製, 以下VISIA®]による写真撮影により, 臨床経過について評価した。

結 果

1. 患者背景

対象130例の内訳を表1に示した。対象患者のうち126例が女性であり, その割合は96.9%であった。これは, 当クリニックが美容皮膚科であり日常の診療においても患者の多くが女性であることによる。

年齢は, 20代が50.0% (65例)と最も多く, 次いで30代20.8% (27例), 10代15.4% (20例), 40代11.5% (15例), 50代2.3% (3例)であった。

炎症性痤瘡の主な発現部位は, 「下顎」, 「フェイスライン」が多く, 次いで「頬部」, 「前額」であっ

た。

月経前悪化の有無は, 対象外(男性, 閉経例)6例を除く124例中, ありが58.9% (73例), なしが25.0% (31例), 不明が16.1% (20例)であった。

痤瘡治療目的の併用薬は95.4% (124例)で投与されていたが, すべて漢方薬であった。そのうち, ガイドラインにおいて, 炎症性皮疹に対してC1の推奨度である漢方薬としては, 十味敗毒湯が96例と多くを占め, 荊芥連翹湯が1例で, 清上防風湯の投与例はなかった。

前治療にBPOゲルを使用していた患者は30例(23.1%)であった。

2. 痤瘡治療の継続率

治療の継続率を図1に示した。3カ月以上, すなわちCLDM/BPOゲルにより炎症性皮疹の急性期の治療を実施した後, 維持的な治療に移行できた患者の割合は73.8% (96例)であった。また, 3カ月までに治癒と判断され, さらなる維持的な治療を必要としないと判断された患者は7.7% (10例)であった。その他, CLDM/BPOゲル塗布開始後に再来院がなかった患者が3.8% (5例), 有害事象を認めたため中止した患者が3.1% (4例), 初回の再来院があったものの以降の炎症性皮疹の治療の途中で来院しなくなった患者が11.5% (15例)あった。

3. 痤瘡の改善度

初回の再来院時に, CLDM/BPOゲルによる痤瘡の治療効果に関して, 医師から患者に対して効果を感じたか否かについてヒアリングした結果を図2に示した。再来院があった患者は, すべて1カ月以

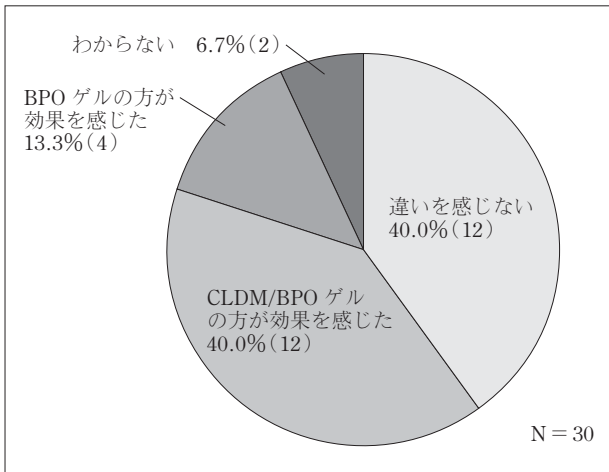


図3 患者のヒアリングによるCLDM/BPOゲルとBPOゲルの効果の違い

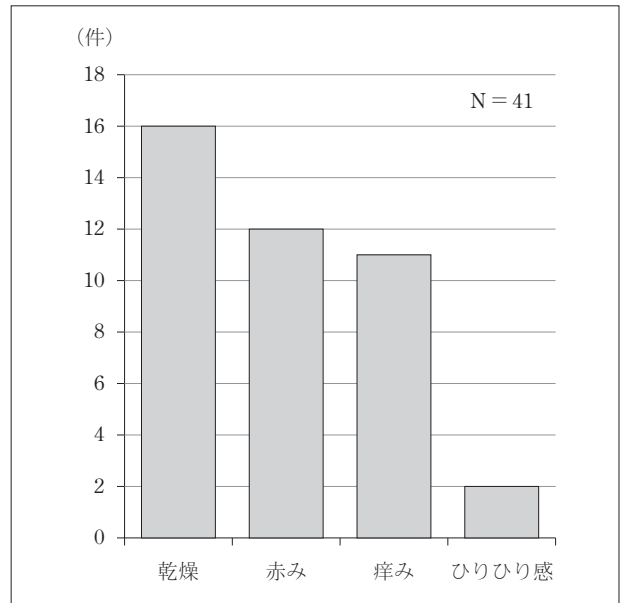


図4 CLDM/BPOゲル塗布により認められた皮膚刺激症状(41件)の内訳

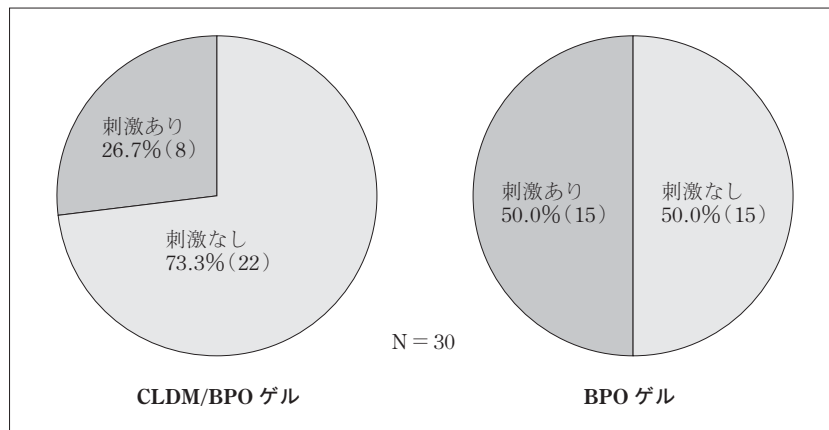


図5 CLDM/BPOゲルとBPOゲルの皮膚刺激の有無

内の再来院であった。

その結果、「効果を感じた」が86.9% (113例), 「効果を感じなかった」が2.3% (3例)であった。「不明」[10.8% (14例)]の内訳には, CLDM/BPOゲル塗布開始後に再来院がなかった患者 (5例), 有害事象により中止になった患者 (4例)が含まれている。

月経前悪化のあり群 (73例) となし群 (31例) では, あり群で「効果を感じた」が89.0% (65例), 「効果を感じなかった」が1.4% (1例), 「不明」が9.6% (7例), なし群で「効果を感じた」が83.9% (26例), 「効果を感じなかった」が3.2% (1例), 「不明」が12.9% (4例)であった。

また, 漢方薬のうち, 荊芥連翹湯および十味敗毒湯が併用されていた群 (97例) と併用されていない群 (33例) に分けCLDM/BPOゲルの効果を比較すると, 併用群では「効果を感じた」が87.6% (85例), 「効果を感じなかった」が3.1% (3例), 「不明」が9.3% (9例)で, 併用なし群では「効果を感じた」が84.8% (28例), 「効果を感じなかった」が0% (0例), 「不明」が15.2% (5例)であった。

前治療にBPOゲルを使用していた患者 (30例) に対し, CLDM/BPOゲルとの効果について初回の再来院時にヒアリングしたところ, 「CLDM/BPOゲルの方が効果を感じた」が40.0% (12例), 「BPO

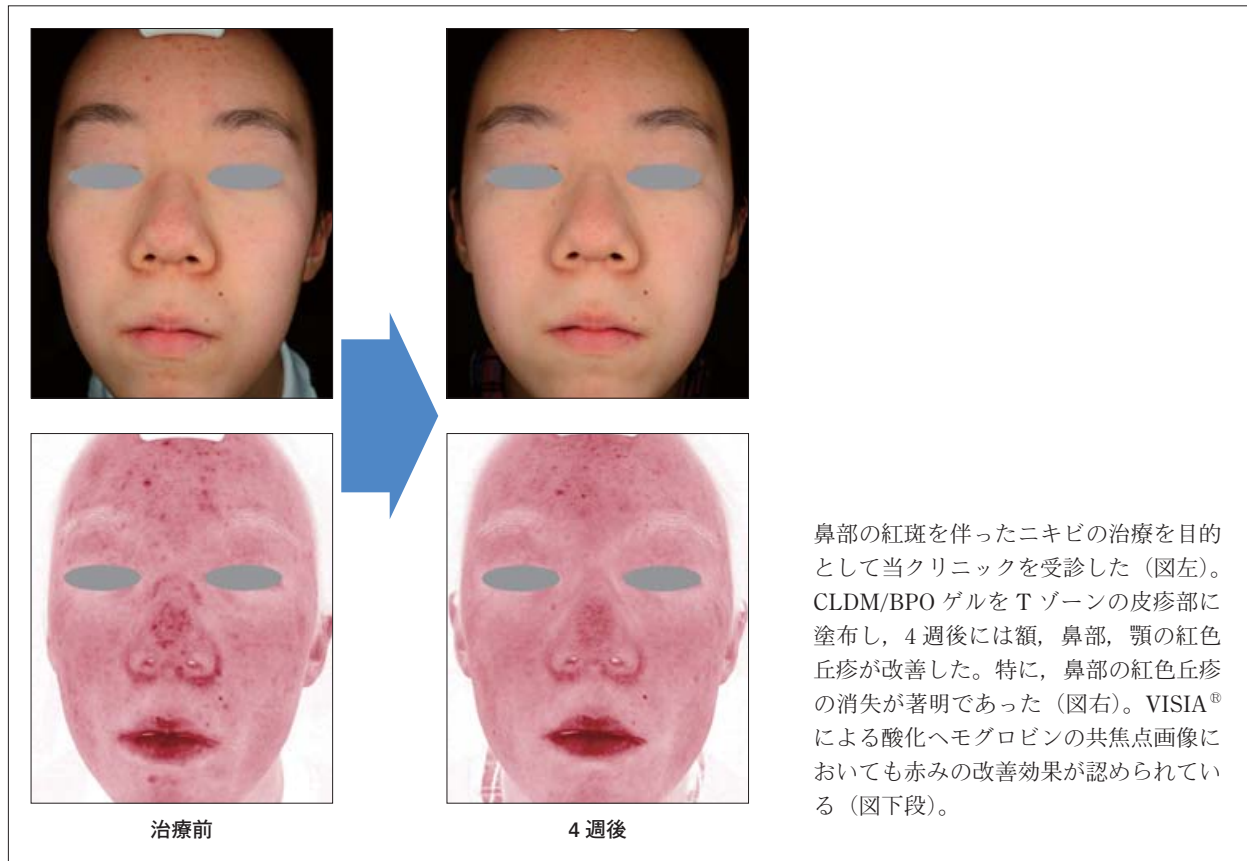


図6【症例1】思春期のTゾーンに発現した症例 (軽症例) (13歳, 女性)

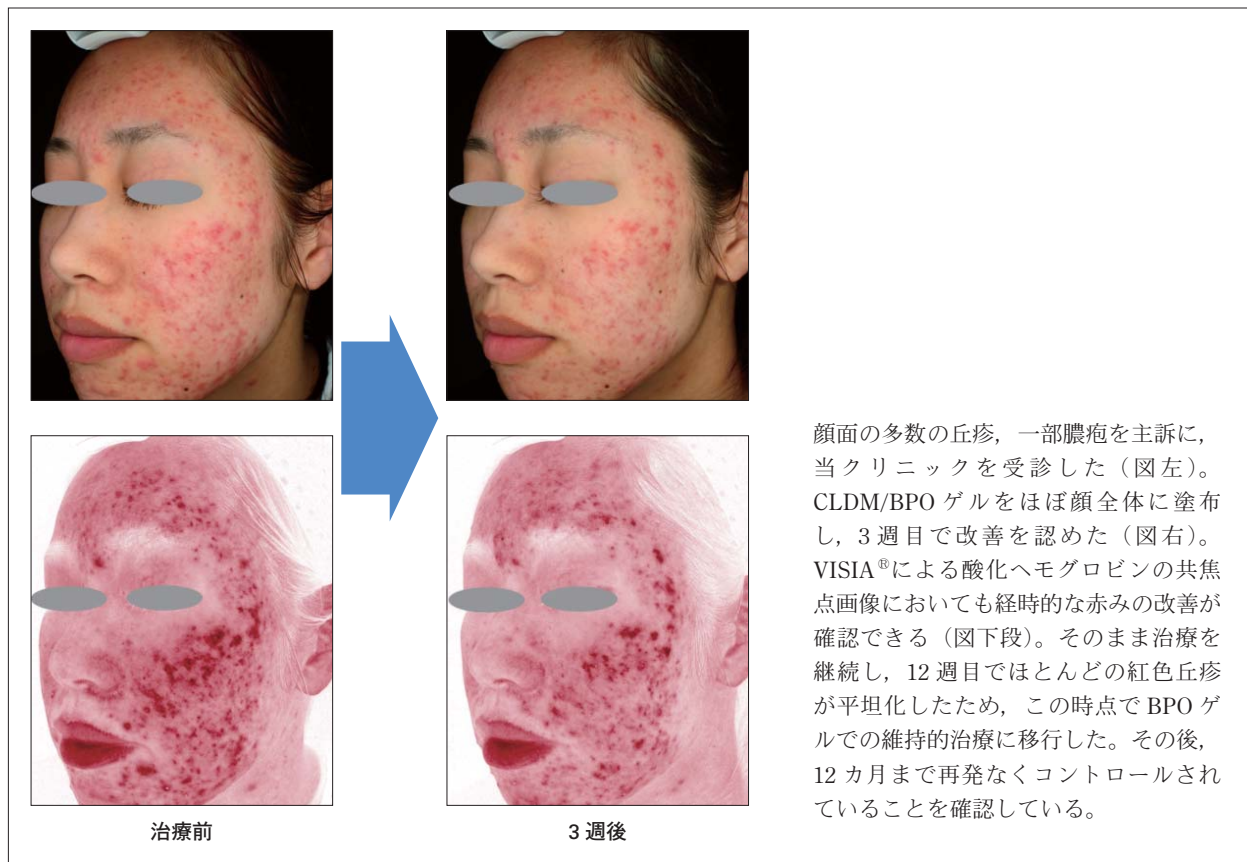


図7【症例2】顔全体に発現した思春期以降の症例 (重症例) (25歳, 女性)

ゲルの方が効果を感じた」が13.3% (4例), 「違いを感じない」が40.0% (12例), 「わからない」が6.7% (2例)であった(図3)。

4. 安全性

CLDM/BPOゲル塗布による皮膚刺激症状について、塗布期間を通じて自覚症状および他覚症状を調査した。その結果、37例41件に何らかの皮膚刺激症状が認められた。これらの症状は、乾燥16件、赤み12件、痒み11件、ひりひり感2件であった(図4)。また、これらのうち、接触皮膚炎と判断された症状が4例に認められ、これらの患者についてはCLDM/BPOゲルによる治療を中止し、ステロイド外用処置により消失した。中止に至らなかったその他の皮膚症状に関しては、適切な外用薬等による処置をすることで、治療を継続していても消失または軽快していた。赤みや痒みの症状について、アレルギー性接触皮膚炎が疑われた場合には、ROAT (Repeated open application test)³⁾を実施し、反応がないことを確認して治療を継続した。

前治療にBPOゲルを使用していた患者30例について、CLDM/BPOゲルとの皮膚刺激反応の有無に関して調べたところ、BPOゲル塗布期間では刺激なしが50.0% (15例)、刺激ありが50.0% (15例)であったのに対し、CLDM/BPOゲルの塗布期間を通じて刺激なしが73.3% (22例)、刺激ありが26.7% (8例)であった(図5)。

5. 症 例

写真撮影および掲載に同意が得られた患者の所見を示す。

【症例1】思春期のTゾーンに発現した症例

(軽症例)

症 例：13歳，女性

現病歴：鼻部の紅斑を伴ったニキビの治療を目的として当クリニックを受診した。

治療および経過：CLDM/BPOゲルをTゾーンの皮疹部に塗布することとした。4週後、額、鼻部、顎の紅色丘疹が改善した(図6上段)。特に、鼻部の紅色丘疹の消失が著明であった。VISIA[®]による酸化ヘモグロビンの共焦点画像においても赤みの改善効果が認められている(図6下段)。

【症例2】顔全体に発現した思春期以降の症例

(重症例)

症 例：25歳，女性

現病歴：顔面の多数の丘疹、一部膿疱を主訴に、当クリニックを受診した。

治療および経過：CLDM/BPOゲルをほぼ顔全体に塗布することとした。3週目で改善を認め(図7上段)、VISIA[®]による酸化ヘモグロビンの共焦点画像においても経時的な赤みの改善が確認できる(図7下段)。そのまま治療を継続し、12週目ではほとんどの紅色丘疹が消失したため、この時点でBPOゲルでの維持的治療に移行した。その後、12カ月まで再発なくコントロールされていることを確認している。

考 察

2015年、日本で過酸化ベンゾイル製剤を使用した痤瘡治療が可能となった。本剤は、欧米では既に50年以上前から痤瘡治療に使用されていたが、日本では承認されておらず、長年日本での使用を期待する声が多かった。2015年時点では過酸化ベンゾイル2.5%ゲル(ベピオ[®]ゲル)および過酸化ベンゾイル3%とクリンダマイシン1%を含有する配合ゲル剤(デュアック[®]配合ゲル)の2種類の過酸化ベンゾイル含有製剤が臨床使用可能となり、現在、広く痤瘡治療に用いられている。今回、2015年8月から10月までに当クリニックを受診し、尋常性痤瘡と診断され、CLDM/BPOゲルによる治療を行った130例について、その有効性、安全性を評価した。

CLDM/BPOゲルの国内第Ⅲ相臨床試験の結果では、炎症性皮疹の減少率は塗布開始後2週で66.5%、12週で88.6%と、短期間で高い効果が認められている²⁾。今回の治療の結果では、有効性に関して患者自身に対するヒアリングにより86.9%が効果を感じており、不明が10.8%、効果を感じなかったのは2.3%という結果であった。また、治癒あるいはCLDM/BPOゲルによる治療開始後3カ月以内に維持的な治療に移行できた割合は81.5%であり、高率で治療を継続できたものとする。接触皮膚炎や自己都合で治療を中止または変更したのは14.6%、初診以降来院しなかった患者は3.8%であった。

痤瘡治療においてはアドヒアランスが重要であるが、視覚的に治療効果が早期に現れることはアドヒアランスの向上に寄与するとされる⁴⁾⁵⁾。そのためには、いわゆる赤ニキビ(炎症性皮疹)を早期に減少させて効果を実感させ、患者に治療の意欲を持た

せることが重要である。

今回の治療の結果では、多くの患者で高率に維持的な治療に移行できているが、これは患者がCLDM/BPOゲルの特徴である早期の改善効果を実感したことが大きな要因であろう。このことがアドヒアランスの向上につながり、多くの患者で脱落することなく治療を継続し、炎症性皮疹の治療を完了できたものと考えている。

今回の対象は多くが20～30代の女性であったが、「月経前に悪化」が56.2%でみられ、痤瘡部位としては「下顎」、「フェイスライン」が多かった。20～30代の女性にみられる思春期後痤瘡はホルモンの影響を受けやすいことから、下顎部～頸部に皮疹を生じることが多く、月経前の増悪があるといわれている⁶⁾。今回、月経前悪化の有無別で改善度を確認したところ、あり群89.0%、なし群83.9%と大きな差がなく、月経前に悪化のみみられる患者においても改善が認められた。思春期後痤瘡に特徴的なホルモンの影響（月経前悪化）が認められる患者に対してもCLDM/BPOゲルは有効であったと考える。

また、ガイドラインにおいて、炎症性皮疹に対し推奨度C1とされた漢方薬である、荊芥連翹湯および十味敗毒湯が併用されていた患者が97例あったが、患者の効果実感については、これらの併用のない患者33例のうち、再診がなかったなどの不明例を除いた28例全例で効果を実感していることから、CLDM/BPOゲルの漢方薬併用の有無によらない効果が示されたものと考えられる。

今回、30例の患者でCLDM/BPOゲルによる治療の前に過酸化ベンゾイル2.5%ゲル（以下BPOゲル）による治療が行われていた。この30例に対し効果の違いについてヒアリングした結果、「BPOゲルの方が効果を感じた」が13.3%であったのに対し、「CLDM/BPOゲルの方が効果を感じた」とする患者は40.0%と、CLDM/BPOゲルの方に効果を感じた患者がBPOゲルより多い結果であった。CLDM/BPOゲルは、海外での臨床試験において、BPO3%およびCLDM1%の各単剤に比較し、有意な炎症性皮疹の減少効果が認められている⁷⁾。このような結果も踏まえると、CLDM/BPOゲルで、より炎症性皮疹を減少させ得ることが推察され、患者が視覚的に効果を感じやすかったのではないかと考える。

当該30例での、それぞれの薬剤の塗布部位における刺激症状については、BPOゲルでは50.0%で何らかの刺激反応がみられたのに対し、CLDM/BPOゲルで刺激反応がみられたのは26.7%であった。過酸化ベンゾイルの皮膚刺激に関しては用量依存性であるとの報告があることから⁸⁾、当初、皮膚刺激については、BPOを2.5%含有するBPOゲルに比べて、3%含有するCLDM/BPOゲルでは同等レベルかそれ以上であることが予想された。しかしながら、今回の結果ではCLDM/BPOゲルの刺激を感じた患者の方がより低い傾向であった。この理由として、基剤の違いが考えられる。外用剤の添加剤としてしばしば用いられるグリセリンとジメチコンは保湿・保護作用を有し、皮膚のバリア機能向上に寄与するとされており⁹⁾¹⁰⁾、海外における保湿剤の多くに含有されている¹¹⁾。外用痤瘡治療薬では皮膚刺激性を低減するために基剤は重要な役割を果たすと考えられており、グリセリンとジメチコンを基剤として含有することは皮膚認容性を向上すると報告されている¹²⁾。CLDM/BPOゲルの基剤にはこのグリセリンとジメチコンが配合されていることから、これらの影響によりBPOゲルに比し、刺激性が低い傾向となった可能性が考えられた。

以上のことから、本調査ではCLDM/BPOゲルが実臨床における急性炎症期の治療薬として、ガイドラインが推奨するように有効な薬剤であることが示され、尋常性痤瘡治療において有用であると考えられた。

文 献

- 1) 林 伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 他: 尋常性痤瘡治療ガイドライン2016. 日皮会誌, 2016; **126**: 1045-1086.
- 2) Kawashima M, Hashimoto H, Alió Sáenz AB, et al: Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3.0% fixed-dose combination gel has an effective and acceptable safety and tolerability profile for the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: a phase III, multicentre, randomised, single-blinded, active-controlled, parallel group study. *Br J Dermatol*, 2015; **172**: 494-503.
- 3) 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会: 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌, 2009; **119**: 1757-1793.
- 4) Jacobs A, Starte G, Rosumeck S, et al: Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2014; **170**: 557-564.

- 5) 宮地良樹：本邦痤瘡患者のアドヒアランス. 臨皮, 2013; **67**: 152-154.
 - 6) 飯島茂子：痤瘡・にきび. 日皮会誌, 2011; **121**: 1847-1854.
 - 7) 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.
 - 8) Mills OH Jr., Kligman AM, Pochi P, et al: Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 1986; **25**: 664-667.
 - 9) Nolans K, Marmur E: Moisturizers: Reality and the skin benefits. *Dermatologic Therapy*, 2012; **25**: 229-233.
 - 10) Draelos ZD: Active agents in common skin care products. *Plast Reconstr Surg*, 2010; **125**: 719-724.
 - 11) Chularojanamontri L, Tuchinda P, Kulthanan K, et al: Moisturizers for Acne: What are their Constituents? *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014; **7**: 36-44.
 - 12) Draelos ZD, Callender V, Young C, et al: The effect of vehicle formulation on acne medication tolerability. *Cutis*, 2008; **82**: 281-284.
-