

Table of contents

Promising New Anti-Acne Agents	1
An Editorial Supervisor's Comment	8

Vol.07

MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは下記URLからご覧になれます
<http://www.maruho.co.jp/medical/>

Promising New Anti-Acne Agents

Highlighting new treatments and advice from doctors on overcoming treatment challenges

As new anti-acne agents become available, U.S. dermatologists continue to gain experience with those products that earned Food and Drug Administration (FDA) approval for treatment of acne in the past year or so. The result is an unparalleled selection of treatments and treatment approaches for children and adults with acne.

Getting the Best of Worlds

Dermatologists say a new product that combines 0.1% adapalene and 2.5% benzoyl peroxide (BPO; Epiduo™) provides a helpful addition to their armamentarium.

"By combining a retinoid and a topical BPO in one product, patients get the best of the anti-infective world along with the best of the retinoid world," says Steven R. Feldman, M.D., Ph.D., professor of dermatology, pathology, and public health at Wake Forest University in Winston-Salem, NC.

"It's a great drug for moderate acne, and it gives patients two active ingredients for one insurance copayment," says Guy Webster, M.D., Ph.D., co-founder and past president of the American Acne & Rosacea Society (AARS).

"This product is used once a day. It's very well tolerated and shows better efficacy than the 2 agents do separately," adds Hilary Baldwin, M.D., AARS immediate past president.

The product also reflects a key trend. "Combination products make life simpler because patients can apply one product and get adequate concentrations of both ingredients," says Cheryl Burgess, M.D., assistant clinical professor of dermatology at Georgetown University Hospital in Washington, DC. Combination therapy boosts patient compliance and treatment efficacy, says Dr. Burgess. It is consistent with the approach recommended by global guidelines for acne treatment published in May 2009.¹

Another new acne treatment combines 2.5% BPO with 1.2% clindamycin (Acanya®). Here too, says Dr. Baldwin, "The 2 agents together are more efficacious than either agent alone. As a water-based gel, the product is also well tolerated."

有望な新規ざ瘡治療薬

ざ瘡の新しい治療薬とアドバイス

近年、米国皮膚科医は種々の新規ざ瘡治療薬が使用可能になり、この1年ほどの間に米国食品医薬品局 (FDA) から承認されたざ瘡治療薬について使用経験を積み重ねてきた。その結果、小児および成人のざ瘡に対する、これまでにない治療法や治療戦略が生まれた。

両者の長所を生かす

0.1%アダパレンと 2.5%過酸化ベンゾイル (BPO; Epiduo™) を配合した新製品の登場で、多くの皮膚科医は従来の治療に有望な選択肢が追加されたという。

ノースカロライナ州ウィンストン・セーレムの Wake Forest 大学、皮膚科学・病理学・公衆衛生学教授の Steven R. Feldman 先生は、「レチノイドと BPO を配合した外用剤にしたことで、患者は抗菌薬およびレチノイドの両者の長所を得ることができます」と語る。

また、米国ざ瘡・酒さ学会 (American Acne & Rosacea Society (AARS)) の共同創設者で元会長の Guy Webster 先生は、「本剤は中等度のざ瘡に対する優れた治療薬です。1種の薬剤費用の自己負担で2種類の有効成分投与が可能です」と語る。

AARS 前会長の Hilary Baldwin 先生はさらに、「本剤は、1日1回のみの塗布で非常に忍容性に優れ、2剤を別々に塗布するよりも高い有効性を示します」と話す。

また、本剤は最近の重要なトレンドを反映している。ワシントンの Georgetown 大学病院皮膚科臨床准教授の Cheryl Burgess 先生は、「配合剤は、患者が1種類の製品を塗布するだけで2つの成分の適切な濃度が得られるので、シンプルな治療が可能です」と語り、配合剤による治療は、患者のコンプライアンスを改善し、治療効果を向上させると述べている。この考え方は、2009年5月に発表されたざ瘡治療のグローバルガイドラインの推奨する治療指針とも一致している¹。

また、別の新規のざ瘡治療薬に、2.5% BPO と 1.2% クリンダマイシン (Acanya®) の配合剤がある。Baldwin 先生は、「この2剤の配合剤は、それぞれの単剤よりも優れた有効性を示します。また本剤は水性ゲルなので、忍容性にも優れています」と話す。

Additionally, says Dr. Baldwin, “Topical dapsons, which has been available since early 2009, has turned out to be as good as we had hoped. It’s very good at treating inflammatory lesions, but not so good for non-inflammatory lesions.” Dr. Webster adds that topical dapsons represents the first in a new class of purely anti-inflammatory topical medications for acne. Its vehicle does not irritate the skin, he says, and female patients find it cosmetically acceptable.

Refining Benzoyl Peroxide Approaches

“Benzoyl peroxide is the single most effective topical antibacterial that we have,” says Dr. Baldwin. “Additionally,” she notes, “it does not cause development of bacterial resistance,” which is a growing concern with many topical antibiotics.

The United States’ first foam-based BPO product debuted in September 2009. “Its vehicle is moisturizing, so it does not cause irritation. Because it’s easy to spread, it’s being marketed primarily for acne on the back and chest,” says Dr. Baldwin.

“Using creams is not practical on the back or chest because these areas are too big. But the BPO foam spreads well and has excellent activity,” adds Dr. Webster. Because the new product is the only foam that contains BPO, he adds, “That makes it the strongest acne foam.”

A recent review analyzing advances in BPO-based treatments reveals that it takes little BPO to fight acne successfully.² “Going from 2.5% to 5%, or from 5% to 10%, BPO does not seem to add any efficacy. It just increases the side effects,” says Dr. Feldman. In fact, a University of Pennsylvania study comparing these BPO doses shows that their efficacy is similar, but the 10% concentration produced a statistically significant increase in frequency and severity of burning, erythema, and peeling.³ Dr. Fleischer, however, notes that “There was not one product compared with three different concentrations in this study. Rather, there were different vehicles and different concentrations. The best way is to choose one vehicle and vary the concentration.”

Using BPO washes, which possess antibacterial and anti-comedonal properties but do not damage the epidermal barrier function, also helps minimize irritation, says Dr. Feldman. Unlike products that require users to leave BPO on their face for several minutes, a BPO wash has demonstrated antimicrobial activity against *Propionibacterium acnes in vitro* after just a 20-second application.⁴ Another study highlights a drug interaction between leave-on BPO preparations and topical sulfacetamide plus dapsons. This interaction results in a brownish precipitant on the skin.⁵ Conversely, Dr. Fleischer says that most acne drugs such as adapalene, tazarotene, and branded tretinoin (Retin-A Micro®) are compatible with other agents, including BPO.

Encapsulating BPO within slowly dissolving microparticles also helps minimize irritation, because this approach limits BPO delivery to the pilosebaceous unit and minimizes percutaneous absorption, says Dr. Feldman. Similarly, retinoid manufacturers use micro-delivery systems to minimize skin irritation, he adds.

Sub-antimicrobial Dosing

Meanwhile, drug developers continue to refine antibiotics prescribed orally for acne and rosacea. In particular, extended-release minocycline now offers a unique 1 mg/kg dose, “Which is a much lower dose than we used to use. With this lower dose and extended-release formulation come fewer side effects, better tolerability, and improved efficacy,” says Dr. Baldwin.

さらに Baldwin 先生は、「2009 年前半に上市されたダブソン外用剤について、期待通り非常に有効であることがわかりました。ただし、炎症性病変の治療には非常に優れていますが、非炎症性病変にはさほど有効ではありません」と続ける。また Webster 先生は、ダブソン外用剤は抗炎症作用のみを有し、ざ瘡外用治療薬の新しい分類に属するものであると述べた。本剤の基剤は皮膚への刺激性がなく、女性患者でも、美容上許容できる範囲だという。

過酸化ベンゾイルを用いたざ瘡治療法の改善

「過酸化ベンゾイルは、既存製品の中で最も有効性の高い外用抗菌薬です」と Baldwin 先生は語る。さらに先生は、「多くの外用抗菌薬では、菌の耐性獲得の懸念が広がっているが、過酸化ベンゾイルは菌の耐性を引き起こしません」と語る。

米国で、初めての BPO のフォーム剤が 2009 年 9 月に上市された。「この基剤には保湿作用があるので、刺激性はありません。また、塗布が簡単なので、主として背中や胸部のざ瘡用に販売されています」と Baldwin 先生は語る。

「背中や胸部は面積が広いので、クリーム剤を使用するのは実践的ではありません。これに対し、BPO のフォーム剤は広がりやすく、優れた効果を示します」と Webster 先生は付け加える。この新製品は BPO を含有する唯一のフォーム剤であることから、「最も優れたざ瘡のフォーム剤となります」。

BPO による治療の進歩を分析した最近の総説では、ざ瘡治療には、低濃度の BPO で十分であることが明らかにされている²。Feldman 先生は、「2.5%から 5%、あるいは 5%から 10%に増量しても BPO の効果はほとんど変わりません。副作用が増えるだけです」と語る。実際、BPO の用量を比較した Pennsylvania 大学の研究では、いずれの用量でも有効性に差はないが、10%濃度では、灼熱感、紅斑、皮膚剥離の頻度と重症度が有意に高かったことを示している³。しかし Fleischer 先生は、「この研究は 1 つの製品で 3 種の濃度を比較したわけではなく、むしろ、基剤も濃度も異なっています。1 つの基剤のもので濃度の違いを比較すべきです」と指摘する。

Feldman 先生によると、BPO 含有洗顔剤は抗菌作用と面皰形成抑制作用を持ち、また表皮のバリア機能を障害しないため、刺激性は最小に抑えられるという。顔に塗布して数分間おかなければならない BPO 製剤とは異なり、BPO 含有洗顔剤は、*in vitro* で 20 秒間曝露しただけで、アクネ桿菌に対する抗菌作用を示した⁴。また別の研究では、塗布タイプの BPO 製剤とスルファセタミド+ダブソン外用剤との相互作用により、皮膚に褐色色素沈着が生じると報告されている⁵。他方、アダパレン、タザロテン、先発品のトレチノイン (Retin-A Micro®) など多くのざ瘡治療薬は、BPO など他の薬剤と併用することが可能である、と Fleischer 先生は語る。

Feldman 先生は、「徐放作用を持つマイクロカプセル内に BPO を封入することも、刺激性を少なくする方法のひとつです。この方法では毛包脂腺系への BPO の到達が制限されるため、経皮吸収が抑えられているからです」と続ける。「同様に、レチノイドのメーカーは皮膚刺激性を最小に抑えるためマイクロデリバリーシステムを用いています」と同先生は付け加える。

抗菌薬の低用量投与

医薬品開発メーカーが、ざ瘡と酒さの治療薬として、経口投与の抗菌薬の開発を進めているなかで、特筆すべきは、1 mg/kg 用量の徐放性ミノサイクリンが開発されている点である。「これまでに使用してきた用量よりもはるかに低用量です。このように低用量かつ徐放性にする事で、副作用が少なく、忍容性に優れ、有効性が改善された製剤が実現しました」と Baldwin 先生は語る。

Similarly, says Dr. Baldwin, delayed-release, enteric-coated doxycycline causes fewer gastrointestinal side effects because it is absorbed in the small intestine rather than the stomach.

Anti-inflammatory doxycycline is FDA-approved for rosacea, not for acne. However, some physicians have used it to treat acne. “It works well for maintenance” in acne patients says Dr. Baldwin, “but not so well for acute acne.” However, she adds, because the product comes in a sub-antimicrobial dose of 40 mg daily, “It’s very safe for long-term use and will not promote the development of antibiotic resistance.” Accordingly, she says, many dermatologists use anti-inflammatory doxycycline as a step-down treatment after stronger antibiotics have quelled acute acne.

Addressing Hyperpigmentation

With patients of color, says Dr. Burgess, “What often bothers the patient most is not the acne, but the discoloration it leaves behind. That’s what brings them to the dermatologist.” When patients inquire about treating the discoloration, she states, “We must educate them that they have the dark spots because of the acne. So we need to treat both.”

Because pigmented skin is prone to post-inflammatory hyperpigmentation (PIH), says Dr. Burgess, dermatologists prescribe retinoids and BPO, since both have anti-inflammatory effects. “As a side effect, they tend to lighten the skin,” which can help to blend out the dark spots that blemishes can leave on pigmented skin, she adds. Furthermore, Dr. Burgess recommends using these products at night when the skin is in an autonomic repair pattern not only to maximize their effects but to avoid the destabilizing effects that sunlight has on retinoids.

Dr. Burgess says that in the etiology of acne, retinoids’ mechanism of action is key. “We believe a keratotic plug occurs,” she says. “Retinoids are very helpful with cleaning out pores, so they are less likely to have stagnation of oil and accumulation of bacteria to start the inflammatory process.”

To prevent PIH, “Getting on top of acne early is crucial,” adds Dr. Burgess. To that end, she says that in combination, “Tretinoin and clindamycin target all of acne’s facets, from the keratotic plug to the presence of *Propionibacterium acnes* bacteria and the development of inflammation.”

“An additional agent of benefit in PIH is azelaic acid, which has antibacterial and anti-inflammatory activity and is as effective as hydroquinone in lightening pigment,” says Alan B. Fleischer, Jr., M.D., professor and chair of dermatology at Wake Forest University School of Medicine.

From a scientific perspective, adds Dr. Fleischer, “There is increasing focus on the role of immune dysfunction and dysregulation seen in acne patients.” Specifically, research shows that patients with acne often have increased levels of cathelicidins (pro-inflammatory antimicrobial peptides) in inflamed or infected areas.⁶ “To some degree,” says Dr. Fleischer, “this explains why some patients have more inflammation than others.”

Common Misconceptions About Acne Treatment

Among patients and even among doctors, says Dr. Feldman, many misconceptions continue to thrive in regard to acne treatment. A primary example is the widely held belief among physicians that topical retinoids cause acne flare-ups. A recent review of clinical trials involving retinoids contradicts this myth.⁷ In this review, Dr. Feldman says, “We

同様に、Baldwin 先生は、徐放性腸溶剤のドキシサイクリン製剤も、胃ではなく小腸で吸収されるため消化器系の副作用が起こりにくい、と語る。

抗炎症薬のドキシサイクリンは、酒さに対してはFDAより承認されているが、ざ瘡に対しては承認されていない。しかし、一部の医師はざ瘡の治療にドキシサイクリンを使用してきた。Baldwin 先生は、「ドキシサイクリンは、ざ瘡の維持療法には有効ですが、急性のざ瘡にはさほど有効ではありません」と語る。しかし本剤は、抗菌活性を示さない1日40mgという低用量となっているため、「長期間使用しても安全性が高く、耐性を引き起こしません」。そのため多くの皮膚科医が、強力な抗菌薬で急性のざ瘡を抑えた後の維持療法薬として、ドキシサイクリンを使用しているという。

過剰な色素沈着への取り組み

Burgess 先生は、「有色人種の患者を最も悩ませるのは、多くの場合ざ瘡ではなく、後に残る色素沈着です。患者はそのために皮膚科を受診するのです」と話す。患者から色素沈着に対する治療について質問されたら、「医師は患者に、ざ瘡が原因で色素沈着ができていないことを教えなければなりません。医師はざ瘡とそれによる色素沈着の両方を治療する必要があります」と指摘する。

有色の皮膚は、炎症後に色素沈着症 (PIH) を起こしやすいので、皮膚科医はいずれも抗炎症作用を持つレチノイドとBPOを処方している、と Burgess 先生は語る。「ただし副作用として、レチノイドとBPOは皮膚の色を薄くする傾向があります」。したがって、有色皮膚では、色素沈着のない皮膚色も薄くなり、その結果、シミが残ったようになります。Burgess 先生は、最大の効果を得るため、および日光によりレチノイドの作用が不安定になることを避けるために、これらの薬剤は皮膚が自己修復をする夜間に使用することを推奨している。

Burgess 先生は、ざ瘡の病因を考慮すると、レチノイドの作用機序がキーポイントになると話す。「角栓が発生した場合、レチノイドは毛孔の詰まりを取るのにたいへん有効です。その結果、炎症を惹起するような毛孔での皮脂の停滞や細菌の集積を減らします」。

PIHを防ぐためには、「ざ瘡を早く治療することが重要です」と Burgess 先生は付け加える。そのためには併用であると同先生は語る。「トレチノインとクリンダマイシンを併用することにより、ざ瘡のすべての側面、つまり角栓からアクネ桿菌の存在、炎症の発現までを抑えることができます」。

また、Wake Forest 医科大学皮膚科主任教授 Alan B. Fleischer, Jr 先生は、「PIHに対する他の薬剤としては、アゼライン酸が有効です。アゼライン酸は、抗菌作用と抗炎症作用を有し、色素沈着を薄くする効果はハイドロキノンと同程度です」と語る。

Fleischer 先生は、科学的な観点から「ざ瘡患者にみられる免疫機能障害や免疫調節異常に対し、多大な関心が寄せられています」と続ける。具体的には、ざ瘡患者では炎症部位や感染部位のカテリシジン (炎症誘発性の抗菌ペプチド) 濃度が上昇している⁶。「この結果は、ある程度はざ瘡患者が他の患者に比べ炎症が生じやすい理由を説明しています」と同先生は語る。

ざ瘡治療の誤解

患者のみならず医師にさえも、ざ瘡治療に関して多くの誤解がある、と Feldman 先生は語る。例えば、レチノイド外用剤はざ瘡の再燃を引き起こすと医師の間で広く信じられているが、同先生はレチノイドの臨床試験に関する最近の総説で、この俗説を否定している⁷。この総説で Feldman 先生は、「患者がレチノイド外用剤治療を開始

didn't find any data from primary clinical trials to support the dogma that acne initially worsens after patients begin therapy with topical retinoids." Rather, "In clinical trials, all the data show that topical retinoids improve acne, even during the first couple weeks of treatment."

During treatment with topical retinoids, some acne patients may experience worsening of acne in the first week or 2 as part of the natural acne disease process, while others might interpret irritation caused by the retinoids as worsening of acne, says Dr. Feldman. Accordingly, he adds, "We typically warn patients that their acne might get worse before it gets better." Clinical trials involving retinoids indicate that this warning is probably not necessary, says Dr. Feldman, who adds that it still might help reassure some patients.

Similarly, Dr. Feldman says, "Many dermatologists think over-the-counter acne treatments don't do much." Yet when these products work well, he notes, "The patient doesn't come to the dermatologist. The dermatologist tends to see only the patients who have poor results with over-the-counter medications. But I suspect a lot of patients are getting better," he says, with these products.

"I see many patients daily who are unresponsive to over-the-counter acne kits," says Dr. Burgess. Typically, she says, patients respond satisfactorily to these products for 1 month, and then response tapers off.

Furthermore, not just teenagers get acne. Dr. Baldwin says 13% to 15% of U.S. adult females suffer from acne, and a study has shown increasing acne incidence in this group.⁸ "We don't know if there are actually more adult females with acne," says Dr. Baldwin, "or if more women with acne are choosing to see dermatologists because they recognize that treatment is better now than it was when they were teenagers."

"Adult women have a very low tolerance for any pimples," adds Dr. Webster. In terms of emotional distress, he says that for adults, "2 or 3 pimples a month is equivalent to a face full of acne on a teenager."

A recent survey reveals that 45.6% of dermatologists' acne patients are adults, and that 66% of dermatologists say they currently see more adult patients with acne than they did a year ago.⁹ The same survey shows that more than half of adults with acne report feeling that the condition could hinder their career. Among adults with severe to moderate acne, 45% say the condition is very stressful.

When treating adult females, dermatologists also must recognize that these patients' skin may be more sensitive than teenagers' skin, says Dr. Baldwin. "In general, adult female skin is drier and can't tolerate the potentially irritating topical products a teenager might be able to use," she adds. In adult females, acne tends to occur on the jaw and neck, which are sensitive areas to begin with, she notes. "I sometimes need to bypass the face altogether in adult women who cannot tolerate topical products. They often need oral agents earlier in their treatment plan. Androgen blockers such as spironolactone are particularly effective."

Diet and Acne

Whether or not specific foods contribute to acne has become a controversial topic. When patients would ask if they should avoid certain foods, says Dr. Baldwin, "For many years we said that's nonsense." However, she adds, "We were probably erroneous in completely dismissing the possibility that diet plays a role."

した後、初期にはざ瘡が悪化するという説を支持する主要な臨床試験データは一切なく、むしろすべての臨床試験のデータが、レチノイド外用剤は治療開始後の初めの2週間で、ざ瘡を改善することを示しています」と述べている。

レチノイド外用剤による治療中、ざ瘡患者の一部は最初の1、2週間、自然経過での症状の悪化を経験することがあり、またレチノイドによって引き起こされる刺激症状をざ瘡の悪化ととらえる患者もいる、とFeldman先生は語る。そのため、「通常、患者には、ざ瘡が改善する前に悪化することがある、と警告しています」。しかし、同先生は、レチノイドを用いた臨床試験から、この警告をあまり気にする必要はないという結果を得ており、患者を安心させるのには、役立つであろうと付け加えた。

またFeldman先生は、「皮膚科医の多くは、市販のざ瘡治療薬にはさほど効果はないと考えています」と語る。市販薬がよく効く場合には、「患者は皮膚科を受診しません。ですから皮膚科医は、市販薬が効かなかった患者ばかりを診ることになっているわけです。しかし私は、多くの患者が、これらの製品によって良くなっていると考えています」。

一方、「私は市販のざ瘡治療キットで効果がない患者を毎日診察しています」とBurgess先生は語る。多くの場合、これらのキットは1ヵ月間は効果を示すが、その後は効果が次第に低下する、という。

ざ瘡が発生するのは10代の若者だけではない。Baldwin先生によると、米国の成人女性の13～15%がざ瘡に苦しみ、ある研究では成人女性でざ瘡の発生率が増加しているという⁸。「ざ瘡を持つ成人女性が、実際により多くいるかどうかはわかりませんが、彼女らが皮膚科医を受診するのは、患者が、自身が10代のころよりも治療が進歩しているとわかっているからかもしれません」。

さらにWebster先生は、「成人女性は、少々の吹き出物も我慢できません」と付け加える。精神的苦痛の点では、「大人にとって、1ヵ月に2～3個の吹き出物は、10代の若者のざ瘡だらけの顔に相当します」。

最近の調査によると、皮膚科医が診察するざ瘡患者の45.6%は成人であり、皮膚科医の66%が1年前よりもざ瘡患者が増加していると回答している⁹。この調査では、成人のざ瘡患者の半数以上が、ざ瘡が彼らのキャリアの妨げになると思っている、と述べている。また重度～中等度のざ瘡を有する成人の45%で、ざ瘡が強いストレスになっていることも示された。

成人女性の治療を行う場合、皮膚科医は、彼女らの皮膚が10代の皮膚よりも敏感であることを理解すべきです、とBaldwin先生は語る。「一般的には、成人女性の皮膚のほう乾燥していて、刺激に敏感である可能性があり、10代の若者で使用できる外用剤に対しても忍容性が低くなります」。成人女性のざ瘡は顎や首にできやすく、これらの部分はもともと敏感な部分である、と同先生は指摘する。「私は、外用剤に対して忍容性がない成人女性には顔への外用剤を全く使用しないこともあります。このような患者では、しばしば治療の早期に経口剤の投与が必要です。スピロノラクトンなどの抗アンドロゲン薬が特に有効です」。

食事とざ瘡

特定の食品がざ瘡に関係しているかどうかは議論のあるところである。患者に、ある食品を避けるべきかを質問された場合、「私は長い間、それは無意味なことですよ、と行ってきました」とBaldwin先生は語る。しかし、「食事が何らかの役割を果たしている可能性を完全に否定することは、恐らく間違っていたでしょう」。

Two commonly cited studies showed no relation between diet and acne.^{10,11} However, says Dr. Baldwin, “Both were seriously flawed. So we were basing our assumption that diet plays no role on badly flawed studies.”

Therefore, in the past 6 years, researchers have resumed examining the role of diet in acne. While no conclusions have emerged, she states, “One group believes very strongly that excessive intake of skim milk products is associated with worsening of acne. These studies also are flawed in many ways,” but dermatologists are at least discussing this possibility. Dr. Baldwin says that from her perspective, “It is hard to understand why skim milk should be more problematic than milks with higher fat content, considering that most of the hormones in milk are fat soluble and should have been skimmed off along with the fat.”

Other experts believe high-glycemic diets (consisting largely of carbohydrates and junk food) may worsen acne. Carbohydrates increase the body’s insulin production, Dr. Baldwin explains, “And there is a theoretical correlation between insulin excess and acne. The bottom line is that when patients ask if acne is related to their diet, most dermatologists now say we’re not sure,” and add that some research suggests that avoiding excessive milk consumption and high-carbohydrate diets could help.

“It’s clear that diet may do a little, but it’s not clear what part of the diet impacts acne,” adds Dr. Webster. In regard to milk and carbohydrates, “The evidence for any linkage is weak. It’s hard to know what to tell patients right now,” he says.

Loss of Branded Isotretinoin

This summer, the maker of a once popular branded isotretinoin product (Accutane®) stopped making this product because generic competitors had taken nearly all of its market share. Defending the product in numerous personal-injury lawsuits, most from patients claiming isotretinoin caused them to develop inflammatory bowel disease, also played a role, according to the product’s manufacturer.

Dermatologists offer differing opinions on how the loss of branded isotretinoin is affecting American patients.

“Many of my patients who were midway through a course of branded isotretinoin and then couldn’t get it were pretty upset, because they have seen a difference in the efficacy of this product versus generic competitors,” says Dr. Burgess. Patients who began isotretinoin therapy with a generic version don’t know there’s any difference, she says. “But I see a difference,” she adds. “I believe there is a bioavailability issue,” she says, that makes generics somewhat less efficacious than the branded version.

Conversely, Dr. Feldman says, “As long as isotretinoin remains available from other manufacturers, it makes no difference in terms of efficacy.” Dozens of his patients who have recalcitrant acne are taking isotretinoin.

Already, patient lawsuits are targeting generic isotretinoin manufacturers as well, observes Dr. Webster. However, he says, these companies considered the legal risks before entering the market. “I don’t believe isotretinoin is going away” unless the FDA makes this decision because the drug is causing many birth defects, says Dr. Webster.

よく引用される2件の研究では確かに、食事とざ瘡の間には相関関係は認められなかったことを示している^{10,11}。しかし、Baldwin先生は、「どちらの研究にも重大な欠陥があったのです。われわれは、これらの研究に基づいて、食事が関与していないと憶測していたのです」と話す。

この6年の間に、ざ瘡に対する食事の関与についての研究が再開されている。結論はまだ得られていないものの、「ある研究グループは、脱脂粉乳製品の過剰摂取はざ瘡の悪化と関連していると言明しています。ただし、これらの研究もいろいろな意味で不十分なところがあります」とBaldwin先生は話す。しかし皮膚科医は少なくとも、ここで示された意見について、その可能性を議論している。同先生の視点では、「牛乳中のホルモンの多くは脂溶性であり、脂肪とともに除去されているはずであると考え、なぜ脱脂粉乳が脂肪含有量の多い牛乳より問題となるのかを理解することは難しい」と述べている。

また、高血糖食（その多くは炭水化物やジャンクフード）がざ瘡を悪化させると考える専門家もいる。炭水化物は体内のインスリン産生を促進させる、とBaldwin先生は説明する。「インスリン過剰とざ瘡の間には理論的に相関があります。重要なのは、ざ瘡は食事と関係がありますか、と患者に質問されたら、現在のところ多くの皮膚科医が『わかりません』と回答するということです」。なおBaldwin先生は、牛乳と高炭水化物食の過剰摂取を避けることが有効である可能性を示唆する研究があることを付け加えた。

Webster先生は、「食事がざ瘡に少なからず関与していることは明らかです。しかし、食事のどの内容がざ瘡に影響を与えているかについては明らかではありません」と話す。牛乳と炭水化物については、「関連を示す証拠は弱いですね。現時点で、患者に何を伝えるべきかを判断するのは困難です」。

イソトレチノイン先発品の市場からの撤退

この夏、かつて人気のあった先発品のイソトレチノイン製品 (Accutane®) メーカーは、ジェネリック競合メーカーがこの市場のほとんどのシェアを占めるようになったため、本製品の製造を中止した。またこのメーカーによれば、イソトレチノインが原因で炎症性腸疾患を発症したとする多くの患者からの訴訟も、市場からの撤退理由の1つである、という。

先発品のイソトレチノインの市場からの撤退が米国の患者にどのような影響を及ぼしているかについて、皮膚科医の中にはいろいろな意見がある。

「先発品のイソトレチノインで治療を受けていた患者の多くは、この製品を入手できなくなったことについて憤慨しました。なぜならば、患者はこの製品とジェネリック競合品の有効性に違いを感じていたからです」とBurgess先生は語る。イソトレチノインによる治療をジェネリック製品から始めた患者には、全く違いがわからないという。「しかし、私には違いがわかります」と同先生は述べる。「バイオアベイラビリティの問題があると思います」。そのためジェネリック製品は、先発品に比べ効果がやや弱くなるという。

一方、Feldman先生は、「イソトレチノインが他のメーカーから入手できる限り、有効性の点で違いはありません」と話す。同先生は、何十人も難治性ざ瘡の患者に対しイソトレチノインの投与を行っている。

すでに患者訴訟は、イソトレチノインのジェネリックメーカーも対象にしている、とWebster先生は考えている。しかし、これらの会社はこの市場に参入する前から法的リスクを考えていた、と同先生は指摘する。本製品が多くの先天的異常を引き起こすとの理由でFDAが承認取り消しの決定をしない限り、イソトレチノインが市場から姿を消すことはないと思う、とWebster先生は話す。

Regarding acne drugs in development, Dr. Baldwin says, “We are looking forward to a new rosacea product now in FDA Phase 3 trials that will have some applicability to acne. It is a topical alpha-adrenergic agonist that causes vasoconstriction.” This product could reduce redness for acne patients while they are waiting for other medicines to eliminate the underlying acne, she says.

Deeper in the pipeline, Dr. Webster says, some researchers are developing sebum inhibitors. “This approach could be very exciting,” he notes, but the projects are in early development.

SIDEBAR 1 Making the Grade

The acne grading system used in the United States considers only lesion types, not the number of lesions, says Cheryl Burgess, M.D., assistant clinical professor of dermatology at Georgetown University Hospital in Washington, DC. “If a patient comes in with acne grade 4, that doesn’t mean that the patient is worse off than the next patient. It just means that the patient’s acne is more cystic or nodular.” If a patient possesses various types of lesions, adds Dr. Burgess, “We grade to the highest lesion.”

Acne grades are as follows, explains Dr. Burgess:

- 1. Comedonal (open blackheads and closed whiteheads).** Retinoids and salicylic acids usually perform best here, she says.
- 2. Papular.** Here, “topical BPO and topical antibiotics work well. They will work in grade 1 also, but for primarily comedonal acne, the retinoids can be used by themselves.”
- 3. Pustular.** When this inflammatory component appears, “We may need to treat with oral antibiotics. I find that oral vitamin A-25,000 to 50,000 international units daily-also helps a lot.”
- 4. Nodular or cystic.** These patients usually require topical and oral agents, she says. “If the patient is unresponsive to conventional therapy, scarring can occur-not PIH, but ‘divots,’ or depressions in the skin, which can be very prevalent in the Asian population.” Patients with mainly cystic acne are candidates for isotretinoin, Dr. Burgess notes.

For treating acne scars, Dr. Burgess says, fractional erbium and CO₂ laser treatments provide excellent results. Fractional technologies tighten skin and build collagen by creating microscopic tunnels in the skin that leave intact skin between them. “Then collagen builds within those tunnels,” she explains. To minimize the risk of PIH, physicians deliver these treatments in conjunction with ice or air-cooling technology applied to the skin.

Dermabrasion (not microdermabrasion) also helps to reduce acne scars, particularly deep “ice-pick” scars, says Hilary Baldwin, M.D., immediate past president of the AARS. For shallow, broad scars, she adds, fillers such as hyaluronic acid, silicone, and collagen also perform well.

Applying topical hydroquinone, where available, typically for two weeks prior to treatment, also can help by slightly light-

Baldwin 先生は開発中のざ瘡治療薬について、「私たちは現在、FDA の第III相試験でざ瘡に対して適応が取得できそうな新しい酒さ治療薬に期待しています。その薬剤は血管収縮を引き起こす α -アドレナリン作動薬の外用剤です」と語る。この薬は、ざ瘡患者の赤みを減らす可能性がある。患者はさらにざ瘡そのものをなくす薬剤を望んでいる。

Webster 先生はさらに、上市には時間がかかるが、皮脂抑制薬の研究開発が進んでいる、と話す。「このアプローチにはとても期待しています」。しかし、このプロジェクトはまだ開発の初期段階だという。

補足 1 グレード付け

ワシントンの Georgetown 大学病院皮膚科臨床准教授の Cheryl Burgess 先生は、米国で使用されているざ瘡の重症度分類は、皮疹のタイプのみを考慮し、皮疹の数を考慮していない、と指摘する。「グレード4のざ瘡で受診した患者が1つ前のグレードの患者より重症だとは限りません。単に、その患者のざ瘡がより嚢腫や結節があるというだけです」。もし、患者にいくつかのタイプの皮疹があれば、「最も重症の皮疹で評価します」と Burgess 先生は付け加える。

Burgess 先生によるざ瘡重症度は、以下の通り：

- グレード1 **面皰形成性〔開放面皰（黒ニキビ）または閉鎖面皰（白ニキビ）〕**：通常、レチノイドとサリチル酸が最も有効。
- グレード2 **丘疹性**：BPO 外用剤と外用抗菌薬が有効。両薬剤はグレード1でも有効であるが、面皰が主体であるざ瘡にはレチノイドの単独使用でも可能。
- グレード3 **膿疱性**：膿疱が現れた場合は、経口抗菌薬による治療が必要になる場合がある。私は経口ビタミンA（1日25,000～50,000 IU）も非常に有用と考えている。
- グレード4 **結節性または嚢腫性**：これらの患者では、通常、外用薬と経口薬を必要とする。患者が従来治療に反応しない場合、PIHではなく、アジア人によくみられる皮膚のくぼみあるいは陥没といった瘢痕が形成されることがある。嚢腫が主体のざ瘡患者が、イソトレチノイン治療の対象となる。

Burgess 先生によると、ざ瘡の瘢痕に対しては、フラクショナルタイプ・エルビウムレーザーとCO₂レーザーによる治療が優れている。フラクショナルレーザー技術は、皮膚に微小なトンネルを形成しその周りに無傷の皮膚を残すことによってコラーゲンがトンネルの中に構築されて、皮膚を引き締め、コラーゲンを構築させる。PIHのリスクを最小にするために、同先生はこのような治療を、氷冷または空気冷却技術を皮膚に適用しながら行っている。

皮膚剥削術（マイクロ皮膚剥削術ではない）も、ざ瘡の瘢痕、特に深い「アイスピック」瘢痕を減少させるのに有用である、とAARS前会長のHilary Baldwin先生は話す。浅く、広がった瘢痕に対しては、ヒアルロン酸、シリコン、コラーゲンなどの充填剤が有効である。

ハイドロキノン外用剤が利用可能な場合、通常これを治療前に2週間塗布すると、治療で色が濃くなると予測される部位の色

ening the areas that the treatment is expected to darken, says Dr. Burgess. Botanical alternatives to hydroquinone include arbutin, she adds.

をわずかでも薄くするのに有用である、と Burgess 先生は話す。また、ハイドロキノン植物性代替品としてはアルブチンなどがある、と同先生は付け加える。

SIDEBAR 2 Compliance Creates Challenges

Compliance with acne treatment regimens is “a huge issue in the United States,” says Hilary Baldwin, immediate past president of the AARS. “Patients have a tendency to buy their medications, then leave them on the shelf. The more products we expect them to use, the less likely they are to use anything,” she says.

A recent study documents teenagers’ poor compliance in particular. For this study, investigators recruited 19 patients 13 to 18 years old with mild to moderate acne and instructed them to apply a 5% BPO gel nightly for 6 weeks before returning for follow-up visits. Their medicine bottles contained electronic monitoring devices that recorded when the containers were opened. Ultimately, researchers determined that mean adherence declined from 82% at day 1 to 45% at the study’s end.*

“We always knew compliance was important,” says Guy Webster, M.D., Ph.D., co-founder and past president of the AARS, “but we didn’t realize the extent of teenagers’ noncompliance.”

“It’s no surprise that teenagers don’t use their acne medications the way they’re supposed to,” says Steven R. Feldman, M.D., Ph.D., professor of dermatology, pathology, and public health at Wake Forest University School of Medicine in Winston-Salem, NC. A co-author of the adherence study, Dr. Feldman notes that American teenagers are notoriously rebellious. Therefore, he and Dr. Webster say that along with minimizing irritation, maximizing teenagers’ compliance requires simplifying treatment regimens and showing speedy results.

Alan B. Fleischer Jr., M.D., professor and chair of dermatology at Wake Forest University School of Medicine, says that rather than scolding teenagers, “We should adjust our prescribing practices to more accurately reflect what people are doing.”

“Don’t wait too long between return visits,” Dr. Feldman advises. He recommends scheduling a return visit no more than 2 weeks after a patient’s initial visit. Many U.S. physicians don’t believe that topical acne preparations work quickly enough to achieve improvement in that timeframe. “But that’s because the patients are noncompliant and not using their medication very often,” says Dr. Feldman, who adds that in his experience, patients are much more likely to use their medications if they know they will be seeing their doctor in a week or 2, as opposed to waiting a month for a follow-up visit. When used daily, he adds, “The medicine does work pretty quickly.” And seeing results helps convince teenagers to keep using their medications.

Similarly, Dr. Burgess adds that adults who already use make-up and antiaging skincare regimens also appreciate simple acne treatments. “The easier you can make it for the patient, the better,” she says.

References

* Yentzer BA, Alikhan A, Teuschler H et al. *J Am Acad Dermatol*. An exploratory study of adherence to topical benzoyl peroxide in patients with acne vulgaris. 2009 May; 60(5):879-880.

補足 2 コンプライアンスの課題

ざ瘡治療のコンプライアンスは「米国では大きな問題」である、と AARS 前会長の Hilary Baldwin 先生は語る。「患者は治療薬を買っても使用していません。医師は患者に多くの製品を使って欲しいのですが、患者はほとんど使っていません」。

最近の研究報告によれば、10代のコンプライアンスが特に悪いという。この試験では、13～18歳の軽度～中等度のざ瘡患者19例を対象に、5% BPOゲルを、再受診時に返却するまで6週間毎晩塗布するように指示した。薬剤ボトルには電子モニター装置が内蔵されていて、容器を開けると記録されるようになっていた。最終的に平均治療指導遵守度（アドヒアランス）は、試験の1日目の82%から最終日には45%に低下することが確認された*。

「服薬コンプライアンスが重要であることはわかっていました」と AARS の共同創設者で元会長の Guy Webster 先生は語る。「でも、10代のコンプライアンスがこれほど悪いとは認識していませんでした」。

ノースカロライナ州ウィンストン・セーレムの Wake Forest 大学医学部、皮膚科学・病理学・公衆衛生学教授の Steven R. Feldman 先生は、「10代の患者が、指示されている用法・用量でざ瘡治療薬を使用していないのは当然のことです」と語る。先述したアドヒアランス研究の共著者の一人である Feldman 先生は、米国の10代の若者は非常に扱いにくいと指摘する。したがって、Feldman 先生および Webster 先生によると、彼らの苛立ちを最小にし、コンプライアンスを最大にするために、治療法を簡便にして、速やかに効果を出すことが求められるという。

Wake Forest 医科大学皮膚科主任教授の Alan B. Fleischer, Jr 先生は、「10代の若者を叱るよりも、われわれの処方、より的確に患者の行動に合わせるよう調整しなければなりません」と語る。

また Feldman 先生は、「受診の間隔をあまり長くしてはいけません」と、最初の受診から2週間以内に再受診を設定することを勧めている。多くの医師は、外用ざ瘡治療薬がその期間内に症状を改善するほど速やかに作用するとは思っていない。「しかし、その原因は患者のコンプライアンス不良であり、薬剤を指示通りに使用しない場合が多いからです」。同先生は自身の経験から、患者は1、2週間で医師の診察を受けることになっている場合は、再受診までの期間が1ヵ月ある場合に比べ、薬剤を指示通りに使用している傾向がある、と語る。そして毎日薬剤を使用していれば、「薬剤は大変速やかに効果を発揮します」。また、10代の若者に治療の継続を納得させるには、効果を示すことが有用であるとも語った。

同様に、すでに化粧や老化防止のスキンケアを行っている成人も、簡便なざ瘡治療を気に入っている、と Burgess 先生は付け加える。「より簡便な用法にしたほうが、治療効果は上がります」。

References

1. 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 May; 60(5 Suppl):S1-50.
2. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol*. 2009 Jul; 8(7):657-661.
3. Mills OH, Kligman AM, Pochi P, et al. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986 Dec; 25(10):664-667.
4. Burkhart CG, Scheinfeld NS. Benzoyl peroxide skin washes: basis, logic, effectiveness, and tolerance. *Skinmed*. 2005 Nov-Dec; 4(6):370.
5. Dubina MI, Fleischer AB Jr. Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide. *Arch Dermatol*. 2009 Sep; 145(9):1027-1029.
6. Schitteck B, Paulmann M, Senyurek I, et al. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets*. 2008 Sep; 8(3):135-143.
7. Yentzer BA, McClain RW, Feldman SR. Do topical retinoids cause acne to "flare"? *J Drugs Dermatol*. 2009 Sep; 8(9):799-801.
8. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Oct; 41(4):577-580.
9. Fleischer AB Jr. Impact of acne on adults: results from Harris Interactive poll. Poster P702. Presented at 66th Annual American Academy of Dermatology Meeting, February 1-5, 2008. San Antonio, Texas.
10. Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA*. 1969 Dec 15; 210(11):2071-2074.
11. Grant JD, Anderson PC. Chocolate as a cause of acne: a dissenting view. *Mo Med*. 1965 Jun; 62:459-460.

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

An Editorial Supervisor's Comment

東京女子医科大学 皮膚科学教室 准教授 林 伸和 先生

アダパレンが導入されて、日本のざ瘡治療は大きく進歩した。しかし、まだまだ海外のレベルには到達していない。今回のデルマレポートでは、世界の最先端のざ瘡治療を紹介している。米国では過酸化ベンゾイル (BPO) とアダパレンを配合し、抗菌作用と面皰改善作用を併せ持つ配合外用薬が登場した。ダブソン (DDS : Diamino-Diphenyl-Sulfone) の外用薬も臨床の場で高い評価を受けているようである。さらに、アゼライン酸は炎症後色素沈着にも有効であるとコメントしている。BPO については、フォーム剤やマイクロカプセルに入れて徐放作用を持たせた剤形について述べており、新しい剤形による将来の外用薬の展望を示している。また、米国で酒さ

に適応を有しているドキシサイクリンの徐放内服製剤のざ瘡への適応拡大や、炎症に伴う赤みの早期消失を対象にした血管収縮薬を利用した外用薬の開発など、新しい薬の情報が満載されている。

食事に関しては、脱脂粉乳の過剰摂取や高血糖食とざ瘡との関連について述べた論文に触れており、これらのエビデンスがまだ不十分であるため、患者からの質問に対して、「まだわからない」と答えておくのがよいとしている。最先端の情報を提供しつつ、実践に当たっては、奇を衒うことなく、十分なエビデンスとコンセンサスに基づいた指導を推奨している点も注目してほしい。

Member of editorial board:

照井 正
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和
東京女子医科大学 皮膚科 准教授

鳥居秀嗣
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

Co-Chairmen:

Alan B. Fleischer, Jr., M.D.
Professor and Chair of
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health
Sciences

Wake Forest University
School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

Executive Editor:
Peter Sonnenreich
Contributing Editor: John Jesitus
Art Director: Tara Hager

MARUHO DERMA REPORT™
is produced by Kikaku America
International. This publication
may be reproduced in whole or
in part.

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517
Washington, D.C. 20037
Ph: (202) 338-8256
Fax: (202) 337-3496
info@maruhodermareport.com

©2010 Maruho Co., Ltd.



処方せん医薬品*

経口用ペネム系抗生物質製剤
日本薬局方 ファロペネムナトリウム錠

ファロム®錠 150mg 200mg
Farom® Tab. (略号: FRPM)

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

●効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕

製造販売 **maruho** マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22 〒531-0071

(ホームページアドレス)

<http://www.maruho.co.jp/>

(2009.12作成)