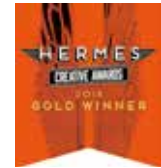


## Table of contents

Acne Disease and Scarring: An Update	1
Safety for Skin of Color in Scar Treatment	4
Adherence Struggles Know No Age Limits	7
An Editorial Supervisor's Comment	8



Vol.49



マルホデルマレポートは  
北米における優れた  
Marketing Communication  
の集まるコンテスト  
Hermes Creative Awardsで、  
Gold Hermes Creative Awardsを  
受賞しました。

# MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



## Acne Disease and Scarring: An Update

A topical adapalene/benzoyl peroxide (BP) combination that can treat acne provides a powerful new tool in tackling the scars that acne leaves behind. The new strategy has emerged as dermatologists increasingly recognize the need to treat acne early and aggressively. "The next frontier for acne is the scarring component," says Julie Claire Harper, M.D. She is clinical associate professor of dermatology at the University of Alabama in Birmingham, Alabama.

Experts agree that the most effective approach to acne scars is to prevent them from developing. In this regard, says Andrea Zaenglein, M.D., treating acne early is important because evidence shows that patients do not need to have severe acne to scar.<sup>1</sup> Dr. Zaenglein is professor of dermatology and pediatrics at Pennsylvania State University's Hershey Medical Center, Department of Dermatology, in Hershey, Pennsylvania.

Some acne scars resolve on their own. A recent 32-patient study showed that 33.8% of acne scars disappeared within 6 months.<sup>2</sup> The same study showed that the mean duration of inflammatory papules that became scars was 10.53 days.

Linda Stein Gold, M.D., says that dermatologists are starting to better understand the types of lesions that can leave scars. "We've always understood that the really deep inflammatory lesions, the nodular or cystic lesions, can certainly heal with scars. But what we're understanding even better is that the superficial inflammatory lesions can also heal with scars. When people have just plain acne papules, those papules are potentially the precursors to acne scars."<sup>2</sup> Even people with superficial inflammatory acne, she says, should try to get it under control quickly to reduce the possibility of scarring. Dr. Gold is director of dermatology clinical research at Henry Ford Health System in Detroit, Michigan.

Historically, says Dr. Harper, dermatologists thought of acne scars as permanent — once they occurred, improvement would require a device or physical modality such as a laser, dermabrasion, microneedling, or chemical peeling. (For more on scar treatments, please see the sidebar "Safety for Skin of Color in Scar Treatment.")

## ざ瘡とざ瘡瘢痕： 最新情報

ざ瘡の治療に用いられるアダパレン・過酸化ベンゾイル (BP) 外用配合剤は、ざ瘡後の瘢痕予防の新たな有力手段となっている。この新戦略が登場してきた背景には、ざ瘡は早期かつ積極的に治療する必要があることを皮膚科医が次第に認識してきたことがある。「ざ瘡治療で次に取り組むべき領域は瘢痕です」と Julie Claire Harper 先生は言う。先生は、米国アラバマ州バーミングハムにある University of Alabama の皮膚科臨床准教授である。

ざ瘡瘢痕に対する最も効果的なアプローチは瘢痕の形成を予防することであるという点で、専門家の意見は一致している。この点に関してはざ瘡の早期治療が重要であるが、それは重度のざ瘡ではなくても瘢痕になるおそれがあることをエビデンスが示しているからであると Andrea Zaenglein 先生は言う<sup>1</sup>。Zaenglein 先生は、米国ペンシルベニア州ハーシーにある Pennsylvania State University, Hershey Medical Center の皮膚科および小児科教授である。

ざ瘡瘢痕には自然治癒するものもある。32例を対象とした最近の研究では、ざ瘡瘢痕の33.8%が6ヵ月以内に消失したことが示された<sup>2</sup>。同研究によると、瘢痕になった炎症性丘疹の平均持続期間は10.53日であった。

皮膚科医は、瘢痕が残しやすい病変の種類についてよりよく理解できるようになり始めていると Linda Stein Gold 先生は話す。「かなり深部の炎症性病変である結節性病変や嚢腫性病変は、ほぼ間違いなく瘢痕を伴って治癒することが以前からわかっていました。しかし、さらによくわかってきたのは、表層の炎症性病変も瘢痕を伴って治癒する可能性があるということです。ざ瘡のごく単純な丘疹が認められるときでも、そうした丘疹がざ瘡瘢痕の先行病変となる可能性があります<sup>2</sup>。表層の炎症性ざ瘡病変であっても、できるだけ早く治療して瘢痕形成の可能性を抑えるべきであると先生は言う。Gold 先生は、米国ミシガン州デトロイトにある Henry Ford Health System の皮膚科臨床研究部長である。

従来、皮膚科医は、ざ瘡瘢痕は永久に残るものであり、できてしまった瘢痕を改善するにはレーザーや皮膚剥離、マイクロニードリング、ケミカルピーリングといった機器や物理療法が必要になると考えていたと Harper 先生は言う(瘢痕治療の詳細については、補足「有色皮膚に対する瘢痕治療の安全性」を参照のこと)。

## Acne Scarring



Images provided by the American Academy of Dermatology.

## ざ瘡瘢痕



画像提供：American Academy of Dermatology

## ATTACKING ACNE PATHOGENESIS

Adapalene alone, or retinoids generally, target hyperkeratinization, says Dr. Zaenglein. These medications have been shown to be anti-inflammatory, she adds, but they are not inherently antimicrobial. Nevertheless, she explains, the steps of acne pathogenesis are intertwined. Along with inflammation and hyperkeratinization, the pathogenic pillars of acne include sebum production and the impact of *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*) bacteria.

In the past few years, says Dr. Stein Gold, dermatologists have recognized the pivotal role of inflammation in acne pathogenesis. “We used to think that acne lesions started with the microcomedone, which was the clogged hair follicle that doesn’t have any manifestations above the skin. From that microcomedone, we developed either comedonal or more inflammatory lesions. Now we understand that it’s more likely that there’s actually some inflammation within and around the hair follicle that occurs first, even before the microcomedone.”

Dermatologists also understand that even when the lesion appears to be gone, leaving residual erythema or hyperpigmentation, frequently some residual inflammation remains under the skin. “The goal is to get the inflammation under control earlier,” says Dr. Stein Gold, “and to continue trying to control the inflammation even after a lesion appears to have resolved.”

“If you affect hyperkeratinization and inflammation, you’re going to affect *C. acnes*. So adapalene alone may be enough for mild acne,” says Dr. Zaenglein. For moderate acne, she suggests an antimicrobial agent as well. “In order to make a complete routine, you would need to use BP with your adapalene.” For severe acne, a study showed that adding oral doxycycline hydrochloride 100 mg twice daily to the fixed-combination product can be helpful.<sup>3</sup>

Rather than referring some patients with acne scarring to cosmetic dermatologists, says Dr. Stein Gold, she prescribes a 6-month trial of the fixed adapalene/BP combination product to see if some scars will improve. “That’s appealing to patients, because not everybody wants to undergo a procedure,” she explains. “In advising them that if we act quickly and try to get the inflammation under control, we really decrease the risk of developing more scarring and might potentially improve the scarring that they have.”

## ざ瘡の発症原因をたたく

アダパレン単剤、あるいはレチノイド全般のターゲットは過角化であると Zaenglein 先生は言う。さらに、これらの薬剤は抗炎症作用を示すことが知られているが、本来は抗菌薬ではないと先生は続ける。ただし、ざ瘡の発症原因は複雑に絡み合っていると先生は説明する。ざ瘡発症に中心的な役割を果たすものとして、炎症や過角化のほか、皮脂の生成やアクネ菌 *Cutibacterium acnes* (旧名 *Propionibacterium acnes*) の影響がある。

ここ数年で、ざ瘡発症には炎症が中心的な役割を果たしていることが皮膚科医たちに認識されてきたと Stein Gold 先生は言う。「以前は、ざ瘡病変の始まりは、皮膚表面上の症状としては現れない毛包性角栓である微小面皰だと考えられていました。その微小面皰が面皰あるいは炎症症状がより明らかな病変へと進展すると思ったのです。現在では、微小面皰ができる前に、まず毛包の内部や周囲に何らかの炎症が起きている可能性のほうが高いことがわかってきました」。

さらに、病変が消失したようにみえる場合でも紅斑や色素沈着過剰が残っており、何らかの残存炎症が皮膚表面の下にとどまっている場合がよくあることを皮膚科医は理解している。「目標は炎症を早期に抑え、病変が消失したようにみえたあとも、引き続き炎症のコントロールに努めることです」と Stein Gold 先生は言う。

「過角化と炎症をコントロールすれば、アクネ菌のコントロールにつながります。ですから、軽度のざ瘡にはアダパレン単剤で十分かもしれません」と Zaenglein 先生は言う。先生は中等度のざ瘡には抗菌薬も推奨している。「完全な治療ルーチンとするためには、アダパレンに BP を併用する必要がありますかもしれません」。重度のざ瘡に対しては、経口ドキシサイクリン塩酸塩 (100mg 1日2回) をアダパレンと BP の配合剤に追加すると有用な可能性が1件の臨床試験で示されている<sup>3</sup>。

ざ瘡瘢痕の患者を美容皮膚科医に紹介するのではなく、アダパレンと BP の配合剤を6ヵ月間処方して、瘢痕の一部が改善するか試してみることもあると Stein Gold 先生は言う。「誰もが処置を受けたい訳ではないので、この方法は患者に受け入れられやすいです」と先生は説明する。「早急に手を打って、炎症のコントロールに努めれば、瘢痕が増えるリスクを確実に減少させ、現在ある瘢痕を改善できる可能性もあるかもしれないと患者に助言しています」。

BP and adapalene are widely used for acne, and for that reason, Dr. Harper says, the new findings in regard to the fixed-combination product are unlikely to alter dermatologists' prescribing habits significantly. "But my confidence in these products, and the way that I talk about these products to my patients, has changed. That leads to better outcomes, because people are using the product more consistently, in my experience," she says. These studies provide another incentive for patients concerned about acne scarring to be very diligent in using these medications, she adds. (For more on adherence, please see the sidebar "Adherence Struggles Know No Age Limits.")

## SKIN MICROBIOME

The skin microbiome is a focus point in dermatology, and in discussions of acne specifically. However, data here remain limited and conflicting. In a pediatric study, successfully treating acne unexpectedly reduced the diversity of patients' skin microbiome.<sup>4</sup>

In a large study of the microbiome in preadolescent acne, investigators found that *Streptococcus mitis* predominated in the lesions of younger children, while *C. acnes* dominated in teenagers.<sup>5</sup> "If patients had only a few lesions," says study co-author Lawrence F. Eichenfield, M.D., "there was much less recovery of *C. acnes* than if they had large numbers of acne lesions. More established acne probably correlates with the transition into the more typical adolescent/postadolescent microbiome, with sebaceous gland activity being associated with more *C. acnes*." Dr. Eichenfield is chief of pediatric and adolescent dermatology at Rady Children's Hospital in San Diego, and professor of dermatology and pediatrics at the University of California, San Diego, School of Medicine, California.

Occasionally, overgrowth of microorganisms naturally present on the skin can complicate acne treatment, says Lorraine Rosamilia, M.D. "Sometimes you reach a point where the face is greatly improving with what you've tried. But then for some reason, the trunk has a smattering of evenly spaced, small pink papules that don't respond to everything else you're doing. We put that in a category of yeast-related folliculitis." Dr. Rosamilia is a dermatologist at Geisinger Medical Center in State College, Pennsylvania.

*Malassezia*, now more commonly called *Pityrosporum*, is associated with *Pityrosporum* folliculitis (PF), a type of folliculitis that is usually distinct from acne vulgaris, says Dr. Eichenfield. "PF presents with fine, monomorphic papules and pustules, commonly along the facial hairline and upper back. It can be itchy, which acne is not," he notes. Although physicians may mistake PF for acne, antibiotics can worsen PF, which usually responds to topical ketoconazole shampoo or, in more difficult cases, oral antifungals.<sup>6</sup>

Research has shown that *Malassezia* species are commonly associated with acne.<sup>7</sup> In an epidemiologic study, however, *Malassezia* species were less common in patients with acne than in healthy controls. Still, 71.7% of patients in their 20s had *Malassezia* present; the most common site (60%) was the chest.<sup>8</sup>

BPとアダパレンはざ瘡治療に広く用いられているため、この配合剤に関する新たな知見によって皮膚科医の処方慣行が大きく変わるとは考えられないとHarper先生は言う。「それでも、これらの薬剤に対する私の信頼や、患者さんへの説明の仕方は変わりました。私の経験では、そのことがよりよい結果につながっています。というのは患者さんが薬をきちんと使ってくれるようになるからです」と先生は言う。さらに、これらの研究は、ざ瘡癬痕を気にする患者がこれらの薬剤の服薬を遵守するもう一つのインセンティブになっていると先生は続ける(アドヒアランスに関する詳細については、補足「アドヒアランスへの取り組みに年齢制限はない」を参照のこと)。

## 皮膚のマイクロバイオーーム

皮膚のマイクロバイオーームは、皮膚科学、そして特にざ瘡について論じる際の焦点の1つである。ただし、皮膚のマイクロバイオーームに関するデータはまだ限られており、相反する点がある。小児を対象とした試験では、ざ瘡の治療が成功した患者の皮膚でマイクロバイオーームの多様性に予想外の低下がみられた<sup>4</sup>。

思春期前のざ瘡におけるマイクロバイオーームに関する大規模研究によると、低年齢児の病変では *Streptococcus mitis* が優勢であったのに対し、ティーンエージャーでは *C. acnes* が優勢であった<sup>5</sup>。「病変が数個しかない患者では、ざ瘡病変が多数ある患者に比べて *C. acnes* の検出率ははるかに低いものでした。ざ瘡が定着しているほど、思春期/思春期後に多くみられるマイクロバイオーームに移行している可能性が高く、皮脂腺の活動は *C. acnes* の多さと関連していると考えられます」と研究の共著者の Lawrence F. Eichenfield 先生は言う。Eichenfield 先生は、米国カリフォルニア州サンディエゴにある Rady Children's Hospital の小児・思春期皮膚科主任であり、University of California, San Diego, School of Medicine の皮膚科および小児科教授である。

皮膚常在菌の異常増殖によってざ瘡治療が複雑になると Lorraine Rosamilia 先生は話す。「治療によって顔面に大きな改善がみられる段階に達することがあります。ところがその後、どういっわけか軀幹に淡紅色の小丘疹が均等な間隔でポツポツと現れ、どのような治療にも反応しません。これは酵母菌関連毛包炎に分類されます」。Rosamilia 先生は、米国ペンシルベニア州ステートカレッジにある Geisinger Medical Center の皮膚科医である。

現在はピチロスポルムと呼ばれることが多いマラセチアは、通常、尋常性ざ瘡とは区別される毛包炎の一種であるピチロスポルム毛包炎 (PF) と関連していると Eichenfield 先生は言う。「PF では、一般に額の髪の生え際や上背部に沿って細かな単形性の丘疹や膿疱が認められます。ざ瘡にはないかゆみがみられる場合もあります」と先生は指摘する。医師が PF をざ瘡と間違えることがあるが、抗菌薬は PF を悪化させる可能性があり、通常は、外用ケトコナゾール含有シャンプーや、難治症例では、経口抗真菌薬が効果を示す<sup>6</sup>。

マラセチア菌種がざ瘡に一般的にみられることは研究によって明らかになっている<sup>7</sup>。しかしある疫学研究によると、健康対照者に比べてざ瘡患者ではマラセチア菌種がより少なかった。それでも 20 代の患者では 71.7% にマラセチア菌が存在し、最も多く認められた部位 (60%) は胸部であった<sup>8</sup>。



## Safety for Skin of Color in Scar Treatment

Despite continuing challenges in treating acne scars, modalities such as fractional resurfacing and radiofrequency (RF) microneedling are effective as well as safer in darker skin types.

“It’s disappointing for all of us when you get the acne under control and then your patient is left with scarring, because some of that scarring is going to be permanent,” says Andrea Zaenglein, M.D. “About 30% of scars can improve over time naturally — but it takes about a year for scars to remodel.”

Patients are disappointed with this news, observes Dr. Zaenglein, and they are also disappointed with the less than universal effectiveness of laser resurfacing, chemical peels, and other “very costly” procedures that patients undergo when referred by their medical dermatologist to a cosmetic dermatologist for the treatment of acne scars. Dr. Zaenglein tells patients it usually takes at least 3 laser treatments — costing about \$500 each — to achieve noticeable improvement.

“Whenever I’m treating acne scarring,” says Arisa Ortiz, M.D., “the most important thing is to manage patient expectations. Patients need to understand that I’m not going to erase their scars, but I can certainly soften them and improve their appearance.” Because scar treatments typically require multiple sessions to yield results, she adds, patients must exercise patience and expect some downtime. Dr. Ortiz is director of laser and cosmetic dermatology and assistant clinical professor in the Department of Dermatology at the University of California, San Diego, School of Medicine, California.

Dr. Ortiz’s recommendations differ depending on scar type. For deep, narrow ice pick scars, she often performs 2-mm punch excisions followed by laser resurfacing one week later. For light-skinned patients, she may use the chemical reconstruction of skin scars (CROSS) technique. This involves applying an 80%-100% trichloroacetic acid peel formulation to the base of the scar, using a toothpick.

For red postinflammatory scars, says Dr. Ortiz, vascular lasers can speed recovery. She typically performs 3 to 4 monthly treatments with a 532-nm laser, a pulsed dye laser, or an intense pulsed light device. These treatments are particularly helpful for red scars with textural irregularities; sometimes she follows the treatments with laser resurfacing, depending again on scar type.

Nonablative fractional photothermolysis has shown success in incipient acne and offers shorter healing times because it leaves tissue between columns of thermal damage intact.<sup>1</sup> Early intervention is key, says Dr. Ortiz, as is using high fluence and low-density settings. “Scars always respond best to lower densities. But in darker skin types, you must lower it even further. That helps to decrease your risk of hyperpigmentation,” she explains.

A newer technology that is also safe for darker skin types is fractional needle RF treatment. “It’s like microneedling with

## 有色皮膚に対する 瘢痕治療の安全性

ざ瘡瘢痕治療における課題が依然として残っているものの、皮膚の色が濃いスキンタイプでは、フラクショナルリサーフェシングや高周波 (RF) マイクロニードリングといった治療手段が効果的であり、より安全である。

「ざ瘡をコントロールできても患者さんに瘢痕が残ると、そうした瘢痕の一部は永久に残ることになるため、皮膚科医にとっては残念な結果となります」と Andrea Zaenglein 先生は言う。「瘢痕の約 30% は時間が経つにつれて自然によくなりますが、瘢痕のリモデリングには約 1 年かかります」。

Zaenglein 先生によると、患者たちはこれを聞いてがっかりし、さらに、ざ瘡瘢痕の治療のために主治医の皮膚科医から美容皮膚科医に紹介されたときに受けるレーザーリサーフェシングやケミカルピーリング、その他の「非常に費用のかかる」処置が万人に効果があるわけではないことにも落胆する。Zaenglein 先生は、通常、目に見える改善が得られるまでは、1 回あたり約 500 ドルかかるレーザー治療を最低でも 3 回受ける必要があると患者に伝えている。

「ざ瘡瘢痕を治療するときにはいつも、患者の期待をうまくコントロールすることがいちばん重要だと考えています。患者さんは、治療で瘢痕を消すことはできなくても、瘢痕組織を軟化させ、見た目を改善することは確実にできることを理解する必要があります」と Arisa Ortiz 先生は話す。さらに、一般に瘢痕治療では結果を得るまでに複数回の治療が必要になるため、患者は忍耐が必要であり、ある程度のダウンタイムを覚悟しなければならないと先生は続ける。Ortiz 先生は、米国カリフォルニア州にある University of California, San Diego, School of Medicine のレーザー・美容皮膚科部長兼皮膚科臨床准教授である。

Ortiz 先生が推奨する治療は瘢痕の種類によって異なる。深く狭いアイスピック型瘢痕には、2mm のパンチ切除を施行し、1 週間後にレーザーリサーフェシングを行うことが多い。肌の色が白い患者には、CROSS (chemical reconstruction of skin scars) 法を用いることもある。この方法では、瘢痕の基部にピーリング剤の 80% ~ 100% トリクロロ酢酸をつまようじを用いて塗布する。

炎症後の赤色瘢痕に対しては血管病変治療用レーザーの使用で回復が早まる場合があると Ortiz 先生は言う。先生は、通常、532nm レーザー、パルスダイレーザーまたはインテンスパルスライト (IPL) 装置を用いた月 1 回の治療を 3 ~ 4 回行う。これらの治療はきめが乱れた赤色瘢痕に特に有効で、瘢痕の種類に応じて、時に続けてレーザーリサーフェシングによる治療を行う場合もある。

初期のざ瘡にはノンアブレイティブなフラクショナルレーザーを用いた光熱融解 (nonablative fractional photothermolysis) が有効であることが示されており、熱損傷を受けていない組織が残るので治療までの時間を短縮できる<sup>1</sup>。早期の介入が重要であるとともに、高フルエンス・低出力設定を用いることも重要だと Ortiz 先生は言う。「瘢痕は低出力に最も良く反応します。ただし皮膚の色が濃いスキンタイプに対しては、さらに出力を下げる必要があります。そうすれば色素沈着過剰のリスクを抑えることができます」と先生は説明する。

同じく皮膚の色が濃いスキンタイプに対して安全な新技術にフラクショナルニードル RF 治療がある。「熱を持ったマイクロニードルのよ

heat," notes Dr. Ortiz. "Multiple needles deliver radiofrequency energy into the dermis." With a silicone coating at the base of the needles, this treatment spares the epidermis and heats only the dermis, without disrupting melanin or melanocytes, she says.

#### Reference

1. Lin JY, Warger WC, Izikson L, et al. A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(4): 265-272.

うなものです」とOrtiz先生は言う。「複数のニードルが高周波エネルギーを真皮内に送り込みます」。ニードルの基部がシリコンコーティングされているため表皮を傷つけることなく真皮だけに熱を加え、メラニンやメラノサイトが破壊されることはない先生は言う。

## ACNE PIPELINE

Drugs either in development or recently approved for acne range from new retinoids and antibiotics to novel sebum inhibitors:

**Seysara** (sarecycline hydrochloride [sarecycline], Almirall) — At press time, this antibiotic had met phase 3 requirements and was awaiting FDA evaluation. In trials involving more than 2,000 patients, once-daily sarecycline 1.5 mg/kg significantly improved acne severity based on Investigator's Global Assessment (IGA) scores. The drug also significantly decreased inflammatory lesion count vs placebo at week 12.<sup>9</sup> Sarecycline's target indication is moderate to severe acne vulgaris in patients age 9 years and older. A once-daily drug that uses weight-based dosing, sarecycline offers a narrower spectrum of action and slightly more anti-inflammatory effects than other tetracyclines, says Dr. Stein Gold.

**FMX101** (minocycline hydrochloride [minocycline] foam, Foamix) — In mid-September, Foamix reported that its phase 3 study of FMX101 met both of its co-primary endpoints in moderate to severe acne.<sup>10</sup> Mean reductions in inflammatory lesion counts at week 12 vs baseline were 16.93 for FMX101 and 13.40 for the vehicle-treated group. The proportion of patients achieved IGA success at week 12 was 30.8% for FMX101, vs 19.63% for the vehicle group. If approved, FMX101 will be the first topical minocycline product available in the United States.

**BPX-01** (minocycline hydrochloride [minocycline] gel, BioPharmX) — This novel minocycline gel uses a proprietary vehicle that penetrates to the region where *C. acnes* resides and is said to be rapidly absorbed and not greasy. "Minocycline gel is a very effective antiacne drug," says Dr. Stein Gold. "But when we give drugs systemically, we kill organisms that we are not necessarily aiming at. We'll always have the potential for more widespread resistance to antibiotics when we're using them more broadly. By using minocycline topically, we can minimize the potential exposure to antibiotic to other areas of the body." Top-line results from a phase 2b study showed statistical significance in inflammatory acne lesion reductions compared to vehicle.<sup>11</sup>

**Altreno** (tretinoin 0.05% lotion, Ortho) — The first tretinoin lotion to earn FDA approval, this acne treatment is expected to be available in the United States in the fourth quarter of 2018. In 2 phase 3 studies, Altreno-treated patients experienced mean absolute reductions of 13.1 and 13.9 in inflammatory lesions in trials 1 and 2, respectively, compared to 10.2 and 10.7 in patients treated with vehicle. Additionally, those treated with Altreno saw a mean absolute reduction of 17.8 and 21.9 in non-inflammatory lesions in trials 1 and 2, compared to 10.6 and 13.9 in patients treated with vehicle. Also at week 12, 16.5% and 19.8% of patients

## ざ瘡治療薬のパイプライン

開発中または最近承認されたざ瘡治療薬は、新規レチノイドや抗菌薬から新規の皮脂分泌抑制剤に及ぶ。

**Seysara** (サレサイクリン塩酸塩 [サレサイクリン]、Almirall 社) — 本稿印刷時点で、本抗菌薬は第III相の要件を満たしてFDAの評価を待っているところであった。2,000名を超える患者が参加した複数の試験では、サレサイクリン 1.5mg/kgの1日1回投与で、医師による全般重症度評価 (IGA) スコアに基づくざ瘡重症度が有意に改善した。また、12週時における炎症性病変の個数もプラセボに比べて有意に減少した<sup>9</sup>。サレサイクリンの目標適応症は、9歳以上の患者における中等症～重症の尋常性ざ瘡である。サレサイクリンは、体重別用量の1日1回投与で、他のテトラサイクリン系抗菌薬に比べて狭い作用スペクトルと、これらをやや上回る抗炎症作用を示すと Stein Gold 先生は言う。

**FMX101** (ミノサイクリン塩酸塩 [ミノサイクリン] フォーム、Foamix 社) — 9月中旬にFoamix社は、同社が実施するFMX101の第III相試験で中等症～重症のざ瘡における2つの主要評価項目をいずれも達成したと報告した<sup>10</sup>。ベースラインと比較した12週時の炎症性病変の平均減少数は、FMX101群が16.93個、基剤投与群が13.40個であった。12週時にIGAによる奏効を達成した患者の割合は、基剤投与群が19.63%であったのに対してFMX101群は30.8%であった。承認されれば、FMX101は米国初の外用ミノサイクリン製剤となる。

**BPX-01** (ミノサイクリン塩酸塩 [ミノサイクリン] ゲル、BioPharmX 社) — 本新規ミノサイクリンゲルは *C. acnes* が存在する領域に浸透する独自開発の溶媒を用いており、速やかに吸収されてべたつかないといわれている。「ミノサイクリンゲルはとても効果的なざ瘡治療薬です」と Stein Gold 先生は言う。「ただ、薬剤を全身投与すると必ずしも標的とはしていない微生物を殺してしまいます。抗菌薬の使用範囲を広げると、抗菌薬耐性が拡大する可能性がつきまといまいます。ミノサイクリンを局所的に使用することで、身体の他の部分が抗菌薬に曝露する可能性を最小限に抑えることができます」。第IIb相試験のトップライン結果では、基剤との比較で炎症性ざ瘡病変が統計的に有意に減少したことが示された<sup>11</sup>。

**Altreno** (トレチノイン 0.05% ローション、Ortho 社) — トレチノイン ローションとして初めてFDAの承認を取得した本ざ瘡治療薬は、2018年第4四半期には米国で発売される見込みである。2件の第III相試験において、アトレノ投与群における炎症性病変の平均絶対的減少数は試験1および試験2でそれぞれ13.1個および13.9個であったのに対し、基剤投与群ではそれぞれ10.2個および10.7個であった。さらに、試験1および試験2のアトレノ投与群では非炎症性病変の平均絶対的減少数がそれぞれ17.8個および21.9個であったのに対し、基剤投与群では10.6個および13.9個であった。12週時においても、トレチノイン 0.05% ローションを投与した患者の16.5%および19.8%が治療成功 (評価者による全般重症

treated with tretinoin 0.05% lotion achieved treatment success (at least a 2-grade improvement in global severity by Evaluator Global Severity Scores and “clear” or “almost clear” skin), vs only 6.9% and 12.5% for vehicle.<sup>12</sup>

**Trifarotene** (Galderma) — This novel, gentler topical retinoid has completed phase 3 and is awaiting FDA approval. “This is the first topical retinoid that was studied for acne on the chest or the upper trunk,” says Dr. Stein Gold. In 2 phase 3 trials, Physician Global Assessment success on the trunk was achieved by 35.8% and 41.1% of trifarotene-treated patients, vs 25.7% and 30.1% of controls.<sup>13</sup> Additionally, 29.7% and 42.8% of trifarotene cream-treated patients achieved overall IGA scores of “clear” or “nearly clear,” including at least a 2-grade improvement from baseline at week 12, vs 20% and 25.8% in vehicle-treated controls. Mean reductions in inflammatory lesion count in trifarotene-treated patients were 19.6% and 24.6%, vs 15.8% and 19.6% in controls.

**Winlevi** (clascoterone, Cassiopea SpA) — In the battle against acne, says Dr. Stein Gold, “The one thing we haven’t been able to do topically is to reduce sebum production.” Many drug candidates have shown promise in phase 2 only to fail in phase 3. Conversely, clascoterone met all of its 12-week endpoints in 2 phase 3 trials: 16.1% and 18.7% of clascoterone-treated patients were “clear” or “nearly clear” with 2-grade improvements on IGA score. The corresponding figures for placebo were 7.0% and 4.7%. Inflammatory lesion counts decreased by 19.8 and 20.2 from baseline in actively treated patients, vs 15.6 and 13.1 for placebo. Absolute change from baseline in noninflammatory lesions counts of clascoterone-treated patients was -19.8 in both studies, vs -13.7 and -11.3 for placebo-treated patients.<sup>14</sup>

**CB-03-01** (cortisolone 17 $\alpha$ -propionate 1%, Cassiopea SpA) — A phase 3 study of this anti-androgen cream for acne on the face and trunk is nearing completion (NCT02682264).

度評価スコアで評価した全般重症度が2段階以上改善、および「病変消失」または「ほぼ病変消失」を達成したのに対し、基剤投与群ではわずか6.9%および12.5%であった<sup>12</sup>。

**Trifarotene** (Galderma 社) — 作用が穏やかな新規外用レチノイドである本剤は、第III相を完了してFDA承認を待っているところである。「これは、胸部や上部躯幹のざ瘡への適応が検討された最初の外用レチノイドです」とStein Gold先生は言う。2件の第III相試験において、医師による総合評価で躯幹での奏効を達成したのはtrifarotene投与群でそれぞれ35.8%および41.1%であったのに対し、対照群では25.7%および30.1%であった<sup>13</sup>。さらに、trifaroteneクリーム投与群の29.7%および42.8%がIGA総スコアで「消失」または「ほぼ消失」（ベースラインと比べ12週時に2段階以上の改善を含む）を達成したのに対し、基剤投与の対照群では20%および25.8%であった。trifarotene投与群における炎症性病変数の平均減少率は19.6%および24.6%であったのに対し、対照群では15.8%および19.6%であった。

**Winlevi** (clascoterone, Cassiopea 社) — ざ瘡との闘いにおいて「これまで局所的に対処できなかったことの1つに皮脂生成の抑制があります」とStein Gold先生は言う。薬剂候補の多くは第II相では有望でも、結局は第III相で失敗だった。これに対してclascoteroneは、2件の第III相試験において12週時の評価項目をすべて達成し、clascoterone投与群の16.1%および18.7%にIGAスコアで「消失」または「ほぼ消失」および2段階の改善が認められた。プラセボ群においては7.0%および4.7%であった。実薬投与群では炎症性病変数がベースラインから19.8個および20.2個減少したのに対し、プラセボ群では15.6個および13.1個であった。clascoterone投与群の非炎症性病変数のベースラインからの絶対的変化は2試験とも-19.8個で、プラセボ投与群では-13.7個および-11.3個であった<sup>14</sup>。

**CB-03-01** (cortisolone 17 $\alpha$ -プロピオン酸1%、Cassiopea 社) — 顔面および躯幹のざ瘡に対する本抗アンドロゲンクリーム第III相試験はまもなく完了する予定である(NCT02682264)。

## References

1. Leyden JJ. Understanding and reducing the risk for acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*. 2015; 34(5 Suppl): S89-91.
2. Tan J, Bourdès V, Bissonnette R, et al. Prospective study of pathogenesis of atrophic acne scars and role of macular erythema. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(6): 566-572.
3. Del Rosso JQ, Stein Gold L, Johnson SM, et al. Efficacy and safety of adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel plus oral doxycycline in subjects with severe inflammatory acne who are candidates for oral isotretinoin. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17(3): 264-273.
4. Coughlin CC, Swink SM, Horwinski J, et al. The preadolescent acne microbiome: a prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34(6): 661-664.
5. Ahluwalia J, et al. “The microbiome in preadolescent acne: assessment and prospective analysis of the influence of benzoyl peroxide.” Session S024, Residents and Fellows Symposium. American Academy of Dermatology Annual Meeting. February 17, 2018. San Diego, Calif.
6. Prindaville B, Belazarian L, Levin NA, et al. *Pityrosporum folliculitis*: a retrospective review of 110 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(3): 511-514.
7. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *J Dermatol*. 2016; 43(8): 906-911.
8. Song YC, Hahn HJ, Kim JY, et al. Epidemiologic study of *Malassezia* yeast in acne patients by analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol*. 2011; 23(3): 321-328.
9. Allergan. FDA accepts new drug application for Seysara (sarecycline) for the treatment of moderate to severe acne. <https://www.allergan.com/News/News/Thomson-Reuters/FDA-Accepts-New-Drug-Application-For-Seysara-Sare>. Published December 20, 2017. Accessed September 28, 2018.
10. Foamix. Foamix announces positive topline results from third phase 3 trial (study FX2017-22) evaluating FMX101 topical minocycline foam for moderate-to-severe acne. <http://investors.foamix.com/news-releases/news-release-details/foamix-announces-positive-topline-results-third-phase-3-trial>. Published September 11, 2018. Accessed October 1, 2018.
11. BioPharmX. Pipeline: BPX-01. <https://www.biopharmx.com/pipeline/bpx-01-acne/>. Accessed October 3, 2018.
12. Altreno prescribing information. Ortho Dermatologics. <https://www.altreno.com/altreno-pi.pdf>
13. Jancin, Bruce. Trifarotene cream for acne meets all endpoints in twin phase 3 trials. <https://www.mdedge.com/edematologynews/article/175411/acne/trifarotene-cream-acne-meets-all-endpoints-twin-phase-3-trials>. Published September 21, 2018. Accessed October 1, 2018.
14. Cassiopea. Cassiopea announces very positive top-line phase 3 results for Winlevi (clascoterone) cream in treating acne. <http://www.cassiopea.com/news-and-media/press-releases/yr-2018/180710.aspx>. Published July 10, 2018. Accessed October 2, 2018.



## Adherence Struggles Know No Age Limits

Younger patients with acne not only wrestle with fitting treatment plans into their busy schedules, but also manage the difficult psychosocial impacts of the disease. A clear, concise treatment regimen can make a difference in keeping these patients on track.

“Acne can be brutal,” says Julie C. Harper, M.D., who explains that with this disease, patients of all ages face risks of major impacts. “Individuals with acne may suffer depression, anxiety, social withdrawal and isolation, missed work and school, and even higher levels of unemployment than do individuals without acne,” she notes.

If true major depression preexists in an adolescent patient who is diagnosed with acne, says Andrea Zaenglein, M.D., the patient needs mental health care. She suggests that dermatologists must be able to recognize depression in adolescent patients with or without acne, because teenagers are more prone to depression than other age groups as a baseline.

“You must first establish rapport with the patient,” says Dr. Zaenglein. As a healthcare provider for children and teenagers, she focuses on identifying impacts to an acne patient’s quality of life, then reducing or removing these effects. Understanding that teenagers are easily distracted by advertisements and product claims on social media and TV, and by what their friends say, she explains to them why she is recommending a certain treatment or product.

Lorraine Rosamilia, M.D., also highlights the importance of establishing rapport with acne patients. “The concern when you’re starting an antiacne regimen with the patient is trying to decide how they feel about it,” she says. Sometimes, she explains, patients’ parents are more bothered by the acne than their child is. In such cases, the child has little motivation to stick to a routine, and establishing rapport can be more complicated. “But at the same time,” says Dr. Rosamilia, “I’m trying to decide what their activities are like, and what kinds of over-the-counter products they’ve already tried.”

Cosmetics such as concealers, foundations, and powders that teenage girls commonly overuse can worsen acne by clogging pores, says Dr. Rosamilia. “We understand why they’re doing it. And those conversations can be difficult,” she notes. Other misguided strategies for hiding acne include growing long bangs. “Thick, oily hair sitting on top of a forehead that’s full of acne doesn’t give us a great chance to treat it effectively,” says Dr. Rosamilia. Some teenage boys tell her that to conceal their truncal acne, they never remove their shirts for school sports or even for showers.

Treating their acne effectively, says Dr. Rosamilia, is the best way to win over teenagers and help them resist counterproductive habits. “The challenge is often to decide what they are willing and able to do, and what their schedules will permit.”

Structuring treatment around patients’ existing routines – such as showers and schedules, both at home and away – helps invite

## アドヒアランスへの取り組みに年齢制限はない

若年のざ瘡患者は、忙しい日々の予定の中に治療計画を組み入れるのに苦心しているだけでなく、この疾患によるつらい心理社会的影響にも対応している。こうした患者に治療を続けさせる上で重要なのは、明解で簡潔な治療計画である。

「ざ瘡は時として残酷です」と話す Julie C. Harper 先生は、この疾患ではすべての年齢層の患者が大きな影響を受けるリスクに直面していると説明する。「ざ瘡がある人は、うつ病、不安、引きこもりや孤立、出社拒否や不登校になることがあり、さらにはざ瘡がない人に比べて失業している人の割合も高い」と先生は指摘する。

ざ瘡と診断された思春期患者に本当にうつ病が先行しているのであれば、患者にはメンタルヘルスのケアが必要だと Andrea Zaenglein 先生は言う。ティーンエージャーは基本的に他の年齢層に比べてうつ病になりやすいため、皮膚科医はざ瘡の有無にかかわらず思春期患者のうつ病を認識できなければならないと先生は提言している。

「医師はまず、患者と信頼関係を築かなければなりません」と Zaenglein 先生は言う。小児やティーンエージャーに対する医療提供者として、先生はざ瘡患者の QOL に何が影響を及ぼすかを明らかにした上で、これらの影響を抑えることや取り除くことを重視している。ティーンエージャーはソーシャルメディアやテレビの広告や宣伝文句、友人の言葉に流されやすいことを理解した上で、なぜ特定の治療法や薬剤を勧めるのかを患者に説明している。

Lorraine Rosamilia 先生も、ざ瘡患者との信頼関係構築の重要性を強調している。「患者さんとざ瘡治療を始めようとするときに重要なことは、患者さんが治療についてどう感じているかを確かめるように心がけることです」と先生は言う。患者である子どもより親のほうがざ瘡を気にしていることもあると先生は説明する。そのような場合、子どもには治療ルーチンを忠実に守る意欲はほとんどなく、信頼関係を築くのはより難しい。「ただそんな場合でも、患者さんがどのような生活をしていて、これまでどのよう OTC 薬を試したのかを確認するようにしています」と Rosamilia 先生は言う。

10代の少女たちの多くが過度に使用しているコンシーラーやファンデーション、パウダーといった化粧品は、毛穴を詰まらせてざ瘡を悪化させるおそれがあると Rosamilia 先生は言う。「彼女たちがなぜそうするのかは理解できます。ですから、そうした話はともすると難しくなります」と先生は指摘する。ざ瘡を隠そうとして前髪を伸ばすのも間違った方法である。「ニキビだらけの額の上に油っぽい髪が分厚く被さっていたら、効果的な治療を行うのはまず無理です」と Rosamilia 先生は言う。10代の男子の中には、体幹にできたニキビを隠すために、学校で運動するときやシャワーを浴びるときさえ絶対にシャツを脱がないと話す患者もいる。

ティーンエージャーの患者を納得させ、逆効果を招く習慣を止めさせるいちばんの方法は、彼らのざ瘡を効果的に治療することだと Rosamilia 先生は言う。「多くの場合、問題なのは、患者さんたちが進んで取り組めることは何か、そして日々の予定の中でできることは何かをはっきりさせることです」。

入浴や日々の予定など、家庭内と家庭外での患者の日常生活に沿っ

cooperation. "It's about trying to see what their regular routines would be, and recommending things that aren't necessarily adding extra steps." Other practical strategies include keeping acne medications next to toiletries or toothbrushes that patients use daily. Dr. Rosamilia sets a foundation for compliance by writing down their treatment regimen before patients leave their first office visit, and asking them to tape the regimen to their bathroom mirror.

Dr. Zaenglein recommends being very specific when prescribing products. A study she co-authored showed that 2 weeks after receiving a prescription for over-the-counter BP, only 36% of her patients had actually purchased it.<sup>1</sup> Some patients forgot, she says, while others got confused by the multiplicity of over-the-counter acne products and purchased the wrong item.

#### Reference

1. Huyler AH, Zaenglein AL. Adherence to over-the-counter benzoyl peroxide in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(4): 763-764.

て治療スケジュールを組み立てることが患者の協力を得るのに役立つ。「つまり、患者さんの生活パターンがどうなっているかを把握し、やることをなるべく増やさずに済むような治療スケジュールを勧める」。この他、患者が毎日使っている洗面道具や歯ブラシの隣にざ瘡の薬を置くことも実践的な戦略である。Rosamilia先生は、初診の患者が退室する前に治療計画を紙に書き出し、その計画表を浴室の鏡に貼っておくように助言することによってコンプライアンスの基礎を築いている。

Zaenglein先生は、薬剤を処方するときはかなり具体的にすることを勧めている。先生が共著者となっているある研究では、OTCのBPを処方されてから2週間後に、実際にその薬剤を購入していた患者はわずか36%であった<sup>1</sup>。購入を忘れていた患者もいた一方で、OTCのざ瘡治療薬があまりにも多いことに戸惑ってしまい、間違った薬剤を購入した患者もいたと先生は言う。

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

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 皮膚科 部長 林 伸和 先生

「たかがにきび、されどにきび」という名言があるが、ざ瘡は奥深い。ざ瘡は病理学的な皮脂の貯留 (Microcomedo) に始まるとされていたが、Stein Gold先生は毛包での炎症が先行している可能性を唱え、また炎症後紅斑や色素沈着での残存炎症について言及している。そう考えると、維持療法での過酸化ベンゾイルやアダパレンは炎症を抑えるプロアクティブ療法として作用しているのかもしれない。

新しい薬の開発も進んでいる。新規テトラサイクリン系抗菌剤のサレサイクリン塩酸塩や、ミノサイクリン塩酸塩のフォーム剤、トレチノインのローション剤、体幹に適応のあるマイルドな外用レチノイド (trifarotene)、外用皮脂抑制剤である clascoterone、抗アンドロゲン外用薬の cortexolone 17 $\alpha$ -プロピオン酸などである。いずれも日本にもほしい薬剤である。抗菌薬では耐性菌の問題、外

用レチノイドや外用抗アンドロゲン薬では催奇形性や刺激性などが気になるが、今後の臨床試験の結果を見ていきたい。

海外では、10代の患者さんを対象としたアドヒアランスへの取り組みも積極的に行われている。ソーシャルネットワークやメディアに流されやすい世代であり、治療の必要性を丁寧に説明し信頼を得ることは重要である。鏡に治療レジメンを貼り、治療を単純化するなど、10代の患者に合わせた具体的なスキンケア指導をしているところは興味深い。

海外のざ瘡治療は、現在も進化し続けている。日本のざ瘡治療が取り残されないためにも、海外の情報に接することが必要となる。

#### Member of editorial board:

照井 正  
日本大学医学部 皮膚科学分野 教授

林 伸和  
国家公務員共済組合連合会  
虎の門病院 皮膚科 部長

鳥居秀嗣  
独立行政法人 地域医療機能推進機構  
東京山手メディカルセンター 皮膚科  
診療部長

#### Co-chairmen:

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

Lawrence F. Eichenfield, M.D.  
Professor of Dermatology and Pediatrics  
Chief, Pediatric and Adolescent Dermatology  
Vice Chair, Department of Dermatology

University of California, San Diego School of  
Medicine and Rady Children's Hospital, San  
Diego

#### KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

**Executive Editor:** Peter Sonnenreich  
**Podiatric Medicine Editor:**  
Marc Alan Brenner, DPM  
**Contributing Editor:** John Jesitus  
**Senior Editor:** Toni Rosenberg  
**Art Director:** Tara Hager

To initiate or discontinue  
**MARUHO DERMA REPORT™**  
subscription, contact:  
Kikaku America International  
7532 Royal Dominion Drive  
Bethesda, MD 20817  
Ph: (202) 246-2525  
info@maruhodermareport.com

©2019 Maruho Co., Ltd.

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



企画・発行：株式会社ファーマインターナショナル 提供：マルホ株式会社 記事提供：Kikaku America International