

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 2013 に準拠して作成

尋常性ざ瘡治療剤

ディフェリン[®]ゲル0.1%

Differin[®] Gel : アダパレン ゲル

剤形	ゲル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g 中 アダパレン……………1mg
一般名	和名：アダパレン (JAN) 洋名：Adapalene (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年7月16日 薬価基準収載年月日：2008年9月12日 発売年月日：2008年10月21日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入)：マルホ株式会社 提携：Galderma S.A.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2018 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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完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2 小委員会が「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、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IF 記載要領2008 が策定された。

IF 記載要領2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IF が提供されることとなった。

最新版のe-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載するPMDAホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IF の情報を検討する組織を設置して、個々のIF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行いIF 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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・製薬企業機密等に関わるもの、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、必要な補完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。
- 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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」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 2013」は，平成 25 年 10 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 2013」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2013」においては，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ある。電子媒体のIF については，PMDAホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」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MR 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関しては，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配信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PMDA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こともあり，その取扱いに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コード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 があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 吸収	17
1. 開発の経緯	1	4. 分布	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	5. 代謝	20
II. 名称に関する項目	2	6. 排泄	21
1. 販売名	2	7. トランスポーターに関する情報	22
2. 一般名	2	8. 透析等による除去率	22
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	23
4. 分子式及び分子量	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
5. 化学名（命名法）	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
7. CAS登録番号	2	5. 慎重投与内容とその理由	23
III. 有効成分に関する項目	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
1. 物理化学的性質	3	7. 相互作用	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 副作用	25
3. 有効成分の確認試験法	3	9. 高齢者への投与	32
4. 有効成分の定量法	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
IV. 製剤に関する項目	4	11. 小児等への投与	33
1. 剤形	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 製剤の組成	4	13. 過量投与	33
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	14. 適用上の注意	33
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	15. その他の注意	34
5. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾	5	16. その他	34
6. 溶解後の安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	35
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	1. 薬理試験	35
8. 溶出性	5	2. 毒性試験	36
9. 生物学的試験法	5	1. 規制区分	43
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	2. 有効期間又は使用期限	43
11. 製剤中の有効成分の定量法	5	3. 貯法・保存条件	43
12. 力価	5	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
13. 混入する可能性のある夾雑物	5	5. 承認条件等	43
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5	6. 包装	43
15. 刺激性	5	7. 容器の材質	43
16. その他	5	8. 同一成分・同効薬	43
V. 治療に関する項目	6	9. 国際誕生年月日	44
1. 効能又は効果	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
2. 用法及び用量	6	11. 薬価基準収載年月日	44
3. 臨床成績	7	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	44
VI. 薬効薬理に関する項目	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	14. 再審査期間	44
2. 薬理作用	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
VII. 薬物動態に関する項目	16	16. 各種コード	44
1. 血中濃度の推移・測定法	16	17. 保険給付上の注意	44
2. 薬物速度論的パラメータ	17	X I. 文献	45

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	47
X II. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
X III. 備考	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ディフェリン®ゲル 0.1%（一般名：アダパレン）は、フランスのガルデルマ社で創製された新規ナフトエ酸誘導体の外用尋常性ざ瘡治療剤である。

アダパレンは化学構造上の分類は天然のレチノイドとは異なるが、細胞核内レチノイン酸受容体（RAR）に結合し、RARの標的遺伝子の転写促進を誘導することによりレチノイド様作用を示し、表皮角化細胞の分化を抑制する。

ディフェリン®は、非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）数、炎症性皮疹（丘疹、膿疱等）数及び総皮疹数の減少効果を示したことから、1992年フランスで0.1%液剤が「尋常性ざ瘡」の効能・効果で承認された。

その後ゲル製剤が1994年に欧州で、1996年に米国で承認され、現在、世界83カ国で承認されている（2017年7月時点）。

日本では、1999年にガルデルマ株式会社によりゲル製剤での臨床試験が開始され、総皮疹（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）数の減少効果が認められたことから、承認申請し、2008年7月に「尋常性ざ瘡」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

同年9月に薬価基準に収載され、10月にガルデルマ株式会社、塩野義製薬株式会社が販売を開始した。2016年7月17日より塩野義製薬株式会社に代わり、マルホ株式会社が販売することとなった。

2018年9月に製造販売承認がガルデルマ株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 国内初のレチノイド様作用を有する外用尋常性ざ瘡治療剤である。（12頁）

(2) 表皮細胞の核内レチノイン酸受容体（RAR γ ）に結合し、標的遺伝子の転写促進を誘導する。（*in vitro*）（12頁）

(3) 表皮角化細胞の分化を抑制することで、面皰を減少させる。（*in vitro*、マウス）（15頁）

(4) 1日1回12週間の塗布を実施した臨床試験で、尋常性ざ瘡患者の総皮疹（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）数の減少率は63.2%を示した。（9頁）

最長12ヵ月間の塗布を実施した臨床試験では、総皮疹数の減少率は77.8%を示した。（10頁）

(5) 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例544例中429例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（25頁）

主な副作用は、皮膚乾燥（305例、56.1%）、皮膚不快感（259例、47.6%）、皮膚剥脱（182例、33.5%）、紅斑（119例、21.9%）、そう痒症（72例、13.2%）、湿疹（11例、2.0%）、ざ瘡（7例、1.3%）、接触性皮膚炎（7例、1.3%）、皮膚刺激（6例、1.1%）であった。（承認時）

使用成績調査において、安全性評価対象例2989例中861例（28.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥（525例、17.6%）、皮膚不快感（199例、6.7%）、紅斑（170例、5.7%）、そう痒症（115例、3.8%）であった。（再審査終了時）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デュフェリン®ゲル 0.1%

(2) 洋名

Differin® Gel 0.1%

(3) 名称の由来

細胞分化 (differentiation、ディファレンシエーション) から命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アダパレン (JAN)

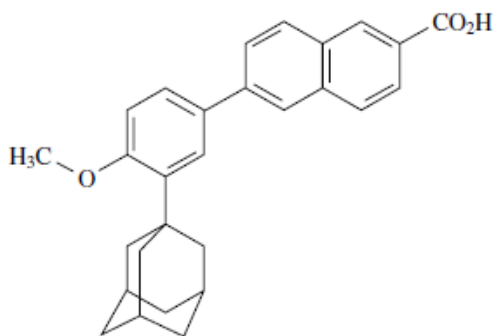
(2) 洋名 (命名法)

Adapalene (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₈H₂₈O₃

分子量 : 412.52

5. 化学名 (命名法)

6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)phenyl]naphthalene-2-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : CD271

7. CAS 登録番号

106685-40-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

テトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、ジエチルエーテル、エタノール（99.5）、2-プロパノールに極めて溶けにくく、メタノール、アセトニトリル、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性：旋光性を示さない。

pH：水にほとんど溶けないため、pHは測定できない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	容器	試験期間	結果	
苛酷試験	湿度	二重PE袋 + ファイバードラム	6か月	変化なし	
	加温		50℃	3か月	変化なし
			60℃	2か月	変化なし
光	蛍光灯+近紫外線ランプ	二重PE袋	120万lx・hr	変化なし	
長期保存試験	25℃/60%RH	二重PE袋	39か月	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH	二重PE袋 + ファイバードラム	6か月	変化なし	

苛酷試験：1ロット、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：ゲル剤

規格：1g 中 アダパレンを 1mg 含有

性状：白色のなめらかなゲル状の軟膏で粒子の塊を含むことがある

(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

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中にアダパレンを 1mg 含有

(2) 添加物

プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、カルボキシビニルポリマー、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム

(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

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン チューブ (15g)	36 カ月	明確な品質の変化なし

測定項目

長期保存試験：性状（外観）、粘度、pH、純度試験（類縁物質）、粒子径、定量法（アダパレン、パラオキシ安息香酸メチル）

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. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質及び不特定不純物

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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」の項参照

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性ざ瘡

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。
- (2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。
- (3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

（解説）

- (1)(2)国内の承認時までの臨床試験では、顔面以外の部位（胸部、背部等）における使用経験はなく、有効性・安全性は確立していない。
- (3)顔面に重度のざ瘡皮疹である結節、嚢腫を主に有する患者には、結節、嚢腫に対する他の適切な処置を行うこと。

2. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

（解説）

用法：国内の承認時までの臨床試験は、1日1回塗布の用法で実施され、尋常性ざ瘡に対する有効性・安全性が確認された。なお、1日1回塗布以外の用法による有効性・安全性は確立していない。

塗布部位：尋常性ざ瘡の患部では、微小面皰及び皮疹〔非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）及び炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節、嚢腫）〕が混在していることから、皮疹が発現している部位（例えば、額、頬、顎）に塗布する。なお、顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 就寝前に使用すること。
- (2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。
- (3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

（解説）

- (1)国内の承認時までの臨床試験は、本剤を就寝前に洗顔後塗布の用法で実施され、有効性・安全性が確認された。それ以外の用法では、有効性・安全性が確認されていない。
- (2)効果が認められない患者に対し、本剤が漫然と使用され、他の適切な治療が遅れることを避けるため、治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合は使用を中止すること。
- (3)本剤の使用により症状の改善が認められ、本剤の更なる塗布の必要がない患者に対して、漫然と長期にわたり使用しないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果²⁾

本邦における、尋常性ざ瘡患者を対象に 1 日 1 回就寝前に患部を洗浄後 12 週間塗布した基剤対照比較試験（ディフェリン®ゲル 0.1%群：100 例、ゲル基剤群：100 例）において、最終観察日における総皮疹数の減少率（中央値）は、ゲル基剤群（36.9%）に比較してディフェリン®ゲル 0.1%群（63.2%）であった〔Wilcoxon 順位和検定（両側検定）、 $p < 0.0001$ 〕。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2）」の項参照）

[Kawashima, M., et al. : J. Dermatol. Sci, 49 ,241 (2008)]

(3) 臨床薬理試験

1) 単回閉鎖貼布試験³⁾

健康成人男性 15 例にアダパレンゲル 0.1%、ゲル基剤及び白色ワセリンを約 50 μ L（白色ワセリンは約 50mg）ずつ体幹背部に貼布（閉鎖貼布試験：48 時間、光貼布試験：24 時間）した結果、本剤の皮膚刺激性が弱いこと及び光過敏性がないことが確認された。なお、本試験における副作用は 15 例中 3 例（20.0%）4 件認められた。内訳は頭痛 1 例（6.7%）、尿中白血球陽性 1 例（6.7%）、AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加 1 例（6.7%）であったが、いずれも軽度であった。

[社内資料：単回貼布及び光貼布試験]

2) 21 日間繰り返し閉鎖貼布試験⁴⁾

健康成人男性 12 例にアダパレンゲル 0.1%、ゲル基剤及び日局精製水、各約 50 μ L を 1 日 1 回背部（腰部）に 21 日間繰り返し閉鎖貼布した結果、本剤の累積刺激性は認められなかった。

なお、本試験における副作用は、12 例中 3 例（25.0%）に認められた。内訳は皮膚剥脱 3 例（25.0%）で、いずれも軽度であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。

[社内資料：繰り返し貼布試験]

(4) 探索的試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1）」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

思春期に発症した軽度から中等度*1の尋常性ざ瘡患者（組み入れ時 16 歳以上 35 歳以下）238 例を対象に、ディフェリン®ゲル 0.1%、0.03%及びゲル基剤を 1 日 1 回 12 週間就寝前洗顔後に約 1g を顔面全体に塗布した並行群間比較試験（0.1%群 80 例、0.03%群 80 例、ゲル基剤群 78 例）を実施した。

最終観察日における総皮疹数は 0.1%群及び 0.03%群共にゲル基剤群に比べ有

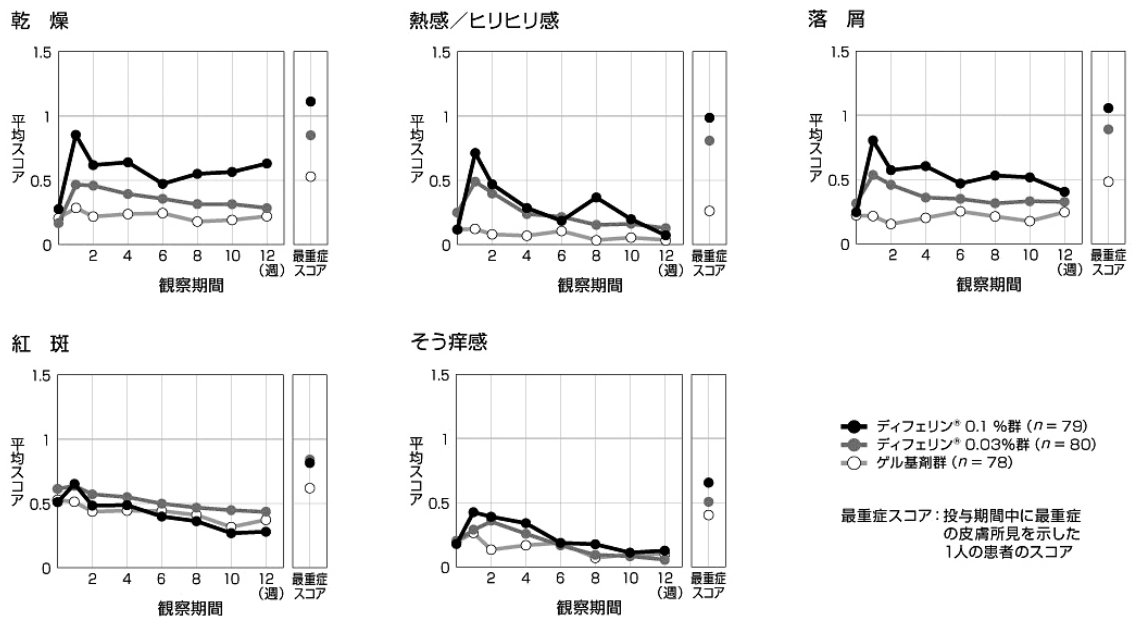
意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ 、0.03%群： $p = 0.002$ ）を示し、0.1%群はより早期に（0.1%群：4週以降、0.03%群：6週以降）減少が認められた。なお、0.1%群及び0.03%群間に有意差は認められなかった。

最終観察日における非炎症性皮疹数は、0.1%群及び0.03%群共にゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ 、0.03%群： $p = 0.001$ ）を示したが、炎症性皮疹数は、0.1%群のみゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p = 0.009$ ）を示し、0.03%群では有意差は認められなかった。

以上の結果により、至適濃度は0.1%であると判断した。（共分散分析）

また、局所刺激性に関する評価項目として、投与部位の乾燥、熱感／ヒリヒリ感、落屑、紅斑、そう痒感について4段階スコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価した結果を以下に示す。ディフェリン®ゲル0.1%群及び0.03%群共に皮膚刺激感の多くは、塗布後1～2週間の間に認められた。

皮膚刺激スコアの推移（乾燥、熱感／ヒリヒリ感、落屑、紅斑、そう痒感）



なお、本試験における副作用*2は、0.1%群で79例中2例（2.5%）、0.03%群で80例中3例（3.8%）に認められた。0.1%群における副作用は、ざ瘡と接触性皮膚炎が各1例（各1.3%）であり、0.03%群は接触性皮膚炎、皮膚乾燥及び皮膚疼痛が各1例（各1.3%）であった。ゲル基剤群では副作用は認められなかった。

*1：W. J. Cunliffe らの Leeds グレード 1～5

*2：皮膚所見（局所刺激性）に関する有害事象（副作用）を除く

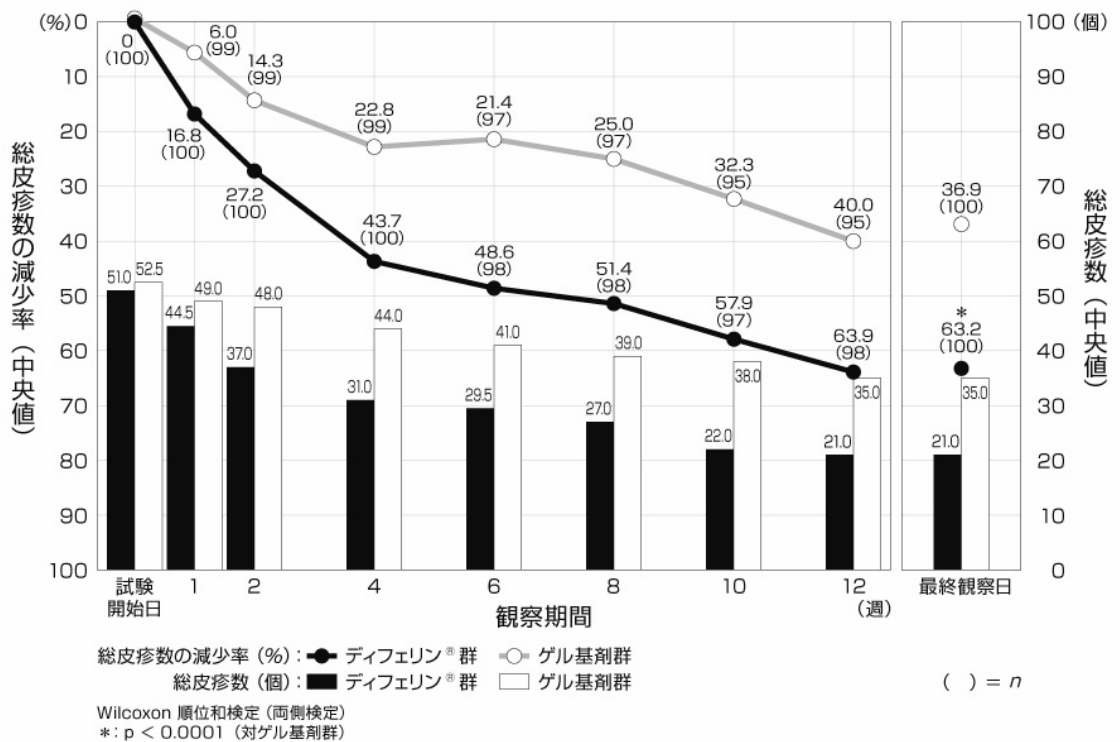
注）本剤の承認規格は0.1%である。

[川島眞, 他：皮膚の科学, 6, 494, (2007)]

2) 比較試験²⁾

顔面（前額、両頬、頤）に30個以上の総皮疹（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）を有する尋常性ざ瘡患者（12歳以上35歳以下）200例を対象に、ディフェリン®ゲル0.1%及びゲル基剤を1日1回就寝前洗顔後に適量を顔面全体に12週間塗布した基剤対照比較試験（ディフェリン®ゲル0.1%群100例、ゲル基剤群100例）を実施した結果、最終観察日における総皮疹数（非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数）の減少率（中央値）は、ゲル基剤群（36.9%）に比較してディフェリン®群（63.2%）であった。〔Wilcoxon順位和検定（両側検定）、 $p < 0.0001$ 〕

総皮疹に対する効果



比較試験の成績

評価項目		ディフェリン®ゲル群 (n=100)	ゲル基剤群 (n=100)	Wilcoxon 順位和検定 (両側検定)
皮疹数減少率 (中央値)	総皮疹*1数	63.2%	36.9%	$p < 0.0001$
	非炎症性皮疹数	64.6%	38.1%	$p < 0.0001$
	炎症性皮疹数	63.7%	45.8%	$p = 0.0010$
皮疹数改善度 (総皮疹数が50%以上減少した患者割合)	総皮疹数	65.0%	38.0%	
	非炎症性皮疹数	66.0%	37.0%	
	炎症性皮疹数	67.0%	46.0%	
患者満足度 (VAS*3 75mm以上を記した患者の割合)		60.0%	42.3%*2	

*1: 非炎症性皮疹及び炎症性皮疹

*2: $n = 97$

*3: VAS (ビジュアルアナログスケール) ; 長さ100mmの線分の一の方の端を「満足していない(0mm)」とし、他方の端を「非常に満足(100mm)」とするもの。

なお、本試験における副作用は、ディフェリン®群で 100 例中 56 例 (56.0%)、ゲル基剤群で 99 例中 8 例 (8.1%) に認められた。ディフェリン®群における副作用は、皮膚乾燥 37 例 (37.0%)、皮膚剥脱 18 例 (18.0%)、皮膚不快感 16 例 (16.0%)、紅斑 8 例 (8.0%)、そう痒症 5 例 (5.0%)、皮膚刺激 4 例 (4.0%) であった。ゲル基剤群における副作用は、皮膚乾燥 8 例 (8.1%)、皮膚剥脱 3 例 (3.0%)、皮膚不快感 1 例 (1.0%)、紅斑 1 例 (1.0%) であった。両群共に発現した副作用はいずれも軽度であった。

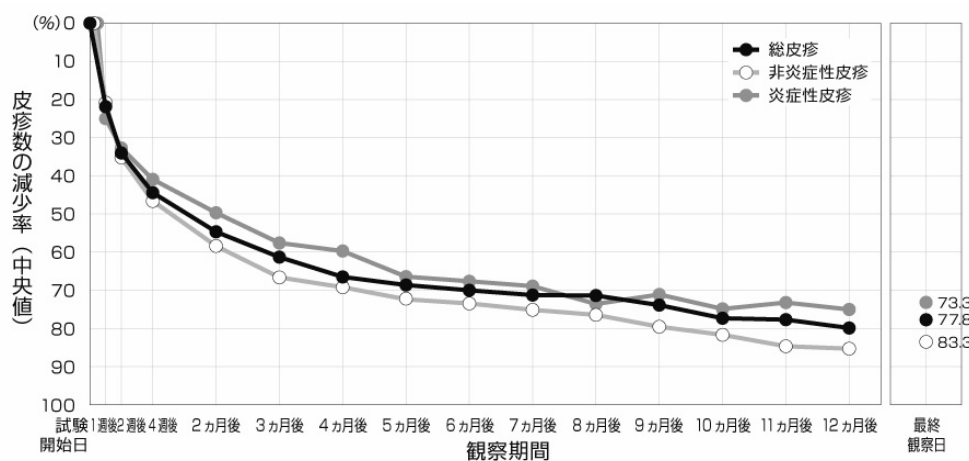
[Kawashima, M., et al. : J. Dermatol. Sci., 49, 241, (2008)]

3) 安全性試験

長期安全性試験⁶⁾

顔面（前額、両頬、頤）に結節／嚢腫が 2 個以下の尋常性ざ瘡患者（12 歳以上 35 歳以下）444 例を対象に、ディフェリン®ゲル 0.1% を 1 日 1 回就寝前洗顔後に適量を顔面全体に最長 12 ヶ月間塗布した多施設共同オープンラベル試験を実施した結果、安全性評価対象例 444 例中 373 例 (84.0%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥 268 例 (60.4%)、皮膚不快感 243 例 (54.7%)、皮膚剥脱 164 例 (36.9%)、紅斑 111 例 (25.0%) 等の皮膚症状であり、これらの多くが投与開始後 2 週間以内に発現した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 2〕の項参照]

なお、本試験において、皮疹数（総皮疹、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）は塗布 1 週以降減少し、最終観察日における減少率（中央値）は、それぞれ 77.8%、83.3%及び 73.3%であった。



n	1 週後	2 週後	4 週後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終観察日
総皮疹	443	441	439	432	425	413	413	404	386	382	361	367	358	348	444
非炎症性皮疹	430	428	426	419	413	401	402	392	376	372	351	357	348	338	431
炎症性皮疹	437	435	433	427	419	407	407	399	380	376	355	361	352	342	438

皮疹数（総皮疹、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）の減少率（中央値）の推移

[川島眞, 他 : 皮膚の科学, 6, 504, (2007)]

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）

① 市販直後調査

市販直後調査（収集期間：2008年10月21日～2009年4月20日）

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 3)」の項参照

② 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

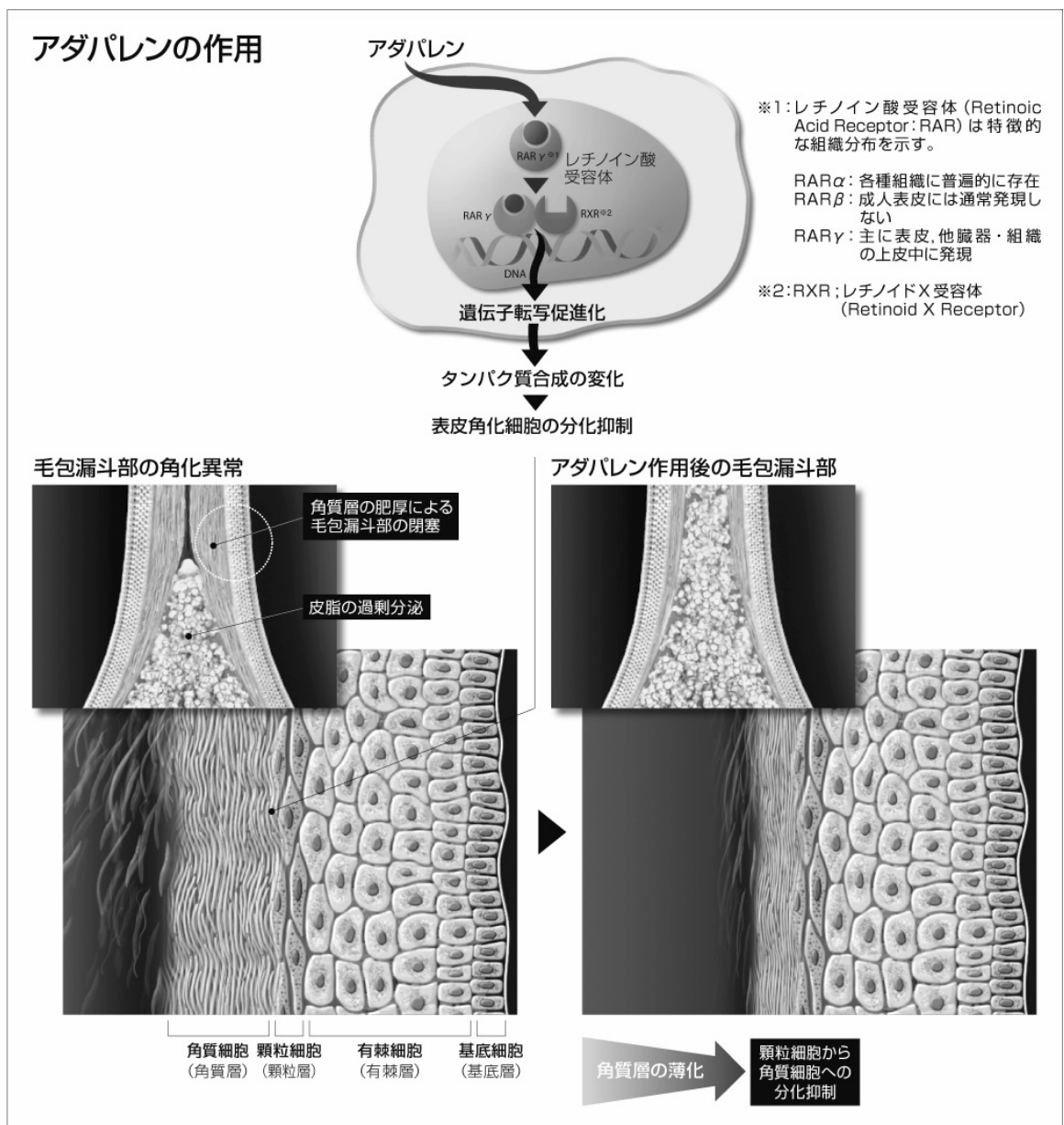
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アダパレンはレチノイン酸受容体^{※1} (RAR γ) に結合し、遺伝子転写促進を誘導することによりレチノイド様作用を示す。ディフェリン[®]の局所投与により、表皮角化細胞の分化が抑制され、非炎症性皮疹と炎症性皮疹が減少することが考えられる。



アダパレンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合及び遺伝子転写促進化作用

- ① 細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ) に対する結合親和性 (*in vitro*) ⁷⁾

受容体結合試験において、アダパレンは RAR α よりも RAR β 及び RAR γ に対して高い親和性を有した。

細胞核内レチノイン酸受容体に対する結合親和性

被験物質	IC ₅₀ (nM) ^{*1}		
	RAR α	RAR β	RAR γ
アダパレン	3500	1.8	6.3
トレチノイン ^{*2}	1.1	0.37	0.28

*1 : IC₅₀は放射標識リガンドの特異的結合を 50%阻害する非標識リガンドの濃度

*2 : all-trans -レチノイン酸

- ② 細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ) 及びレチノイド X 受容体 (RXR α) を介する遺伝子転写促進化活性 (*in vitro*) ⁸⁾⁹⁾

アダパレンは遺伝子転写促進化試験において、RAR α よりも RAR β 及び RAR γ を介して転写促進化を誘導した。また、RXR α を介する遺伝子転写促進化活性は極めて低かった。

RAR α 、RAR β 、RAR γ 及び RXR α を介する遺伝子転写促進化活性

被験物質	AC ₅₀ (nM) ^{*1}			
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α
アダパレン	3.0	0.28	0.56	> 1000
トレチノイン ^{*2}	0.1	0.18	0.041	> 1000

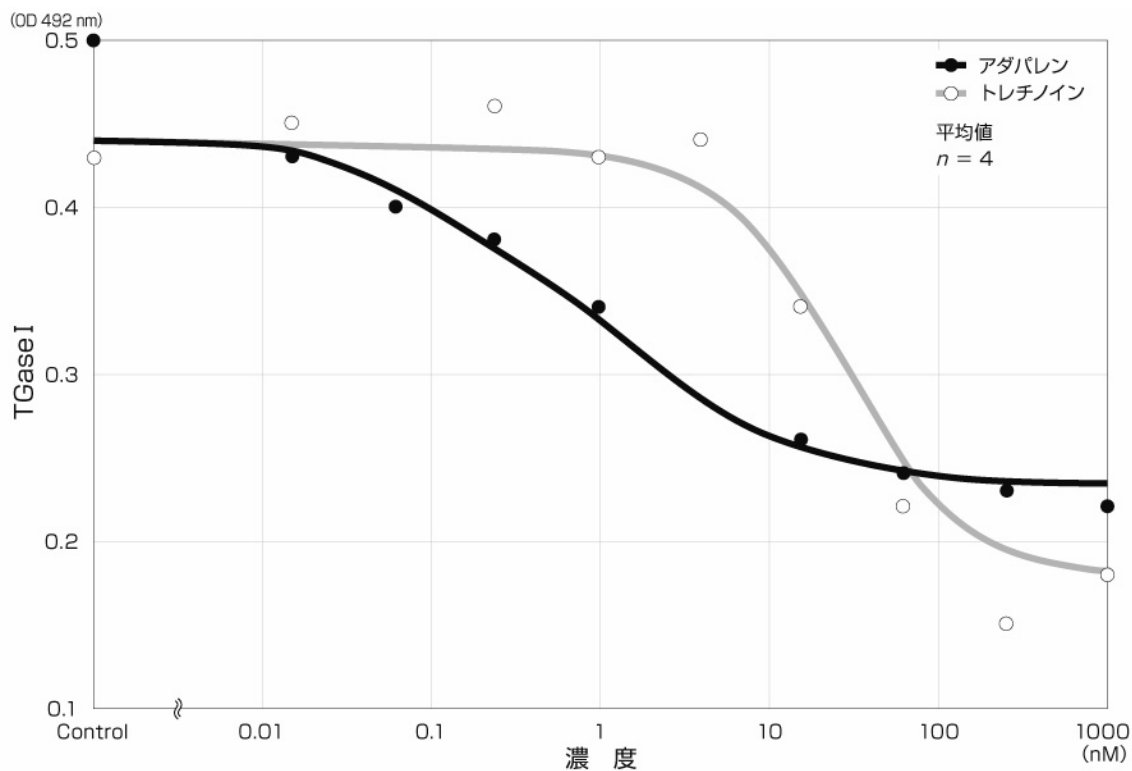
*1 : AC₅₀は最大転写活性の 50%の活性を示す被験物質濃度

*2 : all-trans -レチノイン酸

2) 培養正常ヒト表皮角化細胞の分化抑制作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

アダパレンは培養正常ヒト表皮角化細胞の I 型トランスグルタミナーゼ (TGase I*) の発現を抑制した (IC₅₀=約 0.6nM)。

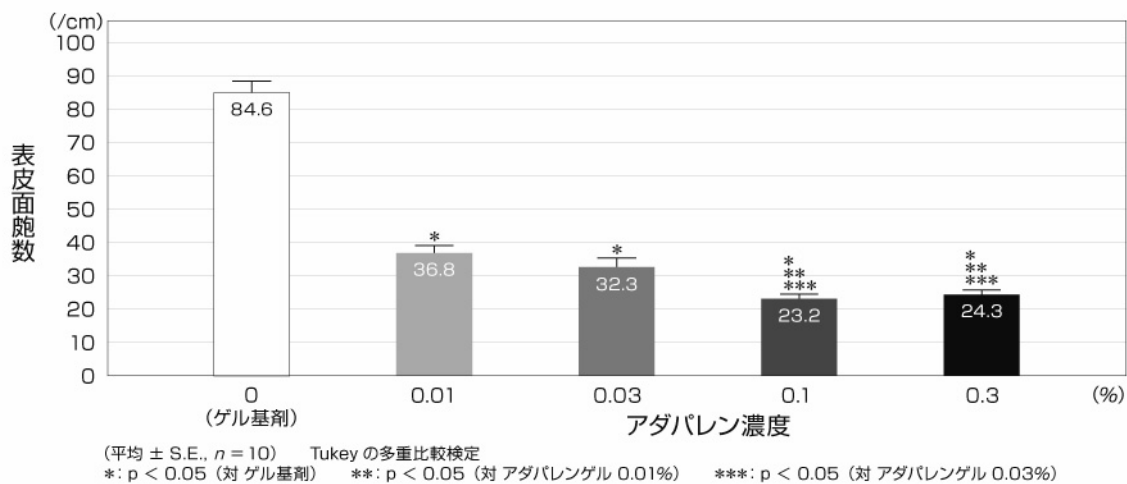
培養正常ヒト表皮角化細胞の TGase I 発現抑制作用



*TGase I : 表皮角化細胞分化の最終段階で角層細胞の細胞膜直下へのコーニファイド・エンベロープ (cornified envelope) の生成をもたらすタンパク架橋結合を触媒するカルシウム依存性酵素

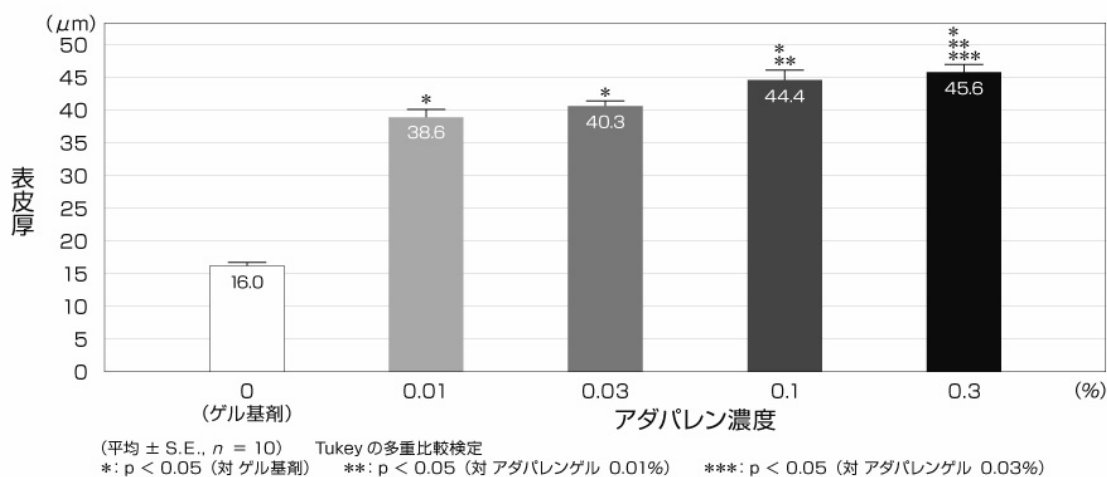
3) 面皰減少作用（ライノマウス）¹¹⁾

雌雄ライノマウス（5～6週齢、n=10）の背部皮膚に、アダパレングル 0.01、0.03、0.1 及び 0.3%とゲル基剤（50 μ L）を1日1回、週5日（連続）の頻度で3週間塗布し、組織標本を作製して評価したところ、表皮面皰数（皮膚1cm当りの面皰数）はアダパレン濃度の増加に伴い減少し、ゲル基剤 84.6 \pm 3.4/cm に対して 0.1%では 23.2 \pm 1.2/cm であり、減少率は73%に達した。



ライノマウスにおける面皰減少作用（表皮面皰数）

また、表皮厚の増加も観察され、ゲル基剤では 16.0 \pm 0.52 μ m に対して 0.1%では 44.4 \pm 1.47 μ m であり、約 2.8 倍に増加した。



ライノマウスにおける面皰減少作用（表皮厚）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

国内臨床試験において、アダパレンの血漿中への移行は認められなかった。（検出限界：0.15ng/mL）³⁾⁵⁾¹²⁾

海外臨床試験においては、ざ瘡患者への長期局所投与により血漿中に微量（＜0.25ng/mL）のアダパレンが検出された¹³⁾。

1) 単回投与³⁾

健康成人男性 15 例にディフェリン®ゲル 0.1% を Finn Chamber に約 50 μ L 塗布し、Scanpor tape を用いて体幹背部に閉鎖貼布したときの投与（貼布）開始 24 時間後の血漿中にアダパレンは検出されなかった。（定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL）

注）本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。

2) 連続投与

① 健康成人¹²⁾

健康成人男性 6 例にディフェリン®ゲル 0.1% を 1g、1 日 1 回、5 日間顔面全体に塗布投与したとき、投与開始日から投与開始後 5 日目（最終投与日）まで、及び最終投与日 4 時間後と 24 時間後のいずれの測定時においても血漿中にアダパレンは検出されなかった。（定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL）

② 尋常性ざ瘡患者⁵⁾

尋常性ざ瘡患者 45 例にディフェリン®ゲル 0.1% を約 1g、1 日 1 回、12 週間顔面全体に塗布投与したとき、投与開始日、4 週後及び最終観察日（12 週後又は中止時）いずれの測定時においても血漿中にアダパレンは検出されなかった。（定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL）

③ 尋常性ざ瘡患者（外国人データ）¹³⁾

尋常性ざ瘡患者 32 例にアダパレンゲル製剤（0.1%）を 1 日 1 回、12 週間ざ瘡患部（顔面、胸部、背部）に塗布投与し 12 週後に血漿中のアダパレンを分析した。〔定量法：逆相クロマトグラフィー（蛍光検出）、検出限界：0.15ng/mL〕

酵素加水分解前では 1 例、酵素加水分解後では 5 例に 0.15～0.25ng/mL の間で遊離型のアダパレンを検出した。

注）本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」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) 解析方法

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¹⁴⁾

in vitro 試験において、血液中の³H-アダパレン総結合率は99%以上であり、主にリポタンパク質とヒト血清アルブミンに結合した。ヘマトクリット値45%のヒト血液の中で赤血球分画への分配率は、全³H-アダパレンの26%であった。（試験法：赤血球分配法）

3. 吸収

吸収部位：皮膚

<参考>

(1) 単回投与（ラット）¹⁵⁾

SD系ラット（雄、n=6）に¹⁴C-アダパレンゲル0.1%（¹⁴C-アダパレンとして0.10mg/匹）を単回塗布投与したとき、投与後6～12時間において血漿中放射能濃度は検出限界未満、24時間では1ng eq/mLであった。正常皮膚群と損傷（擦過）皮膚群の間で吸収（血漿中放射能濃度）に差は認められなかった。（定量法：液体シンチレーション法）

(2) 単回投与（イヌ）¹⁶⁾

イヌ（ビーグル、雌雄各n=4）に¹⁴C-アダパレンゲル0.1%（¹⁴C-アダパレンとして5mg/匹）を単回塗布投与したとき、投与後5分～168時間において血漿中放射能濃度は1ng eq/g未満、アダパレン濃度は定量限界未満であった。（定量法：HPLC）

(3) 反復投与 (ラット) ¹⁷⁾

SD 系ラット (雌雄各 n=3) に非標識アダパレンゲル 0.3% (アダパレンとして 0.36mg/匹/日) を 21 日間反復塗布投与したとき、平均血漿中濃度は雄では投与 8 日目までに、雌では 13 日目までに定常状態 [平均血漿中濃度: 雄; 3.47ng/mL (8 日目) ~4.74ng/mL (21 日目)、雌; 8.84ng/mL (13 日目) ~6.70ng/mL (21 日目)] に達した。(定量法: HPLC)

(4) 腸肝循環 (ラット) ¹⁸⁾

SD 系ラット (雄、ドナー; n=3) に ¹⁴C-アダパレン 0.5mg/kg 単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 79% が胆汁中に排泄された。また、投与 3 ~6 時間後の胆汁を胆管カニューレを施したラット (雄、レシーバー; n=3) の十二指腸内に注入したところ、注入開始から 48 時間後までに注入した放射能の約 50% が胆汁中に回収された。以上より、アダパレン及びその代謝物は腸肝循環することが示唆された。(定量法: 液体シンチレーション法)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

脳内移行性 (ラット) ¹⁹⁾

SD 系ラット (雄雌各 n=3) に、¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% を 0.1mL/匹 (¹⁴C-アダパレンとして 100µg/匹) 単回及び 21 日間反復塗布投与したとき、6~168 時間後における組織内放射能濃度は以下のとおりである。

¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% を塗布したときの脳内移行性 (ラット)

投与後時間* (h)	放射能濃度 (ng eq/g)									
	6		24		48		96		168	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
単回投与	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	5	BLD	BLD	BLD	BLD
21日反復投与	BLD	31	6	BLD	BLD	13	BLD	BLD	BLD	BLD

BLD: 検出限界未満

(平均、n=3)

*: 反復投与の場合は最終投与後時間

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

1) 単回経口投与 (ラット) ²⁰⁾

SD 系妊娠ラット (n=3、妊娠 13 日目) に ¹⁴C-アダパレン 0.1mg/kg 又は 1mg/kg を単回経口投与したとき、最高平均母体血漿中放射能濃度は投与 3 時間後に得られ、0.1mg/kg で 21.65ng eq/g、1mg/kg で 204.40ng eq/g であり、AUC₀₋₇₂ は 0.1mg/kg で 230ng eq · h/g、1mg/kg で 1816ng eq · h/g であった。

胎児の平均放射能濃度の最高値は、0.1mg/kg で投与 4 時間後に 4.55ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.23 倍)、1mg/kg で投与 3 時間後に 33.38ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.16 倍) であった。

胎児の平均放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後には、0.1mg/kg で 0.37ng eq/g (最高値の 0.08 倍)、1mg/kg で 2.49ng eq/g (最高値の 0.07 倍) であった。(定量法：液体シンチレーション法)

2) 反復経口投与 (ラット) ²⁰⁾

SD 系妊娠ラット (n=3、妊娠 6 日目) に ¹⁴C-アダパレン 0.1mg/kg 又は 1mg/kg を 8 日間反復経口投与したとき、最高平均母体血漿中放射能濃度は最終投与 3 時間後に得られ、0.1mg/kg で 24.28ng eq/g、1mg/kg で 225.97ng eq/g であり、AUC₀₋₇₂ は 0.1mg/kg で 300ng eq・h/g、1mg/kg で 2011ng eq・h/g であった。

胎児の平均放射能濃度の最高値は、0.1mg/kg で最終投与 4 時間後に 5.51ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.29 倍)、1mg/kg で最終投与 3 時間後に 39.64ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.18 倍) であった。

胎児の平均放射能濃度は経時的に減少し、最終投与 72 時間後には、0.1mg/kg で 1.02ng eq/g (最高値の 0.19 倍)、1mg/kg 投与で 6.04ng eq/g (最高値の 0.15 倍) であった。(定量法：液体シンチレーション法)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

経口又は静脈内投与 (ラット) ²¹⁾

SD 系授乳期ラット (雌、n=3、分娩後 14 日目) に ¹⁴C-アダパレン 15mg/kg 単回経口投与又は 0.5mg/kg 単回静脈内投与し、アダパレンの乳汁移行性を検討した。いずれの投与経路においても、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能の最高濃度到達時間に比べて 2.5~3 時間遅れて最高濃度に達した後、共に減少した。(定量法：液体シンチレーション法)

乳汁中及び血漿中への ¹⁴C-アダパレン移行濃度 (授乳ラット)

時間 (h)	経口投与			静脈内投与		
	乳汁中濃度 (ng eq/g)	血漿中濃度 (ng eq/g)	M/P	乳汁中濃度 (ng eq/g)	血漿中濃度 (ng eq/g)	M/P
0.5	—	—	—	167	543	0.31
1	30	175	0.17	252	457	0.55
3	109	265	0.41	312	175	1.8
6	266	100	2.7	194	62	3.1
24	4.5	50	0.09	6.3	11	0.57
48	n.d.	3.0	n.c.	—	—	—
72	n.d.	1.2	n.c.	—	—	—

— : 測定せず

(平均、n=3)

n.d. : 検出されず

n.c. : 算出せず

M/P : 乳汁/血漿中の濃度比

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1) 皮膚への分布 (ラット)²²⁾

SD系ラット(雄、n=1)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を2mL/kg(¹⁴C-アダパレンとして2mg/kg)単回塗布投与後の皮膚組織内放射能分布は角質層で最高レベルであり、次に毛包周囲の表皮層で検出された。投与後6~168時間において、真皮及び皮下組織には放射能は検出されなかった。(測定法:定性的マイクロオートラジオグラフィ)

2) 臓器・組織への分布

① 単回塗布投与 (ラット)²³⁾

SD系ラット(雄雌各n=3)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を0.1mL/匹(¹⁴C-アダパレンとして100µg/匹)単回塗布投与したとき、6~168時間後における組織内放射能濃度は、皮膚(投与部位及び非投与部位)並びに消化管を除き、ほとんどの組織、測定時点において検出限界未満であった。(定量法:定量的全身オートラジオグラフィ)

② 反復塗布投与 (ラット)²³⁾

SD系ラット(雄雌各n=3)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を1日1回0.1mL/匹(¹⁴C-アダパレンとして100µg/匹)、21日間反復塗布投与したとき、最終投与後24及び168時間における組織内放射能濃度は、皮膚(投与部位及び非投与部位)、消化管並びに副腎(特に皮質部)で雌雄とも高く、雌では胸腺及び卵巣でも高かった。投与後、大部分の組織では放射能は経時的に減少したが、卵巣と胸腺における減少は緩徐であった。(定量法:定量的全身オートラジオグラフィ)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

皮膚における代謝 (ラット)²²⁾

SD系ラット(雄、n=1)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を2mL/kg(¹⁴C-アダパレンとして2mg/kg)単回塗布投与したとき、塗布6~168時間後に採取された皮膚で検出されたのはアダパレン未変化体のみであり、皮膚では代謝されないことが示された。(測定法:ラジオHPLC)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

該当資料なし

<参考>

薬物代謝酵素 (ラット)²⁴⁾

SD系ラット(雌雄各n=6)でアダパレンによる薬物代謝酵素の阻害は認められず、特異的な酵素誘導も認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-アダパレンを投与したときの放射能は動物種（マウス²⁵⁾、ラット²⁶⁾、ウサギ²⁷⁾、イヌ¹⁶⁾）、性別、投与経路（塗布、経口及び静脈内）に関係なく、ほとんどが糞中排泄により消失した。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

1) 単回塗布投与（マウス）²⁵⁾

CD1 系マウス（雄、各 n=5）を皮膚保護群^{*1)}、皮膚非保護群^{*2)}に分け、¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% 2mL/kg (¹⁴C-アダパレンとして 2mg/kg) を単回塗布投与したとき、塗布 96 時間までの糞中放射能排泄率は皮膚保護群で投与量の 57%、皮膚非保護群で 75%、尿中放射能排泄率は投与量の 2% 未満（皮膚保護群で 1.7%、皮膚非保護群で 0.70%）であった。（定量法：液体シンチレーション法）

*1：塗布部位からの経口摂取を制限するために堅牢な首枷を装着した群

*2：首枷をせずに塗布部位の保護をしない群

2) 単回塗布投与（ラット）²⁶⁾

SD 系ラット（雄；n=6、雌；n=5）に ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% (¹⁴C-アダパレンとして 0.12mg/匹) を単回塗布投与したとき、塗布 168 時間までの糞中放射能排泄率は雄で投与量の 19.18%、雌で 23.37%、尿中放射能排泄率は共に 0.2% 未満であった。（定量法：液体シンチレーション法）

3) 反復塗布投与（ウサギ）²⁷⁾

ニュージーランド白色種ウサギ（雄、n=4）にアダパレン液 0.3% 2mL/kg（アダパレンとして 6mg/kg）を 1 日 1 回、90 日間反復塗布投与した。なお、2、15 及び 90 日目に、¹⁴C-アダパレン液 0.3% (¹⁴C-アダパレンとして 240µg/匹) を塗布投与した。90 日目の投与後 168 時間までの糞中放射能排泄率は投与量の 12.94%、尿中放射能排泄率は投与量の 0.83% であった。（定量法：液体シンチレーション法）

4) 単回塗布投与（イヌ）¹⁶⁾

イヌ（ビーグル、雌雄各 n=4）に ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%（¹⁴C-アダパレンとして 5mg/匹）を単回塗布投与したとき、塗布 192 時間までの糞中放射能排泄率は雄で投与量の 0.19%、雌で 0.25%、尿中放射能排泄率は共に 0.01%であった。（定量法：液体シンチレーション法）

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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)]

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が発現するおそれがある。

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

ヒトでの妊娠中の使用に関する安全性は確立していないこと、動物実験(経口投与)において高用量曝露による催奇形作用が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果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 1. 効能又は効果」の項参照

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 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。

(解説)

本剤の使用時に、過敏症や重度の皮膚刺激感が認められた場合には、直ちに本剤の使用を中止すること。

(2)本剤の使用中に皮膚刺激感があらわれることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。

1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。

2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。

(解説)

国内の承認時までの臨床試験において、本剤使用中に皮膚刺激感の発現した症例が報告されているため、本剤の使用にあたっては、事前に、患者に対して指導を行うこと。

3)本剤使用中に、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を受けた場合、皮膚バリア機能が損なわれることで本剤による皮膚刺激感が増すおそれがある。なお、健康成人男性 15 例に対する国内第 I 相臨床試験 (単回閉鎖貼布試験) において、本剤は光過敏性がないことが確認されている³⁾。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験」の項参照)

(3)本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始 2 週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

(解説)

国内第 III 相臨床試験 (2 試験) において、皮膚乾燥 (56.1%)、皮膚不快感 (47.6%)、皮膚剥脱 (33.5%)、紅斑 (21.9%)、そう痒症 (13.2%) が高頻度で報告されている (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 1)」の項参照)。これらは治療開始 2 週間以内に発現することが多いこと、通常は軽度で一過性のものであり、継続使用中に消失又は軽減することについて、事前に患者に対して説明を行うこと (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1)」の項参照)。

なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例 544 例中 429 例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

主な副作用は、皮膚乾燥（305 例、56.1%）、皮膚不快感（259 例、47.6%）、皮膚剥脱（182 例、33.5%）、紅斑（119 例、21.9%）、そう痒症（72 例、13.2%）、湿疹（11 例、2.0%）、ざ瘡（7 例、1.3%）、接触性皮膚炎（7 例、1.3%）、皮膚刺激（6 例、1.1%）であった。（承認時）

使用成績調査において、安全性評価対象例 2989 例中 861 例（28.8%）に副作用が認められた。

主な副作用は、皮膚乾燥（525 例、17.6%）、皮膚不快感（199 例、6.7%）、紅斑（170 例、5.7%）、そう痒症（115 例、3.8%）であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

副作用分類	5%以上	0.1 ～ 5%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス	
肝臓		血中ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加	
その他		血中コレステロール増加	

注 1) 海外での自発報告等のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況²⁾⁶⁾

第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例 544 例中 429 例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

主な副作用は、皮膚乾燥（305 例、56.1%）、皮膚不快感（259 例、47.6%）、皮膚剥脱（182 例、33.5%）、紅斑（119 例、21.9%）、そう痒症（72 例、13.2%）、湿疹（11 例、2.0%）、ざ瘡（7 例、1.3%）、接触性皮膚炎（7 例、1.3%）、皮膚刺激（6 例、1.1%）であった。（承認時）

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況

	第Ⅲ相検証試験 (対照：ゲル基剤)		第Ⅲ相長期安全性試験		合計	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
調査施設数	7		38		43 ^{**}	
安全性評価対象例数	100		444		544	
副作用発現例数（発現率）	56（56.0%）		373（84.0%）		429（78.9%）	
副作用発現件数	100		1216		1316	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	56	56.0	373	84.0	429	78.9
皮膚乾燥	37	37.0	268	60.4	305	56.1
皮膚不快感	16	16.0	243	54.7	259	47.6
皮膚剥脱	18	18.0	164	36.9	182	33.5
紅斑	8	8.0	111	25.0	119	21.9
そう痒症	5	5.0	67	15.1	72	13.2
湿疹	—	—	11	2.5	11	2.0
ざ瘡	—	—	7	1.6	7	1.3
接触性皮膚炎	—	—	7	1.6	7	1.3
皮膚刺激	4	4.0	2	0.5	6	1.1
皮脂欠乏症	—	—	1	0.2	1	0.2
眼瞼炎	—	—	1	0.2	1	0.2
水疱	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚炎	—	—	1	0.2	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚疼痛	—	—	1	0.2	1	0.2
発疹	—	—	1	0.2	1	0.2
そう痒性皮疹	—	—	1	0.2	1	0.2
脂漏性皮膚炎	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚浮腫	—	—	1	0.2	1	0.2
顔面腫脹	—	—	1	0.2	1	0.2
蕁麻疹	—	—	1	0.2	1	0.2
乾皮症	—	—	1	0.2	1	0.2
臨床検査	—	—	3	0.7	3	0.6
血中ビリルビン増加	—	—	2	0.5	2	0.4
ALT（GPT）増加	—	—	1	0.2	1	0.2
AST（GOT）増加	—	—	1	0.2	1	0.2
血中コレステロール増加	—	—	1	0.2	1	0.2
γ-GTP 増加	—	—	1	0.2	1	0.2

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
感染症及び寄生虫症	—	—	1	0.2	1	0.2
単純ヘルペス	—	—	1	0.2	1	0.2

※：2 施設重複

MedDRA バージョン 8.1 で集計

2) 第Ⅲ相長期安全性試験における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況⁶⁾

① 重症度別副作用の発現状況

第Ⅲ相長期安全性試験における副作用は 444 例中 373 例（84.0%）に認められた。

第Ⅲ相長期安全性試験における重症度別副作用発現状況

	第 1 期 [1 ~ 90 日]		第 2 期 [91 ~ 180 日]		第 3 期 [181 ~ 270 日]		第 4 期 [271 日以上]		全期間*	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
安全性評価対象例数	444		426		407		378		444	
副作用発現例数（発現率%）	355 (80.0)		71 (16.7)		65 (16.0)		52 (13.8)		373 (84.0)	
副作用発現件数	896		127		106		87		1216	
	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
全副作用（件数）	878 (—)	18 (—)	125 (—)	2 (—)	101 (—)	5 (—)	86 (—)	1 (—)	1190 (—)	26 (—)
1 件以上副作用を発現した例数	345 (77.7)	10 (2.3)	69 (16.2)	2 (0.5)	61 (15.0)	4 (1.0)	51 (13.5)	1 (0.3)	357 (80.4)	16 (3.6)
皮膚及び皮下組織障害（小計）	345 (77.7)	10 (2.3)	66 (15.5)	2 (0.5)	61 (15.0)	4 (1.0)	50 (13.2)	1 (0.3)	357 (80.4)	16 (3.6)
皮膚乾燥	231 (52.0)	3 (0.7)	27 (6.3)	1 (0.2)	41 (10.1)	1 (0.2)	23 (6.1)	—	263 (59.2)	5 (1.1)
皮膚不快感	233 (52.5)	3 (0.7)	27 (6.3)	—	12 (2.9)	1 (0.2)	14 (3.7)	—	239 (53.8)	4 (0.9)
皮膚剥脱	148 (33.3)	1 (0.2)	29 (6.8)	—	16 (3.9)	—	16 (4.2)	—	163 (36.7)	1 (0.2)
紅斑	93 (20.9)	3 (0.7)	16 (3.8)	—	9 (2.2)	1 (0.2)	9 (2.4)	—	108 (24.3)	3 (0.7)
そう痒症	56 (12.6)	1 (0.2)	7 (1.6)	—	6 (1.5)	—	8 (2.1)	—	66 (14.9)	1 (0.2)
湿疹	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	—	4 (1.0)	—	1 (0.3)	—	10 (2.3)	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (1.1)
接触性皮膚炎	4 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	—	—	—	—	—	5 (1.1)	2 (0.5)
皮膚刺激	2 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	2 (0.5)	—
皮脂欠乏症	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
眼瞼炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.2)	—
水疱	—	—	—	—	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.2)	—
皮膚炎	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
皮脂欠乏性湿疹	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
発疹	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
そう痒性皮疹	—	—	—	—	—	—	1 (0.3)	—	1 (0.2)	—
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
皮膚浮腫	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
顔面腫脹	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)

	第1期 [1～90日]		第2期 [91～180日]		第3期 [181～270日]		第4期 [271日以上]		全期間*	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
蕁麻疹	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
乾皮症	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
臨床検査 (小計)	1 (0.2)	—	2 (0.5)	—	—	—	1 (0.3)	—	3 (0.7)	—
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	2 (0.5)	—
ALT (GPT) 増加	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
AST (GOT) 増加	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
血中コレステロール増加	—	—	—	—	—	—	1 (0.3)	—	1 (0.2)	—
γ-GTP 増加	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
感染症及び寄生虫症 (小計)	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
単純ヘルペス	—	—	1 (0.2)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—

発現例数：少なくとも1つの副作用が発現した被験者数。ただし、全副作用の欄は副作用の件数。

※：「全期間」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

② 第1期月別副作用の発現状況

第Ⅲ相長期安全性試験における投与開始3ヵ月間の月別副作用発現状況を以下に示す。

第1期 (3ヵ月：1～90日) の月別副作用発現状況

		第Ⅲ相長期安全性試験							
		1ヵ月目 [1～30日] (n=444)		2ヵ月目 [31～60日] (n=437)		3ヵ月目 [61～90日] (n=432)		第1期合計* [1～90日] (n=444)	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
合計		346	77.9	37	8.5	37	8.6	355	80.0
皮膚及び 皮下組織 障害	小計	346	77.9	37	8.5	36	8.3	355	80.0
	皮膚乾燥	226	50.9	7	1.6	8	1.9	234	52.7
	皮膚不快感	229	51.6	14	3.2	13	3.0	236	53.2
	皮膚剥脱	138	31.1	12	2.7	16	3.7	149	33.6
	紅斑	86	19.4	9	2.1	6	1.4	96	21.6
	そう痒症	52	11.7	3	0.7	5	1.2	57	12.8
	湿疹	2	0.5	1	0.2	1	0.2	4	0.9
	ざ瘡	2	0.5	0	0	0	0	2	0.5
	接触性皮膚炎	4	0.9	0	0	1	0.2	6	1.4
	皮膚刺激	2	0.5	0	0	0	0	2	0.5
	皮脂欠乏症	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	眼瞼炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2
	皮膚疼痛	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	発疹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2	
顔面腫脹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2	
蕁麻疹	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2	

		第Ⅲ相長期安全性試験							
		1ヵ月目 [1～30日] (n=444)		2ヵ月目 [31～60日] (n=437)		3ヵ月目 [61～90日] (n=432)		第1期合計* [1～90日] (n=444)	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	乾皮症	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
臨床検査	小計	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2

副作用は初回投与日若しくはそれ以降に発現した事象とする。

n=各時期の最初の時点の被験者数。発現例数=少なくとも1つの有害事象が発現した被験者数。

※：「第1期合計」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。発現日が特定されていない被験者は、第1期合計の項目においてのみ集計。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

③ 第1期（1ヵ月目：1～30日）週別副作用の発現状況

第Ⅲ相長期安全性試験における投与開始1ヵ月間の週別副作用発現状況を以下に示す。

第1期（1ヵ月：1～30日）の月別副作用発現状況

		第Ⅲ相長期安全性試験									
		第1週 [1～7日] (n=444)		第2週 [8～14日] (n=444)		第3週 [15～21日] (n=442)		第4週 [22～30日] (n=439)		1ヵ月目合計* [1～30日] (n=444)	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	合計	284	64.0	96	21.6	33	7.5	32	7.3	346	77.9
皮膚及び 皮下組織 障害	小計	284	64.0	96	21.6	33	7.5	32	7.3	346	77.9
	皮膚乾燥	164	36.9	41	9.2	11	2.5	12	2.7	226	50.9
	皮膚不快感	186	41.9	40	9.0	10	2.3	8	1.8	229	51.6
	皮膚剥脱	92	20.7	33	7.4	8	1.8	10	2.3	138	31.1
	紅斑	62	14.0	18	4.1	5	1.1	4	0.9	86	19.4
	そう痒症	32	7.2	14	3.2	5	1.1	3	0.7	52	11.7
	湿疹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2	2	0.5
	ざ瘡	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2	2	0.5
	接触性皮膚炎	4	0.9	0	0	0	0	0	0	4	0.9
	皮膚刺激	2	0.5	0	0	0	0	0	0	2	0.5
	皮脂欠乏症	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
	眼瞼炎	0	0	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2
	皮膚炎	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮膚疼痛	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
	発疹	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2	
顔面腫脹	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2	
乾皮症	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2	

副作用は初回投与日若しくはそれ以降に発現した事象とする。発現日が特定されていない被験者を除く。

n=各時期の最初の時点の被験者数。発現例数=少なくとも1つの有害事象が発現した被験者数。

※：「1ヵ月目合計」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

3) 市販直後調査

調査期間：2008年10月21日～2009年4月20日

副作用収集状況（市販直後調査）※

	収集数	重篤
副作用例数	133	1
副作用件数	199	3

器官別大分類 副作用名	収集数		重篤	
	例数	件数	例数	件数
皮膚及び皮下組織障害	133		1	
紅斑		47		1
皮膚乾燥		32		0
皮膚刺激		26		0
皮膚不快感		24		0
皮膚剥脱		20		1
接触性皮膚炎		14		0
そう痒症		14		0
ざ瘡		9		0
顔面腫脹		3		1
* 皮膚びらん		2		0
* 色素沈着障害		2		0
水疱		1		0
* アトピー性皮膚炎		1		0
湿疹		1		0
皮膚疼痛		1		0
丘疹		1		0
* 皮膚変色		1		0

器官別大分類（網掛部分）の数字は症例数を、副作用名の数字は発現件数を表示。

* 「使用上の注意」から予測できない副作用。因果関係が不明のものも副作用として集計。

追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もある。

※：ガルデルマ株式会社及び塩野義製薬株式会社の両社で収集した副作用の合算

4) 使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況

使用成績調査において、安全性評価対象例 2989 例中 861 例（28.8%）に副作用が認められた。

主な副作用は、皮膚乾燥（525 例、17.6%）、皮膚不快感（199 例、6.7%）、紅斑（170 例、5.7%）、そう痒症（115 例、3.8%）であった。（再審査終了時）

使用成績調査における副作用の発現状況

調査施設数	691	
調査症例数	2989	
副作用等の発現症例数	861	
副作用等の発現件数	1302	
副作用等の発現症例率（%）	28.81	
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数) 率（%）	
感染症および寄生虫症	1	(0.03)
単純ヘルペス	1	(0.03)
血管障害	2	(0.07)
ほてり	2	(0.07)
皮膚および皮下組織障害	861	(28.81)
ざ瘡	9	(0.30)
* 血性水疱	1	(0.03)
* 肝斑	1	(0.03)
* 皮膚嚢腫	1	(0.03)
皮膚炎	23	(0.77)
* アトピー性皮膚炎	1	(0.03)
接触性皮膚炎	80	(2.68)
皮膚乾燥	525	(17.56)
湿疹	7	(0.23)
皮脂欠乏性湿疹	11	(0.37)
紅斑	170	(5.69)
* 過角化	1	(0.03)
皮膚疼痛	20	(0.67)
* 炎症後色素沈着変化	7	(0.23)
そう痒症	115	(3.85)
* 酒さ	1	(0.03)
脂漏	1	(0.03)
脂漏性皮膚炎	3	(0.10)
皮膚不快感	199	(6.66)
* 皮膚びらん	1	(0.03)
皮膚剥脱	20	(0.67)
皮膚刺激	68	(2.28)
皮膚熱感	2	(0.07)
顔面腫脹	1	(0.03)
乾皮症	12	(0.40)
皮膚のつっぱり感	1	(0.03)
皮膚腫脹	1	(0.03)
皮膚灼熱感	2	(0.07)
皮脂欠乏症	13	(0.43)
* 皮膚出血	1	(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数) 率 (%)	
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.03)
* 癍痕	1	(0.03)

MedDRA/J Ver.19.0 (再審査申請時)

注: 同一の副作用が特定症例で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とした。

*: 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[禁忌 (次の患者には使用しないこと)]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。

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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与(ラット、ウサギ)で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。] 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。
- (2) 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ヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解説)

ヒトでの妊娠中の使用に関する安全性は確立していないこと、動物実験(経口投与)において高用量暴露による催奇形作用が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。また、予想される治療期間中に妊娠を希望している婦人に対しても使用しないこと。

投薬中に妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には、投薬を中止し、その旨を知らせるよう患者に指導すること。

また、授乳中の婦人には使用しないことが望ましく、やむを得ず使用する場合には授乳を避けるよう患者に指導すること。

<参考>

妊娠中の使用における情報（臨床試験及び海外市販後の妊娠例に関する情報）
国内外臨床試験及び海外での市販後において、推定 4300 万例の患者にディフェリン®
（0.3%製剤含む）が使用され、妊娠例が 296 例報告されています（2015 年 7 月 31 日
現在）。

このうち、先天奇形（穹足、神経線維腫症、ダンディー・ウォーカー症候群、先天性手奇形、染色体欠失、VATERL 症候群、シミター症候群、多発性胎児異常、多発性先天性異常、Aarskog 症候群、腎臓奇形・単一臍動脈）が 11 例報告されています。
いずれもディフェリン®との因果関係は明確でなく、ヒトでの妊娠中の使用に関する
安全性は確立していません。

注) 本剤の承認規格は 0.1%である

11. 小児等への投与

12 歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

（解説）

国内の承認時までの臨床試験において、12 歳未満の小児に対する本剤の使用経験は
なく、安全性は確立されていない。

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

(1)使用時

他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。

(2)使用部位

- 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。
- 2) 洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。

(解説)

- (1) 本剤使用中に皮膚刺激感があらわれることがある。他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹼や洗剤、乾燥作用が強い石鹼や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）と本剤を併用することにより、皮膚刺激感が増すおそれがあるため、本剤とこれらの外用剤を併用する際には、十分に注意すること。
- (2) 本剤は皮膚外用のみに対して承認されているため、外用としてのみ使用すること。洗顔後、水分を拭取り、本剤を塗布すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

IX. 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」の項参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{28~40)}

安全性薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。

安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種 (系統) 性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献	
中枢神経系に対する作用	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 変法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	28
	自発運動量に及ぼす影響	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	29
	麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	30
	抗痙攣作用 (電撃痙攣法、ペンテトラゾール法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	31
	痙攣増強作用 (電撃痙攣法、ペンテトラゾール法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	32
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法、Tail clip 法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	33
	正常体温に及ぼす影響	ラット (Wistar) 雄 (n=8)	経口	10、30、100	30 mg/kg 以上 で中等度*1の 体温低下	34
呼吸・循環器系に対する作用	心臓プルキンエ線維の静止電位及び電気刺激による活動電位に及ぼす影響	ブタ (Piglet Farmer) 雄 (n=6) (各ブタより摘出したプルキンエ線維 6 標本)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ M (4.1、 41.3、412.5 ng/mL)	10 ⁻⁶ M で活動電位持続時間の中等度短縮 (約 21 ~ 32%) 及び最大脱分極速度のわずかな低下 (約 9%)	35
	呼吸数、吸気及び呼気流量、吸入及び呼出時間、1 回換気量に及ぼす影響 (プレチスモグラフ法)	モルモット (Hartley) 雄 (n=8)	経口	1、10、100	影響なし	36
	呼吸数、1 回換気量、分時呼吸量、血圧、血流量、心拍数及び心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ (Beagle) 雄 (n=1) 及び 雌 (n=4)	十二指腸内	100	影響なし	37
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸に及ぼす影響 a) 自動運動に及ぼす影響	モルモット (Dunkin-Hartley) 雄 (n=5*2)	<i>in vitro</i>	1、10、100 (µg/mL)	影響なし	38
	b) アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮に及ぼす影響	モルモット (Dunkin-Hartley) 雄 (n=5*2)	<i>in vitro</i>	1、10、100 (µg/mL)	影響なし	

試験項目		動物種 (系統) 性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
消化器系 に対する 作用	胃腸管内輸送能に及ぼす影響 (炭末輸送法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	39
水及び電 解質代謝 に及ぼす 影響	尿量、総タンパク質排泄、クレア チニン排泄、尿中電解質 (Na ⁺ 、 K ⁺ 及び Cl ⁻) 排泄、血中クレアチ ニン濃度及び血中電解質 (Na ⁺ 、 K ⁺ 及び Cl ⁻) 濃度に及ぼす影響	ラット (Wistar) 雄 (n=6)	経口	10、30、100	影響なし	40

*1: 投与前値に比べ、投与 2~5 時間後に 30 mg/kg で平均 0.54~1.03°C、100mg/kg で平均 0.36~1.01°C低下 [い
ずれの場合も、溶媒対照群に対して有意差あり (Williams 検定: p<0.01)]。陽性対照薬アミノピリン
(50mg/kg) では、経口投与 2~5 時間後に平均 0.73~1.53°C低下。いずれも投与 7 時間後には回復した。

*2: 組織標本

(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^{41~45)}

動物種 (系統)	性	n	投与経路 及び方法	最大非致死量 (mg/kg)	引用 文献
マウス (CD1)	雄	5	経口	雄: ≥ 5000	41
	雌	5		雌: ≥ 5000	
ラット (SD)	雄	5	塗布	雄: ≥ 6	42
	雌	5		雌: ≥ 6	
	雄	5	経口	雄: ≥ 5000	43
	雌	5		雌: ≥ 5000	
イヌ (ビーグル)	雄	1	塗布	雄: ≥ 6	44
	雌	1		雌: ≥ 6	
	雄	1	経口 (カプセル)	雄: ≥ 2000	45
	雌	1		雌: ≥ 2000	

(2) 反復投与毒性試験

1) 塗布投与^{46~51)}

反復投与毒性試験（塗布投与）

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見	引用 文献
ラット (SD)	雄	10	塗布 (開放)	0.6、2、6	4週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	主として2mg/kg/ 日以上：表皮顆粒層 肥厚 すべての用量：ALP および肝特異的 ALPのわずかな増 加、Alb減少、TP 減少、A/G比のわず かな低下	46
	雌	10						
イヌ (ビーグル)	雄	3	塗布 (半閉塞)	0.6、2、6	4週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：痂皮 形成、紅斑、皮膚の 肥厚 全身的影響なし	47
	雌	3						
マウス (CD1)	雄	5	塗布 (開放)	0.6、2、6	13週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：紅 斑、落屑 2mg/kg/日以上：脾 臓重量の増加傾向 6mg/kg/日：WBC のわずかな増加、有 棘層肥厚、Chol及 びNaの減少	48
	雌	5						
イヌ (ビーグル)	雄	4	塗布 (半閉塞)	2、6	26週間	局所的無毒性量：2 全身的無毒性量：6	2mg/kg/日以上：発 赤、赤色斑、落屑、 表皮肥厚 6mg/kg/日（雌）： 体重及び摂餌量の わずかな減少、1匹 に皮膚潰瘍形成と 限局性表皮壊死	49
	雌	4						
ラット (SD)	雄	20	塗布 (開放)	0.6、2	26週間 + 回復 8週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：痂皮 、紅斑、落屑、Ca 濃度の減少（以上回 復性） 2mg/kg/日以上： Alb及びTP減少、 A/G比減少、RBC 減少、総Chol減少、 TG及びGlcの増加 （いずれも回復 性）、APTTの延長 6mg/kg/日：Lym 及び血小板数の増 加、ALPおよび肝 特異的ALPの上昇 （いずれも回復性）	50
		20 (+回復：10)		6				
	20	0.6、2						
	20 (+回復：10)	6						

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見	引用 文献
ウサギ (ニュージ ーランド白 色種)	雄	15	塗布 (開放)	0.6、2、6	26週間 + 回復 8週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	基剤対照群を含む すべての用量：皮膚 刺激性及び表皮過 形成 2mg/kg/日以上： RBCの減少	51
	雌	15						

RBC：赤血球数(赤血球数の減少は、多くの場合ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少を伴った)、
WBC：白血球数、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、Alb：アルブミン、TP：総タンパク質、
TG：トリグリセリド、ALP：アルカリホスファターゼ、Glc：グルコース、Chol：コレステロール、A/G
比：アルブミン/グロブリン比、Lym：リンパ球数
回復性：回復性あり

2) 経口投与^{52~60)}

反復投与毒性試験(経口投与)

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
ラット (SD)	雄	10	経口	17、50、150	4週間	< 17	17mg/kg/日：体重減少、RBC 減少、Alb減少、ALP増加、 Glc増加 50mg/kg/日：TP減少、AST (GOT)増加、脾臓重量増加、 骨折及び大腿骨における軽微 な破骨細胞活性 150mg/kg/日：総Chol減少、 髄外造血(肝臓)	52
	雌	10						
イヌ (ビーグル)	雄	2	経口 (カプセル)	10、30、100	4週間	10	10mg/kg/日：RBC減少、腎病 変の傾向 30mg/kg/日：体重増加抑制、 尿素増加、腎病変(軽度) 100mg/kg/日：Ca増加、骨膜 の細胞充実性増加(大腿骨又 は胸骨)、破骨細胞活性増加、 頭蓋骨の菲薄化、腎病変(重 度)	53
	雌	2						
イヌ (ビーグル)	雄	3	経口 (カプセル)	2、8、32	4週間	8	8mg/kg/日：Alb、A/G比低下 32mg/kg/日：体重増加抑制及 び摂餌量減少、ALP増加、 AST(GOT)増加、ALT(GPT) 増加、腎臓重量増加、Na、Cl 及びKの減少、腎病変、胸骨 骨膜の細胞充実性増加	54
	雌	3						

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
ラット (SD)	雄	15	経口 (混餌)	5、10、20	13 週間	< 5	5mg/kg/日：RBC 減少、Alb 減少、TP 減少、TG 増加、ALP 増加、電解質 (P、Na、Cl、K) 濃度増加、副腎及び下垂体重量増加、骨格骨における骨芽細胞活性及び破骨細胞活性の亢進 10mg/kg/日：肝臓重量増加	55
	雌	15						
ラット (SD)	雄	10	経口 (混餌)	0.15、0.5	13 週間 + 回復 4 週間	0.5	0.15mg/kg/日：わずかな RBC 減少、軽微な Alb 減少 (回復性) 0.5mg/kg/日：中等度の TG 増加、軽微な ALP 増加	56
	雌	10						
	回復：雄	5						
	回復：雌	5						
ラット (SD)	雄	30	経口	0.15、1.5、15	26 週間	1.5	1.5mg/kg/日：体重及び摂餌量の軽度増加、コルチコステロン減少 15mg/kg/日：RBC 減少、ALP 増加、Glc 増加、Chol 減少、骨髄における骨髄系細胞減少	57
	雌	30						
イヌ (ビーグル)	雄	6	経口 (カプセル)	1、4.5、20	26 週間 + 回復 8 週間	< 1	1mg/kg/日：削瘦 (回復性)、頭蓋骨の菲薄化とその後の髄膜の炎症 4.5mg/kg/日：体重増加抑制、Cr 減少、Alb 減少、A/G 比低下、Ca 減少 (以上回復性)、胸骨の髄腔狭小化及び胸骨骨髄の細胞充実性増加 20mg/kg/日：血小板数軽度増加、ALP 及び肝特異的 ALP 増加、AST (GOT) 増加、TG 増加、リン減少、肝臓及び腎臓重量増加 (以上回復性)	58
	雌	6						
イヌ (ビーグル)	雄	4	経口 (カプセル)	0.1、1	26 週間	1	薬物投与に関連する変化なし	59
	雌	4						
ラット (SD)	雄	20	経口 (混餌)	0.15、0.5、 1.5	78 週間	0.15	0.15mg/kg/日：TP 減少、Glc 増加 0.5mg/kg/日：Alb 減少、TG 増加、A/G 比低下 1.5mg/kg/日：RBC 減少、ALP 増加、AST (GOT) 減少、肝臓、腎臓及び副腎重量増加、雄において副腎褐色細胞腫 (両性及び悪性の合計) の発生頻度増加	60
	雌	20						

RBC：赤血球数 (赤血球数の減少は、多くの場合ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少を伴った)、
Alb：アルブミン、TP：総タンパク質、TG：トリグリセリド、ALP：アルカリホスファターゼ、Glc：グルコース、A/G比：アルブミン/グロブリン比、Chol：コレステロール、Cr：クレアチニン、AST(GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
回復性：回復性あり

(3) 生殖発生毒性試験^{61~68)}

生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

動物種 (系統)	性	n	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
生殖機能及び受胎能に関する試験								
ラット (SD)	雄	6	経口	0.15、1.5、5	雄：交配前15日間 雌：交配前15日間 から分娩後4日まで	F0 (一般毒性) : 5 F0 (生殖機能) : 5 F1 (胎児発生) : 5	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 影響なし	61
	雌	6						
ラット (SD)	雄	26	経口	1.5、5、20	雄：交配前71日から雌の出産まで 雌 (半数)：交配前15日から妊娠20日まで 雌 (半数)：交配前15日から妊娠期間及び授乳期間	F0 (一般毒性) : 20 F0 (生殖機能) : 20 F1 (胎児発生) : 20 F1 (分娩後の発達) : 20 F2 (胎児発生) : 20 F2 (分娩後の発達) : 20	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 5mg/kg/日：骨格所見〔頸部又は腰部過剰肋骨 (1.5mg/kg/日：傾向あり)〕 20mg/kg/日：恥骨不完全骨化 F1 (分娩後の発達) 影響なし F2 (胎児発生) 影響なし F2 (分娩後の発達) 影響なし	62
	雌	26						
胚・胎児発生に関する試験 (塗布投与)								
ラット (SD)	妊娠雌	22	塗布 (半閉塞)	0.6、2、6	妊娠6日から妊娠15日まで	F0 (一般毒性) : 6 F0 (生殖機能) : 6 F1 (胎児発生) : 2	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 6mg/kg/日：骨格所見〔腰部過剰肋骨、頸肋、第1仙椎の腰椎化 (片側性)、仙椎前椎骨数27及び頭頂骨の過剰小裂溝〕	63
ウサギ (ニュー ージー ランド 白色種)	妊娠雌	14 ~ 16	塗布 (開放)	0.6、2、6	妊娠6日から妊娠19日まで	F0 (一般毒性) : 6 F0 (生殖機能) : 6 F1 (胎児発生) : 2	F0 (一般毒性) 全身的影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 6mg/kg/日：骨格所見 (腰部過剰肋骨、仙椎前椎骨数27及び頭頂間骨縮小、裂溝又は欠損増加)	64

動物種 (系統)	性	n	投与 経路	投与量	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
胚・胎児発生に関する試験 (経口投与)								
ラット (SD)	妊 娠 雌	22	経口	5、25、60 (投与期間 後半の用量は それぞれ 3.3、16.7、40)	妊娠 6 日から 妊娠 15 日まで	F0 (一般毒性) : 60~40 F0 (生殖機能) : 60~40 F1 (胎児発生) : 5~3.3	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 5~3.3mg/kg/日 : 頸肋、腰部 過剰肋骨、骨化遅延 (頭頂骨 および恥骨) 25~16.7mg/kg/日 : 胎児重量 減少、奇形	65
ウサギ (ニュー ージー ランド 白色種)	妊 娠 雌	5 ~ 6	経口	5、25、60 mg/kg/日	妊娠 6 日から 妊娠 19 日まで	F0 (一般毒性) : 60 F0 (生殖機能) : 5 F1 (胎児発生) : 5	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 25mg/kg/日 : 着床後胚損失率 増加 F1 (胎児発生) 25mg/kg/日 : 奇形	66
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
ラット (SD)	妊 娠 雌	19 ~ 20	経口	0.15、1.5、15 mg/kg/日	妊娠 15 日から 分娩後 25 日まで	F0 (一般毒性) : 15 F0 (生殖機能) : 15 F1 (成長及び発達) : 15	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (成長及び発達) 影響なし	67
ラット (SD)	妊 娠 雌	24 ~ 25	経口	0.15、1.5、15 mg/kg/日	妊娠 6 日から 分娩後 20 日まで	F0 (一般毒性) : 1.5 F0 (生殖機能) : 15 F1 (成長・発達、交配 成績及び受胎能) : 15	F0 (一般毒性) 15mg/kg/日 : F0 母動物の一般 状態悪化 (乳房組織の蒼白化 および不活性化)、全出生児 死亡 F0 (生殖機能) 影響なし F1 (成長・発達、交配成績及 び受胎能) 影響なし	68

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)

細菌を用いた復帰突然変異試験⁶⁹⁾、CHO 細胞染色体異常試験⁷⁰⁾、マウスリンフオーム TK 試験⁷¹⁾、マウス小核試験(アダパレン 6000mg/kg 単回経口投与)⁷²⁾いずれにおいてもアダパレンは陰性であった。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)

- ① CD1 系マウス (雌雄各 n=50) にアダパレンゲル 0% (基剤対照群)、0.03%、0.1%及び 0.3% (アダパレンとして 0、0.6、2 及び 6mg/kg/日に相当) 塗布投与によるがん原性試験では、がん原性所見は認められなかった⁷³⁾。
- ② SD 系ラット (雌雄各 n=60) におけるアダパレン [0 (対照群)、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/日] 混餌投与によるがん原性試験では、1.5mg/kg/日において雄性ラットの副腎良性褐色細胞腫のわずかな発生頻度増加が認められた⁷⁴⁾。

3) 局所刺激性試験 (ウサギ)

① 皮膚一次刺激性試験⁷⁵⁾

日本白色種ウサギの皮膚 (正常又は損傷) (雌、n=12) にアダパレンゲル 0% (基剤対照)、0.03%、0.1%及び 0.3% (各 0.5mL) を 24 時間、半閉塞パッチで投与したとき、皮膚刺激性は認められなかった。

② 皮膚累積刺激性試験⁷⁶⁾

ニュージーランド白色種ウサギの皮膚 (雌雄各 n=6) にアダパレンゲル 0% (基剤対照)、0.1%及び 0.3% (w/w) (各 0.1mL) を 1 日 1 回 6 時間開放塗布により連続 28 日間投与したとき、投与 5 日目以降基剤を含めすべての濃度で明らかな皮膚刺激性が認められたが、投与終了後 2 週間の回復期間後には部分的に回復した。

③ 眼粘膜一次刺激性試験⁷⁷⁾

ニュージーランド白色種ウサギの眼 (雌、n=3) にアダパレンゲル 0.3% (0.1mL) を点眼したとき、投与 1 時間後にごく軽度の粘膜刺激性がみられたが 24 時間後には消失していた。

4) その他の毒性試験 (マウス、ラット、モルモット)

① 抗原性試験

マウスによるラット受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応⁷⁸⁾、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び PCA 試験⁷⁹⁾において、アダパレンは抗原性を示さなかった。

② 皮膚感作性試験⁸⁰⁾

DH 系モルモット (雄、n=20) にアダパレンゲルによる感作処置 (0.0075% *皮内注射及び 0.1%塗布) と惹起処置 (0.1%、0.05%*塗布) した試験では、皮膚感作性反応 (遅延型接触過敏症) は認められなかった。

※1%エタノール希釈液

③ 光毒性及び光アレルギー性試験⁸¹⁾

アダパレンゲル 0.1%を塗布した DH 系モルモット (雄、n=10) において、皮膚への UV 照射後の光毒性及び光アレルギー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

製剤：ディフェリン®ゲル 0.1% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アダパレン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存（「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

凍結をさせないこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照：ディフェリン®ゲル 0.1%をご使用の患者さまへ

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チューブ：15g×10

7. 容器の材質

包装形態	構成	材質
チューブ	キャップ	ポリプロピレン
	チューブ	ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：過酸化ベンゾイル、アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% ゲル、
克林ダマイシン 1%/過酸化ベンゾイル 3%配合ゲル、克林ダマイ
シンリン酸エステル、ナジフロキサシン、オゼノキサシン

9. 国際誕生年月日

1992年7月3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：2008年7月16日

承認番号：22000AMX01713000

11. 薬価基準収載年月日

2008年9月12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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年3月29日

内容：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

14. 再審査期間

2008年7月16日～2016年7月15日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

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
118829502	2699711Q1027	620008449

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) Kawashima, M., et al. : J. Dermatol. Sci., 49, 241, 2008
- 3) 社内資料：単回貼布及び光貼布試験
- 4) 社内資料：繰り返し貼布試験
- 5) 川島眞, 他：皮膚の科学, 6, 494, 2007
- 6) 川島眞, 他：皮膚の科学, 6, 504, 2007
- 7) 社内資料：細胞核内レチノイン酸受容体結合
- 8) 社内資料：RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性
- 9) 社内資料：RXR α 遺伝子転写促進化活性
- 10) 社内資料：表皮トランスグルタミナーゼ発現
- 11) 社内資料：ライノマウスにおける面皰減少作用
- 12) 社内資料：薬物動態及び皮膚安全性試験
- 13) 社内資料：トレチノインゲル比較試験（海外）
- 14) 社内資料：ヒト血漿タンパク結合及び赤血球分布
- 15) 社内資料：ラット単回塗布による吸収
- 16) 社内資料：イヌ単回塗布による吸収及び排泄
- 17) 社内資料：ラット反復塗布による血漿中濃度
- 18) 社内資料：ラット腸肝循環
- 19) 社内資料：ラット単回及び反復塗布による脳内移行性
- 20) 社内資料：妊娠ラット経口投与による薬物動態
- 21) 社内資料：妊娠ラット経口及び静脈内投与による乳汁中への移行
- 22) 社内資料：ラット皮膚への分布及び代謝
- 23) 社内資料：ラット単回及び反復塗布による組織分布
- 24) 社内資料：薬物代謝酵素の誘導及び阻害
- 25) 社内資料：マウス単回塗布による排泄
- 26) 社内資料：ラット単回塗布による排泄
- 27) 社内資料：ウサギ反復塗布による排泄
- 28) 社内資料：安全性薬理試験（マウス一般症状及び行動）
- 29) 社内資料：安全性薬理試験（マウス自発運動量）
- 30) 社内資料：安全性薬理試験（マウス麻酔作用）
- 31) 社内資料：安全性薬理試験（マウス抗痙攣作用）
- 32) 社内資料：安全性薬理試験（マウス痙攣増強作用）
- 33) 社内資料：安全性薬理試験（マウス鎮痛作用）
- 34) 社内資料：安全性薬理試験（ラット正常体温）
- 35) 社内資料：安全性薬理試験（ブタ活動電位）
- 36) 社内資料：安全性薬理試験（モルモット呼吸）
- 37) 社内資料：安全性薬理試験（イヌ呼吸）

- 38) 社内資料：安全性薬理試験（モルモット摘出回腸）
- 39) 社内資料：安全性薬理試験（マウス胃腸管内輸送能）
- 40) 社内資料：安全性薬理試験（ラット水及び電解質代謝）
- 41) 社内資料：マウス単回経口投与毒性試験
- 42) 社内資料：ラット単回塗布投与毒性試験
- 43) 社内資料：ラット単回経口投与毒性試験
- 44) 社内資料：イス単回塗布投与毒性試験
- 45) 社内資料：イス単回経口投与毒性試験
- 46) 社内資料：ラット4週間反復塗布投与毒性試験
- 47) 社内資料：イス4週間反復塗布投与毒性試験
- 48) 社内資料：マウス13週間反復塗布投与毒性試験
- 49) 社内資料：イス26週間反復塗布投与毒性試験
- 50) 社内資料：ラット26週間塗布投与毒性及び8週間回復性試験
- 51) 社内資料：ウサギ26週間塗布投与毒性及び8週間回復性試験
- 52) 社内資料：ラット4週間経口（強制）投与毒性試験
- 53) 社内資料：イス4週間経口（カプセル）投与毒性試験 1
- 54) 社内資料：イス4週間経口（カプセル）投与毒性試験 2
- 55) 社内資料：ラット13週間経口（混餌）投与毒性試験
- 56) 社内資料：ラット13週間経口（混餌）投与毒性及び4週間回復性試験
- 57) 社内資料：ラット26週間経口（強制）投与毒性試験
- 58) 社内資料：イス26週間経口（カプセル）投与毒性及び8週間回復性試験
- 59) 社内資料：イス26週間経口（カプセル）投与毒性試験
- 60) 社内資料：ラット78週間経口（混餌）投与毒性試験
- 61) 社内資料：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 1
- 62) 社内資料：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 2
- 63) 社内資料：ラット塗布投与胚・胎児発生試験
- 64) 社内資料：ウサギ塗布投与胚・胎児発生試験
- 65) 社内資料：ラット経口投与胚・胎児発生試験
- 66) 社内資料：ウサギ経口投与胚・胎児発生試験
- 67) 社内資料：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験 1
- 68) 社内資料：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験 2
- 69) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験
- 70) 社内資料：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験
- 71) 社内資料：マウスリンフォーマ TK 試験による *in vitro* 遺伝子突然変異試験
- 72) 社内資料：マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験
- 73) 社内資料：マウス塗布投与がん原性試験
- 74) 社内資料：ラット経口投与がん原性試験
- 75) 社内資料：ウサギ皮膚一次刺激性試験
- 76) 社内資料：ウサギ皮膚累積刺激性試験
- 77) 社内資料：ウサギ眼粘膜一次刺激性試験

78) 社内資料：マウス抗原性試験

79) 社内資料：モルモット抗原性試験

80) 社内資料：モルモット皮膚感作性試験

81) 社内資料：モルモット光毒性及び光アレルギー性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

尋常性ざ瘡

用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

外国での発売状況

国名	販売名	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
フランス	DIFFERINE® 0.1% gel	ゲル剤・ 1g 中アダパレン 1mg	中等度のざ瘡、特に残留しているざ瘡	1日1回就寝前に、洗顔後水分をよく拭取ってから、目及び唇を避けて少量のゲルをざ瘡病変に均等に塗布する。
米国	DIFFERIN® Gel 0.1%	ゲル剤・ 1g 中アダパレン 1mg	尋常性ざ瘡の局所治療	1日1回、夜、就寝前に、ざ瘡部位を洗浄してから塗布する。
イギリス	DIFFERIN® Gel 0.1% w/w	ゲル剤・ 1g 中アダパレン 1mg	面皰、丘疹及び膿疱が軽度～中等度のざ瘡の経皮的治療 顔面、胸部又は背部のざ瘡が適応となる	1日1回就寝前に、ざ瘡が生じた部位を洗浄してから塗布する。
ドイツ	DIFFERIN® Gel	ゲル剤・ 1g 中アダパレン 1mg	面皰、丘疹及び膿疱が存在する顔面の尋常性ざ瘡における外用	1日1回理想的には就寝前に、皮膚を洗浄してからざ瘡部位に薄く塗布する。

ディフェリン®ゲル 0.1%は現在、世界 83 カ国で承認されている（2018年8月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦の投与に関する情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授産婦等への使用」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。]
妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。

(2)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ヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2013年7月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2018年6月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2014年6月)	Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 have not been established.
イギリスの添付文書 (2017年10月)	The safety and effectiveness of Differin Gel have not been studied in children below 12 years of age.

XIII. 備考

その他の関連資料



ディフェリン®ゲル0.1%

をご使用の患者さまへ

先生方へ

このリーフレットは、ディフェリン®ゲルの適正使用を推進し、副作用の発現を軽減するため、ディフェリン®ゲルをお使いになる患者さまに配布していただくものです。
先生方には、配布の際に内容を十分ご説明くださいますようお願いいたします。

尋常性ざ瘡治療剤 薬価基準収載

ディフェリン®ゲル0.1%

アダバレンゲル 劇薬、処方せん医薬品[※]

Differin® Gel 0.1% 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

maruho マルホ株式会社

ディフェリン[®]ゲル0.1% をご使用の患者さまへ

① お使いになる前に

次のような方は、このお薬を使用しないでください。

- このお薬によりアレルギーをおこしたことがある方
- 妊娠している方、妊娠している可能性のある方
(このお薬での治療中に妊娠を希望する方も、使用をお控えください)



② 塗りはじめにあらわれる副作用

このお薬の使いはじめに、塗ったお肌に次の症状があらわれることがあります。

- 乾燥 ● 皮膚不快感(ヒリヒリ感など) ● そう痒感(かゆみ)
- 落屑(皮膚が細かくはがれる) ● 紅斑(赤くなる)
- 症状は通常は軽度で、ほとんどが使いはじめから2週間以内にあらわれ、その後やわらいできます。
- ただし、治療中に症状がなかなかよくなる場合は、医師・薬剤師に相談してください。

③ 治療中に守っていただきたいこと

皮膚刺激感がおこることが多いので次のことを守ってください。

- 皮膚に切り傷、すり傷、湿疹があるところ、目の周囲・唇・小鼻(粘膜に近いところ)は塗布をさけてください。
(眼に入った場合はすぐに水で洗い流してください)
- 皮膚に刺激のある石けんや化粧品などの使用はさけてください。
- 顔に他の塗り薬を使用する場合は、医師に相談してください。
- 海や山で大量の日光をあびることや、日焼けランプでの過度の紫外線照射はさけてください。
- 外出時には、日傘、帽子や日焼け止めを使用してください。

④ ディフェリン®ゲル0.1% の使い方

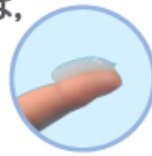
お薬の使い方を守ってください。

- 1日1回、おやすみになる前に洗顔後、顔だけに使用してください。ニキビの治療以外にはお使いにならないでください。
- このお薬をなめたり、のんだりしないでください。

① 洗顔料で顔をやさしく洗い、十分に洗い流します。



② ディフェリン®ゲルをニキビとその周囲に適量を塗布してください。顔全体に塗る場合の量は、大人の人差し指の第一関節の長さが目安です。



ニキビとその周囲に
面で塗る



③ 塗り終わったら、手を洗ってください。

副作用としてあらわれる乾燥などを防ぐために化粧品などをお使いになる場合には、低刺激性保湿化粧品をおすすめします。保湿化粧品を肌になじませた後、ディフェリン®ゲルを塗ってください。

塗り方の一例が動画で確認できます

<https://www.maruho.co.jp/p/dif3/>



- 前日に塗り忘れた場合でも、1日1回適量を就寝前に使用してください。
- 1日に2回塗ったり、1回に2回分を塗ったりしないでください。
- 翌朝は通常どおり洗顔してください。



ご不明な点は
医師・薬剤師に
相談してください。

お薬の使い方

保湿と抗菌薬は必要に応じて

