

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

エピデュオ[®] ゲル

Epiduo[®] Gel : アダパレン / 過酸化ベンゾイル 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.....1 mg 過酸化ベンゾイル.....25 mg
一般名	和名 : アダパレン (JAN) 過酸化ベンゾイル (JAN) 洋名 : Adapalene (JAN) Benzoyl Peroxide (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 : 2016年7月4日 薬価基準収載年月日 : 2016年8月31日 発売年月日 : 2016年11月4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、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2017 年 8 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。

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 を掲載する医薬品情報提供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。

2008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]

- ① IF 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。
- ② IF 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	4. 分 布	29
1. 開発の経緯	1	5. 代 謝	31
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6. 排 泄	32
II. 名称に関する項目	2	7. トランスポーターに関する情報	32
1. 販売名	2	8. 透析等による除去率	32
2. 一般名	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	33
4. 分子式及び分子量	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	33
5. 化学名(命名法)	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	33
7. CAS登録番号	3	5. 慎重投与内容とその理由	33
III. 有効成分に関する項目	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
1. 物理化学的性質	4	7. 相互作用	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	35
3. 有効成分の確認試験法	5	9. 高齢者への投与	36
4. 有効成分の定量法	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
IV. 製剤に関する項目	6	11. 小児等への投与	37
1. 剤形	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
2. 製剤の組成	6	13. 過量投与	37
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	14. 適用上の注意	38
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	15. その他の注意	38
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	16. その他	38
6. 溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	39
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	1. 薬理試験	39
8. 溶出性	7	2. 毒性試験	41
9. 生物学的試験法	7	X. 管理的事項に関する項目	45
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	1. 規制区分	45
11. 製剤中の有効成分の定量法	7	2. 有効期間又は使用期限	45
12. 力価	7	3. 貯法・保存条件	45
13. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	45
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	5. 承認条件等	45
15. 刺激性	8	6. 包装	45
16. その他	8	7. 容器の材質	45
V. 治療に関する項目	9	8. 同一成分・同効薬	45
1. 効能又は効果	9	9. 国際誕生年月日	46
2. 用法及び用量	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
3. 臨床成績	10	11. 薬価基準収載年月日	46
VI. 薬効薬理に関する項目	25	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	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	46
2. 薬理作用	25	14. 再審査期間	46
VII. 薬物動態に関する項目	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
1. 血中濃度の推移・測定法	27	16. 各種コード	46
2. 薬物速度論的パラメータ	28	17. 保険給付上の注意	46
3. 吸 収	29		

X I. 文 献.....	47
1. 引用文献.....	47
2. その他の参考文献.....	49
X II. 参考資料.....	50
1. 主な外国での発売状況.....	50
2. 海外における臨床支援情報.....	50
X III. 備考.....	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エピデュオゲルは、尋常性ざ瘡治療剤のアダパレンと過酸化ベンゾイルをそれぞれ承認製剤での濃度を含有する外用配合剤である。アダパレンはナフトエ酸誘導体であり、レチノイド様活性を示す^{1)~5)}。一方、過酸化ベンゾイルは *Propionibacterium acnes*(*P. acnes*) や *Staphylococcus epidermidis*(*S. epidermidis*) に対する抗菌活性を発揮するとともに角層剥離作用も認められている^{6)~8)}。アダパレンと過酸化ベンゾイルの作用機序は相補的⁹⁾であり、かつ1日1回の使用で良好な治療効果と利便性の向上が期待できる。さらに、薬剤耐性菌の報告がなく、耐性菌発生リスクを低減する可能性があり¹⁰⁾、公衆衛生に寄与すると考えられる薬剤である。

エピデュオゲルは2007年9月に欧州で承認されて以来、2016年2月現在、世界60カ国で承認されている。海外においてエピデュオゲルがアダパレンと過酸化ベンゾイルの各単剤より高いベネフィットをもたらすことが証明されていることを踏まえ^{11), 12)}、ガルデルマ株式会社は国内の開発に着手した。そして、国内及び海外の臨床試験にて有効性が示され、容認可能な安全性プロファイルが認められたことから、2016年7月に承認を取得した。

2017年8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) エピデュオゲルはアダパレンと過酸化ベンゾイルをそれぞれ承認製剤での濃度を含有する外用配合剤であり、アダパレンのレチノイド様作用と過酸化ベンゾイルの抗菌作用および角層剥離作用を有する、1日1回投与の尋常性ざ瘡治療剤である。(25頁参照)
- (2) エピデュオゲルの有効成分である過酸化ベンゾイルには薬剤耐性菌の報告がない(2016年6月現在)。
- (3) 尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験で、12週目における総皮疹数のベースラインからの減少率は82.7%であった。(17頁参照)
- (4) 尋常性ざ瘡患者を対象とした12ヵ月間の国内第Ⅲ相長期投与試験で、総皮疹数のベースラインからの減少率は1週目が25.6%、3ヵ月目が74.7%、12ヵ月目が86.2%であり、12ヵ月目まで有効性が維持された。(22頁参照)
- (5) 尋常性ざ瘡患者を対象とした海外第Ⅲ相の3つの試験のメタアナリシスで、12週目における奏効率^{*}は33.1%であった。一方、12週目における総皮疹数のベースラインからの変化率は、-59%であった。(20頁参照)
※：IGAスケールで「0=皮疹消失」又は「1=ほぼ皮疹消失」と判定された患者の割合
- (6) 国内第Ⅲ相臨床試験(2試験)において、安全性評価対象例648例中70例(10.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚刺激(52例、8.0%)、皮膚疼痛(6例、0.9%)、アレルギー性皮膚炎(4例、0.6%)であった(承認時)。(35頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エピデュオ®ゲル

(2) 洋名

Epiduo®Gel

(3) 名称の由来

EPIDUO の EPI は epidermis (表皮) を表し、DUO は dual active ingredient (二つの有効成分)、dual mode of action (二つ/二重の作用機序) を表す

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アダパレン (JAN)

過酸化ベンゾイル (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Adapalene (JAN)

Benzoyl Peroxide (JAN)

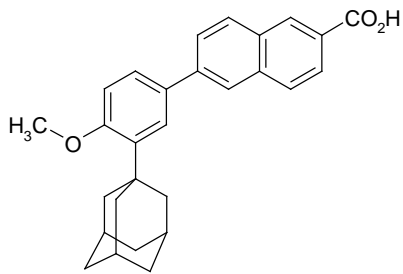
(3) ステム

アダパレン：不明

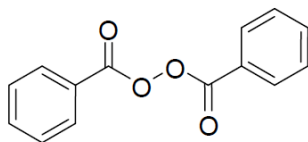
過酸化ベンゾイル：不明

3. 構造式又は示性式

アダパレン



過酸化ベンゾイル



4. 分子式及び分子量

アダパレン

分子式 : $C_{28}H_{28}O_3$

分子量 : 412.52

過酸化ベンゾイル

分子式 : $C_{14}H_{10}O_4$

分子量 : 242.23

5. 化学名(命名法)

アダパレン

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

過酸化ベンゾイル

Dibenzoyl peroxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エピデュオゲル

GK530G (開発コード)

アダパレン

CD271 (開発コード)

過酸化ベンゾイル

BPO (略号)

CD1579 (開発コード)

7. CAS 登録番号

アダパレン

106685-40-9

過酸化ベンゾイル

94-36-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アダパレン

白色～微黄白色の粉末である

過酸化ベンゾイル

白色又はほとんど白色の無晶性又は粒状の粉末である

(2) 溶解性

アダパレン

溶媒	溶解性
テトラヒドロフラン	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	溶けにくい
ジエチルエーテル	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	
2-プロパノール	
メタノール	ほとんど溶けない
アセトニトリル	
水	

過酸化ベンゾイル

溶媒	溶解性
アセトン	やや溶けやすい
ジクロロメタン	やや溶けやすい (溶解する際には本品に含まれる水は相分離する)
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

アダパレン

吸湿性を示さない

過酸化ベンゾイル

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

アダパレン

該当資料なし

過酸化ベンゾイル

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

アダパレン

該当資料なし

過酸化ベンゾイル

該当資料なし

(6) 分配係数

アダパレン

該当資料なし

過酸化ベンゾイル

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アダパレン

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

過酸化ベンゾイル

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アダパレン

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	二重 PE 袋 + ファイバードラム	39 ヶ月	明確な品質の変化なし	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月		
苛酷試験	湿度		25°C/90%RH		6 ヶ月
			50°C		3 ヶ月
	加温	60°C	2 ヶ月		
苛酷試験	光	蛍光灯 + 近紫外線ランプ	120 万 lux・hr		

PE：ポリエチレン

過酸化ベンゾイル

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	二重 PE 袋 + ファイバードラム	24 ヶ月	明確な品質の変化なし
	25°C/60%RH			
中間的試験	30°C/75%RH		12 ヶ月	明確な品質の変化なし

PE：ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法

アダパレン

赤外吸収スペクトル測定法、薄層クロマトグラフィー

過酸化ベンゾイル

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、呈色反応、安息香酸の定性

4. 有効成分の定量法

アダパレン

液体クロマトグラフィー

過酸化ベンゾイル

滴定終点検出法

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：水性ゲル剤

規格：1 g 中にアダパレン 1 mg 及び過酸化ベンゾイル 25 mg を含有

性状：白色～微黄色の不透明なゲル剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：3.5～5.0

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 g 中にアダパレン 1 mg 及び過酸化ベンゾイル 25 mg を含有

(2) 添加物

アクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体／イソヘキサデカン／ポリソルベート 80、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エデト酸ナトリウム水和物、グリセリン、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、プロピレングリコール

(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¹³⁾

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	高密度 PE チューブ (15 g/30 g)	24 カ月	明確な品質上の変化なし
中間的試験	30°C/75%RH		12 カ月	明確な品質上の変化なし

PE：ポリエチレン

測定項目：性状、確認試験（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）＜TLC 及び HPLC＞、粘度、pH、純度試験（アダパレン及び過酸化ベンゾイルの類縁物質）＜HPLC＞、微生物限度、粒子径、定量法（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）＜HPLC＞

試験	保存状態	保存条件	保存期間	結果
光安定性試験	石英製セル	760 W/m ²	7 時間	アダパレン及び過酸化ベンゾイルの類縁物質の増加を認めた
	チューブ (15 g) 包装状態			明確な品質上の変化なし

測定項目：純度試験（アダパレン及び過酸化ベンゾイルの類縁物質）＜HPLC＞、定量法（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）＜HPLC＞

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

該当資料なし

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

薄層クロマトグラフィー

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

ベンズアルデヒド、安息香酸エチル、安息香酸

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

(1) 日本人データ¹⁴⁾

日本人健康成人男性 15 例を対象に、本剤、過酸化ベンゾイル単剤（2.5%及び5%ゲル）、アダパレン0.1%ゲル、ゲル基剤及び対照薬（白色ワセリン、非塗布）それぞれ50 μ Lを背部に単回塗布し、48時間パッチテスト及び24時間光パッチテストを実施した際の局所刺激指数を以下に示す。過酸化ベンゾイルを含有するゲル剤（本剤、過酸化ベンゾイル2.5%及び5%ゲル）はわずかな皮膚刺激性を示したが、光感受性反応を誘発しなかった。

局所刺激指数

治験薬	局所刺激指数 [*]
本剤	3.3
BPO [*] 2.5%ゲル	3.3
BPO [*] 5%ゲル	3.3
アダパレン0.1%ゲル	0.0
ゲル基剤	0.0
白色ワセリン	0.0
非塗布	0.0

※：局所刺激指数の範囲：0～400

*BPO：過酸化ベンゾイル

【社内資料（国内第I相臨床試験：27121試験）】

(2) 外国人データ¹⁵⁾

健康成人25例を対象に、本剤、過酸化ベンゾイル単剤（過酸化ベンゾイル2.5%及び10%ゲル）、アダパレン0.1%ゲル、タザロテン0.1%^{*}ゲル及びゲル基剤それぞれ25 μ Lを背部に週5回3週間反復塗布した際の累積刺激性を以下に示す。

平均累積刺激指数

治験薬	平均累積刺激指数 (平均 \pm SD)
本剤	0.046 \pm 0.120
BPO [*] 10%ゲル	0.026 \pm 0.081
BPO [*] 2.5%ゲル	0.043 \pm 0.107
アダパレン0.1%ゲル	0.017 \pm 0.028
タザロテン0.1% [*] ゲル	0.616 \pm 0.409
ゲル基剤	0.011 \pm 0.021

※：国内未承認、 $p < 0.05$ 、他のすべての治験薬と比較して有意差が認められた（Tukey法による多重比較）

*BPO：過酸化ベンゾイル

【社内資料（海外第I相臨床試験：2687試験）】

16. その他

該当しない

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)

適用部位：

国内第Ⅲ相臨床試験（27123 試験、27125 試験）では顔面の尋常性ざ瘡が対象とされており、胸部又は背部へ本剤を塗布した試験成績はない。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ため、顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。

結節及び嚢腫：

本剤の国内外の臨床試験において3個以上の結節性ざ瘡皮疹又は1個以上の嚢腫がある患者は除外されており、検討したデータはない。

結節や嚢腫には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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 夕方から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)

国内第Ⅲ相臨床試験に準じて「夕方から就寝前に使用すること。」と設定した。

(2) (3)

本剤の有効成分の一つであるアダパレンの添付文書において同様の注意喚起がなされており、効果が認められない場合、あるいは症状改善により投与の必要性がなくなった場合には投与を中止し、漫然と長期使用しないよう注意喚起することが妥当であることから記載した。

日本人尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（27125 試験）における長期投与時（12ヵ月まで）の総皮疹数は、塗布開始後1週時点から減少が認められ、3ヵ月程度までは比較的減少傾向が大きく、以降は最終評価時（12ヵ月後）まで減少していった。

各評価時点の総皮疹数のベースラインからの減少率

評価時期	例数	総皮疹数	総皮疹数減少率 (%)
ベースライン	436	59.0 (32, 304)	-
1 週後	434	44.0 (6, 243)	25.6 (-52, 88)
2 週後	431	36.0 (3, 213)	42.1 (-87, 93)
4 週後	432	28.0 (1, 218)	52.9 (-74, 98)
3 カ月後	421	16.0 (0, 150)	74.7 (-1, 100)
6 カ月後	417	12.0 (0, 157)	82.0 (-81, 100)
9 カ月後	403	10.0 (0, 130)	83.6 (-40, 100)
12 カ月後	391	9.0 (0, 100)	86.2 (-16, 100)
最終観察日	436	10.0 (0, 100)	85.1 (-16, 100)

中央値 (最小値, 最大値)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【評価資料】国内臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号	デザイン 目的等	用法・用量 適用部位	対象 症例数 (登録)
第 I 相 27121	単施設、評価者盲検、個体内 無作為化比較試験 皮膚忍容性 (光感作性)	用量約 50 μ L を背部に単 回塗布 (パッチテスト:48 時間、 光パッチテスト:24 時間)	健康成人男性 15 例 本剤 BPO* 2.5%ゲル BPO* 5%ゲル ゲル基剤 白色ワセリン
第 I 相 27122	単施設、無作為化、評価者盲 検、基剤対照試験 皮膚忍容性及び薬物動態	1 日 1 回、用量 1 g を顔面 に反復塗布 (5 日間)	健康成人男性 計 40 例 本剤: 10 例 BPO* 2.5%ゲル: 10 例 BPO* 5%ゲル: 10 例 ゲル基剤: 10 例
第 I 相 27126	単施設、無作為化、評価者盲 検、個体内比較試験 皮膚刺激性	1 日 1 回 (夕方)、各々 0.5 g を片顔ずつ塗布 (14 日間)	健康成人男性 30 例 アダパレン 0.1%・BPO* 2.5% 配合ゲル アダパレン 0.1%・BPO* 5%配合 ゲル
第 II 相 27124	多施設、無作為化、二重盲検、 基剤対照、並行群間比較試験 BPO*用量反応性 (有効性及び安全性)	1 日 1 回 (夕方~就寝前)、 顔面全体 (目及び唇の粘膜 に隣接した部位を除く) に 塗布 (12 週間)	尋常性ざ瘡患者 計 236 例 BPO* 2.5%ゲル: 79 例 BPO* 5%ゲル: 78 例 ゲル基剤: 79 例
第 III 相 27123	多施設、無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較試験 有効性及び安全性	1 日 1 回 (夕方~就寝前)、 顔面全体 (目及び唇の粘膜 に隣接した部位を除く) に 塗布 (12 週間)	尋常性ざ瘡患者 計 417 例 本剤: 212 例 アダパレン 0.1%ゲル: 101 例 BPO* 2.5%ゲル: 104 例
第 III 相 27125	多施設、非盲検、非比較試験 長期安全性及び有効性	1 日 1 回 (夕方~就寝前)、 顔面全体 (目及び唇の粘膜 に隣接した部位を除く) に 塗布 (12 カ月)	尋常性ざ瘡患者 436 例 本剤: 436 例

*BPO: 過酸化ベンゾイル

【評価資料】海外臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号	デザイン 目的等	用法・用量 適用部位	対象 症例数（登録）
第 I 相 2674	単施設、無作為化、評価者盲検、個体内比較試験 皮膚刺激性	1 日 1 回、用量約 250 μ L を顔面片側に塗布 (3 週間：週末は塗布しない)	健康成人 計 60 例 本剤/BPO* 2.5%ゲル：15 例 本剤/BPO* 5%ゲル：16 例 アダパレン 0.1%・BPO* 5%配合ゲル/BPO* 5%ゲル：15 例 アダパレン 0.1%・BPO* 5%配合ゲル/BPO* 10%ゲル：14 例
第 I 相 2681	単施設、無作為化、評価者盲検、実薬及び基剤対照、個体内比較試験 光毒性	用量約 50 μ L を閉塞条件下で局所（背部）に単回塗布 (24 時間)	健康成人 25 例 本剤 アダパレン 0.1%ゲル BPO* 2.5%ゲル ゲル基剤
第 I 相 2682	単施設、無作為化、評価者盲検、実薬及び基剤対照、個体内比較試験 光アレルギー	用量約 50 μ L を閉塞条件下で局所（背部）に塗布 (感作：週 2 回 (24 時間) を 3 週間→2 週間休薬→惹起：1 回塗布 (24 時間))	健康成人 33 例 本剤 アダパレン 0.1%ゲル BPO* 2.5%ゲル ゲル基剤
第 I 相 2683	単施設、無作為化、評価者盲検、実薬、基剤及び陰性対照、個体内比較試験 皮膚接触感作性	用量約 50 μ L を閉塞条件下で局所（背部）に塗布 (感作：週 3 回 (48 又は 72 時間) を 3 週間→2 週間休薬→惹起：1 回塗布 (48 時間))	健康成人 251 例 本剤 アダパレン 0.1%ゲル BPO* 2.5%ゲル ゲル基剤 白色ワセリン
第 I 相 2687	単施設、無作為化、評価者盲検、実薬、基剤及び陽性対照、個体内比較試験 累積刺激性	用量約 25 μ L を半閉塞条件下で局所（背部）に塗布 (週 5 回を 3 週間)	健康成人 25 例 本剤 アダパレン 0.1%ゲル BPO* 2.5%ゲル BPO* 10%ゲル タザロテン 0.1%*ゲル
第 I 相 2685	単施設、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験 薬物動態及び安全性	1 日 1 回（朝）、用量 2 g を局所（顔面、胸部及び背部）に塗布 (10 日間)	尋常性ざ瘡患者 計 16 例 本剤：8 例 アダパレン 0.1%ゲル：8 例
第 I 相 18097	単施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 薬物動態	1 日 1 回（朝）、用量 2 g を局所（顔面、胸部及び背部）に塗布 (30 日間)	尋常性ざ瘡患者 計 24 例 本剤：12 例 アダパレン 0.1%ゲル：12 例
第 II/III 相 18094	多施設、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較試験 有効性及び安全性	1 日 1 回（夜）、局所に塗布 (12 週間)	尋常性ざ瘡患者 計 517 例 本剤：149 例 アダパレン 0.1%ゲル：148 例 BPO* 2.5%ゲル：149 例 ゲル基剤：71 例
第 III 相 18087	多施設、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較試験 有効性及び安全性	1 日 1 回（夜）、局所に塗布 (12 週間)	尋常性ざ瘡患者 計 1668 例 本剤：415 例 アダパレン 0.1%ゲル：420 例 BPO* 2.5%ゲル：415 例 ゲル基剤：418 例

*BPO：過酸化ベンゾイル

【評価資料】海外臨床試験一覧表（つづき）

試験の種類 試験番号	デザイン 目的等	用法・用量 適用部位	対象 症例数（登録）
第Ⅲ相 18088	多施設、無作為化、二重盲検、 実薬及び基剤対照、並行群間 比較試験 有効性及び安全性	1日1回（夜）、局所に塗 布 （12週間）	尋常性ざ瘡患者 計 1670 例 本剤：419 例 アダパレン 0.1%ゲル：418 例 BPO* 2.5%ゲル：415 例 ゲル基剤：418 例
第Ⅲ相 18089	多施設、非盲検、非比較試験 長期安全性及び有効性	1日1回（夜）、局所に塗 布 （12ヵ月）	尋常性ざ瘡患者 452 例 本剤：452 例

※：国内未承認

*BPO：過酸化ベンゾイル

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相臨床試験 [27123 試験]¹⁶⁾

日本人尋常性ざ瘡患者 417 例を対象として、本剤を 1 日 1 回（夕方から就寝前）、12 週間、顔面に塗布時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（対照：アダパレン 0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル）を実施した。本剤群ではアダパレン 0.1%ゲル群に対し、総皮疹数の減少率において統計的有意差（ $p < 0.001$ ）が認められ、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群に対して数値的に高かった。

	本剤群 (212例)	アダパレン0.1%ゲル群 (101例)	BPO ^{※3} 2.5%ゲル群 (104例)
総皮疹数減少率 (%) ^{※1}	82.7(77.3)	68.6(62.7)	81.6(73.5)
群間差の95%信頼区間 ^{※2}	-	-16.1~-7.3	-5.1~1.7

※1：中央値（平均値）

※2：本剤群と各単剤群との差の95%信頼区間、Wilcoxon rank sum test

※3：過酸化ベンゾイル

【社内資料（国内第Ⅲ相比較試験：27123 試験）】

2) 海外第Ⅲ相臨床試験 [18094 試験、18087 試験]¹⁷⁾

外国人尋常性ざ瘡患者を対象として、本剤を1日1回（夕方から就寝前）、12週間、顔面及び他の患部に塗布した2つの第Ⅲ相臨床試験（総症例数2185例）について、本剤のアダパレン0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル及び基剤に対する有効性を検討した。本剤群は、全般改善度（IGAスコアが2段階改善し、IGAスコアが「皮疹消失」または「ほぼ皮疹消失」と判定された患者の割合）において、各単剤群及びゲル基剤群に対してより有効であることが示された。また、本剤群とゲル基剤群との差は、各単剤群とゲル基剤群との差の合計を上回り、配合剤として使用することによる相乗作用が示された。

	本剤群 (564例)	アダパレン 0.1%ゲル群 (568例)	BPO* 2.5%ゲル群 (564例)	ゲル基剤群 (489例)
改善度 (皮疹消失、ほぼ皮疹消失)	166 (29.4)	106 (18.7)	115 (20.4)	54 (11.1)
炎症性皮疹減少数 中央値（減少率、%）	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0 (54.0)	10.0 (35.0)
非炎症性皮疹減少数 中央値（減少率、%）	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
総皮疹減少数 中央値（減少率、%）	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

*BPO：過酸化ベンゾイル

【社内資料（海外第Ⅲ相試験：統合解析）】

3) 国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験） [27125 試験]¹⁸⁾

日本人尋常性ざ瘡患者436例を対象に、本剤を1日1回、12ヵ月間、顔面に塗布時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照一般臨床試験を実施した。塗布開始後1週間時点において総皮疹数の減少が認められ、効果は12ヵ月間を通じて維持された。

【社内資料（国内長期投与試験：27125 試験）】

(3) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした反復塗布安全性試験 [27122 試験]¹⁹⁾

日本人健康成人男性40例を対象に、本剤、過酸化ベンゾイル単剤（2.5%及び5%ゲル）、ゲル基剤のいずれか1gを顔面に5日間反復塗布した（各群10例）。本剤を塗布したときのアダパレンの血漿中濃度を測定したところ、10例中2例で5日目に定量限界（0.10ng/mL）を上回り、Cmax（ng/mL）はそれぞれ0.16及び<0.15であった。

過酸化ベンゾイルは皮膚において速やかに安息香酸に分解される^{20), 21)}ため、安息香酸の血漿中濃度を測定した。塗布5日目に9例中（1例は4日目の塗布前に試験中止）8例で定量可能な安息香酸が検出され（定量限界：20ng/mL）、Cmaxの平均値は24ng/mL、最高値は27ng/mLであった。全身への蓄積は認められず、アダパレンは安息香酸の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。

【社内資料（国内第Ⅰ相試験：27122 試験）】

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化用量反応試験

過酸化ベンゾイル用量反応試験 [27124 試験]²²⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第Ⅱ相臨床試験（12週間投与）
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者（過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル：79例、過酸化ベンゾイル 5%ゲル：78例、ゲル基剤：79例）
選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 12歳以上（スクリーニング時）・ 前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計20個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計12個以上100個以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 3個以上の結節性のざ瘡皮疹又は1個以上の嚢腫がある場合・ 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合・ 治験薬の評価に影響する可能性がある場合<ul style="list-style-type: none">-皮膚にざ瘡以外の臨床的異常所見・状態がある-多毛、色素異常、傷、瘢痕又は刺青などが顔面にある-コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常がある・ 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーを有する若しくは過敏反応が既知又は疑われる場合・ スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見がある場合・ 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の1週間以内に受けた場合・ 妊娠中又は授乳中、治験期間中に妊娠を希望する女性・ 現在若しくはベースライン前の1ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合・ ベースラインまでに受けていた治療について、規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合
試験方法	過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル、過酸化ベンゾイル 5%ゲル又はゲル基剤を1日1回（夕方～就寝前）顔面全体（目及び唇の粘膜に隣接した部位を除く）に12週間塗布
評価基準	有効性 主要評価項目 最終来院時（ベースラインから12週間後又は中止時、LOCF（Last observation carried forward：最終観察の引き延ばし補完法）、ITT（Intent-to-treat：包括（解析））の総皮疹数の減少率 副次評価項目 炎症性皮疹数の減少率 非炎症性皮疹数の減少率 ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が50%以上の被験者の率） 皮疹（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）数 安全性 局所刺激性評価、有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン その他 被験者の満足度（VAS（Visual Analogue Scale）を用いた評価）

<結果>

有効性

ベースラインから 12 週目 (LOCF) までの総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率において、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及び過酸化ベンゾイル 5%ゲルとゲル基剤との差はいずれも統計的に有意であった (それぞれ $p < 0.001$)。

ベースラインから 12 週目 (LOCF) までの各皮疹数の減少率 (ITT-LOCF 集団)

	BPO* 5%ゲル群 (78例)	BPO* 2.5%ゲル群 (79例)	ゲル基剤群 (79例)
総皮疹数減少率 (%)	65.9 (57.6)	58.3 (49.7)	25.5 (18.0)
炎症性皮疹減少率 (%)	79.7 (66.4)	68.8 (64.6)	42.9 (28.5)
非炎症性皮疹減少率 (%)	53.6 (52.1)	51.7 (39.4)	19.4 (8.3)

中央値 (平均値)

*BPO : 過酸化ベンゾイル

ご瘡改善率は、総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率と定義した。12 週目 (LOCF) に総皮疹数の減少率が 50%以上であった被験者の率は、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群で 64.6%、過酸化ベンゾイル 5%ゲル群で 69.2%、ゲル基剤群で 25.3%であった。

被験者の満足度

最終来院日 (ベースラインから 12 週後又は中止時) の被験者満足度調査 (100mm VAS) において、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群及び過酸化ベンゾイル 5%ゲル群で満足度が 75~100 mm であった被験者の割合 (それぞれ 60.3%及び 58.4%) はゲル基剤群 (29.1%) の約 2 倍であった。

安全性

治験薬と因果関係がある有害事象の発現数は 3 例 (3 件) で、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群で 79 例中 2 例 (2.5%)、過酸化ベンゾイル 5%ゲル群で 78 例中 1 例 (1.3%) に認められ、全て皮膚関連事象 (「皮膚及び皮下組織障害」の皮膚刺激) であった。

有害事象とは別に各来院時に局所刺激性評価の指標 (紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺激痛/灼熱感) を 4 段階で評価した。局所刺激性の徴候・症状が現れた被験者の割合は、そう痒感を除き、過酸化ベンゾイル 5%ゲル群が過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群及びゲル基剤群より高かった。局所刺激性の徴候・症状は塗布開始後 2 週間を過ぎると減少傾向を示し、ほとんどが軽度ないし中等度であった。過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群の 1 例、過酸化ベンゾイル 5%ゲル群の 2 例で重度のそう痒感、過酸化ベンゾイル 5%ゲル群の 1 例で重度の紅斑があらわれた。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見に関しては、治療群間で明らかな傾向はみられなかった。

本試験の結果から、日本人尋常性ざ瘡患者においてゲル基剤に対する過酸化ベンゾイルゲルの優越性が示され、濃度 2.5%の過酸化ベンゾイルが日本人に適していることが確認された。

【社内資料 (国内第 II 相試験 : 27124 試験)】

2) 比較試験

無作為化二重盲検並行群間比較試験 [27123 試験]¹⁶⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第Ⅲ相臨床試験（12週間投与）
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者 （本剤：212例、アダパレン0.1%ゲル：101例、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル：104例）
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12歳以上（スクリーニング時） ・ 前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計20個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計12個以上100個以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3個以上の結節性のざ瘡皮疹又は1個以上の嚢腫がある場合 ・ 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合 ・ 治験薬の評価に影響する可能性がある場合 <ul style="list-style-type: none"> - 皮膚にざ瘡以外の臨床上的異常所見・状態がある - 多毛、色素異常、傷、癬痕又は刺青などが顔面にある - コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常がある ・ 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーを有する若しくは過敏反応が既知又は疑われる場合 ・ スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見がある場合 ・ 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の1週間以内に受けた場合 ・ 妊娠中又は授乳中、治験期間中に妊娠を希望する女性 ・ 現在若しくはベースライン前の1ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合 ・ ベースラインまでに受けていた治療について、規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合
試験方法	本剤、アダパレン0.1%ゲル又は過酸化ベンゾイル2.5%ゲルを1日1回（夕方～就寝前）、顔面全体（目及び唇の粘膜に隣接した部位を除く）に12週間薄く塗布
評価基準	<p>有効性</p> <p>主要評価項目 最終来院時（ベースラインから12週間後又は中止時、LOCF、ITT）の総皮疹数の減少率</p> <p>副次評価項目 炎症性皮疹数の減少率 非炎症性皮疹数の減少率 ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が50%以上の被験者の率） 皮疹（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）数</p> <p>安全性 局所刺激性評価、有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン</p> <p>その他 被験者の満足度（VASを用いた評価）</p>

<結果>

有効性

<主要評価項目>

ベースラインから12週目（LOCF）までの総皮疹数の減少率において、本剤とアダパレン0.1%ゲルとの差は統計的に有意であり（ $p < 0.001$ ）、この差は1週目から12週目まで持続した。本剤の過酸化ベンゾイル2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。

ベースラインから12週目（LOCF）までの総皮疹数の減少率（ITT-LOCF 集団）

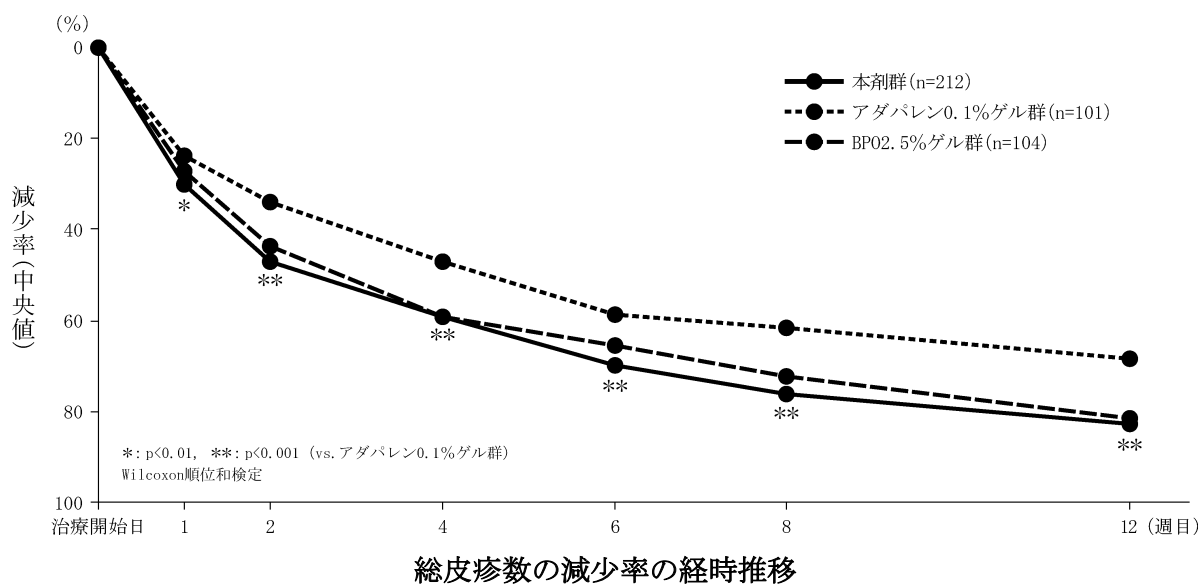
	本剤群 (212例)	アダパレン 0.1%ゲル群 (101例)	BPO ^{※4} 2.5%ゲル群 (104例)
総皮疹数減少率 (%) ^{※1}	82.7 (77.3)	68.6 (62.7)	81.6 (73.5)
p値 ^{※2}	-	<0.001	0.317
群間差の95%信頼区間 ^{※3}	-	-16.1~-7.3	-5.1~1.7

※1：中央値（平均値）

※2：Wilcoxon rank sum test

※3：本剤群と各単剤群との差の95%信頼区間、Wilcoxon rank sum test

※4：過酸化ベンゾイル



<副次評価項目>

12週目の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少率において、本剤とアダパレン0.1%ゲルとの差は統計的に有意であった（それぞれ $p < 0.001$ ）。この差は、炎症性皮疹の減少率では1週目から、非炎症性皮疹の減少率では2週目からそれぞれ12週目まで持続した。一方、過酸化ベンゾイル2.5%ゲルに対する本剤の優越性は示されなかった（炎症性皮疹及び非炎症性皮疹それぞれ $p = 0.867$ 、 $p = 0.347$ ）。

12週目の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少率（ITT 集団）

	本剤群 (212例)	アダパレン0.1%ゲル群 (101例)	BPO ^{※3} 2.5%ゲル群 (104例)
炎症性皮疹減少率 (%) ^{※1}	84.6(80.9)	71.4(66.2)	86.7(78.9)
群間差の95%信頼区間 ^{※2}	-	-14.8~-6.4	-2.9~3.5
非炎症性皮疹減少率 (%) ^{※1}	82.8(74.6)	68.6(61.1)	78.8(70.2)
群間差の95%信頼区間 ^{※2}	-	-14.7~-4.8	-5.9~2.2

※1：中央値（平均値）

※2：本剤群と各単剤群との差の95%信頼区間、Wilcoxon rank sum test

※3：過酸化ベンゾイル

12週目（LOCF）のご瘡改善率（総皮疹数の減少率が50%以上の被験者の率）は、本剤群で92.5%、アダパレン0.1%ゲル群で79.2%、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群で86.5%であった。試験期間を通して、本剤群及び過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群のご瘡改善率は、アダパレン0.1%ゲル群より高かった。

皮疹数は、本剤群、アダパレン0.1%ゲル群及び過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群においてベースライン時に差は認められなかった。試験期間を通して、本剤群の皮疹数はアダパレン0.1%ゲル群より少なく、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群との間に差は認められなかった。

被験者の満足度

12週目の被験者満足度（100mm VAS）の平均スコア±標準偏差は、本剤群で77.5±19.8mm、アダパレン0.1%ゲル群で74.4±19.7mm、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群で79.6±22.0mmであった。

安全性

治験薬と因果関係がある有害事象の発現数は、本剤群で29件（12.7%：27/212例）、アダパレン0.1%ゲル群で3件（3.0%：3/101例）、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群で7件（6.7%：7/104例）であった。最も多かったものは皮膚刺激で、本剤群で22例（10.4%）、アダパレン0.1%ゲル群で3例（3.0%）、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群で3例（2.9%）に認められた。

特に注目すべき有害事象が3例報告され、その内訳は本剤群の1例でアレルギー性皮膚炎と過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群の2例で接触性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎であった。

有害事象とは別に各来院時に局所刺激性評価の指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）を4段階で評価した。本剤群では、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群及びアダパレン0.1%ゲル群と比べて、徴候・症状がベースラインより悪化した被験者が多かったが、本剤の局所刺激性の徴候・症状は、重症度はほとんどが軽度ないし中等度であった。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見に関しては、治療群間で明らかな傾向はみられなかった。

【社内資料（国内第Ⅲ相比較試験：27123試験）】

<参考>

尋常性ざ瘡患者を対象とした海外第Ⅲ相試験メタアナリシス[18094 試験、18087 試験及び18088 試験]²³⁾

3つの12週間投与の海外臨床試験(18094 試験、18087 試験及び18088 試験)の併合データを用いて有効性の結果のメタアナリシスを実施した。これら3つの二重盲検、無作為化、比較対照試験は、試験デザインが類似しており、本剤の有効性及び安全性を評価した。

目的：尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性及び安全性について、アダパレン0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル、ゲル基剤を対照として検討した。

試験デザイン：無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同の3試験のメタアナリシス

対象：12歳以上で、顔面(鼻を除く)の炎症性皮疹(丘疹、膿疱)が20~50個、非炎症性皮疹(開放面皰、閉鎖面皰)が30~100個の尋常性ざ瘡患者3,855例(男性1,852例、女性2,003例)。なお、結節性のざ瘡皮疹が2個以上^{*1}または膿腫がある場合は除外した。

割付方法：本剤群、アダパレン0.1%ゲル群、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群またはゲル基剤に割り付けた。

用法・用量及び投与期間：各試験薬を1日1回(夜)、洗顔後に顔面全体(口唇、眼周囲及び小鼻を除く)に12週間塗布した。

有効性及び安全性解析対象集団：本剤群983例、アダパレン0.1%ゲル群986例、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群979例、ゲル基剤群907例 計3,855例

評価項目：

- 有効性 主要評価項目 1) 奏効率(%)^{**2}
2) 皮疹数^{**3}のベースラインからの変化率(%)
- 安全性 1) 有害事象

解析計画：有効性はCochran-Mantel-Haenszel検定で評価した(有意水準両側5%)。

リジット解析により変化量は変化率に変換した。相乗効果は下記のとおり定義して算出した。安全性は安全性解析対象集団を対象に評価した。

※1：3試験中1試験においては結節性のざ瘡皮疹がある場合は除外した

※2：IGAスケールで「0 = 皮疹消失」または「1 = ほぼ皮疹消失」と判定された患者の割合

※3：総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数

相乗効果の計算方法

- 基剤による効果を考慮するため、各単剤とゲル基剤との差を求めた。

$\text{各治療薬のベネフィット} = \text{治療による効果} - \text{基剤の効果}$

- 相乗効果は、各単剤のベネフィットの合計よりエピデュオゲルのベネフィットが大きい場合と定義した。

$\text{相乗効果} = \text{エピデュオゲルのベネフィット} - (\text{アダパレン単剤のベネフィット} + \text{過酸化ベンゾイル単剤のベネフィット}) > 0$

IGA スケール

0	皮疹消失	残留色素沈着および紅斑が認められることがある。
1	ほぼ皮疹消失	面皰が少数点在し、小丘疹が少数(5個未満) ^{*1} 存在する。
2	軽度	容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつか(5個以上) ^{*1} の丘疹や膿疱が存在する。
3	中等度	顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する ^{**2} 。
4	重度	顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や膿疱はほとんど存在しない。
5	極めて重度 ^{**3}	顔面が炎症性の高いざ瘡に覆われ、結節や膿疱が存在する。

※1：3試験中2試験においては丘疹数の定義はない

※2：3 試験中 2 試験においては 1 つの小結節が存在することがある

※3：3 試験中 2 試験においては極めて重度の重症度レベルは存在しない

<結果>

有効性

奏効率 [12 週目で「奏効」(IGA スケールで「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された)した被験者の割合] に関して、本剤 (33.1%) の方が、各対照薬 [アダパレン 0.1%ゲル (20.0%、 $p<0.001$)、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル (23.1%、 $p<0.001$) 及びゲル基剤 (14.2%、 $p<0.001$)] よりも有意に高かった。

炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の有意差は、1 週目という早期から認められ ($p<0.001$)、12 週目まで持続した。12 週目の本剤群における皮疹数の減少率の中央値は、炎症性皮疹数が 66%、非炎症性皮疹数が 58%、総皮疹数が 59%であった。

全測定時点で 3 つの治療薬すべてがゲル基剤よりも良好な結果を得たが、本剤の方が、各単剤よりも試験期間全体を通して IGA スコアの低下が速く、すべてのざ瘡皮疹数の減少が速かった。

安全性

因果関係がある有害事象の発現率は、本剤群で 983 例中 212 例 (21.6%)、アダパレン 0.1%ゲル群で 986 例中 151 例 (15.3%)、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群で 979 例中 83 例 (8.5%)、ゲル基剤群で 907 例中 54 例 (6.0%) 認められた。

投与中止に至った副作用はエピデュオゲル群で 20 例 (2.0%)、アダパレン 0.1%ゲル群で 2 例 (0.2%)、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群で 10 例 (1.0%)、ゲル基剤群で 4 例 (0.4%) 認められた。本試験において重篤な副作用は認められなかった。

相乗効果

本剤の奏効率に対する相乗効果は、12 週目に認められた (本剤とゲル基剤の差が 18.9%、各単剤とゲル基剤との差の合計は 14.7%)。奏効率に対する本剤の相乗効果は、4 週目及び 8 週目にも認められた。本剤の皮疹数に対する相乗効果は 12 週目では認められなかった。しかし、本剤の相乗効果は、非炎症性皮疹数及び総皮疹数に対しては全測定時点で、炎症性皮疹数に対しては 1 週目、2 週目及び 4 週目に認められた。

3) 安全性試験

長期投与試験 [27125 試験]¹⁸⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第Ⅲ相臨床試験（長期投与）
試験デザイン	多施設、非盲検、非比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者（本剤：436 例）
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上（スクリーニング時） ・ 前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計 20 個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計 12 個以上 100 個以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 個以上の結節性のざ瘡皮疹又は 1 個以上の嚢腫がある場合 ・ 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合 ・ 治験薬の評価に影響する可能性がある場合 <ul style="list-style-type: none"> -皮膚にざ瘡以外の臨床上的異常所見・状態がある -多毛、色素異常、傷、瘢痕又は刺青などが顔面にある -コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常がある ・ 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーを有する若しくは過敏反応が既知又は疑われる場合 ・ スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見がある場合 ・ 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の 1 週間以内に受けた場合 ・ 妊娠中又は授乳中、治験期間中に妊娠を希望する女性 ・ 現在若しくはベースライン前の 1 ヶ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合 ・ ベースラインまでに受けていた治療について、規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合
試験方法	本剤を 1 日 1 回（夕方～就寝前）顔面全体（目及び唇の粘膜に隣接した部位を除く）に塗布
評価基準	<p>有効性</p> <p>皮疹（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）数のベースラインからの減少率</p> <p>安全性</p> <p>局所刺激性評価、有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン</p> <p>その他</p> <p>被験者の満足度（VAS を用いた評価）</p>

<結果>

有効性

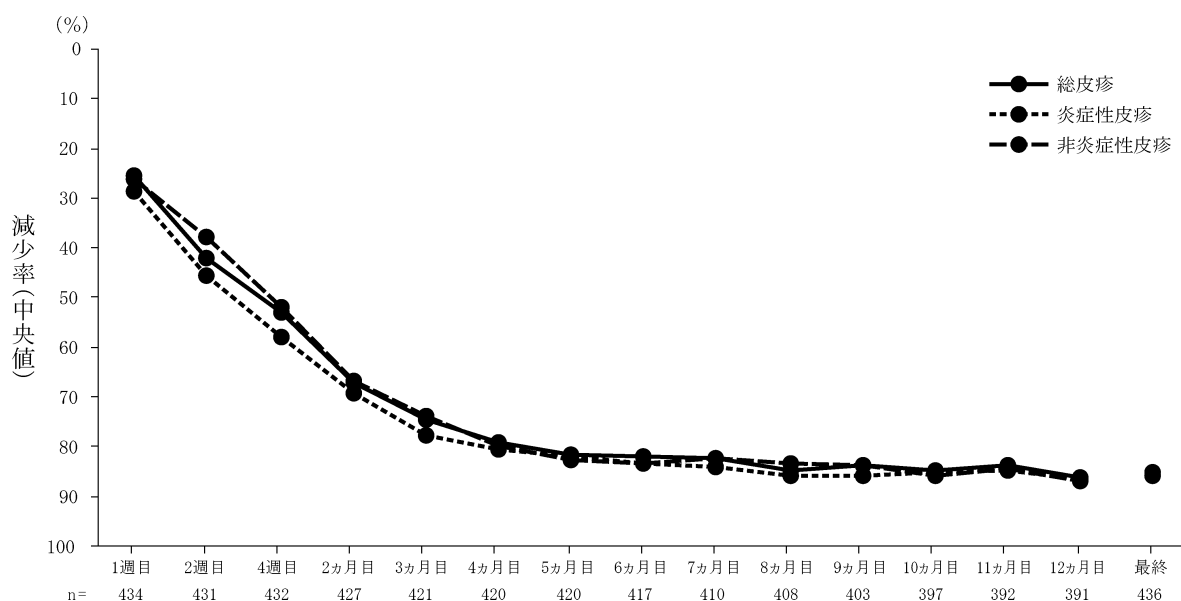
総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、1 週目から認められ、12 ヶ月間を通じて維持されていた。

総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率の経時推移（安全性解対象集団）

	1週	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	最終来院※
例数	434	421	417	403	391	436
総皮疹数	25.6	74.7	82.0	83.6	86.2	85.1
炎症性皮疹数	28.6	77.8	83.3	85.7	86.7	85.7
非炎症性皮疹数	26.0	73.9	83.3	83.9	87.0	85.7

ベースラインからの減少率の中央値

※：各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）



総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率の経時推移

被験者の満足度

被験者満足度（100mm VAS）の平均スコアは、3 ヶ月以降の各来院時に 75 mm を超えていた。

100mmVAS の平均スコア（安全性解析対象集団）

	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	最終来院※
平均スコア (mm)	75.5	79.1	80.3	82.7	81.1
(SD)	(16.3)	(15.1)	(14.8)	(14.5)	(16.6)

※：各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）

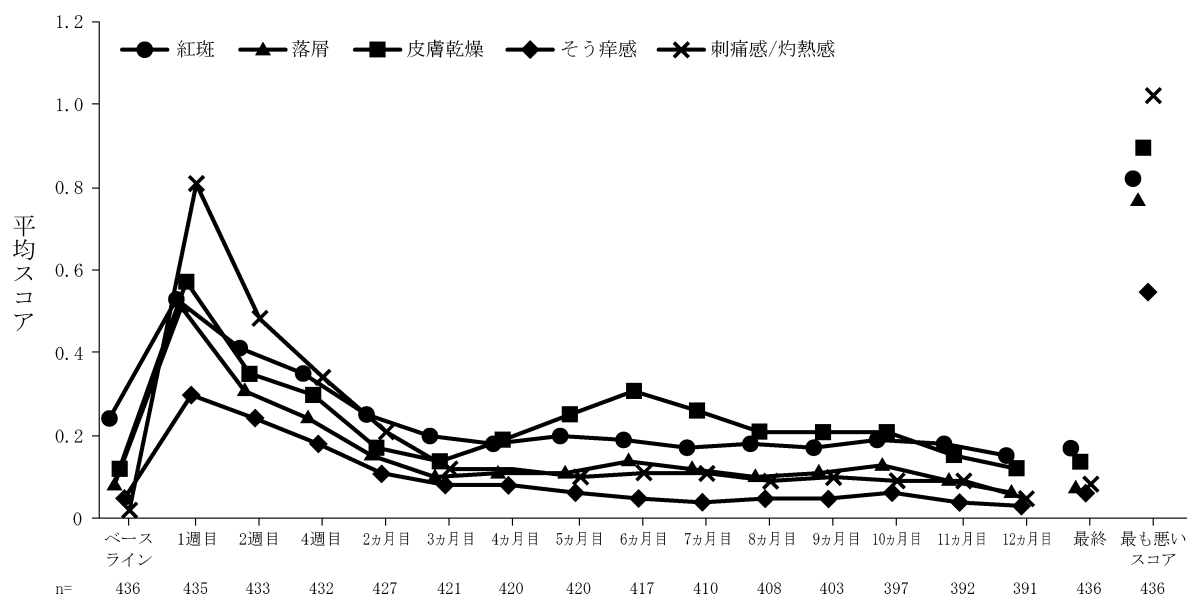
安全性

<局所刺激性評価>

皮膚刺激性の徴候の多くは軽度ないし中等度で、その多くが投与開始2ヵ月までに発現したが、時間の経過と共に減少した。

<局所刺激性の平均スコアの推移>

局所刺激性の平均スコアは1週目に最高値に達し、経時的に低下した。皮膚乾燥は3ヵ月目から6ヵ月目まで平均スコアが上昇し、その後の8ヵ月目と12ヵ月目には、他の局所刺激性と同程度まで低下した。全ての項目の平均スコアは試験期間を通して1未満であった。



局所刺激性の平均スコアの推移

局所刺激性評価における重症度判定基準

項目	程度	スコア	定義
紅斑 皮膚の異常な発赤	なし	0	紅斑なし
	軽度	1	わずかに赤色を呈する
	中等度	2	明らかな発赤が認められる
	重度	3	著しい発赤が認められる
落屑 過度な角質層の脱落	なし	0	落屑なし
	軽度	1	ほとんど見た目にはわからない落屑で、少し掻いたり擦ったりすれば気が付く程度
	中等度	2	はっきりとわかるが量は多くない落屑
	重度	3	鱗屑が次々に剥がれ落ちてくる状態
皮膚乾燥 ざらついた砕けやすい感触	なし	0	皮膚乾燥なし
	軽度	1	わずかに、しかし明らかに荒れている
	中等度	2	中程度に荒れている
	重度	3	著しく荒れている
そう痒感 掻きたくなる感覚	なし	0	そう痒感なし
	軽度	1	時々わずかなかゆみを感じられるが、気になるほどではない
	中等度	2	中程度にかゆみがあり、やや不快である
	重度	3	強いかゆみがあり、かなり不快である
刺痛感/灼熱感 チクチクした痛み	なし	0	刺痛感/灼熱感なし
	軽度	1	わずかな熱感、ヒリヒリ感、刺すような痛みがあるが、気になるほどではない
	中等度	2	はっきりした熱感、ヒリヒリ感、もしくは刺すような痛みがあり、やや不快である
	重度	3	強い熱感、ヒリヒリ感、もしくは刺すような痛みがあり、かなり不快である

治験薬と因果関係がある治験薬投与中の有害事象（TEAE：Treatment emergent adverse event）の発現数は47件（9.9%：43/436例）であった。

TEAEによる試験中止率は低く、皮膚関連TEAE発現例においても同様であった。試験中止に至ったTEAEのほとんどは皮膚に関連し、治験薬との因果関係があったが、試験終了時までには回復した。試験中止に至ったTEAEのうち5件（アレルギー性皮膚炎：3件、皮膚疼痛：2件）は注目すべき有害事象と判定された。最も高頻度のものは皮膚刺激で、31件（6.9%：30/436例）に認められた。試験期間を通して、被験者の大半で紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感の徴候はみられなかった。

また、試験期間を通して、血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値に注目すべき変化は認められず、バイタルサイン及び身体所見に関しては、一定及び正常であった。

【社内資料（国内長期投与試験：27125試験）】

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)

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

アダパレン：レチノイン酸受容体アゴニスト、トレチノイン、ビタミンA

過酸化ベンゾイル：アダパレン、ナジフロキサシン、クリンダマイシンリン酸エステル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、作用機序が異なり相補的に作用する2つの有効成分（アダパレン、過酸化ベンゾイル）を含有する配合剤である。

アダパレン

レチノイド様作用^{1)~5)}

アダパレンは、核内レチノイン酸受容体 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。アダパレ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。

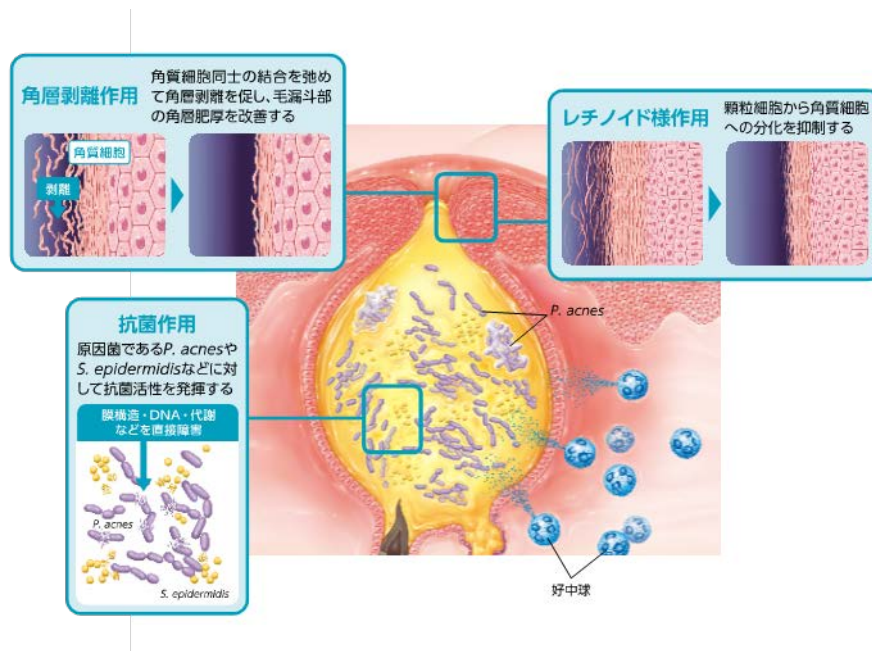
過酸化ベンゾイル

抗菌作用^{6), 7)}

過酸化ベンゾイルは強力な酸化剤であり、分解により生じたフリーラジカル（酸化ベンゾイルラジカルやフェニルラジカルなど）が *P. acnes* や *S. epidermidis* など細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して、抗菌作用を示す。

角層剥離作用^{8), 24)}

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルの分解により生じたフリーラジカルが、角層中コルネオデスモソームの構成タンパク質を変性させることにより、角質細胞同士の結合が弛み、角層剥離が促進される。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤の薬効を裏付ける非臨床試験は実施しなかった。以下に各有効成分の薬効を裏付ける非臨床試験の文献の要約を示す。

アダパレン

1) 受容体結合及び遺伝子転写促進化作用 (*in vitro*)^{1)~3)}

アダパレンの RAR α 、RAR β および RAR γ に対する IC₅₀ 値 (nM)^{※1} は、それぞれ 3,500、1.8、6.3 であり、トレチノインの 1.1、0.37、0.28 とは対照的に、アダパレンは RAR β 及び RAR γ に対する選択的な結合親和性を示した。細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ) を介するアダパレンの遺伝子転写促進化活性 (AC₅₀ 値 (nM)^{※2}) は RAR α が 3.0、RAR β が 0.28、RAR γ が 0.56 であり、アダパレンは RAR α よりも RAR β や RAR γ を介して遺伝子転写促進化を誘導することが示唆された。また、レチノイド X 受容体を介するアダパレンの遺伝子転写促進化活性は 1,000nM を越えていたことから、RXR α を介する遺伝子転写促進化を誘導しないことが示唆された。

※1：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：最大転写活性の 50% の活性を示す濃度

2) 表皮角化細胞の分化抑制作用 (*in vitro*)⁴⁾

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の発現を抑制した (IC₅₀= 約 0.6 nM)。

3) 面皰減少作用 (ライノマウス)⁵⁾

ライノマウスに、アダパレンゲル (0.01~0.3%) 又はゲル基剤 (50 μ L) を 1 日 1 回、3 週間反復塗布したところ、表皮面皰数 (皮膚 1 cm 当りの面皰数) はアダパレン濃度の増加に伴い有意に減少した。また、表皮厚の増加も観察され、アダパレン濃度 0.1% でゲル基剤対照群の約 2.8 倍に増加した。これらの効果は、いずれもアダパレン濃度 0.1% でプラトーとなり、アダパレンの至適濃度は 0.1% であることが示唆された。

過酸化ベンゾイル

1) 抗菌作用 (*in vitro*)

プロピオン酸菌属に対する抗菌活性^{6), 7)}

脂質非存在下及び存在下での過酸化ベンゾイルの *P. acnes* (標準株: 9 株) に対する MIC は、100~800 μ g/mL 及び \leq 0.78~400 μ g/mL、最小殺菌濃度 (MBC) は 200~800 μ g/mL 及び 1.56~800 μ g/mL であり、過酸化ベンゾイルの抗菌作用は脂質存在下で増強した。

2) 角層剥離作用 (ヘアレスマウス、ウサギ)^{8), 24)}

ヘアレスマウスに、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びゲル基剤 100mg を 1 日 1 回、1、3、7 及び 14 日間反復塗布し、角層タンパクの総量を角層剥離作用の指標として測定した。過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群の 3、7 及び 14 日間の角層タンパク量は、ゲル基剤群と比較して有意に高かった (Student または Aspin-Welch の t 検定、有意水準両側 5%)。

オレイン酸誘発実験的ウサギ面皰モデルに、過酸化ベンゾイル 5%含有クリーム剤を 4 週間反復塗布したところ、塗布 1 週間後から毛漏斗部の角層肥厚が消失し、角層中デスモソームの増加も是正された。

(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
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

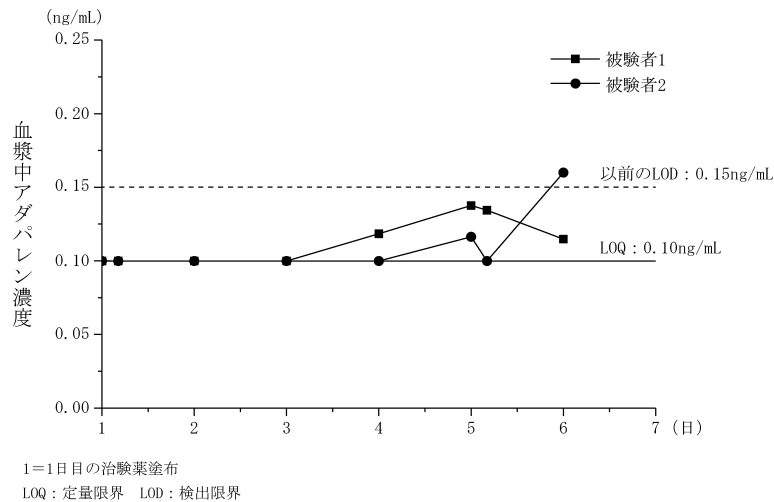
「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人データ¹⁹⁾

日本人健康成人男性 40 例を対象に、本剤、過酸化ベンゾイル単剤 (2.5%及び 5%ゲル)、ゲル基剤のいずれか 1 g を顔面に 5 日間反復塗布した (各群 10 例)。定量可能な血漿中アダパレン濃度の推移及び血漿中安息香酸の薬物動態学的パラメータを以下に示す。

定量可能な血漿中アダパレン濃度が認められたのは 10 例中 2 例のみで、その範囲は 0.12~0.16ng/mL であった。



定量可能な濃度が認められた被験者の血漿中アダパレン濃度の推移 (n=2)

過酸化ベンゾイルは、動物及びヒトの皮膚内で急速に代謝されて安息香酸に変換される^{20)~21)}。血漿中安息香酸の薬物動態学的パラメータは以下の通りであった。

Day1 及び Day5 の血漿中安息香酸の薬物動態パラメータ

投与群	検体採取日	C _{max}			AUC _{0-24h}		N
		平均±SD (ng/mL)	最小-最大 (ng/mL)	n/N (定量可能/総数)	平均±SD (ng. h/mL)	最小-最大 (ng. h/mL)	
本剤	1	21±2	20-27	3/10	375±69	308-446	3
	5	24±2	20-27	8/9	381±87	289-533	8
ゲル基剤	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
BPO* 2.5%ゲル	1	21±2	20-24	2/10	347±47	314-380	2
	5	22±3	20-27	6/10	362±66	250-423	6
BPO* 5%ゲル	1	25±6	20-36	7/10	465±137	288-669	7
	5	30±7	20-45	9/9	446±85	281-562	9

SD=標準偏差

NR: 報告不可、すべての血漿中濃度が BLQ (20ng/mL 未満) であった。

注: N=10/群。定量不能の濃度がある場合は、C_{max} の平均値算出の際、C_{max} を LOQ 値 (20ng/mL) で置換した。

AUC_{0-24hr} の平均値は定量可能な濃度のみを用いて算出した。

*BPO: 過酸化ベンゾイル

【社内資料 (国内第 I 相臨床試験: 27122 試験)】

2) 外国人データ

尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤又はアダパレン 0.1%ゲル 2g を顔面、胸部及び背部に 1 日 1 回、10 日間塗布した（各群 8 例）。血漿中アダパレン濃度は、両群の全被験者で検出限界（0.15ng/mL）未満であった。アダパレン 0.1%ゲル群の 2 検体（最終塗布後 6 及び 8 時間）で微量のアダパレンが検出されたが定量不能であった（定量限界 0.25ng/mL）²⁵⁾。

尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤又はアダパレン 0.1%ゲル 2g を顔面、胸部及び背部に 1 日 1 回、30 日間塗布した（各群 12 例）。血漿中アダパレン濃度は、ほとんどの被験者で定量限界（0.10 ng/mL）未満であった。定量可能な血漿中アダパレン濃度が認められたのは、本剤群 2 例で C_{max} はそれぞれ 0.13 及び 0.21ng/mL、アダパレン 0.1%ゲル群 3 例で C_{max} は 0.11、0.14 及び 0.16*ng/mL であった²⁶⁾。

*：1 例で Day10 及び Day21 に認められた。Day10 では 0.16ng/mL、Day21 では 0.13ng/mL

(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

該当資料なし

<参考>

アダパレン²⁷⁾

in vitro 試験において、血液中の ³H-アダパレン総血漿蛋白結合率は 99%以上であり、主にリポ蛋白質及びヒト血清アルブミンに結合した。ヘマトクリット値 45%のヒト血液において、赤血球分画中のアダパレン結合量は 26%であった。

3. 吸 収

<参考>

(1) 全層ヒト皮膚における皮膚透過性 (*in vitro*)²⁸⁾

オープンガラス拡散セルに装着した全層ヒト皮膚に本剤、アダパレン 0.1%ゲル、ディフェリン® (アダパレン) ゲル、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル又は Cutacnyl® (過酸化ベンゾイル) ゲルを 10mg/cm² の用量で非閉塞で 16 時間塗布した。

アダパレンは主として表皮に分布し、わずかながら真皮にも到達した。皮膚を介してレセプター液に吸収されたアダパレン濃度は定量限界未満 (1ng/mL 未満) であった。

アダパレンの総透過量

薬剤	透過量 ^{※1}		マスバランス ^{※2}	
	算術平均±SEM		幾何平均	
	μg/cm	%投与量	μg	%投与量
本剤	0.42±0.15	4.85±1.79	0.21	85.66±1.10
アダパレン 0.1%ゲル	0.15±0.04	1.64±0.40	0.10	79.77±2.37
ディフェリン® (アダパレン) ゲル 0.1%	0.30±0.11	3.41±1.29	0.18	81.46±1.02

N=12/投与群。異なる皮膚コンパートメントでアダパレン分布比が異常であったため、アダパレン 0.1%ゲルに関して 1 つのセルの結果は除外した (N=11)。

※1: 薬剤塗布した皮膚、レセプター液、レセプターコンパートメント洗液での回収量の総和

※2: 算術平均±SEM (平均値の標準誤差)

過酸化ベンゾイルの透過性の検討では安息香酸の濃度を測定した。すべての皮膚コンパートメントで定量可能な過酸化ベンゾイルが検出された。角質層+表皮+真皮に到達した過酸化ベンゾイルの平均総透過量を以下に示す。

過酸化ベンゾイルの総透過量

薬剤	透過量 ^{※1}		マスバランス ^{※2}	
	算術平均±SEM		幾何平均	
	μg 当量/cm ²	%投与量	μg 当量	%投与量
本剤	17.45±3.47	7.75±1.64	13.92	59.46±1.52
BPO ^{※3} 2.5%ゲル	16.21±2.93	7.12±1.35	13.41	53.93±1.16
Cutacnyl® (BPO ^{※3}) 2.5%ゲル	14.48±1.75	6.54±0.84	13.50	62.43±1.84

N=12/投与群

※1: 薬剤塗布した皮膚、レセプター液、レセプターコンパートメント洗液での回収量の総和

※2: 算術平均±SEM (平均値の標準誤差)

※3: 過酸化ベンゾイル

(2) ヒト再構築表皮における皮膚透過性 (*in vitro*)²⁹⁾

ヒト再構築表皮 (RHE) モデルを用いて ¹⁴C で放射標識した本剤及びアダパレン 0.1%ゲルを 10 mg/cm² の用量で RHE 試料の角質化した側 (表面積 0.63cm²) に 24 時間塗布した。投与量の透過率 (0~24 時間培地及び RHE 試料から回収された総放射線量) は、本剤が 8.30%±1.40%、アダパレン 0.1%ゲルが 8.39%±1.17%であった。

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

アダパレン³⁰⁾

ラットに ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% (0.1mL/匹) を単回及び 21 日間反復塗布投与したとき、脳内放射能濃度は単回投与では 48 時間後に 5 ng eq/g、反復塗布では 6~48 時間後に 6~31 ng eq/g の濃度で検出された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

アダパレン³¹⁾

妊娠ラット（妊娠 13 日目）に ¹⁴C-アダパレン 0.1 及び 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、0.1 mg/kg で 21.65 ng eq/g、1mg/kg で 204.40 ngeq/g であり、AUC₀₋₇₂ は 0.1mg/kg で 230ng eq・hr/g、1mg/kg で 1,816ng eq・hr/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。

¹⁴C-アダパレンを妊娠 6 日目から 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・hr/g、1mg/kg で 2,011ng eq・hr/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。

アダパレンは胎盤・胎児移行を示すが、単回投与及び反復投与のいずれの場合でも胎盤の関門機能によってアダパレン及び代謝物の胎児への曝露は母体に比べて低くなることが明らかとなった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

アダパレン³²⁾

授乳期ラット（分娩後 14 日目）に ¹⁴C-アダパレンを単回投与したとき、静脈内投与時（0.5mg/kg）の最高乳汁中放射能濃度は投与 3 時間後の 312ng eq/g、最高血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後の 543ngeq/g であった。一方、経口投与時（15mg/kg）の最高乳汁中放射能濃度は投与 6 時間後の 266ng eq/g、最高血漿中放射能濃度は投与 3 時間後の 265ng eq/g であった。いずれの投与経路においても、乳汁中放射能は最高値に到達後、速やかに減少し、24 時間後までにそれぞれ最高値の 2.0%及び 1.7%に低下した。

(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>

アダパレン^{33), 34)}

ラットに ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%を単回塗布（2mL/kg）したとき、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（マイクロオートラジオグラフィ法）。

¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%を単回塗布（0.1mL/匹）したとき、投与後 6～168 時間の組織内放射能濃度は、皮膚（投与部位及び非投与部位）、及び消化管を除き、検出限界未満であった（定量的全身オートラジオグラフィ法）。

ラットに ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%を 21 日間反復塗布（1 日 1 回、0.1mL/匹）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、及び副腎（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（定量的全身オートラジオグラフィ法）。

過酸化ベンゾイル²¹⁾

ヘアレスラットに¹⁴C-過酸化ベンゾイルゲル 10%を単回塗布 (100mg/5.3cm²) したとき、皮膚表面から角質層深部にかけて、放射能に濃度勾配が認められた。3、8 及び 24 時間後に角質層から回収された総放射能は、過酸化ベンゾイル換算量でそれぞれ 215±44、272±106 及び 323±115 μg/cm²であった。皮膚表皮 (角質層を除く) における標識体の分布はわずかな濃度勾配を示し、投与 3 時間後と 24 時間後の間で有意な変化はみられなかった。結論として、吸収された過酸化ベンゾイルの大部分は角質層に分布し、これがリザーバーを形成して下部構造への持続的な過酸化ベンゾイルの流れが生じていることが示唆された。

皮膚構造内での過酸化ベンゾイルの分布

適用時間	平均放射能 (μg/cm ²)			
	角質層	表皮	真皮	
			上層部	深部
3 時間	215±44	2.6±0.5	7.5±0.6	8.9±1.1
8 時間	272±106	3.2±0.9	9.2±1.1	12.2±2.7
24 時間	323±115	1.7±0.3	9.4±0.5	9.9±1.7

値は 6 検体の平均値±SEM

真皮上層部：50～300 μm、真皮深部：300～1000 μm

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヒト再構築表皮における代謝 (*in vitro*)²⁹⁾

ヒト再構築表皮 (RHE) モデルを用いて¹⁴Cで放射標識した本剤及びアダパレン 0.1%ゲルを 10 mg/cm²の用量で RHE 試料の角質化した側 (表面積 0.63cm²) に 24 時間塗布したところ、RHE 試料中に代謝物は検出されず、アダパレンは皮膚では代謝されないことが示された。また、過酸化ベンゾイルの存在は、アダパレンの代謝に影響を及ぼさなかった。

アダパレン³³⁾

ラットに¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%を単回塗布 (2mL/kg) したところ、皮膚では代謝されなかったことから、塗布投与後に、投与量に対して低率ではあるが体循環に到達するのは未変化体であると考えられた。

過酸化ベンゾイル^{20), 21), 35)}

皮膚における過酸化ベンゾイルの代謝は、*in vitro*ではヒト皮膚、*in vivo*ではウサギ及びヘアレスラットへの塗布において評価されており、過酸化ベンゾイルは循環血中に入る前に皮膚深層で速やかに安息香酸に代謝されることが確認された。過酸化ベンゾイルの代謝経路は、サルへの塗布又は筋肉内投与において評価されており、投与経路にかかわらず、尿中に回収された放射能の 95%以上が安息香酸であり、抱合により生じる馬尿酸は尿中には認められなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

アダパレン³⁶⁾

ラットにアダパレンを 14 日間反復経口投与 (0.15～50mg/kg/日) したところ、薬物代謝酵素の生物学的に意義のある誘導はみられなかった。また、薬物代謝酵素阻害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

該当しない

(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>

アダパレン^{37)~40)}

¹⁴C-アダパレンを投与したときの放射能は、動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）、性別及び投与経路（塗布、経口、静脈内）に関わらず、放射能の大部分が糞中排泄により消失した。

過酸化ベンゾイル²⁰⁾

サルへの塗布において、塗布後過酸化ベンゾイルは速やかに、ほぼ全てが安息香酸として尿中に排泄された。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

アダパレン³⁸⁾

ラットに¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を単回塗布した時、液体シンチレーション計測による放射線量から、塗布168時間までの糞中排泄率は雄で投与量の19.18%、雌で23.37%、尿中排泄率はいずれも0.2%未満であった。

過酸化ベンゾイル²⁰⁾

サルへの皮膚塗布において、過酸化ベンゾイルの尿中排泄率は投与量の45%であった。

(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)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 医薬品に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を使用しないこと。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	アダパレン、過酸化ベンゾイル
添加物	アクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体／イソヘキサデカン／ポリソルベート 80、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エデト酸ナトリウム水和物、グリセリン、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、プロピレングリコール

- (2) 本剤の有効成分の一つであるアダパレンで禁忌に設定されていることから、本剤においても同様に設定した。

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、アダパレンの非臨床試験において経口投与(ラット、ウサギ)で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は使用しないこと。(「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」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」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) 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。
- (2) 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。
- (3) 本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 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)

(1) 国内外の臨床試験において、本剤では各単剤と比較して皮膚刺激の発現割合が高いことから、本剤は症状の程度等を十分考慮した上で適切な患者に使用すべきと考えられることから設定した。

(2) 本剤の有効成分であるアダパレンと過酸化ベンゾイルはそれぞれ皮膚刺激性を有している。国内第Ⅲ相臨床試験において、重篤なものは認められなかったが、最も多かった副作用は皮膚刺激 8.0% (52/648 例) であった。

また、国内第Ⅲ相臨床試験 (27123 試験、27125 試験) における局所刺激性スコアによる検討では、局所刺激事象の発現割合は、紅斑 49.7% (322/648 例)、落屑 60.5% (392/648 例)、皮膚乾燥 69.8% (452/648 例)、刺痛感/灼熱感 81.5% (528/648 例) 及びそう痒感 42.1% (273/648 例) であった。多くは軽度又は中等度であり、投与中止等により回復していたものの、重症化する可能性は否定できない。

本剤使用中にこのような症状が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。

(3) 本剤の有効成分であるアダパレン及び過酸化ベンゾイルはそれぞれ皮膚刺激性を有している。通常、皮膚刺激症状は軽度で一過性のもので投与中止を要するものではないが、中には症状が強い場合があり、既存の過酸化ベンゾイル含有製剤において紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例が国内の市販後において報告され、当該製品の添付文書において注意喚起がなされた。

そのため、過酸化ベンゾイルを有効成分の一つとする本剤においても同様の記載を行った。

なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験 (27123 試験、27125 試験) における局所刺激性スコアによる検討では、局所刺激事象の発現割合は、紅斑 49.7% (322/648 例)、落屑 60.5% (392/648 例)、皮膚乾燥 69.8% (452/648 例)、刺痛感/灼熱感 81.5% (528/648 例) 及びそう痒感 42.1% (273/648 例) であった。

これらの症状が認められる場合があることから、本剤の使用中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 海外では、過酸化ベンゾイルの反復塗布により UV 照射に対する皮膚の忍容性が低下すること、また、日光曝露によって過酸化ベンゾイルの皮膚刺激性が増悪する可能性があることが報告されており、過酸化ベンゾイルを含有したざ瘡治療外用剤の使用に対して日光曝露に関する注意喚起が行われている^{41), 42)}。本剤の有効成分であるアダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれの単剤においても同様の記載がある重要な注意事項であり、本剤でも重要な基本的注意として設定した。

本剤使用時は過度な日光曝露、日焼けランプの使用、及び紫外線療法は避けること。

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

国内第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例 648 例中 70 例（10.8%）に副作用が認められた。
 主な副作用は、皮膚刺激（52 例、8.0%）、皮膚疼痛（6 例、0.9%）、アレルギー性皮膚炎（4 例、0.6%）であった。（承認時）

（解説）

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（27123 試験、27125 試験）に基づき記載した。

(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

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満	5%以上
皮膚及び皮下組織障害	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	皮膚刺激
眼障害	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	眼瞼炎、眼瞼浮腫	
傷害、中毒及び処置合併症		サンバーン	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉絞扼感		
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、腫脹、ピリピリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少		

注) 自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びアダパレン 0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。

（解説）

国内第Ⅲ相臨床試験（27123 試験、27125 試験）に基づき副作用の頻度を記載した。また、海外での自発報告及び臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びアダパレン 0.1%ゲルの各単剤の添付文書に記載の副作用について、頻度不明として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表（国内第Ⅲ相臨床試験）

	計
安全性解析対象例数	648
副作用発現症例数(%)	70 (10.8)

副作用の種類*		発現例数(%)
眼障害	眼瞼炎	1 (0.2)
	眼瞼浮腫	1 (0.2)
傷害、中毒及び処置合併症	サンバーン	1 (0.2)
臨床検査	皮膚テスト陽性	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	皮膚刺激	52 (8.0)
	皮膚疼痛	6 (0.9)
	アレルギー性皮膚炎	4 (0.6)
	紅斑	2 (0.3)
	そう痒症	2 (0.3)
	日光皮膚炎	2 (0.3)
	皮膚びらん	1 (0.2)
	皮膚剥脱	1 (0.2)

*副作用の種類は、MedDRA/J ver. 15.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示

(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

(2) 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

該当資料なし

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、アダパレンの経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。アダパレンの経口投与（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、アダパレンの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)

(1) 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、アダパレンの非臨床試験において経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されていることから記載した。

催奇形性に関する非臨床試験成績を以下に示す。

① 生殖発生毒性試験（経口投与）

アダパレンの経口投与による胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）を実施した結果、25mg/kg/日以上群において催奇形作用が認められた。

② 生殖発生毒性試験（経皮投与）

アダパレンの経皮投与による胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）を実施した結果、6 mg/kg/日群（実施した最高用量群）において骨格変異〔腰部過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27（ラット、ウサギ）、頭頂間骨異常（ウサギ）、頭頂骨の過剰小裂溝、頸肋、第 1 仙椎の腰椎化（ラット）など〕の発生頻度増加が認められたが、奇形の発生は認められなかった。

(2) 皮膚外用に用いたときのヒトにおける乳汁中移行に関するデータはなく、母乳中への移行については不明である。動物で経口又は静脈内投与で乳汁中へ移行することが報告されていることから、授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を使用する場合には、授乳を避けるよう患者に指導すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 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)

12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 12 歳未満の小児に対する使用経験がないため記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 使用時

- 1) 他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。
- 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。

(2) 使用部位

- 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。
- 2) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
- 3) 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。

(解説)

(1) 使用時

- 1) 本剤の有効成分であるアダパレンと過酸化ベンゾイルはそれぞれ皮膚刺激性を有し、各単剤においても同様の記載がある。本剤はこれらの有効成分の合剤であり、重要な注意事項である。他の刺激性のある外用剤と併用する場合には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため十分に注意すること。
- 2) 本剤の有効成分である過酸化ベンゾイルには漂白作用がありますので、毛髪、衣料等につくと脱色する可能性がある。毛髪、衣料等には付着しないよう注意すること。

(2) 使用部位

- 1) 外用剤の一般的注意事項である。本剤は皮膚外用に対して承認されているため、その他の投与経路では使用しないこと。
- 2、3) 本剤の有効成分であるアダパレンと過酸化ベンゾイルはそれぞれ皮膚刺激性を有している。損傷皮膚や粘膜は、正常皮膚に比べ皮膚刺激を生じやすいため、切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
また、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特に注意し、万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

<参考>

過酸化ベンゾイル^{43), 44)}

子ブタ 2 匹の皮膚創傷部に過酸化ベンゾイル 20%を含有するローションを局所塗布したところ、ローション基剤を塗布した対照創傷部と比較して、速やか(9 日以内)に閉鎖するとともに、乾燥した固い痂皮の形成及び再上皮化が促進された。ブタ創傷部の再上皮化に対する過酸化ベンゾイル 10%、20%、及び 50%ローション、過酸化ベンゾイル 20%ゲル及び両基剤の有効性を検討したところ、過酸化ベンゾイル 20%ローションは、7 日後までの再上皮化率を 33%上昇させた。過酸化ベンゾイル 20%ゲル及び過酸化ベンゾイル 10%ローションは、再上皮化をわずかに促進させた。

(3) 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。アダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれの安全性薬理試験の結果及び文献の要約を以下に示す。

アダパレン^{45)~57)}

試験項目		動物種性(例数)	投与経路	投与量	試験成績
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 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	影響なし
	自発運動量に及ぼす影響	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	影響なし
	麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	作用なし
	抗痙攣作用 (電撃痙攣法、ペンテトラゾール法)	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	作用なし
	痙攣増強作用	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	作用なし
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法、Tail clip 法)	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	作用なし
	正常体温に及ぼす影響	ラット 雄(n=8)	経口	10、30、100 (mg/kg)	30mg/kg 以上で 中等度 ^{*1)} の体温低下
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および 電気刺激による活動電位に及ぼす影響	ブタ 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、 412.5ng/mL)	10 ⁻⁶ M で活動電位持続時 間の中等度短縮(約 21~ 32%)および最大脱分極 速度のわずかな低下(約 9%)
	呼吸数、吸気および呼気流量、吸入および 呼出時間、1 回換気量に及ぼす影響 (プレチスモグラフィ法)	モルモット 雄(n=8)	経口	1、10、100 (mg/kg)	影響なし
	呼吸数、1 回換気量、分時呼吸量、血圧、血流量、 心拍数および心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ 雄(n=1) および 雌(n=4)	十二指腸 内	100(mg/kg)	影響なし
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 b) アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム およびセロトニンによる収縮に及ぼす影響	モルモット 雄(n=5 ^{*2)})	<i>In vitro</i>	1、10、100 (μg/mL)	影響なし
	モルモット 雄(n=5 ^{*2)})	<i>In vitro</i>	1、10、100 (μg/mL)	影響なし	
対消化器系に 作用	胃腸管内輸送能に及ぼす影響(炭末法)	マウス 雄(n=10)	経口	10、30、100 (mg/kg)	影響なし

試験項目		動物種性(例数)	投与経路	投与量	試験成績
作用 その他	尿量、総タンパク質排泄、クレアチニン排泄、電解質(Na ⁺ 、K ⁺ およびCl ⁻)排泄、血中クレアチニン濃度および血中電解質(Na ⁺ 、K ⁺ およびCl ⁻)濃度に及ぼす影響	ラット雄(n=6)	経口	10、30、100 (mg/kg)	影響なし

※1：投与前値に比べ、投与2～5時間後に30mg/kgで平均0.54～1.03℃、100mg/kgで平均0.36～1.01℃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℃低下。いずれも投与7時間後には回復した。

※2：組織標本数/群

過酸化ベンゾイル⁵⁸⁾

試験項目		動物種性(例数)	投与経路	投与量	試験成績
中枢神経系に対する作用	自発運動量に及ぼす影響	マウス雄(n=5)	経口	205、410、820 (mg/kg)	820mg/kgで一過性の自発運動抑制
	麻酔作用(チオペンタール誘発睡眠)	マウス雄(n=10)	経口	51、102、205 (mg/kg)	102および205mg/kgで睡眠時間の延長
	抗痙攣作用(ストリキニーネ誘発痙攣法)	マウス雄(n=10)	経口	102、205、410 (mg/kg)	410mg/kgで強直性伸展痙攣開始時間および致死時間の延長
	抗痙攣作用(電撃痙攣法)	マウス雄(n=10)	経口	205、410、820 (mg/kg)	影響なし
	鎮痛作用[圧鎮痛作用(Randall-Selitto法)]	ラット雄(n=5)	経口	205、410、820 (mg/kg)	影響なし
	鎮痛作用(酢酸writhing法)	マウス雄(n=10)	経口	205、410、820 (mg/kg)	410および820mg/kgで、投与後15～40分間にわたりwrithing数の減少
	正常体温に及ぼす影響	マウス雄(n=10)	経口	102、205、410 (mg/kg)	205および410mg/kgで、投与1時間後に体温の低下
	自発脳波に及ぼす影響	ウサギ(n=33) ^{※1}	経口	100、300、1000 (mg/kg)	影響なし
呼吸・循環器系に対する作用	ウサギ摘出右心房に及ぼす影響	ウサギ雄(n=8)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL) 10分間	10 ⁻³ g/mLで基線のわずかな動きが認められた以外、心房収縮および心拍数に影響なし
	ウサギ摘出大動脈条片に及ぼす影響	ウサギ雄(n=3)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL) 3分間	塩化カリウムによる収縮に対して影響なし
	ウサギ摘出耳介血管に及ぼす影響	ウサギ雄(n=5)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ g/mLで4例中1例に灌流リング液流出滴数の減少
	呼吸、血圧、心拍数、および血流量に及ぼす影響	麻酔イヌ雌雄(n=7)	静脈内	0.3～20 (mg/kg)	1mg/kg以上で用量依存的な呼吸数増大、呼吸振幅減少および最高血圧の低下 10～20mg/kgで投与20～30分後に死亡例あり
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸	モルモット雄 ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ g/mLでアセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮反応のわずかな抑制
	摘出気管及び輸精管	モルモット雄 ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	気管に対して、10 ⁻⁴ g/mLでわずかな収縮反応。輸精管に対しては影響なし
	摘出十二指腸	ウサギ雄 ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻⁴ g/mLで収縮振幅の増大傾向、10 ⁻³ g/mLで一過性の収縮振幅の増大後、振幅の減少
	摘出子宮	ラット雌(発情期および妊娠9日目) ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ g/mLで妊娠および非妊娠子宮ともに自発運動のわずかな抑制
対消化器系に対する作用	腸管輸送能に及ぼす影響	マウス(絶食)雄(n=10)	経口	102、205、410 (mg/kg)	410mg/kgで軽度の輸送能促進
	抗潰瘍作用(Shay法)	ラット(絶食)雄(n=10)	十二指腸内	205、410、820 (mg/kg)	410および820mg/kgで、わずかな潰瘍形成の抑制
作用 その他	神経筋接合部に対する作用(横隔膜神経-横隔膜標本)	マウス雄 ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ g/mLで神経刺激による横隔膜筋収縮の不可逆的な抑制
	角膜表面麻酔作用	モルモット雄(n=3)	点眼	1、3、10%溶液(50μL)	影響なし

※1：文献に性別または例数の記載なし

(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

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。アダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれの単回投与毒性試験の結果及び文献の要約を示す。

アダパレン^{59)~63)}

単回経口投与による最大非致死量は、マウス及びラットでは5000mg/kg以上、イヌでは2000mg/kg以上であった。ラット及びイヌにアダパレンを単回塗布(6mg/kg)したところ、死亡例も毒性所見も認められなかった。

過酸化ベンゾイル^{64), 65)}

過酸化ベンゾイルの経口投与における50%致死量(LD₅₀)は、マウスでは2000mg/kg超、ラットでは5000mg/kg超であった。また、腹腔内投与におけるLD₅₀は、マウスでは213mg/kgであった。安息香酸の経口投与におけるLD₅₀は、マウスでは2250mg/kg、ラットでは2565mg/kgであった。また、ウサギへの経皮投与(塗布)におけるLD₅₀は2000mg/kg超であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4週間塗布投与試験⁶⁶⁾

Sprague-Dawley系ラット(雌雄)の正常皮膚に、本剤、アダパレン0.1%ゲル又はゲル基剤(2mL/kg)を4週間反復塗布した。体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、及び眼科検査項目に、薬剤投与に関連する群間差は見られなかった。塗布部位では投与開始後2週間以内に局所皮膚刺激反応がみられ、投与期間終了時の病理組織学的検査では、塗布部位にびまん性の軽微~中等度の表皮肥厚(棘細胞増生)と、びまん性の軽微~軽度の過角化が認められた。これら所見の発現割合は、本剤群でアダパレン0.1%ゲル群よりやや高かった。

2) イヌ 4週間塗布投与試験⁶⁷⁾

ビーグル犬(雌雄)の皮膚に、本剤、アダパレン0.1%ゲル又はゲル基剤(2mL/kg)を4週間反復塗布した。体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値、眼科検査項目、及び心血管系検査項目に群間差は認められなかった。塗布部位で局所皮膚刺激反応(本剤群では紅斑及び落屑、アダパレン0.1%ゲル群では軽度の紅斑)がみられ、病理組織学的検査では、上皮過形成及び真皮における単核球の血管周囲性浸潤が認められた。これらの所見は、本剤群でアダパレン0.1%ゲル群よりやや顕著であった。

3) ミニブタ 13週間塗布投与試験⁶⁸⁾

Göttingen系ミニブタ(雌雄)の両側腹部の皮膚に、本剤(0.125、0.25、0.75g/kg/day)又はゲル基剤(0.75g/kg/day)を13週間反復塗布した。全用量群で塗布部位に局所皮膚反応(非常に軽度~高度の紅斑)が認められた。これらの所見の頻度及び程度はおおむね用量増加に伴って上昇/増悪し、投与2週目から投与期間終了時にかけて出現した。体重、摂餌量、及び全身的一般状態には薬剤投与に関連する影響は認められなかった。塗布部位皮膚の病理組織学的検査では、本剤0.75g/kg/day群において軽微~軽度の表皮肥厚(棘細胞増生)、軽微~中等度の緊密な過角化が認められた。

<参考>

アダパレン^{69)~74)}

ラット、ウサギ及びイヌの4~26週までの塗布投与試験において、標的器官は投与部位の皮膚のみであり刺激性所見(痂皮、紅斑、表皮肥厚)が認められた。局所的無毒性濃度は、ラット及びウサギでは0.3%ゲル、イヌでは潰瘍形成と局所表皮壊死がみられたため0.1%ゲルと判断され、全身の無毒性用量は、ラット、ウサギ及びイヌで6mg/kg/日であった。ラット及びイヌの4~78週までの経口投与試験において、主要な標的器官は骨であり、レチノイド様作用として予期された影響であった。最少無毒性量は、ラットでは78週間投与試験における0.15mg/kg/日、イヌでは26週間投与試験における1mg/kg/日に近い量と判断された。

過酸化ベンゾイル⁷⁵⁾

過酸化ベンゾイル及び安息香酸の投与により認められる有害な影響は極めてわずかであった。特記すべき所見は、過酸化ベンゾイル 1000 mg/kg/day を 29 日間経口投与した雄ラットで認められた精巣重量減少とそれに伴う顕著な精巣変性のみであった。過酸化ベンゾイルの無毒性量は、ラット経口投与試験では雄で 500 mg/kg/day、雌で 1000 mg/kg/day と判定された。安息香酸の無毒性量は、ラット経口投与試験では 750 mg/kg、ウサギ経皮投与試験では 2500 mg/kg/day であった。

(3) 生殖発生毒性試験

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。アダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれの生殖発生毒性試験の結果及び文献の要約を示す。

アダパレン^{76)~83)}

動物種(系統)	性(例数)	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)
生殖機能および受胎能に関する試験						
ラット(SD)	雄(n=6)	経口(強制)	0.15、1.5、5mg/kg/日	雄: 交配前 15 日間 雌: 交配前 15 日間から分娩後 4 日まで	F ₀ (一般毒性) : 5	F ₀ (一般毒性) 影響なし
	雌(n=6)				F ₀ (生殖機能) : 5	F ₀ (生殖機能) 影響なし
ラット(SD)	雄(n=26)	経口(強制)	1.5、5、20mg/kg/日	雄: 交配前 71 日間から雌の出産まで 雌(半数): 交配前 15 日間から妊娠 20 日まで 雌(半数): 交配前 15 日間、妊娠期間および授乳期間	F ₀ (一般毒性) : 20	F ₀ (一般毒性) 影響なし
	雌(n=26)				F ₀ (生殖機能) : 20	F ₀ (生殖機能) 影響なし
					F ₁ (胎児発生) : 20	F ₁ (胎児発生) 5mg/kg/日: 骨格所見〔頸部または腰部過剰肋骨(1.5mg/kg/日: 傾向あり)〕 20mg/kg/日: 恥骨不完全骨化
					F ₁ (分娩後の発達) : 20	F ₁ (分娩後の発達) 影響なし
					F ₂ (胎児発生) : 20	F ₂ (胎児発生) 影響なし
					F ₂ (分娩後の発達) : 20	F ₂ (分娩後の発達) 影響なし
胚・胎児発生に関する試験(経皮投与)						
ラット(SD)	妊娠雌(n=22)	経皮	0.03、0.1、0.3%ゲル〔半閉塞塗布〕 0.6、2、6mg/kg/日	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで	F ₀ (一般毒性) : 6 F ₀ (生殖機能) : 6 F ₁ (胎児発生) : 2	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (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 および頭頂骨の過剰小裂溝〕
ウサギ(NZW)	妊娠雌(n=14~16)	経皮	0.03、0.1、0.3%ゲル〔開放塗布〕 0.6、2、6mg/kg/日	妊娠 6 日から妊娠 19 日まで	F ₀ (一般毒性) : 6 F ₀ (生殖機能) : 6 F ₁ (胎児発生) : 2	F ₀ (一般毒性) 全身的影響なし 0.6mg/kg/日: 投与部位の皮膚刺激性 F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 6mg/kg/日: 骨格所見(腰部過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27 および頭頂間骨異常)
胚・胎児発生に関する試験(経口投与)						
ラット(SD)	妊娠雌(n=22)	経口(強制)	5、25、60mg/kg/日(投与期間後半の用量はそれぞれ 3、3、16、7、40mg/kg/日)	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで	F ₀ (一般毒性) : 60~40 F ₀ (生殖機能) : 60~40 F ₁ (胎児発生) : 5~3.3	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 5~3.3mg/kg/日: 骨格所見(頸肋、腰部過剰肋骨、骨化遅延等) 25~16.7mg/kg/日: 奇形
ウサギ(NZW)	妊娠雌(n=5~6)	経口(強制)	5、25、60mg/kg/日	妊娠 6 日から妊娠 19 日まで	F ₀ (一般毒性) : 60 F ₀ (生殖機能) : 5 F ₁ (胎児発生) : 5	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 25mg/kg/日: 着床後胚損失率の増加 F ₁ (胎児発生) 25mg/kg/日: 奇形
出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験						
ラット(SD)	妊娠雌(n=19~20)	経口(強制)	0.15、1.5、15mg/kg/日	妊娠 15 日から分娩後 25 日まで	F ₀ (一般毒性) : 15 F ₀ (生殖機能) : 15 F ₁ (成長および発達) : 15	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (成長および発達) 影響なし
ラット(SD)	妊娠雌(n=24~25)	経口(強制)	0.15、1.5、15mg/kg/日	妊娠 6 日から分娩後 20 日まで	F ₀ (一般毒性) : 1.5 F ₀ (生殖機能) : 15 F ₁ (成長・発達、交配成績および受胎能) : 15	F ₀ (一般毒性) 15mg/kg/日: F ₀ 母動物の一般状態悪化、全出生児死亡 F ₀ (生殖機能) 薬物投与に関連する影響なし F ₁ (成長・発達、交配成績および受胎能) 影響なし

ラットにアダパレンを経口投与したとき、受胎能には影響は認められなかった。唯一の顕著な所見は、ラット及びウサギにおいて高用量 (25mg/kg/日以上) の経口投与で認められた催奇形性であった。一方、妊娠ラット及び妊娠ウサギにアダパレンゲルを塗布投与したとき、いずれの場合もアダパレン濃度 0.3% (6mg/kg/日) において奇形は認められなかったが、軽度な骨格変異の発生頻度がわずかに増加したことから、胎児発生に対する塗布投与による無毒性量は、アダパレン濃度 0.1% (2mg/kg/日) と考えられた。アダパレンはラットへの経口及び静脈内投与で乳汁中に排泄されることが確認されているが、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ではアダパレンの影響は認められなかった。

過酸化ベンゾイル^{64), 65), 75), 84)}

動物種 (系統)	性(例数)	投与経路	投与量	投与期間	被験物質	無毒性量 (mg/kg/日)
生殖機能及び受胎能に関する試験						
ラット (SD)	雌雄(各 n=10)	経口(強制)	250、500、1000mg/kg	雄：交配2週間前～ 交配終了(29日間) 雌：交配2週間前～ 授乳3日目	BPO ^{※2}	雄：500 雌：1000
ラット ^{※1}	雌雄(各 n=20)	経口(混餌)	375、750mg/kg	4世代	安息香酸	750
胚・胎児発生に関する試験(経口投与)						
ラット (SD)	雌(n=10)	経口(強制)	250、500、1000mg/kg	交配2週間前～ 授乳3日目	BPO ^{※2}	500
ラット (Wistar)	妊娠雌 ^{※1}	経口(強制)	510mg/kg	妊娠9日目	安息香酸	510
出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験						
ラット (SD)	雌 (n=10)	経口(強制)	250、500、1000mg/kg	交配2週間前～授乳3日目	BPO ^{※2}	500
ラット ^{※1}	雌 (n=20)	経口(混餌)	375、750mg/kg	4世代	安息香酸	750

※1：文献に系統または例数の記載なし

※2：過酸化ベンゾイル

ラットに過酸化ベンゾイルを経口投与したとき、雄ラットにおいて精巣重量及び精巣上体重量の減少が認められたが、出生児数、性比及び生存率には影響は認められなかった。出生児では、軽微な異常である成長遅延が認められた。実施された試験条件下において、ラットに経口投与したときの過酸化ベンゾイルの無毒性量は、雄の受胎能に対しては 500mg/kg/day、雌の受胎能に対して 1000mg/kg/day と判定された。胚・胎児発生への影響に対しては、500mg/kg/day であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施しなかった。アダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれの遺伝毒性試験の結果及び文献の要約を示す。

アダパレン^{85)~88)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験においていずれも陰性であった。

過酸化ベンゾイル^{65), 89)}

細菌又は哺乳類細胞を用いた試験では、過酸化ベンゾイルは染色体異常及び突然変異を引き起こさないが、不定期 DNA 合成試験や SOS 修復試験で DNA 損傷の誘発能を有していた。マウス優性致死突然変異試験及び小核試験において、いずれも陰性であった。

2) がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施しなかった。アダパレン及び過酸化ベンゾイルそれぞれのがん原性試験の結果及び文献の要約を示す。

アダパレン^{90), 91)}

マウスに塗布投与したとき、薬物投与に関連したがん原性所見は認められなかった。ラットに経口投与したとき、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が、この所見はラット特異的なものでヒトへの外挿性は低いと判断された。

過酸化ベンゾイル^{92)~96)}

マウスに塗布投与したとき、皮膚及び他の組織や器官に対してがん原性を示さなかった。ラットに塗布投与したとき、過酸化ベンゾイルは15%までの濃度で皮膚及び他の臓器・組織にがん原性を示さなかった。アルビノ・ヘアレスマウスに塗布投与したとき、光がん原性を示さなかった。大規模な疫学研究において、ヒトに対する遺伝毒性リスク及びがん原性リスクは示唆されていない。また、光がん原性が認められないことが確認されている。

3) 抗原性試験

本剤を用いた抗原性試験は実施しなかった。アダパレンの抗原性試験の結果及び文献の要約を示す。

アダパレン^{97), 98)}

マウスによる抗体生成をラット受動的皮膚アナフィラキシー反応で検定した試験、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー試験及び受動的皮膚アナフィラキシー試験において、アダパレンは抗原性を示さなかった。

4) 局所刺激性試験

① ウサギ皮膚一次刺激性試験⁹⁹⁾

ニュージーランド白色種ウサギ（雄）の正常皮膚及び擦過皮膚に本剤を24時間閉塞塗布し、皮膚反応を評価した。両群で24時間後に明確な紅斑が認められたが、72時間後には一部に回復が認められた。皮膚一次刺激性指数は1.5であり、「軽度の皮膚刺激性物質」に分類された。

② ウサギ眼一次刺激性試験¹⁰⁰⁾

日本白色種ウサギ（雌）の左眼に本剤を滴下し、非洗眼群と洗眼群（投与30秒後に洗眼）を設定して検討した。非洗眼群では、本剤の眼刺激性は「極く軽度の刺激性あり」に分類された一方、洗眼群では「實際上刺激性なし」に分類された。

③ モルモット皮膚感作性試験（Buehler法（変法））¹⁰¹⁾

Dunkin-Hartley系モルモット（雌雄）に本剤又はゲル基剤を6時間閉塞塗布する感作処置を週3回、3週間実施した後、最終感作12日後に本剤又は基剤を6時間閉塞塗布する惹起処置をした。基剤は皮膚感作性を示さなかったが、本剤は強い感作性物質に分類された。

④ モルモット光毒性及び光感作性試験¹⁰²⁾

Dunkin-Hartley系モルモット（雄）に本剤を単回塗布し、塗布30分後から紫外線（UVA及びUVB）を照射した。紫外線照射1、4及び24時間後に皮膚反応は認められなかった。また、光感作及び光惹起による皮膚反応も認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エピデュオゲル 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
過酸化ベンゾイル 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年

3. 貯法・保存条件

室温保存

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)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照
患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
<医薬品リスク管理計画について>
本剤の医薬品リスク管理計画は下記 URL に公表されている。
PMDA ホームページ「RMP 提出品目一覧」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

チューブ：15g×10

7. 容器の材質

	容器	キャップ
チューブ	ポリエチレン	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アダパレン、過酸化ベンゾイル、克林ダマイシン 1%/過酸化ベンゾイル 3%配合ゲル

9. 国際誕生年月日

2007年9月7日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2016年7月4日

承認番号：22800AMX00427000

11. 薬価基準収載年月日

2016年8月31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

該当しない

14. 再審査期間

過酸化ベンゾイルを含有する「ベピオゲル2.5%」の残余期間（2022年12月25日まで）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与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
125101201	2699805Q1020	622510101

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 (アダパレン：細胞核内レチノイン酸受容体結合)
- 2) 社内資料 (アダパレン：RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性)
- 3) 社内資料 (アダパレン：RXR α 遺伝子転写促進化活性)
- 4) 社内資料 (アダパレン：表皮トランスグルタミナーゼ発現)
- 5) 社内資料 (アダパレン：ライノマウスにおける面皰減少作用)
- 6) Decker LC et al. : Antimicrob Agents Chemother. 33(3), 326-330(1989)
- 7) Nakatsuji T et al. : J Invest Dermatol. 129(10), 2480-2488(2009)
- 8) Oh CW et al. : J Dermatol. 23(3), 169-180 (1996)
- 9) Gollnick H. : Drugs. 63(15), 1579-1596 (2003)
- 10) Thiboutot DM et al. : J Am Acad Dermatol. 60(5 Suppl), S1-50 (2009)
- 11) Thiboutot DM et al. : J Am Acad Dermatol. 57 (5), 791-799 (2007)
- 12) Gold LS et al. : Cutis. 84(2), 110-116 (2009)
- 13) 社内資料 (安定性試験)
- 14) 社内資料 (国内第 I 相試験：27121 試験) (承認時評価資料)
- 15) 社内資料 (海外第 I 相試験：2687 試験) (承認時評価資料)
- 16) 宮地良樹ら：皮膚の科学, 15 (4), 278 (2016)
- 17) 社内資料 (海外第 III 相試験：統合解析)
- 18) 宮地良樹ら：皮膚の科学, 15 (4), 294 (2016)
- 19) 社内資料 (国内第 I 相試験：27122 試験)
- 20) Nacht S et al. : J Am Acad Dermatol. 4(1), 31-37 (1981)
- 21) Wepierre J et al. : Int J Cosmet Sci. 8(3), 97-104(1986)
- 22) 社内資料 (国内第 II 相試験：27124 試験) (承認時評価資料)
- 23) Tan J et al. : J Dermatolog Treat. 22(4), 197-205 (2011)
- 24) 岡本和明ら：新薬と臨床, 64(11), 1324-1333 (2015)
- 25) 社内資料 (海外第 I 相試験：2685 試験) (承認時評価資料)
- 26) 社内資料 (海外第 I 相試験：18097 試験) (承認時評価資料)
- 27) 社内資料 (アダパレン：ヒト血漿タンパク結合及び赤血球分布)
- 28) 社内資料 (アダパレン及び過酸化ベンゾイルの全層ヒト皮膚への透過性)
- 29) 社内資料 (アダパレンのヒト再構築表皮への透過性および代謝)
- 30) 社内資料 (アダパレン：ラット単回及び反復塗布による脳内移行性)
- 31) 社内資料 (アダパレン：妊娠ラット経口投与による薬物動態)
- 32) 社内資料 (アダパレン：妊娠ラット経口及び静脈内投与による乳汁中への移行)
- 33) 社内資料 (アダパレン：ラット皮膚への分布及び代謝)
- 34) 社内資料 (アダパレン：ラット単回及び反復塗布による組織分布)
- 35) Sahut A et al. : Int J Cosmet Sci. 7(2), 61-9 (1985)
- 36) 社内資料 (アダパレン：薬物代謝酵素の誘導及び阻害)
- 37) 社内資料 (アダパレン：マウス単回塗布による排泄)
- 38) 社内資料 (アダパレン：ラット単回塗布による排泄)
- 39) 社内資料 (アダパレン：ウサギ反復塗布による排泄)
- 40) 社内資料 (アダパレン：イヌ単回塗布による吸収及び排泄)
- 41) Federal Register: March 4, 75, 9767 (2010)
- 42) Guidance for Industry. Topical Acne Drug Products for Over-the-Counter-Human Use-Revision of Labeling and Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effective: Jun 2011
- 43) Colman GJ, et al. : J Dermatol Surg Oncol. 4(9), 705-707 (1978)
- 44) Alvarez OM, et al. : Arch Dermatol. 119(3), 222-225 (1983)
- 45) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス一般症状及び行動)

- 46) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス自発運動量)
- 47) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス麻酔作用)
- 48) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス抗痙攣作用)
- 49) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス痙攣増強作用)
- 50) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス鎮痛作用)
- 51) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 ラット正常体温)
- 52) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 ブタ活動電位)
- 53) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 モルモット呼吸)
- 54) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 イヌ呼吸)
- 55) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 モルモット摘出回腸)
- 56) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 マウス胃腸管内輸送能)
- 57) 社内資料 (アダパレン：安全性薬理試験 ラット水及び電解質代謝)
- 58) 杉原邦夫ほか：応用薬理 27(5), 1005-1017(1984)
- 59) 社内資料 (アダパレン：マウス単回経口投与毒性試験)
- 60) 社内資料 (アダパレン：ラット単回塗布投与毒性試験)
- 61) 社内資料 (アダパレン：ラット単回経口投与毒性試験)
- 62) 社内資料 (アダパレン：イヌ単回塗布投与毒性試験)
- 63) 社内資料 (アダパレン：イヌ単回経口投与毒性試験)
- 64) OECD SIDS for benzoates (CAS No 65-85-0, 532-32-1, 582-25-2, 100-51-6)
- 65) OECD SIDS for benzoyl peroxide (CAS No 94-36-0)
- 66) 社内資料 (ラット反復経皮投与毒性試験)
- 67) 社内資料 (イヌ反復経皮投与毒性試験)
- 68) 社内資料 (ミニブタ反復経皮投与毒性試験)
- 69) 社内資料 (アダパレン：ラット 4 週間反復塗布投与毒性試験)
- 70) 社内資料 (アダパレン：イヌ 4 週間反復塗布投与毒性試験)
- 71) 社内資料 (アダパレン：マウス 13 週間反復塗布投与毒性試験)
- 72) 社内資料 (アダパレン：イヌ 26 週間反復塗布投与毒性試験)
- 73) 社内資料 (アダパレン：ラット 26 週間塗布投与毒性及び 8 週間回復性試験)
- 74) 社内資料 (アダパレン：ウサギ 26 週間塗布投与毒性及び 8 週間回復性試験)
- 75) Song S et al. : J Toxicol Pub Health 19(2), 123-131(2003)
- 76) 社内資料社 (アダパレン：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 1)
- 77) 社内資料社 (アダパレン：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 2)
- 78) 社内資料社 (アダパレン：ラット塗布投与胚・胎児発生試験)
- 79) 社内資料社 (アダパレン：ウサギ塗布投与胚・胎児発生試験)
- 80) 社内資料社 (アダパレン：ラット経口投与胚・胎児発生試験)
- 81) 社内資料社 (アダパレン：ウサギ経口投与胚・胎児発生試験)
- 82) 社内資料社 (アダパレン：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験 1)
- 83) 社内資料社 (アダパレン：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験 2)
- 84) Kimmel CA et al. : Teratology. 4(1), 15-24(1971)
- 85) 社内資料 (アダパレン：細菌を用いた復帰突然変異試験)
- 86) 社内資料 (アダパレン：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験)
- 87) 社内資料 (アダパレン：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)
- 88) 社内資料 (アダパレン：マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験)
- 89) Kirkland DJ. : Expert summary of Benzoyl Peroxide: An independent critical appraisal of its mutagenic and carcinogenic potential. Covance Laboratories Ltd. 2000.
- 90) 社内資料 (アダパレン：マウス塗布投与がん原性試験)
- 91) 社内資料 (アダパレン：ラット経口投与がん原性試験)
- 92) CHPA. Covance Report No 6711-100(2001)
- 93) CHPA. Covance Report No 6711-101(2002)
- 94) NDMA. Submission to FDA Docket No. 81N-0114, (1999)

- 95) Binder R L et al. : Growth factors and Tumor Promotion. 245-94 (1995)
- 96) Zbinden G. : Pharmacol Toxicol. 63(5), 307-309 (1988)
- 97) 社内資料 (アダパレン：マウス抗原性試験)
- 98) 社内資料 (アダパレン：モルモット抗原性試験)
- 99) 社内資料 (ウサギ皮膚一次刺激性試験)
- 100) 社内資料 (ウサギ眼粘膜一次刺激性試験)
- 101) 社内資料 (モルモット皮膚感作性試験)
- 102) 社内資料 (モルモット光毒性および光感作性試験)

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

アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル（以下、本剤）は、2007年9月に欧州で承認されて以来、その承認国は米国やその他の国々に拡大し、2017年7月現在では世界78カ国で承認されている。

本剤について、主要国である欧州及び米国の承認状況を以下に示す。

欧州及び米国での承認状況

	欧州	米国
販売名	Epiduo0.1%/2.5%ゲル	EPIDUO（アダパレン/過酸化ベンゾイル）0.1%/2.5%ゲル
剤型、含量	ゲル 1g 中に以下を含有する。 アダパレン 1mg（0.1%） 過酸化ベンゾイル 25mg（2.5%） 白色～微黄白色の不透明ゲル。	EPIDUO（アダパレン/過酸化ベンゾイル）0.1%/2.5%ゲルは、白色～微黄白色の不透明な外用ゲルであり、アダパレンを 0.1%及び過酸化ベンゾイルを 2.5%含有する。
効能・効果	面皰、丘疹及び膿疱のある尋常性ざ瘡の経皮治療	EPIDUO ゲルは、9歳以上の患者を対象に尋常性ざ瘡の局所治療に使用する。
用法・用量	Epiduo は、清潔で乾いた皮膚のざ瘡患部全体に 1日1回（夕方）塗布する。眼及び口唇は避けながら、指先で薄い膜状に塗布すること。 刺激感があらわれた場合は、面皰が生じにくい保湿剤の塗布、本剤の塗布頻度の低減（1日おきなど）、一時的な休薬、又は完全な使用中止のいずれかを患者に指導すること。 投与期間は、医師が臨床症状に基づいて決定すること。臨床的改善の初期徴候は投与開始の 1～4週間後にあらわれることが多い。 9歳未満の小児については、Epiduo の安全性及び有効性が検討されていない。	外用のみ。EPIDUO ゲルは経口、点眼又は腔内投与用ではない。 EPIDUO ゲルは顔及び/又は体幹の患部に 1日1回、洗浄後に薄い膜状に塗布する。 顔面の部位1カ所（額、顎、左頬、右頬など）につき豆粒大の量を使用する。眼、口唇及び粘膜は避けること。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料
該当資料なし