

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

尋常性ざ瘡治療剤
アダパレン／過酸化ベンゾイル ゲル
エピデュオ[®] ゲル
Epiduo[®] Gel

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2016年11月4日
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2023年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	27
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	29
6. RMP の概要	2	6. 代謝	31
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	32
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	32
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	32
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	32
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	32
5. 化学名（命名法）又は本質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 警告内容とその理由	33
III. 有効成分に関する項目	5	2. 禁忌内容とその理由	33
1. 物理化学的性質	5	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	5. 重要な基本的注意とその理由	33
IV. 製剤に関する項目	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
1. 剤形	7	7. 相互作用	35
2. 製剤の組成	7	8. 副作用	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
4. 力価	7	10. 過量投与	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	11. 適用上の注意	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	1. 薬理試験	39
9. 溶出性	8	2. 毒性試験	41
10. 容器・包装	8	X. 管理的事項に関する項目	45
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	45
12. その他	8	2. 有効期間	45
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	45
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	45
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	45
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	45
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	45
5. 臨床成績	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	45
VI. 薬効薬理に関する項目	25	9. 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	45
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	45
2. 薬理作用	25		

11.再審査期間	45
12.投薬期間制限に関する情報	46
13.各種コード	46
14.保険給付上の注意	46
XI. 文献	47
1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	50
XII. 参考資料	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52
XIII. 備考	53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	53
2. その他の関連資料	53

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アクネ菌などに対する抗菌活性を發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。

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及び安全性が審査され、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及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。（「V.2.効能又は効果」、「V.3.用法及び用量」、「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (2) エピデュオゲルの有効成分であるアダパレンは、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し（*in vitro*）、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）過酸化ベンゾイルは、尋常性ざ瘡の原因菌であるアクネ菌などに対して抗菌作用を示す。（*in vitro*）また、角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の閉塞を改善する。（ヘアレスマウス、ウサギ）（「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (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。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

- (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。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

- (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。（「V.5.(7) その他」の項参照）

※：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）で認められた主な副作用は、皮膚刺激（5%以上）、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、眼瞼炎、眼瞼浮腫、サンバーン（各0.1~5%未満）であった。（「VIII.8.(2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
皮膚刺激症状	全身性の過敏反応 重症皮膚副作用	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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)

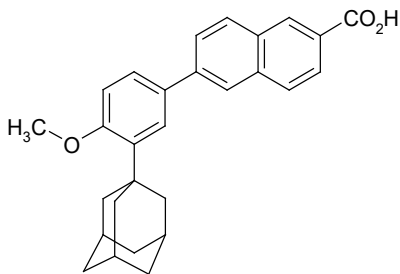
(3) ステム(stem)

アダパレン：アダマンタン誘導体

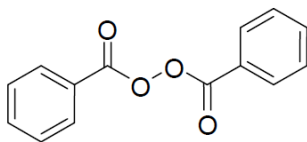
過酸化ベンゾイル：不明

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：C₂₈H₂₈O₃

分子量：412.52

過酸化ベンゾイル

分子式：C₁₄H₁₀O₄

分子量：242.23

5. 化学名（命名法）又は本質

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）

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：白色の粉末である。

(2) 溶解性

アダパレン：テトラヒドロフランにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。
過酸化ベンゾイル：クロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(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 箇月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH		6 箇月		
苛酷試験	湿度		25°C/90%RH		6 箇月
			50°C		3 箇月
	加温		60°C		2 箇月
光	蛍光灯 + 近紫外線ランプ	二重 PE 袋	総照度 120 万 lux・hr、 総近紫外放射エネルギー —200W・h/m ² 以上		

測定項目：性状、純度試験（溶状、類縁物質）、乾燥減量、水分、粒子径、定量法

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 箇月	規格内
	25°C/60%RH		12 箇月	規格内
中間的試験	30°C/75%RH			

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

PE：ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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) 剤形の区別

水性ゲル剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の不透明なゲル剤

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

pH : 4

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分

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

添加剤

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、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の不純物である。

6. 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)	24 箇月	規格内
中間的試験	30°C/75%RH		12 箇月	規格内

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）、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）、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）、エデト酸ナトリウム水和物含量

PE：ポリエチレン

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	760 W/m ²	石英製セル	7 時間 総照度 120 万 lux・hr、 総近紫外放射エネルギー200W・ h/m ² 以上	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
		高密度 PE チューブ (15 g) 包装状態		規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ：15g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。
- 5.2 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。
- 5.3 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の有効成分の一つであるアダパレンと同様に設定した。

- 5.1、5.2 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。
- 5.3 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤に含まれる2つの有効成分（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）の承認用法・用量は、いずれも「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」であること、及び、本剤の国内試験を「1日1回、夕方～就寝前、洗顔後、顔面全体（前額、両頬、鼻、下顎）に薄くのばし適量塗布すること」で実施し、尋常性ざ瘡の患者に対して有効であり安全に使用可能であることが示されたことから、本剤の用法を「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 夕方から就寝前に使用すること。
- 7.2 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。

（解説）

- 7.1 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。
- 7.2 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）²¹⁾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)

5. 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 (開放パッチテスト: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 フランス	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 フランス	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 フランス	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 フランス	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 フランス	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 フランス	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2g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 米国	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2g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 米国	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

※：国内未承認

*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 18087 米国、カナダ 及びプエルト リコ	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
第Ⅲ相 18088 米国、カナ ダ、ドイツ、 ハンガリー及 びポーランド	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 米国	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

*BPO：過酸化ベンゾイル

(2) 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]¹⁴⁾

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、C_{max}（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^{15), 16)}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）、C_{max}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。

刺激性

日本人データ

健康成人を対象とした皮膚忍容性試験[27121 試験]¹⁷⁾

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 50μL を背部に単回塗布し、48 時間開放パッチテスト及び 24 時間光パッチテストを実施した結果、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。48 時間開放パッチテストで得られた各治験薬の局所刺激指数を以下に示す。

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

外国人データ

健康成人を対象とした反復塗布時の累積刺激性試験[2687 試験]¹⁸⁾

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

(3) 用量反応探索試験

過酸化ベンゾイル用量反応試験 [27124 試験]¹⁹⁾

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	<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（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</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（Visual Analogue Scale）を用いた評価）</p>
解析方法	すべての有効性評価項目は、ITT集団とPP（Per protocol）集団を対象として、来院日別、治療群別に要約することとした。ベースラインから12週間後の総皮疹数の減少率（%）については、有意水準0.05とする両側ウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）により、主として過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルとゲル基剤で比較した。被験者満足度は累積分布を図示した。

<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

ざ瘡改善率は、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、すべて皮膚関連事象 (「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検証され、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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化二重盲検並行群間比較試験 [27123 試験]²⁰⁾

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、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	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	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、ITT）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を用いた評価）
解析方法	最終来院日（ベースラインから12週間後又は中止時）における総皮疹数（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹の合計）の減少率（%）について、アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%配合ゲルと各単剤（アダパレン0.1%ゲル及び過酸化ベンゾイル2.5%ゲル）で統計的に比較した。確率が0.05（両側）である場合に有意と規定した。両単剤に対する有意性が示されることに関して、多重性の調整は不要とした。本治験は優越性試験であり、包括（ITT）解析集団を有効性解析の主たる対象集団とした。欠測値はLOCF法で補完した。検出感度の解析のため、欠測値の補完を実施しないPP解析集団についても解析を実施した。 ベースラインからの皮疹数の減少率（%）には、分布の非対称性により、ウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）を主要解析とした。

<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)

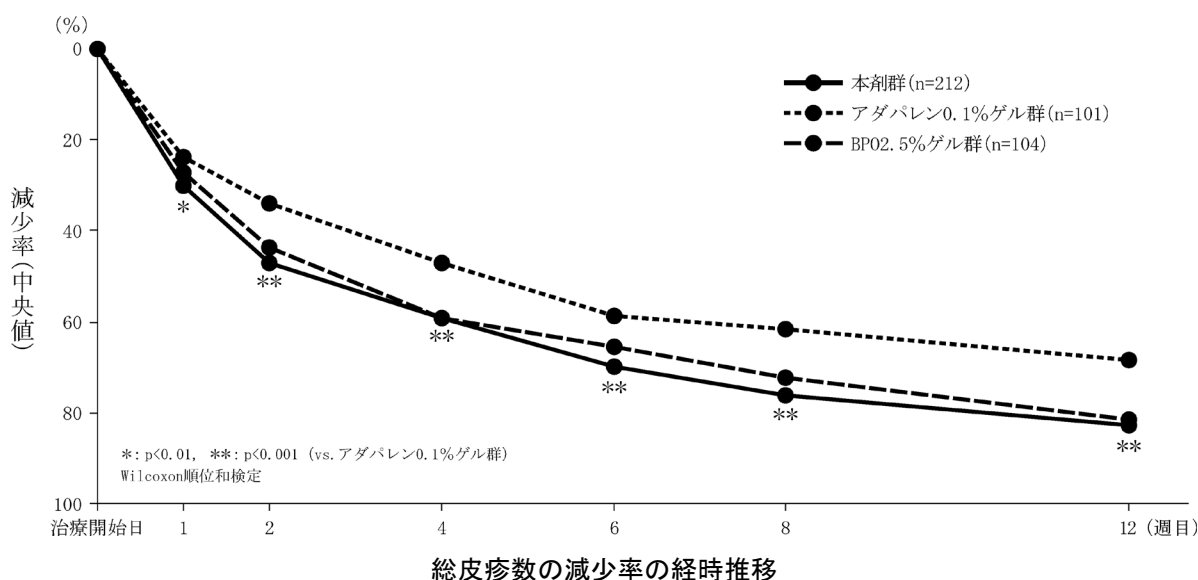
	本剤群 (212例)	アダパレン0.1%ゲル群 (101例)	BPO ^{※4} 2.5%ゲル群 (104例)
総皮疹数減少率 (%) ^{※1}	82.7(77.3)	68.6(62.7)	81.6(73.5)
p値 ^{※2}	-	<0.001	0.317
群間差の95%信頼区間 ^{※3}	-	-16.1~-7.3	-5.1~1.7

※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) のざ瘡改善率 (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%ゲル群のざ瘡改善率は、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 22/212 例 (10.4%)、アダパレン 0.1%ゲル群で 3/101 例 (3.0%)、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群で 3/104 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。

2) 安全性試験

長期投与試験 [27125 試験]²¹⁾

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、非対照一般臨床試験
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ヵ月間塗布
評価基準	<p>有効性 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 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

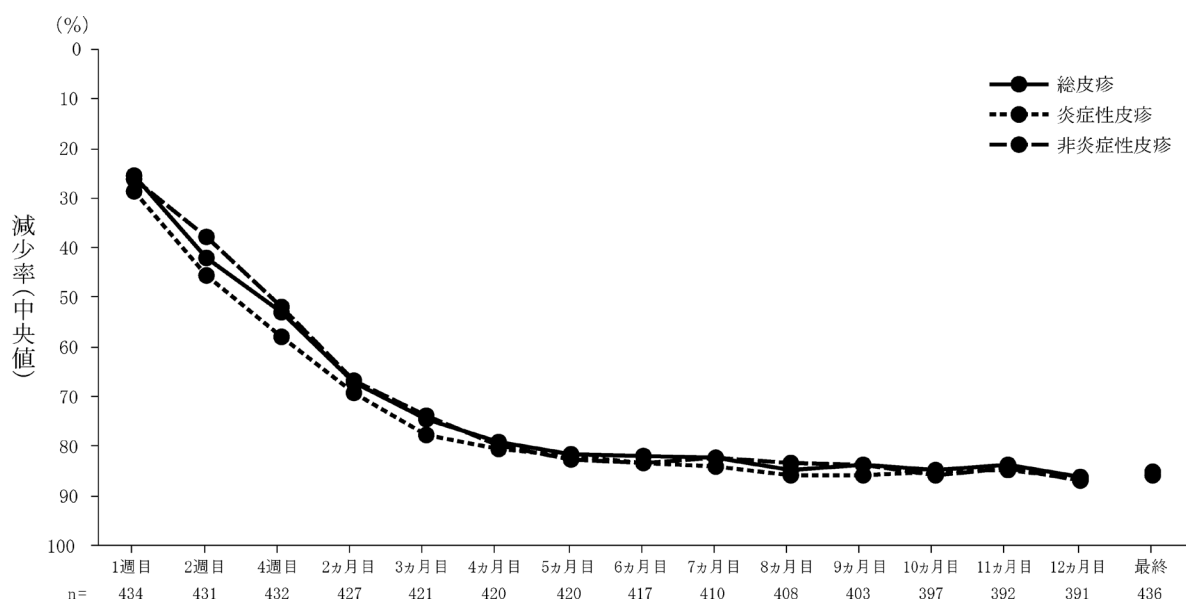
総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、1週目から認められ、12ヵ月間を通じて維持されていた。

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ヵ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）

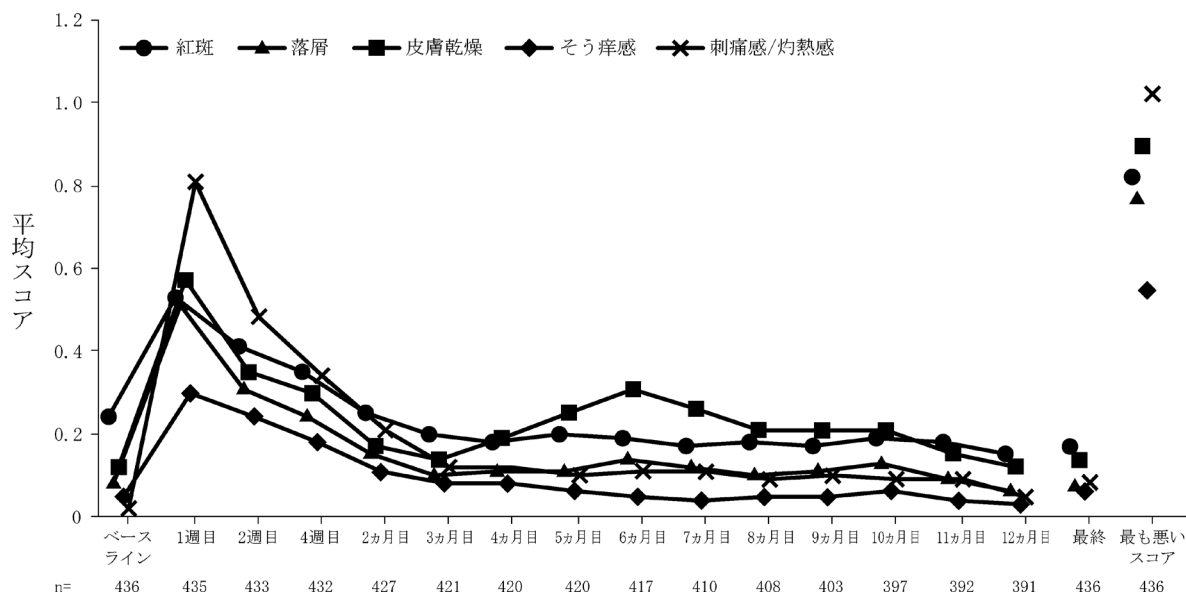
安全性

<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。すべ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、少し搔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 ざらついた碎けやすい感触	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。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（終了）¹¹³⁾

試験の目的	尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した患者での使用実態下における安全性及び有効性を把握し、それらに影響を与えられ考えられる要因を検討する。
対象患者	顔面の尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した患者。本剤の禁忌に該当する患者、又は本剤の使用経験のある患者は除外した。
観察期間	本剤使用開始日から12ヵ月間
調査方式	中央登録方式
実施期間	2017年8月～2021年2月
調査票回収症例数	1,394例
調査結果	<p>安全性 安全性解析対象症例1,128例中191例（16.93%）に232件の副作用が認められ、190例は皮膚刺激症状^{※1}であった。おもに適用部位の紅斑、刺激感及び乾燥、接触皮膚炎であったが、すべて非重篤であった。皮膚刺激症状が認められた190例の発現までの期間は、143例で本剤使用1ヵ月以内に症状が認められ、そのうち64例では1週以内に発現していた。皮膚刺激症状により、82例は本剤を中止、43例は休薬後に再開、65例は継続使用していた。</p> <p>有効性 全顔の炎症性、非炎症性及び総皮疹数は、本剤使用1週間後には有意に減少し、3ヵ月後の減少割合の中央値はそれぞれ77.8%、66.7%、71.4%であった。その後、減少率は4ヵ月後から12ヵ月後まで同程度で推移し、12ヵ月後における減少率の中央値は、炎症性皮疹数が87.8%、非炎症性皮疹数が81.8%、総皮疹数が84.1%であった。 「著明改善」又は「改善」^{※2}と判定された症例を改善例とした割合（以下、改善割合^{※3}）は、12ヵ月後までの最終評価時において、顔面で72.5%（785/1083例）であった。</p> <p>※1 本調査で発現した皮膚刺激症状 潮紅、皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、皮膚剥脱、乾皮症、皮脂欠乏症、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位浮腫、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位乾燥、適用部位湿疹、適用部位腫脹、適用部位皮膚剥脱、適用部位びらん</p> <p>※2 全般改善度は、担当医師が本剤使用開始3ヵ月後および12ヵ月後の顔面の臨床症状を本剤使用開始時と比較し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階で評価した。</p> <p>※3 改善割合は（著明改善＋改善）／（著明改善＋改善＋やや改善＋不変＋悪化＋判定不能）×100で算出した。</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

海外第Ⅲ相臨床試験 [18094 試験、18087 試験]²²⁾

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」又は「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。

臨床的有効性

	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

<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}又は囊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%ゲル群又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」又は「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	残留色素沈着及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。

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：該当なし

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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）⁹⁾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、遺伝子転写促進化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。

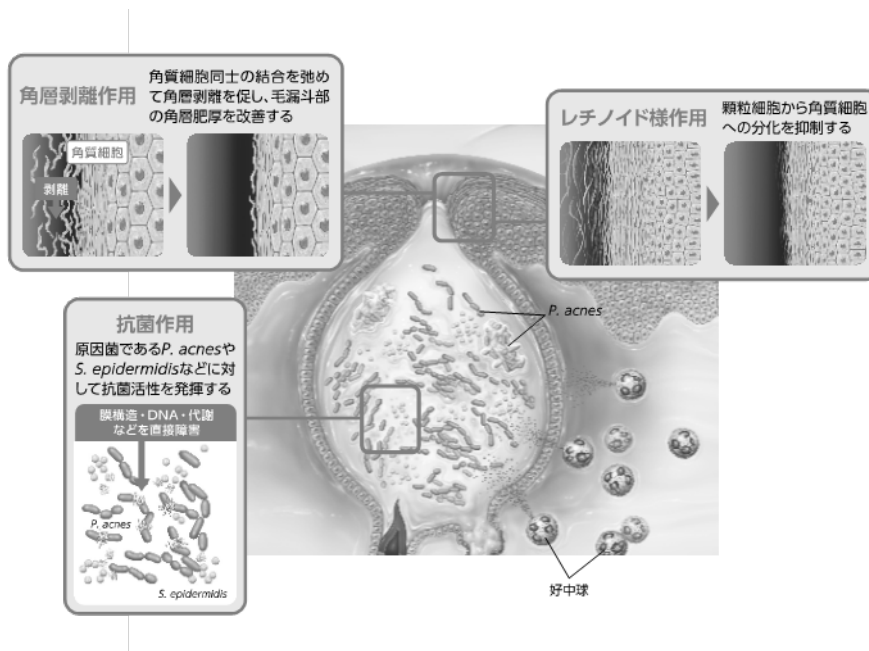
過酸化ベンゾイル

抗菌作用^{24)~27)}

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）が細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して、アクネ菌などに対する抗菌作用を示す。

角層剥離作用^{8), 25), 28)}

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルが、角層中デスモソームの増加を是正することにより、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 及び 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減少し、アダパレン濃度 0.1%でゲル基剤対照群の 27%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*)

過酸化ベンゾイルはその酸化作用による広い抗菌活性を有し、特にアクネ菌に対して高い抗菌作用を示す²⁹⁾ (*in vitro*)。

プロピオン酸菌属に対する抗菌活性⁶⁾

脂質非存在下及び存在下での過酸化ベンゾイルの *C. 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)、28)}

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 又は Aspín-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

(1) 治療上有効な血中濃度

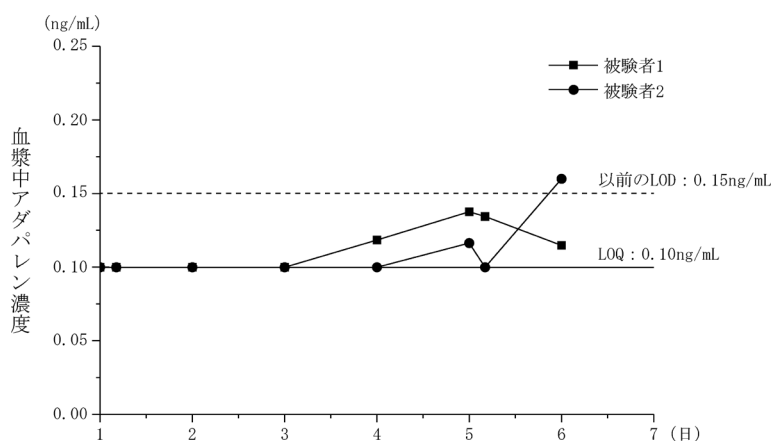
該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人データ¹⁴⁾

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 1 日 1 回、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。



1=1日目の治験薬塗布

LOQ: 定量限界 LOD: 検出限界

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^{15), 16)}。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}		
		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)	N
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

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）³⁰⁾。

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³¹⁾。
*：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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：皮膚

<参考>

(1) 全層ヒト皮膚における皮膚透過性 (*in vitro*)³²⁾

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*)³³⁾

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。

腸管循環

該当資料なし

<参考>

アダパレン³⁴⁾

ラットにおいて腸肝循環が認められた。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

アダパレン³⁵⁾

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³⁶⁾

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³⁷⁾

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 543ng eq/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^{38), 39)}

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)。投与後、大部分の組織では放射能は時間と共に減少したが、卵巣と胸腺における減少は緩徐であった。

過酸化ベンゾイル^{16), 40)}

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量は、過酸化ベンゾイル換算量でそれぞれ 215±44、272±106 及び 323±115µg/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	平均放射能量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	角質層	表皮	真皮	
			上層部	深部
3 時間	215 \pm 44	2.6 \pm 0.5	7.5 \pm 0.6	8.9 \pm 1.1
8 時間	272 \pm 106	3.2 \pm 0.9	9.2 \pm 1.1	12.2 \pm 2.7
24 時間	323 \pm 115	1.7 \pm 0.3	9.4 \pm 0.5	9.9 \pm 1.7

値は 6 検体の平均値 \pm SEM

真皮上層部：50~300 μm 、真皮深部：300~1000 μm

ヒト正常皮膚を用いて皮膚内分布を検討した結果、表皮及び真皮中には過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、透過後はすべて安息香酸であることが確認された (*in vitro*)。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

アダパレン⁴¹⁾

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。

6. 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*)³³⁾

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³⁸⁾

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^{15), 16), 42)~44)}

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。また、血漿中で速やかに安息香酸に変換されることが確認された (*in vitro*)。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 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

アダパレン⁴⁵⁾

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

アダパレン^{46)~49)}

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^{15), 50)}

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、ほぼすべてが安息香酸として尿中に排泄された。安息香酸は、ヒト及び主要な動物種において、ほぼすべてが尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

アダパレン⁴⁷⁾

ラットに ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%を単回塗布したとき、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¹⁵⁾

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 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、有効成分及び添加剤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
添加剤	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、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

2.2 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女性には使用しないこと。(「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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)

8.1 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。

8.2 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。

- 8.3 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。

- 8.4 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。

- 8.5 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^{51),52)}。また、ディフェリンにおいても、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ディフェリン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（単回閉鎖貼付試験）において、ディフェリンは光過敏性がないことが確認されている¹¹⁴⁾。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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。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。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。[2.2 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、アダパレンの動物試験（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ことから記載した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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女性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。

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、6mg/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。

（「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。皮膚外用時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）

皮膚外用時のヒト母乳中への移行は不明であること、動物実験において、アダパレンは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記載した。（「VII.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	皮膚刺激	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	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
眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
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 増加、ALT 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

(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。

◆副作用発現頻度一覧

(承認時)

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
(27123 試験及び 27125 試験を併合)

(特定使用成績調査)

特定使用成績調査における副作用発現状況

	計
安全性解析対象例数	1128
副作用発現症例数(%)	191 (16.93)

副作用の種類*		発現例数(%)
血管障害	潮紅	1 (0.09)
皮膚及び皮下組織障害	皮膚炎	1 (0.09)
	接触皮膚炎	34 (3.01)
	湿疹	1 (0.09)
	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.18)
	紅斑	1 (0.09)
	皮膚剥脱	3 (0.27)
	乾皮症	3 (0.27)
	皮脂欠乏症	5 (0.44)
	色素沈着障害	1 (0.09)
	一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位皮膚炎
適用部位紅斑		61 (5.41)
適用部位刺激感		41 (3.63)
適用部位浮腫		1 (0.09)
適用部位疼痛		9 (0.80)
適用部位そう痒感		14 (1.24)
適用部位乾燥		38 (3.37)
適用部位湿疹		5 (0.44)
適用部位腫脹		2 (0.18)
適用部位皮膚剥脱		5 (0.44)
適用部位びらん	2 (0.18)	

*副作用の種類は、MedDRA/J Ver.23.1 を用い集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

- 14.1.1 他の刺激性のある外用剤との併用する場合は、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。
- 14.1.2 本剤に含まれる過酸化ベンゾイルは漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。
- 14.1.3 外用としてのみ使用すること。
- 14.1.4 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
- 14.1.5 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)

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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るので、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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4、14.1.5 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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^{53)~65)}

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%)及び最大脱分極速度のわずかな低下(約 9%)
	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、心拍数及び心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ雄(n=1) 及び雌(n=4)	十二指腸内	100(mg/kg)	影響なし
自律神経系及び平滑筋系に対する作用	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、塩化バリウム及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
作その他の	尿量、総タンパク質排泄、クレアチニン排泄、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⁶⁶⁾

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及び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及び致死時間の延長
	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及び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及び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、心房収縮及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	塩化カル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、及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、呼吸振幅減少及び最高血圧の低下 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でアセチルコリン及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(発情期及び妊娠9日目) ^{※1}	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ g/mLで妊娠及び非妊娠子宮ともに自発運動のわずかな抑制
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及び820mg/kgで、わずかな潰瘍形成の抑制
その他の作用	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：文献に性別又は例数の記載なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

過酸化ベンゾイル^{67), 68)}

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。

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^{69)~73)}

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^{74), 75)}

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 2000 mg/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 2565 mg/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⁷⁶⁾

Sprague-Dawle 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 (2 mL/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みられなかった。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⁷⁷⁾

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 (2 mL/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⁷⁸⁾

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^{79)~84)}

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性表皮壊死がみられたため 0.1%ゲルと判断され、全身無毒性用量は、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⁸⁵⁾

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) 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^{86)~89)}

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^{75), 90)}

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。

(4) 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^{91), 92)}

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^{93)~97)}

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。

(5) 生殖発生毒性試験

本文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⁹⁸⁾~105)

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)
生殖機能及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	F ₀ (一般毒性) : 5	F ₀ (一般毒性)影響なし
	雌(n=6)			雌 : 交配前 15 日間 から分娩後 4 日まで	F ₀ (生殖機能) : 5 F ₁ (胎児発生) : 5	F ₀ (生殖機能)影響なし F ₁ (胎児発生)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	F ₀ (一般毒性) : 20 F ₀ (生殖機能) : 20 F ₁ (胎児発生) : 20	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)5mg/kg/日 : 骨格 所見〔頭部又は腰部過剰肋骨 (1.5mg/kg/日 : 傾向あり)〕
	雌 (n=26)			雌(半数) : 交配前 15 日間から妊娠 20 日まで	F ₁ (分娩後の発達) : 20 F ₂ (胎児発生) : 20 F ₂ (分娩後の発達) : 20	20mg/kg/日 : 恥骨不完全骨化 F ₁ (分娩後の発達)影響なし F ₂ (胎児発生)影響なし 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 及び頭頂骨 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 ₁ (胎児発生)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 及び頭頂間骨異 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 (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 (成長及び発達) : 15	F ₀ (一般毒性)影響なし F ₀ (生殖機能)影響なし F ₁ (成長及び発達)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 績及び受胎能) : 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、交配成績及び 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^{74), 75), 85), 106)}

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)	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：文献に系統又は例数の記載なし

※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。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験¹⁰⁷⁾

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¹⁰⁸⁾

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))¹⁰⁹⁾

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¹¹⁰⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

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^{111), 112)}

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。

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

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・指導箋「エピデュオ®ゲルを使用される方へ」

<https://www.maruhco.jp/medical/products/epiduo/index.html#tool>

(「X III.2.その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本剤は、アダパレン及び過酸化ベンゾイルを含む水性ゲル剤である。

単剤製品名

アダパレン：ディフェリングル 1%

過酸化ベンゾイル：ベピオゲル 2.5%

同 効 薬：アダパレン、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン 1%/過酸化ベンゾイル 3%配合ゲル

7. 国際誕生年月日

2007 年 9 月 7 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2016 年 7 月 4 日	22800AMX00427000	2016 年 8 月 31 日	2016 年 11 月 4 日

9. 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

10. 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

11. 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)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
2699805Q1020	2699805Q1020	125101201	622510101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.1.1) [11111111-7648]
- 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.1.2) [11111111-7649]
- 3) 社内資料 (アダパレン : RXR α 遺伝子転写促進化活性) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.1.4) [11111111-7650]
- 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.2) [11111111-7651]
- 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.2.3.1) [11111111-7652]
- 6) Decker LC, et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33(3): 326-330 [11111112-8543] (PMID: 2729927)
- 7) Nakatsuji T, et al. : *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(10): 2480-2488 [11111112-8532] (PMID: 19387482)
- 8) Oh CW, et al. : *J. Dermatol.* 1996; 23(3): 169-180 [11111112-8525] (PMID: 8935627)
- 9) Gollnick H. : *Drugs.* 2003; 63(15): 1579-1596 [11111111-2188] (PMID: 12887264)
- 10) Thiboutot DM, et al. : *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(5 Suppl): S1-S50 [11111112-8477] (PMID: 19376456)
- 11) Thiboutot DM, et al. : *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(5): 791-799 [11111112-8548] (PMID: 17655969)
- 12) Gold LS, et al. : *Cutis.* 2009; 84(2): 110-116 [11111112-8546] (PMID: 19746769)
- 13) 社内資料 (安定性試験) [11111111-2201]
- 14) 社内資料 (局所忍容性及び薬物動態試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.1) [11111111-2214]
- 15) Nacht S, et al. : *J. Am. Acad. Dermatol.* 1981; 4(1): 31-37 [11111111-2197] (PMID: 7204686)
- 16) Wepierre J, et al. : *Int. J. Cosmet. Sci.* 1986; 8(3): 97-104 [11111111-2199] (PMID: 19460045)
- 17) 社内資料 (国内第 I 相試験 : 27121 試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.11) [11111111-2213]
- 18) 社内資料 (海外第 I 相試験 : 2687 試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.17) [11111111-2221]
- 19) 社内資料 (国内第 II 相試験 : 27124 試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.4) [11111111-2203]
- 20) 宮地良樹ら : *皮膚の科学.* 2016; 15(4): 278-293 [11111111-2223]
- 21) 宮地良樹ら : *皮膚の科学.* 2016; 15(4): 294-307 [11111111-2224]
- 22) 社内資料 (海外第 III 相試験 : 統合解析) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD1.6) [11111111-2202]
- 23) Tan J, et al. : *J. Dermatolog. Treat.* 2011; 22(4): 197-205 [11111111-2198] (PMID: 20666678)
- 24) Burkhart CN, et al. : *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2000; 13(5): 292-296 [11111112-8531] (PMID: 10940820)
- 25) Sagrafsky M, et al. : *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10(15): 2555-2562 [11111112-8527] (PMID: 19761357)
- 26) Burkhart CG, et al. : *J. Cutan. Med. Surg.* 2000; 4(3): 138-141 [11111112-8559] (PMID: 11003718)
- 27) 吉川敏一 : *フリーラジカル.* 1988; 5-7 [11111112-8553]
- 28) 岡本和明ら : *新薬と臨床.* 2015; 64(11): 1324-1333 [11111112-8592]
- 29) Gollnick H, et al. : *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49(1 Suppl): S1-S37 [11111112-8567] (PMID: 12833004)
- 30) 社内資料 (海外第 I 相試験 : 2685 試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.2) [11111111-2215]
- 31) 社内資料 (海外第 I 相試験 : 18097 試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.3) [11111111-2212]
- 32) 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における皮膚透過性) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.1.2.1) [11111111-2222]
- 33) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.4.3.1.1、2.4.3.3.1) [11111111-2204]
- 34) 社内資料 (アダパレン : ラット腸肝循環) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.6.1.2.4) [11111111-7647]
- 35) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1) [11111111-7709]
- 36) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.4.1.1) [11111111-7641]
- 37) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.6.2.1) [11111111-7642]
- 38) 社内資料 (アダパレン : ラット皮膚への分布及び代謝) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.1、2.6.4.5.1.2) [11111111-7639]
- 39) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1) [11111111-7640]

- 40) 社内資料（ヒト皮膚組織内での代謝（*in vitro*））（ベピオゲル 2.5%: 2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1.1） [11111112-8569]
- 41) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.4.3） [11111111-7708]
- 42) Sahut A, et al. : Int. J. Cosmet. Sci. 1985; 7(2): 61-69 [11111111-2194] (PMID: 19460015)
- 43) Morsches B, et al. : Arzneim. -Forsch. (Drug Res.) 1982; 32(I)3: 298-300 [11111112-8529] (PMID: 7200789)
- 44) 社内資料（ヒト血漿中代謝安定性（*in vitro*））（ベピオゲル 2.5%: 2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.5.1.2.1） [11111112-8534]
- 45) 社内資料（アダパレン：薬物代謝酵素の誘導及び阻害）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.5.4） [11111111-7643]
- 46) 社内資料（アダパレン：マウス単回塗布による排泄）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.6.1.1.1） [11111111-7644]
- 47) 社内資料（アダパレン：ラット単回塗布による排泄）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.6.1.2.1） [11111111-7645]
- 48) 社内資料（アダパレン：ウサギ反復塗布による排泄）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.6.1.3.1） [11111111-7646]
- 49) 社内資料（アダパレン：イヌ単回塗布による吸収及び排泄）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.4.3.2.4.1） [11111111-7637]
- 50) Bridges JW, et al. : Biochem. J. 1970; 118(1): 47-51 [11111112-8533] (PMID: 4990586)
- 51) Food and Drug Administration, HHS. Federal Register. 2010; 75(42): 9767-9777 [11111112-8544] (PMID: 20383916)
- 52) 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 [11111112-8565]
- 53) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7654]
- 54) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 マウス自発運動量）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7655]
- 55) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 マウス麻酔作用）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7656]
- 56) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 マウス抗痙攣作用）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7657]
- 57) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7658]
- 58) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 マウス鎮痛作用）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7659]
- 59) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 ラット正常体温）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7660]
- 60) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 ブタ活動電位）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7661]
- 61) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 モルモット呼吸）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7662]
- 62) 社内資料（アダパレン：安全性薬理試験 イヌ呼吸）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7663]
- 63) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.3） [11111111-7664]
- 64) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.4） [11111111-7665]
- 65) 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）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.2.4.5） [11111111-7666]
- 66) 杉原邦夫ほか：応用薬理. 1984; 27(5): 1005-1017 [11111112-8560]
- 67) Colman GJ, et al. : J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978; 4(9): 705-707 (PMID: 701592) [11111111-2187]
- 68) Alvarez OM, et al. : Arch. Dermatol. 1983; 119(3): 222-225 (PMID: 6824360) [11111111-2184]
- 69) 社内資料（アダパレン：マウス単回経口投与毒性試験）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.2.2） [11111111-7667]
- 70) 社内資料（アダパレン：ラット単回塗布投与毒性試験）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.2.1） [11111111-7668]
- 71) 社内資料（アダパレン：ラット単回経口投与毒性試験）（ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日

- 承認、CTD2.6.6.2.2) [11111111-7669]
- 72) 社内資料 (アダパレン: イヌ単回塗布投与毒性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.2.1) [11111111-7670]
 - 73) 社内資料 (アダパレン: イヌ単回経口投与毒性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.2.2) [11111111-7671]
 - 74) OECD SIDS for benzoates (CAS No 65-85-0, 532-32-1, 582-25-2, 100-51-6) [11111111-2193]
 - 75) OECD SIDS for benzoyl peroxide (CAS No 94-36-0) [11111112-8478]
 - 76) 社内資料 (ラット反復経皮投与毒性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.3.1.1) [11111111-2205]
 - 77) 社内資料 (イヌ反復経皮投与毒性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.3.1.2) [11111111-2206]
 - 78) 社内資料 (ミニブタ反復経皮投与毒性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.3.1.3) [11111111-2207]
 - 79) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.2) [11111111-7672]
 - 80) 社内資料 (アダパレン: イヌ 4 週間反復塗布投与毒性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.9) [11111111-7673]
 - 81) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.1) [11111111-7674]
 - 82) 社内資料 (アダパレン: イヌ 26 週間反復塗布投与毒性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.10) [11111111-7675]
 - 83) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.3) [11111111-7676]
 - 84) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.3.8) [11111111-7677]
 - 85) Song S, et al. : J. Toxicol. Pub. Health. 2003; 19(2): 123-131 [11111112-8563]
 - 86) 社内資料 (アダパレン: 細菌を用いた復帰突然変異試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.4.1) [11111111-7695]
 - 87) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.4.2) [11111111-7696]
 - 88) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.4.3) [11111111-7697]
 - 89) 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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.4.4) [11111111-7698]
 - 90) Kirkland DJ. : Expert summary of Benzoyl Peroxide: An independent critical appraisal of its mutagenic and carcinogenic potential. Covance Laboratories Ltd. 2000. [11111111-2191]
 - 91) 社内資料 (アダパレン: マウス塗布投与がん原性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.5.1) [11111111-7699]
 - 92) 社内資料 (アダパレン: ラット経口投与がん原性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.5.2) [11111111-7700]
 - 93) CHPA. Covance Report. 2001; No 6711-100 [11111112-8484]
 - 94) CHPA. Covance Report. 2002; No 6711-101 [11111112-8485]
 - 95) NDMA. Submission to FDA Docket. 1999; No. 81N-0114 [11111111-2192]
 - 96) Binder RL, et al. : Growth factors and Tumor Promotion. 1995; 245-94 [11111111-2186] (PMID: 8532722)
 - 97) Zbinden G. : Pharmacol Toxicol. 1988; 63(5): 307-309 [11111111-2196] (PMID: 2976935)
 - 98) 社内資料 (アダパレン: ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 1) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.1) [11111111-7693]
 - 99) 社内資料 (アダパレン: ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 2) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.1) [11111111-7694]
 - 100) 社内資料 (アダパレン: ラット塗布投与胚・胎児発生試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.2.1) [11111111-7689]
 - 101) 社内資料 (アダパレン: ウサギ塗布投与胚・胎児発生試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.2.3) [11111111-7690]
 - 102) 社内資料 (アダパレン: ラット経口投与胚・胎児発生試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.2.2) [11111111-7691]
 - 103) 社内資料 (アダパレン: ウサギ経口投与胚・胎児発生試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.2.4) [11111111-7692]
 - 104) 社内資料 (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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.3) [11111111-7687]

- 105) 社内資料 (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) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.3) [11111111-7688]
- 106) Kimmel CA, et al. : *Teratology*. 1971; 4(1): 15-24 [11111111-2190] (PMID: 5549317)
- 107) 社内資料 (ウサギ皮膚一次刺激性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.8.1.1) [11111111-2208]
- 108) 社内資料 (ウサギ眼粘膜一次刺激性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.8.1.2) [11111111-2209]
- 109) 社内資料 (モルモット皮膚感作性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.8.1.3) [11111111-2210]
- 110) 社内資料 (モルモット光毒性および光感作性試験) (2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.8.1.4) [11111111-2211]
- 111) 社内資料 (アダパレン: マウス抗原性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.1) [11111111-7704]
- 112) 社内資料 (アダパレン: モルモット抗原性試験) (ディフェリンゲル 0.1%: 2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.2) [11111111-7705]
- 113) 林伸和ら: *Aesthetic Dermatology*. 2022; 32(3): 346-357 [20221013-1001]
- 114) 社内資料: 単回貼布及び光貼布試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.7.6.1) [11111111-7633]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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、世界 87 カ国で承認されている（2022年12月）。

本邦における効能又は効果、用法及び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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

尋常性ざ瘡

用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

主な外国での承認状況（2022年12月時点）

国名	英国	米国
会社名	Galderma (U.K) Ltd	GALDERMA LABORATORIES, L.P.
販売名	Epiduo 0.1%/2.5% gel	EPIDUO® (adapalene and benzoyl peroxide) Gel 0.1%/2.5%
剤形・規格	1 g of gel contains: Adapalene 1 mg (0.1%) Benzoyl Peroxide 25 mg (2.5%) Excipient with known effect: Propylene glycol (E1520; 4.00 %). A white to very pale yellow opaque gel.	Each gram of EPIDUO gel contains 1 mg (0.1%) adapalene and 25 mg (2.5%) benzoyl peroxide in a white to very pale yellow, opaque, aqueous based gel.
承認年月	2009年11月	2008年12月
効能又は効果	Cutaneous treatment of Acne vulgaris when comedones, papules and pustules are present. Epiduo is indicated in adults, adolescents and children aged 9 years and over.	EPIDUO gel is indicated for the topical treatment of acne vulgaris in patients 9 years of age and older.
用法及び用量	Epiduo should be applied to the entire acne affected areas once a day in the evening on a clean and dry skin. A thin film of gel should be applied, with the fingertips, avoiding the eyes and lips. If irritation occurs, the patient should be directed to apply non-comedogenic moisturizers, to use the medication less frequently (e.g. every other day), to suspend use temporarily, or to discontinue use altogether. The duration of treatment should be determined by the Doctor on the basis of the clinical condition. Early signs of clinical improvement usually appear after 1 to 4 weeks of treatment. The safety and effectiveness of Epiduo have not been studied in children below 9 years of age.	For topical use only; EPIDUO gel is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use. Apply a thin film of EPIDUO gel to affected areas of the face and/or trunk once daily after washing. Use a pea-sized amount for each area of the face (e.g., forehead, chin, each cheek). Avoid the eyes, lips and mucous membranes.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

FDA (米国添付文書の記載)

Pregnancy:

Pregnancy Category C. There are no well-controlled trials in pregnant women treated with EPIDUO gel. Animal reproduction studies have not been conducted with the combination gel or benzoyl peroxide. Furthermore, such studies are not always predictive of human response; therefore, EPIDUO gel should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus.

No teratogenic effects were observed in rats treated with oral doses of 0.15 to 5.0 mg adapalene/kg/day, up to 25 times (mg/m²/day) the maximum recommended human dose (MRHD) of 2 grams of EPIDUO gel. However, teratogenic changes were observed in rats and rabbits when treated with oral doses of ≥ 25 mg adapalene/kg/day representing 123 and 246 times MRHD, respectively. Findings included cleft palate, microphthalmia, encephalocele and skeletal abnormalities in rats; and umbilical hernia, exophthalmos and kidney and skeletal abnormalities in rabbits.

Dermal teratology studies conducted in rats and rabbits at doses of 0.6-6.0 mg adapalene/kg/day [25-59 times (mg/m²) the MRHD] exhibited no fetotoxicity and only minimal increases in supernumerary ribs in both species and delayed ossification in rabbits.

Nursing Mothers:

It is not known whether adapalene or benzoyl peroxide is excreted in human milk following use of EPIDUO gel. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when EPIDUO gel is administered to a nursing woman.

(2022年12月時点)

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.

(2022年12月時点)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。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。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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。皮膚外用時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。

(2) 小児等に関する記載

英国添付文書の記載

The safety and effectiveness of Epiduo have not been studied in children below 9 years of age.

(2022年12月時点)

米国添付文書の記載

Safety and effectiveness of EPIDUO gel in pediatric patients under the age of 9 have not been established.

(2022年12月時点)

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

指導箋「エピデュオ®ゲルを使用される方へ」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/epiduo/index.html#tool>

(「X.5.患者向け資材」の項参照)