

## 2.6.2 薬理試験の概要文

## 目次

略号一覧 .....	4
1 まとめ .....	5
1.1 アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル .....	5
1.2 アダパレン .....	5
1.3 過酸化ベンゾイル (BPO) - 文献データの要約 .....	5
2 効力を裏付ける試験 .....	7
2.1 本剤 .....	7
2.2 アダパレン .....	7
2.3 BPO-文献データの要約 .....	7
2.3.1 抗菌作用及び角質溶解作用 .....	8
2.3.2 皮脂分泌抑制作用 .....	8
3 副次的薬理試験 .....	9
3.1 本剤 .....	9
3.2 アダパレン .....	9
3.3 BPO-文献データの要約 .....	9
3.3.1 創傷治癒促進作用 .....	9
3.3.2 抗炎症作用 .....	10
4 安全性薬理試験 .....	10
4.1 本剤 .....	10
4.2 アダパレン .....	10
4.3 BPO-文献データの要約 .....	10
4.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 .....	11
4.3.1.1 自発運動量に及ぼす影響 .....	11
4.3.1.2 麻酔作用 (チオペンタール誘発睡眠) .....	11
4.3.1.3 抗けいれん作用 .....	11
4.3.1.4 鎮痛作用 .....	12
4.3.1.5 正常体温に及ぼす影響 .....	12
4.3.1.6 自発脳波に及ぼす影響 .....	12
4.3.2 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 .....	13
4.3.2.1 ウサギ摘出右心房に及ぼす影響 .....	13
4.3.2.2 ウサギ摘出大動脈条片に及ぼす影響 .....	13
4.3.2.3 ウサギ耳介摘出血管に及ぼす影響 .....	13
4.3.2.4 麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、及び血流量に及ぼす影響 .....	13
4.3.3 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 .....	13
4.3.4 消化器系に及ぼす影響 .....	14
4.3.4.1 腸管内輸送能に及ぼす影響 .....	14
4.3.4.2 抗潰瘍作用 (Shay 法) .....	14
4.3.5 その他の器官系 .....	15

4.3.5.1	神経筋接合部に対する作用 .....	15
4.3.5.2	角膜表面麻酔作用 .....	15
5	薬力学的薬物相互作用試験 .....	15
5.1	本剤 .....	15
5.2	アダパレン .....	15
5.3	BPO—文献データの要約 .....	15
6	考察及び結論 .....	16
6.1	本剤 .....	16
6.2	BPO .....	17
7	参考文献一覧 .....	19

## 略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AP-1	Activator protein 1	アクチベータータンパク質 1
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
DNA	Desoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GRASE	Generally recognized as safe and effective	一般的に安全かつ有効と認められる
LD <sub>50</sub>	Lethal dose 50	50%致死量
MIC	Minimum inhibitory concentrations	最小発育阻止濃度
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	アクネ桿菌

## 1 まとめ

### 1.1 アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

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）には 2 つの有効成分が配合されている。各有効成分は尋常性ざ瘡に対する作用機序が異なり、相補的に作用する。

作用の標的は明確に異なり、薬力学的薬物相互作用はこれまでに報告されていない。

アダパレンはレチノイド様の薬理作用（面皰減少作用、角化及び細胞分化の調節作用）及び抗炎症作用を有するナフトエ酸誘導体である。過酸化ベンゾイル（以下、BPO）は酸素を緩徐に放出することから、特に嫌気性菌及び微好気性菌〔アクネ桿菌（*Propionibacterium acnes* : *P. acnes*）〕に対して酸化作用を示す殺菌剤として作用する。BPO はその酸化作用により角化細胞も標的とし、角質溶解作用により面皰から角栓を剥離させる。さらに、BPO は皮脂分泌抑制作用を示すとの報告もある。

アダパレン及び BPO の薬理作用はいずれも十分に検討されていること、また、相互作用が生じる可能性は低いと考えられることから、本剤を用いた非臨床薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、及び安全性薬理試験）は実施しなかった。

### 1.2 アダパレン

アダパレンの薬理試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1] : ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照）。

### 1.3 過酸化ベンゾイル（BPO）－文献データの要約

BPO は、米国、EU をはじめとする諸外国で 20 年以上にわたり、尋常性ざ瘡治療用の外用剤として、様々な基剤を用いた一般用医薬品（BPO 濃度：2.5～10%）や処方せん医薬品（BPO 濃度：最高 20%まで）が使用されている。本項には、尋常性ざ瘡の外用ゲル剤にアダパレン 0.1% w/w とともに配合予定の BPO 2.5% w/w の効力及び安全性薬理の裏付けとなるデータを示す。

BPO は強力な酸化剤であり、細胞に酸化ストレスを誘発することにより、原核細胞及び真核細胞の両方に毒性を示す。BPO は広域抗菌活性を有し、特に、ざ瘡に冒された毛包内に異常に存在するアクネ桿菌 *P. acnes* に対して抗菌活性を示す。尋常性ざ瘡の治療に使用される他の抗菌剤と異なり、BPO に対する耐性菌が出現する可能性は低く、世界各国で使用されているにもかかわらず、耐性菌は検出されていない。したがって、軽度及び軽度から中等度の炎症性ざ瘡では、単剤又は配合剤の 1 成分として使用されている抗菌剤の代わりに BPO を使用することは有望な選択肢と考えられる。さらに、BPO は *in vivo* において角質剥離作用や角質溶解作用も認められており、これらの作用により面皰から角栓を剥離させる。

BPO は副次的な薬理作用として、創傷治癒を促進することが実験モデルにおいて示されている。

BPO の抗炎症作用も検討されている。マウスでは、BPO 820 mg/kg を経口投与したとき、血管透過性が低下した。しかし、ラットにおけるカラゲニン誘導後肢足蹠浮腫に対しては、BPO は作用を示さなかった。

BPO の安全性薬理に関する評価成績を以下に要約する：

- **中枢神経系**：高用量 (> 100 mg/kg) の経口投与により、マウスにおけるチオペンタール誘発睡眠時間のわずかな延長、自発運動量のわずかな抑制、ストリキニーネ誘発強直性伸展けいれんのわずかな抑制、及び正常体温（直腸温）の低下が認められた。1000 mg/kg までの経口投与で保定ウサギの自発脳波に影響を及ぼさなかった。マウス酢酸 writhing 法（酢酸溶液を腹腔内投与）において、410 mg/kg 以上の経口投与でわずかな鎮痛作用を示した。
- **心血管系及び呼吸器系**：*In vitro* において、ウサギ摘出右心房及び耳介摘出血管に濃度 1 mg/mL となるよう適用したとき、極めてわずかな影響が見られた。麻酔イヌに 1 mg/kg 及び 3 mg/kg 以上を静脈内投与したとき、呼吸数増大、呼吸振幅減少、及び最高血圧の低下が認められた。
- **自律神経系及び平滑筋**：*In vitro* において、モルモット摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応に対して、1 mg/mL でわずかな抑制作用を示した。また、モルモット摘出気管では 0.1 mg/mL で、ウサギ摘出十二指腸では、0.1 mg/mL 及び 1 mg/mL でわずかな収縮反応の促進が認められた。妊娠及び非妊娠ラットの摘出子宮に濃度 1 mg/mL となるよう適用したとき、自発運動のわずかな抑制が認められた。
- **消化器系**：410 mg/kg という高用量の経口投与で、マウス腸管内輸送能の軽度の促進が認められた。410 mg/kg 以上の十二指腸内投与で Shay ラットによる潰瘍形成を抑制した。
- **その他の器官系**：BPO は、用いた最高濃度の 1 mg/mL でマウス神経筋接合部（横隔膜神経－横隔膜標本）に対して抑制作用を示した。BPO は、1～10%の濃度でモルモット角膜における表面麻酔作用を示さなかった。

BPO の上記の薬理データは文献から入手した。BPO は、予定の臨床適応にて、既に 20 年以上にわたり世界各国で使用されている。さらに、日本では、BPO の単剤（ベピオ®ゲル 2.5%、マルホ株式会社）が尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 4 月より販売され、クリンダマイシン 1%と BPO 3%の配合剤（デュアック®配合ゲル、グラクソ・スミスクライン株式会社）も、尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 3 月に承認された。これらのことから、BPO について新たな薬理試験を実施するには及ばないと判断した。

## 2 効力を裏付ける試験

### 2.1 本剤

本剤を用いた効力を裏付ける試験は実施しなかった。

### 2.2 アダパレン

アダパレンの効力を裏付ける試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照）。

### 2.3 BPO—文献データの要約

尋常性ざ瘡は、主として青年期に罹患する慢性皮膚疾患である。その病因には、脂腺性毛包を侵す多くの因子が関与する。その主なものを以下に示す。

- 脂腺の肥大化と皮脂分泌の亢進
- 毛包の閉塞を引き起こす毛包内角化亢進
- ある種の適合微生物（特にアクネ桿菌 *P. acnes*）の異常増殖
- 炎症

臨床的には、基本的な病変は微小面皰であり、続いて閉鎖面皰、更に開放面皰又は炎症性皮疹若しくはその両方へと進展する可能性がある（本 CTD 「[2.4] 非臨床試験の概括評価」 参照）。

尋常性ざ瘡における BPO 局所投与の有効性及び作用機序に関するデータは、文献に報告されている（Martindale 2005 [文献 4.3.54]、Harvey 1985 [文献 4.3.36]、Leyden 2004 [文献 4.3.53]、Burkhart et al. 2000 [文献 4.3.14]）。

尋常性ざ瘡の治療における BPO の有効性は、既に多数の欧米諸国で数十年にわたる臨床実績があり、使用が十分に確立されていることによっても裏付けられている（Gollnick et al. 2003 [文献 4.3.34]、Eady 2006 [文献 4.3.25]）。BPO は抗菌剤であることから、尋常性ざ瘡における効果はおそらくアクネ桿菌 *P. acnes* の細菌集団の減少と、それに伴う皮脂中の刺激性脂肪酸類の産生減少に関係していると考えられる（Harvey 1985 [文献 4.3.36]、Cunliffe and Holland 1980 [文献 4.3.19]）。BPO の抗菌作用は酸化作用によるものであるため、耐性化を生じにくいと考えられ、数十年間にわたり世界各国で使用されてきたにもかかわらず、BPO 耐性は認められていない（Dreno 2004 [文献 4.3.24]、Leyden 2004 [文献 4.3.53]）。

BPO は海外諸国では 2.5～20%の濃度の製剤が販売されており、尋常性ざ瘡に対する第一選択の単剤療法及び補助療法として処方されている。さらに、日本では、BPO の単剤（ベピオ®ゲル 2.5%、マルホ株式会社）が尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 4 月より販売され、クリンダマイシン

1%と BPO 3%の配合剤（デュアック®配合ゲル、グラクソ・スミスクライン株式会社）も、尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 3 月に承認された。

これらの理由から、予定の適応症（尋常性ざ瘡）における BPO の効力を裏付けるための試験を新たに実施する必要はないと判断した。

尋常性ざ瘡の治療に関連する BPO の薬理作用を以下に示す。

### 2.3.1 抗菌作用及び角質溶解作用

BPO の抗菌作用は、尋常性ざ瘡治療に用いられるエリスロマイシン、クリンダマイシン、テトラサイクリンなどの抗菌薬に比べると、強いものではない。アクネ桿菌 *P. acnes* に対する BPO の最小発育阻止濃度（MIC）は、エリスロマイシンやクリンダマイシンの MIC と比較して約 200 倍高い値である。クリンダマイシン及びエリスロマイシンは、BPO より高い抗菌活性を有するものの殺菌活性を有さない。一方、BPO は殺菌活性を有し、プロピオン酸菌属に対し強力な抗菌活性を示す（*in vivo*）（Eady 2006 [文献 4.3.25]）。

BPO は毛包上皮細胞の微細な落屑を引き起こし、面皰の除去を促進する。この作用の一部は刺激性と表皮剥離作用によるものであり、これにより角栓の形成が抑制され、毛包脂腺系の詰まりが除去される（Ives 1992 [文献 4.3.43]、Burkhart et al. 2000 [文献 4.3.14]）。

Eady（2006 [文献 4.3.25]）による文献データの要約に示されているように、BPO の殺菌作用及び角質溶解作用は、原核細胞と真核細胞のいずれの細胞膜にも作用する強力な酸化作用によって説明されている。BPO は皮膚において銅依存性の代謝を受けて、最初にペルオキシド結合が開裂し、短寿命のベンゾイルオキシル・フリーラジカルが生成する。ベンゾイルオキシルラジカルはさらに分解してフェニルラジカルと二酸化炭素になるか、生体分子からの水素原子引き抜き反応によって安定な主要代謝物である安息香酸が生成する。表皮角化細胞（ケラチノサイト）は、過酸化化物による酸化ストレスに見舞われると細胞脂質が強く酸化されることが示されている。これによってケラチノサイトはマクロファージの標的として認識され、貪食されるようになり、起炎性が減弱化するものと推察される。細菌の死は、ほぼ疑いなく細胞膜脂質の酸化又はベンゾイルオキシルラジカル及びフェニルラジカルによる直接的な毒性作用〔デオキシリボ核酸（DNA）損傷物質となる可能性あり〕、若しくはその両方を含む多重機構に起因するものと思われる。ベンゾイルオキシルラジカルは、グラム陽性菌に対する殺菌作用があることが知られているが、細菌に対する毒性濃度ではケラチノサイトへの毒性はない。

### 2.3.2 皮脂分泌抑制作用

初期の臨床試験で、BPO が皮脂分泌を減少させることが示されたが（Fanta et al. 1979 [文献 4.3.28]）、Burkhart et al.（2000 [文献 4.3.14]）が報告したように、その後の試験では一貫した結果は得られていない。

この状況は非臨床試験についても同様である。すなわち、Gloor et al. (1980 [文献 4.3.32]) は雄ゴールデンハムスター耳介モデルを用いて 10% BPO 含有ゲル剤の皮脂分泌抑制作用を検討した。3日ごとに10回塗布したところ、皮脂腺のサイズの低下や皮脂腺の基底細胞のターンオーバーの低下(チミジン標識率と分裂指数の低下)など、BPOによる非ホルモン性の皮脂分泌抑制作用を示唆するいくつかの結果が得られた。一方、Burkhart et al. (2000 [文献 4.3.14]) は、雌ゴールデンシリアンハムスターを用いて、側腹器官における<sup>14</sup>C 酢酸の脂質への取り込みを測定することにより、脂質生成に対するBPOの影響を検討した。このモデルでは、テストステロンを1週間皮下投与したとき脂質生成の亢進傾向がみられたものの、統計解析では確証が得られなかった。したがって、この試験方法の頑健性は高くないと判断された。この試験で同時に設けた群に、BPOをアセトン溶液(濃度の記載なし)又は製品(商標名Desquam-X 10%)として35日間連日局所投与したところ、個体間変動が大きかったため、これらの群においても明確な結果は得られなかった。

結論として、文献報告された臨床及び非臨床データは一貫してはいないものの、BPOが皮脂分泌抑制作用を有する可能性は排除できず、その作用は非ホルモン性のメカニズムによるものと思われる。

### 3 副次的薬理試験

#### 3.1 本剤

本剤を用いた副次的薬理試験は実施しなかった。

#### 3.2 アダパレン

アダパレンの副次的薬理試験については、単剤の承認申請時に評価済みである(本CTD [1.13.1.3.1]: ディフェリン®ゲル0.1%のCTD 2.6.2項参照)。

#### 3.3 BPO—文献データの要約

##### 3.3.1 創傷治癒促進作用

文献に十分に報告されているBPOの主な副次的薬理作用は、創傷治癒促進作用である。

創傷治癒促進作用はColman and Roenigk (1978 [文献 4.3.18])により具体的に検討された。Colmanは、子ブタ2匹の皮膚創傷部にBPO 20%を含有するローションを局所塗布し、肉眼所見及び組織学的所見の変化を検討した。

BPOを塗布した創傷部は、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。同文献では、BPOが血管増殖を促進するとともに、創傷部にマクロファージ及び組織球を遊走させ、これら2つの機序の協調的な働きにより肉芽組織形成及び再上皮化が促進されることが示唆された。

これらの結果は後年、Alvarez et al. (1983 [文献 4.3.4]) により裏付けられた。著者らは、ブタ創傷部の再上皮化に対する 10%、20%、及び 50% BPO ローション、20% BPO ゲル、並びに両基剤の有効性を検討した。その結果、20% BPO ローションは、7 日後までの再上皮化率を大幅に上昇させた (33%上昇)。20% BPO ゲル及び 10% BPO ローションは、再上皮化をわずかに促進したが、50% BPO ローション及びゲル基剤は治癒を遅延させた。

### 3.3.2 抗炎症作用

BPO は、アクネ桿菌 *P. acnes* に対する殺菌作用を介して皮脂に含まれる刺激性脂肪酸類の細菌による産生を減少することにより、尋常性ざ瘡の炎症性皮疹を間接的に減少させるとされている (Harvey 1985 [文献 4.3.36])。

杉原ら (1984 [文献 4.3.68]) は、安全性薬理試験 (非 GLP の一般薬理試験として実施) の一環として、BPO の抗炎症性作用を 2 件の試験で検討した。

1 件の試験では、血管透過性に対する BPO の作用を検討した。雄マウスに 820 mg/kg までの用量の BPO を単回経口投与した。投与 30 分後、ポンタミンスカイブルーを静脈内投与して、直ちに 0.6%酢酸溶液を腹腔内投与した。30 分後に動物を屠殺した。開腹して腹腔内を洗浄し、洗浄液中の漏出色素量を評価した。用量 820 mg/kg において、血管透過性の統計学的に有意な低下が認められた ( $p < 0.01$ )。410 mg/kg 及び 205 mg/kg では、投与に関連する作用は認められなかった。

もう 1 件の試験では、ラットのカラゲニン誘導足蹠浮腫に対する BPO の作用を検討した。BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg を単回経口投与し、その 30 分後、後肢足蹠に 1%カラゲニン溶液を皮下投与した。プレチスモメーターを用いて、後肢足蹠の体積を 1 時間毎に 5 時間にわたり測定した。BPO 投与群では、カラゲニン誘導足蹠浮腫に対し投与に関連する作用は認められなかった。

## 4 安全性薬理試験

### 4.1 本剤

本剤を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。

### 4.2 アダパレン

アダパレンの安全性薬理試験については、単剤の承認申請時に評価済みである (本 CTD [1.13.1.3.1]: ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照)。

### 4.3 BPO—文献データの要約

BPO の安全性薬理試験は、杉原ら (1984 [文献 4.3.68]) により一般薬理試験 (非 GLP 試験) として実施された [概要表 [2.6.3.4] 安全性薬理試験 (被験物質: BPO)]。BPO は、静脈内投与の場合には 0.1% Tween 80 に懸濁して使用された。経口投与及び外用 (点眼) 投与の場合には 1%

Tween 80 に、摘出器官に適用する場合には 0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁して使用された。この一連の試験では、試験実施機関で測定されたマウス及びラットにおける経口投与時の 50%致死量 (LD<sub>50</sub>) のそれぞれ 1/160 及び 1/10 に相当する、51 及び 820 mg/kg がそれぞれ最低及び最高経口投与量として用いられた。

#### 4.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

##### 4.3.1.1 自発運動量に及ぼす影響

ddY 系雄マウス (1 群 5 匹) に、BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg が強制経口投与された。対照群には、1% Tween 80 又はカフェイン 200 mg/kg が投与された。投与後 3 時間にわたる自発運動量が、運動量測定装置を用いて評価された。

**結果：**投与直後から投与 1 時間後にかけて、自発運動量の用量依存的な減少が認められ、最高用量 (820 mg/kg) 群のみで統計学的に有意な減少が見られた ( $p < 0.05$ )。投与 3 時間後には、対照群と BPO 投与群の間の差は認められなかった。

##### 4.3.1.2 麻酔作用 (チオペンタール誘発睡眠)

ddY 系雄マウス (1 群 10 匹) に、BPO 51 mg/kg、102 mg/kg、及び 205 mg/kg が強制経口投与された。対照群には 1% Tween 80 が投与された。投与 30 分後にチオペンタールナトリウム 35 mg/kg が静脈内投与された。正向反射の有無を指標として、チオペンタールナトリウムによる誘発睡眠時間が測定された。

**結果：**BPO の中用量群及び高用量群では、睡眠時間が対照群と比較して統計学的に有意に延長した (それぞれ、 $p < 0.01$  及び  $p < 0.05$ )。低用量群では、有意な影響は見られなかった。

##### 4.3.1.3 抗けいれん作用

###### 4.3.1.3.1 ストリキニーネ誘発けいれん

ddY 系雄マウス (1 群 10 匹) に、BPO 102 mg/kg、205 mg/kg、及び 410 mg/kg が強制経口投与された。対照群には 1% Tween 80 が投与された。投与 30 分後に、硝酸ストリキニーネ 2 mg/kg が腹腔内投与された。投与後けいれんが惹起されるまでの時間及び致死時間が測定された。

**結果：**最高用量 (410 mg/kg) 群で、強直性伸展けいれん開始時間及び致死時間の対照群に比し統計学的に有意な延長が認められた (それぞれ  $p < 0.01$  及び  $p < 0.05$ )。低用量群及び中用量群では、有意な影響は見られなかった。

###### 4.3.1.3.2 電撃けいれん

ddY 系雄マウス (1 群 10 匹) に、BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg が強制経口投与された。対照群には 1% Tween 80 が投与された。投与 30 分後に電撃が与えられた。マウスの両眼

の角膜に銀球電極を接触させ、30 mA、100 Hz にて 0.2 秒間通電することにより、強直性伸展けいれんを惹起させた。強直性伸展けいれんの持続時間が測定された。

**結果：**強直性伸展けいれんの持続時間に、BPO 投与に関連する影響は認められなかった。

#### 4.3.1.4 鎮痛作用

##### 4.3.1.4.1 圧鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)

Wistar 系雄ラット (1 群 5 匹) に、BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg 又はインドメタシン 5 mg/kg が強制経口投与された。対照群には 1% Tween 80 が投与された。投与 30 分後、右後肢足蹠に 5% brewer's yeast が 0.1 mL 皮下投与された。以後 30 分ごとに両足蹠の疼痛閾値が測定された。

**結果：**投与に関連する影響は認められなかった。

##### 4.3.1.4.2 酢酸 writhing 法

ddY 系雄マウス (1 群 10 匹) に、BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg 又はアミノピリン 100 mg/kg が強制経口投与された。投与 30 分後、0.7%酢酸溶液が腹腔内投与された。酢酸溶液の投与直後から、10 分間の writhing 回数が 15 分間隔で 40 分間にわたり 3 回測定された。

**結果：**中用量群及び高用量群では、投与後 15~40 分における writhing 数が対照群と比較して減少した ( $p < 0.05$ )。低用量群では、投与に関連する影響は見られなかった。

##### 4.3.1.5 正常体温に及ぼす影響

ddY 系雄マウス (1 群 10 匹) に、BPO 102 mg/kg、205 mg/kg、及び 410 mg/kg が強制経口投与された。陽性対照群には、アミノピリン 200 mg/kg が投与された。投与後 1 時間ごとに 5 時間にわたり直腸温が測定された。

**結果：**中用量群及び高用量群では、投与 1 時間後に統計学的に有意な体温低下が認められた (中用量群： $p < 0.05$ 、高用量群： $p < 0.001$ )。低用量群では、投与に関連する影響は見られなかった。

##### 4.3.1.6 自発脳波に及ぼす影響

ニュージーランド白色種ウサギ 33 匹が麻酔下で開頭された。硬膜除去後、大脳皮質の前頭部及び後頭部、並びに皮質下の海馬及び扁桃核に、脳波記録用電極が装着された。電極挿入による損傷からの回復期間が 1 週間設けられた。電極挿入の 1 週間後に麻酔下で気管内挿管され、人工呼吸下に置かれた。脳波は時定数 0.1 秒で記録され、同時に大腿動脈血圧とともに、第 II 誘導で心電図が測定された。エーテル麻酔停止 3 時間後から実験が実施された。BPO 100、300、1000 mg/kg が強制経口投与され、4 時間にわたって自発脳波が記録された。

結果：自発脳波、血圧、心電図に対して、投与に関連する影響は見られなかった。

#### 4.3.2 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

##### 4.3.2.1 ウサギ摘出右心房に及ぼす影響

日本白色種雄ウサギ 8 匹を用いて右心房標本が作製され、*in vitro* 試験に供された。オーガンバスに BPO が濃度  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL となるよう添加され、10 分間にわたって自発運動及び拍動数に対する影響が検討された。

結果： $10^{-3}$  g/mL で基線のわずかな動きが認められた以外、心房収縮及び拍動数に対して投与に関連する影響は見られなかった。

##### 4.3.2.2 ウサギ摘出大動脈条片に及ぼす影響

日本白色種雄ウサギ 3 匹を用いて胸部大動脈標本が作製され、*in vitro* 試験に供された。静止時負荷を 2 g とし、収縮が記録された。オーガンバスに BPO が濃度  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL となるよう添加され、3 分間適用後、塩化カリウム (KCl) 30 mM による収縮に対する BPO の影響が検討された。

結果：KCl によるウサギ大動脈の収縮に対して投与に関連する影響は見られなかった。

##### 4.3.2.3 ウサギ耳介摘出血管に及ぼす影響

日本白色種雄ウサギ 5 匹を用いて耳介血管標本が作製され、*in vitro* 試験に供された。濃度  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL の BPO (0.1~0.2 mL) が血管内に注入された。

結果： $10^{-3}$  g/mL で 4 例中 1 例に灌流リングル液流出滴数の減少が認められた。

##### 4.3.2.4 麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、及び血流量に及ぼす影響

雌雄雑種犬 7 匹に麻酔が施された。BPO 0.3~20 mg/kg を静脈内投与後、呼吸運動、血圧 (右側大腿動脈)、及び血流量 (左側大腿動脈) が連続的に記録された。

結果：0.3 mg/kg では、影響は見られなかった。1 及び 3 mg/kg 以上で、呼吸数増大、呼吸振幅減少、及び最高血圧の低下が認められたが、血流量に著明な変化は認められなかった。10~20 mg/kg で作用はさらに著明となり、投与 20~30 分後に死亡例が認められた。

#### 4.3.3 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

Hartley 系雄モルモットの回腸、気管及び輸精管、日本白色在来種雄ウサギの十二指腸、並びに Wistar 系雌ラットの発情期及び妊娠 9 日目の子宮標本が採取され、オーガンバス内に設置 (懸垂) された。静止時負荷 (回腸 1 g、輸精管 0.5 g、気管 1 g、十二指腸 0.5 g、子宮 0.5 g) をかけた条件で *in vitro* 試験に供された。これらの器官に BPO が及ぼす影響が濃度  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL で評価された。

**結果：**

- 回腸： $10^{-3}$  g/mL 未満の濃度では、アセチルコリン ( $5 \times 10^{-7}$  g/mL)、ヒスタミン ( $5 \times 10^{-7}$  g/mL)、及び塩化バリウム ( $5 \times 10^{-4}$  g/mL) による収縮反応に著明な影響を及ぼさなかった。 $10^{-3}$  g/mL でアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応をわずかに抑制したが、塩化バリウムによる収縮に対しては影響を及ぼさなかった。
- 気管： $10^{-4}$  g/mL の濃度で添加後、わずかな収縮反応が認められた。アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応に対して著明な影響を及ぼさなかった。
- 輸精管： $10^{-3}$  g/mL までの濃度では、ノルエピネフリンによる収縮反応に対して BPO による影響は認められなかった。
- 十二指腸： $10^{-4}$  g/mL 及び  $10^{-3}$  g/mL で自発運動の収縮振幅にわずかな一過性の増大が認められた。
- 子宮： $10^{-3}$  g/mL で妊娠及び非妊娠子宮の自発運動が極めてわずかに抑制された。 $10^{-5}$ ～ $10^{-4}$  g/mL では、著明な影響は認められなかった。

**4.3.4 消化器系に及ぼす影響****4.3.4.1 腸管内輸送能に及ぼす影響**

絶食下の ddY 系雄マウスを 1 群 10 匹とし、BPO 102 mg/kg、205 mg/kg、及び 410 mg/kg が強制経口投与された。投与 30 分後に、炭末懸濁液（炭末 5%及びアラビアゴム 10%）が体重 10 g あたり 0.1 mL 経口投与された。30 分後に屠殺し、胃幽門部から盲腸までの長さが測定された。腸管の全長に対する胃幽門部から炭末が到達した先端部までの長さの割合が算出され、百分率で表示された。

**結果：**410 mg/kg 群では、軽度ではあるが統計学的に有意な輸送能促進作用が認められた ( $p < 0.05$ )。低用量群及び中用量群では、投与に関連する影響は見られなかった。

**4.3.4.2 抗潰瘍作用 (Shay 法)**

絶食下の Wistar 系雄ラット (1 群 10 匹) の幽門部が結紮され、BPO 205 mg/kg、410 mg/kg、及び 820 mg/kg が十二指腸内投与された。同一の実験条件下で、対照群には 1% Tween 80 溶液が、陽性対照群にはアトロピン 40 mg/kg が十二指腸内投与された。18 時間後に屠殺されて胃が摘出され、潰瘍形成が判定された。

**結果：**中用量群 ( $p < 0.05$ ) 及び高用量群 ( $p < 0.01$ ) では、わずかではあるが用量依存的かつ統計学的に有意な潰瘍形成抑制が認められた。

### 4.3.5 その他の器官系

#### 4.3.5.1 神経筋接合部に対する作用

ddY 系雄マウスを用いて横隔膜神経-横隔膜標本が作製され、*in vitro* 試験に供された。オーガンバス内に懸垂させた標本の神経刺激 (10V、0.1 Hz、70 マイクロ秒) により生じる横隔膜の収縮が、歪用トランスデューサー及び増幅器を介して記録された。BPO は濃度  $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$  g/mL となるようオーガンバスに添加され、その影響が評価された。

**結果：**最高濃度 ( $10^{-3}$  g/mL) で、神経刺激による横隔膜筋収縮高の不可逆的な抑制が認められた。これより低濃度では、投与に関連する影響は見られなかった。

#### 4.3.5.2 角膜表面麻酔作用

正常な角膜反射を示す Hartley 系雄モルモットが選択され、1 群 3 匹とされた。右眼に 1% Tween 80、左眼に BPO 1%、3%、及び 10%溶液がそれぞれ 50  $\mu$ L 点眼された。陽性対照群には、同一の実験条件下で左眼に 3%プロカイン溶液が点眼された。投与液を 1 分間作用させた後、拭き取った。点眼 5~30 分後に 5 分間隔、点眼 30~60 分後に 15 分間隔で、1 時点につき 6 回角膜が刺激され、角膜反射 (まばたきの頻度) が記録された。

**結果：**いずれの BPO 濃度においても、角膜表面刺激による角膜反射に対し、投与に関連する影響は見られなかった。

## 5 薬力学的薬物相互作用試験

### 5.1 本剤

本剤の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

### 5.2 アダパレン

アダパレンの薬力学的薬物相互作用試験については、単剤の承認申請時に評価済みである (本 CTD [1.13.1.3.1] : ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照)。

### 5.3 BPO-文献データの要約

本項に報告する実験データはない。

尋常性ざ瘡では、BPO は他の有効成分と併用されることがある。特に、アクネ桿菌 *P. acnes* の耐性を抑制する観点から、臨床診療においては、外用抗菌剤に外用 BPO を併用することが推奨されている (Eady 2006 [文献 4.3.25])。

## 6 考察及び結論

### 6.1 本剤

本剤には 2 つの有効成分が配合されている。各有効成分は尋常性ざ瘡に対する作用機序が異なり、相補的に作用する。

2 つの有効成分の間の薬力学的薬物相互作用は知られておらず、両者の作用機序は異なる。両者が相補的な薬力学的作用を有することは、本剤の有効成分としてアダパレンと BPO を選択した根拠に強く関わっている。一般的に、複数の外用有効成分、特に作用機序が異なる成分を配合することにより、有効性が向上する可能性があると考えられる (Eady 2006 [文献 4.3.25])。

アダパレンと BPO を有効成分とする本剤は、尋常性ざ瘡に関与する 4 つの病因のうちの 3 つ (毛包脂腺系における細胞分化及び角化、アクネ桿菌 *P. acnes* の増殖、並びに炎症) に作用する。この薬理学的プロファイルは、臨床試験により裏付けられている。尋常性ざ瘡患者を対象とした試験では、本剤が非炎症性皮疹 (微小面皰、開放面皰、及び閉鎖面皰) 及び炎症性皮疹 (丘疹及び膿疱) の減少に有効であるという臨床的エビデンスが得られている (本 CTD 「[2.7.3] 臨床的有効性の概要」参照)。

- **アダパレン**：アダパレンは、レチノイド様活性を有する化学的に安定なナフトエ酸誘導体である (本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照)。生化学的及び薬理学的プロファイルを検討した試験により、アダパレンは尋常性ざ瘡の重要な病因に作用することが示されている。すなわち、アダパレンは細胞分化及び角化を強力に調節するとともに抗炎症作用も有する。作用機序に関しては、アダパレンは核内レチノイン酸受容体と特異的に結合するが、トレチノインとは異なり、細胞質に局在する細胞内レチノイン酸結合タンパク質には結合しない。現在までに得られているデータから、アダパレンを皮膚に局所投与すると毛包上皮細胞の分化を正常化し、その結果、微小面皰の形成を抑制することが示唆されている。アダパレンは *in vitro* 試験モデルにおいて、ヒト多形核白血球の走化性応答 (方向性を持った遊走) 及び化学運動性応答 (方向性を持たない遊走) を阻害し、アラキドン酸から炎症メディエーターへの脂質酸化反応による代謝も阻害する。*In vitro* 試験では、AP-1 因子の阻害及び Toll 様受容体 2 の発現の阻害が認められている (Michel et al. 1998 [文献 4.3.56]、Vega et al. 2003 [文献 4.3.72])。このようなプロファイルは、尋常性ざ瘡における細胞媒介性の炎症性因子がアダパレンにより変化することを示唆している。

アダパレンの安全性薬理は包括的に検討され、100 µg/mL までの濃度で *in vitro* 試験が実施されたほか、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて 100 mg/kg までの用量の単回経口投与又は十二指腸内投与による *in vivo* 試験が実施された。これらの安全性薬理試験では、ラットへの 30 mg/kg 以上の経口投与で認められた中等度の体温低下、ブタ心臓プルキンエ線維を用いた *in vitro* 試験において  $10^{-6}$  M で認められた刺激による活動電位持続時間の中等度短縮と最大脱分極速度のわずかな低下といったわずかな散発的所見を除き、アダパレンは中枢神経系 (マウス)、呼吸器系及び心血管系 (モルモット、イヌ)、自律神経系及び平滑

筋（モルモット摘出回腸）、消化器系（マウス）、水及び電解質代謝（ラット）に影響を及ぼさなかった。

ただし、本剤の臨床的使用状況において予想される血中アダパレン濃度を勘案すると、上記の影響はいずれも安全性に懸念をもたらすものではない。

- **BPO** : BPO は広域抗菌活性を有し、特に、ざ瘡に冒された毛包脂腺系に異常に存在するアクネ桿菌 *P. acnes* に対して抗菌活性を示す (2.3 項参照)。さらに、角質溶解作用や表皮剥離作用も認められており、これらの作用はいずれも、尋常性ざ瘡の治療において有益である。BPO には皮脂分泌抑制効果の報告もあり、尋常性ざ瘡に伴う過度の皮脂分泌が抑制される可能性が示唆されている。BPO は海外で数十年にわたり使用されているが、耐性菌は検出されていない。また、酸化中間体と細菌細胞成分との相互作用により抗菌作用を示すため、耐性化する可能性は低いと考えられる (Eady 2006 [文献 4.3.25]、Gollnick et al. 2003 [文献 4.3.34])。BPO は海外諸国では 2.5~20%の濃度の製剤が販売されており、尋常性ざ瘡に対する第一選択の単剤療法及び補助療法として処方されている。また、BPO は 2010 年 3 月 4 日、FDA により GRASE (Generally Recognized As Safe and Effective) active ingredient (一般的に安全かつ有効と認められる有効成分) に分類された (Federal Register 2010 [文献 4.3.29])。さらに、日本では、BPO の単剤 (ベピオ®ゲル 2.5%、マルホ株式会社) が尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 4 月より販売され、クリンダマイシン 1%と BPO 3%の配合剤 (デュアック®配合ゲル、グラクソ・スミスクライン株式会社) も、尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 3 月に承認された。

BPO の包括的な安全性薬理の検討として、主要な生理学的機能に対する影響を検討した試験 (*in vitro* 試験、経口投与又は非経口投与による試験) が文献にて報告されている。経口投与による最小作用量は 102 mg/kg であり、チオペンタール誘発睡眠時間の延長が認められた。静脈内投与による最小作用量は 1 mg/kg であり、呼吸数増大、呼吸振幅減少及び最高血圧低下が認められた。*in vitro* 試験での最小作用濃度は  $10^{-4}$  g/mL であり、摘出器官の自発運動に対する影響が認められた。今回の申請の想定どおりに BPO 2.5%を含む本剤を使用したときに皮膚から全身血中に到達すると推定される BPO 量と比較すると、これらの用量又は濃度は極めて高いといえる。さらに、BPO の皮膚内代謝に関するデータから、BPO は、皮膚塗布後、全身血中に到達する前に完全に安息香酸に変換されることが示されている (本 CTD 「[2.6.4] 薬物動態試験の概要文」参照)。安息香酸の安全性評価については、本 CTD 「[2.6.6] 毒性試験の概要文」に示す。安息香酸は食品添加物として幅広く使用されており、ヒトで安全性上の懸念はないと判断される。

## 6.2 BPO

文献に報告されている BPO の非臨床薬効データ及び本剤の予定の適応症 (尋常性ざ瘡) における BPO の長年にわたる臨床使用実績に基づき、尋常性ざ瘡の治療における BPO の有効性は十分に確立していると考えられる。BPO の非臨床的・臨床的な安全性は FDA により審査されており、

2010年3月4日、GRASE active ingredient（一般的に安全かつ有効と認められる有効成分）に分類された（Federal Register 2010 [文献 4.3.29]）。

BPOが尋常性ざ瘡の治療に関連する薬理作用を有することは、その抗菌作用及び角質溶解作用により裏付けられている。BPOは広域抗菌活性を有し、特に、ざ瘡に冒された毛包脂腺系に異常に存在するアクネ桿菌 *P. acnes* に対して抗菌活性を示す。さらに、角質溶解作用や表皮剥離作用も認められており、これらの作用はいずれも、尋常性ざ瘡の治療において有益である。BPOには皮脂分泌抑制効果があるとの報告もあり、尋常性ざ瘡に伴う過度の皮脂分泌が抑制される可能性が示唆されている。

BPOは、副次的薬理作用として、創傷治癒促進作用を示す。この作用には、皮膚病変における血管増殖、並びにマクロファージ及び組織球の浸潤を介した再上皮化の促進が関与すると考えられる。

BPOの抗炎症作用については、いくつかの実験データが報告されているが、BPOが直接的な抗炎症作用を有すると結論付けるには十分なデータが得られていない。

杉原ら（1984 [文献 4.3.68]）の公表文献には、包括的な安全性薬理の検討が報告されている。試験実施当時はGLPに準拠した試験が実施されておらず、また、安全性薬理試験の現行の国際的な手順に完全には準拠していないものの、高用量BPOを全身投与したときに主要な生理学的機能に及ぼす影響について、ほぼ完全に網羅する情報が報告されている。すなわち、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系、自律神経系及び平滑筋、並びに消化器系に及ぼす影響が検討されており、現行のICHガイドラインで検討が勧告されている器官系のうちで検討されなかったのは腎・泌尿器系のみであった。

*In vitro* 試験、並びに経口投与及び非経口投与による試験のいずれにおいても、主要な生理学的機能に対するBPOの影響が認められた。経口投与による最小作用量は102 mg/kgであり、チオペンタール誘発睡眠時間の延長が認められた。静脈内投与による最小作用量は1 mg/kgであり、呼吸数増大、呼吸振幅減少及び血圧低下が認められた。*in vitro* 試験での最小作用濃度は $10^{-4}$  g/mLであり、摘出器官の自発運動に対する影響が認められた。今回の申請の想定どおりにBPO 2.5%を含む本剤を使用したときに皮膚から全身血中に到達すると推定されるBPO量と比較すると、これらの用量又は濃度は極めて高いといえる。

さらに、BPOの皮膚内代謝に関する薬物動態データから、BPOは、皮膚塗布後、全身血中に到達する前に完全に安息香酸に変換されることが示されている（本CTD「[2.6.4] 薬物動態試験の概要文」参照）。安息香酸の安全性評価については、本CTD「[2.6.6] 毒性試験の概要文」に示す。安息香酸は食品添加物として幅広く使用されており、ヒトで安全性上の懸念はないと判断される。

BPO外用剤が尋常性ざ瘡の治療に長年にわたり安全に臨床使用されていること、また、主要な生理学的機能に対する有害な影響が報告されていないことから、今回の申請で予定される臨床的使用状況では、本剤を使用することによるBPOの経皮適用は安全性薬理に関してヒトにリスクを

もたらさないと結論付けられる。以上のことから、新たな安全性薬理試験を実施する必要はないと判断した。

## 7 参考文献一覧

[文献 4.3.4] Alvarez OM, Mertz PM, Eaglstein WH. Benzoyl peroxide and epidermal wound healing. Arch. Dermatol. 1983;119(3):222-225.

[文献 4.3.14] Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P. Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model. J. Cutan. Med. Surg. 2000;4(3):138-141.

[文献 4.3.29] Federal Register - Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effective and Revision of Labeling to Drug Facts Format; Topical Acne Drug Products for Over-The-Counter Human Use; Final Rule. Federal Register Vol. 75, No. 42. Thursday, March 4, 2010 /Rules and Regulations. Pages 9767-9777

[文献 4.3.18] Colman GJ, Roenigk HH Jr. The healing of wounds in the skin of piglets treated with benzoyl peroxide. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978;4(9):705-707.

[文献 4.3.19] Cunliffe WJ, Holland KT. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta Dermatovener. 1980;61:267-269.

[文献 4.3.24] Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. Drugs, 2004, 64(21): 2389-2397.

[文献 4.3.25] Eady EA. Benzoyl peroxide and adapalene for acne: why is it a superior combination? Microbiological perspectives. Syntopix Group PLC; 2006. Sponsored by Galderma R&D.

[文献 4.3.28] Fanta D, Bardach H, Poitscheck CH. Bardach H, Poitscheck CH. Investigations of the bacteriostatic effect of benzoyl peroxide. Arch. Dermatol. Res. 1979;264;369-71.

[文献 4.3.32] Gloor M, Klump H, Wirth H. Cytokinetic studies on the sebosuppressive effects of drugs using the example of benzoyl peroxide. Arch. Dermatol. Res. 1980;267; 97-99.

[文献 4.3.34] Gollnick H., Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne-A report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol. 2003; 49 (1): S1-S37.

[文献 4.3.36] Harvey SC. Antiseptics and disinfectants; fungicides; ectoparasiticides. In: Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. AG Gilman, LS Goodman, TR Rall and F Murads (eds). 7th edition. Macmilan Publishing Company;1985. p. 968.

[文献 4.3.43] Ives TJ. Benzoyl Peroxide: This OTC medication, a mainstay for acne treatment, remains on the market while experts study implications of carcinogenicity tests in animals. American Pharmacy. 1992;638(NS32-8):33-38.

[文献 4.3.53] Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2004;73:6-10.

[文献 4.3.54] Martindale. The Extra Pharmacopoeia 24th edition. Benzoyl peroxide. Sweetman SC editor. London: Pharmaceutical Press; 2005.

[文献 4.3.56] Michel S, Jomard A, Demarchez M. Pharmacology of adapalene. *British Journal of Dermatology*. 1998; 139 (52): 3-7.

[文献 4.3.68] 杉原邦夫, 萬野賢児, 片山佳代子, 石倉義之, 下家地和子. Benzoyl Peroxide (BPO) の一般薬理作用. *応用薬理*. 1984;27(5):1005-1017

[文献 4.3.72] Vega B, Feret C, Jomard A, Michel S. Regulation of toll-like receptor-2 expression by adapalene: implications for the treatment of inflammatory acne [abstract]. *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121: 933.