

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ディフェリンゲル 0.1%

[一 般 名] アダパレン

[申 請 者] ガルデルマ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 6 月 8 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 20 年 5 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ディフェリンゲル 0.1%
[一 般 名] アダパレン
[申 請 者 名] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 8 日
[剤型・含量] 1g 中アダパレンとして 1mg を含むゲル状の軟膏剤
[申 請 区 分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{28}H_{28}O_3$

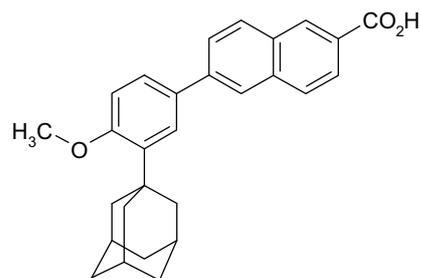
分子量 412.52

化学名

英 名 : 6-[4-methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)phenyl] naphthalene-2-carboxylic acid

日本名 : 6-[4-メトキシ-3-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デシ-1-イル)フェニル]ナフタレン-2-カルボン酸

構造式



[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 5 月 16 日

[販 売 名] ディフェリングル 0.1%
[一 般 名] アダパレン
[申 請 者 名] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 8 日
[特 記 事 項] なし

[審査結果]

提出された資料から、本剤の有効性及び安全性について以下のように示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相検証試験（RDT.07.SPR.27005）において、主要評価項目である最終観察日における開始時からの総皮疹数減少率は、本薬 0.1%群とプラセボ群との間に有意な差が認められたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

安全性については、提出された臨床試験成績からは、特に本薬投与開始初期に皮膚局所の有害事象が発現する頻度が高いものの、臨床的には忍容可能であると考えられると判断した。

一方、毒性試験で本薬高用量経口投与時に催奇形性が認められたため、体内にある一定量以上吸収された場合には、催奇形性を示す可能性があると考えられる。しかし、国内臨床試験では、本薬 0.1%塗布時の本薬血漿中濃度は検出限界（0.15ng/mL）以下であり、また、国内外臨床試験及び海外の製造販売後の情報において、本薬の使用による催奇形性を示唆する情報は得られていないため、本薬を顔面のみに適正に使用した場合、催奇形性のリスクは極めて低いと考える。しかし、催奇形性を示す可能性を完全には否定できないことから、催奇形性のリスクと適正使用に関する十分な注意喚起が必要であり、妊婦、妊娠している可能性のある女性、現在妊娠を希望している女性には使用しないよう注意喚起すること、使用部位は顔面のみに限定すること等、適正使用のための対策が不可欠と考える。

以上の医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ディフェリンゲル 0.1%
[一 般 名]	アダパレン
[申 請 者 名]	ガルデルマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 8 日
[剤型・含量]	1g 中アダパレンとして 1mg を含むゲル状の軟膏剤
[申請時効能・効果]	尋常性ざ瘡
[申請時用法・用量]	1 日 1 回患部を洗浄後、適量を塗布する。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

尋常性ざ瘡は、面皰（コメド）*、紅色丘疹、膿疱、結節の形成が認められる毛包脂腺系における慢性炎症性疾患である。主に青年期に認められ、11 歳から 30 歳のいずれかの時期に約 80%が罹患する極めてありふれた皮膚疾患である。発症因子として、① アンドロゲンによる皮脂の分泌亢進、② 毛漏斗部の角化異常、③ *Propionibacterium acnes* の増殖、が重要であるとされるが、遺伝的要因、年齢、食事因子、機械的刺激等の因子が複雑に関与するといわれている。顔面、頸部、胸背部に好発し、毛孔内に面皰が形成される。面皰には、毛孔が閉鎖し皮膚内に黄白色の小結節が認められる閉鎖面皰（白にきび）と毛孔が開口し黒色の内容物が認められる開放面皰（黒にきび）が存在する。通常、微小面皰から閉鎖面皰、開放面皰と進展するが、非炎症性皮疹である面皰に炎症反応が加わった状態が紅色丘疹で、さらに進展すると膿疱、炎症が深部に進行すると結節、囊腫となり、治癒後に瘢痕を残す。

現在の本邦の尋常性ざ瘡の治療では、洗顔、洗髪や髪による機械刺激の回避等、日常生活指導に加え、軽症では面皰圧出、角質溶解、脱脂作用のあるイオウカンフルローション、抗炎症作用のある外用抗生物質製剤（クリンダマイシン 1%ゲル）や外用抗菌剤（ナジフロキサシン 1%クリーム）の塗布が行われる。中等症以上ではテトラサイクリン系抗生物質の経口剤が投与される。

一方、欧米においては、外用レチノイドが尋常性ざ瘡の第一選択薬となっている（J Am Acad Dermatol 56: 651-63, 2007）。アダパレン（以下、本薬）は、外用レチノイド製剤であるトレチノインを基準に、① 光安定性に優れ、② 皮膚刺激性が低く、③ *in vivo* 薬理試験における皮膚過剰増殖モデルで同等の作用を示す、の 3 点の特性を有するように、定量的構造活性相関解析を採用した医薬品化学的開発プログラムにより合成された。

なお、本薬 0.1%製剤はフランスにおいて 1994 年 9 月に、米国では 1996 年 5 月に承認され、2008 年 3 月現在、尋常性ざ瘡を適応として世界 82 カ国で承認、販売されている。また、本薬

* 毛孔が角栓で詰まり、皮脂が貯留した状態

0.3%製剤が、米国、カナダ及びアルゼンチンで承認、販売されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

(1) 製造方法

原薬（本薬）は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として、全 5 Step により製造される。

Step 1 : XXXXXXXXXXの合成

Step 2 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXの合成

Step 3 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXの合成

Step 4 : アダパレンの合成

Step 5 : 包装工程

Step XXXX 及び Step XXXX を重要工程とし、Step XXXX 及び Step XXXX で得られる中間体と Step XXXX で使用するXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを重要中間体とし、工程管理されている。

製造工程の開発の経緯

原薬の製造にかかる反応原理は開発の初期段階から実生産スケールまで変更されていない。軽微な変更として、2002 年まで Step XXXX のXXXXXXXXXXで用いられていたXXXXXXXXXXであるXXXXXXXXXXの毒性レベルが ICH Q3C においてクラス I に規定されたことを考慮し、XXXXXXXXXXに変更されたが、この変更による不純物プロファイルの変化は認められていない。

(2) 特性

① 一般特性

物理的・化学的性質として、性状、融点、pH、旋光性、酸解離定数、粉末 X 線回折、熱分析、溶解度、分配係数及び吸湿性について検討がなされている。本薬は白色～微黄白色の粉末で、融点は XXXX～XXXX°C であった。本薬は水にほとんど溶けないため、pH は測定できず、旋光性は示さない。見かけの酸解離定数（XXXXXXXXXXを試料溶媒とする）から相関回帰式より求めた真の酸解離定数 pKa 値は XXXXであった。粉末 X 線回折より結晶性の物質であることが示され、熱分析における融解に基づく吸熱ピークは XXXX°C であった。本薬はXXXXXXXXXXにやや溶けにくく、XXXXXXXXXXに溶けにくく、ジエチルエーテル、エタノール（99.5）、2-プロパノールに極めて溶けにくく、メタノール、アセトニトリル、水にほとんど溶けない。1-オクタノール/水系の分配係数 LogP は XXXX（計算値：XXXXXXXXXX）であった。また、

吸湿性は認められなかった。

② 構造決定

本薬の構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル及び X 線結晶解析により確認されている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒 ██████████）、乾燥減量、水分、強熱残分、粒子径 ██████████及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は表 1 のとおりである。

＜表 1 原薬の安定性試験における試験条件＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋二重 +ファイバードラム	39 ヶ月	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	ポリエチレン袋二重 +ファイバードラム	6 ヶ月	
苛酷試験	温度	50±2℃ 60±2℃	—	ポリエチレン袋二重 +ファイバードラム	3 ヶ月 2 ヶ月
	湿度	25±2℃	90±5%RH	ポリエチレン袋二重 +ファイバードラム	6 ヶ月
	光	—	—	ポリエチレン袋二重	蛍光灯照射後、近紫外線ランプ照射 (総照度：120 万 lx・hr、 総近紫外放射：800µW/cm ² で 26 時間)

いずれの試験においても経時的変化は認められず安定であった。

以上より、本薬をポリエチレン袋二重+ファイバードラムで室温保存するとき、リテスト期間は 3 年とされた。

2) 標準品

アダパレン標準品は、実生産ロットの中から精製操作を要さない高純度のロットを選定して設定される。

(1) 規格及び試験方法

アダパレン標準品の規格及び試験方法として、純度、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定、 $^1\text{H-NMR}$ ）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒 ██████████ ██████████）、水分及び強熱残分が設定されている。

3) 製剤

(1) 製剤及び処方

本剤は白色のなめらかなゲル状の軟膏で、1g 中にアダパレン 1mg を含有する。本剤 1g 中の処方方は表 2 のとおりである。

<表 2 本剤 1g 中の処方>

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
有効成分	別紙規格	アダパレン	1
■	日局	プロピレングリコール	■
保存剤	日局	パラオキシ安息香酸メチル	■
■	薬添規	カルボキシビニルポリマー	■
■	薬添規	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	■
安定剤	日局	エデト酸ナトリウム水和物	■
pH 調整剤	日局	水酸化ナトリウム	適量
基剤	日局	精製水	適量

(2) 製剤開発

剤型として、使用感の観点から ■ ゲル剤として開発することが計画されたが、本薬は ■ の高い化合物であるため、 ■ として ■ を用い、 ■ ゲル剤として開発が進められた。

欧米で使用された治験薬の処方と日本で使用した治験薬及び申請処方に若干の違いがあり、欧米の治験薬では ■ として ■ が使われていたが、本邦では医薬品添加剤としての使用実績が無いため、 ■ に変更された。また、保存剤のパラオキシ安息香酸メチルの添加量は、日本における第 I 相臨床試験では米国処方と同じ ■ %であったが、第 II 相試験以後は保存効力確保の見地から ■ %に増量された。さらに、製剤の pH は、米国治験薬では ■、欧州及び日本の製剤では ■ と差があるが、本薬は酸性から弱アルカリ性の範囲で ■ にほとんど溶けないため、この差によるアダパレンの ■ への影響はないと説明されている。

(3) 製造方法

本剤は以下の 10 Step により製造される。

- Step 1 : 添加物の溶解
- Step 2 : ■ の生成
- Step 3 : 冷却
- Step 4 : pH 調整
- Step 5 : ■ の調製
- Step 6 : 混合
- Step 7 : 製剤バルク試験
- Step 8 : 保存タンクへの移し替え
- Step 9 : チューブ充てん
- Step 10 : 箱詰め

Step ■ 及び Step ■ を重要工程、Step ■ 及び Step ■ で得られる ■ を ■ とし、工程管理されている。

(4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（本薬〈薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー〉、パラオキシ安息香酸メチル〈液体クロマトグラフィー〉）、粘度、pH、純度試験（類縁物質）、粒子径及び定量法（アダパレン、パラオキシ安息香酸メチル）が設定されている。

(5) 製剤の安定性

10g 及び 15g サイズの多層ラミネートチューブに充てんした実生産スケール 3 ロットの安定性試験成績が提出された。製剤の安定性試験における試験条件は表 3 のとおりである。

＜表 3 製剤の安定性試験における試験条件＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	ラミネートチューブ	39 ヶ月
加速試験	40±2℃	75±5%RH	ラミネートチューブ	6 ヶ月
苛酷試験	凍結/解凍 -16℃ (2日間) → 25℃ (2日間) → -16℃ (3日間)	—	ラミネートチューブ	凍結/解凍を 2 回繰り返す (14 日間)
	冷却/加温 5℃ (2日間) → 40℃ (2日間) → 5℃ (3日間)	—	ラミネートチューブ	冷却/加温を 2 回繰り返す (14 日間)
	光	—	ラミネートチューブ 及び直接照射	キセノンアークランプ (総照度：130 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー： 550W・hr/m ²)

長期保存試験の結果、■ の ■ が認められたものの、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、■ の ■ が認められたものの、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（凍結/解凍）の結果、■ g ラミネートチューブにおいて、定量値が ■ % となり、これは凍結/解凍の繰り返しによる ■ の変化により、原薬の ■ に不均一化が生じたためと考えられた。

苛酷試験（冷却/加温）の結果、変化は認められず安定であった。

苛酷試験（光）の結果、ラミネートチューブ品では変化は認められず安定であった。直接照射品では未知分解物が ■ % 以下から ■ % に増加した。

以上より、10g 及び 15g ラミネートチューブに充てんしたものを室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

＜機構における審査の概略＞

機構は、本剤の包装単位として 10g 充てん製剤と 15g 充てん製剤が申請されているが、2 製剤とも市販予定であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

第Ⅲ相検証試験（RDT.07.SPR.27005）の本薬 0.1%群 100 例の使用済み回収チューブの重量データから、1 日の平均使用量±標準偏差は 0.58±0.26g であり、15g 充てん製剤であれば患者の 1 回処方量 14 日分をカバーすることが可能と推測している。したがって、開発当初は 10g 充てん製剤の市販も考えていたが、15g 充てん製剤のみを上市する予定にした。

機構は、15g 充てん製剤のみ市販予定であることを確認した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) レチノイン酸受容体及び細胞内レチノイン酸結合タンパク質-II に対する親和性（試験番号 RDS.03.SRE.15989.R01 及び RDS.03.SRE.15990.R01 : 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.3）

レチノイン酸受容体（以下、RAR : retinoic acid receptor）及び細胞内レチノイン酸結合タンパク質（以下、CRABP : cellular retinoic acid binding protein）-II と ³H-CD367[†]との結合に対する本薬及びトレチノインの 50%抑制濃度（以下、IC₅₀ 値 : 50% inhibition concentration）を表 4 に示した。

<表 4 RAR、CRABP-II における ³H-CD367 結合に対する本薬及びトレチノインの IC₅₀ 値 (nM) >

			本薬	トレチノイン
RAR α ^{a)}	ヒト	SF-9 cell	3,500	1.1
RAR β ^{a)}	ヒト	COS-7 cell	1.8	0.37
RAR γ ^{a)}	ヒト	SF-9 cell	6.3	0.28
CRABP-II ^{b)}	マウス	COS-7 cell	>1,000	6.4

a) n=7

b) n=4

ii) RAR、レチノイド X 受容体 α に対する遺伝子転写促進化活性に対する作用（試験番号 RDS.03.SRE.15992.R01 及び RDS.03.SRE.15991.R01 : 4.2.1.1.2 及び 4.2.1.1.4）

RAR 及びレチノイド X 受容体（以下、RXR : retinoid X receptor）の遺伝子転写活性に対する本薬及びトレチノインの 50%活性濃度（以下、AC₅₀ 値 : 50% activation concentration）を表 5 に示した。

<表 5 RAR 及び RXR における遺伝子転写促進化活性に対する本薬及びトレチノインの AC₅₀ 値 (nM) >

			本薬	トレチノイン
RAR α	ヒト	HeLa cell	3.0	0.1
RAR β	ヒト	HeLa cell	0.28	0.18
RAR γ	ヒト	HeLa cell	0.56	0.041
RXR	マウス	Cos7 cell	>1,000	>1,000

n=7

iii) ヒト表皮角化細胞の表皮性トランスグルタミナーゼ発現に対する作用（試験番号 RDS.03.SRE.0.213.R01 : 4.2.1.1.5）

[†] 4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracen-2-yl)-benzoic acid : RAR アゴニスト

ヒト表皮角化細胞の細胞膜結合酵素である I 型トランスグルタミナーゼ（以下、TGase I）発現に対する IC₅₀ 値は、本薬 0.6nM、トレチノイン 25nM であった。

② *in vivo* 試験

i) ライノマウスにおける面皰減少作用（試験番号 RDS.03.SRE.13097 : 4.2.1.1.6）

面皰を発生する雌性及び雄性ライノマウスに、本薬の基剤及び本薬 0.01~0.3% (2cm²、50μL、それぞれ、0.005~0.15mg/匹) を 1 日 1 回週 5 日 3 週間塗布後 3 日目の組織標本から、表 6 の成績が得られた。

＜表 6 ライノマウスにおける本薬の面皰減少作用＞

	基剤	本薬			
		0.01% (0.005mg/匹)	0.03% (0.015mg/匹)	0.1% (0.05mg/匹)	0.3% (0.15mg/匹)
表皮厚 (μm)	16.0±0.52	38.6±1.17	40.3±0.94	44.4±1.47	45.6±1.20
表皮面皰数 (個/cm)	84.6±3.4	36.8±2.2	32.3±2.9	23.2±1.2	24.3±1.4
面皰形状指数 ^{a)}	0.65±0.02	1.71±0.05	1.69±0.04	1.79±0.04	1.85±0.05

平均値±標準誤差、n=10

^{a)} 開放面皰表面の直径 (μm) /面皰の半分の深さの直径 (μm)

(2) 安全性薬理試験

特に言及しない限り *in vivo* 安全性薬理試験では雄性動物が用いられ、経口投与された。経口投与時の溶媒には、0.1%v/v Tween 80 を含む 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液が用いられた。

① 中枢神経系に及ぼす影響（試験番号 1.CG.03.SRE.12010~1.CG.03.SRE.12016 : 4.2.1.3.1~7）

マウスへの溶媒及び本薬 10~100mg/kg 単回投与時に、一般症状、行動、自発運動量、ヘキサバルビタールナトリウム誘発睡眠、ペンテトラゾール誘発痙攣、電撃痙攣、酢酸 writhing 反応及び tail clip による反応への影響は認められなかった。また、ラットへの溶媒及び本薬 10~100mg/kg 単回投与時に、溶媒投与群に比べ本薬 30 及び 100mg/kg 群では投与 2~5 時間後に体温低下が認められ、投与 7 時間後には回復が認められた。

申請者は、体温低下に対する本薬の作用機序は不明であると説明している。

② 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響（試験番号 98-00191-EN-00、97-01072-EN-00 及び 1.CG.03.SRE.12018 : 4.2.1.3.8~10）

ブタのプルキンエ線維において、本薬 10⁻⁸ 及び 10⁻⁷M (4.13 及び 41.25ng/mL) で電気生理学的パラメータに影響は認められなかった。本薬 10⁻⁶M (412.5ng/mL) では静止電位に影響は認められなかったものの、活動電位持続時間（以下、APD : action potential duration）が短縮され（以下、平均値±標準誤差）（APD₀ -31.5±5.8%、APD₅₀ -24.0±5.0%、APD₉₀ -20.6±4.6%）、最大脱分極速度の低下 (-8.5±1.8%) が認められた。

申請者は、臨床試験（RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）における血漿中本薬濃度は検出限界（0.15ng/mL）以下であり、プルキンエ線維へ影響が認められた本薬の濃度（10⁻⁶M <412.5ng/mL）は約 2,750 倍以上高いため、臨床において問題を起こす可能性は

低いと考察している。

また、モルモットへの溶媒及び本薬 1~100mg/kg 単回投与時に、呼吸機能への影響は認められず、また、麻酔下の雌性及び雄性イヌへの溶媒及び本薬 100mg/kg 十二指腸投与時に、呼吸パラメータ及び心血管パラメータへの影響は認められなかった。

③ その他の安全性薬理試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12017、1.CG.03.SRE.12019 及び 1.CG.03.SRE.12020 : 4.2.1.3-11~13）

モルモット摘出回腸において、本薬 1~100µg/mL (2.4~242.4µM) で摘出回腸収縮作用は認められず、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムによる収縮にも影響は認められなかった。

マウスへの溶媒及び本薬 10~100mg/kg 単回投与時に、腸管の炭末輸送能への影響は認められず、ラットへの溶媒及び本薬 10~100mg/kg 単回投与時に、尿量、尿中電解質排泄、尿中タンパク質排泄、尿中クレアチニン排泄、血中電解質濃度及び血中クレアチニン濃度への影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 面皸の形成と本薬の作用機序について

申請者は、レチノイドの面皸に対する作用機序と本薬の特徴について、以下のように説明した。

① 面皸の形成過程

正常な脂腺性毛包の毛漏斗部は、上部と下部で構造に違いが認められ、毛漏斗上部には表皮と同様の顆粒細胞層と角質細胞層が認められるが、毛漏斗下部では顆粒細胞層と角質細胞層は認められない。毛漏斗下部ではデスモソームは非常に小さい上に少なく、角質細胞は小さく脆弱で、容易に脱落し、脱落した角質細胞は毛包管に充満した皮脂により表皮へ排出されるため、角質細胞が連続的に結合した角質層を形成していない。

初期の微小面皸においては、毛漏斗下部に正常な微細構造は認められず、毛包上皮のすべての部分で非常に活発な角化の徴候が認められ、顆粒細胞層が発達し、デスモソームが増加する。角質細胞は多数のデスモソームによって結合し、角質層の顕著な肥厚が認められ、角質細胞でできた芯構造となる。これにより新たに発生した角質細胞の排出が妨げられ、毛包が拡張し、さらに面皸へと発展する。

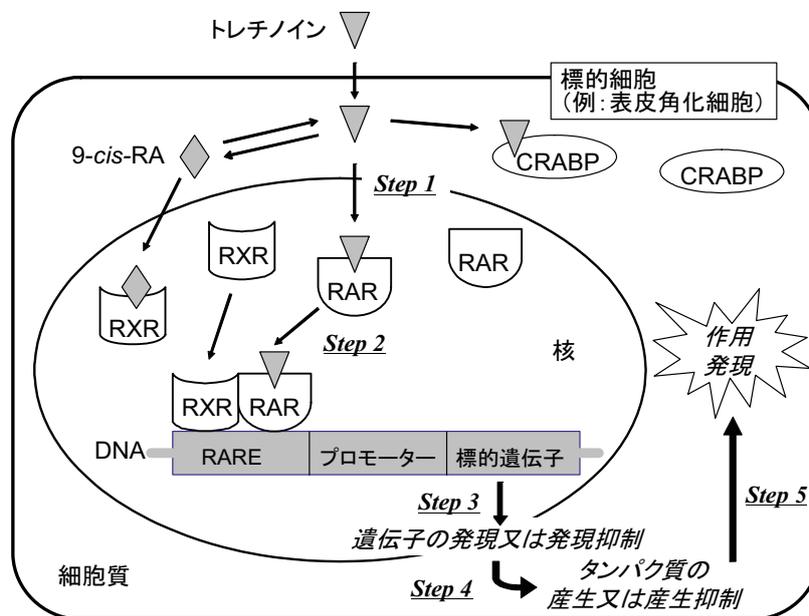
② レチノイドの作用発現にかかわる受容体

レチノイドは、細胞質中の結合タンパク (CRABP-I 及び CRABP-II) と核内受容体である RAR α 、RAR β 、RAR γ 、RXR α 、RXR β 及び RXR γ に親和性を有することが知られている (Handb Exp Pharmacol 139: 539-559, 1999)。

図 1 に示すように、レチノイドと結合した RAR が (step 1)、RXR とヘテロ二量体を形成して標的遺伝子のプロモーター領域のレチノイン酸応答配列に結合することにより (step 2)、遺伝子発現の促進又は抑制がおこり (step 3)、生物反応を引き起こすタンパク質の

産生又は産生抑制が起こり (step 4)、多様な反応が引き起こされる (step 5)。

なお、RXR は 9-cis-レチノイン酸のみと結合し、トレチノインやイソトレチノインとは結合しないことが示されている (Cell 68: 397-406, 1992; Nature 355: 359-361, 1992)。



9-cis-RA : 9-cis-レチノイン酸、CRABP : 細胞内レチノイン酸結合タンパク質、RAR : レチノイン酸受容体、RXR : レチノイド X 受容体、RARE : レチノイン酸応答配列

<図1 レチノイドの作用機序>

③ 表皮における RAR 及び RXR について

RAR サブタイプの組織分布について、RAR α は各種組織に分布し、RAR β は成人表皮中には通常検出されず、RAR γ は主に表皮及び他臓器や組織の上皮中に発現が認められている。一方、RXRのうち、表皮中に発現が認められる主なサブタイプは RXR α である。

RAR α 及び RAR γ のノックアウトマウスを用いた研究で、トレチノインで誘導した表皮肥厚及び表皮細胞の過増殖は RAR α (-/-) マウスでは対照マウスと同様であったのに対し、RAR γ (-/-) マウスでは大きく減少したことから、トレチノインで誘導される皮膚の過形成に RAR γ 受容体が主に作用することが示されている (EMBO J 21: 3402-3413, 2002)。

以上から、RAR γ と RXR α が表皮における主要な受容体であると考えられる。

④ 表皮における CRABP について

CRABP-I は多くの組織で発現しているが、ヒト表皮中の発現は少なく、CRABP-II は基底層より上層のケラチノサイト (有棘細胞及び顆粒細胞) に発現している。CRABP-II はトレチノインの細胞内取り込み及び核内輸送の補助、並びにトレチノインの分解の補助にかかわっている可能性も示唆されている (FASEB J 10: 1002-1013, 1996)。しかし、トレチノインで誘導されるへパリン結合性 EGF 様成長因子 (以下、HB-EGF : heparin-binding EGF-like growth factor) mRNA 発現量の変化と CRABP-II mRNA 発現量の変化が相関している

ことから (EMBO J 21: 3402-3413, 2002)、CRABP-II はトレチノインの作用発現に関与するタンパク質ではなく、トレチノインの作用により発現するタンパクであるともされており、未だその作用は明確になっていない。

⑤ レチノイドの作用機序

レチノイドは、ケラチノサイトが角質細胞へ分化する過程に関与する各種タンパク (ケラチン 1、ケラチン 10、ケラチン 2e、ロリクリン、フィラグリン、TGase I、デスモコリン 1、デスモコリン 3、デスモプラキン 1、デスモプラキン 3、エンボプラキン及びコルネオデスモシン) の mRNA レベルを減少させるため (Exp Dermatol 11: 59-74, 2002; Br J Dermatol 139: 3-7, 1998)、その結果として、毛漏斗下部において角質細胞が縮小し、配列も不規則となり、また、デスモソームが少なくなり、面胞中の内容物は面胞開口部から押し出されて、ざ瘡が解消すると推測される。

一方、トレチノインは基底細胞層より上層の有棘層細胞と顆粒層細胞に HB-EGF の発現を誘導し (EMBO J 18: 1539-1548, 1999; Exp Dermatol 7: 391-397, 1998)、HB-EGF が基底層細胞の増殖を促進すると報告されている (EMBO J 21: 3402-3413, 2002)。この作用により、毛包上皮細胞のターンオーバーが促進され、毛漏斗内部の内容物を排出させる可能性もあると考える。

以上から、レチノイドは顆粒層細胞の最終的な分化過程を抑制すると共に、基底層細胞の増殖を誘導することで、毛包管を塞栓する角質細胞の生成が減少し、その排出が促進され、ざ瘡が解消すると考えられる。

⑥ 本薬の作用機序

本薬が RAR γ に高い親和性を示したこと、表皮の角化に必要な TGase I の発現を抑制し、分化抑制作用が示唆されたこと、ライノマウスの表皮厚を肥厚させたことから、本薬は RAR γ に作用し、ざ瘡改善効果が期待できると考える。

⑦ 本薬の抗炎症作用について

本薬は、以下の i) 及び ii) の作用も有し、抗炎症作用を有することが示唆される。

i) *N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine で誘導したヒト末梢血多形核白血球の走化を抑制した (Agents Action 29: 56-58, 1990; Pharmacology and the skin vol. 2: 44-88, 1989)。

ii) 本薬は転写因子複合体の AP-1 の活性を抑制した (Br J Dermatol 139: 3-7, 1998)。

機構は、本薬は RAR γ だけでなく RAR β にも親和性が高いものの、RAR β は皮膚における発現が認められないこと、RXR 及び CRABP-II に対する親和性は低いこと、RAR α 及び RAR γ のノックアウトマウスを用いたトレチノインの研究から、皮膚の過形成には RAR γ 受容体が主に作用することが示されていることを勘案すると、本薬の作用は RAR γ を介して発現する可能性が高いと考える。また、本薬が表皮ケラチノサイトが成熟し角質化する際に必要な TGase I 及びロリクリンの発現を抑制したこと (Br J Dermatol 139: 3-7, 1998)、ライノ

マウスにおいて表皮面胞数の減少が認められたことから、本薬の尋常性ざ瘡に対する有効性は期待できると考える。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬及び本薬の¹⁴C標識体の塗布、経口、静脈内及び腹腔内投与時の薬物動態が検討され、また、*in vitro* において各動物種及びヒトにおける血漿タンパク結合及び代謝が検討された。

放射能の測定には、液体シンチレーション計測法（定量限界：■～17.8ng eq/g）又は定量的全身オートラジオグラフィー（定量限界：■～12ng eq/g）が、血漿中の本薬の定量には高速液体クロマトグラフィー（HPLC）が用いられた。

なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性動物が用いられた。

(1) 吸収

① 単回投与試験（試験番号 DP/JF/90-297、RDS.03.SRE.4712、1.CG.03.SRE.12104、PB/JF/91-119、PB/MCV/92-156、PB/JF/91-120、1.CG.03.SRE.12109 及び PB/JF/91-121：4.2.2.2.2～4.2.2.2.4、4.2.2.2.6、4.2.2.2.7 及び 4.2.2.2.11～4.2.2.2.13）

マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及びウサギに本薬の¹⁴C標識体単回塗布、経口及び静脈内投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表7のとおりであった。

<表7 本薬の¹⁴C標識体を単回投与時の薬物動態パラメータ>

動物種	投与経路	投与量	性別	例数	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V (L/kg)
ラット	塗布 ^{b,c)}	0.1% (0.10mg/匹)	雄	6	NC	<0.1 ^{d)}	NC	NC	-	-
			雌	3	3	12.0, 19.4 ^{e)}	82.8	2.5	-	-
	経口 ^{e)}	0.5mg/kg	雄	3	4	15.8±2.9	104	2.7	-	-
			雌	3	4	15.8±2.9	104	2.7	-	-
			雄	3	0.083	81±9	121	7.4	0.4	4.4
			雌	3	0.083	81±9	121	7.4	0.4	4.4
静脈内 ^{e)}	0.05mg/kg	雄	3	0.25	458±62	740	13.9	0.7	13.6	
		雌	3	0.083	706±138	858 ^{g)}	-	NC	NC	
	0.5mg/kg	雄	3	0.083	559±155	1,002 ^{g)}	-	NC	NC	
		雌	3	0.083	559±155	1,002 ^{g)}	-	NC	NC	
イヌ	塗布 ^{e)}	0.1% (5mg/匹)	雄	4	NC	<1	NC	NC	-	-
			雌	4	NC	<1	NC	NC	-	-
	経口	10mg/kg ^{h)}	雄	4	4 (4, 8)	442±99	5,637±471	17.1±1.2	-	-
			雌	4	4 (4, 12)	42.1±40.2	760±727 ^{j)}	-	-	-
		0.5mg/kg	雄	4	3 (2, 8)	35.7±23.5	562±464 ⁱ⁾	-	-	-
			雌	4	4 (4, 12)	42.1±40.2	760±727 ^{j)}	-	-	-
	静脈内	0.5mg/kg ^{h)}	雄	4	0.083	4,733±983	6,893±1,240	21.4±2.4	0.07±0.01	2.3±0.4
			雌	4	0.083	2,230±350	5,834±759	25.5±3.6 ^{k)}	0.082±0.005	0.54±0.07 ^{l)}
		0.5mg/kg	雄	4	0.083	2,350±550	3,704, 5920 ^{o)}	20.7, 41.5 ^{o)}	0.089, 0.14 ^{o)}	0.60, 1.56 ^{o)}
			雌	4	0.083	2,350±550	3,704, 5920 ^{o)}	20.7, 41.5 ^{o)}	0.089, 0.14 ^{o)}	0.60, 1.56 ^{o)}
ウサギ	静脈内	0.5mg/kg ^{h)}	雄	5	0.083 (0.083, 0.083)	1,520±237	1,999±285	3.5±3.0	0.25±0.04	5.0±1.6

平均値±標準偏差、NC：算出不能、-：データなし

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 正常皮膚群のデータ、測定対象は総放射能（C_{max}及びAUCの単位はそれぞれ本薬ng当量（ng eq/mL及びng eq·h/mL））

c) 塗布部位の身縊いを防ぐための首枷又は半閉塞性包帯を使用

d) 6、8、10及び24時間をおし定量可能な単一測定時点の値（24時間目の平均血漿中濃度C_{24h}：1ng eq/mL）

e) 各動物から1時点のみ採血が行われた。各時点の血漿中濃度を平均して、各薬物動態パラメータが算出された（各試験に用いられた動物：ラット経口投与試験48匹、ラット静脈内投与（0.05mg/kg雄及び0.5mg/kg雄）試験各42匹及びラット静脈内投与（0.5mg/kg雌雄）試験各48匹）。

f) n=2

g) AUC₀₋₂₄

h) 薬物動態パラメータの平均値±標準偏差等の詳細は報告されていないことから、個別値を用いてノンコンパートメント解析を行った（AUCはmixed log-linear法で算出）。

i) AUC₀₋₇₂

j) AUC₀₋₉₆

k) n=3

l) 定常状態における分布容積

ラット単回経口投与時の本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、BA : bioavailability）は、雄 8.9%及び雌 9.7%であり、雌雄イヌ単回経口投与時の BA は雄 6.6%及び雌 9.4%であった。また、ラットの損傷（擦過傷）皮膚に本薬 0.1%（0.10mg/匹）単回塗布投与後 24 時間時の血漿中本薬未変化体濃度は正常皮膚塗布時と差が認められなかった。なお、首枷の有無が本薬の薬物動態に与える影響についてマウス単回塗布で検討され、首枷のない群で高い放射能が検出された。申請者は、首枷がない場合、塗布部位の本薬が経口摂取されると考察されている。

② 反復投与試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12104、RDS.03.SRE.31008、RDS.03.SRE.31009 及び EL/JF/91-133 : 4.2.2.2.4、4.2.2.2.5、4.2.2.2.9 及び 4.2.2.2.10）

雌雄ラット及び雌性ウサギに本薬の [¹⁴C] 標識体及び本薬反復塗布時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

<表 8 本薬の [¹⁴C] 標識体及び本薬非標識体を反復塗布最終投与時の薬物動態パラメータ>

動物種	投与期間	投与量	性別	症例数	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
ラット	21 日間	0.3% (0.36mg/匹)	雄	3	6	3.6±2.0	56.8
			雌	3	8	7.4±2.7	115
	10 日間	0.3% (6mg/kg)	雌	4	1	14.5±6.29	204
ウサギ	14 日間	0.3% (6mg/kg)	雌	4	1	48.5±11.44	1036

平均値±標準偏差

a) 各動物から 2 又は 3 時点の採血が行われた。各時点の血漿中濃度を平均して、各薬物動態パラメータが算出された（各試験に用いられた動物：ラット 21 日間雌雄各 3 匹、ラット 10 日間 12 匹及びウサギ 14 日間 12 匹）。

ラット 21 日間塗布試験では投与量の大部分（72.5～79.3%）が吸収されなかったが、吸収された本薬の平均血漿中濃度は雄で投与 8 日目、雌で 13 日目までに定常状態に達し、雄で 3.5～4.7ng/mL（8～21 日目）、雌で 6.7～8.8ng/mL（13～21 日目）であった。反復塗布投与時の BA は雄 3.7%及び雌 4.9%であった。

ウサギに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3%（6mg/kg）が 90 日間反復塗布され、本薬の吸収率（尿及び糞中への排泄データに基づく推定値）は、投与 2 日目 4%、投与 15 日目 8%及び投与 90 日目 14%であった。

(2) 分布

① ラットにおける皮膚への分布（試験番号 1.CG.03.SRE.12110.R01 : 4.2.2.3.1）

ラットにおける本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1%が単回塗布（塗布 6 時間後に洗浄）され、塗布 168 時間までの皮膚中放射能は、主に角質層及び毛包周囲の表皮層で検出された。

② ラットにおける臓器及び組織分布（試験番号 1.CG.03.SRE.12106、PB/JF/91-119 及び PB/JF/91-120 : 4.2.2.3.2、4.2.2.3.3 及び 4.2.2.3.5）

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1%（本薬 100µg/匹）が単回塗布（塗布 6 時間後に洗

浄)され、塗布 168 時間までの血液中及び血漿中放射能は極めて低いか、検出限界未満であった。投与部位皮膚、非投与部位皮膚、肝臓、食道、盲腸、結腸、直腸、小腸、卵巣、脳、唾液腺、眼球及びハーダー腺で血漿中放射能より高い放射能が検出された。

本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1% (本薬 100µg/匹) が 21 日間反復塗布 (塗布 6 時間後に洗浄) され、塗布 168 時間までに投与部位皮膚、食道、副腎 (副腎皮質及び副腎髓質)、小腸、卵巣、非投与部位皮膚、胸腺、盲腸、結腸及び肝臓で 100ng eq/g 以上の放射能が検出され、血漿中放射能より高かった。雌では雄と比較して副腎及び胸腺において高い放射能が検出された。また、他の臓器では経時的な放射能の低下が認められたものの、雄の小腸及び胸腺では塗布 24 時間後と比較し、塗布 168 時間後の放射能が増加し、雌の卵巣においてはほぼ一定であった。

ラット又は有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.05 又は 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、投与 0.25~168 時間の血漿中放射能と比較して肝臓、小腸、大腸、腎臓、脾臓、及び副腎で高い放射能が検出される傾向が認められた。各組織の放射能は経時的に消失したものの、副腎の放射能消失は緩徐であった。また、有色ラットのメラニン含有組織に親和性は認められなかった。

ウサギに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、投与 168 時間後の血漿中放射能と比較して副腎、肝臓、胆汁及び脾臓で高い放射能が検出される傾向が認められた。

③ 血漿タンパク結合と血球移行性 (試験番号 DC/JF/91-143 : 4.2.2.3.6)

本薬の [³H] 標識体のヒト血漿タンパク結合及びヒト血液成分への結合率を表 9 に示した。血液中の本薬総結合率は 99%以上であり、主としてリポタンパク質及びヒト血清アルブミンに結合した。また、ヒト血液における赤血球分画への本薬の結合率は総本薬濃度の 26%であった。

<表 9 本薬の [³H] 標識体の全結合定数>

血液成分	本薬結合率 (%) ^{a)}	結合定数: nKa (L/g) ^{b)}
ヒト血清アルブミン	25.7	1.28±0.18
α ₁ -酸性糖タンパク	5.35	23.6±13.6
γ-グロブリン	0.52	0.083±0.034
高比重リポタンパク (HDL)	21.4	13.5±4.7
低比重リポタンパク (LDL)	20.0	14.7±7.7
超低比重リポタンパク (VLDL)	0.54	1.2±0.9
赤血球	26.0	NA
非結合分画 ^{c)}	0.45	NA
血漿 ^{d)}	74.0	NA

^{a)} 全血における本薬結合率 (%)

^{b)} 結合部位数×結合定数

^{c)} 全血中の遊離型本薬

^{d)} 赤血球との結合率から求めた全血漿との結合率

④ ラットにおける胎盤・胎児移行性 (試験番号 1.CG.03.SRE.4547.GDL 及び 1.CG.03.SRE.12184 : 4.2.2.3.7 及び 4.2.2.3.8)

妊娠 13 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1mg/kg 又は 1mg/kg が単回経口投与時の F₁ 胎児の放射能は投与 4 時間後に最高値を示し、F₀ 母動物の血漿中放射能の 0.22 倍であった。妊娠 6~13 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1mg/kg 又は 1mg/kg 8 日間反復経口投与時の F₁ 胎児の放射能は、投与 4 時間後に最高値を示し、F₀ 母動物の血漿中放射能の 0.29 倍であった。F₁ 胎児に移行した放射能は経時的に減少し、投与 72 時間後の F₁ 胎児の放射能は、

単回投与では最高値の 0.08 倍、反復投与では最高値の 0.18 倍であった。

妊娠 11 日目及び 18 日目のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、妊娠 11 日目投与時で胚及び羊水中の放射能はいずれも投与 1 時間後に最高値を示し、母動物の血漿中放射能の最高値の約 12% であり、胎盤中の放射能の最高値は F_0 母動物血漿中放射能の最高値と同程度であった。また、妊娠 18 日目投与時で胎盤中、胎児中及び羊水中の放射能の最高値は、 F_0 母動物の血漿中放射能の最高値のそれぞれ 1.4 倍、0.36 倍及び 0.014 倍であった。

⑤ ラットにおける乳汁移行性について (試験番号 1.CG.03.SRE.12107 : 4.2.2.5.10)

授乳期のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5mg/kg が単回静脈内投与又は本薬の [^{14}C] 標識体 15mg/kg が単回経口投与され、静脈内投与時の乳汁中放射能の最高値は投与 3 時間後の 312ng eq/g、血漿中放射能の最高値は投与 0.5 時間後の 543ng eq/g であり、経口投与時の乳汁中放射能の最高値は投与 6 時間後の 266ng eq/g、血漿中放射能の最高値は投与 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、投与 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。

(3) 代謝

① *in vivo* 試験

i) 本薬の主代謝物について (試験番号 CF/JF/91-140 : 4.2.2.4.1)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 100mg/kg が単回腹腔内投与され、投与 48 時間までの蓄積された糞試料からの抽出物 (投与量の 31% を回収) を分析時の総放射能に占める各代謝物画分の存在割合は、M2+M3 : 53.7%、M4 : 8%、M6 : 11.7%、M7 : 11.9% 及び M8 : 11.4% であった。これらの代謝物画分[‡]は、M2 : 2 価水酸化体を主成分とする分画、M3 : *O*-脱メチル化・水酸化体を主成分、M4 : *O*-脱メチル化・1 価 (又は多価) 水酸化体、M6 : 1 価水酸化体を主成分、M7 : *O*-脱メチル化体及び M8 : 本薬未変化体であった。

ii) 本薬の皮膚における代謝について (試験番号 1.CG.03.SRE.12110.R01 : 4.2.2.4.2)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg (0.1%) が単回塗布 (塗布 6 時間後に洗浄) され、塗布 168 時間までの皮膚試料中には、本薬未変化体のみ認められたことから、本薬は皮膚で代謝されないことが示唆された。

iii) 本薬の尿中及び糞中代謝物について (試験番号 EL/AD/86-1524、EL/JF/90-053、PB/JF/91-119、PB/JF/91-120 及び PB/JF/91-121 : 4.2.2.4.3、4.2.2.4.4 及び 4.2.2.4.6 ~ 4.2.2.4.8)

雌雄へアレスラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.3% 溶液 40 μL が単回塗布 (塗布 24 時間後に洗浄) され、塗布 24 時間前 ~ 投与 168 時間後の尿及び糞を分析したところ、糞中排泄

[‡] 総放射能の 5% 以上を占めた代謝物画分を質量分析法 (MS 及び GC/MS) により分析

が主要排泄経路であり、放射能は塗布後 24～48 時間に最も多く認められ、主要代謝物は M2 であった。

雌雄ヘアレスラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.1%溶液 106μL 単回及び 10 日間反復塗布 48 時間までの糞中代謝物組成は、主に M2 であり、次いで本薬未変化体であった。

ラット、ウサギ及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg 単回静脈内投与 1 時間後の血漿中放射能は、ウサギ及びイヌで本薬未変化体のみ、ラットで主に本薬未変化体であった。放射能のほとんどが糞中に排泄され、糞中代謝物組成はラット及びウサギで M8 及び M2 の割合が高く、イヌでは M3 及び M5 の割合が高かった。

② *in vitro* 試験 (CF/JF/92-080 及び CF/JF/90-244 : 4.2.2.4.10 及び 4.2.2.4.11)

雌雄ラット、雌雄マウス、雌雄ウサギ、イヌ及び男女ヒトの培養肝細胞における本薬の [³H] 標識体の代謝が検討され、マウス及びウサギに比べ、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞では M2 及び M6 が主に認められ、イヌにおいても同様に M2 及び M6 が主に認められた。

また、ラットの肝ミクロソームに本薬の [¹⁴C] 標識体インキュベート時に少量の放射活性代謝物 (M2、M4、M6 及び M7) が認められた。

③ 薬物代謝酵素の誘導及び阻害について (1.CG.03.SRE.12108 : 4.2.2.4.12)

雌雄ラットで本薬による薬物代謝酵素の阻害は認められず、本薬が CYP2E1 及び CYP4A を誘導する可能性が示唆された。しかし、誘導の程度がわずかであり、シトクロム P450 活性が全般的に増加したため、本薬特異的なものではないと考察されている。

(4) 排泄

① 本薬単回投与後の尿、糞及び呼気中排泄について (DP/JF/90-297、RDS.03.SRE.4712、1.CG.03.SRE.12105、1.CG.03.SRE.12184、PB/JF/91-120、1.CG.03.SRE.12109 及び PB/JF/91-121 : 4.2.2.5.1～4.2.2.5.4 及び 4.2.2.5.7～4.2.2.5.9)

マウス、雌雄ラット、ウサギ及び雌雄イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体が単回塗布、経口及び静脈内投与され、排泄物中の放射能濃度が検討された。

マウスにおいて、主たる排泄経路は糞中であり、尿中排泄量は塗布 96 時間までで投与量の 2%未満、経口投与 96 時間までで投与量の 0.7%であった。

雌雄ラットにおいて、主たる排泄経路は糞中であり、尿中排泄量は塗布 48 時間までで投与量の 0.01%、塗布 168 時間までで 0.2%未満、経口投与 168 時間までで 0.2%未満、静脈内投与 168 時間までで 0.3%未満であった。また、経口及び静脈内投与 168 時間までの呼気中排泄は投与量の 0.05%未満であった。

ウサギ及びイヌにおいても、同様に主たる排泄経路は糞中であった。

② ラットにおける腸肝循環について (EL/JF/90-208 : 4.2.2.5.5)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg 単回静脈内投与 24 時間後までに投与量の 79%が胆汁中に排泄された。また、投与 3～6 時間後の胆汁を、胆管カニューレを施したラット十

二指腸内に注入したところ、注入開始から 48 時間後までに注入した放射能の約 50%が胆汁中に回収された。以上より、本薬及び本薬の代謝物は腸肝循環することが示唆された。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬長期投与時の蓄積性について

ラットにおける本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3% 21 日間反復塗布試験（「<提出された資料の概略> (1) 吸収 ② 反復投与試験」の項参照）において、定常状態における平均血漿中濃度及び最終投与後の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ が雄と比較して雌では高値を示し（表 8）、体内分布についても副腎及び胸腺中の放射能は雄よりも雌の方が高値を示し、本薬投与後 168 時間までの雌の卵巣中濃度に経時的減少が認められなかった（「<提出された資料の概略> (2) 分布 ② ラットに臓器及び組織分布」の項参照）。

機構は、本薬長期塗布時の本薬の分布に性差が認められる可能性及び本薬の蓄積性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3%塗布 168 時間後の放射能は、副腎及び胸腺において雄よりも雌で高値であったが、本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg 静脈内投与 168 時間後の副腎の放射能に雌雄間差は認められていなかった（試験番号 EL/92-070）。また、卵巣における放射能は本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3%塗布 168 時間後までには減少が認められなかったが、本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5mg/kg 静脈内投与 168 時間後から 56 日後には低下する傾向が認められていた（試験番号 EL/92-070）。

さらに、健康成人を対象とした臨床試験（RDT.07.SPR.27001.R07、RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）において、本薬は血中に検出されなかった（「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）。

以上、本薬長期塗布時に体内に蓄積する可能性は低く、特に女性においても同様であると考えた。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、本薬塗布後の吸収及び臓器・組織移行性は、雌で高い傾向が認められている（「<提出された資料の概略> (1) 吸収 ② 反復投与試験及び (2) 分布 ② ラットにおける臓器及び組織分布」の項参照）。また、胸腺、卵巣等の組織では投与終了後も一定又は経時的な増加が認められており、反復塗布時では単回塗布時よりも臓器・組織中本薬放射能が増加傾向にある。

一方、臨床試験（RDT.07.SPR.27001.R07、RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）では血中に本薬は検出されていないものの、欧州において健康成人女性又は尋常性ざ瘡女性患者（目標症例数 6 例）を対象に脂肪組織への本薬の分布を確認する目的で実施された非盲検試験（2019 試験）において、本薬 0.1% 1 日 1 回 2g を顔面、首、肩に 3 ヶ月塗布した結果、6 例中 1 例に投与 3 ヶ月目に左右臀部の脂肪組織中に本薬が検出された（1.0~6.4ng/g）。なお、塗布終了 1 ヶ月後の左右臀部の脂肪組織中の本薬濃度は、検出限界以下であった。

以上、本薬を長期間塗布することにより、臓器・組織中に本薬が蓄積する可能性は否定で

きないと考える。本薬の長期投与試験（27006）では、長期使用に伴う有害事象の発現は特段認められていないと考えられるが（「3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（3）安全性について ③ 長期使用時の安全性」の項参照）、蓄積する可能性を否定できないことを考慮すると必要以上に長期間使用することのないよう注意喚起が必要であり（「3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（5）用法・用量について ③ 本薬の治療期間について」の項参照）、また、製造販売後に安全性情報が集積され、新たに注意すべき事項が挙げられた際には、適切に対応する必要があると考える。

（2）本薬の乳汁移行性について

授乳期ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を経口又は静脈内投与時に、乳汁中に放射能の移行が認められたことから（「<提出された資料の概略>（2）分布 ⑤ ラットにおける乳汁移行性について」の項参照）、機構は、本薬を授乳婦に使用した際の乳児への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の乳汁移行性については、本薬経口又は静脈内投与により実施しているが、皮膚への塗布による試験は実施していない。ラット 21 日間反復塗布後の BA が雄 3.7%及び雌 4.9%であったこと、ラットの生殖発生毒性試験において授乳期間中のラットに本薬 15mg/kg/日まで経口投与しても F₁ 出生児で毒性作用は認められなかったことから（「3）毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（5）生殖発生毒性試験」の項参照）、授乳期ラットに本薬 0.1%を塗布したときの乳汁移行は少ないと考えられる。しかし、本薬のヒトにおける乳汁移行性は不明であるため、乳汁移行性があることを情報提供するとともに、授乳婦に対する注意事項として、本薬を使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避ける旨を添付文書に注意喚起する予定である。

機構は、回答を了承した。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に言及しない限り毒性試験では雌性及び雄性動物が用いられた。

（1）単回投与毒性試験（試験番号 MD/MC/88081、1.CG.03.SRE.12097、MD/MC/88081、1.CG.03.SRE.12095 及び 1.CG.03.SRE.12027 : 4.2.3.1.1~4.2.3.1.5）

ラット及びイヌに本薬 6mg/kg（0.3%）が単回塗布され、概略の致死量は 6mg/kg 超と判断された。イヌにおいて塗布部位に軽度の紅斑が認められた。

マウス及びラットに本薬 5,000mg/kg（25%懸濁液）が単回経口投与され、一過性の立毛が認められたものの、概略の致死量は 5,000mg/kg 超と判断された。

イヌに本薬 2,000mg/kg（ゼラチンカプセルに充填）が単回経口投与され、白色便、アルカリフォスファターゼ（以下、ALP : alkaline phosphatase）活性の軽度な上昇が認められ、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット 4 週間経皮投与試験 (試験番号 1.CG.03.SRE.12098 : 4.2.3.2.2)

ラットに本薬の基剤、本薬 0.6、2 及び 6mg/kg/day (それぞれ 0.03、0.1 及び 0.3%) が 1 日 1 回 4 週間反復塗布 (開放塗布、塗布 6 時間後に洗浄) され、2mg/kg/day 以上の雌で ALP 活性の軽微な上昇、すべての本薬投与群で塗布部位の表皮顆粒層の軽度な肥厚が認められたが、無毒性量は 6mg/kg/day (0.3%) と判断された。

② ラット 26 週間経皮投与試験 (試験番号 1.CG.03.SRE.12099 : 4.2.3.2.3)

ラットに本薬の基剤、本薬 0.6、2 及び 6mg/kg/day (それぞれ 0.03、0.1 及び 0.3%) が 1 日 1 回 26 週間反復塗布 (開放塗布、塗布 6 時間後に洗浄) され、すべての本薬投与群で塗布部位に痂皮形成、紅斑及び落屑が、6mg/kg/day 群で表皮有棘層の肥厚が認められた。すべての本薬投与群で種々の変化が認められたが軽度で回復性があることから、無毒性量は 6mg/kg/day (0.3%) と判断された。

③ ラット 4 週間経口投与試験 (試験番号 MD/MCV/88207 : 4.2.3.2.4)

ラットに本薬の溶媒、本薬 17、50 及び 150mg/kg/day が 28 日間反復経口投与され、150mg/kg/day 群の雌 1/10 例が右脛骨骨折のため切迫殺され、長骨骨折が 50mg/kg/day の雌 1/10 例、150mg/kg/day の雌 4/10 例で認められた。骨への影響は本薬のレチノイド様作用と考えられている。すべての本薬投与群で赤血球数減少、ヘモグロビン濃度の低下、ALP 活性の増加、脾臓及び肝臓の髄外造血、脾臓重量の増加、破骨細胞の軽微な活性等が認められ、無毒性量は 17mg/kg/day 未満と判断された。

④ ラット 26 週間経口投与試験 (試験番号 MD/MCV/89127 : 4.2.3.2.7)

ラットに本薬の溶媒及び本薬 0.15、1.5 及び 15mg/kg/day が 1 日 1 回 26 週間経口投与され、15mg/kg/day 群で ALP 活性の増加、ヘモグロビン濃度と血球容積の減少を伴う赤血球数減少、コレステロールの低下等が認められた。1.5mg/kg/day 以上の雄でコルチコステロンの減少が認められたが、軽度であり毒性と判断されず、無毒性量は 1.5mg/kg/day と判断された。

⑤ イヌ 4 週間経皮投与試験 (試験番号 1.CG.03.SRE.12096 : 4.2.3.2.10)

イヌに本薬の基剤、本薬 0.6、2 及び 6mg/kg/day (それぞれ、0.03、0.1 及び 0.3%) が 1 日 1 回 4 週間反復塗布 (半閉塞塗布 : 体表面積の 10% に 2mL/kg、塗布 6 時間後に洗浄) され、すべての本薬群で塗布部位に紅斑、痂皮形成、皮膚肥厚、組織学的には表皮過形成、炎症性細胞浸潤、錯角化等の皮膚反応が認められたが、全身的な影響が認められないことから、無毒性量は 6mg/kg/day (0.3%) と判断された。

⑥ イヌ 4 週間経口投与試験 (試験番号 1.CG.03.SRE.12052 : 4.2.3.2.13)

イヌに对照 (乳糖)、本薬 2、8 及び 32mg/kg/day をゼラチンカプセルに充填し 1 日 1 回

28 日間反復経口投与され、32mg/kg/day 群の雌で 3 匹中 1 匹が切迫殺され、頭蓋腔内及び右大脳半球周囲に血餅が認められた。32mg/kg/day 群で消瘦、体重増加抑制、AST、ALP、ALT の増加、腎臓重量が増加し、組織学的には好塩基性皮質尿細管の増加、皮質尿細管の拡張、胸骨の骨梁増加が認められた。無毒性量は 8mg/kg/day と判断された。

⑦ イヌ 26 週間経口及び経皮投与試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12076 及び 1.CG.03.SRE.12225 : 4.2.3.2.11 及び 4.2.3.2.14）

イヌに対照（乳糖）、本薬 1、4.5 及び 20mg/kg/day をゼラチンカプセルに充填し 1 日 1 回 26 週間反復経口投与され、20mg/kg/day 群で自発運動の抑制、円背位、ALP、AST 増加、肝重量の増加、雌で血小板数の増加、腎重量の増加、4.5mg/kg/day 以上で β -グロブリンの増加（雄は 20 mg/kg/day 群のみ）、頭蓋骨の菲薄化及びハバース管の減少が認められ、すべての本薬投与群で体重増加抑制、消瘦、脳周辺部で過剰な透明液等が認められた。頭蓋骨、脳髄液、胸骨の所見に関連する組織学的な所見として、4.5mg/kg/day 以上で、慢性髄膜炎、髄膜出血及びヘモジデリン沈着、くも膜上皮の髄膜過形成等、胸骨の骨梁増加が認められた。

投与終了 8 週後に、20mg/kg/day 群で上記所見の回復性は認められていなかった。

無毒性量は 1mg/kg/day 未満と判断された。

一方、投与経路の違いによる骨への影響を確認するため、ラットに無処置、本薬 2 及び 6mg/kg/day（それぞれ 0.1 及び 0.3%）が 1 日 1 回 26 週間反復塗布（半閉塞塗布、塗布後 6 時間後に洗浄）、並びに、乳糖、本薬 0.1 及び 1.0mg/kg/day をゼラチンカプセルに充填し 1 日 1 回 26 週間反復経口投与された。

6mg/kg/day 塗布で摂餌量減少、塗布部位に潰瘍形成及び表皮壊死、すべての塗布群で体重増加抑制と 4 週間経皮投与試験（「⑥ イヌ 4 週間経皮投与試験」の項）と同様の皮膚症状が認められた。1.0mg/kg/day 経口投与で摂餌量減少、すべての本薬投与群で皮膚（耳、陰囊及び四肢）の一過性発赤が認められた。本薬を塗布及び経口投与したいずれの投与群でも、骨への影響は認められなかった。

上記 2 試験の結果から、頭蓋骨への作用がみられた 1mg/kg/day は毒性発現の臨界量と考えられ、薬理作用を考慮した無毒性量も 1mg/kg/day 付近と判断された。なお、塗布群では局所的影響から、無毒性量は 2mg/kg/day（0.1%）と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12026、MD/MCV/89237、MD/MCV/89238 及び MD/MCV/89235 : 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、マウスを用いた小核試験が実施された。

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験で、代謝活性化存在下で異常細胞の出現頻度がわずかに増加したが、再現性は認められず、染色体異常誘発作用を示すもの

ではないと判断された。

マウスリンフォーマ TK 試験では 1 回目の試験では陰性だったが、2 回目の試験で変異体頻度の増加が代謝活性化の有無にかかわらず認められた。しかし、増加したのは 1 用量だけで、より高い細胞毒性レベルで検討された 1 回目の試験及びその他の試験結果は陰性であったことから、遺伝毒性は有しないと判断された。

(4) がん原性試験

① マウス 104 週間経皮投与がん原性試験 (試験番号 MD/92071 : 4.2.3.4.1.1)

マウスに無処置 (剃毛のみ)、本薬の基剤、0.6、2 及び 6mg/kg/day (それぞれ 0.03、0.1 及び 0.3%) が 1 日 1 回塗布 (開放塗布) されたが (1~19 週)、重度の皮膚刺激性のため、20~62 週は週 5 日間、63~104 週は週 3 日間塗布に減量され、6mg/kg/day 群の雄は 98 週まで、雌は 101 週まで、他の群が 104 週まで塗布された。

すべての本薬投与群において、各群 50 匹中 28~35 匹が死亡及び切迫殺され、6mg/kg/day 群の雌、2mg/kg/day 以上の雄で有意な死亡数の増加が認められた。6mg/kg/day 群では基剤群に対し血管内皮腫瘍 (血管腫及び血管肉腫) の有意な増加が認められたが、無処置群とは有意な差は認められなかった。

② ラット 104 週間経口投与がん原性試験 (試験番号 MD/92070 : 4.2.3.4.1.2)

ラットに本薬 0、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/day が混餌経口投与され、1.5mg/kg/day の雄で副腎髄質褐色細胞腫の有意な増加が認められ、雌では甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められた。濾胞細胞癌との合計値は背景値範囲内であり、対照群の甲状腺腫瘍発生が低値であった事が原因とし、本薬との関連はないと判断されている。すべての投与群の雄で膵臓島細胞腫瘍 (癌/腺腫) が認められたが、癌及び腺腫の総数は背景値の範囲内であり、また用量依存性がないこと、さらに過形成等の前癌病変も認められないこと等から、本薬との関連はないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

アダパレンを含むレチノイドの経皮投与に対する皮膚忍容性に限界があるため、より高用量投与が可能な経口投与により、ラット生殖機能及び受胎能に関する試験、胚・胎児発生毒性試験、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が実施された。また、臨床投与経路である経皮投与による毒性評価については、ラット及びウサギによる胚・胎児発生毒性試験が実施された。なお、経皮投与と経口投与による本薬のバイオアベイラビリティは類似していること、本薬は皮膚局所で代謝されないことより (「2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照)、経口投与による評価は妥当と判断されている。

① ラット生殖機能及び受胎能に関する試験 (試験番号 MD/MCV/89125 : 4.2.3.5.1.2)

ラットに本薬の溶媒及び本薬 1.5、5 及び 20mg/kg/day (雄性ラットには交配前 71 日前から分娩まで、雌性ラットは交配前 15 日前から妊娠及び授乳期間) が 1 日 1 回反復経口投与

された。20mg/kg/day 群の F₁ 胎児で頭頂骨の過剰小裂溝、胸骨分節及び恥骨不完全骨化、すべての本薬投与群で過剰肋骨（頸部、腰部）等の骨格異常が認められた。

また、20mg/kg/day 群で着床後胚生存率の低下が認められ、これは着床後胚損失率の増加傾向により F₁ 出生児の分娩後 1 日目の平均死亡出生児数/腹の減少傾向がみられたことによるものと考えられた。この所見については、交尾後 20 日目屠殺の母動物で平均着床後胚損失率の増加が認められていないこと、また、ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験（「③ ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験」の項参照）では平均着床後胚損失率の増加は認められていないことから、偶発的な所見であると判断された。

無毒性量は雌雄親動物の一般毒性、生殖能及び胚発生について 20mg/kg/day と判断された。

② ラット胚・胎児発生に関する経皮投与試験（試験番号 MD/MCV/90040 : 4.2.3.5.2.1）

妊娠ラットに無処置、本薬の基剤、本薬 0.6、2、6mg/kg/day（それぞれ、0、0.03、0.1 及び 0.3%）が、妊娠 6～15 日に 1 日 1 回塗布（半閉塞塗布：体表面積の 10%に 2mL/kg、24 時間連続曝露）された。6mg/kg/day の胎児で大脳半球と軟膜間の出血、頭頂骨の過剰小裂溝、過剰肋骨（頸部・腰部）、第一仙椎の片側性腰椎化、すべての本薬投与群で胸部皮下出血及び短小過剰肋骨（腰部）が認められた。大脳半球と軟膜間の出血は背景データの上限值とほぼ同じであること、胸部皮下出血は背景値の範囲を超えていたが、ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（「③ ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験」の項参照）では同様の所見が認められなかったことから、それぞれ本薬の関連は低いと判断された。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 6mg/kg/day（0.3%）、胎児については 0.1%（2mg/kg/day）と判断された。

③ ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（試験番号 MD/MCV/89131 : 4.2.3.5.2.2）

妊娠ラットに本薬の溶媒及び本薬 5、25 及び 60mg/kg/day が妊娠 6～15 日に 1 日 1 回反復経口投与される予定であったが、薬剤の調製ミスにより、妊娠 11～15 日には本薬 3.3、16.7 及び 40mg/kg/day が経口投与された。25（16.7）mg/kg/day 以上の胎児で重量減少、大奇形（口蓋裂、外脳症、髄膜脳瘤及び小眼球症）、心嚢液増加、頭頂骨の過剰小裂溝及び前頭骨の骨化遅延等の骨格異常、すべての本薬投与群で、過剰肋骨（頸部等）が認められた。認められた大奇形については、レチノイド様催奇形性によるものと判断された。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 60（40）mg/kg/day、胎児については 5（3.3）mg/kg/day と判断された。

④ ウサギ胚・胎児発生に関する経皮投与試験（試験番号 MD/MCV/90039 : 4.2.3.5.2.3）

妊娠ウサギに無処置、本薬の基剤、本薬 0.6、2 及び 6mg/kg/day（それぞれ 0、0.03、0.1 及び 0.3%）が妊娠 6～19 日に 1 日 1 回塗布（開放塗布：体表面積の 10%に 2mL/kg、塗布 6 時間後に洗浄）され、F₀ 母動物 0.6mg/kg/day の 22 例中 1 例で首周囲の広範な化膿等により、

6mg/kg/day の 22 例中 1 例で骨折による一般状態の悪化より、切迫殺された。

F₀ 母動物のすべての本薬投与群で投与部位皮膚の発赤及び痂皮形成が認められたが、軽度であることから、毒性とは判断されなかった。F₁ 胎児では、各投与群で 1 例の大奇形（外脳症、口蓋裂）が認められたが、用量相関性が認められないこと、ウサギに本薬の溶媒及び本薬 5、25 及び 60mg/kg/day を妊娠 6～19 日に 1 日 1 回反復経口投与した予備試験（試験番号 MD/MCV/89128：4.2.3.5.2.4R、以下、「妊娠ウサギ経口反復投与試験」）で認められた本薬の影響による胎児奇形（尾部異常、臍又は臍帯ヘルニア、尿管水腫、水腎症等）とは形態学的に異なることから、本薬投与に関連したものではないと判断された。また、6mg/kg/day で舌骨角異常、過剰小胸骨分節、全投与群で頭頂間骨異常、過剰肋骨及び四肢長骨頭の不完全骨化等が認められた。

無毒性量は F₀ 母動物の一般毒性、生殖能について 6mg/kg/day、F₁ 胎児については 0.1% (2mg/kg/day) と判断された。

⑤ ラット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（試験番号 1.CG.03.SRE.12051：4.2.3.5.3.2）

妊娠ラットに本薬の溶媒、本薬 0.15、1.5 及び 15mg/kg/day が妊娠 6 日～分娩後 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与された。15mg/kg/day 群の F₀ 母動物 25 例中 1 例で分娩後の一般状態悪化のため切迫殺され、25 例中 3 例で分娩後 6 日目までに全出生児の死亡が認められた。これら 4 例の F₀ 母動物における病理組織学的検査は実施されなかったが、乳房の未発達を観察され、本薬との関連の可能性が考えられている。無毒性量は母動物の一般毒性 1.5mg/kg/day、生殖能及び出生児について 15mg/kg/day と判断された。

(6) 局所刺激性試験（試験番号 I-1073、1.CG.03.SRE.12133 及び 1.CG.03.SRE.12134：4.2.3.6.1～4.2.3.6.3）

ウサギに本薬の基剤、本薬 0.03、0.1 及び 0.3%が単回塗布（半閉塞塗布、24 時間）され、皮膚刺激性は認められなかった。

ウサギに本薬 0.3% 0.1mL が点眼投与され、投与 1 時間後に軽度の結膜刺激性が認められたが、24 時間後には消失したため、眼粘膜刺激性は非常に軽度なものと考えられた。

また、ウサギに本薬の基剤、本薬 0.1 及び 0.3% 0.1mL が 1 日 6 時間 28 日間反復塗布（開放塗布）され、すべての群で明らかな皮膚刺激性が認められたが、2 週間の休薬により一部に回復が認められた。

(7) その他の毒性試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12092、1.CG.03.SRE.12091、1.CG.03.SRE.12135 及び 1.CG.03.SRE.12136：4.2.3.7.1.1、4.2.3.7.1.2、4.2.3.7.1.4 及び 4.2.3.7.1.5）

マウス及びモルモット抗原性試験では、抗原性を示さないと判断された。モルモット皮膚感作性試験では、高濃度（臨床投与製剤の 10 倍及び 200 倍）において皮膚感作性を誘発したが、0.1%製剤では皮膚感作性を示さなかったことから、通常の使用では皮膚感作性の可能性はほとんどないと考えられた。モルモット光毒性及び光アレルギー性試験では、光毒性、

光アレルギー性反応を引き起こさなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬のレチノイド様作用について

本薬は RAR を介して遺伝子転写促進能を誘導することによりレチノイド様活性を示し、多くの器官・組織に作用を及ぼすと考えられる。機構は、毒性試験全般にみられた所見に対し、本薬の毒性とする判断基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 皮膚及び皮膚付属器への作用

塗布部位に角質層の弛緩、紅斑及び表皮肥厚、組織学的に有棘層及び顆粒層肥厚が認められた。毒性とする判断基準については、皮膚反応が軽度で一般状態に変化がなく、回復するものは毒性と判断せず、潰瘍形成、表皮壊死等の器質的障害がみられる場合には毒性と判断している。

② 骨への作用

一般症状として活動性低下、円背位、脊柱後彎症及び骨折、組織学的には破骨細胞活性化、骨吸収、新生骨形成及び髓腔減少が認められる。骨の代謝に関する変化は投与中止により回復するものが多いと考えられるが、骨折、下肢脆弱など、動物の通常の活動に影響を及ぼす場合や組織学的変化で回復性が認められない場合には、毒性と判断している。

③ 血液系への作用

赤血球数及びヘマトクリット値の減少、組織学的に肝及び脾臓で髓外造血がみられる。貧血と髓外造血の関連性がある場合は、毒性と判断している。

④ 血液化学的变化

肝酵素 (AST、ALT、ALP 等) の上昇がみられ、関連臓器 (肝及び腎) に病理組織学的変化を伴うときには、毒性と判断している。

⑤ 催奇形性及び生殖機能に及ぼす影響

一般に、レチノイド類が器官形成期に投与された場合、曝露時期に依存して催奇形作用が観察され、中枢神経系、頭蓋顔面部 (口蓋裂)、骨格 (尾の短縮、合指症、過剰肋骨等)、泌尿生殖器系に奇形が認められる。また、器官形成期初期に高用量のトレチノインに曝露された場合は、全胚吸収が認められる。

生殖発生毒性試験でみられた口蓋裂や眼球突出等の発現は、本薬の催奇形性による有害所見と考えられる。骨格変異 (短小過剰肋骨や骨化遅延) については、出生児の正常な発達に影響を及ぼさない場合には、直ちに催奇形性を示す変化ではないと考えられる。しかし、正常動物の背景データの範囲を越える発生頻度増加が認められる場合には、毒性所見と判断している。

また、本薬の催奇形性と臨床使用の安全性について、申請者は、以下のように考えている。

ウサギの胚・胎児発生に関する経皮投与試験（「<提出された資料の概要> (5) 生殖発生毒性試験 ④ ウサギの胚・胎児発生に関する経皮投与試験」の項参照）で催奇形性が認められない用量 6mg/kg/day における本薬反復塗布 14 日目の塗布 6 時間後の平均血漿中濃度（16.3ng/mL）と臨床薬物動態試験（RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）の検出限界値（0.15ng/mL）を比較すると、約 107 倍の安全域が認められている。また、本薬 0.1%及び 0.3%の 19■■年 ■月～20■■年 ■月までの 11 年間の定期的安全性最新報告（以下、PSUR：periodic safety update reports）で、本薬とヒトの奇形発現に関連性は報告されていない。

しかし、妊娠中の使用について安全性は確立していないため、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が望ましく、妊娠した場合や妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう注意喚起することとしたい。

機構は、以下のように考える。ラット生殖機能及び受胎能に関する試験（試験番号 MD/MCV/89125）における着床後胚損失率の増加傾向、ラット胚・胎児発生に関する経皮投与試験（試験番号 MD/MCV/90040）の脳半球と軟膜間の出血及び胸部皮下出血について、申請者は、いずれも本薬との関連性は低く、毒性所見と判断していないが（「<提出された資料の概要> (5) 生殖発生毒性試験 ① ラット生殖機能及び受胎能に関する試験 及び ② ラット胚・胎児発生に関する経皮投与試験」の項参照）、本薬はレチノイド様作用を有し、曝露条件によっては種々の影響を及ぼす可能性があると考えられるため、上記所見についても本薬投与により認められた可能性は否定できないと考える。

一方、ウサギ胚・胎児発生に関する経皮投与試験（試験番号 MD/MCV/90039）及び妊娠ウサギ反復経口投与試験（試験番号 MD/MCV/89128：4.2.3.5.2.4R）の F₁ 胎児の奇形について（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験 ④ ウサギの胚・胎児発生に関する経皮投与試験」の項参照）、以下のように考える。

妊娠ウサギ反復経口投与試験でみられた尾部及び泌尿器系等の胎児奇形は 5mg/kg/day 群では認められず、25mg/kg/day 群で認められ、60mg/kg/day 群でより増加する傾向が認められた。また、ウサギ経皮投与試験の本薬 0.6、2 及び 6mg/kg/day で同様の胎児奇形は認められていない。これらの試験における本薬の血漿中濃度は、妊娠ウサギ反復経口投与試験における本薬 25mg/kg/day 14 日間反復経口投与時に測定された本薬投与 0.5 時間前（最終投与日は投与 24 時間後）の血漿中濃度は 24.7～50.4ng/mL の範囲であり、一方、ウサギ経皮投与試験における 14 日間の反復投与時に測定された本薬 6mg/kg/day 投与群の塗布 0.5 時間前（最終投与日は投与 24 時間後）の血漿中濃度は 9.7～30.1ng/mL の範囲で、塗布 6 時間後の血漿中濃度は 13.3～32.3ng/mL の範囲であった。

これらの試験は投与経路及び投与量が異なるものの、本薬の血漿中濃度で比較すると、催奇形性が認められなかった妊娠ウサギ経皮投与試験での血漿中トラフ濃度は 9.7ng/mL 以上、催奇形性が認められた妊娠ウサギ反復経口投与試験での血漿中トラフ濃度は 24.7ng/mL

以上となる。これに対し、ヒトの臨床薬物動態試験（RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）における血漿中本薬濃度は検出限界値（0.15ng/mL）以下であり、これは催奇形性が認められなかった血漿中トラフ濃度の約 1/65、また催奇形性が認められた血漿中トラフ濃度の約 1/165 であること、また、海外の臨床使用経験においてヒトでのレチノイド様の催奇形性の報告は認められていないことから、塗布部位を顔面に限定して使用する場合に催奇形性が認められる可能性は完全に否定することはできないが、その可能性は極めて低いと考える。

なお、ウサギ経皮投与試験で認められた外脳症及び口蓋裂は、用量相関性が認められず、高用量では認められていないことから、偶発的な所見と考える。

また、上記①～⑤を通じて、機構は以下のように考える。

本薬には種々の所見が認められたが、一般に、レチノイド類は、低用量から種々の生物学的反応を示すことが知られている。また、胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦に対し、食品（サプリメントを含む）からの高用量摂取に対する注意喚起がされている。

本薬による毒性試験においても種々の所見が認められ、提示された試験成績から、本薬による影響を明確に薬理作用と毒性所見に区別することは困難であった。しかし、催奇形性が認められた妊娠ウサギ反復経口投与試験における本薬の血漿中トラフ濃度（24.7ng/mL 以上）と、臨床薬物動態試験（RDT.07.SPR.27003 及び RDT.07.SPR.27004）における本薬の血漿中濃度（検出限界（0.15 ng/mL）以下）を比較すると、約 165 倍の開きがあると考えられる。そのため、臨床試験での使用量を大きく超えない通常の臨床使用においては、局所刺激性を除き、直ちに有害作用を及ぼす可能性は低いと考えられる。

ただし、妊婦や妊娠を希望する患者に対する投与は、催奇形性のリスクが完全には否定できないことから避けるべきであり、医療現場及び患者に対し情報を提供し、適切に管理しながら使用することが必要と考える。

(2) イヌ反復経口投与試験でみられた大脳周辺部への影響について

イヌ 26 週間経口投与試験で認められた頭蓋骨、脳髄液等に関する所見及びイヌ 4 週間経口投与試験で認められた頭蓋腔内等の血餅と本薬との関連性について（「<提出された資料の概要> (2) 反復投与毒性試験 ⑥ イヌ 4 週間経口投与試験 及び ⑦ イヌ 26 週間経口及び経皮投与試験」の項参照）、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

イヌ 26 週間経口投与試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12076）で認められた脳周辺部の過剰な透明液は脳脊髄液と考えられ、本薬による頭蓋骨の菲薄化に対して、脳への衝撃を緩和するための二次的な防御反応と判断している。髄膜炎、髄膜出血及びヘモジデリン沈着は身体的外傷による結果であると考えられる。また、イヌ 4 週間経口投与試験（試験番号 1.CG.03.SRE.12052）の死亡例で認められた頭蓋腔内及び右大脳半球周囲に血餅についても、同様の身体的外傷と考えられ、本薬投与の影響と判断している。

機構は、過剰な脳脊髄液や出血が原因と思われる血色素の沈着は本薬投与による直接的な影響とは考えにくく、頭蓋骨等の骨菲薄化が原因の二次的な所見とする申請者の回答を了解した。

(3) ラットにおける副腎髄質腫瘍について

機構は、ラット 104 週間経口投与がん原性試験（試験番号 MD/92070）で認められた副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度増加について（「<提出された資料の概要> (4) がん原性試験 ② ラット 104 週間経口投与試験がん原性試験」の項参照）、申請者に見解を求めた。

申請者は、次のように回答した。レチノイド類は、血中カルシウム濃度の増加により二次的にクロム親和性細胞増殖を刺激し、ラットに副腎髄質褐色細胞腫を誘発することが報告されている（J Am Acad Dermatol 6: 652-659, 1982; J Natl Cancer Inst 74: 715-723, 1985）。本薬 6mg/kg/day まで投与されたラット 104 週間経口投与がん原性試験では、血中カルシウム濃度に変動は認められなかったが、本薬 150mg/kg/day まで投与されたラット 4 週間経口投与試験（試験番号 MD/MCV/88207）では、骨への作用（骨折、骨膜破骨細胞の活性亢進等）が認められ（「<提出された資料の概要> (2) 反復投与毒性試験 ③ ラット 4 週間経口投与試験」の項参照）、本薬が血中カルシウム濃度の軽度及び持続的な増加を招き、カルシウムの恒常性に影響を与えた可能性は考えられる。また、ラットにおける血中カルシウム濃度と副腎髄質の腫瘍性病変の関連性について、ヒトでは同様の知見はなく、ラットの褐色細胞腫はヒトへの外挿性は低いと報告されており（Human Toxicol 4; 27-52, 1985）、さらに本薬には遺伝毒性は認められていない。

したがって、本薬投与による副腎髄質褐色細胞腫はラット特異的であり、ヒトの本薬使用の安全性に問題はないと考えた。

機構は、提出された試験成績からは血中カルシウム濃度が上昇するデータや所見は認められなかったものの、副腎髄質腫瘍はラットへの長期投与でのみ認められ、短期投与では副腎に対する影響は認められていないこと、臨床試験においても副腎に対する影響として特段注意すべき事項は現時点では認められていないことから、ヒトへの外挿性は低いと考えた。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し実施された臨床試験では、本薬 0.03%、0.1%及び 0.3%製剤が用いられた。第 I 相試験（RDT.07.SPR.27001.R07、RDT.07.SPR.27002 及び RDT.07.SPR.27004）と第 II 相及び第 III 相試験（RDT.07.SPR.27003、RDT.07.SPR.27005 及び RDT.07.SPR.27006）に用いられた製剤（申請処方製剤）は、添加剤であるパラオキシ安息香酸メチルの含有量が異なる（「2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料 <提出された資料の概略> 3) 製剤 (2) 製剤開発」の項参照）。また、第 I 相試験（RDT.07.SPR.27001.R07、RDT.07.SPR.27002 及び RDT.07.SPR.27004）及び第 II 相試験（RDT.07.SPR.27003）で用いた製剤と、第 III 相試験

(RDT.07.SPR.27005 及び RDT.07.SPR.27006) で用いた製剤は一部製造工程が異なる。

なお、ヒトを対象とした試験での本薬の血漿中濃度は、HPLC (検出限界 0.15ng/mL) により測定された。

(1) *in vitro* 皮膚吸収性及び放出性の検討 (試験番号 RSD.03.SPR.4716 及び RSD.03.SPR.26522 : 3.2.P.2-2 及び 3.2.P.2.1)

ヒト皮膚を用いて製造工程の異なる 2 つの製剤 (第Ⅱ相試験使用製剤及び第Ⅲ相使用・申請処方製剤) の吸収性が比較されたが、本薬の吸収量と真皮到達量は両製剤で同程度であった。また、放出速度についても検討されたが、両製剤で放出速度は同程度であった。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第Ⅰ相単回貼布試験 (試験番号 RDT.07.SPR.27001.R07 (以下、27001) : 5.3.3.1.1) <19■■年■■月~20■■年■■月>

健康成人男子 (目標症例数 15 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、単盲検同時個体内比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、白色ワセリン 50mg、本薬の基剤 (以下、プラセボ) 50μL、本薬 0.03% 50μL、本薬 0.1% 50μL 及び本薬 0.3% 50μL を Finn Chamber を用いて、背部 (貼布試験用 5 ヶ所及び光貼布試験用 5 ヶ所) に閉鎖貼布することとされた。貼布時間は貼布試験で 48 時間、光貼布試験で 24 時間とされた。

総投与症例 15 例が安全性評価対象及び薬物血中濃度測定対象とされた。

安全性について、有害事象は 40% (6/15 例) に、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (以下、副作用[§]) は 40.0% (6/15 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、テープ皮膚炎 20.0% (3/15 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、皮膚安全性について、テープ皮膚炎による評価不能例を除いて評価されが、貼布試験及び光貼布試験から、本薬の皮膚刺激性が低いこと及び光刺激性が認められないことが確認された。

薬物動態について、貼布 24 時間後の血漿中から、本薬は検出されなかった (検出限界 0.15ng/mL)。

(2) 第Ⅰ相反復貼布試験 (試験番号 RDT.07.SPR.27002 (以下、27002) : 5.3.3.1.2) <20■■年■■月~20■■年■■月>

健康成人男子 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬の皮膚刺激性を検討する目的で、単盲検同時個体内比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、無処置、精製水 50μL、プラセボ 50μL 及び本薬 0.1% 50μL を Finn Chamber を用いて、背部 (4 ヶ所) に週 5 日連続 3 週間閉鎖貼布することとされた。

[§] 治験薬との関連性が完全に否定された事象を除いて集計された。

総投与症例 12 例が安全性評価対象とされた。

安全性について、有害事象は 100.0% (12/12 例)、副作用は 25.0% (3/12 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はテープ皮膚炎 100.0% (12/12 例)、毛のう炎 33.3% (4/12 例) 及び鱗屑 25.0% (3/12 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、皮膚安全性について、刺激性なしとされた。

(3) 臨床薬理試験 (試験番号 RDT.07.SPR.27004 (以下、27004) : 5.3.1.1.1) <20■■年■■月～20■■年■■月>

健康成人男子 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.1% 1g を 1 日 1 回 5 日間、顔面全体に塗布することとされた。

総投与症例 6 例が薬物動態測定対象及び安全性評価対象とされた。

薬物動態について、投与開始前、最終投与 4 時間後及び 24 時間後の血漿中から本薬は検出されなかった (検出限界 0.15ng/mL)。

安全性について、有害事象及び副作用は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

皮膚所見について、16.7% (1/6 例) に落屑が認められた。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

国内第 II 相臨床試験 1 試験 (RDT.07.SPR.27003)、国内第 III 相臨床試験 2 試験 (RDT.07.SPR.27005 及び RDT.07.SPR.27006) が評価資料として提出された。

(1) 第 II 相用量設定試験 (試験番号 RDT.07.SPR.27003 (以下、27003) : 5.3.3.2.1 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

16 歳以上 35 歳以下の、顔面に Leeds グレード 1 から 5 (Br J Dermatol 3: 83-92, 1984) に相当する軽度から中等度の尋常性ざ瘡を有する患者** (目標症例数 240 例) を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化単盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.03% 又は本薬 0.1% 約 1g を、1 日 1 回夜就寝前に顔面全体 (鼻のすみ、目 (瞼、目尻)、口唇、開いた傷口を除く) に 12 週間塗布することとされた。

試験に組み入れられた 238 例 (プラセボ群 78 例、本薬 0.03% 群 80 例及び本薬 0.1% 群 80 例) が intention to treat (以下、ITT) 集団とされ、有効性評価集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 237 例 (プラセボ群 78 例、本薬 0.03% 群 80 例及び本薬 0.1%

** 非炎症性皮疹 (開放面皰、閉鎖面皰) 20 個以上、炎症性皮疹 (丘疹、膿疱、結節、囊腫) 10 個以上、結節及び囊腫が 2 個以下の患者。一方、集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡及び二次性ざ瘡 (塩素及び薬物性) の患者、又は 101 個以上の丘疹/膿疱がある患者は除外。

群 79 例) が安全性評価集団とされた。

有効性について、主要評価項目である最終観察時の総皮疹数（非炎症性皮疹^{††}数と炎症性皮疹^{‡‡}数の合計）は、表 10 のとおりであった。ここでの最終観察日とは、各被験者の最後の観察日のことであり、治験薬投与後のデータが全くない場合は投与開始時が最終観察日となる。

<表 10 開始時と最終観察日の総皮疹数及び総皮疹数減少率 (ITT 集団) >

	プラセボ群 (78 例)		本薬 0.03%群 (80 例)		本薬 0.1%群 (80 例)	
	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差
開始時の 総皮疹数	52.0 (31.0, 135.0)	57.9±23.6	47.5 (31.0, 139.0)	59.1±26.7	55.0 (30.0, 123.0)	60.7±23.3
最終観察時の 総皮疹数	33.0 (4.0, 106.0)	36.3±24.6	20.0 (2.0, 129.0)	28.4±27.2	18.5 (1.0, 123.0)	25.7±20.6
総皮疹減少率 (最終観察時)	41.2% (-115.6%, 93.2%)	35.8±40.7%	58.8% (-209.1%, 94.7%)	50.8±44.6%	63.9% (-28.1%, 98.4%)	57.7±27.6%
プラセボ群との 総皮疹数の差 [95%信頼区間] ^{a)}			-0.90 [-1.46, -0.33]		-1.11 [-1.68, -0.54]	
p 値 ^{b)}			p=0.002		p<0.001	

a) 共分散分析による総皮疹数の平方根の群間差

b) 投与開始時の皮疹数を平方根変換した変数を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0% (39/78 例)、本薬 0.03%群 47.5% (38/80 例) 及び本薬 0.1%群 55.7% (44/79 例)、副作用はプラセボ群 11.5% (9/78 例)、本薬 0.03%群 18.8% (15/80 例) 及び本薬 0.1%群 12.7% (10/79 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 11 に示す。なお、本試験では、局所刺激性は別途項目を設けて調査しており、局所刺激性に関連する事象は有害事象に含まれていない。

<表 11 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (78 例)		本薬 0.03%群 (80 例)		本薬 0.1%群 (79 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	50.0%	39	47.5%	38	55.7%	44
鼻咽頭炎	16.7%	13	17.5%	14	21.5%	17
接触性皮膚炎	1.3%	1	5.0%	4	7.6%	6
尿沈渣陽性	16.7%	13	3.8%	3	6.3%	5
湿疹	1.3%	1	0.0%	0	5.1%	4
月経困難症	0.0%	0	3.8%	3	3.8%	3
血中トリグリセリド増加	1.3%	1	3.8%	3	3.8%	3
血中ブドウ糖増加	2.6%	2	2.5%	2	3.8%	3
血中コレステロール増加	0.0%	0	0.0%	0	3.8%	3
白血球数増加	3.8%	3	0.0%	0	2.5%	2
尿中血陽性	7.7%	6	1.3%	1	2.5%	2
胃腸炎 NOS	0.0%	0	0.0%	0	2.5%	2
頭痛 NOS	0.0%	0	1.3%	1	2.5%	2
歯痛	0.0%	0	2.5%	2	1.3%	1
上気道の炎症	3.8%	3	0.0%	0	1.3%	1
尿中タンパク陽性	3.8%	3	0.0%	0	1.3%	1
血中乳酸脱水素酵素増加	2.6%	2	0.0%	0	1.3%	1
単純ヘルペス	0.0%	0	2.5%	2	0.0%	0
疱疹性皮膚炎	0.0%	0	2.5%	2	0.0%	0
リンパ球百分率減少	2.6%	2	1.3%	1	0.0%	0
尿中ケトン体陽性	2.6%	2	0.0%	0	0.0%	0
好酸球百分率減少	2.6%	2	0.0%	0	0.0%	0
好酸球百分率増加	2.6%	2	0.0%	0	0.0%	0
アレルギー性鼻炎 NOS	2.6%	2	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA5.0

†† 開放面皰、閉鎖面皰

‡‡ 丘疹、膿疱、結節、嚢腫

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬 0.1%群 1 例に背部損傷 NOS が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

また、局所刺激性について、投与部位の紅斑、落屑、乾燥、熱感/ヒリヒリ感及び搔痒感が評価され、各群における最悪の皮膚所見スコアを表 12 に示した。

＜表 12 各群における最悪の皮膚所見スコア＞

	皮膚所見スコア	プラセボ群 (78 例)	本薬 0.03%群 (80 例)	本薬 0.1%群 (79 例)
紅斑	0：なし	42 例	29 例	25 例
	1：軽度	23 例	36 例	43 例
	2：中等度	13 例	15 例	11 例
	3：重度	0 例	0 例	0 例
落屑	0：なし	46 例	22 例	15 例
	1：軽度	26 例	48 例	45 例
	2：中等度	6 例	9 例	19 例
	3：重度	0 例	1 例	0 例
乾燥	0：なし	44 例	24 例	10 例
	1：軽度	27 例	44 例	51 例
	2：中等度	7 例	12 例	17 例
	3：重度	0 例	0 例	1 例
熱感/ヒリヒリ感	0：なし	59 例	32 例	14 例
	1：軽度	17 例	39 例	51 例
	2：中等度	2 例	9 例	14 例
	3：重度	0 例	0 例	0 例
そう痒感	0：なし	50 例	45 例	34 例
	1：軽度	24 例	29 例	38 例
	2：中等度	4 例	6 例	7 例
	3：重度	0 例	0 例	0 例

なお、薬物動態について、投与開始日、4 週間後及び最終観察日に 45 例から採血した血漿中から、本薬は検出されなかった（検出限界 0.15ng/mL）。

(2) 第Ⅲ相検証試験（試験番号 RDT.07.SPR.27005（以下、27005）：5.3.5.1.2<20■年■月～20■年■月>）

12 歳以上 35 歳以下の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者^{§§}（目標症例数 200 例）を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化単盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.1%の適量を、1 日 1 回夜就寝前に顔全体（前額、両頬、頤）に 12 週間塗布することとされた。

試験に組み入れられた 200 例（プラセボ群 100 例及び本薬群 100 例）が ITT 集団とされ、有効性評価集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 199 例（プラセボ群 99 例及び本薬群 100 例）が安全性評価集団とされた。

有効性について、主要評価項目である最終観察日における開始時からの総皮疹数減少率は、表 13 のとおりであった。ここでの最終観察日とは、各被験者の最後の観察日のことであり、治験薬投与後のデータが全くない場合は投与開始時が最終観察日となる。本薬群とプラセボ群の総皮疹数減少率に有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、Wilcoxon 順位和検定）。また、本薬

^{§§} 非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）20 個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節、囊腫）10 個以上、100 個以下、結節及び囊腫が 2 個以下の患者。一方、集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡及び二次性ざ瘡（塩素及び薬物性）の患者は除外。

群とプラセボ群の総皮疹数減少率の差の中央値 [95%信頼区間] は 22.0% [12.8%, 30.5%] であった。

<表 13 開始時と最終観察時の総皮疹数及び総皮疹数減少率 (ITT 集団) >

例数	プラセボ群 (100 例)		本薬 0.1%群 (100 例)	
	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	平均値±標準偏差
開始時の総皮疹数	52.5 (30.0, 168.0)	63.0±30.5	51.0 (30.0, 167.0)	63.5±30.6
最終観察時の総皮疹数	35.0 (2.0, 175.0)	41.2±30.5	21.0 (0.0, 248.0)	31.9±38.7
総皮疹数減少率 (最終観察時)	36.9% (-46.2%, 98.0%)	36.1±29.9%	63.2% (-153.1%, 100.0%)	53.9±38.1%
p 値 ^{a)}	p<0.0001			

a) 総皮疹減少率における Wilcoxon 順位和検定

安全性について、有害事象はプラセボ群 51.5% (51/99 例) 及び本薬群 80.0% (80/100 例) に、副作用はプラセボ群 22.2% (22/99 例) 及び本薬群 63.0% (63/100 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 14 に示す。

<表 14 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (99 例)		本薬群 (100 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	51.5%	51	80.0%	80
鼻咽頭炎	34.3%	34	37.0%	37
皮膚乾燥	8.1%	8	38.0%	38
鱗屑性皮疹	3.0%	3	19.0%	19
皮膚刺激	1.0%	1	19.0%	19
紅斑	2.0%	2	9.0%	9
頭痛	4.0%	4	3.0%	3
湿疹	1.0%	1	5.0%	5
下痢	2.0%	2	3.0%	3
そう痒症	0.0%	0	5.0%	5
月経困難症	2.0%	2	2.0%	2
腹痛	0.0%	0	3.0%	3
単純ヘルペス	1.0%	1	2.0%	2
嘔吐	0.0%	0	3.0%	3
上腹部痛	0.0%	0	2.0%	2
悪心	0.0%	0	2.0%	2
齲歯	0.0%	0	2.0%	2
背部痛	2.0%	2	0.0%	0
咽頭炎	0.0%	0	2.0%	2
咽喉頭疼痛	0.0%	0	2.0%	2
口内炎	0.0%	0	2.0%	2

MedDAR6.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例に骨折、本薬群 1 例に卵巢新生物が認められ、卵巢新生物は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 長期投与試験 (試験番号 RDT.07.SPR.27006 <以下、27006> : 5.3.5.2.1<20■■年■■月～20■■年■■月>)

12 歳以上 35 歳以下の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者^{***} (目標症例数 450 例) を対象に、本薬長期投与時の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 38 施設で実施された。

*** 結節及び膿腫が 2 個以下の患者。一方、集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡及び二次性ざ瘡 (塩素及び薬物性) の患者は除外。

用法・用量は、本薬 0.1%の適量を、1日1回夜就寝前に顔全体に最長12ヵ月間塗布することとされた。

試験に組み入れられた445例のうち、治験薬が投与されなかった1例を除く444例が安全性評価集団及び有効性評価集団とされた。

安全性について、有害事象は94.8% (421/444例)、副作用は86.3% (383/444例)に認められた。2.0%以上に認められた有害事象を表15に示す。

<表15 2.0%以上に認められた有害事象>

本薬 0.1% (444例)					
有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
全体	94.8%	421	ざ瘡	3.4%	15
皮膚乾燥	60.0%	270	蕁麻疹	3.4%	15
皮膚不快感	54.7%	243	齧歯	3.4%	15
鼻咽頭炎	49.1%	218	腹痛	3.4%	15
紅斑	26.4%	117	上腹部痛	3.4%	15
鱗屑性皮疹	24.3%	108	月経困難症	2.9%	13
そう痒症	16.0%	71	インフルエンザ	2.5%	11
皮膚落屑	15.8%	70	咽頭炎	2.5%	11
湿疹	13.1%	58	口内炎	2.3%	10
頭痛	7.9%	35	咽喉頭疼痛	2.3%	10
接触性皮膚炎	7.2%	32	単純ヘルペス	2.0%	9
節足動物刺傷	4.7%	21	胃不快感	2.0%	9
皮膚熱感	3.8%	17	アレルギー性鼻炎	2.0%	9
下痢	3.8%	17	上気道の炎症	2.0%	9
脂漏性皮膚炎	3.6%	16	血中ビリルビン増加	2.0%	9

MedDRA6.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は2.0% (9/444例)に認められ、早産・胎盤早期剥離・播種性血管内凝固・子宮内胎児死亡、虫垂炎、帯状疱疹、顔面骨骨折、自然流産、人工流産、卵巣嚢胞・切迫流産、頸管無力症及び前置胎盤が各1例であったが、治験薬との因果関係はすべて否定された。

有効性について、総皮疹数及び総皮疹数減少率の推移を表16に示した。

<表16 総皮疹数及び総皮疹数減少率の推移 (有効性評価集団) >

観察時期	例数	総皮疹数	総皮疹数減少率
		中央値 (最小値, 最大値)	中央値 (最小値, 最大値)
開始日	444	38.0 (3, 441)	-
1週後	443	28.0 (0, 364)	21.7% (-100.0%, 100.0%)
2週後	441	24.0 (1, 261)	34.2% (-316.7%, 90.9%)
1ヵ月後	439	19.0 (0, 202)	44.6% (-250.0%, 100.0%)
2ヵ月後	432	16.0 (0, 153)	54.8% (-189.7%, 100.0%)
3ヵ月後	425	14.0 (0, 133)	61.4% (-136.0%, 100.0%)
6ヵ月後	404	11.0 (0, 131)	70.0% (-333.3%, 100.0%)
12ヵ月後	348	8.0 (0, 94)	80.0% (-220.0%, 100.0%)
最終観察日	444	9.0 (0, 146)	77.8% (-333.3%, 100.0%)

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の位置づけ

機構は、本薬の尋常性ざ瘡治療における位置付けについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。文献を参考に、現在本邦において利用可能な治療を基に考えられる尋常性ざ瘡治療アルゴリズムを表17に示した。

<表 17 本邦における尋常性ざ瘡（炎症性皮膚）治療（J Am Acad Dermatol 49: S1-S37, 2003 を改変）>

重症度	軽症	中等症	重症
第一選択薬	外用抗菌剤	外用抗菌剤	経口抗菌剤
併用療法 代用療法	ビタミン剤	経口抗菌剤 ビタミン剤	ケミカルピーリング

炎症性皮膚には抗炎症作用のある抗生物質外用剤や合成抗菌剤の塗布、中等症以上になると抗生物質が経口投与される。

一方、本薬は、既存製剤と異なる作用機序を有するレチノイド様の外用剤であり、また、国内第Ⅱ相用量設定試験（27003）及び第Ⅲ相検証試験（27005）において、本薬 0.1%投与により非炎症性皮膚及び炎症性皮膚の減少作用が認められ、安全性も受容可能であった。したがって、本薬 0.1%は軽症から中等症の尋常性ざ瘡の第一選択薬となりうると考えている。海外では、非炎症性皮膚に対し外用レチノイドは第一選択薬とされ、炎症性皮膚にも外用レチノイド単剤及び抗菌剤との併用が第一選択とされている（J Am Acad Dermatol 49: S1-S37, 2003）。一方、炎症性皮膚の重症例では経口抗菌剤に外用レチノイドの併用も考慮することとされており、海外臨床試験において経口抗菌剤と本薬併用の有効性も示唆されている（J Am Acad Dermatol 49: S218-S226, 2003; J Am Acad Dermatol 49: S211-S217, 2003）。

なお、日本皮膚科学会において、尋常性ざ瘡の治療ガイドラインを検討中である（2008年3月現在）。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験（27003 及び 27005）成績から、非炎症性皮膚及び炎症性皮膚に対して本薬の有効性は期待できると考えている（「(2) 有効性について」の項参照）。しかし、申請者の説明する軽症から中等症の尋常性ざ瘡に対して、本薬と現在本邦で用いられている治療薬との比較臨床試験はなく、既存の治療薬との使分けについては明確になってない。さらに、主に結節や嚢腫が認められる尋常性ざ瘡患者は国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）の対象外とされており、有効性及び安全性は確認されていない。また、国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）では、イオウ製剤等の他のざ瘡治療剤や抗菌剤との併用は禁止されており、現時点で既存療法に本薬を併用することの意義を判断することは困難である。

以上から、本薬は尋常性ざ瘡に対する本邦の既存の治療薬とは異なる作用機序を持つ薬剤であり、治療選択肢として有効性は期待できるが、位置付け及び他のざ瘡治療薬と併用することの有効性については現時点で不明であり、製造販売後の調査において、その位置づけを確認していく必要があると考える。（臨床使用された際に本薬の治療対象となる患者については、「(4) 本薬の治療対象について」の項参照）

(2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相検証試験（27005）で、主要評価項目である最終観察日における開始時からの総皮膚数の減少率において、本薬 0.1%群とプラセボ群との間に有意な差が認められたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。なお、個別の論点について、以下に記載する。

① 主要評価項目について

国内第Ⅱ相用量設定試験（27003）では最終評価時の総皮疹数が、国内第Ⅲ相検証試験（27005）では最終評価時における開始時からの総皮疹数減少率が、それぞれ有効性の主要評価項目とされていた。

機構は、皮疹の数だけではなく、皮疹の大きさ、重症度等の因子を考慮して評価する必要があるか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床開発着手時点において、本邦でざ瘡の重症度スケールとして統一され、一般化されたものはなかった。また、炎症の程度や皮疹の性状に評価者の印象の影響を受ける重症度スケールに比べ、皮疹数を計数することは、より簡便で再現性のある客観性の高い評価尺度であり、また炎症性皮疹のみならず非炎症性皮疹の減少効果を評価するにも適切なものであると判断した。

皮疹の大きさについては、面皰は通常小さいため臨床評価においても大きさが考慮されることはなく、また、丘疹及び膿疱は治験実施計画書上で径 1cm 以下と規定していた。嚢腫又は結節は大きな皮疹となることがあるが、これらは結節性ざ瘡や嚢腫性ざ瘡として区別されるものである。

したがって、臨床試験の対象とした軽症から中等症の尋常性ざ瘡の評価においては、皮疹の大きさを計測する必要はなかったと考える。

機構は、尋常性ざ瘡は、面皰から炎症反応が加わった紅色丘疹や膿疱に進行し、さらに進行すると結節、嚢腫と重症化し、巨大化するため、各皮疹の大きさや重症度を評価することも重要であると考えますが、尋常性ざ瘡は非炎症性皮疹である面皰の存在が基本となり、非炎症性皮疹と炎症性皮疹とが混在しているため、非炎症性皮疹と炎症性皮疹の合計である総皮疹数を減少させることを示すことが臨床的にも重要であると考えます。第Ⅱ相用量設定試験（27003）及び第Ⅲ相検証試験（27005）では、結節又は嚢腫が 3 個以上ある場合や径が 1cm を超える丘疹及び膿疱は除外されることとなっており、対象患者に大きな皮疹はほとんど含まれていないことから、皮疹の大きさを評価するのではなく、皮疹数を評価することが客観性に優れることは理解できる。以上より機構は、尋常性ざ瘡に対する薬効評価に総皮疹数を指標とした評価を用いることは差し支えないと考える。

② 皮疹の種類による差異について

第Ⅲ相検証試験（27005）における非炎症性皮疹数（開放面皰及び閉鎖面皰）、炎症性皮疹数（丘疹、膿疱、結節及び嚢腫）及び各皮疹数減少率を表 18 に示す。機構は、いずれの皮疹も同様に減少させることを確認した。

＜表 18 非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数及び各皮疹数減少率 ITT 集団＞

		非炎症性皮疹		炎症性皮疹	
		プラセボ群	本薬 0.1%群	プラセボ群	本薬 0.1%群
例数		100	100	100	100
開始時の総皮疹数	中央値 (最小値, 最大値)	31.0 (12.0, 143.0)	31.5 (20.0, 139.0)	17.5 (10.0, 73.0)	18.0 (10.0, 64.0)
最終観察時の総皮疹数	中央値 (最小値, 最大値)	22.5 (1.0, 107.0)	13.0 (0.0, 240.0)	9.0 (0.0, 78.0)	7.0 (0.0, 158.0)
総皮疹減少率 (最終観察時)	中央値 (最小値, 最大値)	38.1% (-90.5%, 96.6%)	64.6% (-175.9%, 100.0%)	45.8% (-103.7%, 100.0%)	63.7% (-267.4%, 100.0%)
p 値*		p<0.0001		p=0.0010	

* 総皮疹減少率（最終観察時）における Wilcoxon 順位和検定

③ 投与開始前の皮疹数と有効性について

第Ⅱ相用量設定試験（27003）、第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）の投与開始時の総皮疹数別の有効性を表 19、表 20 及び表 21 に示した。機構は、投与開始時の皮疹数により有効性に大きな差異は認められないと考えた。

＜表 19 投与開始時の総皮疹数グループによる最終評価時の皮疹数減少率（27003 試験）＞

		投与前の総皮疹数（四分位値）			
		<25%値 (<42 個)	25%値≤<50%値 (42 個≤<51.5 個)	50%値≤<75%値 (51.5≤<71 個)	75%値≤ (71 個≤)
プラセボ群	例数	24	14	19	21
	中央値 (最小値, 最大値)	40.2% (-69.2%, 87.1%)	41.7% (-115.6%, 83.7%)	33.3% (-71.7%, 93.2%)	50.6% (-49.3%, 90.3%)
本薬 0.03%	例数	21	24	15	20
	中央値 (最小値, 最大値)	61.1% (-209.1%, 94.6%)	58.8% (-9.5%, 91.7%)	72.9% (8.9%, 94.7%)	53.3% (-11.2%, 94.6%)
本薬 0.1%	例数	13	23	23	21
	中央値 (最小値, 最大値)	63.6% (2.5%, 85.4%)	69.0% (-9.5%, 97.8%)	64.4% (-17.5%, 98.4%)	57.3% (-28.1%, 94.1%)

＜表 20 投与開始時の総皮疹数別グループによる最終評価時の皮疹数減少率（27005 試験）＞

		投与前の総皮疹数（四分位値）			
		<25%値 (<41 個)	25%値≤<50%値 (41 個≤<52 個)	50%値≤<75%値 (52≤<81 個)	75%値≤ (81 個≤)
プラセボ群	例数	22	26	29	23
	中央値 (最小値, 最大値)	48.8% (-2.9%, 87.5%)	27.8% (-22.4%, 82.9%)	40.0% (-46.2%, 84.6%)	25.9% (-33.6%, 98.0%)
本薬 0.1%	例数	25	25	22	28
	中央値 (最小値, 最大値)	70.6% (-28.2%, 100.0%)	61.9% (-22.7%, 100.0%)	69.5% (-23.1%, 92.7%)	50.3% (-153.1%, 95.2%)

＜表 21 投与開始時の総皮疹数別グループによる最終評価時の皮疹数減少率（27006 試験）＞

		投与前の総皮疹数		
		<50 個	51 個≤<100 個	101 個≤
本薬 0.1%	例数	287	116	41
	中央値 (最小値, 最大値)	71.0% (-333.3%, 100.0%)	82.6% (-46.3%, 100.0%)	85.7% (-33.9%, 99.2%)

(3) 安全性について

① 本薬の安全性について

第Ⅲ相検証試験（27005）において、表 22 に示すように、本薬 0.1%群ではプラセボ群に比べ、皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現頻度が高く、皮膚乾燥、鱗屑性皮膚、及び皮膚刺激等の有害事象が多く認められているが（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相検証

試験」の項、表 14 参照)、その他の有害事象の発現が高くなる傾向は認められないと判断した(皮膚刺激性については、「② 皮膚刺激性について」の項参照)。

<表 22 第Ⅲ相検証試験(27005)における有害事象発現頻度(器官別大分類)(安全性評価集団)>

有害事象	プラセボ群 (99 例)		本薬群 (100 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	51.5%	51	80.0%	80
眼障害	1.0%	1	1.0%	1
胃腸障害	4.0%	4	12.0%	12
全身障害及び投与局所様態	0.0%	0	1.0%	1
胆肝道系障害	2.0%	2	0.0%	0
感染症及び寄生虫症	37.4%	37	41.0%	41
傷害、中毒及び処置合併症	2.0%	2	1.0%	1
臨床検査	2.0%	2	2.0%	2
筋骨格系及び結合組織障害	3.0%	3	0.0%	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	0.0%	0	1.0%	1
神経系障害	4.0%	4	3.0%	3
生殖系及び乳房障害	2.0%	2	3.0%	3
呼吸器、胸部及び縦隔障害	0.0%	0	4.0%	4
皮膚及び皮下組織障害	12.1%	12	59.0%	59

MedDRA6.1

② 皮膚刺激性について

第Ⅱ相用量設定試験(27003)では、治験薬投与部位の紅斑、落屑、乾燥、熱感/ヒリヒリ感及び搔痒感について、局所刺激性に関する評価項目として、有害事象とは別に評価が行われた(「<提出された資料の概要の概略>(1)第Ⅱ相用量設定試験」の項、表 12 参照)。いずれの症状もプラセボ群で最も低く、本薬 0.1%群で最も高かった。重度の事象は、本薬 0.03%群の落屑 1 例と本薬 0.1%群の乾燥 1 例のみで、その他の事象は、本薬 0.03%群、本薬 0.1%群ともに軽度又は中等度であり、両群間に臨床的に忍容性が問題となるような違いは認められなかった。

第Ⅲ相検証試験(27005)で認められた有害事象のうち、皮膚及び皮下組織障害はプラセボ群 12.1%(12/99 例)及び本薬 0.1%群 59.0%(59/100 例)に認められたが、すべて軽度であり、中等度以上の事象は認められなかった。また、長期投与試験(27006)において皮膚及び皮下組織障害の有害事象は 87.8%(390/444 例)に認められ、中等度以上の事象は 7.2%(32/444 例)に認められた。1.0%以上に認められた中等度以上の皮膚及び皮下組織障害の有害事象はざ瘡 1.8%(8/444 例)、接触性皮膚炎 1.1%(5/444 例)及び皮膚乾燥 1.1%(5/444 例)であった。表 23 及び表 24 に長期投与試験(27006)における投与期間毎の皮膚及び皮下組織障害の有害事象を示した。

<表 23 長期投与試験(27006)における投与期間毎の 5.0%以上で発現した皮膚及び皮下組織障害の有害事象(安全性評価集団)>

	1 日~90 日 (444 例)		91 日~180 日 (426 例)		181 日~270 日 (407 例)		271 日以上 (378 例)		全期間 (444 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
中止例数 ^{a)}	4.1%	18	4.5%	19	7.1%	29	5.6%	21	19.6%	87
皮膚及び皮下組織障害の有害事象	82.2%	365	23.2%	99	23.3%	95	21.2%	80	87.8%	390
皮膚乾燥	52.7%	234	6.8%	29	10.8%	44	7.1%	27	60.8%	270
皮膚不快感	53.2%	236	6.3%	27	3.7%	15	4.2%	16	54.7%	243
紅斑	21.8%	97	4.7%	20	2.7%	11	2.6%	10	26.4%	117
鱗屑性皮疹	20.5%	91	4.5%	19	3.4%	14	2.9%	11	24.3%	108
そう痒症	13.5%	60	1.9%	8	1.5%	6	2.4%	9	16.0%	71
皮膚落屑	14.2%	63	2.3%	10	0.5%	2	2.6%	10	15.8%	70
湿疹	6.3%	28	3.8%	16	3.9%	16	2.6%	10	13.1%	58
接触性皮膚炎	3.4%	15	1.9%	8	2.0%	8	1.9%	7	7.2%	32

MedDRA6.1

例数は各時期の最初の時点の患者数

^{a)} 最終観測日(最終観察日、最終採尿日、最終採尿日及び最終有害事象発現日のうち、最も遅い日)に基づく

<表 24 長期投与試験 (27006) における投与 90 日までの期間毎の 5.0%以上で発現した皮膚及び皮下組織障害の有害事象 (安全性評価集団) >

	1日～30日 (444例)		31日～60日 (437例)		61日～90日 (432例)		90日までの全期間 (444例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
中止例数 ^{a)}	1.6%	7	1.1%	5	1.4%	6	4.1%	18
有害事象	81.8%	363	27.0%	118	26.6%	115	87.2%	387
皮膚及び皮下組織障害の有害事象	79.1%	351	11.2%	49	12.0%	52	82.2%	365
皮膚不快感	51.4%	228	3.4%	15	3.0%	13	53.2%	236
皮膚乾燥	50.9%	226	1.6%	7	2.1%	9	52.7%	234
紅斑	19.6%	87	2.1%	9	1.6%	7	21.8%	97
鱗屑性皮疹	18.5%	82	1.8%	8	2.5%	11	20.5%	91
皮膚落屑	13.5%	60	1.1%	5	1.2%	5	14.2%	63
そう痒症	12.2%	54	0.7%	3	1.4%	6	13.5%	60
湿疹	3.4%	15	1.4%	6	1.6%	7	6.3%	28

MedDRA6.1

例数は各時期の最初の時点の患者数

^{a)} 最終観測日 (最終観察日、最終採血日、最終採尿日及び最終有害事象発現日のうち、最も遅い日) に基づく

本薬 0.1%によって認められた、皮膚局所の乾燥・皮膚剥脱・紅斑・不快感等の有害事象は主に投与開始初期に多く認められ、長期投与試験 (27006) でみると、皮膚及び皮下組織障害の有害事象は、使用継続とともにその発現頻度は減少し、忍容性が問題となる事象はほとんど認められなかった。したがって、機構は、特に本薬投与開始初期には皮膚局所に有害事象が発現することを注意喚起して、医師の管理下で適切に使用されるのであれば、差し支えないと考える。

③ 長期使用時の安全性

長期投与試験 (27006) の有害事象を発現時期別に検討したところ、ほとんどの有害事象は試験の第 1 期で発現しており、皮膚関連の有害事象発現も同様の傾向が認められ第 2 期には発現率は低下し、第 3 期、第 4 期は大きな変動はなかった (表 25)。

<表 25 長期投与試験 (27006) における発現時期別の有害事象 (安全性評価集団) >

	1日～90日 (444例)		91日～180日 (426例)		181日～270日 (407例)		271日以上 (378例)		全期間 (444例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
中止例数 ^{a)}	4.1%	18	4.5%	19	7.1%	29	5.6%	21	19.6%	87
有害事象	87.2%	387	49.8%	212	49.6%	202	49.7%	188	94.8%	421
重篤な有害事象	0.2%	1	0.7%	3	0.7%	3	0.8%	3	2.0%	9
治験中止に至った有害事象	1.4%	6	0.5%	2	0.5%	2	0.3%	1	2.5%	11
重度の有害事象	0.2%	1	0.2%	1	0.5%	2	0.8%	3	1.4%	6
皮膚及び皮下組織障害の有害事象	82.2%	365	23.2%	99	23.3%	95	21.2%	80	87.8%	390
皮膚及び皮下組織障害以外の有害事象	46.8%	208	35.0%	149	37.1%	151	38.9%	147	75.0%	333

例数は各時期の最初の時点の患者数

^{a)} 最終観測日 (最終観察日、最終採血日、最終採尿日及び最終有害事象発現日のうち、最も遅い日) に基づく

しかし、尋常性ざ瘡の好発年齢は 10 代半ばから後半にかけてであり、罹患年数は数年から 10 年以上に亘る場合もあることから、本薬を 1 年以上の長期に亘り使用することで安全性上の問題が認められないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験 (27003、27005 及び 27006) において、安全性に関して特段問題となる事象はないと考えられ、本薬 0.1%の 1 年間までの使用を支持するものとする。また、海外臨床試験で本薬 0.3%の 1 年間使用時にも特段の事象は認

められていない。海外の PSUR において、1994 年 9 月から 2007 年 6 月までの間に、成長に及ぼす影響及び第二次性徴の出現と進展にかかわる安全性の懸念は特段示されていない。

機構は、以下のように考える。投与期間 1 年間の長期投与試験（27006）、並びに投与期間 12 週間の第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相検証試験（27003 及び 27005）において、投与開始初期の皮膚局所刺激性は高率に認められたものの、本薬の安全性にその他特段の問題は認められず、海外 PSUR でも安全性上の懸念事項は報告されていない。しかし、欧州で実施された 2019 試験において、本薬 0.1% 1 日 1 回 2g を 3 ヶ月塗布した結果、6 例中 1 例で投与部位以外の脂肪組織に本薬が検出されていること（「2）薬物動態試験成績の概要 <機構における審査の概要> (1) 本薬長期投与時の蓄積性について」の項参照）、毒性試験において、骨折等の骨に対する影響や催奇形性が認められていること、臨床試験における症例数は限られており、また臨床試験という制限された状況であること等から、必要以上に長期間使用することのないよう注意喚起が必要であり（「(5) 用法・用量について ③ 本薬の治療期間について」の項参照）、さらに、製造販売後調査において、臨床現場で使用された際の長期使用例の有害事象について情報を収集し、確認していく必要があると考える（「(8) 製造販売後調査等について」の項参照）。

④ 妊娠に対する影響について

国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）では、妊娠中の女性は除外基準に該当するが、試験期間中に妊娠した女性患者が 15 例認められ（27005 試験：基剤群 1 例、及び 27006 試験：本薬 0.1%群 14 例）、また、2005 年 10 月 24 日までに実施された本薬 0.1%及び 0.3%製剤の投与による海外臨床試験において、21 例の妊娠が認められた。これら 36 例の経過については表 26 のとおりである。

<表 26 国内外の臨床試験で認められた妊娠例の経過>

妊娠に関連する事象	海外臨床試験	国内臨床試験	合計
正常児出産	8	11	19
人工妊娠中絶	4	2	6
自然流産	3	1	4
子宮外妊娠	1	0	1
胎盤剥離（胎児死亡）	0	1	1
早産児死亡	1	0	1
追跡不能	4	0	4
合計	21	15	36

本薬の治療対象には妊娠する可能性がある若年女性が多いこと、本薬はレチノイド活性を有することから、機構は、本薬の催奇形性及び妊婦における使用について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外において本薬の市販が開始された 1995 年以降、約 1,800 万人（64%が女性）に本薬が投与され、臨床試験を含めて計 155 例の妊娠例が報告された（ガルデルマ社 社内資料 5.3.5.4.13R）。155 例中転帰が判明している 93 例のうち 6 例に先天異常（機能異常 1 例及び構造奇形 5 例）が認められたが、これらの先天異常は典型

的なレチノイドによる奇形ではなく、片側性腎無形成、無眼球症及び視神経交叉欠損、Aarskog 症候群及び多発性奇形であり、共通するパターンは示されなかった。

また、フランスのガルデルマ社では、1995 年以降本薬 0.1%の妊娠期間中の母体への曝露と胎児における危険因子の調査を実施してきた（ガルデルマ社 社内資料 5.3.5.4.10R）。先天異常の調査のため、80 年代にフランスの妊娠例の 1/7（約 10 万例）をカバーする登録簿が作成され、欧州で収集されたデータの綿密な調査を実施しており、ガルデルマ社に本薬とレチノイドに関連するすべてのデータが提供されているが、本薬の外用使用について、催奇形性又は発生毒性を示唆する成績は得られていないと、申請者は考えている。

しかしながら、本薬はレチノイド様の薬理作用を有することから、催奇形性のリスクは完全には否定できず、添付文書で、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よう、注意喚起するとともに、医師及び薬剤師へ使用上の注意に関する情報提供を行い、患者への指導内容についても充分説明したいと考えている。

機構は、男性患者が使用した際の女性パートナーの妊娠に対する影響について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

雄性ラットに交配 71 日前から、また雌性ラットに交配 15 日前から本薬 1.5～20mg/kg を経口投与した非臨床試験において、生殖機能及び受胎能、並びに F₁ 胎児生存率、F₁ 出生児の成長と発達及びその後の生殖機能に、本薬による影響は認められていない（「3）毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（5）生殖発生毒性試験 ① ラット生殖機能及び受胎能に関する試験」の項参照）。また、提示されたいずれの反復投与毒性試験においても、精巢の病理組織学的検査で毒性所見は認められなかった。

さらに、上述のように妊娠ウサギに催奇形性が認められない血漿中濃度は約 16ng/mL と考えられることから（「3）毒性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）本薬のレチノイド様作用について ⑤ 催奇形性及び生殖機能に及ぼす影響」の項参照）、臨床試験（27003 及び 27004）において本薬が血漿中に検出されなかったため（検出限界未満：0.15ng/mL）、十分に安全である可能性が高いと考える。したがって、男性患者の女性パートナーへの妊娠に対する影響は注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

レチノイドは催奇形性作用及び生殖発生毒性作用を有することが知られている（「3）毒性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）本薬のレチノイド様作用について ⑤ 催奇形性及び生殖機能に及ぼす影響」の項参照）。また、本薬はレチノイド受容体に作用し、毒性試験においてレチノイド同様に催奇形性が認められている（「3）毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。したがって、体内にある一定量以上吸収された場合には、催奇形性を示す可能性があると考えられる。一方、臨床試験における本薬 0.1%塗布時の血漿中の本薬濃度は検出限界以下であり（「2）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）、また国内外臨床試験及び海外の製造販

売後の情報において、本薬外用剤の催奇形性を示唆する情報は得られていない。したがって、本薬を外用で顔面のみに適正に使用した場合、催奇形性のリスクは極めて低いことが推察される。しかしながら、粘膜又は創傷部位への適用や経口摂取、広範囲への塗布等によって本薬が体内へ高濃度に吸収されることがあった場合には、催奇形性を発現するリスクを否定できないことから、妊娠を希望する女性、妊娠している可能性のある女性や妊婦には使用しないこととし、また、対象患者に若年の女性が多いことを考慮すると、催奇形性のリスクと適正使用に関し十分な注意喚起が必要と考える。一方、男性の生殖機能に対する影響及び男性患者の女性パートナーに対する影響については、毒性試験成績からはほとんど影響が認められないと考えられるものの、本薬の [^{14}C] 標識体は精巣に分布したこと、本薬と同様に RAR に作用するタミバロテンにおいては、精巣毒性も認められることから、男性患者に対しても生殖毒性の可能性について十分な情報提供をした上で使用する必要があると考える。

以上から、適正使用のためには、医療機関や患者向けの資料を通じた安全対策について十分に検討する必要がある、特に本薬の適用対象には思春期の患者が含まれることから、患者用の説明資料は、若年の患者にも使用方法及び注意事項が容易に理解できるようなものとする必要があると考える。

また、妊娠を希望する女性、妊娠している可能性のある女性や妊婦は使用を避けるべきであると考え、製造販売後にそのような患者に使用されたことが判明した場合は、女性の妊娠に対する情報、男性患者の女性パートナーにおける妊娠に対する情報を集積し、本薬の妊娠に対する影響について検討する必要があると考える。

以上の機構の判断、適正使用のための資料及び製造販売後調査の方法については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

⑤ 日焼けに対する注意喚起について

本薬の海外の添付文書では、「日光又は太陽灯への曝露により刺激作用が増大する。そのため、治療中はこのような曝露を可能な限り避けること」と記載されているが、本邦において日光曝露に関する注意喚起を行う必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外の添付文書における記載は、レチノイド一般の光毒性を踏まえて、すべてのレチノイド製剤（トレチノイン及びイソトレチノイン）と類薬で同一の記載となっている。一方、本薬はトレチノイン及びイソトレチノインに比べて化学的に安定であり、光毒性及び光アレルギー反応を惹起しないことが確認されており（「3. 非臨床に関する資料 3) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (7) その他の毒性試験」の項参照）、国内第 I 相単回貼布試験（27001）成績からも、光過敏性がないことが確認されている（「2) 臨床薬理試験成績の概要 (1) 第 I 相単回貼布試験」の項参照）。しかし、本薬の使用中に日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線に曝露した場合、本薬の皮膚刺激性が増大される可能性があるため、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よう注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 本薬の治療対象について

① 性別

国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）の対象患者の性別割合は、男性が 15.1%（133/882 例）、女性が 84.9%（749/882 例）であり、女性の割合が高かった。機構は、疫学調査等を参考に、本邦の尋常性ざ瘡患者の性別分布について説明し、主として女性を対象に実施された試験成績が臨床現場に一般化できるのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。小学 6 年生 64 例、中学生 120 例、高校生 120 例、看護学生 183 例及び医学生 306 例（男性 315 例、女性 478 例、計 793 例）に対するアンケート調査結果では、調査時点での尋常性ざ瘡の有病率を性別で見たとき、男性 45.7%及び女性 67.2%と、女性の比率が高い傾向が認められたが、既往も含めた尋常性ざ瘡の罹患率は、男性 91.9%及び女性 94.0%と差は認められなかった（日皮会誌 111: 1347-1355, 2001）。

一方、本邦において過去に実施された尋常性ざ瘡の臨床試験に組み入れられた患者の性別は、ナジフロキサシンで男性 11.2%及び女性 88.8%（臨床医薬 8: 2453-2465, 1992）及びクリンダマイシンで男性 11.5%及び女性 88.5%（臨床医薬 15: 583-602, 1999）であり、本薬の臨床試験における尋常性ざ瘡患者の性別分布と類似していた。

このように、臨床試験の対象患者と尋常性ざ瘡患者の母集団とは必ずしも一致していないと考えられる。なお、尋常性ざ瘡患者の受診率は低く、男女併せて 11.8%であった（日皮会誌 111: 1347-1355, 2001）。

また、性別の有効性について、本薬の第Ⅲ相検証試験（27005）の性別解析結果を表 27 に示した。男性患者は少数であるが、両試験における総皮疹数減少率は女性患者での成績と比較して小さくはなかったため、本薬の男性患者に対する効果が女性患者に大きく劣ることはないことが示唆された。

<表 27 27005 試験 性別総皮疹数 ITT 集団>

	女性		男性		合計	
	プラセボ群 (89 例)	本薬 0.1%群 (89 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 0.1%群 (11 例)	プラセボ群 (100 例)	本薬 0.1%群 (100 例)
開始時	52 (30.0, 168.0)	54 (30.0, 167.0)	54 (32.0, 99.0)	39 (33.0, 96.0)	52.5 (30.0, 168.0)	51 (30.0, 167.0)
最終観察時	36 (2.0, 175.0)	24 (1.0, 248.0)	31 (9.0, 57.0)	10 (0.0, 36.0)	35 (2.0, 175.0)	21 (0.0, 248.0)
総皮疹減少率 (最終観察時)	32.9% (-46.2%, 98.0%)	60.2% (-153.1%, 97.6%)	52.5% (0.0%, 84.6%)	78.4% (17.6%, 100.0%)	36.9% (-46.2%, 98.0%)	63.2% (-153.1%, 100.0%)
p 値 ^{a)}	p<0.001		p=0.025		p<0.0001	

中央値（最小値，最大値）

^{a)} 総皮疹減少率における Wilcoxon 順位和検定

また、安全性について、第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）を併合し、本薬 0.1%群で認められた有害事象の概要と 5.0%以上に認められた有害事象を性別に表 28 に示した。女性での有害事象発生率が高いものの、発現した有害事象に大きな差は認められなかった。

<表 28 第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）を併合した場合の性別の本薬 0.1%で認められた有害事象の概要及び 5.0%以上に認められた有害事象>

	男性（86例）		女性（458例）	
	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	81.4%	70	94.1%	431
重篤な有害事象	1.2%	1	2.0%	9
治験中止に至った有害事象	0.0%	0	2.6%	12
皮膚及び皮下組織障害の有害事象	67.4%	58	85.6%	392
皮膚乾燥	46.5%	40	58.5%	268
皮膚不快感	29.1%	25	51.3%	235
皮膚剥脱	26.7%	23	35.8%	164
紅斑	14.0%	12	24.9%	114
そう痒症	10.5%	9	14.6%	67
湿疹	5.8%	5	12.7%	58
接触性皮膚炎	2.3%	2	6.6%	30
皮膚及び皮下組織障害以外の有害事象	53.5%	46	73.8%	338
鼻咽頭炎	31.4%	27	49.8%	228
頭痛	3.5%	3	7.6%	35

機構は、国内臨床試験に組み入れられた男性患者は女性患者に比べ少ないものの、有効性及び安全性において、性別による特段の問題はないものと判断した。したがって、機構は、性別で区別することなく本薬を使用することは可能であると考えます。

② 年齢

国内試験の対象年齢は、第Ⅱ相用量設定試験（27003）では 16～35 歳、第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）では 12～35 歳とされていた。

申請者は、年齢別の有効性及び安全性について、以下のように説明した。

長期投与試験（27006）の年齢別の総皮疹数及び総皮疹数減少率を表 29 に示した。年齢毎の成績に大きな差異は認められていないと考える。

<表 29 長期投与試験（27006）における年齢別総皮疹数及び減少率>

	年齢				合計
	12～15 歳	16～19 歳	20～29 歳	30～35 歳	
症例数	39	66	275	64	444
開始時の 総皮疹数	50.0 (11.0, 441.0)	55.0 (12.0, 186.0)	35.0 (3.0, 176.0)	32.0 (4.0, 245.0)	38.0 (3.0, 441.0)
3 ヶ月目の 総皮疹数	18.0 (2.0, 133.0)	21.0 (2.0, 137.0)	14.0 (1.0, 95.0)	9.5 (0.0, 104.0)	14.0 (0.0, 137.0)
3 ヶ月目の 総皮疹数減少率	64.0% (-90.9%, 94.0%)	56.9% (-50.0%, 96.6%)	61.4% (-213.8%, 95.2%)	64.3% (-133.3%, 100.0%)	60.7% (-213.8%, 100.0%)

中央値（最小値，最大値）

安全性について、第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）を併合し、本薬 0.1%群で認められた有害事象の概要と 5.0%以上に認められた有害事象を年齢別に表 30 に示した。発現した有害事象に年齢による特段の傾向は認められていない。

<表 30 年齢別の本薬 0.1%で認められた有害事象の概要及び 5.0%以上に認められた有害事象>

	12～15 歳 (40 例)		16～19 歳 (72 例)		20～29 歳 (357 例)		30～35 歳 (75 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	97.5%	39	88.9%	64	92.4%	330	90.7%	68
重篤な有害事象	0.0%	0	1.4%	1	2.0%	7	2.7%	2
治験中止に至った有害事象	0.0%	0	0.0%	0	2.5%	9	4.0%	3
皮膚及び皮下組織障害の有害事象	92.5%	37	81.9%	59	81.5%	291	84.0%	63
皮膚乾燥	75.0%	30	66.7%	48	51.3%	183	62.7%	47
皮膚不快感	57.5%	23	56.9%	41	44.5%	159	49.3%	37
皮膚剥脱	22.5%	9	37.5%	27	34.2%	122	38.7%	29
紅斑	20.0%	8	27.8%	20	22.4%	80	24.0%	18
そう痒症	12.5%	5	11.1%	8	13.4%	48	20.0%	15
湿疹	10.0%	4	8.3%	6	12.9%	46	9.3%	7
発汗障害	5.0%	2	1.4%	1	0.3%	1	1.3%	1
接触性皮膚炎	2.5%	1	5.6%	4	7.3%	26	1.3%	1
脂漏性皮膚炎	5.0%	2	4.2%	3	2.5%	9	2.7%	2
皮膚及び皮下組織障害以外の有害事象	70.0%	28	68.1%	49	69.2%	247	80.0%	60
鼻咽頭炎	37.5%	15	47.2%	34	45.7%	163	57.3%	43
齦歯	0.0%	0	4.2%	3	2.5%	9	6.7%	5
咽喉頭疼痛	5.0%	2	0.0%	0	1.4%	5	6.7%	5
頭痛	2.5%	1	6.9%	5	7.8%	28	5.3%	4
節足動物刺傷	7.5%	3	6.9%	5	2.5%	9	5.3%	4
上腹部痛	0.0%	0	0.0%	0	3.6%	13	5.3%	4
下痢	0.0%	0	1.4%	1	4.2%	15	5.3%	4
胃不快感	0.0%	0	0.0%	0	1.7%	6	5.3%	4
口内炎	0.0%	0	2.8%	2	1.7%	6	5.3%	4
血中ビリルビン増加	0.0%	0	5.6%	4	1.7%	6	0.0%	0
口唇炎	7.5%	3	0.0%	0	0.3%	1	1.3%	1
インフルエンザ	5.0%	2	2.8%	2	1.7%	6	2.7%	2
擦過傷	5.0%	2	0.0%	0	0.8%	3	0.0%	0
腹痛	5.0%	2	2.8%	2	3.1%	11	4.0%	3
喘息	5.0%	2	0.0%	0	0.0%	0	1.3%	1

また、国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）で対象から除外された 12 歳未満及び 36 歳以上の尋常性ざ瘡患者に対しては、国内疫学調査から、尋常性ざ瘡の発症時期はおよそ 13 歳であるため（日皮会誌 111: 1347-1355, 2001）、本薬を 12 歳以上の患者に適用することは意義のあるものと思われるが、12 歳未満の小児において尋常性ざ瘡が発症することは比較的稀であると考えられ、また、臨床試験において有効性及び安全性データが得られていないため、添付文書において注意喚起することとする。

また、36 歳以上の患者で認められるざ瘡の多くは思春期後ざ瘡と診断されるものである。36 歳以上における尋常性ざ瘡は、比較的まれであるが、皮膚の状態及び臨床所見は他の年齢と相異がないため、36 歳以上の尋常性ざ瘡患者に本薬を適用することは特に問題ないと考える。

機構は、国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）では 12～15 歳の尋常性ざ瘡患者に対する試験成績は限られているものの、有効性及び安全性に特段注意すべき点も見受けられないと考えられることから、医師の管理下で本薬を使用することは差し支えないと考える。また、12 歳未満の尋常性ざ瘡患者については、国内外を通じて本薬の安全性と有効性は確認されておらず、また発症もまれと考えられることから、本薬の使用は禁忌としないまでも推奨すべきではないと考える。一方、36 歳以上の患者に対する使用経験はないものの、35 歳以下と比較して安全性及び有効性に差がある懸念は少なく、尋常性ざ瘡が 35 歳以下から持

続している場合もあることから、本薬の治療を制限する必要はないと考える。国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）で使用経験がない 12 歳未満、36 歳以上の患者に対する本薬の安全性及び有効性については、使用症例が認められた際には製造販売後調査で確認する必要があると考える（「(8) 製造販売後調査等について」の項参照）。

③ 罹患部位

国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）では顔面の尋常性ざ瘡を対象としていたが、尋常性ざ瘡は背部、胸部及び肩にも認められることがあるため、機構は、顔面以外の尋常性ざ瘡に対する本薬の適用について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦において過去に実施されたナジフロキサシンの臨床試験（臨床評価 8: 2453-2465, 1992）及びクリンダマイシンの臨床試験（臨床評価 15: 583-602, 1999）でも、本薬の臨床試験と同様に顔面の皮疹のみが評価されており、本薬の胸部や背部の尋常性ざ瘡に対する臨床試験はこれまで実施されていない。

一方、顔面以外の尋常性ざ瘡も、顔面と同様、毛包部にざ瘡症状を呈するため、推定される本薬の毛漏斗部過角化の調整による作用機序により、同様に有効となると推測する。

しかし、上述したように、本薬を胸部及び背部へ使用した成績はなく、安全に使用することのできるとの根拠がないため、使用部位を顔面に限定したいと考える。

機構は、胸部又は背部へ本薬を塗布した試験成績はなく、当該部位における本薬の吸収率は不明で、臨床推奨用量は検討されていないこと、また胸部、背部等を含む広範囲に本薬を塗布した試験成績がなく安全性が不明であることも考慮すると、適用範囲を顔面に限るとの、申請者の回答を了承した。しかし、広範囲に使用された場合には曝露量の増大による安全性上の問題も懸念されるため、臨床現場において本薬が胸部や背部等を含む広範囲に使用されることがないように、注意すべき事項について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断することとする。

④ 結節及び囊腫を有する患者について

国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）では、結節及び囊腫を 3 個以上有する尋常性ざ瘡患者は対象から除外されていた。機構は、その理由と、結節及び囊腫を有する患者に対する対応について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦において、炎症性皮疹を顔面に 100 個以上有する、又は結節、囊腫を一定数以上有する患者は概して重症であるという考えがあり、結節及び囊腫に対し本薬が奏効することは期待できず、炎症性皮疹数が多すぎる患者も臨床試験成績にバイアスを与えるおそれがあるため、対象患者から除外した。

結節・囊腫のような重度の皮疹を有する患者においても、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹を多数合併していることから、それらの皮疹に対し本薬を投与することを差し止めるものではないと考えるものの、結節・囊腫に対する使用上の注意として、効能・効果に関連する使用

上の注意に、顔面に重度の蕁麻疹である結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うよう、注意喚起したいと考える。

機構は、臨床試験（27003、27005 及び 27006）において結節及び嚢腫が消失した患者も認められたものの、結節及び嚢腫に対する本薬の有効性は十分に確認されていないことから、結節及び嚢腫に対して、本薬を使用することは現時点において推奨できないと考えるため、結節及び嚢腫に対しては、他の適切な処置を行うよう、注意喚起することとする申請者の対応を了承した。

(5) 用法・用量について

① 本薬の至適濃度について

表 31 に示すように、第Ⅱ相用量設定試験（27003）の主要評価項目である総皮疹数において、本薬 0.1%群及び本薬 0.03%群ではプラセボ群と比較し有意な減少が認められたが、本薬 0.1%群と本薬 0.03%群の群間には有意差は認められなかった（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅱ相用量設定試験」の項参照）。

<表 31 開始時と最終観察時の総皮疹数 (ITT 集団) >

	プラセボ群 (78 例)		本薬 0.03%群 (80 例)		本薬 0.1%群 (80 例)	
	中央値	平均値±標準偏差	中央値	平均値±標準偏差	中央値	平均値±標準偏差
開始時	52	57.9±23.6	48	59.1±26.7	55	60.7±23.3
最終観察時	33	36.3±24.6	20	28.4±27.2	19	25.7±20.6
p 値 ^{a)}			p=0.002		p<0.001	

^{a)} 共分散分析 (最終観察時)

上記も含め、本薬 0.1%群及び本薬 0.03%群の有効性の結果は以下のとおりであった。

- 最終観察日のすべての有効性評価項目（総皮疹数、非炎症性及び炎症性皮疹数、皮疹数の減少率、皮疹数改善度^{†††}）で、本薬 0.1%群のプラセボ群に対する有意差が認められたのに対し、本薬 0.03%群では炎症性皮疹数についてプラセボ群に対する有意差は認められなかった。
- 本薬 0.1%群は本薬 0.03%群に比べて、早期に総皮疹数が減少する傾向が認められた。

一方、安全性については、第Ⅱ相用量設定試験（27003）における有害事象発現率はプラセボ群 50.0%（39/78 例）、本薬 0.03%群 47.5%（38/80 例）及び本薬 0.1%群 55.7%（44/79 例）、副作用はプラセボ群 11.5%（9/78 例）、本薬 0.03%群 18.8%（15/80 例）及び本薬 0.1%群 12.7%（10/79 例）であり、各群の発現率に大きな差が認められなかった。また、皮膚所見スコアは本薬 0.03%群に比べ 0.1%で高い傾向が認められたものの、ほとんどが軽度であり（表 12）、本薬 0.1%は忍容可能と考えた。

以上のように、本薬 0.03%群でもプラセボ群に対する有意差は認められたものの、本薬 0.1%群の有効性は本薬 0.03%群に比べて高い傾向が認められており、また本薬 0.1%群に忍

^{†††} 著明改善：皮疹数の減少率が 75%以上、改善：皮疹数の減少率が 50%以上 75%未満、やや改善：皮疹数の減少率が 25%以上 50%未満、無効：皮疹数の減少率が 25%未満又は皮疹数が増加

容できない有害事象は発現しておらず、安全性プロファイルも同様であることから、第Ⅲ相試験の濃度として本薬 0.1% を選択したことは差し支えないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

② 最大用量について

本薬の用法・用量において 1 日あたりの最大用量が設定されていないことから、機構は、国内臨床試験成績を踏まえ、本薬塗布量に対する安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）において、回収した治験薬の薬剤残量から推定した 1 日当たりの推定使用量（平均値±標準偏差）は、第Ⅱ相用量設定試験（27003） $0.80\pm 0.25\text{g}$ （最小 0.19g、最大 1.98g）、第Ⅲ相検証試験（27005） $0.60\pm 0.25\text{g}$ （最小 0.08g、最大 1.27g）及び長期投与試験（27006） $0.46\pm 0.24\text{g}$ （最小 0.01g、最大 1.24g）であり、1 日当たりの製剤使用推定重量が 1.0g 以上の患者は 3.5%（31/880 例）であった。これらの患者に重篤な有害事象の発現はなく、中等度の有害事象が 5 例に認められたが、その他の有害事象はすべて軽度であった。

一方、臨床薬理試験（27004）では本薬 0.1% 1g を 1 日 1 回 5 日間顔面に塗布したが、6 例の被験者のいずれの血漿検体からも本薬は検出されず（検出限界：0.15ng/mL）、第Ⅱ相用量設定試験（27003）でも、45 例（各群 15 例）のいずれの検体からも本薬は検出されなかった（検出限界：0.15ng/mL）。本薬 0.1% 2g を 1 日 1 回 3 ヶ月間 顔面、首及び肩に塗布した海外薬物動態試験（SPR.2019）においても、6 例すべての血漿中に本薬は検出されなかった。

以上より、適用部位を顔面に限ることで（「(4) 本薬の治療対象について ③ 罹患部位について」の項参照）、1 日当たりの推定使用量は国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）で使用された範囲内であると考えられ、安全性に対する大きな問題は生じないと考えることから、あえて最大用量を設定する必要性はないと考える。また、本薬の使用方法（塗布量及び塗布方法等）について医療機関及び患者に対し十分な説明を行うことで、過量な投与を防ぐことができると考える。

機構は、以下のように考える。国内の臨床試験において、本薬 0.1% を 1g/日以上使用した症例は少数ではあるが、安全性について特段問題となる事象は認められないこと、本薬の適用を顔面とすることで塗布面積が限定されることから、不必要に過剰塗布しないよう適切な使用方法の指導を併せて行うことによって、安全性に懸念が生じるような大量使用は避けることが可能であると考え。しかし、安全性を確保するためには、塗布部位の限定と共に最大用量を設定するなどの対応も有効と考える。

以上から、機構は、申請者が説明しているとおり本薬の使用方法について医療機関及び患者に対し十分な説明がなされるように、具体的な対策（医療従事者及び患者向け説明資料の作成等）を講じる必要があると考えるが、その具体的な対策については専門協議の議論を踏

まえて最終的に判断することとする。

③ 本薬の治療期間について

機構は、本薬による治療を開始した後に、有効性の有無を確認し継続治療の必要性を判断する時期に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

尋常性ざ瘡は再発性の疾患であり、常に新しい皮疹が発生する可能性があるため、断続的な治療が必要と考える。しかし、皮疹が消失した際には塗布を中止する必要があると考えており、漫然と投与しないよう注意喚起することとする。また、第Ⅱ相用量設定試験（27003）及び第Ⅲ相検証試験（27005）では、投与開始 12 週間後の治療効果が確認されていること、海外においても治療効果の評価時期としては 3 ヶ月後を推奨していることから、本邦においても使用継続の判断時期としては 3 ヶ月が適切であると考えている。したがって、本薬の有効性を確認する時期を明確に示すために、添付文章の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「治療開始 3 ヶ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。」を明記する。

機構は、欧州で実施された 2019 試験において、本薬 0.1% 1 日 1 回 2g を 3 ヶ月塗布した結果、6 例中 1 例で投与部位以外の脂肪組織に本薬が検出されていること（「2）薬物動態試験成績の概要 <機構における審査の概要> (1) 本薬長期投与時の蓄積性について」の項参照）、本薬の毒性試験では、骨折等の骨に対する影響や催奇形性が認められていること等、長期間使用した際の蓄積性や安全性に懸念される点があることから、本薬の使用にあたっては、疾病の治療上必要最小限の期間の投与にとどめる必要があると考えており、軽快が認められた患者及び効果が認められない患者には塗布の中止を考慮し漫然と継続しないことが必要であると考えている。

また、臨床試験（27003 及び 27005）成績からは、推奨できる本薬使用継続の判断時期を設定することは困難であると考えられたが、国内臨床試験（27003 及び 27005）では 3 ヶ月間塗布による有効性が確認されているため、少なくとも 3 ヶ月以内を目途に本薬継続使用の可否を判断することが必要であると考えている。

(6) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）の対象が尋常性ざ瘡患者とされ、第Ⅲ相検証試験（27005）でプラセボに対する本薬 0.1%の最終評価時における総皮疹減少率で有意な差が認められたため、本薬の効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることが適当と判断した。本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 高濃度製剤について

海外では、本薬 0.1%製剤に加え 0.3%製剤が上市されている国もあることから、機構は、海外での高濃度製剤開発の経緯と本邦における開発予定について説明するよう、申請者に求

めた。

申請者は、以下のように回答した。米国及びカナダにおいて、本薬 0.1%製剤は尋常性ざ瘡の外用治療薬として受け入れられていたが、より高い効果を目的として 0.3%製剤の開発に着手した。現在 0.3%製剤は、カナダ（2005 年 12 月）、米国（2007 年 6 月）及びアルゼンチン（2007 年 10 月）で承認を取得している。

一方、本邦においては、国内第 相 試験 の 0.3%製剤で、薬剤除去 24 時間後に背部での皮膚反応（1/15 例にわずかな紅斑を認めた）が認められたため、0.3%製剤の皮膚忍容性が低い可能性があるかと判断し、海外実績のある本薬 0.1%までの用量を検討する開発を行うこととした。本邦では本薬 0.1%が尋常性ざ瘡を適応症とする最初のレチノイド様外用剤となるため、本薬 0.1%の製造販売後に、製造販売後調査や臨床現場の意見を踏まえて、0.3%製剤開発の必要性を判断していく予定である。

機構は、製造販売後において、臨床経験を蓄積し、これまでの国内臨床試験成績を踏まえて、高濃度製剤の開発を検討するという、申請者の回答を了承した。

(8) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査基本計画書（案）の骨子を提示するよう求めたところ、申請者は、製造販売後調査基本計画書（案）の骨子を表 32 のように提示した。

<表 32 使用成績調査の実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用及び安全性又は有効性等に影響を与える要因の把握
対象患者	尋常性ざ瘡患者
予定症例数	3,000 例
調査期間	本剤の対象患者を目標症例数に達するまで登録する中央登録方式、1 症例あたりの観察期間は 3 ヶ月（3 ヶ月以上の継続使用症例については 12 ヶ月間）
調査事項等	① 患者背景（年齢、性別、妊娠の有無及び妊娠週、使用理由・重症度、発症時期、既往歴、合併症） ② 本剤の使用状況（使用量、使用部位及び使用期間） ③ 先行薬剤・併用薬剤の投与状況、療法・処置の状況 ④ 臨床経過（皮疹数、全般改善度） ⑤ 有害事象、臨床検査値

また、小児、高齢者、妊産婦、肝・腎機能障害患者及び長期使用例については、使用成績調査の中から抽出して検討し、問題点が見いだされた場合には特定使用成績調査を実施する。

機構は、申請者の提示した製造販売後調査（案）の調査項目に加え、無効例については本薬に代わる治療方法、追跡調査が可能な患者については、投与終了後の臨床症状の推移、再治療に至るまでの期間、再治療状況についても、調査することとし、本薬の尋常性ざ瘡にかかる治療状況についての情報収集も必要と考えるが、最終的には専門協議の議論も踏まえて判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 SPR.27001 : 5.3.3.1-1、試験番号 SPR.27002 : 5.3.3.1-2、試験番号 SPR.27004 : 5.3.1.1-1、試験番号 SPR.27003 : 5.3.3.2-1、試験番号 SPR.27005 : 5.3.5.1-2 及び試験番号 SPR.27006 : 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書に規定された一部の原資料（被験者の登録に関する連絡票、検査結果票等）が保存されていないこと、治験実施計画書からの逸脱（皮疹数評価者の変更に伴う重複評価の未実施）が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 16 日

1. 申請品目

[販 売 名] ディフェリングル 0.1%
[一 般 名] アダパレン
[申 請 者 名] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 8 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、尋常性ざ瘡は非炎症性皮疹である面皰の存在が基本となり、患者の罹患部位には非炎症性皮疹と炎症性皮疹とが混在しているため、尋常性ざ瘡において非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の合計である総皮疹数が減少することは、臨床的に重要であると考え。したがって、尋常性ざ瘡に対する薬効評価に総皮疹数を指標とした評価を用いることは差し支えないと考え、第Ⅲ相検証試験（27005）の主要評価項目である総皮疹数減少率において本薬 0.1%群とプラセボ群との間に有意な差が認められたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 安全性について

機構は、提出された本薬の臨床試験成績では、特に本薬投与開始初期には皮膚局所の有害事象発現頻度が高く認められるものの、それ以外に特段注意すべき事項は認められていないと考える。したがって、本薬投与開始初期には皮膚局所の有害事象発現頻度が高く認められることを注意喚起した上で、医師の管理下で適切に使用されるのであれば、臨床的に忍容可能であると判断した（本薬の妊娠に対する影響については、次項参照）。

以上の機構の判断は、専門委員より支持されたが、以下のような意見も出された。

臨床試験において接触性皮膚炎が認められた原因として、本薬のトレチノイン様の作用による皮膚乾燥、皮膚剥脱等の症状が接触性皮膚炎として判定された可能性も考えられるが、本薬塗布によって感作されたことにより発現した可能性も考えられる。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、接触性皮膚炎が報告された症例においてパッチテスト等による本薬の感作により発現したのかについて確認が行われているか、また、国内外の臨床試験や海外の製造販売後の情報から、本薬の感作による有害事象の発現状況について調査するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験では、計 67 例の接触性皮膚炎が報告され、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった 9 例は、いずれも投与開始初期に多く認められ、接触性皮膚炎という疾患名で報告されているが、皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症等の本薬の薬理作用に基づく皮膚刺激症状によるものと考えられる。また、長期投与試験（27006）で接触性皮膚炎が認められた 1 例についてはパッチテストが実施されたが、陽性反応は認められなかった。

一方、海外では Draize 法により本薬の感作性に関する臨床試験（PH87031）が行われ、感作性のないことが確認されている。また、2008 年 3 月現在で、推定累計投与患者数 2200 万人に対し合計 23 例の接触性皮膚炎が報告されている。ほとんどの症例で報告内容が乏しく、刺激性皮膚炎とアレルギー性接触性皮膚炎とを区別することが困難であるが、1 例についてパッチテストで陽性反応が認められている。これらより、本薬の感作性は非常に限られたものであると考えている。

機構は、海外の情報を勘案すると、現時点では本薬の感作性により接触性皮膚炎が発現する可能性は低いと考えられるものの、本邦における製造販売後にも接触性皮膚炎の発症事例を収集し、可能な症例に関してはパッチテストに関する情報も収集し、本薬の感作性に対する情報収集を行うよう申請者に求め、申請者より、適切に対応する旨の回答が得られたため、これを了承した。

3) 本薬の妊娠に対する影響について

レチノイド類は催奇形性作用及び生殖発生毒性作用を有することが知られており、レチノイド受容体に作用する本薬でも、毒性試験において高用量の経口投与時に催奇形性が認められていることから、本薬が体内にある一定量以上吸収された場合には、催奇形性を示す可能性があると考えられる（「3) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験及び <機構における審査の概略> (1) 本薬のレチノイド様作用について」の項参照）。一方、国内臨床試験において本薬 0.1%塗布時の本薬血漿中濃度は検出限界（0.15ng/mL）以下であり（「2) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、妊娠ウサギ反復経口投与試験において催奇形性が認められたときの血中濃度とは約 165 倍の開きが認められ、また、国内外臨床試験及び海外の製造販売後の情報において、本薬の使用による催奇形性を示唆する情報は得られていない。そのため、本薬を外用で顔面のみに適正に使用した場合、催奇形性のリスクは極めて低いことが推察される。

しかし、粘膜又は創傷部位への適用や経口摂取、胸部・背部等広範囲への塗布等によって、本薬が体内へ高濃度に吸収されることがあった場合には、催奇形性を示す可能性を完全には否定できないことから、妊婦、妊娠している可能性のある女性には使用しないこととし、対象患者に若年の女性が多いことを考慮した上で、催奇形性のリスクと適正使用に関し十分な注意喚起が必要と考える。また、本薬の毒性試験では精巣に対する影響は認められていないものの、RAR に作用する類薬のタミバロテンでは精巣毒性が認められていることから、男性に対してもタミバロテンの生殖毒性に係る情報を提供する必要があると考える。したがって、適正使用

のためには、医療機関や患者向けの資材を通じた安全対策について十分に検討する必要があると考える（適正使用のための方策については、次項参照）。

また、妊婦及び妊娠している可能性のある女性には使用を避けるべきであると考え、製造販売後にそのような患者に使用されたことが判明した場合は、女性の妊娠に対する情報及び胎児や新生児に対する影響を検討し、更には男性患者へ使用時の女性パートナーにおける妊娠に対する情報を集積して本薬の妊娠等に対する影響について検討する必要があると考える。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、本薬により催奇形性が発現する可能性は、適正使用される限りにおいては低いと考えられるが、本薬のレチノイド様作用を考えると、妊婦や妊娠している可能性のある女性、現在妊娠を希望している女性に対する使用は慎重であるべきと考えとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、男性患者においても類薬での安全性情報を提供する必要があるとの意見が出された。機構は、以上の点を踏まえて情報提供用資材を作成するよう申請者に求めたところ、患者及び医師向けの資材を作成し、適切に情報提供する旨の回答が得られたため、これを了承した（「4）適正使用のための方策について」の項参照）。

4) 適正使用のための方策について

本薬の毒性試験において、骨折等の骨に対する影響や催奇形性が認められていること、また臨床薬理試験においてわずかではあるが脂肪組織への本薬の蓄積が認められていること（「2）薬物動態試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 本薬長期投与時の蓄積性についての項」参照）から、胸部や背部等広範囲の塗布や必要以上の長期にわたり漫然と使用することのないよう、以下のような対策が必要であると考え。

- ① 適用範囲を顔面に限定すること。
- ② 一日使用用量の上限を設定すること。
- ③ 症状が軽快した患者及び効果が認められない患者には使用中止を考慮し漫然と継続しないよう注意喚起すること（少なくとも3ヵ月以内を目途に本薬使用の継続が必要であるかを判断する）。
- ④ 結節及び嚢腫に対しては、他の適切な処置を行うよう、注意喚起すること。
- ⑤ 以下の点を反映した医療機関及び患者向け資材の作成すること。
 - i) 使用方法（顔面のみに使用し胸部・背部に使用しない、長期間漫然と使用しない、就寝前の洗顔後に塗布する、1日の塗布量上限の具体的目安を示す）
 - ii) 催奇形性（動物試験で催奇形性が認められていること）
 - iii) 類薬では、精巣毒性が認められていること。
 - iv) 妊婦、妊娠している可能性のある女性、現在妊娠を希望する女性及び授乳婦は使用しないこと。

以上の機構の意見は概ね支持され、専門委員からは、製造販売後に顔面以外の部位に使用されてしまう可能性や、薬剤性ざ瘡や機械的ざ瘡等、尋常性ざ瘡以外のご瘡にも使用されてしま

う可能性も否定できないため、1 日使用上限量に対する注意喚起は必要であるとの意見が出された。

機構は、専門委員の指摘のように顔面以外の部位や、尋常性ざ瘡以外のざ瘡に本薬が用いられることで、本薬の使用量が想定以上に増加する可能性があるため、1 日使用上限量の設定も考慮すべきと考えたが、一方で、上限量の設定根拠となるデータは乏しく、具体的な数値をもって設定することは困難であった。そのため、適量を患部（顔面）に塗布するとの用法で実施された第Ⅲ相検証試験（27005）及び長期投与試験（27006）における本薬の使用用量^{***}から、使用部位を顔面に限定した場合の 1 日当たりの本薬使用量は最大でも 1g 程度に抑えられると考えられることを踏まえ、適用部位を限定することによって臨床試験で使用経験のある塗布量の範囲に制限されるのではないかと専門委員に提案したところ、専門委員の同意が得られた。ただし、専門委員も懸念するように、他の部位（背部や胸部等）の尋常性ざ瘡や、尋常性ざ瘡以外のざ瘡に使用されることは回避する必要があると考え、本薬の使用部位を顔面に限定すること、本薬の対象疾患は尋常性ざ瘡のみであり、他のざ瘡に対する有効性及び安全性は確認されていないことを十分注意喚起することは必要であるため、適正使用のための添付文書の記載及び資材の作成について対応するよう、申請者に伝えた。

申請者は、医師及び患者向け資材を作成し、添付文書及び資材において適切に注意喚起する旨の回答を提示したため、機構は了解した。

5) 用法・用量について

機構は、第Ⅱ相用量設定試験（27003）において、本薬 0.03%群でもプラセボ群に対する有意差は認められたものの、有効性において本薬 0.1%群は本薬 0.03%群よりも高い、若しくは早期に発現する傾向が認められており、また本薬 0.1%群に忍容できない有害事象は認められていないことから、第Ⅲ相試験の濃度として本薬 0.1%を選択したことは了承できると判断した。また、第Ⅲ相検証試験（27005）の主要評価項目である総皮疹数減少率においてプラセボ群と本薬 0.1%群の間に有意な差が認められたため、本薬の用法・用量として、本薬 0.1%を 1 日 1 回塗布とすることが適当であると考えた。また、国内臨床試験においては就寝前に塗布が行われていたことから、就寝前に塗布することについても情報提供が必要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持されたため、本剤の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を、以下のように設定することが適当であると判断した。

【用法・用量】

1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 就寝前に使用すること。
- (2) 治療開始 3 ヶ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。

^{***} 回収した治験薬の薬剤残量から推定した 1 日当たりの推定使用量（平均値±標準偏差）は、第Ⅲ相検証試験（27005）0.60±0.25g（最小 0.08g、最大 1.27g）及び長期投与試験（27006）0.46±0.24g（最小 0.01g、最大 1.24g）

- (3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

6) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験（27003、27005 及び 27006）の対象が尋常性ざ瘡患者とされ、第Ⅲ相検証試験（27005）でプラセボに対する本薬 0.1%の最終評価時における総皮疹数減少率に有意な差が認められたため、機構は、本薬の効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることが適当との機構の判断は、専門委員から支持された。ただし、「4) 適正使用のための方策について」の項で述べたように、適正使用のために投与部位を限定すること、また、胸部、背部等のざ瘡に対する有効性及び安全性は確立していない旨を併せて注意喚起する必要があると考え、【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように設定することが適切であると判断した。

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

7) 製造販売後調査等について

機構は、審査報告 (1) に記載したように、製造販売後には、追跡調査が可能な患者については、投与終了後の臨床症状の推移、再治療に至るまでの期間、再治療状況についても、調査することとし、本薬の尋常性ざ瘡にかかる治療状況についての情報収集も必要であると考え（「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (8) 製造販売後調査等について」の項参照）。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、投与終了後の経過や再治療状況は臨床的には関心事ではあるが、尋常性ざ瘡の場合、患者が必ずしも通院を継続するわけではなく、臨床使用実態下で意義のある情報収集を追跡調査で行うことは、現実的には困難と考えるとの意見が出された。その他にも、専門委員から、類薬では精巣毒性が認められていることから男性患者の女性パートナーの妊娠に対する影響に関する調査、及び接触性皮膚炎に関する本薬の感作性に関する調査については、実施する必要があるとの意見が出された。

以上の点を踏まえて、機構は申請者に対し製造販売後調査骨子（案）の提示を求め、表 33 のような計画が提示されたため、これを了承した。

<表 33 使用成績調査の実施計画書骨子 (案) >

目的	使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用及び安全性又は有効性等に影響を与える要因の把握
対象患者	尋常性ざ瘡患者
予定症例数	3,000 例
調査期間	本剤の対象患者を目標症例数に達するまで登録する中央登録方式、1 症例あたりの観察期間は 3 ヶ月 (3 ヶ月以上の継続使用症例については 12 ヶ月間)
調査事項等	① 患者背景 (年齢、性別、妊娠の有無及び妊娠週、男性に対してはパートナーの妊娠の有無、使用開始時の入院・外来の別、使用理由・重症度、発症時期、アレルギー歴、既往歴及び合併症) ② 本剤の使用状況 (使用量、使用部位及び使用期間) ③ 先行薬剤・併用薬剤の投与状況、療法・処置の状況 ④ 臨床経過 (皮疹数、全般改善度及び接触性皮膚炎) ⑤ 有害事象、臨床検査値

8) 妊娠に対する影響について (経過報告) (「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 安全性について ④ 妊娠に対する影響について」の項参照)

2007 年 12 月 31 日までに臨床試験を含めて本薬が投与された症例のうち、計 184 例の妊娠例が報告された。184 例中転帰が判明している症例は 106 例であるが、2005 年 10 月 24 日までに認められた 6 例の先天異常 (機能異常 1 例及び構造奇形 5 例) から新たに先天異常は認められていない。

また、20 年 月 日にフランス厚生・保健製品安全庁 (AFSSAPS) から、脊椎、肛門、心循環系、気管、食道、尿路系及び四肢の奇形である VECTERL 症候群が報告された。当該症例は、本薬のほか、ドキシサイクリン及びエリスロマイシンの投与、並びにアセトン、メタノール、イソプロパノール、ベンゼン、ジクロロエチレン及び塩化ビニールの曝露を受けており、患者背景や投与状況に関する情報が少ないが、現時点で本薬との因果関係は否定されていない。

機構は、上記の最新の情報を加味しても、これまでの審査内容に影響はなく、製造販売後における適正使用の徹底と調査の必要性に対する判断に変更はないと考える。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
15	11	ラット又は有色ラットに本薬の [¹⁴ C] 標識体 0.05 又は 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、投与 <u>0.25~168</u> 時間の血漿中放射能と比較して…	ラット又は有色ラットに本薬の [¹⁴ C] 標識体 0.05 又は 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、投与 <u>1~72</u> 時間の血漿中放射能と比較して…
15	25	妊娠 13 日目のラットに本薬の [¹⁴ C] 標識体 0.1mg/kg 又は 1mg/kg が単回経口投与時の F ₁ 胎児の放射能は投与 4 時間後に最高値を示し、…	妊娠 13 日目のラットに本薬の [¹⁴ C] 標識体 0.1mg/kg 又は 1mg/kg が単回経口投与された。本薬の [¹⁴ C] 標識体 <u>0.1mg/kg</u> 投与時の F ₁ 胎児の放射能は投与 4 時間後に最高値を示し、…
21	10	…すべての本薬投与群で体重増加抑制、削瘦、脳周辺部で過剰な透明液等が認められた。	…すべての本薬投与群で体重増加抑制 <u>及び削瘦傾向</u> 、脳周辺部で過剰な透明液等が認められた。

(下線部追加・訂正箇所)

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤は劇薬に該当し、また、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。