

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベピオゲル2.5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 21 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報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

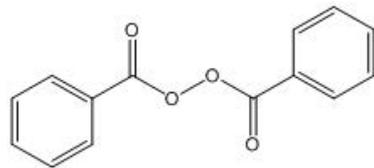
平成 26 年 11 月 7 日

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] ベピオゲル 2.5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 19 日
[剤形・含量] 1g 中に過酸化ベンゾイルを 25mg 含有する水性ゲル剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{14}H_{10}O_4$

分子量： 242.23

化学名：

（日 本 名） 過酸化ジベンゾイル

（英 名） Dibenzoyl peroxide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 11 月 7 日

[販 売 名] ベピオゲル 2.5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 17 日

I. 申請品目

[販売名]	ベピオゲル 2.5%
[一般名]	過酸化ベンゾイル
[申請者名]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 19 日
[剤形・含量]	1g 中に過酸化ベンゾイルを 25mg 含有する水性ゲル剤
[申請時効能・効果]	尋常性ざ瘡
[申請時用法・用量]	通常、1 日 1 回、洗顔後、適量を患部に塗布する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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、顔面、胸部、背部に好発する面皰を初発疹とする毛孔一致性の慢性炎症性病変であり、その病因として、皮脂分泌の亢進、男性ホルモン等の分泌的要因、毛包漏斗部の角化異常、*Propionibacterium acnes*（以下、「*P. acnes*」）の増殖による炎症の惹起等がある¹。

過酸化ベンゾイル（Benzoyl peroxide：以下、「BPO」）は、尋常性ざ瘡の炎症性皮疹の原因となる *P. acnes* 等に対して抗菌作用を示す。海外では、米国皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン²及び欧州皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン³に尋常性ざ瘡に対する外用剤として記載されている。

2014 年 4 月現在、BPO を含有する外用剤は、欧米等の 41 カ国で承認されている。

ベピオゲル 2.5%（以下、「本剤」）は、米国で承認されている ██████████⁴ の BPO ゲル剤の処方に基づき、本邦向けに 2.5% に調整した BPO 製剤である。申請者は、尋常性ざ瘡の患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の承認申請に至った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬の過酸化ベンゾイルは、白色の粉末であり、溶解性、分配係数について検討されている。原薬は、爆発性を抑制するために ██████████% 以上の水を含んだ状態としている。原薬の化学構

¹ 最新皮膚科学大系 17 第 1 版, p.117-130, 株式会社中山書店; 2002

² J Am Acad Dermatol 56: 651-663, 2007

³ J Eur Acad Dermatol Venereol 26: 1-29, 2012

⁴ ██████████ ██████████ ██████████ 製剤。 ██████████ ██████████ ██████████

造は、質量スペクトル (MS)、紫外吸収スペクトル (以下、「UV」)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び ¹³C-NMR) 及び粉末 X 線回折により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXXを出発物質として合成される。重要工程として、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX並びにXXXX、XXXX及びXXXX工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、粒子径、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分及び定量法 (滴定終点検出法) が設定されている。

なお、審査の過程において、粒子径及び水分が設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。

<表 1 原薬の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	60±5%RH	遮光下、ポリエチレン袋	24 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2℃	75±5%RH		6 ヶ月

長期保存試験では、24 ヶ月時点において 1 ロットの含量規格が上限値を超えたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。以上より、原薬のリテスト期間は、遮光下、ポリエチレン袋で室温保存するとき、XX ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1g 中に原薬 25mg を含有する水性ゲル剤であり、1 製剤あたり 15g がポリエチレン製チューブに充填されている。製剤には、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、XXXXXXXXXX及び精製水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、充填、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、XXXX工程及びXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (XXXXXXXXXX)、pH、純度試験 (類

縁物質（HPLC））及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、石英管保存された製剤は光に不安定であったが、ポリエチレンチューブ包装品は光に安定であった。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	40±5%RH	ポリエチレン チューブ 包装品	18 ヶ月
中間的試験	実生産 3ロット	30±2℃	65±5%RH		12 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2℃	25%RH 以下		6 ヶ月

加速試験では、含量の低下及び類縁物質の顕著な増加が認められた。

以上より、製剤の貯法及び有効期間は、ポリエチレンチューブ包装品で凍結を避け、25℃以下で保存するとき、18 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬に含まれる水分について

機構は、原薬は爆発性を抑制するために水分を含んだ状態としているが、原薬の製造工程の管理項目及び原薬の規格に水分が設定されていないこと、並びに含量規格及び■が共に上限値であった場合に合計が■%となり、■%以上の水分を担保できないことについて、その妥当性を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

原薬中に含まれる成分のうち、過酸化ベンゾイル、水分及び■の■。■は原薬に■%程度含まれているが、長期保存試験において、有効期間を通してその含量は変化していないため、原薬中に含まれる主な成分のうち、その組成が変化しうる成分は過酸化ベンゾイル及び水分と考えられる。このため、過酸化ベンゾイルの含量を管理することにより、原薬中の水分含量も併せて管理できると考えた。しかし、含量規格及び■が共に上限値であった場合、■%以上の水分を担保することができないことから、原薬の製造工程の管理項目として水分を設定し、その管理値を「■%以上」とする。また、水分を原薬の規格及び試験方法に設定し、その規格値を「■%以上」とする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 原薬の粒子径について

製剤中の原薬は大部分が溶解せずに固体で分散していると申請者が説明していることから、機構は、原薬の規格及び試験方法について、ICH Q6A に準じて粒子径の設定を検討するよう申請者に求めた。

申請者は原薬の規格及び試験方法に粒子径を設定する旨を回答したため、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

米国で承認されている過酸化ベンゾイル (Benzoyl peroxide : 以下、「BPO」) を含有する製剤 [] の承認申請資料に加え、「Benzoyl peroxide」、「BPO」、「sodium benzoate」等をキーワードとして、PubMed、SciFinder、CiNii 等のデータベースを検索して得られた公表論文が参考資料として提出された。なお、申請者が実施した安全性薬理試験及び薬物動態試験成績が評価資料として提出された。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* における BPO の抗菌作用及びその機序、並びに *in vivo* における BPO の毛漏斗部閉塞に対する作用を検討した公表文献が提出された。また、安全性薬理試験として単回経口投与試験が実施され、その他、BPO が中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響並びにその他の一般薬理作用について検討された公表文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

尋常性ざ瘡の病態に関与している *Propionibacterium acnes* (以下、「*P. acnes*」)、*Staphylococcus epidermidis* (以下、「*S. epidermidis*」) 及び *Staphylococcus aureus* (以下、「*S. aureus*」) に対して検討された。

1) *in vitro* における BPO の *P. acnes* に対する抗菌及び殺菌作用

① *P. acnes* 標準株に対する抗菌作用 (4.2.1.1-1 : J Invest Dermatol 129: 2480-2488, 2009)

P. acnes (標準株) に対する BPO の最小発育阻止濃度 (Minimal Inhibitory Concentration : 以下、「MIC」) を微量液体希釈法で測定したところ、*P. acnes* 標準株に対する BPO の MIC は 62.5µg/mL であった。

② *P. acnes* 臨床分離株に対する抗菌作用 (5.3.5.4-1 : [] により実施された試験⁵)

抗菌薬感受性及び耐性 *P. acnes* (臨床分離株 : 65 株 (感受性 : 5 株、耐性 : 60 株) 及び標準株 : 3 株 (感受性)) に対する BPO の MIC を寒天平板希釈法で測定したところ、いずれの *P. acnes* 株に対しても、BPO の MIC は 128µg/mL であった。

③ 脂質存在下の *P. acnes* に対する抗菌作用 (4.2.1.1-2 : Antimicrob Agents Chemother 33: 326-330, 1989)

P. acnes (標準株 : 9 株) に対する BPO の MIC 及び最小殺菌濃度 (Minimal Bactericidal Concentration : 以下、「MBC」) を脂質存在下又は脂質非存在下で測定した。BPO は Dimethyl

⁵ 本剤の導入元である [] 社から提供された

sulfoxide (DMSO) に溶解した後、*P. acnes* 用感受性測定培地で希釈し、脂質存在下で MIC を測定する場合は、ヒト皮脂分の混合物⁶を 20%含む *P. acnes* 用感受性測定培地で希釈した。BPO の MIC は、脂質非存在下では 100~800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、脂質存在下では ≤ 0.78 ~400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、BPO の MBC は、脂質非存在下では 200~800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、脂質存在下では 1.56~800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。脂質非存在下と比較して脂質存在下で MIC 及び MBC が低くなったことから、BPO の抗菌作用は脂質存在下で増強されることが示唆された。

④ エリスロマイシン感受性及び耐性 *Propionibacteria* に対する抗菌作用 (4.2.1.1-3 : Br J Dermatol 131: 331-336, 1994)

Propionibacteria のエリスロマイシン (以下、「EM」) 感受性株 (臨床分離株 : 7 株、標準株 : *P. acnes*、*P. avidum*、*P. granulosum* 各 1 株) 及び EM 耐性株 (臨床分離株 : 10 株) に対する BPO の MIC を寒天平板希釈法で測定した。EM 感受性株及び EM 耐性株に対する BPO の MIC はいずれも 64~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、同程度の抗菌作用を示した。

⑤ *P. acnes* に対する殺菌作用 (4.2.1.1-6 : J Appl Bacteriol 54: 379-382, 1983)

P. acnes (標準株) の菌液 (1×10^8 cells/mL) を、5%BPO 含有ローション剤又は基剤をリン酸緩衝生理食塩液 (pH6.0) で希釈した 0.01%BPO 溶液又は基剤希釈液と混合して 30°C で反応させ (反応時間 0~180 分)、反応液を 0.1mL ずつ採取し、寒天培地に添加して生菌数を計測した。基剤希釈液では *P. acnes* の生菌数は減少しなかったが、0.01%BPO 溶液では、反応開始 60 分以降に *P. acnes* の生菌数が指数関数的に減少した。

2) *in vitro* における BPO の *S. epidermidis* に対する抗菌及び殺菌作用

① *S. epidermidis* 標準株に対する抗菌作用 (4.2.1.1-1 : J Invest Dermatol 129: 2480-2488, 2009)

S. epidermidis (標準株) に対する BPO の MIC を微量液体希釈法で測定したところ、BPO の MIC は 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超であった。

② エリスロマイシン感受性及び耐性 *S. epidermidis* に対する抗菌作用 (4.2.1.1-3 : Br J Dermatol 131: 331-336, 1994)

S. epidermidis の EM 感受性株 (臨床分離株 : 10 株) 及び EM 耐性株 (臨床分離株 : 10 株⁷) に対する BPO の MIC を寒天平板希釈法で測定した。EM 感受性株及び EM 耐性株に対する BPO の MIC はいずれも 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、同程度の抗菌作用を示した。

③ *S. epidermidis* に対する殺菌作用 (4.2.1.1-6 : J Appl Bacteriol 54: 379-382, 1983)

S. epidermidis (標準株) の菌液 (1×10^8 cells/mL) を、5%BPO 含有ローション剤又は基剤をリン酸緩衝生理食塩液 (pH6.0) で希釈した 0.001%BPO 溶液又は基剤希釈液と混合して 30°C で反応させ (反応開始 0~120 分)、反応液を 0.1mL ずつ採取し寒天培地に添加して生菌数

⁶ 35%トリオレイン、31%イソセチルステアリン酸塩、31%スクワレン、1%オレイン酸及び2% Tween80

⁷ 5株はマクロライド-リンコサミド-ストレプトグラミン B 耐性、5株はマクロライド-ストレプトグラミン B 耐性

を計測した。基剤希釈液では、*S. epidermidis* の生菌数は減少しなかったが、0.001%BPO 溶液では、反応開始 60 分以降に *S. epidermidis* の生菌数が指数関数的に減少した。

3) *in vitro* における BPO の *S. aureus* に対する抗菌作用

① *S. aureus* 標準株に対する抗菌作用 (4.2.1.1-1 : J Invest Dermatol 129: 2480-2488, 2009)

S. aureus (標準株) に対する BPO の MIC を微量液体希釈法で測定したところ、BPO の MIC は 15.6 μ g/mL であった。

② *S. aureus* 分離株に対する抗菌作用 (4.2.1.1-4 : Br J Dermatol 154: 341-344, 2006)

S. aureus (分離株 : 2 株) に対する BPO の MIC を微量液体希釈法で測定したところ、*S. aureus* 分離株に対する BPO の MIC は 15 μ g/mL であった。

③ 院内検出多剤耐性 *S. aureus* に対する抗菌作用 (4.2.1.1-5 : Int J of Cosmet Sci 11: 253-258, 1989)

院内検出多剤耐性 *S. aureus* (標準株、院内検出多剤耐性株 : PR1、PR2 及び PR3) に対する BPO の MIC を寒天平板希釈法で測定したところ、*S. aureus* 標準株及び院内検出多剤耐性株に対する BPO の MIC はいずれも 500 μ g/mL であり、標準株と多剤耐性株に対して同程度の抗菌作用を示した。

4) 毛漏斗部閉塞に対する BPO の作用 (4.2.1.1-9 : J Dermatol 23: 169-180, 1996)

ウサギ⁸の右耳介にパラフィンオイルに溶解した 50%オレイン酸を、左耳介にパラフィンオイルを 2 週間反復塗布し、右耳介を面皰モデル、左耳介を正常コントロールとした。これとは別に、ウサギの両耳介にパラフィンオイルに溶解した 50%オレイン酸を 2 週間反復塗布して面皰モデルとし、その後、当該モデルの左耳介に基剤⁹、右耳介に 5%BPO 含有クリーム剤を 4 週間反復塗布した。基剤及び 5%BPO 含有クリーム剤の塗布開始から 1~4 週後に耳介皮膚組織を 4 箇所ずつ生検し、各検体の毛漏斗部の構造を透過型電子顕微鏡で観察することにより、角層の肥厚及び角層中デスモソーム数を 4 段階^{10,11}で評価した。正常コントロールと比較して、面皰モデルでは角層の肥厚と角層中のデスモソーム数の増加が認められた。面皰モデルに BPO を塗布した群では、基剤塗布群と比較して、塗布 1 週間後から角層肥厚が消失し、角層中のデスモソーム数も減少した (表 3 及び表 4)。

⁸ 雌雄不明

⁹ エチルアルコール : プロピレングリコール = 1 : 1

¹⁰ 1+ : 倍率 3,000 倍で角層構造が観察される。角層はバスケットウェーブ様を呈し、顆粒層より薄い。
2+ : 倍率 3,000 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層はバスケットウェーブ様を呈する。
3+ : 倍率 3,000 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層は密集している。
4+ : 倍率 1,500 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層は密集している。

¹¹ 角層構造を倍率 12,000 倍で観察し、1 視野におけるデスモソーム数を、1+ : 0~4 個、2+ : 5~9 個、3+ : 10~14 個、4+ : 15 個以上の 4 段階で評価した

＜表 3 面皸モデルの角層の肥厚に対する BPO の作用 a)＞

群		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
正常コントロール		—	2+	—	—
面皸モデル		—	3+	—	—
面皸モデル	基剤	3+	3+	3+	3+
	BPO	1+	1+	1+	1+

1 群 5 例で、各個体から 4 検体採取し、1 検体につき 5 視野を評価 (n=100)

— : 検体採取せず

a) 4 段階評価の値については脚注 10 参照

＜表 4 面皸モデルの角層中デスモソーム数に対する BPO の作用 a)＞

群		角層上部				角層下部			
		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
正常コントロール		—	1+	—	—	—	2+	—	—
面皸モデル		—	2+	—	—	—	3+	—	—
面皸モデル	基剤	2+	2+	2+	2+	3+	3+	3+	3+
	BPO	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+

1 群 5 例で、各個体から 4 検体採取し、1 検体につき 5 視野を評価 (n=100)

— : 検体採取せず

a) 4 段階評価の値については脚注 11 参照

(2) 安全性薬理試験

1) BPO の一般薬理試験成績 (4.2.1.3-1 : 応用薬理 27: 1005-1017, 1984)

中枢神経系、呼吸系及び心血管系への影響並びにその他に対する作用が、BPO の一般薬理試験で検討されており、各試験の概要は表 5 のとおりであった。

<表 5 BPO の一般薬理試験の概要>

試験項目	動物種又は標本	投与経路	用量/濃度 範囲	主な結果
中枢神経系				
自発運動量に対する作用	マウス	経口	205~820 (mg/kg)	820mg/kg : 投与 1 時間後まで自発運動を抑制
ストリキニーネ誘発 痙攣に対する作用	マウス	経口	102~410 (mg/kg)	410mg/kg : 痙攣の開始時間及び致死時間が延長
チオペンタールナトリウム 誘発睡眠に対する作用	マウス	経口	51~205 (mg/kg)	102mg/kg 以上 : 睡眠時間が延長
体温に対する作用	マウス	経口	102~410 (mg/kg)	205mg/kg 以上 : 投与 1 時間後に体温低下し、投与 2 時間後までに回復
鎮痛作用に対する作用	ラット、マウス	経口	205~820 (mg/kg)	ラット : 影響なし マウス : 410mg/kg 以上で投与 15~40 分間にわたり、 ライジング数の減少
自発脳波に対する作用	ウサギ	経口	100~1,000 (mg/kg)	影響なし
呼吸系及び心血管系				
摘出右心房に対する作用	ウサギ 摘出右心房	<i>in vitro</i>	10~1,000 (μ g/mL)	影響なし
摘出大動脈条片に対する作用	ウサギ 摘出大動脈条片	<i>in vitro</i>	10~1,000 (μ g/mL)	影響なし
摘出耳介血管に対する作用	ウサギ摘出耳介	<i>in vitro</i>	10~1,000 (μ g/mL)	影響なし
呼吸数、呼吸振幅、血圧、心拍 数及び血流量	麻醉イヌ	静脈	0.3~20 (mg/kg)	1mg/kg 以上 : 呼吸数増大、呼吸振幅減少、最高血 圧の低下 10mg/kg 以上 : 呼吸数増大、呼吸振幅減少、最高 血圧の低下が増大し、死亡例も認められた
自律神経系				
各種薬剤 (ACh、BaCl ₂ 、His、 NAd) による収縮に対する作用、 自発運動に対する作用	摘出平滑筋 (ラット、モルモット、ウサギ)	<i>in vitro</i>	1~1,000 (μ g/mL)	回腸 : 1,000 μ g/mL で ACh 及び His 収縮の抑制 気管 : 100 μ g/mL でわずかな収縮作用 十二指腸自発運動 : 100 μ g/mL で収縮振幅の増大、 1,000 μ g/mL で一過性の収縮振幅の増大後に振幅 減少 子宮 : 1,000 μ g/mL で妊娠及び非妊娠子宮ともにわ ずかな自発運動の抑制
消化器系				
腸管輸送能	マウス	経口	102~410 (mg/kg)	410mg/kg : 軽度の腸管輸送能促進作用
体性神経系				
神経筋接合部に対する作用	マウス摘出横隔膜	<i>in vitro</i>	10~1,000 (μ g/mL)	1,000 μ g/mL : 横隔膜収縮高の抑制が認められ、適 用後 10 分に基線の上昇と抑制は著明となり、そ の後徐々に消失
角膜表面麻醉作用	モルモット	点眼	1、3 及び 10%溶液を 50 μ L	影響なし

ACh : アセチルコリン、BaCl₂ : 塩化バリウム、His : ヒスタミン、NAd : ノルアドレナリン

マウスにおいて BPO 102mg/kg 以上を経口投与したときの中枢神経系及び BPO 410mg/kg を経口投与したときの消化器系に影響が認められたが、マウスに BPO 102mg/kg を経口投与したときの血漿中安息香酸濃度の C_{max} は 4.26 μ g/mL であり、臨床使用時における血漿中安息香酸濃度の C_{max} 0.0197 μ g/mL (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 臨床薬理試験」の項参照) の 200 倍以上であった。

麻醉イヌに BPO 懸濁液 1mg/kg 以上を静脈内投与したときの呼吸系及び心血管系に影響が認められたが、その他の作用は認められなかったことから、1mg/kg 以上では懸濁液として静脈内投与した BPO 粒子が毛細血管を閉塞したことに起因するものであり、BPO の薬理的な作用ではないと申請者は判断している。

また、*in vitro* 試験において、BPO 100 μ g/mL 以上の濃度で自律神経系及び体性神経系に影響が認められたが、臨床使用時における血漿中安息香酸濃度の C_{max} の 5,000 倍以上であった。

2) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2 : 試験番号 ■K0674G)

無麻酔下の雄性イヌに BPO 100、300 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、血圧、心拍数及び心電図持続時間 (PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔) が検討され、いずれに対しても BPO の影響は認められなかった。

なお、雄性イヌにおいて BPO の影響がないことが確認された最大用量 1,000mg/kg を単回経口投与したときの血漿中安息香酸の C_{max} は 63.6 μ g/mL であり、臨床使用時における血漿中安息香酸の C_{max} (0.0197 μ g/mL) の 3,000 倍以上であった。

<審査の概略>

(1) 薬理作用について

申請者は、本剤の薬理作用について、以下のように説明した。

非炎症性皮疹は、*P. acnes* 等が生成したリパーゼにより皮脂中のトリグリセリドが遊離脂肪酸に分解されて毛漏斗部に角栓が形成され、角栓により閉塞された毛管内に皮脂と角質が充満して嫌気性細菌である *P. acnes* 等がさらに増殖することにより形成される¹²。紅色丘疹や膿疱といった炎症性皮疹は、*P. acnes* が増殖することにより、好中球走化性因子や菌体外酵素 (ヒアルロニダーゼ、プロテアーゼ、ノイラミニダーゼ等) の産生が促進され、集積した好中球から放出された活性酸素が毛包壁の刺激や破壊を惹起して形成される。また、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* が、*P. acnes* とともに炎症性皮疹の形成を促進すると報告されている¹³。

BPO には、*P. acnes* に対する抗菌及び殺菌作用、*S. epidermidis* に対する抗菌及び殺菌作用、並びに *S. aureus* に対する抗菌作用が認められていること、また、BPO が毛漏斗部の角層肥厚を消失させ、角層中デスモソームの増加を抑制することにより角層剥離を促進することを踏まえ、BPO は炎症性皮疹及び非炎症性皮疹に対する治療効果を発揮することが期待される。また、BPO は *P. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* の各種薬剤耐性株に対しても抗菌作用が認められることから、薬剤耐性に関わらず効果を発揮すると考えられる。

BPO の作用機序については、BPO を曝露した *P. acnes* を電子顕微鏡下で観察した結果、細胞壁及び細胞膜に傷害が認められ、細胞形態の欠損を伴う細胞膜親油性成分の粒子状凝集が観察されていること¹⁴、また、BPO の代謝物である安息香酸が *P. acnes* に対して抗菌作用を示すとの報告はないことを踏まえ、BPO の分解過程で生じるフリーラジカル (酸化ベンゾイルラジカル及びフェニルラジカル) が、*P. acnes* の細胞壁、細胞膜及び DNA 等を破壊することにより抗菌作用を示すと推察される。

¹² 標準皮膚科学 第 10 版: 513-514, 2013 及び最新皮膚科学大系 第 17 巻—付属器・口腔粘膜の疾患— 第 1 版: 117-130, 2002

¹³ Biosci Trends 6: 160-164, 2012

S. epidermidis 及び *S. aureus* 等の *Staphylococcus* 属はバイオフィルムを形成し、リパーゼやプロテアーゼを産生する株が認められている

¹⁴ J Invest Dermatol 133: 1231-1239, 2013

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績において、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は期待でき、また、本剤の作用機序について、申請者の考察は受入れ可能であるとする。

(2) 安全性薬理について

機構は、今般提出された安全性薬理試験成績において、中枢神経系、自律神経系、消化器系及び体性神経系に BPO 投与に起因する変化が認められたものの、これらは臨床使用時よりも高用量投与又は高濃度曝露時に認められた変化であること、また、本剤の臨床試験成績においてこれらの影響は認められていないこと（「4. 臨床に関する資料 (iii) 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>」の項参照）を踏まえると、本剤臨床使用時において、中枢神経系、自律神経系、消化器系及び体性神経系に対して重大な薬理作用を示す可能性は低いと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びマウスに、BPO の非標識体又は [¹⁴C] 標識体を経皮及び経口投与したときの薬物動態が検討された。なお、BPO は体内で速やかに安息香酸に代謝されること、また、安息香酸及び馬尿酸は速やかに腎臓より排泄されることが知られていることから¹⁵、BPO の分布及び排泄に関する試験は実施されていない。また、米国承認製剤 ████████ を有する ████████ 社において実施された薬物動態試験が提出された。

非標識体投与時における BPO の代謝物（安息香酸及び馬尿酸）の血漿中濃度の測定には液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、定量下限値は、安息香酸及び馬尿酸のいずれも 0.2µg/mL であった。未変化体 (BPO) の血漿中濃度については、BPO は皮膚中及び血漿中で速やかに安息香酸へと変換されることから測定されていない。また、[¹⁴C] 標識体投与時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

なお、*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 (4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-3 : 試験番号 KE ████████ 059 及び KE ████████ 132)

健全皮膚又は損傷皮膚を有するラットに、2.5%又は 5%BPO を含有する製剤として [¹⁴C] 標識体 1g/kg を単回経皮投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

<表 6 BPO の [¹⁴C] 標識体 1g/kg 単回経皮投与時の血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ (ラット) >

BPO 濃度 (%)	皮膚状態	C _{max} (ng eq./mL)	AUC _{0-∞} (ng eq.·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
2.5	健全皮膚	147.7±17.3	1,103±607	11.1±10.9	0.8±0.3
	損傷皮膚	477.8±60.5	3,922±655	8.8±4.0	0.5±0.0
5	健全皮膚	233.0±146.0	2,455±908	17.0±7.5	1.3±0.9
	損傷皮膚	685.7±154.7	6,097±610	10.9±3.8	0.4±0.1

n=4、平均値±標準偏差

¹⁵ Biochem J 118: 47-51, 1970

マウスに BPO 51 又は 102mg/kg を単回経口投与したときの代謝物（安息香酸及び馬尿酸）の血漿中薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

<表 7 BPO 単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（マウス）>

投与量 (mg/kg)	測定物質	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
51	安息香酸	1.7	NC	NC	0.5
	馬尿酸	11.6	15.0	2.7	0.5
102	安息香酸	4.3	5.7	1.3	0.5
	馬尿酸	13.5	26.7	1.8	0.5

各採血時点 4 例

NC : non calculated (t_{max} 以降の 4 時点中 2 時点で定量下限未満のため)

2) 反復投与試験 (4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2 : 試験番号 No. ■■■■■■、No. ■■■■■■、No. ■■■■■■ 及び ■■■■■■ (■■■■■ 社により実施された試験))

ラット及びウサギの健常皮膚に 5%BPO 含有ゲル剤¹⁶を 1 日 2 回 35 日間反復経皮投与したとき、反復経皮投与による BPO 由来の安息香酸の蓄積は認められなかった。

(2) 代謝

in vitro における血漿中の代謝物の検討 (4.2.2.4-1 : 試験番号 KE■■■209)

イヌ血漿に BPO の [¹⁴C] 標識体を添加し (BPO 最終濃度 100µg/mL)、37°C でインキュベートしたときの、未変化体 (BPO) の残存率及び代謝物である安息香酸の生成率が検討された。インキュベート 10 分後のイヌ血漿における未変化体 (BPO) の残存率は 0.6±0.5% であり、安息香酸の生成率は 99.2±0.5% であった (いずれも平均値±標準偏差)。

<審査の概略>

機構は、BPO の非臨床薬物動態について、特に大きな問題はないものとする。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

BPO の毒性に関する資料として、米国承認製剤 ■■■■■■ を有する ■■■■■■ 社において GLP を遵守して実施された毒性試験成績 (単回投与毒性、ラット及びウサギ反復投与毒性、マウス及びラットがん原性、局所刺激性、皮膚感作性並びに光毒性試験) 及び公表論文が提出された。また、BPO は生体内で速やかに安息香酸に変換されることから、経皮的に吸収された BPO の全身影響 (生殖発生毒性を含む) については、安息香酸ナトリウムの安全性情報も提出された。なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験では雌雄動物が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~3 : 試験番号 No. ■■■■■■、No. ■■■■■■ 及び No. ■■■■■■ (■■■■■ 社により実施された試験))

ラットの健常皮膚又は損傷皮膚に 5%BPO 含有ゲル剤¹⁶ 250mg/kg を 24 時間閉塞塗布する試験が実施され、死亡は認められず、概略の致死量は 250mg/kg 超と判断された。

マウス又はラットに 5%BPO 含有ゲル剤 250mg/kg を単回経口投与する試験が実施され、マ

¹⁶ 本剤と基剤が異なる

ウス、ラットともに死亡は認められず、概略の致死量は250mg/kg超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 35 日間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 No. ■■■■■■ 及び No. ■■■■■■ 〈■■■■ 社により実施された試験〉)

ラットの健常皮膚に5%BPO含有ゲル剤¹⁶0(基剤)、25、75及び250mg/kg/日を35~38日間反復経皮投与する試験が実施された。1日投与量の半量を閉塞塗布し、5時間後に残りを塗布し、さらにその5時間後に閉塞を解除して投与部位は清拭することとされた。

BPO投与により投与部位局所で紅斑、浮腫並びに落屑及び表皮剥離を伴う痂皮が、病理組織検査で表皮の肥厚及び角化亢進並びに慢性皮膚炎が認められたものの、一般状態、体重、摂餌量、血液検査及び生化学検査に毒性所見は認められなかった。

以上より、一般毒性についての無毒性量は250mg/kg/日、投与部位局所についての無毒性量は25mg/kg/日未満と判断された。

2) ウサギ 35 日間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 No. ■■■■■■ 及び No. ■■■■■■ 〈■■■■ 社により実施された試験〉)

ウサギの健常皮膚に5%BPO含有ゲル剤¹⁶0(基剤)、25、75及び250mg/kg/日を35~39日間反復経皮投与する試験が実施された。1日投与量の半量を閉塞塗布し、5時間後に残りを塗布し、さらにその5時間後に閉塞を解除して投与部位は清拭することとされた。

BPO投与により投与部位局所で紅斑、浮腫及び落屑が、病理組織検査で表皮の肥厚及び角化亢進並びに慢性皮膚炎が認められたものの、一般状態、体重、摂餌量、血液検査及び生化学検査に毒性所見は認められなかった。

以上より、一般毒性についての無毒性量は250mg/kg/日、投与部位局所についての無毒性量は25mg/kg/日未満と判断された。

3) 安息香酸ナトリウムのイヌ長期混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-3 : Arb a d Kaiserl Gesundheitsamte 45: 425-490, 1913)

イヌ¹⁷に安息香酸ナトリウム0.1~7.0g/日を1日1回、203日間漸増混餌投与する試験が実施され、間代性痙攣発作を特徴とする安息香酸中毒は発現しなかった。また、16~27日間の休薬期間後、7.0g/日から最大12g/日を1日1回、休薬等も交えながら漸増投与を再開した。投与再開後の投与回数が16~153回目の投与後に安息香酸中毒が発現し、投与再開後の投与回数が25~155回目の投与後に死亡が認められた。最小中毒量は860mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、CHL細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる骨髄小核試験及びマウスを用いる優性致死試験において、BPOは遺伝毒性を示さないと報告されて

¹⁷ 性別不明

いる¹⁸。

(4) がん原性試験

1) マウス 2 年間経皮投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1 : 試験番号 No. ■■■■■■■■ <■■■■■■■ 社により実施された試験)

マウスに 5%BPO 含有ゲル剤¹⁶0 (基剤 1 群及び 2 群)、135 及び 750mg/kg/日を 1 日 1 回、雄は 104 週間、雌は 103 週間反復経皮投与する試験が実施された。最終剖検時における生存動物数は雄で 40/60、33/60、34/60 及び 39/60 例、並びに雌で 27/60、21/60、21/60 及び 27/60 例であった。

病理組織検査において、非腫瘍性病変として、BPO 投与群で投与部位皮膚の上皮過形成及び角化亢進が認められたものの、腫瘍性病変の増加は認められなかった。

以上より、BPO は経皮投与で発がん性を示さないと判断された。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2 : 試験番号 No. ■■■■■■■■ <■■■■■■■ 社により実施された試験)

ラットに 5%BPO 含有ゲル剤 0 (基剤 1 群及び 2 群)、45 及び 150mg/kg/日を 1 日 1 回、0 及び 45mg/kg/日群の雄は 97 週間、150mg/kg/日群の雄は 88 週間、雌は 95 週間反復経口投与する試験が実施された。最終剖検時における生存動物数は雄で 23/62、28/62、21/62 及び 20/62 例、並びに雌で 22/62、20/62、27/62 及び 26/62 例であった。

病理組織検査において、BPO 投与群の雄で下垂体腺腫の有意な増加が認められたものの、その発現頻度は背景値の範囲内であったことから、毒性学的意義は乏しいと判断された。

以上より、BPO は経口投与で発がん性を示さないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (4.2.3.5.1-1 : J Toxicol Pub Health 19: 123-131, 2003)

ラットに BPO 0 (媒体)、250、500 及び 1,000mg/kg/日、又はシクロホスファミド 4.5mg/kg/日を、雄は 29 日間 (交配前 2 週間から交配終了日まで)、雌は 41~51 日間 (交配前 2 週間から妊娠期間を通して授乳 3 日目まで) 反復経口投与する試験が実施された。また、0 及び 1,000mg/kg/日群では回復性試験群が設定され、14 日間の休薬期間による回復性が検討された。

1,000mg/kg/日群の雄では精巣及び精巣上体重量の減少又は減少傾向、精巣の精子細胞変性 (アポトーシス、細胞腫大、多核巨細胞) 並びに精巣上体の成熟精子数減少及び精子の変性 (未成熟な精子、形態異常の精子) が認められた。1,000mg/kg/日群の雌では、子宮の内腔上皮空胞化が認められた。なお、これらの所見には休薬による回復性が認められた。

生殖発生毒性に関して、1,000mg/kg/日群で出生児体重の低値 (生後 3 日) 及び軽度異常児発生率の高値が認められたものの、交尾率、受胎率、出産率、交配所要日数、黄体数、着床

¹⁸ OECD Screening Information Dataset for High Volume Chemicals, Initial Assessment Profile, Benzoyl Peroxide CAS No: 94-36-0, 2002

ウサギの右眼結膜嚢内にプラセボゲル及び 5%BPO 含有ゲル剤¹⁶を投与し、半数の動物では投与 30 秒後に洗眼し、残りの動物を非洗眼群とした試験が実施された。5%BPO 含有ゲル剤では、投与 1 時間後に洗眼及び非洗眼群の結膜において軽度の発赤又は分泌物の増加が認められたものの、投与 24 時間後には消失した。プラセボゲルでは、投与 1 時間後に洗眼及び非洗眼群の結膜において軽度又はびまん性の発赤及び腫脹が認められたものの、洗眼群では投与 24 時間後、非洗眼群では投与 72 時間後までにすべて消失した。また、いずれの群においても、角膜に異常は認められなかった。

以上より、5%BPO 含有ゲル剤は「刺激性なし」、プラセボゲルは「軽度刺激物」と判断された。

(7) その他の毒性試験

1) モルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7-1: 試験番号 No. ■■■■■■■■■■ (■■■■■社により実施された試験))

モルモットに対し、プラセボゲル又は 5%BPO ゲル剤¹⁶を 6 時間閉塞塗布する感作処置を週 1 回、3 週間実施した後、最終感作 14 日後にプラセボゲル又は 5%BPO ゲル剤¹⁶を 6 時間閉塞塗布する惹起処置を行った試験において、いずれの感作群でも非感作群を上回る皮膚反応は認められなかったことから、プラセボゲル及び 5%BPO ゲル剤は皮膚感作性を有しないと判断された。

2) ウサギ光毒性試験 (4.2.3.7-2: 試験番号 No. ■■■■■■■■■■ (■■■■■社により実施された試験))

ウサギの背部正常皮膚にプラセボゲル又は 5%BPO ゲル剤¹⁶を 2 時間閉塞塗布した後、5J/cm²の長波長紫外線を照射し、再度閉塞した試験において、紫外線照射による皮膚反応の増強は認められなかったことから、プラセボゲル及び 5%BPO ゲル剤は光毒性を有しないと判断された。

<審査の概略>

BPO の遺伝毒性、がん原性及び光がん原性について

機構は、BPO が DNA 損傷性及びプロモーション作用を有するとの報告¹⁹があることから、本剤の臨床使用時における DNA 損傷性、がん原性及び光がん原性リスクについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

BPO による DNA 損傷について報告した公表文献のうち、BPO の濃度が記載されていた 3 報では、以下のように報告されている。

- ・ JB6 Cl 21 マウス上皮細胞に $5 \times 10^{-5} \text{M}$ の BPO を作用させたところ、溶媒対照に比べて一本鎖 DNA 切断の増加が認められた²⁰。
- ・ ヒト気管支上皮細胞に $1 \times 10^{-4} \text{M}$ の BPO を作用させたところ、一本鎖 DNA の切断が認め

¹⁹ Federal Register Vol.75, No.42

²⁰ Carcinogenesis 4: 1507-1511, 1983

られ、切断の程度は H_2O_2 の約 1/6 であった²¹。

- ・ BALB/C マウスの表皮細胞（ケラチノサイト）に $1 \times 10^{-4}\text{M}$ の BPO を作用させた場合に一本鎖 DNA の切断が認められたものの、 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ の BPO を作用させた場合には認められなかった²²。

尋常性ざ瘡患者の顔面全体に本剤 2.5%又は 5%を約 0.5g 塗布した臨床薬理試験（M605101-03）において、2.5%群及び 5%群ともに血漿中安息香酸濃度の C_{max} は $0.0197\mu\text{g/ml}$ であり（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（2）臨床薬理試験」の項参照）、この濃度は安息香酸として $1.6 \times 10^{-7}\text{M}$ に相当する。BPO は、生体内では速やかに安息香酸に変換されることから、血漿中の安息香酸がすべて BPO であったと仮定した場合でも、BPO の濃度は $0.8 \times 10^{-7}\text{M}$ である。この濃度は、DNA 切断が認められなかったとの報告がある BPO の濃度 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ の約 1/100 であることから、本剤の臨床使用時に DNA 損傷が誘発される可能性は低いと考えられる。

また、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験において BPO は遺伝毒性を示さず、マウスを用いた皮膚 2 段階発がんモデル（イニシエーション・プロモーションモデル）においても BPO はイニシエーション作用を示さなかったとの報告^{23,24}があることも、BPO が生体内において DNA 損傷を誘発する可能性が低いことを示唆するものと考えられる。

BPO のがん原性については、マウス又はハムスターを用いた皮膚 2 段階発がんモデル（イニシエーション・プロモーションモデル）において、プロモーション作用を示すとの報告^{24,25,26,27,28}がある。一方、投与期間の短さ等の問題点はあるものの、SENCAR マウスを用いた BPO の皮膚がん原性試験²⁵を除き、皮膚がん原性試験の結果^{23,24,26,28,29,30}はいずれも BPO のがん原性を否定するものであった。また、XXXXXXXXXX社において実施された 5%BPO 含有ゲル剤を用いたマウス 2 年間経皮投与がん原性試験、並びに CHPA（米国 OTC 薬協会）において実施された BPO を最大 25%（マウス）及び 15%（ラット）含有するゲル剤を用いたマウス及びラット 2 年間経皮投与がん原性試験のいずれにおいても、BPO のがん原性は陰性であった。

BPO の光がん原性については、陰性結果が 3 報^{29,30,31}、陽性結果が 1 報³²報告されている。陽性結果の 1 報³²では、5%BPO 含有ゲル剤は紫外線照射による腫瘍形成をわずかに促進したものの、その促進作用は紫外線を 2 倍量照射した場合よりも弱い旨報告されている。また、紫外線は BPO の DNA 損傷作用を増強しないと報告されており³³、BPO の光遺伝毒性に関する懸念は小さいと考えられる。

²¹ Cancer Res 45: 2522-2526, 1985

²² Cancer Res 45: 4864-4870, 1985

²³ NCI Monogr 10: 489-507, 1963

²⁴ Science 213: 1023-1025, 1981

²⁵ Cancer Letters 24: 299-304, 1984

²⁶ Oral Surg 58: 315-320, 1984

²⁷ Cancer Res 51: 1398-1405, 1991

²⁸ National Toxicology Program Technical Report Series No.441

²⁹ J Invest Dermatol 86: 442-448, 1986

³⁰ Carcinogenesis 9: 803-809, 1988

³¹ Submission to FDA Docket No. 81N-0114. 15-16, 1999

³² Argus Research Laboratories, Inc. 92 GLA P007 S035, 1998

³³ Submission to FDA Docket No. 81N-0114. 19-21, 1999

なお、ヒト疫学調査の結果、BPOの使用と皮膚がんの増加との間に因果関係は認められておらず^{34,35}、また、長年にわたるBPOを含む既存薬の臨床使用において、がん原性を示唆する報告は確認されていない。

以上より、BPOの臨床使用におけるヒトでの発がんリスクは極めて低いと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承し、BPOの安全性について毒性学的観点から特段の問題点はないと判断した。

なお、提出された資料はいずれも参考資料であるものの、①投与部位である皮膚への影響については、がん原性試験を含む非臨床試験において臨床使用時に問題となる毒性が認められていないこと、②本剤を皮膚に塗布した際に生体内で生成される安息香酸の最大曝露量は、安息香酸の一日摂取許容量を投与した際の曝露量を超えないと推定されること（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略>（1）本剤の薬物動態について」の項参照）、③海外においてBPOを含む製剤の安全性情報が多く存在することを踏まえ、追加の非臨床安全性試験は不要と判断した。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請において評価資料として提出された臨床試験では、いずれも申請予定製剤（以下、「本剤」）が用いられた。

過酸化ベンゾイル（Benzoyl peroxide：以下、「BPO」）の主要代謝物である安息香酸及び馬尿酸の血漿中及び尿中濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定された。血漿中の定量下限値は安息香酸 0.01µg/mL 及び馬尿酸 0.1µg/mL、尿中の定量下限値は安息香酸 0.025µg/mL 及び馬尿酸 12.5µg/mL であった。未変化体（BPO）の血漿中及び尿中濃度については、BPOは皮膚中及び血漿中で速やかに安息香酸へと変換されることから測定されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

以下の1)～4)の検討がなされた。その他、参考資料として、安息香酸の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率（83.7%）、安息香酸が胎盤透過性を有することを示す *ex vivo* 試験成績が提出された。

1) 皮膚透過性の検討（4.2.2.2-1：試験番号 KE-266）

ヒト皮膚（正常皮膚及び損傷皮膚³⁶）に 2.5%又は 5% BPO 製剤としての [¹⁴C] 標識体

³⁴ Br J Dermatol 118: 239-242, 1988

³⁵ Br J Dermatol 125: 343-348, 1991

³⁶ テープストリッピングにより角質を除去した

10mg/1.77cm²を塗布したときの累積透過量及び皮膚中放射能濃度は、表8のとおりであった。

<表8 ヒト皮膚透過量及び皮膚中総放射能濃度>

BPO濃度 (%)	皮膚状態	塗布24時間後までの累積透過量 (µg eq. of BPO/cm ²)	塗布24時間後の表皮中濃度 (µg eq. of BPO/g)	塗布24時間後の真皮中濃度 (µg eq. of BPO/g)
2.5	正常皮膚	12.2±1.4	177.4±44.0	15.8±2.0
	損傷皮膚	53.5±17.3	1,742.2±976.4	152.4±78.6
5	正常皮膚	17.9±5.1	267.7±104.2	27.3±15.9
	損傷皮膚	59.7±31.9	735.2±362.6	162.5±109.9

n=4、平均値±標準偏差

2) 皮膚組織内分布の検討 (4.2.2.2-1: 試験番号 KE-266)

ヒト皮膚(正常皮膚及び損傷皮膚³⁶)に2.5%又は5% BPO製剤としての[¹⁴C]標識体10mg/1.77cm²を塗布したときの、塗布24時間後のマスバランスが検討された。投与放射能に対する残存製剤中、各皮膚組織(角層、表皮及び真皮)中及び皮膚透過後のレセプター液中の放射能の回収率は、表9のとおりであった。

<表9 投与放射能に対する放射能回収率 (%)>

BPO濃度 (%)	皮膚状態	残存製剤	角層	表皮	真皮	レセプター液	総回収率
2.5	正常皮膚	89.07±5.16	1.23±0.24	0.75±0.47	0.45±0.08	9.55±0.88	101.04±5.35
	損傷皮膚	57.64±16.93	—	1.01±0.22	3.85±1.94	38.83±12.62	101.33±5.99
5	正常皮膚	93.40±7.32	1.46±1.68	0.61±0.35	0.60±0.41	6.73±2.04	102.80±4.44
	損傷皮膚	74.38±17.23	—	0.66±0.38	2.78±1.78	22.14±12.02	99.96±3.43

n=4、平均値±標準偏差

3) 血漿中の代謝物の検討 (4.2.2.4-1: 試験番号 KE-209)

ヒト血漿にBPOの[¹⁴C]標識体を添加し(BPO最終濃度100µg/mL)、37°Cでインキュベートしたときの、未変化体(BPO)の残存率及び代謝物である安息香酸の生成率が検討された。インキュベート10分後のヒト血漿における未変化体(BPO)の残存率は0.0±0.1%であり、安息香酸の生成率は99.9±0.2%であった(いずれも平均値±標準偏差)。

4) 皮膚内の代謝物の検討 (4.2.2.3-1及び4.2.2.3-2: Arzneimittelforschung 32: 298-300, 1982及びJ Am Acad Dermatol 9: 920-924, 1983)

ヒト皮膚にBPOを含有する製剤³⁷を塗布したとき、皮膚透過後のレセプター液中では未変化体(BPO)は検出されず、ほぼ全て安息香酸として検出された。

(2) 臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: 試験番号 M605101-03 <2012年7月~2012年8月>)

20歳以上50歳未満の顔面(眼囲及び口唇を除く)に尋常性ざ瘡を有する患者³⁸(目標症例数27例:各群9例)を対象に、本剤単回経皮投与時の薬物動態(以下、「PK」)及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤2.5%又は5%を約0.5g、1日1回洗顔後、顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に塗布し、10時間後、洗顔により治験薬を除去することとされた。

³⁷ 乳剤又は液剤

³⁸ 炎症性皮膚疹(紅色丘疹と膿疱の合計)11個以上40個以下、かつ結節及び囊腫数が2個以下の患者

総投与症例 27 例全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、投与中止例はなかった。

PK について、BPO の代謝物である安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータ³⁹及び塗布後 24 時間までの累積尿中排泄量は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

申請者は、プラセボ群においても血漿中安息香酸及び馬尿酸が認められたことについて、安息香酸は食品添加物の保存剤に指定されており、果実などの多くの食品に含まれていることから、入院前の食事等に由来する外因性の安息香酸の影響があると考察している。

<表 10 本剤単回塗布時の安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータ>

測定物質	投与群	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)
安息香酸	プラセボ群	6	0.0189±0.0067	6.9±8.7	0.072±0.081
	2.5%群	9	0.0197±0.0063	2.6±2.3	0.137±0.122
	5%群	9	0.0197±0.0076	1.7±2.4	0.127±0.087
馬尿酸	プラセボ群	8	0.1969±0.1370	0.6±1.4	0.639±1.206
	2.5%群	7	0.2617±0.1420	5.0±9.1	2.724±1.936
	5%群	7	0.3163±0.2432	0.1±0.2	1.935±1.517 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) n=6

<表 11 本剤単回塗布時の安息香酸及び馬尿酸の累積尿中排泄量 (µg) >

測定物質	投与群	例数	塗布後 24 時間までの 累積尿中排泄量
安息香酸	プラセボ群	9	1.3±2.8
	2.5%群	9	14.7±24.1
	5%群	9	11.5±11.3
馬尿酸	プラセボ群	9	40,623.4±25,147.6
	2.5%群	9	72,427.8±39,458.0
	5%群	9	56,012.2±38,125.5

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 5%群の 1 例（「鼻咽頭炎・血中ビリルビン増加・体温上昇・心拍数増加」）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態について

申請者は、本剤の薬物動態について、評価資料として提出された本剤の試験成績並びに公表論文等で報告されている BPO 及び安息香酸のデータに基づき、以下のように説明した。

ヒト皮膚を用いて皮膚透過性を検討した *in vitro* 試験において、累積透過量及び皮膚中濃度を併せた吸収率は塗布量の約 10%であったが（「<提出された資料の概略> (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 2) 皮膚組織内分布の検討」の項参照）、BPO は皮膚中で速やかに安息香酸へと変換されることから（「<提出された資料の概略> (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 4) 皮膚内の代謝物の検討」の項参照）、塗布された BPO は、全身循環血にはほぼ安息香酸として吸収されると考えられた。

機構は、BPO は全身循環血にはほぼ安息香酸として吸収されることから、安息香酸、安息香酸

³⁹ 採血時点は、塗布直前、塗布後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後とされた

ナトリウム等の一日摂取許容量も参考にした上で、臨床使用時における安息香酸の全身曝露に関する影響について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ヒトにおける安息香酸及び安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量は5mg/kgとされている⁴⁰。投与量と血漿中濃度の間には用量依存性がみられたとの報告⁴¹があることから、一日摂取許容量の5mg/kgを単回経口投与した場合のC_{max}は12.5µg/mLと試算される。

また、長期投与試験において、本剤2.5%を投与したときの1日の平均塗布量は0.57g (BPOとして14.3mg)、最大塗布量は1.35g (BPOとして33.8mg)であった(「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 用法・用量について2) 最大用量について」の項参照)。ヒトの血漿量を約3Lとし、製剤中のBPOが全て安息香酸に変換され、即時に血漿中に移行すると仮定した場合、安息香酸の血漿中濃度は4.8µg/mL (最大塗布時: 11.3µg/mL)と試算される。この値は、安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量5mg/kgを経口摂取した場合のC_{max}を超えないことから、本剤2.5%の臨床使用において全身への影響が生じる懸念はないと考える。

なお、尋常性ざ瘡患者の顔面全体に本剤2.5%又は5%を約0.5g (=1 finger tip unit (以下、「FTU」))塗布した臨床薬理試験 (M605101-03)において、2.5%群及び5%群ともに血漿中安息香酸濃度のC_{max}は0.0197µg/mLであり(「<提出された資料の概略> (2) 臨床薬理試験」の項参照)、安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量5mg/kgを経口摂取した場合のC_{max}の1/635と試算される。仮に、本剤を全身(40.5 FTU)に塗布した場合であっても、C_{max}は0.8µg/mL以下と試算され、一日摂取許容量を経口摂取した場合のC_{max}を大きく下回る。

以上より、本剤を推奨用量の範囲で塗布した際のBPOの吸収は、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承し、本剤の薬物動態について特段の問題点はないと判断した。

(2) 薬物相互作用について

申請者は、本剤と併用される可能性がある薬剤との薬物相互作用について、以下のように説明した。

本剤は、尋常性ざ瘡の効能・効果を有するクリンダマイシンリン酸エステル(以下、「クリンダマイシン」)等の抗菌剤(外用及び内服)やアダパレン外用剤との併用が想定される。

外用抗菌剤及びアダパレン外用剤との経皮吸収における薬物相互作用については、以下の理由により、薬物相互作用が生じる可能性は大きくないと考える。

- ・ 海外で承認されているBPO及びクリンダマイシンの配合剤⁴²並びにBPO及びアダパレンの配合剤⁴³の添付文書等においては、BPOがクリンダマイシン及びアダパレンの経皮吸収に大きく影響することは確認されていない。

⁴⁰ 「食品添加物 ADI 関連情報データベース」 (国立医薬品食品衛生研究所)

⁴¹ Eur J Clin Pharmacol 41: 363-368, 1991

安息香酸ナトリウム 40 又は 80mg/kg を単回経口投与したときの安息香酸の血漿中濃度はそれぞれ 99.7 及び 202.8µg/mL であった。

⁴² BenzaClin (5%BPO 及び 1%クリンダマイシンを含有するゲル剤)

⁴³ Epiduo (2.5%BPO 及び 0.1%アダパレンを含有するゲル剤)

- ・ 米国承認製剤 ████████ を有する ████████ 社により実施された非臨床試験において、BPO 単剤、又は BPO 及びクリンダマイシンの配合剤を経皮投与したときの血漿中安息香酸濃度は、ほぼ同様であることが示されている。
- ・ 同一試験内での検討ではないことを考慮する必要はあるが、ヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験において、公表論文により報告されている BPO 及びクリンダマイシンの配合剤又は BPO 及びアダパレンの配合剤における安息香酸の皮内移行及び皮膚透過量⁴⁴と、本剤の皮内移行及び皮膚透過量（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 1) 皮膚透過性の検討及び 2) 皮膚組織内分布の検討」の項参照）とを比較したところ、同程度であった。

内服抗菌剤との相互作用については、BPO は経皮投与により代謝物（安息香酸及び馬尿酸）として血中に移行することから、安息香酸及び馬尿酸と、内服抗菌剤との薬物相互作用について検討した。

CYP 分子種を介する薬物相互作用について、内服抗菌剤は CYP2A6、2C9、2E1、3A4 等により代謝されるが、安息香酸及び馬尿酸がこれらの CYP 分子種を阻害又は誘導するとの報告はない。

薬物トランスポーターを介する薬物相互作用について、安息香酸については、安息香酸（122µg/mL）が organic anion transporter 3（以下、「OAT3」）の基質であるインドキシル硫酸の取り込みを 71.6%まで阻害したとの報告⁴⁵、安息香酸の monocarboxylate transporter 1（以下、「MCT1」）へのミカエリス定数（ K_m ）が 372µg/mL であるとの報告⁴⁶がある。しかしながら、本剤の臨床試験における血漿中安息香酸濃度の C_{max} の最大値は 0.0320µg/mL であり、これらの濃度に比べて極めて低いことから、OAT3 及び MCT1 に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。馬尿酸については、organic anion transporter 1（以下、「OAT1」）、breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）及び multidrug resistance-associated protein 4（以下、「MRP4」）の基質となるが、これらのトランスポーターを阻害する濃度（ IC_{50} （OAT1：3.6µg/mL、BCRP：658µg/mL 及び MRP4：177µg/mL））に比べ、本剤の臨床試験における血漿中馬尿酸濃度の C_{max} の最大値は 0.526µg/mL と低いことから、本剤が臨床使用時においてトランスポーターの機能に影響を与えることはないと考えられた。また、organic anion-transporting polypeptide 2 (OATP2) 及び P-glycoprotein (P-gp) を介したエリスロマイシンの肝取り込みに対する馬尿酸の影響は認められなかった⁴⁷。

以上より、本剤と併用薬剤の薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、尋常性ざ瘡患者において本剤と併用が想定される薬剤との薬物相互作用で大きな問題が生じる可能性は低いと判断した。

⁴⁴ J Clin Aesthet Dermatol 6: 19-22, 2013

⁴⁵ J Neurochem 83: 57-66, 2002

⁴⁶ J Pharm Pharmacol 51: 1113-1121, 1999

⁴⁷ Drug Metab Dispos 32: 1239-1246, 2004

(iii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 3 試験の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」に記載した臨床試験 1 試験が、安全性の評価に用いられた。試験の概略及び安全性については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 M605101-01 <2012年2月~2012年10月>)

12歳以上50歳未満の顔面(眼囲及び口唇を除く)に尋常性ざ瘡を有する患者⁴⁸(目標症例数600例:各群200例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内30施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤2.5%又は5%の適量⁴⁹を、1日1回(夜)洗顔後、顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に12週間塗布することとされた。

総投与症例609例(プラセボ群201例、2.5%群204例及び5%群204例)全例が安全性解析対象集団とされ、治験期間中に有効性の評価が一度も実施されなかった1例(5%群)及び原資料の紛失が認められた1例(2.5%群)を除く607例(プラセボ群201例、2.5%群203例及び5%群203例)がFull Analysis Set(以下、「FAS」とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。なお、投与中止例は31例⁵⁰(プラセボ群8例、2.5%群11例及び5%群12例)であった。

有効性について、主要評価項目である「治療開始日に対する最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」は表12のとおりであり、5%群のプラセボ群に対する優越性及び2.5%群のプラセボ群に対する優越性⁵¹が示された(いずれも2標本Wilcoxon検定、 $p<0.001$)。

<表12 炎症性皮疹数 (FAS) >

	プラセボ群 (201例)	2.5%群 (203例)	5%群 (203例)
治療開始日 (個)	18 (14, 24)	18 (14, 26)	18 (14, 26)
最終評価時 (個)	11 (6, 19)	5 (2, 11)	4 (2, 9)
減少数 (個)	7 (1, 12)	12 (8, 18)	12 (9, 18)
減少率 (%)	41.67 (6.25, 66.67)	72.73 (46.15, 87.50)	75.00 (60.00, 85.71)
プラセボ群との減少率の差 (%) ^{a)}		25.72 [19.23, 32.89]	28.03 [21.57, 34.92]
p値 ^{b), c)}		$p<0.001$	$p<0.001$

中央値 (25%点, 75%点)

a) 中央値の差 [95%信頼区間] : Hodges-Lehmann の推定量

b) 2標本Wilcoxon検定、有意水準両側5%

c) 検定の多重性の調整は脚注51参照

安全性について、有害事象はプラセボ群47.3%(95/201例)、2.5%群56.4%(115/204例)及

⁴⁸ 炎症性皮疹数(紅色丘疹と膿疱の合計)11個以上40個以下、非炎症性皮疹数(閉鎖面皰と開放面皰の合計)が20個以上100個以下、かつ外用療法のみでは対処できない結節及び囊腫数が2個以下の患者

⁴⁹ 1FTU=0.5gを目安とされた

⁵⁰ 内訳は、有害事象12例(プラセボ群1例、2.5%群6例及び5%群5例)、患者の都合13例(プラセボ群6例、2.5%群3例及び5%群4例)、治験責任医師等が治験継続は不適切と判断5例(プラセボ群1例、2.5%群1例及び5%群3例)及び原疾患の悪化1例(2.5%群1例)

⁵¹ 閉検定手順により、プラセボ群と5%群の比較で有意差が認められた場合に、プラセボ群と2.5%群の比較を行うこととされた

び5%群 58.8% (120/204 例) に、副作用はプラセボ群 12.9% (26/201 例)、2.5%群 37.3% (76/204 例) 及び5%群 38.7% (79/204 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及び副作用を表13及び表14に示す。

＜表13 いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (201 例)		2.5%群 (204 例)		5%群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	47.3%	95	56.4%	115	58.8%	120
皮膚剥脱	9.5%	19	20.6%	42	24.0%	49
鼻咽頭炎	10.0%	20	8.3%	17	15.2%	31
適用部位刺激感	1.0%	2	8.3%	17	12.3%	25
適用部位紅斑	2.5%	5	13.7%	28	10.8%	22
接触性皮膚炎	0.0%	0	2.9%	6	3.4%	7
白血球数増加	4.5%	9	5.4%	11	2.9%	6
適用部位そう痒感	0.0%	0	3.4%	7	2.5%	5
血中コレステロール減少	2.5%	5	2.0%	4	2.5%	5
湿疹	1.0%	2	2.0%	4	2.5%	5
γGTP 増加	0.0%	0	0.5%	1	2.0%	4
白血球数減少	1.0%	2	2.0%	4	1.0%	2
血中ビリルビン増加	3.5%	7	1.5%	3	1.0%	2
頭痛	0.5%	1	2.5%	5	0.5%	1
擦過傷	0.5%	1	2.0%	4	0.5%	1
AST 増加	3.0%	6	1.0%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.15.0

γGTP : γ-Glutamyltranspeptidase、AST : Asparate aminotransferase

＜表14 いずれかの群で2.0%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (201 例)		2.5%群 (204 例)		5%群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	12.9%	26	37.3%	76	38.7%	79
皮膚剥脱	8.0%	16	19.1%	39	23.5%	48
適用部位刺激感	1.0%	2	8.3%	17	12.3%	25
適用部位紅斑	2.0%	4	13.7%	28	10.8%	22
適用部位そう痒感	0.0%	0	3.4%	7	2.5%	5
接触皮膚炎	0.0%	0	2.5%	5	1.5%	3
AST 増加	2.0%	4	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver.15.0

AST : Asparate aminotransferase

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で2例（「顔面骨骨折」及び「喘息」各1例）、2.5%群で6例（「接触性皮膚炎」3例、「適用部位紅斑」3例、「適用部位疼痛」、「適用部位腫脹」及び「皮膚剥脱」各1例〈重複あり〉）及び5%群で5例（「接触性皮膚炎」2例、「適用部位紅斑」2例、「皮膚剥脱」及び「適用部位刺激感」各1例〈重複あり〉）が認められ、「顔面骨骨折」及び「喘息」を除き治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 M605101-02 <2012年5月～2013年9月>)

12歳以上50歳未満の顔面（眼囲及び口唇を除く）に尋常性ざ瘡を有する患者⁵²（目標症例数450例：各群225例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、

⁵² 炎症性皮疹数（紅色丘疹と膿疱の合計）が5個以上40個以下、非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰の合計）が1個以上100個以下、かつ外用療法のみでは対処できない結節又は囊腫数が2個以下の患者

多施設共同無作為化非盲検臨床試験が国内 25 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2.5%又は 5%の適量⁵³を、1日1回(夜)、洗顔後に顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に 52 週間塗布することとされた。

総投与症例 458 例(2.5%群 231 例及び 5%群 227 例)全例が、有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、投与中止例は 66 例⁵⁴(2.5%群 33 例及び 5%群 33 例)であった。

有効性について、炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の数及び減少率の推移は表 15 のとおりであった。

<表 15 炎症性皮疹・非炎症性皮疹の数及び減少率の推移>

治療開始日		2.5%群			5%群		
		例数	皮疹数(個)	治験開始日からの減少率(%)	例数	皮疹数(個)	治験開始日からの減少率(%)
治療開始日	炎症性	231	12 (8, 19)	—	227	11 (8, 19)	—
	非炎症性		21 (12, 38)	—		21 (11, 41)	—
12 週後	炎症性	221	4 (2, 7)	68.18 (50.00, 86.96)	216	3 (1.5, 6)	72.73 (44.44, 88.56)
	非炎症性		8 (4, 17)	61.76 (30.00, 78.26)		6.5 (3, 15)	64.64 (33.33, 80.12)
24 週後	炎症性	214	3 (1, 5)	78.94 (50.00, 91.67)	207	2 (1, 5)	83.33 (60.00, 92.31)
	非炎症性		5 (2, 13)	74.39 (50.00, 88.89)		5 (2, 10)	77.27 (50.00, 90.48)
36 週後	炎症性	208	2 (1, 6)	79.66 (52.78, 91.67)	203	3 (1, 5)	81.25 (57.14, 93.55)
	非炎症性		5 (2, 9)	75.90 (42.86, 90.51)		4 (2, 10)	80.00 (50.85, 93.62)
52 週後	炎症性	198	3 (1, 7)	75.00 (52.17, 92.31)	195	2 (1, 5)	83.33 (62.50, 97.14)
	非炎症性		5 (2, 10)	76.57 (54.08, 91.67)		4 (2, 10)	80.00 (44.44, 92.59)
最終評価時	炎症性	231	3 (1, 7)	75.00 (50.00, 91.67)	227	2 (1, 6)	80.56 (50.00, 94.74)
	非炎症性		5 (2, 10)	75.00 (47.37, 91.67)		5 (2, 11)	78.26 (39.39, 92.19)

中央値 (25%点, 75%点)

安全性について、有害事象は 2.5%群 84.0% (194/231 例) 及び 5%群 87.2% (198/227 例) に、副作用は 2.5%群 49.4% (114/231 例) 及び 5%群 55.1% (125/227 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。

<表 16 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	2.5%群 (231 例)		5%群 (227 例)			2.5%群 (231 例)		5%群 (227 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	84.0%	194	87.2%	198	接触性皮膚炎	5.6%	13	4.0%	9
鼻咽頭炎	25.5%	59	32.6%	74	γGTP 増加	2.6%	6	4.0%	9
皮膚剥脱	18.6%	43	23.8%	54	季節性アレルギー	1.7%	4	3.5%	8
適用部位刺激感	19.0%	44	20.3%	46	皮膚乳頭腫	2.6%	6	3.1%	7
適用部位紅斑	13.9%	32	18.1%	41	擦過傷	0.9%	2	3.1%	7
適用部位乾燥	13.0%	30	16.7%	38	口腔ヘルペス	1.7%	4	2.6%	6
白血球数増加	11.7%	27	11.5%	26	眼瞼炎	1.3%	3	2.6%	6
湿疹	6.9%	16	9.3%	21	血中コレステロール減少	4.8%	11	2.2%	5
ALT 増加	2.2%	5	7.0%	16	血中尿素減少	4.8%	11	2.2%	5
適用部位そう痒感	6.1%	14	6.2%	14	胃腸炎	3.5%	8	2.2%	5
AST 増加	1.7%	4	6.2%	14	下痢	3.0%	7	2.2%	5
皮膚炎	6.5%	15	5.3%	12	頭痛	2.6%	6	2.2%	5
白血球数減少	5.6%	13	5.3%	12	節足動物刺傷	1.7%	4	2.2%	5
インフルエンザ	3.0%	7	5.3%	12	血中クレアチニン減少	2.2%	5	1.3%	3
血中ビリルビン増加	2.2%	5	4.4%	10	蕁麻疹	2.2%	5	0.9%	2
血中コレステロール増加	2.2%	5	4.4%	10					

MedDRA/J ver.15.0

ALT : Alanine aminotransferase、AST : Asparate aminotransferase、γGTP : γ-Glutamyltranspeptidase

⁵³ 1 FTU=0.5g を目安とすることとされた

⁵⁴ 内訳は、患者の都合 35 例 (2.5%群 20 例及び 5%群 15 例)、有害事象 20 例 (2.5%群 8 例及び 5%群 12 例)、治験責任医師等が治験継続は不適切と判断 4 例 (2.5%群 2 例及び 5%群 2 例) 及び治験責任医師等が皮疹が完全に消失と判断 5 例 (2.5%群 2 例及び 5%群 3 例)、選択基準違反または除外基準に抵触 2 例 (2.5%群 1 例及び 5%群 1 例)

<表 17 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	2.5%群 (231 例)		5%群 (227 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	49.4%	114	55.1%	125
皮膚剥脱	18.2%	42	23.3%	53
適用部位刺激感	19.0%	44	20.3%	46
適用部位紅斑	13.9%	32	18.1%	41
適用部位乾燥	13.0%	30	16.7%	38
適用部位そう痒感	6.1%	14	5.7%	13
接触性皮膚炎	3.0%	7	1.8%	4

MedDRA/J ver.15.0

死亡例は、2.5%群で 1 例（「自殺既遂」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、2.5%群 2 例（「胃潰瘍」及び「気胸」各 1 例）及び 5%群 2 例（「交通事故」及び「潰瘍性大腸炎」各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5%群で 8 例（「接触性皮膚炎」3 例、「適応部位蕁麻疹」、「紅斑」、「脂腺機能亢進」、「適応部位刺激感」及び「自殺既遂」各 1 例）、5%群で 12 例（「適応部位刺激感」及び「接触性皮膚炎」各 3 例、「適応部位紅斑」2 例、「アレルギー性皮膚炎」、「皮膚炎」、「潰瘍性大腸炎」及び「適応部位そう痒感」各 1 例）に認められ、「自殺既遂」、「脂腺機能亢進」及び「潰瘍性大腸炎」を除き治験薬との因果関係は否定されなかったが、「自殺既遂」を除き転帰は回復又は軽快であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討及び確認を行った結果から、尋常性ざ瘡患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 皮疹数について

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要評価項目を「治療開始日に対する最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」と設定した根拠について、以下のように説明している。

ざ瘡に対する有効性は、一般的に皮疹数の減少率を用いて評価されており、米国で実施された第Ⅲ相試験（■■■■-012 及び■■■■-017）において、2.5%BPO 製剤 1 日 1 回投与は、「炎症性皮疹数の減少率」を主要評価項目としてプラセボに対する有効性が確認されている。したがって、第Ⅱ/Ⅲ相試験においても、主要評価項目を「炎症性皮疹数の減少率」とした。

機構は、以下のように考える。

国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目を、海外臨床試験を参考に「炎症性皮疹数の減少率」と設定したことは理解できる。

第Ⅱ/Ⅲ相試験では、「治療開始日に対する最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」について、2.5%群とプラセボ群及び 5%群とプラセボ群との間に有意な差が認められており（表 12）、本剤の炎症性皮疹に対する有効性が示された。

なお、尋常性ざ瘡では炎症性と非炎症性の皮疹が混在しており、炎症性の皮疹に加え、非炎症性の皮疹が減少することも重要であるが、第Ⅱ/Ⅲ相試験における非炎症性皮疹数の減少率及び総皮疹数（炎症性皮疹と非炎症性皮疹の総和）の減少率は表 18 のとおりであった。

<表 18 皮疹数の減少率（FAS）（第Ⅱ/Ⅲ相試験）>

	プラセボ群 (201 例)	2.5%群 (203 例)	5%群 (203 例)
炎症性皮疹数			
治療開始日 (個)	18 (14, 24)	18 (14, 26)	18 (14, 26)
最終評価時 (個)	11 (6, 19)	5 (2, 11)	4 (2, 9)
減少数 (個)	7 (1, 12)	12 (8, 18)	12 (9, 18)
減少率 (%)	41.67 (6.25, 66.67)	72.73 (46.15, 87.50)	75.00 (60.00, 85.71)
プラセボ群との減少数の差 (%) ^{a)}		25.72 [19.23, 32.89]	28.03 [21.57, 34.92]
p 値 ^{b), c)}		p<0.001	p<0.001
非炎症性皮疹数			
治療開始日 (個)	30 (23, 43)	29 (23, 40)	30 (23, 41)
最終評価時 (個)	25 (14, 41)	14 (7, 25)	11 (6, 21)
減少数 (個)	7 (-4, 17)	16 (7, 24)	19 (12, 26)
減少率 (%)	21.88 (-13.04, 53.33)	56.52 (26.32, 78.26)	68.18 (38.71, 81.36)
プラセボ群との減少率の差 (%) ^{a)}		29.48 [21.38, 37.59]	37.47 [29.71, 45.23]
p 値 ^{b), c)}		p<0.001	p<0.001
総皮疹数			
治療開始日 (個)	51 (41, 67)	50 (40, 63)	51 (40, 64)
最終評価時 (個)	36 (22, 59)	21 (10, 35)	18 (8, 30)
減少数 (個)	14 (-2, 28)	29 (17, 38)	31 (23, 43)
減少率 (%)	28.57 (-3.92, 54.41)	62.22 (33.33, 79.63)	67.86 (48.57, 81.82)
プラセボ群との減少率の差 (%) ^{a)}		29.44 [22.73, 36.46]	35.98 [29.32, 42.86]
p 値 ^{b), c)}		p<0.001	p<0.001

中央値 (25%点, 75%点)

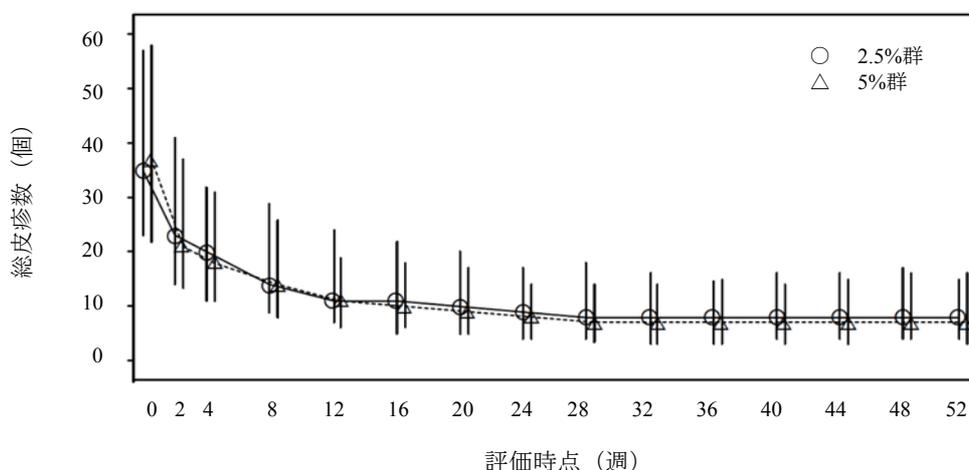
a) 中央値の差 [95%信頼区間]: Hodges-Lehmann の推定量

b) 2 標本 Wilcoxon 検定

c) 検定の多重性の調整は脚注 51 参照

2) 長期投与時の有効性について

長期投与試験における総皮疹数の推移は、図 1 のとおりであった。機構は、2.5%群及び 5%群のいずれにおいても、総皮疹数が 2 週後より減少し、12 週までに経時的に減少する傾向であること、また、12 週以降も、総皮疹数は増加することなく最終評価時まで維持される傾向にあることを確認した。なお、表 15 より、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の推移も同様の傾向であることを確認した。



評価時点 (週)		0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
症例数 (例)	2.5%群	231	230	227	222	221	221	217	214	212	209	208	202	200	199	198
	5%群	227	224	217	216	216	213	212	207	204	203	203	200	198	196	195

<図1 総皮疹数の推移（長期投与試験）（中央値、四分位範囲）>

3) 年齢別の有効性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象年齢は、尋常性ざ瘡の好発年齢に基づき 12～50 歳未満とされていたが、第Ⅱ/Ⅲ相試験の年齢別の炎症性皮疹数の減少率は表 19 のとおりであった。

<表 19 年齢別の炎症性皮疹数の減少率 (FAS) (第Ⅱ/Ⅲ相試験)>

		プラセボ群 (201例)	2.5%群 (203例)	5%群 (203例)
12～15 歳	中央値 (例数)	30.43 (57例)	73.86 (52例)	72.75 (46例)
	プラセボとの差 ^{a)}		35.29 [22.46, 51.54]	37.43 [23.18, 53.68]
16～18 歳	中央値 (例数)	36.70 (54例)	66.67 (57例)	72.00 (51例)
	プラセボとの差 ^{a)}		25.49 [13.33, 40.64]	30.93 [18.14, 45.45]
19～22 歳	中央値 (例数)	45.80 (58例)	69.34 (46例)	71.89 (52例)
	プラセボとの差 ^{a)}		19.23 [7.02, 32.60]	22.32 [10.26, 34.72]
23～49 歳	中央値 (例数)	60.57 (32例)	80.36 (48例)	78.76 (54例)
	プラセボとの差 ^{a)}		18.04 [6.67, 30.74]	16.71 [6.41, 30.77]

a) 中央値の差 [95%信頼区間]: Hodges-Lehmann の推定量

機構は、プラセボ群では、年齢が高くなるにつれて炎症性皮疹数の減少率が大きくなる傾向が認められたが、本剤群では、年齢による大きな違いは認められなかったことを確認した。また、いずれの年齢層においても、本剤群はプラセボ群に比べて炎症性皮疹数の減少率が高い傾向であることを確認した。

(2) 安全性について

機構は、以下の 1)～6) に示す検討から、本剤の安全性は許容可能と考える。本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験における有害事象（器官別大分類）について

第Ⅱ/Ⅲ相試験の有害事象（器官別大分類）は表 20 のとおりであった。2.5%群及び 5%群ではプラセボ群に比べ、「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「皮膚及び皮下組織

障害」の有害事象発現割合が高く、主に本剤群で投与部位に関連する事象が多いためと考えられた。「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「皮膚及び皮下組織障害」以外には、本剤群とプラセボ群で特段問題となる差異は認められなかった。また、いずれも高度の有害事象は認められなかった。

「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象については、「2) 投与部位及び皮膚に関連する有害事象について」の項にて、別途検討する。

<表 20 有害事象（器官別大分類）発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相試験）>

有害事象	プラセボ群 (201例)	2.5%群 (204例)	5%群 (204例)
全体	47.3% (95例)	56.4% (115例)	58.8% (120例)
眼障害	1.0% (2例)	0.5% (1例)	1.5% (3例)
胃腸障害	2.0% (4例)	2.0% (4例)	2.5% (5例)
一般・全身障害および投与部位の状態	4.5% (9例)	22.1% (45例)	24.0% (49例)
免疫系障害	0	0.5% (1例)	0
感染症および寄生虫症	15.9% (32例)	10.3% (21例)	18.1% (37例)
傷害、中毒および処置合併症	4.5% (9例)	3.9% (8例)	2.9% (6例)
臨床検査	17.9% (36例)	17.2% (35例)	11.3% (23例)
筋骨格系および結合組織障害	0	1.0% (2例)	1.0% (2例)
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)	1.0% (2例)	0.5% (1例)	0.5% (1例)
神経系障害	0.5% (1例)	2.5% (5例)	1.0% (2例)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.0% (2例)	2.5% (5例)	0.5% (1例)
皮膚及び皮下組織障害	14.4% (29例)	26.5% (54例)	29.9% (61例)

MedDRA/J ver.15.0

2) 投与部位及び皮膚に関連する有害事象について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合解析において、「一般・全身障害及び投与部位の状態」又は「皮膚および皮下組織障害」に分類され、かついずれかの群で2%以上に認められた有害事象を表 21 に示した。2.5%群及び5%群では、プラセボ群に比べて投与部位又は皮膚に関する有害事象の発現割合が高かった。一方、有害事象の重症度別ではほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は、「適用部位紅斑」が2.5%群で3例及び5%群で5例、「適用部位そう痒感」が5%群で2例、「適用部位刺激感」が5%群で1例、「接触性皮膚炎」が2.5%群で6例及び5%群で2例、「皮膚剥脱」が2.5%群及び5%群で各1例、「皮膚炎」がプラセボ群及び5%群で各1例、「湿疹」が2.5%群で1例、「多形紅斑」がプラセボ群で1例であった。高度の有害事象は認められなかった。

<表 21 「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合解析）>

有害事象	プラセボ群 ^{a)} (201例)	2.5%群 (435例)	5%群 (431例)
全体	3,015	3,458	3,977
一般・全身状態及び投与部位の状態 ^{b)}			
適用部位刺激感	0.043	0.259	0.314
適用部位紅斑	0.108	0.282	0.294
適用部位乾燥	0.022	0.151	0.212
適用部位そう痒感	0	0.085	0.086
皮膚及び皮下組織障害 ^{b)}			
皮膚剥脱	0.431	0.472	0.561
湿疹	0.043	0.081	0.118
接触性皮膚炎	0	0.077	0.079
皮膚炎	0.043	0.077	0.051

件/人・年、MedDRA/J ver.16.1

a) プラセボ群は第Ⅱ/Ⅲ相試験（投与期間 12 週間）のみ

b) いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

申請者は、投与部位に発現した有害事象について、以下のように説明した。

投与部位に発現した有害事象のうち、比較的発現割合の高い事象は「適用部位紅斑」、「適用部位刺激感」、「適用部位そう痒感」、「接触性皮膚炎」、「皮膚剥脱」及び「適用部位乾燥」であった。これらの事象は、治験薬の投与休止若しくは中止又は薬剤治療により、5%群で認められた「皮膚剥脱」（軽度）の1件を除き、すべて回復した。

有害事象の症状に応じて適切な措置を講じる旨の注意を行うことにより対応可能と考えることから、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、投与部位に関する有害事象はほとんどが軽度であり、また休薬等により回復していることから、適切な対応をとることにより、本剤の安全性は許容可能と考える。したがって、添付文書において症状に応じて休薬等の対応をとるよう注意喚起することが必要と考える。

3) 長期投与試験における有害事象の時期別発現状況

長期投与試験における有害事象の時期別（3ヵ月ごと）の発現状況は、表22のとおりであった。

＜表 22 有害事象の時期別発現状況（長期投与試験）＞

	～3ヵ月		4～6ヵ月		7～9ヵ月		10～12ヵ月	
	2.5%群 (231例)	5%群 (227例)	2.5%群 (222例)	5%群 (213例)	2.5%群 (213例)	5%群 (208例)	2.5%群 (205例)	5%群 (203例)
全体	59.7% (138例)	64.3% (146例)	43.2% (96例)	46.0% (98例)	36.2% (77例)	50.0% (104例)	40.5% (83例)	37.4% (76例)
死亡	0	0	0.5% (1例)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0.4% (1例)	0	0	0	0	0.5% (1例)	0.5% (1例)	0.5% (1例)
投与中止に至った有害事象	2.6% (6例)	4.0% (9例)	0.5% (1例)	0.9% (2例)	0	0.5% (1例)	0	0
一般・全身状態及び投与部位の状態 ^{a)}								
適用部位刺激感	15.6% (36例)	18.9% (43例)	4.1% (9例)	2.3% (5例)	1.4% (3例)	1.0% (2例)	0	0.5% (1例)
適用部位紅斑	10.4% (24例)	14.1% (32例)	3.6% (8例)	2.3% (5例)	2.3% (5例)	2.4% (5例)	0.5% (1例)	2.0% (4例)
適用部位乾燥	10.4% (24例)	13.2% (30例)	3.2% (7例)	4.2% (9例)	0.5% (1例)	2.9% (6例)	1.5% (3例)	1.0% (2例)
適用部位そう痒感	4.8% (11例)	4.8% (11例)	1.4% (3例)	0.9% (2例)	0	0.5% (1例)	0.5% (1例)	0
皮膚及び皮下組織障害 ^{a)}								
皮膚剥脱	12.6% (29例)	15.4% (35例)	6.8% (15例)	6.6% (14例)	4.7% (10例)	6.3% (13例)	4.9% (10例)	4.4% (9例)
湿疹	2.6% (6例)	2.2% (5例)	0.9% (2例)	3.3% (7例)	0.9% (2例)	3.4% (7例)	2.9% (6例)	2.0% (4例)
皮膚炎	3.0% (7例)	1.3% (3例)	0.5% (1例)	1.4% (3例)	0.9% (2例)	1.0% (2例)	2.9% (6例)	2.5% (5例)
接触性皮膚炎	4.3% (10例)	3.5% (8例)	0	0	0.9% (2例)	1.0% (2例)	0.5% (1例)	1.0% (2例)
蕁麻疹	0.9% (2例)	0.4% (1例)	0.9% (2例)	0	0	0	0.5% (1例)	0.5% (1例)

MedDRA/J ver.15.0

a) いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

機構は、有害事象全体、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与部位に関連した有害事象の各発現割合は、投与期間の長期化に伴って遅発的に発現割合が上昇する傾向はないことを確認した。

4) 年齢別の安全性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象年齢は、尋常性ざ瘡の好発年齢に基づき 12～50 歳未満とされた。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合解析において、「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分類され、かついずれかの群で2%以上に認められた有害事象の年齢別の発現状況は表 23 のとおりであった。

<表 23 年齢別の「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合解析）>

	12～15 歳			16～18 歳		
	プラセボ群 ^{a)} (57 例)	2.5%群 (86 例)	5%群 (80 例)	プラセボ群 ^{a)} (54 例)	2.5%群 (91 例)	5%群 (90 例)
全体	2.954	3.171	2.667	3.286	2.567	3.264
一般・全身状態及び投与部位の状態 ^{b)}						
適用部位刺激感	0.076	0.155	0.138	0.080	0.066	0.204
適用部位紅斑	0.076	0.200	0.115	0.240	0.197	0.204
適用部位乾燥	0	0.044	0.046	0	0.088	0.082
適用部位そう痒感	0	0.044	0	0	0.022	0.061
皮膚及び皮下組織障害 ^{b)}						
皮膚剥脱	0.303	0.554	0.506	0.481	0.527	0.775
湿疹	0	0.022	0.069	0.080	0.066	0.041
接触性皮膚炎	0	0.111	0.069	0	0.044	0.041
皮膚炎	0.076	0.133	0.046	0	0	0.041
	19～22 歳			23～49 歳		
	プラセボ群 ^{a)} (58 例)	2.5%群 (110 例)	5%群 (109 例)	プラセボ群 ^{a)} (32 例)	2.5%群 (148 例)	5%群 (152 例)
全体	2.755	2.948	4.352	3.143	4.378	4.660
一般・全身状態及び投与部位の状態 ^{b)}						
適用部位刺激感	0	0.312	0.456	0	0.360	0.357
適用部位紅斑	0.074	0.312	0.277	0	0.339	0.426
適用部位乾燥	0.074	0.184	0.244	0	0.206	0.327
適用部位そう痒感	0	0.085	0.130	0	0.134	0.109
皮膚及び皮下組織障害 ^{b)}						
皮膚剥脱	0.447	0.510	0.554	0.547	0.380	0.486
湿疹	0	0.071	0.130	0.137	0.123	0.169
接触性皮膚炎	0	0.014	0.098	0	0.123	0.089
皮膚炎	0	0.085	0.049	0.137	0.082	0.059

件/人・年、MedDRA/J ver 16.1

a) プラセボ群は第Ⅱ/Ⅲ相試験（投与期間 12 週間）のみ

b) いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

機構は、小児集団（12～15 歳及び 16～18 歳）における有害事象の発現割合が 19 歳以上の集団に比べて高くなるような傾向は認められず、年齢別の各集団において問題となるような差異は認められなかったことを確認した。

5) 海外の安全性情報について

本剤は海外では承認されていないため、申請者は、海外で承認されている 2.5%BPO 製剤の安全性情報について文献等で確認し、以下のように説明している。

本邦における本剤の臨床試験開始にあたって、2011 年 10 月 26 日より BPO に関する安全

性情報を調査⁵⁵し、2014年6月24日までに研究報告48件⁵⁶、症例報告4件（接触性皮膚炎又はアレルギー性接触皮膚炎）の情報を確認した。このうち、尋常性ざ瘡患者を対象としたBPOの臨床試験（40件）では、2.5%BPO製剤単独使用が3件、2.5%BPO製剤及び抗菌剤内服の併用が1件であり、多くは外用抗菌剤又はアダパレン外用剤との配合剤か併用療法の検討を目的としているものであったが、BPOの忍容性に問題があるとする報告は確認されていない。公表文献で報告された局所における主な有害事象は、紅斑、そう痒症／適用部位そう痒感、皮膚不快感、皮膚刺激感／灼熱感、落屑／皮膚剝離、乾燥及び接触皮膚炎／適用部位皮膚炎／皮膚炎であった。

なお、米国食品医薬品局は、BPO又はサリチル酸を含む一部の市販のざ瘡治療外用薬について、稀ではあるが死亡につながるおそれのある重篤な過敏性反応を引き起こす可能性があるとし、初めて使用する際は、少量で過敏反応が起こらないことを確かめてから通常の用量を用いるよう、2014年6月25日に注意喚起を発出した。しかし、現時点では、この原因が、有効成分であるBPO、サリチル酸、基剤成分又は有効成分及び基剤成分の組み合わせのいずれによるものであるか特定されていない。

機構は、海外におけるBPO製剤の安全性及び忍容性について、医師の処方に基づいた使用においては、特段の問題は生じていないことを確認した。ただし、本剤においても過敏反応や重度の皮膚刺激症状等には注意が必要であり、そのような症状が生じた場合には使用を中止し、適切に処置するよう、添付文書等において適切に注意喚起することが必要と考える。

6) アダパレン外用剤併用時の投与部位の安全性について

申請者は、本剤と併用される可能性がある尋常性ざ瘡の治療薬の一つとして、アダパレン外用剤を想定している。アダパレン外用剤は皮膚刺激性を有することから、本剤と併用した場合の投与部位の安全性について、申請者は以下のように説明した。

アダパレン外用剤の併用が可能とされていた長期投与試験において、「一般・全身障害及び投与部位の状態」又は「皮膚及び皮下組織障害」に分類され、かついずれかの群で2%以上に認められた有害事象について、アダパレン外用剤併用の有無別の発現割合は表24のとおりであった。「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」に関する有害事象の発現割合は、アダパレン外用剤の併用ありの場合に概ね高い傾向があり、このうち「適用部位紅斑」は併用の有無により発現割合の差が比較的大きかったが、重症度はほとんどが軽度であった（「2）投与部位及び皮膚に関連する有害事象について」の項参照）。

⁵⁵ MEDLINE、EMBASE及び医学中央雑誌刊行会のデータベース（医中誌Web）を用いて検索された

⁵⁶ 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床研究40件、健康成人又は他疾患の患者を対象とした臨床研究7件及び非臨床試験1件

<表 24 アダパレン外用剤併用の有無別の「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象（長期投与試験）>

	アダパレン外用剤併用なし		アダパレン外用剤併用あり	
	2.5%群 (195 例)	5%群 (190 例)	2.5%群 (36 例)	5%群 (37 例)
全体	82.6% (161 例)	85.3% (162 例)	91.7% (33 例)	97.3% (36 例)
一般・全身状態及び投与部位の状態 ^{a)}				
適用部位刺激感	16.9% (33 例)	20.5% (39 例)	30.6% (11 例)	18.9% (7 例)
適用部位紅斑	11.8% (23 例)	15.8% (30 例)	25.0% (9 例)	29.7% (11 例)
適用部位乾燥	12.3% (24 例)	16.3% (31 例)	16.7% (6 例)	18.9% (7 例)
適用部位そう痒感	6.2% (12 例)	5.8% (11 例)	5.6% (2 例)	8.1% (3 例)
皮膚及び皮下組織障害 ^{a)}				
皮膚剥脱	17.9% (35 例)	23.7% (45 例)	22.2% (8 例)	24.3% (9 例)
湿疹	7.2% (14 例)	8.9% (17 例)	5.6% (2 例)	10.8% (4 例)
皮膚炎	6.7% (13 例)	5.8% (11 例)	5.6% (2 例)	2.7% (1 例)
接触性皮膚炎	4.1% (8 例)	3.7% (7 例)	13.9% (5 例)	5.4% (2 例)
蕁麻疹	2.1% (4 例)	0.5% (1 例)	2.8% (1 例)	2.7% (1 例)

MedDRA/J ver.15.0、発現割合（例数）

a) 2.5%群又は5%群のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象

機構は、本剤とアダパレン外用剤を併用した場合の忍容性は許容可能と考えるが、長期投与試験において本剤とアダパレン外用剤を併用した症例は限られていることから、製造販売後調査等において、併用時の安全性について情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の位置付けについて

申請者は、本剤の位置付けについて以下のように説明している。

米国皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁵⁷では、尋常性ざ瘡に対する外用剤の使用が標準的な治療とされており、BPOは、レチノイド外用剤及び外用抗菌剤とともにエビデンスレベル I（質の高いエビデンスあり）、推奨レベル A（質の高いエビデンスによる一致した裏付けあり）とされ、ざ瘡に対する治療効果が証明された薬剤とされている。BPOは、抗菌剤とは異なる殺菌作用があることから、抗菌剤耐性 *P. acnes* の除去及び耐性菌発生の抑制を目的として、外用抗菌剤との併用が推奨されている。欧州皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁵⁸では、軽症から中等症の炎症性皮膚疹に対しては、BPOとアダパレン又はクリンダマイシン外用剤との配合剤が最も推奨されており、次いで BPO、アゼライン酸又はレチノイド外用剤の単剤治療か、アダパレンと内服抗菌剤の併用治療が推奨されている。また、同ガイドラインでは非炎症性皮膚疹に対しては、BPOはアダパレンに次いで推奨されている。

このように、BPOは、欧米でも尋常性ざ瘡治療薬として承認されており、標準的治療薬として位置付けられている。

一方で、本邦で尋常性ざ瘡に使用できる薬剤は欧米に比べて少なく、炎症性皮膚疹の治療は、アダパレン、外用抗菌剤又は内服抗菌剤の使用に限定されている。アダパレンは、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対しては禁忌とされ、また、皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱等の局所性の副作用の発現割合が高いとされている⁵⁹。抗菌剤の長期使用は薬剤耐性菌の出現が問題とされており⁶⁰、耐性菌発生の抑制の観点からも BPO の承認が望まれている。

⁵⁷ J Am Acad Dermatol 56: 651-663, 2007

⁵⁸ J Eur Acad Dermatol Venereol 26: 1-29, 2012

⁵⁹ 「ディフェリンゲル 0.1%」添付文書

⁶⁰ J Dermatol 39: 794-796, 2012 等

機構は、BPO 製剤は海外において尋常性ざ瘡の標準的な外用治療剤として位置付けられていること、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）、本剤は本邦においても尋常性ざ瘡の治療選択肢の一つになると考える。

なお、既存薬との併用時の有用性については現時点では不明であり、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討、並びに以下の1)～3)の検討を踏まえ、本剤の投与対象を尋常性ざ瘡とすることは妥当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

1) 重症度について

日本皮膚科学会の「尋常性痤瘡治療ガイドライン」⁶¹においては、炎症性皮疹数に基づく重症度⁶²別に、推奨される治療方法が示されている。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験において対象とされた尋常性ざ瘡患者の炎症性皮疹数は、「尋常性痤瘡治療ガイドライン」の中等症までであった。重症以上については臨床試験による検討がなされていないが、個々の皮疹に対する効果は皮疹数とは関連がないと考えられること、また、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験では治験薬は皮疹の数によらず顔面全体に塗布することとされていたことから、機構は、炎症性皮疹の数によって本剤の投与対象を制限する必要はないと考える。

一方、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象は、外用療法のみでは対処できない症状の患者を除くためとして、結節又は囊肿については2個以下とされていた。機構は、結節又は囊肿のような重度の皮疹を有する患者において、本剤の使用を禁止する必要はないと考えるが、結節及び囊肿には他の適切な処置を行うよう注意喚起することが妥当と考える。

2) 適用部位について

機構は、尋常性ざ瘡は背部、胸部及び肩甲部にも認められることがあるため、臨床試験の対象外である顔面以外の尋常性ざ瘡に対する本剤の適用について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

BPO 製剤は、以下の理由から体幹部の尋常性ざ瘡に対しても安全な治療法であることが推察され、本剤でも体幹部の尋常性ざ瘡に対し、顔面と同様の安全性が期待できると考える。

- ・ BPO の主な作用は、毛漏斗部内に生息する *P. acnes* に対する殺菌作用及び毛漏斗開口部の角層溶解作用であり、*P. acnes* 又は角層に直接作用することから、顔面と体幹の違いによる薬剤浸透性の影響は少ないと考える。
- ・ 体幹部の尋常性ざ瘡の治療は顔面の尋常性ざ瘡と同様であり、国内及び欧米の尋常性ざ

⁶¹ 日皮会誌 118: 1893-1923, 2008

⁶² 軽症：片顔に炎症性皮疹が5個以下、中等症：片顔に炎症性皮疹が6個以上20個以下、重症：片顔に炎症性皮疹が21個以上50個以下、最重症：片顔に炎症性皮疹が51個以上

瘡治療ガイドラインにおいても顔面及び体幹部の尋常性ざ瘡は区別されていないことから、実臨床では、体幹部と顔面とで治療法は変わらないと考える。

- ・ 海外では、顔面の尋常性ざ瘡を対象に臨床試験が実施されているが、BPO 製剤⁶³並びに BPO 及び外用抗菌剤の配合剤⁶⁴の添付文書では、塗布部位の制限はなく、BPO 及びアダパレン外用剤の配合剤の添付文書では、顔面及び体幹部の両方に使用可能と記載されている。
- ・ 海外では 8% BPO を含有するクリーム洗浄剤が販売されている。本剤と BPO の濃度が異なることには留意する必要があるが、当該製剤はプラセボと比較して体幹部の尋常性ざ瘡に係る総皮疹数を減少させ、かつ局所性の副作用はわずかであったとの報告がある⁶⁵。
- ・ 本剤 0.5g を顔面に塗布したときの血漿中安息香酸濃度の C_{max} は、安息香酸の一日摂取許容量 (5mg/kg) を経口摂取した場合の C_{max} の 1/635 と推定される (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本剤の薬物動態について」の項参照)。したがって、体幹部に 0.5g を超える本剤を投与しても、全身性の有害事象の発現が増大することはないと考える。

機構は、申請者の説明も踏まえると、体幹部の尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した場合の安全性及び有効性に特に大きな問題はないと考える。

3) 年齢について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象年齢は、尋常性ざ瘡の好発年齢に基づき 12 歳以上 50 歳未満とされていた。しかしながら、欧米における BPO 製剤は年齢制限がなく承認されていること、また、年齢別の有効性 (「(1) 有効性について 3) 年齢別の有効性について」の項参照) 及び安全性 (「(2) 安全性について 4) 年齢別の安全性について」の項参照) に問題となるような差異は認められなかったこと等も勘案すると、機構は、12 歳未満及び 50 歳以上の患者において、12 歳以上 50 歳未満の患者に比べて有効性及び安全性に特に問題となるような大きな差異が生じる懸念は低いと考える。

したがって、年齢で本剤の使用を制限する必要まではないと考える。ただし、12 歳未満での使用経験がないことは添付文書において情報提供するとともに、12 歳未満及び 50 歳以上の患者に対する本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査等において情報を収集する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討を踏まえ、本剤の BPO 濃度を 2.5%とし、用法・用量を第

⁶³ Panoxyl (2.5%BPO を含有するゲル剤)、Brevoxyl (4%BPO を含有するクリーム剤) 及び Acnecide (5%BPO を含有するゲル剤)

⁶⁴ BenzaCline (5%BPO 及び 1%クリンダマイシンを含有するゲル剤)、Benzamycin (5%BPO 及び 3%エリスロマイシンを含有するゲル剤) 及び DUAC (5%BPO 及び 1.2%クリンダマイシンを含有するゲル剤)

⁶⁵ Cutis 77: 285-289, 2006

Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験に準じて1日1回、洗顔後、適量を患部に塗布すると設定することは妥当と考える。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 本剤の至適濃度について

申請者は、本剤の至適濃度について以下のように説明している。

有効性については、第Ⅱ/Ⅲ相試験において、主要評価項目である「最終評価時の炎症性皮膚疹数の減少率」は2.5%群と5%群において同程度の値を示し、両群ともプラセボ群に比べて有意な差が認められ、非炎症性皮膚疹数及び総皮膚疹数についても同様の傾向が認められた（「(1) 有効性について」の項参照）。安全性については、2.5%群及び5%群のいずれも忍容性は許容可能と考えられるが、5%群の方が「適用部位刺激感」、「適用部位紅斑」及び「皮膚剥脱」の発現割合が高い傾向が認められた（「(2) 安全性について」の項参照）。また、米国承認製剤 [] を有する [] 社が実施した皮膚累積刺激性試験⁶⁶においてBPOの濃度に依存した皮膚累積刺激スコアの増加が認められ、皮膚感作性試験⁶⁷において5%BPO製剤によりアレルギー性反応を示す被験者が認められた。

以上より、有効性は2.5%BPOと5%BPOとで差が認められないが、安全性の面から2.5%BPOが優れていると考え、本剤のBPO濃度を2.5%とした。

機構は、申請者の説明は了承可能と考える。

2) 最大用量について

本剤の用法・用量において1日あたりの最大用量を設定する必要性について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように説明した。

長期投与試験の2.5%群において、治験薬の残存量⁶⁸から算出した治療開始後1ヵ月間の1日(1回)の平均塗布量(範囲)は、0.57g(0.12~1.35g)であった。1日平均塗布量が0.5gを超えた症例は57.1%(129/226例)であったが、平均塗布量0.5g以下の被験者と比べ、有害事象の発現頻度や重症度に違いは認められなかった。

また、BPOはほぼ安息香酸として吸収されると考えられるが、全身(40.5 FTU)に本剤を塗布した場合であっても、計算上、安息香酸の一日許容摂取量⁶⁹を超えることはないと考えられた（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本剤の薬物動態について」の項参照）。

したがって、安全性の観点から海外のBPO製剤と同様に用法・用量に最大用量を設定する必要性はないと考える。

機構は、申請者の説明は理解でき、顔面以外の尋常性ざ瘡病変に本剤を塗布した場合にお

⁶⁶ 1~5%BPOを用いて検討された

⁶⁷ 5%BPOを用いて検討された

⁶⁸ 品質関連の検討として、[] を検討するための参考データを取得する目的で、2.5%群(226例)の治療開始日から2週間及び4週後に治験薬が回収された

⁶⁹ 5mg/kg 体重/日

いても、安全性上、特に大きな問題が生じるとは考え難いことから、海外の BPO 製剤と同様に最大用量を制限する必要はないと考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 25 に示した特定使用成績調査を計画している。

<表 25 特定使用成績調査計画骨子 (案) >

目的	使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3 年間 (患者登録期間: 1 年 6 ヶ月間)
予定症例数	1,000 例
予定施設数	約 200 施設
対象患者	尋常性ざ瘡患者
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 (性別、年齢、合併症、既往歴、肌タイプ、罹病期間、発症部位、重症度、女性については妊娠・授乳の有無等) ・ 本剤の投与状況 (使用量、使用時刻、使用部位、使用状況 (連日、間歇)、使用終了・中止の理由等) ・ 併用薬・併用療法 ・ 有害事象 (発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等) ・ 皮疹数 (炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数) ・ 全般改善度 ・ 重点調査項目: 接触性皮膚炎の発現状況

機構は、提示された医薬品リスク管理計画 (案) 及び製造販売後調査計画骨子 (案) に大きな問題はないと考えるが、アダパレン外用剤及び既存薬との併用例並びに 12 歳未満及び 50 歳以上の使用例に係る安全性及び有効性については、調査において検討すべきと考える。調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、機構は、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考える。機構は、本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベピオゲル 2.5%
[一 般 名]	過酸化ベンゾイル
[申 請 者 名]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験では、主要評価項目である「治療開始日に対する最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」について、2.5%群とプラセボ群及び 5%群とプラセボ群との間に有意な差が認められ、本剤の炎症性皮疹に対する有効性が示された。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験では、非炎症性皮疹数の減少率及び総皮疹数（炎症性皮疹と非炎症性皮疹の総和）の減少率のいずれにおいても、2.5%群とプラセボ群及び 5%群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。

以上より、機構は、本剤の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験における有害事象の多くは、塗布部位局所に生じた軽度の事象であり、必要に応じて休薬等を行うことにより回復していることから、機構は、適切な処置を行うことにより対応可能であり、本剤の安全性は許容可能と考えた。

また、有害事象全体、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与部位に関連した有害事象の各発現割合は、投与期間の長期化に伴って遅発的に発現割合が上昇する傾向にはないことを確認した。

なお、米国食品医薬品局は、過酸化ベンゾイル（Benzoyl peroxide：以下、「BPO」）又はサリチル酸を含む一部の市販のざ瘡治療外用薬に対して、重篤な過敏性反応に関する注意喚起を発出した。この原因が有効成分（BPO 又はサリチル酸）、基剤成分又は有効成分及び基剤成分の組み合わせのいずれによるものであるかは特定されておらず、医師が処方する BPO 製剤については特に追加の注意喚起はなされていない。しかし機構は、本剤においても過敏反応や重度の皮膚刺激症状等には注意が必要と考え、また、そのような症状が生じた場合には使用を中

止し、適切に処置するよう、添付文書等において注意喚起することが必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 添付文書だけでなく、患者向けの情報提供用資材を用いて、本剤投与時に注意すべき症状及びそれらの症状に対する処置について、十分な説明と情報提供が必要である。

なお、患者向けの情報提供用資材については申請者にて作成予定となっている。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本剤の効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることは差し支えないと考えた。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象は、外用療法のみでは対処できない症状の患者を除くため、結節又は嚢腫が2個より多い患者は除外することとされていた。機構は、結節又は嚢腫のような重度の皮疹を有する患者においても、その他の非炎症性皮疹及び炎症性皮疹に対して本剤の使用を禁止する必要はないと考えるが、結節及び嚢腫には他の適切な処置を行うよう注意喚起することが妥当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のとおり設定することが適当であると判断した。

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

<効能・効果に関連する使用上の注意>

結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

(4) 用法・用量について

第Ⅱ/Ⅲ相試験において、主要評価項目である「最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」は2.5%群と5%群において同程度の値を示し、両群ともプラセボ群に比べて有意な差が認められ、非炎症性皮疹数及び総皮疹数についても同様の傾向が認められた。一方、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合解析において、2.5%群より5%群で「適用部位刺激感」、「適用部位紅斑」及び「皮膚剥脱」の発現割合が高い傾向が認められた。また、海外において実施されたBPO製剤の皮膚累積刺激性試験では、BPOの濃度に依存した皮膚累積刺激スコアの増加が認められ、5%BPO製剤を用いた皮膚感作性試験においてアレルギー性反応を示す被験者が認められた。

以上より、機構は、本剤の製剤濃度を2.5%とすることは受入れ可能と考えた。

また、本剤の用法・用量は、有効性及び安全性の検討を踏まえ、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験に準じて設定することが適当であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【用法・用量】について、

以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者が提示している製造販売後調査計画の骨子（案）（表25）の主な調査項目に加え、アダパレン外用剤及びその他の既存薬との併用例、12歳未満及び50歳以上の使用例、並びに使用部位に係る安全性及び有効性についても情報収集し検討すべきと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めたところ、表26及び表27に示す医薬品リスク管理計画（案）、並びに表28に示す特定使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 皮膚刺激症状	・ 全身性の過敏反応	・ 使用実態下における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における長期の有効性		

<表27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

<表28 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3年間（患者登録期間：1年6ヵ月間）
予定症例数	1,000例
予定施設数	約200施設
対象患者	尋常性ざ瘡患者
観察期間	12ヵ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、肌タイプ、罹病期間、発症部位、重症度、女性については妊娠・授乳の有無等） ・ 本剤の投与状況（使用量、使用時刻、使用部位、使用状況〈連日、間歇〉、使用終了・中止の理由等） ・ 併用薬・併用療法 ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・ 皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数） ・ 全般改善度 ・ 重点調査項目：皮膚刺激症状（皮膚剥脱、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎等）の発現状況

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。