

ベピオ[®]ゲル 2.5%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ベピオゲル 2.5%

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
BPO	Benzoyl peroxide : 過酸化ベンゾイル
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
CD-4	Cluster of Differentiation - 4

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 尋常性ざ瘡について	4
1.5.2.1 尋常性ざ瘡の病態	4
1.5.2.2 尋常性ざ瘡治療の現状と問題点	4
1.5.3 開発の経緯	5
1.5.4 特徴及び有用性	6
1.5.5 承認申請	7
1.5.6 参考文献	7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

本剤は、有効成分として過酸化ベンゾイル（以下、BPO）を2.5%含有するゲル剤である。BPOは、図 1.5-1に示す構造を有する酸化剤であり、食品分野では小麦粉改良剤として用いられ、「希釈過酸化ベンゾイル」が食品添加物公定書（第8版）に収載されている。医薬品としては、米国薬局方及び欧州薬局方に収載されており、BPOを含有する外用剤は、1960年代より欧米等多くの国で尋常性ざ瘡治療薬として販売され、現在では、シンガポールや香港等のアジア諸国においても販売されている。近年では、抗菌薬やアダパレンとの配合剤も販売されているが、本邦においてBPOを有効成分とする尋常性ざ瘡治療外用剤は承認されていない。

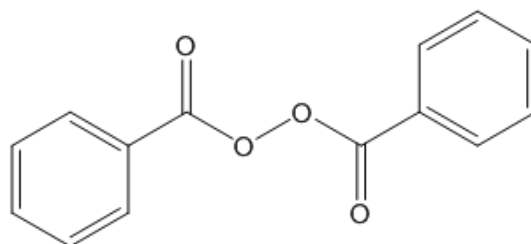


図 1.5-1 BPOの化学構造式

1.5.2 尋常性ざ瘡について

1.5.2.1 尋常性ざ瘡の病態

尋常性ざ瘡は、思春期の男女の顔面、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る。本疾患は多因子的疾患として知られており、その病因には、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⁾。

尋常性ざ瘡の初発疹である面皰は、毛包内に角質、皮脂が充満した状態であり、肉眼的には何もない微小面皰から始まり、毛孔が拡大した開放面皰や毛孔が閉鎖した閉鎖面皰（非炎症性皮疹）へと進展し、閉鎖面皰が完全に詰まると囊肿や結節を形成する。面皰内は、皮脂の分泌が亢進し、毛包漏斗部が閉塞することで酸素供給が減少し、好脂性、通性嫌気性である*P. acnes*の生育にとって良好な環境となり、増殖は促進され、炎症状態が惹起される¹⁾。

*P. acnes*は、リパーゼ、ヒアルロニダーゼ、プロテアーゼ、ノイラミナーゼ等の菌体外酵素を産生するとともに低分子の好中球遊走化因子を毛包壁から放出し、好中球を誘引する¹⁾。誘引された好中球は、ライソソーム酵素や活性酸素を放出し、毛包壁が破壊されるものと考えられている²⁾。毛包壁が破壊されると、内容物は周囲の結合組織に流出し、炎症は更に進展すると考えられる。このような状態を放置すると、炎症は瘢痕を伴って治癒し、患者を将来にわたって悩ませる整容的愁訴となる³⁾。更には、*P. acnes*は、CD-4細胞を活性化させ、毛包の角化細胞からのinterleukin-1α放出を誘導させることで、角化細胞の増殖と面皰形成能を促進し、尋常性ざ瘡の初期段階である微小面皰の形成にも関与している⁴⁾。

1.5.2.2 尋常性ざ瘡治療の現状と問題点

1.5.2.2.1 尋常性ざ瘡治療の現状

本邦の尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、アダパレン外用剤又は外用抗菌剤（ナジフロキサシ

ン及びクリンダマイシン)の使用が、面皰や炎症性皮疹に対する治療として推奨されている。更に、中等症以上の炎症性皮疹では抗菌剤の内服（ミノサイクリン及びドキシサイクリン等）が推奨されている。嚢腫や硬結の治療にはステロイド局注や抗菌剤の内服、癬痕やケロイドの治療にはステロイド局注が挙げられているが、それらの推奨度は低い⁵⁾。

1.5.2.2.2 尋常性ざ瘡治療における問題点

前述のとおり、本邦の尋常性ざ瘡治療には、アダパレン外用剤、外用抗菌剤及び内服抗菌剤が用いられている。しかし、現在の治療法には以下のような問題がある。

アダパレン外用剤は、毒性試験の高用量経口投与時に催奇形性が認められたことから、添付文書で「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、授乳している婦人に使用する場合は授乳を避けさせる旨の注意喚起が行われている。また、皮膚乾燥や皮膚不快感、皮膚剥脱等の局所性の副作用の発現割合が高い⁶⁾。

抗菌剤は、長期使用時の薬剤耐性菌の出現が問題視されており、外用抗菌剤や内服抗菌剤を使用した尋常性ざ瘡患者からの耐性菌の分離が、欧米をはじめ、アジアや中南米で報告されている^{7)~15)}。本邦でも尋常性ざ瘡患者から分離された*P. acnes*にクリンダマイシンあるいはエリスロマイシンに耐性を示す菌株が徐々に増加しているとの報告がある¹⁶⁾。

上記のような問題から、国内の尋常性ざ瘡治療には新たな治療選択肢が望まれている。

なお、社団法人日本皮膚科学会は、将来懸念される耐性菌の問題を回避するために、BPOを必要なざ瘡治療薬と位置づけており、医療用医薬品としての早期開発、承認に関する要望書を厚生労働省に提出している¹⁷⁾。

1.5.3 開発の経緯

マルホ株式会社（以下、申請者）は、日本皮膚科学会からの早期開発、承認に関する要望を踏まえ、20██年に米国███（以下、███社）との間で日本における本剤の開発契約を締結し、開発に着手した。

本剤は、███社が開発した███¹⁾（███製品であり、薬剤交付時に薬局にて両剤を混合し、███する）の███% BPOゲル剤の処方を基に、日本向けに2.5%に調製したBPO単味製剤である。BPO外用剤は、欧米及びアジア諸国において長年、臨床使用されてきた経緯があり、数多くの非臨床試験及び臨床試験成績が公表されている。このことを踏まえ、国内の開発を開始するにあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品███相談を行った。

医薬品███相談では、███に関する助言を得た。本対面助言の結果を踏まえ、第II/III相臨床試験（試験番号：M605101-01）、長期投与試験（試験番号：M605101-02）及び臨床薬理試験（試験番号：M605101-03）を実施した。これら3試験を本申請における評価資料とし、███社が実施した臨床試験を参考資料とした。

上記の臨床試験と並行して、原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定、並びに安定性試験を実施した。なお、製剤に関する安定性試験（長期保存試験）は継続実施中である。

¹⁾現在では、薬剤交付時の混合調製を不要とした███いる。

非臨床試験については、公表文献及び[]社が実施した非臨床試験成績に加え、安全性薬理、薬物動態の各項目で一部の試験を新たに実施した。

また、承認申請に先立ち医薬品[]相談を実施し、[]

[]について助言を得た。

今般、本邦で実施した臨床試験において、「尋常性ざ瘡」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

非臨床試験及び臨床試験の概要については、申請資料第2部での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示し、本項における記載を省略する。

本開発の経緯を図 1.5-2に示す。

表 1.5-1 本項に関する内容の第2部における記載箇所

本項に関する内容	第2部における記載箇所
非臨床試験の概要	2.4 非臨床試験の概括評価
臨床試験の概要	2.5 臨床試験の概括評価

図 1.5-2 開発の経緯図

資料 区分	試験期間		20	20	20	20	20	
	試験項目							
品質	規格及び試験方法							
	安定性	長期保存試験（製剤）＊						
		中間的試験（製剤）						
		加速試験（製剤）						
		苛酷試験（製剤）						
非 臨床	薬理	安全性薬理試験						
	薬物 動態	分析法及びバリデーション						
		吸収						
		代謝						
臨床	臨床薬理	M605101-03						
	第Ⅱ/Ⅲ相	M605101-01						
	長期	M605101-02						

*：継続実施中

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

- (1) BPOは、尋常性ざ瘡の原因菌である*P. acnes*に対して抗菌作用を示す。また、角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の閉塞を改善することが示唆された。（「2.6.2.2 効力を裏付ける試験」参照）
- (2) BPOは抗菌薬耐性菌に対しても、感受性菌と同等の抗菌活性を示す。（「2.6.2.2 効力を裏付ける試験」参照）
- (3) 本剤は、1日1回という簡便な用法により尋常性ざ瘡患者における炎症性皮疹数及び総皮疹

数を減少させる作用を有する。（「2.7.6.2 尋常性ざ瘡患者における第II/III相試験／国内（M605101-01）」及び「2.7.6.3 尋常性ざ瘡患者における長期投与試験／国内（M605101-02）」参照）

- (4) 本剤は、尋常性ざ瘡患者に対して長期にわたって効果を減弱させることなく使用することができる。（「2.7.6.3 尋常性ざ瘡患者における長期投与試験／国内（M605101-02）」参照）
- (5) 本剤の因果関係が否定できない主な有害事象（副作用）は、適応部位における皮膚症状であり、長期投与も含め臨床上問題となる副作用は認められていない。（「2.7.6.2 尋常性ざ瘡患者における第II/III相試験／国内（M605101-01）」及び「2.7.6.3 尋常性ざ瘡患者における長期投与試験／国内（M605101-02）」参照）

1.5.5 承認申請

以上より、申請者は、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	ベピオゲル2.5%
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
効能・効果（案）	尋常性ざ瘡
用法・用量（案）	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

1.5.6 参考文献

- 1) 黒川一郎, 西嶋攝子. 尋常性痤瘡. 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系17, 第1版. 2002; 117-130.
- 2) 赤松浩彦. 炎症性ニキビはなぜできる?. 古川福実. 皮膚科診療プラクティス18. ニキビ治療の技法, 第2版. 2005; 60-64.
- 3) 宮地良樹. ニキビの二面性を知る. 古川福実. 皮膚科診療プラクティス18. ニキビ治療の技法, 第2版. 2005; 48-52.
- 4) 西嶋攝子. ニキビとP.acnes. 古川福実. 皮膚科診療プラクティス18. ニキビ治療の技法, 第2版. 2005; 34-38.
- 5) 林伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 黒川一郎, 幸野健, 谷岡未樹他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン. 日皮会誌 2008; 118(10): 1893-1923.
- 6) ディフェリンゲル0.1% 添付文書. 第6版. ガルデルマ株式会社. 2014.
- 7) Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 339-346.
- 8) Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant *propionibacteria* in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121(1): 51-57.
- 9) Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148(3): 467-478.
- 10) Alba V, Urban E, Dominguez MA, Nagy E, Nord CE, Palacín C, et al. In vitro activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(3): 272-275.
- 11) Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol* 2012; 39(10): 833-837.
- 12) Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea. *J Dermatol* 2011; 38(7): 667-673.
- 13) Luk NM, Hui M, Lee HC, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes*

- among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(1): 31-36.
- 14) Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol* 2013; 52(6): 688-692.
- 15) Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol* 2013; 52(4): 418-425.
- 16) Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying *erm(X)* in Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2012; 39(9): 794-796.
- 17) 川島眞. 平成22年度第3回理事会議事録 23. その他の議題(9)過酸化ベンゾイルの日本における早期臨床試験と医療用医薬品として承認獲得を実現するための要望書提出のお願いについて. *日皮会誌* 2010; 120: 1708-1715.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ベピオゲル2.5%（以下、本剤）は、海外では承認されていない。

過酸化ベンゾイル（以下、BPO）を含有する尋常性ざ瘡治療外用剤は、欧米をはじめ、シンガポール及び香港等のアジア諸国において販売されている。現在、BPO単剤は40カ国（表 1.6.1-1）、BPOを含有する配合剤は39カ国（表 1.6.1-2）で販売されている¹⁾。

表 1.6.1-1 BPO単剤の販売国リスト

アルゼンチン	フィンランド	イタリア	南アフリカ
オーストラリア	フランス	マレーシア	シンガポール
オーストリア	ドイツ	メキシコ	スペイン
ベルギー	ギリシャ	オランダ	スウェーデン
ブラジル	香港	ノルウェー	スイス
カナダ	ハンガリー	ニュージーランド	タイ
チリ	インド	フィリピン	トルコ
中国	インドネシア	ポーランド	英国
チェコ	アイルランド	ポルトガル	米国
デンマーク	イスラエル	ロシア	ベネズエラ

表 1.6.1-2 BPOを含有する配合剤の販売国リスト

アルゼンチン	フィンランド	イタリア	シンガポール
オーストラリア	フランス	マレーシア	スペイン
オーストリア	ドイツ	メキシコ	スウェーデン
ベルギー	ギリシャ	オランダ	スイス
ブラジル	香港	ノルウェー	タイ
カナダ	ハンガリー	ニュージーランド	トルコ
チリ	インド	フィリピン	英国
中国	インドネシア	ポーランド	ウクライナ
チェコ	アイルランド	ポルトガル	米国
デンマーク	イスラエル	南アフリカ	

1.6.2 BPO含有製剤の主たる承認国における添付文書

BPOを含有する尋常性ざ瘡治療外用剤の主たる承認国における添付文書として、英国の添付文書の原文と和訳を以下に示す。

上述のとおり、本剤は海外で承認されていないが、英国では、BPOを2.5%含有する尋常性ざ瘡を適応症としたゲル剤（PanOxyl Aquagel 2.5、製造販売会社：Beecham Group PLC）が販売されている。PanOxyl Aquagel 2.5は、BPO 2.5%の単味製剤であること、本剤が予定している適応症と同じ適応症であること、製剤の処方が本剤と似ていること、並びに、英国規制当局（MHRA）のホームページから添付文書が入手可能であったことから、PanOxyl Aquagel 2.5の添付文書は参考情報になり得ると考えた。

1.6.3 参考文献

- 1) Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference. 2014; 38: 1696-1697.

製品概要

1 医薬品名

PanOxyl Aquagel 2.5

PanOxyl 2.5 Aquagel 2.5%w/w Gel

2 組成・性状

過酸化ベンゾイル 2.5% w/w

プロピレングリコールを含有する。添加物の詳細な一覧は 6.1 項参照。

3 剤形

ゲル

4 臨床的特性

4.1 治療適応

本製品は尋常性ざ瘡に対する局所投与を適応とする。

4.2 用法・用量

投与は通常 PanOxyl Aquagel 2.5 から開始すること。過酸化ベンゾイルに対する皮膚反応は患者ごとに異なる。十分な反応を得るため高濃度の PanOxyl Aquagel 5 又は 10 の投与が必要な場合がある。

成人及び青年期

望ましくは皮膚を洗淨し乾燥させた後、1 日 1 回薄膜状に患部に塗布する。過度の乾燥又は皮膚剥離が認められた場合には、医師の指示に従い又は患者の忍容性を鑑みて使用を中断する。本製品使用後、約 8～12 週で最大の病変退縮が得られると予想される。臨床反応を維持するには通常継続的な使用が必要である。

高齢者

高齢者の使用に関する特別な推奨はない。

小児

12 歳未満の小児における過酸化ベンゾイル外用剤の安全性及び有効性は確立されてない。

4.3 禁忌

本製品含有成分のいずれかに対して過敏症を有する患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

目、眼瞼、口、口唇、その他の粘膜との接触を避ける。損傷している皮膚との接触も避けること。頸部などの敏感な部位に本製品を適用する場合は注意すること。

本製品適用後最初の 1 週間は、ほとんどの患者で皮膚剥離や発赤の突発的な増加が発現するが、通常、本製品の適用を中断することにより 1～2 日で鎮まる。

過剰な適用により有効性が改善されることはなく、むしろ皮膚刺激のリスクが増加する可能性があることを患者に指導すること。

ざ瘡治療外用剤の併用は、刺激性が蓄積する可能性があるので注意して行うこと。特にピーリング剤、落屑促進剤、研磨剤との併用は、重度の刺激性を招く場合がある。

重度の局所刺激性（例：重度の紅斑、重度の乾燥及びそう痒、重度の刺痛／灼熱感）が認められた場合は、過酸化ベンゾイルの使用を中止すること。

過酸化ベンゾイルは日光への感受性を高める可能性があるため、サンランプの使用は避けること。また、意図的な又は長時間の日光への曝露は避ける、あるいは最小限にとどめること。強い日光への曝露が避けられない場合は、日焼け止め製品の使用及び日光防御衣の着用を患者に指導すること。

本製品は髪及び有色布や染色布を退色させる可能性がある。髪、布、家具、又はカーペットとの接触は避ける。

PanOxyl 2.5 Aquagel はプロピレングリコールを含有する。プロピレングリコールは皮膚刺激を起こす可能性がある。

4.5 その他の薬剤との相互作用及びその他の種類の相互作用

過酸化ベンゾイルと、tretinoin、isotretinoin、又は tazarotene との併用は、有効性が低下し、刺激が高まるので避けること。併用療法が必要な場合には、それぞれの製品を 1 日の異なる時間に適用すること（例：1 つの製品を朝、他方の製品を夜に適用）。

PanOxyl 外用剤とスルホンアミド含有製品外用剤との同時使用により、皮膚や顔の毛が一過性に変色する（黄色／オレンジ色）場合がある。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

受胎能

過酸化ベンゾイル外用剤の受胎能への影響に関するデータはない。

妊婦

過酸化ベンゾイル外用剤の妊婦での使用に関するデータは少ない。動物実験では、生殖毒性に関連する直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。過酸化ベンゾイルの全身曝露量は非常に少ないので、妊娠中の影響は予想されない。しかし、妊娠中の過酸化ベンゾイルの使用は、胎児への潜在的なリスクを超える有益性が得られると予想される場合に限ること。

授乳婦

過酸化ベンゾイルの経皮吸収量は非常に少ないが、過酸化ベンゾイル局所適用後のヒト乳汁への移行に関しては不明である。

授乳中の過酸化ベンゾイル外用剤の使用は、乳児への潜在的なリスクを超える有益性が得られると予想される場合に限ること。

授乳中に使用する場合は、乳児による偶発的な摂取を避けるため過酸化ベンゾイルの胸部への適用は行わないこと。

4.7 運転及び機械操作への影響

該当なし。

4.8 望ましくない作用

有害事象の分類は器官別大分類に基づいて行う。

治験期間中に発現した有害事象、又は自発的報告による有害事象を下記に示す。

発現頻度は下記のように定義した。

非常に高頻度 1/10 以上

高頻度 1/100 以上 1/10 未満

低頻度 1/1000 以上 1/100 未満

まれ 1/10000 以上 1/1000 未満

非常にまれ 1/10000 未満

不明*（利用可能なデータからは推定不可）

免疫系障害

不明：アレルギー反応、適用部位の過敏症及びアナフィラキシーを含む

皮膚及び皮下組織障害

非常に高頻度：皮膚剥離、適用部位紅斑

高頻度：乾燥、そう痒、接触感作反応

低頻度：灼熱感

不明：適用部位発疹

一般的な障害及び適用部位の状態

不明：適用部位変色並びに刺激及び疼痛のような適用部位反応

4.9 過量投与

症状及び徴候

一般的に、局所適用後に全身作用を引き起こす量の過酸化ベンゾイルが吸収されることはない。

過量適用は重度の刺激を引き起こす可能性がある。このような事象が認められた場合は、使用を中止し皮膚が回復するのを待つ。

治療

過量適用による刺激は保冷剤によって軽減される場合がある。

過酸化ベンゾイル外用剤を偶発的に口から摂取した場合は、臨床的に対処する、もしくは国立毒物センター（National Poisons Centre）の推奨に従って対処すること。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物治療群：過酸化ベンゾイル

ATC コード：D10AE01

作用機序

過酸化ベンゾイルは殺菌及び角質溶解作用を有する高脂溶性の酸化剤である。

薬力学的効果

過酸化ベンゾイルの尋常性ざ瘡に対する有効性は、主にその抗菌活性、特に *Propionibacterium acnes* に対する抗菌活性によるものである。過酸化ベンゾイルの抗菌活性は、細菌蛋白質の酸化能を有する活性酸素又はフリーラジカル酸素の放出によるものである。過酸化ベンゾイルは抗炎症特性及び軽度の角質溶解特性を有することから、ざ瘡の治療にも有効であると考えられる。

5.2 薬物動態学的特性

吸収／分布／代謝

過酸化ベンゾイルは、皮膚で安息香酸に代謝され、吸収される。局所適用後、投与量の 5%

未満が安息香酸として体循環に移行する。

排泄

過酸化ベンゾイルは安息香酸として尿中に排出される。

5.3 非臨床安全性データ

発がん性／変異原性

過酸化ベンゾイルの発がん性及び光がん原性は、マウス又はハムスターを用いた研究によって広く評価されている。これらの研究で使用された投与経路は様々で、投与期間は 42～100 週間にわたっている。全般的な結論は、過酸化ベンゾイルには概して発がん性及び光がん原性はないと判断され、2.5～10%濃度を含有するご瘡治療外用剤は安全であると考えられる。

過酸化ベンゾイルの遺伝毒性は、*in vitro* 及び *in vivo* で広く評価されている。少数の *in vitro* 試験で過酸化ベンゾイルの弱い変異原性が認められているが、全般的な遺伝毒性プロファイルでは顕著な生物学的関連は示されなかった。

生殖毒性

受胎能及び妊娠

反復投与試験と生殖／発達毒性試験の複合試験では、過酸化ベンゾイル（250、500、又は 1,000 mg/kg/日）を、雄ラットに 29 日間及び雌ラットに 41～51 日間経口投与する実験が行われた。交尾期間、交尾率、受胎率、分娩率、出産率、妊娠期間、黄体形成回数、着床回数、並びに着床後の胚及び胎仔喪失率において、投与に関連した変化は認められなかった。高用量投与群では、仔に顕著な体重減少が認められた。生殖毒性の最大無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg/日と考えられた。

6 製剤特性

6.1 添加物一覧

カルボマー940

ジイソプロパノールアミン

プロピレングリコール

ポリオキシエチレンラウリルエーテル

ラウリル硫酸ナトリウム

精製水

6.2 配合禁忌

なし

6.3 保存期間

12 ヲ月間

6.4 保存に関する特別な注意

25℃ 未満で保存すること。

6.5 容器の性質及び内容物

スクリーキャップ付きの内面塗装アルミニウムチューブ

承認包装単位：40 g 及び 50 g

一部の包装単位が市販されていない場合がある。

6.6 廃棄及びその他取扱い上の注意

PanOxyl Aquagel 2.5 の使用又は取扱いについての特別な指示はない。

7 医薬品製造販売承認取得者

Beecham Group PLC

980 Great West Road

Brentford

Middlesex

TW8 9GS

United Kingdom

8 医薬品製造販売承認番号

PL 00079/0699

9 初回承認／更新年月日

2007 年 1 月 26 日

10 改定年月日

2013 年 2 月 26 日

11 線量測定（該当する場合）

12 放射性医薬品の調製のための説明（該当する場合）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PanOxyl Aquagel 2.5
PanOxyl 2.5 Aquagel 2.5%w/w Gel

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Benzoyl peroxide 2.5% w/w
Also contains propylene glycol. For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Gel

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

The product is indicated for use in the topical treatment of acne vulgaris.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should normally begin with PanOxyl Aquagel 2.5. The reaction of the skin to benzoyl peroxide differs in individual patients. The higher

concentration in PanOxyl Aquagel 5 or 10 may be required to produce a satisfactory response.

Adults and adolescents

Apply a thin film to the affected area once daily preferably after washing and drying the skin. If excessive dryness or peeling occurs application should be temporarily interrupted as per physician instruction or patient tolerability. Maximum lesion reduction may be expected after approximately eight to twelve weeks of drug use. Continued use is normally required to maintain a clinical response.

Elderly Patients

There are no specific recommendations for use in the elderly.

Paediatric Population

Safety and effectiveness of topical benzoyl peroxide in children under the age of 12 has not been established.

4.3 Contraindications

Patients with a known hypersensitivity to any of the ingredients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Avoid contact with the eyes, eyelids, mouth, lips and other mucous membranes. Contact with broken skin should be avoided. Care should be taken when applying the product to the neck and other sensitive areas.

During the first weeks of treatment a sudden increase in peeling and reddening will occur in most patients and will normally subside in a day or two if treatment is temporarily discontinued.

Patients should be advised that excessive application will not improve efficacy, but may increase the risk of skin irritation.

Concomitant topical acne therapy should be used with caution because a possible cumulative irritancy may occur, which sometimes may be severe, especially with the use of peeling, desquamating, or abrasive agents.

If severe local irritancy occurs (e.g. severe erythema, severe dryness and itching, severe stinging/burning sensation), benzoyl peroxide should be discontinued.

As benzoyl peroxide may cause increased sensitivity to sunlight, sunlamps should not be used and deliberate or prolonged exposure to sunlight should be

avoided or minimised. When exposure to strong sunlight cannot be avoided, patients should be advised to use a sunscreen product and wear protective clothing.

The product may bleach hair and coloured or dyed fabrics. Avoid contact with hair, fabrics, furniture or carpeting.

PanOxyl 2.5 Aquagel contains propylene glycol. Propylene glycol may cause skin irritation.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant application of benzoyl peroxide with tretinoin, isotretinoin, and tazarotene should be avoided since it may reduce their efficacy and increase irritation. If combination treatment is required, the products should be applied at different times of the day (e.g., one in the morning and the other in the evening.)

Using topical PanOxyl at the same time as topical sulfonamide-containing products may cause skin and facial hair to temporarily change colour (yellow/orange).

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Fertility

There are no data on the effect of topical benzoyl peroxide on fertility.

Pregnancy

There are limited data on the use of topical benzoyl peroxide in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see Section 5.3). No effects during pregnancy are anticipated since systemic exposure to benzoyl peroxide is very limited.

However, benzoyl peroxide should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Lactation

Percutaneous absorption of benzoyl peroxide is very limited; however, it is not known whether benzoyl peroxide is excreted in human milk after topical application.

Topical benzoyl peroxide should be used during lactation only if the expected benefit justifies the potential risk to the infant.

If used during lactation, benzoyl peroxide should not be applied to the breast area to avoid accidental ingestion by the infant.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not Relevant.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions are classified by System Organ Class. Adverse reactions that occurred either during clinical studies or that were spontaneously reported are presented below:

Frequencies were defined as follows:

Very common $\geq 1/10$

Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$

Uncommon $\geq 1/1000$ to $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ to $< 1/1000$

Very rare $< 1/10000$

Not known* (cannot be estimated from the available data).

Immune System Disorders

Not known: Allergic reactions, including application site hypersensitivity and anaphylaxis

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Very Common: Peeling, application site erythema

Common: Dryness, pruritus and contact sensitisation reactions

Uncommon: Burning sensation

Not known: Application site rash

General Disorders and Administration Site Conditions

Not known: Application site discoloration and application site reactions such as irritation and pain

4.9 Overdose

Symptoms and signs

Topically applied benzoyl peroxide is not generally absorbed in sufficient amounts to produce systemic effects.

Excessive application may result in severe irritation. In this event, discontinue use and wait until the skin has recovered.

Treatment

Cold compresses can provide relief from irritation due to excessive application.

Accidental ingestion of topical benzoyl peroxide should be managed clinically or as recommended by the National Poisons Centre, where available.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Benzoyl peroxide

ATC code: D10AE01

Mechanism of action

Benzoyl peroxide is a highly lipophilic oxidizing agent with bacteriocidal and keratolytic effects.

Pharmacodynamic effects

The effectiveness of benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris is primarily attributable to its antibacterial activity, especially with respect to *Propionibacterium acnes*. The antibacterial activity of benzoyl peroxide is due to the release of active or free-radical oxygen capable of oxidising bacterial proteins. Benzoyl peroxide is also believed to be effective in the treatment of acne on account of its anti-inflammatory and mild keratolytic properties.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption/Distribution/Metabolism

Benzoyl peroxide is absorbed by the skin where it is metabolised to benzoic acid. Following topical application, less than 5% of the dose enters systemic circulation as benzoic acid.

Elimination

Benzoyl peroxide is excreted as benzoic acid in the urine.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis/mutagenesis

Both the carcinogenicity and photocarcinogenicity of benzoyl peroxide have been extensively assessed in both mice and hamsters, by various routes of administration, in studies ranging from 42 to 100 weeks in duration. The overall conclusion is that benzoyl peroxide is considered to be generally recognized as a neither carcinogenic nor photocarcinogenic and safe in topical acne products at a concentration of 2.5% to 10%.

The genotoxicity of benzoyl peroxide was extensively assessed in vitro and in vivo. While in a few in vitro studies benzoyl peroxide showed weak mutagenicity, the overall genotoxicity profile did not indicate significant biological relevance.

Reproductive Toxicology

Fertility and Pregnancy

In a combined repeat- dose and reproduction/development toxicity study, benzoyl peroxide (250, 500 or 1,000 mg/kg/day) was administered orally to male rats for 29 days and female rats for 41-51 days. There were no treatment-related changes observed in the mating period, mating rate, conception rate, delivery rate, birth rate, pregnancy period, luteinization number, implantation number and the rate of losing embryos and foetuses after implantation. In pups, body weight was significantly decreased in the high-dose group. The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for reproductive toxicities was considered to be 500 mg/kg/day.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Carbomer 940
Di-isopropanolamine
Propylene glycol
Polyoxyethylene lauryl ether
Sodium lauryl sulphate
Purified water

6.2 Incompatibilities

None.

6.3 Shelf life

12 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Internally lacquered aluminium tubes with screw caps. Licensed pack sizes: 40g and 50g. Not all pack sizes may be marketed

6.6 Special precautions for disposal

There are no special instructions for use or handling of PanOxyl Aquagel 2.5.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beecham Group PLC
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00079/0699

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION**

26/01/2007

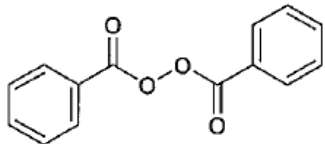
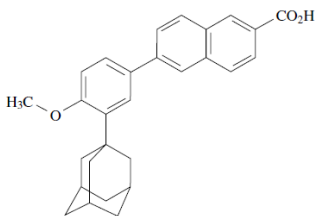
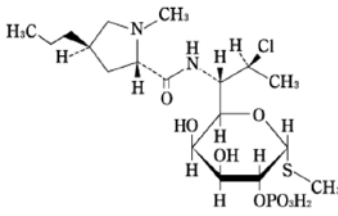
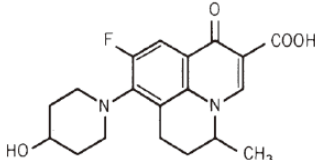
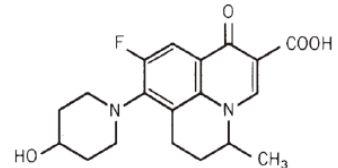
10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

26/02/2013

11 DOSIMETRY (IF APPLICABLE)

**12 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF
RADIOPHARMACEUTICALS (IF APPLICABLE)**

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル、クリンダマイシンリン酸エス テルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム
販売名 (会社名)	ベピオ [®] ゲル2.5% (マルホ株式会社)	ディフェリン [®] ゲル0.1% (ガルデルマ株式会社)	ダラシン [®] Tゲル1%、ダラシン [®] Tロ ーション1% (佐藤製薬株式会社)	アクアチム [®] ローション1% (大塚製薬株式会社)	アクアチム [®] クリーム1% (大塚製薬株式会社)
承認 年月日	—	2008年7月16日	ゲル：2002年7月5日 ローション：2010年1月15日	1999年3月4日	1993年4月2日
再審査 年月日	—	再審査期間中：2008年7月16日～ 2016年7月15日	再審査結果通知年月日：2011年3月 25日	再審査結果公表日：2000年12月21 日	再審査結果公表日：2000年12月21 日
規制区分	製剤：処方箋医薬品	製剤：劇薬、処方箋医薬品	製剤：処方せん医薬品	製剤：処方せん医薬品	製剤：処方せん医薬品
化学構造式					
剤型及び含量	ゲル剤：1g中過酸化ベンゾイル 25mg (2.5%)	ゲル剤：1g中アダパレン1mg (0.1%)	ゲル剤：1g中10mg (力価) ローション剤：1mL中10mg (力価)	ローション剤：1mL中ナジフロキサ シン10mg	クリーム剤：1g中ナジフロキサシ ン10mg
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。	尋常性ざ瘡 ＜効能・効果に関連する使用上の注 意＞ (1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ 使用すること。 (2) 顔面以外の部位（胸部、背部等） における有効性・安全性は確立して	＜適応菌種＞ クリンダマイシンに感性のブドウ 球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ 菌 ＜適応症＞ ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ 菌 ＜適応症＞ 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染 症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム
		いない。 (3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。			
用法・用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	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ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 (3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤を塗布する面積は治療上必要最小限にとどめること。 2. 本剤の使用にあたっては、4週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめること。	本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめること。
警告	—	—	—	—	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照〕	本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者	—	—
使用上の注意			1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） 1) 抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 2) アトピー性体質の患者〔重症の		1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 低出生体重児、新生児、乳児、幼児（「5. 小児等への投与」の項参照）

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム			
			即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。]					
	1. 重要な基本的注意 (1) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。	1. 重要な基本的注意 (1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。 1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。 3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。 (3)本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。		1. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、4週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。	2. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、ざ瘡は4週間、表在性皮膚感染症及び深在性皮膚感染症は1週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、ざ瘡においては炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。			
			2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床 症 状・措置方</td><td>機序・危険 因子</td></tr></table>	薬剤名等	臨床 症 状・措置方	機序・危険 因子		
薬剤名等	臨床 症 状・措置方	機序・危険 因子						

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル、クリンダマイシンリン酸エス テルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム																
			<table><tr><td></td><td>法</td><td></td></tr><tr><td>エリスロ マイシン</td><td>併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。</td><td>細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。</td></tr><tr><td>末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等</td><td>筋弛緩作 用が増強 される。</td><td>本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。</td></tr></table>		法		エリスロ マイシン	併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。	細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。	末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等	筋弛緩作 用が増強 される。	本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。									
	法																				
エリスロ マイシン	併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。	細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。																			
末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等	筋弛緩作 用が増強 される。	本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。																			
	2. 副作用 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した435例中190例（43.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱（鱗屑）81例（18.6%）、適用部位刺激感61例（14.0%）、適用部位紅斑60例（13.8%）、適用部位乾燥32例（7.4%）であった。（承認時） その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例544例中429例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥（305例、56.1%）、皮膚不快感（259例、47.6%）、皮膚剥脱（182例、33.5%）、紅斑（119例、21.9%）、そう痒症（72例、13.2%）、湿疹（11例、2.0%）、ざ瘡（7例、1.3%）、接触性皮膚炎（7例、1.3%）、皮膚刺激（6例、1.1%）であった。（承認時） <table><tr><td></td><td colspan="3">副作用発現頻度</td></tr><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5% 未満</td><td>頻度不明^(注)</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織</td><td>皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、</td><td>湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮膚</td><td>顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎</td></tr></table>		副作用発現頻度				5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^(注)	皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮膚	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎	3. 副作用 （ダラシンTゲル1%） 承認時における臨床試験において308例中、25例（8.1%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒痒18件（5.8%）、発赤5件（1.6%）であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビン上昇4件（1.5%（4/262件））、尿蛋白3件（1.2%（3/246件））、ALT（GPT）上昇2件（0.8%（2/266件））であった。（承認時までの集計） 製造販売後における臨床試験において、67例中、2例（3.0%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で痒痒2件（3.0%）であった。製造販売後の小児を対象とした特定使用成績調査における安全性評価対象168例中3例（1.8%）に副作用が認められた。その主なものは、	2. 副作用 総症例170例中、塗布時の刺激感が18例（10.6%）に認められた。（承認時）なお、同一薬効成分（ナジフロキサシン）含有の製剤であるアクアチムクリーム1%で報告されている副作用は次のとおりである。 皮膚：痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感（1%未満）	3. 副作用 総症例4,174例中副作用は60例（1.44%）に認められた。（承認時及び再審査終了時） <table><tr><td>種類/頻度</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感</td></tr></table>	種類/頻度	1%未満	皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感
	副作用発現頻度																				
	5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^(注)																		
皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮膚	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎																		
種類/頻度	1%未満																				
皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感																				

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル				アダパレングル				クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム
		頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満		そう痒症	脂 欠 乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮 膚 疹痛、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	症、紅斑性皮膚疹、皮 膚 反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー一性接触皮膚炎、眼 瞼 刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	接触皮膚炎1件（0.6%）、湿疹1件（0.6%）、刺激感1件（0.6%）であった。（ダラシンTゲル1%再審査終了時） （ダラシンTローション1%） 承認時における臨床試験において114例中、16例（14.0%）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で刺激感13件（11.4%）、紅斑3件（2.6%）であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビンの上昇1件（0.9%）であった。（承認時までの集計） 1) 重大な副作用 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明） ^{注1)} ：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに使用を中止し、輸液、バンコマイシンの経口投与等の適切な処置を行うこと。 注1：海外での自発報告のため頻度不明 2) その他の副作用 （ダラシンTゲル1%）		
	適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感							
	その他	血 中 コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板 数 増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加	感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス				
					肝臓		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ - GTP増加				
					その他		血中コレステロール増加				
注1) 治験時5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。 注2) 症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。					注1：海外での自発報告等のため頻度不明				注1：海外での自発報告のため頻度不明		
</											

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム																					
			<table><tr><td></td><td></td><td>感、ヒリヒリ感</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖</td><td>消化器障害</td></tr></table> 注1：海外での自発報告のため頻度不明 注2：発赤の誘発又は悪化 （ダラシンTローション1%） <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>刺激感</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>総ビリルビンの上昇</td></tr></table>			感、ヒリヒリ感		肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性		その他		白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖	消化器障害		5%以上	0.1～5%未満	過敏症	刺激感	紅斑	肝臓		総ビリルビンの上昇		
		感、ヒリヒリ感																								
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																								
その他		白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖	消化器障害																							
	5%以上	0.1～5%未満																								
過敏症	刺激感	紅斑																								
肝臓		総ビリルビンの上昇																								
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 2) 授乳婦 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときの母乳中への移行は不明である。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。																					

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム
		(2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。 〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕			
	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	4. 小児等への使用 12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	5. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験がない。小児に対する使用経験が少ない）。	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。 2) 眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。	5. 適用上の注意 (1) 使用時 他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。	6. 適用上の注意 投与経路 皮膚外用剤として用法・用量にしたがって使用し、眼科用として使用しないこと。	5. 適用上の注意 投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。 誤って眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	6. 適用上の注意 投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。
		6. その他の注意 国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。		6. その他の注意 (1) キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている。 (2) 微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色	7. その他の注意 (1) キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている。 (2) 微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	過酸化ベンゾイルゲル	アダパレングル	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル、クリンダマイシンリン酸エス テルローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム
				体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S(-)-ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。	体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S(-)-ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。
添付文書の作 成年月日	—	2014年9月改訂	2011年4月改訂	2013年3月改訂	2013年3月改訂
備考	—	—	—	—	—

日本標準商品分類番号
872699

尋常性ざ瘡治療剤

処方箋医薬品^{注)}

ベピオ[®]ゲル 2.5%

BEPIO[®] Gel

貯 法：凍結を避け、25℃以下に保存すること。
使用期限：1年6ヵ月(包装箱、直接の容器に表示。)

過酸化ベンゾイル ゲル

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	過酸化ベンゾイル…………… 25mg
添 加 物	プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、pH調節剤
性 状	白色のゲル剤

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

【効能・効果に関連する使用上の注意】
結節及び囊肿には、他の適切な処置を行うこと。

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。
- 本剤の使用中に皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。
- 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。

2. 副作用

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した435例中190例(43.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱(鱗屑)81例(18.6%)、適用部位刺激感61例(14.0%)、適用部位紅斑60例(13.8%)、適用部位乾燥32例(7.4%)であった。(承認時)

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満
適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感
そ の 他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加

注1) 治験時5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。
注2) 症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

5. 適用上の注意

- 使用時
 - 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。
 - 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。
- 使用部位
 - 外用としてのみ使用すること。
 - 眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。

【薬物動態】

過酸化ベンゾイルは、塗布後、生体内(皮膚中及び血漿中)で速やかに安息香酸に変換される。安息香酸は、更に馬尿酸へ代謝され、ほぼすべてが尿中に排泄される^{1)~3)}。
尋常性ざ瘡患者の顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に本剤又はプラセボを各群9例に約0.5g塗布した時の血漿中安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータは次のとおりであった⁴⁾。

安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータ

		例数	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0~t} (μ g $\cdot$ h/mL)
			平均 $\pm$ 標準偏差	平均 $\pm$ 標準偏差	平均 $\pm$ 標準偏差
安息香酸	本 剤	9	0.0197 $\pm$ 0.0063	2.6 $\pm$ 2.3	0.137 $\pm$ 0.122
	プラセボ	6	0.0189 $\pm$ 0.0067	6.9 $\pm$ 8.7	0.072 $\pm$ 0.081
馬尿酸	本 剤	7	0.2617 $\pm$ 0.1420	5.0 $\pm$ 9.1	2.724 $\pm$ 1.936
	プラセボ	8	0.1969 $\pm$ 0.1370	0.6 $\pm$ 1.4	0.639 $\pm$ 1.206

定量下限未満は除く

〔臨床成績〕

1. 二重盲検比較試験

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者404例を対象として、本剤又はプラセボを12週間塗布する二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤群では炎症性皮膚数の減少率に統計的有意差(p<0.001)が認められた⁵⁾。

	本 剤 (203例)	プラセボ (201例)	差* (差の95%信頼区間)
炎 症 性 皮 疹 数 減少率(%)	72.73	41.67	25.72 (19.23~32.89)
非炎症性皮膚数 減少率(%)	56.52	21.88	29.48 (21.38~37.59)
総 皮 疹 数 減少率(%)	62.22	28.57	29.44 (22.73~36.46)

*：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間 中央値(%)

2. 長期投与試験(非盲検試験)

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者231例を対象として、本剤を52週間塗布する長期投与試験を実施した。その結果、総皮膚数は12週後まで経時的に減少し、その後も増加することなく最終評価時まで推移した⁶⁾。

〔薬効薬理〕

1. 抗菌作用

過酸化ベンゾイルは尋常性ざ瘡の病態に関与しているアクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を示す(*in vitro*)^{7)~12)}。過酸化ベンゾイルの抗菌作用は、分解により生成したラジカルによるものである¹³⁾¹⁴⁾。

2. 角層剥離作用

実験的ウサギ面皰モデルにおいて、過酸化ベンゾイルは角質細胞同士の間を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の角層肥厚を改善する¹⁵⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

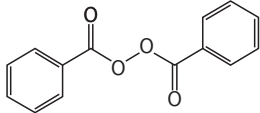
一般名：過酸化ベンゾイル(Benzoyl Peroxide)(JAN)

化学名：Dibenzoyl peroxide

分子式：C₁₄H₁₀O₄

分子量：242.23

構造式：



性 状：白色の粉末である。
クロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔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。

〔包 装〕

チューブ：15g×10

〔主要文献〕

- 1) Morsches, B. et al. : Arzneim. -Forsch.(Drug Res.), 32(I) (3), 298 (1982)
- 2) 社内資料：ヒト血漿中代謝安定性(*in vitro*)
- 3) Bridges, J.W. et al. : Biochem. J., 118, 47(1970)
- 4) 藤村昭夫ら：臨床医薬, 30(8), 639(2014)
- 5) 川島 真ら：臨床医薬, 30(8), 651(2014)
- 6) 川島 真ら：臨床医薬, 30(8), 669(2014)
- 7) Nakatsuji, T. et al. : J. Invest. Dermatol., 129, 2480(2009)
- 8) Decker, L.C. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 33(3), 326 (1989)
- 9) Burkhart, C.G. et al. : Br. J. Dermatol., 154, 341(2006)
- 10) Eady, E.A. et al. : Br. J. Dermatol., 131, 331(1994)
- 11) Fourniat, J. et al. : Int. J. Cosmet. Sci., 11, 253(1989)
- 12) Cove, J.H. et al. : J. Appl. Bacteriol., 54, 379(1983)
- 13) Burkhart, C.N. et al. : Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol., 13, 292 (2000)
- 14) Sagransky, M. et al. : Expert Opin. Pharmacother., 10(16), 2555 (2009)
- 15) Oh, C.W. et al. : J. Dermatol., 23, 169(1996)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

TEL：0120-12-2834

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）とその設定根拠

〔効能・効果〕

尋常性ざ瘡

〔設定根拠〕

本邦で実施した第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、M605101プラセボ群と比べて本剤（2.5% M605101）群及び5% M605101群では有意に大きな値を示した（ $p<0.001$ ）。また、副次評価項目である最終評価時の非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率においても、本剤群及び5% M605101群は、M605101プラセボ群と比べて有意に大きな値を示した（ $p<0.001$ ）。本剤投与後の炎症性皮疹数の経時推移は、治療開始日が中等症に該当する18個であったものが、最終評価時には軽症に該当する5個に減少したことから、本剤の効果は臨床的に意義のあるものと考えられる。

臨床試験で対象とした患者集団は、女性患者の割合が多く、16歳以上25歳以下の患者が全体の約40%を占め、本邦の皮膚科を受診した尋常性ざ瘡患者を対象とした疫学的調査結果と類似しており、本邦の尋常性ざ瘡患者を反映していると考えられる。

過酸化ベンゾイル（以下、BPO）外用剤は、海外において尋常性ざ瘡の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹に有効であるとする多数の公表論文があり、海外の尋常性ざ瘡治療ガイドラインにおいて標準薬となっている。上述の国内第II/III相試験は、これまで海外で報告されているBPO外用剤の有効性プロファイルと同様の成績を示した。また、本剤とプラセボにおける最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率の差は、欧州ガイドラインが効果を認める基準を上回っていることから、本剤は、炎症性皮疹だけでなく、非炎症性皮疹に対しても臨床的に意義のある効果を有するものと考えられる。

以上のことから、今回申請する効能・効果を「尋常性ざ瘡」とした。

表 1.8-1 第II/III相試験の有効性評価の結果

評価項目		投与群	中央値	プラセボとの差*	プラセボとの差の 95%CI*	vs プラセボ**
主要	炎症性皮疹 減少率（%）	2.5% M605101	72.73	25.72	19.23-32.89	$p<0.001$
		5% M605101	75.00	28.03	21.57-34.92	$p<0.001$
		M605101プラセボ	41.67	-	-	-
副次	非炎症性皮疹 減少率（%）	2.5% M605101	56.52	29.48	21.38-37.59	$p<0.001$
		5% M605101	68.18	37.47	29.71-45.23	$p<0.001$
		M605101プラセボ	21.88	-	-	-
	総皮疹 減少率（%）	2.5% M605101	62.22	29.44	22.73-36.46	$p<0.001$
		5% M605101	67.86	35.98	29.32-42.86	$p<0.001$
		M605101プラセボ	28.57	-	-	-

*中央値の差及び差の95%CI（信頼区間）：ホッジス・レーマン推定量

**検定：2標本 Wilcoxon 検定

1.8.1.2 用法・用量（案）とその設定根拠

〔用法・用量〕

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

〔設定根拠〕

(1) 用法

1) 投与回数

本剤（2.5% M605101）と類似処方ゲル剤を用いた海外第II相試験において、2.5% BPOゲル1日1回投与群と1日2回投与群の炎症性皮疹数の減少率は、それぞれ $40.0 \pm 47.8\%$ 及び $46.8 \pm 34.4\%$ と同程度の値を示し、プラセボ群（ $26.2 \pm 45.8\%$ ）と比べて大きな値であった。また、評価者による総合重症度スコアであるEGSS（Evaluator's Global Severity Score）の成功率（投与12週後のEGSSが治療開始日のEGSSよりも2以上小さな値を示した場合を成功とし、成功と判定された被験者の割合）やEGSSのVAS（Visual Analogue Scale）値の変化率も両群で同様の傾向を示したことから、2.5% BPOゲルの炎症性皮疹に対する効果は、1日1回投与と1日2回投与で明確な差はないものと考えた。

有害事象の発現割合は、1日1回投与群が27%（21/79例）、1日2回投与群が29%（24/82例）であり、プラセボ群（28%、11/40例）と同程度であった。しかし、1日1回投与群と1日2回投与群の投与12週後の皮膚安全性スコアを比較した結果、1日1回投与群の皮膚安全性スコア（鱗屑： 0.05 ± 0.23 、紅斑： 0.16 ± 0.37 ）と比べて、1日2回投与群の皮膚安全性スコア（鱗屑： 0.17 ± 0.42 、紅斑： 0.24 ± 0.46 ）は高い値を示した。

当該海外第II相試験の結果を踏まえ、第II/III相試験の用法を1日1回（夜）洗顔後塗布として、尋常性ざ瘡患者における本剤の有効性及び安全性を検証した。その結果、2.5% M605101群の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率は、M605101プラセボ群と比べて有意に大きな値を示した。また、臨床上問題となる有害事象の発現は認められなかった。

2) 投与時期

国内臨床試験では、日中より夜間の方が被験者の生活環境の変化が少なく、より正確な薬効評価が実施できると考え、「1日1回（夜）」とした。しかし、以下の理由から、本剤の用法は「1日1回」とし、投与時期は規定する必要はないと考える。また、BPO製剤に関するFDAのモノグラフ及び海外で市販されているBPO含有製剤の添付文書には、日光暴露は最小限にする旨の注意喚起がされていることから、本剤の添付文書（案）の使用上の注意にその旨を記載し、適正使用を図ることで本剤の有効性及び安全性は確保できると考える。

- ・海外ではOTC薬を含め、BPO外用剤は尋常性ざ瘡治療薬として広く使われている。海外製品の添付文書では、「1日1回」と投与時期は規定されていないが、安全性上大きな問題が見られたとの報告は確認していない。
- ・XXXXXXXXXX社が実施した第III相試験の用法も「1日1回」と投与時期は規定していなかったが、問題となる有害事象はみられなかった。
- ・本剤の非臨床試験及び海外で実施された光皮膚安全性試験の結果からは、紫外線暴露をリスク因子として考慮する必要はないと考えられる。

なお、患者のライフスタイルは様々であることが想定され、本剤の投与時期を一律に夜と規定することで、利便性が失われ、コンプライアンスの低下が危惧される。

以上のことから、本剤の用法を1日1回、洗顔後塗布と設定した。

(2) 用量

尋常性ざ瘡患者を対象とした第II/III相試験で、2.5% M605101又は5% M605101を1日1回12週間投与した結果、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（中央値）において、2.5% M605101投与群（72.73%）と5% M605101投与群（75.00%）は同程度の値を示し、M605101プラセボ群（41.67%）と比べて有意に大きい値を示した（ $p<0.001$ ）。副次評価項目である最終評価時の総皮疹数の減少率（中央値）においても、2.5% M605101群（62.22%）と5% M605101群（67.86%）は同程度の値で、プラセボ群（28.57%）に比べて有意に大きな値を示した（ $p<0.001$ ）。

一方、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、第II/III相試験では、2.5% M605101群が37.3%（76/204例）、5% M605101群が38.7%（79/204例）、長期投与試験では、2.5% M605101群が49.4%（114/231例）、5% M605101群が55.1%（125/227例）であった。国内で実施した臨床試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現頻度の高かった適用部位刺激感、適用部位紅斑及び皮膚剥脱の発現割合は2.5% M605101群と5% M605101群でそれぞれ（14.0%、16.5%）、（13.8%、14.6%）、（18.6%、23.4%）であり、5% M605101群の方が発現頻度が高かった。

また、XXXXXXXXXX社が実施した皮膚累積刺激性試験では、BPO濃度に依存した皮膚累積刺激スコアの増加が見られ、皮膚感作性試験では、BPO 5%製剤でアレルギー性反応を示す被験者が見られた。

以上のことから、有効性は2.5%と5%で差が見られないものの、安全性の面から2.5%が優れていると考え、本剤の製剤濃度を2.5%とした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
〔禁忌（次の患者には使用しないこと）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
<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。	国内の尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、結節及び嚢腫に対する治療としてステロイド局注が推奨されており（エビデンスレベルB）、外用剤のみの治療は推奨されていないことから設定した。
1. 重要な基本的注意 (1) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。	(1) 米国FDAが、BPO又はサリチル酸を含む一部の市販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反応や皮膚刺激症状等を引き起こす可能性があるとの注意喚起を発出したことを踏まえ、原因は特定されていないものの本剤においても生じる可能性は否定できないことから、設定した。 (2) 本剤で比較的良好に見られる副作用は、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位乾燥、適用部位そう痒感、皮膚剥脱（鱗屑・落屑）及び接触性皮膚炎の皮膚刺激症状であった。これら症状がみられた被験者のほとんどは、本剤の投与を中止することなく治験は継続され、無処置又は薬物治療によって回復したが、注意喚起は必要と考えたことから設定した。 (3) 海外のBPO含有製剤の添付文書及びGuidance for Industry; Topical Acne Drug Products for Over-the-Counter Human Use – Revision of Labeling and Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effectiveに基づき設定した。
2. 副作用 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した435例中190例（43.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱（鱗屑）81例（18.6%）、適用部位刺激感61例（14.0%）、適用部位紅斑60例（13.8%）、適用部位乾燥32例（7.4%）であった。（承認時）	尋常性ざ瘡患者を対象とした国内臨床試験結果に基づき、記載した。 5%以上発現した副作用を主な副作用としてMedDRA PTで記載したが、「皮膚剥脱」については臨床試験において「鱗屑」として皮膚安全性スコアを設定した結果であり、全て鱗屑であること、皮膚剥脱と表記すると鱗屑と想起することが困難であることを踏まえて、皮膚剥脱（鱗屑）と表記す

使用上の注意（案）	設定根拠												
	ることとした。												
その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>頻度不明^{注1)}</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>適用部位</td><td>汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり</td><td>皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥</td><td>そう痒、接触性皮膚炎^{注2)}、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中コレステロール減少、血中尿素減少</td><td></td><td>口角炎、眼瞼炎 白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加、</td></tr></table>		頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満	適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感	その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎 白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加、	国内臨床試験は症例数が限られていることを考慮し、因果関係が否定されなかった有害事象を全て副作用として記載した。 記載用語は原則PTとし、PTでは症状がわかりにくい場合は自然語に読み替えた事象名で示した。特に、皮膚剥脱については、報告用語が鱗屑である（治験において皮膚安全性スコアを設定し悪化した場合に有害事象とした）ことから、実際の発現症状が想起されやすいように括弧内に鱗屑を補足することとし、落屑として報告された適用部位皮膚剥脱とあわせて鱗屑・落屑を記載した。 副作用の種類については、皮膚症状のほぼ全てが治験薬塗布部位で報告されていること、治験薬塗布部位以外とされているものも偶発的に治験薬が付着した可能性が考えられることから、「適用部位」としてまとめたが、口唇炎及び眼瞼炎については、口唇や眼瞼が適用部位であるとの誤解を避けるため、「その他」に分類した。臨床検査等あきらかに異なるものは「その他」に分類した。 頻度については、最も頻度の高い副作用が皮膚剥脱（鱗屑）18.6%であることを踏まえて、5%以上の副作用とそれ以外に分けることとした。
	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満										
適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感										
その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎 白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加、										
3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕	(1) 妊娠中の本剤投与に関する安全性は十分確認されていないことから記載した。 (2) 過酸化ベンゾイルの主代謝物である安息香酸の乳汁中への移行は評価されていないことから記載した。												
4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の	国内で実施された臨床試験において、12歳未満の小児に対する使用経験がないことか												

使用上の注意（案）	設定根拠
小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	ら設定した。
5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないよう注意すること。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。 2) 眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。	国内臨床試験において、ざ瘡治療薬として処方率が高いアダパレン外用剤を併用した被験者では、有害事象の発現割合が大きいことから、他の外用剤との併用についての注意を設定した。その他については、海外のBPO含有製剤の添付文書及びGuidance for Industry; Topical Acne Drug Products for Over-the-Counter Human Use – Revision of Labeling and Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effectiveに基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

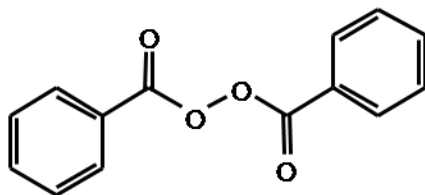
1.9.1 JAN

「医薬品の一般的名称について（平成24年11月2日付薬食審査発1102第2号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により、以下のように定められた。

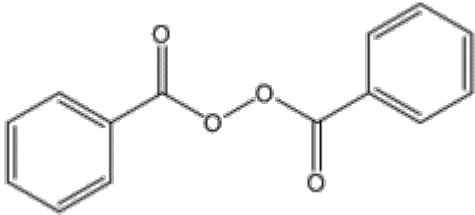
JAN（日本名）：過酸化ベンゾイル

JAN（英名）：Benzoyl Peroxide

構造式：



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Dibenzoyl peroxide（別名 過酸化ベンゾイル）及びその製剤				
構 造 式					
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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：過酸化ベンゾイル 製剤：ベピオゲル2.5%（1 g中に過酸化ベンゾイルを25 mg含有）				
毒 性	単回投与毒性（概略の致死量（mg/kg））				
	動物種	性	経口	経皮	
	マウス	♂	> 250	-	
		♀	> 250	-	
	ラット	♂	> 250	> 250	
		♀	> 250	> 250	
	反復投与毒性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
	ラット	35-38日間	経皮	0、25、75、250	全身：> 250 局所：< 25
		♂：29日間 ♀：41-51日間	経口	0、250、500、1000	500
	ウサギ	35-39日間	経皮	0、25、75、250	全身：> 250 局所：< 25

25 mg/kg以上で投与部位皮膚に刺激性。

1000 mg/kgの雄で精巣では精子細胞の変性、精巣上体では精子数の減少及び精子の変性。

1000 mg/kgの雌で子宮の内腔上皮の空胞化。

25 mg/kg以上で投与部位皮膚に刺激性。

副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：394例/866例= 45.5%			
	副作用の種類	例数（%）	臨床検査値異常の種類	例数（%）
	皮膚剥脱	182（21.0%）	白血球数減少	4（0.5%）
	適用部位刺激感	132（15.2%）	血中ビリルビン増加	3（0.3%）
	適用部位紅斑	123（14.2%）	白血球数増加	3（0.3%）
	適用部位乾燥	73（8.4%）	血小板数増加	2（0.2%）
	適用部位そう痒感	39（4.5%）		
等				
（事象名：MedDRA/J Ver. 16.1の基本語）				
会社	マルホ株式会社			

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.1 目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.1	マルホ株式会社	名称	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.1.2 構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.2	マルホ株式会社	構造	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.1.3 一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.3	マルホ株式会社	一般特性	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.1	マルホ株式会社	製造業者	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.2	マルホ株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.3	マルホ株式会社	原材料の管理	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.4	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.5	マルホ株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-	社内資料	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.6	マルホ株式会社	製造工程の開発の経緯	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.3.2 不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.2	マルホ株式会社	不純物	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.4	マルホ株式会社	ロット分析	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.5	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内	社内資料	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.5	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.6	マルホ株式会社	容器及び施栓系	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.2	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	社内資料	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.3	マルホ株式会社	安定性データ	-	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1	マルホ株式会社	製剤及び処方	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.1	マルホ株式会社	製剤成分	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.2.2 製剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.2	マルホ株式会社	製剤	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.3	マルホ株式会社	製造工程の開発の経緯	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.4	マルホ株式会社	容器及び施栓系	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.5	マルホ株式会社	微生物学的観点からみた特徴	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.6	マルホ株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1	マルホ株式会社	製造者	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2	マルホ株式会社	製造処方	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5	マルホ株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6	マルホ株式会社	新規添加剤	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4	マルホ株式会社	ロット分析	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5	マルホ株式会社	不純物の特性	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内／海外	社内資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	-	-	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7	マルホ株式会社	容器及び施栓系	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論(18カ月データ追加)	-	海外	社内資料	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	社内資料	評価
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (18カ月データ追加)	-	-	社内資料	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3	マルホ株式会社	安定性データ	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ (18カ月データ追加)	-	海外	社内資料	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.1	マルホ株式会社	製造施設及び設備	-	-	社内資料	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.2	マルホ株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	-	-	社内資料	評価

3.2.A.3 添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.3	マルホ株式会社	添加剤	-	-	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当する資料なし

3.3 参考文献

該当する資料なし

第4部 非臨床試験報告書

4.1 目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.1.1-1	Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, et al	Antimicrobial property of lauric acid against <i>Propionibacterium acnes</i> : Its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris	-	-	J Invest Dermatol 2009; 129: 2480- 2488.	参考
4.2.1.1-2	Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM	Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against <i>Propionibacterium acnes</i>	-	-	Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 326-330.	参考
4.2.1.1-3	Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ	Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients	-	-	Br J Dermatol 1994; 131: 331- 336.	参考
4.2.1.1-4	Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N	Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species	-	-	Br J Dermatol 2006; 154: 341- 344.	参考
4.2.1.1-5	Fourniat J, Bourlioux P	Activity of capryloyl collagenic acid against bacteria involved in acne	-	-	Int J Cosmet Sci 1989; 11: 253-258.	参考
4.2.1.1-6	Cove JH, Holland KT	The effect of benzoyl peroxide on cutaneous micro-organisms <i>in vitro</i>	-	-	J Appl Bacteriol 1983; 54: 379-382.	参考
4.2.1.1-7	Burkhart CN, Specht K, Neckers D	Synergistic activity of benzoyl peroxide and erythromycin	-	-	Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13: 292-296.	参考
4.2.1.1-8	Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P	Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model	-	-	J Cutan Med Surg 2000; 4: 138-141.	参考
4.2.1.1-9	Oh CW, Myung KB	An ultrastructural study of the retention hyperkeratosis of experimentally induced comedones in rabbits: The effects of three comedolytics	-	-	J Dermatol 1996; 23: 169-180.	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.1.3-1	杉原邦夫、萬野賢児、 片山佳代子、石倉義 之、下家地和子	Benzoyl Peroxide (BPO) の一般薬理作 用	-	-	応用薬理 1984; 27: 1005-1017.	参考
4.2.1.3-2	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	BPOの安全性薬理試験 -無麻酔イヌを 用いた心血管系に及ぼす影響-	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ 最終報告書 No. TE■■■■059	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.1-1	マルホ株式会社 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	LC/MS/MSによるマウス血漿中安息香 酸及び馬尿酸濃度測定法バリデーション	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料 最終報告書 No. KE■■■■246	評価

4.2.2.1-2		Validation of an HPLC method for the determination of benzoic acid in rat plasma	19 年 月	海外	最終報告書 No.	参考
4.2.2.1-3		Validation of HPLC method for the determination of benzoic acid in rabbit plasma	19 年 月 ~ 19 年 月	海外	最終報告書 No.	参考
4.2.2.1-4		LC/MS/MSによるイヌ血漿中安息香酸の濃度測定法バリデーション試験	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	最終報告書 No.TE 212	評価
4.2.2.1-5		<i>In vitro</i> percutaneous absorption of clindamycin and benzoyl peroxide from BenzaClin, (1/2.5), (1/5), and Duac Topical Gel using intact human skin from two healthy donors	20 年 月	海外	最終報告書	参考

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.2-1	マルホ株式会社	[¹⁴ C]M605101の <i>in vitro</i> ヒト皮膚透過性試験	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 No.KE 266	評価
4.2.2.2-2	マルホ株式会社	マウスにおけるBPO単回経口投与後の血漿中濃度測定	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 No.KE 059	評価
4.2.2.2-3	マルホ株式会社	ラットにおける[¹⁴ C]M605101単回経皮投与後の血漿中濃度測定試験	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 No.KE 132	評価
4.2.2.2-4	Sahut A, Aiache S, Andermann G, Burlet GD, Aiache JM	Topical and bioavailability of benzoyl peroxide	-	-	Int J Cosmet Sci 1985; 7: 61-69	参考

4.2.2.3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.3-1	Morsches B, Holzmann H	Untersuchungen zur perkutanen resorption von benzoylperoxid (日本語訳: ベンゾイルペルオキシドの経皮吸収試験)	-	-	Arzneimittelforschung 1982; 32: 298-300	参考
4.2.2.3-2	Yeung D, Nacht S, Bucks D, Maibach HI	Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. II. Effect of concentration	-	-	J Am Acad Dermatol 1983; 9: 920-924	参考
4.2.2.3-3	Wepierre J, Corroller M, Didry JR	Distribution and dissociation of benzoyl peroxide in cutaneous tissue after application on skin in the hairless rat	-	-	Int J Cosmet Sci 1986; 8: 97-104	参考
4.2.2.3-4	紅林秀雄、高橋昭江、鹿庭なほ子、高橋惇	安息香酸のナトリウム塩及びカリウム塩のラットにおける体内動態	-	-	J Health Sci 1999; 45(6): 391-400	参考
4.2.2.3-5	Lázniček M, Květa J, Mazák J, Křeh V	Plasma protein binding-lipophilicity relationships: interspecies comparison of some organic acids	-	-	J Pharm Pharmacol 1987; 39: 79-83	参考
4.2.2.3-6	Lázniček M, Lázníčková A	The effect of lipophilicity on the protein binding and blood cell uptake of some acidic drugs	-	-	J Pharm Biomed Anal 1995; 13: 823-828	参考
4.2.2.3-7	Mose T, Kjaerstad MB, Mathiesen L, Nielsen JB, Edelfors S, Knudsen LE	Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an <i>ex vivo</i> human perfusion system	-	-	J Toxicol Environ Health A 2008; 71: 984-991	参考

4.2.2.4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.4-1	マルホ株式会社	[¹⁴ C]BPOのヒト及びイヌ血漿中代謝安定性試験	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 No.KE 209	評価

4.2.2.4-2	Bridges JW, French MR, Smith RL, Williams RT	The fate of benzoic acid in various species	-	-	Biochem J 1970; 118: 47-51	参考
-----------	--	---	---	---	----------------------------	----

4.2.2.5 排泄

4.2.2.3-1及び4.2.2.4-2と重複しているため添付する資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当する資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当する資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 急性毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.1-1	■	Acute oral toxicity study in mice with ■ gel	19■年■月～ 19■年■月	海外	■社 最終報告書	参考
4.2.3.1-2	■	Acute dermal toxicity study in rats with ■ gel	1992年2月～ 19■年■月	海外	■社 最終報告書	参考
4.2.3.1-3	■	Acute oral toxicity study in rats with ■ gel	19■年■月～ 19■年■月	海外	■社 最終報告書	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.2-1	■	35-Day dermal toxicity study in rats with ■ gel	19■年■月～ 19■年■月	海外	■社 最終報告書	参考
	■	Analysis of benzoic acid in plasma for 35 day dermal toxicity study of ■ in rats	-	海外	■社 報告書	参考
4.2.3.2-2	■	35-Day dermal toxicity study in rabbits with ■ Gel	19■年■月～ 19■年■月	海外	■社 最終報告書	参考
	■	Analysis of benzoic acid in plasma for 35 day dermal toxicity study in rabbits with ■ Gel	-	海外	■社 報告書	参考
4.2.3.2-3	Rost E, Franz F, Weitzel A	Zur kenntnis der wirkungen der benzoessäure und ihres natriumsalzes auf den tierischen organismus 【日本語訳】安息香酸とそのナトリウム塩の動物生体に対する作用について	-	-	Arb a d Kaiserl Gesundheitsamte 1913; 45: 425-490.	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.3.1-1	National Institute of Environmental Research, Korea	Bacterial reverse mutation test	-	-	OECD SIDS, benzoyl peroxide (CAS No: 94-36-0). 2002; 77-78.	参考
4.2.3.3.1-2	藤田博、佐々木美枝子	Salmonella typhimurium TA97、TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第2報)	-	-	東京衛研年報 1987; 38: 423-430.	参考
4.2.3.3.1-3	Dillon D, Combes R, Zeiger E	The effectiveness of Salmonella strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides	-	-	Mutagenesis 1998; 13: 19-26.	参考

4.2.3.3.1-4	Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K	<i>Salmonella</i> mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals	-	-	Environ Mol Mutagen 1988; 11: 1-20, 29, 51.	参考
4.2.3.3.1-5	祖父尼俊雄	染色体異常試験データ集 改訂1998年版	-	-	染色体異常試験データ集 改訂1998年版. 1999; 11-23, 71.	参考

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.3.2-1	National Institute of Environmental Research, Korea	Micronucleus test of benzoyl peroxide in mouse	-	-	OECD SIDS, benzoyl peroxide (CAS No: 94-36-0). 2002; 80-81.	参考

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.4.1-1	██████████	Dermal carcinogenicity study of an admixture active gel (██████████ - benzoyl peroxide 5% and clindamycin phosphate 1%) and its components in mice	19██年██月～ 19██年██月	海外	██████社 最終報告書 ██████████	参考
4.2.3.4.1-2	██████████	2 Year oral (gavage) carcinogenicity study of an admixture active gel (benzoyl peroxide 5% and clindamycin phosphate 1%) and its components in rats	19██年██月～ 19██年██月	海外	██████社 最終報告書 ██████████	参考

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当する資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当する資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.1-1	Song S, Kim S-H, Bae H, Kim M, Koo HJ, Park K, et al.	Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide (article in Korean and abstract in English)	-	-	J Toxicol Pub Health 2003; 19: 123-131.	参考

4.2.3.5.2 母体の機能、胚及び胎児発生、出生児の発育に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.2-1	小野寺博志、荻生俊昭、松岡千明、古田京子、竹内正紀、大野裕子、他	安息香酸ナトリウムのWistarラットの次世代に及ぼす影響について	-	-	衛生試験所報告 1978; 96: 47-55.	参考

4.2.3.5.3 胚及び胎児発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.3-1	Food and Drug Research Labs., Inc.	Teratologic evaluation of FDA 71-37 (sodium benzoate)	-	-	Food and Drug Research Labs., Inc. 1972. Report No. FDABF-GRAS-044	参考

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当する資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.6-1	■	Primary skin irritation study in rabbits with ■ gel	19■■年■月～ 19■■年■月	海外	■社 最終報告書 ■	参考
4.2.3.6-2	■	Primary eye irritation study in rabbits with ■ gel	19■■年■月～ 19■■年■月	海外	■社 最終報告書 ■	参考

4.2.3.7 その他の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.7-1	■	Dermal sensitization study in guinea pigs with ■ gel	19■■年■月～ 19■■年■月	海外	■社 最終報告書 ■	参考
4.2.3.7-2	■	Photirritation study in rabbits with ■ gel	19■■年■月～ 19■■年■月	海外	■社 最終報告書 ■	参考

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.3-1	山元修	尋常性痤瘡	-	-	標準皮膚科学 第10版. 2013; 513-514.	-
4.3-2	黒川一郎, 西嶋攝子	尋常性痤瘡	-	-	最新皮膚科学大系 第17巻-付属器・口腔粘膜の疾患-. 2002; 117-130.	-
4.3-3	Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR	Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris	-	-	Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 2555-2562.	-
4.3-4	Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P	Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model	-	-	J Cutan Med Surg 2000; 4: 138-141.	-
4.3-5	吉川敏一	III フリーラジカルと過酸化脂質	-	-	フリーラジカル. 1988; 5-7.	-
4.3-6	Tanghetti EA, Popp KF	A current review of topical benzoyl peroxide: New perspectives on formulation and utilization	-	-	Dermatol Clin 2009; 27: 17-24.	-
4.3-7	上出康二	1-2-4 毛包閉塞と角化異常: 毛包はなぜつまる?	-	-	にきび最前線. 2006; 32-35.	-
4.3-8	Minnema DJ	Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in mice	-	-	Consumer Healthcare Products Association (CHPA). 2001. Covance study No. 6711-100.	-
4.3-9	Minnema DJ	Dermal oncogenicity study of benzoyl peroxide gels in rats	-	-	Consumer Healthcare Products Association (CHPA). 2002. Covance study No. 6711-101.	-
4.3-10	Cartwright RA, Hughes BR, Cunliffe WJ	Malignant melanoma, benzoyl peroxide and acne: a pilot epidemiological case-control investigation	-	-	Br J Dermatol 1988; 118: 239-242.	-

4.3-11	Hogan DJ, To T, Wilson ER, Miller AB, Robson D, Holfeld K, et al.	A study of acne treatments as risk factors for skin cancer of the head and neck	-	-	Br J Dermatol 1991; 125: 343-348.	-
4.3-12	International agency for research on cancer	Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide	-	-	IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999; 71: 345-358.	-
4.3-13	Food and drug administration	Classification of benzoyl peroxide as safe and effective and revision of labeling to drug facts format; Topical acne drug products for over-the-counter human use; final rule	-	-	Federal Register. 2010; 75: 9767-9777.	-
4.3-14	Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, Gerberick GF, Ryan CA, Basketter DA, et al.	Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory evaluation	-	-	J Toxicol Environ Health A 1998; 53: 563-579.	-
4.3-15	Basketter DA, Gerberick GF.	An interlaboratory evaluation of the Buehler test for the identification and classification of skin sensitizers	-	-	Contact Dermatitis 1996; 35: 146-151.	-
4.3-16	Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR	The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review	-	-	J Drugs Dermatol 2010; 9: 655-664.	-
4.3-17	Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K	The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of <i>Propionibacterium acnes</i> and <i>Staphylococcus epidermidis</i> isolated from acne lesions	-	-	J Dermatol 2000; 27: 318-323.	-
4.3-18	Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M	First report of high levels of clindamycin-resistant <i>Propionibacterium acnes</i> carrying <i>erm</i> (X) in Japanese patients with acne vulgaris	-	-	J Dermatol 2012; 39: 794-796.	-
4.3-19	Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF	Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: Focus on antibiotic resistance	-	-	Cutis 2007; 79: 9-25.	-
4.3-20	Weinberg JM	The utility of benzoyl peroxide in hydrophase base (Brevoxyl) in the treatment of acne vulgaris	-	-	J Drugs Dermatol 2006; 5: 344-349.	-
4.3-21	Thiboutot D, Gollnick H	New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group	-	-	J Am Acad Dermatol 2009; 60: S1-S50.	-
4.3-22	National Institute of Environmental Research, Korea	Acute oral toxicity of benzoyl peroxide	-	-	OECD SIDS, benzoyl peroxide (CAS No: 94-36-0). 2002; 58.	-
4.3-23	Lewis RJ	Sax's dangerous properties of industrial materials, 11th edition.	-	-	Sax's dangerous properties of industrial materials, 11th edition. Hoboken, NJ. 2004; 395-396.	-
4.3-24	██████████	90-Day gavage toxicity study of an admixture active gel (benzoyl peroxide 5% and clindamycin phosphate 1%) in rats	19██年██月～ 19██年██月	海外	██████社 最終報告書	-

5.2 臨床試驗一覽表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.1-1		A single center, evaluator-blind determination of the cumulative irritation potential of [REDACTED] gel formulations and control following repeated topical application to healthy subjects	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	-	参考
5.3.3.1-2		A single-center, placebo controlled, contact irritation/ sensitization study in healthy volunteers (A human repeat insult patch test)	19[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	-	参考
5.3.3.1-3		A single center, placebo-controlled phototoxicity study of 1% clindamycin/ 5% benzoyl peroxide gel in healthy volunteers	19[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	-	参考

5.3.3.1-4		A single center, placebo-controlled photoallergy study of 1% clindamycin/5% benzoyl peroxide gel in healthy volunteers	19年 月 ～ 19年 月	海外	-	参考
-----------	--	--	---------------------	----	---	----

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.2-1	マルホ株式会社	M605101の臨床薬理試験－尋常性ざ瘡患者を対象とした単回投与試験－	2012年7月 ～ 2012年8月	国内	社内資料 M605101-03	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当する資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	M605101の尋常性ざ瘡を対象とした第II / III相臨床試験 (12週間投与)	2012年2月 ～ 2012年10月	国内	社内資料 M605101-01	評価
5.3.5.1-2		A phase II, multicenter, randomized, evaluator-blind, vehicle controlled, 6-arm, parallel group comparison study comparing the efficacy and safety of (1/2.5), clindamycin (1%), and benzoyl peroxide (2.5%) gels in the treatment of acne vulgaris.	20年 月 ～ 20年 月	海外	-	参考
5.3.5.1-3		A phase III, multi-center, randomized, double-blind, vehicle controlled, 4-arm, parallel group comparison study comparing the efficacy and safety of (1/2.5) gel, vehicle, clindamycin (1%), and benzoyl peroxide (2.5%) gels in the treatment of moderate to severe acne vulgaris.	20年 月 ～ 20年 月	海外	-	参考
5.3.5.1-4		A phase III, multi-center, randomized, double-blind, vehicle controlled, 4-arm, parallel group comparison study comparing the efficacy and safety of (1/2.5) gel, vehicle, clindamycin (1%), and benzoyl peroxide (2.5%) gels in the treatment of moderate to severe acne vulgaris.	20年 月 ～ 20年 月	海外	-	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.2-1	マルホ株式会社	M605101の尋常性ざ瘡を対象とした第III相臨床試験(長期投与)	2012年5月 ～ 2013年9月	国内	社内資料 M605101-02	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.3-1	マルホ株式会社	M6050 CTD用追加解析結果	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2		Integrated summary of effectiveness	-	海外	-	参考
5.3.5.3-3		Integrated summary of safety	-	海外	-	参考

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.4-1		Evaluation of the activity of benzoyl peroxide and clindamycin alone and in combination at a ratio of 2.5:1, respectively against cutaneous propionibacteria	-	海外	-	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当する資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7-1	マルホ株式会社	M605101の臨床薬理試験－尋常性ざ瘡患者を対象とした単回投与試験－ 症例一覧表	-	国内	社内資料 M605101-03	評価
5.3.7-2	マルホ株式会社	M605101の尋常性ざ瘡を対象とした第II/III相臨床試験(12週間投与) 症例一覧表	-	国内	社内資料 M605101-01	評価
5.3.7-3	マルホ株式会社	M605101の尋常性ざ瘡を対象とした第III相臨床試験(長期投与) 症例一覧表	-	国内	社内資料 M605101-02	評価

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4-1	黒川一郎, 西嶋攝子.	尋常性痤瘡.	-	-	最新皮膚科学大系17, 1版.2002; 117-130.	-
5.4-2	赤松浩彦.	炎症性ニキビはなぜできる?.	-	-	皮膚科診療プラクティス18.ニキビ治療の技法, 第2版. 2005; 60-64.	-
5.4-3	宮地良樹.	ニキビの二面性を知る.	-	-	皮膚科診療プラクティス18.ニキビ治療の技法, 第2版. 2005; 48-52.	-

5.4-4	西嶋 攝子.	ニキビと <i>P.acnes</i> .	-	-	皮膚科診療ブラク ティス18.ニキビ治 療の技法, 第2版. 2005; 34-38.	-
5.4-5	林伸和, 川島眞, 渡辺 晋一, 中田土起丈, 飯 島正文, 松山友彦他.	本邦における尋常性痤瘡のアンケートに よる疫学的調査成績.	-	-	日皮会誌 2001; 111(9): 1347- 1355.	-
5.4-6	Hayashi N, Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Shimizu S, Kawashima M.	A cross-sectional analysis of quality of life in Japanese acne patients using the Japanese version of Skindex-16.	-	-	J Dermatol 2004; 31(12): 971-976.	-
5.4-7	川島眞, 赤松浩彦, 林 伸和, 渡辺晋一, 古川 福実, 松永佳世子他.	皮膚科専門医療機関における痤瘡患者 実態調査.	-	-	臨床皮膚科 2008; 62(9): 673- 682.	-
5.4-8	林伸和, 赤松浩彦, 岩 月啓氏, 黒川一郎, 幸 野健, 谷岡未樹他.	尋常性痤瘡治療ガイドライン.	-	-	日皮会誌 2008; 118(10): 1893- 1923.	-
5.4-9	Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al.	Guidelines of care for acne vulgaris management.	-	-	J Am Acad Dermatol 2007; 56(4): 651-663.	-
5.4-10	Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al.	European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne.	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 Suppl 1: 1-29.	-
5.4-11	ガルデルマ株式会社	ディフェリンゲル0.1% 審査報告書	-	-	平成20年6月2日	-
5.4-12	ガルデルマ株式会社	ディフェリンゲル0.1% 添付文書 第5版	-	-	2013年9月	-
5.4-13	Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al.	Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia.	-	-	Br J Dermatol 2001; 144(2): 339-346.	-
5.4-14	Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ.	Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure.	-	-	Br J Dermatol 1989; 121(1): 51- 57.	-
5.4-15	Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al.	Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe.	-	-	Br J Dermatol 2003; 148(3): 467-478.	-
5.4-16	Alba V, Urban E, Dominguez MA, Nagy E, Nord CE, Palacin C, et al.	In vitro activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany.	-	-	Int J Antimicrob Agents 2009; 33(3): 272-275.	-
5.4-17	Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS.	Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients.	-	-	J Dermatol 2012; 39(10): 833-837.	-
5.4-18	Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, et al.	Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris in Korea.	-	-	J Dermatol 2011; 38(7): 667-673.	-
5.4-19	Luk NM, Hui M, Lee HC, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al.	Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong.	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(1): 31-36.	-
5.4-20	Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A.	Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from acne patients in Colombia.	-	-	Int J Dermatol 2013; 52(6): 688- 692.	-
5.4-21	Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P.	Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne.	-	-	Int J Dermatol 2013; 52(4): 418- 425.	-
5.4-22	Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M.	First report of high levels of clindamycin- resistant Propionibacterium acnes carrying erm(X) in Japanese patients with acne vulgaris.	-	-	J Dermatol 2012; 39(9): 794-796.	-

5.4-23	川島眞.	平成22年度第3回理事会議事録 23.その他の議題 (9)過酸化ベンゾイルの日本における早期臨床試験と医療用医薬品として承認獲得を現実するための要望書提出のお願いについて	-	-	日皮会誌 2010; 120: 1708-1715.	-
5.4-24	古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏他.	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査.	-	-	日皮会誌 2009; 119(9): 1795-1809.	-
5.4-25	Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM.	Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against <i>Propionibacterium acnes</i> .	-	-	Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(3): 326-330.	-
5.4-26	Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ.	Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients.	-	-	Br J Dermatol 1994; 131(3): 331-336.	-
5.4-27	Sioufi A, Pommier F.	Gas chromatographic determination of low concentrations of benzoic acid in human plasma and urine.	-	-	J Chromatogr 1980; 181(2): 161-168.	-
5.4-28	Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group.	Establishment of grading criteria for acne severity.	-	-	J Dermatol 2008; 35(5): 255-260.	-
5.4-29	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	Guidance for Industry Topical Acne Drug Products for Over-the-Counter Human Use Revision of Labeling and Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effective Small Entity Compliance Guide.	-	-	2011	-
5.4-30	Meredith FM, Ormerod AD.	The management of acne vulgaris in pregnancy.	-	-	Am J Clin Dermatol 2013; 14(5): 351-358.	-
5.4-31	Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H.	Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris.	-	-	Int J Dermatol 1986; 25(10): 664-667.	-
5.4-32	Keating GM.	Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years.	-	-	Am J Clin Dermatol 2011; 12(6): 407-420.	-
5.4-33	Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS.	Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients.	-	-	J Dermatolog Treat 2011; 22(4): 197-205.	-
5.4-34	CLDM-T研究会.	リン酸克林ダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T)の尋常性痤瘡に対する第III相試験ーナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験ー.	-	-	臨床医薬 1999; 15(4): 603-628.	-
5.4-35	五十嵐敦之, 川島眞, 浅沼廣幸, 根本治, 森川玲子, 安田秀美他.	克林ダマイシンリン酸エステル外用ゲル剤の尋常性痤瘡に対する第IV相試験ーナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験ー.	-	-	臨床医薬 2011; 27(5): 353-371.	-