

ベピオゲル2.5%

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M605101	有効成分として過酸化ベンゾイルを含有する軟膏剤（ゲル剤）
■	■社が実施した臨床試験で使用した有効成分として1%クリンダマイシン及び2.5% 過酸化ベンゾイルを含有する配合剤
bid	bis in die : 1日2回投与
BPO	Benzoyl peroxide : 過酸化ベンゾイル
CDP	Clindamycin phosphate : クリンダマイシンリン酸エステル
CLDM	Clindamycin : クリンダマイシン
EGSS	Evaluator's Global Severity Score : 評価者による総合重症度スコア
EM	Erythromycin : エリスロマイシン
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FRPM	Faropenem : ファロペネム
GM	Gentamycin : ゲンタマイシン
ITT	Intention-To-Treat : ランダム化した全対象者
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition : ICH国際医薬用語集日本語版
MIC	Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
MINO	Minocycline : ミノサイクリン
NDFX	Nadifloxacin : ナジフロキサシン
OTC	Over the Counter
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PG	Propylene Glycol : プロピレングリコール
qd	quaque die : 1日1回投与
QOL	Quality of Life
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SLS	Sodium Lauryl Sulfate : ラウリル硫酸ナトリウム
TC	Tetracycline : テトラサイクリン
VAS	Visual Analog Scale : 視覚的アナログスケール

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1 尋常性ざ瘡の臨床的・病態生理学的側面.....	5
2.5.1.2 本剤の薬理学的分類.....	12
2.5.1.3 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠.....	12
2.5.1.4 臨床開発計画.....	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	17
2.5.3.1 臨床薬理試験.....	17
2.5.3.2 皮膚累積刺激性試験.....	18
2.5.3.3 皮膚感作性試験.....	19
2.5.3.4 皮膚光毒性試験.....	19
2.5.3.5 皮膚光アレルギー性試験.....	20
2.5.3.6 臨床分離株の薬剤感受性.....	20
2.5.4 有効性の概括評価	22
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略.....	22
2.5.4.2 対象となった患者集団	22
2.5.4.3 有効性の評価項目	24
2.5.4.4 有効性の概要.....	24
2.5.4.5 長期投与試験（「2.7.3.2.2 長期投与試験」参照）	25
2.5.4.6 海外第III相試験（「2.7.3.2.4 海外第III相臨床試験」参照）	26
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義.....	27
2.5.5 安全性の概括評価	28
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象.....	28
2.5.5.2 非臨床での毒性学的情報.....	28
2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法	28
2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度.....	29
2.5.5.5 比較的よく見られる重篤でない有害事象.....	30
2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象.....	32
2.5.5.7 投与量、投与期間と有害事象.....	32
2.5.5.8 長期投与時の安全性.....	33
2.5.5.9 海外臨床試験の安全性情報.....	34
2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法	35
2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用.....	35
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	35
2.5.6.1 尋常性ざ瘡患者に対する本剤のベネフィットとリスク	35
2.5.6.2 用量－反応及び用量－毒性関係、適正な用法の範囲及び投与方法	40
2.5.6.3 部分集団における有効性と安全性	41

2.5.6.4 小児における開発計画	42
2.5.6.5 自動車の運転能力に対する影響	43
2.5.6.6 代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク	43
2.5.6.7 治療を行わなかった場合と比較した場合のベネフィットとリスク	44
2.5.6.8 申請適応症に対する当該医薬品の予測される治療上の位置づけ	45
2.5.6.9 申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理	45
2.5.6.10 ベネフィットとリスクに基づく本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）	45
2.5.7 参考文献	48

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 尋常性ざ瘡の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 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。尋常性ざ瘡は、多因子的疾患であり、その病因として、皮脂分泌の亢進、男性ホルモンなどの分泌的要因、毛包漏斗部の角化異常、*Propionibacterium acnes*（以下、*P. acnes*）などの細菌の増殖による炎症の惹起などが関与している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、ノイラミニダーゼなど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-1 α 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⁾。

2.5.1.1.2 尋常性ざ瘡の治療

(1) 治療の目的

尋常性ざ瘡の患者が気にする症状は、ざ瘡の痕（瘢痕）、赤いざ瘡（炎症性皮疹）、白いざ瘡（非炎症性皮疹）であり、ほとんどの患者が完全に綺麗に治したいと望んでおり、尋常性ざ瘡の治療では整容的な要素が強い⁵⁾。尋常性ざ瘡患者を対象としたQuality of Life（以下、QOL）の調査では、症状に関するQOLの低下は湿疹ほど大きくなく、乾癬と同程度である。一方、感情面に関するQOLの低下は湿疹や乾癬よりも大きく⁶⁾、表 2.5-1に示すように重症度に応じてQOLは低下しており、女性のQOLの低下は男性よりも大きい⁷⁾。したがって、尋常性ざ瘡の治療は、発症初期より適切な治療を行うことで、炎症性皮疹及び非炎症性皮疹を抑え、硬結・囊肿へ移行しないようにすることが肝要である¹⁾。

表 2.5-1 患者の重症度とQOL⁷⁾

		全体	軽症	中等症	重症	最重症
例数 (%)	全体	343(100.0)	110(32.1)	196(57.1)	35(10.2)	2(0.6)
	男性	59(100.0)	12(20.3)	40(67.8)	7(11.9)	0(0.0)
	女性	284(100.0)	98(34.5)	156(54.9)	28(9.9)	2(0.7)
DLQI	男性	-	3.75	4.58	4.14	-
	女性	-	4.40	5.37	7.71	15.50

軽症：片顔の炎症性皮疹数が0~5個、中等症：6~20個、重症：21~50個、最重症：51個以上

DLQI: Dermatology Life Quality Index

(2) 国内治療ガイドライン

本邦の治療ガイドラインは、2008年に日本皮膚科学会によって策定され、アクネ研究会が策定した重症度（表 2.5-2）に基づく治療アルゴリズムが示された⁸⁾（図 2.5-1）。本ガイドラインでは、表 2.5-3に示す薬剤の使用が推奨されている。

面皰に対する治療は、アダパレン外用の使用を強く推奨しているが、角質溶解や脱脂作用のあるイオウ・カンフルローション、面皰圧出あるいはケミカルピーリング等の理学療法、漢方療法（荊芥連翹湯、清上防風湯、十味敗毒湯）の推奨度が低い。

丘疹や膿疱（炎症性皮疹）に対する治療は、アダパレン外用及び外用抗菌剤（ナジフロキサシン（以下、NDFX）及びクリンダマイシン（以下、CLDM））の使用を強く推奨している。中等症以上の炎症性皮疹には抗菌剤の内服（ミノサイクリン（以下、MINO）及びドキシサイクリン）も強く推奨しているが、他の抗菌剤の内服の推奨度は低く、ケミカルピーリングや非ステロイド系抗炎症薬外用も推奨度は低い。

囊腫／硬結の治療にはステロイド局注や抗菌剤の内服、癬痕／ケロイドの治療にはステロイド局注を挙げているが、推奨度はいずれも低い。

表 2.5-2 尋常性ざ瘡の重症度判定基準⁸⁾

基準	定義
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

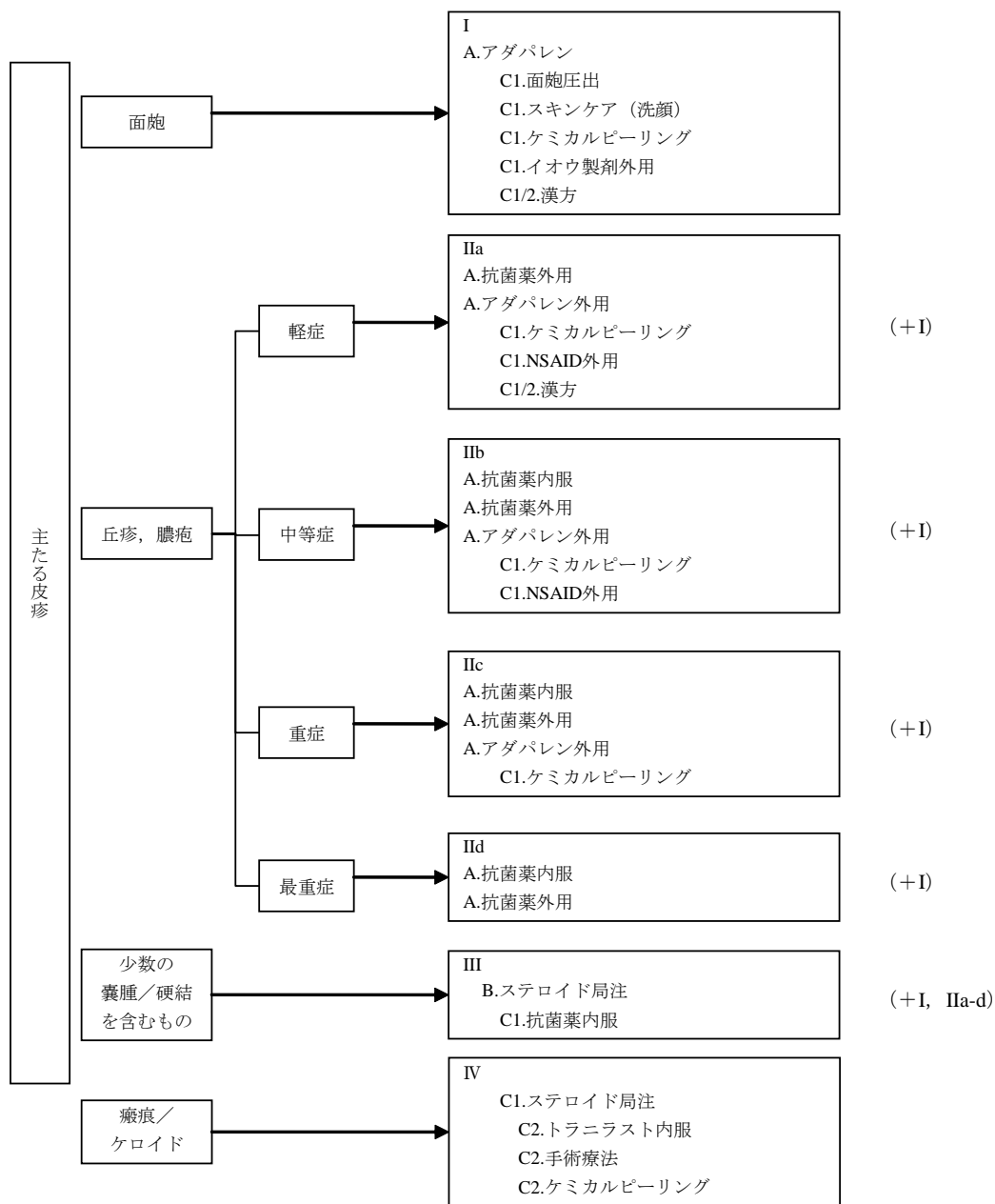
表 2.5-3 本邦ガイドラインで示される尋常性ざ瘡治療薬

		推奨度	主な製品	尋常性ざ瘡 適応の有無
アダパレン外用	アダパレン	A	ディフェリンゲル0.1%	尋常性ざ瘡
抗菌薬外用	ナジフロキサシン	A	アクアチムクリーム1% アクアチムローション1%	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
	クリンダマイシン	A	ダラシンTゲル1% ダラシンTローション1%	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
抗菌薬内服	ミノサイクリン	A	ミノマイシン錠	×
	ドキシサイクリン	A	ビブラマイシン錠	×
	エリスロマイシン	C1	エリスロシン錠	×
	ロキシシロマイシン	B	ルリッド錠	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
	クラリスロマイシン	C1	クラリス錠、クラリシッド錠	×
	シプロフロキサシン	C1	シプロキサシン錠	×
	ロメフロキサシン	C1	ロメバクトカプセル、パレオンカプセル	×
	トスフロキサシン	C1	オゼックス錠、トスキサシン錠	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
	レボフロキサシン	C1	クラビット錠	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
	ファロペネム	C1	ファロム錠	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
	セフロキシム アキセチル	C1	オラセフ錠	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)
漢方薬	荊芥連翹湯	C1		にきび
	清上防風湯	C1		にきび
	十味敗毒湯	C1		×
ステロイド局所注射	ベータメサゾン	B	リンデロン注20mg(0.4%)	×
	トリアムシノロン	B	ケナコルト-A水懸注40mg/1mL	×
非ステロイド系抗炎症薬外用	イブプロフェンピコノール	C1	ペシカムクリーム5%	尋常性ざ瘡
イオウ製剤外用		C1	イオウ・カンフルローション	ざ瘡

推奨度の分類 A：行うよう強く推奨する

B：行うよう推奨する

C1：良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する



推奨度の分類

- A: 行うよう強く推奨する
- B: 行うよう推奨する
- C1: 良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する
- C2: 十分な根拠がないので (現時点では) 推奨できない
- D: 行わないよう推奨する

図 2.5-1 国内のざ瘡治療アルゴリズム (尋常性痤瘡治療ガイドラインより)

(3) 海外の治療ガイドライン

米国の治療ガイドライン⁹⁾では、尋常性ざ瘡に対する外用剤の使用は、標準的な治療とされ、過酸化ベンゾイル（以下、BPO）外用剤は、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）と位置づけられ、ざ瘡に対する治療効果が証明された薬剤とされている。またBPOの殺菌作用は、抗菌剤とは異なった作用機序であることから、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も使われている⁹⁾。

レチノイド外用剤は、毛孔の閉塞を抑止することから、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹の両方に対して有用とされ、尋常性ざ瘡の外用療法の中でも重要な治療法とされている。

抗菌剤であるエリスロマイシン（以下、EM）及びCLDMの外用剤は、ざ瘡に対して効果は認められているが、耐性菌の発生抑制の観点から、感受性が低下した *P. acnes* に対する使用は制限されている。そのため、外用抗菌剤は単独で使用せず、レチノイド外用剤又はBPO外用剤との併用を推奨している。

欧州の治療ガイドライン¹⁰⁾では、Comedonal acne（非炎症性皮疹のみ）、Papulopustular acne（炎症性皮疹と非炎症性皮疹が混在）及びNodular/conglobate acne（大小の結節が多い）に分けて治療法が推奨されている。Comedonal acneには、アダパレン外用剤の推奨度が最も高く、次いでBPO外用剤又はアゼライン酸外用剤が推奨されている。軽症から中等症のPapulopustular acneには、BPO外用剤とアダパレン外用剤又はCLDM外用剤の配合剤（fixed combination）を最も推奨しており、次いでBPO外用剤、アゼライン酸外用剤又はレチノイド外用剤の単剤治療か、アダパレン外用剤と内服抗菌剤の併用治療を推奨している。重症のPapulopustular acne及びNodular/conglobate acneには、イソトレチノイン内服を推奨している。

(4) 国内治療における問題点

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い（表 2.5-4）。特に、炎症性皮疹が混在する場合に繁用されるBPO外用剤は未承認のため、本邦の炎症性皮疹の治療には、アダパレン外用剤、外用抗菌剤又は抗菌内服剤の使用に限定されている。

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、体内に一定量以上吸収された場合に催奇形性を示す可能性を完全に否定することはできない。そのため、妊婦、妊娠している可能性のある女性、現在妊娠を希望している女性は使用しないことを注意喚起する必要があり¹¹⁾、「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こととなっている¹²⁾。本邦の尋常性ざ瘡患者は女性が男性に比べて2倍多く、発症年齢の分布（図 2.5-2）と第1子出産年齢（表 2.5-5）が重なることから、アダパレン外用剤を使用する際は注意する必要がある。また、皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱などの局所性の副作用の発現割合は高いと報告されている¹²⁾。

抗菌剤の長期使用は、薬剤耐性菌の出現が問題視されており、外用抗菌剤や抗菌薬の内服治療を受けた尋常性ざ瘡患者からの耐性菌の分離が、欧米¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾をはじめ、アジア¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾や中南米²⁰⁾²¹⁾で報告されている。本邦でも尋常性ざ瘡患者から分離された *P. acnes* にCLDM又はEMに耐性を示す菌株が徐々に増加しているとの報告があり²²⁾（表 2.5-6）、耐性菌の発生を抑制するためにBPO外用剤の承認が望まれている²³⁾。

表 2.5-4 尋常性ざ瘡外用治療薬の比較

薬剤	本邦ガイドライン	欧米ガイドライン
アダパレン	○ (A)	○ (A)
その他のレチノイド	×	○ (A)
過酸化ベンゾイル	×	○ (A)
クリンダマイシン	○ (A)	○ (A)
エリスロマイシン	×	○ (A)
ナジフロキサシン	○ (A)	×
サリチル酸	×	○ (A)
アゼライン酸	×	○ (A)
非ステロイド系抗炎症薬	○ (C1)	×
イオウ製剤	○ (C1)	×

○：ガイドラインに記載あり、 ×：ガイドラインに記載なし
 推奨度の分類 A：行うよう強く推奨する／質の高いエビデンスによる一致した裏付けに基づき推奨する。

C1：良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する。

表 2.5-5 出生順位別・母の年齢（5歳階級）別出生数（厚生労働省 平成24年人口動態統計*）

母の年齢	第1子	第2子	第3子以上	総数
～19歳	11,417	1,292	61	12,770
20～24歳	63,625	26,981	5,199	95,805
25～29歳	163,841	96,211	32,412	292,464
30～34歳	153,147	149,088	65,480	367,715
35～39歳	76,849	93,047	55,584	225,480
40～44歳	15,413	15,568	11,050	42,031
45歳～	413	274	273	960
不詳	5	-	1	6
総数	484,710	382,461	170,060	1,037,231

*http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/dl/08_h4.pdf

表 2.5-6 *P.acnes*の薬剤感受性²²⁾

抗菌剤	MIC (µg/mL)		耐性菌の割合*	
	2006～2007年分離株	2008年分離株	2006～2007年分離株	2008年分離株
クリンダマイシン	≤0.063～≥256	≤0.063～≥256	8.3% (4/48株)	18.6% (8/43株)
エリスロマイシン	≤0.063～≥256	≤0.063～≥256	10.4% (5/48株)	20.9% (9/43株)
ナジフロキサシン	0.125～1	≤0.063～4	0	0
ミノサイクリン	0.125～0.5	0.25-16	0	2.3% (1/43株)

*ブレイクポイント：クリンダマイシン ≥8 µg/mL、エリスロマイシン ≥2 µg/mL
 ナジフロキサシン ≥8 µg/mL、ミノサイクリン ≥16 µg/mL

MIC：最小発育阻止濃度

2.5.1.1.3 尋常性ざ瘡に関する疫学的情報

思春期を終えるまでに尋常性ざ瘡に罹患する人は、90%以上と推定され、平均発症年齢は13歳前後と言われている⁵⁾。日本皮膚科学会が2007年から2008年にかけて実施した皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査では、ざ瘡の治療のために皮膚科を受診した患者は、全皮膚疾患で9番目に多く、全患者の3.6% (2,430/67,448例)であった。内訳は、女性患者 (1,666人) が男性患者 (757人) に比べて約2倍多く、年齢分布は、11~15歳が9.22% (224人)、16~20歳が20.62% (501人)、21~25歳が18.60% (452人)、26~30歳が15.02% (365人)であった²⁴⁾ (図 2.5-2)。林らが小学6年生、中学生、高校生、看護学生及び医学生を対象としたアンケート⁵⁾では、尋常性ざ瘡の発症年齢 (平均±標準偏差) は、男性が13.2±1.4歳、女性が13.3±2.2歳であり、最年少は男性が10歳、女性が8歳であった。

主なざ瘡治療の処方率を表 2.5-7に示した。外用剤が約75%と最も多く使用され、その内訳は、CLDMの割合が大きく、アダパレン及びNDFXの割合は同程度であった。

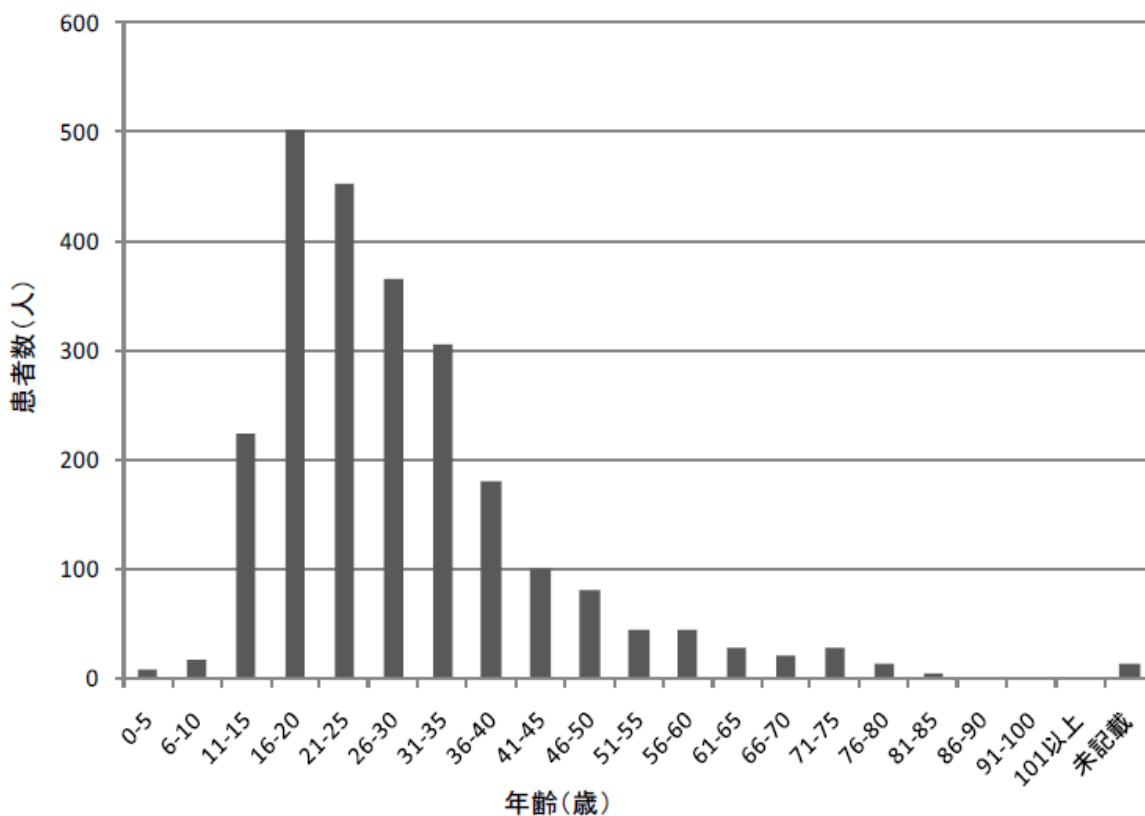


図 2.5-2 ざ瘡患者の年齢分布 (多施設横断四季別全国調査²⁴⁾)

表 2.5-7 主なざ瘡治療薬の処方率 (IMSデータ)※

	2010年	2011年	2012年	2013年
患者数 (千人)	7,962	8,079	8,214	7,934
処方枚数 (千枚)	14,501	15,307	15,177	14,207
処方率 (%)				
外用剤	74.4	75.0	76.9	75.3
アダパレン	26.4	23.9	27.1	27.9
クリンダマイシン	38.5	33.0	34.6	36.4
ナジフロキサシン	21.4	30.8	30.4	26.7
イオウ カンフル	3.3	2.9	1.1	1.6
内服抗菌剤	35.3	31.8	31.6	39.0
テトラサイクリン製剤	14.8	13.9	14.4	21.0
マクロライド系製剤	16.2	13.5	13.1	15.3
セファロスポリン系製剤	0.9	1.5	1.2	0.8
フッ化キノロン製剤	1.6	1.3	1.9	1.0
その他のβ-ラクタム系製剤	1.4	1.3	0.8	0.9
ビタミン剤 (K、P除く)	16.0	19.8	17.5	12.6
漢方薬及び生薬製剤	8.5	9.6	8.6	8.7
局所静脈瘤治療剤	0.4	0.8	0.9	1.5
投薬なし	4.3	4.1	4.6	4.1

※Copyright 2014IMSヘルス(MDI 2010年～2013年年次をもとに作成) 無断転載禁止 (新薬承認情報提供時に追記)

2.5.1.2 本剤の薬理学的分類

本剤は、米国で (以下、社) が販売していた

* (製品)

の処方を基に日本向けに調製したものである。

* は、 さ
れている。

有効成分であるBPOは、その酸化作用により尋常性ざ瘡の炎症性皮疹の原因となる*P. acnes*に対して十分な抗菌作用を示し²⁵⁾、抗菌剤の長期連用により出現した耐性*P. acnes*及び*Staphylococcus epidermidis* (以下、*S. epidermidis*) に対しても抗菌作用を示すことが報告されている²⁶⁾。更には、毛漏斗部の貯留角化を改善する作用を示すと考えられている(「2.4.2.1.4 毛漏斗部に対するBPOの作用」参照)。

2.5.1.3 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠

尋常性ざ瘡患者に対するBPOの有効性と安全性を検証した報告は複数あり、米国の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁹⁾では、BPO外用剤は、レチノイド外用剤及び外用抗菌剤と同様、エビデンスレベルI、推奨度レベルAと位置づけられている。

欧米をはじめ、アジア諸国でも尋常性ざ瘡治療薬として上市されており、尋常性ざ瘡の標準的治療法に位置づけられるBPO外用剤を本邦で承認取得することは、本邦の尋常性ざ瘡治療の選択肢を拡充することに貢献できると考えた。

2.5.1.4 臨床開発計画

社が実施した皮膚累積刺激性試験（2.5.3.2 参照）、皮膚感作性試験（2.5.3.3 参照）、皮膚光毒性試験（2.5.3.4 参照）及び皮膚光アレルギー性試験（2.5.3.5 参照）からは、BPOゲルに皮膚安全性の問題は認められていない。更にBPOは皮膚中及び血漿中で速やかに安息香酸に代謝されるため、血中濃度の測定は困難であることから、国内第I相臨床試験は不要と考えた。しかし、治験相談の結果を踏まえ、本邦ではBPO外用剤の使用経験がないため、本剤を日本人に経皮投与した際の吸収に関するデータは必要と考え、尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（2.5.3.1 参照）を計画した。

また、本剤は、主に毛包内に生息する原因菌に対する抗菌作用によって効果を発揮する外用剤であり、全身投与薬剤のような薬剤代謝に起因する人種差はほとんどないと考え、海外臨床試験の結果から、日本人に対する本剤の臨床推奨用量を2.5%と推定し、2.5% M605101及び5% M605101の有効性と安全性を検証し、臨床推奨濃度を決定することを目的に、プラセボ対照二重盲検比較による第II/III相試験（2.5.4.4.1 参照）を計画した。

更に、本剤の作用機序から耐性菌が発現する可能性は低く、慢性疾患である尋常性ざ瘡の治療では、長期間投与されることが想定されるため、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日、薬審第592号）に基づき、2.5% M605101又は5% M605101を1日1回52週間投与した時の安全性と有効性を評価することを目的に長期投与試験（2.5.4.5 参照）を計画した。

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本開発で実施した臨床試験の一覧を表 2.5-8に示した。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施した。

表 2.5-8 臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量
第I相	M605101-03 日本 (評価)	プラセボ対照 ランダム化 単盲検 臨床薬理試験	尋常性ざ瘡患者 27例 2.5% M605101 : 9例 5% M605101 : 9例 M605101プラセボ : 9例	約0.5 gを顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に単回塗布 10時間
第II/III相	M605101-01 日本 (評価)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	尋常性ざ瘡患者 609例 2.5% M605101 : 204例 5% M605101 : 204例 M605101プラセボ : 201例	1日1回 顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量を塗布 12週間
第III相	M605101-02 日本 (評価)	ランダム化 非盲検 多施設共同試験	尋常性ざ瘡患者 459例 2.5% M605101 : 231例 5% M605101 : 228例	1日1回 顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量を塗布 52週

2.5.1.4.2 海外臨床データの利用計画

本剤の処方（「3.2.P.1.1 処方」参照）と [] の第II相試験及び第III相試験の2.5% BPOゲルの処方（「3.2.P.2 製剤開発の経緯（品名、剤型）」参照）はほぼ同じである。 [] の第II相試験及び第III相試験では、BPO 2.5%ゲルが対照群として設定されており、2.5% M605101の有効性と安全性を評価する上で重要な参考情報を提供するものと考え、表 2.5-9に示す試験成績を参考資料として構成した。

表 2.5-9 海外臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数（登録）	被験薬 用法・用量
第I相	[] 米国 (参考)	実薬対照 ランダム化 評価者盲検 皮膚累積刺激性試験	健康成人志願者：35例 1% CDP/5% BPO/10% PG 1% CDP 3% /BPO/6% PG 1% CDP /2.5% BPO/10% PG 1% CDP /2.5% BPO/5% PG 1% CDP /2% BPO/4% PG 1% CDP /1% BPO/10% PG 1% CDP/1% BPO/2% PG 2% 0.3% SLS	背部に各治験薬0.1mLを密封貼付 週3回、3週間
第I相	[] 米国 (参考)	プラセボ・実薬対照 ランダム化 二重盲検 接触刺激性 皮膚感作性試験	健康成人志願者：241例 1% CDP溶液/5% BPOゲル 1%CDP溶液/基剤ゲル 基剤溶液/5% BPOゲル 基剤溶液/基剤ゲル Benzagel (5% BPO) Benzamycin (5% BPO/3% EM)	上背部に各治験薬200mgを含有する半密封パッチを貼付 感作誘導期：週3回、3週間 チャレンジ期：単回48時間 再チャレンジ期：単回48時間
第I相	[] 米国 (参考)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 皮膚光毒性試験	健康成人志願者：12例 1%CDP溶液/5% BPOゲル 基剤溶液/5% BPOゲル 1% CDP溶液/基剤ゲル 基剤溶液/基剤ゲル	背部左右に各治験薬200mgを含有する半密封パッチを24時間単回貼付
第I相	[] 米国 (参考)	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 皮膚光アレルギー性試験 刺激/感作性試験	健康成人志願者：28例 A：1% CDP溶液/5% BPOゲル B：1% CDP溶液/基剤ゲル C：基剤溶液/5% BPOゲル D：基剤溶液/基剤ゲル	光アレルギー性試験 背部に各治験薬200mgを含有する半密封パッチを貼付 感作誘導期：週2回、3週間 チャレンジ期：単回24時間 刺激/感作性試験 チャレンジ期：1日2回、7日間、肘前窩に治験薬Aを含有する半密封パッチを貼付
第II相	[] 米国 (参考)	プラセボ・実薬対照 ランダム化 評価者盲検 並行群間比較 多施設共同試験	尋常性ざ瘡患者 440例 [] qd群：78例 [] bid群：79例 1% CLDMゲル qd群：82例 2.5% BPOゲル qd群：79例 2.5% BPOゲル bid群：82例 [] 基剤 qd群：40例	1日1回（夜）又は1日2回（朝及び昼） 顔面塗布 12週間

CDP：クリンダマイシンリン酸エステル、BPO：過酸化ベンゾイル、PG：プロピレングリコール
SLS:ラウリル硫酸ナトリウム、EM：エリスロマイシン

[]：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイル配合剤（=[]）

CLDM：クリンダマイシン、qd：1日1回投与、bid：1日2回投与

表 2.5-9 海外臨床試験の一覧 (続き)

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	被験薬 用法・用量
第III相	██████████ 米国 カナダ ベリーズ (参考)	プラセボ・実薬対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	尋常性ざ瘡患者 1,414例 ██████████群：399例 1% CLDMゲル群：408例 2.5% BPOゲル群：406例 ██████████基剤群：201例	1日1回 顔面塗布 12週間
第III相	██████████ 米国 (参考)	プラセボ・実薬対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	尋常性ざ瘡患者 1,399例 ██████████群：398例 1% CLDMゲル群：404例 2.5% BPOゲル群：403例 ██████████基剤群：194例	1日1回 顔面塗布 12週間
併合 解析	██████████ (参考)	左記試験の有効性の結果を 併合して解析する	尋常性ざ瘡患者 2,813例 ██████████群：797例 1% CLDMゲル群：812例 2.5% BPOゲル群：809例 ██████████基剤群：395例	1日1回 顔面塗布 12週間
併合 解析	██████████ (参考)	左記試験の安全性の結果を 併合して解析する	尋常性ざ瘡患者 3,092例 ██████████群：875例 1% CLDMゲル群：894例 2.5% BPOゲル群：888例 ██████████基剤群：435例	1日1回 顔面塗布 12週間

██████████：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイル配合剤 (= ██████████)
CLDM：クリンダマイシン、BPO：過酸化ベンゾイル

2.5.1.4.3 規制当局によるガイダンスや助言

医薬品医療機器総合機構と2回の対面助言を実施した(「1.13.2 治験相談記録(写)」参照)。そのときの主な助言と対応を以下に示す。

(1) 医薬品 ██████████ 相談 (受付日・番号：平成 ██████ 年 ██████ 月 ██████ 日・#P ██████)

1) BPO外用剤は海外で長い使用実績がある。本剤の導入先である ██████ 社が実施した2.5% BPOゲルを用いた臨床試験では、皮膚安全性に特別な懸念は認められない。これらを踏まえ、 ██████████ と考えるが、日本人に本剤を投与した際の ██████████ 必要があるとの助言を受けた。助言に従って、 ██████████ を実施した。

2) 原因菌に対する本剤の直接的作用に ██████████ はないと推察することは、一定の理解はできる。しかし、尋常性ざ瘡に対する有効性と安全性に ██████████ ██████████ 判断できない。また日本人での ██████████ ██████████ との助言を受けた。しかし、以下の理由により、 ██████████ ██████████ した。

- a) [Redacted]
- b) [Redacted]
- c) [Redacted]

3) [Redacted]
[Redacted]との助言を受けた。
助言に従って、[Redacted]した。

4) [Redacted]
[Redacted]との助言を受けた。
しかし、以下の理由より、[Redacted]した。

- a) [Redacted]
- b) [Redacted]
- c) [Redacted]

5) [Redacted]との助言を受けた。
[Redacted]

6) [Redacted]との助言を受けた。
助言に従って、[Redacted]した。

(2) 医薬品 [Redacted] 相談（オーファン以外、受付日・番号：平成 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日・#P [Redacted]）

- 1) [Redacted]

との助言を受けた。

その後、参考資料に追加することとした（表 2.5-9 参照）。

- 2) 助言に従って、本剤の用法を説明した（「2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠」参照）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内で実施した臨床試験は、いずれも同一処方薬を用いており、市販予定製剤も同一処方となる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験

日本人におけるBPOの経皮吸収を確認する目的で、本剤単回塗布の臨床薬理試験を実施した。経皮投与されたBPOは、皮膚中及び血漿中で速やかに安息香酸に代謝され、更に馬尿酸に代謝されることから（「2.4.3.4 代謝」参照）、尋常性ざ瘡患者にM605101を単回経皮投与した後の安息香酸及び馬尿酸の血漿中濃度推移及び累積尿中排泄量を評価した（「2.7.6.1 尋常性ざ瘡患者における臨床薬理試験/国内」参照）。

尋常性ざ瘡患者を対象に、被験者単盲検の下、2.5% M605101、5% M605101又はM605101プラセボのいずれか約0.5 gを顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に塗布し、治験薬塗布10時間後に治験薬を除去した。被験者は、治験薬投与前日の夕食後から治験薬投与4時間後までと、治験薬投与10時間後から24時間後までは、水以外の飲食を禁止とした。

薬物濃度測定用の採血は、治験薬投与前、治験薬投与0.5、1、2、3、4、6、8、10、12及び24時間後に実施した。尿中薬物濃度用の蓄尿は、治験薬投与前、治験薬投与0～2時間、2～4時間、4～8時間、8～12時間及び12～24時間の間隔で実施した。

(1) 血漿中安息香酸濃度の推移

治験薬投与後の血漿中安息香酸濃度は、2.5% M605101群及び5% M605101群では、M605101プラセボ群に比べて、高値を示したことから、M605101中のBPOが安息香酸として全身循環血に移行することが示唆されたが、製剤濃度に依存した差はみられなかった。

2.5% M605101群は、治験薬投与後0.5時間から全例で定量下限（10 ng/mL）を超える値を示し、投与2時間後に最高濃度（ 17.2 ± 6.6 ng/mL）に達し、投与6時間以降は定量下限未満の被験者が経時的に増えた。

5% M605101群は、治験薬投与後0.5時間から9例中7例で定量下限を超える値を示し、投与1時間後には全例で定量下限を超え、最高濃度（ 15.1 ± 3.7 ng/mL）に達し、投与3時間以降は定量下限未満を示す被験者が経時的に増えた。

M605101プラセボ群は、9例中6例がすべての時点で定量下限未満であった。

(2) 血漿中馬尿酸濃度の推移

血漿中馬尿酸濃度は、いずれの投与群も治験薬投与前に最大値を示し、その後は経時的に減少したことから、M605101投与による馬尿酸濃度の変化は確認できなかった。

(3) 累積尿中排泄量

治験薬投与24時間後までの安息香酸及び馬尿酸の累積尿中排泄量は、ばらつきが大きく、製剤濃度に依存した増加は認められなかった。

(4) 薬物動態に関する結論

尋常性ざ瘡患者の顔面全体（眼囲及び口唇を除く）にM605101を塗布した結果、M605101中のBPOは、皮膚を透過し、安息香酸として全身循環血に移行することが示唆されたが、ばらつきが大きく、製剤濃度に依存した差はみられなかった。安息香酸は日常食品からも摂取されており、2.5% M605101群及び5% M605101群の血漿中安息香酸及び馬尿酸の最高濃度は、Sioufiら²⁷⁾が健康男性成人を対象に測定した血漿中濃度よりも低いことから、安全性上、特に問題はないと推察した。

2.5.3.2 皮膚累積刺激性試験

本試験は[]社が35例の健康成人ボランティアを対象に実施し、33例が完了した（「2.7.6.4 健康成人における皮膚累積刺激性試験/海外」参照）。

各被験者の背部に、表 2.5-10に示すBPO濃度が異なる製剤を密封パッチを用いて、週3回、3週間貼付した。貼付部位の皮膚反応は、貼付48時間後に観察した。

各製剤は軽度刺激性に分類され、皮膚累積刺激スコアはBPO濃度に依存して増加した。

表 2.5-10 皮膚累積刺激スコア

治験薬	刺激スコア合計 ／最大可能スコア	皮膚刺激性分類
A : []ゲル (5% BPO、1% CDP、10% PG)	358.0／1260	軽度刺激性
B : []ゲル (3% BPO、1% CDP、6% PG)	281.5／1260	軽度刺激性
C : []ゲル (2.5% BPO、1% CDP、10% PG)	275.0／1260	軽度刺激性
D : []ゲル (2.5% BPO、1% CDP、5% PG)	240.0／1260	軽度刺激性
E : []ゲル (2% BPO、1% CDP、4% PG)	259.5／1260	軽度刺激性
F : []ゲル (1% BPO、1% CDP、10% PG)	258.0／1260	軽度刺激性
G : []ゲル (1% BPO、1% CDP、2% PG)	234.0／1260	軽度刺激性
H : 0.3%ラウリル硫酸ナトリウム	152.5／1260	刺激性なし

CDP : クリンダマイシンリン酸エステル、BPO : 過酸化ベンゾイル、PG : プロピレングリコール

最大可能スコア : 1260 = 35例×9回の評価×グレード4

表2.7.6-57から引用

2.5.3.3 皮膚感作性試験

本試験は[]社が241例の健康成人ボランティアを対象に実施し、209例が完了した（「2.7.6.5 健康成人における皮膚感作性試験/海外」参照）。

各被験者の背部6カ所に表 2.5-11に示す治験薬A～Fを半密閉パッチを用いて、感作誘導期に9回、チャレンジ期に1回貼付し、皮膚反応を観察した。チャレンジ期の塗布後96時間に皮膚反応が陽性（++又は+++）の被験者25例と皮膚反応が陰性の被験者5例に1% BPOゲルを貼付し（再チャレンジ期）、皮膚反応を観察した。

チャレンジ期の貼付後96時間にBPOを含む薬剤（A、C、E及びF）を貼付した部位の皮膚反応が陽性を示した被験者は、それぞれ21例、26例、20例及び14例であった。

再チャレンジ期の48から96時間の評価で皮膚反応が陽性を維持した「反応例」は、9例であった。皮膚反応が陰性の被験者はすべての評価時で0例であった。

表 2.5-11 皮膚感作性試験に用いた治験薬

	治験薬名
A	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/5% 過酸化ベンゾイルゲル
B	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/基剤ゲル
C	5% 過酸化ベンゾイルゲル/基剤溶液
D	基剤ゲル/基剤溶液
E	Benzagel 5%過酸化ベンゾイル（市販薬）
F	Benzamycin 5%過酸化ベンゾイル/3%エリスロマシン（市販薬）

2.5.3.4 皮膚光毒性試験

本試験は[]社が12例の健康成人ボランティアを対象に実施し、11例が完了した（「2.7.6.6 健康成人における皮膚光毒性試験/海外」参照）。

各被験者の左右背部に表 2.5-12に示す治験薬A～Dを約200 mg含有するパッチをそれぞれ2カ所（計8カ所）貼付した。貼付24時間後に左背部のパッチを剥離し、18 J/cm²の紫外線Aを照射した。皮膚反応は、パッチを剥離した直後、照射直後、照射24時間後、照射48時間後及び照射72時間後に観察した。

治験薬Bを貼付した部位の皮膚反応は、照射直後は軽微（±）又は軽度（+）であり、色素沈着を認めた。治験薬D及びパッチ未貼部位も同様の皮膚反応を示したことから、過酸化ベンゾイルの光毒性はほとんど認められないと考えた。

表 2.5-12 皮膚光毒性試験に用いた治験薬

	治験薬名
A	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/5% 過酸化ベンゾイルゲル
B	5%過酸化ベンゾイルゲル/基剤溶液
C	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/基剤ゲル
D	基剤ゲル/基剤溶液

2.5.3.5 皮膚光アレルギー性試験

本試験は[]社が28例の健康成人ボランティアを対象に実施し、27例が完了した（「2.7.6.7 健康成人における皮膚光アレルギー性試験/海外」参照）。

各被験者の左右背部に、治験薬A～Dを約200 mg含有するパッチをそれぞれ2カ所（計8カ所）に6回（感作誘導期間）貼付し、チャレンジ期に1回貼付した。紫外線照射は、パッチ貼付24時間後に、左背部のパッチを剥離し、最小紅斑量の2倍量の紫外線（フルスペクトル）を照射した。

治験薬Cを貼付した部位の皮膚反応は、感作誘導期前半では照射部位の皮膚反応が非照射部位に比べて強かったが、感作誘導期後半では照射部位及び非照射部位とも同程度の皮膚反応となった。チャレンジ期では、照射部位及び非照射部位とも同様の皮膚反応を示したことから、光アレルギー性は認められないと考える。

表 2.5-13 皮膚光アレルギー性試験に用いた治験薬

	治験薬名
A	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/5% 過酸化ベンゾイルゲル
B	1%クリンダマイシンリン酸塩溶液/基剤ゲル
C	5%過酸化ベンゾイルゲル/基剤溶液
D	基剤ゲル/基剤溶液

2.5.3.6 臨床分離株の薬剤感受性

長期投与試験の被験者から分離された細菌の内訳は、治療開始日及び52週後とも*P. acnes*が最も多く、次いで*S. epidermidis*が多く、*Staphylococcus aureus*はほとんど分離されなかった（治療開始日：8/238例、52週後：5/87例）。

治療開始日に分離された*P. acnes*（177株）及び*S. epidermidis*（111株）に対する各抗菌剤の最小発育阻止濃度（MIC）を図 2.5-3に示した。なお、BPOは水にはほとんど解けないため、培地への溶解が難しく、BPOのMICは測定しなかった。

*P. acnes*に対するNDFXのMIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ0.5 µg/mLと感受性の低い菌株はみられなかったが、CLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は0.12及び16 µg/mLであり、感受性の低い菌株がみられた。*S. epidermidis*に対するNDFXのMIC₅₀及びMIC₉₀は≤0.06及び2 µg/mL、CLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は0.12及び>128 µg/mLであり、感受性の低い菌株がみられた。

52週後に分離された*P. acnes*（2.5% M605101群：36株、5% M605101群：28株）に対するNDFXのMIC₅₀及びMIC₉₀は、2.5% M605101群が0.25及び0.5 µg/mL、5% M605101群が0.25及び0.5 µg/mLであり、CLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は、2.5% M605101群が0.12及び1 µg/mL、5% M605101群が0.12及び4 µg/mLであった。*S. epidermidis*（2.5% M605101群：21株、5% M605101群：18株）に対するNDFXのMIC₅₀及びMIC₉₀は、2.5% M605101群がそれぞれ≤0.06 µg/mL、5% M605101群が≤0.06及び2 µg/mLであり、CLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は、両投与群とも0.12及び>128 µg/mLであった。

被験者から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対するNDFX又はCLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は、治療開始日及び52週後で差はみられなかった。

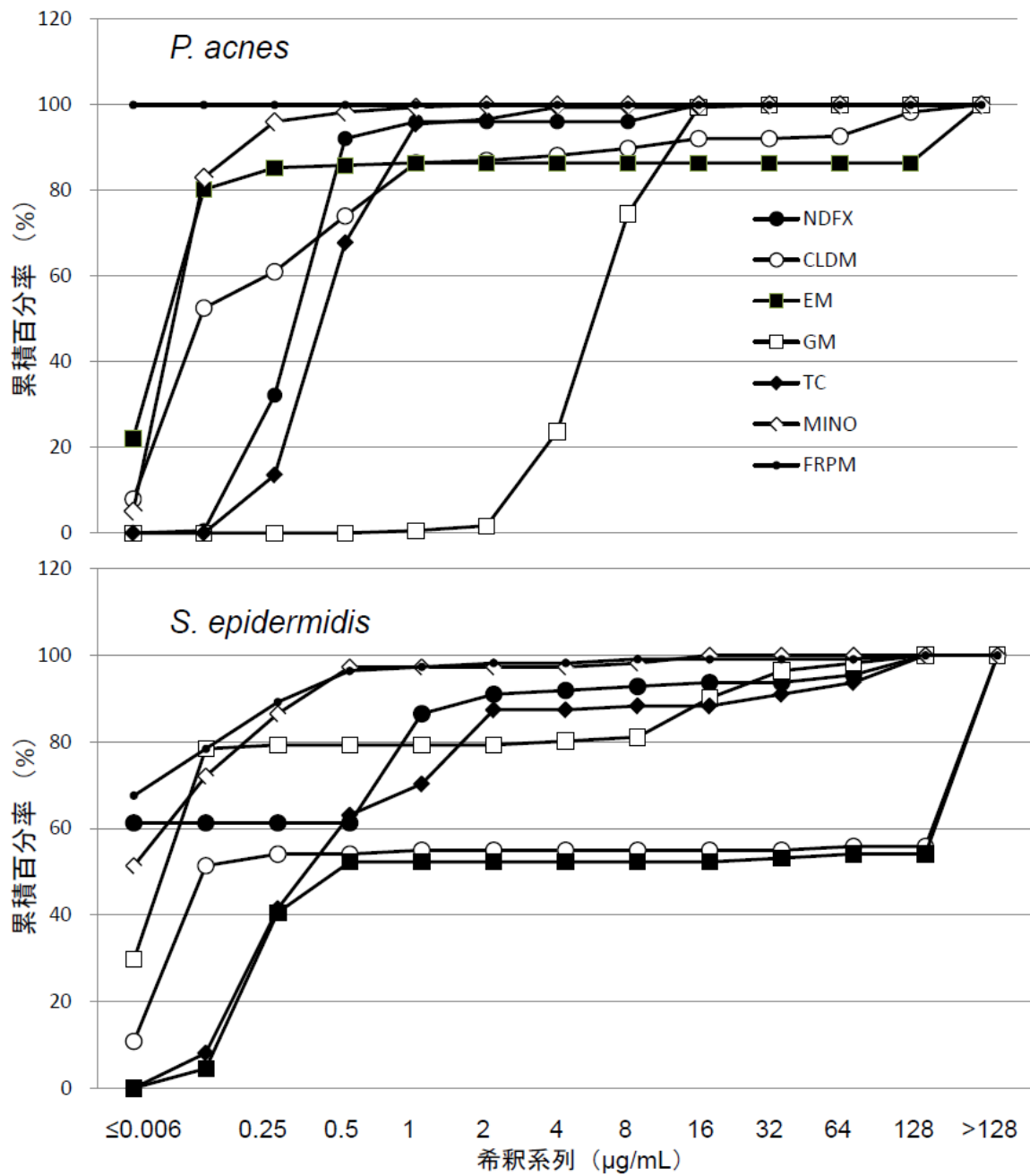


図 2.5-3 治療開始日に分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌剤のMIC
 NDFX：ナジフロキサシン、 CLDM：クリンダマイシン、 EM：エリスロマイシン
 GM：ゲンタマイシン、 TC：テトラサイクリン、 MINO：ミノマイシン
 FRPM：ファロペネム

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

本邦で実施した尋常性ざ瘡を対象とした第II/III相試験及び長期投与試験を有効性評価の対象とした。第II/III相試験では、2.5% M605101及び5% M605101を1日1回、12週間投与した時の有効性と安全性を、M605101プラセボを対照に、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、多施設共同試験で検証した。長期投与試験では2.5% M605101及び5% M605101を1日1回、52週間投与した時の安全性と有効性を、非盲検、ランダム化、多施設共同試験で評価した。

■社が実施した第III相試験は、1% CLDM/2.5% BPOゲルを1日1回、12週間投与した時の有効性と安全性を、1%CLDMゲル、2.5% BPO%ゲル及び基剤を対照に、二重盲検、ランダム化、多施設共同試験で評価している。この試験の対照薬である2.5% BPOゲルは、本剤と処方類似していることから、2.5% BPOゲル及び基剤のデータを、有効性評価の参考とした。

2.5.4.2 対象となった患者集団

(1) 国内試験対象集団

第II/III相試験及び長期投与試験の有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.5-14に示した。国内で実施した2試験では、いずれの投与群も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60%を占め、投与群間で人口統計学的特性に違いはみられなかった。両試験の治療開始日の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数は、投与群間で差はみられなかった。

第II/III相試験では、選択基準に「顔面（眼囲及び口唇を除く）に11個以上40個以下の炎症性皮疹を伴う患者」を設定し、重症度が中等症の患者を対象とした。長期投与試験では、選択基準に「顔面（眼囲及び口唇を除く）に5個以上40個以下（細菌学的検査のために用いる膿疱を除く）の炎症性皮疹を伴う患者」を設定し、重症度が軽症又は中等症の患者を対象とした。

(2) 海外試験対象集団

参考とした海外第III相試験（2試験併合）の有効性解析対象集団の人口統計学的特性を、表 2.5-15に示した。患者年齢は、国内試験と大きな違いはみられなかった。男女比は、2.5% BPOゲル群では国内試験と同様に女性が多かったが、■基剤群では男性が多かった。治療開始日の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数は、国内試験に比べて多かった。

(3) 市販後対象集団との差異

本邦の皮膚科を受診した尋常性ざ瘡患者を対象とした調査では、女性患者が男性患者の約2倍を占め、16歳以上25歳以下の患者が多く²⁴⁾、初めて皮膚科専門医療機関を受診したざ瘡患者の約90%は軽症から中等症である⁵⁾との報告がある。これら調査結果と第II/III相試験及び長期投与試験の有効性評価の対象となった患者集団の男女比、年齢分布及び疾患の重症度は類似しており、本邦の尋常性ざ瘡患者を反映していると判断した。

表 2.5-14 国内臨床試験の人口統計学的特性 (FAS)

		第II/III相試験			長期投与試験	
		2.5% M605101	5% M605101	M605101 プラセボ	2.5% M605101	5% M605101
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
FAS		203	203	201	231	227
性別	男	84 (41.4)	79 (38.9)	91 (45.3)	72 (31.2)	72 (31.7)
	女	119 (58.6)	124 (61.1)	110 (54.7)	159 (68.8)	155 (68.3)
年齢 (歳)	12~15	52 (25.6)	46 (22.7)	57 (28.4)	34 (14.7)	34 (15.0)
	16~20	84 (41.4)	80 (39.4)	85 (42.3)	75 (32.5)	62 (27.3)
	21~25	36 (17.7)	44 (21.7)	33 (16.4)	56 (24.2)	62 (27.3)
	26~30	18 (8.9)	21 (10.3)	15 (7.5)	22 (9.5)	34 (15.0)
	31~35	11 (5.4)	8 (3.9)	6 (3.0)	27 (11.7)	20 (8.8)
	36~40	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	13 (5.6)	8 (3.5)
	41~45	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.4)	5 (2.2)
	46~49	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)
年齢 (平均±標準偏差)		19.5±5.7	20.0±5.6	19.2±5.5	22.9±7.3	23.0±7.5
治療開始日						
炎症性皮疹数*		18(11, 40)	18(11, 40)	18(11, 40)	12(5, 39)	11(5, 40)
非炎症性皮疹数*		29(20, 90)	30(20, 96)	30(20, 100)	21(1, 99)	21(1, 97)
総皮疹数*		50(31, 125)	51(31, 134)	51(31, 140)	35(6, 127)	37(7, 130)

表2.7.6-18、表2.7.6-19、表2.7.6-31及び表2.7.6-32から改変

* 中央値 (最小値、最大値)

表 2.5-15 海外第III相試験の人口統計学的特性 (2試験併合) (ITT)

		██████	1% CLDM	2.5% BPO	██████ 基剤	計
例数		797	812	809	395	2813
男性	例数 (%)	389(48.8)	392(48.3)	354(43.8)	203(51.4)	1338(47.6)
女性	例数 (%)	408(51.2)	420(51.7)	455(56.2)	192(48.6)	1475(52.4)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	19.2±6.8	19.6±7.3	19.1±7.1	19.4±6.8	19.3±7.0
	中央値	16.8	17.1	16.6	16.7	16.8
	最小値~最大値	12.1~54.7	12.1~70.2	12.0~53.8	12.2~50.9	12.0~70.2
治療開始日						
炎症性皮疹数*		25(17, 42)	25(17, 48)	25(17, 42)	25(16,41)	25(16,48)
非炎症性皮疹数*		42(20, 100)	40(20, 100)	41(20, 100)	39(20, 100)	40(20, 100)
総皮疹数*		68(37, 140)	67(37, 137)	67(37, 141)	66(37, 128)	67(37, 141)

██████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイル配合剤
 CLDM : クリンダマイシン、BPO : 過酸化ベンゾイル
 表2.7.3-47及び表2.7.3-48から改変

* 中央値 (最小値、最大値)

2.5.4.3 有効性の評価項目

本剤の有効性は、最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）、非炎症性皮疹数（閉鎖面皰数と開放面皰数の合計）及び総皮疹数の減少を指標とした。

本邦の尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、アクネ研究会が策定した炎症性皮疹数に基づく重症度評価が用いられている。この重症度評価は、皮膚科医による全般重症度評価と関連している²⁸⁾ことから、炎症性皮疹数の変化は尋常性ざ瘡の症状を反映していると考え、治療開始日から最終評価時（治験薬投与12週後又は中止時）の炎症性皮疹数の減少率を主要評価項目とした。

炎症性皮疹は、非炎症性皮疹内で*P. acnes*が増殖し、炎症状態を惹起したものであり、非炎症性皮疹の減少は炎症性皮疹の減少に繋がることから、治療開始日から最終評価時の非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率を副次評価項目とした。併せて、治療開始日から最終評価時の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少数も副次評価項目とした。

2.5.4.4 有効性の概要

2.5.4.4.1 国内臨床試験の成績概要

(1) 第II/III相試験（「2.7.3.2.1 第II/III相試験」参照）

有効性評価の結果を表 2.5-16に示した。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% M605101群が72.73%、5% M605101群が75.00%、M605101プラセボ群が41.67%であった。第一種の過誤の増大を考慮し、閉手順を用いて5% M605101群及びM605101プラセボ群並びに2.5% M605101群及びM605101プラセボ群を比較した結果、5% M605101群及び2.5% M605101群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、M605101プラセボ群に比べて有意に大きな値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）。

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は、2.5% M605101群が56.52%及び62.22%、5% M605101群が68.18%及び67.86%、M605101プラセボ群が21.88%及び28.57%であり、2.5% M605101群及び5% M605101群の減少率は、M605101プラセボ群に比べて、有意に大きかった。（いずれも $p < 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）。

最終評価時の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少数も同様の結果を示した。

表 2.5-16 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*	差の95%CI*	vs プラセボ**	
主要	炎症性皮疹数	2.5% M605101	72.73	25.72	19.23~32.89	p<0.001
	減少率 (%)	5% M605101	75.00	28.03	21.57~34.92	p<0.001
		M605101プラセボ	41.67	-	-	-
副次	非炎症性皮疹数	2.5% M605101	56.52	29.48	21.38~37.59	p<0.001
	減少率 (%)	5% M605101	68.18	37.47	29.71~45.23	p<0.001
		M605101プラセボ	21.88	-	-	-
総皮疹数	減少率 (%)	2.5% M605101	62.22	29.44	22.73~36.46	p<0.001
	減少率 (%)	5% M605101	67.86	35.98	29.32~42.86	p<0.001
		M605101プラセボ	28.57	-	-	-
炎症性皮疹数 減少数 (個)	2.5% M605101	12	5	4~7	p<0.001	
	5% M605101	12	6	5~8	p<0.001	
	M605101プラセボ	7	-	-	-	
非炎症性皮疹数 減少数 (個)	2.5% M605101	16	10	7~13	p<0.001	
	5% M605101	19	13	10~16	p<0.001	
	M605101プラセボ	7	-	-	-	
総皮疹数 減少数 (個)	2.5% M605101	29	16	12~20	p<0.001	
	5% M605101	31	20	16~24	p<0.001	
	M605101プラセボ	14	-	-	-	

*中央値の差及び差の95%CI (信頼区間) : ホッジス・レーマン推定値

**2標本Wilcoxon検定

表2.7.6-20、表2.7.6-21及び表2.7.6-22から改変

プラセボ : M605101プラセボ

(2) 部分集団解析 (「2.7.3.3.1.6 部分集団における結果の比較」参照)

第II/III相試験を対象に人口統計学的要因 (年齢、性別)、内因性要因 (過敏症の既往歴、治療開始日の炎症性皮疹数) 及び外因性要因 (治療期間の併用薬剤、治療期間の併用療法) 別に部分集団別に解析した結果、年齢を除く要因は、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に影響しなかった。年齢の影響は、2.5% M605101群及び5% M605101群ではみられなかったが、M605101プラセボ群では年齢の高い区分で減少率が大きくなる傾向を示した。

2.5.4.5 長期投与試験 (「2.7.3.2.2 長期投与試験」参照)

長期投与試験は、尋常性ざ瘡患者に2.5% M605101又は5% M605101を1日1回52週間投与した時の安全性及び有効性を非盲検、非対照で評価した。有効性は炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の推移に基づき評価した。

炎症性皮疹数は12週後まで、非炎症性皮疹数及び総皮疹数は28週後まで経時的に減少し、その後はいずれの皮疹数も増加することなく最終評価時まで推移したことから、本剤に対する耐薬性が発現することはなく、長期にわたって投与できるものと考えられる。

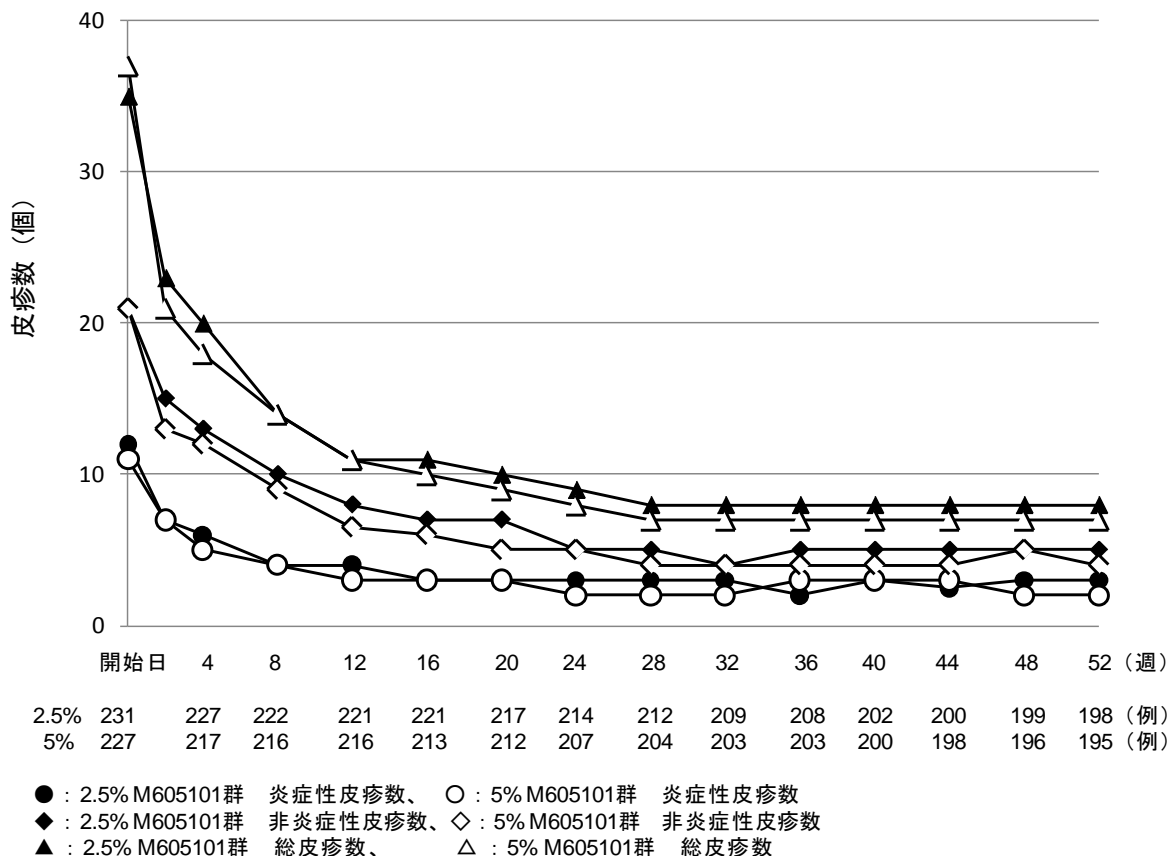


図 2.5-4 各皮疹の経時推移

2.5.4.6 海外第III相試験（「2.7.3.2.4 海外第III相臨床試験」参照）

12週後の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率及び減少数を表 2.5-17に示した。

2.5% BPOゲルの各皮疹数の減少率及び減少数は、1% CLDMゲルと同様の値を示し、XXXXXXXXXX基剤に比べて大きかった。

表 2.5-17 海外第III相試験（2試験併合）の有効性評価の結果

評価項目	投与群	減少率 (%)		減少数(個)	
		中央値	基剤との差	中央値	基剤との差
炎症性皮疹数	2.5% BPO	55.2	20.8	14	5
	1% CLDM	54.0	19.6	13	4
	XXXXXXXXXX 基剤	34.4	-	9	-
非炎症性皮疹数	2.5% BPO	43.8	17.8	16	6
	1% CLDM	40.3	14.3	16	6
	XXXXXXXXXX 基剤	26.0	-	10	-
総皮疹数	2.5% BPO	46.6	19.7	30	12
	1% CLDM	44.5	17.6	29	11
	XXXXXXXXXX 基剤	26.9	-	18	-

2.5% BPO : 2.5% 過酸化ベンゾイルゲル、1% CLDM : 1%クリンダマイシンゲル
XXXXXXXXXX基剤 : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイル配合剤の基剤
 表2.7.3-40、表2.7.3-41及び表2.7.3-42から改変

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

尋常性ざ瘡の臨床症状は、炎症性皮疹と非炎症性皮疹が混在した状態である。したがって、尋常性ざ瘡の治療では、炎症性皮疹だけでなく、非炎症性皮疹、更には総皮疹に対する効果も重要と考え、第II/III相試験でみられた炎症性皮疹、非炎症性皮疹及び総皮疹に対する効果の臨床的意義を考察した。

(1) 炎症性皮疹

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を比較すると、2.5% M605101群及び5% M605101群は72.73%及び75.00%であり、炎症性皮疹数を4分の1まで減少させた。一方、M605101プラセボ群は41.67%であり、炎症性皮疹数の減少は半数程度にとどまった。

更には炎症性皮疹数の推移を比較すると、2.5% M605101群及び5% M605101群は、治療開始日がそれぞれ18個、最終評価時には5個及び4個であり、M605101プラセボ群は治療開始日が18個、最終評価時が11個であった。2.5% M605101群及び5% M605101群の炎症性皮疹数の推移は、中等症から軽症に改善されたことを示しており、炎症性皮疹数の推移は臨床的に意義のあるものとする。

第II/III相試験の2.5% M605101群とM605101プラセボ群の炎症性皮疹数の減少率の差は25.72%、減少数の差は5個であり、海外第III相試験の2.5% BPOゲル群と基剤ゲル群の差(20.8%及び5個)と同程度の値を示したことから、国内外の試験で一貫した結果が得られたものとする。

(2) 非炎症性皮疹

最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率は、2.5% M605101群及び5% M605101群がそれぞれ56.52%及び68.18%であり、M605101プラセボ群は21.88%であった。2.5% M605101群及びM605101プラセボ群の差は29.48%、5%M605101群及びM605101プラセボ群との差は37.47%であり、いずれもM605101プラセボ群の減少率を上回る値を示した。欧州の治療ガイドライン¹⁰⁾では、直接比較で非炎症性皮疹の減少が10%以上の差を示す場合は優れた効果があるとされており、第II/III相試験の結果は、その値を大きく上回ることから、2.5% M605101及び5% M605101の非炎症性皮疹数の減少効果は、臨床的に意義があるものとする。

第II/III相試験の2.5% M605101群とM605101プラセボ群の非炎症性皮疹数の減少率の差は29.48%、減少数の差は10個であり、海外第III相試験の2.5% BPOゲル群と基剤ゲル群の差(17.8%及び6個)を上回る値を示したことから、国内外の試験で一貫した結果が得られたものとする。

(3) 総皮疹

最終評価時の総皮疹数の減少率は、2.5% M605101群及び5% M605101群がそれぞれ62.22%及び67.86%であり、M605101プラセボ群は28.57%であった。2.5% M605101群及びM605101プラセボ群の差は29.44%、5%M605101群及びM605101プラセボ群との差は35.98%であり、いずれもM605101プラセボ群の減少率を上回る値を示すことから、2.5% M605101及び5% M605101の総皮疹数の減少効果は、臨床的に意義があるものとする。

第II/III相試験の2.5% M605101群とM605101プラセボ群の総皮疹数の減少率の差は29.44%、減少数の差は16個であり、海外第III相試験の2.5% BPOゲル群と基剤ゲル群の差(19.7%及び

12個)を上回る値を示したことから、国内外の試験で一貫した結果が得られたものと考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤の有効成分であるBPOは、強い酸化作用を有し、角層剥離などの皮膚反応を生じることが知られている（「2.4.2.1.4 毛漏斗部に対するBPOの作用」参照）。

2.5.5.2 非臨床での毒性学的情報

5% BPOゲルの反復経皮投与毒性試験の結果、全身への影響は認められなかったが、投与局所への影響は確認された。すなわち、ラット及びウサギに25、75、及び250 mg/kg/dayのBPO（5% BPOゲルとして500、1500及び5000 mg/kg/day）を35日間反復経皮投与した結果、すべての投与群で投与部位の皮膚変化である紅斑、浮腫及び落屑が認められ、病理組織学的検査では表皮の肥厚、角化亢進、慢性皮膚炎などが認められた（「2.4.4.2 反復投与毒性試験」参照）。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験の結果、5% BPOゲルは、「ごく弱い刺激物」と評価された（「2.4.4.6 局所刺激性試験」参照）。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

本剤の主な有害事象は、治験薬投与部位に発現することが予測されることから、治験薬を投与した時の皮膚反応をモニタリングするために、第II/III相試験及び長期投与試験では、治療開始日及び治験薬投与後の各評価時期に皮膚安全性スコアを調査した。皮膚安全性スコアは、鱗屑及び紅斑の状態を表 2.5-18に示す基準に従って評価し、治験薬投与後の各評価時期のスコアが治療開始日のスコアを上回った場合は、有害事象として扱った。

表 2.5-18 皮膚安全性スコアの判定基準

皮膚所見	スコア	判定基準
鱗屑	0	鱗屑は認められない
	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する
	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる
	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる
紅斑	0	紅斑なし
	1	淡紅色の紅斑
	2	明らかな紅斑
	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑

2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度

第II/III相試験及び長期投与試験の被験者は、いずれの投与群も女性の割合が多く、年齢の分布も投与群間で差はみられず、16歳以上20歳以下の患者が最も多く、次いで12歳以上15歳未満又は21歳以上25歳未満であった（表 2.5-19）。第II/III相試験及び長期投与試験の被験者の性別及び年齢分布は、日本皮膚科学会が調査したざ瘡患者の性別及び年齢分布（2.5.1.1.3 参照）と類似しており、本剤の市販後に使用される患者集団を反映しているものと考えられる。

第II/III相試験では、治験薬の投与期間を12週と規定したところ、治験薬の投与日数が82日以上88日以下であった患者は、2.5% M605101群が89.7%（183/204例）、5% M605101群が87.7%（179/204例）、M605101プラセボ群が90.5%（182/201例）であり、投与群間で差は見られなかった。

長期投与試験では、治験薬の投与期間を52週と規定したところ、投与期間が28週（190日）以上の被験者は、2.5% M605101群が211例、5% M605101群が206例、両投与群を併せて416例であった。投与期間が52週（358日以上372日以下）の被験者は、2.5% M605101群が168例、5% M605101群が172例であり、2.5% M605101が長期間投与された時の安全性を評価するために必要な被験者数は確保されたものと考えられる。

表 2.5-19 第II/III相試験及び長期投与試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		第II/III相試験			長期投与試験	
		2.5% M605101 例数 (%)	5% M605101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	2.5% M605101 例数 (%)	5% M605101 例数 (%)
例数		204	204	201	231	227
性別	男	85 (41.7)	79 (38.7)	91 (45.3)	72 (31.2)	72 (31.7)
	女	119 (58.3)	125 (61.3)	110 (54.7)	159 (68.8)	155 (68.3)
年齢 (歳)	12-15歳	52 (25.5)	46 (22.5)	57 (28.4)	34 (14.7)	34 (15.0)
	16-20歳	85 (41.7)	81 (39.7)	85 (42.3)	75 (32.5)	62 (27.3)
	21-25歳	36 (17.6)	44 (21.6)	33 (16.4)	56 (24.2)	62 (27.3)
	26-30歳	18 (8.8)	21 (10.3)	15 (7.5)	22 (9.5)	34 (15.0)
	31-35歳	11 (5.4)	8 (3.9)	6 (3.0)	27 (11.7)	20 (8.8)
	36-40歳	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	13 (5.6)	8 (3.5)
	41-45歳	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.4)	5 (2.2)
	46-49歳	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)
平均値±標準偏差		19.5±5.7	20.0±5.6	19.2±5.5	22.9±7.3	23.0±7.5

表2.7.4-6から改変

プラセボ：M605101プラセボ

2.5.5.5 比較的良好に見られる重篤でない有害事象

比較的良好に見られる有害事象は、いずれかの投与群で発現割合が2%以上のものとした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験で比較的良好に見られる有害事象を表 2.5-20に示した（「2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象」参照）。このうち、因果関係が否定できない比較的良好に見られる有害事象は、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、皮膚剥脱及び接触性皮膚炎であった。

2.5.5.5.1 死亡

臨床薬理試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験では、治療期間中に死亡した被験者はみられなかった。

長期投与試験では、2.5% M605101群で死亡した被験者が1例（自殺既遂）みられたが、治験薬との因果関係は否定された（「2.7.4.2.1.2 死亡」参照）。

2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

臨床薬理試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験では、治療期間中にその他の重篤な有害事象がみられなかった。

長期投与試験では、2.5% M605101群で胃潰瘍及び気胸が各1例、5% M605101群で交通事故及び潰瘍性大腸炎が各1例みられた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。胃潰瘍及び気胸は回復し、潰瘍性大腸炎も軽快したが、交通事故は被験者との連絡がつかず、転帰は確認できていない（「2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象」参照）。

表 2.5-20 比較的良好に見られる有害事象一覧

[PT の発現率が 2%以上] [SOC] PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	第 II/III 相試験		長期投与		第 II/III 相試験		長期投与	
	2.5%	5%	2.5%	5%	2.5%	5%	2.5%	5%
安全性解析対象集団	204	204	231	227	204	204	231	227
有害事象発現	115 (56.4)	120 (58.8)	194 (84.0)	198 (87.2)	76 (37.3)	79 (38.7)	114 (49.4)	125 (55.1)
[眼障害]								
眼瞼炎	0	2 (1.0)	3 (1.3)	6 (2.6)	0	0	1 (0.4)	0
[胃腸障害]								
下痢	0	2 (1.0)	7 (3.0)	5 (2.2)	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]								
適用部位刺激感	17 (8.3)	25 (12.3)	44 (19.0)	46 (20.3)	17 (8.3)	25 (12.3)	44 (19.0)	46 (20.3)
適用部位紅斑	28 (13.7)	22 (10.8)	32 (13.9)	41 (18.1)	28 (13.7)	22 (10.8)	32 (13.9)	41 (18.1)
適用部位乾燥	2 (1.0)	3 (1.5)	30 (13.0)	38 (16.7)	2 (1.0)	3 (1.5)	30 (13.0)	38 (16.7)
適用部位そう痒感	7 (3.4)	5 (2.5)	14 (6.1)	14 (6.2)	7 (3.4)	5 (2.5)	14 (6.1)	13 (5.7)
[免疫系障害]								
季節性アレルギー	1 (0.5)	0	4 (1.7)	8 (3.5)	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]								
鼻咽頭炎	17 (8.3)	31 (15.2)	59 (25.5)	74 (32.6)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	2 (1.0)	7 (3.0)	12 (5.3)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.5)	5 (2.2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (1.7)	6 (2.6)	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]								
擦過傷	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	7 (3.1)	0	0	0	0
節足動物刺傷	3 (1.5)	0	4 (1.7)	5 (2.2)	0	0	0	0
[臨床検査]								
白血球数増加	11 (5.4)	6 (2.9)	27 (11.7)	26 (11.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
白血球数減少	4 (2.0)	2 (1.0)	13 (5.6)	12 (5.3)	3 (1.5)	0	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (2.2)	16 (7.0)	1 (0.5)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	4 (1.7)	14 (6.2)	0	0	0	0
血中コレステロール減少	4 (2.0)	5 (2.5)	11 (4.8)	5 (2.2)	0	1 (0.5)	0	0
血中尿素減少	1 (0.5)	3 (1.5)	11 (4.8)	5 (2.2)	0	1 (0.5)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.2)	10 (4.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.2)	10 (4.4)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	4 (2.0)	6 (2.6)	9 (4.0)	0	0	0	0
血中クレアチニン減少	2 (1.0)	0	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)]								
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.6)	7 (3.1)	0	0	0	0
[神経系障害]								
頭痛	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (2.6)	5 (2.2)	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]								
皮膚剥脱	42 (20.6)	49 (24.0)	43 (18.6)	54 (23.8)	39 (19.1)	48 (23.5)	42 (18.2)	53 (23.3)
湿疹	4 (2.0)	5 (2.5)	16 (6.9)	21 (9.3)	0	0	0	3 (1.3)
皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	15 (6.5)	11 (4.8)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	6 (2.9)	7 (3.4)	13 (5.6)	9 (4.0)	5 (2.5)	3 (1.5)	7 (3.0)	4 (1.8)
蕁麻疹	1 (0.5)	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	0	0

2.5% : 2.5% M605101群、5% : 5% M605101群 例数 (%) MedDRA/J Ver 16.1

表2.7.4-7及び表2.7.4-8から改変

2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

第II/III相試験で治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5% M605101群で6例（適用部位紅斑及び接触性皮膚炎が各3例、適用部位腫脹、適用部位疼痛及び皮膚剥脱が各1例）、5% M605101群で5例（適用部位紅斑及び接触性皮膚炎が各2例、適用部位刺激感及び皮膚剥脱が各1例）みられ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された（「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」参照）。これら有害事象のうち、2.5% M605101群の適用部位紅斑及び接触性皮膚炎の各2例、適用部位腫脹、適用部位疼痛及び皮膚剥脱の各1例、5% M605101群の適用部位紅斑1例及び接触性皮膚炎2例は中等度であり、他の有害事象は軽度であった。軽度であった適用部位紅斑は無処置で、他の有害事象は薬物治療により回復した。

長期投与試験で治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5% M605101群で7例、5% M605101群で12例みられた（「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」参照）。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2.5% M605101群が6例（接触性皮膚炎が3例、適用部位蕁麻疹、紅斑及び適用部位刺激感が各1例）、5% M605101群が11例（接触性皮膚炎及び適用部位刺激感が各3例、適用部位紅斑が2例、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎及び適用部位そう痒感が各1例）であり、これら有害事象のうち、2.5% M605101群の接触性皮膚炎2例及び紅斑1例、5% M605101群の適用部位紅斑、アレルギー性皮膚炎及び皮膚炎の各1例は中等度であり、他の有害事象は軽度であった。2.5% M605101群でみられた適用部位刺激感1例、5% M605101群でみられた適用部位刺激感3例及び接触性皮膚炎2例は無処置で、他の有害事象は薬物治療により回復した。

治験薬の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象のうち、治療開始後1週間以内に発現したのは、第II/III相試験では2.5% M605101群が6例中2例、5% M605101群が5例中4例であり、長期投与試験ではそれぞれ6例中1例及び11例中6例と、いずれの試験でも5% M605101群が多かった。

2.5.5.7 投与量、投与期間と有害事象

第II/III相試験及び長期投与試験の有害事象の発現割合は、表 2.5-21及び表 2.5-22に示すように治験薬との因果関係に関わらず、2.5% M605101群と5% M605101群の間で明確な差はなかった。重症度別に有害事象の発現割合も、軽度の有害事象は、第II/III相試験では投与群間で明確な差はみられず、長期投与試験も同様であった。中等度の有害事象は、第II/III相試験では5% M605101群が大きな値を示したが、長期投与試験では2.5% M605101群がわずかに大きな値を示した。治験薬との因果関係が否定できない軽度の有害事象は、第II/III相試験では投与群間で明確な差はみられなかったが、長期投与試験では5% M605101群が大きな値を示した。中等度の有害事象は、第II/III相試験では5% M605101群が大きな値を示したが、長期投与試験では投与群間で差はみられなかった。

第II/III相試験で比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象は、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、皮膚剥脱及び接触性皮膚炎であった。このうち、適用部位紅斑、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎は2.5% M605101群で多く発現したが、適用部位刺激感及び皮膚剥脱は5% M605101群で多く発現した。長期投与試験で比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象は、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、皮膚剥脱及び接触性皮膚炎であった。このうち、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎は2.5% M605101群で多く発現したが、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位乾燥及び皮膚剥脱は5% M605101群で多く発現した（「2.7.4.2.1.1 (1) 国内試験」参照）。

2.5% M605101群及び5% M605101群の有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわら

ず、長期投与試験が第II/III相試験に比べて大きな値を示した。中等度の有害事象の発現割合は、両投与群とも長期投与試験が大きい値を示した。

長期投与試験で比較的良好に見られる有害事象の累積イベント発現率は、2.5% M605101群及び5%M605101群とも同様の推移を示し、最初の1カ月（治療開始日～30日目）は、それぞれ32.2%及び37.5%、3カ月（～90日目）には39.2%及び43.3%、12カ月（～360日目）には49.4%及び53.4%であり、治療開始日から1カ月以内に多く発現していた（「2.7.4.2.1.1 (3)有害事象に関する分析(国内試験)」参照）。

表 2.5-21 第II/III相試験の有害事象の発現状況

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	2.5%	5%	プラセボ	2.5%	5%	プラセボ
	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	204	204	201	204	204	201
有害事象発現	115 (56.4)	120(58.8)	95(47.3)	76(37.3)	79(38.7)	26(12.9)
軽度	112 (54.9)	115(56.4)	92(45.8)	73(35.8)	75(36.8)	25(12.4)
中等度	5(2.5)	11(5.4)	5(2.5)	4(2.0)	7(3.4)	1(0.5)
高度	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重要な有害事象*	6(2.9)	5(2.5)	2(1.0)	6(2.9)	5(2.5)	0

*：治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5%：2.5% M605101群、5%：5% M605101群、プラセボ：M605101プラセボ群
表2.7.6-24から引用

表 2.5-22 長期投与試験の有害事象の発現状況

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	2.5%	5%	2.5%+5%	2.5%	5%	2.5%+5%
	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
安全性解析対象集団	231	227	458	231	227	458
有害事象発現	194 (84.0)	198 (87.2)	392 (85.6)	114 (49.4)	125 (55.1)	239 (52.2)
軽度	191 (82.7)	195 (85.9)	386 (84.3)	111 (48.1)	123 (54.2)	234 (51.1)
中等度	17 (7.4)	14 (6.2)	31 (6.8)	5 (2.2)	5 (2.2)	10 (2.2)
高度	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0
重篤な有害事象	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (1.1)	0	0	0
重要な有害事象*	7 (3.0)	12 (5.3)	19 (4.1)	6 (2.6)	11 (4.8)	17 (3.7)

*：治験薬の投与中止に至った有害事象、2.5%：2.5% M605101群、5%：5% M605101群
表2.7.6-48から改変

2.5.5.8 長期投与時の安全性

(1) 3カ月ごとの有害事象の発現割合

長期投与試験の有害事象の発現割合は、2.5% M605101群が84.0%（194/231例）、5% M605101群が87.2%（198/227例）、両投与群を併合した場合が85.6%（392/458例）であり、有害事象の多くは、治療開始日から3カ月以内に発現した。

有害事象が初めて発現した時点を対象に3か月ごとの発現割合を集計した結果、治療開始日から3か月以内の発現割合は、2.5% M605101群が59.7% (138/231例)、5% M605101群が64.3% (146/227例)、両投与群併合が62.0% (284/458例)であった。その後、4~6か月がそれぞれ12.2% (27/222例)、14.1% (30/213例)及び13.1% (57/435例)、7~9か月がそれぞれ6.6% (14/213例)、6.3% (13/208例)及び6.4% (27/421例)、10~12か月が7.3% (15/205例)、4.4% (9/203例)及び5.9% (24/408例)と、治療開始日から3か月以内に発現した割合に比べて小さかった。

因果関係が否定できない有害事象は、2.5% M605101群では49.4% (114/231例)、5% M605101群では55.1% (125/227例)であり、両投与群を併せると52.2% (239/458例)であった。各投与群の治療開始日から3か月以内の発現割合は、それぞれ39.4% (91/231例)、46.3% (105/227例)及び42.8% (196/458例)であった。

(2) 治療開始日から3か月以降に新たに発現した有害事象

治療開始日から3か月以降に初めて発現した因果関係が否定できない有害事象は、すべて局所性（治験薬投与部位又は治験薬投与部位を含む部位）であり、全身性の有害事象はみられなかった。

治療開始日から4~6か月で初めて発現した因果関係が否定できない有害事象は、眼瞼炎、眼瞼紅斑、適用部位蕁麻疹及び間擦疹（2.5% M605101群で各1例）、乾皮症（2.5% M605101群1例及び5% M605101群2例）、皮膚乾燥（5% M605101群1例）であった。7~9か月で初めて発現した有害事象は、眼瞼落屑（2.5% M605101群1例）であり、10か月以降で初めて発現した有害事象は、適用部位湿疹（2.5% M605101群1例）であった。このうち、5% M605101群でみられた中等度の乾皮症（1例）を除き、すべてが軽度であった。これら有害事象のうち、眼瞼紅斑及び眼瞼落屑は無処置で回復した。眼瞼炎、適用部位湿疹、間擦疹、乾皮症、皮膚乾燥及び適用部位蕁麻疹は、保湿剤又はステロイド外用剤の投与により回復した。

2.5.5.9 海外臨床試験の安全性情報

第II相試験（「2.7.6.8 尋常性ざ瘡患者における第II相試験/海外」参照）及び第III相試験（「2.7.6.9 及び2.7.6.10 尋常性ざ瘡患者における第III相試験/海外」参照）の3試験は、いずれも1日1回、12週間投与であることから、併合して安全性を評価した。

3試験で840例の尋常性ざ瘡患者に2.5% BPOゲルが投与され、207例の患者で280件の有害事象がみられた。重症度別では、軽度が54.6% (153件)、中等度が42.5% (119件)、高度が2.9% (8件)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は17件みられ、その内訳は、接触性皮膚炎 (Dermatitis contact)、紅斑 (Erythema)、そう痒感 (Pruritus)、発疹 (Rash)、皮膚炎 (Dermatitis)、皮膚乾燥 (Dry skin)、局所性蕁麻疹 (Urticaria localised)、投与部位刺激感 (Application site irritation)、投与部位乾燥 (Application site dryness)、投与部位そう痒感 (Application site pruritus)、頭痛 (Headache)、唇部浮腫 (Lip oedema) であり、頭痛及び唇部浮腫を除き、局所性の有害事象であった。

死亡はみられなかった。

2.5% BPOゲルが投与された840例のうち、その他の重篤な有害事象は3例（銃創: Gun shot wound、腸閉塞: Small intestinal obstruction、胆のう切除: Cholecystectomy）みられ、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6例みられた。その内訳は、発疹（Rash）、接触性皮膚炎（Dermatitis contact）、局所性蕁麻疹（Urticaria localised）、銃創（Gun shot wound）、投与部位刺激感（Application site irritation）及び連鎖球菌性咽頭炎（Pharyngitis streptococcal）であり、発疹、接触性皮膚炎、局所性蕁麻疹及び投与部位刺激感は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法

国内臨床試験では、因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。因果関係が否定できない比較的良好に見られる有害事象は、皮膚剥脱、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位乾燥、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎であり、その重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどが本剤の投与を中止することなく、治験は継続された。本剤投与が中止となった有害事象でも無処置又は薬剤治療することで回復した。

したがって、有害事象に対する予防は特に必要はないが、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、皮膚剥脱及び接触性皮膚炎の発現割合は高く、これら症状が発現した場合には、経過を観察するとともに症状に応じて本剤投与の中止や薬剤治療することで管理が可能と考える。

2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

国内臨床試験及び海外臨床試験では過量投与に至った被験者はみられず、過量投与時の兆候及び症状に関するヒトのデータは得られていない。しかしながら、海外製品の添付文書には以下のような記載がある。

一般的には、局所適用された後、全身作用を引き起こす量のBPO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。このような事象がみられたら場合は、使用を中止して、皮膚が回復するまで使用しないこと。

過量適用による刺激は、保冷剤を用いることで軽減される場合がある。

BPO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）が推奨する方法に従って対処すること。

国内臨床試験及び海外臨床試験では、依存性、反跳現象及び乱用の起きる可能性に関するデータは得られていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 尋常性ざ瘡患者に対する本剤のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 尋常性ざ瘡患者に対するM605101の有効性

(1) 有効性の検証

第II/III相試験の結果、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、本剤が72.73%、プラセボが41.67%と統計学的に有意な差が認められ（ $p < 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

最終評価時の非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率は、本剤がそれぞれ56.52%及び62.22%、プラセボがそれぞれ21.88%及び28.57%と、いずれも統計学的に有意な差が認められ（ $p < 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

(2) 長期投与時の有効性

長期投与試験の結果、治療開始日の炎症性皮疹数は12個であり、治療開始12週後には4個に減少し、その後は増加することなく、最終評価時には3個となった。非炎症性皮疹数は21個から8個、更には5個まで、総皮疹数は35個から11個、更には8個まで、それぞれ減少した。

本剤は、52週間継続して投与しても炎症性皮疹、非炎症性皮疹及び総皮疹に対する効果は維持されるものと考ええる。

2.5.6.1.2 尋常性ざ瘡患者に対するM605101の安全性

(1) 局所性の副作用

本剤を投与したときに比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象は、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位乾燥（長期投与試験のみ）、適用部位そう痒感、皮膚剥脱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。また、これら症状の重症度は、ほとんどが軽度であったが、一部の被験者では中等度であった。特に接触性皮膚炎では中等度の被験者が多く、稀に重症化すること可能性は否定できないことから、「皮膚刺激症状」を本剤の重要なリスクとすることとした。

(2) 全身性の副作用

第II/III相試験では、本剤を投与した被験者で投与部位以外に発現した因果関係が否定できない有害事象は4.4%（9/204例）であり、その内訳は、白血球数増加1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例、白血球数減少3例、血中ビリルビン増加2例、血小板数増加2例であり、すべて軽度であった。5% M605101を投与した被験者で投与部位以外に発現した因果関係が否定できない有害事象は2.9%（6/204例）であり、その内訳は、白血球数増加、血中コレステロール減少、血中尿素減少、血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、そう痒症及び皮膚乾燥の各1例であり、すべて軽度であった。

長期投与試験では、本剤又は5% M605101を投与した被験者で投与部位以外に発現した因果関係が否定できない有害事象は1.3%（6/458例）であり、その内訳は、白血球数増加、白血球数減少、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激及び皮膚腫脹の各1例であった。

本剤の臨床薬理試験（「2.7.6.1 尋常性ざ瘡患者における臨床薬理試験/国内」参照）の結果から、BPOはほとんど経皮吸収されないことが示唆されており、全身性の副作用が発現する頻度は低く、本剤には特定された重要なリスクはないと考えた。

本薬に関する安全性情報の継続的調査の結果、米国FDAは、BPO又はサリチル酸を含む一部のOTCざ瘡治療外用薬で稀にはあるが死亡につながるおそれのある重篤な過敏反応を引き起こす可能性があるとして、2014年6月25日に注意喚起を発出していることが確認された。この原因が有効成分であるBPO又はサリチル酸、基剤成分、有効成分及び基剤成分の組み合わせのいずれか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。また、国内臨床試験及び██████社が実施した臨床試験では該当する症状はみられていないが、米国の報告からBPOが関与している可能性は否定できないことから、「全身性の過敏反応」は重要な潜在的リスクに該当すると考えた。

(3) 重大な安全性所見

本剤に起因する重大な安全性所見はないと考える。

本邦で実施した長期投与試験では、本剤を投与した被験者で自殺既遂による死亡が1例、その他の重篤な有害事象が2例（胃潰瘍：1例、気胸：1例）みられたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。5% M605101を投与した被験者では、その他の重篤な有害事象が2例（潰瘍性大腸炎：1例、交通事故：1例）みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外第II相試験及び第III相試験では、2.5% BPOゲルを投与した被験者でその他の重篤な有害事象が3例（銃創：Gun shot wound 1例、腸閉塞：Small intestinal obstruction 1例、胆のう切除：Cholecystectomy 1例）がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

したがって、本剤に起因する重大な安全性所見はないと考えた。

(4) アレルギー性反応（局所）

長期投与試験では、5% M605101群で17日目にアレルギー性皮膚炎（パッチテストによる確認は未実施）が1例みられ、因果関係は否定されなかった。米国健康成人を対象とした皮膚感作性試験（「2.7.6.5 健康成人における皮膚感作性試験/海外」参照）では、5%BPO製剤でアレルギー性の皮膚反応を示す被験者がみられた。BPOを用いた動物試験では皮膚感作性が陽性であると報告されている（「2.4.4.7.1 皮膚感作性試験」参照）。したがって、臨床試験及び非臨床試験の結果から、本剤を投与した際にアレルギー性の皮膚反応を示す可能性は否定できないと考える。

(5) 光毒性

以下に示す非臨床試験及び臨床試験の結果から、日光曝露はリスク因子として考慮する必要はないと考える。しかし、BPO製剤に関する米国のガイダンス²⁹⁾では、不必要な日光の曝露を避け、日焼け止め剤を使用する旨の注意書きが必要とされ、米国のBPO製剤の添付文書の警告及び使用上の注意には「紫外線光および環境曝露：本剤の塗布後の日光浴は最小限に抑えること（Ultraviolet Light and Environmental Exposure:Minimize sun exposure following drug application.）」との記載があることから、本剤も同様の注意喚起が必要と判断した。

1) ウサギ光毒性試験（「2.6.6.8.2 光毒性試験」参照）

5% BPOゲル及びプラセボ群は紫外線照射による皮膚反応の増強はみられず、光毒性は陰性と評価した。

2) ヒト光毒性試験（「2.7.6.6 健康成人にける皮膚光毒性試験/海外」参照）

健康成人にプラセボ溶液/ 5% BPOゲルを投与し、紫外線を照射した結果、軽微又は軽度の皮膚反応と色素沈着がみられたが、治験薬を投与していない部位と同様の結果であり、接触性刺激による反応と判断した。

(6) がん原性

社が実施した非臨床試験及び公表論文から、本剤を1日1回、顔面に塗布した場合、皮膚がんを発生する可能性は極めて低いと推察できる（「2.4.4.4 がん原性試験」参照）。したがって、発がん性は、本剤のリスク因子に該当しないと考える。

- 社が実施したマウス及びラットに5% BPOゲルを2年間経皮投与又は経口投与した

がん原性試験の結果、いずれもBPOの発がん性は陰性であった。

- 米国Over the Counter（以下、OTC）薬協会が実施したマウス及びラットを用いた2年間経皮投与がん原性試験の結果、BPOの発がん性は陰性であった。
- 後ろ向きの臨床成績調査の結果、尋常性ざ瘡患者にBPO外用剤を使用することと皮膚がんの発生に関連性はないとの報告がある。
- 国際がん研究機関による発がん性評価の分類及びFood and Drug Administration（以下、FDA）によるOTC薬モノグラフでは、BPOの発がん性は否定されている。

(7) 妊婦、産婦、授乳婦等

第II/III相試験及び長期投与試験で、本剤又は5% M605101を投与した被験者のうち、6例で妊娠が確認された。第II/III相試験では、3例が12週後の検査で妊娠が確認され、他の1例は妊娠が確認された時点で治験薬投与は中止した。4例は、無事出産し、母子ともに健康であった。長期投与試験では、2例の被験者が妊娠し、両名とも本人の都合により中絶手術を受けた。

本邦で実施した臨床試験では、妊娠が確認された以降も本剤が投与され、出産に至った症例はなく、授乳中の患者は対象から除外しており、本剤の妊婦及び授乳婦に対する影響は評価できていない。

BPO外用剤はFDAのPregnancy CategoryのCに分類されているが、BPOは速やかに尿中に排泄されることから妊娠中の潜在リスクは低いと考え、妊娠中に使用できる安全性プロファイルである³⁰⁾とする報告もあることから、妊婦、産婦、授乳婦等に使用されることを想定した注意喚起が必要と考える。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

• 妊婦

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 [母乳中への移行は不明である。]

2.5.6.1.3 ベネフィットとリスクの評価

本剤は、尋常性ざ瘡患者の炎症性皮疹数をプラセボに比べて有意に減少させた。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皮疹数であったものが、最終評価時には軽症に該当する皮疹数になったことから、その効果は臨床的に意義のあるものと判断した。非炎症性皮疹数及び総皮疹数もプラセボに比べて有意に減少させ、本剤及びプラセボの非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率の差は、プラセボの非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率を上回る値を示し、非炎症性皮疹及び総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（2.5.4.7 参照）。

本剤との因果関係が否定できない死亡又はその他の重篤な有害事象はみられず、発がん性及び光毒性もリスク因子とは考えられないことから、本剤に起因する重大な安全性所見はないと考える。

本剤を投与した被験者で比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位そう痒感、適用部位乾燥（長期投与試験のみ）、皮膚剥脱及び接触性皮膚炎の皮膚刺激症状であった。これら皮膚刺激症状の重症度は、軽度又は中等度であり、無処置又は薬剤治療で回復した。

したがって、本剤を適正使用した場合、ベネフィットがリスクを上回るものと考え。

2.5.6.2 用量－反応及び用量－毒性関係、適正な用法の範囲及び投与方法

(1) 用量－反応及び用量－毒性関係、最適な用量の範囲

本邦の尋常性ざ瘡患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（第II/III相試験）では、2.5% M605101又は5% M605101を1日1回（夜）、12週間投与した結果、炎症性皮疹数の減少率は、2.5% M605101群が72.73%、5% M605101群が75.00%であり、両投与群ともM605101プラセボ群の41.67%を大きく上回った。同様に、総皮疹数の減少率は、2.5% M605101群が62.22%、5% M605101群が67.86%であり、両投与群ともM605101プラセボ群の28.57%を大きく上回った。これらの結果は、2.5%、5%及び10% BPO製剤の有効性はほぼ同等であったとの報告³¹⁾を支持するものであり、日本人の尋常性ざ瘡患者に対する2.5% M605101及び5% M605101の効果に大きな差はないと考える。

比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象である適用部位刺激感の2.5% M605101群及び5% M605101群の発現割合は、第II/III相試験では8.3%及び12.3%、長期投与試験では19.0%及び20.3%であり、適用部位紅斑の発現割合は、第II/III相試験が13.7%及び10.8%、長期投与試験が13.9%及び18.1%であり、皮膚剥脱の発現割合は、第II/III相試験が19.1%及び23.5%、長期投与試験が18.2%及び23.3%であった。

社が実施した皮膚累積刺激性試験（「2.7.6.4 健康成人における皮膚累積刺激性試験/海外」参照）の結果、BPO濃度に依存した皮膚累積刺激スコアの増加が確認され、皮膚感作性試験（「2.7.6.5 健康成人における皮膚感作性試験/海外」参照）の結果、5%BPOではアレルギー性の皮膚反応を示す被験者がみられている。

第II/III相試験、皮膚累積刺激性試験及び皮膚感作性試験の結果から、有効性の面では2.5% M605101及び5% M605101に差はみられないものの、安全性の面では、2.5% M605101が5% M605101を上回っていることから、日本人の尋常性ざ瘡患者に対する用量は、2.5%とすることが妥当と考える。

(2) 投与方法

本邦の投与方法は、「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する」とした。

海外第II相試験で、BPO 2.5%ゲルを1日1回（夜）又は1日2回（朝及び夜）、12週投与したときの有効性と安全性を比較した。炎症性皮疹数の減少率は、1日1回投与群が40.0±47.8%、1日2回投与群が46.8±34.4%と、両投与群で明確な差はみられなかった。皮膚安全性評価は、鱗屑及び紅斑とも、1日2回投与群が1日1回投与群よりも高値を示した（表 2.5-23）。

第II/III相試験の用法は、海外第II相試験の皮膚安全性評価の結果を考慮し、1日1回（夜）、12週間投与したところ、本剤はプラセボに比べて炎症性皮疹数を有意に減少することが検証された。したがって、本剤の1日当たりの投与回数は「1回」が妥当と考える。

表 2.5-23 海外第II相試験の皮膚安全性評価

観察日	2.5% BPOゲル 1日1回	2.5% BPOゲル 1日2回	■基剤 1日1回
鱗屑			
治療開始日	0.08 ± 0.27 (79)	0.15 ± 0.36 (82)	0.08 ± 0.35 (40)
4週後	0.23 ± 0.42 (78)	0.40 ± 0.69 (78)	0.13 ± 0.34 (39)
8週後	0.14 ± 0.38 (74)	0.33 ± 0.60 (73)	0.13 ± 0.34 (38)
10週後	0.15 ± 0.39 (74)	0.22 ± 0.53 (73)	0.08 ± 0.28 (37)
12週後	0.05 ± 0.23 (73)	0.17 ± 0.42 (75)	0.05 ± 0.23 (38)
紅斑			
治療開始日	0.39 ± 0.65 (79)	0.33 ± 0.59 (82)	0.45 ± 0.68 (40)
4週後	0.26 ± 0.47 (78)	0.26 ± 0.50 (78)	0.21 ± 0.52 (39)
8週後	0.20 ± 0.40 (74)	0.26 ± 0.47 (73)	0.24 ± 0.49 (38)
10週後	0.16 ± 0.37 (74)	0.23 ± 0.49 (73)	0.16 ± 0.37 (37)
12週後	0.16 ± 0.37 (73)	0.24 ± 0.46 (75)	0.11 ± 0.31 (38)

BPO：過酸化ベンゾイル

平均±標準偏差（例数）

■基剤：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイル配合剤の基剤
表2.7.6-116から改変

2.5.6.3 部分集団における有効性と安全性

有効性の部分集団解析は、第II/III相試験を対象に、人口統計学的要因（年齢、性別）、内因性要因（過敏症の既往歴、治療開始日の炎症性皮疹数）及び外因性要因（併用薬剤、併用療法）による影響を検討した（「2.7.3.3.1.6 部分集団における結果の比較」参照）。

安全性の部分集団解析は、第II/III相試験及び長期投与試験を併合し、人口統計学的要因（年齢、性別）、内因性要因（過敏症の既往歴、合併症）及び外因性要因（併用薬剤、併用療法）による影響を検討した（「2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」参照）。

(1) 年齢

12-15歳、16-18歳、19-22歳及び23-49歳の4つに分けた部分集団を対象に検討した。

年齢区分による炎症性皮疹数の減少率の違いはみられなかった。

各年齢区分で発現した有害事象に違いはみられなかったが、有害事象の発現割合は、12-15歳が62.7%（104/166例）、16-18歳が60.8%（110/181例）、19-22歳が72.1%（158/219例）及び23-49歳が85.0%（255/300例）と、年齢区分による違いがみられた。

年齢区分で発現割合に違いがみられた有害事象は、すべて局所性の有害事象であり、重要なリスクには該当しないと考えており（2.5.6.1.2 (1) 参照）、年齢区分による有害事象の発現割合に違いに対する注意喚起は不要と考える。

(2) 性別

性別による炎症性皮疹数の減少率の違いはみられなかった。

性別で発現した有害事象に違いはみられなかったが、有害事象の発現割合は、男性が64.9%（200/308例）、女性が76.5%（427/558例）であり、性別による違いがみられた。

性別で発現割合に違いがみられた有害事象は、すべて局所性の有害事象であり、重要なリスクには該当しないと考えており（2.5.6.1.2 (1) 参照）、性別による有害事象の発現割合に違いに対する注意喚起は不要と考える。

(3) 併用薬剤

併用薬剤の有無別による炎症性皮疹数の減少率の違いはみられなかった。

併用薬剤の有無別の有害事象の発現割合は、併用薬剤ありが84.3% (477/566例)、併用薬剤なしが50.0% (150/300例)であり、併用薬剤ありが大きかった。原疾患を治療する目的で使用された薬剤は、ピリドキサルリン酸エステル (内服) 及びアダパレン (外用) が多かった。そこで、ざ瘡治療薬として処方率が高いアダパレン外用剤の併用の有無別に有害事象の発現割合を検討した。

アダパレン併用ありの有害事象の発現割合は、2.5% M605101群が91.7% (33/36例)、5% M605101群が97.3% (36/37例)であり、アダパレン併用なしは、それぞれ82.6% (161/195例) 及び85.3% (162/190例)であった。このうち、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アダパレン併用ありがそれぞれ66.7% (24/36例) 及び70.3% (26/37例)であり、アダパレン併用なしがそれぞれ46.2% (90/195例) 及び52.1% (99/190例)であった。

このように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、他の外用剤を併用する時には皮膚刺激症状の発現を増すおそれがある旨の注意喚起が必要と考える。

(4) 併用療法

併用療法の有無別による炎症性皮疹数の減少率の違いはみられなかった。

併用療法の有無別の有害事象の発現割合は、併用療法ありが89.5% (77/86例)、併用療法なしが70.3% (545/775例)と違いはみられた。しかしながら、併用療法の内容は多岐にわたり、多用されている療法もないことから、有害事象の発現割合に影響を及ぼす併用療法は特定できなかった。

(5) その他

性別、過敏症の既往歴の有無、治療開始日の炎症性皮疹数、治療開始日に分離した*P. acnes*のCLDM感受性又はEM感受性に基づく部分集団では、炎症性皮疹数の減少率の違いはみられなかった。

性別、過敏症の既往歴の有無及び合併症に基づく部分集団では、有害事象の発現割合に違いはみられなかった。

2.5.6.4 小児における開発計画

古江らが調査した多施設横断四季別全国調査の結果²⁴⁾及び林らが小学6年生、中学生、高校生、看護学生及び医学生を対象としたアンケートの結果⁵⁾から、第II/III相試験及び長期投与試験の対象から除外された11歳以下の患者は少ないものと推察する (2.5.1.1.3 参照)。したがって、11歳以下の患者を対象とした開発は計画していない。

なお、本剤は12歳未満の患者に投与した経験はないことから、使用上の注意で注意喚起することとした。

小児への投与 (案) :

「12歳未満の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、12歳未満の小児での使用経験はない]」

2.5.6.5 自動車の運転能力に対する影響

本剤の自動車運転能力に対する影響を検討した試験は行っていないが、BPOは経皮投与後、直ちに安息香酸に代謝されるため、中枢神経系等の全身への影響はないと考える。

海外BPO外用剤の添付文書には、中枢神経等の有害事象に関する注意喚起は行われていないことから、本剤も同様の注意喚起は不要と考える。

2.5.6.6 代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク

(1) 有効性と安全性

本邦で尋常性ざ瘡を効能・効果とする外用剤は、アダパレン外用剤及び外用抗菌剤(NDFX、CLDM)であり、本邦の治療ガイドラインでは、アダパレン外用剤は炎症性皮疹及び非炎症性皮疹に対して、外用抗菌剤は炎症性皮疹に対してそれぞれ強く推奨されている(表 2.5-3)。

0.1%アダパレン及び2.5% BPOの炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率を比較する(表 2.5-24)と、炎症性皮疹数の減少率は、2.5% BPOが0.1%アダパレンよりも高いとする報告が多く、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率は、0.1%アダパレンが2.5% BPOよりも高いとする報告が多い³²⁾³³⁾。しかし、0.1%アダパレン及び2.5% BPOの各皮疹の減少率の差はわずかであり、各皮疹に対する効果に明確な差はないと考える。一方、アダパレンの主な副作用は皮膚乾燥(56.1%)、皮膚不快感(47.6%)、皮膚剥脱(33.5%)、紅斑(21.9%)、そう痒症(13.2%)であり¹²⁾、その発現割合は、本剤でみられた適用部位乾燥、皮膚剥脱、適用部位紅斑、適用部位そう痒感に比べて高い。したがって、本剤のベネフィットは、アダパレン外用剤と同程度であり、リスクはアダパレン外用剤より低いものとする。

海外第III相試験の結果、2.5% BPOゲル及び1% CLDMゲルの炎症性皮疹数の減少数は、14個及び13個であることから、本剤はCLDM外用剤と同様の効果があると考えられる。NDFX外用剤とBPO外用剤を直接比較した報告は確認できていないが、ナジフロキサシンクリームを対照としたクリンダマイシンリン酸塩外用ゲル剤の第III相臨床試験³⁴⁾及び第IV相臨床試験³⁵⁾

(1日2回、4週間投与)の結果、クリンダマイシンリン酸外用ゲル剤群はナジフロキサシンクリーム群に対して非劣性であることが示されており、本剤とNDFX外用剤の炎症性皮疹に対する効果は同様と考える。一方、CLDM外用剤やNDFX外用剤でみられる局所性の副作用の発現割合は、本剤やアダパレン外用剤に比べて低い。

本剤は、炎症性皮疹だけでなく、非炎症性皮疹及び総皮疹に対しても効果を示すことから、ベネフィットは、アダパレン外用剤とは同程度であり、外用抗菌剤よりは大きいものとする。しかしながら、局所性の副作用の発現割合の違いから、本剤のリスクは、アダパレン外用剤よりも小さく、外用抗菌剤よりは大きいものとする。

表 2.5-24 BPO外用剤及びアダパレン外用剤の各皮疹数の減少率^{32) 33)}

論文著者	投与回数	投与期間		2.5% BPO	0.1% ADA	Vehicle
Gollnick et al.	1日1回	12週間	炎症性皮疹	61.9	57.1	45.5
			非炎症性皮疹	48.8	50.4	36.7
			総皮疹	48.2	52.3	37.1
Stein Gold et al.	1日1回	12週間	炎症性皮疹	55.6	50.0	34.3
			非炎症性皮疹	44.1	49.1	29.5
			総皮疹	48	49	29
Thiboutot et al.	1日1回	12週間	炎症性皮疹	43.6	45.7	37.8
			非炎症性皮疹	36.4	33.3	37.5
			総皮疹	35.6	35.4	31.0
Jerry Tan et al.	1日1回	12週間	炎症性皮疹	57	52	38
			非炎症性皮疹	45	48	38
			総皮疹	46	47	33

ADA : アダパレン、 BPO : 過酸化ベンゾイル、 Vehicle : 基剤 減少率 (中央値、%)

(2) 臨床分離株の薬剤感受性について

長期投与試験の治療開始日に分離した177株の*P. acnes*に対するNDFXのMIC₅₀及びMIC₉₀はともに0.5 µg/mLであったが、CLDMのMIC₅₀及びMIC₉₀は0.12及び16 µg/mLと7管の差があり、CLDMに対する感受性が低い菌株の存在が確認された (2.5.3.6 参照)。

52週後に分離した*P. acnes* (2.5% M605101群 : 36株、5% M605101群 : 28株) に対するCLDMのMIC₅₀とMIC₉₀は、2.5% M605101群が0.12及び1 µg/mL、5% M605101群が0.12及び4 µg/mLであることから、本剤は、*P. acnes*の他の抗菌薬に対する感受性に影響しないものと推察する。

2.5.6.7 治療を行わなかった場合と比較した場合のベネフィットとリスク

第II/III相試験の結果、本剤の炎症性皮疹数の減少率は、プラセボよりも25.72%高く、統計学的に有意であった。非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率もプラセボよりそれぞれ29.48%及び29.44%高く、統計学的に有意であった。すなわち、本剤を投与することで、治療を行わなかった場合に比べて、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数を有意に減少させることは、尋常性ざ瘡患者の治療に対する要望 (「完全に綺麗に治したい」又は「目立たなければ良い」) に応えるものと考えられる。

安全性では、本剤を投与することで皮膚剥脱、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、接触性皮膚炎が高い頻度で見られるが、それらは軽度又は中等度であり、多くの被験者は、本剤の投与を中止することなく、治療を継続した。

したがって、本剤による薬物治療は、無治療に比べて、ベネフィットがリスクを上回っているものと考えられる。

2.5.6.8 申請適応症に対する当該医薬品の予測される治療上の位置づけ

本剤は尋常性ざ瘡に有効であり、且つ長期にわたる使用が可能で、他の外用抗菌剤で懸念される耐性菌の発現リスクが低い薬剤となるものと考ええる。

本剤は炎症性皮疹及び非炎症性皮疹を減少させることが検証され、その効果はアダパレン外用剤や外用抗菌剤と同程度であることから、本邦の尋常性ざ瘡治療薬の選択肢の一つとして位置づけられるものと考ええる。

本剤と同様に炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数を減少させるアダパレン外用剤は、催奇形性を示す可能性が完全には否定できないことから、妊婦、妊娠している可能性のある女性、更には妊娠を希望している女性への使用は制限されており、アダパレン外用剤を使用することに不安を感じる患者に対しては、本剤が選択されるものと考ええる。

外用抗菌剤は、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が、「用法用量に関する使用上の注意」に規定されており、炎症性皮疹消失後の継続使用は禁止されている。耐性菌の発現リスクが低い本剤は、炎症性皮疹が消失した後も使用することで、開放面皰や閉塞面皰、更には肉眼的には確認できない微小面皰に存在する*P. acnes*の生育を阻止し、非炎症性皮疹から炎症性皮疹への進展を抑えることが可能と考える。

2.5.6.9 申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理

本剤を投与した際に比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象は、皮膚剥脱、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位乾燥、適用部位そう痒感及び接触性皮膚炎の局所性であった。これら有害事象の診断は容易であり、重症度はほとんどが軽度であり、特別な治療は必要としなかった。更に、炎症性皮疹及び非炎症性皮疹を適切に鑑別し、有効性を判断するときに医師の特別な専門性は必要としないことから、本剤を安全・効果的に使用するための医師の特別な専門性、患者の選択・管理は必要ないものと考ええる。

2.5.6.10 ベネフィットとリスクに基づく本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）

ベネフィットとリスクに関する評価に基づき、本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

2.5.6.10.1 効能・効果（案）

本剤の効能・効果（案）は、「尋常性ざ瘡」とした。

本邦で実施した第II/III相試験では、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、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は、プラセボと比べて大きく、統計的に有意な差がみられた ($p<0.001$)。

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える。

本剤とプラセボの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、効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることは妥当と判断した。

2.5.6.10.2 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）は、「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する」とした。

用法・用量（案）の設定根拠

(1) 用法

1) 投与回数

海外第II相試験（添付資料 5.3.5.1-2）の結果、2.5% BPOゲル1日1回投与群及び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 $46.8\pm 34.4\%$ と同様の値を示し、XXXXXXXXXX基剤群の $26.2\pm 45.8\%$ に比べて大きな値であった。評価者による総合重症度スコア（Evaluator's Global Severity Score : EGSS）の成功率は、それぞれ23.1%及び28.2%、EGSSのVAS値の変化率は、それぞれ $26.8\pm 27.5\%$ 及び $31.1\pm 27.3\%$ と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）と、XXXXXXXXXX基剤群の28%（11/40例）と同程度であったが、12週後の皮膚安全性スコアは、1日1回投与群及び1日2回投与群の鱗屑はそれぞれ 0.05 ± 0.23 及び 0.17 ± 0.42 、紅斑はそれぞれ 0.16 ± 0.37 及び 0.24 ± 0.46 と、1日1回投与群がいずれも小さかった。

海外第II相試験の結果から、第II/III相試験の用法を1日1回（夜）として実施した結果、2.5% M605101群の炎症性皮疹数の減少率は、M605101プラセボ群に対して優越であることが検証されたことから、本剤の投与回数は1日1回が妥当と考える。

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、用法は「1日1回（夜）」とした。しかし、以下の理由から、本剤の用法・用量は「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製品製剤の添付文書（米国及び英国）には、日光暴露は最小限にする旨の記載があることから、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有効性と安全性は確保できるものとする。

- 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（用法・用量）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（2.5.6.1.2 (5) 参照）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る。

なお、患者のライフスタイルはさまざま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。

(2) 用量

第II/III相試験の結果、2.5% M605101群及び5% M605101群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率はそれぞれ72.73%及び75.00%、総皮疹数の減少率はそれぞれ62.22%及び67.86%と同程度であり、両剤とM605101プラセボ群との間で統計的に有意な差がみられたことから、有効性の面からは2.5% M605101と5% M605101に差はないと考える。

国内臨床試験で比較的良好に見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位乾燥及び皮膚剥脱は5% M605101での発現割合が高かった。更に海外で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みられ、皮膚感作性試験では5% BPO製剤でアレルギー性反応を示す被験者がみられたことから、安全性の面では2.5% M605101が5% M605101を上回っていると考える。

したがって、本剤の臨床用量は、安全性の面を考慮して2.5%とすることが妥当と判断した。

2.5.7 参考文献

- 1)黒川一郎, 西嶋攝子. 尋常性痤瘡. 最新皮膚科学大系17, 第1版. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2002; 117-130.
- 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. 古川福実. 東京. 株式会社文光堂. 2005; 60-64.
- 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. 古川福実. 東京. 株式会社文光堂. 2005; 48-52.
- 4)西嶋攝子. ニキビとP.acnes. 皮膚科診療プラクティス18.ニキビ治療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株式会社文光堂. 2005; 34-38.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 11)ディフェリングル0.1% 審査報告書, 平成20年6月2日. ガルデルマ株式会社.
- 12)ディフェリングル0.1% 添付文書. 第5版. ガルデルマ株式会社. 2013
- 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.
- 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.
- 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.
- 16)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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 20)Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from acne patients in Colombia. Int J Dermatol 2013; 52(6): 688-692.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 25) Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM. Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(3): 326-330.
- 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.
- 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.
- 28) Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 2008; 35(5): 255-260.
- 29) 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. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2011
- 30) Meredith FM, Ormerod AD. The management of acne vulgaris in pregnancy. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(5): 351-358.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. クリン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.