

## ベピオゲル 2.5%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.7.3 臨床的有効性

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）
BPO	Benzoyl peroxide：過酸化ベンゾイル
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CDP（CP）	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
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
■	■社で実施した試験に使用された有効成分として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
ITT	Intent-to-treat：ランダム化した全対象者
MIC	Minimal inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
VAS	Visual Analog Scale：視覚的アナログ尺度

## 目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	20
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	36
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	38
2.7.3.6 付録.....	39
2.7.3.7 参考文献.....	74

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

M605101の尋常性ざ瘡に対する有効性は、表 2.7.3-1に示した国内で実施した第II/III相試験及び長期投与試験により評価した。また海外で実施された [redacted] (1%クリンダマイシン (CLDM) と2.5%過酸化ベンゾイル (BPO) の配合剤) の第II相臨床試験 ([redacted]) 及び第III相臨床試験 ([redacted] 及び [redacted]) を参考資料とした。

表 2.7.3-1 国内臨床試験の概要

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分) 報告書の 添付位置	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	有効性の 主要評価項目
第II/III相	M605101-01 日本 (評価) 5.3.5.1-1	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同	尋常性ざ瘡患者609例 2.5%群：204例 5%群：204例 プラセボ群：201例	1日1回(夜)、適量を顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に塗布 12週間	最終評価時の炎症性皮疹数の減少率(%)
第III相	M605101-02 日本 (評価) 5.3.5.2-1	非盲検、ランダム化、多施設共同	尋常性ざ瘡患者459例 2.5%群：231例 5%群：228例	1日1回(夜)、適量を顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に塗布 52週間	設定せず

2.5%群：2.5% M605101群、5%群：5% M605101群、プラセボ群：M605101プラセボ群

表 2.7.3-2 海外臨床試験の概要

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分) 報告書の 添付位置	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	有効性の 主要評価項目
第II相	[redacted] 米国 (参考) 5.3.5.1-2	評価者盲検、ランダム化、プラセボ・実薬対照、並行群間比較、多施設共同	尋常性ざ瘡患者440例 [redacted] qd群：78例 [redacted] 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 [redacted] 基剤qd群：40例	1日1回又は1日2回 顔面塗布 12週間	各評価日の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少数 EGSSの成功率
第III相	[redacted] 米国/カナダ/ ベリーズ (参考) 5.3.5.1-3	二重盲検、ランダム化、プラセボ・実薬対照、並行群間比較、多施設共同	尋常性ざ瘡患者1,414例 [redacted] 群：399例 1% CLDMゲル群：408例 2.5% BPOゲル群：406例 [redacted] 基剤群：201例	1日1回 顔面塗布 12週間	12週後の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少数 12週後のEGSSの成功率

[redacted]：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルの配合剤  
1% CLDM ゲル：1%クリンダマイシゲル、2.5% BPOゲル：2.5% 過酸化ベンゾイルゲル  
qd：1日1回投与、bid：1日2回投与、EGSS:評価者による総合重症度スコア

表 2.7.3-2 海外臨床試験の概要 (続き)

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分) 報告書の 添付位置	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	有効性の 主要評価項目
第III相	██████████ 米国 (参考) 5.3.5.1-4	二重盲検、ランダム化、プラセボ・実薬対照、並行群間比較、多施設共同	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	12週後の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少数  12週後のEGSSの成功率

██████████：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルの配合剤  
1% CLDM ゲル：1%クリンダマイシンゲル、2.5% BPOゲル：2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

2.7.3.1.1 国内臨床試験

2.7.3.1.1.1 試験デザインの特徴

(1) 観察期間

第II/III相臨床試験では、治験環境下の生活習慣の変化によって自然軽快する患者や治験薬を医師の指示通り使用できない患者を治験対象から除外する目的で、ランダム化する前に2週間の観察期間を設定し、M605101プラセボを1日1回（夜）投与した。

長期投与試験では、M605101を長期間投与した時の安全性及び有効性を評価することが目的であり、第II/III相試験のような患者の選択は不要なため、観察期間は設定しなかった。

(2) 治療期間

米国のCenter for Drug Evaluation and Research (CDER) のGuidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatmentのドラフト<sup>1)</sup>では、尋常性ざ瘡に対する有効性と安全性を評価するために必要な期間は12週間が推奨されており、米国で実施した██████████の臨床試験の結果から、12週間の投与により本剤の有効性と安全性を十分に評価できると考え、第II/III相試験の治療期間は12週間とした。

本剤は長期間の投与が想定されることから、「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）を参考に、長期投与試験の治療期間は52週間とした。

(3) 対照薬

BPOは、その酸化作用により*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) の増殖を抑えることで炎症性皮疹を減少させるとともに毛漏斗部の貯留角化を改善する作用によって非炎症性皮疹も減少させることから、本剤の治療対象は、炎症性皮疹だけでなく非炎症性皮疹も想定される。

本邦の尋常性ざ瘡治療ガイドライン<sup>2)</sup>では、アダパレン外用剤は非炎症性皮疹及び炎症性皮疹に、外用抗菌剤は炎症性皮疹に対して強く推奨されている。アダパレン外用剤は、直接的な抗炎症作用と新たな面皰の形成阻害により、面皰に引き続き生じる炎症性皮疹を抑制するといわれており、炎症性皮疹に対する作用機序は本剤と異なる。外用抗菌剤は、*P.*

*acnes*のDNA複製又はタンパク合成を阻害することで増殖を抑え、炎症性皮疹の発現を抑制している。そのため、薬剤耐性菌の発生予防の観点から、使用上の制限がある。

本邦で尋常性ざ瘡の治療薬として使用されているアダパレン外用剤及び外用抗菌剤と本剤は臨床的位置づけが異なるものと考え、第II/III相試験の対照薬はM605101プラセボとした。長期投与試験では、対照薬を設定しなかった。

#### (4) 盲検化

第II/III相試験は、治療期間は二重盲検とした。観察期間は、治験薬投与の遵守への影響を考慮して、被験者盲検とした。

長期投与試験は、長期間投与したときの安全性と有効性を評価することが目的であり、濃度群間の比較が目的でないことから、非盲検とした。

##### 2.7.3.1.1.2 対象患者の選択

国内臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3-3に、除外基準を表 2.7.3-34に示した。炎症性皮疹数の下限は、第II/III相試験では中等症の患者を選択するために、長期投与試験では有効性の評価に必要な皮疹数が確保できるように設定した。非炎症性皮疹数の下限は、第II/III試験では有効性の評価に必要な皮疹数が確保できるように、長期試験では非炎症性皮疹を有する患者を対象とするために設定した。年齢、性別、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の上限、結節/膿疱数に基づく選択基準は同一とした。

表 2.7.3-3 国内臨床試験の主な選択基準

選択基準	第II/III相試験	長期投与試験
年性(同意取得時)・性別	12歳以上50歳未満で性別は問わない	
顔面(眼囲及び口唇を除く)の炎症性皮疹数 (紅色丘疹と膿疱の合計)	11個以上40個以下	5個以上40個以下 (細菌学的検査に用いる膿疱を除く)
顔面(眼囲及び口唇を除く)の非炎症性皮疹数 (閉塞面皰と開放面皰の合計)	20個以上100個以下	1個以上100個以下
顔面(眼囲及び口唇を除く)の結節/膿疱	2個以下	

##### 2.7.3.1.1.3 治療方法

第II/III相試験では、5% M605101群、2.5% M605101群及びM605101プラセボ群が1 : 1 : 1の比となるようにランダムに割付けた。長期投与試験では、5% M605101群及び2.5% M605101群が1 : 1の比となるようにランダムに割付けた。

第II/III相試験、長期投与試験ともに、1日1回(夜)適量の治験薬を、洗顔後に水分をよく拭き取った顔面の全体(眼囲及び口唇を除く)に塗布した。

表 2.7.3-4 国内臨床試験の用法・用量、投与方法、投与期間及び観察時期

試験番号	用法・用量	投与方法	投与期間	観察時期
M605101-01 (第II/III相試験)	1日1回(夜)・適量	洗顔後に水分をよく拭き取った後、顔面全体(眼囲及び口唇を除く)に塗布する	12週間	治療開始日、2、4、8、10及び12週後
M605101-02 (長期投与試験)			52週間	治療開始日、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48及び52週後

2.7.3.1.1.4 有効性評価

本邦の尋常性ざ瘡治療ガイドライン<sup>2)</sup>の重症度は、アクネ研究会が策定した炎症性皮疹数に基づく判定基準が用いられており、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<sup>3)</sup>。したがって、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、第II/III相試験の主要評価項目は、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率とし、副次評価項目は表 2.7.3-5に示す項目とした。長期投与試験では主要評価項目は設定せず、表 2.7.3-5に示す副次評価項目の3~5を有効性評価項目とした。

(1) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率

最終評価時の炎症性皮疹数(紅色丘疹数と膿疱数の合数)の減少率は、以下の式を用いて算出した。

$$\text{減少率(\%)} = \frac{\text{治療開始日の炎症性皮疹数} - \text{最終評価時の炎症性皮疹数}}{\text{治療開始日の炎症性皮疹数}} \times 100$$

(2) 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率

最終評価時の非炎症性皮疹数(開放面皰数と閉塞面皰数の合計)の減少率は、以下の式を用いて算出した。

$$\text{減少率(\%)} = \frac{\text{治療開始日の非炎症性皮疹数} - \text{最終評価時の非炎症性皮疹数}}{\text{治療開始日の非炎症性皮疹数}} \times 100$$

(3) 最終評価時の総皮疹数の減少率

最終評価時の総皮疹数(炎症性皮疹数と非炎症性皮疹数の合計)の減少率は、以下の式を用いて算出した。

$$\text{減少率(\%)} = \frac{\text{治療開始日の総皮疹数} - \text{最終評価時の総皮疹数}}{\text{治療開始日の総皮疹数}} \times 100$$

表 2.7.3-5 第II/III相試験の有効性評価項目

主要評価項目	最終評価時の炎症性皮疹数の減少率
副次評価項目	1. 最終評価時の皮疹数(総皮疹数、非炎症性皮疹数)の減少率 2. 最終評価時の皮疹数(総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数)の減少率 3. 各評価日の皮疹数(総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数)の経時推移 4. 各評価日の皮疹数(総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数)の減少率の経時推移 5. 各評価日の皮疹数(総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数)の減少数の経時推移

### 2.7.3.1.1.5 統計解析方法

第II/III相試験では、Full Analysis Set (FAS) を対象に統計解析を行った。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、要約統計量を算出した。5% M605101群及びM605101プラセボ群並びに2.5% M605101群及びM605101プラセボ群の比較は、第一種の過誤の増大を考慮し、閉手順を用いてノン・パラメトリックな2標本Wilcoxon検定で実施した。各副次評価項目は、要約統計量を算出するとともに、表 2.7.3-5に示した副次評価項目1及び2は、ノン・パラメトリックな2標本Wilcoxon検定を用いて、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。

長期投与試験では、各評価項目の要約統計量を算出した。

### 2.7.3.1.2 海外臨床試験

#### 2.7.3.1.2.1 試験デザインの特徴

第III相試験は、同一デザインで2試験実施した。

##### (1) 観察期間

海外臨床試験では、治療前の観察期間は設定しなかった。

##### (2) 治療期間

第II相試験及び第III相試験では、米国のCDERのGuidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatmentのドラフト<sup>1)</sup>に従って、12週間の治療期間を設定した。

##### (3) 対照薬

海外臨床試験では、XXXXXXXXXXの配合効果を確認するため、XXXXXXXXXX基剤に加えて、各配合成分の単剤（1% CLDMゲル及び2.5% BPOゲル）を対照薬に設定した。

##### (4) 盲検化

第II相試験では、1日当たりの投与回数が異なる投与群を設定しているため、評価者盲検で実施した。

第III相試験は二重盲検で実施した。

#### 2.7.3.1.2.2 対象患者の選択

海外臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3-6に、除外基準を表 2.7.3-35に示した。米国では、炎症性皮疹数に基づく重症度評価とともに総合評価が用いられていることから、評価者による総合重症度スコア（Evaluator's Global Severity Score : EGSS）に基づく項目を選択基準に設定した。

対象患者は、EGSSに基づく中等症から重症の患者としたため、炎症性皮疹数の下限は国内臨床試験より多い設定となった。

表 2.7.3-6 海外臨床試験の主な選択基準

選択基準	第II相試験	第III相試験
年齢・性別	12歳以上男性又は女性	12歳以上70歳以下の男性又は女性
治療開始時の評価者による総合重症度スコア	3（中等症）又は4（重症）の患者	
顔面の炎症性皮疹数（丘疹、膿疱及び結節）	17個以上40個未満の患者	
顔面の非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰）	20個以上100個未満の患者	
顔面の結節	2個以下の患者	

表 2.7.3-7 評価者による総合重症度スコア (EGSS)

スコア	グレード	説明
0	消失 Clear	肌は正常かつきれいで、尋常性ざ瘡はみられず。 Normal, clear skin with no evidence of acne vulgaris
1	ほとんど消失 Almost Clear	まれに非炎症性病変が存在し、まれに非炎症性の丘疹を伴う（丘疹は消失しつつあり、色素沈着過剰がみられる場合もあるが、ピンク～赤色ではない） Rare non-inflammatory lesions present, with rare non-inflamed papules(papules must be resolving and may be hyperpigmented, though not pink-red)
2	軽症 Mild	多少の非炎症性病変が存在し、少数の炎症性病変（丘疹/膿胞のみ。膿胞性病変は認めず）を伴う。 Some non-inflammatory lesions are present, with few inflammatory lesions(papules/pustules only; no nodulocystic lesions)
3	中等症 Moderate	非炎症性病変が優勢で、複数の炎症性病変を伴う。少数から多数の面皰と丘疹/膿胞がみられ、1個の小さな膿胞性病変がみられる場合もみられない場合もある。 Non-inflammatory lesions predominate, with multiple inflammatory lesions evident: several to many comedones and papules/pustules, and there may or may not be one small nodulocystic lesion
4	重症 Severe	炎症性病変がより明らかで、多数の面皰と丘疹/膿胞がみられ、少数の膿胞性病変がみられる場合もみられない場合もある。 Inflammatory lesions are more apparent, many comedones and papules/pustules, there may or may not be a few nodulocystic lesions
5	極めて重症 Very Severe	炎症性病変が高度に優勢、様々な数の面皰、多数の丘疹/膿胞、多数の膿胞性病変がみられる。 Highly inflammatory lesions predominate, variable number of comedones, many papules/pustules and many nodulocystic lesions

2.7.3.1.2.3 治療方法

第II相臨床試験では、██████ 1日1回群、██████ 1日2回群、2.5% BPOゲル1日1回群、2.5% BPOゲル1日2回群、1% CLDMゲル1日1回群及び██████ 基剤1日1回群が2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 1の比となるようにランダムに割付けた。

第III相試験の用法は1日1回投与とし、██████ 群、2.5% BPOゲル群、1% CLDMゲル群及び██████ 基剤群が2 : 2 : 2 : 1の比となるようにランダムに割付けた。

第II相試験及び第III相試験の用法・用量及び投与方法は、表 2.7.3-8に示すように国内臨床試験と類似していた。

表 2.7.3-8 海外臨床試験の用法・用量、投与方法、投与期間及び観察時期

試験番号	用法・用量	投与方法	投与期間	観察時期
第II相試験 ██████	1日1回（夜）又は 1日2回（朝及び夜） 吐出量として0.5インチ以下	マイルドな洗顔剤と温湯を用いて洗顔した後、コットンタオルで水分を拭き取り、完全に乾燥した後、顔面全体（口、眼、唇を除く）に塗布する	12週間	ベースライン 4、8、10及び12週後
第III相試験 ██████	1日1回 吐出量として0.5インチ以下			ベースライン 4、8及び12週後

### 2.7.3.1.3 有効性評価

第II相試験では、4、8、10及び12週後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少に加え、EGSSの成功率を有効性評価の指標とした。

第III相試験では、12週後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少並びにEGSSの成功率を有効性評価の指標とした。

#### (1) EGSSの成功率

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は成功とし、成功と判定された被験者の割合を求めた。

#### (2) VASを用いたEGSSの変化量

治験責任医師は、表 2.7.3-7に示す基準に基づいて尋常性ざ瘡の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の重症度を評価し、その程度を図 2.7.3-1に示すスケール上に垂直の線で記入した。消失（左端）から垂直な線までの距離をVAS値として求め、治療開始日のVAS値と治験薬投与12週後のVAS値の差を求めた。



図 2.7.3-1 EGSSのVAS スケール

#### 2.7.3.1.3.1 統計解析方法

海外臨床試験では、Intent-to-treat (ITT) を対象に統計解析を行った。

第II相試験では、各評価日の炎症性皮疹の減少数及び減少率、各評価日の非炎症性皮疹の減少数及び減少率、各評価日のEGSSのVAS値は、平均、標準偏差、最小値及び最大値を算出した。各評価日のEGSS及びEGSSの成功率は頻度及び百分率を算出した。

第III相試験では、以下の群間比較で有意な差が示された場合、          の有効性は証明されたものと判断した。

- (1) 12週後の          群の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹有効性の減少数が、EGSSの成功率と同様、          基剤群に比べて有意であった。
- (2) 加えて、12週後の          群の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹有効性の減少数が、EGSSの成功率と同様、1% CLDMゲル群及び2.5% BPOゲル群に比べて有意であった。

なお、          基剤群と1% CLDMゲル群又は2.5% BPOゲル群の比較は実施しなかった。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 第II/III相試験（詳細は、2.7.6.2 尋常性ざ瘡における第II/III相試験/国内 参照）

尋常性ざ瘡患者（目標症例数：600例、各群200例）を対象に、本剤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、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同臨床試験を実施した。被験者は、2週間の観察期間後、割付けられた治験薬（5% M605101、2.5% M605101又はM605101プラセボ）を、1日1回（夜）、洗顔後に顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量塗布した。治験薬の投与期間は、12週間とした。

有効性の解析は、FAS 607例（2.5% M605101群：203例、5% M605101群：203例、M605101プラセボ群：201例）を対象とした。

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」の中央値は、5% M605101群が75.00%、2.5% M605101群が72.73%、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、有意に大きかった（表 2.7.3-9）。

副次評価項目である「最終評価時の皮疹数（非炎症性皮疹数、総皮疹数）の減少率」及び「最終評価時の皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）の減少数」は、5% M605101群及び2.5% M605101群が、M605101プラセボ群に比べて有意に大きかった（表 2.7.3-10及び表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-9 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数及び減少率（FAS）

項目	投与群	例数	25%点	中央値	75%点	Pとの差*	差の95%CI*	vs. P**
治療	2.5%	203	14	18	26	-	-	-
開始日	5%	203	14	18	26	-	-	-
(個)	P	201	14	18	24	-	-	-
最終	2.5%	203	2	5	11	-5	-6~-3	-
評価時	5%	203	2	4	9	-5	-7~-4	-
(個)	P	201	6	11	19	-	-	-
減少数	2.5%	203	8	12	18	5	4~7	p<0.001
(個)	5%	203	9	12	18	6	5~8	p<0.001
	P	201	1	7	12	-	-	-
減少率	2.5%	203	46.15	72.73	87.50	25.72	19.23~32.89	p<0.001
(%)	5%	203	60.00	75.00	85.71	28.03	21.57~34.92	p<0.001
	P	201	6.25	41.67	66.67	-	-	-

\*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  
2.5%：2.5% M605101群、5%：5% M605101群、P：M605101プラセボ群  
総括報告書 表14-15及び表14-17（5.3.5.1-1）から改変

表 2.7.3-10 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少数及び減少率 (FAS)

項目	投与群	例数	25%点	中央値	75%点	Pとの差*	差の95%CI*	vs. P**
治療	2.5%	203	23	29	40	-	-	-
開始日	5%	203	23	30	41	-	-	-
(個)	P	201	23	30	43	-	-	-
最終	2.5%	203	7	14	25	-10	-13~-7	-
評価時	5%	203	6	11	21	-12	-15~-9	-
(個)	P	201	14	25	41	-	-	-
減少数	2.5%	203	7	16	24	10	7~13	p<0.001
(個)	5%	203	12	19	26	13	10~16	p<0.001
	P	201	-4	7	17	-	-	-
減少率	2.5%	203	26.32	56.52	78.26	29.48	21.38~37.59	p<0.001
(%)	5%	203	38.71	68.18	81.36	37.47	29.71~45.23	p<0.001
	P	201	-13.04	21.88	53.33	-	-	-

\*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  
 2.5% : 2.5% M605101群、5% : 5% M605101群、P : M605101プラセボ群  
 総括報告書 表14-21及び表14-22 (5.3.5.1-1) から改変

表 2.7.3-11 最終評価時の総皮疹数の減少数及び減少率 (FAS)

項目	投与群	例数	25%点	中央値	75%点	Pとの差*	差の95%CI*	vs. P**
治療	2.5%	203	40	50	63	-	-	-
開始日	5%	203	40	51	64	-	-	-
(個)	P	201	41	51	67	-	-	-
最終	2.5%	203	10	21	35	-16	-20~-11	-
評価時	5%	203	8	18	30	-18	-23~-14	-
(個)	P	201	22	36	59	-	-	-
減少数	2.5%	203	17	29	38	16	12~20	p<0.001
(個)	5%	203	23	31	43	20	16~24	p<0.001
	P	201	-2	14	28	-	-	-
減少率	2.5%	203	33.33	62.22	79.63	29.44	22.73~36.46	p<0.001
(%)	5%	203	48.57	67.86	81.82	35.98	29.32~42.86	p<0.001
	P	201	-3.92	28.57	54.41	-	-	-

\*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  
 2.5% : 2.5% M605101群、5% : 5% M605101群、P : M605101プラセボ群  
 総括報告書 表14-19及び表14-20 (5.3.5.1-1) から改変

### 2.7.3.2.2 長期投与試験 (詳細は、2.7.6.3 尋常性ざ瘡患者における長期投与試験/国内 参照))

尋常性ざ瘡患者 (目標症例数 : 450例、各群225例) を対象に、本剤を長期投与した時の安全性と有効性を評価することを目的に、非盲検、ランダム化、無作為割付、多施設共同臨床試験を実施した。被験者は、割り付けられた治験薬 (5% M605101又は2.5% M605101) を、1日1回 (夜)、洗顔後に顔面全体 (眼囲及び口唇を除く) に適量塗布した。治験薬の投与期間は、52週間とした。

## (1) 有効性

458例（2.5% M605101群：231例、5% M605101群：227例）を有効性解析対象集団とした。  
2.5% M605101群及び5% M605101群の各評価時期の炎症性皮疹、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の推移を表 2.7.3-12、表 2.7.3-13及び表 2.7.3-14に示した。

2.5% M605101群及び5% M605101群の最終評価時の炎症性皮疹数（中央値）はそれぞれ3個及び2個、最終評価時の炎症性皮疹の減少数（中央値）はともに8個、最終評価時の炎症性皮疹の減少率（中央値）はそれぞれ75.00%及び80.56%と、ほぼ同様の値を示した。

2.5% M605101群及び5% M605101群の最終評価時の非炎症性皮疹数（中央値）はともに5個、最終評価時の非炎症性皮疹数の減少数（中央値）はそれぞれ15個及び16個、最終評価時の非炎症性皮疹の減少率（中央値）はそれぞれ75.00%及び78.26%と、ほぼ同様の値を示した。

2.5% M605101群及び5% M605101群の最終評価時の総皮疹数（中央値）はともに8個、最終評価時の総皮疹数の減少数（中央値）はそれぞれ24個及び25個、最終評価時の総皮疹の減少率（中央値）はそれぞれ74.19%及び78.26%と、ほぼ同様の値を示した。

表 2.7.3-12 炎症性皮疹の経時推移

評価時期	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	皮疹数(個)	減少数(個)	減少率(%)	例数	皮疹数(個)	減少数(個)	減少率(%)
開始日	231	12 (8,19)	- -	- -	227	11 (8,19)	- -	- -
2週後	230	7 (4,12)	4 (1,7)	33.33 (12.50,56.52)	224	7 (4,11)	5 (2,9)	40.00 (20.00,60.00)
4週後	227	6 (3,10)	6 (2,10)	51.72 (25.00,70.59)	217	5 (3,9)	6 (4,12)	57.14 (37.50,77.78)
8週後	222	4 (2,8)	7 (4,12)	63.64 (39.29,82.05)	216	4 (2,8)	7 (4,14.5)	66.67 (39.44,85.45)
12週後	221	4 (2,7)	8 (4,13)	68.18 (50.00,86.96)	216	3 (1.5,6)	8 (4,14)	72.73 (44.44,88.56)
16週後	221	3 (1,6)	8 (4,14)	75.00 (50.00,88.89)	213	3 (1,5)	8 (4,16)	80.00 (53.33,88.89)
20週後	217	3 (1,6)	8 (5,14)	75.86 (50.00,91.67)	212	3 (1,6)	8 (5,15)	80.00 (58.33,93.44)
24週後	214	3 (1,5)	9 (4,14)	78.94 (50.00,91.67)	207	2 (1,5)	9 (5,16)	83.33 (60.00,92.31)
28週後	212	3 (1,6)	8 (4,14)	77.78 (49.14,94.80)	204	2 (1,6)	9 (5,16)	83.77 (55.28,95.80)
32週後	209	3 (1,6)	8 (5,15)	80.00 (55.56,94.87)	203	2 (1,5)	9 (5,16)	83.33 (58.82,93.75)
36週後	208	2 (1,6)	8 (4.5,13.5)	79.66 (52.78,91.67)	203	3 (1,5)	9 (5,16)	81.25 (57.14,93.55)
40週後	202	3 (1,5)	8 (5,14)	78.57 (57.14,91.67)	200	3 (1,5)	9 (6,16)	83.33 (62.33,95.12)
44週後	200	2.5 (1,5.5)	8 (4,14.5)	77.78 (50.00,91.67)	198	3 (1,5)	9 (5,16)	81.65 (57.14,92.31)
48週後	199	3 (1,7)	8 (4,14)	75.00 (50.00,93.33)	196	2 (1,5)	9 (5,16)	82.84 (60.00,93.55)
52週後	198	3 (1,7)	8 (5,15)	75.00 (52.17,92.31)	195	2 (1,5)	9 (5,16)	83.33 (62.50,97.14)
最終評価	231	3 (1,7)	8 (5,14)	75.00 (50.00,91.67)	227	2 (1,6)	8 (5,15)	80.56 (50.00,94.74)

表2.7.6-33、表2.7.6-36及び表2.7.6-39から改変

中央値（25%点、75%点）

表 2.7.3-13 非炎症性皮疹の経時推移

評価時期	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	皮疹数 (個)	減少数 (個)	減少率 (%)	例数	皮疹数 (個)	減少数 (個)	減少率 (%)
開始日	231	21 (12,38)	- -	- -	227	21 (11,41)	- -	- -
2週後	230	15 (8,26)	5 (1,13)	29.34 (5.71,48.48)	224	13 (7,27)	6 (1,17)	30.38 (6.27,56.46)
4週後	227	13 (6,23)	7 (1,16)	40.00 (12.12,61.90)	217	12 (6,23)	9 (1,18)	42.86 (12.50,64.29)
8週後	222	10 (5,20)	11 (3,20)	48.20 (21.67,72.00)	216	9 (5,18)	12 (3,22)	57.25 (20.53,73.86)
12週後	221	8 (4,17)	12 (4,23)	61.76 (30.00,78.26)	216	6.5 (3,15)	14.5 (3.5,25)	64.64 (33.33,80.12)
16週後	221	7 (3,17)	13 (4,24)	63.01 (30.99,83.33)	213	6 (3,13)	15 (4,27)	67.65 (36.11,85.00)
20週後	217	7 (3,14)	13 (7,28)	68.89 (40.00,84.62)	212	5 (3,14)	14.5 (5,28.5)	72.73 (40.54,87.87)
24週後	214	5 (2,13)	16 (6,29)	74.39 (50.00,88.89)	207	5 (2,10)	18 (5,30)	77.27 (50.00,90.48)
28週後	212	5 (2,12)	16 (7,29.5)	76.19 (54.15,90.63)	204	4 (2,8)	17.5 (6,32)	80.00 (56.44,92.01)
32週後	209	4 (2,11)	16 (7,30)	80.00 (52.63,90.00)	203	4 (2,9)	18 (5,31)	78.57 (50.00,93.33)
36週後	208	5 (2,9)	15.5 (6,29)	75.90 (42.86,90.51)	203	4 (2,10)	17 (5,31)	80.00 (50.85,93.62)
40週後	202	5 (2,9)	15.5 (6,30)	76.92 (52.38,90.00)	200	4 (1.5,9)	18.5 (6,31)	79.39 (54.64,94.12)
44週後	200	5 (2,10)	16 (6,29)	77.95 (48.08,90.48)	198	4 (2,10)	17 (6,29)	81.82 (50.00,93.88)
48週後	199	5 (2,10)	16 (6,29)	76.67 (50.00,90.00)	196	5 (2,9)	17.5 (5.5,28.5)	80.32 (50.00,92.55)
52週後	198	5 (2,10)	15 (6,29)	76.57 (54.08,91.67)	195	4 (2,10)	16 (5,29)	80.00 (44.44,92.59)
最終評価	231	5 (2,10)	15 (6,29)	75.00 (47.37,91.67)	227	5 (2,11)	16 (4,28)	78.26 (39.39,92.19)

表2.7.6-35、表2.7.6-38及び表2.7.6-41から改変

中央値 (25%点、75%点)

表 2.7.3-14 総皮疹の経時推移

評価時期	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	皮疹数 (個)	減少数 (個)	減少率 (%)	例数	皮疹数 (個)	減少数 (個)	減少率 (%)
開始日	231	35 (23,57)	- -	- -	227	37 (22,58)	- -	- -
2週後	230	23 (14,41)	11 (4,18)	30.60 (14.85,45.87)	224	21 (13.5,37)	13 (5,23.5)	35.58 (18.06,51.42)
4週後	227	20 (11,32)	14 (6,25)	43.75 (22.67,61.54)	217	18 (11,31)	17 (7,29)	46.43 (26.53,64.10)
8週後	222	14 (9,29)	19 (10,30)	55.72 (33.33,71.43)	216	14 (8,26)	20 (9,34)	60.30 (33.33,76.65)
12週後	221	11 (7,24)	22 (11,35)	62.07 (40.00,78.57)	216	11 (6,19)	23 (10,39)	66.88 (40.47,80.98)
16週後	221	11 (5,22)	23 (11,37)	66.67 (38.89,83.33)	213	10 (6,18)	26 (12,42)	71.95 (45.45,85.00)
20週後	217	10 (5,20)	26 (13,38)	70.83 (50.00,86.21)	212	9 (5,17)	25 (12,43.5)	74.22 (48.58,87.12)
24週後	214	9 (4,17)	27 (14,41)	75.00 (49.09,87.23)	207	8 (4,14)	27 (13,45)	80.43 (51.02,88.89)
28週後	212	8 (4,18)	27 (13,42.5)	74.88 (53.33,88.12)	204	7 (3.5,14)	28.5 (14,50)	80.43 (57.28,90.69)
32週後	209	8 (3,16)	27 (13,43)	78.26 (53.06,90.91)	203	7 (3,14)	28 (13,47)	78.43 (57.89,91.67)
36週後	208	8 (3,14.5)	25.5 (13,40.5)	78.09 (53.47,89.24)	203	7 (3,15)	29 (14,46)	78.38 (60.00,91.55)
40週後	202	8 (4,16)	26.5 (13,43)	76.23 (58.62,89.29)	200	7 (3,14)	29 (16,48)	80.44 (61.59,91.24)
44週後	200	8 (4,16)	26.5 (13,44)	77.07 (55.36,88.96)	198	7 (3,15)	29 (14,44)	81.82 (55.56,91.18)
48週後	199	8 (4,17)	25 (12,43)	75.00 (52.38,88.89)	196	7 (4,16)	29.5 (14,43)	78.32 (57.86,91.01)
52週後	198	8 (4,15)	25 (14,41)	75.26 (56.25,87.88)	195	7 (3,16)	27 (14,43)	80.36 (56.10,90.91)
最終評価	231	8 (4,16)	24 (13,40)	74.19 (54.17,88.00)	227	8 (3,17)	25 (12,41)	78.26 (48.00,89.87)

表2.7.6-34、表2.7.6-37及び表2.7.6-40から改変

中央値 (25%点、75%点)

## (2) 細菌学的検査

## 1) 検出菌の内訳

治療開始日に細菌学的検査が実施された被験者は、458例中238例であった。この内、*P. acnes*が検出されたのは、179例であり、*Staphylococcus epidermidis* (以下、*S. epidermidis*) が検出されたのは、111例であった。

52週後に細菌学的検査が実施された被験者は、393例中87例であった。この内、*P. acnes*が検出されたのは、65例であり、*S. epidermidis*が検出されたのは、39例であった。

## 2) 臨床分離株の薬剤感受性

治験薬投与開始日及び52週後に分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対するナジフロキサシン (NDFX) 及びCLDMの最小生育阻止濃度 (以下、MIC) を表 2.7.3-15及び表 2.7.3-16に示した。

*P. acnes*に対するNDFXのMIC<sub>50</sub>は、治療開始日が0.5 µg/mLであり、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群はいずれも0.25 µg/mLであった。*P. acnes*に対するNDFXのMIC<sub>90</sub>は、治療開始日、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群のいずれもが0.5 µg/mLであった。

*P. acnes*に対するCLDMのMIC<sub>50</sub>は、治療開始日、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群のいずれもが0.12 µg/mLであった。*P. acnes*に対するCLDMのMIC<sub>90</sub>は、治療開始日が16 µg/mLであった。52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群はそれぞれ1 µg/mL及び4 µg/mLと低濃度にシフトした。

*S. epidermidis*に対するNDFXのMIC<sub>50</sub>は、治療開始日、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群のいずれもが<0.06 µg/mLであった。*S. epidermidis*に対するNDFXのMIC<sub>90</sub>は、治療開始日が2 µg/mLであった。52週後の2.5% M605101群は<0.06 µg/mLと低濃度にシフトし、5% M605101群は2 µg/mLと同値であった。

*S. epidermidis*に対するCLDMのMIC<sub>50</sub>は、治療開始日、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群のいずれもが0.12 µg/mLであった。*S. epidermidis*に対するCLDMのMIC<sub>90</sub>は、治療開始日、52週後の2.5% M605101群及び5% M605101群のいずれもが>128 µg/mLであった。

52週後の*P. acnes*又は*S. epidermidis*に対するNDFXのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、治療開始日と同一か低濃度にシフトしていた。52週後の*P. acnes*又は*S. epidermidis*に対するCLDMのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>も、治療開始日と同一か低濃度にシフトしていた。これらより、M605101は、*P. acnes*及び*S. epidermidis*のNDFX又はCLDMに対する感受性に影響しないものと考えられる。

表 2.7.3-15 治療開始日及び52週後の各抗菌薬のMIC (*P. acnes*)

対象 薬剤	評価 時期	投与群	対象 例数	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )												
				$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16/ >128
				例数 (累積百分率)												
NDFX	治療 開始日	2.5% +5%	177	0 (0.0)	1 (0.6)	56 (32.2)	106 (92.1)	7 (96.0)	0 (96.0)	0 (96.0)	0 (96.0)	7 (100)	-	-	-	0 (100)
	52週後	2.5%	36	0 (0.0)	1 (2.8)	20 (58.3)	15 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	-	-	-	0 (100)
		5%	28	0 (0.0)	1 (3.6)	15 (57.1)	11 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	1 (100)	0 (100)	-	-	-	0 (100)
CLDM	治療 開始日	2.5% +5%	177	14 (7.9)	79 (52.5)	15 (61.0)	23 (74.0)	22 (86.4)	1 (87.0)	2 (88.1)	3 (89.8)	4 (92.1)	0 (92.1)	1 (92.7)	10 (98.3)	3 (100)
	52週後	2.5%	36	1 (2.8)	19 (55.6)	3 (63.9)	9 (88.9)	1 (91.7)	0 (91.7)	0 (91.7)	0 (91.7)	1 (94.4)	0 (94.4)	0 (94.4)	1 (97.2)	1 (100)
		5%	28	2 (7.1)	14 (57.1)	1 (60.7)	7 (85.7)	1 (89.3)	0 (89.3)	1 (92.9)	0 (92.9)	0 (92.9)	0 (92.9)	1 (96.4)	1 (100)	0 (100)

表2.7.6-42及び表2.7.6-45から改変

表 2.7.3-16 治療開始日及び52週後の各抗菌薬のMIC (*S. epidermidis*)

対象 薬剤	評価 時期	投与群	対象 例数	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )												
				$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>64/ >128
				例数 (累積百分率)												
NDFX	治療 開始日	2.5% +5%	111	68 (61.3)	0 (61.3)	0 (61.3)	0 (61.3)	28 (86.5)	5 (91.0)	1 (91.9)	1 (92.8)	1 (93.7)	0 (93.7)	2 (95.5)	-	5 (100)
	52週後	2.5%	21	19 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	2 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	-	0 (100)
		5%	18	12 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	4 (88.9)	1 (94.4)	0 (94.4)	0 (94.4)	0 (94.4)	0 (94.4)	0 (94.4)	-	1 (100)
CLDM	治療 開始日	2.5% +5%	111	12 (10.8)	45 (51.4)	3 (54.1)	0 (54.1)	1 (55.0)	0 (55.0)	0 (55.0)	0 (55.0)	0 (55.0)	0 (55.0)	1 (55.9)	0 (55.9)	49 (100)
	52週後	2.5%	21	0 (0.0)	16 (76.2)	1 (81.0)	0 (81.0)	0 (81.0)	0 (81.0)	1 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	3 (100)
		5%	18	1 (5.6)	10 (61.1)	0 (61.1)	0 (61.1)	0 (61.1)	0 (61.1)	1 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	6 (100)

表2.7.6-43及び表2.7.6-46から改変

2.7.3.2.3 海外第II相臨床試験（詳細は、2.7.6.8 尋常性ざ瘡患者における第II相試験/海外 参照）

中等症から重症の尋常性ざ瘡患者を対象に██████を1日1回又は1日2回投与したときの有効性、安全性及び忍容性を1% CLDMゲル1日1回投与、██████基剤1日1回投与、2.5% BPOゲル 1日1回又は1日2回投与と比較することを目的に評価者盲検、ランダム化、多施設共同治験で実施した。被験者は、割付けられた治験薬を1日1回又は1日2回、洗顔後に顔面に塗布した。治験薬の投与期間は12週間とした。

(1) 有効性

ITTを対象とした治療開始日、4、8、10及び12週後の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の概要を表 2.7.3-36及び表 2.7.3-37に、EGSSの概要及びEGSSのVAS値を表 2.7.3-38及び表 2.7.3-39に示した。

本治験の対照群である2.5% BPOゲルの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、EGSSの成功率及びEGSSのVAS値の変化量は、表 2.7.3-17に示すように両群でほぼ同様の値を示した。

██████を1日1回投与した被験者の12週後の炎症性皮疹数は、治療開始時に比べて最も減少した ████████を1日2回投与した被験者も同様に炎症性皮疹数が減少することが判明した。██████を1日1回投与又は1日2回投与したときの炎症性皮疹数の減少効果は、他の治療群に比べて効果は大きかった。

██████を1日2回投与した被験者の12週後の非炎症性皮疹数は、治療開始日に比べて最も減少した。██████を1日1回投与したときの非炎症性皮疹数の減少効果は、2.5% BPOゲルを1日2回投与したときと同程度であり、他の治療群に比べて効果は大きかった。

12週後のEGSSが治療開始時に比べて2以上小さな値を示した被験者の割合（成功率）は、██████ 1日2回投与群が最も高く、次いで██████ 1日1回投与群であった。

12週後のEGSSのVAS値の変化量（平均±標準偏差）は、██████を投与した被験者が最も大きく、1日1回投与群は2.5 ± 2.0、1日2回投与群は2.4 ± 2.0であった。

表 2.7.3-17 12週後の有効性評価

投与群	炎症性皮疹		非炎症性皮疹		EGSS 成功率(%)	EGSSのVAS値	
	減少数(個)	減少率(%)	減少数(個)	減少率(%)		変化量	変化率(%)
██████ qd (N=75)	14.8 ± 10.0	56.3 ± 33.9	22.9 ± 24.9	43.0 ± 43.5	33.3	2.5 ± 2.0	38.3 ± 29.9
1% CLDM qd (N=82)	11.9 ± 10.5	42.1 ± 36.5	19.0 ± 28.3	35.4 ± 50.8	15.9	1.7 ± 1.8	25.6 ± 25.6
2.5% BPO qd (N=78)	10.1 ± 15.6	40.0 ± 47.8	16.5 ± 21.6	33.1 ± 44.4	23.1	1.8 ± 1.9	26.8 ± 27.5
██████基剤 qd (N=39)	7.2 ± 11.0	26.2 ± 45.8	14.6 ± 21.4	29.8 ± 36.6	7.7	1.2 ± 1.3	18.1 ± 20.4
██████ bid (N=78)	15.0 ± 12.4	52.8 ± 43.9	29.0 ± 22.9	52.7 ± 33.8	35.9	2.4 ± 2.0	36.6 ± 30.0
2.5% BPO bid (N=78)	13.0 ± 9.7	46.8 ± 34.4	22.8 ± 21.6	46.1 ± 36.6	28.2	2.0 ± 1.8	31.1 ± 27.3

EGSS成功率：治療開始時のEGSSに比べて2以上小さな値を示した被験者の割合 (平均±標準偏差)  
 VAS：Visual Analog Scale（左端：消失、右端：極めて重度）による総合評価  
 ████████：1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルの配合剤  
 CLDM：クリンダマイシン、BPO：過酸化ベンゾイル、 qd：1日1回投与、 bid：1日2回投与  
 表2.7.6-110、表2.7.6-111、表2.7.6-112及び表2.7.6-114から改変

(2) 安全性

有害事象の発現割合は、██████ 1日1回投与群が35% (27/78例)、1% CLDMゲル群が34% (28/82例)、2.5% BPOゲル1日1回投与群が27% (21/79例)、██████ 基剤群が28% (11/40例)、██████ 1日2回投与群が30% (24/79%)、2.5% BPOゲル1日2回投与群が29% (24/82例)であった。重篤な有害事象は、██████ 1日1回投与群で1例、1% CLDMゲル群で1例みられたが、他の投与群ではみられなかった。

各評価時の皮膚安全性スコア結果を表 2.7.3-18に示した。12週後の鱗屑は、2.5% BPOゲル1日2回投与群が最も高く、次いで██████ 1日2回投与群が高かった。██████ 1日1回投与群は、██████ 1日2回投与群より低い値を示した。2.5% BPOゲル 1日1回投与群は██████ 基剤群と同様の値を示し、他の投与群に比べて低かった。

12週後の紅斑は、██████ 1日2回投与群が最も高く、次いで2.5% BPOゲル 1日2回投与群が高かった。██████ 1日1回投与群、2.5% BPOゲル 1日1回投与群及び1% クリンダマイシン1日1回投与群は同様の値を示し、██████ 基剤1日1回投与は最も低い値であった。

表 2.7.3-18 各評価時の皮膚安全性スコア (安全性解析対象集団)

評価時期	██████ 1日1回投与	1% CLDM 1日1回投与	2.5% BPO 1日1回投与	██████ 基剤 1日1回投与	██████ 1日2回投与	2.5% BPO 1日2回投与
鱗屑						
ベースライン	0.12 ± 0.36(78)	0.09 ± 0.28(82)	0.08 ± 0.27(79)	0.08 ± 0.35(40)	0.16 ± 0.41(79)	0.15 ± 0.36(82)
4週後	0.26 ± 0.47(74)	0.20 ± 0.43(80)	0.23 ± 0.42(78)	0.13 ± 0.34(39)	0.38 ± 0.59(78)	0.40 ± 0.69(78)
8週後	0.17 ± 0.45(71)	0.05 ± 0.22(77)	0.14 ± 0.38(74)	0.13 ± 0.34(38)	0.23 ± 0.49(70)	0.33 ± 0.60(73)
10週後	0.14 ± 0.42(72)	0.14 ± 0.35(78)	0.15 ± 0.39(74)	0.08 ± 0.28(37)	0.20 ± 0.55(70)	0.22 ± 0.53(73)
12週後	0.11 ± 0.36(71)	0.14 ± 0.38(79)	0.05 ± 0.23(73)	0.05 ± 0.23(38)	0.14 ± 0.45(72)	0.17 ± 0.42(75)
紅斑						
ベースライン	0.40 ± 0.57(78)	0.32 ± 0.59(82)	0.39 ± 0.65(79)	0.45 ± 0.68(40)	0.35 ± 0.62(79)	0.33 ± 0.59(82)
4週後	0.24 ± 0.46(74)	0.25 ± 0.49(80)	0.26 ± 0.47(78)	0.21 ± 0.52(39)	0.38 ± 0.56(78)	0.26 ± 0.50(78)
8週後	0.17 ± 0.38(71)	0.19 ± 0.46(77)	0.20 ± 0.40(74)	0.24 ± 0.49(38)	0.34 ± 0.61(70)	0.26 ± 0.47(73)
10週後	0.14 ± 0.39(72)	0.14 ± 0.39(78)	0.16 ± 0.37(74)	0.16 ± 0.37(37)	0.30 ± 0.52(70)	0.23 ± 0.49(73)
12週後	0.17 ± 0.38(71)	0.16 ± 0.41(79)	0.16 ± 0.37(73)	0.11 ± 0.31(38)	0.28 ± 0.54(72)	0.24 ± 0.46(75)

██████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルの配合剤  
 CLDM : クリンダマイシン、BPO : 過酸化ベンゾイル  
 平均±標準偏差 (被験者数)  
 表2.7.6-116から改変

#### 2.7.3.2.4 海外第III相臨床試験

海外第III相臨床試験は、同一デザインで2試験実施した（各試験の詳細は、2.7.6.9及び2.7.6.10 尋常性ざ瘡における第III相試験/海外 参照）。中等症又は重症の尋常性ざ瘡患者を対象に、XXXXXXXXXXの有効性、安全性及び忍容性を2.5% BPOゲル、1% CLDMゲル及びXXXXXXXXXX基剤と比較することを目的に、二重盲検、ランダム化、多施設共同試験で実施した。被験者は、割付けられた治験薬を、1日1回、洗顔後に顔面に塗布した。治験薬の投与期間は、12週間投与とした。

2試験で2,813例（XXXXXXXXXX群：797例、1% CLDMゲル群：812例、2.5% BPOゲル群：809例、XXXXXXXXXX基剤群：395例）が組み入れられ、全例を対象に炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少並びにEGSSの成功率を評価した。

各評価時の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の概要を表 2.7.3-40、表 2.7.3-41及び表 2.7.3-42に、総合評価スコアの概要を表 2.7.3-43に、12週後の各炎症性数の減少数を表 2.7.3-44、表 2.7.3-45及び表 2.7.3-46に示した。

12週後の炎症性皮疹数の減少数は、XXXXXXXXXX群が16個、1% CLDMゲル群が13個、2.5% BPOゲル群が14個、XXXXXXXXXX基剤群が9個であり、XXXXXXXXXX群はXXXXXXXXXX基剤群との間に統計学的に有意な差がみられた（Shapiro-Wilk検定、 $p<0.001$ ）。また、1% CLDMゲル群及び2.5% BPOゲル群との間でも統計学的に有意な差がみられた（ANCOVA、 $p<0.001$ ）。12週後のXXXXXXXXXX群の非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少数は、同様に、いずれの投与群との間でも統計学的に有意な差がみられた。

治療開始日のEGSSに比べ12週後のEGSSが2以上改善した被験者の割合（成功率）は、XXXXXXXXXX群が34.9%、1% CLDMゲル群が26.4%、2.5% BPOゲル群が26.0%、XXXXXXXXXX基剤群が16.5%であり、XXXXXXXXXX群は、XXXXXXXXXX基剤群、1% CLDMゲル群及び2.5% BPOゲル群との間で統計学的に有意な差がみられた（Logistic回帰分析、 $p<0.001$ ）。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1 国内臨床試験の結果の比較と解析

##### 2.7.3.3.1.1 試験対象集団

国内第II/III試験では適切に有効性が評価できる患者を組み入れるために中等症の判定基準に基づき、顔面に11個以上40個以下の炎症性皮疹を伴う患者を選択基準として設定した。本邦の尋常性ざ瘡患者は軽症から中等症が多いことから、長期投与試験では軽症の患者も組み入れることとし、選択基準を顔面に5個以上40個以下の炎症性皮疹を伴う患者に変更した。尋常性ざ瘡患者の年齢分布に基づき、両試験の選択基準に年齢が12歳以上50歳未満を設定した。

## 2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

国内臨床試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.3-19及び表 2.7.3-20に示した。第II/III相試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は、すべての投与群で類似していた。

女性被験者が約60%を占め、16歳以上20歳以下の被験者が約40%と最も多く、次いで12歳以上15歳以下（約25%）、21歳以上25歳以下（約20%）の順に多かった。90%以上の被験者は過敏症の既往がなかった。治療期間中に約半数の被験者が治験薬以外の薬剤を使用していた（薬剤の詳細は、表2.7.4-39 併用薬剤一覧（第II/III相試験、長期投与試験）参照）が、併用療法を行った被験者は10%以下であった。治療開始日の各皮疹数は、いずれの投与群も同様の値を示した。

長期投与試験の2.5% M605101群及び5% M605101群の人口統計学的及び他の基準値の特性は、類似していた。

女性被験者が約70%を占め、16歳以上20歳以下の被験者が約30%と最も多く、次いで21歳以上25歳以下（約25%）、12歳以上15歳以下（約15%）の順に多かった。90%以上の被験者は過敏症の既往がなかった。治療期間中に約80%の被験者が治験薬以外の薬剤を使用していた（薬剤の詳細は、表2.7.4-39 併用薬剤一覧（第II/III相試験、長期投与試験）参照）が、併用療法を行った被験者は約15%であった。治療開始日の各皮疹数は、両投与群で同様の値を示した。

表 2.7.3-19 人口統計学的及び他の基準値の特性

		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 (%)
例数		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歳	52 (25.6)	46 (22.7)	57 (28.4)	34 (14.7)	34 (15.0)
	16-20歳	84 (41.4)	80 (39.4)	85 (42.3)	75 (32.5)	62 (27.3)
	21-25歳	36 (17.7)	44 (21.7)	33 (16.4)	56 (24.2)	62 (27.3)
	26-30歳	18 (8.9)	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)
過敏症の 既往歴	あり	15 (7.4)	12 (5.9)	14 (7.0)	14 (6.1)	22 (9.7)
	なし	188 (92.6)	191 (94.1)	187 (93.0)	217 (93.9)	205 (90.3)
治療期間の 併用薬剤	あり	88 (43.3)	110 (54.2)	96 (47.8)	187 (81.0)	181 (79.7)
	なし	115 (56.7)	93 (45.8)	105 (52.2)	44 (19.0)	46 (20.3)
治療期間の 併用療法	あり	10 (4.9)	9 (4.4)	14 (7.0)	36 (15.6)	31 (13.7)
	なし	193 (95.1)	194 (95.6)	187 (93.0)	193 (83.5)	193 (85.0)
	不明	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)

表2.7.6-18及び表2.7.6-31から改変

表 2.7.3-20 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）

	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	203	203	201	231	227
年齢（歳）	19.5 ± 5.7 18(12, 42)	20.0 ± 5.6 19(12, 39)	19.2 ± 5.5 18(12, 41)	22.9 ± 7.3 21(12, 47)	23.0 ± 7.5 22(12, 47)
治療開始日の 炎症性皮疹数（個）	20.1 ± 7.8 18(11, 40)	20.1 ± 8.0 18(11, 40)	20.1 ± 7.6 18(11, 40)	14.5 ± 8.5 12(5, 39)	14.8 ± 9.4 11(5, 40)
治療開始日の 紅色丘疹数（個）	15.9 ± 7.3 15(0, 39)	15.6 ± 6.7 14(1, 35)	16.1 ± 7.0 15(0, 38)	12.7 ± 7.2 11(3, 38)	12.9 ± 7.9 11(0, 38)
治療開始日の 膿疱数（個）	4.3 ± 4.5 3(0, 33)	4.5 ± 4.9 3(0, 24)	4.0 ± 4.7 2(0, 24)	1.7 ± 3.9 0(0, 30)	1.9 ± 4.3 0(0, 38)
治療開始日の 総皮疹数（個）	54.9 ± 19.6 50(31, 125)	55.9 ± 21.6 51(31, 134)	56.5 ± 21.9 51(31, 140)	42.5 ± 25.3 35(6, 127)	43.3 ± 26.6 37(7, 130)
治療開始日の 非炎症性皮疹数（個）	34.7 ± 15.8 29(20, 90)	35.8 ± 17.3 30(20, 96)	36.4 ± 17.8 30(20, 100)	28.0 ± 21.7 21(1, 99)	28.5 ± 23.5 21(1, 97)
治療開始日の 結節／囊腫数（個）	0.1 ± 0.3 0(0, 2)	0.1 ± 0.3 0(0, 2)	0.1 ± 0.3 0(0, 2)	0.0 ± 0.2 0(0, 1)	0.1 ± 0.2 0(0, 2)

表2.7.6-19及び表2.7.6-32から改変

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

### 2.7.3.3.1.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異

第II/III相試験及び長期投与試験の人口統計学的特性は、女性が多く、12歳から25歳の被験者が約80%を占めた。

本邦のざ瘡罹患患者の性別及び年齢分布は、日本皮膚科学会が行った皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査によると、ざ瘡患者2,430名の男女比は、女性患者が68.8%と高く、年齢分布は、16歳～20歳が20.62%（501名）、21歳～25歳が18.60%（452名）、26歳～30歳が15.02%（365名）であった<sup>4)</sup>。川島らが行った皮膚科専門医療機関に初診のざ瘡患者346名を対象とした調査でも、女性患者は82.9%（287名）と高く、年齢分布は男性が12歳～30歳、女性が11歳～43歳であった<sup>5)</sup>。

本剤の臨床試験の被験者の人口学的特徴と医療機関を受診するざ瘡患者の特性は一致していると考えられる。

第II/III相試験の被験者の治療開始日の炎症性皮疹数は、11個～40個であり、中等症に分類された。長期投与試験の被験者は5個～40個であり、軽症から中等症に分類された。医療機関を受診する患者は、中等症が最も多く（57.1%）、次いで軽症（32.1%）であるとの報告<sup>5)</sup>があり、本剤の臨床試験の被験者は、市販後に使用が予測される患者の重症度を反映していると考えられる。

### 2.7.3.3.1.4 被験者の内訳

第II/III相試験及び長期投与試験の被験者の内訳を表 2.7.3-21に示した。

第II/III相試験では、ランダム化した609例（2.5% M605101群：204例、5% M605101群：204例、M605101プラセボ群：201例）に治験薬が投与された。治験途中で31例が中止となり、578例が治験を完了した。治験途中で中止となった被験者の内訳は、2.5% M605101群が11例、5% M605101群が12例、M605101プラセボ群が8例であった。

長期投与試験では、459例（2.5% M605101群：231例、5% M605101群：228例）がランダム化され、5% M605101群の1例を除く458例に治験薬が投与された。治験途中で66例が中止となり、393

例が治験を完了した。治験途中で中止となった被験者の内訳は、2.5% M605101群が33例、5% M605101群が33例であった。

表 2.7.3-21 被験者の内訳

投与群	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
ランダム化例	204	204	201	231	228
有効性解析対象集団	203	203	201	231	227
完了例	193	192	193	198	195
中止例	11	12	8	33	33
有害事象	6	5	1	8	12
原疾患の悪化	1	0	0	0	0
皮疹の消失	0	0	0	2	3
選択基準違反、除外 基準抵触	0	0	0	1	1
被験者の都合	3	4	6	20	15
医師の判断	1	3	1	2	2

表2.7.6-14及び表2.7.6-28から改変

### 2.7.3.3.1.5 全有効性試験の結果の比較

第II/III相試験と長期投与試験の結果は、治療開始日から投与12週後（第II/III相試験では最終評価時）までの各皮疹数の推移を比較した。

#### (1) 炎症性皮疹数の経時的推移

第II/III相試験及び長期投与試験の各評価日の炎症性皮疹数を表 2.7.3-22に示した。

2.5% M605101群の治療開始日及び2週後の炎症性皮疹数（中央値）は、第II/III相試験がそれぞれ18個及び12個、長期投与試験が12個及び7個と、いずれの試験でも治療初期より減少した。その後は経時的に減少し、12週後には第II/III相試験では5個、長期投与試験では4個となった。5% M605101群の炎症性皮疹数の推移は、いずれの試験も2.5% M605101群と類似していた。

表 2.7.3-22 各評価日の炎症性皮疹数

	治療開始日	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後 最終評価時
2.5% M605101群							
第II/III相試験	18 (14, 26)	12 (8, 17)	8 (6, 14)	8 (4, 12)	7 (3, 11)	5 (3, 11)	5 (2, 11)
長期投与試験	12 (8, 19)	7 (4, 12)	6 (3, 10)	—	4 (2, 8)	—	4 (2, 7)
5% M605101群							
第II/III相試験	18 (14, 26)	11 (8, 17)	9 (5, 12)	7 (3, 11)	6 (3, 11)	6 (3, 10)	4 (2, 9)
長期投与試験	11 (8, 19)	7 (4, 11)	5 (3, 9)	—	4 (2, 8)	—	3 (1.5, 6)

総括報告書 表14-17 (5.3.5.1-1) 及び表2.7.6-39から改変

中央値 (25%点, 75%点) (個)

## (2) 非炎症性皮疹数の経時的推移

第II/III相試験及び長期投与試験の各評価日の非炎症性皮疹数を表 2.7.3-23に示した。

2.5% M605101群の治療開始日及び2週後の非炎症性皮疹数（中央値）は、第II/III相試験がそれぞれ29個及び25個、長期投与試験が21個及び15個と、いずれの試験でも治療初期より減少した。その後は経時的に減少し、12週後には第II/III相試験では14個、長期投与試験では8個となった。5% M605101群の非炎症性皮疹数の推移は、いずれの試験も2.5% M605101群と類似していた。

表 2.7.3-23 各評価日の非炎症性皮疹数

	治療開始日	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後 最終評価時
2.5% M605101群							
第II/III相試験	29 (23, 40)	25 (18, 35)	22.5 (14, 32)	20 (12, 30)	15 (9, 26.5)	14 (8, 25)	14 (7, 25)
長期投与試験	21 (12, 38)	15 (8, 26)	13 (6, 23)	—	10 (5, 20)	—	8 (4, 17)
5% M605101群							
第II/III相試験	30 (23, 41)	24 (16, 35)	20 (11, 30)	16 (10, 28)	14 (9, 23)	12 (7, 21)	11 (6, 21)
長期投与試験	21 (11, 41)	13 (7, 27)	12 (6, 23)	—	9 (5, 18)	—	6.5 (3, 15)

総括報告書 表14-22 (5.3.5.1-1) 及び表2.7.6-41から改変

中央値 (25%点, 75%点) (個)

## (3) 総皮疹数の経時的推移

第II/III相試験及び長期投与試験の各評価日の総皮疹数を表 2.7.3-24に示した。

2.5% M605101群の治療開始日及び2週後の総皮疹数（中央値）は、第II/III相試験がそれぞれ50個及び38個、長期投与試験が35個及び23個と、いずれの試験でも治療初期より減少した。その後は経時的に減少し、12週後には第II/III相試験では21個、長期投与試験では11個となった。5% M605101群の総皮疹数の推移は、いずれの試験も2.5% M605101群と類似していた。

表 2.7.3-24 各評価日の総皮疹数

	治療開始日	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後 最終評価時
2.5% M605101群							
第II/III相試験	50 (40, 63)	38 (28, 53)	32 (20, 47)	27 (17, 45.5)	23.5 (13, 40)	21 (12, 37)	21 (10, 35)
長期投与試験	35 (23, 57)	23 (14, 41)	20 (11, 32)	—	14 (9, 29)	—	11 (7, 24)
5% M605101群							
第II/III相試験	51 (40, 64)	36.5 (27, 49)	30 (18, 42)	23 (15, 38)	23 (12, 35)	18.5 (11, 31)	18 (8, 30)
長期投与試験	37 (22, 58)	21 (13.5, 37)	18 (11, 31)	—	14 (8, 26)	—	11 (6, 19)

総括報告書 表14-20 (5.3.5.1-1) 及び表2.7.6-40から改変

中央値 (25%点, 75%点) (個)

### 2.7.3.3.1.6 部分集団における結果の比較

#### (1) 第II/III相試験

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大きく影響する可能性のある因子として、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）を検討した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に対して、年齢、性別、過敏症の既往歴、治療開始日の炎症性皮疹数、治療期間の併用薬剤及び治療期間の併用療法を単変量モデルに含め、有意水準0.05で確認したところ、年齢、性別及び過敏症の既往歴（有無）のp値が0.05未満であった。次に、これら3項目を含めた多変量モデルで確認すると、性別のp値は0.05を超えたが、年齢及び過敏症の既往歴（有無）のp値は0.05未満となった。過敏症の既往歴（有無）と最終評価時の炎症性皮疹数の減少率との相関を、ノン・パラメトリックなSpearmanの順位相関係数及びパラメトリックなPearsonの相関係数（外れ値を除外）とその検定で確認すると、有意水準0.05で $H_0:p=0$ は棄却されなかった。年齢と最終評価時の炎症性皮疹数の減少率との相関（図 2.7.3-2）を、ノン・パラメトリックなSpearmanの順位相関係数及びパラメトリックなPearsonの相関係数（外れ値を除外）とその検定で確認すると、有意水準0.05で $H_0:p=0$ は棄却されたことから、主要評価項目に影響を及ぼす共変量は年齢と考えた。

全被験者の25%点（15歳）、中央値（18歳）、75%点（22歳）を基準に4つの区分に分け、集団ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の要約統計量を求めた（表 2.7.3-25）。各年齢区分の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値は、2.5%M605101群及び5%M605101群ではいずれの年齢区分も同様の値を示したが、M605101プラセボ群は年齢が高くなるにつれて最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値が大きくなる傾向を示した。

開鍵前の共分散分析で年齢に有意差がみられたのは、M605101プラセボ群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率が年齢と関連していることによるものと考ええる。また、2.5% M605101群及びM605101プラセボ群並びに5% M605101群及びM605101プラセボ群の群間差が、年齢が高くなるにつれて小さくなるのは、M605101プラセボ群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率が年齢と関連していることによるものと考ええる。

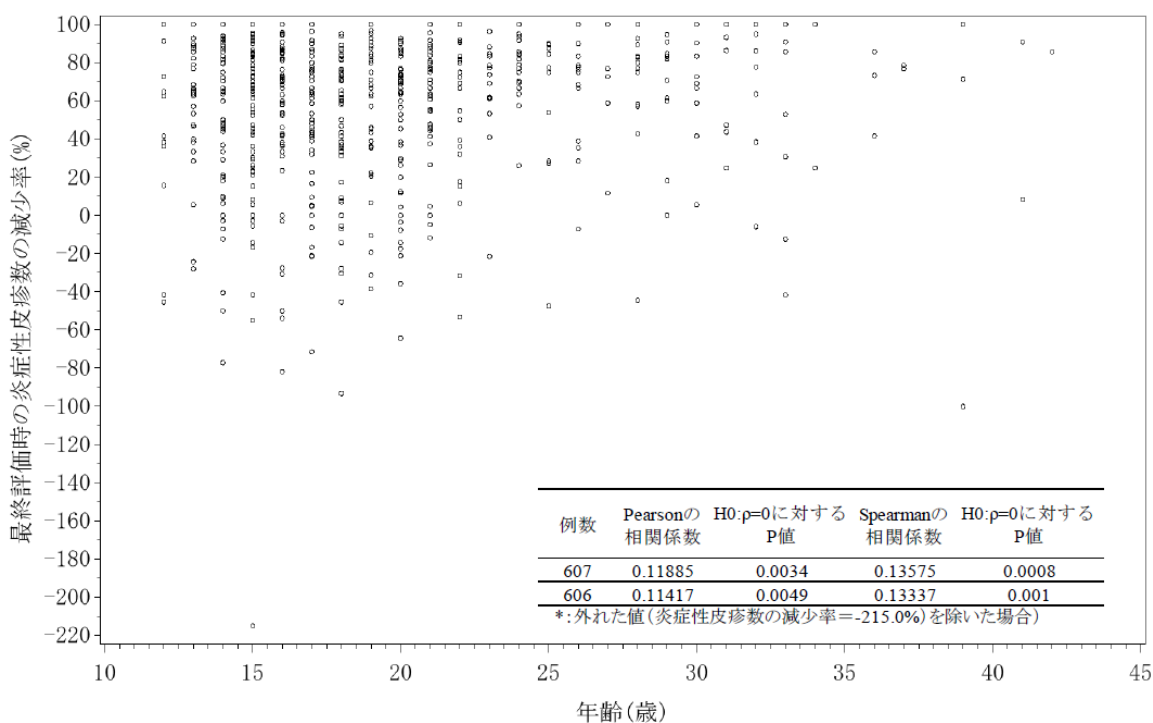


図 2.7.3-2 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率と年齢の散布図

表 2.7.3-25 年齢別の炎症性皮疹数の減少率 (FAS)

項目	投与群	例数	中央値	Pとの差*	差の95%CI*
12~15歳	2.5% M605101	52	73.86	35.29	22.46 ~51.54
	5% M605101	46	72.75	37.43	23.18 ~53.68
	M605101プラセボ	57	30.43	-	-
16~18歳	2.5% M605101	57	66.67	25.49	13.33 ~40.64
	5% M605101	51	72.00	30.93	18.14 ~45.45
	M605101プラセボ	54	36.70	-	-
19~22歳	2.5% M605101	46	69.34	19.23	7.02 ~32.60
	5% M605101	52	71.89	22.32	10.26 ~34.72
	M605101プラセボ	58	45.80	-	-
23~49歳	2.5% M605101	48	80.36	18.04	6.67 ~30.74
	5% M605101	54	78.76	16.71	6.41 ~30.77
	M605101プラセボ	32	60.57	-	-

\*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 (%)

P : M605101プラセボ

総括報告書 表11-10 (5.3.5.1-1) から改変

## (2) 長期投与試験

治療開始時点でアダパレンを4週間以上使用していた被験者が73例（2.5% M605101群：36例、5% M605101群：37例）みられたことから、アダパレン併用を外的要因とし、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率に対する影響を追加解析した。また、治療開始日に分離された*P. acnes*の薬剤感受性を外因性要因とし、炎症性皮疹数の減少率に対する影響も追加解析した。その結果、各皮疹数の減少率に対するこれら外因性要因の影響はみられなかった。

## 1) アダパレン併用

治験期間中にアダパレンを併用していた被験者及び併用していなかった被験者の炎症性皮疹数、総皮疹数及び非炎症性皮疹数の推移を、[図 2.7.3-3](#)～[図 2.7.3-5](#)及び[表 2.7.3-26](#)～[表 2.7.3-28](#)に示した。2.5% M605101群では、アダパレンを併用した被験者の炎症性皮疹数は、併用しなかった被験者に比べてわずかに多かったが、5% M605101群ではアダパレン併用の有無による違いはみられなかった。総皮疹数及び非炎症性皮疹数は、両投与群ともアダパレン併用の有無による違いはみられなかった。

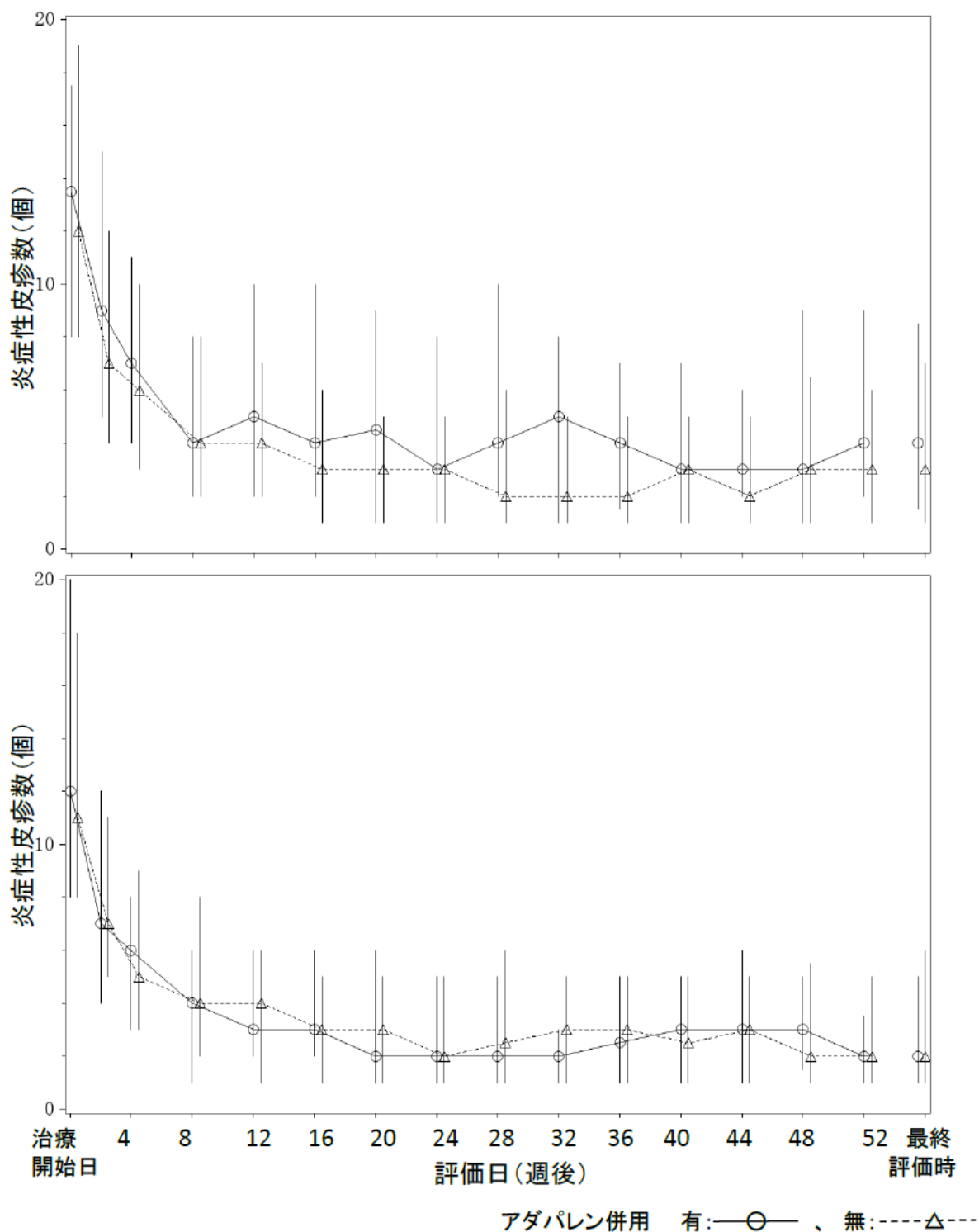


図 2.7.3-3 アダパレン併用の有無による炎症性皮疹数の推移  
 上段：2.5% M605101群、 下段：5% M605101群  
 (25%点－中央値－75%点)

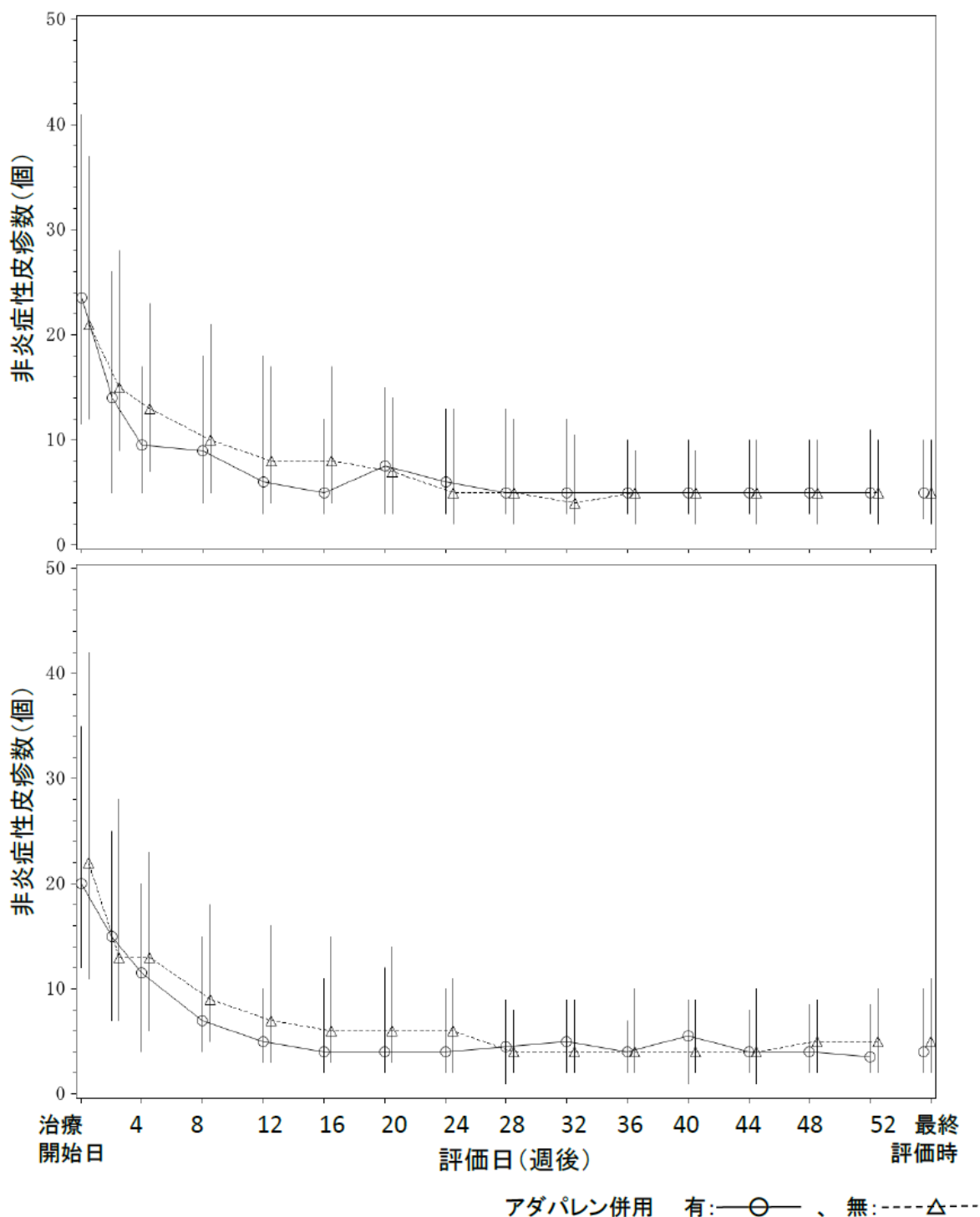


図 2.7.3-4 アダパレン併用の有無による非炎症性皮疹数の推移  
 上段：2.5% M605101群、 下段：5% M605101群  
 (25%点—中央値—75%点)

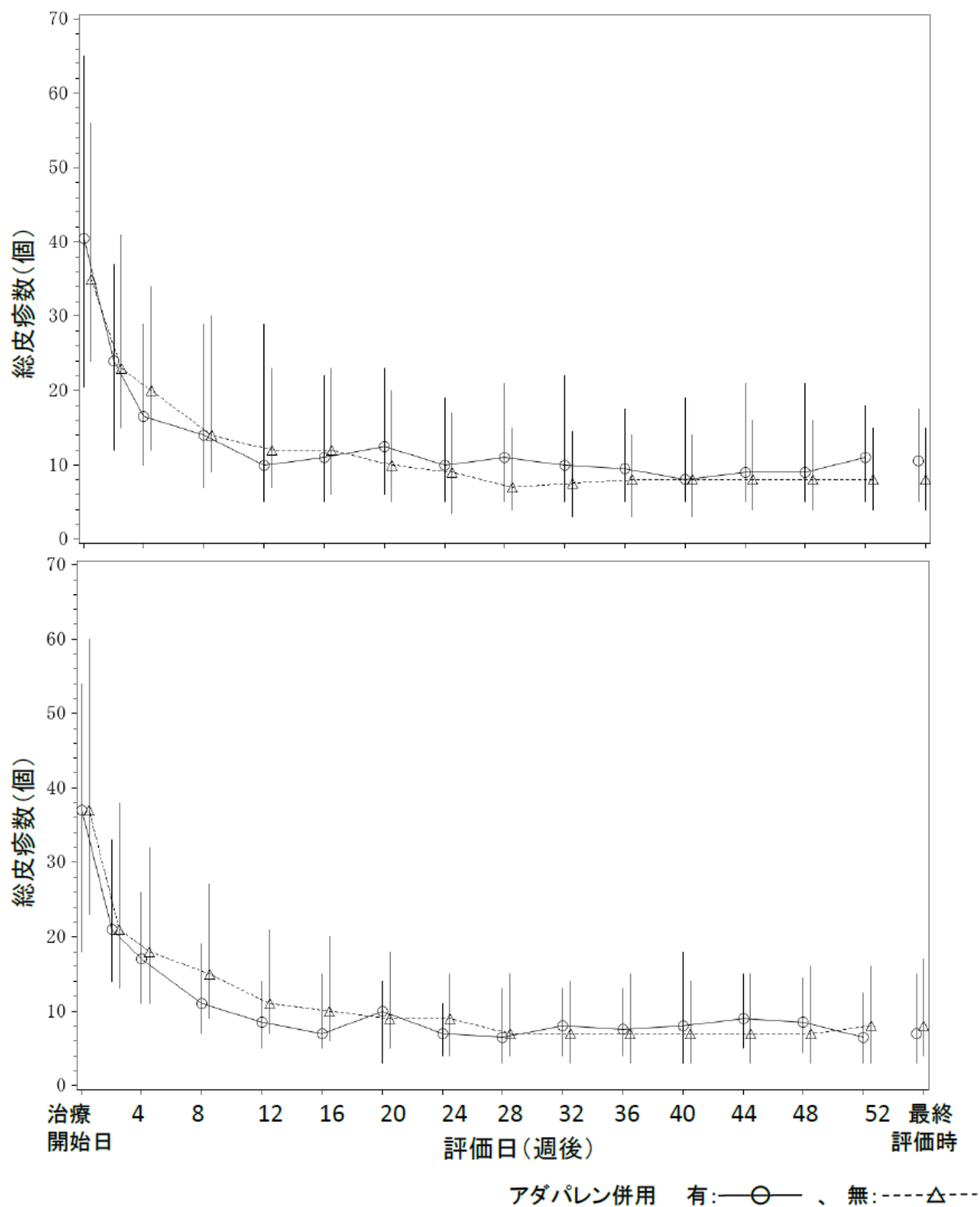


図 2.7.3-5 アダパレン併用の有無による総皮疹数の推移  
 上段：2.5% M605101群、 下段：5% M605101群  
 (25%点—中央値—75%点)

表 2.7.3-26 アダパレン併用の有無別各評価日の炎症性皮疹数

評価日	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	併用有	例数	併用無	例数	併用有	例数	併用無
治療 開始日	36	13.5 (8, 17.5)	195	12 (8, 19)	37	12 (8, 20)	190	11 (8, 18)
2 週後	35	9 (5, 15)	195	7 (4, 12)	37	7 (4, 12)	187	7 (5, 11)
4 週後	36	7 (4, 11)	191	6 (3, 10)	34	6 (3, 8)	183	5 (3, 9)
8 週後	35	4 (2, 8)	187	4 (2, 8)	35	4 (1, 6)	181	4 (2, 8)
12 週後	35	5 (2, 10)	186	4 (2, 7)	34	3 (2, 6)	182	4 (1, 6)
16 週後	35	4 (2, 10)	186	3 (1, 6)	35	3 (2, 6)	178	3 (1, 5)
20 週後	34	4.5 (1, 9)	183	3 (1, 5)	35	2 (1, 6)	177	3 (1, 5)
24 週後	34	3 (1, 8)	180	3 (1, 5)	33	2 (1, 5)	174	2 (1, 5)
28 週後	34	4 (2, 10)	178	2 (1, 6)	32	2 (1, 5)	172	2.5 (1, 6)
32 週後	33	5 (1, 8)	176	2 (1, 5)	33	2 (1, 3)	170	3 (1, 5)
36 週後	32	4 (1.5, 7)	176	2 (1, 5)	34	2.5 (1, 5)	169	3 (1, 5)
40 週後	33	3 (1, 7)	169	3 (1, 5)	34	3 (1, 5)	166	2.5 (1, 5)
44 週後	31	3 (2, 6)	169	2 (1, 5)	33	3 (1, 6)	165	3 (1, 5)
48 週後	31	3 (1, 9)	168	3 (1, 6.5)	32	3 (1.5, 5)	164	2 (1, 5.5)
52 週後	31	4 (2, 9)	167	3 (1, 6)	32	2 (1, 3.5)	163	2 (1, 5)
最終 評価時	36	4 (1.5, 8.5)	195	3 (1, 7)	37	2 (1, 5)	190	2 (1, 6)

表a-1-1 (5.3.5.3-1) から改変

中央値 (25%点、75%点) (個)

表 2.7.3-27 アダパレン併用の有無別各評価日の非炎症性皮疹数

評価日	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	併用有	例数	併用無	例数	併用有	例数	併用無
治療 開始日	36	23.5 (11.5, 41)	195	21 (12, 37)	37	20 (12, 35)	190	22 (11, 42)
2 週後	35	14 (5, 26)	195	15 (9, 28)	37	15 (7, 25)	187	13 (7, 28)
4 週後	36	9.5 (5, 17)	191	13 (7, 23)	34	11.5 (4, 20)	183	13 (6, 23)
8 週後	35	9 (4, 18)	187	10 (5, 21)	35	7 (4, 15)	181	9 (5, 18)
12 週後	35	6 (3, 18)	186	8 (4, 17)	34	5 (3, 10)	182	7 (3, 16)
16 週後	35	5 (3, 12)	186	8 (4, 17)	35	4 (2, 11)	178	6 (3, 15)
20 週後	34	7.5 (3, 15)	183	7 (3, 14)	35	4 (2, 12)	177	6 (3, 14)
24 週後	34	6 (3, 13)	180	5 (2, 13)	33	4 (2, 10)	174	6 (2, 11)
28 週後	34	5 (3, 13)	178	5 (2, 12)	32	4.5 (1, 9)	172	4 (2, 8)
32 週後	33	5 (3, 12)	176	4 (2, 10.5)	33	5 (2, 9)	170	4 (2, 9)
36 週後	32	5 (3, 10)	176	5 (2, 9)	34	4 (2, 7)	169	4 (2, 10)
40 週後	33	5 (3, 10)	169	5 (2, 9)	34	5.5 (1, 9)	166	4 (2, 9)
44 週後	31	5 (3, 10)	169	5 (2, 10)	33	4 (2, 8)	165	4 (1, 10)
48 週後	31	5 (3, 10)	168	5 (2, 10)	32	4 (2, 8.5)	164	5 (2, 9)
52 週後	31	5 (3, 11)	167	5 (2, 10)	32	3.5 (2, 8.5)	163	5 (2, 10)
最終 評価時	36	5 (2.5, 10)	195	5 (2, 10)	37	4 (2, 10)	190	5 (2, 11)

表a-1-2 (5.3.5.3-1) から改変

中央値 (25%点、75%点) (個)

表 2.7.3-28 アダパレン併用の有無別各評価日の総皮疹数

評価日	2.5% M605101				5% M605101			
	例数	併用有	例数	併用無	例数	併用有	例数	併用無
治療 開始日	36	40.5 (20.5, 65)	195	35 (24, 56)	37	37 (18, 54)	190	37 (23, 60)
2 週後	35	24 (12, 37)	195	23 (15, 41)	37	21 (14, 33)	187	21 (13, 38)
4 週後	36	16.5 (10, 29)	191	20 (12, 34)	34	17 (11, 26)	183	18 (11, 32)
8 週後	35	14 (7, 29)	187	14 (9, 30)	35	11 (7, 19)	181	15 (9, 27)
12 週後	35	10 (5, 29)	186	12 (7, 23)	34	8.5 (5, 14)	182	11 (7, 21)
16 週後	35	11 (5, 22)	186	12 (6, 23)	35	7 (5, 15)	178	10 (6, 20)
20 週後	34	12.5 (6, 23)	183	10 (5, 20)	35	10 (3, 14)	177	9 (5, 18)
24 週後	34	10 (5, 19)	180	9 (3.5, 17)	33	7 (4, 11)	174	9 (4, 15)
28 週後	34	11 (5, 21)	178	7 (4, 15)	32	6.5 (3, 13)	172	7 (4, 15)
32 週後	33	10 (5, 22)	176	7.5 (3, 14.5)	33	8 (4, 13)	170	7 (3, 14)
36 週後	32	9.5 (5, 17.5)	176	8 (3, 14)	34	7.5 (4, 13)	169	7 (3, 15)
40 週後	33	8 (5, 19)	169	8 (3, 14)	34	8 (3, 18)	166	7 (3, 14)
44 週後	31	9 (5, 21)	169	8 (4, 16)	33	9 (5, 15)	165	7 (3, 15)
48 週後	31	9 (5, 21)	168	8 (4, 16)	32	8.5 (4.5, 14.5)	164	7 (3, 16)
52 週後	31	11 (5, 18)	167	8 (4, 15)	32	6.5 (3, 12.5)	163	8 (3, 16)
最終 評価時	36	10.5 (5, 17.5)	195	8 (4, 15)	37	7 (3, 15)	190	8 (4, 17)

表a-1-3 (5.3.5.3-1) から改変

中央値 (25%点、75%点) (個)

2) 治療開始日に分離された*P. acnes*の薬剤感受性

治療開始日に分離された*P. acnes*には、CLDM又はエリスロマイシン(以下、EM)に対する感受性が低い菌株が見られたことから、CLDM及びEMの感受性による最終評価時の炎症性皮疹数の減少率への影響を検討した。

CLDMのMIC別の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、71.43~100.0%の範囲にあった(表 2.7.3-29)。MICが8 µg/mL未満のCLDM感受性菌株及び8 µg/mL以上のCLDM耐性菌株が分離された被験者の炎症性皮疹数の減少率(中央値)はそれぞれ79.13%及び80.00%と差はみられなかった。

EMのMIC別の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、35.00~89.66%の範囲であった(表 2.7.3-30)。MICが2 µg/mL未満のEM感受性菌株及び2 µg/mL以上のEM耐性菌株が分離された被験者の炎症性皮疹数の減少率(中央値)は、それぞれ79.31%及び78.64%と差はみられなかった。

なお、CLDM耐性菌株及びEM耐性菌株は、国内の尋常性ざ瘡患者から分離された*P. acnes*の薬剤耐性を報告した文献<sup>6)</sup>のブレイクポイント値を用いて判断した。

表 2.7.3-29 *P. acnes*に対するクリンダマイシンのMIC別炎症性皮疹数の減少率

薬剤濃度	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	<8	≥8
例数	14	79	15	23	22	1	2	3	4	0	1	10	3	156	21
中央値	87.86	80.00	71.43	75.00	82.59	79.31	77.65	80.00	89.58	-	100.0	71.66	90.91	79.13	80.00
25%点	42.42	42.86	45.00	57.14	45.89	-	-	-	-	-	-	17.50	-	42.86	20.00
75%点	98.15	94.36	89.12	89.47	95.36	-	-	-	-	-	-	88.55	-	94.12	93.75

薬剤濃度：µg/mL、ブレイクポイント：≥8 µg/mL (％)

表 2.7.3-30 *P. acnes*に対するエリスロマイシンのMIC別炎症性皮疹数の減少率

薬剤濃度	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	<2	≥2
例数	39	103	9	1	1	0	0	0	0	0	0	0	24	153	24
中央値	85.71	76.47	89.66	71.43	35.00	-	-	-	-	-	-	-	78.64	79.31	78.64
25%点	41.18	44.16	50.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52.73	42.86	52.73
75%点	94.51	94.12	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92.67	94.12	92.67

薬剤濃度：µg/mL、ブレイクポイント：≥2 µg/mL (％)

2.7.3.3.2 海外臨床試験の結果との比較と解析

海外臨床試験は、尋常性ざ瘡に対する██████(1% CLDM/2.5% BPO配合剤)の有効性と安全性を確認する目的で実施した。第III相試験では、██████基剤ゲルとともに2.5% BPOゲルを対照薬としており、2.5% BPOゲル及び██████基剤ゲルの各皮疹に対する効果を第II/III相試験と比較した。

### 2.7.3.3.2.1 試験対象集団

海外第III相試験では、EGSSに基づく中等症から重症の尋常性ざ瘡患者を対象としたため、顔面の炎症性皮疹数の選択基準は17個以上40個未満と、国内臨床試験の選択基準に比べて、炎症性皮疹数の下限値が大きくなった。選択基準の年齢下限は、国内臨床試験と同様、12歳以上と規定していたが、年齢上限は、国内臨床試験（50歳未満）と異なり、海外第III相試験では70歳以下と規定した。

### 2.7.3.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

第III相試験を統合した人口統計学的及び他の基準値の特性は、ITTを対象に表 2.7.3-47及び表 2.7.3-48示した。2.5% BPOゲル群及び██████基剤群の年齢（平均±標準偏差）は、それぞれ19.1±7.1歳及び19.4±6.8歳と、第II/III相試験の2.5% M605101群及びM605101プラセボ群と類似していた。2.5% BPOゲル群の被験者は女性の割合が56.2%と高かったが、██████基剤群は48.6%と低かった。2.5% BPOゲル群及び██████基剤群の治療開始日の炎症性皮疹数、総皮疹数及び非炎症性皮疹数の中央値は、それぞれ25個及び25個、67個及び66個、41個及び39個を投与群間で差はみられず、いずれの皮疹も第II/III相試験に比べて多かった。

### 2.7.3.3.2.3 被験者の内訳

2つの第III相試験では、組み入れられた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）に治験薬が投与され、2,492例が治験を完了した。2.5% BPOゲル群では98例、██████基剤群では62例が治験途中で中止となり、主な理由は追跡不能（Lost to Follow-Up）及び被験者の希望（Subject Request）であった。

### 2.7.3.3.2.4 全有効性試験の結果の比較

国内第II/III相試験の2.5% M605101群とM605101プラセボ群の各皮疹の減少数及び減少率の差と海外第III相試験の2.5% BPOゲル群と██████基剤群の各皮疹の減少数及び減少率の差を比較した。

各皮疹の減少数の差は、表 2.7.3-31に示すようにすべての皮疹で試験間差はみられなかった。各皮疹の減少率の差は、表 2.7.3-32に示すように、炎症性皮疹数の減少率では試験間差はみられなかったが、総皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率の差は、国内第II/III相試験が海外第III相試験に比べて大きかった。

表 2.7.3-31 国内外臨床試験の比較（皮疹の減少数）

	第II/III相試験（国内）			第III相試験（海外）		
	2.5% M605101	M605101プラセボ	差*	2.5% BPOゲル	██████基剤	差
炎症性皮疹数	12	7	5 (4~7)	14	9	5
総皮疹数	29	14	16 (12~20)	30	18	12
非炎症性皮疹数	16	7	10 (7~13)	16	10	6

\*差（差の95%信頼区間）：ホッジス・レーマンの推定量

中央値（個）

2.5% BPOゲル：2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

表 2.7.3-32 国内外臨床試験の比較（皮疹の減少率）

	第II/III相試験（国内）			第III相試験（海外）		
	2.5% M605101	M605101プラセボ	差*	2.5% BPOゲル	██████基剤	差
炎症性皮疹数	72.73	41.67	25.72 (19.23~32.89)	55.2	34.4	20.8
総皮疹数	62.22	28.57	29.44 (22.73~36.46)	46.6	26.9	19.7
非炎症性皮疹数	56.52	21.88	29.48 (21.38~37.59)	43.8	26.0	17.8

\*差（差の95%信頼区間）：ホッジス・レーマンの推定量  
2.5% BPOゲル：2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

中央値（%）

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、「本品の適量を1日1回、洗顔後、全顔に塗布する。」とした。

#### 2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

##### (1) 用法

海外第II相臨床試験の結果（表 2.7.3-17）、炎症性皮疹に対する効果は、2.5% BPOゲルを1日1回（夜）投与した群及び1日2回（朝及び夜）投与した群で差がみられなかったが、皮膚安全性スコアは、1日1回投与した群に比べて、1日2回投与した群で高い値を示した。

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（平均±標準偏差）は、それぞれ40.0±47.8%及び46.8±34.4%と同様の値を示し、██████基剤群（26.2±45.8%）に比べて大きな値であった。EGSSの成功率やEGSSのVAS値の変化量も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、██████基剤群28%（11/40例）と同程度であったが、投与部位の皮膚の安全性を評価した鱗屑及び紅斑のスコア（表 2.7.3-18）は、1日2回投与群が1日1回投与群に比べて高い値を示した。すなわち、1日1回投与群と1日2回投与群の12週後の鱗屑は、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であり、投与部位の皮膚に対する影響は、1日1回投与群が1日2回投与群に比べ小さかった。

1日1回投与と1日2回投与では、炎症性皮疹に対する効果に明確な差はみられなかったが投与部位の皮膚に対する安全性は、1日1回投与が1日2回投与に比べて高いことから、第II/III相試験の用法は、1日1回（夜）で実施した。その結果、2.5% M605101群の炎症性皮疹の減少率は、M605101プラセボ群に対して優れてい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) 製剤濃度

第II/III相試験の結果、2.5% M605101群及び5% M605101群の各皮疹の減少率は、M605101プラセボ群に対して有意な差がみられ、各皮疹数の経時推移は、類似していた。しかし、比較的良好にみられる因果関係が否定できない有害事象の多くは、5% M605101群の発現割合が高かった。さらには、海外で実施した皮膚累積刺激性試験（詳細は、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）では、BPO濃度に相関した皮膚刺激性がみられ、皮膚感作性試験（詳細は、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ことから、安全性を考慮して製剤濃度は2.5%が妥当と考える。

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、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）は、2.5% M605101群が72.73%、5% M605101群が75.00%とほぼ同様の値となり、M605101プラセボ群（41.67%）との間で統計学的に有意な差がみられた（ $p<0.001$ ）。副次的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（中央値）は、2.5% M605101群が56.52%及び62.22%、5% M605101群が68.18%及び67.86%と、M605101プラセボ群（21.88%及び28.57%）との間に統計学的に有意な差がみられた（ $p<0.001$ ）。

第II/III相試験で比較的良好にみられる因果関係が否定できない有害事象のうち、適用部位適用部位刺激感及び皮膚剥脱の発現割合は、5% M605101群が高かった。適用部位紅斑の発現割合は2.5% M605101群が高かったが、中等度の発現割合は5% M605101群が高かった。長期投与試験で比較的良好にみられる因果関係が否定できない有害事象のうち、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の発現割合は、5% M605101群が高かった。

海外で実施した健康成人を対象とした皮膚累積刺激性試験では、皮膚累積刺激スコアはBPO濃度に依存して高くなり、5% BPO製剤と1~3% BPO製剤との間で統計学的に有意な差がみられた。更に健康成人を対象とした皮膚感作性試験では、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。

国内で実施した第II/III相試験、海外で実施した皮膚累積刺激性試験及び皮膚刺激・感作性試験の結果から、有効性の面では2.5% M605101及び5% M605101に差はみられないが、安全性の面では2.5% M605101が5% M605101を上回っていると考え、製剤濃度は2.5%とした。

表 2.7.3-33 比較的良好とみられる因果関係が否定できない有害事象（重症度別）

[SOC]	PT	第 II/III 相試験		長期投与試験	
		2.5% 例数 (%)	5% 例数 (%)	2.5% 例数 (%)	5% 例数 (%)
安全性解析対象集団		204	204	231	227
適用部位刺激感	高度	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.5)	0	0
	軽度	17 (8.3)	24 (11.8)	44 (19.0)	46 (20.3)
適用部位紅斑	高度	0	0	0	0
	中等度	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
	軽度	26 (12.7)	18 (8.8)	31 (13.4)	40 (17.6)
適用部位乾燥	高度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	2 (1.0)	3 (1.5)	30 (13.0)	38 (16.7)
適用部位そう痒感	高度	0	0	0	0
	中等度	0	2 (1.0)	0	0
	軽度	7 (3.4)	4 (2.0)	14 (6.1)	13 (5.7)
皮膚剥脱	高度	0	0	0	0
	中等度	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
	軽度	38 (18.6)	47 (23.0)	42 (18.2)	53 (23.3)
接触性皮膚炎	高度	0	0	0	0
	中等度	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.7)	0
	軽度	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (1.8)

いずれかの投与群で2%以上見られた有害事象

総括報告書 表14-38 (5.3.5.1-1) 及び表14-8-5 (5.3.5.2-1) から改変

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験の結果（表 2.7.3-12～表 2.7.3-14）、2.5% M605101群の炎症性皮疹数の推移（中央値）は、2週後より減少し、12週後には4個となり、16週後から最終評価時までには2個又は3個であった。非炎症性皮疹数の推移（中央値）は2週後より減少し、12週後には8個、24週後には5個となり、最終評価時までには4個又は5個であった。総皮疹数の推移（中央値）は2週後より減少し、12週後には11個、24週後に9個となり、最終評価時までには8個であった。

本剤の投与により、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数が減少し、炎症性皮疹数は12週後まで、非炎症性皮疹及び総皮疹数は24週まで経時的に減少し、その後、皮疹数は増加することなく、最終評価時まで推移したことから、本剤の耐薬性の発現は否定できるものとする。

## 2.7.3.6 付録

表 2.7.3-34 国内臨床試験の除外基準

第II/III相試験	長期投与試験	除外基準
■	■	治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面（眼囲及び口唇を除く）に伴う患者
■	■	治験期間中*に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者
■	—	月経周期に伴い、有効性評価に影響を及ぼす程のざ瘡の症状の変動が認められる患者
■	—	治療開始日前12週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤を内服又は顔面へ外用した患者
—	■	治療開始日前4週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤の顔面への外用を開始又は再開した患者
■	—	治療開始日12週間前から治療開始日4週間前までに、抗菌剤の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を合計14日以上使用した患者
■	—	治療開始日前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 ざ瘡治療薬（ビタミンB <sub>2</sub> 及びB <sub>6</sub> は使用可とする）、ステロイド、抗菌剤 その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ビタミンD <sub>3</sub> 誘導体、ホルモン剤等）
■	—	治療開始日前4週間以内に、顔面に以下の療法を受けた患者 ケミカルピーリング、レーザー治療・光線療法、面皷吸引・圧出、その他、ざ瘡の治療を目的とした療法
■	—	治療開始日前2週間以内に、顔面（眼囲及び口唇を除く）に以下の局所投与医薬品を使用した患者 ざ瘡治療薬、ステロイド、抗菌剤 その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ビタミンD <sub>3</sub> 誘導体、ホルモン剤等）
■	—	治療開始日前2週間以内に、顔面（眼囲及び口唇を除く）にエステティック施術を受けた患者
■	—	治療開始日前2週間以内に、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（スクラブ入り洗顔料、アゼライン酸含有化粧品等）を顔面へ使用した患者
■	■	治療開始日前4カ月（120日）以内に、他の治験に参加していた患者
■	—	本治験に参加したことがある患者
■	■	治験薬の成分（過酸化ベンゾイル、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー及び水酸化カリウム）に対する過敏症（皮膚過敏症を含む）の既往がある患者

\*：治療期間中：第II/III相試験では、観察開始日から治療開始日12週後又は中止日まで、長期投与試験では、治療開始日から52週後又は中止日まで

表 2.7.3-34 国内臨床試験の除外基準（続き）

第II/III相試験	長期投与試験	除外基準
■	■	本治験への参加が適切ではない重篤な合併症（全身疾患を含む）を有する患者
■	■	妊娠中又は治験期間中*に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者
■	—	観察期間の治験薬の投与遵守率が70%未満の患者
■	—	観察期間における炎症性皮疹数の減少率が30%以上の患者
■	■	その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者

\*：治験期間中：第II/III相試験では、観察開始日から治療開始日12週後又は中止日まで、長期投与試験では、治療開始日から52週後又は中止日まで

表 2.7.3-35 海外臨床試験の除外基準

第II相試験	第III相試験	除外基準
■	■	本治験への組入れ前30日以内に他の治験薬若しくは治験用医療機器を使用した被験者、又は本治験と同時に他の治験に参加した被験者
—	■	■の第II相試験に参加した被験者
■	■	本治験薬の臨床評価を妨げる可能性のある顔面の皮膚科的状态（集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡、口囲皮膚炎、臨床的に重大な酒さ、グラム陰性毛嚢炎等）を有する被験者
■	■	局所若しくは全身的治療を要する又は評価及び病変数のカウントを困難とするような、基礎疾患若しくは顔面のその他の皮膚科的状态を有する被験者
■	■	本治験の評価を妨げる可能性のある顎ひげ、口ひげのある被験者
■	■	化粧品性ざ瘡を有する、又は既往のある被験者
■	■	顔面トリートメント（化粧品、石鹸、マスク、洗顔剤、日焼け止め等）の際に、重大な灼熱感又は刺痛の既往のある被験者
■	■	本治験期間中に妊娠、授乳又は妊娠を予定している女性被験者
■	■	本治験参加10週間以内に、エストロゲン製剤（Depogen [有効成分の一般名：エストラジオール]、Depo-Testadiol [同：エストラジオール-テストステロン]、Gynogen [同：ヨヒンビン]、Valergen [同：エストラジオール] 等）を使用した被験者。ただし、本治験参加12週間以前からエストロゲン製剤を使用していた被験者は、本治験期間中に薬剤の用量・種類の変更又は中止しない限りにおいて、本治験から除外しないこととした。
■	■	多毛症、多嚢胞卵巣又は臨床的に重大な月経不順の既往のある女性被験者
■	■	限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、偽膜性大腸炎、慢性又は反復性の下痢若しくは抗生物質関連腸炎の既往のある被験者
■	■	過去6カ月以内に癌治療を受けた被験者（癌種は問わない）
■	■	本治験期間中に、ざ瘡の悪化が報告されている薬剤及び/又はビタミン剤（アザチオプリン、ハロペリドール、ビタミンD、ビタミンB <sub>12</sub> 、ハロゲン剤 [ヨウ化物、臭化物等]、リチウム、全身投与又は「弱い」～「非常に強い」コルチコステロイド、フェニトイン、フェノバルビタール）を使用した被験者。ただし、Food and Drug Administrationが認めた処方量のビタミン剤の日常的な使用は可とした。
■	■	本治験薬の治験薬概要書に記載された成分に対する過敏症又はアレルギー反応の既往のある被験者（剤型を問わず、クリンダマイシン、リンコマイシン又は過酸化ベンゾイルに対する過敏症が知られている）。
■	■	過酸化ベンゾイル、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、サリチル酸、レチノール、グリコール酸等の成分を含有する、刺激性のある一般用医薬品を併用中の被験者

表 2.7.3-35 海外臨床試験の除外基準 (続き)

第II相試験	第III相試験	除外基準
■	■	以下に掲げた局所投与薬剤に関する休薬期間を守れない、又は併用を必要とする被験者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・収斂剤又は研磨剤の局所投与：1週間</li> <li>・抗生物質*の顔面への投与：2週間</li> <li>・併用禁止の保湿剤又は日焼け止め：2週間</li> <li>・その他のざ瘡治療薬の局所投与：2週間</li> <li>・抗菌剤を含有する石鹸：2週間</li> <li>・抗炎症剤及びコルチコステロイドの顔面への投与*：4週間</li> <li>・レチノイド（レチノールを含む）：4週間</li> </ul>
■	■	以下に掲げた全身投与薬剤に関する休薬期間を守れない、又は併用を必要とする被験者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・コルチコステロイド（筋肉内注射を含む）：4週間</li> <li>・抗生物質*：4週間</li> <li>・その他のざ瘡治療薬の全身投与：4週間</li> <li>・レチノイドの全身投与：6カ月間</li> </ul>
■	■	本治験期間中に日焼けブースの使用又は日光浴を予定している被験者
■	■	言語の問題、精神発達遅滞又は脳機能障害により、治験責任医師とのコミュニケーション又は協力ができない被験者
—	■	コントロール不良のため、本治験参加中の被験者の安全性が確保できないと治験責任医師が判断した基礎疾患を有する被験者

\*治験実施計画書で規定した、抗生物質及び局所/吸入コルチコステロイドの使用に関する免除については、個別に判断した。

表 2.7.3-36 Summary of Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to Treat Subjects)

<b>Inflammatory Lesion Count</b>	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
██████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)					
Mean ± Std.	26.1 ± 6.3	17.1 ± 10.3	14.7 ± 10.9	12.4 ± 9.1	11.2 ± 9.3
Median	25.0	16.0	13.0	10.0	9.0
(Min., Max.)	(17, 44)	(2, 56)	(0, 60)	(0, 42)	(0, 49)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)					
Mean ± Std.	28.0 ± 7.4	22.1 ± 13.6	20.6 ± 11.3	17.6 ± 11.2	16.1 ± 10.5
Median	26.0	20.5	19.0	16.5	15.0
(Min., Max.)	(17, 46)	(1, 72)	(2, 52)	(1, 54)	(1, 44)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)					
Mean ± Std.	26.7 ± 7.3	19.9 ± 12.6	21.0 ± 16.7	16.7 ± 16.2	16.6 ± 17.1
Median	26.0	16.0	18.5	14.0	12.0
(Min., Max.)	(17, 42)	(2, 60)	(2, 121)	(0, 121)	(0, 121)
██████████ Vehicle Gel QD (N=39)					
Mean ± Std.	27.0 ± 6.2	22.7 ± 11.8	22.5 ± 11.8	20.5 ± 10.3	19.7 ± 11.8
Median	29.0	22.0	20.0	22.0	19.0
(Min., Max.)	(17, 40)	(4, 51)	(4, 52)	(4, 37)	(0, 42)
██████████ Gel, 1/2.5% BID (N=78)					
Mean ± Std.	27.6 ± 7.5	20.3 ± 13.8	15.4 ± 11.4	13.6 ± 11.3	12.6 ± 11.3
Median	26.0	17.0	11.5	11.0	11.0
(Min., Max.)	(17, 40)	(1, 77)	(2, 52)	(0, 50)	(0, 55)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)					
Mean ± Std.	27.0 ± 7.7	18.3 ± 11.5	16.4 ± 10.8	14.1 ± 9.4	14.0 ± 9.1
Median	26.0	17.0	15.0	13.0	12.5
(Min., Max.)	(17, 40)	(0, 55)	(0, 51)	(0, 41)	(0, 38)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████████)

総括報告書 Table 14.2.1.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-36 Summary of Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to Treat Subjects) (続き)

Inflammatory Lesion Count	Absolute Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
■ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	9.0 ± 8.2	11.4 ± 9.8	13.6 ± 9.5	14.8 ± 10.0
Median	9.0	12.0	15.0	16.0
(Min., Max.)	(-12, 27)	(-21, 31)	(-18, 34)	(-17, 34)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	5.9 ± 10.2	7.4 ± 9.2	10.4 ± 9.5	11.9 ± 10.5
Median	7.0	7.0	12.0	14.0
(Min., Max.)	(-33, 23)	(-16, 27)	(-14, 29)	(-16, 35)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	6.8 ± 10.3	5.7 ± 15.0	10.0 ± 14.8	10.1 ± 15.6
Median	7.0	7.0	11.5	12.5
(Min., Max.)	(-23, 31)	(-83, 37)	(-83, 35)	(-83, 37)
■ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	4.2 ± 9.7	4.5 ± 10.6	6.5 ± 9.4	7.2 ± 11.0
Median	6.0	7.0	9.0	7.0
(Min., Max.)	(-20, 20)	(-22, 22)	(-15, 24)	(-25, 26)
■ Gel, 1/2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	7.3 ± 11.6	12.2 ± 10.5	14.0 ± 11.8	15.0 ± 12.4
Median	8.0	13.0	14.0	16.0
(Min., Max.)	(-38, 30)	(-13, 37)	(-15, 35)	(-23, 40)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	8.7 ± 9.2	10.5 ± 9.6	12.9 ± 9.3	13.0 ± 9.7
Median	10.5	10.0	13.5	13.0
(Min., Max.)	(-15, 32)	(-11, 31)	(-7, 32)	(-12, 32)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

■ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (■)

総括報告書 Table 14.2.1.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-36 Summary of Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to Treat Subjects) (続き)

Inflammatory Lesion Count	Percent Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
██████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	36.0 ± 30.2	44.5 ± 36.4	51.4 ± 35.6	56.3 ± 33.9
Median	37.0	50.0	60.0	61.9
(Min., Max.)	(-36, 89)	(-90, 100)	(-106, 100)	(-53, 100)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	23.9 ± 34.2	27.2 ± 34.1	38.7 ± 33.8	42.1 ± 36.5
Median	26.6	23.9	41.9	50.8
(Min., Max.)	(-92, 96)	(-64, 92)	(-37, 94)	(-67, 97)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	27.2 ± 36.5	22.7 ± 50.9	39.4 ± 45.2	40.0 ± 47.8
Median	33.3	27.8	51.0	52.3
(Min., Max.)	(-80, 89)	(-218, 95)	(-218, 100)	(-218, 100)
██████ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	17.2 ± 38.1	16.4 ± 43.3	23.9 ± 38.9	26.2 ± 45.8
Median	22.9	30.0	30.0	23.3
(Min., Max.)	(-87, 78)	(-100, 85)	(-88, 83)	(-147, 100)
██████ Gel, 1/2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	28.4 ± 38.5	44.9 ± 36.6	49.6 ± 40.9	52.8 ± 43.9
Median	31.2	53.1	60.3	58.5
(Min., Max.)	(-97, 96)	(-60, 93)	(-68, 100)	(-124, 100)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	33.9 ± 34.3	39.2 ± 34.6	47.4 ± 33.7	46.8 ± 34.4
Median	36.5	40.0	48.8	50.5
(Min., Max.)	(-40, 100)	(-37, 100)	(-37, 100)	(-60, 100)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████)

総括報告書 Table 14.2.1.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-37 Summary of Non-inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects)

<b>Non-Inflammatory Lesion Count</b>	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
██████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)					
Mean ± Std.	52.4 ± 21.8	43.6 ± 25.0	39.2 ± 25.6	32.0 ± 22.8	29.5 ± 24.0
Median	49.0	42.0	34.0	29.0	26.0
(Min., Max.)	(20, 100)	(3, 111)	(1, 108)	(0, 126)	(0, 123)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)					
Mean ± Std.	53.3 ± 23.0	45.0 ± 26.2	41.0 ± 28.0	38.1 ± 30.4	34.3 ± 32.1
Median	50.5	41.5	34.0	33.5	27.0
(Min., Max.)	(21, 100)	(4, 126)	(0, 149)	(1, 178)	(0, 199)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)					
Mean ± Std.	51.2 ± 22.3	41.5 ± 24.6	39.7 ± 29.6	37.3 ± 29.7	34.7 ± 27.6
Median	45.0	37.0	35.5	30.5	26.5
(Min., Max.)	(20, 107)	(4, 130)	(2, 176)	(1, 156)	(0, 123)
██████████ Vehicle Gel QD (N=39)					
Mean ± Std.	52.4 ± 20.7	47.9 ± 27.3	42.9 ± 24.6	40.7 ± 24.5	37.8 ± 27.7
Median	47.0	43.0	40.0	42.0	30.0
(Min., Max.)	(20, 93)	(12, 124)	(7, 111)	(7, 120)	(8, 129)
██████████ Gel, 1/2.5% BID (N=78)					
Mean ± Std.	56.4 ± 22.4	41.4 ± 21.8	33.8 ± 25.6	32.1 ± 25.6	27.5 ± 25.1
Median	53.0	41.5	27.5	22.0	17.5
(Min., Max.)	(21, 105)	(2, 94)	(2, 121)	(0, 119)	(1, 100)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)					
Mean ± Std.	52.4 ± 21.2	40.7 ± 23.3	32.8 ± 23.6	30.7 ± 24.4	29.6 ± 27.0
Median	49.0	40.0	28.5	26.5	23.5
(Min., Max.)	(20, 105)	(0, 108)	(2, 124)	(0, 146)	(0, 161)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████████)

総括報告書 Table 14.2.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-37 Summary of Non-inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects) (続き)

Non-Inflammatory Lesion Count	Absolute Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	8.8 ± 18.8	13.2 ± 23.3	20.4 ± 24.6	22.9 ± 24.9
Median	7.0	17.0	21.0	21.0
(Min., Max.)	(-31, 57)	(-54, 71)	(-69, 65)	(-74, 84)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	8.4 ± 17.6	12.4 ± 21.3	15.2 ± 25.4	19.0 ± 28.3
Median	7.5	13.5	15.5	21.0
(Min., Max.)	(-38, 60)	(-53, 68)	(-82, 78)	(-103, 87)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	9.7 ± 16.5	11.5 ± 23.3	13.9 ± 23.3	16.5 ± 21.6
Median	8.5	13.0	14.5	17.0
(Min., Max.)	(-32, 48)	(-87, 73)	(-87, 64)	(-87, 69)
████████ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	4.5 ± 17.4	9.5 ± 14.9	11.7 ± 17.9	14.6 ± 21.4
Median	10.0	9.0	14.0	15.0
(Min., Max.)	(-47, 28)	(-30, 41)	(-43, 46)	(-52, 58)
████████ Gel, 1/2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	15.0 ± 18.0	22.7 ± 25.3	24.3 ± 23.5	29.0 ± 22.9
Median	15.5	23.0	24.0	26.5
(Min., Max.)	(-39, 62)	(-45, 95)	(-30, 87)	(-19, 91)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	11.8 ± 15.1	19.6 ± 18.5	21.7 ± 20.9	22.8 ± 21.6
Median	14.0	21.0	23.0	23.0
(Min., Max.)	(-23, 46)	(-27, 59)	(-46, 71)	(-61, 72)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (████████)

総括報告書 Table 14.2.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-37 Summary of Non-inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects) (続き)

Non-Inflammatory Lesion Count	Percent Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
██████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	15.8 ± 41.5	23.7 ± 45.4	35.0 ± 43.1	43.0 ± 43.5
Median	14.9	36.1	41.9	48.6
(Min., Max.)	(-105, 86)	(-115, 95)	(-147, 100)	(-157, 100)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	15.8 ± 34.4	22.4 ± 39.8	27.3 ± 48.5	35.4 ± 50.8
Median	13.8	27.0	36.0	45.0
(Min., Max.)	(-94, 94)	(-128, 100)	(-176, 98)	(-224, 100)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	18.7 ± 32.2	21.9 ± 47.9	27.2 ± 49.1	33.1 ± 44.4
Median	18.8	29.4	32.5	36.6
(Min., Max.)	(-61, 85)	(-242, 94)	(-242, 97)	(-242, 100)
██████████ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	10.1 ± 35.8	20.0 ± 29.8	23.3 ± 36.4	29.8 ± 36.6
Median	19.4	22.2	29.7	34.7
(Min., Max.)	(-100, 61)	(-67, 72)	(-75, 76)	(-68, 87)
██████████ Gel, 1/2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	25.4 ± 35.7	38.7 ± 44.1	44.2 ± 37.9	52.7 ± 33.8
Median	30.1	45.3	52.2	60.9
(Min., Max.)	(-130, 92)	(-145, 97)	(-43, 100)	(-34, 97)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	23.9 ± 33.0	39.0 ± 34.3	42.4 ± 40.0	46.1 ± 36.6
Median	27.1	45.2	48.6	50.0
(Min., Max.)	(-65, 100)	(-65, 92)	(-105, 100)	(-61, 100)

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████████)

総括報告書 Table 14.2.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>■ Gel, 1/2.5% QD (N=75)</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	4 ( 5.3%)	9 ( 12.0%)	18 ( 24.0%)	20 ( 26.7%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 2.7%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	4 ( 5.3%)	9 ( 12.0%)	18 ( 24.0%)	18 ( 24.0%)
Mild	0 ( 0.0%)	24 ( 32.0%)	33 ( 44.0%)	34 ( 45.3%)	35 ( 46.7%)
Moderate	63 ( 84.0%)	46 ( 61.3%)	32 ( 42.7%)	22 ( 29.3%)	20 ( 26.7%)
Severe	12 ( 16.0%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)	0 ( 0.0%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		6 ( 8.0%)	11 ( 14.7%)	25 ( 33.3%)	25 ( 33.3%)
Failure		69 ( 92.0%)	64 ( 85.3%)	50 ( 66.7%)	50 ( 66.7%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

■ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (■)

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>Clindamycin Gel, 1% QD (N=82 )</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	1 ( 1.2%)	7 ( 8.5%)	11 ( 13.4%)	9 ( 11.0%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	1 ( 1.2%)	7 ( 8.5%)	11 ( 13.4%)	9 ( 11.0%)
Mild	0 ( 0.0%)	23 ( 28.0%)	26 ( 31.7%)	29 ( 35.4%)	34 ( 41.5%)
Moderate	68 ( 82.9%)	51 ( 62.2%)	44 ( 53.7%)	37 ( 45.1%)	37 ( 45.1%)
Severe	14 ( 17.1%)	7 ( 8.5%)	5 ( 6.1%)	5 ( 6.1%)	2 ( 2.4%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		3 ( 3.7%)	9 ( 11.0%)	15 ( 18.3%)	13 ( 15.9%)
Failure		79 ( 96.3%)	73 ( 89.0%)	67 ( 81.7%)	69 ( 84.1%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	6 ( 7.7%)	8 ( 10.3%)	19 (24.4%)	14 (17.9%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	6 ( 7.7%)	8 ( 10.3%)	19 (24.4%)	14 (17.9%)
Mild	0 ( 0.0%)	22 (28.2%)	26 (33.3%)	25 (32.1%)	34 (43.6%)
Moderate	64 (82.1%)	44 (56.4%)	38 (48.7%)	28 (35.9%)	24 (30.8%)
Severe	14 (17.9%)	6 ( 7.7%)	5 ( 6.4%)	5 ( 6.4%)	5 ( 6.4%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		8 (10.3%)	12 (15.4%)	22 (28.2%)	18 (23.1%)
Failure		70 (89.7%)	66 (84.6%)	56 (71.8%)	60 (76.9%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>Vehicle Gel QD (N=39)</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 7.7%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 7.7%)
Mild	0 ( 0.0%)	6 ( 15.4%)	12 ( 30.8%)	13 ( 33.3%)	12 ( 30.8%)
Moderate	33 ( 84.6%)	29 ( 74.4%)	25 ( 64.1%)	22 ( 56.4%)	21 ( 53.8%)
Severe	6 ( 15.4%)	4 ( 10.3%)	2 ( 5.1%)	4 ( 10.3%)	3 ( 7.7%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 7.7%)
Failure		39 ( 100%)	39 ( 100%)	39 ( 100%)	36 ( 92.3%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>■ Gel, 1/2.5% BID (N=78 )</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	3 ( 3.8%)	10 ( 12.8%)	18 ( 23.1%)	26 ( 33.3%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)	0 ( 0.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	3 ( 3.8%)	10 ( 12.8%)	17 ( 21.8%)	26 ( 33.3%)
Mild	0 ( 0.0%)	26 ( 33.3%)	29 ( 37.2%)	27 ( 34.6%)	22 ( 28.2%)
Moderate	66 ( 84.6%)	45 ( 57.7%)	38 ( 48.7%)	31 ( 39.7%)	28 ( 35.9%)
Severe	12 ( 15.4%)	4 ( 5.1%)	1 ( 1.3%)	2 ( 2.6%)	2 ( 2.6%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		3 ( 3.8%)	12 ( 15.4%)	24 ( 30.8%)	28 ( 35.9%)
Failure		75 ( 96.2%)	66 ( 84.6%)	54 ( 69.2%)	50 ( 64.1%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

■ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (■)

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-38 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 10</u>	<u>Week 12</u>
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78 )</b>					
Global Severity Score					
Clear or Almost Clear	0 ( 0.0%)	6 ( 7.7%)	8 ( 10.3%)	10 ( 12.8%)	18 (23.1%)
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)	1 ( 1.3%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	6 ( 7.7%)	8 ( 10.3%)	9 (11.5%)	17 (21.8%)
Mild	0 ( 0.0%)	20 (25.6%)	29 ( 37.2%)	28 (35.9%)	23 (29.5%)
Moderate	64 ( 82.1%)	45 (57.7%)	37 ( 47.4%)	37 (47.4%)	36 (46.2%)
Severe	14 ( 17.9%)	7 ( 9.0%)	4 ( 5.1%)	3 ( 3.8%)	1 ( 1.3%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>					
Success		9 (11.5%)	12 ( 15.4%)	15 ( 19.2%)	22 (28.2%)
Failure		69 (88.5%)	66 ( 84.6%)	63 (80.8%)	56 (71.8%)

<sup>a</sup> Global severity score for each subject was dichotomized to “success” and “failure” with a subject considered a success if the global severity grade was at least 2 grades less than baseline.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

総括報告書 Table 14.2.3.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-39 Summary of VASa Scores at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects)

VAS Score	Baseline	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
██████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)					
Mean ± Std.	6.5 ± 0.8	5.4 ± 1.3	4.9 ± 1.5	4.4 ± 1.6	4.0 ± 1.9
Median	6.3	5.8	4.8	4.5	4.2
(Min., Max.)	(5, 8)	(2, 8)	(1, 8)	(1, 8)	(0, 7)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)					
Mean ± Std.	6.6 ± 0.8	5.8 ± 1.2	5.4 ± 1.3	5.0 ± 1.7	4.9 ± 1.6
Median	6.3	6.0	5.7	5.1	5.0
(Min., Max.)	(5, 9)	(2, 9)	(2, 8)	(1, 8)	(0, 8)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)					
Mean ± Std.	6.5 ± 0.7	5.5 ± 1.4	5.4 ± 1.7	4.9 ± 1.8	4.8 ± 1.8
Median	6.3	5.8	5.4	5.0	4.7
(Min., Max.)	(5, 8)	(1, 8)	(1, 10)	(1, 10)	(1, 10)
██████████ Vehicle Gel QD (N=39)					
Mean ± Std.	6.7 ± 0.9	6.2 ± 1.0	5.9 ± 1.1	5.9 ± 1.3	5.5 ± 1.5
Median	6.8	6.1	6.0	6.2	6.0
(Min., Max.)	(5, 9)	(4, 9)	(4, 8)	(3, 8)	(1, 8)
██████████ Gel, 1/2.5% BID (N=77)					
Mean ± Std.	6.5 ± 0.8	5.4 ± 1.3	4.9 ± 1.6	4.6 ± 1.8	4.1 ± 2.0
Median	6.3	5.7	5.1	4.8	4.3
(Min., Max.)	(5, 9)	(1, 8)	(2, 8)	(0, 8)	(0, 8)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)					
Mean ± Std.	6.6 ± 0.8	5.5 ± 1.5	5.1 ± 1.5	4.9 ± 1.7	4.6 ± 1.8
Median	6.3	5.9	5.3	5.2	5.0
(Min., Max.)	(4, 9)	(0, 8)	(1, 8)	(0, 8)	(0, 8)

<sup>a</sup> Visual Analog Scale score based on a 10 cm scale, with 0 representing Clear and 10 representing Very Severe.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████████)

総括報告書 Table 14.2.4.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-39 Summary of VASa Scores at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects) (続き)

VAS Score	Absolute Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
██████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	1.1 ± 1.2	1.7 ± 1.4	2.1 ± 1.7	2.5 ± 2.0
Median	0.9	1.6	1.9	2.2
(Min., Max.)	(-2, 4)	(-1, 5)	(-2, 6)	(-1, 7)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	0.8 ± 1.1	1.2 ± 1.3	1.6 ± 1.7	1.7 ± 1.8
Median	0.7	1.0	1.6	1.5
(Min., Max.)	(-1, 6)	(-1, 6)	(-2, 6)	(-1, 6)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	1.1 ± 1.4	1.2 ± 1.6	1.6 ± 1.8	1.8 ± 1.9
Median	0.8	1.0	1.4	1.7
(Min., Max.)	(-2, 5)	(-3, 5)	(-3, 7)	(-3, 7)
██████████ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	0.5 ± 0.8	0.8 ± 1.1	0.9 ± 1.2	1.2 ± 1.3
Median	0.6	0.6	0.8	1.2
(Min., Max.)	(-2, 2)	(-1, 3)	(-3, 3)	(-1, 5)
██████████ Gel, 1/2.5% BID (N=77)				
Mean ± Std.	1.2 ± 1.1	1.7 ± 1.5	2.0 ± 1.8	2.4 ± 2.0
Median	1.1	1.3	1.9	2.1
(Min., Max.)	(-1, 5)	(-1, 5)	(-1, 6)	(-1, 7)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	1.1 ± 1.4	1.5 ± 1.4	1.7 ± 1.6	2.0 ± 1.8
Median	0.8	1.3	1.5	1.8
(Min., Max.)	(-2, 6)	(-1, 5)	(-1, 7)	(-1, 6)

<sup>a</sup> Visual Analog Scale score based on a 10 cm scale, with 0 representing Clear and 10 representing Very Severe.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (██████████)

総括報告書 Table 14.2.4.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-39 Summary of VASa Scores at Each Evaluation(Intent-to-Treat Subjects) (続き)

VAS Score	Percent Change From Baseline			
	Week 4	Week 8	Week 10	Week 12
████████ Gel, 1/2.5% QD (N=75)				
Mean ± Std.	17.1 ± 19.3	25.5 ± 22.2	31.9 ± 26.1	38.3 ± 29.9
Median	15.0	25.4	28.4	34.4
(Min., Max.)	(-38, 67)	(-23, 86)	(-47, 83)	(-20, 98)
Clindamycin Gel, 1% QD (N=82)				
Mean ± Std.	12.4 ± 15.8	18.2 ± 18.9	23.9 ± 25.7	25.6 ± 25.6
Median	10.4	15.1	24.6	23.6
(Min., Max.)	(-20, 74)	(-16, 72)	(-32, 78)	(-22, 94)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% QD (N=78)				
Mean ± Std.	16.1 ± 21.6	17.6 ± 25.6	24.5 ± 26.5	26.8 ± 27.5
Median	11.2	16.5	19.8	27.0
(Min., Max.)	(-34, 80)	(-44, 81)	(-44, 83)	(-44, 90)
████████ Vehicle Gel QD (N=39)				
Mean ± Std.	7.1 ± 13.1	11.7 ± 15.2	12.4 ± 18.9	18.1 ± 20.4
Median	8.3	7.7	11.1	16.0
(Min., Max.)	(-43, 32)	(-17, 39)	(-53, 52)	(-30, 82)
████████ Gel, 1/2.5% BID (N=77)				
Mean ± Std.	18.2 ± 17.7	25.1 ± 23.1	29.4 ± 28.3	36.3 ± 30.0
Median	15.0	17.1	29.3	31.7
(Min., Max.)	(-8, 79)	(-17, 72)	(-29, 98)	(-11, 96)
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% BID (N=78)				
Mean ± Std.	16.9 ± 21.6	22.1 ± 21.6	26.6 ± 25.1	31.1 ± 27.3
Median	12.5	17.9	21.0	25.5
(Min., Max.)	(-24, 93)	(-15, 87)	(-20, 98)	(-10, 97)

<sup>a</sup> Visual Analog Scale score based on a 10 cm scale, with 0 representing Clear and 10 representing Very Severe.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

████████ Gel, 1/2.5% : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル (████████)

総括報告書 Table 14.2.4.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.3-40 Summary of Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation ( [redacted] and [redacted] Combined)  
(Intent-to-Treat Subjects)

<b>Inflammatory Lesion Count</b>	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 12</u>
<b>[redacted] (N=797)</b>				
Mean	26.4	17.0	14.1	12.2
Median	25.0	15.0	12.0	9.0
Std	6.9	10.1	11.1	11.2
Range	17.0 to 42.0	0.0 to 61.0	0.0 to 73.0	0.0 to 85.0
<b>Clindamycin Gel, 1% (N=812)</b>				
Mean	26.3	19.0	16.6	14.5
Median	25.0	17.0	14.0	12.0
Std	6.8	11.1	12.8	12.7
Range	17.0 to 48.0	0.0 to 75.0	0.0 to 110.0	0.0 to 106.0
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)</b>				
Mean	25.8	17.9	15.3	13.7
Median	25.0	17.0	13.0	11.0
Std	6.7	10.1	10.5	11.2
Range	17.0 to 42.0	0.0 to 55.0	0.0 to 65.0	0.0 to 73.0
<b>IDP-110 Vehicle Gel (N=395)</b>				
Mean	26.1	21.0	19.6	18.7
Median	25.0	19.0	17.0	17.0
Std	6.7	10.5	12.3	13.5
Range	16.0 to 41.0	2.0 to 59.0	0.0 to 71.0	0.0 to 75.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.1.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-40 Summary of Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation ( [redacted] and [redacted] Combined) (続き)  
(Intent-to-Treat Subjects)

Inflammatory Lesion Count	Absolute Change from Baseline			Percent Change from Baseline		
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 4	Week 8	Week 12
<b>[redacted] (N=797)</b>						
Mean	9.4	12.3	14.2	36.4	47.6	54.6
Median	10.0	14.0	16.0	40.0	55.0	64.1
Std	8.7	10.1	10.7	32.9	38.1	39.4
Range	-27.0 to 33.0	-44.0 to 35.0	-46.0 to 39.0	-128.6 to 100.0	-209.5 to 100.0	-209.5 to 100.0
<b>Clindamycin Gel, 1% (N=812)</b>						
Mean	7.3	9.7	11.8	29.1	38.7	46.2
Median	8.0	11.0	13.0	33.3	45.0	54.0
Std	9.1	11.1	11.6	33.8	40.0	41.6
Range	-41.0 to 32.0	-77.0 to 33.0	-77.0 to 37.0	-146.4 to 100.0	-320.8 to 100.0	-320.8 to 100.0
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)</b>						
Mean	7.9	10.5	12.1	31.5	40.9	47.5
Median	8.0	11.0	14.0	33.3	45.9	55.2
Std	8.4	9.8	10.5	32.5	38.8	40.3
Range	-28.0 to 35.0	-37.0 to 39.0	-37.0 to 39.0	-103.7 to 100.0	-183.3 to 100.0	-211.8 to 100.0
<b>[redacted] Vehicle Gel (N=395)</b>						
Mean	5.1	6.6	7.4	20.4	25.9	29.0
Median	5.0	8.0	9.0	21.9	32.0	34.4
Std	8.5	11.0	12.3	33.1	42.2	48.4
Range	-36.0 to 29.0	-37.0 to 36.0	-47.0 to 35.0	-189.5 to 91.7	-189.5 to 100.0	-189.5 to 100.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル  
ISE Table 14.2.1.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-41 Summary of Non-Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation (██████████ and ██████████ Combined)  
(Intent-to-Treat Subjects)

<b>Non-Inflammatory Lesion Count</b>	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 12</u>
██████████ (N=797)				
Mean	47.4	35.8	30.6	26.9
Median	42.0	30.0	24.0	21.0
Std	21.4	22.6	22.8	22.7
Range	20.0 to 100.0	0.0 to 158.0	0.0 to 159.0	0.0 to 131.0
Clindamycin Gel, 1% (N=812)				
Mean	45.3	37.7	32.7	28.9
Median	40.0	32.0	27.0	23.5
Std	20.2	22.8	22.5	22.7
Range	20.0 to 100.0	0.0 to 139.0	0.0 to 139.0	0.0 to 139.0
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)				
Mean	46.8	37.3	32.5	28.9
Median	41.0	33.0	27.0	23.0
Std	21.2	21.8	22.9	22.4
Range	20.0 to 100.0	0.0 to 126.0	0.0 to 191.0	0.0 to 137.0
██████████ Vehicle Gel (N=395)				
Mean	44.0	38.6	35.3	33.3
Median	39.0	35.0	29.0	28.0
Std	19.2	21.4	23.1	23.6
Range	20.0 to 100.0	0.0 to 144.0	0.0 to 123.0	0.0 to 123.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル  
ISE Table 14.2.2.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-41 Summary of Non-Inflammatory Lesion Counts at Each Evaluation ( and Combined) (続き)  
(Intent-to-Treat Subjects)

Non-Inflammatory Lesion Count	Absolute Change from Baseline			Percent Change from Baseline		
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 4	Week 8	Week 12
(N=797)						
Mean	11.7	16.8	20.5	24.3	35.5	43.2
Median	11.0	15.0	19.0	25.7	39.4	48.7
Std	16.2	18.8	20.6	33.2	35.5	38.3
Range	-68.0 to 66.0	-65.0 to 81.0	-88.0 to 90.0	-170.0 to 100.0	-175.9 to 100.0	-209.5 to 100.0
Clindamycin Gel, 1% (N=812)						
Mean	7.6	12.7	16.4	16.5	27.3	36.2
Median	7.0	12.0	16.0	16.8	30.6	40.3
Std	15.9	18.3	19.4	33.7	38.5	39.4
Range	-70.0 to 60.0	-88.0 to 88.0	-64.0 to 89.0	-166.7 to 100.0	-245.0 to 100.0	-155.0 to 100.0
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)						
Mean	9.5	14.3	17.9	19.4	30.2	37.4
Median	8.0	12.0	16.0	20.0	30.8	43.8
Std	15.3	19.0	20.7	33.2	36.0	40.1
Range	-76.0 to 61.0	-101.0 to 88.0	-87.0 to 92.0	-262.1 to 100.0	-196.7 to 100.0	-216.7 to 100.0
Vehicle Gel (N=395)						
Mean	5.4	8.7	10.8	11.0	19.5	24.0
Median	5.0	9.0	10.0	12.5	23.1	26.0
Std	15.5	18.2	20.2	36.3	41.2	43.3
Range	-59.0 to 54.0	-77.0 to 80.0	-59.0 to 86.0	-144.0 to 100.0	-200.0 to 100.0	-145.0 to 100.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

: 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.2.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-42 Summary of Total Lesion Counts at Each Evaluation ( and Combined) (Intent-to-Treat Subjects)

<b>Total Lesion Count</b>	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 12</u>
<b>(N=797)</b>				
Mean	73.8	52.7	44.7	39.1
Median	68.0	47.0	38.0	33.0
Std	23.9	27.2	28.5	29.1
Range	37.0 to 140.0	5.0 to 176.0	0.0 to 162.0	0.0 to 160.0
<b>Clindamycin Gel, 1% (N=812)</b>				
Mean	71.6	56.7	49.2	43.4
Median	67.0	52.0	44.0	38.0
Std	22.2	27.3	29.3	29.7
Range	37.0 to 137.0	5.0 to 214.0	0.0 to 214.0	0.0 to 214.0
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)</b>				
Mean	72.6	55.3	47.8	42.6
Median	67.0	51.0	42.0	36.0
Std	23.6	26.8	28.9	29.3
Range	37.0 to 141.0	1.0 to 150.0	0.0 to 222.0	0.0 to 174.0
<b>Vehicle Gel (N=395)</b>				
Mean	70.2	59.7	54.9	52.0
Median	66.0	56.0	49.0	47.0
Std	20.9	25.6	29.4	31.9
Range	37.0 to 128.0	9.0 to 178.0	2.0 to 178.0	0.0 to 178.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

: 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.2.3.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-42 Summary of Total Lesion Counts at Each Evaluation ( and Combined) (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

Total Lesion Count	Absolute Change from Baseline			Percent Change from Baseline		
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 4	Week 8	Week 12
(N=797)						
Mean	21.1	29.1	34.8	29.1	40.4	47.9
Median	20.0	29.0	35.0	29.1	44.2	52.0
Std	20.6	23.8	26.3	27.0	30.4	33.1
Range	-58.0 to 94.0	-49.0 to 112.0	-98.0 to 125.0	-96.2 to 88.9	-93.6 to 100.0	-158.1 to 100.0
Clindamycin Gel, 1% (N=812)						
Mean	14.9	22.4	28.2	21.3	32.1	40.4
Median	14.0	22.0	29.0	22.9	34.8	44.5
Std	20.1	24.0	25.7	27.3	31.4	34.1
Range	-103.0 to 74.0	-112.0 to 109.0	-103.0 to 124.0	-96.3 to 90.0	-124.6 to 100.0	-102.0 to 100.0
Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)						
Mean	17.3	24.8	30.0	24.3	34.6	41.6
Median	16.0	24.0	30.0	24.3	36.5	46.6
Std	19.8	25.1	27.3	27.4	32.1	35.3
Range	-88.0 to 93.0	-111.0 to 123.0	-92.0 to 123.0	-176.0 to 98.5	-135.6 to 100.0	-120.0 to 100.0
Vehicle Gel (N=395)						
Mean	10.5	15.3	18.2	14.9	22.3	26.2
Median	11.0	16.0	18.0	16.4	24.3	26.9
Std	19.4	24.4	28.3	27.9	34.4	39.8
Range	-95.0 to 70.0	-95.0 to 109.0	-95.0 to 121.0	-114.5 to 88.3	-143.9 to 95.8	-145.2 to 100.0

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

: 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.2.3.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-43 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation( [redacted] and [redacted] Combined) (Intent-to-Treat Subjects)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 12</u>
<b>[redacted] (N=797)</b>				
Global Severity Score				
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	7 ( 0.9%)	22 ( 2.8%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	43 ( 5.4%)	103 ( 12.9%)	206 ( 25.8%)
Mild	0 ( 0.0%)	270 ( 33.9%)	347 ( 43.5%)	301 ( 37.8%)
Moderate	643 ( 80.7%)	427 ( 53.6%)	304 ( 38.1%)	239 ( 30.0%)
Severe	154 ( 19.3%)	56 ( 7.0%)	36 ( 4.5%)	29 ( 3.6%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>				
Success		66 ( 8.3%)	151 ( 18.9%)	278 ( 34.9%)
Failure		731 ( 91.7%)	646 ( 81.1%)	519 ( 65.1%)
<b>Clindamycin Gel, 1% (N=812)</b>				
Global Severity Score				
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.4%)	13 ( 1.6%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	26 ( 3.2%)	62 ( 7.6%)	165 ( 20.3%)
Mild	0 ( 0.0%)	213 ( 26.2%)	323 ( 39.8%)	295 ( 36.3%)
Moderate	653 ( 80.4%)	510 ( 62.8%)	369 ( 45.4%)	302 ( 37.2%)
Severe	159 ( 19.6%)	63 ( 7.8%)	53 ( 6.5%)	36 ( 4.4%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>				
Success		38 ( 4.7%)	96 ( 11.8%)	214 ( 26.4%)
Failure		774 ( 95.3%)	716 ( 88.2%)	598 ( 73.6%)

<sup>a</sup> A subject was considered a “success” if the Global Severity Score is at least 2 grades less than Baseline, otherwise the subject was considered a “failure”.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.3.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-43 Summary of Global Severity Scores at Each Evaluation ( [redacted] and [redacted] Combined) (Intent-to-Treat Subjects) (続き)

	<u>Baseline</u>	<u>Week 4</u>	<u>Week 8</u>	<u>Week 12</u>
<b>Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)</b>				
Global Severity Score				
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.4%)	8 ( 1.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	33 ( 4.1%)	79 ( 9.8%)	162 ( 20.0%)
Mild	0 ( 0.0%)	237 ( 29.3%)	322 ( 39.8%)	313 ( 38.7%)
Moderate	667 ( 82.4%)	472 ( 58.3%)	356 ( 44.0%)	284 ( 35.1%)
Severe	142 ( 17.6%)	66 ( 8.2%)	49 ( 6.1%)	42 ( 5.2%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>				
Success		42 ( 5.2%)	110 ( 13.6%)	210 ( 26.0%)
Failure		767 ( 94.8%)	699 ( 86.4%)	599 ( 74.0%)
<b>[redacted] Vehicle Gel (N=395)</b>				
Global Severity Score				
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 1.0%)
Almost Clear	0 ( 0.0%)	5 ( 1.3%)	24 ( 6.1%)	46 ( 11.6%)
Mild	0 ( 0.0%)	70 ( 17.7%)	106 ( 26.8%)	124 ( 31.4%)
Moderate	319 ( 80.8%)	268 ( 67.8%)	229 ( 58.0%)	184 ( 46.6%)
Severe	76 ( 19.2%)	51 ( 12.9%)	35 ( 8.9%)	35 ( 8.9%)
Very Severe	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.5%)
Dichotomized Global Severity <sup>a</sup>				
Success		8 ( 2.0%)	32 ( 8.1%)	65 ( 16.5%)
Failure		387 ( 98.0%)	363 ( 91.9%)	330 ( 83.5%)

<sup>a</sup> A subject was considered a “success” if the Global Severity Score is at least 2 grades less than Baseline, otherwise the subject was considered a “failure”.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

ISE Table 14.2.3.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-44 Primary Analysis of the Absolute Change from Baseline in Lesion Counts and Dichotomized Global Severity Score at Week 12  
( [redacted] and [redacted] Combined)  
(Intent-to-Treat Subjects)

Absolute Change from Baseline	[redacted]		[redacted] Vehicle Gel		Difference Mean Median	Normality <sup>b</sup> P-value	Treatment P-value ANOVA Ranked ANOVA
	LSMEAN <sup>a</sup> Median	LSSTD <sup>a</sup> (Min, Max)	LSMEAN <sup>a</sup> Median	LSSTD <sup>a</sup> (Min, Max)			
Inflammatory Lesion Count	12.7 16.0	13.2 (-46.0, 39.0)	5.7 9.0	11.9 (-47.0, 35.0)	6.8 7.0	<0.001	<0.001 <0.001
Non-Inflammatory Lesion Count	19.9 19.0	22.3 (-88.0, 90.0)	11.1 10.0	20.2 (-59.0, 86.0)	9.8 9.0	<0.001	<0.001 <0.001
Number of Subjects	[redacted] 797		[redacted] Vehicle Gel 395				Treatment P-Value <sup>d</sup>
Dichotomized Global Severity <sup>c</sup>							
Success	278	( 34.9%)	65	( 16.5%)			<0.001
Failure	519	( 65.1%)	330	( 83.5%)			

<sup>a</sup> Least squares means and standard deviations from an analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and analysis center and the respective Baseline lesion count, dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI), and Baseline severity as covariates.

<sup>b</sup> P-value from Shapiro-Wilk test applied to the residuals resulting from the ANCOVA. A p-value < 0.05 validates use of a ranked ANCOVA.

<sup>c</sup> The subject's global severity score was dichotomized to "success" if the global severity grade at Week 12 was at least 2 grades less than Baseline.

<sup>d</sup> P-value from a logistic regression with factors of treatment, analysis center, and the stratification variables dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI) and Baseline severity.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.5.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-44 Primary Analysis of the Absolute Change from Baseline in Lesion Counts and Dichotomized Global Severity Score at Week 12  
(XXXXXXXXXX and XXXXXXXXXX Combined) (続き)  
(Intent-to-Treat Subjects)

Absolute Change from Baseline in Inflammatory Lesions

<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> (N=797)				Clindamycin Gel, 1% (N=812)				Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)			
LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min,Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max
13.0	11.6	16.0	(-46.0, 39.0)	10.6	11.6	13.0	(-77.0, 37.0)	11.1	11.7	14.0	(-37.0, 39.0)
				<u><span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> versus Clindamycin Gel, 1%</u>				<u><span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> versus Benzoyl Peroxide Gel, 2.5%</u>			
				Difference		P-Value		Difference		P-Value	
				Mean		ANCOVA		Mean		ANCOVA	
				<u>Median</u>		<u>Ranked ANCOVA</u>		<u>Median</u>		<u>Ranked ANCOVA</u>	
Normality				2.4		<0.001		2.1		<0.001	
P-Value <sup>b</sup>				3.0		<0.001		2.0		<0.001	
0.010											

<u>Dichotomized Global Severity<sup>c</sup></u>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Clindamycin Gel, 1%	Benzoyl Peroxide Gel, 2.5%
Success	278 ( 34.9%)	214 ( 26.4%)	210 (26.0%)
Failure	519 ( 65.1%)	598 ( 73.6%)	599 (74.0%)
P-Value <sup>d</sup>		<0.001	<0.001

<sup>a</sup> Least squares means and standard deviations from an analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and analysis center and the respective Baseline lesion count, dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI), and Baseline severity as covariates. Pairwise comparisons were conducted using linear treatment contrasts within the ANCOVA.

<sup>b</sup> P-value from Kolmogorov-Smirnov test applied to the residuals resulting from the ANCOVA. A p-value < 0.05 validates use of a ranked ANCOVA.

<sup>c</sup> The subject's global severity score was dichotomized to "success" if the global severity grade at Week 12 was at least 2 grades less than Baseline.

<sup>d</sup> Pairwise comparisons of XXXXXXXXXX versus Clindamycin (1%) Gel and XXXXXXXXXX versus Benzoyl peroxide (2.5%) were conducted using a logistic regression with factors of treatment, analysis center, and the stratification variables dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI) and Baseline severity.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

XXXXXXXXXX : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.5.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-45 Analysis of the Absolute Change from Baseline in Non-Inflammatory Lesion Counts at Week 12  
(██████████ and ██████████ Combined)  
(Intent to-Treat Subjects)

Absolute Change from Baseline in Non-Inflammatory Lesions

██████████ (N=797)				Clindamycin Gel, 1% (N=812)				Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)			
LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min,Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max
19.8	19.7	19.0	(-88.0, 90.0)	16.4	19.6	16.0	(-64.0, 89.0)	17.4	19.8	16.0	(-87.0, 92.0)
				<u>██████████ versus Clindamycin Gel, 1%</u>				<u>██████████ versus Benzoyl Peroxide Gel, 2.5%</u>			
				Difference		P-Value		Difference		P-Value	
				Mean		ANCOVA		Mean		ANCOVA	
				<u>Median</u>		<u>Ranked ANCOVA</u>		<u>Median</u>		<u>Ranked ANCOVA</u>	
				4.1		<0.001		2.6		0.006	
				3.0		<0.001		3.0		0.001	

<sup>a</sup> Least squares means and standard deviations from an analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and analysis center and the respective Baseline lesion count, dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI), and Baseline severity as covariates. Pairwise comparisons were conducted using linear treatment contrasts within the ANCOVA.

<sup>b</sup> P-value from Kolmogorov-Smirnov test applied to the residuals resulting from the ANCOVA. A p-value < 0.05 validates use of a ranked ANCOVA.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.5.1.2 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-46 Analysis of the Absolute Change from Baseline in Total Lesion Counts at Week 12  
 ( [redacted] and [redacted] Combined)  
 (intent-to Treat Subjects)

Absolute Change from Baseline	[redacted] (N=797)		[redacted] Vehicle Gel (N=395)		Difference Mean Median	Normality <sup>b</sup> P-value	Treatment P-value ANOVA Ranked ANOVA
	LSMEAN <sup>a</sup> Median	LSSTD <sup>a</sup> (Min, Max)	LSMEAN <sup>a</sup> Median	LSSTD <sup>a</sup> (Min, Max)			
Total Lesion Count	33.0 35.0	30.5 (-98.0, 125.0)	17.1 18.0	27.2 (-95.0, 121.0)	16.6 17.0	<0.001	<0.001 <0.001

<sup>a</sup> Least squares means and standard deviations from an analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and analysis center and the respective Baseline lesion count, dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V, VI), and Baseline severity as covariates.

<sup>b</sup> P-value from Shapiro-Wilk test applied to the residuals resulting from the ANCOVA. A p-value < 0.05 validates use of a ranked ANCOVA.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル  
 ISE Table 14.2.5.1.3 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-46 Analysis of the Absolute Change from Baseline in Total Lesion Counts at Week 12  
 (██████████ and ██████████ Combined) (続き)  
 (intent-to Treat Subjects)

Absolute Change from Baseline in Total Lesions

██████████ (N=797)				Clindamycin Gel, 1% (N=812)				Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)			
LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min,Max	LSMEAN <sup>a</sup>	LSSTD <sup>a</sup>	Median	Min, Max
33.2	26.6	35.0	(-98.0, 125.0)	27.2	26.5	29.0	(-103.0, 124.0)	28.8	26.8	30.0	(-92.0, 123.0)
██████████ versus Clindamycin Gel, 1%				██████████ versus Benzoyl Peroxide Gel, 2.5%							
		Difference	P-Value			Difference	P-Value				
Normality		Mean	ANCOVA	Mean		ANCOVA					
<u>P-Value<sup>b</sup></u>		<u>Median</u>	<u>Ranked ANCOVA</u>	<u>Median</u>		<u>Ranked ANCOVA</u>					
0.010		6.6	<0.001	4.8		<0.001					
		6.0	<0.001	5.0		<0.001					

<sup>a</sup> Least squares means and standard deviations from an analysis of covariance (ANCOVA) with factors of treatment and analysis center and the respective Baseline lesion count, dichotomized skin type (I, II, III vs. IV, V VI), and Baseline severity as covariates. Pairwise comparisons were conducted using linear treatment contrasts within the ANCOVA.

<sup>b</sup> P-value from Kolmogorov-Smirnov test applied to the residuals resulting from the ANCOVA. A p-value < 0.05 validates use of a ranked ANCOVA.

Note: Last observation carried forward was used to impute missing data prior to analysis.

██████████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.2.5.1.3 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-47 Analysis of Subject Demographic Characteristics ( [redacted] and [redacted] Combined) (Intent-to-Treat Subjects)

Variable	[redacted] (N=797)	Clindamycin Gel, 1% (N=812)	Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)	[redacted] Vehicle Gel (N=395)	Total (N=2813)	P-Value
Age (yrs)						
Mean	19.2	19.6	19.1	19.4	19.3	0.403 <sup>a</sup>
Median	16.8	17.1	16.6	16.7	16.8	
Std	6.8	7.3	7.1	6.8	7.0	
Range	12.1-54.7	12.1-70.2	12.0-53.8	12.2-50.9	12.0-70.2	
Gender						
Male	389 (48.8%)	392 (48.3%)	354 (43.8%)	203 (51.4%)	1338 (47.6%)	0.053 <sup>b</sup>
Female	408 (51.2%)	420 (51.7%)	455 (56.2%)	192 (48.6%)	1475 (52.4%)	
Ethnicity						
Hispanic/Latino	124 (15.6%)	135 (16.6%)	138 (17.1%)	61 (15.4%)	458 (16.3%)	0.672 <sup>b</sup>
Not Hispanic/Latino	673 (84.4%)	677 (83.4%)	671 (82.9%)	334 (84.6%)	2355 (83.7%)	
Race						
White	618 (77.5%)	628 (77.3%)	598 (73.9%)	305 (77.2%)	2149 (76.4%)	
Black/African American	128 (16.1%)	133 (16.4%)	165 (20.4%)	68 (17.2%)	494 (17.6%)	
Native Hawaiian/Pacific Islander	3 (0.4%)	2 (0.2%)	6 (0.7%)	2 (0.5%)	13 (0.5%)	
Asian	17 (2.1%)	27 (3.3%)	18 (2.2%)	11 (2.8%)	73 (2.6%)	
American Indian/Alaska Native	5 (0.6%)	11 (1.4%)	5 (0.6%)	3 (0.8%)	24 (0.9%)	
Other	35 (4.4%)	22 (2.7%)	28 (3.5%)	13 (3.3%)	98 (3.5%)	

<sup>a</sup> P-value from a two-way analysis of variance with factors of treatment group and analysis center.

<sup>b</sup> P-value from a Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by analysis center.

[redacted] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.1.1.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-48 Analysis of Subject Baseline Characteristic( [REDACTED] and [REDACTED] Combined)(Intent-to-Treat Subjects)

Variable	[REDACTED] (N=797)	Clindamycin Gel, 1% (N=812)	Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)	[REDACTED] Vehicle Gel (N=395)	Total (N=2813)	P-Value
<b>Inflammatory Lesion Count</b>						
Mean	26.4	26.3	25.8	26.1	26.2	0.296 <sup>a</sup>
Median	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
Std	6.9	6.8	6.7	6.7	6.8	
Range	17.0-42.0	17.0-48.0	17.0-42.0	16.0-41.0	16.0-48.0	
<b>Non-Inflammatory Lesion Count</b>						
Mean	47.4	45.3	46.8	44.0	46.2	0.020 <sup>a</sup>
Median	42.0	40.0	41.0	39.0	40.0	
Std	21.4	20.2	21.2	19.2	20.7	
Range	20.0-100.0	20.0-100.0	20.0-100.0	20.0-100.0	20.0-100.0	
P-Value <sup>b</sup>		0.031	0.494	0.006		
<b>Total Lesion Count</b>						
Mean	73.8	71.6	72.6	70.2	72.3	0.042 <sup>a</sup>
Median	68.0	67.0	67.0	66.0	67.0	
Std	23.9	22.2	23.6	20.9	22.9	
Range	37.0-140.0	37.0-137.0	37.0-141.0	37.0-128.0	37.0-141.0	
P-Value <sup>b</sup>		0.041	0.238	0.008		

<sup>a</sup> P-value from a two-way analysis of variance with factors of treatment group and analysis center.

<sup>b</sup> Pairwise comparisons from a Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by analysis center, limited to the [REDACTED] treatment group paired with each monad and vehicle treatment group.

[REDACTED] : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.1.4.1 (5.3.5.3-2) から引用

表 2.7.3-48 Analysis of Subject Baseline Characteristics (██████████ and ██████████ Combined)(Intent-to-Treat Subjects) (続き)

Variable	██████████ (N=797)	Clindamycin Gel, 1% (N=812)	Benzoyl Peroxide Gel, 2.5% (N=809)	██████████ Vehicle Gel (N=395)	Total (N=2813)	P-Value
Global Severity Score						
Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0.735 <sup>a</sup>
Almost Clear	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	
Mild	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	
Moderate	643 ( 80.7%)	653 ( 80.4%)	667 ( 82.4%)	319 ( 80.8%)	2282 ( 81.1%)	
Severe	154 ( 19.3%)	159 ( 19.6%)	142 ( 17.6%)	76 ( 19.2%)	531 ( 18.9%)	
Very Severe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	
Skin Type						
I	27 ( 3.4%)	33 ( 4.1%)	22 ( 2.7%)	15 ( 3.8%)	97 ( 3.4%)	0.928 <sup>a</sup>
II	147 ( 18.4%)	156 ( 19.2%)	159 ( 19.7%)	67 ( 17.0%)	529 ( 18.8%)	
III	245 ( 30.7%)	250 ( 30.8%)	245 ( 30.3%)	129 ( 32.7%)	869 ( 30.9%)	
IV	215 ( 27.0%)	216 ( 26.6%)	204 ( 25.2%)	102 ( 25.8%)	737 ( 26.2%)	
V	102 ( 12.8%)	91 ( 11.2%)	98 ( 12.1%)	55 ( 13.9%)	346 ( 12.3%)	
VI	61 ( 7.7%)	66 ( 8.1%)	81 ( 10.0%)	27 ( 6.8%)	235 ( 8.4%)	
Dichotomized Skin Type						
I, II, III	419 ( 52.6%)	439 ( 54.1%)	426 ( 52.7%)	211 ( 53.4%)	1495 ( 53.1%)	0.928 <sup>a</sup>
IV, V, VI	378 ( 47.4%)	373 ( 45.9%)	383 ( 47.3%)	184 ( 46.6%)	1318 ( 46.9%)	

<sup>a</sup> P-value from a Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by analysis center.

██████████ : 1% クリンダマイシン/2.5% 過酸化ベンゾイルゲル

ISE Table 14.1.4.1 (5.3.5.3-2) から引用

### 2.7.3.7 参考文献

- 1) Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance). 2005.
- 2) 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: 1893-1923.
- 3) Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol. 2008; 35: 255-260.
- 4) 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: 1795-1809.
- 5) 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. 臨皮 2008; 62: 673-682.
- 6) 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: 794-796.