

エピデュオ®ゲルに関する資料

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

ガルデルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 21 年 7 月 7 日付け薬食審査発 0707 第 3 号医薬食品局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について」の別添 2「CTD 通知の別紙 2『第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料の作成要領について』の新旧対照表」中、5 (1) に作成要領が示されている。その中の「当該内容が第 2 部 (5) に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述を基に、当該内容を主として第 2 部 (5) に記載した。

表 1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また、アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% 配合ゲル（以下、本剤）の開発の経緯図を図 1 に示す。

表 1 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部 (5) に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原、開発の経緯	2.5.1.1	薬理学的分類及び目標適応症
病態	2.5.1.1	薬理学的分類及び目標適応症
治療	2.5.1.2	関連する科学的背景
開発計画	2.5.1.3	臨床開発プログラム及び規制関連ガイダンス
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2	製剤開発の経緯

1.5.1 本剤の特徴

- 世界的に広く使用され、尋常性ざ瘡治療薬としての有効性及び安全性を裏付けるエビデンスが十分に蓄積されている。

本剤は、その特性が十分に明らかにされている 2 種類の原薬を含有している。

アダパレン 0.1%ゲルは、本邦において 2008 年 7 月に承認され（販売名：ディフェリン[®]ゲル 0.1%）、82 カ国で市販されている。アダパレン 0.1%ゲルの国内臨床試験（市販後調査を含む）で有効性及び安全性が検討された尋常性ざ瘡患者数は 4500 例を超える。

本邦では最近、過酸化ベンゾイル（以下、BPO）の単剤又は配合剤（克林ダマイシン配合）が承認されたが、海外では濃度 10%までの一般用医薬品及び濃度 20%までの医療用医薬品として広く市販されている。Galderma 社の製品である Benzac[®] AC 2.5% Gel（BPO 2.5%含有ゲル剤）は 35 カ国で承認されている。

本剤は、2007 年 9 月に欧州で承認されて以来、2016 年 2 月現在では世界 60 カ国で承認され、投与例数は 680 万例を超える。

- 尋常性ざ瘡に対する高い効果を有する。

国内第Ⅲ相試験（27123 試験）において、12 週目の総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数の減少率に対する本剤の有効性は、アダパレン 0.1%ゲルよりも統計学的に有意に高く、

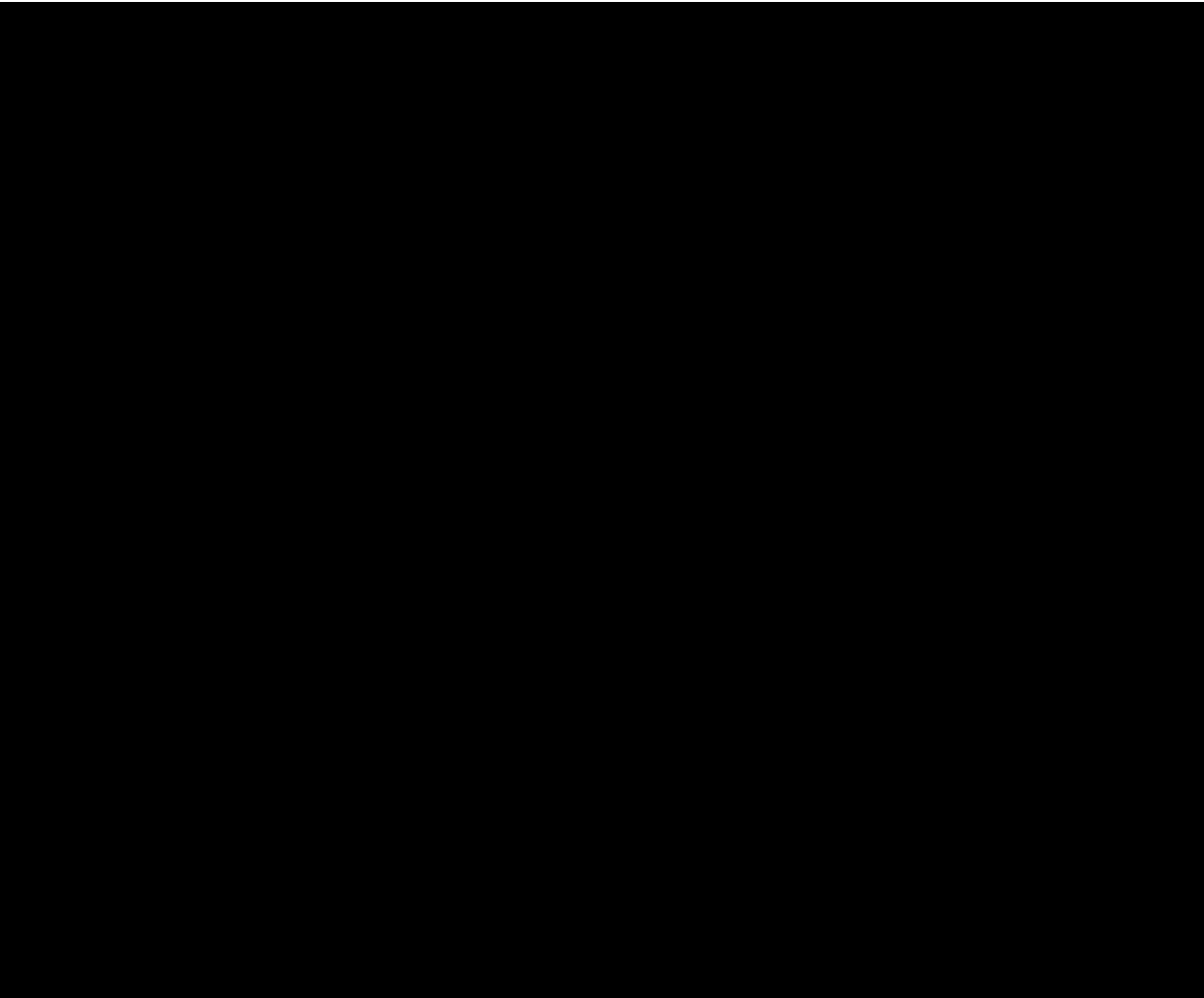
実際の減少率は長期投与試験（27125 試験）の 3 ヶ月目の結果と一致していた。27123 試験の 12 週目における炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の平均減少率は、本剤の方が BPO 2.5%ゲルより数値的に高く、炎症性皮疹数では 80.9% vs. 78.9%、非炎症性皮疹数では 74.6% vs. 70.2%であった。

- アダパレン 0.1%ゲルより効果が早く発現し、長期に持続する。
国内第Ⅲ相試験（27123 試験）では、本剤の効果はアダパレン単剤より早く発現し、12 週間の投与終了時まで持続した。長期投与試験（27125 試験）で尋常性ざ瘡患者に本剤を 1 日 1 回、12 ヶ月間塗布したところ、効果の持続が認められた。
- 各単剤とゲル基剤との差の総和が配合剤とゲル基剤との差より小さく、相乗効果が認められた。
本剤に含まれる 2 つの有効成分（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）の作用機序は相補的であり、尋常性ざ瘡の病態に係わる別々の経路に作用する。
第Ⅲ相海外試験併合データのメタアナリシスにおいて、本剤の奏効率に対する相乗効果が 12 週目及び他の評価時点（4 及び 8 週目）に認められた。また、海外試験の 12 週目に本剤の皮疹数に対する相乗効果は認められなかったものの、非炎症性皮疹数及び総皮疹数に対してはその他すべての評価時点に、炎症性皮疹数に対しては 1、2 及び 4 週目に本剤の相乗効果が認められた。
- 抗生物質を含有せず、使いやすく、極めて効果的な 1 日 1 回投与のレジメンを臨床現場に提供できる。
外用抗生物質は、脂腺性毛嚢内の *P. acnes* を減少させ、間接的な面皰改善作用及び弱い抗炎症作用を示すため、BPO に取って代わる優れた治療選択肢とみなされてきた経緯があるが、最近の欧州ガイドラインでは、外用抗生物質は効果が低く、抗生物質耐性の発生リスクがあるため、軽度～中等度の丘疹膿疱性ざ瘡の単剤療法として使用しないよう勧告している。経口又は外用抗生物質の頻用による耐性菌の発生は他の全身療法に影響を及ぼすおそれがあるが、本剤はこのような耐性菌発生リスクを低減できる可能性があり、実際にレチノイド配合外用剤は多くの医師や専門家団体から中等度尋常性ざ瘡の第一選択薬とみなされ、抗生物質耐性を誘発するおそれのある BPO/抗生物質配合外用剤より好ましいと考えられている。
軽度から中等度の尋常性ざ瘡の治療において、臨床医は作用機序の異なる外用薬の併用を好む傾向にある。併用療法としては、配合剤の他、2 種類の薬剤の順次塗布（一方を朝塗布、他方を夜塗布）があるが、2 種類の薬剤を一日に複数回塗布しなければならないため、多くの患者にとって薬剤塗布を遵守しにくいという報告もある。一方、1 日 1 回塗布の配合剤（本剤等）の有効性について文献で報告されており、本剤は、使用者にとって使いやすい治療の選択肢になり得る。
- 本剤の安全性及び局所刺激性プロファイルは良好であり、承認済み医薬品と大きな差異はない。

国内第Ⅲ相試験（27123 試験）で本剤を塗布した 648 例のうち治験薬と関連性がある有害事象（副作用）が 70 例（10.8%）に発現した。いずれの副作用も皮膚に関連したものであり、皮膚刺激（52 例、8.0%）が最も多く、それ以外の副作用の発現率はすべて 1%未満であった。長期投与試験（27125 試験）における有害事象による試験中止は第 1 期（投与開始後 12 週間）にほぼ集中しており、試験中止に至った有害事象のほとんどは皮膚関連／皮膚科学的であった。治験薬と関連性があると判断された有害事象の発現率は、第 1 期 8.3%、第 2 期 1.4%、第 3 期 0.5%、第 4 期 0%であり、治験の経過と共に減少する傾向が認められた。申請者が実施した試験では、いずれの局所刺激事象も治療レジメンの一時的調整や適切な保湿剤の塗布によって概ね管理可能であり、全般的に、本剤の局所刺激性プロファイルは承認済み医薬品と同様に良好であった。

図 1 開発の経緯図

試験項目		
品質に関する試験		
毒性試験	反復毒性	
	局所刺激性	
臨床	国内	27121：皮膚忍容性（光感作性）
		27122：皮膚忍容性・薬物動態
		27124：有効性/安全性（BPO）
		27123：有効性/安全性
		27125：長期安全性/有効性
		27126：皮膚忍容性
	海外	2674：皮膚忍容性
		2681：皮膚忍容性（光毒性）
		2682：皮膚忍容性（光感作性）
		2683：皮膚忍容性（皮膚感作性）
		2687：皮膚忍容性（累積刺激性）
		2685：薬物動態、安全性
		18097：薬物動態、安全性
		18094：有効性/安全性
		18087：有効性/安全性
		18088：有効性/安全性
		18089：長期安全性/有効性



1.6 外国における使用状況等に関する資料

アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル（以下、本剤）は、2007 年 9 月に欧州で承認されて以来、その承認国は米国やその他の国々に拡大し、2016 年 2 月現在では世界 60 カ国で承認されている。

表 1 に欧州および米国における承認の状況をまとめ、また、欧州および米国の添付文書の原文及び和訳を添付する。

表 1 欧州及び米国における承認の状況

	欧州	米国
販売名	Epiduo 0.1%/2.5%ゲル	EPIDUO（アダパレン/過酸化ベンゾイル）0.1%/2.5%ゲル
剤型、含量	ゲル 1 g 中に以下を含有する。 アダパレン 1 mg（0.1%） 過酸化ベンゾイル 25 mg（2.5%） ゲル。 白色～微黄白色の不透明ゲル。	EPIDUO（アダパレン/過酸化ベンゾイル）0.1%/2.5%ゲルは、白色～微黄白色の不透明な外用ゲルであり、アダパレンを 0.1%及び過酸化ベンゾイルを 2.5%含有する。
効能・効果	面皰、丘疹及び膿疱のある尋常性ざ瘡の経皮治療	EPIDUO ゲルは、9 歳以上の患者を対象に尋常性ざ瘡の局所治療に使用する。
用法・用量	Epiduo は、清潔で乾いた皮膚のざ瘡患部全体に 1 日 1 回（夕方）塗布する。眼及び口唇は避けながら、指先で薄い膜状に塗布すること。 刺激感があらわれた場合は、面皰が生じにくい保湿剤の塗布、本剤の塗布頻度の低減（1 日おきなど）、一時的な休薬、又は完全な使用中止のいずれかを患者に指導すること。 投与期間は、医師が臨床症状に基づいて決定すること。臨床的改善の初期徴候は投与開始の 1～4 週間後にあらわれることが多い。 9 歳未満の小児については、Epiduo の安全性及び有効性が検討されていない。	外用のみ。EPIDUO ゲルは経口、点眼又は腔内投与用ではない。 EPIDUO ゲルは顔及び/又は体幹の患部に 1 日 1 回、洗浄後に薄い膜状に塗布する。 顔面の部位 1 カ所（額、顎、左頬、右頬など）につき豆粒大の量を使用する。眼、口唇及び粘膜は避けること。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Epiduo 0.1% / 2.5% gel

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 g of gel contains:

Adapalene 1 mg (0.1%)

Benzoyl Peroxide 25 mg (2.5%)

Excipient with known effect: Propylene glycol.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Gel.

A white to very pale yellow opaque gel.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Cutaneous treatment of *Acne vulgaris* when comedones, papules and pustules are present (See section 5.1).

4.2. Posology and method of administration

Epiduo should be applied to the entire acne affected areas once a day in the evening on a clean and dry skin. A thin film of gel should be applied, with the fingertips, avoiding the eyes and lips (see section 4.4).

If irritation occurs, the patient should be directed to apply non-comedogenic moisturizers, to use the medication less frequently (e.g. every other day), to suspend use temporarily, or to discontinue use altogether.

The duration of treatment should be determined by the Doctor on the basis of the clinical condition. Early signs of clinical improvement usually appear after 1 to 4 weeks of treatment.

The safety and effectiveness of Epiduo have not been studied in children below 9 years of age.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4. Special warnings and precautions for use

Epiduo Gel should not be applied to damaged skin, either broken (cuts or abrasions) or eczematous skin.

Epiduo should not come into contact with the eyes, mouth, nostrils or mucous membranes. If product enters the eye, wash immediately with warm water.

This product contains propylene glycol (E1520) that may cause skin irritation.

If a reaction suggesting sensitivity to any component of the formula occurs, the use of Epiduo should be discontinued.

Excessive exposure to sunlight or UV radiation should be avoided.

Epiduo should not come into contact with any coloured material including hair and dyed fabrics as this may result in bleaching and discoloration.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been conducted with Epiduo.

From previous experience with adapalene and benzoyl peroxide, there are no known interactions with other medicinal products which might be used cutaneously and concurrently with Epiduo. However, other retinoids or benzoyl peroxide or drugs with a similar mode of action should not be used concurrently. Caution should be exercised if cosmetics with desquamative, irritant or drying effects are used, as they may produce additive irritant effects with Epiduo.

Absorption of adapalene through human skin is low (see section 5.2), and therefore interaction with systemic medicinal products is unlikely.

The percutaneous penetration of benzoyl peroxide in the skin is low and the drug substance is completely metabolised into benzoic acid which is rapidly eliminated. Therefore, the potential interaction of benzoic acid with systemic medicinal products is unlikely to occur.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

Animal studies by the oral route have shown reproductive toxicity at high systemic exposure (see section 5.3).

Clinical experience with locally applied adapalene and benzoyl peroxide in pregnancy is limited but the few available data do not indicate harmful effects in patients exposed in early pregnancy.

Due to the limited available data and because a very weak cutaneous passage of adapalene is possible, Epiduo should not be used during pregnancy.

In case of unexpected pregnancy, treatment should be discontinued.

Breastfeeding:

No study on animal or human milk transfer was conducted after cutaneous application of Epiduo (adapalene / benzoyl peroxide) Gel.

No effects on the suckling child are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Epiduo is negligible. Epiduo can be used during breast-feeding.

To avoid contact exposure of the infant, application of Epiduo to the chest should be avoided when used during breast-feeding.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8. Undesirable effects

Epiduo may cause the following adverse reactions at the site of application:

<i>Body System (MedDRA)</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse Drug Reaction</i>
Eye disorders	Not known*	Eyelid oedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known*	Throat tightness
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Dry skin, irritative contact dermatitis, skin irritation, skin burning sensation, erythema, skin exfoliation (scaling)
	Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Pruritus, sunburn
	Not known*	Allergic contact dermatitis, swelling face, pain of skin (stinging pain), blisters (vesicles)

*Post marketing surveillance data

If skin irritation appears after application of Epiduo, the intensity is generally mild or moderate, with local tolerability signs and symptoms (erythema, dryness, scaling, burning and pain of skin (stinging pain)) peaking during the first week and then subsiding spontaneously.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V*.

4.9. Overdose

Epiduo is for once-daily cutaneous use only.

In case of accidental ingestion, appropriate symptomatic measures should be taken.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: D10A Anti-Acne Preparations for Topical Use
ATC code: D10AD53

Mechanism of action and Pharmacodynamic effects:

Epiduo combines two active substances, which act through different, but complementary, mechanisms of action.

- **Adapalene:** Adapalene is a chemically stable, naphthoic acid derivative with retinoid-like activity. Biochemical and pharmacological profile studies have demonstrated that adapalene acts in the pathology of *Acne vulgaris*: it is a potent modulator of cellular differentiation and keratinisation and it has anti-inflammatory properties. Mechanistically, adapalene binds to specific retinoic acid nuclear receptors. Current evidence suggests that topical adapalene normalizes the differentiation of follicular epithelial cells resulting in decreased microcomedone formation. Adapalene inhibits the chemotactic (directional) and chemokinetic (random) responses of human polymorphonuclear leucocytes in *in vitro* assay models; it also inhibits the metabolism of arachidonic acid to inflammatory mediators. *In vitro* studies have shown inhibition of the AP-1 factors and the inhibition of the expression of toll like receptors 2. This profile suggests that the cell mediated inflammatory component of acne is reduced by adapalene.

- **Benzoyl peroxide:** Benzoyl peroxide has been shown to have antimicrobial activity; particularly against *P. acnes*, which is abnormally present in the acne-affected pilosebaceous unit. Additionally benzoyl peroxide has demonstrated exfoliative and keratolytic activities. Benzoyl peroxide is also sebostatic, counteracting the excessive sebum production associated with acne.

Clinical efficacy of Epiduo in patients aged 12 years and older:

The safety and efficacy of Epiduo applied once daily for the treatment of acne vulgaris were assessed in two 12-week, multicenter, controlled clinical studies of similar design, comparing Epiduo to its individual active components, adapalene and benzoyl peroxide, and to the gel vehicle in acne patients. A total of 2185 patients were enrolled in Study 1 and Study 2. The distribution of patients in the two studies was approximately 49% male and 51% female, 12 years of age or older (mean age: 18.3 years; range 12 – 50), presenting 20 to 50 inflammatory lesions and 30 to 100 noninflammatory lesions at baseline. The patients treated the face and other acne affected areas as needed once daily in the evening.

The efficacy criteria were:

- (1) Success rate, percentage of patients rated 'Clear' and 'Almost Clear' at Week 12 based on the Investigator's Global Assessment (IGA);
- (2) Change and Percent Change from baseline at Week 12 in
 - Inflammatory lesion counts
 - Non-inflammatory lesion counts
 - Total lesion count

The efficacy results are presented for each study in Table 1 and combined results in Table 2. Epiduo was shown to be more effective compared to its monads and gel vehicle in both studies. Overall, the net beneficial effect (active minus vehicle) obtained from Epiduo was greater than the sum of the net benefits obtained from the individual components, thus indicating a potentiation of the therapeutic activities of these substances when used in a fixed-dose combination. An early

treatment effect of Epiduo was consistently observed in Study 1 and Study 2 for Inflammatory Lesions at Week 1 of treatment. Noninflammatory lesions (open and closed comedones) noticeably responded between the first and forth week of treatment. The benefit on nodules in acne has not been established.

Table 1 Clinical efficacy in two comparative trials

Study 1				
Study 1 Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=149	Adapalene N=148	BPO N=149	Vehicle N=71
Success (Clear, Almost Clear)	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
Median Reduction (% Reduction) in				
Inflammatory Lesion Count	17 (62.8 %)	13 (45.7 %) p<0.001	13 (43.6 %) p<0.001	11 (37.8 %) p<0.001
Noninflammatory Lesion Count	22 (51.2 %)	17 (33.3 %) p<0.001	16 (36.4 %) p<0.001	14 (37.5 %) p<0.001
Total lesion Count	40 (51.0 %)	29 (35.4 %) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0 %) p<0.001
Study 2				
Study 2 Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=415	Adapalene N=420	BPO N=415	Vehicle N=418
Success (Clear, Almost Clear)	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
Median Reduction (% Reduction) in				
Inflammatory Lesion Count	16 (62.1 %)	14 (50.0 %) p<0.001	16 (55.6 %) p=0.068	10 (34.3 %) p<0.001
Noninflammatory Lesion Count	24 (53.8 %)	22 (49.1 %) p=0.048	20 (44.1 %) p<0.001	14 (29.5 %) p<0.001
Total Lesion Count	45 (56.3 %)	39 (46.9 %) p=0.002	38 (48.1 %) p<0.001	24 (28.0 %) p<0.001

Table 2 Clinical efficacy in combined comparative trials

	Adapalene+BPO N=564	Adapalene N=568	BPO N=564	Gel Vehicle N=489
Success (Clear, Almost Clear)	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
Median Reduction (% Reduction) in				
Inflammatory Lesion Count	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0(54.0)	10.0 (35.0)
Noninflammatory Lesion Count	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Total Lesion Count	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Clinical efficacy of Epiduo in children 9 to 11 years old

During a paediatric clinical trial, 285 children with acne vulgaris, aged 9 – 11 years (53% of the subjects were 11 years old, 33% were 10 years old and 14% were 9 years old) with a score of 3 (moderate) on the IGA scale and a minimum of 20 but not more than 100 total lesions (Noninflammatory and/or Inflammatory) on the face (including the nose) at baseline were treated with Epiduo Gel once daily for 12 weeks.

The study concludes that the efficacy and safety profiles of Epiduo Gel in the treatment of facial acne in this specific younger age group are consistent with results of other pivotal studies in subjects with acne vulgaris aged 12 years and older showing significant efficacy with an acceptable tolerability. A sustained early treatment effect of Epiduo Gel compared to Gel Vehicle was consistently observed for all Lesions (Inflammatory, Non-Inflammatory, and Total) at Week 1 and continuing to Week 12.

Study 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapalene+BPO N=142	Vehicle Gel N=143
Success (Clear, Almost Clear)	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Median Reduction (% Reduction) in		
Inflammatory Lesion Count	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Noninflammatory Lesion Count	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Total Lesion Count	26 (66.9%)	8 (18.4%)

5.2. Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) properties of Epiduo are similar to the PK profile of Adapalene 0.1% gel alone.

In a 30-day clinical PK study, conducted in patients with acne who were tested with either the fixed-combination gel or with an adapalene 0.1% matched formula under maximised conditions (with application of 2 g gel per day), adapalene was not quantifiable in the majority of plasma samples (limit of quantification 0.1 ng/ml). Low levels of adapalene (C_{max} between 0.1 and 0.2 ng/ml) were measured in two blood samples taken from the subjects treated with Epiduo and in three samples from the subjects treated with Adapalene 0.1% Gel. The highest adapalene AUC_{0-24h} determined in the fixed-combination group was 1.99 ng.h/ml.

These results are comparable to those obtained in previous clinical PK studies on various Adapalene 0.1% formulations, where systemic exposure to adapalene was consistently low.

The percutaneous penetration of benzoyl peroxide is low; when applied on the skin, it is completely converted into benzoic acid which is rapidly eliminated.

5.3. Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, phototoxicity or carcinogenicity.

Reproductive toxicology studies with adapalene have been performed by the oral and dermal routes of administration in the rat and rabbit. A teratogenic effect has been demonstrated at high systemic exposures (oral doses from 25 mg/kg/day). At lower exposures (dermal dose of 6 mg/kg/day), changes in the numbers of ribs or vertebrae were seen.

Animal studies performed with Epiduo include local tolerance studies and dermal repeat-dose toxicity studies in rat, dog and minipig up to 13 weeks and demonstrated local irritation and a potential for sensitisation, as expected for a combination containing benzoyl peroxide. Systemic exposure to adapalene following repeat dermal application of the fixed combination in animals is very low, consistent with clinical pharmacokinetic data. Benzoyl peroxide is rapidly and completely converted to benzoic acid in the skin and after absorption is eliminated in the urine, with limited systemic exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Disodium edetate

Docusate sodium

Glycerin

Poloxamer

Propylene glycol (E1520)

Simulgel 600PHA (copolymer of acrylamide and sodium acryloyldimethyltaurate, isohexadecane, polysorbate 80, sorbitan oleate)

Purified water

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

2 years.

Epiduo in-use stability is at least 6 months after first opening.

6.4. Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5. Nature and contents of container

Epiduo is stored in two types of container:

Tube:

5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g and 90 g white plastic tubes having a high density polyethylene body structure with a high density polyethylene head, closed with a white polypropylene screw-cap.

Multidose container with airless pump:

15 g, 30 g, 45 g and 60 g white multidose container with airless pump and snap on cap, made of polypropylene, low density polyethylene and high density polyethylene.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[to be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[to be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[to be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26 May 2015

製品概要 (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. 医薬品の名称

Epiduo 0.1%/2.5%ゲル

2. 成分及び分量

ゲル 1 g 中に以下を含有する。
アダパレン 1 mg (0.1%)
過酸化ベンゾイル 25 mg (2.5%)

何らかの作用が知られている添加物：プロピレングリコール

すべての添加物についての一覧は 6.1 項を参照。

3. 剤形

ゲル。
白色～微黄白色の不透明ゲル。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

面皰、丘疹及び膿疱のある尋常性ざ瘡の経皮治療（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

Epiduo は、清潔で乾いた皮膚のざ瘡患部全体に 1 日 1 回（夕方）塗布する。眼及び口唇は避けながら、指先で薄い膜状に塗布すること（4.4 項参照）。

刺激感があらわれた場合は、面皰が生じにくい保湿剤の塗布、本剤の塗布頻度の低減（1 日おきなど）、一時的な休薬、又は完全な使用中止のいずれかを患者に指導すること。

投与期間は、医師が臨床症状に基づいて決定すること。臨床的改善の初期徴候は投与開始の 1～4 週間後にあらわれることが多い。

9 歳未満の小児については、Epiduo の安全性及び有効性が検討されていない。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項の一覧に示す添加物に対して過敏症の既往歴のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

Epiduo は、損傷のある皮膚〔外傷（切り傷、すり傷）又は湿疹のある皮膚〕には塗布しないこと。

Epiduo は眼、口、鼻孔及び粘膜を避けて塗布すること。本剤が眼に入った場合は、直ちに温水で洗い流すこと。

本剤はプロピレングリコール（E1520）を含有し、この成分のため皮膚刺激があらわれることがある。

本剤の成分に対する過敏性を示唆する反応があらわれた場合は、Epiduo の使用を中止すること。

日光及び紫外線への過度の曝露を避けること。

脱色や変色を起こす可能性があるため、色のついた物質（毛髪、染色繊維製品など）に Epiduo を接触させないこと。

4.5 薬物-薬物相互作用及びその他の相互作用

Epiduo の相互作用試験は行われていない。

アダパレン及び過酸化ベンゾイルの過去の使用経験からは、Epiduo と同時に経皮投与される可能性がある他剤との相互作用は知られていない。しかし、他のレチノイド製剤や過酸化ベンゾイル製剤、及び類似の作用機序を持つ薬剤は、本剤と同時に使用しないこと。Epiduo の刺激作用を強める可能性があるため、剥離作用、刺激作用又は乾燥作用のある化粧品を使用する場合は注意すること。

アダパレンのヒト皮膚からの吸収率は低い（5.2 項参照）、全身投与薬との間に相互作用が生じる可能性は低い。

過酸化ベンゾイルの経皮透過性は低く、吸収された過酸化ベンゾイルは安息香酸に完全に代謝されたのち速やかに排泄される。したがって、安息香酸と全身投与薬の間に相互作用が生じる可能性は低い。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠：

動物を用いた経口投与試験では、高い全身曝露量で生殖毒性が認められている（5.3項参照）。アダパレン及び過酸化ベンゾイルを妊婦に局所投与した臨床経験は限られているが、入手可能なわずかなデータからは、妊娠初期に本剤の投与を受けた患者において有害な作用は示唆されていない。入手可能なデータが限られているうえ、極めて微量ながらアダパレンが皮膚を通過して全身循環に入る可能性があるため、妊娠中はEpiduoを使用しないこと。予定外の妊娠の場合は投与を中止すること。

授乳：

Epiduo（アダパレン／過酸化ベンゾイル）ゲルを皮膚塗布した際の乳汁移行は、動物及びヒトのいずれでも検討されていない。授乳婦のEpiduoの全身曝露量は無視できる程度であることから、母乳哺育児に影響が及ぶことはないと思われる。Epiduoは授乳期間中も使用することができる。

乳児の接触曝露を避けるため、Epiduoを授乳期間中に使用する場合は、胸部には塗布しないこと。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

関連性なし

4.8 副作用

Epiduoは塗布部位に以下の副作用を引き起こすことがある。

器官分類 (MedDRA)	副作用発現頻度	副作用
眼障害	不明*	眼瞼浮腫
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	不明*	咽喉絞扼感
皮膚及び皮下組織障害	高頻度：1%以上，10%未満	皮膚乾燥、刺激性接触皮膚炎、皮膚刺激、皮膚灼熱感、紅斑、皮膚剥脱（落屑）
	低頻度：0.1%以上，1%未満	そう痒症、サンバーン
	不明*	アレルギー性接触皮膚炎、顔面腫脹、皮膚疼痛（刺痛感）、水疱

*製造販売後調査のデータ

Epiduo の塗布後に皮膚刺激があらわれたとしても、軽度又は中等度であることが多く、局所刺激性の徴候・症状〔紅斑、皮膚乾燥、落屑、灼熱感及び皮膚疼痛（刺痛感）〕が最も強いのは投与開始後の最初の週で、その後は自然に沈静化する。

副作用の報告について

医薬品としての薬事承認取得および市販の後、副作用の疑いのある事象を報告することは重要であり、それによってベネフィット／リスクバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者におかれては、副作用の疑いのある如何なる事象も別添 V に示す国の報告制度を通じて報告頂くよう、お願い申し上げます。

4.9 過量投与

Epiduo は 1 日 1 回の皮膚投与に限る。

誤って経口摂取した場合は適切な対症措置を講じること。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：D10A Anti-Acne Preparations for Topical Use（局所用ざ瘡治療薬）

ATC コード：D10AD53

作用機序及び薬力学的作用：

Epiduo には 2 つの有効成分が配合されている。2 つの成分は作用機序が異なり、相補的に働く。

- **アダパレン**：アダパレンは、レチノイド様活性を有する化学的に安定なナフトエ酸誘導体である。生化学的及び薬理学的プロファイルに関する試験により、アダパレンは尋常性ざ瘡の病態に作用することが示されている。具体的には、アダパレンは細胞分化（角化）を強力に調節するとともに抗炎症作用も有する。作用機序に関しては、アダパレンは特定の核内レチノイン酸受容体と結合することが判明している。現在までに得られているエビデンスからは、アダパレンを皮膚に局所投与すると毛包上皮細胞の分化（角化）異常を正常化し、その結果微小面皰の形成を抑制することが示唆されている。アダパレンは *in vitro* 試験モデルにおいてヒト多形核白血球の走化性応答（方向性を持った遊走）及び化学運動性応答（方向性を持たない遊走）を阻害し、アラキドン酸から炎症メディエーターへの代謝を阻害することも認められている。*In vitro* 試験では、転写因子 AP-1（AP-1 factors）の阻害及び Toll 様

受容体2の発現の阻害が認められている。このようなプロファイルは、ざ瘡に関与する細胞媒介性の炎症因子がアダパレンの投与により減少することを示唆している。

- **過酸化ベンゾイル**：過酸化ベンゾイルは抗菌活性を有することが示されており、特に、ざ瘡の毛包脂腺系に異常に存在するアクネ桿菌（*P. acnes*）に対して顕著な抗菌活性を発揮する。また、過酸化ベンゾイルには剥離作用や角質溶解作用も認められている。過酸化ベンゾイルには皮脂抑制効果もあり、ざ瘡に伴う過度の皮脂生成が抑制される。

Epiduo の臨床的有効性（12 歳以上の患者）：

尋常性ざ瘡治療を目的として1日1回投与したときのEpiduoの安全性及び有効性を、Epiduoとその各有効成分（アダパレン及び過酸化ベンゾイル）及びゲル基剤とを比較するデザインの類似した2件の12週間多施設共同比較臨床試験でざ瘡患者を対象として評価した。Study 1 及び Study 2 に計 2185 例の患者を登録した。2 件の試験に登録した患者は、ベースライン時に炎症性皮疹数 20～50 及び非炎症性皮疹数 30～100 の 12 歳以上の患者（平均年齢：18.3 歳；範囲 12～50 歳）で、男性が約 49%、女性が 51%であった。患者の顔面と、必要に応じてその他のざ瘡患部に、Epiduo を 1 日 1 回（夕方）塗布した。

有効性評価基準は次のとおりであった。

- (1) 12 週目の改善率〔治験責任医師による全般的評価（Investigator's Global Assessment；IGA）で「皮疹なし」及び「ほとんど皮疹なし」と判定された被験者の割合〕
- (2) 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量及び変化率

各試験の有効性の成績を表 1 に、併合した成績を表 2 に示す。どちらの試験も、Epiduo はその単剤及びゲル基剤に比べて有効性が優れていた。総合的に見て、Epiduo の投与により得られる正味のベネフィット（実薬群の効果から基剤群の効果を差し引いたもの）は、個々の成分により得られる正味のベネフィットを合算したものを上回ったことから、これらの有効成分の治療効果は配合剤として使用されると増強されることが示唆された。Study 1 及び Study 2 のどちらにおいても、投与 1 週目の炎症性皮疹数に Epiduo の早期治療効果が認められた。非炎症性皮疹数（開口部が開いた面皰及び開口部が閉じた面皰）にも、投与 1 週目から 4 週目までの期間に顕著な治療効果が認められた。ざ瘡の結節に関しては、ベネフィットは確立されていない。

表1：2件の比較試験における臨床的有効性

Study 1				
Study 1 12週目（LOCF；ITT）	アダパレン+BPO N=149	アダパレン N=148	BPO N=149	基剤 N=71
改善（皮疹なし、ほとんど皮疹なし）	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
減少率の中央値（%）				
炎症性皮疹数	17 (62.8%)	13 (45.7%) p<0.001	13 (43.6%) p<0.001	11 (37.8%) p<0.001
非炎症性皮疹数	22 (51.2%)	17 (33.3%) p<0.001	16 (36.4%) p<0.001	14 (37.5%) p<0.001
総皮疹数	40 (51.0%)	29 (35.4%) p<0.001	27 (35.6%) p<0.001	26 (31.0%) p<0.001
Study 2				
Study 2 12週目（LOCF；ITT）	アダパレン+BPO N=415	アダパレン N=420	BPO N=415	基剤 N=418
改善（皮疹なし、ほとんど皮疹なし）	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
減少率の中央値（%）				
炎症性皮疹数	16 (62.1%)	14 (50.0%) p<0.001	16 (55.6%) p=0.068	10 (34.3%) p<0.001
非炎症性皮疹数	24 (53.8%)	22 (49.1%) p=0.048	20 (44.1%) p<0.001	14 (29.5%) p<0.001
総皮疹数	45 (56.3%)	39 (46.9%) p=0.002	38 (48.1%) p<0.001	24 (28.0%) p<0.001

表2：併合した比較試験における臨床的有効性

	アダパレン+BPO N=564	アダパレン N=568	BPO N=564	ゲル基剤 N=489
改善（皮疹なし、ほとんど皮疹なし）	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)
減少率の中央値（%）				
炎症性皮疹数	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0 (54.0)	10.0 (35.0)
非炎症性皮疹数	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
総皮疹数	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

Epiduo の臨床的有効性（9 歳から 11 歳の患者）：

小児の臨床試験では、ベースライン時に IGA スコアが 3（中等症）かつ顔面（鼻を含む）の総皮疹数（炎症性及び/又は非炎症性）が 20 個以上 100 個未満の 9～11 歳の尋常性ざ瘡患者 285 人（53%が 11 歳，33%が 10 歳，14%が 9 歳）を対象に Epiduo ゲルを 1 日 1 回 12 週間塗布した。

この特定の若年層における顔面のざ瘡治療での Epiduo ゲルの有効性及び安全性のプロファイルは、忍容性と有意な有効性を示した 12 歳以上の尋常性ざ瘡患者を対象とした他の主要な臨床試験の結果と合致する。ゲル基剤と比較して早期かつ持続性の治療効果は全ての皮疹（炎症性、非炎症性及び総皮疹）で 1 週目から 12 週目まで継続した。

Study 3		
12 週目（LOCF ; ITT）	アダパレン+BPO N=142	ゲル基剤 N=143
改善（皮疹なし、ほとんど皮疹なし）	67 (47.2%)	22 (15.4%)
減少率の中央値（%）		
炎症性皮疹数	6 (62.5%)	1 (11.5%)
非炎症性皮疹数	19 (67.6%)	5 (13.2%)
総皮疹数	26 (66.9%)	8 (18.4%)

5.2 薬物動態学的特性

Epiduo の薬物動態学的（PK）性質はアダパレンゲル 0.1%単剤のプロファイルと類似している。

30 日間の臨床薬物動態試験で、ざ瘡患者に本配合ゲル又はアダパレン 0.1%（配合ゲルにマッチした製剤処方）を最大化条件下に塗布（1 日 2 g）したところ、ほとんどの血漿検体ではアダパレンが定量不能であった（定量限界：0.1 ng/mL）。Epiduo 群の被験者から採取した血液検体 2 検体及びアダパレンゲル 0.1%群の被験者から採取した血液検体 3 検体からは、低濃度のアダパレン（ C_{max} ：0.1～0.2 ng/mL）が測定された。配合剤群で測定された最も高いアダパレン AUC_{0-24h} は 1.99 ng.h/mL であった。

上記の結果は、これまでに行われた臨床薬物動態試験やさまざまなアダパレン 0.1%製剤で一貫して認められてきた「アダパレンの全身曝露量は低い」という知見と一致する。

過酸化ベンゾイルの経皮透過性は低い。皮膚に塗布した場合、過酸化ベンゾイルは安息香酸に完全に変換されたのち速やかに排泄される。

5.3 非臨床安全性データ

一般的な試験法で実施した安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、光毒性試験又はがん原性試験からは、ヒトに対する特別な有害性を示す非臨床データは得られなかった。

アダパレンの生殖毒性試験は、ラット及びウサギで経口投与及び皮膚塗布により行われた。高い全身曝露量（25 mg/kg/日の経口投与）では催奇形性が認められた。低い全身曝露量（6 mg/kg/日の皮膚塗布）では肋骨数又は椎骨数の変化が認められた。

Epiduo の動物試験としてはラット、イヌ及びミニブタを用いる局所刺激性試験及び反復塗布投与毒性試験（最長 13 週間）などが行われ、局所刺激性及び感作性が認められたが、これは過酸化ベンゾイルを配合した薬剤では予想されたことであった。本配合剤を動物に反復塗布投与したときのアダパレンの全身曝露量は極めて低く、臨床薬物動態データと一致していた。過酸化ベンゾイルは皮膚で速やかかつ完全に安息香酸に変換され、体循環に入ったのち尿中に排泄される。過酸化ベンゾイルの全身曝露量は極めて低い。

6. 製剤学的特性 (PHARMACEUTICAL PARTICULARS)

6.1 添加物一覧

エデト酸ナトリウム水和物

ドキュセートナトリウム

グリセリン

ポロキサマー

プロピレングリコール (E1520)

Simulgel 600PHA（アクリルアミドとアクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムの共重合体、イソヘキサデカン、ポリソルベート80及びオレイン酸ソルビタンから成る）

精製水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

2 年。

Epiduo の使用時安定性は開封後 6 ヶ月間以上である。

6.4 保存上の注意

25°C を超えて保存しないこと。

6.5 容器の性質及び容量

Epiduo の容器は 2 種類ある：

チューブ：

本体が高密度ポリエチレン製でヘッド部分が高密度ポリエチレン製の白色プラスチックチューブに 5 g、15 g、30 g、45 g、60 g 又は 90 g が充填され、白色ポリプロピレン製のスクリュウキャップで密栓されている。

エアレスポンプ付きマルチドーズ容器：

ポリプロピレン、低密度ポリエチレン製及び高密度ポリエチレン製のエアレスポンプ及びスナップオンキャップ付き白色マルチドーズ容器に 15 g、30 g、45 g 及び 60 g が充填されている。

すべての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

特別な要件はない。

未使用の医療用製品及び廃棄物は、当該地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

[各国／各地域にて記載]

8. 販売承認番号

[各国／各地域にて記載]

9. 初回承認日／承認更新日

[各国／各地域にて記載]

10. 本文改訂日

2015 年 5 月 26 日

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use EPIDUO Gel safely and effectively. See full prescribing information for EPIDUO Gel.

EPIDUO® (adapalene and benzoyl peroxide) Gel 0.1%/2.5%
For topical use
Initial U.S. Approval: 2008

INDICATIONS AND USAGE
EPIDUO gel is a combination of adapalene, a retinoid, and benzoyl peroxide, and is indicated for the topical treatment of acne vulgaris in patients 9 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION
EPIDUO gel is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use. (2)
Apply a thin film of EPIDUO gel to affected areas of the face and/or trunk once daily after washing. Use a pea-sized amount for each area of the face (e.g., forehead, chin, each cheek). Avoid the eyes, lips and mucous membranes. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Each gram of EPIDUO gel contains 1 mg (0.1%) adapalene and 25 mg (2.5%) benzoyl peroxide. (3)

CONTRAINDICATIONS
None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS
Ultraviolet Light and Environmental Exposure: Avoid exposure to sunlight and sunlamps. Wear sunscreen when sun exposure cannot be avoided. (5.1)
Erythema, scaling, dryness, stinging/burning, irritant and allergic contact dermatitis may occur with use of EPIDUO gel and may necessitate discontinuation. (5.2)

ADVERSE REACTIONS
Most commonly reported adverse events (≥1%) in patients treated with EPIDUO gel were dry skin, contact dermatitis, application site burning, application site irritation and skin irritation. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact [manufacturer] at [phone #] or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Ultraviolet Light and Environmental Exposure
 - 5.2 Local Cutaneous Reactions
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Studies Experience
 - 6.2 Postmarketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EPIDUO gel is indicated for the topical treatment of acne vulgaris in patients 9 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical use only; EPIDUO gel is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

Apply a thin film of EPIDUO gel to affected areas of the face and/or trunk once daily after washing. Use a pea-sized amount for each area of the face (e.g., forehead, chin, each cheek). Avoid the eyes, lips and mucous membranes.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each gram of EPIDUO gel contains 1 mg (0.1%) adapalene and 25 mg (2.5%) benzoyl peroxide in a white to very pale yellow, opaque, aqueous based gel.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ultraviolet Light and Environmental Exposure

Exposure to sunlight, including sunlamps, should be minimized during the use of EPIDUO gel. Patients with high levels of sun exposure and those with inherent sensitivity to sun should exercise particular caution. Use of sunscreen products and protective apparel, (e.g., hat) are recommended when exposure cannot be avoided. Weather extremes, such as wind or cold, may be irritating to patients under treatment with EPIDUO gel.

5.2 Local Cutaneous Reactions

Erythema, scaling, dryness, and stinging/burning may be experienced with use of EPIDUO gel. These are most likely to occur during the first four weeks of treatment, are mostly mild to moderate in intensity, and usually lessen with continued use of the medication. Irritant and allergic contact dermatitis may occur. Depending upon the severity of these adverse reactions, patients should be instructed to use a moisturizer, reduce the frequency of the application of EPIDUO gel, or discontinue use. The product should not be applied to cuts, abrasions, eczematous or sunburned skin. As with other retinoids, use of "waxing" as a depilatory method should be avoided on skin treated with EPIDUO gel.

Avoid concomitant use of other potentially irritating topical products (medicated or abrasive soaps and cleansers, soaps and cosmetics that have strong skin-drying effect and products with high concentrations of alcohol, astringents, spices, or limes).

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During clinical trials, 1401 subjects were exposed to EPIDUO gel. A total of 1036 subjects with acne vulgaris, 12 years and older, were treated once daily for 12 weeks to 12 months. Related adverse events reported within 12 weeks of treatment and in at least 1% of subjects treated with EPIDUO gel and those reported in subjects treated with the vehicle gel are presented in Table 1:

Table 1 Drug Related Adverse Events Reported in Clinical Trials by At Least 1% of Patients Treated For 12 Weeks

System Organ Class/ Preferred Term	EPIDUO gel N = 564	Vehicle gel N = 489
Subjects with AE (s)	14%	4%
Dry Skin	7%	2%
Contact dermatitis	3%	<1%
Application site burning	2%	<1%
Application site irritation	1%	<1%
Skin irritation	1%	0%

Local tolerability evaluations, presented in Table 2, were conducted at each study visit in clinical trials by assessment of erythema, scaling, dryness, burning, and stinging.

Table 2 Incidence of Local Cutaneous Irritation in Controlled Clinical Trials (N = 553)

Treatment Emergent Signs and Symptoms

	Maximum Severity During Treatment			End of Treatment Severity (12 Weeks)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Erythema	27%	13%	1%	8%	2%	1%
Scaling	35%	11%	1%	9%	1%	<1%
Dryness	41%	13%	1%	10%	2%	<1%
Stinging/burning	41%	15%	3%	7%	2%	1%

Analysis over the 12-week period showed that local tolerability scores for erythema, scaling, dryness, and stinging/burning peaked at Week 1 of therapy and decreased thereafter.

During a pediatric clinical trial, 285 children with acne vulgaris, 9 to 11 years of age were treated with EPIDUO gel or with the vehicle gel once daily for 12 weeks. Overall, the safety profile of EPIDUO gel in these subjects is comparable to the safety profile observed in older subjects 12 years of age and above, both in the nature and frequency of the observed events.

Analysis of local tolerability evaluations shows similar incidence of treatment emergent signs and symptoms as in subjects 12 years of age and above, with local tolerability signs and symptoms peaking during the first week and decreasing over time.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of EPIDUO Gel: eyelid edema, sunburn, blister, pain of skin, pruritus, swelling face, conjunctivitis, skin discoloration, rash, eczema, throat tightness and allergic contact dermatitis. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

7 DRUG INTERACTIONS

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

No formal drug-drug interaction studies were conducted with EPIDUO gel.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. There are no well-controlled trials in pregnant women treated with EPIDUO gel. Animal reproduction studies have not been conducted with the combination gel or benzoyl peroxide. Furthermore, such studies are not always predictive of human response; therefore, EPIDUO gel should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus.

No teratogenic effects were observed in rats treated with oral doses of 0.15 to 5.0 mg adapalene/kg/day, up to 25 times (mg/m²/day) the maximum recommended human dose (MRHD) of 2 grams of EPIDUO gel. However, teratogenic changes were observed in rats and rabbits when treated with oral doses of ≥ 25 mg adapalene/kg/day representing 123 and 246 times MRHD, respectively. Findings included cleft palate, microphthalmia, encephalocele and skeletal abnormalities in rats; and umbilical hernia, exophthalmos and kidney and skeletal abnormalities in rabbits.

Dermal teratology studies conducted in rats and rabbits at doses of 0.6-6.0 mg adapalene/kg/day [25-59 times (mg/m²) the MRHD] exhibited no fetotoxicity and only minimal increases in supernumerary ribs in both species and delayed ossification in rabbits.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether adapalene or benzoyl peroxide is excreted in human milk following use of EPIDUO gel. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when EPIDUO gel is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of EPIDUO gel in pediatric patients under the age of 9 have not been established.

8.5 Geriatric Use

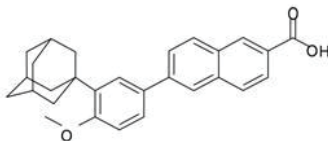
Clinical studies of EPIDUO gel did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

EPIDUO (adapalene and benzoyl peroxide) gel, 0.1%/2.5% is a white to very pale yellow, opaque gel for topical use containing adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%.

Adapalene, a synthetic retinoid, is a naphthoic acid derivative with retinoid-like properties. The chemical name for adapalene is (6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid). It has the following structural formula:

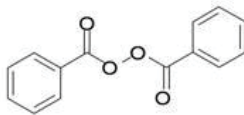
Adapalene:



Molecular formula: C₂₈H₂₈O₃ Molecular weight: 412.5

Benzoyl Peroxide is a highly lipophilic oxidizing agent that localizes in both bacterial and keratinocyte cell membranes. The chemical name for benzoyl peroxide is dibenzoyl peroxide. It has the following structural formula:

Benzoyl Peroxide:



Molecular formula: C₁₄H₁₀O₄ Molecular weight: 242.23

EPIDUO gel contains the following inactive ingredients: acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, docusate sodium, edetate disodium, glycerin, isohexadecane, poloxamer 124, polysorbate 80, propylene glycol, purified water, and sorbitan oleate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Adapalene

Adapalene binds to specific retinoic acid nuclear receptors but does not bind to cytosolic receptor protein. Biochemical and pharmacological profile studies have demonstrated that adapalene is a modulator of cellular differentiation, keratinization and inflammatory processes. However, the significance of these findings with regard to the mechanism of action of adapalene for the treatment of acne is unknown.

Benzoyl peroxide

Benzoyl peroxide is an oxidizing agent with bactericidal and keratolytic effects.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamics of EPIDUO gel is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

A pharmacokinetic study was conducted in 10 adult subjects with acne vulgaris who were treated once daily for 30 days with 2 grams/day of EPIDUO gel applied to 1000 cm² of acne involved skin, (face, chest, and upper back). Two subjects (20%) had quantifiable adapalene plasma concentrations above the limit of quantification (LOQ = 0.1ng/mL). The highest adapalene C_{max} and AUC_{0-24h} was 0.21 ng/mL and 1.99 ng•h/mL, respectively. Excretion of adapalene appears to be primarily by the biliary route. Pharmacokinetics of EPIDUO gel in pediatric subjects have not been evaluated.

Benzoyl peroxide is absorbed by the skin where it is converted to benzoic acid and eliminated in the urine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity, photocarcinogenicity, genotoxicity, or fertility studies were conducted with EPIDUO gel.

Carcinogenicity studies with adapalene have been conducted in mice at topical doses of 0.4, 1.3, and 4.0 mg/kg/day (1.2, 3.9, and 12 mg/m²/day), and in rats at oral doses of 0.15, 0.5, and 1.5 mg/kg/day (0.9, 3.0, and 9.0 mg/m²/day). In terms of body surface area, the highest dose levels are 9.8 (mice) and 7.4 times (rats) the MRHD of 2 grams of EPIDUO gel. In the rat study, an increased incidence of benign and malignant pheochromocytomas in the adrenal medulla of male rats was observed.

No significant increase in tumor formation was observed in rodents topically treated with 15-25% benzoyl peroxide carbopol gel (6-10 times the concentration of benzoyl peroxide in EPIDUO gel) for two years. Rats received maximum daily applications of 138 (males) and 205 (females) mg benzoyl peroxide/kg. In terms of body surface area, these levels are 27-40 times the MRHD. Similar results were obtained in mice topically treated with 25% benzoyl peroxide carbopol gel for 56 weeks followed by intermittent treatment with 15% benzoyl peroxide carbopol gel for rest of the 2 years study period, and in mice topically treated with 5% benzoyl peroxide carbopol gel for two years.

The role of benzoyl peroxide as a tumor promoter has been well established in several animal species. However, the significance of this finding in humans is unknown.

In a photocarcinogenicity study conducted with 5% benzoyl peroxide carbopol gel, no increase in UV-induced tumor formation was observed in hairless mice topically treated for 40 weeks.

No photocarcinogenicity studies were conducted with adapalene. However, animal studies have shown an increased tumorigenic risk with the use of pharmacologically similar drugs (e.g., retinoids) when exposed to UV irradiation in the laboratory or sunlight. Although the significance of these findings to humans is not clear, patients should be advised to avoid or minimize exposure to either sunlight or artificial irradiation sources.

Adapalene did not exhibit mutagenic or genotoxic effects *in vitro* (Ames test, Chinese hamster ovary cell assay, mouse lymphoma TK assay) or *in vivo* (mouse micronucleus test).

Bacterial mutagenicity assays (Ames test) with benzoyl peroxide has provided mixed results, mutagenic potential was observed in a few but not in a majority of investigations. Benzoyl peroxide has been shown to produce single-strand DNA breaks in human bronchial epithelial and mouse epidermal cells, it has caused DNA-protein cross-links in the human cells, and has also induced a dose-dependent increase in sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells.

In rat oral studies, 20 mg adapalene/kg/day (120 mg/m²/day; 98 times the MRHD based on mg/m²/day comparison) did not affect the reproductive performance and fertility of F₀ males and females, or growth, development and reproductive function of F₁ offspring.

No fertility studies were conducted with benzoyl peroxide.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of EPIDUO gel applied once daily for the treatment of acne vulgaris were assessed in two 12-week, multicenter, controlled clinical studies of similar design, comparing EPIDUO gel to the gel vehicle in acne subjects. Treatment response was defined as the percent of subjects who had a two grade improvement and rated 'Clear' and 'Almost Clear' at Week 12 based on the Investigator's Global Assessment (IGA) and mean absolute change from baseline at Week 12 in both inflammatory and non-inflammatory lesion counts. An IGA score of 'Clear' corresponded to residual hyperpigmentation and erythema may be present. An IGA score of 'Almost Clear' corresponded to a few scattered comedones and a few small papules.

In Study 1, 517 subjects were randomized to EPIDUO gel, adapalene 0.1% in vehicle gel, benzoyl peroxide 2.5% in vehicle gel, or vehicle gel. The median age of these 517 subjects was 15 years old and 60% were males.

At baseline subjects had between 20 to 50 inflammatory lesions and 30 to 100 non-inflammatory lesions. The majority of subjects had a baseline IGA score of 'Moderate' which corresponded to more than half of the face is involved, many comedones, papules and pustules. The efficacy results at week 12 are presented in Table 3.

In Study 2, 1668 subjects were randomized to EPIDUO gel, adapalene 0.1% in vehicle gel, benzoyl peroxide 2.5% in vehicle gel, or vehicle gel. The median age of subjects was 16 years old and 49% were males. At baseline subjects had between 20 to 50 inflammatory lesions and 30 to 100 non-inflammatory lesions as well as an Investigator Global Assessment score of 'Moderate'. The efficacy results at week 12 are presented in Table 3.

In study 3, 285 pediatric subjects 9 to 11 years of age were randomized to EPIDUO gel or vehicle gel. The median age of subjects was 11 years and 24% were males. At baseline, subjects had a minimum of 20 but not more than 100 total lesions (inflammatory and/or non-inflammatory) with an Investigator Global Assessment score of 'Moderate'. The efficacy results at week 12 are presented in Table 3.

Table 3: Clinical Efficacy of EPIDUO Gel at Week 12

Study 1				
	EPIDUO gel (N = 149)	Adapalene 0.1% in Vehicle gel (N = 148)	Benzoyl Peroxide 2.5% in Vehicle gel (N = 149)	Vehicle gel (N = 71)
IGA: Two Grade Improvement and Clear or Almost Clear	32 (21.5%)	18 (12.2%)	18 (12.1%)	4 (5.6%)

Inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	16.0 (52.4%)	11.4 (39.9%)	10.5 (35.8%)	9.5 (31.8%)
Non-inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	23.4 (45.9%)	15.2 (29.6%)	13.7 (32.2%)	13.2 (27.8%)

Study 2				
	EPIDUO gel (N = 415)	Adapalene 0.1% in Vehicle gel (N = 420)	Benzoyl Peroxide 2.5% in Vehicle gel (N = 415)	Vehicle gel (N = 418)
IGA: Two Grade Improvement and Clear or Almost Clear	125 (30.1%)	83 (19.8%)	92 (22.2%)	47 (11.3%)
Inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	15.4 (53.4%)	12.3 (41.7%)	13.7 (47.6%)	8.7 (30.2%)
Non-inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	24.6 (48.1%)	21.0 (40.8%)	19.2 (37.2%)	11.3 (23.2%)

In both Studies 1 and 2 the treatment effect was smaller in subjects with a small number of baseline lesions than in subjects with a large number of baseline lesions.

Study 3		
	EPIDUO Gel N=142	Vehicle Gel N=143
IGA: Two Grade Improvement and Clear or Almost Clear	67 (47.2%)	22 (15.4%)
Inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	7.4 (36.0%)	0.7 (-13.2%)*
Non-inflammatory Lesions: Mean Absolute (Percent) Change	20.2 (54.7%)	2.9 (2.3%)

** - That is, a mean percent increase of 13.2%

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

EPIDUO (adapalene and benzoyl peroxide) gel 0.1% / 2.5% is white to very pale yellow in color and opaque in appearance, and is supplied as follows:

45 gram tube NDC 0299-5908-45
45 gram pump NDC 0299-5908-25

Storage and handling

- Store at 25°C; excursions permitted to 15° – 30°C (59° – 86°F).
- Protect from light.
- Keep out of reach of children.
- Keep away from heat.
- Keep tube tightly closed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[See FDA Approved Patient Labeling (Patient Information)]

Information for Patients

- Advise patients to cleanse the area to be treated with a mild or soapless cleanser; pat dry. Apply EPIDUO gel as a thin layer, avoiding the eyes, lips and mucous membranes.
- Advise patients not to use more than the recommended amount and not to apply more than once daily as this will not produce faster results, but may increase irritation.
- EPIDUO gel may cause irritation such as erythema, scaling, dryness, stinging or burning.
- Advise patients to minimize exposure to sunlight, including sunlamps.
Recommend the use of sunscreen products and protective apparel, (e.g., hat) when exposure cannot be avoided.
- EPIDUO gel may bleach hair and colored fabric.

Patient Information
EPIDUO® (Ep-E-Do-Oh)
(adapalene and benzoyl peroxide)
gel 0.1%/2.5%

Important: For use on the skin only (topical). Do not use EPIDUO gel in or on your mouth, eyes, or vagina.

Read this Patient Information leaflet about EPIDUO gel before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your treatment or your medical condition. If you have any questions about EPIDUO gel, talk with your doctor or pharmacist.

What is EPIDUO gel?

EPIDUO gel is a prescription medicine for skin use only (topical) used to treat acne vulgaris in people 9 years of age and older.

Acne vulgaris is a condition in which the skin has blackheads, whiteheads and pimples.

It is not known if EPIDUO gel is safe and effective in children younger than 9 years old.

What should I tell my doctor before using EPIDUO gel?

Before you use EPIDUO gel, tell your doctor if you:

- have other skin problems, including cuts or sunburn
- have any other medical conditions
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if EPIDUO gel can harm your unborn baby. Talk to your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EPIDUO gel passes into your breast milk and if it can harm your baby. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you use EPIDUO gel.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements.

Especially tell your doctor if you use any other medicine for acne. Using EPIDUO gel with topical medicines that contain sulfur, resorcinol or salicylic acid may cause skin irritation.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use EPIDUO gel?

- Use EPIDUO gel exactly as your doctor tells you to use it. EPIDUO gel is for skin use only. Do not use EPIDUO gel in or on your mouth, eyes, or vagina.
- Apply EPIDUO gel 1 time a day.
- Do not use more EPIDUO gel than you need to cover the treatment area. Using too much EPIDUO gel or using it more than 1 time a day may increase your chance of skin irritation.

Applying EPIDUO gel:

- Wash the area where the gel will be applied with a mild cleanser and pat dry.
- EPIDUO gel comes in a tube and a pump. If you have been prescribed the:
 - o Tube: Squeeze a small amount (about the size of a pea) of EPIDUO gel onto your fingertips and spread a thin layer over the affected area.
 - o Pump: Depress the pump to dispense a small amount (about the size of a pea) of EPIDUO gel and spread a thin layer over the affected area.

What should I avoid while using EPIDUO gel?

- You should avoid spending time in sunlight or artificial sunlight, such as tanning beds or sunlamps. EPIDUO gel can make your skin sensitive to sun and the light from tanning beds and sunlamps. You should wear sunscreen and wear a hat and clothes that cover the areas treated with EPIDUO gel if you have to be in sunlight.
- You should avoid weather extremes such as wind and cold as this may cause irritation to your skin.
- You should avoid applying EPIDUO gel to cuts, abrasions and sunburned skin.
- You should avoid skin products that may dry or irritate your skin such as harsh soaps, astringents, cosmetics that have strong skin drying effects and products containing high levels of alcohol.
- You should avoid the use of “waxing” as a hair removal method on skin treated with EPIDUO gel.
- EPIDUO gel may bleach your clothes or hair. Allow EPIDUO gel to dry completely before dressing to prevent bleaching of your clothes.

What are the possible side effects of EPIDUO gel?

EPIDUO gel may cause serious side effects including:

- Local skin reactions. Local skin reactions are most likely to happen during the first 4 weeks of treatment and usually lessen with continued use of EPIDUO gel. Signs and symptoms of local skin reaction include:
 - Redness
 - Dryness
 - Swelling
 - Scaling
 - Stinging or burning

Tell your doctor right away if these side effects continue for longer than 4 weeks or get worse, you may have to stop using EPIDUO gel.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of EPIDUO gel. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to GALDERMA LABORATORIES, L.P. at 1-866-735-4137

How should I store EPIDUO gel?

- Store EPIDUO gel at room temperature, 68° – 77° F (20° – 25° C)
- Keep EPIDUO gel inside container and out of light and away from heat.

Keep EPIDUO gel and all medicines out of the reach of children.

General information about EPIDUO gel

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. Do not use EPIDUO gel for a condition for which it was not prescribed. Do not give EPIDUO gel to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about EPIDUO gel. If you would like more information, talk with your doctor. You can also ask your doctor or pharmacist for information about EPIDUO gel that is written for health professionals.

What are the ingredients in EPIDUO gel?

Active ingredient: adapalene and benzoyl peroxide

Inactive ingredients: acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, docusate sodium, edetate disodium, glycerin, isohexadecane, poloxamer 124, polysorbate 80, propylene glycol, purified water and sorbitan oleate

Revised: January 2013

Marketed by:

GALDERMA LABORATORIES, L.P., Fort Worth, Texas 76177 USA

Manufactured by:

Galderma Production Canada Inc., Baie d'Urfé, QC, H9X 3S4 Canada

Made in Canada.

GALDERMA is a registered trademark.

XXXXX-X

添付文書のハイライト

このハイライトには、EPIDUO ゲルの安全かつ有効な使用に必要とされる情報がすべて盛り込まれているわけではない。EPIDUO ゲルに関する添付文書（全文）を参照すること。

EPIDUO®（アダパレン／過酸化ベンゾイル）0.1％／2.5％ゲル
外用

初回米国承認：2008 年

効能・効果

EPIDUO ゲルは、レチノイドであるアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、9 歳以上の患者を対象に尋常性ざ瘡の局所治療に使用する（1）。

用法・用量

EPIDUO ゲルは経口、点眼又は腔内投与用ではない（2）。
EPIDUO ゲルは顔及び／又は体幹の患部に 1 日 1 回、洗浄後に薄い膜状に塗布する。顔面の部位（額、顎、左頬、右頬など）ごとにつき豆粒大の量を使用する。眼、口唇及び粘膜は避けること（2）。

剤形及び含量

EPIDUO ゲル 1 g 中にアダパレン 1 mg（0.1%）及び過酸化ベンゾイル 25 mg（2.5%）を含有する（3）。

禁忌

なし（4）。

警告及び使用上の注意

紫外線への曝露及び環境曝露：日光及び日焼けランプへの曝露は避けること。日光への曝露が避けられないときには日焼け止めを使用すること（5.1）。EPIDUO ゲルの使用に伴い、紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感、刺激性接触皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎が発現することがあり、投与の中止が必要となる場合がある（5.2）。

副作用

EPIDUO ゲルを使用した患者に最も多く報告された副作用（1%以上）は、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、適用部位灼熱感、適用部位刺激感、皮膚刺激であった（6）。

副作用が疑われる場合は、[製造者] [電話番号] もしくは FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで報告すること。

「患者に伝えるべき情報」及び FDA 承認済みの患者向添付文書については 17 項を参照のこと。

改訂：2013 年 1 月

添付文書（全文）：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 紫外線への曝露及び環境曝露
 - 5.2 局所皮膚反応
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験成績
 - 6.2 市販後の使用経験
- 7 薬物相互作用
- 8 特殊な集団における使用
 - 8.1 妊婦への投与

- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒理学
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性
- 14 臨床試験
- 16 包装/保存及び取扱い
- 17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から削除した項目又は小項目は記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

EPIDUO ゲルは、9 歳以上の患者を対象に尋常性ざ瘡の局所治療に使用する。

2 用法・用量

外用のみ。EPIDUO ゲルは経口、点眼又は腔内投与用ではない。

EPIDUO ゲルは顔及び／又は体幹の患部に 1 日 1 回、洗浄後に薄い膜状に塗布する。顔面の部位 1 カ所（額、顎、左頬、右頬など）につき豆粒大の量を使用する。眼、口唇及び粘膜は避けること。

3 剤形及び含量

EPIDUO ゲルは白色～微黄白色の不透明水性ゲルであり、1 g 中にアダパレン 1 mg（0.1%）及び過酸化ベンゾイル 25 mg（2.5%）を含有する。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 紫外線への曝露及び環境曝露

EPIDUO ゲル使用中は、日焼けランプを含む日光への曝露を最小限に抑えること。大量の日光曝露を受けた患者及び日光に対する過敏性を有する患者は特に注意しなければならない。日光への曝露が避けられないときには、日焼け防止製品及び日光を遮断する服装（帽子など）を使用することを推奨する。EPIDUO ゲル治療下では、風や寒さなどの極端な気候条件が患者にとって刺激になることがある。

5.2 局所皮膚反応

EPIDUO ゲルの使用に伴い、紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感が発現することがある。これらの症状は投与開始から最初の 4 週間に発現する可能性が最も高く、ほとんどは軽度又は中等度で、通常は持続的な使用に伴い軽減する。刺激性接触皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎が発現することもある。これらの副作用の重症度に応じて、保湿剤の使用、EPIDUO ゲルの使用頻度の低減又は使用の中止を患者に指示すること。本剤は、切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚又は日焼けで炎症を起こした皮膚には塗布しないこと。他のレチノイド製剤と同じように、EPIDUO ゲルを塗布した皮膚への脱毛ワックスの使用は避けること。

刺激を引き起こす可能性がある他の外用剤（薬用石けん、スクラブ入り石けん、洗浄剤、強い皮膚乾燥作用のある石けん及び化粧品、高濃度のアルコール、収斂薬、香辛料又は石灰を使用した製品）との併用は避けること。

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件の下で実施するため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較できず、臨床で認められる副作用発現率を反映していない可能性もある。

臨床試験において 1401 例の被験者に EPIDUO ゲルを投与した。尋常性ざ瘡を有する 12 歳以上の被験者 1036 例に 12 週間～12 カ月間にわたって 1 日 1 回投与した。投与の 12 週以内に EPIDUO ゲル投与被験者の 1%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象及びゲル基剤投与被験者に報告された治験薬と関連のある有害事象を表 1 に示す：

表 1. 臨床試験において 12 週以内に投与被験者の 1%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象

器官別大分類／基本語	EPIDUO ゲル N = 564	ゲル基剤 N = 489
有害事象を発現した被験者	14%	4%
皮膚乾燥	7%	2%
接触性皮膚炎	3%	<1%
塗布部位灼熱感	2%	<1%
塗布部位刺激感	1%	<1%
皮膚刺激	1%	0%

表 2 に示した局所忍容性評価は、臨床試験の各治験来院時に、紅斑、落屑、皮膚乾燥、灼熱感及び刺痛感を評価することによって行った。

表 2. 比較臨床試験で認められた局所皮膚刺激の発現率 (N=553)

治験薬投与後に発現した徴候及び症状

	投与中の最大重症度			投与終了時 (12 週) の重症度		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
紅斑	27%	13%	1%	8%	2%	1%
落屑	35%	11%	1%	9%	1%	<1%
皮膚乾燥	41%	13%	1%	10%	2%	<1%
刺痛感／灼熱感	41%	15%	3%	7%	2%	1%

12 週間にわたる解析から、紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感の局所忍容性スコアは投与 1 週後に最大になり、その後は減少したことが示された。

小児臨床試験では、尋常性ざ瘡を有する 9～11 歳の小児 285 例に EPIDUO ゲル又はゲル基剤を 1 日 1 回 12 週間投与した。全般的に、これらの被験者における EPIDUO ゲルの安全性プロファイルは、認められた事象の種類及び発現頻度のいずれの点でも 12 歳以上の被験者で認められた安全性プロファイルと同様であった。

局所忍容性評価の解析から、治験薬投与後に発現した徴候及び症状の発現率は 12 歳以上の被験者の場合と同様であり、局所忍容性の徴候及び症状は投与開始の最初の週に最も多く認められ、時間が経過するにつれて減少したことが示された。

6.2 市販後の使用経験

承認後の EPIDUO ゲル使用中に、眼瞼浮腫、サンバーン、水疱、皮膚疼痛、そう痒症、顔面腫脹、結膜炎、皮膚変色、発疹、湿疹、咽喉絞扼感、アレルギー性接触皮膚炎の副作用が認められている。これらの副作用は自発的に報告されたもので、患者数が不明であるため、必ずしも副作用の発現頻度の推定又は薬剤投与との因果関係の確立が確実にできるとは限らない。

7 薬物相互作用

ざ瘡の局所療法の併用、特に剥離作用、落屑作用又は磨耗作用のある薬剤との併用は、累積的な刺激作用が起きる可能性があるため、慎重に行うこと。

EPIDUO ゲルの正式な薬物相互作用試験は行われていない。

8 特殊な集団における使用

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリ C。妊婦を対象とする適切な対照を置いた EPIDUO ゲルの比較投与試験は実施されていない。配合ゲルである本剤又は過酸化ベンゾイルについて、動物を用いた生殖試験は実施されていない。さらに、動物を用いた生殖試験は必ずしもヒトにおける反応の予測とはならないため、妊娠中に EPIDUO ゲルを使用する際は、予想される治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回る場合にのみ投与すること。

ラットを対象にアダパレンを EPIDUO ゲルのヒトへの最高推奨用量（MRHD）2 g の最大 25 倍（ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）の経口用量 0.15～5.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で投与したところ、催奇形性は認められなかった。しかし、ラット及びウサギを対象にアダパレンを MRHD のそれぞれ 123 倍及び 246 倍に相当する 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の経口用量で投与したところ、催奇形性変化が認められた。催奇性の知見として、ラットでは口蓋裂、小眼球症、脳ヘルニア、骨格異常など、ウサギでは膺ヘルニア、眼球突出、腎臓異常、骨格異常などが認められた。

ラット及びウサギを対象にアダパレン 0.6～6.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量（MRHD の 25～59 倍 [mg/m^2]）で実施した皮膚の催奇形試験では、胎児毒性は認められず、ラット及びウサギで過剰肋骨ならびにウサギで骨形成の遅延がわずかに増加しただけであった。

8.3 授乳婦への投与

EPIDUO ゲルの使用後にアダパレン又は過酸化ベンゾイルがヒトの母乳中に移行するかどうかはわかっていない。多くの薬剤がヒトの母乳中に分泌されることから、EPIDUO ゲルを授乳婦に投与する場合には注意が必要である。

8.4 小児への投与

9 歳未満の小児患者については、EPIDUO ゲルの安全性及び有効性は確立されていない。

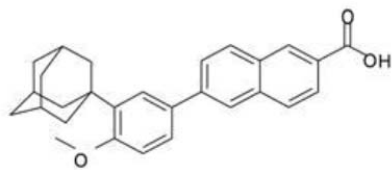
8.5 高齢者への投与

EPIDUO ゲルの臨床試験には、高齢被験者の反応が若年被験者と異なるかどうかを確認するのに十分な数の 65 歳以上の被験者が含まれていなかった。

11 性状

EPIDUO（アダパレン／過酸化ベンゾイル）0.1%/2.5%ゲルは白色～微黄白色の不透明な外用ゲルであり、アダパレンを 0.1%及び過酸化ベンゾイルを 2.5%含有する。

合成レチノイドのアダパレンはレチノイド様活性を有するナフトエ酸誘導体である。アダパレンの化学名は、6-[3-(1-アダマンチル)-4-メトキシフェニル]-2-ナフトエ酸である。化学構造式は以下の通りである：

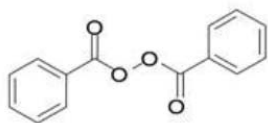


アダパレン：

分子式：C₂₈H₂₈O₃ 分子量：412.5

過酸化ベンゾイルは非常に親油性の高い酸化剤で、細菌及びケラチノサイトの細胞膜に局在する。過酸化ベンゾイルの化学名は過酸化ジベンゾイルである。化学構造式は以下の通りである：

過酸化ベンゾイル：



分子式：C₁₄H₁₀O₄ 分子量：242.23

EPIDUO ゲルは以下の添加物を含有する：アクリルアミドとアクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムの共重合体、ドキュセートナトリウム、エデト酸 2 ナトリウム、グリセリン、イソヘキサデカン、ポロキサマー124、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、精製水、オレイン酸ソルビタン。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

アダパレン

アダパレンは核内レチノイン酸受容体と特異的に結合するが、細胞質受容体タンパク質とは結合しない。生化学的及び薬理学的特性の試験によって、アダパレンは細胞分化、角化及び炎症過程の調節因子であることが示されている。しかし、ざ瘡治療におけるアダパレンの作用機序に関して、こうした知見の重要性は不明である。

過酸化ベンゾイル

過酸化ベンゾイルは殺菌作用及び角質溶解作用を有する酸化剤である。

12.2 薬力学

EPIDUO ゲルの薬力学は不明である。

12.3 薬物動態

尋常性ざ瘡を有する成人被験者 10 例を対象に薬物動態試験を実施し、被験者に EPIDUO ゲル 2 g/日をざ瘡がみられる皮膚（顔、胸部及び上背部）1000 cm²に 1 日 1 回、30 日間にわたって塗布した。2 例の被験者（20%）で、定量限界（LOQ=0.1 ng/mL）を上回るアダパレン血漿中濃度を測定できた。アダパレンの最も高い C_{max} は 0.21 ng/mL、AUC_{0-24h} は 1.99 ng•h/mL であった。アダパレンの排泄は主に胆汁経路であると思われる。小児被験者における EPIDUO ゲルの薬物動態は評価していない。

過酸化ベンゾイルは皮膚から吸収され、安息香酸に変換されたのち尿中に排泄される。

13 非臨床毒性学

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

EPIDUO ゲルに関して、癌原性試験、光癌原性試験、遺伝毒性試験又は生殖試験は実施されていない。アダパレンの癌原性試験は、マウスを対象に局所用量 0.4、1.3 及び 4.0 mg/kg/日（1.2、3.9 及び 12 mg/m²/日）を用いて、また、ラットを対象に経口用量 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg/日（0.9、3.0 及び 9.0 mg/m²/日）を用いて実施した。体表面積の点から、最高用量は EPIDUO ゲルの MRHD である 2 g の 9.8 倍（マウス）及び 7.4 倍（ラット）である。ラットを用いた試験では、雄ラットの副腎髄質における良性及び悪性の褐色細胞腫の発生率に増加が認められた。

げっ歯類に 15～25%過酸化ベンゾイル Carbopol ゲル（EPIDUO ゲルに含まれる過酸化ベンゾイル濃度の 6～10 倍）を 2 年にわたって局所投与したところ、腫瘍形成の有意な増加は認められなかった。ラットを対象に過酸化ベンゾイルを最大 1 日量 138 mg/kg（雄）及び 205 mg/kg（雌）を塗布した。体表面積の点から、これらの用量は MRHD の 27～40 倍に相当する。マウスに 25%過酸化ベンゾイル Carbopol ゲルを 56 週間にわたって局所投与したのち、2 年間の試験期間の残りの期間に 15%過酸化ベンゾイル Carbopol ゲルを間欠投与した場合、ならびにマウスに 5%過酸化ベンゾイル Carbopol ゲルを 2 年間にわたって局所投与した場合でも同じ結果が得られた。

過酸化ベンゾイルの発癌プロモーターとしての役割は複数の動物種で十分に確立されている。しかし、こうした知見のヒトでの重要性は不明である。

5%過酸化ベンゾイル Carbopol ゲルを用いて実施した光癌原性試験では、40 週間にわたって局所投与した無毛マウスに紫外線で誘発された腫瘍形成の増加は認められなかった。

アダパレンについては光癌原性試験は実施されていない。しかし、動物試験によって、薬理学的に類似した薬剤（レチノイドなど）を使用後に研究室での紫外線照射又は日光に曝露したところ、腫瘍形成のリスクが増加したことが示されている。こうした知見のヒトでの重要性は不明であるが、日光又は人工的な照射源への曝露は避ける、もしくは最小限に抑えるように患者に指示すべきである。

アダパレンは *in vitro*（エイムス試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞試験、マウスリンフォーマ TK 試験）又は *in vivo*（マウス小核試験）で変異原性作用又は遺伝毒性作用を示さなかった。

過酸化ベンゾイルのバクテリア変異原性試験（エイムス試験）から得られた結果には一致がみられず、いくつかの試験では潜在的な変異原性が認められたが、大多数の試験では認められなかった。過酸化ベンゾイルによってヒト気管支上皮細胞及びマウス上皮細胞で一本鎖 DNA の切断が起きることが示されており、また、過酸化ベンゾイルはヒト細胞において DNA-タンパク質架橋を引き起こし、チャイニーズハムスター卵巣細胞では姉妹染色分体交換の用量依存的な増加も誘発する。

ラットの経口試験では、アダパレン 20 mg/kg/日（120 mg/m²/日、mg/m²/日での比較に基づけば MRHD の 98 倍）によって、F₀ 雄及び雌の繁殖成績及び生殖能、又は F₁ 仔動物の発育、発達及び生殖機能に影響は認められなかった。

過酸化ベンゾイルについては、生殖試験は実施されていない。

14 臨床試験

尋常性ざ瘡治療を目的として1日1回塗布したときのEPIDUOゲルの安全性及び有効性を、EPIDUOゲルをゲル基剤と比較するデザインの類似した2件の12週間多施設共同比較臨床試験でざ瘡患者を対象として評価した。治療効果の評価基準は、12週目の治験責任医師による全般的評価（Investigator's Global Assessment ; IGA）で2段階の改善が認められるとともに「皮疹なし」及び「皮疹ほとんどなし」と判定された被験者の割合、ならびに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインから12週目までの平均絶対変化であった。「皮疹なし」のIGAスコアは、色素過剰が残存する状態に相当し、紅斑がみられる場合もある。「皮疹ほとんどなし」のIGAスコアは、いくつかの面皰が点在し、いくつかの小丘疹が存在する状態に相当する。

Study 1では、517例の被験者をEPIDUOゲル、アダパレン0.1%を含有するゲル基剤、過酸化ベンゾイル2.5%を含有するゲル基剤又はゲル基剤のいずれかに無作為に割り付けた。被験者517例の年齢中央値は15歳で、60%は男性であった。

ベースライン時の炎症性皮疹数は20～50、非炎症性皮疹数は30～100であった。被験者の大多数はベースラインのIGAスコアが「中等度」であった。「中等度」は、患部が顔面の半分以上に広がり、多数の面皰、丘疹及び膿疱がある状態に相当する。12週目の有効性の成績を表3に示す。

Study 2では、1668例の被験者をEPIDUOゲル、アダパレン0.1%を含有するゲル基剤、過酸化ベンゾイル2.5%を含有するゲル基剤又はゲル基剤のいずれかに無作為に割り付けた。被験者の年齢中央値は16歳で、49%は男性であった。ベースライン時の炎症性皮疹数は20～50、非炎症性皮疹数は30～100であり、IGAスコアは「中等度」であった。12週目の有効性の成績を表3に示す。

Study 3では、285例の9～11歳の小児被験者をEPIDUOゲル又はゲル基剤のいずれかに無作為に割り付けた。被験者の年齢中央値は11歳で、24%は男性であった。ベースライン時の総皮疹数（炎症性皮疹及び／又は非炎症性皮疹）は20以上100以下であり、IGAスコアは「中等度」であった。12週目の有効性の成績を表3に示す。

表 3. 12 週目における EPIDUO ゲルの臨床的有効性

Study 1				
	EPIDUO ゲル (N = 149)	アダパレン 0.1%を含有する ゲル基剤 (N = 148)	過酸化ベンゾイ ル 2.5%を含有 するゲル基剤 (N = 149)	ゲル基剤 (N = 71)
IGA : 2 段階の改善及び「皮疹なし」又は「皮疹ほとんどなし」	32 (21.5%)	18 (12.2%)	18 (12.1%)	4 (5.6%)
炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	16.0 (52.4%)	11.4 (39.9%)	10.5 (35.8%)	9.5 (31.8%)
非炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	23.4 (45.9%)	15.2 (29.6%)	13.7 (32.2%)	13.2 (27.8%)

Study 2				
	EPIDUO ゲル (N = 415)	アダパレン 0.1%を含有する ゲル基剤 (N = 420)	過酸化ベンゾイ ル 2.5%を含有 するゲル基剤 (N = 415)	ゲル基剤 (N = 418)
IGA : 2 段階の改善及び「皮疹なし」又は「皮疹ほとんどなし」	125 (30.1%)	83 (19.8%)	92 (22.2%)	47 (11.3%)
炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	15.4 (53.4%)	12.3 (41.7%)	13.7 (47.6%)	8.7 (30.2%)
非炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	24.6 (48.1%)	21.0 (40.8%)	19.2 (37.2%)	11.3 (23.2%)

Study 1 及び Study 2 のどちらにおいても、ベースライン時の皮疹数が少ない被験者では皮疹数が多い被験者よりも治療効果が小さかった。

Study 3		
	EPIDUO ゲル N = 142	ゲル基剤 N = 143
IGA : 2 段階の改善及び「皮疹なし」又は「皮疹ほとんどなし」	67 (47.2%)	22 (15.4%)
炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	7.4 (36.0%)	0.7 (-13.2%)*
非炎症性皮疹数：平均絶対変化（率）	20.2 (54.7%)	2.9 (2.3%)

* - 平均増加率が 13.2%であったことを示す。

16 包装／保存及び取扱い

EPIDUO（アダパレン／過酸化ベンゾイル）0.1％／2.5％ゲルは白色～微黄白色で外観は不透明であり、以下の包装で提供される：

45 g チューブ NDC 0299-5908-45

45 g ポンプ NDC 0299-5908-25

保存及び取扱い

- － 25°C で保存すること。許容範囲は 15～30°C（59～86°F）である。
- － 光を避けて保存すること。
- － 小児の手の届かないところに保存すること。
- － 高温を避けて保存すること。
- － チューブのキャップはしっかり閉めておくこと。

17 患者に伝えるべき情報

（FDA 承認済みの患者向け添付文書〔患者用情報〕を参照のこと）

患者に伝える情報

- － 患者には、塗布する患部を低刺激の洗浄剤又は石けん分のない洗浄剤で洗い、軽くたくようにして乾かすように指示すること。EPIDUO ゲルは、眼、口唇及び粘膜は避けながら、薄い膜状に塗布すること。
- － 推奨用量を超える使用及び 1 日 2 回以上の塗布は、結果が早く得られるわけではなく、むしろ刺激を増加させる場合があるため、行わないように患者に指示すること。
- － EPIDUO ゲルは、紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感又は灼熱感などの刺激を引き起こす場合がある。

- － 日焼けランプを含む日光への曝露を最小限に抑えるように患者に指示すること。日光への曝露が避けられないときには、日焼け防止製品及び日光を遮断する服装（帽子など）を使用することを推奨する。
- － EPIDUO ゲルは髪及び色の付いた衣服を漂白する場合がある。

患者用情報
EPIDUO[®] (Ep-E-Do-Oh)
(アダパレン／過酸化ベンゾイル)
0.1%／2.5%ゲル

—

重要：皮膚外用薬（外用）。EPIDUO ゲルを口、眼又は膣の内外へ使用しないこと。

本剤の使用を開始する前、また再度処方された場合は、その都度 EPIDUO ゲルの患者用情報パンフレットを読むこと。新しい情報が記載されることがある。このパンフレットは、治療又は病状に関する医師への相談の代わりになるものではない。EPIDUO ゲルに関して質問がある場合は医師又は薬剤師に聞くこと。

EPIDUO ゲルについて

EPIDUO ゲルは、9 歳以上の患者を対象に尋常性ざ瘡の治療を目的に使用される皮膚外用（外用）の処方せん医薬品である。

尋常性ざ瘡は、皮膚に黒色面皰、白色面皰、吹き出物がみられる疾患である。

9 歳未満の小児に対して EPIDUO ゲルが安全かつ有効であるかどうかはわかっていない。

EPIDUO ゲルを使用する前に医師に伝えるべきこと

EPIDUO ゲルを使用する前に、以下に該当する場合は医師に伝えなければならない：

- 切り傷又は日焼けによる炎症など皮膚に尋常性ざ瘡以外の問題がある。
- ほかの疾患に罹っている。
- 妊娠中又は妊娠を予定している。EPIDUO ゲルが胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかはわかっていない。妊娠中の場合又は妊娠を予定している場合は医師にその旨を伝えること。
- 授乳中又は授乳予定である。EPIDUO ゲルが母乳に移行するか、またそれが乳児に害を及ぼすかどうかはわかっていない。EPIDUO ゲルを使用する場合は子どもへ授乳する最善の方法について医師と相談すること。

処方薬、処方せんを要しない薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど服用中の薬はすべて医師に伝えること。

特に、ほかのざ瘡治療薬を使用している場合は医師にその旨を伝えること。硫黄、レゾルシノール又はサリチル酸を含有する外用薬と一緒に EPIDUO ゲルを使用すると、皮膚に刺激が起きることがある。

服用中の薬はすべて把握し、服用中薬剤リストを携行し、新しい薬を処方してもらうときには医師や薬剤師に見せること。

EPIDUO ゲルの使用方法

- 医師の指示通りに EPIDUO ゲルを使用すること。EPIDUO ゲルは皮膚外用薬である。EPIDUO ゲルを口、眼又は膺の内外へ使用しないこと。
- EPIDUO ゲルは1日1回塗布する。
- 患部に必要な量よりも多くの EPIDUO ゲルを使用しないこと。過剰な量の EPIDUO ゲルを使用した場合や1日2回以上使用した場合は皮膚への刺激が起きる可能性が高くなることもある。

EPIDUO ゲルの塗布：

- ゲルを塗布する部分を低刺激の洗浄剤で洗い、軽くたたくようにして乾かすこと。
- EPIDUO ゲルにはチューブ入りとポンプ入りがある。処方された容器に従って以下のように使用する。
 - チューブ：少量（豆粒大程度）の EPIDUO ゲルを指先に絞り出し、患部に薄い膜状に広げる。
 - ポンプ：ポンプを押して少量（豆粒大程度）の EPIDUO ゲルを出し、患部に薄い膜状に広げる。

EPIDUO ゲルの使用中に避けなければならないこと

- 日光又は日焼け用ベッドや日焼けランプなどの人工太陽光の下で過ごさないようにすること。EPIDUO ゲルによって、皮膚が日光又は日焼け用ベッドや日焼けランプの光に敏感になることがある。日光の下で過ごさなければならない場合は日焼け止めを使用するか、もしくは EPIDUO ゲルの塗布部分を覆う帽子や衣服を着用すること。
- 風や寒さなどの極端な気候条件は、皮膚への刺激が起きることがあるため避けること。
- 切り傷、すり傷、日焼けによる炎症がある皮膚には EPIDUO ゲルを塗布しないこと。
- 刺激の強い石けん、収斂薬、強い皮膚乾燥作用のある化粧品、高濃度のアルコールを含む製品など、皮膚を乾燥させたり、皮膚に刺激を与えたりするような皮膚用製品は使用しないこと。
- EPIDUO ゲルを塗布した皮膚への脱毛ワックスの使用は避けること。
- EPIDUO ゲルは髪又は衣服を漂白する場合がある。衣服の漂白を避けるため、EPIDUO ゲルを完全に乾かしてから衣服を着ること。

EPIDUO ゲルの副作用として考えられること

EPIDUO ゲルは以下のような重篤な副作用を引き起こすことがある：

- 局所皮膚反応。局所皮膚反応は使用開始から最初の 4 週間に起きる可能性が最も高く、通常は EPIDUO ゲルを続けて使用するにつれて軽くなっていく。局所皮膚反応の徴候及び症状には以下のようなものがある：
- 発赤
- 乾燥
- 腫脹
- 落屑
- 刺痛感又は灼熱感

以上のような副作用が 4 週間以上続く場合又は副作用が悪化した場合は直ちに医師に相談すること。場合によっては EPIDUO ゲルの使用を中止しなければならないこともある。

つらい副作用や長引く副作用があれば、医師に相談すること。

EPIDUO ゲルによる副作用として考えられるのは以上ですべてだとは限らない。詳しいことは、医師又は薬剤師に聞くこと。

副作用について相談したい場合は医師に連絡すること。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することも可能である。

副作用は GALDERMA LABORATORIES, L.P.（1-866-735-4137）に報告することも可能である。

EPIDUO ゲルの保管方法

- EPIDUO ゲルは 68～77°F（20～25°C）の室温で保管すること。
- EPIDUO ゲルは高温を避け、光の当たらない場所で容器に入れて保管すること。

EPIDUO ゲルを含め、すべての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

EPIDUO ゲルに関する全般情報

薬は患者用情報のパンフレットに記載されていないような病状に処方されることがある。処方されていない病状に対して EPIDUO ゲルを使用しないこと。また、あなたと同じ病状だからといって、他人に EPIDUO ゲルを渡してはならない。有害な作用を招く恐れがある。

この患者用情報パンフレットは EPIDUO ゲルに関する最も重要な情報をまとめたものである。さらに詳細な情報を要する場合は医師に相談すること。EPIDUO ゲルに関して医療従事者向けに書かれた情報については医師又は薬剤師に聞くこと。

EPIDUO ゲルに含まれる成分

有効成分：アダパレン、過酸化ベンゾイル

添加物：アクリルアミドとアクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムの共重合体、ドキュセートナトリウム、エデト酸 2 ナトリウム、グリセリン、イソヘキサデカン、ポロキサマー124、ポリソルベート 80、プロピレングリコール、精製水、オレイン酸ソルビタン

改訂：2013 年 1 月

販売元：

GALDERMA LABORATORIES, L.P., Fort Worth, Texas 76177 USA

製造元：

Galderma Production Canada Inc., Baie d'Urfé, QC, H9X 3S4 Canada

カナダ製

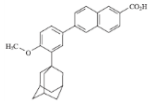
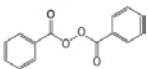
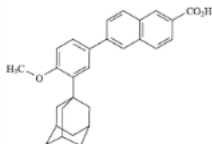
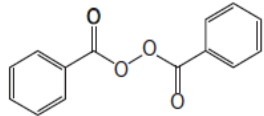
GALDERMA は登録商標である。

XXXXXX-X

1.7 同種同効品一覧表

本剤は、アダパレン及び過酸化ベンゾイルを有効成分とし、尋常性ざ瘡を適応症とする外用配合剤である。本剤の同種同効品として、アダパレンゲル（販売名：ディフェリン®ゲル）、過酸化ベンゾイルゲル（販売名：ベピオ®ゲル 2.5%）及び、尋常性ざ瘡を適応症とする過酸化ベンゾイル及びクリンダマイシンリン酸エステル水和物の外用配合剤（販売名：デュアック®配合ゲル）について、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを本剤と対比して表 1 に示す。

表 1 同種同効品一覧（1）

一般的名称	アダパレン、過酸化ベンゾイル		アダパレン	過酸化ベンゾイル
販売名	エピデュオ®ゲル		ディフェリン®ゲル 0.1%	ベピオ®ゲル 2.5%
会社名	ガルデルマ株式会社		ガルデルマ株式会社	マルホ株式会社
規制区分	—		処方箋医薬品 劇薬	処方箋医薬品
承認年月日	—		2008 年 7 月 16 日	2014 年 12 月 26 日
再審査年月日	—		—	—
再評価年月日	—		—	—
化学名	アダパレン：6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl)phenyl] naphthalene-2-carboxylic acid 過酸化ベンゾイル：Dibenzoyl peroxide		6- [4-Methoxy-3- (tricyclo [3.3.1.1 ^{3,7}] dec-1-yl) phenyl] naphthalene-2-carboxylic acid	Dibenzoyl peroxide
化学構造式	アダパレン 	過酸化ベンゾイル 		
剤型・含量	白色～淡黄色の不透明な水性外用ゲル剤 1 g 中にアダパレン 1 mg (0.1%) 及び過酸化ベンゾイル 25 mg (2.5%) を含有する。		白色のなめらかなゲル状の軟膏で粒子の塊を含むことがある。 1 g 中にアダパレン 1 mg (0.1%) を含有する。	白色のゲル剤 1 g 中に過酸化ベンゾイル 25 mg (2.5%) を含有する。
効能・効果	尋常性ざ瘡 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。 2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。 3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。		尋常性ざ瘡 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。 2. 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。 3. 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。	尋常性ざ瘡 <効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エピデュオ®ゲル	アダパレン ディフェリン®ゲル 0.1%	過酸化ベンゾイル ベピオ®ゲル 2.5%
用法・用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1) 夕方から就寝前に使用すること。 2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 就寝前に使用すること。 2. 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 3. 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。
警告	—	—	—
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]	(次の患者には使用しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 1) 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。 2) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始 2 週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 4) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。	1. 重要な基本的注意 (1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があらわれることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。 1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。 3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。 (3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始 2 週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。	1. 重要な基本的注意 (1) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。

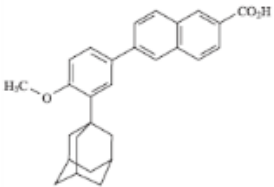
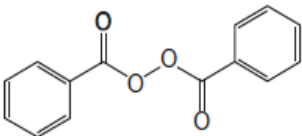
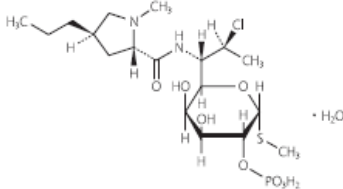
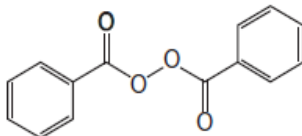
一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エピデュオ®ゲル	アダパレン ディフェリン®ゲル 0.1%	過酸化ベンゾイル ベピオ®ゲル 2.5%																																																																		
	2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例 648 例中 70 例（10.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚刺激（52 例、8.0%）、皮膚疼痛（6 例、0.9%）、アレルギー性皮膚炎（4 例、0.6%）であった。 その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr> <tr> <th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明^(注)</th></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td><td>皮膚刺激</td><td>皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱</td><td>顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹</td></tr> <tr> <td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼炎、眼瞼浮腫</td><td>眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹</td></tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>サンバーン</td><td></td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>咽喉絞扼感</td></tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>単純ヘルペス</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td></td><td>血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加</td></tr> </table>		副作用発現頻度			5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^(注)	皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹	眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	傷害、中毒および処置合併症		サンバーン		呼吸器、胸郭および縦隔障害			咽喉絞扼感	感染症および寄生虫症			単純ヘルペス	肝臓			血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例 544 例中 429 例（78.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥（305 例、56.1%）、皮膚不快感（259 例、47.6%）、皮膚剥脱（182 例、33.5%）、紅斑（119 例、21.9%）、そう痒症（72 例、13.2%）、湿疹（11 例、2.0%）、ざ瘡（7 例、1.3%）、接触性皮膚炎（7 例、1.3%）、皮膚刺激（6 例、1.1%）であった。（承認時） その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <tr> <th></th><th>頻度不明^(注1)</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr> <tr> <td>適用部位</td><td>汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり</td><td>皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥</td><td>そう痒、接触性皮膚炎^(注2)、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>血中コレステロール減少、血中尿素減少</td><td></td><td>口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加</td></tr> </table> 注1） 治験時 5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。 注2） 症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr> <tr> <th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明^(注1)</th></tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織</td><td>皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症</td><td>湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症</td><td>顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹</td></tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>単純ヘルペス</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td>血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加</td><td>血中コレステロール増加</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> 注1：海外での自発報告等のため頻度不明		頻度不明 ^(注1)	5%以上	5%未満	適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^(注2) 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感	その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加		副作用発現頻度			5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^(注1)	皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス		肝臓		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	血中コレステロール増加	その他				
	副作用発現頻度																																																																				
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^(注)																																																																		
皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹																																																																		
眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹																																																																		
傷害、中毒および処置合併症		サンバーン																																																																			
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咽喉絞扼感																																																																		
感染症および寄生虫症			単純ヘルペス																																																																		
肝臓			血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加																																																																		
	頻度不明 ^(注1)	5%以上	5%未満																																																																		
適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^(注2) 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感																																																																		
その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT（GPT）増加																																																																		
	副作用発現頻度																																																																				
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^(注1)																																																																		
皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹																																																																		
感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス																																																																			
肝臓		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	血中コレステロール増加																																																																		
その他																																																																					

一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エピデュオ®ゲル	アダパレン ディフェリン®ゲル 0.1%	過酸化ベンゾイル ベピオ®ゲル 2.5%											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr> <tr> <th>5%以上</th><th>0.1～5% 未満</th><th>頻度不明^①</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td>血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿酸減少</td></tr> </tbody> </table> 注：自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びアダパレン 0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。		副作用発現頻度			5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^①	その他			血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿酸減少		
	副作用発現頻度													
	5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^①											
その他			血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿酸減少											
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、アダパレンの経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。アダパレンの経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、アダパレンの経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。〕経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕											
	4. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	4. 小児等への使用 12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕											

一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エピデュオ®ゲル	アダパレン ディフェリン®ゲル 0.1%	過酸化ベンゾイル ベピオ®ゲル 2.5%
	5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 3) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。	5. 適用上の注意 (1) 使用時 他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。	5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。 2) 眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。
	—	6. その他の注意 国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。	—
添付文書 作成年月	—	2015年11月改訂（第7版）	2015年2月改訂（第2版）

同種同効品一覧（2）

一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エピデュオ®ゲル	クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル デュアック®配合ゲル
会社名	ガルデルマ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
規制区分	—	処方箋医薬品
承認年月日	—	2015年3月26日
再審査年月日 再評価年月日	— —	— —
化学名	アダパレン：6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl)phenyl] naphtalene-2-carboxylic acid 過酸化ベンゾイル：Dibenzoyl peroxide	クリンダマイシンリン酸エステル水和物： Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-threo-α-D-galacto-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate 過酸化ベンゾイル：Dibenzoyl peroxide

一般の名称	アダパレン、過酸化ベンゾイル		クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル	
販売名	エビデュオ®ゲル		デュアック® 配合ゲル	
化学構造式	アダパレン	過酸化ベンゾイル	クリンダマイシンリン酸エステル水和物	過酸化ベンゾイル
				
剤型・含量	白色～淡黄色の不透明な水性外用ゲル剤 1 g 中にアダパレン 1 mg (0.1%) 及び過酸化ベンゾイル 25 mg (2.5%) を含有する。		本剤は白色～淡黄色の水性外用ゲル剤である。 1 g 中にクリンダマイシンリン酸エステル水和物をクリンダマイシンとして 1% (1 g 中 10 mg (力価)) 及び過酸化ベンゾイル 3% (1 g 中 30 mg) を含有する。	
効能・効果	尋常性ざ瘡		＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ 尋常性ざ瘡	
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。 2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。 3) 結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。		＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。	
用法・用量	1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。		1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1) 夕方から就寝前に使用すること。 2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。		＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。 2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	
警告	—		—	
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)		(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者	

一般的名称	アダパレン、過酸化ベンゾイル	クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル												
販売名	エビデュオ®ゲル	デュアック®配合ゲル												
使用上の注意	—	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に使用すること） (1) 抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 (2) アトピー性体質の患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕												
	1. 重要な基本的注意 1) 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。 2) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始 2 週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 4) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。	2. 重要な基本的注意 (1) 過度に塗布しても上乗せ効果は期待されず、皮膚刺激が増すおそれがあるので注意すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には本剤の使用を中止すること。 (4) 本剤の使用中は日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用や紫外線療法は避けること。												
	—	3. 相互作用 併用注意 （併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン含有製剤</td><td>本剤の効果が減弱する可能性がある。</td><td>クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>末梢性筋弛緩剤</td><td>神経筋遮断作用が増強する可能性がある。</td><td>クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。</td></tr> <tr> <td>外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソジジン 等</td><td>同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。</td><td>機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。	末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。	外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソジジン 等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。												
末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。												
外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソジジン 等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色（黄色又は橙色）を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。												

一般的名称	アダパレン、過酸化ベンゾイル			クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル																																																									
販売名	エビデュオ®ゲル			デュアック® 配合ゲル																																																									
	2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2 試験）において、安全性評価対象例 648 例中 70 例（10.8%）に副作用が認められた。 主な副作用は、皮膚刺激（52 例、8.0%）、皮膚疼痛（6 例、0.9%）、アレルギー性皮膚炎（4 例、0.6%）であった。 その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			4. 副作用 日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、12 週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験（STF115287 試験）の結果、500 例中 153 例（30.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回投与）。その主なものは、乾燥 49 例（9.8%）、接触皮膚炎 34 例（6.8%）、紅斑 29 例（5.8%）、皮膚剥脱 29 例（5.8%）、痒痒症 26 例（5.2%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 大腸炎： 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）等の大腸炎、出血性下痢（いずれも頻度不明 ^{注)} ）があらわれることがある。遷延性又は重症の下痢、出血性下痢あるいは腹部痙痛が認められた場合、それらの症状が大腸炎の可能性もあるため、直ちに本剤の使用を中止し、適切な検査を行うこと。																																																									
	<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr><tr><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>皮膚刺激</td><td>皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱</td><td>顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼炎、眼瞼浮腫</td><td>眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹</td></tr><tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>サンバーン</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸部および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>咽喉絞扼感</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>単純ヘルペス</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少</td></tr></table>				副作用発現頻度			5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}	皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹	眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	傷害、中毒および処置合併症		サンバーン		呼吸器、胸部および縦隔障害			咽喉絞扼感	感染症および寄生虫症			単純ヘルペス	肝臓			血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加	その他			血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少	(2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>下痢、腹痛</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、痒痒症</td><td>灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化</td><td>光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>過敏症</td><td>頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖</td></tr></table>				5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}	消化器			下痢、腹痛	皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、痒痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌	肝臓			AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性	その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖
		副作用発現頻度																																																											
		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																									
	皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹																																																									
	眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹																																																									
	傷害、中毒および処置合併症		サンバーン																																																										
	呼吸器、胸部および縦隔障害			咽喉絞扼感																																																									
	感染症および寄生虫症			単純ヘルペス																																																									
	肝臓			血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加																																																									
その他			血中コレステロール増加、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少																																																										
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																										
消化器			下痢、腹痛																																																										
皮膚	乾燥、皮膚炎（接触皮膚炎、湿疹を含む）、皮膚剥脱、紅斑、適用部位反応（疼痛、皮膚刺激、発赤、変色を含む）、痒痒症	灼熱感、蕁麻疹、ざ瘡悪化	光線過敏性反応、紅斑性皮疹、錯感覚、つっぱり感、グラム陰性菌毛嚢炎、脂性肌																																																										
肝臓			AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性																																																										
その他		過敏症	頭痛、白血球増加、血小板増加、総コレステロール低下、尿蛋白、尿糖																																																										
注：自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びアダパレン 0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。			発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。 注) 自発報告又は海外臨床試験、及びクリンダマイシン含有ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン 1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。																																																										

一般的名称 販売名	アダパレン、過酸化ベンゾイル エビデュオ®ゲル	クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル デュアック®配合ゲル
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、アダパレンの経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。アダパレンの経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、アダパレンの経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕
	4. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	6. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。
	—	7. 過量投与 徴候、症状： 重度の皮膚刺激感があらわれる可能性がある。過酸化ベンゾイルの外用により全身性の作用の発現に至る量は吸収される可能性が低い。一方、クリンダマイシンの過量の外用により全身性の作用の発現に至る量が吸収される可能性がある。 処置： 使用を中止し、皮膚刺激感に対する対症療法を行う等適切な処置を行うこと。
	5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 3) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。	8. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他のざ瘡治療外用剤と併用する場合には、刺激感が増すおそれがあるので注意すること。 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を退色させるおそれがあるため、毛髪、布織物、家具及び絨毯に付着させないこと。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。口腔、眼、口唇、その他の粘膜、刺激及び傷のある皮膚には使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は水で洗い流すこと。 2) 誤飲により、クリンダマイシンを全身性に投与した場合と同様の消化器系の副作用が発現する可能性がある。そのような場合には対症療法を行い患者の状態を慎重に観察すること。

一般的名称	アダパレン、過酸化ベンゾイル	クリンダマイシン 1%、過酸化ベンゾイル 3%ゲル
販売名	エビデュオ®ゲル	デュアック® 配合ゲル
	—	9. その他の注意 (1) 過酸化ベンゾイルとトレチノインを混合すると、トレチノインが分解されるとの報告がある ¹⁾ ため、本剤とトレチノインを同一部位に塗布した場合、トレチノインの効果が減弱する可能性がある。 (2) ヘアレスマウスを用いた1年間がん原性試験で紫外線照射と 2500 mg/kg/日 (7500 mg/m ² /日) までのクリンダマイシン 1%－過酸化ベンゾイル 5%ゲルを経皮投与した結果、紫外線照射単独群と比べ皮膚腫瘍発現時間の軽度短縮が認められた。
添付文書 作成年月	—	2015 年 3 月作成 (第 1 版)

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

XXXX年XX月作成（第1版）

劇薬
処方箋医薬品^注

尋常性ざ瘡治療剤
エビデュオ[®]ゲル
Epiduo[®] Gel
アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5%ゲル

日本標準商品分類番号

872699

承認番号	*****
薬価収載	****年*月
販売開始	****年*月
国際誕生	2007年9月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後2年（外箱に表示の期限内に使用すること）

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	アダパレン1mg (0.1%)及び 過酸化ベンゾイル25mg (2.5%)
添加物	アクリルアミド/アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体及びイソヘキサデカン並びにポリソルベート80、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エデト酸ナトリウム水和物、グリセリン、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール、プロピレングリコール
性状	白色～淡黄色の不透明な水性外用ゲル剤

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 夕方から就寝前に使用すること。
- 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。
- 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。
- 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。
- 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始 2 週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。
- 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。

2. 副作用

第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例648例中70例（10.8%）に副作用が認められた。

主な副作用は、皮膚刺激（52例、8.0%）、皮膚疼痛（6例、0.9%）、アレルギー性皮膚炎（4例、0.6%）であった。

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^注
皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹
眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
傷害、中毒および処置合併症		サンバーン	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咽喉絞扼感

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^{注)}
感染症および寄生虫症			単純ヘルペス
肝臓			血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP増加
その他			血中コレステロール増加、腫脹、ピリピリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少

注：自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル2.5%ゲル及びアダパレン0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、アダパレンの経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。アダパレンの経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせよう指導すること。
- 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、アダパレンの経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

5. 適用上の注意

(1) 使用時

- 他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。
- 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。

(2) 使用部位

- 本剤は、外用としてのみ使用すること。
- 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
- 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意

すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

〔薬物動態〕

日本人健康成人男性に本剤1gを1日1回、5日間反復塗布した時、10例中2例でアダパレンは5日目に定量限界（0.10 ng/mL）を上回り、そのうち最高血中濃度は0.16 ng/mLであった。過酸化ベンゾイルは皮膚において速やかに安息香酸に分解される。10例中8例で反復塗布により定量可能な安息香酸が検出され（定量限界：20 ng/mL）、そのうち最高血中濃度は27 ng/mLであった。全身への蓄積は認められず、アダパレンは安息香酸の全身曝露量に影響を及ぼさなかった¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 国内第Ⅲ相臨床試験

日本人の尋常性ざ瘡患者417例を対象に、本剤を1日1回（夕方から就寝前）、12週間、顔面に塗布時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（対照：アダパレン0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル）を実施した。本剤群では、アダパレン0.1%ゲル群に対し、総皮疹数の減少率において統計的有意差（ $p<0.001$ ）が認められ、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群に対して数値的に高かった。

	本剤群 (212例)	アダパレン 0.1%ゲル群 (101例)	過酸化ベン ゾイル2.5% ゲル群 (104例)
総皮疹数 減少率 (%)	82.7 (77.3)	68.6 (62.7)	81.6 (73.5)
群間差 (95% 信頼区間)	-	[-16.1;-7.3]	[-5.1;1.7]

中央値（平均値）

本剤群と各単剤群との差の95%信頼性区間、Wilcoxon rank sum test

2. 海外第Ⅲ相臨床試験*

外国において尋常性ざ瘡患者を対象に本剤を1日1回（夕方から就寝前）、12週間、顔面及び他の患部に塗布することにより実施された二つの第Ⅲ相臨床試験（総症例数2185例）について、本剤のアダパレン0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル及び基剤に対する有効性を検討した。本剤群は、全般改善度（IGAスコアが2段階改善し、IGAスコアが「皮疹消失」または「ほぼ皮疹消失」と判定された患者の割合）において、各単剤群及びゲル基剤群に対してより有効であることが示された。また、本剤群とゲル基剤群との差は、各単剤群とゲル基剤群との差の合計を上回り、配合剤として使用することによる相乗作用が示された。

	本剤群 (564例)	アダパレン 0.1%ゲル群 (568例)	過酸化 ベンゾ イル 2.5% ゲ ル群 (564 例)	ゲル基 剤群 (489 例)
改善度 (皮疹消失、 ほぼ皮疹消 失、%)	166 (29.4)	106 (18.7)	115 (20.4)	54 (11.1)
炎症性皮疹 減少数、中央 値 (減少 率、%)	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0 (54.0)	10.0 (35.0)
非炎症性皮 疹減少数、中 央値 (減少 率、%)	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
総皮疹減少 数、中央値 (減少 率、%)	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

* 外国人における成績

3. 長期投与試験

日本人の尋常性ざ瘡患者436例を対象に、本剤を1日1回、12ヵ月間、顔面に塗布時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照一般臨床試験を実施した。塗布開始後1週間時点において総皮疹数の減少が認められ、効果は12ヵ月間を通じて維持された。

〔薬効薬理〕

本剤は作用機序が異なり、それぞれ相補的に作用する二つの有効成分⁵⁾を含有する配合剤である。

1. アダパレン

アダパレンは表皮の角化細胞の分化を抑制した⁶⁾。アダパレンはレチノイン酸受容体に親和性を有し、遺伝子転写促進化が誘導された⁷⁻⁸⁾。

2. 過酸化ベンゾイル

過酸化ベンゾイルはアクネ菌に対する抗菌作用⁹⁾と角質溶解作用を有する¹⁰⁻¹¹⁾。過酸化ベンゾイルは酸化剤であり、その酸化作用による広い抗菌活性を有し、特にアクネ菌に対して高い抗菌作用を示す。また、角質溶解作用と角質剥離作用を示し、面皰を減少させる。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

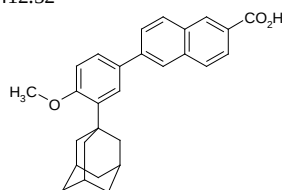
一般名：アダパレン (Adapalene) [JAN]

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

分子式：C₂₈H₂₈O₃

分子量：412.52

構造式：



性 状：白色～微黄白色の粉末である。

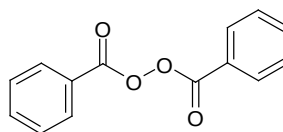
一般名：過酸化ベンゾイル (Benzoyl Peroxide) [JAN]

化学名：Dibenzoyl peroxide

分子式：C₁₄H₁₀O₄

分子量：242.23

構造式：



性 状：白色の粉末である。

〔包装〕

チューブ：15g×10

〔主要文献〕

- 1) 社内資料 (局所忍容性及び薬物動態試験)
- 2) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験)
- 3) 社内資料 (海外第Ⅲ相試験、統合解析)
- 4) 社内資料 (国内長期投与試験)
- 5) Gollnick H.: Drugs. 2003;63(15):1579-96.
- 6) 社内資料 (表皮トランスグルタミナーゼ発現)
- 7) 社内資料 (細胞核内レチノイン酸受容体結合)
- 8) 社内資料 (RARサブタイプ別遺伝子転写促進化能)
- 9) Gollnick H. et al.: J Am Acad Dermatol. 2003; 49 (1): S1-S37;
- 10) Burkhart CG., et al: J. Cutan. Med. Surg. 2000;4 (3):138-141.
- 11) Ives TJ. American Pharmacy. 1992;NS32(8):33 - 8

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL: 0120-12-2834

〔製造販売元〕

ガルデルマ株式会社
東京都新宿区西新宿八丁目17番 1 号

〔販売〕

マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

®：エピデュオはGalderma SAの登録商標です。

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

尋常性ざ瘡

1.8.2.2 設定根拠

本剤は、ガルデルマ社で尋常性ざ瘡の外用剤として開発されたアダパレン 0.1%と過酸化ベンゾイル（以下、BPO）2.5%を含有する固定用量配合剤である。本剤に含まれる2つの有効成分（アダパレン及びBPO）の作用機序は相補的であり、尋常性ざ瘡の病態に係わる別々の経路に作用する。アダパレンは強力なレチノイド様活性（細胞分化と角質化を調節する）と抗炎症作用を有するナフトエ酸誘導体であり、BPOは広域抗菌活性を有しアクネ桿菌 *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に対して顕著な抗菌活性を発揮し、剥離作用や角質溶解作用も認められている。海外では、いずれの有効成分も尋常性ざ瘡治療薬として長年市販されている。また、海外のざ瘡治療ガイドラインでは、外用レチノイドとBPOの併用療法が推奨されている。本邦では、アダパレン 0.1%ゲルは、2008年7月に本邦で承認された（商品名 ディフェリン®ゲル 0.1%）。BPOは本剤の開発中、新有効成分に該当していたが、2015年3月にBPO 2.5%ゲルが尋常性ざ瘡を適応として承認された（ベピオ®ゲル 2.5%）。

本剤の日本人尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験（27123試験）において、12週目の総皮疹数減少率に関して、本剤はアダパレン 0.1%ゲルに対して優越性（ $p<0.001$ ）を示した〔中央値（平均値）：82.7%（77.3%） vs. 68.6%（62.7%）〕。一方、本剤はBPO 2.5%ゲルに対して総皮疹数減少率の優越性を示さなかったが〔82.7%（77.3%） vs. 81.6%（73.5%）、 $p=0.317$ 〕、減少率の中央値と平均値は本剤のほうが高かった。炎症性皮疹数減少率に関しても、アダパレン 0.1%ゲルに対する本剤の優越性が1週目から認められ、12週目まで持続した。非炎症性皮疹数減少率でも同様の結果が得られた。一方、BPO 2.5%ゲルに対しては、本剤の優越性は示されなかったが、12週目の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率は、平均値でみると本剤のほうが高かった。12週目（LOCF）のざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が50%以上の被験者の割合）は、本剤がアダパレン 0.1%ゲル及びBPO 2.5%ゲルより一貫して高かった〔本剤：92.5%、BPO 2.5%ゲル：86.5%、アダパレン 0.1%ゲル：79.2%〕。長期投与試験（27125試験）においては、その3カ月目の結果はこれらの有効性の結果と同様であり、さらに、本剤の有効性が12か月後まで持続することが示された。

表1 皮疹数減少率の要約－ITT集団、LOCF（27123試験）

減少率の中央値 （平均）（%）	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル （N=212）	アダパレン 0.1% ゲル （N=101）	BPO 2.5% ゲル （N=104）
炎症性皮疹数	84.6 (80.9)	71.4 (66.2)	86.7 (78.9)
非炎症性皮疹数	82.8 (74.6)	68.6 (61.1)	78.8 (70.2)
総皮疹数	82.7 (77.3)	68.6 (62.7)	81.6 (73.5)

日本人尋常性ざ瘡患者による第Ⅲ相試験及び長期投与試験の結果は、試験デザイン及び対象患者が類似する海外試験における本剤の有効性プロファイルと同様であることを示していた。海外第Ⅲ相試験 3 試験（18087 試験、18088 試験、18094 試験）の併合データのメタアナリシスの結果では、本剤の奏効率（12 週目の IGA で「皮疹消失」または「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合）はアダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤に対して優越性（ $p<0.001$ ）を示した。また、奏効率において相乗効果が 12 週目の本剤に認められ（本剤とゲル基剤との差：18.9%、各単剤とゲル基剤との差の総和：14.7%）、4 週目及び 8 週目にも認められた。非炎症性皮疹数及び総皮疹数に対しては 1、2、4 及び 8 週目で、炎症性皮疹数に対しては 1、2 及び 4 週目に本剤の相乗効果が認められた。

尋常性ざ瘡の臨床的特徴（面皰、丘疹／膿疱等）や発症時期、消失時期に地域差がないことから、本疾患の発生病理は世界共通と考えられる。治療に関しても、欧米と日本でほぼ同じ治療法が用いられている。したがって、尋常性ざ瘡の診断基準及び治療に関して民族的な対立因子は存在せず、海外試験の結果は日本人集団に適用することが妥当と判断した。

以上から、本剤の効能・効果を「尋常性ざ瘡」と設定した。

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

1.8.3.2 設定根拠

(1) 用量

日本人尋常性ざ瘡患者における BPO の有効性及び安全性を検討した国内試験（27124 試験）では、12 週目（ITT-LOCF）の総皮疹数の減少率は、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルはゲル基剤より統計学的に有意に高かった（ $p<0.001$ ）〔中央値（平均値）、BPO 2.5%ゲルが 58.3%（49.7%）、BPO 5%ゲルが 65.9%（57.6%）、ゲル基剤が 25.5%（18.0%）〕。局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感/灼熱感）の徴候・症状が現れた被験者の割合は、そう痒感を除き、BPO 5%ゲルは BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤より高く、重度の症状の発現例数が BPO 5%ゲルでは 3 例（そう痒感が 2 例、紅斑が 1 例）に対して BPO 2.5%ゲルでは 1 例（そう痒感）であった。BPO 5%ゲルでは BPO 2.5%ゲルより局所刺激性の徴候・症状が多く認められた。

本剤とアダパレン 0.1%/BPO 5.0%配合ゲルの局所刺激性を検討した国内試験（27126 試験）では、本剤に比べアダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲルの方が中等度/重度の事象の発現率が高く、5 つの評価指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感/灼熱感）の合計スコアの平均値（AVTSS）は、本剤の方がアダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲルより低く（3.7 vs 4.1）、本剤の刺激性がアダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲルより低いことが確認された。

本剤の日本人尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験（27123 試験）において、12 週目の総皮疹数減少率に関して、本剤はアダパレン 0.1%ゲルに対して優越性（ $p<0.001$ ）を示し、BPO 2.5%ゲルに対して数値の上で本剤の方が減少率が高かった。12 週目（LOCF）のざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の割合）は、本剤がアダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルより一貫して高かった〔本剤：92.5%、BPO 2.5%ゲル：86.5%、アダパレン 0.1%ゲル：79.2%〕。これらの本剤の有効性の結果は長期投与試験（27125 試験）の 3 ヶ月目の結果と同様であり、本剤の有効性が 12 か月後まで持続することが示された（27125 試験）。

第Ⅲ相試験及び長期投与試験で本剤を塗布した 648 例において、本剤と因果関係がある有害事象（副作用）は 76 例（10.8%）に発現し、いずれも皮膚に関連する症状であった。最も多かった副作用は皮膚刺激であり 52 例（8.0%）に発現し、それ以外の副作用の発現率は全て 1%未満であった。

皮膚刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感/灼熱感）の発現率は、本剤が他の単剤に比べて高値であった。しかし、比較的高い局所刺激性スコアの大半は、各試験の初期に認められ、1又は2週間にはおおむね落ち着き、治験薬の継続投与によって経時的に低下した。さらに、重症度の大半は軽度で、重度の事象は非常に少数であった。重度の症状が認められた被験者のうち、最も多い割合の徴候/症状は灼熱感/刺痛感であった（本剤）。全ての局所刺激性の合併症はおおむね、治療レジメンを一時的に調節する又は適切な保湿剤を塗布することで管理可能であった。

薬物動態試験の結果、本剤を反復皮膚塗布したときのアダパレン全身曝露量が少なく、アダパレンが配合剤として BPO 2.5%と同時塗布されても曝露量が増加することはないという結果が得られた。本剤を含む BPO 含有製剤を 1 日 1 回局所塗布したとき、安息香酸の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は 1 日目から 5 日目にかけて上昇しなかったことから、投与期間中にさらに累積することはなく、定常状態に到達したことが示唆された。

非臨床及び臨床試験において本剤に新たな安全性シグナルは検出されず、本剤の安全域は、承認済みアダパレン単剤製剤（ディフェリン[®]ゲル 0.1%）と同等であった（本剤：63、アダパレン 0.1%ゲル：67）。

これらの結果から、日本人ではアダパレン 0.1%との配合には濃度 2.5%の BPO が適切であり、日本人尋常性ざ瘡の患者に対して有効であり安全に使用可能であることが示された。

(2) 用法

本剤に含まれる 2 つの有効成分（アダパレン及び BPO）の承認用法・用量は、いずれも「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」であること、および、本剤の国内試験を「1 日 1 回、夕方～就寝前、洗顔後、顔面全体（前額、両頬、鼻、下顎）に薄くのばし適量塗布すること」で実施し、尋常性ざ瘡の患者に対して有効であり安全に使用可能であることが示されたことから、本剤の用法を「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬安第59号薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に従い、本剤の臨床試験成績及び非臨床試験成績や、同種同効品の添付文書等を踏まえ、以下のとおり設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	1. 医薬品の一般的な注意として設定した。 2. 本剤の有効成分の一つであるアダパレンにおいて禁忌に設定されていることより、本剤においても同様に設定した。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。 2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。 3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。	本剤の有効成分の一つであるアダパレンと同様に設定した。
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1) 夕方から就寝前に使用すること。 2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。	本剤の有効成分の一つであるアダパレンと同様に設定した。
1. 重要な基本的注意 1) 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。 2) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 4) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。	本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激の発現割合が高いことを考慮すると、本剤は症状の程度等を十分考慮した上で適切な患者に使用すべきと考えられることから設定した。 他、本剤の有効成分であるアダパレン、過酸化ベンゾイルにおいて設定されている重要な基本的注意であり、本剤においても同様に設定した。
2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例648例中70例（10.8%）に副作用が認められた。 主な副作用は、皮膚刺激（52例、8.0%）、皮膚疼痛（6例、0.9%）、アレルギー性皮膚炎（4例、0.6%）であった。 その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	日本人の尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び長期安全性試験を基に記載した。

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1～5% 未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹
眼障害		眼瞼炎、眼瞼浮腫	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
傷害、中毒および処置合併症		サンバーン	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咽喉絞扼感
感染症および寄生虫症			単純ヘルペス
肝臓			血中ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加
その他			血中コレステロール増加、腫脹、ピリピリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿素減少
注：自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル及びアダパレン 0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。			

本剤の国内外の臨床試験成績および海外での自発報告、市販後調査の成績等により記載した。また、各単剤で認められている事象を記載した。なお、頻度は国内臨床試験を基に記載し、自発報告又は海外臨床試験、並びに単剤で認められている副作用については頻度不明とした。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、アダパレンの経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。アダパレンの経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、アダパレンの経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	本剤の有効成分であるアダパレンにおいて設定されている妊婦、産婦、授乳婦等への使用にかかわる注意であり、本剤においても同様に設定した。
4. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	12歳未満の日本人小児での使用経験がないことから設定した。
5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 3) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。	(1) 1) 本剤の有効成分であるアダパレンにおいて設定されている注意であり、また、同種同効品の記載も参考にして設定した。 2) 本剤の有効成分である過酸化ベンゾイルにおいて設定されている注意であり、また、同種同効品の記載も参考にして設定した。 (2) 1) 本剤は外用の製剤であることから記載した。 2) 本剤の有効成分であるアダパレン及び過酸化ベンゾイルにおいて設定されている注意であり、本剤においても同様に設定した。 3) 本剤の有効成分であるアダパレン及び過酸化ベンゾイルにおいて設定されている注意であり、本剤においても同様に設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分であるアダパレン及び過酸化ベンゾイルの一般的名称は、以下のとおりである。

1.9.1 アダパレン

1.9.1.1 JAN

平成 14 年 4 月 11 日付医薬審発第 0411001 号により通知された。

JAN	(日本名)	アダパレン
	(英名)	Adapalene

1.9.1.2 INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 32 (WHO Drug Information, Vol. 6, No. 3, 1992) に adapalene として収載された。

1.9.2 過酸化ベンゾイル

1.9.2.1 JAN

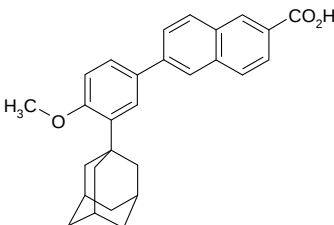
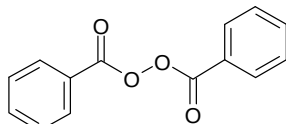
平成 24 年 11 月 2 日付薬食審査発 1102 第 2 号により通知された。

JAN	(日本名)	過酸化ベンゾイル
	(英名)	Benzoyl Peroxide
化学名	(日本名)	過酸化ジベンゾイル
	(英名)	Dibenzoyl Peroxide

1.9.2.2 INN

本品は Recommended International Nonproprietary Names (r-INN) 及び Proposed International Nonproprietary Names (p-INN) に収載されていない。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl)phenyl]naphthalene-2-carboxylic acid 及びその製剤		過酸化ジベンゾイル及びその製剤																																								
構造式																																											
効能・効果	尋常性ざ瘡																																										
用法・用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。																																										
劇薬等の指定																																											
市販名及び有効成分・分量	原体：アダパレン及び過酸化ベンゾイル 製剤：エピデュオゲル（1g中にアダパレン 1mg 及び過酸化ベンゾイル 25mg 含有）																																										
毒性	アダパレン及び過酸化ベンゾイル（BPO） <table><tr><td>反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO</td><td>無毒性量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO</td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>ラット</td><td>4週間</td><td>経皮</td><td>2/50</td><td>< 2/50</td></tr><tr><td colspan="2">主な所見</td><td colspan="3">塗布部位の局所皮膚刺激反応が認められ、投与開始後2週間以内に発現し持続した。</td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>イヌ</td><td>4週間</td><td>経皮</td><td>2/50</td><td>< 2/50</td></tr><tr><td colspan="2">主な所見</td><td colspan="3">薬剤投与に関連した影響は、塗布部位の局所刺激反応のみであった。</td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>ミニブタ</td><td>13週間</td><td>経皮</td><td>0.125/3.125, 0.25/6.25, 0.75/18.75</td><td>< 0.125/3.125</td></tr><tr><td colspan="2">主な所見</td><td colspan="3">全用量群で塗布部位に局所反応（非常に軽度～高度の紅斑）が認められたが、薬剤投与に関連する他の一般状態の変化は認められなかった。</td></tr></table>				反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO	無毒性量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO		ラット	4週間	経皮	2/50	< 2/50	主な所見		塗布部位の局所皮膚刺激反応が認められ、投与開始後2週間以内に発現し持続した。				イヌ	4週間	経皮	2/50	< 2/50	主な所見		薬剤投与に関連した影響は、塗布部位の局所刺激反応のみであった。				ミニブタ	13週間	経皮	0.125/3.125, 0.25/6.25, 0.75/18.75	< 0.125/3.125	主な所見		全用量群で塗布部位に局所反応（非常に軽度～高度の紅斑）が認められたが、薬剤投与に関連する他の一般状態の変化は認められなかった。		
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO	無毒性量 (mg/kg/day) アダパレン/BPO																																						
	ラット	4週間	経皮	2/50	< 2/50																																						
	主な所見		塗布部位の局所皮膚刺激反応が認められ、投与開始後2週間以内に発現し持続した。																																								
	イヌ	4週間	経皮	2/50	< 2/50																																						
	主な所見		薬剤投与に関連した影響は、塗布部位の局所刺激反応のみであった。																																								
	ミニブタ	13週間	経皮	0.125/3.125, 0.25/6.25, 0.75/18.75	< 0.125/3.125																																						
	主な所見		全用量群で塗布部位に局所反応（非常に軽度～高度の紅斑）が認められたが、薬剤投与に関連する他の一般状態の変化は認められなかった。																																								
副作用	<table><tr><td>国内第Ⅲ相試験（27123試験） 副作用発現率</td><td>212例中27例（12.7%）</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>皮膚刺激</td><td>22</td></tr><tr><td>紅斑</td><td>2</td></tr><tr><td>アレルギー性皮膚炎</td><td>1</td></tr><tr><td>皮膚びらん</td><td>1</td></tr><tr><td>日光皮膚炎</td><td>1</td></tr><tr><td>皮膚テスト陽性</td><td>1</td></tr><tr><td>国内長期投与試験（27125試験） 副作用発現率</td><td>436例中43例（9.9%）</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>皮膚刺激</td><td>30</td></tr><tr><td>皮膚疼痛</td><td>6</td></tr><tr><td>アレルギー性皮膚炎</td><td>3</td></tr><tr><td>そう痒症</td><td>2</td></tr></table>				国内第Ⅲ相試験（27123試験） 副作用発現率	212例中27例（12.7%）	副作用の種類	例数	皮膚刺激	22	紅斑	2	アレルギー性皮膚炎	1	皮膚びらん	1	日光皮膚炎	1	皮膚テスト陽性	1	国内長期投与試験（27125試験） 副作用発現率	436例中43例（9.9%）	副作用の種類	例数	皮膚刺激	30	皮膚疼痛	6	アレルギー性皮膚炎	3	そう痒症	2											
国内第Ⅲ相試験（27123試験） 副作用発現率	212例中27例（12.7%）																																										
副作用の種類	例数																																										
皮膚刺激	22																																										
紅斑	2																																										
アレルギー性皮膚炎	1																																										
皮膚びらん	1																																										
日光皮膚炎	1																																										
皮膚テスト陽性	1																																										
国内長期投与試験（27125試験） 副作用発現率	436例中43例（9.9%）																																										
副作用の種類	例数																																										
皮膚刺激	30																																										
皮膚疼痛	6																																										
アレルギー性皮膚炎	3																																										
そう痒症	2																																										
会社	ガルデルマ株式会社、製剤：輸入																																										

1.12 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は割愛した。

1.12.1 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3	品質に関する文書	■年■月～ 継続中	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, LABORATOIRES GALDERMA	海外	社内資料	評価

第4部 非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1.1						
RDS.03.VRE.34280	CD1579 (BPO) stability assessment in human plasma samples kept at room temperature	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2						
RDS.03.VRE.34127	Bioanalytical method for determination of Adapalene in minipig plasma samples by HPLC with fluorescence detection	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3						
RDS.03.VRE.34127.S01	Bioanalytical method for determination of Adapalene in minipig plasma samples by HPLC with fluorescence detection - Supplement	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1.4						
RDS.03.VRE.34127.S02	Bioanalytical method for determination of Adapalene in minipig plasma samples by HPLC with fluorescence detection Determination of long term stability in frozen minipig plasma samples	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.1						
RDS.03.SRE.8502	Adapalene/BPO Combo: 4-week toxicity study in the Sprague Dawley rats by cutaneous administration	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2						
RDS.03.SRE.12307	Adapalene/BPO Combo - 4 week toxicity study by cutaneous administration in the beagle dog	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3						
RDS.03.SRE.12435	Adapalene and BPO A 4-week pilot dermal toxicity study of adapalene + BPO gel (0.1% + 2.5%) in minipigs	■年■月～ ■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.4						
RDS.03.SRE.12446	Adapalene and BPO A 13-week dermal toxicity study of adapalene (0.1%) BPO (2.5%) combo gel in minipigs	■年■月～ ■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.5						
RDS.03.SRE.12466	Adapalene and benzoyl peroxide topical gel - 13 week dermal toxicity study in the minipig	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.6						
KPE/BG/05104	Additional information concerning 13-week dermal toxicity studies in Gottingen minipigs	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.1						
RDS.03.SRE.12305	Acute dermal irritation in rabbits	■年■月～ ■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6.2						
RDS.03.SRE.12741	GK530G のウサギを用いた眼一次刺激性試験	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.6.3						
RDS.03.SRE.8503	Adapalene 0.1% / BPO 2.5% gel: Skin sensitization test in guinea-pigs (Modified Buehler test: 9 applications)	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.3.6.4						
RDS.03.SRE.12306	Phototoxic and photoallergenic potential by cutaneous route in guinea pigs	■年■月～ ■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7.1						
Te 783/98-4616	Acute oral toxicity in the rat - Limit test -	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7.2						
1190/017	Simulgel 600: reverse mutation assay "Ames test" using salmonella typhimurium and escherichia coli	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7.3						
RDS.03.SRE.12303	Simulgel 600: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the microtitre fluctuation technique	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7.4						
LCO98243	Tolerance test according HET-CAM on chorioid-allantoïd membrane of chicken egg	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.5						
LCO98244	Tolerance test using sheep red blood cells hemolysis	■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.3.1						
RDS.03.SRE.4932	Effect of different application regimen on percutaneous absorption of CD0271 (Adapalene) and CD1579 (Benzoyl Peroxide) when applied as a fixed-dose combination or in association of two commercially available products in ex vivo human skin	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.1.3.2						
RDS.03.SRE.4708	Permeation and metabolism of [¹⁴ C]-Adapalene formulated alone or in combination with benzoyl peroxide in the same formulation through Reconstructed Human Epidermis	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.1.3.3						
RDS.03.SRE.4781	Comparison of in vitro liberation-penetration of Adapalene (0.1% w/w) and Benzoyl peroxide 2.5% (w/w) formulated in different formulations through human skin.	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.1						
RDS.03.VRE.4461	Determination of adapalene in human, rat and dog plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2						
RDS.03.VRE.34298	Validation of bioanalytical method for determination of benzoic acid in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry	■年■月～ ■年■月	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	参考
5.3.1.4.3						
RDS.03.VRE.34016	Sensitive determination of adapalene in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4.4						
RDS.03.VRE.34280	CD1579 (BPO) STABILITY ASSESSMENT IN HUMAN PLASMA SAMPLES KEPT AT ROOM TEMPERATURE	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.5						
RDS.03.VRE.4461.S01	Stability long-term of Adapalene in frozen human plasma stored at approximately -20C for about eighteen months. Effects of benzoyl peroxide for the determination of adapalene in human plasma samples.	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.6						
RDS.03.VRE.34299	Long term stability of benzoic acid in human plasma sample at -20℃ during 3, 6 and 12 months	■年■月～ ■年■月	■	国内	社内資料	参考
5.3.1.4.7						
RDS.03.VRE.34016.S02	Bioanalytical method for determination of adapalene in human plasma samples by HPLC with fluorescence detection - Supplement	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.8						
RDS.03.VRE.34156	Bioanalytical method for determination of Adapalene in in vitro liberation penetration samples by HPLC with fluorescence detection - Validation	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.9						
RDS.03.VRE.34157	Bioanalytical method for determination of Benzoyl peroxide in in vitro liberation penetration samples by HPLC with UV detection - Validation	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.1.1						
RD.07.SRE.27122	MULTIPLE-DOSE SAFETY STUDY OF GK530G IN HEALTHY MALE SUBJECTS	年 月～ 年 月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.1						
RD.03.SRE.2685	Pharmacokinetics and safety of adapalene following repeated applications of either the combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% gel or adapalene 0.1% gel in subjects with acne vulgaris	年 月～ 年 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.3.2.2						
RD.06.SRE.18097	A Pharmacokinetic Study to Determine the Systemic Exposure to Adapalene During Dermal Application of Either a Fixed-Combination of Adapalene 0.1% and Benzoyl Peroxide 2.5% (Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel) Gel or Adapalene 0.1% Topical Gel for 30 Days in Subjects with Acne Vulgaris.	年 月～ 年 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.1						
RDT.07.SRE.27124	A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Vehicle-Controlled Parallel Group Efficacy and Safety Study of 2 Different Concentrations of CD1579 Gels versus Vehicle in the Treatment of Acne Vulgaris.	2014 年 3 月～ 2014 年 9 月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2						
RDT.07.SRE.27123	A multicenter, randomized, double-blinded, active-controlled parallel group efficacy and safety study of GK530G versus CD0271 0.1% gel and CD1579 2.5% gel in the treatment of acne vulgaris	2014 年 3 月～ 2014 年 10 月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.1.3						
RD.06.SRE.18094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Safety And Efficacy of a Fixed Combination of Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% (Adapalene/Benzoyl Peroxide Topical Gel) Gel Compared to Each Monad and Topical Gel Vehicle in Subjects with Acne Vulgaris	2004 年 2 月～ 2004 年 12 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.4						
RD.06.SRE.18087	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Adapalene/Benzoyl Peroxide Topical Gel Compared with Adapalene Topical Gel, 0.1%; Benzoyl Peroxide Topical Gel, 2.5% and Topical Gel Vehicle in Subjects with Acne Vulgaris	■ 年 ■ 月～ ■ 年 ■ 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.5						
RD.06.SRE.18088	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Adapalene/Benzoyl Peroxide Topical Gel Compared with Adapalene Topical Gel, 0.1%; Benzoyl Peroxide Topical Gel, 2.5% and Topical Gel Vehicle in Subjects with Acne Vulgaris	■ 年 ■ 月～ ■ 年 ■ 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.2.1						
RDT.07.SRE.27125	A Long Term Study of GK530G in Subjects with Acne Vulgaris	2013 年 5 月～ 2014 年 7 月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2						
RD.06.SRE.18089	A Long-term Safety and Efficacy Study of a Fixed Combination of Adapalene 0.1% and Benzoyl Peroxide 2.5% (Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel) Gel in Subjects with Acne Vulgaris	2004 年 2 月～ 2005 年 5 月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.3.1						
---	GALDERMA PHASE IV - EPIDUO META ANALYSES, FINAL	---	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.2						
---	GK530G Integrated Statistical Analysis Plan	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.3						
---	CD0271 0.1% / CD1579 2.5%Gel Safety Statistical Analysis Plan of overseas studies	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.4						
---	Integrated Summary of Efficacy - JP Tables 2.7.3	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.5						
---	Integrated Summary of Safety - JP Tables 2.7.4	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.3.6						
---	GALDERMA R&D - Foreign safety data	■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.4.1						
RD.07.SRE.27121	SAFETY STUDY BY PATCH TEST AND PHOTO PATCH TEST OF GK530G IN HEALTHY MALE SUBJECTS	■年■月～ ■年■月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.2						
RDT.07.SRE.27126	A Tolerability Study in Healthy Japanese Male Subjects With Two Fixed-Dose Combinations; GK530G and CD0271 0.1% / CD1579 5% Combo Gel	■年■月～ ■年■月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.4.3						
RD.03.SRE.2674	INTRA-INDIVIDUAL EVALUATION OF CUTANEOUS TOLERANCE OF A ONCE DAILY APPLICATION OF A COMBINATION ADAPALENE 0.1% AND BENZOYL PEROXIDE 2.5% OR 5% GEL COMPARED TO BENZOYL PEROXIDE 2.5%, 5% OR 10% GEL IN HEALTHY VOLUNTEERS	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.4.4						
RD.03.SRE.2681	Determination of the Phototoxic Potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after a single application to the skin of healthy subjects	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.4.5						
RD.03.SRE.2682	Determination of the Photoallergy Potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after repeated applications to the skin of healthy subjects	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.4.6						
RD.03.SRE.2683	Determination of the cutaneous contact sensitization potential of a combination product with Adapalene 0.1% plus Benzoyl peroxide 2.5% in a gel after repeated applications to the skin of healthy subjects.	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
5.3.5.4.7						
RD.03.SRE.2687	Determination of the cumulative irritation potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after repeated applications to the skin of healthy subjects in comparison with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 2.5% and 10% and tazarotene gel 0.1%	■年■月～ ■年■月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 国内／海外	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.6.1						
---	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT No 03 Period covered: 01-October-2013 to 30- September-2014 CD0271 + CD1579 GEL	～ 年 月 日 年 月 日	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.6.2						
---	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT no 9 FOR EPIDUO® (adapalene 0.1%, benzoyl peroxide 2.5%) GEL	～ 年 月 日 年 月 日	Galderma International	海外	社内資料	参考
5.3.6.3						
---	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT For ACTIVE SUBSTANCE(S): adapalene 0.1% / Benzoyl peroxide 2.5% topical gel	～ 年 月 日 年 月 日	Galderma International	海外	社内資料	参考
5.3.6.4						
---	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT 003 Period covered: 01 August 2013 to 01 July 2014 ADAPALENE (CD0271)	～ 年 月 日 年 月 日	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.6.5						
---	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT no 25 FOR DIFFERIN (adapalene) Gel 0.1%, Cream 0.1%, Solution 0.1%, Lotion 0.1%, Gel 0.3%	～ 年 月 日 年 月 日	Galderma International	海外	社内資料	参考
5.3.6.6						
---	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT no 14 FOR BENZOYL PEROXIDE TOPICAL FORMULATIONS	～ 年 月 日 年 月 日	Galderma International	海外	社内資料	参考

1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

4.2.1	薬理試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3.	遺伝毒性試験
4.2.3.4.	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書