## 2.2 諸言

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、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。本剤の投与頻度は 1 日 1 回である。

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る。アダパレン 0.1%ゲルは、尋常性ざ瘡を適応として 2008 年 7 月に本邦で承認され（販売名：ディフェリン® ゲル 0.1%）、世界 82 ヵ国で市販されている。アダパレン 0.1%ゲルの臨床試験（製造販売後調査を含む）で有効性や安全性が検討された尋常性ざ瘡患者数は 4500 例を超える。

一方、BPO は広域抗菌活性を有することが示されており、アクネ桿菌 *Propionibacterium acnes*（*P. acnes*）に対して顕著な抗菌活性を発揮する。また、剥離作用や角質溶解作用も認められている。本邦では最近、BPO 単剤（BPO 2.5%ゲル）及びクリンダマイシンと BPO の固定用量配合剤が尋常性ざ瘡を適応として承認された。海外では長年に亘って市販されており、欧州、米国、カナダにおいては、BPO 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使用されている。Galderma 社も 10%以下の BPO を含有する単剤を海外で製造販売しており、BPO 2.5%を含有する Benzac® AC 2.5% Gel は 35 ヵ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、本剤の承認国は米国やその他の国々に拡大していった。2016 年 2 月現在では世界 60 ヵ国で承認され（欧米での販売名：Epiduo® Gel）、投与例数は 680 万例を超える。

申請者は、異なる作用機序によって相補的に効果を発揮する 2 つのざ瘡治療成分を固定用量含有する本剤が、各単剤より優れたベネフィットをもたらすことが証明されていることを踏まえ、本剤を開発した。

国内で実施した第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、実際の減少率は国内長期投与試験（27125 試験）の 3 ヵ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。

また、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い場合を相乗効果と定義し、海外第Ⅲ相試験の併合解析により、総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、奏効率に対する相乗効果について検討した結果、12 週目及び他の評価時点（4 及び 8 週目）において、本剤の奏効率に対する相乗効果が認められた。また、海外試験の 12 週目では、皮疹数に対する本剤の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。

国内臨床開発プログラムにおいて報告された治験薬投与中の有害事象プロファイルは、対象患者集団において本剤が安全に使用可能であることを裏付けるものであり、さらに、引用した海外臨床試験の結果や、本剤及び類似医薬品の市販後データとも一致していた。また、本剤の臨床開発プログラムでは、特に注目すべき項目として、すべての試験で局所刺激性の検討を行ったが、保湿剤の併用と用量の一時的減量を可能とする条件下において、日本人と欧米人の間に刺激性の民族差は認められず、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った。全般に、アダパレンと BPO を含有する配合剤であっても、各単剤で確立されている良好な安全性プロファイルは保持されており、局所刺激性プロファイルについても承認済み医薬品と同様に良好であった。

アダパレン等の外用レチノイドは、非炎症性皮疹（面皰性ざ瘡）のみの軽度ざ瘡に対する単剤療法が推奨されており、軽度～中等度の尋常性ざ瘡の標準治療薬である。BPO は本邦の最新ガイドラインには記載されていないが、炎症性皮疹を主症状とする尋常性ざ瘡の標準治療薬の 1 つである。一方、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する可能性があり、この側面から公衆衛生に寄与するものと考えられる。アダパレン 0.1%と BPO 2.5%を含有する本剤は、尋常性ざ瘡に有効であり、安全性と忍容性のプロファイルも容認可能であることから、尋常性ざ瘡患者の治療において、使いやすく、抗生物質を含有せず、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と考える。

以上より、下記の効能・効果及び用法・用量にて新医療用配合剤として製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】
尋常性ざ瘡

【用法・用量】
1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。