

2.4 非臨床試験の概括評価

目次

略号一覧	4
1 非臨床試験計画概略	5
2 薬理試験	9
2.1 効力を裏付ける試験	10
2.1.1 本剤	10
2.1.2 アダパレン	10
2.1.3 BPO	10
2.2 副次的薬理試験	11
2.2.1 本剤	11
2.2.2 アダパレン	11
2.2.3 BPO	11
2.3 安全性薬理試験	11
2.3.1 本剤	11
2.3.2 アダパレン	11
2.3.3 BPO	11
2.4 薬力学的薬物相互作用試験	12
3 薬物動態試験	12
3.1 吸収	12
3.1.1 本剤	12
3.1.2 アダパレン	13
3.1.3 BPO	13
3.2 分布	14
3.2.1 アダパレン	14
3.2.2 BPO	14
3.3 代謝	14
3.3.1 本剤	14
3.3.2 アダパレン	14
3.3.3 BPO	14
3.4 排泄	15
3.4.1 アダパレン	15
3.4.2 BPO	15
3.5 薬物動態学的相互作用	15
4 毒性試験	16
4.1 単回投与毒性試験	16
4.1.1 アダパレン	16
4.1.2 BPO	16
4.2 反復投与毒性試験	16
4.2.1 本剤	16

4.2.2	アダパレン	17
4.2.3	BPO.....	17
4.3	遺伝毒性試験.....	18
4.3.1	アダパレン	18
4.3.2	BPO.....	18
4.4	がん原性試験.....	19
4.4.1	アダパレン	19
4.4.2	BPO.....	19
4.5	生殖発生毒性試験.....	20
4.5.1	アダパレン	21
4.5.2	BPO.....	21
4.6	局所忍容性試験.....	21
4.6.1	本剤	21
4.6.2	アダパレン	22
4.6.3	BPO.....	22
4.7	その他の毒性試験.....	23
4.7.1	有効成分の不純物の限度値と不純物が毒性に及ぼす影響.....	23
4.7.2	新添加物の安全性評価.....	24
5	総括及び結論	24
6	参考文献一覧.....	28

表目次

表 1	本剤を用いて実施した非臨床試験	7
表 2	本剤の成分及び組成	8
表 3	アダパレンゲル 0.1%又は本剤を使用したときのアダパレンの安全域	28

図目次

図 1	毛包内での尋常性ざ瘡の形成過程	9
-----	-----------------------	---

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
非臨床試験計画概略		
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GRASE	Generally Recognized As Safe and Effective	一般的に安全かつ有効と認められる
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAO	The Food and Agriculture Organization of the United Nations	国際連合食糧農業機関
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
RHE	Reconstructed Human Epidermis	ヒト再構築表皮
LD ₅₀	Lethal Dose 50	50%致死量
OECD SIDS	Screening Information of Data Set program managed by the OECD to collect the information on the high production volume chemicals	高生産量化学品に関する情報収集を目的として OECD により運用されているスクリーニング用情報データセット
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
ADI	Acceptable Daily Intake	許容 1 日摂取量
DNA	DesoxyriboNucleic Acid	デオキシリボ核酸
ROS	Reactive Oxygen Species	活性酸素種
UDS	Unscheduled DNA synthesis	不定期 DNA 合成
CHL 細胞	Chinese Hamster Lung cells	チャイニーズハムスター肺細胞
SCE	Sister Chromatids Exchange	姉妹染色分体交換
CHPA	Consumer Health Producers Association	米国大衆薬協会
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
NDMA	Non-prescription Drug Manufacturer's Association	(米) 大衆薬工業協会

1 非臨床試験計画概略

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、有効成分としてアダパレン及び過酸化ベンゾイル（以下、BPO）を含む配合剤である。

アダパレンゲル 0.1%（販売名：ディフェリン[®]ゲル 0.1%）は、尋常性ざ瘡を適応症とする外用剤として、2008 年から日本で販売されている。

BPO については、海外では 20 年以上にわたり、20%までの濃度の数種類の製剤が尋常性ざ瘡治療薬として幅広く使用されている。また、BPO は 2010 年 3 月 4 日、米国食品医薬品局（FDA）により GRASE (Generally Recognized As Safe and Effective) active ingredient（一般的に安全かつ有効と認められる有効成分）に分類された（Federal Register 2010 [文献 4.3.29]）。さらに、日本では、BPO の単剤〔BPO ゲル（2.5%）〕がざ瘡治療薬として開発され（藤村ら 2014 [文献 4.3.30]、川島ら 2014a [文献 4.3.45]、川島ら 2014b [文献 4.3.46]）、尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 4 月より販売されている（ベピオ[®]ゲル 2.5%、マルホ株式会社）。また、クリンダマイシン 1%と BPO 3%の配合剤（デュアック[®]配合ゲル、グラクソ・スミスクライン株式会社）も、尋常性ざ瘡の適応症で 2015 年 3 月に承認された。

本剤は既に、海外 60 カ国（米国、EU、カナダ、オーストラリアなど）で承認されている（2016 年 2 月 16 日現在）。アダパレンと BPO の配合の目的は、忍容性及び安全性プロファイルを許容範囲に保ちつつ、中等症から重症の尋常性ざ瘡における有効性を向上させることである。

各有効成分は、いずれも尋常性ざ瘡治療薬として薬理・毒性学的特性が十分に確認されている。

アダパレンはレチノイド様薬理活性と抗炎症作用を有するナフトエ酸誘導体である。一方、BPO は殺菌作用、角質溶解作用及び皮脂分泌抑制作用を示す。各有効成分についての既存の非臨床データベースは、本剤を予定されている配合濃度で尋常性ざ瘡患者の治療に使用した場合の安全性を担保するのに十分なエビデンスを提供する。

アダパレンのデータベースは大規模であり、外用剤については濃度 0.3%までの安全性情報をカバーしている。尋常性ざ瘡治療薬の主要海外市場では、アダパレンの 4 種類の 0.1%外用製剤（液剤、ゲル、クリーム、及びローション）と 1 種類の 0.3%外用ゲルが承認されている。日本では、アダパレンゲル 0.1%（販売名：ディフェリン[®]ゲル 0.1%）のみが尋常性ざ瘡治療用の外用剤として 2008 年から販売されており、単剤としての非臨床における特性については、その承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン[®]ゲル 0.1%の CTD 2.4 項及び 2.6 項参照）。

BPO は、上記のように既に国内外での十分な臨床使用経験があり、その有効性、安全性については既に確立されていると考えられることから、BPO の非臨床試験は実施せず、この申請の補足情報として、BPO の毒性に関する文献の要約を示すこととした。

全体として、両有効成分の薬理作用の標的及び安全性プロファイルは明確に異なっており、両成分に共通した毒性作用は皮膚刺激性のみである。

本剤の非臨床開発計画の目的は、本剤を予定投与経路で投与したときの安全性プロファイルを、追加及び補足的な非臨床試験により補完することであった。非臨床開発計画（特に反復投与毒性試験に用いる動物種及び試験期間）は、両有効成分（アダパレン及び BPO）の各単剤での非臨床毒性評価が既に確立されており、かつ国内外での豊富な臨床使用実績があることを勘案し、ICH M3 (R2)ガイドラインの勧告を踏まえて策定した。

各有効成分について得られているデータ量とともに、有効成分間に相互作用が認められないことから判断して、本剤の薬理試験、安全性薬理試験及び薬物動態試験は実施しなかった。アダパレンの皮膚透過性が BPO により変化しないことは、*in vitro* ヒト皮膚放出-透過性試験にて検討しており、本 CTD「[2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に報告する。本剤の4週間の反復経皮投与による全身作用及び局所作用は、ラット（RDS.03.SRE.8502 試験 [評価資料 4.2.3.2.1]）及びイヌ（RDS.03.SRE.12307 試験 [評価資料 4.2.3.2.2]）を用いて評価し、アダパレン 0.1%単剤と同時に比較した。本剤のミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（RDS.03.SRE.12466 試験 [評価資料 4.2.3.2.5]）を実施した。これらの試験では、トキシコキネティクスも評価した。

さらに、本剤の局所忍容性を評価する非臨床試験も実施した（RDS.03.SRE.12305 試験 [評価資料 4.2.3.6.1]、RDS.03.SRE.12741 試験 [評価資料 4.2.3.6.2]、RDS.03.SRE.8503 試験 [評価資料 4.2.3.6.3]、及び RDS.03.SRE.12306 試験 [評価資料 4.2.3.6.4]）。

本剤を用いて実施した非臨床試験の全一覧を表 1 に示す。

表 1 本剤を用いて実施した非臨床試験

試験の種類	被験製剤 ^(c)	試験報告書番号 CTD 第 4 部資料番号
毒性試験		
反復投与毒性試験^(a)		
Sprague-Dawley ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験 及びトキシコキネティクス試験	予備製剤	RDS.03.SRE.8502 [評価資料 4.2.3.2.1]
ビーグル犬を用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験及びトキシ コキネティクス試験	予備製剤	RDS.03.SRE.12307 [評価資料 4.2.3.2.2]
ミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験（予備試験）	市販予定製剤	RDS.03.SRE.12435 [参考資料 4.2.3.2.3]
ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験（予備試 験）及びトキシコキネティクス試験 ^(b)	市販予定製剤	RDS.03.SRE.12446 [参考資料 4.2.3.2.4]
ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験及びトキシ コキネティクス試験	市販予定製剤	RDS.03.SRE.12466 [評価資料 4.2.3.2.5]
局所忍容性試験		
ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験	予備製剤	RDS.03.SRE.12305 [評価資料 4.2.3.6.1]
ウサギを用いた眼一次刺激性試験	市販予定製剤	RDS.03.SRE.12741 [評価資料 4.2.3.6.2]
モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）	予備製剤	RDS.03.SRE.8503 [評価資料 4.2.3.6.3]
モルモットを用いた経皮投与による光毒性及び光アレルギー 性試験	予備製剤	RDS.03.SRE.12306 [評価資料 4.2.3.6.4]

^(a) トキシコキネティクスを評価した反復投与毒性試験では、アダパレンのみの血漿中濃度を分析した。

^(b) RDS.03.SRE.12446 試験は、過剰量の薬物塗布とそれに関連する実験条件（石けんによるこすり洗い）に起因する重度の局所反応が発現したため、35 日目に終了した。1 日目に採取したトキシコキネティクス用検体は分析しなかった。「[2.6.6] 毒性試験の概要文」参照。

^(c) 予備製剤と市販予定製剤については、下記の表 2 とその説明を参照。

本剤の市販予定製剤の成分及び組成を表 2 に示す。

表 2 本剤の成分及び組成

成分名	機能	組成 % (w/w)
有効成分		
アダパレン	有効成分	0.10
BPO	有効成分、抗菌剤	2.50 ()
添加剤		
(a) ()	増粘 (ゲル化) 剤	()
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	界面活性剤	0.05
エデト酸ナトリウム水和物	安定剤 (キレート剤)	0.10
グリセリン	湿潤剤	4.00
ポロクサマー124 ^(b)	分散剤	0.20
プロピレングリコール	湿潤剤	4.00
精製水	溶媒	全量 100

(a) () は新添加物である () の安全性評価については「4.7.2 新添加物の安全性評価」を参照)

(b) 薬添規名：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

ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験 (RDS.03.SRE.12435 試験 [参考資料 4.2.3.2.3]、RDS.03.SRE.12446 試験 [参考資料 4.2.3.2.4]、及び RDS.03.SRE.12466 試験 [評価資料 4.2.3.2.5])、並びに眼一次刺激性試験 (RDS.03.SRE.12741 試験 [評価資料 4.2.3.6.2]) では、市販予定製剤を使用した。ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (RDS.03.SRE.8502 試験 [評価資料 4.2.3.2.1])、イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 (RDS.03.SRE.12307 試験 [評価資料 4.2.3.2.2])、ウサギ皮膚一次刺激性試験 (RDS.03.SRE.12305 試験 [評価資料 4.2.3.6.1])、モルモット皮膚感作性試験 (RDS.03.SRE.8503 試験 [評価資料 4.2.3.6.3])、及びモルモット光毒性/光アレルギー性試験 (RDS.03.SRE.12306 試験 [評価資料 4.2.3.6.4]) では、BPO の () を行わず () () を用いて () () した予備製剤 (製剤番号 555.580) を使用した (概要表 [2.6.7.4.C])。市販予定製剤と予備製剤の間のわずかな差は、本剤の安全性評価に影響を及ぼさないと判断される。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) への準拠状況

本剤を用いて実施した主要な非臨床反復投与毒性試験 (トキシコキネティクス評価を含む) 及び局所刺激性試験は全て GLP に準拠して実施した。

公表文献に記載された BPO を用いた試験に関しては、大多数の試験は実施時期が古かったため、概して GLP 原則に従って実施されなかった。ただし、生殖毒性試験、がん原性試験、一部の遺伝毒性試験、光がん原性試験などの主要な試験は GLP に準拠して実施されたと報告されている。

2 薬理試験

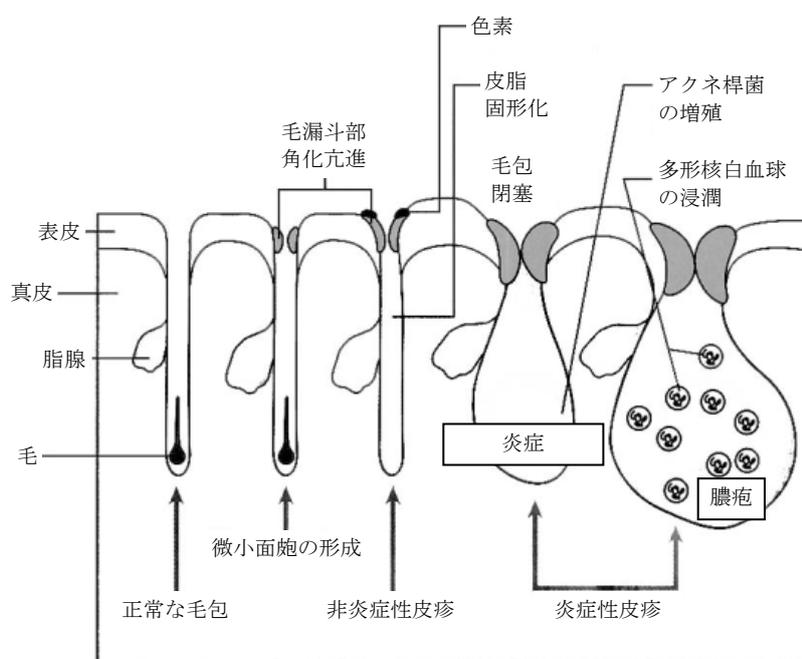
尋常性ざ瘡は、主として青年期に罹患する慢性皮膚疾患である（Bergfeld 2004 [文献 4.3.9]）。その病因には、脂腺性毛包を侵す多くの因子が関与する（Burkhart et al. 2000 [文献 4.3.14]、Bouclier et al. 1990 [文献 4.3.13]、Gollnick 2003 [文献 4.3.33]、Gollnick et al. 2003 [文献 4.3.34]）。その主なものを以下に示す。

1. 脂腺の肥大化と皮脂分泌の亢進
2. 毛包の閉塞を引き起こす毛包内角化亢進
3. ある種の適合微生物〔特にアクネ桿菌（*Propionibacterium acnes* : *P. acnes*）〕の異常増殖及び毛漏斗部における常在微生物のコロニー形成
4. 炎症

これに加えて、遺伝的背景、年齢、ストレス、機械的刺激などの内因性及び外因性の各種因子が複雑に関与する。

臨床的には、基本的な病変は微小面皰であり、続いて閉鎖面皰、更に開放面皰又は炎症性皮疹若しくはその両方へと進展する可能性がある（以下の図 1 参照）。

図 1 毛包内での尋常性ざ瘡の形成過程



出典：Layton et al. 2004 [文献 4.3.51]（一部改変）

上記病因因子に対する直接的又は間接的な作用が局所治療薬の有効性の根拠となる。一般に、複数の外用有効成分、特に作用機序が異なる有効成分を配合することにより、有効性が向上する可能性があると考えられている (Eady 2006 [文献 4.3.25])。

アダパレン及び BPO の薬理作用が十分に検討されていること、また、相互作用が生じる可能性が低いことから、本剤の非臨床試験 (効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験) は特に実施しなかった。

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 本剤

本剤には 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。作用の標的は明確に異なり、既知の薬力学的薬物相互作用はない。

アダパレンと BPO の相補的な作用により、本剤は、尋常性ざ瘡の発症に最も重要とされる 4 つの病因のうち 3 つ、すなわち、毛漏斗部の増殖・分化異常 (面皰形成)、毛包脂腺系のアクネ桿菌 (*P. acnes*) のコロニー形成、及び炎症を主要な治療標的とする (Gollnick 2003 [文献 4.3.33])。

2.1.2 アダパレン

アダパレンの効力を裏付ける試験については、単剤の承認申請時に評価済みである (本 CTD [1.13.1.3.1]: ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照)。

2.1.3 BPO

BPO は抗菌剤であることから、尋常性ざ瘡における効果はアクネ桿菌 (*P. acnes*) の細菌集団の減少と、それに伴う皮脂中の刺激性脂肪酸類の産生減少に関係していると考えられている (Eady 2006 [文献 4.3.25]、Harvey 1985 [文献 4.3.36])。BPO は日本以外の世界各国で 2.5~20%の濃度の製剤が販売されており、尋常性ざ瘡に対する第一選択の単剤療法及び補助療法として処方されている。BPO の抗菌作用は酸化作用によるものであるため、薬剤耐性を生じにくいと考えられ、数十年間にわたり世界各国で使用されているが、耐性は認められていない (Dreno 2004 [文献 4.3.24]、Leyden 2004 [文献 4.3.53])。

さらに、BPO は角質溶解作用も有し、面皰から角質を剥離させる効果がある (Burkhart et al. [文献 4.3.14] 2000)。

BPO は、臨床 (Fanta et al. 1979 [文献 4.3.28]) 及びゴールデンハムスター耳介モデル (Gloor et al. 1980 [文献 4.3.32]) において皮脂分泌を減少させたとの報告があるが、ゴールデンハムスターの側腹器官では脂質生成に対する影響を示さなかった (Burkhart et al. 2000 [文献 4.3.14])。一貫した臨床及び非臨床データが報告されていないものの、BPO が皮脂分泌抑制作用を有する可能性は排除できず、その作用は非ホルモン性のメカニズムによるものと思われる。

2.2 副次的薬理試験

2.2.1 本剤

本剤の副次的薬理試験は実施しなかった。

両有効成分（アダパレン及び BPO）間の薬力学的薬物相互作用は報告されていない。

2.2.2 アダパレン

アダパレンの副次的薬理試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照）。

2.2.3 BPO

子ブタ皮膚創傷部に BPO を局所塗布したときの肉眼所見及び組織学的所見の変化が評価された（Colman and Roenigk 1978 [文献 4.3.18]）。このモデルでは、BPO は血管肉芽組織の増進を促進するとともに、創傷部にマクロファージ及び組織球を遊走させ、これら 2 つの機序の協調的な働きにより、肉芽組織形成及び再上皮化が促進された。その後、BPO の 10~50%ローション及び 20%ゲルが創傷治癒作用を有することが Alvarez et al. (1983 [文献 4.3.4]) により確認された。

2.3 安全性薬理試験

2.3.1 本剤

本剤を用いた安全性薬理試験は特に実施しなかった。安全性薬理試験は両有効成分（アダパレン及び BPO）について検討されており、総合的に見て、主要な生理学的機能を担う器官系に対して悪影響は認められていない。

2.3.2 アダパレン

アダパレンの安全性薬理試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.2 項参照）。

2.3.3 BPO

BPO の安全性薬理は、杉原ら（1984 [文献 4.3.68]、概要表 [2.6.3.4] 参照）により一般薬理試験（非 GLP 試験）として評価された。この試験では、腎機能を除く主要な生理学的機能の検討が網羅されていた。

In vitro 試験、若しくは経口投与又は非経口投与のいずれにおいても主要な生理学的機能に対する影響が認められたが、BPO の濃度及び用量は予定臨床用量を大幅に上回るものであった。経口投与による最小作用量は、チオペンタール誘発睡眠時間の延長が認められた 102 mg/kg であった。

静脈内投与による最小作用量は、呼吸数増大及び血圧低下が認められた 1 mg/kg であった。最小作用濃度は、摘出器官の自発運動に対する影響が認められた 10^{-4} g/mL であった。

BPO は経皮投与（皮膚塗布）後、皮膚内で速やかかつ完全に安息香酸に代謝され、BPO の全身曝露はないと考えられる（Holzmann et al. 1979 [文献 4.3.38]、Nacht et al. 1981 [文献 4.3.58]、Sahut et al. 1985 [文献 4.3.65]、Wepierre et al. 1986 [文献 4.3.73]）。安息香酸を含む安息香酸塩の安全性は、経済協力開発機構（OECD）により運用されているスクリーニング用情報データセット（Screening Information Data Set）にて評価されており（OECD-SIDS for benzoates 2001 [文献 4.3.60]）、これまでに得られている全データを勘案すると、臨床における使用状況では、安息香酸の安全性薬理に関して懸念はないと考えられた。

2.4 薬力学的薬物相互作用試験

本項に報告すべきアダパレン又は BPO の関連データはない。

3 薬物動態試験

両有効成分の薬物動態学的プロファイルは十分に検討されている。本剤を用いて、*in vitro* ヒト皮膚透過性試験及びトキシコキネティクスの評価を実施した。これらの試験では、ゲル製剤に配合したアダパレンと BPO の間で薬物動態学的相互作用が認められなかったことから、本剤を用いたその他の薬物動態試験は実施しなかった。

3.1 吸収

3.1.1 本剤

ヒト再構築表皮（RHE）及びヒト皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験（RDS.03.SRE.4708 試験、RDS.03.SRE.4781 試験、及び RDS.03.4932 試験）では、BPO の存在下でアダパレンの吸収に変化は認められなかった（本 CTD 「[2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照）。*In vitro* 皮膚透過性試験（RDS.03.SRE.4781 試験）における BPO 濃度は、間接的測定（BPO の化学変換により生成した安息香酸の測定）により評価した。この試験では、市販の BPO 2.5%単剤（Cutacnyl[®] 2.5%ゲル）と比較したとき、アダパレン 0.1%の配合により BPO の吸収に変化は認められなかった。したがって、アダパレン又は BPO の吸収を検討する追加の動物試験は実施しなかった。反復経皮投与試験においては、血漿中アダパレン濃度をモニタリングした。

ラット及びイヌへの本剤経皮投与後のトキシコキネティクスを評価したところ、アダパレンの曝露量は一貫して定量下限未満又は極めて低値であることが示された（RDS.03.SRE.8502 試験 [評価資料 4.2.3.2.1] 及び RDS.03.SRE.12307 試験 [評価資料 4.2.3.2.2]、概要表 [2.6.7.7.A]、[2.6.7.7.B]、[2.6.7.3]）。ラット及びイヌにアダパレン 0.1%単剤を経皮投与したときの曝露量と直接比較したとき、アダパレンの経皮吸収性は BPO の配合により変化しなかった。本剤を 13 週間反復経皮投与したミニブタでも、血漿中アダパレン濃度は極めて低値又は定量下限未満であった（RDS.03.SRE.12466 試験 [評価資料 4.2.3.2.5]、概要表 [2.6.7.7.C]）。

以上の結果は、日本人健康被験者を対象とした本剤の 5 日間投与薬物動態試験（RDT.07.SRE.27122 試験、本 CTD 「[2.7.2] 臨床薬理の概要」参照）において、本剤を経皮投与したときのアダパレンの全身曝露量が、以前実施した日本人被験者を対象としたアダパレンゲル 0.1%（販売名：ディフェリン®ゲル 0.1%）の試験で得られたデータと同程度であったことと一致する（5 項の「[安全域の評価](#)」参照）。また、同試験では、BPO 単剤群、本剤群のいずれにおいても、安息香酸の血漿中濃度がバックグラウンド値に近く、両群における濃度が同程度であったことから、アダパレンは BPO の吸収及び安息香酸への変換に影響を及ぼさないことも示された（RDT.07.SRE.27122 試験、本 CTD 「[2.7.2] 臨床薬理の概要」参照）。

配合剤を用いたその他の試験は特に実施しなかった。

3.1.2 アダパレン

アダパレンの吸収プロファイルについては、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.4 項参照）。

3.1.3 BPO

BPO は皮膚塗布後に未変化体として角層に吸収され、それより下の層で安息香酸に変換される。この代謝的変換は迅速かつ完全に行われることから、BPO の皮膚塗布後に未変化体がヒトの体循環に入ることはないと考えられる（Holzmann et al. 1979 [[文献 4.3.38](#)]、Nacht et al. 1981 [[文献 4.3.58](#)]—概要表 [2.6.5.3.A]、Sahut et al. 1985 [[文献 4.3.65](#)]—概要表 [2.6.5.4.A]、Wepierre et al. 1986 [[文献 4.3.73](#)]—概要表 [2.6.5.5.A]）。

このことは、拡散セルを用いた *in vitro* ヒト皮膚透過性試験においてレセプター液中に BPO の未変化体が検出されなかったことを報告した公表文献によっても裏付けられている（Nacht et al. 1981 [[文献 4.3.58](#)]）。すなわち、BPO を皮膚塗布して 8 時間適用したとき、その大部分（95.5%）は未変化体として皮膚表面から回収された。BPO は表皮及び真皮に拡散し、そこで安息香酸に変換された。BPO は皮膚内で完全に安息香酸に変換され、未変化体が体循環に入ることはなかった。

上記の知見はラット、ウサギ及びサルにおいて *in vivo* でも確認されている。BPO をサルに経皮投与（皮膚塗布）又は筋肉内投与したところ、吸収された安息香酸は安息香酸のまま速やかに尿中排泄された（Nacht et al. 1981 [[文献 4.3.58](#)]）。この場合、BPO の経口投与後とは異なり、尿中に馬尿酸（肝臓で安息香酸がグリシン抱合を受けることにより生じる代謝産物）は検出されなかった。このことは、安息香酸から馬尿酸への変換は主に経口投与後の肝臓での初回通過時に行われることを示している。したがって、安息香酸は未変化体として速やかに尿中排泄されること、及び吸収された安息香酸のほとんどは安息香酸の尿中排泄が飽和してから肝抱合を受けられることから、BPO の皮膚塗布が安息香酸の蓄積をまねく可能性は非常に低いと考えられる。

3.2 分布

3.2.1 アダパレン

アダパレンの分布プロファイルについては、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.4 項参照）。

3.2.2 BPO

Wepierre et al. (1986) [文献 4.3.73] は、SD 系雄へアレスラットの皮膚に塗布したときの各皮膚層における BPO の濃度勾配及び解離度を *in vivo* で検討した（概要表 [2.6.5.5.A]）。すなわち、角層、表皮及び真皮における BPO の分布及び変換を測定した。吸収された BPO の大部分は角層に分布し、これがリザーバーを形成して下部構造への持続的な BPO の流れが生じていた。安息香酸への変換には真皮及び表皮が角層よりも重要な役割を果たしており、経時的な変化は見られなかった。したがって、どちらの組織にも、BPO の吸収速度が BPO から安息香酸への変換で補償されるという定常状態が存在する。体循環中に取り込まれ、ヒトの安全性評価にとって重要であるのは、安息香酸のみである。

3.3 代謝

3.3.1 本剤

RHE を用いた *in vitro* 試験（RDS.03.SRE.4708 試験、本 CTD 「[2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照）では、アダパレンは皮膚内で代謝されなかった。また、BPO の存在は、アダパレンの代謝に影響を及ぼさなかった。

本剤を用いた非臨床試験は実施しなかった。

3.3.2 アダパレン

アダパレンの代謝プロファイルについては、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.4 項参照）。

3.3.3 BPO

BPO は皮膚で銅依存性の代謝を受けてラジカル性や非ラジカル性の代謝物となる。最初のペルオキシド結合の開裂により、短寿命のベンゾイルオキシル・フリーラジカルが生じる。ベンゾイルオキシルラジカルは、分解してフェニルラジカルと二酸化炭素を生じるか、水素原子を引きつけて安定代謝物である安息香酸を生じる（Swauger et al. 1991 [文献 4.3.69]）。

皮膚における BPO の代謝は、*in vitro* ではヒト皮膚で検討されている（Nacht et al. 1981 [文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.10.A]）。また、*in vivo* ではニュージーランド白色種ウサギ（Sahut et al. 1985 [文献 4.3.65]、概要表 [2.6.5.9.A]）及びヘアレスラット（Wepierre et al. 1986 [文献 4.3.73]、概

要表 [2.6.5.9.A]) に経皮投与 (皮膚塗布) することによって評価されている。これらの検討結果から、BPO は循環血中に入る前に皮膚深層で速やかに安息香酸に代謝されることが確認された。

¹⁴C-BPO の代謝経路は、サルに経皮投与 (皮膚塗布) 又は筋肉内注射することにより確認された (Nacht et al. 1981 [文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.9.A])。投与経路にかかわらず、尿中に回収された放射能の 95%以上が安息香酸であった。抱合により生じる馬尿酸は尿中には認められなかった。

3.4 排泄

3.4.1 アダパレン

アダパレンの排泄プロファイルについては、単剤の承認申請時に評価済みである (本 CTD [1.13.1.3.1]: ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.4 項参照)。

3.4.2 BPO

3.3.3 項に記載したとおり、Nacht (1981 [文献 4.3.58]) は、アカゲザルへの皮膚塗布後又は筋肉内注射後の BPO の排泄を間接的に評価した (概要表 [2.6.5.13.A])。用いられた試験条件下では、皮膚塗布した BPO の多く (投与量の 45%) が速やかに尿中に排泄され、そのほぼ全てが安息香酸であった。尿中に馬尿酸は検出されなかった。

3.5 薬物動態学的相互作用

本剤を用いた試験は実施しなかった。

本剤の *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験では、全身的な薬物動態相互作用は認められなかった。RHE 又はヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験では、BPO 及びアダパレンはそれぞれの皮膚吸収に影響を及ぼさないことが示された (RDS.03.SRE.4708 試験、RDS.03.SRE.4781 試験、及び RDS.03.4932 試験、本 CTD 「[2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照)。日本人健康被験者を対象とした本剤の 5 日間薬物動態試験 (RDT.07.SRE.27122 試験、本 CTD 「[2.7.2] 臨床薬理の概要」参照) では、本剤を経皮投与したときのアダパレンの全身曝露量は、以前実施した日本人被験者を対象としたアダパレンゲル 0.1% (販売名: ディフェリン®ゲル 0.1%) の試験で得られたデータと同程度であることが示されたほか、アダパレンが BPO の吸収及び安息香酸への変換に影響を及ぼさないことも示された。

以上のヒトにおけるデータは、薬物動態学的相互作用が生じる可能性が低いことを示している。

4 毒性試験

両有効成分の毒性は十分に検討されている。

本剤を用いた反復経皮投与毒性試験及び局所忍容性試験では、アダパレンと BPO を含む配合剤に予期される皮膚刺激性と皮膚感作性のみが認められた。

4.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。

両有効成分の単剤での単回投与毒性試験が報告されており、両成分ともに急性毒性が極めて低いことが示されている。反復投与毒性試験において毒性学的相互作用が認められなかったことから、本剤が誤って経口摂取されても急性症状を引き起こす可能性は低いことが既存の非臨床データから十分に裏付けられると判断した。

4.1.1 アダパレン

アダパレンの単回投与毒性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。

4.1.2 BPO

マウスでは、経口投与時の 50%致死量 (LD₅₀) は 2000 mg/kg 超 (OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]、概要表 [2.6.7.5])、腹腔内投与時の LD₅₀ は 213 mg/kg であった。ラットでは、経口投与時の LD₅₀ は 5000 mg/kg 超であった (OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]、概要表 [2.6.7.5])。

安息香酸に関しては、ウサギに経皮投与（皮膚塗布）したときの LD₅₀ は 2000 mg/kg 超、マウスに経口投与したときの LD₅₀ は 2250 mg/kg、ラットに経口投与したときの LD₅₀ は 2565 mg/kg であった (OECD SIDS for benzoates 2001 [文献 4.3.60]、概要表 [2.6.7.5])。

4.2 反復投与毒性試験

4.2.1 本剤

2 つの有効成分間の相互作用の可能性を検討するため、ラット (RDS.03.SRE.8502 試験、概要表 [2.6.7.7.A]) 及びイヌ (RDS.03.SRE.12307 試験、概要表 [2.6.7.7.B]) に本剤を 4 週間経皮投与したときの全身作用及び局所作用を評価し、アダパレン 0.1%単剤の作用と直接比較した。2 つの有効成分の単独投与により認められた所見（すなわち皮膚刺激反応）以外の新たな有害所見は認められなかった。ラット、イヌいずれの試験においても、トキシコキネティクスの評価では、アダパレンの曝露量は一貫して低値又は定量下限未満と、アダパレン 0.1%単独投与後の曝露量と同程

度であり、BPO が共存してもアダパレンの動態は変化しないことが示された（上記 3.1.1 項参照）。

さらに、本剤を用いた 13 週間ミニブタ反復経皮投与毒性試験（RDS.03.SRE.12466 試験、概要表 [2.6.7.7.C]）を実施した。この投与期間は臨床使用予想期間と同程度又はそれ以上であった。

本剤投与群で認められた所見は、両有効成分の安全性プロファイルから予想された所見である皮膚刺激性のみであった。新たな有害影響は認められず、無投与対照群及びゲル基剤投与群では、局所反応はみられなかった。トキシコキネティクスの評価では、ミニブタにおけるアダパレンの曝露量は定量下限未満又は極めて低値であった（上記 3.1.1 項参照）。

本剤を用いたその他の反復投与毒性試験は実施しなかった。

4.2.2 アダパレン

アダパレンの反復投与毒性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。

4.2.3 BPO

BPO の毒性は、マウスでは経皮投与、経口（混餌）投与及び皮下投与により、ラットでは経口（強制経口又は混餌）投与及び皮下投与により、ウサギでは経皮投与により評価された。申請者の知る限り、ウサギ以外の非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験は行われていない（Sharratt et al. 1964 [文献 4.3.66]、概要表 [2.6.7.7.D]、[2.6.7.7.E]、[2.6.7.7.F]、[2.6.7.7.G]、及び [2.6.7.7.I]、OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]）。BPO が安息香酸に変換されることを考慮して、本 CTD 「[2.6.6] 毒性試験の概要文」では、安息香酸を用いて実施した反復投与毒性試験についても記載している。

総括すると、BPO 及び安息香酸の投与により認められる有害な影響は極めてわずかであった。特記すべき所見は、BPO 1000 mg/kg/day を 29 日間強制経口投与した雄ラットで認められた精巣重量減少とそれに伴う顕著な精巣変性のみであった。ラットに経口投与した場合の BPO の無毒性量は、雄で 500 mg/kg/day、雌で 1000 mg/kg/day と判定される（Song et al. 2003 [文献 4.3.67]、概要表 [2.6.7.7.H]）。安息香酸の無毒性量は、ラットに経口投与した場合が 750 mg/kg、ウサギに経皮投与した場合が 2500 mg/kg/day であった。

以上のことから、本剤に配合されている 2 つの有効成分は毒性が十分に検討されており、両者に共通した毒性作用は皮膚刺激性のみである。ラット及びイヌを用いた 4 週間の試験、並びにミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験において、2 つの有効成分を配合剤（本剤）として併用投与したところ、新たな毒性作用は認められなかった。また、両有効成分の間に毒性学的相互作用は認められなかった。

4.3 遺伝毒性試験

本剤の遺伝毒性試験は実施しなかった。予定される臨床使用状況下で本剤に遺伝毒性リスクがないことが、個々の有効成分の非臨床データにより十分に裏付けられていると判断した。

4.3.1 アダパレン

アダパレンの遺伝毒性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。

4.3.2 BPO

BPO は強力な酸化剤である。この特性は、化学合成（重合開始剤）、小麦粉の漂白、及び医薬品に利用されている。BPO は酸素を緩徐に放出することから、特に嫌気性菌及び微好気性菌に対する抗菌作用を有している（Harvey 1985 [文献 4.3.36]）。BPO が有する酸化作用のため、生成された活性酸素種（ROS）とタンパク質やデオキシリボ核酸（DNA）との間に相互作用が生じる可能性がある。文献レビュー（Kirkland 2000 [文献 4.3.50]）によると、BPO は染色体異常及び突然変異を引き起こさないが（細菌又は哺乳類細胞を用いる試験）、不定期 DNA 合成（UDS）試験や SOS 修復試験で（おそらく ROS 関与の機序を介して）、DNA 損傷の誘発能を有していた（概要表 [2.6.7.8.A] 参照）。この機序については ROS を放出する他の化合物（ H_2O_2 など）で十分に説明されており、動物、ヒトのいずれも *in vivo* で ROS に対する防御機構〔カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼなど〕が存在することが知られている（Cerutti 1985 [文献 4.3.15]）。

BPO は、2 件の *in vivo* 遺伝毒性試験〔マウス優性致死突然変異試験（Kirkland 2000 [文献 4.3.50]）及び小核試験（OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [文献 4.3.61]）、概要表 [2.6.7.9.A] 参照〕で変異原性を示さなかった。

BPO は皮膚で安息香酸に代謝され、生成した安息香酸が血漿中で検出されることから（Baldrick 2001 [文献 4.3.7]）、安息香酸の変異原性についても検討する必要がある。代謝活性化系の存在下及び非存在下での Ames 試験において、安息香酸は変異原性を示さなかった（Ishidate et al. 1984 [文献 4.3.41]）。大腸菌（*E. coli*）WP2 株で実施した復帰突然変異試験でも変異原性は示されなかった（Prival et al. 1991 [文献 4.3.62]）。安息香酸はチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL 細胞）（Ishidate et al. 1984 [文献 4.3.41]）及びヒトリンパ球（Yilmaz et al. 2009 [文献 4.3.78]、Zengin et al. 2011 [文献 4.3.81]）で染色体異常を誘発した。最近の報告によれば、安息香酸はヒトリンパ球に姉妹染色分体交換（SCE）及び小核を誘発したほか（Zengin et al. 2011 [文献 4.3.81]）、コメット・アッセイで DNA 損傷を誘発したが（Demir et al. 2010 [文献 4.3.22]）、細胞毒性が過剰な条件及びアポトーシスに関連する機序により誘発された可能性は排除できなかった。*In vivo* では、1 つの試験の 1 条件〔ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA1530 株を用いた宿主経路試験（Host Mediated Assay）の 500 mg/kg 単回投与後〕を除き、優性致死突然変異試験、Sprague-Dawley 系ラットを用いた細胞遺伝学的試験（骨髄）、及び ICR 系雄ラットを用いた宿主経路試

験のいずれにおいても陰性の結果が示された（概要表 [2.6.7.9.A] 参照）。試験結果間に一貫性が見られないことを勘案し、OECD SIDS for benzoates（2001 [文献 4.3.60]）及び GRASE active ingredient（一般的に安全かつ有効と認められる有効成分）分類に関する 2010 年 3 月 4 日発行の FDA の評価結果（Federal Register 2010 [文献 4.3.29]）は、安息香酸に遺伝毒性の懸念はないと結論付けている。

結論

アダパレンは *in vitro*、*in vivo* いずれにおいても遺伝毒性を示さない（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。BPO は、DNA 損傷試験以外の試験では遺伝毒性を示さない。BPO による DNA 損傷はおそらく ROS 生成により誘発されたと考えられ、ROS に対しては生理的な防御機構が存在する。本剤の 2 つの有効成分の間に化学的相互作用及び毒性学的相互作用は認められていないことから、予定される臨床使用状況下では本剤に遺伝毒性リスクはないことが既存の非臨床データにより十分に裏付けられたと判断した。

4.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施しなかった。予定される臨床使用状況下で本剤にがん原性リスクがないことが、個々の有効成分の非臨床データにより十分に裏付けられたと判断した。

- 2 つの有効成分のがん原性が評価された。
- 2 つの有効成分の間に相互作用は認められなかった。
- 新添加物であるゲル化系 ██████████ により、安全性プロファイルは変化しなかった。
- BPO の分解生成物は安息香酸のみであり、安息香酸は安全と認められている。
- アダパレンの光安定性が確認されている。
- BPO は光がん原性を示さない。

4.4.1 アダパレン

アダパレンのがん原性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。

4.4.2 BPO

BPO のがん原性は、マウス及びラットを用いて、尋常性ざ瘡治療での予定投与経路である経皮投与（皮膚塗布）により評価された。BPO をカーボポール（Carbopol）ゲル製剤としてマウス又はラットの皮膚に 2 年間投与したところ、皮膚、他の組織・臓器のいずれに対してもがん原性は認められなかった（最高 25 mg/マウス/day、45 mg/ラット/day；CHPA 2001 [文献 4.3.16] 及び CHPA

2002 [文献 4.3.17]、概要表 [2.6.7.10.A] 及び [2.6.7.10.C]。また、複数の大規模な疫学研究でも、ヒトに対する遺伝毒性リスク及びがん原性リスクは示唆されていない (Binder et al. 1995 [文献 4.3.11])。BPO は、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) の発がん性の分類で第 3 グループ「ヒトに対する発がん性については分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」に分類されており (IARC Monograph 1999 [文献 4.3.40])、FDA により 2010 年 3 月 4 日、GRASE active ingredient (一般的に安全かつ有効と認められる有効成分) に分類された (Federal Register 2010 [文献 4.3.29])。

BPO の光がん原性を評価する試験が実施され (Epstein 1988 [文献 4.3.26]、概要表 [2.6.7.10.D])、BPO の経皮投与 (皮膚塗布) は紫外線誘発性の腫瘍形成を促進しないことが示された。GLP に準拠して実施された最近の試験でも、BPO に光がん原性が認められないことが確認されている (NDMA 1999 [文献 4.3.59]、概要表 [2.6.7.10.E]、CHPA 2001 [文献 4.3.16])。

イニシエーション/プロモーション試験では、BPO にイニシエーション作用がないことが示されているが、文献データ間に矛盾が見られてはいるものの、BPO にはおそらく ROS 生成に関連する腫瘍プロモーション作用があると判断された (Zbinden 1988 [文献 4.3.79])。BPO の腫瘍プロモーション作用は、*in vivo* で抗酸化化合物により消失することが示されている (Athar et al. 1990 [文献 4.3.6])。酸素との相互作用により ROS を生じる他の化合物 (H_2O_2 など) は、非常に高い濃度で持続的に曝露した場合にプロモーション作用を示すことが知られている。ROS は生理学的条件下で生じるが、ROS に対する防御機構が存在することも十分に立証されている (Cerutti 1985 [文献 4.3.15]、Huang et al. 1999 [文献 4.3.39])。

BPO の [] については、医薬品 [] 相談 [受付番号： []、対面助言実施日： [] 年 [] 月 [] 日 (本 CTD [1.13.2.1])] の際に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に提出した医薬品対面助言申込書の添付資料 2 「 [] [] [] 」 (ガルデルマ株式会社 [] a [文献 4.3.1]) も参照されたい。この文書には、BPO の [] を [] 提示している。

総括すると、アダパレンは、マウスでは経皮投与 (皮膚塗布) によりがん原性を示さなかった。ラット経口投与ががん原性試験では、良性褐色細胞腫の発生頻度が上昇したが、ヒトには関連しない所見と判断された。BPO は若干のプロモーション活性が認められているものの、がん原性も光がん原性も有さない。これら 2 つの有効成分の間に毒性学的相互作用が認められなかったため、本剤にがん原性リスクがないことが既存の非臨床データにより十分に裏付けられたと判断した。

4.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。2 つの有効成分の間に相互作用が認められないことから、各有効成分の非臨床データにより、生殖発生毒性に対する潜在的な危険性が十分に評価されたと判断した。本剤の生殖発生毒性は、アダパレンの催奇形性によるものといえる。

アダパレンの催奇形性は動物試験で確認されており、レチノイド様の薬理活性を有することと矛盾しない。安全域は、催奇形性データに基づき算出する（「5 総括及び結論」参照）。

4.5.1 アダパレン

アダパレンの生殖発生毒性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）。

4.5.2 BPO

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が OECD テストガイドライン No.422 及び GLP に準拠して実施された（OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]、Song et al. 2003 [文献 4.3.67]、概要表 [2.6.7.12.A]）。SD 系ラット（雌雄各 10 匹/群）に、コーン油に懸濁した BPO が 0、250、500、及び 1000 mg/kg/day の用量（5 mL/kg）で経口投与された。

雄ラットでは顕微鏡所見を伴う精巣重量及び精巣上体重量の減少が認められ、回復も不十分であった。しかし、交尾及び受胎能に関する指標については、いずれの BPO 投与群にも対照群と比較して変化は認められなかった。

出生児数、性比及び生存率には BPO 投与による影響は認められなかった。

新生児の肉眼検査では、250 mg/kg/day 群の 1 匹に二分脊椎が認められた。また、0、250、500、及び 1000 mg/kg/day 群では、軽微な異常である成長遅延がそれぞれ 20、20、18、及び 60 匹に認められた。いずれの群の新生児にも変異は認められなかった。

実施された試験条件下では、ラットに経口投与したときの BPO の無毒性量を、雄の受胎能に関しては 500 mg/kg/day（精巣に対する悪影響を考慮）、雌の受胎能に関しては 1000 mg/kg/day と判定することができる。胚・胎児発生への影響に関しては、ラット経口投与時の BPO の無毒性量は 500 mg/kg/day（1000 mg/kg/day 群で成長遅延が認められたことに基づく）であった。

以上のことから、本剤は、アダパレンの催奇形性に由来する潜在的催奇形性を有するものと考えられる。アダパレンの催奇形性は動物試験で確認されており、レチノイド様の薬理活性を有することと矛盾しない。本剤の臨床使用時の安全域は、催奇形性に基づき算出する（「5 総括及び結論」参照）。

4.6 局所忍容性試験

4.6.1 本剤

本剤とそのゲル基剤の局所忍容性試験（概要表 [2.6.7.16.A] 参照）として、ウサギを用いた単回投与による皮膚刺激性及び眼刺激性、及びモルモットの感作性、光毒性及び光感作性を評価した。

- 本剤は、ウサギにおいて皮膚刺激性を示した。これは、刺激性を有する有効成分が 2 種類配合されていることから、予期された結果である。本剤の一次皮膚刺激性指数は 1.5 であり、「軽度の皮膚刺激性物質」に分類された (RDS.03.SRE.12305 試験 [評価資料 4.2.3.6.1])。
- 単回投与によるウサギ眼刺激性試験で本剤を検討したところ、無洗眼条件では「極く軽度の刺激性あり」、洗眼条件では「實際上刺激性なし」に分類された (RDS.03.SRE.12741 試験 [評価資料 4.2.3.6.2])。
- モルモット皮膚感作性試験 (Buehler 法で、感作処置は 9 回実施) において、本剤は強い感作性を示した。これは BPO を含有する配合剤では予期された結果であった (RDS.03.SRE.8503 試験 [評価資料 4.2.3.6.3])。
- 本剤は、モルモットでは光毒性及び光感作性を示さなかった (RDS.03.SRE.12306 試験 [評価資料 4.2.3.6.4])。

以上のように、局所忍容性試験の結果は、以下の項に要約する 2 つの有効成分のプロファイルと一致した。いずれも刺激性を有する各有効成分を 1 つの製剤に配合した本剤をラット又はイヌに 4 週間経皮投与したとき、皮膚刺激性はアダパレン単独投与群に比べて高かったものの、増強の程度はわずかなものであった [本 CTD 「2.6.6 毒性試験の概要文」の[3.1.1]項 (RDS.03.SRE.8502 試験 [評価資料 4.2.3.2.1])、及び[3.1.2]項 (RDS.03.SRE.12307 試験 [評価資料 4.2.3.2.2]) 参照]。本剤の刺激性は、ミニブタの 4 週間及び 13 週間毒性試験において確認された。

4.6.2 アダパレン

アダパレンの局所忍容性試験については、単剤の承認申請時に評価済みである (本 CTD [1.13.1.3.1]: ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照)。

4.6.3 BPO

ウサギ (OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]、Haustein et al. 1985 [文献 4.3.37]、Sahut et al. 1985 [文献 4.3.65]) 及びモルモット (Andermann and Anderman 1980 [文献 4.3.5]、OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]) を用いた単回及び反復投与による皮膚刺激性試験が実施され、BPO による皮膚刺激性が認められている。ウサギ及びモルモットで得られた試験結果から、刺激性は濃度 (2.5%を超える濃度)、製剤処方、及び投与期間に関係することが示されている (概要表 [2.6.7.16.B])。

ウサギを用いた 2 件の眼刺激性試験が文献報告されているが、両試験の結果は一貫していない (OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61])。総合的に見て、BPO は、0.1 mL (120.7 mg) を点眼して洗浄しなかった場合に眼刺激性を示すと考えられる (概要表 [2.6.7.16.B])。

BPO を用いた皮膚感作性試験が数件実施されており、皮膚感作性が明確に認められている（概要表 [2.6.7.16.B]）。

マウスでは（OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]）、BPO は低濃度（0.5%）でも局所リンパ節試験において強力な陽性反応を引き起こした。モルモットで実施した Buehler 法による試験では、42%の個体に感作性が認められた（OECD SIDS for benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]）。

これらの結果は、BPO 製剤を最大使用条件で使用したヒトで報告されたデータ（パッチテストにおける感作の発現頻度が最大 76%；Haustein et al. 1985 [文献 4.3.37]、Leyden and Kligman 1977 [文献 4.3.52]）と一致している。

光毒性及び光感作性については、モルモットで 10% BPO ローションが検討されている（Andermann and Andermann 1980 [文献 4.3.5]）。BPO を 10%含有するローションは、肉眼検査及び組織学的検査のいずれにおいても光毒性を示さず、光感作性の徴候も認められなかった。

以上のことから、本剤の局所忍容性試験の結果は、各有効成分のプロファイルと一致した。刺激性及び感作性が認められたが、これは BPO を配合した配合剤では予期されたことであった。本剤の皮膚刺激性は、反復経皮投与毒性試験でも認められた。

4.7 その他の毒性試験

4.7.1 有効成分の不純物の限度値と不純物が毒性に及ぼす影響

本剤の正式な安定性試験からは、市販予定配合剤の安定性の結果が本剤の有効期間の規格に適合することが示されている（[3.2.P.8.1] 項参照）。

アダパレン及び BPO の安定性挙動は、本剤を試験に用いた条件と、それぞれの単剤を試験に用いた条件の間で有意差を示さなかった。苛酷試験条件においても、2 つの有効成分の間の化学的相互作用に起因する毒性及び体内動態が未知の成分の生成は検出されなかった。アダパレン濃度はいずれの保存温度（25°C 及び 40°C）においても極めて高い安定性を示した。BPO 濃度は時間経過に伴って低下したが、BPO の分解により生成したのは既知の分解生成物（安息香酸）であった。安息香酸の安全性は、十分に検討されており（Baldrick 2001 [文献 4.3.7]、OECD-SIDS for benzoates 2001 [文献 4.3.60]）、懸念を引き起こすものではないことを本 CTD において示している。

アダパレンの各製剤中不純物の最高濃度は ■%以下と定められている。この限度値は、個別規格を設定しない製剤中の不純物に関するガイドライン ICH Q3B (R2)に規定された構造決定の必要な閾値より ■倍厳しい値である。

BPO については、個別規格を設定しない製剤中の各不純物の最高濃度は ■%以下と定められている。この限度値は、個別規格を設定しない製剤中の不純物に関するガイドライン ICH Q3B (R2)

に規定された構造決定の必要な閾値より 10 倍厳しい値である。一方、製剤中のベンズアルデヒド及び安息香酸エチルの限度値は、いずれも 0.1%以下と定められており、製剤中の不純物に関するガイドライン ICH Q3B (R2) に規定された安全性確認の必要な閾値より 10 倍厳しい値となっている。

さらに、DEREK を用いた *in silico* 解析では、ベンズアルデヒド及び安息香酸エチルのいずれについても毒性及び遺伝毒性のアラートは認められていない。したがって、ICH M7 ステップ 4 ガイドライン文書を踏まえ、これらの潜在的な不純物は安全性が確認されたものと判断することができる。

4.7.2 新添加物の安全性評価

本剤は、新添加物である **XXXXXXXXXX** を含有する。この新添加物の安全性評価について、PMDA の対面助言を 2 回受けた。1 回目の医薬品 **XXXXXXXXXX** 相談〔受付番号：**XXXXXX**、対面助言実施日：**XXXX**年**XX**月**XX**日（本 CTD [1.13.2.1]）〕では、申請者は医薬品対面助言申込書の添付資料 3 として、**XXXXXXXXXX**（ガルデルマ株式会社 **XXXX**b [文献 4.3.2](#)）を提出し、尋常性ざ瘡を適応とする本剤 **XXXXXXXXXX** について相談した。PMDA の意見は、「**XXXXXXXXXX**」というものであった。2 回目の医薬品 **XXXXXX** 相談〔受付番号：**XXXXXX**、対面助言実施日：**XXXX**年**XX**月**XX**日（CTD [1.13.2.2]）〕では、申請者は医薬品対面助言申込書の添付資料 2 として、**XXXXXXXXXX**（ガルデルマ株式会社 **XXXX** [文献 4.3.3](#)）を提出し、**XXXXXXXXXX** について相談した。これに対する PMDA の意見は、「**XXXXXXXXXX**」というものであった。

PMDA に提示した安全性評価データ及び 2 回の対面助言の結果に基づき、本剤の添加物である **XXXXXXXXXX** の臨床使用による安全性上の懸念は低いと判断した。

なお、**XXXXXXXXXX** の安全性評価資料は、新添加物の毒性に関する資料として本 CTD [1.13.4.1]に提出する。

5 総括及び結論

本剤を用いて実施した非臨床試験成績から、本剤の非臨床安全性プロファイルは、尋常性ざ瘡治療の外用剤として市販されている各有効成分の単剤の非臨床安全性プロファイルと同様であることが示された。

アダパレンと BPO を配合剤とすることの根拠は、両有効成分の作用機序が異なり相補的であるため、尋常性ざ瘡の治療においてそれぞれの有効成分を含有する単剤を単独で使用する場合よりも高い有効性が期待できることである。

アダパレンは、強力なレチノイド様活性（細胞分化及び角化の調節作用）と抗炎症作用を有するナフトエ酸誘導体である。BPO は広域抗菌活性、特にアクネ桿菌（*P. acnes*）に対する抗菌活性を示すとともに、角質溶解作用や角質剥離作用も認められている。BPO には皮脂抑制効果があるとの報告もあり、ざ瘡に伴う過度の皮脂生成が抑制される可能性が示唆されている。両有効成分とも、海外では尋常性ざ瘡治療薬として長年市販されており、日本でも十分な臨床使用実績がある。

主要な生理学的機能について安全性薬理試験が実施され、いずれの有効成分にも安全性を危惧させる作用は認められなかった。

両有効成分の単独での薬理作用は十分に検討されており、相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられたことから、本剤を用いた非臨床における薬理試験は実施しなかった。

各有効成分の薬物動態学的プロファイルは十分に検討されている。BPO を皮膚に塗布すると、安息香酸に迅速かつ完全に交換され、未変化体が体循環に入ることはないと考えられる。

In vitro ヒト皮膚透過性試験及び臨床薬物動態試験のデータから、アダパレン及び BPO の吸収は単独で塗布した場合と配合剤として塗布した場合で差がないことが示されている。

本剤を用いて実施したミニブタ 13 週間試験では、アダパレンの曝露量は定量下限未満又は極めて低値であり、この結果は臨床薬物動態試験において裏付けられた（本 CTD 「[2.7.2] 臨床薬理の概要」参照）。

アダパレン及び BPO の毒性学的な特徴は十分に検討されている。アダパレンはレチノイド様活性を有しており、レチノイド類についての既知の副作用（経皮投与時の軽度から中等度の刺激性と、多量の全身曝露時のビタミン A 過剰症に類する作用）を有する。BPO の非臨床的・臨床的な安全性プロファイルは確立しており、FDA により 2010 年 3 月 4 日、GRASE active ingredient（一般的に安全かつ有効と認められる有効成分）に分類された（Federal Register 2010 [文献 4.3.29]）。既知の副作用として、経皮投与時の軽度から中等度の皮膚刺激性、及び多量曝露による感作性がある。

アダパレンには遺伝毒性はなく、マウスへの経皮投与でがん原性は認められていない。Sprague-Dawley 系雄ラットへの 104 週間混餌投与により副腎良性褐色細胞腫の発生頻度上昇が認められたが、ヒトには関連しない所見と判断された。BPO は、DNA 損傷試験を除く試験では遺伝毒性を示さない。BPO による DNA 損傷は ROS 生成により誘発されたものと推察され、ROS に対しては生理的な防御機構の存在が知られている。ラット及びマウスを用いた BPO の 2 年間経皮投与がん原性試験では、がん原性は検出されていない。さらに、BPO は光がん原性も示さないこと

から、*in vitro* 及び動物モデルで認められた BPO の腫瘍プロモーション作用の重要性は低いことが確認された。

他のレチノイド類と同様に、アダパレンは多量の全身曝露条件下（25 mg/kg/day 以上の経口投与）では催奇形性を示した。ラット及びウサギへの経皮投与による胚・胎児毒性試験では、アダパレンの無毒性量は 2 mg/kg/day と判断された〔MD/MCV/90040 試験及び MD/MCV/90039 試験（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項参照）〕。これまでに得られている全てのデータ（医薬品安全性監視データを含む）からは、外用剤として使用するとき、アダパレンが催奇形性物質及びヒトにおける発生毒性物質であると判断する根拠は得られていない（Ross 2006 [文献 4.3.64]、Gnansia 2013 [文献 4.3.63]）。アダパレンは乳汁移行することが判明しているが、出生前及び出生後の発生に関する試験では、アダパレンの影響は検出されなかった。

BPO は 1000 mg/kg/day までの用量で催奇形性及び生殖機能に対する影響を示さなかった。

本剤を用いて実施したラット及びイヌにおける 4 週間、並びにミニブタにおける 13 週間の反復経皮投与毒性試験では、皮膚刺激性の組織学所見を伴う皮膚反応のみが認められた。

本剤の局所忍容性については、ウサギ皮膚への単回塗布で皮膚刺激性が認められ、「軽度の皮膚刺激性物質」に分類された。ウサギにおける本剤の眼刺激性は、無洗眼条件では「極く軽度の刺激性あり」、洗眼条件では「實際上刺激性なし」に分類された。本剤の皮膚塗布により明確な感作性が認められた。これは BPO を含有する配合剤では予期された結果であった。

新添加物 XXXXXXXXXX の安全性については十分に評価されており、本剤の臨床使用による安全性上の懸念は低いと判断した。

以上をまとめると、本剤の試験成績からは新たな有害作用は示されなかった。また、アダパレンと BPO を配合ゲル剤として併用投与したとき、アダパレン単独投与時と比較して、アダパレンの薬物動態は変化しない（すなわち、ほとんどの血中濃度が検出下限未満）ことが示された。ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験では、本剤はアダパレンの単独投与時と同様の好ましい安全性プロファイルを示すことが確認された。この実験動物モデルは、ミニブタの皮膚が形態学的にヒトの皮膚に類似していることから、外用剤の評価に最も適していると考えられている（Swindle et.al. 2012 [文献 4.3.71]）。

安全域の評価

本剤で、各有効成分単剤について既知のもの以外の新たな毒性シグナルが検出されなかったこと、また、動物試験及び臨床薬物動態試験（RDT.07.SRE.27122 試験）のいずれにおいても、BPO の存在下でアダパレンの曝露量に変化しなかったことから、本剤の安全域は、胚・胎児発生に関する毒性試験により検出されるアダパレンのレチノイド様活性と関連付けて算出・評価するのが適切と考えられる。

BPO の皮膚透過率が 100%であり、なおかつ化学量論的に BPO 1 分子が安息香酸 2 分子に完全に変換されると想定した場合、尋常性ざ瘡患者に本剤を 2 g まで投与したとき（米国では顔面及び体幹部への投与が承認されており、その場合の用量は最大 2g と想定される）、BPO 投与量は 50 mg となり、これは安息香酸 50 mg に相当する。体重 50 kg の患者では、安息香酸の曝露量は 1 mg/kg/day、すなわち安息香酸及び安息香酸塩の許容 1 日摂取量〔FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（WHO 2005 [文献 4.3.75]）により安息香酸換算で 5 mg/kg 体重と規定〕の 20%に相当する（本 CTD 「[2.6.4] 薬物動態試験の概要文」の「9 考察及び結論」も参照）。

既承認のアダパレンゲル 0.1%（販売名：ディフェリン®ゲル 0.1%）の CTD（本 CTD [1.13.1.3.1]：ディフェリン®ゲル 0.1%の CTD 2.6.6 項）に記載したように、ラット及びウサギでは、0.3%濃度のアダパレンゲル（6 mg/kg/day）の経皮投与によりわずかな骨格変異の発生頻度が上昇した。したがって、ラット及びウサギへの経皮投与による胚・胎児発生に関する試験（それぞれ MD/MCV/90040 試験及び MD/MCV/90039 試験）では、胎児発生に対する無毒性量は 2 mg/kg/day と判断された。2 mg/kg/day を経皮投与した場合、妊娠 15 日目のラットにおける平均血漿中トラフ濃度（投与 24 時間後）は 13 ng/mL、妊娠 19 日目のウサギにおける平均血漿中トラフ濃度（投与 24 時間後）は 10 ng/mL であった。

臨床における反復投与（5 日間）安全性試験（RDT.07.SRE.27122 試験）では、日本人男性健康被験者の顔面に本剤 1 g を適用した。本剤投与群の 10 例のうち、定量可能な血漿中アダパレン濃度が検出されたのは 2 例のみであり、2 例における定量値は 0.12~0.16 ng/mL の範囲であった。なお、アダパレンゲル 0.1%を投与された日本人健康被験者及び日本人尋常性ざ瘡の患者では、検出下限（0.15 ng/mL）を上回る血漿中アダパレン濃度は検出されなかった〔アダパレンゲル 0.1%（販売名：ディフェリン®ゲル 0.1%）の臨床試験：それぞれ RDT.07.SRE.27004 試験及び RDT.07.SRE.27003 試験〕。

以上のことから、本剤の安全域を以下の数値に基づき算出した。

- アダパレンのウサギへの皮膚塗布による胚・胎児発生に関する試験（MD/MCV/90039 試験）において無毒性量と判定された 2 mg/kg/day をウサギに投与したときの平均血漿中トラフ濃度（投与 24 時間後）は、10 ng/mL であった。（上記、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験で得られた無毒性量に対応する血漿中濃度のうち、低い方を採用。）
- 日本人男性健康被験者を対象とした 5 日間の臨床薬物動態試験において、本剤投与により認められた個別被験者における血漿中濃度の最高値は 0.16 ng/mL であった（RDT.07.SRE.27122 試験、本 CTD 「2.7.2 臨床薬理の概要」の [2.1.1] 項参照）。したがって、最大使用条件下での本剤の安全域は、 $10/0.16 = 63$ （整数に丸めた値）以上である。

ウサギにおける催奇形性を基準として、過去に算出したアダパレンゲル 0.1%の安全域、及び本剤の臨床薬物動態試験で得られた全身曝露データから算出した安全域を以下にまとめる（表 3 参照）。

表 3 アダパレンゲル 0.1%又は本剤を使用したときのアダパレンの安全域

臨床薬物動態試験	投与製剤	C _{max} (ng/mL)	安全域 ^{(e)(f)}
RDT.07.SRE.27004 試験 ^(a) RDT.07.SRE.27003 試験 ^(b)	アダパレンゲル 0.1%	0.15 (検出限界値 ^(d))	67
RDT.07.SRE.27122 試験 ^(c)	本剤	0.16	63

BLQ：定量限界未満

(a): RDT.07.SRE.27004 試験：日本人健康被験者を対象とした CD271G（アダパレンゲル 0.1%）の薬物動態の評価及び安全性

(b): RDT.07.SRE.27003 試験：2種類の濃度（0.1%及び 0.03%）のアダパレンゲルとそのゲル基剤の有効性及び安全性試験

(c): RDT.07.SRE.27122 試験：日本人男性健康被験者を対象とした本剤の反復投与安全性試験

(d): いずれの試験においても血中濃度が検出限界未満であったため、検出限界値を計算に使用した。

(e): 安全域は、2 mg/kg/day を投与したウサギにおける平均血漿中トラフ濃度（投与 24 時間後）10 ng/mL（MD/MCV/90039 試験）を、日本人男性健康被験者又は日本人尋常性ざ瘡の患者を対象とした臨床薬物動態試験における最高濃度（C_{max}）で除した比率である。

(f): 整数に丸めた値

以上のように、本剤及びアダパレンゲル 0.1%単剤について算出した安全域は、いずれも同程度であった。

結論：

本剤はアダパレンと BPO の配合剤である。各有効成分は、いずれも薬理的・毒性学的プロファイルについて十分に検討されており、尋常性ざ瘡治療の外用剤として既に市販されている。

アダパレン及び BPO は、尋常性ざ瘡に対する薬理的な作用機序が異なる。安全性プロファイルも異なり、両者に共通した毒性作用は皮膚刺激性のみである。本剤の非臨床試験では、2つの有効成分を配合剤として併用投与しても、各有効成分の単剤について既知のもの以外の新たな安全性上の懸念は生じなかった。本剤の臨床薬物動態データにより、本剤は既承認のアダパレンゲル 0.1%と同様の安全性プロファイルを示すことが確認されている。

提示した非臨床データによって本剤の添付文書（案）の妥当性が裏付けられていると判断した。

本剤に含まれる新添加物 XXXXXXXXXX の特性は詳細に検討されており、本剤の予定される臨床使用状況下では、安全性上の懸念はないと判断した。

6 参考文献一覧

[文献 4.3.4] Alvarez OM, Mertz PM, Eaglstein WH. Benzoyl peroxide and epidermal wound healing. Arch. Dermatol. 1983;119(3):222-5.

[文献 4.3.5] Andermann G, Andermann C. {Study on phototoxicity and photoallergy of a preparation containing 10 p.100 benzoyl peroxide after topical application on guinea-pigs (author's transl.)}. Ann. Dermatol. Venereol. 1980;107:913-6.

[文献 4.3.6] Athar M, Rasa H., Bickers DR, Mukhtar H et al. 1990. Inhibition of Benzoyl Peroxide-Mediated Tumor Promotion in 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-Initiated Skin of Sencar Mice by Antioxidants Nordihydroguaiaretic Acid and Diallyl Sulfide. J Invest Dermatol. 1990;94:162-5.

[文献 4.3.7] Baldrick P. Benzoic acid and benzoates: a safety review for use in topical formulations. Covance Laboratories Ltd. 2001. Sponsored by Galderma Laboratories.

[文献 4.3.9] Bergfeld FW. The pathophysiology of acne vulgaris in children and adolescents, part 1. Cutis. 2004;74:92-7.

[文献 4.3.11] Binder R L, Aardema MJ, Thompson ED. Benzoyl Peroxide: Review of experimental Carcinogenesis and human Safety Data. Growth factors and Tumor Promotion. 1995;245-94.

[文献 4.3.13] Bouclier M, Cavey D, Kail N, Hensby CN. Experimental models in skin pharmacology. Pharmacol Rev. 1990;42:127-54.

[文献 4.3.14] Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P. Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model. J. Cutan. Med. Surg. 2000;4(3):138-41.

[文献 4.3.15] Cerutti PA. Prooxidant States and Tumor Promotion. Science. 1985;227:375-81.

[文献 4.3.16] CHPA. Dermal oncogenicity study of Benzoyl Peroxide gels in mice. Covance Report No 6711-100 in Letter from Lorna C Totman, PhD, DABT, Director of Scientific Affairs, CHPA to FDA Dr. Charles Ganley, MD, December 27, 2001. FDA Docket No. 81N-0114.

[文献 4.3.17] CHPA. Dermal oncogenicity study of Benzoyl Peroxide gels in rats. Covance Report No 6711-101 in Letter from Lorna C Totman, PhD, DABT, Director of Scientific Affairs, CHPA to FDA Dockets Management Branch, August 6, 2002. FDA Docket No: 81N-0114.

[文献 4.3.18] Colman GJ, Roenigk HH Jr. The healing of wounds in the skin of piglets treated with benzoyl peroxide. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978;4(9):705-7.

[文献 4.3.22] Demir E, Kocaoglu S, Kaya B. Assessment of genotoxicity effects of benzyl derivatives by the comet assay. Food Chem. toxicol. 2010; 48;1239-1242

[文献 4.3.24] Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. Drugs. 2004;64(21):2389-97.

[文献 4.3.25] Eady EA. Adapalene and benzoyl peroxide for acne: why is it a superior combination? Microbiological perspectives. Syntopix Group PLC; 2006. Sponsored by Galderma R&D.

[文献 4.3.26] Epstein JH. Photocarcinogenesis promotion studies with Benzoyl Peroxide (BPO) and Croton oil. *J. Invest. Dermatol.* 1988, 91;114-16.

[文献 4.3.28] Fanta D, Bardach H, Poitscheck CH. Investigations of the bacteriostatic effect of benzoyl peroxide. *Arch. Dermatol. Res.* 1979;264:369-71.

[文献 4.3.29] Federal Register - Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effective and Revision of Labeling to Drug Facts Format; Topical Acne Drug Products for Over-The-Counter Human Use; Final Rule. *Federal Register Vol. 75, No. 42. Thursday, March 4, 2010 /Rules and Regulations. Pages 9767-9777*

[文献 4.3.30] 藤村昭夫、尼岸宏章、雲川忠雄、土井正治. 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡患者に対する臨床薬理試験. *臨床医薬.* 2014; 30:639-649

[文献 4.3.1] ガルデルマ株式会社. 医薬品 [REDACTED] 相談 (受付番号: [REDACTED]、対面助言実施日: 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)、医薬品対面助言申込書・添付資料 2: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] a.

[文献 4.3.2] ガルデルマ株式会社. 医薬品 [REDACTED] 相談 (受付番号: [REDACTED]、対面助言実施日: 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)、医薬品対面助言申込書・添付資料 3: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] b.

[文献 4.3.3] ガルデルマ株式会社. 医薬品 [REDACTED] 相談 (受付番号: [REDACTED]、対面助言実施日: 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)、医薬品対面助言申込書・添付資料 2: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] .

[文献 4.3.32] Gloor M, Klump H, Wirth H. Cytokinetic studies on the sebosuppressive effects of drugs using the example of benzoyl peroxide. *Arch. Dermatol. Res.* 1980;267:97-9.

[文献 4.3.33] Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs*, 2003;63(15):1579-96.

[文献 4.3.34] Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne - A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):S1-S37.

[文献 4.3.36] Harvey SC. Antiseptics and disinfectants; fungicides; ectoparasiticides. In: Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. AG Gilman, LS Goodman, TR Rall and F Murads (eds). 7th edition. Macmillan Publishing Company;1985. p968.

[文献 4.3.37] Hausteint UF, Tegemeyer L, Ziegler V. Allergic and irritant potential of Benzoyl Peroxide. *Contact Dermatitis.* 1985;13:252-7.

[文献 4.3.38] Holzmann H, Morsches B, Benes P. The absorption of benzoyl peroxide from leg ulcers. *Arzneim Forsch.* 1979;29:1180-3.

[文献 4.3.39] Huang RP, Peng A, Hossain MZ, Fan Y, Jagdale A, Boynton LB. Tumor promotion by hydrogen peroxide in rat liver epithelial cells. *Carcinogenesis.* 1999;20(3):485-92.

[文献 4.3.40] IARC Monograph on Benzoyl Peroxide. 1999;71:345-58.

[文献 4.3.41] Ishidate M Jr, Sofuni T, Ysohikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 1984;22:623-36.

[文献 4.3.45] 川島 眞、佐藤伸一、古川福実、松永佳世子、赤松浩彦、五十嵐敦之、他. 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡を対象とした第 II/III 相臨床試験 - プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較, 多施設共同試験 -. 2014a, 30:651-668

[文献 4.3.46] 川島 眞、流 利孝、桂巻常夫. 尋常性痤瘡患者での過酸化ベンゾイルゲル長期投与时 (52 週間) の安全性および有効性評価 - 非盲検, ランダム化, 多施設共同第 III 相臨床試験 -. 2014b, 30:669-689

[文献 4.3.50] Kirkland DJ. Expert summary of Benzoyl Peroxide: An independent critical appraisal of its mutagenic and carcinogenic potential. Covance Laboratories Ltd. 2000. Sponsored by Laboratoires Galderma.

[文献 4.3.51] Layton AM, Thiboutot D, Bettoli V. In *Fast Facts: Acne*. Oxford. Health Press Ltd., January 2004. p10-5.

[文献 4.3.52] Leyden JJ, Kligman AM. Contact sensitization to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis.* 1977;3:273-5.

[文献 4.3.53] Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis.* 2004;73:6-10.

[文献 4.3.58] Nacht S, Yeung D, Beasley JN, Anjo MD, Maibach HI. Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1981;4:31-7.

[文献 4.3.59] NDMA. Update on safety studies with benzoyl peroxide. Submission to FDA Docket No. 81N-0114, February 26, 1999.

[文献 4.3.60] OECD-SIDS for benzoates (CAS No 65-85-0, 532-32-1, 582-25-2, 100-51-6). OECD SIDS, 2001. The OECD HPV program, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM- Benzoates Category. Available from: <<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/INDEXCHEMIC.htm>>

[文献 4.3.61] OECD SIDS for benzoyl peroxide (CAS No 94-36-0). OECD SIDS, 2002. The OECD HPV program, SIDS Initial Assessment Report for 15th SIAM- Benzoyl Peroxide. Available from: <<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/INDEXCHEMIC.htm>>

[文献 4.3.62] Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res.* 1991;260(4):321-9.

[文献 4.3.63] Gnansia E. Expert report on the Review of exposures to topical adapalene gel, cream, lotion during pregnancy. 16 December 2013. Sponsored by Galderma R&D.

[文献 4.3.64] Ross FW. Expert Report on the Teratogenicity of Adapalene. 31 January 2006. Sponsored by Galderma R&D.

[文献 4.3.65] Sahut A, Aiache S, Andermann G De Burlet G, Aiache JM. Topical and bioavailability of benzoyl peroxide. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1985;7:61-9.

[文献 4.3.66] Sharratt M, Fraser A.C, Forbes OC. Study of biological effects of Benzoyl Peroxide. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 1964;2:527-38.

[文献 4.3.67] Song S, Kim S, Bae H, Kim M, Ju Koo H, Park K, Lee S, Park J, Choi E, Lee M. Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide. *J. Toxicol. Pub. Health.* 2003;19(2):123-31.

[文献 4.3.68] 杉原邦夫, 萬野賢児, 片山佳代子, 石倉義之, 下家地和子. Benzoyl Peroxide (BPO) の一般薬理作用. *応用薬理.* 1984;27(5):1005-1017.

[文献 4.3.69] Swauger JE, Dolan PM, Zweier JL, Kuppusamy P, Kensler TW. Role of the benzoyloxy radical in DNA damage mediated by benzoyl peroxide. *Chem. Res. Toxicol.* 1991;4:223-8.

[文献 4.3.71] Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012, 49: 344-356.

[文献 4.3.73] Wepierre J, Corroller M, Didry JR. Distribution and dissociation of benzoyl peroxide in cutaneous tissue after application on skin in the hairless rat. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1986;8:97-104.

[文献 4.3.75] WHO Technical report Series 928. Evaluation of certain food additives. Sixty-third report on the joint FAO/WHO expert committee on food additives. 2005; p 13-16.

[文献 4.3.77] Yeung D., Nacht S., Bucks D, Maibach H. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. II. Effect of concentration. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 920-924

[文献 4.3.78] Yilmaz S, Unal F, Yüzbaşıoğlu D. The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes. *Cytotechnology.* 2009;60:55-61

[文献 4.3.79] Zbinden G. Scientific opinion on the carcinogenic risk due to topical administration of Benzoyl Peroxide for the treatment of acne vulgaris. *Pharmacol. Toxicol.* 1988;63:307-9.

[文献 4.3.81] Zengin N, Yüzbasioglu D, Unal F, Yilmaz S, Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:763-769