

目次

1	製品開発の根拠	5
1.1	薬理学的分類及び目標適応症	5
1.2	関連する科学的背景	6
1.2.1	尋常性ざ瘡の現行治療法	6
1.2.2	尋常性ざ瘡治療薬としての固定用量配合剤	7
1.3	臨床開発プログラム及び規制関連ガイダンス	8
2	生物薬剤学に関する概括評価	10
3	臨床薬理に関する概括評価	11
3.1	吸収	12
3.1.1	アダパレン及び安息香酸の全身曝露量	12
3.1.2	BPO 存在下でのアダパレンの経皮吸収	14
3.1.3	吸収の結論	15
3.2	分布	16
3.3	代謝	16
3.4	排泄	16
4	有効性の概括評価	16
4.1	有効性を検討した臨床試験の特定	17
4.2	有効性試験デザインの特徴	17
4.2.1	対照薬の選択	17
4.2.2	有効性の評価及び評価項目	17
4.3	用量設定の根拠	19
4.4	有効性の結果の試験間比較及び分析	19
4.4.1	日本人被験者及び外国人被験者における 12 週間投与の有効性の結果 の比較	20
4.4.2	相乗効果	22
4.5	効果の持続	25
5	安全性の概括評価	26
5.1	動物における毒性学的情報	26
5.2	安全性試験対象集団の特徴	28
5.2.1	安全性解析対象集団及び評価項目	28
5.2.2	曝露量	28
5.2.3	人口統計学的特性及びその他の特性	29
5.3	有害事象	29
5.3.1	治験薬投与中の有害事象	30
5.3.2	重篤有害事象及びその他の重要な有害事象	33
5.4	臨床検査値の評価	34
5.5	バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目	35
5.5.1	局所刺激性	35

5.5.2	バイタルサイン及び身体所見.....	36
5.6	市販後データ	37
5.6.1	アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルの市販後データ	37
5.6.2	アダパレン単剤の市販後データ	37
5.6.3	過酸化ベンゾイル単剤の市販後データ	38
5.7	特別な患者集団及び状況下における安全性	39
5.7.1	内因性要因	39
5.7.2	外因性要因	39
5.7.3	薬物相互作用	39
5.7.4	妊娠及び授乳時の使用.....	39
5.7.5	過量投与	40
5.7.6	薬物乱用	40
5.7.7	離脱症状及び反跳現象.....	40
5.7.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	40
6	ベネフィットとリスクに関する結論	40
7	参考文献.....	44

表一覧

表 1	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル臨床試験の一覧.....	9
表 2	食物摂取後の安息香酸の推定最高血漿中濃度	13
表 3	皮疹数減少率の要約－ITT 集団、LOCF (27123 試験)	20
表 4	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルの塗布開始後 3 ヶ月間に発現した有害事象 国内試験と海外試験の比較－安全性解析対象集団	31
表 5	27123 試験及び 27125 試験で 12 ヶ月間に発現したアダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルと関連性がある有害事象の要約 (器官別大分類別、基本語別)－安全性解析対象集団.....	32
表 6	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルのベースライン後の最も悪い局所刺激性スコア (国内試験併合データ及び海外試験併合データ)－安全性解析対象集団.....	36

図一覧

図 1	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル塗布後の血漿中アダパレン濃度 (2685 試験、18097 試験、27122 試験)	15
図 2	本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差－総皮疹数 (18094 試験、18087 試験、18088 試験)	23
図 3	本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差－炎症性皮疹数 (18094 試験、18087 試験、18088 試験)	23
図 4	本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差－非炎症性皮疹数 (18094 試験、18087 試験、18088 試験)	24
図 5	本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差－奏効率 (18094 試験、18087 試験、18088 試験)	24
図 6	総皮疹数の減少率の中央値の推移 (27125 試験)	25

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours	0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
CD0271	Applicant development code for adapalene drug substance	アダパレンの申請者開発コード
CD1579	Applicant development code for benzoyl peroxide drug substance	過酸化ベンゾイルの申請者開発コード
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般改善度
ISAP-F	Integrated Statistical Analysis Plan for Foreign Studies 18087, 18088, 18094 and 18089	海外試験 (18087、18088、18094、18089 試験) 併合統計解析計画書 海外試験併合データ
ISAP-J	Integrated Statistical Analysis Plan for Japanese Studies 27123 and 27125	国内試験 (27123 及び 27125 試験) 併合統計解析計画書 国内試験併合データ
ITT	Intent-to-treat	包括 (解析)
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	Limit of quantification	定量限界
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	アクネ桿菌
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
RHE	Reconstructed Human Epidermis	ヒト再構築表皮
ROS	Reactive oxygen species	活性酸素種
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与中の有害事象

1 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類及び目標適応症

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（欧米では商品名 Epiduo® Gel、その他の国では別の商品名で市販されている）は世界 60 カ国で承認され、2014年9月30日までの投与例数は680万例を超える（定期的ベネフィット・リスク評価報告、PBRER 2 Epiduo [5.3.6.3]）。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。アダパレン 0.1%ゲルは、2008年7月に本邦で承認され（商品名 ディフェリン®ゲル 0.1%）、82 カ国で Differin® Gel 0.1%として市販されている（定期的安全性最新報告、PSUR 25 Differin [5.3.6.5]）。アダパレン 0.1%ゲルの臨床試験（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（Millikan 2003 [5.4.23]）。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（Valacchi 2001 [5.4.40]）。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。

本剤の開発中、BPOは本邦では新有効成分に該当していた。本邦において、BPO単剤（BPO 2.5%ゲル）は尋常性ざ瘡治療薬として開発され（藤村 2014 [5.4.8]、川島 2014 p651 [5.4.18]、川島 2014 p669 [5.4.19]）、最近、尋常性ざ瘡を適応として承認された。また、クリンダマイシンとBPOの固定用量配合剤も尋常性ざ瘡治療薬として最近本邦で承認された。BPOの非臨床及び臨床的安全性プロファイルは十分確立されている。欧州、米国、カナダにおいて、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。10%以下のBPOを含有する単剤は申請者によって海外では市販されており、BPO 2.5%を含有する Benzac® AC 2.5% Gelは35カ国で承認されている（PSUR 14 Benzoyl Peroxide [5.3.6.6]）。BPOは既存医薬品に単一有効成分として含有されているほか、エリスロマイシンやクリンダマイシンといった抗菌薬との配合剤としても処方されている。

本剤の予定適応症は尋常性ざ瘡である。尋常性ざ瘡は、世界中（日本を含む）で青年期男女の80%~85%が罹患する極めてよく見られる皮膚疾患である。尋常性ざ瘡は主として青年期に認められるが（Bergfeld 2004 [5.4.2]）、成人期に入っても持続することがあり、有病率は25~34歳では8%、35~44歳では3%である。尋常性ざ瘡の好発部位は顔面、続いて背部、胸部、肩である。臨床的には、尋常性ざ瘡の皮疹はいくつかの種類に分類され、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）と非炎症性皮疹（開放性面皰 [黒にきび]、閉鎖性面皰 [白にきび]）に大別される。尋常性ざ

瘡患者の3分の1程度が専門医による治療を要すると考えられ、このような患者が皮膚科を受診する最大の患者グループである。尋常性ざ瘡は無治療で放置した場合、瘢痕、自尊心の低下、社会的疎外、うつ病、不安といった身体的及び心理学的に重大な影響を与えるおそれがある。

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医師に提供できる。

1.2 関連する科学的背景

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。尋常性ざ瘡の主な発現部位は毛包脂腺系である。高い皮脂濃度と毛包の過角化は、微小面皰の形成と *P. acnes* を主とする微生物の増殖を伴う毛包周囲の環境変化を導く（Burkhart 2000 [5.4.4], Bouclier 1990 [5.4.3]）。この細菌増殖は、炎症性サイトカインの合成を誘導し、ケラチノサイトと炎症細胞の増殖をさらに促進する。これによって形態変化が生じて、非炎症性皮疹（開放性面皰及び閉鎖性面皰）と炎症性皮疹（丘疹、膿疱）が発生する。結節及び囊肿は尋常性ざ瘡の最も重症な病態である。

尋常性ざ瘡の現行治療法の概要を 1.2.1 項に記載する。配合剤の使用、特にアダパレン/BPO 配合剤の使用については、1.2.2 項に詳述する。

1.2.1 尋常性ざ瘡の現行治療法

本邦の尋常性ざ瘡の現行治療法は欧米諸国と同様である。局所単剤療法としては、BPO、外用レチノイド、外用抗生物質（ナジフロキサシン、クリンダマイシン）がある。尋常性ざ瘡の治療法は重症度と皮疹の種類（炎症性、非炎症性又は混合）に基づいて選択される（Gollnick 2003 pS1 [5.4.11], Nast 2012 [5.4.28], 林 2008 [5.4.13]）。ガイドラインでは、非炎症性皮疹（面皰性ざ瘡）のみの軽度ざ瘡に対して外用レチノイド（アダパレン等）による単剤療法が推奨されている。外用レチノイドは軽度～中等度の尋常性ざ瘡の標準治療薬であるが、重症度や炎症性皮疹の程度によって外用／経口抗菌剤が追加されることが多い。抗菌剤には抗生物質が含まれ、欧米ガイドラインでは BPO も含まれている。重度の尋常性ざ瘡に対しては、欧米ガイドラインでは経口レチノイド（イソトレチノイン）による治療が推奨されているが、本邦ではイソトレチノインが未承認であるため、中等度の尋常性ざ瘡の標準治療薬が重度の尋常性ざ瘡の治療に使用されている。

本邦での BPO の状況については 1.1 項に述べた。BPO は尋常性ざ瘡治療に有効であり、臨床及び非臨床の安全性プロファイルが十分確立している。海外では BPO は医療用医薬品及び一般用医薬品として様々な剤形（クレンジングバー、溶液、ゲル、クリーム、ローション、スティック、フェイシャルマスク等）、2.5%から 20%までの濃度（1日1～2回塗布）で広く市販されているほか、クリンダマイシンやエリスロマイシンとの医療用配合剤としても使用されている。薬物濃度と有効性の相関性を示すエビデンスはない。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（Gollnick 2003 p1579

[5.4.10])。最も多い副作用は濃度依存性の刺激性皮膚炎である (Mills 1986 [5.4.24], Kligman 1995 [5.4.20])。

外用レチノイドは炎症性・非炎症性の両皮疹を治療できるため、軽度 (面皰性ざ瘡を含む) から中等度のざ瘡に処方されている。最初に研究されたレチノイドはトレチノインであるが、治療開始直後に皮膚刺激が現れるため、あまり使用されていない。一方、アダパレンはそれまでのレチノイド剤より忍容性に優れ、中程度の抗炎症作用を有することが示されている (Gollnick 2003 p1579 [5.4.10])。

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。外用抗生物質の欠点は、抗生物質耐性菌の発生を引き起こす可能性があることである (Gollnick 2003 p1579 [5.4.10])。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 (Nast 2012 [5.4.28])。

重度の尋常性ざ瘡治療薬としての経口抗生物質に関しては、抗生物質耐性菌が発生する懸念があることから、最近、ガイドラインが変更されている。その結果、炎症性皮疹が消失し始めたら早めに (通常 3～4 ヶ月以内に) 経口抗生物質の投与を中止することを臨床医らが推奨している (Thiboutot 2009 [5.4.39])。また、新ガイドラインでは、抗生物質の長期投与が必要な場合は治療の一貫として BPO を追加することを提唱している。これは、殺菌作用が塗布部位の耐性発生を最小限に抑えんと考えられるためである。全般的にみて、最近のガイドラインは、ざ瘡治療における抗生物質の使用を制限するよう提唱している。

1.2.2 尋常性ざ瘡治療薬としての固定用量配合剤

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。

今回申請する本剤は、炎症性及び非炎症性の両皮疹治療薬として本邦で市販されている外用剤及び経口抗生物質に取って代わる治療選択肢になり得ると考えられる。

さらに、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る。本剤はこの側面から公衆衛生に寄与すると考えられる (Thiboutot 2009 [5.4.39], Austin 1999 [5.4.1])。

現在、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 (Gollnick 2003 pS1 [5.4.11], Eichenfield 2013 [5.4.6], Nast 2012 [5.4.28])。

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（アダパレン/BPO 配合剤、BPO/クリンダマイシン配合剤等）や、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。このような順次塗布による併用療法（特にトレチノインと BPO の併用）の有効性が示されている（Leyden 2003 [5.4.22]）。ただし、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（Yentzer 2010 [5.4.42]）。

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いる（Pariser 2007 [5.4.29]）。

本剤は尋常性ざ瘡に有効な2つの薬剤を含有する配合剤であるため、両成分の異なる作用機序を有している。本剤におけるアダパレンと BPO の相補的な作用機序は、尋常性ざ瘡発症との密接な関与が知られている4つの病態生理学的要因のうち3つの要因、すなわち、毛包の異常増殖・分化（面皰形成）、*P. acnes* による毛嚢脂腺内のコロニー形成、及び炎症を標的にしている（Gollnick 2003 p1579 [5.4.10]）。BPO の皮脂分泌抑制作用を示唆する所見が一部報告されているものの（Gloor 1980 [5.4.9]）、現時点で、4番目の要因（皮脂腺過形成及び皮脂産生亢進）に有効な外用剤はみあたらない。有効成分であるアダパレン及び BPO の作用機序については 1.1 項に記載した。

1.3 臨床開発プログラム及び規制関連ガイダンス

本邦で実施した試験では、本剤に開発コード GK530G を割り付けた。また、開発プログラム中、アダパレンには開発コード CD0271、BPO には CD1579 の開発コードそれぞれ用いた。これらの開発コードは、本項「臨床に関する概括評価」に記載する表の一部及び本項「臨床に関する概括評価」で引用する参考資料で使用されている。

本邦の本剤の臨床開発プログラムは6試験で構成されている（表1参照）。

本剤の開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談し、PMDA の助言を考慮したうえで国内試験のデザイン、実施、解析を行った。PMDA との相談をまとめた議事録を本申請書「1.13.2 治験相談記録（写）」に添付した。

本剤を検討した海外試験11試験のデータも含めた（表1参照）。なお、これらの海外試験の実施国では本剤が既に承認されている。これらの海外試験には、皮膚忍容性試験、薬物動態試験、有効性及び安全性を検討した比較対照試験、非盲検長期投与試験が含まれる。海外試験のデータを含めることで歴史的視点が得られるとともに、本邦で市販予定の本剤を裏付ける役割を果たす。

本剤の申請を裏付ける全臨床試験については、本申請書「5.2 臨床試験一覧表」[5.2]にも列記した。また、生物薬剤学、臨床薬理、有効性及び安全性の全般的評価に関連するデータが得られたすべての試験について、本項「臨床に関する概括評価」の該当セクション内で考察する。

表 1 アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	対象集団	被験者数 ^a	投与期間
国内試験				
アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル				
27121 [5.3.5.4.1]	皮膚忍容性 (光感作性)	健康被験者	15 例	パッチテスト：48 時間 光パッチテスト：24 時間
27122 [5.3.3.1.1]	皮膚忍容性及び薬物動態	健康被験者	40 例	5 日間
27123 [5.3.5.1.2]	有効性/安全性	尋常性ざ瘡患者	417 例	12 週間
27125 [5.3.5.2.1]	長期安全性/有効性	尋常性ざ瘡患者	436 例	12 ヶ月
27126 [5.3.5.4.2]	皮膚忍容性	健康被験者	30 例	14 日間
BPO 2.5%ゲル				
27124 [5.3.5.1.1]	有効性/安全性	尋常性ざ瘡患者	236 例	12 週間
海外試験				
アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル				
2674 [5.3.5.4.3]	皮膚忍容性	健康被験者	60 例	3 週間
2681 [5.3.5.4.4]	皮膚忍容性 (光毒性)	健康被験者	25 例	24 時間
2682 [5.3.5.4.5]	皮膚忍容性 (光感作性)	健康被験者	33 例	感作誘導期間：3 週間 休薬：2 週間 惹起期間：24 時間単回塗布
2683 [5.3.5.4.6]	皮膚忍容性 (皮膚感作性)	健康被験者	251 例	感作誘導期間：3 週間 休薬：2 週間 惹起期間：48 時間単回塗布
2687 [5.3.5.4.7]	皮膚忍容性 (累積刺激性)	健康被験者	25 例	3 週間 (週 5 日塗布)
2685 [5.3.3.2.1]	薬物動態、安全性	尋常性ざ瘡患者	16 例	10 日間
18097 [5.3.3.2.2]	薬物動態、安全性	尋常性ざ瘡患者	24 例	30 日間
18094 [5.3.5.1.3]	有効性/安全性	尋常性ざ瘡患者	517 例	12 週間
18087 [5.3.5.1.4]	有効性/安全性	尋常性ざ瘡患者	1668 例	12 週間
18088 [5.3.5.1.5]	有効性/安全性	尋常性ざ瘡患者	1670 例	12 週間
18089 [5.3.5.2.2]	長期安全性/有効性	尋常性ざ瘡患者	452 例	12 ヶ月間

a) 安全性解析対象集団

出典：臨床試験の一覧表 [5.2]

申請者は、対象患者集団における本剤の安全性及び有効性が、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の E6 ガイドライン「医薬品の臨床試験の実施の基準」、ヘルシンキ宣言改訂版をもととする倫理原則、及び当該国の規制要件に準じて実施されたこれらの試験によって十分裏付けられていると考える。

また、海外臨床試験から得られたデータも、ICH の E5 (R1) ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に従い、本邦での承認を支持していると考えられる。1.1 項に前述したとおり、米国、欧州、日本において、尋常性ざ瘡は思春期の訪れとともに発症し、青年期を過ぎると徐々に消失するごくありふれたタイプのざ瘡と定義されている。これらの地域では、尋常性ざ瘡の臨床的特徴が非炎症性皮疹と炎症性皮疹に分類される。前者は開放性及び閉鎖性面皰、後者は丘疹及び膿疱からなる。結節及び囊腫も炎症性皮疹に含まれるが、ざ瘡皮疹の重症の病態とみなされている。尋常性ざ瘡は、通常、顔面及び体幹に非炎症性皮疹と炎症性皮疹が混じって現れる。皮疹の数と範囲は人種差よりむしろ個体差が大きい。これら 3 地域での尋常性ざ瘡の重症度分類は類似しており、軽度、中等度、重度 (本邦では極めて重度もある) に分類される。この分類法は主として炎症性皮疹数に基づいている (林 2008 [5.4.13], Strauss 2007 [5.4.36], Nast 2012 [5.4.28])。したがって、尋常性ざ瘡の診断基準に関して民族的な対立因子は存在しない。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。尋常性ざ瘡

の最新治療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムは3地域とも基本的に同一である。唯一異なるのは、欧米ガイドラインにはBPOとイソトレチノインが記載されているが、本邦では未承認であるか承認後間もないためにガイドラインに記載されていない点である。両ガイドラインとも、軽度（面皰）から中等度（多数の丘疹及び膿疱）の尋常性ざ瘡の第一選択薬として外用レチノイドを推奨している。したがって、尋常性ざ瘡治療に関しても民族的な対立因子は存在しない。以上に基づき、これらの試験に参加した被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性（5.2.3項参照）は本邦の対象患者集団と概ね一致していると考えられる。

以上から、本邦の本剤の臨床開発プログラムで実施された試験及び本剤が既に承認されている国で実施された海外試験に基づいて、本剤の安全性及び有効性の頑健な評価が可能であると考えられる。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、製剤開発、*in vitro* 製剤性能、バイオアベイラビリティ試験の概要と分析方法の概要を記載する。詳細は本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」 [2.7.1]に記載した。

製剤開発及び *in vitro* 製剤性能については、本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」 [2.7.1 - 1.1 項] に要約した。現在欧米で市販されている製剤 555.610 は本邦の市販予定製剤であり、本邦の臨床プログラムで用いた製剤と同一である。

In vitro 製剤性能については本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」 [2.7.1 - 1.2 項] に詳述した。本文書では、計3試験の *in vitro* 皮膚透過性試験の要約を記載する。このうち2試験は本剤の製剤開発の初期の開発段階で実施された（4781試験 [5.3.1.3.3]、4708試験 [5.3.1.3.2]）。BPO濃度については、BPOを安息香酸に化学変換した後に間接方法を用いた放出透過性試験で検討した。

4781試験 [5.3.1.3.3]では、拡散セルシステム中の全層ヒト皮膚切片を用いて配合剤の各成分の放出及び透過性を、対応する各単剤と比較した。*In vitro* 透過性に加え、4708試験においてヒト再構築表皮（RHE）を用いて本剤に含まれる¹⁴C-アダパレンの *in vitro* 代謝を検討した。

本剤の製剤性能を評価した直近の試験は *in vitro* 試験 4932試験 [5.3.1.3.1]である。以下の塗布後に2つの有効成分の24時間にわたる皮膚透過性を比較した。

- 本剤の単回局所塗布、又は
- 本剤の有効成分のいずれかを含有する市販製剤であるアダパレン 0.1%ゲル（国内で承認済み、商品名 ディフェリン®ゲル 0.1%）と BPO 2.5%ゲル（欧米で承認済み、商品名 Cutacnyl®）の併用塗布（塗布間隔：10分間又は10時間）

以下のとおり、これらの *in vitro* 試験から、本剤に含まれるアダパレンと BPO は相互作用しないことが示された。

- アダパレンと BPO が配合剤として処方されても、両有効成分の透過性は有意に変化しない。さらに、本剤と市販製剤であるアダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルとの間で、薬剤学的放出特性に差が認められない。
- このことは、本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 2 項] に記載するとおり、薬物動態試験 (27122 試験 [5.3.3.1.1]、2685 試験 [5.3.3.2.1]、18097 試験 [5.3.3.2.2]) の結果からも確認済みである。
- アダパレンの代謝と透過性は、本剤に含まれる濃度 2.5%の BPO によって変化することはない。

さらに、本剤の特性が各有効成分 (アダパレン及び BPO) を含有する市販の単剤を順次塗布したときの特性より優れていることを支持する根拠が 4932 試験から得られた。

本剤の絶対又は相対バイオアベイラビリティを具体的に検討する試験は実施していないが、国内試験 1 試験 (27122 試験 [5.3.3.1.1]) 及び海外試験 2 試験 (2685 試験 [5.3.3.2.1] 及び 18097 試験 [5.3.3.2.2]) の計 3 つの薬物動態試験から得られた全身曝露量データを比較した要約を本申請書に記載する。これらの試験結果の要約は本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 2 項] に記載した。

ヒト血漿検体中のアダパレン濃度と安息香酸 (BPO の代謝物) 濃度を測定する分析方法はバリデート済みであり、分析に用いた検体及び溶液の安定性の評価も行った。血漿中アダパレン濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) で測定した。最終的なバリデート済み分析法により、定量限界 (LOQ) 0.1 ng/mL でアダパレンの定量が可能になった。VRE.34298 試験 [5.3.1.4.2] では、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) による安息香酸のヒト血漿中濃度測定に用いた生物学的分析法のバリデーションを行った。バリデート済み分析法の概要を本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」 [2.7.1 - 1.4 項] に記載した。バリデーションの詳細を本申請書「5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書」に記載した。

3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床開発プログラムでは、複数の用量を検討する薬物動態試験 3 試験を実施した。このうち 1 試験は健康被験者を対象とした国内試験 (27122 試験 [5.3.3.1.1])、2 試験は国内開発プログラム前に実施された、成人尋常性ざ瘡患者を対象とした海外試験 (2685 試験 [5.3.3.2.1]、18097 試験 [5.3.3.2.2]) であった。同 3 試験の結果の詳しい要約は本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 2 項] に記載した。

2685 試験及び 18097 試験では血漿中アダパレン濃度を測定したが、国内試験ではアダパレン濃度とともに安息香酸（BPO の代謝物）の濃度も測定した。

薬物動態試験 3 試験でのアダパレン濃度測定にはバリデート済み HPLC 法を用いた。最初の試験（2685 試験）で用いた分析法の LOQ は 0.25 ng/mL、検出限界（LOD）は 0.15 ng/mL であった。後続の 2 試験（18097 試験、27122 試験）では、それより高感度の方法がバリデートされ、血漿検体の分析に用いられた（LOQ=0.1 ng/mL）。同 3 試験の分析法に適用した各 LOQ は標準的分析方法を用いた場合に定量できる最低値とみなされ、局所塗布後のアダパレンの薬物動態プロファイルの特徴付けに十分であった。

血漿中安息香酸濃度の分析には LC/MS/MS によりバリデート済みの方法（VRE.34298 試験 [5.3.1.4.2]）を用いた。この方法の LOQ は 20 ng/mL であった。

分析法のバリデーション及び LOQ 測定については本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」 [2.7.1] に詳述し、バリデーション報告は本申請書「5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書」に個別に記載した。

3.1 吸収

3.1.1 アダパレン及び安息香酸の全身曝露量

健康成人日本人男性 40 例を対象とした 5 日間の薬物動態試験で本剤の局所塗布後のアダパレン及び BPO の薬物動態プロファイルを検討した（27122 試験）。本剤、BPO 5%ゲル、BPO 2.5%ゲル又はゲル基剤を反復局所塗布し、アダパレン及び BPO 代謝物（安息香酸）の全身曝露量を検討した。同試験では、日本人被験者の血中に BPO が移行しないことを確認するため、安息香酸の測定を行った（本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 1 項] 参照）。

治験薬は治験実施医療機関のスタッフが管理条件下で顔面に 1 日 1 回、毎夕に塗布した。治験薬の塗布面積は約 500 cm² (2 mg/cm²) の体表面積に相当した。試験デザイン及び試験結果については、本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 2.1.1 項] で詳しく考察した。

3.1.1.1 日本人被験者におけるアダパレンの全身曝露量

27122 試験で本剤 1 g を顔面に 5 日間反復塗布したところ、アダパレン全身曝露量は低かった。本剤群で定量可能な血漿中アダパレン濃度が認められたのは 10 例中 2 例のみで（計 6 検体で定量可能な濃度）、その範囲は 0.12~0.16 ng/mL であった（LOQ=0.10 ng/mL）。この結果は、本邦において既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）の開発プログラムで実施した薬物動態試験（健康日本人被験者 6 例を対象）のデータと一致していた。アダパレンゲル 0.1% 1 g を顔面に 5 日間塗布したときの血漿中アダパレン濃度がこの試験における LOD（0.15 ng/mL）に達しないことが示されていた。27122 試験では、本剤 1 g を顔面に 5 日間塗布した結果、10 例中 1 例から得られた 1 検体の血漿中濃度（0.16 ng/mL）のみがアダパレンゲル 0.1% の薬物動態試験で用いられた LOD（0.15 ng/mL）をわずかに超えていた。

3.1.1.2 日本人被験者における安息香酸の全身曝露量

27122 試験 [5.3.3.1.1] では、本剤及び BPO 単剤からの安息香酸の全身曝露量を正確に検討するために、被験者の入院期間中、安息香酸含有製品の摂取や使用を禁止した。治験薬の初回塗布前に安息香酸の内因性濃度を測定するとともに、ゲル基剤群では試験を通して安息香酸の内因性濃度のデータを収集した。

安息香酸の内因性濃度は良好に管理されており、ゲル基剤群及び他の投与群 [1 例におけるベースライン (治験薬塗布前) を除く] において定量限界 (LOQ=20 ng/mL) 未満であった。本剤の単回局所塗布後、定量可能な血漿中濃度 (LOQ=20 ng/mL) が認められた被験者数が増加 (3 例) したことから示されるとおり、安息香酸濃度がわずかに上昇した。ただし、この上昇の程度はわずかで、ほぼ LOQ であった (5 日目: 24±2 ng/mL)。BPO 含有製剤 (本剤又は BPO 単剤) を 5 日間局所塗布したところ、被験者の大半で安息香酸濃度は定量可能であった。試験期間を通して血漿中での蓄積はみられなかった。BPO 5%ゲル群の安息香酸全身曝露量は BPO 2.5%ゲル群より高かった。しかしながら、本剤群と BPO 2.5%ゲル群の安息香酸濃度は LOQ (20 ng/mL) に近いレベルで推移し、投与期間を通して蓄積が認められなかった。以上のように、アダパレンと BPO の配合剤において、アダパレンは血漿中安息香酸濃度を上昇させることはなかった。

以上を要約すると、BPO 含有製剤 (配合剤を含む) の単回局所塗布後、定量可能な血漿中濃度 (20 ng/mL 超) が認められた被験者数が増加したことから示されるとおり、安息香酸の内因性濃度がわずかに上昇した。この上昇の程度はわずかであり、1 日目から 5 日目にかけて安息香酸全身曝露量のパラメータ値 (最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び (0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h})) は上昇しなかった。このことから、全投与期間中にさらに蓄積することはなく、定常状態に到達したことが示唆された。BPO 5%ゲル群の安息香酸曝露量 (5 日目: 30±7 ng/mL) は BPO 2.5%ゲル群 (5 日目: 22±3 ng/mL) より多かった。本試験での安息香酸濃度の上昇に関しては、本剤群で観察された最高血漿中濃度の最高値 (27 ng/mL) は食事による安息香酸摂取量より低かった。実際、安息香酸は食物中に自然に存在し (Sieber 1989 [5.4.34] 及び Sieber 1990 [5.4.35] 参照)、食物摂取による安息香酸摂取量は、表 2 の代表例で示すとおり、食物の種類によって異なる。また、本邦における安息香酸の一日摂取量に関する情報が存在する (薬事・食品衛生審議会 2013 [5.4.30])。特に、2012 年 (平成 24 年) における日本人成人の安息香酸の一日摂取量は約 1.126 mg/人/日と報告されている。一日摂取量 1.126 mg/人/日による C_{max} は約 40 ng/mL と推定され、この数値は 27122 試験の本剤群で認められた C_{max} の最高値 (27 ng/mL) より高い値であった。

表 2 食物摂取後の安息香酸の推定最高血漿中濃度

食物	最高安息香酸濃度 (mg/食物 kg)	安息香酸摂取量 (mg)	推定 C _{max} ^a
牛乳 [140 mL (1 食分)]	6	0.8	29 ng/mL
チーズ [30 g (1 食分)]	40	1.2	43 ng/mL
ヨーグルト [125 g (1 食分)]	40	5	178 ng/mL
半保存状態の魚 [125 g (1 食分)]	653	81	3 µg/mL

注: 1 食分の量は申請者が推定した。

a) 申請者が Kubota 1991 のデータに基づいて算出した。低用量では用量比例性となると想定して、安息香酸 2800 mg を摂取した場合（体重 70 kg と仮定して 40 mg/kg）、 C_{max} は 99.7 $\mu\text{g/mL}$ となる。
出典：Kubota 1991 [5.4.21]、申請者の社内データ

3.1.1.3 国内試験及び海外試験の曝露量データの比較

全体としては、本剤を塗布したとき、アダパレンは安息香酸（BPO の代謝物）の血漿中濃度を上昇させないことが国内の薬物動態試験から示された。本剤を反復局所塗布してもアダパレン全身曝露量は低く、よって、既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）と同様に広い安全域が示された（5.1 項参照）。

健康日本人被験者での薬物動態試験の結果は、成人尋常性ざ瘡患者を対象とした海外薬物動態試験 2 試験（2685 試験及び 18097 試験）のアダパレンの薬物動態の結果と一致している。海外試験では本剤又はアダパレン 0.1%ゲル（総一日量 2 g）が 1 日 1 回、10 日間（2685 試験）又は 30 日間（18097 試験）塗布され、27122 試験では治験薬 1 g/日が 5 日間塗布された。

最初の試験（2685 試験）での薬物動態プロファイルから、本剤又はアダパレン 0.1%ゲルの 10 日間反復塗布後に採取した血漿検体の大半でアダパレンが定量不能であることが示された。アダパレン 0.1%ゲル群の 8 例中 1 例にアダパレンが微量検出されたが定量限界（ $LOQ=0.25 \text{ ng/mL}$ ）未満であった。本剤塗布後のアダパレン全身曝露量は低く、いずれの被験者も LOD （ 0.15 ng/mL ）未満であった。両群ともアダパレン全身曝露量は低く、BPO を同時投与しても増加しなかった。

18097 試験では、血漿中アダパレンが確実に定常状態に到達するよう投与期間を 30 日とした。さらに、2685 試験（ $LOQ=0.25 \text{ ng/mL}$ ）より LOQ が低い（ 0.1 ng/mL ）高感度の分析方法を採用した。本剤又はアダパレン 0.1%ゲルの反復塗布後に採取した血漿検体の大半でアダパレンが定量不能であった。両群ともアダパレン全身曝露量は低く、BPO を同時投与しても増加しなかった（[図 1](#) 参照）。

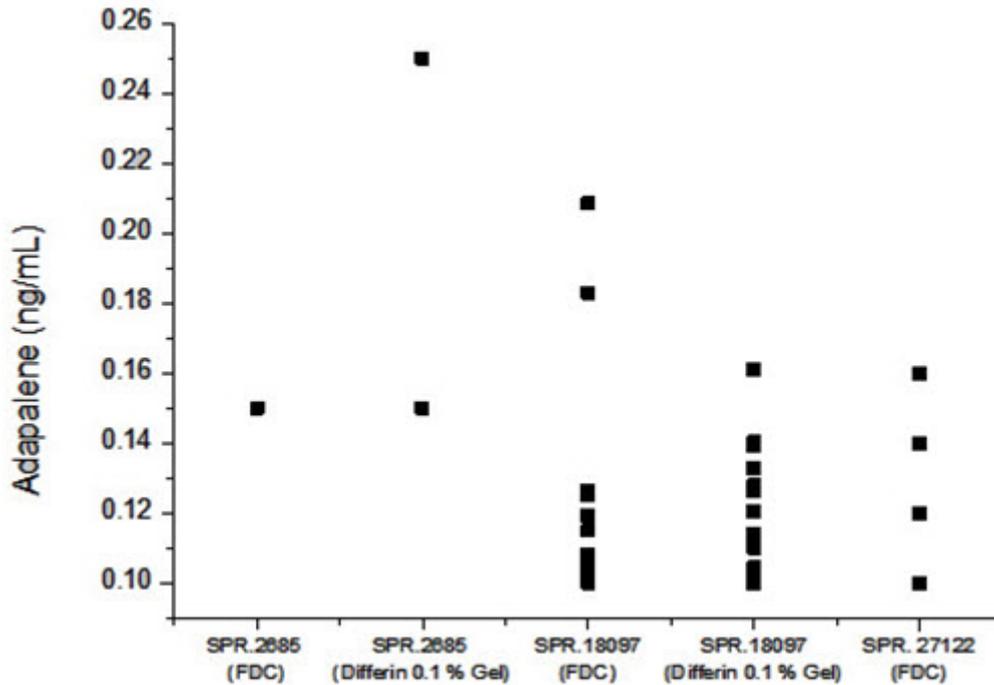
以上から、本剤を少なくとも 30 日間塗布したとき、BPO はアダパレンの透過性に影響せず、BPO とアダパレンの薬物動態相互作用を示す所見はなかったと結論付けられる。

3.1.2 BPO 存在下でのアダパレンの経皮吸収

18097 試験は尋常性ざ瘡患者を対象として最大使用条件下で実施され、諸外国における本剤の承認の一助となった試験である。本試験から濃度 0.1%のアダパレンの全身曝露量が低いことが示され、定量可能な全身曝露量（ 0.1 ng/mL 超）が認められた被験者は少数（24 例中 5 例）であった。さらに、本試験の本剤群とアダパレン 0.1%ゲル群の全身曝露量は同程度であった。

この結果は、27122 試験（3.1.1 項参照）と同様に、BPO 2.5%がアダパレンの経皮吸収に影響を及ぼさないという申請者の見解を裏付けている。以上から、18097 試験及び 27122 試験の結果は、アダパレン 0.1%含有配合剤に BPO が 2.5%の濃度で含まれていてもアダパレンの血漿中濃度に影響しないことを実証している。

図1 アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル塗布後の血漿中アダパレン濃度
(2685 試験、18097 試験、27122 試験)



2685 試験（海外データ）：LOQ=0.25 ng/mL、LOD=0.15 ng/mL（治験薬 2 g を 1 日 1 回 10 日間塗布）

－アダパレン 0.1%ゲル群：すべての濃度が BLD～BLQ であった。

－アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル群：すべての濃度が BLD であった。

18097 試験（海外データ）：LOQ=0.1 ng/mL（治験薬 2 g を 1 日 1 回 30 日間塗布）

27122 試験（国内データ）：LOQ=0.1 ng/mL（治験薬 1 g を 1 日 1 回 5 日間塗布）

出典：2685 試験 [5.3.3.2.1 Appendix 16.5.1 Bioanalytical report-plasma]、18097 試験 [5.3.3.2.2 Appendix 16.1.10, PK report] 及び 27122 試験 [5.3.3.1.1 Appendix 16.2.5 Drug Concentration Data listing] のデータを用いて申請者が作図

3.1.3 吸収の結論

海外での本剤の承認の一助となった薬物動態試験の結果とそれ以降に実施された国内試験の結果から、アダパレン全身曝露量が一貫して低いことが示された。このデータ比較により、アダパレンの薬物動態プロファイルは民族性等の内因性要因に影響されないと考えられる。

国内試験（27122 試験）の結果から、アダパレンは BPO 2.5%との配合剤として局所塗布しても血漿中安息香酸濃度を上昇させないと結論付けられる。さらに、日本人被験者に本剤を反復局所塗布したときのアダパレンの安全域は、既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）で算出した安全域と同程度であった。

海外試験 2 試験からは、尋常性ざ瘡患者の顔面、上胸部及び上背部に本剤を反復局所塗布したときのアダパレン全身曝露量が低く、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が、この結果は 27122 試験の結論を裏付けるものであった。

最長 30 日間の投与期間を設定した薬物動態試験において、本剤局所塗布後のアダパレン全身曝露量は安定しており、これは定常状態に到達したこと、長期投与しても蓄積する可能性がないことを証明している。

3.2 分布

本剤塗布後のアダパレン全身曝露量が既承認のアダパレン単剤（ディフェリンゲル 0.1%）塗布後の全身曝露量と同程度であったことを踏まえ、本剤の分布（血中、血漿中、組織中）を検討する試験は実施しなかった。

3.3 代謝

代謝的に生存可能なヒト再構築表皮（RHE）を用いて、皮膚内の ¹⁴C-アダパレンの代謝を検討する *in vitro* 試験（4708 試験 [5.3.1.3.2]）を実施した。試験デザインについては、本申請書「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」[2.7.1 - 2.3 項]の試験報告に詳述した。本試験で分析したいずれの検体においても、検出された放射性成分はアダパレン未変化体のみであり、このことから、単剤として処方されたアダパレン及び BPO と配合されたアダパレンは RHE によって代謝されないことが示された。したがって、本モデルでは、BPO の存在がアダパレンの代謝に影響を及ぼさなかった。

さらに、18097 試験と 27122 試験の結果は、本剤に含まれる BPO 2.5%が反復塗布後のアダパレンの血漿中濃度に影響しないことを実証している。

3.4 排泄

本剤の排泄を検討する試験は実施していない。その根拠は、開発当時、本剤に含まれる両有効成分は本邦（アダパレン）及び海外（BPO）で単剤として市販されており、BPO 2.5%の存在がアダパレンの皮膚透過性及び血漿中濃度に影響を及ぼさなかったからである。

4 有効性の概括評価

本項では、対象患者集団における本剤の有効性に関連すると考えられる臨床データを要約する。有効性を検討した臨床試験を 4.1 項で特定し、試験デザインの特徴を 4.2 項に要約する（有効性評価項目と統計手法を含む）。用量設定の根拠を 4.3 項に記載する。さらに、有効性の結果及び他の安全性に関連しない結果の試験間比較/分析を 4.4 項に、有効性の持続に関する考察を 4.5 項に記載する。なお、本項に記載する情報については、本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3]及び個々の治験総括報告書に詳述した。

4.1 有効性を検討した臨床試験の特定

日本人における本剤の有効性を評価するために実施した臨床開発プログラムは、本剤を治験薬として用いた 2 試験 [有効性及び安全性試験 (27123 試験 [5.3.5.1.2])、長期安全性及び有効性試験 (27125 試験 [5.3.5.2.1])] 及び 2 用量 (2.5%及び 5%) の BPO 単剤を用いた 1 試験 [用量設定試験 (27124 試験 [5.3.5.1.1])] の計 3 試験で構成されている。

上記国内試験 3 試験に加え、外国人被験者を対象として本剤の有効性を評価した 4 試験の結果も本申請書に記載する。これらの海外試験のうち、基剤対照有効性及び安全性試験 3 試験 (18094 試験 [5.3.5.1.3]、18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]) は、各単剤 (アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル) 及びゲル基剤に対する本剤の優越性を示すことを目的としていた。残りの海外試験 1 試験は本剤を 1 年間塗布する長期、非盲検、安全性及び有効性試験 (18089 試験 [5.3.5.2.2]) であった。

国内試験及び海外試験から得られたデータから、尋常性ざ瘡治療における本剤の有効性を裏付けるエビデンスが得られたと考える。

4.2 有効性試験デザインの特徴

本項では、国内試験における対照薬の選択に関する情報とともに有効性の評価及び評価項目について記載する。

4.2.1 対照薬の選択

1.3 項に述べたとおり、申請者は開発中に PMDA に相談した。この相談で、第 III 相有効性及び安全性試験 (27123 試験) の対照薬に関して話し合った。その結果、申請者と PMDA は、27123 試験でアダパレン単剤及び BPO 単剤を対照薬として本剤の有効性を評価することに合意した。

海外の第 III 相比較対照試験で用いられた対照薬はアダパレン単剤ゲル、BPO 単剤ゲル及びゲル基剤であった。

4.2.2 有効性の評価及び評価項目

4.2.2.1 国内試験

国内試験全 3 試験の有効性評価に皮疹数を用いた。皮疹は「炎症性皮疹」と「非炎症性皮疹」に大別し、炎症性皮疹数と非炎症性皮疹数の総和を総皮疹数とした。皮疹の各種類の定義については本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」 [2.7.3 - 1.3.1 項]に記載した。

BPO 用量設定試験 (27124 試験) と第 III 相有効性及び安全性試験 (27123 試験) は有効性評価項目が全く同じであった。両試験の有効性主要評価項目は、Intent-to-treat (ITT) 集団におけるベースラインから 12 週目/中止時 (観察された最終データで欠測値を補完する LOCF 法) までの総皮疹数 (非炎症性皮疹と炎症性皮疹の総数) の減少率であった。また、両試験の有効性副次的評

価項目は、炎症性皮疹数の減少率、非炎症性皮疹数の減少率、ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が50%以上の被験者の割合）、総皮疹数（非炎症性皮疹と炎症性皮疹の総数）であった。

27125 試験は長期投与試験であり、有効性の評価は副次的な目的であったが、以下のとおり、他の国内試験と同様の有効性評価項目を用いた。

- 総皮疹数（非炎症性皮疹と炎症性皮疹の総数）の減少率
- 炎症性皮疹数の減少率
- 非炎症性皮疹数の減少率

皮疹数の変化の分析は尋常性ざ瘡患者における治療効果を検討する臨床試験で十分認められ、よく用いられている。

4.2.2.2 海外試験

本項では、海外試験で用いた有効性評価項目及び統計解析法を記載する。詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[\[2.7.3 - 1.3.2 項\]](#)に記載した。

12週間投与の海外試験（18087 試験、18088 試験、18094 試験）では、皮疹数と医師による全般改善度（IGA）の2種類の有効性評価を行った。12ヵ月投与試験（18089 試験）では、皮疹数と被験者の自己評価（被験者によるざ瘡改善評価）を実施した。

国内試験と同様に、有効性評価として炎症性皮疹及び非炎症性皮疹を計数した。体幹にざ瘡が認められる被験者の場合、体幹にも治験薬を塗布したが、顔面の皮疹のみを有効性の評価部位とした。本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[\[2.7.3 - 1.3.2 項\]](#)に記載したとおり、ざ瘡皮疹の定義が試験によって若干異なっていた。

IGA は臨床現場の皮膚科医によるざ瘡重症度の評価を厳密に反映する全般的臨床評価である。

IGA の評価尺度は 12 週間投与の海外試験間で異なっている。各評価尺度の採点基準については、本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[\[2.7.3 - 1.3.2 項\]](#)に記載した。

IGA を用いて尋常性ざ瘡の重症度を全般的に評価するとともに治療と関連付けて変化を評価する一方、皮疹数（炎症性及び非炎症性）を計数し、皮疹数の減少により治療効果を評価した。

12週間投与の海外試験では、有効性主要評価項目として奏効率の解析を行った。奏効率は IGA の評価尺度で「0 = 皮疹消失」又は「1 = ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合とした。その他の評価項目は皮疹数の変化（変化率か絶対変化量かは試験により異なる）に基づいていた。

4.3 用量設定の根拠

本剤に含まれる有効成分の濃度は、有効性データと安全性データ（海外試験データを含む）に基づいて設定した。

本剤のアダパレンが本邦で承認されているディフェリン[®]ゲル 0.1%と同濃度（0.1%）であること、同じく BPO が海外で市販されている Epiduo[®]と同濃度（2.5%）であることを踏まえ、本邦の臨床開発プログラムに用いる製剤としてアダパレン 0.1%及び BPO 2.5%の配合ゲル（本剤）を選択した。

海外の基剤対照試験（18087 試験、18088 試験、18094 試験）において、本剤は各単剤より優れた有効性及び各単剤と同等の安全性プロファイルを示している。

また、国内の用量設定試験（27124 試験）から、ゲル基剤を対照とした BPO 2.5%及び 5%の有効性データが得られ、濃度 2.5%の BPO が日本人被験者に適していることが確認された。

比較対照試験及び長期投与試験における本剤の有効性のさらなる裏付けについては、それぞれ 4.4 項及び 4.5 項に記載する。

27123 試験において本剤の有効性が明確に示され、1 日 1 回 12 週間塗布したとき、本剤の尋常性ざ瘡治療効果はアダパレン 0.1%より有意に優れ、BPO 2.5%より数値の上で高かった。

局所刺激性を検討する国内試験（27126 試験）では本剤とアダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲルの評価を行ったが、その結果、日本人では濃度 2.5%の BPO がアダパレン 0.1%との配合に適切であり、日本人被験者に使用可能であることが示された。

本剤とアダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲルの局所刺激性を BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル、BPO 10%ゲル（Cutacnyl[®]）と比較する 2674 試験で示されたように、BPO の濃度が高いほど刺激性が増大することが明らかになっている。

以上のデータを総合し、本剤を 1 日 1 回塗布する方法が日本人尋常性ざ瘡患者での短期及び長期使用に適していると考えられる。

4.4 有効性の結果の試験間比較及び分析

有効性の結果の試験間比較及び分析については、日本人被験者を対象とした試験は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 3.1 項]、外国人被験者を対象とした試験は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 3.2 項]に記載した。また、日本人被験者と外国人被験者における有効性の結果の比較は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 3.3 項]に詳述した。本項「有効性の概括評価」では、日本人被験者及び外国人被験者における 12 週間投与の有効性の結果の比較について 4.4.1 項に、相乗効果について 4.4.2 項に記載する。

4.4.1 日本人被験者及び外国人被験者における 12 週間投与の有効性の結果の比較

27123 試験では、本剤のアダパレン 0.1%ゲルに対する有効性の優越性 ($p<0.001$) が明確に示され、12 週目における総皮疹数の平均減少率は、BPO 2.5%ゲルと比較して本剤が数値の上で高かった。12 週目の総皮疹数減少率に関して、本剤群はアダパレン 0.1%ゲル群に対して優越性を示した [中央値 (平均値) : 82.7% (77.3%) vs. 68.6% (62.7%)]。一方、本剤群は BPO 2.5%ゲル群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%)、 $p=0.317$]、数値の上で本剤群の方が減少率が高かった (表 3)。この本剤の有効性は長期投与試験 (27125 試験) の 3 ヶ月目の結果と一致していた。

表 3 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)

出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 – Table 14.2.1, Table 14.2.4, Table 14.2.7]

27123 試験において、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 週目まで持続したが、この結果は 27125 試験の 3 ヶ月目の結果と一致していた。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。ただし、12 週目の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の平均減少率は、本剤が BPO 2.5%ゲルより数値的に高く、それぞれ 80.9% vs. 78.9%及び 74.6% vs. 70.2%であった (本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」 [2.7.3 - 3.1.3.2 項]及び本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」 [2.7.3 - 3.1.3.3 項]参照)。

いずれの種類 of 皮疹についても、12 週目における BPO 2.5%ゲルの効果において試験間で差異がみられた (ITT-LOCF)。27124 試験では、BPO 2.5%ゲル群での総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率の中央値 (平均) が 27123 試験よりも低かった。27124 試験の BPO 2.5%ゲルの結果は、ベースラインからの皮疹数減少率の中央値 (平均) が、総皮疹数で 58.3%

(49.7%)、炎症性皮疹数で 68.8% (64.6%)、非炎症性皮疹数で 51.7% (39.4%) であった。

27123 試験において、ざ瘡改善率 (総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の割合) は本剤群がアダパレン 0.1%ゲル群及び BPO 2.5%ゲル群より一貫して高かった。12 週目 (LOCF) のざ瘡改善率 (総皮疹数) は、本剤群が 92.5%、BPO 2.5%ゲル群が 86.5%、アダパレン 0.1%ゲル群が 79.2%であった。27124 試験では、12 週目 (LOCF) のざ瘡改善率は BPO 2.5%ゲル群が 64.6%であった。27123 試験と 27124 試験でみられた BPO 2.5%ゲルによるざ瘡改善率の差は、12 週目の総皮疹数減少率でみられた差異と同等であった。

27123 試験、27124 試験、27125 試験の間で有効性結果に年齢に関連した差は認められなかった。

27123 試験及び 27125 試験では、「その他の評価項目」として、100 mm (10 cm) のビジュアルアナログスケール (100 mm = 非常に満足) を用いて治験薬の効果に対する各被験者の満足度を

評価した。27123 試験での平均被験者満足度 [±標準偏差 (SD)] スコアは、本剤群が 77.5±19.8 mm、アダパレン 0.1%ゲル群が 74.4±19.7 mm、BPO 2.5%ゲル群が 79.6±22.0 mm であった。27125 試験では、本剤の 12 ヶ月間塗布後の平均被験者満足度 (±SD) は 82.7±14.5 mm であった (最終解析来院時: 81.1±16.6 mm)。長期投与試験での 3 ヶ月間塗布後の平均被験者満足度が 75.5±16.3 mm であったことから、試験早期に効果が現れ、その効果が試験期間中持続したと考えられた。BPO 用量設定試験 (27124 試験) では、最終解析来院時の平均被験者満足度 (±SD) は BPO 2.5%群が 75.5±19.6 mm、BPO 5%群が 75.3±21.6 mm であった。一方、ゲル基剤群の平均被験者満足度は 55.9±28.9 mm であった。

海外試験 3 試験 (18094 試験、18087 試験、18088 試験) の併合データを用いてメタアナリシスを行った (Tan 2011 [5.4.38]、メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1] [5.3.5.3.6])。これらの二重盲検、無作為化、比較対照試験では、類似した試験デザインを用いて本剤の有効性と安全性が評価されていた。

メタアナリシスの結果から、IGA スコア低下及び全種類の皮疹数の減少において、本剤の方が、各単剤及びゲル基剤よりも有意に有効であることが示された。

本剤群の奏効率 (IGA で「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合) は 12 週目で 33.1%であり、アダパレン 0.1%ゲル群 (20.0%、 $p<0.001$)、BPO 2.5%ゲル群 (23.1%、 $p<0.001$)、ゲル基剤群 (14.2%、 $p<0.001$) の各対照群より有意に高かった。さらに、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数における有意差が 1 週目という早期から認められ ($p<0.001$)、12 週目まで持続した。12 週目の本剤群における皮疹数減少率の中央値は、炎症性皮疹数が 66%、非炎症性皮疹数が 58%、総皮疹数が 59%であった。

全測定時点で 3 つの治療薬すべてがゲル基剤よりも良好な結果を得たが、本剤の方が、単剤よりも試験期間全体を通して IGA スコアが速やかに低下し、すべてのざ瘡皮疹数が速やかに減少した。

27123 試験の結果が過去に本剤が承認された過程で提示されたエビデンスと一致していることが、海外試験 3 試験の結果から確認された。IGA スコアの低下及び全種類の皮疹数の減少において、本剤の方が各単剤及びゲル基剤よりも有意に有効であることが同海外試験 3 試験の併合データから示されている。

27123 試験の本剤群 (n=212) における全 3 パラメータ (総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数) のベースラインから 12 週目までの減少率の中央値 (平均) は 3 試験 (n=983) を併合した減少率より数値的に高かった。主要評価項目である総皮疹数について、減少率の中央値 (平均) は 27123 試験が 82.7% (77.3%)、海外試験 3 試験併合が 59.3% (53.0%) であった。

本項で前述したとおり、27123 試験では BPO 2.5%ゲルに対する本剤の優越性は認められなかった ($p=0.317$)。総皮疹数のベースラインから 12 週目までの減少率の中央値 (平均) が 27123 試験 (81.6% [73.5%]) と 27124 試験 (58.3% [49.7%]) で異なっていたが、これは 27123 試験と海外試験 3 試験併合 (46.5% [42.5%]) との比較でも異なっていた点に注意すべきである。別

の BPO 2.5%ゲル製剤を検討した 12 週間第 II/III 相比較試験の結果が最近発表され、12 週目の減少率の中央値が 62.2%であったと報告されているが（川島 2014 [5.4.18]）、27124 試験及び海外試験併合の結果はその試験結果により近い。

すべての試験において、本剤の効果は各単剤より早く発現し、12 週間の投与終了時まで持続した。

全般的にみて、国内試験の皮疹数の減少率は、同様の試験デザインによる海外試験より全投与群で高い傾向があったものの、本剤の尋常性ざ瘡治療効果は、国内及び海外試験を問わず、アダパレン 0.1%ゲルより一貫して優れていた。一方、BPO 2.5%ゲルの有効性は試験間で大きく異なり、27123 試験での減少率が 27124 試験及び海外試験より高かったため、本剤に対する統計学的な有意差は示されなかった。ただし、27124 試験でみられた減少率は、本剤と BPO 2.5%ゲルで統計学的有意差が認められた第 III 相海外試験 3 試験の結果と同程度であった点に注意されたい。

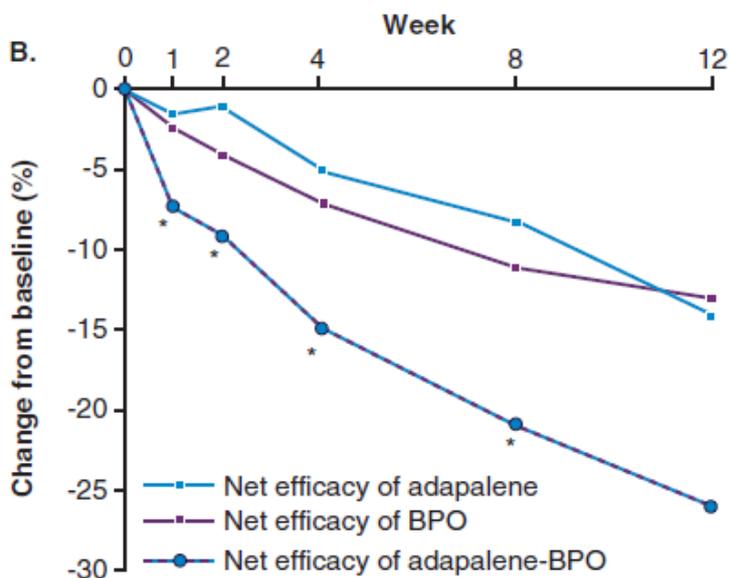
27123 試験のざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の割合）は本剤群と BPO 2.5%ゲル群がアダパレン 0.1%ゲル群より高かった（12 週目/LOCF：それぞれ 92.5%、86.5%、79.2%）。これらの総皮疹数減少率は海外試験併合の結果（本剤群：61.5%、BPO 2.5%ゲル群：46.0%、アダパレン 0.1%ゲル群：46.9%）より高かった。

4.4.2 相乗効果

相乗効果は、欧州製品概要（SmPC）により「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みなす」と定義されている。

本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 3.2.3.3 項]に記載したとおり、第 III 相海外試験併合データのメタアナリシス [5.3.5.3.1]を実施して、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（Tan 2011 [5.4.38]）。その結果を図 2～図 5 に示す。奏効率に対する相乗効果が 12 週目の本剤に認められた（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%）。本剤の奏効率に対する相乗効果は 4 週目及び 8 週目にも認められた。12 週目では本剤の皮疹数に対する相乗効果が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。

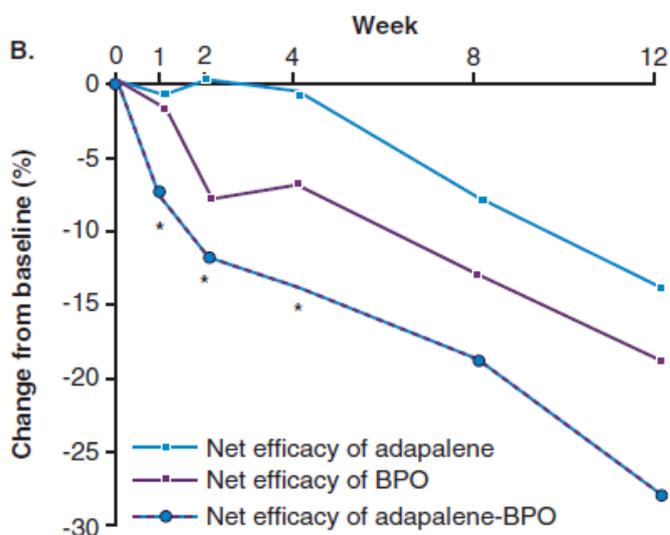
図2 本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差—総皮疹数
(18094 試験、18087 試験、18088 試験)



*=本剤の相乗作用が認められた時点

出典：メタアナリス結果 [5.3.5.3.1 - Table 8] ; Tan 2011 [5.4.38 - Figure 2B]

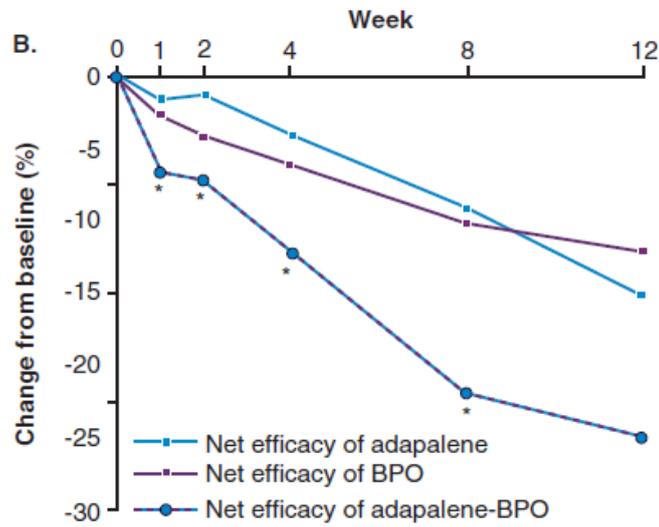
図3 本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差—炎症性皮疹数
(18094 試験、18087 試験、18088 試験)



*=本剤の相乗作用が認められた時点

出典：メタアナリス結果 [5.3.5.3.1 - Table 6] ; Tan 2011 [5.4.38 - Figure 3B]

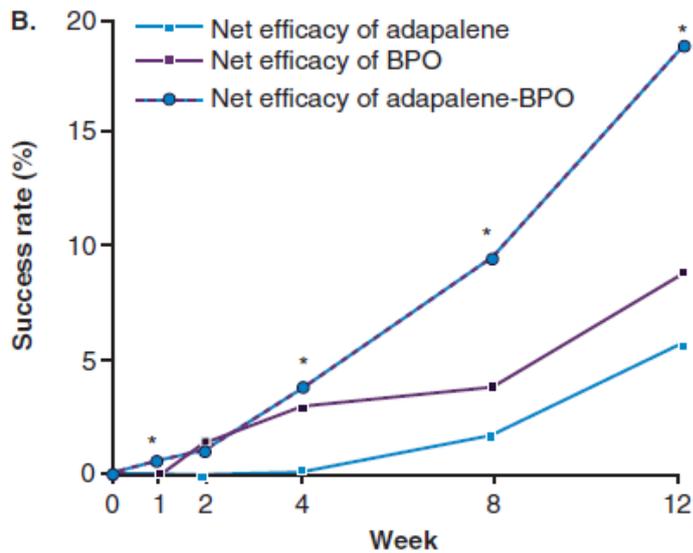
図4 本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差—非炎症性皮疹数
(18094 試験、18087 試験、18088 試験)



*=本剤の相乗作用が認められた時点

出典：メタアナリス結果 [5.3.5.3.1 - Table 7] ; Tan 2011 [5.4.38 - Figure 4B]

図5 本剤または各単剤とゲル基剤の効果の差—奏効率
(18094 試験、18087 試験、18088 試験)



*=本剤の相乗作用が認められた時点

出典：メタアナリス結果 [5.3.5.3.1 - Table 5] ; Tan 2011 [5.4.38 - Figure 5B]

4.5 効果の持続

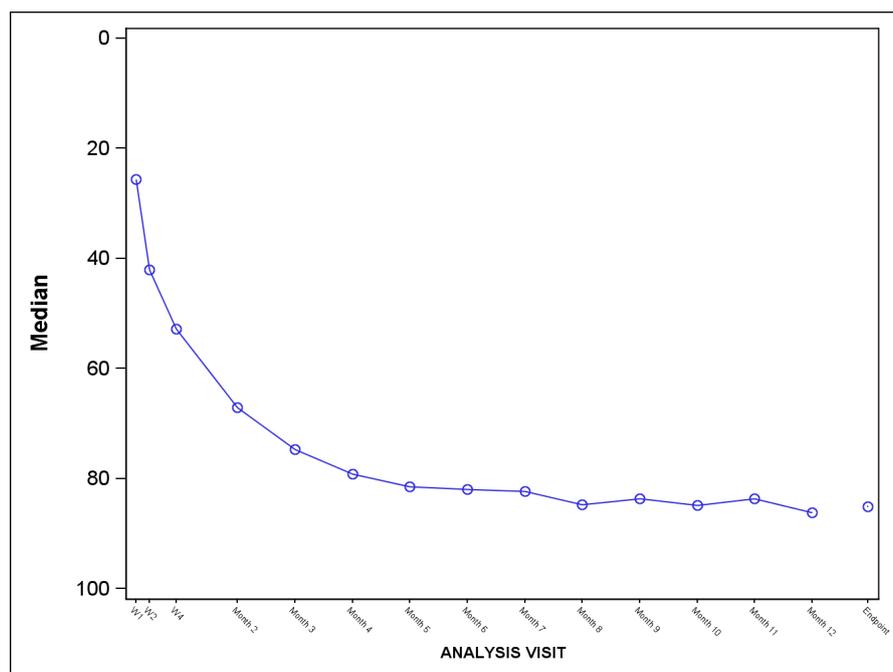
効果の持続については、本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」 [2.7.3 - 5 項] に要約した。

日本人尋常性ざ瘡患者を対象に本剤を検討する 12 ヶ月、非盲検長期投与試験（27125 試験）で、副次的目的として長期有効性の評価を行った。

27125 試験は比較対照試験でなかったが、最初の 12 週間に観察された有効性の結果は、比較対照試験である 27123 試験の結果と同様の傾向を示した（4.4.1 項）。27123 試験では、総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少に関して 1 週目という早期に本剤とアダパレン 0.1%ゲルとの間に有意差が認められ、試験期間を通して皮疹数が減少し続けた。

27125 試験では、最初の 12 週間に有効性の低下は認められず、この傾向は 1 年後の試験終了時まで持続した。27125 試験の被験者は、1 週目から 12 ヶ月目まで総皮疹数が減少し続け、時間の経過とともに改善した（図 6）。

図 6 総皮疹数の減少率の中央値の推移（27125 試験）



W=週、Endpoint=各被験者の最終値（ベースライン後に来院していない場合はベースラインを含む）

出典：27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.2]

皮疹数の平均減少率は 3 ヶ月目（n=421）が $70.2 \pm 20.5\%$ 、6 ヶ月目（n=417）が $75.7 \pm 22.1\%$ 、12 ヶ月目（n=391）が $79.6 \pm 20.7\%$ であった。炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数も 1 週目から 12 ヶ月目まで徐々に減少した。

また、ざ瘡改善の程度が「やや有効」（総皮疹数減少率：25%以上 50%未満）、「有効」（50%以上 75%未満）又は「著効」（75%以上）と判定された被験者の割合は、6 ヶ月目（96.4%）と 12 ヶ月目（96.9%）で同程度であった。

この試験より前に、海外で本剤を尋常性ざ瘡治療として顔面及び体幹（必要な場合）に 1 日 1 回、1 年間塗布する安全性及び有効性試験（海外試験 18089 試験）が実施されていた。この海外長期投与試験では、ベースラインから各来院時までの皮疹数減少に基づき、医師が有効性を評価した。

18089 試験の被験者は、1 週目から 12 ヶ月目まで炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数が減少し続け、時間の経過とともに改善した。1 年を通して、有効性の経時的な低下は認められなかった。さらに、ざ瘡の改善の程度が中等度、著明又は完全と記録された被験者の割合は、6 ヶ月目（87.2%）と 12 ヶ月目（85.9%）で同程度であった。

これら長期投与試験 2 試験の結果から、本剤は 1 年間で有効性が減弱しないことが示唆された。全体的にみて、国内及び海外の長期投与試験で、本剤の有効性は 12 ヶ月間持続した。

5 安全性の概括評価

日本人尋常性ざ瘡患者が本剤を使用する妥当性を裏付けるべく、臨床開発プログラム中に収集した安全性データの要約を本項に記載する。また、一部の試験では、全身の安全性を評価するために薬物動態検討用の検体を採取した。

関連する非臨床データの簡潔な要約を 5.1 項に記載する。続いて 5.2 項～5.7 項に臨床試験の安全性データを簡潔に要約する。なお、その詳細は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4] 及び個々の治験総括報告書に記載する。

5.1 動物における毒性学的情報

本項で引用した試験については、本申請書「2.4 非臨床試験の概括評価」[2.4] に要約する。非臨床報告の相互参照も提示する。

非臨床試験戦略の概要は根拠も含めて本申請書「2.4 非臨床試験の概括評価」[2.4 - 1 項]に記載する。本剤の 4 週間反復塗布による全身及び局所作用について、ラット（8502 試験 [4.2.3.2.1]）及びイヌ（12307 試験 [4.2.3.2.2]）を用いて検討し、同時にアダパレン 0.1%ゲル単剤の作用と比較した。ミニブタを用いて本剤の 13 週間皮膚毒性試験（12466 試験 [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評価も行った。その他の非臨床試験で本剤の局所忍容性を検討した（12305 試験 [4.2.3.6.1]、12741 試験 [4.2.3.6.2]、8503 試験 [4.2.3.6.3]、12306 試験 [4.2.3.6.4]）。

アダパレン及び BPO の毒性学的な特徴は詳細に明らかにされている（本申請書「2.4 非臨床試験の概括評価」[2.4 - 5 項] 参照）。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既知の副作用である皮膚塗布時の軽微から中等度の刺激性と、多量経口投与時のビタミン A 過剰症に類する作用及び催奇形性を有する。BPO は、2010 年 3 月 4 日に米国食品医薬品局

(FDA) により「一般に安全かつ有効」と認定されており (Federal Register 2010 [5.4.7])、既知の副作用として皮膚塗布時の軽微から中等度の刺激性と多量曝露時の感作性がある。

本剤をラット及びイヌに4週間、ミニブタに13週間反復塗布する毒性試験で、顕微鏡レベルの刺激性徴候を伴う皮膚反応のみが認められた。

アダパレンには遺伝毒性はなく、マウスへの皮膚塗布でがん原性は認められなかった。Sprague-Dawley系雄ラットへの104週間混餌投与で観察された副腎良性褐色細胞腫の発生率上昇はヒトには関連しない所見と判断された。BPOは、活性酸素種 (ROS) の生成に起因すると考えられるDNA損傷誘発能 (ただし、それに対する生理学的防御機構が解明されている) を除き、遺伝毒性はない。ラット及びマウスを用いたBPOの2年間局所がん原性試験で腫瘍は発見されなかった。さらに、BPOは光がん原性ではないため、*in vitro* 及び動物モデルで認められたBPOによる腫瘍形成促進との関連性は限定的であることが確認されている。

他のレチノイドと同様に、アダパレンは多量の全身曝露条件下 (25 mg/kg/日以上) の経口投与では催奇形性を示す可能性がある。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験では、皮膚塗布によるアダパレンの無毒性量は2 mg/kg/日と判断された (本申請書「2.4 非臨床試験の概括評価」 [2.4-5項])。市販後安全性データを含めたすべての利用可能なデータから、アダパレンを外用したときに催奇形性及びヒト胎児発生に対する毒性の懸念が生じないと考えられる (Ross 2006 [5.4.32], Robert-Gnansia 2013 [5.4.31])。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においてアダパレンの影響は認められなかった。BPOは1000 mg/kg/日までの用量で催奇形性を示さず、生殖機能への影響も認められなかった。

本剤の局所忍容性については、ウサギへの単回塗布後に「軽微の刺激性」と分類される皮膚刺激性が認められた。本剤をウサギに点眼したときの眼刺激性は、洗眼しなかった場合では「ごく軽度の刺激性あり」、洗眼した場合は「實際上刺激性なし」と判定された。BPO含有剤で预期されたとおり、皮膚塗布による感作性が明らかに認められた。

以上の実験から得られたエビデンスにより、新たな有害作用は示されず、アダパレンとBPOを配合したゲル製剤を投与した場合でも、アダパレンの体内動態が変化しない (すなわち、血中濃度がほぼ検出限界未満) ことも示された。ミニブタを用いた13週間塗布試験でアダパレンと本剤を比較したところ、良好な安全性プロファイルに変化がないことが確認された。なお、ミニブタの皮膚形態はヒトの皮膚と類似しているため、この実験動物モデルは医療用外用剤の評価に適していると考えられる (Swindle 2012 [5.4.37])。

本剤で新たな安全シグナルが検出されず、動物及びヒト薬物動態試験 (27122試験、3.1.1.1項参照) においてBPOが存在してもアダパレンの曝露量に変化がみられなかったことから、アダパレンの胚・胎児発生に関する毒性試験で検出されたレチノイド様作用と関連付けて本剤の安全域を算出した。したがって、本剤の安全域は以下に基づく。

- ウサギを用いたアダパレンの胚・胎児発生に関する毒性試験（本申請書「2.4 非臨床試験の概括評価」[\[2.4 - 5 項\]](#)）で無毒性量とされた 2 mg/kg/日をウサギに塗布したとき、平均血漿中トラフ濃度の最低値（塗布 24 時間後）は 10 ng/mL であった。
- 健康日本人男性を対象とした 5 日間ヒト薬物動態試験で本剤を塗布したとき、最も高かった血漿中濃度は 0.16 ng/mL であった（27122 試験）。したがって、最大使用条件下での本剤の安全域は $10/0.16=63$ （四捨五入した値）以上であった。

ウサギに対する催奇形性に基づき、既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）の安全域は 67 と推定された。

したがって、本剤とアダパレン 0.1%ゲル単剤で算出された安全域はほぼ同じである。

以上の結論として、本剤の非臨床プログラムから、本剤にこの 2 つの有効成分が配合されても、各有効成分の市販の単剤で既に認められている以外に安全性の新たな懸念は生じないことが示された。よって、非臨床データは本申請内容を裏付けていると考える。

5.2 安全性試験対象集団の特徴

本項では、安全性解析対象集団/評価項目、曝露量、人口統計学的及びその他の特性についてそれぞれ [5.2.1 項](#)、[5.2.2 項](#)、[5.2.3 項](#)に記載する。

5.2.1 安全性解析対象集団及び評価項目

本剤及び対照薬を投与された被験者の安全性については、有害事象、局所刺激性、一般臨床検査結果、身体所見、バイタルサインに関するデータ収集によりモニタリングを行った。

すべての安全性データを安全性解析対象集団（無作為割付後に治験薬を少なくとも 1 回塗布した全被験者）に基づいて要約した。

5.2.2 曝露量

日本人被験者における本剤の安全性情報を提示するため、国内試験 6 試験から得られた安全性データを検討した。さらに、本剤の安全性プロファイルを裏付けるべく、海外試験 11 試験を本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4\]](#)に記載した。健康被験者を対象とした試験と尋常性ざ瘡患者を対象とした試験を含め、全 17 試験の臨床試験を [表 1](#) に示した。

本剤、ゲル基剤又は対照薬（アダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲル、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル）の総曝露量を本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」（国内試験 [\[2.7.4 - 1.2.2.2 項 表 7\]](#)、海外試験 [\[2.7.4 - 1.2.2.2 項 表 9\]](#)）に提示した。治験薬を少なくとも 1 回塗布した被験者数を試験番号別及び治験薬別に要約する。

全 17 試験における本剤の総曝露例数は 2523 例（日本人被験者 703 例、外国人被験者 1820 例）であった。長期投与については国内試験（27125 試験）及び海外試験（18089 試験）で検討した。平均投与期間は 27125 試験（339.1 日）の方が 18089 試験（294 日）より長かった。平均投与期間を比較した場合、長期投与試験での日本人被験者の投与期間は外国人被験者より 45 日長かった。詳細は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 1.2.2.1 項]に記載する。

本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲルに関して多くの市販後曝露データが収集されており、5.6 項に詳述する。

5.2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

臨床試験（海外試験を含む）で本剤を塗布した被験者の人口統計学的データ及びその他の特性については、個々の治験総括報告書に記載した。本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 1.3 項]にもその要約とともに被験者の内訳及び併用薬に記載した。

本申請書に記載するすべての第 III 相試験において、試験を完了した被験者の割合は高く、国内の第 III 相比較対照試験（27123 試験）では 94.3%~98.0%、海外の基剤対照試験（18087 試験、18088 試験、18094 試験）では 85.7%~91.3%であった。また、国内の非盲検長期投与試験（27125 試験）では 89.7%、海外の非盲検長期投与試験（18089 試験）では 72.3%であった。主な中止理由は、海外試験と国内の長期投与試験では被験者の申し出（試験期間が進むにつれて増加）であったが、国内の第 III 相比較対照試験では有害事象であった。

国内及び海外の第 III 相試験で最も高頻度に使用された併用薬は保湿剤、皮膚軟化薬、保護薬であった。

人口統計学的にみると、日本人被験者の多くは女性であり、平均年齢は 19.3~21.1 歳であった。海外試験では女性が男性より若干多く、平均年齢は 18.0~18.7 歳であった。日本人及び外国人被験者の大半はスキンフォトタイプ III であった。ベースライン時のざ瘡重症度は日本人被験者と外国人被験者で異なり、日本人被験者の方が総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数が少なかった。

5.3 有害事象

国内試験 27123 試験及び 27125 試験の有害事象データについては国内試験併合統計解析計画書（ISAP-J 計画書 [5.3.5.3.2 - 3.2 項]）に基づき提示をした。海外試験 18094 試験、18087 試験、18088 試験、18089 試験の有害事象データの取り扱いについては、海外試験併合統計解析計画書（ISAP-F 計画書 [5.3.5.3.3 - 3.3.1 項]）で考察した。有害事象の詳細は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 2.1 項]に記載した。

17 試験で報告されたすべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）15.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

同意取得後に発現した事象を有害事象とした。本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4]では、治験薬の初回投与日又はそれ以降に発現した有害事象を治験薬投与中の有害事象（TEAE）とした。そのため、本文中の表及び考察で提示された有害事象は TEAE と解釈する必要がある。

第 III 相国内試験 2 試験では、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 2.1.1 項]に記述したとおり、有害事象が「皮膚に関連する（cutaneous）有害事象」であるか「皮膚以外の（non-cutaneous）有害事象」であるかを医師が報告し、さらに、治験薬との「関連性あり」か「関連性なし」かを分類した。一方、第 III 相海外試験 4 試験では、すべての有害事象を「皮膚科学的な（dermatological）有害事象」又は「皮膚科学的でない（non-dermatological）有害事象」に分類し、前者の有害事象はさらに「治験薬と関連性がある皮膚科学的な（dermatological）有害事象」又は「治験薬と関連性がない皮膚科学的な（dermatological）有害事象」に分類した。「皮膚科学的な（dermatological）有害事象」と「皮膚に関連する（cutaneous）有害事象」はほぼ同義と考えられ、よって、海外試験の「皮膚科学的な（dermatological）有害事象」と国内試験の「皮膚に関連する（cutaneous）有害事象」の用語の違いは、相互比較から導き出される結論に実質上影響を及ぼさない。

海外の第 III 相試験では、保湿剤を必要とした局所刺激性の事象はベースライン時に保湿剤を使用していなかった場合には有害事象とみなすこととされたが、国内の第 III 相試験では、治験薬の局所刺激性に対する処置として保湿剤を必要とした局所刺激反応は有害事象とみなさないこととされた（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 2.1.1 項]参照）。したがって、海外の第 III 相試験では、ベースライン時に保湿剤を使用していなかった場合、保湿剤を必要とした皮膚刺激や皮膚乾燥等は有害事象としたが、国内試験では有害事象とはしなかった。皮膚刺激性に関する TEAE については、5.5.1 項で考察する。

TEAE の概要を 5.3.1.1 項に記載する。治験薬と関連性がある TEAE 及び重度の TEAE について、それぞれ 5.3.1.2 項、5.3.1.3 項に要約する。5.3.1.4 項では、治験手順に関連した TEAE を定義し、結果を要約する。

重篤有害事象及びその他の重要な TEAE を 5.3.2 項に要約する。TEAE の器官別/症状別分析を本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 2.1.5 項]に記載した。

5.3.1 治験薬投与中の有害事象

5.3.1.1 治験薬投与中の有害事象の概要

全臨床試験で報告された TEAE については、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 2.1.1 項]に要約した。

臨床試験 17 試験において、本剤に関して異常傾向や安全性シグナルは認められなかった。最も重要な点として、国内試験 6 試験において、有害事象に関して異常傾向（一般に、皮膚に関連し

た有害事象又は治験薬と関連性がある有害事象の発現例数の頻度を考慮した場合) がみられなかった。

表 4 に示すとおり、有害事象全体、皮膚に関連した/皮膚科学的な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の頻度は、12 週間投与の場合、各第 III 相国内試験の方が第 III 相海外試験併合よりわずかに高かった。治験薬と関連性がある有害事象 (全体、皮膚に関連した/皮膚科学的な) に関しては、その発現率は日本人被験者の方が外国人被験者 (併合データ、比較対照試験) より低かった。海外試験で治験薬と関連性がある皮膚科学的な有害事象の発現率が高かった理由は、第 III 相海外試験では保湿剤を要した局所刺激性の事象は有害事象として報告されたのに対し、国内試験では有害事象とみなされなかったためと考えられる。重度の有害事象は国内及び海外試験のいずれにおいても低頻度であり、特に国内試験では低かった。国内試験では、重度の有害事象が 1 例のみ (27125 試験) 報告されたが、この事象 (靭帯断裂の重篤有害事象と判定された) は治験薬との関連性はなかった。第 III 相比較対照国内試験とそれに対応する海外試験との間、並びに長期投与国内試験 (初期 90 日間) 及び長期投与海外試験 (初期 90 日間) との間に、有害事象の発現頻度に関して顕著な差はみられなかった。

表 4 アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルの塗布開始後 3 ヶ月間に発現した有害事象
国内試験と海外試験の比較—安全性解析対象集団

有害事象	第 III 相比較 対照国内試験 27123 試験	第 III 相比較対照 海外試験併合データ 18087 試験、18088 試 験、18094 試験	国内長期投与試験 27125 試験 (初期 90 日間)	海外長期投与試験 18089 試験 (初期 90 日間)
	(N=212) N (%)	(N=983) n (%)	(N=436) n (%)	(N=452) n (%)
全有害事象	95 (44.8)	395 (40.2)	199 (45.6)	199 (44.0)
治験薬と関連性がある有害事象	27 (12.7)	212 (21.6)	36 (8.3)	128 (28.3)
すべての皮膚に関連する有害事象	61 (28.8) ^a	225 (22.9)	121 (27.8) ^a	136 (30.1)
治験薬と関連性がある皮膚に関連する有害事象	27 (12.7) ^a	207 (21.1)	36 (8.3) ^a	124 (27.4)
すべての重篤有害事象	0	6 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0	0	0	0
すべての重度の有害事象	0	15 (1.5)	1 (0.2)	10 (2.2)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0	7 (0.7)	0	10 (2.2)
試験中止に至ったすべての有害事象	9 (4.2)	23 (2.3)	13 (3.0)	7 (1.5)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	9 (4.2)	20 (2.0)	9 (2.1)	6 (1.3)

a) 「皮膚科学的な有害事象」は、国内試験では「皮膚に関連する有害事象」と定義され、複数の SOC にまたがった。

出典：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.1]、ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.1]

5.3.1.2 治験薬と関連性がある治験薬投与中の有害事象

本剤を 1 年間塗布した日本人被験者に副作用が発現する可能性を総合的に推定するため、第 III 相国内試験 (27123 試験、27125 試験) で報告された本剤との関連性がある有害事象を併合した。

第 III 相国内試験で報告された副作用を表 5 に示す。いずれの副作用も皮膚に関連していた。最も多かった副作用は皮膚刺激であり、52 例 (8.0%) に発現した。それ以外の副作用の発現率はすべて 1%未満であった。

アレルギー性皮膚炎を来した全 4 例は再投与パッチテストで陽性反応を示した。4 例中 2 例に成分パッチテストを実施し、BPO に対してのみ陽性反応が認められた。残りの 2 例は再投与パッチテストで陽性反応が非常に強かったため (グレード 3、グレード 4)、治験実施計画書に従い、成分パッチテストを実施しなかった。1 例で「皮膚テスト陽性」の副作用が報告されたが、これは、再投与パッチテストの反応に対して治療が必要であったためである。したがって、表 5 に示すとおり、この被験者の症例報告書には 2 件の副作用 (「皮膚テスト陽性」及び「アレルギー性皮膚炎」) が記録された。詳細については、27123 試験 [5.3.5.1.2 - 12.3.2.4 項] を参照のこと。

表 5 27123 試験及び 27125 試験で 12 ヶ月間に発現したアダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルと関連性がある有害事象の要約 (器官別大分類、基本語別) - 安全性解析対象集団

器官別大分類/基本語 ^a	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=648) n (%)
治験薬と関連性がある有害事象の発現件数	76
治験薬と関連性がある有害事象の発現例数 (%)	70 (10.8)
眼障害	2 (0.3)
- 眼瞼炎	1 (0.2)
- 眼瞼浮腫	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
- サンバーン	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.2)
- 皮膚テスト陽性 ^b	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	69 (10.6)
- 皮膚刺激	52 (8.0)
- 皮膚疼痛	6 (0.9)
- アレルギー性皮膚炎	4 (0.6)
- 紅斑	2 (0.3)
- そう痒症	2 (0.3)
- 日光皮膚炎	2 (0.3)
- 皮膚びらん	1 (0.2)
- 皮膚剥脱	1 (0.2)

a) 同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。

b) 27123 試験の 1 例は「アレルギー性皮膚炎」の副作用も発現した。再投与パッチテストの反応が治療下で消失したため、「皮膚テスト陽性」の副作用が報告された。

有害事象とは治験薬の初回投与日又はそれ以降に発現した事象と定義する。27125 試験では、すべての有害事象を考慮に入れた。

発現例数=有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者の数

MedDRA 第 15.0 版

出典: ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.13]

5.3.1.3 治験薬投与中の重度の有害事象

本剤の臨床開発プログラムにおいて、ほとんどの TEAE の重症度は医師によって軽度又は中等度と判定された。

第 III 相国内試験で発現した 5 件の重度の有害事象はすべて長期投与試験（27125 試験）で発現したものであり、重篤有害事象と判定されたが、治験薬との関連性はなかった（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 2.1.4.3.1 項\]](#)参照）。これらの重篤有害事象については、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 2.1.3.1 項\]](#)に詳述した。

第 III 相海外試験で最も多かった SOC は皮膚および皮下組織障害であり、この SOC で最も多かった有害事象は、比較対照試験 3 試験の併合における 4 例（0.4%）及び本剤の非盲検長期投与試験の初期 3 ヶ月以内に 2 例（0.4%）で報告された重度の皮膚不快感であった（ISAP-F [\[5.3.5.3.6 - Table 2.1.8\]](#)）。長期投与試験（18089 試験 [\[5.3.5.2.2\]](#)）では、12 ヶ月間の投与期間中に重度の有害事象が 19 例（4.2%）で報告され、発現率が 1%を超えていた有害事象は適用部位灼熱感（1.5%）のみであった。

第 III 相国内試験 2 試験で本剤を塗布した被験者における重度の有害事象の頻度は低かった。これらの重度の有害事象は治験薬との関連性がなかった。一方、海外試験で報告された重度の有害事象の多くは皮膚科学的な事象であり、本剤群の方が単剤群や基剤群より高頻度であった。

5.3.1.4 治験手順と関連性がある治験薬投与中の有害事象

治験手順と関連性がある TEAE の情報については本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 2.1.4.6 項\]](#)に記載した。長期投与試験（27125 試験）では、55 例（12.6%）で治験手順と関連性がある有害事象が 57 件報告された（27125 試験 [\[5.3.5.2.1 - 12.2.3.4 項\]](#)）。具体的には、これらの有害事象は特定の保湿剤の使用（治験薬に対する局所刺激反応の治療又は予防として治験実施計画書で許可されていた）に関係していた。このような治験手順と関連性がある有害事象は、皮膚刺激 31 例、皮膚疼痛 22 例、そう痒症 1 例、皮膚剥脱 1 例、眼瞼炎 1 例であった（27125 試験 [\[5.3.5.2.1 - Table 28\]](#)）。これらの有害事象の多くは第 1 期に発現し、すべて皮膚に関連していた。治験手順と関連性がある有害事象のほとんどは軽度（重度及び重篤有害事象なし）であり、試験終了時までには回復した。治験手順と関連性がある皮膚関連有害事象のほとんどで保湿剤が変更又は中止された。保湿剤と本剤の双方に関連すると判定された特に注目すべき有害事象（AESI；アレルギー性皮膚炎の疑いとされたが、後に皮膚刺激に変更された）が 1 例に発現し、試験中止に至った。両薬剤の再投与パッチテスト結果は陰性であった。

5.3.2 重篤有害事象及びその他の重要な有害事象

国内及び海外の臨床試験 17 試験で死亡は報告されなかった。

第 III 相国内試験 2 試験及び第 III 相海外試験 4 試験のすべての投与群で重篤有害事象の発現率は低く、国内試験では 0.9%（6/648）、海外試験では 0.4%（18/4307）であった。重篤有害事象のいずれも治験薬との関連性はなく、皮膚科学的な／皮膚に関連した事象でもなかった。重篤有害事象（試験中止に至った重篤有害事象を含む）の詳細を本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 2.1.3 項\]](#)に記載した。

本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 2.1.4 項]には、その他の重要な TEAE として、有害事象による中止、AESI、重度の有害事象、感作の疑いの要約も記載した。重度の TEAE については、5.3.1.3 項で考察する。

本剤を最長 1 年間塗布した日本人及び外国人被験者において、有害事象による中止は低頻度かつ早期（長期投与試験の初期 90 日以内）に発生した。国内、海外を問わず、中止に至った有害事象として最も多かったのは皮膚刺激であった。詳細については本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 2.1.4.1 項]を参照のこと。

特に注目すべき有害事象（AESI）は、第 III 相国内試験の治験実施計画書により、慎重なモニタリングが妥当と考えられる治験薬特有の注目すべき事象と定義された。治験薬投与開始後 12 週間に報告された AESI 発現例数は、本剤では 6 例（0.9%）、アダパレン 0.1%ゲルでは 0 例（0%）、BPO 2.5%ゲルでは 2 例（1.9%）であった（ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.1]）。

27123 試験の本剤群で 1 件の AESI が報告された。これは塗布部位の中等度のアレルギー性皮膚炎であり、治験薬（本剤群）との関連性ありと判定され、試験中止に至った（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 2.1.4.2 項]）。さらに、BPO 2.5%ゲル群の 2 例に治験薬と関連性があり試験中止に至った AESI（接触性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎各 1 例）が発現した（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 22]）。

27125 試験の第 1 期に AESI が 5 例（1.1%）報告され、このうち 3 例はアレルギー性皮膚炎、2 例は皮膚刺激であった。

第 III 相国内試験において、感作の疑いが 6 例報告され、このうち 1 例は 27123 試験、5 例は 27125 試験の被験者であった。また、27123 試験の BPO 2.5%ゲル群の 2 例は、再投与パッチテストによって BPO に対する過敏症が確認された。27125 試験では、本剤群の 1 例が有効成分である BPO に対して過敏症であることが後になって確認された。長期試験（27125 試験）において、2 例が再投与パッチテストで陰性であり、2 例が再投与パッチテストで強い陽性反応を示したため成分パッチテストが実施されず、1 例が成分パッチテストで BPO に対して陽性を示した。以上から、6 例中 4 例で感作が確認された。

第 III 相海外試験 4 試験で感作の疑いが報告された 11 例のうち、2 例は本剤に感受性であることが判明したが、どちらの成分が感作物質であるかを特定する検査では陰性を示した。以上の結果から、国内及び海外の第 III 相試験において本剤に対する感作は低頻度であった。

5.4 臨床検査値の評価

臨床試験 17 試験のうち、9 試験（国内試験全 6 試験を含む）で臨床検査を実施し、安全性を検討した（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 3 項表 24] 参照）。

日本人被験者を対象としたいずれの第 III 相試験においても、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の全パラメータに異常傾向は認められなかった。この結果は、日本人被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験結果並びに臨床検査を実施した海外試験の結果と一致している。

また、日本人被験者を対象としたいずれの第 III 相試験においても、治験薬と関連性がある、臨床的に問題となる臨床検査結果は報告されなかった（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 2.1.4.5 項\]](#)参照）。すなわち、第 III 相試験で本剤に曝露した 648 例の日本人被験者において本剤に関連する臨床的に意義のある変動はなかった。

5.5 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

本項では局所刺激性、バイタルサイン、身体所見について記述する。詳細は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 4 項\]](#)及び個々の治験総括報告書に記載した。

5.5.1 局所刺激性

国内及び海外試験で局所刺激性を 4 段階（0=なし～3=重度）で評価した。評価した徴候・症状は紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感/灼熱感であった。国内試験及び海外試験（2685 試験）では、そう痒感も局所反応として評価した。

[表 6](#) に示すとおり、局所刺激反応の発現率は、徴候・症状の種類別、反応の重症度別にみて、本剤を塗布した日本人被験者及び外国人被験者で同程度であった。局所刺激性による徴候・症状の発現率の順序も海外試験併合データと国内試験併合データで同じであり、頻度の高い順に刺痛感/灼熱感、皮膚乾燥、落屑、紅斑、そう痒感であった。日本人被験者は外国人被験者よりも上位 4 つの各刺激性尺度の発現率が高く、特に刺痛感/灼熱感が高かった。

一方、本剤を最長 1 年間塗布したとき、外国人被験者の方が日本人被験者よりも落屑、皮膚乾燥、刺痛感/灼熱感の重症度がわずかに高かった。重度の紅斑の発現率は、日本人及び外国人被験者で差は認められなかった。

日本人被験者において本剤の局所刺激性は容認可能かつ管理可能であった。保湿剤の併用と用量の一時的減量が可能である条件下において、日本人と欧米人の間に刺激性の民族差は認められなかった。この所見は、アジア人の皮膚は他民族の皮膚より敏感と考えられる点を踏まえ、低刺激性の洗浄剤、面皰を形成しにくい保湿剤、日焼け止め剤を常に使用することによって局所刺激性の問題を軽減できると報告した文献（Kawashima 2008 [\[5.4.17\]](#)）と一致している。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った。

以上の局所刺激性プロファイルから、本邦の臨床開発プログラムで観察されたとおり、本剤を安全とする確かなエビデンスが示され、さらに本剤の海外試験結果によって裏付けられている。

表 6 アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲルのベースライン後の最も悪い局所刺激性スコア
(国内試験併合データ及び海外試験併合データ) –安全性解析対象集団

		国内試験併合データ (27123 試験、27125 試験)	海外試験併合データ (18087 試験、18088 試験、8094 試験、18089 試験)
		N=648 n (%)	N=1435 n (%)
紅斑	軽度以上	322 (49.7)	650 (45.3)
	1-軽度	227 (35.0)	420 (29.3)
	2-中等度	88 (13.6)	214 (14.9)
	3-重度	7 (1.1)	16 (1.1)
落屑	軽度以上	392 (60.5)	749 (52.2)
	1-軽度	296 (45.7)	568 (39.6)
	2-中等度	93 (14.4)	167 (11.6)
	3-重度	3 (0.5)	14 (1.0)
皮膚乾燥	軽度以上	452 (69.8)	868 (60.5)
	1-軽度	367 (56.6)	632 (44.0)
	2-中等度	83 (12.8)	213 (14.8)
	3-重度	2 (0.3)	23 (1.6)
刺痛感/灼熱感	軽度以上	528 (81.5)	899 (62.6)
	1-軽度	357 (55.1)	567 (39.5)
	2-中等度	155 (23.9)	264 (18.4)
	3-重度	16 (2.5)	68 (4.7)
そう痒感	軽度以上	273 (42.1)	NA
	1-軽度	210 (32.4)	NA
	2-中等度	56 (8.6)	NA
	3-重度	7 (1.1)	NA

NA=該当なし

出典：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.4.1.1]、ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 3.1.1]

5.5.2 バイタルサイン及び身体所見

全 6 試験の国内試験でバイタルサインの測定と身体所見の検査を実施した。海外試験では、4 試験でバイタルサイン、5 試験で身体所見が記録された。

国内試験全 6 試験では、バイタルサインについて臨床的に意味のある傾向や変化は認められなかった。同様に、海外試験 4 試験 (2685 試験、18087 試験、18088 試験、18097 試験) でも異常傾向、安全性シグナル、臨床的に意味のある変化は認められなかった。被験者ごとのデータは、個々の治験総括報告書 16.2.7.4 項の一覧表に提示した。

身体所見については、11 試験のいずれにおいても異常傾向や安全性シグナルは認められなかった。27121 試験、27123 試験及び 27125 試験で観察された臨床的に問題となる身体所見はすべて治験薬との関連性なしと判定された。海外試験 5 試験において、身体所見の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン及び身体所見データの詳細については、それぞれ本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 4.2 項]及び本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4 - 4.3 項]に記載した。

5.6 市販後データ

本剤並びに市販されている単剤のアダパレンゲル及びBPOゲルの関連市販後データの要約をそれぞれ5.6.1項、5.6.2項、5.6.3項に記載する。本項の記述にあたり、本申請書の作成時点に最新であった市販後調査報告書（PBRR 2 Epiduo [5.3.6.3]、PSUR 25 Differin [5.3.6.5]、PSUR 14 Benzoyl Peroxide [5.3.6.6]）を情報源とした。本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 6項]に詳細を記載するとともに、個々の市販後報告書から得られた関連情報も提示した。

5.6.1 アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルの市販後データ

本項では、本剤の市販後データを簡潔に要約する。追加情報は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 6.1項]に記載した。

1.1項で述べたとおり、本剤は60カ国で承認されている。

2014年9月までの本剤使用例数は約680万例にのぼる。2013年10月1日から2014年9月30日までの調査期間中に本剤に曝露した患者数は1,601,249例と推定される。

この調査期間中に実施された臨床試験の安全性データを解析したところ、本剤の確立された安全性プロファイル以外の臨床的に意味のある新たな安全性所見はみあたらなかった。

全身性アレルギー反応、水疱性皮膚炎、皮膚色素過剰/減少、重度の皮膚火傷、頭蓋内圧亢進症、うつ病、ワックス脱毛後の皮膚欠損の安全性シグナルについては、現在、慎重なモニタリングを実施中である。調査期間終了時にリスクの可能性ありと判断されたのは全身性アレルギー及び皮膚色素過剰のみであった。重度の皮膚反応を累積的に精査したところ、重篤な水疱性全身反応が疑われる事象は認められなかった。

本剤に曝露した患者について、市販後調査及び臨床試験で報告された49件の妊娠をプロスペクティブに解析したところ、特別な安全性の懸念はみあたらなかった。

以上の結果から、本剤は、面皰、丘疹及び膿疱を伴う尋常性ざ瘡の治療薬として有効かつ安全と考えられた。承認された適応症（尋常性ざ瘡）に対して推奨使用条件下で使用した場合、総合的なリスクプロファイルは良好であった。

5.6.2 アダパレン単剤の市販後データ

本項では、アダパレン単剤（ゲル、クリーム、溶液、ローション）の市販後データを簡潔に要約する。追加情報は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 6.2項]に記載した。

1.1項で述べたとおり、アダパレン 0.1%ゲルは82カ国（日本を含む）で承認されている。また、アダパレン 0.3%ゲルは22カ国で承認されている。

アダパレン単剤の販売数量から推定すると、1992年以降の世界全体のアダパレン単剤の使用例数は4100万例にのぼる。2013年8月1日から2014年7月1日までの調査期間中にアダパレン単剤に曝露した患者数は227万例と推定される。

この調査期間中に実施された臨床試験の安全性データを解析したところ、アダパレン単剤で確立された安全性プロファイル以外の臨床的に意味のある新たな安全性所見はみあたらなかった。

「脱毛症」、「ワックス脱毛後の皮膚欠損」、「うつ病」、「頭蓋内圧亢進症」、「色素沈着性疾患」の事象を精査したところ、企業中核安全性情報の更新を要する他のリスクはみあたらなかった。これらの事象については、引き続き慎重なモニタリングを行う。

2014年7月1日までの妊娠を累積的に精査したところ、アダパレン投与中の妊娠が281例報告されており、このうち41例は臨床試験、240例は市販後調査で報告されていた。妊娠中のアダパレン曝露に関して得られた情報から、アダパレンを外用したときに催奇形性及びヒト胎児発生に対する毒性の懸念は生じないと考えられる。妊娠中のアダパレン曝露に関して特別な安全性の懸念はみあたらなかった。

結論として、安全性データを解析した結果、アダパレン単剤の確立された安全性プロファイル以外の臨床的に意味のある新たな安全性所見はみあたらなかった。したがって、全般的なベネフィット・リスク比は良好である。

5.6.3 過酸化ベンゾイル単剤の市販後データ

本項では、BPO単剤の市販後データを簡潔に要約する。追加情報は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4-6.3項]に記載した。

2012年5月1日から2014年4月30日までを報告期間とする最新PSURに基づいた情報を提示する。

1.1項で述べたとおり、Benzac® AC 2.5% Gel (BPO 2.5%含有)は35カ国で承認されている。申請者は、ゲル及びウォッシュ(皮膚洗浄用)の2つの剤形でBPOの承認を世界で取得している。両剤形とも2.5%、5%、10%の3つの含量がある。

この調査期間中のBPO単剤の使用例数は321万例と推定される。

この調査期間中に実施された臨床試験の安全性データを解析したところ、BPO単剤の確立された安全性プロファイル以外の臨床的に意味のある新たな安全性所見はみあたらなかった。

慎重なモニタリングを要する有害事象はなかった。光毒性反応の症例を累積的に精査したところ、安全性の懸念はみあたらなかった。1件の重篤有害事象が自発報告により報告されていた。

しかし、全身徴候(特に呼吸障害)を伴うアレルギー反応が疑われる事象が相当数報告されている。そこでアレルギー性全身反応が疑われる事象(血管浮腫、蕁麻疹様等)が報告された累積症

例を分析したところ、BPO 単剤と関連性がある可能性が示唆され、企業中核データシートにこの未記載の有害事象を追加するか否かについて検討中である。ただし、企業中核データシートの他のセクションは、重篤な過敏症反応リスクを低減するために遵守すべき指示に関する「ヒト用一般用医薬品ご瘡外用剤に関する業界向けガイダンス（Guidance for Industry for Topical Acne Products for Over-the-Counter Human Use）」（FDA）に準拠している。

調査期間中に、妊娠中の薬剤曝露が自発報告により 2 例報告された。上市から 2014 年 4 月 30 日までの BPO に関する累積データから計 33 例の「妊娠中の薬剤曝露」が特定されている。33 例中 5 例は臨床試験、28 例は市販後調査で報告されていた。人工妊娠中絶 1 例のほかに、転帰が報告されている妊娠 16 例中 6 例の転帰が異常であった。これらの症例では、危険因子や妊娠の経過に関する情報が不足していたために適切な評価が行えなかった。BPO が関与している可能性は極めて低く、妊娠中の BPO 曝露に関して特定の安全性の懸念はみあたらなかった。

5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.7.1 内因性要因

第 III 相国内試験併合データで報告された有害事象に関して、性別間及び年齢グループ間に顕著な差はなかった。概して、第 III 相国内試験併合データにおける本剤の性別及び年齢部分集団の安全性プロファイルは第 III 相海外試験の当該部分集団のそれと類似していた。詳細は本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 5.1 項]に記載した。

腎障害又は肝障害を有する被験者を対象とした特定試験は実施していないため、このような患者に投与する場合は注意が必要である。

5.7.2 外因性要因

本剤の臨床開発プログラムにおいて、外因性要因（食事、飲酒、喫煙等）の特定評価は行っていない。

5.7.3 薬物相互作用

本剤の臨床開発プログラムにおいて、薬物相互作用の特定評価は行っていない。

ご瘡局所療法との併用、特にピーリング、皮膚剥離、研磨剤との併用は刺激作用が累積するおそれがあるので慎重に行うこと。

5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とする適切な対照を置いた本剤の試験は実施されていない。本剤又は BPO 2.5%ゲルについて、動物を用いた生殖試験は実施されていない。妊婦及び妊娠している可能性のある女性は本剤を使用してはならない。女性患者に対して、妊娠した場合や妊娠を予定している場合には医師に相談するよう指導すること。

動物試験において、アダパレンの皮膚塗布後に大きな奇形を伴わない過剰肋骨の発生率の上昇が認められ（ラット、ウサギ）、アダパレンの経口投与後に催奇形性が認められた（ラット、ウサギ）。一方、BPOは500 mg/kg/日までの用量で催奇形性及び生殖機能への影響が認められなかった。

本剤の使用後にアダパレン又はBPOがヒトの母乳に移行するかどうかはわかっていない。授乳婦への本剤の投与は推奨しない。本剤をやむをえず投与する場合は、投与中の授乳を中止すること。本剤を皮膚塗布した場合にヒト母乳に移行するかどうかはわかっていない。動物試験では、アダパレンの経口投与又は静脈内投与後の乳汁移行が報告されている（ラット）。

詳細については、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[\[2.7.4 - 5.4項\]](#)に記載した。

5.7.5 過量投与

本剤は1日1回の外用投与を意図した製剤である。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。

5.7.6 薬物乱用

本剤の依存性については検討していない。投与経路が局所であること、皮膚塗布後のアダパレン及びBPOの全身アベイラビリティがわずかであること、並びに他のアダパレン単剤及びBPO単剤の大規模な市販後使用経験に鑑み、このような試験は不要と考えられた。

5.7.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした本剤の臨床試験は実施していない。

5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床試験において、本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響や精神機能の障害は報告されていない。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

本邦における尋常性ざ瘡（12歳以上）の局所治療薬（1日1回塗布）として本剤を申請する。

本項「臨床に関する概括評価」で前述したとおり、本剤は世界60ヵ国で登録されており、この度、本邦での承認申請を行うものである。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。申請者は様々なアダパレン単剤を既に開発しており、その1つであるアダパレン0.1%ゲルは82ヵ国で承認済みである（2008年に本邦でも承認された）。一方、本剤の開発段階では、BPOは本邦で新有効成分に該当していたが、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。BPO 2.5%を含有する Benzac® AC 2.5% Gel は 35 カ国で承認されている。また、申請者が本剤の国内開発プログラムを実施している最中、本邦において他社が単剤又は配合剤（克林ダマイシン配合）として BPO 含有製剤を開発中であった。

以上の各種製剤での市販後使用経験及び海外臨床試験から、これらの医薬品の安全性及び有効性を裏付けるエビデンスが得られており、これが国内臨床開発プログラムの基盤となっている。

国内臨床プログラムは、日本人の尋常性ざ瘡患者及び健康被験者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する 6 試験で構成されている（表 1 参照）。加えて、本剤の安全性及び有効性をさらに裏付けるために、海外での本剤承認の一助となった海外試験 11 試験についても要約した。これらの 17 試験で、本剤の有効性、安全性、薬物動態プロファイルの特徴が十分に明らかにされている。日本人における本剤の有効性を検討する臨床開発プログラムには、本剤を用いた 2 試験（比較対照 27123 試験及び長期投与 27125 試験）と BPO 単剤を 2.5%及び 5%の濃度で検討する用量設定、基剤対照試験（27124 試験）が含まれている。外国人を対象とした海外有効性試験には、基剤対照試験 3 試験（18094 試験、18087 試験、18088 試験）と長期投与 18089 試験が含まれている。投与期間は、各長期投与試験が 1 年間、第 III 相比較対照試験が 3 ヶ月間であった。

27123 試験（ピボタル試験）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 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。

相乗効果の定義は 4.4.2 項に記載した。海外試験において、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。

BPO 2.5%ゲルの有効性については、27123 試験と 27124 試験で差異が認められた。27124 試験での総皮疹数減少率は、本剤と BPO 2.5%で統計学的有意差が認められた第 III 相海外試験 3 試験の結果と同程度であった。さらに、別の BPO 2.5%ゲル製剤を検討した 12 週間第 II/III 相比較試験の結果が最近発表され、12 週目の減少率の中央値が 62.2%であったと報告されているが（川島 2014 [5.4.18]）、27124 試験及び海外試験併合の結果はその試験結果と類似していた。

比較対照国内試験（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。

27124 試験から、BPO 2.5%及び 5%とゲル基剤を比較した有効性データが得られ、BPO 2.5%が日本人被験者に適していることが確認された。

尋常性ざ瘡患者を対象とした国内試験と海外試験で 12 週間及び長期の有効性結果を比較検討したところ、27123 試験と 27125 試験の結果は、海外の本剤が承認された過程で提示されたエビデンスと概ね一致していた。IGA スコアの低下及び全種類の皮疹数の減少において、本剤の方がその単剤及び基剤ゲルよりも有意に有効であることが、試験デザインが類似している海外試験 3 試験の併合データから示されている。

以上のまとめとして、臨床開発プログラムで得られたデータは、12 歳以上の尋常性ざ瘡患者の治療における本剤のベネフィットを裏付けている。したがって、本剤は日本人患者にとって有効な治療を臨床医に提供するものであると考える。

本剤のヒトに対する安全性については、臨床試験 17 試験で検討した。5.2.2 項に前述したとおり、同 17 試験における本剤の総曝露例数は 2523 例であった。長期投与試験での平均投与期間はほぼ 12 ヶ月間であり、国内試験（27125 試験）では 339.1 日、海外試験（18089 試験）では 294 日であった。臨床試験による曝露データに加え、約 680 万例が本剤に曝露している。したがって、本剤の曝露例数及び曝露期間は、本剤の安全性を裏付けるのに十分であると考えられる。本剤の長期にわたる良好かつ安定な安全性プロファイルが確認されている。

本項「臨床に関する概括評価」で考察した全 17 臨床試験で有害事象が報告された。有害事象の詳細については、5.3 項、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4 - 2 項]及び個々の治験総括報告書に記載した。すべての試験で有害事象の多くは軽度ないし中等度であり、いずれの投与群も重度の有害事象はわずかであった。本剤の国内臨床開発プログラムで報告された TEAE は、同剤の海外試験で報告されたものと一致していた。

全般的にみて、国内臨床開発プログラムで報告された TEAE のプロファイルは、対象患者集団において本剤が安全であるとの確証的なエビデンスを示すものであり、さらに、引用した海外試験の結果と本剤及び類似医薬品の市販後データと一致していることから、この TEAE プロファイルが強化されている。重要な点として、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が保持されていることに注目すべきである。

第 III 相国内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、最も多かった副作用は皮膚刺激（52 例、8.0%）であった。それ以外の副作用の発現率はすべて 1%未満であった。

長期投与試験において、有害事象による試験中止は第 1 期（投与開始後 12 週間）にはほぼ集中していた。国内及び海外試験とも、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。皮膚刺激は国内試験で最も多かった中止理由であり、ざ瘡患者を対象とした海外試験でも最も多かった中止理由であった。第 III 相試験における有害事象による試験中止は低頻度であり、このことから、有害事象全般、特に皮膚科学的有害事象は管理可能であることが示唆された。

総じて、本剤の国内臨床開発プログラムで認められた安全性プロファイルは、海外臨床開発プログラムのそれと同等であった。新たな安全性シグナルや予期しない安全性シグナルは検出されなかった。TEAE、治験薬と関連性がある TEAE、重度の TEAE の発現率は概して低く、海外試験と同程度であった。本剤の国内臨床開発プログラムで報告された TEAE のプロファイルは、対象患者集団において本剤が安全である確証的なエビデンスを示すものであり、さらに、引用した本剤の海外試験の結果及び市販後データと一致していることから、この TEAE プロファイルが強化されている。

2つの有効成分はいずれも局所刺激性の可能性があったため、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。日本人被験者において本剤の局所刺激性は容認可能かつ管理可能であった。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なかった。この所見は、低刺激性の洗浄剤、面皰を形成しにくい保湿剤、日焼け止め剤の常用によりアジア人皮膚（他民族の皮膚より敏感と考えられる）の局所刺激性の問題を軽減できると報告した文献（Kawashima 2008 [5.4.17]）と一致している。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った。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り、この結果は、本剤の忍容性が良好であるとする優れた TEAE プロファイルによって支持されている。

観察された安全性プロファイルを踏まえ、以下の注意事項を「使用上の注意（案）」に記載した。

1. 皮膚刺激が現れる可能性があることを事前に患者に説明すること。
2. 感作や皮膚刺激が疑われる反応が現れた場合は、本剤の使用を中止すること。
3. 特定の皮膚徴候・症状に関する情報（そのような事象の予想持続時間も含む）とともに、通常は使用継続中に軽減することを説明すること。

日本人被験者を対象としたすべての第 III 相試験で血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の全パラメータに異常傾向は認められなかった。この結果は、日本人被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験結果並びに臨床検査を実施した海外試験の結果と一致している。

バイタルサイン及び身体所見のデータを記録した試験において、これらの異常傾向や安全性シグナル、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

薬物動態試験には、日本人健康成人を対象とした 1 試験（27122 試験）及び成人尋常性ざ瘡患者を対象とした海外試験 2 試験（2685 試験、18097 試験）が含まれていた。これらの試験から、本剤を反復皮膚塗布したときの全身曝露量が少ないことが一貫して示された。両海外試験からは、尋常性ざ瘡患者の顔面、上胸部及び上背部に本剤を反復局所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が、この結果は 27122 試験の結論を裏付けるものであった。最長 30

日間の投与期間を設定した薬物動態試験において、本剤の局所塗布後のアダパレン全身曝露量は安定しており、これは定常状態に到達したこと、長期投与しても蓄積する可能性がないことを証明している。

すべてのBPO含有製剤（本剤を含む）を単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。この所見から、投与期間中にさらに蓄積することではなく、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、既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）と同等であった。ウサギに対する催奇形性に基づいた本剤の安全域は63と算出され、アダパレン 0.1%ゲルの安全域は67と算出された。

特別な患者集団及び状況下における安全性については、5.7項に要約した。本剤の安全性及び忍容性は、第III相国内試験併合データのすべての部分集団で一致しており、第III相海外試験併合データのプロファイルと同等であった。

本剤の国内臨床開発プログラムに含まれる6試験から得られた安全性データは、引用した海外試験及び大規模な市販後安全性経験と併せて、申請適応症に対して本剤を安全に使用できることを裏付けている。

全般的に、本剤は尋常性ざ瘡治療薬として有効であり、その安全性及び局所刺激性プロファイルは良好で、本項「臨床に関する概括評価」で考察した承認済みの医薬品と大きな差異はない。医師による評価（皮疹数）に基づいた有効性評価結果は、対象患者集団における本剤の有効性を示しており、本剤の承認国で実施された海外試験の結果によっても裏付けられている。医師による評価からは臨床的に意味のある結果が得られ、本剤を塗布した被験者もざ瘡改善に効果があったと判断した。以上のエビデンスに基づき、尋常性ざ瘡治療において、本剤を1日1回塗布するというレジメンのベネフィットはリスクを明らかに上回る。

7 参考文献

[Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci. 1999 Feb 2;96\(3\):1152-6.](#)

[Bergfeld WF. The pathophysiology of acne vulgaris in children and adolescents, Part 1. Cutis. 2004 Aug;74\(2\):92-7.](#)

[Bouclier M, Cavey D, Kail N, Hensby C. Experimental models in skin pharmacology. Pharmacol Rev. 1990 Jun;42\(2\):127-54.](#)

- [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 Jul;4(3):138-41.
- [Eichenfield LF](#), Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013 May;131 Suppl 3:S163-86.
- [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. *Rules and Regulations*. 2010 Mar 4. 75(42):9767-77.
- 藤村昭夫、尼岸宏章、雲川忠雄、他、過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡患者の対する臨床薬理試験 Clinical pharmacology of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris、*臨床医薬* 2014; 30(8): 639-49
- [Gloor M](#), Klump H, Wirth H. Cytokinetic studies on the sebo-suppressive effect of drugs using the example of benzoyl peroxide. *Arch Dermatol Res*. 1980;267(1):97-9.
- [Gollnick H](#), Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1 Suppl):S1-37.
- [Gollnick H](#). Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs*. 2003;63(15):1579-96.
- 林伸和、赤松浩彦、岩月啓氏、他、尋常性痤瘡治療ガイドライン、*日皮会誌* 2008; 118(10): 1893-1923
- [Kawashima M](#), Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci*. 2008 Mar;49(3):241-8.
- 川島眞、佐藤伸一、古川福実、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 —、*臨床医薬* 2014; 30(8): 651-68
- 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時（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 —、*臨床医薬* 2014; 30(8): 669-89
- [Kligman AM](#). Acne vulgaris: tricks and treatments. Part II: The benzoyl peroxide saga. *Cutis*. 1995 Nov;56(5):260-1.

Kubota K, Ishizaki T. Dose-dependent pharmacokinetics of benzoic acid following oral administration of sodium benzoate to humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991. 41(4):363-8.

Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Sep;49(3 Suppl):S200-10.

Millikan LE. The rationale for using a topical retinoid for inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):75-80.

Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1986 Dec;25(10):664-7.

Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay A, et al; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb;26 Suppl 1:1-29.

Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007 Aug;6(8):898-905.

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 25 年 10 月 30 日）資料、平成 24 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について、
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000041954.pdf>

Robert-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.

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

Sieber R, Bütikofer U, Bosset JO, Rüegg M. Benzoessäure als natürlicher Bestandteil von Lebensmitteln-eine Übersicht. *Mitt Geb Lebensmittelunters Hyg.* 1989;80:345–62. German.

Sieber R, Bütikofer U, Baumann E, Bosset JO. Über das Vorkommen der Benzoessäure in Sauermilchprodukten und Käse. *Mitt Geb Lebensmittelunters Hyg.* 1990;84:484–93. German.

Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Apr;56(4):651-63.

Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012, 0049: 344-0356.

[Tan J](#), Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2011 Aug;22(4):197-205.

[Thiboutot D](#), Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60(5 Suppl):S1-50.

[Valacchi G](#), Rimbach G, Saliou C, Weber SU, Packer L. Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF- κ B activity and interleukin-1 α gene expression in human keratinocytes. *Toxicology.* 2001 Aug 28;165(2-3):225-34.

[Yentzer BA](#), Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Fleischer AB Jr, et al. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis.* 2010 Aug;86(2):103-8.