2.6.4　薬物動態試験の概要文

目次

略号一覧 4
1 まとめ 5
1.1 アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 5
1.2 アダパレン 5
1.3 BPO 5
2 分析法 7
2.1 分析法－アダパレン 7
2.2 分析法－BPO 7
3 吸収 8
3.1 本剤 8
3.2 アダパレン 8
3.3 BPO－文献データの要約 9
3.3.1 ヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験 9
3.3.2 ウサギにおける *in vivo* 試験 9
4 分布 11
4.1 本剤 11
4.2 アダパレン 11
4.3 BPO－文献データの要約 11
4.3.1 ラットにおける皮膚内分布 11
5 代謝 14
5.1 本剤 14
5.2 アダパレン 14
5.3 BPO－文献データの要約 14
6 排泄 15
6.1 本剤 15
6.2 アダパレン 15
6.3 BPO－文献データの要約 15
7 薬物動態学的薬物相互作用 15
7.1 本剤 15
7.2 アダパレン 16
7.3 BPO 16
8 その他の薬物動態試験 16
8.1 本剤 16
8.2 アダパレン 16
8.3 BPO 16
9 考察及び結論 17
9.1 本剤 17
9.2 BPO 18

10　図表 19
11　参考文献一覧 19

表目次

表 1　摘出ヒト皮膚片で評価された BPO の皮膚透過性 9
表 2　皮膚構造内での BPO の分布 13
表 3　各皮膚構造から検出された ^{14}C 量の BPO 投与量に対する割合（^{14}C%）と、同割合に BPO 及び安息香酸が占める割合（それぞれ b.p.%及び b.a.%） 13

図目次

図 1　BPO 塗布 3、8、及び 24 時間後の表皮、真皮上層部及び真皮深部における BPO 及び安息香酸の総放射能量（μg/cm²） 12

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ADI	Acceptable Daily Intake	許容 1 日摂取量
BPO	Benzoyl Peroxide	過酸化ベンゾイル
dpm	disintegrations per minute	壊変毎分
GRASE	Generally Recognized As Safe and Effective	一般的に安全かつ有効と認められる
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LOD	Limit of Detection	検出限界（値）
LOQ	Limit of Quantification	定量下限（値）
LSC	Liquid Scintillation Counting	液体シンチレーション計数法
SEM	Standard Error of the Mean.	平均値の標準誤差
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
UV	Ultraviolet	紫外線

1 まとめ

1.1 アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

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）を用いた試験は実施しなかった。ヒト血漿中での過酸化ベンゾイル（以下、BPO）の安定性を評価するために実施した試験（RDS.03.VRE.34280 試験 [評価資料 4.2.2.1.1]）では、ヒト血漿に添加されたとき BPO は極めて不安定であり、室温で添加直後に完全に分解されて安息香酸になることが示された。この反応は酸化還元反応によるものと推察される。また、本剤を皮膚に適用後のアダパレンの透過性を検討するため、*in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した（本 CTD「 [2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載）。

1.2 アダパレン

アダパレンの薬物動態試験については、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 2.6.4 項参照）。

1.3 BPO

BPO は、海外では 20 年以上にわたり、20%までの濃度のいくつかの製剤〔単剤又は抗生物質（エリスロマイシン又はクリンダマイシン）との配合剤〕が、一般用（OTC）医薬品又は処方せん医薬品として幅広く使用されている。したがって、BPO の非臨床的及び臨床的な安全性プロファイルは十分に確立していると考えられる。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。以上のことから、BPO を用いた非臨床薬物動態試験は実施せず、本申請の補足情報として、BPO の薬物動態に関する文献データの要約を提示する。

本概要文で提示する一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 動物試験の文献データ（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]）に基づき、BPO の薬物動態学的特性は以下のように要約される。BPO は皮膚塗布後に未変化体として角質層に吸収される。BPO は角質層より下の皮膚層で代謝を受け、ラジカル性代謝物及び非ラジカル性代謝物（安息香酸）が生成する。BPO は安息香酸へと変換されていくが、表皮及び真皮における BPO から安息香酸へ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。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 の未変化体は検出されなかった。このことは、ラット及びウサギを用い

た *in vivo* 経皮投与試験でも確認されており、ウサギでは、BPO 皮膚塗布の 30 分後に安息香酸は最高血漿中濃度に到達した（Sahut et al. 1985 [文献 4.3.65]）。

BPO（^{14}C 標識体）をサルに皮膚塗布又は筋肉内投与したとき、吸収された安息香酸はほぼすべて、安息香酸のまま速やかに尿中排泄された（その他の代謝物の割合は 5%未満）。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（Nacht et al. 1981 [文献 4.3.58]）。このような BPO 又は安息香酸の皮膚塗布又は筋肉内投与時の薬物動態は、経口投与後の薬物動態とは異なるものであり、BPO 又は安息香酸の経口投与時には、主に肝臓での初回通過時に安息香酸が馬尿酸へと変換された（Baldrick 2001 [文献 4.3.7]）。

安息香酸はヒト腸内でフェニルアラニンから合成される内因性化合物でもあり、肝臓でグリシン抱合を受けて馬尿酸に変換され、尿中排泄される。したがって、BPO 皮膚塗布後の外因性安息香酸の血漿中濃度を測定するためには、内因性安息香酸の存在レベルを確認する必要がある。

安息香酸は食品添加物として一般に使用されており、経口投与すると速やかに吸収され、ヒトでは、1 mg/kg の経口投与後 24 時間以内に馬尿酸として完全に排泄される（Baldrick 2001 [文献 4.3.7]）。この挙動は BPO の皮膚塗布時とは全く異なるものである。経皮吸収過程では、安息香酸は肝初回通過効果を受けず、血中に直接移行する。筋肉内投与でも肝初回通過効果を受けず、同じ結果が得られた。また、腎クリアランスが速いため、その後も肝臓を通過せずに排泄されると考えられる。アカゲザルを用いた試験では、BPO の皮膚塗布後、血中及び尿中から安息香酸のみが回収され、非経口投与後に BPO 及び馬尿酸として排出されることを示す証拠は得られなかった（Nacht et al. 1981 [文献 4.3.58]）。この試験結果は、ヒトにおける挙動を裏付けるものと思われる。

以上のことから、動物、ヒトのいずれにおいても、BPO は皮膚塗布後に未変化体として角質層に吸収され、皮膚内で速やかに安息香酸に変換された後、安息香酸として体循環に吸収される。その後、安息香酸は速やかに尿中排泄され、全身曝露量は極めて低い。これらのデータは、BPO が最も多く分布するのが、毛包脂腺系（尋常性ざ瘡治療薬としての BPO の主な標的皮膚部位に一致）を含む皮膚の最外層であることを示唆している。

本概要文で提示した BPO の薬物動態試験（公表文献）で使用された動物種は、ラット、ウサギ、及びサルであった。ラット及びウサギは、BPO の毒性評価にも使用された動物種である。

2 分析法

2.1 分析法－アダパレン

マウス、ラット、ウサギ、及びイヌ血漿中アダパレンの定量分析法については、単剤の承認申請時に評価した（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）。その後、ミニブタ血漿中アダパレンの分析法を確立した。この分析法（下表）は、ミニブタ以外の上記動物種について既に確立した方法と同様の特性を有している。

ミニブタ血漿中アダパレン定量分析法

動物種	試料	試料前処理	酵素加水分解処理の有無	サンプルサイズ（mL）	検量線の範囲（ng/mL）	検出限界（ng/mL）	試験番号
ミニブタ	血漿	液-液抽出	有	0.5	0.25 to 10	0.25	RDS.03.VRE.34127 [評価資料 4.2.2.1.2]、RDS.03.VRE.34127.S01 [評価資料 4.2.2.1.3]、RDS.03.VRE.34127.S02 [評価資料 4.2.2.1.4]

2.2 分析法－BPO

ヒト血漿中での BPO の安定性を評価する試験を実施した（RDS.03.VRE.34280 試験 [評価資料 4.2.2.1.1]）。この試験の結果、ヒト血漿に添加した BPO は極めて不安定であり、室温で添加直後に完全に分解されて安息香酸になることが示された。この反応は酸化還元反応によるものと推察される。また、安息香酸は内因性化合物でもあり、その血漿中濃度は 3 名の供血者の間で大きなばらつきがあることが判明した。これらの結果は、文献に報告されている *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験データを裏付けるとともに、非臨床試験及び臨床試験において BPO 未変化体の濃度を測定する必要がないことの根拠となっている。

皮膚中の BPO 濃度、並びに血漿中及び尿中の安息香酸濃度の測定には、いくつかの分析方法が使用された。Nacht et al.（1981 [文献 4.3.58]）及び Wepierre et al.（1986 [文献 4.3.73]）の公表文献では、^{14}C-BPO が使用された。

In vitro 皮膚透過性試験の検体の分析には、液体シンチレーション計数法（LSC）が使用されている〔Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.3.A]）、Wepierre et al. 1986（[文献 4.3.73]、概要表 [2.6.5.5.A]）〕。

In vitro 皮膚透過性試験及びラットにおける *in vivo* 試験の皮膚検体は、アセトン又はメタノール抽出後、薄層クロマトグラフィー（TLC）に供され、検体中の BPO、安息香酸、及び馬尿酸が分離された。検出には、紫外線（UV）検出器（BPO、安息香酸、及び馬尿酸の非放射標識体を標準品として使用）、オートラジオグラフィー、又は LSC（プレート上に分離された各スポットの放射能量を測定）が使用された。

サルにおける *in vivo* 試験の尿検体には、TLC が使用された。

尿中代謝物プロファイルを評価する際には、TLC 後に回収した画分が、UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いて分析された。BPO、安息香酸、及び馬尿酸の非放射標識体が標準品として使用され、推定される代謝物の特性が検討された。

ウサギへの BPO 非標識体の皮膚塗布後に採取した血漿検体中の安息香酸濃度は、UV 検出器付き HPLC 法（p-クロロ安息香酸を内部標準として使用）により分析されている〔Sahut et al. 1985（[文献 4.3.65]、概要表 [2.6.5.4.A]）〕。血漿検体は、分析前にアセトニトリルにより除タンパク処理され、除タンパク処理後の残留物に含まれる安息香酸をメタノール抽出後、HPLC 法により分析された。

これらの公表文献には、定量下限（LOQ）又は検出限界（LOD）、若しくはその両方が記載されなかった。

3　吸収

3.1　本剤

本剤を皮膚塗布したときの BPO 又は安息香酸の透過性を検討する試験は実施しなかった。本剤を用いて実施した反復経皮投与毒性試験で、アダパレン濃度を測定した。

***In vivo* トキシコキネティクス試験**

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]）を用いた本剤の 4 週間反復経皮投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価したところ、単剤のアダパレンゲル 0.1%投与群と比べて、本剤中に BPO が存在していても *in vivo* におけるアダパレンの動態プロファイルに変化は認められなかった。また、本剤を用いて実施したミニブタ 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]）で評価したトキシコキネティクスの結果（本 CTD「[2.6.6] 毒性試験の概要文」に要約）から、本剤を皮膚塗布した後のアダパレンの曝露量が定量下限値未満又は極めて低値であることが示された。

以上の結果は、本剤の臨床薬物動態データと同様であった（RD.06.SRE.18097 試験、本 CTD「[2.7.2] 臨床薬理の概要」参照）。

本剤のトキシコキネティクスデータの概要は、概要表「[2.6.7.3] トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧」に示す。

3.2　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）。

3.3　BPO－文献データの要約

3.3.1　ヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験

Nacht et al.（1981 [文献 4.3.58]）は、摘出ヒト皮膚片を用いて、拡散セル法による試験を実施した（概要表 [2.6.5.3.A]）。白人成人の腹部から厚さ 700～800 µm のヒト皮膚片が採取され、採取直後又は適切な条件下で保存後に使用された。円盤状の皮膚（直径 4.3 cm）が拡散セルに装着された（拡散面積：5.08 cm^2）。^{14}C-BPO の 10%懸濁液（水性エマルジョン）900 µg/cm^2 が、角質層に 8 時間塗布適用された。所定の時間間隔でレセプター液が分取され、放射能が LSC 法により分析された。皮膚表面に残留した被験物質は、エタノールを用いた洗浄処理により除去された。これらの洗浄液は、TLC 及びオートラジオグラフィーにより分析された。その後、皮膚層に含まれる放射性成分がメタノール抽出により分離され、TLC 及びオートラジオグラフィーにより分析された。*In vitro* 透過性試験はすべて、2 回ずつ実施された。

結果：摘出皮膚片で評価された BPO の皮膚透過性を以下の表 1 に示す。

表 1　摘出ヒト皮膚片で評価されたBPOの皮膚透過性

	放射性物質の総回収率に占める割合（%）	同定された物質
皮膚表面の洗浄分	95.5	BPO
皮膚層からの回収分	2.6	BPO 及び安息香酸 [a]
レセプター液回収分	1.9	安息香酸
合計	100.00	

[a]:　各成分がほぼ 1/2 ずつを占めた。

出典：Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.3.A]）

BPO の総皮膚透過量（皮膚層及びレセプター液中の量）は塗布量の 4.5%であった（透過速度 5.1 µg/cm^2/hour に相当）。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、そこでレセプター液に入る前に安息香酸に変換された。レセプター液から回収された放射性物質がすべて（100%）安息香酸であったことから、BPO 皮膚塗布後に BPO の血中曝露は生じないと予想されることが示された。

3.3.2　ウサギにおける *in vivo* 試験

Sahut et al.（1985 [文献 4.3.65]）により実施された試験（概要表 [2.6.5.4.A]）の目的は、基剤からの BPO の放出速度、並びに皮膚透過性及び体循環への到達性を *in vivo* で検討することであった。BPO 濃度 10%の 3 種類の外用製剤〔2 種類のゲル（PANOXYL® 10 及び ACNECID® 10）及び 1 種類のローション（CUTACNYL® 10）〕を皮膚塗布した後の全身曝露量が比較された。3 群の

ニュージーランド白色種ウサギ（雌雄各 6 匹/群）が使用された。各動物の剃毛した背部皮膚（10 × 15 cm）に、1 種類の製剤 5 g が 33 日間連日塗布された。塗布期間中、塗布部位を舐めないよう、カラーが装着された。

BPO は皮膚内で安息香酸へと完全に変換されるため、BPO 由来物質の全身曝露量は、安息香酸の血漿中濃度を測定することにより評価された。安息香酸の分析には、UV 検出器付き HPLC 法が用いられた。0、5、12、19、26、及び 33 日目の塗布前、塗布 30 分後、及び塗布 3 時間後に血液検体が採取された。内因性安息香酸の血漿中濃度も 2 日間連続で 3 回測定された。各動物における測定値 6 つの平均値をベースラインとして用い、投与に起因する血漿中安息香酸濃度の変化が評価された。ニュージーランド白色種ウサギでは、内因性安息香酸の平均濃度は 882 ± 208 ng/mL に相当すると判断された。

結果：5 日目における血漿中安息香酸濃度は、塗布 3 時間後より塗布 30 分後の方が高く、800～2000 ng/mL の範囲であった。最も高濃度が検出されたのは、ゲル剤 PANOXYL® 10 の塗布後であった。12～33 日目における血漿中安息香酸濃度も、塗布 3 時間後より塗布 30 分後の方が一貫して高かった。また、5～33 日目に低下傾向が認められ、5 日目の塗布 3 時間後における血漿中濃度が 400～800 ng/mL の範囲であったのに対し、26 日目又は 33 日目、若しくはその両方における血漿中濃度はおおむね 400 ng/mL を下回った。

以上の結果から、皮膚透過速度及び血漿中消失速度が速いことが示された。投与期間の経過に伴い皮膚透過性が低下したが、この原因はおそらく皮膚の肥厚 にあると推察された。3 種類の製剤の投与 5～33 日目では、外因性安息香酸の投与前濃度はおおむね 400 ng/mL 未満であった。著者らは、このような結果が得られた原因が、血漿クリアランスが低いことでなく、皮膚がリザーバー効果を示すことにあると推察した。最後に、33 日目の投与 24 時間後に測定した血漿中濃度が内因性安息香酸の濃度と大差なかったことから、長期の蓄積性は認められなかった。

以上の結論として、この試験の実施条件下では、血漿中安息香酸濃度の測定値が高値であったのは BPO 皮膚塗布の 30 分後のみであったことから、ウサギでは、BPO の皮膚透過及び安息香酸への変換が速やかであることが確認された。

4 分布

4.1 本剤

本剤を用いた試験は実施しなかった。

4.2 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）。

4.3 BPO－文献データの要約

4.3.1 ラットにおける皮膚内分布

Wepierre et al.（1986 [文献 4.3.73]）は、ラットの皮膚に塗布したときの各皮膚層における BPO の濃度勾配及び開裂の程度を *in vivo* で検討した（概要表 [2.6.5.5.A]）。

放射標識体 ^{14}C-BPO（100 µCi/g）を含有する 10% BPO 水性ゲル（ゲル組成：プロピレングリコール、ポリオキシエチレングリコール 23-ラウリルエーテル、カルボキシポリメチレン、水）が調製された。SD 系雄ヘアレスラットの背部皮膚 5.3 cm^2 に、1 匹あたりゲル 100 mg が塗布され、舐め及び引っ掻きからの保護の下に、3、8、又は 24 時間適用された。各適用時間群に 4 匹が割り付けられた。各適用時間の終了時に 3 匹が屠殺され、適用部位皮膚が採取された。余剰分のゲルが拭き取られ、粘着テープを用いた皮膚表面のストリッピング操作を 20 回繰り返すことにより、角質層が除去された。皮膚を凍結させた後、パンチ生検による検体 2 枚が採取された。生検検体がクライオトームに固定され、皮膚表面と平行に厚さ 20 µm（表皮）及び 40 µm（真皮）の切片が切り出された。放射性物質が抽出され、LSC 法により分析された。分析結果は BPO 換算量で表し、角質層については µg/cm^2 単位、表皮及び真皮組織については µg/cm^3 単位で表示された。

各適用時間群の残り 1 匹では、皮膚検体中の BPO の生体内変換が評価された。各皮膚検体から余剰分の基剤及び角質層を除去後、4 枚の生検検体が採取され、表皮（0～50 µm）、真皮上層部（50～300 µm）、及び真皮深部（300～1000 µm）に分離された。放射性物質がアセトン抽出され、TLC（UV 検出）により分析された。分析時には、BPO、安息香酸、及び馬尿酸の非放射標識体が標準品として使用された。^{14}C 量〔壊変毎分（dpm）単位で表示〕から、BPO 及び安息香酸の相対的割合（%）が算出された。意味のある量の馬尿酸は検出されなかったため、馬尿酸の割合（%）は無視された。

結果：

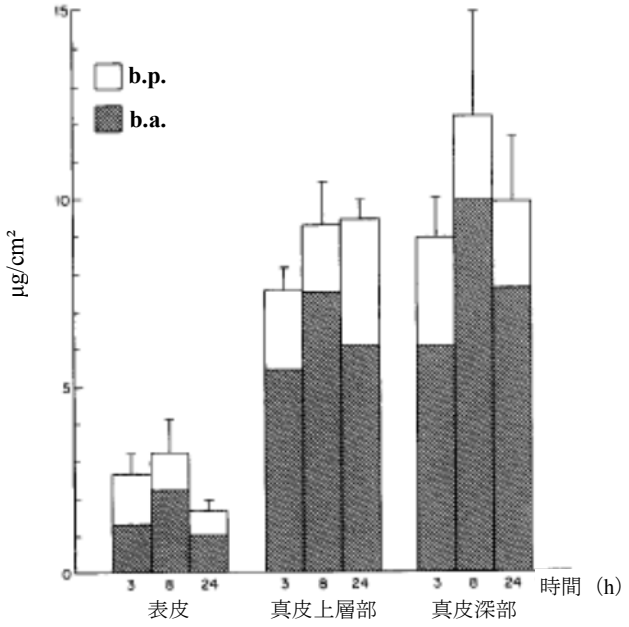
- **角質層における BPO の分布及び変換：**

皮膚表面から角質層深部にかけて、放射能に濃度勾配が認められ、3 桁単位で低下を示した。3、8、及び 24 時間後に角質層から回収された総放射能量は、BPO 換算量でそれぞれ 215 ± 44 μg/cm^2、272 ± 106 μg/cm^2、及び 323 ± 115 μg/cm^2 であり（表 2 参照）、BPO 及び安息香酸の相対割合はそれぞれ 70～81%及び 19～30%であった。3 時点の間で有意な変化は認められなかった。

- **表皮及び真皮における BPO の分布及び変換：**

皮膚表皮（角質層を除く）における標識体の分布はわずかな濃度勾配を示し、投与 3 時間後と 24 時間後の間で有意な変化はみられなかった。真皮深部における平均放射能濃度（60 μg/cm^3）は、表皮中の濃度（400 μg/cm^3）より 7 倍近く低かった。表皮及び真皮（上層部及び深部）における総放射能量（BPO 換算量）を、図 1 及び表 2 に示す。真皮上層部と真皮深部の間では、総放射能量（BPO 換算量）に有意差は見られなかった。

図 1　BPO塗布 3、8、及び 24 時間後の表皮、真皮上層部及び真皮深部におけるBPO及び安息香酸の総放射能量（μg/cm²）



図内：b.p.：過酸化ベンゾイル；b.a.：安息香酸。
いずれの値も、6 検体の平均値 ± SEM を示す。
出典：Wepierre 1986（[文献 4.3.73]、概要表 [2.6.5.5.A]）

表 2　皮膚構造内でのBPOの分布

適用時間	平均放射能量（μg/cm²）			
	角質層	表皮	真皮	
			上層部	深部
3 時間	215 ± 44	2.6 ± 0.5	7.5 ± 0.6	8.9 ± 1.1
8 時間	272 ± 106	3.2 ± 0.9	9.2 ± 1.1	12.2 ± 2.7
24 時間	323 ± 115	1.7 ± 0.3	9.4 ± 0.5	9.9 ± 1.7

値は 6 検体の平均値 ± SEM。

真皮上層部：50～300 μm、真皮深部：300～1000 μm

出典：Wepierre 1986（[文献 4.3.73]、概要表 [2.6.5.5.A]）

表皮から真皮深部にかけて、安息香酸の相対的割合（%）が上昇した（表 3 参照）。3 つの採取時点のデータを併合したとき、表皮における安息香酸の割合（%）は 50～68%であった。平均値 59 ± 5%は、角質層（23 ± 3%）と比較して有意に高かった（$p < 0.01$）。真皮における安息香酸の割合（%）は 64～81%であった。平均値 74 ± 3%は、表皮と比較して有意に高かった（$p < 0.05$）。

表 3　各皮膚構造から検出された ^{14}C量のBPO投与量に対する割合（^{14}C%）と、同割合にBPO及び安息香酸が占める割合（それぞれb.p.%及びb.a.%）

適用時間	3 時間後			8 時間後			24 時間後		
	^{14}C%	b.p.%	b.a.%	^{14}C%	b.p.%	b.a.%	^{14}C%	b.p.%	b.a.%
角質層	11.4 ± 2.3	9.3	2.1	14.4 ± 5.6	10.1	4.3	17.1 ± 6.1	13.8	3.3
テープストリップの最初の 2 片	8.7 ± 2	7.1	1.6	9.2	6.5	2.7	12.8 ± 5.1	10.3	2.5
表皮	0.14 ± 0.03	0.07	0.07	0.17 ± 0.05	0.05	0.12	0.09 ± 0.01	0.04	0.05
真皮上層部	0.40 ± 0.03	0.11	0.29	0.49 ± 0.06	0.09	0.4	0.50 ± 0.03	0.18	0.32
真皮深部	0.47 ± 0.06	0.15	0.32	0.65 ± 0.14	0.12	0.53	0.53 ± 0.09	0.12	0.41
皮膚全層	12.4 ± 2.4	9.6	2.8	15.7 ± 5.5	10.4	5.3	18.2 ± 6.0	14.1	4.1

^{14}C%値は、角質層については 3 検体、表皮及び真皮については 6 検体の平均 ± SEM である。

出典：Wepierre et al. 1986（[文献 4.3.73] 、概要表 [2.6.5.5.A]）の Table 1

以上の結論として、これらの実験条件では、吸収された BPO の大部分は角質層に分布し、これがリザーバーを形成して下部構造への持続的な BPO の流れが生じていることが示唆された。

角質層における BPO の安息香酸への変換はわずかであった一方、表皮及び真皮では、総放射能量に対する安息香酸の割合が 50～81%に達した。表皮及び真皮では、安息香酸への生体内変換率が 24 時間変化しなかったことから、著者らは、両組織には、BPO の吸収速度と生体内変換速度及び血中への吸収過程が等しくなる定常状態が存在するという結論に達した。安息香酸のみが体循環に移行する。

5　代謝

5.1　本剤

本剤を用いた試験は実施しなかった。

5.2　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）。

5.3　BPO－文献データの要約

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〔Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.10.A]）〕で検討されている。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]）〕に皮膚塗布することによって評価されている。これらの試験については、上記の「吸収」及び「分布」項に記載している。これらの結果から、BPO は循環血中に入る前に皮膚内で安息香酸のみに速やかに代謝されると結論付けられた。

^{14}C-BPO の代謝経路は、サルに皮膚塗布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]）〕。アカゲザル（雌 1 匹及び雄 2 匹）が保定いすに拘束され、刈毛した前腕腹側部皮膚に、無担体の放射標識 BPO 139 µg を含有するアセトン溶液が塗布された。塗布 24 時間後、皮膚表面から BPO の余剰分が除去された。4 週間の休薬期間の後、各動物に ^{14}C-BPO 91.3 µg を含有するプロピレングリコールが筋肉内投与された。投与後 7 日間（投与後 0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間、その後は 24 時間毎）の尿検体を採取することにより、BPO の消失動態が評価された。各尿検体から約 1.0 mL が分取され、LSC 法による測定に供された。放射能濃度が最も高かった尿検体のみを用いて、代謝物が同定された。

結果：放射性物質の尿中排泄量が最も多かったのは、筋肉内投与では投与後 6 時間、皮膚塗布では塗布後 12～48 時間であった。投与 7 日後に採取した尿検体では、放射能は検出下限未満であった。皮膚塗布後における投与放射能の尿中回収率は 45%であり、残りの放射能は吸収されず皮膚表面から回収された。代謝プロファイルは 3 匹で同様であり、性差は認められなかった。投与経路（筋肉内投与又は皮膚塗布）にかかわらず、尿中から回収された放射能の 95%以上を安息香酸が占めた。著者らによれば、皮膚塗布後に、極性の高い構造未知の微量代謝物 3 種類が検出されたが、筋肉内投与後には検出されず、これらの代謝物が尿中の ^{14}C 標識体に占める割合は 5%未満であった。馬尿酸は尿中から検出されなかった。

6　排泄

6.1　本剤

本剤の試験は特に実施しなかった。

6.2　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）。

6.3　BPO－文献データの要約

上記の「代謝」の項に記載したとおり、Nacht et al.（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 *in vivo* で間接的に評価した（概要表 [2.6.5.13.A]）。実施さ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。

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　本剤

本剤の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

本剤の *in vivo* 非臨床試験では、全身的な薬物動態学的相互作用は認められなかった。

BPO は、アダパレンのヒト皮膚内代謝を変化させない（本 CTD「[2.7.1] 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 2.3 項 RDS.03.SRE.4708 試験）。ヒト皮膚における BPO の代謝に対するアダパレンの影響については検討しなかったものの、以下の点から、アダパレンと BPO が局所において薬物動態学的相互作用を示す可能性が低いことが示唆される。

- 1.3 項に要約したように、動物、ヒトのいずれにおいても、BPO は皮膚内で安息香酸に速やかに変換される〔Nacht et al.1981 [文献 4.3.58]、Yeung et al. 1983 [文献 4.3.77]、Morsches and Holzmann 1982 [文献 4.3.57]、OECD SIDS benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]、Wepierre et al.

1986 [文献 4.3.73]〕。BPO は皮膚に吸収されるが、安息香酸に変換されて初めて全身に吸収される。この知見は Morsches and Holzmann 1982 [文献 4.3.57]（OECD SIDS benzoyl peroxide 2002 [文献 4.3.61]に引用）により明らかにされており、BPO の全身曝露の可能性を示す公表データはない。さらに、Nacht et al.（1981 [文献 4.3.58]）は、ヒト皮膚全層を用いた試験及びアカゲザルを用いた *in vivo* 試験において、代謝動態が濃度依存性を示さないこと、また、体循環吸収後の腎クリアランスが速やかであるため、肝臓を通過しないことを示しており、蓄積による全身毒性が生じることはないと予想される。

- ヒト皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験（本 CTD [2.7.1]「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 2.1 項 RDS.03.SRE.4781 試験）において、本剤の皮膚塗布後、アダパレンの大部分は皮膚の上層（表皮、角質層など）に分布した。皮膚塗布 16 時間後に真皮まで浸透するアダパレンは微量（0.02 ± 0.05 µg）であり、皮膚を透過したアダパレン濃度（レセプター液中の濃度）は定量下限（1 ng/mL）に達しないことが示された。

以上のことから、文献データにより示されているように、BPO は皮膚内で安息香酸に代謝された後、体循環に移行し消失する。この変換は皮膚内の BPO 濃度により影響を受けないことが示されている。さらに、アダパレンの主な皮膚分布と BPO の主な皮膚内代謝が生じるコンパートメントは異なることが示されていることからも、相互作用の可能性は低いものと推察される。

7.2　アダパレン

アダパレンの薬物動態学的薬物相互作用については、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）。

7.3　BPO

該当資料なし。

8　その他の薬物動態試験

8.1　本剤

本剤のその他の薬物動態試験は実施していない。

8.2　アダパレン

該当資料なし。

8.3　BPO

該当資料なし。

9　考察及び結論

9.1　本剤

2 つの有効成分の薬物動態は十分に検討されている。

以下の理由から、*in vivo* 非臨床試験では、BPO 及び安息香酸の血漿中濃度はモニタリングしなかった。

- BPO は皮膚塗布後、速やかに安息香酸に変換され、体循環中からは安息香酸のみが回収される。
- ヒト血漿中での BPO の安定性を評価するために実施した試験（RDS.03.VRE.34280 試験 [評価資料 4.2.2.1.1]）では、ヒト血漿に添加されたとき BPO は極めて不安定であり、室温で添加直後に完全に分解されて安息香酸になることが示された。この反応は酸化還元反応によるものと推察される。
- 安息香酸は腸内でフェニルアラニンから合成される内因性化合物であり、食品添加物等として広く使用されている。*In vivo* では、内因性安息香酸の濃度、食事由来の摂取などにより、安息香酸の生理的濃度の個体間及び個体内変動が大きい可能性が高いと考えられた。このことは、ヒト血漿を用いた安定性試験において確認された（RDS.03.VRE.34280 試験 [評価資料 4.2.2.1.1]）。

臨床薬物動態試験（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 CTD「[2.7.2] 臨床薬理の概要」の 2.1.1 項参照）。皮膚塗布量 1 g は、BPO の 1 日量 25 mg に相当する。塗布した BPO の 100%が安息香酸として吸収され、安息香酸として排泄されると仮定すると、体重 50 kg のヒトでは、安息香酸の 1 日あたりの最大全身曝露量が 0.5 mg/kg/day に相当する。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（WHO 2005 [文献 4.3.75]）は、安息香酸及び安息香酸塩（このグループには、ベンジルアルコール、酢酸ベンジル、ベンズアルデヒドが含まれる）に共通の許容 1 日摂取量（ADI）を安息香酸換算で 5 mg/kg 体重と規定している（OECD SIDS for benzoates 2001 [文献 4.3.60]）。このことは、患者に 1 日 1～2 g の本剤を投与したときの安息香酸の曝露量が、WHO により規定された安息香酸塩類の ADI の 10～20%に相当することを意味する。ただし、この算出には極めて慎重なアプローチを使用していること、また、ADI は通常、食品による生涯曝露を想定して規定されており、尋常性ざ瘡用の医薬品（連日塗布されるものの、投与サイクルが最長 3 カ月）として使用される場合と比較して、リスクが過大に推定されていることを考慮する必要がある。安息香酸の安全性評価については、本 CTD「[2.6.6] 毒性試験の概要文」に詳述する。

アダパレン濃度は、本剤を用いて実施したすべての *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬物動態試験でモニタリングした。

総合的に見て、ゲル製剤に配合した 2 つの有効成分の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

9.2 BPO

本剤の基剤とは処方が異なる各種基剤で調整された BPO 単剤を投与したときの薬物動態について文献的に検討した。

提示した一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 動物試験の文献データ（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]）に基づき、BPO の薬物動態学的特性は以下のように要約される。

BPO は皮膚塗布後に未変化体として角質層に吸収され、その下の層で次第に安息香酸に変換される〔Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.3.A]）、Wepierre et al. 1986（[文献 4.3.73]、概要表 [2.6.5.5.A]）〕。このことは、BPO が、尋常性ざ瘡治療薬としての主な標的皮膚部位である毛包脂腺系を含む皮膚の最外層に最も多く分布することを意味している。

この BPO から安息香酸への代謝的変換は迅速かつ完全に行われる。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 の未変化体は検出されなかった〔Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.10.A]）、Wepierre 1986 et al.（[文献 4.3.73]、概要表 [2.6.5.9.A]）〕。このことは、ラット及びウサギを用いた *in vivo* 経皮投与試験でも確認されており、ウサギでは、BPO 皮膚塗布の 30 分後に安息香酸は最高血漿中濃度に到達した〔Sahut et al. 1985（[文献 4.3.65]、概要表 [2.6.5.4.A]）〕。

アカゲザルでは皮膚塗布後又は筋肉内投与後、体循環に移行した安息香酸はほぼすべて、安息香酸のまま尿中に速やかに排泄され、尿中に馬尿酸は検出されなかった〔Nacht et al. 1981（[文献 4.3.58]、概要表 [2.6.5.13.A]）〕。安息香酸はヒト腸内でフェニルアラニンから合成される内因性化合物であり、肝臓でグリシン抱合を受けて馬尿酸に変換され、尿中排泄される。安息香酸は食品添加物として一般に使用されており、経口投与すると速やかに吸収され、24 時間以内に馬尿酸として完全に排泄される（Baldrick 2001 [文献 4.3.7]）。

この挙動は BPO の皮膚塗布後とは全く異なるものである。経皮吸収過程では、安息香酸は肝初回通過効果を受けず、血中に直接移行する。筋肉内投与でも肝初回通過効果を受けず、同じ結果が得られた。また、腎クリアランスが速いため、その後も肝臓を通過せずに排泄されると考えられる。アカゲザルを用いた試験では、BPO の皮膚塗布後、血中及び尿中から安息香酸のみが回収され、非経口投与後に BPO 及び馬尿酸として排出されることを示す証拠は得られなかった。この試験結果は、ヒトにおける挙動を裏付けるものと思われる。

臨床薬物動態試験（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 を塗布した（本 CTD「[2.7.2] 臨床薬理の概要」の 2.1.1 項参照）。皮膚塗布量 1 g は、BPO の 1 日量 25 mg に相当する。塗布した BPO の 100%が安息香酸として吸収され、安息香酸として排泄され

ると仮定すると、体重 50 kg のヒトでは、安息香酸の 1 日あたりの全身曝露量は最大でも 0.5 mg/kg/day に相当すると算出される。

BPO は、動物、ヒトのいずれにおいても、塗布投与後の皮膚内で急速に安息香酸に変化し、安息香酸として全身吸収された後、速やかに尿中に排泄されるため全身曝露は極めて低い。

本概要文で提示したすべての *in vivo* 薬物動態試験で、本剤の予定投与経路である BPO の経皮投与（皮膚塗布）での検討が行われた。

薬物動態の評価に用いられた動物種のうち、ラット及びウサギは BPO の毒性評価にも使用された動物種である。

10　図表

図表は本文中の該当箇所に記載した。

11　参考文献一覧

[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 4.3.29] 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 4.3.45] 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 －. 2014b, 30:669-689

[文献 4.3.57] Morsches B, Holzmann H. [Studies on the percutaneous absorption of benzoyl peroxide [authors transl]. ARZNEIMITTELFORSCHUNG.1982,0032(3):0298-0300.

[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 4.3.60] 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/OECDSIDS/INDEXCHEMIC.htm>

[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 4.3.69] Swauger JE, Dolan PM, Zweier JL, Kuppusamy P, Kensler TW. Role of the benzoyloxyl radical in DNA damage mediated by benzoyl peroxide. Chem. Res. Toxicol. 1991;4:223-228.

[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