目次

1 背景及び要約 3
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 国内試験 5
2.1.1 27122 試験 5
2.2 海外試験 12
2.2.1 2685 試験 12
2.2.2 18097 試験 13
3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
3.1 アダパレン及び安息香酸の薬物動態プロファイル 16
3.1.1 国内試験及び海外試験のデータ比較 16
3.1.2 結論 19
3.2 特殊集団 20
4 特別な試験 20
5 参考文献 20

表一覧

表 1 薬物動態試験の概観 3
表 2 アダパレンの薬物動態パラメータ（27122 試験） 8
表 3 Day 1 及び 5 の安息香酸の薬物動態パラメータ（27122 試験） 9
表 4 最終塗布後の血漿中アダパレン濃度（2685 試験） 13
表 5 定量限界以上の濃度が認められた被験者の血漿中アダパレン濃度（18097 試験） 14
表 6 定量限界以上の濃度が認められた被験者の血漿中アダパレンのパラメータ（18097 試験） 15
表 7 食物を摂取後の安息香酸の推定最高血漿中濃度 18

図一覧

図 1 定量可能な濃度が認められた各被験者の血漿中アダパレン濃度の推移（27122 試験） 7
図 2 Day 1 の安息香酸の平均血漿中プロファイル（27122 試験） 10
図 3 Day 5 の安息香酸の平均血漿中プロファイル（27122 試験） 10
図 4 測定可能な血漿中アダパレン濃度の推移（18097 試験） 15
図 5 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%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） 19

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AUC	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BLD	Below the limit of detection	検出限界未満
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	Drug concentration in plasma at predose	投与前の血漿中薬物濃度
FDC	Fixed-dose combination	配合剤
H. pomatia	*Helix pomatia*	リンゴマイマイ
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	Limit of quantification	定量限界
NA	Not applicable	該当なし
NR	Not reportable	報告不可
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
SD	Standard deviation	標準偏差
T_{max}	Time drug is present at maximum concentration	最高血中濃度到達時間

1　背景及び要約

申請者は、尋常性ざ瘡の外用治療薬としてゲル剤形にアダパレン 0.1%と過酸化ベンゾイル（以下、BPO）2.5%を固定量配合した医療用医薬品を開発した。2016 年 2 月 16 日現在、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（以下、本剤）は 60 ヵ国で承認されている。本剤にはアダパレン（レチノイド様作用を有する）と BPO（抗菌作用と角質溶解作用を有する酸化剤）が配合されている。

アダパレン 0.1%ゲル剤は 2008 年 7 月に本邦で承認され、申請者がディフェリン®ゲル 0.1%として市販している。

一方、BPO は、本邦では、申請者の本剤開発時点において新有効成分に該当し、日本人での安全性情報は存在していなかった。

本剤の臨床薬物動態プロファイルについては、海外での本剤承認に向けて複数の海外試験で検討されてきた。これらの海外データとともに、その後本邦で得られたデータを要約したものを記載する。本申請書では、3 つの反復塗布試験（1 試験は健康被験者、2 試験は尋常性ざ瘡患者を対象とした）のデータに基づいて本剤の薬物動態プロファイルを提示する（表 1 参照）。

表 1　薬物動態試験の概観

試験番号 総括報告書番号	治験薬	試験終了年	投与期間	被験者
国内試験				
27122 RD.07.SRE.27122 [5.3.3.1.1]	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル BPO 2.5%ゲル BPO 5%ゲル ゲル基剤	[redacted] 年	5 日間	健康成人男性
海外試験				
2685 RD.03.SRE.2685 [5.3.3.2.1]	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル アダパレン 0.1%ゲル	[redacted] 年	10 日間	成人尋常性ざ瘡患者
18097 RD.06.SRE.18097 [5.3.3.2.2]	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル アダパレン 0.1%ゲル	[redacted] 年	30 日間	成人尋常性ざ瘡患者

出典： 27122 試験 [5.3.3.1.1]、2685 試験 [5.3.3.2.1]、18097 試験 [5.3.3.2.2]

- 健康成人日本人被験者
  - アダパレンと安息香酸（BPO の代謝物）の全身曝露量を検討する目的で、日本人成人男性を対象とした試験を実施した（27122 試験 [5.3.3.1.1]）。本剤、BPO 5%ゲル、BPO 2.5%ゲル又はゲル基剤を 1 日 1 回、連続 5 日間、被験者の顔面に塗布した。本試験では、BPO の代謝物である安息香酸を測定した。アダパレンと安息香酸の血漿中濃度測定にはバリデート済みの分析法を用いた。定量限界（LOQ）はアダパレンが 0.10 ng/mL、安息香酸が 20 ng/mL であった。

- 成人尋常性ざ瘡患者を対象とした海外試験

  - 2 つの反復塗布試験でアダパレンの全身曝露量を検討した（2685 試験 [5.3.3.2.1] 及び 18097 試験 [5.3.3.2.2] ）。2 つの試験とも想定最大条件下（2 g を顔面、上背部及び上胸部［約 1000 cm^2 の体表面積］に塗布）で実施し、血漿中アダパレン濃度のみを測定した。

  - 2685 試験では治験薬を 10 日間塗布した。血漿中アダパレンの定量化に用いた測定法の LOQ は 0.25 ng/mL、検出限界（LOD）は 0.15 ng/mL であった。

  - 2685 試験後に実施された 18097 試験では、塗布期間が長く（30 日間）、分析法の感度が向上した（LOQ=0.1 ng/mL）。

27122 試験は、2010 年 9 月 27 日の治験相談の際の、医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言に従ってデザインされた。2010 年 10 月 27 日付の議事録において、BPO が日本人被験者の血中に移行しないことを確認するよう PMDA が申請者に要請した。その時点で、申請者は、BPO は不安定であるため、血漿中濃度の測定は事実上非常に難しいと回答した。それに対し、PMDA は血漿中の BPO 測定が困難であることを認めつつも、BPO が本剤に含まれていること、当相談時点で本邦では新有効成分であることを鑑みれば、BPO が血中に移行しないことを確認する必要があると判断した。申請者は PMDA の要請に応じ、本試験で安息香酸濃度の分析を行った。

日本以外では、BPO は一般用医薬品として 10%までの濃度で、医療用医薬品では単剤（Cutacnyl®［BPO］ゲル 2.5%等）又は抗生物質との配合剤として 20%までの濃度で広く市販されている。また、海外において 30 年以上前から効果的な尋常性ざ瘡治療薬として認知されており、臨床及び非臨床の安全性プロファイルが十分に確立している。したがって、上記 2 つの海外薬物動態試験では BPO の血漿中濃度を検討しなかった。

本剤の臨床開発プログラムには綿密な QT/QTc（Thorough QT/QTc）試験が含まれていなかった。そこで、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E14「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に準拠して、市販予定製剤が心再分極に及ぼす影響を評価する必要性について検討した。BPO は、米国食品医薬品局（FDA）により「一般的に安全かつ有効な（GRASE）有効成分」と認定されており（2010 年 3 月 4 日付連邦公報［75 FR 9767］）、これまでに心臓病学的な潜在的影響が認められておらず、また、そのような影響が予測されてもいない。また、レチノイド作動薬である経口イソトレチノインの QT 間隔に対する影響も認められていない（Dursun 2011 [5.4.5]、Selcoki 2008 [5.4.33]、Karadag 2012 [5.4.15]）。前述の 3 つの反復塗布薬物動態試験でも、本剤を局所塗布したときのアダパレンと BPO の全身曝露量が低いことが示されている。したがって、本剤の綿密な QT/QTc 試験は不要と判断した。

上記 3 つの薬物動態試験では、全身曝露量のほかにも、本剤の安全性を評価した（本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4] 参照）。

本申請書に要約する 3 試験（27122 試験、2685 試験、18097 試験）から、本剤を反復局所塗布したときのアダパレンと安息香酸（BPO 代謝物）の薬物動態プロファイルに関する情報を提示する。最初に国内試験（27122 試験）の要約を 2.1.1 項に記載し、続いて海外試験の要約を記載する（2.2.1 項に 2685 試験、2.2.2 項に 18097 試験）。

以上 3 つの薬物動態試験に加え、ヒト再構築表皮モデルを用いて 2 種類の製剤を塗布したときの ^{14}C-アダパレンの *in vitro* における代謝と吸収を検討する試験を実施した。試験結果の要約を本申請書「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 - 3 項] に記載する。

2　個々の試験結果の要約

2.1　国内試験

2.1.1　27122 試験

健康成人男性被験者を対象としたアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルの反復塗布安全性試験 [5.3.3.1.1]

試験デザイン

本試験は、健康成人日本人男性に本剤を反復局所塗布したときのアダパレン及び BPO 代謝物（安息香酸）の全身曝露量を検討する単施設、無作為化、評価者盲検、基剤対照、並行群間比較試験であった。本剤、BPO 5%ゲル、BPO 2.5%ゲル又はゲル基剤を 1 g の用量で顔面（上下眼瞼と上下口唇を除く）に 1 日 1 回、連続 5 日間塗布した。治験薬は治験実施医療機関のスタッフが管理条件下で塗布し、塗布のタイミングは毎晩同時刻（許容範囲：±30 分）とした。治験薬の塗布面積は約 500 cm^2（2 mg/cm^2）の体表面積に相当した。

本試験では、局所刺激性とその他の安全性評価項目の検討も目的としていた。

40 例の被験者を以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けた（各群 10 例）。

- アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル
- BPO 5%ゲル
- BPO 2.5%ゲル
- ゲル基剤

血漿中アダパレン濃度測定用の血液検体の採取時点は以下のとおりであった。

- Day 1、2、3、4 及び 5 の治験薬塗布前
- Day 1 及び 5 の治験薬塗布後 4 時間
- Day 5 の治験薬塗布後 24 時間

アダパレン濃度測定時点は、既承認のアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）の開発プログラム中に実施した反復塗布薬物動態試験と同様の測定時点であった。

血漿中安息香酸濃度測定用の血液検体の採取時点は以下のとおりであった。

- Day –1：0、1、2、4 及び 12 時間（安息香酸の血漿中内因性濃度を測定するため）
- Day 1、2、3、4 及び 5 の治験薬塗布前
- Day 1 及び 5 の治験薬塗布後 1、2、4 及び 12 時間
- Day 5 の治験薬塗布後 24 時間

「0 時間」は一日の最後の食事（夕食）の 3 時間後、「12 時間」は一日の最初の食事前とした。

注目すべき点は、BPO は動物及びヒトの皮膚内で急速に代謝されて安息香酸に変換することである（Nacht 1981 [5.4.27]、Morsches 1982 [5.4.25]、Wepierre 1986 [5.4.41]、Yeung 1983 [5.4.43]）。ヒト血漿中での BPO の安定性を検討する試験（VRE.34280 試験 [5.3.1.4.4]）を実施したところ、BPO はヒト血漿を加えると非常に不安定となり、酸化還元反応により環境温度で素早く安息香酸に変換することが示された。以上の理由により、本試験では、BPO の代謝物である安息香酸の血漿中濃度のモニタリングを行った。

血漿中安息香酸の分析は[redacted]；.27122 試験 [5.3.3.1.1 – Appendix 16.1.12 Bioanalysis report for Benzoic acid] 参照）に委託した。バリデート済みの方法（VRE.34298 試験 [5.3.1.4.2]）を用いて、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）で血漿中安息香酸濃度を測定した。この方法の LOQ は 20 ng/mL であった。

血漿中アダパレン濃度の測定には、*Helix pomatia*（*H. pomatia*）由来のβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解し、液-液抽出した後に蛍光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC 法）で測定するというバリデート済み生物分析法を用いた（VRE.34298 試験 [5.3.1.4.2]）。この方法の LOQ は 0.1 ng/mL であった。

アダパレンの薬物動態パラメータについては、該当する場合、C_{max}（Day 1 及び 5）、T_{max}（Day 1 及び 5）、C_{trough}（Day 1～5）を個々の血漿中アダパレン濃度から算出した。

次に、本試験のデータをディフェリン®ゲル 0.1%の薬物動態試験のデータと比較した。ディフェリン®ゲル 0.1%の試験では LOD を 0.15 ng/mL とする方法が用いられていた。この比較に際し、0.10～0.15 ng/mL の定量可能な血漿中濃度をすべて定量不能とみなした。LOD 補正済みデータを以下のとおり定義した。

- LOD 補正済み C_{max}：LOD を 0.15 ng/mL と想定した場合の最高薬物濃度
- LOD 補正済み T_{max}：LOD を 0.15 ng/mL と想定した場合の補正済み Cmax 到達時間
- LOD 補正済み C_{trough}：LOD を 0.15 ng/mL と想定した場合の投与前濃度

安息香酸の薬物動態パラメータ値は、Day –1、1 及び 5 の血漿中安息香酸濃度のノンコンパートメント解析により測定した。

- Day –1、1 及び 5：C_{max}、T_{max}、AUC0-24h
- Day –1～5：C_{trough}

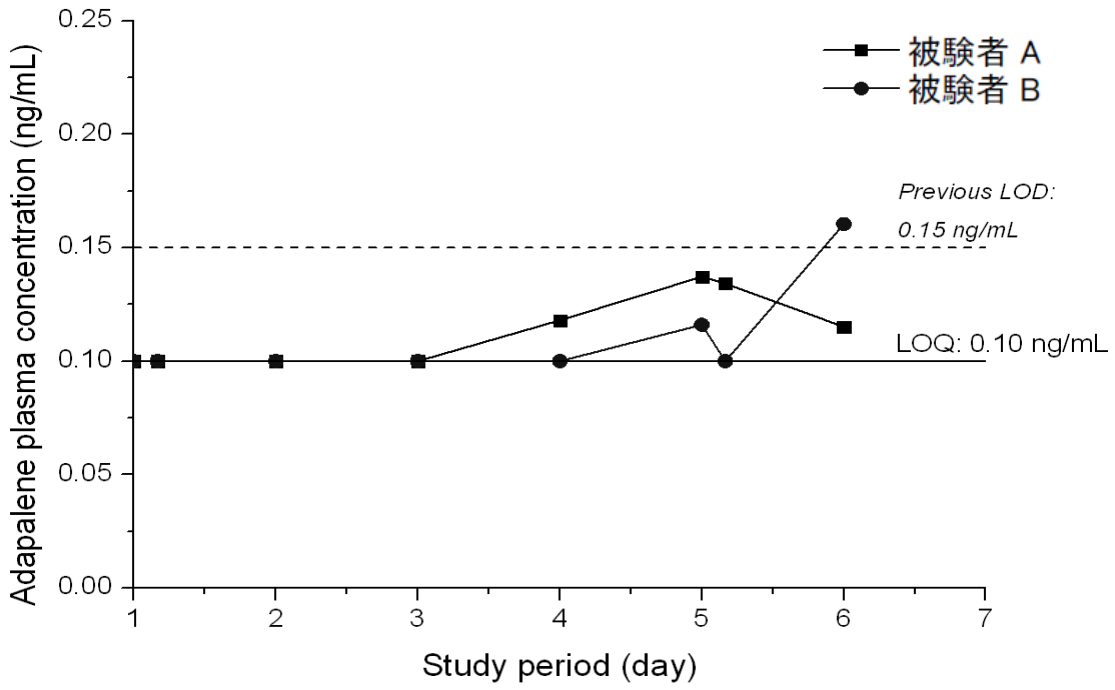
結果

被験者の平均年齢は 23.4 歳（範囲 20～33 歳）であり、人口統計学的特性に群間差は認められなかった（27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 11.2] 参照）。全 40 例に治験薬が塗布され、38 例が計画どおり試験を完了した（SRE.27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 14 Table 1-3] 参照）。Day 5 に薬物動態用検体が採取されなかった 2 例（本剤群と BPO 5%ゲル群各 1 例）に関しては、収集された全データを薬物動態解析に含めた（27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK Report Section 5.2] 参照）。

アダパレンの結果

本剤 1 g を顔面に 5 日間反復塗布したとき、アダパレン全身曝露量は低かった。本剤群の多くは、血漿中アダパレン濃度が定量限界未満（BLQ：0.1 ng/mL 未満）であった。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、その範囲は 0.12～0.16 ng/mL であった（図 1 及び 27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK Report Table 6] 参照）。最高血漿中濃度（0.16 ng/mL）は本試験の LOQ（0.1 ng/mL）の 2 倍に達しなかった。

図 1　　定量可能な濃度が認められた各被験者の血漿中アダパレン濃度の推移（27122 試験）



1 = Day 1 の治験薬塗布
出典：27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Figure 1]

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

本項で前述したとおり、ディフェリン®ゲル 0.1%の試験データと比較するための根拠を提示する目的で追加薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータ値（実測データ及び LOD 補正済みデータ）を表 2 に要約する。

本試験で認められた個々の定量可能な血漿中濃度は以前ディフェリン®ゲル 0.1%の試験で得られたデータと一致していた。ディフェリン®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 0.15 ng/mL（以前の LOD）に達しないことはディフェリン®ゲル 0.1%の試験で示されていた。一方、本試験では、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）のみがかろうじて閾値 0.15 ng/mL を超えていた。

表 2　アダパレンの薬物動態パラメータ（27122 試験）

検体採取日	n/N （定量可能／総数）	C_{max} （ng/mL）	T_{max} （h）	C_{trough} （ng/mL）	LOD 補正済み C_{max}	LOD 補正済み C_{trough}
1	0/10	<0.1	NR	<0.1	<0.15	<0.15
2	0/10	NA	NA	<0.1	NA	<0.15
3	0/10	NA	NA	<0.1	NA	<0.15
4	1/10	NA	NA	0.12	NA	<0.15
5[a]	2/10	NR 0.16	NR 24	0.14 0.12	<0.15 0.16	<0.15 <0.15

NA：該当なし、投与前の 1 検体のみを採取
NR：報告不可、すべての血漿中濃度が定量限界（0.10 ng/m）未満
LOD 補正済み：0.10～0.15 ng/mL のすべての血漿中濃度（定量不能として補完された値）を除外した追加薬物動態解析
a)　定量可能データを有する各被験者の該当データを各列に示した。
出典：27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Table 1]

安息香酸の結果

安息香酸の内因性濃度を測定するため、治験薬の初回塗布前 24 時間以内の複数の時点（事前に規定）で血液検体を採取した。また、ゲル基剤群では試験を通して安息香酸の内因性濃度を測定した（ゲル基剤は BPO を含有していないため内因性と考えられた）。BPO 5%ゲル（BPO 濃度が最も高い製剤）群では、1 評価時点の 1 例（C_{max}：22.8 ng/mL；27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Table 6] 参照）を除く全被験者において、ベースライン時の安息香酸濃度は試験を通して BLQ（20 ng/mL 未満）であった。ゲル基剤群の安息香酸濃度は試験を通して BLQ（20 ng/mL 未満）であった。以上のデータから、被験者の安息香酸内因性濃度は定量不能（20 ng/mL 未満）であり、試験中、十分に管理されていたことが示されている。

一方、Day 1 の治験薬初回塗布後の安息香酸濃度は、本剤群の 3 例、BPO 2.5%ゲル群の 2 例、BPO 5%ゲル群の 7 例で定量可能であった。Day 1 及び 5 の安息香酸の薬物動態パラメータ値を表 3 に要約する。また、Day 1 と Day 5 の安息香酸の平均血漿中プロファイルをそれぞれ図 2 及び図 3 に示す。

表 3　Day 1 及び 5 の安息香酸の薬物動態パラメータ（27122 試験）

投与群	検体採取日	C_{max}			AUC_{0-24h}		
		平均±SD（ng/mL）	最小-最大（ng/mL）	n/N（定量可能／総数）	平均±SD（ng.h/mL）	最小-最大（ng.h/mL）	N
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	1	21±2	20-27	3/10	375±69	308-446	3
	5	24±2	20-27	8/9	381±87	289-533	8
ゲル基剤	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
BPO 2.5%ゲル	1	21±2	20-24	2/10	347±47	314-380	2
	5	22±3	20-27	6/10	362±66	250-423	6
BPO 5%ゲル	1	25±6	20-36	7/10	465±137	288-669	7
	5	30±7	20-45	9/9	446±85	281-562	9

SD = 標準偏差
NR：報告不可、すべての血漿中濃度が BLQ（20 ng/mL 未満）であった。
注：N=10/群。定量不能の濃度がある場合は、C_{max} の平均値算出の際、C_{max} を LOQ 値（20 ng/mL）で置換した。
AUC_{0-24hr} の平均値は定量可能な濃度のみを用いて算出した。
出典：27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Table 2 及び Table 3]

Day 1 の C_{max} の最高値は、本剤群で 27 ng/mL、BPO 2.5%ゲル群で 24 ng/mL、BPO 5%ゲル群で 36 ng/mL であった。BPO 5%ゲル群の 36 ng/mL が最も高い値であったが、LOQ の 2 倍には達していなかった。平均 C_{max} 値は、本剤群及び BPO 2.5%ゲル群で 21±2 ng/mL、BPO 5%ゲル群で 25±6 ng/mL であった。

Day 1 の平均 AUC_{0-24h} 値は、本剤群で 375±69 ng.h/mL、BPO 2.5%ゲル群で 347±47 ng.h/mL、BPO 5%ゲル群で 465±137 ng.h/mL であった（表 3 参照）。

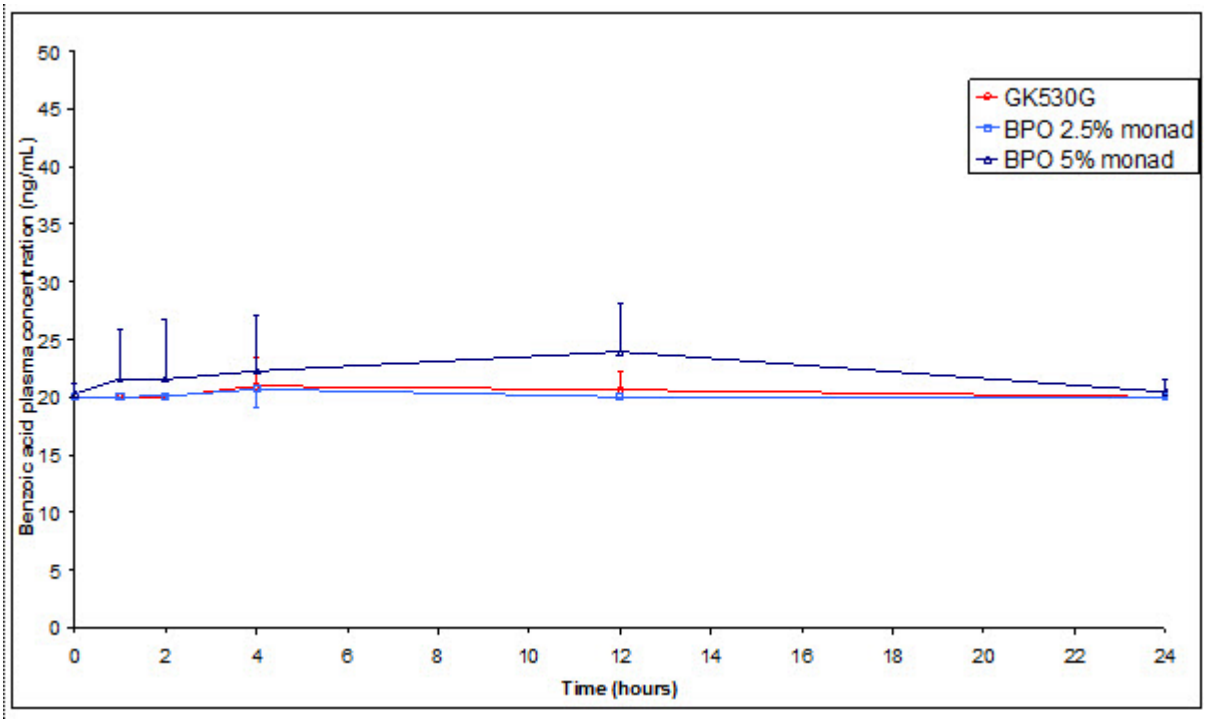
以上のデータから、ベースライン値とゲル基剤群のデータを基準として用いたところ、BPO 単回塗布時の安息香酸全身曝露量が低いことが示された。Day 1 では、BPO 5%ゲル群は他群より高い曝露量を示し、BPO 2.5%ゲル群と本剤群の安息香酸の全身曝露量は同レベルであった。このように安息香酸の全身曝露量はアダパレンの同時塗布によって変化しないようであった。

5 日間塗布後の安息香酸濃度は被験者の大半、すなわち、本剤群 8 例、BPO 2.5%ゲル群 6 例、BPO 5%ゲル群 9 例で定量可能であった（表 3 参照）。

Day 5 の平均 C_{max} 値は、本剤群で 24±2 ng/mL、BPO 2.5%ゲル群で 22±3 ng/mL、BPO 5%ゲル群で 30±7 ng/mL であった。C_{max} の最高値は本剤群と BPO 2.5%ゲル群で 27 ng/mL、BPO 5%ゲル群で 45 ng/mL であった。BPO 5%ゲル群の C_{max} 値 45 ng/mL は LOQ の約 2 倍であった。

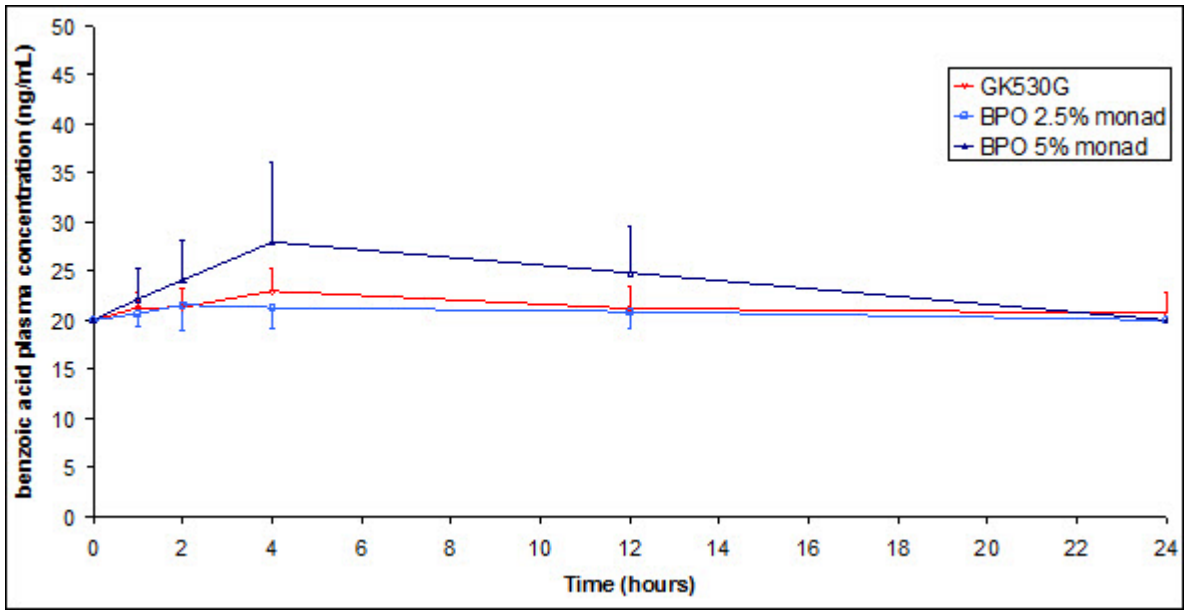
Day 5 の平均 AUC_{0-24h} 値は、本剤群で 381±87 ng.h/mL、BPO 2.5%ゲル群で 362±66 ng.h/mL、BPO 5%ゲル群で 446±85 ng.h/mL であった（表 3 参照）。

図 2　　Day 1 の安息香酸の平均血漿中プロファイル（27122 試験）



注：ゲル基剤群の安息香酸濃度はすべての被験者で定量不能であった。
出典：27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Table 5] のデータを用いて申請者が作図

図 3　　Day 5 の安息香酸の平均血漿中プロファイル（27122 試験）



注：ゲル基剤群の安息香酸濃度はすべての被験者で定量不能であった。
出典： 27122 試験 [5.3.3.1.1 - PK report Table 5] のデータを用いて申請者が作図

Day 5 でも Day 1 と同じ傾向がみられ、特に BPO 5%ゲル群は他の 2 群（BPO 2.5%ゲル群と本剤群）より高い曝露量を示し、後者 2 群の安息香酸曝露量は同程度であった。したがって、BPO の

反復塗布後も安息香酸の全身曝露量はアダパレンの同時塗布によって変化しなかった。この傾向は C_{max} の統計解析（Wilcoxon の順位和検定）により確認された（27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 14 Table 8-4] 参照）。本剤群と BPO 2.5%ゲル群の間では、Day 1（p=0.728）及び Day 5（p=0.246）のいずれも有意差は認められなかった。一方、BPO 2.5%ゲル群と BPO 5%ゲル群の間では、Day 1（p=0.025）及び Day 5（p=0.003）の双方で統計学的有意差が認められ、BPO 5%ゲル群のほうが高い安息香酸濃度を示した。以上の結果から、血漿中安息香酸濃度はアダパレンによって上昇することはなかったが、BPO 5%ゲル単剤塗布後の安息香酸曝露量は他群より多かった。

単回局所塗布後に安息香酸の内因性濃度がわずかに上昇したものの、安息香酸の全身曝露量のパラメータ値（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は Day 1 から Day 5 にかけて上昇しなかった。このことから、全投与期間中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。

結論

アダパレンに関する結論

本剤 1 g を局所塗布したところ、低い血漿中アダパレン濃度を示した。定量可能な曝露量が認められたのは 10 例中 2 例のみであった（計 6 個の濃度が定量可能であった）。C_{max} の最高値は 0.16 ng/mL であったが、LOQ（0.10 ng/mL）の 2 倍には達していなかった。LOD を補正した薬物動態パラメータ値は日本人被験者を対象としたディフェリン®ゲル 0.1%の試験で得られたデータと一致しており、本試験で 0.15 g/mL を超えた濃度は 1 検体のみであった。

安息香酸の結論

安息香酸の内因性濃度は 1 例を除いた全被験者で BLQ（20 ng/mL 未満）であった。

BPO 含有製剤（アダパレンとの配合剤及び単剤）を単回塗布したところ、低い安息香酸全身曝露量を示した。BPO 5%ゲル群では他群より濃度が高く、10 例中 7 例で定量可能な血漿中濃度が認められた。C_{max} の最高値は 36 ng/mL（LOQ の 2 倍未満）、AUC_{0-24h} の最高値は 669 ng.h/mL であった。BPO 2.5%ゲル群と本剤群では、血漿中安息香酸濃度が定量可能であった被験者は非常に少なかった（それぞれ 2 例及び 3 例）。同 5 例の安息香酸曝露量は同程度であった。

BPO 含有製剤の 5 日間塗布後も Day 1 と同じような傾向がみられた。Day 5 の最大曝露量は BPO 5%ゲル群で認められ、他の 2 群（本剤群と BPO 2.5%ゲル群）の曝露量は同程度であった。

Day 1 及び Day 5 の全身曝露量が本剤群と BPO 2.5%ゲル群で同程度であったことから、アダパレンは BPO との配合剤として処方されても、BPO 単剤と比較して、血漿中安息香酸濃度を上昇させないことが示された。

BPO 含有製剤を塗布された被験者の大半において、5 日間塗布後の血漿中安息香酸濃度は定量可能であったが、低値のままであった。曝露量が最も多かった被験者の C_{max} 値は 44.5 ng/mL、AUC_{0-24h} 値は 562 ng.h/mL であった。さらに、Day 1 から Day 5 までに安息香酸の全身曝露量パラ

メータ値の上昇は認められなかった。したがって、投与期間を通して血漿中における安息香酸の蓄積は生じなかった。

2.2 海外試験

2.2.1 2685 試験

尋常性ざ瘡患者にアダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル又はアダパレン 0.1%ゲルを反復塗布したときのアダパレンの薬物動態及び安全性 [5.3.3.2.1]

試験デザイン

本試験は、尋常性ざ瘡患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討する単施設、無作為化、単盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。治験実施医療機関のスタッフが本剤又はアダパレン 0.1%ゲルを用量 2 g で顔面、胸部及び背部（総塗布体表面積が約 1000 cm²、2 mg/cm²相当）に 1 日 1 回（朝）、10 日間塗布した。

16 例の被験者を無作為に割り付けた（各群 8 例）。

Day 10 朝の治験薬塗布前と塗布後 2、4、6、8、10、12 及び 24 時間に血漿中アダパレン濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中アダパレン濃度は、*H. pomatia* 由来のβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解し、液-液抽出した後に蛍光検出 HPLC 法で測定した（VRE.4461 試験 [5.3.1.4.1]）。この測定法の LOQ は 0.25 ng/mL、LOD は 0.15 ng/mL であった。

結果

19～35 歳（平均 23 歳）の被験者 16 例（男女各 8 例）が本試験に組み入れられた（2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 14.1.1]。すべての被験者が試験を完了した（2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 14.2.1]。

アダパレン単剤群の 1 例から最終塗布後 6 及び 8 時間に採取した検体を除き、両群の全被験者において血漿中アダパレン濃度は LOD（0.15 ng/mL）未満であった。これら 2 検体で微量のアダパレンが検出されたが定量不能（LOQ=0.25 ng/mL）であったため、C_{max}、T_{max} 及び AUC は算出できなかった。個々の血漿中濃度データを表 4 に要約する。

結論

本試験で尋常性ざ瘡患者に本剤を反復局所塗布したところ、アダパレンの全身曝露量は低く、アダパレン 0.1%ゲル塗布後の全身曝露量と同程度であった。配合剤に含まれる BPO は血漿中アダパレン濃度に影響を及ぼさなかった。

表 4　最終塗布後の血漿中アダパレン濃度（2685 試験）

被験者	時間(h)							
	0	2	4	6	8	10	12	24
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル(ng/mL)								
1	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
3	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
6	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
7	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
9	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
10	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
13	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
15	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
アダパレン 0.1%ゲル(ng/mL)								
2	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
4	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
8	BLD	BLD	BLD[a]	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
11	BLD	BLD	BLD	BLQ[a]	BLQ[a]	BLD	BLD	BLD
12	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD[a]	BLD[a]
14	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
16	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD

BLD：検出限界（0.15 ng/mL）未満、BLQ：定量限界（0.25 ng/mL）未満
a)　再分析で確認済み
出典：2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 14.3.1]

2.2.2　18097 試験

尋常性ざ瘡患者にアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル又はアダパレン 0.1%ゲルを 30 日間塗布したときのアダパレン全身曝露量を検討する薬物動態試験 [5.3.3.2.2]

試験デザイン

本試験は、尋常性ざ瘡患者のアダパレン全身曝露量を最大使用条件下で検討する単施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。本試験の主要目的は本剤の薬物動態プロファイルを検討することであったが、有効性、局所刺激性及び安全性の傾向についても検討した。

治験実施医療機関のスタッフが治験薬 2 g（本剤又はアダパレン 0.1%ゲル）を被験者の顔面、上胸部及び上背部（総塗布体表面積約 1000 cm²、2 mg/cm²相当）に 1 日 1 回、30 日間塗布した。

Day 1、10、21、30 の治験薬の朝塗布前と塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間に血漿中アダパレン濃度測定用の血液検体を採取した。また、30 日間の投与期間終了後の追跡調査期間中である最終塗布後 36、48、72 時間にも血液検体を採取した。血漿中アダパレン濃度は、*H. pomatia* 由来のβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解し、液-液抽出した後に蛍光検出 HPLC 法で測定した（VRE.34016 試験 [5.3.1.4.3]）。この測定法の LOQ は 0.1 ng/mL であった。

結果

18～34 歳（平均 22.8 歳）の被験者 24 例（男性 11 例、女性 13 例）が本試験に組み入れられた（18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 11.2] 参照）。20 例（各群 10 例）が試験を完了した（18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 10.1] 参照）。治験薬を塗布された全 24 例の血漿中アダパレン濃度を分析した（18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 11.1] 参照）。

2 種類の治験薬（本剤又はアダパレン 0.1%ゲル）を最大使用条件下で 30 日間反復塗布したところ、低いアダパレン全身曝露量を示した（表 5 参照）。ほとんどの被験者では血漿中濃度が BLQ（LOQ=0.1 ng/mL）であり、本剤群の 2 例とアダパレン 0.1%ゲル群の 3 例のみ、血漿中濃度が 0.1～0.2 ng/mL であった。定量可能な濃度は LOQ の 1～2 倍（0.1～0.2 ng/mL）であった。反復塗布によるアダパレンの蓄積も認められなかった。

表 5　定量限界以上の濃度が認められた被験者の血漿中アダパレン濃度（18097 試験）

被験者	Day	0h	2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h	36h	48h	72h
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル（ng/mL）												
13	1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	21	0.1266	0.1249	0.1150	0.1193	0.1082	0.1064	0.1029	BLQ			
	30	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
16	1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	30	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-[a]	BLQ	0.2086	BLQ	BLQ	BLQ	0.1830
アダパレン 0.1%ゲル（ng/mL）												
1	1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	10	BLQ	BLQ	0.1034	BLQ	0.1329	0.1402	0.1611	0.1279			
	21	0.1107	0.1204	0.1140	0.1261	0.1109	0.1044	BLQ	BLQ			
	30	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	30	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.1392	BLQ	BLQ	-[a]
21	1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ			
	30	BLQ	BLQ	BLQ	0.1101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

LOQ=0.1 ng/mL
a)　欠測値。当該時点の生物学的分析データはない。
出典： 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 14.5 Table 1 及び Table 2]

アダパレン濃度が定量可能であった 5 例からデータが得られたため、薬物動態パラメータ値の推定が可能であった。定量可能なアダパレン濃度が認められた被験者の薬物動態パラメータ値を表 6 に示す。定量可能なデータが少ないために正式な比較は実施できなかったが、全身曝露量のパラメータ値に群間差は認められなかった。この結果から、BPO 2.5%がアダパレンの経皮吸収に影響を及ぼさないことが示唆された。

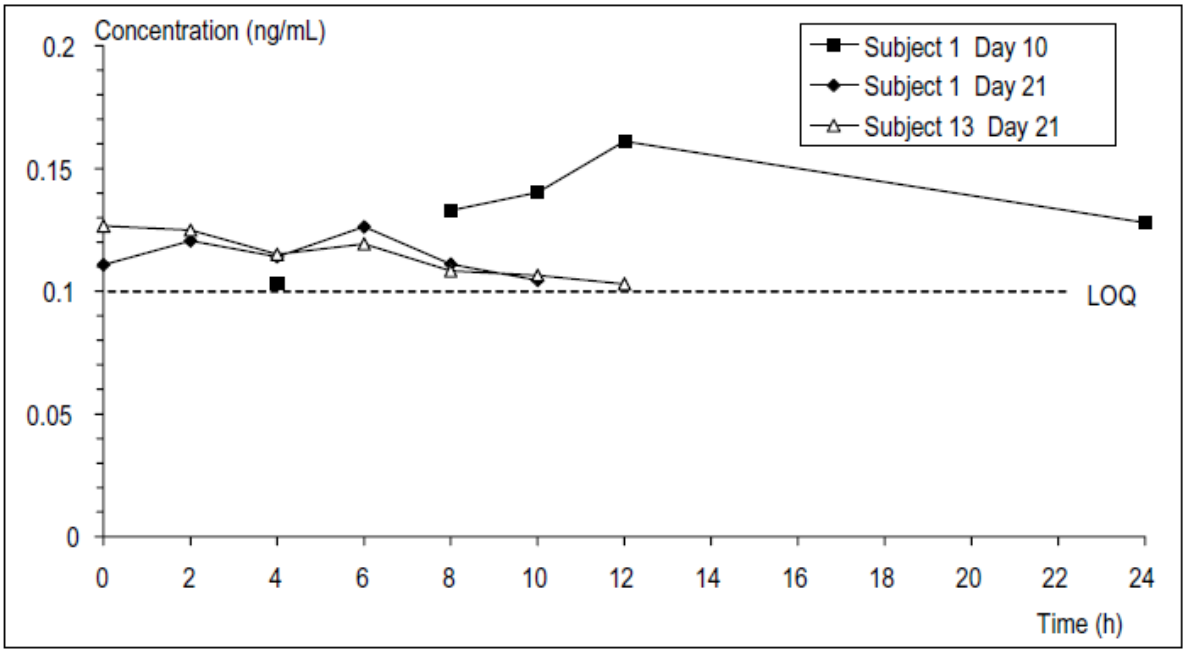
2 例において定量可能な血漿中濃度が 3 回連続して認められた。同 2 例の血漿中アダパレンのプロファイルを図 4 に示す。

表 6　定量限界以上の濃度が認められた被験者の血漿中アダパレンのパラメータ（18097 試験）

投与群	被験者	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル	13	21	0.1266	0	1.9945
	16	30	0.2086	12	NA
アダパレン 0.1%ゲル	1	10	0.1611	12	2.6481
	1	21	0.1261	6	1.2623
	15	30	0.1392	24	NA
	21	30	0.1101	6	NA

NA：該当なし（定量可能濃度なし、又は定量可能濃度の連続測定回数が 3 回未満）
出典： 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 11.3 Table 6]

図 4　　測定可能な血漿中アダパレン濃度の推移（18097 試験）



被験者 1=アダパレン 0.1%ゲル群、被験者 13=アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル群
LOQ=0.1 ng/mL
出典：18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 14.5 Figure 1]

結論

本剤又はアダパレン 0.1%ゲルを最大使用条件下で 1 日 1 回、30 日間反復塗布したところ、アダパレンの全身曝露量は同程度に低く、ほとんどの被験者で曝露量が定量不能（0.1 ng/mL 未満）であった。反復投与によるアダパレンの蓄積は認められなかった。本試験の結果から、尋常性ざ瘡患者に本剤を 30 日間局所塗布したときのアダパレン全身曝露量は、同一条件でアダパレン 0.1%ゲルを局所塗布したときと同程度であることが示唆された。以上のデータから、本剤に含ま

れる BPO は血漿中アダパレン濃度に影響しないと考えられる。ただし、個体間比較が不可能であったこと、血漿中濃度の定量可能例数が少なかったことから、確定的な結論は導き出せない。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

1 項で考察したとおり、申請者は、本邦で 2008 年以降市販されている単剤（ディフェリン®［アダパレン］ゲル 0.1%）の有効成分と、尋常性ざ瘡に有効な治療薬として海外で認知されているが本邦では新有効成分とされる BPO を配合した本剤を開発した。

本配合剤の開発時点で BPO は本邦で新有効成分に該当していたため、健康日本人被験者に 5 日間反復局所塗布したときの、配合剤に含まれる 2 つの有効成分と BPO 単剤（2.5%及び 5%）の薬物動態プロファイルを検討する第 I 相試験を実施した。

結果を比較する本項では、本邦での本剤臨床開発プログラムの結果と、他国における本剤の承認に寄与した 2 つの海外試験のデータに基づいて、アダパレンの薬物動態プロファイルの要約を記載する。

3 つの各薬物動態試験において、バリデート済みの方法（蛍光検出 HPLC 法）を用いて血漿中アダパレン濃度を定量した。最近実施した 2 試験（健康被験者を対象とした 5 日間国内試験、尋常性ざ瘡患者を対象とした 30 日間海外試験）では LOQ=0.1 ng/mL の測定法を用いた。一方、早期に実施した試験（10 日間海外試験）では LOQ=0.25 ng/mL、LOD=0.15 ng/mL の測定法を用いた。国内試験では、バリデート済み LC/MS/MS 法（LOQ=20 ng/mL）を用いて血漿中安息香酸濃度の定量も行った。

アダパレンの薬物動態プロファイルを考察する本項では、国内試験と海外試験から得られたデータの比較（3.1.1 項）、データ比較を踏まえた総体的結論（3.1.2 項）に続き、特殊集団に関する簡潔な考察（3.2 項）を記載する。

3.1 アダパレン及び安息香酸の薬物動態プロファイル

3.1.1　国内試験及び海外試験のデータ比較

本項でのデータ比較によって、申請者が実施した試験でのアダパレン全身曝露量、アダパレンの安全域及び安息香酸（BPO 代謝物）の全身曝露量に関する情報を提示する。

アダパレン全身曝露量に関しては、国内試験（27122 試験）で本剤 1 g を顔面に 5 日間反復塗布したときの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、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、本邦でのディフェリン®ゲル 0.1%開発プログラム中に実施した試験データ（ディフェリン®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 0.15 ng/mL（LOD）

未満であった）と一致していた。27122 試験では、本剤 1 g を顔面に 5 日間塗布したとき、10 例中 1 例から得られた 1 検体の血漿中濃度（0.16 ng/mL）のみがかろうじて閾値 0.15 ng/mL を超えていた。2 製剤間で全身曝露量に差がなかったことから、本剤中のアダパレンの安全域は日本人被験者を対象にディフェリン®ゲル 0.1%で算出された安全域と同程度であった（「2.4 非臨床の概括評価」 [2.4 - 5 項]参照）。

催奇形性はアダパレンの最も敏感な安全性評価項目であることから、臨床使用の安全域はこのパラメータに基づいている。ディフェリン®ゲル 0.1%開発プログラム中に実施した試験結果に基づき、臨床におけるディフェリン®ゲル 0.1%の胎児発生に対する安全域は、以下を考慮したうえ、67 と推定された。

- ウサギ（感受性が最も高い動物種）への無毒性量（NOAEL）投与時の Ctrough 濃度：投与量=2 mg/kg、Ctrough=10 ng/mL
- 最大ヒト曝露量として LOD=0.15 ng/mL（推定値）

27122 試験結果に基づき、配合剤に含まれるアダパレンの胎児発生に対する安全域は 63 であった（10 ng/mL を 0.16 ng/mL で除する）。

27122 試験では、本剤及び BPO 単剤からの安息香酸の全身曝露量を検討するために、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。2.1.1 項に前述したとおり、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）において定量不能（20 ng/mL 未満）であった。本剤の単回局所投与後、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（Day 5：24±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）に近いレベルを推移し、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（本剤を含む）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、Day 1 から Day 5 にかけて安息香酸全身曝露量のパラメータ値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）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%ゲル単剤群の安息香酸曝露量（Day 5：30±7 ng/mL）は BPO 2.5%ゲル単剤群（Day 5：22±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 7 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/日を C_{max} に換算すると約 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最高血漿中安息香酸濃度の最高値（27 ng/mL）より高い値であった。

表 7　食物を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 µg/mL となる。
出典：Kubota 1991 [5.4.21]、申請者の社内データ

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 代謝物）の血漿中濃度を上昇させないことが国内の最新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、アダパレン 0.1%ゲルと同様に広い安全域が示された。

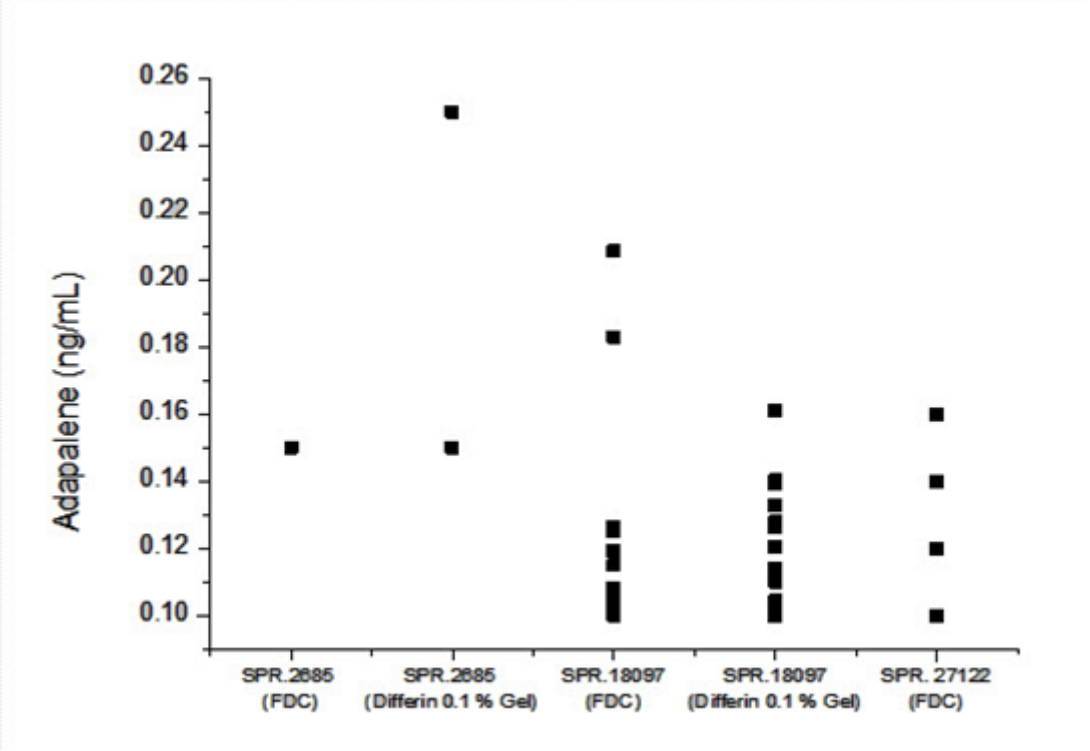
健康日本人被験者での成績は、成人尋常性ざ瘡患者を対象とした 2 つの海外薬物動態試験（2685 試験及び 18097 試験）のアダパレン薬物動態成績と一致している。海外試験では、本剤又はアダパレン 0.1%ゲル（総一日量 2 g）が 1 日 1 回、10 日間（2685 試験）又は 30 日間（18097 試験）塗布された。

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 日間反復塗布後に得られ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。本剤群の 8 例中 1 例にアダパレンが微量検出されたが定量不能であった（LOQ=0.25 ng/mL）。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 BLD（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試験期間を 30 日とした。さらに、2685 試験（LOQ=0.25 ng/mL）より LOQ（0.1 ng/mL）が低い高感度の分析法を採用した。本剤又はアダパレン 0.1%ゲルの反復塗布後に得られた血漿検体の大半でアダパレンが定量不能であった。本剤群の 12 例中 2 例（C_{max}：0.13 ng/mL 及び 0.21 ng/mL）とアダパレン 0.1%ゲル群の 12 例中 3 例（C_{max}：0.11～0.16 ng/mL）のみで極めて低い濃度が認められた。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 5 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。

図 5　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%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%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

3.1.2　結論

海外での本剤の承認取得に向けて実施され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低感受性であると考えられる。

日本人を対象とした試験（27122 試験）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、ディフェリン®ゲル 0.1%開発プログラム中に実施した試験で用いたディフェリン®ゲル 0.1%（本剤と同濃度のアダパレンを含有）で算出した安全域と同程度であった。

2 つの海外試験からは、尋常性ざ瘡患者の顔面、上胸部及び上背部に配合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。

30 日間まで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しないことを証明している。

3.2 特殊集団

特殊集団における本剤の影響を検討する試験は実施していない。全身曝露量が極めて低いことが複数の臨床試験で確認されていることから、特殊集団に対しても本剤を安全に使用できると考えられる。

4 特別な試験

本剤の特別な試験は不要であった。

5 参考文献

Dursun R, Alpaslan M, Caliskan M, Ciftci O, Kulaksizoglu S, Seckin D, Muderrisoglu H. Isotretinoin does not prolong QT intervals and QT dispersion in patients with severe acne: a surprising finding for a drug with numerous side effects. J Drugs Dermatol. 2011 Jul;10(7):710-4.

Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Gunes Bilgili S, Ozkol HU, Ertugrul DT, Simsek H, Sahin M, Calka O. Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? J Dermatolog Treat. 2012 Jun;23(3):168-71.

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.

Morsches B, Holzmann H. [Studies on the percutaneous absorption of benzoyl peroxide (author's transl)]. Arzneimittelforschung. 1982;32(3):298-300. German.

Nacht S, Yeung D, Beasley JN Jr, Anjo MD, Maibach HI. Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition. J Am Acad Dermatol. 1981 Jan;4(1):31-7.

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-Shokuhinanzenbu/0000041954.pdf

Selcoki Y, Gorpelioglu C, Turgut F, Sarifakioglu E, Ozkara A, Tekin O, Kanbay M, Akcay A. Isotretinoin: is there any arrhythmic effect? Int J Dermatol. 2008 Feb;47(2):195-7.

Sieber R, Bütikofer U, Bosset JO, Rüegg M. Benzoesäure als natürlicher Bestandteil von Lebensmitteln-eine Übersicht. Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene. 1989;80:345–62. German.

Sieber R, Bütikofer U, Baumann E, Bosset JO. Über das Vorkommen der Benzoesäure in Sauermilchprodukten und Käse. Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene. 1990;84:484–93. German.

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 Jun;8(3):97-104.

Yeung D, Nacht S, Bucks D, Maibach HI. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. II. Effect of concentration. J Am Acad Dermatol. 1983 Dec;9(6):920-4.