目次

1 背景及び概観 6
1.1 背景 6
1.2 臨床的有効性開発プログラムの概要 7
1.3 有効性評価の定義 8
1.3.1 国内試験における有効性評価 8
1.3.2 海外試験における有効性評価 9
2 個々の試験結果の要約 11
2.1 国内試験 13
2.1.1 27124 試験（有効性及び安全性） 13
2.1.2 27123 試験（有効性及び安全性） 17
2.1.3 27125 試験（長期安全性） 23
2.2 海外試験 29
2.2.1 18094 試験（有効性及び安全性） 29
2.2.2 18087 試験（有効性及び安全性） 34
2.2.3 18088 試験（有効性及び安全性） 39
2.2.4 18089 試験（長期安全性及び有効性） 44
3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
3.1 日本人被験者を対象とした試験 50
3.1.1 臨床試験対象集団の比較 50
3.1.2 被験者の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性 51
3.1.3 有効性試験の結果の比較検討 55
3.1.4 性別及び年齢別の部分集団における結果の比較 61
3.1.5 結論 66
3.2 外国人被験者を対象とした試験 66
3.2.1 試験対象集団の比較 67
3.2.2 被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性 67
3.2.3 海外試験を通しての有効性の結果の要約 68
3.2.4 部分集団における結果の比較 76
3.2.5 結論 76
3.3 日本人被験者と外国人被験者における有効性結果の比較 77
3.3.1 日本人と外国人のざ瘡患者における 12 週間投与の有効性の結果の比較 77
3.3.2 日本人ざ瘡患者と外国人ざ瘡患者との長期有効性の比較 81
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 83
5 効果の持続 84

表一覧

表 1　ざ瘡皮疹の定義（18094 試験、18087 試験、18088 試験、18089 試験）..... 9
表 2　18087 試験及び 18088 試験で用いた医師による全般改善度評価スケール..... 10
表 3　18094 試験で用いた医師による全般改善度評価スケール 10
表 4　海外試験の有効性評価項目の要約 11
表 5　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの臨床有効性試験の概要..... 12
表 6　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（27124 試験） 14
表 7　総皮疹数のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の要約（27124 試験） 15
表 8　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性（27123 試験） 19
表 9　総皮疹数のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の要約（27123 試験） 20
表 10　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（27125 試験） 24
表 11　有効性評価項目の結果の要約（27125 試験） 25
表 12　被験者満足度の要約（mm 単位）（27125 試験） 28
表 13　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18094 試験） 30
表 14　有効性主要評価項目の結果の要約（18094 試験） 31
表 15　皮疹数の変化量の要約－ITT 集団（18094 試験） 33
表 16　医師による全般改善度の結果の要約－ITT 集団（18094 試験） 33
表 17　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18087 試験） 36
表 18　有効性主要評価項目の結果の要約（18087 試験） 37
表 19　有効性副次的評価項目の結果の要約（18087 試験） 38
表 20　有効性三次評価項目の結果の要約（18087 試験） 39
表 21　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18088 試験） 41
表 22　有効性主要評価項目の結果の要約（18088 試験） 42
表 23　有効性副次的評価項目の結果の要約（18088 試験） 43
表 24　有効性三次評価項目の結果の要約（18088 試験） 44
表 25　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18089 試験） 46
表 26　皮疹数の変化率の要約－ITT 集団（18089 試験） 47
表 27　試験対象集団の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 52
表 28　人口統計学的特性の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 53

表 29　ベースライン時疾患特性の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 54
表 30　総皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 57
表 31　非炎症性皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 58
表 32　炎症性皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 59
表 33　12 週目の改善の各カテゴリーにおける分布の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験） 60
表 34　27123 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－ITT 集団 63
表 35　27124 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－ITT 集団 64
表 36　27125 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－安全性解析対象集団 65
表 37　人口統計学的特性の要約（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 67
表 38　ベースライン時疾患特性の要約（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 68
表 39　総皮疹数（27123 試験、27124 試験及び海外試験併合データ、ITT-LOCF 集団） 79
表 40　12 週目の改善の各カテゴリーにおける分布－ITT 集団 80

図一覧

図 1　ベースラインからの総皮疹数の減少率（中央値）の推移－ITT 集団（LOCF）（27123 試験） 20
図 2　炎症性皮疹数の減少率の中央値の推移（27125 試験） 26
図 3　非炎症性皮疹数の減少率の中央値の推移（27125 試験） 27
図 4　総皮疹数の減少率の中央値の推移（27125 試験） 27
図 5　皮疹数の変化率中央値の推移－ITT 集団［18089 試験、観察データ及び 12 ヵ月目（LOCF）］ 47
図 6　被験者の奏効率（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 70
図 7　炎症性皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 70
図 8　非炎症性皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 71
図 9　総皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験） 71
図 10　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 試験及び 18088 試験） 74
図 11　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 試験及び 18088 試験） 74
図 12　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 試験及び 18088 試験） 75

図 13　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 試験及び 18088 試験） 75
図 14　27125 試験－総皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団） 81
図 15　27125 試験－炎症性皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団） 82
図 16　27125 試験－非炎症性皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団） 82

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
BPO	Benzoyl Peroxide	過酸化ベンゾイル
CD0271	Adapalene 0.1% Gel	アダパレンの申請者開発コード
CD1579	Benzoyl Peroxide 2.5% Gel	過酸化ベンゾイルの申請者開発コード
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚に関する QOL 指数
c-DLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	小児の皮膚に関する QOL 指数
EU	European Union	欧州連合
GK530G	Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel	アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルの申請者開発コード
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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）の併合統計解析計画書 国内試験併合データ
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般改善度
ITT	Intent to Treat	包括（解析）
LOCF	Last Observation Carried Forward	最終観察データで欠測値を補完方法
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PR	Puerto Rico	プエルトリコ
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール

1　背景及び概観

1.1 背景

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と過酸化ベンゾイル（以下、BPO）の固定用量配合剤である。尋常性ざ瘡の炎症性及び非炎症性皮疹の治療に現在本邦で使用されている外用剤や経口抗生剤に替わる治療選択肢として、本剤を申請するものである。本剤の理論的根拠は、アダパレン 0.1%ゲルと BPO 2.5%ゲルの作用機序が相乗的かつ相補的であること、そのため本剤はそれぞれの有効成分を含有する単剤を単独で使用するよりも高い有効性が得られる可能性があることである。2 つの有効成分を含有する本剤は化学的に安定であることが証明されており、より高い利便性を有していることから、塗布遵守の向上が期待される。

本剤は尋常性ざ瘡の外用剤として世界 60 ヵ国で承認されている。これまでに実施された試験で、本剤がゲル基剤及び各有効成分（アダパレン及び BPO）と比較して統計学的かつ臨床的に優れていることが明瞭に示されている。2007 年 9 月に承認されて以来、本剤の投与例数は 2014 年 9 月 30 日までに 680 万例を超え、多くの臨床医から尋常性ざ瘡の標準外用剤（皮膚治療薬）とみなされている。BPO が既に承認されている地域［欧州連合（EU）及び米国］のざ瘡治療ガイドラインでは、外用レチノイドと BPO の併用療法が推奨されている。また、Global Alliance Acne Treatment Algorithm（Thiboutot 2009 [5.4.39]）では、軽度～中等度ざ瘡の第一選択治療法として併用療法が推奨されている。

アダパレン 0.1%ゲルは 2008 年 7 月に本邦で承認され、ディフェリン®ゲル 0.1%として申請者により市販されている。ざ瘡研究グループによる尋常性ざ瘡治療ガイドラインは、ざ瘡（面皰及び軽症～重症の丘疹・膿疱）治療のエビデンスが最も高いとしてアダパレン 0.1%ゲルを推奨している（林 2008 [5.4.13]）。また、海外においては、BPO はざ瘡皮疹を治療する医療用医薬品・一般用医薬品の外用剤として濃度 2.5%～10%の様々な製剤が数十年前から使用されている。

本項「臨床的有効性の概要」では、日本人を対象とした 3 つの国内臨床試験及び外国人を対象とした 4 つの海外臨床試験から得られたデータを要約して、尋常性ざ瘡治療における本剤の有効性を示すエビデンスを提示する。3 つの独立した、かつ、適切な対照を置いた試験（米国／EU で実施された 18094 試験、18087 試験、18088 試験）及び長期安全性及び有効性試験（18089 試験）の結果、並びに本剤に関する現行の医薬品安全性監視データベースから、好ましいベネフィット・リスク比を示すデータが得られている。したがって、本剤が上市されることによって、既存のアダパレン単剤療法より優れ、良好なベネフィット・リスク比が維持されている新規の尋常性ざ瘡治療法を日本の医師に提供できると考えられる。さらに、3 つの海外試験の併合解析に基づいた本剤の相乗効果の報告（Tan 2011 [5.4.38]、メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1]）から、申請する用法・用量におけるアダパレンと BPO の相乗効果を裏付ける情報が得られている。臨床的有効性を評価する開発プログラムの概要については 1.2 項に記述する。

本申請書に記載されているデータの要約及び解析を理解する一助として、申請者が主張する尋常性ざ瘡患者における有効性の裏付けに係わる有効性評価項目及びその他の評価項目について 1.3 項に要約する。

1.2 臨床的有効性開発プログラムの概要

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、治験薬である本剤を用いた 2 試験［有効性及び安全性試験（27123 試験 [5.3.5.1.2]）、長期安全性試験（27125 試験 [5.3.5.2.1]）］及び 2 用量の BPO を含む単剤を用いた 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。

27123 試験は、日本人尋常性ざ瘡患者の治療において各単剤に対する本剤の優越性を示すことを目的とした第 III 相比較試験である。

27125 試験は、本剤を最長 12 ヵ月長期投与したときの安全性プロファイルを示すことを目的とした非盲検長期安全性試験である。本試験の副次的目的は、本剤の長期有効性を評価することであった。

27124 試験は、日本人尋常性ざ瘡患者における 2 濃度（2.5%、5%）の BPO の有効性及び安全性をゲル基剤と比較することを目的とした BPO ゲルの第 II 相用量設定試験である。本試験の主目的は、ゲル基剤に対する BPO 2.5%ゲルの優越性を検討することであった。

上記 3 試験の試験デザイン及び結果に関する情報は 2.1 項に記載する。全試験を通しての結果の比較と解析は 3.1 項に記載する。

本剤の臨床開発プログラムには、3 つの国内試験の他にも、外国人患者を対象に実施された 3 つの実薬及び基剤対照試験と 1 つの長期安全性及び有効性試験が含まれている。3 つの有効性及び安全性試験（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。もうひとつの海外試験（18089 試験 [5.3.5.2.2]）は、尋常性ざ瘡患者に本剤を 1 日 1 回、最長 12 ヵ月間投与したときの長期安全性及び有効性プロファイルを評価することを目的とした 12 ヵ月、非盲検、多施設共同、非比較試験であった。

2 つの第 III 相国内試験と 4 つの第 III 相海外試験の検討は、別々の併合統計解析計画書により実施した。

2 つの第 III 相国内試験から得られた有効性及び安全性データを試験の種類（比較試験、非盲検試験）と投与期間（12 週間、12 ヵ月）に従って解析するため、第 III 相国内試験の併合統計解析計画書（ISAP-J 計画書 [5.3.5.3.2]）を作成した。2 つの試験は 27123 試験（第 III 相、実薬対照、12 週間投与）と 27125 試験（第 III 相、非盲検、12 ヵ月間投与）である。人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性、並びに性別、年齢別に解析した有効性については、27123 試験と 27125 試験で別々に提示する。3 つの基剤対照 12 週間投与の海外試験（18094 試験、18087 試験、

18088 試験）に関しても、有効性データを投与群別に併合して、2 つの国内対照試験と個別に比較した。2 つの非盲検 12 ヵ月長期投与試験の比較も行った（18089 試験 と 27125 試験の比較）。

3 つの海外試験の併合したデータに基づいて各単剤と比較して本剤の有効性に相乗効果が認められるか検討するためにメタアナリシスが行われた（Tan 2011 [5.4.38]、メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1]）。3 つの海外試験の併合データを用いたメタアナリシスの結果については 3.2 項に記載する。

本剤の開発にあたり、申請者は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）」に添付する。

1.3 有効性評価の定義

本項（臨床的有効性の概要）に記載されるすべての試験において、有効性評価尺度として皮疹数を用いた。皮疹の種類は「炎症性皮疹」と「非炎症性皮疹」に分類した。総皮疹数は炎症性皮疹数と非炎症性皮疹数の総和とした。皮疹数の他にも、海外試験では、有効性評価尺度として医師による全般改善度（IGA）が用いられ、被験者によるざ瘡評価も含まれていた。

国内試験で設定した主要及び副次的有効性評価に用いた有効性評価項目については、1.3.1 項に定義する。海外試験での有効性評価の詳細は 1.3.2 項に記載する。

1.3.1 国内試験における有効性評価

全 3 つの国内試験では、ざ瘡皮疹数により有効性を評価した。ざ瘡皮疹は「非炎症性皮疹」と「炎症性皮疹」に大別した。

顔面（前額、両頬、鼻、下顎）に認められた全種類のざ瘡皮疹を個別に計数し、記録した。ざ瘡皮疹の種類を以下のとおり定義した。

- 非炎症性皮疹：
  - 開放面皰：毛包に皮脂や角化物が貯留した状態で皮表から角栓が見えるもの。（黒にきび）
  - 閉鎖面皰：毛包に皮脂や角化物が貯留した状態で皮表から角栓が見えないもの。（白にきび）
- 炎症性皮疹
  - 丘疹：　直径 5 mm 未満の小さく硬い隆起。皮疹のほとんどの部分が皮膚面から隆起している。
  - 膿疱：　黄白色の滲出液を内容とする、小さく境界明瞭な皮膚の隆起。

- 結節：　直径 5 mm 以上の境界明瞭な硬い皮疹。皮膚面から隆起している場合としていない場合がある

27124 試験と 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 12 ヵ月投与の長期安全性試験であり、有効性は副次的な目的であった。この試験の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 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

1.3.2　海外試験における有効性評価

2 つの 12 週間投与の海外試験では、皮疹数と IGA の 2 つの有効性評価項目を用いた。さらに、被験者によるざ瘡評価を全ての 3 つの 12 週間投与の試験で実施した。12 ヵ月投与の長期投与試験（18089 試験）では、皮疹数と被験者によるざ瘡評価を実施した。

皮疹数については、ざ瘡皮疹を「非炎症性皮疹」と「炎症性皮疹」に大別した。顔面の皮疹のみを有効性の評価部位とした。国内試験では、炎症性皮疹数の定義に結節が含まれていた。海外試験で用いたざ瘡皮疹の種類の定義を表 1 に要約する。

表 1　ざ瘡皮疹の定義（18094 試験、18087 試験、18088 試験、18089 試験）

皮疹の種類		試験			
		18089	18094	18087	18088
炎症性皮疹	丘疹：	充実性の小隆起（径 1.0 cm 未満）		赤い充実性の小隆起（径 1.0 cm 未満）	
	膿疱：	黄白色の滲出液を持つ、境界がはっきりとした小隆起		黄白色の滲出液を持つ、境界がはっきりとした小隆起	
非炎症性皮疹	開放性面皰：	毛嚢内に皮脂が貯留し、毛孔が開口しているもの（黒にきび）		色素沈着し拡張した毛嚢脂腺開口（黒にきび）	
	閉鎖性面皰：	毛嚢内に皮脂が貯留し、毛孔が閉鎖しているもの（白にきび）		白い微小丘疹（白にきび）	
その他の皮疹	結節：	通常径が 1.0 cm を超える、境界がはっきりとした隆起		通常径が 1.0 cm を超え奥行きが触れる、境界がはっきりとした充実性隆起	
	嚢胞：			径が 0.7 cm を超える円形～卵形で、滑らかな円蓋状の肌色の可動性隆起	

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3]、18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]、18089 試験 [5.3.5.2.2]

有効性評価には皮疹数の他に IGA も用いた。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 5 段階の全般的臨床評価である。18094 試験、18087 試験及び 18088 試験に参加したすべての医師に対し、申請者が IGA 評価尺度の使用法について研修を実施した。

18087 試験と 18088 試験の IGA 採点基準を表 2 に示す。18094 試験では重症度レベルが 1 つ多い 6 段階となっていることに注意されたい（表 3）。

表 2　18087 試験及び 18088 試験で用いた医師による全般改善度評価スケール

0	皮疹消失	残留色素沈着や紅斑が認められることがある。
1	ほぼ皮疹消失	面皰が少数点在し、小丘疹が少数存在する。
2	軽度	容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつかの丘疹や膿疱が存在する。
3	中等度	顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する。1 つの小結節が存在することがある。
4	重度	顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や嚢胞はほとんど存在しない。

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]

表 3　18094 試験で用いた医師による全般改善度評価スケール

0	皮疹消失	残留色素沈着及び紅斑が認められることがある。
1	ほぼ皮疹消失	面皰が少数点在し、小丘疹が少数（5 個未満）存在する。
2	軽度	容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつか（5 個以上）の丘疹や膿疱が存在する。
3	中等度	顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する。
4	重度	顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や嚢胞はほとんど存在しない。
5	極めて重度	顔面が炎症性の高いざ瘡に覆われ、結節や嚢胞が存在する。

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3]

IGA スコアに基づいた奏効率は、他の規制当局によって、尋常性ざ瘡治療における薬効評価に適切な臨床評価項目とみなされている（米国 Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment; Draft Guidance, September 2005）。したがって、海外試験では奏効率が評価項目として含まれていた。医師は IGA を用いてざ瘡重症度を採点し、治療と関連付けて変化を監視した。IGA の 5 段階尺度を二分して、「0 = 皮疹消失」及び「1 = ほぼ皮疹消失」を「奏効」とした。18094 試験の IGA 尺度は若干異なるが、「奏効」の定義は 18087 試験及び 18088 試験と同じであった。

全 4 つの海外試験で用いた有効性評価項目を表 4 に要約する。18087 試験と 18088 試験では、有効性評価項目が同一である。

表 4　海外試験の有効性評価項目の要約

試験番号	有効性主要評価項目	有効性副次的評価項目	有効性三次評価項目	その他の有効性評価項目
18094	• 奏効率（12 週目の IGA が「0 = 皮疹消失」又は「1 = ほぼ皮疹消失」であった被験者の割合） • 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率	• 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量 • IGA（フルスケール）のベースラインから 12 週目までの変化量 • 改善率［皮疹（炎症性、非炎症性、総皮疹）のベースラインから 12 週目までの減少率が 50%以上の被験者の割合］ • 12 週目／中止時の被験者によるざ瘡評価	該当なし	• ベースライン及び以後各来院時の奏効率 • 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから以後各来院時までの変化率 • ベースライン後の各来院時の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の変化量 • ベースライン及び以後各来院時の IGA（フルスケール） • ベースライン及び以後各来院時の改善率
18087 及び 18088	• 奏効率（12 週目の IGA が「0 = 皮疹消失」又は「1 = ほぼ皮疹消失」であった被験者の割合） • 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量	• 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率	• IGA のベースラインから 12 週目までの変化量 • 12 週目の被験者によるざ瘡評価	• 奏効率の推移、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の推移、DLQI/CDLQI
18089	以下の有効性評価を行った。 • 顔面の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから規定来院時までの変化率 • 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目／中止時の被験者によるざ瘡評価		該当なし	該当なし

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3]、18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]、18089 試験 [5.3.5.2.2]

2　個々の試験結果の要約

日本人被験者を対象に実施した主要 3 試験の有効性の結果を 2.1 項に、外国人被験者を対象に実施した 4 試験の有効性の結果を 2.2 項に個別に記載する。全 7 試験の概要を表 5 に示す。

表 5　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの臨床有効性試験の概要

試験番号 総括報告書番号	開発相	試験の種類	実施施設数 地域	試験デザイン	投与期間	登録例数／ 無作為化例数	用法	投与群別例数	性別（%）	平均年齢
国内試験										
27124 RDT.07.SRE.27124 [5.3.5.1.1]	II 相	有効性及び安全性	12 施設 日本	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較	12 週間	253 例／236 例	1 日 1 回	BPO 2.5%ゲル：79 例 BPO 5%ゲル：78 例 ゲル基剤：79 例	男性：35.2% 女性：64.8%	21.4 歳
27123 RDT.07.SRE.27123 [5.3.5.1.2]	III 相	有効性及び安全性	21 施設 日本	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較	12 週間	424 例／417 例	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：212 例 アダパレン 0.1%ゲル：101 例 BPO 2.5%ゲル：104 例	男性：32.4% 女性：67.6%	19.6 歳
27125 RDT.07.SRE.27125 [5.3.5.2.1]	III 相	長期安全性及び有効性	20 施設 日本	多施設共同、非盲検、非比較、長期	最長 12 ヵ月間	444 例／436 例 [a]	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：436 例	男性：43.6% 女性：56.4%	21.1 歳
海外試験										
18094 RD.06.SRE.18094 [5.3.5.1.3]	II／III 相	安全性及び有効性	36 施設 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較	12 週間	517 例／517 例	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：149 例 アダパレン 0.1%ゲル：148 例 BPO 2.5%ゲル：149 例 ゲル基剤：71 例	男性：59.8% 女性：40.2%	16.4 歳
18087 RD.06.SRE.18087 [5.3.5.1.4]	III 相	有効性及び安全性	60 施設 米国、カナダ、プエルトリコ	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較	12 週間	1668 例／1668 例	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：415 例 アダパレン 0.1%ゲル：420 例 BPO 2.5%ゲル：415 例 ゲル基剤：418 例	男性：48.7% 女性：51.3%	18.2 歳
18088 RD.06.SRE.18088 [5.3.5.1.5]	III 相	有効性及び安全性	61 施設 米国、カナダ、ドイツ、ポーランド、ハンガリー	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照	12 週間	1670 例／1670 例	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：419 例 アダパレン 0.1%ゲル：418 例 BPO 2.5%ゲル：415 例 ゲル基剤：418 例	男性：43.8% 女性：56.2%	19.0 歳
18089 RD.06.SRE.18089 [5.3.5.2.2]	III 相	長期安全性及び有効性	28 施設 米国	多施設共同、非盲検、非比較、長期	最長 12 ヵ月間	452 例 [a]	1 日 1 回	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：452 例	男性：49.1% 女性：50.9%	18.3 歳

a)　長期投与試験（18089 試験及び 27125 試験）では無作為化しなかったため、投与された例数を表示する。

出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1]、27123 試験 [5.3.5.1.2]、27125 試験 [5.3.5.2.1]、18094 試験 [5.3.5.1.3]、18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]、18089 試験 [5.3.5.2.2]

2.1 国内試験

2.1.1 27124 試験（有効性及び安全性）

27124 試験は、12 週間の尋常性ざ瘡治療においてゲル基剤に対する BPO の優越性を検討するとともに、BPO の忍容性及び安全性プロファイルを検討することを目的とした第 II 相有効性及び安全性試験であった。

本試験のデザインを 2.1.1.1 項に、有効性の結果を 2.1.1.2 項に要約する。

2.1.1.1 試験デザイン

27124 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較試験であった。被験者を BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル、ゲル基剤のいずれかに 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。割り付けた治験薬を 1 日 1 回、12 週間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に中等度から重度の尋常性ざ瘡と診断され、顔面（前額、両頬、鼻、下顎）の非炎症性皮疹が 20 個以上、炎症性皮疹が 12 個以上 100 個以下の患者であった。2 個以下の結節が認められても嚢胞がなければ組み入れ可とした。

有効性評価は非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数とした。顔面のすべてのざ瘡皮疹を個別に計数し、記録することとした。すべての来院時（スクリーニング、ベースライン、1、2、4、6、8、12 週目／中止時）に有効性を評価した。また、最終解析来院時（12 週目／中止時）にビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて効果に対する被験者満足度調査を行った。

有効性主要評価項目は、総皮疹数（非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の総数）のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率であった。

- 有効性副次的評価項目は以下のとおりであった。
    - 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%以上の被験者の率）

有効性評価項目の統計解析は ITT 集団を対象として実施し、Per Protocol （PP）集団で検証した。各来院時に LOCF 法で欠測値を補完し、すべての有効性評価項目を来院日ごとに投与群別に集計した。カテゴリー変数は頻度（N）とパーセンテージ（%）により集計し、連続変数は来院日ごとに平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差により集計した。皮疹の種類ごと（総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数）に転帰を 4 段階に分類し、それぞれの被験者の頻度を表にした。

- 著効：75%以上の減少
- 有効：50%以上 75%未満の減少
- やや有効：25%以上 50%未満の減少

- 無効：25%未満の減少又はベースライン時からの悪化

主要評価項目に関して、BPO 2.5%ゲルとゲル基剤を比較する統計解析を行った。有意水準は $p<0.05$（両側）とした。副次的探索的解析として、BPO 5%ゲルとゲル基剤の比較も同じ方法で行った。ベースラインからの皮疹数減少率はウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）により解析することとした。

2.1.1.2 試験結果及び結論

2.1.1.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 6 に示す。結果の詳細については、27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 14.1.1～14.1.6] に記載した。

表 6　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（27124 試験）

項目		BPO 2.5%ゲル	BPO 5%ゲル	ゲル基剤	合計
被験者の内訳					
スクリーニングされた例数、n		-	-	-	253
ITT 集団、n		79	78	79	236
PP 集団、n		74	76	77	227
安全性解析対象集団、n		79	78	79	236
試験完了、n（%）		75 (94.9)	77 (98.7)	78 (98.7)	230 (97.5)
試験中止、n（%）		4 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (2.5)
主な中止理由（ITT 集団）	有害事象	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	被験者の申し出	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	効果なし	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
	追跡不能	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性					
性別、n（%）	男性	22 (27.8)	27 (34.6)	34 (43.0)	83 (35.2)
	女性	57 (72.2)	51 (65.4)	45 (57.0)	153 (64.8)
年齢（歳）	平均（SD）	22.1 (7.0)	21.1 (5.6)	21.0 (6.3)	21.4 (6.3)
	(最小値、最大値)	(12, 48)	(12, 39)	(12, 42)	(12, 48)
年齢グループ n（%）	12～15 歳	14 (17.7)	15 (19.2)	16 (20.3)	45 (19.1)
	16～19 歳	19 (24.1)	17 (21.8)	21 (26.6)	57 (24.2)
	20～29 歳	37 (46.8)	40 (51.3)	35 (44.3)	112 (47.5)
	30～35 歳	6 (7.6)	5 (6.4)	4 (5.1)	15 (6.4)
	36 歳以上	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	7 (3.0)
スキンフォトタイプ n（%）	タイプ I	2 (2.5)	4 (5.1)	3 (3.8)	9 (3.8)
	タイプ II	27 (34.2)	22 (28.2)	25 (31.6)	74 (31.4)
	タイプ III	39 (49.4)	36 (46.2)	37 (46.8)	112 (47.5)
	タイプ IV	11 (13.9)	16 (20.5)	14 (17.7)	41 (17.4)
炎症性皮疹数	平均（SD）	20.9 (9.9)	21.4 (8.4)	22.1 (10.5)	21.5 (9.6)
	(最小値、最大値)	(12, 65)	(12, 51)	(12, 62)	(12, 65)
非炎症性皮疹数	平均（SD）	40.7 (23.4)	36.6 (14.1)	38.5 (17.0)	38.6 (18.6)
	(最小値、最大値)	(20, 171)	(20, 86)	(20, 101)	(20, 171)
総皮疹数	平均（SD）	61.6 (27.1)	58.1 (16.9)	60.6 (21.4)	60.1 (22.2)
	(最小値、最大値)	(32, 187)	(34, 106)	(36, 124)	(32, 187)

出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 14.1.2、Table 14.1.5、Table 14.1.6]

本試験では、スクリーニングされた 253 例の被験者のうち、236 例が無作為割付され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。内訳は、BPO 2.5%ゲル群が 79 例（33.5%）、BPO 5%ゲル群が 78 例（33.1%）、ゲル基剤群が 79 例（33.5%）であった。PP 集団には 227 例（96.2%）が含まれた。

各投与群のほとんどの被験者が試験を完了し、完了率（94.9%～98.7%）に大きな群間差はなかった。ITT 集団内で試験を中止した 6 例（2.5%）における主な中止理由は、有害事象（2 例、0.8%）と被験者の申し出（2 例、0.8%）であった。有害事象による中止例については本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4] に詳述する。

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が 9 例で認められ、3 例は 12 週目の来院時期が許容範囲外であった、6 例は 12 週目に皮疹数が評価されていなかった。

全体的にみて、被験者の人口統計学的特性は全 3 投与群で同等であった。ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）に群間差は認められなかった。女性（64.8%）が男性（35.2%）より多かった。平均年齢は 21.4 歳（中央値 20.0 歳）、その範囲は 12～48 歳であり、20～29 歳の被験者がほぼ半数（47.5%）を占めていた。被験者の大半（78.8%）がスキンフォトタイプ II 又は III であった。ベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹数が 21.5（範囲：12～65）、非炎症性皮疹数が 38.6（範囲：20～171）、総皮疹数が 60.1（範囲：32～187）であり、ベースライン時の皮疹数に群間差は認められなかった。皮疹の種類別にみても、ベースライン時の皮疹数中央値は全 3 投与群で同程度であった。

2.1.1.2.2　有効性主要評価項目

有効性主要評価項目である総皮疹数（非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の総数）のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の結果の要約を表 7 に示す。

表 7　総皮疹数のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の要約（27124 試験）

評価時期		BPO 2.5%ゲル	BPO 5%ゲル	ゲル基剤
12 週目（ITT-LOCF）	N	79	78	79
	平均	49.7	57.6	18.0
	SD	44.8	32.8	46.9
	中央値	58.3	65.9	25.5
	（最小値、最大値）	(-243.7, 100.0)	(-41.0, 100.0)	(-180.7, 88.9)
	p 値 [a]	<.001	<.001	-
	95%信頼区間 [a]	[19.8; 42.3]	[25.1; 48.4]	-
12 週目（PP）	N	74	76	77
	平均	50.1	58.3	20.3
	SD	45.7	31.4	41.6
	中央値	58.7	65.9	25.5
	（最小値、最大値）	(-243.7, 100.0)	(-41.0, 100.0)	(-107.7, 88.9)
	p 値 [a]	<.001	<.001	-
	95%信頼区間 [a]	[20.0; 42.8]	[25.0; 48.0]	-

ITT-LOCF = ITT 集団を対象集団とし、欠測値はその前の来院時のデータで補完した。
PP = 治験実施計画書に適合した集団（欠測値の補完なし）
a)　ゲル基剤に対する p 値及びゲル基剤との差の 95%信頼区間はウィルコクソン順位和検定により算出した。
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 14.2.1]

ベースラインから 12 週目（ITT-LOCF）までの減少率の中央値（平均値）は、BPO 2.5%ゲルが 58.3%（49.7%）、BPO 5%ゲル群が 65.9%（57.6%）、ゲル基剤群が 25.5%（18.0%）であった。BPO 2.5%ゲルの有効性はゲル基剤より統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

主要評価項目の副次的解析である BPO 5%ゲルとゲル基剤の比較でも有意性が認められた（p<0.001）。また、BPO 5%ゲルは BPO 2.5%ゲルより数値的に高い効果を示した。

2.1.1.2.3　有効性副次的評価項目

主要評価項目で認められた 2 濃度の BPO ゲルの有効性は、総皮疹数の構成要素である炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数に関しても、BPO 2.5%ゲル及び 5%ゲルとゲル基剤との比較で認められた。両濃度の BPO とゲル基剤の差は 1 週目からはっきり認められ、その差は 12 週目まで拡大した（27124 試験 [5.3.5.1.1 - 11.4.1.2 項]。

2.1.1.2.3.1 炎症性皮疹数の減少率

BPO 2.5%ゲルはゲル基剤より高い効果を示した。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（平均値）は、BPO 2.5%ゲル群で 68.8%（64.6%）、BPO 5%ゲル群で 79.7%（66.4%）、ゲル基剤群で 42.9%（28.5%）であり、BPO 2.5%ゲル及び 5%ゲルとゲル基剤との差はいずれも統計学的に有意であった（p<0.001；12 週目、ITT-LOCF）。

2.1.1.2.3.2 非炎症性皮疹数の減少率

BPO 2.5%ゲル及び 5%ゲルはゲル基剤より高い効果を示した。非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（平均値）は、BPO 2.5%ゲル群で 51.7%（39.4%）、BPO 5%ゲル群で 53.6%（52.1%）、ゲル基剤群で 19.4%（8.3%）であり、BPO 2.5%ゲル及び 5%ゲルとゲル基剤との差はいずれも統計学的に有意であった（p<0.001；12 週目、ITT-LOCF）。

2.1.1.2.3.3 ざ瘡改善率

ざ瘡改善率は総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率と定義した。12 週目（LOCF）に総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率は、BPO 2.5%ゲル群で 64.6%、BPO 5%ゲル群で 69.2%、ゲル基剤群で 25.3%であった。

2.1.1.2.4　その他の評価項目

最終来院日（ベースラインから 12 週後又は中止日）に 100 mm（10 cm）の VAS を用いて被験者の満足度を調査することとした。BPO 2.5%ゲル群及び 5%ゲル群で満足度が 75～100 mm であった被験者の割合（それぞれ 60.3%及び 58.4%）はゲル基剤群（29.1%）の約 2 倍であった。

2.1.1.2.5　結論

- 12 週間塗布後の総皮疹数の減少率に関して、ゲル基剤に対する BPO 2.5%ゲルの優越性が示された（p<0.001）。
- 12 週間塗布後の総皮疹数の減少率に関して、ゲル基剤に対する BPO 5%ゲルの優越性が示された（p<0.001）。また、BPO 5%ゲルは 2.5%ゲルより数値的に高い効果を示した。
- 12 週間塗布後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少率に関して、ゲル基剤に対する 2 濃度（2.5%及び 5%）の BPO ゲルの優越性が示された。両濃度の BPO ゲルとゲル基剤の差は 1 週目からはっきり認められ、その差は 12 週目まで拡大した。
- ざ瘡改善率は BPO 5%ゲル群と 2.5%ゲル群で同程度であり、ゲル基剤群の 2 倍以上であった。
- 12 週目の満足度評価（VAS）が 75～100 mm であった被験者の割合は、BPO 5%ゲル群と 2.5%ゲル群でゲル基剤群の 2 倍であった。

2.1.2　27123 試験（有効性及び安全性）

27123 試験は、12 週間投与の尋常性ざ瘡治療において各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）に対する本剤の優越性を示すとともに、本剤の容認可能な忍容性及び安全性プロファイルを示すことを目的とした有効性及び安全性を検討する第 III 相比較試験であった。

本試験のデザインを 2.1.2.1 項に、有効性の結果を 2.1.2.2 項に要約する。

2.1.2.1 試験デザイン

27123 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。被験者を本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲルのいずれかに 2:1:1 の割合で無作為に割り付けた。割り付けた治験薬を 1 日 1 回、12 週間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に中等度から重度の尋常性ざ瘡と診断され、顔面（前額、両頬、鼻、下顎）の非炎症性皮疹が 20 個以上、炎症性皮疹が 12 個以上 100 個以下の患者であった。2 個以下の結節が認められても嚢胞がなければ組み入れ可とした。

有効性評価は非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数とした。顔面のすべてのざ瘡皮疹を個別に計数し、記録することとした。すべての来院時（スクリーニング、ベースライン、1、2、4、6、8、12 週目／中止時）に有効性を評価した。また、最終解析来院時（12 週目／中止時）に VAS を用いて効果に対する被験者満足度調査を行った。

有効性主要評価項目は、総皮疹数（非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の総数）のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率であった。

- 有効性副次的評価項目は以下のとおりであった。
    - 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%以上の被験者の率）
    - 皮疹数（総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数）

有効性評価項目の統計解析は ITT 集団を対象として実施し、PP 集団で検証した。各来院時に LOCF 法で欠測値を補完し、すべての有効性評価項目を来院日ごとに投与群別に集計した。カテゴリー変数は頻度（N）とパーセンテージ（%）により集計し、連続変数は来院日ごとに平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差により集計した。皮疹の種類ごと（総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数）に転帰を 4 段階に分類し、それぞれの被験者の頻度を表にした。

- 著効：75%以上の減少
- 有効：50%以上 75%未満の減少
- やや有効：25%以上 50%未満の減少
- 無効：25%未満の減少又はベースライン時からの悪化

主要評価項目に関して、本剤と各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）を比較する統計解析を行った。有意水準は $p<0.05$（両側）とし、各単剤に対する有意性が示されることに関して多重性の調整は不要とした。ベースラインからの皮疹数減少率には、分布の非対称性により、ウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）を主要解析とした。

2.1.2.2 試験結果及び結論

2.1.2.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 8 に示す。結果の詳細については、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.1.1～14.1.6] に記載した。

本試験では、417 例の被験者が無作為割付され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。内訳は、本剤群が 212 例（50.8%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 101 例（24.2%）、BPO 2.5%ゲル群が 104 例（24.9%）であった。PP 集団には 391 例（93.8%）が含まれた。

ほとんどの被験者（95.4%）が試験を完了し、完了率（94.3%～98.0%）に大きな群間差はなかった。ITT 集団内で試験を中止した 19 例（4.6%）における主な中止理由は、有害事象（14 例、3.4%）と被験者の申し出（4 例、1.0%）であった。有害事象による中止例については本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4]に詳述する。

全体的にみて、被験者の人口統計学的特性は全 3 投与群で同等であった。ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）に群間差は認められなかった。282 例（67.6%）が女性、135 例（32.4%）が男性であった。平均年齢は 19.6 歳（中央値 18.0 歳）、その範囲は 12～44 歳で、

12～19 歳の被験者が過半数（61.2%）を占めていた。被験者の大半（74.3%）がスキンフォトタイプ II 又は III であった。ベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹が 24.2（範囲：12～91）、非炎症性皮疹が 43.4（範囲：20～162）、総皮疹数が 67.5（範囲：32～194）であり、ベースライン時の皮疹数に群間差は認められなかった。皮疹の種類別にみても、ベースライン時の皮疹数中央値は全 3 投与群で同程度であった。

表 8　被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性（27123 試験）

項目		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	合計
被験者の内訳					
スクリーニングされた例数、n		-	-	-	424
ITT 集団、n		212	101	104	417
PP 集団、n		195	98	98	391
安全性解析対象集団、n		212	101	104	417
試験完了、n（%）		200 (94.3)	99 (98.0)	99 (95.2)	398 (95.4)
試験中止、n（%）		12 (5.7)	2 (2.0)	5 (4.8)	19 (4.6)
中止理由	有害事象	9 (4.2)	1 (1.0)	4 (3.8)	14 (3.4)
	被験者の申し出	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
	追跡不能	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性					
性別、n（%）	男性	71 (33.5)	34 (33.7)	30 (28.8)	135 (32.4)
	女性	141 (66.5)	67 (66.3)	74 (71.2)	282 (67.6)
年齢（歳）	平均（SD）	19.7 (6.5)	19.6 (6.0)	19.3 (5.4)	19.6 (6.1)
	（最小値、最大値）	(12, 44)	(12, 37)	(12, 38)	(12, 44)
年齢グループ、n（%）	12～15 歳	62 (29.2)	30 (29.7)	28 (26.9)	120 (28.8)
	16～19 歳	69 (32.5)	31 (30.7)	35 (33.7)	135 (32.4)
	20～29 歳	61 (28.8)	32 (31.7)	34 (32.7)	127 (30.5)
	30～35 歳	12 (5.7)	5 (5.0)	6 (5.8)	23 (5.5)
	36 歳以上	8 (3.8)	3 (3.0)	1 (1.0)	12 (2.9)
スキンフォトタイプ、n（%）	タイプ I	14 (6.6)	4 (4.0)	8 (7.7)	26 (6.2)
	タイプ II	65 (30.7)	23 (22.8)	31 (29.8)	119 (28.5)
	タイプ III	92 (43.4)	52 (51.5)	47 (45.2)	191 (45.8)
	イプ IV	38 (17.9)	21 (20.8)	17 (16.3)	76 (18.2)
	タイプ V	3 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.2)
炎症性皮疹数	平均（SD）	25.3 (13.8)	23.4 (10.9)	22.5 (10.5)	24.2 (12.4)
	（最小値、最大値）	(12, 91)	(12, 67)	(12, 65)	(12, 91)
非炎症性皮疹数	平均（SD）	43.2 (20.4)	44.3 (22.8)	42.8 (21.7)	43.4 (21.3)
	（最小値、最大値）	(20, 119)	(20, 162)	(20, 135)	(20, 162)
総皮疹数	平均（SD）	68.5 (28.0)	67.7 (27.3)	65.3 (26.5)	67.5 (27.4)
	（最小値、最大値）	(33, 194)	(33, 174)	(32, 171)	(32, 194)

出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.1.2、Table 14.1.5、Table 14.1.6]

2.1.2.2.2　有効性主要評価項目

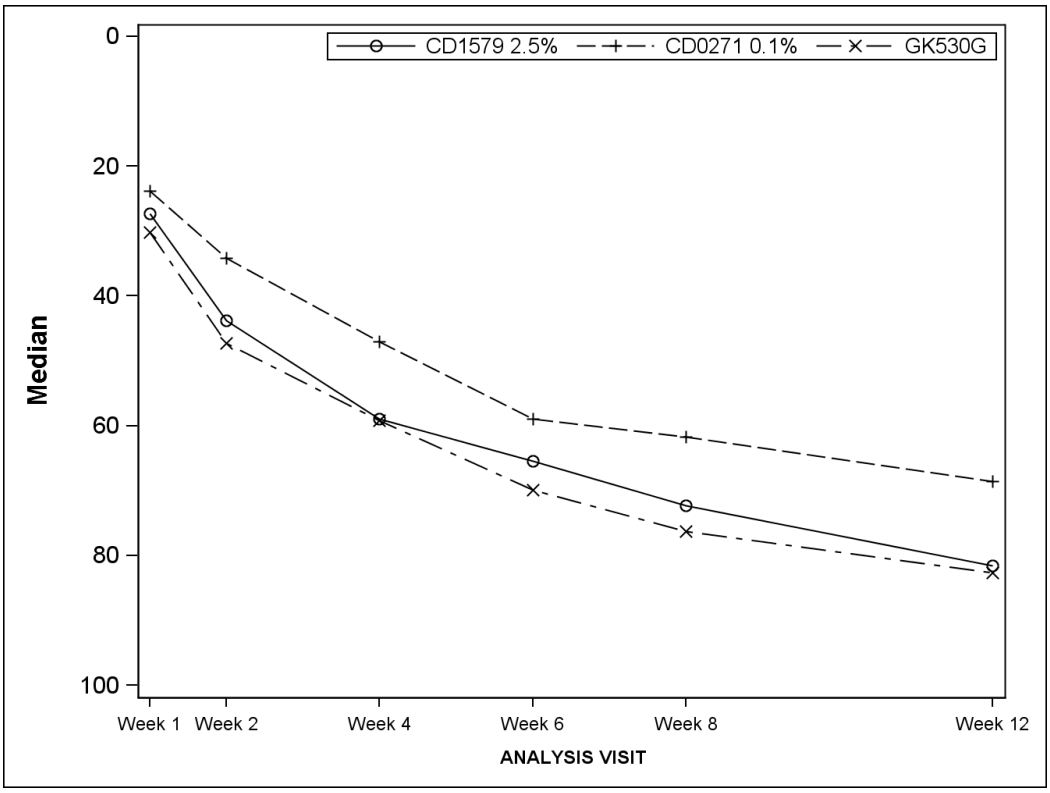
有効性主要評価項目である総皮疹数（非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の総数）のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の結果の要約を表 9 及び図 1 に示す。本剤はアダパレン 0.1%ゲル（p<0.001）より高い有効性を示したが、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は認められなかった。

表 9　総皮疹数のベースラインから 12 週目／中止時までの減少率の要約（27123 試験）

評価時期	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5%ゲル
12 週目（ITT-LOCF）			
N	212	101	104
平均	77.3	62.7	73.5
SD	18.9	29.3	24.6
中央値	82.7	68.6	81.6
（最小値、最大値）	(-15.9, 100.0)	(-62.4, 97.5)	(-31.6, 98.6)
p 値 [a]	-	<0.001	0.317
95%信頼区間	-	[-16.1; -7.3]	[-5.1; 1.7]
12 週目（PP）			
N	195	98	98
平均	79.6	62.4	74.7
SD	15.2	29.7	23.8
中央値	83.8	68.3	81.9
（最小値、最大値）	(29.9, 100.0)	(-62.4, 97.5)	(-31.6, 98.6)
p 値 [a]	-	<0.001	0.213
95%信頼区間	-	[-17.4; -8.4]	[-5.4; 1.2]

ITT-LOCF = ITT 集団を対象集団とし、欠測値はその前の来院時のデータで補完した。
PP = 治験実施計画書に適合した集団（欠測値の補完なし）
a)　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに対する p 値とアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとの差の 95%信頼区間はウィルコクソン順位和検定を用いて算出した。
出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.2.1]

図 1　ベースラインからの総皮疹数の減少率（中央値）の推移－ITT 集団（LOCF）（27123 試験）



CD1579 = BPO、CD0271 = アダパレン、GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル

出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Figure 14.4.1]

ITT 解析において 12 週目の総皮疹数の減少率の中央値（平均値）を本剤とアダパレン 0.1%ゲルで比較したところ、82.7%（77.3%）vs. 68.6%（62.7%）（p<0.001）であったことから、アダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が示された。アダパレン 0.1%ゲルと本剤の差の 95%信頼区間は −16.1%～−7.3%であった。一方、12 週目の総皮疹数の減少率の中央値（平均値）を本剤と BPO 2.5%ゲルで比較したところ、82.7%（77.3%）vs. 81.6%（73.5%）（p=0.317）であったことから、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。BPO 2.5%ゲルと本剤の差の 95%信頼区間は −5.1%～1.7%であった。ただし、平均減少率は本剤（77.3%）が BPO 2.5%ゲル（73.5%）より数値的に高かった。本剤とアダパレン 0.1%ゲルの統計学的な差は 1 週目から認められ、12 週目まで持続した。

この結果は PP 解析により確認された。

2.1.2.2.3　有効性副次的評価項目

2.1.2.2.3.1 炎症性皮疹数の減少率

- ITT 解析において 12 週目の炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）を本剤とアダパレン 0.1%ゲルで比較したところ、84.6%（80.9%）vs. 71.4%（66.2%）（p<0.001）であったことから、アダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が示された。

- 12 週目の炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）を本剤と BPO 2.5%ゲルで比較したところ、84.6%（80.9%）vs. 86.7%（78.9%）（p=0.867）であったことから、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。ただし、平均減少率は本剤（80.9%）で BPO 2.5%ゲル（78.9%）より数値的に高かった。

- 本剤とアダパレン 0.1%ゲルの統計学的な有意差は 1 週目から認められ、12 週目まで持続した。

2.1.2.2.3.2 非炎症性皮疹数の減少率

- ITT 解析において 12 週目の非炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）を本剤とアダパレン 0.1%ゲルで比較したところ、82.8%（74.6%）vs. 68.6%（61.1%）（p<0.001）であったことから、アダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が示された。

- 12 週目の非炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）を本剤と BPO 2.5%ゲルで比較したところ、82.8%（74.6%）vs. 78.8%（70.2%）（p=0.347）であったことから、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。ただし、平均減少率は本剤（74.6%）が BPO 2.5%ゲル（70.2%）より数値的に高かった。

- 本剤とアダパレン 0.1%ゲルの統計学的な有意差は 2 週目から認められ、12 週目まで持続した。

2.1.2.2.3.3 ざ瘡改善率

- ざ瘡改善率は、試験期間を通して（1 週目～12 週目）、本剤及び BPO 2.5%ゲルがアダパレン 0.1%ゲルより高かった。12 週目（LOCF）のざ瘡改善率は、本剤が 92.5%、BPO 2.5%ゲルが 86.5%、アダパレン 0.1%ゲルが 79.2%であった。

2.1.2.2.3.4 皮疹数

ベースライン時の皮疹数に群間差は認められなかった。本剤塗布後の皮疹数は、試験期間を通してアダパレン 0.1%ゲル塗布後より少なかった。

- 本剤とアダパレン 0.1%ゲルの平均総皮疹数は、1 週目がそれぞれ 46.7 及び 52.0、12 週目がそれぞれ 15.4 及び 25.2 であった。

- 本剤とアダパレン 0.1%ゲルの平均炎症性皮疹数は、1 週目がそれぞれ 15.8 及び 17.1、12 週目がそれぞれ 4.8 及び 8.2 であった。

- 本剤とアダパレン 0.1%ゲルの平均非炎症性皮疹数は、1 週目がそれぞれ 30.9 及び 34.9、12 週目がそれぞれ 10.6 及び 17.0 であった。

本剤と BPO 2.5%ゲルを比較したところ、試験期間を通して塗布後の皮疹数に差は認められなかった。

2.1.2.2.4　その他の評価項目

27123 試験では、12 週目／中止時の被験者満足度調査も実施した。治験薬の有効性に関する被験者の満足度については、100 mm の VAS（0 mm：全く満足していない、100 mm：非常に満足）を用いて調査した。

- 12 週目の被験者満足度の平均［±標準偏差（SD）］スコアは、本剤が 77.5±19.8 mm、アダパレン 0.1%ゲルが 74.4±19.7 mm、BPO 2.5%ゲルが 79.6±22.0 mm であった。

2.1.2.2.5　結論

有効性評価の目的は、日本人を対象とした 12 週間の尋常性ざ瘡治療の有効性に関して各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）に対する本剤の優越性を示すことであった。日本人尋常性ざ瘡患者における 12 週目の総皮疹数減少率では、本剤の有効性はアダパレン 0.1%より優れていたが、BPO 2.5%との比較では優越性が示されなかった。ただし、平均減少率は本剤（77.3%）が BPO 2.5%ゲル（73.5%）より数値的に高かった。

2.1.3　27125 試験（長期安全性）

27125 試験は、12 ヵ月間長期投与したときの本剤の安全性プロファイルを検討することを主目的とした第 III 相長期安全性及び有効性試験であった。副次的目的は長期投与（最長 12 ヵ月間）における本剤の有効性を評価することであった。本試験から得られた安全性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]に記載する。

本試験のデザインを 2.1.3.1 項に、有効性の結果を 2.1.3.2 項に要約する。

2.1.3.1 試験デザイン

27125 試験は全被験者に本剤を投与する多施設共同、非盲検試験であった。治験薬を 1 日 1 回、最長 12 ヵ月間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に中等度から重度の尋常性ざ瘡と診断され、顔面（前額、両頬、鼻、下顎）の非炎症性皮疹が 20 個以上、炎症性皮疹が 12 個以上 100 個以下の患者であった。2 個以下の結節が認められても嚢胞がなければ組み入れ可とした。

有効性評価は皮疹数とした。顔面のすべてのざ瘡皮疹を個別に計数し、記録することとした。すべての来院時（スクリーニング、ベースライン、1/2、4 週目、2、3、4、5、6、7、8、9、10/11、12 ヵ月目／中止時）に有効性を評価した。また、3、6、9、12 ヵ月目／中止時に VAS を用いて効果に対する被験者満足度調査を行った。

有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 総皮疹数（非炎症性皮疹と炎症性皮疹の総数）のベースラインからの減少率
- 炎症性皮疹数のベースラインからの減少率
- 非炎症性皮疹数のベースラインからの減少率

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性を記述統計量により要約した。総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、それらのベースラインからの減少率、被験者満足度スコアについて、来院日ごとに平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差により集計し、最終解析来院時（各被験者の最終値）のデータについても同様に行った。来院日ごとに被験者満足度スコアの累積分布図を作成した。皮疹の種類ごと（総皮疹、非炎症性皮疹、炎症性皮疹）に、転帰を 4 段階に分類し、それぞれに該当する被験者の頻度を表にした。

- 著効：75%以上の減少
- 有効：50%以上 75%未満の減少
- やや有効：25%以上 50%未満の減少
- 25%未満の減少又はベースライン時からの悪化

本試験では対照群を設定しなかったため、すべてのデータを記述的に要約し、推測統計学的解析は行わなかった。

2.1.3.2 試験結果及び結論

2.1.3.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 10 に示す。結果の詳細については、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.1.1～14.1.6] に記載した。

表 10 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（27125 試験）

項目		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル (N=436)
被験者の内訳		
スクリーニングされた例数、n		444
安全性解析対象集団		436
試験完了、n（%）		391 (89.7)
試験中止、n（%）		45 (10.3)
主な中止理由	有害事象	14 (3.2)
	被験者の申し出	19 (4.4)
	治験実施計画書違反	2 (0.5)
	追跡不能	6 (1.4)
	その他	2 (0.5)
	妊娠	2 (0.5)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性		
性別、n（%）	男性	190 (43.6)
	女性	246 (56.4)
年齢（歳）	平均（SD）	21.1 (6.6)
	（最小値、最大値）	12, 50
年齢グループ、n（%）	12～15 歳	68 (15.6)
	16～19 歳	147 (33.7)
	20～29 歳	175 (40.1)
	30～35 歳	27 (6.2)
	36 歳以上	19 (4.4)
スキンフォトタイプ n（%）	タイプ I	10 (2.3)
	タイプ II	161 (37.5)
	タイプ III	172 (40.1)
	タイプ IV	84 (19.6)
	タイプ V	2 (0.5)
炎症性皮疹数	平均（SD）	24.2 (13.5)
	中央値	20.0
	（最小値、最大値）	12, 95
非炎症性皮疹数	平均（SD）	46.4 (32.0)
	中央値	35.0
	（最小値、最大値）	20, 216
総皮疹数	平均（SD）	70.6 (38.2)
	中央値	59.0
	（最小値、最大値）	32, 304

出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.1.1、Table 14.1.3、Table 14.1.6]

本試験では計 436 例の被験者が組み入れられ、安全性解析対象集団に含まれた。すべての被験者に本剤を塗布した。被験者の大半（89.7%）が試験を完了した。試験を中止した 45 例（10.3%）における主な中止理由は、被験者の申し出（19 例、4.4%）と有害事象（14 例、3.2%）であった。有害事象による中止例については本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4] に詳述する。

全体的にみて、男性（190 例、43.6%）が女性（246 例、56.4%）より若干少なかった。平均年齢±SD は 21.1±6.6 歳（中央値 20.0 歳）、その範囲は 12～50 歳で、16～29 歳の被験者が大半（73.9%）を占めていた。被験者の多く（77.6%）がスキンフォトタイプ II 又は III であった。ベースライン時の平均±SD 皮疹数は、炎症性皮疹が 24.2±13.5、非炎症性皮疹が 46.4±32.0、総皮疹数が 70.6±38.2 であった。

2.1.3.2.2　有効性評価項目

有効性評価項目の結果の要約を表 11 に示す。27125 試験は非盲検試験のため、推測統計学的解析は行わなかった。いずれの解析も安全性解析対象集団を対象に実施した。

表 11　有効性評価項目の結果の要約（27125 試験）

	有効性評価項目	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル (N=436)
炎症性皮疹数	ベースライン時の中央値	20.0
	12 ヵ月目の減少率の中央値	86.7%
	最終解析来院時の減少率の中央値	85.7%
非炎症性皮疹数	ベースライン時の中央値	35.0
	12 ヵ月目の減少率の中央値	87.0%
	最終解析来院時の減少率の中央値	85.7%
総皮疹数	ベースライン時の中央値	59.0
	12 ヵ月目の減少率の中央値	86.2%
	最終解析来院時の減少率の中央値	85.1%

最終解析来院 = 各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1]

3 つの有効性評価項目のベースラインから 12 ヵ月目までの減少率の中央値は約 86%であり、炎症性皮疹が 86.7%、非炎症性皮疹が 87.0%、総皮疹が 86.2%であった。ベースラインから最終解析来院時（各被験者の最終値）までの減少率の中央値は約 85%であり、炎症性皮疹が 85.7%、非炎症性皮疹が 85.7%、総皮疹が 85.1%であった。

ざ瘡改善の各カテゴリーに該当する被験者の分布の要約については、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.2、Table 14.2.3.2] に記載した。解析の結果、ほとんどの被験者で各評価項目（炎症性皮疹、非炎症性皮疹、総皮疹）が「著効」（皮疹数の 75%以上の減少）であった。

有効性評価項目の結果を図 2～図 4 に示す。

有効性主要評価項目の結果については、27125 試験の炎症性皮疹数の減少率 [5.3.5.2.1 - 11.4.1.2 項]、非炎症性皮疹数の減少率 [5.3.5.2.1 - 11.4.1.3 項]、総皮疹数の減少率 [5.3.5.2.1 - 11.4.1.1 項]に

詳述した。

本長期投与 27125 試験では、多くの被験者で 4 ヵ月目（243 例、57.9%）から「著効」（75%以上の減少）が認められ、試験終了時にピークに達した（12 ヵ月目：287 例、73.4%、最終解析来院時：304 例、69.7%）（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 11] 参照）。

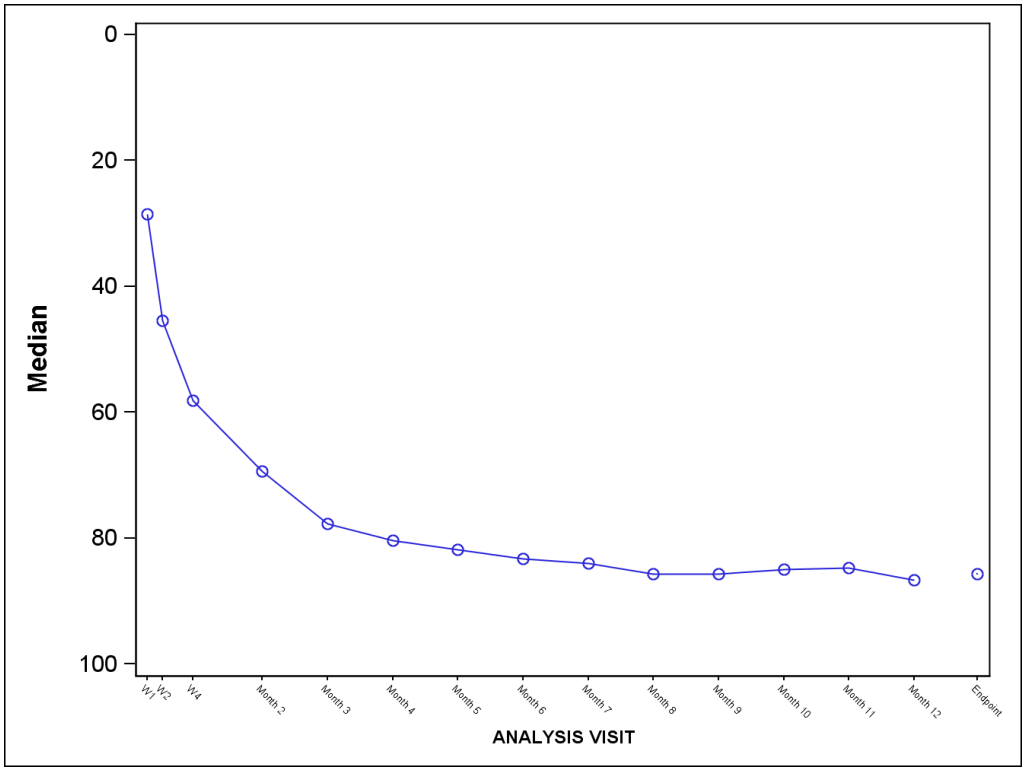
一方、「無効」（25%未満の減少）の被験者数は 1 週目（208 例、47.9%）から試験終了時（12 ヵ月目：12 例、3.1%、最終解析来院時：20 例、4.6%）まで減少し続けた。

炎症性皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）は 1 週目という早期に 28.6%（−165%～96%）を示し、4 ヵ月目以降は 80%以上となり、12 ヵ月目は 86.7%（−84%～100%）、最終解析来院時は 85.7%（−84%～100%）であった。

非炎症性皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）は 1 週目という早期に 26.0%（−114%～92%）を示し、4 ヵ月目以降は 80%以上となり、12 ヵ月目は 87.0%（−67%～100%）、最終解析来院時は 85.7%（−67%～100%）であった。

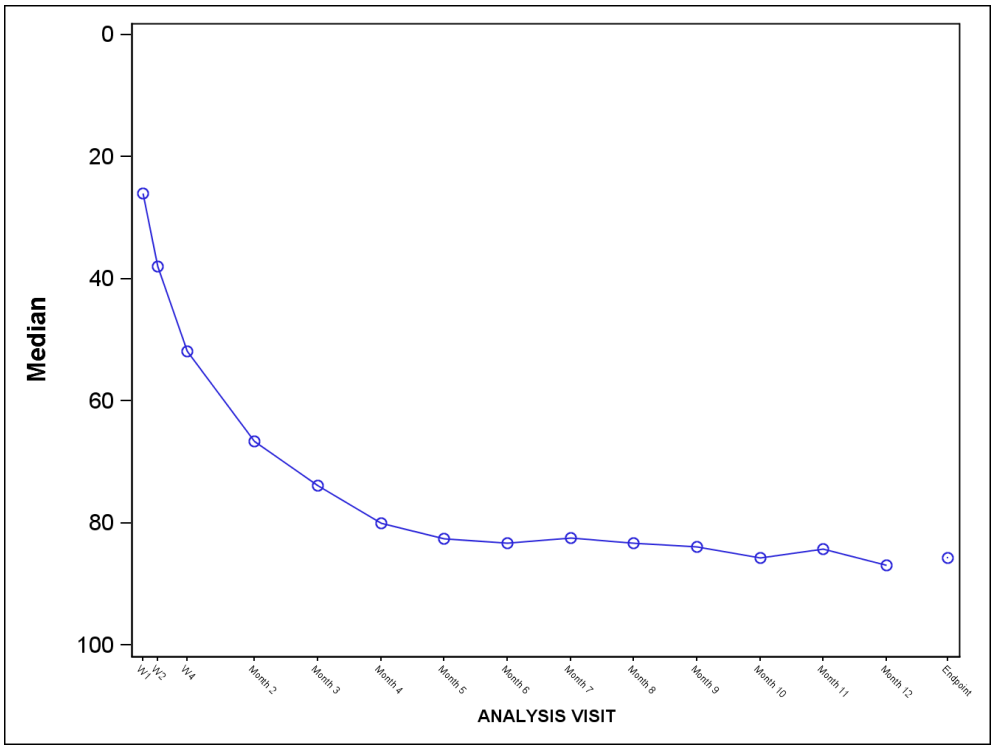
総皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）は 1 週目という早期に 25.6%（−52%～88%）を示し、5 ヵ月目以降は 80%以上となり、12 ヵ月目は 86.2%（−16%～100%）、最終解析来院時は 85.1%（−16%～100%）であった。

図 2　炎症性皮疹数の減少率の中央値の推移（27125 試験）



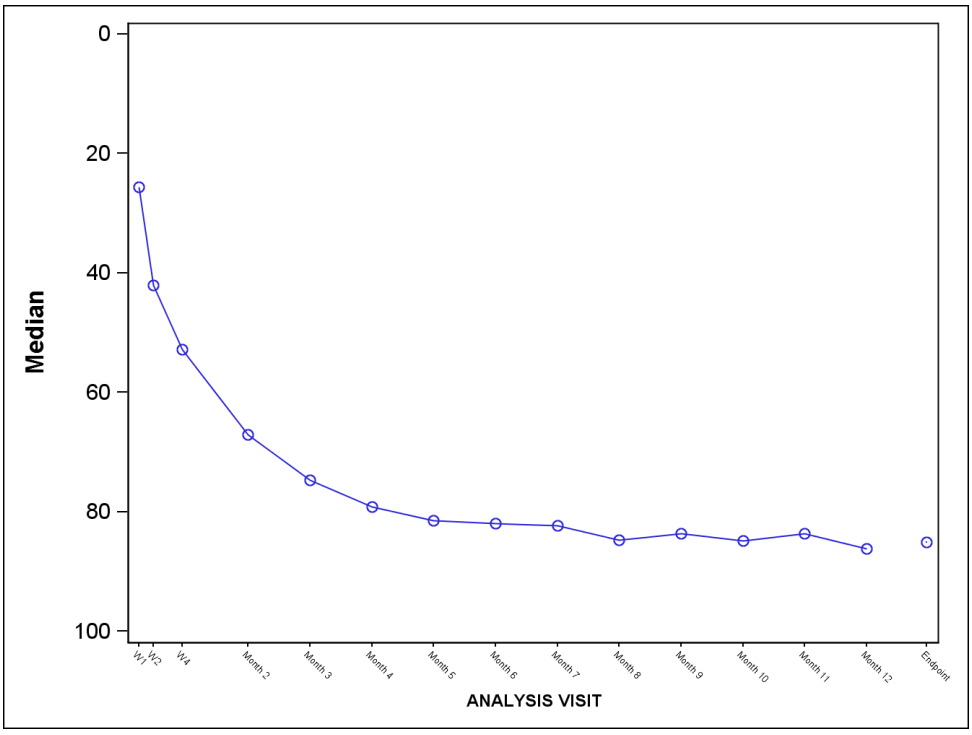
W = 週、Endpoint = 各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.3]

図 3　非炎症性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（フォローアップ来院が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 14.4.4]

図 4　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（フォローアップ来院が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]

2.1.3.2.3　その他の評価項目

27125 試験では被験者満足度調査も実施した。被験者本人が 100 mm VAS（0 mm：全く満足していない、100 mm：非常に満足）を用いて満足度を回答した。被験者満足度の要約を表 12 に示す。被験者満足度スコアの中央値は、本剤の 12 ヵ月塗布後では 85.0 mm、最終解析来院時では 84.0 mm であった。投与 3 ヵ月目のスコア中央値が既に 79.0 mm であったことから、試験早期に効果が現れ、その効果が試験中持続したと考えられる。

表 12　被験者満足度の要約（mm 単位）（27125 試験）

	評価時期	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（N=436）
3 ヵ月目	N	432
	平均（SD）	75.5 (16.3)
	中央値	79.0
	（最小値、最大値）	0, 100
6 ヵ月目	N	419
	平均（SD）	79.1 (15.1)
	中央値	82.0
	（最小値、最大値）	17, 100
9 ヵ月目	N	407
	平均（SD）	80.3 (14.8)
	中央値	83.0
	（最小値、最大値）	17, 100
12 ヵ月目	N	393
	平均（SD）	82.7 (14.5)
	中央値	85.0
	（最小値、最大値）	12, 100
最終解析来院時	N	432
	平均（SD）	81.1 (16.6)
	中央値	84.0
	（最小値、最大値）	0, 100

出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.5.1]

2.1.3.2.4　結論

27125 試験の結果から、3 ヵ月間実薬対照試験である 27123 試験の所見が裏付けられ、12 ヵ月間の尋常性ざ瘡治療における本剤の有効性が示された。

総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数のベースラインからの減少は 1 週目という早期から認められ、試験終了時（12 ヵ月目）の減少率の中央値は 85.0%を超えていた。試験終了時には、ほとんどの被験者で総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数に対する効果が「著効」（皮疹数のベースラインからの減少率：75%以上）であった。さらに、各来院時の被験者満足度の平均スコアが 75 mm（0 mm：全く満足していない、100 mm：非常に満足）を超えていたことから、総じて治験薬の効果に満足していた。

2.2 海外試験

外国人被験者を対象に実施した 4 試験（18094 試験、18087 試験、18088 試験、18089 試験）の有効性の結果を本項「臨床的有効性の概要」に記載する。適切な対照を置いた 3 試験（18094 試験、18087 試験、18088 試験）から、本剤の有効性を示すエビデンスとともに、各有効成分（アダパレン 0.1%、BPO 2.5%）の相乗効果を裏付ける情報を提示する。18089 試験からは長期安全性及び有効性の結果を示し、27125 試験と比較する。4 試験の結果を個別に 2.2.1 項～2.2.4 項に要約する。海外試験の併合データと Tan 2011 [5.4.38] によるメタアナリシスの結果については、3.2 項で考察する。

2.2.1 18094 試験（有効性及び安全性）

18094 試験は、最長 12 週間の尋常性ざ瘡治療において各単剤（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とともに、本剤の容認可能な忍容性及び安全性プロファイルを示すことを目的とした有効性及び安全性を検討する第 II/III 相比較試験であった。

本試験のデザインを 2.2.1.1 項に、有効性の結果を 2.2.1.2 項に要約する。

2.2.1.1 試験デザイン

18094 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較試験である。被験者を各治験薬（本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤）に 2:2:2:1 の割合で無作為割付した。割り付けた治験薬を 1 日 1 回、12 週間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に尋常性ざ瘡と診断され、顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹が 20 個以上 50 個以下、非炎症性皮疹が 30 個以上 100 個以下の患者であった。結節や嚢胞が認められる患者は除外した。

有効性評価は IGA 及び皮疹数［炎症性皮疹、非炎症性皮疹、その他の皮疹（結節又は嚢胞）］とした。顔面［前額、両頬、下顎（鼻を除く）］のざ瘡皮疹のみを評価対象とした。スクリーニング後のすべての来院時（ベースライン、1、2、4、8、12 週目／中止時）に有効性を評価した。スクリーニング時にも皮疹数を計数した。また、最終来院時（12 週目／中止時）に被験者満足度調査を行った。

有効性主要評価項目は以下のとおりであった。

- 奏効率：12 週目の 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
- 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率

その他の有効性解析は以下のとおりであった。

- 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインから各来院時までの変化量
- ベースライン及び各来院時の IGA

- 改善率：ベースラインから各来院時までの皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）の減少率が 50%以上の被験者の割合
- 12 週目／中止時の被験者によるざ瘡評価

18094 試験の統計解析については治験総括報告書の[5.3.5.1.3 - 9.7 項] に詳述した。

2.2.1.2 試験結果及び結論

2.2.1.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 13 に示す。結果の詳細については、18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 5、Table 8、Table 9、Table 10 及び Figure 1] に記載した。

表 13 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18094 試験）

項目		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=149)	アダパレン 0.1%ゲル (N=148)	BPO 2.5% ゲル (N=149)	ゲル基剤 (N=71)	合計 (N=517)
被験者の内訳、n（%）						
試験完了		139 (93.3)	131 (88.5)	139 (93.3)	63 (88.7)	472 (91.3)
試験中止		10 (6.7)	17 (11.5)	10 (6.7)	8 (11.3)	45 (8.7)
中止理由	効果なし	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
	有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
	被験者の申し出	4 (2.7)	10 (6.8)	7 (4.7)	7 (9.9)	28 (5.4)
	治験実施計画書違反	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
	追跡不能	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.4)	9 (1.7)
	その他	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性						
性別	男性	87 (58.4)	86 (58.1)	96 (64.4)	40 (56.3)	309 (59.8)
n（%）	女性	62 (41.6)	62 (41.9)	53 (35.6)	31 (43.7)	208 (40.2)
年齢（歳）	平均（SD）	16.2 (4.71)	16.5 (4.22)	16.5 (4.47)	16.6 (4.07)	16.4 (4.41)
	中央値	15.0	16.0	16.0	15.0	15.0
	(最小値、最大値)	12, 56	12, 37	12, 37	12, 33	12, 56
	12～17 歳、n（%）	121 (81.2)	116 (78.4)	116 (77.9)	48 (67.6)	401 (77.6)
	18～64 歳、n（%）	28 (18.8)	32 (21.6)	33 (22.1)	23 (32.4)	116 (22.4)
人種、n（%）	白人	101 (67.8)	103 (69.6)	114 (76.5)	52 (73.2)	370 (71.6)
	黒人	18 (12.1)	20 (13.5)	10 (6.7)	9 (12.7)	57 (11.0)
	アジア系	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.4)	5 (1.0)
	ヒスパニック系	23 (15.4)	18 (12.2)	18 (12.1)	9 (12.7)	68 (13.2)
	その他	6 (4.0)	6 (4.1)	5 (3.4)	0	17 (3.3)
IGA スコア n（%）	2 = 軽度	25 (16.8)	28 (18.9)	15 (10.1)	13 (18.3)	NA
	3 = 中等度	119 (79.9)	111 (75.0)	127 (85.2)	57 (80.3)	NA
	4 = 重度	5 (3.4)	9 (6.1)	7 (4.7)	1 (1.4)	NA
炎症性皮疹数	平均（SD）	29.7 (8.57)	29.1 (7.44)	30.5 (8.91)	31.1 (8.55)	NA
	中央値	27.0	28.0	28.0	29.0	NA
非炎症性皮疹数	平均（SD）	51.5 (20.52)	51.1 (19.53)	46.8 (15.89)	49.9 (17.69)	NA
	中央値	44.0	45.0	43.0	46.0	NA
総皮疹数	平均（SD）	81.2 (23.88)	80.2 (21.28)	77.3 (18.15)	81.1 (20.86)	NA
	中央値	78.0	75.0	74.0	78.0	NA

NA = 該当なし
出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 5、Table 9、Table 10、Table SUB 4.1、Table EFF 2.1、Table EFF 3.1、Table EFF 4.1]

本試験では、517 例の被験者が無作為割付され、ITT 集団に含まれた。内訳は、本剤群が 149 例（29%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 148 例（29%）、BPO 2.5%ゲル群が 149 例（29%）、ゲル基剤群が 71 例（14%）であった。PP 集団には 421 例（81%）が含まれた。

全体で 472 例（91.3%）が試験を完了した。各投与群のほとんどの被験者が試験を完了し、完了率（88.5%～93.3%）に大きな群間差はなかった。ITT 集団内で試験を中止した 45 例（8.7%）における主な中止理由は、被験者の申し出（28 例、5.4%）と追跡不能（9 例、1.7%）であった。有害事象による中止例は 2 例（0.4%）のみであった。

全体的にみて、被験者の人口統計学的特性は全 4 投与群で同等であった。ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）に群間差は認められなかった。男性（59.8%）が女性（40.2%）より多く、被験者の大半（71.6%）が白人であった。平均±SD 年齢は 16.4±4.41 歳（中央値 15 歳）、その範囲は 12～56 歳であった。12～17 歳の被験者が全体の 77.6%を占め、18～64 歳の被験者は 22.4%であった。ほとんどの被験者は IGA スコアが 3（中等度）であった。ベースライン時の皮疹数に大きな群間差はみられず、平均値の範囲は、炎症性皮疹数が 29.1～31.1、非炎症性皮疹数が 46.8～51.5、総皮疹数が 77.3～81.2 であった。

2.2.1.2.2　有効性主要評価項目

有効性主要評価項目の結果の要約を表 14 に示す。すべての有効性主要評価項目（奏効率、並びに炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインからの変化率）に関して、本剤は各単剤及びゲル基剤より統計学的に有意に高い有効性を示した。

表 14　有効性主要評価項目の結果の要約（18094 試験）

評価項目		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル（N=149）	アダパレン 0.1%ゲル（N=148）	BPO 2.5%ゲル（N=149）	ゲル基剤（N=71）
評価例数		139	131	139	64
奏効率 n（%）	ベースライン	0	0	0	0
	12 週目	41 (29.5)	23 (17.6)	22 (15.8)	7 (10.9)
	12 週目（LOCF）	41 (27.5)	23 (15.5)	23 (15.4)	7 (9.9)
	p 値	-	0.008	0.003	0.002
炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	27.0	28.0	28.0	29.0
	12 週目の変化率中央値	-65.22	-51.85	-44.83	-39.44
	12 週目（LOCF）の変化率中央値	-62.79	-45.71	-43.59	-37.84
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
非炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	44.0	45.0	43.0	46.0
	12 週目の変化率中央値	-52.78	-38.46	-36.36	-39.28
	12 週目（LOCF）の変化率中央値	-51.22	-33.33	-36.36	-37.50
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
総皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	78.0	75.0	74.0	78.0
	12 週目の変化率中央値	-54.47	-38.75	-37.50	-36.15
	12 週目（LOCF）の変化率中央値	-51.02	-35.40	-35.59	-31.03
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 12、Table 13、Table 14、Table 15、Table 16]

- 12 週目（LOCF）の奏効率に関して、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、本剤（27.5%）がアダパレン 0.1%ゲル（15.5%、p=0.008）、BPO 2.5%ゲル（15.4%、p=0.003）、ゲル基剤（9.9%、p=0.002）の各対照薬より有意に高かった。

- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF）までの変化率に関して、炎症性皮疹数の減少率の中央値は、本剤（62.79%）がアダパレン 0.1%ゲル（45.71%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（43.59%、p<0.001）、ゲル基剤（37.84%、p<0.001）の各対照薬より有意に高かった。

- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF）までの変化率に関して、非炎症性皮疹数の減少率の中央値は、本剤（51.22%）がアダパレン 0.1%ゲル（33.33%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（36.36%、p<0.001）、ゲル基剤（37.50%、p<0.001）の各対照薬より有意に高かった。

- 総皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF）までの変化率に関して、総皮疹数の減少率の中央値は、本剤（51.02%）がアダパレン 0.1%ゲル（35.40%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（35.59%、p<0.001）、ゲル基剤（31.03%、p<0.001）の各対照薬より有意に高かった。

すべての有効性主要評価項目において、本剤の有意な治療効果がゲル基剤より早く認められた。奏効率では、有意な早期効果が 8 週目から認められ（p=0.012）、試験終了時まで持続した（18094 試験 [5.3.5.1.3 -Table EFF 1.1]）。炎症性皮疹数の減少率では、有意な早期効果が 1 週目から認められ（p<0.001）、試験終了時まで持続した（18094 試験 [5.3.5.1.3- Table EFF 3.1]）。非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率では、有意な早期効果が 4 週目から認められ（それぞれ p=0.037 及び p=0.002）、試験終了時まで持続した（18094 試験 [5.3.5.1.3 -Table EFF 4.1 及び Table EFF 2.1]）。

有効性主要評価項目の結果については、18094 試験 の奏効率 [5.3.5.1.3 - 11.4.1.1.1 項]、炎症性皮疹数の変化率 [5.3.5.1.3 - 11.4.1.1.2 項]、非炎症性皮疹数の変化率 [5.3.5.1.3 - 11.4.1.1.3 項]、総皮疹数の変化率 [5.3.5.1.3 - 11.4.1.1.4 項] に詳述した。

2.2.1.2.3　その他の有効性解析

2.2.1.2.3.1 皮疹数の変化量

皮疹数の変化量の結果の要約を表 15 に示す。全 3 種類の皮疹（炎症性皮疹、非炎症性皮疹、総皮疹）に関して、本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲル、各 p<0.001）及びゲル基剤（p<0.001）より有意に高い効果を示した。この結果は PP 集団で確認された。

2.2.1.2.3.2 医師による全般改善度

IGA の結果の要約を表 16 に示す。12 週目／中止時に、全投与群の被験者で IGA スコアの改善が認められた。ただし、本剤群では、スコアが「皮疹消失（IGA = 0）」、「ほぼ皮疹消失（IGA = 1）」又は「軽度（IGA = 2）」に低下した被験者が他群より多かった。12 週目（LOCF）におい

て、本剤群とアダパレン 0.1%ゲル群、BPO 2.5%ゲル群、ゲル基剤群との差は統計学的に有意であった（p<0.001）。この結果は 12 週目（LOCF）の奏効率の結果を支持するものであった。

表 15　皮疹数の変化量の要約－ITT 集団（18094 試験）

12 週目（LOCF）		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=149)	アダパレン 0.1% ゲル (N=148)	BPO 2.5% ゲル (N=149)	ゲル基剤 (N=71)
炎症性皮疹数の変化量	平均	-16.0	-11.4	-10.5	-9.5
	中央値	-17.0	-13.0	-13.0	-11.0
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
非炎症性皮疹数の変化量	平均	-23.4	-15.2	-13.7	-13.2
	中央値	-22.0	-17.0	-16.0	-14.0
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
総皮疹数の変化量	平均	-39.3	-26.5	-24.1	-22.6
	中央値	-40.0	-29.0	-27.0	-26.0
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 17]

表 16　医師による全般改善度の結果の要約－ITT 集団（18094 試験）

IGA		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=149) n（%）	アダパレン 0.1%ゲル (N=148) n（%）	BPO 2.5%ゲル (N=149) n（%）	ゲル基剤 (N=71) n（%）
ベースライン	2 = 軽度	25 (16.8)	28 (18.9)	15 (10.1)	13 (18.3)
	3 = 中等度	119 (79.9)	111 (75.0)	127 (85.2)	57 (80.3)
	4 = 重度	5 (3.4)	9 (6.1)	7 (4.7)	1 (1.4)
12 週目（LOCF）	0 = 皮疹消失	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	1 = ほぼ皮疹消失	38 (25.5)	22 (14.9)	21 (14.1)	7 (9.9)
	2 = 軽度	64 (43.0)	57 (38.5)	57 (38.3)	27 (38.0)
	3 = 中等度	43 (28.9)	62 (41.9)	63 (42.3)	30 (42.3)
	4 = 重度	1 (0.7)	6 (4.1)	5 (3.4)	7 (9.9)
	5 = 極めて重度	0	0	1 (0.7)	0
	p 値	-	p<0.001	p<0.001	p<0.001

出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 18]

2.2.1.2.3.3 改善率

改善率はベースラインからの皮疹減少率が 50%以上の被験者の割合と定義した。本剤群では各単剤群及びゲル基剤群と比較して、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の改善率が有意に高かった（p≤0.012）。全体では、本剤群の被験者の過半数（炎症性皮疹数：62.4%、非炎症性皮疹数：53.0%、総皮疹数：52.3%）が、ベースラインからの 50%以上の皮疹減少を達成した（18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 19]）。

2.2.1.2.3.4 被験者によるざ瘡評価

被験者によるざ瘡評価の結果は 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 20] に記載した。12 週目では、本剤は BPO 2.5%ゲル（p=0.011）及びゲル基剤（p<0.001）より有意に優れていた。「著明改善」と報告

した被験者の割合については、本剤群（37.0%）で各単剤群（アダパレン 0.1%ゲル群：29.8%、BPO 2.5%ゲル群：26.4%）及びゲル基剤群（14.5%）より高かった。

2.2.1.2.4　結論

18094 試験から、本剤は尋常性ざ瘡患者の治療に有効であり、本剤の効果は各単剤及びゲル基剤より有意に高いことが示された。

各単剤及びゲル基剤に対する本剤の優越性はすべての有効性主要評価項目（奏効率並びに炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の変化率）で確認された。

本剤による有意な治療効果はゲル基剤より早い時期に現れ、炎症性皮疹数では 1 週目（$p<0.001$）から、非炎症性皮疹数及び総皮疹数では 4 週目（それぞれ $p=0.037$ 及び $p=0.002$）から、奏効率では 8 週目（$p=0.012$）から認められた。これらの早期効果は試験終了時まで持続した。

有効性主要解析の結果は副次解析で確認された。本剤では、各単剤及びゲル基剤と比較して、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の減少率が高かった。IGA スコア、改善率、被験者によるざ瘡評価でも同じ傾向が認められた。したがって、ここに報告した各単剤及びゲル基剤に対する本剤の優越性は頑健である。

2.2.2　18087 試験（有効性及び安全性）

18087 試験は、12 週間の尋常性ざ瘡治療において各単剤（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とともに、本剤の容認可能な忍容性及び安全性プロファイルを示すことを目的とした有効性及び安全性を検討する第 III 相比較試験であった。

本試験のデザインを 2.2.2.1 項に、有効性の結果を 2.2.2.2 項に要約する。

2.2.2.1 試験デザイン

18087 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較試験であった。被験者を各治験薬（本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤）に 1:1:1:1 の割合で無作為割付した。割り付けた治験薬を 1 日 1 回、12 週間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に尋常性ざ瘡と診断され、顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹が 20 個以上 50 個以下、非炎症性皮疹が 30 個以上 100 個以下の患者であった。結節が 1 個認められても嚢胞がない患者は組み入れ可とした。

有効性評価は IGA 及び皮疹数［炎症性皮疹、非炎症性皮疹、その他の皮疹（結節又は嚢胞）］とした。顔面［前額、両頬、下顎（鼻を除く）］のざ瘡皮疹のみを評価対象とした。スクリーニング後のすべての来院時（ベースライン、1、2、4、8、12 週目／中止時）に有効性を評価した。また、最終来院時（12 週目／中止時）には被験者によるざ瘡評価と評価質問票を行い、ベース

ライン時及び 12 週目／中止時には「皮膚に関する QOL 指数（DLQI）」及び「小児の皮膚に関する QOL 指数（c-DLQI）」による QOL 評価を行った。

有効性主要評価項目は以下のとおりであった。

- 奏効率：12 週目の IGA 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
- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量
- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量

有効性副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率
- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率
- 総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率

18087 試験では、以下の 2 つの三次評価項目も設定した。

- IGA のベースラインから 12 週目までの変化量
- 12 週目の被験者によるざ瘡評価

18087 試験の統計解析については、治験総括報告書 [5.3.5.1.4 - 9.7 項] に詳述した。

2.2.2.2 試験結果及び結論

2.2.2.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 17 に示す。結果の詳細については、18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 4、Table 5、Table 6、Table 7 及び Figure 1] に記載した。

本試験では、1668 例の被験者が無作為割付され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。内訳は、本剤群が 415 例（25%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 420 例（25%）、BPO 2.5%ゲル群が 415 例（25%）、ゲル基剤群が 418 例（25%）であった。PP 集団には 1335 例（80%）が含まれた。

1429 例（85.7%）が試験を完了した。各投与群のほとんどの被験者が試験を完了し、完了率（83.0%～89.6%）に大きな群間差はなかった。ITT 集団内で試験を中止した 239 例（14.3%）における主な中止理由は、追跡不能（116 例、7.0%）と被験者の申し出（86 例、5.2%）であった。有害事象による中止例は 22 例（1.3%）であった。

被験者の人口統計学的特性は全 4 投与群で同等であった。ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）に群間差は認められなかった。男女の分布はほぼ同じ（それぞれ 48.7%及び 51.3%）で、被験者の過半数（64.9%）が白人であった。平均±SD 年齢は 18.2±6.33 歳（中央値 16

歳）、その範囲は 12～58 歳であった。12～17 歳の被験者が全体の 65.4%を占め、18～64 歳の被験者は 34.6%であった。ほとんどの被験者は IGA スコアが 3（中等度）であった。ベースライン時の皮疹数に大きな群間差はみられず、平均値の範囲は、炎症性皮疹数が 29.4～29.7、非炎症性皮疹数が 51.5～52.3、総皮疹数が 81.0～82.1 であった。

表 17 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18087 試験）

項目		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=415)	アダパレン 0.1%ゲル (N=420)	BPO 2.5% ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)	合計 (N=1668)
被験者の内訳、n（%）						
試験完了		347 (83.6)	363 (86.4)	372 (89.6)	347 (83.0)	1429 (85.7)
試験中止		68 (16.4)	57 (13.6)	43 (10.4)	71 (17.0)	239 (14.3)
中止理由	効果なし	1 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
	有害事象	11 (2.7)	4 (1.0)	5 (1.2)	2 (0.5)	22 (1.3)
	被験者の申し出	21 (5.1)	17 (4.0)	18 (4.3)	30 (7.2)	86 (5.2)
	治験実施計画書違反	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
	追跡不能	31 (7.5)	32 (7.6)	19 (4.6)	34 (8.1)	116 (7.0)
	その他	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
	妊娠	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	7 (0.4)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性						
性別	男性	205 (49.4)	203 (48.3)	208 (50.1)	196 (46.9)	812 (48.7)
n（%）	女性	210 (50.6)	217 (51.7)	207 (49.9)	222 (53.1)	856 (51.3)
年齢（歳）	平均（SD）	18.7 (7.14)	17.9 (5.40)	18.4 (6.55)	18.0 (6.09)	18.2 (6.33)
	中央値	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	(最小値、最大値)	12, 58	12, 41	12, 56	12, 50	12, 58
	12～17 歳、n（%）	265 (63.9)	279 (66.4)	273 (65.8)	274 (65.6)	1091 (65.4)
	18～64 歳、n（%）	150 (36.1)	141 (33.6)	142 (34.2)	144 (34.4)	577 (34.6)
人種	白人	273 (65.8)	281 (66.9)	258 (62.2)	270 (64.6)	1082 (64.9)
n（%）	黒人	66 (15.9)	64 (15.2)	81 (19.5)	66 (15.8)	277 (16.6)
	アジア系	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.2)	17 (1.0)
	ヒスパニック系	67 (16.1)	66 (15.7)	65 (15.7)	72 (17.2)	270 (16.2)
	その他	5 (1.2)	5 (1.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	22 (1.3)
IGA スコア	3 = 中等度	415 (100.0)	420 (100.0)	414 (99.8)	414 (99.5)	1663 (99.8)
n（%）	4 = 重度	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.2)
炎症性	平均（SD）	29.4 (7.98)	29.7 (8.21)	29.4 (8.33)	29.4 (8.22)	29.5 (8.18)
皮疹数	中央値	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
非炎症性	平均（SD）	51.6 (19.3)	52.3 (19.04)	52.0 (19.10)	51.5 (18.99)	51.9 (19.10)
皮疹数	中央値	44.0	47.0	46.0	46.0	46.0
総皮疹数	平均（SD）	81.1 (22.04)	82.1 (21.27)	81.6 (22.13)	81.0 (21.56)	81.4 (21.73)
	中央値	76.0	79.0	76.0	76.0	76.0

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 4、Table 6、Table 7]

2.2.2.2.2　有効性主要評価項目

有効性主要評価項目の結果の要約を表 18 に示す。奏効率並びに非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインからの変化量の有効性主要評価項目に関して、本剤は各単剤及びゲル基剤より統計学的に有意に高い有効性を示した。

表 18　有効性主要評価項目の結果の要約（18087 試験）

評価項目		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル（N=415）	アダパレン 0.1%ゲル（N=420）	BPO 2.5%ゲル（N=415）	ゲル基剤（N=418）
評価例数		348	363	372	349
奏効率 n（%）	ベースライン	0/415	0/420	0/415	0/416
	12 週目	121/348 (34.8)	79/363 (21.8)	91/372 (24.5)	46/349 (13.2)
	12 週目（LOCF）	125/415 (30.1)	83/420 (19.8)	92/415 (22.2)	47/417 (11.3)
	p 値	-	<0.001	0.006	<0.001
炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	27.0	27.0	27.0	27.0
	12 週目の変化量中央値	-17.0	-15.0	-16.0	-11.0
	12 週目（LOCF）の変化量中央値	-16.0	-14.0	-16.0	-10.0
	p 値	-	<0.001	0.068	<0.001
非炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	44.0	47.0	46.0	46.0
	12 週目の変化量中央値	-26.0	-23.0	-21.5	-15.0
	12 週目（LOCF）の変化量中央値	-24.0	-22.0	-20.0	-14.0
	p 値	-	0.048	<0.001	<0.001
総皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	76.0	79.0	76.0	76.0
	12 週目の変化量中央値	-45.0	-38.0	-38.0	-24.0
	12 週目（LOCF）の変化量中央値	-41.0	-36.0	-36.0	-23.0
	p 値	-	0.002	<0.001	<0.001

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 10、Table 11、Table 12、Table 13、Table 14]

- 12 週目（LOCF-ITT）の奏効率に関して、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、本剤群で 30.1%であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 19.8%、BPO 2.5%ゲル群で 22.2%、ゲル基剤群で 11.3%であった。本剤と各単剤及びゲル基剤との比較はすべて統計学的に有意であった（p≤0.006）。

- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF-ITT）までの変化量（個数）に関して、炎症性皮疹数の減少数の中央値は、本剤群で 16 個であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 14 個、BPO 2.5%ゲル群で 16 個、ゲル基剤群で 10 個であった。本剤とアダパレン 0.1%ゲル及びゲル基剤との比較は統計学的に有意であった（p<0.001）。一方、本剤と BPO 2.5%ゲルとの比較は ITT 集団では統計学的に有意ではなかったが（p=0.068）、PP 集団では有意であった（p=0.001）。

- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF-ITT）までの変化量（個数）に関して、非炎症性皮疹数の減少数の中央値は、本剤群で 24 個であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 22 個、BPO 2.5%ゲル群で 20 個、ゲル基剤群で 14 個であった。本剤と各単剤及びゲル基剤との比較はすべて統計学的に有意であった（p≤0.048）。

- 18087 試験では、総皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF-ITT）までの変化量は有効性主要評価項目に含まれていないが、完全を期すために結果を提示する。総皮疹数の減少量の中央値は、本剤（−41.0）がいずれの対照薬よりも有意に多かった［アダパレン 0.1%ゲル群：36.0（p=0.002）、BPO 2.5%ゲル群：36.0（p<0.001）、ゲル基剤群：23.0（p<0.001）］。

すべての有効性主要評価項目において、本剤の有意な治療効果がゲル基剤より早期に認められた。奏効率では、有意な早期効果が 4 週目から認められ（p=0.004）、試験終了時まで持続した

（18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table EFF 1]）。炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の変化量では、有意な早期効果が 1 週目から認められ（p<0.001）、試験終了時まで持続した（18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table EFF 2.2]）。

有効性主要評価項目の結果については、18087 試験の奏効率 [5.3.5.1.4 - 11.3.1.2.1 項]、炎症性皮疹数の変化量 [5.3.5.1.4 - 11.3.1.2.2 項]、非炎症性皮疹数の変化量 [5.3.5.1.4 - 11.3.1.2.3 項]、総皮疹数の変化量 [5.3.5.1.4 - 11.3.1.2.4 項] に詳述した。

2.2.2.2.3　有効性副次的評価項目

有効性副次的評価項目の結果の要約を表 19 に示す。すべての副次的解析において、本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル：p≤0.007、BPO 2.5%ゲル：p≤0.017）及びゲル基剤（p<0.001）より統計学的に有意に高い有効性を示した。

表 19　有効性副次的評価項目の結果の要約（18087 試験）

12 週目（LOCF）		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=415)	アダパレン 0.1%ゲル (N=420)	BPO 2.5% ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)
炎症性皮疹数の変化率	平均	-53.33	-41.68	-47.61	-30.23
	中央値	-62.07	-50.00	-55.56	-34.33
	p 値	-	<0.001	0.017	<0.001
非炎症性皮疹数の変化率	平均	-48.15	-40.75	-37.23	-23.22
	中央値	-53.76	-49.09	-44.12	-29.48
	p 値	-	0.007	<0.001	<0.001
総皮疹数の変化率	平均	-49.97	-41.29	-41.23	-26.06
	中央値	-56.25	-46.90	-48.09	-27.99
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 15]

2.2.2.2.4　有効性三次評価項目

有効性三次評価項目である IGA スコアのベースラインから 12 週目／中止時までの変化量の結果の要約を表 20 に示す。本剤は各単剤及びゲル基剤より有意に優れていた（p<0.001）。2 段階の改善が認められた被験者の割合は、本剤群（27.5%）で各単剤群（アダパレン 0.1%ゲル群：18.3%、BPO 2.5%ゲル群：20.5%）及びゲル基剤群（11.1%）より高かった。

12 週目の被験者によるざ瘡評価の結果については、18087 試験 [5.3.5.1.4 -Table 16 及び Table 18] に記載した。本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル群：p=0.006、BPO 2.5%ゲル群：p<0.001）及びゲル基剤（p<0.001）より有意に優れていた。「著明改善」及び「完全改善」と報告した被験者の割合は、本剤群（それぞれ 39.7%及び 6.2%）で各単剤群（アダパレン 0.1%ゲル群：31.1%及び 3.4%、BPO 2.5%ゲル群：31.8%及び 5.7%）及びゲル基剤群（22.0%及び 3.2%）より高かった。

表 20　有効性三次評価項目の結果の要約（18087 試験）

12 週目（LOCF）		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=415)	アダパレン 0.1%ゲル (N=420)	BPO 2.5% ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)
IGA の変化量 n（%）	-3 = 改善（3 段階）	11 (2.7)	6 (1.4)	7 (1.7)	2 (0.5)
	-2 = 改善（2 段階）	114 (27.5)	77 (18.3)	85 (20.5)	46 (11.1)
	-1 = 改善（1 段階）	156 (37.6)	174 (41.4)	153 (36.9)	142 (34.1)
	0 = 不変	128 (30.8)	149 (35.5)	163 (39.3)	212 (51.0)
	1 = 悪化（1 段階）	6 (1.4)	14 (3.3)	7 (1.7)	14 (3.4)
	p 値	-	<0.001	0.001	<0.001

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 16、Table 17]

2.2.2.2.5　その他の評価項目

その他の評価項目は DLQI/c-DLQI 及び評価質問票であった。

DLQI/c-DLQI の結果は全投与群で同等であり、明らかな差は認められなかった。

評価質問票の結果については、18087 試験 [5.3.5.1.4 -Table EFF 14] に記載した。12 週目／中止時に全般的治療効果に満足した被験者の割合は本剤群で各単剤群及びゲル基剤群より高かった。

2.2.2.2.6　結論

18087 試験から、本剤は尋常性ざ瘡患者の治療に有効であり、本剤の効果は各単剤及びゲル基剤より有意に高いことが示された（LOCF-PP）。

本剤の有意な治療効果はゲル基剤より早期に現れ、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）では 1 週目（p<0.001）から、奏効率では 4 週目（p=0.004）から認められ、試験終了時まで持続した。

副次的評価項目（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の変化率）及び三次評価項目（IGA の変化量、被験者によるざ瘡評価）のみならず、PP 集団解析及び感度解析による本剤と各単剤及びゲル基剤との比較結果もすべて有意であった（p≤0.042）。したがって、ここに報告した各単剤及びゲル基剤に対する本剤の優越性は頑健である。

2.2.3　18088 試験（有効性及び安全性）

18088 試験は、12 週間の尋常性ざ瘡治療において各単剤（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とともに、本剤の容認可能な忍容性及び安全性プロファイルを示すことを目的とした有効性及び安全性を評価する第 III 相比較試験である。

本試験のデザインを 2.2.3.1 項に、有効性の結果を 2.2.3.2 項に要約する。

2.2.3.1 試験デザイン

18088 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群間比較試験であった。被験者を各治験薬（本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤）に 1:1:1:1 の割合で無作為割付した。割り付けた治験薬を 1 日 1 回、12 週間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に中等度の尋常性ざ瘡（IGA スコア：3）と診断され、顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹が 20 個以上 50 個以下、非炎症性皮疹が 30 個以上 100 個以下の患者であった。結節が 1 個認められても嚢胞がない患者は組み入れ可とした。

有効性評価は IGA、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、その他の皮疹数（結節及び嚢胞）とした。顔面のざ瘡皮疹のみを評価対象とした。スクリーニング後のすべての来院時（ベースライン、1、2、4、8、12 週目／中止時）に有効性を評価した。また、最終来院時（12 週目／中止時）には被験者によるざ瘡評価と評価質問票を行い、ベースライン時及び 12 週目／中止時には DLQI/c-DLQI による QOL 評価を行った。

有効性主要評価項目は以下のとおりであった。

- 奏効率：12 週目の IGA 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
- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量
- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量

有効性副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率
- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率
- 総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率

18088 試験では、以下の 2 つの三次評価項目を設定した。

- IGA のベースラインから 12 週目までの変化量
- 12 週目の被験者によるざ瘡評価

18088 試験の統計解析については、治験総括報告書の [5.3.5.1.5 -9.7 項] に詳述した。

2.2.3.2 試験結果及び結論

2.2.3.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 21 に示す。結果の詳細については、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 4、Table 6、Table 7 及び Figure 1] に記載した。

本試験では計 1670 例の被験者が無作為割付され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。内訳は、本剤群が 419 例（25%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 418 例（25%）、BPO 2.5%ゲル群が 415 例（25%）、ゲル基剤群が 418 例（25%）であった。PP 集団には 1354 例（81%）が含まれた。

全体で 1459 例（87.4%）が試験を完了した。各投与群のほとんどの被験者が試験を完了し、完了率（86.4%～88.3%）に大きな群間差はなかった。ITT 集団内で試験を中止した 211 例（12.6%）における主な中止理由は、被験者の申し出（92 例、5.5%）と追跡不能（79 例、4.7%）であった。有害事象による中止例は 22 例（1.3%）であった。

全体的にみて、被験者の人口統計学的特性は全 4 投与群で同等であった。ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）に有意な群間差は認められなかった。女性（56.2%）が男性（43.8%）より多く、被験者の大半（79.2%）が白人であった。平均±SD 年齢は 19.0±6.81 歳（中央値 17 歳）、その範囲は 12～55 歳であり、12～17 歳の被験者が全体の 57.5%を占めていた。すべての被験者で IGA スコアが 3（中等度）であった。ベースライン時の皮疹数の平均±SD は、炎症性皮疹数が 28.9±7.77、非炎症性皮疹数が 51.6±18.82、総皮疹数が 80.6±22.12 であり、ベースライン時の皮疹数に注目すべき群間差は認められなかった。

表 21 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18088 試験）

項目		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=419)	アダパレン 0.1%ゲル (N=418)	BPO 2.5% ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)	合計 (N=1670)
被験者の内訳、n（%）						
試験完了		366 (87.4)	369 (88.3)	363 (87.5)	361 (86.4)	1459 (87.4)
試験中止		53 (12.6)	49 (11.7)	52 (12.5)	57 (13.6)	211 (12.6)
中止理由	効果なし	0	3 (0.7)	0	5 (1.2)	8 (0.5)
	有害事象	11 (2.6)	1 (0.2)	6 (1.4)	4 (1.0)	22 (1.3)
	被験者の申し出	22 (5.3)	23 (5.5)	23 (5.5)	24 (5.7)	92 (5.5)
	治験実施計画書違反	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	5 (0.3)
	追跡不能	18 (4.3)	19 (4.5)	22 (5.3)	20 (4.8)	79 (4.7)
	その他	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
	妊娠	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (0.2)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性						
性別	男性	183 (43.7)	189 (45.2)	185 (44.6)	174 (41.6)	731 (43.8)
n（%）	女性	236 (56.3)	229 (54.8)	230 (55.4)	244 (58.4)	939 (56.2)
年齢（歳）	平均（SD）	19.5 (6.70)	18.5 (6.30)	18.9 (6.96)	19.2 (7.23)	19.0 (6.81)
	中央値	17.0	17.0	16.0	17.0	17.0
	(最小値、最大値)	12, 48	12, 50	12, 55	12, 51	12, 55
	12～17 歳、n（%）	233 (55.6)	241 (57.7)	244 (58.8)	243 (58.1)	961 (57.5)
	18～64 歳、n（%）	186 (44.4)	177 (42.3)	171 (41.2)	175 (41.9)	709 (42.5)
人種	白人	335 (80.0)	328 (78.5)	329 (79.3)	331 (79.2)	1323 (79.2)
n（%）	黒人	37 (8.8)	37 (8.9)	39 (9.4)	42 (10.0)	155 (9.3)
	アジア系	15 (3.6)	14 (3.3)	16 (3.9)	18 (4.3)	63 (3.8)
	ヒスパニック系	22 (5.3)	31 (7.4)	22 (5.3)	22 (5.3)	97 (5.8)
	その他	10 (2.4)	8 (1.9)	9 (2.2)	5 (1.2)	32 (1.9)
炎症性	平均（SD）	28.7 (7.69)	29.1 (7.84)	28.8 (7.91)	28.9 (7.69)	28.9 (7.77)
皮疹数	中央値	26.0	27.0	26.0	26.0	26.0)
非炎症性	平均（SD）	51.6 (19.14)	52.5 (19.54)	50.7 (17.80)	51.8 (18.76)	51.6 (18.82)
皮疹数	中央値	45.0	46.0	45.0	46.0	45.0
総皮疹数	平均（SD）	80.4 (22.20)	81.6 (22.46)	79.6 (21.60)	80.7 (22.25)	80.6 (22.12)
	中央値	76.0	77.5	74.0	76.0	76.0

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 6、Table 7]

2.2.3.2.2　有効性主要評価項目

有効性主要評価項目の結果の要約を表 22 に示す。すべての有効性主要評価項目（奏効率、並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量）に関して、本剤は各単剤及びゲル基剤より統計学的に有意に高い有効性を示した。

表 22　有効性主要評価項目の結果の要約（18088 試験）

	評価項目+	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=419)	アダパレン 0.1%ゲル (N=418)	BPO 2.5%ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)
評価例数		366	370	365	365
奏効率 n（%）	ベースライン	0	0	0	0
	12 週目	156 (42.6)	89 (24.1)	108 (29.7)	74 (20.3)
	12 週目（LOCF）	159 (37.9)	91 (21.8)	111 (26.7)	75 (17.9)
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	26.0	27.0	26.0	26.0
	12 週目の変化量中央値	-19.0	-16.0	-17.0	-14.0
	12 週目（LOCF）の変化量中央値	-18.0	-15.0	-16.0	-12.0
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
非炎症性皮疹数	ベースライン時の皮疹数中央値	45.0	46.0	45.0	46.0
	12 週目の変化量中央値	-30.0	-25.0	-25.0	-20.0
	12 週目（LOCF）の変化量中央値	-28.0	-24.0	-23.0	-18.0
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 10、Table 11、Table 12、Table 13]

- 12 週目（LOCF）の奏効率に関して、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、本剤群で 37.9%であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 21.8%、BPO 2.5%ゲル群で 26.7%、ゲル基剤群で 17.9%であった。本剤と各単剤及びゲル基剤との比較はすべて統計学的に有意であった（p<0.001）。

- 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF）までの変化量に関して、炎症性皮疹数の減少量の中央値は、本剤群で 18 であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 15、BPO 2.5%ゲル群で 16、ゲル基剤群で 12 であった。本剤と各単剤及びゲル基剤との比較はすべて統計学的に有意であった（p<0.001）。

- 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目（LOCF）までの変化量に関して、非炎症性皮疹数の減少量の中央値は、本剤群で 28 であったのに対し、アダパレン 0.1%ゲル群で 24、BPO 2.5%ゲル群で 23、ゲル基剤群で 18 であった。本剤と各単剤及びゲル基剤との比較はすべて統計学的に有意であった（p<0.001）。

3 つすべての有効性主要評価項目において、本剤の有意な治療効果がゲル基剤より早期に認められた。奏効率では、有意な早期効果が 2 週目から認められ（p=0.042）、試験終了時まで持続した（18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table EFF 1]）。炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量では、有意な早期効果が 1 週目から認められ（p<0.001）、試験終了時まで持続した（18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table EFF 2.2]。

3 つの有効性主要評価項目の結果については、18088 試験の奏効率 [5.3.5.1.5 - 11.3.1.2.1 項]、 炎症性皮疹数の変化量 [5.3.5.1.5 - 11.3.1.2.2 項]、 非炎症性皮疹数の変化量 [5.3.5.1.5 - 11.3.1.2.3 項] に詳述した。

2.2.3.2.3　有効性副次的評価項目

有効性副次的評価項目の結果の要約を表 23 に示す。すべての副次的解析において、本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲル：各 p<0.001）及びゲル基剤（p<0.001）より統計学的に有意に高い有効性を示した。

表 23　有効性副次的評価項目の結果の要約（18088 試験）

12 週目（LOCF）		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=419)	アダパレン 0.1%ゲル (N=418)	BPO 2.5% ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)
炎症性皮疹数の変化率	平均	-61.7	-50.1	-52.2	-40.8
	中央値	-70.3	-57.1	-61.9	-45.5
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
非炎症性皮疹数の変化率	平均	-55.6	-46.0	-44.1	-32.3
	中央値	-62.2	-50.4	-48.8	-36.7
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
総皮疹数の変化率	平均	-57.7	-47.5	-47.2	-35.2
	中央値	-65.4	-52.3	-48.2	-35.7
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 15]

2.2.3.2.4　有効性三次評価項目

有効性三次評価項目である IGA のベースラインから 12 週目／中止時までの変化量及び被験者によるざ瘡評価の結果の要約を表 24 に示す。IGA の変化量に関して、本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲル：各 p<0.001）及びゲル基剤（p<0.001）より有意に優れていた。2 段階又は 3 段階の改善が認められた被験者の割合は、本剤群（それぞれ 32.0%及び 6.0%）で各単剤群（アダパレン 0.1%ゲル群：19.6%及び 2.2%、BPO 2.5%ゲル群：23.9%及び 2.9%）及びゲル基剤群（16.7%及び 1.2%）より高かった。

被験者によるざ瘡評価に関して、本剤は各単剤（アダパレン 0.1%ゲル：p=0.006、BPO 2.5%ゲル：p<0.001）及びゲル基剤（p<0.001）より有意に優れていた。「著明改善」又は「完全改善」と判定した被験者の割合は、本剤群（それぞれ 41.3%及び 8.9%）で各単剤群（アダパレン 0.1%ゲル群：それぞれ 39.2%及び 4.6%、BPO 2.5%ゲル群：それぞれ 32.9%及び 6.5%）及びゲル基剤群（それぞれ 24.0%及び 4.6%）より高かった。

表 24　有効性三次評価項目の結果の要約（18088 試験）

12 週目（LOCF）		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=419)	アダパレン 0.1%ゲル (N=418)	BPO 2.5%ゲル (N=415)	ゲル基剤 (N=418)
IGA の変化量 n（%）	-3 = 改善（3 段階）	25 (6.0)	9 (2.2)	12 (2.9)	5 (1.2)
	-2 = 改善（2 段階）	134 (32.0)	82 (19.6)	99 (23.9)	70 (16.7)
	-1 = 改善（1 段階）	155 (37.0)	170 (40.7)	133 (32.0)	145 (34.7)
	0 = 不変	96 (22.9)	156 (37.3)	168 (40.5)	191 (45.7)
	1 = 悪化（1 段階）	9 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.7)	7 (1.7)
	p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
被験者によるざ瘡評価 n（%）	0 = 完全改善	35/395 (8.9)	18/393 (4.6)	25/386 (6.5)	18/391 (4.6)
	1 = 著明改善	163/395 (41.3)	154/393 (39.2)	127/386 (32.9)	94/391 (24.0)
	2 = 中等度改善	112/395 (28.4)	106/393 (27.0)	106/386 (27.5)	108/391 (27.6)
	3 = 軽度改善	55/395 (13.9)	70/393 (17.8)	88/386 (22.8)	91/391 (23.3)
	4 = 不変	20/395 (5.1)	32/393 (8.1)	32/386 (8.3)	58/391 (14.8)
	5 = 悪化	10/395 (2.5)	13/393 (3.3)	8/386 (2.1)	22/391 (5.6)
	p 値	-	0.006	<0.001	<0.001

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 16、Table 17、Table 18]

2.2.3.2.5　その他の評価項目

その他の評価項目は DLQI/c-DLQI 及び評価質問票であった。

DLQI/c-DLQI の結果は全投与群で同等であり、明らかな差は認められなかった。

評価質問票の結果については、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table EFF 14] に記載した。12 週目／中止時に全般的治療効果に満足した被験者数は本剤群で各単剤群及びゲル基剤群より多かった。

2.2.3.2.6　結論

18088 試験から、本剤は尋常性ざ瘡患者の治療に有効であり、本剤の効果は各単剤及びゲル基剤より有意に高いことが示された。

各単剤及びゲル基剤に対する本剤の優越性は 3 つすべての有効性主要評価項目で確認された。本剤による有意な治療効果はゲル基剤より早期に現れ、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）では 1 週目（$p<0.001$）から、奏効率では 2 週目（$p=0.042$）から認められ、試験終了時まで持続した。

副次的評価項目（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の変化率）及び三次評価項目（IGA の変化量、被験者によるざ瘡評価）のみならず、PP 集団解析及び感度解析による本剤と各単剤及びゲル基剤との比較結果もすべて有意であった（$p\leq0.006$）。したがって、ここに報告した各単剤及びゲル基剤に対する本剤の優越性は頑健である。

2.2.4　18089 試験（長期安全性及び有効性）

18089 試験は、最長 12 ヵ月間の尋常性ざ瘡局所治療における本剤の長期安全性及び有効性を評価することを目的とした第 III 相試験であった。

本試験のデザインを 2.2.4.1 項に、有効性の結果を 2.2.4.2 項に要約する。

2.2.4.1 試験デザイン

18089 試験は非盲検、多施設共同、非比較試験であった。適格と判定された被験者に治験薬（本剤）を投与した。治験薬を顔面及び体幹（該当する場合）に 1 日 1 回、12 ヵ月間塗布することとした。

被験者の主要選択基準は、12 歳以上、臨床的に尋常性ざ瘡と診断され、顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹が 20 個以上 50 個以下、非炎症性皮疹が 30 個以上 100 個以下の患者であった。結節や嚢胞が認められる患者は除外した。

有効性評価は皮疹数［炎症性皮疹、非炎症性皮疹、その他の皮疹（結節又は嚢胞）］とした。顔面［前額、両頬、下顎（鼻を除く）］のざ瘡皮疹のみを評価対象とした。スクリーニング後のすべての来院時（ベースライン、1 及び 2 週目、1、2、4、6、8、10、12 ヵ月目／中止時）に有効性を評価した。スクリーニング時にも皮疹数を計数した。また、6 ヵ月目及び最終来院時（12 ヵ月目／中止時）に被験者によるざ瘡評価を行った。

本試験の目的は尋常性ざ瘡治療における本剤の長期安全性及び有効性プロファイルを評価することであった。有効性主要評価項目は設定しなかった。

有効性解析は以下のとおりであった。

- 顔面の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから規定来院時までの変化率
- 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目／中止時の被験者によるざ瘡評価

18089 試験の統計解析については、治験総括報告書 [5.3.5.2.2 - 9.7 項] に詳述した。

2.2.4.2 試験結果及び結論

2.2.4.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約を表 25 に示す。結果の詳細については、180989 試験 [5.3.5.2.2 - Table 6、Table 7、Table 8 及び Figure 1] に記載した。

本試験では計 452 例の被験者が組み入れられ、ITT 集団に含まれた。全 452 例が本剤を少なくとも 1 回塗布し、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（ITT）として解析された。

全体で 327 例（72.3%）が試験を完了した。ITT 集団内で試験を中止した 125 例（27.7%）における主な中止理由は、被験者の申し出（70 例、15.5%）と追跡不能（42 例、9.3%）であった。有害事象による中止例は 9 例（2.0%）であった。

全体的にみて、男性（222 例、49.1%）が女性（230 例、50.9%）よりわずかに少なかった。平均±SD 年齢は 18.3±6.6 歳（中央値 16.0 歳）、その範囲は 12～64 歳であり、12～17 歳の被験者が大半（66.2%）を占めていた。ほとんどの被験者（76.3%）が白人であった。ベースライン時の平均±SD 皮疹数は、炎症性皮疹数が 29.6±8.18、非炎症性皮疹数が 47.8±17.62、総皮疹数が 77.3±21.23 であった。

表 25 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の要約（18089 試験）

項目		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル (N=452)
被験者の内訳、n（%）		
試験完了		327 (72.3)
試験中止		125 (27.7)
中止理由	効果なし	0
	有害事象	9 (2.0)
	被験者の申し出	70 (15.5)
	治験実施計画書違反	2 (0.4)
	追跡不能	42 (9.3)
	その他	0
	妊娠	2 (0.4)
人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性		
性別、n（%）	男性	222 (49.1)
	女性	230 (50.9)
年齢（歳）	平均（SD）	18.3 (6.62)
	中央値	16.0
	（最小値、最大値）	12, 50
	12～17 歳、n（%）	299 (66.2)
	18～64 歳、n（%）	153 (33.8)
人種、n（%）	白人	345 (76.3)
	黒人	53 (11.7)
	アジア系	10 (2.2)
	ヒスパニック系	31 (6.9)
	その他	13 (2.9)
炎症性皮疹数	平均（SD）	29.6 (8.18)
	中央値	27.0
非炎症性皮疹数	平均（SD）	47.8 (17.62)
	中央値	42.0
総皮疹数	平均（SD）	77.3 (21.23)
	中央値	72.0

出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 7、Table 8]

2.2.4.2.2　有効性解析

2.2.4.2.2.1 皮疹数の変化率

炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数のベースラインから 12 ヵ月目（LOCF）までの変化率の要約を表 26 に示す。皮疹数のベースラインから 12 ヵ月目（LOCF）までの変化率中央値は、炎症性皮疹数が−69.5%、非炎症性皮疹数が−65.7%、総皮疹数が−64.9%であった。

炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の減少に関して、これらの変化がベースライン後の最初の来院時（1 週目）から試験終了時まで持続した（図 5）。皮疹のいずれの種類に関しても、

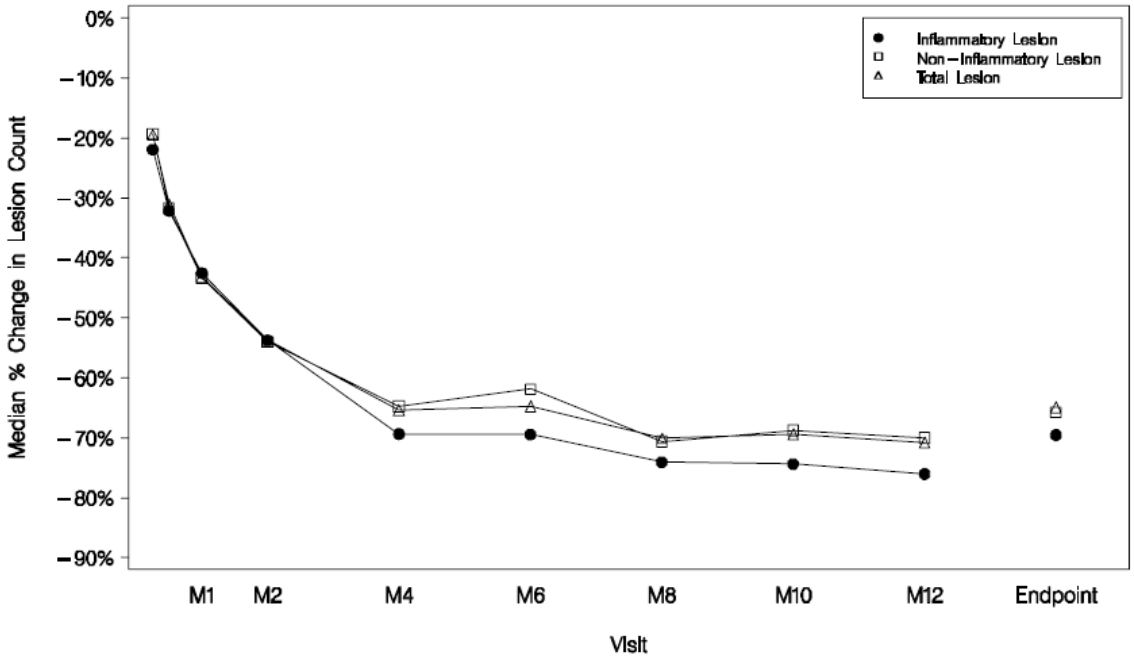
ベースラインから 12 ヵ月目までの減少率の中央値は 70%以上であった（18089 試験 [5.3.5.2.2 - 11.4.1.1 項]）。被験者によるざ瘡評価に関しては、12 ヵ月目に「中等度改善」、「著明改善」又は「完全改善」と評価した被験者の割合は 80.3%（330/411）であった（18089 試験 [5.3.5.2.2 - 11.4.1.2 項]）。

表 26　皮疹数の変化率の要約－ITT 集団（18089 試験）

12 ヵ月目（LOCF）		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル (N=452)
炎症性皮疹数の変化率	平均	-59.70
	中央値	-69.50
非炎症性皮疹数の変化率	平均	-58.80
	中央値	-65.71
総皮疹数の変化率	平均	-58.85
	中央値	-64.88

12 ヵ月目（LOCF）：試験中に観察された最終データの引き延ばし補完法。ベースライン後のデータがない場合はベースライン値を用いた。
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 9]

図 5　皮疹数の変化率中央値の推移－ITT 集団［18089 試験、観察データ及び 12 ヵ月目（LOCF）］



皮疹数	M1	M2	M4	M6	M8	M10	M12	M12(LOCF)
総皮疹数	-43.2	-53.7	-65.4	-64.8	-70.1	-69.4	-70.8	-64.9
炎症性皮疹数	-42.5	-53.7	-69.3	-69.4	-74.1	-74.4	-76.0	-69.5
非炎症性皮疹数	-43.3	-54.0	-64.8	-61.9	-70.6	-68.8	-70.0	-65.7

Endpoint = 試験中に観察された最終データ。ベースライン後のデータがない場合はベースライン値。
試験中に観察された最終データで欠測値を補完。ベースライン後のデータがない場合はベースライン値。
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 – Figure 2、Table 10、14.2 項 Table EFF 1]

2.2.4.2.2.2 被験者によるざ瘡評価

被験者によるざ瘡評価の結果については、18089 試験 [5.3.5.2.2 -Table 11] に記載した。12 ヵ月目（LOCF）の結果は、「完全改善」が 43 例（10.5%）、「著明改善」が 193 例（47.0%）、「中等度改善」が 94 例（22.9%）、「軽度改善」が 45 例（10.9%）、「不変」が 20 例（4.9%）、「悪化」が 16 例（3.9%）であった。

12 ヵ月目の結果は、「完全改善」が 40 例（12.2%）、「著明改善」が 164 例（50.2%）、「中等度改善」が 77 例（23.5%）、「軽度改善」が 37 例（11.3%）、「不変」が 6 例（1.8%）、「悪化」が 3 例（0.9%）であった。

6 ヵ月目の結果は、「完全改善」が 17 例（4.7%）、「著明改善」が 149 例（41.5%）、「中等度改善」が 147 例（40.9%）、「軽度改善」が 31 例（8.6%）、「不変」が 11 例（3.1%）、「悪化」が 4 例（1.1%）であった。

2.2.4.2.3　結論

18089 試験において、尋常性ざ瘡患者に対する本剤の有効性が早期から認められ、その効果は 12 ヵ月間の治療を通して持続した。

- 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数の減少は 1 週目という早期から認められた。ベースラインから 12 ヵ月目（LOCF）までの減少率の中央値は全種類の皮疹で 64%を超えていた。被験者によるざ瘡評価では、試験終了時にほとんどの被験者が「中等度改善」、「著明改善」又は「完全改善」と報告した。

- 18089 試験の 1 週目から 12 ヵ月目まで炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数が持続的に漸減したことから示されるとおり、長期にわたり改善が持続した。また、「中等度改善」、「著明改善」又は「完全改善」と評価した被験者の割合は 6 ヵ月目（87.1%）と 12 ヵ月目（85.9%）でほぼ同じであった。

- 18089 試験において、本剤の長期塗布による有効性の低下を示す所見はみられなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

1 項「背景及び概観」で述べたように、本項「臨床的有効性の概要」では、本剤を 12 歳以上の尋常性ざ瘡患者に 12 週間 1 日 1 回投与した際の有効性を立証し、販売承認を支持するエビデンスを示している。

本剤の有効性は 2 つの第 III 相臨床試験で、BPO 2.5%ゲルの有効性は 1 つの第 II 相臨床試験で検討した。これらの試験は国内の臨床開発計画に含まれた。1.2 項で示した 3 つの国内試験のそれぞれを 3.1 項で並べて考察し、次に 3.3.1 項では 12 週間の試験に関して海外試験と比較し、3.3.2

項では 12 ヵ月間の試験間で比較を行った。第Ⅲ相比較試験 27123 試験と長期安全性試験 27125 試験ではデザインが異なるため、結果を併合しなかった。総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率に関して、本剤の有効性は、27123 試験の 12 週目において、アダパレン 0.1%ゲルと比較して統計学的に有意であり（p<0.001）、総皮疹数の実際の減少率は、3 ヵ月目で長期投与 27125 試験の結果と一致していた。中央値（平均値）は、27123 試験の 12 週目で 82.7%（77.3%）、27125 試験の 3 ヵ月目で 74.7%（70.2%）であった。12 週目の総皮疹数に関して、本剤は、BPO 2.5%ゲルに対して優越性を示さず、それぞれの減少率の中央値（平均値）は 82.7%（77.3%）と 81.6%（73.5%）（p=0.317）であった。しかし、本剤と BPO 2.5%ゲルの平均値（77.3%と 73.5%）を比較すると、数値上本剤の方が高かった。

本剤の有効性は、3 つの海外第 III 相試験（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）において、明確に実証されており、ゲル基剤及び各有効成分（アダパレンと BPO ）の単剤に対する統計学的かつ臨床的優越性が既存の証拠として示されている。注目すべき点として、12 週間の 18094 試験及び 18087 試験は、本剤の有効性をそれぞれの試験で立証し、各有効成分は本剤の臨床効果に寄与していることを証明している。18089 試験は、長期使用での安全性及び有効性を評価する 1 年間の非盲検試験であった。長期有効性の結果は、2 つの試験で観察された結果と一致していた（3.2 項）。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の要件に基づいた治験実施計画書に従って、日本人及び外国人のざ瘡患者の治療に同一製剤が使用されたこと、試験対象集団を問わず本剤による臨床的有効性（及び安全性）の結果は基本的に同等であることから、海外臨床試験データの日本人集団への外挿は適切であると判断した。

海外臨床試験は、国内承認の根拠とするために、ICH E5 ガイドライン（海外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）［民族的要因は「集団の遺伝的・生理学的（内因性）特徴と文化的・環境的（外因性）特徴の双方に関連した要因」と定義される］を考慮して、本申請書で記述している。これについては、本申請書「2.5 臨床に関する概括評価」[2.5] で詳細に考察した。

ICH E5 ガイドライン（海外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）の補遺 D に記載されているように、作用が全身的でない薬物は民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。本剤は、尋常性ざ瘡の外用剤としてデザインされており、局所（つまり全身的でない）作用が期待されている。薬食審査発第 0928010 号「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日）」で推奨されているように、本剤の PK プロファイルを日本人被験者及び外国人被験者（両集団とも全身の曝露量は同様に少ないことを確認した）を対象とした試験により評価した。

特に、これらの試験は、

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準」に従って実施された。
- 適切でよく管理されている（実薬対照及び基剤対照）。
- 治療の評価に適切と考えられる評価項目を用いている。

さらに、参考として、3 つの 12 週間投与の海外試験のメタアナリシスの結果を 3.2 項に示した。

本剤は、すべての第 III 相試験（海外及び国内）の結果から示されたように、試験対象集団に関係なく一貫した有効性を実証した。

3.1 日本人被験者を対象とした試験

比較し易くするために、27123 試験、27124 試験及び 27125 試験のデータを表形式で並べて示した。本項で考察した試験は、日本人集団における本剤の申請者が主張する有効性エビデンスを示している。

27123 試験、27124 試験及び 27125 試験に対する疾患固有の選択基準及び除外基準は同一であり、それぞれ 2.1.2.1 項、2.1.1.1 項及び 2.1.3.1 項に個別に要約した。

27123 試験（12 週間投与比較試験）のデータは ITT 集団／安全性解析対象集団に、27125 試験（12 ヵ月投与長期安全性試験）のデータは安全性解析対象集団に基づいていることに注意すること。

3.1.1 臨床試験対象集団の比較

本開発計画プログラムの臨床試験対象集団は、申請者が意図する本剤の対象患者集団（中等度～重度の尋常性ざ瘡と臨床的に診断された 12 歳以上の日本人患者）と一致していた。

27123 試験、27124 試験及び 27125 試験の対象集団を表 27 に要約した。計 417 例を 27123 試験に組み入れた。ITT 集団及び安全性解析対象集団は、本剤群が 212 例、アダパレン 0.1%ゲル群が 101 例、BPO 2.5%ゲルが 104 例であった。27124 試験では、無作為に割り付けた 236 例すべてが、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれ、227 例（96.2%）が PP 集団に含まれた。被験者を BPO 5%ゲル（78 例）、BPO 2.5%ゲル（79 例）及びゲル基剤（79 例）に無作為に割り付けた。27125 試験では、すべての被験者に本剤を投与し、組み入れ例数は計 436 例であった。

27123 試験では、各投与群の被験者の大半が試験を完了し、完了率は群間で同程度であった（94.3%～98.0%）。ITT 集団内で有害事象のために試験を中止した被験者は、投与群別に以下のとおりであった：本剤群が 9 例（4.2%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 1 例（1.0%）、BPO 2.5%ゲル群が 4 例（3.8%）。追跡不能となった被験者は、表 8 に示したように本剤群の 1 例（0.5%）であった。

27124 試験では、各投与群の被験者の大半が試験を完了し、完了率は群間で同程度であった：BPO 2.5%ゲル群が 94.9%、BPO 5%ゲル群が 98.7%、ゲル基剤群が 98.7%。ITT 集団内で試験を中止した 6 例（2.5%）のうち、4 例（5.1%）は BPO 2.5%ゲル群、1 例（1.3%）は BPO 5%ゲル群、1 例（1.3%）はゲル基剤群であった（表 6）。中止理由は、有害事象（BPO 2.5%ゲル群 2 例、2.5%）、被験者の申し出（BPO 2.5%ゲル群 2 例、2.5%）、追跡不能（BPO 5%ゲル群 1 例、1.3%）、効果なし（ゲル基剤群 1 例、1.3%）であった。

27125 試験では、被験者の大半（89.7%）が試験を完了した。試験を中止した 45 例（10.3%）のうち、14 例（3.2%）が有害事象のため、6 例（1.4%）が追跡不能のため中止した（表 10）。

有害事象のため試験を中止した被験者に関しては、本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4]に詳細を記載している。

3.1.2　被験者の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性

27123 試験、27124 試験及び 27125 試験の人口統計学的特性を表 28 に要約した。27123 試験では、性別、年齢及びスキンフォトタイプがすべての投与群で類似していた。被験者数は男性（32.4%）よりも女性（67.6%）の方が多かった。平均年齢は 19.6 歳（中央値 18.0 歳）、その範囲は 12～44 歳で、被験者の過半数（61.2%）が 12～19 歳であった（表 8）。表 6 で示したように、27124 試験の ITT 集団全体のうち、153 例（64.8%）が女性であり、平均年齢は 21.4 歳（中央値 20.0 歳）であった。27125 試験では、性別分布は男性（43.6%）よりも女性（56.4%）の方が多かった。平均年齢は 21.1 歳（中央値 20.0 歳）、その範囲は 12～50 歳で、被験者の約半数（49.3%）が 12～19 歳であった（表 10）。
ベースライン時疾患特性を表 29 に要約した。27123 試験では、ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）について 3 つの投与群間に差は認められなかった。本剤群のベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹数が 25.3、非炎症性皮疹数が 43.2、総皮疹数が 68.5 であり、ベースライン時の皮疹数について 3 つの投与群間で差は認められなかった（表 8）。

27124 試験では、ITT 集団のベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹数が 21.5、非炎症性皮疹数が 38.6、総皮疹数が 60.1 であった（表 6）。27125 試験では、ベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹数が 24.2、非炎症性皮疹数が 46.4、総皮疹数が 70.6 であった（表 10）。

全体的にみて、被験者の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は、3 試験間及び各試験内の投与群間で類似していた。

表 27　試験対象集団の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

	SPR27123			SPR27124			SPR27125
	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）**	**BPO 5% ゲル（N=78）**	**BPO 2.5% ゲル（N=79）**	**ゲル基剤（N=79）**	**アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル（N=436）**
包括解析（ITT）集団	212 (100.0%)	101 (100.0%)	104 (100.0%)	78 (100.0%)	79 (100.0%)	79 (100.0%)	NA
治験実施計画書に適合した（PP）集団	195 (92.0%)	98 (97.0%)	98 (94.2%)	76 (97.4%)	74 (93.7%)	77 (97.5%)	NA
安全性解析対象集団	212 (100.0%)	101 (100.0%)	104 (100.0%)	78 (100.0%)	79 (100.0%)	79 (100.0%)	436 (100.0%)

NA = 該当なし
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.1]

表 28　人口統計学的特性の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

		SPR27123			SPR27124			SPR27125[a]
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル	**アダパレン 0.1% ゲル**	**BPO 2.5% ゲル**	**BPO 5% ゲル**	**BPO 2.5% ゲル**	**ゲル基剤**	**アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル**
年齢	N	212	101	104	78	79	79	436
	平均	19.7	19.6	19.3	21.1	22.1	21.0	21.1
	SD	6.5	6.0	5.4	5.6	7.0	6.3	6.6
	中央値	18.0	18.0	18.0	20.0	21.0	20.0	20.0
	（最小値、最大値）	(12, 44)	(12, 37)	(12, 38)	(12, 39)	(12, 48)	(12, 42)	(12, 50)
年齢グループ	12～15 歳	62 (29.2%)	30 (29.7%)	28 (26.9%)	15 (19.2%)	14 (17.7%)	16 (20.3%)	68 (15.6%)
	16～19 歳	69 (32.5%)	31 (30.7%)	35 (33.7%)	17 (21.8%)	19 (24.1%)	21 (26.6%)	147 (33.7%)
	20～29 歳	61 (28.8%)	32 (31.7%)	34 (32.7%)	40 (51.3%)	37 (46.8%)	35 (44.3%)	175 (40.1%)
	30～35 歳	12 (5.7%)	5 (5.0%)	6 (5.8%)	5 (6.4%)	6 (7.6%)	4 (5.1%)	27 (6.2%)
	36 歳以上	8 (3.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.3%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	19 (4.4%)
	合計	212	101	104	78	79	79	436
性別	男性	71 (33.5%)	34 (33.7%)	30 (28.8%)	27 (34.6%)	22 (27.8%)	34 (43.0%)	190 (43.6%)
	女性	141 (66.5%)	67 (66.3%)	74 (71.2%)	51 (65.4%)	57 (72.2%)	45 (57.0%)	246 (56.4%)
	合計	212	101	104	78	79	79	436
スキンフォトタイプ	タイプ I	14 (6.6%)	4 (4.0%)	8 (7.7%)	4 (5.1%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	10 (2.3%)
	タイプ II	65 (30.7%)	23 (22.8%)	31 (29.8%)	22 (28.2%)	27 (34.2%)	25 (31.6%)	161 (37.5%)
	タイプ III	92 (43.4%)	52 (51.5%)	47 (45.2%)	36 (46.2%)	39 (49.4%)	37 (46.8%)	172 (40.1%)
	タイプ IV	38 (17.9%)	21 (20.8%)	17 (16.3%)	16 (20.5%)	11 (13.9%)	14 (17.7%)	84 (19.6%)
	タイプ V	3 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	NC	NC	NC	2 (0.5%)
	合計	212	101	104	78	79	79	429

NC = 収集せず

a)　SPR27125 試験では、すべての組み入れられた被験者が、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの投与を受けた。

出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.2]

表 29　ベースライン時疾患特性の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

ベースライン時の皮疹数	SPR27123			SPR27124			SPR27125
	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5%ゲル	BPO 5%ゲル	BPO 2.5%ゲル	ゲル基剤	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル
総皮疹数（N）	212	101	104	78	79	79	436
平均	68.5	67.7	65.3	58.1	61.6	60.6	70.6
SD	28.0	27.3	26.5	16.9	27.1	21.4	38.2
中央値	60.0	62.0	59.0	54.0	57.0	54.0	59.0
（最小値、最大値）	(33, 194)	(33, 174)	(32, 171)	(34, 106)	(32, 187)	(36, 124)	(32, 304)
非炎症性皮疹数（N）	212	101	104	78	79	79	436
平均	43.2	44.3	42.8	36.6	40.7	38.5	46.4
SD	20.4	22.8	21.7	14.1	23.4	17.0	32.0
中央値	36.0	36.0	39.0	33.0	35.0	35.0	35.0
（最小値、最大値）	(20, 119)	(20, 162)	(20, 135)	(20, 86)	(20, 171)	(20, 101)	(20, 216)
炎症性皮疹数（N）	212	101	104	78	79	79	436
平均	25.3	23.4	22.5	21.4	20.9	22.1	24.2
SD	13.8	10.9	10.5	8.4	9.9	10.5	13.5
中央値	21.0	21.0	20.0	19.0	19.0	18.0	20.0
（最小値、最大値）	(12, 91)	(12, 67)	(12, 65)	(12, 51)	(12, 65)	(12, 62)	(12, 95)

出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.3]

3.1.3　有効性試験の結果の比較検討

本剤に関する有効性の結果は、27124 試験が BPO の用量設定試験であったため、27123 試験と 27125 試験との間で比較した。BPO 2.5%ゲルに関する有効性の結果は、27123 試験と 27124 試験との間で比較した。27123 試験、27124 試験及び 27125 試験に関して、総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数を、それぞれ表 30～表 32 に示した。

3.1.3.1 総皮疹数

27123 試験では、総皮疹数の減少率に関して、本剤のアダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が 1 週目から認められ、12 週目まで持続した。12 週目の減少率の中央値（平均値）は、本剤群及びアダパレン 0.1%ゲル群において、それぞれ 82.7%（77.3%）及び 68.6%（62.7%）（p<0.001 ITT-LOCF）であった（表 9）。本剤の結果は、長期投与 27125 試験の 3 ヵ月目の結果［74.7%（70.2%）］と一致していた。既存対照として、アダパレン 0.1%ゲル群の結果も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第Ⅲ相比較試験の結果一致していた。この試験では投与 12 週後の減少率の中央値は 63.2%であった（ITT-LOCF）。

12 週目の総皮疹数の減少率に関して、本剤の BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。27123 試験では、減少率の中央値（平均値）は、本剤及び BPO 2.5%ゲルにおいて、それぞれ 82.7%（77.3%）及び 81.6%（73.5%）（p=0.317）であった（表 9）。BPO 2.5%の総皮疹数に対する効果は、試験間で差異が認められた。27124 試験では、ベースラインから 12 週目（ITT-LOCF）までの総皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、BPO 2.5%ゲルで 58.3%（49.7%）であった。

3.1.3.2 非炎症性皮疹数

27123 試験では、2.1.2.2.3.2 項で示したように、非炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）に関して、本剤のアダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が 2 週目から認められ、12 週目まで持続した［82.8%（74.6%）vs. 68.6%（61.1%）、p<0.001］。本剤の結果は、27125 試験の 3 ヵ月目の結果［73.9%（67.7%）］と一致していた。

12 週目の非炎症性皮疹数の減少率に関して、本剤の BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。27123 試験では、減少率の中央値（平均値）は、本剤群及び BPO 2.5%ゲル群において、それぞれ 82.8%（74.6%）及び 78.8%（70.2%）（p=0.347）であった（2.1.2.2.3.2 項）。BPO 2.5%の非炎症性皮疹数に対する効果は、試験間で差異が認められた。27124 試験では、ベースラインから 12 週目までの非炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、BPO 2.5%ゲル群で 51.7%（39.4%）であった。

3.1.3.3 炎症性皮疹数

27123 試験では、2.1.2.2.3.1 項で示したように、炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）に関して、本剤のアダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が 1 週目から認められ、12 週目まで持続した

［84.6%（80.9%）vs. 71.4%（66.2%）、p<0.001］。本剤の結果は、長期投与 27125 試験の 3 ヵ月目の結果［77.8%（73.2%）］と一致していた。

12 週目の炎症性皮疹数の減少率に関して、本剤の BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった（2.1.2.2.3.1 項）。27123 試験では、減少率の中央値（平均値）は、本剤群及び BPO 2.5%ゲル群において、それぞれ 84.6%（80.9%）及び 86.7%（78.9%）（p=0.867）であった。BPO 2.5%の炎症性皮疹数に対する効果は、試験間で差異が認められた。27124 試験では、ベースラインから 12 週目までの炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、BPO 2.5%ゲル群で 68.8%（64.6%）であった。

3.1.3.4 ざ瘡改善率－総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の割り合い

改善の各カテゴリーにおける被験者分布（詳細は 2.1.2.1 項及び 2.1.3.1 項を参照）を表 33 に示した。

ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上であった被験者の率）は、27123 試験の試験期間を通して（1 週目～12 週目）、本剤及び BPO 2.5%ゲルの方がアダパレン 0.1%ゲルより高かった。12 週目（LOCF）のざ瘡改善率（総皮疹数）は、本剤が 92.5%、BPO 2.5%ゲルが 86.5%、アダパレン 0.1%ゲルが 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%ゲル群で 64.6%であった。27123 試験と 27124 試験との間でみられた、BPO 2.5%ゲル群のざ瘡改善率の差は、12 週目の総皮疹数の実際の減少率でみられた差異と類似している。

2.1.3.2.2 項で注目したように、27125 試験では、被験者の過半数が 4 ヵ月目［243 例（57.9%）］から著効（75%以上の減少）になり、その数は試験終了時に最大になるまで増加した［12 ヵ月目 287 例（73.4%）、最終解析来院時 304 例（69.7%）］。

対照的に、無効（25%未満の減少）に分類される被験者数は、1 週目［208 例（47.9%）］から 27125 試験の終了時［12 ヵ月目 12 例（3.1%）、最終解析来院時 20 例（4.6%）］まで時間の経過とともに減少した。

3.1.3.5 全国内試験を通しての有効性の結果の要約

要約すると、総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率に関して、本剤の有効性は、27123 試験の 12 週目において、アダパレン 0.1%ゲルと比較して統計学的に有意であり、実際の減少率は、27125 試験の 3 ヵ月目における結果と一致していた。

BPO 2.5%ゲルの総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数に対する効果は、試験間で差異が認められた。BPO 2.5%ゲルに関して、総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、27124 試験の方が 27123 試験よりも一貫して低かった。27123 試験では、ざ瘡改善率は、本剤の方がアダパレン 0.1%ゲル又は BPO 2.5%ゲルよりも一貫して高かった。

表 30　総皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

		SPR27123			SPR27124			SPR27125
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1% ゲル	BPO 2.5% ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 2.5% ゲル	ゲル基剤	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル
ベースライン時の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	436
	平均	68.5	67.7	65.3	58.1	61.6	60.6	70.6
	SD	28.0	27.3	26.5	16.9	27.1	21.4	38.2
	中央値	60.0	62.0	59.0	54.0	57.0	54.0	59.0
	（最小値、最大値）	(33, 194)	(33, 174)	(32, 171)	(34, 106)	(32, 187)	(36, 124)	(32, 304)
12 週目の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	15.4	25.2	16.9	23.4	33.3	50.1	21.0
	SD	14.6	23.2	18.4	17.7	42.6	34.6	19.8
	中央値	10.0	21.0	11.0	19.5	21.0	43.0	16.0
	（最小値、最大値）	(0, 84)	(1, 152)	(1, 141)	(0, 68)	(0, 299)	(5, 197)	(0, 150)
ベースラインから 12 週目までの変化量	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	-53.2	-42.5	-48.4	-34.6	-28.3	-10.5	-49.6
	SD	26.3	27.4	26.4	22.3	35.1	28.5	32.0
	中央値	-46.0	-39.0	-45.0	-35.5	-31.0	-14.0	-40.0
	（最小値、最大値）	(-172, 7)	(-163, 58)	(-148, 18)	(-93, 16)	(-91, 212)	(-75, 103)	(-224, 1)
ベースラインから 12 週目までの減少率	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	77.3	62.7	73.5	57.6	49.7	18.0	70.2
	SD	18.9	29.3	24.6	32.8	44.8	46.9	20.5
	中央値	82.7	68.6	81.6	65.9	58.3	25.5	74.7
	（最小値、最大値）	(-16, 100)	(-62, 98)	(-32, 99)	(-41, 100)	(-244, 100)	(-181, 89)	(-1, 100)

27123 試験及び 27124 試験では ITT 集団を解析し、欠測値は LOCF で補完した。27125 試験では安全性解析対象集団を解析した。
27125 試験では、12 週目のデータが 3 ヵ月目のデータに相当する。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.5]

表 31　非炎症性皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

		SPR27123			SPR27124			SPR27125
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	**アダパレン 0.1% ゲル**	**BPO 2.5% ゲル**	**BPO 5% ゲル**	**BPO 2.5% ゲル**	**ゲル基剤**	**アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル**
ベースライン時の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	436
	平均	43.2	44.3	42.8	36.6	40.7	38.5	46.4
	SD	20.4	22.8	21.7	14.1	23.4	17.0	32.0
	中央値	36.0	36.0	39.0	33.0	35.0	35.0	35.0
	（最小値、最大値）	(20, 119)	(20, 162)	(20, 135)	(20, 86)	(20, 171)	(20, 101)	(20, 216)
12 週目の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	10.6	17.0	12.4	16.7	25.8	34.5	14.5
	SD	10.8	16.3	16.0	13.5	38.7	24.1	15.3
	中央値	7.0	14.0	8.0	14.5	17.0	29.0	10.0
	（最小値、最大値）	(0, 70)	(0, 110)	(0, 123)	(0, 57)	(0, 276)	(0, 140)	(0, 119)
ベースラインから 12 週目までの変化量	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	-32.6	-27.3	-30.4	-20.0	-14.8	-4.0	-31.9
	SD	19.1	22.3	21.4	16.6	33.3	20.4	26.5
	中央値	-27.0	-24.0	-28.0	-18.0	-17.0	-6.0	-24.0
	（最小値、最大値）	(-103, 17)	(-151, 48)	(-106, 25)	(-69, 22)	(-78, 230)	(-39, 101)	(-176, 8)
ベースラインから 12 週目までの減少率	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	74.6	61.1	70.2	52.1	39.4	8.3	67.7
	SD	23.5	34.4	31.7	36.2	71.6	61.0	25.3
	中央値	82.8	68.6	78.8	53.6	51.7	19.4	73.9
	（最小値、最大値）	(-65, 100)	(-105, 100)	(-100, 100)	(-63, 100)	(-500, 100)	(-259, 100)	(-18, 100)

27123 試験及び 27124 試験では ITT 集団を解析し、欠測値は LOCF で補完した。27125 試験では安全性解析対象集団を解析した。
27125 試験では、12 週目のデータが 3 ヵ月目のデータに相当する。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.6]

表 32　炎症性皮疹数の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

		SPR27123			SPR27124			SPR27125
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1% ゲル	BPO 2.5% ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 2.5% ゲル	ゲル基剤	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル
ベースライン時の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	436
	平均	25.3	23.4	22.5	21.4	20.9	22.1	24.2
	SD	13.8	10.9	10.5	8.4	9.9	10.5	13.5
	中央値	21.0	21.0	20.0	19.0	19.0	18.0	20.0
	（最小値、最大値）	(12, 91)	(12, 67)	(12, 65)	(12, 51)	(12, 65)	(12, 62)	(12, 95)
12 週目の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	4.8	8.2	4.5	6.7	7.5	15.6	6.4
	SD	5.1	10.1	5.3	7.3	7.6	14.7	7.1
	中央値	3.0	5.0	3.0	4.0	5.0	11.0	5.0
	（最小値、最大値）	(0, 25)	(0, 75)	(0, 29)	(0, 29)	(0, 33)	(0, 85)	(0, 68)
ベースラインから 12 週目までの変化量	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	-20.5	-15.2	-18.0	-14.7	-13.4	-6.5	-17.8
	SD	12.6	10.5	10.4	10.3	8.9	13.2	12.2
	中央値	-16.5	-15.0	-16.5	-14.5	-13.0	-8.0	-14.0
	（最小値、最大値）	(-87, -3)	(-54, 16)	(-54, 4)	(-41, 12)	(-42, 11)	(-36, 50)	(-82, 18)
ベースラインから 12 週目までの減少率	N	212	101	104	78	79	79	421
	平均	80.9	66.2	78.9	66.4	64.6	28.5	73.2
	SD	17.6	30.4	23.6	37.7	32.9	55.1	22.5
	中央値	84.6	71.4	86.7	79.7	68.8	42.9	77.8
	（最小値、最大値）	(13, 100)	(-44, 100)	(-20, 100)	(-71, 100)	(-55, 100)	(-143, 100)	(-62, 100)

27123 試験及び 27124 試験では ITT 集団を解析し、欠測値は LOCF で補完した。27125 試験では安全性解析対象集団を解析した。
27125 試験では、12 週目のデータが 3 ヵ月目のデータに相当する。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.7]

表 33　12 週目の改善の各カテゴリーにおける分布の要約（27123 試験、27124 試験及び 27125 試験）

		SPR27123			SPR27124			SPR27125
		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	BPO 5% ゲル n=78	BPO 2.5% ゲル n=79	ゲル基剤 n=79	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル n=421
総皮疹	無効	4 (1.9%)	8 (7.9%)	5 (4.8%)	14 (17.9%)	16 (20.3%)	37 (46.8%)	19 (4.5%)
	やや有効	12 (5.7%)	13 (12.9%)	9 (8.7%)	10 (12.8%)	12 (15.2%)	22 (27.8%)	48 (11.4%)
	有効	57 (26.9%)	44 (43.6%)	27 (26.0%)	26 (33.3%)	30 (38.0%)	15 (19.0%)	145 (34.4%)
	著効	139 (65.6%)	36 (35.6%)	63 (60.6%)	28 (35.9%)	21 (26.6%)	5 (6.3%)	209 (49.6%)
非炎症性皮疹	無効	8 (3.8%)	9 (8.9%)	7 (6.7%)	15 (19.2%)	21 (26.6%)	43 (54.4%)	24 (5.7%)
	やや有効	15 (7.1%)	16 (15.8%)	7 (6.7%)	19 (24.4%)	14 (17.7%)	19 (24.1%)	73 (17.3%)
	有効	61 (28.8%)	36 (35.6%)	28 (26.9%)	21 (26.9%)	26 (32.9%)	12 (15.2%)	118 (28.0%)
	著効	128 (60.4%)	40 (39.6%)	62 (59.6%)	23 (29.5%)	18 (22.8%)	5 (6.3%)	206 (48.9%)
炎症性皮疹	無効	4 (1.9%)	8 (7.9%)	4 (3.8%)	12 (15.4%)	8 (10.1%)	33 (41.8%)	17 (4.0%)
	やや有効	10 (4.7%)	11 (10.9%)	6 (5.8%)	5 (6.4%)	10 (12.7%)	10 (12.7%)	33 (7.8%)
	有効	35 (16.5%)	34 (33.7%)	17 (16.3%)	14 (17.9%)	25 (31.6%)	20 (25.3%)	122 (29.0%)
	著効	163 (76.9%)	48 (47.5%)	77 (74.0%)	47 (60.3%)	36 (45.6%)	16 (20.3%)	249 (59.1%)

無効－ベースラインより 25%未満の減少、やや有効－25%以上 50%未満の減少、有効－50%以上 75%未満の減少、著効－75%以上の減少
27123 試験及び 27124 試験では ITT 集団を解析し、欠測値は LOCF で補完した。27125 試験では安全性解析対象集団を解析した。
27125 試験では、12 週目のデータが 3 ヵ月目のデータに相当する。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.8]

3.1.4　性別及び年齢別の部分集団における結果の比較

27123 試験に関して、部分集団の有効性データは解析しなかったが、性別の総皮疹数の内訳を表 34 に示した。総皮疹数の減少率の平均値は、3 つの投与群すべてにおいて全測定時点で女性の方が男性よりも数値上高かった。12 週目／最終解析来院時の減少率の平均値は、本剤群（73.2% vs. 79.3%）及びアダパレン 0.1%ゲル群（58.8% vs. 64.6%）において、男性と女性で類似していた。しかし、BPO 2.5%ゲル群では、女性（79.4%）の方が男性（59.0%）よりも減少率の平均値が大きく、その結果、本剤群及び BPO 2.5%ゲル群の減少率の平均値は、男性がそれぞれ 73.2%及び 59.0%であったのに対し、女性はそれぞれ 79.3%及び 79.4%と数値上近かった。注目すべき点として、この試験に登録された被験者数は女性が男性の約 2 倍であった。

27124 試験における総皮疹数の減少率の平均値を表 35 に示した。12 週目の減少率の男女間の差異は、BPO 2.5%ゲル群で最も大きく、女性が 55.1%、男性が 35.5%で、次に BPO 5%ゲル群が続き女性が 60.5%、男性が 52.0%であった。基剤ゲル群の減少率は男女間で基本的に同じで、男性が 18.2%、女性が 17.9%であった。BPO 2.5%ゲル群では、27124 試験の女性の減少率は、27123 試験の男性の減少率と同程度であった。

27125 試験では、総皮疹数に関して 1 年間を通して男性と女性で類似した結果が得られ、3 ヵ月目から 12 ヵ月目までは女性の優越性が数値上わずかに認められた（表 36）。試験間の差異のため男女間の差について結論を出すことは難しいが、総皮疹数の減少率の平均値に関して、男性に対する女性の優越性が数値上認められ、BPO 2.5%ゲル群でその差が最大であった。

性別による同様の解析を、非炎症性皮疹数（27123 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.2]、27124 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.8]、27125 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.14] に示した）及び炎症性皮疹数（27123 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.3]、27124 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.9]、27125 試験[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.15] に示した）に関して実施した。

27123 試験では、BPO 2.5%ゲル群における 12 週目の男女間の差異は、非炎症性皮疹数の減少率の平均値（女性 77.9%、男性 51.1%）と炎症性皮疹数の減少率の平均値（女性 82.7%、男性 69.5%）で類似していた（27123 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.2]）。

27124 試験では、各投与群内の男女間において 3 つのパラメータすべてにわたって、減少率の中央値がかなり類似していた。12 週目における非炎症性皮疹数の減少率の平均値に関して BPO 2.5%ゲル群では、女性（48.7%）と男性（15.3%）との間に差異が認められた（27124 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.8]）。

27125 試験では、男女間において 3 つのパラメータすべてにわたって、減少率の中央値がかなり類似していた（27125 試験 [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.13、Table 2.7.3.3.1.4.14 及び Table 2.7.3.3.1.4.15]）。

27123 試験の年齢別の有効性解析を、総皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.4] に、非炎症性皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.5] に、炎症性皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.6] に要約した。2 つの年齢カテゴリー（12～19 歳及び 20 歳以上）間では臨床的有意差は認められなかった。

27124 試験の年齢別の有効性解析を、総皮疹数の減少率に関しては 5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.10] に、非炎症性皮疹数の減少率に関しては 5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.11] に、炎症性皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.12] に要約した。2 つの年齢カテゴリー（12～19 歳及び 20 歳以上）間では臨床的有意差は認められなかった。

27125 試験の年齢別の有効性解析を、総皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.16] に、非炎症性皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.17]に、炎症性皮疹数の減少率に関しては[5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.18] に要約した。2 つの年齢カテゴリー（12～19 歳及び 20 歳以上）間では臨床的有意差は認められなかった。

試験間の差異のため男女間の差について結論を出すことは難しいが、皮疹数の減少率の平均値に関して、男性に対する女性の優越性が数値上認められ、BPO 2.5%ゲル群でその差が最大であった。この臨床開発計画の 3 試験すべての有効性の結果において、年齢に関連する有意差は認められなかった。

表 34　27123 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－ITT 集団

		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル		アダパレン 0.1%ゲル		BPO 2.5%ゲル	
		男性 n=71	女性 n=141	男性 n=34	女性 n=67	男性 n=30	女性 n=74
1 週目（LOCF）	平均	28.1	32.9	22.0	23.6	16.3	32.8
	SD	21.2	20.8	20.9	18.1	24.6	19.7
	中央値	28.8	31.8	19.6	25.0	11.0	33.3
	（最小値、最大値）	(-21.3, 77.3)	(-17.9, 81.7)	(-12.2, 63.6)	(-30.2, 57.7)	(-55.3, 70.1)	(-30.4, 69.6)
2 週目（LOCF）	平均	43.0	47.4	26.6	34.3	28.3	48.6
	SD	19.7	21.7	26.0	21.5	26.6	25.2
	中央値	44.1	49.0	28.8	37.0	30.7	48.2
	（最小値、最大値）	(6.1, 81.8)	(-2.2, 95.6)	(-66.7, 78.4)	(-22.2, 78.8)	(-35.4, 83.6)	(-56.7, 88.7)
4 週目（LOCF）	平均	52.5	59.0	40.4	45.3	42.8	61.2
	SD	21.1	22.0	30.4	22.6	26.2	20.2
	中央値	54.9	63.0	48.8	46.2	37.0	64.6
	（最小値、最大値）	(6.5, 92.6)	(-15.9, 97.8)	(-72.2, 89.2)	(-5.8, 85.7)	(-18.4, 86.6)	(-1.8, 90.6)
6 週目（LOCF）	平均	60.5	67.9	40.2	55.6	52.2	67.3
	SD	20.2	21.5	53.3	24.1	22.6	20.1
	中央値	63.6	71.8	57.3	62.1	54.6	70.0
	（最小値、最大値）	(9.3, 96.3)	(-13.6, 97.8)	(-219.4, 89.2)	(-44.4, 92.5)	(-1.4, 87.3)	(7.3, 96.2)
8 週目（LOCF）	平均	66.9	72.8	51.0	58.2	54.8	72.8
	SD	20.3	19.7	36.5	27.3	33.6	19.3
	中央値	71.2	77.8	58.7	63.2	60.6	78.4
	（最小値、最大値）	(7.2, 93.6)	(-15.9, 100.0)	(-94.4, 91.9)	(-66.7, 92.5)	(-71.1, 89.3)	(7.3, 97.6)
12 週目（LOCF）	平均	73.2	79.3	58.8	64.6	59.0	79.4
	SD	17.2	19.4	37.4	24.3	32.8	17.5
	中央値	76.8	85.7	68.9	68.6	68.0	83.8
	（最小値、最大値）	(23.2, 98.9)	(-15.9, 100.0)	(-62.4, 94.9)	(-17.5, 97.5)	(-31.6, 91.7)	(7.3, 98.6)

出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.1]

表 35　27124 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－ITT 集団

		BPO 5%ゲル		BPO 2.5%ゲル		ゲル基剤	
		男性 n=27	女性 n=51	男性 n=22	女性 n=57	男性 n=34	女性 n=45
1 週目（LOCF）	平均	8.8	23.5	9.1	16.3	9.6	2.1
	SD	19.5	23.1	36.6	20.9	19.9	22.9
	中央値	11.4	25.0	14.0	15.9	11.2	3.2
	（最小値、最大値）	(-36.9, 50.0)	(-41.0, 70.0)	(-124.1, 60.0)	(-51.6, 56.4)	(-46.5, 55.3)	(-71.3, 62.5)
2 週目（LOCF）	平均	22.4	35.3	22.6	30.1	12.4	3.3
	SD	26.1	23.8	35.9	23.0	25.3	35.4
	中央値	24.3	36.2	30.7	31.3	18.9	7.5
	（最小値、最大値）	(-47.7, 69.7)	(-26.5, 84.5)	(-85.1, 70.9)	(-27.4, 95.8)	(-50.9, 52.2)	(-150.9, 74.5)
4 週目（LOCF）	平均	36.8	41.8	26.1	38.2	16.8	4.5
	SD	28.7	30.9	34.5	28.9	27.5	43.9
	中央値	35.8	50.8	28.1	39.6	19.6	4.0
	（最小値、最大値）	(-29.6, 81.8)	(-61.0, 91.4)	(-80.5, 93.7)	(-36.6, 93.8)	(-50.9, 58.0)	(-180.7, 76.6)
6 週目（LOCF）	平均	38.9	49.5	40.5	45.7	18.5	6.7
	SD	26.8	36.7	28.3	28.9	35.7	49.2
	中央値	40.0	55.6	44.3	45.6	23.0	3.0
	（最小値、最大値）	(-38.9, 80.0)	(-106.1, 96.6)	(-12.6, 94.9)	(-26.2, 98.0)	(-97.4, 71.0)	(-180.7, 80.9)
8 週目（LOCF）	平均	43.0	55.1	38.0	52.5	23.4	9.2
	SD	30.0	32.6	44.5	27.4	34.9	46.3
	中央値	45.3	64.1	51.1	55.3	29.2	10.8
	（最小値、最大値）	(-48.1, 88.9)	(-40.8, 100.0)	(-117.2, 93.7)	(-18.7, 100.0)	(-61.5, 86.3)	(-180.7, 84.5)
12 週目（LOCF）	平均	52.0	60.5	35.5	55.1	18.2	17.9
	SD	28.0	35.0	70.5	28.6	42.3	50.7
	中央値	64.3	67.2	50.9	59.5	24.3	28.4
	（最小値、最大値）	(-22.0, 93.3)	(-41.0, 100.0)	(-243.7, 100.0)	(-16.0, 98.5)	(-107.7, 75.0)	(-180.7, 88.9)

出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.7]

表 36　27125 試験における性別にみた総皮疹数の減少率－安全性解析対象集団

各測定時点における要約統計量		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル	
		男性	女性
1 週目	N	190	244
	平均（SD）	25.3 (23.4)	28.4 (21.9)
	中央値	25.7	25.6
	（最小値、最大値）	(-51.7, 88.5)	(-13.9, 86.5)
2 週目	N	187	244
	平均（SD）	37.1 (27.1)	39.8 (25.7)
	中央値	42.4	40.7
	（最小値、最大値）	(-87.4, 85.8)	(-32.5, 92.7)
4 週目	N	187	245
	平均（SD）	49.7 (28.6)	49.7 (25.9)
	中央値	55.7	52.6
	（最小値、最大値）	(-74.1, 96.5)	(-27.5, 98.1)
2 ヵ月目	N	187	240
	平均（SD）	61.0 (24.4)	64.2 (21.9)
	中央値	67.1	67.1
	（最小値、最大値）	(-65.0, 99.1)	(-5.4, 99.6)
3 ヵ月目	N	187	234
	平均（SD）	68.7 (22.2)	71.4 (18.9)
	中央値	73.8	74.9
	（最小値、最大値）	(-1.3, 97.9)	(6.6, 100.0)
4 ヵ月目	N	187	233
	平均（SD）	72.1 (22.5)	74.6 (19.7)
	中央値	77.8	80.0
	（最小値、最大値）	(-23.4, 100.0)	(-12.9, 100.0)
5 ヵ月目	N	187	233
	平均（SD）	73.6 (22.3)	76.0 (20.6)
	中央値	80.5	82.5
	（最小値、最大値）	(-15.8, 100.0)	(-34.3, 100.0)
6 ヵ月目	N	184	233
	平均（SD）	75.0 (20.4)	76.2 (23.4)
	中央値	79.0	83.9
	（最小値、最大値）	(0.0, 100.0)	(-81.4, 100.0)
7 ヵ月目	N	181	229
	平均（SD）	75.5 (19.6)	76.4 (24.5)
	中央値	80.0	83.3
	（最小値、最大値）	(10.8, 99.0)	(-114.3, 100.0)
8 ヵ月目	N	179	229
	平均（SD）	76.7 (20.3)	77.6 (23.1)
	中央値	83.3	86.0
	（最小値、最大値）	(-4.3, 100.0)	(-38.6, 100.0)
9 ヵ月目	N	178	225
	平均（SD）	77.0 (20.7)	78.2 (20.3)
	中央値	82.2	84.6
	（最小値、最大値）	(-39.8, 100.0)	(-15.8, 100.0)
10 ヵ月目	N	173	224
	平均（SD）	77.8 (19.6)	79.5 (19.1)
	中央値	83.8	85.8
	（最小値、最大値）	(-23.9, 100.0)	(5.1, 100.0)
11 ヵ月目	N	174	218
	平均（SD）	77.2 (19.0)	78.7 (21.1)
	中央値	82.6	85.1
	（最小値、最大値）	(-13.3, 99.4)	(-3.6, 100.0)
12 ヵ月目	N	172	219
	平均（SD）	78.4 (20.8)	80.5 (20.6)
	中央値	84.8	86.3
	（最小値、最大値）	(-16.2, 100.0)	(-8.9, 100.0)
最終解析来院	N	190	246
	平均（SD）	76.3 (23.3)	78.7 (21.4)
	中央値	82.6	85.9
	（最小値、最大値）	(-16.2, 100.0)	(-8.9, 100.0)

最終解析来院＝各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.1.4.13]

3.1.5　結論

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）が明確に実証され、12 週目における総皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、BPO 2.5%ゲルと比較して本剤が数値上高かった。本剤の有効性は、27125 試験の 3 ヵ月目の結果と一致していた。

12 週目（ITT-LOCF）の全種類の皮疹に対する BPO 2.5%の効果に、試験間で差異が認められた。27123 試験におけるベースラインからの皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、総皮疹数が 81.6%（73.5%）、非炎症性皮疹数が 78.8%（70.2%）、炎症性皮疹数が 86.7%（78.9%）であった。

27214 試験では、BPO 2.5%ゲル群におけるベースラインからの皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、総皮疹数が 58.3%（49.7%）、非炎症性皮疹数が 51.7%（39.4%）、炎症性皮疹数が 68.8%（64.6%）であった。このように、BPO 2.5%ゲルに対する総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率の中央値（平均値）に関して、27124 試験は 27123 試験よりも一貫して低い値を示した。それに対し、本剤の結果は、27123 試験と 27125 試験で一致していた。

結論として、27123 試験と 27124 試験との間で、BPO 2.5%ゲルに関して試験間で差異が認められ、両試験の 2 つの実薬投与群（本剤と BPO 2.5%ゲル）では性差の可能性も認められた。この臨床開発計画の 3 試験すべての有効性の結果において、年齢に関連する差は認められなかった。

3.2　外国人被験者を対象とした試験

3 つの 12 週間投与の海外試験（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）の併合データを用いて有効性の結果のメタアナリシスを実施した。これら 3 つの二重盲検、無作為化、比較対照試験は、試験デザインが類似しており、本剤の有効性及び安全性を評価した。これらの試験は、米国、プエルトリコ、カナダ、ドイツ、ポーランド及びハンガリーの 157 施設で実施した。被験者を、本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル又はゲル基剤を 12 週間、1 日 1 回、夜塗布する群に無作為に割り付けた。ベースライン、1 週目、2 週目、4 週目、8 週目及び 12 週目／試験終了時の各来院で有効性を評価した。12 歳以上で、顔面の炎症性皮疹数が 20～50、非炎症性皮疹数が 30～100、嚢胞がなく、かつ顔面に小結節がない（18094 試験）又は顔面に小結節が 2 つ以上ない（18087 試験及び 18088 試験）被験者を適格とした。皮疹は、鼻を除く顔面のみをカウントした。

個々の試験の詳細については、2.2 項を参照すること。

本項の結果は、ITT 集団の併合データに基づき要約した。本項のベースライン時の表とベースライン後の有効性の表とで、見出し行に示された被験者数が異なるのは、一部の被験者でベースライン時の有効性データが欠測しているからである。したがって、これらの被験者はベースライン後の有効性解析に含めなかった。

3.2.1　試験対象集団の比較

海外試験に組み入れた被験者は、中等度から重度の尋常性ざ瘡と臨床診断された 12 歳以上の被験者であった。ITT 集団は計 3855 例で構成され、その内訳は本剤群 983 例、アダパレン 0.1%ゲル群 986 例、BPO 2.5%ゲル群 979 例及びゲル基剤群 907 例であった（表 37 参照）。

3.2.2　被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性

3 つの 12 週間海外試験の被験者内訳データを個々に 2.2 項に示した。

人口統計学的特性を表 37 に要約した。全体的にみて、被験者の統計学的特性は 4 投与群すべてにおいて類似していた。男性（48.0%）よりも女性（52.0%）の方がわずかに多く、被験者の大半（72.0%）が白人であった。平均年齢は 18.3±6.38 歳（中央値 16 歳）で、その範囲は 12～58 歳であった。12～17 歳（63.6%）の被験者が 18～64 歳（36.4%）の被験者よりも多かった。被験者の大半のスキンフォトタイプが II～IV であった。

表 37　人口統計学的特性の要約（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）

項目		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=983)	アダパレン 0.1%ゲル (N=986)	BPO 2.5% ゲル (N=979)	ゲル基剤 (N=907)	合計 (N=3855)
性別 n（%）	男性	475 (48.3)	478 (48.5)	489 (49.9)	410 (45.2)	1852 (48.0)
	女性	508 (51.7)	508 (51.5)	490 (50.1)	497 (54.8)	2003 (52.0)
年齢	平均（SD）	18.7 (6.72)	18 (5.68)	18.3 (6.51)	18.4 (6.56)	18.3 (6.38)
	中央値	16	16	16	16	16
	(最小値、最大値)	(12, 58)	(12, 50)	(12, 56)	(12, 51)	(12, 58)
年齢グループ n（%）	18 歳未満	619 (63.0)	636 (64.5)	633 (64.7)	565 (62.3)	2453 (63.6)
	18～24 歳	216 (22.0)	233 (23.6)	208 (21.2)	213 (23.5)	870 (22.6)
	25 歳以上	148 (15.1)	117 (11.9)	138 (14.1)	129 (14.2)	532 (13.8)
スキンフォトタイプ n（%）	I	29 (3.0)	30 (3.0)	35 (3.6)	28 (3.1)	122 (3.2)
	II	249 (25.3)	230 (23.3)	243 (24.8)	229 (25.2)	951 (24.7)
	III	331 (33.7)	342 (34.7)	317 (32.4)	320 (35.3)	1310 (34.0)
	IV	200 (20.3)	218 (22.1)	207 (21.1)	187 (20.6)	812 (21.1)
	V	105 (10.7)	93 (9.4)	103 (10.5)	86 (9.5)	387 (10.0)
	VI	69 (7.0)	73 (7.4)	74 (7.6)	57 (6.3)	273 (7.1)
人種 n（%）	白人	709 (72.1)	712 (72.2)	701 (71.6)	653 (72.0)	2775 (72.0)
	黒人	121 (12.3)	121 (12.3)	130 (13.3)	117 (12.9)	489 (12.7)
	アジア系	20 (2.0)	19 (1.9)	22 (2.2)	24 (2.6)	85 (2.2)
	ヒスパニック系	112 (11.4)	115 (11.7)	105 (10.7)	103 (11.4)	435 (11.3)
	その他	21 (2.1)	19 (1.9)	21 (2.1)	10 (1.1)	71 (1.8)

出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 1]

3 つの 12 週間海外試験のベースライン時疾患特性を表 38 に要約した。全体的にみて、ベースライン時疾患特性（ベースライン時のざ瘡重症度）について投与群間に差は認められなかった。被験者の大半（97.2%）の IGA スコアは 3（中等度）であった。ベースライン時の皮疹数は、4 投与群間で差は認められず、皮疹数の平均値の範囲は、炎症性皮疹数が 29.2～29.4、非炎症性皮疹数が 50.6～52.2、総皮疹数が 80.0～81.5 であった。

表 38　ベースライン時疾患特性の要約（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）

項目		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=983)	アダパレン 0.1%ゲル (N=986)	BPO 2.5%ゲル (N=979)	ゲル基剤 (N=907)	合計 (N=3855)
IGA スコア	n	983	986	979	905	3853
	2 = 軽度、n (%)	25 (2.5)	28 (2.8)	15 (1.5)	13 (1.4)	81 (2.1)
	3 = 中等度、n (%)	953 (96.9)	949 (96.2)	956 (97.7)	889 (98.2)	3747 (97.2)
	4 = 重度、n (%)	5 (0.5)	9 (0.9)	8 (0.8)	3 (0.3)	25 (0.6)
	平均値（SD）	2.98 (0.17)	2.98 (0.19)	2.99 (0.15)	2.99 (0.13)	2.99 (0.17)
	中央値	3	3	3	3	3
炎症性皮疹数	n	983	984	979	907	3853
	平均（SD）	29.2 (7.98)	29.4 (7.94)	29.4 (8.27)	29.4 (8.03)	29.3 (8.05)
	中央値	27	27	27	27	27
	（最小値、最大値）	(14, 51)	(19, 53)	(20, 70)	(20, 52)	(14, 70)
非炎症性皮疹数	n	983	985	979	907	3854
	平均（SD）	51.6 (19.4)	52.2 (19.3)	50.6 (18.2)	51.5 (18.8)	51.5 (18.9)
	中央値	44	46	45	46	45
	（最小値、最大値）	(24, 113)	(25, 115)	(25, 100)	(30, 100)	(24, 115)
総皮疹数	n	983	984	979	907	3853
	平均（SD）	80.8 (22.4)	81.5 (21.7)	80 (21.4)	80.9 (21.8)	80.8 (21.8)
	中央値	76	77	75	76	76
	（最小値、最大値）	(45, 155)	(49, 144)	(46, 166)	(50, 148)	(45, 166)

出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 2]

3.2.3　海外試験を通しての有効性の結果の要約

3 つの 12 週間海外試験では、IGA 及び皮疹数を有効性の評価に用いた。IGA スコア及び奏効率の結果は 3.2.3.1 項で考察した。炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の結果は、それぞれ 3.2.3.2.1 項、3.2.3.2.2 項、及び 3.2.3.2.3 項で簡潔に考察した。3.3.1 項で示した 18094、18087 及び 18088 の海外試験の併合した有効性結果は、27123 及び 27124 の国内試験との比較に用いた。

3.2.3.1 医師による全般改善度

来院別の奏効率（IGA スケールで「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定義）の結果を、有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 5] で詳述した。来院ごとの IGA スコアの結果は、有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 4] で詳述した。

奏効率［12 週目で「奏効」（「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された）した被験者の割合］に関して、本剤（33.1%）の方が、各対照薬［アダパレン 0.1%ゲル（20.0%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（23.1%、p<0.001）及びゲル基剤（14.2%、p<0.001）］よりも有意に高かった。各対照薬及びゲル基剤に対する統計学的有意差も 8 週目までに認められた。これらの結果を図 6 に示した。

表 38 に前述したように、ベースライン時の IGA スコアは、被験者の大半（97.2%）で 3（中等度）であった。12 週目において、本剤の方が、各対照薬よりも良好である統計学的有意差（p<0.001）

が認められた（有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 4] 参照）。IGA スコアが「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」に低下した被験者は、本剤群（4.0%と 29.1%）の方が各対照薬群［アダパレン 0.1%ゲル（1.6%と 18.4%）、BPO 2.5%ゲル（2.0%と 21.0%）、ゲル基剤（0.8%と 13.5%）］よりも多かった。本剤の方がアダパレン 0.1%ゲル及びゲル基剤よりも全測定時点で統計学的に良好であったが、BPO 2.5%ゲルに対しては 8 週目まで優越性を示さなかった。

3.2.3.2 皮疹数

3.2.3.2.1　炎症性皮疹数

炎症性皮疹数のベースラインからの変化率を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 6] に要約した。各来院時の炎症性皮疹数を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 9] に要約した。

炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率の中央値は、本剤（−66%）の方が、各対照薬［アダパレン 0.1%ゲル（−52%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（−57%、p<0.001）、ゲル基剤（−38%、p<0.001）］よりも有意に大きかった。各対照薬及びゲル基剤に対する統計学的有意差も 1 週目からベースライン以降の全測定時点で認められた。これらの結果を図 7 に示した。

3.2.3.2.2　非炎症性皮疹数

非炎症性皮疹数のベースラインからの変化率を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 7] に要約した。各来院時の非炎症性皮疹数を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 10] に要約した。

非炎症性皮疹数の 12 週目での変化率の中央値は、本剤（−58%）の方が、各対照薬［アダパレン 0.1%ゲル（−48%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（−45%、p<0.001）、ゲル基剤（−33%、p<0.001）］よりも有意に大きかった。各対照薬及びゲル基剤に対する統計学的有意差も 1 週目からベースライン以降の全測定時点で認められた。これらの結果を図 8 に示した。

非炎症性皮疹数の平均値は、1 週目から、本剤の方がアダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤よりも低かった。

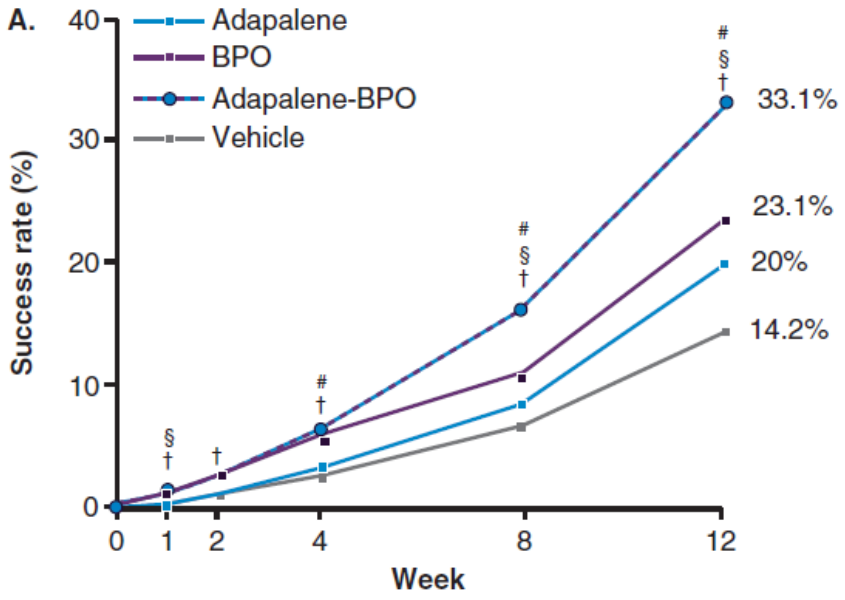
3.2.3.2.3　総皮疹数

総皮疹数のベースラインからの変化率を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 8] に要約した。各来院時の総皮疹数を有効性のメタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 11] に要約した。

総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率の中央値は、本剤（−59%）の方が、各対照薬［アダパレン 0.1%ゲル（−47%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（−46%、p<0.001）、ゲル基剤（−33%、p<0.001）］よりも有意に大きかった。各対照薬及びゲル基剤に対する統計学的有意差も 1 週目からベースライン以降の全測定時点で認められた。これらの結果を図 9 に示した。

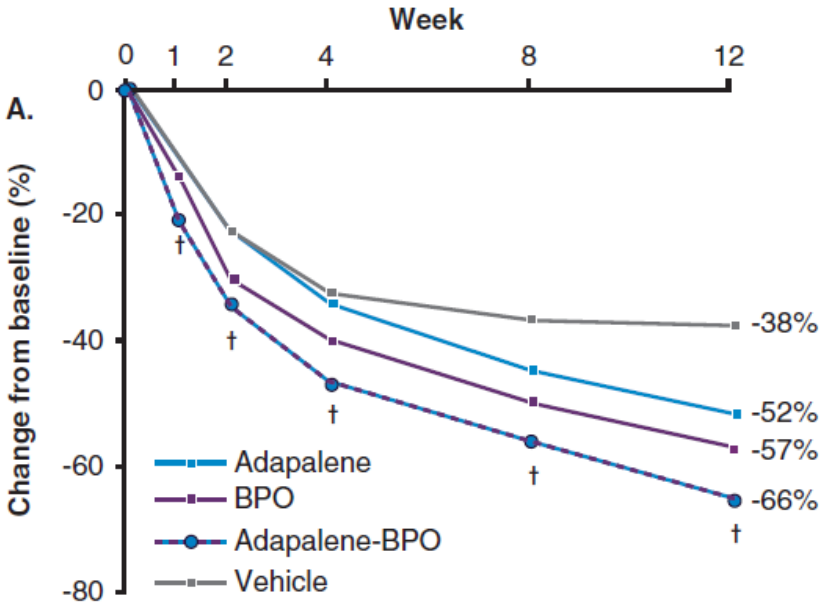
総皮疹数の平均値は、1 週目から、本剤の方がアダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤よりも低かった。

図 6　被験者の奏効率（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）



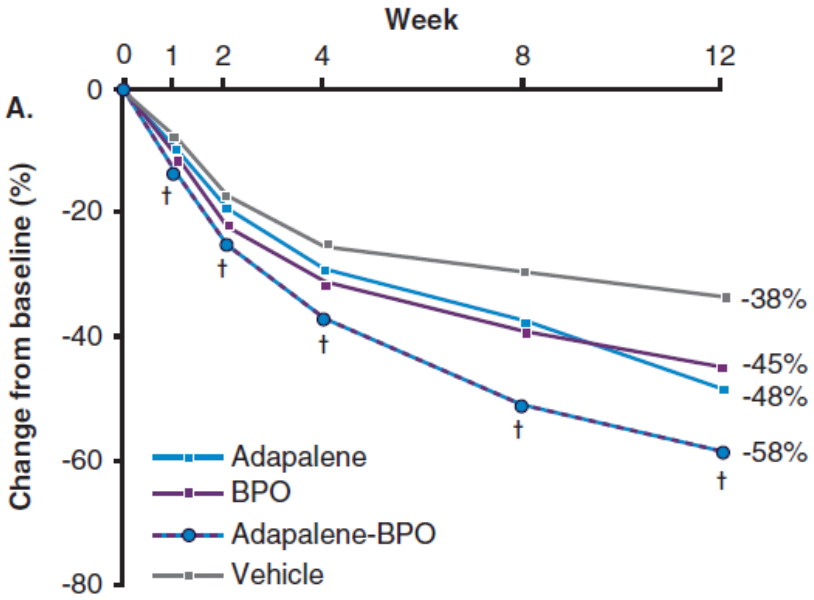
Adapalene = アダパレン 0.1%ゲル；adapalene-BPO = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル；Vehicle = ゲル基剤
† = p<0.05（アダパレン 0.1%ゲルに対して）；§ = p<0.05（BPO 2.5%ゲルに対して）；# = p<0.05（ゲル基剤に対して）
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 5]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 5A]

図 7　炎症性皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）



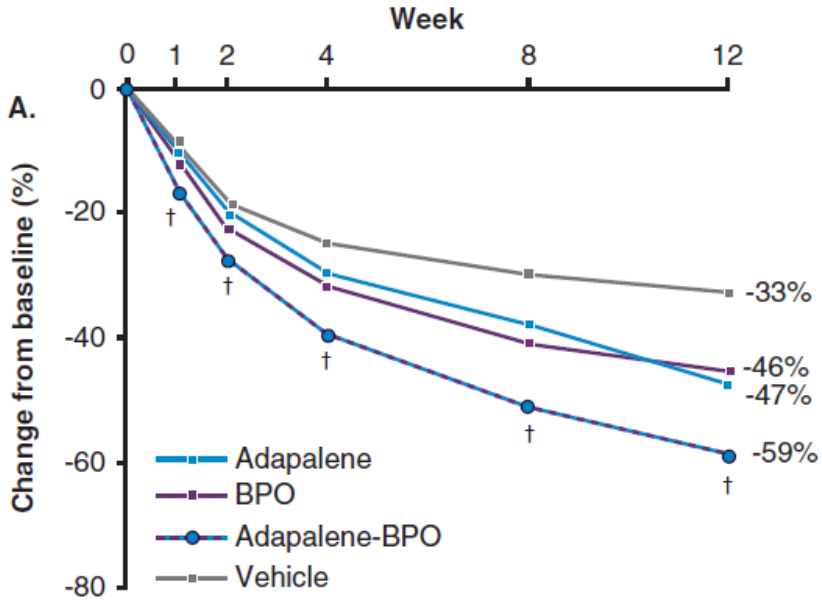
Adapalene = アダパレン 0.1%ゲル； adapalene-BPO = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル；Vehicle = ゲル基剤
† = p<0.001（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤に対して）
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 -Table 6]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 3A]

図 8　非炎症性皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）



Adapalene = アダパレン 0.1%ゲル； adapalene-BPO = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル；Vehicle = ゲル基剤
† = p<0.05（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤に対して）
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 7]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 4A]
注：Tan 2011 で発表された図に誤字があった（上図）；Vehicle の−38%はメタアナリシス結果の Table 7 で示されたように−33%のはずである。

図 9　総皮疹数の変化率の中央値（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）



Adapalene = アダパレン 0.1%ゲル； adapalene-BPO = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル；Vehicle = ゲル基剤
† = p<0.05（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤に対して）
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 8]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 2A]

3.2.3.3 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。

3.2.3.3.1　総皮疹数に対する相乗効果

総皮疹数に対する相乗効果を、ベースラインからの変化率の中央値を用いて評価した。12 週目では、本剤とゲル基剤との差は 26%であった。アダパレン 0.1%ゲルとゲル基剤との差と BPO 2.5%ゲルとゲル基剤との差の合計は 27%であった。したがって、12 週目では本剤に関して相乗効果は認められなかった。しかし、1 週目、2 週目、4 週目及び 8 週目では、本剤とゲル基剤との差は各単剤とゲル基剤との差の合計よりも大きくなり、相乗効果が認められた。

- 1 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 7.4%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 3.8%であった。
- 2 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 9%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 5%であった。
- 4 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 15%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 12%であった。
- 8 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 21%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 19%であった。

総皮疹数に対する相乗効果を図 10 に示した。

3.2.3.3.2　炎症性皮疹数に対する相乗効果

炎症皮疹数に対する相乗効果を、ベースラインからの変化率の中央値を用いて評価した。12 週目では、本剤とゲル基剤との差は 28%であった。アダパレン 0.1%ゲルとゲル基剤との差と BPO 2.5%ゲルとゲル基剤との差の合計は 33%であった。したがって、12 週目では本剤の炎症性皮疹数に対する相乗効果は認められなかった。しかし、1 週目、2 週目、及び 4 週目では、本剤とゲル基剤との差は各単剤とゲル基剤との差の合計よりも大きくなり、相乗効果が認められた。

- 1 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 8%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 3%であった。
- 2 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 12%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 8%であった。
- 4 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 14%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 8%であった。

炎症性皮疹数に対する相乗効果を図 11 に示した。

3.2.3.3.3　非炎症性皮疹数に対する相乗効果

非炎症皮疹数に対する相乗効果を、ベースラインからの変化率の中央値を用いて評価した。12 週目では、本剤とゲル基剤との差は 25%であった。アダパレン 0.1%ゲルとゲル基剤との差と BPO 2.5%ゲルとゲル基剤との差の合計は 27%であった。したがって、12 週目では本剤の非炎症性皮疹数に対する相乗効果は認められなかった。しかし、1 週目、2 週目、4 週目及び 8 週目では、本剤とゲル基剤との差は各単剤とゲル基剤との差の合計よりも大きくなり、相乗効果が認められた。

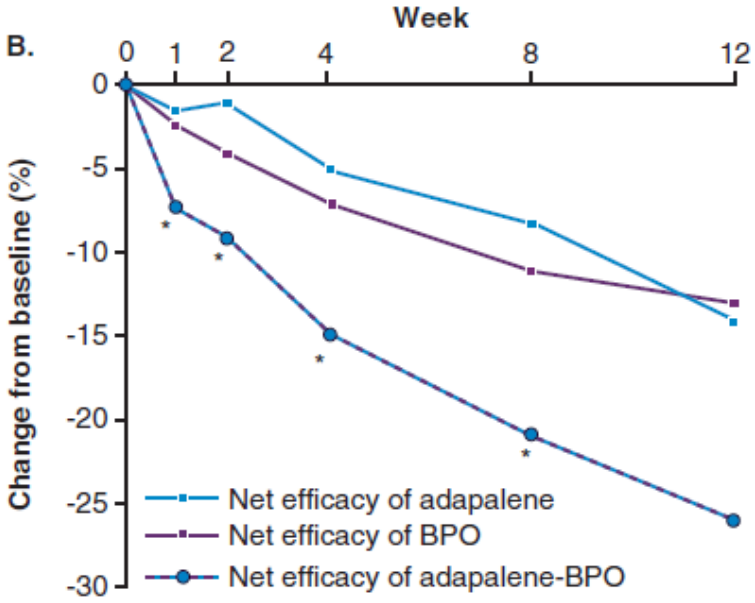
- 1 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 6.6%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 3.9%であった。
- 2 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 7%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 5%であった。
- 4 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 12%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 10%であった。
- 8 週目における相乗効果の結果は、本剤とゲル基剤の差が 22%であり、各単剤とゲル基剤との差の合計は 19%であった。

非炎症性皮疹数に対する相乗効果を図 12 に示した。

3.2.3.3.4　奏効率に対する相乗効果

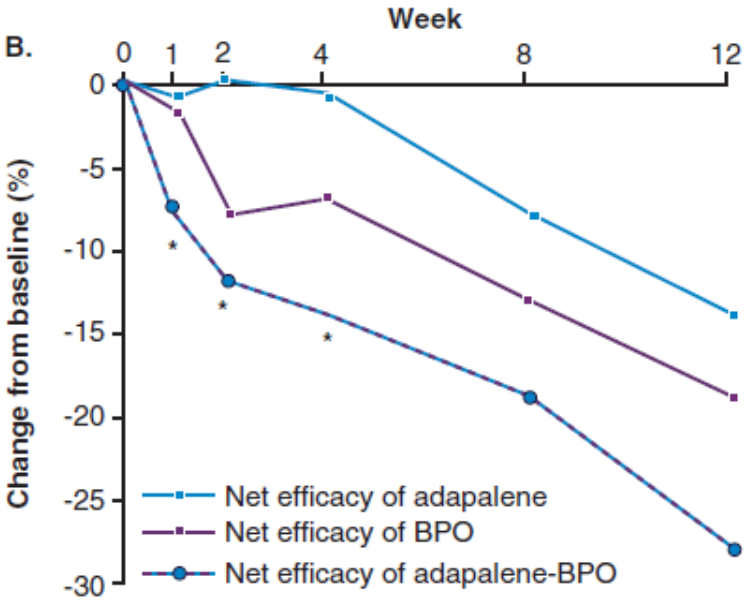
奏効率に関して、12 週目では本剤とゲル基剤との差は 18.9%であった。12 週目ではアダパレン 0.1%ゲルとゲル基剤との差と BPO 2.5%ゲルとゲル基剤との差の合計は 14.7%であった。したがって、EU SmPC に基づいた相乗効果が、12 週目に本剤について認められた。同様の結果が 8 週目に認められた（本剤とゲル基剤の差が 9.6%、各単剤とゲル基剤との差の合計は 5.6%）。さらに、小さな相乗効果が 4 週目に認められた（本剤とゲル基剤の差が 3.8%、各単剤とゲル基剤との差の合計は 3.3%）。これらの結果を図 13 に示した。

図 10　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 試験及び 18088 試験）



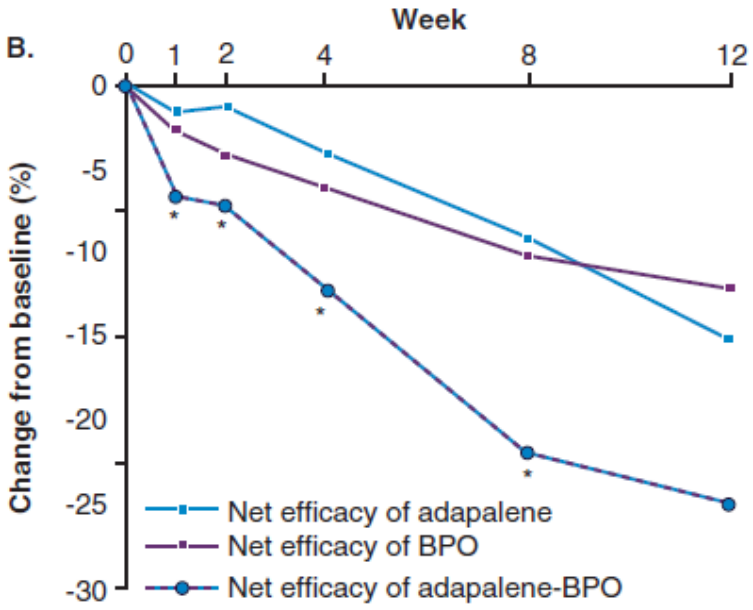
* = アダパレン 0.1%ゲルと BPO 2.5%ゲルが相乗的に作用した場合
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 8]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 2B]

図 11　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 試験及び 18088 試験）



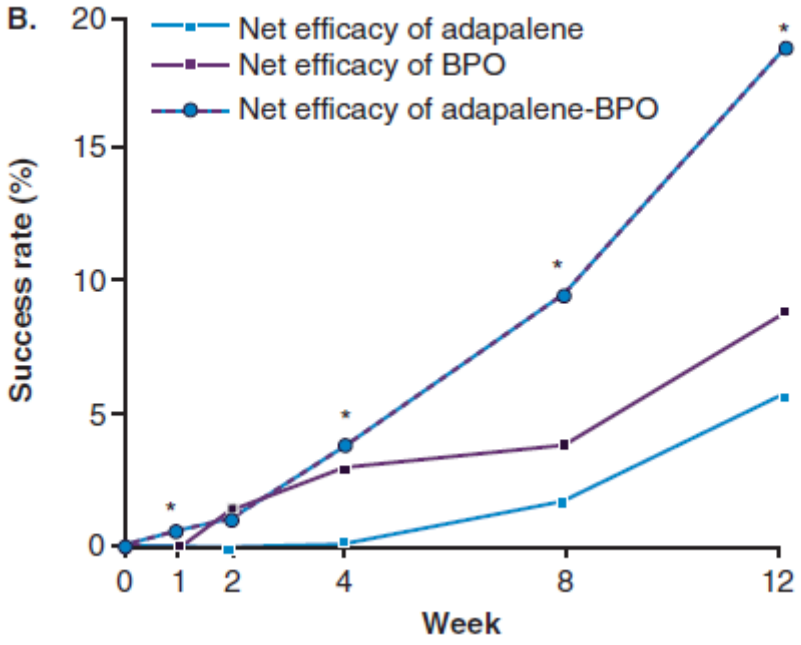
* = アダパレン 0.1%ゲルと BPO 2.5%ゲルが相乗的に作用した場合
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 6]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 3B]

図 12　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 試験及び 18088 試験）



* = アダパレン 0.1%ゲルと BPO 2.5%ゲルが相乗的に作用した場合
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 7]；Tan 2011 [5.4.38 - Figure 4B]

図 13　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 試験及び 18088 試験）



* = アダパレン 0.1%ゲルと BPO 2.5%ゲルが相乗的に作用した場合
出典：　メタアナリシス結果 [5.3.5.3.1 - Table 5]；Tan 2011 [5.4.38 – Figure 5B]

3.2.4 部分集団における結果の比較

奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量を、3 つの個々の海外試験で部分集団別に解析した（18094 試験 [5.3.5.1.3 - 11.4.3.8 項]、18087 試験 [5.3.5.1.4 - 11.3.3.8 項]、18088 試験 [5.3.5.1.5 - 11.3.3.8 項]）。性別、人種別及び年齢別の部分集団を解析した。奏効率に関して、いずれの試験でも部分集団間で臨床的に重要な差は認められなかった。炎症性皮疹数の変化量に関して、いずれの試験でも部分集団間で臨床的に重要な差は認められなかったが、18088 試験の炎症性皮疹数の減少に関して、白人の方が非白人よりもわずかに大きかった。

3.2.5 結論

3 つの 12 週間投与の海外試験（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）の併合データを用いてメタアナリシスを実施した。これらの二重盲検、無作為化、比較対照試験は、試験デザインが類似しており、本剤の有効性及び安全性を評価した。

メタアナリシスの結果から、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、各有効成分の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。

奏効率［12 週目で「奏効」（IGA スケールで「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された）した被験者の割合］に関して、本剤（33.1%）の方が、各対照薬［アダパレン 0.1%ゲル（20.0%、p<0.001）、BPO 2.5%ゲル（23.1%、p<0.001）及びゲル基剤（14.2%、p<0.001）］よりも有意に高かった。さらに、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の有意差は、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の減少率の中央値は、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、各単剤よりも試験期間全体を通して IGA スコアの低下が速く、すべてのざ瘡皮疹数の減少が速かった。

本剤の奏効率に対する相乗効果は、12 週目に認められた（本剤とゲル基剤の差が 18.9%、各単剤とゲル基剤との差の合計は 14.7%）。奏効率に対する本剤の相乗効果は、4 週目及び 8 週目にも認められた。本剤の皮疹数に対する相乗効果は 12 週目では認められなかった。しかし、本剤の相乗効果は、非炎症性皮疹数及び総皮疹数に対しては全測定時点で、炎症性皮疹数に対しては 1 週目、2 週目及び 4 週目に認められた。

結論として、海外試験では本剤は各有効成分の単剤よりも有意に有効であることが示され、尋常性ざ瘡の治療における相乗効果が認められた。

3.3 日本人被験者と外国人被験者における有効性結果の比較

3.3.1 日本人と外国人のざ瘡患者における 12 週間投与の有効性の結果の比較

27123 試験で、本剤が尋常性ざ瘡の治療に有効であることが実証された。2.1.2.2.2 項で考察したように、本剤のアダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が 27123 試験で明確に実証され、3 つのパラメータすべての減少率が 27125 試験の 3 ヵ月目における結果と類似していた。

27123 試験に加えて、3 つの海外の二重盲検、無作為化、比較対照試験（18094 試験、18087 試験及び 18088 試験）を示した。これらの海外試験の結果が、27123 試験の結果と一致していることが確認された。試験デザインが類似したこれら 3 つの海外試験の併合データから、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、各有効成分の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。

国内試験（27124 試験、27123 試験及び 27125 試験）を 12 週間投与の海外試験（18094 試験、18087 試験及び 18088）の併合データと比較して、ベースライン時及び 12 週目の総皮疹数の要約統計量を表 39 及び表 40 に示した。同様の比較を、非炎症性皮疹数に関しては ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.3.1.2]で、炎症性皮疹数に関しては ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.3.1.3]で行った。本剤群において、ベースラインから 12 週目までの 3 つのパラメータすべて（総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数）の減少率の中央値（平均値）は、27123 試験（n=212）の方が海外試験併合データ（n=983）の減少率よりも量的に大きかった。主要評価項目の総皮疹数の減少率の中央値（平均値）は、27123 試験で 82.7%（77.3%）、海外試験併合データで 59.3%（53.0%）であった。

27123 試験では、本剤の BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった（p=0.317）。注目すべき点として、BPO 2.5%ゲルに関して、ベースラインから 12 週目までの総皮疹数の減少率の中央値（平均値）に、27123 試験［81.6%（73.5%）］と 27124 試験［58.3%（49.7%）］との間で認められた同様の試験間の差異が、27123 試験と海外試験併合データ［46.5%（42.5%）］との間でも認められた。27124 試験及び海外試験併合データの結果は、最近発表された、異なる BPO 2.5%ゲル製品による 12 週間の第 II／III 相比較試験の結果（12 週目の中央値が 62.2%であった）（川島 2014 [5.4.18]）と類似していた。

すべての試験において、本剤の有効性は、各有効成分の単剤よりも早い治療時期に認められ、12 週間の治療期間の終了まで持続した。

全体的にみて、皮疹数の絶対的減少率は、すべての投与群において国内試験の方が、同様の試験デザインの海外試験よりも高い傾向が認められたが、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は、国内試験及び海外試験でアダパレン 0.1%ゲルの有効性よりも一貫して高く、優越性を示した。一方、BPO 2.5%ゲルの有効性は、試験間の差異が大きく、絶対的減少率は 27123 試験で 27124 試験及び海外試験よりも高く、本剤に対して統計学的有意差は実証されなかった。注目すべき点として、

27124 試験で認められた減少率が、3 つの海外第 III 相試験で過去に認められた結果（本剤と BPO 2.5%ゲルとの間に統計学的有意差があった）と類似していた。

12 週目の改善の 4 カテゴリー（無効～著効）における分布を表 40 に示した。27123 試験（1 週目～12 週目）のざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率）は、本剤（92.5%）及び BPO 2.5%ゲル（86.5%）の方がアダパレン 0.1%ゲル（79.2%）より高かった。これらの総皮疹数の改善率は、海外試験併合データよりも高かった［アダパレン 0.1%ゲル（46.9%）に対し本剤（61.5%）及び BPO 2.5%ゲル（46.0%）］。

表 39　総皮疹数（27123 試験、27124 試験及び海外試験併合データ、ITT-LOCF 集団）

		27123 試験			27124 試験			海外試験併合データ 18087 試験、18088 試験及び 18094 試験			
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 2.5% ゲル	基剤	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	ゲル基剤
ベースライン時の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	983	984	979	907
	平均	68.5	67.7	65.3	58.1	61.6	60.6	80.8	81.5	80.0	80.9
	SD	28.0	27.3	26.5	16.9	27.1	21.4	22.4	21.7	21.4	21.8
	中央値	60.0	62.0	59.0	54.0	57.0	54.0	76.0	77.0	75.0	76.0
	（最小値、最大値）	(33, 194)	(33, 174)	(32, 171)	(34, 106)	(32, 187)	(36, 124)	(45, 155)	(49, 144)	(46, 166)	(50, 148)
12 週目の皮疹数	N	212	101	104	78	79	79	983	986	979	907
	平均	15.4	25.2	16.9	23.4	33.3	50.1	38.5	46.9	46.8	57.2
	SD	14.6	23.2	18.4	17.7	42.6	34.6	29.9	31.6	31.4	36.5
	中央値	10.0	21.0	11.0	19.5	21.0	43.0	31.0	41.0	42.0	50.0
	（最小値、最大値）	(0, 84)	(1, 152)	(1, 141)	(0, 68)	(0, 299)	(5, 197)	(0,246)	(0, 218)	(0, 180)	(0, 294)
ベースラインから 12 週目までの変化量	(N)	212	101	104	78	79	79	983	984	979	907
	平均	-53.2	-42.5	-48.4	-34.6	-28.3	-10.5	-42.3	-34.6	-33.2	-23.6
	SD	26.3	27.4	26.4	22.3	35.1	28.5	28.9	29.8	27.8	30.9
	中央値	-46.0	-39.0	-45.0	-35.5	-31.0	-14.0	-43.0	-36.0	-35.0	-26.0
	（最小値、最大値）	(-172, 7)	(-163, 58)	(-148, 18)	(-93, 16)	(-91, 212)	(-75, 103)	(-133, 115)	(-130, 131)	(-141, 98)	(-106, 158)
ベースラインから 12 週目までの減少率	(N)	212	101	104	78	79	79	983	984	979	907
	平均	77.3	62.7	73.5	57.6	49.7	18.0	53.0	42.8	42.5	30.5
	SD	18.9	29.3	24.6	32.8	44.8	46.9	31.9	34.6	34.0	37.1
	中央値	82.7	68.6	81.6	65.9	58.3	25.5	59.3	47.1	46.5	33.3
	（最小値、最大値）	(-16, 100)	(-62, 98)	(-32, 99)	(-41, 100)	(-244, 100)	(-181, 89)	(-135, 100)	(-177, 100)	(-123, 100)	(-190, 100)

ITT 集団を対象集団とし、欠測値は LOCF で補完した。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.3.1.1]

表 40　12 週目の改善の各カテゴリーにおける分布－ITT 集団

		27123 試験			27124 試験			海外試験併合データ 18087 試験、18088 試験、18094 試験			
		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 2.5% ゲル	基剤	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	基剤
総皮疹	無効	4 (1.9%)	8 (7.9%)	5 (4.8%)	14 (17.9%)	16 (20.3%)	37 (46.8%)	178 (18.1%)	260 (26.4%)	284 (29.0%)	367 (40.5%)
	やや有効	12 (5.7%)	13 (12.9%)	9 (8.7%)	10 (12.8%)	12 (15.2%)	22 (27.8%)	201 (20.4%)	263 (26.7%)	245 (25.0%)	242 (26.7%)
	有効	57 (26.9%)	44 (43.6%)	27 (26.0%)	26 (33.3%)	30 (38.0%)	15 (19.0%)	319 (32.5%)	281 (28.6%)	258 (26.4%)	208 (22.9%)
	著効	139 (65.6%)	36 (35.6%)	63 (60.6%)	28 (35.9%)	21 (26.6%)	5 (6.3%)	285 (29.0%)	180 (18.3%)	192 (19.6%)	90 (9.9%)
	合計	212	101	104	78	79	79	983	984	979	907
非炎症性皮疹	無効	8 (3.8%)	9 (8.9%)	7 (6.7%)	15 (19.2%)	21 (26.6%)	43 (54.4%)	205 (20.9%)	271 (27.5%)	301 (30.7%)	383 (42.2%)
	やや有効	15 (7.1%)	16 (15.8%)	7 (6.7%)	19 (24.4%)	14 (17.7%)	19 (24.1%)	199 (20.2%)	240 (24.4%)	237 (24.2%)	215 (23.7%)
	有効	61 (28.8%)	36 (35.6%)	28 (26.9%)	21 (26.9%)	26 (32.9%)	12 (15.2%)	290 (29.5%)	275 (27.9%)	254 (25.9%)	214 (23.6%)
	著効	128 (60.4%)	40 (39.6%)	62 (59.6%)	23 (29.5%)	18 (22.8%)	5 (6.3%)	289 (29.4%)	199 (20.2%)	187 (19.1%)	95 (10.5%)
	合計	212	101	104	78	79	79	983	985	979	907
炎症性皮疹	無効	4 (1.9%)	8 (7.9%)	4 (3.8%)	12 (15.4%)	8 (10.1%)	33 (41.8%)	168 (17.1%)	248 (25.2%)	243 (24.8%)	327 (36.1%)
	やや有効	10 (4.7%)	11 (10.9%)	6 (5.8%)	5 (6.4%)	10 (12.7%)	10 (12.7%)	158 (16.1%)	211 (21.4%)	173 (17.7%)	205 (22.6%)
	有効	35 (16.5%)	34 (33.7%)	17 (16.3%)	14 (17.9%)	25 (31.6%)	20 (25.3%)	296 (30.1%)	291 (29.6%)	269 (27.5%)	213 (23.5%)
	著効	163 (76.9%)	48 (47.5%)	77 (74.0%)	47 (60.3%)	36 (45.6%)	16 (20.3%)	361 (36.7%)	234 (23.8%)	294 (30.0%)	162 (17.9%)
	合計	212	101	104	78	79	79	983	984	979	907

無効 = ベースラインより 25%未満の減少、やや有効 = 25%以上 50%未満の減少、有効 = 50%以上 75%未満の減少、著効 = 75%以上の減少

出典：　ISAP-J [5.3.5.3.4 - Table 2.7.3.3.3.1.4]

3.3.2　日本人ざ瘡患者と外国人ざ瘡患者との長期有効性の比較

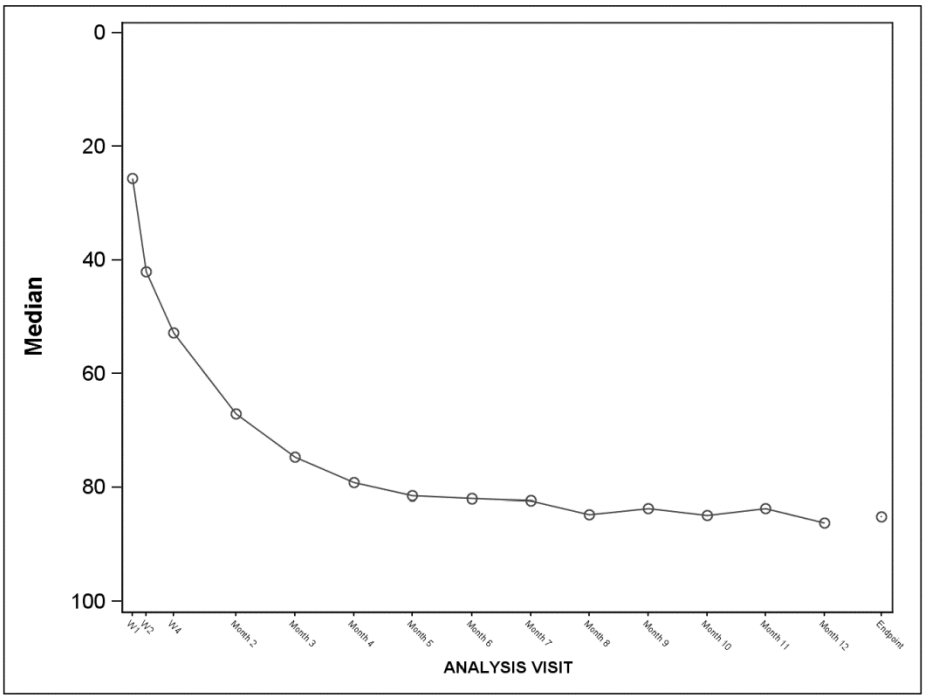
27125 試験では、日本人ざ瘡患者集団において本剤の有効性が長期に持続することが実証され、これは 18089 試験（n=452）で認められた有効性の同様の傾向と一致し、かつ量的にはより良好であった。27125 試験（n=436）では、総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの減少は、18089 試験と同様に 1 週目という早期から認められた。3 つのパラメータすべての減少率の中央値は、27125 試験及び 18089 試験における 12 ヵ月目及び最終解析来院で、それぞれ 85%超及び 65%超であった。

27125 試験では、12 ヵ月目及び最終解析来院で、被験者の 65%超に総皮疹数、炎症皮疹数及び非炎症皮疹数に関して著効（75%以上の減少）が認められた。さらに、各来院時の被験者満足度の平均スコアが 75 mm（0 mm：全く満足していない、100 mm：非常に満足）を超えていたことから示されるとおり、被験者は概して治験薬の効果に満足していた。

27125 試験では、図 14～図 16 に示したように、炎症性皮疹数は 8 ヵ月目まで、総皮疹数及び非炎症性皮疹数は 10 ヵ月目まで、一貫して減少し、12 ヵ月目が最低値になり試験終了時まで低い値を維持した。

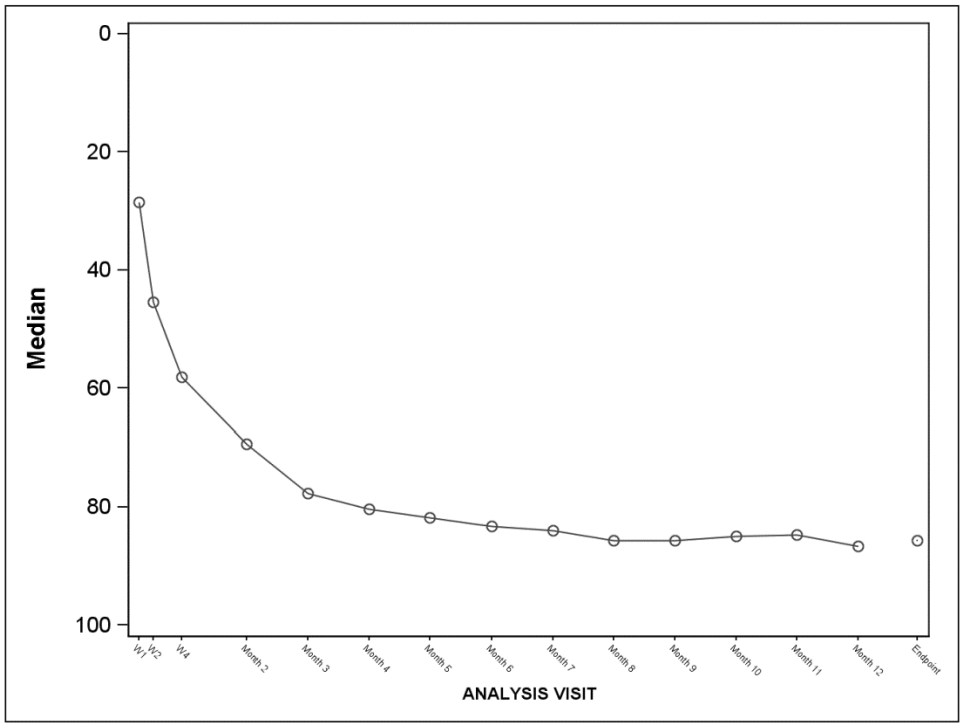
長期投与試験の 27125 試験及び 18089 試験の総皮疹数を ISAP-J [5.3.5.3.4 Table 2.7.3.3.3.2.1] に示した。

図 14　27125 試験－総皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団）



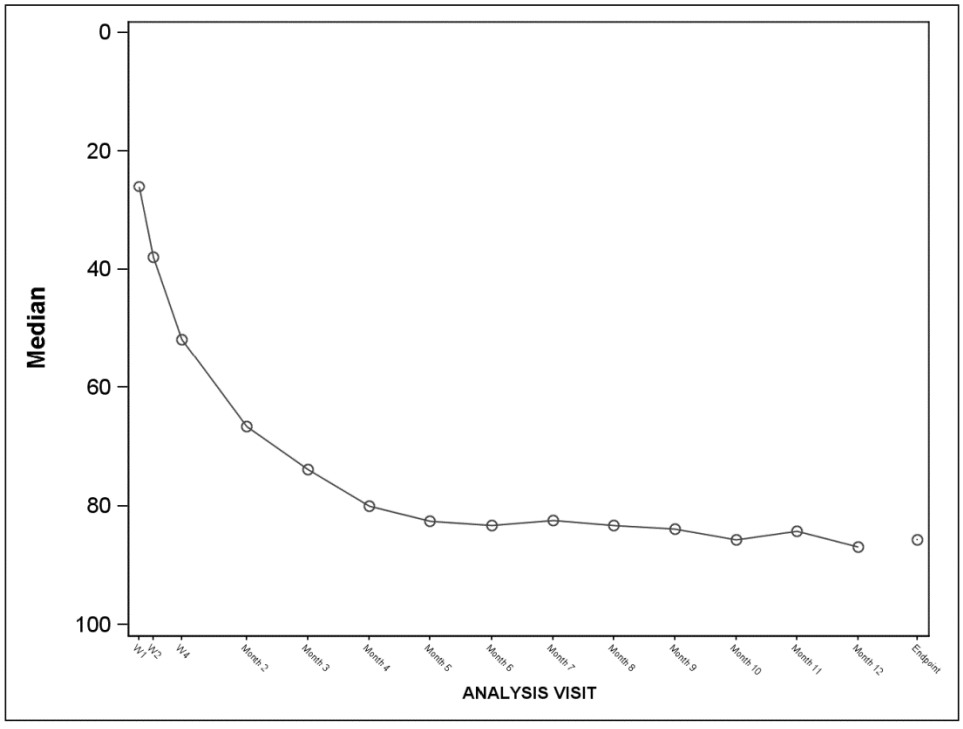
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 2]

図 15　27125 試験－炎症性皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団）



出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 3]

図 16　27125 試験－非炎症性皮疹数：各解析来院時に対するベースラインからの減少率の中央値（安全性解析対象集団）



出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 4]

18089 試験では、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少が、1 週目のベースライン後初回来院から試験終了まで持続した（図 5）。表 26 に示したように、ベースラインから 12 ヵ月目（LOCF）までの皮疹数の変化率の中央値は、炎症性皮疹数が−69.5%、非炎症性皮疹数が−65.7%、総皮疹数が−64.9%であった。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 ヵ月間一貫して持続した。

総皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）が 1 週目という早期で 25.6%（−52%～88%）になり、5 ヵ月目から 80%以上であった。減少率（範囲）は、12 ヵ月目が 86.2%（−16%～100%）、最終解析来院時が 85.1%（−16%～100%）であった（2.1.3.2.2 項）。

炎症性皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）が 1 週目という早期で 28.6%（−165%～96%）になり、4 ヵ月目から 80%以上であった。減少率（範囲）は、12 ヵ月目が 86.7%（−84%～100%）、最終解析来院時が 85.7%（−84%～100%）であった（2.1.3.2.2 項）。

非炎症性皮疹数のベースラインからの減少率の中央値（範囲）が 1 週目という早期で 26.0%（−114%～92%）になり、4 ヵ月目から 80%以上であった。最終減少率（範囲）は、12 ヵ月目が 87.0%（−67%～100%）、最終解析来院時が 85.7%（−67%～100%）であった（2.1.3.2.2 項）。

全体的にみて、国内及び海外の長期投与試験で、本剤の有効性は一貫して長期にわたって持続した。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アダパレンは、0.1%濃度のゲルとして国内を含め世界的に販売されており、尋常性ざ瘡の安全かつ有効な治療薬として確立されている。BPO は、2.5%～20%の濃度で世界的に販売されているが、国内では新しい化学物質とみなされている。本剤も世界的に販売されており、尋常性ざ瘡の安全かつ有効な治療薬とみなされている。本剤のアダパレン濃度が国内で承認されたアダパレン単剤（ディフェリン®ゲル 0.1%）と同一であること、BPO の濃度が世界的に使用されている製剤中の濃度と同一であることを考慮し、本剤を国内臨床開発計画で使用する製剤として選択した。

27126 試験 [5.3.5.4.2]では、日本人集団を対象として、選択した製剤（本剤）の局所刺激性及び安全性を評価した。この試験のデータは本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」 [2.7.4]で考察し、結果から、日本人集団では 2.5%濃度の BPO がアダパレン 0.1%と適切な組み合わせであり、日本人被験者に使用可能であることが示された。さらに、ゲル基剤に対する 2.5%及び 5%濃度の BPO の安全性及び有効性データを得るために 27124 試験を実施した。27124 試験に関する安全性及び局所刺激性のデータも 2.7.4 項に示し、結果から、2.5%濃度の BPO の使用が日本人被験者に適切であることが確認された。27124 試験に関する有効性データは 2.1.1 項に示した。

本剤の有効性は 27123 試験及び 3 つの海外試験で明確に実証され、これらの試験では 12 週間 1 日 1 回尋常性ざ瘡に塗布したとき、本剤の方がアダパレン 0.1%ゲルよりも有意に良好であるこ

とが示された。27123 試験の安全性及び局所刺激性データを本申請書「2.7.4 臨床的安全性の概要」[2.7.4] に示した。さらに、27125 試験では、尋常性ざ瘡患者に本剤を 12 ヵ月間 1 日 1 回塗布したときに有効性が持続することが示された。

したがって、本剤の 1 日 1 回塗布が日本人の尋常性ざ瘡患者に短期又は長期使用するときに適切な用法・用量である。

5　効果の持続

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に本剤の長期安全性及び有効性試験 1 試験（27125 試験）を実施した。この 12 ヵ月非盲検試験は、主要目的が安全性の評価であるが、副次的目的は長期有効性を評価することであった。この試験の詳細な要約については、2.1.3 項を参照すること。

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（2.1.1.2.2 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は減少し続けた。27125 試験では、最初の 12 週間に有効性の低下も認められず、この傾向は 1 年後まで試験期間を通して持続した。

海外 1 年間の安全性及び有効性試験（18089 試験）では、尋常性ざ瘡治療のために本剤を顔面、必要であれば体幹に 1 日 1 回塗布した。この海外長期投与試験では、各来院時のベースラインからの皮疹数減少に基づき、医師が全般改善度を評価した。

18089 試験の被験者は、1 週目から 12 ヵ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（図 5）。16 週目（n=390）の皮疹数の減少の平均値は 18.4±11.12 であった。1 年間を通して経時的有効性の低下も認められなかった。さらに、ざ瘡の改善が 6 ヵ月目で中等度、著明又は完全と記録された被験者の割合（87.2%）は、12 ヵ月目（85.9%）と類似していた。

2 つの長期投与試験の結果から、本剤は 12 週間後で効果が持続し、1 年間で有効性が減弱しないことが示された。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 ヵ月を超えて持続した。