目次

緒言 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 第 I 相試験の記述 12
1.1.2 その他の国内第 II 相安全性評価試験の記述 14
1.1.3 第 III 相比較試験の記述 14
1.1.4 第 III 相長期安全性試験の記述 15
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 被験者数一覧 16
1.2.2 曝露期間及び曝露状況 17
1.2.3 治験薬曝露の結論 20
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
1.3.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの第 III 相試験の被験者の内訳 20
1.3.2 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外第 III 相試験の併用薬 22
1.3.3 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外試験の人口統計学的特性 23
1.3.4 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外試験の疾患特性の特性 24
1.3.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の結論 25
2 有害事象 26
2.1 有害事象の解析 27
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 28
2.1.2 死亡 34
2.1.3 その他の重篤有害事象 34
2.1.4 その他の重要な有害事象 34
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
2.1.6 有害事象の結論 47
2.2 個別有害事象の文章による説明 49
3 臨床検査値の評価 49
3.1 第 III 相 27123 試験における臨床検査結果 51
3.1.1 血液学的検査結果 51
3.1.2 血液生化学的検査結果 51
3.1.3 尿検査結果 52
3.2 第 III 相長期安全性 27125 試験における臨床検査結果 52
3.2.1 血液学的検査結果 52
3.2.2 血液生化学的検査結果 53
3.2.3 尿検査結果 53

3.2.4 第 III 相国内試験における臨床検査解析の結論 53
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
4.1 局所刺激性評価 54
4.1.1 日本人被験者を対象とした試験 55
4.1.2 海外試験 68
4.1.3 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる局所刺激性スコアの、国内と海外の第 III 相試験間の比較 73
4.1.4 光毒性及び光感作性の評価 73
4.1.5 局所刺激性評価の結論 74
4.2 バイタルサイン 75
4.3 身体所見 75
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
5.1 内因性要因 75
5.1.1 性別 76
5.1.2 年齢 77
5.1.3 特別な患者 78
5.1.4 内因性要因に関する結論 78
5.2 外因性要因 78
5.3 薬物相互作用 78
5.4 妊娠及び授乳時の使用 78
5.4.1 妊娠 78
5.4.2 授乳婦 79
5.5 過量投与 79
5.6 薬物乱用 79
5.7 離脱症状及び反跳現象 79
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 79
6 市販後データ 80
6.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する市販後データ 80
6.2 アダパレン単剤製剤の市販後データ 82
6.3 BPO 2.5%ゲルに関する市販後データ 83
7 付録 83

表一覧

表 1　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性を裏付ける臨床試験の概要 ... 10
表 2　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性を裏付ける各臨床試験で実施した安全性評価 ... 11
表 3　国内試験で治験薬に曝露された被験者数（安全性解析対象集団） ... 16
表 4　海外試験で治験薬に曝露された被験者数（安全性解析対象集団） ... 17
表 5　27123 及び 27125 試験の投与期間（日）の要約（安全性解析対象集団） ... 18
表 6　海外第 III 相試験 4 試験の投与期間（日）の要約（安全性解析対象集団） ... 18
表 7　27123 及び 27125 試験中の治験薬の推定総塗布量（安全性解析対象集団） ... 19
表 8　27123 及び 27125 試験中の治験薬の 1 日当たりの推定塗布量（安全性解析対象集団） ... 19
表 9　海外 4 試験のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布量の要約（安全性解析対象集団） ... 20
表 10　27123 及び 27125 試験の被験者の内訳（安全性解析対象集団） ... 21
表 11　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの治験総括報告書における併用薬データの記載箇所（尋常性ざ瘡患者） ... 22
表 12　27123 及び 27125 試験の被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） ... 23
表 13　海外第 III 相試験 4 試験の被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） ... 24
表 14　27123 及び 27125 試験の疾患特性の特性（安全性解析対象集団） ... 25
表 15　海外第 III 相試験 4 試験の疾患特性の特性（安全性解析対象集団） ... 25
表 16　27123 及び 27125 試験の有害事象の要約（安全性解析対象集団） ... 29
表 17　国内及び海外試験の最初の 3 ヵ月間におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル投与被験者の有害事象の比較（安全性解析対象集団） ... 33
表 18　27123 試験で試験中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団） ... 35
表 19　27125 試験で試験中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団） ... 36
表 20　27123 試験及び 27125 試験‐第 1 期の治験薬投与被験者で発現率が 1%以上であった有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団） ... 41
表 21　27123 試験及び 27125 試験‐第 1 期の治験薬と関連性がある有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団） ... 43
表 22　27123 及び 27125 試験（12 ヵ月間併合）におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと関連性がある有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団） ... 44
表 23　治験総括報告書における文章による患者の説明の記載箇所 ... 49
表 24　各治験総括報告書中の臨床検査結果の記載箇所 ... 50

表 25　国内及び海外の第 III 相試験における局所刺激性評価の徴候／症状の重症度判定基準 54
表 26　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27126 試験（安全性解析対象集団） 57
表 27　5 つの刺激性指標の平均スコアに基づく合計スコア平均値の記述統計量：27126 試験（安全性解析対象集団） 58
表 28　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27124 試験（安全性解析対象集団） 58
表 29　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験（安全性解析対象集団） 59
表 30　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27125 試験（安全性解析対象集団） 64
表 31　12 ヵ月間の局所刺激性スコア平均値を示した図の記載箇所：27125 試験（安全性解析対象集団） 64
表 32　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルを投与した被験者における、ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験及び 27125 試験（安全性解析対象集団） 67
表 33　ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験及び 27125 試験の併合データ（安全性解析対象集団） 68
表 34　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：18089 試験（安全性解析対象集団） 72
表 35　ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：第 III 相海外試験の併合（安全性解析対象集団） 72
表 36　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関するベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：併合第 III 相国内試験及び併合第 III 相海外試験（安全性解析対象集団） 73
表 37　国内第 III 相試験（27123 試験及び 27125 試験）において報告された妊娠の要約（安全性解析対象集団） 79
表 38　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別及び男女別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団） 84
表 39　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別及び男女別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団） 85
表 40　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した器官別大分類別及び基本語別の有害事象の要約：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団） 86
表 41　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団） 88

表 42　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団）..... 89
表 43　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）..... 90
表 44　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）..... 91
表 45　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団）..... 92
表 46　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団）..... 93
表 47　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）..... 94
表 48　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）..... 94

図一覧

図 1　投与群別の治験薬投与中の徴候／症状並びに最も悪いスコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 60
図 2　解析来院別の皮膚乾燥平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 61
図 3　解析来院別の紅斑平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 61
図 4　解析来院別のそう痒感平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 62
図 5　解析来院別の落屑平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 62
図 6　解析来院別の刺痛感／灼熱感平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）..... 63
図 7　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる治験薬投与中の徴候／症状の最も悪いスコア：27125 試験（安全性解析対象集団）..... 65
図 8　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する、各来院時での局所刺激性平均スコア、最も悪いスコア、及び最終スコア：27125 試験（安全性解析対象集団）..... 66
図 9　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる治験薬投与中の徴候／症状の最も悪いスコア：18089 試験（安全性解析対象集団）..... 70
図 10　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する、各来院時での局所刺激性スコアの平均、最も悪いスコア、及び最終スコア：18089 試験（安全性解析対象集団）..... 71

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
BPO	Benzoyl Peroxide	過酸化ベンゾイル
CD0271	Galderma S.A. development code for adapalene	申請者におけるアダパレンの開発コード
CD1579	Galderma S.A. development code for benzoyl peroxide	申請者における過酸化ベンゾイルの開発コード
DSUR	Development Safety Update Report	治験安全性最新報告
GK530G	Galderma KK development code for Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel	申請者におけるアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルの開発コード
ISAP-F	Integrated Statistical Analysis Plan for Foreign Studies 18087, 18088, 18094 and 18089	海外試験（18087、18088、18094 及び 18089 試験）の併合統計解析計画 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 国内試験併合データ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPA	Medicinal Products Agency (Swedish regulatory agency)	－（スウェーデンの規制当局）
NA	Not applicable	該当せず
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SAE	Serious adverse event	重篤有害事象
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後の有害事象
TSS	Total Sum Score	加算合計スコア

緒言

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、米国及び欧州において Epiduo®ゲルの商品名で販売されている。本剤は 2007 年 9 月に欧州で承認され、その後、米国及びその他の国々に承認された。現在では世界中の 60 ヵ国で承認されており、680 万人を超える患者に投与されてきた。本剤が尋常性ざ瘡の治療薬として販売されている国々では、多くの医師及び専門機関がこれを標準的治療と考えている。申請者の開発コードは、アダパレンが CD0271、過酸化ベンゾイル（以下、BPO）が CD1579、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲルの固定用量配合剤（本剤）が GK530G（国内）であった。これらの開発コードは、この「臨床的安全性の概要」中の一部の表及び補助資料でも用いられている。

アダパレンは、強力なレチノイド様作用と抗炎症作用を有するナフトエ酸誘導体で、尋常性ざ瘡の外用剤として開発された。アダパレンは非常に有効な面皰改善剤で、毛孔の異常角化過程及び微小面皰形成を逆行させ、微小面皰が破れることによる炎症性病変を二次的に軽減する。0.1%及び 0.3%濃度のアダパレンは、米国及び世界中の他の多くの国々で尋常性ざ瘡の治療薬として承認されている。日本ではアダパレン 0.1%ゲルが 2008 年 7 月に承認され、ディフェリン®ゲル 0.1%の商品名で販売されている。

BPO は、既知の抗微生物及び抗菌作用を有する角質溶解剤で、尋常性ざ瘡の治療によく用いられている。BPO は、*Propionibacterium acnes* の細菌数を減少させるとともに、トリグリセリドの加水分解も減少させる。その非臨床及び臨床的安全性プロファイルはよく確立されている。BPO は、欧州、米国及びカナダにおいて、一般用医薬品（最高濃度 10%）及び医療用医薬品の配合剤（最高濃度 2.5%、エリスロマイシンやクリンダマイシンなどの抗生物質と配合）として販売されている。

アダパレン 0.1%及び BPO 2.5% の安全性は、本剤について作成された大規模な非臨床及び臨床的安全性データベースで証明されており、今日までに 4700 例を超える被験者が申請者の臨床開発プログラムで本剤に曝露されている（治験安全性最新報告（DSUR #3 Adapalene/BPO Fixed Combo; 01 October 2013 to 30 September 2014 [5.3.6.1]）。

この申請書に記載した本剤使用時の安全性及び有効性の裏付けとなるものは、本剤の臨床開発プログラムで日本人被験者を対象として実施した 6 試験及び海外で実施した 11 試験の結果である。

国内で実施した 6 試験の内訳は、健康男性被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 3 試験（27121 試験 [5.3.5.4.1]、27122 試験 [5.3.3.1.1]、27126 試験 [5.3.5.4.2]）、ざ瘡患者を対象とし、BPO（0%、2.5%、5%）の安全性及び有効性の評価を目的とした第 II 相試験 1 試験（27124 試験 [5.3.5.1.1]）、ざ瘡患者を対象とした第 III 相、実薬対照、12 週間投与試験 1 試験（27123 試験 [5.3.5.1.2]）、並びにざ瘡患者を対象とした第 III 相、長期（12 ヵ月間投与）安全性試験 1 試験（27125 試験 [5.3.5.2.1]）であった。

今回の申請の裏付けとして選択した 11 試験は海外で実施され（以下、「海外試験」又は「外国人被験者を対象とした試験」という）、安全性データが収集された。その内訳は、健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 5 試験（2674 試験 [5.3.5.4.3]、2687 試験 [5.3.5.4.7]、2683 試験 [5.3.5.4.6]、2681 試験 [5.3.5.4.4]、2682 試験 [5.3.5.4.5]）、ざ瘡患者を対象とし、適切な対照を置いた 12 週間投与第 III 相試験 2 試験（18087 試験 [5.3.5.1.4]、18088 試験 [5.3.5.1.5]）、適切な対照を置いた第 II/III 相試験 1 試験（18094 試験 [5.3.5.1.3]）、ざ瘡患者を対象とした長期（52 週間投与）安全性試験 1 試験（18089 試験 [5.3.5.2.2]）、及びざ瘡患者を対象とした第 I 相薬物動態試験 2 試験（2685 試験 [5.3.3.2.1]、18097 試験[5.3.3.2.2]）であった。なお、比較を容易にするため、「臨床的安全性の概要」では以後、18094 試験を海外第 III 相試験に含める。

この「臨床的安全性の概要」に記載した国内 6 試験及び海外 11 試験の概要表を 1.1 項に示す。また、国内で実施した 6 試験の試験デザインの詳細を 1.1.1.1 項（第 I 相）、1.1.2 項（第 II 相）及び 1.1.3.1 項（第 III 相）に、開発プログラムの一環として以前に海外で実施した 11 試験の試験デザインの詳細を 1.1.1.2 項（第 I 相）及び 1.1.3.2 項（第 III 相）に示す。

なお、この「臨床的安全性の概要」では、全体を通じて、まず本剤の国内試験のデータを示し、次に海外で実施した試験において得られた結果を示す。日本人被験者を対象として実施した試験の結果に重点を置いている。

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

表 1 にこの「臨床的安全性の概要」で考察する 17 試験の概要を示す。

国内で実施した 2 試験及び海外で実施した 4 試験は、別々の併合統計解析計画（ISAP 計画書）によって検討した。

- 国内第 III 相試験 2 試験で得られた有効性及び安全性データを試験の種類（比較、非盲検）及び試験期間（12 週間、12 ヵ月間）に応じて解析するため、国内第 III 相試験用併合統計解析計画書（ISAP-J 計画書 [5.3.5.3.2] ）を作成した。対象となる試験は、27123 試験（第 III 相、実薬対照、12 週間投与）及び 27125 試験（第 III 相、非盲検、12 ヵ月間投与）である。ISAP-J 計画書に基づく結果は本申請書「5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書」[5.3.5.3.5] に記載されている。曝露状況、内訳、人口統計学的データ及び疾患特性、有害事象（AE）、臨床検査データ並びにバイタルサイン／身体所見／局所刺激性は、27123 試験と 27125 試験を個々に考察する。また、データの併合を、有害事象及び局所刺激性の解析（12 週間と 12 ヵ月間を併合）並びにサブグループ（性別、年齢グループ）について行った。

- 海外で実施した試験で得られた安全性データを解析するため、海外第 III 相試験用併合統計解析計画書（ISAP-F 計画書 [5.3.5.3.3]）を作成した。ISAP-F 計画書の対象は 4 試験、すなわち、18094 試験、18087 試験、並びに 18088 試験（ゲル基剤対照、12 週間投与）及び 18089 試験（非盲検、12 ヵ月間投与）である。ISAP-F 計画書に基づく結果は本申請書「5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書」[5.3.5.3.6] に記載されている。曝露状況、内訳及び疾患特性の特性は、比較試験 3 試験のデータを投与群別に併合した。有害事象は、最初の 3 ヵ月間について試験デザイン（比較試験、長期安全性試験）ごとに、12 ヵ月間について全 4 試験併合で、投与群別の要約を作成した。局所の皮膚関連徴候／症状は、全試験を併合した上で投与群別に要約した。また、有害事象をサブグループ（性別、年齢グループ）について併合した。

この臨床開発プログラムには本剤を用いた綿密な QT/QTc 試験は含まれていなかった。その理由及び判断の裏付けとなる参考資料については本申請書「2.7.2 臨床薬理の概要」 [2.7.2 - 1 項] を参照のこと。

表 1　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性を裏付ける臨床試験の概要

試験番号 総括報告書番号	相	試験の種類	対象集団	対照薬	投与期間
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（国内試験）					
27121 RD.07.SRE.27121 [5.3.5.4.1]	1	皮膚忍容性 （光感作性）	健康被験者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル BPO 5%ゲル ゲル基剤 白色ワセリン	パッチ: 48 時間 光パッチ: 24 時間
27122 RD.07.SRE.27122 [5.3.3.1.1]	1	皮膚忍容性、 薬物動態	健康被験者	ゲル基剤 BPO 2.5%ゲル BPO 5%ゲル	5 日間
27123 RDT.07.SRE.27123 [5.3.5.1.2]	3	有効性／安全性	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル	12 週間
27125 RDT.07.SRE.27125 [5.3.5.2.1]	3	長期安全性	尋常性ざ瘡患者	なし	12 ヵ月間
27126 RDT.07.SRE.27126 [5.3.5.4.2]	1	安全性	健康被験者	アダパレン 0.1%／ BPO 5%配合ゲル	2 週間
BPO 2.5%ゲル（国内試験）					
27124 RDT.07.SRE.27124 [a] [5.3.5.1.1]	2	有効性／安全性	尋常性ざ瘡患者	ゲル基剤 BPO 5%ゲル	12 週間
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（海外試験）					
2674 RD.03.SRE.2674 [5.3.5.4.3]	1	皮膚忍容性	健康被験者	アダパレン 0.1%／ BPO 5%配合ゲル BPO 2.5%ゲル BPO 5%ゲル BPO 10%ゲル	3 週間
2681 RD.03.SRE.2681 [5.3.5.4.4]	1	皮膚忍容性 （光毒性）	健康被験者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤	24 時間
2682 RD.03.SRE.2682 [5.3.5.4.5]	1	皮膚忍容性 （光感作性）	健康被験者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤	感作：3 週間 休薬：2 週間 惹起：24 時間単回塗布
2683 RD.03.SRE.2683 [5.3.5.4.6]	1	皮膚忍容性 （皮膚感作性）	健康被験者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤 白色ワセリン	感作：3 週間 休薬：2 週間 惹起：48 時間単回塗布
2685 RD.03.SRE.2685 [5.3.3.2.1]	1	薬物動態、 安全性	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル	10 日間
18097 RD.06.SRE.18097 [5.3.3.2.2]	1	薬物動態	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル	30 日間
2687 RD.03.SRE.2687 [5.3.5.4.7]	1	累積刺激性	健康被験者	アダパレン 0.1%／ BPO 5%配合ゲル BPO 2.5%ゲル BPO 5%ゲル BPO 10%ゲル	21 日間
18088 RD.06.SRE.18088 [5.3.5.1.5]	3	有効性／安全性	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤	12 週間
18094 RD.06.SRE.18094 [5.3.5.1.3]	2/3	有効性／安全性	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤	12 週間

試験番号 総括報告書番号	相	試験の種類	対象集団	対照薬	投与期間
18087 RD.06.SRE.18087 [5.3.5.1.4]	3	有効性／安全性	尋常性ざ瘡患者	アダパレン 0.1%ゲル BPO 2.5%ゲル ゲル基剤	12 週間
18089 RD.06.SRE.18089 [5.3.5.2.2]	3	長期安全性	尋常性ざ瘡患者	なし	12 ヵ月間

a)　27124 試験は、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルの有効性／安全性をゲル基剤との比較で評価した。

安全性データは、全ての試験で安全性解析対象集団に基づいて解析した。安全性解析対象集団は、試験に組み入れられ、治験薬の塗布を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。

本剤の安全性モニタリングは、有害事象、局所刺激性、臨床検査、身体所見、及びバイタルサインのデータの収集によって行った。各試験で実施した安全性評価の要約を表 2 に示す。

各試験の安全性評価の具体的内容を以下の記述の項に示す。全ての試験の詳細はそれぞれの治験総括報告書に記載されている。

表 2　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性を裏付ける各臨床試験で実施した安全性評価

試験番号	安全性評価				
	有害事象	局所刺激性	臨床検査	身体所見	バイタルサイン
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（国内）					
27121	Y	Y	Y	Y	Y
27122	Y	Y	Y	Y	Y
27123	Y	Y	Y	Y	Y
27125	Y	Y	Y	Y	Y
27126	Y	Y	Y	Y	Y
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（海外）					
.2674	Y	Y	N[a]	N	N
.2681	Y	Y	N[a]	N[b]	N[b]
2682	Y	Y	N[a]	N[b]	N[b]
2683	Y	Y	N[a]	N[b]	N
2685	Y	Y	Y	Y	Y
2687	Y	Y[c]	N	N	N
18088	Y	Y	N[a]	Y	Y
18094	Y	Y	N[a]	N	N
18087	Y	Y	N[a]	Y	Y
18089	Y	Y	Y	Y	N
18097	Y	Y	Y	Y	Y
BPO 2.5%ゲル／BPO 5%ゲル（国内）					
27124	Y	Y	Y	Y	Y

a)　これらの試験で実施した臨床検査は妊娠検査のみであった。
b)　これらの試験ではスクリーニング来院時のみ安全性評価を実施し、その結果は既往歴として記録した。
c)　紅斑、浮腫及び「その他の局所反応」を評価した。
Y = あり ; N = なし。
出典：27121 試験 [5.3.5.4.1 - Section 9.1.1] ; 27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 9.1.1] ; 27123 試験 [5.3.5.1.2 -Section 9.1.1] ; 27124 試験 [5.3.5.1.1 - Section 9.1.1] ; 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 9.5.1] ; 27126 試験 [5.3.5.4.2 - Section 9.1.1] ; 2681 試験 [5.3.5.4.4 - Section 9.1.1] ; 2682 試験 [5.3.5.4.5 - Section 9.1.1] ; 2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 9.1] ; 2685 試験 [5.3.3.2.1 - Section 9.1.1] ; 2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 9.1] ; 18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 9.1.1] ; 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 9.1.1] ; 18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 9.1.1] ; 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 9.1.1] ; 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 9.1.1]

1.1.1　第 I 相試験の記述

第 I 相臨床薬理試験 3 試験を健康な日本人被験者を対象として実施した。試験では、本剤の全般的な忍容性及び局所刺激性について検討した。

1.1.1.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内第 I 相試験の記述

本剤について 3 試験を健康な日本人被験者を対象として実施した。その内訳は、第 I 相オープンパッチテスト、局所刺激性及び光感作性試験 1 試験（27121 試験）、第 I 相局所刺激性及び薬物動態試験 1 試験（27122 試験）、並びに第 I 相局所刺激性試験 1 試験（27126 試験）であった。これらの試験の安全性解析対象集団は合計 85 例であった。

27121 試験 [5.3.5.4.1]では、健康な日本人成人男性を対象とし、オープンパッチテスト法と光パッチテスト法を用いて、本剤の局所刺激性及び光感作性を BPO 単剤（2.5%、5%）、ゲル基剤、アダパレン単剤（アダパレン 0.1%ゲル）及び白色ワセリンとの比較で評価した。本試験は、単施設、評価者盲検、無作為化、個体内比較試験であった。15 例を組み入れ、これらが安全性解析対象集団となった。全ての治験薬（50 μL）を被験者の上背部両側に塗布し（1 日目）、2 日目に片側の照射を行った後、3 及び 4 日目に塗布部位を評価した。安全性評価として、有害事象の記録（-1～4 日目）、局所刺激性評価、身体所見の検査及びバイタルサイン測定（スクリーニング時、1～4 日目）、並びに臨床検査（スクリーニング時、1 日目、4 日目）を実施した。

27122 試験 [5.3.3.1.1]では、健康な日本人成人男性を対象とし、本剤、ゲル基剤及び BPO 単剤（2.5%、5%）を 5 日間反復塗布したときの薬物動態及び局所刺激性を評価した。アダパレン及び BPO 代謝物（安息香酸）の全身曝露量も検査した。本試験は、反復投与、単施設、評価者盲検、基剤対照、無作為化比較試験であった。40 例（4 投与群各 10 例）を組み入れ、これらが安全性解析対象集団となった。治験実施医療機関の担当者が治験薬 1 g を毎晩、被験者の顔面全体（上下眼瞼を除く）に塗布した。塗布は夕方～就寝前のほぼ同時刻（± 30 分）に行うことになっていた。スクリーニング時及び-2、-1、1、2～5、6 日目の 9 回安全性評価を行った。安全性評価としては、有害事象の記録をスクリーニング時から 6 日目に、臨床検査をスクリーニング時、ベースライン時（1 日目）及び退院／試験中止時（6 日目）に、身体所見の検査及びバイタルサイン測定をスクリーニング時から 6 日目にに、局所刺激性検査をベースライン時から 6 日目に実施した。

27126 試験 [5.3.5.4.2]では、健康な日本人成人男性を対象とし、本剤及びアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルを顔面分割法により 1 日 1 回、14 日間塗布したときの局所刺激性を評価した。本試験は、単施設、評価者盲検、無作為化、個体内比較試験であった。30 例を組み入れ、これらが安全性解析対象集団となった。治験実施医療機関の担当者が治験薬（各薬剤 0.5 g）を 2 週間にわたり毎晩（± 30 分）、入院した被験者の顔面（前額、頬、顎）に塗布した。スクリーニング時、入院期間中（1 日目（ベースライン）から 15 日目（最終塗布翌日））及び 22 日目（追跡調査日）の来院時に、塗布後の安全性を評価した。安全性評価は合計 17 回行った。安全性評価としては、有害事象の記録をベースライン時から 22 日目（追跡調査日）の来院時まで、臨床検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 15 日目に、身体所見の検査及びバイタルサイン測定をスクリーニング時、入院期間中及び 22 日目の来院時に、局所刺激性検査をベースライン時から 15 日目（最終塗布翌日））及び 22 日目（追跡調査日）の来院時に実施した。

1.1.1.2 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの海外第 I 相試験の記述

本剤の皮膚忍容性（刺激性）試験 1 試験を健康被験者を対象として実施した（2674 試験）。また、本剤の累積刺激性試験 1 試験を健康被験者を対象として実施した（2687 試験）。本剤の皮膚忍容性（光毒性、光感作性、接触感作性）試験 3 試験も健康被験者を対象として実施した（2681、2682、2683 試験）。最後に、尋常性ざ瘡患者を対象とする薬物動態試験 2 試験を実施した（2685

及び 18097 試験）。これらの試験の安全性解析対象集団は欧州の被験者合計 434 例であった（表 4 参照）。

2674 試験 [5.3.5.4.3]では、本剤又はアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルの皮膚安全性を 3 濃度の BPO 単剤（BPO 2.5%、5%、10%ゲル）との比較で評価した。安全性解析対象集団は合計 60 例であった。本試験は個体内比較試験で、全ての被験者の顔面の半分に治験薬を非閉塞塗布した（22 日間に 15 回）。局所皮膚反応の評価［治験責任（分担）医師による紅斑、落屑及び皮膚乾燥の評価、並びに被験者による灼熱感及びそう痒感の評価］を各来院時の塗布前に行った。有害事象は各来院時に個別に報告することになっていた。

2687 試験 [5.3.5.4.7]では、本剤の累積刺激性をアダパレン 0.1%ゲル単剤、BPO 2.5%ゲル単剤、BPO 10%ゲル（Cutacnyl®）、タザロテン 0.1%ゲル（Zorac®）及びゲル基剤との比較で評価した。安全性解析対象集団は合計 25 例であった。本試験は、単施設、実薬対照、単盲検、無作為化、個体内比較試験で、全ての被験者の上背部に治験薬を半閉塞塗布した。局所皮膚反応［紅斑及び浮腫（スケール使用）、丘疹、膿疱、小水疱、皮膚水疱］の評価を各来院時の塗布前に行った。有害事象は各来院時に個別に報告することになっていた。

2681 試験 [5.3.5.4.4]では、本剤の光毒性をそれぞれの単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）及びゲル基剤との比較で評価し、本剤が各単剤より強い光毒性を有していないことを確認した。安全性解析対象集団は合計 25 例であった。本試験は、単施設、基剤対照、単盲検、無作為化、個体内比較試験で、全ての被験者の背部 4 ヵ所に全ての治験薬を閉塞塗布した。24 時間塗布後、2 日目に照射を行い、照射後 60 分、24 時間（3 日目）、48 時間（4 日目）、72 時間（5 日目）にパッチ部位を評価した。局所皮膚反応（紅斑又はその他の局所反応）の評価を各来院時に行った。また、治験責任（分担）医師が試験終了時に光毒性反応の発現の有無を評価することとした。有害事象は各来院時に個別に報告することになっていた。

2682 試験 [5.3.5.4.5]では、本剤の光感作性をそれぞれの単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）及びゲル基剤との比較で評価し、本剤が各単剤より強い光感作性を有していないことを確認した。安全性解析対象集団は合計 33 例であった。本試験は、単施設、基剤対照、単盲検、無作為化、個体内比較試験で、全ての治験薬を全ての被験者の上背部 4 ヵ所に閉塞塗布した。治験薬を 24 時間ずつ、週 2 回（例えば、月曜日と木曜日）、3 週間塗布し、各塗布の 24 時間後（例えば、火曜日と金曜日）にパッチ部位を照射した。この 3 週間の感作期後は 2 週間の休薬期とし、治験薬の塗布や照射を行わなかった。その後の惹起期には、下背部の未塗布部位に治験薬 2 組を 24 時間閉塞塗布した。24 時間後に治験薬 1 組の塗布部位に紫外線を照射し、非照射部位を接触感作性の対照とした。照射後 60 分、48 時間、72 時間にパッチ部位を評価した。反応がはっきりしない場合は、照射後 96 時間に追加評価を行うことになっていた。局所皮膚反応（紅斑又はその他の局所反応）の評価を感作期及び惹起期の各来院時に行った。また、治験責任（分担）医師が試験終了時に光アレルギー反応の発現の有無を評価することとした。有害事象は各来院時に個別に報告することになっていた。

2683 試験 [5.3.5.4.6]では、本剤の皮膚接触感作性をそれぞれの単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）、ゲル基剤及び白色ワセリンとの比較で評価し、本剤が各単剤より強い感作性を有していないことを確認した。安全性解析対象集団は合計 251 例であった。本試験は、単施設、基剤及びプラセボ対照、単盲検、無作為化、個体内比較試験で、全ての治験薬を全ての被験者の上背部 5 ヵ所に閉塞塗布した。治験薬は週 3 回（例えば、月曜日、水曜日、木曜日）、3 週間塗布し、各パッチは 48 又は 72 時間貼付したままとした。この 3 週間の感作期後は 2 週間の休薬期とし、治験薬の塗布を行わなかった。その後の惹起期には、下背部の未塗布部位に治験薬を 48 時間閉塞塗布した。パッチ除去後 15～30 分と、さらにその 48～72 時間にパッチ部位を評価した。反応がはっきりしない場合は、パッチ除去後 96 時間に追加評価を行うことになっていた。局所皮膚反応（刺激又はその他の局所反応）の評価を各パッチ除去来院時に行った。また、治験責任（分担）医師が試験終了時に感作反応の発現の有無を評価することとした。有害事象は各来院時に個別に報告することになっていた。

2685 試験 [5.3.3.2.1]では、本剤又はアダパレン 0.1%ゲルを 1 日 1 回、10 日間投与したときのアダパレンの血漿中濃度を評価し、可能であれば薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度、最高血漿中濃度到達時間、投与後 0 時から t 時までの濃度 - 時間曲線下面積）を得るために実施した。局所刺激性の評価と有害事象の報告に基づき、安全性についても検討した。本試験は、単施設、無作為化、治験責任（担当）医師盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。安全性解析対象集団は男女の尋常性ざ瘡患者 16 例であった。治験薬は表面積 1000 cm^2（顔面、上背部、上胸部）に 1 日 1 回、2 g を塗布した。アダパレンの血漿中濃度測定用血液検体を、10 日目の最終塗布前及び最終塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間に採取した。安全性評価としては、有害事象の収集を毎日、局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、灼熱感）の評価を毎日、全身的な安全性評価（臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン測定、身体所見の検査）をスクリーニング時、1 日目及び 11 日目に行った。

18097 試験 [5.3.3.2.2]は 、本剤又はアダパレン 0.1%ゲルを 1 日 1 回、30 日間投与したときのアダパレンの血漿中濃度を評価し、安全性及び有効性の傾向を観察するようにデザインした。本試験は、単施設、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験であった。安全性解析対象集団は男女の尋常性ざ瘡患者 24 例であった。治験実施医療機関の担当者が治験薬 2 g を顔面、上胸部及び上背部の体表面積 1000 cm^2 に塗布した（2 mg/cm^2）。血液検体は、1、10、21、30 日目の朝の治験薬塗布前（投与前）及び塗布後（投与後）2、4、6、8、10、12、24 時間、並びに投与終了時／30 日目の治験薬最終塗布後 36、48、72 時間に採取した。安全性評価としては、有害事象の収集を毎日、局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）の評価を毎日、身体所見の検査及びバイタルサイン測定をスクリーニング時、ベースライン時及び 30 日目／試験中止時、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）をスクリーニング時及び 30 日目／試験中止時に行った。

1.1.2　その他の国内第 II 相安全性評価試験の記述

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象として、尋常性ざ瘡の治療における 2 濃度（2.5%、5%）の BPO 単剤の有効性及び安全性をゲル基剤との比較で評価する第 II 相用量設定試験 1 試験を実施した。

27124 試験 [5.3.5.1.1]は、12 週間、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。安全性解析対象集団は合計 236 例で、79 例に BPO 2.5%ゲル、78 例に BPO 5%ゲル、79 例にゲル基剤を投与した。本試験の有効性に関する詳細は「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.1.1.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の記録をベースライン時及びその後の全来院時に、臨床検査をスクリーニング時及び 12 週目/試験中止時に、バイタルサイン測定をスクリーニング時及び 12 週目来院時に、身体所見の検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 12 週目来院時に、局所刺激性評価をベースライン時及びその後の全来院時に行った。また、妊娠検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 12 週目/試験中止時に行った。

1.1.3　第 III 相比較試験の記述

1.1.3.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内第 III 相比較試験の記述

第 III 相 27123 試験 [5.3.5.1.2]では、本剤の有効性及び安全性をその成分であるアダパレン 0.1%ゲル単剤及び BPO 2.5%ゲル単剤と 12 週間投与により評価し比較した。本試験は、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。安全性解析対象集団は合計 417 例で、212 例に本剤、101 例にアダパレン 0.1%ゲル、104 例に BPO 2.5%ゲルを投与した。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.1.2.2 項]に記載されている。安全性評価としては、有害事象の報告及び局所刺激性の評価をベースライン時以降の全来院時に、臨床検査をスクリーニング時及び 12 週目/試験中止時に、バイタルサイン測定をスクリーニング時及び 12 週目/試験中止時に、身体所見の検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 12 週目/試験中止時に行った。また、妊娠検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 12 週目/試験中

止時に行った。局所刺激性については、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感を全て「0」（なし）から「3」（重度）のスケールを用いて評価した。この局所刺激性の各徴候／症状のスケールは、27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 9.5.1.2.3] に記載されている。臨床検査では、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。

1.1.3.2 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの海外第 III 相比較試験の記述

この「臨床的安全性の概要」には、欧米の尋常性ざ瘡患者を対象とし、適切な対照を置いた本剤の第 III 相試験 3 試験が記載されている。その内訳は、第 II/III 相有効性／安全性試験 1 試験（18094 試験）及び第 III 相有効性／安全性試験 2 試験（18087 試験及び 18088 試験）であった。これらの試験の安全性解析対象集団は合計 3855 例であった。

第 II/III 相 18094 試験 [5.3.5.1.3]では、本剤 1 日 1 回塗布の有効性及び安全性を各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）1 日 1 回塗布及びゲル基剤 1 日 1 回塗布と 12 週間投与により評価し比較した。安全性解析対象集団は合計 517 例で、149 例に本剤、148 例にアダパレン 0.1%ゲル、149 例に BPO 2.5%ゲル、71 例にゲル基剤を投与した。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.2.1.2.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の自発報告に加え、局所刺激性パラメータ（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）及び感作の疑いのある事象の評価をベースライン時及びその後の各来院時に行った。また、妊娠検査をベースライン時及び 12 週目/試験中止時に行った。

第 III 相 18087 試験 [5.3.5.1.4]では、本剤 1 日 1 回塗布の有効性及び安全性を各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）1 日 1 回塗布及びゲル基剤 1 日 1 回塗布と 12 週間投与により評価し比較した。安全性解析対象集団は合計 1668 例で、415 例に本剤、420 例にアダパレン 0.1%ゲル、415 例に BPO 2.5%ゲル、418 例にゲル基剤を投与した。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.2.2.2.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の報告を全来院時に、局所刺激性パラメータ（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）及び感作の疑いのある事象の評価をベースライン時及びその後の各来院時に、バイタルサイン測定及び身体所見の検査をスクリーニング時及び 12 週目/試験中止時に行った。また、妊娠検査をベースライン時及び 12 週目/試験中止時に行った。

第 III 相 18088 試験 [5.3.5.1.5]では、本剤 1 日 1 回塗布の有効性及び安全性を各単剤（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル）1 日 1 回塗布及びゲル基剤 1 日 1 回塗布と 12 週間投与により評価し比較した。安全性解析対象集団は合計 1670 例で、419 例に本剤、418 例にアダパレン 0.1%ゲル、415 例に BPO 2.5%ゲル、418 例にゲル基剤を投与した。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」 [2.7.3 - 2.2.3.2.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の報告、局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）の評価及び感作の疑いのある事象の評価をベースライン時及びその後の全来院時に行った。また、バイタルサイン及び身体所見のデータをスクリーニング時及び 12 週目/試験中止時に収集し、妊娠検査をベースライン時及び 12 週目/試験中止時に行った。

1.1.4　第 III 相長期安全性試験の記述

1.1.4.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内第 III 相長期安全性試験の記述

第 III 相 27125 試験 [5.3.5.2.1]では、本剤の安全性及び有効性を 1 年間の投与による長期安全性試験で評価した。436 例を組み入れ、これらが安全性解析対象集団となった。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.1.3.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の記録をスクリーニング時を除く全来院時に、局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）の評価をスクリーニング時を除く全来院時に、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）をスクリーニング時、3、6、9 ヵ月目及び 12 ヵ月

目/試験中止時に、バイタルサイン測定をスクリーニング時、3、6、9 ヵ月目及び 12 ヵ月目/試験中止時に、身体所見の検査をスクリーニング時、ベースライン時、3、6、9 ヵ月目及び 12 ヵ月目/試験中止時に行った。また、妊娠検査をスクリーニング時、ベースライン時、3、6、9 ヵ月目及び 12 ヵ月目/試験中止時に行った。

1.1.4.2 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの海外第 III 相長期安全性試験の記述

第 III 相 18089 試験 [5.3.5.2.2]では、本剤を 1 日 1 回、12 ヵ月間投与したときの長期安全性及び有効性を評価した。安全性解析対象集団は合計 452 例であった。本試験の有効性に関する詳細は本申請書「2.7.3 臨床的有効性の概要」[2.7.3 - 2.2.4.2.2 項] に記載されている。安全性評価としては、有害事象の報告をベースライン時及びその後の各来院時に、局所刺激性パラメータ（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）の評価をベースライン時及びその後の各来院時に、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、妊娠検査及び身体所見の検査をスクリーニング時、6 ヵ月目及び 12 ヵ月目/試験中止時に行った。

1.2 全般的な曝露状況

ISAP-J 計画書に基づく曝露に関する表は ISAP-J [5.3.5.3.5 - Section 2.7.4.1] に記載されている。
ISAP-F 計画書に基づく曝露に関する表は ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.1.1] に記載されている。

1.2.1 被験者数一覧

1.2.1.1 開発プログラムにおける日本人被験者の曝露

国内で実施した 6 試験で治験薬に曝露された被験者数を表 3 に示す。安全性解析対象集団は合計 1174 例で、その全例が治験薬の塗布を 1 回以上受けた。本剤の塗布を 1 回以上受けた日本人被験者は合計 703 例であった。

表 3　国内試験で治験薬に曝露された被験者数（安全性解析対象集団）

試験番号	塗布された治験薬						
	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	アダパレン 0.1%/BPO 5% 配合ゲル	BPO 5 % ゲル	ゲル基剤	合計
27121[a]	15	15	15	-	15	15	15
27122	10	-	10	-	10	10	40
27123	212	101	104	-	-	-	417
27124	-	-	79	-	78	79	236
27125	436	-	-	-	-	-	436
27126	30	-	-	30	-	-	30
投与群別被験者数合計	**703**	**116**	**208**	**30**	**103**	**104**	NA
被験者数合計		-	-	-	-	-	**1174**

a)　27121 試験は個体内比較試験で、白色ワセリンも背部の 2 ヵ所に塗布された。
NA = 該当せず
出典：27121 試験[5.3.5.4.1 - Table 2 及び Section 10.1]、27122 試験[5.3.3.1.1 - Table 2 及び Section 10.1]、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 5]、27124 試験[5.3.5.1.1 - Table 6]、27125 試験[5.3.5.2.1 - Section 10.1]、27126 試験[5.3.5.4.2 - Section 12.1]。

1.2.1.2 開発プログラムにおける外国人被験者の曝露

この「臨床的安全性の概要」で考察する海外で実施した 11 試験において治験薬に曝露された被験者数を表 4 に示す。本剤の塗布を 1 回以上受けた被験者は 11 試験で合計 1820 例であった。

表 4　海外試験で治験薬に曝露された被験者数（安全性解析対象集団）

試験番号	塗布された治験薬								
	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	アダパレン 0.1%/ BPO 5% 配合ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 10% ゲル	ゲル基剤	タザロテン 0.1% ゲル	合計
2674[a]	31	-	15	29	31	14	-	-	60
2687[b]	25	25	25	-	-	25	25	25	25
2683[b]	251	251	251	-	-	-	251	-	251
2681[b]	25	25	25	-	-	-	25	-	25
2682[b]	33	33	33	-	-	-	33	-	33
18087	415	420	415	-	-	-	418	-	1668
18088	419	418	415	-	-	-	418	-	1670
18094	149	148	149	-	-	-	71	-	517
18089	452	-	-	-	-	-	-	-	452
投与群別被験者数小計	**1800**	**1320**	**1328**	**29**	**31**	**39**	**1241**	**25**	**NA**
被験者数小計	-	-	-	-	-	-	-	-	**4701**
薬物動態試験									
2685c	8	8	-	-	-	-	-	-	16
18097[d]	12	12	-	-	-	-	-	-	24
投与群別被験者数合計	1820	1340	1328	29	31	38	1192	-	NA
被験者数合計	-	-	-	-	-	-	-	-	4741

a) ISAP-F には含まれていない：出典 2674 試験[5.3.5.4.3 - Section 9.1]。
b) ISAP-F には含まれていない：出典 2687 試験[5.3.5.4.7]、2683 試験[5.3.5.4.6]、2681 試験[5.3.5.4.4]、2682 試験[5.3.5.4.5]。
c) ISAP-F には含まれていない：出典 2685 試験[5.3.3.2.1 - Table 1]。
d) ISAP-F には含まれていない：出典 18097 試験[5.3.3.2.2 - Table 4]。
NA = 該当せず。
出典：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.1.1]

海外第 III 相試験 4 試験で各治験薬に曝露された被験者数を試験デザインごとに併合したものは、ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.1.1] に記載されている。これらの海外第 III 相試験（18087、18088、18089 及び 18094 試験）には合計 4307 例が組み入れられた。

1.2.2　曝露期間及び曝露状況

1.2.2.1 投与期間

健康な日本人被験者を対象とした第 I 相試験（27121、27122 及び 27126 試験）と健康な外国人被験者を対象とした第 I 相試験（2674、2687、2685、2683、2681 及び 2682 試験）の投与期間のデータは要約しなかった。各被験者は、個々の治験実施計画書に従って全ての治験薬の塗布を受けた。治験実施計画書及び曝露状況の詳細は、個々の治験総括報告書のそれぞれ[Section 9.1.2]及び[Section 12.1]に記載されている。18097 試験（投与期間 30 日）の被験者の平均投与期間は 26.3～27.3 日間であった（18097 試験[5.3.3.2.2 - Table 9]）。

27124 試験では、BPO 2.5%、BPO 5%又はゲル基剤のうち 1 種類が被験者に投与されたが、その平均期間は 82.2～83.2 日間であった（27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 16]）。

日本人被験者を対象として実施した第 III 相試験 2 試験の投与期間のデータを表 5 に示す。27123 試験の平均投与期間は治験実施計画書で規定された期間（84 日間）と一致しており、海外で実施した第 III 相試験 3 試験の平均投与期間（76.0～78.2 日間、表 6 参照）とほぼ同じであった。27125 試験の平均投与期間（339.1 日間）は海外で実施した 18089 試験の平均投与期間（294 日間）

より長かった。すなわち、日本人被験者は外国人被験者より約 45 日間長く長期安全性試験を継続していた。

表 5　27123 及び 27125 試験の投与期間（日）の要約（安全性解析対象集団）

	27123 試験（12 週間）			27125 試験（12 ヵ月間）
	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	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル
N	212	101	104	436
平均値	80.1	83.2	81.5	339.1
SD	15.8	7.4	11.7	67.7
中央値	84.0	84.0	84.0	357.0
（最小値、最大値）	(1,91)	(17,103)	(13,89)	(2,371)
0～90 日間（n, %）	-	-	-	16 (3.7)
91～180 日間（n, %）	-	-	-	8 (1.8)
181～270 日間（n, %）	-	-	-	9 (2.1)
271 日間以上（n, %）	-	-	-	403 (92.4)
合計	-	-	-	436

投与期間（日）＝最終塗布日－初回塗布日＋1。
SD＝標準偏差。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.3]

海外第 III 相試験 4 試験（18087、18088、18094 及び 18089 試験）の投与期間の詳細は本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6] に記載されている。これらの投与期間の要約を表 6 に示す。

表 6　海外第 III 相試験 4 試験の投与期間（日）の要約（安全性解析対象集団）

	18087 試験	18088 試験	18094 試験	18089 試験
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル				
N	415	419	149	452
平均値 ± SD	76.0 ± 24.87	78.2 ± 21.72	77.8 ± 14.32	294.6 ± 117.70
アダパレン 0.1%ゲル				
N	420	418	148	-
平均値 ± SD	77.9 ± 21.01	78.5 ± 21.20	73.8 ± 20.63	-
BPO 2.5%ゲル				
N	415	415	149	-
平均値 ± SD	79.0 ± 20.71	78.7 ± 21.32	77.7 ± 14.49	-

出典：18088 試験[5.3.5.1.5 - Table 23]； 18087 試験[5.3.5.1.4 - Table 24]； 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 13]； 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 22]。

1.2.2.2 治験薬の塗布量

国内第 I 相試験（27121、27122 及び 27126 試験）と海外第 I 相試験（2674、2681、2682、2683、2685、2687 及び 18097 試験）における治験薬の総塗布量及び 1 日当たりの塗布量は要約しなかった。全ての国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験では、治験施設の担当者が治験薬の塗布を行った。

27124 試験における BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル及びゲル基剤群の平均総塗布量は 57.94～62.86 g であり、これは 1 日当たりの平均塗布量で 0.709～0.776 g に相当した（27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 18]）。

日本人被験者を対象として実施した第 III 相試験 2 試験それぞれにおける治験薬の推定総塗布量を表 7 に示す。27125 試験の最初の 3 ヵ月間での本剤の平均総塗布量（47.21 g）は、27123 試験の 12 週間の投与期間での塗布量（43.55 g）と同程度であった。

表 7　27123 及び 27125 試験中の治験薬の推定総塗布量（安全性解析対象集団）

		27123 試験			27125 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	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル
ベースライン～3 ヵ月目	n	212	101	104	436
	平均値	43.55	51.40	51.33	47.21
	SD	21.06	21.04	23.55	20.93
	中央値	39.91	47.97	45.49	45.83
	(最小値、最大値)	(0.5,117.0)	(14.0,131.9)	(4.9,110.3)	(0.7,115.3)
3～6 ヵ月目	n	-	-	-	420
	平均値	-	-	-	46.14
	SD	-	-	-	20.20
	中央値	-	-	-	44.29
	(最小値、最大値)	-	-	-	(3.8,112.3)
6～9 ヵ月目	n	-	-	-	409
	平均値	-	-	-	44.53
	SD	-	-	-	20.65
	中央値	-	-	-	43.17
	(最小値、最大値)	-	-	-	(5.1,110.8)
9～12 ヵ月目	n	-	-	-	398
	平均値	-	-	-	44.84
	SD	-	-	-	22.31
	中央値	-	-	-	44.05
	(最小値、最大値)	-	-	-	(4.0,110.3)

交付したが、返却されなかったチューブは治験薬塗布量の計算に含めなかった。
出典：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.2]

第 III 相試験 2 試験それぞれにおける治験薬の 1 日当たりの推定塗布量を表 8 に示す。27123 試験の 12 週間での 1 日当たりの平均本剤塗布量（0.540 g／日）は、27125 試験の 12 ヵ月間での塗布量（0.512 g／日）と同程度であった。

表 8　27123 及び 27125 試験中の治験薬の 1 日当たりの推定塗布量（安全性解析対象集団）

	27123 試験			27125 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	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル
N	212	101	104	436
平均値	0.540	0.622	0.628	0.512
SD	0.236	0.255	0.271	0.211
中央値	0.491	0.592	0.572	0.495
（最小値、最大値）	(0.09,1.39)	(0.17,1.57)	(0.13,1.28)	(0.09,1.17)

交付したが、返却されなかったチューブは治験薬塗布量の計算に含めなかった。
1 日当たりの塗布量＝総塗布量／投与期間（日）。
投与期間＝最終塗布日－初回塗布日＋1。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.1]

海外で実施した第 III 相試験 4 試験における本剤の総塗布量及び 1 日当たりの塗布量の詳細を表 9 に示す。比較試験 3 試験における本剤の平均総塗布量は 55.70～72.41 g、1 日当たりの平均塗布量は 0.691～0.879 g／日であった。長期安全性試験である 18089 試験における 1 日当たりの平均本剤塗布量は 0.689 g／日であった。

国内第 III 相試験 2 試験では、治験薬は顔面のみに塗布することになっていたが、海外第 III 相試験 4 試験では、顔面に加え、必要であれば体幹にも塗布が可能であった。このため、全投与期間及び 1 日当たりの治験薬塗布量は、第 III 相比較試験及び長期安全性試験とも、日本人被験者の方が外国人被験者より少なくなった。

表 9 海外 4 試験のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布量の要約（安全性解析対象集団）

		18087 試験	18088 試験	18094 試験	18089 試験
総塗布量（g）	N	395	407	147	440
	平均値	55.7	72.41	65.04	209.5
	中央値	45.50	55.10	54.90	165.2
1 日当たりの塗布量（g／日）	N	395	407	147	440
	平均値	0.691	0.879	0.776	0.689
	中央値	0.550	0.660	0.640	0.585

出典： 18087 試験[5.3.5.1.4 - Table 25]；18088 試験[5.3.5.1.5 - Table 24]； 18089 試験[5.3.5.2.2 – Table SAF17]；18094 試験[5.3.5.1.3 – Table SAF12]。

1.2.3 治験薬曝露の結論

この「臨床的安全性の概要」で考察する 17 試験では、合計 2523 例が本剤に曝露された（国内試験は表 3 参照、海外試験は表 4 参照）。総合的にみて、この本剤の曝露被験者数は、販売予定製剤の安全性を裏付けるのに十分であると申請者は考える。

第 III 相比較試験における平均総塗布量及び 1 日当たりの平均塗布量のデータは、日本人被験者の治験薬塗布量（平均 0.540 g／日）が外国人被験者の値（平均 0.691～0.879 g／日）より少ないことを示していた。同様に、長期安全性試験の日本人被験者の本剤塗布量（0.512 g／日）も、海外長期安全性試験の被験者の値（0.689 g／日）より少なかった。これらの結果は、日本人被験者が治験薬を顔面のみに塗布したのに対し、外国人被験者は顔面に加え、必要であれば体幹にも塗布したことと矛盾しない。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性の全データは、個々の治験総括報告書に記載されている。国内試験の併合した人口統計学的データ及び疾患特性の特性は ISAP-J [5.3.5.3.4 - Section 2.7.3.3.1] に、海外試験の併合した人口統計学的データ及び疾患特性の特性は ISAP-F [5.3.5.3.6 – Table 1.2.1 – Table 1.2.4] に記載されている。

この「臨床的安全性の概要」中では、本剤の国内第 III 相試験 2 試験の内訳データの要約を 1.3.1.1 項に、海外第 III 相試験 4 試験の内訳データの要約を 1.3.1.2 項に示す。

健康被験者を対象として実施した本剤の第 I 相試験の被験者の内訳データは、本申請書類に含まれている国内 3 試験及び海外 7 試験のそれぞれについて、本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」[2.7.6]に記載されている。

1.3.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの第 III 相試験の被験者の内訳

1.3.1.1 国内 27123 及び 27125 試験の尋常性ざ瘡患者の内訳

尋常性ざ瘡患者を対象として実施した国内第 III 相試験 2 試験の被験者の内訳データの要約を表 10 に示す。ほとんどの被験者（27123 試験 94.3%～98.0%、27125 試験 89.7%）は計画通り試験を完了した。各試験の本剤投与被験者の主な試験中止理由は、有害事象（27123 試験）と被験者の申し出（27125 試験）であった。有害事象による試験中止は、長期安全性試験である 27125 試験の 14 例（3.2%）に対し、27123 試験の本剤群では 9 例（4.2%）であった。

有害事象によりこれらの試験を中止した被験者の詳細は 2.1.4.1.1 項に記載されている。

表 10　27123 及び 27125 試験の被験者の内訳（安全性解析対象集団）

		27123 試験			27125 試験
		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル N=212 n (%)	アダパレン 0.1%ゲル N=101 n (%)	BPO 2.5% ゲル N=104 n (%)	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル N=436 n (%)
試験完了（n. %）	第 1 期（1~90 日目）	200 (94.3)	99 (98.0)	99 (95.2)	NA
	第 4 期（271 日目以降）	-	-	-	391 (89.7)
	合計	200 (94.3)	99 (98.0)	99 (95.2)	391 (89.7)
各期の試験中止（n. %）	第 1 期（1~90 日目）	12 (5.7)	2 (2.0)	5 (4.8)	16 (3.7)
	第 2 期（91~180 日目）	-	-	-	5 (1.1)
	第 3 期（181~270 日目）	-	-	-	11 (2.5)
	第 4 期（271 日目以降）	-	-	-	13 (3.0)
	合計	12 (5.7)	2 (2.0)	5 (4.8)	45 (10.3)
理由：有害事象（n. %）	第 1 期（1~90 日目）	9 (4.2)	1 (1.0)	4 (3.8)	12 (2.8)
	第 2 期（91~180 日目）	-	-	-	1 (0.2)
	第 4 期（271 日目以降）	-	-	-	1 (0.2)
	合計	9 (4.2)	1 (1.0)	4 (3.8)	14 (3.2)
理由：被験者の申し出（n. %）	第 1 期（1~90 日）	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	第 2 期（91~180 日）	-	-	-	2 (0.5)
	第 3 期（181~270 日）	-	-	-	7 (1.6)
	第 4 期（271 日以降）	-	-	-	10 (2.3)
	合計	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	19 (4.4)
理由：治験実施計画書違反（n. %）	第 1 期（1~90 日）	-	-	-	1 (0.2)
	第 3 期（181~270 日）	-	-	-	1 (0.2)
	合計	-	-	-	2 (0.5)
理由：追跡不能（n. %）	第 1 期（1~90 日）	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	第 3 期（181~270 日）	-	-	-	2 (0.5)
	第 4 期（271 日以降）	-	-	-	1 (0.2)
	合計	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
理由：その他（n. %）	第 2 期（91~180 日）	-	-	-	1 (0.2)
	第 3 期（181~270 日）	-	-	-	1 (0.2)
	合計	-	-	-	2 (0.5)
理由：妊娠（n. %）	第 2 期（91~180 日）	-	-	-	1 (0.2)
	第 4 期（271 日以降）	-	-	-	1 (0.2)
	合計	-	-	-	2 (0.5)

試験最終日 = 終了／中止日 - 初回塗布日+1（初回塗布日が不明の場合は、ベースライン日を用いた）。
27123 試験のデータは第 1 期にまとめた。
NA = 該当せず。
出典：　ISAP-J [5.3.5.3.5 -Table 2.7.4.1.4]

1.3.1.2 海外試験の尋常性ざ瘡患者の内訳

海外第 III 相試験 4 試験で高頻度に認められた試験中止理由は、被験者の申し出と追跡不能であった。投与最初の 3 ヵ月間に有害事象により試験を中止した被験者は、いずれの試験でも 1.3%以下であった。

- 18087 試験：239 例（14.3%）が試験を中止した。高頻度に認められた中止理由は、追跡不能（116 例；7.0%）と被験者の申し出（86 例；5.2%）であった。22 例（1.3%）が有害事象により試験を中止し、そのうち 11 例（2.7%）が本剤群、4 例（1.0%）がアダパレン 0.1%ゲル群、5 例（1.2%）が BPO 2.5%ゲル群、2 例（0.5%）がゲル基剤群であった（18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 10.1]）。

- 18088 試験：211 例（12.6%）が試験を中止した。中止は主に被験者の申し出（1670 例中 92 例；5.5%）と追跡不能（79 例；4.7%）によるものであった。有害事象により試験を中止した被験者は少数（22 例；1.3%）で、そのうち 11 例（2.6%）が本剤群、1 例（0.2%）がアダ

パレン 0.1%ゲル群、6 例（1.4%）が BPO 2.5%ゲル群、4 例（1.0%）がゲル基剤群であった（18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 10.1]）。

- 18094 試験：45 例（8.7%）が試験を中止した。高頻度に認められた中止理由は、被験者の申し出（28 例；5.4%）と追跡不能（9 例；1.7%）であった。2 例（0.4%）が有害事象により試験を中止し、そのうち 1 例（0.7%）が本剤群（薬物乱用者）、1 例（0.7%）がアダパレン 0.1%ゲル群（膿痂疹）であった（18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 10.1]）。

- 18089（長期安全性）試験：125 例（27.7%）が試験を中止した。高頻度に認められた中止理由は、被験者の申し出（70 例；15.5%）と追跡不能（42 例；9.3%）であった。9 例（2.0%）が有害事象により試験を中止したが、その多く（6 例；1.3%）は試験の最初の 3 ヵ月以内であった（18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 10.1]）。

有害事象によりこれらの試験を中止した被験者の詳細は 2.1.4.1.2 項に記載されている。

試験を完了した被験者の割合は、長期安全性試験である 18089 試験を除く全ての試験で 80%を超えていた（85.7%～91.3%）。12 ヵ月間にわたって実施した長期安全性試験の完了率は 12 週間の試験よりは低かったが、それでも依然として高値であった（72.3%）。長期安全性試験の中止の多くは、最初の 3 ヵ月間に被験者の申し出によってなされたものであった。

1.3.2　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外第 III 相試験の併用薬

尋常性ざ瘡患者を対象として実施した本剤の全ての試験で、安全性モニタリングの一環として併用薬を記録した。各試験の併用薬の詳細は個々の治験総括報告書に記載されている（表 11）。

表 11　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの治験総括報告書における併用薬データの記載箇所（尋常性ざ瘡患者）

試験番号	治験総括報告書中のデータ記載箇所
国内試験	
27123	RDT.07.SRE.27123 [5.3.5.1.2 -Section 11.2.2 及び Section 14.1 Table 14.1.8]
27125	RDT.07.SRE.27125 [5.3.5.2.1 - Section 11.2.3 及び Section 14.1 Table 14.1.8]
海外試験	
18097	RD.06.SRE.18097 [5.3.3.2.2 - Section 10.4 及び Section 14.1 Table SUB 7]
18094	RD.06.SRE.18094 [5.3.5.1.3 - Section 11.2.2 Table 11 及び Section 14.1 Table SUB 5.3]
18087	RD.06.SRE.18087 [5.3.5.1.4 - Section 11.2.3 Table 9 及び Section 14.1 Table SUB 5.3]
18089	RD.06.SRE.18089 [5.3.5.2.2 - Section 11.2.2 及び Section 14.1 Table SUB 5.3]

試験結果に影響を与えるおそれのある治療法、すなわち、レチノイド外用剤、イソトレチノイン、ざ瘡用光線療法、外用及び全身性副腎皮質ステロイド、外用及び経口抗生物質（ペニシリンを除く）、尋常性ざ瘡の治療目的のホルモン避妊薬、収斂剤／研磨剤など、他のざ瘡治療法は全ての試験で禁止されていた。したがって、併用されたざ瘡治療法による結果への影響は防がれたと考えられる。また、国内第 III 相試験では、3 ヵ月間ごとに 14 日間を超える全身性抗炎症剤の使用も許可されていなかった。すなわち、顔面への塗布が許可されていた外用剤は、治験薬、保湿剤及び日焼け止めのみであった。

禁止された併用薬が必要となった場合は、その被験者が試験を継続することの是非とそのための手順を申請者と処方する医師が協議することになっていた。その際には、被験者の安全と最大利益を最優先とした。

国内第 III 相試験 2 試験とも、97%を超える被験者が治験中に何らかの併用薬を用いた（ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.5]）。最もよく用いられた併用薬（世界保健機関の分類区分）は、「その他の皮膚軟化薬と保護薬」であった [27123 試験 100%（全被験者）、27125 試験 97.5%]。27123 試験で次によく用いられた併用薬は、副腎皮質ステロイド（グループ III Strong、本剤群 15.1%、

アダパレン群 6.9%、BPO 群 10.6%）、その他の単味ビタミン製剤（本剤群 14.6%、アダパレン群 13.9%、BPO 群 19.2%）及びその他の全身用抗ヒスタミン薬（本剤群 12.3%、アダパレン群 6.9%、BPO 群 11.5%）であった（27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 11.2.2]）。27125 試験で次によく用いられた併用薬は、プロピオン酸誘導体（16.7%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（15.6%）、インフルエンザワクチン（14.2%）、アニリド（11.5%）及び粘液溶解薬（11.2%）であった（27125 試験[5.3.5.2.1 - Section 11.2.3]）。

海外 4 試験で特によく用いられた薬剤は、その他の皮膚科用製剤（保湿剤及び皮膚軟化薬）、アニリド及びプロピオン酸誘導体であった。個々の試験の情報に関しては、18087 試験[5.3.5.1.4 - Section 11.2.3]、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 11.2.3]、18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 11.2.2] 及び 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 11.2.2] を参照のこと。

結論として、国内及び海外試験とも、高頻度に用いられた併用薬は、皮膚軟化薬、保護薬及び保湿剤であった。治験実施計画書で許可された併用療法の遵守状況は、いずれの試験でも許容範囲内であった。なお、国内試験では、併用薬に関して治験実施計画書からの軽微又は重大な逸脱とするものをそれぞれの盲検下検討会議で確認した。これらの試験の盲検下検討会議記録については、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Appendix 16.1.9] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Appendix 16.1.9] を参照のこと。

1.3.3　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外試験の人口統計学的特性

1.3.3.1 尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第 III 相試験の人口統計学的特性

国内試験である 27123 及び 27125 試験の被験者の人口統計学的特性は、試験間及び投与群間で一貫していた（表 12）。被験者の平均年齢は 19.3～21.1 歳で、過半数（56.4%～71.2%）が女性、多く（40.1%～51.5%）はスキンフォトタイプ III であった。

表 12　27123 及び 27125 試験の被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		27123 試験			27125 試験
		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=212) n (%)	アダパレン 0.1% ゲル (N=101) n (%)	BPO 2.5% ゲル (N=104) n (%)	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=436) n (%)
年齢（歳）	N	212	101	104	436
	平均値	19.7	19.6	19.3	21.1
	SD	6.5	6.0	5.4	6.6
	中央値	18.0	18.0	18.0	20.0
	（最小値、最大値）	(12,44)	(12,37)	(12,38)	(12,50)
年齢グループ（歳）（n, %）	12～15	62 (29.2)	30 (29.7)	28 (26.9)	68 (15.6)
	16～19	69 (32.5)	31 (30.7)	35 (33.7)	147 (33.7)
	20～29	61 (28.8)	32 (31.7)	34 (32.7)	175 (40.1)
	30～35	12 (5.7)	5 (5.0)	6 (5.8)	27 (6.2)
	36 以上	8 (3.8)	3 (3.0)	1 (1.0)	19 (4.4)
	合計	212	101	104	436
スキンフォトタイプ（n, %）	タイプ I	14 (6.6)	4 (4.0)	8 (7.7)	10 (2.3)
	タイプ II	65 (30.7)	23 (22.8)	31 (29.8)	161 (37.5)
	タイプ III	92 (43.4)	52 (51.5)	47 (45.2)	172 (40.1)
	タイプ IV	38 (17.9)	21 (20.8)	17 (16.3)	84 (19.6)
	タイプ V	3 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
	合計	212	101	104	429
性別（n, %）	男性	71 (33.5)	34 (33.7)	30 (28.8)	190 (43.6)
	女性	141 (66.5)	67 (66.3)	74 (71.2)	246 (56.4)
	合計	212	101	104	436

出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.5]

1.3.3.2 尋常性ざ瘡患者を対象とした海外第 III 相試験の人口統計学的特性

尋常性ざ瘡患者を対象として実施した本剤の海外試験の人口統計学的特性の要約を表 13 に示す。試験ごとの詳細（該当する試験については投与群別の人口統計学的特性を含む）は本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6] に記載されている。過去の本剤の試験は主に米国で行われたが、一部の治験実施医療機関の所在地はカナダ、プエルトリコ及びフランスであった。

本剤の海外試験に組み入れられた尋常性ざ瘡患者の大半（71.6%～76.3%）は白人であった。アジア系被験者は 1.9%～2.6%であった。スキンフォトタイプは III が最も多かった（32.4%～35.8%）。各群とも女性が男性より若干多かった。平均年齢は 18.0～18.7 歳であった。

表 13　海外第 III 相試験 4 試験の被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

			18087, 18088, 18094 試験	18087, 18088, 18094 試験	18089 試験	18087, 18088, 18094 試験	18087, 8088, 18094 試験
			アダパレン 0.1% ゲル [a] (N,%)	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル [a] (N,%)	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル [b] (N,%)	BPO 2.5% ゲル [a] (N,%)	ゲル基剤 [a] (N,%)
性別	N		986	983	452	979	907
	女性		508 (51.5)	508 (51.7)	230 (50.9)	490 (50.1)	497 (54.8)
	男性		478 (48.5)	475 (48.3)	222 (49.1)	489 (49.9)	410 (45.2)
フォトスキンタイプ	N		986	983	452	979	907
		I	30 (3.0)	29 (3.0)	12 (2.7)	35 (3.6)	28 (3.1)
		II	230 (23.3)	249 (25.3)	105 (23.2)	243 (24.8)	229 (25.2)
		III	342 (34.7)	331 (33.7)	162 (35.8)	317 (32.4)	320 (35.3)
		IV	218 (22.1)	200 (20.3)	87 (19.2)	207 (21.1)	187 (20.6)
		V	93 (9.4)	105 (10.7)	61 (13.5)	103 (10.5)	86 (9.5)
		VI	73 (7.4)	69 (7.0)	25 (5.5)	74 (7.6)	57 (6.3)
人種	N		986	983	452	979	907
	アジア系		19 (1.9)	20 (2.0)	10 (2.2)	22 (2.2)	24 (2.6)
	黒人		121 (12.3)	121 (12.3)	53 (11.7)	130 (13.3)	117 (12.9)
	白人		712 (72.2)	709 (72.1)	345 (76.3)	701 (71.6)	653 (72.0)
	ヒスパニック系		115 (11.7)	112 (11.4)	31 (6.9)	105 (10.7)	103 (11.4)
	その他		19 (1.9%)	21 (2.1)	13 (2.9)	21 (2.1)	10 (1.1)
年齢（歳）	N		986	983	452	979	907
	12～15		413 (41.9)	394 (40.1)	204 (45.1)	413 (42.2)	368 (40.6)
	16～19		323 (32.8)	308 (31.3)	132 (29.2)	317 (32.4)	293 (32.3)
	20～ 29		197 (20.0)	205 (20.9)	84 (18.6)	165 (16.9)	183 (20.2)
	30～ 35		35 (3.5)	38 (3.9)	19 (4.2)	53 (5.4)	33 (3.6)
	36 以上		18 (1.8)	38 (3.9)	13 (2.9)	31 (3.2)	30 (3.3)
	平均値 ± SD		18.0 ± 5.7	18.7 ± 6.7	18.3 ± 6.6	18.3 ± 6.5	18.4 ± 6.6
	中央値		16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	最小値；最大値		12.0;50.0	12.0;58.0	12.0;50.0	12.0;56.0	12.0;51.0

a)　比較試験。
b)　長期安全性試験。
出典：比較試験：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.2.1]、長期安全性試験：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.2.2]

1.3.4　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの国内及び海外試験の疾患特性の特性

1.3.4.1 尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第 III 相試験の疾患特性の特性

国内第 III 相試験 2 試験に組み入れられた被験者の疾患特性の特性を表 14 に示す。ベースライン時の平均非炎症性皮疹数は 42.8～46.4、平均炎症性皮疹数は 22.5～25.3、平均総皮疹数は 65.3～70.6 であった。

表 14　27123 及び 27125 試験の疾患特性の特性（安全性解析対象集団）

		比較試験：27123 試験			長期安全性試験：27125 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	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル
ベースライン時総皮疹数	n	212	101	104	436
	平均値	68.5	67.7	65.3	70.6
	SD	28.0	27.3	26.5	38.2
	中央値	60.0	62.0	59.0	59.0
	（最小値、最大値）	(33,194)	(33,174)	(32,171)	(32,304)
ベースライン時非炎症性皮疹数	n	212	101	104	436
	平均値	43.2	44.3	42.8	46.4
	SD	20.4	22.8	21.7	32.0
	中央値	36.0	36.0	39.0	35.0
	（最小値、最大値）	(20,119)	(20,162)	(20,135)	(20,216)
ベースライン時炎症性皮疹数	n	212	101	104	436
	平均値	25.3	23.4	22.5	24.2
	SD	13.8	10.9	10.5	13.5
	中央値	21.0	21.0	20.0	20.0
	（最小値、最大値）	(12,91)	(12,67)	(12,65)	(12,95)

出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.1.6]

1.3.4.2 尋常性ざ瘡患者を対象とした海外第 III 相試験の疾患特性の特性

併合した海外第 III 相試験 3 試験及び長期安全性試験 1 試験の疾患特性の特性の要約を表 15 に示す。疾患特性の特性は投与群間で非常に類似していた。海外試験のベースライン時の平均非炎症性皮疹数は 47.8～52.2、平均炎症性皮疹数は 29.2～29.6、平均総皮疹数は 77.3～81.5 であった。

表 15　海外第 III 相試験 4 試験の疾患特性の特性（安全性解析対象集団）

		比較試験 18087, 18088, 18094 試験				長期安全性試験 18089 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	ゲル基剤	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル
ベースライン時総皮疹数	N	983	984	979	907	452
	平均値 ± SD	80.8 ± 22.4	81.5 ± 21.7	80.0 ± 21.4	80.9 ± 21.8	77.3 ± 21.2
	中央値	76.0	77.0	75.0	76.0	72.0
	最小値；最大値	45.0;155.0	49.0;144.0	46.0;166.0	50.0;148.0	51.0;175.0
ベースライン時非炎症性皮疹数	N	983	985	979	907	452
	平均値 ± SD	51.6 ± 19.4	52.2 ± 19.3	50.6 ± 18.2	51.5 ± 18.8	47.8 ± 17.6
	中央値	44.0	46.0	45.0	46.0	42.0
	最小値；最大値	24.0;113.0	25.0;115.0	25.0;100.0	30.0;100.0	24.0;150.0
ベースライン時炎症性皮疹数	N	983	984	979	907	452
	平均値 ± SD	29.2 ± 8.0	29.4 ± 7.9	29.4 ± 8.3	29.4 ± 8.0	29.6 ± 8.2
	中央値	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
	最小値；最大値	14.0;51.0	19.0;53.0	20.0;70.0	20.0;52.0	9.0;60.0

比較試験は 18087、18088 及び 18094 試験である。
18089 及び 18094 試験の炎症性皮疹数は丘疹、膿疱及び結節／嚢腫の合計、18087 及び 18088 試験の炎症性皮疹数は丘疹、膿疱及び結節の合計である。
出典：比較試験：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.2.3]、長期安全性試験： ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 1.2.4]

1.3.5　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の結論

試験を完了した被験者の割合は、この「臨床的安全性の概要」に記載した全ての第 III 相試験で高く、国内比較試験で 94.3%～98.0%、海外基剤対照試験 3 試験で 85.7%～91.3%であった。また、

国内長期安全性試験では被験者の 89.7%が試験を完了し、海外長期安全性試験でも被験者の 72.3%が試験を完了した。海外試験及び国内長期安全性試験における主な中止理由は被験者の申し出であった（試験期間とともに増加）。一方、国内第 III 相比較試験の主な中止理由は有害事象であった。

国内及び海外第 III 相試験とも、高頻度に用いられた併用薬は、保湿剤、皮膚軟化薬及び保護薬であった。

人口統計学的特性に関しては、日本人被験者の過半数が女性で、平均年齢は 19.3～21.1 歳であった。外国人被験者は女性の方が若干多く、平均年齢は 18.0～18.7 歳であった。日本人及び外国人被験者とも、スキンフォトタイプ III が多かった。ベースライン時の疾患重症度には日本人被験者と外国人被験者の間に差があり、日本人被験者では外国人被験者より総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数が少なかった。

2　有害事象

申請者が実施した臨床試験 17 試験で報告された有害事象の要約を試験ごとに 2.1.1 項（比較的よくみられる有害事象）に示す。重篤有害事象（2.1.3 項）、試験中止に至った有害事象（2.1.4.1 項）、重度の有害事象（2.1.4.3 項）及び感作の疑いのある事象（2.1.4.4 項）については、日本人被験者と外国人被験者の第 III 相試験結果の一貫性という観点で記載する。同様に、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した有害事象を国内及び海外第 III 相試験について 2.1.5 項に示す。特に注目すべき有害事象（AESI）は国内第 III 相試験についてのみ記載する（2.1.4.2 項）。AESI は、海外第 III 相試験の治験実施計画書では 2 試験（18087 及び 18088 試験）のみ規定されており、感作の疑いのある事象（2.1.4.4.2 項）と定義されていた。本剤と関連性がある国内試験の有害事象については、本剤に最長 1 年間曝露された日本人被験者での副作用の可能性を最も総合的に推定するため、第 III 相 27123 試験（12 週間投与）と第 III 相 27125 試験（12 ヵ月間投与）を併合した（表 22 参照）。

申請者が実施した 17 試験では、有害事象の収集に加え、皮膚関連の臨床試験の標準的方法に従って、局所刺激性の徴候及び症状（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒症（国内試験と 2685 試験のみ）、刺痛感／灼熱感）についても評価した（表 2 参照）。これらの局所刺激性評価により、本剤の安全性プロファイルの解釈に役立つ追加情報が得られた。この局所刺激性評価結果の要約は 4.1 項に記載されている。

27124 試験（2 濃度の BPO 製剤とゲル基剤との比較で評価）で報告された有害事象は 2.1.1.3 項に示す。

国内及び海外試験の健康被験者又はざ瘡患者で報告された有害事象の要約は、本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6] に記載されている。

光感受性は、健康な日本人被験者を対象とした 27121 試験及び健康な外国人被験者を対象とした 2682 試験において評価した。光毒性は、健康な日本人被験者を対象とした 27121 試験及び健康な外国人被験者を対象とした 2681 試験において評価した。光毒性及び光感受性は 4.1.4 項に記載されている。

なお、表現を簡略化するため、特に断らない限り、有害事象の頻度（発現率）はこの「臨床的安全性の概要」全体を通じてその有害事象が報告された被験者の割合（%）として記載している。

2.1 有害事象の解析

この「臨床的安全性の概要」で考察する全 17 試験で報告された有害事象の試験ごとの要約は、本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6] に記載されている。有害事象は全て ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 15.0 版を用いて読み替え、SOC 及び PT 別に一覧表とした。

国内試験の有害事象の統計解析（ISAP-J）

27123 及び 27125 試験の有害事象データの要約方法は、ISAP-J 計画書 [5.3.5.3.2 - Section 3.2] に記載されている。これらの有害事象データは、個々の試験ごと、すなわち、27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期［1 日目（初回塗布日）～90 日目］と、2 試験を併合したものについて要約した。

有害事象は、同意説明文書署名後に発現したものと定義した。また、この「臨床的安全性の概要」における治験薬投与中の有害事象（TEAE）は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。したがって、この「臨床的安全性の概要」中の本文、表及び考察では、有害事象は TEAE を意味するものと解釈すべきである。治験薬の初回塗布前に発現した有害事象は、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Listing 16.2.7.2] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Listing 16.2.7.2] に記載されている。

有害事象については、さらに、治験薬と関連性を有する合理的可能性がある（以下、「関連性あり」と記載）か、治験薬と関連性を有する合理的可能性がない（以下、「関連性なし」と記載）かに分類した。

個々の試験及び 2 試験併合のデータについて、有害事象をさらに SOC 及び PT 別、PT 別のみ、並びに治験薬との関連性の有無ごとに SOC／PT 別及び PT 別に要約した。全ての重篤有害事象、試験中止に至った有害事象及び重度の有害事象についても要約した。

海外試験の有害事象の統計解析（ISAP-F）

18094、18087、18088 及び 18089 試験の有害事象データの統計処理方法は、ISAP-F 計画書 [5.3.5.3.3 - Section 3.3.1] に記載されている。

この ISAP-F 計画書に説明されているように、有害事象は全て MedDRA 第 15.0 版を用いて読み替え、SOC 及び PT 別に分類した。海外 4 試験の有害事象は MedDRA 第 6.1 版を用いて報告されていたが、国内第 III 相試験 2 試験（27123 及び 27125 試験）で収集された有害事象と合わせるため、MedDRA 第 15.0 版を用いて読み替え／再読み替えを行った。

これら 4 試験の有害事象の要約表はいずれも TEAE（初回塗布日以降に発現した有害事象と定義）が報告された被験者数に基づいている。したがって、この「臨床的安全性の概要」中の本文、表及び考察では、有害事象は TEAE を意味するものと解釈すべきである。発現日に基づき、有害事象を最初の 3 ヵ月間（治験薬の初回塗布後 90 日以内）について試験デザイン（比較試験、長期安全性試験）ごとに要約し、さらに、全試験デザインを併合した上で 12 ヵ月までについて要約した。

同一被験者がある有害事象の発現を複数回報告していた場合でも、同一の有害事象について同一の被験者は 1 回のみ計上した。

有害事象は全て、治験薬との関連性の評価尺度に基づき、「関連性あり」又は「関連性なし」に分類した。治験薬と関連性がある有害事象を有する被験者を、最初の 3 ヵ月間について試験デザイン（比較／長期安全性）ごとに投与群別に要約し、さらに、全試験デザインを併合した上で 12 ヵ月までについて投与群別に要約した。有害事象の分類で「明らかに関連性なし」及び「おそらく関連性なし」が用いられていた試験の場合、これらの有害事象は、この「臨床的安全性の概要」の目的上、「関連性なし」と分類した。また、有害事象の分類で「関連性があるかもしれ

ない」、「おそらく関連性がある」及び「明らかに関連性がある」が用いられていた試験の場合、これらの有害事象は「関連性あり」と判断した。

本剤投与被験者における有害事象の発現率及び発現回数は、4 試験を併合した上で、期間（四半期）ごと及び全期間について要約した。第 1 期は初回塗布日～90 日、第 2 期は 91～180 日、第 3 期は 181～270 日、第 4 期は 271 日～最終日とした。

18087、18088 及び 18094 試験の有害事象は全て最初の 3 ヵ月間（1～90 日）に発現したものとみなした。一方、長期安全性試験である 18089 試験の有害事象はその発現日に従って表示した。

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

申請者が実施した海外第 III 相試験 4 試験では、全ての有害事象を「皮膚の有害事象（dermatological AE）」（治験総括報告書では「皮膚に関連する有害事象」と記載されている）と皮膚以外の有害事象に分類し、前者をさらに「治験薬と関連性がある皮膚の有害事象」と「治験薬と関連性がない皮膚の有害事象」に分類した。「皮膚の有害事象」とは、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象である。

国内第 III 相試験 2 試験では、治験責任（分担）医師が「皮膚関連の有害事象（cutaneous AE）」か、皮膚以外の有害事象かを分けて報告し、さらに治験薬との関連性の有無についても分類した。「皮膚関連の有害事象」は、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象（すなわち、「皮膚の有害事象」）と、その他の SOC で皮膚が関係している有害事象を含んでいた。例えば、「皮膚テスト陽性」は皮膚所見であるが、SOC「臨床検査」にコードされており、「眼瞼炎」は皮膚所見であるが、SOC「眼障害」にコードされている。申請者は、「皮膚の有害事象（dermatological AEs）」と「皮膚関連の有害事象（cutaneous AEs）」のカテゴリーはほぼ同じと考えており、したがって、海外試験の皮膚の有害事象と国内試験の皮膚関連の有害事象を区別したとしても、相互比較で導かれる結論に実質的影響はない。

海外第 III 相試験では、保湿剤の使用を必要とした局所刺激性事象は、ベースライン時にその保湿剤が用いられていなければ、有害事象とみなすことになっていた（18087 試験[5.3.5.1.4 - Section 6.2.3] /18088 試験[5.3.5.1.5 - Section 6.2.3] /18094 試験[5.3.5.1.3 - Section 6.2.3] 参照）。国内第 III 相試験では、治験薬による局所刺激の管理のため保湿剤の使用を必要とした局所刺激反応は、有害事象とみなさないことになっていた（27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 7.2.3] /27125 試験[5.3.5.2.1 - Section 7.2.3] 参照）。したがって、保湿剤の使用を必要とした皮膚刺激や皮膚乾燥などは、海外第 III 相試験ではベースライン時にその保湿剤が用いられていない限り、有害事象であったが、国内試験では有害事象でなかった。

2.1.1.1 国内試験で比較的よく報告された有害事象

2.1.1.1.1　国内第 I 相試験で比較的よく報告された有害事象

27121 試験（パッチテスト及び光パッチテスト試験）では、6 件の有害事象が 15 例中 4 例で報告されたが、治験薬と関連性があるものはなかった。4 件は皮膚の有害事象（アレルギー性皮膚炎、紅斑（1 例で 2 回発現）、蕁麻疹）で、軽度であった。2 件は血液生化学酵素活性に関連するもので、軽度であった。有害事象による試験中止はなかった。重篤有害事象はなかった。要約については本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]、詳細については 27121 試験[5.3.5.4.1 - Section 12.2] を参照のこと。

27122 試験（反復投与試験）では、本剤群の 10 例中 1 例で塗布部位に中等度の刺痛感が報告された。本事象は、治験責任（分担）医師によって治験薬（本剤）と関連性があると判断され、試験の中止に至った。その他には有害事象は報告されなかった。要約については本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]、詳細については 27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 12.2] を参照のこと。

27126 試験（2.5%BPO 含有の本剤と 5%BPO 含有配合ゲルを用いた顔面分割法による忍容性試験）では、30 例中 17 例で 32 件の有害事象が報告された。治験薬と関連性がある有害事象は 14 例、27 件であった。本剤群に認められた薬剤と関連性がある有害事象は、12 例、14 件（製品中の沈着物 8 件、皮膚刺激 6 件）であった。アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル群に認められた薬剤と関連性がある有害事象は、14 例、16 件（製品中の沈着物 10 件、皮膚刺激 6 件）であった。すなわち、治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象が報告された被験者数は、本剤の方がアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルより少なかった。「製品中の沈着物」は当初「色素沈着」と報告されていたが、これらは全て淡褐色で、治験責任（分担）医師のコメントによれば、比較的厚く塗布した治験薬が乾燥したものと推察された。1 例が悪心及び嘔吐により治験薬を中止したが、治験責任（分担）医師によって、治験薬と関連性がないと判断された。重篤有害事象はなかった。要約については本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]、詳細については 27126 試験 [5.3.5.4.2 - Section 12.2] を参照のこと。

結論として、健康な日本人男性被験者を対象として実施した第 I 相試験 3 試験のいずれでも、重篤有害事象は報告されなかった。これらの試験に組み入れられた 85 例中 1 例（27122 試験）のみは、本剤と関連性がある有害事象により試験の参加を中止した。

2.1.1.1.2　国内第 III 相試験で比較的よく報告された有害事象

日本人の尋常性ざ瘡患者を対象として実施した第 III 相試験 2 試験で 3 ヵ月までに記録された有害事象の要約を表 16 に示す。

表 16　27123 及び 27125 試験の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	27123 試験						27125 試験（第 1 期：1～90 日）	
	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)		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=436[a])	
	N 発現件数	N (%) 発現例数	N 発現件数	N (%) 発現例数	N 発現件数	N (%) 発現例数	N 発現件数	N (%) 発現例数
全ての有害事象	143	95 (44.8)	37	28 (27.7)	57	39 (37.5)	322	199 (45.6)
治験薬と関連性がある有害事象	29	27 (12.7)	3	3 (3.0)	7	7 (6.7)	39	36 (8.3)
治験手順と関連性がある有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	47	47 (10.8)
全ての皮膚関連の有害事象	77	61 (28.8)	21	19 (18.8)	20	17 (16.3)	162	121 (27.8)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	29	27 (12.7)	3	3 (3.0)	7	7 (6.7)	39	36 (8.3)
全ての重篤有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	2 (0.5)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
特に注目すべき有害事象	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (1.9)	5	5 (1.1)
治験薬と関連性がある特に注目すべき有害事象	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (1.9)	5	5 (1.1)
試験中止に至った有害事象	9	9 (4.2)	1	1 (1.0)	4	4 (3.8)	14	13 (3.0)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	9	9 (4.2)	1	1 (1.0)	3	3 (2.9)	9	9 (2.1)

a)　リスク集団の被験者数 = 各期開始時の被験者数。
有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。SPR27125 試験については、第 1 期の有害事象のみを対象とした。
発現例数 = 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table2.7.4.2.1]

27123 試験で 12 週間の投与期間中に有害事象が報告された被験者は、本剤群の方が個々の単剤群よりも多かった。同様の傾向は、治験薬と関連性がある有害事象についても認められた。治験薬と関連性がある有害事象が報告された被験者は、この 27123 試験で 12.7%、27125 試験の最初の 90 日間で 8.3%であった。27123 試験では、治験薬と関連性がある有害事象は全て皮膚関連であった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.2.1] ）。27125 試験 - 第 1 期では、皮膚関連の有害事象は全て治験薬と関連性があると判断された（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.2.1.1] ）。また、27125 試験 - 第 1 期では、被験者の 10.8%で試験最初の 12 週間（90 日間）に治験手順と関連性がある有害事象が報告された。具体的には、これらの有害事象は皮膚乾燥の治療又は予防用として治験実施計画書で認められていた保湿剤の使用に関連しており、局所反応の場合は保湿剤が変更されるか、その塗布が中止された。詳細については 2.1.4.6 項を参照のこと。27123 試験では、治験手順と関連性がある有害事象は報告されなかった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 19] ）。

27123 試験の本剤群で報告された有害事象の発現率（44.8%）は、27125 試験 - 第 1 期で報告された値（45.6%）と同程度であった。治験薬と関連性がある有害事象の割合も、第 III 相試験 2 試験間で同程度であった。

皮膚関連の有害事象は、27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期とも、全ての種類の有害事象の約半分を占めていた。皮膚関連の有害事象の割合は、27123 試験の本剤群の被験者（28.8%）と 27125 試験 - 第 1 期の被験者（27.8%）で同程度であった。両試験とも、治験薬と関連性がある有害事象は全て皮膚関連の有害事象であった。

国内第 III 相試験 2 試験では重篤有害事象は少数しか報告されず、治験薬と関連性がある重篤有害事象はなかった。詳細については 2.1.3.1 項を参照のこと。

国内 2 試験における重度の有害事象の報告は 1 件のみで、これは、27125 試験 - 第 1 期の 1 例（0.2%）で治験薬と関連性がない有害事象（靭帯断裂）が報告されたものであった。この有害事象は重篤有害事象でもあった。詳細については 2.1.4.3.1 項を参照のこと。

27123 試験でも 27125 試験 - 第 1 期でも AESI は少数しか報告されなかった。AESI の発現率は、90 日間の投与期間中、2 試験で同程度であった。これらの試験における AESI の定義及び詳細については 2.1.4.2 項を参照のこと。また、AESI の発現率は 27123 試験の投与群を通じて同程度であった。

試験中止に至った有害事象の発現率は低く、27123 試験では投与群を通じて同程度であった。試験中止に至った有害事象の多くは、治験責任（分担）医師によって、治験薬と関連性があると判断された。有害事象による試験中止率は、3 ヵ月間の期間中、第 III 相試験 2 試験の本剤投与被験者で同程度であった。詳細については 2.1.4.1.1 項を参照のこと。

27125 試験では、12 ヵ月間の期間中に 884 件の有害事象が 311 例（71.3%）で報告された（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 19] ）。43 例（9.9%）で報告された 47 件の有害事象は、治験責任（分担）医師によって、本剤と関連性があると判断された。これらは全て皮膚関連であった。治験薬と関連性がある有害事象の多くは第 1 期に報告された（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.2.3.3] ）。9 例（2.1%）で報告された 9 件の治験薬と関連性がある有害事象は試験中止に至った。その内訳は、アレルギー性皮膚炎 3 例、皮膚刺激 4 例、皮膚疼痛 2 例であった。57 件の治験実施計画書の手順と関連性がある有害事象が 55 例（12.6%）で報告され、上記と同じく、その多く（10.8%）は第 1 期の報告であった。治験手順と関連性があるこれらの有害事象は保湿剤の使用に関連する局所的な皮膚反応で、多くは軽度であり、保湿剤の変更又は塗布中止で回復した（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.2.3.4] ）。27125 試験では、8 件の重篤有害事象が 6 例（1.4%）で報告されたが、いずれも治験薬と関連性があるものではなかった。詳細については 2.1.3.1 項を参照のこと。

報告された有害事象の頻度は、長期安全性試験である 27125 試験では投与が継続されるにしたがい減少した。ただし、重篤有害事象及び重度の有害事象は例外であったが、これらのうちで治験

薬と関連性があると判断されたものはなかった。有害事象のほとんどは試験の第 1 期に報告された。治験薬と関連性があると判断された有害事象の発現率は、第 1 期 8.3%、第 2 期 1.4%、第 3 期 0.5%、第 4 期 0%であった。治験薬と関連性がある有害事象のこのような減少傾向は、被験者の治験薬に対する忍容性が曝露期間の延長とともに改善することを示唆していた。

結論として、第 III 相比較試験である 27123 試験における有害事象の発現率は、有害事象全体でも、治験薬と関連性がある有害事象でも、本剤群の方がいずれの有効成分の単剤群よりも高かった。27123 試験の本剤群の日本人被験者で報告された有害事象の発現率は、27125 試験 - 第 1 期の本剤群の被験者で観察されたものと同程度であり、治験薬と関連性がある有害事象の割合も同程度であった。本剤を投与された被験者で報告された有害事象の多くは最初の 90 日間に発現した。治験薬と関連性がある有害事象は、両試験とも全て皮膚関連の有害事象であった。有害事象による試験中止率は 2 試験で同程度であった。国内 2 試験における重度の有害事象の報告は 1 件のみで（これは重篤有害事象でもあった）、治験薬と関連性がなかった。27123 試験では重篤有害事象の報告なく、27125 試験 - 第 1 期では 3 件の重篤有害事象が 2 例で報告されたが、投与と関連性がなかった。

2.1.1.2 海外試験で比較的よく報告された有害事象

2.1.1.2.1　海外第 I 相試験で比較的よく報告された有害事象

2674 試験（健康被験者 60 例を対象として、2.5%又は 5%の BPO を含有した配合剤を 1 日 1 回、3 週間塗布したときの皮膚安全性を 3 濃度の BPO ゲルと個体内比較する試験）では、27 例で合計 32 件の有害事象が報告された。このうち、11 例では治験薬と関連性がある有害事象が報告され、7 例は有害事象により試験を中止した。治験薬と関連性がある有害事象が報告された被験者のうち 2 例は本剤群で、ともに中等度の刺激性皮膚炎（1 例は続いて行われたテストで感作ではないと判断され、もう 1 例ではパッチテストは行われなかった）により試験を中止した。詳細については 2674 試験 [5.3.5.4.3 - Section 12.3] を参照のこと。

2681 試験（健康被験者 25 例を対象として、本剤を単回塗布したときの光毒性を単剤及び基剤と個体内比較する試験）では、9 件の有害事象が報告され、そのうち 8 例における 8 件の有害事象（皮膚炎）は治験薬と関連性があると判断された。また、BPO 単剤で 7 例、本剤で 8 例の照射部位と非照射部位の両方に局所反応が観察された。パッチテストにより、BPO 2.5%ゲルに対するアレルギー反応が 4 例で確認され、本剤に含まれるアダパレンの存在は BPO の感作性や光毒性を増加させないことを示していた。詳細については 2681 試験 [5.3.5.4.4 - Section 12.3.4] を参照のこと。

2682 試験（本剤を間隔を空けて 2 回塗布したときの光感作性を単剤及びゲル基剤と比較する試験）では、健康被験者 14 例に 24 件の有害事象が報告され、そのうち 11 例における 16 件の有害事象は治験薬と関連性があると判断された。皮膚炎は BPO 2.5%ゲルで 12 回、本剤で 13 回観察された。これらの多くは湿疹様反応で、このうち 5 例についてはさらにパッチテストを実施した。その結果、1 例で BPO に対する接触感作が確認された。詳細については 2682 試験 [5.3.5.4.5 - Section 12.2] を参照のこと。

2683 試験（健康被験者 251 例を対象として、本剤を週 3 回、3 週間塗布したときの接触感作性を個々の単剤、ゲル基剤、及び陰性対照の白色ワセリンと比較する試験）では、234 件の有害事象が報告され、そのうち 162 件は皮膚の有害事象で、159 件は治験薬と関連性がある有害事象と判断された。最も高頻度に報告された皮膚の有害事象は塗布部位の刺激性皮膚炎であった。4 例では治験薬と関連性がある皮膚反応が塗布部以外に報告され、うち 1 例は本剤群であった。詳細については 2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 12.3.3] を参照のこと。

2685 試験（尋常性ざ瘡患者 16 例を対象として、本剤を 1 日 1 回、10 日間投与したときの薬物動態及び全身／皮膚安全性を、単剤（アダパレン 0.1%ゲル）と比較する試験）では、10 件の有害

事象（うち 1 件は治験薬と関連性あり）が 7 例で報告された。皮膚の有害事象は 1 件のみで、アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例に認められ、治験責任（分担）医師によって治験薬と関連性があると判断された。同事象は中等度の眼瞼浮腫であり、試験中止には至らなかった。この被験者の文章による説明は 2685 試験 [5.3.3.2.1 - Section 12.4.4] を参照のこと。

2687 試験（健康被験者 24 例を対象として、本剤を 1 日 1 回、週 5 回、3 週間塗布したときの累積刺激性を単剤、BPO 10%ゲル（Cutacnyl®）、ゲル基剤及びタザロテン® 0.1%ゲルと比較する試験）では、11 件の有害事象が 10 例で報告された。これらはいずれも治験薬と関連性がないと判断された。詳細については 2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 12.3] を参照のこと。

18097 試験（尋常性ざ瘡患者 24 例を対象として、本剤を 30 日間塗布したときの薬物動態及び有効性／安全性をアダパレン 0.1%ゲルと比較する試験）では、123 件の有害事象が 21 例で報告された（18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table SAF 6]）。このうち 7 例は治験薬と関連性があると判断された有害事象が発現し、その 6 例（50.0%）は本剤群、1 例（8.3%）はアダパレン 0.1%ゲル群であった。治験薬と関連性がある有害事象が認められた本剤群 6 例では、そう痒症が 5 例、脂性肌が 1 例、接触性皮膚炎が 1 例、皮膚色素過剰が 1 例で認められた。接触性皮膚炎は本剤群の被験者 1 例で報告され、この被験者は試験を中止したが、再投与パッチテストは試験中止 2 ヵ月後まで実施されなかった。パッチテストの結果は陰性であった。詳細については 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 12.2.3.3] を参照のこと。

結論として、治験薬と関連性がある接触性皮膚炎が外国人被験者を対象として実施した第 I 相試験の一部で報告された。このうち、さらに単剤のパッチテストが行われた症例では、感作はいずれも BPO 成分に起因していた。申請者が実施した海外第 I 相試験（健康被験者を対象とした 5 試験及び尋常性ざ瘡患者を対象とした 2 試験）では、重篤有害事象は報告されなかった。また、治験薬と関連性がある有害事象により試験を中止した被験者は少数であった。

2.1.1.2.2　海外第 III 相試験で比較的よく報告された有害事象

尋常性ざ瘡患者と対象とした海外第 III 相比較試験 3 試験（投与群ごとに併合）及び海外第 III 相長期安全性試験 1 試験で 3 ヵ月までに記録された有害事象の要約は ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.1 - Table 2.1.2] に記載されている。国内第 III 相比較試験である 27123 試験と同様、併合した海外第 III 相比較試験では、本剤群でいずれの単剤群よりも多くの有害事象が報告された。また、併合した海外第 III 相比較試験の本剤群で報告された有害事象の発現率は、第 III 相長期安全性試験の最初の 90 日間と同程度であったが、皮膚の有害事象は、有害事象全体でも、本剤と関連性がある有害事象でも、この長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間の方が併合した第 III 相比較試験より高頻度に報告された。

長期安全性試験である 18089 試験の期間中、治験薬と関連性がある有害事象は第 1 期に高頻度に発現し（28.1%）、その後の期には次第に減少した（第 2 期 4.0%、第 3 期 3.0%、第 4 期 1.5%）。この傾向は長期安全性試験である 27125 試験と同様であった。

個々の海外試験で報告された有害事象の詳細は、それぞれの治験総括報告書及び本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6] に記載されている。

2.1.1.3 安全性を裏付ける国内第 II 相試験で比較的よく報告された有害事象

27124 試験は日本人の尋常性ざ瘡患者を対象とした 12 週間用量設定試験で、無作為化、二重盲検、並行群間比較デザインにより、BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル又はゲル基剤を毎日 236 例の被験者の顔面に塗布した。その結果、有害事象が報告された被験者は、有害事象全体でも、治験薬と関連性がある有害事象でも、BPO 5%ゲル群（有害事象全体 39.7%、治験薬と関連性がある有害事象 1.3%）の方が BPO 2.5%ゲル群（それぞれ 43.0%及び 2.5%）より少なかった（27124 試験

[5.3.5.1.1 - Table 14.3.3.1]）。ゲル基剤群では、有害事象全体（32.9%）及び治験薬と関連性がある有害事象（0.0%）とも、いずれの BPO ゲル群よりも少なかった。

要約については本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]、詳細については 27124 試験 [5.3.5.1.1 - Section 12.2] を参照のこと。

2.1.1.4 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルで比較的よくみられる有害事象に関する結論

総合的にみて、この「臨床的安全性の概要」で考察した 17 試験では、本剤に関し、異常な傾向や安全性の警告シグナルは認められなかった。特に重要な点として、申請者が本剤の臨床開発プログラムの中で実施した第 III 相試験 6 試験では、異常な有害事象の傾向（有害事象の発現率をその有害事象が報告された被験者の割合とするとき、一般に、皮膚関連の有害事象又は治験薬と関連性がある有害事象の発現率の異常をいう）は認められなかった。

表 17 に示すように、12 週間の投与期間中の全ての有害事象、皮膚／皮膚関連の有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現率は、個々の国内第 III 相試験の方が併合した海外第 III 相試験よりも若干高かった。一方、治験薬投与と関連性がある有害事象（全ての有害事象、皮膚／皮膚関連の有害事象）の発現率は、日本人被験者の方が外国人被験者（海外第 III 相比較試験の併合データ）よりも低かった。外国人被験者で治験薬と関連性がある皮膚の有害事象の発現率が高かったのは、保湿剤の使用を必要とした局所刺激性事象が海外第 III 相試験では有害事象として報告されたのに対し、国内試験では有害事象とみなされなかったためと考えられた。重度の有害事象の報告は国内試験でも海外試験でもあまりなく、その発現率は国内試験で特に低かった。27125 試験の 1 例のみで重度の有害事象が報告されたが、この唯一の重度の有害事象（靭帯断裂；重篤有害事象と判定された）は治験薬と関連性がなかった。発現率の大きさには、国内第 III 相比較試験とそれに対応する海外試験、又は国内長期安全性試験（最初の 90 日間）とそれに対応する海外長期安全性試験（最初の 90 日間）との間に顕著な差は認められなかった。

表 17　国内及び海外試験の最初の 3 ヵ月間におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル投与被験者の有害事象の比較（安全性解析対象集団）

有害事象	国内第 III 相比較試験 27123 試験 (N=212) n (%)	海外第 III 相比較試験 3 試験併合データ (N=983) n (%)	27125 試験 (最初の 90 日間) (N=436) n (%)	18089 試験 (最初の 90 日間) (N=452) n (%)
全ての有害事象	95 (44.8)	395 (40.2)	199 (45.6)	199 (44.0)
治験薬と関連性がある有害事象	12 (12.7)	212 (21.6)	36 (8.3)	128 (28.3)
全ての皮膚の有害事象	61 (28.8) [a]	225 (22.9)	121 (27.8) [a]	136 (30.1)
治験薬と関連性がある皮膚の有害事象	27 (12.7) [a]	207 (21.1)	36 (8.3) [a]	124 (27.4)
全ての重篤有害事象	0	6 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0	0	0	0
全ての重度の有害事象	0	15 (1.5)	1 (0.2)	10 (2.2)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0	7 (0.7)	0	10 (2.2)
全ての試験中止に至った有害事象	9 (4.2)	23 (2.3)	13 (3.0)	7 (1.5)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	9 (4.2)	20 (2.0)	9 (2.1)	6 (1.3)

皮膚の有害事象は、国内試験では複数の SOC に属する 皮膚関連の有害事象 と定義された。
海外第 III 相比較試験 3 試験併合データ：18087、18088、18094 試験
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.1] 、ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.1]

2.1.2　死亡

この「臨床的安全性の概要」に記載した 17 試験のいずれでも死亡は報告されなかった。

2.1.3　その他の重篤有害事象

重篤有害事象が認められた海外試験の被験者を、最初の 3 ヵ月間について試験デザイン（比較／長期安全性）ごとに投与群別に要約し、さらに、全試験デザインを併合した上で 12 ヵ月までについて投与群別に要約した。

2.1.3.1 国内第 III 相試験で報告された重篤有害事象

表 16 に示すように、27123 試験では、12 週間の投与期間中、重篤有害事象が報告された被験者はいなかった。27125 試験の最初の 90 日間（12 週間）では、3 件の重篤有害事象が 2 例（0.5%）で報告されたが、治験薬と関連性があるものはなかった。その内訳は、1 例におけるパニック障害と上肢骨折及びもう 1 例における靭帯断裂であった（27125 試験[5.3.5.2.1 - Section 12.3.2]）。27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 29] に示すように、1 年間の試験期間中では、8 件の重篤有害事象が 6 例（1.4%）で報告された。これらは 4 期にわたって同程度の頻度で認められ、治験薬と関連性があると判断されたものはなかった。その内訳は、埋伏歯、腹膜炎、足関節部骨折、靭帯断裂、上肢骨折、流産、自然流産及びパニック障害であった。

個々の被験者で報告された重篤有害事象の文章による説明は、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.3.2] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.2]（長期安全性試験全体）に記載されている。

2.1.3.2 海外第 III 相試験で報告された重篤有害事象

併合した海外第 III 相試験 4 試験における重篤有害事象は、投与群及び PT 別に ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.2.6] に記載されている。4 試験では 22 件の重篤有害事象が 18 例で報告された。治験薬と関連性がある重篤有害事象はなかった。ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.6] も同様のデータを示すが、4 試験とも 3 ヵ月までのものである。

18087、18088、18094 及び 18089 試験で報告された試験ごとの重篤有害事象については、本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]を参照のこと。

2.1.3.3 重篤有害事象の結論

国内第 III 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 4 試験で報告された全ての投与群における重篤有害事象の発現率（重篤有害事象が報告された被験者の割合（%））は低く、国内試験で 0.9%（6/648 例）、海外試験で 0.4%（18/4307 例）であった。これらの重篤有害事象のいずれも治験薬投与と関連性がなく、皮膚／皮膚関連の有害事象でもなかった。すなわち、申請者が実施した第 III 相試験では、本剤の投与と関連性がある重篤有害事象はなかった。

2.1.4　その他の重要な有害事象

本項において、「その他の重要な有害事象」とは、試験中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象、重度の有害事象、感作の疑いのある事象、治験薬と関連性がある臨床検査結果、又は治験手順と関連性がある有害事象を意味する。これら「その他の重要な有害事象」の考察は、治験手順と関連性がある有害事象を除き、国内及び海外第 III 相試験について行う。治験手順と関連性がある有害事象は、国内第 III 相試験についてのみ考察する。

2.1.4.1 試験中止に至った有害事象

2.1.4.1.1　国内第 III 相試験で試験中止に至った有害事象

表 16 に示すように、27123 試験では、本剤群の 9 例（4.2%）が有害事象により治験薬投与を中止した。中止に至った有害事象は全て皮膚関連の有害事象で、治験薬と関連性があった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.3.1.3.1]）。これに対し、アダパレン 0.1%ゲル群では 1 例（1.0%）、BPO 2.5%ゲル群では 4 例（3.8%）が有害事象により治験薬投与を中止した。治験薬と関連性があると考えられる中止に至った有害事象は、アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例（1.0%）及び BPO 2.5%ゲル群の 3 例（2.9%）で認められた。中止に至った有害事象の要約を表 18 に示す。試験参加を中止した本剤群 9 例中 8 例の中止理由は皮膚刺激であり、残り 1 例の中止理由はアレルギー性皮膚炎であった。試験を中止した本剤群 9 例中 7 例の症状は、治験薬投与の最初の 8 日以内に発現した（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 22]）。9 例全例が試験中止原因となった有害事象から回復した。

表 18　27123 試験で試験中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 [a]	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=212) n (%)	アダパレン 0.1% ゲル (N=101) n (%)	BPO 2.5% ゲル (N=104) n (%)
有害事象発現件数	**9**	**1**	**4**
有害事象発現例数（%）	**9 (4.2)**	**1 (1.0)**	**4 (3.8)**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	**1 (1.0)**
- 卵巣新生物	-	-	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	**9 (4.2)**	**1 (1.0)**	**3 (2.9)**
- 皮膚刺激	8 (3.8)	1 (1.0)	-
- アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	-	1 (1.0)
- 接触性皮膚炎	-	-	1 (1.0)
- 日光皮膚炎	-	-	1 (1.0)

a) 同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。
出典： 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.3.3 Table 14.3.3.8]

27125 試験で試験中止に至った有害事象を SOC/PT 及び期間別に表 19 に示す。第 1 期には 13 例（3.0%）が有害事象により治験薬投与を中止し、このうち 9 例（2.1%）は治験薬と関連性がある有害事象による中止であった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 19]）。4 期全体では本剤投与被験者 14 例（3.2%）が有害事象により治験薬投与を中止した（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 19]）。有害事象による試験参加中止のほとんどは最初の 90 日間に認められた。有害事象の発現率は、第 1 期後、治験薬投与終了時まで大きく減少した。

治験薬と関連性がある有害事象で試験を中止した 9 例の中止理由は、皮膚刺激（4 例；0.9%）、アレルギー性皮膚炎（3 例；0.7%）、皮膚疼痛（2 例；0.5%）であった。1 例で報告された湿疹は、治験薬と関連性がないと考えられた。詳細については 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.3.1] を参照のこと。

表 19　27125 試験で試験中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類／ 基本語 [a]	第 1 期 [1～90 日] (N=436) n (%)	第 2 期 [91～180 日] (N=422) n (%)	第 3 期 [181～270 日] (N=415) n (%)	第 4 期 271 日以上] (N=403) n (%)	全期間 (N=436) n (%)
有害事象発現件数	**14**	**0**	**1**	**0**	**15**
有害事象発現例数（%）	**13 (3.0)**	**-**	**1 (0.2)**	**-**	**14 (3.2)**
肝胆道系障害	**1 (0.2)**	**-**	**-**	**-**	**1 (0.2)**
- 胆石症	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2)**	**-**	**-**	**-**	**1 (0.2)**
- 上肢骨折	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)
臨床検査	**1 (0.2)**	**-**	**-**	**-**	**1 (0.2)**
- C 型肝炎抗体陽性	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**-**	**-**	**1 (0.2)**	**-**	**1 (0.2)**
- 肩回旋筋腱板症候群	-	-	1 (0.2)	-	1 (0.2)
精神障害	**1 (0.2)**	**-**	**-**	**-**	**1 (0.2)**
- パニック障害	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**10 (2.3)**	**-**	**-**	**-**	**10 (2.3)**
- 皮膚刺激	4 (0.9)	-	-	-	4 (0.9)
- アレルギー性皮膚炎	3 (0.7)	-	-	-	3 (0.7)
- 皮膚疼痛	2 (0.5)	-	-	-	2 (0.5)
- 湿疹	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)

a) 同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
発現例数 = 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数。
有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。
出典： 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.3.3.8]

有害事象による試験中止の頻度は、有害事象全体でも、治験薬と関連性がある有害事象でも、国内 2 試験で同程度であった。また、両試験とも、主な中止理由は皮膚刺激（27123 試験 3.8%、27125 試験 0.9%）であった。

試験中止に至った有害事象に関する被験者ごとの文章による説明は、27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 12.3.2] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.2]（長期安全性試験全体）に記載されている。

2.1.4.1.2　海外第 III 相試験で試験中止に至った有害事象

ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.1] に記載されているように、併合した海外第 III 相試験 3 試験では、12 週間投与の被験者の 2.3%が有害事象により試験を中止した。治験薬と関連性がある有害事象により試験を中止した被験者は 2.0%であった。長期安全性試験である 18089 試験で最初の 90 日間に有害事象により試験を中止した被験者（1.5%）及び治験薬と関連性がある有害事象により試験を中止した被験者（1.3%）はこれより少なかった。また、18089 試験で第 1 期後に試験を中止した被験者は 2 例のみであった。

併合した比較試験 3 試験及び長期安全性試験で試験中止に至った有害事象の PT 及び投与群別要約は ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.7] に記載されている。第 III 相比較試験で試験中止に至った有害事象の発現率は、本剤群の方がアダパレン 0.1%ゲル群、BPO 2.5%ゲル群及びゲル基剤群より高かった。最も高頻度に報告された試験中止に至った有害事象は SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象で、本剤投与被験者では併合した比較試験で 20 例（2.0%）、長期安全性試験で 7 例（1.5%）がこれらの有害事象により試験を中止した。この SOC の有害事象のうち、併合した第 III 相試験 3 試験で比較的高頻度に報告されたものは、皮膚灼熱感、皮膚不快感及び皮膚刺激であり、いずれも 4 例（0.4%）の発現であった。長期安全性試験におけるこの SOC の主な有害事象は、皮膚刺激及びざ瘡であった（各 PT とも 2 例、0.4%）。

2.1.4.1.3　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる試験中止に至った有害事象に関する結論

国内実薬対照比較試験である 27123 試験では、試験中止に至った有害事象は少数で、多くが皮膚関連であり、本剤群の被験者の 4.2%で認められた。国内長期安全性試験である 27125 試験では、被験者の 3.2%が有害事象により試験を中止し、その多くが皮膚関連であった。日本人の本剤投与被験者では、試験中止例の多く（27123 試験 3.8%、27125 試験 0.9%）が皮膚刺激によるものであった。併合した海外第 III 相比較試験及び長期安全性試験では、ともに本剤投与被験者の 0.4%が皮膚刺激により試験を中止した。また、併合した海外第 III 相基剤対照試験 3 試験では、本剤群の被験者の 2.0%が試験を中止し、その中止の多くは皮膚の有害事象によるものであった。これら海外試験の本剤投与被験者で比較的高頻度に報告された皮膚の有害事象は、併合した基剤対照比較試験では皮膚灼熱感、皮膚不快感及び皮膚刺激（全て 0.4%）であった。長期安全性試験で比較的高頻度に報告された試験中止に至った皮膚の有害事象は、皮膚刺激及びざ瘡であった。

12 週間投与の 27123 試験と同様、長期安全性試験である 27125 試験で高頻度に報告された試験中止に至った有害事象は、皮膚刺激であった。海外長期安全性試験である 18089 試験で試験中止理由として比較的高頻度に報告された有害事象は、皮膚刺激及びざ瘡であった。

結論として、本剤を最長 1 年間投与された日本人及び欧米人被験者における有害事象による試験中止はあまりなく、中止が認められたのは初期（長期安全性試験では最初の 90 日間）であった。また、国内及び海外試験とも、試験中止に至った主な有害事象は皮膚刺激であった。

2.1.4.2 特に注目すべき有害事象（国内試験のみ）

特に注目すべき有害事象（AESI）は、国内第 III 相試験の治験実施計画書において、慎重なモニタリングが適当と考えられる、特定の治験薬による注目すべき事象と定義されていた。これは重篤な場合も重篤でない場合もあり、影響を受けやすい個人ではより重篤な医学的状態の前兆又は前駆症状のおそれのある事象も含まれていた。臨床的に重要で治験薬と関連性があると判断された基準範囲を超える臨床検査値は AESI とした。その他の AESI としては、1）塗布部位以外に認められた治験薬と関連性がある有害事象で、治験薬の中断又は中止に至ったもの、及び 2）治験薬と関連性があると考えられるアレルギー反応の疑いのある事象、があった。いずれの場合も、AESI は治験薬と関連性がある有害事象であった。AESI の説明については 27123 試験 [5.3.5.1.2 – Appendix 16.1.1 Protocol Section 7.2.4.1.3] を参照のこと。

塗布部位が含まれていない有害事象で、治験薬の中断又は中止に至った治験薬と関連性がある事象は、いずれの国内第 III 相試験でも報告されなかった。また、臨床的に重要で治験薬と関連性があると判断された基準範囲を超える臨床検査値も、いずれの国内第 III 相試験でも報告されなかった。

AESI は、治験薬投与の最初の 12 週間に本剤投与被験者 6 例（0.9%）で報告されたが、アダパレン 0.1%ゲル群では 0 例（0%）、BPO 2.5%ゲル群では 2 例（1.9%）であった（ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.1] ）。

27123 試験では、本剤群で 1 件の AESI が報告された。これは、治験薬（本例では本剤）と関連性がある塗布部位の中等度アレルギー性皮膚炎で、試験中止に至った（本文書の表 16 及び 27123 試験 [5.3.5.1.2 -Table 22]、被験者 2053-004）。また、BPO 2.5%ゲル群で 2 例が治験薬と関連性がある AESI を発現し（被験者 2047-008 の接触性皮膚炎及び被験者 2052-006 のアレルギー性皮膚炎）、試験中止に至った（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 22]）。

27125 試験 - 第 1 期では、5 例（1.1%）で AESI が報告され、その内訳はアレルギー性皮膚炎 3 例及び皮膚刺激 2 例であった。

2.1.4.1.2 項（投与と関連性がある治験薬の中断／中止に至った有害事象）、2.1.4.4.1 項（感作の疑いのある事象）及び 2.1.4.5 項（臨床的に重要な治験薬と関連性がある臨床検査結果）も参照のこと。

2.1.4.3 重度の有害事象

2.1.4.3.1　国内第 III 相試験における重度の有害事象

27123 試験では、いずれの被験者にも重度の有害事象は報告されなかった。

27125 試験では、1 年間の期間中、4 例（0.9%）で 5 件の重度の有害事象が報告されたが、本剤と関連性があるものはなかった。これら重度の有害事象は、自然流産 1 例、埋伏歯 1 例、妊娠中絶 1 例、左足関節外果骨折 1 例及び右前十字靭帯裂傷 1 例であった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 26]）。詳細については ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.16] も参照のこと。

これら重度の有害事象は重篤有害事象でもあった。詳細については 2.1.3.1 項を参照のこと。

2.1.4.3.2　海外第 III 相試験における重度の有害事象

全体では、海外第 III 相比較試験 3 試験の 15 例（1.5%）及び長期安全性試験（最初の 3 ヵ月間）の 10 例（2.2%）で重度の有害事象が報告された（ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.1]）。

主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」で、その中の主な有害事象は重度の皮膚不快感であった。本事象は、本剤投与被験者において、併合した比較試験 3 試験の 4 例（0.4%）及び長期安全性試験（最初の 3 ヵ月）の 2 例（0.4%）で報告された（ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.8]）。

18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 21] に示すように、長期安全性試験の 12 ヵ月間の期間中には 19 例（4.2%）で重度の有害事象が報告された。1%を超える被験者で発現した重度の有害事象は、適用部位灼熱感（1.5%）のみであった。

2.1.4.3.3　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる重度の有害事象に関する結論

申請者が実施した国内第 III 相試験 2 試験で本剤を投与された日本人被験者では、重度の有害事象の報告はあまりなかった。また、これらの事象には治験薬と関連性がなかった。海外試験でみられた重度の有害事象はその多くが皮膚の有害事象であり、その発現は本剤投与被験者の方が単剤又はゲル基剤群の被験者より高頻度であった。

2.1.4.4 感作の疑いのある事象

本剤の臨床開発プログラムで国内外において実施した試験では、感作の疑いのある事象は全てモニタリング及び評価の対象で、治験実施計画書では治験薬の再投与パッチテスト及び個々の成分パッチテストが必須となっていた。これらは国内試験（2.1.4.2 項）並びに海外第 III 相比較試験である 18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 9.5.1.3.1.8] 及び 18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 9.5.1.3.1.8] では AESI とされた。18094 及び 18089 試験では AESI は記録されなかった。

2.1.4.4.1　国内第 III 相試験における感作の疑いのある事象

27123 試験で感作が疑われたのは、本剤群 1 例（被験者 C　　、アレルギー性皮膚炎）、アダパレン 0.1%ゲル群 0 例、BPO 2.5%ゲル群 2 例（被験者 D　　、接触性皮膚炎；被験者 E　　、アレルギー性皮膚炎）であった。全ての有害事象は試験中止に至ったが、試験終了時には回復していた。本剤群の被験者の反応は中等度であった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 22]）。全ての被験者が再投与パッチテスト／成分パッチテストを受けた。その結果、本剤群の被験者は

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

BPO 成分に感作されていた。すなわち、3 例全てで BPO に対する感作が確認された。詳細については、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Listing 16.2.7.6] を参照のこと。

27125 試験では、1 年間の投与の期間中、本剤投与被験者 5 例で感作が疑われた。反応は全て中等度で、試験中止に至ったが、試験終了時までに回復した（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.3.2] ）。全ての被験者が治験薬の再投与パッチテスト／個々の成分パッチテストを受けることに同意した。その結果、被験者 F　　（皮膚刺激（保湿剤によるものを含む））及び被験者 G　　（皮膚刺激）は、再投与パッチテストで陰性であった。被験者 H　　（アレルギー性皮膚炎）及び被験者 I　　（アレルギー性皮膚炎）は、再投与パッチテストで本剤に対して強陽性を示したため、治験実施計画書に従い、各成分のパッチテストを行わなかった。被験者 J　　（アレルギー性皮膚炎）は、各成分のパッチテストで BPO に対して陽性であった。詳細については、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Listing 16.2.7.6] を参照のこと。

結論として、国内第 III 試験では 8 例で治験薬に対する感作が疑われた。BPO 2.5%ゲル群の 2 例は、BPO に対して過敏であることが確認された。残りの 6 例は本剤を投与されていたが、このうち 27123 試験の 1 例及び 27125 試験の 1 例は、本剤の BPO 成分に感作されていることが明らかになった。27125 試験の別の 2 例は本剤に感作されていたが、どの成分がこれらの被験者の過敏反応の原因であるかは不明であった。2 例は本剤に対する感作が疑われたが、再投与パッチテストで陰性であった。すなわち、感作が疑われた日本人被験者 8 例中 4 例では、アダパレンではなく、BPO に対する感作が確認され、本剤を投与された 2 例は再投与パッチテストで陰性であり、残りの 2 例は再投与パッチテストで本剤に強く感作されていると判断されたため、それ以上の評価は行われなかった。したがって、本剤に対する感作が確認されたのは、本剤投与被験者 648 例中 4 例であった。

国内第 III 相試験 2 試験では光毒性又は光感受性は報告されず、第 I 相光毒性及び光感受性試験の結果と一致していた（4.1.4 項）。

2.1.4.4.2　海外第 III 相試験における感作の疑いのある事象

18087 試験では、2 例で感作の疑いのある事象が報告されたが、確認はされなかった。このうち 1 例は本剤群、もう 1 例はアダパレン 0.1%ゲル群であった。両事象とも、12 週間の試験の 2 日目に発現したため、いずれの薬剤についても新たな感作の可能性は低かった（18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 12.2.3]）。

18088 試験では、3 例で感作の疑いのある事象が報告された。1 例は再投与パッチテストが陽性で、本剤に感作されたことが確認されたが、各成分のパッチテストでは陰性であった。もう 1 例は、再投与パッチテストの結果、本剤に感作されていないことが明らかになった。3 番目の被験者は追跡調査のためのパッチテストを受けられず、再投与パッチテストで BPO 2.5%ゲルに対する感作を確認することができなかった。18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 12.2.3] を参照のこと。

長期安全性試験である 18089 試験では、6 例が感作の疑いがあると考えられる皮膚反応を示した。このうち、3 例はパッチテストの実施を拒否した。2 例は再投与パッチテストで陰性であった。1 例は再投与パッチテストが陽性であったが、製剤の各成分のパッチテストでは陰性であった。18089 試験[5.3.5.2.2 - Section 12.5.3] を参照のこと。

18094 試験では感作症例は報告されなかった。18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 12.5.2] を参照のこと。

結論として、海外第 III 相試験 4 試験では、再投与パッチテストが陽性で本剤に対する感作が確認された被験者が 2 例（18088 及び 18089 試験各 1 例）認められた。両被験者とも、製剤の各成分を用いてさらに行われたパッチテストは陰性であった。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

海外第 III 相試験 4 試験のいずれでも光毒性又は光線過敏性反応は報告されず、第 I 相 2681 及び 2682 試験の光毒性／光感受性試験結果と一致していた（4.1.4 項）。

2.1.4.4.3　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる感作の疑いのある事象に関する結論

本剤を 1 日 1 回投与された日本人被験者では、6 例で感作の疑いのある事象が報告された（27123 試験 1 例、27125 試験 5 例）。加えて、27123 試験の BPO 2.5%ゲル群 2 例で、再投与パッチテストにより BPO に対する過敏症が確認された。BPO 成分に対する過敏症は、27125 試験の本剤投与被験者 1 例でも後に確認された。長期安全性試験であるこの 27125 試験において、2 例は再投与パッチテストで陰性であり、2 例は再投与パッチテストで強陽性反応を示したため、各成分のパッチテストは行われず、1 例は各成分に対するパッチテストで BPO に対して陽性であった。結局、全体では 6 例中 4 例で感作が確認された。

海外第 III 相試験 4 試験で感作の疑いのある事象が報告された 11 例のうち、2 例では本剤に対する感作が明らかになったが、どの成分が感作物質であるかをさらに調べたパッチテストでは陰性であった。すなわち、申請者が実施した国内及び海外第 III 相試験では、本剤に対する感作の発現率は低かった。

2.1.4.5 国内第 III 相試験における臨床的に重要な治験薬と関連性がある臨床検査結果

臨床的に重要な治験薬と関連性がある臨床検査結果は、申請者が実施した日本人被験者を対象とするいずれの第 III 相試験でも報告されなかった。より具体的に言うならば、本剤と関連性がある重要な臨床検査結果は、申請者が実施した第 III 相試験で本剤に曝露された 648 例の日本人被験者では報告されなかった。

2.1.4.6 治験手順と関連性がある有害事象

長期安全性試験である 27125 試験では、治験実施計画書の手順と関連性がある有害事象が 55 例（12.6%）で 57 件報告された（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.2.3.4]）。具体的には、これらの有害事象は治験薬に対する局所刺激反応の治療又は予防用として治験実施計画書で認められていた保湿剤の使用と関連しており、皮膚刺激 31 例、皮膚疼痛 22 例、そう痒症 1 例、皮膚剥脱 1 例及び眼瞼炎 1 例が認められた（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 28]）。これらの多くは第 1 期に発現し、全て皮膚関連の有害事象であった。治験実施計画書の手順と関連性がある有害事象は、ほとんどが軽度な反応で（重度の有害事象や重篤有害事象はなし）、試験終了時までに回復した。治験実施計画書の手順と関連性がある皮膚関連の有害事象のほとんどは、保湿剤の変更又は中止を必要とした。1 例（被験者 F　　）は AESI（アレルギー性接触皮膚炎の疑い、後に皮膚刺激に修正）により試験を中止したが、これは保湿剤及び本剤の両方と関連性があるものと考えられた。ただし、両製剤の再投与パッチテストは陰性であった。本症例については、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.5.2] を参照のこと。

27123 試験では、治験実施計画書の手順と関連性がある有害事象は報告されなかった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 19]）。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 国内第 III 相試験の SOC 及び PT 別有害事象

ISAP-J 計画書に従って 27123 及び 27125 試験の有害事象を SOC 及び PT 別に分類した表は ISAP-J [5.3.5.3.5 -Section 2.7.4.2] に記載されている。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.1.5.1.1　3 ヵ月間の比較及び長期安全性試験

有害事象の発現頻度（被験者数及び事象数）を、有害事象全体及び治験薬投与と関連性がある有害事象について、投与群及び SOC/PT 別並びに投与群及び PT 別に分類した。いずれかの治験薬投与群で発現率が 1%以上であった有害事象を SOC 及び PT 別に表 20 に示す。発現率 1%以上は、27123 試験では投与群により 1～2 例、27125 試験では 4～5 例の被験者に相当する。27123 試験の全ての投与群で最も高頻度に有害事象が発現した SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり、この SOC の有害事象は本剤群 46 例（21.7%）、アダパレン 0.1%ゲル群 15 例（14.9%）、BPO 2.5%ゲル群 16 例（15.4%）で報告された。この SOC の有害事象のうち、本剤群で高頻度に報告されたものは、皮膚刺激（26 例；12.3%）及び湿疹（7 例；3.3%）であった。これと同様に、27125 試験 - 第 1 期で最も高頻度に有害事象が発現した SOC も「皮膚および皮下組織障害」であり、この SOC の有害事象は本試験の最初の 90 日間に 106 例（24.3%）で報告された。そのうち、高頻度に報告されたものは、皮膚刺激（42 例；9.6%）、皮膚疼痛（29 例；6.7%）及び紅色汗疹（11 例；2.5%）であった。

表 20　27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期の治験薬投与被験者で発現率が 1%以上であった有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 [a]	27123 試験			27125 試験 - 第 1 期［1～90 日］
	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=212) n (%)	アダパレン 0.1%ゲル (N=101) n (%)	BPO 2.5%ゲル (N=104) n (%)	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=436) n (%)
有害事象の総発現件数	**143**	**37**	**57**	**322**
有害事象の総発現例数（%）	**95 (44.8)**	**28 (27.7)**	**39 (37.5)**	**199 (45.6)**
眼障害	**4 (1.9)**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**5 (1.1)**
- 眼そう痒症	-	1 (1.0)	-	-
- 眼瞼浮腫	-	-	1 (1.0)	2 (0.5)
胃腸障害	**11 (5.2)**	**-**	**1 (1.0)**	**17 (3.9)**
- 齲歯	-	-	-	5 (1.1)
- 下痢	4 (1.9)	-	-	3 (0.7)
- 胃炎	2 (0.9)	-	1 (1.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.4)**	**1 (1.0)**	**-**	**3 (0.7)**
- 発熱	2 (0.9)	1 (1.0)	-	3 (0.7)
免疫系障害	**1 (0.5)**	**-**	**1 (1.0)**	**1 (0.2)**
- 季節性アレルギー	1 (0.5)	-	1 (1.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**28 (13.2)**	**11 (10.9)**	**19 (18.3)**	**72 (16.5)**
- β溶血性レンサ球菌感染	-	-	1 (1.0)	-
- 気管支炎	1 (0.5)	1 (1.0)	-	-
- 胃腸炎	1 (0.5)	-	-	5 (1.1)
- 麦粒腫	1 (0.5)	1 (1.0)	-	2 (0.5)
- インフルエンザ	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	-
- 鼻咽頭炎	18 (8.5)	7 (6.9)	14 (13.5)	49 (11.2)
- 口腔ヘルペス	-	1 (1.0)	-	2 (0.5)
- 咽頭炎	4 (1.9)	-	1 (1.0)	-
- 皮下組織膿瘍	-	-	1 (1.0)	-
- 扁桃炎	-	-	1 (1.0)	-
傷害、中毒および処置合併症	**7 (3.3)**	**2 (2.0)**	**3 (2.9)**	**20 (4.6)**
- 節足動物咬傷	4 (1.9)	-	-	1 (0.2)
- 挫傷	1 (0.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
- 熱中症	-	-	1 (1.0)	-
- 靭帯捻挫	-	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.9)**	**-**	**1 (1.0)**	**3 (0.7)**
- 関節ロック	-	-	1 (1.0)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (2.4)**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**3 (0.7)**
- 卵巣新生物	-	-	1 (1.0)	-
- 皮膚乳頭腫	5 (2.4)	1 (1.0)	-	3 (0.7)
神経系障害	**4 (1.9)**	**-**	**3 (2.9)**	**10 (2.3)**
- 頭痛	3 (1.4)	-	3 (2.9)	10 (2.3)

器官別大分類／基本語 [a]	27123 試験			27125 試験 - 第 1 期［1～90 日］
	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=212) n (%)	アダパレン 0.1%ゲル (N=101) n (%)	BPO 2.5%ゲル (N=104) n (%)	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=436) n (%)
生殖系および乳房障害	**6 (2.8)**	**3 (3.0)**	**4 (3.8)**	**10 (2.3)**
- 月経困難症	5 (2.4)	3 (3.0)	4 (3.8)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (1.4)**	**-**	**2 (1.9)**	**5 (1.1)**
- アレルギー性鼻炎	2 (0.9)	-	1 (1.0)	1 (0.2)
- 通年性鼻炎	-	-	1 (1.0)	-
皮膚および皮下組織障害	**46 (21.7)**	**15 (14.9)**	**16 (15.4)**	**106 (24.3)**
- ざ瘡	3 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.7)
- アレルギー性皮膚炎	2 (0.9)	-	1 (1.0)	5 (1.1)
- アトピー性皮膚炎	3 (1.4)	1 (1.0)	-	4 (0.9)
- 接触性皮膚炎	-	-	1 (1.0)	-
- 発汗障害	-	-	1 (1.0)	-
- 湿疹	7 (3.3)	5 (5.0)	1 (1.0)	10 (2.3)
- 多形紅斑	-	-	1 (1.0)	-
- 紅色汗疹	1 (0.5)	1 (1.0)	-	11 (2.5)
- 爪甲離床症	-	-	1 (1.0)	-
- 皮膚疼痛	-	-	-	29 (6.7)
- そう痒症	1 (0.5)	1 (1.0)	-	4 (0.9)
- 全身性皮疹	-	-	1 (1.0)	-
- 脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	-	2 (1.9)	1 (0.2)
- 皮膚刺激	26 (12.3)	7 (6.9)	5 (4.8)	42 (9.6)
- 日光皮膚炎	1 (0.5)	-	2 (1.9)	1 (0.2)

a) 同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
発現例数 = 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数。
有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.4]

27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.3.3.2] に示すように、27123 試験の本剤群で高頻度に報告された有害事象は、皮膚刺激（26 例；12.3%）、鼻咽頭炎（18 例；8.5%）及び湿疹（7 例；3.3%）であった。また、本剤群で高頻度に報告された投与と関連性がある有害事象は、皮膚刺激（22 例、10.4%）であった（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.3.3.3] ）。アダパレン 0.1%ゲル群で高頻度に報告された有害事象は、皮膚刺激（7 例；6.9%）、鼻咽頭炎（7 例；6.9%）及び湿疹（5 例；5.0%）であった。BPO 2.5%ゲル群で高頻度に報告された有害事象は、鼻咽頭炎（14 例；13.5%）、皮膚刺激（5 例；4.8%）及び月経困難症（4 例；3.8%）であった。また、治験薬と関連性がある有害事象に関して言えば、高頻度に報告された有害事象は、アダパレン 0.1%ゲル群の 3 例（3.0%）及び BPO 2.5%ゲル群の 3 例（2.9%）における皮膚刺激であった。

27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.3.3.2] に示すように、27125 試験－第 1 期（投与最初の 90 日間）で高頻度に報告された有害事象は、鼻咽頭炎（49 例；11.2%）、皮膚刺激（42 例；9.6%）、皮膚疼痛（29 例；6.7%）、月経困難症（10 例；2.3%）、頭痛（10 例；2.3%）及び湿疹（10 例；2.3%）であった。また、本試験の第 1 期で高頻度に報告された投与と関連性がある有害事象は皮膚刺激（24 例、5.5%）であった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.3.3.3] ）。

27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.3.3.5] に示すように、27125 試験の 1 年間の期間中には、311 例（71.3%）で 884 件の有害事象が報告された。特に多くの被験者でこれらの有害事象が報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」（45.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（34.6%）、「胃腸障害」（9.6%）及び「傷害、中毒および処置合併症」（9.6%）であった。また、とりわけ高頻度に報告された有害事象は、鼻咽頭炎（146 例、33.5%）及び皮膚刺激（65 例、14.9%）であった。有害事象の発現率は第 1 期、特に最初の 30 日間が高かった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.6] ）。皮膚関連の有害事象も第 1 期に高頻度に報告された。

治験薬と関連性がある有害事象に関しては、表 21 に示すように、27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期とも、主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。この SOC の有害事象のうち、27123 試験で高頻度に報告された本剤投与と関連性がある有害事象は皮膚刺激（22 例；10.4%）であり、27125 試験 - 第 1 期で高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は皮膚刺激（24 例；5.5%）及び皮膚疼痛（6 例；1.4%）であった。

27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 14.3.3.6] に示すように、27125 試験の 1 年間の期間中、治験薬と関連性がある有害事象の主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」（42 例；9.6%）で、次いで「眼障害」（2 例；0.5%）及び「傷害、中毒および処置合併症」（1 例；0.2%）であった。これら治験薬と関連性がある有害事象の圧倒的多数は第 1 期に報告された。全期において高頻度に報告された有害事象は、皮膚刺激（30 例；6.9%）及び皮膚疼痛（6 例；1.4%）であった。

27123 試験では、日光皮膚炎が本剤群 1 例（0.5%）及び BPO 2.5%ゲル群 2 例（1.9%）で報告された（27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 14.3.3.5] ）。これらのうち、本剤群の 1 例及び BPO 群の 1 例は、治験薬と関連性がある日光皮膚炎であった（表 21）。

27125 試験では、本剤と関連性があるサンバーンが第 1 期に 1 例（0.2%）で報告され、治験薬の投与が中断された。この被験者はその後まもなく皮膚疼痛（軽度）により試験を中止したが、同事象には治験薬と関連性があった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.5.3] ）。また、治験薬と関連性があり、治験薬の投与の中断に至った（ただし、中止には至らなかった）日光皮膚炎が第 2 期に 1 例（0.2%）で報告された（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 27] ）。

27123 及び 27125 試験を併合した場合の有害事象の SOC 及び PT 別要約は ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.12] に記載されている。また、これら国内第 III 相試験を併合した場合の治験薬と関連性がある有害事象の SOC 及び PT 別要約は ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.13] に記載されている。

表 21　27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期の治験薬と関連性がある有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 [a]	27123 試験 アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=212) n (%)	27123 試験 アダパレン 0.1%ゲル (N=101) n (%)	27123 試験 BPO 2.5%ゲル (N=104) n (%)	27125 試験 第 1 期 [1～90 日] アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル (N=436) n (%)
有害事象の総発現件数	**29**	**3**	**7**	**39**
有害事象の総発現例数（%）	**27 (12.7)**	**3 (3.0)**	**7 (6.7)**	**36 (8.3)**
眼障害	**-**	**-**	**1 (1.0)**	**2 (0.5)**
- 眼瞼炎	-	-	-	1 (0.2)
- 眼瞼浮腫	-	-	1 (1.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**-**	**-**	**-**	**1 (0.2)**
- サンバーン	-	-	-	1 (0.2)
臨床検査	**1 (0.5)**	**-**	**-**	**-**
- 皮膚テスト陽性	1 (0.5)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	**27 (12.7)**	**3 (3.0)**	**6 (5.8)**	**35 (8.0)**
- アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	-	1 (1.0)	3 (0.7)
- 接触性皮膚炎	-	-	1 (1.0)	-
- 紅斑	2 (0.9)	-	-	-
- 皮膚疼痛	-	-	-	6 (1.4)
- そう痒症	-	-	-	2 (0.5)
- 皮膚びらん	1 (0.5)	-	-	-
- 皮膚剥脱	-	-	-	1 (0.2)
- 皮膚刺激	22 (10.4)	3 (3.0)	3 (2.9)	24 (5.5)
- 日光皮膚炎	1 (0.5)	-	1 (1.0)	-

a) 同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
発現例数 = 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数。
有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。

出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.5]

2.1.5.1.2　1 年間の長期長期安全性試験

27125 試験で発現率が 1%以上であった TEAE の SOC 及び PT 別要約は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 23] に記載されている。4 期を合計すると、最も高頻度に有害事象が報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（199 例；45.6%）で、次いで「皮膚および皮下組織障害」（151 例；34.6%）であった。また、これらの SOC の有害事象で高頻度に報告されたものは鼻咽頭炎（146 例、33.5%）及び皮膚刺激（65 例、14.9%）であり、3 番目に多く報告された有害事象は皮膚疼痛（29 例；6.7%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は各期で発現率に差がなかったが、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の多くは投与を継続するにつれて減少した。

治験薬と関連性がある有害事象の SOC 及び PT 別要約は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 27] に記載されている。治験薬と関連性がある有害事象は全て皮膚関連の有害事象であった。そのほとんどは第 1 期に報告され、主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。有害事象の発現率は投与を継続するにつれて減少し、第 4 期には治験薬と関連性がある有害事象の報告はなかった。このことは、曝露期間の延長とともに皮膚忍容性が改善したことを示していた。4 期を併せたとき、最も高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は皮膚刺激（30 例；6.9%）であり、次いで皮膚疼痛（6 例、1.4%）であった。

2.1.5.1.3　第 III 相試験（12 ヵ月間併合）のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル投与被験者における副作用

国内第 III 相試験 2 試験で本剤を投与された全ての日本人被験者における治験薬と関連性がある有害事象の SOC 及び PT 別要約を表 22 に示す。この表は、国内試験の被験者における副作用の発現率のデータを最も包括的に示すために作成した。副作用は全て皮膚関連であり、高頻度に報告された副作用は皮膚刺激であった（52 例；8.0%）。その他の副作用の発現率は全て 1%未満であった。

表 22　27123 及び 27125 試験（12 ヵ月間併合）におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと関連性がある有害事象の器官別大分類及び基本語別要約（安全性解析対象集団）

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

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

b) 27123 試験の被験者 C　　は副作用「アレルギー性皮膚炎」も有していた。この被験者では、再投与パッチテストの反応を回復させるために治療が行われたことから、副作用「皮膚テスト陽性」が報告された。

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。SPR27125 試験については、全ての有害事象を対象とした。
発現例数 = 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数。
有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.2.13]

アレルギー性皮膚炎が報告された 4 例では、その全てで再投与パッチテストの反応が陽性であった。4 例中 2 例で個々の成分のパッチテストを行ったところ、BPO 成分に対してのみ陽性であった。他の 2 例については、再投与パッチテストの反応が強陽性（それぞれグレード 3 及びグレード 4）であったため、治験実施計画書に従い、個々の成分のパッチテストは行われなかった。なお、1 例（被験者 C　　）では再投与パッチテストの反応の回復に治療を要したため、副作用「皮膚テスト陽性」が報告された。したがって、この被験者では 2 件の副作用（「皮膚テスト陽性」及び「アレルギー性皮膚炎」）が記録された（表 22 参照）。詳細については、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.3.2.4] を参照のこと。

2.1.5.2 海外第 III 相試験の SOC 及び PT 別有害事象

ISAP-F に従って海外第 III 相試験の有害事象を SOC 及び PT 別に分類した表は、ISAP-F [5.3.5.3.6 – Table 2.1.1 – Table 2.1.8]（3 ヵ月までの有害事象）及び ISAP-F [5.3.5.3.6 – Table 2.2.1 – Table 2.2.8]（併合した試験の有害事象）に記載されている。

2.1.5.2.1　3 ヵ月間の比較及び長期安全性試験

全体としては、併合した比較試験の 4 投与群（ゲル基剤群を含む）及び長期安全性試験（最初の 90 日間）の本剤投与被験者で有害事象の発現率が最も高かった SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった（ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.4] ）。この SOC の有害事象で高頻度に報告されたものは皮膚乾燥であり、同事象は併合した比較試験の本剤群 134 例（13.6%）、アダパレン 0.1%ゲル群 97 例（9.8%）、BPO 2.5%ゲル群 46 例（4.7%）及びゲル基剤群 36 例（4.0%）で報告された。皮膚乾燥は長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間でも 71 例（15.7%）で報告され、その割合は併合した比較試験の 12 週間投与の本剤群と同程度であった。併合した比較試験の全ての投与群及び長期安全性試験で次に高頻度に有害事象が報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、その主なものは鼻咽頭炎（いずれの投与群も 5%未満）であった。ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.2] に示すように、各試験及び投与群を通じて最も高頻度に報告された有害事象は皮膚乾燥であり、次いで鼻咽頭炎及び皮膚刺激であった。

治験薬と関連性がある有害事象（ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.5] ）でも、その発現率には同様の傾向が認められた。主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり、併合した比較試験の全ての投与群及び長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間で高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は皮膚乾燥であった。同事象は併合した試験の本剤群では 130 例（13.2%）で報告され、これに対し、アダパレン 0.1%ゲル群では 93 例（9.4%）、BPO 2.5%ゲル群では 45 例（4.6%）、ゲル基剤群では 32 例（3.5%）で報告された。治験薬と関連性がある皮膚乾燥は長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間でも 69 例（15.3%）で報告された。すなわち、比較試験の 12 週間投与の被験者における本剤と関連性がある皮膚乾燥の発現率は、長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間における発現率と同程度であった。ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.3] に示すように、各試験及び投与群を通じて最も高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は皮膚乾燥であり、次いで皮膚刺激及び皮膚灼熱感であった。併合した試験の本剤群では皮膚刺激は 33 例（3.4%）で報告され、これに対し、アダパレン 0.1%ゲル群では 26 例（2.6%）、BPO 2.5%ゲル群では 7 例（0.7%）、ゲル基剤群では 6 例（0.7%）で報告された。長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間でも皮膚刺激は 8 例（1.8%）で報告された。併合した試験の本剤群では皮膚灼熱感は 26 例（2.6%）で報告され、これに対し、

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

アダパレン 0.1%ゲル群では 5 例（0.5%）、BPO 2.5%ゲル群では 4 例（0.4%）、ゲル基剤群では 3 例（0.3%）で報告された。長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間でも皮膚刺激は 49 例（10.8%）で報告された。

2.1.5.2.2　1 年間の長期安全性試験

18089 試験の 4 期を通じた有害事象を SOC 及び PT 別に要約し、総発現率が高い SOC 順に並べたものは 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table SAF 5.1] に記載されている。なお、ISAP の表では MedDRA 第 15 版、治験総括報告書の表では MedDRA 第 6.1 版を用いて有害事象を読み替えたため、この表を ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.4] と直接比較することはできない。それでも、前述したように、全体として最も高頻度に有害事象が報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、この SOC の主な有害事象は鼻咽頭炎であった。次に高頻度に有害事象が報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり、この SOC の主な有害事象は皮膚乾燥であった。重要な点として、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現率は各期を通じて比較的一定であったのに対し、SOC「皮膚および皮下組織障害」の多くの有害事象の発現率は、投与を継続するにつれて減少した。

各期を通じた治験薬と関連性がある有害事象の SOC 及び PT 別要約は 18089 試験[5.3.5.2.2 - Table SAF 8.1] に記載されている。ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 2.1.5] に示すように、最も高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は、SOC「皮膚および皮下組織障害」のものであった。この SOC 及び治験薬と関連性がある有害事象が分類された他の SOC では、有害事象の大多数は第 1 期に発現し、その後の期にはほとんど、又は全く報告されなかった。SOC「皮膚および皮下組織障害」で高頻度に報告された治験薬と関連性がある有害事象は皮膚乾燥であった。

2.1.5.3 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる SOC 及び PT 別有害事象の結論

27123 試験及び 27125 試験 - 第 1 期で高頻度に報告された有害事象は、有害事象全体でも、本剤と関連性がある有害事象でも、皮膚刺激であった。皮膚刺激は、アダパレン 0.1%ゲル群及び BPO 2.5%ゲル群でも、高頻度に報告された投与と関連性がある有害事象であったが、その発現率は本剤群より低かった。この 3 投与群で報告された有害事象は、アダパレンと BPO の両方でよく知られている刺激性と一致するものであった。

国内長期安全性試験である 27125 試験において 4 期全体で高頻度に報告された有害事象は、発現率が高い順から鼻咽頭炎、皮膚刺激及び皮膚疼痛であった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は時間とともに減少した。治験薬と関連性がある有害事象に関して言えば、最も高頻度に報告された有害事象は皮膚刺激であり、次いで皮膚疼痛であった。全体としてみると、治験薬と関連性があると判断された有害事象はほぼ全てが第 1 期に発現し、その後の期には治験薬と関連性がある有害事象はほとんど、又は全く発現しなかった。

国内第 III 相試験 2 試験で本剤を投与され、治験薬と関連性がある有害事象（副作用）が報告された全ての日本人被験者で高頻度に報告されたものは、皮膚刺激（648 例中 52 例；8.0%）であった。その他の副作用の発現率は全て 1%未満であった。また、副作用は全て皮膚関連であった。

3 ヵ月間の海外試験の本剤投与被験者で高頻度に報告された有害事象は、有害事象全体でも、投与と関連性がある有害事象でも、また、併合した第 III 相比較試験でも、長期安全性試験の最初の 3 ヵ月でも、皮膚乾燥であった。皮膚乾燥は、アダパレン 0.1%ゲル群及び BPO 2.5%ゲル群でも、有害事象全体及び投与と関連性がある有害事象において高頻度に報告されたが、その発現率は本剤群より低かった。国内試験と同様、この実薬投与群 3 群で報告された有害事象は、アダパレンと BPO の両方でよく知られている刺激性と一致するものであった。

海外長期安全性試験である 18089 試験において 4 期全体で最も高頻度に報告された有害事象は鼻咽頭炎で、次いで皮膚乾燥であった。したがって、主な有害事象という点で、海外長期安全性試験は国内長期安全性試験と同様であった。27125 試験と同様、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の報告頻度は時間とともに減少した。治験薬と関連性がある有害事象に関して言えば、高頻度に報告された有害事象は皮膚乾燥であった。治験薬と関連性がある全ての有害事象についてみると、その大多数は第 1 期に発現し、その後の期にはほとんど、又は全く発現しなかった。

結論として、国内及び海外第 III 相試験では、本剤投与被験者並びに単剤及びゲル基剤投与被験者のいずれでも、有害事象の主な SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。また、この SOC の中で国内試験の投与群を通じて高頻度に報告された有害事象（PT）は皮膚刺激であり、海外試験の投与群を通じて高頻度に報告された有害事象（PT）は皮膚乾燥であった。皮膚刺激（日本人被験者）及び皮膚乾燥（海外試験の被験者）は、この SOC「皮膚および皮下組織障害」の中で高頻度に報告された、治験責任（分担）医師により治験薬と関連性があると判断された有害事象でもあった。

2.1.6　有害事象の結論

- 国内第 III 相実薬対照比較試験である 27123 試験で有害事象が認められた被験者は、有害事象全体でも、治験薬と関連性がある有害事象でも、本剤群の方がアダパレン 0.1%ゲル群又は BPO 2.5%ゲル群より多かった。同様に、併合した海外第 III 相基剤対照比較試験で有害事象が報告された被験者は、有害事象全体でも、治験薬と関連性がある有害事象でも、本剤群の方が単剤又はゲル基剤群より多かった。全ての有害事象及び本剤と関連性がある有害事象の発現率（有害事象を有する被験者の割合（%））は、実薬対照比較試験である 27123 試験と長期安全性試験である 27125 試験で同程度であった。同じく、併合した海外第 III 相試験のデータと海外長期安全性試験である 18089 試験の結果は同様であった。すなわち、国内第 III 相比較試験及び国内第 III 相長期安全性試験の有害事象プロファイルは、併合した海外第 III 相比較試験及び海外第 III 相長期安全性試験のものと一致していた。

- 長期安全性試験データを検討すると、国内及び海外長期安全性試験とも、有害事象を有する被験者の割合が最も高かったのは最初の 90 日間で、その後は減少した。すなわち、有害事象の発現率は、申請者が実施し、本申請で考察した第 III 相試験において、1 年間まで投与期間の延長（曝露量の増加）に伴う増加を示さなかった。

- 有害事象が報告された被験者の割合は、有害事象全体では国内第 III 相試験の本剤投与被験者の方が海外試験の本剤投与被験者より若干高かったが、治験薬と関連性がある有害事象については海外試験の方が国内試験に比べ 2 倍多かった。皮膚／皮膚関連の有害事象でも、有害事象全体及び治験薬と関連性がある有害事象において、有害事象一般と同様のパターンが認められ、皮膚／皮膚関連の有害事象全体の発現率は本剤を投与された日本人被験者の方が外国人被験者より高かったが、治験薬と関連性がある皮膚／皮膚関連の有害事象の発現率は日本人被験者の方が外国人被験者より低かった。これらのパターンは、治験実施計画書に規定された有害事象の報告方法が国内試験と海外試験で異なることに関連している可能性があった（海外試験では保湿剤による治療を必要とした局所刺激性事象を有害事象とみなしたが、国内試験ではこれらを有害事象とみなさなかった）。

- 申請者が実施した試験では本剤と関連性がある重篤有害事象の報告はなかった。重篤有害事象は、国内第 III 相比較試験である 27123 試験では報告されず、27125 試験では 6 例（1.4%）でのみ報告された（治験薬投与との関連性なし）。同様に、海外第 III 相試験 4 試験で報告された重篤有害事象も比較的少数で、治験薬と関連性がなかった。

- 本剤投与被験者で有害事象により試験の参加を中止した例は、国内第 III 相比較試験である 27123 試験でも併合した海外第 III 相比較試験でも少数であった（それぞれ 4.2%及び 2.0%）。長期安全性試験では、有害事象による試験中止のほとんどは第 1 期に報告された。国内及び

海外試験とも、試験中止に至ったものの多くは皮膚／皮膚関連の有害事象であった。国内試験の主な中止理由は皮膚刺激であり、同事象は海外試験でもざ瘡とともに主な中止理由であった。すなわち、第 III 相試験での有害事象による試験中止はあまりなく、有害事象全般、その中でも特に皮膚の有害事象は管理可能であったことが示唆された。

- 本剤を投与された日本人被験者では、重度と考えられる有害事象は 4 例（0.9%；全て長期安全性試験である 27125 試験）のみで報告され、いずれも治験薬との関連性がなかった。これら重度の有害事象は全て重篤有害事象でもあった。海外試験では、全体で、第 III 相比較試験 3 試験の 15 例（1.5%）及び長期安全性試験（最初の 3 ヵ月間）の 10 例（2.2%）で重度の有害事象が報告された。また、海外長期安全性試験では、19 例（4.2%）で重度の有害事象が報告された。すなわち、申請者が実施した試験における有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、管理可能であった。本剤と関連性がある重度の有害事象により試験参加を中止した日本人被験者はいなかった。

- 国内第 III 相試験の最初の 12 週間の本剤投与被験者で報告された AESI は、全てアレルギー反応の疑いがある事象であり、27123 試験が 1 例、27125 試験が 5 例であった。また、その内訳は、皮膚刺激 2 例及びアレルギー性皮膚炎 4 例であった。27123 試験の本剤群の 1 例及び 27125 試験の 1 例は、製剤の BPO 成分に対する感作を示すことが明らかになった。2 例は再投与パッチテストで陰性であり、2 例は再投与パッチテストで本剤に対して陽性であったが、各成分に対する感作はそれ以上評価できなかった。また、海外第 III 相試験 4 試験では、再投与パッチテストの陽性結果から本剤に対する感作が確認された被験者が 2 例いたが、製剤の各成分を用いてさらに行われたパッチテストは陰性であった。すなわち、本剤を最長 1 年間塗布しても感作性は低い。本剤に対する過敏症の疑いがある事象の発現があまりなかったことは、本剤の安全性プロファイルがアレルギー反応に関しては許容できるものであることを裏付けていた。

- 27125 試験では、治験手順と関連性がある有害事象が 55 例（12.6%）で報告されたが、これらは治験薬に対する局所刺激反応の治療又は予防用として試験で認められていた保湿剤の使用と関連していた。これらは全て皮膚関連で、ほとんどが軽度であり、保湿剤の銘柄変更又は塗布中止のいずれかにより、試験終了時までに回復した。

- 国内及び海外第 III 相試験とも、有害事象の主なカテゴリーは、投与群を通じて SOC「皮膚および皮下組織障害」であった。この SOC の中で、27123 試験の本剤群及び 27125 試験の最初の 3 ヵ月間において高頻度に報告された有害事象（PT）は、皮膚刺激であった。また、1 年間の期間についてみた場合、27125 試験の有害事象の多くは第 1 期に発現していた。海外試験（併合した比較試験及び長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間）の本剤投与被験者において高頻度に報告された SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象（PT）は、皮膚乾燥であった。また、1 年間の期間についてみた場合、長期安全性試験である 18089 試験の有害事象の多くは第 1 期に発現していた。

- 国内及び海外試験で報告された皮膚及び皮膚関連の有害事象の頻度は、アダパレンと BPO でよく知られている刺激性と一致するものであった。

- 国内試験において本剤を最長 1 年間投与された被験者で報告された治験薬投与と関連性がある主な有害事象（副作用）は、皮膚刺激（8.0%）であった。皮膚刺激は、個々の国内第 III 相試験の最初の 3 ヵ月間でも高頻度に報告された副作用であった。併合した海外第 III 相比較試験及び長期安全性試験の最初の 3 ヵ月間の副作用としては、皮膚乾燥が高頻度に報告された。皮膚乾燥は、長期安全性試験である 18089 試験の 1 年間の投与期間中における主な副作用でもあった。国内及び海外試験の副作用プロファイルとも、アダパレンと BPO の両方でよく知られている刺激性と一致するものであった。

- 第 III 相試験に組み入れられた日本人被験者では、本剤の投与と関連性がある全身性の有害事象はなかった。

- 申請者により実施された国内及び海外試験の有害事象データは、有害事象のプロファイルが二つの地域で類似しており、本剤の忍容性は日本人被験者でも欧米人被験者でも等しく良好であることを示していた。すなわち、臨床開発プログラムで観察された有害事象のプロファイルは、欧米人被験者と類似性があり、今回の申請対象である日本人集団における本剤の安全性を確実に示すものである。

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤有害事象、試験中止に至った有害事象及び個々の治験実施計画書で定義された AESI の文章による説明は、それぞれの治験総括報告書に記載されている。これらの説明が記載されている治験総括報告書を表 23 に示す。記載箇所はこれらの報告書にリンクしている。

表 23　治験総括報告書における文章による患者の説明の記載箇所

試験番号	治験総括報告書番号	記載箇所	文章による記載内容
海外試験			
2674	RD.03.SRE.2674	[5.3.5.4.3 - Section 12.3.3.1]	試験中止に至った有害事象
2681	RD.03.SRE.2681	該当せず	なし
2682	RD.03.SRE.2682	該当せず	なし
2683	RD.03.SRE.2683	[5.3.5.4.6 - Section 12.3.3]	皮膚の有害事象
2685	RD.03.SRE.2685	[5.3.3.2.1 - Section 12.4.4]	アダパレン 0.1%ゲルの投与と関連性がある有害事象
2687	RD.03.SRE.2687	該当せず	なし
18087	RD.06.SRE.18087	[5.3.5.1.4 - Section 12.3.2]	重篤有害事象、試験中止に至った有害事象
18088	RD.06.SRE.18088	[5.3.5.1.5 - Section 12.3.2]	重篤有害事象、試験中止に至った有害事象
18089	RD.06.SRE.18089	[5.3.5.2.2 - Section 12.3.2.2, Section 12.3.2.3]	重篤有害事象 試験中止に至った有害事象
18094	RD.06.SRE.18094	[5.3.5.1.3 - Section 12.3.2]	重篤有害事象、試験中止に至った有害事象
18097	RD.06.SRE.18097	該当せず	なし
国内試験			
27121	RDT.07.SRE.27121	該当せず	なし
27122	RDT.07.SRE.27122	[5.3.3.1.1 - Section 12.3.2]	試験中止に至った有害事象
27123	RDT.07.SRE.27123	[5.3.5.1.2 - Section 12.3.2]	試験中止に至った有害事象、AESI、妊娠
27124	RDT.07.SRE.27124	[5.3.5.1.1 - Section 12.3.2]	重篤有害事象、試験中止に至った有害事象
27125	RDT.07.SRE.27125	[5.3.5.2.1 - Section 12.3.5]	重篤有害事象、試験中止に至った有害事象、AESI、妊娠
27126	RDT.07.SRE.27126	[5.3.5.4.2 - Section 12.3.2]	試験中止に至った有害事象

AESI = 特に注目すべき有害事象。

3　臨床検査値の評価

以下のデータの収集元である国内外の各試験の臨床検査結果（これらの試験では必ずしも、安全対策としての臨床検査データの収集を各治験実施計画書中で規定してはいなかった）は、各治験総括報告書中に記載されている。個々の治験総括報告書中の臨床検査データの記載箇所（入手した箇所）を表 24 に示す。

表 24　各治験総括報告書中の臨床検査結果の記載箇所

試験番号	治験総括報告書番号	記載箇所
海外試験		
2674	RD.03.SRE.2674	該当せず
2681	RD.03.SRE.2681	該当せず
2682	RD.03.SRE.2682	該当せず
2683	RD.03.SRE.2683	該当せず
2685	RD.03.SRE.2685	[5.3.3.2.1 - Section 12.5]
2687	RD.03.SRE.2687	該当せず
18087	RD.06.SRE.18087	該当せず
18088	RD.06.SRE.18088	該当せず
18089	RD.06.SRE.18089	[5.3.5.2.2 - Section 12.4]
18094	RD.06.SRE.18094	該当せず
18097	RD.06.SRE.18097	[5.3.3.2.2 - Section 12.4]
国内試験		
27121	RDT.07.SRE.27121	[5.3.5.4.1 - Section 12.4]
27122	RDT.07.SRE.27122	[5.3.3.1.1 - Section 12.4]
27123	RDT.07.SRE.27123	[5.3.5.1.2 - Section 12.4]
27124	RDT.07.SRE.27124	[5.3.5.1.1 - Section 12.4]
27125	RDT.07.SRE.27125	[5.3.5.2.1 - Section 12.4]
27126	RDT.07.SRE.27126	[5.3.5.4.2 - Section 12.4]

この「臨床的安全性の概要」中で論じている 17 試験中 9 試験は、安全性を追跡するために臨床検査を実施していた。データを記録した海外試験 3 試験において、安全性シグナル及び異常な傾向は認められなかった。臨床検査データを収集した他 6 試験は国内で実施されたものであり、「臨床的安全性の概要」の本項において詳述していく。

アダパレン 0.1%ゲルの副作用プロファイルに関して、実際に国内の添付文書において特定されている臨床検査異常に特に注意し、本剤の開発プログラムにおいて何らかの異常所見が検出されていないかを確認した。

27121 試験において、1 例の被験者からアラニンアミノトランスフェラーゼ及びガンマグルタミルトランスフェラーゼの臨床的に重大な増加が有害事象として報告された。これらの有害事象は治験薬と関連性なしと判断された。本試験の他の被験者には、他の臨床的に意義のある異常値は報告されなかった。詳細は 27121 試験 [5.3.5.4.1 - Section 12.4.2]を参照のこと。

27122 試験において、試験に参加したいずれの被験者にも、臨床的に意義のある臨床検査値異常は報告されなかった。

27124 試験において、BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%を投与した被験者に、臨床的に意義のある臨床検査値異常が数件報告された。詳細は 27124 試験 [5.3.5.1.1 - Section 12.4.2]を参照のこと。

27126 試験において、1 例の被験者に、治験薬との関連性なしと報告された臨床的に意義のある ALT 増加が報告された。詳細は 27126 試験 [5.3.5.4.2 - Section 12.4.2.3]を参照のこと。本試験の他の被験者には、他の臨床的に重大な異常値は報告されなかった。

いずれも第 III 相試験である 27123 試験と 27125 試験において、以下の臨床検査を実施した。

- 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、及び血小板数。
- 血液生化学的検査：総蛋白質、アルブミン、総コレステロール、クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸、総ビリルビン、直接反応型ビリルビン、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT アラニントランスアミナーゼ）、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミルトラン

スペプチダーゼ／トランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、C-反応性蛋白質、トリグリセリド、ブドウ糖、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム。

- 半定性的尿検査：蛋白質、ブドウ糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン。

臨床検査値は記述統計量により要約した。血液学的検査及び生化学的検査の各パラメータを、各実施時期で定量解析（N、平均値、SD、中央値、範囲）及び定性解析（n、%）した。実施時期は、両試験のスクリーニング時及び最終来院時、並びに 27125 試験の 3 ヵ月目、6 ヵ月目及び 9 ヵ月目の来院時であった。標準単位で示される定量値を入手できた実施時期ごとに要約し、さらにベースラインから各時点までの変化量も要約した。基準値範囲に照らして低値、正常値、高値であった被験者の頻度を、入手できた実施時期ごと及び最終来院時に要約した。各試験のベースライン及び入手できた各実施時期のデータを示す、シフトテーブルを作成した。傾向を示すためのグラフも作成した。

尿検査の各パラメータを、実施時期と最終来院時に定性解析した（n、%）。

これら 2 試験を併合した臨床検査パラメータの要約は作成しなかった。個々の試験結果は個別に示す。

3.1 第 III 相 27123 試験における臨床検査結果

安全性に関する臨床検査をスクリーニング時、ベースライン時及び 12 週目／試験中止時に行った。

治験薬と関連性のある有害事象として報告された、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査上の異常はなかった。基準値範囲外の一部の値が治験責任（分担）医師により臨床的に意義のある変動と報告されたが、これらはベースライン時に認められていた、又は基準値範囲に向かう傾向があったことから、有害事象とは判断されなかった。

3.1.1 血液学的検査結果

被験者の大半は、ベースラインから 12 週目までと最終来院時において基準値範囲内を維持していた。27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.4]を参照のこと。

3.1.1.1 ベースラインから最終来院時までの平均変化量

全ての血液学的検査パラメータについて、ベースラインと 12 週目／試験中止時に採取した検体間で、その中央値に異常な変化は認められなかった。各パラメータに関するベースラインからの平均変化量は、投与群間（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%群、アダパレン 0.1%群、BPO 2.5%群、ゲル基剤群）でおおむね類似していた。詳細は 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.1] を参照のこと。

3.1.1.2 数値の推移

いずれのパラメータについても、ベースライン値から 12 週目／試験中止時までの推移に異常なパターンは認められなかった。シフトテーブルの記載箇所については 27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.2]を参照のこと。

3.1.2 血液生化学的検査結果

被験者の大半は、ベースラインから 12 週目までと最終来院時において基準値範囲内を維持していた。27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 12.4]を参照のこと。

3.1.2.1 ベースラインから各試験来院までの平均変化量

全ての生化学的検査パラメータについて、ベースラインと 12 週目／試験中止時に採取した検体間で、その平均値に異常な変化は認められなかった。各パラメータに関するベースラインからの平均変化量は、投与群間（本剤群、アダパレン 0.1%群、BPO 2.5%群、ゲル基剤群）でおおむね類似していた。詳細は 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.1]を参照のこと。

3.1.2.2 数値の推移

いずれのパラメータについても、ベースライン値から最終来院時までの推移に異常なパターンは認められなかった。シフトテーブルの記載箇所については 27123 試験[5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.2]を参照のこと。

3.1.3　尿検査結果

尿検査の各パラメータは、その頻度分布（低値、基準値範囲内、高値）に関して、ベースライン及び 12 週目／試験中止時に検討した。

臨床検査値の中央値について、臨床的に重大な経時的変化は認められなかった。27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.1]を参照のこと。治験薬と関連性あると判断された、臨床的に意義のある尿検査結果は認められなかった。27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.4.2.3]を参照のこと。

3.2　第 III 相長期安全性 27125 試験における臨床検査結果

安全性に関する臨床検査を、スクリーニング時、ベースライン時、3 ヵ月目、6 ヵ月目、9 ヵ月目及び最終来院時に行った。

血液学的検査 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.1]、血液生化学的検査 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.2]、及び尿検査 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.3] について報告された臨床的に意義のある臨床検査値異常で、治験薬と関連性あると判断された有害事象として報告されたものはなかった。一部の症例では、治験責任（分担）医師がその結果を臨床的に意義がある変動と判断したが、基準値範囲内にある傾向がある、又は同じ結果がベースラインで認められていたことから、有害事象とは報告されなかった。

3.2.1　血液学的検査結果

被験者の大半は、ベースラインから 12 ヵ月目までと最終来院時において基準値範囲内を維持していた。詳細は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.2.1]を参照のこと。

3.2.1.1 ベースラインから最終来院時までの平均変化量

全ての血液学的検査パラメータについて、ベースラインと全ての実施時期に採取した検体間で、その平均値及び中央値に異常な変化は認められなかった。詳細は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.1.1]を参照のこと。

3.2.1.2 数値の推移

いずれのパラメータについても、ベースライン値から各実施時期までの推移に異常なパターンは認められなかった。27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 31]は、ベースラインから各実施時期及び最終来院時までの関連する推移を示している。臨床的に重大なものはなかった。有害事象として報告された推移について、治験薬と関連性あると判断されたものはなかった。さらに、個々の被験者に

おいて報告された臨床的に意義のある異常は、治験薬と関連性のないものであった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.1]）。

3.2.2　血液生化学的検査結果

被験者の大半は、ベースラインから 12 ヵ月目までと最終来院時において基準値範囲内を維持していた。詳細は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.2.2]を参照のこと。

3.2.2.1 ベースラインから最終来院時までの平均変化量

全ての生化学的検査パラメータについて、ベースラインと全ての実施時期に採取した検体間で、その平均値及び中央値に異常な変化は認められなかった。詳細は 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.1.2]を参照のこと。

3.2.2.2 数値の推移

いずれのパラメータについても、ベースライン値から各実施時期までの推移に異常なパターンは認められなかった。27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 32]は、ベースラインから各実施時期及び最終来院時までの関連する推移のデータを示している。臨床的に重大な推移はなかった。有害事象として報告された推移について、治験薬と関連性あると判断されたものはなかった。さらに、個々の被験者において報告された臨床的に意義のある異常は、治験薬と関連性のないものであった（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.2]）。

3.2.3　尿検査結果

尿検査の各パラメータは、ベースライン時、各実施時期及び最終来院時までの頻度分布（「－」又は「＋」）に関して考察した（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.1.3]）。総じて、注目すべき経時的変化は認められなかった。

いずれのパラメータについても、異常な傾向は確認されなかった。個々の被験者の臨床的に意義のある異常については、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.4.2.3.3]で考察している。これらの臨床的に意義のある結果のうち、有害事象と判断されたものを含め、治験薬と関連性があると判断されたものはなかった。

3.2.4　第 III 相国内試験における臨床検査解析の結論

日本人被験者を対象に実施したいずれの第 III 相試験においても、血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査の全パラメータについて、異常な傾向は認められなかった。これらの結果は、日本人被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験の結果、並びに臨床検査を実施した当該申請者による海外試験の結果と一致していた。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

申請者により実施された臨床試験において、局所刺激性評価、バイタルサイン及び身体所見は、スクリーニング時及びその後の特定の来院時で行う標準的評価であった。各 17 試験におけるこれら評価結果の確認は、表 2 を参照のこと。

本項では、局所刺激性の観察、バイタルサイン、身体所見の結果の説明に限定し、主に、日本人を対象とした第 III 相試験 2 試験に注目する。国内外の第 III 相試験では、局所刺激性パラメータ（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感（国内試験のみ）及び刺痛感／灼熱感）を、度数表を用いて来院日別、及びベースライン後の最も悪いスコアごとに要約した。さらに、ベースライン時のスコアに比べて局所刺激性スコアが悪化した被験者の数及び割合（%）を要約した。平均スコアを

時間に対してプロットした。長期安全性試験については、最も悪いスコアがベースラインに比べて高かったものに関して、重症度を併合した棒グラフを作成した。個々の試験結果の考察に加え、併合した第 III 相国内試験について、局所刺激性の各徴候／症状に関する最も悪いスコアがベースラインより高かったものについて作表した（4.1.1.2.3 項）。

東アジア系人種の皮膚は白人又はアフリカ系の皮膚に比べて感受性が高いことが報告されている（Muizzudin 2010 [5.4.26]）。この観察を考慮し、申請者は、併合した第 III 相国内試験のスコアと比較するため、第 III 相海外試験 4 試験に関する局所刺激性の最も悪いスコアを投与群別に併合した（4.1.3 項）。

これらの試験では被験者のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍）を記録した。身体所見及びバイタルサインの結果を記述的に要約した。これらの評価を行った来院日を示す各試験のフローチャートは、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 1]及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 2]を参照のこと。

第 I 相国内試験において実施したバイタルサイン、身体所見及び局所刺激性評価は、海外試験のデータより詳細に考察している。特に、27121 試験、27122 試験及び 27126 試験では局所刺激性に注目しており、また海外で実施した第 I 相局所刺激性試験から補足情報を示している。

4.1 局所刺激性評価

国内外の試験において、局所刺激性の徴候／症状を 4 段階で判定した。この徴候／症状は紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感から構成された。国内試験及び海外の 2685 試験では局所刺激性評価項目としてそう痒感を評価した。

第 III 相試験において使用された局所刺激性評価の徴候／症状の重症度判定基準（4 段階）を表 25 に示す。

表 25　国内及び海外の第 III 相試験における局所刺激性評価の徴候／症状の重症度判定基準

項目	程度	スコア	定義
紅斑	なし	0	紅斑なし
皮膚の異常な発赤	軽度	1	わずかに赤色を呈する
	中等度	2	明らかな発赤が認められる
	重度	3	著しい発赤が認められる
落屑	なし	0	落屑なし
過度な角質層の脱落	軽度	1	ほとんど見た目にはわからない落屑で、少し掻いたり擦ったりすれば気が付く程度
	中等度	2	はっきりとわかるが量は多くない落屑
	重度	3	鱗屑が次々に剥がれ落ちてくる状態
皮膚乾燥	なし	0	皮膚乾燥なし
ざらついた砕けやすい	軽度	1	わずかに、しかし明らかに荒れている
感触	中等度	2	中程度に荒れている
	重度	3	著しく荒れている
刺痛感／灼熱感	なし	0	刺痛感／灼熱感なし
チクチクした痛み	軽度	1	わずかな熱感、ヒリヒリ感、刺すような痛みがあるが、気になるほどではない
	中等度	2	はっきりした熱感、ヒリヒリ感、若しくは刺すような痛みがあり、やや不快である
	重度	3	強い熱感、ヒリヒリ感、若しくは刺すような痛みがあり、かなり不快である
そう痒感 [a]	なし	0	そう痒感なし
掻きたくなる感覚	軽度	1	時々わずかなかゆみが感じられるが、気になるほどではない
	中等度	2	中程度にかゆみがあり、やや不快である
	重度	3	強いかゆみがあり、かなり不快である

a)　国内試験でのみ評価。

出典： 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 9.5.1.2.3]、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 9.5.1.2.2]、18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 9.5.1.3.2]、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 9.5.1.3.2]、18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 9.5.1.2.1]及び 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 9.5.1.2.1]。

この「臨床的安全性の概要」のために作成した局所刺激性データを含む表は、第 III 相国内試験については ISAP-J [5.3.5.3.5 – Section 2.7.4.4.1] に、第 III 相海外試験については ISAP-F [5.3.5.3.6 – Table 3.1.1] に記載している。その他、海外の長期安全性 18089 試験における局所刺激性の傾向を示すため、また国内の長期安全性 27125 試験との比較を可能にするための図表を作成している。これらは ISAP-J [5.3.5.3.5 – Figure 2.7.4.4.1.1 - Figure 2.7.4.4.1.4] に記載している。

4.1.1　日本人被験者を対象とした試験

4.1.1.1 日本人被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

4.1.1.1.1　27121 試験

27121 試験ではオープンパッチテスト及び光パッチテストの評価基準に従い、日本人における局所刺激性を評価した。さらに個別の尺度を用いて紅斑、隆起反応、拡大、湿潤、その他の局所反応を評価した。

オープンパッチテストと光パッチテストの 2 種類のパッチテストを行った。各種テストには男性被験者 15 例の背部の片側を用いた。治験薬の塗布方法については 27121 試験 [5.3.5.4.1 - Section 9.4.1]を参照のこと。治験薬として本剤、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル、ゲル基剤、白色ワセリンを用い、1 ヵ所は未処置の部位とした。

オープンパッチテストでは、各治験薬を背部左側の部位に塗布し、塗布の 48 時間後に除去した。各テスト部位で塗布の 20 分後（1 日目）、治験薬除去の 60 分後（3 日目）及び 4 日目に評価した（27121 試験 [5.3.5.4.1 - Section 12.5.3]）。

光パッチテストでは、各治験薬を被験者 15 例の背部右側の部位に塗布し、塗布の 24 時間後に除去した。治験薬を除去して 60 分後に評価を行い、6 J/cm^2 の紫外線 A 波を照射した。各テスト部位で塗布の 20 分後（1 日目）、治験薬除去の 60 分後（2 日目）、紫外線 A 波照射終了 60 分後（2 日目）、3 日目及び 4 日目に評価した（27121 試験 [5.3.5.4.1 - Section 12.5.3]）。

オープンパッチテストによる局所刺激性の結果を、国内のパッチテスト評価基準（川村 1970 [5.4.16]）に従って評価した。「軽微な紅斑」が、1 例の被験者の本剤塗布部位で 3 日目と 4 日目に、また 1 例の被験者の BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲル塗布部位に発現した。他の治験薬が塗布された部位、及び未処置の部位では、いずれの被験者においても局所刺激性は認められなかった。

局所刺激性スコアの範囲は、その定義により 0～4 であった。オープンパッチテストにおける局所刺激性指数は、本剤について 3.3、BPO 2.5%ゲルについて 3.3、BPO 5%ゲルについて 3.3、アダパレン 0.1%ゲルについて 0.0、ゲル基剤について 0.0、白色ワセリンについて 0.0、未処置部位について 0.0 であった。このことは、本剤、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルが軽微な皮膚刺激を引き起こすことを示していた。

オープンパッチテストでは、軽微な紅斑が、1 例の被験者の本剤塗布部位で 3 日目と 4 日目に、また他 1 例の被験者の BPO 2.5%ゲル塗布部位と BPO 5%ゲル塗布部位で 3 日目に報告された。その他の被験者では、他の治験薬が塗布された部位及び未処置の部位に局所刺激性は認められなかった。

オープンパッチテストの部位（紫外線 A 波の非照射部位）の反応性とは別に、光パッチテストでは光感作性反応の有無を国内の光パッチテスト評価基準（早川 1990 [5.4.12]）に従って評価した。いずれの治験薬の塗布部位にも、光感作性反応は誘発されなかった。

光パッチテストでは、2 日目の紫外線照射 60 分後に光誘発性の蕁麻疹（photo-urticaria）の有無を評価した。光誘発性の蕁麻疹は、いずれの被験者においても、全ての治験薬が塗布された部位及び未処置の部位で認められなかった。

隆起反応（浮腫、丘疹、膿疱、小水疱、水疱）、拡大及び湿潤は、オープンパッチテスト及び光パッチテストのいずれにおいても、全ての被験者の処置部位及び未処置部位に認められなかった。

結論として、本剤、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルは、紫外線曝露のない状態で軽微な皮膚刺激を生じさせたが、光感作性反応は引き起こさなかった。総じて、これらの薬物は日本人の健康成人男性被験者において容認できる忍容性を有していた。

4.1.1.1.2　27122 試験

27122 試験では本剤、BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%ゲルを 5 日間連続投与し、ゲル基剤を対照として用いた。塗布部位（顔面）での局所刺激性を、毎回の投与前及び 5 日目の塗布の 24 時間後に、個々の評価尺度を用いて評価した。

本剤群では、全ての被験者に少なくとも 1 件の局所刺激性の徴候が以下のように発現した。紅斑（9 例）、落屑（10 例）、皮膚乾燥（9 例）、そう痒感（3 例）及び灼熱感／刺痛感（10 例）。3 例において、中等度と判定された局所刺激性の徴候が合計 5 件認められた：落屑（1 例）、皮膚乾燥（2 例）及び灼熱感／刺痛感（2 例）。1 例の被験者は、有害事象として報告された中等度の刺痛感のため、投与を早期に中止した（27122 試験 [5.3.3.1.1 - Section 12.2.2]）。

BPO 2.5%ゲル群では、9 例の被験者に少なくとも 1 件の局所刺激性の徴候が以下のように発現した。紅斑（6 例）、落屑（9 例）、皮膚乾燥（8 例）、そう痒感（1 例）及び灼熱感／刺痛感（5 例）。全ての徴候は軽度と判定された。

BPO 5%ゲル群では、9 例の被験者に少なくとも 1 件の局所刺激性の徴候が以下のように発現した。紅斑（7 例）、落屑（8 例）、皮膚乾燥（2 例）、そう痒感（1 例）及び灼熱感／刺痛感（6 例）。全ての徴候は軽度と判定された。

ゲル基剤群では、4 例の被験者に少なくとも 1 件の局所刺激性の徴候が以下のように発現した。紅斑（1 例）、落屑（3 例）、皮膚乾燥（2 例）及び灼熱感／刺痛感（3 例）。全ての徴候は軽度と判定された。

いずれの群にも重度の局所刺激性は認められなかった。

結論として、日本人の健康成人男性被験者において本剤の塗布に伴う局所刺激性はおおむね軽度であった。

4.1.1.1.3　27126 試験

27126 試験では、本剤及びアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルの 2 種類について忍容性プロファイルの違いを評価した。顔面分割法により、2 種類の治験薬を 1 日 1 回、14 日間塗布した。

表 26 に示した通り、大半の被験者は両剤の投与により中等度の紅斑、落屑及び刺痛感／灼熱感を報告していた。本剤群において、半数の被験者に中等度の皮膚乾燥が発現し、中等度のそう痒感を発現した被験者と発現しなかった被験者の割合は同じ（36.7%）であった。アダパレン 0.1%

／BPO 5%配合ゲル群において、中等度のそう痒感が発現した被験者は 33.3%にすぎず、被験者の 40%にはそう痒感は認められなかった。

表 26　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27126 試験（安全性解析対象集団）

徴候／症状	評点	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=30) n（%）	アダパレン 0.1%/BPO 5% 配合ゲル (N=30) n（%）
紅斑	0-なし	0 (0)	0 (0)
	1-軽度	7 (23.3)	5 (16.7)
	2-中等度	18 (60.0)	20 (66.7)
	3-重度	5 (16.7)	5 (16.7)
落屑	0-なし	0 (0)	0 (0)
	1-軽度	10 (33.3)	2 (6.7)
	2-中等度	18 (60.0)	22 (73.3)
	3-重度	2 (6.7)	6 (20.0)
皮膚乾燥	0-なし	0 (0)	0 (0)
	1-軽度	13 (43.3)	7 (23.3)
	2-中等度	15 (50.0)	21 (70.0)
	3-重度	2 (6.7)	2 (6.7)
そう痒感	0-なし	11 (36.7)	12 (40.0)
	1-軽度	5 (16.7)	4 (13.3)
	2-中等度	11 (36.7)	10 (33.3)
	3-重度	3 (10.0)	4 (13.3)
刺痛感／灼熱感	0-なし	0 (0)	0 (0)
	1-軽度	3 (10.0)	3 (10.0)
	2-中等度	16 (53.3)	16 (53.3)
	3-重度	11 (36.7)	11 (36.7)

出典：27126 試験 [5.3.5.4.2 - Section 14.3 Table 14.3.1.1.1]（紅斑）、[Table 14.3.1.1.2]（落屑）、[Table 14.3.1.1.3]（皮膚乾燥）、[Table 14.3.1.1.4]（そう痒感）、[Table 14.3.1.1.5]（刺痛感／灼熱感）

全て評価日の紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感に関する評価スコアの平均値を、27126 試験 [5.3.5.4.2 - Figure 14.3.1.6]に示している。総じて、2.5%という低い BPO 濃度をもつ本剤は、落屑及び皮膚乾燥に関する刺激性が比較的軽度で、中等度の紅斑、落屑及び皮膚乾燥の発現率が低く、重度の落屑及びそう痒感の発現率が低いことから示されたように、その局所刺激性は比較的良好であった。一方、高濃度の BPO を含むアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルでは、中等度／重度事象が比較的高い発現率で認められた。

被験者にいずれかの配合ゲルを投与したときの、局所刺激性の 3 つのパラメータに関する重度の徴候／症状の発現率も、同程度であった：紅斑（5 例、16.7%）、皮膚乾燥（2 例、6.7%）及び刺痛感／灼熱感（11 例、36.7%）。治験薬は施設の担当者が毎日塗布し、局所刺激性の評価も毎日行ったことに注意するべきである。治験実施計画書に従い、追跡調査期間を除き保湿剤の使用は認められていなかった。本試験デザインは、臨床開発プログラムに含まれた他の試験とは異なったために、このように局所刺激性の徴候／症状が比較的高い発現率で認められた可能性がある。

27126 試験 [5.3.5.4.2 - Section 14.3 Table 14.3.1.3] に示すように、最も悪いスコアに基づく投与側間の差の平均値は、落屑について最高（0.4）で、本剤の方が良好であった。紅斑及び皮膚乾燥に関する差の平均値はそれぞれ 0.1 と 0.2 で、これも本剤の方が良好であった。

そう痒感及び刺痛感／灼熱感については、2 つの投与側間に、最も悪いスコアの平均値に関する差は認められなかった。

表 27 に示すように、5 つの刺激性指標の平均スコアに基づく合計スコア（TSS）の平均値は、本剤群（3.7）がアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル群（4.1）に比べて 0.5 低値であった。

表 27　5 つの刺激性指標の平均スコアに基づく合計スコア平均値の記述統計量：27126 試験（安全性解析対象集団）

	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%/ BPO 5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル – アダパレン 0.1%/BPO 5%配合ゲル 差分
N	30	30	30
平均値	3.7	4.1	-0.5
SD	1.0	1.1	0.5
中央値	3.6	4.2	-0.4
最小値～最大値	0.8~5.8	0.9~6.0	-1.5~0.6

出典： 27126 試験 [5.3.5.4.2 - Table 14.3.1.2]

結論として、日本人の健康成人男性被験者において、本剤の局所刺激性はアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルに比べて優れる傾向が認められた。

4.1.1.1.4　27124 試験（BPO 製剤の試験）

27124 試験では、1 日 1 回で 12 週間塗布したときの 2 種類の濃度（2.5%、5%）の BPO ゲルの局所刺激性を、ゲル基剤と比較評価した。局所刺激性評価を、ベースラインとその後の全ての来院時に行った。

表 28 に示すように、局所刺激性の症状を報告した被験者は、BPO 5%ゲル投与群が BPO 2.5%ゲル投与群に比べて多かった。そう痒感を除き、紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感を報告した被験者の割合は、BPO 2.5%ゲル投与群の方が低かった。これらの徴候／症状は、両投与群において 2 週間の投与後に経時的に減少する傾向が認められ、重症度の大半は軽度又は中等度であった。また重度症状を報告した被験者は比較的少なかった（27124 試験 [5.3.5.1.1 - Section 12.5.1]参照）。

表 28　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27124 試験（安全性解析対象集団）

		BPO 5%ゲル (N=78) n（%）	BPO 2.5%ゲル (N=79) n（%）	ゲル基剤 (N=79) n（%）
紅斑	軽度以上	22 (28.2)	15 (19.0)	5 (6.3)
	1-軽度	18 (23.1)	12 (15.2)	5 (6.3)
	2-中等度	3 (3.8)	3 (3.8)	0
	3-重度	1 (1.3)	0	0
落屑	軽度以上	32 (41.0)	19 (24.1)	9 (11.4)
	1-軽度	25 (32.1)	15 (19.0)	8 (10.1)
	2-中等度	7 (9.0)	4 (5.1)	1 (1.3)
皮膚乾燥	軽度以上	39 (50.0)	22 (27.8)	10 (12.7)
	1-軽度	33 (42.3)	20 (25.3)	10 (12.7)
	2-中等度	6 (7.7)	2 (2.5)	0
そう痒感	軽度以上	22 (28.2)	27 (34.2)	7 (8.9)
	1-軽度	13 (16.7)	20 (25.3)	6 (7.6)
	2-中等度	7 (9.0)	6 (7.6)	1 (1.3)
	3-重度	2 (2.6)	1 (1.3)	0
刺痛感／灼熱感	軽度以上	36 (46.2)	25 (31.6)	5 (6.3)
	1-軽度	29 (37.2)	19 (24.1)	4 (5.1)
	2-中等度	7 (9.0)	6 (7.6)	1 (1.3)

N = データが得られた総被験者数。

最も悪いスコア：ベースライン後の期間に 1 被験者で認められた最も重症度の高いスコア
出典： 27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 14.3.2.11]。

4.1.1.2 日本人被験者を対象とした第 III 相試験

5 つの徴候／症状（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感）について 4 段階を用いて表 25 のように局所刺激性評価を行った。

4.1.1.2.1　27123 試験

27123 試験では、本剤の局所刺激性をアダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルと比較評価した。

ベースライン時に比べ悪化した局所刺激性の徴候／症状の最も重症度の高いスコアを表 29 に示す。全 5 つのパラメータを通して、また全ての投与群について、最も重症度の高いスコアの大半は軽度と判定された。本剤を投与した被験者の 50%以上は、落屑、皮膚乾燥又は刺痛感／灼熱感を報告した。刺痛感／灼熱感については、各単剤群に比べ本剤投与群で多くの割合の被験者（35.8%）が中等度の重症度を報告していた。重度の徴候／症状は比較的稀であった。

表 29　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験（安全性解析対象集団）

		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=212) n（%）	アダパレン 0.1% ゲル (N=101) n（%）	BPO 2.5% ゲル (N=104) n（%）
紅斑	軽度以上	104 (49.1)	37 (36.6)	25 (24.0)
	1-軽度	78 (36.8)	32 (31.7)	20 (19.2)
	2-中等度	24 (11.3)	5 (5.0)	4 (3.8)
	3-重度	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
落屑	軽度以上	139 (65.6)	47 (46.5)	27 (26.0)
	1-軽度	105 (49.5)	37 (36.6)	24 (23.1)
	2-中等度	33 (15.6)	9 (8.9)	3 (2.9)
	3-重度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	軽度以上	145 (68.4)	51 (50.5)	33 (31.7)
	1-軽度	113 (53.3)	44 (43.6)	29 (27.9)
	2-中等度	31 (14.6)	6 (5.9)	4 (3.8)
	3-重度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
そう痒感	軽度以上	85 (40.1)	26 (25.7)	34 (32.7)
	1-軽度	61 (28.8)	24 (23.8)	24 (23.1)
	2-中等度	21 (9.9)	2 (2.0)	9 (8.7)
	3-重度	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.0)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	189 (89.2)	62 (61.4)	31 (29.8)
	1-軽度	106 (50.0)	49 (48.5)	21 (20.2)
	2-中等度	76 (35.8)	11 (10.9)	9 (8.7)
	3-重度	7 (3.3)	2 (2.0)	1 (1.0)

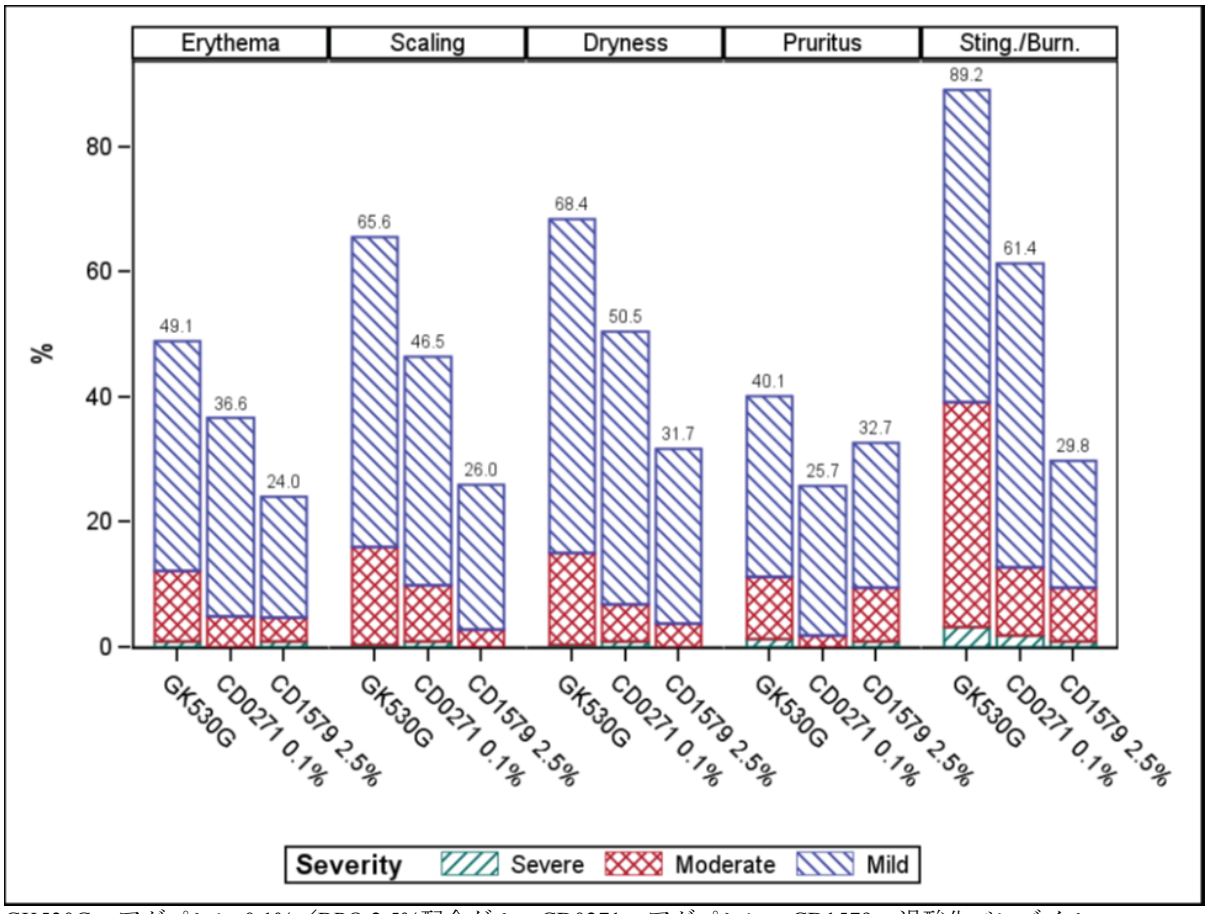
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.3 Table 14.3.2.11]

各 5 つの局所刺激性の徴候／症状について最も悪いスコアを図 1 に示す。本剤投与群の被験者は他の投与群の被験者に比べ、局所刺激性の徴候／症状を報告した割合が高く、特に刺痛感／灼熱感について顕著であった。

図 2（皮膚乾燥平均スコア）、図 3（紅斑平均スコア）、図 4（そう痒感平均スコア）、図 5（落屑平均スコア）及び図 6（刺痛感／灼熱感平均スコア）にみられるように、全治験薬の最も悪いスコアは 1 週目の来院時で認められ、その後は 8 週目まで低下した。本剤に関しては、全 5 つの徴候／症状の発現率は早くも 2 週目までに顕著に低下した。本剤群において皮膚乾燥、紅斑、そ

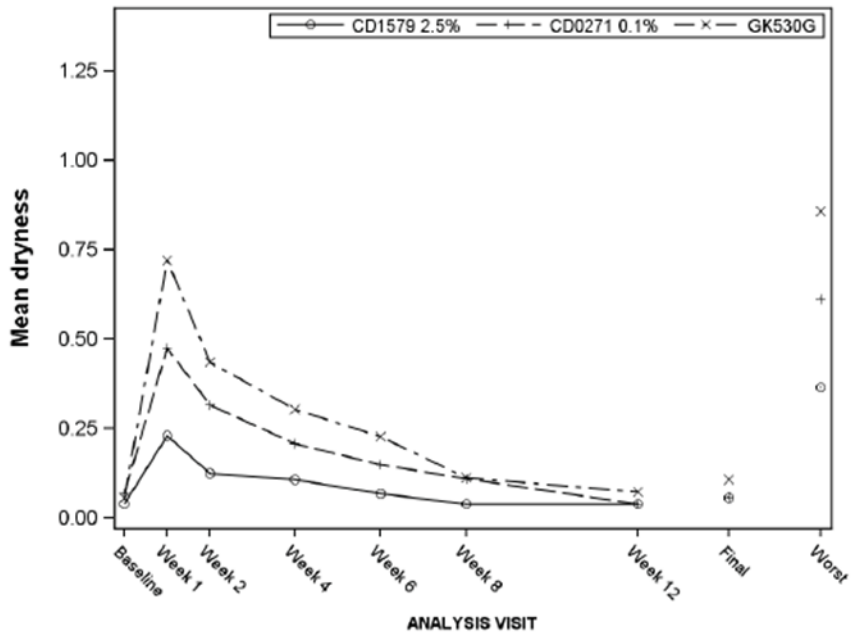
う痒感及び落層に関する平均スコアは 1（軽度）未満であり、刺痛感／灼熱感に関する平均スコア（約 1.25）はこれよりわずかに高値であった。

図 1　　投与群別の治験薬投与中の徴候／症状並びに最も悪いスコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



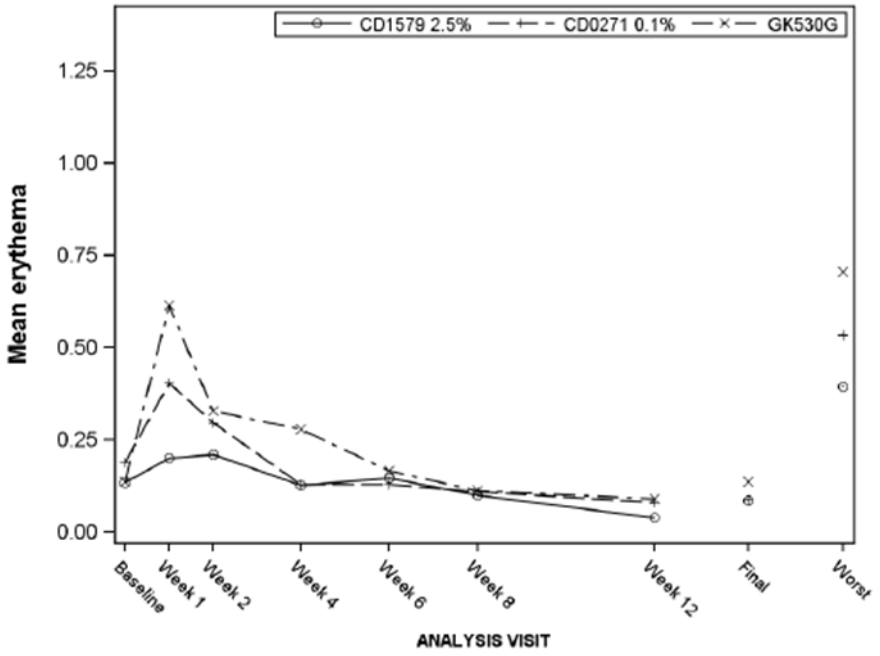
GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4 Figure 14.4.12]

図 2　解析来院別の皮膚乾燥平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



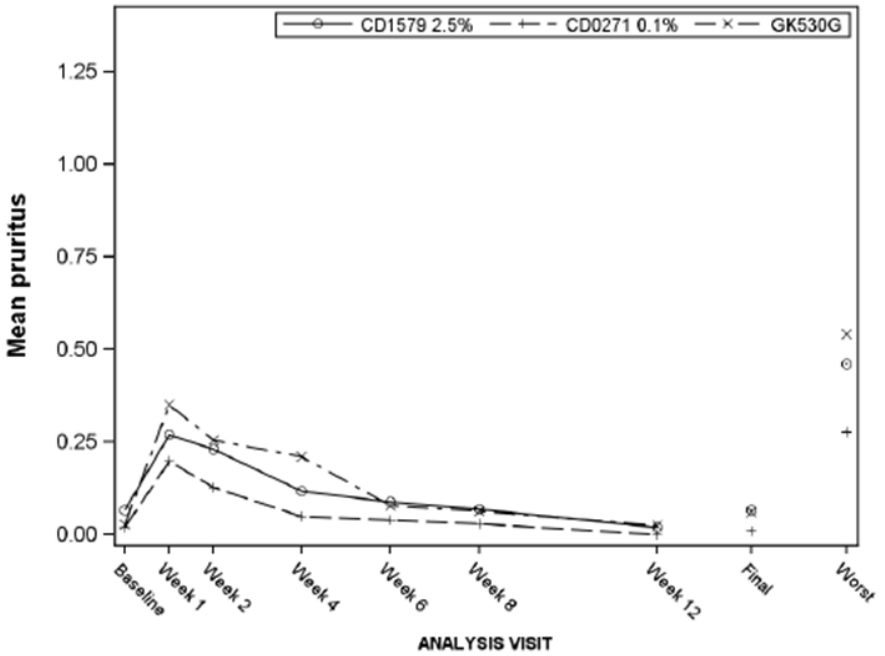
GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4　Figure 14.4.9]

図 3　解析来院別の紅斑平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



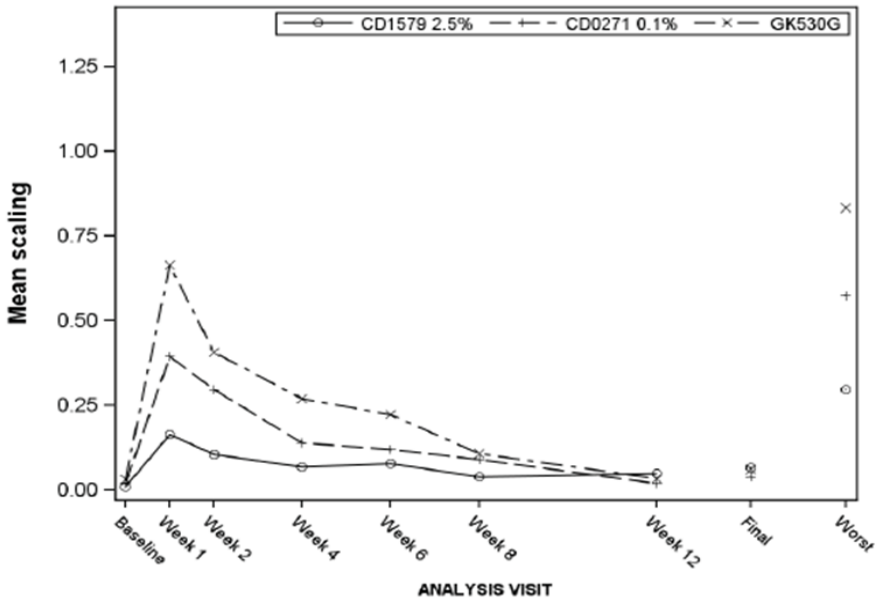
GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4　Figure 14.4.7]

図 4　解析来院別のそう痒感平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



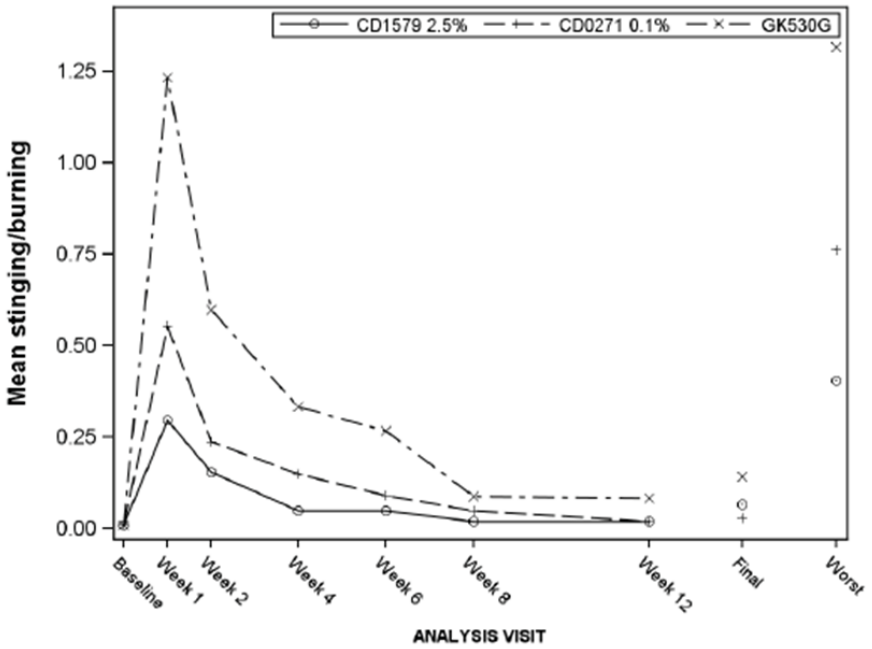
GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4 Figure 14.4.10]

図 5　解析来院別の落屑平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典： 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4 Figure 14.4.8]

図 6　解析来院別の刺痛感／灼熱感平均スコア：27123 試験（安全性解析対象集団）



GK530G = アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、CD0271 = アダパレン、CD1579 = 過酸化ベンゾイル
出典： 27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.4 Figure 14.4.11]

4.1.1.2.2　27125 試験

27125 試験において、長期投与期間中（最長 12 ヵ月）の本剤の局所刺激性を評価した。

表 30 に示すように、50%以上の被験者に何らかの程度の紅斑、落屑、皮膚乾燥又は刺痛感／灼熱感が報告された。しかし、これらの徴候／症状が報告された被験者の大半でその重症度は軽度であり、重度の徴候／症状は稀であった。1 例の被験者がパッチテストで BPO に関連すると思われるアレルギー性皮膚炎により試験への参加を中止した。その徴候／症状は重度の紅斑、腫脹、刺痛感／灼熱感、並びに中等度の落屑及びそう痒感であった。それ以外は、本試験の安全性解析対象集団に含まれた 436 例のうち、重度の徴候／症状により試験を中止した被験者はいなかった。皮膚に関する重度の徴候／症状が、14 例（3.2%）の被験者において認められた。そのうち 3 例（0.7%）では 3 件の有害事象によりそれぞれが試験中止に至り（2 例はアレルギー性皮膚炎、1 例は皮膚刺激）、これらは AESI と判断された。

表 30　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27125 試験（安全性解析対象集団）

		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル（N=436）n（%）
紅斑	軽度以上	218 (50.0)
	1-軽度	149 (34.2)
	2-中等度	64 (14.7)
	3-重度	5 (1.1)
落屑	軽度以上	253 (58.0)
	1-軽度	191 (43.8)
	2-中等度	60 (13.8)
	3-重度	2 (0.5)
皮膚乾燥	軽度以上	307 (70.4)
	1-軽度	254 (58.3)
	2-中等度	52 (11.9)
	3-重度	1 (0.2)
そう痒感	軽度以上	188 (43.1)
	1-軽度	149 (34.2)
	2-中等度	35 (8.0)
	3-重度	4 (0.9)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	339 (77.8)
	1-軽度	251 (57.6)
	2-中等度	79 (18.1)
	3-重度	9 (2.1)

出典： 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14.3.2 Table 14.3.2.11]

各 5 つの局所刺激性の徴候／症状について最も悪いスコアを図 7 に示す。

図 1（27123 試験の最も悪いスコア）を図 7（27125 試験の最も悪いスコア）と比較したとき、その結果から同様の傾向が示され、いずれの試験でも刺痛感／灼熱感＞皮膚乾燥＞落屑＞紅斑＞そう痒感の順番であった。

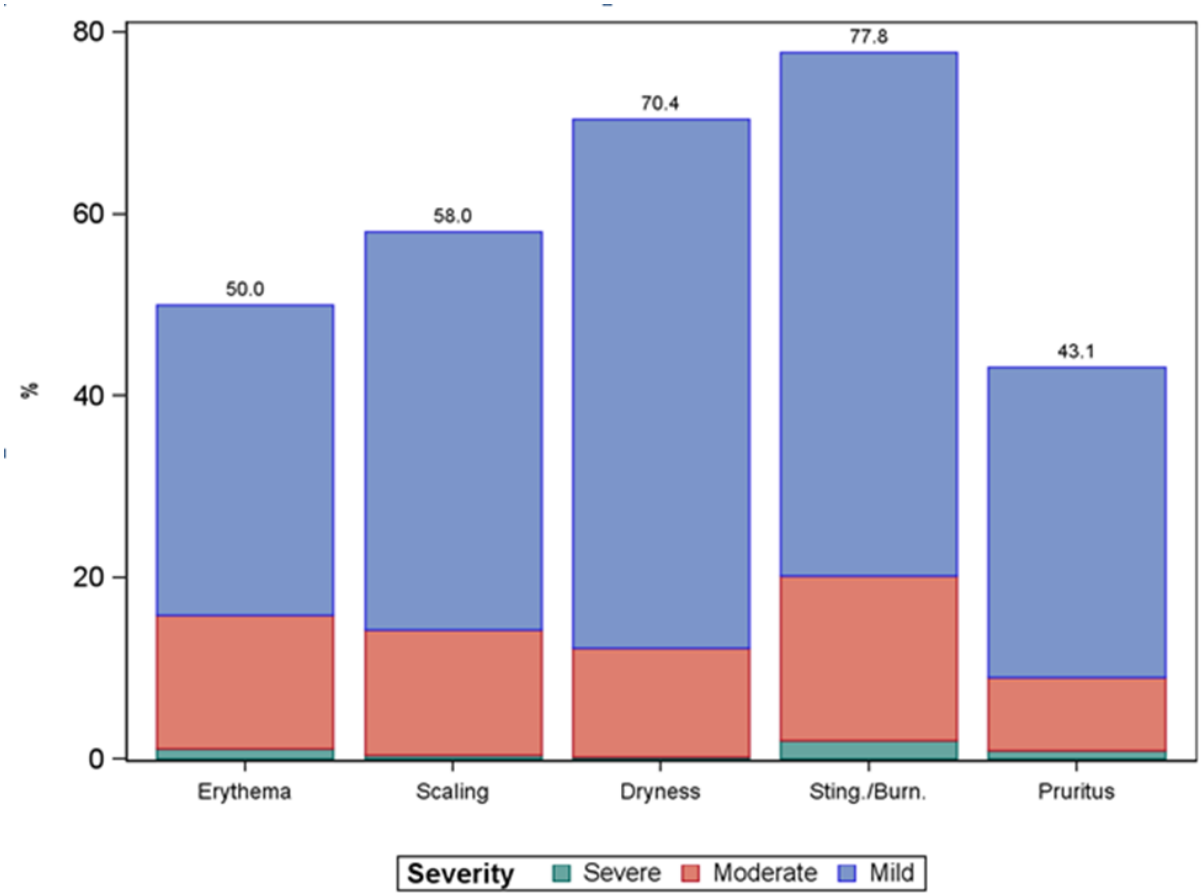
総括報告書に各来院時に関する重症度スコアの平均値を、各 5 つの徴候／症状のプロットを記載した（表 31）。これらの各図を検討したとき、各徴候／症状の最も高いスコア平均値は 1 週目の来院時に得られ、その後は 3 ヵ月目まで劇的に低下した。ただし皮膚乾燥の平均スコアのみは、4 ヵ月目に再度上昇し始めた。したがって、局所刺激性の問題は主に試験の最初の期間（1～90 日目）に生じ、その後は漸減した。

表 31　12 ヵ月間の局所刺激性スコア平均値を示した図の記載箇所：27125 試験（安全性解析対象集団）

図の番号	図の標題
Figure 14.4.8 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.8]	解析来院別の紅斑平均スコアー安全性解析対象集団
Figure 14.4.9 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.9]	解析来院別の落屑平均スコアー安全性解析対象集団
Figure 14.4.10 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.10]	解析来院別の皮膚乾燥平均スコアー安全性解析対象集団
Figure 14.4.11 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.11]	解析来院別のそう痒感平均スコアー安全性解析対象集団
Figure 14.4.12 [5.3.5.2.1 - Figure 14.4.12]	解析来院別の刺痛感／灼熱感平均スコアー安全性解析対象集団

出典： 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14.4]。

図 7　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる治験薬投与中の徴候／症状の最も悪いスコア：27125 試験（安全性解析対象集団）

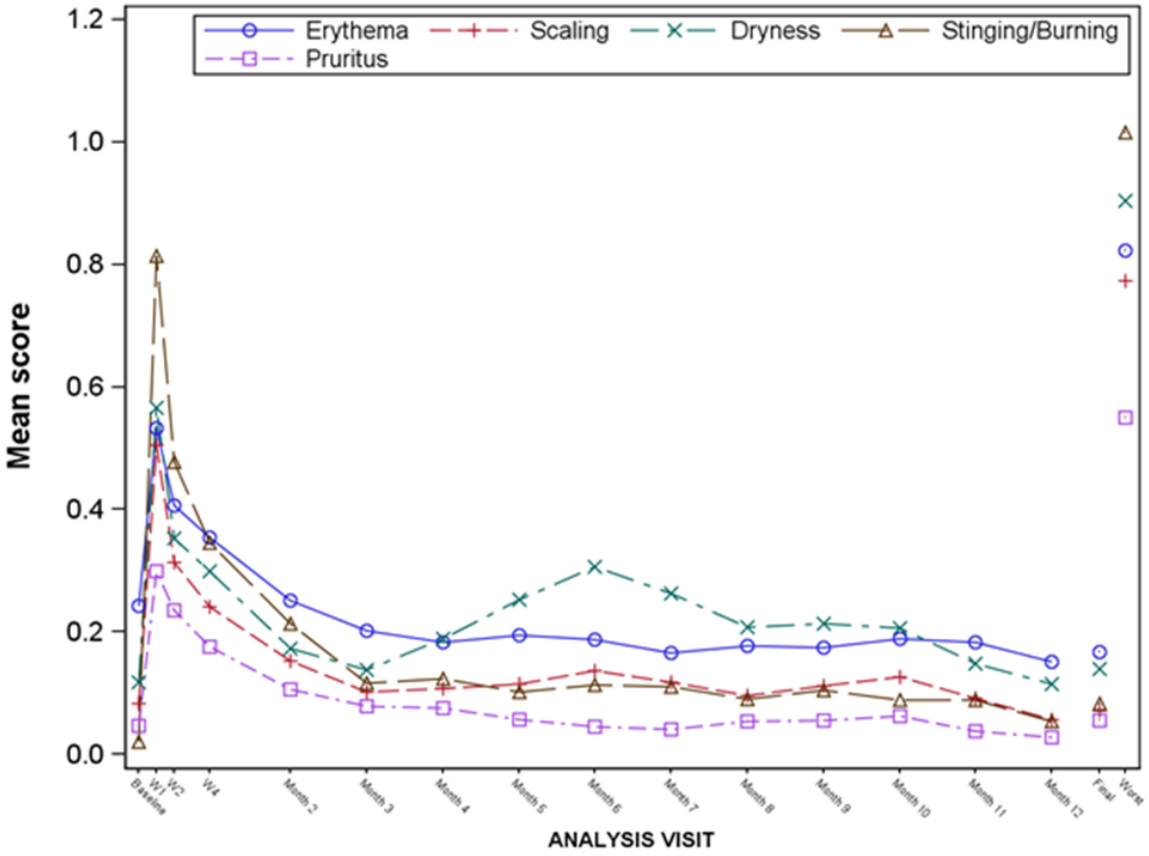


出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Figure 2.7.4.4.1.3]

図 8 は表 31 に示した各図を合成したものである。皮膚乾燥と、それよりやや劣るが落屑も、1 週目以降に劇的に低下したが、3 ヵ月目から 6 ヵ月目には上昇し、その後の 8 ヵ月目と 12 ヵ月目には他の局所刺激性の徴候／症状と同レベルにまで低下した。このようなパターンは、評価を行った季節が原因である可能性がある。1 週目は夏にあたり、6 ヵ月目は冬にあたったため、皮膚乾燥及び落屑の報告の増加は、寒く乾燥した季節の特徴によると思われた。全ての来院時の全 5 つの徴候／症状について、局所刺激性の平均スコアは全て 1 未満であった（1 は軽度の症状に相当）。

27123 試験における 1 週目の各 5 つの徴候／症状に関する局所刺激性平均スコアは、27125 試験におけるそれらと類似した傾向があった。すなわち、刺痛感／灼熱感＞皮膚乾燥＞落屑＞紅斑＞そう痒感の順であった。

図 8　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する、各来院時での局所刺激性平均スコア、最も悪いスコア、及び最終スコア：27125 試験（安全性解析対象集団）



出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Figure 2.7.4.4.1.1]

27123 試験の本剤投与群並びに 27125 試験の 1 つの本剤投与群に関する、ベースラインから悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコアを表 32 に示す。紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感又は刺痛感／灼熱感の頻度は、本剤を最長 1 年間投与した被験者と 12 週間投与した被験者において同程度であった。

表 32　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルを投与した被験者における、ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験及び 27125 試験（安全性解析対象集団）

		27123 試験（12 週間）	27125 試験（12 ヵ月間）
		アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=212) n（%）	アダパレン 0.1%/BPO 2.5% 配合ゲル (N=436) n（%）
紅斑	軽度以上	104 (49.1)	218 (50.0)
	1-軽度	78 (36.8)	149 (34.2)
	2-中等度	24 (11.3)	64 (14.7)
	3-重度	2 (0.9)	5 (1.1)
落屑	軽度以上	139 (65.6)	253 (58.0)
	1-軽度	105 (49.5)	191 (43.8)
	2-中等度	33 (15.6)	60 (13.8)
	3-重度	1 (0.5)	2 (0.5)
皮膚乾燥	軽度以上	145 (68.4)	307 (70.4)
	1-軽度	113 (53.3)	254 (58.3)
	2-中等度	31 (14.6)	52 (11.9)
	3-重度	1 (0.5)	1 (0.2)
そう痒感	軽度以上	85 (40.1)	188 (43.1)
	1-軽度	61 (28.8)	149 (34.2)
	2-中等度	21 (9.9)	35 (8.0)
	3-重度	3 (1.4)	4 (0.9)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	189 (89.2)	339 (77.8)
	1-軽度	106 (50.0)	251 (57.6)
	2-中等度	76 (35.8)	79 (18.1)
	3-重度	7 (3.3)	9 (2.1)

出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 14.3 Table 14.3.2.11]、27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14.3.2 Table 14.3.2.11]

4.1.1.2.3　第 III 相試験併合解析

ISAP-J 計画書 [5.3.5.3.2 - Section 3.4] に示したように、27123 試験と 27125 試験の局所刺激性の各徴候／症状の結果を、ベースライン時から悪化した最も悪いスコア別に併合した。

表 33 に示すように、総じて、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感の発現率は本剤群が他の投与群に比べて高値であった。しかし、比較的高い局所刺激性スコアの大半は、各試験の初期に認められ、1 又は 2 週後にはおおむね落ち着き、治験薬の継続投与によって経時的に低下した。さらに、重症度の大半は軽度で、重度の事象は非常に少数であった。重度の症状が認められた被験者のうち、最も多い割合の徴候／症状は灼熱感／刺痛感であった（本剤群）。全ての局所刺激性の合併症はおおむね、治療レジメンを一時的に調節する（承認された場合）又は適切な保湿剤を塗布することで管理可能であった。

表 33　ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：27123 試験及び 27125 試験の併合データ（安全性解析対象集団）

		アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル (N=648) n（%）	アダパレン 0.1% ゲル (N=101) n（%）	BPO 2.5% ゲル (N=104) n（%）
紅斑	軽度以上	322 (49.7)	37 (36.6)	25 (24.0)
	1 = 軽度	227 (35.0)	32 (31.7)	20 (19.2)
	2 = 中等度	88 (13.6)	5 (5.0)	4 (3.8)
	3 = 重度	7 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
落屑	軽度以上	392 (60.5)	47 (46.5)	27 (26.0)
	1 = 軽度	296 (45.7)	37 (36.6)	24 (23.1)
	2 = 中等度	93 (14.4)	9 (8.9)	3 (2.9)
	3 = 重度	3 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	軽度以上	452 (69.8)	51 (50.5)	33 (31.7)
	1 = 軽度	367 (56.6)	44 (43.6)	29 (27.9)
	2 = 中等度	83 (12.8)	6 (5.9)	4 (3.8)
	3 = 重度	2 (0.3)	1 (1.0%)	0 (0.0)
そう痒感	軽度以上	273 (42.1)	26 (25.7%)	34 (32.7)
	1 = 軽度	210 (32.4)	24 (23.8%)	24 (23.1)
	2 = 中等度	56 (8.6)	2 (2.0)	9 (8.7)
	3 = 重度	7 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	528 (81.5)	62 (61.4)	31 (29.8)
	1 = 軽度	357 (55.1)	49 (48.5)	21 (20.2)
	2 = 中等度	155 (23.9)	11 (10.9)	9 (8.7)
	3 = 重度	16 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.0)

27125 試験の最初の 90 日間のみを本解析に併合した。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.4.1.1]

4.1.2　海外試験

4.1.2.1 海外第 I 相試験

下記の各 6 試験に関する局所刺激性の結果を、本申請書「2.7.6 個々の試験のまとめ」 [2.7.6]及び個々の治験総括報告書に要約している。

2674 試験では、60 例の被験者の顔面の半分に 1 日 1 回、3 週間塗布したときの本剤、BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル及び BPO 10%ゲルの皮膚安全性を比較した。被験者を 2 種類の配合ゲル投与群のいずれかに無作為化し、それらを顔面の片側に塗布した（各配合ゲルについて 2 群）。また 3 種類の BPO 単剤群のいずれかに無作為化し、もう片側に塗布した。本試験デザインの詳細は 2674 試験 [5.3.5.4.3 - Section 9.1]を参照のこと。主要な安全性評価項目は、ベースライン後の評価時点を通した各徴候／症状の平均スコアに基づく TSS であった。TSS の解析から、本剤は BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%ゲルに比べて有意に刺激性が高いものではないことが示された。アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは BPO 5%ゲル又は BPO 10%ゲルに比べて、有意に刺激性が高かった。さらに、試験中止に至った刺激性皮膚炎の発現率は、5%BPO を含む配合ゲルを投与した群において、2.5%BPO 含む配合ゲルを投与した群に比べて高値であった。結論として、2.5%BPO 配合ゲルは 5%BPO 配合ゲルに比べて忍容性が良好であった。本試験において感作は認められなかった。詳細は 2674 試験 [5.3.5.4.3 - Section 12.2]を参照のこと。

2681 試験において、本剤の光毒性を BPO 2.5%ゲル単剤と比較評価した。皮膚に 24 時間の塗布を 1 回行った。予想外の局所反応（刺激又はアレルギー性接触皮膚炎）の発現により、臨床的評価は困難となった。すなわち本剤に 6 件の、BPO 2.5%ゲルに 9 件の不明瞭な反応が認められた。詳細は 2681 試験 の臨床評価 [5.3.5.4.4 - Section 12.2.1] 及び 2681 試験の光毒性 [5.3.5.4.4 -Section

12.2.2] を参照のこと。これらの反応は治験責任（分担）医師により、判定不能な光毒性反応と判断された。アダパレン 0.1%ゲル又はゲル基剤による光毒性反応は認められなかった。したがって、本試験の条件下では、本剤中にアダパレン 0.1%が含まれることにより BPO の光毒性を増大させず、したがって本剤は光毒性を有しないと判断された。

2682 試験において、本剤の光感作性を、ゲル基剤に各有効成分を加えた場合、及びゲル基剤のみの場合と比較した。閉塞条件下で治験薬を反復塗布した。本試験の期間中、顕著な光感作性は認められなかった。1 件の不明瞭な反応が生じたため精査が行われたが、光感作性は確認されず、刺激性皮膚炎と結論付けられた（本剤及び BPO 2.5%ゲルを塗布し、照射及び非照射により評価）。したがって本試験の条件下では、本剤は光感作性を示さなかった。詳細は 2682 試験の光感作性反応 [5.3.5.4.5 - Section 12.2.3]及びパッチテスト結果 [5.3.5.4.5 - Section 12.2.7]を参照のこと。アダパレン単剤に光毒性はなかった。アダパレンの BPO への配合は、BPO 単剤の光感作性を亢進させなかった。

2683 試験では、本剤の皮膚接触感作性を、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤及び白色ワセリンのそれと個体内デザインで比較評価した。本試験に採用した試験法（反復障害パッチテストのデザイン）は、2683 試験 [5.3.5.4.6 -Section 9.1]に示している。感作の疑いが 146 例の被験者で報告された。そのうち 63.4%の被験者は本剤に、62.6%は BPO 2.5%ゲルに、10.1%はゲル基剤に、9.3%はアダパレン 0.1%ゲルに、1.8%は白色ワセリンに感作が疑われた。66 例の被験者は再投与パッチテストへの参加に同意した。そのうち 55 例は本剤への感作が、55 例は BPO 2.5%ゲルへの感作が、9 例はアダパレン 0.1%ゲルへの感作が、9 例はゲル基剤への感作が、1 例は白色ワセリンへの感作が疑われた。配合剤が投与された被験者の 9.1%、BPO 2.5%ゲルが投与された被験者の 11%、ゲル基剤が投与された被験者 2 例については、感作が否定された。アダパレンへの感作が疑われた 9 例中、再投与パッチテストでも感作が認められた被験者はいなかった。詳細は 2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 12.2]を参照のこと。以上から、本剤への感作率は BPO 2.5%ゲルへのそれと同程度であり、したがってアダパレンとの配合は BPO の感作性を増大させないと結論付けられた。本試験は、最大限過酷な塗布条件（maximized conditions of application）であったことから（48 時間閉塞パッチテスト）、顕著な刺激性を認めたことが特徴的であった。さらに、閉塞条件は臨床での使用を表すものではなく、したがって本試験で得られた刺激性に関する結果はこうした状況において考察するべきである。

2685 試験において、尋常性ざ瘡を有する患者を対象に、本剤とアダパレン 0.1%ゲルを 1 日 1 回 10 日間、最大使用条件下で塗布し、その局所刺激性を評価した。顔面、胸部及び背部について、5 つの徴候／症状に関する平均スコア及び最も悪いスコアの平均を得た。最も悪いスコアの平均は顔面が胸部又は背部に比べて高く、これは顔面の皮膚の感受性が高いことと一致していた。最も悪いスコアの平均は本剤群とアダパレン群で同程度であった。詳細は 2685 試験 [5.3.3.2.1 - Section 12.2]を参照のこと。

18097 試験において、尋常性ざ瘡を有する患者を対象に、本剤とアダパレン 0.1%ゲルを 1 日 1 回 30 日間、最大使用条件下で塗布し、その局所刺激性を評価した。顔面、上胸部及び上背部における、30 日目、最終日及び最も悪いスコアの時点までの各局所刺激性パラメータのスコア悪化の発生率を併合した。評価した 4 つの徴候／症状について、本剤群の頻度はアダパレン 0.1%ゲル群に比べて高かった。大半の重症度は軽度又は中等度であった。詳細は 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Section 12.5.1]を参照のこと。

4.1.2.2 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の 4 試験において、紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感に関する局所刺激性評価を、4.1.1.2 項に定義した 4 段階の評価を用いて行った。これらの試験ではそう痒感を局所刺激性の徴候／症状として具体的に評価せず、有害事象の評価において考察していた。

4.1.2.2.1　海外の基剤対照第 III 相試験

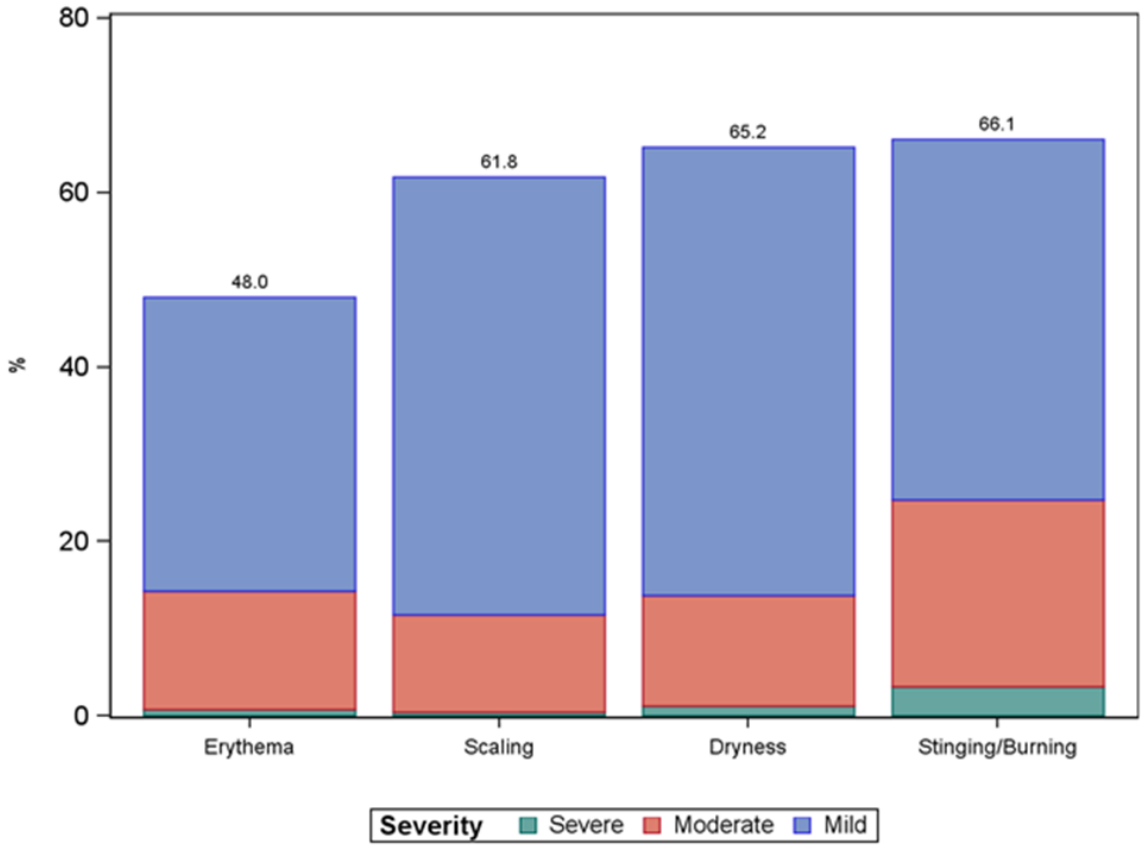
海外で実施した基剤対照第 III 相試験 3 試験において、本剤における紅斑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感の発現率は、他の投与群（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤）に比べて高値であった。18094 試験において落屑は、アダパレン単剤群（53.8%）が本剤群（51.0%）に比べて多く発現していた。詳細は 18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 33]、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 32] 及び 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 28]を参照のこと。最も高頻度に報告された局所刺激性の徴候／症状は刺痛感／灼熱感であった。しかし、比較的高い局所刺激性スコアの大半は、全ての徴候／症状について各試験の初期に発現し、1 又は 2 週後にはおおむね落ち着き、治験薬の継続投与により経時的に低下した。さらに重症度の大半は軽度又は中等度であった（18087 試験 [5.3.5.1.4 - Section 12.5.1]、18088 試験 [5.3.5.1.5 - Section 12.5.1]、18094 試験 [5.3.5.1.3 - Section 12.5.1]）。

4.1.2.2.2　海外の第 III 相長期安全性試験

18089 試験において、ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの大半は本剤投与の 1 週目において報告され、紅斑は被験者の 29.3%、落屑は 40.2%、皮膚乾燥は 45.2%、刺痛感／灼熱感は 50.8%に報告された。しかし、紅斑、落屑及び刺痛感／灼熱感の発現率は速やかに低下し、4 ヵ月目には被験者から報告は 10%以下になった。皮膚乾燥の発現率は 4 ヵ月目までに 12%未満に低下し、4 ヵ月目以降の残りの試験期間は 9～14%で変動していた。詳細は 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 12.5.1]を参照のこと。

18089 試験における局所刺激性の 4 つの各徴候／症状の、最も悪いスコア別の被験者の割合を図 9 に示す。被験者の大半において各徴候／症状の最も悪いスコアは軽度で、重度の徴候／症状が認められた被験者は非常に少数であった。

図 9　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる治験薬投与中の徴候／症状の最も悪いスコア：18089 試験（安全性解析対象集団）

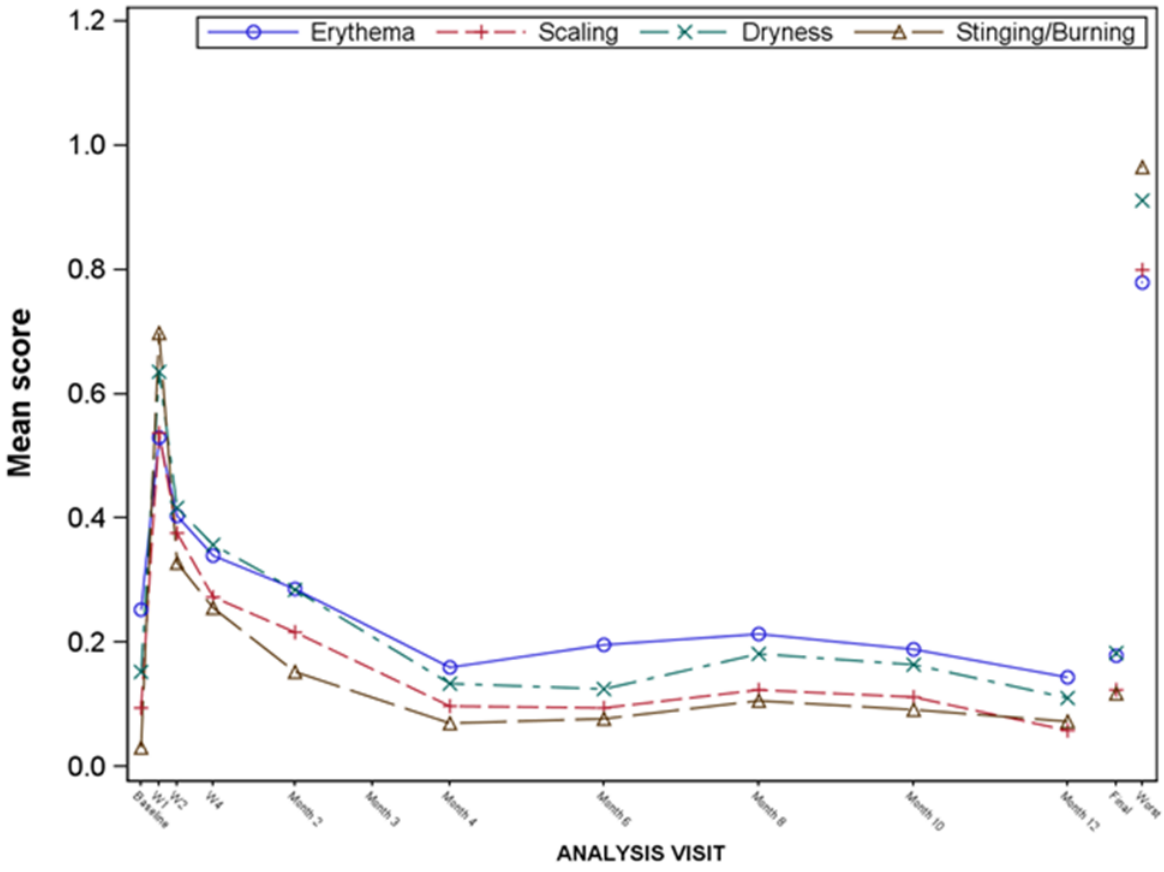


出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Figure 2.7.4.4.1.4] 。

図 10 は、4 つの徴候／症状について局所刺激性の事象が経時的に減少したことを図示している。全ての来院時の 4 つの全ての徴候／症状について、局所刺激性のスコアの平均は全て 1 未満であった（1 は軽度の症状に相当）。スコア平均の最高値は 1 週目に得られ、その後劇的に低下し、4 ヵ月目には安定した。

18089 試験に関する、ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア別の、被験者の割合を表 34 に示す。全ての徴候／症状について局所刺激性の大半のスコアは軽度であった。重度の局所刺激性スコアが報告されたのは、紅斑について 3 例（0.7%）、落屑について 2 例（0.4%）、皮膚乾燥について 5 例（1.1%）、刺痛感／灼熱感について 15 例（3.3%）であった。18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 20]に示すように、7 例（1.5%）の被験者において、治験薬と関連性がある有害事象としてそう痒感が報告された。

図 10 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する、各来院時での局所刺激性スコアの平均、最も悪いスコア、及び最終スコア：18089 試験（安全性解析対象集団）



出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Figure 2.7.4.4.1.2]

表 34　ベースライン時に比べて悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：18089 試験（安全性解析対象集団）

		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル（N=448） N（%）
紅斑	軽度以上	215 (48.0)
	1-軽度	151 (33.7)
	2-中等度	61 (13.6)
	3-重度	3 (0.7)
落屑	軽度以上	277 (61.8)
	1-軽度	225 (50.2)
	2-中等度	50 (11.2)
	3-重度	2 (0.4)
皮膚乾燥	軽度以上	292 (65.2)
	1-軽度	230 (51.3)
	2-中等度	57 (12.7)
	3-重度	5 (1.1)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	296 (66.1)
	1-軽度	185 (41.3)
	2-中等度	96 (21.4)
	3-重度	15 (3.3)

出典：18089 試験 [5.3.5.2.2 - Section 14.3 SAF2.1～SAF2.4]、ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.4.1.7,]

海外試験 4 試験を併合した、局所刺激性の最も悪いスコア別の被験者の割合を表 35 に示す。総じて、本剤投与被験者は頻度の高い順に刺痛感／灼熱感、皮膚乾燥、落屑及び紅斑を報告し、これは表 34 に認められた傾向と類似していた。全ての局所刺激性の徴候／症状の発現率は、本剤投与被験者が他の投与群の被験者に比べて高値であった。さらに、重症度の大半は軽度で、重度の徴候／症状は非常に少数であった。

表 35　ベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：第 III 相海外試験の併合（安全性解析対象集団）

		アダパレン 0.1%/BPO 2.5%配合ゲル（N=1435） n（%）	アダパレン 0.1%ゲル（N=986） n（%）	BPO 2.5%ゲル（N=979） n（%）	ゲル基剤（N=907） n（%）
紅斑	軽度以上	650 (45.3)	334 (33.9)	195 (19.9)	207 (22.8)
	1 = 軽度	420 (29.3)	231 (23.4)	137 (14.0)	154 (17.0)
	2 = 中等度	214 (14.9)	99 (10.0)	53 (5.4)	52 (5.7)
	3 = 重度	16 (1.1)	4 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.1)
落屑	軽度以上	749 (52.2)	386 (39.1)	188 (19.2)	152 (16.8)
	1 = 軽度	568 (39.6)	316 (32.0)	166 (17.0)	142 (15.7)
	2 = 中等度	167 (11.6)	67 (6.8)	20 (2.0)	10 (1.1)
	3 = 重度	14 (1.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	軽度以上	868 (60.5)	462 (46.9)	269 (27.5)	184 (20.3)
	1 = 軽度	632 (44.0)	365 (37.0)	229 (23.4)	160 (17.6)
	2 = 中等度	213 (14.8)	88 (8.9)	37 (3.8)	22 (2.4)
	3 = 重度	23 (1.6)	9 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	899 (62.6)	349 (35.4)	167 (17.1)	106 (11.7)
	1 = 軽度	567 (39.5)	268 (27.2)	141 (14.4)	91 (10.0)
	2 = 中等度	264 (18.4)	69 (7.0)	23 (2.3)	15 (1.7)
	3 = 重度	68 (4.7)	12 (1.2)	3 (0.3)	0 (0.0)

出典： ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 3.1.1]

4.1.3　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる局所刺激性スコアの、国内と海外の第 III 相試験間の比較

表 36 に示すように、申請者による第 III 相試験において本剤が投与された、日本人被験者と海外試験の被験者における局所刺激性の発現率は、徴候／症状の種類及び刺激の重症度に関して類似していた。併合した海外試験と同様、併合した日本人被験者対象第 III 相試験で報告された局所刺激性の徴候／症状は、発現率の高い順に刺痛感／灼熱感＞皮膚乾燥＞落屑＞紅斑＞そう痒感であった。日本人被験者は外国人被験者に比べ、この最初 4 つの各刺激性指標を高い頻度で報告し、特に刺痛感／灼熱感について顕著であった。海外試験では局所刺激性パラメータとしてそう痒感を評価していなかった。

本剤を最長 1 年間投与した海外試験の被験者は、日本人被験者に比べ、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感に関する重度刺激性をわずかに多く報告していた。重度紅斑の発現率は、日本人被験者と海外試験の被験者において同程度であった。

表 36　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関するベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコア：併合第 III 相国内試験及び併合第 III 相海外試験（安全性解析対象集団）

		国内試験 27123、27125 試験の 併合データ N=648 n（%）	海外試験 18087、18088、18094、 18089 試験の併合データ N=1435 n（%）
紅斑	軽度以上	322 (49.7)	650 (45.3)
	1-軽度	227 (35.0)	420 (29.3)
	2-中等度	88 (13.6)	214 (14.9)
	3-重度	7 (1.1)	16 (1.1)
落屑	軽度以上	392 (60.5)	749 (52.2)
	1-軽度	296 (45.7)	568 (39.6)
	2-中等度	93 (14.4)	167 (11.6)
	3-重度	3 (0.5)	14 (1.0)
皮膚乾燥	軽度以上	452 (69.8)	868 (60.5)
	1-軽度	367 (56.6)	632 (44.0)
	2-中等度	83 (12.8)	213 (14.8)
	3-重度	2 (0.3)	23 (1.6)
刺痛感／灼熱感	軽度以上	528 (81.5)	899 (62.6)
	1-軽度	357 (55.1)	567 (39.5)
	2-中等度	155 (23.9)	264 (18.4)
	3-重度	16 (2.5)	68 (4.7)
そう痒感	軽度以上	273 (42.1)	NA
	1-軽度	210 (32.4)	NA
	2-中等度	56 (8.6)	NA
	3-重度	7 (1.1)	NA

NA = 該当せず
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.4.1.1] 、 ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 3.1.1]

4.1.4　光毒性及び光感作性の評価

27121 試験では健康な日本人被験者 15 例を対象に、本剤の光感作性を光パッチテストにより評価した。4.1.1.1.1 項に述べているように、本試験の光パッチテストの実験条件下では、本剤の投与部位に光感作性は認められなかった。いずれの照射部位にも光誘発性の蕁麻疹、隆起反応、拡大及び湿潤は認められなかった。

2681 試験は健康な外国人被験者 25 例を対象に光毒性を評価し、2682 試験は健康な外国人被験者 33 例を対象に光感作性を評価した。4.1.2.1 項に述べているように、2681 試験で本剤を塗布し閉

塞した部位に、明白な光毒性は認められなかった。また、2682 試験でも、本剤を塗布し閉塞した部位に光感作性反応は認められなかった。2861 と 2862 の両試験から、本剤中にアダパレンが含まれることが製剤中の BPO の光毒性及び光感作性を亢進することはないと確認された。

4.1.5　局所刺激性評価の結論

申請者により日本人を対象に実施された試験において、局所刺激性の徴候／症状として紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感、そう痒感が評価された。

- 第 I 相国内試験において本剤の忍容性は良好であった。特に局所刺激性を評価するために国内で実施された第 I 相試験 2 試験において、本剤は、オープンパッチテストで軽度の皮膚刺激性示し（27121 試験）、また 5 日間の塗布により顔面部位に軽度及び（それより低頻度であるが）中等度の皮膚刺激性を示した（27122 試験）。顔面分割法を用いて行った反復投与第 I 相試験（27126 試験）において、本剤とアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは、顔面の両側に、大半は中等度の局所刺激性の徴候／症状を引き起こした。全体として、BPO 5%を含む配合ゲルは、BPO 2.5%を含む本剤に比べ、比較的重症度の高い徴候／症状が多く発現した。本剤投与による局所刺激性の徴候／症状が、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルに比べて良好であるというこのような傾向は、BPO 2.5%ゲルと BPO 5%ゲルを比較した 27124 試験の結果からも裏付けられた。これらの試験において、低濃度の BPO の方が局所刺激性に優れていた。本剤の方が、BPO 5%を含む配合ゲルよりも優れるというさらなる裏付けは、顔面分割法で行った海外第 I 相 2674 試験において確認されている。

- 第 III 相比較試験に含まれた日本と欧米諸国のいずれの被験者においても、紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感の発現率は本剤群が他の投与群（アダパレン 0.1%ゲル又は BPO 2.5%ゲル群）に比べて高値であった。これら国内外の第 III 相比較試験において、大半の事象は軽度又は中等度であった。局所刺激性は投与開始から最初の 4 週間に発現する可能性が最も高く、国内試験では 1 週目にピークに達し、海外の第 III 相比較試験では早くも 1 週目又は 2 週目におおむね落ち着き、発現頻度及び重症度は経時的に低下した。したがって、海外試験と同様、第 III 相比較試験に参加した日本人被験者における局所刺激性は経時的に改善し、その局所反応は大半が軽度又は中等度であった。

- 併合した第 III 相試験において、日本人被験者は外国人被験者に比べ比較的軽度の刺激性症状を報告する傾向があった。国内第 III 相試験 2 試験を併合したデータを、海外第 III 相試験 4 試験を併合したデータと比較したとき、軽度の徴候／症状が認められた被験者の割合は、全 4 つの徴候／症状について日本人被験者の方が高かった。申請者による国内及び海外試験において、全ての徴候／症状の大半は軽度であり、重度の徴候／症状は数件であった。

- 併合した試験で、本剤を投与した被験者に最も高頻度に報告された徴候／症状は、日本人被験者（81.5%）でも外国人被験者（62.6%）でも刺痛感／灼熱感であった。外国人被験者に比べて多くの日本人被験者が軽度及び中等度の灼熱感／刺痛感を報告していた（日本人被験者では軽度 55.1%、中等度 23.9%。外国人被験者では軽度 39.5%、中等度 18.4%）。重度の徴候／症状の割合が最も高かったものは刺痛感／灼熱感の分類であった（日本人被験者では 2.5%、外国人被験者では 4.7%）。

- 12 週間投与の試験と同様、12 ヵ月投与の試験における局所刺激性の徴候／症状についても、国内試験と海外第 III 相試験の併合した結果で同様のプロファイルが認められた。国内長期安全性 27125 試験（図 8）を海外長期安全性 18089 試験（図 10）と比較したとき、いずれの試験でもベースライン時から悪化した局所刺激性スコアの最も悪いスコアは 1 週目に認められ、2 週目では速やかに低下し、ほぼ 4 ヵ月後には一定となり、12 ヵ月後の投与終了まで比較的安定していた。国内長期安全性試験において、皮膚乾燥のプロファイルは他の徴候／症状とは逸脱しており、これについては 1 週目から 3 ヵ月後まで低下し、その後 6 ヵ月後まで上昇して、再度 12 ヵ月後には低下していた。第 III 相比較試験と同様、このような局所事象

は大半が軽度から中等度で、治験中止となることは稀であった。したがってこれらの結果は、このような徴候／症状が投与直後の数週間に発現する一過性のものであること、また本剤は長期投与に優れた局所刺激性プロファイルを有することを支持していた。

- 光毒性及び光感作性のパラメータを評価するために計画・実施された第 I 相試験 3 試験（1 試験は国内、2 試験は海外）において、本剤を投与したいずれの被験者にも光毒性及び光感作性は確認されなかった。国内第 III 相試験 2 試験において、本剤と関連性がある有害事象としてサンバーン（1 例、0.2%）及び日光皮膚炎（2 例、0.3%）が単発的に報告されたが、治験責任（分担）医師により光毒性を示すとは判断されなかった。

- 結論として、本剤は日本人被験者において許容及び管理可能な局所刺激性を有していた。保湿剤を併用でき、一時的な用量減量も可とした条件下では、日本人集団と欧米人集団における局所刺激性に民族的な違いは認められなかった。このことは、アジア人は他の民族に比べて感受性が高いと考えられるため、局所刺激性の問題は、弱い洗浄剤、毛穴を塞がない（non-comedogenic）保湿剤及びサンスクリーン剤を常用することで緩和できると述べた論文（Kawashima 2008 [5.4.17]）と一致している。申請者によるこれらの臨床試験において、全ての局所刺激性の事象はおおむね、治療レジメンを一時的に調節する、又は適切に保湿剤を使用することで管理可能であった。

4.2 バイタルサイン

この「臨床的安全性の概要」で考察している 10 試験（国内 6 試験、海外 4 試験）においてバイタルサインを記録している（表 2）。異常な傾向、安全性シグナル、及び臨床的に重大な変化は、これらのデータを記録した海外試験 4 試験（2685、18087、18088 及び 18097 試験）において認められなかった。

申請者が国内で実施した 6 試験において、バイタルサインの臨床的に意義のある変化は全て、有害事象として記録することとなっていた。バイタルサインに関してはいずれの試験でも、臨床的に意義のある傾向及び変化は認められなかった。個々の被験者データについては、各試験の個々の治験総括報告書における[Listing 16.2.7.4]を参照のこと。

4.3 身体所見

この「臨床的安全性の概要」で考察している 11 試験（国内 6 試験、海外 5 試験）において身体所見の結果を記録している（表 2）。

国内試験 6 試験のいずれにも、身体所見に関する異常な傾向及び安全性シグナルは報告されなかった。27121 試験、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Listing 16.2.7.5] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Listing 16.2.7.5] において、身体所見において治験薬と関連性あると判断された臨床的に意義のある所見はなかった。

身体所見を記録した海外試験 5 試験において、異常な傾向、安全性シグナル及び臨床的に意義のある変化は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本項では、国内第 III 相試験 2 試験における性別（男／女）及び年齢（12～15 歳、16～19 歳、20～29 歳、30～35 歳、35 歳超）の内因性要因を考察する。有害事象は期間別（第 1 期：1～90 日目、第 2 期：91～180 日目、第 3 期：181～270 日目、第 4 期 271 日目以降）に 2 試験を併合した。

国内第 III 相試験における本剤の投与の性別及び年齢における潜在的な差を検討するため、この「臨床的安全性の概要」について作成した統計表は、ISAP-J [5.3.5.3.5 - Section 2.7.4.5] を参照のこと。

海外第 III 相試験における本剤の投与の性別及び年齢における潜在的な差に関して、詳細な情報を提供するため、この「臨床的安全性の概要」について作成した統計表は、ISAP-F [5.3.5.3.6 – Table 4.1.1 – Table 4.2.7] を参照のこと。これら海外 4 試験で報告された有害事象について、性別間及び年齢サブグループ間に注目すべき差は認められなかった。これらの表は完全性を期すために示しており、本文書における内因性要因の考察の中心ではない。

5.1.1　性別

5.1.1.1 有害事象の要約

表 38 に 27123 試験と 27125 試験の併合データにおいて報告された有害事象の頻度の要約を、性別及び期間で層別化して示す。第 1 期には、27123 試験の 12 週間の投与期間と、27125 試験の最初の 90 日間の投与期間から収集した有害事象が含まれている。

有害事象の頻度は男女ともに第 1 期が最高であった。注目すべきことに、全期間を通して認められた重篤有害事象、重度の有害事象、特に注目すべき有害事象、及び試験中止に至った有害事象はわずか数件であった。

表 12 に示すように、女性の例数は男性より多く、その比率は 27123 試験では 2：1、27125 試験では 1.3：1 であった。女性が有害事象を報告した頻度は、全期間を通して男性より高かった。第 1 期及び全期間について、本剤と関連性のある有害事象、本剤と関連性のある皮膚関連の有害事象、及び本剤と関連性があり試験中止に至った有害事象の女性における報告頻度は、男性の 2 倍であった。治験薬との関連性を問わなかったとき、有害事象全体に関して、女性における報告頻度は期間ごとに徐々に低下したが、男性における報告頻度は第 1 期から第 2 期までに顕著に低下し、その後は 24.5%から 29.3%の間で変動した。治験薬との関連性を問わない皮膚関連の有害事象に関しては、男女とも、第 1 期に報告された頻度は第 2 期には顕著に低下し、その後は比較的一定に推移した。

表 39 に示すように、第 III 相海外試験における本剤のデータを併合したとき、全ての分類及び全期間を通しておおむね、女性は男性よりも多くの有害事象を報告していた。治験薬との関連性を考察したとき、男女間に顕著な差は認められなかった。

結論として、日本人女性は日本人男性に比べて、投与と関連性のある有害事象（全体、皮膚関連、試験中止に至るもの）を 2 倍の頻度で報告していた。治験薬との関連性を考慮しなかったとき、日本人女性は日本人男性よりも高頻度で有害事象を報告していた。海外試験の併合データを検討したときも、関連性を問わない有害事象は女性が男性よりも多く報告し、この結果は、日本人において性別の部分集団解析で認められたものと非常に類似していた。

5.1.1.2 器官別大分類別及び基本語別の有害事象

27123 試験及び 27125 試験の併合データにおいて、各期間で 1%以上に発現した有害事象を、SOC 別及び PT 別に表 40 に示す。最も高頻度に報告された有害事象は鼻咽頭炎（SOC：感染症および寄生虫症）及び皮膚刺激（SOC：皮膚および皮下組織障害）であった。鼻咽頭炎は 4 つの期間を通して男女に同程度の発現率で報告された。第 1 期において皮膚刺激は女性（12.7%）で男性（7.3%）より多く報告され、第 2 期では男女ともに頻度が急激に低下し、第 3 期と第 4 期では一貫して低頻度であった。1%以上の頻度で報告されたその他の SOC 及び PT について、異常なパターンは確認されなかった。

同様に、併合した海外試験において最も高頻度に報告された有害事象は上気道感染（男性）と鼻咽頭炎（女性）（SOC：感染症および寄生虫症）並びに皮膚乾燥（SOC：皮膚および皮下組織障害）であった。呼吸器感染及び鼻咽頭炎について、全期間の男女間に各有害事象の明確な傾向は認められなかった。第 1 期において皮膚乾燥は女性（16.4%）で男性（12.1%）より多く報告され、第 2 期では男女ともに頻度が急激に低下し、第 3 期と第 4 期では一貫して低頻度であった。その他の SOC 及び PT について異常なパターンは判別できなかった。詳細は男性：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.2.1] 及び 女性：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.2.2] を参照のこと。

結論として、日本人の男女に最も高頻度に報告された有害事象は鼻咽頭炎及び皮膚刺激であり、これは男女で層別しない要約データでも同様であった。日本人において第 1 期に皮膚刺激を報告した割合は女性が男性よりもわずかに高く、これは以降の期間で徐々に均等となった。したがって、日本人被験者で報告された特定の有害事象について、男女間に異常なパターンは判別できなかった。海外の併合データを男女サブグループ別に検討したときも、同様の結果が得られた。

5.1.2　年齢

5.1.2.1 有害事象の要約

国内第 III 相試験における有害事象を年齢グループ別（12～15 歳、16～19 歳、20～29 歳、30～35 歳、35 歳超）に、また期間別に要約した。

表 41 及び表 42 に示すように、被験者の大半は 20～29 歳であった。合計 648 例の被験者中、39 例は 30～35 歳で、27 例は 35 歳超であった。関連性及び有害事象の分類を問わず、有害事象の発現率が顕著に高かった特定の年齢グループはなかった。各期間の間に認められた変動は、年齢別のリスクを示すというより、正常な変動によるものと考えられた。

表 43 及び表 44 に示すように、併合した海外第 III 相試験に含まれた被験者の大半は 12～15 歳であり、したがって併合した国内第 III 相試験における被験者よりもはるかに低年齢であった。合計 1435 例の被験者中、57 例は 30～35 歳で、51 例は 35 歳超であった。第 1 期及び第 2 期において、35 歳を超える被験者ではそれより低年齢の被験者に比べて有害事象の発現頻度が高かったが、第 3 期及び第 4 期では年齢グループ間で同程度の頻度であった。

5.1.2.2 器官別大分類別及び基本語別の有害事象

併合した第 III 相試験に含まれた日本人被験者における有害事象の発現率について、SOC 別、PT 別、期間別、及び年齢グループ別の異常な傾向は認められなかった。詳細は第 1 期及び第 2 期：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.19] 並びに第 3 期及び第 4 期：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.20] を参照のこと。全年齢グループで最も高頻度に報告された 2 つの有害事象（鼻咽頭炎（感染症および寄生虫症の SOC）及び皮膚刺激（皮膚および皮下組織障害の SOC））について、最も高頻度で報告されたのは第 1 期であった（表 45（第 1 期及び第 2 期）並びに表 46（第 3 期及び第 4 期））。

国内試験と同様、併合した海外第 III 相試験においても、SOC 別、PT 別、期間別及び年齢グループ別の有害事象の発現率に異常な傾向は認められなかった。全年齢グループで最も高頻度に報告された 2 つの有害事象（鼻咽頭炎と上気道感染（感染症および寄生虫症の SOC）及び皮膚乾燥（皮膚および皮下組織障害の SOC））について、最も高頻度で報告されたのは第 1 期であった（表 47（第 1 期及び第 2 期）並びに表 48（第 3 期及び第 4 期））。

35 歳を超える被験者数は十分でなかったことから、35 歳を超える被験者ではこれより若年の被験者に比べ特定の種類の有害事象が発現しやすいか否かを、確実に判定することはできなかった（全 648 例中この年齢グループに含まれる被験者数は合計 27 例にすぎなかった）。他の年齢グループに比べて明確な傾向は認められなかった。同様に海外試験でも、年齢別の差を特定するほ

ど 35 歳を超える被験者数は十分でなかった（1435 例中 51 例のみ）。尋常性ざ瘡は主に比較的低年齢グループにおいて認められた。したがって 35 歳を超える被験者の症例数はさらに少ないことが予想できた。

結論として、国内第 III 相試験の併合データを解析したとき、年齢別の差は検出されなかった。年齢別の差が確認されなかったことは、海外試験における同様のデータからも裏付けられている。併合試験において 35 歳を超える日本人被験者及び外国人被験者数が少なかったことから、結論を導くことはできない。

5.1.3 特別な患者

腎障害及び肝障害の被験者を対象にした、特別な試験は実施していない。

5.1.4 内因性要因に関する結論

併合第 III 相試験の日本人被験者において、報告された有害事象に関する男女間及び年齢グループ間の顕著な差は認められなかった。全体として、併合第 III 相試験の日本人被験者において、性別及び年齢のサブグループに関する本剤の安全性プロファイルは、併合した海外第 III 相試験の被験者のそれと類似していた。

5.2 外因性要因

申請者は本剤の臨床開発プログラムにおいて、食事、アルコール及び喫煙といった外因性要因の特定の評価を実施していない。

5.3 薬物相互作用

申請者は本剤の臨床開発プログラムにおいて、薬物相互作用に関する特定の評価は実施していない。

尋常性ざ瘡の外用治療薬（特に剥離剤、落屑剤、研磨剤）の使用は累積的な刺激効果を生じるおそれがあることから、注意して併用するべきである。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤について特に妊娠及び授乳中の試験は実施していない。

5.4.1 妊娠

本剤を投与した妊婦における、よく管理された試験は実施していない。申請者による本剤又は BPO 2.5%ゲルを用いた動物生殖試験は実施されていない。妊婦又は妊娠が疑われる女性には、本剤を投与するべきではない。妊娠した、又は妊娠が予想される場合には医師に相談することを、患者に指示するべきである。

尋常性ざ瘡の被験者を対象に実施した全ての臨床試験において、妊娠する可能性がある女性患者に妊娠検査を行った。試験中に妊娠した被験者は直ちに試験を中止し、妊娠をその最終転帰について追跡するべきとした。

女性被験者を組み入れた 2 試験において、合計 3 件の妊娠が報告された。1 例は 27123 試験、2 例は 27125 試験の参加者であった。表 37 に、各妊娠の転帰を含め、生じた妊娠を要約する。個々の被験者の叙述は、27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.5.3] 及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.5.1]に示している。27123 試験中に妊娠した被験者 1 例は、最終の来院時に妊娠が確認され

たが、妊娠 4.5 ヵ月の連絡時点でも正常に妊娠を継続していた。27125 試験において、試験中に妊娠が報告された 2 例の転帰はそれぞれ自然流産と流産であったことから、重度の重篤有害事象と判断されたが、治験薬との関連性はなかった。

表 37　国内第 III 相試験（27123 試験及び 27125 試験）において報告された妊娠の要約（安全性解析対象集団）

試験番号	被験者番号	治療	年齢（歳）	試験の完了状況	投与期間（日間）	妊娠の転帰	有害事象の状態（該当する場合）
27123	2056-030	アダパレン 0.1%ゲル	25	正常 [a]	85	最終連絡時点で正常	NA
27125	2014-007	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル	30	中止 [b]	296	自然流産	重篤有害事象、関連性なし
	2015-018	アダパレン 0.1%/ BPO 2.5%配合ゲル	22	中止 [c]	175	流産	重篤有害事象、関連性なし

a) 最終来院時（86 日目、最終塗布の翌日）に妊娠検査陽性が確認された。この被験者は妊娠後 31 日間治験薬に曝露されていた。最終連絡時点で胎児は良好であった（妊娠 4.5 ヵ月後）。出産予定日は 333 日目と報告された。
b) 妊娠検査陽性の結果は 10 ヵ月目（296 日目）の来院時で得られ、この日に被験者は試験を中止した。この被験者は妊娠後 5 日間治験薬に曝露されていた。
c) 妊娠検査陽性の結果は 6 ヵ月目（175 日目）の来院時で得られ、この日に被験者は試験を中止した。この被験者は妊娠後 6 週間治験薬に曝露されていた。

NA = 該当せず。
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Section 12.5.3]及び 27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 12.3.5]

5.4.2　授乳婦

本剤の使用後に、ヒト乳汁中にアダパレン又は BPO が移行するか否かは不明である。授乳婦に本剤は推奨しない。本剤の投与が不可欠と判断された場合、投与中の授乳は中止するべきである。

5.5 過量投与

本剤は 1 日 1 回の皮膚への塗布を意図している。偶発的に摂取した場合、適切な対症的措置をとる必要がある。

5.6 薬物乱用

本剤の依存性に関する試験は行っていない。局所投与されること、経皮投与後のアダパレンと BPO の全身アベイラビリティは低いこと、また他のアダパレン及び BPO 製剤の市販後経験が広範であることから、そのような試験は不要と考えられた。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱又は反跳効果を特別に評価するよう計画された、本剤の臨床試験は行われていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

6　市販後データ

本項では、本剤、アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%製剤に関する重要な市販後データを要約する。各製剤の最新の定期的安全性最新報告（PSUR）は本申請書「5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書」に示す。

本レチノイドの市販後経験をより包括的に示すため、国内で現在市販されていない 0.1%のアダパレンを含む製剤（ローション、クリーム、溶液）及び 0.3%のアダパレンを含む製剤（ゲル）もここに含めている。さらに、国内で現在市販されていない 2.5%、5%及び 10%濃度で BPO を含む製剤も、完全性を期すためここに含めている。

6.1 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに関する市販後データ

本項に示した本剤に関する市販後データは、以下のものに基づいている。治験安全性最新報告（DSUR） #3-アダパレン／BPO 固定用量配合剤、2013 年 10 月 1 日～2014 年 9 月 30 日 [5.3.6.1]、定期的安全性最新報告（PSUR）-アダパレン／BPO 局所製剤、2013 年 10 月 1 日～2014 年 3 月 31 日 [5.3.6.2]、及び定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）-有効成分：アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、2013 年 10 月 1 日～2014 年 9 月 30 日 [5.3.6.3]。

これら DSUR 及び PBRER の作成時点（2014 年 9 月 30 日）で、本剤は、面皰、丘疹及び膿疱を認める尋常性ざ瘡の治療薬として 54 ヵ国で登録されていた（PBRER-有効成分：アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）。

2014 年 9 月現在、約 680 万例の患者が本剤に曝露されている（PBRER-有効成分、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）。

2013 年 10 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日までのレビュー期間において本剤に曝露された推定患者数は 1,601,249 例であった（DSUR #3-アダパレン／BPO 固定用量配合剤及び PBRER-有効成分：アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）。

このレビュー期間に実施された臨床試験から得られた安全性データを解析したところ、本剤に確立されている安全性プロファイル全般と比較し、追加となる臨床的に重大な安全性所見は示されなかった。

2012 年 6 月にスウェーデンの Medical Products Agency（MPA）により、重度の水泡反応を追跡することが要求された。最新の PBRER-有効成分：アダパレン／BPO 局所製剤のレビュー期間において、本剤の安全性プロファイルに水疱／小水疱の有害作用が追加された。現在の DSUR #3-アダパレン／BPO 局所製剤のレビュー期間に、水疱性皮膚炎が報告され医学的に確認された累積症例を解析したところ、使用上の注意の変更は不要と結論付けられた。水疱（小水疱）のサーベイランスから、このような有害作用は、本剤により既に確認されている刺激又はアレルギーの実態図を完成させるだろうことが示された。したがってこれらの問題は、今後も綿密にモニターしていくべきである。

2012 年 6 月にスウェーデンの Medical Products Agency（MPA）により、全身性アレルギー反応を追跡することが要求された。PBRER-有効成分：アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのレビュー期間に全身性アレルギー反応の可能性を検討したところ、本剤は全身性アレルギー反応を生じさせないと結論付けられた。全身性疾患の可能性を記述した症例の大半では、アレルギー検査は行われておらず、発症までの時間は可変的であったことから、アレルギーの評価は困難であった。とはいえこれらの問題は、今後も綿密にモニターしていくべきである。

アダパレン 0.1%製剤に伴う「色素沈着性疾患」は、2000 年以降、申請者によるサーベイランスの対象となっている。色素沈着性疾患のモニタリングから、本剤による皮膚の色素沈着を報告し

ている症例の大半は、刺激又はざ瘡の炎症を合併していることが示された。これらは炎症後色素沈着を示唆するもので、製剤により誘発される皮膚刺激及び／又はざ瘡の炎症プロセスと関係している可能性があった。

アダパレン使用時にモニターするその他の項目（うつ病、頭蓋内圧亢進症、塗布後の皮膚欠損）を監視したところ、新たな安全性の懸念は明らかにならなかった。

「重度の皮膚熱傷」については、重篤有害事象及びシグナル検出の累積的レビューから、さらなる調査が必要なシグナルとして、皮膚の化学的損傷及び化学的熱傷の事象が確認された。10 例の被験者が第 2 度の熱傷又は重度の熱傷の反応を報告した。その他の 21 例は熱傷皮膚面を報告した。注目すべきことに、回復までの時間が確認できた事象のうち 91%は 9 日以内に回復し、このことは重度の熱傷でないことを示していた。重度の熱傷を示す症例数が少なかったことから、この時点でラベリングの変更は不要と考えられた。ただし申請者は、「重度の熱傷」を重要ではない潜在的リスクとして分類し、次回のシグナル検出時、又は新たなデータから対処の必要が示唆されない限りは定期文書改訂時に、再評価することを提案する。

市販後調査及び臨床試験において 49 件の妊娠が報告されたことから、アダパレン 0.1%／BPO に曝露された患者を後向きに解析した。特定の安全性の懸念は特定されなかった。

結論として、以下のシグナルは未解決であり、今後も綿密にモニターしていくべきである。全身性アレルギー反応、水疱性皮膚炎、皮膚色素過剰／色素減少、重度皮膚熱傷、頭蓋内圧亢進症、うつ病、塗布後の皮膚欠損。レビュー期間後、全身性アレルギー及び皮膚色素過剰のみが継続して潜在的リスクがあるものと判断された。重度の皮膚反応の累積的レビューから、重篤な全身性の水泡反応は確認されなかったことに注意する。

DSUR #3-アダパレン／BPO 固定用量配合剤の報告期間中に、4 試験の臨床試験が完了し（3 試験は本剤を検討した試験。1 試験は本剤とドキシサイクリンとの併用を、ゲル基剤とイソトレチノインとの併用と比較した第 IIIb 相試験）、8 試験が現在進行中である。これら 8 試験には、本報告期間中に開始された 6 試験が含まれる（本剤をアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルと比較した第 I 相国内試験が 1 試験（27126 試験）、本剤とアダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルを比較した第 III 相国内試験が 1 試験（27123 試験）、本剤と Cetaphil®併用の米国市販後調査 2 試験、対照薬として本剤が用いられた 2 試験）。その他、本期間の開始前に始められた本剤の 2 試験がある（国内長期第 III 相試験（27125 試験）、及びにきび瘢痕に関する探索的試験（40183E 試験））。報告時点の後、国内試験の 27123、27125 及び 27126 試験が完了し、本申請書の一部とされている。

DSUR #3-アダパレン／BPO 固定用量配合剤及び PBRER-有効成分：本剤の作成時点で、これら臨床試験から本剤と関連性のある重篤有害事象は報告されていない。

DSUR-アダパレン／BPO 及び PBRER-アダパレン／BPO の報告期間に完了していた 4 試験、及びその時点で進行中であった 8 試験から、臨床的に重要な新たな安全性情報は確認されなかった。

この報告期間に、非介入試験の 2 試験も進行中であった。

1. 申請者の関連会社が、ドイツで長期安全性追跡調査を行う非介入試験（NIS ELANG 試験）を実施し、中等度から重度の炎症性ざ瘡患者における本剤の長期的な有効性及び安全性を 9 ヵ月にわたって評価した。安全性に関する所見は特定されなかった。

2. 8～10 ヵ国から約 1500 人の医師が参加した、ざ瘡及び酒さ患者における市販後の ATU（認知、治験、使用状況）定性試験（260116318 試験）が現在進行中である。少数の被験者が報告した非重篤有害事象は、参加者が記入した質問票を介して申請者に届けられた。

PSUR-アダパレン／BPO 局所製剤（報告期間 2013 年 10 月 1 日～2014 年 3 月 31 日）[5.3.6.2] に述べているように、147 例の自発症例報告が受領された。そのうち 56 例は医学的に確認され、91 例は自発報告により報告された。医学的に確認された 5 例と自発報告された 2 例は、重篤と判断された。

結論として、面皰、丘疹及び膿疱を有する尋常性ざ瘡の治療に、本剤は有効かつ安全であると考えられた。全般的なリスクプロファイルは、尋常性ざ瘡という既承認の適応症においても、推奨する使用方法で用いられたとき良好であった。

6.2 アダパレン単剤製剤の市販後データ

本項に要約している、アダパレン単剤製剤に関する市販後データは、以下の直近の文書が対象としている報告期間のものである。DSUR no.3-アダパレン（報告期間：2013 年 8 月 1 日～2014 年 7 月 1 日、[5.3.6.4]）及び PSUR no.25-ディフェリン（アダパレン）（報告期間：2013 年 8 月 1 日～2014 年 7 月 1 日、[5.3.6.5]）。

尋常性ざ瘡の局所治療薬として、以下の 4 種類のアダパレン外用薬が承認されている。ディフェリン® 0.1%クリーム、ディフェリン® 0.1%又は 0.3%ゲル、ディフェリン® 0.1%ローション、及びディフェリン® 0.1%溶液。

PSUR no.25-ディフェリン（アダパレン）及び DSUR no. 3-アダパレンが作成された時点で、アダパレン単剤製剤が 82 ヵ国において販売されていた。一部の国では複数の製剤が登録されている。アダパレン 0.1%ゲルは 82 ヵ国で販売されている。

アダパレン単剤製剤の販売量に基づくと、1992 年以降、全世界で 4100 万例の患者がアダパレン単剤製剤に曝露されていると推定される。2013 年 8 月 1 日から 2014 年 7 月 1 日のレビュー期間において、アダパレン単剤製剤に曝露された患者は 227 万例と推定される。

このレビュー期間に実施された臨床試験からの安全性データを解析したところ、アダパレン製剤に確立している安全性プロファイル全般と比較し、追加となる臨床的に重大な安全性所見は示されなかった。

過去の DSUR-アダパレン（2012 年 8 月 1 日～2013 年 7 月 31 日）の対象期間の、アレルギー反応の累積的なレビューを行った後、「アレルギー性接触皮膚炎」事象がアダパレン／ディフェリン® の中核安全性情報の副作用の項に追加された。

「色素沈着性疾患」をモニタリングしたところ、皮膚色素過剰を報告した大半の症例は、刺激又はざ瘡の炎症を伴っていたことが確認された。これらは炎症後色素沈着を示唆するもので、製剤により誘発される皮膚刺激及び／又はざ瘡の炎症プロセスと関係している可能性がある。

「脱毛症」「塗布後の皮膚欠損」「うつ病」「頭蓋内圧亢進症」及び「色素沈着性疾患」といった事象のレビューからは、中核安全性情報の更新を必要とするような、その他のリスクは特定されなかった。これらの事象は今後も綿密にモニタリングを継続する予定である。

2014 年 7 月 1 日までの妊娠を累積的にレビューしたところ、妊娠した 281 例にはアダパレンが投与され、そのうち 41 例は臨床試験中に報告し、240 例は市販後調査において投与されていたことが示された。妊娠中のアダパレン曝露に関して得られている情報から、この外用により本剤が催奇形物質であるか発生毒性物質であるかを考察すべきという根拠は得られなかった。妊娠中のアダパレンに対する曝露について、特定の安全性の懸念は確認されなかった。

DSUR no.3-アダパレンの対象期間において、ざ瘡、にきび瘢痕、皮膚の光老化の患者及び健康被験者を対象とした、アダパレン単剤又はアダパレン 0.3%／BPO 2.5%配合ゲルを用いた臨床試験が進行中であった。

PSUR no.25-ディフェリンに報告されたように、221 例の自発報告が受領され、132 例の症例報告が医学的に確認された。医学的に確認された 2 例と自発報告により報告された 1 例は、重篤かつ未知と判断された。

結論として、安全性データの解析から、確立されているアダパレン単剤製剤の安全性プロファイル全般に対し、追加となる臨床的に重大な所見は示されなかった。したがって、全般的なベネフィット／リスクは良好のままである。

6.3 BPO 2.5%ゲルに関する市販後データ

本項の BPO 外用剤に関する重要な市販後データは、PSUR-BPO 局所製剤（報告期間：2012 年 5 月 1 日～2014 年 4 月 30 日、[5.3.6.6] ）に基づいている。

PSUR-BPO 局所製剤の作成時点では、BPO 2.5%ゲルは世界 35 ヵ国において尋常性ざ瘡治療薬として登録されていた。本剤は国によって医療用医薬品（先発又は後発医薬品）並びに一般用医薬品として販売されている。申請者によって販売されている 2.5%ゲルの、最も広く使用されている商品名は Benzac®AC 2.5%である。これは成分としてアクリル酸ポリマーを含む外用水系ゲルを意味している。

本レビュー期間に BPO 単剤製剤に曝露された患者数は 321 万例と推定される。

臨床試験 4 試験が開始され、進行中又は完了している。重篤有害事象は発現していない。このレビュー期間に実施された臨床試験からの安全性データを解析したところ、BPO 単剤製剤に確立している安全性プロファイル全般と比較し、追加となる臨床的に重大な安全性所見は示されなかった。

報告期間全体として 355 例の自発症例報告が受領された。そのうち 122 例は医学的に確認され、12 例は重篤と判断され、69 例は未記載であった。

綿密なモニタリングを必要とする有害事象はなかった。光毒性反応に関する症例を累積してレビューしたところ、安全性の懸念は提起されなかった。自発報告のうち 1 件が重篤有害事象であった。

ただし、全身徴候を伴う潜在的なアレルギー反応（特に呼吸器疾患）は多数報告されている。血管浮腫／蕁麻疹など全身性アレルギー反応の可能性を報告した累積症例の解析を行った。この解析から、本剤との関連性の可能性が示唆されたことから、企業中核データシートにこの未知の有害事象を追加することが検討されている。企業中核データシートの他の項は、重篤過敏症反応リスク軽減のために従うべき指示について、一般用医薬品としてのざ瘡外用薬のための業界向けガイダンス（米国食品医薬品局）に準拠していることに注意のこと。

結論として、全身性アレルギー反応の可能性は別として、BPO 単剤製剤に確立されている安全性プロファイル全般を変更するような重大な所見は得られていない。全般的なリスクプロファイルに変更はない。

7　付録

特定集団における（男女別、年齢グループ別）の有害事象を要約した統計表を本項に示す。

表 38　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別及び男女別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団）

発現例数（%）	第 1 期（1～90 日目） 被験者数 = 648 n（%）		第 2 期（91～180 日目） 被験者数 = 422 n（%）		第 3 期（181～270 日目） 被験者数 = 415 n（%）		第 4 期（270 日目以降） 被験者数 = 403 n（%）		全期間 （N=648） n（%）	
	男性 N=261	女性 N=387	男性 N=188	女性 N=234	男性 N=184	女性 N=231	男性 N=178	女性 N=225	男性 N=261	女性 N=387
全ての有害事象	104 (39.8)	190 (49.1)	46 (24.5)	88 (37.6)	54 (29.3)	83 (35.9)	45 (25.3)	67 (29.8)	152 (58.2)	254 (65.6)
治験薬と関連性がある有害事象	15 (5.7)	48 (12.4)	1 (0.5)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0%)	17 (6.5)	53 (13.7)
治験手順と関連性がある有害事象	20 (7.7)	27 (7.0)	3 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	25 (9.6)	30 (7.8)
全ての皮膚関連の有害事象	64 (24.5)	118 (30.5)	14 (7.4)	23 (9.8)	12 (6.5)	24 (10.4)	13 (7.3)	20 (8.9)	84 (32.2)	153 (39.5)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	15 (5.7)	48 (12.4)	1 (0.5)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (6.5)	53 (13.7)
全ての重篤有害事象	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (1.3)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	4 (1.0)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特に注目すべき有害事象	3 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.8)
治験薬と関連性がある特に注目すべき有害事象	3 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.8)
試験中止に至った有害事象	6 (2.3)	16 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.7)	16 (4.1)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	5 (1.9)	13 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	13 (3.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数
発現例数 = 1 件以上の事象が発現した被験者数
「全期間」の列の合計被験者数は、各期間の合計数と一致していない。これは、同じ被験者で異なる期間にも事象が発現した可能性があるためである。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.3]

表 39　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別及び男女別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）

発現例数（%）	第 1 期（1～90 日目） 被験者数=1435 n（%）		第 2 期（91～180 日目） 被験者数=397 n（%）		第 3 期（181～270 日目） 被験者数=364 n（%）		第 4 期（270 日目以降） 被験者数=334 n（%）		全期間 被験者数=1435 n（%）	
	男性 N=697	女性 N=738	男性 N=201	女性 N=196	男性 N=186	女性 N=178	男性 N=171	女性 N=163	男性 N=697	女性 N=738
全ての有害事象	274 (39.3)	320 (43.4)	33 (16.4)	48 (24.5)	41 (22.0)	45 (25.3)	34 (19.9)	47 (28.8)	320 (45.9)	363 (49.2)
治験薬と関連性がある有害事象	142 (20.4)	198 (26.8)	7 (3.5)	8 (4.1)	2 (1.1%)	9 (5.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	149 (21.4)	209 (28.3)
全ての皮膚関連の有害事象	151 (21.7)	210 (28.5)	5 (2.5)	11 (5.6)	3 (1.6)	13 (7.3)	7 (4.1)	5 (3.1)	159 (22.8)	228 (30.9)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	138 (19.8)	193 (26.2)	5 (2.5)	6 (3.1)	2 (1.1)	9 (5.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	144 (20.7)	203 (27.5)
全ての重篤有害事象	4 (0.6)	3 (0.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (1.1)	3 (0.4)
全ての重度の有害事象	5 (0.7)	20 (2.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	10 (1.4)	24 (3.3%)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	2 (0.3)	15 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	15 (2.0)
試験中止に至った有害事象	10 (1.4)	20 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	10 (1.4)	22 (3.0)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	8 (1.1)	18 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)	19 (2.6)

1 例の被験者が複数の有害事象を報告している可能性もあるため、各列の数を加算することはできない。
18087 試験、18088 試験、18094 試験、18089 試験の併合。
第 1 期については 18087 試験、18088 試験及び 18094 試験の有害事象を併合。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数
出典： ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.1.1（男性）及び Table 4.1.2（女性）]

表 40　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した器官別大分類別及び基本語別の有害事象の要約：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 [a]	第 1 期（1～90 日目） 被験者数 = 648 n（%）		第 2 期（91～180 日目） 被験者数 = 422 n（%）		第 3 期（181～270 日目） 被験者数 = 415 n（%）		第 4 期（270 日目以降） 被験者数 = 403 n（%）		全期間 （N=648） n（%）	
N（%）	男性 N=261	女性 N=387	男性 N=188	女性 N=234	男性 N=184	女性 N=231	男性 N=178	女性 N=225	男性 N=261	女性 N=387
有害事象の総発現件数	**144**	**321**	**60**	**135**	**71**	**129**	**56**	**111**	**331**	**696**
有害事象の総発現例数（%）	**104 (39.8)**	**190 (49.1)**	**46 (24.5)**	**88 (37.6)**	**54 (29.3)**	**83 (35.9)**	**45 (25.3)**	**67 (29.8)**	**152 (58.2)**	**254 (65.6)**
眼障害	**2 (0.8)**	**7 (1.8)**	**1 (0.5)**	**2 (0.9)**	**2 (1.1)**	**5 (2.2)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**7 (2.7)**	**13 (3.4)**
- 眼瞼炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.8)
胃腸障害	**10 (3.8)**	**18 (4.7)**	**1 (0.5)**	**9 (3.8)**	**1 (0.5)**	**11 (4.8)**	**4 (2.2)**	**6 (2.7)**	**15 (5.7)**	**38 (9.8)**
- 腹痛	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.0)
- 上腹部痛	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
- 齲歯	2 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	12 (3.1)
- 下痢	4 (1.5)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.3)	3 (0.8)
- 胃炎	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (1.3)
一般･全身障害および投与部位の状態	**1 (0.4)**	**5 (1.3)**	**1 (0.5)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**2 (0.9)**	**0 (0.0)**	**4 (1.8)**	**2 (0.8)**	**11 (2.8)**
- 発熱	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	10 (2.6)
免疫系障害	**1 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**2 (0.9)**	**3 (1.6)**	**3 (1.3)**	**2 (1.1)**	**1 (0.4)**	**6 (2.3)**	**7 (1.8)**
- 季節性アレルギー	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.6)	3 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.4)	6 (2.3)	7 (1.8)
感染症および寄生虫症	**38 (14.6)**	**62 (16.0)**	**29 (15.4)**	**52 (22.2)**	**35 (19.0)**	**38 (16.5)**	**26 (14.6)**	**25 (11.1)**	**92 (35.2)**	**135 (34.9)**
- 胃腸炎	3 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (1.1)	2 (0.9)	2 (1.1)	4 (1.8)	8 (3.1)	10 (2.6)
- インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.8)	6 (2.6)	1 (0.6)	3 (1.3)	8 (3.1)	10 (2.6)
- 鼻咽頭炎	23 (8.8)	44 (11.4)	21 (11.2)	42 (17.9)	22 (12.0)	26 (11.3)	15 (8.4)	13 (5.8)	63 (24.1)	101 (26.1)
- 口腔ヘルペス	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.9)	2 (0.5)
- 爪囲炎	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.0)
- 上気道感染	4 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.7)	0 (0.0)	8 (3.1)	2 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**10 (3.8)**	**17 (4.4)**	**7 (3.7)**	**4 (1.7)**	**2 (1.1)**	**5 (2.2)**	**4 (2.2)**	**3 (1.3)**	**22 (8.4)**	**27 (7.0)**
- 節足動物咬傷	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (1.3)
- 挫傷	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (0.8)
- 擦過傷	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	2 (0.5)
- 手骨折	-	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.3)
- 靭帯捻挫	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.8)
臨床検査	**1 (0.4)**	**5 (1.3)**	**1 (0.5)**	**2 (0.9)**	**3 (1.6)**	**2 (0.9)**	**3 (1.7)**	**3 (1.3)**	**7 (2.7)**	**12 (3.1)**
- 白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.3)

器官別大分類／基本語 [a]	第 1 期（1～90 日目） 被験者数 = 648 n（%）		第 2 期（91～180 日目） 被験者数 = 422 n（%）		第 3 期（181～270 日目） 被験者数 = 415 n（%）		第 4 期（270 日目以降） 被験者数 = 403 n（%）		全期間 （N=648） n（%）	
N（%）	男性 N=261	女性 N=387	男性 N=188	女性 N=234	男性 N=184	女性 N=231	男性 N=178	女性 N=225	男性 N=261	女性 N=387
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**1 (0.4)**	**3 (1.1)**	**2 (0.5)**
- 高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.8)**	**6 (1.6)**	**3 (1.6)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**5 (1.9)**	**9 (2.3)**
- 皮膚乳頭腫	2 (0.8)	6 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	8 (2.1)
神経系障害	**3 (1.1)**	**11 (2.8)**	**1 (0.5)**	**4 (1.7)**	**2 (1.1)**	**3 (1.3%)**	**0 (0.0)**	**4 (1.8)**	**6 (2.3)**	**18 (4.7)**
- 頭痛	2 (0.8)	11 (2.8)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.8)	3 (1.1)	18 (4.7)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**16 (4.1)**	**0 (0.0)**	**9 (3.8)**	**0 (0.0)**	**12 (5.2)**	**0 (0.0)**	**15 (6.7)**	**0 (0.0)**	**28 (7.2)**
- 月経困難症	0 (0.0)	15 (3.9)	0 (0.0)	9 (3.8)	0 (0.0)	9 (3.9)	0 (0.0)	14 (6.2)	0 (0.0)	23 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**7 (1.8)**	**0 (0.0)**	**6 (2.6)**	**3 (1.6)**	**4 (1.7)**	**1 (0.6)**	**6 (2.7)**	**5 (1.9)**	**19 (4.9)**
- 咳嗽	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.6)
- 口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.0)
- アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	7 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	**53 (20.3)**	**99 (25.6)**	**8 (4.3)**	**20 (8.5)**	**10 (5.4)**	**14 (6.1)**	**5 (2.8)**	**16 (7.1)**	**69 (26.4)**	**128 (33.1)**
- ざ瘡	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (1.1)	11 (2.8)
- 皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.3)
- アレルギー性皮膚炎	5 (1.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.9)	3 (0.8)
- アトピー性皮膚炎	2 (0.8)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.6)
- 湿疹	4 (1.5)	13 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (2.2)	4 (1.5)	18 (4.7)
- 紅色汗疹	5 (1.9)	7 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.9)	9 (2.3)
- 過角化	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.0)
- 皮膚疼痛	13 (5.0)	16 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.0)	16 (4.1)
- そう痒症	1 (0.4)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.0)
- 皮膚刺激	19 (7.3)	49 (12.7)	3 (1.6)	9 (3.8)	7 (3.8)	3 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.4)	30 (11.5)	61 (15.8)
- 蕁麻疹	2 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.1)	10 (2.6)

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

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。

「全期間」の列の合計被験者数は、各期間の合計数と一致していない。これは、同じ被験者で異なる期間にも事象が発現した可能性があるためである。

有害事象名は MedDRA Ver.15.0 でコーディングしたものを MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。

被験者数 = 各期間の開始時の被験者数

出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.13]

表 41　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団）

	第 1 期（1～90 日目） 被験者数 = 648 n（%）					第 2 期（91～180 日目） 被験者数 = 422 n（%）				
発現例数（%）	12～15 歳 (N=130)	16～19 歳 (N=216)	20～29 歳 (N=236)	30～35 歳 (N=39)	>35 歳 (N=27)	12～15 歳 (N=66)	16～19 歳 (N=142)	20～29 歳 (N=169)	30～35 歳 (N=26)	>35 歳 (N=19)
全ての有害事象	51 (39.2)	94 (43.5)	114 (48.3)	19 (48.7)	16 (59.3)	26 (39.4)	43 (30.3)	44 (26.0)	12 (46.2)	9 (47.4)
治験薬と関連性がある有害事象	7 (5.4)	17 (7.9)	27 (11.4)	7 (17.9)	5 (18.5)	2 (3.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.3)
治験手順と関連性がある有害事象	11 (8.5)	14 (6.5)	19 (8.1)	1 (2.6)	2 (7.4)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての皮膚関連の有害事象	30 (23.1)	58 (26.9)	73 (30.9)	12 (30.8)	9 (33.3)	5 (7.6)	12 (8.5)	12 (7.1)	5 (19.2)	3 (15.8)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	7 (5.4)	17 (7.9)	27 (11.4)	7 (17.9)	5 (18.5)	2 (3.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.3)
全ての重篤有害事象	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特に注目すべき有害事象	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある特に注目すべき有害事象	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	4 (3.1)	5 (2.3)	11 (4.7)	1 (2.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	4 (3.1)	3 (1.4)	10 (4.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a)　治験薬と関連性あり
有害事象とは、治験薬の初回使用日以降に発現した事象と定義される。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数
発現例数 = 1 件以上の事象が発現した被験者数
出典：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.9]

表 42　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：27123 及び 27125 試験併合（安全性解析対象集団）

発現例数（%）	第 3 期（181～270 日目）被験者数 = 415					第 4 期（271 日目以降）被験者数 = 403				
	12～15 歳 (N=65)	16～19 歳 (N=141)	20～29 歳 (N=167)	30～35 歳 (N=25)	>35 歳 (N=17)	12～15 歳 (N=63)	16～19 歳 (N=137)	20～29 歳 (N=161)	30～35 歳 (N=25)	>35 歳 (N=17)
全ての有害事象	19 (29.2)	44 (31.2)	55 (32.9)	11 (44.0)	8 (47.1)	18 (28.6)	33 (24.1)	45 (28.0)	11 (44.0)	5 (29.4)
治験薬と関連性がある有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験手順と関連性がある有害事象	3 (4.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての皮膚関連の有害事象	4 (6.2)	9 (6.4)	18 (10.8)	2 (8.0)	3 (17.6)	6 (9.5)	12 (8.8)	10 (6.2)	4 (16.0)	1 (5.9)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重篤有害事象	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重篤有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特に注目すべき有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある特に注目すべき有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数。
発現例数 = 1 件以上の事象が発現した被験者数。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.10]

表 43　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）

発現例数（%）	第 1 期（1～90 日目） 被験者数 = 1435 n（%）					第 2 期（91～180 日目） 被験者数 = 397 n（%）				
	12～15 歳（N=598）	16～19 歳（N=440）	20～29 歳（N=289）	30～35 歳（N=57）	>35 歳（N=51）	12～15 歳（N=187）	16～19 歳（N=119）	20～29 歳（N=65）	30～35 歳（N=14）	>35 歳（N=12）
全ての有害事象	252 (42.1)	191 (43.4)	107 (37.0)	22 (38.6)	22 (43.1)	36 (19.3)	22 (18.5)	15 (23.1)	4 (28.6)	4 (33.3)
治験薬と関連性がある有害事象	138 (23.1)	107 (24.3)	65 (22.5)	15 (26.3)	15 (29.4)	3 (1.6)	8 (6.7)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (16.7)
全ての皮膚関連の有害事象	149 (24.9)	111 (25.2)	69 (23.9)	17 (29.8)	15 (29.4)	5 (2.7)	5 (4.2)	3 (4.6)	0 (0.0)	3 (25.0)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	137 (22.9)	103 (23.4)	62 (21.5)	15 (26.3)	14 (27.5)	2 (1.1)	5 (4.2)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (16.7)
全ての重篤有害事象	2 (0.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	9 (1.5)	10 (2.3)	2 (0.7)	1 (1.8)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	6 (1.0)	6 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	10 (1.7)	8 (1.8)	9 (3.1)	1 (1.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
治験薬と関連性がある試験中止に至った有害事象	8 (1.3)	6 (1.4)	9 (3.1)	1 (1.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

1 例の被験者が複数の有害事象を報告している可能性もあるため、各列の数を加算することはできない。
併合した試験：SPR18087、SPR18088、SPR18094、SPR18089。
（1～90 日目の）期間については SPR18087、SPR18088 及び SPR18094 試験からの有害事象。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数
出典：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.1.3（12～15 歳）、Table 4.1.4（16-19 歳）、Table 4.1.5（20-29 歳）、Table 4.1.6（30-35 歳）、Table 4.1.7（>35 歳）]

表 44　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関する期間別（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別の有害事象の概要：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）

発現例数（%）	第 3 期（181～270 日目） 被験者数 = 364 n（%）					第 4 期（270 日目以降） 被験者数 = 334 n（%）				
	12～15 歳 (N=169)	16～19 歳 (N=111)	20～29 歳 (N=59)	30～35 歳 (N=13)	>35 歳 (N=12)	12～15 歳 (N=163)	16～19 歳 (N=99)	20～29 歳 (N=50)	30～35 歳 (N=11)	>35 歳 (N=11)
全ての有害事象	35 (20.7)	31 (27.9)	14 (23.7)	4 (30.8)	2 (16.7)	36 (22.1)	23 (23.2)	13 (26.0)	5 (45.5)	4 (36.4)
治験薬と関連性がある有害事象	5 (3.0)	4 (3.6)	1 (1.7)	1 (7.7)	00 (0.0)	3 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての皮膚関連の有害事象	8 (4.7)	5 (4.5)	2 (3.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (5.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある皮膚関連の有害事象	5 (3.0)	4 (3.6)	1 (1.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重篤有害事象	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全ての重度の有害事象	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (8.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連性がある重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1 例の被験者が複数の有害事象を報告している可能性もあるため、各列の数を加算することはできない。
併合した試験：SPR18087、SPR18088、SPR18094、SPR18089。
（1～90 日目の）期間については SPR18087、SPR18088 及び SPR18094 試験からの有害事象。
被験者数 = 各期間の開始時の被験者数
出典：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.1.3（12～15 歳）、Table 4.1.4（16～19 歳）、Table 4.1.5（20～29 歳）、Table 4.1.6（30～35 歳）、Table 4.1.7（>35 歳）]

表 45　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団）

	第 1 期（1～90 日目）					第 2 期（91～180 日目）				
器官別大分類／基本語	12～15 歳 (N=130)	16～29 歳 (N=216)	20～29 歳 (N=236)	30～35 歳 (N=39)	>35 歳 (N=27)	12～15 歳 (N=66)	16～19 歳 (N=142)	20～29 歳 (N=169)	30～35 歳 (N=26)	>35 歳 (N=19)
有害事象の総発現件数	68	137	194	34	32	36	62	65	15	17
有害事象の総発現例数（%）	51 (39.2)	94 (43.5)	114 (48.3)	19 (48.7)	16 (59.3)	26 (39.4)	43 (30.3)	44 (26.0)	12 (46.2)	9 (47.4)
感染症および寄生虫症	**17 (13.1)**	**28 (13.0)**	**41 (17.4)**	**6 (15.4)**	**8 (29.6)**	**14 (21.2)**	**31 (21.8)**	**27 (16.0)**	**4 (15.4)**	**5 (26.3)**
- 鼻咽頭炎	12 (9.2)	16 (7.4)	28 (11.9)	3 (7.7)	8 (29.6)	13 (19.7)	22 (15.5)	19 (11.2)	4 (15.4)	5 (26.3)
皮膚および皮下組織障害	**23 (17.7)**	**46 (21.3)**	**64 (27.1)**	**11 (28.2)**	**8 (29.6)**	**5 (7.6)**	**4 (2.8)**	**11 (6.5)**	**5 (19.2)**	**3 (15.8)**
- 皮膚刺激	13 (10.0)	19 (8.8)	26 (11.0)	5 (12.8)	5 (18.5)	2 (3.0)	2 (1.4)	3 (1.8)	3 (11.5)	2 (10.5)

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期間の開始時の被験者数。
同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
出典： ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.19]

表 46　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別：27123 及び 27125 試験の併合（安全性解析対象集団）

	第 3 期（181～270 日目） n（%）					第 4 期（270 日目以降） n（%）				
器官別大分類／基本語	12～15 歳 (N=65)	16～19 歳 (N=141)	20～29 歳 (N=167)	30～35 歳 (N=25)	>35 歳 (N=17)	12～15 歳 (N=63)	16～19 歳 (N=137)	20～29 歳 (N=161)	30～35 歳 (N=25)	>35 歳 (N=17)
有害事象の総発現件数	24	57	89	11	19	24	43	63	18	19
有害事象の総発現例数（%）	19 (29.2)	44 (31.2)	55 (32.9)	11 (44.0)	8 (47.1)	18 (28.6)	33 (24.1)	45 (28.0)	11 (44.0)	5 (29.4)
感染症および寄生虫症	12 (18.5)	25 (17.7)	28 (16.8)	4 (16.0)	4 (23.5)	6 (9.5)	16 (11.7)	23 (14.3)	4 (16.0)	2 (11.8)
- 鼻咽頭炎	9 (13.8)	14 (9.9)	21 (12.6)	2 (8.0)	2 (11.8)	6 (9.5)	9 (6.6)	11 (6.8)	2 (8.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.6)	8 (5.7)	11 (6.6)	1 (4.0)	1 (5.9)	5 (7.9)	6 (4.4)	8 (5.0)	2 (8.0)	0 (0.0)
- 皮膚刺激	3 (4.6)	2 (1.4)	4 (2.4)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期間の開始時の被験者数。
同一被験者に同一 SOC に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 SOC につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一 PT に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一 PT につき 1 回計上した。
出典：ISAP-J [5.3.5.3.5 - Table 2.7.4.5.20]

表 47　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 1 期及び第 2 期）及び年齢グループ別：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	第 1 期（1～90 日目） n（%）					第 2 期（91～180 日目） n（%）				
	12～15 歳 (N=598)	16～19 歳 (N=440)	20～29 歳 (N=289)	30～35 歳 (N=57)	>35 歳 (N=51)	12～15 歳 (N=187)	16～19 歳 (N=119)	20～29 歳 (N=65)	30～35 歳 (N=14)	>35 歳 (N=12)
皮膚乾燥	88 (14.7)	66 (15.0)	34 (11.8)	9 (15.8)	8 (15.7)	1 (0.5)	3 (2.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	25 (4.2)	13 (3.0)	9 (3.1)	1 (1.8)	2 (3.9)	4 (2.1)	2 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.7)	0 (0.0)

1 例の被験者が複数の有害事象を報告している可能性もあるため、各列の数を加算することはできない。
併合した試験：SPR18087、SPR18088、SPR18094、SPR18089
（1～90 日目の）期間については SPR18087、SPR18088 及び SPR18094 試験からの有害事象。
出典：ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.2.3（12～15 歳）、Table 4.2.4（16～19 歳）、Table 4.2.5（20～29 歳）、Table 4.2.6（30～35 歳）、Table 4.2.7（>35 歳）]

表 48　アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのみに関して、1%以上に発現した有害事象の要約から抽出。器官別大分類及び基本語別、期間（第 3 期及び第 4 期）及び年齢グループ別：海外第 III 相試験併合（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	第 3 期（181～270 日目） n（%）					第 4 期（270 日目以降） n（%）				
	12～15 歳 (N=169)	16～19 歳 (N=111)	20～29 歳 (N=59)	30～35 歳 (N=13)	>35 歳 (N=12)	12～15 歳 (N=163)	16～19 歳 (N=99)	20～29 歳 (N=50)	30～35 歳 (N=11)	>35 歳 (N=11)
皮膚乾燥	1 (0.6)	3 (2.7)	1 (1.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (3.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (3.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1 例の被験者が複数の有害事象を報告している可能性もあるため、各列の数を加算することはできない。
併合した試験：SPR18087、SPR18088、SPR18094、SPR18089。
（1～90 日目の）期間については SPR18087、SPR18088 及び SPR18094 試験からの有害事象。
出典： ISAP-F [5.3.5.3.6 - Table 4.2.3（12～15 歳）、Table 4.2.4（16～19 歳）、Table 4.2.5（20～29 歳）、Table 4.2.6（30～35 歳）、Table 4.2.7（>35 歳）]