目次

1　27122 試験（国内データ）［評価資料］ 13
2　2685 試験（海外データ）［評価資料］ 23
3　18097 試験（海外データ）［評価資料］ 33
4　27124 試験（国内データ）［評価資料］ 47
5　27123 試験（国内データ）［評価資料］ 61
6　18094 試験（海外データ）［評価資料］ 76
7　18087 試験（海外データ）［評価資料］ 90
8　18088 試験（海外データ）［評価資料］ 110
9　27125 試験（国内データ）［評価資料］ 130
10　18089 試験（海外データ）［評価資料］ 150
11　27121 試験（国内データ）［評価資料］ 166
12　27126 試験（国内データ）［評価資料］ 173
13　2674 試験（海外データ）［評価資料］ 182
14　2681 試験（海外データ）［評価資料］ 192
15　2682 試験（海外データ）［評価資料］ 198
16　2683 試験（海外データ）［評価資料］ 205
17　2687 試験（海外データ）［評価資料］ 213

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the curve	血中濃度－時間曲線下面積
BA	Benzoic acid	安息香酸
BLD	Below the limit of detection	検出限界未満
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body mass index	体格指数
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
BSA	Body surface area	体表面積
CD0271	Adapalene	アダパレン
CD1579	Benzoyl Peroxide (BPO)	過酸化ベンゾイル（BPO）
C-DLQI	Children’s Dermatology Life Quality Ind	小児の皮膚に関する QOL 指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
CII	Cumulative Irritancy Index	累積刺激指数
C_{max}	Observed peak drug concentration in plasma	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CRF	Case report form	症例報告書
C_{trough}	Drug concentration in plasma at pre-dose	投与前の血漿中薬物濃度
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚に関する QOL 指数
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GK530G	Fixed-combination of CD0271 (Adapalene) 0.1% and CD1579 (Benzoyl Peroxide [BPO]) 2.5% aqueous gel	CD0271（アダパレン）0.1%／CD1579［過酸化ベンゾイル（BPO）］2.5%配合水性ゲル
HBsAg	Hepatitis B virus antigen	B 型肝炎ウイルス抗原
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act	米国における医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV Ab	Human immunodeficiency virus antibody	ヒト免疫不全ウイルス抗体
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator Global Assessment	治験責任医師による全般的評価
ITT	Intent-to-treat	包括（解析）
IUD	Intrauterine device	子宮内避妊具
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	Limit of quantification	定量限界
Max	Maximum	最大
MCII	Mean Cumulative Irritancy Index	平均累積刺激指数
MED	Minimal erythema dose	最小紅斑線量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小
N or n	Number	数字
NA	Not applicable	該当なし
NR	Not reportable	報告不可
OTC	Over-the-counter (prescription free)	処方箋が必要のない一般用医薬品
PK	Pharmacokinetic	薬物動態

略称・略号	省略していない表現又は定義	
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque die, once a day	1 日 1 回
RIDIT	Relative to the Identified Distribution	確認された分布に対する
SD	Standard deviation	標準偏差
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Statistical analysis system	統計解析システム
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPF	Sun protection factor	太陽光線保護指数
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与中の有害事象
T_{max}	Time at which Cmax occurred in plasma	最高血漿中濃度到達時間
TSS	Total Sum Score	総スコア
UPT	Urine pregnancy test	尿妊娠検査
UV	Ultraviolet	紫外線
UVA	Ultraviolet-A	紫外線 A
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール

臨床試験一覧表

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
臨床薬物動態（PK）試験（5.3.3）							
健康被験者における臨床薬理（5.3.3.1）							
27122（日本） RD.07.SRE.27122 [5.3.3.1.1]	皮膚刺激性並びにアダパレン及び過酸化ベンゾイルの代謝物の全身曝露量の検討	第 I 相、単施設、無作為化、評価者盲検、基剤対照試験	アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 過酸化ベンゾイル単剤（2.5%ゲル及び 5%ゲル） ゲル基剤 用量： 用量 1 g で顔面に 1 日 1 回、5 日間連続塗布	40 例 10 例／群	健康成人男性	8 日間	完了／完全な治験総括報告書
ざ瘡患者を対象とした皮膚刺激性試験の報告（5.3.3.2）							
2685（海外） RD.03.SRE.2685 [5.3.3.2.1]	薬物動態及び安全性の検討	第 I 相、単施設、無作為化、2 並行群間比較、実薬対照、単盲検試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 用量： 2 g を 1 日 1 回、朝投与 投与経路： 皮膚	16 例	尋常性ざ瘡患者	10 日間	完了／完全な治験総括報告書
18097（海外） RD.06.SRE.18097 [5.3.3.2.2]	薬物動態の検討	単施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照試験	アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル アダパレン 0.1%ゲル 用量： 2 g／日 投与経路： 皮膚塗布	24 例	尋常性ざ瘡患者	30 日間	完了／完全な治験総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
有効性及び安全性試験の報告（5.3.5）							
過酸化ベンゾイルの安全性及び有効性（5.3.5.1）							
27124（日本） RDT.07.SRE.27124 [5.3.5.1.1]	有効性及び安全性の検討	第 II 相、多施設、ランダム化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較試験	被験薬： 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル 過酸化ベンゾイル 5%ゲル 対照薬： ゲル基剤 用量： 1 日 1 回、夕方～就寝前塗布 投与経路： 皮膚	236 例	尋常性ざ瘡患者	12 週間	完了／完全な治験 総括報告書
安全性及び有効性臨床試験の報告（5.3.5.1）							
27123（日本） RDT.07.SRE.27123 [5.3.5.1.2]	有効性及び安全性の検討	第 III 相、多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル 用量： 1 日 1 回、夕方～就寝前塗布 投与経路： 皮膚	417 例	尋常性ざ瘡患者	12 週間	完了／完全な治験 総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
安全性及び有効性臨床試験の報告（5.3.5.1）（続き）							
18094（海外） RD.06.SRE.18094 [5.3.5.1.3]	有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 用量： 顔面及び体幹（必要な場合）に 1 日 1 回、夜投与 投与経路： 皮膚	517 例	尋常性ざ瘡患者	12 週間	完了／完全な治験総括報告書
18087（海外） RD.06.SRE.18087 [5.3.5.1.4]	有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及び基剤対照、並行群試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 用量： 顔面及び体幹（必要な場合）に 1 日 1 回、夜塗布 投与経路： 皮膚	1668 例	尋常性ざ瘡患者	12 週間	完了／完全な治験総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
安全性及び有効性臨床試験の報告（5.3.5.1）（続き）							
18088（海外） RD.06.SRE.18088 [5.3.5.1.5]	有効性及び安全性の検討	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 用量： 1 日 1 回、夜塗布 投与経路： 皮膚	1670 例	尋常性ざ瘡患者	12 週間	完了／完全な治験総括報告書
非盲検長期投与臨床試験の報告（5.3.5.2）							
27125（日本） RDT.07.SRE.27125 [5.3.5.2.1]	長期安全性及び有効性の検討	第 III 相、多施設、非盲検、非対照試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 用量： 1 日 1 回塗布 投与経路： 皮膚	436 例	尋常性ざ瘡患者	12 ヵ月	完了／完全な治験総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
非盲検長期投与臨床試験の報告（5.3.5.2）（続き）							
18089（海外） RD.06.SRE.18089 [5.3.5.2.2]	長期安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検、非対照試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 用量： 顔面及び体幹（必要な場合）に 1 日 1 回、夜塗布 投与経路： 皮膚	452 例	尋常性ざ瘡患者	12 ヵ月	完了／完全な治験総括報告書
健康被験者における皮膚刺激性試験の報告（5.3.5.4）							
27121（日本） RD.07.SRE.27121 [5.3.5.4.1]	忍容性及び光感受性の検討	第 I 相、単施設、評価者盲検、個体内無作為化比較試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル 過酸化ベンゾイル 5%ゲル ゲル基剤 白色ワセリン 用量： 単回塗布 投与経路： 皮膚	15 例	健康成人男性	5 日間	完了／完全な治験総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
健康被験者における皮膚刺激性試験の報告（5.3.5.4）（続き）							
27126（日本） RDT.07.SRE.27126 [5.3.5.4.2]	皮膚刺激性の検討	単施設、無作為化、評価者盲検試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 5%配合ゲル 用量： 顔面に 1 日 1 回塗布 投与経路： 皮膚	30 例	健康成人男性	14 日間	完了／完全な治験 総括報告書
2674 （海外） RD.03.SRE.2674 [5.3.5.4.3]	皮膚刺激性の検討	第 I 相、単施設、無作為化、個体内比較、治験責任医師盲検試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 5%配合ゲル 対照薬： 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル、5%ゲル、10%ゲル （Cutacnyl®ゲル） 用量： 250 µL を顔面片側に塗布 投与経路： 皮膚	60 例	健康成人被験者	3 週間	完了／完全な治験 総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
健康被験者における皮膚刺激性試験の報告（5.3.5.4）（続き）							
2681 （海外） RD.03.SRE.2681 [5.3.5.4.4]	光毒性の検討	単施設、無作為化、治験責任医師盲検、実薬及び基剤対照、個体内比較（各被験者に全ての試験薬を塗布）試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 用量： 閉塞条件下で 50 µL を塗布 投与経路： 皮膚	25 例	健康被験者	24 時間	完了／完全な治験 総括報告書
2682 （海外） RD.03.SRE.2682 [5.3.5.4.5]	光アレルギーの検討	単施設、無作為化、治験責任医師盲検、実薬及び基剤対照、個体内比較（各被験者に全ての試験薬を塗布）試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 用量： 閉塞条件下で 50 µL を塗布 投与経路： 皮膚	33 例	健康被験者	感作誘導期間： 21 日間（24 時間塗布を週 2 回、3 週間実施） 惹起期間： 24 時間	完了／完全な治験 総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
健康被験者における皮膚刺激性試験の報告（5.3.5.4）（続き）							
2683（海外） RD.03.SRE.2683 [5.3.5.4.6]	皮膚接触感作性の検討	単施設、無作為化、治験責任医師盲検、実薬、基剤及び陰性対照、個体内比較（各被験者に全ての試験薬を塗布）試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 対照薬： 白色ワセリン（陰性対照） 用量： 閉塞条件下で 50 μL を塗布 投与経路： 皮膚	251 例	健康被験者	感作誘導期間： 21 日間（週 3 回塗布を 3 週間実施） 惹起期間： 48 時間	完了／完全な治験総括報告書

臨床試験一覧表（続き）

試験番号（地域） 総括報告書番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 投与方法／投与経路	被験者数	対象集団	試験期間	進行状況 ／報告書の種類
健康被験者における皮膚刺激性試験の報告（5.3.5.4）（続き）							
2687（海外） RD.03.SRE.2687 [5.3.5.4.7]	累積刺激性の検討	第 I 相、単施設、実対照薬、無作為化、単盲検、個体内比較、被験者へのベネフィットがない試験	被験薬： アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル 対照薬： アダパレン 0.1%ゲル 過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル ゲル基剤 過酸化ベンゾイル 10%ゲル（Cutacnyl®ゲル 10%） タザロテン 0.1%ゲル（Zorac®） 用量： 上背に 25 µL を 1 日 1 回塗布 投与経路： 皮膚	25 例	健康成人男性及び女性被験者	3 週間（週 5 回塗布）	完了／完全な治験総括報告書

1　27122 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.3.1.1]

1.1 試験方法の概要

27122 試験の試験方法の概要を表 1-1、治験スケジュールを表 1-2 に示す。

表 1-1　27122 試験の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人男性被験者を対象とした GK530G の反復塗布安全性試験
開発の相	第 I 相
試験の目的	• GK530G（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル［BPO］2.5% 配合ゲル）と BPO 単剤（BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲル）の 5 日間反復塗布における皮膚刺激性を、ゲル基剤を対照として健康成人男性により検討すること。 • アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルを 1 日 1 回 5 日間反復塗布後のアダパレン及び BPO の代謝物（安息香酸、BA）の全身曝露量を検討すること。
試験デザイン	単施設、無作為化、評価者盲検、基剤対照試験
対象	健康成人男性
選択基準	1. 20～35 歳の健康成人男性 2. 体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 の者 3. 治験実施計画書の規定を遵守する意思のある者。特に、来院スケジュール、飲食物に関する指示、併用禁止療法、血液採取、治験薬の塗布を遵守できる者 4. スクリーニングの来院時に、治験の実施手順に先立ち、同意説明文書を理解し署名した者
除外基準	1. 試験の評価に影響する皮膚疾患又は状態、例えば湿疹、アトピー性皮膚炎が被験部位に有する者 2. 試験の評価及び実施手順に影響する多毛又は色素異常、傷、瘢痕又は刺青が被験部位にある者 3. 薬剤過敏症の既往のある者 4. 喫煙者又は禁煙 3 ヵ月未満の者 5. アルコール又は薬物乱用の既往のある者。（例えば、一日 40g 以上のアルコールの摂取、薬物スクリーニング検査で陽性、短期又は長期の乱用の証拠又は既往のある者） 6. 臨床的に有意な臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の異常を有する者 7. ウイルス学的検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1,2 抗体）で陽性の者 8. 塗布する薬剤の成分についてアレルギー又は過敏症があることが判明している者（治験薬概要書及び添付文書を参照） 9. 血液凝固系の疾患を有する者、又は血液凝固系の疾患の治療中の者 10. 下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない治療を受けた者

表 1-1　27122 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>治療</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>被験部位の局所療法：
• 収斂剤又は表皮剥奪剤
• すべての外用薬
• アダパレン</td><td>2 週間

4 週間</td></tr>
<tr><td>全身治療及び被験部位以外の部位への局所治療:：
• 一般薬を含むすべての治療。ただし、アセトアミノフェン（1 日 3 g まで）、ビタミン剤及びミネラル剤を除く</td><td>半減期の 5 倍</td></tr>
<tr><td>被験部位のその他の療法：
• 皮膚剥離術
• ピーリング</td><td>6 週間</td></tr>
</table>
11. 被験部位に日焼けによる炎症のある者
12. スクリーニング時の来院前の 1 週以内に過度の紫外線の照射を受けた者、又は試験期間中に照射を浴びる可能性がある者。例えば、日照下での職業に従事している者、試験中に日照のある場所での休暇を予定している者、光線療法、日焼けサロンの使用など。
13. 治験薬又は治験機器の試験に参加している者、又は治験参加から 3 ヵ月が経過していない又はその治験が規定する除外期間が経過していない者
14. 過去 3 ヵ月以内に 400mL 以上失血した者又は献血を行った者、治験期間中又は治験完了後 3 ヵ月以内に献血を予定している者
15. 被験者を危険にさらす可能性がある、あるいは治験の評価が交絡する可能性がある、若しくは被験者の本治験参加を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、既知の基礎疾患、外科的又は内科的な医学的状況を有する者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>健康成人男性 40 例（70 例をスクリーニングした）
• アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群：10 例
• BPO 2.5% ゲル群：10 例
• BPO 5% ゲル群：10 例
• ゲル基剤群：10 例</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>被験薬</th><th>被験薬</th><th>被験薬</th><th>対照薬</th></tr>
<tr><td>治験薬識別コード／治験薬名</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル (GK530G)</td><td>BPO 2.5% ゲル</td><td>BPO 5% ゲル</td><td>ゲル基剤</td></tr>
<tr><td>有効成分名</td><td>アダパレン／BPO</td><td>BPO</td><td>BPO</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td></tr>
<tr><td>濃度</td><td>0.1%／2.5%</td><td>2.5%</td><td>5%</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>保存条件</td><td colspan="4">室温</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>1 g</td><td>1 g</td><td>1 g</td><td>1 g</td></tr>
<tr><td>用法：
投与経路
投与回数
投与期間</td><td colspan="4">局所塗布
1 日 1 回
5 日間</td></tr>
<tr><td>被験部位</td><td colspan="4">顔面</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1-1　27122 試験の概要（続き）

項目	内容
評価項目	有効性の評価 該当なし 安全性の評価 以下のとおり安全性の評価を行った。 • 局所刺激性（各々の判定基準を用いて、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒、刺痛感／灼熱感を評価した） 1. 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0 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。 2. 落屑：角質層の異常な脱落 なし　0 軽度　1　ひび割れが起り易く、鱗屑の端が剥がれている。 中等度　2　広範囲で深いひび割れが著しい。鱗屑は大きく、剥がれかけている。 重度　3　大きく持ち上がった鱗屑があり、そのほとんどが付着していないか又は剥離している。 3. 皮膚乾燥：皮膚を触ったときのかさかさしてこわばった感じ。「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」を 0 から 3 で評価 4. そう痒：かゆみ なし　0 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。治験を継続でき、治療も必要としない。 中等度　2　いくらか不快な持続的又は断続的なかゆみがあり、治験の中断を必要とする。症状改善のための治療を必要とする場合もある。 重度　3　不快なかゆみがあり、治験の中止を必要とする。症状改善のためには治療が必要である。掻いた後の擦過傷が認められることもある。 5. 刺痛感／灼熱感：塗布直後（5 分以内）のチクチクする感覚 なし　0 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　いくらか不快な持続的又は断続的な熱感、ヒリヒリ感、刺すような痛みがあり、治験の中断を必要とする。症状改善のための治療を必要とする場合もある。 重度　3　不快な強い熱感、ヒリヒリ感、刺すような痛みがあり、治験の中止を必要とする。症状改善のためには治療が必要である。 • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 身体検査 薬物動態 以下の薬物動態（PK）パラメータを算出した（該当する場合）。 • Day 1 から Day 5 までの個々の血漿中アダパレン濃度から：投与期間中の最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与前の血漿中薬物濃度（C_{trough}） • Day –1 及び Day 1 から Day 5 までの個々の血漿中 BA 濃度から：C_{max}、

表 1-1　27122 試験の概要（続き）

項目	内容
	T_{max}、C_{trough}、0～24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24hr}） さらに、BA が体内で産生されることや様々な食品に含まれていることから、基剤群において、実薬群と同じ評価時点を用いて、Day –1、Day 1 及び Day 5 に BA のベースライン濃度を測定した。 可能な場合、すなわち、多くの評価時点で血漿中濃度が定量限界（LOQ）を超えていた場合には、平均値と標準偏差（SD）を算出して各項目に報告することとした。
主な統計手法	以下の項目の要約・解析を行った。 • 血漿中アダパレン濃度（C_{max} 及び C_{trough} 並びに検出限界［LOD］補正した C_{max} 及び C_{trough} の Day 1 と Day 5 の比較） • 血漿中 BA 濃度（C_{max}、C_{trough}、AUC_{0-24hr}） 適切な場合、対数変換した後の BA の濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24hr} について、Day 1 と Day 5 の値を 1 日前の値を共変数とした共分散分析により解析した。各実薬群について、それらが対応する最小二乗平均の差の 90%信頼区間を用いて基剤群と比較した。推定量は、各パラメータと観察日について実薬群／基剤群の幾何平均値の比の 90%信頼区間を得るために、指数に再変換し算出した。 局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒、刺痛感／灼熱感）に関して、各徴候・症状のベースライン以降の最も悪いスコアについて、頻度と割合を使い、治験薬ごとに集計した。各徴候／症状ごとの時間推移をグラフ化した。有害事象、臨床検査パラメータ及びバイタルサインの記述統計量を要約した。
治験実施医療機関及び治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 1-2　治験スケジュール

時期	スクリーニング[1]	Day −2	Day −1	Day 1 ベースライン	Day 2〜5	Day 6（退院）又は中止
同意取得	X					
被験者識別番号	X					
人口統計学的特性／既往歴	X					
選択／除外基準	X		X	X		
無作為化				X		
入院		X				
退院						X[4]
身体検査	X	X	X	X	X	X
心電図	X					
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X			X		X
ウイルス検査	X					
尿中薬物スクリーニング検査	X		X			
PK 用血液検体の採取			X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
治験薬の塗布				X[3]	X[3]	
局所刺激性				X	X	X[5]
併用薬	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X
終了書						X

1. Day −14〜Day −2
2. Day –1、Day 1 及び Day 5 の T0、1、2、4、12（当日の最初の食事前）及び 24 時間目、並びに Day 2、3 及び 4 の投与前（T0 に相当）のみに検体を採取した。
3. 夜（Day 1〜5）、すなわち、夕食（当日の最後の食事）の 3 時間後に治験薬を塗布することとした。
4. Day 7 の朝に被験者を退院させることとした。
5. Day 6（最終塗布の 24 時間後）に投与部位の局所刺激の陽性反応が認められた場合は、完全又は十分に回復するまで経過観察を行った。

日	Day −1			Day 1					Day 2			Day 3	Day 4	Day 5			Day 6		
塗布後経過時間*	**0**	**1**	**2**	**4**	**12**	**0**	**1**	**2**	**4**	**12**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**2**	**4**	**12**	**24**
アダパレン用検体採取						X			X		X	X	X	X			X		X
BA 用検体採取	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*. Day –1 の時間は Day 1〜Day 5 と同一とした（T0：当日の最後の食事［夕食］の 3 時間後）

1.2 被験者の内訳

本試験では 70 例がスクリーニングされ、40 例（各投与群につき 10 例）が試験に組み入れられた。全 40 例に治験薬が塗布され、38 例が計画どおり試験を完了した。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 1 例が有害事象により Day 4 の朝に試験を中止し、BPO 5% ゲル群の 1 例が被験者からの申し出により Day 5 の朝に試験を中止した。全 40 例が安全性解析対象集団に含まれた。

1.3 人口統計学的特性

人口統計学的データを表 1-3 に要約する。

いずれの被験者もアジア人男性であった。被験者の平均年齢は 23.4 歳（範囲：20～33 歳）であった。平均身長は 170.87 cm、平均体重は 62.56 kg、平均 BMI は 21.43 kg/m^2 であった。

人口統計学的特性はすべての投与群で同等であった。いずれの被験者からも併用薬／併用療法の報告はなかった。

表 1-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル N = 10	BPO 2.5% ゲル N = 10	BPO 5% ゲル N = 10	ゲル基剤 N = 10	全被験者 N = 40
年齢（歳）					
平均値	23.5	23.5	23.4	23.2	23.4
SD	2.5	2.8	4.3	2.6	3.0
中央値	23.0	22.5	21.5	23.0	22.0
最小値、最大値	21, 28	21, 29	20, 33	20, 28	20, 33
身長（cm）					
平均値	172.21	174.85	166.65	169.78	170.87
SD	5.29	4.68	4.56	5.16	5.64
中央値	173.90	174.30	166.85	169.40	170.65
最小値、最大値	163.9, 178.7	168.2, 183.9	160.1, 173.5	157.9, 178.4	157.9, 183.9
体重（kg）					
平均値	64.31	63.63	62.84	59.46	62.56
SD	7.99	7.58	8.66	6.18	7.59
中央値	62.70	62.65	58.40	61.25	61.75
最小値、最大値	52.6, 79.9	54.3, 80.9	54.5, 78.9	50.0, 68.8	50.0, 80.9
BMI（kg/m^2）					
平均値	21.66	20.80	22.64	20.61	21.43
SD	2.18	2.18	3.13	1.75	2.41
中央値	21.50	20.70	22.20	20.65	21.30
最小値、最大値	18.5, 25.6	18.1, 25.4	19.2, 28.6	18.1, 23.5	18.1, 28.6

出典： 27122 試験 [5.3.3.1.1 - Table 3]

1.4 有効性の結果

本試験では有効性を評価しなかった。

1.5 薬物動態

1.5.1 アダパレン

アダパレンの PK パラメータを表 1-4 に要約する。

- アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 1 g を局所塗布したときの血漿中アダパレン濃度は低かった。定量可能な濃度が認められたのは 10 例中 2 例のみであった（全体では 6 つの濃度が定量可能であった）。さらに、最高 C_{max} は 0.16 ng/mL と低く、LOQ（0.10 ng/mL）の 2 倍に達しなかった。

- LOD 補正済 PK パラメータ値（1 つの濃度のみ 0.15 ng/mL を超えていた）は、日本人にディフェリン®ゲル 0.1%を塗布したときに得られたデータと一致していた。

表 1-4　アダパレンの薬物動態パラメータ

検体採取日	被験者番号（定量可能／総数）	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{trough} (ng/mL)	LOD 補正済 C_{max}	LOD 補正済 C_{trough}
Day 1	0/10	<0.1	NR	<0.1	<0.15	<0.15
Day 2	0/10	NA	NA	<0.1	NA	<0.15
Day 3	0/10	NA	NA	<0.1	NA	<0.15
Day 4	1/10	NA	NA	0.12	NA	<0.15
Day 5	2/10	NR 0.16	NR 24	0.14 0.12	<0.15 0.16	<0.15 <0.15

NA：該当なし、投与前に 1 検体のみを採取
NR：報告不可、すべての血漿中濃度が LOQ（0.1 ng/mL）未満
LOD 補正済：0.1～0.15 ng/mL（定量不能として補完された値）のすべての血漿中濃度を除外した追加 PK 解析
出典： 27122 試験 [5.3.3.1.1 - Table 4]

1.5.2 安息香酸

安息香酸（BA）の PK パラメータを表 1-5 に要約する。

- ベースライン時の BA 濃度は 1 例を除くすべての被験者で定量不能であった。被験者における内在性 BA 濃度のコントロールは良好であり、血漿中濃度は 20 ng/mL 未満であった（ゲル基剤群）。

- BPO 含有製剤を単回塗布したところ、全身曝露量は低かった。BPO 5%ゲル群では曝露量が高めであり、10 例中 7 例で定量可能な血漿中濃度が認められた。一方、BPO 2.5%ゲル群及びアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群では少数の被験者で定量可能な血漿中濃度が認められ、それぞれ 2 例及び 3 例であった。

- BPO 含有製剤（アダパレン配合ゲル又は BPO ゲル）を 5 日間局所塗布したところ、ほとんどの被験者で BA 濃度が定量可能であった。しかし、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群及び BPO 2.5%ゲル群では、BA 濃度が LOQ（20 ng/mL）に近いレベルであった。

- Day 1 から Day 5 までの間、BA 全身曝露量のパラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は上昇しなかった。この結果から、投与期間を通して蓄積されなかったことが示唆される。

- 試験期間を通して、BPO 2.5%ゲル群及びアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の BA 曝露量は同程度であった。よって、BPO にアダパレンを配合（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）しても BA の血漿中濃度は上昇しなかった。

- BPO 5%ゲル群の BA 全身曝露量は BPO 2.5%ゲル群より多かった。

表 1-5　Day 1 及び Day 5 の安息香酸の薬物動態パラメータ

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

NR：報告不可
注：N = 10/群。定量不能の濃度がある場合は、C_{max} の平均値算出の際、C_{max} を LOQ 値（20 ng/mL）で置換した。
　　$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は定量可能な濃度のみを用いて算出した。
出典：　27122 試験 [5.3.3.1.1 - Table 5]

1.6 安全性の結果

1.6.1　曝露状況

全 40 例に治験薬が投与され、そのうち 38 例が計画どおり試験を完了した。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 1 例が Day 4 の塗布前に試験を中止し、BPO 5%ゲル群の 1 例が Day 5 の塗布前に試験を中止した。

1.6.2　有害事象

1.6.2.1 有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 1-6 に示す。

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 1 例（被験者 K　　）で適用部位の刺痛感［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語：皮膚疼痛］の有害事象が 1 件報告された。この事象は Day 3 の塗布（3 回目の塗布）直後に発現した。当該被験者は Day 4 の朝に治験薬塗布を中止した。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 1-6　全有害事象の要約（安全性解析対象集団）

被験者識別番号（投与群）	有害事象 器官別大分類 -基本語／医師記載用語	発現時期 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	AESI	重症度	治験薬に関する措置	治験薬との因果関係
被験者 K（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル剤）	皮膚および皮下組織障害 -皮膚疼痛／適用部位の刺痛感	3	2	いいえ	中等度	投与中止	あり

略語：AESI＝ 特に注目すべき有害事象
a. 発現時期 = 有害事象発現日 - 塗布日 + 1（日）
b. 有害事象持続期間 = 中止日-有害事象発現日 + 1（日）
有害事象名は MedDRA/J Ver. 14.0 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：　27122 試験 [5.3.3.1.1 - Table 6]

1.6.2.2 被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.3.1.1 - Table 4-1] に示す。

1.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の報告はなかった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 1 例が治験薬と因果関係がある有害事象（適用部位の刺痛感）により試験を中止した。それ以外に有害事象の報告はなかった。

1.6.4　臨床検査／バイタルサイン

本試験に参加したいずれの被験者においても、臨床検査パラメータ及びバイタルサインの平均値に臨床的に意味のある傾向や変化は認められなかった。

1.6.5　局所刺激性

各徴候・症状（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒、刺痛感／灼熱感）のベースライン以降の最悪スコアを頻度及び割合を用いて治験薬別に表 1-7 に要約する。

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルを 5 日間局所塗布したところ、主に軽度又は中等度（軽度より低頻度）の皮膚刺激が認められた。BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲル及びゲル基剤では、軽度の皮膚刺激のみであった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群で軽度の落屑、皮膚乾燥及びそう痒が認められた被験者数は BPO 2.5%ゲル群と同程度であったが、軽度の紅斑及び刺痛感／灼熱感を来した被験者数はアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の方が多かった（BPO 2.5%ゲル群より 3 例多かった）。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群で中等度の落屑、皮膚乾燥又は刺痛感／灼熱感が報告された 3 例のうち、1 例が中等度の刺痛感の有害事象により治験薬投与を中止した。重度の局所刺激は認められなかった。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 1-7　局所刺激性（ベースライン以降の最悪スコア）（安全性解析対象集団）

投与群		紅斑	落屑	皮膚乾燥	そう痒	刺痛感／灼熱感
		N（%）	N（%）	N（%）	N（%）	N（%）
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	なし	1 (10.0)	0	1 (10.0)	7 (70.0)	0
	軽度	9 (90.0)	9 (90.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	8 (80.0)
	中等度	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	2 (20.0)
	重度	0	0	0	0	0
	合計	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
BPO 2.5%ゲル	なし	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	9 (90.0)	5 (50.0)
	軽度	6 (60.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	5 (50.0)
	中等度	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0
	合計	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
BPO 5%ゲル	なし	3 (30.0)	2 (20.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	4 (40.0)
	軽度	7 (70.0)	8 (80.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	6 (60.0)
	中等度	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0
	合計	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
基剤	なし	9 (90.0)	7 (70.0)	8 (80.0)	10 (100.0)	7 (70.0)
	軽度	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	3 (30.0)
	中等度	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0
	合計	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)

出典： 27122 試験 [5.3.3.1.1 - Table 7]

1.7 結論

総じて、健康な日本人男性被験者において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルは安全であり、局所刺激のほとんどは軽度であった。

試験期間を通して、BPO 2.5%ゲル群及びアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の BA 曝露量は同程度であった。よって、BPO にアダパレンを配合（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）しても BA の血漿中濃度は上昇しなかった。

2　2685 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.3.2.1]

2.1 試験方法の概要

2685 試験の試験方法の概要を表 2-1、治験スケジュールを表 2-2 に示す。

表 2-1　2685 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル又はアダパレン 0.1%ゲルを反復塗布したときのアダパレンの薬物動態及び安全性
開発の相	第 I 相
試験の目的	本試験の目的は、尋常性ざ瘡患者に 1 日 1 回、10 日間塗布したときにダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに含まれる過酸化ベンゾイル（BPO）が血漿中アダパレン濃度に及ぼす影響を検討することであった。皮膚安全性及び有害事象の報告によって安全性についても検討した。
試験デザイン	単施設、治験責任医師盲検、無作為化、実薬対照、2 並行群比較試験 浸透条件を最適にするために塗布量を 2 mg/cm^2 とし、被験者の顔面、上胸部及び背部に治験薬 2 g を 1 日 1 回塗布した。治験薬を約 1000 cm^2 の体表面に塗布した。 Day 10 の朝塗布前及び塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間にアダパレン濃度測定用の血液検体を採取した。
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	本試験の選択基準は以下のとおりであった。 1. 18～35 歳の男女（人種を問わない） 2. 顔面、胸部及び背部に尋常性ざ瘡を有する被験者 3. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験の連続 5 週間前から試験を通して適切な避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、コンドームのいずれか）を実施する女性 4. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時の尿妊娠検査結果が陰性の女性 5. 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン状態が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか、子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性 6. 体重が 45～100 kg かつ Metropolitan Life Insurance 表による理想体重の±20%以内である被験者 7. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。 8. 治験について理解し、同意書に署名した被験者 9. 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: no.88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者
除外基準	本試験の除外基準は以下のとおりであった。 1. 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性 2. 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された外科的又は内科的疾患（特に胃腸疾患、肝疾患又は腎疾患）を有する被験者

表 2-1　2685 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>3. スクリーニング時の臨床評価で臨床的に問題となる臨床検査値異常が認められた被験者
4. 治験薬の成分（治験薬概要書に記載されている成分リストを参照）に対して既知のアレルギーを有する被験者
5. B 型肝炎表面抗原（HBs-Ag）、C 型肝炎ウイルス（HCv）又はヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Abs）の検査結果が陽性の被験者
6. アルコール乱用又は薬物乱用の既往歴を有する被験者、又は薬物乱用検査結果が陽性の被験者
7. 試験開始前 3 ヵ月以内に献血した被験者、あるいは試験中若しくは試験終了後 3 ヵ月以内に献血する予定のある被験者
8. ひげのある被験者
9. 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
10. 以下を使用した被験者
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>すべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>すべての全身薬ーパラセタモール（3 g/日まで）、ピル、全身性避妊薬、ビタミン剤、ミネラル剤及び静脈保護薬を除く</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td>すべてのレチノイド外用薬</td><td>4 週間</td><td>すべてのレチノイド経口薬</td><td>6 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ワクチン</td><td>1 ヵ月</td></tr>
</table>
11. 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>本試験には 16 例の被験者を組み入れた（8 例／治療群）。</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>剤形：アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル
投与経路：局所塗布
用法・用量：2 g を 1 日 1 回、朝投与
投与期間：10 日間</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>剤形：アダパレン 0.1%ゲル
投与経路：局所塗布
用法・用量：2 g を 1 日 1 回、朝投与
投与期間：10 日間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態の評価項目
• 血漿中アダパレン濃度
• 薬物動態パラメータ（実施可能な場合）：最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、$AUC_{(0-t)}$
安全性の評価項目
皮膚安全性
「0＝なし」から「3＝重度」までの 4 段階評価を用いて、顔面、上胸部及び背部の紅斑、落屑／角質脱落、皮膚乾燥、そう痒、灼熱感を別々に記録した。

皮膚安全性の測定
紅斑
なし　0　紅斑なし
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。</td></tr>
</table>

表 2-1　2685 試験の概要（続き）

項目	内容
	重度　3　著しい発赤が認められる。 **落屑／角質脱落** なし　0　落屑／角質脱落なし 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 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 中等度　2　中程度に荒れている。 重度　3　著しく荒れている。 **そう痒** なし　0　そう痒なし 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。 **灼熱感** なし　0　灼熱感なし 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。 全身安全性 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数）及び身体検査 有害事象
主な統計手法	定量可能な血漿中濃度が低いと予想されるため、薬物動態データの統計解析は計画しなかった。個々の値の一覧表のみを作成することとした。安全性データは記述的に要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] FRANCE
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月
公表文献	該当なし

表 2-2　治験スケジュール

実施項目	スクリーニング[1]	投与期間			
		組入／Day 1	Day 2～Day 9	Day 10	Day 11
同意取得	X				
選択／除外基準	X	X			
人口統計学的特性	X				
薬歴	X				
既往歴	X				
身体検査	X	X			X[2]
身長	X				
体重	X				X[2]
バイタルサイン	X	X			X[2]
尿妊娠検査		X			X[2]
ウイルス検査	X				
尿中薬物検査	X				
血液学的検査／生化学検査	X	X			X[2]
尿検査	X	X			X[2]
治験薬の塗布		X[3]	X[3]	X[3]	
薬物動態用採血				X[4]	X[4]
皮膚の評価		X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X[2]
併用薬	X	X	X	X	X[2]
終了書					X[2]

[1]：Day 1 前 14 日以内
[2]：Day 11 又は試験中止の場合に実施
[3]：午前 7:30～9:30 に実施（Day 1～Day 10）
[4]：Day 10/11 の塗布前、及び塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間に薬物動態（PK）用の血液検体を採取

2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2-3 に要約する。

本試験では 17 例がスクリーニングされた。16 例が試験に組み入れられ、すべての規定来院を行って試験を完了した。

いずれの被験者もスクリーニング時の尿中薬物検査（大麻、アヘン、ベンゾジアゼピン、コカイン）の結果が陰性であった。また、いずれの女性被験者も Day 1 の尿妊娠検査の結果が陰性であった。

表 2-3　被験者の内訳

	合計	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	アダパレン
被験者集団（N）	16	8	8
試験中止			
医学的理由	0	0	0
医学的ではない理由	0	0	0
追跡不能	0	0	0

出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Synopsis Table]

2.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2-4 に要約する。

本試験では、尋常性ざ瘡を有する男性 8 例及び女性 8 例が 1 治験実施医療機関にて組み入れられ、被験者の年齢範囲は 19～35 歳であった。

表 2-4　人口統計学的特性

		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル N = 8	アダパレン 0.1%ゲル N = 8
年齢（歳）	平均	22	25
	最低	19	19
	最高	26	35
性別			
男性	n（%）	6 (75.0)	2 (25.0)
女性	n（%）	2 (25.0)	6 (75.0)
人種			
白人	n（%）	8 (100.0)	8 (100.0)
スキンフォトタイプ			
II	n（%）	0	1 (12.5)
Ill	n（%）	8 (100.0)	7 (87.5)
身長（cm）	平均	177	165
	最低	160	153
	最高	188	178
体重（kg）	平均	76.4	61.8
	最低	56.0	50.0
	最高	91.0	85.0

出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 1]

2.4 被験者のその他の特性

既往歴で多くみられたのはざ瘡、虫垂切除、アレルギー性鼻炎であった。本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1- Appendix 16.4 Table IV] を参照のこと。

2 例が試験開始前 6 ヵ月以内に他薬を使用していた。被験者番号 L （スクリーニング番号 L ）は喘息治療に Ventolin（サルブタモール）100 µg を使用し、被験者番号 M （スクリーニング番号

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

M ）は口唇ヘルペス治療に Cuterpes（イバシタビン）を使用していた。本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Appendix 16.4 Table V] を参照のこと。

8 例が試験中のある時点で他薬を併用した。そのうち 3 例は試験中に経口避妊薬を服用していた。それ以外の併用薬は、インフルエンザ症候群、感冒又は咽頭痛の治療薬であった（Doliprane［パラセタモール］500 mg、Rhinofluimucil［アセチルシステイン、ツアミノヘプタン、ベンザルコニウム塩化物］及び Locabiotal［フサファンギン］）。本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Appendix 16.4 Table XXV] を参照のこと。

2.5 薬物動態の結果

血漿中アダパレン濃度を表 2-5 に示す。

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群のすべての被験者において、血漿中アダパレン濃度は検出限界（0.15 ng/mL）未満であった。アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例（2 検体）に定量限界（0.25 ng/mL）未満のアダパレンがごく微量認められた。

検出限界と定量限界が低いことから、尋常性ざ瘡患者におけるダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布後のアダパレンの全身曝露量も、アダパレン 0.1%ゲル塗布後と同様に低いと結論付けられる。

表 2-5　最終塗布後の血漿中アダパレン濃度（ng/mL）

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

略語：BLQ = 定量限界（0.25 ng/mL）未満、BLD = 検出限界（0.15 ng/mL）未満
*再分析で確認済みの結果
出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 2]

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6 安全性の結果

2.6.1 曝露状況

Day 1 から Day 10 まで治験薬を 1 日 1 回塗布した。治験薬の塗布量は 1 日あたり 2 g であった。

ゲル剤はシリンジと一緒に交付し、塗布前後にシリンジの重量を測定することにより塗布量を正確に測定した。

2.6.2 局所皮膚安全性

皮膚安全性の平均最悪スコアを表 2-6 に示す。

「0 =なし」から「3 =重度」までの 4 段階評価を用いて、顔面、上胸部及び背部の紅斑、落屑／角質脱落、皮膚乾燥、そう痒、灼熱感を別々に記録した。Day 2 から Day 11 までの最も高いスコアを「最悪スコア」と定義した。

ベースライン時（Day 1）にこれらの症状はいずれの被験者にも認められなかった。

各治療部位の平均スコア及び平均最悪スコアを本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Section 14 Table 14.4.1.1] に記述的に要約する。カテゴリー別のスコア分布も本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Section 14 Table 14.4.1.2] に記述的に要約する。

記録した全スコアの一覧表については、本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Appendix 16.4 及び Appendix 16.2.6 Table XVII] を参照のこと。

各被験者につき各症状のベースライン以降の最悪スコアを用いて、すべての被験者の症状別の平均最悪スコアを算出した。

すべての皮膚安全性パラメータ（ただし、ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の顔面そう痒を除く）において、平均最悪スコアは顔面が最も高かった。顔面の皮膚は背部や胸部より敏感なため、この結果は予想されていた。両治療群の平均最悪スコアは同程度であった。

本試験の条件下において両剤の皮膚忍容性は同程度であった。

表 2-6　皮膚安全性の平均最悪スコア

最悪スコア(平均 ± SD)		アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル N = 8	アダパレン 0.1%ゲル N = 8
紅斑			
	背部	0.9 ± 1.2	0.4 ± 0.7
	胸部	1.3 ± 1.0	0.5 ± 0.9
	顔面	1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.5
皮膚乾燥			
	背部	0.9 ± 0.6	0.4 ± 0.7
	胸部	1.0 ± 0.9	0.5 ± 0.8
	顔面	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.4
落屑／角質脱落			
	背部	0.4 ± 0.7	0.1 ± 0.4
	胸部	1.0 ± 0.8	0.3 ± 0.5
	顔面	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.5
そう痒			
	背部	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.7
	胸部	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.9
	顔面	0	1.0 ± 1.1
灼熱感			
	背部	0.1 ± 0.4	0
	胸部	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.7
	顔面	1.4 ± 0.7	1.9 ± 0.6

出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 3]

2.6.3　全身安全性

試験を通して得られたすべての血液学的検査及び生化学検査の結果は、期待された正常範囲内であるか、臨床的に問題ないと判定された。バイタルサインも期待された正常臨床範囲内であった。

2.6.4　有害事象

有害事象の概要と頻度を表 2-7 及び表 2-8 に要約する。

本試験期間中に 10 件の有害事象が 7 例で報告された。本試験では重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例（12.5%）のみに治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象が発現した。

10 件中 9 件の有害事象は、治験薬とは「おそらく因果関係がない」又は「明らかに因果関係がない」と判定された。1 件の有害事象のみ、治験薬と「おそらく因果関係がある」と判定された。

有害事象の重症度及び治験薬との因果関係については、本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Section 9.5.2.3] に記載された定義に従って治験責任医師が評価した。

COSTART 用語による頻度別、因果関係別、重症度別にみた全有害事象については、本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Appendix 16.2.3] を参照のこと。

表 2-7　有害事象の概要

	アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル N = 8		アダパレン 0.1%ゲル N = 8		合計 N = 16	
	事象 n	被験者 n（%）*	事象 n	被験者 n（%）*	事象 n	被験者 n（%）*
すべての有害事象	6	4 (50.0)	4	3 (37.5)	10	7 (43.8)
治験薬と因果関係がある有害事象	0	0	1	1 (12.5)	1	1 (6.3)
すべての皮膚関連有害事象	0	0	1	1 (12.5)	1	1 (6.3)
治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象	0	0	1	1 (12.5)	1	1 (6.3)
すべての重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
試験中止に至ったすべての有害事象	0	0	0	0	0	0

*有害事象が 1 件以上発現した被験者。同一被験者に有害事象が複数発現した場合があるため、列の数字を足すことはできない。
治験薬と因果関係がある = 治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」又は「明らかに因果関係がある」
出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 4]

表 2-8　有害事象の頻度

有害事象*（COSTART）	アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル N = 8		アダパレン 0.1%ゲル N = 8		合計 N = 16	
	事象 n	被験者 n（%）*	事象 n	被験者 n（%）*	事象 n	被験者 n（%）*
インフルエンザ	3	3 (37.5)	0	0	3	3 (18.8)
頭痛	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	3	3 (18.8)
咽頭炎	0	0	2	2 (25.0)	2	2 (12.5)
コリン作動性症候群	1	1 (12.5)	0	0	1	1 (6.3)
皮膚浮腫	0	0	1	1 (12.5)	1	1 (6.3)

* 有害事象が 1 件以上発現した被験者。同一被験者に有害事象が複数発現した場合があるため、列の数字を足すことはできない。
有害事象名は COSTART でコーディングしたものを ICH 国際医薬用語集（MedDRA）/J Ver. 15.0 を用いて日本語に翻訳した。
出典：　2685 試験 [5.3.3.2.1 - Table 5]

2.6.5　被験者ごとの有害事象の一覧表

すべての有害事象を本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.1 - Appendix 16.2.3] に記載する。

2.6.6　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

有害事象によって試験を中止した被験者もいなかった。

2.7 結論

アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル群のすべての被験者において、血漿中アダパレン濃度は検出限界（0.15 ng/mL）未満であった。アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例（2 検体）で定量限界（0.25 ng/mL）未満のアダパレンがごく微量認められた。

検出限界と定量限界が低いことから、尋常性ざ瘡患者におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル塗布後のアダパレンの全身曝露量も、アダパレン 0.1%ゲル塗布後と同様に低いと結論付けられる。

本試験では 10 件の有害事象が 7 例で報告された。重篤な有害事象は報告されず、1 件（皮膚関連）のみが治験薬と因果関係ありと判定された。したがって、安全上の問題は認められず、治療群間で全身及び皮膚安全性の差はなかった。

本試験の条件下において、両剤の安全性は同程度であった。

3　18097 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.3.2.2]

3.1 試験方法の概要

18097 試験の試験方法の概要を表 3-1、治験スケジュールを表 3-2 に示す。

表 3-1　18097 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合外用ゲル（アダパレン／過酸化ベンゾイル配合ゲル）又はアダパレン 0.1%外用ゲルを 30 日間塗布したときのアダパレン全身曝露量を検討する薬物動態試験
開発の相	第 I 相
試験の目的	尋常性ざ瘡患者の顔面、上胸部及び上背部にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合外用ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル）又はアダパレン 0.1%外用ゲル（アダパレンゲル）を 2 g の用量で 1 日 1 回、30 日間塗布したときのアダパレン全身曝露量を評価すること
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群試験
試験方法	本試験は単施設、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群試験であった。24 例の尋常性ざ瘡患者を試験に組み入れた。クリニックのスタッフが被験者の顔面、上胸部及び上背部（約 1000 cm^2）に二重盲検下でアダパレン／BPO 配合ゲル 2 g 又はアダパレンゲル 2 g を 1 日 1 回、30 日間塗布した。Day 1、10、21、30 の治験薬塗布前（投与前）、塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間、及び投与終了／Day 30 の最終塗布後 36、48、72 時間に、血漿中アダパレン濃度測定用の血液検体を採取した。皮膚の安全性については、試験の各日に顔面、上胸部及び上背部の紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感を「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」（0～3 の 4 段階評価）で判定して局所刺激性を評価した。スクリーニング、ベースライン／Day 1 及び投与終了／Day 30 に顔面皮疹数（炎症性及び非炎症性）を評価・記録した。投与終了／Day 30 に被験者本人が顔面のざ瘡を評価した。 その他の安全性評価として、有害事象、定期臨床検査（血液学的検査、生化学検査）、バイタルサン、身体検査、併用薬を評価した。
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	1. 18～35 歳の男女 2. 尋常性ざ瘡と臨床診断された被験者 3. 顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）数が 20～50 の被験者 4. 顔面（鼻を除く）の非炎症性皮疹（開放面皰及び閉鎖面皰）数が 30～100 の被験者 5. 妊娠する可能性のない女性、又は妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時の尿妊娠検査結果が陰性の女性。「妊娠する可能性のない女性」は、初経前若しくは閉経後（試験への組入前の 1 年以上月経がない）の女性、又は子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けた女性と定義する。 6. 妊娠する可能性のある女性のうち、適切な避妊法を実施しており、試験期間中その避妊法を継続する意思のある女性。適切な避妊法とは、経口避妊薬（試験への組入前の 6 ヵ月間、一定量を服用していること）、両側卵管結紮術、子宮内避妊具（IUD）、全身性避妊薬（注射剤）、二重バリア法、完全禁欲を指す。 7. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。 8. 治験について理解し、同意書に署名した被験者

表 3-1　18097 試験の概要（続き）

項目	内容
	9. 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）について知らされている被験者。該当する場合、個人情報及びデータを共有する意思があり、承諾書に署名した被験者。
除外基準	1. 小結節又は嚢胞が認められる被験者 2. 妊婦、授乳婦又は試験中に妊娠を計画している女性 3. 試験の評価に影響を及ぼす可能性があるか、試験中に被験者の安全性に危険を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された臨床的に重大な異常所見又は疾患（ざ瘡を除く）を有する被験者 4. 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された外科的又は内科的疾患を有する被験者 5. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡（塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等）又は全身療法を要する重度ざ瘡を有する被験者 6. 試験中に局所又は全身療法を要する基礎疾患又は他の皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ等）を有する被験者 7. 試験前又は試験中に禁止併用薬を使用した被験者。Day 1 までの休薬期間は以下のとおりである。 **被験部位への外用剤の Day 1 までの休薬期間** • αヒドロキシ酸製剤、薬用シェービングクリーム、収斂剤、アルコール含有剤　1 日 • ざ瘡用光線療法装置（ClearLight™等）、粘着性クレンジングストリップ（Ponds、Biore 等）　2 週間 • 副腎皮質ステロイド、抗生物質、レチノイド（アダパレン等）　2 週間 • 他の抗炎症薬、他のざ瘡治療外用剤（BPO 等）　2 週間 **全身治療薬の Day 1 までの休薬期間** • 副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、抗生物質　4 週間 • イソトレチノイン　6 ヵ月間 **全身治療薬の休薬期間の例外** • 推奨一日量（4000～5000 IU）までの経口ビタミン A は認めた。 • 325 mg までのアスピリンの予防的使用は抗炎症作用がないとみなした。 • 天然ペニシリンのみを認め、休薬を不要とした。 8. 治験薬の成分に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する被験者 9. B 型肝炎表面抗原（HBs-Ag）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又はヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）の検査結果が陽性の被験者 10. 薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴を有する被験者、あるいは薬物乱用検査結果が陽性の被験者 11. 試験開始前 3 ヵ月以内に献血を行った被験者、あるいは試験中若しくは試験終了後 3 ヵ月以内に献血する予定の被験者 12. 試験での評価を妨げる可能性がある顎ひげ又は顔ひげのある被験者 13. 本試験への組入前 30 日以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者 14. 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者
被験者数	24 例以上を予定した（12 例／群）。計 24 例に治験薬を投与し、薬物動態、安全性及び有効性の解析を行った。
被験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル） 投与経路：局所塗布

表 3-1　18097 試験の概要（続き）

項目	内容
	用法・用量：2 g を 1 日 1 回、朝塗布 投与期間：30 日間
対照薬	アダパレン 0.1%ゲル（アダパレンゲル） 投与経路：局所塗布 用法・用量：2 g を 1 日 1 回、朝塗布 投与期間：30 日間
評価項目	以下のとおり薬物動態及び安全性を評価した。アダパレンの血漿中濃度が検出可能である場合は、被験者ごとに薬物動態パラメータを推定した。すべての被験者を対象として安全性と有効性の評価を行った。 薬物動態： 該当する場合、Day 1、Day 10、Day 21 及び Day 30～33 の血漿中アダパレン濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。 • C_{max}：最高血漿中薬物濃度 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • $AUC_{(0\text{-}24h)}$：投与前から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積を線形台形法で算出した。 薬力学： 薬力学パラメータの評価は行わなかった。 有効性： 副次有効性評価項目に関しては、スクリーニング、ベースライン／Day 1、投与終了／Day 30 の顔面皮疹数を記録した。総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースライン／Day 1 から投与終了／Day 30 及びエンドポイントまでの平均変化率を要約した。さらに、投与終了／Day 30 又は試験中止時にすべての被験者がざ瘡の評価を行った。 **被験者によるざ瘡評価** 0　完全改善 1　著明改善 2　中等度改善 3　軽度改善 4　変化なし 5　悪化 安全性： 副次安全性評価項目に関しては、有害事象の報告、バイタルサイン（体温、心拍数、呼吸数、血圧）の評価、血液学的及び生化学パラメータの定期検査、「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」の 4 段階（0～3）による顔面、上胸部及び上背部の局所刺激性（紅斑、皮膚乾燥、落屑、刺痛感／灼熱感）の評価を行った。 **局所皮膚安全性の評価** 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0　紅斑なし 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：角質層の異常な脱落 なし　0　落屑なし

表 3-1　18097 試験の概要（続き）

項目	内容
	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：かさかさしてこわばった感覚 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 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：塗布直後（5 分以内）のチクチクする感覚 なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。
主な統計手法	記述統計量を用いてすべてのデータを要約した。 カテゴリー変数については各反応カテゴリーの頻度別及び割合別（N、%）に要約した。連続変数については、各来院時に得られたデータの被験者数（N）、平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差（SD）、適切な場合には、ベースラインからベースライン以降の各来院時までの変化量及び変化率を用いて要約した。 被験者の体表面積（BSA）については、Dubois 式（DuBois 1916）により算出した。続いて、1000 cm^2 を総 BSA で除して、塗布した BSA の割合を求めた。各被験者の総 BSA の推定には被験者の体重と身長を用いて BSA をプログラム算出し、記述統計量を用いて結果を要約した。 炎症性皮疹数の算出は丘疹数と膿疱数の合計とした。非炎症性皮疹数の算出は開放面皰数と閉鎖面皰数の合計とした。総皮疹数の算出は炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、小結節数又は嚢胞数の合計とした。 局所刺激性の評価項目については各来院時の重症度スコア別に要約した。重症度スコアがベースラインより悪化したことのある被験者について、ベースライン以降の来院別に作表した。また、ベースライン以降の最悪スコア及び最終スコアを要約した。 有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（version 6.0）を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に度数表を作成した。 スクリーニング、投与終了／Day 30 及び最終時の臨床検査値、並びにスクリーニングから投与終了／Day 30 及び最終時までの変化量を臨床検査パラメータ別、投与群別に要約した。スクリーニングと最終時の各臨床検査パラメータのシフトテーブルを作成した。各臨床検査パラメータについて、臨床検査値が基準範囲を下回った被験者数、基準範囲内であった被験者数、基準範囲を上回った被験者数を投与群別に要約した。さらに、臨床検査値が一度でも基準範囲外であった被験者の一覧表を作成した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] USA
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表文献	なし

表 3-2　治験スケジュール

実施項目	投与期間										最終来院			
	スクリーニング[a]	ベースライン／Day 1[b]	Day 2[b]	Days 3-9	Day 10[b]	Day 11[b]	Days 12-20	Day 21[b]	Day 22[b]	Days 23-29	投与終了／Day 30[b]	Day 31[b]	Day 32[b]	試験終了／Day 33[b]
同意取得	X													
選択／除外基準	X	X[c]												
人口統計学的特性	X													
薬歴	X	X[c]												
既往歴	X	X[c]												
身体検査[d]	X	X									X[e]			
身長	X													
体重	X										X[e]			
バイタルサイン	X	X									X[e]			
尿妊娠検査[f]		X									X[e]			
尿中薬物検査[g]	X													
ウイルス検査	X													
血液学的検査／生化学検査	X										X[e, h]			
被験者によるざ瘡評価											X[e, i]			
顔面皮疹数	X	X									X[e]			
治験薬の塗布		X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]			
PK 用採血		X[k]	X[k]		X[k]	X[k]		X[k]	X[k]		X[k]	X[k]	X[k]	X[k]
局所刺激性の評価		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X[e]
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X[e]
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X[e]
終了・中止頁														X[e]

a) スクリーニングはベースライン／Day 1 来院前 14 日以内に実施した。
b) 被験者は PK 用採血の前夜にクリニックに来院し、当該来院で規定されている最終 PK 用採血までクリニックに滞在した。
c) ベースライン／Day 1 に既往歴、組入基準、身体検査の結果を収集した。
d) ベースライン／Day 1 の身体検査は前夜にクリニックで実施した。
e) この評価は最終来院時又は試験中止時に実施した。
f) 治験責任医師が必要と判断した場合、試験中に妊娠検査を追加した。

g) 薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴がないにもかかわらず薬物検査結果が陽性（又は擬陽性）であった場合、尿中薬物検査を再実施してもよいこととした。除外基準 10 により、薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴を有する被験者、あるいは薬物乱用検査結果が陽性の被験者は本試験への参加を認めなかった。
h) すべての血液学的検査及び生化学検査（投与終了／Day 30 を除く）は絶食下で朝の治験薬塗布前に実施した。投与終了／Day 30 には、絶食下で最後の朝の治験薬塗布後に実施した。
i) 投与終了／Day 30 に、治験実施計画書で定められた評価基準に従って、被験者本人がざ瘡の評価を行った。
j) 午前 7:30～午前 9:30（±30 分）に治験薬を塗布した。
k) PK 用血液検体の採取は Day 1/2、10/11、21/22、30/31/32/33 の治験薬塗布前及び治験薬塗布後 2、4、6、8、10、12、24 時間に実施した。さらに、投与終了／Day 30 の最終塗布後 36、48、72 時間にも採取した。

3.2 被験者の内訳

計 24 例の被験者が本試験に組み入れられ、アダパレン／BPO 配合ゲル群とアダパレンゲル群に 12 例ずつ無作為に割り付けられた。治験薬を塗布した 24 例のうち、20 例（各群 10 例）が計画どおりに試験を完了した。アダパレン／BPO 配合ゲル群の 2 例が「被験者からの申し出」により試験を中止した。被験者番号 N　は仕事のスケジュールの都合がつかず、被験者番号 O　は私生活と子供の都合がつかなかったためであった。アダパレンゲル群では、2 例（被験者番号 P　及び Q　）が「その他」の理由で試験を中止した。治験責任医師の報告によれば、規定の薬物動態解析用採血が複数回実施されなかったためであった（18097 試験 治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Section 14 Table SUB 1～Table SUB 2.3] 参照）。

3.3 人口統計学的特性

人口統計学的及びベースライン特性の要約を表 3-3 に示す。

治験薬を塗布した 24 例のうち、11 例が男性、13 例が女性であった。被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 22.8（4.68）歳、年齢範囲は 18～34 歳であった。被験者の半数強（54.2%）が白人であり、残りはヒスパニック系（33.3%）と黒人（12.5%）であった。総 BSA における被塗布 BSA の平均割合は、アダパレン／BPO 配合ゲル群が 5.49%、アダパレンゲル群が 5.28%であった。性別、年齢及び人種分布に関して、両投与群とも同等であった。その他すべての人口統計学的及びベースライン特性も両群間で大きな差は認められなかった。

表 3-3　解析対象集団、人口統計学的及び基準値の特性の要約

	アダパレン／BPO 配合ゲル N=12	アダパレンゲル N=12	合計 N=24
被験者集団			
薬物動態の評価可能	12	12	24
有効性の評価可能	12	12	24
安全性の評価可能	12	12	24
性別：n（%）			
男性	5 (41.7%)	6 (50.0%)	11 (45.8%)
女性	7 (58.3%)	6 (50.0%)	13 (54.2%)
年齢（歳）			
平均値	22.8	22.8	22.8
SD	5.06	4.49	4.68
中央値	21.0	22.0	21.0
最小値、最大値	18, 34	18, 31	18, 34
人種：n（%）			
白人	7 (58.3%)	6 (50.0%)	13 (54.2%)
黒人	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (12.5%)
ヒスパニック	3 (25.0%)	5 (41.7%)	8 (33.3%)
スキンフォトタイプ：n（%）			
I	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (8.3%)
II	2 (16.7%)	3 (25.0%)	5 (20.8%)
III	4 (33.3%)	5 (41.7%)	9 (37.5%)
IV	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (12.5%)
V	1 (8.3%)	2 (16.7%)	3 (12.5%)
VI	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

出典： 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Synopsis Table 及び Table 4]

3.4 薬物動態の結果

薬物動態パラメータの推定に十分なアダパレン濃度が定量できたのは 6 つの評価時点の 5 例のみであった。結果を表 3-4 に示す。

最大条件下（治験薬 2 g を計 1000 cm^2 の BSA に 1 日 1 回塗布）でアダパレン／BPO 配合ゲル又はアダパレンゲルを 30 日間反復塗布したところ、アダパレンの全身曝露量はわずかであった。

ほとんどの被験者では血漿中濃度が定量限界（LOQ = 0.1 ng/mL）未満であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群の 2 例とアダパレンゲル群の 3 例のみ、血漿中濃度が 0.1～0.2 ng/mL であった。血液検体の大半において、両薬剤で記録されたアダパレン全身曝露量は同程度であり、LoQ 未満であった。散発的に認められた定量可能な濃度は LoQ の 1～2 倍であった。反復塗布によるアダパレンの蓄積も認められなかった。

表 3-4　薬物動態パラメータ

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

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

3.5 薬力学の結果

薬力学パラメータは評価しなかった。

3.6 有効性の結果

有効性の結果の要約を表 3-5 に示す。

すべての皮疹数（総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）は、アダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群より多く減少した。皮疹数減少率の平均値に関しても、アダパレン／BPO 配合ゲル群がアダパレンゲル群より優れた治療効果を示し、エンドポイントでの群間差は、炎症性皮疹数が 27.08%、非炎症性皮疹数が 12.69%、総皮疹数が 18.66%であった。さらに、皮疹数減少率の中央値に関しても同様の差が認められ、エンドポイントでの群間差は炎症性皮疹数が 31.14%、非炎症性皮疹数が 13.50%、総皮疹数が 17.61%であった。

表 3-5　ベースライン及びエンドポイント時の皮疹数（総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）の平均値の要約（中央値）

	アダパレン／BPO 配合ゲル（1）	アダパレンゲル（2）	（1）－（2）
総皮疹数	平均値（中央値）		
n/N	12/12	12/12	
ベースライン	83.5 (74.0)	93.8 (76.0)	
エンドポイント	32.2 (26.5)	54.1 (48.0)	
エンドポイント（変化量）	-51.3 (-52.5)	-39.7 (-38.0)	-11.6 (-14.5)
エンドポイント（変化率）	-61.93 (-60.45)%	-43.27 (-42.84)%	-18.66 (-17.61)%
炎症性皮疹数			
n/N	12/12	12/12	
ベースライン	33.2 (32.5)	38.4 (37.0)	
エンドポイント	14.2 (13.0)	26.5 (25.5)	
エンドポイント（変化量）	-19.0 (-19.0)	-11.9 (-10.0)	-7.1 (-9.0)
エンドポイント（変化率）	-57.06 (-60.88)%	-29.98 (-29.74)%	-27.08 (-31.14)%
非炎症性皮疹数			
n/N	12/12	12/12	
ベースライン	50.3 (43.0)	55.3 (42.5)	
エンドポイント	18.0 (14.0)	27.5 (22.5)	
エンドポイント（変化量）	-32.3 (-33.5)	-27.8 (-23.0)	-4.5 (-10.5)
エンドポイント（変化率）	-65.30 (-68.63)%	-52.61 (-55.13)%	-12.69 (-13.50)%

n = 被験者数
N = 総被験者数
エンドポイント：30 日間の試験中での最終観察値（ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を含む）
出典：　18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 7]

エンドポイント時の被験者によるざ瘡評価の要約を表 3-6 に示す。

両投与群の被験者の大半が試験終了時にざ瘡が改善したと報告し、結果の分布は両群とも同程度であった。

表 3-6　エンドポイント時の被験者によるざ瘡評価の要約（ITT 集団）

エンドポイント時の結果	アダパレン／BPO 配合ゲル N=12	アダパレンゲル N=12
0 = 完全改善	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1 = 著明改善	3 (25.0%)	3 (25.0%)
2 = 中等度改善	3 (25.0%)	4 (33.3%)
3 = 軽度改善	4 (33.3%)	2 (16.7%)
4 = 不変	2 (16.7%)	2 (16.7%)
5 = 悪化	0 (0.0%)	1 (8.3%)
合計	12 (100%)	12 (100%)
平均値	2.4	2.5
SD	1.08	1.31
中央値	2.5	2.0
最小値、最大値	1, 4	1, 5

出典：　18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 8]

3.7 安全性の結果

3.7.1 曝露状況

平均投与期間はアダパレン／BPO 配合ゲル群が 26.3 日、アダパレンゲル群が 27.3 日であった（18097 試験 治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Table 9] 参照）。治験薬を塗布した 24 例のうち、アダパレン／BPO 配合ゲル群の 10 例、アダパレンゲル群の 11 例は投与期間が 21 日以上 30 日以下であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群の 1 例は投与期間が 11 日以上 20 日以下であった。両投与群の各 1 例は投与期間が 1 日のみであった。

3.7.2 有害事象

すべての有害事象の要約を表 3-7 に示す。

総じて、アダパレン／BPO 配合ゲル及びアダパレンゲルの忍容性は良好であった。24 例の安全性解析対象集団において、有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合に大きな群間差はなく、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 10 例（83.3%）、アダパレンゲル群で 11 例（91.7%）であった。治験薬との因果関係がある皮膚関連又は皮膚以外の有害事象が発現した被験者数は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 6 例（50.0%）、アダパレンゲル群で 1 例（8.3%）であった。重篤な有害事象の報告はなく、いずれの有害事象も試験中止には至らなかった。

表 3-7　全有害事象 [a] の要約（安全性解析対象集団）

カテゴリー、n（%）	アダパレン／BPO 配合ゲル N=12	アダパレンゲル N=12	合計 N=24
有害事象の発現例数	10 (83.3%)	11 (91.7%)	21 (87.5%)
皮膚に関連する有害事象	5 (41.7%)	4 (33.3%)	9 (37.5%)
皮膚以外の有害事象	10 (83.3%)	11 (91.7%)	21 (87.5%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数 [b]	6 (50.0%)	1 (8.3%)	7 (29.2%)
皮膚に関連する有害事象	5 (41.7%)	1 (8.3%)	6 (25.0%)
皮膚以外の有害事象	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
重篤な有害事象の発現例数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験中止に至った有害事象の発現例数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[a] 同一被験者に有害事象が複数発現した場合、皮膚のカテゴリーと皮膚以外のカテゴリーに 1 回ずつ、計 2 回計上されることがある。
[b] 有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
出典：　18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 10]

高頻度に報告された有害事象は頭痛（9 例）、そう痒症（7 例）、皮膚裂傷（6 例）であった（表 3-8）。皮膚裂傷の事象は偶発的外傷によるもので、紙で切った指の傷（1 例）、指関節と手の裂

傷（各 1 例）、額の擦過傷及び切り傷（3 例）であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

表 3-8　発現率が 10%以上の有害事象 [a] の要約－基本語別（安全性解析対象集団）

基本語	アダパレン／BPO 配合ゲル N=12	アダパレンゲル N=12	合計 N=24
有害事象の総発現数	64	59	123
有害事象の総発現例数 [b]	10	11	21
頭痛	7	2	9
そう痒症	5	2	7
咽頭炎	3	1	4
皮膚裂傷	2	4	6
静脈穿刺部位疼痛	2	2	4
悪心	2	2	4
静脈穿刺部位内出血	0	2	2
熱傷	0	2	2
サンバーン	0	2	2
咳嗽	0	3	3

[a] 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] 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.0 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：　18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 11]

有害事象の大半は軽度ないし中等度で、残留影響なく回復した。3 例の被験者（アダパレン／BPO 配合ゲル群 2 例、アダパレンゲル群 1 例）に計 4 件の重度の有害事象が発現した（18097 試験 治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Table 13] 参照）。

治験薬と因果関係がある有害事象の発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群より高かった（表 3-9）。これらの有害事象のほとんどは軽度ないし中等度であり、1 事象のみが重度であった（アダパレン／BPO 配合ゲル群 1 例における背部のそう痒症）。皮膚に関連する有害事象は身体の部位別に計上した。治験薬と因果関係がある有害事象を来した 7 例のうち、6 例は皮膚に関連する有害事象、1 例は皮膚以外の有害事象であった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち発現率が最も高かったのはそう痒症（6 例）であり、続いて脂性肌、刺激性接触性皮膚炎、皮膚色素過剰及び擦過傷であった（各 1 例）。

表 3-9　治験薬と因果関係がある有害事象 [a,b] の要約－器官別大分類別、基本語別（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	アダパレン／BPO 配合ゲル N=12	アダパレンゲル N=12	合計 N=24
有害事象の総発現数	18	1	19
有害事象の総発現例数 c	6	1	7
皮膚および皮下組織障害	5	1	6
そう痒症	5	1	6
脂性肌	1	0	1
接触性皮膚炎	1	0	1
皮膚色素過剰	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1
擦過傷	1	0	1

[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。
[b] 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。
[c] 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。皮膚に関連する有害事象は身体の部位別に計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.0 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： 18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 15]

治験薬と因果関係がある有害事象のうち、臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見のベースラインからの変化に関連するものはなかった。

3.7.3　被験者ごとの有害事象の一覧表

SOC 別、PT 別及び有害事象の診断名別の有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Listing SAFL 2.1] に示す。被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Listing SAFL 2.2] に示し、有害事象に関連したコメントを本試験の治験総括報告書 [5.3.3.2.2 - Listing SAFL 2.3] に示す。

3.7.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の報告はなかった。

3.7.5　局所刺激性

各局所刺激性パラメータのスコア悪化の発生数を表 3-10 に示す。
予測したとおり、スコア悪化の発生数はアダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群より多かった。ほとんどの場合、重症度は「軽度」ないし「中等度」で、重度の症例はわずかであった。

表 3-10　局所刺激性スコアが悪化した被験者の割合－最悪スコア及び最悪スコアの重症度（安全性解析対象集団）

	顔面		上胸部		上背部	
	アダパレン／BPO 配合ゲル	アダパレンゲル	アダパレン／BPO 配合ゲル	アダパレンゲル	アダパレン／BPO 配合ゲル	アダパレンゲル
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
紅斑						
最悪	6/12 (50.0%)	7/12 (58.3%)	9/12 (75.0%)	7/12 (58.3%)	6/12 (50.0%)	4/12 (33.3%)
軽度	5/12 (41.7%)	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)	3/12 (25.0%)	4/12 (33.3%)	4/12 (33.3%)
中等度	1/12 (8.3%)	3/12 (25.0%)	5/12 (41.7%)	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)
重度	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)
落屑						
最悪	8/12 (66.7%)	10/12 (83.3%)	8/12 (66.7%)	1/12 (8.3%)	7/12 (58.3%)	3/12 (25.0%)
軽度	3/12 (25.0%)	7/12 (58.3%)	7/12 (58.3%)	1/12 (8.3%)	2/12 (16.7%)	2/12 (16.7%)
中等度	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)	1/12 (8.3%)	0/12 (0.0%)	5/12 (41.7%)	1/12 (8.3%)
重度	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)
皮膚乾燥						
最悪	11/12 (91.7%)	9/12 (75.0%)	10/12 (83.3%)	6/12 (50.0%)	7/12 (58.3%)	4/12 (33.3%)
軽度	4/12 (33.3%)	6/12 (50.0%)	8/12 (66.7%)	5/12 (41.7%)	4/12 (33.3%)	3/12 (25.0%)
中等度	6/12 (50.0%)	3/12 (25.0%)	2/12 (16.7%)	1/12 (8.3%)	3/12 (25.0%)	1/12 (8.3%)
重度	1/12 (8.3%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)
刺痛感／灼熱感						
最悪	9/12 (75.0%)	8/12 (66.7%)	5/12 (41.7%)	0/12 (0.0%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)
軽度	2/12 (16.7%)	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)
中等度	3/12 (25.0%)	2/12 (16.7%)	1/12 (8.3%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)
重度	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)	2/12 (16.7%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/12 (0.0%)

n = ベースラインより悪いデータがある被験者数
N = データのある総被験者数
最悪：ベースライン後の重症度が最も高い観察結果
出典：　18097 試験 [5.3.3.2.2 - Table 17]

3.8 結論

アダパレン／BPO 配合ゲル又はアダパレンゲルを最大条件下で 1 日 1 回、30 日間塗布したところ、アダパレンの全身曝露量は同程度にわずかであった。ほとんどの被験者では血漿中アダパレン濃度が定量限界（LOQ = 0.1 ng/mL）未満であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群の 2 例とアダパレンゲル群の 3 例のみ、定量可能な濃度（0.1～0.2 ng/mL）が検出された。皮疹数に関しては、アダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群より若干多く減少した。

アダパレン／BPO 配合ゲル及びアダパレンゲルの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象及び予測できない有害事象の報告はなかった。局所皮膚刺激の徴候・症状の多くは軽度ないし中等度で、重度の症例はわずかであった。ただし、予測したとおり、アダパレン／BPO 配合ゲルはアダパレンゲルより刺激性が高かった。アダパレン／BPO 配合ゲル及びアダパレンゲルは安全性

を示し、アダパレン／BPO 配合ゲル群の 1 例のみで治験薬と因果関係がある重度の有害事象（背部のそう痒症）が報告された。

4　27124 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.5.1.1]

4.1 試験方法の概要

27124 試験の試験方法の概要を表 4-1、治験スケジュールを表 4-2 に示す。

表 4-1　27124 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡に対する CD1579 の 2 濃度のゲルの基剤に対する有効性及び安全性を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較試験 ―CD1579（GK530G の配合成分）の用量反応試験―
開発の相	第 II 相
試験の目的	主要目的は、ベースラインから 12 週後の総皮疹（炎症性皮疹及び非炎症性皮疹）数の減少率（%）について、基剤に対して CD1579（過酸化ベンゾイル、BPO）2.5%の優越性を示すことであった。 有効性の副次的目的： • ベースラインから 12 週後又は中止時の総皮疹（炎症性皮疹及び非炎症性皮疹）数の減少率（%）について、基剤に対して BPO 5%の優越性を示すこと • ベースラインから 12 週後又は中止時（最終観察の引き延ばし補完法［LOCF］、ITT）の炎症性皮疹及び炎症性皮疹の変化率（%）及び総皮疹数の減少率（%）が 50%以上の被験者の率（%）
試験デザイン	多施設、ランダム化、二重盲検、基剤対照、第 II 相並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡の日本人患者
選択基準	1.　スクリーニング時に 12 歳以上の尋常性ざ瘡の男性又は女性。 2.　顔面の尋常性ざ瘡と臨床的に診断され、前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計 20 個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計 12 個以上 100 個以下であること。 3.　治験実施計画書に記した全ての来院スケジュール、実施規定を順守する意思のあること。 4.　20 歳以上の場合：治験開始前のスクリーニング時に、同意説明文書の内容を理解した上で同意書に署名できること。 5.　20 歳未満の場合：親若しくは法定代理人が治験実施計画書の規定を順守し、スクリーニング時に同意説明文書を理解して同意書に署名できること。被験者自身もスクリーニング時に同意書（若しくはアセント文書）に署名する必要がある。 6.　女性の場合：妊娠が不可能（閉経後、つまり特別な医学的原因なくスクリーニング前 1 年間に月経がないこと、又は子宮摘出後や両側の卵巣摘出後）であるか、若しくは、妊娠は可能であるが、スクリーニング時とベースライン時の両方で尿妊娠検査が陰性で、かつ、6.1 若しくは 6.2 のいずれかの条件を満たす場合： 6.1.　ベースライン前 1 ヵ月間と治験期間中を通じて性交渉を避けること。 6.2.　効果が高く承認されている避妊法を治験期間中使用し続けることに同意すること。効果の高い避妊法とは以下のいずれかを指す： 6.2.a.　両側卵管結紮術。 6.2.b.　ベースラインの 1 ヵ月以上前から安定投与量で避妊薬（エストロゲン剤及びプロゲステロン剤）の併用内服療法、インプラント療法、若しくは注射療法を受けている。

表 4-1　27124 試験の概要（続き）

項目	内容
	6.2.c. ベースラインの 1 ヵ月以上前からホルモン付加子宮内避妊具（IUD）を挿入している。 6.2.d. 性交渉のパートナーがベースラインの 3 ヵ月以上前に精管切除術を受けている。
除外基準	1. 3 個以上の結節性のざ瘡皮疹又は 1 個以上の嚢腫がある場合。 2. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合。 3. 皮膚にざ瘡以外の臨床上の異常所見・状態（例：アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ）があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 4. 多毛、色素異常、傷、瘢痕又は刺青などが顔面にあり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 5. コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性がある、若しくは治験に参加することによって被験者が危険にさらされる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 6. 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーがある、若しくは過敏に反応することが既にわかっていたり、疑われたりする場合。 7. スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見があり、治験責任（分担）医師が治験に参加させるのは適切でないと判断した場合。 8. 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の 1 週間以内に受けた場合や、治験期間中それらを避けることに同意しない場合。 9. 妊娠中や授乳中の女性。 10. 治験期間中に妊娠を希望する女性。 11. 現在若しくはベースライン前の 1 ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合や、現在、参加した治験の規定する除外期間に該当する場合。 12. ベースラインまでに受けていた下記の治療について、下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合： 顔面（前額・両頬・鼻・下顎）への外用治療・施術： - ざ瘡への光線治療、接着テープ型のクレンジング剤、その他の美容的施術（フェイシャルトリートメント、面皰圧出など）　1 週間 - 副腎皮質ホルモン、抗生物質（抗菌剤を含む）、亜鉛、抗炎症剤、サリチル酸　2 週間 - レチノイド（ビタミン A を含む）　4 週間 - その他の抗ざ瘡外用治療（ビタミン剤は除く　4 週間 - その他の顔面への局所治療：ピーリング、レーザー、光線力学的療法　4 週間 - 収斂剤（アストリンゼント）や研磨剤　4 週間

表 4-1　27124 試験の概要（続き）

項目	内容
	全身的療法： - 副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、生物学的製剤　4 週間 - 抗生物質（ペニシリンを除く）　4 週間 - イソトレチノイン　24 週間 - 抗男性ホルモン剤　24 週間 - 経口避妊薬（選択基準 6.2.b のものを除く）　24 週間 -- その他のざ瘡治療薬（ビタミン剤とシステインを除く）　4 週間 13. 治験期間中は禁止薬剤を使わないことに同意できない場合。 14. ICH-GCP ガイドライン 1.61 項に規定の社会的に弱い立場にある者（自由意思が束縛される者など）の場合。
被験者数	予定した被験者数：234 例 ランダム化／解析された被験者数：236 例
被験薬	BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲル 投与経路：局所 用法・用量：1 日 1 回、夕方～就寝前塗布 投与期間：12 週間
対照薬	ゲル基剤 投与経路：局所 用法・用量：1 日 1 回、夕方～就寝前塗布 投与期間：12 週間
評価項目	<u>有効性の評価</u> • 有効性主要評価項目 - 最終来院日（ベースラインから 12 週後又は中止時、LOCF、包括解析［ITT］）の総皮疹数（炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の総数）の減少率（%） • 有効性副次的評価項目 - 炎症性皮疹の減少率（%） - 非炎症性皮疹の減少率（%） - ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率）（%） - 皮疹（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）数 <u>安全性の評価</u> • 局所刺激性評価 • 有害事象 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） • 身体所見 • バイタルサイン <u>その他</u> • 被験者の満足度をビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて評価
主な統計手法	全ての有効性評価項目は、ITT 集団と PP 集団を対象として、来院日別、治療群別に要約することとした。ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率（%）については、有意水準 0.05 とする両側ウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）により、主として BPO 2.5%ゲルとゲル基剤で比較した。被験者満足度は累積分布を図示した。 全ての安全性データは安全性解析対象集団を用いて要約した。本試験では正式な仮説検定は計画しなかった。全ての関連データを記述的に要約した。局所刺激性の徴候（紅斑、落屑、皮膚乾燥）及び症状（そう痒感、刺痛感／灼熱感）を来院日別及び最も悪い反応別に要約した。治験薬投与中の有害事象について

表 4-1　27124 試験の概要（続き）

項目	内容
	は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に度数表を作成した。
治験実施医療機関	国内 12 施設
治験実施期間	2014 年 3 月 ■ 日～2014 年 9 月 ■ 日

表 4-2　治験スケジュール

■：必須　□：必要に応じて

来院日								
	来院 1[a] スクリーニング	**来院 2 ベースライン**	**来院 3 1 週 (±1 日)**	**来院 4 2 週 (±2 日)**	**来院 5 4 週 (±3 日)**	**来院 6 6 週 (±3 日)**	**来院 7 8 週 (±3 日)**	**来院 12／中止時 (±5 日)**
説明と同意	■							
人口統計学特性[b]	■							
既往歴	■							
前治療	■							
身体所見	■	■						■
バイタルサイン[c]	■							■
選択基準／除外基準	■	■						
尿妊娠検査[d]	■	■	□	□	□	□	□	■
顔面皮疹数計測	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床検査[e]	■							■
被験者満足度調査								■
治験薬配布（D）／返却（A）		D	D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	A
塗布カレンダー		■	■	■	■	■	■	■
局所刺激性評価		■	■	■	■	■	■	■
有害事象[f]		■	■	■	■	■	■	■
併用薬／併用療法	■	■	■	■	■	■	■	■
終了・中止ページ								■

A = 治験薬の返却、D = 治験薬の配布

a) スクリーニングとベースラインの間は最大 14 日間とした。

b) 被験者識別番号、人種、性別、誕生年月日、同意取得日、身長、体重、既往歴、スキンフォトタイプ

c) 収縮期／拡張期血圧、脈拍

d) スクリーニング時、ベースライン時及び最終来院日に妊娠する可能性のある全ての女性について実施した。
その他の来院日は、以前の月経から 4 週間以上月経がない妊娠の可能性のある女性で実施した。

e) 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

f) 有害事象は、同意取得後から収集することとした。

出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 1]

4.2 被験者の内訳

本試験では 253 例がスクリーニングされ、236 例が BPO 5%ゲル群（78 例）、BPO 2.5%ゲル群（79 例）、ゲル基剤群（79 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。ITT 集団内で試験を中止した 6 例（2.5%）のうち、4 例（5.1%）は BPO 2.5%ゲル群、1 例（1.3%）は BPO 5%ゲル群、1 例（1.3%）はゲル基剤群であった。中止理由は、有害事象（BPO 2.5%ゲル群 2 例、2.5%）、被験者の申し出（BPO 2.5%ゲル群 2 例、2.5%）、追跡不能（BPO 5%ゲル群 1 例、1.3%）、効果なし（ゲル基剤群 1 例、1.3%）であった。本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が 9 例で認められ、3 例は被験者の内訳に関係するものであり（12 週目の来院時期が許容範囲外であった）、6 例は 12 週に皮疹数が評価されていなかった。

4.3 人口統計学的特性

本試験に組み入れられた 236 例のうち、83 例（35.2%）が男性、153 例（64.8%）が女性であり、平均年齢は 21.4 歳（中央値 20.0 歳）であった。スキンフォトタイプと皮疹数のベースライン特性に関しては、治療群間に臨床的に有意な差はみられなかった。ITT 集団のベースライン時の平均皮疹数は、炎症性皮疹数が 21.5（範囲：12～65）、非炎症性皮疹数が 38.6（範囲：20～171）、総皮疹数が 60.1（範囲：32～187）であった。被験者の内訳の要約を表 4-3 に示す。

表 4-3　27124 試験における人口統計学的及び基準値の特性の要約（ITT 集団）

		BPO 5%ゲル (N=78)	BPO 2.5%ゲル (N=79)	ゲル基剤 (N=79)	合計 (N=236)
年齢（歳）	n	78	79	79	236
	平均値	21.1	22.1	21.0	21.4
	SD	5.6	7.0	6.3	6.3
	中央値	20.0	21.0	20.0	20.0
	（最小値、最大値）	(12, 39)	(12, 48)	(12, 42)	(12, 48)
年齢グループ、n（%）	12～15 歳	15 (19.2%)	14 (17.7%)	16 (20.3%)	45 (19.1%)
	16～19 歳	17 (21.8%)	19 (24.1%)	21 (26.6%)	57 (24.2%)
	20～29 歳	40 (51.3%)	37 (46.8%)	35 (44.3%)	112 (47.5%)
	30～35 歳	5 (6.4%)	6 (7.6%)	4 (5.1%)	15 (6.4%)
	36 歳以上	1 (1.3%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	7 (3.0%)
	合計	78	79	79	236
性別、n（%）	男性	27 (34.6%)	22 (27.8%)	34 (43.0%)	83 (35.2%)
	女性	51 (65.4%)	57 (72.2%)	45 (57.0%)	153 (64.8%)
	合計	78	79	79	236
スキンフォトタイプ、n（%）	タイプ I	4 (5.1%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	9 (3.8%)
	タイプ II	22 (28.2%)	27 (34.2%)	25 (31.6%)	74 (31.4%)
	タイプ III	36 (46.2%)	39 (49.4%)	37 (46.8%)	112 (47.5%)
	タイプ IV	16 (20.5%)	11 (13.9%)	14 (17.7%)	41 (17.4%)
	合計	78	79	79	236
ベースライン時の総皮疹数	N	78	79	79	236
	平均値	58.1	61.6	60.6	60.1
	SD	16.9	27.1	21.4	22.2
	中央値	54.0	57.0	54.0	55.0
	（最小値、最大値）	(34, 106)	(32, 187)	(36, 124)	(32, 187)
ベースライン時の非炎症性皮疹数	n	78	79	79	236
	平均値	36.6	40.7	38.5	38.6
	SD	14.1	23.4	17.0	18.6
	中央値	33.0	35.0	35.0	34.0
	（最小値、最大値）	(20, 86)	(20, 171)	(20, 101)	(20, 171)
ベースライン時の炎症性皮疹数	n	78	79	79	236
	平均値	21.4	20.9	22.1	21.5
	SD	8.4	9.9	10.5	9.6
	中央値	19.0	19.0	18.0	19.0
	（最小値、最大値）	(12, 51)	(12, 65)	(12, 62)	(12, 65)
併用療法、n（%）	あり [a]	57 (73.1%)	59 (74.7%)	58 (73.4%)	174 (73.7%)
	なし	21 (26.9%)	20 (25.3%)	21 (26.6%)	62 (26.3%)
	合計	78	79	79	236
既往歴（尋常性ざ瘡を除く）、n（%）	あり [a]	22 (28.2%)	28 (35.4%)	28 (35.4%)	78 (33.1%)
	なし	56 (71.8%)	51 (64.6%)	51 (64.6%)	158 (66.9%)
	合計	78	79	79	236
前治療、n（%）	あり [a]	8 (10.3%)	8 (10.1%)	11 (13.9%)	27 (11.4%)
	なし	70 (89.7%)	71 (89.9%)	68 (86.1%)	209 (88.6%)
	合計	78	79	79	236

a)　1 つ以上
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 8]

4.4 有効性の結果

4.4.1 有効性主要評価項目

12 週目の総皮疹数の減少率（%）を表 4-4 に要約する。ITT 集団における各来院時の総皮疹数の減少率（%）を表 4-5 に示す。

ベースラインから 12 週目（ITT-最終観察の引き延ばし補完法［LOCF］）までの総皮疹数の減少率の中央値（平均）は、BPO 2.5%ゲル群で 58.3%（49.7%）、BPO 5%ゲル群で 65.9%（57.6%）、ゲル基剤群で 25.5%（18.0%）であった。ウィルコクソン順位和検定によって、ベースラインから 12 週目までの総皮疹数の減少率を BPO 2.5%ゲルとゲル基剤で比較したところ、その差は統計的に有意であった（p<0.001）。これらの結果は PP 集団で確認された。

主要評価項目の副次的解析である BPO 5%ゲルとゲル基剤の比較においても、ITT 集団及び PP 集団の双方で有意性（p<0.001）が認められた。また、BPO 5%ゲルは BPO 2.5%ゲルより数値的に高い効果を示した。

表 4-4　ベースラインから 12 週目までの総皮疹数の減少率（ITT-LOCF 集団、PP 集団）

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

a) ゲル基剤に対する P 値及びゲル基剤との差の 95%信頼区間はウィルコクソン順位和検定により算出した。
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 10]

表 4-5　総皮疹数の減少率の記述統計量（ITT 集団）

		BPO 5%ゲル	BPO 2.5%ゲル	ゲル基剤
1 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	18.4	14.3	5.4
	SD	22.9	26.2	21.9
	中央値	19.6	15.7	5.9
	（最小値、最大値）	(-41.0, 70.0)	(-124.1, 60.0)	(-71.3, 62.5)
2 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	30.8	28.0	7.2
	SD	25.2	27.2	31.6
	中央値	32.2	31.3	14.5
	（最小値、最大値）	(-47.7, 84.5)	(-85.1, 95.8)	(-150.9, 74.5)
4 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	40.1	34.9	9.8
	SD	30.1	30.8	38.0
	中央値	44.2	36.9	15.7
	（最小値、最大値）	(-61.0, 91.4)	(-80.5, 93.8)	(-180.7, 76.6)
6 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	45.8	44.3	11.8
	SD	33.8	28.7	44.0
	中央値	52.5	45.6	19.1
	（最小値、最大値）	(-106.1, 96.6)	(-26.2, 98.0)	(-180.7, 80.9)
8 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	50.9	48.5	15.3
	SD	32.1	33.4	42.2
	中央値	57.8	53.8	20.2
	（最小値、最大値）	(-48.1, 100.0)	(-117.2, 100.0)	(-180.7, 86.3)
12 週目（LOCF）	N	78	79	79
	平均値	57.6	49.7	18.0
	SD	32.8	44.8	46.9
	中央値	65.9	58.3	25.5
	（最小値、最大値）	(-41.0, 100.0)	(-243.7, 100.0)	(-180.7, 88.9)

LOCF = 欠測値はその前の来院時のデータで補完した。
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 11]

減少率の中央値（平均）は 1 週目［BPO 2.5%ゲル群：15.7%（14.3%）、BPO 5%ゲル群：19.6%（18.4%）］から 8 週目［BPO 2.5%ゲル群：53.8%（48.5%）、BPO 5%ゲル群：57.8%（50.9%）］にかけて急上昇した後、12 週目［BPO 2.5%ゲル群：58.3%（49.7%）、BPO 5%ゲル群：65.9%（57.6%）］まで上昇し続けた。

4.4.2　有効性副次的評価項目

4.4.2.1 炎症性皮疹の減少率

BPO 2.5%ゲルはゲル基剤より高い効果を示した。ベースラインから 12 週目までの炎症性皮疹の減少率の中央値（平均）は、BPO 2.5%ゲル群で 68.8%（64.6%）、BPO 5%ゲル群で 79.7%

（66.4%）、ゲル基剤群で 42.9%（28.5%）であり、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルとゲル基剤との差はいずれも統計的に有意であった（p<0.001、12 週目、ITT-LOCF）。

4.4.2.2 非炎症性皮疹の減少率

BPO 2.5%ゲルと BPO 5%ゲルはゲル基剤より高い効果を示した。ベースラインから 12 週目までの非炎症性皮疹の減少率の中央値（平均）は、BPO 2.5%ゲル群で 51.7%（39.4%）、BPO 5%ゲル群で 53.6%（52.1%）、ゲル基剤群で 19.4%（8.3%）であり、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルとゲル基剤との差はいずれも統計的に有意であった（p<0.001、12 週目、ITT-LOCF）。

4.4.2.3 総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率

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

4.4.2.4 ビジュアルアナログスケールによる被験者満足度

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

4.5 安全性の結果

4.5.1 曝露状況

3 治療群の平均服薬遵守率は 98.3%～98.9%であった。服薬遵守率の分布から、1 例を除く全被験者で遵守率は 75%以上であった。この 1 例の服薬遵守率は 68%であった。注意すべき点として、一部の被験者では、皮膚刺激を軽減するために治験責任医師の指示に従って治験薬が減量されていた（隔日塗布など）。

治験薬の塗布回数は 3 治療群とも同程度であった。治験薬の平均総使用量は BPO 2.5%ゲルが 57.9 g、BPO 5%ゲルが 62.4 g、ゲル基剤が 64.5 g であった。

4.5.2 有害事象

本試験で認められた有害事象の要約を表 4-6 に示す。本試験では 151 件の有害事象が 91 例で報告された。内訳は、BPO 5%ゲル群で 31 例（39.7%）、BPO 2.5%ゲル群で 34 例（43.0%）、ゲル基剤群で 26 例（32.9%）であった。

本試験では、死亡、重度の有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）の報告はなかった。ゲル基剤群の 1 例に重篤な有害事象（圧迫骨折）が発現したが、治験薬と関連する合理的可能性はないと治験責任医師が判定した。BPO 2.5%ゲル群の 2 例が有害事象により試験を中止し、27124

試験 治験総括報告書の叙述の項に記載されているとおり、1 例は皮膚刺激、もう 1 例は薬疹であった。

表 4-6　全有害事象の要約（27124 試験の安全性解析対象集団）

	BPO 5%ゲル (N=78)		BPO 2.5%ゲル (N=79)		ゲル基剤 (N=79)	
カテゴリー	発現数	発現例数 (%)	発現数	発現例数 (%)	発現数	発現例数 (%)
全有害事象	57	31 (39.7%)	52	34 (43.0%)	42	26 (32.9%)
治験薬と因果関係がある有害事象	1	1 (1.3%)	2	2 (2.5%)	0	0 (0.0%)
治験手順と因果関係がある有害事象	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
全皮膚関連有害事象	14	10 (12.8%)	13	11 (13.9%)	6	5 (6.3%)
治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象	1	1 (1.3%)	2	2 (2.5%)	0	0 (0.0%)
全ての重篤な有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)
試験中止に至った有害事象	0	0 (0.0%)	3	2 (2.5%)	0	0 (0.0%)
治験薬と因果関係がある試験中止に至った有害事象	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)

注：有害事象とは、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
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 19]

有害事象の発現率は BPO 5%ゲル群で 31 例（39.7%）、BPO 2.5%ゲル群で 34 例（43.0%）、ゲル基剤群で 26 例（32.9%）であり、2 つの実薬群は同程度の発現率であったが、ゲル基剤群より高かった（表 4-7）。

表 4-7　器官別大分類別、基本語別にみた有害事象の要約（27124 試験の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	BPO 5%ゲル （N=78）	BPO 2.5%ゲル （N=79）	ゲル基剤 （N=79）
有害事象の発現数	57	52	42
有害事象の発現例数（%）	31 (39.7%)	34 (43.0%)	26 (32.9%)
耳および迷路障害	-	1 (1.3%)	-
耳そう痒症	-	1 (1.3%)	-
眼障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
眼瞼紅斑	1 (1.3%)	1 (1.3%)	-
アレルギー性結膜炎	-	-	1 (1.3%)
胃腸障害	3 (3.8%)	-	2 (2.5%)
腹痛	1 (1.3%)	-	1 (1.3%)
上腹部痛	1 (1.3%)	-	-
下痢	1 (1.3%)	-	-
歯痛	-	-	1 (1.3%)
嘔吐	1 (1.3%)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	-	-
血管穿刺部位血腫	1 (1.3%)	-	-
肝胆道系障害	1 (1.3%)	-	-
高ビリルビン血症	1 (1.3%)	-	-
免疫系障害	2 (2.6%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)
季節性アレルギー	2 (2.6%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)
節足動物刺傷アレルギー	-	-	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	16 (20.5%)	12 (15.2%)	13 (16.5%)
鼻咽頭炎	11 (14.1%)	10 (12.7%)	11 (13.9%)
口腔ヘルペス	2 (2.6%)	1 (1.3%)	-
外耳炎	-	1 (1.3%)	-
足部白癬	1 (1.3%)	1 (1.3%)	-
急性扁桃炎	1 (1.3%)	-	-
単純ヘルペス	-	-	1 (1.3%)
インフルエンザ	1 (1.3%)	-	-
喉頭炎	1 (1.3%)	-	-
咽頭炎	1 (1.3%)	-	-
癜風	-	-	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3%)	4 (5.1%)	3 (3.8%)
挫傷	-	1 (1.3%)	-
擦過傷	-	1 (1.3%)	1 (1.3%)
手骨折	-	1 (1.3%)	-
靭帯捻挫	-	1 (1.3%)	-
外傷後頚部症候群	-	1 (1.3%)	-
橈骨骨折	-	1 (1.3%)	-
節足動物咬傷	-	-	1 (1.3%)
圧迫骨折	-	-	1 (1.3%)
熱傷	1 (1.3%)	-	-
臨床検査	-	1 (1.3%)	-
尿中蛋白陽性	-	1 (1.3%)	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6%)	-	-
背部痛	1 (1.3%)	-	-
滑液嚢腫	1 (1.3%)	-	-
神経系障害	1 (1.3%)	8 (10.1%)	7 (8.9%)
頭痛	1 (1.3%)	8 (10.1%)	7 (8.9%)

表 4-7　器官別大分類別、基本語別にみた有害事象の要約（27124 試験の安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [a]	BPO 5%ゲル （N=78）	BPO 2.5%ゲル （N=79）	ゲル基剤 （N=79）
生殖系および乳房障害	4 (5.1%)	5 (6.3%)	3 (3.8%)
月経困難症	3 (3.8%)	5 (6.3%)	3 (3.8%)
月経前症候群	1 (1.3%)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3%)	2 (2.5%)	-
アレルギー性鼻炎	-	2 (2.5%)	-
上気道の炎症	1 (1.3%)	-	-
皮膚および皮下組織障害	6 (7.7%)	6 (7.6%)	1 (1.3%)
皮膚刺激	1 (1.3%)	3 (3.8%)	-
薬疹	-	1 (1.3%)	-
湿疹	2 (2.6%)	1 (1.3%)	-
蕁麻疹	2 (2.6%)	1 (1.3%)	-
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3%)	-	-
接触性皮膚炎	-	-	1 (1.3%)
皮膚乾燥	1 (1.3%)	-	-
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3%)	-	-
慢性蕁麻疹	1 (1.3%)	-	-

注：有害事象とは、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
SOC 内の PT は「CD1579 2.5%」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Table 20]

報告された 151 件の有害事象のうち 3 件が治験薬との因果関係ありと判定された。この 3 件は全て皮膚関連事象（「皮膚および皮下組織障害」の皮膚刺激）であった。2 つの実薬群の 3 例に、治験薬と関連する合理的可能性があると治験責任医師が判定した皮膚刺激が発現した。BPO 5%ゲル群の 1 例（被験者 R　　）に血管穿刺部位血腫が発現し、治験責任医師によって軽度かつ治験手順と関連する合理的可能性ありと判定されたが、処置しないまま 7 日後に回復した。最初に静脈穿刺部位疼痛が発現した後に内出血を来したと記録された。

4.5.3　局所刺激性

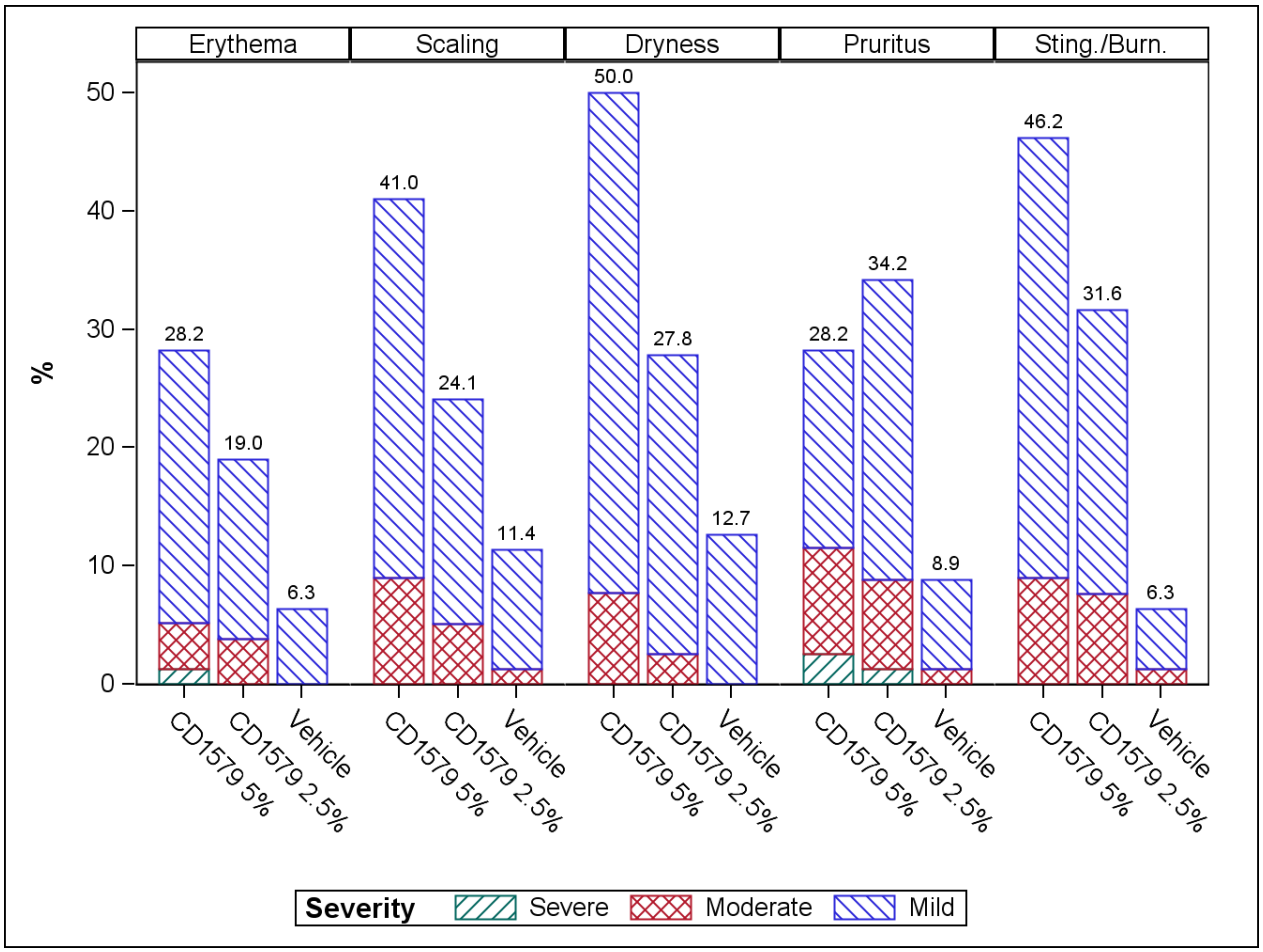
各来院時に局所刺激性評価の指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）を 4 段階で評価した。全体的にみて、局所刺激性の徴候・症状が現れた被験者の割合は、そう痒感を除き、BPO 5%ゲル群で BPO 2.5%ゲル群及びゲル基剤群より高かった。以下のとおり、4 例に重度の徴候・症状が現れた。

- BPO 5%ゲル群の 2 例及び BPO 2.5%ゲル群の 1 例に重度のそう痒感
- BPO 5%ゲル群の 1 例に重度の紅斑

局所刺激性の徴候・症状は塗布開始後 2 週間を過ぎると減少傾向を示し、図 4-1 に示すとおり、ほとんどが軽度ないし中等度であり、重度の徴候・症状が現れた被験者は少数であった。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

図 4-1　治療群別にみた局所刺激性の最も悪い重症度（安全性解析対象集団）



CD1579: BPO
出典：　27124 試験 [5.3.5.1.1 - Figure 4]

4.5.4 臨床検査値の評価

- スクリーニング以降に臨床的に有意であると治験責任医師が判断した臨床検査値異常は、それが被験者の既往歴に関連するものであり、被験者の通常の状態より悪化していない場合を除き、有害事象として記録することとした。本試験では、臨床検査値の中央値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、身体所見に関して、治療群間で明らかな傾向はみられなかった。

- 12 例において、血液生化学的検査結果が基準値より高く、臨床的に有意とされた。そのうち 3 例では臨床的に有意な身体所見も認められたが、1 例（被験者 S　　）のみに、血液生化学的検査結果（CRP 値：11 mg/L）と関連する有害事象（イラクサ皮疹）が発現していた。

- BPO 2.5%ゲル群の 1 例（被験者 T　　）において、スクリーニング時に赤血球数低値、スクリーニング時及び 6 週目の中止時にヘマトクリット低値とヘモグロビン低値が認められ

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

た。この被験者には貧血の既往歴があった。治験責任医師は、この被験者に関して皮膚刺激の有害事象による試験中止を決定した。

- 3 例の尿検査結果が基準値から外れていた。そのうち 2 例では、試験期間中の尿検査結果がベースライン値と同程度であり、両例とも尿中蛋白陽性の既往歴があった。BPO 2.5%ゲル群の 1 例（被験者 U　　）が Day 85 に尿中蛋白陽性の有害事象を発現した。この有害事象は軽度かつ治験薬と関連する合理的可能性なしと判定された。

4.5.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

ベースライン時のバイタルサイン値が高かった 2 例（BPO 2.5%ゲル群及び BPO 5%ゲル群各 1 例）とゲル基剤群の 1 例の計 3 例で臨床的に有意なバイタルサインが認められた以外は、バイタルサインのデータに特記すべきものはなかった。

臨床的に有意な身体所見が 54 例で認められたが、その多くは感冒やアレルギーに関連するものであった。それ以外に報告された少数の有害事象は、血液生化学的検査の高値に関連した有害事象、試験中止に至った有害事象（薬疹）、ゲル基剤群の 1 例に発現した重篤な有害事象（圧迫骨折）であった。

4.6 結論

- 12 週間塗布後の総皮疹数の減少率（%）に関して、ゲル基剤に対する BPO 2.5%ゲルの優越性が示された（$p<0.001$）。

- 12 週間塗布後の総皮疹数の減少率（%）に関して、ゲル基剤に対する BPO 5%ゲルの優越性が示された（$p<0.001$）。また、BPO 5%ゲルは BPO 2.5%ゲルより数値的に高い効果を示した。

- 12 週間塗布後の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少率（%）に関して、ゲル基剤に対する 2 濃度（2.5%及び 5%）の BPO ゲルの優越性が示された。両濃度の BPO ゲルとゲル基剤の差は 1 週目からはっきり認められ、その差は 12 週目まで拡大した。

- ざ瘡改善率は BPO 5%ゲル群と BPO 2.5%ゲル群で同程度であり、ゲル基剤群の 2 倍以上であった。

- 12 週目の満足度評価（VAS）が 75～100 mm であった被験者の割合は、BPO 5%ゲル群と BPO 2.5%ゲル群でゲル基剤群の 2 倍であった。

- 両濃度の BPO ゲル（2.5%及び 5%）の安全性が示され、BPO 5%ゲル群では BPO 2.5%ゲル群より局所刺激性の徴候・症状が多く認められた。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

5　27123 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.5.1.2]

5.1 試験方法の概要

27123 試験の試験方法の概要を表 5-1、治験スケジュールを表 5-2 に示す。

表 5-1　27123 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡に対する GK530G、CD0271 0.1%ゲル及び CD1579 2.5%ゲルの有効性及び安全性を検討する多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
開発の相	第 III 相
試験の目的	日本人尋常性ざ瘡患者に 12 週間投与した際の有効性について、各単剤［CD0271（アダパレン）0.1%ゲル及び CD1579（過酸化ベンゾイル、BPO）2.5%ゲル］に対する GK530G（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）の優越性を示すこと。 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性プロファイル及び忍容性について検討すること。 • 局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感について「0：なし」）から「3：重度」の 4 段階の評価） • 有害事象 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） • 身体所見 • バイタルサイン
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相並行群間比較試験
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	1. スクリーニング時に 12 歳以上の男性又は女性。 2. 顔面の尋常性ざ瘡と臨床的に診断され、前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計 20 個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計 12 個以上 100 個以下であること。 3. 治験実施計画書に記した全ての来院スケジュール、実施規定を順守する意思のあること。 4. 20 歳以上の場合：治験開始前のスクリーニング時に、同意説明文書の内容を理解した上で同意書に署名できること。 5. 20 歳未満の場合：親若しくは法定代理人が治験実施計画書の規定を順守し、スクリーニング時に同意説明文書を理解して同意書に署名できること。被験者自身もスクリーニング時に同意書（若しくはアセント文書）に署名する必要がある。 6. 女性の場合：妊娠が不可能（閉経後、つまり特別な医学的原因なくスクリーニング前 1 年間に月経がないこと、又は子宮摘出後や両側の卵巣摘出後）であるか、若しくは、妊娠は可能であるが、スクリーニング時とベースライン時の両方で尿妊娠検査が陰性で、かつ、6.1 若しくは 6.2 のいずれかの条件を満たす場合： 6.1. ベースライン前 1 ヵ月間と治験期間中を通じて性交渉を避けること 6.2. 効果が高く承認されている避妊法を治験期間中使用し続けることに同意すること。効果の高い避妊法とは以下のいずれかを指す： 6.2.a. 両側卵管結紮術。

表 5-1　27123 試験の概要（続き）

項目	内容
	6.2.b. ベースラインの 1 ヵ月以上前から安定投与量で避妊薬（エストロゲン剤及びプロゲステロン剤）の併用内服療法、インプラント療法、若しくは注射療法を受けている。 6.2.c. ベースラインの 1 ヵ月以上前からホルモン付加子宮内避妊具（IUD）を挿入している。 6.2.d. 性交渉のパートナーがベースラインの 3 ヵ月以上前に精管切除術を受けている。
除外基準	1. 3 個以上の結節性のざ瘡皮疹又は 1 個以上の嚢腫がある場合。 2. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合。 3. 皮膚にざ瘡以外の臨床上の異常所見・状態（例：アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ）があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 4. 多毛、色素異常、傷、瘢痕又は刺青などが顔面にあり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 5. コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性がある、若しくは治験に参加することによって被験者が危険にさらされる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 6. 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーがある、若しくは過敏に反応することが既にわかっていたり、疑われたりする場合。 7. スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見があり、治験責任（分担）医師が治験に参加させるのは適切でないと判断した場合。 8. 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の 1 週間以内に受けた場合や、治験期間中それらを避けることに同意しない場合。 9. 妊娠中や授乳中の女性。 10. 治験期間中に妊娠を希望する女性。 11. 現在若しくはベースライン前の 1 ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合や、現在、参加した治験の規定する除外期間に該当する場合。 12. ベースラインまでに受けていた下記の治療について、下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合： 顔面（前額・両頬・鼻・下顎）への外用治療・施術 • ざ瘡への光線治療、接着テープ型のクレンジング剤、その他の美容的施術（フェイシャルトリートメント、面皰圧出など）　1 週間 • 副腎皮質ホルモン、抗生物質（抗菌剤を含む）、亜鉛、抗炎症剤、サリチル酸　2 週間 • レチノイド（ビタミン A を含む）　4 週間 • その他の抗ざ瘡外用治療（ビタミン剤は除く）　4 週間 • その他の顔面への局所治療：ピーリング、レーザー、光線力学的療法　4 週間 • 収斂剤（アストリンゼント）や研磨剤　4 週間 全身的療法 • 副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、生物学的製剤　4 週間

表 5-1　27123 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
• 抗生物質（ペニシリンを除く）　4 週間
• イソトレチノイン　24 週間
• 抗男性ホルモン剤　24 週間
• 経口避妊薬（選択基準 6.2b のものを除く）　24 週間
• その他のざ瘡治療薬（ビタミン剤とシステインを除く）　4 週間
13. 治験期間中は禁止薬剤を使わないことに同意できない場合。
14. ICH-GCP ガイドライン 1.61 項に規定の社会的に弱い立場にある者（自由意思が束縛される者など）の場合。
</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>予定した被験者数：412 例（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：206 例、アダパレン 0.1%ゲル：103 例、BPO 2.5%ゲル：103 例）
割付／解析された被験者数：417 例（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル：212 例、アダパレン 0.1%ゲル：101 例、BPO 2.5%ゲル：104 例）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>
<table>
<tr><td>原薬名</td><td>アダパレン／BPO</td><td>アダパレン</td><td>BPO</td></tr>
<tr><td>治験薬コード</td><td>GK530G</td><td>CD0271</td><td>CD1579</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td></tr>
<tr><td>濃度</td><td>0.1%/2.5%</td><td>0.1%</td><td>2.5%</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="3">前額、両頬、鼻、下顎を含む顔面全体に薄く塗布した。目と唇の粘膜に隣接した部位は避けた。</td></tr>
<tr><td>経路</td><td colspan="3">局所</td></tr>
<tr><td>頻度</td><td colspan="3">1 日 1 回、夕方～就寝前</td></tr>
<tr><td>期間</td><td colspan="3">12 週間</td></tr>
<tr><td>塗布部位</td><td colspan="3">顔面（前額、両頬、鼻、下顎）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
<u>有効性の評価</u>
• 有効性主要評価項目
- 最終来院日［ベースラインから 12 週後又は中止時、最終観察の引き延ばし補完法（LOCF）、ITT］の総皮疹数（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹の総数）の減少率（%）
• 有効性副次的評価項目
- 炎症性皮疹の減少率（%）
- 非炎症性皮疹の減少率（%）
- ざ瘡改善率［総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率（%）］
- 皮疹（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）数
<u>安全性の評価</u>
• 局所刺激性評価
• 有害事象
• 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
• 身体所見
• バイタルサイン
<u>その他</u>
• 被験者の満足度をビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて評価
</td></tr>
<tr><td>主な統計手法</td><td>最終来院日（ベースラインから 12 週後又は中止時）における総皮疹数（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹の合計）の減少率（%）について、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと各単剤（アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲル）で統計的に比較した。確率が 0.05（両側）である場合に有意と規定した。両単剤に対する有意</td></tr>
</table>

表 5-1　27123 試験の概要（続き）

項目	内容
	性が示されることに関して、多重性の調整は不要とした。 本治験は優越性試験であり、包括（ITT）解析集団を有効性解析の主たる対象集団とした。欠測値は LOCF 法で補完した。検出感度の解析のため、欠測値の補完を実施しない Per-protocol（PP）解析集団についても解析を実施した。 ベースラインからの皮疹数の減少率（%）には、分布の非対称性により、ウィルコクソン順位和検定（Mann Whitney テスト）を主要解析とした。
治験実施医療機関	国内 21 施設
治験実施期間	2014 年 3 月 ■ 日～2014 年 10 月 ■ 日

表 5-2　治験スケジュール

	来院日							
	来院 [a] 1 スクリーニング	来院 2 ベースライン	来院 3 1 週 (±1 日)	来院 4 2 週 (±2 日)	来院 5 4 週 (±3 日)	来院 6 6 週 (±3 日)	来院 7 8 週 (±3 日)	終了時 12 週／中止時 (±5 日)
説明と同意	■							
人口統計学特性 [b]	■							
既往歴	■							
前治療	■							
身体所見	■	■						■
バイタルサイン [c]	■							■
選択基準／除外基準	■	■						
尿妊娠検査 [d]	■	■	□	□	□	□	□	■
顔面皮疹数計測	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床検査 [e]	■							■
写真撮影 [f]		■		■			■	■
被験者満足度調査								■
治験薬の交付(D)／返却(A)		D	D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	A
塗布カレンダー		■	■	■	■	■	■	■
局所刺激性評価		■	■	■	■	■	■	■
有害事象 [g]		■	■	■	■	■	■	■
併用薬／併用療法	■	■	■	■	■	■	■	■
終了・中止ページ								■

■：必須　□：必要に応じて

a) スクリーニングとベースラインの間は最大 14 日間とした。
b) 被験者識別番号、人種、性別、誕生年月日、同意取得日、身長、体重、既往歴、スキンフォトタイプ
c) 収縮期／拡張期血圧、脈拍
d) スクリーニング時、ベースライン時及び最終来院日に妊娠する可能性のある全ての女性について実施した。
その他の来院日は、以前の月経から 4 週間以上月経がない妊娠の可能性のある女性で実施した。
e) 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査
f) ベースライン時、来院日 4、来院日 7 及び終了時に写真撮影を行った（選択された施設のみで実施）。
g) 有害事象は、同意取得後から収集することとした。

5.2 被験者の内訳

417 例のうち、398 例（95.4%）が本試験を完了し、19 例（4.6%）が試験を中止した（表 5-3）。

試験中止理由の大半は有害事象（417 例中 14 例、3.4%）であった。同 14 例の治療群別の内訳は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群が 9 例（4.2%）、アダパレン 0.1%ゲル群が 1 例（1.0%）、BPO 2.5%ゲル群が 4 例（3.8%）であった。また、4 例が被験者の申し出により、1 例が追跡不能により試験が中止された。

表 5-3　被験者の内訳－ITT 集団

	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%ゲル（N=212）	アダパレン 0.1%ゲル（N=101）	BPO 2.5%ゲル（N=104）	合計（N=417）
試験完了例数	200 (94.3%)	99 (98.0%)	99 (95.2%)	398 (95.4%)
試験中止例数	12 (5.7%)	2 (2.0%)	5 (4.8%)	19 (4.6%)
中止の主な理由				
有害事象	9 (4.2%)	1 (1.0%)	4 (3.8%)	14 (3.4%)
被験者の申し出	2 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (1.0%)
追跡不能	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 5]

5.3 人口統計学的特性

全体的にみて、ベースライン時の性別、年齢、スキンフォトタイプは治療群間で類似していた（表 5-4）。全被験者のうち 282 例（67.6%）が女性であった。平均年齢は 19.6 歳（中央値 18.0 歳）、その範囲は 12～44 歳で、被験者の過半数（61.2%）が 12～19 歳であった。平均皮疹数は、炎症性皮疹が 24.2（範囲：12～91）、非炎症性皮疹が 43.4（範囲：20～162）であった。各皮疹タイプについて、ベースライン時の皮疹数の中央値は治療群間で同程度であった。

表 5-4　人口統計学的及び基準値の特性の要約－ITT 集団

		アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5% ゲル	合計
年齢	N	212	101	104	417
	平均値	19.7	19.6	19.3	19.6
	SD	6.5	6.0	5.4	6.1
	中央値	18.0	18.0	18.0	18.0
	（最小値、最大値）	(12,44)	(12,37)	(12,38)	(12,44)
年齢グループ	12～15 歳	62 (29.2%)	30 (29.7%)	28 (26.9%)	120 (28.8%)
	16～19 歳	69 (32.5%)	31 (30.7%)	35 (33.7%)	135 (32.4%)
	20～29 歳	61 (28.8%)	32 (31.7%)	34 (32.7%)	127 (30.5%)
	30～35 歳	12 (5.7%)	5 (5.0%)	6 (5.8%)	23 (5.5%)
	36 歳以上	8 (3.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	12 (2.9%)
	合計	212	101	104	417
性別	男性	71 (33.5%)	34 (33.7%)	30 (28.8%)	135 (32.4%)
	女性	141 (66.5%)	67 (66.3%)	74 (71.2%)	282 (67.6%)
	合計	212	101	104	417
スキンフォトタイプ	タイプ I	14 (6.6%)	4 (4.0%)	8 (7.7%)	26 (6.2%)
	タイプ II	65 (30.7%)	23 (22.8%)	31 (29.8%)	119 (28.5%)
	タイプ III	92 (43.4%)	52 (51.5%)	47 (45.2%)	191 (45.8%)
	タイプ IV	38 (17.9%)	21 (20.8%)	17 (16.3%)	76 (18.2%)
	タイプ V	3 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	5 (1.2%)
	合計	212	101	104	417
ベースライン時の総皮疹数	N	212	101	104	417
	平均値	68.5	67.7	65.3	67.5
	SD	28.0	27.3	26.5	27.4
	中央値	60.0	62.0	59.0	60.0
	（最小値、最大値）	(33,194)	(33,174)	(32,171)	(32,194)
ベースライン時の非炎症性皮疹数	N	212	101	104	417
	平均値	43.2	44.3	42.8	43.4
	SD	20.4	22.8	21.7	21.3
	中央値	36.0	36.0	39.0	37.0
	（最小値、最大値）	(20,119)	(20,162)	(20,135)	(20,162)
ベースライン時の炎症性皮疹数	N	212	101	104	417
	平均値	25.3	23.4	22.5	24.2
	SD	13.8	10.9	10.5	12.4
	中央値	21.0	21.0	20.0	21.0
	（最小値、最大値）	(12,91)	(12,67)	(12,65)	(12,91)
併用療法	あり [a]	212 (100.0%)	101 (100.0%)	104 (100.0%)	417 (100.0%)
	合計	212	101	104	417
既往歴（尋常性ざ瘡を除く）	あり [a]	99 (46.7%)	29 (28.7%)	49 (47.1%)	177 (42.4%)
	なし	113 (53.3%)	72 (71.3%)	55 (52.9%)	240 (57.6%)
	合計	212	101	104	417
前治療	あり [a]	81 (38.2%)	41 (40.6%)	52 (50.0%)	174 (41.7%)
	なし	131 (61.8%)	60 (59.4%)	52 (50.0%)	243 (58.3%)
	合計	212	101	104	417

a)　1 つ以上
出典：27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 7]

5.4 有効性の結果

5.4.1 有効性主要評価項目

12 週目の総皮疹数の減少率を表 5-5 に要約する。ITT 集団における来院日別にみた総皮疹数の減少率を表 5-6 に要約する。

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

この結果は PP 解析により確認された。

表 5-5　12 週目の総皮疹数の減少率

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

ITT-LOCF = ITT 集団を対象集団とし、欠測値はその前の来院時のデータで補完した。
PP = 治験実施計画書に適合した集団（補完なし）
a) アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに対する p 値とアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとの差の 95% CI はウィルコクソン順位和検定を用いて算出した。
出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 8]

表 5-6　来院日別にみた総皮疹数の減少率－ITT 集団

		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	BPO 2.5%ゲル
1 週目（LOCF）	N	212	101	104
	平均値	31.3	23.1	28.0
	SD	21.0	19.0	22.4
	中央値	30.2	23.8	27.3
	（最小値、最大値）	(-21.3,81.7)	(-30.2,63.6)	(-55.3,70.1)
	P 値 [a]		0.003	0.312
	95% CI [a]		[-12.4;-2.6]	[-8.0;2.4]
2 週目（LOCF）	N	212	101	104
	平均値	45.9	31.7	42.8
	SD	21.1	23.3	27.1
	中央値	47.3	34.1	43.9
	（最小値、最大値）	(-2.2,95.6)	(-66.7,78.8)	(-56.7,88.7)
	P 値 [a]		<0.001	0.561
	95% CI [a]		[-18.9;-8.2]	[-7.7;4.1]
4 週目（LOCF）	N	212	101	104
	平均値	56.8	43.6	55.9
	SD	21.9	25.4	23.6
	中央値	59.2	47.1	59.0
	（最小値、最大値）	(-15.9,97.8)	(-72.2,89.2)	(-18.4,90.6)
	P 値 [a]		<0.001	0.956
	95% CI [a]		[-18.4;-7.2]	[-5.3;4.9]
6 週目（LOCF）	N	212	101	104
	平均値	65.4	50.4	62.9
	SD	21.3	37.0	21.8
	中央値	69.9	58.9	65.5
	（最小値、最大値）	(-13.6,97.8)	(-219.4,92.5)	(-1.4,96.2)
	P 値 [a]		<0.001	0.310
	95% CI [a]		[-16.2;-6.4]	[-7.3;2.2]
8 週目（LOCF）	N	212	101	104
	平均値	70.8	55.8	67.6
	SD	20.1	30.7	25.5
	中央値	76.2	61.7	72.3
	（最小値、最大値）	(-15.9,100.0)	(-94.4,92.5)	(-71.1,97.6)
	P 値 [a]		<0.001	0.436
	95% CI [a]		[-17.0;-7.1]	[-5.7;2.4]

LOCF = 欠測値はその前の来院時のデータで補完した。

a) アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに対する p 値とアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとの差の 95% CI はウィルコクソン順位和検定を用いて算出した。

出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 9]

5.4.2　有効性副次的評価項目

5.4.2.1 炎症性皮疹の減少率

ITT 解析において 12 週目の炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）をアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%ゲルで比較したところ、84.6%（80.9%）vs. 71.4%（66.2%）（p<0.001）であったことから、アダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が示された。アダパレン 0.1%ゲルとアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの差の 95% CI は−14.8%～−6.4%であった。一方、12 週目の炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）をアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと BPO 2.5%ゲルで比較したところ、84.6%（80.9%）vs. 86.7%（78.9%）（p=0.867）であったことから、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。BPO 2.5%ゲルとアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの差の 95% CI は−2.9%～3.5%であった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%ゲルの統計学的な差は 1 週目から認められ、12 週目まで持続した。

この結果は PP 解析により確認された。

5.4.2.2 非炎症性皮疹の減少率

ITT 解析において 12 週目の非炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）をアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%ゲルで比較したところ、82.8%（74.6%）vs. 68.6%（61.1%）（p<0.001）であったことから、アダパレン 0.1%ゲルに対する優越性が示された。アダパレン 0.1%ゲルとアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの差の 95% CI は−14.7%～−4.8%であった。一方、12 週目の炎症性皮疹の減少率の中央値（平均値）をアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと BPO 2.5%ゲルで比較したところ、82.8%（74.6%）vs. 78.8%（70.2%）（p=0.347）であったことから、BPO 2.5%ゲルに対する優越性は示されなかった。BPO 2.5%ゲルとアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの差の 95% CI は−5.9%～2.2%であった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%ゲルの統計学的な差は 2 週目から認められ、12 週目まで持続した。

この結果は PP 解析により確認された。

5.4.2.3 ざ瘡改善率

ざ瘡改善率（総皮疹数の減少率が 50%以上の被験者の率）については、試験期間を通して（1 週目～12 週目）、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの方がアダパレン 0.1%ゲルより高かった。12 週目（LOCF）のざ瘡改善率は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルが 92.5%、BPO 2.5%ゲルが 86.5%、アダパレン 0.1%ゲルが 79.2%であった。

5.4.2.4 皮疹数

ベースライン時の皮疹数に群間差は認められなかった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布後の皮疹数は、試験期間を通してアダパレン 0.1%ゲル塗布後より少なかった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%ゲルの平均総皮疹数は、1 週目がそれぞれ 46.7 及び

52.0、12 週目がそれぞれ 15.4 及び 25.2 であった。平均炎症性皮疹数は、1 週目がそれぞれ 15.8 及び 17.1、12 週目がそれぞれ 4.8 及び 8.2 であった。平均非炎症性皮疹数は、1 週目がそれぞれ 30.9 及び 34.9、12 週目がそれぞれ 10.6 及び 17.0 であった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと BPO 2.5%ゲルの間では、試験期間を通して塗布後の皮疹数に差は認められなかった。

5.4.3　その他の評価項目

治験薬の有効性に関する被験者の満足度については、100 mm の VAS（0 mm = 全く満足していない、100 mm = 非常に満足）を用いて調査した。12 週目の被験者満足度の平均［±標準偏差（SD）］スコアは、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルが 77.5±19.8 mm、アダパレン 0.1%ゲルが 74.4±19.7 mm、BPO 2.5%ゲルが 79.6±22.0 mm であった。

5.5 安全性の結果

5.5.1　曝露状況

本試験における 3 つの治療群の平均投与期間は 80.1～83.2 日、各治療群の投与期間の中央値は 84.0 日であった（表 5-7）。

表 5-7　投与期間の要約－安全性解析対象集団

投与期間（日）[a]	アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル	アダパレン 0.1% ゲル	BPO 2.5% ゲル
N	212	101	104
平均値	80.1	83.2	81.5
SD	15.8	7.4	11.7
中央値	84.0	84.0	84.0
（最小値、最大値）	(1,91)	(17,103)	(13,89)

a)　投与期間 = 塗布の最終日 – 塗布の初日 + 1
出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 16]

5.5.2　有害事象

5.5.2.1 有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 5-8 に示す。

有害事象の発現数は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 95 例（44.8%）で 143 件、アダパレン 0.1%ゲル群の 28 例（27.7%）で 37 件、BPO 2.5%ゲル群の 39 例（37.5%）で 57 件であった。

治験薬と因果関係がある有害事象の発現数は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 27 例（12.7%）で 29 件、アダパレン 0.1%ゲル群の 3 例（3.0%）で 3 件、BPO 2.5%ゲル群の 7 例（6.7%）で 7 件であり、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと関連する有害事象の発現率が、

アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルと関連する有害事象の発現率より高かった。治験薬と因果関係がある有害事象はいずれも皮膚に関連したものであり、最も多かったのは皮膚刺激であった。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象の報告はなかった。

治験薬と因果関係があり、試験中止に至った有害事象の発現数は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 9 例（4.2%）で 9 件、アダパレン 0.1%ゲル群の 1 例（1.0%）で 1 件、BPO 2.5%ゲル群の 3 例（2.9%）で 3 件であった。

特に注目すべき有害事象が 3 件報告され、その内訳はアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群の 1 例（アレルギー性皮膚炎）と BPO 2.5%ゲル群の 2 例（接触性皮膚炎 1 例、アレルギー性皮膚炎 1 例）であった。特に注目すべき有害事象のいずれも、治験実施計画書の定義通り、治験薬との因果関係があった。同 3 例は成分パッチテストで BPO に陽性反応を示した。

表 5-8　全有害事象の要約－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)		アダパレン 0.1% ゲル (N=101)		BPO 2.5% ゲル (N=104)	
	発現数	発現例数 (%)	発現数	発現例数 (%)	発現数	発現例数 (%)
全有害事象	143	95 (44.8%)	37	28 (27.7%)	57	39 (37.5%)
治験薬と因果関係がある有害事象	29	27 (12.7%)	3	3 (3.0%)	7	7 (6.7%)
治験手順と因果関係がある有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
全皮膚関連有害事象	77	61 (28.8%)	21	19 (18.8%)	20	17 (16.3%)
治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象	29	27 (12.7%)	3	3 (3.0%)	7	7 (6.7%)
全ての重篤な有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
重度の有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
治験薬と因果関係がある重度の有害事象	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%)
治験薬と因果関係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%)
試験中止に至った有害事象	9	9 (4.2%)	1	1 (1.0%)	4	4 (3.8%)
治験薬と因果関係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%)
死亡	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

有害事象とは、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
出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 19]

いずれかの治療群で発現率が 1%以上であった有害事象の要約を表 5-9 に示す。

いずれかの治療群で発現率が 5%以上であった有害事象は皮膚刺激（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 12.3%、アダパレン 0.1%ゲル群 6.9%、BPO 2.5%ゲル群 4.8%）、鼻咽頭炎（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 8.5%、アダパレン 0.1%ゲル群 6.9%、BPO 2.5%ゲル群 13.5%）、湿疹（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 3.3%、アダパレン 0.1%ゲル群 5.0%、BPO 2.5%ゲル群 1.0%）であった。

表 5-9　いずれかの治療群で発現率が 1%以上であった有害事象－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)**	**アダパレン 0.1% ゲル (N=101)**	**BPO 2.5% ゲル (N=104)**
有害事象の総発現数	**143**	**37**	**57**
有害事象の総発現例数(%)	**95 (44.8%)**	**28 (27.7%)**	**39 (37.5%)**
胃腸障害	**11 (5.2%)**	**-**	**1 (1.0%)**
- 下痢	4 (1.9%)	-	-
感染症および寄生虫症	**28 (13.2%)**	**11 (10.9%)**	**19 (18.3%)**
- 鼻咽頭炎	18 (8.5%)	7 (6.9%)	14 (13.5%)
- 咽頭炎	4 (1.9%)	-	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**7 (3.3%)**	**2 (2.0%)**	**3 (2.9%)**
- 節足動物咬傷	4 (1.9%)	-	-
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%)**
- 皮膚乳頭腫	5 (2.4%)	1 (1.0%)	-
神経系障害	**4 (1.9%)**	**-**	**3 (2.9%)**
- 頭痛	3 (1.4%)	-	3 (2.9%)
生殖系および乳房障害	**6 (2.8%)**	**3 (3.0%)**	**4 (3.8%)**
- 月経困難症	5 (2.4%)	3 (3.0%)	4 (3.8%)
皮膚および皮下組織障害	**46 (21.7%)**	**15 (14.9%)**	**16 (15.4%)**
- 皮膚刺激	26 (12.3%)	7 (6.9%)	5 (4.8%)
- 湿疹	7 (3.3%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
- ざ瘡	3 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
- アトピー性皮膚炎	3 (1.4%)	1 (1.0%)	-

有害事象とは、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
a) 同一被験者に同一器官別大分類に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一器官別大分類につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一基本語に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一基本語につき 1 回計上した。
器官別大分類内の基本語は「アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル」の欄で頻度が高い順から表記した。
有害事象名は ICH 国際医薬用語集（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 - Table 20]

治験薬と因果関係がある有害事象の要約を表 5-10 に示す。

いずれかの治療群で発現率が 1%以上であり、治験薬と因果関係がある有害事象は皮膚刺激（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 10.4%、アダパレン 0.1%ゲル群 3.0%、BPO 2.5%ゲル群 2.9%）であった。

表 5-10　治験薬と因果関係がある有害事象－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）	アダパレン 0.1% ゲル （N=101）	BPO 2.5% ゲル （N=104）
治験薬と因果関係がある有害事象の発現数	**29**	**3**	**7**
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数	**27 (12.7%)**	**3 (3.0%)**	**7 (6.7%)**
眼障害	-	-	**1 (1.0%)**
- 眼瞼浮腫	-	-	1 (1.0%)
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%)**
- 皮膚刺激	22 (10.4%)	3 (3.0%)	3 (2.9%)
- 紅斑	2 (0.9%)	-	-
- アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	-	1 (1.0%)
- 皮膚びらん	1 (0.5%)	-	-
- 日光皮膚炎	1 (0.5%)	-	1 (1.0%)
- 接触性皮膚炎	-	-	1 (1.0%)

有害事象とは、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
a) 同一被験者に同一器官別大分類に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一器官別大分類につき 1 回計上した。同様に、同一被験者に同一基本語に該当する有害事象が複数発現した場合は、同一基本語につき 1 回計上した。
器官別大分類内の基本語は「アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル」の欄で頻度が高い順から表記した。
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 - Table 21]

5.5.2.2 被験者ごとの有害事象の一覧表

治験薬投与中の有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.2 - Listing 16.2.7.1] に示す。治験薬の初回塗布前に発現した有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.2 - Listing 16.2.7.2] に示す。

5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

試験中止に至った有害事象が 14 件報告された（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 9 例、アダパレン 0.1%ゲル群 1 例、BPO 2.5%ゲル群 4 例）（表 5-11）。これらの有害事象は、BPO 2.5%ゲル群の 1 例で報告された卵巣新生物（皮膚以外、治験薬との因果関係なし、未回復）を除き、治験薬と因果関係がある皮膚関連事象であり、回復が確認された。

特に注目すべき有害事象が 3 件報告され、その内訳はアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群 1 例（被験者 C　　のアレルギー性皮膚炎）及び BPO 2.5%ゲル群 2 例（被験者 D　　の接触性皮膚炎、被験者 E　　のアレルギー性皮膚炎）であった（表 5-11）。いずれの特に注目すべき有害事象も治験薬と因果関係があり、試験中止に至った。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 5-11　試験中止に至った有害事象

被験者番号	基本語	発現日	回復日	重症度	転帰	治験薬との因果関係	特に注目すべき有害事象
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル							
2039-006	皮膚刺激	8	18	軽度	回復	あり	いいえ
2039-009	皮膚刺激	4	15	軽度	回復	あり	いいえ
2046-008	皮膚刺激	4	15	軽度	回復	あり	いいえ
2050-026	皮膚刺激	3	9	中等度	回復	あり	いいえ
2051-004	皮膚刺激	37	49	軽度	回復	あり	いいえ
2052-011	皮膚刺激	3	10	軽度	回復	あり	いいえ
2053-004	アレルギー性皮膚炎	3	16	中等度	回復	あり	はい
2055-010	皮膚刺激	31	48	中等度	回復	あり	いいえ
2057-002	皮膚刺激	2	15	中等度	回復	あり	いいえ
アダパレン 0.1%ゲル							
2038-002	皮膚刺激	56	84	軽度	回復	あり	いいえ
BPO 2.5%ゲル							
2047-008	接触性皮膚炎	42	78	中等度	回復	あり	はい
2050-011	日光皮膚炎	14	25	中等度	回復	あり	いいえ
2052-006	アレルギー性皮膚炎	14	29	軽度	回復	あり	はい
2052-031	卵巣新生物	22	未回復	軽度	未回復	なし	いいえ

出典：　27123 試験 [5.3.5.1.2 - Table 22]

5.5.4　臨床検査値の評価及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン、身体所見に関して、治療群間で明らかな傾向は認められなかった。

Day 86 にアダパレン 0.1%ゲル群の 1 例で妊娠検査の陽性結果が報告された。Day 191 の最終コンタクト（妊娠 4.5 ヵ月）まで、治験実施医療機関に妊娠に関する問題の報告はなかった。出産予定日は Day 333 と報告された。

5.5.5　局所刺激性の評価

各来院時に局所刺激性評価の指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）を 4 段階で評価した。局所刺激性評価がベースラインより悪化した被験者の最も悪いスコアを表 5-12 に示す。

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル群では、BPO 2.5%ゲル群及びアダパレン 0.1%ゲル群と比べて、徴候・症状がベースラインより悪化した被験者が多かった。徴候・症状の重症度はほとんどが軽度ないし中等度であり、重度の徴候・症状を示した被験者はわずかであった。

表 5-12　ベースラインより悪化した最も悪い局所刺激性スコアー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）	アダパレン 0.1%ゲル（N=101）	BPO 2.5%ゲル（N=104）
紅斑			
N	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%)		1 (1.0%)
落屑			
N	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%)	
皮膚乾燥			
N	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%)	
そう痒感			
N	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%)		1 (1.0%)
刺痛感／灼熱感			
N	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 - Table 26]

5.6 結論

- 本試験から、尋常性ざ瘡の日本人被験者において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの有効性はアダパレン 0.1%ゲルより優れることが示されたが、BPO 2.5%ゲルとの比較では優越性が示されなかった。

- アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと因果関係がある有害事象は、アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルと因果関係がある有害事象より発現率が高かったものの、全て皮膚に関連したもの（主として皮膚刺激）、いずれも軽度ないし中等度であった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの局所刺激性は、アダパレン 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲルより強かったものの、総じて良好であり、症状・徴候の大半は軽度ないし中等度であった。

6　18094 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.1.3]

6.1 試験方法の概要

18094 試験の試験方法の概要を表 6-1、治験スケジュールを表 6-2 に示す。

表 6-1　18094 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者を対象としてアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%を含有する配合剤（アダパレン／過酸化ベンゾイル配合ゲル）の安全性及び有効性を各単剤及び外用ゲル基剤と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験
開発の相	第 II/III 相
試験の目的	最長 12 週間の尋常性ざ瘡治療においてアダパレン／過酸化ベンゾイル（BPO）配合ゲルの安全性及び有効性をアダパレン 0.1%ゲル（アダパレンゲル）、BPO 2.5%ゲル（BPO ゲル）及びゲル基剤と比較評価する。
試験デザイン	最長 12 週間の尋常性ざ瘡治療の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較。 被験者を、アダパレン／BPO 配合ゲル、アダパレンゲル、BPO ゲル、ゲル基剤のいずれかに 2:2:2:1 の割合で無作為に割り付けた。スクリーニング時、ベースライン時、1、2、4、8 及び 12 週目に有効性及び安全性の評価を行った。
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	以下の基準を満たした患者を本試験への参加に適格とした。 1. 12 歳以上の男女 2. 尋常性ざ瘡と臨床診断された被験者（顔面を含む） 3. 顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）数が 20～50 の被験者 4. 顔面（鼻を除く）の非炎症性皮疹（開放面皰及び閉鎖面皰）数が 30～100 の被験者 5. 妊娠する可能性のない女性、又は妊娠する可能性がある女性のうち、試験開始時（ベースライン来院時）の尿妊娠検査結果が陰性の女性。「妊娠する可能性のない女性」は、初経前若しくは閉経後（試験への組入前の 1 年以上月経がない）の女性、又は子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けた女性と定義する。 6. 妊娠する可能性のある女性のうち、適切な避妊法を実施しており、試験期間中その避妊法を継続することに同意した女性。適切な避妊法とは、経口避妊薬（試験への組入前の 6 ヵ月間、一定量を服用していること）、両側卵管結紮術、子宮内避妊具（IUD）、全身性避妊薬（注射剤）、二重バリア法、完全禁欲を指す。 7. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者（被験者が 18 歳未満の場合、親／保護者が治験の遵守事項に従う意思があり、それが可能であること） 8. 試験への参加に同意し、承認済み同意書に署名した被験者。被験者が 18 歳未満の場合、親／保護者による同意書への署名と併せて、賛意書（Assent Form）に署名しなければならない。 9. 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）について知らされている被験者。該当する場合、個人情報及びデータを共有する意思があり、承諾書に署名した被験者

表 6-1　18094 試験の概要（続き）

項目	内容
除外基準	以下の基準のうち、いずれかに該当する被験者を本試験への参加に不適格とした。 1. 小結節又は嚢胞が認められる被験者 2. 妊婦、授乳婦又は妊娠を計画している女性 3. 試験の評価に影響を及ぼす可能性がある、あるいは試験中に被験者の安全性に危険を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された臨床的に重大な異常所見又は疾患（ざ瘡を除く）を有する被験者 4. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡（塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等）又は全身療法を要する重度ざ瘡を有する被験者 5. 試験中に局所又は全身療法を要する基礎疾患又は皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ等）を有する被験者。 6. 試験前又は試験中に禁止併用薬を使用した被験者 顔面用外用剤のベースライン前の休薬期間 • αヒドロキシ酸製剤、薬用シェービングクリーム、収斂剤、アルコール含有剤　1 日 • ざ瘡用光線療法装置（ClearLight™等）、粘着性クレンジングストリップ（Ponds、Biore®等）　1 週間 • 副腎皮質ステロイド、抗生物質、レチノイド　4 週間 • 他の抗炎症薬、他のざ瘡治療外用剤　4 週間 全身治療薬のベースライン前の休薬期間 • 副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、抗生物質　4 週間 • 他の経口ざ瘡治療薬（イソトレチノインを含む）　6 ヵ月間 注：推奨一日量（4000～5000 IU）までの経口ビタミン A は認めた。 注：325 mg までのアスピリンの予防的使用は抗炎症作用がないとみなした。 注：天然ペニシリンのみを認めた（ペニシリン V、ペニシリン G 等） 7. 治験薬に対する過敏症を有する被験者 8. 試験での評価を妨げる可能性がある顎ひげ又は顔ひげのある被験者 9. 本試験への組入前 30 日以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者 10. 試験に必要な写真撮影を拒否する被験者
被験者数	予定した被験者数：490 例 無作為化／解析された被験者数：517 例
治験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル） 投与経路：局所（皮膚）塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜投与 投与期間：12 週間
対照薬	アダパレンゲル、0.1% 投与経路：局所（皮膚）塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜投与 投与期間：12 週間 BPO ゲル、2.5% 投与経路：局所（皮膚）塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜投与 投与期間：12 週間 基剤ゲル 投与経路：局所（皮膚）塗布

表 6-1　18094 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>用法・用量：1 日 1 回、夜投与
投与期間：12 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
有効性の主要評価項目－奏効率（治験責任医師による全般的評価で「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」）、並びに炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインからの変化率
有効性の副次評価項目－炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインからの変化量、治験責任医師による全般的評価（フルスケール）、改善率（ベースラインからの皮疹減少率が 50%以上の被験者の割合）、並びに被験者によるざ瘡評価
治験責任医師によるざ瘡重症度の全般的評価
<table>
<tr><th colspan="4">治験責任医師による全般的評価</th></tr>
<tr><td>奏効</td><td>0</td><td>皮疹消失</td><td>残留色素過剰及び紅斑が認められることがある。</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>ほぼ
皮疹消失</td><td>面皰が少数点在し、小丘疹が少数（5 個未満）存在する。</td></tr>
<tr><td></td><td>2</td><td>軽度</td><td>容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつか（5 個以上）の丘疹や膿疱が存在する。</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>中等度</td><td>顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する。</td></tr>
<tr><td></td><td>4</td><td>重度</td><td>顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や嚢胞はほとんど存在しない。</td></tr>
<tr><td></td><td>5</td><td>極めて
重度</td><td>顔面が炎症性の高いざ瘡に覆われ、結節や嚢胞が存在する。</td></tr>
</table>
被験者によるざ瘡評価
0　完全改善
1　著明改善
2　中等度改善
3　軽度改善
4　変化なし
5　悪化

安全性：
有害事象及び局所刺激性の評価

局所刺激性評価
紅斑：皮膚の異常な発赤
なし　0　紅斑なし
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：角質層の異常な脱落
なし　0　落屑なし
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：もろくてこわばった感覚
なし　0　皮膚乾燥なし</td></tr>
</table>

表 6-1　18094 試験の概要（続き）

項目	内容
	軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 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：塗布直後（5 分以内）のチクチクする感覚 なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。
主な統計手法	Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施して、アダパレン／BPO 配合ゲルと各単剤及びゲル基剤との間で、主要評価項目である奏効率、並びに炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率を比較した（最終観察の引き延ばし補完法［LOCF］、包括解析［ITT］集団）。治験実施計画書に適合した（PP）集団に対しても同様の解析を行った。 ITT 集団及び PP 集団を対象として、共分散分析法（ANCOVA）により、副次評価項目である炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の 12 週目までの変化量（LOCF）の解析を行った。
治験実施医療機関	米国の 36 施設
治験実施期間	2004 年 2 月 17 日～2004 年 12 月 21 日
公表文献	Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-BPO Study Group. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol. 2007 Nov;57(5):791-799.

表 6-2　治験スケジュール

治験のフローチャート[a]							
実施項目	**スクリーニング[b]**	**ベースライン[b]**	**1 週目**	**2 週目**	**4 週目**	**8 週目**	**12 週目／中止来院[c]**
同意取得	X						
人口統計学的特性／既往歴	X	X[d]					
薬歴	X	X[d]					
選択／除外基準	X	X[d]					
妊娠検査[e]		X					X
治験責任医師による全般的評価（顔面）		X	X	X	X	X	X
被験者によるざ瘡評価							X
皮疹数（顔面）	X	X	X	X	X	X	X
角質層評価[f]	X						
局所刺激性[g]		X[h]	X	X	X	X	X
写真撮影（顔面）	X						X
治験薬の交付		X			X	X	
治験薬の回収					X	X	X
服薬遵守			X	X	X	X	X
併用薬[i]		X	X	X	X	X	X
有害事象[j]		X	X	X	X	X	X
終了・中止ページ							X

[a] 被験者が服薬遵守しやすいように、ベースライン、1 週目及び 2 週目の許容範囲を±3 日、4 週目、8 週目及び 12 週目の許容範囲を±7 日とした。

[b] 写真評価の時間を設けるために、スクリーニング来院とベースライン来院は別々の日（14 ± 3 歴日以内）に実施することとした。

[c] 12 週目以前に中止した場合は、12 週目より前に実施することとした。

[d] ベースライン時に情報を確認することとした。

[e] すべての妊娠する可能性の女性に対して、ベースライン及び最終来院時の妊娠検査を必須とした。試験験実施中に妊娠検査を追加するかどうかは治験責任医師が判断することとした。

[f] 皮膚乾燥による保湿剤の使用が必要かどうかを判断するために角質層を評価することとした。保湿剤を継続使用する必要があるかどうかについては、局所刺激性の評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感）及び／又はレチノイド皮膚炎の徴候・症状に基づいて判断することとした。

[g] 各来院時に、治験責任医師が局所刺激性評価書に徴候（紅斑、皮膚乾燥及び落屑）の重症度を判定・記録し、被験者による局所刺激性症状（刺痛感／灼熱感）の評価を記録することとした。

[h] ベースライン時の局所刺激性の徴候・症状は治験実施医療機関での治験薬の初回塗布前に評価することとした。

[i] ベースライン後も継続使用した薬剤を症例報告書（CRF）の併用薬のページに記録することとした。また、ベースライン後の内科的／外科的処置を CRF の処置ページに記録することとした。

[j] 治験薬の初回塗布後に発現した事象を有害事象として CRF に記録することとした。

6.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 6-3 に要約する。

米国の 36 施設で計 517 例の被験者をアダパレン／BPO 配合ゲル（149 例）、アダパレンゲル（148 例）、BPO ゲル（149 例）、ゲル基剤（71 例）のいずれかに 2:2:2:1 の割合で無作為に割り付けた。試験への組入には、顔面の炎症性皮疹数が 20～50、非炎症性皮疹数が 30～100、かつ小結節や膿疱がないことを適格とした。独立した第三者の皮膚科医がスクリーニング来院時に撮影した顔面写真を治療群盲検下で評価して被験者の適格性を確認した。選択された試験対象集団は、一般的な尋常性ざ瘡患者集団と類似していた。

試験を完了した被験者の割合は 91%（472/517 例）と高かった。有害事象による中止例は 2 例のみで、1 例は「物質乱用（社会環境）、治験薬とは明らかに因果関係がない重篤な有害事象」（アダパレン／BPO 配合ゲル群）、もう 1 例は「治験薬とは明らかに因果関係がない顎の膿痂疹」（アダパレンゲル群）で禁止薬の使用が必要であった。

表 6-3　被験者の内訳（ITT 集団）

	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149 n（%）	アダパレンゲル N = 148 n（%）	BPO ゲル N = 149 n（%）	ゲル基剤 N = 71 n（%）	合計 N = 517 n（%）
試験完了	139 (93.3)	131 (88.5)	139 (93.3)	63 (88.7)	472 (91.3)
中止	10 (6.7)	17 (11.5)	10 (6.7)	8 (11.3)	45 (8.7)
皮疹消失	0	0	0	0	0
効果なし	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
被験者の申し出	4 (2.7)	10 (6.8)	7 (4.7)	7 (9.9)	28 (5.4)
治験実施計画書違反	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
追跡不能	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.4)	9 (1.7)
その他	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
妊娠	0	0	0	0	0

出典： 18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 5]

6.3 人口統計学的特性

解析対象集団、人口統計学的データ及び基準値の特性を表 6-4 に要約する。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は治療群間で類似していた。全体で、被験者の 59.8%（309/517 例）が男性、平均年齢 16.4 歳、被験者の 71.6%（370/517 例）が白人であった。各治療群でベースライン時のざ瘡の重症度が「中等度」であった被験者の割合は 75.0%～85.2%であった。

表 6-4　解析対象集団、人口統計学的データ及び基準値の特性の要約

	アダパレン／BPO 配合ゲル	アダパレンゲル	BPO ゲル	ゲル基剤	合計	p 値
被験者集団						
ITT 集団	149	148	149	71	517	
PP 集団	125	116	129	51	421	
安全性解析対象集団	149	148	149	71	517	
性別：n（%）						0.534
男性	87 (58.4)	86 (58.1)	96 (64.4)	40 (56.3)	309 (59.8)	
女性	62 (41.6)	62 (41.9)	53 (35.6)	31 (43.7)	208 (40.2)	
年齢（歳）						0.885
平均（範囲）	16.2 (12 - 56)	16.5 (12 - 37)	16.5 (12 - 37)	16.6 (12 - 33)	16.4 (12 - 56)	
人種：n（%）						0.590
白人	101 (67.8)	103 (69.6)	114 (76.5)	52 (73.2)	370 (71.6)	
黒人	18 (12.1)	20 (13.5)	10 (6.7)	9 (12.7)	57 (11.0)	
アジア系	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.4)	5 (1.0)	
ヒスパニック系	23 (15.4)	18 (12.2)	18 (12.1)	9 (12.7)	68 (13.2)	
その他	6 (4.0)	6 (4.1)	5 (3.4)	0	17 (3.3)	
ベースライン時のざ瘡の特性 治験責任医師による全般的評価						
2 = 軽度	25 (16.8%)	28 (18.9%)	15 (10.1%)	13(18.3 %)		
3 = 中等度	119 (79.9%)	111 (75.0%)	127 (85.2%)	57 (80.3%)		
4 = 重度	5 (3.4%)	9 (6.1%)	7 (4.7%)	1 (1.4%)		
皮疹数の中央値						
炎症性	27.0	28.0	28.0	29.0		
非炎症性	44.0	45.0	43.0	46.0		
合計	78.0	75.0	74.0	78.0		

性別、年齢、人種及びベースライン時のざ瘡の特性については ITT 集団を対象とする。
名義カテゴリー変数の P 値は、施設でコントロールする CMH 一般連関統計量に基づいた。
順序カテゴリー変数の P 値は、施設でコントロールする、分布変換スコアと比較した場合の CMH 行平均差統計量に基づいた。
連続変数の P 値は、治療と施設の 2 要因分散分析モデルに基づいた。
出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 8 ～ Table 10]

6.4　有効性の結果

有効性成績を表 6-5 に要約する。

有効性の測定には、治験責任医師による全般的評価（IGA）、皮疹数及び被験者によるざ瘡評価が含まれていた。

この無作為化、実薬及び基剤対照、治療確認試験の結果、ITT 集団では、アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡の治療薬として有効であり、治験責任医師による全般的評価の二分パラメータにおいて奏効率 27.5%（p≤0.008）、他の治療群と比較してベースラインからの炎症性皮疹数（–62.79%）、非炎症性皮疹数（–51.22%）及び総皮疹数（–51.02%）の減少率が有意に大きかった

（p<0.001）。奏効率と皮疹数減少率に関してアダパレン／BPO 配合ゲルが有効であったことは、アダパレン 0.1%と BPO 2.5%がダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの有効性に寄与していることを明らかに示しており、ゲル基剤より優れた成績であった。PP 集団を対象とした奏効率及び皮疹減少率の解析（p≤0.019）並びに ITT 集団を対象とした全皮疹タイプのベースラインからの減少の副次解析（p<0.001）により、主解析結果の頑健性が確認された。

アダパレン／BPO 配合ゲルは全パラメータ（奏効率［治験責任医師による臨床効果の総合測定］）において両単剤群及びゲル基剤群より優れていた。アダパレンゲル群と比較した場合、アダパレン／BPO 配合ゲル群は奏効率が 12%、ベースラインからの炎症皮疹減少率が 17.1%、非炎症皮疹減少率が 17.9%、総減少率が 15.6%高かった。BPO ゲル群と比較した場合、アダパレン／BPO 配合ゲル群は奏効率が 12.1%、ベースラインからの炎症皮疹減少率が 19.2%、非炎症皮疹減少率が 14.9%、総減少率が 15.4%高かった。

ITT 集団では、試験早期（炎症性皮疹では 1 週目）に各単剤及びゲル基剤を上回るアダパレン／BPO 配合ゲルの治療効果が認められた。試験期間中、全評価項目の改善が持続した。

表 6-5　有効性の成績

12 週目、LOCF, ITT 集団	**アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149**	**アダパレンゲル N = 148**	**BPO ゲル N = 149**	**ゲル基剤 N = 71**
奏効率、n（%）	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008 [a]	23 (15.4%) p=0.003 [a]	7 (9.9%) p=0.002 [a]
ベースラインからの皮疹数変化率（中央値）				
炎症性	−62.79%	−45.71% p<0.001 [a]	−43.59% p<0.001 [a]	−37.84% p<0.001 [a]
非炎症性	−51.22%	−33.33% p<0.001 [a]	−36.36% p<0.001 [a]	−37.50% p<0.001 [a]
合計	−51.02%	−35.40% p<0.001 [a]	−35.59% p<0.001 [a]	−31.03% p<0.001 [a]

[a]すべての有意な P 値はアダパレン／BPO 配合ゲルと各単剤との比較結果である。
出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table EFF 1.2、Table EFF 2.2、Table EFF 3.2 及び Table EFF 4.2]

副次評価項目である 12 週目の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数のベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）に関して、アダパレン／BPO 配合ゲル群ではアダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群より統計学的に有意に全 3 タイプの皮疹が減少した（p<0.001）。PP 集団を用いて解析したところ、ITT 集団での成績が確認された（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 14.2　Table EFF 5.3、Table EFF 6.3 及び Table EFF 7.3]）。ITT 集団及び PP 集団で皮疹数のベースラインからの変化量について頑健な成績が得られたことは、両集団における皮疹数のベースラインからの変化量の主解析結果を裏付けるものである。

改善率（ベースラインからの皮疹減少率が 50%以上の被験者の割合）に関しては、ITT 集団においてアダパレン／BPO 配合ゲル群がアダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群より統計学的に有意に高かった（p≤0.012）（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Table 19]）。他の治療

群と比較して、アダパレン／BPO 配合ゲル群の過半数において、ベースライン時に存在していたざ瘡皮疹数が 50%以上減少した。

被験者によるざ瘡評価に関して、アダパレン／BPO 配合ゲル群は BPO ゲル群（p=0.011）及びゲル基剤群（p<0.001）との有意差が認められ、アダパレンゲル群（p=0.062）とは有意に近い差が認められた。

試験終了時、全治療群の大部分の被験者に中等度以上のざ瘡改善が認められ、アダパレン／BPO 配合ゲル群が 76.7%、アダパレンゲル群が 67.4%、BPO ゲル群が 65.3%、ゲル基剤群が 59.4%であった（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Table 20] ）。

6.5 安全性の結果

安全性については、有害事象の自発報告及び 0（なし）～3（重度）の局所刺激性評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感）によって評価した。

6.5.1 曝露状況

本試験の平均投与期間は 73.8～77.8 日であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群が 77.8 日、アダパレンゲル群が 73.8 日、BPO ゲル群が 77.7 日、ゲル基剤群が 73.8 日であった（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Table 22] ）。

治験薬の平均総投与量は、アダパレン／BPO 配合ゲル群が 65.0 g、アダパレンゲル群が 63.0 g、BPO ゲル群が 68.9 g、ゲル基剤群が 68.3 g であった。平均一日量は、アダパレン／BPO 配合ゲル群が 0.78 g/日、アダパレンゲル群が 1.00 g/日、BPO ゲル群が 0.83 g/日、ゲル基剤群が 0.83 g/日であった。

6.5.2 有害事象

すべての有害事象の要約、高頻度に発現した有害事象、高頻度に発現した治験薬と因果関係がある有害事象をそれぞれ表 6-6、表 6-7 及び表 6-8 に示す。

全体では、試験中に被験者の 35.4%（183/517 例）に 1 件以上の有害事象が発現し、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 57/149 例（38.3%）、アダパレンゲル群で 63/148 例（42.6%）、BPO ゲル群で 44/149 例（29.5%）、ゲル基剤群で 19/71 例（26.8%）であった。

皮膚に関連した有害事象が 67/517 例（13.0%）の被験者に発現し、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 25/149 例（16.8%）、アダパレンゲル群で 26/148 例（17.6%）、BPO ゲル群で 12/149 例（8.1%）、ゲル基剤群で 4/71 例（5.6%）であった。

アダパレン／BPO 配合ゲル群における「治験薬と因果関係がある」有害事象の発現率は 17.4%（26/149 例）であり、アダパレンゲル群の 20.3%（30/148 例）よりわずかに低かったが、レチノ

イド塗布被験者では BPO ゲル群の 6.7%（10/149 例）及びゲル基剤群の 5.6%（4/71 例）より高かった。

重度の有害事象が発現した被験者は非常に少なく、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2/149 例（1.3%）及びアダパレンゲル群で 4/148 例（2.7%）であった。重度の有害事象のほとんどは残留影響なく回復し、試験終了時に持続していたのは「薬物乱用者／物質乱用」（社会環境）のみであった（叙述については、18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 12.3.2] 参照）。

死亡の報告はなかった。アダパレン／BPO 配合ゲル群の 1 例（0.7%）のみに、治験薬とは明らかに因果関係がない非致死性の重篤な有害事象「薬物乱用（社会環境）」が認められた。この事象については治験総括報告書で考察する（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 12.3.1.2] ）。

中止に至った有害事象が 2 例に発現し、その内訳はアダパレン／BPO 配合ゲル群で 1/149 例（0.7%）（薬物乱用者／社会環境）及びアダパレンゲル群で 1/148 例（0.7%）（膿痂疹／感染症および寄生虫症）であった。両事象とも治験責任医師によって治験薬とは「明らかに因果関係がない」と判定された（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 12.3.1.3] ）。

妊娠検査で 1 例（ゲル基剤）が陽性であった。この妊娠検査は 12 週目／投与終了時に実施されたものであり、人工妊娠中絶の 5 日後であった。この事象は治験責任医師によって治験薬と「因果関係がない」と判定された（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 12.5.3] ）。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 6.1 を用いて読み替えた。各有害事象とその器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）については、本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 14.3 Table SAF 3] に記載されている。また、有害事象の全概要を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 14.3 Table SAF 4.1 ～ Table SAF 9.2] に示す。

表 6-6　全有害事象の要約（安全性解析対象集団）

カテゴリー	**アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149**	**アダパレンゲル N = 148**	**BPO ゲル N = 149**	**ゲル基剤 N = 71**
有害事象の発現例数（%）	57 (38.3%)	63 (42.6%)	44 (29.5%)	19 (26.8%)
皮膚に関連する有害事象	25 (16.8%)	26 (17.6%)	12 (8.1%)	4 (5.6%)
皮膚以外の有害事象	39 (26.2%)	52 (35.1%)	34 (22.8%)	16 (22.5%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数（%）	26 (17.4%)	30 (20.3%)	10 (6.7%)	4 (5.6%)
皮膚に関連する有害事象	22 (14.8%)	24 (16.2%)	10 (6.7%)	3 (4.2%)
皮膚以外の有害事象	7 (4.7%)	11 (7.4%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
重篤な有害事象の発現例数（%）	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚以外の有害事象	1 (0.7%)	0	0	0
治験中止に至った有害事象の発現例数（%）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚以外の有害事象	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
軽度の有害事象の発現例数（%）	40 (26.8%)	47 (31.8%)	22 (14.8%)	12 (16.9%)
中等度の有害事象の発現例数（%）	22 (14.8%)	26 (17.6%)	24 (16.1%)	8 (11.3%)
重度の有害事象の発現例数（%）	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	0

同一被験者に有害事象が複数発現した場合、皮膚のカテゴリーと皮膚以外のカテゴリーに 1 回ずつ、計 2 回計上されることがある。
有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 23]

表 6-7　アダパレン／BPO 配合ゲルを塗布した被験者に
高頻度（1%以上）に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149	アダパレンゲル N = 148	BPO ゲル N = 149	ゲル基剤 N = 71
有害事象の総発現数	88	114	58	24
有害事象の総発現例数（%）[b]	57 (38.3%)	63 (42.6%)	44 (29.5%)	19 (26.8%)
皮膚および皮下組織障害	25 (16.8%)	26 (17.6%)	12 (8.1%)	4 (5.6%)
皮膚乾燥	14 (9.4%)	15 (10.1%)	3 (2.0%)	1 (1.4%)
接触性皮膚炎	8 (5.4%)	8 (5.4%)	2 (1.3%)	0
紅斑	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
剥離性皮膚炎（顔面皮膚剥離）	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0
感染症および寄生虫症	15 (10.1%)	20 (13.5%)	21 (14.1%)	7 (9.9%)
鼻咽頭炎	4 (2.7%)	3 (2.0%)	8 (5.4%)	1 (1.4%)
咽頭炎	3 (2.0%)	0	0	0
上気道感染	2 (1.3%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)	2 (2.8%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (8.1%)	11 (7.4%)	3 (2.0%)	0
サンバーン	6 (4.0%)	7 (4.7%)	2 (1.3%)	0
節足動物咬傷	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.0%)	9 (6.1%)	2 (1.3%)	1 (1.4%)
投与部位灼熱感	5 (3.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
発熱	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
神経系障害	3 (2.0%)	8 (5.4%)	2 (1.3%)	1 (1.4%)
頭痛	3 (2.0%)	7 (4.7%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)

[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] 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18094 試験[5.3.5.1.3 - Table 24]

表 6-8　アダパレン／BPO 配合ゲルを塗布した被験者に
高頻度（1%以上）に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149	アダパレンゲル N = 148	BPO ゲル N = 149	ゲル基剤 N = 71
有害事象の総発現数	37	40	15	4
有害事象の総発現例数（%）[a]	26 (17.4%)	30 (20.3%)	10 (6.7%)	4 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	22 (14.8%)	24 (16.2%)	10 (6.7%)	3 (4.2%)
皮膚乾燥	14 (9.4%)	15 (10.1%)	3 (2.0%)	1 (1.4%)
接触性皮膚炎	7 (4.7%)	6 (4.1%)	1 (0.7%)	0
剥離性皮膚炎（皮膚剥離）	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0
紅斑	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
投与部位灼熱感	4 (2.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)

[a] 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 25]

6.5.3　被験者ごとの有害事象の一覧表

有害事象が発現した被験者を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Appendix 16.2.7 Listing SAFL 2.1、Listing SAFL 2.2 及び Listing SAFL 2.3] に示す。

6.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。1 例（被験者 V　　、アダパレン／BPO 配合ゲル群）に「治験薬とは明らかに因果関係がない」非致死性の重篤な有害事象（薬物乱用者［社会環境］）が認められ、試験中止に至った。また、別の 1 例（被験者 W　　）に膿痂疹の有害事象が発現し、試験中止に至った（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Section 12.3.2] の叙述参照）。

6.5.5　局所刺激性

アダパレン／BPO 配合ゲルの局所刺激性は容認でき、保湿剤の使用、塗布の一時中止及び／又は継続使用で管理可能であった。被験者の大半がアダパレン／BPO 配合ゲルに耐えられた。紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感の刺激性評価スコアに基づき、重度の刺激が認められた被験者はほとんどいなかった。アダパレン／BPO 配合ゲル群において重度の塗布部位刺激感（重度の局所刺激性スコア）による試験中止例はなかった。刺激性の可能性があることが知られている 2 種類の物質（レチノイド外用剤と BPO）の併用塗布で予想されるとおり、アダパレン／BPO 配合ゲル群の局所刺激性スコアの上昇が認められた（表 6-9）。皮膚刺激の徴候・症状のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感が認められた被験者はわずかであった（全体で 0.7%～2.1%）。アダパレン／BPO 配合ゲルの皮膚刺激の発現率はアダパレンゲルと同程度であった。総じて、局所刺激性スコアの多くは試験早期に生じ、治験薬の継続使用に伴って低下した（18094 試験 治験総括報告書 [5.3.5.1.3 - Figure 6 ～ Figure 9]）。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 6-9　局所刺激性スコアがベースラインより悪化した被験者の割合、最悪スコア（安全性解析対象集団）

最悪スコア	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 149	アダパレンゲル N = 145	BPO ゲル N = 149	ゲル基剤 N = 71
紅斑	62 (41.6%)	49 (33.8%)	35 (23.5%)	14 (19.7%)
1 = 軽度	38 (25.5%)	29 (20.0%)	22 (14.8%)	11 (15.5%)
2 = 中等度	23 (15.4%)	19 (13.1%)	13 (8.7%)	3 (4.2%)
3 = 重度	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
落屑	76 (51.0%)	78 (53.8%)	37 (24.8%)	16 (22.5%)
1 = 軽度	53 (35.6%)	61 (42.1%)	32 (21.5%)	16 (22.5%)
2 = 中等度	23 (15.4%)	16 (11.0%)	5 (3.4%)	0
3 = 重度	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚乾燥	89 (59.7%)	78 (53.8%)	40 (26.8%)	16 (22.5%)
1 = 軽度	65 (43.6%)	60 (41.4%)	35 (23.5%)	14 (19.7%)
2 = 中等度	23 (15.4%)	15 (10.3%)	5 (3.4%)	2 (2.8%)
3 = 重度	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0
刺痛感／灼熱感	94 (63.1%)	57 (39.3%)	17 (11.4%)	4 (5.6%)
1 = 軽度	62 (41.6%)	43 (29.7%)	16 (10.7%)	3 (4.2%)
2 = 中等度	29 (19.5%)	11 (7.6%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
3 = 重度	3 (2.0%)	3 (2.1%)	0	0

N = データのある被験者の総数
最悪：ベースライン後に重症度が最も高かったデータ
出典：　18094 試験 [5.3.5.1.3 - Table 28]

6.6 結論

アダパレン／BPO 配合ゲルは個別成分と比べて有意に効果的な尋常性ざ瘡治療薬であることが本試験で示された。アダパレン／BPO 配合ゲルの奏効率（27.5%）はアダパレンゲル（15.5%、p=0.008）、BPO ゲル（15.4%、p=0.003）及びゲル基剤（9.9%、p=0.002）より臨床的かつ統計学的に優れていた。さらに、炎症性皮疹数（–62.79、p<0.001）、非炎症性皮疹数（–51.22、p<0.001）及び総皮疹数（–51.02、p<0.001）のベースラインからの減少率においても、アダパレン／BPO 配合ゲルは各単剤より有意かつ一貫して優れていた。

ITT 集団及び PP 集団における奏効率及び全皮疹タイプのベースラインからの減少率に関して、各有効成分がダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの有効性に寄与していることが本試験で示された。主解析の結果は副次解析によって確認された。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、並びに自発報告された有害事象の発現数及び性質に基づき、アダパレン／BPO 配合ゲルの安全性はアダパレンゲルと同等であった。治験薬と因果関係がある有害事象の大部分は皮膚に関連しており、軽度～中等度で、試験早期に発現し、アダパレン 0.1%市販薬で報告されているとおり、残留影響なく回復した。アダパレン／BPO 配合ゲル群で高頻度に自発報告された「治験薬と因果関係がある」有害事象は皮膚乾燥（9.4%）及び接触性皮膚炎（4.7%）であった。重度の有害事象の報告はほとんどなかった。局所刺激性は容認可

能であり、多くの場合、刺激の徴候・症状は軽度～中等度で、早期に発現し、時間の経過に伴い減少した。

本試験において、画期的なアダパレン／BPO 配合ゲルは、各単剤及びゲル基剤に比べ、尋常性ざ瘡治療薬として有効性に優れ、安全性も容認可能であった。

7　18087 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.1.4]

7.1 試験方法の概要

18087 試験の試験方法の概要を表 7-1、治験スケジュールを表 7-2 に示す。

表 7-1　18087 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者を対象としてアダパレン／過酸化ベンゾイル配合外用ゲルの有効性及び安全性をアダパレンゲル 0.1%外用ゲル、過酸化ベンゾイル 2.5%外用ゲル及び外用ゲル基剤と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験
開発の相	第 III 相
試験の目的	最長 12 週間の尋常性ざ瘡治療において、アダパレンゲル 0.1%ゲル（アダパレンゲル）、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル（BPO ゲル）及び外用ゲル基剤（ゲル基剤）に対するアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル）の有効性の優位性を実証し、本剤の安全性を評価する。
試験デザイン	12 週間にわたる尋常性ざ瘡治療の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	1. 12 歳以上の男女 2. 尋常性ざ瘡と臨床診断された被験者（顔面を含む） 3. 顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）数が 20～50、ざ瘡小結節が 1 つ以下の被験者 4. 顔面（鼻を除く）の非炎症性皮疹（開放面皰及び閉鎖面皰）数が 30～100 の被験者 5. 治験責任医師による総合評価（IGA）のスコアが「3」（中等度）の被験者 6. 妊娠する可能性のある女性（初経前の女性を含む）のうち、尿妊娠検査結果が陰性の女性、又は妊娠する可能性のない女性（閉経後［本試験への組入前の 1 年以上月経がない］の女性、又は子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けた女性と定義） 7. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者（被験者が 18 歳未満又は未成年の場合、親／保護者が治験の遵守事項に従う意思があり、それが可能であること） 8. 試験への参加に同意し、承認済み同意書に署名した被験者。被験者が 18 歳未満又は未成年の場合、親／保護者による同意書への署名と併せて、アセント（Assent Form）に署名しなければならない。 9. 米国の被験者に限り、医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）について知らされている被験者。該当する場合、個人情報及びデータを共有する意思があり、承諾書に署名した被験者
除外基準	1. 小結節が 2 つ以上認められる被験者 2. ざ瘡嚢胞が認められる被験者 3. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡（塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等）又は全身療法を要する重度ざ瘡を有する被験者 4. アダパレン／BPO 配合ゲルの治験に参加したことのある被験者 5. 試験中に局所又は全身療法を要する基礎疾患を有する被験者 6. 試験中に局所又は全身療法を要する、あるいは試験の評価を妨げる可能性のある他の皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ等）を有する被験者

表 7-1　18087 試験の概要（続き）

項目	内容
	7. 試験での評価を妨げる可能性がある顎ひげ又は顔ひげのある被験者 8. ベースライン前 1 週間以内に日焼け室や日焼けランプを使用し、試験中にその使用を中止する意思のない被験者 9. ホルモン避妊薬を使用している被験者。ただし、（組入前の 6 ヵ月以上）用量が安定している被験者は認める。 10. ざ瘡管理の目的のみでホルモン避妊薬を使用している被験者 11. 試験前に禁止薬を使用し、試験中にその使用を中止する意思のない被験者 顔面用外用療法のベースライン前の休薬期間： • ざ瘡用光線療法装置（ClearLight™等）、粘着性クレンジングストリップ（Ponds®、Biore®等）、美容施術（フェイシャル、ピーリング、面皰圧出）　1 週間 • 抗炎症薬、サリチル酸（Clearasil®、Clean & Clear® 等）　2 週間 • 副腎皮質ステロイド、抗生物質（BPO 含有剤［benzamycin 等］などの抗菌薬を含む）、レチノイド、亜鉛　2 週間 • その他のざ瘡外用療法（光線力学療法、レーザー療法を含む）　2 週間 全身療法のベースライン前の休薬期間： • 抗炎症薬　2 週間 • 副腎皮質ステロイド　4 週間 • 抗生物質（単純ペニシリンを除く）　4 週間 • その他のざ瘡経口薬（イソトレチノイン、抗アンドロゲン等）　6 ヵ月間 • ホルモン避妊薬の 6 ヵ月未満の使用　6 ヵ月間 α ヒドロキシ酸製剤、薬用シェービングクリーム、収斂剤、アルコール含有剤に関してはベースライン前の休薬は不要としたが、試験中の使用は禁止した。 注：推奨一日量（4000～5000 IU）までの経口ビタミン A は認めた。 全身性抗炎症薬の使用は計 14 日間まで認めたが、治験薬投与の最終 2 週間は使用しないこととした。 12. 治験薬に対して既知の過敏症を有する被験者 13. 試験の評価に影響を及ぼす可能性がある、あるいは試験中に被験者の安全性に危険を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された臨床的に重大な異常所見又は疾患（ざ瘡を除く）を有する被験者 14. 妊婦又は授乳婦 15. ベースライン前 30 日以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
被験者数	予定した被験者数：約 1656 例 1668 例が包括解析（ITT）集団及び安全性解析対象集団として解析された。
被験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル） 投与経路：局所塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜塗布 投与期間：12 週間
対照薬	アダパレンゲル、0.1% 投与経路：局所塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜塗布

表 7-1　18087 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>投与期間：12 週間

BPO ゲル、2.5%
投与経路：局所塗布
用法・用量：1 日 1 回、夜塗布
投与期間：12 週間

ゲル基剤
投与経路：局所塗布
用法・用量：1 日 1 回、夜塗布
投与期間：12 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
主要評価項目：
奏効率－12 週目の IGA（最終観察の引き延ばし補完法［LOCF］、ITT 集団）で「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合と定義した。
皮疹数の変化量：
• 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）
• 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）

副次評価項目：
皮疹数の変化率：
• 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）
• 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）
• 総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）

三次評価項目：
• IGA のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）
• 12 週目／中止時の被験者によるざ瘡評価（LOCF、ITT 集団）

治験責任医師によるざ瘡重症度の総合評価
<table>
<tr><th colspan="4">治験責任医師による総合評価基準</th></tr>
<tr><td rowspan="2">奏効</td><td>0</td><td>皮疹消失</td><td>色素沈着過剰や紅斑が認められることがある。</td></tr>
<tr><td>1</td><td>ほぼ皮疹消失</td><td>面皰が少数点在し、小丘疹が少数存在する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>2</td><td>軽度</td><td>容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつかの丘疹や膿疱が存在する。</td></tr>
<tr><td>3</td><td>中等度</td><td>顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する。1 つの小結節が存在することがある。</td></tr>
<tr><td>4</td><td>重度</td><td>顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や嚢胞はほとんど存在しない。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 7-1　18087 試験の概要（続き）

項目	内容
	被験者によるざ瘡評価 0　完全改善 1　著明改善 2　中等度改善 3　軽度改善 4　不変 5　悪化 安全性 • 自発報告による有害事象 • 「0」（なし）～「3」（重度）で評価する局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感） **局所刺激性の評価** 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0　紅斑なし 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：角質層の異常な脱落 なし　0　落屑なし 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：もろくてこわばった感覚 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 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：塗布直後（5 分以内）のピリピリする感覚 なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。 その他の評価項目 • 「皮膚に関する QOL 指数」及び「小児の皮膚に関する QOL 指数」（DLQI/C-DLQI）のベースラインから 12 週目／中止時までの変化量 • 12 週目／中止時の評価質問票
主な統計手法	有効性の主要解析では、アダパレン／BPO 配合ゲルとアダパレンゲル、BPO ゲル及びゲル基剤との間で、12 週目の奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹の変化量を比較した（LOCF、ITT 集団）。多重性の調整は行わなかった。両側有意水準 0.05 で検定を行った。

表 7-1　18087 試験の概要（続き）

項目	内容
	12 週目の奏効率（LOCF、ITT 集団）については、General Association Statistic を用いて、解析施設で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。 炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）については、ベースライン時の皮疹数を共変量、治療、解析施設及びベースライン別治療を因子とした二元配置の共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。治療と実施施設の相互作用を調べ、定性的相互作用が認められた場合にはモデルに含めた。ANCOVA モデルからの残余に関して Shapiro-Wilks 検定を用いて正規性検定を実施した。正規性の仮定が棄却された場合、順位付けされたベースライン皮疹数を共変量、治療及び解析施設を因子とした二元配置の ANCOVA モデルにより、順位付けされた皮疹数の変化量について解析した。 皮疹数の変化率の副次解析、IGA のベースラインからの変化量及び被験者によるざ瘡評価の三次解析は、確認された分布に対するスコアを用いて、解析施設で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 Row Mean Difference Statistic により実施した。両側有意水準 0.05 で検定を行った。 安全性データはすべて、安全性解析対象集団を用いて要約した。局所刺激性の徴候（紅斑、落屑、皮膚乾燥）及び症状（刺痛感／灼熱感）を重症度スコア別に要約した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に全体的な有害事象の度数表を作成した。
治験責任医師	米国、カナダ及びプエルトリコにおける多施設共同試験
治験実施医療機関	米国、カナダ及びプエルトリコの 60 施設
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, et al. Adapalene-BPO Study Group. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. Cutis. 2009 Aug;84(2):110-116.

表 7-2　治験スケジュール

アダパレン／BPO 配合ゲル治験実施計画書（18087）来院スケジュール [a]							
実施項目	スクリーニング来院 [l]	ベースライン [l]	1 週目	2 週目	4 週目	8 週目	12 週目／中止来院 [b]
同意取得	X						
写真撮影の同意取得、HIPAA[h]	X						
人口統計学的特性	X						
既往歴	X						
薬歴	X	(X)[k]					
バイタルサイン／身体検査	X						X
選択／除外基準	X	(X)[k]					
妊娠検査 [c]		X					X
IGA（顔面）		X	X	X	X	X	X
被験者によるざ瘡評価							X
皮疹数（顔面）		X	X	X	X	X	X
皮膚状態の評価 [d]		X					
局所刺激性の評価 [e]		X[f]	X	X	X	X	X
DLQI/C-DLQI[g]		X					X
評価質問票							X
写真撮影（顔面）[h]		X					X
治験薬の交付		X			X	X	
治験薬の回収					X	X	X
投薬カレンダーの交付		X			X	X	
投薬カレンダーの回収及び調査			X	X	X	X	X
併用薬／併用処置 [i]	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [j]		(X)[k]	X	X	X	X	X
終了・中止頁							X

a) 被験者が服薬遵守しやすいように、1 週目及び 2 週目の来院日の許容範囲を±3 日、4 週目、8 週目及び 12 週目の来院日の許容範囲を±7 日とした。
b) 12 週目以前に中止した場合は、12 週目より前に実施することとした。
c) すべての妊娠する可能性のある女性に対して、ベースライン来院及び最終来院時の妊娠検査を必須とした。試験実施中に妊娠検査を追加するかどうかは治験責任医師が判断することとした。
d) 皮膚乾燥による保湿剤の使用が必要かどうかを判断するために皮膚状態を評価することとした。
e) 各来院時に、治験責任医師が局所刺激性評価書に局所刺激性の徴候（紅斑、皮膚乾燥及び落屑）の重症度を判定・記録し、被験者による症状（刺痛感／灼熱感）の評価を記録することとした。
f) ベースライン時の局所刺激性の徴候・症状は治験薬の初回塗布前に評価することとした。
g) 皮膚に関する QOL 指数（DLQI）及び小児の皮膚に関する QOL 指数（C-DLQI）
h) 選択された治験実施医療機関のみ。米国の治験実施医療機関に限り、HIPAA も実施。
i) ベースライン後も継続使用した薬剤を症例報告書（CRF）の併用薬のページに記録することとした。また、ベースライン後の内科的／外科的処置を CRF の処置ページに記録することとした。
j) 同意書への署名後に発現した事象を有害事象として CRF に記録することとした。
k) スクリーニング来院とベースライン来院を別々の日に行う場合は、該当項目を再実施することとした。
l) 外用薬の休薬が不要の場合は、スクリーニング来院とベースライン来院を同日に行うこととした。スクリーニング来院からベースライン来院までの間隔は最長 14 日 + 3 日とした。

7.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 7-3 に要約する。

米国、プエルトリコ及びカナダの 60 施設で計 2252 例の被験者がスクリーニングされた。スクリーニングで不適格者が除外された後、1668 例が無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上塗布され、安全性解析対象集団及び ITT 集団として解析された。

全体で 1668 例中 1429 例（85.7%）が試験を完了し、239 例が試験を中止した。有害事象による中止例は 22 例のみであった。

表 7-3　被験者の内訳の要約（ITT 集団）

試験の完了／中止	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレンゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）	合計 N = 1668 n（%）
完了	347 (83.6)	363 (86.4)	372 (89.6)	347 (83.0)	1429 (85.7)
中止	68 (16.4)	57 (13.6)	43 (10.4)	71 (17.0)	239 (14.3)
効果なし	1 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
有害事象	11 (2.7)	4 (1.0)	5 (1.2)	2 (0.5)	22 (1.3)
被験者からの申し出	21 (5.1)	17 (4.0)	18 (4.3)	30 (7.2)	86 (5.2)
治験実施計画書違反	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
追跡不能	31 (7.5)	32 (7.6)	19 (4.6)	34 (8.1)	116 (7.0)
その他	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
妊娠	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	7 (0.4)

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 4]

7.3 人口統計学的特性

解析対象集団、人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 7-4 及び表 7-5 に示す。
被験者の平均年齢は 18.2 歳（範囲：12～58 歳）、被験者の約半数は女性（51.3%）であった。被験者の多くは白人（1082 例、64.9%）であり、残りは黒人（277 例、16.6%）、ヒスパニック系（270 例、16.2%）、アジア系（17 例、1.0%）、その他の人種（22 例、1.3%）であった。ベースライン時の性別、年齢、人種分布、スキンフォトタイプに関して、すべての投与群で同等であった。選択基準の内容から、ベースライン時に被験者の大多数（1663 例、99.8%）が IGA スコアで中等度のざ瘡と判定され、その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 415 例（100%）、アダパレンゲル群で 420 例（100%）、BPO ゲル群で 414 例（99.8%）、ゲル基剤群で 414 例（99.5%）であった。各タイプの皮疹に関して、ベースライン時の皮疹数の中央値はいずれの投与群も同程度であった。

表 7-4　被験者の人口統計学的及び基準値の特性の要約（ITT 集団）

項目	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレンゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）	合計 N = 1668 n（%）
性別					
男性	205 (49.4)	203 (48.3)	208 (50.1)	196 (46.9)	812 (48.7)
女性	210 (50.6)	217 (51.7)	207 (49.9)	222 (53.1)	856 (51.3)
年齢（歳）					
N	415	420	415	418	1668
平均値	18.7	17.9	18.4	18.0	18.2
SD	7.14	5.40	6.55	6.09	6.33
中央値	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
最小値、最大値	12 , 58	12 , 41	12 , 56	12 , 50	12 , 58
年齢のサブグループ（歳）					
12～17	265 (63.9)	279 (66.4)	273 (65.8)	274 (65.6)	1091 (65.4)
18～64	150 (36.1)	141 (33.6)	142 (34.2)	144 (34.4)	577 (34.6)
65 以上	0	0	0	0	0
人種					
白人	273 (65.8)	281 (66.9)	258 (62.2)	270 (64.6)	1082 (64.9)
黒人	66 (15.9)	64 (15.2)	81 (19.5)	66 (15.8)	277 (16.6)
アジア系	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.2)	17 (1.0)
ヒスパニック系	67 (16.1)	66 (15.7)	65 (15.7)	72 (17.2)	270 (16.2)
その他	5 (1.2)	5 (1.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	22 (1.3)
スキンフォトタイプ					
I	16 (3.9)	15 (3.6)	15 (3.6)	9 (2.2)	55 (3.3)
II	89 (21.4)	90 (21.4)	72 (17.3)	89 (21.3)	340 (20.4)
III	140 (33.7)	140 (33.3)	138 (33.3)	149 (35.6)	567 (34.0)
IV	79 (19.0)	94 (22.4)	81 (19.5)	96 (23.0)	350 (21.0)
V	56 (13.5)	49 (11.7)	67 (16.1)	42 (10.0)	214 (12.8)
VI	35 (8.4)	32 (7.6)	42 (10.1)	33 (7.9)	142 (8.5)

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 6]

表 7-5　被験者のベースライン時のざ瘡特性の要約（ITT 集団）

	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415		アダパレンゲル N = 420		BPO ゲル N = 415		ゲル基剤 N = 418[a]		合計 N = 1668	
治験責任医師による総合評価、n（%）										
3 = 中等度	415 (100.0)		420 (100.0)		414 (99.8)		414 (99.5)		1663 (99.8)	
4 = 重度	0		0		1 (0.2)		2 (0.5)		3 (0.2)	
ベースライン皮疹数	中央値	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）	中央値	平均値（SD）
炎症性皮疹数	27.0	29.4 (7.98)	27.0	29.7 (8.21)	27.0	29.4 (8.33)	27.0	29.4 (8.22)	27.0	29.5 (8.18)
非炎症性皮疹数	44.0	51.6 (19.30)	47.0	52.3 (19.04)	46.0	52.0 (19.10)	46.0	51.5 (18.99)	46.0	51.9 (19.10)
総皮疹数	76.0	81.1 (22.04)	79.0	82.1 (21.27)	76.0	81.6 (22.13)	76.0	81.0 (21.56)	76.0	81.4 (21.73)

a) 被験者 X　　はベースライン時及びベースライン以降の IGA がなく、被験者 Y　　はベースライン時の IGA はないがベースライン以降の IGA はあった。

出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 7]

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

計 1668 例の被験者が本試験に組み入れられ、ITT 集団を構成した。その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 415 例、アダパレンゲル群で 420 例、BPO ゲル群で 415 例、ゲル基剤群で 418 例であった。計 1335 例が Per-Protocol（PP）集団の有効性解析に適格であり、その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 319 例、アダパレンゲル群で 347 例、BPO ゲル群で 346 例、ゲル基剤群で 323 例であった。ITT 集団の全 1668 例が安全性解析対象集団に含まれた。

7.4 有効性の結果

7.4.1 主要評価項目

奏効率の推移の要約を表 7-6 に示す。
12 週目（LOCF）に「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（30.1%）でアダパレンゲル群（19.8%）、BPO ゲル群（22.2%）及びゲル基剤群（11.3%）より有意に高かった（p≤0.006）。

表 7-6　奏効率の推移の要約－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル		アダパレンゲル		BPO ゲル		ゲル基剤	
	N	n（%）	N	n（%）	N	n（%）	N	n（%）
ベースライン	415	0	420	0	415	0	416[a]	0
1 週目	378	4 (1.1)	390	1 (0.3)	381	0	382	1 (0.3)
2 週目	365	4 (1.1)	388	8 (2.1)	369	8 (2.2)	374	6 (1.6)
4 週目	376	27 (7.2)	386	12 (3.1)	383	18 (4.7)	371	11 (3.0)
8 週目	340	53 (15.6)	369	38 (10.3)	371	41 (11.1)	357	19 (5.3)
12 週目	348	121 (34.8)	363	79 (21.8)	372	91 (24.5)	349	46 (13.2)
12 週目 LOCF	415	125 (30.1)	420	83 (19.8)	415	92 (22.2)	417[a]	47 (11.3)

IGA の判定が「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」を「奏効」と定義した。
12 週目 LOCF（エンドポイント）：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
a) 被験者 X　　はベースライン時及びベースライン以降の IGA がなく、被験者 Y　　はベースライン時の IGA はないがベースライン以降の IGA はあった。
出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 11]

炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約を表 7-7 に示す。

炎症性皮疹数の減少量中央値は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（16）でアダパレンゲル群（14）、BPO ゲル群（16）及びゲル基剤群（10）より高かった。アダパレン／BPO 配合ゲルとアダパレンゲル及びゲル基剤の比較は有意（p<0.001）であり、BPO ゲルとの比較はほぼ有意（p=0.068）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。

表 7-7　炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約
－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル			アダパレンゲル			BPO ゲル			ゲル基剤		
	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3
ベースライン	415	27.0	23, 35	420	27.0	23, 34	415	27.0	-9, 1	418	27.0	22, 35
1 週目	379	-7.0	-12, -2	388	-4.0	-14, -2	381	-4.0	-10, 0	383	-4.0	-9, 1
2 週目	366	-10.0	-16, -4	389	-7.0	-13, 1	371	-9.0	-14, -3	375	-7.0	-13, -1
4 週目	376	-13.0	-19, -6	387	-10.0	-16, -3	383	-12.0	-18, -5	371	-9.0	-15, -2
8 週目	341	-15.0	-21, -9	370	-13.0	-18, -6	371	-14.0	-20, -7	358	-10.5	-16, -3
12 週目	348	-17.0	-24, -11	363	-15.0	-20, -8	372	-16.0	-21, -9	349	-11.0	-17, -3
12 週目 LOCF	415	-16.0	-22, -10	420	-14.0	-20, -7	415	-16.0	-21, -7	418	-10.0	-16, -2

12 週目 LOCF（エンドポイント）：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
Q1、Q3：第 1 四分位（25 パーセント点）、第 3 四分位（75 パーセント点）
出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 12]

非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約を表 7-8 に示す。

非炎症性皮疹数の減少量中央値は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（24）でアダパレンゲル群（22）、BPO ゲル群（20）及びゲル基剤群（14）より有意に高かった（p≤0.048）。

表 7-8　非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約
－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル			アダパレンゲル			BPO ゲル			ゲル基剤		
	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3	N	中央値	Q1、Q3
ベースライン	415	44.0	36 , 62	420	47.0	37, 61	415	46.0	36, 63	418	46.0	36, 62
1 週目	379	-8.0	-16, -1	388	-4.5	-14, 2	381	-5.0	-13, 1	383	-5.0	-13, 3
2 週目	366	-12.0	-21, -2	389	-9.0	-19, 0	371	-12.0	-20, -2	375	-9.0	-17, 0
4 週目	376	-18.0	-27, -8	387	-16.0	-26, -4	383	-17.0	-25, -7	371	-13.0	-22, -2
8 週目	341	-23.0	-33, -14	370	-21.0	-31, -9	371	-19.0	-28, -8	358	-14.0	-25, -1
12 週目	348	-26.0	-37, -15	363	-23.0	-36, -13	372	-21.5	-33, -9	349	-15.0	-26, -2
12 週目 LOCF	415	-24.0	-35, -13	420	-22.0	-34, -11	415	-20.0	-32, -7	418	-14.0	-25, -1

12 週目 LOCF（エンドポイント）：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
Q1、Q3：第 1 四分位（25 パーセント点）、第 3 四分位（75 パーセント点）
出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 13]

アダパレン／BPO 配合ゲルは、ゲル基剤に比べて、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）に関しては 1 週目（p<0.001）、奏効率に関しては 4 週目（p=0.004）という有意に早い時期から効果を発揮し、その効果が試験終了時まで持続した。

7.4.2　副次評価項目

12 週目（LOCF）の炎症性皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–53.3%）でアダパレンゲル群（–41.7%）、BPO ゲル群（–47.6%）及びゲル基剤群（–30.2%）より有意に高かった（p≤0.017）。

12 週目（LOCF）の非炎症性皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–48.2%）でアダパレンゲル群（–40.8%）、BPO ゲル群（–37.2%）及びゲル基剤群（–23.2%）より有意に高かった（p≤0.007）。

12 週目（LOCF）の総皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–50.0%）でアダパレンゲル群（–41.3%）、BPO ゲル群（–41.2%）及びゲル基剤群（–26.1%）より有意に高かった（p<0.001）。

7.4.3　三次評価項目

12 週目（LOCF）の IGA の改善率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（67.8%）でアダパレンゲル群（61.1%）、BPO ゲル群（59.1%）及びゲル基剤群（45.7%）より有意に高かった（p≤0.001）。

12 週目（LOCF）に「皮疹消失」、「著しい改善」以上及び「中程度の改善」以上と評価された被験者の割合は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（73.5%）でアダパレンゲル群（65.6%）、BPO ゲル群（66.7%）及びゲル基剤群（55.0%）より有意に高かった（p≤0.008）。

7.4.4　その他の評価項目

DLQI/C-DLQI の結果はいずれの投与群も同程度であった。

しかし、評価質問票から臨床的に注目すべき結果が 2 つ得られた。質問 2（「効果についてどの程度満足しましたか」）で治療効果を測定したところ、効果的と評価した被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群（70.2%）でアダパレンゲル群（60.1%）、BPO ゲル群（61.1%）及びゲル基剤群（49.6%）より高かった。また、質問 4（「全体的にみて治療に満足していますか」）で総合満足度を測定したところ、満足した被験者及び非常に満足した被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群（77.9%）でアダパレンゲル群（66.7%）、BPO ゲル群（69.8%）及びゲル基剤群（59.1%）より高かった。

7.4.5　サブグループ解析

奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量を性別、人種別、年齢別にサブグループ解析したところ、すべてのサブグループにおいて、アダパレン／BPO 配合ゲルでは一貫して各単剤及びゲル基剤より高い効果が認められた。

7.4.6　ホルモン避妊薬投与中の被験者

ホルモン避妊薬を使用している被験者サブグループ（ホルモン避妊薬投与中の 70 例中 13 例が Ortho-Tricyclen 及び Estrostep を使用）を対象として奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量を解析したが、被験者が少数であったため結論は導き出せなかった。

7.5 安全性の結果

7.5.1　曝露状況

本試験の平均投与期間は 76～79 日であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 76.0 日、アダパレンゲル群で 77.9 日、BPO ゲル群で 79.0 日、ゲル基剤群で 76.0 日であった。各投与群の中央値は 84 日であった。

7.5.2　有害事象

すべての有害事象の要約を表 7-9 に示す。

有害事象が 1 件以上発現した被験者数はすべての投与群で同程度であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 142 例（34.2%）、アダパレンゲル群で 149 例（35.5%）、BPO ゲル群で 115 例（27.7%）、ゲル基剤群で 117 例（28.0%）であった。死亡の報告はなかった。計 6 件の重篤な有害事象が 5 例に発現し（いずれも治験薬とおそらく因果関係なし）、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2 例、アダパレンゲル群で 2 例、ゲル基剤群で 1 例であった。中止に至った有害事象が少数（1668 例中 22 例、1.3%）発現したが、その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であり、これらの事象は 2 件を除いたすべてが皮膚に関連していた。有害事象による中止例数は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（11 例、2.7%）でアダパレンゲル群（4 例、1.0%）、BPO ゲル群（5 例、1.2%）及びゲル基剤群（2 例、0.5%）よりわずかに多かった。

表 7-9　全有害事象の要約

カテゴリー	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレン ゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
有害事象の発現例数	**142 (34.2)**	**149 (35.5)**	**115 (27.7)**	**117 (28.0)**
皮膚に関連する有害事象	58 (14.0)	46 (11.0)	26 (6.3)	24 (5.7)
皮膚以外の有害事象	107 (25.8)	120 (28.6)	98 (23.6)	102 (24.4)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数	**55 (13.3)**	**40 (9.5)**	**19 (4.6)**	**17 (4.1)**
皮膚に関連する有害事象	44 (10.6)	36 (8.6)	17 (4.1)	15 (3.6)
皮膚以外の有害事象	18 (4.3)	7 (1.7)	5 (1.2)	3 (0.7)
重篤な有害事象の発現例数	**2 (0.5)**	**2 (0.5)**	**0**	**1 (0.2)**
皮膚に関連する有害事象	0	0	0	0
皮膚以外の有害事象	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
治験中止に至った有害事象の発現例数	**11 (2.7)**	**4 (1.0)**	**5 (1.2)**	**2 (0.5)**
皮膚に関連する有害事象	6 (1.4)	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)
皮膚以外の有害事象	5 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
軽度の有害事象の発現例数	**100 (24.1)**	**106 (25.2)**	**80 (19.3)**	**86 (20.6)**
中等度の有害事象の発現例数	**51 (12.3)**	**58 (13.8)**	**39 (9.4)**	**39 (9.3)**
重度の有害事象の発現例数	**8 (1.9)**	**4 (1.0)**	**5 (1.2)**	**3 (0.7)**
特に注目すべき有害事象の発現例数	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
皮膚に関連する有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚以外の有害事象	0	0	0	0

同一被験者に有害事象が複数発現した場合、皮膚のカテゴリーと皮膚以外のカテゴリーに 1 回ずつ、計 2 回計上されることがある。有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らか因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 26]

発現率が 1%以上の有害事象の要約を表 7-10 に示す。

発現率が 1%以上の有害事象の多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象（皮膚乾燥、適用部位灼熱感、接触性皮膚炎、適用部位刺激感、そう痒症、皮膚刺激）であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群で記録されたこれらの有害事象の発現率は、アダパレンゲル群と実質的に差がなく、BPO ゲル群及びゲル基剤群よりわずかに高かった。本試験で治験薬を投与された患者集団（青年及び若年成人）に予測される非特異的有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛等）の発現率は、全 4 投与群で同程度であった。サンバーンの発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（1 例、0.2%）、アダパレンゲル群（2 例、0.5%）及び BPO ゲル群（1 例、0.2%）でゲル基剤群（5 例、1.2%）より低かった。

表 7-10　いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象の要約－基本語別

基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレンゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
有害事象の総発現数	228	223	185	164
有害事象の総発現例数 [b]	**142 (34.2)**	**149 (35.5)**	**115 (27.7)**	**117 (28.0)**
皮膚乾燥	28 (6.7)	21 (5.0)	9 (2.2)	13 (3.1)
鼻咽頭炎	16 (3.9)	30 (7.1)	20 (4.8)	21 (5.0)
適用部位灼熱感	10 (2.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	10 (2.4)	12 (2.9)	2 (0.5)	3 (0.7)
上気道感染	9 (2.2)	9 (2.1)	12 (2.9)	17 (4.1)
適用部位刺激感	7 (1.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
そう痒症	7 (1.7)	4 (1.0)	7 (1.7)	3 (0.7)
頭痛	6 (1.4)	9 (2.1)	6 (1.4)	6 (1.4)
咽喉頭疼痛	6 (1.4)	3 (0.7)	6 (1.4)	4 (1.0)
副鼻腔炎	6 (1.4)	5 (1.2)	4 (1.0)	4 (1.0)
皮膚刺激	6 (1.4)	2 (0.5)	3 (0.7)	0
鼻閉	5 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.5)
月経困難症	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)
咳嗽	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	7 (1.7)
アレルギー性鼻炎	2 (0.5)	4 (1.0)	0	1 (0.2)
サンバーン	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	5 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	5 (1.2)	2 (0.5)	1 (0.2)

a) 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) 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。アダパレン／BPO ゲル群で発現数の多い順に事象を記述した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 27]

治験薬と因果関係があり発現率が 1%以上の有害事象の要約を表 7-11 に示す。

「治験薬と因果関係がある」有害事象のほとんどは軽度～中等度で、残留影響なく回復した。治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（55 例、13.3%）及びアダパレンゲル群（40 例、9.5%）で BPO ゲル群（19 例、4.6%）及びゲル基剤群（17 例、4.1%）よりわずかに多かった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち発現率が最も高かったのは皮膚乾燥であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群（6.0%）とアダパレンゲル群（4.3%）でほぼ同じ頻度であったが、BPO ゲル群（1.9%）とゲル基剤群（2.2%）ではそれより低めの頻度であった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち発現率が 2 番目に高かったのは接触性皮膚炎であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2.2%、アダパレンゲル群で 1.9%、BPO ゲル群で 0%（なし）、ゲル基剤群で 0.2%であった。

表 7-11　治験薬と因果関係があり、いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象の要約－基本語別

基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレンゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
治験薬と因果関係がある有害事象の総発現数	67	47	25	19
治験薬と因果関係がある有害事象の総発現例数 [b]	**55 (13.3)**	**40 (9.5)**	**19 (4.6)**	**17 (4.1)**
皮膚乾燥	25 (6.0)	18 (4.3)	8 (1.9)	9 (2.2)
接触性皮膚炎	9 (2.2)	8 (1.9)	0	1 (0.2)
適用部位灼熱感	9 (2.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
適用部位刺激感	7 (1.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚刺激	5 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
そう痒症	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)	3 (0.7)

a) 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) 試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 28]

重度の有害事象の要約を表 7-12 に示す。

本試験で発現した有害事象の大半は軽度ないし中等度であり、重度の事象は非常に少数であり、その発現例数は 20 例であった。重度の有害事象の発現例数は全 4 投与群で同程度であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 8 例（1.9%）、アダパレンゲル群で 4 例（1.0%）、BPO ゲル群で 5 例（1.2%）、ゲル基剤群で 3 例（0.7%）であった。重度の有害事象のほとんどは皮膚関連であり、アダパレン及び BPO の既知の刺激特性によると考えられた。

表 7-12　重度の有害事象の要約

器官別大分類／基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレン ゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
重度の有害事象の総発現数	**8**	**4**	**5**	**3**
重度の有害事象の総発現例数 [b]	**8 (1.9)**	**4 (1.0)**	**5 (1.2)**	**3 (0.7)**
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.7)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	1 (0.2)	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**0**	**0**	**0**
適用部位刺激感	2 (0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
鼻咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.2)	0
歯膿瘍	0	1 (0.2)	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**
筋痙縮	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0
感情障害	0	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
歯痛	0	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.2)**	**2 (0.5)**	**1 (0.2)**
動物咬傷	0	0	0	1 (0.2)
橈骨骨折	0	0	1 (0.2)	0
足骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
自然流産	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
腎結石症	0	0	1 (0.2)	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。
a)　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)　試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 31]

7.5.3　被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書[5.3.5.1.4 - Appendix 16.2 Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2] に示す。

7.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

重篤な有害事象はすべて皮膚以外の事象であり、治験薬との因果関係はおそらくないと判定された。計 6 件の重篤な有害事象が 5 例（5/1668 例、0.3%）に発現し、その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で自殺企図及びうつ病の悪化、アダパレンゲル群で気分障害による入院、左股関節膿瘍及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による蜂巣炎、ゲル基剤群で自然流産であった。黄色ブドウ球菌感染症と左股関節膿瘍は同一被験者の治験薬塗布部位から離れた部位に発現した。自殺企図の重篤な有害事象を来した被験者は試験を中止した。計 25 件の中止に至った有害事象が 22 例（22/1668 例、1.3%）に発現した。その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であり、治験薬投与を一時的に中断することで容易に管理できた。中止に至った皮膚以外の有害事象はほとんど発現せず、散発的であった。

7.5.5　局所刺激性

局所刺激性の徴候・症状の要約を表 7-13 に示す。

局所刺激性は紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感のスコア判定で記録した。総じて、アダパレン／BPO 配合ゲル群では他の投与群と比較してこれらの徴候・症状の発現例数が多かった。ただし、局所刺激性の徴候・症状は一過性であり（治験薬投与開始後 2 週間に最も多く発現）、ほとんどは軽度ないし中等度で、重度の症例はわずかであった。

表 7-13　局所刺激性スコアがベースラインより悪化した被験者の割合、最悪スコア（安全性解析対象集団）

最悪スコア [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 415 n（%）	アダパレンゲル N = 420 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
局所刺激性データがある被験者数	404	417	408	410
紅斑	163 (40.3)	125 (30.0)	69 (16.9)	83 (20.2)
軽度	110 (27.2)	92 (22.1)	51 (12.5)	61 (14.9)
中等度	49 (12.1)	32 (7.7)	17 (4.2)	21 (5.1)
重度	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
落屑	177 (43.8)	133 (31.9)	63 (15.4)	72 (17.6)
軽度	139 (34.4)	114 (27.3)	57 (14.0)	68 (16.6)
中等度	35 (8.7)	19 (4.6)	6 (1.5)	4 (1.0)
重度	3 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	213 (52.7)	166 (39.8)	95 (23.3)	71 (17.3)
軽度	159 (39.4)	142 (34.1)	86 (21.1)	66 (16.1)
中等度	51 (12.6)	24 (5.8)	9 (2.2)	5 (1.2)
重度	3 (0.7)	0	0	0
刺痛感／灼熱感	234 (57.9)	121 (29.0)	62 (15.2)	49 (12.0)
軽度	163 (40.3)	96 (23.0)	56 (13.7)	42 (10.2)
中等度	55 (13.6)	20 (4.8)	4 (1.0)	7 (1.7)
重度	16 (4.0)	5 (1.2)	2 (0.5)	0

a)　ベースライン後の最も高い重症度
出典：　18087 試験 [5.3.5.1.4 - Table 33]

7.5.6　サンバーン

サンバーンの発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（1 例、0.2%）、アダパレンゲル群（2 例、0.5%）、BPO ゲル群（1 例、0.2%）のいずれもゲル基剤群（5 例、1.2%）より低かった。

7.5.7　特に注目すべき有害事象

感作が疑われる症例が 2 例報告された（アダパレン／BPO 配合ゲル群とアダパレンゲル群で各 1 例）。同 2 例は再惹起を拒否した。両事象とも治験薬投与の Day 2 に発現したことから、新規の感作は否定できる。

7.5.8　妊娠

試験中に計 10 件の妊娠が報告され、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 4 件、アダパレンゲル群で 1 件、BPO ゲル群で 1 件、ゲル基剤群で 4 件であった。本試験の妊娠報告から安全上の懸念事項は認められなかった。

7.6 結論

有効性：

アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡患者の治療に有効である。

本試験の全評価項目において、ダパレン／BPO 配合ゲルの各成分が主張された効果に寄与していることが示された。

- 奏効率（「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者）：「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群で 30.1%であったのに対し、アダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群ではそれぞれ 19.8%、22.2%、11.3%であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群と各単剤群及びゲル基剤群との比較はすべて有意であった（$p \leq 0.006$）。

- 炎症性皮疹数：アダパレン／BPO 配合ゲル群とアダパレンゲル群及びゲル基剤群の比較が有意であったのに対し（$p < 0.001$）、BPO ゲル群との比較では有意ではないものの、ほぼ有意であった（$p = 0.068$）。

- 非炎症性皮疹数：アダパレン／BPO 配合ゲル群と各単剤群及びゲル基剤群との比較はすべて有意であった（$p \leq 0.048$）。

PP 集団での副次比較（炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化率、並びに総皮疹数の変化率及び変化量）及び三次比較（被験者による評価及び IGA 全評価）並びにすべての感度解析が有意（$p \leq 0.042$）であったことから、本試験の結果は頑健である。

さらに、アダパレン／BPO 配合ゲルでは、ゲル基剤に比べて、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）に関しては 1 週目（p<0.001）、奏効率に関しては 4 週目（p=0.004）という有意に早い時期から効果を発揮し、その効果が試験終了時まで持続した。

炎症性皮疹数の変化量に関するアダパレン／BPO 配合ゲルと BPO ゲルの比較はほぼ有意（p=0.068）であったが、これは炎症性皮疹数の変化率と非炎症性皮疹数及び総皮疹数の変化量及び変化率に関してアダパレン／BPO 配合ゲルが有意に優れていたこと、安全性プロファイル全体の頑健性が示されたことによってバランスがとれている。

安全性：

局所刺激性：

局所刺激性で予測される徴候・症状（紅斑、皮膚乾燥、落屑、刺痛感／灼熱感）の発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群より高かった。局所刺激性の徴候・症状のほとんどは一過性で、軽度ないし中等度であり、重度の症例はわずかであった。局所刺激性の徴候・症状は保湿剤の塗布や治療法の一時的調整によって容易に管理できた。

有害事象：

本試験では死亡の報告はなかった。計 6 件の重篤な有害事象（5 例）が発現したが、いずれも治験薬と因果関係がない皮膚以外の事象であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2 例、アダパレンゲル群で 2 例、ゲル基剤群で 1 例であった。

有害事象の総発現率は全 4 投与群で同程度であった。

治験薬と因果関係がある有害事象のほとんどは局所刺激性による事象であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群の発現率が各単剤群及びゲル基剤群よりわずかに高かった。

少数の被験者が有害事象により試験を中止したが、その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群の中止例数は各単剤群及びゲル基剤群よりわずかに多かった。

アダパレン／BPO 配合ゲルへの感作のエビデンスはみられなかった。

サンバーンの発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群及び各単剤群でゲル基剤群より低かった。

本試験の妊娠報告から安全上の懸念事項は認められなかった。

結論の要約：

アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡患者の治療に安全かつ有効である。アダパレン／BPO 配合ゲルは配合剤の各成分が主張された効果に寄与し、臨床的かつ統計学的に有意なベネフィットをもたらした。アダパレン／BPO 配合ゲルはアダパレンゲル及び BPO ゲルより好ましいベネフィット・リスク比を示した。

8　18088 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.1.5]

8.1 試験方法の概要

18088 試験の試験方法の概要を表 8-1、治験スケジュールを表 8-2 に示す。

表 8-1　18088 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者を対象としてアダパレン／過酸化ベンゾイル配合外用ゲルの有効性及び安全性をアダパレンゲル 0.1%外用ゲル、過酸化ベンゾイル 2.5%外用ゲル及び外用ゲル基剤と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験
開発の相	第 III 相
試験の目的	最長 12 週間の尋常性ざ瘡治療において、アダパレンゲル 0.1%ゲル（アダパレンゲル）、過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%ゲル（BPO ゲル）及びゲル基剤に対するアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル）の有効性の優位性を実証し、本剤の安全性を評価する。
試験デザイン	12 週間にわたる尋常性ざ瘡治療の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群試験。スクリーニング時、ベースライン時、1、2、4、8 及び 12 週目に有効性と安全性を評価した。すべての評価者は研修を受け、承認された。
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	1. 12 歳以上の男女 2. 尋常性ざ瘡と臨床診断された被験者（顔面を含む） 3. 顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）数が 20～50、ざ瘡小結節が 1 つ以下の被験者 4. 顔面（鼻を除く）の非炎症性皮疹（開放面皰及び閉鎖面皰）数が 30～100 の被験者 5. 治験責任医師による総合評価（IGA）のスコアが「3」（中等度）の被験者 6. 妊娠する可能性のある女性（初経前の女性を含む）のうち、尿妊娠検査結果が陰性の女性、又は妊娠する可能性のない女性（閉経後［本試験への組入前の 1 年以上月経がない］の女性、又は子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けた女性と定義） 7. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者（被験者が 18 歳未満又は未成年の場合、親／保護者が治験の遵守事項に従う意思があり、それが可能であること） 8. 試験への参加に同意し、承認済み同意書に署名した被験者。被験者が 18 歳未満又は未成年の場合、親／保護者による同意書への署名と併せて、アセント（Assent Form）に署名しなければならない。 9. 米国の被験者に限り、医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）について知らされている被験者。該当する場合、個人情報及びデータを共有する意思があり、承諾書に署名した被験者
除外基準	1. 小結節が 2 つ以上認められる被験者 2. ざ瘡嚢胞が認められる被験者 3. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡（塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等）又は全身療法を要する重度ざ瘡を有する被験者 4. アダパレン／BPO 配合ゲルの治験に参加したことのある被験者 5. 試験中に局所又は全身療法を要する基礎疾患を有する被験者 6. 試験中に局所又は全身療法を要する、あるいは試験の評価を妨げる可能性のある他の皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ等）を有する被験者

表 8-1　18088 試験の概要（続き）

項目	内容
	7. 試験での評価を妨げる可能性がある顎ひげ又は顔ひげのある被験者 8. ベースライン前 1 週間以内に日焼け室や日焼けランプを使用し、試験中にその使用を中止する意思のない被験者 9. ホルモン避妊薬を使用している被験者。ただし、（組入前の 6 ヵ月以上）用量が安定している被験者は認める。 10. ざ瘡管理の目的のみでホルモン避妊薬を使用している被験者 11. 試験前に禁止薬を使用し、試験中にその使用を中止する意思のない被験者 顔面用外用療法のベースライン前の休薬期間： • ざ瘡用光線療法装置（ClearLight™等）、粘着性クレンジングストリップ（Ponds®、Biore®等）、美容施術（フェイシャル、ピーリング、面皰圧出）　1 週間 • 抗炎症薬、サリチル酸（Clearasil®、Clean & Clear®等）　2 週間 • 副腎皮質ステロイド、抗生物質（BPO 含有剤［benzamycin 等］などの抗菌薬を含む）、レチノイド、亜鉛　2 週間 • その他のざ瘡外用療法（光線力学療法、レーザー療法を含む）　2 週間 全身療法のベースライン前の休薬期間： • 抗炎症薬　2 週間 • 副腎皮質ステロイド　4 週間 • 抗生物質（単純ペニシリンを除く）　4 週間 • その他のざ瘡経口薬（イソトレチノイン、抗アンドロゲン等）　6 ヵ月間 • ホルモン避妊薬の 6 ヵ月未満の使用　6 ヵ月間 α ヒドロキシ酸製剤、薬用シェービングクリーム、収斂剤、アルコール含有剤に関してはベースライン前の休薬は不要としたが、試験中の使用は禁止した。 注：推奨一日量（4000～5000 IU）までの経口ビタミン A は認めた。 全身性抗炎症薬の使用は計 14 日間まで認めたが、治験薬投与の最終 2 週間は使用しないこととした。 12. 治験薬に対して既知の過敏症を有する被験者 13. 試験の評価に影響を及ぼす可能性がある、あるいは試験中に被験者の安全性に危険を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された臨床的に重大な異常所見又は疾患（ざ瘡を除く）を有する被験者 14. 妊婦又は授乳婦 15. ベースライン前 30 日以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
被験者数	予定した被験者数：約 1656 例 スクリーニングした被験者数：1843 例 無作為割り付けした被験者数：1670 例 解析した被験者数：1670 例（包括解析［ITT］集団及び安全性解析対象集団）
被験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル） 投与経路：局所塗布 用法・用量：1 日 1 回、夜塗布 投与期間：12 週間
対照薬	アダパレンゲル、0.1% 投与経路：局所塗布

表 8-1　18088 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>用法・用量：1 日 1 回、夜塗布
投与期間：12 週間

BPO ゲル、2.5%
投与経路：局所塗布
用法・用量：1 日 1 回、夜塗布
投与期間：12 週間

ゲル基剤
投与経路：局所塗布
用法・用量：1 日 1 回、夜塗布
投与期間：12 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
主要評価項目：
奏効率－12 週目の IGA（最終観察の引き延ばし補完法［LOCF］、ITT 集団）で「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合と定義した。
皮疹数の変化量：
• 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）
• 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）

副次評価項目：
皮疹数の変化率：
• 炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）
• 非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）
• 総皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化率（LOCF、ITT 集団）

三次評価項目：
• IGA のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）
• 12 週目の被験者によるざ瘡評価（LOCF、ITT 集団）

治験責任医師によるざ瘡重症度の総合評価
<table>
<tr><th colspan="4">治験責任医師による総合評価基準</th></tr>
<tr><td rowspan="2">奏効</td><td>0</td><td>皮疹消失</td><td>色素沈着過剰や紅斑が認められることがある。</td></tr>
<tr><td>1</td><td>ほぼ皮疹消失</td><td>面皰が少数点在し、小丘疹が少数存在する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>2</td><td>軽度</td><td>容易に識別でき、顔面の半分未満にざ瘡が認められる。いくつかの面皰、いくつかの丘疹や膿疱が存在する。</td></tr>
<tr><td>3</td><td>中等度</td><td>顔面の半分以上にざ瘡が認められる。多数の面皰、丘疹、膿疱が存在する。1 つの小結節が存在することがある。</td></tr>
<tr><td>4</td><td>重度</td><td>顔面全体にざ瘡が認められる。面皰、丘疹、膿疱に覆われ、結節や嚢胞はほとんど存在しない。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 8-1　18088 試験の概要（続き）

項目	内容
	被験者によるざ瘡評価 0　完全改善 1　著明改善 2　中等度改善 3　軽度改善 4　変化なし 5　悪化 安全性 • 自発報告による有害事象 • 「0」（なし）～「3」（重度）で評価する局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感） **局所刺激性の評価** 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0　紅斑なし 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：角質層の異常な脱落 なし　0　落屑なし 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：もろくてこわばった感覚 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 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：塗布直後（5 分以内）のピリピリする感覚 なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。 その他の評価項目 • 「皮膚に関する QOL 指数」及び「小児の皮膚に関する QOL 指数」（DLQI/C-DLQI）のベースラインから 12 週目／中止時までの変化量 • 12 週目の評価質問票
主な統計手法	有効性の主要解析では、アダパレン／BPO 配合ゲルとアダパレンゲル、BPO ゲル及びゲル基剤との間で、12 週目の奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹の変化量を比較した（LOCF、ITT 集団）。多重性の調整は行わなかった。両側有意水準 0.05 で検定を行った。

表 8-1　18088 試験の概要（続き）

項目	内容
	12 週目の奏効率（LOCF、ITT 集団）については、General Association Statistic を用いて、解析施設で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により解析した。 炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインから 12 週目までの変化量（LOCF、ITT 集団）については、ベースライン時の皮疹数を共変量、治療、解析施設及びベースライン別治療を因子とした二元配置の共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。治療と実施施設の相互作用を調べ、定性的相互作用が認められた場合にはモデルに含めた。ANCOVA モデルからの残余に関して Shapiro-Wilks 検定を用いて正規性検定を実施した。正規性の仮定が棄却された場合、順位付けされたベースライン皮疹数を共変量、治療及び解析施設を因子とした二元配置の ANCOVA モデルにより、順位付けされた皮疹数の変化量について解析した。 皮疹数の変化率の副次解析、IGA のベースラインからの変化量及び被験者によるざ瘡評価の三次解析は、確認された分布に対する（RIGIT）スコアを用いて、解析施設で層別化した CMH 検定 Row Mean Difference Statistic により実施した。両側有意水準 0.05 で検定を行った。 安全性データはすべて、安全性解析対象集団を用いて要約した。局所刺激性の徴候（紅斑、落屑、皮膚乾燥）及び症状（刺痛感／灼熱感）を重症度スコア別に要約した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に全体的な有害事象の度数表を作成した。
治験責任医師	米国、カナダ、ドイツ、ハンガリー及びポーランドにおける多施設共同試験
治験実施医療機関	米国、カナダ、ドイツ、ハンガリー及びポーランドの 61 施設
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	本報告書作成時では該当なし

表 8-2　治験スケジュール

アダパレン／BPO 配合ゲル治験実施計画書（18088）来院スケジュール [a]							
実施項目	**スクリーニング来院** [l]	**ベースライン** [l]	**1 週目**	**2 週目**	**4 週目**	**8 週目**	**12 週目／中止来院** [b]
同意取得	X						
写真撮影の同意取得、HIPAA[h]	X						
人口統計学的特性	X						
既往歴	X						
薬歴	X	(X)[k]					
バイタルサイン／身体検査	X						X
選択／除外基準	X	(X)[k]					
妊娠検査 [c]		X					X
IGA（顔面）		X	X	X	X	X	X
被験者によるざ瘡評価							X
皮疹数（顔面）		X	X	X	X	X	X
皮膚状態の評価 [d]		X					
局所刺激性の評価 [e]		X[f]	X	X	X	X	X
DLQI/C-DLQI[g]		X					X
評価質問票							X
写真撮影（顔面）[h]		X					X
治験薬の交付		X			X	X	
治験薬の回収					X	X	X
投薬カレンダーの交付		X			X	X	
投薬カレンダーの回収及び調査			X	X	X	X	X
併用薬／併用処置 [i]	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [j]		(X)[k]	X	X	X	X	X
終了・中止頁							X

a)　被験者が服薬遵守しやすいように、1 週目及び 2 週目の来院日の許容範囲を±3 日、4 週目、8 週目及び 12 週目の来院日の許容範囲を±7 日とした。
b)　12 週目以前に中止した場合は、12 週目より前に実施することとした。
c)　すべての妊娠する可能性のある女性に対して、ベースライン来院及び最終来院時の妊娠検査を必須とした。試験実施中に妊娠検査を追加するかどうかは治験責任医師が判断することとした。
d)　皮膚乾燥による保湿剤の使用が必要かどうかを判断するために皮膚状態を評価することとした。
e)　各来院時に、治験責任医師が局所刺激性評価書に局所刺激性の徴候（紅斑、皮膚乾燥及び落屑）の重症度を判定・記録し、被験者による症状（刺痛感／灼熱感）の評価を記録することとした。
f)　ベースライン時の局所刺激性の徴候・症状は治験薬の初回塗布前に評価することとした。
g)　皮膚に関する QOL 指数（DLQI）及び小児の皮膚に関する QOL 指数（C-DLQI）
h)　選択された治験実施医療機関のみ。米国の治験実施医療機関に限り、HIPAA も実施。
i)　ベースライン後も継続使用した薬剤を症例報告書（CRF）の併用薬のページに記録することとした。また、ベースライン後の内科的／外科的処置を CRF の処置ページに記録することとした。
j)　同意書への署名後に発現した事象を有害事象として CRF に記録することとした。
k)　スクリーニング来院とベースライン来院を別々の日に行う場合は、該当項目を再実施することとした。
l)　外用薬の休薬が不要の場合は、スクリーニング来院とベースライン来院を同日に行うこととした。スクリーニング来院からベースライン来院までの間隔は最大 14 日＋3 日とした。

8.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 8-3 に要約する。

米国、カナダ、ドイツ、ハンガリー及びポーランドの 63 施設で計 1843 例の被験者がスクリーニングされた。61 施設で 1670 例が無作為に割り付けられた。全 1670 例に治験薬が交付され、治験薬が 1 回以上塗布された。したがって、全 1670 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団として解析された。

全体で 1670 例中 1459 例（87.4%）が試験を完了し、211 例（12.6%）が試験を中止した。有害事象による中止例は 22 例（1.3%）のみであった。

表 8-3　被験者の内訳の要約（ITT 集団）

試験の完了／中止	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）	合計 N = 1670 n（%）
完了	366 (87.4)	369 (88.3)	363 (87.5)	361 (86.4)	1459 (87.4)
中止	53 (12.6)	49 (11.7)	52 (12.5)	57 (13.6)	211 (12.6)
効果なし	0	3 (0.7)	0	5 (1.2)	8 (0.5)
有害事象	11 (2.6)	1 (0.2)	6 (1.4)	4 (1.0)	22 (1.3)
被験者からの申し出	22 (5.3)	23 (5.5)	23 (5.5)	24 (5.7)	92 (5.5)
治験実施計画書違反	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	5 (0.3)
追跡不能	18 (4.3)	19 (4.5)	22 (5.3)	20 (4.8)	79 (4.7)
その他	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
妊娠	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (0.2)

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 4]

8.3 人口統計学的特性

解析対象集団、人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 8-4 及び表 8-5 に示す。

被験者の平均年齢は 19.0 歳（範囲：12～55 歳）、被験者の 56.2%が女性であった。被験者の大半は白人（1323 例、79.2%）であり、残りは黒人（155 例、9.3%）、ヒスパニック系（97 例、5.8%）、アジア系（63 例、3.8%）、その他の人種（32 例、1.9%）であった。ベースライン時の性別、年齢、人種分布、スキンフォトタイプに関して、すべての投与群で同等であった。選択基準に規定されているとおり、ベースライン時にすべての被験者（1670 例、100%）が IGA スコアで中等度のざ瘡と判定された。各タイプの皮疹に関して、ベースライン時の皮疹数の中央値及び平均値はいずれの投与群も同程度であった。

表 8-4　被験者の人口統計学的及び基準値の特性の要約（ITT 集団）

項目	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）	合計 N = 1670 n（%）	P 値
性別						
男性	183 (43.7)	189 (45.2)	185 (44.6)	174 (41.6)	731 (43.8)	
女性	236 (56.3)	229 (54.8)	230 (55.4)	244 (58.4)	939 (56.2)	
合計	419 (100.0)	418 (100.0)	415 (100.0)	418 (100.0)	1670 (100.0)	0.745
年齢（歳）						
N	419	418	415	418	1670	0.127
平均値± SD	19.5 ± 6.70	18.5 ± 6.30	18.9 ±6.96	19.2 ± 7.23	19.0 ± 6.81	
中央値	17.0	17.0	16.0	17.0	17.0	
最小値、最大値	12 , 48	12 , 50	12 , 55	12 , 51	12 , 55	
年齢のサブグループ（歳）						
12～17	233 (55.6)	241 (57.7)	244 (58.8)	243 (58.1)	961 (57.5)	
18～64	186 (44.4)	177 (42.3)	171 (41.2)	175 (41.9)	709 (42.5)	
65 以上	0	0	0	0	0	
合計	419 (100.0)	418 (100.0)	415 (100.0)	418 (100.0)	1670 (100.0)	0.726
人種						
白人	335 (80.0)	328 (78.5)	329 (79.3)	331 (79.2)	1323 (79.2)	
黒人	37 (8.8)	37 (8.9)	39 (9.4)	42 (10.0)	155 (9.3)	
アジア系	15 (3.6)	14 (3.3)	16 (3.9)	18 (4.3)	63 (3.8)	
ヒスパニック系	22 (5.3)	31 (7.4)	22 (5.3)	22 (5.3)	97 (5.8)	
その他	10 (2.4)	8 (1.9)	9 (2.2)	5 (1.2)	32 (1.9)	
合計	419 (100.0)	418 (100.0)	415 (100.0)	418 (100.0)	1670 (100.0)	0.933
スキンフォトタイプ						
I	11 (2.6)	12 (2.9)	12 (2.9)	17 (4.1)	52 (3.1)	
II	126 (30.1)	106 (25.4)	131 (31.6)	122 (29.2)	485 (29.0)	
III	132 (31.5)	145 (34.7)	127 (30.6)	147 (35.2)	551 (33.0)	
IV	96 (22.9)	99 (23.7)	94 (22.7)	76 (18.2)	365 (21.9)	
V	34 (8.1)	32 (7.7)	27 (6.5)	35 (8.4)	128 (7.7)	
VI	20 (4.8)	24 (5.7)	24 (5.8)	21 (5.0)	89 (5.3)	
合計	419 (100.0)	418 (100.0)	415 (100.0)	418 (100.0)	1670 (100.0)	0.163

名義カテゴリー変数の P 値は、施設でコントロールする CMH 一般連関統計量に基づいた。
順序カテゴリー変数の P 値は、施設でコントロールする、分布変換スコアと比較した場合の CMH 行平均差統計量に基づいた。
連続変数の P 値は、治療と施設の 2 要因分散分析モデルに基づいた。
出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 6]

表 8-5　被験者のベースライン時のざ瘡特性の要約（ITT 集団）

	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419		アダパレンゲル N = 418		BPO ゲル N = 415		ゲル基剤 N = 418		合計 N = 1670	
治験責任医師による総合評価、n（%）										
3 =中等度	419 (100.0)		418 (100.0)		415 (100.0)		418 (100.0)		1670 (100.0)	
ベースライン皮疹数	中央値	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)
炎症性皮疹数	26.0	28.7 (7.69)	27.0	29.1 (7.84)	26.0	28.8 (7.91)	26.0	28.9 (7.69)	26.0	28.9 (7.77)
非炎症性皮疹数	45.0	51.6 (19.14)	46.0	52.5 (19.54)	45.0	50.7 (17.80)	46.0	51.8 (18.76)	45.0	51.6 (18.82)
総皮疹数	76.0	80.4 (22.20)	77.5	81.6 (22.46)	74.0	79.6 (21.60)	76.0	80.7 (22.25)	76.0	80.6 (22.12)

出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 7]

計 1670 例の被験者が本試験に組み入れられ、ITT 集団を構成した。その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 419 例、アダパレンゲル群で 418 例、BPO ゲル群で 415 例、ゲル基剤群で 418 例であった。計 1354 例が Per-Protocol（PP）集団の有効性解析に適格であり、その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 332 例、アダパレンゲル群で 331 例、BPO ゲル群で 350 例、ゲル基剤群で 341 例であった。ITT 集団の全 1670 例が安全性解析対象集団に含まれた。

8.4 有効性の結果

8.4.1　主要評価項目

奏効率の推移の要約を表 8-6 に示す。

12 週目（LOCF、ITT 集団）に「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（37.9%）でアダパレンゲル群（21.8%）、BPO ゲル群（26.7%）及びゲル基剤群（17.9%）より有意に高かった（p<0.001）。

表 8-6　奏効率の推移の要約－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
ベースライン	0	0	0	0
1 週目	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
2 週目	8 (2.1)	1 (0.3)	12 (3.2)	2 (0.5)
4 週目	27 (7.0)	9 (2.3)	26 (6.8)	10 (2.5)
8 週目	79 (21.6)	33 (9.0)	53 (14.9)	41 (11.1)
12 週目	156 (42.6)	89 (24.1)	108 (29.7)	74 (20.3)
12 週目 LOCF	159 (37.9)	91 (21.8)	111 (26.7)	75 (17.9)
12 週目(LOCF2a)	156 (37.2)	89 (21.3)	108 (26.0)	74 (17.7)
12 週目(LOCF3a)	209 (49.9)	137 (32.8)	159 (38.3)	127 (30.4)

GA の判定が「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」を「奏効」と定義した。

12 週目 LOCF：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
12 週目（LOCF2a）：感度解析として、「失敗」を 12 週目の欠測値に割り当てた。
12 週目（LOCF3a）：感度解析として、「奏効」を 12 週目の欠測値に割り当てた。
出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 11]

炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約を表 8-7 に示す。

12 週目（LOCF、ITT 集団）の炎症性皮疹数の減少量中央値は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（18）でアダパレンゲル群（15）、BPO ゲル群（16）及びゲル基剤群（12）より高かった（p<0.001）。

表 8-7　炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約
－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル		アダパレン ゲル		BPO ゲル		ゲル基剤	
	N	中央値	N	中央値	N	中央値	N	中央値
ベースライン	419	26.0	418	27.0	415	26.0	418	26.0
1 週目	392	-6.0	384	-4.0	379	-5.0	393	-4.0
2 週目	376	-11.0	376	-7.0	372	-9.0	387	-6.0
4 週目	388	-14.0	391	-10.0	385	-13.0	396	-10.0
8 週目	366	-17.0	368	-14.0	356	-15.0	371	-12.0
12 週目	366	-19.0	370	-16.0	365	-17.0	365	-14.0
12 週目 LOCF	419	-18.0	418	-15.0	415	-16.0	418	-12.0
12 週目(LOCF2b)	419	-18.0	418	-15.0	415	-16.0	418	-12.0
12 週目(LOCF3b)	419	-21.0	418	-18.0	415	-19.0	418	-15.0

12 週目 LOCF：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
12 週目（LOCF2b）：感度解析として、「失敗」から得られた皮疹数の変化量中央値を 12 週目の各群の欠測値に割り当てた。
12 週目（LOCF3b）：感度解析として、「奏効」から得られた皮疹数の変化量中央値を 12 週目の各群の欠測値に割り当てた。
出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 12]

非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約を表 8-8 に示す。
12 週目（LOCF、ITT 集団）の非炎症性皮疹数の減少量中央値は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（28）でアダパレンゲル群（24）、BPO ゲル群（23）及びゲル基剤群（18）より有意に高かった（p<0.001）。

表 8-8　非炎症性皮疹数のベースラインからの変化量中央値の推移の要約
－観察データ、12 週目は LOCF 採用（ITT 集団）

評価時点	アダパレン／BPO 配合ゲル		アダパレン ゲル		BPO ゲル		ゲル基剤	
	N	中央値	N	中央値	N	中央値	N	中央値
ベースライン	419	45.0	418	46.0	415	45.0	418	46.0
1 週目	392	-6.5	384	-5.0	379	-6.0	393	-4.0
2 週目	376	-13.0	376	-10.0	372	-11.0	387	-9.0
4 週目	388	-19.0	391	-14.0	385	-16.0	396	-13.0
8 週目	366	-25.0	368	-21.0	356	-21.0	371	-16.0
12 週目	366	-30.0	370	-25.0	365	-25.0	365	-20.0
12 週目 LOCF	419	-28.0	418	-24.0	415	-23.0	418	-18.0
12 週目(LOCF2b)	419	-27.0	418	-23.0	415	-21.0	418	-17.0
12 週目(LOCF3b)	419	-32.0	418	-27.0	415	-27.0	418	-23.0

12 週目 LOCF：試験中の最後に得られたデータ。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を用いた。
12 週目（LOCF2b）：感度解析として、「失敗」から得られた皮疹数の変化量中央値を 12 週目の各群の欠測値に割り当てた。
12 週目（LOCF3b）：感度解析として、「奏効」から得られた皮疹数の変化量中央値を 12 週目の各群の欠測値に割り当てた。
出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 13]

アダパレン／BPO 配合ゲルは、ゲル基剤に比べて、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）に関しては 1 週目（p<0.001）、奏効率に関しては 2 週目（p=0.042）という有意に早い時期から効果を発揮し、その効果が試験終了時まで持続した。

8.4.2　副次評価項目

12 週目（LOCF、ITT 集団）の炎症性皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–61.7%）でアダパレンゲル群（–50.1%）、BPO ゲル群（–52.2%）及びゲル基剤群（–40.8%）より有意に高かった（p<0.001）。

12 週目（LOCF、ITT 集団）の非炎症性皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–55.6%）でアダパレンゲル群（–46.0%）、BPO ゲル群（–44.1%）及びゲル基剤群（–32.3%）より有意に高かった（p<0.001）。

12 週目（LOCF、ITT 集団）の総皮疹数の平均変化率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（–57.7%）でアダパレンゲル群（–47.5%）、BPO ゲル群（–47.2%）及びゲル基剤群（–35.2%）より有意に高かった（p<0.001）。

8.4.3　三次評価項目

12 週目（LOCF、ITT 集団）の IGA の改善率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（74.9%）でアダパレンゲル群（62.4%）、BPO ゲル群（58.8%）及びゲル基剤群（52.6%）より有意に高かった（p≤0.001）。

12 週目（LOCF、ITT 集団）に「皮疹消失」、「著しい改善」以上及び「中程度の改善」以上と評価した被験者の割合は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（78.5%）でアダパレンゲル群（70.7%）、BPO ゲル群（66.8%）及びゲル基剤群（56.3%）より有意に高かった（p≤0.006）。

8.4.4　その他の評価項目

DLQI/C-DLQI の結果はいずれの投与群も同程度であった。

評価質問票から臨床的に注目すべき結果が 3 つ得られた。質問 2（「効果についてどの程度満足しましたか」）で治療効果を測定したところ、効果的と評価した被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群（70.8%）でアダパレンゲル群（61.7%）、BPO ゲル群（58.2%）及びゲル基剤群（45.3%）より高かった。また、質問 4（「全体的にみて治療に満足していますか」）で総合満足度を測定したところ、満足した被験者及び非常に満足した被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群（75.6%）でアダパレンゲル群（67.3%）、BPO ゲル群（61.8%）及びゲル基剤（群 55.7%）より高かった。さらに、質問 5（「治療を始めてから自分自身についてどう感じますか」）で治療に対する被験者の反応を測定したところ、自己認識が向上した被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群（77.7%）でアダパレンゲル群（71.5%）、BPO ゲル群（69.6%）及びゲル基剤群（58.2%）より高かった。

8.4.5　サブグループ解析

奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量を性別、人種別、年齢別にサブグループ解析したところ、すべてのサブグループにおいて、アダパレン／BPO 配合ゲルでは一貫して各単剤及びゲル基剤より高い効果が認められた。

8.4.6　ホルモン避妊薬投与中の被験者

ホルモン避妊薬を使用している被験者サブグループ（ホルモン避妊薬投与中の 116 例中 7 例が Ortho-Tricyclen 及び Estrostep を使用）を対象として奏効率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化量を解析したが、被験者が少数であったため結論は導き出せなかった。

8.5 安全性の結果

8.5.1　曝露状況

本試験の 4 投与群の平均投与期間は 78.2～78.7 日であり、各投与群の中央値は 84 日であった。

8.5.2　有害事象

すべての有害事象の要約を表 8-9 に示す。

有害事象が 1 件以上発現した被験者数はすべての投与群で同程度であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 199 例（47.5%）、アダパレンゲル群で 162 例（38.8%）、BPO ゲル群で 137 例

（33.0%）、ゲル基剤群で 115 例（27.5%）であった。死亡の報告はなかった。計 9 件の重篤な有害事象が 7 例に発現し（いずれも治験薬との因果関係なし）、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 3 例、アダパレンゲル群で 1 例、BPO ゲル群で 1 例、ゲル基剤群で 2 例であった。中止に至った有害事象が少数（1670 例中 22 例、1.3%）発現したが、その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であった。有害事象による中止例数は、アダパレン／BPO 配合ゲル群（11 例、2.6%）でアダパレンゲル群（1 例、0.2%）、BPO ゲル群（6 例、1.4%）及びゲル基剤群（4 例、1.0%）より多かった。

表 8-9　全有害事象の要約

カテゴリー	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
有害事象の発現例数	199 (47.5)	162 (38.8)	137 (33.0)	115 (27.5)
皮膚に関連する有害事象	120 (28.6)	90 (21.5)	53 (12.8)	41 (9.8)
皮膚以外の有害事象	138 (32.9)	109 (26.1)	103 (24.8)	89 (21.3)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数	131 (31.3)	81 (19.4)	54 (13.0)	34 (8.1)
皮膚に関連する有害事象	114 (27.2)	75 (17.9)	46 (11.1)	33 (7.9)
皮膚以外の有害事象	35 (8.4)	14 (3.3)	11 (2.7)	4 (1.0)
重篤な有害事象の発現例数	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
皮膚に関連する有害事象	0	0	0	0
皮膚以外の有害事象	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
治験中止に至った有害事象の発現例数	11 (2.6)	1 (0.2)	6 (1.4)	4 (1.0)
皮膚に関連する有害事象	7 (1.7)	0	5 (1.2)	4 (1.0)
皮膚以外の有害事象	7 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
軽度の有害事象の発現例数	166 (39.6)	125 (29.9)	107 (25.8)	86 (20.6)
中等度の有害事象の発現例数	65 (15.5)	57 (13.6)	38 (9.2)	35 (8.4)
重度の有害事象の発現例数	5 (1.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	6 (1.4)
特に注目すべき有害事象の発現例数	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
皮膚に関連する有害事象	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
皮膚以外の有害事象	0	0	0	0

同一被験者に有害事象が複数発現した場合、皮膚のカテゴリーと皮膚以外のカテゴリーに 1 回ずつ、計 2 回計上されることがある。
有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 25]

発現率が 1%以上の有害事象の要約を表 8-10 に示す。

発現率が 1%以上の有害事象の多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象（皮膚乾燥、適用部位灼熱感、適用部位刺激感、接触性皮膚炎、紅斑、皮膚落屑）であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群で記録されたこれらの有害事象の発現率はアダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群より高かった。発現率が最も高かったのは皮膚乾燥であった（アダパレン／BPO 配合ゲル群 21.5%、アダパレンゲル群 14.4%、BPO ゲル群 8.4%、ゲル基剤群 5.3%）。本試験で治験薬を投与された患者集団（青年及び若年成人）に予測される非特異的有害事象（頭痛、上気道

感染、鼻咽頭炎等）の発現率は、全 4 投与群で同程度であった。サンバーンの総発現数は少なく、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 5 例（1.2%）、アダパレンゲル群で 2 例（0.5%）、BPO ゲル群で 0 例、ゲル基剤群で 2 例（0.5%）であった。

表 8-10　いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象の要約－基本語別

器官別大分類／基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
有害事象の総発現数	379	302	222	202
有害事象の総発現例数 [b]	199 (47.5)	162 (38.8)	137 (33.0)	115 (27.5)
皮膚および皮下組織障害	120 (28.6)	90 (21.5)	53 (12.8)	41 (9.8)
皮膚乾燥	90 (21.5)	60 (14.4)	35 (8.4)	22 (5.3)
接触性皮膚炎	9 (2.1)	3 (0.7)	2 (0.5)	9 (2.2)
皮膚落屑	9 (2.1)	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)
紅斑	9 (2.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
そう痒症	7 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
皮膚刺激	6 (1.4)	8 (1.9)	3 (0.7)	2 (0.5)
アトピー性皮膚炎	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	62 (14.8)	54 (12.9)	49 (11.8)	38 (9.1)
上気道感染	18 (4.3)	18 (4.3)	10 (2.4)	11 (2.6)
鼻咽頭炎	17 (4.1)	17 (4.1)	9 (2.2)	8 (1.9)
インフルエンザ	4 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.7)	5 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	4 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
副鼻腔炎	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.2)
気管支炎	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (1.2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (7.9)	15 (3.6)	6 (1.4)	4 (1.0)
適用部位灼熱感	15 (3.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
適用部位刺激感	14 (3.3)	3 (0.7)	2 (0.5)	0
発熱	0	5 (1.2)	0	2 (0.5)
神経系障害	25 (6.0)	15 (3.6)	21 (5.1)	24 (5.7)
頭痛	20 (4.8)	14 (3.3)	18 (4.3)	18 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	21 (5.0)	15 (3.6)	14 (3.4)	13 (3.1)
サンバーン	5 (1.2)	2 (0.5)	0	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (3.6)	16 (3.8)	16 (3.9)	10 (2.4)
咳嗽	7 (1.7)	5 (1.2)	7 (1.7)	3 (0.7)
咽喉頭疼痛	5 (1.2)	5 (1.2)	4 (1.0)	3 (0.7)
胃腸障害	10 (2.4)	11 (2.6)	8 (1.9)	13 (3.1)
生殖系および乳房障害	8 (1.9)	4 (1.0)	5 (1.2)	4 (1.0)
月経困難症	7 (1.7)	1 (0.2)	5 (1.2)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2)	4 (1.0)	5 (1.2)	7 (1.7)
精神障害	5 (1.2)	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.7)
免疫系障害	4 (1.0)	5 (1.2)	0	4 (1.0)
季節性アレルギー	4 (1.0)	4 (1.0)	0	4 (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。
a)　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)　試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 26]

治験薬と因果関係があり発現率が 1%以上の有害事象の要約を表 8-11 に示す。

「治験薬と因果関係がある」有害事象のほとんどは軽度～中等度で、残留影響なく回復した。治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 131 例（31.3%）、アダパレンゲル群で 81 例（19.4%）、BPO ゲル群で 54 例（13.0%）、ゲル基剤群で 34 例（8.1%）であった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち発現率が最も高かったのは皮膚乾燥であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群（21.2%）とアダパレンゲル群（14.1%）でほぼ同じ頻度であったが、BPO ゲル群（8.4%）とゲル基剤群（5.3%）ではそれより低めの頻度であった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち発現例数が 2 番目に多かったのは適用部位灼熱感であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 15 例（3.6%）、アダパレンゲル群で 3 例（0.7%）、BPO ゲル群で 1 例（0.2%）、ゲル基剤群で 1 例（0.2%）であった。

表 8-11　治験薬と因果関係があり、いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象の要約
－基本語別

基本語 [a]	**アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）**	**アダパレンゲル N = 418 n（%）**	**BPO ゲル N = 415 n（%）**	**ゲル基剤 N = 418 n（%）**
治験薬と因果関係がある有害事象の総発現数	175	99	65	39
治験薬と因果関係がある有害事象の総発現例数 [b]	131 (31.3)	81 (19.4)	54 (13.0)	34 (8.1)
皮膚乾燥	89 (21.2)	59 (14.1)	35 (8.4)	22 (5.3)
適用部位灼熱感	15 (3.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
適用部位刺激感	14 (3.3)	3 (0.7)	2 (0.5)	0
接触性皮膚炎	9 (2.1)	1 (0.2)	0	4 (1.0)
紅斑	9 (2.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚落屑	9 (2.1)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)
皮膚刺激	6 (1.4)	8 (1.9)	3 (0.7)	2 (0.5)
そう痒症	5 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0

a)　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)　試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 27]

重度の有害事象の要約を表 8-12 に示す。

本試験で発現した有害事象の大半は軽度ないし中等度であり、重度の事象は非常に少数であった。計 20 件の重度の事象が 17 例で報告された。重度の有害事象の発現例数は全 4 投与群で同程度であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 5 例（1.2%）、アダパレンゲル群で 2 例（0.5%）、BPO ゲル群で 4 例（1.0%）、ゲル基剤群で 6 例（1.4%）であった。重度の有害事象のほとんどはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性によると考えられた。

表 8-12　重度の有害事象の要約

器官別大分類／基本語 [a]	アダパレン／BPO 配合ゲル N = 419 n（%）	アダパレンゲル N = 418 n（%）	BPO ゲル N = 415 n（%）	ゲル基剤 N = 418 n（%）
重度の有害事象の総発現数	5	4	4	7
重度の有害事象の総発現例数 [b]	5 (1.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	6 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
適用部位刺激感	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
適用部位灼熱感	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	4 (1.0)
虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0
膀胱感染	0	0	1 (0.2)	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0	0	0
側弯症	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.2)
頚椎骨折	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)	0	0
統合失調感情障害	0	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
皮膚刺激	0	1 (0.2)	0	0
紅斑	0	0	1 (0.2)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)
ざ瘡	0	0	0	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。
a)　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)　試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
有害事象名は MedDRA Version 6.1 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：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 30]

8.5.3　被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.1.5 - Appendix 16.2 Listing 16.2.7.2.2 及び Listing 16.2.7.2.3] に示す。

8.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

重篤な有害事象はすべて皮膚以外の事象であり、治験薬との因果関係はおそらくない又は明らかにないと判定された。計 9 件の重篤な有害事象が 7 例（7/1670 例、0.4%）に発現し、その内訳は、アダパレン／BPO 配合ゲル群の 3 例がそれぞれ虫垂炎、せつ、側弯症、アダパレンゲル群の 1 例が統合失調感情障害（3 エピソード）、BPO ゲル群の 1 例が自然流産、ゲル基剤群の 2 例がそれぞれ四肢膿瘍及び頚椎骨折であった。計 28 件の中止に至った有害事象が 22 例（22/1670 例、

1.3%）に発現した。その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であり、保湿剤の塗布及び／又は治験薬投与の一時的中断で管理された。中止に至った皮膚以外の有害事象はほとんど発現せず、散発的であった。

8.5.5　局所刺激性

局所刺激性の徴候・症状の要約を表 8-13 に示す。

局所刺激性は紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感のスコア判定で評価した。総じて、アダパレン／BPO 配合ゲル群では他の投与群と比較してこれらの徴候・症状の発現例数が多かった。ただし、局所刺激性の徴候・症状は一過性であり（治験薬投与開始後 2 週間に最も多く発現）、ほとんどは軽度ないし中等度で、重度の症例はわずかであった。

表 8-13　局所刺激性スコアがベースラインより悪化した被験者の割合、最悪スコア（安全性解析対象集団）

最悪スコア	アダパレン／BPO 配合ゲル	アダパレン ゲル	BPO ゲル	ゲル基剤
局所刺激性データがある被験者数（N）	413	412	408	414
紅斑、n（%）	210 (50.8)	160 (38.8)	91 (22.3)	110 (26.6)
1 =軽度	121 (29.3)	110 (26.7)	64 (15.7)	82 (19.8)
2 =中等度	81 (19.6)	48 (11.7)	23 (5.6)	28 (6.8)
3 =重度	8 (1.9)	2 (0.5)	4 (1.0)	0
落屑、n（%）	219 (53.0)	175 (42.5)	88 (21.6)	64 (15.5)
1 =軽度	151 (36.6)	141 (34.2)	77 (18.9)	58 (14.0)
2 =中等度	59 (14.3)	32 (7.8)	9 (2.2)	6 (1.4)
3 =重度	9 (2.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
皮膚乾燥、n（%）	274 (66.3)	218 (52.9)	134 (32.8)	97 (23.4)
1 =軽度	178 (43.1)	163 (39.6)	108 (26.5)	80 (19.3)
2 =中等度	82 (19.9)	49 (11.9)	23 (5.6)	15 (3.6)
3 =重度	14 (3.4)	6 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
刺痛感／灼熱感、n（%）	275 (66.6)	171 (41.5)	88 (21.6)	53 (12.8)
1 =軽度	157 (38.0)	129 (31.3)	69 (16.9)	46 (11.1)
2 =中等度	84 (20.3)	38 (9.2)	18 (4.4)	7 (1.7)
3 =重度	34 (8.2)	4 (1.0)	1 (0.2)	0

N = データのある総被験者数、n = ベースラインより悪いデータがある被験者数
最悪スコア：ベースライン後の重症度が最も高いデータ
出典：　18088 試験 [5.3.5.1.5 - Table 32]

8.5.6　サンバーン

サンバーンの有害事象が 9 例（0.5%）に発現し、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 5 例、アダパレンゲル群で 2 例、BPO ゲル群で 0 例、ゲル基剤群で 2 例であった。サンバーン症例のほとんどは、米国南西部に在住する被験者で試験開始後 3 週間（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの

間）に発現していた。いずれのサンバーン症例も軽度ないし中等度であり、非重篤であったため中止には至らず、治験薬投与の継続中に回復した。

8.5.7　特に注目すべき有害事象

感作が疑われる症例が計 3 例報告され、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2 例、BPO ゲル群で 1 例であった。1 例はアダパレン／BPO 配合ゲルへの感作が確認されたが、再惹起による原因成分の特定は行われなかった。別の 1 例はアダパレン／BPO 配合ゲルへの感作を示さなかった。残りの 1 例は再惹起により BPO ゲルへの感作を特定できなかった。

8.5.8　妊娠

試験中に計 7 件の妊娠が報告され、アダパレンゲル群で 2 件、BPO ゲル群で 3 件、ゲル基剤群で 2 件であった。本試験の妊娠報告から安全上の懸念事項は認められなかった。

8.6 結論

有効性：

アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡患者の治療に有効である。

本試験の全評価項目において、アダパレン／BPO 配合ゲルの各成分が主張された効果に寄与していることが ITT 集団で示され、PP 集団解析及びすべての感度解析で確認された。

- 奏効率（「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者）：「皮疹消失」又は「ほぼ皮疹消失」と判定された被験者の割合はアダパレン／BPO 配合ゲル群で 37.9%であったのに対し、アダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群ではそれぞれ 21.8%、26.7%、17.9%であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群と各単剤群及びゲル基剤群との比較はすべて有意であった（$p<0.001$、ITT 集団、LOCF）。

- 炎症性皮疹数：アダパレン／BPO 配合ゲル群と各単剤群及びゲル基剤群との比較はすべて有意であった（$p<0.001$、ITT 集団、LOCF）。

- 非炎症性皮疹数：アダパレン／BPO 配合ゲル群と各単剤群及びゲル基剤群との比較はすべて有意であった（$p<0.001$、ITT 集団、LOCF）。

副次比較（炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の変化率、並びに総皮疹数の変化率及び変化量）が有意（$p<0.001$）であったことから、本試験の結果は頑健である。被験者による評価及び IGA 全評価の三次比較も有意であった（$p\leq0.006$）。

さらに、アダパレン／BPO 配合ゲルは、ゲル基剤に比べて、すべての皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）に関しては 1 週目（p<0.001）、奏効率に関しては 2 週目（p=0.042）という有意に早い時期から効果を発揮し、その効果が試験終了時まで持続した。

安全性：

有害事象：

本試験では死亡の報告はなかった。計 9 件の重篤な有害事象（7 例）が発現したが、いずれも治験薬と因果関係がない皮膚以外の事象であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 3 例、アダパレンゲル群で 1 例、BPO ゲル群で 1 例、ゲル基剤群で 2 例であった。

有害事象の総発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群で各単剤群及びゲル基剤より高かった。有害事象のほとんどはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象で、重症度は軽度ないし中等度であり、容易に管理できた。

治験薬と因果関係がある有害事象のほとんどは局所刺激性による事象（主に皮膚乾燥）であり、アダパレン／BPO 配合ゲル群の発現率が各単剤群及びゲル基剤群より高かった。

22 例の被験者が有害事象により試験を中止したが、その多くはアダパレン及び BPO の既知の刺激特性による事象であった。アダパレン／BPO 配合ゲル群の中止例数は各単剤群及びゲル基剤群よりわずかに多かった。

感作が疑われる症例が計 3 例報告され、アダパレン／BPO 配合ゲル群で 2 例、BPO ゲル群で 1 例であった。1 例はアダパレン／BPO 配合ゲルへの感作が確認されたが、再惹起による原因成分の特定は行われなかった。別の 1 例はアダパレン／BPO 配合ゲルへの感作を示さなかった。残りの 1 例は再惹起により BPO ゲルへの感作を特定できなかった。

サンバーンの総発現率は低かった。いずれも軽度ないし中等度で、治験薬投与中に回復した。

本試験の妊娠報告から安全上の懸念事項は認められなかった。

局所刺激性：

局所刺激性で予測される徴候・症状（紅斑、皮膚乾燥、落屑、刺痛感／灼熱感）の発現率は、アダパレン／BPO 配合ゲル群でアダパレンゲル群、BPO ゲル群及びゲル基剤群より高かった。局所刺激性の徴候・症状のほとんどは一過性で、軽度ないし中等度であり、重度の症例はわずかであった。局所刺激性の徴候・症状は保湿剤の塗布及び／又は治療法の一時的調整によって管理可能であった。

結論の要約：

アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡患者に 1 日 1 回塗布する非抗菌性治療薬として安全かつ有効である。アダパレン／BPO 配合ゲルは配合剤の各成分が主張された効果に寄与し、臨床的かつ統計学的に有意なベネフィットをもたらした。アダパレン／BPO 配合ゲルはアダパレンゲル及び BPO ゲルより好ましいベネフィット・リスク比を示す。

9　27125 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.5.2.1]

9.1 試験方法の概要

27125 試験の試験方法の概要を表 9-1、治験スケジュールを表 9-2 に示す。

表 9-1　27125 試験の概要

項目	内容
治験の標題	GK530G（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合剤）の尋常性ざ瘡患者を対象とした長期投与試験
開発の相	第 III 相
試験の目的	• 主目的：尋常性ざ瘡患者において長期投与（最長 12 ヵ月）した場合のアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合ゲルの安全性を評価すること。 • 副次的目的：長期投与におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの有効性を評価すること。
試験デザイン	多施設、非盲検、非比較、長期投与試験
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	1) スクリーニング時に 12 歳以上の尋常性ざ瘡の男性又は女性。 2) 顔面の尋常性ざ瘡と臨床的に診断され、前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹（開放性及び閉鎖性面皰）が計 20 個以上、炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節）が計 12 個以上 100 個以下であること。 3) 治験実施計画書に記した全ての来院スケジュール、実施規定を順守する意思のあること。 4) 20 歳以上の場合：治験開始前のスクリーニング時に、同意説明文書の内容を理解した上で同意書に署名できること。 5) 20 歳未満の場合：親若しくは法定代理人が治験実施計画書の規定を順守し、スクリーニング時に同意説明文書を理解して同意書に署名できること。被験者自身もスクリーニング時にアセント文書に署名する必要がある。 6) 女性の場合：妊娠が不可能（閉経後、つまり特別な医学的原因なくスクリーニング前 1 年間に月経がないこと、又は子宮摘出後や両側の卵巣摘出後）であるか、若しくは、妊娠は可能であるが、スクリーニング時とベースライン時の両方で尿妊娠検査が陰性で、かつ、a)若しくは b)のいずれかの条件を満たす場合： a) ベースライン前 1 ヵ月間と治験期間中を通じて性交渉を避けること。 b) 効果が高く承認されている避妊法を治験期間中使用し続けることに同意すること。効果の高い避妊法とは以下のいずれかを指す： i) 両側卵管結紮術。 ii) ベースラインの 1 ヵ月以上前から安定投与量で避妊薬（エストロゲン剤及びプロゲステロン剤）の併用内服療法、インプラント療法、若しくは注射療法を受けている。 iii) ベースラインの 1 ヵ月以上前からホルモン付加子宮内避妊具（IUD）を挿入している。 iv) 性交渉のパートナーがベースラインの 3 ヵ月以上前に精管切除術を受けている。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。 1. 3 個以上の結節性のざ瘡皮疹又は 1 個以上の嚢腫がある場合。 2. 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、その他の薬剤性ざ瘡と診断される場合。

表 9-1　27125 試験の概要（続き）

項目	内容
	3. 皮膚にざ瘡以外の臨床上の異常所見・状態（例：アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ）があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 4. 多毛、色素異常、傷、瘢痕又は刺青などが顔面にあり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 5. コントロール不良・重症の疾患や内科的・外科的異常があり、それらが治験実施計画書に記された評価に影響する可能性がある、若しくは治験に参加することによって被験者が危険にさらされる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合。 6. 治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーがある、若しくは過敏に反応することが既にわかっていたり、疑われたりする場合。 7. スクリーニング時やベースライン時に行う臨床検査、身体所見、バイタルサインに異常所見があり、治験責任（分担）医師が治験に参加させるのは適切でないと判断した場合。 8. 過度の日光曝露や日焼けサロンなどの人工的日焼けをベースライン前の 1 週間以内に受けた場合や、治験期間中それらを避けることに同意しない場合。 9. 妊娠中や授乳中の女性。 10. 治験期間中に妊娠を希望する女性。 11. 現在若しくはベースライン前の 1 ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である若しくは参加していた場合や、現在、参加した治験の規定する除外期間に該当する場合。 12. ベースラインまでに受けていた下記の治療について、下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合： a) 顔面（前額・両頬・鼻・下顎）への外用治療・施術 i) ざ瘡への光線治療、接着テープ型のクレンジング剤、その他の美容的施術（フェイシャルトリートメント、面皰圧出など）　1 週間 ii) 副腎皮質ホルモン、抗生物質（抗菌剤を含む）、亜鉛、抗炎症剤、サリチル酸　2 週間 iii) レチノイド（ビタミン A を含む）　4 週間 iv) その他の抗ざ瘡外用治療（ビタミン剤は除く）　4 週間 v) その他の顔面への局所治療：ピーリング、レーザー、光線力学的療法　4 週間 vi) 収斂剤（アストリンゼント）や研磨剤　4 週間 b) 全身的療法： i) 副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、生物学的製剤　4 週間 ii) 抗生物質（ペニシリンを除く）　4 週間 iii) イソトレチノイン　24 週間 iv) 抗男性ホルモン剤　24 週間 v) ざ瘡治療を目的にした経口避妊薬使用　24 週間 vi) その他のざ瘡治療薬（ビタミン剤とシステインを除く）　4 週間 13. 治験期間中は禁止薬剤を使わないことに同意できない場合 14. ICH-GCP ガイドライン 1.61 項に規定の社会的に弱い立場にある者（自由意思が束縛される者など）の場合
被験者数	予定した被験者数：400 例 割付／解析された被験者数：436 例

表 9-1　27125 試験の概要（続き）

項目	内容
治験薬	アダパレン 0.1%と BPO 2.5%を含有する水溶性ゲル
投与経路	前額、両頬、鼻及び顎に塗布
用法・用量	1 日 1 回、夕方～就寝前塗布
投与期間	最長 12 ヵ月
評価項目	安全性 • 有害事象 • 局所刺激性評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感） • 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 • 身体所見 有効性 • 皮疹数（総皮疹、炎症性皮疹、非炎症性皮疹）のベースラインからの減少率（パーセンテージ） その他 • 被験者の満足度をビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて評価
主な統計手法	安全性解析対象集団（組入後に治験薬を 1 回以上塗布した全被験者）に基づいて全ての統計解析を行った。被験者の背景、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、既往歴、前治療、併用治療、服薬遵守について記述統計量を用いて要約した。 • 有効性評価項目（副次的）：総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、皮疹数のベースラインからの変化量、ベースラインからの減少率について、各来院時に収集したデータの記述統計量を用いて要約した。皮疹の臨床反応を 4 段階［「無効」（25%未満の減少）から「著効」（75%以上の減少）まで］に分類した。 • 安全性評価：有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 15.0 版の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替え、記述的に分析した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を全体及び期間別に要約し、性別と年齢別によるサブグループ解析を実施した。重篤な TEAE、治験薬と因果関係がある TEAE、重度の TEAE、試験中止に至った TEAE も記述的に要約した。局所刺激性を来院日別及び最も悪い反応別に記述的に要約した。血液学的検査及び血液生化学的検査のデータを、来院日別に要約し、ベースラインから各測定時点までの変化量を記述した。さらに、基準値の範囲内、低値、高値を示した被験者の頻度を来院日別に要約し、ベースラインから各来院日までのシフトテーブルを作成した。尿検査の項目を来院日別に記述的に要約した。バイタルサインと身体所見も記述的に要約した。 • その他の評価項目：被験者満足度を示す VAS データを記述統計量を用いて要約した。
治験実施医療機関	国内 20 施設
治験実施期間	2013 年 5 月 16 日～2014 年 7 月 18 日
公表文献	該当なし

表 9-2　治験スケジュール

■：必須　□：必要に応じて

来院日												
	スクリーニング[a]	**ベースライン**	**1/2 週 ±3 日**	**4 週 ±3 日**	**2 ヵ月 ±7 日**	**3 ヵ月 ±7 日**	**4/5 ヵ月 ±7 日**	**6 ヵ月 ±7 日**	**7/8 ヵ月 ±7 日**	**9 ヵ月 ±7 日**	**10/11 ヵ月 ±7 日**	**最終（12 ヵ月±7 日又は治験中止日）**
説明と同意	■							■[b]				
人口統計学的特性、既往歴	■											
治療・療法歴	■											
選択・除外基準	■	■										
局所刺激性評価		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
身体所見	■	■				■		■		■		■
バイタルサイン	■					■		■		■		■
臨床検査	■					■		■		■		■
尿妊娠検査	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	□	■
有害事象		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
顔面皮疹数計測	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
治験薬の配布（D）・返却（A）		D		D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	D/A	A
併用薬・併用療法	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
塗布カレンダー		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
被験者満足度評価						■		■		■		■
終了・中止用紙記入												■
写真撮影[c]		■	■	■		■		■		■		■

一般注意事項：1 週を 7 日、1 ヵ月を 30 日とした。

a) スクリーニングとベースラインの間は最大 14 日間とした。

b) 6 ヵ月目に同意の再確認を行った。

c) 一部の施設のみ：写真撮影の説明と同意は、治験全般の説明と同意と同時に行った。撮影は、ベースライン時、2、4 週、3、6、9 ヵ月及び最終日に実施した。

9.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 9-1 に要約する。

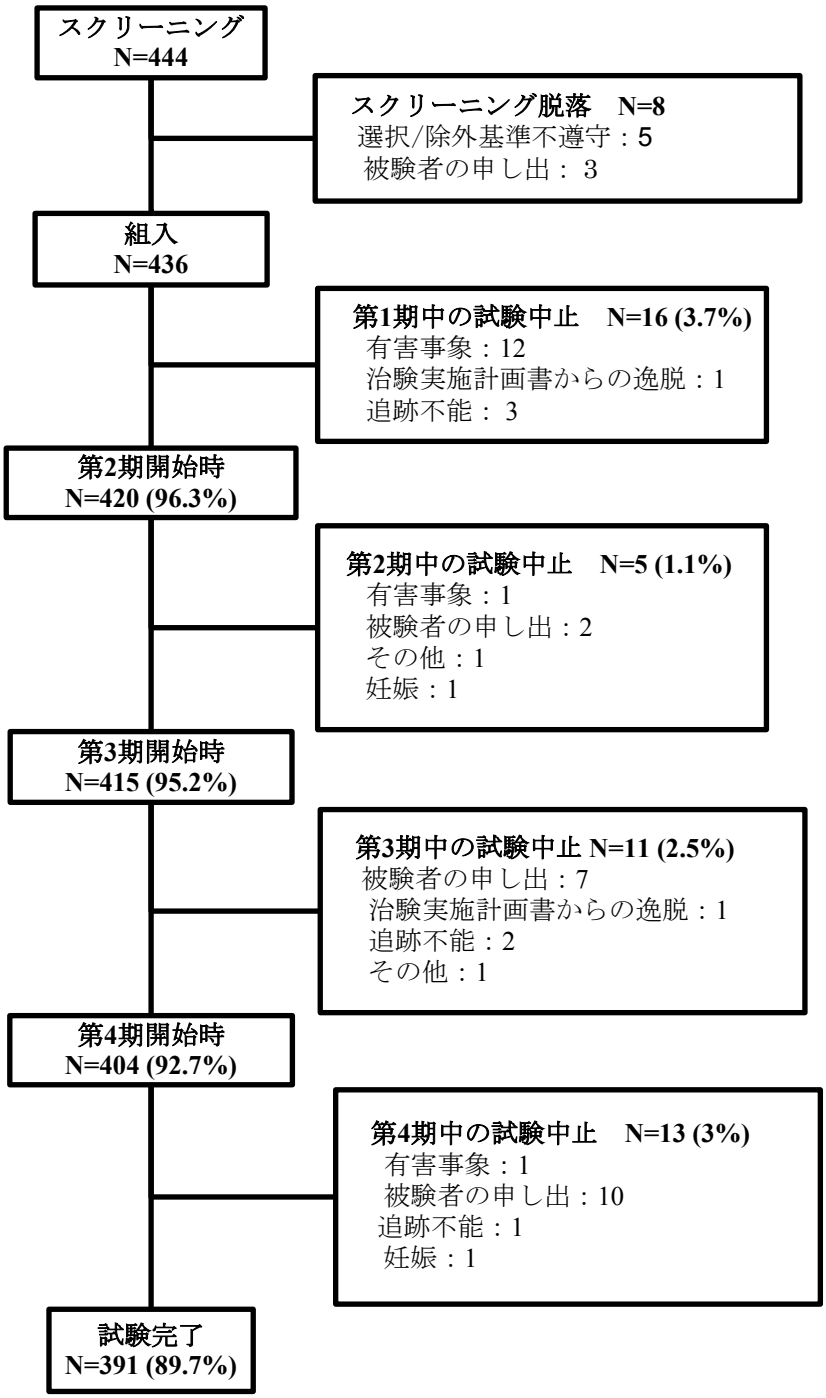
本試験では 444 例がスクリーニングされ、436 例が試験に組み入れられた。

試験中止率は試験期間を通して低かった。図 9-1 に示すとおり、被験者の大半が試験を完了し［391 例（89.7%）］、45 例（10.3%）が試験を中止した。中止例数は第 1 期が 16 例（3.7%）、第 3 期が 11 例（2.5%）、第 4 期が 13 例（3%）であり、同程度であった。第 2 期の中止例数は 5 例（1.1%）であり、他の期より少なかった。

試験中止の主な理由は以下のとおりであった。

- 被験者の申し出［19 例（4.4%）］、主として第 4 期［10 例（2.3%）］
- 治験薬投与中の有害事象（TEAE）［14 例（3.2%）］、主として第 1 期［12 例（2.8%）］
- 追跡不能［6 例（1.4%）］、第 1、3、4 期に均等に分散

図 9-1　被験者の内訳



出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Figure 1]

9.3 人口統計学的特性

人口統計学的データとベースライン時の総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数の要約を表 9-3 に示す。

本試験では 444 例がスクリーニングされ、そのうち 436 例が試験に組み入れられ、安全性及び有効性解析に適格とされた。

被験者の過半数が女性であった［女性 246 例（56.4%）vs. 男性 190 例（43.6%）］。平均年齢［標準偏差（SD）］は 21.1（6.6）歳、年齢範囲は 12～50 歳であった。予想どおり、被験者の大半［390 例（89.4%）］が 12～29 歳であり、30 歳以上は 46 例（10.6%）のみであった。被験者のほとんどがスキンフォトタイプ II［161 例（37.5%）］、III［172 例（40.1%）］、IV［84 例（19.6%）］であり、I［10 例（2.3%）］と V［2 例（0.5%）］は少数であった。全ての被験者が日本人（アジア人）であった。

ベースライン時の平均（SD）皮疹数は以下のとおりであった。

- 総皮疹数：70.6（38.2）
- 非炎症性皮疹数：46.4（32.0）
- 炎症性皮疹数：24.2（13.5）

表 9-3　人口統計学的及び基準値の特性（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）
年齢	平均値	21.1
	SD	6.6
	中央値	20.0
	（最小値、最大値）	(12,50)
年齢グループ	12～15 歳	68 (15.6%)
	16～19 歳	147 (33.7%)
	20～29 歳	175 (40.1%)
	30～35 歳	27 (6.2%)
	36 歳以上	19 (4.4%)
性別	男性	190 (43.6%)
	女性	246 (56.4%)
スキンフォトタイプ [a]	タイプ I	10 (2.3%)
	タイプ II	161 (37.5%)
	タイプ III	172 (40.1%)
	タイプ IV	84 (19.6%)
	タイプ V	2 (0.5%)
ベースライン時の総皮疹数	平均値	70.6
	SD	38.2
	中央値	59.0
	（最小値、最大値）	(32,304)
ベースライン時の非炎症性皮疹数	平均値	46.4
	SD	32.0
	中央値	35.0
	（最小値、最大値）	(20,216)
ベースライン時の炎症性皮疹数	平均値	24.2
	SD	13.5
	中央値	20.0
	（最小値、最大値）	(12,95)

a)　N=429
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 4]

9.4 有効性の結果

9.4.1　皮疹数

総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数の要約を表 9-4 に示す。

総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数のベースラインからの減少が 1 週目という早期から認められた。各パラメータの減少率の中央値が 12 ヵ月目と最終来院時に 85.0%を超えていた。
12 ヵ月目と最終来院時に総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数で著効（75%以上の減少）が認められた被験者の割合は 65%を超えていた。

表 9-4　総皮疹数、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の要約（安全性解析対象集団）

	1 週	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	最終解析来院
N	434	421	417	403	391	436
ベースラインからの減少率の中央値						
総皮疹数	25.6	74.7	82.0	83.6	86.2	85.1
非炎症性皮疹数	26.0	73.9	83.3	83.9	87.0	85.7
炎症性皮疹数	28.6	77.8	83.3	85.7	86.7	85.7
総皮疹数の改善－N（%）						
著効（75%以上の減少）	8 (1.8%)	209 (49.6%)	265 (63.5%)	264 (65.5%)	287 (73.4%)	304 (69.7%)

最終解析来院＝各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 10、Table 11、Table 12、Table 14]

9.4.2　その他の評価：被験者満足度スコア

被験者満足度の要約を表 9-5 に示す。

治験薬の有効性に関する被験者満足度の平均スコアは、3 ヵ月以降の各来院時に 75 mm を超え、12 ヵ月目には 82.7 mm、最終来院時には 81.1 mm であった。

表 9-5　被験者満足度の要約（安全性解析対象集団）

	1 週	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	最終解析来院
平均スコア（mm）（SD）	-	75.5 (16.3)	79.1 (15.1)	80.3 (14.8)	82.7 (14.5)	81.1 (16.6)

最終解析来院＝各被験者の最終値（フォローアップ来院がない場合はベースラインを含む）
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 16]

9.5　安全性の結果

9.5.1　曝露状況

本試験の平均（SD）実施期間は 339.1（67.7）日であった。

最終来院までの塗布回数の分布を表 9-6 に要約する。

最終来院までの平均（SD）塗布回数は 324.8（70.4）回であった。331～360 回の被験者が過半数［257 例（58.9%）］を占め、361 回以上は 67 例（15.4%）であった。

表 9-6　最終来院までの塗布回数の分布（安全性解析対象集団）

最終来院までの塗布回数	安全性解析対象集団（N=436） N	%
1～30 回	7	1.6
31～60 回	6	1.4
61～90 回	3	0.7
121～150 回	2	0.5
151～180 回	8	1.8
181～210 回	4	0.9
211～240 回	7	1.6
241～270 回	7	1.6
271～300 回	27	6.2
301～330 回	41	9.4
331～360 回	257	58.9
361 回以上	67	15.4
合計	436	100.0

塗布回数 = 最終規定来院日 - ベースライン日 - 塗布しなかった日数
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 18]

9.5.2　有害事象

9.5.2.1 有害事象の要約

9.5.2.1.1　治験薬投与中の有害事象（TEAE）－器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別

TEAE の要約を表 9-7 に示す。

全体では、884 件の TEAE が 311 例（71.3%）で報告された。TEAE の発現頻度は第 1 期［322 件、199 例（45.6%）］が他の時期より高く、特に最初の 30 日間［180 件、137 例（31.4%）］が高かった。皮膚関連 TEAE の発現頻度も第 1 期［162 件、121 例（27.8%）］が高かった。

表 9-7　治験薬投与中の全有害事象（安全性解析対象集団）

	第 1 期［1～90 日］N=436[a]		第 2 期［91～180 日］N=422[a]		第 3 期［181～270 日］N=415[a]		第 4 期［271 日以上］N=403[a]		全期間（N=436）	
	n 発現数	N（%）発現例数	n 発現数	N（%）発現例数	n 発現数	N（%）発現例数	n 発現数	N（%）発現例数	n 発現数	N（%）発現例数
全有害事象	322	199 (45.6%)	195	134 (31.8%)	200	137 (33.0%)	167	112 (27.8%)	884	311 (71.3%)
治験薬と因果関係がある有害事象	39	36 (8.3%)	6	6 (1.4%)	2	2 (0.5%)	0	0 (0.0%)	47	43 (9.9%)
治験手順と因果関係がある有害事象	47	47 (10.8%)	4	4 (0.9%)	5	5 (1.2%)	1	1 (0.2%)	57	55 (12.6%)
全皮膚関連有害事象	162	121 (27.8%)	45	37 (8.8%)	39	36 (8.7%)	39	33 (8.2%)	285	176 (40.4%)
治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象	39	36 (8.3%)	6	6 (1.4%)	2	2 (0.5%)	0	0 (0.0%)	47	43 (9.9%)
全ての重篤な有害事象	3	2 (0.5%)	0	0 (0.0%)	3	3 (0.7%)	2	2 (0.5%)	8	6 (1.4%)
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
全ての重度有害事象	1	1 (0.2%)	0	0 (0.0%)	2	2 (0.5%)	2	2 (0.5%)	5	4 (0.9%)
治験薬と因果関係がある重度有害事象	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	5	5 (1.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	5	5 (1.1%)
治験薬と因果関係がある特に注目すべき有害事象	5	5 (1.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	5	5 (1.1%)
試験中止に至った有害事象	14	13 (3.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.2%)	0	0 (0.0%)	15	14 (3.2%)
治験薬と因果関係がある試験中止に至った有害事象	9	9 (2.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	9	9 (2.1%)
死亡	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

有害事象とは、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
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]）。
a)　リスクのある N = 各期開始時の被験者数
出典：　.27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 19]

9.5.2.1.1.1 発現率 1%以上の治験薬投与中の有害事象

高頻度に報告された TEAE（被験者の 1%以上）の要約を表 9-8 に示す。

最も高頻度に報告された TEAE は SOC 別では「感染症および寄生虫症」［199 例（45.6%）］と「皮膚および皮下組織障害」［151 例（34.6%）］であり、特に、鼻咽頭炎［146 例（33.5%）］、皮膚刺激［65 例（14.9%）］、皮膚疼痛［29 例（6.7%）］であった。皮膚刺激と皮膚疼痛は第 1 期に高頻度に認められた。TEAE の多くは軽度ないし中等度であり、重度 TEAE は 5 件のみ 4 例（0.9%）で報告された。

表 9-8　発現率 1%以上の治験薬投与中の有害事象の要約－SOC 別、PT 別
（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)**	**第 2 期［91～180 日］(N=422)**	**第 3 期［181～270 日］(N=415)**	**第 4 期［271 日以上］(N=403)**	**全期間 (N=436)**
有害事象の発現数	322	195	200	167	884
有害事象の発現例数（%）	199 (45.6%)	134 (31.8%)	137 (33.0%)	112 (27.8%)	311 (71.3%)
感染症および寄生虫症	**72 (16.5%)**	**81 (19.2%)**	**73 (17.6%)**	**51 (12.7%)**	**199 (45.6%)**
- 鼻咽頭炎	49 (11.2%)	63 (14.9%)	48 (11.6%)	28 (6.9%)	146 (33.5%)
- 胃腸炎	5 (1.1%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	6 (1.5%)	17 (3.9%)
- インフルエンザ			13 (3.1%)	4 (1.0%)	17 (3.9%)
- 上気道感染	4 (0.9%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	10 (2.3%)
- 口腔ヘルペス	2 (0.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	7 (1.6%)
- 爪囲炎	4 (0.9%)			1 (0.2%)	5 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害	**106 (24.3%)**	**28 (6.6%)**	**24 (5.8%)**	**21 (5.2%)**	**151 (34.6%)**
- 皮膚刺激	42 (9.6%)	12 (2.8%)	10 (2.4%)	3 (0.7%)	65 (14.9%)
- 皮膚疼痛	29 (6.7%)	1 (0.2%)			29 (6.7%)
- 湿疹	10 (2.3%)		2 (0.5%)	5 (1.2%)	15 (3.4%)
- 紅色汗疹	11 (2.5%)	2 (0.5%)		1 (0.2%)	13 (3.0%)
- 蕁麻疹	3 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	12 (2.8%)
- ざ瘡	3 (0.7%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	11 (2.5%)
- アレルギー性皮膚炎	5 (1.1%)			1 (0.2%)	6 (1.4%)
- アトピー性皮膚炎	4 (0.9%)		2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)
胃腸障害	**17 (3.9%)**	**10 (2.4%)**	**12 (2.9%)**	**10 (2.5%)**	**42 (9.6%)**
- 齲歯	5 (1.1%)	4 (0.9%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	14 (3.2%)
- 腹痛	4 (0.9%)			1 (0.2%)	5 (1.1%)
- 上腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)		5 (1.1%)
- 下痢	3 (0.7%)		1 (0.2%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
- 胃炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**20 (4.6%)**	**11 (2.6%)**	**7 (1.7%)**	**7 (1.7%)**	**42 (9.6%)**
- 擦過傷	4 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)		7 (1.6%)
- 靭帯捻挫	1 (0.2%)	5 (1.2%)			6 (1.4%)
- 挫傷	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (1.1%)
生殖系および乳房障害	**10 (2.3%)**	**9 (2.1%)**	**12 (2.9%)**	**15 (3.7%)**	**22 (5.0%)**
- 月経困難症	10 (2.3%)	9 (2.1%)	9 (2.2%)	14 (3.5%)	18 (4.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (1.1%)**	**6 (1.4%)**	**7 (1.7%)**	**7 (1.7%)**	**21 (4.8%)**
- 咳嗽	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)
- アレルギー鼻炎	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	6 (1.4%)
- 口腔咽頭痛	1 (0.2%)		2 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
神経系障害	**10 (2.3%)**	**5 (1.2%)**	**5 (1.2%)**	**4 (1.0%)**	**20 (4.6%)**
- 頭痛	10 (2.3%)	4 (0.9%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	18 (4.1%)
眼障害	**5 (1.1%)**	**3 (0.7%)**	**7 (1.7%)**	**2 (0.5%)**	**16 (3.7%)**
- 眼瞼炎	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)
臨床検査	**3 (0.7%)**	**3 (0.7%)**	**5 (1.2%)**	**6 (1.5%)**	**16 (3.7%)**
- 白血球数増加		1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
免疫系障害	**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**	**6 (1.4%)**	**3 (0.7%)**	**12 (2.8%)**
- 季節性アレルギー	1 (0.2%)	2 (0.5%)	6 (1.4%)	3 (0.7%)	12 (2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (0.7%)**	**2 (0.5%)**	**2 (0.5%)**	**4 (1.0%)**	**10 (2.3%)**
- 発熱	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	8 (1.8%)

表 9-8　発現率 1%以上の治験薬投与中の有害事象の要約－SOC 別、PT 別（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類／基本語 [a]	第 1 期［1～90 日］(N=436)	第 2 期［91～180 日］(N=422)	第 3 期［181～270 日］(N=415)	第 4 期［271 日以上］(N=403)	全期間 (N=436)
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）	**3 (0.7%)**	**4 (0.9%)**	**1 (0.2%)**	**1 (0.2%)**	**9 (2.1%)**
- 皮膚乳頭腫	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)		7 (1.6%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
SOC 別の発現数と発現例数は全 TEAE を反映しているが、PT 別の発現数と発現例数は発現率が 1%以上の事象のみを反映している。したがって、本表に記されている SOC 別 TEAE は PT 別 TEAE の合計ではない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
SOC 内の PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27125 試験 治験総括報告書 [5.3.5.2.1 - Table 23]

9.5.2.1.1.2 性別及び年齢グループ別にみた治験薬投与中の有害事象の要約

発現率 1%以上の TEAE を SOC 別、PT 別、時期別、性別に要約した表は、本試験の治験総括報告書 [5.3.5.2.1 - Table 24] に示した。

全体的にみて、TEAE の発現頻度は女性［587 件、186 例（75.6%）］で男性［297 件、125 例（65.8%）］より高かった。多くみられた TEAE（鼻咽頭炎、皮膚疼痛）の発現頻度は男女共ほぼ同じであった。皮膚刺激の発現頻度は女性で男性より高かった［43 例（17.5%）vs. 22 例（11.6%）］。同じく、他の皮膚関連 TEAE（湿疹、蕁麻疹など）の発現頻度も女性で男性より高かった［湿疹：14 例（5.7%）vs. 1 例（0.5%）、蕁麻疹：10 例（4.1%）vs. 2 例（1.1%）］。

発現率 1%以上の TEAE を全期間で SOC 別、PT 別、年齢グループ別に要約した表は、本試験の治験総括報告書 [5.3.5.2.1 - Table 25] に示した。

安全性解析対象集団全体で高頻度に報告された TEAE のうち、

- 鼻咽頭炎の発現率は 12～35 歳の被験者（25.9%～35.3%）で 36 歳以上の被験者（63.2%）より低かった。
- 皮膚刺激の発現率は 16～29 歳の被験者（16～20 歳：10.2%、20～29 歳：13.7%）で他の年齢グループ（20.6%～31.6%）より若干低かった。
- 皮膚疼痛の発現率は 30～35 歳の被験者（3.7%）で他の年齢グループ（5.3%～7.4%）より低かった。

9.5.2.1.2　治験薬投与中の重度有害事象の要約

重度 TEAE を SOC 別、PT 別に要約したものを表 9-9 に示す。

全体では、5 件の皮膚以外の重度 TEAE が 4 例（0.9%）で報告され、その内訳は、埋伏歯、靭帯断裂、足関節部骨折、流産、自然流産が各 1 件であった。重度 TEAE は全て重篤な TEAE と判定され、治験薬又は治験手順との因果関係はなく、女性に発現していた。1 件の重度 TEAE（埋伏歯）では、治験薬投与が一時中断された。流産及び自然流産の重度 TEAE を来した 2 例では、妊娠のために既に治験薬投与が中止されていた。重度 TEAE はいずれも試験終了時までに回復した。

表 9-9　治験薬投与中の重度有害事象の要約－SOC 別、PT 別（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)**	**第 2 期［91～180 日］(N=422)**	**第 3 期［181～270 日］(N=415)**	**第 4 期［271 日以上］(N=403)**	**全期間 (N=436)**
重度有害事象の発現数	1	0	2	2	5
重度有害事象の発現例数（%）	1 (0.2%)		2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
胃腸障害			**1 (0.2%)**		**1 (0.2%)**
- 埋伏歯			1 (0.2%)		1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2%)**			**1 (0.2%)**	**1 (0.2%)**
- 足関節部骨折				1 (0.2%)	1 (0.2%)
- 靭帯断裂	1 (0.2%)				1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態			**1 (0.2%)**	**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**
- 流産			1 (0.2%)		1 (0.2%)
- 自然流産				1 (0.2%)	1 (0.2%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
SOC 内の PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 26]

9.5.2.1.3　治験薬と因果関係がある治験薬投与中の有害事象の要約

治験薬と因果関係がある TEAE の要約を表 9-10 に示す。

全体では、47 件の治験薬と因果関係がある TEAE が 43 例（9.9%）で報告された。治験薬と因果関係がある TEAE の大半は皮膚関連事象であり、第 1 期に報告されていた。最も高頻度の TEAE は皮膚刺激［30 例（6.9%）］であった。治験薬と因果関係がある TEAE はいずれも重篤ではなく、試験終了時までに回復した。治験薬と因果関係がある TEAE のうち 9 件（皮膚刺激 4 件、アレルギー性皮膚炎 3 件、皮膚疼痛 2 件）は試験中止に至り、そのうち 5 件は特に注目すべき

TEAE（AESI）（アレルギー性皮膚炎 3 件、皮膚刺激 2 件）と判定された（セクション 9.5.3.3 参照）。

表 9-10　治験薬と因果関係がある治験薬投与中の有害事象の要約（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)**	**第 2 期［91～180 日］(N=422)**	**第 3 期［181～270 日］(N=415)**	**第 4 期［271 日以上］(N=403)**	**全期間 (N=436)**
治験薬と因果関係がある有害事象の発現数	39	6	2	0	47
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数（%）	36 (8.3%)	6 (1.4%)	2 (0.5%)		43 (9.9%)
皮膚および皮下組織障害	**35 (8.0%)**	**6 (1.4%)**	**2 (0.5%)**		**42 (9.6%)**
- 皮膚刺激	24 (5.5%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)		30 (6.9%)
- 皮膚疼痛	6 (1.4%)				6 (1.4%)
- アレルギー性皮膚炎	3 (0.7%)				3 (0.7%)
- そう痒症	2 (0.5%)				2 (0.5%)
- 皮膚剥脱	1 (0.2%)				1 (0.2%)
- 日光皮膚炎		1 (0.2%)			1 (0.2%)
眼障害	**2 (0.5%)**				**2 (0.5%)**
- 眼瞼炎	1 (0.2%)				1 (0.2%)
- 眼瞼浮腫	1 (0.2%)				1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2%)**				**1 (0.2%)**
- サンバーン	1 (0.2%)				1 (0.2%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
SOC 内の PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 27]

9.5.2.1.4　治験手順と因果関係がある治験薬投与中の有害事象の要約

治験手順と因果関係がある TEAE の要約を表 9-11 に示す。

全体では、57 件の治験手順と因果関係がある TEAE が 55 例（12.6%）で報告され、いずれも皮膚関連事象であった。治験手順と因果関係がある TEAE の大半は第 1 期に発現していた。治験手順と因果関係がある TEAE のほとんどは[redacted]の使用に起因していた（57 件中 54 件）。残りの 3 件は他の保湿剤の使用によるものであった。治験手順と因果関係がある TEAE はいずれも重篤ではなく、試験終了時までに回復した。治験手順と因果関係がある TEAE のほとんどで保湿剤が変更又は中止された（それぞれ 35 件、13 件）。治験手順と因果関係がある 1 件の TEAE（皮膚刺激）は治験薬とも因果関係があり、AESI と判定され、試験中止に至った。

表 9-11　治験手順と因果関係がある治験薬投与中の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	第 1 期［1～90 日］(N=436)	第 2 期［91～180 日］(N=422)	第 3 期［181～270 日］(N=415)	第 4 期［271 日以上］(N=403)	全期間 (N=436)
治験手順と因果関係がある有害事象の総発現数	47	4	5	1	57
治験手順と因果関係がある有害事象の発現例数（%）	47 (10.8%)	4 (0.9%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	55 (12.6%)
皮膚刺激	24 (5.5%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	31 (7.1%)
皮膚疼痛	22 (5.0%)	1 (0.2%)			22 (5.0%)
眼瞼炎		1 (0.2%)			1 (0.2%)
そう痒症	1 (0.2%)				1 (0.2%)
皮膚剥脱		1 (0.2%)			1 (0.2%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に PT 内で同一事象が複数回発現した場合でも、同一 PT につき 1 回のみ計上した。
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 28]

9.5.2.2 被験者ごとの有害事象の一覧表

個々の被験者データは、本試験の治験総括報告書 [5.3.5.2.1 - Listing 16.2.7.1（TEAE）及び Listing 16.2.7.2 （治験薬の初回塗布前に報告された有害事象）] に示した。

9.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

9.5.3.1 治験薬投与中の重篤な有害事象

重篤な TEAE を SOC 別、PT 別に要約したものを表 9-12 に示す。

全体では、8 件の重篤な TEAE が 6 例（1.4%）で報告された。重篤な TEAE は第 1 期、第 3 期、第 4 期にほぼ同じ頻度で発現し、第 2 期では発現しなかった。重篤な TEAE のいずれも皮膚以外の事象で、治験薬や治験手順との因果関係はなく、1 件（パニック障害）を除き、全て試験終了前に回復した。重篤な TEAE の多く（8 件中 5 件）は重度であった。2 件の重篤な TEAE（同一被験者におけるパニック障害と上肢骨折）は試験中止に至り、1 件（埋伏歯）は治験薬投与の中断を伴った。本試験では、TEAE による死亡はなかった。

表 9-12　治験薬投与中の重篤な有害事象の要約－SOC 別、PT 別（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）	第 2 期［91～180 日］（N=422）	第 3 期［181～270 日］（N=415）	第 4 期［271 日以上］（N=403）	全期間（N=436）
重篤な有害事象の発現数	3	0	3	2	8
重篤な有害事象の発現例数（%）	2 (0.5%)		3 (0.7%)	2 (0.5%)	6 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (0.5%)**			**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**
- 足関節部骨折				1 (0.2%)	1 (0.2%)
- 靭帯断裂	1 (0.2%)				1 (0.2%)
- 上肢骨折	1 (0.2%)				1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態			**1 (0.2%)**	**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**
- 流産			1 (0.2%)		1 (0.2%)
- 自然流産				1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃腸障害			**1 (0.2%)**		**1 (0.2%)**
- 埋伏歯			1 (0.2%)		1 (0.2%)
感染症および寄生虫症			**1 (0.2%)**		**1 (0.2%)**
- 腹膜炎			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%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
SOC 内の PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 29]

9.5.3.2 試験中止に至った治験薬投与中の有害事象

試験中止に至った TEAE を SOC 別、PT 別に要約したものを表 9-13 に示す。

全体では、15 件の試験中止に至った TEAE が 14 例（3.2%）で報告された。試験中止に至った TEAE の多くは第 1 期に発現していた。高頻度に報告された試験中止に至った TEAE 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%）］、湿疹［1 例（0.2%）］であった。試験中止に至った皮膚関連 TEAE は全て（湿疹 1 件を除く）治験薬との因果関係があり、試験終了時までに回復した。試験中止に至った TEAE のうち 2 件は重篤な TEAE（同一被験者におけるパニック障害と上肢骨折）と判定された。

表 9-13　試験中止に至った治験薬投与中の有害事象の要約－SOC 別、PT 別
（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)	第 2 期 ［91～180 日］ (N=422)	第 3 期 ［181～270 日］ (N=415)	第 4 期 ［271 日以上］ (N=403)	全期間 (N=436)
有害事象の総発現数	14	0	1	0	15
有害事象の総発現例数(%)	13 (3.0%)		1 (0.2%)		14 (3.2%)
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%)
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%)

有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。
N = 各期開始時の被験者数
同一被験者に有害事象が複数の期で発現した場合もあるため、「全期間」の欄の総発現例数が各期の発現例数の合計と一致するとは限らない。
各期開始時に TEAE 発現リスクのある被験者数は打ち切り日の分布に基づく（27125 試験 [5.3.5.2.1 - Section 14 Table 14.3.1.4]
SOC 内の PT は「全期間」の欄で頻度が高い順から表記した。
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。
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。
出典：　27125 試験 [5.3.5.2.1 - Table 30]

9.5.3.3 治験薬投与中の特に注目すべき有害事象

5 件の治験薬投与中の皮膚関連 AESI が 5 例（1.1%）で報告された。治験薬投与中の AESI は全て第 1 期に発現し、治験薬との因果関係があり、試験中止に至ったが、試験終了時までに回復した。これらの AESI はいずれもアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルのアレルギー反応が示唆された。治験薬投与中の AESI を来した 5 例中 3 例では、再投薬試験でアレルギー反応が確認され、そのうち 1 例では成分パッチテストが実施されて BPO に対するアレルギーが確認された。

9.5.4 臨床検査値の評価

総じて、試験期間を通して、血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値に注目すべき変化は認められなかった。さらに、ほとんどの被験者において、ベースライン時から 12 ヵ月目及び最終解析来院日まで検査値が正常範囲内を推移していた。臨床的に有意な血液学的検査値異常が 26 例（6%）で認められ、7 例（1.6%）では TEAE として報告された。また、臨床的に有意な血液生

化学的検査値異常が 34 例（7.8%）で認められ、15 例（3.4%）では TEAE として報告された。全体的にみて、被験者の大半の尿検査値は試験期間を通して正常であったが、臨床的に有意な検査値異常が 13 例（3.0%）で認められ、6 例（1.4%）では TEAE として報告された。

9.5.5 皮膚刺激性、バイタルサイン及び身体所見

9.5.5.1 皮膚刺激性

試験全体を通して、被験者の大半において皮膚刺激性の徴候・症状は認められなかった。少数認められた皮膚刺激性の徴候・症状も、ほとんどは軽度ないし中等度であり、その多くが試験開始後 2 ヵ月以内に報告されていた。重度の皮膚刺激性の徴候が 14 例（3.2%）で認められ、3 例（0.7%）における 3 件の TEAE は試験中止に至り（アレルギー性皮膚炎 2 件、皮膚刺激 1 件）、AESI と判定された。

9.5.5.2 バイタルサイン

総じて、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び脈拍の平均値は試験全体を通して一定であった。1 例のみ、スクリーニング時から臨床的に有意なバイタルサイン異常が認められたが、治験実施計画書の規定に従い、TEAE としては報告されなかった。

9.5.5.3 身体所見

総じて、被験者の大半において、全ての来院時にいずれの身体所見も正常であった。ベースライン以降に高頻度に報告された異常は皮膚関連であり、その頻度は被験者の 0.2%（ベースライン時）から 6.8%（最終解析来院時）であった。スクリーニング後に発現した臨床的に有意な皮膚異常は、治験薬と因果関係がある TEAE［皮膚炎（1.5%）、皮膚刺激（0.9%）］又は治験手順と因果関係がある TEAE［皮膚刺激（1.5%）］として報告された。その他の臨床的に有意な異常は、腹部、心血管系、目／鼻／咽喉、肺、筋骨格系、神経機能に関するものであった。

9.6 結論

計 436 例の被験者が本試験に組み入れられ、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルを 1 日 1 回塗布し、1 年間観察された。被験者の大半（89.7%）が試験を完了し、治験薬を 331 回以上塗布した。

本試験の主目的はアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの長期安全性を評価することであった。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルは良好な忍容性を示し、総じて、安全性プロファイルは良好であった。試験期間中に計 884 件の TEAE が被験者の 71.3%で報告されたが、その多くは皮膚に関連し、重症度は軽度ないし中等度であり、治験薬との因果関係なしと判定された。

治験薬又は治験手順と因果関係がある TEAE が被験者のそれぞれ 9.9%又は 12.6%で報告された。治験薬又は治験手順と因果関係がある TEAE のほとんどは皮膚関連事象［特に皮膚刺激（被験者

の 6.9%）］であり、試験終了時までに回復した。特記すべき点として、治験手順と因果関係がある皮膚関連 TEAE の多くは保湿剤のセタフィル（57 件中 54 件）によるものであり、保湿剤が変更又は中止された。

TEAE による試験中止率は低く、皮膚関連 TEAE 発現例においても同様であった。試験中止に至った TEAE のほとんどは皮膚に関連し、治験薬との因果関係があったが、試験終了時までに回復した。試験中止に至った TEAE のうち 5 件は治験薬投与中の AESI（アレルギー性皮膚炎 3 件、皮膚刺激 2 件）と判定された。アレルギー性皮膚炎の AESI が発現した 3 例で治験薬に対する感作が確認された。同 3 例のいずれも再投薬試験結果が陽性を示し、そのうち 1 例が成分パッチテストで BPO 陽性であった。

重要な点は、TEAE の多くが第 1 期開始後 30 日以内に報告されたことである。特に、皮膚関連 TEAE、治験薬と因果関係がある TEAE 及び治験手順と因果関係がある TEAE のほとんど、並びに全ての治験薬投与中の AESI が第 1 期に報告されていた。安全性解析対象集団全体のみならず両性及び全ての年齢グループにおいて、皮膚刺激と皮膚疼痛の発現頻度は第 1 期が最も高かった。ただし、30～35 歳の被験者では、皮膚刺激の発現頻度が第 1 期と第 2 期でほぼ同じであった。重篤な TEAE は第 1 期、第 3 期、第 4 期のみで報告され、ほぼ同じ頻度であった。総じて、TEAE 発現率が第 1 期以降に低下していることから、長期使用によるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの安全性プロファイルが良好であると言える。

全体では、8 件の重篤な TEAE が被験者の 1.4%で報告された。そのうち 5 件は重度であり、本試験で重度と判定された全事象を占めていた。重篤な TEAE は全て治験薬と無関係であり、皮膚関連事象でもなかった。重篤な TEAE とされたパニック障害を除き、いずれも試験終了時までに回復した。重要な点として、2 件の重篤な TEAE（自然流産、妊娠中絶）は試験中に妊娠した被験者に発現したため、胎児が治験薬に曝露した（最長 6 週間）。死亡は報告されなかった。

皮膚刺激性に関しては、試験期間を通して、被験者の大半で紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感の徴候がみられなかった。皮膚刺激性の徴候は、多くの場合、軽度ないし中等度であり、皮膚関連 TEAE（皮膚刺激を含む）と同じく、時間の経過と共に減少した。

本試験の副次的目的であるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの有効性プロファイルは満足のいくものであった。実際、総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数のベースラインからの減少は 1 週目という早期から認められ、試験終了時の減少率中央値は 85.0%を超えていた。試験終了時には、ほとんどの被験者で総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数に対する効果が著効（皮疹数のベースラインからの減少率：75%以上）であった。さらに、各来院時の被験者満足度の平均スコアが 75 mm（0 mm：全く満足していない、100 mm：非常に満足）を超えていたことから示されるとおり、概して治験薬の効果に満足していた。

以上の結論として、尋常性ざ瘡の日本人被験者におけるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの長期有効性と容認可能な安全性プロファイルが本試験から示された。

10　18089 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.2.2]

10.1 試験方法の概要

18089 試験の試験方法の概要を表 10-1、治験スケジュールを表 10-2 に示す。

表 10-1　18089 試験の概要

項目	内容
治験の標題	尋常性ざ瘡患者を対象としたアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル（アダパレン／過酸化ベンゾイル配合外用ゲル）の長期安全性及び有効性試験
開発の相	第 III 相
試験の目的	尋常性ざ瘡患者にアダパレン／過酸化ベンゾイル（BPO）配合ゲルを 1 日 1 回、最長 12 ヵ月間塗布したときの長期安全性及び有効性を評価すること
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非比較、長期試験
対象	尋常性ざ瘡患者
選択基準	16. 12 歳以上の男女 17. 尋常性ざ瘡と臨床診断された被験者（顔面を含む） 18. 顔面（鼻を除く）の炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）数が 20～50 の被験者 19. 顔面（鼻を除く）の非炎症性皮疹（開放面皰及び閉鎖面皰）数が 30～100 の被験者 20. 妊娠する可能性のない女性、又は妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時（ベースライン来院時）の尿妊娠検査（UPT）結果が陰性の女性。「妊娠する可能性のない女性」は、初経前若しくは閉経後（試験への組入前の 1 年以上月経がない）の女性、又は子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を受けた女性と定義する。 21. 妊娠する可能性のある女性のうち、適切な避妊法を実施しており、試験期間中その避妊法を継続することに同意した女性。適切な避妊法とは、経口避妊薬（試験への組入前の 6 ヵ月間、一定量を服用していること）、両側卵管結紮術、子宮内避妊具（IUD）、全身性避妊薬（注射剤）、二重バリア法、完全禁欲を指す。 22. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者（被験者が 18 歳未満の場合、親／保護者が治験の遵守事項に従う意思があり、それが可能であること） 23. 試験への参加に同意し、承認済み同意書に署名した被験者。被験者が 18 歳未満の場合、親／保護者による同意書への署名と併せて、アセント（Assent Form）に署名しなければならない。 24. 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）について知らされている被験者。該当する場合、個人情報及びデータを共有する意思があり、承諾書に署名した被験者
除外基準	1.　小結節又は嚢胞が認められる被験者 2.　妊婦、授乳婦又は妊娠を計画している女性 3.　試験の評価に影響を及ぼす可能性がある、あるいは試験中に被験者の安全性に危険を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された臨床的に重大な異常所見又は疾患（ざ瘡を除く）を有する被験者 4.　集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、二次性ざ瘡（塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等）又は全身療法を要する重度ざ瘡を有する被験者 5.　試験中に局所又は全身療法を要する基礎疾患又は皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さ等）を有する被験者 6.　試験前又は試験中に禁止併用薬を使用した被験者

表 10-1　18089 試験の概要（続き）

項目	内容
	顔面用外用剤のベースライン前の休薬期間 • αヒドロキシ酸製剤、薬用シェービングクリーム、収斂剤、アルコール含有剤　1 日 • ざ瘡用光線療法装置（ClearLight™等）、粘着性クレンジングストリップ（Ponds、Biore®等）　1 週間 • 副腎皮質ステロイド、抗生物質、レチノイド　4 週間 • 他の抗炎症薬、他のざ瘡治療外用剤　4 週間 全身治療薬のベースライン前の休薬期間 • 副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、抗生物質　4 週間 • 他の経口ざ瘡治療薬（イソトレチノインを含む）　6 ヵ月間 注：推奨一日量（4000～5000 IU）までの経口ビタミン A は認めた。 注：325 mg までのアスピリンの予防的使用は抗炎症作用がないとみなした。 注：天然ペニシリンのみを認めた（ペニシリン V、ペニシリン G 等） 7. 治験薬に対する既知の過敏症を有する被験者 8. 試験での評価を妨げる可能性がある顎ひげ又は顔ひげのある被験者 9. 本試験への組入前 30 日以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者 10. 臨床検査用の血液検体及び尿検体の提供を拒否する被験者
被験者数	予定した被験者数：450 例 無作為化／解析された被験者数：452 例
被験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（アダパレン／BPO 配合ゲル）
投与経路	顔面及び体幹（該当する場合）に局所（皮膚）塗布
用法・用量	1 日 1 回、夜塗布
投与期間	12 ヵ月
評価項目	安全性 • 重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、自発報告された有害事象、感作のモニタリング • 局所刺激性の評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感） **局所刺激性評価** 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0　紅斑なし 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：角質層の異常な脱落 なし　0　落屑なし 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：もろくてこわばった感覚 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 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：塗布直後（5 分以内）のチクチクする感覚

表 10-1　18089 試験の概要（続き）

項目	内容
	なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。 • 定期臨床検査データ（血液学的検査、生化学検査、尿検査） 有効性 • 顔面の皮疹数（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、総皮疹数）のベースラインからの変化率 • 被験者によるざ瘡評価 **被験者によるざ瘡評価：** 0　完全改善 1　著明改善 2　中等度改善 3　軽度改善 4　不変 5　悪化
主な統計手法	安全性解析対象集団に基づいてすべての安全性データを要約した。有害事象の度数分布表を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に作成した。さらに、有害事象のプロファイルの推移を検討するため、有害事象を四半期別に要約した。局所刺激性の項目（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感）を重症度のスコア別に要約した。 各来院時の臨床検査データ及びスクリーニングからの変化の記述統計量を表示した。臨床検査データのスクリーニング来院時とベースライン以降の最終来院時のシフトテーブルを臨床検査パラメータ別に作成した。 包括解析（ITT）集団に基づいてすべての有効性データを要約した。各来院時のデータを用いて、ベースライン来院及びベースライン以降の来院時における皮疹数（平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差）を要約し、適切な場合、ベースラインからベースライン以降の来院時までの変化量及び変化率を要約した。被験者によるざ瘡評価について作表した。性別、人種、年齢（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）によるサブグループの皮疹減少率を要約した。
治験実施医療機関	米国の 28 施設
治験実施期間	2004 年 2 月 17 日～2005 年 5 月 23 日
公表文献	Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007 Sep;6(9):899-905.

表 10-2　治験スケジュール

治験のフローチャート [a]											
実施項目	スクリーニング [b]	ベースライン [b]	1 週目	2 週目	1 ヵ月目	2 ヵ月目	4 ヵ月目	6 ヵ月目	8 ヵ月目	10 ヵ月目	12 ヵ月目／中止 [c]
同意取得	X										
人口統計学的特性／既往歴	X	X[d]									
薬歴	X	X									
選択／除外基準	X	X[d]									
血液検体及び尿検体の採取	X							X			X
妊娠検査 [e]		X						X			X
身体検査	X							X			X
角質層評価 [f]	X										
皮疹数（顔面）[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者によるざ瘡評価								X			X
局所刺激性 [h]		X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付		X				X	X	X	X	X	
治験薬の回収						X	X	X	X	X	X
服薬遵守			X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [k]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
終了・中止頁											X

略語：Wk = 週、Mo = 月

a. 被験者が服薬遵守しやすいように、ベースライン、1 週目及び 2 週目、1 ヵ月目及び 2 ヵ月目の許容範囲を±3 日、4、6、8、10 及び 12 ヵ月目の許容範囲を±7 日とした。いずれの来院もベースライン来院日を基準とした。

b. 臨床検査値を評価する時間をとるために、スクリーニング来院とベースライン来院は別々の日（14 ± 3 歴日以内）に実施することとした。

c. 12 ヵ月目以前に中止した場合は、12 ヵ月目より前に実施することとした。

d. ベースライン時に情報を確認することとした。

e. 妊娠する可能性のあるすべての女性に対して、ベースライン、6 ヵ月目及び 12 ヵ月目／中止時来院の妊娠検査を必須とした。試験実施中に妊娠検査を追加するかどうかは治験責任医師が判断することとした。

f. 皮膚乾燥による保湿剤の使用が必要かどうかを判断するために角質層を評価することとした。保湿剤を継続使用する必要があるかどうかについては、局所刺激性の評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥及び刺痛感／灼熱感）及び／又はレチノイド皮膚炎の徴候・症状に基づいて判断することとした。

g. 炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及びその他の皮疹数

h. ベースライン以降の各来院時に、治験責任医師が局所刺激性評価書に徴候（紅斑、皮膚乾燥及び落屑）の重症度を判定・記録し、被験者による局所刺激性症状（刺痛感／灼熱感）の評価を記録することとした。

i. ベースライン時の局所刺激性の徴候・症状は治験実施医療機関での治験薬の初回塗布前に評価することとした。

j. ベースライン以降も継続使用した薬剤を症例報告書（CRF）の併用薬のページに記録することとした。また、ベースライン以降の内科的／外科的処置を CRF の処置ページに記録することとした。

k. 治験薬の初回塗布後に発現した事象を有害事象として CRF に記録することとした。

10.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 10-3 に要約する。

米国の 28 施設で計 452 例の被験者が組み入れられた。全 452 例に治験薬が 1 回以上塗布され、安全性解析対象集団及び有効性（ITT）解析対象集団として解析された。

327 例（72.3%）の被験者が 12 ヵ月にわたる試験を完了した。このうち 325 例に治験薬が 350 日以上塗布され、1 例が顔面の炎症性皮疹及び非炎症性皮疹が完全皮疹消失したために 180 日後に治験薬を中止し、1 例が 339 日間で治験薬塗布を終了した。125 例（27.7%）が試験を中止し、中止理由は有害事象（9 例、2.0%）、被験者からの申し出（70 例、15.5%）、追跡不能（42 例、9.3%）、治験実施計画書違反（2 例、0.4%）及び妊娠（2 例、0.4%）であった。

表 10-3　被験者の内訳（ITT 集団）

試験の完了／中止	ベースライン～3 ヵ月未満 (N+ = 452)[a] n（%）	3 ヵ月～6 ヵ月未満 (N+ = 397)[a] n（%）	6 ヵ月～9 ヵ月未満 (N+ = 366)[a] n（%）	9 ヵ月～1 年 (N+ = 334)[a] n（%）	合計 (N = 452) n（%）
試験完了	0	0	0	327 (97.9%)	327 (72.3%)
試験中止	55 (12.2%)	31 (7.8%)	32 (8.7%)	7 (2.1%)	125 (27.7%)
効果なし	0	0	0	0	0
有害事象	6 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	9 (2.0%)
被験者からの申し出	26 (5.8%)	22 (5.5%)	18 (4.9%)	4 (1.2%)	70 (15.5%)
治験実施計画書違反	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.4%)
追跡不能	22 (4.9%)	6 (1.5%)	12 (3.3%)	2 (0.6%)	42 (9.3%)
その他	0	0	0	0	0
妊娠	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.4%)

a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数（すなわち、試験参加中の被験者数）
出典： 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 7]

10.3 人口統計学的特性

人口統計学的データを表 10-4 に要約する。炎症性病皮疹、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の要約を表 10-5 に示す。

本試験に組み入れられ治験薬を塗布された 452 例は、男性が 222 例（49.1%）、女性が 230 例（50.9%）であった。被験者の平均年齢は 18.3 歳（範囲：12～50 歳）であった。被験者の大半（345/452 例、76.3%）は白人であり、スキンフォトタイプ III が最も多かった（162/452 例、35.8%）。

表 10-4　人口統計学的及び基準値の特性の要約（ITT 集団）

項目	合計 (N = 452)
性別、n（%）	
男性	222 (49.1%)
女性	230 (50.9%)
年齢（歳）	
平均値	18.3
SD	6.62
中央値	16.0
最小値、最大値	12, 50
年齢区分（歳）、n（%）	
12～17	299 (66.2%)
18～64	153 (33.8%)
65 以上	0
人種、n（%）	
白人	345 (76.3%)
黒人	53 (11.7%)
アジア系	10 (2.2%)
ヒスパニック系	31 (6.9%)
その他	13 (2.9%)
スキンフォトタイプ、n（%）	
I	12 (2.7%)
II	105 (23.2%)
III	162 (35.8%)
IV	87 (19.2%)
V	61 (13.5%)
VI	25 (5.5%)

出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 8]

表 10-5　ざ瘡のベースライン特性（ITT 集団）

	炎症性皮疹数	非炎症性皮疹数	総皮疹数
N	452	452	452
中央値	27.0	42.0	72.0
平均値（SD）	29.6 (8.18)	47.8 (17.62)	77.3 (21.23)
最小値、最大値	9, 60	24, 150	51, 175

出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 8]

10.4 有効性の結果

10.4.1 皮疹数

炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の要約を表 10-6 に示す。

ベースライン時の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の中央値はそれぞれ 27.0、42.0 及び 72.0 であった。有効性に関しては、1 週目という早期から炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び

総皮疹数の減少が認められた。いずれの皮疹タイプもベースラインから 12 ヵ月目での減少率の中央値は 70%以上であった。

表 10-6　炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数（ITT 集団）

	N	炎症性皮疹数	非炎症性皮疹数	総病皮疹数
ベースライン（中央値）	452	27.0	42.0	72.0
ベースラインからの変化率（中央値）				
6 ヵ月目	361	-69.4%	-61.9%	-64.8%
12 ヵ月目	327	-76.0%	-70.0%	-70.8%
12 ヵ月目、LOCF	452	-69.5%	-65.7%	-64.9%

略語：LOCF = 最終観察の引き延ばし補完法
12 ヵ月目、LOCF：試験中に観察された最終データを使用した。ベースライン以降のデータがない場合はベースライン値を使用した。
出典： 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 10]

10.4.2 被験者によるざ瘡評価

被験者によるざ瘡評価に関しては、試験終了時に 80.3%の被験者が「中等度改善」、「著明改善」又は「完全改善」、10.9%が「軽度改善」、8.8%が「不変」又は「悪化」と報告した。

10.5 安全性の結果

10.5.1 曝露状況

投与期間の要約を表 10-7 に示す。

361 例（79.9%）に 6 ヵ月以上、194 例（42.9%）に 1 年間（360 日以上）治験薬が投与された。

表 10-7　投与期間（安全性解析対象集団）

	合計 (N = 452)
投与期間（日）[a]	
平均値	294.6
SD	117.70
中央値	358.0
最小値、最大値	1, 403
6 ヵ月以上（180 日以上）、n（%）	361 (79.9%)
12 ヵ月以上（360 日以上）、n（%）	194 (42.9%)

a. 投与期間 = 顔面塗布の最終日 - 顔面塗布の初日 + 1
顔面塗布の最終日が不明の場合は、最終来院日を用いて算出した。
出典： 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 13]

10.5.2 有害事象

10.5.2.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 10-8 に示す。

高頻度に発現した有害事象（総被験者数の 1%以上）の要約を表 10-9 に示す。

表 10-8　全有害事象の要約（安全性解析対象集団）

カテゴリー	ベースライン～3 ヵ月未満 (N+ = 452) [a] n（%）	3 ヵ月～6 ヵ月未満 (N+ = 397) [a] n（%）	6 ヵ月～9 ヵ月未満 (N+ = 366) [a] n（%）	9 ヵ月～1 年 (N+ = 334) [a] n（%）	合計 (N = 452) n（%）
有害事象の発現例数（%）	**195 (43.1%)**	**79 (19.9%)**	**83 (22.7%)**	**82 (24.6%)**	**288 (63.7%)**
皮膚に関連する有害事象	104 (23.0%)	13 (3.3%)	12 (3.3%)	11 (3.3%)	131 (29.0%)
皮膚以外の有害事象	139 (30.8%)	72 (18.1%)	77 (21.0%)	78 (23.4%)	243 (53.8%)
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数（%）	**127 (28.1%)**	**16 (4.0%)**	**11 (3.0%)**	**5 (1.5%)**	**147 (32.5%)**
皮膚に関連する有害事象	94 (20.8%)	8 (2.0%)	8 (2.2%)	4 (1.2%)	110 (24.3%)
皮膚以外の有害事象	66 (14.6%)	8 (2.0%)	4 (1.1%)	2 (0.6%)	78 (17.3%)
重篤な有害事象の発現例数（%）	**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**	**1 (0.3%)**	**1 (0.3%)**	**5 (1.1%)**
皮膚に関連する有害事象	0	0	0	0	0
皮膚以外の有害事象	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.1%)
治験中止に至った有害事象の発現例数（%）	**7 (1.5%)**	**1 (0.3%)**	**0**	**1 (0.3%)**	**9 (2.0%)**
皮膚に関連する有害事象	6 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	7 (1.5%)
皮膚以外の有害事象	1 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)

同一被験者に有害事象が複数発現した場合、皮膚のカテゴリーと皮膚以外のカテゴリーに 1 回ずつ、計 2 回計上されることがある。
有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a.　N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 14]

表 10-9　器官別大分類別及び基本語別にみた高頻度（総被験者数の 1%以上）に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）*	ベースライン～3 ヵ月未満（N+ = 452）[a]	3 ヵ月～6 ヵ月未満（N+ = 397）[a]	6 ヵ月～9 ヵ月未満（N+ = 366）[a]	9 ヵ月～1 年（N+ = 334）[a]	合計（N = 452）
有害事象の総発現数	**405**	**113**	**125**	**108**	**766**
有害事象の総発現例数（%）	**195 (43.1%)**	**79 (19.9%)**	**83 (22.7%)**	**82 (24.6%)**	**288 (63.7%)**
感染症および寄生虫症	**48 (10.6%)**	**33 (8.3%)**	**39 (10.7%)**	**49 (14.7%)**	**135 (29.9%)**
鼻咽頭炎	14 (3.1%)	7 (1.8%)	9 (2.5%)	8 (2.4%)	30 (6.6%)
上気道感染	7 (1.5%)	0	11 (3.0%)	9 (2.7%)	26 (5.8%)
インフルエンザ	4 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	10 (3.0%)	18 (4.0%)
副鼻腔炎	6 (1.3%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	5 (1.5%)	15 (3.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (1.1%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	3 (0.9%)	13 (2.9%)
尿路感染	1 (0.2%)	3 (0.8%)	0	4 (1.2%)	8 (1.8%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.9%)	7 (1.5%)
気管支炎	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	7 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	**104 (23.0%)**	**13 (3.3%)**	**12 (3.3%)**	**11 (3.3%)**	**131 (29.0%)**
皮膚乾燥	71 (15.7%)	5 (1.3%)	6 (1.6%)	3 (0.9%)	80 (17.7%)
紅斑	22 (4.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	25 (5.5%)
皮膚落屑	22 (4.9%)	0	1 (0.3%)	0	23 (5.1%)
接触性皮膚炎	12 (2.7%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	17 (3.8%)
そう痒症	4 (0.9%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	7 (1.5%)
ざ瘡	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0	5 (1.1%)
顔面腫脹	4 (0.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.1%)
皮膚不快感	5 (1.1%)	0	0	0	5 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**63 (13.9%)**	**5 (1.3%)**	**7 (1.9%)**	**2 (0.6%)**	**74 (16.4%)**
適用部位灼熱感	57 (12.6%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	64 (14.2%)
適用部位刺激感	16 (3.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	18 (4.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**21 (4.6%)**	**18 (4.5%)**	**5 (1.4%)**	**4 (1.2%)**	**47 (10.4%)**
サンバーン	11 (2.4%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	21 (4.6%)
関節捻挫	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	5 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (2.0%)**	**6 (1.5%)**	**13 (3.6%)**	**3 (0.9%)**	**29 (6.4%)**
咽喉頭疼痛	4 (0.9%)	4 (1.0%)	5 (1.4%)	1 (0.3%)	14 (3.1%)
鼻閉	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	5 (1.1%)
胃腸障害	**14 (3.1%)**	**8 (2.0%)**	**6 (1.6%)**	**4 (1.2%)**	**28 (6.2%)**
嘔吐	4 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	6 (1.3%)
悪心	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	6 (1.3%)
神経系障害	**16 (3.5%)**	**5 (1.3%)**	**1 (0.3%)**	**5 (1.5%)**	**25 (5.5%)**
頭痛	16 (3.5%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	21 (4.6%)
精神障害	**4 (0.9%)**	**3 (0.8%)**	**9 (2.5%)**	**3 (0.9%)**	**19 (4.2%)**
うつ病	2 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	9 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (1.3%)**	**5 (1.3%)**	**0**	**4 (1.2%)**	**14 (3.1%)**
背部痛	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	6 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.4%)**	**1 (0.3%)**	**3 (0.8%)**	**2 (0.6%)**	**7 (1.5%)**
リンパ節症	2 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.6%)	7 (1.5%)

有害事象は MedDRA Ver.6.0 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。

* 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。
試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 17]

重篤な有害事象の要約を表 10-10 に示す。

5 例（5/452 例、1.1%）の被験者に非致死性の重篤な有害事象が計 6 件発現し、その内訳はうつ病、ブドウ球菌感染、鎖骨骨折、失神、双極性障害、薬物乱用者であった（最後の 2 事象は同一被験者に発現した）。いずれの重篤な有害事象も皮膚以外の事象であり、治験薬との因果関係はなかった。

表 10-10　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）*	ベースライン～3 ヵ月未満 (N+ = 452) [a]	3 ヵ月～6 ヵ月未満 (N+ = 397) [a]	6 ヵ月～9 ヵ月未満 (N+ = 366) [a]	9 ヵ月～1 年 (N+ = 334) [a]	合計 (N = 452)
有害事象の総発現数	**1**	**2**	**2**	**1**	**6**
有害事象の総発現例数（%）	**1 (0.2%)**	**2 (0.5%)**	**1 (0.3%)**	**1 (0.3%)**	**5 (1.1%)**
精神障害	**1 (0.2%)**	**0**	**1 (0.3%)**	**0**	**2 (0.4%)**
うつ病	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
双極性障害	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (0.3%)**	**0**	**0**	**1 (0.2%)**
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.3%)**	**0**	**0**	**1 (0.2%)**
鎖骨骨折	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**	**1 (0.2%)**
失神	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
社会環境	**0**	**0**	**1 (0.3%)**	**0**	**1 (0.2%)**
薬物乱用者	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

有害事象は MedDRA Ver.6.0 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。
* 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。
試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 15]

試験中止に至った有害事象の要約を表 10-11 に示す。

9 例（9/452 例、2.0%）に試験中止に至った有害事象が計 10 件発現し、その内訳は接触性皮膚炎（2 例）、嚢胞性ざ瘡、蕁麻疹、皮膚乾燥、ざ瘡、顔面腫脹、適用部位刺激感、インフルエンザ、臨床検査異常であった（最後の 2 事象は同一被験者に発現した）。試験中止に至った有害事象の

うち 7 件は治験薬との因果関係あり、3 件は治験薬との因果関係なしであった。因果関係ありの有害事象は、試験終了時にざ瘡が持続していた 1 例を除き、すべてが残留影響なしに回復した。

2 例（2/227 女性被験者、0.9%）が妊娠したために試験を中止した。両被験者とも正常出産であり、子供に奇形や疾患は認められなかった。

表 10-11　試験中止に至った有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）*	ベースライン～3 ヵ月未満 (N+ = 452) [a]	3 ヵ月～6 ヵ月未満 (N+ = 397) [a]	6 ヵ月～9 ヵ月未満 (N+ = 366) [a]	9 ヵ月～1 年 (N+ = 334) [a]	合計 (N = 452)
有害事象の総発現数	**7**	**1**	**0**	**2**	**10**
有害事象の総発現例数（%）	**7 (1.5%)**	**1 (0.3%)**	**0**	**1 (0.3%)**	**9 (2.0%)**
皮膚および皮下組織障害	**6 (1.3%)**	**1 (0.3%)**	**0**	**0**	**7 (1.5%)**
接触性皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.4%)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚乾燥	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
ざ瘡	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.2%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2%)**
適用部位刺激感	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**	**1 (0.2%)**
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**	**1 (0.2%)**
臨床検査異常	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

有害事象は MedDRA Ver.6.0 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。
* 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。
試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典： 18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 16]

治験薬と因果関係がある有害事象の要約を表 10-12 に示す。

全体的にみて、試験中、288 例（63.7%）に有害事象が計 766 件発現し、147 例（32.5%）に治験薬と因果関係がある有害事象（治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象）が 276 件発現した。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 19 例（4.2%）のみに発現し、そのうち 10 例（2.2%）は治験薬と因果関係のある重度の有害事象であった。

表 10-12　治験薬と因果関係がある有害事象の要約（安全性解析対象集団）

カテゴリー	ベースライン～3 ヵ月未満（N+ = 452）[a] n（%）	3 ヵ月～6 ヵ月未満（N+ = 397）[a] n（%）	6 ヵ月～9 ヵ月未満（N+ = 366）[a] n（%）	9 ヵ月～1 年（N+ = 334）[a] n（%）	合計（N = 452） n（%）
治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数	127 (28.1%)	16 (4.0%)	11 (3.0%)	5 (1.5%)	147 (32.5%)
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現例数	0	0	0	0	0
治験薬と因果関係がある治験中止に至った有害事象の発現例数	6 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	7 (1.5%)
治験薬と因果関係がある軽度の有害事象の発現例数	73 (16.2%)	8 (2.0%)	4 (1.1%)	3 (0.9%)	84 (18.6%)
治験薬と因果関係がある中等度の有害事象の発現例数	54 (11.9%)	8 (2.0%)	7 (1.9%)	2 (0.6%)	65 (14.4%)
治験薬と因果関係がある重度の有害事象の発現例数	10 (2.2%)	0	0	0	10 (2.2%)

有害事象が治験薬と「因果関係があるかもしれない」、「おそらく因果関係がある」、「明らかに因果関係がある」と判定された有害事象を「治験薬と因果関係あり」とした。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 19]

治験薬と因果関係がある高頻度（総被験者数の 1%以上）の有害事象の要約を表 10-13 に示す。

治験薬と因果関係がある有害事象の大半は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した（最初の四半期は 28.1%であったのに対し、それ以降の各四半期はそれぞれ 4.0%、3.0%、1.5%であった）。治験薬と因果関係がある高頻度（総被験者数の 1%以上）の有害事象は、皮膚乾燥（17.3%）、適用部位灼熱感（13.5%）、紅斑（5.3%）、皮膚落屑（4.9%）、適用部位刺激感（4.0%）、サンバーン（2.0%）、そう痒症（1.5%）、皮膚不快感（1.1%）、接触性皮膚炎（1.1%）であった。

表 10-13　総被験者の 1%以上で報告された治験薬と因果関係がある有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）*	ベースライン～3 ヵ月未満 (N+ = 452) [a] n（%）	3 ヵ月～6 ヵ月未満 (N+ = 397) [a] n（%）	6 ヵ月～9 ヵ月未満 (N+ = 366) [a] n（%）	9 ヵ月～1 年 (N+ = 334) [a] n（%）	合計 (N = 452) n（%）
有害事象の総発現数	**233**	**18**	**15**	**9**	**276**
有害事象の総発現例数（%）	**127 (28.1%)**	**16 (4.0%)**	**11 (3.0%)**	**5 (1.5%)**	**147 (32.5%)**
皮膚および皮下組織障害	**94 (20.8%)**	**8 (2.0%)**	**8 (2.2%)**	**4 (1.2%)**	**110 (24.3%)**
皮膚乾燥	69 (15.3%)	5 (1.3%)	6 (1.6%)	3 (0.9%)	78 (17.3%)
紅斑	21 (4.6%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	24 (5.3%)
皮膚落屑	21 (4.6%)	0	1 (0.3%)	0	22 (4.9%)
皮膚不快感	5 (1.1%)	0	0	0	5 (1.1%)
そう痒症	4 (0.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (1.5%)
接触性皮膚炎	4 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	5 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**59 (13.1%)**	**4 (1.0%)**	**4 (1.1%)**	**2 (0.6%)**	**68 (15.0%)**
適用部位灼熱感	54 (11.9%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	61 (13.5%)
適用部位刺激感	16 (3.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	18 (4.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (1.1%)**	**4 (1.0%)**	**0**	**0**	**9 (2.0%)**
サンバーン	5 (1.1%)	4 (1.0%)	0	0	9 (2.0%)

有害事象は MedDRA Ver.6.0 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。
* 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。
試験中、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合でも 1 回のみ計上した。
同一被験者に有害事象が複数発現したために複数の期間で計上される場合がある。
発症日が不明の有害事象及び治験薬の初回塗布前に発症した有害事象は合計欄のみに計上した。
a. N+ = リスクのある被験者数、各期間開始時の被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 20]

10.5.2.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.2.2 - Appendix 16.2.7 Listing SAFL 2.2] に示す。

10.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。5 例（5/452 例、1.1%）の被験者に重篤な有害事象が計 6 件発現し、その内訳はうつ病、ブドウ球菌感染、鎖骨骨折、失神、双極性障害、薬物乱用者であった（最後の 2 事象は同一被験者に発現した）。いずれの重篤な有害事象も試験中止には至らなかった。また、いずれの重篤な有害事象も皮膚以外の事象であり、治験薬との因果関係はなかった。SOC 別及び PT 別にみた重篤な有害事象の要約を表 10-10 に示した。

9 例（9/452 例、2.0%）に試験中止に至った有害事象が計 10 件発現した。SOC 別及び PT 別にみた試験中止に至った有害事象の要約を表 10-11 に示した。

10.5.4 臨床検査の評価

1 年間の治験薬塗布において、定期臨床検査パラメータ（血液学的検査、生化学検査、尿検査）に臨床的に意味があり、かつ治験薬と因果関係がある変化は認められなかった。ベースライン以降の臨床検査で、有害事象として報告された臨床的に問題となる結果が 10 例（10/452 例、2.2%）にみられたが、いずれも治験薬との因果関係はなかった。

10.5.5 局所刺激性の評価

局所刺激性の評価結果を表 10-14 及び表 10-15 に示す。

局所刺激性評価において、アダパレン／BPO 配合ゲル塗布の 1 週目にベースラインより悪いスコアが報告された割合は、紅斑では約 29.3%、落屑では 40.2%、皮膚乾燥では 45.2%、刺痛感／灼熱感では 50.8%であった（表 10-15）。しかし、これらの徴候・症状の多くは軽度又は中等度であり、時間の経過と共に発現率が急速に低下した。皮膚乾燥の発現率は 4 ヵ月目で 11.8%に低下し、それ以降は試験終了まで 9.1～14.1%を推移した。重度の局所刺激性スコアの割合は刺激の徴候・症状全体の 0.4～3.3%であった。

表 10-14　ベースラインより悪化した局所刺激性評価の要約－最悪スコア（安全性解析対象集団）

項目	ベースラインより悪化した局所刺激性－最悪スコア [a]（N = 448）[b]			
	ベースライン以降のスコアが一度でもベースラインより悪化した被験者数（%）	当該被験者の重症度の最悪スコア		
		軽度 n（%）	中等度 n（%）	重度 n（%）
紅斑	215 (48.0%)	151 (33.7%)	61 (13.6%)	3 (0.7%)
落屑	277 (61.8%)	225 (50.2%)	50 (11.2%)	2 (0.4%)
皮膚乾燥	292 (65.2%)	230 (51.3%)	57 (12.7%)	5 (1.1%)
刺痛感／灼熱感	296 (66.1%)	185 (41.3%)	96 (21.4%)	15 (3.3%)

a.　ベースラインより悪化したことがある被験者において、ベースライン以降に重症度が最も高かったデータ
b.　N = 448 はベースラインの局所刺激性データがあり、ベースライン以降の 1 つ以上の評価時点のデータがある被験者数
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 26]

表 10-15　局所刺激性評価の要約－スコアがベースラインより悪化した被験者の割合（安全性解析対象集団）

評価時点	N	紅斑	落屑	皮膚乾燥	刺痛感／灼熱感
1 週目	423	29.3%	40.2%	45.2%	50.8%
2 週目	429	19.8%	29.4%	31.5%	24.0%
1 ヵ月目	415	16.1%	20.5%	25.5%	19.3%
2 ヵ月目	426	13.4%	16.4%	21.6%	11.5%
4 ヵ月目	389	4.6%	8.0%	11.8%	5.9%
6 ヵ月目	361	7.8%	7.8%	9.1%	6.4%
8 ヵ月目	341	7.9%	10.0%	13.8%	8.2%
10 ヵ月目	329	7.0%	9.1%	11.9%	7.3%
12 ヵ月目	327	5.5%	4.6%	9.2%	5.8%
最終	448	7.4%	9.4%	14.1%	8.5%
最悪	448	48.0%	61.8%	65.2%	66.1%

最終：ベースライン以降に得られた最後のデータ
最悪：ベースライン以降に重症度が最も高かったデータ
出典：　18089 試験 [5.3.5.2.2 - Table 27]

10.5.6 感作の可能性

治験薬への感作が確認された例はなかった。6 例の被験者に感作が疑われる皮膚反応が認められた。3 例に治験薬で再惹起を行ったが、残りの 3 例は再惹起を拒否した。再惹起を受けた 3 例のうち 2 例は陰性反応、1 例は陽性反応であった。陽性反応を示した 1 例に、希釈したダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル及び配合ゲルの成分を用いてパッチテストを実施したところ、結果は陰性であった。

10.6 結論

アダパレン／BPO 配合ゲルは尋常性ざ瘡の長期（最長 12 ヵ月間）治療において安全かつ有効であった。重篤な有害事象が少数報告されたが、いずれも皮膚以外の事象であり、治験薬との因果関係はなかった。治験薬と因果関係がある有害事象による中止率は 1.5%と低かった。自発報告による治験薬と因果関係がある有害事象の多くは皮膚に関連した事象であり、重症度は軽度～中等度、発現時期は 1 年間の投与期間の最初の 3 ヵ月であった。治験薬と因果関係がある高頻度の有害事象は皮膚乾燥（17.3%）及び適用部位灼熱感（13.5%）であった。アダパレン／BPO 配合ゲルの局所刺激性（紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感／灼熱感の評価）は許容範囲内であり、スコアの大多数は軽度又は中等度、発現時期は塗布開始早期で、ほとんどの場合、一過性であった。大抵の刺激は、収斂作用のない保湿剤を使用しながら治験薬の塗布を継続するか、治験薬を一時中断することで管理可能であった。同様に、本試験で感作例が確認されなかったことから、本剤の長期使用は感作を誘発しなかった。1 年間の治験薬塗布において、臨床検査パラメータに臨床的に意味があり、かつ治験薬と因果関係がある変化は認められなかった。1 週目という早期から炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少が認められた。いずれの皮疹タイプもベースラインから 12 ヵ月目までの減少率の中央値は 70%以上であった。

以上の所見は、尋常性ざ瘡患者の長期管理においてアダパレン／BPO 配合ゲルが安全かつ効果的な治療薬であることを強く支持している。

11　27121 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.5.4.1]

11.1 試験方法の概要

27121 試験の試験方法の概要を表 11-1、治験スケジュールを表 11-2 に示す。

表 11-1　27121 試験の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>健康男性被験者を対象とした GK530G のパッチテスト及び光パッチテストによる安全性試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>健康日本人成人男性を対象に開放パッチテスト及び光パッチテストを実施して GK530G（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル［BPO］2.5%配合ゲル）及び BPO 単剤（2.5%ゲル及び 5%ゲル）の忍容性と光感受性をアダパレン 0.1%ゲル（アダパレンゲル）、基剤、白色ワセリンと比較検討すること</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、評価者盲検、個体内無作為化比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康男性被験者</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>1. 20～35 歳の健康成人男性
2. 治験実施計画書の規定を遵守する意思のある者。特に、来院スケジュール、飲食物に関する指示、併用禁止療法、血液採取、治験薬の塗布を遵守できる者
3. スクリーニングの来院時に、治験の実施手順に先立ち、同意説明文書を理解し署名した者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>1. 試験の評価に影響する皮膚疾患又は状態（湿疹、アトピー性皮膚炎、瘢痕、黒子、日焼け、その他の傷跡等）が被験部位にある者
2. 試験の評価及び実施手順に影響する多毛又は色素異常、傷、瘢痕又は刺青が被験部位にある者
3. 薬剤過敏症の既往のある者
4. アルコール又は薬物乱用の既往のある者（例えば、一日 40 g 以上のアルコールの摂取、薬物スクリーニング検査で陽性、短期又は長期の乱用の証拠又は既往のある者）
5. 臨床的に有意な臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の異常を有する者
6. ウイルス学的検査（B 型肝炎ウイルス抗原［HBsAg］、抗 C 型肝炎ウイルス［HCV］、抗ヒト免疫不全ウイルス［HIV］1 及び 2）で陽性の者
7. 塗布する薬剤の成分についてアレルギー又は過敏症があることが判明している者（治験薬概要書を参照）
8. 日光（紫外線［UV］ランプを含む）の曝露によって皮疹又は丘疹が拡大することが判明している者
9. 下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない治療を受けた者
<table>
<tr><th>治療</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>全身治療及び局所治療：
• 一般薬を含むすべての治療。ただし、アセトアミノフェン（1 日 3 g まで）、ビタミン剤及びミネラル剤を除く
• アダパレン</td><td>半減期の 5 倍

1 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>被験部位の局所治療：
• 収斂剤又は研磨剤
• すべての外用治療薬</td><td>2 週間</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 11-1　27121 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>10. 被験部位に日焼けによる炎症のある者
11. スクリーニング時の来院前の 1 週以内に過度の紫外線（UV）の照射を受けた者、又は試験期間中に照射を浴びる可能性がある者。例えば、日照下での職業に従事している者、試験中に日照のある場所での休暇を予定している者、光線療法、日焼けサロンの使用など。
12. 治験薬又は治験機器の試験に参加している者、又は治験参加から 3 ヵ月が経過していない又はその治験が規定する除外期間が経過していない者
13. 被験者を危険にさらす可能性がある、あるいは治験の評価が交絡する可能性がある、若しくは被験者の本治験参加を妨げる可能性があると治験責任医師が判断した、既知の基礎疾患、外科的又は内科的な医学的状況を有する者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>健康成人男性 15 例（25 例をスクリーニングした）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>被験薬</th><th>被験薬</th><th>被験薬</th><th>被験薬</th></tr>
<tr><td>治験薬識別コード／治験薬名</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%
配合ゲル（GK530G）</td><td>BPO 2.5%
ゲル</td><td>BPO 5%
ゲル</td><td>アダパレン
ゲル</td></tr>
<tr><td>有効成分名</td><td>アダパレン／BPO</td><td>BPO</td><td>BPO</td><td>アダパレン</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td><td>ゲル</td></tr>
<tr><td>濃度</td><td>0.1%／2.5%</td><td>2.5%</td><td>5%</td><td>0.1%</td></tr>
<tr><td>保存条件</td><td colspan="4">室温</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>約 50 µL</td><td>約 50 µL</td><td>約 50 µL</td><td>約 50 µL</td></tr>
<tr><td colspan="5">用法</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="4">局所塗布</td></tr>
<tr><td>投与回数</td><td colspan="4">単回</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td colspan="4">パッチテスト：48 時間
光パッチテスト：24 時間</td></tr>
<tr><td>被験部位</td><td colspan="4">パッチテスト：背部左側
光パッチテスト：背部右側</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>基剤</th><th>対照薬</th><th>対照薬</th></tr>
<tr><td>治験薬識別コード／治験薬名</td><td>基剤</td><td>白色ワセリン</td><td>非塗布</td></tr>
<tr><td>有効成分名</td><td>NA</td><td>白色ワセリン</td><td></td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>ゲル</td><td>軟膏</td><td></td></tr>
<tr><td>濃度</td><td>NA</td><td>NA</td><td></td></tr>
<tr><td>保存条件</td><td colspan="2">室温</td><td></td></tr>
<tr><td>用量</td><td>約 50 µL</td><td>約 50 µL</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">用法</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="2">局所塗布</td><td></td></tr>
<tr><td>投与回数</td><td colspan="2">単回</td><td></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td colspan="2">パッチテスト：48 時間
光パッチテスト：24 時間</td><td></td></tr>
<tr><td>被験部位</td><td colspan="2">パッチテスト：背部左側
光パッチテスト：背部右側</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性の評価</u>
該当なし
<u>安全性の評価</u>
以下のとおり安全性の評価を行った。</td></tr>
</table>

表 11-1　27121 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
• 局所刺激性：パッチテスト及び光パッチテストの国内判定基準に従って局所刺激性を評価した。さらに、パッチテストでは、以下の項目を各々の判定基準（紅斑、反応増強、拡散、漿液滲出、その他の局所反応情報）により評価した。

パッチテストの判定基準（川村 1970）
<table>
<tr><th>反応</th><th>判定</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td>反応なし</td><td>(−)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>わずかな紅斑</td><td>(±)</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>紅斑</td><td>(+)</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>紅斑＋浮腫</td><td>(++)</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>紅斑＋浮腫＋丘疹、漿液性丘疹、小水疱</td><td>(+++)</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td>大水疱</td><td>(++++)</td><td>4.0</td></tr>
</table>
光パッチテストの判定基準（早川 1990）
<table>
<tr><th>反応</th><th>判定</th></tr>
<tr><td>反応なし又はパッチテスト部位と同等の反応</td><td>(−)</td></tr>
<tr><td>パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応</td><td>(±)</td></tr>
<tr><td>パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応</td><td>(+)</td></tr>
<tr><td>パッチテスト部位と比較して 2 段階強い反応</td><td>(++)</td></tr>
<tr><td>パッチテスト部位と比較して 3 段階強い反応</td><td>(+++)</td></tr>
<tr><td>パッチテスト部位と比較して 4 段階強い反応</td><td>(++++)</td></tr>
</table>
• 有害事象
• 臨床検査値
• バイタルサイン
• 身体所見
<u>薬力学</u>
該当なし
<u>薬物血中濃度</u>
血漿中アダパレン濃度を測定するため、皮膚パッチ貼付前及び貼付後 24 時間に各被験者から血液検体を 2 回採取した。
</td></tr>
<tr><td>主な統計手法</td><td>
<u>局所刺激性</u>
開放パッチテスト部位での治験薬除去後 60 分（Day 3）及び 24 時間（Day 4）に国内判定基準で判定した反応スコアを用い、以下の式に従って皮膚刺激指数を算出した。

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{各被験者の各評価時のうち最大のスコアの総和}}{\text{被験者数}} \times 100$$

光パッチテストの国内判定基準に従い、「パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応」（判定+）又はそれ以上と判定された光パッチテスト部位を「光感受性」が陽性であると評価とした。
<u>その他の安全性評価項目</u>
有害事象、バイタルサイン及び臨床検査パラメータの記述統計量を要約した。
</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関及び治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

表 11-2　治験スケジュール

時期	スクリーニング [a]	入院 (Day −1)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4 (退院) 又は中止
同意取得	X					
被験者識別番号	X					
人口統計学的特性／既往歴／前治療	X					
選択／除外基準	X	X	X			
割付け			X			
入院		X				
退院						X
身体所見	X		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
塗布部位の観察	X		X[c]	X[c]	X[c]	X[d]
バイタルサイン	X		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
臨床検査	X		X			X
尿中薬物スクリーニング検査	X	X				
治験薬の塗布			X			
UVA 照射				X[e]		
薬物血中濃度			X[f]	X[f]		
写真撮影（塗布部位）			X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X

略語：UVA = 紫外線 A

a. 治験薬塗布開始（Day 1）の 21 日前以降

b. 可能なかぎり各日同時刻に実施した。

c. 治験薬塗布前に塗布部位に異常がないことを確認した。Day 1 では塗布後 20 分、Day 2 及び Day 3 ではガーゼ除去／UV 照射後 60 分に評価を行った。

d. 除去後 24 時間（Day 4）に「紅斑」（+）又はそれ以上の反応が認められた場合は除去後 48 時間（Day 5）に再評価し、必要であれば追跡調査することとした。

e. 塗布後 24 時間に光パッチテスト部位を評価した後、UVA 6 J/cm^2 を照射した。

f. 塗布前（Day 1）及び塗布後 24 時間（Day 2）に血液検体を採取した。

11.2 被験者の内訳

本試験では 25 例がスクリーニングされ、15 例が試験に組み入れられた。全 15 例にすべての治験薬投与（パッチテスト及び光パッチテスト）が実施され、計画どおり試験を完了した。全 15 例が安全性解析対象集団に含まれた。

11.3 人口統計学的特性

人口統計学的データを表 11-3 に要約する。

すべての被験者がアジア人男性であった。被験者の平均年齢は 25.3 歳（範囲：21～34 歳）であった。平均身長は 172.13 cm、平均体重は 63.59 kg、平均 BMI は 21.46 kg/m^2 であった。

いずれの被験者からも併用薬／併用療法の報告はなかった。

表 11-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	全被験者 N=15
年齢（歳）	
平均値	25.3
標準偏差	4.3
中央値	24.0
最小値、最大値	21, 34
身長（cm）	
平均値	172.13
標準偏差	4.88
中央値	171.70
最小値、最大値	163.9, 179.1
体重（kg）	
平均値	63.59
標準偏差	7.75
中央値	61.20
最小値、最大値	53.6, 76.4
BMI（kg/m^2）	
平均値	21.46
標準偏差	2.46
中央値	21.70
最小値、最大値	17.4, 26.3

出典： 27121 試験 [5.3.5.4.1 - Table 3]

11.4 有効性の結果

本試験では有効性を評価しなかった。

11.5 安全性の結果

11.5.1 曝露状況

治験実施計画書に定められたとおり、15 例の被験者に治験薬が塗布された（各治験薬が約 50 µL の用量［白色ワセリンは約 50 mg］でパッチテスト部位に 48 時間塗布され、光パッチテスト部位に 24 時間塗布された）。

11.5.2 局所刺激指数

各治験薬の局所刺激指数の結果を表 11-4 に示す。

2 例において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、BPO 2.5%ゲル、BPO 5%ゲルを塗布した 3 部位に「わずかな紅斑」が認められた。いずれの被験者においても、それ以外の治験薬塗布部位及び非塗布部位に局所刺激性は認められなかった。各治験薬の局所刺激指数は、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルが 3.3、BPO 2.5%ゲルが 3.3、BPO 5%ゲルが 3.3、アダパレンゲルが 0.0、ゲル基剤が 0.0、白色ワセリンが 0.0、非塗布部位が 0.0 であった。以上の結果から、アダパレン

0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルにわずかな皮膚刺激性があることが示された（表 11-4）。

表 11-4　局所刺激指数（安全性解析対象集団）

治験薬	局所刺激指数*
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	3.3
BPO 2.5%ゲル	3.3
BPO 5%ゲル	3.3
アダパレンゲル	0.0
ゲル基剤	0.0
白色ワセリン	0.0
非塗布	0.0

* 局所刺激指数の範囲：0～400
出典： 27121 試験 [5.3.5.4.1 - Table 6]

いずれの被験者においても、すべての治験薬塗布部位及び非塗布部位に光刺激性は認められず、また、すべての治験薬塗布部位に光感受性反応も認められなかった。

パッチテストと光パッチテストの双方で、いずれの被験者においても、すべての治験薬塗布部位及び非塗布部位に反応増強（浮腫、丘疹、膿疱、小水疱、大水疱）、拡散、漿液滲出、その他の局所反応（粘着剤に対する著しい反応、テープに対する反応によるテープのトリミング、パッチ脱落）は認められなかった。

11.5.3 有害事象

11.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 11-5 に示す。

本試験では 6 件の有害事象が 4 例で報告された。試験中に報告された有害事象は紅斑（2 件）、アレルギー性皮膚炎（1 件）、蕁麻疹（1 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 件）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 件）であった（表 11-5）。皮膚に関連する有害事象はすべて投与部位以外に発現したものであり、重症度は軽度で、治療なしで回復した。いずれの有害事象も治験責任医師によって軽度かつ治験薬との因果関係なしと判定された。

表 11-5　器官別大分類別及び基本語別にみた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**被験者数（%）**	**有害事象の発現数**
皮膚および皮下組織障害	**3 (20.0)**	**4**
アレルギー性皮膚炎	1 (6.7)	1
紅斑	1 (6.7)	2
蕁麻疹	1 (6.7)	1
臨床検査	**1 (6.7)**	**2**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA） version 14.0 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： 27121 試験 [5.3.5.4.1 - Table 4]

11.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.1 - Section 16.2.7 Appendix 16.2.7-1] に示す。

11.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の報告はなかった。有害事象による試験中止例もなかった。

11.5.5 臨床検査／バイタルサイン

本試験では、いずれの被験者においても臨床検査パラメータ及びバイタルサインの平均値に臨床的に意味のある傾向や変化は認められなかった。

11.6 結論

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、BPO 2.5%ゲル及び BPO 5%ゲルはわずかな皮膚刺激性を示したが、光感受性反応を誘発しなかった。総じて、これらの薬剤は健康日本人男性被験者において安全であり、忍容性も良好であった。

12　27126 試験（国内データ）［評価資料］

[5.3.5.4.2]

12.1 試験方法の概要

27126 試験の試験方法の概要を表 12-1、治験スケジュールを表 12-2 に示す。

表 12-1　27126 試験の概要

項目	内容
治験の標題	2 種類の配合剤（GK530G 及び CD0271 0.1%/CD1579 5%配合剤ゲル）の日本人健康成人男性を対象とした忍容性試験
開発の相	第 I 相（臨床薬理試験）
試験の目的	2 種類の配合ゲル（GK530G（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合ゲル及びアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル）の忍容性の違いを日本人健康成人男性を対象とし検討する
試験デザイン	単施設、無作為化、評価者盲検、個体内比較試験
試験方法	本試験は、日本人健康成人男性を対象として日本で実施された単施設、評価者盲検、個体内無作為化比較試験であった。30 名の被験者を登録するために、約 60 名の 20～35 歳の健康男性をスクリーニングした。登録された被験者をベースライン日に入院させ、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルとアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルを顔面の右半分、左半分のどちらに塗布するか無作為に割り付けた。塗布部位は額、頬、下顎とし、鼻、口、眼及びそれらと隣接した部位（口唇、眼瞼）には塗布しなかった。ベースライン日から Day 14 まで治験薬を毎日 1 回夕方に塗布した。Day 15 又は中止日に被験者の最終評価を実施し退院させた。 本試験の主要目的に最も関連する局所刺激性評価は、ベースライン日から Day 15 まで毎日及びフォローアップ来院日に実施した。この評価では、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒及び刺痛感／灼熱感の評価を行った。局所刺激性以外の安全性評価として、有害事象の記録、定められた時点での臨床検査、バイタルサインを含む身体所見を実施した。
対象	日本人健康成人男性
選択基準	1. スクリーニング時に 20 歳以上 35 歳以下の日本人。 2. 治験実施計画書に記した全ての時間の制約及び実施規定を遵守する意思があり実施できる者。 3. 全ての治験手順開始前のスクリーニング時に、同意説明書の内容を理解した上で同意書に署名した者。 4. スクリーニング時に署名することによって、個人情報やデータを提供することに同意する者。
除外基準	1. 治験責任医師等が、本治験の評価に影響があると考える以下の疾患、手術、身体的・医学的所見を有する者。 • 本治験の評価に影響があると考えられる湿疹、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患や異常所見 • 本治験の評価に影響があると考えられる顔面の過度な多毛、色素異常、傷、瘢痕、ほくろ、刺青、日焼け又はその他の傷 2. 治験薬あるいは治験薬のいずれかの成分（治験薬概要書／製品ラベル参照）に対してアレルギーがある、若しくは過敏に反応することが既にわかっていたり、疑われたりする者。 3. スクリーニング時及びベースライン時に行う臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン）に異常所見があり、治験責任医師が臨床的有意な異常であると判断した者。

表 12-1　27126 試験の概要（続き）

項目	内容
除外基準	4. ウイルス検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV1 及び 2 抗体）において陽性の者。 5. 血液凝固障害を有するあるいは、抗凝固薬を服用している者。 6. 現在若しくはベースライン前の 3 ヵ月以内に、他の薬物・医療機器の治験に参加中である、若しくは参加していた場合や参加した治験の規定する除外期間に該当する場合（いずれか長い方）。 7. 下記の治療を受けていた者で、下記に規定するウォッシュアウト期間を満たしていない場合： 顔面への治療・施術： 収斂剤（アストリンゼント）や研磨剤　2 週間 アダパレン　4 週間 他の顔面への局所療法　2 週間 皮膚剥離　6 週間 ピーリング　6 週間 化粧品　1 日 全身的療法： 副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、生物学的製剤　4 週間 他の抗炎症剤（NSAIDs 等）　2 週間 他の薬剤　1 週間 8. 治験期間中に禁止薬剤を使わないことに同意できない者。 9. 顔面に日焼けによる炎症がある者。 10. 過度の自然光（日光）曝露や人工的紫外線（日焼けサロン等）曝露をベースライン前の 1 週間以内に受けたかあるいは、治験期間中それらを避けることに同意しない者。 11. ICH-GCP ガイドライン 1.61 項に規定される社会的に弱い立場にある者（自由意思が束縛される者等）。 12. その他、治験責任医師又は分担医師が不適当と判断した者。
被験者数	30 例 2 種類の配合ゲルの局所刺激性を評価するには、30 例が許容できる標準被験者数と考えられた。計 30 例に治験薬を投与し、安全性と有効性の解析を行った。
被験薬	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 投与経路：局所塗布 用法・用量：0.5 g を 1 日 1 回、夕方塗布 投与期間：14 日間
対照薬	アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル 投与経路：局所塗布 用法・用量：0.5 g を 1 日 1 回、夕方塗布 投与期間：14 日間
評価項目	<u>安全性</u> • 自発報告による有害事象 • 局所刺激性評価（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感）を「0」（なし）から「3」（重度）の段階で評価した。 • 5 つの全ての徴候／症状の合計スコア（TSS）を被験者ごと、塗布群／片顔ごと及び測定時期ごとに計算した。全ての時点の TSS を平均して、TSS の平均（AVTSS）を求めた。 • バイタルサイン、臨床検査、身体所見 **局所皮膚安全性評価** 紅斑：皮膚の異常な発赤 なし　0　紅斑なし 軽度　1　わずかに赤色を呈する。

表 12-1　27126 試験の概要（続き）

項目	内容
	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：過度な角質層の脱落 なし　0　落屑なし 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：ざらついた砕けやすい感触 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 中等度　2　中程度に荒れている。 重度　3　著しく荒れている。 そう痒感：塗布後 5 分以内又はそれ以降に掻きたくなる感覚 なし　0　そう痒感なし 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。 刺痛感／灼熱感：塗布後 5 分以内又はそれ以降に感じるチクチクとした痛み なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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　はっきりとした熱感、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。
安全性に関する統計手法	安全性解析対象集団に基づいて全ての安全性データを要約した。有害事象の度数分布表を局所刺激の徴候（紅斑、落屑、皮膚乾燥）及び症状（そう痒感、刺痛感／灼熱感）の頻度とパーセンテージ（N、%）を重症度のスコア別に要約した。さらに、最も悪いスコアに関する投与群間の相違は、他方の投与群と比べてスコアが低いか同等かあるいは高いかについて、その頻度とパーセンテージにより要約した。 合計スコア（TSS）の平均及び標準偏差を投与群別及び測定時点別に要約し、平均値の推移図を作成した。また、合計スコアの平均（AVTSS）を投与群別及び群間の相違について要約した。 バイタルサイン、身体所見、臨床検査の結果は記述統計量を用いて要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	国内 1 施設
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表文献	なし

表 12-2　治験スケジュール

実施時期					
	スクリーニング [a]	**ベースライン (Day 1、入院)**	**Day 2 ～14**	**Day 15 又は 治験中止時（退院）**	**フォローアップ (Day 22±1)**
説明と同意	X				
被験者識別番号	X				
人口統計学特性 [b]	X				
既往歴	X				
選択基準／除外基準	X	X			
各薬剤の塗布部位（片顔）の割付		X			
前治療	X				
バイタルサイン [c]／身体所見	X	X	X	X	X
入院		X			
退院				X	
臨床検査 [d]	X	X		X	
ウイルス学的検査	X				
尿薬物スクリーニング検査	X	X			
治験薬投与		X	X		
局所刺激性評価		X	X	X	X
有害事象 [e]		X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X
Exit Form [f]				X [g]	X

a) スクリーニング時はベースラインより 2～21 日前とした。
b) 被験者識別番号、人種、性、誕生日、同意取得日、身長、体重、既往歴、スキンフォトタイプ。
c) 拡張期／収縮期血圧、脈拍及び体温。
d) 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査。
e) 同意取得後に発生した全ての有害事象を記録することとした。
f) Exit form は、被験者の全てのデータを入手してから記載することとした。
g) 途中中止例のみ該当。
出典：　27126 試験 [5.3.5.4.2 - Table 1]

12.2 被験者の内訳

計 56 例の被験者がスクリーニングされ、30 例が本試験に組み入れられた。全 30 例に治験薬が塗布され、29 例（96.7%）が試験を完了した。1 例（被験者 Z　　）が悪心と嘔吐の有害事象が発現したために Day 6 に試験を中止した。本試験では、治験実施計画書からの逸脱はなかった。

12.3 人口統計学的特性

本試験に組み入れられた 30 例は全て日本人男性であり、平均年齢は 27.2 歳（範囲：20～35 歳）であった。様々なスキンフォトタイプ（I～V）の被験者が組み入れられ、最も多かったのはスキンフォトタイプ III（50.0%）であった。

被験者の内訳を表 12-3 に要約する。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 12-3　被験者の内訳（ITT 集団）

カテゴリー		(N=30)
年齢（歳）	平均値	27.2
	標準偏差値	4.2
	中央値	26.0
	最小値～最大値	20~35
	Q1～Q3	24~31
身長（cm）	平均値	173.21
	標準偏差値	5.72
	中央値	172.40
	最小値～最大値	161.3~186.8
	Q1～Q3	169.1~177.4
体重（kg）	平均値	63.14
	標準偏差値	7.85
	中央値	61.90
	最小値～最大値	48.0~84.3
	Q1～Q3	57.7~67.5
性別、n（%）	男性	30 (100.0%)
人種、n（%）	アジア人	30 (100.0%)
スキンフォトタイプ、n（%）	タイプ I	2 (6.7%)
	タイプ II	9 (30.0%)
	タイプ III	15 (50.0%)
	タイプ IV	3 (10.0%)
	タイプ V	1 (3.3%)

出典：　27126 試験 [5.3.5.4.2 -　Table 5]

12.4 有効性の結果

本試験では、有効性は評価しなかった。

12.5 安全性の結果

12.5.1 曝露状況

本試験では、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル約 0.5 g とアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル約 0.5g をそれぞれ被験者の顔面片側に 1 日 1 回、連続 14 日間塗布した。片顔あたりの総塗布量は約 7 g であった。30 例中 1 例を除いた被験者（96.7%）が全 14 回の治験薬塗布を受けた。悪心と嘔吐の有害事象のために Day 6 の治験薬塗布前に試験を中止した 1 例（被験者 Z　　）では、両治験薬を 5 回塗布されていた（各治験薬につき約 2.5 g）。

12.5.2 局所安全性

12.5.2.1　皮膚刺激指数

本試験で認められた有害事象の要約を表 12-4 に示す。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

全体では、30 例中 17 例（56.7%）に有害事象が 32 件発現し、いずれも軽度と判定された。14 例（46.7%）に治験薬投与中の有害事象が 27 件発現し、皮膚関連であった（SOC「皮膚および皮膚組織障害」に該当する「皮膚刺激」及び SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する「製品中の沈着物」）。表 12-5 に示すとおり、有害事象、治験薬投与中の有害事象及び皮膚関連有害事象の発現率は、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル（それぞれ 56.7%、46.7%、46.7%）の方が、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（それぞれ 50.0%、40.0%、40.0%）よりわずかに高かった。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象の報告はなかった。1 例の被験者に軽度の有害事象（悪心と嘔吐）が発現したために試験が中止されたが、これらの有害事象は治験薬に関連する合理的可能性はないが、治験手順に関連する合理的可能性があると治験責任医師が判定した。

表 12-4　有害事象の要約（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		合計	
	（N=30）		（N=30）		（N=30）	
カテゴリー	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
全有害事象 [a]	19	15 (50.0%)	21	17 (56.7%)	32	17 (56.7%)
治験薬と因果関係がある有害事象	14	12 (40.0%)	16	14 (46.7%)	27	14 (46.7%)
皮膚関連有害事象	14	12 (40.0%)	16	14 (46.7%)	27	14 (46.7%)
治験薬と因果関係がある皮膚関連有害事象	14	12 (40.0%)	16	14 (46.7%)	27	14 (46.7%)
重篤な有害事象	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
試験中止に至った有害事象	2	1 (3.3%)	2	1 (3.3%)	2	1 (3.3%)
治験薬と因果関係があり、治験中止に至った有害事象	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%)
重度の有害事象	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%)

a) 有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。試験中、同一被験者に有害事象が複数発現しても当該被験者の計上は 1 回のみとした。有害事象が片顔に特異的でない場合は、治験薬別に要約した。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Ver.15.0.

出典：　27126 試験 [5.3.5.4.2 - Table 7]

表 12-5　器官別大分類別及び基本語別にみた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル （N=30） 発現例数（%）	アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル （N=30） 発現例数（%）	合計 （N=30） 発現例数（%）
全有害事象 [a]	15 (50.0%)	17 (56.7%)	17 (56.7%)
心臓障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
動悸	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
胃腸障害	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
悪心	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
口内炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
嘔吐	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (26.7%)	10 (33.3%)	10 (33.3%)
製品中の沈着物	8 (26.7%)	10 (33.3%)	10 (33.3%)
臨床検査	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (20.0%)	6 (20.0%)	6 (20.0%)
皮膚刺激	6 (20.0%)	6 (20.0%)	6 (20.0%)

a) 有害事象とは、治験薬の初回塗布日以降に発現した事象と定義した。試験中、同一被験者に有害事象が複数発現しても当該被験者の計上は 1 回のみとした。有害事象が片顔に特異的でない場合は、治験薬別に要約した。

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：　27126 試験 [5.3.5.4.2 - Table 8]

12.5.3 局所刺激性

ベースライン後の局所刺激性の最も悪いスコアの要約を表 12-6 に示す。

各来院時に局所刺激性評価の指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）を 4 段階で評価した。ベースライン時から Day 15 までの治験薬塗布前及び塗布後 24 時間経過後、並びにフォローアップ来院時に塗布部位（顔面）の評価を行った。アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルでは落屑と皮膚乾燥に関する刺激反応の程度が低く、中等度の紅斑、落屑、皮膚乾燥の発現率が低く、重度の落屑とそう痒の発現率も低いことから示されるとおり、全体的にみて、他方の治験薬よりも局所刺激性が良好であった。概して、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルの方が中等度／重度の事象の発現率が高かった。5 つの刺激性評価指標のうち 3 つ（紅斑、落屑、皮膚乾燥）に関してアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの方が最も悪いスコアの分布が低かったが、重度のそう痒感及び刺痛感／灼熱感に関しては最も悪いスコアの分布に治験薬による差は認められなかった。

表 12-6　各局所刺激性評価指標のベースライン後の最も悪いスコア（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
	被験者数（%）	被験者数（%）
紅斑		
なし	0 (0.0%)	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		
なし	0 (0.0%)	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		
なし	0 (0.0%)	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		
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		
なし	0 (0.0%)	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 - Table 9]

合計スコア（TSS）は最低点を 0、最高点を 15 として評価した。5 つの評価指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感、刺痛感／灼熱感）の合計スコアの平均値（AVTSS）は、表 12-7 に示すとおり、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（3.7）の方がアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル（4.1）より 0.5 低かった。これにより、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの刺激性がアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルより低いという傾向が確認された。

表 12-7　合計スコアの平均値の記述統計量

	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	合計
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]

12.5.4 臨床検査値の評価

各被験者に両治験薬が同時に塗布されたため、安全性に関する臨床検査結果についてアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと C アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルの間で意味のある比較はできなかった。臨床的に有意な臨床検査値異常が 1 件認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象として報告された。この事象は治験薬に関連する合理的可能性はないが、治験手順に関連する合理的可能性があると治験責任医師が判定した。この事象は処置なしで回復したことがフォローアップ検査結果によって確認された。

12.5.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

いずれの被験者においても Day 1 から Day 15 までバイタルサインに関して臨床的に有意な傾向や変化は認められなかった。

3 例で臨床的に有意な皮膚異常が認められた。2 例の軽度接触性皮膚炎はフォローアップ来院までに正常に戻った。残りの 1 例の臨床的に有意な接触性皮膚炎はフォローアップ時に回復していなかった。ただし、同 3 例の接触性皮膚炎は治験薬を塗布されていない部位に発現していた。

12.6 結論

以上より、27126 試験に参加した日本人健康成人男性への 14 日間にわたるアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの塗布は安全であり、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルがアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルより忍容性に優れるという傾向が示された。

13　2674 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.4.3]

13.1 試験方法の概要

2674 試験の試験方法の概要を表 13-1、治験スケジュールを表 13-2 に示す。

表 13-1　2674 試験の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>健康被験者にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%又は 5%配合ゲルと過酸化ベンゾイル 2.5%、5%又は 10%ゲルを 1 日 1 回塗布したときの皮膚耐性の個体内比較評価</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%又は 5%配合ゲルと BPO 2.5%、5%又は 10%ゲルをそれぞれ顔の片側に 1 日 1 回、3 週間塗布したときの皮膚安全性を比較する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>健康被験者を対象とした単施設、無作為化、個体内比較（右側 vs 左側）、治験責任医師盲検、4 並行群試験</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>60 例の被験者を 4 並行群のいずれかに無作為に割り付け、以下のとおり治験薬を塗布した。
<table>
<tr><th>群</th><th>被験者数</th><th>顔の片側に塗布する薬剤</th><th>顔の片側に塗布する薬剤</th></tr>
<tr><td>1</td><td>15</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td><td>BPO 2.5%ゲル</td></tr>
<tr><td>2</td><td>16</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td><td>BPO 5%ゲル</td></tr>
<tr><td>3</td><td>15</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル</td><td>BPO 5%ゲル</td></tr>
<tr><td>4</td><td>14</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル</td><td>BPO 10%ゲル</td></tr>
</table>
本試験中に治験薬を 15 回塗布し、スコア評価を 16 回行った（週末を除き、1 日 1 回）。臨床薬理センターチームの監督下で、被験者本人が治験薬を塗布した。皮膚安全性については、治験責任医師（紅斑、落屑／角質脱落、皮膚乾燥）及び被験者（そう痒、灼熱感）が 4 点（0＝症状なし～3＝重度）で評価した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康被験者</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>18～65 歳の健康な男女
- スキンフォトタイプが Fitzpatrick 分類（Fitzpatrick 1993）I～III の被験者
- 妊娠する可能性がある女性のうち、治験中に効果的な避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、コンドームのいずれか）を実施する女性
- 妊娠する可能性のある女性のうち、治験開始時の尿妊娠検査の結果が陰性の女性
- 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン状態が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性
- 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。
- 治験について理解し、同意書に署名した被験者-</td></tr>
</table>

表 13-1　2674 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>
- 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: no.88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者
- 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性
- 試験成績の解釈に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された外科的又は内科的疾患を有する被験者
- 治験薬の成分（治験薬概要書に記載されている成分リストを参照）に対してアレルギーを有する被験者
- アルコール乱用又は薬物乱用の既往歴を有する被験者
- 顎ひげ又は口ひげのある被験者
- 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
- 局所療法や全身療法の休薬期間（下表参照）を守らなかった被験者：
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>すべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>すべての全身薬ーパラセタモール（3 g/日まで）、ピル、全身性避妊薬又はホルモン治療（ホルモン補充療法）を除く</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td>すべてのレチノイド外用薬</td><td>4 週間</td><td>すべてのレチノイド経口薬</td><td>6 ヵ月</td></tr>
<tr><td>すべての化粧品（普段使用している化粧品を除く）</td><td>1 日</td><td></td><td></td></tr>
</table>
- 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者
</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>60 例</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>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</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>Cutacnyl® ゲル 2.5%（BPO 2.5%ゲル）
Cutacnyl® ゲル 5%（BPO 5%ゲル）
Cutacnyl® ゲル 10%（BPO 10%ゲル）</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>顔の片側に局所塗布</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>約 250 µL</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日 1 回、3 週間（週末は塗布しない）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
<u>主要評価項目：</u>
主要評価項目は、すべての評価来院（ベースラインを除く）を通した以下の徴候・症状の総スコア（TSS）の平均値であった。
• 紅斑
• 落屑／角質脱落
• 皮膚乾燥
• そう痒
• 灼熱感

皮膚の評価
紅斑：皮膚の異常な発赤
なし　0　紅斑なし
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。
</td></tr>
</table>

表 13-1　2674 試験の概要（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	重度　3　著しい発赤が認められる。 落層／角質脱落：角質層の異常な脱落 なし　0　落層／角質脱落なし 軽度　1　ほとんど見た目にはわからない落層で、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層。 重度　3　鱗屑が次々に剥がれ落ちてくる状態。 皮膚乾燥：もろくてこわばった感覚 なし　0　皮膚乾燥なし 軽度　1　わずかに、しかし明らかに荒れている。 中等度　2　中程度に荒れている。 重度　3　著しく荒れている。 そう痒：かゆみ感 なし　0　そう痒なし 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。 灼熱感：ピリピリする感覚 なし　0　刺痛感／灼熱感なし 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。 <u>副次評価項目：</u> • 各徴候・症状（ベースライン来院以降の最悪スコア） • 有害事象
主な統計手法	ベースライン以降の全評価時点で平均した TSS について、被験者、顔の側（右側／左側）及び治療を含めたモデルを用いて分散分析を実施した。各治験薬の最小二乗平均値を算出し、統計解析システム（SAS）の proc MIXED から得られた「推定値」を用いて、各配合ゲルとそれに近い用量の BPO ゲルを比較した。 各徴候・症状の最悪スコアを表（頻度、平均、標準偏差［SD］）に要約し、Wilcoxon の符号順位検定を用いて各群内の 2 治療間で比較した。
治験責任医師	[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで） [redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）
治験実施医療機関	[redacted] France
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	Andres P, Pernin C, Poncet M. Adapalene-benzoyl peroxide once-daily, fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a randomized, bilateral (split-face), dose-assessment study of cutaneous tolerability in healthy participants. Cutis. 2008 Mar;81(3):278-84.

表 13-2　治験スケジュール

実施項目	スクリーニング[1]				
同意取得	X				
選択／除外基準	X				
人口統計学的特性	X				
治療歴	X				
既往歴	X				
尿妊娠検査	X				
1 週目					
	組入／Day 0 月	**Day 1 火**	**Day 2 水**	**Day 3 木**	**Day 4 金**
選択／除外基準	X				
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
2 週目					
	Day 7 月	**Day 8 火**	**Day 9 水**	**Day 10 木**	**Day 11 金**
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
3 週目					
	Day 14 月	**Day 15 火**	**Day 16 水**	**Day 17 木**	**Day 18 金**
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
4 週目					
	Day 21 月				
皮膚の評価	X				
有害事象	X				
併用薬	X				
尿妊娠検査	X[2]				
終了書	X[2]				

[1]：Day 0 前 14 日以内であること

[2]：Day 21 のみ又は治験中止の場合に実施

13.2 被験者の内訳

本試験では、60 例がスクリーニングされ、60 例が試験に組み入れられ、50 例が試験を完了した。7 例が有害事象のために試験を中止し、3 例が試験とは関係ない理由（被験者の申し出）で試験を中止した。

塗布回数が 1 回のみであったために除外された 1 例（被験者 AA　　：アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル／BPO 5%ゲル）を除き、すべての被験者が統計解析対象として適格とみなされた。

13.3 人口統計学的特性

人口統計学的データを表 13-3 に要約する。

本試験に組み入れられた 60 例はすべて本試験への参加に同意した健康な被験者（女性 45 例、男性 15 例）であり、被験者の年齢範囲は 19.1～65.6 歳（平均 39 歳）、皮膚タイプは I（n = 1）、II（n = 7）又は III（n = 52）であった。

表 13-3　人口統計学的及び基準値の特性

		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 2.5%	**アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 5%**	**アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 5%**	**アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 10%**	**合計**
被験者数		15	16	15	14	60
年齢（歳）	平均	46	40	34	37	39
	最低	22	19	20	20	19.1
	最高	66	64	51	53	65.6
性別						
男性	n (%)	7 (46.7%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	4 (28.6%)	15 (25.0%)
女性	n (%)	8 (53.3%)	14 (87.5%)	13 (86.7%)	10 (71.4%)	45 (75.0%)
人種						
白人	n (%)	14 (93.3%)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (98.3)
黒人	n (%)	0	0	0	0	0
その他	n (%)	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
フォトタイプ						
I	n (%)	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
II	n (%)	0	4 (25.0)	1 (6.7)	2 (14.3)	7 (11.7)
III	n (%)	15 (100.0)	11 (68.8)	14 (93.3)	12 (85.7)	52 (86.7)

出典： 2674 試験 [5.3.5.4.3 - Table III]

13.4 有効性の結果

本試験では有効性の評価は行わなかった。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

13.5 安全性の結果

13.5.1 曝露状況

本試験に組み入れられた被験者には、早期中止した被験者を除き、治験実施計画書に記載されたとおりに治験薬が投与された。

13.5.2 皮膚安全性

13.5.2.1　総スコア（TSS）

4 点評価（0～3 点）に基づいた 5 つの徴候・症状の臨床スコアの合計を TSS とした。この TSS（0～15 点）をベースライン以降の全評価時点を通して平均して（平均 TSS）、分散分析を実施した。

各治験薬の TSS の結果を表 13-4 に示す。

主要安全性評価項目（TSS）を解析したところ、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは BPO 5%ゲル又は BPO 10%ゲルよりも統計学的に有意に刺激性が強かった。一方、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルは BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%ゲルと比較して統計学的有意差は認められなかった。

表 13-4　ベースライン以降の来院を通した総スコア（TSS）の平均値（測定データ）

	TSS (平均± SEM)	差の最小二乗平均 (推定値± SEM)	P 値
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 2.5%ゲル			
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、N = 15	1.05 ± 0.29	0.60 ± 0.35	0.088
BPO 2.5%ゲル、N = 15	0.45 ± 0.17		
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル			
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、N = 16	1.68 ± 0.34	0.64 ± 0.34	0.061
BPO 5%ゲル、N = 16	1.03 ± 0.33		
アダパレン 0.1%／PO 5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル			
アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル、N = 14	2.12 ± 0.29	1.40 ± 0.36	0.000
BPO 5%ゲル、N = 14	0.72 ± 0.22		
アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 10%ゲル			
アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル、N = 14	2.62 ± 0.41	1.29 ± 0.36	0.001
BPO 10%ゲル、N = 14	1.33 ± 0.28		

略語：SEM = 平均値の標準誤差
出典：　2674 試験 [5.3.5.4.3 - Table V]

13.5.2.2　最悪スコア

各治験薬による各徴候・症状の最悪スコアを表 13-5 に示す。

各徴候・症状の最悪スコアに基づいて副次安全性評価項目を解析したところ、TSS の結果と一致していた。

- アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと BPO 2.5%ゲルを比較したところ、各徴候・症状に統計学的有意差は認められなかった。

- アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと BPO 5%ゲルを比較したところ、2 つの徴候で有意差が認められ、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルは BPO 5%ゲルより強く落屑（p=0.016）及び皮膚乾燥（p=0.035）を引き起こした。

- アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルと BPO 5%ゲルを比較したところ、3 つの徴候で有意差が認められ、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは BPO 5%ゲルよりも強く灼熱感（p=0.004）、落屑（p=0.000）及び皮膚乾燥（p=0.002）を引き起こした。

- アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルと BPO 10%ゲルを比較したところ、そう痒（p=0.250）を除いて、BPO 10%ゲルはアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルより刺激性が有意に低かった（その他のパラメータ：p<0.05）。

表 13-5　各徴候・症状の最悪スコア：最悪スコア（皮膚評価スコア）の平均値の差

治験薬／被験者数	平均 ± SD	P 値
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 2.5%ゲル、N = 15		
灼熱感	0.53 ± 0.92	0.072
落屑	0.33 ± 0.90	0.281
皮膚乾燥	0.27 ± 0.59	0.219
紅斑	0.13 ± 0.64	0.750
そう痒	0.40 ± 0.83	0.156
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル、N = 16		
灼熱感	0.44 ± 1.36	0.219
落屑	0.75 ± 1.00	0.016
皮膚乾燥	0.50 ± 0.73	0.035
紅斑	0.25 ± 1.29	0.469
そう痒	0.19 ± 0.66	0.500
アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル、N = 14		
灼熱感	1.07 ± 1.07	0.004
落屑	1.07 ± 0.73	0.000
皮膚乾燥	0.93 ± 0.83	0.002
紅斑	0.50 ± 0.76	0.063
そう痒	0.14 ± 0.66	0.750
アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 10%ゲル、N = 14		
灼熱感	0.79 ± 0.89	0.008
落屑	0.64 ± 0.63	0.008
皮膚乾燥	0.50 ± 0.52	0.016
紅斑	0.50 ± 0.65	0.031
そう痒	0.43 ± 0.85	0.250

出典：　2674 試験 [5.3.5.4.3 - Table VI]

13.5.3 有害事象

13.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 13-6 に示す。

本試験では 27 例で有害事象が報告された。治験薬と関連した有害事象が 11 例に認められ、そのうち 7 例が試験を中止した。アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルでは、刺激性の落屑による中止例がアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの 2 倍であった（4 例 vs 2 例）。

表 13-6　有害事象の要約

有害事象（被験者）	アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル vs BPO 2.5% ゲル N = 15	アダパレン 0.1%／BPO 2.5% 配合ゲル vs BPO 5% ゲル N = 16	アダパレン 0.1%／BPO 5% 配合ゲル vs BPO 5% ゲル N = 15	アダパレン 0.1%／BPO 5% 配合ゲル vs BPO 10% ゲル N = 14
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	0	0
有害事象による中止例数（%）	0	3 (18.7%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)
治験薬関連有害事象の発現例数（%）	2 (13.3%)	4 (25%)	2 (13.3%)	3 (21.4%)

有害事象（顔の片側）	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	BPO 2.5% ゲル	BPO 5% ゲル	BPO 10% ゲル
発現数（顔の片側）	31	29	15	31	14
皮膚関連有害事象*	5	5	0	1	1
中止に至った有害事象	2	4	0	1	0

*：1 件の有害事象は複数の治験薬に関連していた。
出典：　2674 試験 [5.3.5.4.3 Section 12.3 及び Section 12.4]

有害事象	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 2.5%ゲル N = 15		アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル N = 16		アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 5%ゲル N = 15		アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲル vs BPO 10%ゲル N = 14	
	有害事象 (n)	被験者 (n)	有害事象 (n)	被験者 (n)	有害事象 (n)	被験者 (n)	有害事象 (n)	被験者 (n)
関連なし								
全身								
無力症	-	-	-	-	1	1	1	1
頭痛	2	2	1	1	1	1	1	1
事故による外傷	1	1	-	-	-	-	-	-
背部痛	2	1	1	1	-	-	-	-
頚部痛	-	-	1	1	-	-	-	-
消化器系								
歯の障害	-	-	1	1	1	1	-	-
呼吸器系								
咽頭炎	1	1	2	2	1	1	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-	-	1	1
皮膚								
咬刺傷	-	-	1	1	-	-	-	-
湿疹	1	1	-	-	-	-	-	-
関連あり								
皮膚								
皮膚浮腫	-	-	-	-	-	-	1	1
皮膚炎	2	2	4	4	2	2	2	2

有害事象名は COSTART 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：　2674 試験 [5.3.5.4.3 - Section 14.3 Table XXV]

13.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

各被験者に発現したすべての有害事象（同じ事象が複数回発現した場合を含む）の一覧を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.3 - Appendix 16.4 Table 12] に示す。

13.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

13.6 結論

主要安全性評価項目（TSS）を解析したところ、アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは BPO 5%ゲル又は BPO 10%ゲルよりも統計学的に有意に刺激性が強かった。一方、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルは BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%ゲルと比較して統計学的有意差は認められなかった。

各徴候・症状の最悪スコアに基づいて副次安全性評価項目を解析したところ、TSS の結果と一致していた。

本試験では 27 例で有害事象が報告された。治験薬と関連した有害事象が 11 例に認められ、そのうち 7 例が試験を中止した。アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルでは、刺激性の落屑による中止例がアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの 2 倍であった（4 例 vs 2 例）。

以上より、本試験の条件下において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの総合安全性プロファイルはアダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルより良好であり、BPO 2.5%ゲル又は BPO 5%ゲル剤と同等であった。アダパレン 0.1%／BPO 5%配合ゲルは BPO 5%ゲル又は BPO 10%ゲルより有意に刺激性が強かった。本試験では、感作現象は認められなかった。

14　2681 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.4.4]

14.1 試験方法の概要

2681 試験の試験方法の概要を表 14-1、治験スケジュールを表 14-2 に示す。

表 14-1　2681 試験の概要

項目	内容
治験の標題	健康被験者の皮膚にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを単回塗布したときの光毒性の検討
開発の相	第 I 相
試験の目的	本試験の目的は、健康被験者の皮膚にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合ゲルを単回塗布したときの光毒性をアダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤と比較検討することであった。 ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの光毒性は BPO 2.5%ゲルの光毒性を上回らないという臨床仮説を立てた。
試験デザイン	単施設、基剤対照、単盲検（治験責任医師／評価者盲検）、無作為塗布による個体内比較
試験方法	Day 1 及び 2：被験者の下背部の小さな 6 被験部位に紫外線 A/B（UVA/B）を照射して最小紅斑線量（MED）を決定した。 Day 1：5 つのパッチ貼付箇所（1 箇所は治験薬未塗布）を 1 セットとし、閉塞条件下で治験薬を 2 セットに 24 時間塗布した。 Day 2：パッチを取り外した後、1 セット（5 つのパッチ貼付箇所）に 20 J/cm^2 の UVA を照射した。UVA 照射後、照射した箇所をさらに 0.8 MED の UVA/UVB 光線に曝露させた。 他方の 1 セット（5 つのパッチ貼付箇所）は非照射対照とした。 照射後 60 分、さらに 24 時間（Day 3）、48 時間（Day 4）、72 時間（Day 5）にすべてのパッチ貼付箇所の評価を行った。
対象	健康被験者
選択基準	1. 18～65 歳の健康な男女 2. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験中に適切な避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、コンドーム、全身避妊薬［注射剤］、パートナーの精管切除術のいずれか）を実施する女性 3. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時の尿妊娠検査結果が陰性の女性 4. 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン値が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか、子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性 5. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。 6. 治験について理解し、同意書に署名した被験者 7. 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: no.88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者
除外基準	1. 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性 2. 異常な色素沈着がある、あるいは試験成績の解釈に何らかの影響を及ぼす可能性のあるスキンタイプの被験者（Fitzpatrick 分類によるスキンタイプ V 及び VI）（Pathak 1987）

表 14-1　2681 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>3. 評価の障害となる瘢痕、あざ、日焼け、その他の傷跡が被験部位にある被験者
4. 治験薬の成分（治験薬概要書に記載されている成分リストを参照）に対して既知の過敏症を有する被験者
5. 皮膚がんの既往歴のある被験者
6. 活動性の光線誘発疾患又は光線増悪疾患（太陽光に対する異常反応）を有する、あるいはその既往歴のある被験者
7. 本試験への組入前 2 週間以内に過剰な UV 放射（日光浴、日焼けサロン）に曝露した被験者
8. 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
9. 局所療法や全身療法の休薬期間（下表参照）を守らなかった被験者：
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>試験成績評価の障害となるすべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>免疫抑制薬</td><td>2 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ワクチン</td><td>1 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>光生物学的反応を誘発する可能性のある薬剤</td><td>1 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>免疫調節薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>副腎皮質ホルモン</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>その他の抗炎症薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>抗ヒスタミン薬</td><td>1 週間</td></tr>
</table>
10. 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>25 例</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>アダパレン 0.1%ゲル
BPO 2.5%ゲル
ゲル基剤</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>閉塞条件下で局所塗布</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>各パッチ貼付箇所に約 50 μL 塗布</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>24 時間の単回塗布</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>• 紅斑を 5 段階（0、0.5、1、2、3）で評価した。

<u>記述的測定基準：</u>
0　反応なし
0.5　かろうじて紅斑が認められる
1　軽度の紅斑
2　中等度の紅斑
3　重度の紅斑</td></tr>
</table>

表 14-1　2681 試験の概要（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	• その他の局所反応（あり／なし）を報告した。 • 試験終了時に治験責任医師が光毒性反応の有無を判定した。 光毒性反応： 0　陰性 1　不明瞭 2　陽性 有害事象を個々に報告した。
主な統計手法	治験責任医師が最終報告書に試験成績の記述要約表、一覧表及び解釈を記載した。仮説の正式な統計検定は実施しなかった。紅斑スコア及びその他の局所反応を頻度表に時間別に示した。
治験責任医師	[redacted]
治療実施医療機関	[redacted] France
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	該当なし

表 14-2　治験スケジュール

組入（感作誘導前 2 週間以内）					
同意取得（MED 決定前）	X				
既往歴	X				
人口統計学的特性	X				
選択／除外基準	X				
臨床試験					
	Day 1	**Day 2**	**Day 3 (照射後 24 時間)**	**Day 4 (照射後 48 時間)**	**Day 5 (照射後 72 時間)**
妊娠検査	X				X
選択／除外基準の確認	X				
治験薬／ドレッシングの貼付	X[1]				
UV 曝露（MED 用）	X				
曝露部位の評価（MED 用）		X[2]			
治験薬／ドレッシングの除去		X			
UV 照射		X			
部位の評価		X[3]	X	X	X[4]
有害事象／併用薬	X	X	X	X	X

1. Day 1 に治験薬が確実に健康な皮膚に塗布されるよう治験責任医師が確認することとした。
2. 照射後 22～24 時間
3. 部位の評価は照射後 60 分に実施することとした。
4. 反応が不明瞭な場合は、照射後 96 時間に再度判定できることとした。

14.2 被験者の内訳

本試験では 29 例がスクリーニングされ、25 例が試験に組み入れられて試験を完了した。全 25 例は光毒性及び安全性の評価が可能であった。

14.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 14-3 に要約する。

本試験に組み入れられた 25 例はすべて本試験への参加に同意した健康な白人被験者（女性 13 例、男性 12 例）であり、年齢範囲は 22～55 歳（平均 34 ± 9 歳）、スキンフォトタイプは II（n = 1）及び III（n = 24）であった。25 例の平均 MED は 130 ± 45 MED/min × sec（45.5 mJ/cm^2）であった。

表 14-3　人口統計学的及び基準値の特性

		被験者数 N = 25
年齢（歳）	平均 ± SD	34 ± 9
	最低	22
	最高	55
性別		
男性	n（%）	12 (48%)
女性	n（%）	13 (52%)
人種		
白人	n（%）	25 (100%)
その他／混血	n（%）	0
フォトタイプ		
II	n（%）	1 (4%)
III	n（%）	24 (96%)

出典：　2681 試験 [5.3.5.4.4 - Table 1]

14.4 有効性の結果

本試験では有効性を評価しなかった。

14.5 安全性の結果

14.5.1 曝露状況

本試験に組み入れられた 25 例には治験実施計画書に記載されたとおりに治験薬が投与された（閉塞条件下で 50 µL を 24 時間単回塗布）。

14.5.2 皮膚安全性

14.5.2.1　臨床評価

各治験薬の個々の評価時点の紅斑スコア分布を表 14-4 に示す。

治験薬未塗布箇所（対照）の Day 3 の平均紅斑スコア（照射及びパッチ除去の 24 時間後）を照射部位と非照射部位で比較したところ、照射部位の方が高かった。治験薬塗布箇所でも、照射部位と未照射部位で同様の差が認められた。本試験では、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル及び BPO 2.5%ゲルの刺激性が同程度に強く、アダパレン 0.1%ゲル及びゲル基剤は良好な忍容性を示した。このような局所反応が光毒性の臨床評価の障害となり、25 例中 8 例でパッチが貼り直された。

表 14-4　紅斑スコアが 2 以上（中等度及び重度の紅斑）の被験者の分布

薬剤	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	照射	非照射	照射	非照射	照射	非照射	照射	非照射
未塗布	4	0	1	0	0	0	0	0
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	20	12	19	16	9	8	3	4
アダパレン 0.1%ゲル	7	1	1	0	0	0	0	0
ゲル基剤	6	0	1	0	0	0	0	0
BPO 2.5%ゲル	19	9	20	12	7	7	4	4

出典：　2681 試験 [5.3.5.4.4 - Table 2]

14.5.2.2　光毒性

試験中、6 例のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布箇所及び 9 例の BPO 2.5%ゲル塗布箇所が反応不明瞭と報告された。これらの反応は明確な光毒性反応とはみなされなかった。

14.5.3 有害事象

14.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 14-5 に示す。
本試験で報告された 9 件の有害事象のうち、1 件は皮膚に関連せず（インフルエンザ症候群）、治験薬との因果関係は低いと判定された。8 例に認められた 8 件の有害事象（皮膚炎）は治験薬とおそらく因果関係ありと判定された。これらの局所反応は、7 例の BPO 2.5%ゲル塗布、8 例のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布の照射部位及び未照射部位の双方に認められた。治験実施計画書に従い、これらの被験者にパッチテストを実施してアレルギー／刺激の確認を行った。パッチテストの結果、BPO に対するアレルギー反応が 4 例で確認された。このような感作は被験製剤によるものではなかった。薬剤の初回塗布後に能動感作が発現するには 10 日以上かかるが、本試験で観察された反応は 48 時間以内に発現した。同 4 例では、BPO 含有パッチの貼付によって、以前検出されなかった同薬への感作が現れた。

表 14-5　有害事象の要約

	合計 N = 25
死亡（総数）	0
その他の重篤な有害事象	0
治験薬関連有害事象による中止例数（総数）	0
治験薬関連有害事象の発現例数（%）	8 (32%)

出典：　2681 試験 [5.3.5.4.4 - Section 12.3 及び Section 12.4]

14.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

すべての有害事象を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.4 - Appendix 16.4.1 Table X] に記載する。

14.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の報告はなかった。

14.6 結論

本試験では、予期しない局所反応（刺激又はアレルギー性接触性皮膚炎）が発現したため、臨床評価が困難であった。6 例のアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル塗布箇所及び 9 例の BPO 2.5%ゲル塗布箇所が反応不明瞭であった。これらの反応は明確な光毒性反応とはみなされなかった。

アダパレン 0.1%ゲル及びゲル基剤に光毒性反応は認められなかった。

以上より、本試験の条件下において、BPO 2.5%ゲルにアダパレン 0.1%を配合しても BPO 2.5%ゲルの光毒性が増強しないことが示された。さらに、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル及び他の治験薬（アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、ゲル基剤）に光毒性は認められなかった。

15　2682 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.4.5]

15.1 試験方法の概要

2682 試験の試験方法の概要を表 15-1、治験スケジュールを表 15-2 に示す。

表 15-1　2682 試験の概要

項目	内容
治験の標題	健康被験者の皮膚にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを反復塗布したときの光アレルギーの検討
開発の相	第 I 相
試験の目的	本試験の目的は、アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合ゲルの光感作性をアダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル及びゲル基剤と比較検討することであった。 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの光感作性は BPO 2.5%ゲルの光感作性を上回らないという臨床仮説を立てた。
試験デザイン	単施設、基剤対照、単盲検（治験責任医師／評価者盲検）、無作為塗布による個体内比較
試験方法	各被験者につき、Day 1（照射）及び Day 2（最小紅斑線量［MED］決定）の来院時に、感作誘導期間中及び惹起期間中のパッチ貼付箇所に指定されていない部位で紫外線（UV）A/UVB の最小紅斑線量（MED）を決定した。 感作誘導期間 閉塞条件による治験薬の 24 時間塗布を週 2 回（例：月曜と木曜）、3 週間（1 箇所は治験薬未塗布）実施した。治験薬塗布の 24 時間後に来院し、治験薬の除去と照射を行った（例：火曜と金曜）。照射線量は、第 1 週は被験者の MED の 2 倍、第 2 週及び第 3 週は被験者の MED の 3 倍とし、全スペクトルの UV 光線を用いた。来院スケジュールに従い、治験薬塗布前及び照射前に皮膚反応の評価を行った。 休止期間 2 週間、治験薬塗布及び照射を休止した。 惹起期間 4 種類の治験薬を 1 セットとし、背部の未処置箇所に 2 セットの治験薬を閉塞条件下で 24 時間塗布した。陰性対照として、左右の 1 箇所ずつを閉塞条件下の治験薬未塗布箇所とした。1 セットのみに 0.5 MED の全スペクトル UV 光線、続けて 4J/cm^2 の UVA 光線を照射した。非照射箇所は対照とした。治験薬除去後 60 分かつ（治験薬除去後の）照射前、さらに照射後 48 時間及び 72 時間に皮膚反応（紅斑スコア＋その他の局所反応）のスコア付けを行った。反応が不明瞭な場合は、照射後 96 時間に評価し直すこととした。
対象	健康被験者
選択基準	1. 18～65 歳の健康な男女 2. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験の連続 5 週間以上前から試験を通して適切な避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、コンドーム、全身避妊薬［注射剤］、パートナーの精管切除術のいずれか）を実施する女性 3. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時の尿妊娠検査結果が陰性の女性 4. 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン状態が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか、子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性

表 15-1　2682 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択基準（続き）</td><td>5. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。
6. 治験について理解し、同意書に署名した被験者
7. 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: No. 88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>1. 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性
2. 異常な色素沈着がある、あるいは試験成績の解釈に何らかの影響を及ぼす可能性のあるスキンタイプの被験者（Fitzpatrick 分類によるスキンタイプ V 及び VI）（Pathak 1987）
3. 評価の障害となる瘢痕、あざ、日焼け、その他の傷跡が被験部位にある被験者
4. 治験薬の成分（治験薬概要書に記載されている成分リストを参照）に対して既知の過敏症を有する被験者
5. 皮膚がんの既往歴のある被験者
6. 光線誘発性疾患又は光線増悪疾患（太陽光に対する異常反応）を有する、あるいはその既往歴のある被験者
7. 本試験への組入前 2 週間以内に過剰な UV 放射（日光浴、日焼けサロン）に曝露した被験者
8. 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
9. 局所療法や全身療法の休薬期間（下表参照）を守らなかった被験者：
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>試験成績評価の障害となるすべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>免疫抑制薬</td><td>2 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ワクチン</td><td>1 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>光生物学的反応を誘発する可能性のある薬剤</td><td>1 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>免疫調節薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>副腎皮質ホルモン</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>その他の抗炎症薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>抗ヒスタミン薬</td><td>1 週間</td></tr>
</table>
10. 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>33 例</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>アダパレン 0.1%ゲル
BPO 2.5%ゲル
ゲル基剤</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>閉塞条件下で局所塗布</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>各パッチ貼付箇所に約 50 µL 塗布</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td><u>感作誘導期間</u>
24 時間の閉塞塗布を週 2 回（例：月曜と木曜）、3 週間実施
<u>惹起期間</u>
24 時間の閉塞塗布を 1 回実施</td></tr>
</table>

表 15-1　2682 試験の概要（続き）

項目	内容
評価項目	• 紅斑を 5 段階（0、0.5、1、2、3）で評価した。 **評価基準：** 0　反応なし 0.5　かろうじて紅斑が認められる 1　軽度の紅斑 2　中等度の紅斑 3　重度の紅斑 • その他の局所反応（あり／なし）を報告した。 • 惹起期間終了時に治験責任医師が以下の基準を用いて光アレルギー反応の有無を判定した。 **診断基準：** 0　陰性 1　不明瞭 2　陽性の光感作 • 有害事象
主な統計手法	治験責任医師が最終報告書に試験成績の記述的要約表、一覧表及び解釈を記載した。仮説の正式な統計検定は実施しなかった。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] France
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	該当なし

表 15-2　治験スケジュール

スクリーニング（感作誘導前 2 週間以内）					
同意取得	X				
既往歴	X				
人口統計学的特性	X				
選択／除外基準	X				
感作誘導期間（1、2、3 週目）					
	Day 1[1]	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**
選択／除外基準の確認	X (1 週目のみ)				
妊娠検査	X (1 週目のみ)				
UV 曝露（MED 用）	X (1 週目のみ)				
曝露部位の評価（MED 用） （照射後 22～24 時間）		X (1 週目のみ)			
治験薬／ドレッシングの貼付	X			X	
治験薬／ドレッシングの除去		X			X
部位の評価	X[2] (1 週目を除く)	X[3]		X[2]	X[3]
UV 照射		X			X
有害事象／併用薬	X	X		X	X
休止期間（4～5 週目）					
	Day 1[4]	**Day 2[4]**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**
治験薬投与なし／来院なし					
惹起期間（6 週目）					
	Day 1[1]	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4 (照射後 48 時間)**	**Day 5 (照射後 72 時間)**
治験薬／ドレッシングの貼付	X				
治験薬／ドレッシングの除去		X			
部位の評価		X[5]		X	X[6]
UV 照射		X			
有害事象／併用薬	X	X		X	X
妊娠検査					X

1. 感作誘導期間の Day 1 及び惹起期間の Day 1 に治験薬が確実に健康な皮膚に塗布されるよう治験責任医師が確認した。
2. 部位の評価は治験薬塗布前に実施することとした。
3. 部位の評価はパッチ除去後 30 分かつ照射前に実施することとした。
4. 本試験の感作誘導期間中、規定のパッチ貼付／照射を 1 回のみスキップしてもよいこととした。ただし、休止期間中にその埋め合わせを行うこととし、休止期間の初日に治験薬を塗布し、24 時間後に照射を実施しなければならない。
5. 部位の評価はパッチ除去後 60 分かつ照射前に実施することとした。
6. 反応が不明瞭な場合は、照射後 96 時間に再度判定することとした。

15.2 被験者の内訳

本試験では 36 例がスクリーニングされ、33 例が試験に組み入れられた。全 33 例の背部に 4 種類の治験薬が閉塞塗布され、試験を完了した。

15.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 15-3 に要約する。

本試験に組み入れられた 33 例はすべて本試験への参加に同意した健康な被験者（女性 22 例、男性 11 例）であり、年齢範囲は 20～57 歳（平均 36 ± 10 歳）、スキンタイプは II（n = 4）又は III（n = 29）であった。33 例の平均 MED 値（±SD）は 129 ± 34 MED/min.sec（範囲：70～208）であり、45 mJ/cm^2 に相当した。

表 15-3　人口統計学的及び基準値の特性

		被験者数 N = 33
年齢（歳）	平均 ± SD	36 ± 10
	最低	20
	最高	57
性別		
男性	n（%）	11 (33%)
女性	n（%）	22 (67%)
人種		
白人	n（%）	33 (100%)
スキンタイプ		
I	n（%）	0
II	n（%）	4 (12%)
III	n（%）	29 (88%)
IV	n（%）	0

出典：　2682 試験 [5.3.5.4.5 - Table 1]

15.4 有効性の結果

本試験では有効性を評価しなかった。

15.5 安全性の結果

15.5.1 曝露状況

本試験に組み入れられた 33 例のうち、30 例に治験実施計画書に記載されたとおりに治験薬が投与された（各パッチ貼付箇所に 50 µL 塗布。感作誘導期間では 24 時間閉塞塗布を週 2 回、3 週間実施。惹起期間では 24 時間閉塞塗布を 1 回実施）。

被験者番号 BB、CC 及び DD は 2 箇所に湿疹様反応が現れたため、3 週目の感作塗布を中止した。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

15.5.2 皮膚安全性

15.5.2.1　感作誘導期間

感作誘導期間中、閉塞塗布したダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル及び BPO 2.5%ゲルは他の治験薬より刺激性が強かった。BPO 2.5%ゲルでは 5 回、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルでは 4 回、貼付箇所を変える必要があった。これらの BPO 含有製剤に比べて、他の治験薬は紅斑スコアが低く、他の局所反応も少なく、貼付箇所の変更は不要であった。

15.5.2.2　惹起期間

惹起期間の皮膚安全性の総成績を表 15-4 に示す。

惹起期間中、照射後 48 及び 72 時間に被験部位を評価したところ、全 33 例において、いずれの治験薬に対しても光アレルギー性の皮膚反応は認められなかった。1 例（被験者番号 EE）は、2 種類の BPO 含有治験薬に対する反応が不明瞭であった。ただし、非照射側の当該治験薬の塗布箇所でも感作の徴候が認められた。したがって、この被験者は BPO に感作されたのであり、光感作反応ではないと判断された。

表 15-4　皮膚安全性の総成績（惹起期間）

	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	BPO 2.5% ゲル	アダパレン 0.1% ゲル	ゲル基剤	未塗布
光感作反応が認められた被験者数	0	0	0	0	0
不明瞭な反応の数	1	1	0	0	0

出典：　2682 試験 [5.3.5.4.5 - Section 12.2.2 及び Section 12.2.3]

15.5.3 有害事象

15.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の要約を表 15-5 に示す。

本試験では 24 件の有害事象が 14 例で報告された。このうち、治験薬とは因果関係がない 8 件の有害事象が 5 例で報告された。残りの 16 件（11 例）は治験薬との因果関係ありと判定され、すべて被験部位の局所反応であった。皮膚炎が BPO 2.5%ゲルで 12 回、ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルで 13 回報告された。こうした反応のほとんどは湿疹様反応であり、5 例（被験者番号 FF、GG、HH、CC、II）ではさらにパッチテストを実施した。その結果、1 例に BPO との接触による感作が確認された。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 15-5　有害事象の要約

	合計 N = 33
有害事象	24
死亡（総数）	0
その他の重篤な有害事象	0
治験薬関連有害事象による中止例数	0
治験薬関連有害事象の発現例数（%）	11 (33%)

出典：　2682 試験 [5.3.5.4.5 - Section 12.2.4 及び Section 12.3]

15.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

すべての有害事象を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.5 - Appendix 16.4 Table XIII] に記載する。

15.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の報告はなかった。

15.6 結論

本試験では、明確な光感作反応は認められなかった。1 つの不明瞭な反応をさらに検査した結果、光感作は確認されず、刺激性皮膚炎と判定された。

したがって、本試験の条件下において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルに光感作性は認められなかった。BPO にアダパレンを配合しても BPO 2.5%ゲルの光感作性を増強しなかった。さらに、アダパレンには光感作性がないことが確認された。

16　2683 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.4.6]

16.1 試験方法の概要

2683 試験の試験方法の概要を表 16-1、治験スケジュールを表 16-2 に示す。

表 16-1　2683 試験の概要

項目	内容
治験の標題	健康被験者の皮膚にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを反復塗布したときの皮膚接触感作性の検討
開発の相	第 I 相
試験の目的	本試験の目的は、アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%配合ゲル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（陰性対照）と比較検討することであった。 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの感作性は BPO 2.5%ゲルの感作性を上回らないという臨床仮説を立てた。
試験デザイン	単施設、基剤及びプラセボ対照、単盲検（治験責任医師／評価者盲検）、無作為塗布による個体内比較
試験方法	感作誘導期間 治験薬を閉塞条件下で上背部に週 3 回（例：月曜、水曜、金曜）、3 週間塗布した。48 時間後又は 72 時間後（例：金曜から月曜）に各パッチを取り外した。パッチ除去後 15～30 分に皮膚反応を評価した（紅斑 ± その他の局所反応）。 休止期間 2 週間、治験薬の塗布を休止した。 惹起期間 治験薬を下背部の未塗布箇所に 1 回塗布し、48 時間後に除去した。パッチ除去後 15～30 分、さらに除去後 48 及び 72 時間に皮膚反応を評価した。反応が不明瞭な場合は、除去後 96 時間に評価し直すこととした。
対象	健康被験者
選択基準	1. 18～65 歳の健康な男女 2. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験の連続 3 ヵ月以上前から試験を通して適切な避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、コンドーム、全身避妊薬［注射剤］のいずれか）を実施する女性 3. 妊娠する可能性のある女性のうち、試験開始時の尿妊娠検査結果が陰性の女性 4. 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン状態が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか、子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性 5. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。 6. 治験について理解し、同意書に署名した被験者 7. 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: no. 88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者
除外基準	1. 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性

表 16-1　2683 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>2. 異常な色素沈着がある、あるいは試験成績の解釈に何らかの影響を及ぼす可能性のあるスキンタイプの被験者（Fitzpatrick 分類によるスキンタイプ V 及び VI）（Pathak 1987）
3. 評価の障害となる瘢痕、あざ、日焼け、その他の傷跡が被験部位にある被験者
4. 化粧品、スキンケア製品、粘着テープ、外用薬又は治験薬の成分（治験薬概要書に記載されている成分リストを参照）に対して既知の過敏症を有する被験者
5. 活動性の全身性又は皮膚アレルギー疾患（喘息、アナフィラキシーショック等）を有する、あるいはその既往歴のある被験者
6. 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者
7. 局所療法や全身療法の休薬期間（下表参照）を守らなかった被験者：
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>試験成績評価の障害となるすべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>免疫抑制薬</td><td>2 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ワクチン</td><td>1 ヵ月</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>副腎皮質ホルモン</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>免疫調節薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>その他の抗炎症薬</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>抗ヒスタミン薬</td><td>1 週間</td></tr>
</table>
8. 理由の如何を問わず、治験実施計画書の遵守事項に従う可能性が低い被験者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>251 例</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>アダパレン 0.1%ゲル
BPO 2.5%ゲル
ゲル基剤
白色ワセリン</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>閉塞条件下で局所塗布</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>各パッチ貼付箇所に約 50 μL 塗布</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>すべての治験薬：週 3 回、3 週間塗布→2 週間の塗布休止→48 時間塗布 1 回</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>• 惹起期間に能動感作を報告した。

<u>記述的評価基準：</u>
0　陰性反応
0.5　反応の疑い：わずかな赤みのみ
1　弱い陽性反応：赤みとわずかな皮膚肥厚（小丘疹）
2　強い陽性反応：赤み、皮膚膨張、個別の小水疱
3　極めて強い陽性反応：強い赤み、皮膚膨張、大きな水疱の融合又は被験部位以外への広がり

<u>診断基準：</u>
0　陰性
1　不明瞭
2　陽性

• 有害事象</td></tr>
</table>

表 16-1　2683 試験の概要（続き）

項目	内容
主な統計手法	感作反応の解析に関して、仮説の正式な統計検定は実施しなかった。 治験責任医師が試験成績の記述的要約表及び臨床的解釈を記載した。 当初は刺激性の解析は行わなかった。しかし、刺激性と感作性の関連が疑われたため、さらに統計解析を実施して、感作誘導期間に認められた刺激性（紅斑の最悪スコア）と惹起期間に認められた感作性を比較した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] France
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表文献	該当なし

表 16-2　治験スケジュール

スクリーニング（感作誘導前 2 週間以内）						
同意取得	X					
既往歴	X					
人口統計学的特性	X					
選択／除外基準	X					
感作誘導期間（1 週目）						
	Day 1/ 組入	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**	**Day 6/7**
尿妊娠検査	X					
パッチの貼付	X		X		X	
パッチの除去			X		X	
部位の評価			X[1]		X[1]	
有害事象	X		X		X	
併用薬	X		X		X	
感作誘導期間（2 週目）						
	Day 8	**Day 9**	**Day 10**	**Day 11**	**Day 12**	**Day 13/14**
パッチの貼付	X		X		X	
パッチの除去	X		X		X	
部位の評価	X[1]		X[1]		X[1]	
有害事象	X		X		X	
併用薬	X		X		X	
感作誘導期間（3 週目）						
	Day 15	**Day 16**	**Day 17**	**Day 18**	**Day 19**	**Day 20/21**
パッチの貼付	X		X		X	
パッチの除去	X		X		X	
部位の評価	X[1]		X[1]		X[1]	
有害事象	X		X		X	
併用薬	X		X		X	

表 16-2　治験スケジュール（続き）

休止期間（4～5 週目）						
	Day 22	**Day 24[2]**				
パッチの貼付	X[2]					
パッチの除去	X	X				
部位の評価	X	X[1]				
有害事象	X	X				
併用薬	X	X				
惹起期間（6 週目）						
	Day 1[1]	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5 (パッチ除去後 48 時間)**	**Day 6 (パッチ除去後 72 時間)**
パッチの貼付	X					
パッチの除去			X			
部位の評価			X[1]		X	X[3]
有害事象	X		X		X	X
併用薬	X		X		X	X
尿妊娠検査						X

1. 部位の評価はパッチ除去後 15～30 分に実施することとした。
2. 感作誘導期間中の規定来院を 1 回スキップした被験者に対しては、その埋め合わせとして、Day 22 にパッチを貼付し、48 時間後にパッチを除去し、その 15～30 分後に評価を行った。
3. 反応が不明瞭な場合は、除去後 96 時間に再度判定することとした。

16.2 被験者の内訳

本試験では計 316 例がスクリーニングされ、251 例が試験に組み入れられた。全 251 例に 5 種類の治験薬が 1 回以上塗布された。このうち 24 例が試験を中止した。中止理由は 14 例が有害事象、10 例が医学的ではない理由（被験者の申し出：6 例、治験実施計画書からの逸脱：2 例、追跡不能：1 例、その他の理由：1 例）であった。

16.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 16-3 に要約する。
本試験に組み入れられた 251 例は、男性が 56 例、女性が 195 例であった。被験者の年齢範囲は 18～65 歳（平均 41 歳）であった。227 例が惹起期間に参加した。

表 16-3　人口統計学的及び基準値の特性

		被験者数 N = 251
年齢（歳）	平均	41
	最低	18
	最高	65
性別		
男性	n（%）	56 (22.3%)
女性	n（%）	195 (77.7%)
人種		
白人	n（%）	248 (98.8%)
黒人	n（%）	0
その他	n（%）	3 (1.2%)
フォトタイプ		
I	n（%）	0
II	n（%）	45 (17.9%)
III	n（%）	154 (61.4%)
IV	n（%）	52 (20.7%)
V	n（%）	0
VI	n（%）	0

出典： 2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 10.4.1]

16.4 有効性の結果

本試験では有効性を評価しなかった。

16.5 安全性の結果

16.5.1 曝露状況

治験実施計画書に従い、約 50 µL の各治験薬を被験者の背部に連続 3 週間（21 日間）塗布することとした。さらに、惹起期間中に 50 µL の各治験薬を 48 時間塗布した。いずれの塗布も閉塞条件下で行った。

16.5.2 皮膚安全性

16.5.2.1　感作誘導期間

感作誘導期間中、重度の刺激が生じたために 118 例で 230 回のパッチ貼付が中止された（さらに、1 週目に刺激発現により 3 例が中止した）。

パッチ貼付中止件数及びその治験薬の要約を下表（表 16-4）に示す。

表 16-4　パッチ貼付中止件数及びその治験薬（感作誘導期間）

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	BPO 2.5%ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	ゲル基剤	白色ワセリン
113	108	5	4	0

出典：　2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 12.2.1]

重度刺激（製剤の浸透が増大することが知られている）による貼付中止のほとんどは感作誘導終了時に発生したことから、これらの貼付中止は試験成績に影響を及ぼさないと考えられた。

16.5.2.2　惹起期間

惹起期間の感作反応の分布を表 16-5 に示す。

本試験を完了した 227 例のうち、惹起期間中に 146 例で感作反応（診断基準のスコアが 2）が治験責任医師より報告された。

表 16-5　感作反応の分布（惹起期間）

感作反応	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	BPO 2.5%ゲル	アダパレン 0.1%ゲル	ゲル基剤	白色ワセリン
陰性	83	85	206	204	223
不明瞭	0	0	0	0	0
陽性	144 (63.4%)	142 (62.6%)	21 (9.3%)	23 (10.1%)	4 (1.8%)
合計	227	227	227	227	227

N（%）
出典：　2683 試験 [5.3.5.4.6 - Section 12.2.2]

惹起期間中、重度の刺激反応が発現したために、ほとんどの被験者のアレルギー診断が明確に下せなかった。一部の被験者では、背部に激しい炎症が発生するほど重度であったため、陽性反応に疑問が残った。実際、以前に同じ条件でゲル基剤とアダパレン 0.1%ゲルの試験が行われた際には、感作性は認められなかった。したがって、反応が不明瞭又は陽性の被験者に対し、パッチテストを受けるよう依頼した。

16.5.2.3　再惹起

本試験終了から約 1 ヵ月後に、BPO 1% Trolab、白色ワセリンに添加したアダパレン 0.1%ゲル（両剤とも軽微の感作が疑われる基剤成分）及びアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（以前観察された刺激を避けるためにそれぞれ 4 倍、8 倍に希釈）を用いて再惹起を行った。

計 66 例がこの新しいパッチテストを受けた。このうち 55 例でアダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルへの感作、55 例で BPO 2.5%ゲルへの感作、9 例でアダパレン 0.1%ゲルへの感作、9 例でゲル基剤への感作、1 例で白色ワセリンへの感作が疑われた。

感作が否定されたのは、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルでは被験者の 9.1%（n = 5）、BPO 2.5%ゲルでは 11%（n = 6）であった。ゲル基剤への感作が疑われた 9 例のうち、44.4%（n = 4）で感作が確認されたが、その原因成分が同定されたのは 1 例のみで、プロピレングリコール陽性であった。当初アダパレンへの感作が疑われた 9 例のいずれも再惹起の結果が陽性ではなく、アダパレンアレルギーが否定された。

16.5.3 有害事象

16.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の概要を表 16-6 に示す。

本試験では 234 件の有害事象が報告された。このうち 162 件は皮膚に関連する有害事象であり、そのうち 159 件は治験薬との因果関係が認められた。最も高頻度に報告された有害事象は投与部位の局所刺激性皮膚炎であった。

表 16-6　有害事象の要約

	合計 **N = 251**
死亡（総数）	0
その他の重篤な有害事象	1
治験薬関連有害事象による中止例数	8
治験薬関連有害事象	159
治験薬関連有害事象の発現例数（%）	124 (49%)

出典：　2683 試験 [5.3.5.4.6 - Synopsis、Section 12.3 及び Section 12.4]

16.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

すべての有害事象を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.6 - Appendix 16.4 Table 11] に記載する。

16.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。試験中に重篤な有害事象が 1 件報告された（2683 試験 治験総括報告書 [5.3.5.4.6 - Appendix 16.3.1] 参照）。本試験の休止期間中に被験者番号 JJ　が左気胸を来して入院した。この重篤な有害事象は治験責任医師によって治験薬とはおそらく関連しないと判定された。

16.6 結論

本試験では、最大条件（閉塞）での塗布を行ったため、BPO 含有製剤の刺激性が大幅に増強された。このような反応に加え、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル及び BPO 2.5%ゲルの高い感作性が認められた。ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルへの感作の程度は BPO 2.5%ゲルと同等であった。したがって、アダパレンを併用しても BPO の感作性を増強しないという臨床仮説が確認された。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

本試験で感作が高頻度に認められたが、通常の（閉塞ではない）使用では製剤への接触程度が低く、有効成分の濃度も低いため、このように高頻度には感作が発生しないと推測される。

17　2687 試験（海外データ）［評価資料］

[5.3.5.4.7]

17.1 試験方法の概要

2687 試験の試験方法の概要を表 17-1、治験スケジュールを表 17-2 に示す。

表 17-1　2687 試験の概要

項目	内容
治験の標題	健康被験者の皮膚にアダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲルを反復塗布したときとアダパレンゲル 0.1%、過酸化ベンゾイルゲル 2.5%及び 10%、並びにタザロテンゲル 0.1%を反復塗布したときの累積刺激性の比較検討
開発の相	第 I 相
試験の目的	本試験の目的は、ゲル基剤にアダパレン 0.1%及び過酸化ベンゾイル（BPO）2.5%を含有する配合ゲルと、アダパレン 0.1%ゲル、BPO 2.5%ゲル、BPO 10%ゲル（Cutacnyl®）、タザロテン 0.1%ゲル（Zorac®）及びゲル基剤との間で累積刺激性を比較評価することであった。 アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの刺激性は BPO 10%ゲル及びタザロテン 0.1%ゲルの刺激性を上回らないという臨床仮説を立てた。
試験デザイン	特定の選択／除外基準を満たした健康被験者に無作為に塗布する単施設、実対照薬、単盲検（治験責任医師／評価者盲検）、個体内比較 健康被験者の上背に治験薬を週 5 回（週末を除く毎日）、3 週間塗布した（半閉塞条件下）。各塗布前に皮膚反応を評価した。 ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルと、同一濃度の有効成分、BPO 10%ゲル（Cutacnyl®）、陰性対照（基剤）及び陽性対照（タザロテン）を比較した。
対象	健康被験者
選択基準	1. 18～65 歳の健康な男女 2. スキンフォトタイプが Fitzpatrick 分類（Fitzpatrick 1993）I～IV の被験者 3. 妊娠する可能性のない女性。すなわち、閉経後（最終月経から 1 年以上、あるいは臨床検査でホルモン状態が確認された場合は 6 ヵ月以上経過していること）であるか子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた女性 4. 治験実施計画書の遵守事項に従う意思があり、それが可能な被験者。特に、来院スケジュールと併用療法の禁止事項を守らなければならない。 5. 治験について理解し、同意書に署名した被験者 6. 生物医学研究に関するフランスの法律（Huriet law: no.88.1138-20.12.88）に従って社会保障に登録されている被験者
除外基準	1. 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を計画している女性 2. 妊娠する可能性がある女性 3. 被験者に危険を及ぼす可能性がある、あるいは試験成績の解釈に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師に判断された外科的又は内科的疾患を有する被験者 4. 治験薬の成分（治験薬概要書及び Zorac® の添付文書に記載されている成分リストを参照）又は粘着テープに対して既知のアレルギーを有する被験者 5. 評価の妨げとなる瘢痕、あざ、毛、日焼け、皮膚の異常な色素沈着、その他の傷跡が被験部位にある被験者 6. 本試験への組入前 3 ヵ月以内に他の治験（薬剤又は医療機器）に参加したことのある被験者

表 17-1　2687 試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>7.　局所療法や全身療法の休薬期間（下表参照）を守らなかった被験者：
<table>
<tr><th colspan="2">被験部位の局所療法</th><th colspan="2">全身療法</th></tr>
<tr><th>治療名</th><th>休薬期間</th><th>治療名</th><th>休薬期間</th></tr>
<tr><td>すべての外用薬</td><td>2 週間</td><td>経口避妊薬、非ステロイド性抗炎症薬、1 g/日を超えるアセチルサリチル酸</td><td>2 週間</td></tr>
<tr><td>すべてのレチノイド外用薬</td><td>4 週間</td><td>すべてのレチノイド経口薬</td><td>6 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>すべての化粧品</td><td>1 日</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>予定した被験者数：1 治験実施医療機関にて 24 例
組み入れられた被験者数；1 治験実施医療機関にて 25 例</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>アダパレン 0.1%ゲル
BPO 2.5%ゲル
基剤ゲル
BPO 10%ゲル（Cutacnyl®）
タザロテン 0.1%ゲル（Zorac®）</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td>局所的半閉塞条件</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>25 μL を週 5 回塗布</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>3 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1.　紅斑及び浮腫を 0～3 点で評価した。
スコア尺度
紅斑：
<table>
<tr><th>定義</th><th>スコア</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>反応なし</td><td>0</td><td>紅斑なし</td></tr>
<tr><td>わずかな紅斑</td><td>0.5</td><td>かろうじて紅斑が認められる。</td></tr>
<tr><td>軽度の紅斑</td><td>1</td><td>わずかに赤色を呈する。</td></tr>
<tr><td>中等度の紅斑</td><td>2</td><td>明らかな発赤が認められる。</td></tr>
<tr><td>重度の紅斑</td><td>3</td><td>著しい発赤が認められる。</td></tr>
</table>
浮腫：
<table>
<tr><th>定義</th><th>スコア</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>なし</td><td>0</td><td>硬結なし</td></tr>
<tr><td>軽度の浮腫</td><td>1</td><td>皮膚のわずかな緊張</td></tr>
<tr><td>中等度の浮腫</td><td>2</td><td>浮腫の感触を伴う中程度の皮膚肥厚</td></tr>
<tr><td>重度の浮腫</td><td>3</td><td>ねじりに対する強い抵抗、非膨張性</td></tr>
</table>
2.　その他の局所反応（丘疹、膿疱、小疱、水疱等）を個々に報告した。
3.　有害事象を個々に報告した。</td></tr>
<tr><td>主な統計手法</td><td>以下の式を用いて、各治験薬及び各被験者の累積刺激指数（CII）を算出した。
CII = 紅斑スコアの合計／スコアリングの回数
被験者全体の個々の CII を平均して、各治験薬の平均累積刺激指数（MCII）を算出した。
個々の CII について、被験者、ゾーン及び製剤の効果を用いたラテン方格法の分散分析を実施した後、すべての治験薬を比較する Tukey の多重比較検定を実施した（有意水準 = 5%）。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

表 17-1　2687 試験の概要（続き）

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted] France
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表文献	Loesche C, Pernin C, Poncet M. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% as a fixed-dose combination gel is as well tolerated as the individual components alone in terms of cumulative irritancy. Eur J Dermatol. 2008 Sep-Oct;18(5):524-6.

表 17-2　治験スケジュール

実施項目	**スクリーニング [1]**				
同意取得	X				
選択／除外基準	X				
人口統計学的特性	X				
治療歴	X				
既往歴	X				
1 週目					
	組入／Day 0 月	**Day 1 火**	**Day 2 水**	**Day 3 木**	**Day 4 金**
選択／除外基準	X				
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
2 週目					
	Day 7 月	**Day 8 火**	**Day 9 水**	**Day 10 木**	**Day 11 金**
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
3 週目					
	Day 14 月	**Day 15 火**	**Day 16 水**	**Day 17 木**	**Day 18 金**
皮膚の評価	X	X	X	X	X
医療機関での治験薬塗布	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
第 4 週					
	Day 21 月				
皮膚の評価	X				
有害事象	X				
併用薬	X				
終了書	X[2]				

[1]：Day 0 前 14 日以内であること

[2]：Day 21 のみ又は治験中止の場合にはそれより前に実施

17.2 被験者の内訳

本試験では、治験実施医療機関で 27 例がスクリーニングされ、25 例が試験に組み入れられた。1 例（008）が過去 3 ヵ月以内に他の治験に参加していたために、Day 1 に試験を中止した。残りの 24 例は計画どおり試験を完了した。

17.3 有効性の結果

本試験では有効性の評価は計画しなかったため行わなかった。

17.4 人口統計学的特性

人口統計学的データを表 17-3 に要約する。

本試験に組み入れられた 25 例はすべて試験参加に同意し、特定の選択／除外基準を満たした健康な被験者（男性 10 例、女性 15 例）であり、被験者の年齢範囲は 20～79 歳（平均 47.3 歳）であった。

表 17-3　人口統計学的及び基準値の特性

		被験者数 N = 25
年齢（歳）	平均（SD）	47.3 (16.3)
	最低	20.8
	最高	78.9
性別		
男性	n（%）	10 (40%)
女性	n（%）	15 (60%)
人種		
白人	n（%）	24 (96%)
黒人	n（%）	0
その他	n（%）	1 (4%)
フォトタイプ		
II	n（%）	3 (12%)
III	n（%）	11 (44%)
IV	n（%）	11 (44%)

出典： 2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 10.5.1]

17.5 安全性の結果

17.5.1 曝露状況

24 例の被験者には、治験実施計画書及びその改訂版に記載されたとおりに治験薬が投与された。

17.5.2 局所皮膚安全性

17.5.2.1　平均累積刺激指数（MCII）

各治験薬の MCII の結果を表 17-4 に示す。

ダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルパッチの MCII は他の治験薬と比較して有意差は認められなかった。ただし、タザロテン 0.1%ゲルの MCII は他の治験薬より有意に高かった（p<0.05、Tukey 法）。

表 17-4　平均累積刺激指数（MCII）

治験薬	MCII（平均 ± SD）
アダパレン 0.1%ゲル	0.017 ± 0.028
BPO 10%ゲル	0.026 ± 0.081
BPO 2.5%ゲル	0.043 ± 0.107
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	0.046 ± 0.120
タザロテン 0.1%*ゲル	0.616 ± 0.409
ゲル基剤	0.011 ± 0.021

* p<0.05、他のすべての治験薬と比較して有意差が認められた（Tukey 法による多重比較）。
出典：　2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 12.2.1]

17.5.2.2　紅斑の最悪スコア

各治験薬による紅斑の最悪スコアを表 17-5 に示す。

ほとんどの被験者では紅斑が認められなかったが（製剤により 67～83%）、タザロテンではスコアが 0 点の被験者はわずか 4%であった。実際、タザロテンは刺激性がかなり強く、グレード 3 の紅斑が認められた唯一の製剤であった。

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルによる最悪スコアの分布は BPO 2.5%ゲルと概ね一致していたことから、アダパレンを添加しても BPO 2.5%ゲルの刺激性プロファイルがほとんど変化しないことが確認された。

表 17-5　紅斑の最悪スコア

治験薬	紅斑の最悪スコア				
	0	0.5	1	2	3
アダパレン 0.1%ゲル	16 (66.67)	7 (29.17)	1 (4.167)	-	-
BPO 10%ゲル	20 (83.33)	2 (8.333)	2 (8.333)	-	-
BPO 2.5%ゲル	17 (70.83)	4 (16.67)	2 (8.333)	1 (4.167)	-
アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	16 (66.67)	4 (16.67)	3 (12.50)	1 (4.167)	-
タザロテン 0.1%ゲル	1 (4.167)	2 (8.333)	5 (20.83)	8 (33.33)	8 (33.33)
ゲル基剤	18 (75.00)	5 (20.83)	1 (4.167)	-	-

N（%）
出典：　2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 12.2.2]

17.5.3 有害事象

17.5.3.1　有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の概要を表 17-6 に示す。

本試験では 11 件の非重篤な有害事象が 10 例で報告された（被験者 KK に 2 件の有害事象が発現）。11 件の有害事象のいずれも、治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 17-6　有害事象の要約

身体器官	有害事象発現数	有害事象の内容
全身	3	被験者 LL、MM、NN：頭痛
消化器系	2	被験者 OO：歯肉炎 被験者 PP：歯髄炎
皮膚及び付属器	2	被験者 QQ：膿疱性ざ瘡 被験者 RR：癜風
神経系	2	被験者 SS：坐骨神経痛 被験者 KK：不安
筋骨格系	1	被験者 TT：足関節捻挫
呼吸器系	1	被験者 KK：鼻咽頭炎

有害事象名は COSTART 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：　2687 試験 [5.3.5.4.7 - Section 12.3.1]

17.5.3.2　被験者ごとの有害事象の一覧表

各被験者に発現したすべての有害事象の一覧を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.7 - Appendix 16.4 Table 13.A] に示す。有害事象と治験薬との因果関係及び被験者ごとの詳細情報を本試験の治験総括報告書 [5.3.5.4.7 - Appendix 16.4 Table 13.C、Table 13.D 及び Table 13.E] に示す。

17.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

17.6 結論

半閉塞条件下で塗布した 6 種類の製剤を個体内比較したところ、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの刺激性は BPO 2.5%ゲル又は BPO 10%ゲルと同等であり、タザロテン 0.1%ゲルより有意に低かった（$p<0.05$）。この結果は MCII の算出で示され、紅斑の最悪スコアの分布及びその他の皮膚反応の報告によって裏付けられた。

本試験では重篤な有害事象の報告はなかった。11 件の有害事象が 10 例で報告された。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなかった。

注）　被験者番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

以上より、本試験の条件下において、アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの刺激性は各単剤（アダパレンゲル 0.1%ゲル及び BPO 2.5%ゲル）及び BPO 10%ゲルの刺激性を上回らなかった。一方、タザロテン 0.1%ゲルは他のいずれの治験薬より刺激性が強かった。