

審査報告書

令和7年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベピオウォッシュジェル 5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月25日
[剤形・含量] 1g中に過酸化ベンゾイル 50mgを含有するゲル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8の2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中ではないもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の尋常性ざ瘡に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

尋常性ざ瘡

[用法及び用量]

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布し、5～10分後に洗い流す。

審査報告 (1)

令和 6 年 12 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ベピオウォッシュジェル 5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日
[剤形・含量] 1 g 中に過酸化ベンゾイル 50 mg を含有するゲル剤

[申請時の効能・効果]

尋常性ざ瘡

[申請時の用法・用量]

1 日 1 回、患部に適量を塗布し、5～10 分後に洗い流す。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尋常性ざ瘡は、思春期以降に皮疹が顔面や胸背部に好発する慢性炎症性皮膚疾患であり、毛包脂腺系を場とする脂質代謝異常（内分泌的因子）、角化異常及び *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) 等の増殖が尋常性ざ瘡の発症に複雑に関与するとされている（「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」〈日皮会誌 2023; 133: 407-50〉）。

尋常性ざ瘡の治療薬としては、病期や重症度に応じて外用のアダパレン製剤、外用の過酸化ベンゾイル製剤、経口又は外用の抗菌剤が単独又は併用で使用される（「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」〈日皮会誌 2023; 133: 407-50〉）。

過酸化ベンゾイル（本薬）は、*C. acnes* 等に対する抗菌作用及び角層剥離作用により、尋常性ざ瘡に対する治療効果を示す。本邦においては、本薬を有効成分とするゲル剤であるベピオゲル 2.5%が 2014 年 12 月に、本薬を有効成分とするローション剤であるベピオローション 2.5%が 2022 年 12 月に、いずれも「尋常性ざ瘡」の効能・効果で承認されている。

ベピオウォッシュゲル 5%（本剤）は、本薬を有効成分とするが、ベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%とは用法・用量が異なり、塗布 5～10 分後に洗い流す短時間接触療法を目的とした製剤として、申請者により新たに開発された。

申請者は、尋常性ざ瘡患者を対象とした本剤の臨床試験の成績等を基に、今般、本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、2024 年 11 月現在、本剤が承認されている国又は地域はないが、本薬を有効成分とする外用剤（配合剤を除く）は、米国及び欧州を含む 40 の国又は地域で承認されており、そのうち、米国、英国、加国及び仏国では、本薬による短時間接触療法の用法・用量も承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の抗菌作用及び角層剥離作用は既承認時（「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉）に評価済みであるが、尋常性ざ瘡に対する本薬の短時間接触療法の有効性を評価するため、効力を裏付ける試験として、本薬を短時間曝露した際の抗菌作用及び角層剥離作用が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 *C. acnes* に対する本薬の短時間曝露時の抗菌及び殺菌作用（CTD 4.2.1.1-1）

C. acnes に対して本薬 0（溶媒¹⁾）、2 又は 3 mmol/L を 1 日 5 又は 10 分間 4 日間反復曝露させた際の抗菌及び殺菌作用が検討された。なお、殺菌作用の判断基準は本薬曝露前と比較した生菌数の 3 log CFU/mL (99.9%) 以上の減少とされた。本薬は濃度及び曝露時間依存的に抗菌作用を示し、本薬 2 mmol/L 以上を 1 日 10 分間 4 日間反復曝露した群では本薬の殺菌作用が認められた。

¹⁾ 溶媒として DMSO を使用

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ウサギを用いた本薬の角層剥離作用 (CTD 4.2.1.1-2)

雌性 Kbl:NZW ウサギ (各群 10~11 例) に、本薬 0 (基剤)、5 又は 10% 製剤²⁾ の 1 日 1 回 5 分間曝露を 9 日間繰り返した際の角層剥離作用をテープストリッピングにより採取された角質タンパク量を指標に評価した。本薬 5 及び 10% 製剤群において基剤群と比較して角質タンパクの採取量の増加が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、効力を裏付ける試験において、本薬を短時間曝露した際に *C. acnes* に対する抗菌作用が示されたこと及びウサギにおいて角層剥離作用が示されたことから、本薬の短時間接触療法は尋常性ざ瘡に対して効果を発揮することが期待されると説明している。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、本薬は、短時間接触療法によっても尋常性ざ瘡に対する一定の効果を示すことが期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットに本薬を含有する製剤 A³⁾ を単回塗布したときの薬物動態が検討された。本薬は皮膚及び血漿中で速やかに安息香酸及び馬尿酸へと代謝されることから (「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉)、本薬の薬物動態は安息香酸及び馬尿酸の血漿中濃度を測定することにより検討された。血漿中における安息香酸及び馬尿酸の濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定された。安息香酸及び馬尿酸の定量下限は、それぞれ 25.0 ng/mL 及び 250 ng/mL であった。

なお、本申請は新用量及び剤形追加に係るものであるが、本薬の分布、代謝及び排泄は、既承認時 (「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉) に評価済みであることから、新たな非臨床薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

4.1 吸収

4.1.1 ラットにおける単回塗布試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性ラットの正常皮膚又は損傷皮膚に、本薬 5 若しくは 10% 製剤 (製剤 A)³⁾ を 10 分間若しくは 24 時間単回塗布、又はベピオゲル 2.5% を 24 時間単回塗布したときの安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

製剤 A を単回塗布したときの安息香酸の C_{max} は、製剤中本薬濃度及び塗布時間によらず同程度であった。製剤 A (5% 及び 10% 濃度) の 10 分間塗布では、ベピオゲル 2.5% の 24 時間塗布と比較して、安息香酸の C_{max} は高値を示すものの AUC_{0-24h} は低値を示す傾向が認められた。

馬尿酸の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれの製剤及び塗布時間についても、内因性の馬尿酸を大きく上回る傾向は認められなかった。

²⁾ 本薬 0 (基剤) 及び 10% 製剤は、本剤 (申請製剤) と本薬濃度以外の処方とは同一である。

³⁾ 本剤と配合されている [] の [] 及び [] が異なる製剤 (6.1 参照)。

表 1 ラットに本薬を単回塗布したときの安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータ

製剤	投与量 (g/kg)	適用 時間	皮膚 状態	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
製剤 A 5%	1	10 分間	正常	安息香酸	4	169.0±41.1	0.21±0.08	66.88±40.81	611.3±161.1
				馬尿酸	4	2,578±808	0.17±0.19	52.91±17.52 ^{a)}	24,840±6,720
			損傷	安息香酸	4	562.9±95.2	0.17±0.00	23.78±6.40	1,046±251
				馬尿酸	4	3,868±708	0.33±0.00	99.70、309.0 ^{b)}	33,430±4,380
製剤 A 10%	1	10 分間	正常	安息香酸	4	182.3±81.7	0.17±0.00	16.44±13.14	454.8±162.1
				馬尿酸	4	2,202±205	0.25±0.17	429.1、46.96 ^{b)}	23,320±3,040
			損傷	安息香酸	4	586.3±104.0	0.17±0.00	17.96±13.04	695.6±74.0
				馬尿酸	4	3,752±989	0.29±0.08	216.1±188.3	28,130±5,060
		24 時間	正常	安息香酸	4	201.3±23.1	0.92±0.79	18.77±1.76	1,781±189
				馬尿酸	4	2,607±558	0.17±0.19	144.1±104.6	31,500±4,870
			損傷	安息香酸	4	457.1±51.9	0.21±0.08	12.44±2.32	4,246±698
				馬尿酸	4	3,408±408	0.50±0.34	161.4±89.42	39,430±6,750
ベピオゲル 2.5%	1	24 時間	正常	安息香酸	4	79.87±27.51	0.10±0.05	44.02±21.90	1,058±373
				馬尿酸	4	1,728±291	6.13±11.92	59.44、27.49 ^{b)}	25,840±2,550
			損傷	安息香酸	4	463.7±86.8	0.19±0.10	14.62±2.14	2,729±335
				馬尿酸	4	3,094±752	0.29±0.08	70.03±19.45	34,350±7,340
なし ^{c)}	—	—	正常	安息香酸	4	41.90±5.12	0.33±0.45	61.70、284.1 ^{b)}	460.1±184.1
				馬尿酸	4	2,329±214	0.04±0.09	95.04±70.39 ^{a)}	27,760±4,000

—：該当なし、平均値±標準偏差

a) 3 例、b) 2 例の個別値

c) 内因性の血漿中安息香酸及び馬尿酸濃度の確認のために、本薬非投与群が設定された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の短時間接触療法用の製剤では、既承認製剤と比較して、安息香酸の C_{max} が高値を示す傾向が認められたこと等も考慮すると、本剤の全身曝露に起因する安全性への影響について、臨床試験における結果も踏まえて 6.R において検討が必要と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、高濃度の本薬の局所刺激性試験（皮膚累積刺激性試験及び眼粘膜一次刺激性試験）の成績が提出された。なお、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（皮膚感作性試験及び光毒性試験）は既承認時（「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉）に評価済みであることから、新たな資料は提出されていない。

5.1 局所刺激性試験

高濃度の本薬のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験及びウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験が実施された（表 2）。申請者は、本剤の臨床使用において皮膚刺激性及び眼刺激性が問題となる可能性は低いと判断した。

表 2 局所刺激性試験成績の概略^{a)}

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ミニプタ (Göttingen)	背部皮膚に、本薬 0 (基剤)、10 若しくは 15% 製剤 0.5 g を 30 分間閉塞塗布、又はベピオゲル 2.5% 0.5 g を 23 時間閉塞塗布した。これを 28 日間繰り返すと同時に、皮膚反応を Draize の評価基準に従い判定した。また、投与部位の病理組織学的検査を行った。	本薬 0 (基剤)、10 及び 15% 製剤、並びにベピオゲル 2.5% の皮膚刺激性は、いずれも弱い刺激物に区分された ^{b)} 。本薬 10 及び 15% 製剤によって処置された表皮及び真皮に認められた病理組織学的所見の程度及び発現個体数は、ベピオゲル 2.5% のそれらと比較して明らかな差異はなく、本薬 0% (基剤) のそれらと比較して程度は強かった。	4.2.3.6-1
雄 ウサギ (Kbl:JW)	本薬 0 (基剤)、10 又は 15% 製剤 0.1 mL を左眼に 1 回投与した。洗眼群は投与 20~30 秒後に洗眼、非洗眼群は洗眼を行わなかった。各動物の右眼は無処置対照とした。投与後の眼の観察を行い、眼反応を Draize の評価基準に従い判定した。	本薬 0、10 及び 15% 製剤の眼粘膜刺激性は、いずれも無刺激物に区分された ^{c)} 。また、本薬 10 及び 15% 製剤では洗眼による眼反応の軽減効果が認められた。	4.2.3.6-3

a) 本薬 0 (基剤)、10 及び 15% 製剤は、本剤 (申請製剤) と本薬濃度以外の処方は同一である。

b) 皮膚反応を Draize の評価基準 (J Pharmacol Exp Ther 1944; 82: 377-90) に従い評価 (紅斑・痂皮形成と浮腫形成をスコア化) し、合計の平均評点が 0~2 の場合に「弱い刺激物」に区分された。

c) 眼反応を Draize の評価基準 (J Pharmacol Exp Ther 1944; 82: 377-90) に従い評価 (角膜、虹彩及び結膜の反応をスコア化) し、48 時間後の平均評点が 0 の場合に「無刺激物」に区分された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性の観点から本剤の臨床使用における新たな懸念点はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された主な臨床試験では、表 3 に示す製剤が用いられた。なお、製剤 A と製剤 B では配合されている ████████ の ████████ 及び ████████ が異なる。

表 3 主な臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
国内第 II 相試験 (M605106-03 試験)	製剤 A : 1 g 中に本薬を 50 mg 又は 100 mg 含有するローション剤
国内第 I 相試験 (M605110-07 試験) 国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) 国内第 III 相試験 (M605110-06 試験)	製剤 B (申請製剤) : 1 g 中に本薬を 50 mg 含有するゲル剤

本薬の代謝物である安息香酸及び馬尿酸の血漿中濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定された。安息香酸及び馬尿酸の定量下限は、それぞれ 10.0 ng/mL 及び 100 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 試験番号 M605110-07 <2023 年 2 月>)

日本人尋常性ざ瘡患者 (目標症例数 16 例) を対象に、本剤 (製剤 B) を単回塗布したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを、顔面全体 (眼囲及び口唇を除く) に 1.0 g、胸部に 3.5 g 及び背部に 5.0 g、10 分間単回塗布することとされた。

試験に組み入れられた 16 例 (各群 8 例) 全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤又はプラセボを単回塗布したときの安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本剤又はプラセボを単回塗布したときの安息香酸及び馬尿酸の血漿中薬物動態パラメータ

製剤	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
本剤	安息香酸	8	26.44±7.61	1.0 [0.5, 4.0]	188±93
	馬尿酸	8	647.3±134.3	24 [12, 24]	6,924±2,277
プラセボ	安息香酸	6 ^{b)}	21.78±13.93	6.5 [0.2, 24]	127±201
	馬尿酸	8	735.3±334.5	24 [24, 24]	4,955±2,407

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) いずれの測定時点でも血漿中安息香酸が検出されなかった 2 例は除外した。

安全性について、有害事象は、本剤群 75.0% (6/8 例)、プラセボ群 25.0% (2/8 例) に認められ、いずれも副作用とされた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の臨床使用時における全身曝露について、以下のように説明している。

本薬は皮膚中で速やかに安息香酸へと代謝されることから（「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉）、塗布された本薬は、主に安息香酸として体内に吸収されると考える。

国内第 I 相試験（M605110-07 試験）において、本剤を顔面及び体幹部の最大面積に 10 分間単回塗布したときの安息香酸の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最大値は、それぞれ 43.6 ng/mL 及び 300 ng・h/mL であった。これは安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量（20 mg/kg）⁴⁾ を摂取した場合の安息香酸の曝露量の推定値（C_{max} : 約 50 µg/mL、AUC_{0-last} : 約 52 µg・h/mL）⁵⁾ のそれぞれ約 1/1,147 及び約 1/173 である。M605110-07 試験で本剤を単回塗布したときの血漿中安息香酸濃度は、塗布後速やかに上昇した後、塗布 8 時間後にはプラセボを塗布したときと同程度となり、本剤の用法は 1 日 1 回塗布であることから、本剤由来の安息香酸の反復投与による蓄積はないと考える。以上を踏まえると、安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量を摂取した場合における全身曝露量と比較して、本剤を臨床で想定される最大面積に反復塗布したときの全身曝露量は低値と考える。

また、顔面（眼囲及び口唇を除く）に尋常性ざ瘡を有する患者を対象としたベピオゲル 2.5% の国内第 I 相試験（M605101-03 試験）において、ベピオゲル 2.5%（約 0.5 g）を顔面に 10 時間塗布したときの安息香酸の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値は、それぞれ 20 ng/mL 及び 137 ng・h/mL であり（「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉）、これは M605110-07 試験（6.2.1 参照）における安息香酸の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値は、それぞれ 26.44 ng/mL 及び 188 ng・h/mL）と同程度であった。

以上より、本剤の臨床使用時の全身曝露量は、安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量を摂取した場合における全身曝露量と比較して低値であり、また、既承認製剤であるベピオゲル 2.5% の使用時の全身曝露量と同程度であることを踏まえると、本剤の全身曝露に起因する新たな安全性上の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本剤の全身曝露に起因する新たな懸念はないと判断した。なお、本剤における安全性については、7.R.2 で検討する。

⁴⁾ Evaluation of certain food additives: ninety-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series No. 1037)

⁵⁾ 安息香酸ナトリウム 40 mg/kg を健康成人男性に単回経口投与したとき、安息香酸の C_{max} 及び AUC_{0-last} はそれぞれ 99.7 µg/mL 及び 104.4 µg・h/mL であったことから（Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 363-8）、安息香酸ナトリウムの一日摂取許容量である 20 mg/kg を単回経口摂取した場合の C_{max} は約 50 µg/mL、AUC_{0-last} は約 52 µg・h/mL と推定された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国内臨床試験 3 試験（表 5）の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群：例数
国内	II	M605106-03	顔面に尋常性ざ瘡を有する患者 (12 歳以上 49 歳以下)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	12 週間 ^{a)}	プラセボ群：91 例 本薬 5%群：90 例 本薬 10%群：88 例
国内	III	M605110-05	顔面に尋常性ざ瘡を有する患者 (9 歳以上 49 歳以下)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	12 週間 ^{a)}	プラセボ群：128 例 本薬群：120 例
国内	III	M605110-06	体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者 (9 歳以上 49 歳以下)	非盲検 非対照	12 週間	本薬群：43 例

a) 導入期間として 2 週間プラセボを投与した後に、治療期間として 12 週間プラセボ又は本薬を投与することとされた。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 II 相試験(CTD 5.3.5.1-1:試験番号 M605106-03 <2021 年 4 月～2021 年 11 月>)

12 歳以上 49 歳以下の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者（表 6）（目標症例数 240 例：各群 80 例⁶⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

表 6 主な選択基準

以下の項目をすべて満たす患者

- ① 顔面（眼囲及び口唇を除く）に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹又は膿疱）を有する
- ② 顔面（眼囲及び口唇を除く）に 20 個以上 100 個以下の非炎症性皮疹（閉鎖面皰又は開放面皰）を有する
- ③ 顔面（眼囲及び口唇を除く）の結節又は囊腫の数が 2 個以下

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5%若しくは 10%製剤（製剤 A³⁾）を 1 日 1 回、顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量塗布し⁷⁾、5～10 分後に洗い流すこととされた。なお、投与期間について、導入期間として 2 週間プラセボを投与した後に、治療期間として 12 週間プラセボ又は本薬を投与することとされた。

無作為に割り付けられた 269 例（プラセボ群 91 例、本薬 5%群 90 例及び本薬 10%群 88 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 10 例（プラセボ群 3 例、本薬 5%群 3 例及び本薬 10%群 4 例）であり、中止理由の内訳は表 7 のとおりであった。

⁶⁾ 顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象としたベピオゲル 2.5%の国内第 II/III 相試験（M605101-01 試験）におけるベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率のベピオゲル 2.5%群とプラセボ群との群間差の 95%信頼区間の下限値を参考に、本薬各群とプラセボ群の総皮疹数の減少率の群間差を 23%、各群の総皮疹数の減少率の標準偏差を 40%と仮定した場合、症例数を各群 80 例として、Hochberg 法により多重性を考慮した有意水準両側 5%のもとで本薬各群とプラセボ群との t 検定を適用するモンテカルロシミュレーションによる同時検出力は 91%とされた。

⁷⁾ 洗顔後、水分を拭き取り、皮膚が乾燥した後に、治験薬を顔面に塗布するよう被験者に指導された。治験薬は 0.5 g を目安として塗布された。

表 7 試験の中止理由の内訳

	プラセボ群 (91 例)	本薬 5%群 (90 例)	本薬 10%群 (88 例)
中止例全体	3.3 (3)	3.3 (3)	4.5 (4)
有害事象	0	1.1 (1)	2.3 (2)
追跡不能	0	0	1.1 (1)
COVID-19	0	0	1.1 (1)
同意の撤回	1.1 (1)	1.1 (1)	0
その他	1.1 (1)	1.1 (1)	0
治験実施計画書からの逸脱	1.1 (1)	0	0

中止割合% (例数)

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」は表 8 のとおりであり、本薬 5%群及び本薬 10%群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 8 主な有効性の結果 (FAS)

	プラセボ群 (91 例)	本薬 5%群 (90 例)	本薬 10%群 (88 例)
主要評価項目			
ベースラインの総皮疹数 (個)	59.1±22.5 (91 例)	61.4±20.7 (90 例)	56.6±21.3 (88 例)
12 週後の総皮疹数 (個)	45.3±35.0 (88 例)	33.7±24.7 (87 例)	30.4±22.5 (84 例)
12 週後の総皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	25.63 [18.94, 32.33]	46.46 [39.71, 53.21]	47.05 [40.21, 53.88]
群間差 (本薬群－プラセボ群) (%) ^{a)}	—	20.83 [11.32, 30.33]	21.41 [11.85, 30.98]
p 値 ^{a) b)}	—	<0.0001	<0.0001
副次評価項目			
12 週後の炎症性皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	29.21 [21.11, 37.32]	54.98 [46.81, 63.14]	47.19 [38.91, 55.47]
群間差 (本薬群－プラセボ群) (%) ^{a)}	—	25.77 [14.26, 37.27]	17.98 [6.39, 29.56]
12 週後の非炎症性皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	25.28 [17.37, 33.19]	41.63 [33.66, 49.59]	46.95 [38.88, 55.03]
群間差 (本薬群－プラセボ群) (%) ^{a)}	—	16.35 [5.13, 27.57]	21.67 [10.37, 32.98]

平均値±標準偏差 (例数)、減少率とその群間差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、—：該当なし

a) 投与群、評価時点及び交互作用 (投与群と評価時点) を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM により算出

b) Hochberg 法により多重性を調整し、有意水準両側 5%で実施

安全性について、有害事象はプラセボ群で 25.3% (23/91 例)、本薬 5%群で 31.1% (28/90 例) 及び本薬 10%群で 42.0% (37/88 例) に認められた。副作用はプラセボ群で 5.5% (5/91 例)、本薬 5%群で 8.9% (8/90 例) 及び本薬 10%群で 15.9% (14/88 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (91 例)	本薬 5%群 (90 例)	本薬 10%群 (88 例)
全有害事象	25.3 (23)	31.1 (28)	42.0 (37)
適用部位紅斑	1.1 (1)	4.4 (4)	10.2 (9)
適用部位刺激感	1.1 (1)	3.3 (3)	4.5 (4)
ワクチン接種合併症	4.4 (4)	5.6 (5)	3.4 (3)
ざ瘡	2.2 (2)	3.3 (3)	3.4 (3)
湿疹	0	4.4 (4)	2.3 (2)
接触皮膚炎	1.1 (1)	1.1 (1)	2.3 (2)
異汗性湿疹	0	1.1 (1)	2.3 (2)
下痢	0	0	2.3 (2)
皮膚剥脱	1.1 (1)	4.4 (4)	1.1 (1)
適用部位乾燥	3.3 (3)	0	1.1 (1)
肝機能検査値上昇	2.2 (2)	0	1.1 (1)
上咽頭炎	0	3.3 (3)	0
日光皮膚炎	2.2 (2)	0	0
ワクチン接種部位疼痛	2.2 (2)	0	0
口角口唇炎	2.2 (2)	0	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.23.1

表 10 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (91 例)	本薬 5%群 (90 例)	本薬 10%群 (88 例)
全副作用	5.5 (5)	8.9 (8)	15.9 (14)
適用部位紅斑	1.1 (1)	3.3 (3)	8.0 (7)
適用部位刺激感	1.1 (1)	3.3 (3)	4.5 (4)
接触皮膚炎	0	0	2.3 (2)
皮膚剥脱	1.1 (1)	2.2 (2)	1.1 (1)
適用部位乾燥	3.3 (3)	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 10%群で 1 例（悪性褐色細胞腫）に認められたものの、副作用とはされなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 5%群で 1.1%（1/90 例：適用部位紅斑及び皮膚剥脱各 1 例〈重複あり〉）、本薬 10%群で 3.4%（3/88 例：適用部位紅斑、接触皮膚炎及び COVID-19 各 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、本薬 5%群で 1.1%（1/90 例：適用部位紅斑及び皮膚剥脱各 1 例〈重複あり〉）、本薬 10%群で 2.3%（2/88 例：適用部位紅斑及び接触皮膚炎各 1 例）に認められた。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 M605110-05 <2022 年 9 月～2023 年 3 月>）

9 歳以上 49 歳以下の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者（表 11）（目標症例数 240 例：各群 120 例⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 17 施設で実施された。

表 11 主な選択基準

以下の項目をすべて満たす患者

- ① 顔面（眼囲及び口唇を除く）に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹又は膿疱）を有する
- ② 顔面（眼囲及び口唇を除く）に 20 個以上 100 個以下の非炎症性皮疹（閉鎖面皰又は開放面皰）を有する
- ③ 顔面（眼囲及び口唇を除く）の結節又は囊腫の数が 2 個以下

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回、顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量塗布し⁹⁾、5～10 分後に洗い流すこととされた。なお、投与期間について、導入期間として 2 週間プラセボを投与した後に、治療期間として 12 週間プラセボ又は本剤を投与することとされた。

無作為に割り付けられた 248 例（プラセボ群 128 例、本剤群 120 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 4 例（プラセボ群及び本剤群各 2 例）であり、中止理由の内訳は表 12 のとおりであった。

表 12 試験の中止理由の内訳

	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
中止例全体	1.6 (2)	1.7 (2)
同意の撤回	1.6 (2)	0.8 (1)
治験担当医師の判断	0	0.8 (1)

中止割合%（例数）

⁸⁾ 顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本薬 5%又は 10%製剤の国内第 II 相試験（M605106-03 試験）におけるベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率の本薬 5%群とプラセボ群の結果を参考に、本剤群及びプラセボ群の総皮疹数の減少率をそれぞれ 45%及び 30%、各群の総皮疹数の減少率の標準偏差を 35%と仮定し、有意水準両側 5%のもとで t 検定を適用した場合、検出力 90%を確保するために必要な症例数は各群 116 例と算出され、目標症例数は各群 120 例、計 240 例とされた。

⁹⁾ 清潔な顔面に治験薬を塗布するよう被験者に指導されていたものの、清潔にするための手段について、特段の規定は設けられていなかった。治験薬は 0.5 g を目安として塗布された。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」は表 13 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた。

表 13 主な有効性の結果 (FAS)

	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
主要評価項目		
ベースラインの総皮疹数 (個)	58.4±20.0 (128 例)	57.3±20.9 (120 例)
12 週後の総皮疹数 (個)	34.2±25.9 (127 例)	26.5±21.8 (118 例)
12 週後の総皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	43.85 [38.06, 49.64]	55.90 [49.89, 61.90]
群間差 (本剤群－プラセボ群) (%) ^{a)}	12.05 [3.70, 20.39]	
p 値 ^{a) b)}	0.0048	
副次評価項目		
12 週後の炎症性皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	47.29 [40.11, 54.46]	61.84 [54.40, 69.28]
群間差 (本剤群－プラセボ群) (%) ^{a)}	14.55 [4.21, 24.89]	
12 週後の非炎症性皮疹数の減少率 (%) ^{a)}	41.66 [35.23, 48.10]	52.87 [46.20, 59.54]
群間差 (本剤群－プラセボ群) (%) ^{a)}	11.21 [1.94, 20.47]	

平均値±標準偏差 (例数)、減少率とその群間差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]

a) 投与群、評価時点及び交互作用 (投与群と評価時点) を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM により算出

b) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群で 43.0% (55/128 例) 及び本剤群で 35.0% (42/120 例) に認められた。副作用はプラセボ群で 11.7% (15/128 例) 及び本剤群で 15.8% (19/120 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
全有害事象	43.0 (55)	35.0 (42)
上咽頭炎	3.1 (4)	7.5 (9)
適用部位紅斑	3.9 (5)	6.7 (8)
COVID-19	10.2 (13)	5.8 (7)
適用部位刺激感	1.6 (2)	4.2 (5)
湿疹	1.6 (2)	3.3 (4)
皮膚剥脱	6.3 (8)	2.5 (3)
発熱	4.7 (6)	0.8 (1)
白血球数増加	2.3 (3)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.25.0

表 15 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
全副作用	11.7 (15)	15.8 (19)
適用部位紅斑	3.9 (5)	5.8 (7)
適用部位刺激感	1.6 (2)	4.2 (5)
皮膚剥脱	5.5 (7)	2.5 (3)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.25.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (卵巣新生物)、本剤群で 1 例 (挫傷) に認められたものの、いずれも副作用とはされなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 M605110-06 <2022 年 10 月～2023 年 2 月>)

9 歳以上 49 歳以下の体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者（表 16）（目標症例数 40 例¹⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

表 16 主な選択基準

以下の項目をすべて満たす患者
① 体幹部の有効性評価対象部位（胸部又は背部のいずれか）に 10 個以上 40 個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹又は膿疱）を有する
② 体幹部の有効性評価対象部位（胸部又は背部のいずれか）に 10 個以上 50 個以下の非炎症性皮疹（閉鎖面皰又は開放面皰）を有する
③ 体幹部の有効性評価対象部位（胸部又は背部のいずれか）の結節又は囊腫の数が 2 個以下

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回、胸部及び背部全体に適量塗布し¹¹⁾、5～10 分後に洗い流すこととされた。

試験に組み入れられた 43 例のうち、1 例（追跡不能）を除いた 42 例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。試験に組み入れられた 43 例のうち、中止例は 2 例であり、中止理由の内訳は、同意の撤回及び追跡不能各 1 例であった。

有効性について、胸部又は背部のいずれかを有効性評価対象部位として評価することとされ¹²⁾、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」は表 17 のとおりであった。

表 17 主な有効性の結果（FAS）

	本剤群（42 例）
主要評価項目	
ベースラインの総皮疹数（個）	49.6±14.7（42 例）
12 週後の総皮疹数（個）	17.7±17.0（41 例）
12 週後の総皮疹数の減少率（%） ^{a)}	65.16 [56.41, 73.91]
副次評価項目	
12 週後の炎症性皮疹数の減少率（%） ^{a)}	73.27 [66.25, 80.28]
12 週後の非炎症性皮疹数の減少率（%） ^{a)}	60.38 [48.37, 72.39]

平均値±標準偏差（例数）、減少率は平均値 [95%信頼区間]

a) 95%信頼区間は t 分布に基づいて算出、12 週後の欠測例 1 例はデータを補完せずに解析対象集団から除外された

安全性について、有害事象は 50.0%（21/42 例）に、副作用は 21.4%（9/42 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群（42 例）
全有害事象	50.0（21）
適用部位紅斑	11.9（5）
適用部位そう痒感	7.1（3）
皮膚剥脱	7.1（3）
上咽頭炎	7.1（3）
接触皮膚炎	4.8（2）
皮脂欠乏症	4.8（2）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.25.0

¹⁰⁾ 顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本薬 5%又は 10%製剤の国内第 II 相試験（M605106-03 試験）の本薬 5%群のベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率及び標準偏差を参考とし、顔面と体幹部に対する本薬の有効性は同じであるとした上で、本剤群の総皮疹数の減少率及び標準偏差をそれぞれ 45%及び 30%と仮定した場合、症例数 40 例における総皮疹数の減少率の 95%信頼区間は [35.7, 54.3] %とされた。さらに、尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした trifarotene cream の海外第 III 相試験（J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1691-9）のベースラインの体幹部の総皮疹数の平均値を参考に、本試験のベースラインの総皮疹数の平均値を 40 個と仮定した場合、総皮疹数の減少率の 95%信頼区間から総皮疹数の 95%信頼区間幅を約 7 個とし、期待される総皮疹数の減少数の 22 個と比較して十分に小さく、症例数 40 例と設定することで本剤の有効性を十分な精度で評価できるとされた。

¹¹⁾ 清潔な胸部全体及び背部全体に治験薬を塗布するよう被験者に指導されていたものの、清潔にするための手段について、特段の規定は設けられていなかった。治験薬は手のひら 2 枚分の面積に対して 0.5 g を目安として塗布された。

¹²⁾ 胸部及び背部のいずれの部位も表 16 の基準を満たす場合は、治験担当医師が評価に最も適切であると考えた部位を選定することとされた。

表 19 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (42 例)
全副作用	21.4 (9)
適用部位紅斑	11.9 (5)
適用部位そう痒感	7.1 (3)
皮膚剥脱	7.1 (3)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.25.0

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 の検討結果から、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 臨床試験で示された有効性について

申請者は、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) における主要評価項目の設定経緯及びプラセボと比較した本剤の有効性について、以下のように説明した。

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象としたベピオゲル 2.5%の国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) の主要評価項目は「ベースラインから 12 週後の炎症性皮疹数の減少率」としたが、ベピオゲル 2.5% 承認後に作成された本邦の「尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017」(日皮会誌 2017; 127: 1261-302) では、急性炎症期のみならず炎症軽快後の非炎症性皮疹が主体である維持期も含めて、ベピオゲル 2.5%の使用が強く推奨されていたことから、M605110-05 試験では、炎症性皮疹のみではなく非炎症性皮疹も含めた総皮疹数に基づき評価することが適切と考えた。また、本邦の「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」(日皮会誌 2023; 133: 407-50) において急性炎症期及び維持期に強く推奨されている外用剤のうち、ベピオゲル 2.5%以外の薬剤では、検証的試験の主要評価項目が、いずれも総皮疹数の減少率とされていたことも踏まえると、M605110-05 試験の主要評価項目を「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」としたことは妥当であったと考える。

M605110-05 試験の主な有効性の結果は表 13 のとおりであり、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」について、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、副次評価項目のうち、「ベースラインから 12 週後の炎症性皮疹数の減少率」及び「ベースラインから 12 週後の非炎症性皮疹数の減少率」についても、プラセボ群と比較して本剤群でより改善する傾向が認められた。

M605110-05 試験の主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」の本剤群とプラセボ群の群間差 (12.05%) は、既承認製剤であるベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) の「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」のベピオゲル 2.5%群とプラセボ群の群間差 (29.44%) と比較して小さかった。しかしながら、本剤は本薬を有効成分とする既承認製剤で認められる皮膚刺激症状及び漂白作用 (衣服等の脱色) を解決するために開発された製剤であり (7.R.2.4 及び 7.R.3 参照)、本薬を有効成分とする既承認製剤の使用が困難な患者に対しても本剤が使用されることが想定されること、及び主要評価項目や副次評価項目の「ベースラインから 12 週後の炎症性皮疹数の減少率」、「ベースラインから 12 週後の非炎症性皮疹数の減少率」の結果に加え、その他の

副次評価項目である「ベースラインから 12 週後に IGA スコア¹³⁾ がベースラインから 2 段階以上改善かつ 0 (皮疹なし) 又は 1 (ほぼ皮疹なし) を達成した被験者の割合」は、プラセボ群 8.7% (11/126 例)、本剤群 16.5% (19/115 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたことを踏まえると、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の意義のある有効性は示されたと考える。

M605110-05 試験の患者背景別の「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」は表 20 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。ただし、「男性」及び「ベースラインの IGA スコアが 2 (軽度) 以下」の部分集団では他の集団と比較して本剤群とプラセボ群との群間差が明確ではなかった。「ベースラインの IGA スコアが 2 (軽度) 以下」の集団では「ベースラインの IGA が 3 (中等度) 以上」の集団と比較してベースラインの総皮疹数が少なく (ベースラインの総皮疹数の平均値±標準偏差は、ベースラインの IGA スコアが 2 以下のプラセボ群〈61 例〉では 50.8±15.2 個、本剤群〈57 例〉では 47.2±12.4 個、ベースラインの IGA スコアが 3 以上のプラセボ群〈67 例〉65.4±21.4 個、本剤群〈63 例〉では 66.5±22.8 個)、「ベースラインの IGA スコアが 2 (軽度) 以下」の集団はプラセボ効果が認められやすい集団であったことが影響したと考える。一方、「男性」の部分集団で本剤群とプラセボ群の群間差が明確ではなかったことについては、理由は特定できなかった。「男性」及び「ベースラインの IGA スコアが 2 (軽度) 以下」のいずれの部分集団でも、本剤群のベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率は全体集団と比較して明らかに劣る傾向は認められなかったことから、「男性」及び「ベースラインの IGA スコアが 2 (軽度) 以下」の部分集団において本剤の有効性が減弱する可能性は示唆されていないと考える。

表 20 患者背景別の 12 週後の総皮疹数の減少率 (M605110-05 試験、FAS) ^{a)}

		プラセボ群 (128 例)		本剤群 (120 例)	
		評価 例数	減少率	評価 例数	減少率
性	男性	65	53.46 [45.47, 61.45]	52	54.68 [45.78, 63.58]
	女性	63	34.01 [25.92, 42.10]	68	56.78 [48.92, 64.64]
年齢	15 歳以下	27	40.62 [28.20, 53.04]	22	53.98 [40.22, 67.75]
	16 歳以上 18 歳以下	34	35.81 [24.66, 46.96]	27	45.65 [33.23, 58.07]
	19 歳以上 22 歳以下	34	41.35 [30.28, 52.42]	38	57.25 [46.67, 67.84]
	23 歳以上	33	57.33 [46.10, 68.57]	33	64.06 [52.74, 75.38]
ベースラインの総皮疹数	53 個未満	59	47.19 [38.63, 55.76]	63	56.03 [47.74, 64.32]
	53 個以上	69	40.97 [33.08, 48.86]	57	55.72 [46.97, 64.46]
ベースラインの炎症性皮疹数	17 個未満	58	42.20 [33.59, 50.80]	63	53.07 [44.81, 61.32]
	17 個以上	70	45.22 [37.36, 53.08]	57	59.05 [50.27, 67.83]
ベースラインの非炎症性皮疹数	33 個未満	61	49.29 [40.98, 57.59]	63	62.42 [54.19, 70.64]
	33 個以上	67	38.90 [31.00, 46.79]	57	48.76 [40.20, 57.32]
ベースラインの IGA	2 (軽度) 以下	61	53.83 [45.57, 62.09]	57	57.31 [48.76, 65.86]
	3 (中等度) 以上	67	34.85 [27.00, 42.70]	63	54.56 [46.41, 62.71]

最小二乗平均値 [95%信頼区間]

a) 投与群、評価時点、背景因子及び交互作用 (投与群と評価時点と背景因子) を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM により算出

以上より、M605110-05 試験において本剤の有効性は検証され、副次評価項目及び患者背景別の結果に問題となる傾向は認められなかったことから、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

¹³⁾ IGA スコアは、以下のスコア 0～4 の 5 段階で評価された。

- ・スコア 0 (皮疹なし) : 炎症性皮疹又は非炎症性皮疹が認められない。
- ・スコア 1 (ほぼ皮疹なし) : 面皰が少数点在し、小丘疹も少数認められる。
- ・スコア 2 (軽度) : 面皰、丘疹及び膿疱を容易に認識できるが、顔面の半分未満に認められる。
- ・スコア 3 (中等度) : 多数の面皰、丘疹及び膿疱が存在し、顔面の半分以上に認められる。結節は認められても 2 個までである。
- ・スコア 4 (重度) : 面皰に覆われ、多数の丘疹及び膿疱が顔面全体に認められる。結節も複数認められる場合がある。

機構は、以下のように考える。

M605110-05 試験の主要評価項目を「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」としたことは、申請者の説明を踏まえると妥当である。M605110-05 試験の主要評価項目において本剤のプラセボに対する優越性が示されたものの、本剤群とプラセボ群の群間差はベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) の結果との比較では小さかった。しかしながら、副次評価項目及び患者背景別の検討においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られたことを踏まえると、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の意義のある有効性は示されたと判断できる。加えて、本薬を有効成分とする既承認製剤では皮膚刺激症状等により使用が困難な患者に対しても本剤が使用できる可能性があるが (7.R.2.4 参照)、本剤の有効性が得られないような部分集団も見いだされていないことから、本剤はこれまで治療困難であった患者でも有効性を示すことが期待される。

なお、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の有効性及び本剤の臨床的位置付けについては、7.R.3 で別途検討する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討結果から、尋常性ざ瘡に対する本剤の安全性に、既承認製剤と比較して新たな問題等は示されていないことから、認められた有効性 (7.R.1 参照) を踏まえると、臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 プラセボと比較した安全性について

申請者は、プラセボと比較した本剤の安全性について、以下のように説明した。

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤群で副作用の発現割合が高かったものの、重篤な副作用及び重症度が高度の有害事象は認められず、本剤の忍容性に問題は認められなかった。なお、別試験の成績ではあるものの、ベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) のベピオゲル 2.5%群の有害事象の発現割合は 56.4% (115/204 例) であり、5%以上に認められた有害事象は皮膚剥脱 20.6% (42/204 例)、適用部位紅斑 13.7% (28/204 例)、鼻咽頭炎 8.3% (17/204 例)、適用部位刺激感 8.3% (17/204 例)、白血球数増加 5.4% (11/204 例)、副作用の発現割合は 37.3% (76/204 例) であり、5%以上に認められた副作用は皮膚剥脱 19.1% (39/204 例)、適用部位紅斑 13.7% (28/204 例)、適用部位刺激感 8.3% (17/204 例) であった (「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉)。

表 21 有害事象の発現状況 (M605110-05 試験、安全性解析対象集団)

		プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
全有害事象		43.0 (55)	35.0 (42)
全副作用		11.7 (15)	15.8 (19)
重篤な有害事象		0.8 (1)	0.8 (1)
重篤な副作用		0	0
有害事象の重症度	軽度	38.3 (49)	30.8 (37)
	中等度	5.5 (7)	5.0 (6)
	高度	0	0
皮膚刺激症状		13.3 (17)	19.2 (23)

発現割合% (例数)

機構は、M605110-05 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で副作用の発現割合が高かったものの、重篤な副作用及び重症度が高度の有害事象は発現していないこと及びベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) のベピオゲル 2.5%群と比較して新たな懸念点は認められていないことから、本剤の安全性に大きな問題は認められていないと考える。なお、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった本薬由来の皮膚刺激症状については、7.R.2.4 で別途検討する。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) における患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合は、表 22 のとおりであった。年齢別の副作用の発現割合について、23 歳以上の集団でプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったものの、認められた副作用の重症度はいずれも軽度であり、年齢が特段問題となる傾向は認められないと考える。

以上より、いずれの集団においても特段問題となる傾向は認められず、特定の集団に特有の安全性上の懸念はないと考える。

表 22 患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合 (M605110-05 試験、安全性解析対象集団)

		有害事象		副作用	
		プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
性	男性	40.0 (26/65)	32.7 (17/52)	12.3 (8/65)	13.5 (7/52)
	女性	46.0 (29/63)	36.8 (25/68)	11.1 (7/63)	17.6 (12/68)
年齢	15 歳以下	48.1 (13/27)	27.3 (6/22)	14.8 (4/27)	4.5 (1/22)
	16 歳以上 18 歳以下	47.1 (16/34)	29.6 (8/27)	8.8 (3/34)	11.1 (3/27)
	19 歳以上 22 歳以下	38.2 (13/34)	44.7 (17/38)	17.6 (6/34)	18.4 (7/38)
	23 歳以上	39.4 (13/33)	33.3 (11/33)	6.1 (2/33)	24.2 (8/33)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、年齢や性別により本剤の安全性が異なるような傾向は認められていないと考える。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

本剤の長期投与試験は実施していないものの、ベピオゲル 2.5%の国内長期投与試験 (M605101-02 試験) で認められた有害事象の初回発現時期は投与 3 カ月までが最も多く、投与期間の長期化に伴って一定期間毎の有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められず、遅発性の特有の有害事象も認められなかったことから (「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉)、本剤の長期投与時の安全性は投与開始 12 週までの結果に基づき判断可能と考えた。顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) の本剤群における発現時期別の特定の有害事象 (適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位乾燥、皮膚剥脱及び接触皮膚炎) の累積発現割合は、投与開始 0~4 週、4~8 週及び 8~12 週の 4 週間毎でそれぞれ 10.9%、12.6%及び 12.6%であり、投与期間の長期化に伴い一定期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

機構は、本剤の長期投与試験が実施されていないことから、申請者による本剤の長期投与時の安全性評価は推測の域を出ないものの、M605110-05 試験における本剤の投与開始 12 週までの安全性の結果並びに本剤の薬物動態プロファイル及び本剤の臨床使用時の全身曝露量はベピオゲル 2.5%の使用時の全

身曝露量と同程度であるとの申請者の説明 (6.R 参照) 等を踏まえると、本剤の長期安全性に新たな懸念点は見いだされず、本剤の長期投与に関する追加の注意喚起は不要と考える。

7.R.2.4 皮膚刺激症状について

申請者は、本剤の皮膚刺激症状¹⁴⁾ について、以下のように説明した。

本薬由来の皮膚刺激症状は、ベピオゲル 2.5%の重要な特定されたリスクであり、本剤は、塗布 5～10 分後に洗い流すことにより皮膚刺激症状を低減することを期待して開発した。顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) における皮膚刺激症状の発現状況は、表 23 のとおりであった。

M605110-05 試験において、皮膚刺激症状の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、重篤な有害事象並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められず、認められた皮膚刺激症状は概ね軽度であり、転帰は本剤群の湿疹 1 例 (未回復) を除き、軽快又は回復であった。なお、M605110-05 試験の本剤群における主な皮膚刺激症状であった適用部位紅斑、適用部位刺激感、湿疹及び皮膚剥脱の発現割合について、別試験の成績ではあるものの、ベピオゲル 2.5%の国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) のベピオゲル 2.5%群における発現割合は、それぞれ 13.7% (28/204 例)、8.3% (17/204 例)、2.0% (4/204 例) 及び 20.6% (42/204 例) であった。また、ベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験 (M605101-01 試験) のベピオゲル 2.5%群において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例認められ、有害事象の内訳は「接触性皮膚炎」及び「適用部位紅斑」各 3 例、「適用部位疼痛」、「適用部位腫脹」及び「皮膚剥脱」各 1 例 (重複あり) であった (「ベピオゲル 2.5%」審査報告書〈平成 26 年 11 月 7 日〉)。

表 23 皮膚刺激症状の発現状況 (M605110-05 試験、安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
皮膚刺激症状	13.3 (17)	19.2 (23)
適用部位紅斑	3.9 (5)	6.7 (8)
適用部位刺激感	1.6 (2)	4.2 (5)
湿疹	1.6 (2)	3.3 (4)
皮膚剥脱	6.3 (8)	2.5 (3)
適用部位皮膚炎	0.8 (1)	1.7 (2)
適用部位びらん	1.6 (2)	0.8 (1)
皮脂欠乏性湿疹	0.8 (1)	0.8 (1)
適用部位そう痒感	0	0.8 (1)
接触皮膚炎	0	0.8 (1)
眼瞼紅斑	0	0.8 (1)
皮膚乾燥	0	0.8 (1)
適用部位皮膚剥脱	0.8 (1)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.25.0

以上より、本剤の本薬由来の皮膚刺激症状は忍容可能と考える。一方で、皮膚刺激症状は本薬を有効成分とする製剤の既知のリスクであることから、ベピオゲル 2.5%と同様に、本剤の添付文書においても

¹⁴⁾ MedDRA/J PT の「適用部位皮膚炎」、「適用部位紅斑」、「適用部位刺激感」、「適用部位浮腫」、「適用部位疼痛」、「適用部位そう痒感」、「適用部位発疹」、「適用部位熱感」、「眼瞼炎」、「灼熱感」、「皮膚炎」、「接触皮膚炎」、「皮膚乾燥」、「湿疹」、「皮脂欠乏性湿疹」、「紅斑」、「眼瞼紅斑」、「眼部腫脹」、「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「潮紅」、「口唇腫脹」、「丘疹」、「錯感覚」、「そう痒症」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「丘疹性皮疹」、「皮膚剥脱」、「皮膚刺激」、「腫脹」、「顔面腫脹」、「眼瞼腫脹」、「蕁麻疹」、「接触蕁麻疹」、「乾皮症」、「適用部位小水疱」、「適用部位乾燥」、「適用部位丘疹」、「適用部位湿疹」、「適用部位蕁麻疹」、「皮膚のつっぱり感」、「眼瞼そう痒症」、「皮膚腫脹」、「適用部位腫脹」、「眼窩周囲腫脹」、「皮脂欠乏症」、「ほてり」、「滲出液」、「適用部位皮膚剥脱」、「適用部位びらん」、「適用部位痂皮」、「皮膚滲出液」、「アレルギー性皮膚炎」及び「眼瞼痛」に該当する事象。

皮膚刺激症状について注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。

M605110-05 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で皮膚刺激症状の発現割合が高かったものの、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められず、本剤の皮膚刺激症状に大きな問題は認められていないことから、本剤の有用性を大きく損なわない。ただし、皮膚刺激症状は本薬を有効成分とする製剤の既知のリスクであり、M605110-05 試験の本剤群でも一定の割合で皮膚刺激症状が認められていることから、臨床試験における皮膚刺激症状の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

尋常性ざ瘡の治療は病期（急性炎症期、維持期）や重症度（炎症性皮疹数による判定基準）によって推奨される治療が異なる。本邦の「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」（日皮会誌 2023; 133: 407-50）において、ベピオゲル 2.5%は、急性炎症期から炎症軽快後の維持期のいずれにおいても使用が推奨されているものの、本薬由来の皮膚刺激症状及び漂白作用（衣服等の脱色）といった課題がある。

本剤は、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 III 相試験（M605110-05 試験）において有効性が示され（7.R.1 参照）、忍容性に大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）。さらに、本薬を長時間塗布することで認められる皮膚刺激症状及び漂白作用といった課題を解決するために、本剤は用法を塗布 5～10 分後に洗い流すこととしており、皮膚刺激症状の発現割合はベピオゲル 2.5%と比較し概ね低い傾向が認められたことから（7.R.2.4 参照）、本薬を有効成分とする既承認製剤では皮膚刺激症状及び漂白作用により使用が困難な患者に対しても、使用可能となることが期待される。

また、本剤の用法は塗布 5～10 分後に洗い流すとしていることから、「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」（日皮会誌 2023; 133: 407-50）において急性炎症期の外用治療として推奨されているアダパレンと本剤を併用した場合でも、皮膚刺激症状の増強の懸念は、ベピオゲル 2.5%と比較して低減できる可能性がある（Cutis 2003; 72: 167-72）。

以上より、本剤は本薬を有効成分とする既承認製剤の課題を解消する尋常性ざ瘡に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、M605110-05 試験で臨床的に意義のある有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と判断されること（7.R.2 参照）を踏まえると、尋常性ざ瘡に対する治療選択肢の一つになり得る。本剤と本薬を有効成分とする既承認製剤は、作用機序は同じであるものの、リスクとベネフィットのバランスは異なる可能性があり、M605110-05 試験で示された有効性の大きさがベピオゲル 2.5%を用いた国内第 II/III 相試験（M605101-01 試験）の結果より小さかったことや、異なる用法により既承認製剤の皮膚刺激症状、漂白作用等の課題が解消することが期待されることも考慮して、実臨床で選択されるものと推察される。

また、申請者は、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明した。

顔面と体幹部の尋常性ざ瘡の病態は同様であり、本剤の作用機序は *C. acnes* に対する抗菌作用及び角層剥離作用であることから、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-05 試験) において本剤のプラセボに対する優越性が検証され、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした臨床試験で M605110-05 試験の本剤群と同程度の有効性の大きさが示された場合には、体幹部の尋常性ざ瘡に対しても本剤は顔面と同様の効果が期待できると考えた。そのため、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験 (M605110-06 試験) は、非盲検非対照試験として実施した。

有効性について、M605110-05 試験の結果、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は、本剤群で 55.90 [49.89, 61.90] %であり、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者での本剤の有効性は示され (7.R.1 参照)、M605110-06 試験の結果、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」の平均値 [95%信頼区間] は 65.16 [56.41, 73.91] %と、両試験の「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」に明確な差異は認められなかったこと等から、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

安全性について、M605110-06 試験及び M605110-05 試験の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。M605110-05 試験の本剤群と比較して M605110-06 試験の有害事象の発現割合は高く、その理由として治験薬の塗布範囲が顔面に比較して体幹部は広いと考えられるものの、重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は発現していないことから、体幹部に尋常性ざ瘡を有する患者での本剤の安全性に大きな問題は認められていないと考える。

以上より、体幹部の尋常性ざ瘡に対しても本剤は治療選択肢の一つになり得ると考える。

表 24 有害事象の発現状況 (M605110-06 試験及び M605110-05 試験、安全性解析対象集団)

		M605110-06 試験	M605110-05 試験	
		本剤群 (42 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (120 例)
全有害事象		50.0 (21)	43.0 (55)	35.0 (42)
全副作用		21.4 (9)	11.7 (15)	15.8 (19)
重篤な有害事象		0	0.8 (1)	0.8 (1)
重篤な副作用		0	0	0
有害事象の重症度	軽度	50.0 (21)	38.3 (49)	30.8 (37)
	中等度	2.4 (1)	5.5 (7)	5.0 (6)
	高度	0	0	0
皮膚刺激症状		28.6 (12)	13.3 (17)	19.2 (23)

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

顔面の尋常性ざ瘡と異なり、体幹部の尋常性ざ瘡については、適切な対照と比較した本剤の有効性が示されていないこと、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした臨床試験である M605106-03 試験と M605110-05 試験を比較すると、プラセボ群の総皮疹数の減少率は試験間でのばらつきが大きく (表 8 及び表 13)、M605110-06 試験と M605110-05 試験の本剤群の総皮疹数の減少率の大きさを試験間で比較して、体幹部の尋常性ざ瘡において本剤がプラセボとの比較で意義のある有効性を示したと高い確度で推定することができないこと等から、体幹部に対して本剤の投与を広く推奨することはできない。ただし、尋常性ざ瘡の病態、本薬の作用機序、M605110-06 試験の成績を踏まえると、体幹部に尋常性ざ瘡も有する患者に対する本剤の安全性及び有効性に、当該患者に対する本剤の使用を禁止する程の大きな問題があるとまでは言えない。

7.R.4 効能・効果について

機構は、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験（M605110-05 試験）の結果から、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性についても臨床的に許容可能と判断されたこと（7.R.2 参照）等を踏まえて、本剤の効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることは妥当と考える。ただし、本剤の塗布を推奨する部位については、本剤の用法として 7.R.5 にて引き続き議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

本剤の塗布回数及び時間について、医師へのアンケート調査の結果を踏まえ、患者のアドヒアランス維持のための最適な塗布回数は 1 日 1 回であり、塗布して洗い流すまでの許容時間は最大 10 分間と考えた。非臨床試験では、本薬は、*C. acnes* に対して 10 分間の反復曝露（4 日間）において殺菌作用を示した（3.1.1.1 参照）。また、ウサギを用いた角層剥離作用の検討では、本薬 5 及び 10% 製剤²⁾ の 5 分間の反復投与（9 日間）で角層剥離作用が認められた（3.1.2.1 参照）。以上より、臨床試験における治験薬の塗布から洗浄までの時間を 5～10 分間と設定した。

有効成分である本薬の濃度について、欧米では本薬濃度が最大 10% の製剤が塗布後に洗い流す用法で有効性及び安全性が確認され、処方箋医薬品及び一般用医薬品として販売されていることから、臨床試験における本薬の最大濃度は 10% とした。

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 II 相試験（M605106-03 試験）において、プラセボ群、本薬 5% 群及び本薬 10% 群を設定し、主要評価項目である「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」について、本薬 5% 群及び本薬 10% 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（表 8）。一方、有害事象及び副作用の発現割合は本薬 5% 群と比較して本薬 10% 群で高かった（表 9 及び表 10）。当該結果に加え、「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」は本薬 5% 群と本薬 10% 群で同程度であったことを踏まえ、顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした国内第 III 相試験（M605110-05 試験）の用法・用量について、本剤（本薬 5% 製剤）を 1 日 1 回、顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に適量を塗布し、5～10 分後に洗い流すことと設定した。

なお、M605110-05 試験の治験実施計画書では、清潔な顔面に治験薬を塗布するよう被験者に指導する規定であったものの、清潔にするための手段については、特段の規定は設けていなかった。しかしながら、M605110-05 試験の実施設（17 施設）に本剤塗布前の指導状況を聴取した結果、洗顔料等を使用して洗顔後に塗布するよう指導した施設が 10 施設、洗顔料等の有無を問わず洗顔後に塗布するよう指示した施設が 2 施設、入浴後に塗布するよう指導した施設が 1 施設、シート等で汚れや汗を拭きとった後に塗布するよう指導した施設が 1 施設、具体的な指導をしなかった施設が 1 施設、未回答が 2 施設であった。洗顔料等を使用して洗顔後に塗布するよう指導した施設（10 施設〈プラセボ群 80 例、本剤群 74 例〉）の「ベースラインから 12 週後の総皮疹数の減少率」の群間差は、14.05%（プラセボ群 42.98%、本剤群 57.04%）であり、全体集団のプラセボ群と本剤群の群間差（12.05%）と大きく異なる傾向は認められなかったことから、本剤塗布前の洗顔の指導の有無が本剤の有効性に影響を与える可能性は低く、洗顔後に患部に本剤を塗布することを用法・用量で明記することは不要と考える。

以上より、M605110-05 試験で臨床的に意義のある有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性は許容であったこと（7.R.2 参照）から、申請用法・用量は、M605110-05 試験に準じて、本剤を 1 日 1 回、患部に適量を塗布し、5～10 分後に洗い流すことと設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量について、M605110-05 試験での用法・用量に準じて、1 日 1 回、患部に適量を塗布し、5～10 分後に洗い流すことを基本とする考え方は妥当である。ただし、M605106-03 試験では洗顔後に本剤を顔面に塗布するよう指導することとされており、M605110-05 試験ではほとんどの施設（17 施設 248 例中 13 施設 201 例）で洗顔後に本剤を塗布することが指導されていたことを踏まえ、さらに本剤の投与を広く推奨できる部位は顔面であること（7.R.3 参照）や本薬を有効成分とした既承認製剤であるベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%の用法・用量が「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する」とされていることも考慮すると、本剤についても、洗顔後に患部に本剤を塗布することを用法・用量で明記することが適当である。したがって、本剤の用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布し、5～10 分後に洗い流す。」とすることが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

尋常性ざ瘡を有する患者を対象とした臨床試験（M605106-03 試験、M605110-05 試験及び M605110-06 試験）において、死亡に至った有害事象及び重篤な副作用は認められず、確認された副作用も本薬を有効成分とする既承認製剤で報告されている事象と類似していることや本剤の臨床使用時の全身曝露量はベピオゲル 2.5%の使用時の全身曝露量と同程度であったこと（6.R 参照）を踏まえると、実施した臨床試験の範囲では、既承認製剤の使用時と比較して、本剤の使用による新たなリスクは認められていないと考える。また、ベピオゲル 2.5%の製造販売後調査の結果、尋常性ざ瘡患者において製造販売後に認められた有害事象は既知のものであり、新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、尋常性ざ瘡に関する本剤の安全性について、現時点では追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。今後、通常の医薬品安全性監視活動の中で新たな安全性の懸念が生じた場合には、適切に医薬品リスク管理計画を策定し、対応することとする。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績やベピオゲル 2.5%の製造販売後の安全性情報を見る限り、現時点では、本剤の安全性について、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の尋常性ざ瘡に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は尋常性ざ瘡における治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年2月6日

申請品目

[販 売 名] ベピオウォッシュジェル 5%
[一 般 名] 過酸化ベンゾイル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議での議論も踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。また、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

尋常性ざ瘡

[効能・効果に関連する注意]

結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

[用法・用量]

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布し、5～10分後に洗い流す。

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告（１）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した、本申請の承認後、通常の医薬品安全性監視活動の中で本剤の安全性が懸念されるシグナルが認められた場合には、改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

2. 審査報告（１）の修正事項

審査報告（２）作成時に、審査報告（１）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（１）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
13	1	「ベースラインから 12 週後に IGA スコア ¹³⁾ がベースラインから 2 段階以上改善かつ 0 (皮疹なし) 又は 1 (ほぼ皮疹なし) を達成した被験者の割合」は、プラセボ群 8.7% (11/127 例)、本剤群 16.5% (19/117 例) であり、	「ベースラインから 12 週後に IGA スコア ¹³⁾ がベースラインから 2 段階以上改善かつ 0 (皮疹なし) 又は 1 (ほぼ皮疹なし) を達成した被験者の割合」は、プラセボ群 8.7% (11/126 例)、本剤群 16.5% (19/115 例) であり、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

尋常性ざ瘡

[用法・用量]

１日１回、洗顔後、患部に適量を塗布し、５～１０分後に洗い流す。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
<i>C. acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	—
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国際連合食糧農業機関
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's global assessment	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
PT	Preferred term	基本語
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベピオウォッシュゲル 5%
本薬	—	過酸化ベンゾイル