

再審査報告書

平成 30 年 2 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ディフェリンゲル 0.1%
有効成分名	アダパレン
申 請 者 名	ガルデルマ株式会社
承認の 効 能 ・ 効 果	尋常性ざ瘡
承認の 用 法 ・ 用 量	1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。
承認年月日	平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ディフェリンゲル 0.1%（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価することを目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 21 年 9 月から平成 24 年 8 月までの 3 年間に中央登録方式にて実施された。国内 697 施設から 3,982 例の症例が収集された。

特定使用成績調査は、承認時の毒性試験で高用量経口投与時に催奇形性が認められたこと、類薬で精巣毒性が報告されていることから、本剤の使用実態下における妊婦への安全性及び出生児に対する本剤の影響を検討することを目的に、本剤を使用した妊婦、本剤使用中に妊娠した女性、及び男性患者のパートナーの妊娠に関する情報について、副作用・感染症症例報告（自発報告）や本剤の使用成績調査よりレトロスペクティブに実施された。平成 20 年 10 月から平成 27 年 7 月までに国内 6 施設から 6 例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,982 例から、計 993 例（2 回目以降来院しなかった症例 961 例、登録違反 34 例等（重複有り））を除外した 2,989 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 28.8%（861/2,989 例）であった。投与期間や患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 80.7 %（503/623 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は、皮膚乾燥 525 件、皮膚不快感 199 件、紅斑 170 件、そう痒症 115 件であり、承認時までの臨床試験と比べて副作用の種類に明らかな差異はなく、重篤な副作用も認められなかった。未知の副作用は、炎症後色素沈着変化 7 件、血性水疱、肝斑、皮膚囊腫、アトピー性皮膚炎、過角化、酒さ、皮膚びらん、癬痕及び皮膚出血の各 1 件であった。また、接触性皮膚炎は承認時の臨床試験において認められ、

本剤による感作の可能性が否定できないことから、接触性皮膚炎の発現状況を確認したところ、87 例（因果関係なし：7 例）に発現が認められた。いずれもパッチテストは実施されなかったが、接触性皮膚炎を発現した症例のうち、17 例はアレルギー性疾患または湿疹等の皮膚疾患の既往を有していた。アレルギー性皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎については、添付文書の使用上の注意の「2. 副作用」の項に、副作用発現頻度不明として、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎が追記された（平成 26 年 9 月自主改訂）。

なお、安全性解析対象除外例のうち、2 回目以降来院しなかった症例 961 例を除く、32 例中 8 例で副作用が発現した。その内訳は、皮膚乾燥 4 件、接触性皮膚炎及び皮膚刺激の各 2 件、皮膚炎、そう痒症、皮膚不快感及び皮脂欠乏症の各 1 件であった。いずれも非重篤であり既知の事象であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子（性別、年齢、妊娠、入院・外来、罹病期間、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、使用部位、総投与量、使用期間、使用開始時期、投与前片顔皮疹数（非炎症性、炎症性）、先行薬剤の有無、先行治療薬の有無、本剤使用理由、併用薬剤の有無、併用薬剤使用数、併用療法の有無）を検討した結果、性別、年齢、アレルギー歴の有無、使用期間、使用開始時期、併用薬剤の有無、併用薬剤使用数、併用療法の有無について、副作用発現率に有意差が認められた。これらの因子について、申請者は以下のように説明した。

性別について、女性 30.1%（658/2,188 例）、男性 25.3%（203/801 例）で副作用発現率が女性の方が男性よりも高かった。男女別に年齢やアレルギー歴などの主要背景因子別でさらに解析を実施したところ、年齢 28 歳以上、罹病期間の 1 年未満、アレルギー歴「無」、既往歴「無」、総投与量の「15mg 以上 30mg 未満」と「30mg 以上 45mg 未満」、使用期間の「12 週以上 24 週未満」、投与前非炎症性片顔皮疹数の「10 個以上 26 個未満」、投与前炎症性片顔皮疹数の「6 個以上 21 個未満」、先行薬剤「無」、併用薬剤「有」又は併用療法「無」において、いずれも女性の副作用発現率は高かった。これらの要因との関連性については明確にすることはできず、原因を特定することはできなかったが、発現した副作用の種類に明らかな性差は認められなかった。

アレルギー歴の有無について、副作用発現率はアレルギー歴「有」42.3%（41/97 例）、「無」28.2%（792/2,804 例）であり、アレルギー歴「有」の症例の発現率が高かった。97 例のアレルギー歴の内訳は、薬剤 45 例、その他物質 47 例、薬剤及びその他物質によるもの 5 例であったが、特定のアレルギー原因物質との関係は明らかにはできなかった。

使用期間¹については、使用期間「4 週未満」で 38.8%（228/588 例）と他の使用期間の区分と比較して副作用発現率が高かった。また、副作用発現症例 861 例における初発副作用発現までの期間の平均は 26.2 日、中央値は 9.0 日であり、そのうち約 60%に相当する 516 例は使用開始 2 週間以内に発現していた。使用期間において 4 週以上 12 週未満では 25.2%（194/771 例）、12 週以上 24 週未満では 26.4%（174/659 例）、24 週以上 48 週未満では 28.2%（170/602 例）、48 週以上では 25.7%（95/369 例）であった。使用期間で 4 週未満では副作用のため中止した症例が比較的多かったが、4 週以上でも一定の副作用発現頻度があり、期間によらず副作用は発現することを示していた。また、9 月～11 月を秋、12 月～2 月を冬、3 月～5 月を春、6 月～8 月を夏と季節毎に区分し副作用発現率を比較したところ、春 29.2%（214/734 例）、夏 22.1%（79/358 例）、秋 32.8%（208/635 例）、冬 28.5%（360/1,262 例）であり、夏で発現率が最も低かった。使用開始時期別にて、主要背景因

¹ 使用期間の区分：4 週未満、4 週以上 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 48 週未満、48 週以上

子の症例構成比を確認したところ、季節間で大きな偏りは認められなかった。他の季節と比較して夏で副作用発現率が低い傾向がみられたのは、皮膚乾燥及びそう痒症で、気候そのものが皮膚症状の発現に関与した可能性があるとも考えられた。

併用薬剤の有無別について、副作用発現率は、「有」29.8% (776/2,603 例)、「無」22.0% (85/386 例) で、「有」の発現率が高く、併用薬剤数に応じて発現率も増加する傾向がみられた。また、外皮用薬併用時の副作用発現率は、クリンダマイシンリン酸エステル 31.0% (384/1,239 例)、ナジフロキサシン 33.9% (201/593 例) であった。抗生物質製剤併用時（経口剤）では、ドキシサイクリン塩酸塩水和物 33.3% (48/144 例)、ロキシスロマイシン 30.6% (151/493 例)、ミノサイクリン塩酸塩 25.9% (106/410 例)、クラリスロマイシン 23.4% (29/124 例) であった。4 剤以上の薬剤併用では使用上の注意から予測できないものも含め、発現した副作用の種類が多くなり、併用された薬剤の関与も考えられた。

面皰（コメド）²圧出などの併用療法の有無別について、副作用発現率は、「有」34.9% (94/269 例)、「無」28.2% (767/2,719 例) で「有」が高かったが、発現した副作用の種類には差異は認められなかった。併用療法でのケミカルピーリング、光線療法、ピーリング石鹸、刺激性のある化粧品などは、いずれもそれ自体が局所刺激症状の原因となり得るものであり、皮膚刺激に対する注意喚起は必要であり、現行の添付文書で注意喚起をしていることや、患者への説明用資材により情報提供していることから、新たな対応は必要ないと考えている。

以上より、申請者は、本剤の安全性について新たな問題点は認められなかったが、今後の安全対策として、副作用・感染症報告、研究報告等から情報を収集し検討を行い、安全性の確保及び適正使用の推進を図っていくと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 346 例（有効性評価が「判定不能」286 例、適応外部位（顔面以外）使用 54 例、用法用量外使用 10 例（重複有り））を除いた 2,643 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により、使用終了時に総合評価として「著効、有効、無効」の 3 段階で評価された。総合評価が「著効または有効」を効果ありとして算出した場合の有効率は 95.1% (2,514/2,643 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、総投与量、使用期間の有効率に有意差が認められた。総投与量³及び使用期間⁴について、有効率は総投与量「15mg 未満」で 91.3% (910/997 例)、使用期間「4 週未満」89.1% (377/423 例) であり、それぞれ、他の区分の有効率と比較して低かったが、この結果は、承認時の臨床試験の結果と同様であり、臨床試験で得られた知見や現在の添付文書の記載内容と矛盾しないことから、新たな対応は必要ないと、申請者は説明した。

² 毛孔が角栓で詰まり、皮脂が貯留した状態

³ 総投与量の区分：15.0mg 未満、15.0mg 以上 30.0mg 未満、30.0mg 以上 45.0mg 未満、45.0mg 以上 60.0mg 未満、60.0mg 以上

⁴ 使用期間の区分：4 週未満、4 週以上 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 48 週未満、48 週以上

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用例について、本調査において収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性の検討を行った。

小児（16歳未満、最年少8歳）：安全性解析対象症例のうち、小児は663例が収集された。副作用発現率は31.5%（209/663例）、副作用発現件数は308件であった。発現した主な副作用は、皮膚乾燥131件、皮膚不快感47件、紅斑42件であり、未知の副作用は認められず、いずれも非重篤であった。有効性解析対象症例のうち、小児は587例が収集された。総合評価が「著効または有効」と評価された症例の割合は95.7%（562/587例）であり、「無効」と判定された症例の割合は4.3%（25/587例）であった。12歳未満の使用経験については、副作用が26例中3例に発現し、副作用発現率は11.5%（3/26例）となり調査全体の年齢層別（12歳未満、12歳以上36歳未満、36歳以上）で有意差が認められたが、成人と比較して発現率は高くなかった。12歳未満の有効性については、判定不能の1例を除き、25例で総合評価が判定されており、著効15例、有効10例であり、無効の判定は無く、有効率は100%であった。

高齢者（65歳以上）：高齢者は2例が収集され、副作用は認められなかった。また有効性はいずれも著効であった。

36歳以上：尋常性ざ瘡は主に青年期に認められることから、承認時の臨床試験は35歳以下を対象に実施されたが、一般的に35歳以下から疾患が持続している場合もあることから、本調査では36歳以上の症例についても検討された。安全性解析対象症例172例、有効性解析対象症例154例が収集された。副作用発現率は23.3%（40/172例）、副作用発現件数は68件であった。主な副作用は皮膚乾燥23件、皮膚不快感12件、紅斑10件、未知の副作用は皮膚嚢腫1件であり、いずれも非重篤であった。36歳以上の有効性解析対象症例は154例が収集され、総合評価「著効又は有効」と評価された割合は96.1%（148/154例）、「無効」と判定された症例の割合は、3.9%（6/154例）であった。

妊産婦：本剤使用開始時の妊娠2例（男性患者のパートナーの妊娠1例を含む）、使用中に妊娠判明の7例が収集された。このうち2例に副作用が認められた。1例に皮膚乾燥、1例に皮膚乾燥、皮膚不快感及び掻痒症が認められたが、いずれも軽快している。分娩後の調査が可能であった1例については、正常児を分娩した。

腎機能障害患者：安全性解析対象症例のうち、腎機能障害を有する患者は3例が収集された。いずれの症例においても副作用は発現しなかった。また、3例の有効性は、いずれも「著効または有効」であった。

肝機能障害患者：肝機能障害を有する患者は収集されなかった。

長期使用（12ヶ月以上（48週以上と定義））：安全性解析対象症例のうち、長期使用症例は369例が収集され、副作用発現率は25.7%（95/369例）であった。48週未満の使用例における29.2%（766/2,620例）と比較し、ほぼ同程度であった。主な副作用は皮膚乾燥56件、皮膚不快感24件、紅斑19件であり、48週未満の使用例と同様の発現傾向を示し、長期間投与による影響は認めら

れなかった。

未知の副作用は肝斑 1 件、炎症後色素沈着変化 1 件であった。また、長期使用で副作用が発現した 95 例における初発副作用発現までの期間の平均は 4.7 日、中央値は 1.0 日であり、そのうち 50 例は使用開始 2 週間以内に発現した。17 例は 64 日以上経過後に初発副作用が発現し、その内訳は、皮膚乾燥 7 件、紅斑、皮膚不快感、乾皮症及び湿疹各 2 件、皮膚刺激、皮脂欠乏症、皮膚欠乏性湿疹及びそう痒症及び肝斑各 1 件であった。長期使用した症例の有効性解析対象症例は 377 例であり、使用終了時の総合評価が「著効または有効」と評価された症例の割合は 98.1% (370/377 例) であり、「無効」と判定された症例の割合は 1.9% (7/377 例) であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、本剤の安全性について特記すべき事項は認められず、新たな適正使用等の確保措置は不要と考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。なお、36 歳以上の症例の収集状況を踏まえ、添付文書の「その他の注意」の項における「国内において、36 歳以上の患者に対する使用経験がない」は削除することが適切と判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査において、妊婦等への本剤の影響を検討するため妊娠時の調査票は 6 例、出産時の調査票は 4 例が収集された。収集した妊娠時の調査票 6 例はすべて本剤を使用した女性患者での妊娠例であり、男性患者の女性パートナーの妊娠に関する情報は収集されなかった。

出産時の調査票を収集できた 4 症例は妊娠判明とともに本剤を中止しているが、各症例の本剤使用期間は、2 症例（妊娠週 4 週及び 9 週）は 12 日間及び 30 日間使用、1 症例（妊娠前から妊娠 16 週）は約 6 ヶ月間継続使用、1 症例（妊娠週 36 週）は 12 日間使用であった。これら 4 症例の出産時の妊娠週齢は 36 週から 40 週であった。また分娩様式は、自然分娩が 2 症例、帝王切開が 1 症例で、残り 1 名は不明であったが、4 症例とも正常児を出産したことが確認されている。なお、妊娠時の調査票を収集した 6 症例とも妊娠期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

以上より、申請者は本剤が使用された妊婦、本剤使用中に妊娠した女性及びその出生児における本剤の安全性について、特記すべき事項は認められず、本剤の添付文書の禁忌として妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を使用しないよう注意喚起していることから、引き続き注意喚起に努めることとし、新たな適正使用等の確保措置は不要と考えていると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査における安全性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 5 例 8 件であり、感染症報告はなかった。このうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は 3 例 4 件であり、3 例はすべて自発報告であった。副作用の内訳は、切迫流産 1 件、妊娠時出血 1 件、自然流産 1 件及び皮膚色素脱失 1 件であった。いずれの副作用も集積件数が 1 件であり、本剤投与との因果関係が明確ではないことから、申請

者は、これらの副作用については引き続き同様の副作用情報の収集に努め、必要と判断した場合には添付文書改訂を含む安全対策を講じると説明した。なお、妊婦等への本剤使用の禁忌は、添付文書及び患者説明文書により注意喚起しており、引き続き適正使用に努めると、申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用によって考えられる副作用の収集はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 7 月時点で、米国など 83 カ国で承認され市販されている。再審査期間中に承認後に報告すべき国内措置報告及び外国措置報告はなかった。

7. 研究報告

本剤の安全性及び有効性に関する報告について、報告すべきものはなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上