

再審査報告書

令和 7 年 1 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベピオゲル 2.5% ② ベピオローション 2.5%
有 効 成 分 名	過酸化ベンゾイル
申 請 者 名	マルホ株式会社
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	① 平成 26 年 12 月 26 日 ② 令和 4 年 12 月 1 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（令和 4 年 12 月 1 日～令和 4 年 12 月 25 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・皮膚刺激症状	・全身性の過敏反応	・使用実態下における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期の有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査	・特定使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期投与）	
目的	尋常性ざ瘡に対してベピオゲル 2.5%を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・皮膚刺激症状 <重要な潜在的リスク> ・全身性の過敏反応 <重要な不足情報> ・使用実態下における長期の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	・尋常性ざ瘡に対してベピオゲル 2.5%を使用した患者 ・ベピオゲル 2.5%使用開始時の炎症性皮疹数が全顔 11 個以上の患者 ・QOL アンケート（ベピオゲル 2.5%使用開始時、3 カ月後、12 カ月後）実施を承諾済の患者
実施期間	平成 27 年 7 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	使用終了・中止・休薬の有無に関わらず、ベピオゲル 2.5%使用開始から 12 カ月間
実施施設数	245 施設
収集症例数	1,436 例
安全性解析対象症例数	1,109 例※
有効性解析対象症例数	1,104 例
備考	※使用開始後の観察がない 259 例、調査票入手後に登録違反が発覚した 92 例、契約違反 10 例が除外された。うち 8 例に副作用（適用部位紅斑 3 例、適用部位刺激感 3 例、適用部位疼痛 2 例等）が認められた。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,109 例のうち 169 例に副作用が認められ、発現した副作用は、適用部位紅斑 59 例、適用部位刺激感 49 例、接触皮膚炎 30 例等であった。副作用発現割合は 15.2% (169/1,109 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 43.7% (190/435 例) を上回らなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであり、承認時までのそれら関連副作用の発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,109 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
皮膚刺激症状 ^{※1}	1 (0.1%)	168 (15.1%)
重要な潜在的リスク		
全身の過敏反応 ^{※2}	0	0

MedDRA/J version (23.0)

下記において、MedDRA 標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」、下層語を「LLT」とする。

※1：PT；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、皮膚滲出液に該当する事象。

※2：SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）、「ショック」（狭域）、「血管浮腫」（狭域）に包含される PT 又は LLT。ただし、「アナフィラキシー反応」については、発現する PT が以下のいずれかに該当する場合とする。

- ・SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に包含される PT 又は LLT が発現
- ・PTB（上気道／呼吸性に関する PT）と PTC（血管浮腫／蕁麻疹／そう痒症／潮紅に関する PT）が発現
- ・PTD（心血管性／低血圧に関する PT）及び PTB 又は PTC が発現

重要な不足情報に関して、長期投与²⁾が行われた症例における副作用発現状況は表 5 のとおりであり、投与期間別の副作用発現状況に問題は認められず、投与の長期化に伴い特徴的な副作用が発現する傾向も認められなかった。

また、承認時に製造販売後調査で収集することとなっていたアダパレン外用剤及びその他の既存薬との併用例、12 歳未満、50 歳以上の使用例、適用部位別の安全性については表 5 のとおりであった。

表 5 その他の安全性検討項目毎の副作用発現状況

安全性解析対象		1,109 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
投与期間	1 週未満	1,109	55 (5.0)
	1 週以上 2 週未満	1,107	32 (2.9)

¹⁾ ベピオゲル 2.5%承認時の第Ⅱ／Ⅲ相試験、第Ⅲ相試験の併合

²⁾ 3 カ月超 12 カ月までを長期投与と定義した。

	2 週以上 4 週未満		1,083	36 (3.3)
	4 週以上 3 カ月未満		1,008	34 (3.4)
	3 カ月以上 6 カ月未満		818	14 (1.7)
	6 カ月以上 9 カ月未満		656	7 (1.1)
	9 カ月以上 12 カ月未満		575	3 (0.5)
	12 カ月以上		366	0
併用薬（外用薬）				
	無		382	26 (6.8)
	有		727	143 (19.7)
	アダパレン外用	無	1,036	158 (15.3)
		有	73	11 (15.1)
	保湿剤	無	774	81 (10.5)
		有	335	88 (26.3)
	克林ダマイシン外用	無	909	138 (15.2)
		有	200	31 (15.5)
	ナジフロキサシン外用	無	974	140 (14.4)
		有	135	29 (21.5)
	オゼノキサシン外用	無	963	146 (15.2)
		有	146	23 (15.8)
年齢	12 歳未満		25	0
	50 歳以上		6	0
適用部位	顔面（顔面以外との重複あり）		1,108	169 (15.3)
	顔面以外		93	12 (12.9)

併用薬

保湿剤又はナジフロキサシン外用の併用群で副作用発現割合が高かった。保湿剤の主な処方目的は有害事象予防であることから、保湿剤併用患者で副作用発現が多かった理由は、当該患者集団が皮膚刺激症状等の副作用が発現しやすいと医師が判断した集団であったことによると考えた。ナジフロキサシン外用は、表 5 の解析では副作用発現日以降に併用された症例が含まれるため、ナジフロキサシン併用を副作用発現日前日まで、副作用非発現症例では観察期間中に投与された症例とした場合の副作用発現割合を比較したところ、併用なし 14.8% (144/976 例)、併用あり 18.8% (25/133 例) であり、ナジフロキサシン外用の併用有無で大きく異ならなかった。

適用部位

適用部位の違い（顔面と顔面以外）で副作用発現割合が大きく異なることはなく、顔面以外に使用した場合に発現した副作用についても、顔面に適用した症例で認められる適用部位の皮膚刺激症状であった。

12 歳未満又は 50 歳以上

該当症例が少なく、副作用発現状況の検討は困難であるが、該当症例では特定使用成績調査において副作用は認められなかった。

以上のことから、いずれの患者の安全性評価においても新たな問題は認められず、追加の注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は7例8件、予測できない重篤な副作用は21例24件、予測できない非重篤な副作用は270例314件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上収集された副作用の内訳は表6のとおりであった。「使用上の注意」の改訂等の必要性を検討した結果、本剤との関連性が高い症例の集積状況を考慮し、再審査申請後、「その他の副作用」にびらん、呼吸困難感を追記し、また、既に注意喚起している「接触皮膚炎」にアレルギー性接触皮膚炎が含まれる旨を追記した（令和6年7月）。その他の副作用については、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では新たな安全対策は不要と判断した。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	289	338	21	24	270	314
免疫系障害	6	6	4	4	2	2
アナフィラキシー反応	5	5	4	4	1	1
神経系障害	9	10	0	0	9	10
頭痛	6	7	0	0	6	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	11	4	4	5	7
呼吸困難	6	6	4	4	2	2
皮膚および皮下組織障害	155	164	10	10	146	154
ざ瘡	22	22	0	0	22	22
接触皮膚炎*	13	13	9	9	4	4
湿疹*	5	5	0	0	5	5
毛髪変色	8	8	0	0	8	8
光線過敏性反応	5	5	0	0	5	5
そう痒症*	6	6	0	0	6	6
皮膚色素脱失	34	34	0	0	34	34
日光皮膚炎	6	6	0	0	6	6
蕁麻疹*	5	5	1	1	4	4
皮膚のつっぱり感	9	9	0	0	9	9
色素沈着障害	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	99	110	3	5	96	105
適用部位発疹	5	6	0	0	5	6
発熱	6	6	0	0	6	6
適用部位変色	34	34	0	0	34	34
滲出液	7	7	0	0	7	7
適用部位びらん	18	18	1	1	17	17
傷害、中毒および処置合併症	5	5	0	0	5	5
瘢痕	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version 25.1

※「使用上の注意」に記載しているが、症状が全身に及んだ、塗布部位以外に症状が発現した、本剤の塗布終了後に期間を空けて発現した等、添付文書の記載内容と一致しないことから、予測できない副作用とした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象 1,104 症例のうち、ベピオゲル 2.5%を顔面に適用した 1,103 症例における投与開始後の顔面の皮疹数の推移は表 7 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）での 12 週間までの投与期間における最終評価時の減少率（中央値）（対治療開始日）は炎症性皮疹が 72.7%、非炎症性皮疹が 56.5%であり、特定使用成績調査における皮疹数の減少率³⁾（投与開始 3 カ月後の中央値は、炎症性皮疹 75.0%及び非炎症性皮疹 60.0%）は承認時までの成績と大きく異ならず、皮疹数は投与開始 4 カ月後まで経時的に減少し、以降 12 カ月まで維持されていた。また、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、既存薬との併用例、12 歳未満、50 歳以上、適用部位別の改善率⁴⁾は表 8 のとおりであり、それぞれの背景の違いにより有効性は大きく異ならなかった。

以上の検討から、使用実態下での長期投与の有効性を含め、現時点で本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 7 ベピオゲル 2.5%投与開始後の顔面の皮疹数の推移

評価時期	炎症性皮疹				非炎症性皮疹			
	症例数	皮疹数	減少数	減少率	症例数*	皮疹数	減少数	減少率
投与開始時	1,103	22.1±14.4			1,103	21.0±20.1		
1 週間後	237	17.5±15.0	6.9±8.0	30.4±25.4	237 (223)	19.9±18.5	4.1±8.2	9.5±57.6
2 週間後	355	13.8±11.9	9.5±10.2	42.4±30.5	355 (342)	17.3±18.3	6.1±9.9	23.4±28.5
1 カ月後	669	11.3±11.0	11.9±10.8	52.2±30.6	669 (635)	13.4±13.0	8.8±12.6	34.3±44.2
2 カ月後	513	9.1±9.4	14.7±11.7	61.6±28.6	513 (482)	11.1±11.2	12.0±15.4	47.8±32.5
3 カ月後	621	6.7±7.4	15.4±11.8	70.0±26.4	621 (593)	9.1±12.2	13.4±15.8	53.1±49.3
4 カ月後	278	6.6±7.5	19.4±15.5	73.5±26.5	278 (268)	9.2±10.6	17.3±20.1	57.4±78.2
6 カ月後	222	5.4±6.0	19.4±15.4	77.1±21.5	222 (211)	7.5±8.5	14.7±18.6	53.2±65.7
9 カ月後	171	5.3±7.3	18.9±14.5	77.5±22.5	171 (163)	6.8±12.0	18.5±18.6	64.9±56.5
12 カ月後	305	4.4±6.2	19.8±15.6	81.2±21.2	305 (289)	6.4±7.9	17.5±19.1	66.0±46.5
最終評価時	1,071	6.4±8.6	15.8±13.3	70.8±30.5	1,071 (1,006)	8.2±12.6	12.9±16.4	54.9±60.3

皮疹数、減少数及び減少率は平均値±標準偏差で示す。

※（ ）内は減少率の算出に使用した、投与開始時に非炎症性皮疹が 0 の症例を除いた例数

表 8 有効性検討事項別の改善率

有効性解析対象		1,104 例	
検討事項		症例数	改善症例数（改善率）
併用薬	無	279	206 (73.8)
	有	825	582 (70.5)
	アダパレン外用	無	1,035
		有	69
	保湿剤	無	769
		有	335
	クリンダマイシン外用	無	904
		有	200
	ナジフロキサシン外用	無	969
		有	135
	オゼノキサシン外用	無	962
		有	142

³⁾（投与開始時の皮疹数－評価時期の皮疹数）／投与開始時の皮疹数×100

⁴⁾ 担当医師が患者の臨床症状を「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 6 段階で評価し、著明改善又は改善と判定した症例を改善例とした割合（%）

年齢	12 歳未満	25	19 (76.0)
	50 歳以上	6	6 (100)
適用 部位	顔面	1,103	788 (71.4)
	顔面以外	92	59 (64.1)

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件であり、研究報告はなかった（表 9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、再審査申請後の過酸化ベンゾイル製品中のベンゼン検出に関する報告⁵⁾を受け、承認された貯法で保管された本剤中のベンゼン濃度が許容限度値未満⁶⁾であることを確認し、保管方法及び有効期限の遵守を促す資材の改訂を行った（令和 6 年 11 月）。

表 9 措置報告の概要

措置報告	① ニュージーランド規制当局が発行する Prescribe Update への、平成 26 年 6 月の米国食品医薬品局（FDA）の報告を引用した、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含有する外用ざ瘡治療薬の重篤な過敏反応に関する注意喚起の掲載。当該 FDA 報告を受けたカナダ規制当局の安全性レビューの結果に基づく、添付文書改訂の発表（計 2 件：ニュージーランド；平成 27 年 3 月、カナダ；平成 27 年 12 月）。 ② 過酸化ベンゾイル含有製剤の米国添付文書の改訂（「禁忌」、「警告及び使用上の注意」への過敏症関連の記載追加）（米国；令和 4 年 5 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

⁵⁾ 米国に流通する過酸化ベンゾイル含有製品を 37 度以上で処置した試験において、許容限度値以上のベンゼンが検出された。

⁶⁾ 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）に基づき、発がんリスクを評価した。