

再審査報告書

令和7年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名 | エピデュオゲル |
| 有 効 成 分 名 | アダパレン／過酸化ベンゾイル |
| 申 請 者 名 | マルホ株式会社 ^{※1} |
| 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28年7月4日 |
| 再 審 査 期 間 | 残余期間 ^{※2} （平成28年7月4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 | ※1：平成29年8月1日付けで、医薬品製造販売承認を取得したガルデルマ株式会社から承継された。 ※2：過酸化ベンゾイルを含有する「ベピオゲル2.5%」の再審査期間の残余期間とされた。 |

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たことから、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

エピデュオゲル（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 |
| <ul style="list-style-type: none"> 皮膚刺激症状 | <ul style="list-style-type: none"> 全身性の過敏反応 重症皮膚副作用 | <ul style="list-style-type: none"> 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での有効性 | | |

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 |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 | <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | <p>尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した患者での使用実態下における安全性及び有効性を把握し、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 未知の副作用及び使用実態下における副作用発現状況（特に皮膚刺激症状、全身性の過敏反応及びアレルギー性皮膚炎を含むアレルギー性疾患、重症皮膚副作用の発現状況） 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 |
| 安全性検討事項 | 皮膚刺激症状、全身性の過敏反応、重症皮膚副作用 |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下での有効性 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | <p>顔面の尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した患者 除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の禁忌（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人）に該当する患者 本剤の使用経験のある患者 |
| 実施期間 | 平成29年8月～令和3年2月 |
| 目標症例数 | 1,000例 |
| 観察期間 | 本剤使用開始から12カ月間とする。ただし、本剤の使用を中止した場合は、その時点で観察を終了した。 |
| 実施施設数 | 227施設 |
| 収集症例数 | 1,394例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,128例※ |
| 有効性解析対象症例数 | 1,117例 |
| 備考 | ※調査票回収例から、調査票入手後に登録違反が判明した16例、使用開始後の観察がない254例が除外された。うち3例に副作用（適用部位乾燥3件、適用部位紅斑2件等）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 1,128 例のうち 191 例 (16.9%) に副作用が認められ、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験 : 27123 試験と 27125 試験の併合) における副作用発現割合 10.8% (70/648 例) を上回った。主な副作用は、適用部位紅斑 5.4% (61 例)、適用部位刺激感 3.6% (41 例)、適用部位乾燥 3.4% (38 例)、接触皮膚炎 3.0% (34 例)、適用部位そう痒感 1.2% (14 例) 等であった。

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 のとおりであった。特定使用成績調査で認められた副作用のうち、色素沈着障害の 1 例を除く全ての副作用が「皮膚刺激症状」に該当し、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べて、発現割合が高い傾向が認められた。国内第Ⅲ相試験 (27123 試験及び 27125 試験の併合 : 症例数 648 例) では、ベースラインからの局所刺激性の徴候/症状 (紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感/灼熱感) をそれぞれ 4 段階のスコアで評価し、ベースライン時からの悪化が認められた被験者の割合は、紅斑 49.7% (322 例)、落屑 60.5% (392 例)、皮膚乾燥 69.8% (452 例)、そう痒感 42.1% (273 例)、刺痛感/灼熱感 81.5% (528 例) であったが、そのうち本剤の減量・中止、加療 (保湿剤を除く) を行った場合のみを有害事象として扱った結果、本剤との因果関係が否定できないと判断された副作用の発現割合は、皮膚刺激が 8.0% (52 例)、皮膚疼痛 0.9% (6 例)、紅斑 0.3% (2 例)、皮膚剥脱 0.2% (1 例) となった。特定使用成績調査では、本剤の減量・中止、加療に関わらず局所刺激性の徴候/症状を有害事象・副作用として扱ったことから、副作用の発現割合が高くなったと考える。また、特定使用成績調査における紅斑の発現割合 (紅斑 0.1%、適用部位紅斑 5.4%) は承認時までの臨床試験における紅斑の発現割合 (0.3%) よりも明らかに高かった。当該発現割合の差については、臨床試験では特定使用成績調査とは異なり、徴候/症状又は検査値異常ではなく可能な限り診断名 (紅斑ではなく、接触皮膚炎等) で報告することを原則としていたため、紅斑としての報告が少なかったことも影響したものと考えた。

承認時に製造販売後調査で収集することとされた、長期投与症例、12 歳未満の症例での副作用発現状況は表 5 のとおりであった。長期投与症例について、投与期間別の副作用発現状況に問題はなく、割合が増加する傾向は認められず、発現する副作用の種類についても承認時までの臨床試験と差は認められなかった。承認時までの臨床試験で検討されていなかった 12 歳未満の症例については、症例数が少なく検討は困難であるが、該当症例で発現した副作用の種類 (適用部位刺激感、適用部位紅斑) は 12 歳以上の症例と異ならず、その転帰は回復であった。

また、安全性に影響を与える、臨床的に意味のある要因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 | 1,128 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} | 0 | 190 (16.8%) |
| 重要な潜在的リスク | | |
| 全身性の過敏反応 ^{*2} | 0 | 0 |
| 重症皮膚副作用 ^{*3} | 0 | 3 (0.3%) |

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。 MedDRA/J version (23.1)

※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

※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

※3：SMQ「重症皮膚副作用」（広域）に包含されるPT

表5 その他の安全性検討事項別の副作用発現状況

| 安全性解析対象 | | 1,128 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 | 1,128 | 64 (5.7) |
| | 1 週以上 2 週未満 | 1,128 | 43 (3.8) |
| | 2 週以上 4 週未満 | 1,128 | 33 (2.9) |
| | 4 週以上 3 カ月未満 | 1,073 | 41 (3.8) |
| | 3 カ月以上 6 カ月未満 | 730 | 11 (1.5) |
| | 6 カ月以上 9 カ月未満 | 486 | 2 (0.4) |
| | 9 カ月以上 12 カ月未満 | 396 | 2 (0.5) |
| | 12 カ月以上 | 302 | 0 |
| 年齢 | 12 歳未満 | 7 | 2 (28.6) |
| | 12 歳以上 | 1,121 | 189 (16.9) |

以上の検討から、安全性評価において新たな問題は認められず、現時点で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なく、予測できない重篤な副作用は2例4件、予測できない非重篤な副作用は37例40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2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。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で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 | 38 | 44 | 2 | 4 | 37 | 40 |
| 血管障害 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 潮紅 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18 | 18 | 0 | 0 | 18 | 18 |
| 皮膚色素脱失 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 皮膚のつっぱり感 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 色素沈着障害 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 | 14 | 1 | 1 | 12 | 13 |
| 適用部位変色 | 8 | 9 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| 滲出液 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |

MedDRA/J version 25.1

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 1,117 症例のうち、皮疹数についての評価が行われた症例における皮疹数の推移は表 7 のとおりであった。患者背景の違い等から直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相：27123 試験）の主要評価項目である投与開始 12 週目の総皮疹数の減少率¹⁾の中央値は 82.7%（平均値 77.3%）であり、特定使用成績調査の投与開始 3 カ月後の減少割合の中央値 71.4%と大きく異ならなかった。承認時に製造販売後調査で収集することとされた、長期投与時、投与開始時の重症度別、前治療の有無別、保湿剤の併用の有無別、12 歳未満の改善²⁾割合は表 8 のとおりであり、投与期間が長いほど、また、投与開始時の重症度が高いほど改善割合は高かった。前治療については、外用過酸化ベンゾイル又はアダパレン製剤の前治療ありの集団では、前治療なしの集団と比較して改善割合が低かったが、これらの前治療の使用終了理由の多くが「効果不十分」である難治例であったこと、また、前治療ありの集団は前治療なしの集団と比較して軽症例が多かった（前治療なし集団：軽症 12.9%（50/387 例）、前治療あり集団：軽症 21.9%（160/730 例））ことが改善割合の低下につながったと考えた。その他の前治療及び保湿剤の併用症例では非該当症例と大きく異ならなかった。12 歳未満の患者は該当症例が少ないが、全体と比較して改善割合は大きく異ならなかった。

また、有効性に影響を与える、臨床的に意味のある要因は認められなかった。

¹⁾ 算出方法は減少割合と同じ。

²⁾ 医師が、全般改善度として顔面の臨床症状を本剤使用開始時と比較して「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 6 段階で判定し、最終評価時に「著明改善」又は「改善」と判定された症例を「改善例」とする。

表 7 本剤投与開始後の皮疹数の推移

| 評価時期 | 炎症性皮疹 | | | 非炎症性皮疹 | | |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 皮疹数 | 減少数 | 減少割合※ | 皮疹数 | 減少数 | 減少割合※ |
| 投与開始時 | 20.8±20.5 (1,112) | | | 21.1±22.2 (1,112) | | |
| 1週間後 | 15.2±13.3 (195) | 8.2±14.7 (194) | 31.3±32.2 (194) | 18.1±18.8 (195) | 4.2±12.0 (194) | 15.7±31.5 (179) |
| 2週間後 | 14.7±16.6 (324) | 9.7±15.0 (323) | 38.6±29.5 (322) | 16.9±18.0 (324) | 5.1±10.0 (323) | 21.1±42.5 (301) |
| 1カ月後 | 10.7±11.4 (724) | 11.1±15.3 (720) | 47.7±41.6 (714) | 14.4±17.3 (724) | 8.2±13.2 (720) | 33.0±49.6 (679) |
| 2カ月後 | 7.9±8.8 (586) | 14.2±18.7 (583) | 57.9±41.7 (575) | 10.9±13.4 (586) | 11.4±16.2 (583) | 48.1±43.2 (551) |
| 3カ月後 | 6.0±7.0 (580) | 17.4±20.8 (577) | 68.5±35.5 (575) | 9.3±11.9 (580) | 14.8±19.0 (577) | 57.1±48.6 (544) |
| 4カ月後 | 5.6±7.5 (290) | 18.4±21.4 (290) | 69.7±57.0 (288) | 8.2±10.3 (290) | 16.6±22.0 (290) | 61.6±43.1 (278) |
| 6カ月後 | 5.7±7.4 (242) | 21.5±25.3 (242) | 72.6±34.6 (241) | 8.0±9.5 (242) | 19.1±22.6 (242) | 65.6±35.3 (233) |
| 9カ月後 | 4.8±5.6 (181) | 22.3±24.5 (181) | 75.4±31.2 (180) | 7.3±10.0 (181) | 18.8±24.9 (181) | 66.1±43.4 (169) |
| 12カ月後 | 4.4±9.4 (223) | 23.5±24.8 (222) | 80.3±24.6 (220) | 6.2±9.5 (223) | 20.8±24.2 (222) | 73.1±33.9 (213) |
| 最終評価時 | 5.8±8.7 (1,099) | 15.0±18.5 (1,094) | 65.2±43.4 (1,084) | 8.0±11.8 (1,099) | 13.1±18.1 (1,094) | 54.9±55.6 (1,027) |

皮疹数(個)、減少数(個)及び減少割合(%)は平均値±標準偏差で示す。()内は評価症例数を示す。

※減少割合=(本剤投与開始時の皮疹数-評価時期別の皮疹数)÷本剤投与開始時×100

本剤使用開始時の皮疹数が0の症例は対象外

表 8 その他の有効性検討事項別の改善割合

| 有効性解析対象 | | 1,117例 | | |
|----------------------------------|--------------|--------|---------------|-----------|
| 検討事項 | | 症例数 | 改善症例数(改善例割合%) | |
| 投与期間 | 30日未満 | 156 | 59(37.8) | |
| | 30日以上90日未満 | 286 | 168(58.7) | |
| | 90日以上180日未満 | 205 | 161(78.5) | |
| | 180日以上360日未満 | 260 | 216(83.1) | |
| | 360日以上 | 210 | 181(86.2) | |
| 投与開始前 の重症度* | 軽症 | 210 | 134(63.8) | |
| | 中等症 | 700 | 493(70.4) | |
| | 重症 | 184 | 137(74.5) | |
| | 最重症 | 23 | 21(91.3) | |
| 前治療 | | | | |
| 無 | | 294 | 217(73.8) | |
| 有 | | 823 | 568(69.0) | |
| 過酸化ベンゾイル又はアダパレン含 有外用薬(配合剤を含む) | | 無 | 387 | 290(74.9) |
| | | 有 | 730 | 495(67.8) |
| 外用抗菌薬 | | 無 | 661 | 469(71.0) |
| | | 有 | 456 | 316(69.3) |
| 内服抗菌薬 | | 無 | 720 | 499(69.3) |
| | | 有 | 397 | 286(72.0) |
| 保湿剤の併用 | | 無 | 728 | 504(69.2) |
| | | 有 | 389 | 281(72.2) |
| 年齢 | 12歳未満 | 7 | 5(71.4) | |
| | 12歳以上 | 1,110 | 780(70.3) | |

※重症度は尋常性ざ瘡治療ガイドライン(日皮会誌 2017;127:1261-302)の重症度分類に基づき、炎症性皮疹の数(片顔)に応じて、4段階(軽症:5個以下、中等症:6~20個、重症:21~50個、最重症:51個以上)で評価した。

以上の検討から、本剤の使用実態下の有効性について、特段の問題はないと考えた。

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 6 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要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、再審査申請後において、海外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³⁾を受け、承認された貯法下で保管された有効期間内の本剤中のベンゼン濃度が許容限度値未満⁴⁾であり、保管期間の異なる製剤間で本剤中のベンゼン濃度に明らかな増加傾向は認められないことを確認した。したがって、本剤の貯法及び有効期間が遵守される場合には、本剤中のベンゼンによる発がんリスクは無視できる程度⁴⁾であると判断した。本剤の保管方法及び有効期限の徹底については各種資材等を改訂（令和 6 年 11 月）の上、注意喚起を実施しており、引き続き注意喚起を継続する。

表 9 措置報告の概要

| | |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 措置報告 | <ul style="list-style-type: none">① 欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会が、EMA のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）によるレチノイド含有製剤における妊娠回避及び神経精神障害リスクの勧告を支持し、欧州及びカナダにおいて妊娠中又は妊娠計画中の女性への使用が禁忌とされた（計 3 件：英国、カナダ；平成 30 年 3 月～9 月）。② EMA の PRAC による、アダパレン含有製剤の欧州製品概要（SmPC）及び添付文書の改訂（適用部位熱傷、色素沈着障害、アナフィラキシー、血管浮腫に関する記載の更新）勧告（オランダ；令和元年 5 月）③ 過酸化ベンゾイル含有製剤の米国添付文書の改訂（過敏症関連の内容の追加）（米国；令和 4 年 5 月）④ アダパレン含有製剤の米国添付文書の改訂（有効成分及び賦形剤に対するアナフィラキシーを含む過敏症関連注意の追記）（米国；令和 4 年 9 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たことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

³⁾ 米国に流通する過酸化ベンゾイル含有製品を 37℃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。

⁴⁾ 「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）