エピデュオ®ゲルに関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、マルホ株式会社に帰属する。

マルホ株式会社

エピデュオ®ゲル
再審査資料
1. 資料概要

マルホ株式会社

1. 資料概要 3
1.1 再審査申請品目の概要 3
1.2 承認時の状況 4
1.2.1 作用機序及び薬効薬理 4
1.2.2 薬物動態 4
1.2.3 臨床試験成績の概要 5
1.2.4 承認条件 6
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯 7
1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 7
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯 7
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 7
1.3.4 国内における使用状況 7
1.3.5 外国における承認、販売状況 8
1.4 安全性に関する検討 9
1.4.1 副作用・感染症発現状況 9
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 15
1.4.3 安全性に関する措置 32
1.4.4 安全性に関する研究報告 33
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 33
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 35
1.4.7 その他の安全性に関する事項 35
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 37
1.5 有効性に関する検討 41
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 41
1.5.2 有効性に関する措置 57
1.5.3 有効性に関する研究報告 57
1.5.4 その他の有効性に関する事項 57
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 58
1.6 総合評価 60
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 60
1.6.2 承認条件の見直しの要否 60
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 60
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 61
1.7 引用文献の一覧 62

1. 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

本再審査申請品目の概要を別紙様式1に示した。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

エピデュオゲル（以下、本剤）は作用機序が異なり、それぞれ相補的に作用する二つの有効成分（アダパレン、過酸化ベンゾイル）[1)]を含有する配合剤である。

1.2.1.1.1 アダパレン

アダパレンはレチノイン酸受容体に結合し、遺伝子転写促進化を誘導することによりレチノイド様作用を示す[2),3)]。

1.2.1.1.2 過酸化ベンゾイル

（1）抗菌作用

過酸化ベンゾイルは強力な酸化剤であり、分解により生じたフリーラジカル（酸化ベンゾイルラジカルやフェニルラジカルなど）が細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して[4)~7)]、アクネ菌や黄色ブドウ球菌などに対する抗菌作用を示す。

（2）角層剥離作用

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルが、角層中デスモソームの増加を是正することにより、角質細胞同士の結合が弛み、角層剥離が促進される[5),8)]。

1.2.1.2 薬理作用

1.2.1.2.1 アダパレン

（1）角化細胞分化抑制作用

アダパレンは表皮角化細胞の分化を抑制した[9)]（*in vitro*）。

1.2.1.2.2 過酸化ベンゾイル

（1）抗菌作用

過酸化ベンゾイルはその酸化作用による広い抗菌活性を有し、特にアクネ菌に対して高い抗菌作用を示す[10)]（*in vitro*）。

（2）角層剥離作用

実験的ウサギ面皰モデルにおいて、過酸化ベンゾイルは角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の角層肥厚を改善する[8)]。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤1 gを1日1回、5日間反復塗布した時、10例中2例でアダパレンは5日目に定量限界（0.10 ng/mL）を上回り、そのうち最高血中濃度は0.16 ng/mLであった。過酸化ベンゾイルは皮膚において速やかに安息香酸に分解される。10例中8例で反復塗布により定量可能な安息香酸が検出され（定量限界:20 ng/mL）、そのうち最高血中濃度は27 ng/mLであった。全身への蓄積は認められず、アダパレンは安息香酸の全身曝露量に影響を及ぼさなかった[11)]。

1.2.2.2 吸収

1.2.2.2.1 全層ヒト皮膚における皮膚透過性

オープンガラス拡散セルに装着した全層ヒト皮膚に本剤、アダパレン0.1%ゲル、ディフェリン（アダパレン）ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル又はCutacnyl（過酸化ベンゾイル）ゲルを10 mg/cm^{2}の用量で非閉塞で16時間塗布した。アダパレンは主として表皮に分布し、わずかながら真皮にも到達した。皮膚を介してレセプター液に吸収されたアダパレン濃度は定量限界未満（1 ng/mL未満）であった。過酸化ベンゾイルの透過性の検討では安息香酸の濃度を測定した。すべての皮膚コンパートメントで定量可能な過酸化ベンゾイルが検出された[12]（*in vitro*）。

1.2.2.3 分布

1.2.2.3.1 アダパレン

ラットに^{14}C標識体を単回塗布後の皮膚組織内放射能分布は角質層で最高レベルであり、次に毛包周囲の表皮層に検出された。真皮及び皮下組織への分布は認められなかった[13]。ラットに^{14}C標識体を単回塗布後の組織内放射能濃度は、投与部位皮膚、非投与部位皮膚及び消化管を除き、ほとんどの組織、測定時点において検出限界未満であった[14]。ラットに^{14}C標識体を21日間反復塗布した時、投与部位及び非投与部位の皮膚、消化管並びに副腎（特に皮質部）で雌雄とも高く、雌では胸腺及び卵巣でも高かった。投与後、大部分の組織では放射能は時間と共に減少したが、卵巣と胸腺における減少は緩徐であった[14]。

1.2.2.3.2 過酸化ベンゾイル

ヒト正常皮膚を用いて皮膚内分布を検討した結果、表皮及び真皮中には過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、透過後はすべて安息香酸であることが確認された[15]（*in vitro*）。

1.2.2.4 代謝

1.2.2.4.1 アダパレン

ラットの皮膚では代謝されなかった[13]。

1.2.2.4.2 過酸化ベンゾイル

塗布後、生体内（皮膚中及び血漿中）で速やかに安息香酸に変換される。安息香酸は、更に馬尿酸へ代謝される[16),17]（*in vitro*）。

1.2.2.5 排泄

1.2.2.5.1 アダパレン

マウス[18]、ラット[19]、ウサギ[20]、イヌ[21]に^{14}C標識体の塗布後、放射能の大部分が糞中排泄により消失した。ラットにおいて腸肝循環が認められた[22]。

1.2.2.5.2 過酸化ベンゾイル

安息香酸は、ヒト及び主要な動物種において、ほぼすべてが尿中に排泄される[23]。

1.2.3 臨床試験成績の概要

1.2.3.1 国内第III相臨床試験

日本人の尋常性ざ瘡患者417例を対象に、本剤を1日1回（夕方から就寝前）、12週間、顔面に塗

布時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験[24]（対照:アダパレン0.1%ゲル、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル）を実施した。本剤群では、アダパレン0.1%ゲル群に対し、総皮疹数の減少率において統計的有意差（p<0.001）が認められ、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群に対して数値的に高かった。

副作用発現頻度は、本剤群で12.7%（27/212例）、アダパレン0.1%ゲル群で3.0%（3/101例）、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群で6.7%（7/104例）であった。最も多かったものは皮膚刺激（本剤群10.4%（22/212例）、アダパレン0.1%ゲル群3.0%（3/101例）、過酸化ベンゾイル2.5%ゲル群2.9%（3/104例））であった。

有害事象とは別に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。本剤群では、アダパレン0.1%ゲル群及び過酸化ベンゾイル2.5%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が、本剤の局所刺激性の徴候・症状は、重症度はほとんどが軽度ないし中等度であった。

表 1.2.3-1 総皮疹数の減少率

	本剤群 （212例）	アダパレン 0.1%ゲル群 （101例）	過酸化ベンゾイル 2.5%ゲル群 （104例）
総皮疹数 減少率（%）	82.7（77.3）	68.6（62.7）	81.6（73.5）
群間差 （95%信頼区間）	-	［-16.1;-7.3］	［-5.1;1.7］

中央値（平均値）

本剤群と各単剤群との差の95%信頼性区間、Wilcoxon rank sum test

1.2.3.2 国内第III相臨床試験（長期投与試験）

日本人の尋常性ざ瘡患者436例を対象に、本剤を1日1回、12ヵ月間、顔面に塗布時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照一般臨床試験[25]を実施した。塗布開始後1週間時点において総皮疹数の減少が認められ、効果は12ヵ月間を通じて維持された。

副作用発現頻度は、9.9%（43/436例）であった。最も多かったものは皮膚刺激で6.9%（30/436例）に認められた。

有害事象とは別に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。局所刺激性の徴候の多くは軽度ないし中等度で、平均スコアは1週目に最高値に達し、経時的に低下した。

1.2.4 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。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

該当なし

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式3に示した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式4に示した。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は表 1.3.3-1のとおりである。

表 1.3.3-1 再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2016年9月	－	－	初版作成
2016年11月	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	市販直後調査	市販直後調査の開始
2017年6月	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	市販直後調査	市販直後調査の終了
2017年8月	組織体制	安全管理業務及び製造販売後調査業務	ガルデルマ株式会社からマルホ株式会社への承継
2022年8月	追加の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査	特定使用成績調査の終了

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査の概要を別紙様式5に示した。

製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験は実施していないため、別紙様式6、7は作成していない。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式8に示した。

追加のリスク最小化活動として、2016年11月4日から2017年5月3日にかけて市販直後調査による情報提供を実施し、2017年6月21日付で医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に報告した。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

再審査期間中（再審査の対象となる承認日から再審査期間満了日まで）の出荷数量の推移を表1.3.4-1に示した。

表 1.3.4-1　出荷数量の推移

安全性定期報告 報告回数	調査単位期間	出荷数量 製剤（本）	出荷数量 製剤（g）
1	2016年4月1日 ～2016年9月30日	[redacted]	[redacted]
2	2016年10月1日～2017年3月31日	[redacted]	[redacted]
3	2017年4月1日 ～2017年9月30日	[redacted]	[redacted]
4	2017年10月1日 ～2018年3月31日	[redacted]	[redacted]
5	2018年4月1日 ～2019年3月31日	[redacted]	[redacted]
6	2019年4月1日 ～2020年3月31日	[redacted]	[redacted]
7	2020年4月1日 ～2021年3月31日	[redacted]	[redacted]
8	2021年4月1日 ～2022年3月31日	[redacted]	[redacted]
－	2022年4月1日～2022年12月25日	[redacted]	[redacted]
合　計		[redacted]	[redacted]

1.3.4.2 推定使用患者数

再審査期間中における本剤の総推定使用患者数は[redacted]人である。

＜算出の根拠＞

「再審査期間中の出荷数量（[redacted]g）」÷「特定使用成績調査における1例当たりの本剤総投与量の平均（[redacted]g）」

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤は、2007年9月7日にアルゼンチンにおいて最初に承認され、2022年12月時点で米国、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアを含む世界87か国で尋常性ざ瘡の効能・効果で承認されている。欧米等、主な5ヵ国の承認取得年月日順での承認、市販状況及び承認用法・用量を表1.3.5-1に示した。

表 1.3.5-1　外国における承認、販売状況

承認国	効能・効果	用法・用量	承認年月日	販売年月日
米国	尋常性ざ瘡	1日1回、洗顔後、顔や体幹の気になる部分に薄く塗布する。	2008年12月8日	2009年1月1日
英国	尋常性ざ瘡	1日1回、夜に、清潔で乾いた肌の患部全体に塗布する。	2009年11月11日	2010年4月1日
ドイツ	尋常性ざ瘡	1日1回、夜に、清潔で乾いた肌の患部全体に塗布する。	2008年2月29日	2008年3月1日
フランス	尋常性ざ瘡	1日1回、夜に、清潔で乾いた肌の患部全体に塗布する。	2008年1月23日	2008年3月10日
オーストラリア	尋常性ざ瘡	1日1回、夜に、清潔で乾いた肌の患部全体に塗布する。	2009年1月16日	2009年3月1日

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に収集した副作用は、表 1.4.1-1のとおり、614例895件であった。このうち、重篤な副作用は2例4件であり、使用上の注意から予測できる重篤な副作用はなく、いずれも使用上の注意から予測できない重篤な副作用であった。使用上の注意から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式9、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式10に示した。なお、副作用・感染症報告はいずれも電子的に行っているため、別紙様式11は添付しない。

表 1.4.1-1 副作用・感染症発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
合計	614	895	2	4	613	891
感染症および寄生虫症	8	8	1	1	7	7
膿瘍	1	1	0	0	1	1
ヘルペス性状湿疹	2	2	1	1	1	1
適用部位膿疱	1	1	0	0	1	1
マラセチア感染	1	1	0	0	1	1
適用部位毛包炎	1	1	0	0	1	1
化膿	1	1	0	0	1	1
感染性皮膚嚢腫	1	1	0	0	1	1
神経系障害	4	4	0	0	4	4
錯感覚	4	4	0	0	4	4
眼障害	6	7	0	0	6	7
眼瞼紅斑	1	1	0	0	1	1
眼部腫脹	1	1	0	0	1	1
眼瞼浮腫	3	3	0	0	3	3
羞明	1	1	0	0	1	1
眼瞼腫脹	1	1	0	0	1	1
血管障害	4	4	0	0	4	4
潮紅	2	2	0	0	2	2
ほてり	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1	1	1	1
呼吸困難	1	1	1	1	0	0
咽喉絞扼感	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	2	2	1	1	1	1
口唇腫脹	1	1	0	0	1	1
悪心	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	179	190	0	0	179	190

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
ざ瘡	6	6	0	0	6	6
皮膚炎	1	1	0	0	1	1
接触皮膚炎	126	126	0	0	126	126
皮膚乾燥	5	5	0	0	5	5
湿疹	3	3	0	0	3	3
皮脂欠乏性湿疹	2	2	0	0	2	2
紅斑	6	6	0	0	6	6
毛髪変色	1	1	0	0	1	1
多汗症	1	1	0	0	1	1
ケロイド瘢痕	1	1	0	0	1	1
発疹	2	2	0	0	2	2
紅斑性皮疹	1	1	0	0	1	1
脂漏	1	1	0	0	1	1
皮膚色素脱失	2	2	0	0	2	2
皮膚変色	1	1	0	0	1	1
皮膚剥脱	10	10	0	0	10	10
皮膚刺激	1	1	0	0	1	1
皮膚しわ	1	1	0	0	1	1
日光皮膚炎	1	1	0	0	1	1
乾皮症	4	4	0	0	4	4
皮膚のつっぱり感	2	2	0	0	2	2
皮膚硬結	1	1	0	0	1	1
皮膚腫脹	1	1	0	0	1	1
皮膚のたるみ	1	1	0	0	1	1
皮脂欠乏症	5	5	0	0	5	5
色素沈着障害	3	3	0	0	3	3
敏感肌	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	470	676	1	1	470	675
適用部位皮膚炎	8	9	0	0	8	9
適用部位紅斑	222	222	0	0	222	222
適用部位刺激感	142	146	0	0	142	146
適用部位浮腫	3	3	0	0	3	3
適用部位疼痛	31	32	0	0	31	32
適用部位そう痒感	59	59	0	0	59	59
適用部位発疹	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
適用部位熱感	2	2	0	0	2	2
異常感	1	1	0	0	1	1
顔面腫脹	7	7	1	1	6	6
適用部位小水疱	6	6	0	0	6	6
適用部位乾燥	93	95	0	0	93	95
適用部位丘疹	1	1	0	0	1	1
適用部位湿疹	7	7	0	0	7	7
適用部位腫脹	20	20	0	0	20	20
適用部位変色	8	9	0	0	8	9
適用部位瘢痕	1	1	0	0	1	1
滲出液	2	2	0	0	2	2
適用部位皮膚剥脱	46	46	0	0	46	46
適用部位びらん	6	6	0	0	6	6
適用部位臭	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	2	0	0	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
血中コレステロール減少	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.1)

注1） 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。注2） 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用

再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用は38例44件であった。その内訳は、重篤な副作用として、悪心、呼吸困難、顔面腫脹及びヘルペス性状湿疹が各1件、非重篤な副作用として、適用部位変色が9件、色素沈着障害が3件、潮紅、皮膚色素脱失、皮膚のつっぱり感及び滲出液が各2件、膿瘍、適用部位膿疱、マラセチア感染、適用部位毛包炎、化膿、感染性皮膚嚢腫、羞明、皮膚炎、湿疹、紅斑、多汗症、ケロイド瘢痕、脂漏、皮膚変色、皮膚しわ、皮膚硬結、皮膚のたるみ、敏感肌、適用部位瘢痕及び適用部位臭が各1件であった。なお、紅斑は本剤の塗布終了後、期間を空けて発現したもの、湿疹は症状が全身に及んだもの、皮膚炎は掻破性皮膚炎が生じたものであり、その性質又は症状の程度等が使用上の注意の記載内容と一致しないと考え、使用上の注意から予測できないと判断した。

5件以上集積された適用部位変色9件及び類似の事象である色素沈着障害3件、皮膚色素脱失2件及び皮膚変色1件（計15件）のうち、5件は患者からの訴えを入手したものであり、診断や詳細情報がなく評価困難であった。医師及び薬剤師より報告された10件のうち、皮膚色素脱失（LLT : 脱

色素斑）として報告された1件は本剤の塗布部位に一致して脱色素斑が認められたとの報告であり、本剤以外の要因は確認されていないことから、本剤との関連性が疑われた。残りの9件は、原疾患又は本剤による皮膚刺激症状（炎症反応）の治癒過程で生じたと考えられるもの、他剤との併用により薬剤自体が変色したと考えられるもの又は医師及び薬剤師は症状を確認しておらず評価困難なものであった。

1.4.1.2 副作用・感染症症例報告

再審査期間中にPMDAに報告した副作用は2例4件（悪心、呼吸困難、顔面腫脹及びヘルペス性状湿疹）であった。また、感染症症例報告はなかった。

悪心、呼吸困難、顔面腫脹を発現した症例は、本剤塗布部位に紅斑出現したため本剤休薬し、再開後4日目、本剤塗布20～30分以内に顔面腫脹、息苦しさ（呼吸困難）を出現し、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服直後に嘔気を発現した症例である。その日の内に呼吸困難は回復している。呼吸困難発現時の血圧や循環器症状の有無は処方医も把握しておらず不明であるが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかった。悪心についてはステロイド及び抗ヒスタミン薬を併用していたことから、併用薬の関与も考えられた。

ヘルペス性状湿疹の症例はカポジ水痘様発疹を発現した症例である。事象発現時に本剤が処方されていたかは不明であるが、合併症としてアトピー性皮膚炎があり、アトピー性皮膚炎の影響が強く考えられた。

1.4.1.3 安全性検討事項に該当する副作用

本剤は、重要な特定されたリスクとして「皮膚刺激症状」、重要な潜在的リスクとして「全身性の過敏反応」及び「重症皮膚副作用」を設定している。

各安全性検討事項については以下の定義に基づいて検討した。

安全性検討事項	定義
皮膚刺激症状	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」、「アレルギー性皮膚炎」※、「眼瞼痛」※ ※特定使用成績調査の解析終了後に定義に追加した。いずれの事象も特定使用成績調査では報告されていない。

安全性検討事項	定義
全身性の過敏反応	MedDRA標準検索式（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若しくはLLTコード ただし、アナフィラキシー反応のSMQについては、以下のアルゴリズムのいずれかに該当する場合、採用する。 各カテゴリーに該当する事象が下記のとおり発現している場合 ・カテゴリーA ・カテゴリー B and カテゴリー C ・カテゴリーD and (カテゴリー B or カテゴリー C)
重症皮膚副作用	SMQ「重症皮膚副作用（広域）」に含まれるもの

MedDRA/J version (25.1)

1.4.1.3.1 皮膚刺激症状

皮膚刺激症状に該当する副作用は、588例848件であった。報告された副作用の内訳は適用部位紅斑が222件、適用部位刺激感が146件、接触皮膚炎が126件、適用部位乾燥が95件、適用部位そう痒感が59件、適用部位皮膚剥脱が46件、適用部位疼痛が32件、適用部位腫脹が20件、皮膚剥脱が10件、適用部位皮膚炎が9件、顔面腫脹及び適用部位湿疹が各7件、紅斑、適用部位小水疱及び適用部位びらんが各6件、皮膚乾燥及び皮脂欠乏症が各5件、錯感覚及び乾皮症が各4件、眼瞼浮腫、湿疹及び適用部位浮腫が各3件、潮紅、ほてり、皮脂欠乏性湿疹、発疹、皮膚のつっぱり感、適用部位熱感及び滲出液が各2件、眼瞼紅斑、眼部腫脹、眼瞼腫脹、口唇腫脹、皮膚炎、紅斑性皮疹、皮膚刺激、皮膚腫脹、適用部位発疹及び適用部位丘疹が各1件であった。顔面腫脹の1件は重篤で、その他は非重篤であった。

重篤症例は、塗布部位である顔面の腫脹と併せて呼吸困難が報告され、重篤と判断された症例であった。呼吸困難発現時の血圧や循環器症状の有無は処方医も把握しておらず不明であるが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかった。

非重篤な皮膚刺激症状のうち、使用上の注意から予測できないと考えられたのは、潮紅、皮膚のつっぱり感及び滲出液が各2件、紅斑、湿疹及び皮膚炎が各1件であった。医師から報告のあった滲出液、皮膚炎、潮紅、湿疹の各1件についてはいずれも回復に至っていた。

その他の皮膚刺激症状については、いずれも非重篤で使用上の注意から予測可能であり、転帰が不明の症例を除き、ほとんどの症例で適切な処置により回復・軽快に至っており、臨床的に問題になる報告はなかった。

1.4.1.3.2 全身性の過敏反応

全身性の過敏反応の定義に該当する副作用は11例14件集積された。「アナフィラキシー反応（広域）」に該当した副作用は重篤症例の1例2件で、その内訳は顔面腫脹と呼吸困難が各1件であった。

重篤症例は、本剤塗布20～30分以内に顔面腫脹、息苦しさ（呼吸困難）を出現し、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服直後に嘔気を発現した症例である。その日の内に呼吸困難は回復している。呼吸困難発現時の血圧や循環器症状の有無は不明であるが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかった。悪心についてはステ

ロイド及び抗ヒスタミン薬を併用していたことから、併用薬の関与も考えられた。

SMQ「血管浮腫（狭域）」に該当した副作用は11例13件であった。報告された副作用の内訳は、顔面腫脹が7件（その内1件は、アナフィラキシー反応（広域）に該当した重篤症例と同一）で、眼瞼浮腫が3件、眼部腫脹、眼瞼腫脹及び口唇腫脹が各1件であった。顔面腫脹の重篤1件を除きいずれも非重篤で、塗布部位及びその周辺（顔面）の皮膚症状（腫脹及び浮腫）を呈した症例で、皮膚症状以外の全身症状は認められなかった。なお、SMQ「ショック（狭域）」に該当した症例はなかった。

1.4.1.3.3 重症皮膚副作用

重症皮膚副作用に該当する副作用は10例10件で、いずれも非重篤であった。報告された副作用の内訳は、皮膚剥脱が10件であった。9件は鱗屑であり、1件は口の周りの皮がむけた症例で免疫を介する炎症反応に主に起因すると考えられる症例（水疱性皮膚炎、多形紅斑及びスティーブンス・ジョンソン症候群など）は認められなかった。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

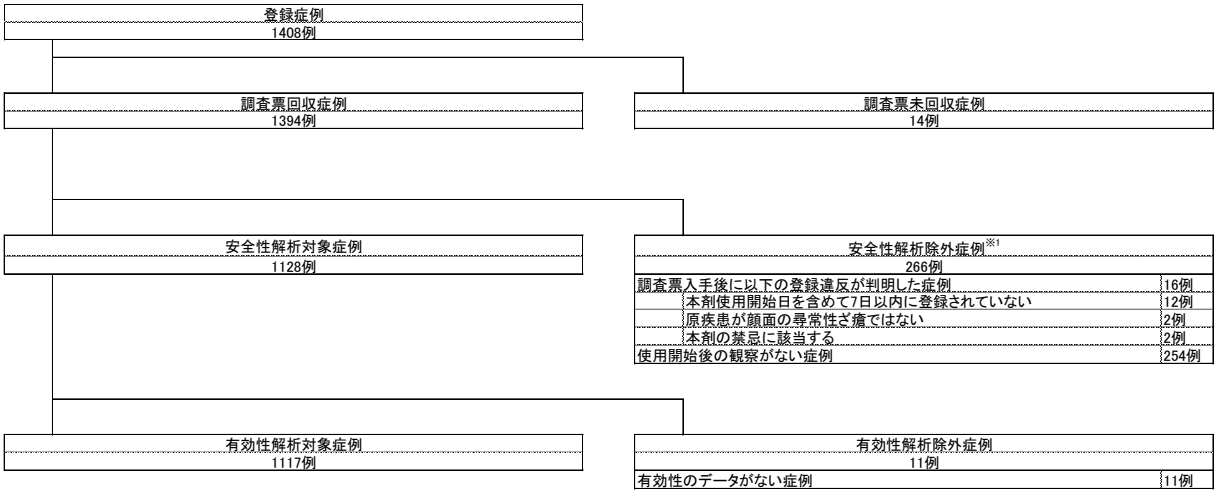
製造販売後調査等において収集された副作用及び感染症の発現状況を別紙様式15に示した。また、安全性検討事項に該当する副作用及び感染症の発現状況を別紙様式12に示した。特定使用成績調査の実施結果の概要は以下のとおりである。

1.4.2.1 尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（以下、本調査）の概要については、別紙様式5に示した。

1.4.2.1.1 調査実施施設数及び症例構成

本調査は227施設で実施された。症例構成を図1.4.2-1に示した。1408例が登録され、調査票回収症例は1394例であった。調査票回収症例のうち、調査票入手後に登録違反が判明した16例及び使用開始後の観察がない254例の計266例（除外理由に重複あり）を除外した1128例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から、有効性のデータがない11例を除いた1117例とした。



※1:除外理由は重複集計

図1.4.2-1 症例構成

1.4.2.1.2 副作用・感染症の発現状況

本調査で収集された副作用・感染症の発現状況を表1.4.2-1（別紙様式15）に示した。なお、本調査では重篤な有害事象は認められなかった。

本調査における副作用発現割合は16.93%（191/1128例）であり、認められた副作用はいずれも非重篤であった。使用上の注意から予測できない未知の副作用は、「潮紅」、「皮膚炎」、「湿疹」、「色素沈着障害」であった。このうち、「皮膚炎」、「湿疹」は添付文書「その他の副作用」に記載されている事象であるが、「皮膚炎」について、医師より「掻破性皮膚炎」として報告されており、掻破によるものであると判断し、未知と評価した。「湿疹」は本剤非投与部位での発現であったため、未知の副作用と評価した。

本調査における副作用発現割合は治験時の副作用発現割合10.8%（70/648例）と比べて高い傾向が認められた。国内第III相試験及び国内長期投与試験においては、安全性に関して局所刺激性の

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ており、局所刺激性の徴候／症状スコアの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、紅斑では49.7%（322/648例）、落屑では60.5%（392/648例）、皮膚乾燥では69.8%（452/648例）、そう痒感では42.1%（273/648例）、刺痛感／灼熱感では81.5%（528/648例）であった[26]。治験時にはこれらの事象は本剤の減量や中止、加療（保湿剤を除く）を行った場合にのみ有害事象として取り扱われており、副作用としては皮膚刺激が8.0%（52/648例）、皮膚疼痛が0.9%（6/648例）、紅斑が0.3%（2/648例）、皮膚剥脱が0.2%（1/648例）の症例に認められている。一方、本調査において、これらの局所刺激性の徴候／症状に該当する事象については、本剤の減量や中止、加療（保湿剤を除く）に関わらず有害事象として収集している。本調査において1%以上の症例に認められた副作用は、適用部位紅斑が5.41%（61/1128例）、適用部位刺激感が3.63%（41/1128例）、適用部位乾燥が3.37%（38/1128例）及び接触皮膚炎が3.01%（34/1128例）であり、接触皮膚炎以外はいずれも治験で局所刺激性の徴候／症状として収集されていた事象であった。これらの事象には、治験では有害事象として取り扱われない、本剤の減量や中止、加療（保湿剤を除く）を行っていないものも含まれていることから、その影響でこれらの発現割合が高くなっていると考えられる。治験と本調査では有害事象の収集・評価方法が異なり直接の比較はできないが、上記のとおり、治験と本調査で主要な副作用に大きな差はみられないものと考えられ、副作用の発現傾向の変化は認められないと判断した。また、各単剤の副作用発現割合は、過酸化ベンゾイルゲル2.5%の特定使用成績調査において15.24%（169/1109例）[28]、アダパレンゲル0.1%の使用成績調査において28.81%（861/2989例）であり[29]、現時点では、本剤の副作用発現割合が各単剤と比べて特に高い傾向は認められなかった。

なお、安全性解析除外症例266例中、3例に7件の副作用（適用部位乾燥3件、適用部位紅斑2件、適用部位そう痒感及び適用部位刺激感各1件）が認められた。

表1.4.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（別紙様式15）

エピデュオゲル尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1128	
副作用等の発現症例数	191	
副作用等の発現割合	16.93%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）(%)	
血管障害	1	(0.09)
潮紅	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	50	(4.43)
皮膚炎	1	(0.09)
接触皮膚炎	34	(3.01)
湿疹	1	(0.09)
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.18)
紅斑	1	(0.09)
皮膚剥脱	3	(0.27)
乾皮症	3	(0.27)
皮脂欠乏症	5	(0.44)
色素沈着障害	1	(0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	143	(12.68)
適用部位皮膚炎	2	(0.18)
適用部位紅斑	61	(5.41)
適用部位刺激感	41	(3.63)
適用部位浮腫	1	(0.09)
適用部位疼痛	9	(0.80)
適用部位そう痒感	14	(1.24)
適用部位乾燥	38	(3.37)
適用部位湿疹	5	(0.44)
適用部位腫脹	2	(0.18)
適用部位皮膚剥脱	5	(0.44)
適用部位びらん	2	(0.18)

MedDRA/J version(23.1)

観察時期別の副作用発現状況を表1.4.2-2に示した。副作用発現割合は本剤使用開始から1週未満で5.67%（64/1128例）と最も高く、1週以上3ヵ月未満は3%前後で推移し、3ヵ月以上12ヵ月以内は0.41～1.51%と減少していた。使用期間が長くなるにつれて副作用発現割合が増加する傾向はなく、発現した副作用の種類にも特に差異はみられなかった。

表1.4.2-2　観察時期別の副作用発現状況一覧

	観察時期※1														合計	
	1週未満		1週以上2週未満		2週以上4週未満		4週以上3ヵ月未満		3ヵ月以上6ヵ月未満		6ヵ月以上9ヵ月未満		9ヵ月以上12ヵ月未満		12ヵ月以上			
安全性解析対象症例数※2	1128		1128		1128		1073		730		486		396		302		1128	
副作用の発現症例数※3	64		43		33		41		11		2		2		0		191	
副作用の発現件数※3	82		50		36		51		11		2		3		0		232	
副作用の発現症例割合(%)	5.67%		3.81%		2.93%		3.82%		1.51%		0.41%		0.51%		0.00%		16.93%	
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)(%)																	
血管障害	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.21)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
潮紅	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.21)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	13	(1.15)	13	(1.15)	4	(0.35)	17	(1.58)	3	(0.41)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	50	(4.43)
皮膚炎	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
接触皮膚炎	12	(1.06)	8	(0.71)	2	(0.18)	10	(0.93)	2	(0.27)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	34	(3.01)
湿疹	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.18)
紅斑	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
皮膚剥脱	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.27)
乾皮症	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	2	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.27)
皮脂欠乏症	0	(0.00)	2	(0.18)	2	(0.18)	0	(0.00)	1	(0.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(0.44)
色素沈着障害	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	52	(4.61)	30	(2.66)	29	(2.57)	26	(2.42)	8	(1.10)	1	(0.21)	2	(0.51)	0	(0.00)	143	(12.68)
適用部位皮膚炎	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)	1	(0.09)	1	(0.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.18)
適用部位紅斑	22	(1.95)	14	(1.24)	11	(0.98)	9	(0.84)	4	(0.55)	0	(0.00)	1	(0.25)	0	(0.00)	61	(5.41)
適用部位刺激感	17	(1.51)	11	(0.98)	6	(0.53)	7	(0.65)	1	(0.14)	1	(0.21)	0	(0.00)	0	(0.00)	41	(3.63)
適用部位浮腫	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)
適用部位疼痛	7	(0.62)	1	(0.09)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(0.80)
適用部位そう痒感	5	(0.44)	3	(0.27)	1	(0.09)	5	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	14	(1.24)
適用部位乾燥	12	(1.06)	5	(0.44)	10	(0.89)	9	(0.84)	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.25)	0	(0.00)	38	(3.37)
適用部位湿疹	1	(0.09)	0	(0.00)	1	(0.09)	2	(0.19)	1	(0.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(0.44)
適用部位腫脹	1	(0.09)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.18)
適用部位皮膚剥脱	3	(0.27)	2	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(0.44)
適用部位びらん	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.25)	0	(0.00)	2	(0.18)

MedDRA/J version(23.1)

※1：同一期間に同一症例で複数回の同一副作用が発現した場合は1件で集計。

※2：各時期に観察できている症例。

※3：各時期に発現した副作用の症例(件)数。

有害事象用語は、ICH国際医薬品用語集日本語版MedDRA/J Ver.23.1を使用。

1.4.2.1.3 安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況を表1.4.2-3（別紙様式12）に示した。

本剤では、重要な特定されたリスクに「皮膚刺激症状」、重要な潜在的リスクに「全身性の過敏反応」及び「重症皮膚副作用」を設定した。

表1.4.2-3　追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況（別紙様式12）

エピデュオゲル尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	1128	
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 (0.00%)	190 (16.84%)
重要な潜在的リスク	―	―
全身性の過敏反応※2	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重症皮膚副作用※3	0 (0.00%)	3 (0.27%)

MedDRA/J version(23.1)

※1：MedDRA PT名が以下に該当する事象
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：以下のMedDRA 標準検索式（SMQ）に含まれるPTコード若しくはLLTコードに該当するもの
20000021/アナフィラキシー反応（広域）
20000066/ショック（狭域）
20000024/血管浮腫（狭域）
ただし、アナフィラキシー反応のSMQについては、以下のアルゴリズムのいずれかに該当する場合、採用する。
各カテゴリーに該当する事象が下記のとおり発現している場合
・カテゴリーA
・カテゴリーB and カテゴリーC
・カテゴリーD and (カテゴリーB or カテゴリーC)

※3：MedDRA SMQ 20000020/重症皮膚副作用（広域）に包含されるPT

(1) 重要な特定されたリスク

「皮膚刺激症状」は16.84%（190/1128例）で認められ、本調査で認められた副作用は、「色素沈着障害」を除き、すべて「皮膚刺激症状」に該当していた。「皮膚刺激症状」はいずれも非重篤であった。

1) 皮膚刺激症状発現までの期間分布

皮膚刺激症状発現までの期間を表1.4.2-4に示した。皮膚刺激症状発現症例190例のうち、143例では1ヵ月以内に症状が発現していた。また、108例では皮膚刺激症状発現後も本剤の使用を継続できており（休薬後再開症例43例を含む）、82例で皮膚刺激症状発現により本剤使用中止に至った。

3ヵ月超で初回の皮膚刺激症状が発現した症例では、3ヵ月以内に初回の皮膚刺激症状が発現した症例と比較して、皮膚刺激症状により本剤の使用を中止する割合が高かった。

なお、「1.4.2.1.2 副作用・感染症の発現状況」で述べたとおり、観察時期別で発現した副作用の種類に特に差異はみられていない。

表1.4.2-4　皮膚刺激症状発現までの期間（皮膚刺激症状発現時の本剤の使用状況別）

項目		本剤使用症例数※1	皮膚刺激症状発現症例数※2	皮膚刺激症状発現割合(%)※3	皮膚刺激症状による中止症例数	皮膚刺激症状による休薬後再開症例数	皮膚刺激症状により中止・休薬をしなかった症例数	皮膚刺激症状による中止症例割合(%)※4	皮膚刺激症状による休薬後再開症例割合(%)※4	皮膚刺激症状により中止・休薬をしなかった症例割合(%)※4
全期間		1128	190	16.84	82	43	65	7.27	3.81	5.76
本剤使用開始日から皮膚刺激症状発現日までの日数(1週間毎)	1週間(1～7日)	1128	64	5.67	23	21	20	35.94	32.81	31.25
	2週間(8～14日)	1112	43	3.87	15	12	16	34.88	27.91	37.21
	3週間(15～21日)	1072	22	2.05	12	3	7	54.55	13.64	31.82
	4週間(22～30日)	1020	14	1.37	6	1	7	42.86	7.14	50.00
本剤使用開始日から皮膚刺激症状発現日までの日数(1ヵ月毎)	1ヵ月(1～30日)	1128	143	12.68	56	37	50	39.16	25.87	34.97
	2ヵ月(31～60日)	963	21	2.18	11	2	8	52.38	9.52	38.10
	3ヵ月(61～90日)	816	12	1.47	3	4	5	25.00	33.33	41.67
	3ヵ月超(91日以上)	676	14	2.07	12	0	2	85.71	0.00	14.29

※1: 各カテゴリの1日目まで本剤を使用した症例数

※2: 各期間別に本剤使用症例のうち、初回の皮膚刺激症状発現症例数を求める

※3: 皮膚刺激症状発現症例数/本剤使用症例数×100で算出する

※4: 全期間の行では分母を安全性解析対象症例数とし、それ以外の行では同行の皮膚刺激症状発現症例数を分母とする

2) 皮膚刺激症状の重症化

重症皮膚刺激症状の発現状況を表1.4.2-5に示した。重症皮膚刺激症状は以下のとおり定義した。皮膚刺激症状のうち、以下A～Cのいずれかに該当する事象を「重症皮膚刺激症状」として集計する。

A. 副作用名（PT）が以下いずれかに該当する

発熱※、倦怠感※、適用部位浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫、適用部位腫脹、顔面腫脹、腫脹、眼瞼腫脹、適用部位小水疱、適用部位びらん

※：他の皮膚刺激症状と併発している場合

B. 投与理由が「有害事象の処置」に該当するステロイドの内服又は注射により処置されている。

C. 副作用発現時の本剤の処置が“使用中止又は休薬”に該当し、かつ本剤の使用が終了・中止された日の使用中止理由が「有害事象発現」に該当する事象に対して、副作用発現時に本剤の使用が終了・中止された日から転帰日までの日数が30日以上、かつ、転帰が「未回復」

皮膚刺激症状発現症例190例のうち、8例11件が重症皮膚刺激症状であった。また、安全性解析対象症例における重症皮膚刺激症状は0.71%（8/1128例）であった。その内訳は適用部位紅斑が3例、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、適用部位びらんが各2例、適用部位浮腫、適用部位乾燥が各1例であり、いずれも非重篤であった。すべて本剤の使用中止又は休薬、減量及びステロイドの外用、内服等の適切な処置により回復している。

表1.4.2-5　重症皮膚刺激症状の発現状況

	製造販売後調査等の状況		発現件数
安全性解析対象症例数	1128		－
重症皮膚刺激症状の発現症例数	8		11
重症皮膚刺激症状の発現割合	0.71%		－
重症皮膚刺激症状の種類	重症皮膚刺激症状の種類別 発現症例数（発現割合）(%)		使用上の注意から予測できない 重症皮膚刺激症状
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.71)	
適用部位紅斑	3	(0.27)	
適用部位浮腫	1	(0.09)	
適用部位そう痒感	2	(0.18)	
適用部位乾燥	1	(0.09)	
適用部位腫脹	2	(0.18)	
適用部位びらん	2	(0.18)	
	MedDRA/J version(23.1)		

（2）重要な潜在的リスク

表1.4.2-3（別紙様式12）に示したように、「重症皮膚副作用」は0.27%（3/1128例）で認められた。いずれも非重篤の「皮膚剥脱」であり、免疫を介すると考えられる重症な皮膚反応ではなかった。

「全身性の過敏反応」は認められなかった。

1.4.2.1.4 安全性に影響を及ぼす要因

患者背景別の副作用発現状況を表1.4.2-6に、治療特性別の副作用発現状況を表1.4.2-7に、副作用発現割合に影響を与える要因の検討（ロジスティック回帰分析）結果を表1.4.2-8に示した。

表1.4.2-6及び表1.4.2-7においては、副作用発現割合を各カテゴリー間で比較するために、カテゴリー数が2つの項目はFisherの直接確率法、カテゴリー数が3つ以上でカテゴリー間に順序関係がある項目はCochran-Armitage傾向性検定、カテゴリー数が3つ以上でカテゴリー間に順序関係がない項目はχ^2検定を適用した。なお、カテゴリーが不明又は欠損値の場合は検定対象から除いた。

単変量解析で副作用発現症例割合に有意差が認められた要因は、「性別」、「薬剤以外のアレルギー歴の有無」、「肌タイプ」、「敏感肌の有無」、「重症度」、「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」であった。治療特性別で有意差が認められた項目は無かった。

副作用発現割合に影響を与える背景要因を検討するため、表1.4.2-8に示す項目を評価変数としてロジスティック回帰分析を行った。副作用発現割合に影響を与える可能性がある要因として抽出された項目は、「性別」、「薬剤以外のアレルギー歴」、「肌タイプ」、「敏感肌の有無」、「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」であった。

治験時に検討されていない12歳未満の症例での副作用発現割合は28.57%（2/7例）であり、12歳以上での16.86%（189/1121例）との有意差は認められなかった。

なお、本剤の添付文書では、重要な基本的注意として、本剤はアダパレンや過酸化ベンゾイルの各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮するよう注意喚起している。そのため、過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれかによる前治療の有無別の副作用発現状況についても確認した（表1.4.2-9）。「無」の副作用発現割合は14.87%（58/390例）であり、「有」の18.02%（133/738例）との有意差は認められなかった。

ロジスティック回帰分析の結果、副作用発現割合に影響を与える可能性がある要因として抽出された患者背景について、以下に検討結果を述べる。特に臨床的に問題となる要因は認められなかった。

（1）性別

性別の副作用発現割合は「男性」が13.68%（68/497例）、「女性」が19.49%（123/631例）であり、男性と比べて女性における副作用発現割合が有意に高かった。性別において有意差が認められた要因は不明であるが、本剤の治験時においても男性と比べて女性における副作用発現割合が高い傾向が認められており[27]、各単剤（過酸化ベンゾイルゲル2.5%、アダパレンゲル0.1%）の市販後においても男性と比べて女性における副作用発現割合が有意に高かった[28),29)]。女性では、男性と比べて「接触皮膚炎」の発現割合が高く、過酸化ベンゾイルゲル2.5%の市販後においても同様の結果であった[28)]。女性のみで認められた副作用は、「潮紅」、「皮膚炎」、「湿疹」、「皮脂欠乏性湿疹」、「紅斑」、「皮脂欠乏症」、「色素沈着障害」、「適用部位浮腫」、「適用部位腫脹」、「適用部位皮膚剥脱」であった（表1.4.2-10）。女性で副作用発現割合が高い理由については明らかにできなかった。

（2）薬剤以外のアレルギー歴

「薬剤以外のアレルギー歴の有無」別の副作用発現割合は「有」が29.35%（27/92例）、「無」が15.76%（154/977例）であり、「有」の症例における副作用発現割合が「無」の症例と比べて有意に高かった。薬剤以外のアレルギー歴「有」の症例は、外部刺激に対し過敏な症例であるため、「無」

の症例と比べて副作用発現割合が高かったと推察される。「有」の症例では、「無」の症例と比べて「適用部位刺激感」の発現割合が高かった（表1.4.2-10）。

（3）肌タイプ

「肌タイプ」別の副作用発現割合は「普通肌」が20.71%（82/396例）、「脂性肌」が12.02%（56/466例）、「乾燥肌」が19.05%（16/84例）、「混合肌（脂性乾燥肌）」が20.33%（37/182例）であり、「脂性肌」の症例における副作用発現割合が他の肌タイプの症例と比べて有意に低かった。「脂性肌」の症例では、他の肌タイプの症例と比べて「接触皮膚炎」の発現割合が低かった（表1.4.2-10）。

（4）敏感肌の有無

「敏感肌の有無」別の副作用発現割合は「敏感肌無」が15.71%（162/1031例）、「敏感肌有」が29.90%（29/97例）であり、「敏感肌 有」の症例における副作用発現割合が「敏感肌 無」の症例と比べて有意に高かった。「敏感肌 有」の症例は皮膚バリア機能が低下しており外界刺激に弱いため、副作用発現割合に有意差が認められたと推察される。「敏感肌 有」の症例では、「敏感肌 無」の症例と比べて「適用部位刺激感」の発現割合が高かった（表1.4.2-10）。

（5）直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無

「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」別の副作用発現割合は「無」が15.83%（167/1055例）、「有」が32.88%（24/73例）であり、「有」の症例における副作用発現割合が「無」の症例と比べて有意に高かった。「有」の症例では「無」の症例と比べて「適用部位刺激感」の発現割合が高く、「有」では13.70%（10/73例）、「無」では2.94%（31/1055例）であった（表1.4.2-10）。なお、他の直前に終了した前治療薬有無別では、特に副作用の内訳に違いは認められなかった（表1.4.2-11）。

「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」別で副作用発現割合に有意差が認められた理由は不明である。

表 1.4.2-6　患者背景別の副作用発現状況（1/2）

解析対象		安全性解析対象症例		副作用発現症例		リスク比	95%CI	検定
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	発現割合(%)			
		1128	(100.0)	191	(16.93)			—
性別	男性	497	(44.1)	68	(13.68)	1		Fisher直接確率法
	女性	631	(55.9)	123	(19.49)	1.42	1.09–1.87	p=0.010
妊娠・授乳の有無※1	無	631	(55.9)	123	(19.49)	1		Fisher直接確率法
	有	0	(0.0)	0	—	—	—	—
	妊娠 有	0	(0.0)	0	—			—
	授乳 有	0	(0.0)	0	—			
月経不順の有無※1	無	423	(37.5)	77	(18.20)	1		Fisher直接確率法
	有	29	(2.6)	7	(24.14)	1.33	0.67–2.61	p=0.458
	不明	179	(15.9)	39	(21.79)			—
年齢1(歳)	10歳未満	1	(0.1)	0	(0.00)	—	—	Cochran-Armitage傾向性検定
	10歳以上20歳未満	542	(48.0)	85	(15.68)	0.77	0.59–1.02	p=0.940
	20歳以上30歳未満	415	(36.8)	84	(20.24)	1		
	30歳以上40歳未満	138	(12.2)	18	(13.04)	0.64	0.40–1.03	
	40歳以上50歳未満	26	(2.3)	3	(11.54)	0.57	0.19–1.68	
	50歳以上60歳未満	2	(0.2)	0	(0.00)	—	—	
	60歳以上	4	(0.4)	1	(25.00)	1.24	0.22–6.82	
	平均値±SD	21.9±7.9		21.8±7.3				—
年齢2(歳)	12歳未満	7	(0.6)	2	(28.57)	1.69	0.52–5.51	Fisher直接確率法
	12歳以上	1121	(99.4)	189	(16.86)	1		p=0.338
	平均値±SD	21.9±7.9		21.8±7.3				—
年齢3(歳)	15歳未満	136	(12.1)	17	(12.50)	0.71	0.45–1.13	Cochran-Armitage傾向性検定
	15歳以上65歳未満	989	(87.7)	174	(17.59)	1		p=0.185
	65歳以上	3	(0.3)	0	(0.00)	—	—	
	平均値±SD	21.9±7.9		21.8±7.3				—
受診区分	入院	3	(0.3)	0	(0.00)	—	—	Fisher直接確率法
	外来	1125	(99.7)	191	(16.98)	1		p=1.000
薬剤の副作用歴の有無	無	1062	(94.1)	179	(16.85)	1		Fisher直接確率法
	有	15	(1.3)	3	(20.00)	1.19	0.43–3.29	p=0.728
	不明	51	(4.5)	9	(17.65)			—
薬剤以外のアレルギー歴の有無	無	977	(86.6)	154	(15.76)	1		Fisher直接確率法
	有	92	(8.2)	27	(29.35)	1.86	1.31–2.64	p=0.002
	不明	59	(5.2)	10	(16.95)			—
既往歴の有無	無	1021	(90.5)	173	(16.94)	1		Fisher直接確率法
	有	53	(4.7)	9	(16.98)	1.00	0.54–1.85	p=1.000
	不明	54	(4.8)	9	(16.67)			—
合併症の有無	無	879	(77.9)	137	(15.59)	1		Fisher直接確率法
	有	224	(19.9)	47	(20.98)	1.35	1.00–1.81	p=0.057
	不明	25	(2.2)	7	(28.00)			—
合併症の内訳	アレルギー性結膜炎	6	(0.5)	4	(66.67)			—
(複数選択可能)	アトピー性皮膚炎	42	(3.7)	8	(19.05)			
	アレルギー性鼻炎	28	(2.5)	11	(39.29)			
	脂漏性皮膚炎	16	(1.4)	4	(25.00)			
	皮脂欠乏性湿疹	19	(1.7)	3	(15.79)			
	季節性アレルギー	15	(1.3)	2	(13.33)			
	皮脂欠乏症	23	(2.0)	3	(13.04)			
	乾皮症	4	(0.4)	0	(0.00)			

※1：女性を対象。

表 1.4.2-6　患者背景別の副作用発現状況（2/2）

解析対象		安全性解析対象症例		副作用発現症例		リスク比	95%CI	検定
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	発現割合(%)			−
		1128	(100.0)	191	(16.93)			
肌タイプ	普通肌	396	(35.1)	82	(20.71)	1		χ^2検定
	脂性肌	466	(41.3)	56	(12.02)	0.58	0.42−0.79	p=0.003
	乾燥肌	84	(7.4)	16	(19.05)	0.92	0.57−1.49	
	混合肌(脂性乾燥肌)	182	(16.1)	37	(20.33)	0.98	0.69−1.39	
敏感肌の有無	敏感肌 無	1031	(91.4)	162	(15.71)	1		Fisher直接確率法
	敏感肌 有	97	(8.6)	29	(29.90)	1.90	1.36−2.66	p<0.001
罹病期間(年)	1年未満	201	(17.8)	42	(20.90)	1		Cochran−Armitage傾向性検定
	1年以上2年未満	165	(14.6)	30	(18.18)	0.87	0.57−1.33	p=0.829
	2年以上3年未満	112	(9.9)	12	(10.71)	0.51	0.28−0.93	
	3年以上4年未満	111	(9.8)	19	(17.12)	0.82	0.50−1.34	
	4年以上5年未満	56	(5.0)	11	(19.64)	0.94	0.52−1.70	
	5年以上	199	(17.6)	38	(19.10)	0.91	0.62−1.35	
	平均値±SD	3.23±3.59		3.35±4.18				−
	不明	284	(25.2)	39	(13.73)			
部位	額	811	(71.9)	148	(18.25)			−
(複数選択可能)	頬	1003	(88.9)	163	(16.25)			
	鼻	405	(35.9)	71	(17.53)			
	顎	768	(68.1)	137	(17.84)			
	首	60	(5.3)	14	(23.33)			
	胸	38	(3.4)	7	(18.42)			
	背	65	(5.8)	16	(24.62)			
	上腕	4	(0.4)	2	(50.00)			
	その他	1	(0.1)	0	(0.00)			
重症度	軽症	216	(19.1)	47	(21.76)	1		Cochran−Armitage傾向性検定
	中等症	705	(62.5)	119	(16.88)	0.78	0.57−1.05	p=0.010
	重症	184	(16.3)	22	(11.96)	0.55	0.34−0.88	
	最重症	23	(2.0)	3	(13.04)	0.60	0.20−1.77	
尋常性ざ瘡の前治療の有無	無	296	(26.2)	40	(13.51)	1		Fisher直接確率法
	有	832	(73.8)	151	(18.15)	1.34	0.97−1.85	p=0.071
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	898	(79.6)	142	(15.81)	1		Fisher直接確率法
前治療(過酸化ベンゾイル)の有無	有	230	(20.4)	49	(21.30)	1.35	1.01−1.80	p=0.061
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	956	(84.8)	165	(17.26)	1		Fisher直接確率法
前治療(アダパレン)の有無	有	172	(15.2)	26	(15.12)	0.88	0.60−1.28	p=0.581
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	951	(84.3)	163	(17.14)	1		Fisher直接確率法
前治療(クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイル)の有無	有	177	(15.7)	28	(15.82)	0.92	0.64−1.33	p=0.744
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	1055	(93.5)	167	(15.83)	1		Fisher直接確率法
前治療(外用抗菌薬)の有無	有	73	(6.5)	24	(32.88)	2.08	1.45−2.97	p<0.001
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	1041	(92.3)	171	(16.43)	1		Fisher直接確率法
前治療(内服抗菌薬)の有無	有	87	(7.7)	20	(22.99)	1.40	0.93−2.11	p=0.135

表 1.4.2-7　治療特性別の副作用発現状況

解析対象		安全性解析対象症例		副作用発現症例		リスク比	95%CI	検定
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	発現割合(%)			—
		1128	(100.0)	191	(16.93)			
本剤使用開始時の	顔面	1128	(100.0)	191	(16.93)			—
使用部位(複数選択可能)	顔面以外	14	(1.2)	5	(35.71)			
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	15g未満	217	(19.2)	41	(18.89)	1.15	0.84-1.58	Cochran-Armitage傾向性検定
使用量(g/月)	15g以上30g未満	805	(71.4)	132	(16.40)	1		p=0.526
	30g以上	106	(9.4)	18	(16.98)	1.04	0.66-1.62	
	平均値±SD	15.05±6.25		14.72±6.44				—
本剤使用開始時の	朝	1	(0.1)	1	(100.00)	5.89	5.06-6.84	χ^2検定
使用時間帯※1	昼	0	(0.0)	0	—	—	—	p=0.084
	夕	303	(26.9)	50	(16.50)	0.97	0.72-1.30	
	就寝前	824	(73.0)	140	(16.99)	1		
本剤使用開始時の	連日	1081	(95.8)	179	(16.56)	1		Fisher直接確率法
使用状況(日)	間歇	47	(4.2)	12	(25.53)	1.54	0.93-2.56	p=0.113
本剤使用開始時の	1日おき	26	(2.3)	7	(26.92)	1		Cochran-Armitage傾向性検定
使用状況 間歇の内訳	2日おき	9	(0.8)	3	(33.33)	1.24	0.40-3.80	p=0.427
	3日おき	9	(0.8)	2	(22.22)	0.83	0.21-3.27	
	4日おき	2	(0.2)	0	(0.00)	—	—	
	5日おき	1	(0.1)	0	(0.00)	—	—	
	6日以上おき	0	(0.0)	0	—	—	—	
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	598	(53.0)	95	(15.89)	1		Fisher直接確率法
併用薬(外用薬による薬物療法)の有無※2	有	530	(47.0)	96	(18.11)	1.14	0.88-1.48	p=0.340
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	本剤塗布前	303	(26.9)	56	(18.48)	1		χ^2検定
併用薬(外用薬による薬物療法)の併用タイミング	本剤塗布後	161	(14.3)	22	(13.66)	0.74	0.47-1.16	p=0.052
	本剤塗布前および本剤塗布後	66	(5.9)	18	(27.27)	1.48	0.93-2.34	
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	757	(67.1)	117	(15.46)	1		Fisher直接確率法
保湿剤併用の有無※2	有	371	(32.9)	74	(19.95)	1.29	0.99-1.68	p=0.063
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	本剤塗布前	326	(28.9)	69	(21.17)	1		χ^2検定
保湿剤併用の併用タイミング	本剤塗布後	41	(3.6)	5	(12.20)	0.58	0.25-1.34	p=0.241
	本剤塗布前および本剤塗布後	4	(0.4)	0	(0.00)	—	—	
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	739	(65.5)	121	(16.37)	1		Fisher直接確率法
尋常性ざ瘡に対する外用抗菌薬の併用有無※2,3	有	389	(34.5)	70	(17.99)	1.10	0.84-1.44	p=0.505

※1:同日で複数回使用している場合は「朝及び夕」等カテゴリーを追加する。

※2:「併用タイミング」が選択されている薬剤がある場合、「有」と判定する。

[1]以下の取り扱いとする。

① 副作用が発現していない症例

本剤使用開始日から本剤使用終了日までの期間(同日を含む)

② 副作用が発現した症例

本剤使用開始日から初発の副作用発現前日までの期間(同日を含む)

※3:使用部位が本剤と同じ部位のみを対象とする。

表 1.4.2-8　副作用発現割合に影響を与える要因の検討（ロジスティック回帰分析）

解析対象		安全性解析対象症例		副作用発現症例		オッズ比	95%CI
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	発現割合(%)		
		1128	(100.0)	191	(16.93)		
性別	男性	497	(44.1)	68	(13.68)	1	
	女性	631	(55.9)	123	(19.49)	1.49	1.04-2.14
年齢(歳)		1128	(100.0)	191	(16.93)	0.98	0.96-1.01
薬剤の副作用歴の有無	無	1062	(94.1)	179	(16.85)	1	
	有	15	(1.3)	3	(20.00)	0.88	0.23-3.45
	不明	51	(4.5)	9	(17.65)	0.81	0.23-2.82
薬剤以外のアレルギー歴の有無	無	977	(86.6)	154	(15.76)	1	
	有	92	(8.2)	27	(29.35)	1.99	1.06-3.75
	不明	59	(5.2)	10	(16.95)	1.18	0.35-3.99
既往歴の有無	無	1021	(90.5)	173	(16.94)	1	
	有	53	(4.7)	9	(16.98)	0.71	0.31-1.61
	不明	54	(4.8)	9	(16.67)	0.40	0.11-1.45
合併症の有無	無	879	(77.9)	137	(15.59)	1	
	有	224	(19.9)	47	(20.98)	1.07	0.67-1.70
	不明	25	(2.2)	7	(28.00)	4.50	1.01-20.00
肌タイプ	普通肌	396	(35.1)	82	(20.71)	1	
	脂性肌	466	(41.3)	56	(12.02)	0.57	0.38-0.85
	乾燥肌	84	(7.4)	16	(19.05)	0.59	0.30-1.17
	混合肌(脂性乾燥肌)	182	(16.1)	37	(20.33)	0.82	0.51-1.33
敏感肌の有無	敏感肌　無	1031	(91.4)	162	(15.71)	1	
	敏感肌　有	97	(8.6)	29	(29.90)	2.12	1.22-3.68
罹病期間(年)	1年未満	201	(17.8)	42	(20.90)	1	
	1年以上2年未満	165	(14.6)	30	(18.18)	0.88	0.51-1.53
	2年以上3年未満	112	(9.9)	12	(10.71)	0.51	0.25-1.04
	3年以上4年未満	111	(9.8)	19	(17.12)	0.83	0.44-1.57
	4年以上5年未満	56	(5.0)	11	(19.64)	0.85	0.38-1.89
	5年以上	199	(17.6)	38	(19.10)	0.90	0.53-1.55
	不明	284	(25.2)	39	(13.73)	0.69	0.42-1.15
重症度	軽症	216	(19.1)	47	(21.76)	1	
	中等症	705	(62.5)	119	(16.88)	0.79	0.53-1.20
	重症	184	(16.3)	22	(11.96)	0.61	0.33-1.10
	最重症	23	(2.0)	3	(13.04)	0.80	0.22-2.96
尋常性ざ瘡の前治療の有無	無	296	(26.2)	40	(13.51)	1	
	有	832	(73.8)	151	(18.15)	1.13	0.70-1.81
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	898	(79.6)	142	(15.81)	1	
前治療 (過酸化ベンゾイル)の有無	有	230	(20.4)	49	(21.30)	1.30	0.84-2.01
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	956	(84.8)	165	(17.26)	1	
前治療(アダパレン)の有無	有	172	(15.2)	26	(15.12)	0.64	0.39-1.05
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	951	(84.3)	163	(17.14)	1	
前治療(クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイル)の有無	有	177	(15.7)	28	(15.82)	0.93	0.56-1.54
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	1055	(93.5)	167	(15.83)	1	
前治療(外用抗菌薬)の有無	有	73	(6.5)	24	(32.88)	2.60	1.46-4.64
直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の	無	1041	(92.3)	171	(16.43)	1	
前治療(内服抗菌薬)の有無	有	87	(7.7)	20	(22.99)	1.25	0.70-2.23
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	15g未満	217	(19.2)	41	(18.89)	1.06	0.69-1.61
使用量(g/月)	15g以上30g未満	805	(71.4)	132	(16.40)	1	
	30g以上	106	(9.4)	18	(16.98)	1.20	0.68-2.13
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	598	(53.0)	95	(15.89)	1	
併用薬(外用薬による薬物療法)の有無※1	有	530	(47.0)	96	(18.11)	0.83	0.46-1.50
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	757	(67.1)	117	(15.46)	1	
保湿剤併用の有無※1	有	371	(32.9)	74	(19.95)	1.56	0.87-2.77
本剤使用終了日または副作用発現前日までの	無	739	(65.5)	121	(16.37)	1	
尋常性ざ瘡に対する外用抗菌薬の併用有無※1,2	有	389	(34.5)	70	(17.99)	1.32	0.89-1.96

※1:「併用タイミング」が選択されている薬剤がある場合、「有」と判定する。

[1]以下の取り扱いとする。

① 副作用が発現していない症例

本剤使用開始日から本剤使用終了日までの期間(同日を含む)

② 副作用が発現した症例

本剤使用開始日から初発の副作用発現前日までの期間(同日を含む)

※2:使用部位が本剤と同じ部位のみを対象とする。

表1.4.2-9　前治療（過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれか）の有無別の副作用発現状況

解析対象		安全性解析対象症例		副作用発現症例				
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	発現割合(%)	リスク比	95%CI	検定
		1128	(100.0)	191	(16.93)			ー
過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれかによる前治療の有無	無	390	(34.6)	58	(14.87)	1		Fisher直接確率法
	有	738	(65.4)	133	(18.02)	1.21	0.91-1.61	p=0.210

表1.4.2-10　患者背景別及び治療特性別の副作用発現状況一覧

	性別		薬剤以外のアレルギー歴の有無			肌タイプ				敏感肌の有無		直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無	
	男性	女性	無	有	不明	普通肌	脂性肌	乾燥肌	混合肌（脂性乾燥肌）	敏感肌　無	敏感肌　有	無	有
安全性解析対象症例数	497	631	977	92	59	396	466	84	182	1031	97	1055	73
副作用の発現症例数	68	123	154	27	10	82	56	16	37	162	29	167	24
副作用の発現割合	13.68%	19.49%	15.76%	29.35%	16.95%	20.71%	12.02%	19.05%	20.33%	15.71%	29.90%	15.83%	32.88%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（発現割合）(%)												
血管障害	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)
潮紅	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	12 (2.41)	38 (6.02)	43 (4.40)	5 (5.43)	2 (3.39)	24 (6.06)	11 (2.36)	5 (5.95)	10 (5.49)	44 (4.27)	6 (6.19)	44 (4.17)	6 (8.22)
皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)
接触皮膚炎	9 (1.81)	25 (3.96)	31 (3.17)	2 (2.17)	1 (1.69)	19 (4.80)	6 (1.29)	3 (3.57)	6 (3.30)	30 (2.91)	4 (4.12)	30 (2.84)	4 (5.48)
湿疹	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00)	2 (0.32)	1 (0.10)	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	1 (1.19)	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (1.03)	2 (0.19)	0 (0.00)
紅斑	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)
皮膚剥脱	1 (0.20)	2 (0.32)	3 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.10)	3 (0.29)	0 (0.00)	3 (0.28)	0 (0.00)
乾皮症	2 (0.40)	1 (0.16)	2 (0.20)	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	2 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.29)	0 (0.00)	3 (0.28)	0 (0.00)
皮脂欠乏症	0 (0.00)	5 (0.79)	4 (0.41)	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	2 (0.43)	0 (0.00)	2 (1.10)	4 (0.39)	1 (1.03)	5 (0.47)	0 (0.00)
色素沈着障害	0 (0.00)	1 (0.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.19)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (11.47)	86 (13.63)	113 (11.57)	22 (23.91)	8 (13.56)	58 (14.65)	45 (9.66)	11 (13.10)	29 (15.93)	120 (11.64)	23 (23.71)	125 (11.85)	18 (24.66)
適用部位皮膚炎	2 (0.40)	0 (0.00)	1 (0.10)	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (1.37)
適用部位紅斑	25 (5.03)	36 (5.71)	48 (4.91)	8 (8.70)	5 (8.47)	26 (6.57)	16 (3.43)	4 (4.76)	15 (8.24)	52 (5.04)	9 (9.28)	58 (5.50)	3 (4.11)
適用部位刺激感	16 (3.22)	25 (3.96)	28 (2.87)	10 (10.87)	3 (5.08)	15 (3.79)	13 (2.79)	5 (5.95)	8 (4.40)	32 (3.10)	9 (9.28)	31 (2.94)	10 (13.70)
適用部位浮腫	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.55)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)
適用部位疼痛	8 (1.61)	1 (0.16)	7 (0.72)	2 (2.17)	0 (0.00)	3 (0.76)	4 (0.86)	1 (1.19)	1 (0.55)	8 (0.78)	1 (1.03)	7 (0.66)	2 (2.74)
適用部位そう痒感	4 (0.80)	10 (1.58)	11 (1.13)	2 (2.17)	1 (1.69)	4 (1.01)	6 (1.29)	1 (1.19)	3 (1.65)	12 (1.16)	2 (2.06)	12 (1.14)	2 (2.74)
適用部位乾燥	17 (3.42)	21 (3.33)	30 (3.07)	5 (5.43)	3 (5.08)	16 (4.04)	14 (3.00)	2 (2.38)	6 (3.30)	32 (3.10)	6 (6.19)	37 (3.51)	1 (1.37)
適用部位湿疹	1 (0.20)	4 (0.63)	5 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.51)	2 (0.43)	0 (0.00)	1 (0.55)	5 (0.48)	0 (0.00)	4 (0.38)	1 (1.37)
適用部位腫脹	0 (0.00)	2 (0.32)	2 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.55)	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.19)	0 (0.00)
適用部位皮膚剥脱	0 (0.00)	5 (0.79)	3 (0.31)	2 (2.17)	0 (0.00)	3 (0.76)	0 (0.00)	1 (1.19)	1 (0.55)	2 (0.19)	3 (3.09)	5 (0.47)	0 (0.00)
適用部位ぴらん	1 (0.20)	1 (0.16)	2 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)	1 (0.55)	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.19)	0 (0.00)

MedDRA/J version(23.1)

表 1.4.2-11　直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療の有無別の副作用発現状況一覧

	直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の前治療(ベピオ)の有無				直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の前治療(ディフェリン)の有無				直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の前治療(デュアック)の有無				直前(1ヵ月以内)に終了した尋常性ざ瘡の前治療(内服抗菌薬)の有無			
	無		有		無		有		無		有		無		有	
安全性解析対象症例数	898		230		956		172		951		177		1041		87	
副作用の発現症例数	142		49		165		26		163		28		171		20	
副作用の発現割合	15.81%		21.30%		17.26%		15.12%		17.14%		15.82%		16.43%		22.99%	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)(%)															
血管障害	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.56)	0	(0.00)	1	(1.15)
潮紅	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.56)	0	(0.00)	1	(1.15)
皮膚および皮下組織障害	40	(4.45)	10	(4.35)	42	(4.39)	8	(4.65)	44	(4.63)	6	(3.39)	41	(3.94)	9	(10.34)
皮膚炎	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)
接触皮膚炎	28	(3.12)	6	(2.61)	27	(2.82)	7	(4.07)	29	(3.05)	5	(2.82)	28	(2.69)	6	(6.90)
湿疹	0	(0.00)	1	(0.43)	1	(0.10)	0	(0.00)	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.22)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.19)	0	(0.00)
紅斑	0	(0.00)	1	(0.43)	1	(0.10)	0	(0.00)	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)
皮膚剥脱	2	(0.22)	1	(0.43)	3	(0.31)	0	(0.00)	3	(0.32)	0	(0.00)	2	(0.19)	1	(1.15)
乾皮症	3	(0.33)	0	(0.00)	3	(0.31)	0	(0.00)	2	(0.21)	1	(0.56)	1	(0.10)	2	(2.30)
皮脂欠乏症	4	(0.45)	1	(0.43)	4	(0.42)	1	(0.58)	5	(0.53)	0	(0.00)	5	(0.48)	0	(0.00)
色素沈着障害	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	103	(11.47)	40	(17.39)	125	(13.08)	18	(10.47)	122	(12.83)	21	(11.86)	132	(12.68)	11	(12.64)
適用部位皮膚炎	2	(0.22)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.19)	0	(0.00)
適用部位紅斑	45	(5.01)	16	(6.96)	55	(5.75)	6	(3.49)	56	(5.89)	5	(2.82)	59	(5.67)	2	(2.30)
適用部位刺激感	27	(3.01)	14	(6.09)	37	(3.87)	4	(2.33)	32	(3.36)	9	(5.08)	37	(3.55)	4	(4.60)
適用部位浮腫	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.10)	0	(0.00)
適用部位疼痛	5	(0.56)	4	(1.74)	8	(0.84)	1	(0.58)	9	(0.95)	0	(0.00)	8	(0.77)	1	(1.15)
適用部位そう痒感	10	(1.11)	4	(1.74)	8	(0.84)	6	(3.49)	12	(1.26)	2	(1.13)	13	(1.25)	1	(1.15)
適用部位乾燥	27	(3.01)	11	(4.78)	31	(3.24)	7	(4.07)	32	(3.36)	6	(3.39)	33	(3.17)	5	(5.75)
適用部位湿疹	2	(0.22)	3	(1.30)	3	(0.31)	2	(1.16)	5	(0.53)	0	(0.00)	5	(0.48)	0	(0.00)
適用部位腫脹	2	(0.22)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.19)	0	(0.00)
適用部位皮膚剥脱	4	(0.45)	1	(0.43)	5	(0.52)	0	(0.00)	5	(0.53)	0	(0.00)	5	(0.48)	0	(0.00)
適用部位びらん	1	(0.11)	1	(0.43)	2	(0.21)	0	(0.00)	2	(0.21)	0	(0.00)	1	(0.10)	1	(1.15)

MedDRA/J version(23.1)

1.4.3 安全性に関する措置

再審査期間中に国内で実施した緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の安全性に関する措置はなかった。

また、安全性に関する外国措置報告の一覧を別紙様式13に示した。

再審査期間中にPMDAに報告した外国の措置報告を表1.4.3-1に示した。番号1、2、4はアダパレン含有製剤、番号3は本剤より有効成分の含有量が多いアダパレン0.3%／過酸化ベンゾイル2.5%含有製剤に関する措置であった。

表 1.4.3-1 安全性に関する措置報告一覧

番号	公表国	報告内容の要点・問題点	対応
1	イギリス、カナダ	European Medicines Agency（EMA）の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）が局所用も含むレチノイド（アダパレン）含有製剤の催奇形性に関連するリスクに対して適切かつ一貫したリスク軽減対策をとるように勧告した。PRAC の勧告に従って欧州諸国及びカナダにおいて妊娠中あるいは妊娠を計画している女性の局所レチノイド含有製剤の使用が禁忌となった。	国内の添付文書では既に「禁忌」及び「使用上の注意」に「妊娠又は妊娠の可能性のある婦人に対しては使用しないこと」を記載して注意喚起を行っていること、国内では催奇形性等の副作用報告は集積されていないことから、安全性上の措置をとる必要はないと判断した。
2	オランダ	EMA の PRAC による勧告を受けて、アダパレン含有製剤の Summary of product characteristics 及び Patient Information Leaflet にて、適用部位熱傷（第 2 度熱傷／皮膚化学熱傷を含む）、色素沈着障害（色素沈着低下、色素沈着亢進）、アナフィラキシー、血管浮腫に関する記載が追記となった。	国内の添付文書に適用部位熱傷、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、アナフィラキシー、血管浮腫の記載はない。 適用部位熱傷については、現在までに国内にてこれら副作用の集積はないことから、安全性上の措置をとる必要はないと判断した。 アナフィラキシー、血管浮腫については、全身性の過敏反応の可能性のある国内症例について検討した結果、重篤症例についてはステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかったこと及び非重篤症例についてはいずれも全身性の過敏反応を発現した症例ではなかったことから安全性上の措置をとる必要はないと判断した。 色素沈着障害については、国内症例について検討した結果、本剤が直接的な色素過剰作用を示す根拠は認められなかったことから安全性上の措置をとる必要はないと判断した。

番号	公表国	報告内容の要点・問題点	対応
3	アメリカ	米国の Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)に、EPIDUO FORTE（アダパレン 0.3%／過酸化ベンゾイル 2.5%）に関する表示変更が掲載された。過敏症に関する記載が禁忌及び「警告及び使用上の注意」に追加された。	国内の添付文書では既に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌に設定し、重要な基本的注意には「過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は本剤の使用を中止すること」と記載し注意喚起を行っている。また、全身性の過敏反応の可能性のある国内症例について検討した結果、重篤症例についてはステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかったこと及び非重篤症例についてはいずれも全身性の過敏反応を発現した症例ではなかったことから安全性上の措置をとる必要はないと判断した。
4	アメリカ	米国の SrLC に、ディフェリンローション及びディフェリンゲル（アダパレン 0.1%）に関する表示変更が掲載された。過敏症に関する記載が禁忌及び「警告及び使用上の注意」に追加された。	国内の添付文書では既に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌に設定し、重要な基本的注意には「過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は本剤の使用を中止すること」と記載し注意喚起を行っている。また、全身性の過敏反応の可能性のある国内症例について検討した結果、重篤症例についてはステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかったこと及び非重篤症例についてはいずれも全身性の過敏反応を発現した症例ではなかったことから安全性上の措置をとる必要はないと判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

本剤及び本剤と同じ有効成分を含むアダパレン0.1%及び過酸化ベンゾイル2.5%含有製剤において再審査期間中に安全性に関する研究報告はなかったため、別紙様式14は作成しなかった。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

以下に特定の背景を有する患者における安全性について検討結果を示した。

1.4.5.1 小児（15歳未満）

自発報告より小児への投与は48例確認され、37例に副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。このうち使用上の注意から予測できない副作用として適用部位変色及び皮膚色素脱失が各1件認められたが、小児以外にも認められている事象であった。その他、適用部位紅斑が11件、接触皮膚炎が10件、適用部位刺激感が7件、適用部位乾燥が4件、適用部位疼痛が2件、紅斑性皮疹、適用部位そう痒感、適用部位びらん、適用部位湿疹、適用部位小水疱、適用部位熱感、適用部位皮膚炎、適用部位浮腫、日光皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、毛髪変色、適用部位腫脹及び眼瞼腫脹が各1件認められたが、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。15歳未満の患者で認められた副作用のほとんどは皮膚刺激症状であり、小児に特有の副作用は集積されていない。な

お、年齢の最小値は9歳であった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、小児（15歳未満）は136例であり、副作用発現割合は12.50%（17/136例）であった。なお、副作用発現症例での年齢の最小値は10歳であった。成人（15歳以上65歳未満）での副作用発現割合は17.59%（174/989例）、高齢者（65歳以上）での副作用発現割合は0.0%（0/3例）であり、成人に比べて小児の副作用発現割合は低く、小児おいて問題点は認められなかった。

以上より、小児において特に懸念すべき事項は認められなかった。

1.4.5.2 高齢者（65歳以上）

自発報告より高齢者への投与は4例確認され、2例に副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。副作用の内訳として接触皮膚炎、適用部位乾燥、適用部位紅斑及び適用部位腫脹が各1件認められたが、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、高齢者（65歳以上）は3例であり、副作用は認められなかった。

以上より、高齢者において特に懸念すべき事項は認められなかった。

1.4.5.3 妊産婦・授乳婦

妊婦は禁忌であるが、自発報告で妊婦への投与が3例、妊娠を希望する患者への投与が3例確認された。妊婦への投与の内1例は母の副作用の発現は認められず、児への影響は不明であった。その他の症例は、妊娠中に禁忌であることを忘れて処方された症例が1例、禁忌であることを把握したうえで処方された症例が1例であったが、副作用など詳細な情報は得られなかった。妊娠を希望する患者への投与については副作用の発現が認められなかった症例が1例、その他は副作用など詳細な情報は得られなかった。また、授乳婦への投与は6例確認された。その内、1例は母子ともに副作用の発現は認められず、2例は児への影響は不明であったが、母における副作用の発現は認められなかった。その他の症例は、詳細な情報は得られなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、妊産婦・授乳婦への投与はなかった。

添付文書では「禁忌」に「妊娠又は妊娠の可能性のある婦人に対しては使用しないこと」と記載されており、妊産婦の症例は少ないものの集積された情報から妊産婦・授乳婦において特に懸念すべき事項は認められなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

自発報告では、腎機能障害を有する患者への投与例は確認されなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、腎機能障害を有する患者は1例（IgA腎症）であり、副作用は認められなかった。

以上より、腎機能障害を有する患者への投与は少ないものの特に懸念すべき事項は認められなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

自発報告及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、肝機能障害を有する患者への投与例は確認されなかった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査による情報提供を実施した。概要は、「1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要」に記載しているとおりである。その他の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

提携会社であるGalderma International社が作成した直近のPBRER（調査単位期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、新たなリスクまたは安全性シグナルは確認されておらず、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好なままであると結論付けられている。

過量投与の症例が1例報告された。使用上の注意から予測できる副作用である適用部位刺激感（非重篤）が発現し、医師の指導等により回復に至った症例であった。

また、安全性検討事項の他、「安全性に影響を与えると考えられる要因」、「1年間の安全性」及び「12歳未満の患者に対する安全性」について検討した。

1.4.7.1 安全性に影響を与えると考えられる要因

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「1.4.2.1.4 安全性に影響を及ぼす要因」に記載のとおり、患者背景別の副作用発現割合及び皮膚刺激症状発現割合に影響を与える可能性がある要因として抽出された項目は、「性別」、「薬剤以外のアレルギー歴の有無」、「肌タイプ」、「敏感肌の有無」、「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」であった。

「性別」の副作用発現割合は、男性（13.68%（68/497例））と比べて女性（19.49%（123/631例））で有意に高かったが、その理由については明らかにできなかった。

「薬剤以外のアレルギー歴の有無」の副作用発現割合は、「無」の症例（15.76%（154/977例））と比べて「有」の症例（29.35%（27/92例））で有意に高かった。薬剤以外のアレルギー歴「有」の症例は、外部刺激に対し過敏な症例であるため、「無」の症例と比べて副作用発現割合が高かったと推察される。

「肌タイプ」別の副作用発現割合は、「普通肌」（20.71%（82/396例））、「乾燥肌」（19.05%（16/84例））、「混合肌（脂性乾燥肌）」（20.33%（37/182例）と比べて「脂性肌」の症例（12.02%（56/466例））で有意に低かった。

「敏感肌の有無」別の副作用発現割合は、「敏感肌 無」（15.71%（162/1031例））の症例と比べて「敏感肌 有」（29.90%（29/97例））の症例で有意に高かった。「敏感肌 有」の症例は皮膚バリア機能が低下しており外界刺激に弱いため、副作用発現割合に有意差が認められたと推察される。

「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」別の副作用発現割合は、「無」の症例（15.83%（167/1055例））と比べて「有」の症例（32.88%（24/73例））で有意に高かったが、その理由については明らかにできなかった。

1.4.7.2 1年間の安全性

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「1.4.2.1.2 副作用・感染症の発現状況」に記載のとおり、使用期間が長くなるにつれて副作用発現割合が増加する傾向はなく、また、発現した副作用の種類にも特に差異はみられず（表1.4.2-2）、1年間の安全性に関して特に問題となるような事項は認められなかった。

1.4.7.3 12歳未満の患者に対する安全性

自発報告より12歳未満への投与は5例確認され、3例に副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。使用上の注意から予測できる皮膚局所の副作用として適用部位紅斑、接触皮膚炎、適用部位刺激感、眼瞼腫脹及び適用部位腫脹が各1件認められた。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「1.4.2.1.4 安全性に影響を及ぼす要因」に記載のとおり、治験時に検討されていない12歳未満の症例での副作用発現割合は28.57%（2/7例）であり、12歳以上での16.86%（189/1121例）との有意差は認められなかった（表1.4.2-6）。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1 安全性検討事項に関する考察

本剤は、重要な特定されたリスクとして「皮膚刺激症状」、重要な潜在的リスクとして「全身性の過敏反応」及び「重症皮膚副作用」を設定している。なお、重要な不足情報は設定していない。

1.4.8.1.1 皮膚刺激症状

皮膚刺激症状が稀に重症化する可能性が否定できないこと、また、過酸化ベンゾイル単剤製品において紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例が国内の市販後において報告されていることから重要な特定されたリスクとして設定した。

再審査期間中に収集した皮膚刺激症状に該当する事象は「1.4.1.3.1 皮膚刺激症状」に記載のとおりであり、重篤症例は1例であった。重篤症例は、自発報告による症例で塗布部位の顔面に腫脹が発現した症例であり、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服により回復した。顔面腫脹については添付文書の「その他の副作用」に記載しており、塗布部位を超えた顔面全体や頚部にまで広がる症状については、添付文書の「重要な基本的注意」に記載し、このような症状があらわれた場合には本剤の使用を中止など適切な処置を行うよう注意喚起を行っている。また、皮膚刺激症状として集積された症例の多くは非重篤であり、転帰の判明している症例の多くは本剤の使用中止又は休薬､減量及びステロイドの外用､内服等の適切な処置により回復若しくは軽快していた。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「皮膚刺激症状」は16.84%（190/1128例）で認められた。「皮膚刺激症状」は、稀に重症化する可能性が否定できないことから、本調査において重症皮膚刺激症状の有無を確認した。皮膚刺激症状発現症例190例のうち、8例11件が重症皮膚刺激症状であった。その内訳は適用部位紅斑が3例、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、適用部位びらんが各2例、適用部位浮腫、適用部位乾燥が各1例であり、全て非重篤であった。いずれも本剤の使用中止又は休薬、減量及びステロイドの外用、内服等の適切な処置により回復している。

皮膚刺激症状発現割合に影響を与える可能性がある要因として抽出された項目は､「性別」､「薬剤以外のアレルギー歴の有無」､「肌タイプ」､「敏感肌の有無」､「直前（1ヵ月以内）に終了した尋常性ざ瘡の前治療（外用抗菌薬）の有無」であった。これらの項目は、患者背景別の副作用発現割合に影響を与える可能性がある要因と同様であり、検討結果は1.4.2.1.4で述べたとおりである。

以上より、皮膚刺激症状の重症例は重篤とされた症例も含めて添付文書で注意喚起できていること及び適切な対応により回復、軽快していることから、追加の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の対応は不要と判断した。

1.4.8.1.2 全身性の過敏反応

全身性の反応の可能性のあるアレルギー反応は海外の市販後で15例報告されており､その内8例が重篤であった（2013年9月時点）ことから全身性の過敏反応を重要な潜在的リスクとして設定した。

再審査期間中に収集した全身性の過敏反応の可能性のある事象は「1.4.1.3.2 全身性の過敏反応」に記載のとおり、重篤が1例2件、非重篤が10例12件認められた。重篤症例は、本剤塗布20～30分以内に顔面腫脹、息苦しさ（呼吸困難）を出現し、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服直後に嘔気を発現した症例である。その日の内に呼吸困難は回復している。呼吸困難発現時の血圧や循環器症状の有無は不明であるが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかった。全身性の過敏反応であった可能性は否定出来ないが、

典型的なアナフィラキシー反応は認められず、生命を脅かす可能性のある重篤な反応が認められた症例ではなかった。

非重篤症例は塗布部位及びその周辺（顔面）の皮膚症状（腫脹、浮腫及び紅斑など）を呈した症例のみであり、いずれもアナフィラキシーなどの全身性の過敏反応を発現した症例ではなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「全身性の過敏反応」は認められなかった。

重篤症例については、全身性の過敏反応であった可能性は否定出来ないが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復し、致命的な転帰に至りうる症例ではなかったこと、非重篤症例については、アナフィラキシー等の全身性の過敏反応が発現したと考えられる症例はなかったことから、重要な特定されたリスクへの変更、追加の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の対応は不要と判断した。

1.4.8.1.3 重症皮膚副作用

海外の市販後で水疱性皮膚炎（重篤）と多形紅斑（非重篤）及びスティーブンス・ジョンソン症候群（重篤）が各1例報告されており（2016年3月時点）、免疫を介する炎症反応に主に起因すると考えられるため、主に刺激に起因すると考えられる「皮膚刺激症状」とは独立して取り扱い、重要な潜在的リスクとして設定した。

再審査期間中に収集した重症皮膚副作用に該当する事象は「1.4.1.3.3 重症皮膚副作用」に記載のとおり、重篤症例は認められず、非重篤が10例10件認められた。非重篤症例の多くは鱗屑であり、1例は口の周りの皮がむけた症例で免疫を介すると考えられる重症な皮膚反応ではなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、「重症皮膚副作用」は0.27%（3/1128例）で認められた。いずれも非重篤の「皮膚剥脱」であり、免疫を介すると考えられる重症な皮膚反応ではなかった。

免疫を介すると考えられる重症な皮膚反応を発現した症例の集積はなかったことから、重要な特定されたリスクへの変更、追加の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動の追加等の対応は不要と判断した。

1.4.8.2 その他の安全性に関する考察

1.4.8.2.1 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

再審査期間中にPMDAに報告した副作用は2例4件（悪心、呼吸困難、顔面腫脹及びヘルペス性状湿疹）であった。

悪心、呼吸困難、顔面腫脹を発現した症例は、呼吸困難発現時の血圧や循環器症状の有無は処方医も把握しておらず不明であるが、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の内服で回復しており、アドレナリンの適応となった症例ではなかった。悪心についてはステロイド及び抗ヒスタミン薬を併用していたことから、併用薬の関与も考えられた。

ヘルペス性状湿疹の症例はカポジ水痘様発疹を発現した症例である。事象発現時の合併症は不明であるものの、合併症としてアトピー性皮膚炎があり、アトピー性皮膚炎の影響が強く考えられた。

顔面腫脹については「1.4.8.1.1 皮膚刺激症状」に記載のとおり、添付文書の「その他の副作用」に記載し注意喚起を行っており、呼吸困難については「1.4.8.1.2 全身性の過敏反応」に記載のとおり全身性の過敏反応であった可能性は否定出来ないが、典型的なアナフィラキシー反応は認められず、生命を脅かす可能性のある重篤な反応が認められた症例ではなかった。悪心及びヘルペス性状湿疹（カポジ水痘様発疹）についてはいずれも集積件数が少なく、本剤との関連性を示す十分な根拠が認められていなかった。以上のことから、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

1.4.8.2.2 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知の非重篤な副作用は、37例40件であった。複数例報告された事象は、適用部位変色が9件、色素沈着障害が3件、潮紅、皮膚色素脱失、皮膚のつっぱり感及び滲出液が各2件であり、その他の事象は各1件の報告であった。適用部位変色及び類似の事象である色素沈着障害、皮膚色素脱失及び皮膚変色の評価可能な事象については原疾患又は本剤による皮膚刺激症状（炎症反応）の治癒過程で生じたと考えられる変化や他剤との併用による薬剤自体の変色が考えられ、本剤と強い関連性が疑われる症例はなかった。その他の症例については報告件数として少なく、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

1.4.8.2.3 安全性に影響を与えると考えられる要因

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、患者背景別の副作用発現割合で有意差が認められた要因が複数あったものの、いずれも特に臨床的に問題となる要因ではないと考えた。

1.4.8.2.4 1年間の安全性に関する考察

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、使用期間が長くなるにつれて副作用発現割合が増加する傾向はなく、また、発現した副作用の種類にも特に差異はみられず、1年間の安全性に関して特に問題となるような事項は認められないと考えた。

以上のことから、1年間の安全性に問題はないと判断した。

1.4.8.2.5 12歳未満の患者に対する安全性に関する考察

自発報告で認められた副作用はいずれも非重篤で12歳未満に特有の副作用は認められなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例において、12歳未満の症例と、12歳以上の症例での副作

用発現割合に有意差は認められなかった。12歳未満の症例の安全性に関して特に問題となるような事項は認められないと考えた。

以上のことから、12歳未満の患者に対する安全性に問題はないと判断した。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査における有効性に関する調査結果を以下に示した。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から、有効性のデータがない11例を除く1117例であった。

1.5.1.1 皮疹数

全顔の総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数について、皮疹数、減少数及び減少割合の本剤使用開始時からの推移を表1.5.1-1、表1.5.1-2、表1.5.1-3に示した。また、総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少割合の経時推移を図1.5.1-1、図1.5.1-2、図1.5.1-3に示した。皮疹の減少数及び減少割合は以下の計算式で算出した。

減少数（個）＝［皮疹数］本剤使用開始時 － 観測時期
減少割合（%）＝［皮疹数］（本剤使用開始時 – 観測時期）／ 本剤使用開始時 ×100

本剤使用開始時からの各観測時期の全顔の総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少割合についてWilcoxonの符号順位検定を実施した。

総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数のいずれも、本剤使用開始時と比べて1週後より有意に減少し、その後は12ヵ月まで急激に増加することはなく減少状態が維持されていた。

表1.5.1-1　総皮疹数別の皮疹数、減少数、減少割合

全顔			本剤使用開始時	1週間後	2週間後	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時
総皮疹数	皮疹数	症例数	1112	195	324	724	586	580	290	244	242	210	188	181	168	152	223	1099
		平均値	41.9	33.3	31.6	25.1	18.8	15.4	13.8	13.1	13.7	12.7	11.6	12.1	11.5	11.4	10.6	13.8
		標準偏差	36.6	28.3	30.2	24.8	19.2	16.4	15.5	14.5	14.9	13.4	13.1	13.6	12.7	13.7	14.9	17.5
		最小値	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		第1四分位点	20.0	13.0	13.0	10.0	6.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0	3.0	3.0	2.0	3.0
		中央値	31.0	23.0	23.0	18.0	14.0	10.0	9.0	9.0	9.0	8.5	8.0	8.0	7.5	7.0	6.0	9.0
		第3四分位点	50.0	48.0	40.0	32.0	23.0	20.0	18.0	16.0	18.0	18.0	16.0	15.0	15.0	14.0	13.0	18.0
		最大値	300	136	233	231	128	110	86	85	84	86	86	91	60	65	120	231
	減少数	症例数	－	194	323	720	583	577	290	242	242	209	188	181	168	151	222	1094
		平均値	－	12.4	14.8	19.2	25.6	32.1	35.0	37.0	40.7	40.8	39.1	41.1	43.6	38.3	44.3	28.1
		標準偏差	－	23.0	17.9	23.2	29.3	33.9	37.5	38.6	40.7	41.8	38.4	41.2	45.6	38.9	40.9	31.5
		最小値	－	−13	−13	−25	−35	−50	−60	−8	−8	−5	−11	−17	−7	−8	−4	−28
		第1四分位点	－	1.0	4.0	6.0	10.0	12.0	13.0	12.0	15.0	15.0	14.5	15.0	13.5	15.0	17.0	10.0
		中央値	－	5.0	10.0	13.0	17.0	22.0	25.0	24.0	28.0	27.0	27.0	27.0	29.5	27.0	32.5	20.0
		第3四分位点	－	13.0	20.0	24.5	31.0	42.0	42.0	47.0	54.0	51.0	50.0	53.0	56.5	50.0	60.0	35.0
		最大値	－	200	139	220	240	290	211	213	220	236	244	251	256	243	261	290
	減少割合（%）※1	症例数	－	194	323	720	583	577	290	242	242	209	188	181	168	151	222	1094
		平均値	－	24.038	31.619	41.242	55.282	63.543	67.811	67.421	71.530	71.599	72.919	72.721	74.268	71.553	77.966	61.967
		標準偏差	－	24.716	25.945	46.256	32.106	37.838	39.045	30.305	25.352	24.773	25.310	27.921	22.992	39.269	22.268	39.404
		最小値	－	−63.64	−100.00	−833.33	−155.56	−433.33	−400.00	−75.00	−100.00	−33.33	−33.33	−130.77	−41.18	−200.00	−50.00	−433.33
		第1四分位点	－	3.846	14.894	25.000	40.000	50.000	58.824	58.333	57.143	57.143	60.000	62.500	60.392	66.667	66.667	45.455
		中央値	－	21.053	28.571	42.857	60.000	71.429	75.000	75.000	77.096	77.778	80.000	80.000	78.680	81.818	84.105	70.000
		第3四分位点	－	41.379	50.000	60.667	76.289	84.000	87.755	88.889	90.909	90.000	93.229	90.909	91.927	90.909	93.750	88.000
		最大値	－	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Wilcoxonの符号順位検定		－	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

※1：減少割合（%）の要約統計量において、本剤使用開始時の総皮疹数が"0"の症例は要約統計量の対象外。

表1.5.1-2　炎症性皮疹数別の皮疹数、減少数、減少割合

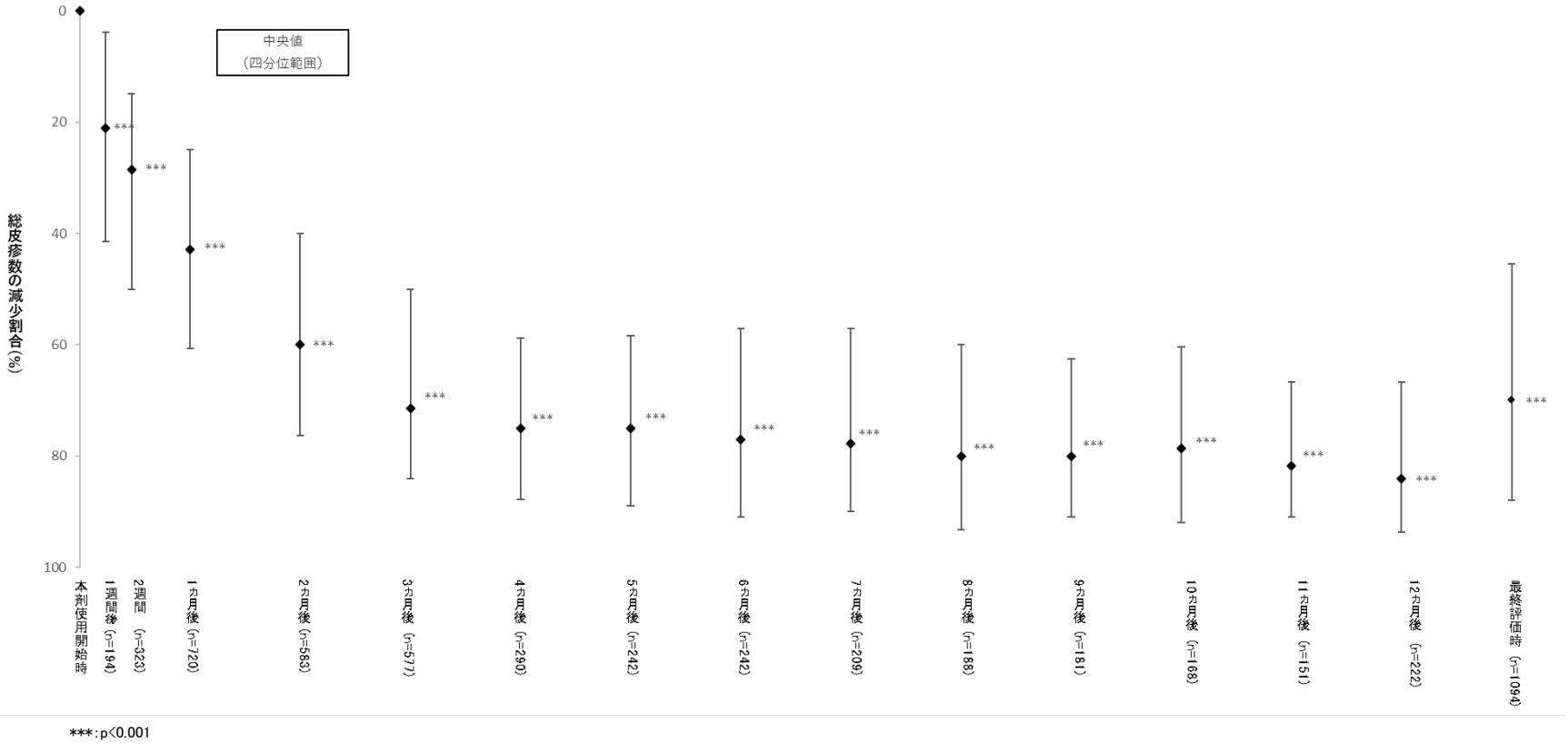
全顔			本剤使用開始時	1週間後	2週間後	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時
炎症性皮疹数	皮疹数	症例数	1112	195	324	724	586	580	290	244	242	210	188	181	168	152	223	1099
		平均値	20.8	15.2	14.7	10.7	7.9	6.0	5.6	5.2	5.7	5.2	5.3	4.8	4.6	4.7	4.4	5.8
		標準偏差	20.5	13.3	16.6	11.4	8.8	7.0	7.5	6.3	7.4	6.3	6.7	5.6	5.7	6.5	9.4	8.7
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		第1四分位点	10.0	5.0	5.0	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0
		中央値	15.0	10.0	10.0	8.0	5.0	4.0	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0
		第3四分位点	25.5	25.0	19.0	15.0	10.0	9.0	7.0	6.5	8.0	7.0	7.5	6.0	6.0	5.0	5.0	8.0
		最大値	191	73	143	89	76	60	46	43	55	39	42	30	30	32	120	120
	減少数	症例数	－	194	323	720	583	577	290	242	242	209	188	181	168	151	222	1094
		平均値	－	8.2	9.7	11.1	14.2	17.4	18.4	19.5	21.5	21.8	19.9	22.3	23.6	19.6	23.5	15.0
		標準偏差	－	14.7	15.0	15.3	18.7	20.8	21.4	24.4	25.3	25.3	22.5	24.5	28.7	22.8	24.8	18.5
		最小値	－	−8	−8	−28	−20	−12	−25	−6	−7	−4	−2	−10	−13	−10	−4	−20
		第1四分位点	－	1.0	3.0	3.0	4.0	5.0	6.0	5.0	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	7.0	7.0	5.0
		中央値	－	5.0	5.0	7.0	9.0	11.0	13.0	11.0	13.0	14.0	13.0	14.0	13.0	12.0	17.0	10.0
		第3四分位点	－	10.0	10.0	14.0	18.0	20.0	24.0	25.0	29.0	26.0	25.5	29.0	29.0	28.0	30.0	19.0
		最大値	－	109	143	149	166	181	147	186	183	161	165	169	170	161	173	173
	減少割合（%）※1	症例数	－	194	322	714	575	575	288	238	241	207	187	180	166	149	220	1084
		平均値	－	31.299	38.645	47.727	57.914	68.547	69.734	71.327	72.573	74.187	74.897	75.360	77.068	75.300	80.304	65.192
		標準偏差	－	32.156	29.467	41.555	41.719	35.484	57.046	34.210	34.575	28.604	27.232	31.207	33.152	35.711	24.611	43.429
		最小値	－	−100.00	−100.00	−466.67	−266.67	−266.67	−500.00	−150.00	−175.00	−100.00	−50.00	−166.67	−220.00	−150.00	−60.00	−266.67
		第1四分位点	－	10.000	18.333	30.000	40.000	50.000	62.500	58.824	60.000	60.000	60.000	65.038	68.000	66.667	70.185	50.000
		中央値	－	33.333	38.194	50.000	66.667	77.778	81.818	80.000	81.818	83.333	83.333	85.000	87.083	86.667	87.846	80.000
		第3四分位点	－	50.000	60.000	75.000	83.333	93.103	96.609	95.000	95.000	95.000	96.000	96.363	96.667	96.552	100.000	96.273
		最大値	－	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Wilcoxonの符号順位検定		－	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

※1：減少割合（%）の要約統計量において、本剤使用開始時の総皮疹数が"0"の症例は要約統計量の対象外。

表1.5.1-3　非炎症性皮疹数の皮疹数、減少数及び減少割合

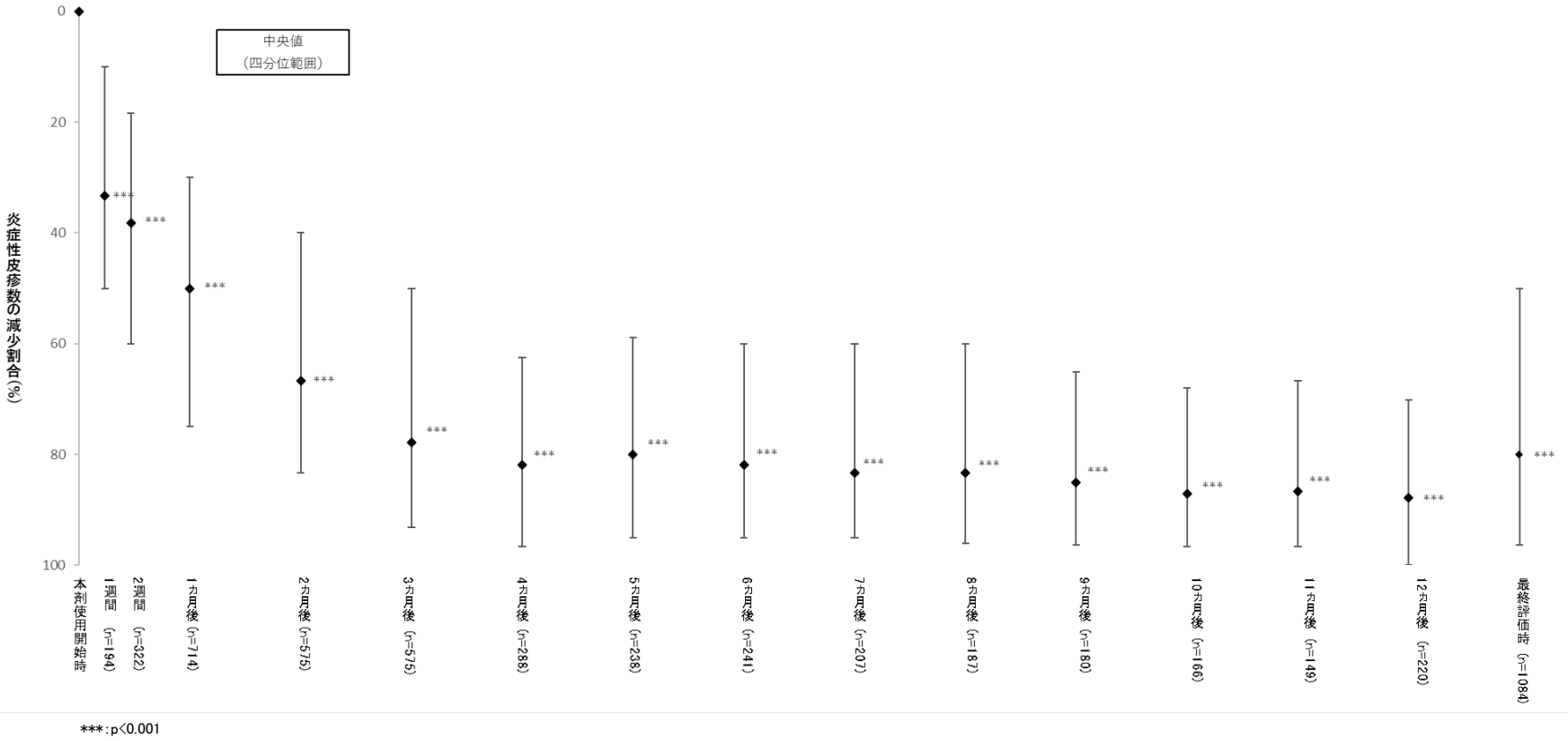
全顔			本剤使用開始時	1週間後	2週間後	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時
非炎症性皮疹数	皮疹数	症例数	1112	195	324	724	586	580	290	244	242	210	188	181	168	152	223	1099
		平均値	21.1	18.1	16.9	14.4	10.9	9.3	8.2	7.9	8.0	7.5	6.3	7.3	6.8	6.6	6.2	8.0
		標準偏差	22.2	18.8	18.0	17.3	13.4	11.9	10.3	10.0	9.5	9.1	7.6	10.0	8.5	9.0	9.5	11.8
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		第1四分位点	9.0	6.0	5.0	5.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	0.5	0.0	2.0
		中央値	15.0	10.0	10.0	10.0	7.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0	5.0	4.0	3.0	5.0
		第3四分位点	28.5	24.0	20.0	20.0	14.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	8.0	8.0	7.0	10.0
		最大値	203	88	104	198	91	86	58	62	50	56	44	68	49	50	70	198
	減少数	症例数	－	194	323	720	583	577	290	242	242	209	188	181	168	151	222	1094
		平均値	－	4.2	5.1	8.2	11.4	14.8	16.6	17.5	19.1	19.1	19.2	18.8	19.9	18.8	20.8	13.1
		標準偏差	－	12.0	10.0	13.2	16.2	19.0	22.0	21.0	22.6	25.1	19.9	24.9	25.1	22.2	24.2	18.1
		最小値	－	−26	−64	−36	−45	−56	−35	−30	−17	−30	−13	−28	−27	−18	−25	−35
		第1四分位点	－	0.0	0.0	1.0	3.0	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.5	6.0	5.0	7.0	7.0	2.0
		中央値	－	0.0	3.0	5.0	8.0	10.0	10.0	10.0	12.0	11.0	13.0	11.0	13.0	13.0	15.0	9.0
		第3四分位点	－	5.0	9.0	10.0	15.0	20.0	20.0	23.0	25.0	25.0	28.0	23.0	25.0	28.0	28.0	18.0
		最大値	－	100	49	122	130	145	167	168	173	173	100	156	147	155	152	152
	減少割合（%）※1	症例数	－	179	301	679	551	544	278	227	233	197	180	169	157	144	213	1027
		平均値	－	15.672	21.088	33.000	48.117	57.105	61.555	63.834	65.572	67.011	71.183	66.085	67.954	63.971	73.097	54.888
		標準偏差	－	31.541	42.454	49.588	43.204	48.611	43.133	35.308	35.262	33.763	30.396	43.410	34.946	88.457	33.852	55.554
		最小値	－	−100.00	−300.00	−600.00	−300.00	−500.00	−350.00	−100.00	−140.00	−90.00	−100.00	−200.00	−100.00	−900.00	−113.33	−900.00
		第1四分位点	－	0.000	0.000	16.667	33.333	44.381	50.000	50.000	50.000	50.000	56.296	57.143	50.000	60.000	66.667	35.000
		中央値	－	15.000	21.053	34.615	50.000	66.667	69.821	73.333	75.000	75.000	78.050	75.000	78.947	80.000	81.818	66.667
		第3四分位点	－	33.333	40.000	53.333	75.000	83.333	88.095	90.000	90.000	90.000	93.333	90.909	93.333	95.000	97.500	88.889
		最大値	－	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Wilcoxonの符号順位検定		－	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

※1：減少割合（%）の要約統計量において、本剤使用開始時の総皮疹数が"0"の症例は要約統計量の対象外。



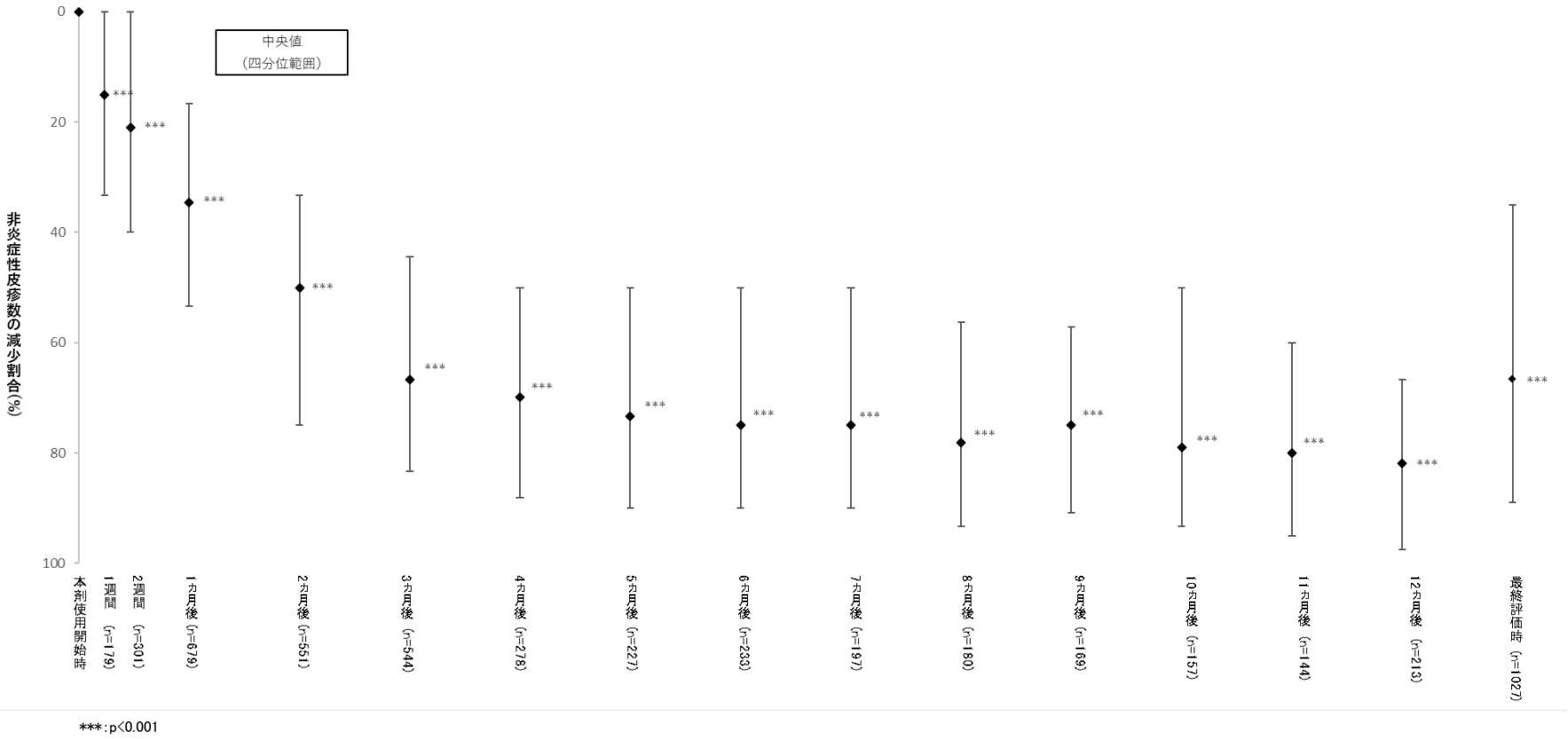
***:p<0.001

図1.5.1-1　総皮疹数の減少割合の中央値(第1四分位点-第3四分位点)の経時推移



***:p<0.001

図1.5.1-2　炎症性皮疹数の減少割合の中央値(第1四分位点-第3四分位点)の経時推移



***:p<0.001

図1.5.1-3 非炎症性皮疹数の減少割合の中央値(第1四分位点-第3四分位点)の経時推移

1.5.1.2 全般改善度

本剤使用開始時からの全般改善度を表1.5.1-4に示した。全般改善度は、本剤使用開始時と比較して、医師が顔面の臨床症状を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階で判定した。

有効性解析対象症例において、最終評価時に「著明改善」又は「改善」と判定された症例を有効例とした割合（改善割合*）は、72.5%（785/1083例）であった。

*：改善割合（%）＝｛(著明改善+改善)/(著明改善+改善+やや改善+不変+悪化+判定不能)｝×100

表1.5.1-4　全般改善度

評価時期	評価症例数	全般改善度						非評価症例数
		著明改善 例数(%)	改善 例数(%)	やや改善 例数(%)	不変 例数(%)	悪化 例数(%)	判定不能 例数(%)	
本剤使用開始日～3ヵ月後	982	321(32.7)	358(36.5)	237(24.1)	50(5.1)	10(1.0)	6(0.6)	135
		679(69.1)						
4ヵ月～12ヵ月後	534	276(51.7)	175(32.8)	62(11.6)	7(1.3)	12(2.2)	2(0.4)	583
		451(84.5)						
最終評価時※	1083	431(39.8)	354(32.7)	219(20.2)	53(4.9)	19(1.8)	7(0.6)	34
		785(72.5)						

※本剤の使用を終了・中止した場合は終了・中止時点

1.5.1.3 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例1117例について、全般改善度による改善割合を有効性の指標として、有効性に影響を及ぼす要因を検討した。

患者背景別の改善割合を表1.5.1-5、治療特性別の改善割合を表1.5.1-6に示した。

本検討においては、最終評価時の全般改善度が欠測の34例も分母に含めた上で改善割合を算出した。改善割合を各カテゴリー間で比較するために、カテゴリー数が2つの項目はFisherの直接確率法、カテゴリー数が3つ以上でカテゴリー間に順序関係がある項目はCochran-Armitage傾向性検定、カテゴリー数が3つ以上でカテゴリー間に順序関係がない項目はχ^2検定を適用した。なお、カテゴリーが不明又は欠損値の場合は検定対象から除いた。

患者背景別の改善割合では「肌タイプ」及び「重症度」に有意差が認められた。治療特性別の改善割合では「総使用量」及び「使用期間」に有意差が認められた。

なお、治験時に検討されていない12歳未満の症例での改善割合は71.4%（5/7例）であり、12歳以上での70.3%（780/1110例）との有意差は認められなかった。12歳未満での使用において、特に有効性に問題は認められなかった。

以下に有意差が認められた要因について検討結果を述べる。特に臨床的に意味のある要因は認められなかった。

1.5.1.3.1 肌タイプ

「肌タイプ」別の改善割合は「普通肌」が70.4%（276/392例）、「脂性肌」が73.4%（340/463例）、「乾燥肌」が59.0%（49/83例）、「混合肌（脂性乾燥肌）」が67.0%（120/179例）であり、他の肌タイプの症例と比べて「乾燥肌」の症例で改善割合が有意に低かった。全般改善度の評価には、皮疹数の減少割合の観点の他に、見た目や個々の皮疹の程度等の観点も含まれていることが考えられ、「乾燥肌」の症例では症状の改善が見た目に表れにくく、他の肌タイプと比べて改善割合が低

くなっている可能性が考えられる。「乾燥肌」においても6割の症例では改善がみられており、一定の効果は認められている。

1.5.1.3.2 重症度

「重症度」別の改善割合は「軽症」が63.8%（134/210例）、「中等症」が70.4%（493/700例）、「重症」が74.5%（137/184例）、「最重症」が91.3%（21/23例）であり、症状が軽いほど改善割合が有意に低かった。調査開始時の皮疹数が多いほど皮疹数の減少が大きいことから、改善割合に差がみられたと考える。

1.5.1.3.3 総使用量

「総使用量」が少ない症例ほど、改善割合が有意に低かった。改善割合が50%を下回ったカテゴリーは「15 g未満」のみであった。1ヵ月あたりの使用量別では改善割合に有意差は認められていないことから、後述の使用期間の影響が大きいと考える。

1.5.1.3.4 使用期間

「使用期間」が短い症例ほど、改善割合が有意に低かった。改善割合が50%を下回ったカテゴリーは「30日未満」のみであった。本剤の使用を継続すると効果がより認められるとの結果であり、妥当な結果と考える。

表1.5.1-5　患者背景別の改善割合（1/2）

解析対象		有効性解析対象症例		最終評価時の全般改善度(著明改善+改善)		リスク比	95%CI	検定
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	改善症例数	改善割合(%)			
		1117	(100.0)	785	(70.3)			−
性別	男性	494	(44.2)	358	(72.5)	1		Fisher直接確率法
	女性	623	(55.8)	427	(68.5)	0.95	0.88−1.02	p=0.166
妊娠・授乳の有無※1	無	623	(55.8)	427	(68.5)	1		Fisher直接確率法
	有	0	(0.0)	0	−	−	−	−
	妊娠 有	0	(0.0)	0	−			−
	授乳 有	0	(0.0)	0	−			
月経不順の有無※1	無	420	(37.6)	299	(71.2)	1		Fisher直接確率法
	有	29	(2.6)	16	(55.2)	0.77	0.56−1.08	p=0.091
	不明	174	(15.6)	112	(64.4)			−
年齢1(歳)	10歳未満	1	(0.1)	1	(100.0)	1.45	1.36−1.54	Cochran−Armitage傾向性検定
	10歳以上20歳未満	534	(47.8)	377	(70.6)	1.02	0.94−1.11	p=0.653
	20歳以上30歳未満	412	(36.9)	285	(69.2)	1		
	30歳以上40歳未満	138	(12.4)	96	(69.6)	1.01	0.88−1.14	
	40歳以上50歳未満	26	(2.3)	21	(80.8)	1.17	0.96−1.42	
	50歳以上60歳未満	2	(0.2)	1	(50.0)	0.72	0.18−2.89	
	60歳以上	4	(0.4)	4	(100.0)	1.45	1.36−1.54	
	平均値±SD	21.9±8.0		22.1±8.2				−
年齢2(歳)	12歳未満	7	(0.6)	5	(71.4)	1.02	0.64−1.63	Fisher直接確率法
	12歳以上	1110	(99.4)	780	(70.3)	1		p=1.000
	平均値±SD	21.9±8.0		22.1±8.2				−
年齢3(歳)	15歳未満	134	(12.0)	91	(67.9)	0.96	0.85−1.09	Cochran−Armitage傾向性検定
	15歳以上65歳未満	980	(87.7)	691	(70.5)	1		p=0.420
	65歳以上	3	(0.3)	3	(100.0)	1.42	1.36−1.48	
	平均値±SD	21.9±8.0		22.1±8.2				−
受診区分	入院	3	(0.3)	3	(100.0)	1.42	1.37−1.48	Fisher直接確率法
	外来	1114	(99.7)	782	(70.2)	1		p=0.559

※1：女性を対象。

表1.5.1-5　患者背景別の改善割合（2/2）

解析対象		有効性解析対象症例		最終評価時の全般改善度(著明改善+改善)		リスク比	95%CI	検定
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	改善症例数	改善割合(%)			
		1117	(100.0)	785	(70.3)			−
既往歴の有無	無	1012	(90.6)	710	(70.2)	1		Fisher直接確率法
	有	52	(4.7)	42	(80.8)	1.15	1.00−1.32	p=0.118
	不明	53	(4.7)	33	(62.3)			−
合併症の有無	無	870	(77.9)	621	(71.4)	1		Fisher直接確率法
	有	223	(20.0)	151	(67.7)	0.95	0.86−1.05	p=0.285
	不明	24	(2.1)	13	(54.2)			−
肌タイプ	普通肌	392	(35.1)	276	(70.4)	1		χ^2検定
	脂性肌	463	(41.5)	340	(73.4)	1.04	0.96−1.13	p=0.043
	乾燥肌	83	(7.4)	49	(59.0)	0.84	0.69−1.01	
	混合肌(脂性乾燥肌)	179	(16.0)	120	(67.0)	0.95	0.84−1.07	
敏感肌の有無	敏感肌 無	1020	(91.3)	721	(70.7)	1		Fisher直接確率法
	敏感肌 有	97	(8.7)	64	(66.0)	0.93	0.80−1.08	p=0.353
罹病期間(年)	1年未満	199	(17.8)	136	(68.3)	1		Cochran−Armitage傾向性検定
	1年以上2年未満	163	(14.6)	123	(75.5)	1.10	0.97−1.26	p=0.660
	2年以上3年未満	111	(9.9)	86	(77.5)	1.13	0.99−1.30	
	3年以上4年未満	110	(9.8)	83	(75.5)	1.10	0.96−1.27	
	4年以上5年未満	55	(4.9)	36	(65.5)	0.96	0.77−1.19	
	5年以上	198	(17.7)	145	(73.2)	1.07	0.94−1.22	
	平均値±SD	3.24±3.60		3.32±3.75				−
	不明	281	(25.2)	176	(62.6)			
部位	額	802	(71.8)	574	(71.6)			−
(複数選択可能)	頬	992	(88.8)	707	(71.3)			
	鼻	401	(35.9)	285	(71.1)			
	顎	761	(68.1)	546	(71.7)			
	首	60	(5.4)	46	(76.7)			
	胸	38	(3.4)	26	(68.4)			
	背	65	(5.8)	45	(69.2)			
	上腕	4	(0.4)	4	(100.0)			
	その他	1	(0.1)	1	(100.0)			
重症度	軽症	210	(18.8)	134	(63.8)	1		Cochran−Armitage傾向性検定
	中等症	700	(62.7)	493	(70.4)	1.10	0.99−1.24	p=0.002
	重症	184	(16.5)	137	(74.5)	1.17	1.02−1.33	
	最重症	23	(2.1)	21	(91.3)	1.43	1.22−1.68	
尋常性ざ瘡の前治療の有無	無	294	(26.3)	217	(73.8)	1		Fisher直接確率法
	有	823	(73.7)	568	(69.0)	0.94	0.86−1.02	p=0.137
過酸化ベンゾイルの有無	無	718	(64.3)	518	(72.1)	1		Fisher直接確率法
	有	399	(35.7)	267	(66.9)	0.93	0.85−1.01	p=0.076
過酸化ベンゾイルの使用終了理由	無	95	(8.5)	61	(64.2)	1		Fisher直接確率法
「効果不十分」選択の有無	有	304	(27.2)	206	(67.8)	1.06	0.89−1.25	p=0.534
アダパレンの有無	無	787	(70.5)	556	(70.6)	1		Fisher直接確率法
	有	330	(29.5)	229	(69.4)	0.98	0.90−1.07	p=0.720
アダパレンの使用終了理由	無	93	(8.3)	62	(66.7)	1		Fisher直接確率法
「効果不十分」選択の有無	有	237	(21.2)	167	(70.5)	1.06	0.90−1.25	p=0.509
クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルの有無	無	810	(72.5)	573	(70.7)	1		Fisher直接確率法
	有	307	(27.5)	212	(69.1)	0.98	0.89−1.06	p=0.608
外用抗菌薬の有無	無	661	(59.2)	469	(71.0)	1		Fisher直接確率法
	有	456	(40.8)	316	(69.3)	0.98	0.90−1.06	p=0.594
内服抗菌薬の有無	無	720	(64.5)	499	(69.3)	1		Fisher直接確率法
	有	397	(35.5)	286	(72.0)	1.04	0.96−1.12	p=0.374
本剤使用開始前に終了した過酸化ベンゾイルの有無	無	727	(65.1)	522	(71.8)	1		Fisher直接確率法
	有	390	(34.9)	263	(67.4)	0.94	0.86−1.02	p=0.131
本剤使用開始前に終了したアダパレンの有無	無	795	(71.2)	563	(70.8)	1		Fisher直接確率法
	有	322	(28.8)	222	(68.9)	0.97	0.89−1.06	p=0.563
本剤使用開始前に終了したクリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルの有無	無	819	(73.3)	579	(70.7)	1		Fisher直接確率法
	有	298	(26.7)	206	(69.1)	0.98	0.90−1.07	p=0.605
本剤使用開始前に終了した外用抗菌薬の有無	無	862	(77.2)	600	(69.6)	1		Fisher直接確率法
	有	255	(22.8)	185	(72.5)	1.04	0.96−1.14	p=0.391
本剤使用開始前に終了した内服抗菌薬の有無	無	873	(78.2)	617	(70.7)	1		Fisher直接確率法
	有	244	(21.8)	168	(68.9)	0.97	0.89−1.07	p=0.580

表1.5.1-6　治療特性別有効性の改善割合（1/2）

解析対象		有効性解析対象症例		最終評価時の全般改善度(著明改善＋改善)		リスク比	95%CI	検定
特性※1	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	改善症例数	改善割合(%)			
		1117	(100.0)	785	(70.3)			−
使用部位(複数選択可能)	顔面	1117	(100.0)	785	(70.3)			−
	顔面以外	15	(1.3)	13	(86.7)			
使用量(g/月)	症例数	1117		785				−
	平均値	14.95		15.19				
	標準偏差	6.38		6.69				
	最小値	1.5		1.5				
	第1四分位点	15.00		15.00				
	中央値	15.00		15.00				
	第3四分位点	15.00		15.00				
	最大値	58.9		58.9				
	15g未満	230	(20.6)	160	(69.6)	1.00	0.91−1.11	Cochran−Armitage傾向性検定
	15g以上30g未満	784	(70.2)	543	(69.3)	1		p=0.168
	30g以上	103	(9.2)	82	(79.6)	1.15	1.03−1.28	
総使用量(g)	症例数	1117		785				−
	平均値	91.13		106.81				
	標準偏差	89.28		92.37				
	最小値	0.4		0.4				
	第1四分位点	21.40		32.50				
	中央値	56.50		86.75				
	第3四分位点	161.00		176.00				
	最大値	738.0		738.0				
	15g未満	187	(16.7)	77	(41.2)	0.47	0.38−0.58	Cochran−Armitage傾向性検定
	15g以上30g未満	180	(16.1)	105	(58.3)	0.67	0.56−0.80	p<0.001
	30g以上45g未満	111	(9.9)	72	(64.9)	0.74	0.61−0.90	
	45g以上60g未満	94	(8.4)	71	(75.5)	0.86	0.73−1.03	
	60g以上75g未満	45	(4.0)	37	(82.2)	0.94	0.78−1.13	
	75g以上90g未満	49	(4.4)	41	(83.7)	0.96	0.80−1.15	
	90g以上105g未満	61	(5.5)	51	(83.6)	0.96	0.80−1.13	
	105g以上120g未満	32	(2.9)	28	(87.5)	1		
	120g以上135g未満	34	(3.0)	29	(85.3)	0.97	0.80−1.18	
	135g以上150g未満	22	(2.0)	18	(81.8)	0.94	0.74−1.18	
	150g以上165g未満	28	(2.5)	23	(82.1)	0.94	0.76−1.17	
	165g以上180g未満	79	(7.1)	66	(83.5)	0.95	0.81−1.12	
	180g以上195g未満	139	(12.4)	117	(84.2)	0.96	0.83−1.12	
	195g以上210g未満	1	(0.1)	1	(100.0)	1.14	1.00−1.30	
	210g以上	55	(4.9)	49	(89.1)	1.02	0.87−1.20	
使用時間帯※1 (複数選択可能)	朝	1	(0.1)	1	(100.0)			−
	昼	0	(0.0)	0	−			
	夕	301	(26.9)	198	(65.8)			
	就寝前	823	(73.7)	592	(71.9)			
使用期間(日)	症例数	1117		785				−
	平均値	178.2		206.5				
	標準偏差	138.1		135.2				
	最小値	4		4				
	第1四分位点	56.0		78.0				
	中央値	121.0		186.0				
	第3四分位点	350.0		358.0				
	最大値	376		376				
	30日未満	156	(14.0)	59	(37.8)	0.50	0.38−0.68	Cochran−Armitage傾向性検定
	30日以上60日未満	142	(12.7)	76	(53.5)	0.71	0.55−0.93	p<0.001
	60日以上90日未満	144	(12.9)	92	(63.9)	0.85	0.67−1.09	
	90日以上120日未満	111	(9.9)	84	(75.7)	1.01	0.79−1.28	
	120日以上150日未満	54	(4.8)	45	(83.3)	1.11	0.87−1.42	
	150日以上180日未満	40	(3.6)	32	(80.0)	1.07	0.82−1.39	
	180日以上210日未満	34	(3.0)	28	(82.4)	1.10	0.84−1.43	
	210日以上240日未満	28	(2.5)	21	(75.0)	1		
	240日以上270日未満	27	(2.4)	23	(85.2)	1.14	0.87−1.48	
	270日以上300日未満	24	(2.1)	20	(83.3)	1.11	0.84−1.47	
	300日以上330日未満	29	(2.6)	25	(86.2)	1.15	0.89−1.49	
	330日以上360日未満	118	(10.6)	99	(83.9)	1.12	0.89−1.41	
	360日以上	210	(18.8)	181	(86.2)	1.15	0.92−1.43	
使用期間（日）区分2	30日未満	156	(14.0)	59	(37.8)	0.48	0.39−0.60	Cochran−Armitage傾向性検定
	30日以上90日未満	286	(25.6)	168	(58.7)	0.75	0.66−0.84	p<0.001
	90日以上180日未満	205	(18.4)	161	(78.5)	1		
	180日以上360日未満	260	(23.3)	216	(83.1)	1.06	0.97−1.16	
	360日以上	210	(18.8)	181	(86.2)	1.10	1.00−1.20	
使用状況(日) (複数選択可能)	連日	1071	(95.9)	754	(70.4)			−
	間歇	65	(5.8)	44	(67.7)			
使用状況 間歇の内訳 (複数選択可能)	1日おき	35	(3.1)	22	(62.9)			−
	2日おき	13	(1.2)	10	(76.9)			
	3日おき	13	(1.2)	8	(61.5)			
	4日おき	2	(0.2)	2	(100.0)			
	5日おき	1	(0.1)	1	(100.0)			
	6日以上おき	2	(0.2)	1	(50.0)			
併用薬(薬物療法)の有無	無	239	(21.4)	165	(69.0)	1		Fisher直接確率法
	有	878	(78.6)	620	(70.6)	1.02	0.93−1.12	p=0.633
尋常性ざ瘡に対する併用薬(薬物療法)の有無	無	394	(35.3)	277	(70.3)	1		Fisher直接確率法
	有	723	(64.7)	508	(70.3)	1.00	0.92−1.08	p=1.000
保湿剤併用の有無※2	無	728	(65.2)	504	(69.2)	1		Fisher直接確率法
	有	389	(34.8)	281	(72.2)	1.04	0.96−1.13	p=0.304
保湿剤併用の併用タイミング	本剤塗布前	342	(30.6)	248	(72.5)	1		χ^2検定
	本剤塗布後	42	(3.8)	28	(66.7)	0.92	0.74−1.15	p=0.275
	本剤塗布前および本剤塗布後	5	(0.4)	5	(100.0)	1.38	1.29−1.47	

※1 同日で複数回使用している場合は「朝及び夕」等カテゴリーを追加する。
※2「併用タイミング」が選択されている薬剤がある場合、「有」と判定する。

表1.5.1-6　治療特性別有効性の改善割合（2/2）

解析対象		有効性解析対象症例		最終評価時の全般改善度(著明改善＋改善)		リスク比	95%CI	検定
特性※1	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	改善症例数	改善割合(%)			−
		1117	(100.0)	785	(70.3)			
併用療法(薬物療法以外)の有無	無	989	(88.5)	699	(70.7)	1		Fisher直接確率法
	有	128	(11.5)	86	(67.2)	0.95	0.84−1.08	p=0.413
尋常性ざ瘡に対する	無	1001	(89.6)	709	(70.8)	1		Fisher直接確率法
併用療法(薬物療法以外)の有無	有	116	(10.4)	76	(65.5)	0.93	0.81−1.06	p=0.239
併用薬(外用薬による薬物療法)の有無※2	無	574	(51.4)	395	(68.8)	1		Fisher直接確率法
	有	543	(48.6)	390	(71.8)	1.04	0.97−1.13	p=0.295
外用薬による薬物療法併用の併用タイミング	本剤塗布前	316	(28.3)	229	(72.5)	1		χ^2検定
	本剤塗布後	159	(14.2)	115	(72.3)	1.00	0.89−1.12	p=0.715
	本剤塗布前および本剤塗布後	68	(6.1)	46	(67.6)	0.93	0.78−1.12	

※1 同日で複数回使用している場合は「朝及びタ」等カテゴリーを追加する。
※2「併用タイミング」が選択されている薬剤がある場合、「有」と判定する。

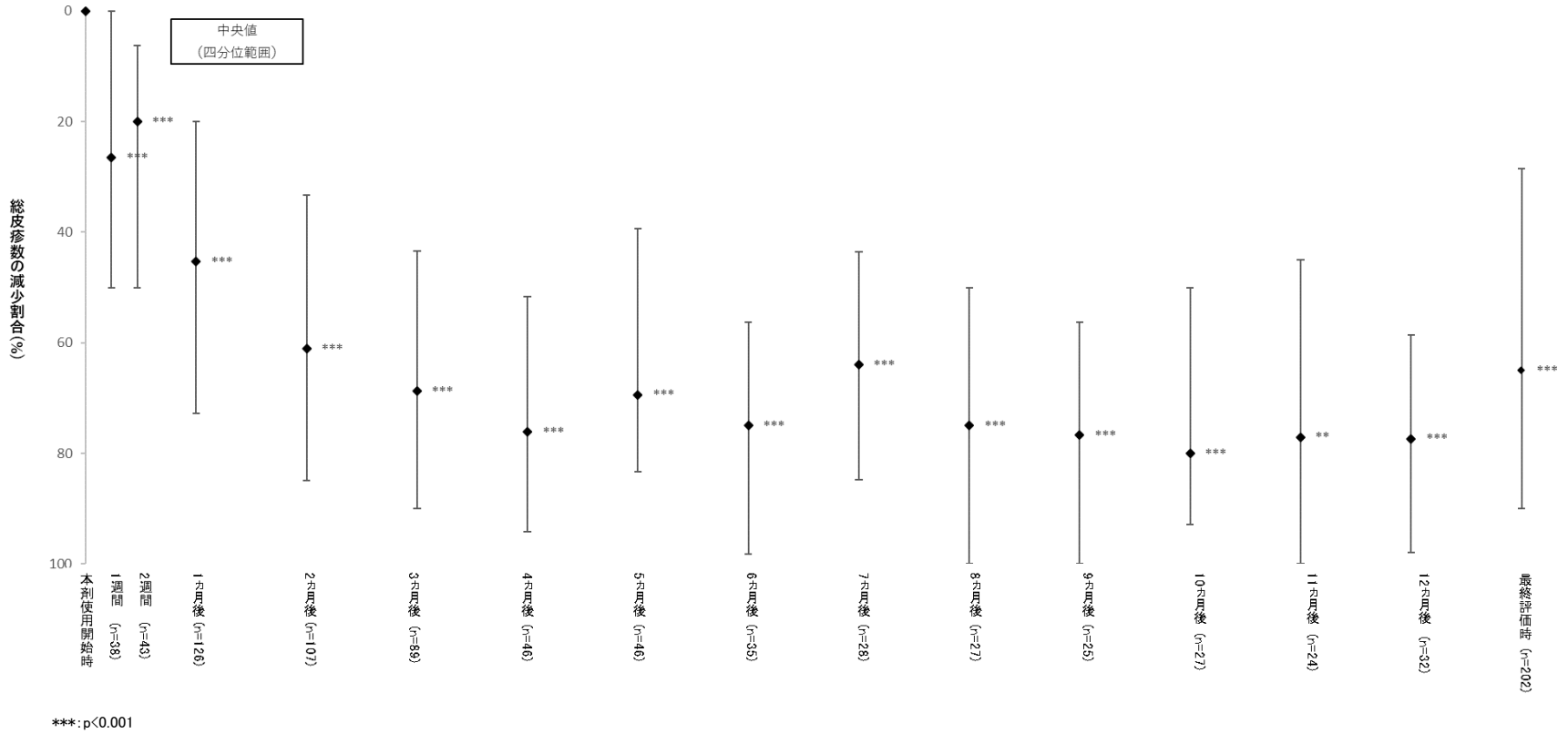
1.5.1.4 重症度、前治療の有無、保湿剤併用の有無別の有効性への影響

有効性解析対象症例1117例について、全般改善度による改善割合を有効性の指標として、重症度、前治療の有無及び保湿剤併用の有無の有効性への影響を検討した。

表1.5.1-5に示したとおり、重症度別では症状が軽いほど改善割合が低かったが、皮疹数減少割合では軽症においても有意に減少しており（図1.5.1-4、図1.5.1-5、図1.5.1-6）、重症度は有効性に大きな影響を与える要因ではないと考える。また、前治療（過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイル、外用抗菌薬、内服抗菌薬）の有無別の改善割合に有意差は認められなかった。また、過酸化ベンゾイルによる前治療を効果不十分により終了した症例及びアダパレンによる前治療を効果不十分により終了した症例においても、本剤使用によりそれぞれ67.8%（206/304例）及び70.5%（167/237例）の症例で改善が認められた。

過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれかによる前治療有無別の改善割合を表1.5.1-7に示した。「有」の改善割合は67.81%（495/730例）であり、「無」の74.94%（290/387例）と比べて有意に低かった。これらの薬剤は「効果不十分」のため使用終了している割合が高く、難治例でこれらの薬剤から本剤に切り替えられたと推察される。また、過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれかによる前治療が「無」の症例は、「有」の症例と比較して、改善割合の高い重症例が多く含まれており、重症度の分布の違いが改善割合に影響したと考える。

また、表1.5.1-6に示したとおり、保湿剤併用の有無別の改善割合にも有意差は認められなかった。



***: p<0.001

図1.5.1-4 重症度(軽症)の総皮疹数の減少割合の経時推移

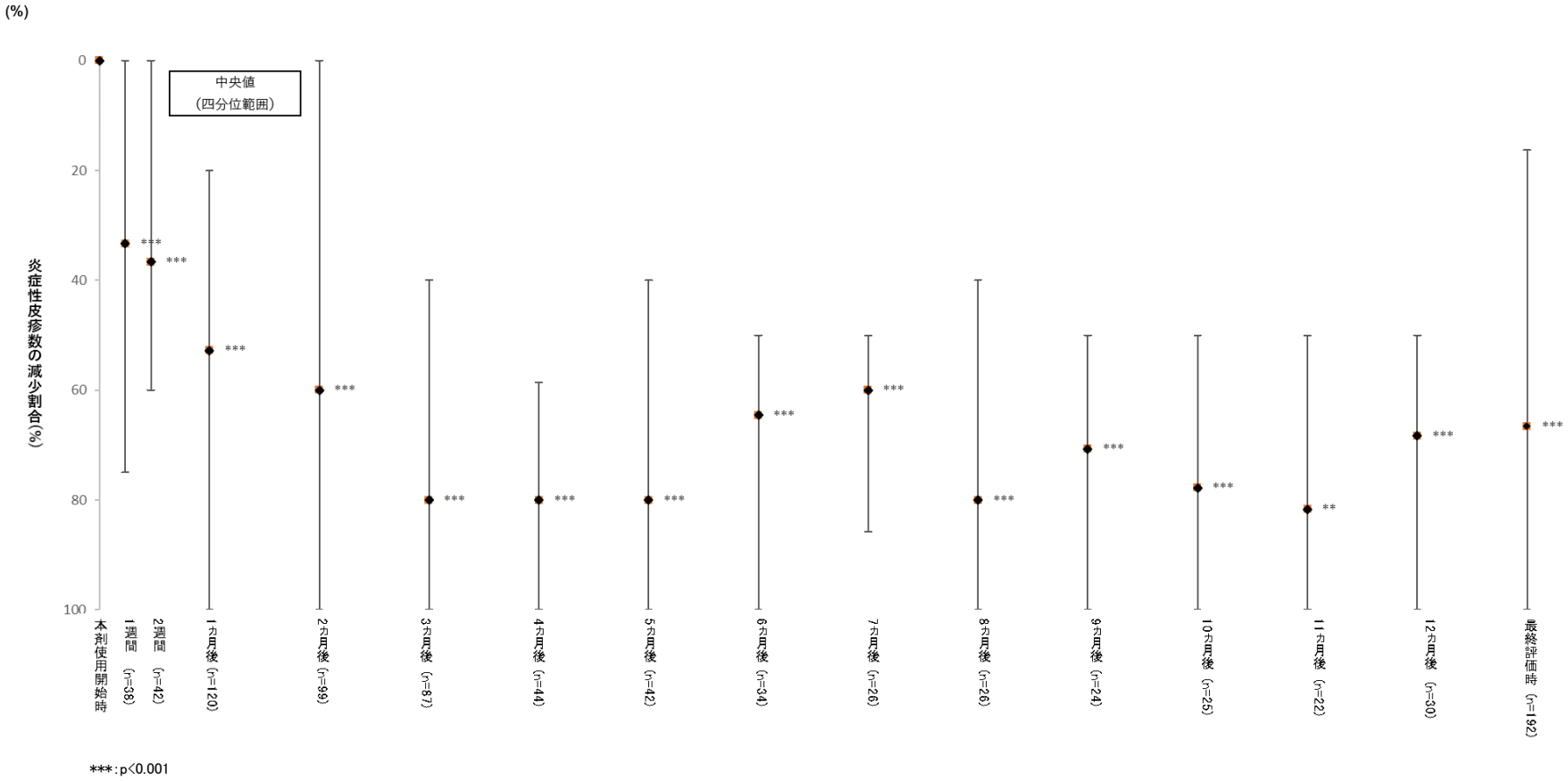
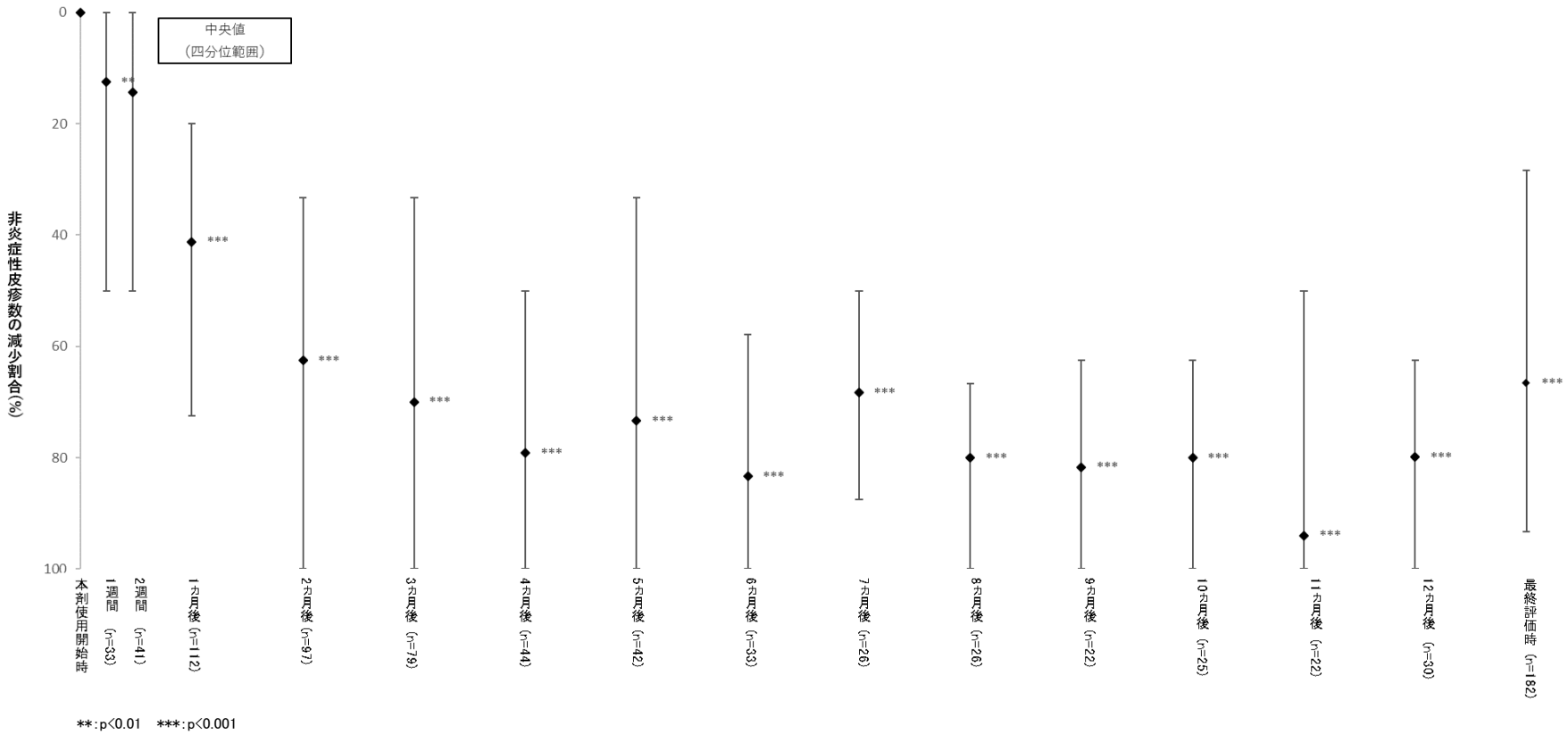


図1.5.1-5 重症度(軽症)の炎症性皮疹数の減少割合の経時推移



**:p<0.01　***:p<0.001

図1.5.1-6 重症度(軽症)の非炎症性皮疹数の減少割合の経時推移

表1.5.1-7　前治療（過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれか）有無別の改善割合

解析対象		有効性解析対象症例		重症度								最終評価時の全般改善度（著明改善＋改善）				
				軽症		中等症		重症		最重症						
特性	カテゴリー	症例数	構成割合(%)	症例数	構成割合(%)	症例数	構成割合(%)	症例数	構成割合(%)	症例数	構成割合(%)	改善症例数	改善割合(%)	リスク比	95%CI	検定
		1117	(100.0)	210	(18.8)	700	(62.7)	184	(16.5)	23	(2.1)	785	(70.28)			－
過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイルいずれかによる前治療の有無	無	387	(34.6)	50	(12.9)	242	(62.5)	83	(21.4)	12	(3.1)	290	(74.94)	1		Fisher直接確率法
	有	730	(65.4)	160	(21.9)	458	(62.7)	101	(13.8)	11	(1.5)	495	(67.81)	0.90	0.84-0.98	p=0.013

1.5.2 有効性に関する措置

再審査期間中に国内で実施した有効性に関する措置はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に有効性に関する研究報告はなかったため、別紙様式14は作成しなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

有効性検討事項の他、「有効性に影響を与えると考えられる要因」、「1年間の有効性」、「前治療有無別の有効性」、「重症度有無別の有効性」、「保湿剤併用時の有効性」及び「12歳未満の患者に対する有効性」について検討した。

1.5.4.1 有効性に影響を与えると考えられる要因

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.3 有効性に影響を及ぼす要因」に記載のとおり、患者背景別の改善割合では「肌タイプ」及び「重症度」に有意差が認められた。治療特性別の改善割合では「総使用量」及び「使用期間」に有意差が認められた。

1.5.4.2 1年間の有効性

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.1 皮疹数」に記載のとおり、総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数はともに本剤使用開始時と比べて1週後より有意に減少し、その後は12ヵ月まで急激に増加することはなく減少状態が維持されていた。

1.5.4.3 前治療有無別の有効性

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.4 重症度、前治療の有無、保湿剤併用の有無別の有効性への影響」に記載のとおり、前治療（過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイル、外用抗菌薬、内服抗菌薬）の有無別の改善割合で有意差は認められなかった。また、過酸化ベンゾイルによる前治療を効果不十分により終了した症例及びアダパレンによる前治療を効果不十分により終了した症例においても、本剤使用により改善が認められた。

1.5.4.4 重症度別の有効性

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.4 重症度、前治療の有無、保湿剤併用の有無別の有効性への影響」に記載のとおり、「重症度」別の改善割合は「軽症」が63.8%（134/210例）、「中等症」が70.4%（493/700例）、「重症」が74.5%（137/184例）、「最重症」が91.3%（21/23例）であり、症状が軽いほど改善割合が有意に低かったが、皮疹数減少割合では軽症においても有意に減少していた（図1.5.1-4、図1.5.1-5、図1.5.1-6）。

1.5.4.5 保湿剤併用時の有効性

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.4 重症度、前治療の有無、保湿剤併用の有無別の有効性への影響」に記載のとおり、保湿剤併用の有無別の改善割合で有意差は認められなかった。

1.5.4.6 12歳未満の患者に対する有効性

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、「1.5.1.3 有効性に影響を及ぼす背景因子」に記載のとおり、12歳未満の症例での改善割合は71.4%（5/7例）であり、12歳以上での70.3%（780/1110例）との有意差は認められなかった。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本剤は、有効性に関する検討事項として「使用実態下の有効性」を設定した。また、特定使用成績調査では、有効性検討事項の他、「有効性に影響を与えると考えられる要因」、「1年間の有効性」、「前治療有無別の有効性」、「重症度別の有効性」、「保湿剤併用時の有効性」及び「12歳未満の患者に対する有効性」について検討した。

1.5.5.1 有効性検討事項に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数のいずれも、本剤使用開始時と比べて1週後より有意に減少し、その後は12ヵ月まで急激に増加することはなく減少状態が維持されていた。また、顔面の全般改善度の改善割合（「著明改善」及び「改善」の割合）は72.5%（785/1083例）であり、使用実態下の有効性について特に問題となる事項は認められないと考えた。

1.5.5.2 有効性に影響を与えると考えられる要因に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、患者背景別及び治療特性別の改善割合で有意差が認められた要因があったが、いずれも特に臨床的に意味のある要因ではないと考えた。

1.5.5.3 1年間の有効性に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数はともに本剤使用開始時と比べて1週後より有意に減少し、その後は12ヵ月まで急激に増加することはなく減少状態が維持されており、特に問題となる事項は認められないと考えた。

1.5.5.4 前治療有無別の有効性に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、前治療（過酸化ベンゾイル、アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル水和物・過酸化ベンゾイル、外用抗菌薬、内服抗菌薬）の有無別の改善割合で有意差は認められず、特に問題となる事項は認められないと考えた。

1.5.5.5 重症度別の有効性に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、症状が軽いほど改善割合が低かったが、皮疹数減少割合では軽症においても有意に減少しており、重症度は有効性に大きな影響を与える要因ではないと考えた。

1.5.5.6 保湿剤併用時の有効性に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、保湿剤併用の有無別の改善割合で有意差は認められず、特に問題となるような事項は認められなかった。

1.5.5.7 12歳未満の患者に対する有効性に関する考察

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、12歳未満の症例と12歳以上の症例の改善割合で有意差は認められず、12歳未満の症例の有効性に関して特に問題となる事項は認められなかった。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

本剤の安全性及び有効性に関する検討結果より、用法及び用量、効能又は効果について変更の必要はないと考える。

6．用法・用量 1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

本剤の用法・用量を上述のとおりとして実施した特定使用成績調査において、副作用発現割合は16.93%（191/1128例）であり、認められた副作用はいずれも非重篤であった。また、重症皮膚刺激症状の発現割合は0.71%（8/1128例）であった。その内訳は適用部位紅斑が3例、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、適用部位びらんが各2例、適用部位浮腫、適用部位乾燥が各1例であり、いずれも非重篤であった。いずれも本剤の使用中止又は休薬、減量及びステロイドの外用、内服等の適切な処置により回復していた。

一方、特定使用成績調査の全般改善度の改善割合（「著明改善」及び「改善」の割合）は72.5%（785/1083例）であり、有効性に問題は認められなかった。

その他、本剤の用法及び用量について、安全性又は有効性上の問題点も報告されていないことから、用法及び用量について変更の必要はないと考える。

4．効能・効果 尋常性ざ瘡

特定使用成績調査において、本剤の尋常性ざ瘡に対する有効性を確認することができた。その他、本剤の有効性が否定された研究報告や措置報告もなかったことから、効能又は効果について変更の必要はないと考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」の承認条件により、医薬品リスク管理計画を策定し、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査及び尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査を実施した。

尋常性ざ瘡に対する市販直後調査の実施結果は「1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要」に、特定使用成績調査の実施結果は、「1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」及び「1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果」で述べたとおりである。

また、本剤の安全性及び有効性に関する考察については「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載のとおりである。

以上より、本剤の安全性及び有効性について特に問題がないことが確認でき、追加の安全性監視活動・リスク最小化活動等の対応は不要と判断したため、下記の承認条件の解除を申請する。

＜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。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の考察を踏まえ、再審査期間に収集された情報から添付文書等記載事項の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の考察を踏まえ、表1.6.4-1のとおり医薬品リスク管理計画を変更する。

表1.6.4-1　医薬品リスク管理計画改訂案

下線部：修正、波線部：削除

改訂箇所	現行	改訂案	改訂理由
品目の概要 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。	（削除）	承認条件解除のため（1.6.2参照）
1. 医薬品リスク管理計画の概要 1.2 有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性	該当なし	特定使用成績調査の実施により、使用実態下における有効性が確認できたため

1.7 引用文献の一覧

1) Gollnick H.： Drugs 2003; 63(15), 1579-1596
2) 社内資料：細胞核内レチノイン酸受容体結合（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
3) 社内資料：RARサブタイプ別遺伝子転写促進化活性（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
4) Burkhart C.N., et al.： Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000; 13（5）: 292-296
5) Sagransky M., et al.： Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10（16）: 2555-2562
6) Burkhart C.G., et al.： J. Cutan. Med .Surg. 2000; 4（3）: 138-141
7) 吉川敏一：フリーラジカル 1988; 5-7
8) Oh C.W., et al.： J. Dermatol. 1996; 23: 169-180
9) 社内資料：表皮トランスグルタミナーゼ発現（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.2）
10) Gollnick H., et al.： J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49（1）: S1-S37
11) 社内資料：局所忍容性及び薬物動態試験（2016年7月4日承認、CTD2.7.6.1）
12) 社内資料：全層ヒト皮膚における皮膚透過性（*in vitro*）（2016年7月4日承認、CTD2.7.1.2.1）
13) 社内資料：ラット皮膚への分布及び代謝（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.1、2.6.4.5.1.2）
14) 社内資料：ラット単回及び反復塗布による組織分布（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1）
15) 社内資料：ヒト皮膚内分布（*in vitro*）（ベピオゲル2.5%:2014年12月26日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
16) Morsches B., et al.： Arzneim. -Forsch. （Drug Res.） 1982; 32（（I）3）: 298-300
17) 社内資料：ヒト血漿中代謝安定性（*in vitro*）（ベピオゲル2.5%: 2014年12月26日承認、CTD2.6.4.5.1.2.1）
18) 社内資料：マウス単回塗布による排泄（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.1.1）
19) 社内資料：ラット単回塗布による排泄（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.2.1）
20) 社内資料：ウサギ反復塗布による排泄（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.3.1）
21) 社内資料：イヌ単回塗布による吸収及び排泄（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.3.2.4.1）
22) 社内資料：ラット腸肝循環（ディフェリンゲル0.1%: 2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.2.4）
23) Bridges J.W., et al.： Biochem. J. 1970; 118: 47-51
24) 宮地良樹ら：皮膚の科学 2016; 15（4）: 278-293
25) 宮地良樹ら：皮膚の科学 2016; 15（4）: 294-307
26) エピデュオゲル承認申請資料概要_局所刺激性評価【CTD2.7.4.4.1】
27) エピデュオゲル承認申請資料概要_内因性要因【CTD2.7.4.5.1】
28) 社内資料：ベピオゲル2.5%尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査 調査結果報告書
29) ディフェリンゲル0.1%再審査報告書

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承 認 番 号 ：22800AMX00427000

承 認 年 月 日 ：2016 年 7 月 4日

薬 効 分 類 ：872699

再 審 査 期 間 : 過酸化ベンゾイルを含有する「ベピオゲル2.5%」の残余期間（2022年12月25日まで）

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

含 量 及 び 剤 形 ：1g 中アダパレン 1mg 及び過酸化ベンゾイル 25 mg を含有するゲル剤

用 法 及 び 用 量 ：1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

効能又は効果 ：尋常性ざ瘡

薬価収載年月日：2016 年 8 月 31 日

発 売 年 月 日 ：2016 年 11 月 4 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備 考 ：本剤は、2016年7月4日にガルデルマ株式会社が製造販売承認を取得した。
2017年8月1日にマルホ株式会社が製造販売承認を承継した。
調査報告の担当者：安全管理部 [redacted]
連絡先：（TEL）[redacted]
（FAX）[redacted]
（携帯）[redacted]

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：
・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（27123試験）
・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（27125試験）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	648
副作用等の発現症例数	70
副作用等の発現割合	10.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
眼障害	2 (0.31%)
眼瞼炎	1 (0.15%)
眼瞼浮腫	1 (0.15%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.15%)
サンバーン	1 (0.15%)
臨床検査	1 (0.15%)
皮膚テスト陽性	1 (0.15%)
皮膚および皮下組織障害	69 (10.65%)
皮膚刺激	52 (8.02%)
皮膚疼痛	6 (0.93%)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.62%)
紅斑	2 (0.31%)
そう痒症	2 (0.31%)
日光皮膚炎	2 (0.31%)
皮膚びらん	1 (0.15%)
皮膚剥脱	1 (0.15%)

MedDRA/J Version（15.0）

別紙様式3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016年7月	「重要な基本的注意」の項の文言の追記 （3）本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	自主改訂

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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 ・重症皮膚副作用	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性		

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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

別紙様式5

使用成績調査の概要

調査の名称：エピデュオゲル尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査	
目　的	尋常性ざ瘡に対してエピデュオゲル（以下、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。 （1）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） （2）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	（1）重要な特定されたリスク：皮膚刺激症状 （2）重要な潜在的リスク：全身性の過敏反応、重症皮膚副作用 （3）重要な不足情報：該当事項なし
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	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 （1）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 （2）本剤の使用経験のある患者
実施期間	2017年8月～2021年2月
目標症例数	1000例
観察期間	本剤使用開始から12ヵ月間とする。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	1394症例
安全性解析対象症例数	1128症例
有効性解析対象症例数	1117症例
備　考	調査の詳細な報告書：添付資料2.5 実施計画書の変更：2017年8月1日 ガルデルマ株式会社からマルホ株式会社への製造販売承認の承継に伴う変更

別紙様式8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査による情報提供	
目　　的	・本剤を使用する医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促す。 ・重篤な副作用および感染症（副作用等）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の発生を最小限にする。
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 ・重症皮膚副作用
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の適正使用に関する説明及び協力依頼を行う。 販売開始から2カ月間は概ね2週間に1回の頻度で、医薬情報担当者が納入先医療機関に対して本剤の説明及び因果関係が疑われる重篤な副作用等が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね1カ月に1回程度、同様の活動を行った。
実施期間	2016年11月4日～2017年5月3日
備　　考	添付資料 2.4.2

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
合計	38	44	2	4	37	40
感染症および寄生虫症	7	7	1	1	6	6
膿瘍	1	1	0	0	1	1
ヘルペス性状湿疹	1	1	1	1	0	0
適用部位膿疱	1	1	0	0	1	1
マラセチア感染	1	1	0	0	1	1
適用部位毛包炎	1	1	0	0	1	1
化膿	1	1	0	0	1	1
感染性皮膚嚢腫	1	1	0	0	1	1
眼障害	1	1	0	0	1	1
羞明	1	1	0	0	1	1
血管障害	2	2	0	0	2	2
潮紅	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1	1	0	0
呼吸困難	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
悪心	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	18	18	0	0	18	18
皮膚炎	1	1	0	0	1	1
湿疹	1	1	0	0	1	1
紅斑	1	1	0	0	1	1
多汗症	1	1	0	0	1	1
ケロイド瘢痕	1	1	0	0	1	1
脂漏	1	1	0	0	1	1
皮膚色素脱失	2	2	0	0	2	2
皮膚変色	1	1	0	0	1	1
皮膚しわ	1	1	0	0	1	1
皮膚のつっぱり感	2	2	0	0	2	2
皮膚硬結	1	1	0	0	1	1
皮膚のたるみ	1	1	0	0	1	1
色素沈着障害	3	3	0	0	3	3
敏感肌	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	13	14	1	1	12	13
顔面腫脹	1	1	1	1	0	0
適用部位変色	8	9	0	0	8	9
適用部位瘢痕	1	1	0	0	1	1
滲出液	2	2	0	0	2	2
適用部位臭	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.1)

注1） 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
注2） 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況

販売名：　エピデュオゲル

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2016/04/01 ～ 2016/09/30	2016/10/01 ～ 2017/03/31	2017/04/01 ～ 2017/09/30	2017/10/01 ～ 2018/03/31	2018/04/01 ～ 2019/03/31	2019/04/01 ～ 2020/03/31	2020/04/01 ～ 2021/03/31	2021/04/01 ～ 2022/03/31	2022/04/01 ～ 2022/12/25	再審査期間中の合計	備考
感染症および寄生虫症									1	1	
*ヘルペス性状湿疹									1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1					1	
*呼吸困難					1					1	
胃腸障害					1					1	
*悪心					1					1	
一般・全身障害および投与部位の状態					1					1	
*顔面腫脹					1					1	
出荷数量（g）											

MedDRA/J version (25.1)

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

エピデュオゲル尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	1128	
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 (0.00%)	190 (16.84%)
重要な潜在的リスク	―	―
全身性の過敏反応※2	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重症皮膚副作用※3	0 (0.00%)	3 (0.27%)

MedDRA/J version(23.1)

※1:MedDRA PT名が以下に該当する事象
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:以下のMedDRA 標準検索式(SMQ)に含まれるPTコード若しくはLLTコードに該当するもの
20000021/アナフィラキシー反応(広域)
20000066/ショック(狭域)
20000024/血管浮腫(狭域)
ただし、アナフィラキシー反応のSMQについては、以下のアルゴリズムのいずれかに該当する場合、採用する。
各カテゴリーに該当する事象が下記のとおり発現している場合
・カテゴリーA
・カテゴリーB and カテゴリーC
・カテゴリーD and (カテゴリーB or カテゴリーC)

※3:MedDRA SMQ 20000020/重症皮膚副作用(広域)に包含されるPT

別紙様式13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
1、2. European Medicines Agency（EMA）のPharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）が局所用も含むレチノイド（アダパレン）含有製剤の催奇形性に関連するリスクに対して適切かつ一貫したリスク軽減対策をとるように勧告した。PRACの勧告に従って欧州諸国及びカナダにおいて妊娠中あるいは妊娠を計画している女性の局所レチノイド含有製剤の使用が禁忌となった。	1. イギリス 2. カナダ	1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000061.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f 2. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-august-2018/hpiw-ivps_2018-08-eng.pdf	AG-17001202	安全性
EMAのPRACによる勧告を受けて、アダパレン含有製剤のSummary of product characteristics及びPatient Information Leafletにて、適用部位熱傷（第2度熱傷／皮膚化学熱傷を含む）、色素沈着障害（色素沈着低下、色素沈着亢進）、アナフィラキシー、血管浮腫に関する記載が追記となった。	オランダ	https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/adapalene-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/0058/201807_en.pdf	AG-19100241	安全性
米国のDrug Safety-related Labeling Changes（SrLC）に、EPIDUO FORTE（アダパレン0.3%／過酸化ベンゾイル2.5%）に関する表示変更が掲載された。過敏症に関する記載が禁忌及び「警告及び使用上の注意」に追加された。	アメリカ	［FDA］／Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) database https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/	AG-22000166	安全性

別紙様式13

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
米国のSrLCに、ディフェリンローション及びディフェリンゲル（アダパレン0.1%）に関する表示変更が掲載された。過敏症に関する記載が禁忌及び「警告及び使用上の注意」に追加された。	アメリカ	［ FDA ］ ／ Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) database https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/	AG-22000641	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

エピデュオゲル尋常性ざ瘡に対する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1128	
副作用等の発現症例数	191	
副作用等の発現割合	16.93%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
血管障害	1	(0.09)
潮紅	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	50	(4.43)
皮膚炎	1	(0.09)
接触皮膚炎	34	(3.01)
湿疹	1	(0.09)
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.18)
紅斑	1	(0.09)
皮膚剥脱	3	(0.27)
乾皮症	3	(0.27)
皮脂欠乏症	5	(0.44)
色素沈着障害	1	(0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	143	(12.68)
適用部位皮膚炎	2	(0.18)
適用部位紅斑	61	(5.41)
適用部位刺激感	41	(3.63)
適用部位浮腫	1	(0.09)
適用部位疼痛	9	(0.80)
適用部位そう痒感	14	(1.24)
適用部位乾燥	38	(3.37)
適用部位湿疹	5	(0.44)
適用部位腫脹	2	(0.18)
適用部位皮膚剥脱	5	(0.44)
適用部位びらん	2	(0.18)

MedDRA/J version(23.1)