

## 審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] エピデュオゲル  
[一 般 名] アダパレン／過酸化ベンゾイル  
[申 請 者 名] ガルデルマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 6 月 22 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は本剤の有効成分の一つである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（平成 34 年 12 月 25 日まで）、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 28 年 4 月 7 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] エピデュオゲル  
[一 般 名] アダパレン／過酸化ベンゾイル  
[申 請 者] ガルデルマ株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 22 日  
[剤形・含量] 1 g 中にアダパレンを 1 mg 及び過酸化ベンゾイルを 25 mg 含有する水性ゲル  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の尋常性ざ瘡に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

尋常性ざ瘡

### [用法及び用量]

1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

### [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。

## 審査報告(1)

平成28年3月7日

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

## 申請品目

- [販売名] エピデュオゲル  
[一般名] アダパレン／過酸化ベンゾイル  
[申請者] ガルデルマ株式会社  
[申請年月日] 平成27年6月22日  
[剤形・含量] 1g中にアダパレンを1mg及び過酸化ベンゾイルを25mg含有する水性ゲル  
[申請時の効能又は効果] 尋常性ざ瘡  
[申請時の用法及び用量] 1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	28
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	28

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BPO	Benzoyl peroxide	過酸化ベンゾイル
BPO2.5%ゲル本剤基剤		エピデュオゲルと同一基剤に BPO2.5%を含有するゲル剤
BPO5%ゲル本剤基剤		エピデュオゲルと同一基剤に BPO5%を含有するゲル剤
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention to Treat	最大の解析対象
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	アクネ桿菌
RH	Relative humidity	相対湿度
SOC	System organ class	器官別大分類
アダパレン 0.1 % / BPO5%ゲル本剤基剤		エピデュオゲルと同一基剤にアダパレン 0.1 % / BPO5%を含有するゲル剤
アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤		エピデュオゲルと同一基剤にアダパレン 0.1 %を含有するゲル剤
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用		治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤		エピデュオゲル

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尋常性ざ瘡は、思春期以降に皮疹が顔面や胸背部に好発する慢性炎症性皮膚疾患であり、毛包脂腺系を場とする脂質代謝異常（内分泌的因子）、毛漏斗部の角化異常及び *P. acnes* 等の増殖が複雑に関与するとされている（尋常性痤瘡治療ガイドライン、日皮会誌 118: 1893-1923, 2008）。

尋常性ざ瘡の治療薬としては、アダパレン外用剤、BPO 外用剤、経口又は外用の抗菌剤等が用いられており、重症度や皮疹の種類に基づき単独又は併用療法が選択される（尋常性痤瘡治療ガイドライン）。

本剤は、レチノイド様活性及び抗炎症作用を有するアダパレンと抗菌活性を有する BPO を有効成分とする配合剤であり、患者のコンプライアンスや利便性の向上等を期待して開発された。

本剤は、「尋常性ざ瘡」の効能・効果で 2007 年 9 月に欧州で初めて承認された後、2016 年 2 月現在、60 カ国で承認されている。なお、本邦においては、アダパレン外用剤は 2008 年 7 月に、BPO 外用剤は 2014 年 12 月に「尋常性ざ瘡」の効能・効果で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬（アダパレン）

原薬であるアダパレンは、既承認製剤である「ディフェリングル 0.1%」で使用されている原薬と同一である。

### 2.2 原薬（BPO）

#### 2.2.1 特性

原薬である BPO は白色の結晶性の粉末であり、性状及び溶解性について検討されている。BPO は爆発物であり、原薬 BPO は引火性及び衝撃反応性を弱めるために、■ %以上の水分を含んでいる。

BPO の化学構造は、元素分析、NMR ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量スペクトル及び IR により確認されている。

#### 2.2.2 製造方法

BPO は■■■■■を出発物質として合成される。■■■■■工程が重要工程に設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

#### 2.2.3 原薬（BPO）の管理

BPO の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル、IR、呈色反応、融点）、純度試験（酸、塩化物、類縁物質（HPLC））、粒子径、水分及び定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

#### 2.2.4 原薬（BPO）の安定性

BPO の安定性試験は表 1 のとおりである。安全性の観点から、加速試験及び苛酷試験は実施されていない。

＜表 1 原薬の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	5℃	-	ポリエチレン袋（二重） /ファイバードラム	24カ月
長期保存試験	実生産 5ロット	25℃	60%RH		24カ月
中間的試験	実生産 3ロット	30℃	75%RH		12カ月

以上より、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムで遮光下、 $5 \sim 30$ ℃で保存するとき、有効期間 24 カ月及びリテスト期間 12 カ月が設定された。

## 2.3 製剤

### 2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1g 中にアダパレンを 1mg、BPO を 25mg 含有する水性ゲル剤である。製剤には、アクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体/イソヘキサデカン/ポリソルベート 80、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エデト酸ナトリウム水和物、グリセリン、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール、プロピレングリコール、精製水が添加剤として含まれる。

### 2.3.2 製造方法

製剤は、 $5 \sim 30$ ℃、充填、包装、試験、保管からなる工程により製造される。 $5 \sim 30$ ℃工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（アダパレン及び BPO）、性状、確認試験（アダパレン及び BPO、〈薄層クロマトグラフィー及び HPLC〉）、粘度、pH、純度試験（アダパレン及び BPO の類縁物質（HPLC））、微生物限度試験、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.3.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であったが、高密度ポリエチレンチューブ包装品は光に安定であった。なお、開発段階の検討において、加速試験で明確な品質の変化が認められたことから、加速試験は実施されていない。

＜表 2 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンチューブ及び ポリプロピレンキャップ	18カ月
中間的試験	実生産 3ロット	30℃	75%RH		12カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号、ICH Q1E ガイドライン）に基づき、高密度ポリエチレンチューブに入れてポリプロピレンキャップで施栓し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで実施予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には外用剤において使用前例のない新添加剤であるアクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体／イソヘキサデカン／ポリソルベート 80 が使用されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料より、アクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体／イソヘキサデカン／ポリソルベート 80 の規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料より、今回の使用量におけるアクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体／イソヘキサデカン／ポリソルベート 80 に関する安全性上の問題点はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、それぞれ異なる作用機序を有するアダパレンと BPO を配合したゲル剤であり、各単剤の薬理作用については承認申請時に評価済みであること（「ディフェリングル 0.1 % 審査報告書（平成 20 年 5 月 16 日）」及び「ベピオゲル 2.5 % 審査報告書（平成 26 年 11 月 7 日）」参照）、両薬剤間での薬力学的薬物相互作用は報告されていないこと等から、新たな非臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

アダパレンと BPO の非臨床薬物動態試験成績は、それぞれ承認申請時に評価済みであることから（「ディフェリングル 0.1 % 審査報告書（平成 20 年 5 月 16 日）」及び「ベピオゲル 2.5 % 審査報告書（平成 26 年 11 月 7 日）」参照）、新たな非臨床薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を用いた毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験（皮膚一次刺激性試験、眼一次刺激性試験）及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、光毒性及び光アレルギー試験）の成績が提出された。なお、各単剤の毒性については承認申請時に評価済みである（「ディフェリングル 0.1 % 審査報告書（平成 20 年 5 月 16 日）」及び「ベピオゲル 2.5 % 審査報告書（平成 26 年 11 月 7 日）」参照）。

ミニブタ 13 週間経皮投与毒性試験及びウサギ眼一次刺激性試験では市販予定製剤が、ラット 4 週間経皮投与毒性試験、イヌ 4 週間経皮投与毒性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験並びにモルモット光毒性及び光感作性試験では予備製剤<sup>1)</sup>が用いられた。また、対照としてラット 4

<sup>1)</sup> 市販予定製剤と異なり、XXXXXXXXXXを行わずにXXXXXXXXXXを用いてXXXXXXXXXXしたゲル剤

週間経皮投与毒性試験及びイヌ 4 週間経皮投与毒性試験では、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤が用いられた。

## 5.1 反復投与毒性試験

ラット (4 週間)、イヌ (4 週間) 及びミニブタ (13 週間) における経皮投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても認められた毒性所見は、皮膚刺激性の組織学的所見を伴う皮膚反応のみであった。

### 5.1.1 ラット 4 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1 : 試験番号 RDS.03.SRE.8502)

雌雄ラットの正常皮膚に本剤、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤又はゲル基剤を 4 週間経皮投与 (6 時間非閉塞塗布後、皮膚を洗浄) した。

本剤群及びアダパレン群で落屑及び痂皮が認められた。また、皮膚塗布部位の病理組織学的検査でびまん性の軽微～中等度の表皮肥厚 (棘細胞増生) 及びびまん性の軽微～軽度の過角化が認められた。これらの毒性所見の発現割合は、本剤群でアダパレン群よりやや高かった。

### 5.1.2 イヌ 4 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2 : 試験番号 RDS.03.SRE.12307)

雌雄イヌの正常皮膚に本剤、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤又はゲル基剤を 4 週間経皮投与 (6 時間非閉塞塗布後、皮膚を洗浄) した。

本剤群及びアダパレン群で紅斑及び落屑・びらんが認められた。また、皮膚塗布部位の病理組織学的検査で上皮過形成及び真皮における単核球の血管周囲性浸潤が認められた。これらの毒性所見の程度は、本剤群でアダパレン群よりやや顕著であった。

### 5.1.3 ミニブタ 13 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5 : 試験番号 RDS.03.SRE.12466)

雌雄ミニブタの正常皮膚に本剤 0.125、0.25 及び 0.75 g/kg/日、又はゲル基剤を 13 週間経皮投与 (6 時間非閉塞塗布後、皮膚を洗浄) した。

いずれの本剤群でも紅斑が認められ、これらの所見の頻度及び程度は用量増加に伴って上昇/増悪した。皮膚塗布部位の病理組織学的検査では、本剤 0.75 g/kg/日群において軽微～軽度の表皮肥厚 (棘細胞増生) 及び軽微～中等度の緊密な過角化が認められた。

## 5.2 局所刺激性試験

### 5.2.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.1 : 試験番号 RDS.03.SRE.12305)

ウサギの正常皮膚及び擦過皮膚に本剤を 24 時間閉塞塗布し、皮膚反応を評価した。

すべての群で 24 時間後に明確な紅斑が認められたが、72 時間後には一部に回復が認められたことから、「軽度の皮膚刺激性物質」と判断された。

### 5.2.2 ウサギ眼一次刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.2 : 試験番号 RDS.03.SRE.12741)

ウサギの左眼に本剤を滴下し、半数の動物では投与 30 秒後に洗眼し、残りの動物を非洗眼群とした試験を実施した。

非洗眼群では、本剤の眼刺激性は「極く軽度の刺激性あり」に分類された一方、洗眼群では「實際上刺激性なし」に分類された。



### 5.3 その他の毒性試験

#### 5.3.1 モルモット皮膚感作性試験 (CTD 4.2.3.6.3 : 試験番号 RDS.03.SRE.8503)

モルモットに本剤又はゲル基剤を6時間閉塞塗布する感作処置を週3回、3週間実施した後、最終感作12日後に本剤又は基剤を6時間閉塞塗布する惹起処置を行った。基剤群は皮膚感作性を示さなかった一方、本剤群は95% (19/20例) で顕著な皮膚反応が認められたことから、本剤は強度の感作性物質であるとされた。

#### 5.3.2 モルモット光毒性及び光感作性試験 (CTD 4.2.3.6.4 : 試験番号 RDS.03.SRE.12306)

モルモットに本剤を単回塗布し、塗布30分後から紫外線 (UVA (9 J/cm<sup>2</sup>) 及び UVB (0.1 J/cm<sup>2</sup>)) を照射した。紫外線照射1、4及び24時間後において皮膚反応は認められなかった。また、光感作及び光惹起による皮膚反応も認められなかった。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、配合による毒性への影響について、以下のように説明している。

アダパレンはレチノイド様活性を有しており、経皮投与時には軽微から中等度の皮膚刺激性が認められる。一方、BPOは酸化作用を有しており、経皮投与時には皮膚刺激性及び皮膚感作性が認められる(「デュフェリンゲル0.1%審査報告書(平成20年5月16日)」及び「ベピオゲル2.5%審査報告書(平成26年11月7日)」参照)。

今般提出した反復投与毒性試験において、本剤群で認められた毒性所見は、各単剤の毒性プロファイルから予想される皮膚刺激性のみであった。皮膚刺激性はアダパレン群と比較して本剤群で強かったものの、増強の程度はわずかなものであった。また、モルモット皮膚感作性試験成績から本剤は強度の感作性物質に分類されたが、この結果は公表文献で確認されているBPOの毒性プロファイルと一致しており(Contact Dermatitis 35: 146-151, 1996、J Toxicol Environ Health A 53: 563-579, 1998等)、予期されるものであった。したがって、配合による新たな毒性の発現及び毒性の増強の可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の皮膚感作性について、今般提出されたモルモット皮膚感作性試験においてBPO単剤群が対照に設定されておらず、BPOの公表文献に基づき本剤とBPO単剤の皮膚感作性を比較することには限界がある。本剤の臨床使用時における皮膚の安全性については「7.R.2.2 皮膚に関連する有害事象及び刺激性」の項で引き続き議論する。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤、アダパレン0.1%ゲル本剤基剤、アダパレン0.1%ゲル市販製剤、BPO2.5%ゲル本剤基剤、BPO2.5%ゲル市販製剤を用いた<sup>2)</sup>in vitro 皮膚透過性試験が実施された。

BPOは皮膚及び血漿中で速やかに安息香酸へと変換されることから(「ベピオゲル2.5%審査報告書(平成26年11月7日)」参照)、BPOの薬物動態は安息香酸の血漿中濃度を測定することにより検討

<sup>2)</sup> 本剤及びアダパレン0.1%ゲル本剤基剤については、アダパレンを<sup>14</sup>Cで標識した製剤も用いられた(4708試験)

された。本剤のアダパレンの血漿中濃度の測定には蛍光検出高速液体クロマトグラフィー分析法、安息香酸の血漿中濃度の測定には液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法が用いられ、血漿中の定量下限値はアダパレン 0.1 ng/mL 及び安息香酸 20 ng/mL であった。また、 $[^{14}\text{C}]$  標識体投与時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

### 6.1.1 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.1.1.1 皮膚透過性の検討 (CTD 5.3.1.3.3 : 試験番号 4781)

全層ヒト皮膚切片の表面に本剤、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤、アダパレン 0.1 %ゲル市販製剤<sup>3)</sup>、BPO2.5%ゲル本剤基剤、又は BPO2.5%ゲル市販製剤<sup>4)</sup>をそれぞれ塗布した際の、塗布 16 時間後のアダパレン及び安息香酸の皮膚透過性について検討された。塗布 16 時間後までのアダパレン及び安息香酸の表皮及び真皮への到達量について、製剤間に差異は認められなかった。また、皮膚を透過してレセプター画分へ移行したアダパレンはいずれの製剤においても定量限界未満であった。皮膚を透過してレセプター画分へ移行した安息香酸濃度については製剤間の違いは認められなかった。

#### 6.1.1.2 アダパレンの皮膚透過性に対する配合の影響の検討 (CTD 5.3.1.3.2 : 試験番号 4708)

ヒトケラチノサイトを 17 日間培養して作製したヒト再構築表皮モデルに、アダパレンを  $^{14}\text{C}$  で標識したアダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤又は本剤を塗布した際の 24 時間までの皮膚透過性、皮膚における代謝、細胞生存率及び組織学的変化が検討された。塗布後 24 時間時点における  $^{14}\text{C}$  標識アダパレンの透過率について製剤間に差異は認められず、いずれの製剤においてもアダパレンの皮膚における代謝は認められなかった。また、細胞障害性及び組織壊死はいずれの製剤でも認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

国内臨床試験 2 試験 (27121 試験及び 27122 試験) が主な評価資料として提出された。

### 6.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.5.4.1 : 試験番号 27121 <■■■年■月~■■■年■月>)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 15 例) を対象に、本剤の皮膚刺激性、光毒性及び安全性を検討する目的で、単盲検同時個体内比較試験 (開放パッチテスト及び光パッチテスト) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤、BPO2.5%ゲル本剤基剤、BPO5%ゲル本剤基剤、ゲル基剤及び白色ワセリンを、背部の左右 (開放パッチテスト及び光パッチテスト用) に約 50  $\mu\text{L}$  を単回塗布することとされた。塗布時間は、開放パッチテストでは 48 時間、光パッチテストでは 24 時間とされた。

本試験に組み入れられた 15 例全例が安全性解析対象集団とされた。

皮膚刺激性について、2/15 例 (本剤 1 例、BPO2.5%ゲル本剤基剤及び BPO5%ゲル本剤基剤 1 例 (BPO2.5%ゲル本剤基剤群と BPO5%ゲル本剤基剤群で皮膚刺激が認められたのは同一症例)) でわずかな紅斑が認められた。光感作性反応は認められなかった。

有害事象は 4/15 例 (「紅斑」、「アレルギー性皮膚炎」、「蕁麻疹」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」各 1 例) で認められたが、いずれも軽度であり、

<sup>3)</sup> ディフェリンゲル 0.1 %

<sup>4)</sup> Cutacnyl ゲル 2.5 %

本剤との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 6.2.2 国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 試験番号 27122 < 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 40 例 : 各群 10 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、基剤対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、BPO2.5%ゲル本剤基剤、BPO5%ゲル本剤基剤又はゲル基剤 1g を顔面全体 (口唇及び眼周囲を除く) に 1 日 1 回 5 日間反復塗布することとされた。

ランダムに割り付けられた 40 例 (各群 10 例) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (本剤群及び BPO5%ゲル本剤基剤群各 1 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」1 例 (本剤群)、「被験者の申し出」1 例 (BPO5%ゲル本剤基剤群) であった。

薬物動態について、本剤群における血漿中アダパレン濃度は、ほとんどの被験者で定量下限値 (0.1 ng/mL) 未満であり、本剤塗布 4 日目に 1/10 例、5 日目に 2/9 例のみが検出された。検出された症例における血漿中アダパレン濃度は 0.12~0.14 ng/mL の範囲内であり、いずれも定量下限値付近であった。また、各群における血漿中安息香酸濃度は表 3 のとおりであった。

<表 3 本剤反復塗布時の安息香酸の血漿中薬物動態パラメータ>

投与群	検体採取日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	例数 <sup>a)</sup>
本剤	1 日目	21±2	375±69	3/10
	5 日目	24±2	381±87	8/9
ゲル基剤	1 日目	ND	ND	0/10
	5 日目	ND	ND	0/10
BPO2.5% ゲル本剤基剤	1 日目	21±2	347±47	2/10
	5 日目	22±3	362±66	6/10
BPO5% ゲル本剤基剤	1 日目	25±6	465±137	7/10
	5 日目	30±7	446±85	9/9

平均値±標準偏差

ND : すべての被験者で安息香酸の定量下限値 (20 ng/mL) 未満

a) 各測定日において血漿中に安息香酸が検出された被験者数

安全性について、有害事象は本剤群で「皮膚疼痛」1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されず、また当該被験者は試験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬物動態について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (27122 試験) では、本剤塗布後の血漿中アダパレン濃度はほとんどの被験者において定量下限値未満であり、アダパレン 0.1 %ゲル本剤基剤を塗布した際に比べて血漿中アダパレン濃度が上昇する傾向は認められなかったことから、BPO と配合してもアダパレンの全身曝露量は増加しないと考えられた。BPO の薬物動態については、国内第 I 相試験 (27122 試験) の本剤群と BPO2.5%ゲル本剤基剤群との比較から、アダパレンと配合しても安息香酸の全身曝露量が上昇する傾向は認められなかった (表 3)。また、本剤の *in vitro* 試験では、アダパレンと BPO の皮膚透過性及びアダパレンの代謝について配合による影響は認められなかった。

機構は、本剤の臨床試験で検討された用法・用量の範囲では、配合により、各有効成分の曝露量が単剤塗布時に比べて増加する傾向は認められないこと、各有効成分が相互に代謝に影響する傾向も認めら

れないことから、配合によりアダパレン及び BPO が相互の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考  
える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 I 相試験 3 試験（27121 試験、27122 試験及び 27126 試験）、海外第 I 相試験 7 試験（2674 試  
験、2681 試験、2682 試験、2683 試験、2685 試験、2687 試験及び 18097 試験）、国内第 II 相試験 1 試験  
（27124 試験）、国内第 III 相試験 2 試験（27123 試験及び 27125 試験）、海外第 III 相試験 4 試験（18087  
試験、18088 試験、18089 試験及び 18094 試験）が評価資料として提出された。

このうち、有効性及び安全性の主な評価資料である国内試験 3 試験及び海外試験 4 試験は、表 4 のと  
おりである。

＜表 4 提出された主な評価資料の概略＞

	相	試験番号	試験デザイン	試験期間	群（投与例数）	12 週目の総皮疹数の減少率 （中央値、LOCF）
国内	PII	27124	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ（79 例） BPO2.5%（79 例） BPO5%（78 例）	プラセボ：25.5 % BPO2.5%：58.3 % BPO5%：65.9 %
	PIII	27123	二重盲検 並行群間比較	12 週間	本剤（212 例） アダパレン（101 例） BPO2.5%（104 例）	本剤：82.7 % アダパレン：68.6 % BPO2.5%：81.6 %
	PIII	27125	非盲検非対照	12 カ月間	本剤（436 例）	本剤：85.1 %
海外	PIII	18094	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ（71 例） 本剤（149 例） アダパレン（148 例） BPO2.5%（149 例）	プラセボ：31.0 % 本剤：51.0 % アダパレン：35.4 % BPO2.5%：35.6 %
	PIII	18087	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ（418 例） 本剤（415 例） アダパレン（420 例） BPO2.5%（415 例）	プラセボ：28.0 % 本剤：56.3 % アダパレン：46.9 % BPO2.5%：48.1 %
	PIII	18088	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ（418 例） 本剤（419 例） アダパレン（418 例） BPO2.5%（415 例）	プラセボ：35.7 % 本剤：65.4 % アダパレン：52.3 % BPO2.5%：48.2 %
	PIII	18089	非盲検非対照	12 カ月間	本剤（452 例）	本剤：64.9 %

プラセボ：ゲル基剤

### 7.1 第 I 相試験

国内第 I 相試験 3 試験（27121 試験、27122 試験及び 27126 試験）が、安全性の評価に用いられた。  
国内第 I 相単回投与試験（27121）及び国内第 I 相反復投与試験（27122）の試験の概略及び安全性につ  
いては、「6.2 臨床薬理試験」の項参照。

#### 7.1.1 国内第 I 相反復投与試験（CTD 5.3.5.4.2：試験番号 27126 <■■■年■月～■■■年■月>）

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性（目標症例数 30 例）を対象に、本剤及びアダパレン 0.1 %  
／BPO5%ゲル本剤基剤の局所刺激性を検討する目的で、単盲検個体内比較試験が国内 1 施設で実施され  
た。

用法・用量は、本剤及びアダパレン 0.1 %／BPO5%ゲル本剤基剤 0.5 g を、顔面分割法により顔面左半  
分又は右半分（口唇、眼周囲を除く）に 1 日 1 回、14 日間塗布することとされた。

本試験に組み入れられた 30 例全例が安全性解析対象集団とされた。

局所刺激性について、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感の 5 つについて、4 段階  
（なし、軽度、中等度、重度）で評価された。中等度及び重度の症状について、紅斑は本剤群 76.7 %（23/30

例) 及びアダパレン 0.1 % / BPO5%ゲル本剤基剤群 83.3 % (25/30 例) (以下同順)、落屑 66.7 % (20/30 例) 及び 93.3 % (28/30 例)、皮膚乾燥 56.7 % (17/30 例) 及び 76.7 % (23/30 例)、そう痒感各群 46.7 % (14/30 例) 及び刺痛感 / 灼熱感各群 90.0 % (27/30 例) であった。

有害事象は本剤群 50.0 % (15/30 例) 及びアダパレン 0.1 % / BPO5%ゲル本剤基剤群 56.7 % (17/30 例) に認められ、副作用は本剤群 40.0 % (12/30 例) 及びアダパレン 0.1 % / BPO5%ゲル本剤基剤群 46.7 % (14/30 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「製品中の沈着物 (色素沈着)」 (本剤群 26.7 % (8/30 例) 及びアダパレン 0.1 % / BPO5%ゲル本剤基剤群 33.3 % (10/30 例)、以下同順)、「皮膚刺激」 (20.0 % (6/30 例) 及び 20.0 % (6/30 例)) であり、これらはすべて副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は本剤群 3.3 % (1/30 例: 「悪心・嘔吐」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 第 II 相試験

### 7.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: 試験番号 27124 <2014 年 3 月~2014 年 9 月>)

12 歳以上の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者 (表 5) (目標症例数 234 例: 各群 78 例) を対象に、本剤の配合成分の 1 つである BPO の有効性及び安全性を検討する目的<sup>5)</sup>で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

<表 5 主な選択・除外基準>

<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 顔面の尋常性ざ瘡と臨床的に診断され、前額、両頬、鼻、下顎に非炎症性皮疹 (開放性及び閉鎖性面皰) が計 20 個以上、炎症性皮疹 (丘疹、膿疱、結節) が計 12 個以上 100 個以下であること</li></ul> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 3 個以上の結節性のざ瘡皮疹又は 1 個以上の囊腫がある場合</li><li>・ 集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡又はその他の薬剤性ざ瘡と診断される場合</li></ul>
---

用法・用量は、プラセボ、BPO2.5%又は5%の適量を1日1回(夕方~就寝前)洗顔後に顔面全体(口唇及び眼周囲を除く)に12週間塗布することとされた。なお、保湿剤は必要であれば併用可能とされたが、治験薬塗布前後2時間は使用しないこととされた。

ランダムに割り付けられた236例(プラセボ群79例、BPO2.5%群79例及びBPO5%群78例)全例がITT集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT集団が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は6例(プラセボ群1例、BPO2.5%群4例及びBPO5%群1例)であり、中止理由の内訳は、「有害事象」2例(BPO2.5%群2例)、「被験者の申し出」2例(BPO2.5%群2例)、「追跡不能」1例(BPO5%群1例)及び「効果なし」1例(プラセボ群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」の主解析であるBPO2.5%群とプラセボ群の比較結果は表6のとおりであり、プラセボ群と比較してBPO2.5%群では統計学的に有意な差が認められた(Wilcoxon順位和検定、 $p < 0.001$ 、有意水準両側5%)。

<sup>5)</sup> 国内第 II 相試験 (27124) 実施時、本邦では BPO は承認されていなかった

＜表 6 投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率 (ITT 集団)＞

	プラセボ群 (79 例)	BPO2.5%群 (79 例)	BPO5%群 (78 例)
ベースラインの総皮疹数	54.0 (36, 124)	57.0 (32, 187)	54.0 (34, 106)
12 週目の総皮疹数	43.0 (5, 197)	21.0 (0, 299)	19.5 (0, 68)
12 週目のベースラインからの減少率 (%)	25.5 (-180.7, 88.9)	58.3 (-243.7, 100.0)	65.9 (-41.0, 100.0)
プラセボとの群間差 [95%信頼区間]		30.5 [19.8, 42.3]	36.4 [25.1, 48.4]
p 値 <sup>a)</sup>		<0.001	-

中央値 (最小値、最大値)、LOCF

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5 %

安全性について、有害事象<sup>6)</sup>はプラセボ群 32.9 % (26/79 例)、BPO2.5%群 43.0 % (34/79 例) 及び BPO5%群 39.7 % (31/78 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。また、副作用はプラセボ群 0 % (0/79 例)、BPO2.5%群 2.5 % (2/79 例) 及び BPO5%群 1.3 % (1/78 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた副作用は「皮膚刺激」のみで、プラセボ群 0 % (0/79 例)、BPO2.5%群 2.5 % (2/79 例) 及び BPO5%群 1.3 % (1/78 例) に認められた。

＜表 7 いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (79 例)		BPO2.5%群 (79 例)		BPO5%群 (78 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全有害事象	32.9	26	43.0	34	39.7	31
鼻咽頭炎	13.9	11	12.7	10	14.1	11
月経困難症	3.8	3	6.3	5	3.8	3
季節性アレルギー	2.5	2	2.5	2	2.6	2
口腔ヘルペス	0	0	1.3	1	2.6	2
湿疹	0	0	1.3	1	2.6	2
蕁麻疹	0	0	1.3	1	2.6	2
頭痛	8.9	7	10.1	8	1.3	1
皮膚刺激	0	0	3.8	3	1.3	1
アレルギー性鼻炎	0	0	2.5	2	0	0

MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群に 1.3 % (1/79 例「圧迫骨折」) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は BPO2.5%群に 2.5 % (2/79 例: 「皮膚刺激」及び「薬疹」各 1 例) に認められ、「皮膚刺激」は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

また、局所刺激性について、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺激性/灼熱感の 5 つについて、4 段階 (なし、軽度、中等度、重度) で評価された。各 BPO 群ではプラセボ群に比べてベースラインから悪化した割合が高いものの、ほとんどが軽度又は中等度であった (表 8)。

<sup>6)</sup> 局所刺激については、減量や中止、加療 (保湿剤を除く) を行った場合に有害事象として取り扱うこととした

<表 8 ベースラインから悪化した局所刺激性スコア (最高値) <sup>a)</sup>>

		プラセボ群 (79 例)		BPO2.5%群 (79 例)		BPO5%群 (78 例)	
		発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
紅斑	全体	6.3	5	19.0	15	28.2	22
	軽度	6.3	5	15.2	12	23.1	18
	中等度	0	0	3.8	3	3.8	3
	重度	0	0	0	0	1.3	1
落屑	全体	11.4	9	24.1	19	41.0	32
	軽度	10.1	8	19.0	15	32.1	25
	中等度	1.3	1	5.1	4	9.0	7
	重度	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	全体	12.7	10	27.8	22	50.0	39
	軽度	12.7	10	25.3	20	42.3	33
	中等度	0	0	2.5	2	7.7	6
	重度	0	0	0	0	0	0
そう痒感	全体	8.9	7	34.2	27	28.2	22
	軽度	7.6	6	25.3	20	16.7	13
	中等度	1.3	1	7.6	6	9.0	7
	重度	0	0	1.3	1	2.6	2
刺激感/灼熱感	全体	6.3	5	31.6	25	46.2	36
	軽度	5.1	4	24.1	19	37.2	29
	中等度	1.3	1	7.6	6	9.0	7
	重度	0	0	0	0	0	0

a) 局所刺激性がベースラインより悪化した被験者における試験期間中の最も悪いスコア

### 7.3 第 III 相試験

#### 7.3.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 27123 <2014 年 3 月~2014 年 10 月>)

12 歳以上の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者 (表 5) (目標症例数 412 例: 本剤群 206 例、アダパレン群 103 例及び BPO2.5%群 103 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、アダパレン又は BPO2.5%を 1 日 1 回 (夕方~就寝前) 洗顔後に顔面全体 (口唇及び眼周囲を除く) に 12 週間塗布することとされた。なお、治験薬塗布 2 時間後に保湿剤を塗布することとされた。

ランダムに割り付けられた 417 例 (本剤群 212 例、アダパレン群 101 例及び BPO2.5%群 104 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 19 例 (本剤群 12 例、アダパレン群 2 例及び BPO2.5%群 5 例) であり、中止理由の内訳は、「有害事象」14 例 (本剤群 9 例、アダパレン群 1 例及び BPO2.5%群 4 例)、「被験者の申し出」4 例 (本剤群 2 例、アダパレン群 1 例及び BPO2.5%群 1 例)、及び「追跡不能」1 例 (本剤群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目は「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」とされ、本剤群とアダパレン群の比較、及び本剤群と BPO2.5%群の比較において共に統計学的な有意差が認められた場合に本試験の主目的が達成されたと判断するとされた。主要評価項目の結果は表 9 のとおりであり、本剤群と BPO2.5%群との間に統計学的な有意差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定、それぞれの検定の有意水準は両側 5%)。

<表 9 投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率 (ITT 集団) >

	本剤群 (212 例)	アダパレン群 (101 例)	BPO2.5%群 (104 例)
ベースラインの総皮疹数	60.0 (33, 194)	62.0 (33, 174)	59.0 (32, 171)
12 週目の総皮疹数	10.0 (0, 84)	21.0 (1, 152)	11.0 (1, 141)
12 週目のベースラインからの減少率 (%)	82.7 (-15.9, 100.0)	68.6 (-62.4, 97.5)	81.6 (-31.6, 98.6)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-11.5 [-16.1, -7.3]	-1.7 [-5.1, 1.7]
p 値 <sup>a)</sup>		<0.001	0.317

中央値 (最小値、最大値)、LOCF

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5 %

安全性について、有害事象<sup>6)</sup>は本剤群 44.8 % (95/212 例)、アダパレン群 27.7 % (28/101 例) 及び BPO2.5%群 37.5 % (39/104 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。また、副作用は本剤群 12.7 % (27/212 例)、アダパレン群 3.0 % (3/101 例) 及び BPO2.5%群 6.7 % (7/104 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用は「皮膚刺激」のみで、本剤群 10.4 % (22/212 例)、アダパレン群 3.0 % (3/101 例) 及び BPO2.5%群 2.9 % (3/104 例) に認められた。

<表 10 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象>

	本剤群 (212 例)		アダパレン群 (101 例)		BPO2.5%群 (104 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全有害事象	44.8	95	27.7	28	37.5	39
皮膚刺激	12.3	26	6.9	7	4.8	5
鼻咽頭炎	8.5	18	6.9	7	13.5	14
湿疹	3.3	7	5.0	5	1.0	1
月経困難症	2.4	5	3.0	3	3.8	4
皮膚乳頭腫	2.4	5	1.0	1	0	0
頭痛	1.4	3	0	0	2.9	3

MedDRA/J ver.15.0

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、本剤群 4.2 % (9/212 例: 「皮膚刺激」 8 例及び「アレルギー性皮膚炎」 1 例)、アダパレン群 1.0 % (1/101 例: 「皮膚刺激」) 及び BPO2.5%群 3.8 % (4/104 例: 「アレルギー性皮膚」、 「接触性皮膚炎」、 「日光皮膚炎」 及び「卵巣新生物」 各 1 例) に認められ、「卵巣新生物」 以外は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

局所刺激性<sup>7)</sup>について、ベースラインから悪化したスコア (最高値) は表 11 のとおりであった。

<sup>7)</sup> 第 II 相試験 (27124) 参照



<表 11 ベースラインから悪化した局所刺激性スコア (最高値) a)>

		本剤群 (212 例)		アダパレン群 (101 例)		BPO2.5%群 (104 例)	
		発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
紅斑	全体	49.1	104	36.6	37	24.0	25
	軽度	36.8	78	31.7	32	19.2	20
	中等度	11.3	24	5.0	5	3.8	4
	重度	0.9	2	0	0	1.0	1
落屑	全体	65.6	139	46.5	47	26.0	27
	軽度	49.5	105	36.6	37	23.1	24
	中等度	15.6	33	8.9	9	2.9	3
	重度	0.5	1	1.0	1	0	0
皮膚乾燥	全体	68.4	145	50.5	51	31.7	33
	軽度	53.3	113	43.6	44	27.9	29
	中等度	14.6	31	5.9	6	3.8	4
	重度	0.5	1	1.0	1	0	0
そう痒感	全体	40.1	85	25.7	26	32.7	34
	軽度	28.8	61	23.8	24	23.1	24
	中等度	9.9	21	2.0	2	8.7	9
	重度	1.4	3	0	0	1.0	1
刺激感/灼熱感	全体	89.2	189	61.4	62	29.8	31
	軽度	50.0	106	48.5	49	20.2	21
	中等度	35.8	76	10.9	11	8.7	9
	重度	3.3	7	2.0	2	1.0	1

a) 局所刺激性がベースラインより悪化した被験者における試験期間中の最も悪いスコア

### 7.3.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験番号 27125 <2013年5月~2014年7月>)

12歳以上の顔面に尋常性ざ瘡を有する患者 (表 5) (目標症例数 400 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回 (夕方~就寝前) 洗顔後に顔面全体 (口唇及び眼周囲を除く) に 52 週間塗布する<sup>8)</sup>こととされた。なお、保湿剤は併用可能とされたが、治験薬塗布前後 2 時間は使用しないこととされた。

本試験に組み入れられた 436 例全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は 45 例であり、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」19 例、「有害事象」14 例、「追跡不能」6 例、「治験実施計画書からの逸脱」2 例、「妊娠」2 例及び「その他」2 例であった。

安全性について、有害事象<sup>9)</sup>は 71.3 % (311/436 例) に認められ、2.0 % 以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。また、副作用は 9.9 % (43/436 例) に認められ、2.0 % 以上に認められた副作用は「皮膚刺激」6.9 % (30/436 例) のみであった。

<表 12 2.0 % 以上に認められた有害事象>

	本剤群 (436 例)			本剤群 (436 例)	
	発現割合 (%)	例数		発現割合 (%)	例数
全有害事象	71.3	311	湿疹	3.4	15
鼻咽頭炎	33.5	146	齲齒	3.2	14
皮膚刺激	14.9	65	紅色汗疹	3.0	13
皮膚疼痛	6.7	29	蕁麻疹	2.8	12
月経困難症	4.1	18	季節性アレルギー	2.8	12
頭痛	4.1	18	ざ瘡	2.5	11
胃腸炎	3.9	17	上気道感染	2.3	10
インフルエンザ	3.9	17			

MedDRA/J ver.15.0

<sup>8)</sup> 最初の 3 カ月投与後に、連続した来院日で継続的に皮疹が消失していた場合は休業できるとされた

死亡例は認められず、重篤な有害事象は1.4% (6/436例: 「足関節部骨折・靭帯断裂」、「上肢骨折・パニック障害」、「埋伏歯」、「腹膜炎」、「自然流産」及び「流産」各1例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、「パニック障害」以外は試験終了前に回復した。試験中止に至った有害事象は3.2% (14/436例: 「皮膚刺激」4例、「アレルギー性皮膚」3例、「皮膚疼痛」2例、「湿疹」、「胆石症」、「上肢骨折・パニック障害」、「C型肝炎抗体陽性」及び「肩回旋筋腱板症候群」各1例) に認められ、「皮膚刺激」4例、「アレルギー性皮膚」3例、「皮膚疼痛」2例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも試験終了時まで回復した。

局所刺激性<sup>7)</sup>について、ベースラインから悪化したスコア (最高値) は表13のとおりであった。

<表13 ベースラインから悪化した局所刺激性スコア (最高値) <sup>a)</sup>>

		本剤群 (436例)	
		発現割合 (%)	例数
紅斑	全体	50.0	218
	軽度	34.2	149
	中等度	14.7	64
	重度	1.1	5
落屑	全体	58.0	253
	軽度	43.8	191
	中等度	13.8	60
	重度	0.5	2
皮膚乾燥	全体	70.4	307
	軽度	58.3	254
	中等度	11.9	52
	重度	0.2	1
そう痒感	全体	43.1	188
	軽度	34.2	149
	中等度	8.0	35
	重度	0.9	4
刺激感/灼熱感	全体	77.8	339
	軽度	57.6	251
	中等度	18.1	79
	重度	2.1	9

a) 局所刺激性がベースラインより悪化した被験者における試験期間中の最も悪いスコア

有効性について、「各評価時点の総皮疹数のベースラインからの減少率」は表14のとおりであった。

<表14 各評価時点の総皮疹数のベースラインからの減少率>

	例数	総皮疹数	総皮疹数減少率 (%)
ベースライン	436	59.0 (32, 304)	-
1 週後	434	44.0 (6, 243)	25.6 (-52, 88)
2 週後	431	36.0 (3, 213)	42.1 (-87, 93)
4 週後	432	28.0 (1, 218)	52.9 (-74, 98)
3 カ月後	421	16.0 (0, 150)	74.7 (-1, 100)
6 カ月後	417	12.0 (0, 157)	82.0 (-81, 100)
9 カ月後	403	10.0 (0, 130)	83.6 (-40, 100)
12 カ月後	391	9.0 (0, 100)	86.2 (-16, 100)
最終観察日	436	10.0 (0, 100)	85.1 (-16, 100)

中央値 (最小値、最大値)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、本剤の有効性に関して、以下の7.R.1.1~3の検討及び確認を行った。国内第III相試験(27123)では、主要評価項目について本剤群とアダパレン群、及び本剤群とBPO2.5%群との比較において共に統

計学的な有意差が認められた場合に本試験の主目的が達成されたと判断することとされていたが、本剤群と BPO2.5%群の間に統計学的な有意差は認められなかったことから、本試験の主目的は達成されなかった。しかしながら、主要評価項目である総皮疹数の減少率は本剤群において 82.7%と比較的高かったこと、また総皮疹数の減少率並びに副次評価項目である炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率のいずれについても本剤群は BPO2.5%群より劣らず、アダパレン群よりも減少率が大きかったこと、海外第 III 相試験（18094、18087 及び 18088）において本剤群の BPO2.5%群及びアダパレン群に対する有効性が認められていること等を考慮すると、本剤の尋常性ざ瘡に対する一定の有効性は示されていると考える。本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.1.1 各単剤との比較について

国内第 III 相試験（27123）において、主要評価項目である「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」は、本剤群と BPO2.5%群の比較において統計学的な有意差は認められなかった。尋常性ざ瘡では炎症性皮疹及び非炎症性皮疹が混在しており、それぞれの皮疹への有効性が副次評価項目として設定されていたが、結果は表 15 のとおりであり、いずれの皮疹に対する成績も主要評価項目と傾向が大きく異なることを確認した。

<表 15 国内第 III 相試験における投与開始 12 週目の皮疹数の減少率（ITT 集団）>

	本剤群 (212 例)	アダパレン群 (101 例)	BPO2.5%群 (104 例)
<b>総皮疹数</b>			
ベースラインの皮疹数	60.0 (33, 194)	62.0 (33, 174)	59.0 (32, 171)
12 週目の皮疹数	10.0 (0, 84)	21.0 (1, 152)	11.0 (1, 141)
12 週目のベースラインからの減少率 (%)	82.7 (-15.9, 100.0)	68.6 (-62.4, 97.5)	81.6 (-31.6, 98.6)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-11.5 [-16.1, -7.3]	-1.7 [-5.1, 1.7]
<b>炎症性皮疹数</b>			
ベースラインの皮疹数	21.0 (12, 91)	21.0 (12, 67)	20.0 (12, 65)
12 週目の皮疹数	3.0 (0, 25)	5.0 (0, 75)	3.0 (0, 29)
12 週目のベースラインからの減少率 (%)	86.4 (13.0, 100.0)	71.4 (-44.1, 100.0)	86.7 (-20.0, 100.0)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-10.7 [-14.8, -6.4]	0.0 [-2.9, 3.5]
<b>非炎症性皮疹数</b>			
ベースラインの皮疹数	36.0 (20, 119)	36.0 (20, 162)	39.0 (20, 135)
12 週目の皮疹数	7.0 (0, 70)	14.0 (0, 110)	8.0 (0, 123)
12 週目のベースラインからの減少率 (%)	82.8 (-65.4, 100.0)	68.6 (-104.8, 100.0)	78.8 (-100.0, 100.0)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-9.6 [-14.7, -4.8]	-1.9 [-5.9, 2.2]

中央値（最小値、最大値）、LOCF

一方、海外第 III 相試験 3 試験（18094、18087 及び 18088）の「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」は表 16 のとおりであった。

<表 16 海外第 III 相試験における投与開始 12 週目の総皮疹数の減少率 (ITT 集団) >

	本剤群	アダパレン群	BPO2.5%群	プラセボ群
<b>18094 試験</b>				
症例数	149	148	149	71
ベースラインの総皮疹数	78.0 (45, 150)	75.0 (49, 144)	74.0 (46, 150)	78.0 (54, 145)
12 週目の総皮疹数	36.0 (2, 144)	52.0 (3, 177)	47.0 (4, 178)	49.0 (6, 127)
12 週目の総皮疹数の減少率 (%)	51.0 (-32.6, 95.9)	35.4 (-176.6, 96.1)	35.6 (-122.5, 94.7)	31.0 (-41.1, 91.9)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-13.9 [-21.4, -7.0]	-14.8 [-22.3, -7.6]	-19.9 [-28.0, -11.1]
<b>18087 試験</b>				
症例数	415	420	415	418
ベースラインの総皮疹数	76.0 (50, 148)	79.0 (50, 143)	76.0 (50, 144)	76.0 (50, 148)
12 週目の総皮疹数	34.0 (0, 236)	41.0 (0, 218)	42.0 (2, 163)	53.0 (2, 294)
12 週目の総皮疹数の減少率 (%)	56.3 (-95.0, 100.0)	46.9 (-150.6, 100.0)	48.1 (-109.8, 96.5)	28.0 (-190.1, 96.2)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-7.6 [-11.8, -3.5]	-8.4 [-12.7, -4.2]	-23.5 [-28.0, -18.9]
<b>18088 試験</b>				
症例数	419	418	415	418
ベースラインの総皮疹数	76.0 (51, 155)	77.5 (50, 144)	74.0 (50, 166)	76.0 (51, 143)
12 週目の総皮疹数	27.0 (0, 246)	36.5 (0, 166)	38.0 (0, 180)	47.0 (0, 198)
12 週目の総皮疹数の減少率 (%)	65.4 (-134.6, 100.0)	52.3 (-72.1, 100.0)	48.2 (-75.8, 100.0)	37.1 (-103.9, 100.0)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]		-10.6 [-14.7, -6.8]	-10.6 [-14.9, -6.5]	-22.4 [-27.0, -18.0]

中央値 (最小値、最大値)、LOCF

申請者は、国内第 III 相試験 (27123) において本剤群と BPO2.5%群で統計学的な有意差が認められなかった理由について以下のように説明している。

BPO2.5%群の「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率 (中央値)」が、国内第 III 相試験 (27123) では 81.6 %と、国内第 II 相試験 (27124) の 58.3 %や海外第 III 相試験の 35.6~48.2 %と比較して想定外に高かったことが本剤と BPO2.5%群で統計学的な有意差が認められなかった要因と考えられた。本邦における BPO の有効性については、「投与開始 12 週後の総皮疹数のベースラインからの減少率 (中央値)」は BPO2.5%で 62 %、BPO3%で 66 %との報告がある (臨床医薬 30: 651-668, 2014、J Dermatol 41: 795-801, 2014)。各試験はプロトコルや製剤が異なるものの、国内第 II 相試験 (27124) の結果はそれらの報告と類似している。

そこで、国内第 III 相試験 (27123) の BPO2.5%群の総皮疹数の減少率が想定外に高くなった原因を検討するため、国内第 III 相試験 (27123) と国内第 II 相試験 (27124 試験) 及び海外第 III 相試験 (18094、18087 及び 18088) を対比しながら患者背景や試験デザインについて検討した。

#### ① 前治療について

既存薬による治療を受けていた場合と未治療の場合とでは有効性が異なる可能性も考えられることから、前治療の有無別の検討を行った。BPO2.5%群で前治療を受けていた被験者の割合は国内第 II 相試験 (27124) では 7.6 % (6/79例) に留まっており、前治療の有無に関する検討は困難であった。国内第 III 相試験 (27123) では BPO2.5%群の前治療ありの被験者の割合は 44.2 % (46/104例) であり、BPO2.5%群の「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率 (中央値)」は、前治療あり (46例) が 76.4 %、なし (58例) が 83.1 %と、前治療なしの被験者の方が高い傾向が認められた。前治療の有無が、BPO2.5%群の有効性に影響を与えた可能性は完全には否定できないが、国内第 II 相試験 (27124) では前治療なしの被験者が多かったことを考えると、国内第 III 相試験 (27123) の BPO2.5%群の有効性が想定外に高くなったことと関連があるとはいえない。

さらに、前治療で BPO が用いられた場合について検討した。国内臨床試験を実施した当時は本邦では BPO が承認されておらず、国内第 III 相試験 (27123) の主な前治療は、レチノイド外用剤と外用又は経口の抗菌剤であり、BPO は使用されていなかった。海外第 III 相試験 3 試験 (18094、18087 及び 18088) にお

いては、前治療の中で最も割合が高かったのがBPOであり、全体の13～19%であった。海外第III相試験3試験（18094、18087及び18088）の併合データの「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率（中央値）」は、BPO2.5%群ではBPO前治療あり（203例）が41.9%、なし（776例）が47.6%であり、BPO前治療なしの被験者の方がやや高い傾向が認められた一方、本剤群ではBPO前治療あり（194例）が60.4%、なし（789例）が59.1%であり、同程度であった。なお、韓国人患者を対象とした臨床試験で本剤のBPO2.5%に対する優越性が認められたとの報告があるが（J Dermatol 42: 1-8, 2015）、韓国ではBPOが20年にわたり市販されている点が日本との大きな相違点であり、この試験ではBPOの前治療歴がある被験者が多く組み入れられていた可能性がある。以上より、BPOの前治療歴がある場合にはBPOよりも本剤の方が効果は高い可能性があると考え、BPOの前治療歴のある被験者がほとんどいなかった国内第II相試験（27124）と国内第III相試験（27123）の成績の差異について説明することは困難であった。

## ② ベースラインの皮疹数について

BPO2.5%群のベースライン時の総皮疹数（中央値）は、国内第II相試験（27124）が57.0個、国内第III相試験（27123）が59.0個であったのに対し、海外第III相試験3試験（18094、18087及び18088）の併合データでは75.0個と、海外試験の方が多かった。ベースラインの炎症性皮疹数による重症度別の「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」は表17のとおりであり、海外第III相試験3試験（18094、18087及び18088）の併合データでは、中等症と比較して重症で本剤群とBPO群の差が大きかった。国内第III相試験（27123）では、重症の被験者が少なく重症度による有効性の差異について検討することは困難であるが、海外試験を考慮すると、重症の被験者が少なかったことが本剤の優越性を示せなかったことに影響した可能性があると考え。

<表 17 ベースラインの炎症性皮疹数による重症度別<sup>a)</sup>の総皮疹数の減少率（中央値）（ITT 集団）>

	本剤群	アダパレン群	BPO2.5%群	プラセボ群
国内第III相試験（27123）				
中等症	82.6%（188例）	69.5%（92例）	81.0%（93例）	
重症	82.8%（24例）	66.7%（9例）	86.2%（11例）	
海外第III相試験（18094、18087及び18088）併合データ				
中等症	59.5%（866例）	48.2%（867例）	48.1%（854例）	34.9%（802例）
重症	57.3%（117例）	44.0%（117例）	33.9%（125例）	24.4%（105例）

a) 参考：尋常性痤瘡治療ガイドライン

中等症：炎症性皮疹数11個以上40個以下、重症：炎症性皮疹数41個以上100個以下  
炎症性皮疹数10個以下（軽症）及び101個以上（最重症）は該当例なし

## ③ 保湿剤について

保湿剤の併用は有効性に影響を与える可能性が考えられることから、保湿剤の併用の有無別の検討を行った。国内第II相試験（27124）では、保湿剤は必要に応じて使用可能とされ、BPO2.5%群の「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率（中央値）」は、保湿剤併用あり（46例）が59.5%、併用なし（33例）が50.9%であり、保湿剤を併用した被験者で高くなる傾向が認められた。国内第III相試験（27123）では、局所刺激を適切に管理すること及び各群の局所刺激性に対する対処法を同一にし、比較条件を揃えることを目的として、試験期間を通じて保湿剤を毎日使用することとした。この結果、国内第II相試験（27124）と比べ、被験者のスキンケア全般に対する意識が高まった可能性もあり、このことも、BPO2.5%群の有効性に影響した可能性がある。

海外第III相試験3試験（18094、18087及び18088）では保湿剤は必要に応じて使用可能であったが、併合データの「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率（中央値）」は、BPO2.5%群では保湿剤併用あり（637例）が49.0%、併用なし（342例）が41.6%、本剤群では保湿剤併用あり（750

例) が 60.6 %、併用なし (233 例) が 53.4 %であり、いずれの群においても保湿剤を併用した被験者の方が高い傾向が認められた。

しかし、これまでに実施した尋常性ざ瘡における臨床試験の経験から、保湿剤の併用の有無による影響はあったとしても限定的であり、この理由のみによって国内第 II 相試験 (27124) と国内第 III 相試験 (27123) の BPO2.5%群で認められた有効性の差異を説明できるものではないと考える。

#### ④ 比較対照群について

国内第 III 相試験 (27123) ではプラセボ群を設定していなかったのに対し、国内第 II 相試験 (27124) はプラセボ群を設定していた。実薬対照である国内第 III 相試験 (27123) では、塗布される薬剤は本剤か既に尋常性ざ瘡に対して有効性が認められている実薬であったため、治験実施医は全ての被験者に対して効果が期待できると想定できたことが影響した可能性がある。なお、本剤群の BPO2.5%群に対する優越性が示された海外第 III 相試験 3 試験 (18094、18087 及び 18088) は、いずれもプラセボ群が設定されていた。

以上のような検討を行ったものの、国内第 III 相試験 (27123) の BPO2.5%群の総皮疹数の減少率が高くなった原因を説明することができる因子を特定することはできなかった。国内第 III 相試験 (27123 試験) では本剤群の BPO2.5%群に対する統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群の総皮疹数の減少率は十分高く、本剤群ではアダパレン群よりも高い有効性が示唆されたこと、海外第 III 相試験 3 試験 (18094、18087 及び 18088) において本剤群で BPO2.5%群及びアダパレン群を上回る有効性が確認されていることから、本剤の有用性はあると考える。

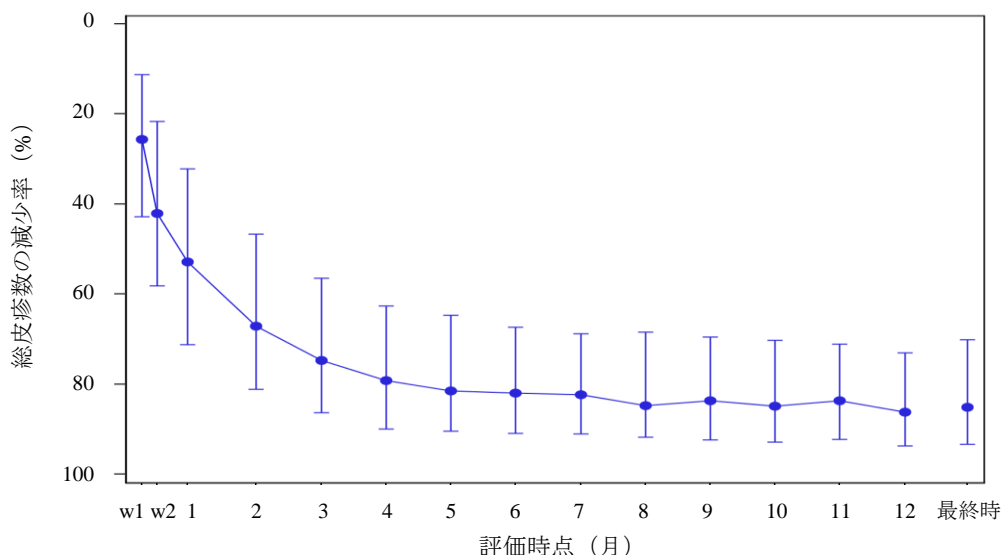
機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (27123) において主要評価項目である「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」について、本剤群と BPO2.5%群との比較において統計学的な有意差が認められなかった理由として、BPO2.5%群の総皮疹数の減少率が他の臨床試験等から想定されるよりも高かったことによるとの申請者の説明は一定の理解はできるものの、その原因については不明である。

本剤の有効性について、国内第 III 相試験 (27123) の主要評価項目において、本剤群と BPO2.5%群との比較では統計学的な有意差は認められず、本試験の主目的は達成されなかったものの、主要評価項目である総皮疹数の減少率は本剤群で 82.7 %と比較的高かったこと、また総皮疹数の減少率並びに炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率のいずれについても本剤群では BPO2.5%群に劣らず、アダパレン群よりも減少率が大きい結果が認められていること、さらに海外第 III 相試験 (18094、18087 及び 18088) でアダパレン群及び BPO2.5%群に対する有効性が確認されていること等を考慮すると、本剤は一定の有効性を有している。なお、BPO2.5%との位置付けについては、「7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について」の項で議論する。

#### 7.R.1.2 長期投与時の有効性について

国内長期投与試験 (27125) における総皮疹数の減少率の推移は、図 1 のとおりであった。総皮疹数の減少率は 3 カ月程度までは比較的減少傾向が大きく、以降は最終評価時まで大きく変動することなく推移していた。炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率の推移も同様の傾向であった。



評価時点 (月)	0	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	最終時
症例数 (例)	436	434	431	432	427	421	420	420	417	410	408	403	397	392	391	436

< 図 1 総皮疹数の減少率の推移 (国内長期投与試験) (中央値、四分位範囲) >

### 7.R.1.3 年齢別の有効性について

国内第 III 相試験 (27123) の主要評価項目である「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」について、年齢別 (12~19 歳と 20 歳以上) の結果は表 18 のとおりであり、アダパレン群で 12~19 歳に比べて 20 歳以上では総皮疹数の減少率がやや低い傾向が認められたが、本剤群及び BPO 群では同程度であった。国内第 II 相試験 (27124) の BPO2.5% 群及び国内長期投与試験 (27125) の本剤群についても、12~19 歳と 20 歳以上で総皮疹数の減少率は同程度であった。

< 表 18 年齢別の投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率 (ITT 集団) (国内第 III 相試験) >

		本剤 (212 例)	アダパレン群 (101 例)	BPO2.5% 群 (104 例)
12~19 歳	例数	131	61	63
	中央値 (%)	83.1	70.6	82.1
	(最小値、最大値)	(-15.9, 100.0)	(-62.4, 94.9)	(-31.6, 98.6)
20 歳以上	例数	81 例	40 例	41 例
	中央値 (%)	81.6	65.2	81.0
	(最小値、最大値)	(-2.2, 97.8)	(-52.8, 97.5)	(7.3, 96.1)

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~5 の検討及び確認を行った結果、本剤は各単剤に比べ皮膚関連の有害事象の発現割合が高いものの、ほとんどが軽度から中等度であり、休薬等の適切な対応をとることで回復したことから、本剤の安全性は各単剤に準じた対策を講じることで許容可能と考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.1 各単剤との比較について

国内第 III 相試験 (27123) において、有害事象の発現割合は本剤群で 44.8% であり、各単剤群 (アダパレン群 27.7% 及び BPO2.5% 群 37.5%) と比較して高い傾向が認められた (表 10)。また、副作用の発現割合も本剤群で 12.7% であり、各単剤群 (アダパレン群 3.0% 及び BPO2.5% 群 6.7%) と比較して高い傾向が認められた。本剤群で比較的好くみられる有害事象は「皮膚刺激」であり、その他の有害事象

の発現割合は本剤群と各単剤群で大きな差異はなかった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められず、試験中止に至った有害事象については、本剤群と各単剤群で臨床問題となるような差異は認められなかった（「7.3.1 国内第 III 相試験」の項参照）。

機構は、皮膚関連以外の有害事象については本剤群で各単剤群と比較して臨床問題となるような有害事象の発現傾向は認められていないことを確認した。なお、皮膚関連の有害事象及び皮膚刺激性については、「7.R.2.2 皮膚に関連する有害事象及び刺激性について」の項にて、別途検討する。

### 7.R.2.2 皮膚に関連する有害事象及び刺激性について

国内第 III 相試験（27123）において最も高頻度に発現した有害事象（SOC）は「皮膚および皮下組織障害」であり、その内訳は表 19 のとおりであった。

国内第 III 相試験において、本剤群はアダパレン群及び BPO2.5%群と比較して「皮膚刺激」の発現割合が高い傾向が認められた。「皮膚刺激」は本剤群 26 例に認められ、そのうち 22 例は因果関係が否定されなかったものの、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止等により回復している。また、重篤な有害事象は認められず、試験中止に至った皮膚に関連する有害事象は、本剤群と BPO2.5%群で大きな違いはなかった（「7.3.1 国内第 III 相試験」の項参照）。

<表 19 いずれかの群で 1.0 %以上に認められた皮膚及び皮下組織障害（国内第 III 相試験）>

皮膚及び皮下組織障害	本剤群 (212 例)		アダパレン群 (101 例)		BPO2.5%群 (104 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全事象	21.7	46	14.9	15	15.4	16
試験中止に至った事象	4.2	9	1.0	1	2.9	3
皮膚刺激	12.3	26	6.9	7	4.8	5
湿疹	3.3	7	5.0	5	1.0	1
アトピー性皮膚炎	1.4	3	1.0	1	0	0
ざ瘡	1.4	3	1.0	1	1.0	1
アレルギー性皮膚炎	0.9	2	0	0	1.0	1
紅色汗疹	0.5	1	1.0	1	0	0
そう痒症	0.5	1	1.0	1	0	0
脂漏性皮膚炎	0.5	1	0	0	1.9	2
日光皮膚炎	0.5	1	0	0	1.9	2
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1.0	1
汗疱	0	0	0	0	1.0	1
多形紅斑	0	0	0	0	1.0	1
全身性皮疹	0	0	0	0	1.0	1

MedDRA/J ver.15.0

国内第 II 相試験（27124）、国内第 III 相試験（27123）及び国内長期投与試験（27125）では、治験薬投与部位の刺激性について別途検討されており、紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺激感/灼熱感の 5 項目の結果は表 8、表 11 及び表 13 のとおりであった。国内第 III 相試験（27123）では、本剤群はアダパレン群及び BPO2.5%群に比べ各項目とも発現割合が高いものの、多くが軽度又は中等度であった。重度の割合はいずれの群においても低く、群間で大きな違いはなかった。

また、スコアの推移は、最高値となるのは 1 週目であり、2 週目以降は低下していた。国内長期投与試験（27125）の結果は国内第 III 相試験（27123）の本剤群と同様であり、発現状況は 12 週間と 52 週間で変わらず、長期投与で局所刺激性が高まる傾向は認められなかった（「7.R.2.3 長期投与時の有害事象の発現状況について」の項参照）。



機構は、国内第 III 相試験 (27123) では本剤群でアダパレン群及び BPO2.5%群と比較して「皮膚刺激」の発現割合が高いものの、本剤群で認められた「皮膚刺激」はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止等により回復していること、重篤な有害事象は認められないこと等から、本剤の局所における忍容性は、刺激症状に応じて休薬等の対応をとることで許容可能と考える。

### 7.R.2.3 長期投与時の有害事象の発現状況について

国内長期投与試験 (27125) において、全期間で 2.0%以上で認められた有害事象について、時期別の発現割合は、表 20 のとおりであった。

<表 20 全期間で 2.0%以上で認められた有害事象の時期別の発現割合 (国内長期投与試験) >

	1~90日 (436例)	91~180日 (422例)	181~270日 (415例)	271日以上 (403例)	全期間 (436例)
全有害事象	45.6% (199例)	31.8% (134例)	33.0% (137例)	27.8% (112例)	71.3% (311例)
皮膚関連の有害事象 <sup>a)</sup>	27.8% (121例)	8.8% (37例)	8.7% (36例)	8.2% (33例)	40.4% (176例)
鼻咽喉炎	11.2% (49例)	14.9% (63例)	11.6% (48例)	6.9% (28例)	33.5% (146例)
皮膚刺激	9.6% (42例)	2.8% (12例)	2.4% (10例)	0.7% (3例)	14.9% (65例)
皮膚疼痛	6.7% (29例)	0.2% (1例)	0% (0例)	0% (0例)	6.7% (29例)
月経困難症	2.3% (10例)	2.1% (9例)	2.2% (9例)	3.5% (14例)	4.1% (18例)
頭痛	2.3% (10例)	0.9% (4例)	1.0% (4例)	1.0% (4例)	4.1% (18例)
胃腸炎	1.1% (5例)	0.5% (2例)	1.0% (4例)	1.5% (6例)	3.9% (17例)
インフルエンザ	0% (0例)	0% (0例)	3.1% (13例)	1.0% (4例)	3.9% (17例)
湿疹	2.3% (10例)	0% (0例)	0.5% (2例)	1.2% (5例)	3.4% (15例)
齲齒	1.1% (5例)	0.9% (4例)	1.0% (4例)	0.2% (1例)	3.2% (14例)
紅色汗疹	2.5% (11例)	0.5% (2例)	0% (0例)	0.2% (1例)	3.0% (13例)
蕁麻疹	0.7% (3例)	0.2% (1例)	1.2% (5例)	0.7% (3例)	2.8% (12例)
季節性アレルギー	0.2% (1例)	0.5% (2例)	1.4% (6例)	0.7% (3例)	2.8% (12例)
ざ瘡	0.7% (3例)	0.7% (3例)	0.5% (2例)	0.7% (3例)	2.5% (11例)
上気道感染	0.9% (4例)	0.7% (3例)	0.7% (3例)	0.7% (3例)	2.3% (10例)

MedDRA/J ver.15.0

発現割合 (例数)

a) 皮膚に関連する臨床検査や眼障害等を含む

機構は、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められていないことを確認した。また、皮膚関連の有害事象は投与開始後 90 日までの発現割合が高く、以降は増加する傾向はないことを確認した。

### 7.R.2.4 年齢別の安全性について

国内第 III 相試験 (27123) 及び国内長期投与試験 (27125) の本剤群を併合解析したデータにおける治験薬投与開始 90 日目までに認められた有害事象について、年齢別の発現割合は表 21 のとおりであった。

<表 21 有害事象の年齢別の発現割合 (27123 試験と 27125 試験<sup>a)</sup>の本剤群の併合データ) >

	12~19歳 (346例)		20歳以上 (302例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全有害事象	41.9	145	49.3	149
副作用	6.9	24	12.9	39
重篤な有害事象	0.6	2	0	0
試験中止に至った有害事象	2.6	9	4.3	13
皮膚関連の有害事象 <sup>b)</sup>	25.4	88	31.1	94

MedDRA/J ver.15.0

a) 治験薬投与開始後 90 日目までの有害事象を集計

b) 皮膚に関連する臨床検査や眼障害等を含む

機構は、19歳以下の有害事象、副作用、重篤な有害事象、皮膚関連の有害事象等の発現割合は20歳以上に比べて高くなる傾向は認められなかったことを確認した。

なお、12歳未満の使用経験がないことは添付文書において情報提供するとともに、12歳未満に本剤が使用された場合の安全性については、製造販売後調査等において情報を収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5 海外の市販後の安全性情報について

申請者は、本剤の海外における市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本剤は海外において2007年9月に上市されてから最新の Development Safety Update Report (2014年10月1日～2015年9月30日)のデータロックまでに、約860万例の患者に使用されている。この間に得られたデータからは、臨床的に重大な安全性所見は示されず、本剤の安全性プロファイルに新たに追加となるリスクはなかった。

#### 7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び配合意義について、以下のように説明している。

本邦(日皮会誌 118: 1893-1923, 2008)、米国(J Am Acad Dermatol 49: S1-37, 2003)及び欧州(J Eur Acad Dermatol Venereol 26: 1-29, 2012)の尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、尋常性ざ瘡の治療は重症度と皮疹の種類(炎症性皮疹、非炎症性皮疹又は混合)に基づき選択するとされている。非炎症性皮疹(面皰)のみの軽度のざ瘡の場合、アダパレンのような局所レチノイドの単剤による治療が推奨され、炎症性皮疹を伴う軽度から中等度の尋常性ざ瘡では、局所レチノイドをベースとし、炎症性皮疹の重症度等に応じて、抗菌薬(外用又は経口)が追加される。また、欧米のガイドラインでは殺菌作用を有し耐性菌発生の懸念がないBPOを、局所レチノイドや抗菌薬と併用することが推奨されている。本邦ではBPOは2014年12月に承認されたことから日本皮膚科学会の尋常性治療ガイドライン(2008年)に記載はないものの、BPO及び本剤の臨床的位置付けは、欧米と同様と考える。

海外第III相試験3試験(18094、18087及び18088)の併合データにおいて、ベースラインの炎症性皮疹数による重症度別の「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」は表17のとおりであり、本剤は各単剤と比較して重症の尋常性ざ瘡においてより有用であると考えられる。

さらに、ドイツで実施された中等度から重度の尋常性ざ瘡患者5,131例を対象とした観察研究において、BPO単剤による前治療では十分な改善がみられなかった患者において本剤により改善する傾向が示唆されたという報告がある(J Eur Acad Dermatol Venereol S4: 15-22, 2015)ことから、BPO単剤では効果不十分な患者に対し有効である可能性がある。

本剤の配合剤としての意義については、異なる薬理作用を有するアダパレンとBPOを組み合わせることで有効性を高めるだけでなく、配合剤にすることでコンプライアンス(アドヒアランス)が改善し、効果が高くなる可能性が考えられる。コンプライアンスの改善については、BPO5%を朝に、アダパレン0.1%を夜に塗布する併用療法と、各単剤(アダパレン0.1%又はBPO5%を夜に塗布)における炎症性皮疹及び非炎症性皮疹の減少率を検討したところ、併用療法は各単剤に対する優越性が示されなかったという報告(J Dermatol 32: 169-173, 2005)や、尋常性ざ瘡治療において複数の外用剤を別々に塗布するよりも配合剤にすることでアドヒアランスが高まり治療効果も高くなるという報告(Cutis 86: 103-108, 2010)がある。

機構は、以下のように考える。

レチノイド及び BPO が長年使用されている欧米のガイドラインでは、非炎症性皮疹が主体の比較的軽度の患者ではレチノイド単独での治療が推奨されており、また、配合剤について欧州のガイドラインでは、軽症から中等症の炎症性皮疹に対し、BPO とアダパレンの配合剤が BPO とクリンダマイシンの配合剤と共に最も推奨されている。BPO とアダパレンの配合剤の意義は、作用機序の異なる有効成分を組み合わせることで治療効果を高め、抗生物質を含まないことから耐性菌発生リスクがないことであり、アドヒアランス改善にもつながるとの報告 (BMJ 346: f2634 doi:10.1136, 2013) がある。

以上の米国のガイドライン等の状況や、本剤が各単剤群に比べ皮膚刺激の発現割合が高いこと（「7.R.2.2 皮膚に関連する有害事象及び刺激性について」の項参照）を考慮すると、本邦においても比較的軽度の患者に対する第一選択薬としては単剤が推奨され、本剤は炎症性皮疹が多い患者、単剤では効果が不十分な患者、アダパレンと BPO を併用している患者等に対する治療選択肢として意義がある。

本剤の臨床的位置付けについては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4 効能又は効果について

機構は、以下のように考える。

「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえると、本剤の効能・効果を各単剤と同様に「尋常性ざ瘡」とすることに特段問題ない。ただし、各単剤群と比較して皮膚刺激の発現割合が高いことも考慮すると、単剤の治療で効果がある場合には本剤を投与する必要性は低く、本剤は症状の程度等を十分考慮した上で適切な患者に使用すべきと考える（「7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について」の項参照）。

適用部位については、国内第 III 相試験 (27123) 及び国内長期投与試験 (27125) では顔面の尋常性ざ瘡が対象とされており、胸部又は背部へ本剤を塗布した試験成績はない。また、本剤の配合成分であるアダパレンも承認審査時に胸部及び背部へ使用した成績はなく、添付文書において顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること並びに顔面以外の部位における有効性及び安全性は確立していないことが注意喚起されている（「ディフェリンゲル 0.1% 審査報告書 (平成 20 年 5 月 16 日)」参照）。したがって、本剤についても、配合成分であるアダパレンと同様に適用部位について注意喚起することが妥当である。

比較的重度の皮疹である結節又は囊腫については、国内外の臨床試験において 3 個以上の結節性ざ瘡皮疹又は 1 個以上の囊腫がある場合は除外されていた。機構は、結節又は囊腫を有する患者に対して、本剤の使用を禁止する必要はないと考えるが、結節や囊腫のような重度の皮疹には他の適切な処置を行うよう注意喚起することが妥当である。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 用法及び用量について

申請者は、国内第 III 相試験の用法・用量について以下のように説明している。

本剤の各配合成分の濃度について、アダパレンの濃度は既承認製剤の濃度と同一である 0.1% と設定した。

BPO の濃度は、アダパレン 0.1% と BPO2.5% 又は 5% を配合 (本剤群、アダパレン 0.1% / BPO5% 配合ゲル群) した際の局所刺激性を検討した国内第 I 相試験 (27126) と、BPO2.5% 及び 5% の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験 (27124) から検討した。国内第 I 相試験 (27126) において、本剤群はアダパレン 0.1% / BPO5% 配合ゲル群と比較して、局所刺激性について中等度及び重度の事象の発現割

合が低く、局所刺激性に係る5つの評価指標（紅斑、落屑、皮膚乾燥、そう痒感及び刺痛感／灼熱感）の合計スコアの平均値<sup>9)</sup>は、本剤群はアダパレン0.1%/BPO5%配合ゲル群より低く（本剤群：3.7、アダパレン0.1%/BPO5%配合ゲル群：4.1）、本剤の局所刺激性がアダパレン0.1%/BPO5%配合ゲル群より低いことが確認された。また、国内第II相試験（27124）において、「投与開始12週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」は、BPO2.5%群及びBPO5%群いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（表6）。局所刺激性が現れた被験者の割合は、そう痒感を除き、BPO5%群はBPO2.5%群及びプラセボ群より高く、重度の症状の発現例数はBPO5%群3例（そう痒感2例及び紅斑1例）に対し、BPO2.5%群では1例（そう痒感）であった（表8）。これらの結果から、BPOの濃度は2.5%と設定した。

国内第III相試験（27123）及び国内長期投与試験（27125）における用法は、アダパレンの承認用法（1日1回（就寝前）、洗顔後に患部<sup>10)</sup>に適量塗布）を参考に、1日1回（夕方～就寝前）、洗顔後、顔面全体（口唇及び眼周囲を除く）に適量塗布することとした。

その結果、本剤の有効性は認められ、安全性は許容可能であったことから、第III相試験に準じて、本剤の用法・用量を設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤に配合されるアダパレン濃度を0.1%、BPO濃度を2.5%とし、用法・用量を国内第III相試験に準じて1日1回（夕方～就寝前）、洗顔後、患部に適量を塗布すると設定することに特段問題ない。

ただし、本剤もアダパレンに準じて、効果が認められない場合、あるいは症状改善により投与の必要性がなくなった場合には投与を中止し、漫然と長期使用しないよう注意喚起を行うことが妥当である。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表22に示すような使用成績調査を計画している。

<表22 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	尋常性ざ瘡患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性ざ瘡患者
目標症例数	1,000例
調査期間	3年3カ月間（登録期間：3年間）
観察期間	3カ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、肌タイプ、罹病期間、発症部位、重症度、アレルギー歴、尋常性ざ瘡の前治療、女性については妊娠・授乳の有無等）</li> <li>・ 本剤の投与状況（使用量、使用時刻、使用部位、使用期間、使用状況（連日、間歇）、使用終了・中止・休薬の理由等）</li> <li>・ 併用薬・併用療法</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等）</li> <li>・ 臨床症状（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）</li> <li>・ 全般改善度</li> </ul>

機構は、製造販売後調査においては、以下の点についても検討する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>9)</sup> 5つのすべての徴候／症状の合計スコアを被験者ごと、塗布群／片顔ごと及び測定時期ごとに計算した。すべての時点の合計スコアを平均して、合計スコアの平均を求めた

<sup>10)</sup> 顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用する旨添付文書で注意喚起されている（「ディフェリングル0.1%添付文書（2015年11月改訂 第7版）参照」）

- ・ 本剤は長期使用される可能性のある薬剤であることから、1年間の安全性及び有効性を把握することが適切である。
- ・ 解析項目の「有効性に関する事項に影響を与えると考えられる要因」については、皮疹数に加え、「7.R.1.1 各単剤との比較について」の項で検討された前治療や保湿剤の併用についても検討すべきである。
- ・ 12歳未満の日本人患者での使用経験はないことから、当該患者に使用された場合の安全性及び有効性を情報収集する必要がある。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の尋常性ざ瘡に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 7 日

### 申請品目

[販 売 名]	エピデュオゲル
[一 般 名]	アダパレン／過酸化ベンゾイル
[申 請 者]	ガルデルマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 22 日

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (27123) では、主要評価項目について本剤群とアダパレン群、及び本剤群と BPO2.5% 群との比較において共に統計学的な有意差が認められた場合に本試験の主目的が達成されたと判断することとされていたが、本剤群と BPO2.5% 群の間に統計学的な有意差は認められなかったことから、本試験の主目的は達成されなかった。

国内第 III 相試験 (27123) において本剤群で BPO2.5% 群に対する優越性が示せなかった理由として、BPO2.5% 群の「投与開始 12 週目の総皮疹数のベースラインからの減少率」が高かったことによるとの申請者の説明は一定の理解はできるものの、その原因については不明である。

しかしながら、主要評価項目である総皮疹数の減少率は本剤群において 82.7% と比較的高かったこと、また総皮疹数の減少率並びに副次評価項目である炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率のいずれについても本剤群は BPO2.5% 群より劣らず、アダパレン群よりも減少率が大きかったこと、海外第 III 相試験 (18094、18087 及び 18088) において本剤群の BPO2.5% 群及びアダパレン群に対する有効性が認められていること等を考慮すると、本剤の尋常性ざ瘡に対する一定の有効性は示されている。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、国内第 III 相試験 (27123) において、本剤群では各単剤群と比較して皮膚関連の有害事象の発現割合及び皮膚刺激性が高い傾向が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、休薬等の適切な対応をとることで回復したことから、本剤の安全性は許容可能と考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び配合意義について

機構は、以下のように考える。

本剤は国内外の臨床試験成績から一定の有効性が認められ、作用機序の観点から配合意義は理解でき、アドヒアランスの改善も期待できる。ただし、米国のガイドライン等の状況や、国内第 III 相試験 (27123) において本剤群は各単剤群と比較して皮膚刺激の発現割合が高いことを考慮すると、米国と同様に本邦においても比較的軽度の患者に対する第一選択薬としては単剤が推奨され、本剤は炎症性皮疹が多い患者、単剤では効果が不十分な患者、アダパレンと BPO を併用している患者等に対する治療選択肢として意義がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 国内第 III 相試験 (27123) では、本剤と BPO 単剤はほぼ同等の効果であり、配合による上乗せ効果は認められていない。しかし、海外の各種報告等から本剤は、炎症性皮疹が多い患者、単剤で効果不十分な患者、アダパレンと BPO を併用する患者の治療選択肢となり得るとの機構の判断には同意する。

### 1.4 効能又は効果について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討結果から、本剤の効能・効果を「尋常性ざ瘡」とすることに特段問題ない。ただし、各単剤群と比較して皮膚刺激の発現割合が高いことを考慮すると、単剤の治療で効果がある場合には本剤を投与する必要性は低く、本剤は症状の程度等を十分考慮した上で適切な患者に使用すべきであり、その旨を添付文書で注意喚起することが妥当である。

適用部位については、国内第 III 相試験 (27123) 及び国内長期投与試験 (27125) では顔面の尋常性ざ瘡が対象とされており、胸部又は背部へ本剤を塗布した試験成績はないこと、本剤の配合成分であるアダパレンも承認審査時に胸部及び背部へ使用した成績はなく、添付文書において顔面以外の部位における有効性及び安全性は確立していない旨が注意喚起されていることから、本剤もアダパレンと同様に顔面以外の部位における有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書上に注意喚起することが妥当である。

比較的重度の皮疹である結節又は囊腫については、国内外の臨床試験において 3 個以上の結節性ざ瘡皮疹又は 1 個以上の囊腫がある場合は除外されており、他の適切な処置を行うよう注意喚起することが妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【効能又は効果】については申請のとおりとし、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞及び「使用上の注意 重要な基本的注意」を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

#### 【効能又は効果】

尋常性ざ瘡

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。

2. 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。
3. 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

「使用上の注意 重要な基本的注意」

- 1) 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、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こと。

（下線部追加）

## 1.5 用法及び用量について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験（27123）に準じて設定することに特段問題ないと考える。ただし、アダパレンと同様に、効果が認められない場合、あるいは症状改善により投与の必要性がなくなった場合には投与を中止し、漫然と長期使用しないよう注意喚起することが妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【用法及び用量】については申請のとおりとし、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

### 【用法及び用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 夕方から就寝前に使用すること。
2. 治療開始3カ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。
3. 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

（下線部追加）

## 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、製造販売後調査においては、以下の点についても検討する必要があると考える。

- ・ 本剤は長期使用される可能性がある薬剤であることから、1年間の安全性及び有効性を把握することが適切である。
- ・ 解析項目の「有効性に関する事項に影響を与えられ得る要因」については、治療開始時の皮疹数に加え、「7.R.1.1 各単剤との比較について」の項で検討された前治療や保湿剤の併用についても検討すべきである。
- ・ 12歳未満の日本人患者での使用経験はないことから、当該患者に使用された場合の安全性及び有効性を情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表23に示す安全性検討事項及び有効性に



関する検討事項、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 25 に示す特定使用成績調査の実実施計画書骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 23 医薬品リスク管理計画（案）における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		
・使用実態下での長期使用時における有効性		

<表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	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	・市販直後調査による情報提供

<表 25 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	尋常性ざ瘡患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性ざ瘡患者
目標症例数	1,000 例
調査期間	4 年間（登録期間：3 年間）
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、肌タイプ、罹病期間、発症部位、重症度、アレルギー歴、尋常性ざ瘡の前治療、女性については妊娠・授乳の有無等）</li> <li>・ 本剤の投与状況（使用量、使用時刻、使用部位、使用期間、使用状況（連日、間歇）、使用終了・中止・休薬の理由等）</li> <li>・ 併用薬・併用療法</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等）</li> <li>・ 臨床症状（炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）</li> <li>・ 全般改善度</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから、再審査期間は本剤の有効成分の一つである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（平成 34 年 12 月 25 日まで）とし、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

尋常性ざ瘡

[用法及び用量]

1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

[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。

以上