

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

尋常性ざ瘡治療剤 アダパレン ゲル ディフェリン[®]ゲル 0.1% Differin[®] Gel

剤 形	ゲル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g 中 アダパレン……………1mg
一 般 名	和名：アダパレン（JAN） 洋名：Adapalene（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008 年 7 月 16 日 薬価基準収載年月日：2008 年 9 月 12 日 販売開始年月日：2008 年 10 月 21 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：マルホ株式会社 提携：Galderma S.A.
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2023 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	15
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	16
6. RMP の概要	1	6. 代謝	18
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄	18
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	19
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	19
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	19
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	19
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由	20
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	5. 重要な基本的注意とその理由	20
IV. 製剤に関する項目	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
1. 剤形	4	7. 相互作用	22
2. 製剤の組成	4	8. 副作用	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
4. 力価	4	10. 過量投与	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	11. 適用上の注意	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	1. 薬理試験	29
9. 溶出性	5	2. 毒性試験	30
10. 容器・包装	5	X. 管理的事項に関する項目	35
11. 別途提供される資材類	5	1. 規制区分	35
12. その他	5	2. 有効期間	35
V. 治療に関する項目	6	3. 包装状態での貯法	35
1. 効能又は効果	6	4. 取扱い上の注意	35
2. 効能又は効果に関連する注意	6	5. 患者向け資材	35
3. 用法及び用量	6	6. 同一成分・同効薬	35
4. 用法及び用量に関連する注意	6	7. 国際誕生年月日	35
5. 臨床成績	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
VI. 薬効薬理に関する項目	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	35
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	35
2. 薬理作用	12		

11.再審査期間	36
12.投薬期間制限に関する情報	36
13.各種コード	36
14.保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ディフェリン®ゲル 0.1% (一般名：アダパレン) は、フランスのガルデルマ社で創製された新規ナフトエ酸誘導体の外用尋常性ざ瘡治療剤である。

アダパレンは化学構造上の分類は天然のレチノイドとは異なるが、細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR) に結合し、RAR の標的遺伝子の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し、表皮角化細胞の分化を抑制する。

ディフェリン®は、非炎症性皮疹 (開放面皰、閉鎖面皰) 数、炎症性皮疹 (丘疹、膿疱等) 数及び総皮疹数の減少効果を示したことから、1992 年フランスで 0.1% 液剤が「尋常性ざ瘡」の効能・効果で承認された。その後ゲル製剤が 1994 年に欧州で、1996 年に米国で承認された。

日本では、1999 年にガルデルマ株式会社によりゲル製剤での臨床試験が開始され、総皮疹 (非炎症性皮疹及び炎症性皮疹) 数の減少効果が認められたことから、承認申請し、2008 年 7 月に「尋常性ざ瘡」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

同年 9 月に薬価基準に収載され、10 月にガルデルマ株式会社、塩野義製薬株式会社が販売を開始した。

2016 年 7 月 17 日より塩野義製薬株式会社に代わり、マルホ株式会社が販売することとなった。

2018 年 9 月に製造販売承認がガルデルマ株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 国内初のレチノイド様作用を有する外用尋常性ざ瘡治療剤である。(「VI.2.薬理作用」の項参照)
- (2) 表皮細胞の核内レチノイン酸受容体 (RAR γ) に結合し、標的遺伝子の転写促進化を誘導する。(in vitro) (「VI.2.薬理作用」の項参照)
- (3) 表皮角化細胞の分化を抑制することで、面皰を減少させる。(in vitro、マウス) (「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 1 日 1 回 12 週間の塗布を実施した臨床試験で、尋常性ざ瘡患者の総皮疹 (非炎症性皮疹及び炎症性皮疹) 数の減少率は 63.2% を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
最長 12 ヶ月間の塗布を実施した臨床試験では、総皮疹数の減少率は 77.8% を示した。(「V.5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)
- (5) 第Ⅲ相臨床試験 (2 試験) で認められた主な副作用は、皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症 (5%以上) であった。(「VIII.8. (2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ディフェリン[®]ゲル 0.1%

(2) 洋名

Differin[®] Gel

(3) 名称の由来

細胞分化 (differentiation、ディファレンシエーション) から命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アダパレン (JAN)

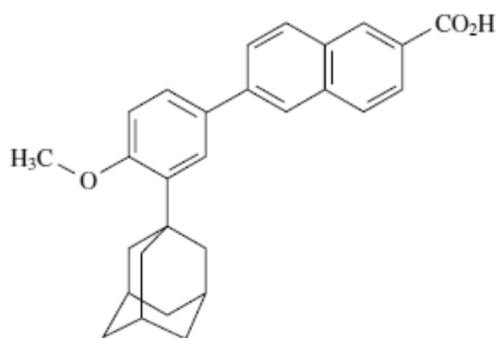
(2) 洋名 (命名法)

Adapalene (JAN)

(3) ステム (stem)

アダマンタン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₈H₂₈O₃

分子量: 412.52

5. 化学名 (命名法) 又は本質

6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)phenyl]naphthalene-2-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: CD271

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

テトラヒドロフランにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性：旋光性を示さない。

pH：水にほとんど溶けないため、pH は測定できない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	二重 PE 袋 + ファイバードラム	39 箇月	規格内
加速試験		40°C/75%RH		6 箇月	
苛酷試験	湿度	25°C/90%RH		6 箇月	
		50°C		3 箇月	
	加温	60°C		2 箇月	
光	蛍光灯 + 近紫外線ランプ	二重 PE 袋	総照度 120 万 lux・hr、 総近紫外放射エネルギー —200W・h/m ² 以上		

測定項目：性状、純度試験（溶状、類縁物質）、乾燥減量、水分、粒子径、含量

PE：ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 薄層クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゲル剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色のなめらかなゲル状の軟膏で、粒子の塊を含むことがある

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分

1 g 中にアダパレン 1 mg を含有

添加剤

プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、カルボキシビニルポリマー、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、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレンチューブ (15g)	36 箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレンチューブ (15g)	6 箇月	規格内

測定項目

性状(外観)、粘度、pH、純度試験(類縁物質)、粒子径、定量法(アダパレン、パラオキシ安息香酸メチル)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	キセノンランプ	ポリエチレンチューブ (15g)	総照度 120 万 lux・hr、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	規格内
		直接照射		類縁物質の増加が認められた

測定項目

ポリエチレンチューブ：性状（外観）、粘度、pH、純度試験（類縁物質）、粒子径、定量法（アダパレン、パラオキシ安息香酸メチル）

直接照射：純度試験（類縁物質）、定量法（アダパレン）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ:15g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	構成	材質
チューブ	キャップ	ポリプロピレン
	チューブ	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性ざ瘡

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。
- 5.2 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。
- 5.3 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

（解説）

- 5.1、5.2 国内の承認時までの臨床試験では、顔面以外の部位（胸部、背部等）における使用経験はなく、有効性・安全性は確立していない。
- 5.3 顔面に重度のざ瘡皮疹である結節、嚢腫を主に有する患者には、結節、嚢腫に対する他の適切な処置を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

（解説）

塗布部位：尋常性ざ瘡の患部では、微小面皰及び皮疹〔非炎症性皮疹（開放面皰、閉鎖面皰）及び炎症性皮疹（丘疹、膿疱、結節、嚢腫）〕が混在していることから、皮疹が発現している部位（例えば、額、頬、顎）に塗布する。なお、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内の承認時までの臨床試験は、1日1回塗布の用法で実施され、尋常性ざ瘡に対する有効性・安全性が確認された。なお、1日1回塗布以外の用法による有効性・安全性は確立していない。（「V.5.（4）

1）有効性検証試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 就寝前に使用すること。
- 7.2 治療開始3ヵ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。

（解説）

- 7.1 国内の承認時までの臨床試験は、本剤を就寝前に洗顔後塗布の用法で実施され、有効性・安全性が確認された。それ以外の用法では、有効性・安全性が確認されていない。
- 7.2 効果が認められない患者に対し、本剤が漫然と使用され、他の適切な治療が遅れることを避けるため、治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合は使用を中止すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回閉鎖貼布試験²⁾

健康成人男性15例にアダパレンゲル0.1%、ゲル基剤及び白色ワセリンを約50μL（白色ワセリンは約50mg）ずつ体幹背部に貼布（閉鎖貼布試験：48時間、光貼布試験：24時間）した結果、本剤の皮膚刺激性が弱いこと及び光過敏性がないことが確認された。なお、本試験における副作用は15例中3例（20.0%）4件認められた。内訳は頭痛1例（6.7%）、尿中白血球陽性1例（6.7%）、AST増加及びALT増加1例（6.7%）であったが、いずれも軽度であった。

2) 21日間繰り返し閉鎖貼布試験³⁾

健康成人男性 12 例にアダパレンゲル 0.1%、ゲル基剤及び日局精製水、各約 50 μ L を 1 日 1 回背部（腰部）に 21 日間繰り返し閉鎖貼布した結果、本剤の累積刺激性は認められなかった。

なお、本試験における副作用は、12 例中 3 例（25.0%）に認められた。内訳は皮膚剥脱 3 例（25.0%）で、いずれも軽度であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。

(3) 用量反応探索試験

第 II 相並行群間比較試験（27003 試験）⁴⁾

目的：尋常性ざ瘡患者に対するアダパレンゲル 0.1%及び 0.03%^{注)}の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン：多施設、ランダム化、プラセボ対照、単盲検、並行群間比較試験

対象：軽度から中等度の尋常性ざ瘡患者（0.1%群 80 例、0.03%群^{注)} 80 例、ゲル基剤群 78 例）

主な登録基準：思春期に発症した軽度から中等度^{*1}の顔面の尋常性ざ瘡の患者（年齢 16 歳以上 35 歳以下）、顔面に少なくとも非炎症性皮疹が 20 個以上、炎症性皮疹が 10 個以上あるもので、結節/膿疱が 2 個以下の患者等。

主な除外基準：集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡及び二次性ざ瘡（塩素、薬物性ざ瘡等）の患者、あるいは 101 個以上の丘疹/膿疱があるか 3 個以上の結節/膿疱があり、局所治療以上の治療が必要な重篤なざ瘡の患者等。

試験方法：アダパレンゲル 0.1%、0.03%^{注)}及びゲル基剤を 1 日 1 回 12 週間就寝前洗顔後に約 1g を顔面全体に塗布した。

主要評価項目：総皮疹数

副次評価項目：非炎症性皮疹数（開放面皰、閉鎖面皰）、炎症性皮疹数（丘疹、膿疱、結節、膿腫）

統計手法：皮疹数は評価時ごとに共分散分析（ANCOVA）を用いて解析する。さらに、皮疹数の減少率、皮膚所見スコアは、医療機関ごとに層別化し、ridit 変換後に Cochran Mantel Haenszel（CMH 検定）を行う。

結果：有効性

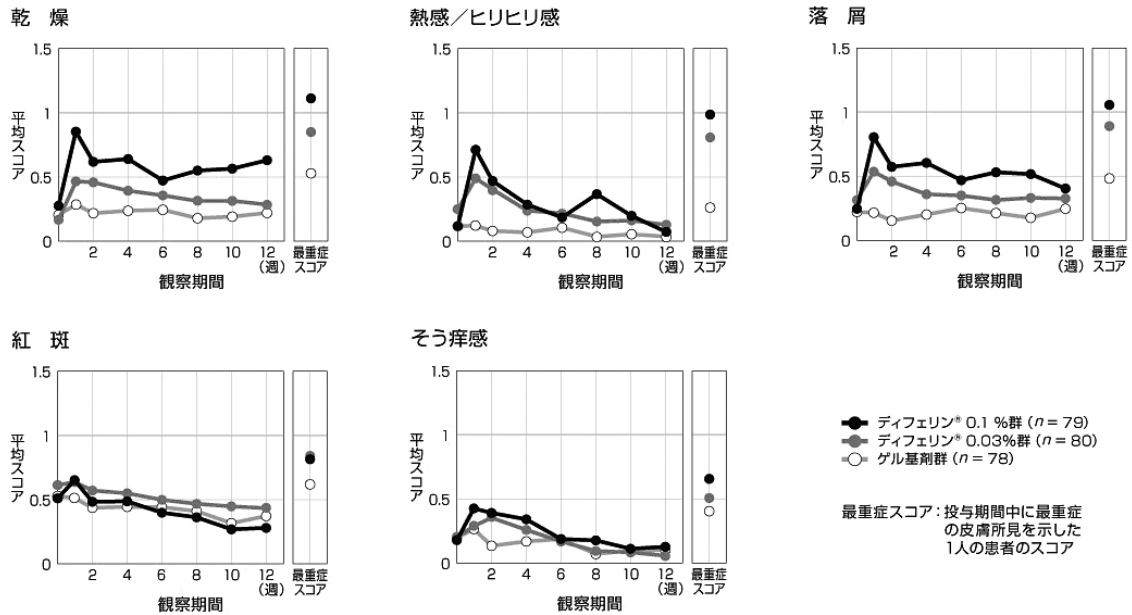
最終観察日における総皮疹数は、0.1%群及び 0.03%群^{注)}共にゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ 、0.03%群^{注)}： $p = 0.002$ ）を示し、0.1%群はより早期に（0.1%群：4 週以降、0.03%群：6 週以降）減少が認められた。なお、0.1%群及び 0.03%群^{注)}間に有意差は認められなかった。

最終観察日における非炎症性皮疹数は、0.1%群及び 0.03%群^{注)}共にゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ 、0.03%群^{注)}： $p = 0.001$ ）を示したが、炎症性皮疹数は、0.1%群のみゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p = 0.009$ ）を示し、0.03%群^{注)}では有意差は認められなかった。

以上の結果により、至適濃度は 0.1%であると判断した。（共分散分析）

また、局所刺激性に関する評価項目として、投与部位の乾燥、熱感/ヒリヒリ感、落屑、紅斑、そう痒感について 4 段階スコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価した結果を以下に示す。アダパレンゲル 0.1%群及び 0.03%群^{注)}共に皮膚刺激感の多くは、塗布後 1~2 週間の間に認められた。

皮膚刺激スコアの推移（乾燥、熱感/ヒリヒリ感、落屑、紅斑、そう痒感）



副作用（臨床検査値異常を含む）

副作用*2は、0.1%群で79例中2例（2.5%）、0.03%群^注で80例中3例（3.8%）に認められた。0.1%群における副作用は、ざ瘡と接触性皮膚炎が各1例（各1.3%）であり、0.03%群^注は接触性皮膚炎、皮膚乾燥及び皮膚疼痛が各1例（各1.3%）であった。ゲル基剤群では副作用は認められなかった。治験薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は0.03%群で1例の同一被験者に尿潜血が1件（1.3%）、尿沈渣赤血球が1件（1.3%）、ゲル基剤群で尿蛋白が1例（1.3%）に認められたが、いずれも軽度で、無処置にて基準範囲内に回復した。

*1：W. J. Cunliffe らの Leeds グレード1～5

*2：皮膚所見（局所刺激性）に関する有害事象（副作用）を除く

注）本剤の承認規格は0.1%である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（27005 試験）⁵⁾⁶⁾

目的：尋常性ざ瘡患者に対するアダパレンゲル0.1%の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン：多施設、ランダム化、評価者盲検、基剤対照、並行群間比較試験

対象：尋常性ざ瘡患者（アダパレンゲル0.1%群100例、ゲル基剤群100例）

主な登録基準：年齢12歳以上35歳以下の尋常性ざ瘡患者、顔面（前額、両頬、頤）に30個以上の総皮疹（非炎症性皮疹及び炎症性皮疹）を有する患者等。

主な除外基準：集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、塩素ざ瘡、薬剤性ざ瘡等の患者、アトピー性皮膚炎、口囲皮膚炎、酒さのような、本治験に影響のある局所又は全身療法が必要な基礎疾患あるいは皮膚症状を有する患者等。

試験方法：アダパレンゲル0.1%及びゲル基剤を1日1回就寝前洗顔後に適量を顔面全体に12週間塗布した。

主要評価項目：最終観察日（初回観察日より12週後又は中止時）における総皮疹数（非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数）の減少率

副次評価項目：最終観察日の非炎症性皮疹数（開放面皰、閉鎖面皰）の減少率、最終観察日の炎症性皮疹数（丘疹、膿疱、結節、囊肿）の減少率、皮疹数（総皮疹数、非炎症性皮疹数、炎症性皮疹数）の平方根、皮疹数改善度

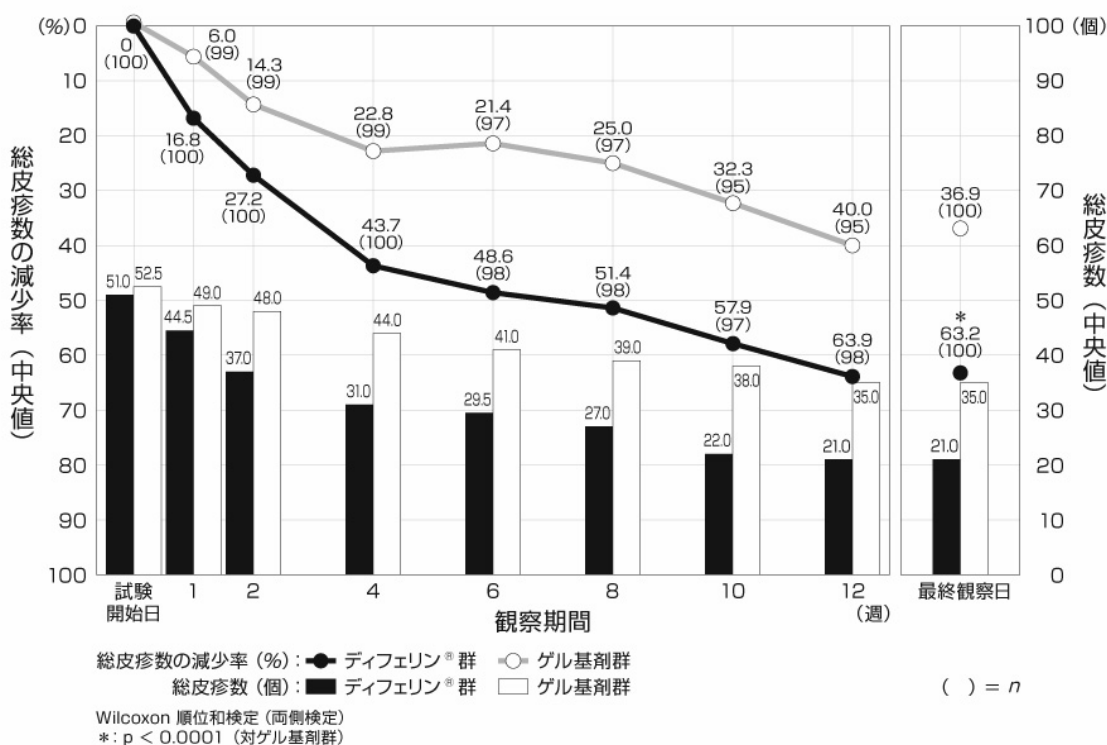
統計手法：アダパレンゲル0.1%群及びゲル基剤群の総皮疹数の減少率の比較について Wilcoxon 順位和検定で解析し、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数もアダパレンゲル0.1%群及びゲル基剤群の減少率についての比較は Wilcoxon 検定にて実施した。

結果：

有効性

最終観察日における総皮疹数（非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数）の減少率（中央値）は、ゲル基剤群（36.9%）に比較してアダパレンゲル群（63.2%）であった。〔Wilcoxon 順位和検定（両側検定）、 $p < 0.0001$ 〕

総皮疹に対する効果



比較試験の成績

評価項目		アダパレンゲル群 (n=100)	ゲル基剤群 (n=100)	Wilcoxon 順位和検定 (両側検定)
皮疹数減少率 (中央値)	総皮疹 ^{*1} 数	63.2%	36.9%	$p < 0.0001$
	非炎症性皮疹数	64.6%	38.1%	$p < 0.0001$
	炎症性皮疹数	63.7%	45.8%	$p = 0.0010$
皮疹数改善度 (総皮疹数が 50%以上減少 した患者割合)	総皮疹数	65.0%	38.0%	
	非炎症性皮疹数	66.0%	37.0%	
	炎症性皮疹数	67.0%	46.0%	
患者満足度 (VAS ^{*3} 75mm以上を記した患者の割合)		60.0%	42.3% ^{*2}	

*1：非炎症性皮疹及び炎症性皮疹

*2：n=97

*3：VAS（ビジュアルアナログスケール）；長さ100mmの線分の一方の端を「満足していない（0mm）」とし、他方の端を「非常に満足（100mm）」とするもの。

副作用（臨床検査値異常を含む）

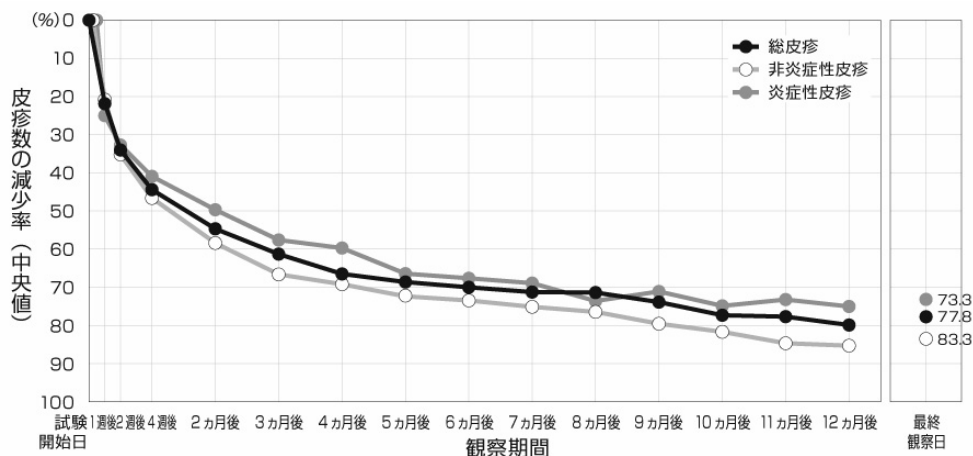
副作用は、アダパレン群で100例中56例（56.0%）、ゲル基剤群で99例中8例（8.1%）に認められた。アダパレン群における副作用は、皮膚乾燥37例（37.0%）、皮膚剥脱18例（18.0%）、皮膚不快感16例（16.0%）、紅斑8例（8.0%）、そう痒症5例（5.0%）、皮膚刺激4例（4.0%）であった。ゲル基剤群における副作用は、皮膚乾燥8例（8.1%）、皮膚剥脱3例（3.0%）、皮膚不快感1例（1.0%）、紅斑1例（1.0%）であった。両群共に発現した副作用はいずれも軽度であった。

2) 安全性試験

長期安全性試験⁷⁾⁸⁾ (27006 試験)

顔面(前額、両頬、頤)に結節/囊腫が2個以下の尋常性ざ瘡患者(12歳以上35歳以下)を対象に、アダパレンゲル0.1%を1日1回就寝前洗顔後に適量を顔面全体に最長12ヵ月間塗布する多施設共同オープンラベル試験を実施した。主要目的は長期投与時(最長12ヵ月)の安全性評価とした。安全性評価対象例444例中373例(84.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥268例(60.4%)、皮膚不快感243例(54.7%)、皮膚剥脱164例(36.9%)、紅斑111例(25.0%)等の皮膚症状であり、これらの多くが投与開始後2週間以内に発現した。(「VIII.8.(2)その他の副作用 ◆副作用発現頻度一覧2)」の項参照)

なお、本試験において、皮疹数(総皮疹、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹)は塗布1週以降減少し、最終観察日における減少率(中央値)は、それぞれ77.8%、83.3%及び73.3%であった。



n	1週後	2週後	4週後	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	最終観察日
総皮疹	443	441	439	432	425	413	413	404	386	382	361	367	358	348	444
非炎症性皮疹	430	428	426	419	413	401	402	392	376	372	351	357	348	338	431
炎症性皮疹	437	435	433	427	419	407	407	399	380	376	355	361	352	342	438

皮疹数(総皮疹、非炎症性皮疹及び炎症性皮疹)の減少率(中央値)の推移

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査(終了)

試験の目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集、評価
調査方式	中央登録方式
調査票回収例数	3,982 例
調査期間	2009年9月～2012年8月
主な調査結果	安全性 安全性評価対象症例2,989例中861例(28.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥525件、皮膚不快感199件、紅斑170件、そう痒症115件であり、承認時までの臨床試験と比べて副作用の種類に明らかな差異はなく、重篤な副作用も認められなかった。未知の副作用は、炎症後色素沈着変化7件、血性水疱、肝斑、皮膚囊腫、アトピー性皮膚炎、過角化、酒さ、皮膚びらん、癬痕及び皮膚出血の各1件であった。また、接触性皮膚炎は承認時の臨床試験において認められ、本剤による感作の可能性が否定できないことから、接触性皮膚炎の発現状況を確認したところ、87例(因果関係なし:7例)に発現が認められた。いずれもパッチテストは実施されなかったが、接触性皮膚炎を発現

	<p>した症例のうち、17例はアレルギー性疾患又は湿疹等の皮膚疾患の既往を有していた。アレルギー性皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎については、使用上の注意の副作用の項に、副作用発現頻度不明として、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎が追記された。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例 2,643 例における有効率*は 95.1% (2,514/2,643 例) であった。</p> <p>※有効性の評価は、担当医師により、使用終了時に総合評価として「著効、有効、無効」の3段階で評価された。有効率は、総合評価が「著効又は有効」を効果ありとして算出した。</p>
--	--

特定使用成績調査 (終了)

試験の目的	使用実態下における妊婦への安全性及び出生児に対する本剤の影響の検討
調査方式	副作用・感染症症例報告 (自発報告) 及び本剤の使用成績調査よりレトロスペクティブに実施
調査票回収例数	6 例
調査期間	2008 年 10 月～2015 年 7 月
主な調査結果	<p>妊娠時の調査票は 6 例、出産時の調査票は 4 例が収集された。収集した妊娠時の調査票 6 例はすべて本剤を使用した女性患者での妊娠例であり、男性患者の女性パートナーの妊娠に関する情報は収集されなかった。</p> <p>出産時の調査票を収集できた 4 症例は妊娠判明とともに本剤を中止しているが、各症例の本剤使用期間は、2 症例 (妊娠週 4 週及び 9 週) は 12 日間及び 30 日間使用、1 症例 (妊娠前から妊娠 16 週) は約 6 ヶ月間継続使用、1 症例 (妊娠週 36 週) は 12 日間使用であった。これら 4 症例の出産時の妊娠週齢は 36 週から 40 週であった。また分娩様式は、自然分娩が 2 症例、帝王切開が 1 症例で、残り 1 名は不明であったが、4 症例とも正常児を出産したことが確認されている。なお、妊娠時の調査票を収集した 6 症例とも妊娠期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。</p>

ディフェリンゲル 0.1%再審査報告書 (2018 年 3 月 29 日付) より

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

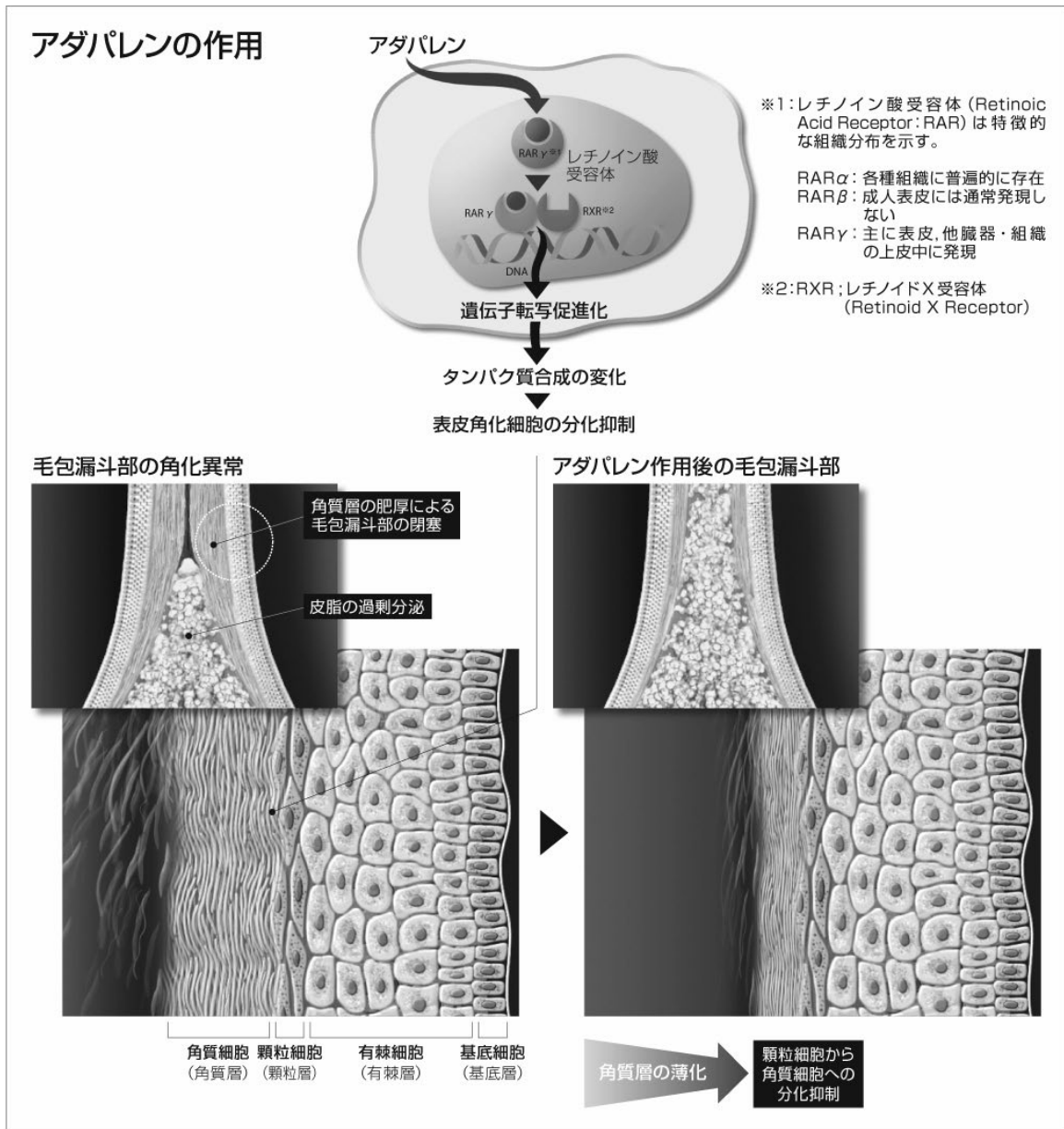
レチノイン酸受容体アゴニスト、トレチノイン、ビタミン A

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アダパレンはレチノイン酸受容体※¹ (RAR γ) 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。アダパレンの局所投与により、表皮角化細胞の分化が抑制され、非炎症性皮疹と炎症性皮疹が減少することが考えられる。



アダパレンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合及び遺伝子転写促進化作用

- ① 細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ) に対する結合親和性 (*in vitro*)⁹⁾
 受容体結合試験において、アダパレンは RAR α よりも RAR β 及び RAR γ に対して高い親和性を有した。

細胞核内レチノイン酸受容体に対する結合親和性

被験物質	IC ₅₀ (nM) * ¹		
	RAR α	RAR β	RAR γ
アダパレン	3500	1.8	6.3
トレチノイン* ²	1.1	0.37	0.28

*1: IC₅₀ は放射標識リガンドの特異的結合を 50% 阻害する非標識リガンドの濃度

*2: all-trans -レチノイン酸

- ② 細胞核内レチノイン酸受容体 (RAR α 、RAR β 、RAR γ) 及びレチノイド X 受容体 (RXR α) を介する遺伝子転写促進化活性 (*in vitro*)¹⁰⁾¹¹⁾
 アダパレンは遺伝子転写促進化試験において、RAR α よりも RAR β 及び RAR γ を介して転写促進化を誘導した。また、RXR α を介する遺伝子転写促進化活性は極めて低かった。

RAR α 、RAR β 、RAR γ 及び RXR α を介する遺伝子転写促進化活性

被験物質	AC ₅₀ (nM) * ¹			
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α
アダパレン	3.0	0.28	0.56	> 1000
トレチノイン* ²	0.1	0.18	0.041	> 1000

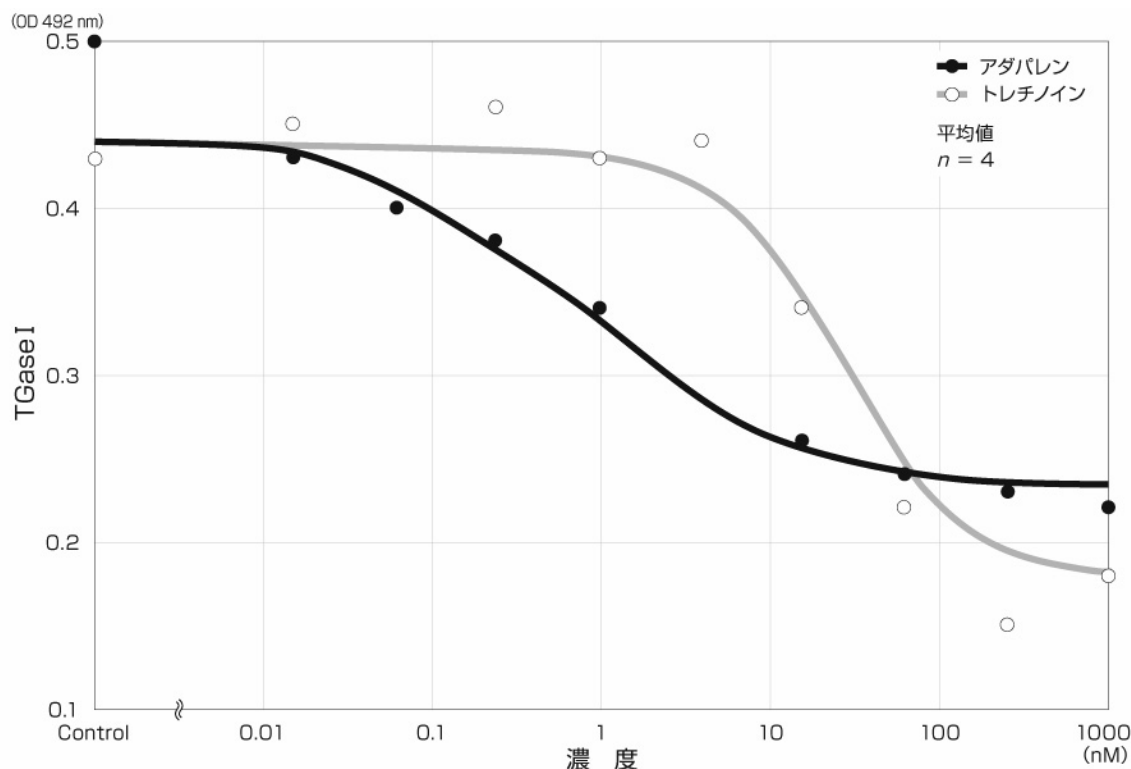
*1: AC₅₀ は最大転写活性の 50% の活性を示す被験物質濃度

*2: all-trans -レチノイン酸

2) 培養正常ヒト表皮角化細胞の分化抑制作用 (*in vitro*)¹²⁾

アダパレンは培養正常ヒト表皮角化細胞の I 型トランスグルタミナーゼ (TGase I *) の発現を抑制した (IC₅₀ = 約 0.6nM)。

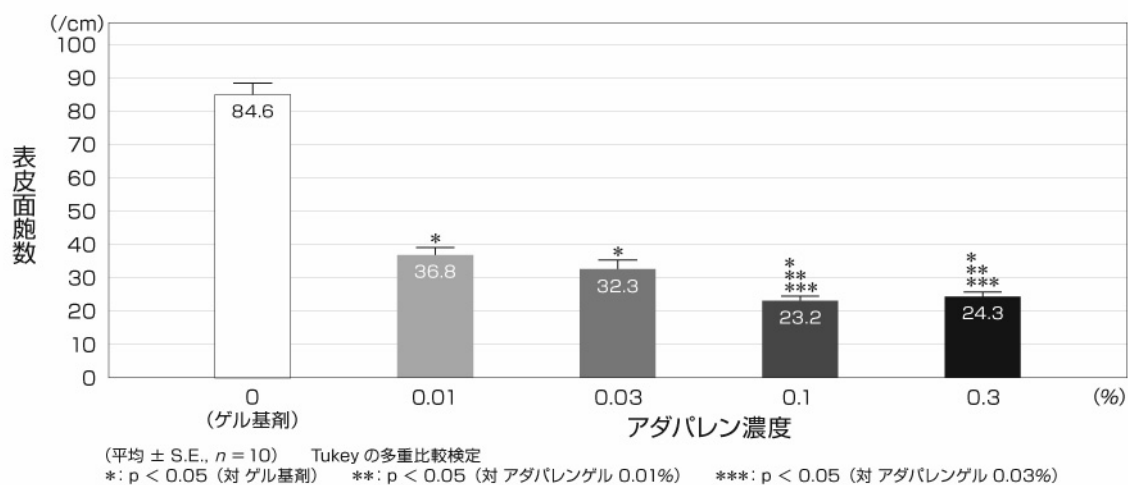
培養正常ヒト表皮角化細胞の TGase I 発現抑制作用



* TGase I: 表皮角化細胞分化の最終段階で角層細胞の細胞膜直下へのコーニファイド・エンベロップ (cornified envelope) の生成をもたらすタンパク架橋結合を触媒するカルシウム依存性酵素

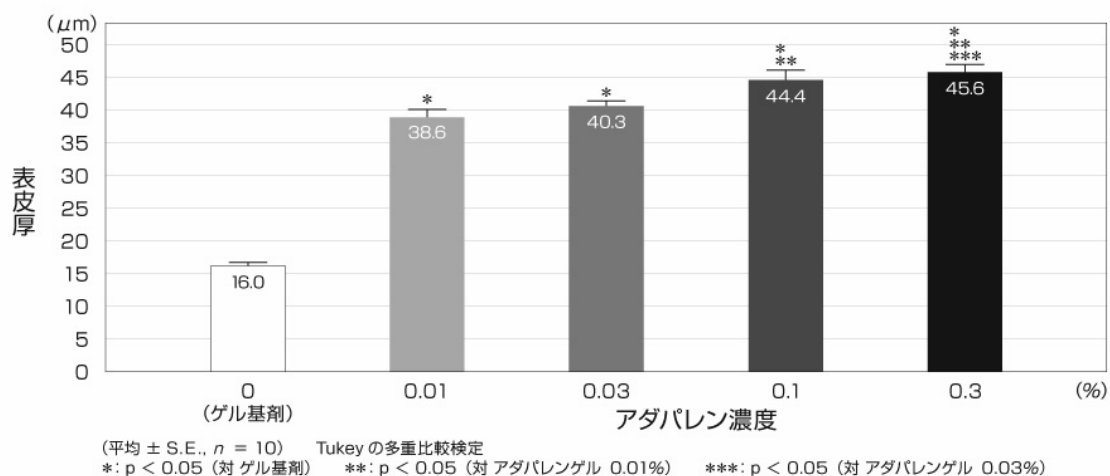
3) 面皰減少作用（ライノマウス）¹³⁾

雌雄ライノマウス（5～6 週齢、n=10）の背部皮膚に、アダパレンゲル 0.01、0.03、0.1 及び 0.3% とゲル基剤（50 μ L）を 1 日 1 回、週 5 日（連続）の頻度で 3 週間塗布し、組織標本を作製して評価したところ、表皮面皰数（皮膚 1cm 当りの面皰数）はアダパレン濃度の増加に伴い減少し、ゲル基剤 84.6 \pm 3.4/cm に対して 0.1% では 23.2 \pm 1.2/cm であり、減少率は 73% に達した。



ライノマウスにおける面皰減少作用（表皮面皰数）

また、表皮厚の増加も観察され、ゲル基剤では 16.0 \pm 0.52 μ m に対して 0.1% では 44.4 \pm 1.47 μ m であり、約 2.8 倍に増加した。



ライノマウスにおける面皰減少作用（表皮厚）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

国内臨床試験において、アダパレンの血漿中への移行は認められなかった。(検出限界：0.15ng/mL)
2) 4) 14)

海外臨床試験においては、ざ瘡患者への長期局所投与により血漿中に微量 (<0.25ng/mL) のアダパレンが検出された¹⁵⁾。

1) 単回投与²⁾

健康成人男性 15 例にアダパレンゲル 0.1% を Finn Chamber に約 50 μ L 塗布し、Scanpor tape を用いて体幹背部に閉鎖貼布したときの投与 (貼布) 開始 24 時間後の血漿中にアダパレンは検出されなかった。(定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。

2) 連続投与

① 健康成人¹⁴⁾

健康成人男性 6 例にアダパレンゲル 0.1% を 1g、1 日 1 回、5 日間顔面全体に塗布投与したとき、投与開始日から投与開始後 5 日目 (最終投与日) まで、及び最終投与日 4 時間後と 24 時間後のいずれの測定時においても血漿中にアダパレンは検出されなかった。(定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL)

② 尋常性ざ瘡患者⁴⁾

尋常性ざ瘡患者 30 例にアダパレンゲル 0.1% 又は 0.03% を約 1g、1 日 1 回、12 週間顔面全体に塗布投与したとき、投与開始日、4 週後及び最終観察日 (12 週後又は中止時) いずれの測定時においても血漿中にアダパレンは検出されなかった。(定量法：HPLC、検出限界：0.15ng/mL)

③ 尋常性ざ瘡患者 (外国人データ)¹⁵⁾

尋常性ざ瘡患者 32 例にアダパレンゲル製剤 (0.1%) を 1 日 1 回、12 週間ざ瘡患部 (顔面、胸部、背部) に塗布投与し 12 週後に血漿中のアダパレンを分析した。〔定量法：逆相クロマトグラフィー (蛍光検出)、検出限界：0.15ng/mL〕

酵素加水分解前では 1 例、酵素加水分解後では 5 例に 0.15~0.25ng/mL の間で遊離型のアダパレンを検出した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。本剤の承認規格は 0.1% である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他
 該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
 該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
 該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：皮膚

<参考>

(1) 単回投与（ラット）¹⁶⁾

SD系ラット（雄、n=6）に¹⁴C-アダパレンゲル0.1%（¹⁴C-アダパレンとして0.10mg/匹）を単回塗布投与したとき、投与後6～12時間において血漿中放射能濃度は検出限界未満、24時間では1ng eq/mLであった。正常皮膚群と損傷（擦過）皮膚群の間で吸収（血漿中放射能濃度）に差は認められなかった。（定量法：液体シンチレーション法）

(2) 単回投与（イヌ）¹⁷⁾

イヌ（ビーグル、雌雄各n=4）に¹⁴C-アダパレンゲル0.1%（¹⁴C-アダパレンとして5mg/匹）を単回塗布投与したとき、投与後5分～168時間において血漿中放射能濃度は1ng eq/g未満、アダパレン濃度は定量限界未満であった。（定量法：HPLC）

(3) 反復投与（ラット）¹⁸⁾

SD系ラット（雌雄各n=3）に非標識アダパレンゲル0.3%（アダパレンとして0.36mg/匹/日）を21日間反復塗布投与したとき、平均血漿中濃度は雄では投与8日目までに、雌では13日目までに定常状態〔平均血漿中濃度：雄；3.47ng/mL（8日目）～4.74ng/mL（21日目）、雌；8.84ng/mL（13日目）～6.70ng/mL（21日目）〕に達した。（定量法：HPLC）

(4) 腸肝循環（ラット）¹⁹⁾

SD系ラット（雄、ドナー；n=3）に¹⁴C-アダパレン0.5mg/kg単回静脈内投与したとき、投与24時間後までに投与量の79%が胆汁中に排泄された。また、投与3～6時間後の胆汁を胆管カニューレを施したラット（雄、レシーバー；n=3）の十二指腸内に注入したところ、注入開始から48時間後までに注入した放射能の約50%が胆汁中に回収された。以上より、アダパレン及びその代謝物は腸肝循環することが示唆された。（定量法：液体シンチレーション法）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

脳内移行性（ラット）²⁰⁾

SD系ラット（雄雌各n=3）に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を0.1mL/匹（¹⁴C-アダパレンとして100μg/匹）単回及び21日間反復塗布投与したとき、6～168時間後における組織内放射能濃度は以下のとおりである。

¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を塗布したときの脳内移行性（ラット）

投与後時間* (h)	放射能濃度 (ng eq/g)									
	6		24		48		96		168	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
単回投与	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	5	BLD	BLD	BLD	BLD
21日反復投与	BLD	31	6	BLD	BLD	13	BLD	BLD	BLD	BLD

BLD：検出限界未満

(平均、n=3)

*：反復投与の場合は最終投与後時間

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

1) 単回経口投与（ラット）²¹⁾

SD系妊娠ラット（n=3、妊娠13日目）に¹⁴C-アダパレン 0.1mg/kg 又は 1mg/kg を単回経口投与したとき、最高平均母体血漿中放射能濃度は投与3時間後に得られ、0.1mg/kg で 21.65ng eq/g、1mg/kg で 204.40ng eq/g であり、AUC₀₋₇₂ は 0.1mg/kg で 230ng eq・h/g、1mg/kg で 1816ng eq・h/g であった。胎児の平均放射能濃度の最高値は、0.1mg/kg で投与4時間後に 4.55ng eq/g（母体血漿中放射能濃度の0.23倍）、1mg/kg で投与3時間後に 33.38ng eq/g（母体血漿中放射能濃度の0.16倍）であった。胎児の平均放射能濃度は経時的に減少し、投与72時間後には、0.1mg/kg で 0.37ng eq/g（最高値の0.08倍）、1mg/kg で 2.49ng eq/g（最高値の0.07倍）であった。（定量法：液体シンチレーション法）

2) 反復経口投与（ラット）²¹⁾

SD系妊娠ラット（n=3、妊娠6日目）に¹⁴C-アダパレン 0.1mg/kg 又は 1mg/kg を8日間反復経口投与したとき、最高平均母体血漿中放射能濃度は最終投与3時間後に得られ、0.1mg/kg で 24.28ng eq/g、1mg/kg で 225.97ng eq/g であり、AUC₀₋₇₂ は 0.1mg/kg で 300ng eq・h/g、1mg/kg で 2011ng eq・h/g であった。

胎児の平均放射能濃度の最高値は、0.1mg/kg で最終投与4時間後に 5.51ng eq/g（母体血漿中放射能濃度の0.29倍）、1mg/kg で最終投与3時間後に 39.64ng eq/g（母体血漿中放射能濃度の0.18倍）であった。

胎児の平均放射能濃度は経時的に減少し、最終投与72時間後には、0.1mg/kg で 1.02ng eq/g（最高値の0.19倍）、1mg/kg 投与で 6.04ng eq/g（最高値の0.15倍）であった。（定量法：液体シンチレーション法）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

経口又は静脈内投与（ラット）²²⁾

SD系授乳期ラット（雌、n=3、分娩後14日目）に¹⁴C-アダパレン 15mg/kg 単回経口投与又は 0.5mg/kg 単回静脈内投与し、アダパレンの乳汁移行性を検討した。いずれの投与経路においても、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能の最高濃度到達時間に比べて 2.5～3 時間遅れて最高濃度に達した後、共に減少した。（定量法：液体シンチレーション法）

乳汁中及び血漿中への¹⁴C-アダパレン移行濃度（授乳ラット）

時間 (h)	経口投与			静脈内投与		
	乳汁中濃度 (ng eq/g)	血漿中濃度 (ng eq/g)	M/P	乳汁中濃度 (ng eq/g)	血漿中濃度 (ng eq/g)	M/P
0.5	—	—	—	167	543	0.31
1	30	175	0.17	252	457	0.55
3	109	265	0.41	312	175	1.8
6	266	100	2.7	194	62	3.1
24	4.5	50	0.09	6.3	11	0.57
48	n.d.	3.0	n.c.	—	—	—
72	n.d.	1.2	n.c.	—	—	—

—：測定せず

(平均、n=3)

n.d.：検出されず

n.c.：算出せず

M/P：乳汁/血漿中の濃度比

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1) 皮膚への分布 (ラット)²³⁾

SD系ラット(雄、n=1)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を2mL/kg(¹⁴C-アダパレンとして2mg/kg)単回塗布投与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で検出された。投与後6~168時間において、真皮及び皮下組織には放射能は検出されなかった。(測定法:定性的マイクロオートラジオグラフィ)

2) 臓器・組織への分布

① 単回塗布投与 (ラット)²⁴⁾

SD系ラット(雄雌各n=3)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を0.1mL/匹(¹⁴C-アダパレンとして100µg/匹)単回塗布投与したとき、6~168時間後における組織内放射能濃度は、皮膚(投与部位及び非投与部位)並びに消化管を除き、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。(定量法:定量的全身オートラジオグラフィ)

② 反復塗布投与 (ラット)²⁴⁾

SD系ラット(雄雌各n=3)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を1日1回0.1mL/匹(¹⁴C-アダパレンとして100µg/匹)、21日間反復塗布投与したとき、最終投与後24及び168時間における組織内放射能濃度は、皮膚(投与部位及び非投与部位)、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経時的に減少したが、卵巣と胸腺における減少は緩徐であった。(定量法:定量的全身オートラジオグラフィ)

(6) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

*in vitro*試験において、血液中の³H-アダパレン総結合率は99%以上であり、主にリポタンパク質とヒト血清アルブミンに結合した。ヘマトクリット値45%のヒト血液中で赤血球分画への分配率は、全³H-アダパレンの26%であった。(試験法:赤血球分配法)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

皮膚における代謝(ラット)²³⁾

SD系ラット(雄、n=1)に、¹⁴C-アダパレンゲル0.1%を2mL/kg(¹⁴C-アダパレンとして2mg/kg)単回塗布投与したとき、塗布6~168時間後に採取された皮膚で検出されたのはアダパレン未変化体のみであり、皮膚では代謝されないことが示された。(測定法:ラジオHPLC)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

薬物代謝酵素(ラット)²⁶⁾

SD系ラット(雌雄各n=6)でアダパレンによる薬物代謝酵素の阻害は認められず、特異的な酵素誘導も認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-アダパレンを投与したときの放射能は動物種(マウス²⁷⁾、ラット²⁸⁾、ウサギ²⁹⁾、イヌ¹⁷⁾、性別、

投与経路（塗布、経口及び静脈内）に関係なく、ほとんどが糞中排泄により消失した。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

1) 単回塗布投与（マウス）²⁷⁾

CD1 系マウス（雄、各 n=5）を皮膚保護群^{*1}、皮膚非保護群^{*2}に分け、¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% 2mL/kg（¹⁴C-アダパレンとして 2mg/kg）を単回塗布投与したとき、塗布 96 時間までの糞中放射能排泄率は皮膚保護群で投与量の 57%、皮膚非保護群で 75%、尿中放射能排泄率は投与量の 2%未満（皮膚保護群で 1.7%、皮膚非保護群で 0.70%）であった。（定量法：液体シンチレーション法）

*1：塗布部位からの経口摂取を制限するために堅牢な首枷を装着した群

*2：首枷をせずに塗布部位の保護をしない群

2) 単回塗布投与（ラット）²⁸⁾

SD 系ラット（雄；n=6、雌；n=5）に ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%（¹⁴C-アダパレンとして 0.12mg/匹）を単回塗布投与したとき、塗布 168 時間までの糞中放射能排泄率は雄で投与量の 19.18%、雌で 23.37%、尿中放射能排泄率は共に 0.2%未満であった。（定量法：液体シンチレーション法）

3) 反復塗布投与（ウサギ）²⁹⁾

ニュージーランド白色種ウサギ（雄、n=4）にアダパレン液 0.3% 2mL/kg（アダパレンとして 6mg/kg）を 1 日 1 回、90 日間反復塗布投与した。なお、2、15 及び 90 日目に、¹⁴C-アダパレン液 0.3%（¹⁴C-アダパレンとして 240µg/匹）を塗布投与した。90 日目の投与後 168 時間までの糞中放射能排泄率は投与量の 12.94%、尿中放射能排泄率は投与量の 0.83%であった。（定量法：液体シンチレーション法）

4) 単回塗布投与（イヌ）¹⁷⁾

イヌ（ビーグル、雌雄各 n=4）に ¹⁴C-アダパレンゲル 0.1%（¹⁴C-アダパレンとして 5mg/匹）を単回塗布投与したとき、塗布 192 時間までの糞中放射能排泄率は雄で投与量の 0.19%、雌で 0.25%、尿中放射能排泄率は共に 0.01%であった。（定量法：液体シンチレーション法）

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が発現するおそれがある。
- 2.2 ヒトでの妊娠中の使用に関する安全性は確立していないこと、動物実験(経口投与)において高用量曝露による催奇形作用が報告されている。(「VIII.6.(5)妊婦」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8.3 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。
- 8.4 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。

(解説)

- 8.1 本剤の使用時に、過敏症や重度の皮膚刺激感が認められた場合には、直ちに本剤の使用を中止すること。
- 8.2 国内第Ⅲ相臨床試験(2試験)において、皮膚乾燥(56.1%)、皮膚不快感(47.6%)、皮膚剥脱(33.5%)、紅斑(21.9%)、そう痒症(13.2%)が高頻度で報告されている(「VIII.8.(2)その他の副作用 ◆副作用発現頻度一覧1)」の項参照)。これらは治療開始2週間以内に発現することが多いこと、通常は軽度で一過性のものであり、継続使用中に消失又は軽減することについて、事前に患者に対して説明を行うこと(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤の使用により症状の改善が認められ、本剤の更なる塗布の必要がない患者に対して、漫然と長期にわたり使用しないこと。
- 8.4 本剤使用中に、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を受けた場合、皮膚バリア機能が損なわれることで本剤による皮膚刺激感が増すおそれがある。なお、健康成人男性15例に対する国内第Ⅰ相臨床試験(単回閉鎖貼布試験)において、本剤は光過敏性がないことが確認されている²⁾。(「V.5.(2)臨床薬理試験」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない
- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。[2.2 参照]

(解説)

ヒトでの妊娠中の使用に関する安全性は確立していないこと、動物実験（経口投与）において高用量暴露による催奇形作用が報告されていることから記載した。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないこと。また、予想される治療期間中に妊娠を希望している女性に対しても使用しないこと。投薬中に妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には、投薬を中止し、その旨を知らせるよう患者に指導すること。

<参考>

妊娠中の使用における情報（臨床試験及び海外市販後の妊娠例に関する情報）

国内外臨床試験及び海外での市販後において、推定 4300 万例の患者にアダパレン（0.3%製剤含む）が使用され、妊娠例が 296 例報告されています（2015 年 7 月 31 日現在）。

このうち、先天奇形（彎足、神経線維腫症、ダンディー・ウォーカー症候群、先天性手奇形、染色体欠失、VATERL 症候群、シミター症候群、多発性胎児異常、多発性先天性異常、Aarskog 症候群、腎臓奇形・単一臍動脈）が 11 例報告されています。いずれもアダパレンとの因果関係は明確でなく、ヒトでの妊娠中の使用に関する安全性は確立していません。

注) 本剤の承認規格は 0.1%である

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。皮膚外用時のヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

皮膚外用時のヒト母乳中への移行は不明であること、動物実験において、経口又は静脈内投与で乳汁中へ移行することが報告されていることから記載した。

- (7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

- (8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥 (56.1%)、皮膚不快感 (47.6%)、皮膚剥脱 (33.5%)、紅斑 (21.9%)、そう痒症 (13.2%)	湿疹、ざ瘡、接触皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス	
肝臓		血中ビリルビン増加、AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加	
その他		血中コレステロール増加	

◆ 副作用発現頻度一覧

1) 承認時における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況⁵⁾⁷⁾

第Ⅲ相臨床試験（2試験）における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況

	第Ⅲ相検証試験 (対照：ゲル基剤)		第Ⅲ相長期安全性試験		合計	
調査施設数	7		38		43 [※]	
安全性評価対象例数	100		444		544	
副作用発現例数（発現率）	56（56.0%）		373（84.0%）		429（78.9%）	
副作用発現件数	100		1216		1316	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	56	56.0	373	84.0	429	78.9
皮膚乾燥	37	37.0	268	60.4	305	56.1
皮膚不快感	16	16.0	243	54.7	259	47.6
皮膚剥脱	18	18.0	164	36.9	182	33.5
紅斑	8	8.0	111	25.0	119	21.9
そう痒症	5	5.0	67	15.1	72	13.2
湿疹	—	—	11	2.5	11	2.0
ざ瘡	—	—	7	1.6	7	1.3
接触性皮膚炎	—	—	7	1.6	7	1.3
皮膚刺激	4	4.0	2	0.5	6	1.1
皮脂欠乏症	—	—	1	0.2	1	0.2
眼瞼炎	—	—	1	0.2	1	0.2
水疱	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚炎	—	—	1	0.2	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚疼痛	—	—	1	0.2	1	0.2
発疹	—	—	1	0.2	1	0.2
そう痒性皮疹	—	—	1	0.2	1	0.2
脂漏性皮膚炎	—	—	1	0.2	1	0.2
皮膚浮腫	—	—	1	0.2	1	0.2
顔面腫脹	—	—	1	0.2	1	0.2
蕁麻疹	—	—	1	0.2	1	0.2
乾皮症	—	—	1	0.2	1	0.2
臨床検査	—	—	3	0.7	3	0.6
血中ビリルビン増加	—	—	2	0.5	2	0.4
ALT（GPT）増加	—	—	1	0.2	1	0.2
AST（GOT）増加	—	—	1	0.2	1	0.2
血中コレステロール増加	—	—	1	0.2	1	0.2
γ-GTP 増加	—	—	1	0.2	1	0.2
感染症及び寄生虫症	—	—	1	0.2	1	0.2
単純ヘルペス	—	—	1	0.2	1	0.2

※：2施設重複

MedDRA バージョン 8.1 で集計

2) 第Ⅲ相長期安全性試験における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況⁷⁾

① 重症度別副作用の発現状況

第Ⅲ相長期安全性試験における重症度別副作用発現状況

	第1期 [1~90日]		第2期 [91~180日]		第3期 [181~270日]		第4期 [271日以上]		全期間*	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
安全性評価対象例数	444		426		407		378		444	
副作用発現例数（発現率%）	355 (80.0)		71 (16.7)		65 (16.0)		52 (13.8)		373 (84.0)	
副作用発現件数	896		127		106		87		1216	
全副作用（件数）	878 (-)	18 (-)	125 (-)	2 (-)	101 (-)	5 (-)	86 (-)	1 (-)	1190(-)	26 (-)
1件以上副作用を発現した例数	345 (77.7)	10 (2.3)	69 (16.2)	2 (0.5)	61 (15.0)	4 (1.0)	51 (13.5)	1 (0.3)	357 (80.4)	16 (3.6)
皮膚及び皮下組織障害（小計）	345 (77.7)	10 (2.3)	66 (15.5)	2 (0.5)	61 (15.0)	4 (1.0)	50 (13.2)	1 (0.3)	357 (80.4)	16 (3.6)
皮膚乾燥	231 (52.0)	3 (0.7)	27 (6.3)	1 (0.2)	41 (10.1)	1 (0.2)	23 (6.1)	-	263 (59.2)	5 (1.1)
皮膚不快感	233 (52.5)	3 (0.7)	27 (6.3)	-	12 (2.9)	1 (0.2)	14 (3.7)	-	239 (53.8)	4 (0.9)
皮膚剥脱	148 (33.3)	1 (0.2)	29 (6.8)	-	16 (3.9)	-	16 (4.2)	-	163 (36.7)	1 (0.2)
紅斑	93 (20.9)	3 (0.7)	16 (3.8)	-	9 (2.2)	1 (0.2)	9 (2.4)	-	108 (24.3)	3 (0.7)
そう痒症	56 (12.6)	1 (0.2)	7 (1.6)	-	6 (1.5)	-	8 (2.1)	-	66 (14.9)	1 (0.2)
湿疹	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	-	4 (1.0)	-	1 (0.3)	-	10 (2.3)	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)	-	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (1.1)
接触性皮膚炎	4 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	-	-	-	-	-	5 (1.1)	2 (0.5)
皮膚刺激	2 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.5)	-
皮脂欠乏症	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
眼瞼炎	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)	-
水疱	-	-	-	-	1 (0.2)	-	-	-	1 (0.2)	-
皮膚炎	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
皮脂欠乏性湿疹	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
発疹	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
そう痒性発疹	-	-	-	-	-	-	1 (0.3)	-	1 (0.2)	-
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
皮膚浮腫	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
顔面腫脹	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
乾皮症	1 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
臨床検査（小計）	1 (0.2)	-	2 (0.5)	-	-	-	1 (0.3)	-	3 (0.7)	-
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	2 (0.5)	-
ALT (GPT) 増加	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
AST (GOT) 増加	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
血中コレステロール増加	-	-	-	-	-	-	1 (0.3)	-	1 (0.2)	-
γ-GTP 増加	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
感染症及び寄生虫症（小計）	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-
単純ヘルペス	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-	-	1 (0.2)	-

発現例数：少なくとも1つの副作用が発現した被験者数。ただし、全副作用の欄は副作用の件数。

※：「全期間」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

② 第1期月別副作用の発現状況

第Ⅲ相長期安全性試験における投与開始3ヵ月間の月別副作用発現状況を以下に示す。

第1期（3ヵ月：1～90日）の月別副作用発現状況

		第Ⅲ相長期安全性試験							
		1ヵ月目 [1～30日] (n=444)		2ヵ月目 [31～60日] (n=437)		3ヵ月目 [61～90日] (n=432)		第1期合計※ [1～90日] (n=444)	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
合計		346	77.9	37	8.5	37	8.6	355	80.0
皮膚及び 皮下組織 障害	小計	346	77.9	37	8.5	36	8.3	355	80.0
	皮膚乾燥	226	50.9	7	1.6	8	1.9	234	52.7
	皮膚不快感	229	51.6	14	3.2	13	3.0	236	53.2
	皮膚剥脱	138	31.1	12	2.7	16	3.7	149	33.6
	紅斑	86	19.4	9	2.1	6	1.4	96	21.6
	そう痒症	52	11.7	3	0.7	5	1.2	57	12.8
	湿疹	2	0.5	1	0.2	1	0.2	4	0.9
	ざ瘡	2	0.5	0	0	0	0	2	0.5
	接触性皮膚炎	4	0.9	0	0	1	0.2	6	1.4
	皮膚刺激	2	0.5	0	0	0	0	2	0.5
	皮脂欠乏症	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	眼瞼炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2
	皮膚疼痛	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	発疹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	顔面腫脹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	蕁麻疹	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2
乾皮症	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2	
臨床検査	小計	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2

副作用は初回投与日若しくはそれ以降に発現した事象とする。

n=各時期の最初の時点の被験者数。発現例数=少なくとも1つの有害事象が発現した被験者数。

※：「第1期合計」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。発現日が特定されていない被験者は、第1期合計の項目においてのみ集計。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

- ③ 第1期（1ヵ月目：1～30日）週別副作用の発現状況
 第Ⅲ相長期安全性試験における投与開始1ヵ月間の週別副作用発現状況を以下に示す。

第1期（1ヵ月：1～30日）の月別副作用発現状況

		第Ⅲ相長期安全性試験									
		第1週 [1～7日] (n=444)		第2週 [8～14日] (n=444)		第3週 [15～21日] (n=442)		第4週 [22～30日] (n=439)		1ヵ月目合計* [1～30日] (n=444)	
		発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
合計		284	64.0	96	21.6	33	7.5	32	7.3	346	77.9
皮膚及 び皮下 組織障 害	小計	284	64.0	96	21.6	33	7.5	32	7.3	346	77.9
	皮膚乾燥	164	36.9	41	9.2	11	2.5	12	2.7	226	50.9
	皮膚不快感	186	41.9	40	9.0	10	2.3	8	1.8	229	51.6
	皮膚剥脱	92	20.7	33	7.4	8	1.8	10	2.3	138	31.1
	紅斑	62	14.0	18	4.1	5	1.1	4	0.9	86	19.4
	そう痒症	32	7.2	14	3.2	5	1.1	3	0.7	52	11.7
	湿疹	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2	2	0.5
	ざ瘡	0	0	0	0	1	0.2	1	0.2	2	0.5
	接触性皮膚炎	4	0.9	0	0	0	0	0	0	4	0.9
	皮膚刺激	2	0.5	0	0	0	0	0	0	2	0.5
	皮脂欠乏症	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
	眼瞼炎	0	0	0	0	1	0.2	0	0	1	0.2
	皮膚炎	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
	皮膚疼痛	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
	発疹	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
	脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2
顔面腫脹	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2	
乾皮症	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.2	

副作用は初回投与日若しくはそれ以降に発現した事象とする。発現日が特定されていない被験者を除く。

n=各時期の最初の時点の被験者数。発現例数=少なくとも1つの有害事象が発現した被験者数。

※：「1ヵ月目合計」における「例数」は、複数の期間に同一事象が発現している被験者がいるため、各期間の「例数」の合計には一致しない。

MedDRA バージョン 8.1 で集計

3) 使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況

使用成績調査における副作用の発現状況

調査施設数	691	
調査症例数	2989	
副作用等の発現症例数	861	
副作用等の発現件数	1302	
副作用等の発現症例率 (%)	28.81	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	1	(0.03)
単純ヘルペス	1	(0.03)
血管障害	2	(0.07)
ほてり	2	(0.07)
皮膚および皮下組織障害	861	(28.81)
ざ瘡	9	(0.30)
* 血性水疱	1	(0.03)
* 肝斑	1	(0.03)
* 皮膚囊腫	1	(0.03)
皮膚炎	23	(0.77)
* アトピー性皮膚炎	1	(0.03)
接触性皮膚炎	80	(2.68)
皮膚乾燥	525	(17.56)
湿疹	7	(0.23)
皮脂欠乏性湿疹	11	(0.37)
紅斑	170	(5.69)
* 過角化	1	(0.03)
皮膚疼痛	20	(0.67)
* 炎症後色素沈着変化	7	(0.23)
そう痒症	115	(3.85)
* 酒さ	1	(0.03)
脂漏	1	(0.03)
脂漏性皮膚炎	3	(0.10)
皮膚不快感	199	(6.66)
* 皮膚びらん	1	(0.03)
皮膚剥脱	20	(0.67)
皮膚刺激	68	(2.28)
皮膚熱感	2	(0.07)
顔面腫脹	1	(0.03)
乾皮症	12	(0.40)
皮膚のつっぱり感	1	(0.03)
皮膚腫脹	1	(0.03)
皮膚灼熱感	2	(0.07)
皮脂欠乏症	13	(0.43)
* 皮膚出血	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.03)
* 瘢痕	1	(0.03)

MedDRA/J Ver.19.0（再審査申請時）

注：同一の副作用が特定症例で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とした。

*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 他の刺激性のある外用剤と併用する場合は、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。

14.1.2 外用としてのみ使用すること。

14.1.3 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。

14.1.4 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

(解説)

14.1.1 本剤使用中に皮膚刺激感があらわれることがある。他の刺激性のある外用剤と本剤を併用する場合には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため、十分に注意すること。

14.1.2 外用剤の一般的な注意事項である。本剤は皮膚外用に対して承認されているため、その他の経路では使用しないこと。

14.1.3、14.1.4 本剤の有効成分であるアダパレンは皮膚刺激性を有している。

損傷皮膚や粘膜は、正常皮膚に比べ皮膚刺激を生じやすいため、切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。

また、眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。

眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように特に注意し、万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した^{30~42)}。

安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種 (系統) 性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献	
中枢神経系に対する作用	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 変法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	30
	自発運動量に及ぼす影響	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	31
	麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	32
	抗痙攣作用 (電撃痙攣法、ペンテトラゾール法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	33
	痙攣増強作用 (電撃痙攣法、ペンテトラゾール法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	34
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法、Tail clip 法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	作用なし	35
	正常体温に及ぼす影響	ラット (Wistar) 雄 (n=8)	経口	10、30、100	30 mg/kg 以上 で中等度*1の 体温低下	36
呼吸・循環器系に対する作用	心臓プルキンエ線維の静止電位及び 電気刺激による活動電位に及ぼす影響	ブタ (Piglet Farmer) 雄 (n=6) (各ブタより摘出した プルキンエ線維 6 標本)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ M (4.1、 41.3、412.5 ng/mL)	10 ⁻⁶ M で活動電位 持続時間の 中等度短縮 (約 21~32%) 及び 最大脱分極 速度のわずかな 低下 (約 9%)	37
	呼吸数、吸気及び呼気流量、吸入及び 呼出時間、1 回換気量に及ぼす影響 (プレチスモグラフ法)	モルモット (Hartley) 雄 (n=8)	経口	1、10、100	影響なし	38
	呼吸数、1 回換気量、分時呼吸量、血 圧、血流量、心拍数及び心電図に及ぼ す影響	麻酔イヌ (Beagle) 雄 (n=1) 及び 雌 (n=4)	十二指腸内	100	影響なし	39
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸に及ぼす影響 a) 自動運動に及ぼす影響	モルモット (Dunkin-Hartley) 雄 (n=5*2)	<i>in vitro</i>	1、10、100 (µg/mL)	影響なし	40
	b) アセチルコリン、ヒスタミン、塩化 バリウム及びセロトニンによる収 縮に及ぼす影響	モルモット (Dunkin-Hartley) 雄 (n=5*2)	<i>in vitro</i>	1、10、100 (µg/mL)	影響なし	
消化器系に対する作用	胃腸管内輸送能に及ぼす影響 (炭末輸送法)	マウス (CD1) 雄 (n=10)	経口	10、30、100	影響なし	41
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿量、総タンパク質排泄、クレアチン 排泄、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻) 排泄、血中クレアチニン濃度及び 血中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻) 濃度 に及ぼす影響	ラット (Wistar) 雄 (n=6)	経口	10、30、100	影響なし	42

*1：投与前値に比べ、投与 2~5 時間後に 30 mg/kg で平均 0.54~1.03℃、100mg/kg で平均 0.36~1.01℃低下 [いずれの場合も、溶媒対照群に対して有意差あり (Williams 検定: p<0.01)]。陽性対照薬アミノピリン (50mg/kg) では、経口投与 2~5 時間後に平均 0.73~1.53℃低下。いずれも投与 7 時間後には回復した。

*2：組織標本

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{43~47)}

動物種 (系統)	性	n	投与経路 及び方法	最大非致死量 (mg/kg)	引用文 献
マウス (CD1)	雄	5	経口	雄：≧ 5000	43
	雌	5		雌：≧ 5000	
ラット (SD)	雄	5	塗布	雄：≧ 6	44
	雌	5		雌：≧ 6	
	雄	5	経口	雄：≧ 5000	45
	雌	5		雌：≧ 5000	
イヌ (ビーグル)	雄	1	塗布	雄：≧ 6	46
	雌	1		雌：≧ 6	
	雄	1	経口 (カプセル)	雄：≧ 2000	47
	雌	1		雌：≧ 2000	

(2) 反復投与毒性試験

1) 塗布投与^{48~53)}

反復投与毒性試験 (塗布投与)

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/ 日)	投与 期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見	引用 文献
ラット (SD)	雄	10	塗布 (開放)	0.6、2、6	4週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	主として2mg/kg/日以上：表皮顆粒層肥厚 すべての用量：ALPおよび肝特異的ALPのわずかな増加、Alb減少、TP減少、A/G比のわずかな低下	48
	雌	10						
イヌ (ビーグル)	雄	3	塗布 (半閉塞)	0.6、2、6	4週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：痂皮形成、紅斑、皮膚の肥厚 全身的影響なし	49
	雌	3						
マウス (CD1)	雄	5	塗布 (開放)	0.6、2、6	13週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：紅斑、落屑 2mg/kg/日以上：脾臓重量の増加傾向 6mg/kg/日：WBCのわずかな増加、有棘層肥厚、Chol及びNaの減少	50
	雌	5						
イヌ (ビーグル)	雄	4	塗布 (半閉塞)	2、6	26週間	局所的無毒性量：2 全身的無毒性量：6	2mg/kg/日以上：発赤、赤色斑、落屑、表皮肥厚 6mg/kg/日(雌)：体重及び摂餌量のわずかな減少、1匹に皮膚潰瘍形成と限局性表皮壊死	51
	雌	4						
ラット (SD)	雄	20	塗布 (開放)	0.6、2	26週間 + 回復 8週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	すべての用量：痂皮、紅斑、落屑、Ca濃度の減少(以上回復性) 2mg/kg/日以上：Alb及びTP減少、A/G比減少、RBC減少、総Chol減少、TG及びGlcの増加(いずれも回復性)、APTTの延長 6mg/kg/日：Lym及び血小板数の増加、ALPおよび肝特異的ALPの上昇(いずれも回復性)	52
		20 (+回復:10)		6				
	20	0.6、2						
	20 (+回復:10)	6						
ウサギ (ニュー ジャー ンド白色 種)	雄	15	塗布 (開放)	0.6、2、6	26週間 + 回復 8週間	局所的無毒性量：6 全身的無毒性量：6	基剤対照群を含むすべての用量：皮膚刺激性及び表皮過形成 2mg/kg/日以上：RBCの減少	53
	雌	15						

RBC：赤血球数(赤血球数の減少は、多くの場合ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少を伴った)、WBC：白血球数、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、Alb：アルブミン、TP：総タンパク質、TG：トリグリセリド、ALP：アルカリホスファターゼ、Glc：グルコース、Chol：コレステロール、A/G比：アルブミン/グロブリン比、Lym：リンパ球数
回復性：回復性あり

2) 経口投与^{54~62)}

反復投与毒性試験（経口投与）

動物種 (系統)	性	n	投与経路	投与量 (mg/kg/ 日)	投与 期間	無毒性量 (mg/kg/ 日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
ラット (SD)	雄	10	経口	17、50、150	4週 間	< 17	17mg/kg/日：体重減少、RBC減少、 Alb減少、ALP増加、Glc増加 50mg/kg/日：TP減少、AST(GOT)増 加、脾臓重量増加、骨折及び大腿骨に おける軽微な破骨細胞活性 150mg/kg/日：総Chol減少、髄外造血 (肝臓)	54
	雌	10						
イヌ (ビーグ ル)	雄	2	経口 (カプセル)	10、30、100	4週 間	10	10mg/kg/日：RBC減少、腎病変の傾向 30mg/kg/日：体重増加抑制、尿素増 加、腎病変(軽度) 100mg/kg/日：Ca増加、骨膜の細胞充 実性増加(大腿骨又は胸骨)、破骨細 胞活性増加、頭蓋骨の菲薄化、腎病変 (重度)	55
	雌	2						
イヌ (ビーグ ル)	雄	3	経口 (カプセル)	2、8、32	4週 間	8	8mg/kg/日：Alb、A/G比低下32mg/kg/ 日：体重増加抑制及び摂餌量減少、 ALP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT) 増加、腎臓重量増加、Na、Cl及びK の減少、腎病変、胸骨骨膜の細胞充実 性増加	56
	雌	3						
ラット (SD)	雄	15	経口 (混餌)	5、10、20	13週 間	< 5	5mg/kg/日：RBC減少、Alb減少、TP 減少、TG増加、ALP増加、電解質 (P、Na、Cl、K)濃度増加、副腎及び 下垂体重量増加、骨格骨における骨芽 細胞活性及び破骨細胞活性の亢進 10mg/kg/日：肝臓重量増加	57
	雌	15						
ラット (SD)	雄	10	経口 (混餌)	0.15、0.5	13週 間 + 回復 4週 間	0.5	0.15mg/kg/日：わずかなRBC減少、軽 微なAlb減少(回復性) 0.5mg/kg/日：中等度のTG増加、軽微 なALP増加	58
	雌	10						
	回復：雄	5						
	回復：雌	5						
ラット (SD)	雄	30	経口	0.15、1.5、15	26週 間	1.5	1.5mg/kg/日：体重及び摂餌量の軽度増 加、コルチコステロン減少 15mg/kg/日：RBC減少、ALP増加、 Glc増加、Chol減少、骨髄における骨 髄系細胞減少	59
	雌	30						
イヌ (ビーグ ル)	雄	6	経口 (カプセル)	1、4.5、20	26週 間 + 回復 8週 間	< 1	1mg/kg/日：削瘦(回復性)、頭蓋骨の 菲薄化とその後の髄膜の炎症 4.5mg/kg/日：体重増加抑制、Cr減少、 Alb減少、A/G比低下、Ca減少(以上 回復性)、胸骨の髄腔狭小化及び胸骨 骨髄の細胞充実性増加20mg/kg/日：血 小板数軽度増加、ALP及び肝特異的 ALP増加、AST(GOT)増加、TG増 加、リン減少、肝臓及び腎臓重量増加 (以上回復性)	60
	雌	6						
イヌ (ビーグ ル)	雄	4	経口 (カプセル)	0.1、1	26週 間	1	薬物投与に関連する変化なし	61
	雌	4						
ラット (SD)	雄	20	経口 (混餌)	0.15、0.5、 1.5	78週 間	0.15	0.15mg/kg/日：TP減少、Glc増加 0.5mg/kg/日：Alb減少、TG増加、A/G 比低下 1.5mg/kg/日：RBC減少、ALP増加、 AST(GOT)減少、肝臓、腎臓及び副 腎重量増加、雄において副腎褐色細胞 腫(両性及び悪性の合計)の発生頻度 増加	62
	雌	20						

RBC：赤血球数(赤血球数の減少は、多くの場合ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少を伴った)、Alb：アルブミン、TP：総タンパク質、TG：トリグリセリド、ALP：アルカリホスファターゼ、Glc：グルコース、A/G比：アルブミン/グロブリン比、Chol：コレステロール、Cr：クレアチニン、AST(GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

回復性：回復性あり

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、マウス)

細菌を用いた復帰突然変異試験⁶³⁾、CHO 細胞染色体異常試験⁶⁴⁾、マウスリンフォーマ TK 試験⁶⁵⁾、マウス小核試験 (アダパレン 6000mg/kg 単回経口投与)⁶⁶⁾いずれにおいてもアダパレンは陰性であった。

(4) がん原性試験

(マウス、ラット)

- 1) CD1 系マウス (雌雄各 n=50) にアダパレンゲル 0% (基剤対照群)、0.03%、0.1%及び 0.3% (アダパレンとして 0、0.6、2 及び 6mg/kg/日に相当) 塗布投与によるがん原性試験では、がん原性所見は認められなかった⁶⁷⁾。
- 2) SD 系ラット (雌雄各 n=60) におけるアダパレン [0 (対照群)、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/日] 混餌投与によるがん原性試験では、1.5mg/kg/日において雄性ラットの副腎良性褐色細胞腫のわずかな発生頻度増加が認められた⁶⁸⁾。

(5) 生殖発生毒性試験^{69~76)}

生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

動物種 (系統)	性	n	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な特記所見 (最小作用量)	引用 文献
生殖機能及び受胎能に関する試験								
ラット (SD)	雄	6	経口	0.15、1.5、5	雄：交配前 15 日間 雌：交配前 15 日間か ら分娩後 4 日まで	F0 (一般毒性) : 5 F0 (生殖機能) : 5 F1 (胎児発生) : 5	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 影響なし	69
	雌	6						
ラット (SD)	雄	26	経口	1.5、5、20	雄：交配前 71 日から 雌の出産まで 雌 (半数) : 交配前 15 日から妊娠 20 日まで	F0 (一般毒性) : 20 F0 (生殖機能) : 20 F1 (胎児発生) : 20	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 5mg/kg/日 : 骨格所見 [頸部又 は腰部過剰肋骨 (1.5mg/kg/日 : 傾向あり)] 20mg/kg/日 : 恥骨不完全骨化	70
	雌	26						
胚・胎児発生に関する試験 (塗布投与)								
ラット (SD)	妊娠 雌	22	塗布 (半閉 塞)	0.6、2、6	妊娠 6 日から 妊娠 15 日まで	F0 (一般毒性) : 6 F0 (生殖機能) : 6 F1 (胎児発生) : 2	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 6mg/kg/日 : 骨格所見 [腰部過 剰肋骨、頸肋、第 1 仙椎の腰 椎化 (片側性)、仙椎前椎骨数 27 及び頭頂骨の過剰小裂溝]	71
ウサギ (ニュー ジーラ ンド白 色種)	妊娠 雌	14 ~ 16	塗布 (開 放)	0.6、2、6	妊娠 6 日から 妊娠 19 日まで	F0 (一般毒性) : 6 F0 (生殖機能) : 6 F1 (胎児発生) : 2	F0 (一般毒性) 全体的影響な し F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 6mg/kg/日 : 骨格所見 (腰部過剰 肋骨、仙椎前椎骨数 27 及び頭 頂間骨縮小、裂溝又は欠損増 加)	72
胚・胎児発生に関する試験 (経口投与)								
ラット (SD)	妊娠 雌	22	経口	5、25、60 (投与期間 後半の用量は それぞれ 3.3、16.7、 40)	妊娠 6 日から 妊娠 15 日まで	F0 (一般毒性) : 60~40 F0 (生殖機能) : 60~40 F1 (胎児発生) : 5~3.3	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (胎児発生) 5~3.3mg/kg/日 : 頸肋、腰部過 剰肋骨、骨化遅延 (頭頂骨お よび恥骨) 25~16.7mg/kg/日 : 胎児重量減 少、奇形	73
ウサギ (ニュー ジーラ ンド白 色種)	妊娠 雌	5~ 6	経口	5、25、60 mg/kg/日	妊娠 6 日から 妊娠 19 日まで	F0 (一般毒性) : 60 F0 (生殖機能) : 5 F1 (胎児発生) : 5	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 25mg/kg/日 : 着床後胚損失率 増加 F1 (胎児発生) 25mg/kg/日 : 奇形	74
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
ラット (SD)	妊娠 雌	19 ~ 20	経口	0.15、1.5、15 mg/kg/日	妊娠 15 日から 分娩後 25 日まで	F0 (一般毒性) : 15 F0 (生殖機能) : 15 F1 (成長及び発達) : 15	F0 (一般毒性) 影響なし F0 (生殖機能) 影響なし F1 (成長及び発達) 影響なし	75
ラット (SD)	妊娠 雌	24 ~ 25	経口	0.15、1.5、15 mg/kg/日	妊娠 6 日から 分娩後 20 日まで	F0 (一般毒性) : 1.5 F0 (生殖機能) : 15 F1 (成長・発達、交配成 績及び受胎能) : 15	F0 (一般毒性) 15mg/kg/日 : F0 母動物の一般 状態悪化 (乳房組織の蒼白化 および不活性化)、全出生児死 亡 F0 (生殖機能) 影響なし F1 (成長・発達、交配成績及 び受胎能) 影響なし	76

(6) 局所刺激性試験

(ウサギ)

1) 皮膚一次刺激性試験⁷⁷⁾

日本白色種ウサギの皮膚(正常又は損傷)(雌、n=12)にアダパレンゲル 0% (基剤対照)、0.03%、0.1%及び 0.3% (各 0.5mL) を 24 時間、半閉塞パッチで投与したとき、皮膚刺激性は認められなかった。

2) 皮膚累積刺激性試験⁷⁸⁾

ニュージーランド白色種ウサギの皮膚(雌雄各 n=6)にアダパレンゲル 0% (基剤対照)、0.1%及び 0.3% (w/w) (各 0.1mL) を 1 日 1 回 6 時間開放塗布により連続 28 日間投与したとき、投与 5 日目以降基剤を含めすべての濃度で明らかな皮膚刺激性が認められたが、投与終了後 2 週間の回復期間後には部分的に回復した。

3) 眼粘膜一次刺激性試験⁷⁹⁾

ニュージーランド白色種ウサギの眼(雌、n=3)にアダパレンゲル 0.3% (0.1mL) を点眼したとき、投与 1 時間後にごく軽度の粘膜刺激性がみられたが 24 時間後には消失していた。

(7) その他の特殊毒性

(マウス、ラット、モルモット)

1) 抗原性試験

マウスによるラット受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応⁸⁰⁾、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び PCA 試験⁸¹⁾において、アダパレンは抗原性を示さなかった。

2) 皮膚感作性試験⁸²⁾

DH 系モルモット (雄、n=20) にアダパレンゲルによる感作処置 (0.0075%※皮内注射及び 0.1%塗布) と惹起処置 (0.1%、0.05%※塗布) した試験では、皮膚感作性反応 (遅延型接触過敏症) は認められなかった。

※1%エタノール希釈液

3) 光毒性及び光アレルギー性試験⁸³⁾

アダパレンゲル 0.1%を塗布した DH 系モルモット (雄、n=10) において、皮膚への UV 照射後の光毒性及び光アレルギー性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ディフェリン®ゲル 0.1% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アダパレン 劇薬

2. 有効期間

有効期間: 36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存（「X.4.取扱い上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

・小冊子「ディフェリン®ゲル 0.1%を使用される方へ」

<https://www.maruhco.jp/medical/products/differin/tools.html>

（「X III.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：過酸化ベンゾイル、アダパレン 0.1%/過酸化ベンゾイル 2.5% ゲル、クリンダマイシン 1%
／過酸化ベンゾイル 3%配合ゲル

7. 国際誕生年月日

1992 年 7 月 3 日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2008 年 7 月 16 日	22000AMX01713000	2008 年 9 月 12 日	2008 年 10 月 21 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018 年 3 月 29 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

2008年7月16日～2016年7月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
2699711Q1027	2699711Q1027	118829502	620008449

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験 [11111111-7749]
- 2) 社内資料：単回貼布及び光貼布試験（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.1） [11111111-7633]
- 3) 社内資料：繰り返し貼布試験（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.2） [11111111-7653]
- 4) 川島真ら：皮膚の科学 2007; 6: 494-503 [11111112-3469]
- 5) Kawashima M., et al. : J. Dermatol. Sci. 2008; 49: 241-248 [11111112-3470] (PMID : 18063345)
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.5） [20220627-1001]
- 7) 川島真ら：皮膚の科学 2007; 6: 504-512 [11111112-3472]
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.6） [20220627-1002]
- 9) 社内資料：細胞核内レチノイン酸受容体結合（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.1.1） [11111111-7648]
- 10) 社内資料：RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.1.2） [11111111-7649]
- 11) 社内資料：RXR α 遺伝子転写促進化活性（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.1.4） [11111111-7650]
- 12) 社内資料：表皮トランスグルタミナーゼ発現（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.2） [11111111-7651]
- 13) 社内資料：ライノマウスにおける面皰減少作用（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.2.3.1） [11111111-7652]
- 14) 社内資料：薬物動態及び皮膚安全性試験（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.3） [11111111-7634]
- 15) 社内資料：トレチノインゲル比較試験（海外）（2008年7月16日承認、CTD2.7.6.12） [11111111-7635]
- 16) 社内資料：ラット単回塗布による吸収（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.3.2.2.1） [11111111-7636]
- 17) 社内資料：イヌ単回塗布による吸収及び排泄（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.3.2.4.1） [11111111-7637]
- 18) 社内資料：ラット反復塗布による血漿中濃度（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.3.2.2.2） [11111111-7638]
- 19) 社内資料：ラット腸肝循環（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.2.4） [11111111-7647]
- 20) 社内資料：ラット単回及び反復塗布による脳内移行性（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1） [11111111-7709]
- 21) 社内資料：妊娠ラット経口投与による薬物動態（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.4.1.1） [11111111-7641]
- 22) 社内資料：妊娠ラット経口及び静脈内投与による乳汁中への移行（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.2.1） [11111111-7642]
- 23) 社内資料：ラット皮膚への分布及び代謝（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.1、2.6.4.5.1.2） [11111111-7639]
- 24) 社内資料：ラット単回及び反復塗布による組織分布（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1） [11111111-7640]
- 25) 社内資料：ヒト血漿タンパク結合及び赤血球分布（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.4.3） [11111111-7708]
- 26) 社内資料：薬物代謝酵素の誘導及び阻害（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.5.4） [11111111-7643]
- 27) 社内資料：マウス単回塗布による排泄（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.1.1） [11111111-7644]
- 28) 社内資料：ラット単回塗布による排泄（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.2.1） [11111111-7645]
- 29) 社内資料：ウサギ反復塗布による排泄（2008年7月16日承認、CTD2.6.4.6.1.3.1） [11111111-7646]
- 30) 社内資料：安全性薬理試験（マウス一般症状及び行動）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7654]
- 31) 社内資料：安全性薬理試験（マウス自発運動量）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7655]
- 32) 社内資料：安全性薬理試験（マウス麻酔作用）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7656]
- 33) 社内資料：安全性薬理試験（マウス抗痙攣作用）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7657]
- 34) 社内資料：安全性薬理試験（マウス痙攣増強作用）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7658]
- 35) 社内資料：安全性薬理試験（マウス鎮痛作用）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7659]
- 36) 社内資料：安全性薬理試験（ラット正常体温）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.1） [11111111-7660]
- 37) 社内資料：安全性薬理試験（ブタ活動電位）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7661]
- 38) 社内資料：安全性薬理試験（モルモット呼吸）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7662]
- 39) 社内資料：安全性薬理試験（イヌ呼吸）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.2） [11111111-7663]

- 40) 社内資料：安全性薬理試験（モルモット摘出回腸）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.3）[11111111-7664]
- 41) 社内資料：安全性薬理試験（マウス胃腸管内輸送能）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.4）[11111111-7665]
- 42) 社内資料：安全性薬理試験（ラット水及び電解質代謝）（2008年7月16日承認、CTD2.6.2.4.5）[11111111-7666]
- 43) 社内資料：マウス単回経口投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.2.2）[11111111-7667]
- 44) 社内資料：ラット単回塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.2.1）[11111111-7668]
- 45) 社内資料：ラット単回経口投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.2.2）[11111111-7669]
- 46) 社内資料：イヌ単回塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.2.1）[11111111-7670]
- 47) 社内資料：イヌ単回経口投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.2.2）[11111111-7671]
- 48) 社内資料：ラット4週間反復塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.2）[11111111-7672]
- 49) 社内資料：イヌ4週間反復塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.9）[11111111-7673]
- 50) 社内資料：マウス13週間反復塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.1）[11111111-7674]
- 51) 社内資料：イヌ26週間反復塗布投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.10）[11111111-7675]
- 52) 社内資料：ラット26週間塗布投与毒性及び8週間回復性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.3）[11111111-7676]
- 53) 社内資料：ウサギ26週間塗布投与毒性及び8週間回復性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.8）[11111111-7677]
- 54) 社内資料：ラット4週間経口（強制）投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.4）[11111111-7678]
- 55) 社内資料：イヌ4週間経口（カプセル）投与毒性試験1（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.11）[11111111-7679]
- 56) 社内資料：イヌ4週間経口（カプセル）投与毒性試験2（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.11）[11111111-7680]
- 57) 社内資料：ラット13週間経口（混餌）投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.5）[11111111-7681]
- 58) 社内資料：ラット13週間経口（混餌）投与毒性及び4週間回復性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.5）[11111111-7682]
- 59) 社内資料：ラット26週間経口（強制）投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.4）[11111111-7683]
- 60) 社内資料：イヌ26週間経口（カプセル）投与毒性及び8週間回復性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.12）[11111111-7684]
- 61) 社内資料：イヌ26週間経口（カプセル）投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.13）[11111111-7685]
- 62) 社内資料：ラット78週間経口（混餌）投与毒性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.3.7）[11111111-7686]
- 63) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.4.1）[11111111-7695]
- 64) 社内資料：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.4.2）[11111111-7696]
- 65) 社内資料：マウスリンフォーマ TK 試験による *in vitro* 遺伝子突然変異試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.4.3）[11111111-7697]
- 66) 社内資料：マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.4.4）[11111111-7698]
- 67) 社内資料：マウス塗布投与がん原性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.5.1）[11111111-7699]
- 68) 社内資料：ラット経口投与がん原性試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.5.2）[11111111-7700]
- 69) 社内資料：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験1（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.1）[11111111-7693]
- 70) 社内資料：ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験2（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.1）[11111111-7694]
- 71) 社内資料：ラット塗布投与胚・胎児発生試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.2.1）[11111111-7689]
- 72) 社内資料：ウサギ塗布投与胚・胎児発生試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.2.3）[11111111-7690]
- 73) 社内資料：ラット経口投与胚・胎児発生試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.2.2）[11111111-7691]
- 74) 社内資料：ウサギ経口投与胚・胎児発生試験（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.2.4）[11111111-7692]
- 75) 社内資料：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験1（2008年7月16日承認、CTD2.6.6.6.3）

- [11111111-7687]
- 76) 社内資料：ラット経口投与出生前後発生及び母体機能試験 2 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.6.3)
[11111111-7694]
- 77) 社内資料：ウサギ皮膚一次刺激性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.1) [11111111-7701]
- 78) 社内資料：ウサギ皮膚累積刺激性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.2) [11111111-7702]
- 79) 社内資料：ウサギ眼粘膜一次刺激性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.7.3) [11111111-7703]
- 80) 社内資料：マウス抗原性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.1) [11111111-7704]
- 81) 社内資料：モルモット抗原性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.2) [11111111-7705]
- 82) 社内資料：モルモット皮膚感作性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.3) [11111111-7706]
- 83) 社内資料：モルモット光毒性及び光アレルギー性試験 (2008 年 7 月 16 日承認、CTD2.6.6.8.1.4) [11111111-7707]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ディフェリン®ゲル 0.1%は現在、世界 81 カ国で承認されている（2022 年 12 月時点）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

主な外国での承認状況（2022 年 12 月時点）

国名	フランス
会社名	GALDERMA INTERNATIONAL
販売名	DIFFERINE 0,1 %, gel
剤形・規格	Adapalene 0.1g Pour 100 g de gel.
承認年月	1994 年 9 月
効能又は効果	Acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle.
用法及び用量	Voie cutanée. Appliquer la valeur d'un pois de gel en la répartissant sur les lésions acnéiques en évitant les yeux et les lèvres, une fois par jour avant le coucher après avoir lavé et bien séché la peau. L'amélioration clinique devrait être visible après 4 à 8 semaines de traitement, avec une amélioration nette au bout de 3 mois de traitement. La tolérance du gel d'adapalène a été démontrée sur une période de 6 mois de traitement. Il est recommandé d'évaluer l'amélioration du patient après 3 mois de traitement. En cas d'arrêt du traitement ou de diminution de la fréquence des applications en raison de phénomènes d'irritation, il est possible de reprendre ou de réaugmenter le rythme des applications selon la tolérance du patient au traitement. Une augmentation des quantités appliquées n'améliorerait ni l'activité, ni la rapidité d'action du produit mais pourrait provoquer rougeur, desquamation et inconfort. La tolérance et l'efficacité de DIFFERINE, gel n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

国名	米国
会社名	GALDERMA LABORATORIES, L.P.
販売名	DIFFERINGEL
剤形・規格	Adapalene 0.1%
承認年月	1996 年 5 月 (OTC Switch : 2016 年 8 月)
効能又は効果	For the treatment of acne
用法及び用量	Adults and children 12 years of age older: <ul style="list-style-type: none"> • use once daily • clean the skin gently and pat dry before applying the product • cover the entire affected area with a thin layer. For example, if your acne is on the face, apply the product to the entire face. • do not use more than one time a day. Applying more than one time a day. Applying more than directed will not provide faster or better results, but may worsen skin irritation. Children under 12 years of age: Ask a doctor

国名	英国
会社名	Galderma (U.K) Ltd
販売名	Differin 0.1% w/w Gel
剤形・規格	Adapalene 0.1% w/w 1g gel contains 1mg adapalene
承認年月	1995年10月
効能又は効果	Differin Gel is proposed for the cutaneous treatment of mild to moderate acne where comedones, papules and pustules predominate. Acne of the face, chest or back is appropriate for treatment.
用法及び用量	<p>Differin Gel should be applied to the acne affected areas once a day before retiring and after washing. A thin film of gel should be applied, with the fingertips, avoiding the eyes and lips. Ensure that the affected areas are dry before application.</p> <p>Since it is customary to alternate therapies in the treatment of acne, it is recommended that the physician assess the continued improvement of the patient after three months of treatment with Differin Gel.</p> <p>With patients for whom it is necessary to reduce the frequency of application or to temporarily discontinue treatment, frequency of application may be restored or therapy resumed once it is judged that the patient can again tolerate the treatment.</p> <p>If patients use cosmetics, these should be non-comedogenic and non-astringent.</p> <p>Paediatric population: The safety and effectiveness of Differin Gel have not been studied in children below 12 years of age. Differin gel should not be used in patients with severe acne.</p>

国名	ドイツ
会社名	Galderma Laboratorium GmbH
販売名	DIFFERIN 0.1% GEL
剤形・規格	1g gel contains 1mg adapalene Excipients with known effect: Methyl parahydroxybenzoate (E218), this medicinal product contains 40 mg propylene glycol (E1520) per gram, equivalent to 4% (w/w).
承認年月	March 1995
効能又は効果	For external use in acne vulgaris on the face when there are blackheads, pus blisters or nodules
用法及び用量	<p>Dosage: The gel is applied thinly to the affected areas of skin once a day after cleansing the skin, preferably before going to bed. The clinical improvement becomes visible in a period of 4 to 8 weeks and continues during the further treatment. Sufficient clinical experience is available for treatment period up to 12 weeks. The duration of treatment should be determined depending on the clinical picture. In patients in whom therapy was interrupted for a short time or the frequency of application was reduced, the therapy should be restarted, or the frequency of application increased again if the reasons for the measures no longer apply.</p> <p>Children and young people: The safety and effectiveness of Differin in children less than 12 years of age have not been studied.</p> <p>Type of application: Differin is for external use only. Clean and dry skin thoroughly before applying Differin. Apply the gel thinly to the affected areas of skin with your finger.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

FDA (米国添付文書の記載)

If pregnant or breast-feeding, ask a doctor before use.

Stop use and ask a doctor if you become pregnant, or are planning to become pregnant, while using the product.

(2022年12月時点)

オーストラリアの分類 : (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2022年12月時点)

日本の添付文書の「2.禁忌 (次の患者には投与しないこと)」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。動物実験において、経皮投与 (ラット、ウサギ) で奇形の発生は認められていないが、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与 (ラット、ウサギ) で催奇形作用が報告されている。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。皮膚外用時のヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。

(2) 小児等に関する記載

米国添付文書の記載

Keep out of reach of children. If swallowed, get medical help or contact a Poison Control Center right away.
Children under 12 years of age: ask a doctor

(2022年12月時点)

英国添付文書の記載

The safety and effectiveness of Differin Gel have not been studied in children below 12 years of age. Differin gel should not be used in patients with severe acne.

(2022年12月時点)

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

小冊子「ディフェリン[®]ゲル 0.1%を使用される方へ」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/differin/tools.html>

(「X.5.患者向け資材」の項参照)

®:ディフェリンは登録商標です。