2018年5月改訂(第8版)

日本標準商品分類番号　872699

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2013に準拠して作成

尋常性ざ瘡治療剤

ベピオ®ゲル2.5%

BEPIO® Gel：過酸化ベンゾイル ゲル

剤形	ゲル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g中　過酸化ベンゾイル‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥25mg
一般名	和名：過酸化ベンゾイル（JAN） 洋名：Benzoyl Peroxide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 発売年月日：2015年4月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
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2018年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

ＩＦ利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す）の位置付け並びにIF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会においてIF 記載要領の改訂が行われた。

更に10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源 とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

Ⅱ. 名称に関する項目 2
1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 3
1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

Ⅳ. 製剤に関する項目 4
1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性[6] 5
6. 溶解後の安定性 5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 5
8. 溶出性 6
9. 生物学的試験法 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
12. 力価 6
13. 混入する可能性のある夾雑物 6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
15. 刺激性 6
16. その他 6

Ⅴ. 治療に関する項目 7
1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 26
1. 血中濃度の推移・測定法 26
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 吸　収 28
4. 分　布 29
5. 代　謝 30
6. 排　泄 31
7. トランスポーターに関する情報 31
8. 透析等による除去率 31

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 32
1. 警告内容とその理由 32
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 32
5. 慎重投与内容とその理由 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 32
7. 相互作用 33
8. 副作用 33
9. 高齢者への投与 36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 36
11. 小児等への投与 36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 36
13. 過量投与 36
14. 適用上の注意 37
15. その他の注意 38
16. その他 38

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 39
1. 薬理試験 39
2. 毒性試験 40

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 43
1. 規制区分 43
2. 有効期間又は使用期限 43
3. 貯法・保存条件 43
4. 薬剤取扱い上の注意点 43
5. 承認条件等 43
6. 包装 43
7. 容器の材質 43
8. 同一成分・同効薬 44
9. 国際誕生年月日 44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 44
11. 薬価基準収載年月日 44
12. 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 44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 44
14. 再審査期間 44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 44

16. 各種コード 44
17. 保険給付上の注意..... 44

XI. 文　献..... 45
1. 引用文献..... 45
2. その他の参考文献 45

XII. 参考資料 46
1. 主な外国での発売状況 46
2. 海外における臨床支援情報..... 46

XIII. 備考..... 47

Ⅰ.概要に関する項目

1.開発の経緯

ベピオゲル 2.5%は、国内初の過酸化ベンゾイルを有効成分とする医療用の尋常性ざ瘡治療剤である。

過酸化ベンゾイルは、すぐれた抗菌作用を有するため、すでに 1960 年代から欧米をはじめとした多くの国で尋常性ざ瘡の外用治療に使用されている。本邦の尋常性ざ瘡治療では、外用及び内服抗菌薬が用いられているが、これらの抗菌薬は長期使用時の薬剤耐性菌出現が問題視されている。すでに欧米をはじめ、アジアや中南米では尋常性ざ瘡患者からの薬剤耐性菌の分離が報告されており[1)～4)]、そのため欧米では過酸化ベンゾイル含有製剤の使用が尋常性ざ瘡治療ガイドラインで推奨され、標準治療となっている。本邦では薬剤耐性菌が臨床的に大きな問題には至っていないが、尋常性ざ瘡患者から分離された *Propionibacterium acnes*（以下、*P. acnes*）の薬剤耐性株が徐々に増加しているとの報告がある[5)]。

公益社団法人日本皮膚科学会は、尋常性ざ瘡の標準治療薬の一つである過酸化ベンゾイル含有製剤が、本邦において医療用医薬品として承認を得ていない現状に鑑み、将来懸念される耐性菌増加の問題を回避するため過酸化ベンゾイルを治療上必要な尋常性ざ瘡治療剤と位置付けて、2010 年に医療用医薬品として早期開発、承認に関する要望書を厚生労働省に提出した。

マルホ株式会社は、この要請に応えるため日本における過酸化ベンゾイル単味製剤の開発を開始した。

ベピオゲル 2.5%は、海外の過酸化ベンゾイルゲル剤の処方をもとに、本邦向けに 2.5%に調製した過酸化ベンゾイル単味製剤であり、国内で尋常性ざ瘡患者を対象に臨床試験を実施した結果、有効性及び安全性が確認されたことから 2014 年 12 月に承認を取得した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

(1)国内初の過酸化ベンゾイルを有効成分とする尋常性ざ瘡治療剤である。1 日 1 回、洗顔後に患部に適量を塗布することにより、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数を減少させる。(7 頁参照)

(2)尋常性ざ瘡の原因菌である *P. acnes* に対して抗菌作用を示す。(*in vitro*) (21 頁参照)

(3)角質細胞同士の結合を弛め、角層剥離を促し、毛漏斗部の閉塞を改善する。(ウサギ面皰モデル) (21 頁参照)

(4)尋常性ざ瘡患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数は経時的に減少し、12 週後の減少率はそれぞれ 73.3%、57.1%とプラセボに比べて有意に減少した。(2 標本 Wilcoxon 検定、P<0.001) また、最終評価時※の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹の減少率はそれぞれ 72.7%、56.5%とプラセボに比べて有意に減少した。(2 標本 Wilcoxon 検定、 P<0.001) (9～15 頁参照)
※12 週後または中止時までの最終の評価日

(5)尋常性ざ瘡患者を対象とした非盲検、ランダム化、多施設共同の国内第Ⅲ相臨床試験において、52 週後まで炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少を維持した。(15～20 頁参照)

(6)承認時までの国内臨床試験において、435 例中 190 例 (43.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱 (鱗屑) 81 例 (18.6%)、適用部位刺激感 61 例 (14.0%)、適用部位紅斑 60 例 (13.8%)、適用部位乾燥 32 例 (7.4%) であった。(承認時) (33～35 頁参照)

Ⅱ.名称に関する項目

1.販売名

(1)和名

ベピオ®ゲル2.5%

(2)洋名

Bepio®Gel 2.5%

(3)名称の由来

有効成分である過酸化ベンゾイル（Benzoyl Peroxide）は一般的に「ＢＰＯ」と省略されており、名称から直感的に成分がイメージできるよう「ＢＥＰＩＯ（ベピオ)」とした。

2.一般名

(1)和名(命名法)

過酸化ベンゾイル（JAN)

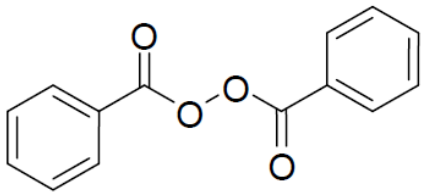
(2)洋名(命名法)

Benzoyl Peroxide （JAN)

(3)ステム

不明

3.構造式又は示性式



4.分子式及び分子量

分子式：$C_{14}H_{10}O_4$

分子量：242.23

5.化学名(命名法)

Dibenzoyl peroxide (IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

BPO

M6051（治験番号)

7.CAS登録番号

94-36-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である

(2) 溶解性

溶媒	試料１ｇを溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方による溶解性の用語
クロロホルム	2	溶けやすい
ジエチルエーテル	1.14×10^{2}	溶けにくい
エタノール (99.5)	1.65×10^{3}	極めて溶けにくい
水	1.80×10^{6}	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：103～106 ℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

P＝1.0×10^{4}（オクタノール／水、23 ℃）

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル：λ_{max}＝234 nm（アセトニトリル溶液（1→200000））

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℃/60%RH	ポリエチレン袋	24 カ月	18 カ月まで明確な品質の変化は認められなかった
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6 カ月	明確な品質の変化は認められなかった

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー
液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：水性ゲル剤
規格：1g 中　過酸化ベンゾイルを 25mg 含有
性状：白色のゲル剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.5～6.0（10%水溶液）

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中に過酸化ベンゾイルを 25mg 含有

(2) 添加物

プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

旧製剤（承認時）の安定性試験結果[6)]

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	ポリエチレンチューブ	24 カ月	明確な品質の変化は認められなかった
中間的試験	30°C/65%RH	ポリエチレンチューブ	12 カ月	明確な品質の変化は認められなかった
加速試験	40°C/25%RH以下	ポリエチレンチューブ	6 カ月	含量の低下及び類縁物質の顕著な増加が認められた
苛酷試験	室温 昼光色 蛍光ランプ	ポリエチレンチューブ	120 万 lux·hr 200 W·h/m^2	明確な品質の変化は認められなかった
		石英管		類縁物質の増加が認められた

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量

新製剤（エデト酸ナトリウム水和物追加）の相対比較試験結果[7)]

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C/25%RH以下	ポリエチレンチューブ	3カ月	処方変更前後において同等の安定性を有することが確認された。

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

＜参考＞

外用スルホンアミド製剤[8)]

方法

スルホンアミド製剤（スルファセタミド液 10%）を白い布ナプキン 8 カ所に塗布し、その後、過酸化ベンゾイル洗顔クリーム 8%、クリンダマイシン 1%+過酸化ベンゾイルゲル 5%（BenzaClin）、クリンダマイシン 1%+過酸化ベンゾイルゲル 5%（Duac）、外用クリンダマイシンゲル 1%、トレチノインゲル 0.05%、タザロテンクリーム 0.1%、及びアダパレンゲル 0.3%を塗布し混合した。一つは何も混合せずスルホンアミド製剤のコントロール群とした。また、同じ方法で Dapsone gel 5%とその他製品の混合物を塗布した。その後 6 時間は 30 分間隔で、また 12 時間後に写真を撮り、最終的に布ナプキンは漂白剤無配合洗剤で洗浄した。

結果

スルホンアミド製剤及び Dapsone gel と過酸化ベンゾイルを混合すると、布ナプキンが黄色～橙色に変色した。布ナプキン洗浄後では、スルホンアミド製剤と過酸化ベンゾイルを混合したものでは着色は認められなかったが、Dapson gel と過酸化ベンゾイルを混合したものでは着色が認められた。

トレチノイン[9)]

10%過酸化ベンゾイルローションとトレチノインゲルを等量混合し、室内光（蛍光灯）の下で化学的な安定性を検討したところ、約 2 時間後に 50%以上、24 時間後に 95%のトレチノインが分解された。

8. 溶出性

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

安息香酸、安息香酸フェニル

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(4)その他の特殊毒性」参照

16. その他

特になし

Ⅴ.治療に関する項目

1.効能又は効果

尋常性ざ瘡

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

（解説）
本剤の国内臨床試験では、結節及び嚢腫数が 2 個以下のざ瘡患者を対象としており、結節及び嚢腫を伴うざ瘡について検討したデータはない。
また、結節及び嚢腫はざ瘡の極めて重症な例でみられる強い炎症であるため、日本皮膚科学会尋常性ざ瘡治療ガイドライン [10]ではステロイド局注が推奨されており（エビデンスレベル B)、この他の治療としては抗菌薬の内服（エビデンスレベル C1）も挙げられるが、外用剤のみの治療は推奨されていない。
結節及び嚢腫を伴う重症のざ瘡には、他の適切な処置を行うこと。

2.用法及び用量

1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

3.臨床成績

(1)臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)

【評価資料】国内臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号	デザイン 目的等	用法・用量 適用部位	対象 症例数（登録）
第Ⅰ相 M605101-03	プラセボ対照 ランダム化 単盲検 臨床薬理試験	約 0.5 g を顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に単回塗布 10 時間	尋常性ざ瘡患者 計 27 例 2.5%製剤：9 例 5%製剤：9 例 プラセボ：9 例
第Ⅱ/Ⅲ相 M605101-01	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	1 日 1 回（夜)、適量を顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に塗布 12 週間	尋常性ざ瘡患者 計 609 例 2.5%製剤：204 例 5%製剤：204 例 プラセボ：201 例
第Ⅲ相 M605101-02	ランダム化 非盲検 多施設共同試験	1 日 1 回（夜)、適量を顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に塗布 52 週	尋常性ざ瘡患者 計 459 例 2.5%製剤：231 例 5%製剤：228 例

(2)臨床効果

1)二重盲検比較試験[11] [M605101-01]

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者を対象として、本剤又はプラセボを12週間塗布する二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤群では炎症性皮疹数の減少率に統計的有意差（p<0.001、 2標本Wilcoxon検定）が認められた。

薬剤群 （有効性解析症例数）	本剤 （203例）	プラセボ （201例）	差* （差の95%信頼区間）
炎症性皮疹数減少率（%）	72.73	41.67	25.72 （19.23～32.89）
非炎症性皮疹数減少率(%)	56.52	21.88	29.48 （21.38～37.59）
総皮疹数減少率（%）	62.22	28.57	29.44 （22.73～36.46）

中央値(%)

＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間

［川島　眞ら：臨床医薬,30(8),651(2014)］

2)長期投与試験（非盲検試験）[12] [M605101-02]

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者231例を対象として、本剤を52週間塗布する長期投与試験を実施した。その結果、総皮疹数は12週後まで経時的に減少し、その後も増加することなく最終評価時まで推移した。

［川島　眞ら：臨床医薬,30(8),669(2014)］

(3)臨床薬理試験

単回投与試験[13] [M605101-03]

尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤、5%製剤、プラセボ（各9例）のいずれか約0.5ｇを洗顔後に顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に塗布し、10時間後に除去した。

過酸化ベンゾイルは皮膚を通過して全身移行することが示唆されたが、実薬群とプラセボ群で血漿中安息香酸と馬尿酸濃度に大きな違いはなく、因果関係が否定できない有害事象はいずれの群においても認められなかった。

注)本剤の承認規格は2.5%である。

［藤村昭夫ら：臨床医薬,30(8),639(2014)］

(4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験[M605101-01] [11)]

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（12 週間投与）
試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同臨床試験
対象	尋常性ざ瘡患者（2.5%製剤：204 例、5%製剤：204 例、プラセボ：201 例）
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹と膿疱の合計）を伴う患者 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）に 20 個以上 100 個以下の非炎症性皮疹（閉鎖面皰と開放面皰の合計）を伴う患者 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）の結節／嚢腫数が 2 個以下の患者 ・年齢：12 歳以上 50 歳未満（同意取得時の年齢） ・外来患者
主な除外基準	以下の基準に抵触する患者は、本治験の対象から除外した。 ・治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面（眼囲及び口唇を除く）に伴う患者 ・治験期間中（観察開始日から治療開始日 12 週後又は中止日まで）に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者 ・月経周期に伴い、有効性評価に影響を及ぼす程のざ瘡の症状の変動が認められる患者 ・治療開始日前に、ざ瘡の治療を目的とした療法及び医薬品を使用した患者 ・妊娠中又は治験期間中（観察開始日から治療開始日 12 週後又は中止日まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 ・その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる患者
試験方法	2.5%製剤、5%製剤又はプラセボを 1 日 1 回（夜）、適量を洗顔後に水分をよく拭き取った後、顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に塗布
評価基準	有効性 1) 主要評価項目 治療開始日に対する最終評価時の炎症性皮疹数の減少率 2) 副次評価項目 a) 最終評価時の総皮疹数*及び非炎症性皮疹数の減少率 b) 最終評価時の総皮疹数*、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少数 c) 各評価日の総皮疹数*、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の経時推移 d) 各評価日の総皮疹数*、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率の経時推移 e) 各評価日の総皮疹数*、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少数の経時推移 *総皮疹数：非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の合計 安全性 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）、皮膚安全性スコア（鱗屑、紅斑）及び臨床検査値

＜結果＞

有効性

FAS 607 例（2.5%製剤：203 例、5% 製剤：203 例、プラセボ：201 例）を対象とした結果は次のとおりであった。

表 1　最終評価時の炎症性皮疹数の減少率及び減少数（FAS）

項目		投与群	中央値 (25%点、75%点)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)
炎症性皮疹数	減少率 (%)	2.5%製剤	72.73 (46.15、87.50)	25.72 (19.23～32.89)
		5%製剤	75.00 (60.00、85.71)	28.03 (21.57～34.92)
		プラセボ	41.67 (6.25、66.67)	－
	減少数 (個)	2.5%製剤	12.0 (8.0、18.0)	5.0 (4.0～7.0)
		5%製剤	12.0 (9.0、18.0)	6.0 (5.0～8.0)
		プラセボ	7.0 (1.0、12.0)	－

＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間

表 2　最終評価時の非炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率及び減少数（FAS）

項目		投与群	中央値 (25%点、75%点)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)
総皮疹数	減少率 (%)	2.5%製剤	62.22 (33.33、79.63)	29.44 (22.73～36.46)
		5%製剤	67.86 (48.57、81.82)	35.98 (29.32～42.86)
		プラセボ	28.57 (-3.92、54.41)	－
	減少数 (個)	2.5%製剤	29.0 (17.0、38.0)	16.0 (12.0～20.0)
		5%製剤	31.0 (23.0、43.0)	20.0 (16.0～24.0)
		プラセボ	14.0 (-2.0、28.0)	－
非炎症性皮疹数	減少率 (%)	2.5%製剤	56.52 (26.32、78.26)	29.48 (21.38～37.59)
		5%製剤	68.18 (38.71、81.36)	37.47 (29.71～45.23)
		プラセボ	21.88 (-13.04、53.33)	－
	減少数 (個)	2.5%製剤	16.0 (7.0、24.0)	10.0 (7.0～13.0)
		5%製剤	19.0 (12.0、26.0)	13.0 (10.0～16.0)
		プラセボ	7.0 (-4.0、17.0)	－

＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間

表 3　炎症性皮疹数・非炎症性皮疹数・総皮疹数の経時推移（FAS）

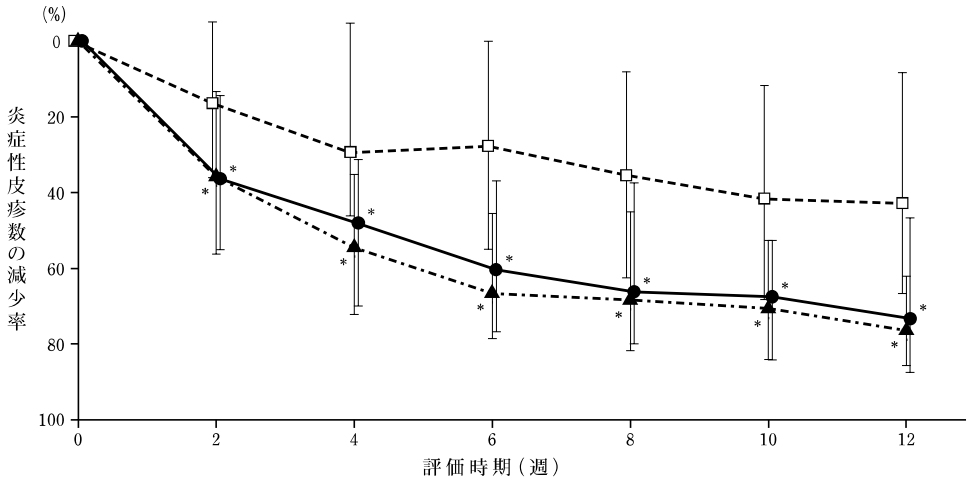
投与群	評価時期	例数	炎症性皮疹数		非炎症性皮疹数		総皮疹数	
			中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）	中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）	中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）
2.5%製剤	治療開始日	203	18.0 (14.0、26.0)	—	29.0 (23.0、40.0)	—	50.0 (40.0、63.0)	—
	2週後	201	12.0 (8.0、17.0)	-3.0 (-4.0～-2.0)	25.0 (18.0、35.0)	-3.0 (-6.0～0.0)	38.0 (28.0、53.0)	-6.0 (-10.0～-3.0)
	4週後	194	8.0 (6.0、14.0)	-4.0 (-6.0～-3.0)	22.5 (14.0、32.0)	-6.0 (-9.0～-3.0)	32.0 (20.0、47.0)	-11.0 (-15.0～-7.0)
	6週後	192	8.0 (4.0、12.0)	-5.0 (-6.0～-3.0)	20.0 (12.0、30.0)	-7.0 (-10.0～-4.0)	27.0 (17.0、45.5)	-13.0 (-18.0～-9.0)
	8週後	192	7.0 (3.0、11.0)	-4.0 (-5.0～-3.0)	15.0 (9.0、26.5)	-9.0 (-11.0～-6.0)	23.5 (13.0、40.0)	-14.0 (-18.0～-9.0)
	10週後	189	5.0 (3.0、11.0)	-4.0 (-6.0～-3.0)	14.0 (8.0、25.0)	-8.0 (-11.0～-6.0)	21.0 (12.0、37.0)	-14.0 (-18.0～-10.0)
	12週後	193	5.0 (2.0、11.0)	-5.0 (-6.0～-3.0)	13.0 (6.0、22.0)	-10.0 (-13.0～-7.0)	19.0 (10.0、34.0)	-15.0 (-20.0～-11.0)
5%製剤	治療開始日	203	18.0 (14.0、26.0)	—	30.0 (23.0、41.0)	—	51.0 (40.0、64.0)	—
	2週後	202	11.0 (8.0、17.0)	-3.0 (-5.0～-2.0)	24.0 (16.0、35.0)	-5.0 (-7.0～-2.0)	36.5 (27.0、49.0)	-8.0 (-12.0～-5.0)
	4週後	197	9.0 (5.0、12.0)	-5.0 (-6.0～-4.0)	20.0 (11.0、30.0)	-9.0 (-12.0～-6.0)	30.0 (18.0、42.0)	-14.0 (-18.0～-10.0)
	6週後	197	7.0 (3.0、11.0)	-6.0 (-7.0～-4.0)	16.0 (10.0、28.0)	-10.0 (-13.0～-7.0)	23.0 (15.0、38.0)	-16.0 (-21.0～-12.0)
	8週後	197	6.0 (3.0、11.0)	-5.0 (-6.0～-3.0)	14.0 (9.0、23.0)	-10.0 (-13.0～-7.0)	23.0 (12.0、35.0)	-16.0 (-20.0～-12.0)
	10週後	192	6.0 (3.0、10.0)	-5.0 (-6.0～-3.0)	12.0 (7.0、21.0)	-10.0 (-13.0～-7.0)	18.5 (11.0、31.0)	-16.0 (-20.0～-12.0)
	12週後	192	4.0 (2.0、8.0)	-5.0 (-7.0～-4.0)	11.0 (5.5、20.0)	-12.0 (-15.0～-9.0)	17.0 (8.0、28.5)	-18.0 (-23.0～-14.0)
プラセボ	治療開始日	201	18.0 (14.0、24.0)	—	30.0 (23.0、43.0)	—	51.0 (41.0、67.0)	—
	2週後	200	15.0 (10.0、21.5)	—	28.0 (20.0、45.0)	—	44.0 (32.5、62.5)	—
	4週後	201	13.0 (9.0、21.0)	—	30.0 (18.0、40.0)	—	43.0 (31.0、64.0)	—
	6週後	199	13.0 (8.0、21.0)	—	28.0 (17.0、40.0)	—	42.0 (27.0、64.0)	—
	8週後	197	12.0 (6.0、19.0)	—	25.0 (16.0、38.0)	—	38.0 (26.0、58.0)	—
	10週後	191	11.0 (5.0、19.0)	—	24.0 (14.0、40.0)	—	35.0 (24.0、59.0)	—
	12週後	189	11.0 (5.0、18.0)	—	25.0 (14.0、41.0)	—	36.0 (21.0、59.0)	—

＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間

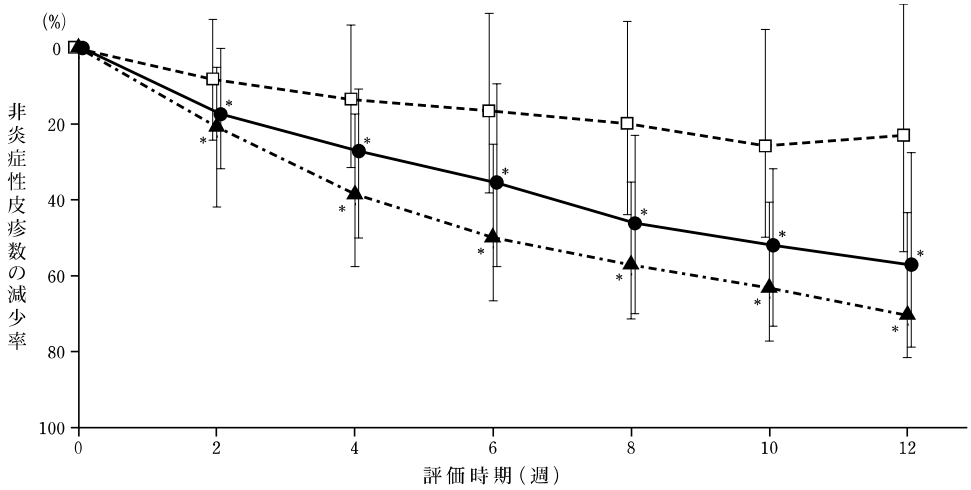
表 4　炎症性皮疹数・非炎症性皮疹数・総皮疹数の減少率の経時推移(FAS)

投与群	評価時期	例数	炎症性皮疹数の減少率（%）		非炎症性皮疹数の減少率（%）		総皮疹数の減少率（%）	
			中央値 (25%点、75%点)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	中央値 (25%点、75%点)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	中央値 (25%点、75%点)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)
2.5%製剤	2週後	201	36.36 (14.29、55.00)	17.88 (11.56～23.93)	17.39 (0.00、31.82)	8.76 (3.85～13.60)	22.64 (7.69、36.11)	11.96 (7.42～16.76)
	4週後	194	48.07 (31.25、70.00)	24.32 (17.58～30.77)	27.15 (10.81、50.00)	15.83 (9.84～22.00)	33.81 (18.18、52.31)	20.44 (14.88～25.74)
	6週後	192	60.36 (36.94、76.79)	27.89 (20.74～35.26)	35.52 (9.35、57.63)	19.36 (12.17～26.81)	43.83 (21.83、62.08)	23.96 (17.48～30.51)
	8週後	192	66.23 (37.50、80.00)	23.57 (16.67～30.91)	46.19 (22.99、70.00)	25.64 (18.36～32.97)	52.27 (28.99、71.51)	25.33 (18.87～31.78)
	10週後	189	67.50 (52.63、84.21)	24.68 (17.91～32.13)	52.00 (31.82、73.33)	26.67 (19.03～33.87)	55.95 (37.25、75.00)	26.98 (20.05～33.53)
	12週後	193	73.33 (46.67、87.50)	25.65 (19.05～32.91)	57.14 (27.59、78.89)	30.12 (21.73～38.33)	62.50 (38.60、80.36)	29.82 (22.96～37.05)
5%製剤	2週後	202	35.83 (13.33、56.25)	19.48 (13.55～25.78)	20.83 (5.13、41.94)	14.94 (9.76～20.23)	27.05 (9.68、43.28)	16.96 (12.44～21.57)
	4週後	197	54.55 (35.14、72.22)	28.33 (21.86～34.59)	38.64 (17.39、57.69)	25.48 (19.44～31.49)	45.45 (24.24、60.53)	27.73 (22.68～32.89)
	6週後	197	66.67 (45.45、78.57)	32.89 (26.33～39.82)	50.00 (25.42、66.67)	30.17 (23.57～36.81)	54.55 (32.31、68.00)	32.65 (26.61～38.53)
	8週後	197	68.42 (45.00、81.82)	27.26 (20.45～33.96)	57.14 (35.42、71.43)	32.71 (25.93～39.45)	58.73 (37.93、72.88)	31.27 (25.48～37.12)
	10週後	192	70.71 (52.63、84.21)	27.06 (20.00～34.50)	63.25 (40.65、77.27)	33.33 (26.44～40.35)	65.19 (46.09、77.08)	32.78 (26.62～38.76)
	12週後	192	76.47 (62.20、85.71)	28.95 (22.50～35.75)	70.42 (43.48、81.65)	38.05 (30.12～46.15)	69.27 (50.96、82.18)	37.06 (30.13～44.08)
プラセボ	2週後	200	16.40 (-5.13、36.04)	－	8.31 (-7.41、24.34)	－	8.54 (-5.25、27.22)	－
	4週後	201	29.41 (-4.76、46.15)	－	13.64 (-6.00、31.58)	－	14.81 (-3.06、33.33)	－
	6週後	199	27.78 (0.00、55.00)	－	16.67 (-9.09、38.33)	－	20.33 (-5.77、40.43)	－
	8週後	197	35.48 (8.11、62.50)	－	20.00 (-6.82、44.00)	－	26.83 (0.00、46.15)	－
	10週後	191	41.67 (11.76、68.18)	－	25.93 (-4.88、50.00)	－	28.04 (-2.08、51.16)	－
	12週後	189	42.86 (8.33、66.67)	－	23.08 (-11.54、53.85)	－	28.75 (-3.85、55.10)	－

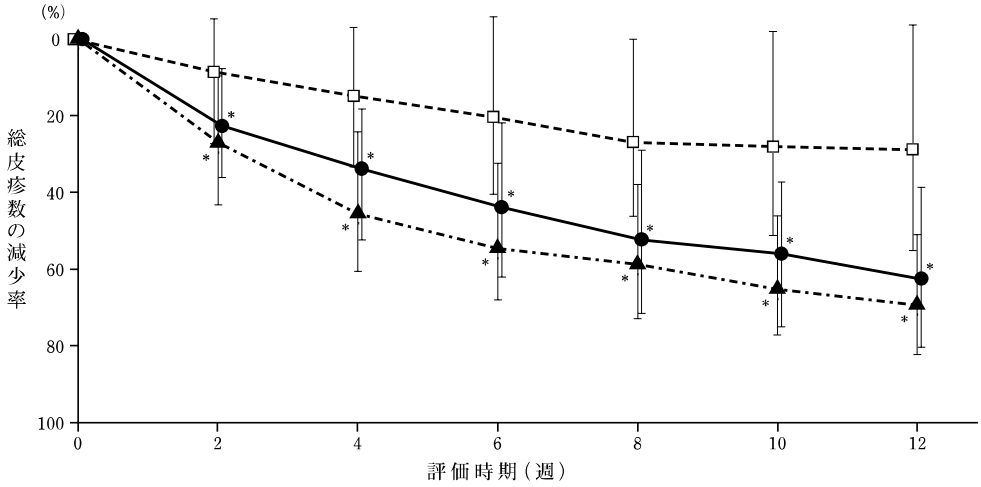
＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間



炎症性皮疹数の減少率の経時推移



非炎症性皮疹数の減少率の経時推移



総皮疹数の減少率の経時推移

●：2.5%製剤　▲：5%製剤　□：プラセボ、中央値（四方位範囲）
＊：P <0.001（両側 0.05/36, Bonferroni 調整（検定計 36 回））
2 標本 Wilcoxon 検定（vs.プラセボ）

表 5　炎症性皮疹数・非炎症性皮疹数・総皮疹数の減少数の経時推移(FAS)

投与群	評価時期	例数	炎症性皮疹数の減少数（個）		非炎症性皮疹数の減少数（個）		総皮疹数の減少数（個）	
			中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）	中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）	中央値（25%点、75%点）	プラセボとの差*（差の95%信頼区間）
2.5%製剤	2週後	201	6.0（2.0、11.0）	4.0（2.0～5.0）	5.0（0.0、10.0）	3.0（1.0～4.0）	11.0（4.0、18.0）	6.0（4.0～9.0）
	4週後	194	9.0（5.0、14.0）	5.0（4.0～7.0）	9.0（3.0、15.0）	5.0（3.0～7.0）	18.0（9.0、25.0）	10.0（7.0～13.0）
	6週後	192	10.0（6.0、15.0）	6.0（4.0～7.0）	11.0（4.0、17.0）	6.0（3.0～8.0）	21.0（11.5、30.5）	12.0（8.0～16.0）
	8週後	192	11.0（6.0、16.0）	5.0（3.0～7.0）	14.0（6.5、20.0）	7.5（5.0～10.0）	24.5（14.0、34.5）	12.0（9.0～16.0）
	10週後	189	11.0（8.0、17.0）	5.0（4.0～7.0）	15.0（9.0、22.0）	8.0（6.0～11.0）	27.0（19.0、39.0）	14.0（10.0～18.0）
	12週後	193	12.0（8.0、18.0）	5.0（4.0～7.0）	17.0（8.0、24.0）	10.0（7.0～13.0）	30.0（18.0、38.0）	16.0（12.0～20.0）
5%製剤	2週後	202	6.0（2.0、11.0）	4.0（3.0～5.0）	7.0（2.0、14.0）	5.0（3.0～7.0）	12.5（5.0、22.0）	9.0（7.0～12.0）
	4週後	197	9.0（6.0、14.0）	6.0（4.0～7.0）	11.0（6.0、19.0）	8.0（6.0～10.0）	21.0（13.0、32.0）	14.0（12.0～17.0）
	6週後	197	11.0（8.0、15.0）	7.0（5.0～8.0）	14.0（8.0、21.0）	9.0（7.0～12.0）	25.0（17.0、36.0）	17.0（14.0～21.0）
	8週後	197	11.0（8.0、15.0）	5.0（4.0～7.0）	16.0（10.0、22.0）	10.0（8.0～13.0）	28.0（20.0、37.0）	16.0（13.0～20.0）
	10週後	192	12.0（8.0、18.0）	6.0（4.0～8.0）	18.0（11.0、25.0）	11.0（9.0～14.0）	31.0（22.0、41.5）	18.0（15.0～22.0）
	12週後	192	13.0（9.0、18.0）	6.0（5.0～8.0）	19.0（12.0、26.5）	13.0（10.0～16.0）	32.0（24.0、43.5）	20.0（16.0～25.0）
プラセボ	2週後	200	3.0（-1.0、7.0）	－	2.0（-2.0、7.0）	－	4.0（-3.0、13.0）	－
	4週後	201	5.0（-1.0、8.0）	－	4.0（-2.0、10.0）	－	8.0（-2.0、16.0）	－
	6週後	199	5.0（0.0、9.0）	－	5.0（-3.0、11.0）	－	11.0（-4.0、20.0）	－
	8週後	197	7.0（1.0、10.0）	－	7.0（-2.0、14.0）	－	13.0（0.0、25.0）	－
	10週後	191	7.0（2.0、12.0）	－	8.0（-3.0、16.0）	－	15.0（-1.0、25.0）	－
	12週後	189	8.0（1.0、12.0）	－	7.0（-4.0、17.0）	－	14.0（-2.0、28.0）	－

＊：ホッジス・レーマンの推定値・信頼区間

安全性

因果関係が否定できない有害事象は、2.5%製剤では 37.3%（76/204 例）、5%製剤で 38.7%（79/204 例）、プラセボで 12.9%（26/201 例）で重篤なものはなかった。主な事象は 2.5%製剤では皮膚剥脱 19.1%（39/204 例）、適用部位紅斑 13.7%（28/204 例）、適用部位刺激感 8.3%（17/204 例）、適用部位そう痒感 3.4%（7/204 例）及び接触性皮膚炎 2.5%（5/204 例）であった。5%製剤では、皮膚剥脱 23.5%（48/204 例）、適用部位刺激感 12.3%（25/204 例）、適用部位紅斑 10.8%（22/204 例）及び適用部位そう痒感 2.5%（5/204 例）であった。プラセボ群では、皮膚剥脱 8.0%（16/201 例）であった。

2.5%製剤、5%製剤及びプラセボで 4 週後、8 週後及び 12 週後の臨床検査値の平均値が大きく変動する項目は認められず、投与群間でも違いは認められなかった。また、個々の臨床的に重要な臨床検査値の異常は認められなかった。

皮膚安全性スコア（鱗屑、紅斑）は判定基準に従って判定し、治療開始日と比べて各評価日又は中止日に増加した場合は有害事象とした。いずれの投与群もスコア 0 の患者数が多く（鱗屑については 80%以上、紅斑については約 90%）、スコア 1（鱗屑：わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部

位に存在する、紅斑：淡紅色の紅斑）及びスコア 2（鱗屑：中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる、紅斑：明らかな紅斑）の患者数の変動はわずかであり、投与群間に違いは見られなかった。紅斑についてはスコア 3（重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑）の患者が 5%製剤の 2 週後で 1 例認められた。

注）本剤の承認規格は 2.5%である。

［川島　眞ら：臨床医薬,30(8),651(2014)］

2) 比較試験

「Ⅴ.治療に関する項目 3.臨床成績(5)検証的試験　1)無作為化並行用量反応試験」の項参照

3) 安全性試験：長期投与試験[12] ［M605101-02］

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第Ⅲ相臨床試験（長期投与）
試験デザイン	非盲検、ランダム化、多施設共同臨床試験
対象	尋常性ざ瘡患者（2.5%製剤：231 例、5%製剤：228 例）
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）に 5 個以上 40 個以下（細菌学的検査のために用いる膿疱を除く）の炎症性皮疹（紅色丘疹と膿疱の合計）を伴う患者 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）に 1 個以上 100 個以下の非炎症性皮疹（閉鎖面皰と開放面皰の合計）を伴う患者 ・顔面（眼囲及び口唇を除く）の結節／嚢腫数が 2 個以下の患者 ・年齢：12 歳以上 50 歳未満（同意取得時の年齢） ・性別：不問 ・外来患者
主な除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。 ・治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面（眼囲及び口唇を除く）に伴う患者 ・治験期間中（治療開始日から 52 週後又は中止日まで）に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者 ・治療開始日前 4 週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤の顔面への外用を開始又は再開した患者 ・治療開始日前 4 カ月（120 日）以内に、他の治験に参加していた患者 ・治験薬の成分（過酸化ベンゾイル、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー及び水酸化カリウム）に対する過敏症（皮膚過敏症を含む）の既往がある患者 ・本治験への参加が適切ではない重篤な合併症（全身疾患を含む）を有する患者 ・妊娠中又は治験期間中（治療開始日から 52 週後又は中止日まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者 例）顔面が過度に日焼けしている患者等

試験方法	2.5%製剤、5%製剤を1日1回（夜）、適量を洗顔後に水分をよく拭き取った後、顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に52週間塗布
評価基準	有効性 1)各評価日の皮疹数（総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）の経時推移 2)各評価日の皮疹数（総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）の減少率の経時推移 3)各評価日の皮疹数（総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数）の減少数の経時推移 *総皮疹数：炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）と非炎症性皮疹数（閉鎖面皰数と開放面皰数の合計）の合計 安全性 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）、皮膚安全性スコア（鱗屑、紅斑）及び臨床検査値

＜結果＞

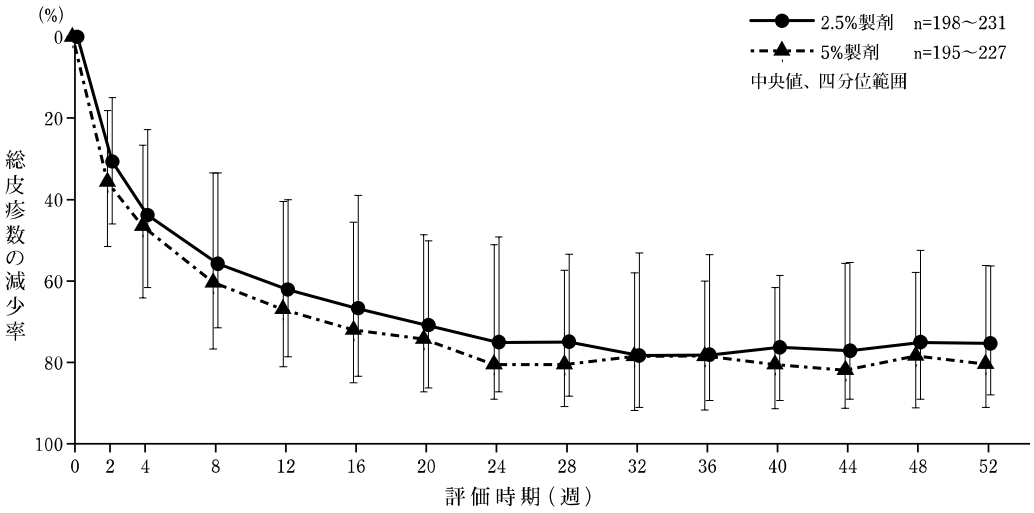
有効性

458 例（2.5%製剤：231 例、5%製剤：227 例）を対象とした結果は次のとおりであった。

表 1　総皮疹数の経時推移

評価時期	2.5%製剤				5%製剤			
	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)
治療開始日	231	35.0 (23.0、57.0)	－ －	－ －	227	37.0 (22.0、58.0)	－ －	－ －
2週後	230	23.0 (14.0、41.0)	30.60 (14.85、45.87)	11.0 (4.0、18.0)	224	21.0 (13.5、37.0)	35.58 (18.06、51.42)	13.0 (5.0、23.5)
4週後	227	20.0 (11.0、32.0)	43.75 (22.67、61.54)	14.0 (6.0、25.0)	217	18.0 (11.0、31.0)	46.43 (26.53、64.10)	17.0 (7.0、29.0)
8週後	222	14.0 (9.0、29.0)	55.72 (33.33、71.43)	19.0 (10.0、30.0)	216	14.0 (8.0、26.0)	60.30 (33.33、76.65)	20.0 (9.0、34.0)
12週後	221	11.0 (7.0、24.0)	62.07 (40.00、78.57)	22.0 (11.0、35.0)	216	11.0 (6.0、19.0)	66.88 (40.47、80.98)	23.0 (10.0、39.0)
16週後	221	11.0 (5.0、22.0)	66.67 (38.89、83.33)	23.0 (11.0、37.0)	213	10.0 (6.0、18.0)	71.95 (45.45、85.00)	26.0 (12.0、42.0)
20週後	217	10.0 (5.0、20.0)	70.83 (50.00、86.21)	26.0 (13.0、38.0)	212	9.0 (5.0、17.0)	74.22 (48.58、87.12)	25.0 (12.0、43.5)
24週後	214	9.0 (4.0、17.0)	75.00 (49.09、87.23)	27.0 (14.0、41.0)	207	8.0 (4.0、14.0)	80.43 (51.02、88.89)	27.0 (13.0、45.0)
28週後	212	8.0 (4.0、18.0)	74.88 (53.33、88.12)	27.0 (13.0、42.5)	204	7.0 (3.5、14.0)	80.43 (57.28、90.69)	28.5 (14.0、50.0)
32週後	209	8.0 (3.0、16.0)	78.26 (53.06、90.91)	27.0 (13.0、43.0)	203	7.0 (3.0、14.0)	78.43 (57.89、91.67)	28.0 (13.0、47.0)
36週後	208	8.0 (3.0、14.5)	78.09 (53.47、89.24)	25.5 (13.0、40.5)	203	7.0 (3.0、15.0)	78.38 (60.00、91.55)	29.0 (14.0、46.0)
40週後	202	8.0 (4.0、16.0)	76.23 (58.62、89.29)	26.5 (13、43)	200	7.0 (3.0、14.0)	80.44 (61.59、91.24)	29.0 (16.0、48.0)
44週後	200	8.0 (4.0、16.0)	77.07 (55.36、88.96)	26.5 (13、44)	198	7.0 (3.0、15.0)	81.82 (55.56、91.18)	29.0 (14.0、44.0)
48週後	199	8.0 (4.0、1.7)	75.00 (52.38、88.89)	25.0 (12.0、43.0)	196	7.0 (4.0、16.0)	78.32 (57.86、91.01)	29.5 (14.0、43.0)
52週後	198	8.0 (4.0、15.0)	75.26 (56.25、87.88)	25.0 (14.0、41.0)	195	7.0 (3.0、16.0)	80.36 (56.10、90.91)	27.0 (14.0、43.0)

中央値（25%点、75%点）

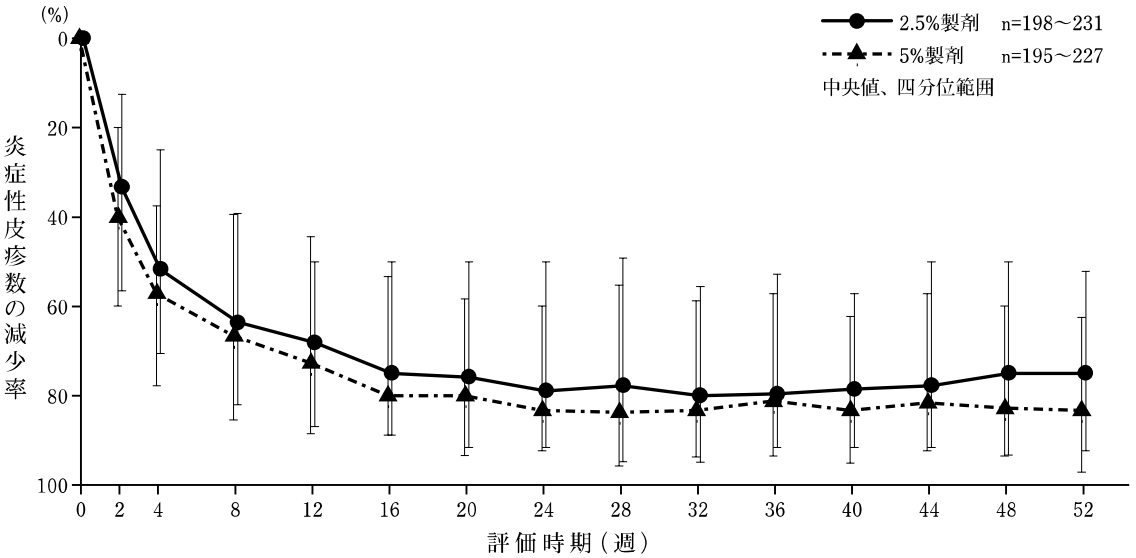


総皮疹数の減少率の経時推移

表 2　炎症性皮疹数の経時推移

評価時期	2.5%製剤				5%製剤			
	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)
治療開始日	231	12.0 (8.0、9.0)	— —	— —	227	11.0 (8.0、19.0)	— —	— —
2週後	230	7.0 (4.0、12.0)	33.33 (12.50、56.52)	4.0 (1.0、7.0)	224	7.0 (4.0、11.0)	40.00 (20.00、60.00)	5.0 (2.0、9.0)
4週後	227	6.0 (3.0、10.0)	51.72 (25.00、70.59)	6.0 (2.0、10.0)	217	5.0 (3.0、9.0)	57.14 (37.50、77.78)	6.0 (4.0、12.0)
8週後	222	4.0 (2.0、8.0)	63.64 (39.29、82.05)	7.0 (4.0、12.0)	216	4.0 (2.0、8.0)	66.67 (39.44、85.45)	7.0 (4.0、14.5)
12週後	221	4.0 (2.0、7.0)	68.18 (50.00、86.96)	8.0 (4.0、13.0)	216	3.0 (1.5、6.0)	72.73 (44.44、88.56)	8.0 (4.0、14.0)
16週後	221	3.0 (1.0、6.0)	75.00 (50.00、88.89)	8.0 (4.0、14.0)	213	3.0 (1.0、5.0)	80.00 (53.33、88.89)	8.0 (4.0、16.0)
20週後	217	3.0 (1.0、6.0)	75.86 (50.00、91.67)	8.0 (5.0、14.0)	212	3.0 (1.0、6.0)	80.00 (58.33、93.44)	8.0 (5.0、15.0)
24週後	214	3.0 (1.0、5.0)	78.94 (50.00、91.67)	9.0 (4.0、14.0)	207	2.0 (1.0、5.0)	83.33 (60.00、92.31)	9.0 (5.0、16.0)
28週後	212	3.0 (1.0、6.0)	77.78 (49.14、94.80)	8.0 (4.0、14.0)	204	2.0 (1.0、6.0)	83.77 (55.28、95.80)	9.0 (5.0、16.0)
32週後	209	3.0 (1.0、6.0)	80.00 (55.56、94.87)	8.0 (5.0、15.0)	203	2.0 (1.0、5.0)	83.33 (58.82、93.75)	9.0 (5.0、16.0)
36週後	208	2.0 (1.0、6.0)	79.66 (52.78、91.67)	8.0 (4.5、13.5)	203	3.0 (1.0、5.0)	81.25 (57.14、93.55)	9.0 (5.0、16.0)
40週後	202	3.0 (1.0、5.0)	78.57 (57.14、91.67)	8.0 (5.0、14.0)	200	3.0 (1.0、5.0)	83.33 (62.33、95.12)	9.0 (6.0、16.0)
44週後	200	2.5 (1、5.5.0)	77.78 (50.00、91.67)	8.0 (4.0、14.5)	198	3.0 (1.0、5.0)	81.65 (57.14、92.31)	9.0 (5.0、16.0)
48週後	199	3.0 (1.0、7.0)	75.00 (50.00、93.33)	8.0 (4.0、14.0)	196	2.0 (1.0、5.0)	82.84 (60.00、93.55)	9.0 (5.0、16.0)
52週後	198	3.0 (1.0、7.0)	75.00 (52.17、92.31)	8.0 (5.0、15.0)	195	2.0 (1.0、5.0)	83.33 (62.50、97.14)	9.0 (5.0、16.0)

中央値（25%点、75%点）

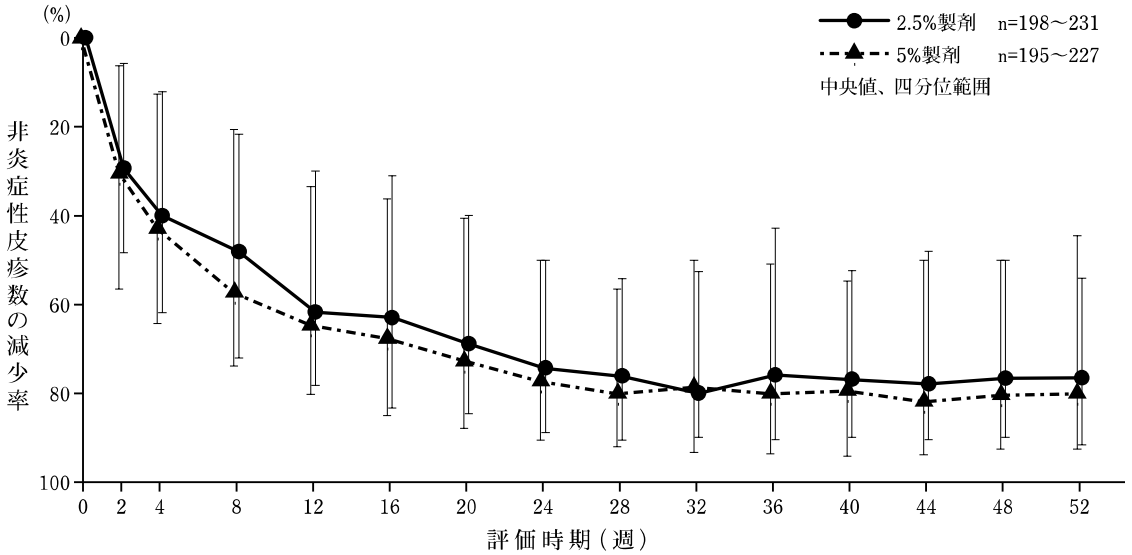


炎症性皮疹数の減少率の経時推移

表 3　非炎症性皮疹数の経時推移

評価時期	2.5%製剤				5%製剤			
	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)	例数	皮疹数(個)	減少率(%)	減少数(個)
治療開始日	231	21.0 (12.0、38.0)	— —	— —	227	21.0 (11.0、41.0)	— —	— —
2週後	230	15.0 (8.0、26.0)	29.34 (5.71、48.48)	5.0 (1.0、13.0)	224	13.0 (7.0、27.0)	30.38 (6.27、56.46)	6.0 (1.0、17.0)
4週後	227	13.0 (6.0、23.0)	40.00 (12.12、61.90)	7.0 (1.0、16.0)	217	12.0 (6.0、23.0)	42.86 (12.50、64.29)	9.0 (1.0、18.0)
8週後	222	10.0 (5.0、20.0)	48.20 (21.67、72.00)	11.0 (3.0、20.0)	216	9.0 (5.0、18.0)	57.25 (20.53、73.86)	12.0 (3.0、22.0)
12週後	221	8.0 (4.0、17.0)	61.76 (30.00、78.26)	12.0 (4.0、23.0)	216	6.5 (3.0、15.0)	64.64 (33.33、80.12)	14.5 (3.5、25.0)
16週後	221	7.0 (3.0、17.0)	63.01 (30.99、83.33)	13.0 (4.0、24.0)	213	6.0 (3.0、13.0)	67.65 (36.11、85.00)	15.0 (4.0、27.0)
20週後	217	7.0 (3.0、14.0)	68.89 (40.00、84.62)	13.0 (7.0、28.0)	212	5.0 (3.0、14.0)	72.73 (40.54、87.87)	14.5 (5.0、28.5)
24週後	214	5.0 (2.0、13.0)	74.39 (50.00、88.89)	16.0 (6.0、29.0)	207	5.0 (2.0、10.0)	77.27 (50.00、90.48)	18.0 (5.0、30.0)
28週後	212	5.0 (2.0、12.0)	76.19 (54.15、90.63)	16.0 (7.0、29.5)	204	4.0 (2.0、8.0)	80.00 (56.44、92.01)	17.5 (6.0、32.0)
32週後	209	4.0 (2.0、11.0)	80.00 (52.63、90.00)	16.0 (7.0、30.0)	203	4.0 (2.0、9.0)	78.57 (50.00、93.33)	18.0 (5.0、31.0)
36週後	208	5.0 (2.0、9.0)	75.90 (42.86、90.51)	15.5 (6.0、29.0)	203	4.0 (2.0、10.0)	80.00 (50.85、93.62)	17.0 (5.0、31.0)
40週後	202	5.0 (2.0、9.0)	76.92 (52.38、90.00)	15.5 (6.0、30.0)	200	4.0 (1.5、9.0)	79.39 (54.64、94.12)	18.5 (6.0、31.0)
44週後	200	5.0 (2.0、10.0)	77.95 (48.08、90.48)	16.0 (6.0、29.0)	198	4.0 (2.0、10.0)	81.82 (50.00、93.88)	17.0 (6.0、29.0)
48週後	199	5.0 (2.0、10.0)	76.67 (50.00、90.00)	16.0 (6.0、29.0)	196	5.0 (2.0、9.0)	80.32 (50.00、92.55)	17.5 (5.5、28.5)
52週後	198	5.0 (2.0、10.0)	76.57 (54.08、91.67)	15.0 (6.0、29.0)	195	4.0 (2.0、10.0)	80.00 (44.44、92.59)	16.0 (5.0、29.0)

中央値（25%点、75%点）



非炎症性皮疹数の減少率の経時推移

安全性

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2.5%製剤で 49.4%（114/231 例）、5%製剤で 55.1%（125/227 例）で重篤な症例はなかった。主な事象は、2.5%製剤では適用部位刺激感 19.0%（44/231 例）、皮膚剥脱 18.2%（42/231 例）、適用部位紅斑 13.9%（32/231 例）、適用部位乾燥 13.0%（30/231 例）、適用部位そう痒感 6.1%（14/231 例）、接触性皮膚炎 3.0%（7/231 例）であった。5%製剤では皮膚剥脱 23.3%（53/227 例）、適用部位刺激感 20.3%（46/227 例）、適用部位紅斑 18.1%（41/227 例）、適用部位乾燥 16.7%（38/227 例）、適用部位そう痒感 5.7%（13/227 例）であった。

臨床検査値については、各項目とも投与後に大きく変動した項目は認められず、個々の症例においても、多数の症例が同一方向に変動した項目は認められなかった。

皮膚安全性スコア（鱗屑、紅斑）は判定基準に従って判定し、治療開始日と比べて各評価日又は中止日に増加した場合は有害事象とした。鱗屑スコア 0 の患者数の割合は、すべての評価時期で 90.9%以上であり、紅斑スコア 0 の患者数の割合は、すべての評価時期で 89.8%以上であった。

鱗屑及び紅斑のどちらに関しても、スコア 1（鱗屑：わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する、紅斑：淡紅色の紅斑）又はスコア 2（鱗屑：中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる、紅斑：明らかな紅斑）の患者数は、2 週後にわずかに増加した後、経時的に減少し、最終評価時では治療開始日より減少していた。

注）本剤の承認規格は 2.5%である。

［川島　眞ら：臨床医薬, 30(8), 669(2014)］

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査期間中であり、該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アダパレン、ナジフロキサシン、クリンダマイシンリン酸エステル

2. 薬理作用

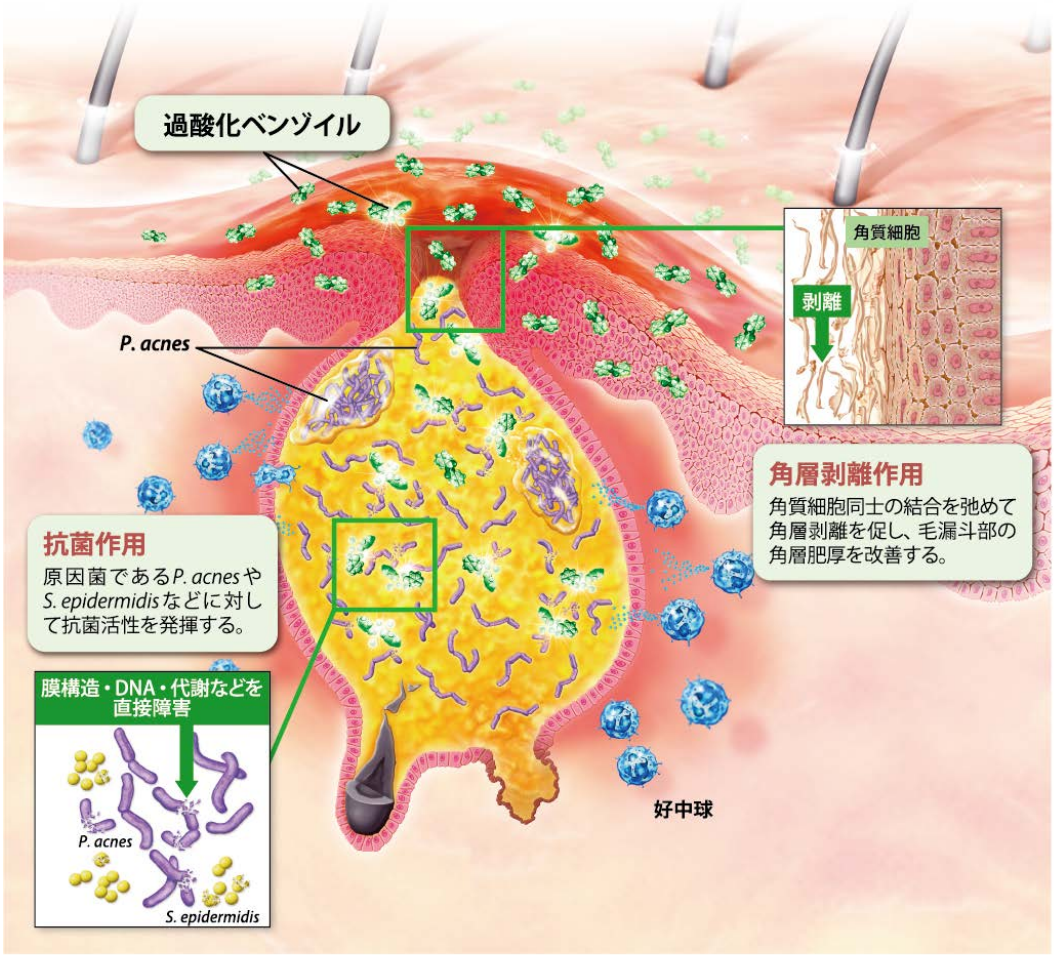
(1) 作用部位・作用機序

抗菌作用[14)～16)]

過酸化ベンゾイルは強力な酸化剤であり、分解により生じたフリーラジカル（酸化ベンゾイルラジカルやフェニルラジカルなど）が *P. acnes* や *Staphylococcus epidermidis*（以下 *S. epidermidis*）など細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して、抗菌作用を示す。

角層剥離作用[14)17)]

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルの分解により生じたフリーラジカルが、角層中コルネオデスモソームの構成タンパク質を変性させることにより、角質細胞同士の結合が弛み、角層剥離が促進される。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)抗菌作用(*in vitro*)

1. *P. acnes*、*S. epidermidis*、*Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) の標準株に対する抗菌作用 (*in vitro*) [18)]

P. acnes、*S. epidermidis*、*S. aureus* の標準株に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用 (MIC) を微量液体希釈法で測定した。過酸化ベンゾイルの MIC はそれぞれ 62.5 μg/mL、＞100 μg/mL、15.6 μg/mL であった。

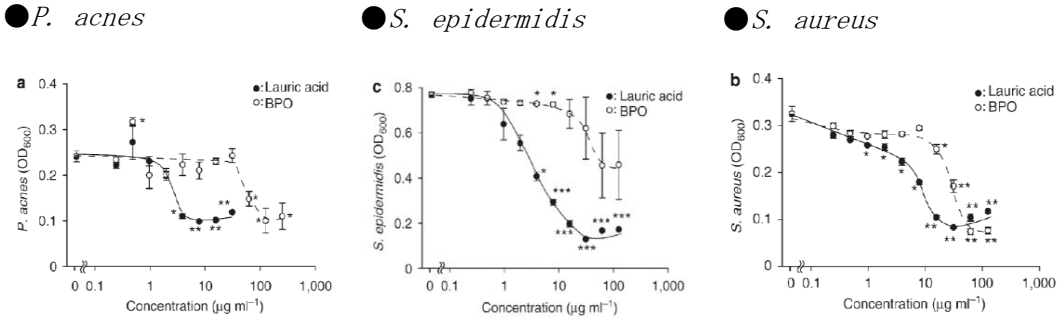


図 1 *P. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* の標準株に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

平均値±標準誤差 (n=3)

*P<0.05、**P<0.005、**P<0.0005 Student's t-test

[Nakatsuji, T. et al.: J. Invest. Dermatol., 129,2480(2009)]より改変

2. 脂質存在下における抗菌作用 (*in vitro*) [19)]

脂質非存在下及び存在下での過酸化ベンゾイルの *P. acnes* (ATCC 標準株；9 株) に対する MIC は、それぞれ 100～800 μg/mL 及び≦0.78～400 μg/mL、最小殺菌濃度 (MBC) は、それぞれ 200～800 μg/mL 及び 1.56～800 μg/mL であり、過酸化ベンゾイルの抗菌作用は脂質存在下で増強した。

表 1 脂質存在下における *P. acnes* に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

P. acnes 株	MIC (μg/mL)		MBC (μg/mL)	
	脂質非存在下	脂質存在下	脂質非存在下	脂質存在下
ATCC 29399	100	12.5	200	50
ATCC 25746	100	≦ 0.78	200	1.56
ATCC 11827	400	50	800	200
ATCC 6919	100	50	200	100
ATCC 6921	800	400	800	800
ATCC 6922	200	3.1	400	100
ATCC 6923	200	100	400	100
ATCC 33179	400	100	800	200
ATCC 11828	400	50	400	50

[Decker, L.C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 33(3), 326(1989)]より改変

3. エリスロマイシン耐性*Propionibacteria*及び*S. epidermidis*に対する抗菌作用（*in vitro*）[20]

＜EM耐性*Propionibacteria*＞

*Propionibacteria*のエリスロマイシン（以下、EM）感受性株及びEM耐性株に対する過酸化ベンゾイルのMICはいずれも64～128 μg/mLであり、過酸化ベンゾイルはEM耐性株に対してもEM感受性株と同程度の抗菌作用を示した（寒天平板希釈法）。

表2 EM耐性*Propionibacteria* に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

菌株		株数	MIC (μg/mL)
			過酸化ベンゾイル
EM感受性	*Propionibacteria*	10	64～128
EM耐性	*Propionibacteria*	10	64～128

[Eady, E.A. et al.: Br. J. Dermatol., 131,331(1994)]より改変

＜EM耐性*S. epidermidis*＞

*S. epidermidis*のEM感受性株及びEM耐性株に対する過酸化ベンゾイルのMICはいずれも512μg/mLであり、過酸化ベンゾイルはEM耐性株に対してもEM感受性株と同程度の抗菌作用を示した（寒天平板希釈法）。

表3 EM耐性*S. epidermidis* に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

菌株		株数	MIC (μg/mL)
			過酸化ベンゾイル
EM感受性	*S. epidermidis*	10	512
MLS耐性	*S. epidermidis*	5	512
MS耐性	*S. epidermidis*	5	512

MLS：macrolide-lincosamide-streptogramin B

MS：macrolide-streptogramin B

[Eady, E.A. et al.: Br. J. Dermatol., 131,331(1994)]より改変

4. 院内検出多剤耐性*S. aureus* に対する抗菌作用（*in vitro*）[21]

S. aureus の標準株及び院内検出多剤耐性株に対する過酸化ベンゾイルのMICはいずれも500 μg/mLであり、過酸化ベンゾイルは*S. aureus* の院内検出多剤耐性株に対しても標準株と同程度の抗菌作用を示した（寒天平板希釈法）。

表4 院内検出多剤耐性*S. aureus* に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

菌株	MIC (μg/mL)
	過酸化ベンゾイル
S. aureus CIP 53.154	500
S. aureus PR1	500
S. aureus PR2	500
S. aureus PR3	500

S. aureus (CIP 53.154：標準株；PR1、PR2及びPR3：院内検出多剤耐性株)

[Fourniat J, et al.:Int. J. Cosmetic Sci. 11,253(1989)]より改変

2) *P. acnes* 及び *S. epidermidis* に対する殺菌作用（*in vitro*）[22)]

5%過酸化ベンゾイル含有ローション剤及びその基剤をリン酸緩衝生理食塩液（pH6.0）で希釈し、*P. acnes*または*S. epidermidis*の菌液（10^8 cells/mL）と混合して30 ℃で反応させ、生菌数を計測した。

＜*P. acnes*＞

P. acnes の生菌数は、過酸化ベンゾイルを含有しない基剤希釈液では反応終了時まで減少しなかったが、0.01%過酸化ベンゾイル溶液では反応開始60分後以降、指数関数的に減少した。

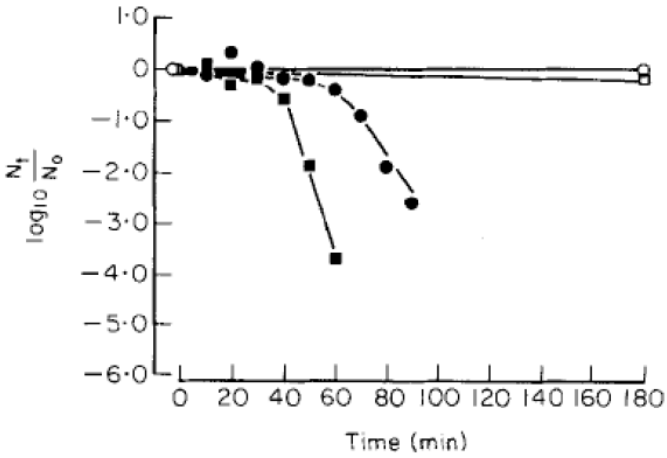


図2 *P. acnes* に対する過酸化ベンゾイルの殺菌作用

○：*P. acnes*+基剤希釈液、●：*P. acnes*+0.01% 過酸化ベンゾイル溶液

□：*Staphylococcus capitis*+基剤希釈液、■：*Staphylococcus capitis*+0.01% 過酸化ベンゾイル溶液

N0：反応時間0分における生菌数、Nt：反応時間t分における生菌数

[Cove, J.H. et al.: J. Appl. Bacteriol., 54,379(1983)]より改変

＜*S. epidermidis*＞

S. epidermidis の生菌数は、基剤希釈液では反応終了時まで減少しなかったが、0.001%過酸化ベンゾイル溶液では反応開始60分後以降、指数関数的に減少した。

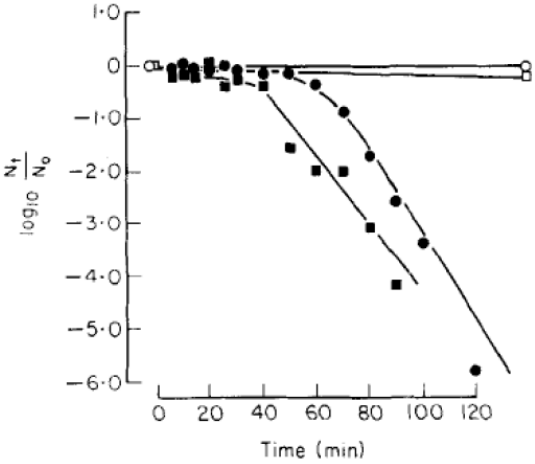


図3 *P. epidermidis*に対する過酸化ベンゾイルの殺菌作用

○：*S. epidermidis*+基剤希釈液、●：*S. epidermidis*+0.001% 過酸化ベンゾイル溶液

□：*Staphylococcus hominis*+基剤希釈液、■：*Staphylococcus hominis*+0.001% 過酸化ベンゾイル溶液

N0：反応時間0分における生菌数、Nt：反応時間t分における生菌数

[Cove, J.H. et al.: J. Appl. Bacteriol., 54,379(1983)]より改変

3)角層剥離作用[17)]

オレイン酸誘発実験的ウサギ面皰モデルにおいて、ヒト初期面皰と類似した毛漏斗部の貯留角化とデスモソーム数の増加が認められる。本モデルに 5%過酸化ベンゾイル含有クリーム剤を 4 週間反復塗布した結果、毛漏斗部の角層肥厚が消失し、角層中デスモソームの増加も是正された。

表 5 オレイン酸誘発実験的ウサギ面皰モデルの角層厚に対する過酸化ベンゾイルの作用

群		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
正常コントロール			2+		
面皰モデル			3+		
面皰モデル	基剤	3+	3+	3+	3+
	過酸化ベンゾイル	1+	1+	1+	1+
	アゼライン酸	1+	1+	1+	1+
	トレチノイン	4+	4+	2+	1+

1 群 5 匹で、各個体から 4 検体採取し、1 検体につき 5 視野を評価した（n=100）
1+：倍率 3000 倍で角層構造が観察される。角層はバスケットウェーブ様を呈し、顆粒層より薄い。
2+：倍率 3000 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層はバスケットウェーブ様を呈する。
3+：倍率 3000 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層は密集している。
4+：倍率 1500 倍で角層構造と真皮表皮結合部が観察される。角層は密集している。

表 6 オレイン酸誘発実験的ウサギ面皰モデルの角層中デスモソーム数に対する過酸化ベンゾイルの作用

群		角層上部				角層下部			
		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
正常コントロール			1+				2+		
面皰モデル			2+				3+		
面皰モデル	基剤	2+	2+	2+	2+	3+	3+	3+	3+
	過酸化ベンゾイル	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+
	アゼライン酸	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+
	トレチノイン	3+	3+	3+	1+	4+	4+	3+	2+

1 群 5 匹で、各個体から 4 検体採取し、1 検体につき 5 視野を評価した（n=100）
角層構造を倍率 12000 倍で観察し、1 視野におけるデスモソーム数を、1+：0～4 個、2+：5～9 個、3+：10～14 個、4+：15 個以上の 4 段階で評価した。

[Oh CW, et al.:J. Dermatol.,23:169(1996)]より改変

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

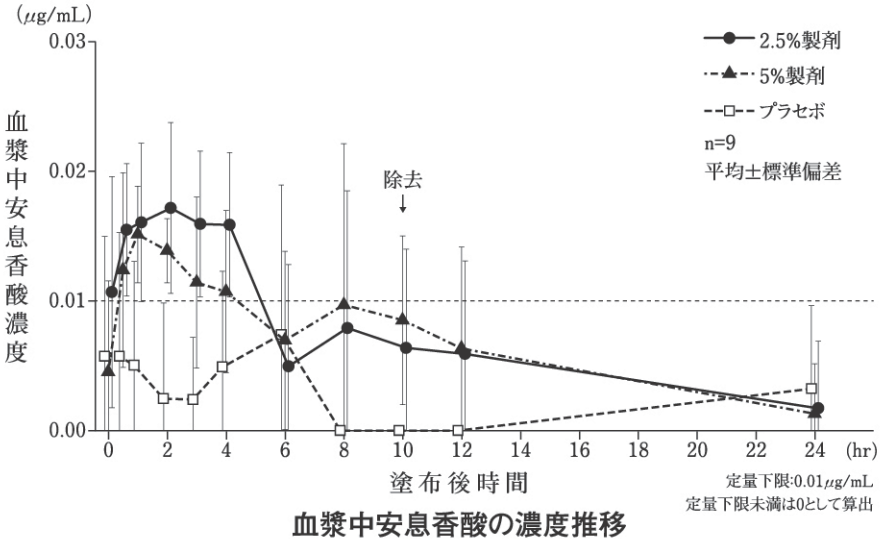
(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

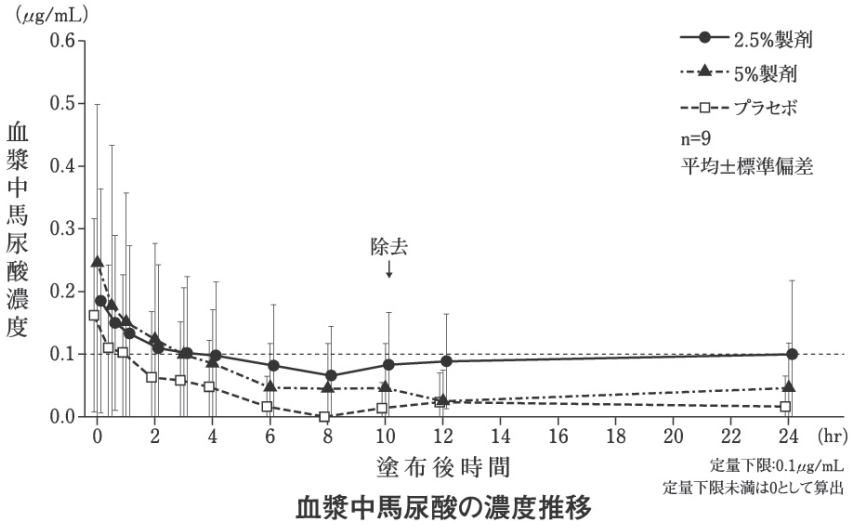
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

過酸化ベンゾイルは、塗布後、生体内（皮膚中及び血漿中）で速やかに安息香酸に変換される。安息香酸は、更に馬尿酸へ代謝され、ほぼすべてが尿中に排泄される[23)～25)]。

尋常性ざ瘡患者の顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に 2.5%製剤、5%製剤又はプラセボを各群 9 例に約 0.5g 塗布した時の血漿中安息香酸及び馬尿酸の推移並びに薬物動態学的パラメータは次のとおりであった[13)]。



血漿中安息香酸の濃度推移



血漿中馬尿酸の濃度推移

安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータ

		C_{max}(μg/mL)		t_{max}(h)		$AUC_{0\sim t}$(μg・h/mL)	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
安息香酸	2.5%製剤	9	0.0197±0.0063	9	2.6±2.3	9	0.137±0.122
	5%製剤	9	0.0197±0.0076	9	1.7±2.4	9	0.127±0.087
	プラセボ	6	0.0189±0.0067	6	6.9±8.7	6	0.072±0.081
馬尿酸	2.5%製剤	7	0.2617±0.1420	7	5.0±9.1	7	2.724±1.936
	5%製剤	7	0.3163±0.2432	7	0.1±0.2	6	1.935±1.517
	プラセボ	8	0.1969±0.1370	8	0.6±1.4	8	0.639±1.206

定量下限未満は除く

注）本剤の承認規格は2.5%である。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

＜参考＞

失活処理（100℃、10分間）したヒト血漿に[^{14}C]過酸化ベンゾイルを添加したところ、ヒト血漿の無処理及び失活処理における$t_{1/2}$はそれぞれ0.6 ± 0.0及び6.1 ± 1.0 minとなり、失活処理群は無処理群と比べ約10倍程度長い半減期を示した[24)]。

過酸化ベンゾイル添加後の *in vitro* ヒト血漿中消失速度定数及び半減期

	k_{el} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)
無処理群	1.124±0.048	0.6±0.0
失活群	0.115±0.020	6.1±1.0

(n=3、平均値 ± 標準偏差)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

＜参考＞

ヒト、ウサギ、ラット及びマウス血漿における蛋白結合（*in vitro*）

ヒト、ウサギ、ラット及びマウスの血漿に[^{14}C]安息香酸を1 mg/L となるよう添加し平衡透析法により血漿中遊離型薬物濃度を測定した。その結果を下表に示した。

ヒト、ウサギ、ラット及びマウス血漿中遊離型安息香酸比率

遊離型薬物率（%）			
ヒト血漿	ウサギ血漿	ラット血漿	マウス血漿
16.3±1.3	26.6±1.1	55.9±7.0	75.4±6.5

（蛋白結合率=100−遊離型薬物率）

（平均値 ± 標準偏差）

3. 吸　収

＜参考＞

ヒト皮膚透過性（*in vitro*）[26)]

フランツ拡散セルに装着したヒト皮膚に^{14}Cで放射標識した2.5%製剤あるいは5%製剤を10 mg/1.77 cm^{2}の用量で塗布し、残存製剤、角層、表皮、真皮及びレセプター液中放射能濃度を測定し、累積透過量、皮膚中放射能濃度（表皮及び真皮）及びマスバランスを下表に示した。

ヒト皮膚累積透過量及び皮膚中濃度（*in vitro*）

	2.5%［^{14}C］製剤		5%［^{14}C］製剤	
	正常皮膚	損傷皮膚	正常皮膚	損傷皮膚
塗布後24h累積透過量（μg eq. of BPO/cm^2）	12.22± 1.42	53.46± 17.31	17.85± 5.09	59.67± 31.94
表皮中濃度（μg eq. of BPO/g）	177.44±44.03	1742.17±976.38	267.74±104.15	735.18±362.61
真皮中濃度（μg eq. of BPO/g）	15.76± 2.04	152.37± 78.56	27.25± 15.90	162.49±109.91

BPO：過酸化ベンゾイル

（n=4、平均値 ± 標準偏差）

ヒト皮膚透過性試験時のマスバランス（*in vitro*）

部位	累積回収率（投与量に対する%）			
	2.5%［^{14}C］製剤		5%［^{14}C］製剤	
	正常皮膚	損傷皮膚	正常皮膚	損傷皮膚
残存製剤	89.07±5.16	57.64±16.93	93.40±7.32	74.38±17.23
角層	1.23±0.24	−	1.46±1.68	−
表皮	0.75±0.47	1.01± 0.22	0.61±0.35	0.66± 0.38
真皮	0.45±0.08	3.85± 1.94	0.60±0.41	2.78± 1.78
レセプター液	9.55±0.88	38.83±12.62	6.73±2.04	22.14±12.02
総回収率	101.04±5.35	101.33± 5.99	102.80±4.44	99.96± 3.43

（n=4、平均値 ± 標準偏差）

4.分　布

(1)血液－脳関門通過性

＜参考＞

[^{14}C]安息香酸ナトリウム水溶液を 25.4 mg/kg（安息香酸で換算）の用量で 8 週齢の Wistar 系雄性ラットに単回経口投与したときの放射能濃度を測定し回収率を算出した。

雄性ラット単回経口投与後 6 時間の組織内放射能濃度

組織名	回収率*（% × 10^2）	組織中濃度*（μg eq. of benzoic acid/g）
脳	0.36　±　0.11	0.12　±　0.03

投与後 6 時間におけるラット 3 匹の平均 ± 標準偏差

＊：回収率は投与量に対する割合 × 10^2、組織中濃度は組織重量（g）あたりで表示

(2)血液－胎盤関門通過性

Ex vivo ヒト胎盤における安息香酸の通過性

摘出されたヒト胎盤にクレブスリンガー液を灌流させ、[^{14}C]安息香酸溶液を 200 μmol/L となるよう添加し、灌流液中放射能濃度を測定した。その結果、ヒト胎盤を通過する透過係数は 0.6（/h）であり、胎盤組織通過前後の灌流液中安息香酸濃度の比は添加 150 分後において 0.91 ± 0.04 と高値であった。この結果より、安息香酸は胎盤を通過することが明らかとなった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

＜参考＞

単回経口投与後の各組織分布（ラット）

[^{14}C]安息香酸ナトリウム水溶液を 25.4 mg/kg（安息香酸で換算）の用量で 8 週齢の Wistar 系雄性ラットに単回経口投与したときの各組織中放射能濃度を測定し回収率を算出した。その結果、投与 6 時間後において、安息香酸の分布率が高い臓器は、筋肉、腸管（内容物を含む）であり、次いで脂肪、肝臓、血液、腎臓、胃、睾丸、肺、脳、脾臓、心臓、胸腺の順であった。投与後 48 時間後の残存量（合計）は全体で約 0.26%と低く、特に残存量の高い臓器は認められなかった。

雄性ラット単回経口投与後 6 時間の組織内放射能濃度

組織名	回収率（% × 10^2）＊			組織中濃度（μg eq. of benzoic acid/g）＊		
血液	14.27	±	1.39	0.39	±	0.03
脂肪	19.73	±	3.91	0.71	±	0.15
筋肉	172.71	±	165.96	0.83	±	0.78
腎臓	12.10	±	6.86	4.05	±	2.33
肝臓	16.20	±	2.48	1.26	±	0.20
肺	1.06	±	0.51	0.76	±	0.42
心臓	0.30	±	0.05	0.26	±	0.04
胃**	5.22	±	1.66	2.32	±	0.87
腸管**	179.28	±	42.03	9.14	±	1.48
脳	0.36	±	0.11	0.12	±	0.03
胸腺	0.28	±	0.06	0.34	±	0.11
脾臓	0.34	±	0.07	0.45	±	0.13
睾丸	3.14	±	0.18	0.79	±	0.09
合計	424.99	±	150.87			

投与後 6 時間におけるラット 3 匹の平均 ± 標準偏差
＊：回収率は投与量に対する割合 × 10^2、組織中濃度は組織重量（g）あたりで表示
**：内容物を含む

雄性ラット単回経口投与後 48 時間の組織内放射能濃度

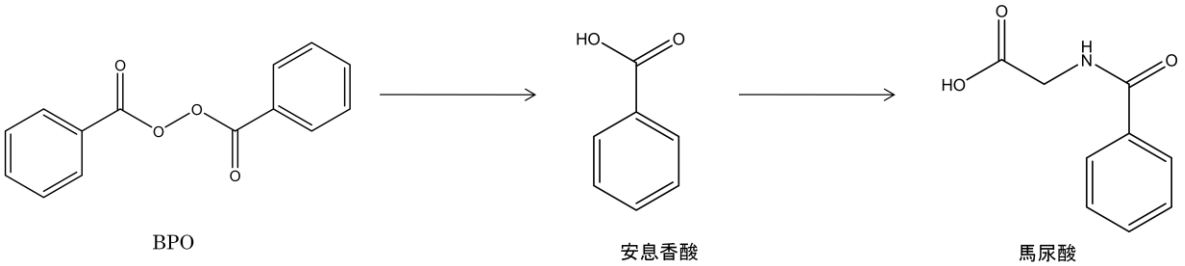
組織名	回収率（% × 10^2）＊			組織中濃度（μg eq. of benzoic acid /g）＊		
血液	2.28	±	0.52	0.06	±	0.02
脂肪	4.31	±	2.83	0.16	±	0.10
筋肉	11.22	±	7.54	0.06	±	0.04
腎臓	0.21	±	0.12	0.07	±	0.02
肝臓	1.76	±	0.26	0.09	±	0.02
肺	0.08	±	0.02	0.05	±	0.02
心臓	0.04	±	0.01	0.03	±	0.01
胃**	0.96	±	0.45	0.10	±	0.06
腸管**	4.45	±	1.34	0.15	±	0.05
脳	0.09	±	0.04	0.03	±	0.02
胸腺	0.03	±	0.01	0.05	±	0.01
脾臓	0.06	±	0.03	0.06	±	0.03
睾丸	0.21	±	0.04	0.04	±	0.01
合計	25.71	±	7.53			

投与後 48 時間におけるラット 3 匹の平均 ± 標準偏差
＊：回収率は投与量に対する割合 × 10^2、組織中濃度は組織重量（g）あたりで表示
**：内容物を含む

5. 代　謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

経皮適用された過酸化ベンゾイルは皮膚中で安息香酸に変換される。



BPO：過酸化ベンゾイル

＜参考＞
ヒト皮膚内での代謝（*in vitro*）[27)]
2.5%又は 5%過酸化ベンゾイルゲルを塗布したヒト皮膚において、表皮中では過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、皮膚透過後のレセプター液では安息香酸のみ検出されたことから、過酸化ベンゾイルは皮膚中で安息香酸に変換されることが示された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排　泄
(1) 排泄部位及び経路
尿中

(2) 排泄率
ヒト及び主要な動物種において、[^{14}C]安息香酸を経口投与後 24 時間の尿中排泄率はほぼ 100%であり、主要な動物種において速やかに尿に排泄されることが示された[25)]。
＜参考＞
サルの前腕に 2.5%、5%又は 10% [^{14}C]過酸化ベンゾイル含有液剤を単回経皮投与後 24 時間の尿中排泄率は投与量の 13～27%であり、過酸化ベンゾイルの経皮吸収率から、経皮吸収された過酸化ベンゾイルはほとんどが尿中排泄されると考えられた。

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品の一般的注意事項です。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を使用しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	過酸化ベンゾイル
添加物	プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。
(2) 本剤の使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
(3) 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。

(解説)

(1) 国内臨床試験では、これらの症状は認められていない。

しかし、2014 年 6 月 25 日に、米国 FDA のホームページにて次のような措置情報が公開された。それは、原因物質の特定はされていないが、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸含有の一部の OTC ざ瘡治療外用剤で、咽喉絞扼感、呼吸困難、めまい及び眼、顔等の腫脹といった全身性の過敏反応を含む有害事象が報告されているため、これらの OTC ざ瘡治療外用剤を使用するにあたり、医療従事者や一般消費者は上記のような事象が発現する可能性について留意するというものである。

本剤においても、全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状等が発現する可能性は否定できない。本剤使用中に同様の症状が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。

(2)国内臨床試験では、本剤使用部位において皮膚剥脱(鱗屑)(18.6%)、適用部位刺激感(14.0%)、適用部位紅斑（13.8%）等が比較的高頻度に認められた。これらの重症度は、軽度又は中等度であり、ほとんどの症例で本剤を中止することなく継続が可能であった。また、本剤の投与を中止した症例（12 例）においても、無処置又は薬剤治療を行うことで回復している。
一方、市販後において紅斑や腫脹が顔面全体や頚部にまで及ぶ症例も報告されたことから、本剤使用中に皮膚症状が認められた場合は、症状の程度等状況に応じて本剤の使用を中止する等の適切な処置を行うこと。
(「8.副作用」の項参照)

(3)海外では、過酸化ベンゾイルの反復塗布により UV 照射に対する皮膚の忍容性が減少すること、また、日光曝露によって過酸化ベンゾイルの皮膚刺激性が増悪する可能性があることが報告されており、過酸化ベンゾイルを含有したざ瘡治療外用剤の使用に対して日光曝露に関する注意喚起が行われている[28)29)]。
米国で 5%過酸化ベンゾイルゲルを用いて実施した非臨床及び臨床の光毒性試験では、問題となる結果は示されなかったが、本剤でも同様の症状が発現する可能性は否定出来ません。
本剤使用時は過度な日光曝露、日焼けランプの使用、及び紫外線療法は避けること。

※本剤の承認規格は 2.5%である。

7.相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8.副作用

(1)副作用の概要

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した 435 例中 190 例（43.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱（鱗屑）81 例（18.6%）、適用部位刺激感 61 例（14.0%）、適用部位紅斑 60 例（13.8%）、適用部位乾燥 32 例（7.4%）であった。(承認時)

(解説)

国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象を副作用として記載した。なお、臨床試験では、鱗屑及び紅斑の状態をスコア化（皮膚安全性スコア）し、各評価時の皮膚安全性スコアが治療開始日のスコアを上回った（悪化した）場合は、皮膚剥脱（鱗屑）、適用部位紅斑等の有害事象として取り扱った。

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明注1)	5%以上	5%未満
皮膚	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹、疼痛、水疱	皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎注2)、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感
その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加

注1) 自発報告又は治験時5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。
注2) 症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

☞ 国内臨床試験における有害事象集計結果に基づき、因果関係が否定できない有害事象を副作用として記載した。記載した副作用は臨床試験の集計で用いられた用語(MedDRA/J ver.16.1)からわかりやすい表現にまとめた。
また、国内臨床試験では、本剤と5%製剤の2剤が使用され、海外臨床試験データを含めた評価の結果、両剤で有効性に差がなく、安全性は本剤が上回ることから本剤が選択された。『その他の副作用』では、国内臨床試験の5%製剤で認められた副作用も含めることが適切と考え、5%製剤のみで認められた副作用については、頻度不明として記載した。
市販後自発報告において浮腫、丘疹が報告されたことから、「その他の副作用」に「浮腫」と「丘疹」を追記した(2016年7月)。また、疼痛、水疱についても市販後自発報告において報告されていることから「その他の副作用」に「疼痛」と「水疱」を追記した(2018年5月)。これらの副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

※本剤の承認規格は2.5%である。

☞ 接触性皮膚炎はまれに重症化する可能性が考えられるため、接触性皮膚炎の症状が強くあらわれた場合は、本剤の使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。
国内臨床試験では、接触性皮膚炎が12例(軽度6例、中等度6例)認められたが、経過観察(本剤の減量なし)、休止または投与中止、あるいは抗アレルギー剤投与等の適切な処置を講ずることにより重症化することなく回復している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表（承認時）

	計
安全性解析対象例数	435
副作用発現症例数(%)	190(43.7)

副作用の種類*		発現例数(%)
神経系障害	錯感覚	1(0.2)
眼障害	眼瞼落屑	1(0.2)
	眼瞼炎	1(0.2)
	眼瞼紅斑	1(0.2)
胃腸障害	口唇炎	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	2(0.5)
	接触性皮膚炎	12(2.8)
	紅斑	1(0.2)
	間擦疹	1(0.2)
	そう痒症	1(0.2)
	脂腺機能亢進	1(0.2)
	皮膚剥脱	81(18.6)
	乾皮症	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎	2(0.5)
	適用部位紅斑	60(13.8)
	適用部位刺激感	61(14.0)
	適用部位疼痛	1(0.2)
	適用部位そう痒感	21(4.8)
	適用部位乾燥	32(7.4)
	適用部位湿疹	1(0.2)
	適用部位蕁麻疹	1(0.2)
	適用部位腫脹	1(0.2)
	適用部位皮膚剥脱	1(0.2)
臨床検査	ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1(0.2)
	血中ビリルビン増加	2(0.5)
	白血球数減少	3(0.7)
	白血球数増加	1(0.2)
	血小板数増加	2(0.5)

＊副作用の種類は、MedDRA/J ver.16.1 の器官別大分類，基本語を用いて表示

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には使用しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意
(1) 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
(2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行は不明である。〕

（解説）
(1) 妊婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦等への使用経験がないため記載した。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
(2) 経皮適用された過酸化ベンゾイルは、そのほとんどが皮膚（表皮及び真皮）を透過する間に安息香酸に代謝される。しかし、代謝物である安息香酸の乳汁中への移行については検討したデータがなく、母乳中への移行については不明である。
授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を使用する場合には、授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

（解説）
12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 12 歳未満の小児に対する使用経験がないため記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1)使用時
1)他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。
2)本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。
(2)使用部位
1)外用としてのみ使用すること。
2)眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。

(解説)
(1)使用時
1)国内臨床試験において、併用薬剤の有無別にみた副作用の発現割合は、併用薬剤ありで 51.3%（141/275 例)、なしでは 30.6%（49/160 例）であり、併用薬剤なしと比較してありで高値が示された。
さらに、国内長期投与試験（M605101-02）では、アダパレン外用剤を 15.6%（36/231 例）の被験者が併用しており、アダパレン外用剤を併用した場合に適用部位刺激感、適用部位紅斑、皮膚剥脱、接触性皮膚炎等がより高い割合で認められた。
以上の結果より、本剤と他の皮膚刺激性を有する外用剤を併用することで、皮膚刺激症状の発現が増す可能性が考えられるため、併用する際には十分に注意すること。

アダパレン外用剤併用有無別副作用（長期投与試験）

		併用あり	併用なし
安全性解析対象集団		36 例	195 例
副作用の種類*		発現割合（例数）	発現割合（例数）
眼障害	眼瞼炎	0	0.5%(1)
	眼瞼紅斑	0	0.5%(1)
	眼瞼落屑	0	0.5%(1)
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎	0	1.0%(2)
	適用部位紅斑	25.0%(9)	11.8%(23)
	適用部位刺激感	30.6%(11)	16.9%(33)
	適用部位そう痒感	5.6%(2)	6.2%(12)
	適用部位乾燥	16.7%(6)	12.3%(24)
	適用部位湿疹	0	0.5%(1)
	適用部位蕁麻疹	0	0.5%(1)
神経系障害	錯感覚	2.8%(1)	0
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	5.6%(2)	0
	接触性皮膚炎	8.3%(3)	2.1%(4)
	紅斑	0	0.5%(1)
	間擦疹	0	0.5%(1)
	脂腺機能亢進	0	0.5%(1)
	皮膚剥脱	22.2%(8)	17.4%(34)
	乾皮症	2.8%(1)	0

＊副作用の種類は、MedDRA/J ver.16.1 の器官別大分類、基本語を用いて表示

2)本剤には漂白作用があるので、髪、衣料等につくと脱色する可能性がある。髪、衣料等には付着しないよう注意すること。
(2)使用部位
1)外用剤の一般的注意事項である。本剤は皮膚外用に対して承認されているため、その他の投与経路では使用しないこと。
2)外用剤の一般的注意事項である。
粘膜や損傷皮膚は、正常皮膚に比べ皮膚刺激を生じやすいため、万一、眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 [30)31)]

1) 中枢神経系に及ぼす影響

評価対象	動物種/系統	性別及び動物数/群	投与方法	投与量 単回投与	特記すべき所見
自発運動量に対する作用	マウス/ ddY	雄、5	強制経口	205、410、820 mg/kg	投与後 1 時間まで 205、410 mg/kg 群で自発運動量の抑制傾向、820 mg/kg 群で自発運動量の抑制。
痙攣に対する作用 （ストリキニーネ誘発痙攣）	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	102、205、410 mg/kg	410 mg/kg 群でストリキニーネ誘発痙攣の開始時間及び致死時間の延長。
痙攣に対する作用 （最大電撃痙攣）	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	205、410、820 mg/kg	影響なし。
チオペンタールナトリウム誘発睡眠に対する作用	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	51、102、205 mg/kg	102 及び 205 mg/kg 群でチオペンタールナトリウム誘発睡眠時間の延長。
正常体温に対する作用	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	102、205、410 mg/kg	205 及び 410 mg/kg 群で投与後 1 時間に体温低下。
鎮痛作用 （酢酸ライジング法）	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	205、410、820 mg/kg	410 及び 820 mg/kg 群で投与後 15～40 分間にわたってライジング数の減少。
鎮痛作用（圧鎮痛作用）	ラット/ Wistar	雄、5	強制経口	205、410、820 mg/kg	影響なし。
自発脳波に対する作用	ウサギ/ New Zealand White	不明	強制経口	100、300、1000 mg/kg	影響なし。

2) 呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響

評価対象	動物種/系統	性別及び動物数/群	投与方法	投与量 単回投与	特記すべき所見
摘出右心房に対する作用	ウサギ/日本白色在来種、摘出右心房	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	影響なし。
摘出大動脈条片に対する作用	ウサギ/日本白色在来種、摘出大動脈条片	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	影響なし。
摘出耳介血管に対する作用	ウサギ/日本白色在来種、摘出耳介血管	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	影響なし。
呼吸、血圧、心拍数及び血流量に対する作用	麻酔イヌ/雑犬	雌雄、例数不明	静脈内	0.3～20 mg/kg	1 mg/kg 以上の群で呼吸数増大、呼吸振幅減少及び最高血圧の低下。 10 mg/kg 以上の群で死亡。これらは懸濁液として静脈内投与した過酸化ベンゾイル粒子が毛細血管を閉塞したことに起因するものであり、過酸化ベンゾイルの薬理学的な作用ではないと考えられた。
血圧、心拍数及び心電図に対する作用	無麻酔・無拘束イヌ/ビーグル	雄、4	強制経口	100、300、1000 mg/kg	影響なし。

3)自律神経系、消化器系及び体性神経系に及ぼす影響

評価対象	動物種/系統	性別及び動物数/群	投与方法	投与量単回投与	特記すべき所見
自律神経系に及ぼす影響					
摘出平滑筋に対する作用	モルモット/Hartley、摘出回腸	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	1000 μg/mL でアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応の抑制傾向、塩化バリウムによる収縮反応に対して影響なし。
	モルモット/Hartley、摘出気管	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	100 μg/mL でわずかな収縮作用。アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応に対して影響なし。
	モルモット/Hartley、摘出輸精管	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	ノルエピネフリンによる収縮反応に対して影響なし。
	ウサギ/日本白色在来種、摘出十二指腸	雄、例数不明	*in vitro*	1～1000 μg/mL	100 μg/mL で収縮振幅の増大傾向、1000 μg/mL で一過性の収縮振幅の増大後に振幅の減少。
	ラット/Wistar、摘出子宮	雌、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	1000 μg/mL で妊娠及び非妊娠子宮ともにわずかな自発運動の抑制。
消化器系に及ぼす影響					
腸管輸送能に対する作用	マウス/ ddY	雄、10	強制経口	102、205、410 mg/kg	410 mg/kg 群で軽度の腸管輸送能促進作用。
体性神経系に及ぼす影響					
神経筋接合部に対する作用	マウス/ ddY、摘出横隔膜	雄、例数不明	*in vitro*	10～1000 μg/mL	1000 μg/mL で電気刺激による横隔膜筋収縮高の不可逆的な抑制。筋直接刺激による収縮に対して影響なし。
角膜表面麻酔作用	モルモット/Hartley	雄、3	点眼	1、3、10%溶液を 50 μL	影響なし。

(4)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[32)]

マウス及びラットを用いて、経皮及び経口投与による単回投与毒性試験が実施された。

経皮投与では、ラットに 250 mg/kg の過酸化ベンゾイル(5%過酸化ベンゾイルゲルとして 5000 mg/kg)を健常及び損傷皮膚に 24 時間閉塞投与したが、死亡例は認められなかった。概略の致死量は、雌雄ともに 250 mg/kg を上回る量であった。

経口投与では、マウス及びラットに 250 mg/kg の過酸化ベンゾイルを投与したが、いずれも死亡例は認められなかった。概略の致死量は、マウス及びラットの雌雄ともに 250 mg/kg を上回る量であった。

単回投与毒性試験

動物種/ 系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス/ Crl:CD-1(ICR)	強制経口（ゲル剤）	0（プラセボ） 250	雄、5 雌、5	250 250	>250 >250	250mg/kg群の雌1例で体重減少が認められた。
ラット/ Crl:CD(SD)	経皮（ゲル剤）	0（プラセボ） 250	健常皮膚群 雄、2 雌、3 損傷皮膚群 雄、3 雌、2	 250 250 250 250	 >250 >250 >250 >250	250mg/kg群の雄で投与部位皮膚に一過性の紅斑が認められたが、対照群の雌雄でも同程度の紅斑が同頻度に認められた。 250mg/kg群の雄1例で頸部リンパ節の肥大が認められた。
ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口（ゲル剤）	0（プラセボ） 250	雄、5 雌、5	250 250	>250 >250	特になし。

(2) 反復投与毒性試験 [33)34)]

ラット及びウサギを用いた経皮投与による 35 日間反復投与毒性試験及びラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の成績に基づいて、過酸化ベンゾイルの毒性影響を評価した。

＜経皮投与＞

ラット及びウサギの健常皮膚に過酸化ベンゾイルの 25、75、250 mg/kg/day（5%過酸化ベンゾイルゲルとして 500、1500 及び 5000 mg/kg/day）を 35 日間反復投与した。ラット及びウサギともに、過酸化ベンゾイル各群の投与部位皮膚に紅斑、浮腫及び落屑が、病理組織学的には表皮の肥厚、角化亢進、慢性皮膚炎などの刺激性が認められたが、投与部位皮膚の所見以外に変化は認められなかった。以上のことから、全身性の無毒性量はラット及びウサギの雌雄ともに 250 mg/kg/day を上回り、投与部位局所の無毒性量はラット及びウサギの雌雄ともに 25 mg/kg/day 未満と判断された。

＜経口投与＞

ラットに過酸化ベンゾイルの 250、500、1000 mg/kg/day を雄に 29 日間、雌に 41～51 日間反復投与した。1000 mg/kg 群は、投与期間終了後に 14 日間休薬し、回復性を検討した。過酸化ベンゾイル投与の影響として、1000 mg/kg 群の雄において、精巣で精子細胞の変性（アポトーシス、細胞腫大、多核巨細胞）、精巣上体で成熟した精子数の減少及び精子の変性（未成熟な精子や形態異常の精子）が認められ、1000 mg/kg 群の雌においては、子宮の内腔上皮の空胞化が認められた。これらの変化は休薬による回復性が認められた。以上のことから、全身性の無毒性量は、雌雄ともに 500mg/kg/day と判断された。

過酸化ベンゾイルは体内ではすべてが安息香酸に変換され、未変化体として存在しないことから、過酸化ベンゾイルの長期投与毒性については、安息香酸ナトリウムのイヌを用いた長期混餌投与毒性試験の成績から考察した。上記試験では、203 日間の投与期間に 0.1 g/animal/day から 7.0g/animal/day まで漸増投与しても間代性痙攣発作を特徴とする安息香酸中毒は発現しなかった。休薬期間後の更なる反復投与で初めて安息香酸中毒が発現し、最小中毒量は 860 mg/kg/day と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験 [34)]

ラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の成績に基づいて、過酸化ベンゾイルの「受胎能及び着床までの初期胚発生」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能」に関する影響を評価した。ラットに過酸化ベンゾイルの 250、500、1000 mg/kg/day を雄に 29 日間（交配前 2 週間から交配終了日まで）、雌に 41～51 日間（交配前 2 週間から妊娠期間を通して授乳 3 日目まで）反復経口投与した。1000 mg/kg 群は、投与期間終了後に 14 日間休薬し、回復性を検討した。過酸化ベンゾイル投与の影響として、親動物では 1000 mg/kg 群の雄において、精巣で精子細胞の変性（アポトーシス、細胞腫大、多核巨細胞）、精巣上体で成熟した精子数の減少及び精子の変性（未成熟な精子や形態異常の精子）が認められ、1000 mg/kg 群の雌においては、子宮の内腔上皮の空胞化が認められた。これらの変化は休薬による回復性が認められた。また、出生児では、1000 mg/kg 群で出生児体重の減少（生後 3 日）及び軽度異常児発生率の増加が認められた。

以上のことから、ラットにおける過酸化ベンゾイルの親動物の一般毒性学的及び生殖能に対する無毒性量、並びに出生前及び出生後の発生に対する無毒性量はともに 500 mg/kg/day と判断された。過酸化ベンゾイルの催奇形性については、安息香酸ナトリウムの成績から考察した。ラットを用いた安息香酸ナトリウムの混餌投与による試験では、安息香酸ナトリウムとして 700、1310 mg/kg に相当する用量において、催奇形性は認められなかった。また、マウス、ラット、ハムスター及びウサギを用いた安息香酸ナトリウムの強制経口投与による試験では、それぞれの最大投与量である 175、175、300 及び 250 mg/kg の用量において、催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、*in vivo*（マウス））[35]

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果、いずれの試験においても過酸化ベンゾイルは遺伝毒性を示さなかった。

2) がん原性試験[36]

マウス及びラットを用いて、5%過酸化ベンゾイルゲルの経皮及び経口投与によるがん原性試験が実施された。

マウスに 135、750 mg/kg/day の過酸化ベンゾイルを最大 104 週間反復経皮投与したが、いずれの群においても過酸化ベンゾイル投与による腫瘍の増加は認められなかった。また、ラットに 45、150 mg/kg/day の過酸化ベンゾイルを最大 97 週間反復経口投与したが、いずれの群においても過酸化ベンゾイル投与による腫瘍の増加は認められなかった。

3) 局所刺激性試験[36]

ウサギを用いて、皮膚一次刺激性試験及び眼粘膜一次刺激性試験が実施された。

5%過酸化ベンゾイルゲルを用いて各試験が実施された結果、皮膚一次刺激性は「ごく弱い刺激物」、眼粘膜一次刺激性は「刺激性なし」と評価された。

4) 皮膚感作性試験[37]

モルモットを用いて、皮膚感作性試験（Modified Buehler test）が実施された。

5%過酸化ベンゾイルゲルを用いて試験が実施された結果、皮膚感作性は陰性と評価された。

5) 光毒性試験[39]

ウサギを用いて、光毒性試験が実施された。

5%過酸化ベンゾイルゲルを用いて試験が実施された結果、光毒性は陰性と評価された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ベピオゲル 2.5%　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：過酸化ベンゾイル　該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2 年

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、25℃以下に保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 凍結を避け、25℃以下に保存すること。

2) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

3) 患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜医薬品リスク管理計画について＞

本剤の医薬品リスク管理計画は下記 URL に公表されている。

PMDA ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

6. 包装

チューブ：15g×10、30g×10

7. 容器の材質

	容器	キャップ
チューブ	ポリエチレン	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：アダパレン、クリンダマイシンリン酸エステル、クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル、アダパレン／過酸化ベンゾイル、ナジフロキサシン、オゼノキサシン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2014 年 12 月 26 日

承認番号：22600AMX01392000

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 2 月 24 日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8 年(2014 年 12 月 26 日～2022 年 12 月 25 日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
124036801	2699712Q1021	622403601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI.文　献

1.引用文献

1) Eady,E.A, et al.: Br. J.Dermatol.,121(1),51(1989)
2) Alba,V. et al.: Int. J.Antimicrob Agents.,33(3),272(2009)
3) Luk,N.M. et al.:J .Eur.Acad .Dermatol. Venereol.,27(1),31(2013)
4) Schafer, F. et al.: Int. J.Dermatol.,52(4),418(2013)
5) Nakase, K. et al.: J.Dermotol.,39(9),794(2012)
6) 社内資料：安定性試験
7) 社内資料：安定性試験（相対比較試験）
8) Martin, B. et al. :Br. J.Dermatol.,139(Suppl.52),8 (1998)
9) Dubina, M.I. et al. :Arch Dermatol.,145(9),1027 (2009)
10)林　伸和ら：日本皮膚科学会雑誌,127(6),1261(2017)
11)川島　眞ら：臨床医薬,30(8),651(2014)
12)川島　眞ら：臨床医薬,30(8),669(2014)
13)藤村昭夫ら：臨床医薬,30(8),639(2014)
14)Sagransky, M. et al.: Expert Opin. Pharmacother.,10(16),2555(2009)
15)Burkhart, C.G. et al.: J. Cutan.Med .Surg.,4(3),138(2000)
16)吉川敏一:フリーラジカル,メディカルレビュー社, 5 (1988)
17)Oh, C.W. et al.: J. Dermatol.,23, 169(1996)
18)Nakatsuji, T. et al.: J.Invest. Dermatol.,129,2480(2009)
19)Decker, L.C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother.,33(3),326(1989)
20)Eady, E.A. et al.: Br. J. Dermatol.,131,331(1994)
21)Fourniat, J. et al.: Int. J. Cosmet. Sci.,11,253(1989)
22)Cove, J.H. et al.: J. Appl. Bacteriol.,54,379(1983)
23)Morsches,B. et al.: Arzneim. -Forsch.(Drug Res.),32(I)(3),298(1982)
24)社内資料：ヒト血漿中代謝安定性（*in vitro*）
25)Bridges, J.W. et al.: Biochem. J.,118,47(1970)
26)社内資料：ヒト皮膚透過性試験（*in vitro*）
27)社内資料：ヒト皮膚組織内での代謝（*in vitro*）
28)Federal Register: March4,75,9767(2010)
29)Guidance for Industry. Topical Acne Drug Products for Over-the-Counter-Human Use-Revision of Labeling and Classification of Benzoyl Peroxide as Safe and Effective: Jun2011
30)杉原邦夫ら：応用薬理,27(5),1005(1984)
31)社内資料：無麻酔イヌを用いた心血管系に及ぼす影響
32)社内資料：マウス及びラット単回投与毒性試験
33)社内資料：ラット及びウサギ反復投与毒性試験
34)Song, S. et al.: J. Toxicol. Pub. Health.,19(2),123(2003)
35)OECD SIDS, benzoyl peroxide (CAS No：94-36-0) ,77 (2002)
36)社内資料：マウス及びラットがん原性試験
37)社内資料：ウサギ局所刺激性試験
38)社内資料：モルモット皮膚感作性試験
39)社内資料：ウサギ光毒性試験

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

本剤は、海外では承認されていない。

過酸化ベンゾイルを含有する尋常性ざ瘡治療外用剤は、欧米をはじめ数十か国で販売されており、主な国はイギリス、フランス、ドイツ、オーストラリア、アメリカである。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし