

尋常性ざ瘡治療剤

* * 2009年9月改訂（第3版）（ ：改訂箇所）

* 2008年10月改訂（第2版）

劇薬

処方せん医薬品^注

* * [規制区分から「指定医薬品」を削除]

ディフェリン[®]ゲル0.1%

Differin[®] Gel 0.1%

（アダパレンゲル）

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

* 使用期限：製造後3年（外箱に表示の期限内に使用すること）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

| | |
|--------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMX01713000 |
| 薬価収載 | 2008年9月 |
| * 販売開始 | 2008年10月 |
| 国際誕生 | 1992年7月 |

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔妊婦、産婦、授乳婦等への使用〕の項参照

【組成・性状】

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | ディフェリンゲル0.1% |
| 成分・含量 （1g中） | アダパレン1mg（0.1%） |
| 添加物 | 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、エドト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム |
| 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。 |

【効能・効果】

尋常性ざ瘡

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。
- (2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。
- (3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

【用法・用量】

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 就寝前に使用すること。
- (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。
- (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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があらわれることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。

- 1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
- (3) 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。

2. 副作用

第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、安全性評価対象例544例中429例（78.9%）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（305例、56.1%）、皮膚不快感（259例、47.6%）、皮膚剥脱（182例、33.5%）、紅斑（119例、21.9%）、そう痒症（72例、13.2%）、湿疹（11例、2.0%）、ざ瘡（7例、1.3%）、接触性皮膚炎（7例、1.3%）、皮膚刺激（6例、1.1%）であった。（承認時）

| | 副作用発現頻度 | | |
|-----------|-------------------------|---|---------------------------------|
| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
| 皮膚及び皮下組織 | 皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症 | 湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、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、そう痒性皮膚炎、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 |
| 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(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加 | |
| その他 | | 血中コレステロール増加 | |

注1：海外での自発報告のため頻度不明

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。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ず、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。]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。

(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。[皮膚外用に用いたとき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。]

4. 小児等への使用

12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

5. 適用上の注意

(1)使用時

他の刺激性のある外用剤(イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬)との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。

(2)使用部位

- 1)本剤は、外用としてのみ使用すること。
- 2)洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。

6. その他の注意

国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。

【薬物動態】

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)¹⁻³⁾。

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⁴⁾。

参考(動物実験)

1. 吸収

ラット⁵⁾及びイヌ⁶⁾に¹⁴C標識体を単回塗布投与時の血中放射能濃度は1ng eq/mL以下であった。正常皮膚群と損傷(擦過)皮膚群のラットで吸収に差は認められなかった。ラット⁷⁾に21日間反復塗布投与時、雄では投与8日目、雌では投与13日目までに定常状態に達した。

2. 分布

ラットに¹⁴C標識体を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に検出された。真皮及び皮下組織への分布は認められなかった⁸⁾。ラットに¹⁴C標識体を単回塗布投与後の組織内放射能濃度は、投与部位皮膚、非投与部位皮膚及び消化管を除き、ほとんどの組織、測定時点において検出限界未満であった⁹⁾。ラットに¹⁴C標識体を21日間反復塗布投与した時、投与部位及び非投与部位の皮膚、消化管並びに副腎(特に皮質部)で雌雄とも

高く、雌では胸腺及び卵巣でも高かった。投与後、大部分の組織では放射能は時間と共に減少したが、胸腺と胸腺における減少は緩徐であった⁹⁾。

3. 代謝

アダパレンは、ラットの皮膚では代謝されなかった⁸⁾。

4. 排泄

動物に¹⁴C標識体の塗布投与後、放射能の大部分が糞中排泄により消失した^{6,10-12)}。ラットにおいて腸肝循環が認められた¹³⁾。

【臨床成績】

1. 臨床効果¹⁴⁾

本邦における、尋常性ざ瘡患者を対象に1日1回就寝前に患部を洗浄後12週間塗布した基剤対照比較試験(ディフェリンゲル0.1%群:100例、基剤群:100例)において、総皮疹数の減少率(中央値)は、基剤群(36.9%)に比較してディフェリンゲル0.1%群(63.2%)で有意に優れていた(p<0.0001)。

2. 皮膚刺激性

(1)単回閉鎖貼布試験¹⁾

健康成人男性を対象とした単回閉鎖貼布試験を実施した結果、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。

(2)21日間繰り返し閉鎖貼布試験¹⁵⁾

健康成人男性を対象とした21日間繰り返し閉鎖貼布試験を実施した結果、本剤は累積刺激性がないことが確認された。

【薬効薬理】

アダパレンは表皮の角化細胞の分化を抑制した¹⁶⁾。

作用機序:アダパレンはレチノイン酸受容体に親和性を有し、遺伝子転写促進化が誘導された¹⁷⁻¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

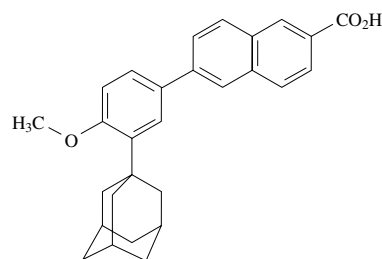
一般名:アダパレン(Adapalene)(JAN)

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

分子式:C₂₈H₂₈O₃

分子量:412.52

構造式:



性状:白色~微黄白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

凍結をさせないこと。

【包装】

ディフェリン®ゲル0.1%:15g×10(ラミネートチューブ)

【 主要文献 】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (単回貼布及び光貼布試験) [200801615]
- 2) 社内資料 (薬物動態及び皮膚安全性試験) [200801616]
- 3) 川島眞, 他: 皮膚の科学, 6, 494, 2007 [200800021]
- 4) 社内資料 (トレンチノインゲル比較試験 (海外))
[200801617]
- 5) 社内資料 (ラット単回塗布による吸収) [200801618]
- 6) 社内資料 (イヌ単回塗布による吸収及び排泄)
[200801619]
- 7) 社内資料 (ラット反復塗布による血漿中濃度)
[200801620]
- 8) 社内資料 (ラット皮膚への分布及び代謝) [200801621]
- 9) 社内資料 (ラット単回及び反復塗布による組織分布)
[200801622]
- 10) 社内資料 (マウス単回塗布による排泄) [200801623]
- 11) 社内資料 (ラット単回塗布による排泄) [200801624]
- 12) 社内資料 (ウサギ反復塗布による排泄) [200801625]
- 13) 社内資料 (ラット腸肝循環) [200801626]
- 14) Kawashima, M., et al. : J. Dermatol. Sci., 49, 241, 2008
[200801457]
- 15) 社内資料 (繰り返し貼布試験) [200801627]
- 16) 社内資料 (表皮トランスグルタミナーゼ発現)
[200801628]
- 17) 社内資料 (細胞核内レチノイン酸受容体結合)
[200801629]
- 18) 社内資料 (RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性)
[200801614]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045
大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話: 0120-956-734
FAX: 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

®: デイフェリンは Galderma SA の登録商標です。

製造販売元



ガルデルマ株式会社

〒162-0812

東京都新宿区西五軒町13番1号

TEL: 03-5229-6955

<http://www.galderma.jp/>

発売



塩野義製薬株式会社

〒541-0045

大阪市中央区道修町3丁目1番8号

