

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（1998年9月）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 0.1%

剤 形	ゲル状軟膏
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬，処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量	1 g 中：アダパレン 1 mg(0.1%)
一 般 名	和 名：アダパレン 洋 名：Adapalene
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：2008年7月16日 薬価基準収載年月日：2008年9月12日 発 売 年 月 日：2008年10月21日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ガルデルマ株式会社 発 売：塩野義製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2009 年 9 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 排泄.....	23
1. 開発の経緯.....	1	7. 透析等による除去率.....	24
2. 製品の特徴及び有用性.....	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
II. 名称に関する項目	2	1. 警告内容とその理由.....	25
1. 販売名.....	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	25
2. 一般名.....	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由..	25
3. 構造式又は示性式.....	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由..	25
4. 分子式及び分子量.....	2	5. 慎重投与と内容とその理由.....	25
5. 化学名（命名法）.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	2	7. 相互作用.....	26
7. CAS登録番号.....	2	8. 副作用.....	27
III. 有効成分に関する項目	3	9. 高齢者への投与.....	32
1. 有効成分の規制区分.....	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	33
2. 物理化学的性質.....	3	11. 小児等への投与.....	33
3. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	33
4. 有効成分の確認試験法.....	4	13. 過量投与.....	34
5. 有効成分の定量法.....	4	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）.....	34
IV. 製剤に関する項目	5	15. その他の注意.....	35
1. 剤形.....	5	16. その他.....	35
2. 製剤の組成.....	5	IX. 非臨床試験に関する項目	36
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	5	1. 安全性薬理.....	36
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	5	2. 毒性.....	37
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	42
6. 溶解後の安定性.....	6	1. 有効期間又は使用期限.....	42
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	2. 貯法・保存条件.....	42
8. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	3. 薬剤取扱い上の注意点.....	42
9. 溶出試験.....	6	4. 承認条件.....	42
10. 生物学的試験法.....	6	5. 包装.....	42
11. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6	6. 同一成分・同効薬.....	42
12. 製剤中の有効成分の定量法.....	6	7. 国際誕生年月日.....	42
13. 力価.....	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	42
14. 容器の材質.....	7	9. 薬価基準収載年月日.....	42
15. 刺激性.....	7	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	42
16. その他.....	7	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容.....	42
V. 治療に関する項目	8	12. 再審査期間.....	43
1. 効能又は効果.....	8	13. 長期投与の可否.....	43
2. 用法及び用量.....	8	14. 薬価基準収載医薬品コード.....	43
3. 臨床成績.....	9	15. 保険給付上の注意.....	43
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XI. 文献	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	14	1. 引用文献.....	44
2. 薬理作用.....	14	2. その他の参考文献.....	46
VII. 薬物動態に関する項目	18	XII. 参考資料	46
1. 血中濃度の推移・測定法.....	18	XIII. 備考	46
2. 薬物速度論的パラメータ.....	19		
3. 吸収.....	19		
4. 分布.....	20		
5. 代謝.....	22		

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す。

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りますが、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します。

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・効果で承認されました。

その後ゲル製剤が 1994 年に欧州で、1996 年に米国で承認され、現在世界 80 ヶ国以上で承認されています。

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ました。

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ました。

2. 製品の特徴及び有用性

- (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す。(上記「開発の経緯」, 14 ページ)
- (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します。(in vitro) (15 ページ)
- (3) 表皮角化細胞の分化を抑制することで、面皰を減少させます。(in vitro, マウス) (16 ~ 17 ページ)
- (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%を示しました。
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%を示しました。(9 ~ 12 ページ)
- (5) 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) が認められました。
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%) でした。(承認時) (27 ~ 28 ページ)

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 0.1%

(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

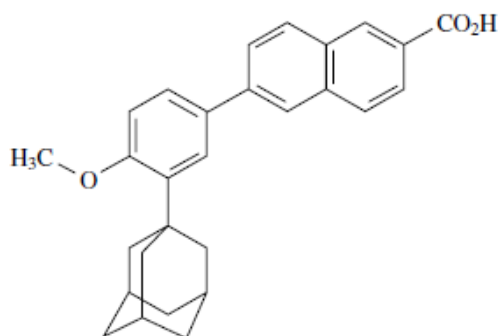
(1) 和名 (命名法)

アダパレン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Adapalene (JAN)

3. 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)

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

7. CAS 登録番号

106685-40-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 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、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、ジエチルエーテル、エタノール（99.5）、2-プロパノールに極めて溶けにくく、メタノール、アセトニトリル、水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。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1 有効成分の安定性

（苛酷試験：1ロット、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績）

試験区分	保存条件	容器	試験期間	結果	
苛酷試験	湿度	二重PE袋 + ファイバードラム	6ヵ月	変化なし	
	加温		50℃	3ヵ月	変化なし
			60℃	2ヵ月	変化なし
	光	蛍光灯+近紫外線ランプ	二重PE袋	120万lx・hr	変化なし
長期保存試験	25℃/60%RH	二重PE袋 +	39ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH	ファイバードラム	6ヵ月	変化なし	

4. 有効成分の確認試験法

- (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

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

下記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	ディフェリングル0.1%
投与経路	経皮
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, エデ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。

(3) 製剤の物性

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(4) 識別コード

該当しない (販売名等をチューブ等, 直接の容器に印刷している。)

(5) 無菌の有無

該当しない

(6) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(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

表IV-2 製剤の安定性

(苛酷試験は1ロット, 長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績)

試験区分		保存条件	容器	試験期間	結果
苛酷試験	冷却/加温	5°C→40°C→5°C 2回繰り返す	ラミネート チューブ	2週間	変化なし
	凍結/解凍	-16°C→25°C→-16°C 2回繰り返す		2週間	変化あり*
	光	キセノンランプ		130万 lx・hr	変化なし
長期保存試験	25°C/60%RH	39ヵ月		変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし	

*: 分散状態の不均一化によると考えられる含量規格逸脱

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質及び不特定不純物

9. 溶出試験

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

13. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

14. 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン

ラミネートチューブ：低密度ポリエチレン，エチレンアクリル酸共重合体，アルミニウム，
高密度ポリエチレン

15. 刺激性

9 ページ「V. 3. (2) 臨床薬理試験：忍容性試験」参照

16. その他

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>

- (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。

（解 説）

- (1)，(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。
- (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必要がある。

2. 用法及び用量

1日1回，洗顔後，患部に適量を塗布する。

（解 説）

用法：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。

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。

<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。

（解 説）

- (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。
- (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。
- (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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果¹⁾

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，ゲル基剤群：100例）において、最終観察日における総皮疹数の減少率（中央値）は、ゲル基剤群（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〔Wilcoxon順位和検定（両側検定）， $p < 0.0001$ 〕。（10ページ「(4)2)比較試験」参照）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回閉鎖貼布試験²⁾

健康成人男性15例にディフェリン®ゲル0.1%，ゲル基剤及び白色ワセリンを約50 μ L（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（GOT）増加及びALT（GPT）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例にディフェリン®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。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

下記「(4)1)無作為化並行用量反応試験」参照

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁴⁾

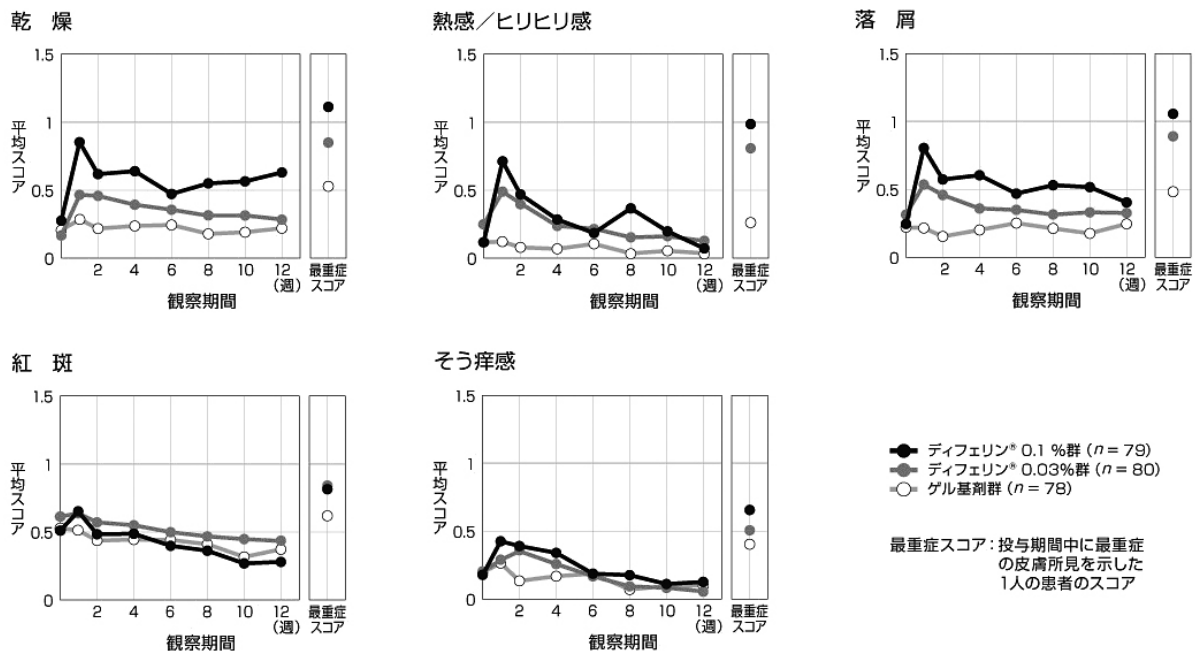
思春期に発症した軽度から中等度*¹の尋常性ざ瘡患者（組み入れ時16歳以上35歳以下）238例を対象に，ディフェリン®ゲル0.1%，0.03%*²及びゲル基剤を1日1回12週間就寝前洗顔後に約1gを顔面全体に塗布した並行群間比較試験（0.1%群80例，0.03%群80例，ゲル基剤群78例）を実施した。

最終観察日における総皮疹数は0.1%群及び0.03%群共にゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ ，0.03%群： $p = 0.002$ ）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%群共にゲル基剤群に比べ有意な減少（0.1%群： $p < 0.001$ ，0.03%群： $p = 0.001$ ）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。ディフェリン®0.1%群及び0.03%群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。



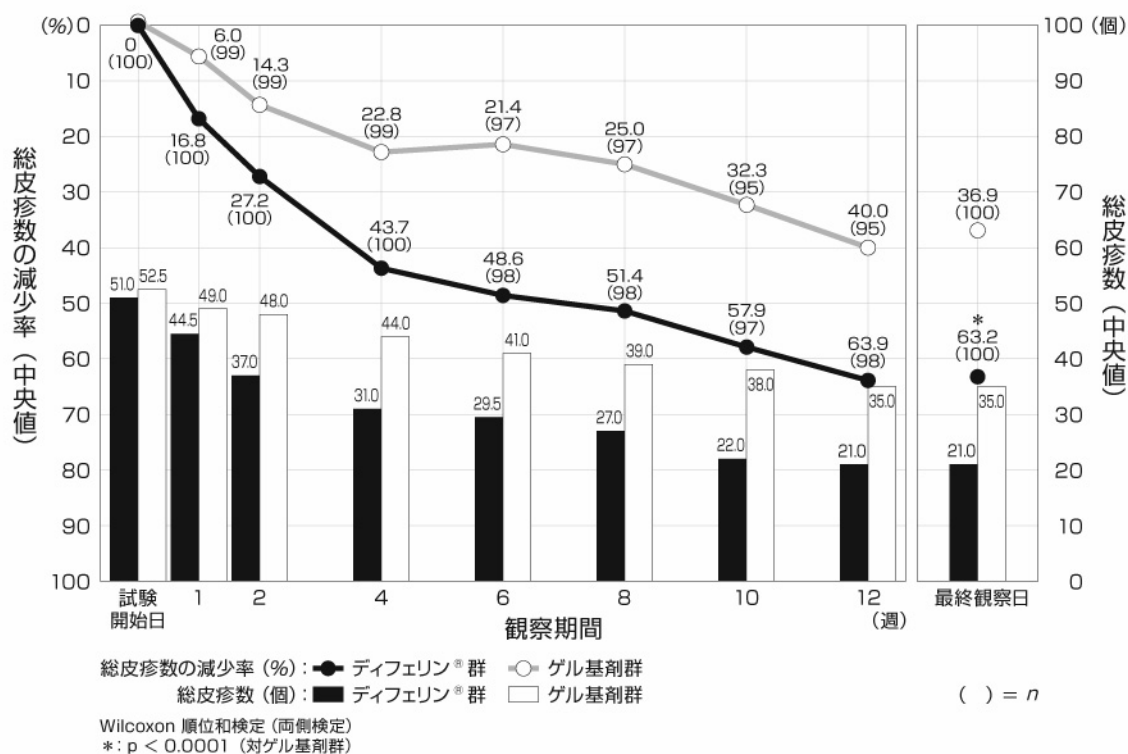
図V-1 皮膚刺激スコアの推移（乾燥，熱感／ヒリヒリ感，落屑，紅斑，そう痒感）

なお、本試験における副作用*3は、0.1%群で79例中2例（2.5%），0.03%群で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。

- *1：W. J. CunliffeらのLeedsグレード1～5
- *2：非売品
- *3：皮膚所見（局所刺激性）に関する有害事象（副作用）を除く

2) 比較試験¹⁾

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）を有する尋常性ざ瘡患者（12歳以上35歳以下）200例を対象に、ディフェリン®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週間塗布した基剤対照比較試験（ディフェリン®ゲル0.1%群100例，ゲル基剤群100例）を実施した結果、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%）に比較してディフェリン®群（63.2%）で有意に優れていた。〔Wilcoxon順位和検定（両側検定）， $p < 0.0001$ 〕



図V-2 総皮疹に対する効果

表V-1 比較試験の成績

評価項目		ディフェリン®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 75 mm 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 100 mm の線分の一方の端を「満足していない (0 mm) 」とし、他方の端を「非常に満足 (100 mm) 」とするもの。

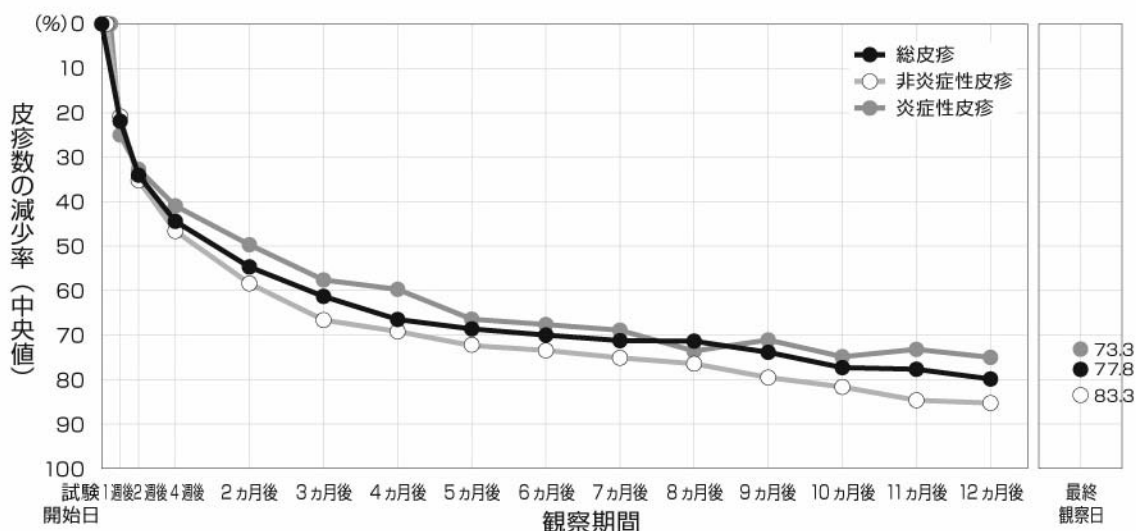
なお、本試験における副作用は、ディフェリン®群で 100 例中 56 例 (56.0%)、ゲル基剤群で 99 例中 8 例 (8.1%) に認められた。ディフェリン®群における副作用は、皮膚乾燥 37 例 (37.0%)、皮膚剥脱 18 例 (18.0%)、皮膚不快感 16 例 (16.0%)、紅斑 8 例 (8.0%)、そう痒症 5 例 (5.0%)、皮膚刺激 4 例 (4.0%) であった。ゲル基剤群における副作用は、皮膚乾燥 8 例 (8.1%)、皮膚剥脱 3 例 (3.0%)、皮膚不快感 1 例 (1.0%)、紅斑 1 例 (1.0%) であった。両群共に発現した副作用はいずれも軽度で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

3) 安全性試験

長期安全性試験⁵⁾

顔面（前額，両頬，頤）に結節／囊肿が2個以下の尋常性ざ瘡患者（12歳以上35歳以下）444例を対象に，ディフェリン®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ヵ月間塗布した多施設共同オープンラベル試験を実施した結果，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。〔29～31ページ「Ⅷ. 8. (2) 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」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週間後	2週間後	4週間後	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

図V-3 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

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

① 市販直後調査

市販直後調査（収集期間：2008年10月21日～2009年4月20日）

32ページ「表Ⅷ-5 副作用収集状況（市販直後調査）」参照

② 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

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

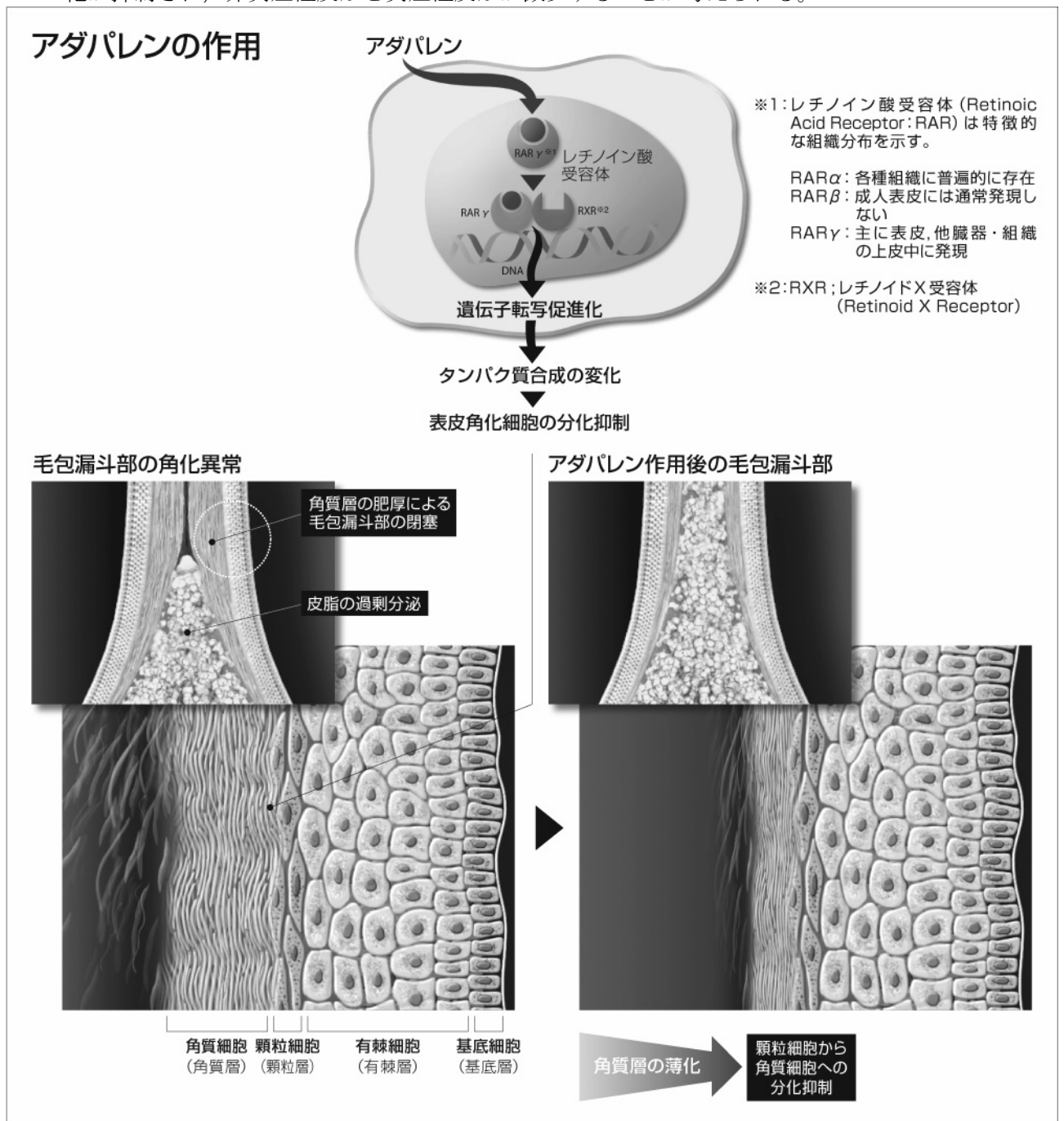
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

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。ディフェリン®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。



図VI-1 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*)⁶⁾

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。

表VI-1 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*)^{7), 8)}

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。

表VI-2 RAR α , RAR β , RAR γ 及び RXR α を介する遺伝子転写促進化活性

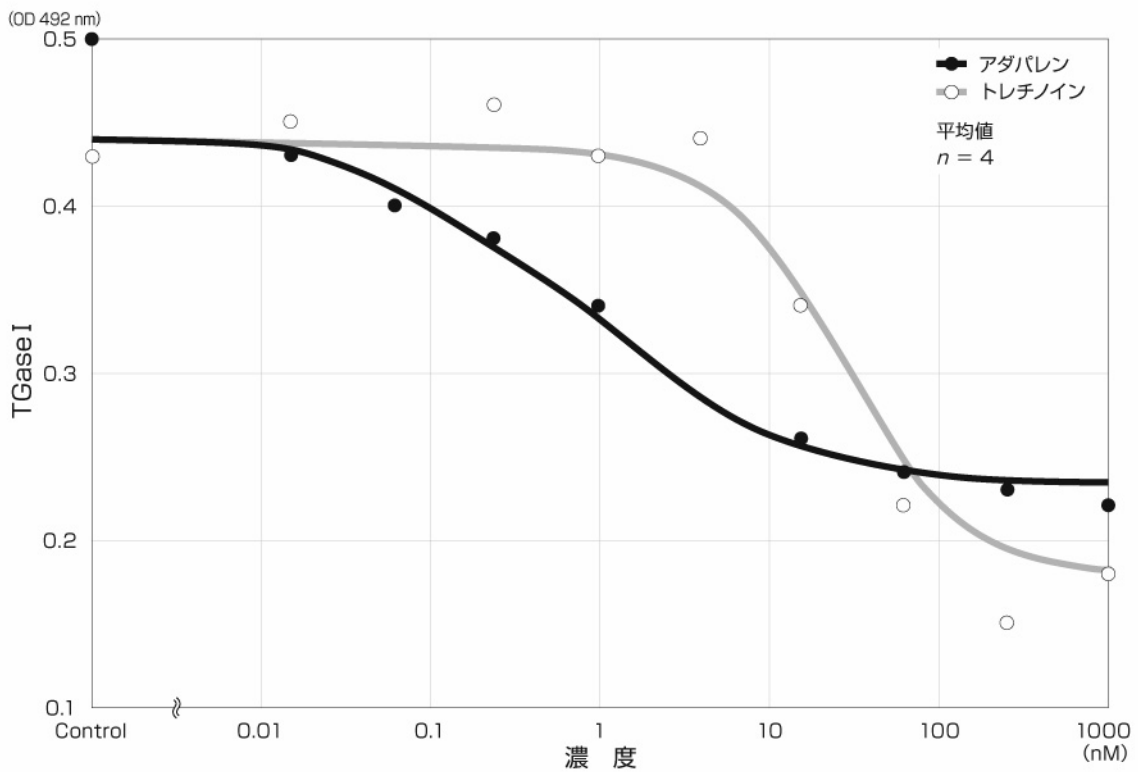
被験物質	AC ₅₀ (nM) *1			
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α
アダパレン	3.0	0.28	0.56	> 1000
トレチノイン*2	0.1	0.18	0.041	> 1000

*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*)⁹⁾

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 0.6 nM)。

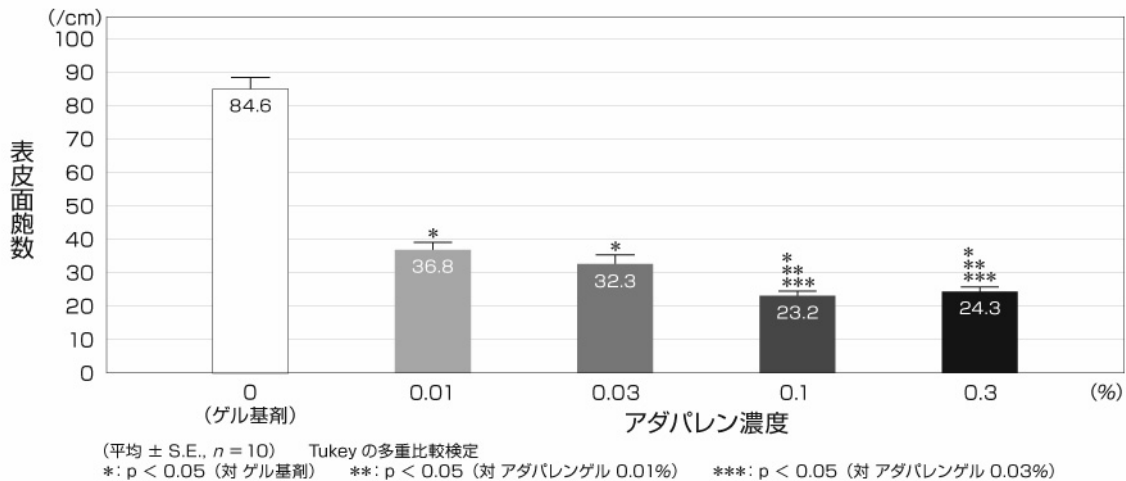


図VI-2 培養正常ヒト表皮角化細胞の TGase I 発現抑制作用

*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

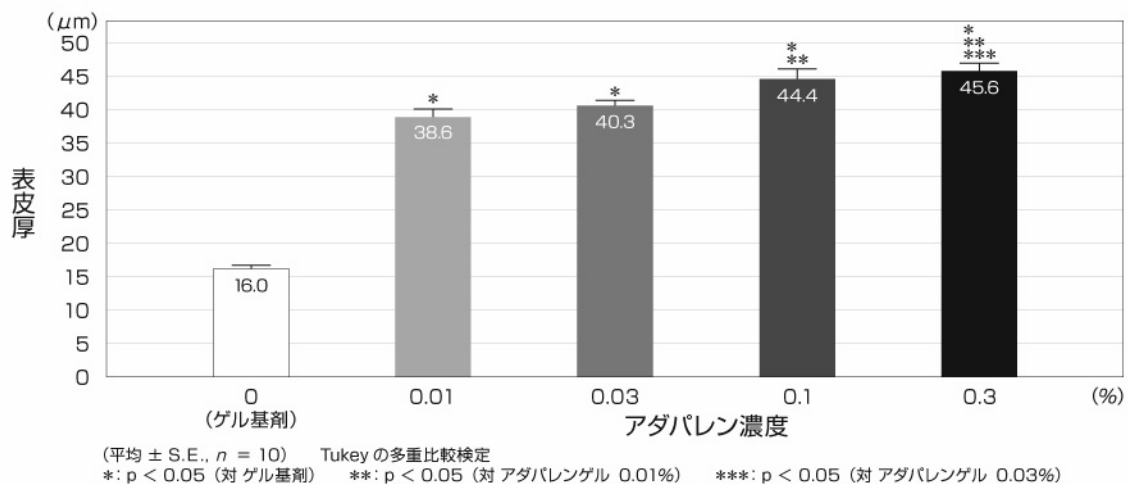
3) 面皰減少作用 (ライノマウス) ¹⁰⁾

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 μL) 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 1 cm 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 $84.6 \pm 3.4 /\text{cm}$ に対して 0.1% では $23.2 \pm 1.2 /\text{cm}$ であり, 減少率は 73% に達した。



図VI-3 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 $16.0 \pm 0.52 \mu\text{m}$ に対して 0.1% では $44.4 \pm 1.47 \mu\text{m}$ であり, 約 2.8 倍に増加した。



図VI-4 ライノマウスにおける面皰減少作用 (表皮厚)

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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

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：0.15 ng/mL）^{2), 4), 11)}

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（< 0.25 ng/mL）のアダパレンが検出された¹²⁾。

1) 単回投与²⁾

健康成人男性 15 例にディフェリン®ゲル 0.1% を Finn Chamber に約 50 μL 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 時間後における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：0.15 ng/mL）

*：承認外用法・用量

2) 連続投与^{4), 11), 12)}

① 健康成人¹¹⁾

健康成人男性 6 例にディフェリン®ゲル 0.1% を 1 g，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：0.15 ng/mL）

② 尋常性ざ瘡患者⁴⁾

尋常性ざ瘡患者 15 例にディフェリン®ゲル 0.1% を約 1 g，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 週間後及び最終観察日（12 週間後又は中止時）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：0.15 ng/mL）

③ 尋常性ざ瘡患者（海外データ）¹²⁾

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：0.15 ng/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 ～ 0.25 ng/mL の間で遊離型のアダパレンを検出した。

*：承認外用法・用量

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率¹³⁾

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)

3. 吸収

吸収部位：皮膚

[参 考]

(1) 単回投与（ラット）¹⁴⁾

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0.10 mg/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1 ng 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計測）

(2) 単回投与（イヌ）¹⁵⁾

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5 mg/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1 ng 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：液体シンチレーション計測, HPLC）

(3) 反復投与（ラット）¹⁶⁾

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0.36 mg/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；3.47 ng/mL（8日目）～4.74 ng/mL（21日目）, 雌；8.84 ng/mL（13日目）～6.70 ng/mL（21日目）〕に達した。（定量法：HPLC）

(4) 腸肝循環 (ラット) ¹⁷⁾

SD系ラット (雄, ドナー; $n = 3$) に ^{14}C -アダパレン 0.5 mg/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計測)

4. 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) ¹⁸⁾

SD系ラット (雄雌各 $n = 3$) に, ^{14}C -アダパレンゲル 0.1%を 0.1 mL/匹 (^{14}C -アダパレンとして 100 μg /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。

表Ⅶ-1 ^{14}C -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* (hr)	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) 胎児への移行性

該当資料なし

[参 考]

1) 単回経口投与 (ラット) ¹⁹⁾

SD系妊娠ラット ($n = 3$, 妊娠 13 日目) に ^{14}C -アダパレン 0.1 mg/kg 又は 1 mg/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, 0.1 mg/kg で 21.65 ng eq/g, 1 mg/kg で 204.40 ng eq/g であり, AUC_{0-72} は 0.1 mg/kg で 230 ng eq \cdot hr/g, 1 mg/kg で 1816 ng eq \cdot hr/g であった。

胎児の平均放射能濃度の最高値は, 0.1 mg/kg で投与 4 時間後に 4.55 ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.23 倍), 1 mg/kg で投与 3 時間後に 33.38 ng 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, 0.1 mg/kg で 0.37 ng eq/g (最高値の 0.08 倍), 1 mg/kg で 2.49 ng 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計測)

2) 反復経口投与（ラット）¹⁹⁾

SD系妊娠ラット ($n = 3$, 妊娠6日目) に ^{14}C -アダパレン 0.1 mg/kg 又は 1 mg/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, 0.1 mg/kg で 24.28 ng eq/g, 1 mg/kg で 225.97 ng eq/g であり, AUC_{0-72} は 0.1 mg/kg で 300 ng eq · hr/g, 1 mg/kg で 2011 ng eq · hr/g であった。

胎児の平均放射能濃度の最高値は, 0.1 mg/kg で最終投与4時間後に 5.51 ng eq/g (母体血漿中放射能濃度の 0.29 倍), 1 mg/kg で最終投与3時間後に 39.64 ng 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, 0.1 mg/kg で 1.02 ng eq/g (最高値の 0.19 倍), 1 mg/kg 投与で 6.04 ng 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計測)

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考]

経口又は静脈内投与（ラット）²⁰⁾

SD系授乳期ラット (雌, $n = 3$, 分娩後14日目) に ^{14}C -アダパレン 15 mg/kg 単回経口投与又は 0.5 mg/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計測)

表VII-2 乳汁中及び血漿中への ^{14}C -アダパレン移行濃度 (授乳ラット)

時間 (hr)	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

n.d. : 検出されず

n.c. : 算出せず

M/P : 乳汁/血漿中の濃度比

(平均, $n = 3$)

(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) ²¹⁾

SD系ラット (雄, $n = 1$) に, ^{14}C -アダパレンゲル 0.1% を 2 mL/kg (^{14}C -アダパレンとして 2 mg/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) ²²⁾

SD系ラット (雄雌各 $n = 3$) に, ^{14}C -アダパレンゲル 0.1% を 0.1 mL/匹 (^{14}C -アダパレンとして 100 μg /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) ²²⁾

SD系ラット (雄雌各 $n = 3$) に, ^{14}C -アダパレンゲル 0.1% を 1 日 1 回 0.1 mL/匹 (^{14}C -アダパレンとして 100 μg /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)

5. 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) ²¹⁾

SD系ラット (雄, $n = 1$) に, ^{14}C -アダパレンゲル 0.1% を 2 mL/kg (^{14}C -アダパレンとして 2 mg/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 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

[参 考]

薬物代謝酵素 (ラット) ²³⁾

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

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²⁴⁾、ラット²⁵⁾、ウサギ²⁶⁾、イヌ¹⁵⁾）、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

(3) 排泄速度

該当資料なし

[参 考]

1) 単回塗布投与（マウス）²⁴⁾

CD1系マウス（雄、 $n = 5$ ）を皮膚保護群、皮膚非保護群に分け、¹⁴C-アダパレンゲル 0.1% 2 mL/kg（¹⁴C-アダパレンとして 2 mg/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計測）

2) 単回塗布投与（ラット）²⁵⁾

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 0.12 mg/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計測）

3) 反復塗布投与（ウサギ）²⁶⁾

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% 2 mL/kg（アダパレンとして 6 mg/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 240 µg/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計測）

4) 単回塗布投与（イヌ）¹⁵⁾

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 5 mg/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計測)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解説）

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

（「10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

（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）において高用量曝露による催奇形作用が報告されている。（33 ページ「10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

8 ページ「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

8 ページ「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

添付文書に記載なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

（解説）

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。

(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。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験において、本剤使用中に皮膚刺激感の発現した症例が報告されているため、本剤の使用にあたっては、事前に、患者に対して指導を行うこと。

3) : 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⁾。（9 ページ「V. 3. (2) 臨床薬理試験：忍容性試験」参照）

(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。

(解 説)

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（28 ページ「VIII. 8. (2) 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」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。

（10 ページ「V. 3. (4) 1) 無作為化並行用量反応試験 図 V-1 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）」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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌に関する情報は、現在のところ得られていない。

(2) 併用注意とその理由

併用注意に関する情報は、現在のところ得られていない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

1) 重大な副作用と初期症状

添付文書に記載なし

2) その他の副作用

	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

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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^{1), 5)}

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）

表Ⅷ-1 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	%	発現例数	%	発現例数	%
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
そう痒性皮膚疹	—	—	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 (2005年9月版) 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⁵⁾

① 重症度別副作用の発現状況⁵⁾

第Ⅲ相長期安全性試験における副作用は 444 例中 373 例（84.0%）に認められた。

表Ⅷ-2 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 (%)	
	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)	-
そう痒性皮疹	-	-	-	-	-	-	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 (2005年9月版) で集計

② 第1期月別副作用の発現状況⁵⁾

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。

表Ⅷ-3 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 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
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 (2005年9月版) で集計

③ 第1期（1ヵ月目：1～30日）週別副作用の発現状況⁵⁾

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。

表Ⅷ-4 第1期（1ヵ月：1～30日）の週別副作用発現率

		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 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
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 (2005年9月版) で集計

3) 市販直後調査

調査期間：2008年10月21日～2009年4月20日

表Ⅷ-5 副作用収集状況（市販直後調査）※

	収集数	重篤
副作用例数	133	1
副作用件数	199	3

器官別大分類 副作用名	収集数		重篤	
	例数	件数	例数	件数
皮膚及び皮下組織障害	133		1	
紅斑		47		1
皮膚乾燥		32		0
皮膚刺激		26		0
皮膚不快感		24		0
皮膚剥脱		20		1
接触性皮膚炎		14		0
そう痒症		14		0
ざ瘡		9		0
顔面腫脹		3		1
* 皮膚びらん		2		0
* 色素沈着障害		2		0
水疱		1		0
* アトピー性皮膚炎		1		0
湿疹		1		0
皮膚疼痛		1		0
丘疹		1		0
* 皮膚変色		1		0

器官別大分類（網掛部分）の数字は症例数を，副作用名の数字は発現件数を表示。

* 「使用上の注意」から予測できない副作用。因果関係が不明のものも副作用として集計。

追跡調査等により，重篤性，因果関係，副作用症状名等が変更となる場合もある。

※：ガルデルマ株式会社及び塩野義製薬株式会社の両社で収集した副作用の合算

(3) 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

(4) 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）】

- | |
|-------------------------|
| 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
|-------------------------|

9. 高齢者への投与

添付文書に記載なし

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。〕

(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，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。また，予想される治療期間中に妊娠を希望している婦人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。

また，授乳中の婦人には使用しないことが望ましく，やむを得ず使用する場合には授乳を避け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 2200 万人の患者にアダパレン（0.1%製剤：約 2189 万人，0.3%製剤*：約 11 万人）が使用され，妊娠例が 175 例報告されている（2007 年 9 月 28 日現在）。このうち，妊娠結果の判明（追跡不能及び妊娠継続中を除く）している症例は，0.1%製剤で 97 例であり，そのうち，先天奇形（片側性腎無形成，無眼球症及び視神経交叉欠損，Aarskog 症候群，多発性奇形）が 5 例報告されているが，いずれも本剤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ない。また，0.3%製剤*で妊娠結果の判明している症例は 6 例であるが，先天奇形等の報告はない。

*：本邦未発売

11. 小児等への投与

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）。

(解説)

国内の承認時までの臨床試験において，12 歳未満の小児に対する本剤の使用経験はなく，安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

重要な基本的注意

- (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。

(解説)

26 ページ「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 (2)」参照

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。

(解説)

33 ページ「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

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鹼や洗剤、乾燥作用が強い石鹼や化粧品、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。

(解説)

- (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（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鹼や洗剤、乾燥作用が強い石鹼や化粧品、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)と本剤を併用することにより、皮膚刺激感が増すおそれがあるため、本剤とこれらの外用剤を併用する際には、十分に注意すること。

(2)：本剤は皮膚外用のみに対して承認されているため、外用としてのみ使用すること。洗顔後、水分を拭取り、本剤を塗布すること。

15. 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。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験において、36歳以上の患者に対する本剤の使用経験がない。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 安全性薬理^{27～39)}

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。

表Ⅸ-1 安全性薬理試験一覧表

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	27
	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	28
	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	29
	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	30
	痙攣増強作用	マウス (CD1) 雄 (n = 10)	経口	10, 30, 100	作用なし	31
	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	32
	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	33
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程度短縮 (約 21 ~ 32%) 及び最大脱分極速度のわずかな低下 (約 9%)	34
	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 (プレチスモグラフィ法)	モルモット (Hartley) 雄 (n = 8)	経口	1, 10, 100	影響なし	35
	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 (ビーグル) 雄 (n = 1) 及び 雌 (n = 4)	十二指腸内	100	影響なし	36
自律神経系及び平滑筋に対する作用	a) 摘出回腸に及ぼす影響 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	37
	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 (炭末法)	マウス (CD1) 雄 (n = 10)	経口	10, 30, 100	影響なし	38
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿量, 総タンパク質排泄, クレアチニン排泄, 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	39

*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°C, 100 mg/kg で平均 0.36 ~ 1.01°C 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 (50 mg/kg) では, 経口投与 2 ~ 5 時間後に平均 0.73 ~ 1.53°C 低下。いずれも投与 7 時間後には回復した。

*2: 組織標本数/群

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{40～44)}

表Ⅹ-2 単回投与毒性試験 (マウス, ラット, イヌ)

動物種 (系統)	性	<i>n</i>	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	40
	雌	5		雌 : ≥ 5000	
ラット (SD)	雄	5	塗布	雄 : ≥ 6	41
	雌	5		雌 : ≥ 6	
	雄	5	経口	雄 : ≥ 5000	42
	雌	5		雌 : ≥ 5000	
イヌ (ビーグル)	雄	1	塗布	雄 : ≥ 6	43
	雌	1		雌 : ≥ 6	
	雄	1	経口 (カプセル)	雄 : ≥ 2000	44
	雌	1		雌 : ≥ 2000	

(2) 反復投与毒性試験

1) 塗布投与 45 ~ 50)

表IX-3 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	投与 期間	無毒性量	主な特記所見	引用 文献
ラット (SD)	雄	10	塗布	0.03, 0.1, 0.3%ゲル (開放塗布) 0.6, 2, 6 mg/kg/日	4 週間	局所的無毒性濃度： 0.3%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	主として 0.1%以上：表 皮肥厚 すべての用量：Al-P の わずかな増加, Alb 及び TP のわずかな減少	45
	雌	10						
イヌ (ビーグル)	雄	3	塗布	0.03, 0.1, 0.3%ゲル (半閉塞塗布) 0.6, 2, 6 mg/kg/日	4 週間	局所的無毒性濃度： 0.3%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	0.03%以上：痂皮, 紅斑, 表皮肥厚 全身的影響なし	46
	雌	3						
マウス (CD1)	雄	5	塗布	0.03, 0.1, 0.3%ゲル (開放塗布) 0.6, 2, 6 mg/kg/日	13 週間	局所的無毒性濃度： 0.3%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	0.03%以上：紅斑, 落屑 0.3%：表皮肥厚 (有棘 層肥厚) 2 mg/kg/日以上：脾臓重 量の増加傾向 6 mg/kg/日：WBC のわ ずかな増加, Chol 及び Na の減少	47
	雌	5						
イヌ (ビーグル)	雄	4	塗布	0.1, 0.3%ゲル (半閉塞塗布) 2, 6 mg/kg/日	26 週間	局所的無毒性濃度： 0.1%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	0.1%以上：紅斑, 落屑, 表皮肥厚 0.3% (雌)：皮膚潰瘍 形成と限局性表皮壊死 (1 匹) 6 mg/kg/日 (雌)：体重 及び摂餌量のわずかな 減少	48
	雌	4						
ラット (SD)	雄	0.03%, 0.1%ゲル 20	塗布	0.03, 0.1, 0.3%ゲル (開放塗布) 0.6, 2, 6 mg/kg/日	26週間 + 回復 8 週間	局所的無毒性濃度： 0.3%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	0.03%以上：痂皮, 紅斑, 落屑 (回復性) 0.6 mg/kg/日以上：Ca の減少 (回復性) 2 mg/kg/日：Alb 及び TP の減少, TG 及び Glc の増加 (回復性) 2 mg/kg/日以上：RBC の減少, APTT の延長 (回復性) 6 mg/kg/日：Al-P 及び Chol の減少 (回復性)	49
		0.3%ゲル 20 (+回復：10)						
	雌	0.03%, 0.1%ゲル 20						
		0.3%ゲル 20 (+回復：10)						
ウサギ (ニュージ ーランド白 色種)	雄	15	塗布	0.03, 0.1, 0.3%ゲル (開放塗布) 0.6, 2, 6 mg/kg/日	26週間 + 回復 8 週間	局所的無毒性濃度： 0.3%ゲル 全身的無毒性量： 6 mg/kg/日	基剤対照群を含むすべ での用量 (濃度)：皮膚 刺激性及び中等度の表 皮肥厚 2 mg/kg/日以上：RBC の減少	50
	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, Al-P：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
(回復性)：回復性あり

2) 経口投与 51 ~ 59)

表区-4 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	17 mg/kg/日: 体重減少, RBC減少, Alb減少, Al-P増加, Glc増加, 髄外造血 50 mg/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 150 mg/kg/日: Chol減少	51
	雌	10						
イヌ (ビーグル)	雄	2	経口 (カプセル)	10, 30, 100	4週間	10	10 mg/kg/日: RBC減少, 腎病変の傾向 30 mg/kg/日: 体重増加抑制, 尿素増加, 腎病変 100 mg/kg/日: Ca増加, 大腿骨における骨膜の細胞充実性増加及び破骨細胞活性増加並びに頭蓋骨の菲薄化	52
	雌	2						
イヌ (ビーグル)	雄	3	経口 (カプセル)	2, 8, 32	4週間	8	8 mg/kg/日: Alb減少 32 mg/kg/日: 体重増加抑制及び摂餌量減少, Al-P, AST(GOT)及びALT(GPT)増加, 腎臓重量増加, 腎病変, 胸骨骨膜の細胞充実性増加	53
	雌	3						
ラット (SD)	雄	15	経口 (混餌)	5, 10, 20	13週間	< 5	5 mg/kg/日: RBC減少, Alb減少, TP減少, TG増加, Al-P増加, 電解質濃度増加, 副腎及び下垂体重量増加, 四肢骨における骨芽細胞活性及び破骨細胞活性の増加 10 mg/kg/日: 肝臓重量増加	54
	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	0.15 mg/kg/日: RBC及びAlbの減少傾向(回復性) 0.5 mg/kg/日: TG増加, Al-P増加	55
	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	1.5 mg/kg/日: 体重及び摂餌量のわずかな増加, コルチコステロン減少 15 mg/kg/日: RBC減少, Al-P増加, Glc増加, Chol減少, 骨髄における骨髄系細胞減少	56
	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	1 mg/kg/日: 消瘦(回復性), 頭蓋骨の菲薄化とその後の髄膜の炎症 4.5 mg/kg/日: 体重増加抑制(回復性), Alb減少(回復性), Ca減少(回復性), Cr減少(回復性), 胸骨骨髄の細胞充実性増加 20 mg/kg/日: 血小板数増加(回復性), Al-P増加(回復性), AST(GOT)増加(回復性), リン減少(回復性), 肝臓及び腎臓重量増加(回復性)	57
	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	58
	雌	4						
ラット (SD)	雄	20	経口 (混餌)	0.15, 0.5, 1.5	78週間	0.15	0.15 mg/kg/日: TP減少, Glc増加 0.5 mg/kg/日: Alb減少, TG増加 1.5 mg/kg/日: RBC減少, Al-P増加, AST(GOT)減少, 肝臓, 腎臓及び副腎重量増加, 雄動物における褐色細胞腫の頻度増加	59
	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, Al-P: 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, Cr: クレアチニン
(回復性): 回復性あり

(3) 生殖発生毒性試験 (60 ~ 67)

表区-5 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	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 mg/kg/日	雄: 交配前 15 日間 雌: 交配前 15 日間から分娩後 4 日まで	F ₀ (一般毒性) : 5 F ₀ (生殖機能) : 5 F ₁ (胎児発生) : 5	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 影響なし	60
	雌	6						
ラット (SD)	雄	26	経口	1.5, 5, 20 mg/kg/日	雄: 交配前 71 日間から雌の出産まで 雌 (半数): 交配前 15 日間から妊娠 20 日まで 雌 (半数): 交配前 15 日間, 妊娠期間及び授乳期間	F ₀ (一般毒性) : 20 F ₀ (生殖機能) : 20 F ₁ (胎児発生) : 20 F ₁ (分娩後の発達) : 20 F ₂ (胎児発生) : 20 F ₂ (分娩後の発達) : 20	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 5 mg/kg/日: 骨格所見 [頸部又は腰部過剰肋骨 (1.5 mg/kg/日: 傾向あり)] 20 mg/kg/日: 恥骨不完全骨化 F ₁ (分娩後の発達) 影響なし F ₂ (胎児発生) 影響なし F ₂ (分娩後の発達) 影響なし	61
	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	0.03, 0.1, 0.3% ゲル [半閉塞塗布] 0.6, 2, 6 mg/kg/日	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで	F ₀ (一般毒性) : 6 F ₀ (生殖機能) : 6 F ₁ (胎児発生) : 2	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 6 mg/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]	62
ウサギ (ニュージランド白色種)	妊娠雌	14 ~ 16	塗布	0.03, 0.1, 0.3% ゲル [開放塗布] 0.6, 2, 6 mg/kg/日	妊娠 6 日から妊娠 19 日まで	F ₀ (一般毒性) : 6 F ₀ (生殖機能) : 6 F ₁ (胎児発生) : 2	F ₀ (一般毒性) 全身的影響なし 0.6 mg/kg/日: 投与部位の皮膚刺激性 F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 6 mg/kg/日: 骨格所見 (腰部過剰肋骨, 仙椎前椎骨数 27 及び頭頂間骨異常)	63
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 mg/kg/日 (投与期間後半の用量はそれぞれ 3.3, 16.7, 40 mg/kg/日)	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで	F ₀ (一般毒性) : 60 ~ 40 F ₀ (生殖機能) : 60 ~ 40 F ₁ (胎児発生) : 5 ~ 3.3	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (胎児発生) 5 ~ 3.3 mg/kg/日: 骨格所見 (頸肋, 腰部過剰肋骨, 骨化遅延等) 25 ~ 16.7 mg/kg/日: 奇形	64
ウサギ (ニュージランド白色種)	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	F ₀ (一般毒性) : 60 F ₀ (生殖機能) : 5 F ₁ (胎児発生) : 5	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 25 mg/kg/日: 着床後胚損失 F ₁ (胎児発生) 25 mg/kg/日: 奇形	65
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	F ₀ (一般毒性) : 15 F ₀ (生殖機能) : 15 F ₁ (成長及び発達) : 15	F ₀ (一般毒性) 影響なし F ₀ (生殖機能) 影響なし F ₁ (成長及び発達) 影響なし	66
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	F ₀ (一般毒性) : 1.5 F ₀ (生殖機能) : 15 F ₁ (成長・発達, 交配成績及び受胎能) : 15	F ₀ (一般毒性) 15 mg/kg/日: F ₀ 母動物の一般状態悪化, 全出生児死亡 F ₀ (生殖機能) 薬物投与に関連する影響なし F ₁ (成長・発達, 交配成績及び受胎能) 影響なし	67

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, マウス) 68 ~ 71)

細菌を用いた復帰突然変異試験 68), CHO 細胞染色体異常試験 69), マウスリンフォーマ TK 試験 70), マウス小核試験 (アダパレン 6000 mg/kg 単回経口投与) 71)いずれにおいてもアダパレンは陰性であった。

2) がん原性試験 (マウス, ラット) 72), 73)

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 6 mg/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 72)。

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 1.5 mg/kg/日] 混餌投与によるがん原性試験では, 1.5 mg/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 73)。

3) 局所刺激性試験 (ウサギ) 74 ~ 76)

① 皮膚一次刺激性試験 74)

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 0.5 mL) を 24 時間, 半閉塞的に塗布したとき, 皮膚刺激性は認められなかった。

② 皮膚累積刺激性試験 75)

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% (各 0.1 mL) 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 76)

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% (0.1 mL) 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。

4) その他の毒性試験 (マウス, ラット, モルモット) 77 ~ 80)

① 抗原性試験 77), 78)

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 77), 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 78)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 79)

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, 皮膚感作性は認められなかった。(0.0075% 及び 0.05% は 1% エタノール希釈液)

③ 光毒性及び光アレルギー性試験 80)

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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

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）
（6 ページ「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」参照）

2. 貯法・保存条件

室温保存（下記「3. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意—医師等の処方せんにより使用すること
凍結をさせないこと。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ディフェリン®ゲル 0.1%：15 g × 10（ラミネートチューブ）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬（外用）：なし

7. 国際誕生年月日

1992 年 7 月 3 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	2008 年 7 月 16 日
承認番号	22000AMX01713000

9. 薬価基準収載年月日

2008 年 9 月 12 日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

12. 再審査期間

再審査期間：2008年7月16日～2016年7月15日

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 薬価基準収載医薬品コード

2699711Q1027

15. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) Kawashima, M., et al. : J. Dermatol. Sci., 49, 241, 2008 [200801457]
- 2) 社内資料 (単回貼布及び光貼布試験) [200801615]
- 3) 社内資料 (繰り返し貼布試験) [200801627]
- 4) 川島眞, 他 : 皮膚の科学, 6, 494, 2007 [200800021]
- 5) 川島眞, 他 : 皮膚の科学, 6, 504, 2007 [200800022]
- 6) 社内資料 (細胞核内レチノイン酸受容体結合) [200801629]
- 7) 社内資料 (RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性) [200801614]
- 8) 社内資料 (RXR α 遺伝子転写促進化活性) [200801654]
- 9) 社内資料 (表皮トランスグルタミナーゼ発現) [200801628]
- 10) 社内資料 (ライノマウスにおける面皰減少作用) [200801667]
- 11) 社内資料 (薬物動態及び皮膚安全性試験) [200801616]
- 12) 社内資料 (トレチノインゲル比較試験 (海外)) [200801617]
- 13) 社内資料 (ヒト血漿タンパク結合及び赤血球分布) [200801978]
- 14) 社内資料 (ラット単回塗布による吸収) [200801618]
- 15) 社内資料 (イヌ単回塗布による吸収及び排泄) [200801619]
- 16) 社内資料 (ラット反復塗布による血漿中濃度) [200801620]
- 17) 社内資料 (ラット腸肝循環) [200801626]
- 18) 社内資料 (ラット単回及び反復塗布による脳内移行性) [200802052]
- 19) 社内資料 (妊娠ラット経口投与による薬物動態) [200801697]
- 20) 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) [200801696]
- 21) 社内資料 (ラット皮膚への分布及び代謝) [200801621]
- 22) 社内資料 (ラット単回及び反復塗布による組織分布) [200801622]
- 23) 社内資料 (薬物代謝酵素の誘導及び阻害) [200801698]
- 24) 社内資料 (マウス単回塗布による排泄) [200801623]
- 25) 社内資料 (ラット単回塗布による排泄) [200801624]
- 26) 社内資料 (ウサギ反復塗布による排泄) [200801625]
- 27) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス一般症状及び行動)) [200801686]
- 28) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス自発運動量)) [200801688]
- 29) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス麻酔作用)) [200801690]
- 30) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス抗痙攣作用)) [200801687]
- 31) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス痙攣増強作用)) [200801691]
- 32) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス鎮痛作用)) [200801689]
- 33) 社内資料 (安全性薬理試験 (ラット正常体温)) [200801694]
- 34) 社内資料 (安全性薬理試験 (ブタ活動電位)) [200801684]
- 35) 社内資料 (安全性薬理試験 (モルモット呼吸)) [200801692]
- 36) 社内資料 (安全性薬理試験 (イヌ呼吸)) [200801683]

37) 社内資料 (安全性薬理試験 (モルモット摘出回腸))	[200801693]
38) 社内資料 (安全性薬理試験 (マウス胃腸管内輸送能))	[200801685]
39) 社内資料 (安全性薬理試験 (ラット水及び電解質代謝))	[200801695]
40) 社内資料 (マウス単回経口投与毒性試験)	[200801705]
41) 社内資料 (ラット単回塗布投与毒性試験)	[200801656]
42) 社内資料 (ラット単回経口投与毒性試験)	[200801657]
43) 社内資料 (イヌ単回塗布投与毒性試験)	[200801706]
44) 社内資料 (イヌ単回経口投与毒性試験)	[200801707]
45) 社内資料 (ラット 4 週間反復塗布投与毒性試験)	[200801668]
46) 社内資料 (イヌ 4 週間反復塗布投与毒性試験)	[200801708]
47) 社内資料 (マウス 13 週間反復塗布投与毒性試験)	[200801709]
48) 社内資料 (イヌ 26 週間反復塗布投与毒性試験)	[200801710]
49) 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)	[200801676]
50) 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)	[200801711]
51) 社内資料 (ラット 4 週間経口 (強制) 投与毒性試験)	[200801669]
52) 社内資料 (イヌ 4 週間経口 (カプセル) 投与毒性試験 1)	[200801712]
53) 社内資料 (イヌ 4 週間経口 (カプセル) 投与毒性試験 2)	[200801713]
54) 社内資料 (ラット 13 週間経口 (混餌) 投与毒性試験)	[200801714]
55) 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)	[200801674]
56) 社内資料 (ラット 26 週間経口 (強制) 投与毒性試験)	[200801675]
57) 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)	[200801715]
58) 社内資料 (イヌ 26 週間経口 (カプセル) 投与毒性試験)	[200801716]
59) 社内資料 (ラット 78 週間経口 (混餌) 投与毒性試験)	[200801664]
60) 社内資料 (ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 1)	[200801659]
61) 社内資料 (ラット経口投与生殖機能及び受胎能試験 2)	[200801662]
62) 社内資料 (ラット塗布投与胚・胎児発生試験)	[200801655]
63) 社内資料 (ウサギ塗布投与胚・胎児発生試験)	[200801717]
64) 社内資料 (ラット経口投与胚・胎児発生試験)	[200801658]
65) 社内資料 (ウサギ経口投与胚・胎児発生試験)	[200801718]
66) 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)	[200801660]
67) 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)	[200801661]
68) 社内資料 (細菌を用いた復帰突然変異試験)	[200801724]
69) 社内資料 (哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験)	[200801671]
70) 社内資料 (マウスリンフォーマ TK 試験による <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験)	[200801670]
71) 社内資料 (マウス骨髄細胞を用いた <i>in vivo</i> 小核試験)	[200801672]
72) 社内資料 (マウス塗布投与がん原性試験)	[200801673]
73) 社内資料 (ラット経口投与がん原性試験)	[200801663]

74) 社内資料 (ウサギ皮膚一次刺激性試験)	[200801719]
75) 社内資料 (ウサギ皮膚累積刺激性試験)	[200801720]
76) 社内資料 (ウサギ眼粘膜一次刺激性試験)	[200801721]
77) 社内資料 (マウス抗原性試験)	[200801722]
78) 社内資料 (モルモット抗原性試験)	[200801666]
79) 社内資料 (モルモット皮膚感作性試験)	[200801665]
80) 社内資料 (モルモット光毒性及び光アレルギー性試験)	[200801723]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能・効果, 用法・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。

効能・効果

尋常性ざ瘡

用法・用量

1日1回, 洗顔後, 患部に適量を塗布する。

表XII-1 外国での発売状況

国名	販売名	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
フランス	DIFFERINE 0.1% gel	ゲル剤・ 1 g 中アダパレン 1 mg	中等度のざ瘡, 特に残留しているざ瘡	1日1回就寝前に, 洗顔後水分をよく拭取ってから, 目及び唇を避けて少量のゲルをざ瘡病変に均等に塗布する。
アメリカ	DIFFERIN Gel 0.1%	ゲル剤・ 1 g 中アダパレン 1 mg	尋常性ざ瘡の局所治療	1日1回, 夜, 就寝前に, ざ瘡部位を洗浄してから塗布する。
イギリス	DIFFERIN Gel 0.1% w/w	ゲル剤・ 1 g 中アダパレン 1 mg	面皰, 丘疹及び膿疱が軽度～中等度のざ瘡の経皮的治療 顔面, 胸部又は背部のざ瘡が適応となる	1日1回就寝前に, ざ瘡が生じた部位を洗浄してから塗布する。
ドイツ	DIFFERIN Gel	ゲル剤・ 1 g 中アダパレン 1 mg	面皰, 丘疹及び膿疱が存在する顔面の尋常性ざ瘡における外用	1日1回理想的には就寝前に, 皮膚を洗浄してからざ瘡部位に薄く塗布する。

(ディフェリン®ゲル 0.1%は現在 80 カ国以上で承認, 販売されている。)

XIII 備考

® : ディフェリンは Galderma SA の登録商標です。

禁無断転載 © 2008 © 2009 GALDERMA K.K., SHIONOGI

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



製造販売元 [資料請求先]

ガルデルマ株式会社

東京都新宿区西五軒町13番1号

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

発売 [資料請求先]



シオノギ製薬

大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045

電話0120-956-734 (医薬情報センター)

<http://www.shionogi.co.jp/med/>