

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

尋常性ざ瘡治療剤
過酸化ベンゾイル製剤

ベピオ[®]ゲル 2.5%
BEPIO[®]Gel

ベピオ[®]ローション 2.5%
BEPIO[®]Lotion

剤形	ベピオゲル 2.5%：ゲル剤 ベピオローション 2.5%：ローション剤（乳剤性）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g中 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、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： ベピオゲル 2.5%：2014年12月26日 ベピオローション 2.5%：2022年12月1日
	薬価基準収載年月日： ベピオゲル 2.5%：2015年2月24日 ベピオローション 2.5%：2023年5月24日
	販売開始年月日： ベピオゲル 2.5%：2015年4月1日 ベピオローション 2.5%：2023年5月31日
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2024年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

<ゲル>



(01)14987213109405

<ローション>



(01)14987213122015

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	39
6. RMP の概要	2	6. 代謝	42
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	42
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	42
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	42
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	42
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	42
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	43
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	43
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	43
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
1. 剤形	5	7. 相互作用	44
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
4. 力価	5	10. 過量投与	47
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 適用上の注意	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 薬理試験	49
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	51
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	54
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	54
12. その他	8	2. 有効期間	54
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	54
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	54
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	54
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	54
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	54
5. 臨床成績	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
VI. 薬効薬理に関する項目	32	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	54
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	32	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	54
2. 薬理作用	32		

11.再審査期間	55
12.投薬期間制限に関する情報	55
13.各種コード	55
14.保険給付上の注意	55
XI. 文献	56
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57
XII. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58
XIII. 備考	59
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	59
2. その他の関連資料	59

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、高い抗菌作用を有しており、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。

2010年、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、国内において医療用医薬品として承認を得ていない現状を鑑み、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、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。当時、国内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たが、これらの抗菌薬は長期使用時の薬剤耐性菌出現が懸念されていた。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た。国内では薬剤耐性菌が臨床的に大きな問題には至っていなかったが、尋常性ざ瘡患者から分離された *Cutibacterium acnes* (以下、*C. acnes*) の薬剤耐性株が徐々に増加しているとの報告があった⁵⁾。

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、海外で承認を取得している過酸化ベンゾイルゲル剤の処方をもとに、国内向けに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。

さらに、過酸化ベンゾイル製剤はゲル剤のみであったことから、剤形の拡充により患者に合わせた使いやすい剤形を提供することは、尋常性ざ瘡治療に重要な早期かつ積極的な治療に貢献できると考え、乳剤性ローションの開発に着手した。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、ベピオローション 2.5%が同ゲルの剤形追加品として2022年12月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)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。(「V.1.効能又は効果」、「V.3.用法及び用量」の項参照)
- (2)尋常性ざ瘡の原因菌である *C. acnes* などに対して抗菌作用を示す。(in vitro) (「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3)角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の閉塞を改善する。(ウサギ) (「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4)ベピオゲル 2.5%の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、投与開始2週間後から炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数が経時的に減少した。最終評価時*の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹の減少率(中央値)はそれぞれ72.73%、56.52%とプラセボに比べて有意に減少した。(2標本 Wilcoxon 検定、 $P<0.001$) (「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
※12週間後又は中止時までの最終の評価日
- (5)ベピオゲル 2.5%の尋常性ざ瘡患者を対象としたランダム化、非盲検、多施設共同の国内第III相臨床試験において、52週間後まで炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少を維持した。(「V.5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)
- (6)ベピオローション 2.5%の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III相臨床試験において、投与開始12週間後の総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少率(最小二乗平均値)はそれぞれ63.02%、71.35%、57.04%とプラセボに比べて有意に減少した。(混合効果モデル、 $P<0.0001$) (「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (7)ベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%の国内臨床試験で認められた主な副作用は、皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感、乾燥等であった。(「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

ベピオゲル 2.5%は水性のゲル剤である。
ベピオローション 2.5%は水中油型の乳剤性のローション剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 皮膚刺激症状	・ 全身性の過敏反応	・ 使用実態下における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における長期の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の 収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及 び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・ 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベピオ[®]ゲル 2.5%

ベピオ[®]ローション 2.5%

(2) 洋名

BEPIO[®]Gel

BEPIO[®]Lotion

(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)

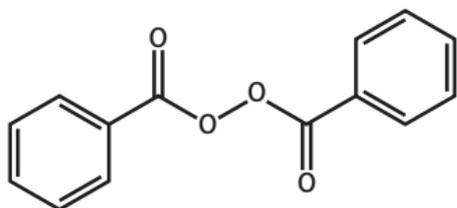
(2) 洋名 (命名法)

Benzoyl Peroxide (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₄H₁₀O₄

分子量: 242.23

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Dibenzoyl peroxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BPO

M6051 (治験番号)

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

クロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(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

$P=1.0 \times 10^4$ （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： $\lambda_{\max}=234 \text{ nm}$ （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 箇月	18 箇月まで規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- ベピオゲル 2.5% : 水性ゲル剤
- ベピオローション 2.5% : ローション剤

(2) 製剤の外観及び性状

- ベピオゲル 2.5% : 白色のゲル剤
- ベピオローション 2.5% : 白色のローション剤 (乳剤性)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

- ベピオゲル 2.5% : pH 約 5
- ベピオローション 2.5% : pH 約 4.5

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

ベピオゲル 2.5% :

有効成分	1 g 中 過酸化ベンゾイル 25 mg
添加剤	1,3-ブチレングリコール、グリセリン、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

ベピオローション 2.5% :

有効成分	1 g 中 過酸化ベンゾイル 25 mg
添加剤	1,3-ブチレングリコール、グリセリン、スクワラン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、セトステアリルアルコール、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の分解生成物である

6. 製剤の各種条件下における安定性

ベピオゲル 2.5% :

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 箇月	規格内
中間的試験	30°C/65%RH	ポリエチレンチューブ	12 箇月	規格内
加速試験	40°C/25%RH 以下	ポリエチレンチューブ	6 箇月	類縁物質の顕著な増加及び含量の低下が認められた
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	規格内
		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、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

現行製剤の相対比較試験結果⁶⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
相対比較試験	40°C/25%RH 以下	ポリエチレンチューブ	3 箇月	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、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

ベピオローション 2.5% :

安定性試験結果⁷⁾

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	ポリプロピレンボトル	22 箇月	規格内
中間的試験	30°C/65%RH	ポリプロピレンボトル	12 箇月	規格内
加速試験	40°C/25%RH 以下	ポリプロピレンボトル	6 箇月	類縁物質の顕著な増加及び含量の低下が認められた
苛酷試験	25°C/60%RH D65 ランプ	直接曝光	120 万 lux・hr	類縁物質の増加が認められた
		直接包装 (ポリプロピレンボトル)		規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<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、Dapsone 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。

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ベピオゲル 2.5%：チューブ：15 g×10、30 g×10

ベピオローション 2.5%：ボトル：15g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ベピオゲル 2.5%：

	容器	キャップ
チューブ	ポリエチレン	ポリプロピレン

ベピオローション 2.5%：

包装形態	容器	キャップ	中栓
ボトル	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリエチレン

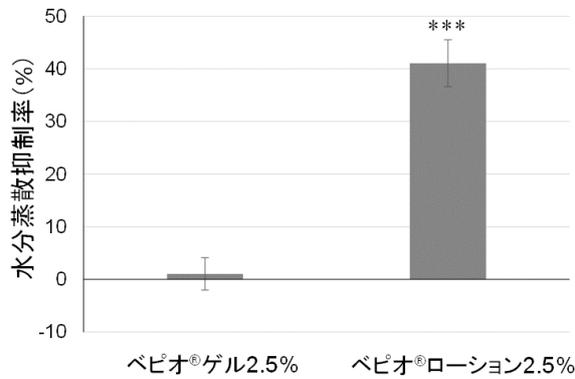
11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製剤の保湿能評価⁴⁷⁾

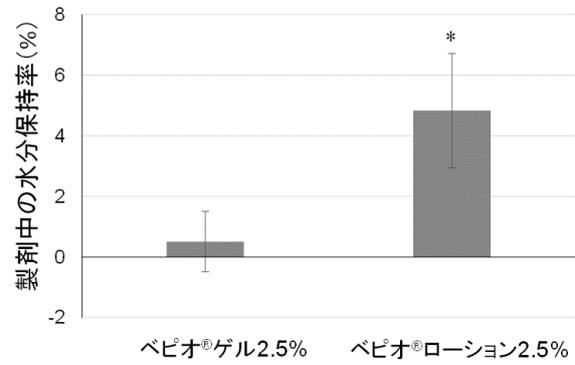
ペピオゲル 2.5%とペピオローション 2.5%の保湿能を *in vitro* カップ法を用いて評価した。その結果、ペピオローション 2.5%はペピオゲル 2.5%と比較して、水分蒸散抑制率は有意に高く、製剤中の水分保持率も有意に高かった。



ペピオゲル 2.5%及びペピオローション 2.5%の水分蒸散抑制率 (%)

n=3 平均値±標準偏差

***p<0.001 vs ペピオゲル 2.5% (Student's t-test)



ペピオゲル 2.5%及びペピオローション 2.5%の水分保持率 (%)

n=3 平均値±標準偏差

*p<0.05 vs ペピオゲル 2.5% (Student's t-test)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性ざ瘡

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

結節及び囊腫には、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、結節及び囊腫数が2個以下のざ瘡患者を対象としており、結節及び囊腫を伴うざ瘡について検討したデータはない。

また、結節及び囊腫はざ瘡の極めて重症な例で見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。

結節及び囊腫を伴う重症のざ瘡には、他の適切な処置を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ベピオゲル2.5%と類似処方ゲル剤を用いた海外第Ⅱ相試験において、1日1回投与群と1日2回投与群の炎症性皮疹数の減少率（平均値±標準偏差）は、それぞれ40.0±47.8%及び46.8±34.4%と同程度の値を示し、プラセボ群（26.2±45.8%）と比べて大きな値であった。また、評価者による総合重症度スコアであるEGSS（Evaluator's Global Severity Score）の成功率（投与12週後のEGSSが治療開始日のEGSSよりも2以上小さな値を示した場合を成功とし、成功と判定された患者の割合）やEGSSのVAS（Visual Analogue Scale）値の変化率も両群で同様の傾向を示したことから、炎症性皮疹に対する効果は、1日1回投与と1日2回投与で明確な差はないものと考えた。

有害事象の発現割合は、1日1回投与群が27%（21/79例）、1日2回投与群が29%（24/82例）であり、プラセボ群（28%、11/40例）と同程度であった。しかし、1日1回投与群と1日2回投与群の投与12週後の皮膚安全性スコア（平均値±標準偏差）を比較した結果、1日1回投与群の皮膚安全性スコア（鱗屑：0.05±0.23、紅斑：0.16±0.37）と比べて、1日2回投与群の皮膚安全性スコア（鱗屑：0.17±0.42、紅斑：0.24±0.46）は高い値を示した。

当該海外第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、第Ⅱ/Ⅲ相試験の用法を1日1回洗顔後塗布として、尋常性ざ瘡患者におけるベピオゲル2.5%又は5%製剤の有効性及び安全性を検証した。その結果、ベピオゲル2.5%群と5%製剤群の炎症性皮疹数及び総皮疹数の減少率は同程度の値を示し、プラセボ群と比べて有意に大きな値を示した。一方、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、第Ⅱ/Ⅲ相試験では、ベピオゲル2.5%群が37.3%（76/204例）、5%製剤群が38.7%（79/204例）、長期投与試験では、ベピオゲル2.5%群が49.4%（114/231例）、5%製剤群が55.1%（125/227例）であった。国内で実施した臨床試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現頻度の高かった適用部位刺激感、適用部位紅斑及び皮膚剥脱の発現割合はベピオゲル2.5%群と5%製剤群でそれぞれ（14.0%、16.5%）、（13.8%、14.6%）、（18.6%、23.4%）であり、5%製剤群の方が発現頻度が高かった。また、皮膚累積刺激性試験では、過酸化ベンゾイル濃度に依存した皮膚累積刺激スコアの増加が見られ、皮膚感作性試験では、5%製剤でアレルギー性反応を示す患者が見られた。

以上のことから、有効性はベピオゲル2.5%と5%製剤で差が見られないものの、安全性の面からベピオゲル2.5%が優れていると考え、ベピオゲルの製剤濃度を2.5%とした。

剤形追加品であるベピオローション2.5%についても、既承認のベピオゲル2.5%と同じ用法・用量を設定した。

注)本剤の承認規格は2.5%である。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<ベピオゲル 2.5%>

【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 ベピオゲル 2.5% : 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 ベピオゲル 2.5% : 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 ベピオゲル 2.5% : 231 例 5%製剤 : 228 例

注)本剤の承認規格は 2.5%である。

<ベピオローション 2.5%>

【評価資料】国内臨床試験

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Ⅲ相 M605108-01	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 222 例 ベピオローション 2.5% : 109 例 プラセボ : 113 例

(2) 臨床薬理試験

単回投与試験 [M605101-03] ¹¹⁾

尋常性ざ瘡患者を対象に、ベピオゲル 2.5%、5%製剤、プラセボ（各 9 例）のいずれか約 0.5 g 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透過し、安息香酸として全身へ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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈ベピオゲル 2.5%〉

無作為化並行用量反応試験 [M605101-01] ¹²⁾

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（ベピオゲル 2.5%：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。 <ul style="list-style-type: none">・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／囊腫数が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、本試験の対象から除外した。 <ul style="list-style-type: none">・試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・試験期間中（観察開始日から治療開始日12週間後又は中止日まで）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・妊娠中又は試験期間中（観察開始日から治療開始日12週間後又は中止日まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者・その他、試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	ベピオゲル 2.5%、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 ※12週間後又は中止時までの最終の評価日 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率 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

解析方法	<p>(1)有効性 [Full analysis set (FAS)、Per protocol set (PPS)]</p> <p>1)主要評価項目 投与群別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）及び95%信頼区間を算出した。また、投与群別にカテゴリ化した減少率ごとの例数及び割合を集計した。ベピオゲル 2.5%群とプラセボ群、5%製剤群とプラセボ群の比較は、ノン・パラメトリックな2標本 Wilcoxon 検定を用いて、検定の繰り返しによる第一種の過誤の増大を防止するために、閉手順で実施した。検定の有意水準は、両側5%とした。</p> <p>2)副次評価項目 投与群別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）及び95%信頼区間を算出した。ベピオゲル 2.5%群とプラセボ群、5%製剤群とプラセボ群の比較は、多重性の調整は行わず、ノン・パラメトリックな2標本 Wilcoxon 検定で実施した。</p> <p>(2)安全性評価（安全性解析対象集団）</p> <p>1)有害事象 有害事象名は、Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition（以下、MedDRA/J）Version 15.0を用いて、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）に読み替え、集計した。治療期間中に発現した有害事象は、投与群別、因果関係別に発現例数、発現率を集計した。また、重症度別にも同様の解析を行った。</p> <p>2)皮膚安全性スコア 連続変量とみなして、投与群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、投与群別・評価時期別に各スコアの頻度分布を求めた。</p> <p>※皮膚安全性スコアの判定基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">皮膚所見</th> <th style="width: 15%;">スコア</th> <th style="width: 70%;">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">鱗屑</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td>鱗屑は認められない</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">紅斑</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td>紅斑なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>淡紅色の紅斑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>明らかな紅斑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑</td> </tr> </tbody> </table> <p>3)臨床検査 投与群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。</p>	皮膚所見	スコア	判定基準	鱗屑	0	鱗屑は認められない	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる	紅斑	0	紅斑なし	1	淡紅色の紅斑	2	明らかな紅斑	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑
皮膚所見	スコア	判定基準																				
鱗屑	0	鱗屑は認められない																				
	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する																				
	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる																				
	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる																				
紅斑	0	紅斑なし																				
	1	淡紅色の紅斑																				
	2	明らかな紅斑																				
	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑																				

<結果>

有効性

FAS 607 例（ベピオゲル 2.5%：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。

（主要評価項目）

ベピオゲル 2.5%群及び5%製剤群ではプラセボ群と比較して最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）に統計的有意差（2標本 Wilcoxon 検定、 $P<0.001$ ）が認められた。

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)	プラセボとの比較 (P値)	
炎症性 皮疹数	減少率 (%)	ベピオゲル 2.5%	72.73 (46.15、87.50)	25.72 (19.23~32.89)	P<0.001
		5%製剤	75.00 (60.00、85.71)	28.03 (21.57~34.92)	P<0.001
		プラセボ	41.67 (6.25、66.67)	—	—
	減少数 (個)	ベピオゲル 2.5%	12.0 (8.0、18.0)	5.0 (4.0~7.0)	P<0.001
		5%製剤	12.0 (9.0、18.0)	6.0 (5.0~8.0)	P<0.001
		プラセボ	7.0 (1.0、12.0)	—	—

*：ホッジス・レーマンの推定値

検定：2標本 Wilcoxon 検定

(副次評価項目)

ベピオゲル 2.5%群及び 5%製剤群ではプラセボ群と比較して最終評価時の総皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率（中央値）に統計的有意差（2標本 Wilcoxon 検定、P<0.001）が認められた。

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)	プラセボとの比較 (P値)	
総皮疹数	減少率 (%)	ベピオゲル 2.5%	62.22 (33.33、79.63)	29.44 (22.73~36.46)	P<0.001
		5%製剤	67.86 (48.57、81.82)	35.98 (29.32~42.86)	P<0.001
		プラセボ	28.57 (-3.92、54.41)	—	—
	減少数 (個)	ベピオゲル 2.5%	29.0 (17.0、38.0)	16.0 (12.0~20.0)	P<0.001
		5%製剤	31.0 (23.0、43.0)	20.0 (16.0~24.0)	P<0.001
		プラセボ	14.0 (-2.0、28.0)	—	—
非炎症性 皮疹数	減少率 (%)	ベピオゲル 2.5%	56.52 (26.32、78.26)	29.48 (21.38~37.59)	P<0.001
		5%製剤	68.18 (38.71、81.36)	37.47 (29.71~45.23)	P<0.001
		プラセボ	21.88 (-13.04、53.33)	—	—
	減少数 (個)	ベピオゲル 2.5%	16.0 (7.0、24.0)	10.0 (7.0~13.0)	P<0.001
		5%製剤	19.0 (12.0、26.0)	13.0 (10.0~16.0)	P<0.001
		プラセボ	7.0 (-4.0、17.0)	—	—

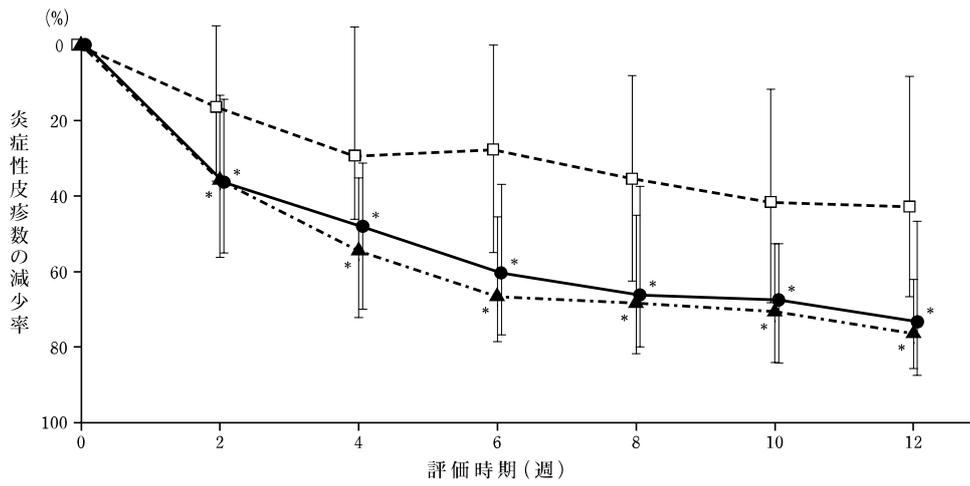
*：ホッジス・レーマンの推定値

検定：2標本 Wilcoxon 検定

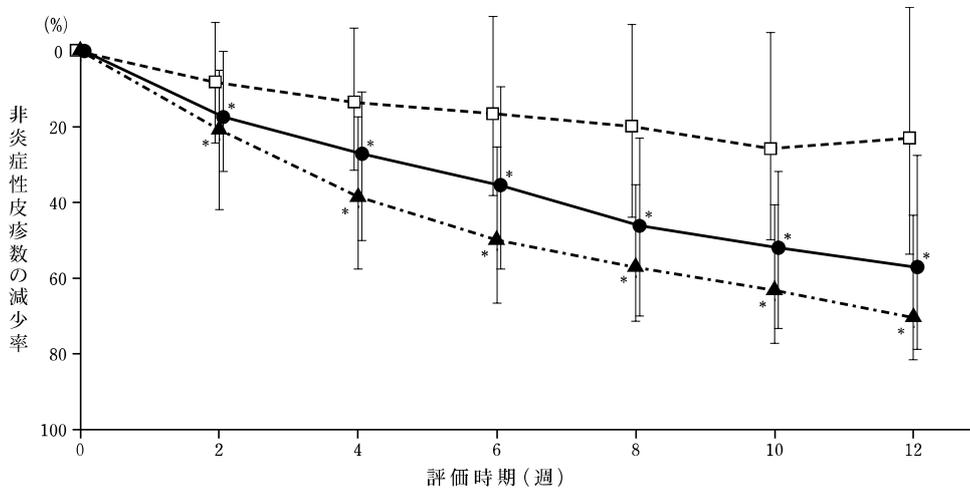
炎症性皮疹数・非炎症性皮疹数・総皮疹数の減少率の経時推移(FAS)

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)
ベピオゲル 2.5%	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)	—

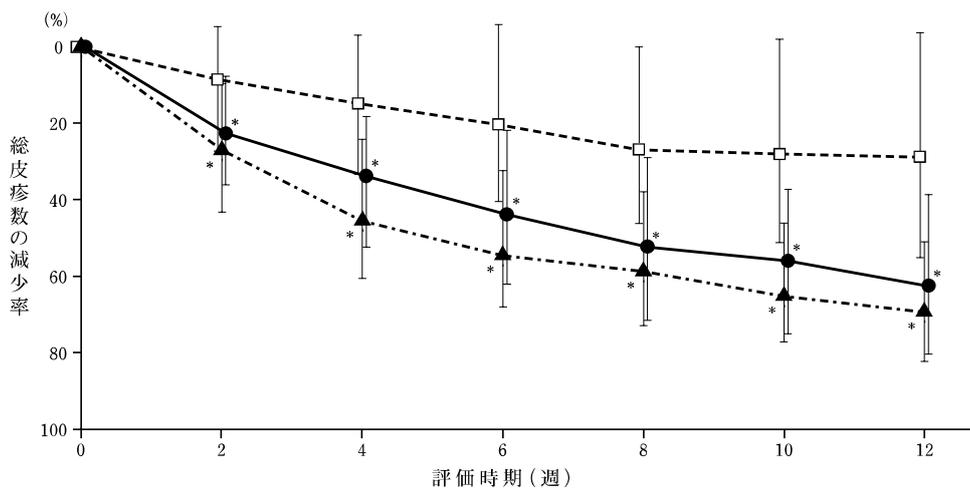
* : ホッジス・レーマンの推定値



炎症性皮膚疹数の減少率の経時推移



非炎症性皮膚疹数の減少率の経時推移



総皮膚疹数の減少率の経時推移

● : ベピオゲル 2.5% ▲ : 5%製剤 □ : プラセボ、中央値 (四分位範囲)
 * : $P < 0.001$ (両側 0.05/36, Bonferroni 調整 (検定計 36 回))
 2 標本 Wilcoxon 検定 (vs. プラセボ)

安全性

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ベピオゲル 2.5%群では 37.3% (76/204 例)、5%製剤群で 38.7% (79/204 例)、プラセボ群で 12.9% (26/201 例) で重篤なものはなかった。主な事象はベピオゲル 2.5%群では皮膚剥脱 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%製剤群では、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。

ベピオゲル 2.5%群、5%製剤群及びプラセボ群で 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、投与群間に違いはみられなかった。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%製剤群の 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。

〈ベピオローション 2.5%〉

国内第Ⅲ相臨床試験 [M605108-01] ¹³⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした第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（ベピオローション 2.5%：109例、プラセボ：113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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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／囊腫数が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）
主な除外基準	以下の基準に抵触する患者は、本試験の対象から除外した。 <ul style="list-style-type: none"> ・試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 ・試験期間中（観察開始日から治療開始日12週間後又は中止日まで）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 ・妊娠中又は試験期間中（観察開始日から治療開始日12週間後又は中止日まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 ・その他、試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	ベピオローション 2.5%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	(1)有効性 1)主要評価項目 治療開始12週間後のベースラインからの総皮疹数*の減少率（%） 2)副次評価項目 a)治療開始12週間後のベースラインからの炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少率 b)治療開始12週間後のベースラインからの総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少数 c)各評価日の総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の経時推移 d)各評価日のベースラインからの総皮疹数*、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少率の経時推移 e)各評価日のベースラインからの総皮疹数*、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：非炎症性皮疹数と炎症性皮疹数の合計 (2)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

解析方法	<p>(1)有効性</p> <p>1)解析対象集団 本試験の主要評価項目及び副次評価項目は、FAS*を対象に解析した。 ※ランダム化が行われた患者の内、以下のいずれかに該当する患者を除いた解析対象集団とした。</p> <p>i) 尋常性ざ瘡ではないことが判明した患者 ii) ランダム化後に1度も治験薬を投与していない患者 iii) ランダム化後の有効性に関する評価データが1つもない患者</p> <p>2)主要評価項目の解析 主要評価項目の解析では、FASを対象に、治療開始2、4、6、8、10、12週後の総皮疹数の減少率データを用いた混合効果モデルにより、治療開始12週後のベピオローション群とプラセボ群の群間比較を行った。感度分析として、FASを対象に欠測をLast observation carried forward（以下、LOCF）で補完したもとの、同様の解析を行った。</p> <p>3)副次評価項目の解析 炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の解析では、主要評価項目の解析と同様、FASを対象に、混合効果モデルにより治療開始12週後のベピオローション群とプラセボ群の群間比較を行った。これらの解析は副次的であるため、検定の際、複数評価項目間及び複数時点間で多重性の調整は行わず、一律に有意水準は両側5%とした。</p> <p>(2)安全性</p> <p>1)有害事象 ランダム化後かつ治験薬投与後に認められた有害事象をTreatment-emergent adverse event（以下、TEAE）と定義し（ランダム化後の有害事象は、症例報告書の発現時期区分データより判別する）、集計した。本試験の治験実施計画書では、治験期間用の治験薬投与後に発生した、「治験薬の投与中止を必要とした有害事象」、「皮膚刺激症状」又は「全身性の過敏反応」に該当するものを注目すべき有害事象とした。</p> <p>2)臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）</p> <p>a)治療期間を通しての臨床検査値 臨床検査項目、投与群、時点ごとに、連続データは要約統計量を、カテゴリカルデータはカテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各投与群、各時点の例数を用いた。</p> <p>b)治療期間の個々の患者の変化 臨床検査項目、投与群ごとに、治療開始日と最終測定時点の前後プロット（カテゴリカルデータはクロス集計表）を作成した。</p> <p>3)皮膚安全性スコア（鱗屑、紅斑）</p> <p>a)皮膚安全性スコアの項目（鱗屑、紅斑）、投与群、時点ごとに、カテゴリごとの例数及び割合を求めた。割合は各群、各時点の例数を用いた。</p> <p>b)皮膚安全性スコアの項目（鱗屑、紅斑）、投与群ごとに、治療開始日と最終測定時点のシフトテーブルを作成した。</p> <p>※皮膚安全性スコアの判定基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>皮膚所見</th> <th>スコア</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">鱗屑</td> <td>0</td> <td>鱗屑は認められない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">紅斑</td> <td>0</td> <td>紅斑なし</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>淡紅色の紅斑</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>明らかな紅斑</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑</td> </tr> </tbody> </table>	皮膚所見	スコア	判定基準	鱗屑	0	鱗屑は認められない	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる	紅斑	0	紅斑なし	1	淡紅色の紅斑	2	明らかな紅斑	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑
皮膚所見	スコア	判定基準																				
鱗屑	0	鱗屑は認められない																				
	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する																				
	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる																				
	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる																				
紅斑	0	紅斑なし																				
	1	淡紅色の紅斑																				
	2	明らかな紅斑																				
	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑																				

<結果>

有効性

FAS 222 例（ベピオローション 2.5%：109 例、プラセボ：113 例）を対象とした結果は次のとおりであった。

（主要評価項目）

治療開始 12 週後の総皮疹数の減少率（最小二乗平均値）において、ベピオローション 2.5%群はプラセボ群と比較し統計的有意差（混合効果モデル、 $P<0.0001$ ）が認められた。

治療開始 12 週後のベースラインからの総皮疹数の減少率及び減少数（FAS）

項目		投与群	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	プラセボとの比較 (<i>P</i> 値)
総皮疹数	減少率 (%)	ベピオ ローション	63.02 (55.74~70.31)	36.48 (26.28~46.68)	$P<0.0001$
		プラセボ	26.54 (19.41~33.67)	—	—
	減少数 (個)	ベピオ ローション	36.2 (31.990~40.461)	21.4 (15.467~27.324)	$P<0.0001$
		プラセボ	14.8 (10.684~18.977)	—	—

*：混合効果モデルの推定値・信頼区間、*P* 値を算出。

（副次評価項目）

治療開始 12 週後の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率（最小二乗平均値）において、ベピオローション 2.5%群はプラセボ群と比較し統計的有意差（混合効果モデル、 $P<0.0001$ ）が認められた。

治療開始 12 週後のベースラインからの炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率及び減少数（FAS）

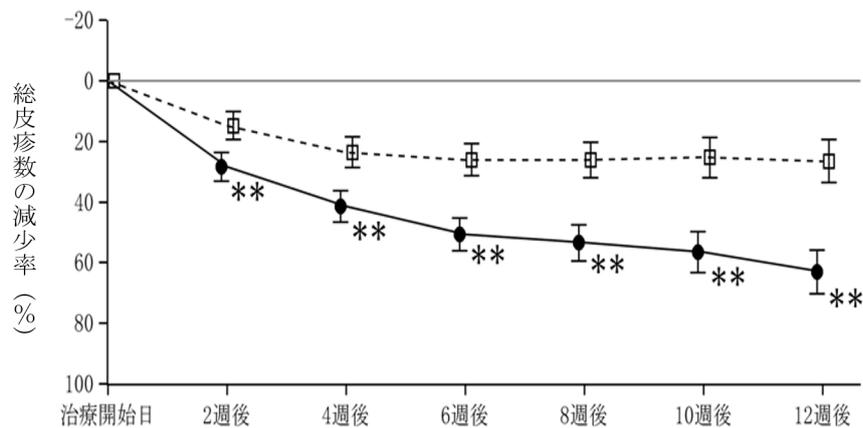
項目		投与群	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	プラセボとの比較 (<i>P</i> 値)
炎症性 皮疹数	減少率 (%)	ベピオ ローション	71.35 (64.35~78.35)	34.63 (24.84~44.42)	$P<0.0001$
		プラセボ	36.72 (29.87~43.57)	—	—
	減少数 (個)	ベピオ ローション	15.9 (14.168~17.654)	8.0 (5.577~10.459)	$P<0.0001$
		プラセボ	7.9 (6.187~9.599)	—	—
非炎症性 皮疹数	減少率 (%)	ベピオ ローション	57.04 (48.45~65.63)	34.90 (22.89~46.92)	$P<0.0001$
		プラセボ	22.14 (13.74~30.54)	—	—
	減少数 (個)	ベピオ ローション	20.1 (16.933~23.255)	12.9 (8.487~17.334)	$P<0.0001$
		プラセボ	7.2 (4.090~10.278)	—	—

*：混合効果モデルの推定値・信頼区間、*P* 値を算出。

ベースラインからの総皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

項目	投与群	評価時期	中央値 (25%点、75%点)	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	プラセボとの 比較 (<i>p</i> 値)
総皮疹数 減少率 (%)	ベピオ ローション	2週後	25.49 (9.52、44.44)	28.39 (23.65~33.13)	13.56 (6.92~20.20)	<i>P</i> <0.0001
		4週後	45.16 (22.86、60.61)	41.50 (36.36~46.64)	17.86 (10.67~25.06)	<i>P</i> <0.0001
		6週後	54.76 (32.88、74.00)	50.64 (45.27~56.01)	24.60 (17.09~32.11)	<i>P</i> <0.0001
		8週後	61.54 (31.25、75.76)	53.46 (47.45~59.47)	27.32 (18.91~35.73)	<i>P</i> <0.0001
		10週後	66.67 (34.29、80.56)	56.56 (49.82~63.31)	31.25 (21.82~40.68)	<i>P</i> <0.0001
		12週後	72.41 (45.65、83.67)	63.02 (55.74~70.31)	36.48 (26.28~46.68)	<i>P</i> <0.0001
	プラセボ	2週後	14.17 (1.75、32.35)	14.83 (10.18~19.48)	—	—
		4週後	22.83 (6.53、41.11)	23.64 (18.60~28.67)	—	—
		6週後	25.68 (9.09、41.30)	26.04 (20.79~31.29)	—	—
		8週後	30.00 (2.74、51.52)	26.14 (20.26~32.02)	—	—
		10週後	32.79 (4.12、53.33)	25.32 (18.72~31.91)	—	—
		12週後	36.17 (3.33、57.89)	26.54 (19.41~33.67)	—	—

* : 混合効果モデルの推定値・信頼区間、*P* 値を算出。



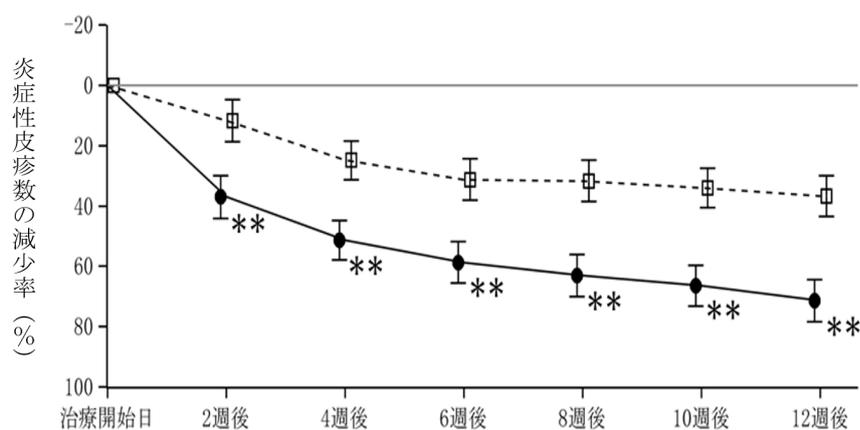
ベースラインからの総皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

● : ベピオローション □ : プラセボ、最小二乗平均値及び95%信頼区間
 ** : *P*<0.0001 (両側 0.05)
 混合効果モデル (vs. プラセボ)

ベースラインからの炎症性皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

項目	投与群	評価時期	中央値 (25%点、75%点)	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	プラセボとの 比較 (<i>p</i> 値)
炎症性 皮疹数 減少率 (%)	ベピオ ローション	2週後	41.18 (18.75、54.84)	37.01 (29.96~44.06)	25.30 (15.42~35.18)	<i>P</i> <0.0001
		4週後	59.09 (31.58、72.73)	51.32 (44.73~57.92)	26.42 (17.19~35.65)	<i>P</i> <0.0001
		6週後	64.71 (44.00、80.00)	58.68 (51.72~65.63)	27.46 (17.74~37.19)	<i>P</i> <0.0001
		8週後	73.33 (46.15、83.33)	63.07 (56.12~70.03)	31.41 (21.68~41.15)	<i>P</i> <0.0001
		10週後	75.00 (54.17、87.10)	66.43 (59.74~73.13)	32.43 (23.06~41.79)	<i>P</i> <0.0001
		12週後	80.95 (58.82、89.47)	71.35 (64.35~78.35)	34.63 (24.84~44.42)	<i>P</i> <0.0001
	プラセボ	2週後	17.65 (0.00、33.33)	11.71 (4.79~18.64)	—	—
		4週後	27.27 (4.78、50.00)	24.90 (18.45~31.36)	—	—
		6週後	35.71 (10.34、58.33)	31.21 (24.42~38.00)	—	—
		8週後	31.25 (13.33、62.50)	31.66 (24.85~38.47)	—	—
		10週後	38.46 (11.11、62.96)	34.01 (27.46~40.56)	—	—
		12週後	43.48 (8.82、72.22)	36.72 (29.87~43.57)	—	—

* : 混合効果モデルの推定値・信頼区間、*P* 値を算出。



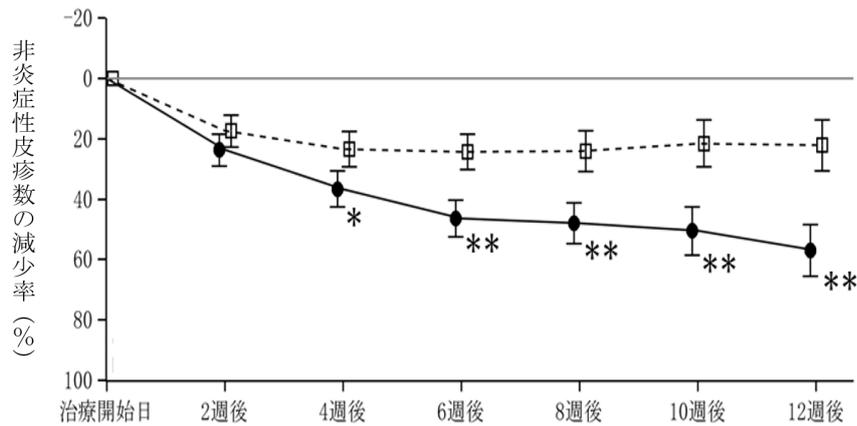
ベースラインからの炎症性皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

● : ベピオローション □ : プラセボ、最小二乗平均値及び95%信頼区間
 ** : *P*<0.0001 (両側0.05)
 混合効果モデル (vs. プラセボ)

ベースラインからの非炎症性皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

項目	投与群	評価時期	中央値 (25%点、75%点)	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの差* (差の95%信頼区間)	プラセボとの 比較 (<i>p</i> 値)
非炎症性 皮疹数 減少率 (%)	ベピオ ローション	2週後	22.73 (2.78、40.91)	23.75 (18.40~29.11)	6.36 (-1.15~13.87)	<i>P</i> =0.0967
		4週後	36.36 (11.11、57.14)	36.63 (30.72~42.53)	13.15 (4.89~21.42)	<i>P</i> =0.0020
		6週後	47.50 (26.98、71.43)	46.41 (40.43~52.38)	22.10 (13.74~30.45)	<i>P</i> <0.0001
		8週後	54.55 (23.33、71.67)	47.98 (41.13~54.82)	23.86 (14.28~33.44)	<i>P</i> <0.0001
		10週後	60.00 (24.00、76.19)	50.50 (42.54~58.47)	28.94 (17.29~40.08)	<i>P</i> <0.0001
		12週後	65.91 (36.67、81.67)	57.04 (48.45~65.63)	34.90 (22.89~46.92)	<i>P</i> <0.0001
	プラセボ	2週後	17.86 (2.35、31.58)	17.40 (12.13~22.66)	—	—
		4週後	25.00 (4.52、42.86)	23.47 (17.69~29.26)	—	—
		6週後	25.71 (3.70、44.74)	24.31 (18.47~30.15)	—	—
		8週後	30.00 (0.00、53.13)	24.11 (17.41~30.82)	—	—
		10週後	25.00 (0.00、54.05)	21.56 (13.77~29.36)	—	—
		12週後	35.63 (2.63、55.00)	22.14 (13.74~30.54)	—	—

* : 混合効果モデルの推定値・信頼区間、*P* 値を算出。



ベースラインからの非炎症性皮疹数の減少率の経時推移 (FAS)

● : ベピオローション □ : プラセボ、最小二乗平均値及び95%信頼区間
 * : *P*=0.002、** : *P*<0.0001 (両側 0.05)
 混合効果モデル (vs. プラセボ)

安全性

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ベピオローション 2.5%群で 11.9% (13/109 例)、プラセボ群で 6.2% (7/113 例) であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の関連ありの有害事象は、ベピオローション 2.5%群で適用部位紅斑 4.6% (5/109 例)、適用部位そう痒感及び適用部位乾燥が 2.8% (3/109 例)、皮膚剥脱 0.9% (1/109 例) であった。プラセボ群では、適用部位紅斑及び皮膚剥脱が 2.7% (3/113 例)、適用部位乾燥及び脂漏性皮膚炎が 0.9% (1/113 例) であった。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値では、いずれの投与群でもベースラインと治療開始 12 週後の値に臨床的に重要な変動はみられなかった。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、治療開始日の皮膚安全性スコアを投与前値とし、治験薬投与後に判定された皮膚安全性スコアが増加している場合には有害事象とした。いずれの投与群も、治療開始日及び治験薬投与後の各評価時でのスコア 0 の患者数が多く（鱗屑については 95%以上、紅斑については 90%以上）、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、投与群間に明確な違いはみられなかった。すべての評価時期を通して、スコア 3 の患者はいなかった。

(参考：ベピオローション 2.5%第Ⅲ相臨床試験とベピオゲル 2.5%第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の比較)

注意：本試験間比較は直接比較ではなく参考情報であることに十分留意すること。

＜試験間比較の経緯＞

ベピオローション 2.5%はベピオゲル 2.5%の剤形追加に係る医薬品であり、「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発 1124001 号）に従い、ベピオローション 2.5%とベピオゲル 2.5%の生物学的同等性を確認する皮膚薬物動態学的試験の実施を検討した。しかし、過酸化ベンゾイルは角層試料中で不安定であるため、同等性を適切に評価することは困難であった。また、ローションとゲルという異なる剤形を用いた二重盲検試験は実施不可能であることより、両剤を直接比較する試験は実施困難であった。そこで、プラセボ対照優越性試験を実施し、プラセボに対する優越性を検証することに加え、国内で実施したベピオゲル 2.5% 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の成績を用いて、両剤の治療効果を試験間で比較することとした。

対象となる患者背景の差異を最小限にするため、本試験の対象患者の主な選択基準及び除外基準はゲル試験と同一とした。

なお、ゲル試験で使用した承認時の製剤は市販後に処方変更を行ったため、現行製剤とは添加剤の一部が異なっている。

人口統計学的及びその他の基準値の特性

ローション試験とゲル試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性は次のとおりであった。

人口統計学的及びその他の基準値の特性
(ローション試験及びゲル試験、FAS)

投与群		ローション試験		ゲル試験	
		ベピオローション (N=109) 例数 (%)	プラセボ (N=113) 例数 (%)	ベピオゲル (N=203) 例数 (%)	プラセボ (N=201) 例数 (%)
性別	男	61 (56.0)	52 (46.0)	84 (41.4)	91 (45.3)
	女	48 (44.0)	61 (54.0)	119 (58.6)	110 (54.7)
年齢 (歳)	12≤15歳	25 (22.9)	24 (21.2)	52 (25.6)	57 (28.4)
	16≤20歳	38 (34.9)	35 (31.0)	84 (41.4)	85 (42.3)
	21≤30歳	37 (33.9)	44 (38.9)	54 (26.6)	48 (23.9)
	31≤40歳	7 (6.4)	9 (8.0)	12 (5.9)	9 (4.5)
	41≤49歳	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)
	平均値±標準偏差	20.8±6.8	20.7±6.2	19.5±5.7	19.2±5.5
治療期間の併用薬剤	あり	48 (44.0)	45 (39.8)	88 (43.3)	96 (47.8)
	なし	61 (56.0)	68 (60.2)	115 (56.7)	105 (52.2)
治療期間の併用療法	あり	2 (1.8)	2 (1.8)	10 (4.9)	14 (7.0)
	なし	107 (98.2)	111 (98.2)	193 (95.1)	187 (93.0)
治療開始日の総皮疹数 (個)	平均値±標準偏差	61.1±22.0	58.9±22.2	54.9±19.6	56.5±21.9
	中央値 (最小値、最大値)	54.0 (31、132)	54.0 (33、121)	50.0 (31、125)	51.0 (31、140)
治療開始日の炎症性皮疹数 (個)	平均値±標準偏差	22.5±7.5	21.6±7.6	20.1±7.8	20.1±7.6
	中央値 (最小値、最大値)	21.0 (11、38)	20.0 (11、40)	18.0 (11、40)	18.0 (11、40)
治療開始日の非炎症性皮疹数 (個)	平均値±標準偏差	38.6±18.6	37.4±18.8	34.7±15.8	36.4±17.8
	中央値 (最小値、最大値)	32.0 (20、98)	31.0 (20、89)	29.0 (20、90)	30.0 (20、100)

有効性

(主要評価項目)

ローション試験及びゲル試験の治療開始 12 週後のベースラインからの総皮疹数の減少率は次のとおりであった。

ローション試験及びゲル試験の総皮疹数の減少率における実薬群とプラセボ群との差は、それぞれ 36.48%及び 29.44%と 7.04%の違いがあった。両試験の治療開始日の総皮疹数の平均値 (約 60 個) より、ベースライン時の総皮疹数を 60 個と仮定し、総皮疹数の減少数に換算すると 4.2 個 (60 個×7.04%) の差となる。尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹⁰⁾の皮疹数による判定基準*より、ローション試験の顔面全体で総皮疹数が 4.2 個 (片顔に換算すると 2.1 個) の違いは、臨床的に意味のある差ではないと考えた。したがって、ベピオローション 2.5%とベピオゲル 2.5%の総皮疹数の減少率は同程度であり、総皮疹数に対するベピオローション 2.5%の有効性はベピオゲル 2.5%と同程度であると考えた。

治療開始 12 週後のベースラインからの総皮疹数の減少率
(ローション試験及びゲル試験、FAS)

投与群	ローション試験		ゲル試験	
	ベピオローション (N=109)	プラセボ (N=113)	ベピオゲル (N=203)	プラセボ (N=201)
治療開始日の総皮疹数の平均値 (個)	61.1	58.9	54.9	56.5
12 週後の減少数の平均値 (個)	36.2	14.8	30.2	12.0
12 週後の減少率* (%)	63.02	26.54	54.74	24.83
プラセボ群との差**				
点推定値	36.48	—	29.44	—
95%信頼区間	26.28 – 46.68	—	22.73 – 36.46	—
P 値	P<0.0001	—	P<0.001	—

*ローション試験：最小二乗平均値、ゲル試験：平均値

**ローション試験は混合効果モデルの推定値・信頼区間、P 値を算出。ゲル試験は欠測を LOCF で補完後にホッジス・レーマンの推定値・信頼区間を算出し、P 値は 2 標本 Wilcoxon 検定で算出。

(副次評価項目)

ローション試験及びゲル試験の治療開始 12 週後のベースラインからの炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率は次のとおりであった。

ローション試験及びゲル試験の炎症性皮疹数の減少率における実薬群とプラセボ群との差は、それぞれ 34.63%及び 25.72%と 8.91%の違いがあった。両試験の治療開始日の炎症性皮疹数の平均値 (約 20 個) より、ベースライン時の炎症性皮疹数を 20 個と仮定し、炎症性皮疹数の減少数に換算すると 1.8 個 (20 個×8.91%) の差となる。尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹⁰⁾の皮疹数による判定基準*より、ローション試験の顔面全体で炎症性皮疹数が 1.8 個 (片顔に換算すると 0.9 個) の違いは、臨床的に意味のある差ではないと考えた。したがって、ベピオローション 2.5%とベピオゲル 2.5%の炎症性皮疹数の減少率は同程度であり、炎症性皮疹数に対するベピオローション 2.5%の有効性はベピオゲル 2.5%と同程度であると考えた。

ローション試験及びゲル試験の非炎症性皮疹数の減少率における実薬群とプラセボ群との差は、それぞれ 34.90%及び 29.48%と 5.42%の違いがあった。両試験の治療開始日の非炎症性皮疹数の平均値 (約 40 個) より、ベースライン時の非炎症性皮疹数を 40 個と仮定し、非炎症性皮疹数の減少数に換算すると 2.2 個 (40 個×5.42%) の差となる。尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹⁰⁾の皮疹数による判定基準*は、炎症性皮疹数より定義されており、非炎症性皮疹数について言及されていないが、ローション試験の顔面全体で非炎症性皮疹数が 2.2 個の違いは、臨床的に意味のある差ではないと考えた。したがって、ベピオローション 2.5%とベピオゲル 2.5%の非炎症性皮疹数の減少率は同程度であり、非炎症性皮疹数に対するベピオローション 2.5%の有効性はベピオゲル 2.5%と同程度であると考えた。

治療開始 12 週後のベースラインからの炎症性皮疹数の減少率
(ローション試験及びゲル試験、FAS)

投与群	ローション試験		ゲル試験	
	ベピオローション (N=109)	プラセボ (N=113)	ベピオゲル (N=203)	プラセボ (N=201)
治療開始日の炎症性皮疹数の平均値 (個)	22.5	21.6	20.1	20.1
12 週後の減少数の平均値 (個)	15.9	7.9	13.1	6.4
12 週後の減少率* (%)	71.35	36.72	63.84	35.05
プラセボ群との差**				
点推定値	34.63	—	25.72	—
95%信頼区間	24.84 – 44.42	—	19.23 – 32.89	—
P 値	P<0.0001	—	P<0.001	—

*ローション試験：最小二乗平均値、ゲル試験：平均値

**ローション試験は混合効果モデルの推定値・信頼区間、P 値を算出。ゲル試験は欠測を LOCF で補完後にホッジス・レーマンの推定値・信頼区間を算出し、P 値は 2 標本 Wilcoxon 検定で算出。

治療開始 12 週後のベースラインからの非炎症性皮疹数の減少率
(ローション試験及びゲル試験、FAS)

投与群	ローション試験		ゲル試験	
	ベピオローション (N=109)	プラセボ (N=113)	ベピオゲル (N=203)	プラセボ (N=201)
治療開始日の非炎症性皮疹数の平均値 (個)	38.6	37.4	34.7	36.4
12 週後の減少数の平均値 (個)	20.1	7.2	17.2	5.6
12 週後の減少率* (%)	57.04	22.14	48.98	18.17
プラセボ群との差**				
点推定値	34.90	—	29.48	—
95%信頼区間	22.89 – 46.92	—	21.38 – 37.59	—
P 値	P<0.0001	—	P<0.001	—

*ローション試験：最小二乗平均値、ゲル試験：平均値

**ローション試験は混合効果モデルの推定値・信頼区間、P 値を算出。ゲル試験は欠測を LOCF で補完後にホッジス・レーマンの推定値・信頼区間を算出し、P 値は 2 標本 Wilcoxon 検定で算出。

※尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹⁰⁾の皮疹数による判定基準

軽症は「片顔に炎症性皮疹が 5 個以下」、中等症は「片顔に炎症性皮疹が 6 個以上 20 個以下」、重症は「片顔に炎症性皮疹が 21 個以上 50 個以下」と定義されている。

安全性

ローション試験及びゲル試験でランダム化後かつ治験薬投与後にみられた治験薬との関連ありの有害事象の発現状況は次のとおりであった。両試験で発現した有害事象は類似していたが、発現割合は実薬群及びプラセボ群ともにローション試験がゲル試験よりも低かった。

治験薬と関連ありのSOC・PTごとの有害事象の集計（ローション試験）

SOC PT	投与群	ベピオローション (N=109) n (%)	プラセボ (N=113) n (%)
全体		13 (11.9)	7 (6.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態		11 (10.1)	4 (3.5)
適用部位紅斑		5 (4.6)	3 (2.7)
適用部位そう痒感		3 (2.8)	0
適用部位乾燥		3 (2.8)	1 (0.9)
適用部位刺激感		1 (0.9)	0
皮膚及び皮下組織障害		3 (2.8)	6 (5.3)
皮膚剥脱		1 (0.9)	3 (2.7)
接触皮膚炎		2 (1.8)	1 (0.9)
脂漏性皮膚炎		0	1 (0.9)
皮脂欠乏症		0	1 (0.9)

MedDRA/J version 21.3

治験薬と関連ありのSOC・PTごとの有害事象の集計（ゲル試験）

SOC PT	投与群	ベピオゲル (N=204) n (%)	プラセボ (N=201) n (%)
全体		76 (37.3)	26 (12.9)
胃腸障害		1 (0.5)	0
口唇炎		1 (0.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		45 (22.1)	6 (3.0)
適用部位刺激感		17 (8.3)	2 (1.0)
適用部位紅斑		28 (13.7)	4 (2.0)
適用部位そう痒感		7 (3.4)	0
適用部位乾燥		2 (1.0)	0
適用部位疼痛		1 (0.5)	0
適用部位腫脹		1 (0.5)	0
適用部位皮膚剥脱		1 (0.5)	0
臨床検査		9 (4.4)	7 (3.5)
白血球数増加		1 (0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.5)	0
白血球数減少		3 (1.5)	0
血中ビリルビン増加		2 (1.0)	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	4 (2.0)
血中尿素増加		0	1 (0.5)
血小板数増加		2 (1.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		44 (21.6)	17 (8.5)
皮膚剥脱		39 (19.1)	16 (8.0)
接触性皮膚炎		5 (2.5)	0
そう痒症		1 (0.5)	0
多形紅斑		0	1 (0.5)

MedDRA/J version 15.0

2) 安全性試験

〈ペピオゲル 2.5%〉

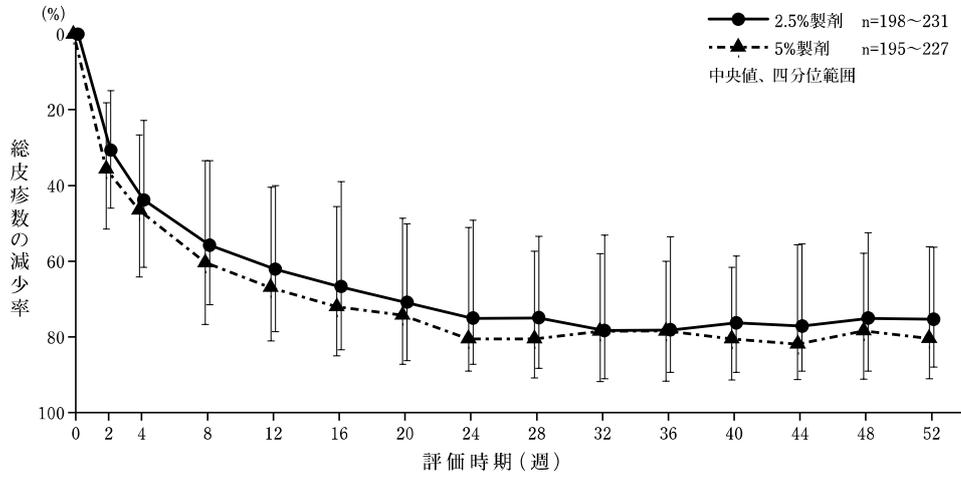
安全性試験：長期投与試験 [M605101-02]¹⁴⁾

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（ペピオゲル 2.5%：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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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／囊腫数が 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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	ペピオゲル 2.5%、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 ※皮膚安全性スコアの判定基準 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>皮膚所見</th> <th>スコア</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">鱗屑</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td>鱗屑は認められない</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">紅斑</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td>紅斑なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>淡紅色の紅斑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>明らかな紅斑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑</td> </tr> </tbody> </table>	皮膚所見	スコア	判定基準	鱗屑	0	鱗屑は認められない	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる	紅斑	0	紅斑なし	1	淡紅色の紅斑	2	明らかな紅斑	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑
皮膚所見	スコア	判定基準																				
鱗屑	0	鱗屑は認められない																				
	1	わずかに細かな鱗屑が顔面の限定した部位に存在する																				
	2	中等度の細かな鱗屑が顔面全体に認められる																				
	3	重度の鱗屑及び皮膚剥離が顔面全体に認められる																				
紅斑	0	紅斑なし																				
	1	淡紅色の紅斑																				
	2	明らかな紅斑																				
	3	重度の明らかな鮮赤色～暗赤色の紅斑																				

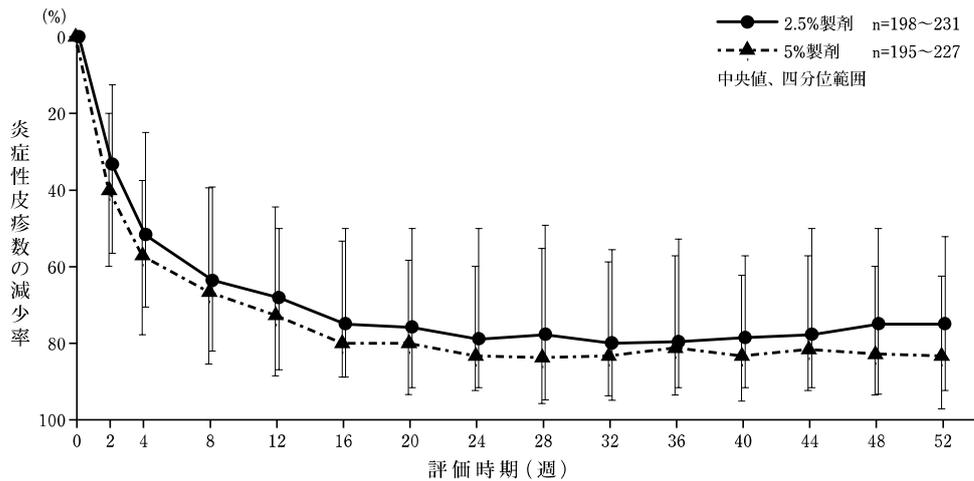
<結果>

有効性

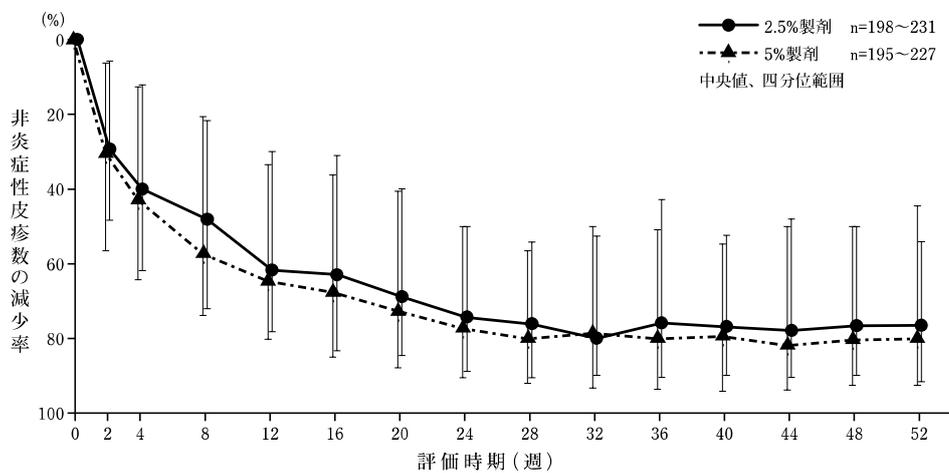
458例（ベピオゲル2.5%：231例、5%製剤：227例）を対象とした結果は次のとおりであった。総皮疹数は12週後まで経時的に減少し、その後も増加することなく最終評価時まで推移した。



総皮疹数の減少率の経時推移



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

安全性

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ベピオゲル 2.5%群で 49.4% (114/231 例)、5%製剤群で 55.1% (125/227 例) で重篤な症例はなかった。主な事象は、ベピオゲル 2.5%群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%製剤群では皮膚剥脱 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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

試験の目的	尋常性ざ瘡に対してベピオゲル 2.5%を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	1,000 例
観察期間	ベピオゲル 2.5%の使用終了・中止・休薬の有無に関わらず、ベピオゲル 2.5%使用開始から 12 カ月間
実施期間	調査期間：2015 年 7 月～2018 年 6 月（3 年間） 登録期間：2015 年 7 月～2017 年 6 月（2 年間）
調査結果	<p>安全性解析対象症例の 15.2% (169/1109 例) に副作用が認められた。重篤な副作用として適用部位紅斑が 1 例認められたが、それ以外は非重篤であった。副作用発現症例 169 例すべてに、医薬品リスク管理計画で「重要な特定されたリスク」とされている皮膚刺激症状[*]がみられており、そのうち 119 例はベピオゲル 2.5%使用 1 カ月以内に発現していた。女性や乾燥肌、敏感肌の症例等で皮膚刺激症状の発現頻度が高い傾向がみられたが、特にベピオゲル 2.5%の使用を回避すべき患者層はなかった。</p> <p>全顔の皮疹数の減少率（中央値）は、12 カ月後までの最終評価時において、炎症性皮疹が 80.0%、非炎症性皮疹が 66.7%、総皮疹が 73.9%であった。また、最終評価時の全般改善度「著明改善」又は「改善」と判定された症例は、顔面で 71.4% (788/1103 例)、顔面以外で 64.1% (59/92 例) であった。Skindex-16 日本語版を用いた quality of life 評価において、症状、感情、機能及び総合スコアのすべてがベピオゲル 2.5%使用開始時と比べて 3 カ月後に有意に減少しており、ベピオゲル 2.5%使用 12 カ月後においても減少状態が維持されていた¹⁵⁾。</p> <p>[*]本調査で発現した皮膚刺激症状 接触皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚剥脱、皮脂欠乏症、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位乾燥、適用部位腫脹、適用部位皮膚剥脱</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
該当なし

2. 薬理作用

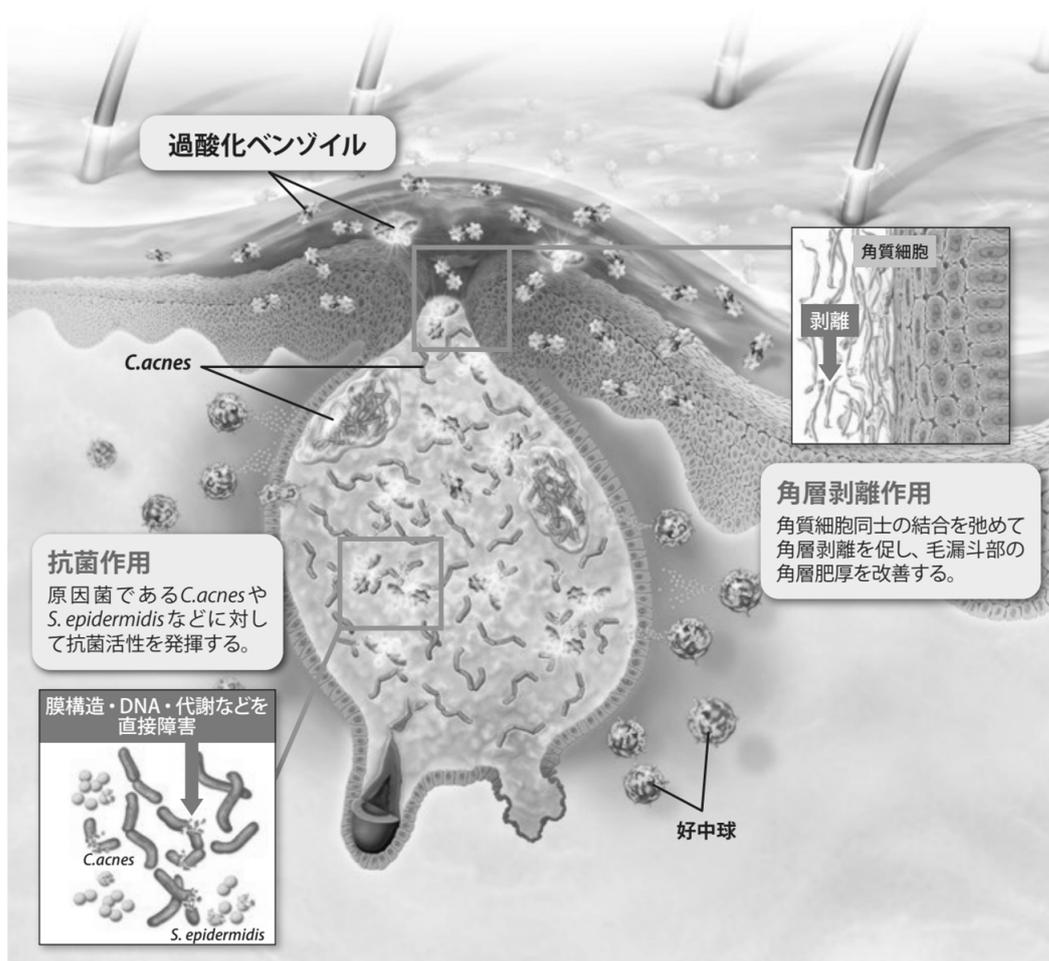
(1) 作用部位・作用機序

抗菌作用^{16)~19)}

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）が細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して、アクネ菌や黄色ブドウ球菌などに対する抗菌作用を示す。

角層剥離作用^{16)、20)}

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルが、角層中デスモゾームの増加を是正することにより、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. *C. acnes*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) の標準株に対する抗菌作用 (*in vitro*)²¹⁾
C. 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。

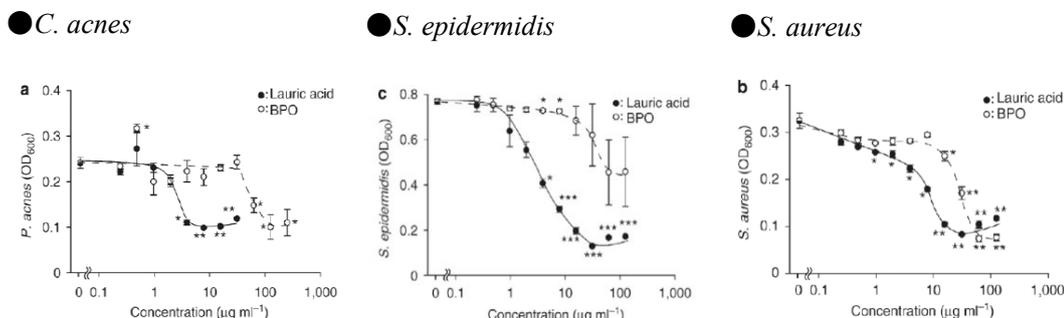


図1 *C. acnes*, *S. epidermidis* 及び *S. aureus* の標準株に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用
 平均値±標準誤差 (n=3)

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

[Nakatsuji T., et al.: J. Invest. Dermatol. 2009; 129: 2480-2488] より改変

2. 脂質存在下における抗菌作用 (*in vitro*)²²⁾

脂質非存在下及び存在下での過酸化ベンゾイルの *C. acnes* (ATCC 標準株: 9 株) に対する MIC は、それぞれ 100~800 µg/mL 及び $\leq 0.78 \sim 400$ 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 *C. acnes* に対する過酸化ベンゾイルの抗菌作用

<i>C. acnes</i> 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. 1989; 33(3): 326-330] 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*)²³⁾

<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 <i>Propionibacteria</i>	10	64~128
EM耐性 <i>Propionibacteria</i>	10	64~128

[Eady E.A., et al.: Br. J. Dermatol. 1994; 131: 331-336] 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 512 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 <i>S. epidermidis</i>	10	512
MLS耐性 <i>S. epidermidis</i>	5	512
MS耐性 <i>S. epidermidis</i>	5	512

MLS : macrolide-lincosamide-streptogramin B

MS : macrolide-streptogramin B

[Eady E.A., et al.: Br. J. Dermatol. 1994; 131: 331-336] 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*)²⁴⁾

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
<i>S. aureus</i> CIP 53.154	500
<i>S. aureus</i> PR1	500
<i>S. aureus</i> PR2	500
<i>S. aureus</i> 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. Cosmet. Sci. 1989; 11: 253-258] より改変

2) *C. acnes* 及び *S. epidermidis* に対する殺菌作用 (*in vitro*)²⁵⁾

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、*C. acnes* 又は *S. epidermidis* の菌液 (10⁸ cells/mL) と混合して 30°C で反応させ、生菌数を計測した。

< *C. acnes* >

C. 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。

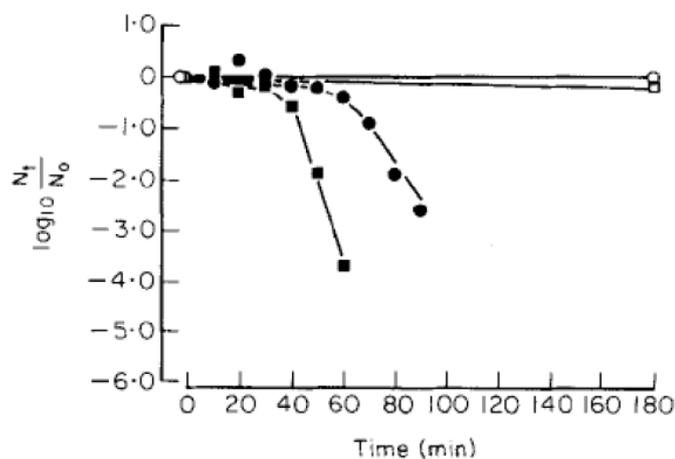


図2 *C. acnes* に対する過酸化ベンゾイルの殺菌作用

○ : *C. acnes* + 基剤希釈液、● : *C. 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
 No : 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. 1983; 54: 379-382] 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。

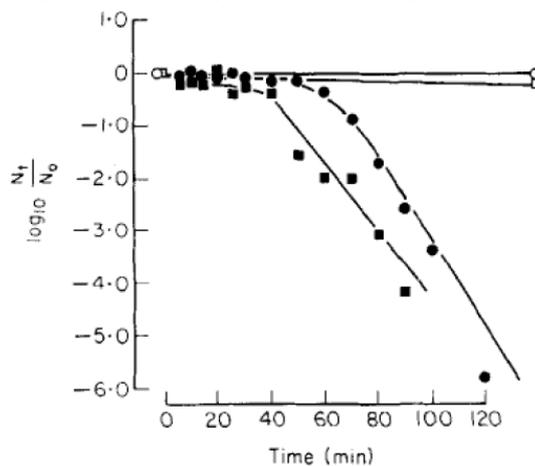


図3 *S. epidermidis* に対する過酸化ベンゾイルの殺菌作用

○ : *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
 No : 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. 1983; 54: 379-382] より改変

3)角層剥離作用²⁰⁾

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、過酸化ベンゾイルが角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促すことで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 C.W., et al.: J. Dermatol. 1996; 23: 169-180] 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

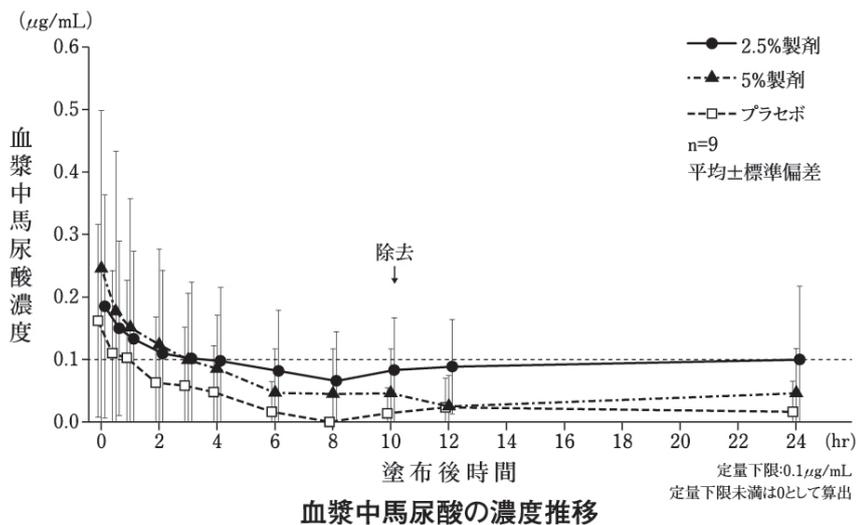
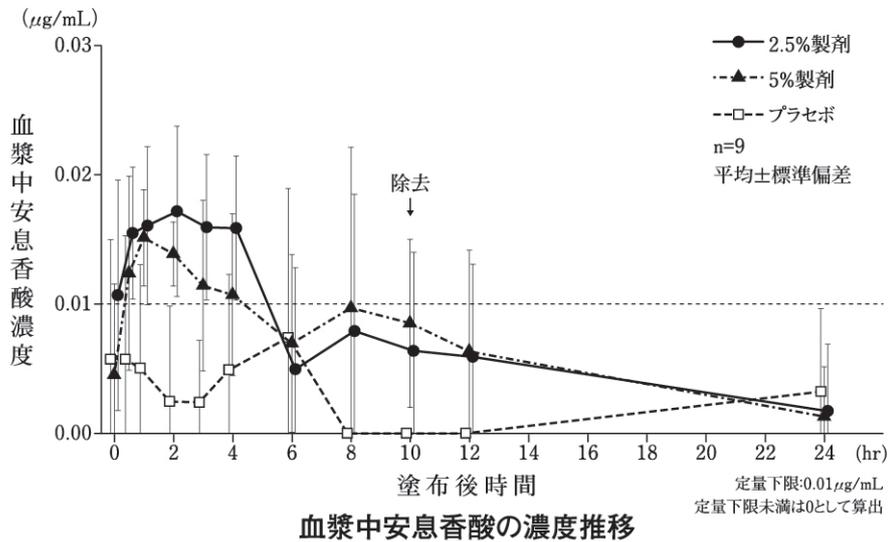
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

尋常性ざ瘡患者の顔面全体（眼囲及び口唇を除く）に過酸化ベンゾイル含有ゲルの2.5%製剤、5%製剤又はプラセボを各群9例に約0.5g塗布したとき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¹⁾。

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

<参考>

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（*in vitro*）、ほぼすべてが尿中に排泄される^{26)~28)}。（「VII.6.代謝」、「VII.7.排泄」の項参照）



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~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（安息香酸：<0.01 µg/mL、馬尿酸：<0.1 µg/mL）は除く

注）本剤の承認規格は 2.5%である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

血漿中に存在する酵素の影響を調べるために、失活処理（100°C、10 分間）したヒト血漿に[¹⁴C]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²⁷⁾。

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)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

ヒト皮膚透過性 (*in vitro*)²⁹⁾

フランツ拡散セルに装着したヒト正常及び損傷皮膚に ¹⁴C で放射標識した過酸化ベンゾイル含有ゲルの 2.5%製剤あるいは 5%製剤を 10 mg/1.77 cm² の用量で 24 時間塗布し、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。2.5%製剤あるいは 5%製剤を正常皮膚に 24 時間塗布した際の累積透過量及び皮膚中放射能を合わせた吸収率は塗布量の 10%程度であった。

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 ($\mu\text{g eq. of BPO/cm}^2$)	12.22 \pm 1.42	53.46 \pm 17.31	17.85 \pm 5.09	59.67 \pm 31.94
表皮中濃度 ($\mu\text{g eq. of BPO/g}$)	177.44 \pm 44.03	1742.17 \pm 976.38	267.74 \pm 104.15	735.18 \pm 362.61
真皮中濃度 ($\mu\text{g eq. of BPO/g}$)	15.76 \pm 2.04	152.37 \pm 78.56	27.25 \pm 15.90	162.49 \pm 109.91

BPO：過酸化ベンゾイル
(n=4、平均値 \pm 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 \pm 5.16	57.64 \pm 16.93	93.40 \pm 7.32	74.38 \pm 17.23
角層	1.23 \pm 0.24	—	1.46 \pm 1.68	—
表皮	0.75 \pm 0.47	1.01 \pm 0.22	0.61 \pm 0.35	0.66 \pm 0.38
真皮	0.45 \pm 0.08	3.85 \pm 1.94	0.60 \pm 0.41	2.78 \pm 1.78
レセプター液	9.55 \pm 0.88	38.83 \pm 12.62	6.73 \pm 2.04	22.14 \pm 12.02
総回収率	101.04 \pm 5.35	101.33 \pm 5.99	102.80 \pm 4.44	99.96 \pm 3.43

(n=4、平均値 \pm 標準偏差)

注) 本剤の承認規格は 2.5%である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C]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³⁰⁾。

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 (% \times 10 ²) *		組織中濃度 ($\mu\text{g eq. of benzoic acid/g}$) *	
脳	0.36	\pm 0.11	0.12	\pm 0.03

投与後 6 時間におけるラット 3 匹の平均 \pm 標準偏差

*：回収率は投与量に対する割合 \times 10²、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

該当資料なし

<参考>

Ex vivo ヒト胎盤における安息香酸の通過性³¹⁾

摘出されたヒト胎盤 (n=5) にクレブスリンガー液を灌流させ、^[14C]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

該当資料なし

<参考>

ヒト皮膚内分布 (*in vitro*)

ヒト正常皮膚を用いて皮膚内分布を検討した結果、表皮及び真皮中には過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、透過後はすべて安息香酸であることが確認された³²⁾ (*in vitro*)。

単回経口投与後の各組織分布 (ラット)³⁰⁾

^[14C]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 (n=3) 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 × 10²、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 × 10²、組織中濃度は組織重量 (g) あたりで表示

** : 内容物を含む

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<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*)³³⁾

ヒト、ウサギ、ラット及びマウスの血漿に[¹⁴C]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

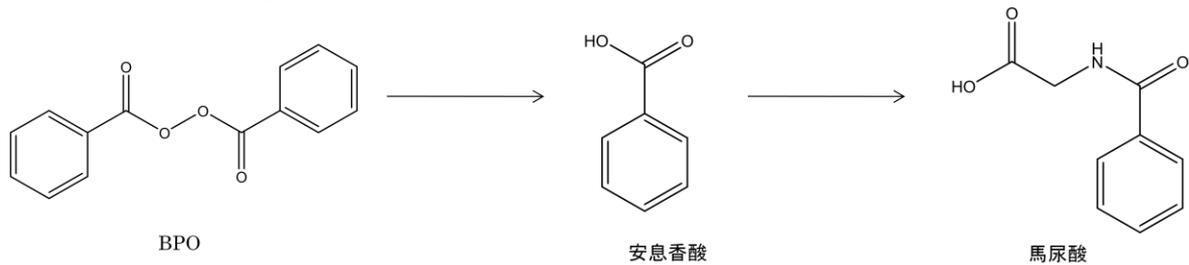
(蛋白結合率=100-遊離型薬物率)

(平均値±標準偏差)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主要代謝経路：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>

ヒト皮膚内及び血漿中での代謝 (*in vitro*)

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る^{26), 27), 32)} (*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(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活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

ヒト及び主要な動物種において、¹⁴C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²⁸⁾。

<参考>

サル (n=3) の前腕に 2.5%、5%又は 10% ¹⁴C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たと考えられた³⁴⁾。

注) 本剤の承認規格は 2.5%である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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頸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。

8.3 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)

8.1 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。

8.2 国内臨床試験では、本剤使用部位において皮膚剥脱、適用部位刺激感、適用部位紅斑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頸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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

8.3 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^{35), 36)}。

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できない。

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

(解説)

妊婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため記載した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

(解説)

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。

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	皮膚剥脱(鱗屑・落屑)(15.3%)、 紅斑(12.3%)、刺激感(11.4%)、 乾燥	そう痒、接触皮膚炎(アレルギー性接触皮膚炎を含む)、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	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹、疼痛、水疱、びらん
その他		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 増加	血中コレステロール減少、血中尿素減少、呼吸困難感

(解説)

国内臨床試験*及び市販後自発報告で認められた副作用に基づき記載した。「5%以上」及び「5%未満」の副作用は国内臨床試験*の発現頻度に基づき設定し、「5%以上」の副作用のうち 10%以上の副作用には具体的な発現頻度を記載した。

接触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。

ペピオゲル 2.5%の国内臨床試験では、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)、休止又は投与中止、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。

*ペピオゲル 2.5%の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(M605101-01 試験)、長期投与試験(M605101-02 試験)及びペピオローション 2.5%の国内第Ⅲ相臨床試験(M605108-01 試験)を併合して集計

◆副作用発現頻度一覧（承認時）

〈ベピオゲル 2.5%〉

	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	1（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	アラニアミトトランスフェラーゼ [＊] 増加
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
（承認時までの M605101-01 試験と M605101-02 試験を併合）

〈ベピオローション 2.5%〉

	計
安全性解析対象例数	109
副作用発現症例数 (%)	13 (11.9)

副作用の種類*		発現例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	皮膚剥脱	1 (0.9)
	接触皮膚炎	2 (1.8)
一般・全身障害および 投与部位の状態	適用部位紅斑	5 (4.6)
	適用部位そう痒感	3 (2.8)
	適用部位乾燥	3 (2.8)
	適用部位刺激感	1 (0.9)

*副作用の種類は、MedDRA/J ver.23.1 の器官別大分類、基本語を用いて表示
(承認時までの M605108-01 試験)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

- 14.1.1 他の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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 外用としてのみ使用すること。
- 14.1.4 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
- 14.1.5 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

(解説)

14.1.1 ベピオゲル 2.5%の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、ベピオゲル 2.5%の国内長期投与試験 (M605101-02) では、アダパレン外用剤を 15.6% (36/231 例) の患者が併用しており、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（ベピオゲル 2.5%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

- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4、14.1.5 本剤の有効成分である過酸化ベンゾイルは皮膚刺激性を有している。損傷皮膚や粘膜は、正常皮膚に比べ皮膚刺激を生じやすいため、切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
また、眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。
眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように特に注意し、万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{37)、38)}

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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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。

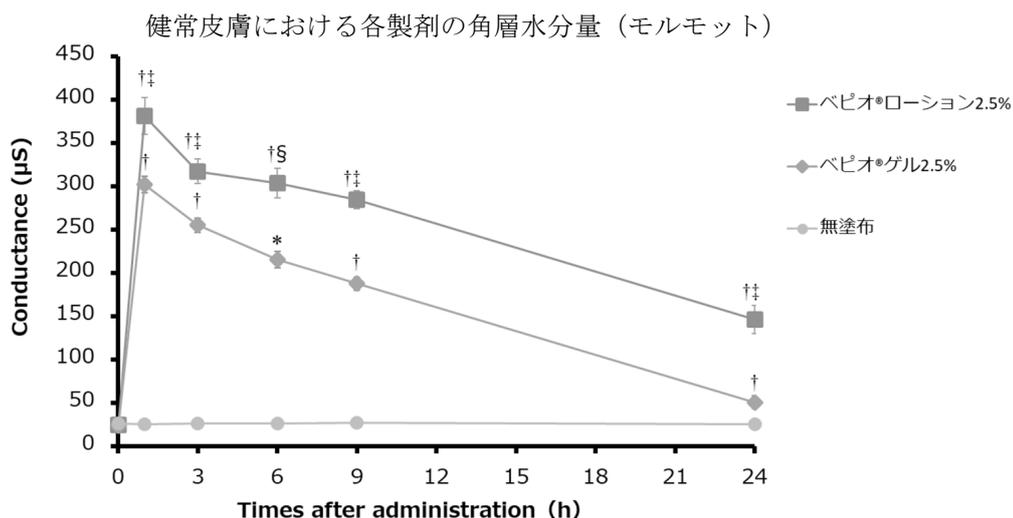
(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

角層水分量に与える影響⁴⁸⁾

グリセリンが添加されているベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%の角層水分量に及ぼす影響について電気伝導度を指標に評価した。モルモット腹部健常皮膚に、ベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%を塗布し、塗布前 (0h)、塗布後 1、3、6、9 及び 24 時間に角層水分量を測定した。ベピオゲル 2.5%及びベピオローション 2.5%塗布時の角層水分量は、塗布後 1 時間から 24 時間で無塗布に比べ有意に高値を示した。また、ベピオローション 2.5%は塗布後 1 時間から 24 時間でベピオゲル 2.5%に対しても有意に高値を示した。



n=5 平均値±標準誤差

* : p<0.05 vs 無塗布 (Student's t-test) † : p<0.05 vs 無塗布 (aspin-welch's t-test)

‡ : p<0.05 vs ベピオゲル 2.5% (Student's t-test) § : p<0.05 vs ベピオゲル 2.5% (aspin-welch's t-test)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁹⁾

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/ CrI:CD-1 (ICR)	強制経口 (ゲル剤)	0 (プラセボ) 250	雄、5 雌、5	250 250	>250 >250	250 mg/kg 群の雌 1 例で体重減少が認められた。
ラット/ CrI: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	250 mg/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。 250 mg/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/ CrI: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^{40)、41)}

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 500 mg/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ソ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 7.0 g/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) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、*in vivo* (マウス))⁴²⁾

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。

(4) がん原性試験

がん原性試験⁴³⁾

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。

(5) 生殖発生毒性試験⁴¹⁾

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。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験⁴⁴⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験⁴⁵⁾

モルモットを用いて、皮膚感作性試験 (Modified Buchler 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。

2) 光毒性試験⁴⁶⁾

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^{註)}

ベピオローション 2.5% 処方箋医薬品^{註)}

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

ベピオゲル 2.5%：24 箇月

ベピオローション 2.5%：22 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、25°C 以下に保存すること。

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他患者向け資材：「ベピオゲル 2.5%、ベピオローション 2.5%を使用される方へ」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/bepio/index.html#tool>

6. 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

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベピオゲル 2.5%	2014 年 12 月 26 日	22600AMX01392000	2015 年 2 月 24 日	2015 年 4 月 1 日
ベピオローション 2.5%	2022 年 12 月 1 日	30400AMX00445000	2023 年 5 月 24 日	2023 年 5 月 31 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2014年12月26日～2022年12月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベピオ ゲル 2.5%	2699712Q1021	2699712Q1021	124036801	622403601
ベピオ ローション 2.5%	2699712Q2028	2699712Q2028	129409501	622940901

14. 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. 1989; 121(1): 51-57 [1111112-8551] (PMID : 2527056)
- 2) Alba V., et al.: Int. J.Antimicrob. Agents 2009; 33(3): 272-275 [1111112-8537] (PMID : 19095414)
- 3) Luk N.M., et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013; 27(1): 31-36 [1111112-8541] (PMID : 22103749)
- 4) Schafer F., et al.: Int. J. Dermatol. 2013; 52(4): 418-425 [1111112-8538] (PMID : 23432195)
- 5) Nakase K., et al.: J. Dermatol. 2012; 39(9): 794-796 [1111112-8540] (PMID : 22142418)
- 6) 社内資料：ベピオゲル 2.5% 安定性試験 [1111112-8577]
- 7) 社内資料：ベピオローション 2.5% 安定性試験 [20221205-1001]
- 8) Dubina M.I., et al.: Arch. Dermatol. 2009; 145(9): 1027-1029 [1111112-8480] (PMID : 19770443)
- 9) Martin B., et al.: Br. J. Dermatol. 1998; 139(Suppl.52): 8-11 [1111112-8770] (PMID : 9990414)
- 10) 林 伸和ら：日本皮膚科学会雑誌 2017; 127(6): 1261-1302 [20181101-0003]
- 11) 藤村昭夫ら：臨床医薬 2014; 30(8): 639-649 [1111112-8474]
- 12) 川島 眞ら：臨床医薬 2014; 30(8): 651-668 [1111112-8475]
- 13) 社内資料：ベピオローション 2.5% 尋常性ざ瘡を対象とした国内第Ⅲ相試験 (2022年12月1日承認、CTD2.7.3、2.7.4、2.7.6) [20221102-1001]
- 14) 川島 眞ら：臨床医薬 2014; 30(8): 669-689 [1111112-8476]
- 15) 林 伸和ら：日本臨床皮膚科医会雑誌 2021; 38(3): 434-444 [20210824-0020]
- 16) Segransky M., et al.: Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10(16): 2555-2562 [1111112-8527] (PMID : 19761357)
- 17) Burkhart C.G., et al.: J. Cutan. Med. Surg. 2000; 4(3): 138-141 [1111112-8559] (PMID : 11003718)
- 18) 吉川敏一：フリーラジカル 1988; 5-7 [1111112-8553]
- 19) Burkhart C.N., et al. : Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000; 13(5): 292-296 [1111112-8531] (PMID : 10940820)
- 20) Oh C.W., et al.: J. Dermatol. 1996; 23: 169-180 [1111112-8525] (PMID : 8935627)
- 21) Nakatsuji T., et al.: J. Invest. Dermatol. 2009; 129: 2480-2488 [1111112-8532] (PMID : 19387482)
- 22) Decker L.C., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33(3): 326-330 [1111112-8543] (PMID : 2729927)
- 23) Eady E.A., et al.: Br. J. Dermatol. 1994; 131: 331-336 [1111112-8528] (PMID : 7918006)
- 24) Fourniat J., et al.: Int. J. Cosmet. Sci. 1989; 11: 253-258 [1111112-8535] (PMID : 19456955)
- 25) Cove J.H., et al.: J. Appl. Bacteriol. 1983; 54: 379-382 [1111112-8530] (PMID : 6874624)
- 26) Morsches B., et al.: Arzneim. -Forsch.(Drug Res.) 1982; 32(I)3: 298-300 [1111112-8529]
- 27) 社内資料：ヒト血漿中代謝安定性 (*in vitro*) (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.4.5.1.2.1) [1111112-8534]
- 28) Bridges J.W., et al.: Biochem. J. 1970; 118: 47-51 [1111112-8533] (PMID : 4990586)
- 29) 社内資料：ヒト皮膚透過性 (*in vitro*) (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.4.3.1.1) [1111112-8568]
- 30) 紅林秀雄ら：J. Health Sci. 1999; 45(6): 391-400 [1111112-8562]
- 31) Mose T., et al.: J. Toxicol. Environ. Health A. 2008; 71(15): 984-991 [1111112-8561] (PMID : 18569607)
- 32) 社内資料：ヒト皮膚組織内での代謝 (*in vitro*) (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.4.4.1.1.1) [1111112-8569]
- 33) Láznicek M., et al.: J. Pharm. Pharmacol. 1987; 39(2): 79-83 [1111112-8768] (PMID : 2882008)
- 34) Yeung D., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 1983; 9(6): 920-924 [1111111-2329] (PMID : 6643790)
- 35) Federal Register: March 4, 2010; 75: 9767-9777 [1111112-8544]
- 36) 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 [1111112-8565]
- 37) 杉原邦夫ら：応用薬理 1984; 27(5): 1005-1017 [1111112-8560]
- 38) 社内資料：無麻酔イヌを用いた心血管系に及ぼす影響 (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.2.4.2.5) [1111112-8570]
- 39) 社内資料：マウス及びラット単回投与毒性試験(ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.6.2) [1111112-8571]
- 40) 社内資料：ラット及びウサギ反復投与毒性試験 (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.6.3.1.1、2.6.6.3.2.1) [1111112-8572]
- 41) Song S., et al.: J. Toxicol. Pub. Health. 2003; 19(2): 123-131 [1111112-8563]
- 42) OECD SIDS, benzoyl peroxide 2002; (CAS No : 94-36-0) : 1-110 [1111112-8478]
- 43) 社内資料：マウス及びラットがん原性試験 (ベピオゲル 2.5% : 2014年12月26日承認、CTD2.6.6.5) [1111112-8573]

- 44)社内資料:ウサギ局所刺激性試験(ベピオゲル2.5%:2014年12月26日承認、CTD2.6.6.7)[11111112-8574]
- 45)社内資料:モルモット皮膚感作性試験(ベピオゲル2.5%:2014年12月26日承認、CTD2.6.6.8.1)[11111112-8575]
- 46)社内資料:ウサギ光毒性試験(ベピオゲル2.5%:2014年12月26日承認、CTD2.6.6.8.2)[11111112-8576]
- 47)社内資料:ベピオローション2.5% *in vitro* 保湿能評価 [20221202-1001]
- 48)社内資料:ベピオローション2.5% モルモット角層水分量に与える影響 [20221205-1002]

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資材：「ベピオゲル 2.5%、ベピオローション 2.5%を使用される方へ」

<https://www.maruho.co.jp/medical/products/bepio/index.html#tool>