

貯 法:室温保存

有効期間:36箇月

尋常性ざ瘡治療剤

アダパレンゲル

アダパレンゲル0.1%「ニットー」

Adapalene Gel 0.1% [NITTO]

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00051000
販売開始	2021年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アダパレンゲル0.1%「ニットー」
有効成分	1g中 アダパレン 1mg
添加剤	プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、カルボキシビニルポリマー、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アダパレンゲル0.1%「ニットー」
性状	白色のゲル剤

4. 効能又は効果

尋常性ざ瘡

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 就寝前に使用すること。
7.2 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。
8.2 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。
8.3 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
8.4 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.5 妊婦**

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

9.6 授乳婦

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

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。

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。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意**14.1 薬剤使用時の注意**

- 14.1.1 他の刺激性のある外用剤と併用する場合は、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。
14.1.2 外用としてのみ使用すること。
14.1.3 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
14.1.4 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

16. 薬物動態**16.1 血中濃度**

16.1.1 国内臨床試験(単回閉鎖貼布:健康成人15例¹⁾、5日間連続顔面塗布:健康成人6例²⁾、12週間連続顔面塗布:尋常性ざ瘡患者30例³⁾⁴⁾)において、アダパレンの血漿中への移行は認められなかった(検出限界:0.15ng/mL)。

16.1.2 海外臨床試験においては、ざ瘡患者32例に0.1%アダパレンゲルを1日1回、12週間ざ瘡患部(顔面、胸部、背部)に塗布したとき、血漿中に微量(<0.25ng/mL)のアダパレンが検出された⁵⁾(外国人データ)。

16.2 吸収

ラット⁶⁾及びイヌ⁷⁾に¹⁴C標識体を単回塗布時の血中放射能濃度は1ng

eq/mL以下及び1ng eq/g未満であった。正常皮膚群と損傷(擦過)皮膚群のラットで吸収に差は認められなかった⁶⁾。ラットに21日間反復塗布時、雄では投与8日目、雌では投与13日目までに定常状態に達した⁸⁾。

16.3 分布

ラットに¹⁴C標識体を単回塗布後の皮膚組織内放射能分布は角質層で最高レベルであり、次に毛包周囲の表皮層に検出された。真皮及び皮下組織への分布は認められなかった⁹⁾。ラットに¹⁴C標識体を単回塗布後の組織内放射能濃度は、投与部位皮膚、非投与部位皮膚及び消化管を除き、ほとんどの組織、測定時点において検出限界未満であった¹⁰⁾。ラットに¹⁴C標識体を21日間反復塗布した時、投与部位及び非投与部位の皮膚、消化管並びに副腎(特に皮質部)で雌雄とも高く、雌では胸腺及び卵巣でも高かった。投与後、大部分の組織では放射能は時間と共に減少したが、卵巣と胸腺における減少は緩徐であった^{10),11)}。

16.4 代謝

アダパレンは、ラットの皮膚では代謝されなかった⁹⁾。

16.5 排泄

マウス¹²⁾、ラット¹³⁾、ウサギ¹⁴⁾、イヌ^{7),15)}に¹⁴C標識体の塗布後、放射能の大部分が糞中排泄により消失した。ラットにおいて腸肝循環が認められた¹⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

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顔面全体に12週間塗布した基剤対照評価者盲検比較試験(0.1%アダパレンゲル群:100例、基剤群:100例)において、総皮疹数の減少率(中央値)は、基剤群(36.9%)に比較して0.1%アダパレンゲル群(63.2%)で有意に優れていた($p<0.0001$)¹⁷⁾。

副作用発現頻度は0.1%アダパレンゲル群で56.0%(56/100例)であった。副作用は皮膚乾燥37.0%(37/100例)、皮膚剥脱18.0%(18/100例)、皮膚不快感16.0%(16/100例)、紅斑8.0%(8/100例)、そう痒症5.0%(5/100例)、皮膚刺激4.0%(4/100例)であった¹⁸⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

尋常性ざ瘡患者444例を対象に0.1%アダパレンゲルを1日1回就寝前洗顔後に適量を顔面全体に最長12ヵ月間塗布した長期安全性試験¹⁹⁾において、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)は、それぞれ77.8%、83.3%及び73.3%であった。

副作用発現頻度は84.0%(373/444例)であった。主な副作用は皮膚乾燥60.4%(268/444例)、皮膚不快感54.7%(243/444例)であった。

17.3 その他

17.3.1 生物学的同源性試験

アダパレンゲル0.1%「ニットー」とディフェリンゲル0.1%を皮膚薬物動態学的試験によりそれぞれ1か所あたり30mg(アダパレンとして0.03mg)、健康成人男性12名の背部に塗布したときの角層中未変化体量を測定した。得られた評価パラメータ(塗布後4・24時間における角層中未変化体量)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれの時点においても $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同源性が確認された²⁰⁾。

	評価パラメータ (角層中未変化体量 (ng/3.14cm ²))	
	4時間塗布	24時間塗布
アダパレンゲル0.1%「ニットー」	830.01±353.89	779.65±234.07
ディフェリンゲル0.1%	1033.53±450.90	893.01±253.90

(平均値±標準偏差、n=12)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アダパレンはレチノイン酸受容体に結合し、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^{21),22)}。

18.2 角化細胞分化抑制作用

アダパレンは表皮角化細胞の分化を抑制した²³⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:アダパレン(Adapalene)(JAN)

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

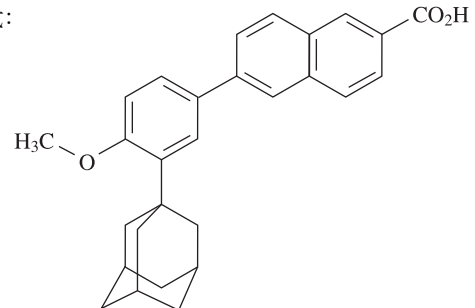
分子式:C₂₈H₂₈O₃

分子量:412.52

性状:アダパレンは白色から微黄白色の粉末である。

テトラヒドロフランにやや溶けにくく、水、アセトニトリル又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

構造式:



20. 取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

22. 包装

アルミラミネートチューブ:15g×10

23. 主要文献

- 1) 単回貼布及び光貼布試験(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 2) 薬物動態及び皮膚安全性試験(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 3) 川島眞ほか:皮膚の科学. 2007;6(5):494-503
- 4) 用量設定試験(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 5) レチノインゲル比較試験(海外)(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.12)
- 6) ラット単回塗布による吸収(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.3.2.2.1)
- 7) イヌ単回塗布による吸収及び排泄(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.3.2.4.1)
- 8) ラット反復塗布による血漿中濃度(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.3.2.2.2)
- 9) ラット皮膚への分布及び代謝(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.4.1、2.6.4.5.1.2)
- 10) ラット単回及び反復塗布による組織分布(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.4.2.1.1)
- 11) 単回及び反復塗布投与後の組織分布(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.9.2.2)
- 12) マウス単回塗布による排泄(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.1.1)
- 13) ラット単回塗布による排泄(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.2.1)
- 14) ウサギ反復塗布による排泄(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.3.1)
- 15) イヌにおける単回塗布投与試験(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.4.1)
- 16) ラット腸肝循環(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.2.4)
- 17) Kawashima M, et al.:J. Dermatol. Sci. 2008;49:241-248
- 18) 国内第Ⅲ相臨床試験(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 19) 国内第Ⅲ相臨床試験(長期投与試験)(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.6)
- 20) 社内資料:アダパレンゲル0.1%「ニットー」の生物学的同源性試験

- 21)細胞核内レチノイン酸受容体結合(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1)
- 22)RARサブタイプ別遺伝子転写促進化活性(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.2)
- 23)表皮トランスグルタミナーゼ発現(ディフェリンゲル0.1%:2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口
〒104-0031 東京都中央区京橋1-10-7
電話:03-3523-0345
FAX:03-6264-4086

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内1-14-1