

尋常性ざ瘡治療剤

アダパレンゲル

劇薬
処方箋医薬品注)

アダパレンゲル0.1%「イワキ」

Adapalen Gel 0.1% "IWAKI"

承認番号 23100AMX00271

販売開始 2019年6月

貯法：室温保存
有効期間：3年

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

性状	白色のなめらかなゲル剤で、粒子の塊を含むことがある。
----	----------------------------

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例にアダパレンを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⁾。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性試験

アダパレンゲル0.1%「イワキ」とディフェリンゲル0.1%を健康な成人男性30名の背部皮膚に、適用部位1か所につき10μL（アダパレンとして10μg）適用した時の皮膚薬物動態学的試験を実施し、両剤の生物学的同等性を検証した。適用後8時間及び24時間における角層中アダパレン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、いずれの適用時間においてもlog(0.70)～log(1.43)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、安全性に問題となる事例は認められなかった¹⁷⁾。

表. 薬物動態パラメータ

[角層中アダパレン未変化体量 (ng/2.83cm²)]

適用時間	8時間	24時間
アダパレンゲル0.1%「イワキ」	434.997±131.767	383.169±116.110
ディフェリンゲル0.1%	398.760±125.620	370.698±132.210

(平均値±標準偏差、n=30)

角層中アダパレン未変化体量は、被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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（アダパレン群：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%）に比較してアダパレン群（63.2%）で有意に優れていた（p<0.0001）¹⁸⁾。副作用発現頻度はアダパレン群で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¹⁹⁾。

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²⁰⁾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。

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

一般的名称：アダパレン（Adapalene）

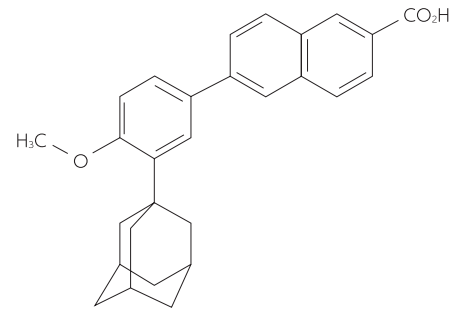
化学名：6-[4-Methoxy-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)phenyl]naphthalene-2-carboxylic acid

分子式：C₂₈H₂₈O₃

性状：白色～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、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

22. 包装

10本 [15g（チューブ）×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：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：2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.3）
- 3) 川島眞ら：皮膚の科学 2007；6：494-503
- 4) 用量設定試験（ディフェリンゲル：2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.4）
- 5) トレチノインゲル比較試験（海外）（ディフェリンゲル：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：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：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：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：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：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：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：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：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：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：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：2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.4.6.1.2.4）
- 17) 岩城製薬株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）
- 18) Kawashima M., et al. : J. Dermatol. Sci. 2008；49：241-248
- 19) 国内第Ⅲ相臨床試験（ディフェリンゲル：2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 20) 国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）（ディフェリンゲル：2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.6）
- 21) 細胞核内レチノイン酸受容体結合（ディフェリンゲル：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：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：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

岩城製薬株式会社 マーケティング部 学術グループ
〒103-8434 東京都中央区日本橋本町4-8-2
TEL 03-6626-6251 FAX 03-6626-6261

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



岩城製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町4-8-2