

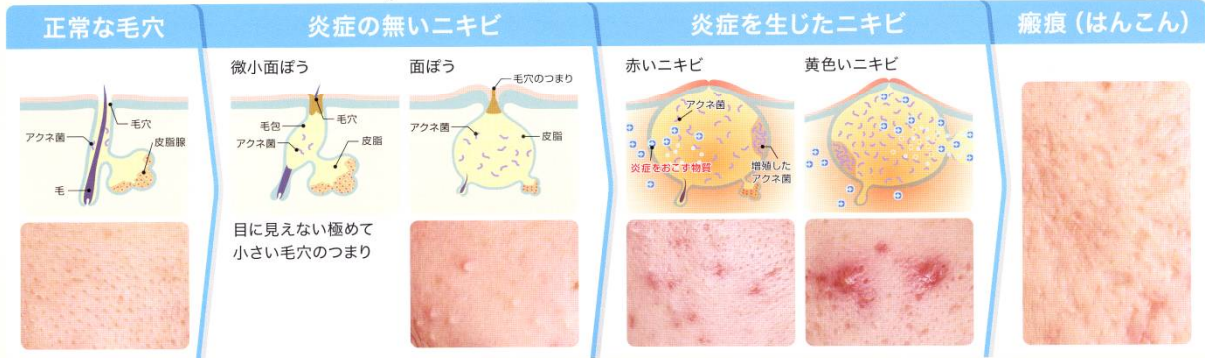
ニキビの原因と各症状に対するお薬

② ニキビの原因

- 1 性ホルモンなどの影響により皮脂分泌が活発になること
- 2 古い角質がたまるなどして毛穴がふさがること
- 3 毛穴の中でニキビの原因菌(アクネ菌など)が増殖すること

③ ニキビの症状と対応するお薬 (白ニキビ) ↓

↓ (赤ニキビ)



各症状に対するお薬	薬名	年	特徴
③	ベピオゲル	2015年	(刺激性あり) 毛穴を閉鎖作用 ⊕, 抗菌作用 ⊕
	ディフェリンゲル	2008年	(刺激性あり)
	エピデュオゲル	2016年	(刺激性あり)
	ゼビアクスローション		(刺激性なし!) 抗菌作用のみ, アクネ菌の増殖抑制のみ

4つのお薬のはたらき

正常な毛穴

ニキビの状態

ベピオゲル (刺激性あり)
有効成分の過酸化ベンゾイルが毛穴のつまりを改善し、(2015年) アクネ菌などの増殖を抑制します。
(ピーリング作用 ⊕) (かさねやすくなる)

ディフェリンゲル (刺激性あり)
有効成分のアダバレンが (2008年) ニキビの原因となる毛穴のつまりを取り除き、面ぼうができるのを抑制します。
(内側より毛穴のつまりをとる)

エピデュオゲル (刺激性 ⊕)
アダバレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、面ぼうができるのを抑制すると、(2016年) アクネ菌などの増殖の抑制という2つのはたらきをします。

ゼビアクスローション (刺激性なし)
炎症を起こしたニキビ(赤ニキビ)において、(抗菌作用のみ) アクネ菌などの増殖を抑制します。

お薬を使用することで、正常な毛穴に近づけます

Drug Information

処方箋医薬品*

尋常性ざ瘡治療剤

ベピオ[®]ゲル2.5%

過酸化ベンゾイル ゲル ※注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 872699



*2016年7月改訂

〔禁忌(次の患者には使用しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

成分・含量 (1g中)	過酸化ベンゾイル……………25mg
添加物	プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、pH調節剤
性状	白色のゲル剤

■効能・効果

尋常性ざ瘡

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
結節及び膿腫には、他の適切な処置を行うこと。

■用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

* ■使用上の注意

1.重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

2.副作用

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した435例中190例(43.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱(鱗屑)81例(18.6%)、適用部位刺激感61例(14.0%)、適用部位紅斑60例(13.8%)、適用部位乾燥32例(7.4%)であった。(承認時)

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満
皮膚	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹	皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、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

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満
その他	血中コレステロール減少、血中尿素減少		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(GPT)増加

注1)自発報告又は治験時5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。

注2)症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 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。〔母乳中への移行は不明である。〕

4.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

5.適用上の注意

- 1)使用時
 - 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。
 - 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。
- 2)使用部位
 - 1)外用としてのみ使用すること。
 - 2)眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。

■取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：凍結を避け、25℃以下に保存すること。

使用期限：2年(包装箱、直接の容器に表示)

■包装 チューブ：15g×10

■関連情報

承認番号：22600AMX01392000

承認年月：2014年12月

薬価基準収載年月：2015年2月

販売開始年月：2015年4月

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。

再審査期間満了年月：2022年12月(8年)

●詳細は添付文書をご参照ください。●添付文書の改訂にご留意ください。

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕 マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

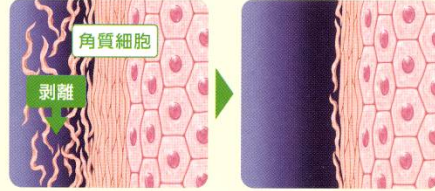
製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

ベピオ®ゲルの作用機序

ベピオ®ゲル2.5%は、有効成分である過酸化ベンゾイルの抗菌作用と角層剥離作用により、炎症性皮疹および非炎症性皮疹を改善する。

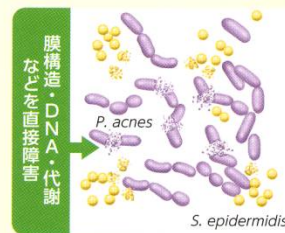
角層剥離作用^{1,2)}

毛漏斗部において過酸化ベンゾイルの分解により生じたフリーラジカルが角層中コルネオデスモソームの構成タンパク質を変性させることにより、角質細胞同士の結合を弛め、角層剥離を促進する



抗菌作用³⁾

過酸化ベンゾイルの分解により生じたフリーラジカルが原因菌である*P. acnes*や*S. epidermidis*などに対して抗菌作用を発揮する



1) Decker LC et al.: Antimicrob Agents Chemother. 33(3), 326-330(1989) 2) Nakatsuji T et al.: J Invest Dermatol. 129(10), 2480-2488(2009)
3) Oh CW et al.: J Dermatol. 23(3), 169-180(1996)

ベピオ®ゲルの尋常性ざ瘡患者を対象とした12週間の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

●「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はD.I.の頁をご参照ください。

<試験概要>

対象：12歳以上50歳未満で、顔面(眼囲および口唇を除く)の炎症性皮疹(紅色丘疹と膿疱)が11個以上40個以下、非炎症性皮疹(閉鎖面皰と開放面皰)が20個以上100個以下、結節または膿腫が2個以下の尋常性ざ瘡患者609例
方法：観察期間(治療開始前の2週間)にプラセボを塗布した後、ベピオ®ゲル2.5%群(204例)、BPOゲル5%群(204例)、プラセボ(ゲル基剤)群(201例)に患者を割り付け、各試験薬を1日1回(夜)洗顔後に水分をよく拭き取った後、適量を顔面全体(眼囲および口唇を除く)に12週間塗布した。

評価項目：【有効性】

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
副次評価項目：a)最終評価時の総皮疹数および非炎症性皮疹数の減少率、b)最終評価時の総皮疹数、炎症性皮疹数および非炎症性皮疹数の減少率、c)総皮疹数、炎症性皮疹数および非炎症性皮疹数の減少率の経時推移

【安全性】有害事象、臨床検査値、皮膚安全性スコア
※最終評価時：12週後または中止日

解析計画：【有効性】主要評価項目は、投与群別に要約統計量および95%信頼区間を算出し、2標本Wilcoxon検定を用いて群間比較を行った。なお、各検定の有意水準は両側5%とした。副次評価項目の総皮疹数、炎症性皮疹数および非炎症性皮疹数の減少率の経時推移は、投与群別・評価時期別に皮疹ごとに要約統計量を算出した。なお、有意水準は、0.001%とした(両側0.05/36、Bonferroni調整(検定計36回))。

【安全性】安全性解析対象集団を対象に、投与群別の発現例数、発現割合を集計し、重症度別にも同様の解析を行った。

副作用：副作用は、ベピオ®ゲル2.5%群で204例中76例(37.3%)、BPOゲル5%群で204例中79例(38.7%)、プラセボ群で201例中26例(12.9%)に認められた。投与中止に至った副作用は、ベピオ®ゲル2.5%群で適用部位紅斑(3例)、接触性皮膚炎(3例)、適用部位疼痛(1例)、適用部位腫脹(1例)、皮膚剥脱(1例)、BPOゲル5%群で適用部位紅斑(2例)、接触性皮膚炎(2例)、適用部位刺激感(1例)、皮膚剥脱(1例)が認められた。重篤な副作用は認められなかった。

承認された製剤は2.5%ゲル剤である(ゲル剤1g中に過酸化ベンゾイル25mg含有)。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

結節及び膿腫には、他の適切な処置を行うこと。

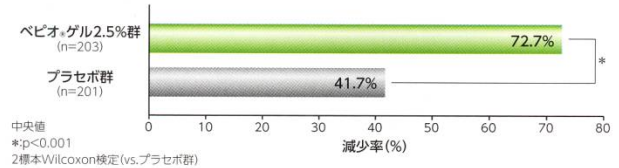
【使用上の注意】(一部抜粋)

1. 重要な基本的注意

- 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。
- 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び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。
- 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。

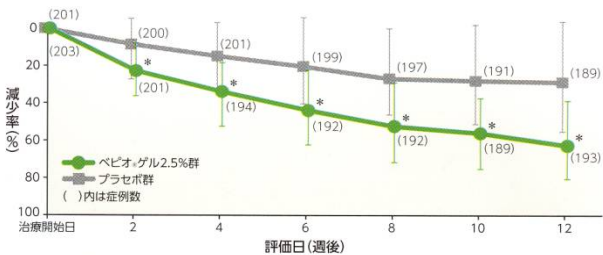
炎症性皮疹数の減少率(主要評価項目)

ベピオ®ゲル2.5%群の最終評価時における炎症性皮疹数の減少率は72.7%であり、プラセボ群の41.7%と比較して有意な差が認められた。



総皮疹数の減少率(副次評価項目)

ベピオ®ゲル2.5%群の総皮疹数の減少率は、2週後が22.6%、4週後が33.8%、6週後が43.8%、12週後が62.5%であった。治療開始後、いずれの評価日においてもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。



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.プラセボ群)

Drug Information

創薬 処方箋医薬品*

尋常性ざ瘡治療剤

ディフェリン®ゲル0.1%

アダパレン ゲル

日本標準商品分類番号 872699

19

※注意—医師等の処方箋により使用すること

*2016年7月改訂

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

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

■組成・性状

販売名	ディフェリンゲル0.1%
成分・含量 (1g中)	アダパレン1 mg(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。

■効能・効果

尋常性ざ瘡

(効能・効果に関連する使用上の注意)

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

■用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1) 就寝前に使用すること。
- (2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。
- (3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

■使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- (1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。
- (2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があらわれることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。
 - 1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
 - 2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用するには眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。
 - 3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。
- (3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

2. 副作用

第Ⅲ相臨床試験(2試験)において、安全性評価対象例544例中429例(78.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥(305例、56.1%)、皮膚不快感(259例、47.6%)、皮膚剥脱(182例、33.5%)、紅斑(119例、21.9%)、そう痒症(72例、13.2%)、湿疹(11例、2.0%)、ざ瘡(7例、1.3%)、接触性皮膚炎(7例、1.3%)、皮膚刺激(6例、1.1%)であった。(承認時)

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚及び皮下組織	皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、尋麻疹、乾皮症	顔面浮腫、皮膚灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚炎、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

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
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：海外での自発報告等のため頻度不明

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与(ラット、ウサギ)で奇形の発生は認められず、過剰胎骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。] 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。
- (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

4. 小児等への使用

12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

5. 適用上の注意

(1) 使用時

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

(2) 使用部位

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

6. その他の注意

国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。

■取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

規制区分：創薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)

使用期限：製造後3年(外箱に表示の期限内に使用すること)

包装 ディフェリン®ゲル0.1%：15g×10(チューブ)
30g×1(チューブ)

■関連情報

承認番号：22000AMX01713000

承認年月：2008年7月

薬価基準収載年月：2008年9月

販売開始年月：2008年10月

国際誕生年月：1992年7月

再審査期間満了年月：2016年7月(8年)

●詳細は添付文書をご参照ください。

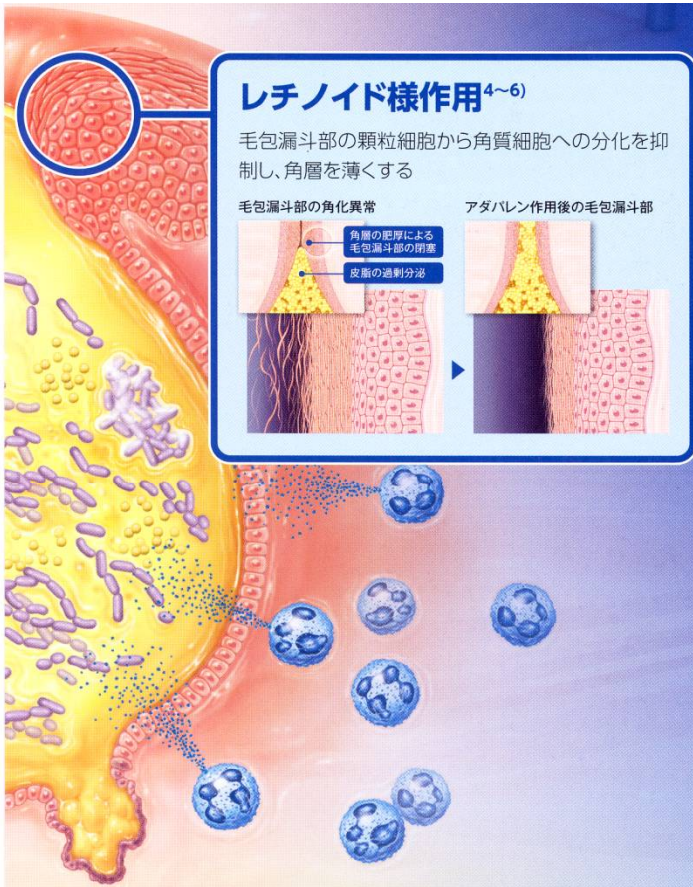
●添付文書の改訂にご留意ください。

[文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

* 販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売元 **GALDERMA** ガルデルマ株式会社
東京都新宿区西新宿8-17-1



ディフェリン®ゲルの作用機序

ディフェリン®ゲル0.1%の有効成分であるアダパレンは、レチノイン酸受容体γに結合し、遺伝子転写促進化を誘導するレチノイド様作用により、非炎症性皮疹と炎症性皮疹が減少する。

- 4) ガルデルマ株式会社 社内資料(細胞核内レチノイン酸受容体結合)
- 5) ガルデルマ株式会社 社内資料(RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性)
- 6) ガルデルマ株式会社 社内資料(RXRα 遺伝子転写促進化活性)

尋常性ざ瘡に対するディフェリン®ゲル0.1%のゲル基剤を対照とした多施設、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験

●「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はD.I.の頁をご参照ください。

20

<試験概要>

対象：12歳以上35歳以下で顔面(前額、両頬、顎)に30個以上の総皮疹(非炎症性皮疹、炎症性皮疹)を有する尋常性ざ瘡患者200例(男性22例、女性178例)
※選択基準：非炎症性皮疹(開放面皰、閉鎖面皰)が20個以上、炎症性皮疹(丘疹、膿疱、結節、嚢腫)が10個以上100個以下。ただし、結節/嚢腫が2個以下。
方法：ディフェリン®ゲル0.1%群(以下ディフェリン®群、100例)とゲル基剤群(100例)に無作為に割り付け、それぞれ1日1回就寝前洗顔後、適量を顔面全体に12週間塗布した。

評価項目：[有効性]主要評価項目：総皮疹数の減少率
 副次評価項目：非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数の減少率、皮疹数改善度

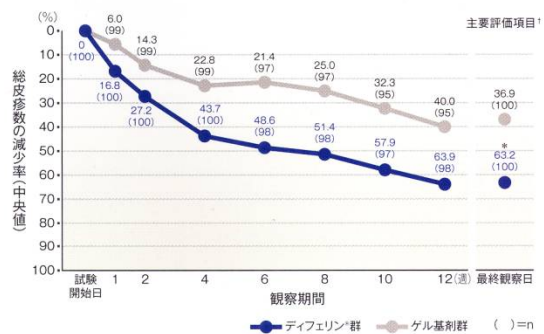
[安全性]有害事象(副作用)、臨床検査値異常
 [その他]患者満足度(VAS：ビジュアルアナログスケール)

解析方法：ディフェリン®群及びゲル基剤投与群の総皮疹数の減少率の比較についてWilcoxon順位検定で解析し、非炎症性皮疹数及び炎症性皮疹数についても、それぞれディフェリン®群及びゲル基剤投与群の減少率を比較した。施設間差を調整し、治療群間の差が施設によって異なることを確認するため、施設を層としたCochran Mantel Haenszel検定(CMH検定)を用い平方根に変換した皮疹数の共分散分析を行った。有効性の主要評価としてITT(intention to treat)有効性評価集団を対象とした解析を行い、さらにPP(per protocol、12週観察症例)有効性評価集団を対象とした解析も行った。検定は両側で行い、有意水準は5%とした。

副作用：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。重篤な副作用は認められなかった。

総皮疹数の減少率(主要評価項目)

最終観察日における減少率(中央値)はディフェリン®群63.2%、ゲル基剤群36.9%で、ディフェリン®群はゲル基剤群に比べ有意に減少させた。



Wilcoxon順位検定(両側検定)
 * : p < 0.0001 (対ゲル基剤群) † : LOCF (Last Observation Carried Forward)

Kawashima M et al. J. Dermatol. Sci., 49(3), 241-248 (2008) (承認時評価資料)
 本試験はガルデルマ株式会社の資金により行われた。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (一部抜粋)

(3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。

[使用上の注意] (一部抜粋)

1. 重要な基本的注意

(1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。

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

1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。

2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。

(3) 本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休業等の適切な処置を行うこと。

Drug Information

創薬 処方箋医薬品[®]

尋常性ざ瘡治療剤

エピデュオ[®]ガル

アダパレン0.1% / 過酸化ベンゾイル2.5% ゲル

※注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 872699

21

*2016年11月改訂

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

■組成・性状

成分・含量 (1g中)	アダパレン1mg (0.1%)及び 過酸化ベンゾイル25mg (2.5%)
添加物	アクリルアミド・アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウム共重合体/イソヘキサデカン/ポリソルベート80、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エドト酸ナトリウム水和物、グリセリン、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、プロピレングリコール
性状	白色～微黄色の不透明なゲル剤

■効能・効果

尋常性ざ瘡

(効能・効果に関連する使用上の注意)

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

■用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1)夕方から就寝前に使用すること。
- (2)治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。
- (3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

■使用上の注意

1.重要な基本的注意

- (1)本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。
- (2)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。
- (3)本剤の使用中に皮膚剥脱、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、観察を十分にを行い、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。
- (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。

2.副作用

国内第Ⅲ相臨床試験(2試験)において、安全性評価対象例648例中70例(10.8%)に副作用が認められた。

主な副作用は、皮膚刺激(52例、8.0%)、皮膚疼痛(6例、0.9%)、アレルギー性皮膚炎(4例、0.6%)であった。(承認時)

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^(注)	0.1～5%未満	5%以上
皮膚及び皮下組織障害	顔面腫脹、水疱、皮膚乾燥、皮膚灼熱感、皮膚不快感、刺激感、湿疹、ざ瘡、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、蕁麻疹、乾皮症、間擦疹、脂腺機能亢進、顔面浮腫、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮膚疹、皮膚反応、アレルギー性接触皮膚炎、汗疹	皮膚疼痛、アレルギー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、日光皮膚炎、皮膚びらん、皮膚剥脱	皮膚刺激
眼障害	眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹	眼瞼炎、眼瞼浮腫	

	頻度不明 ^(注)	0.1～5%未満	5%以上
傷害、中毒及び処置合併症		サンバーン	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉絞扼感		
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、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、口角炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、違和感、ほてり、血中コレステロール減少、血中尿酸減少		

注)自発報告又は海外臨床試験、並びに過酸化ベンゾイル2.5%ゲル及びアダパレン0.1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。

3.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、アダパレンの経皮投与(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。アダパレンの経口投与(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、アダパレンの経口又は静脈内投与(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない〔使用経験がない〕。

5.適用上の注意

(1)使用時

- 1)他の刺激性のある外用剤との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。
- 2)本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を漂白、退色させるおそれがあるため、毛髪や衣料等に付着しないように注意すること。

(2)使用部位

- 1)本剤は、外用としてのみ使用すること。
- 2)切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。
- 3)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。

■取扱い上の注意

規制区分：創薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存

使用期限：製造後2年(外箱に表示の期限内に使用すること)

■包装 チューブ：15g×10

■関連情報

承認番号：22800AMX00427000

承認年月：2016年7月

薬価基準収載年月：2016年8月

*販売開始年月：2016年11月

国際誕生年月：2007年9月

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。

再審査期間満了年月：2022年12月(6年5ヵ月)

投薬期間制限医薬品に関する情報：本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

●詳細は添付文書をご参照ください。●添付文書の改訂にご留意ください。

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕 マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売元 **GALDERMA** ガルデルマ株式会社
東京都新宿区西新宿8-17-1

エピデュオ®ゲルの作用機序

エピデュオ®ゲルはアダパレンによるレチノイド様作用、過酸化ベンゾイルによる抗菌作用と角層剥離作用を有することで、相乗効果が期待できる。

過酸化ベンゾイルの角層剥離作用^{1,2)}

過酸化ベンゾイルの抗菌作用³⁾

1) Decker LC et al: Antimicrob Agents Chemother. 33(3), 326-330(1989)
 2) Nakatsuji T et al.: J Invest Dermatol. 129(10), 2480-2488(2009)
 3) Oh CW et al.: J Dermatol. 23(3), 169-180(1996)

エピデュオ®ゲルの尋常性ざ瘡患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験

●「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はD.I.の頁をご参照ください。

<概要>

対象：12歳以上で、顔面(鼻を除く)の炎症性皮疹(丘疹、膿疱)が20~50個、非炎症性皮疹(開放面皰、閉鎖面皰)が30~100個の尋常性ざ瘡患者3855例(男性1852例、女性2003例)。なお、結節性のざ瘡皮疹が2個以上または膿腫がある場合は除外した。

方法：エピデュオ®ゲル群(983例)、アダパレン0.1%ゲル群(986例)、BPO2.5%ゲル群(979例)またはゲル基剤群(907例)に、各試験薬を1日1回(夜)、洗顔後に顔面全体(口唇、眼周囲および小鼻を除く)に12週間塗布した。

評価項目：【有効性】 1)奏効率(%)

※奏効率=IGAスケールで「0=皮疹消失」または「1=ほぼ皮疹消失」と判定された患者の割合

2)皮疹数のベースラインから12週目までの変化率(%)

【安全性】 1)有害事象

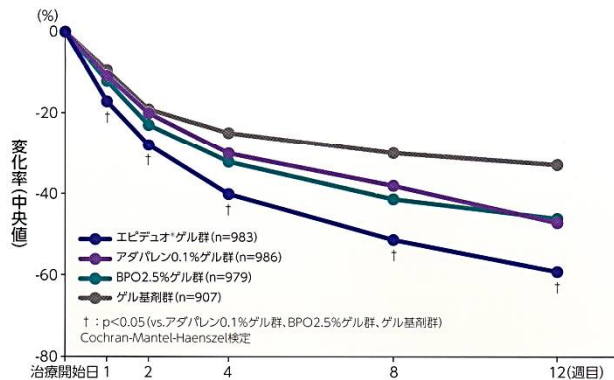
2)局所刺激性評価(紅斑、落屑、皮膚乾燥、刺痛感/灼熱感)

解析計画：有効性はCochran-Mantel-Haenszel検定で評価した(有意水準両側5%)。リジット解析により変化量は変化率に変換した。安全性は安全性解析対象集団を対象に評価した。

副作用：エピデュオ®ゲル群で983例中212例(21.6%)、アダパレン0.1%ゲル群で986例中151例(15.3%)、BPO2.5%ゲル群で979例中83例(8.5%)、ゲル基剤群で907例中54例(6.0%)に副作用が認められた。投与中止に至った副作用はエピデュオ®ゲル群で20例(2.0%)、アダパレン0.1%ゲル群で2例(0.2%)、BPO2.5%ゲル群で10例(1.0%)、ゲル基剤群で4例(0.4%)に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

総皮疹数の変化率

総皮疹数のベースラインから12週目までの変化率(中央値)は、エピデュオ®ゲル群が-59%、アダパレン0.1%ゲル群が-47%、BPO2.5%ゲル群が-46%、ゲル基剤群が-33%であった。エピデュオ®ゲル群は1週目以降すべての評価時点で各単剤群およびゲル基剤群と比較して有意な差が認められた。



【効能・効果に関連する使用上の注意】(一部抜粋)

(3) 結節及び膿腫には、他の適切な処置を行うこと。

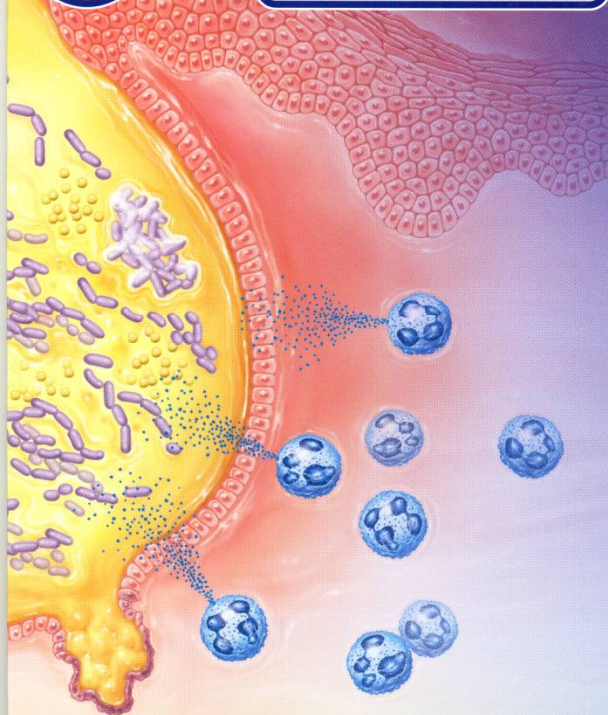
【用法・用量に関連する使用上の注意】(一部抜粋)

(2) 治療開始3カ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。

22

アダパレンの レチノイド様作用^{4~6)}



監修者コメント

谷岡皮フ科クリニック 院長
谷岡 未樹先生

アダパレンと過酸化ベンゾイル(BPO)の両成分を配合したエピデュオ®ゲルは、相補的な作用が期待できる薬剤です。炎症性皮疹を主体とする急性炎症期から、微小面皰・面皰の治療が可能で、単剤に比べて早期に効果が発現するため、治療満足度の向上が期待できます。炎症性皮疹の寛解後も耐性菌の懸念なく、微小面皰・面皰を念頭に置いた維持療法が一剤で可能です。また、1日1回の塗布であることから、単剤を別々に外用するよりコンプライアンスや利便性の向上も期待できます。

その一方で、アダパレンとBPOは外用開始時に皮膚刺激症状が発現します。配合剤では単剤よりも高頻度に発現するため、保湿が重要であること、塗布範囲や塗布量について事前により指導することが大切です。

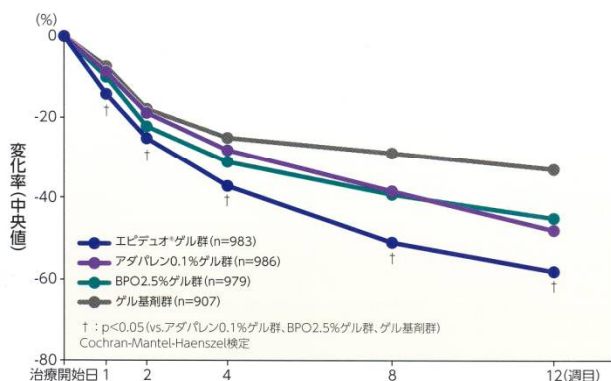
早期治療によってざ瘡瘢痕の形成を防ぐこと、そして症状軽快後には再発を抑制するために維持療法を行うことで、ざ瘡瘢痕を残さないという治療のゴールを達成できる可能性があるものと考えています。

- 4) ガルデルマ株式会社 社内資料(細胞核内レチノイン酸受容体結合)
5) ガルデルマ株式会社 社内資料(RAR サブタイプ別遺伝子転写促進化活性)
6) ガルデルマ株式会社 社内資料(RXRα 遺伝子転写促進化活性)

メタアナリシス(海外データ)

非炎症性皮疹数の変化率

非炎症性皮疹数のベースラインから12週目までの変化率(中央値)は、エピデュオ®ゲル群が-58%、アダパレン0.1%ゲル群が-48%、BPO2.5%ゲル群が-45%、ゲル基剤群が-33%であった。エピデュオ®ゲル群は1週目以降すべての評価時点で各単剤群およびゲル基剤群と比較して有意な差が認められた。

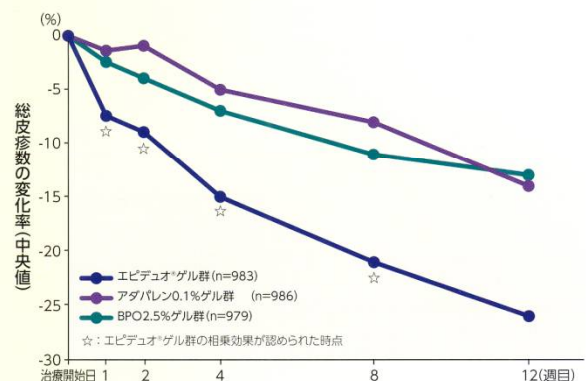


Tan J et al.: J Dermatolog Treat. 22(4), 197-205(2011)
本論文の著者はGaldermaの社員またはアドバイザーボードのメンバー等である。

相乗効果

エピデュオ®ゲルとゲル基剤との差が、各単剤とゲル基剤との差の総和より大きい場合を相乗効果とみなす

総皮疹数のベースラインから12週目までの変化率(中央値)は、1週目、2週目、4週目および8週目において、エピデュオ®ゲル群とゲル基剤群との差が、各単剤群とゲル基剤群との差の総和より大きくなり、相乗効果が認められた。



【使用上の注意】(一部抜粋)

1. 重要な基本的注意

- 本剤はアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤であり、各単剤よりも皮膚刺激が発現するおそれがあるため、本剤よりも先に各単剤による治療を考慮すること。
- 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。
- 本剤の使用中に皮膚剥脱、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び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。
- 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。

尋常性ざ瘡治療剤の作用機序と臨床試験成績

【監修】谷岡皮フ科クリニック 院長 谷岡 未樹先生

24

処方箋医薬品*

尋常性ざ瘡治療剤

薬価基準収載



ベピオ[®]ゲル2.5%

BEPIO[®] Gel : 過酸化ベンゾイル ゲル

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

劇薬 処方箋医薬品*

尋常性ざ瘡治療剤

薬価基準収載

ディフェリン[®]ゲル0.1%

Differin[®] Gel : アダパレン ゲル

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

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

®:ディフェリンはGalderma SAの登録商標です。

劇薬 処方箋医薬品*

尋常性ざ瘡治療剤

薬価基準収載

エピデュオ[®]ゲル

新発売

Epiduo[®] Gel

: アダパレン0.1%/過酸化ベンゾイル2.5% ゲル

*注意—医師等の処方箋により使用すること

市販直後調査
平成28年11月～平成29年5月

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

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

®:エピデュオはGalderma SAの登録商標です。

Drug Information

処方箋医薬品*

キノロン系外用抗菌剤

ゼビアックス[®]ローション2%

オゼノキサシン ローション *注意—医師等の処方箋により使用すること (略号: OZNX)

日本標準商品分類番号 872639



*2016年1月改訂

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

成分・含量 (1g中)	オゼノキサシン ……………20mg
添加物	ヒドロキシエチルセルロース、1,3-ブチレングリコール、エタノール、エデト酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、pH調節剤
性状	無色～黄色澄明のローション剤

■効能・効果

〈適応菌種〉

オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌

〈適応症〉

表在性皮膚感染症(ざ瘡)(化膿性炎症を伴うもの)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

結節及び膿腫には、他の適切な治療を行うこと。

■用法・用量

本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)表在性皮膚感染症の治療にあたっては、1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。
- (2)ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。
- (3)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

■使用上の注意

1.副作用

承認時までの臨床試験において、757例中35例(4.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、適用部位そう痒感8例(1.1%)、適用部位乾燥8例(1.1%)、適用部位刺激感7例(0.9%)等であった。(承認時)

	1%以上	1%未満
皮膚	そう痒、乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり
その他		血中ビリルビン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加、好酸球増加

2.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は使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳婦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。〔ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。〕

3.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は13歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

4.適用上の注意

投与部位：眼には使用しないこと。眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。

5.その他の注意

キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている。

■取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存

使用期限：包装箱、直接の容器に表示(3年)

■包装 10g×10

■関連情報

承認番号：22700AMX01000000

承認年月：2015年9月

薬価基準収載年月：2015年11月

*販売開始年月：2016年1月

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。

再審査期間満了年月：2023年9月(8年)

●詳細は添付文書をご参照ください。●添付文書の改訂にご留意ください。

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕 マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

製造販売 **maruho** マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22

1045701005

2016年12月作成
A0915BY-IS

日本標準商品分類番号 872639

maruho



ゼビアックスローション2%
尋常性ざ瘡に対する臨床効果

処方箋医薬品*

キノロン系外用抗菌剤

薬価基準収載

ゼビアックス[®]ローション2%

Zebiax[®] Lotion : オゼノキサシン ローション

(略号: OZNX)

*注意—医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌(次の患者には使用しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

マルホ株式会社

キノロン系外用抗菌剤 ゼビアックスローション2%

1日1回塗布でざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)に対して効果を示します。…………… 2~4頁

尋常性ざ瘡の病態に関与する
Propionibacterium acnes (*P.acnes*) に対して殺菌的な抗菌作用を示します (*in vitro*)。…………… 4頁

塗布後に垂れにくい製剤学的特性を有し、指先にとって塗布可能な粘性のあるローション剤です。

承認時までの国内臨床試験において、757例中35例(4.6%)に副作用が認められました。主な副作用は、適用部位そう痒感8例(1.1%)、適用部位乾燥8例(1.1%)、適用部位刺激感7例(0.9%)等でした。…………… D.I.頁



●「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はD.I.の頁をご参照ください。

ゼビアックスローション2%は、1日1回塗布で炎症性

尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験¹⁾

2A

1)川島 真ら：臨床医薬, 31(2), 155(2015) (承認時評価資料)
(利益相反)本試験に関する費用は、マルホ株式会社が生体負担した。また、論文の著者にはマルホ株式会社の社員を含む。

試験デザイン プラセボおよび実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験

対 象 13歳以上50歳未満、顔面(眼瞼および口唇を除く)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)を伴う尋常性ざ瘡患者

方 法 観察期間(治療開始日直前の2週間)にプラセボ^{*}を塗布後、治療期間(12週間)は以下の3群に患者を割り付け、各試験薬を塗布した。塗布方法は、1日2回(朝および夜)、洗顔後に顔面のすべての尋常性ざ瘡の皮疹に適量塗布した。なお、ゼビアックスローション2%の用法は1日1回のため、朝はプラセボを塗布した。

*本剤の有効成分オゼノキサシンを含有しないローション剤

投与群	朝	夜
ゼビアックス群	プラセボ	ゼビアックスローション2%
ナジフロキサシン群	1%ナジフロキサシンローション	1%ナジフロキサシンローション
プラセボ群	プラセボ	プラセボ

有効性および安全性解析対象集団 ゼビアックス群 204例、ナジフロキサシン群 198例、プラセボ群 97例

評 価 項 目 **[主要評価項目]** 治療開始日に対する最終評価時(12週後または中止日までの最終の評価日)の炎症性皮疹数の減少率

[副次評価項目] 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数、4週後の炎症性皮疹数の減少率および減少数、炎症性皮疹数の経時推移、細菌学的検査

[安 全 性] 有害事象、臨床検査値

解 析 方 法 投与群別に要約統計量を算出した。主要評価項目に関しては、ゼビアックス群とプラセボ群を2標本Wilcoxon検定で対比較(有意水準両側5%)し、優越性を検証した。優越性が検証できた場合は、ゼビアックス群とナジフロキサシン群の中央値の差に対するホッジス・レーマン推定値の95%信頼区間下限が非劣性限界値-10.1%を上回っていることにより、非劣性を検証した。副次評価項目では、それぞれの中央値の差のホッジス・レーマン推定値とその95%信頼区間を算出した(有意水準両側5%)。

「効能・効果に関連する使用上の注意」

結節及び膿腫には、他の適切な治療を行うこと。

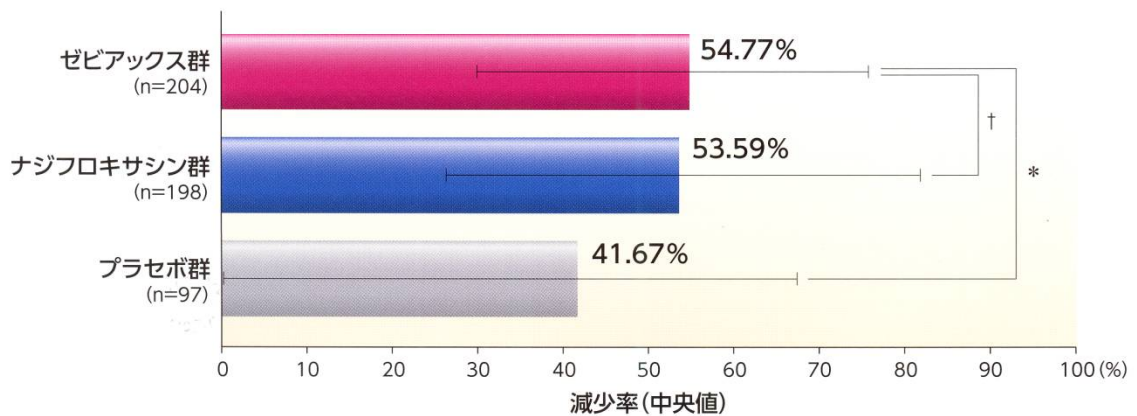
「承認された用法・用量」

本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。

皮疹を伴う尋常性ざ瘡に対して効果を示します。

【主要評価項目】 炎症性皮疹数の減少率 (最終評価時)

ゼビアックス群の炎症性皮疹数の減少率は54.77%であり、プラセボ群と比較して有意な差が認められました。また、ゼビアックス群のナジフロキサシン群に対する非劣性が検証されました。



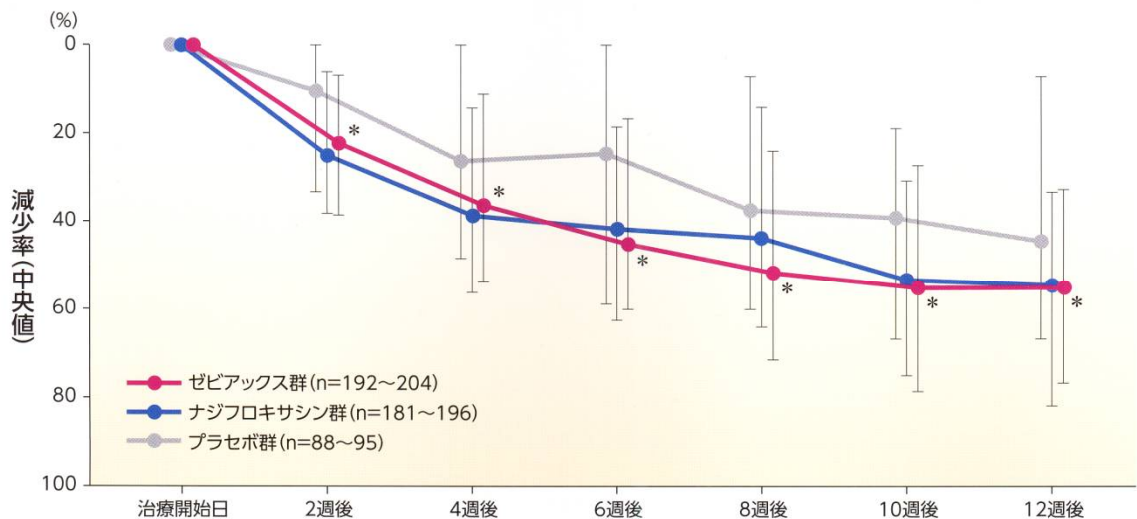
中央値±四分位範囲

*: $p < 0.001$ 2標本Wilcoxon検定 (vs. プラセボ群)

†: ホッジス-レーマン推定値 (95%信頼区間) 0.00% (-7.14~6.35%)
信頼区間下限 > 非劣性限界値 -10.1% (vs. ナジフロキサシン群)

炎症性皮疹数の減少率の経時推移

各評価時期での炎症性皮疹数の減少率を比較したところ、ゼビアックス群はプラセボ群と比較して治療開始2週間後から有意な差が認められました。なお、ゼビアックス群とナジフロキサシン群の減少率は同様の推移を示しました。



中央値±四分位範囲

*: vs. プラセボ群との中央値の差の95%信頼区間が0を含まない (ホッジス-レーマン推定値)

【用法・用量に関連する使用上の注意】 (一部抜粋)

- ・ ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。
- ・ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

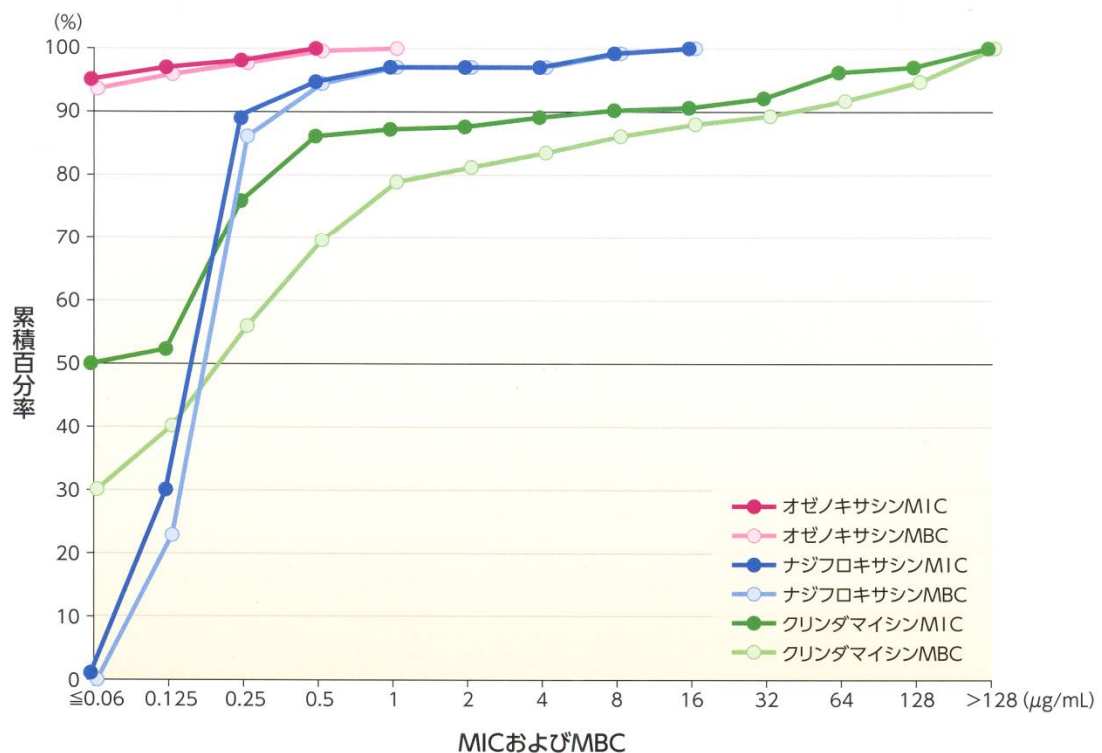
本試験における副作用

副作用は、ゼビアックス群で204例中1例(0.5%)、ナジフロキサシン群で198例中16例(8.1%)、プラセボ群で97例中6例(6.2%)に認められました。ゼビアックス群の副作用は血中ビリルビン増加1例(0.5%)、ナジフロキサシン群の副作用は適用部位刺激感12例(6.1%)等、プラセボ群の副作用は適用部位乾燥3例(3.1%)等でした。投与中止に至った副作用はナジフロキサシン群で適用部位刺激感が1例、プラセボ群で適用部位皮膚炎が1例認められました。また、本試験では死亡および重篤に至る副作用は認められませんでした。

(MedDRA/J Ver.15.0)

*P.acnes*に対する抗菌力 (in vitro)

ゼビアックスローション2%の有効成分であるオゼノキサシンは、*P.acnes*に対してMIC₉₀およびMBC₉₀いずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ と、殺菌的な抗菌作用を示しました。



川島 眞ら：臨床医薬, 31 (2), 155 (2015)より作図

抗菌薬	MIC ₉₀ (μg/mL)	MBC ₉₀ (μg/mL)
オゼノキサシン	≤0.06	≤0.06
ナジフロキサシン	0.5	0.5
クリンダマイシン	8	64

測定方法

治療開始日に分離された*P.acnes* 266株に対する各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) を日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により測定した。