

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゼビアックスローション2%
[一 般 名] オゼノキサシン
[申 請 者 名] マルホ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 23 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

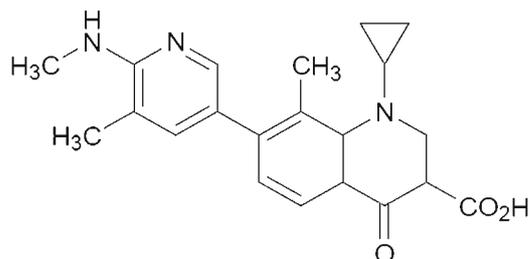
平成 27 年 7 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ゼビアックスローション 2%
[一般名]	オゼノキサシン
[申請者]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 23 日
[剤形・含量]	1g 中にオゼノキサシン 20mg を含有するローション剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式 : $C_{21}H_{21}N_3O_3$

分子量 : 363.41

化学名 :

(日本名) 1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

(英名) 1-cyclopropyl-8-methyl-7-[5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 7 月 16 日

[販 売 名] ゼビアックスローション 2%

[一 般 名] オゼノキサシン

[申 請 者] マルホ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 7 月 23 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の表在性皮膚感染症及びざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

[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。

[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。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ゼビアックスローション 2%
[一 般 名]	オゼノキサシン
[申 請 者 名]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 23 日
[剤形・含量]	1g 中にオゼノキサシン 20mg を含有するローション剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> オゼノキサシンに感性的のブドウ球菌属、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）
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オゼノキサシン（以下、「本薬」）は、富山化学工業株式会社において創製されたキノロン系抗菌薬であり、細菌の DNA 複製に関与する DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV を阻害することにより、抗菌作用を示すとされている。

表在性皮膚感染症は、*Staphylococcus* 属等の細菌による浅在性の炎症反応を伴う皮膚感染症であり、付属器関連感染症（毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎）と非付属器関連感染症（伝染性膿痂疹）に分類される^{1, 2, 3)}。表在性皮膚感染症の一般的治療では、病態に応じて、外用抗菌剤又はセフェム系若しくはペニシリン系経口抗菌剤が単独投与されるか、外用抗菌剤と経口抗菌剤が併用投与される^{1, 2, 3, 4)}。

尋常性ざ瘡は、思春期以降から発症する顔面、胸部及び背部に好発する皮疹を特徴とする慢性炎症性病変であり、*Propionibacterium acnes* 等の細菌増殖による炎症の惹起等により発症する。その臨床症状は、炎症を伴わない非炎症性皮疹（閉鎖面皰及び開放面皰）と炎症を伴う炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱、囊腫及び結節）に大別される。国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁵⁾では、炎症性皮疹に対する治療として、重症度に応じてアダパレン外用剤単独投与、及びアダパレン外用剤と外用又は経口抗菌剤との併用投与が推奨されている。

¹⁾ 荒田 次郎, 皮膚一般細菌感染症 最新皮膚科学大系14, 第1版, 53-72, 2003

²⁾ 岩月 啓氏, 標準皮膚科学, 第9版, 437-464, 2010

³⁾ 五十嵐 敦之, 日医雑誌, 140: 7-10, 2012

⁴⁾ 藤本 和久, 感染症症候群, 第2版(下), 499-504, 2013

⁵⁾ 林 伸和 他, 日皮会誌, 118: 1893-1923, 2008

2) *in vitro* 抗菌作用

① 各種細菌の標準株に対する抗菌活性 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

グラム陽性菌及びグラム陰性菌の標準株に対する各被験薬の抗菌活性が、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法^{6, 7)}により測定され、最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、以下、「MIC」) は、表3～表6のとおりであった。

表3 好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌に対する抗菌活性

菌株 ^{a)}	MIC (µg/mL) ^{b)}								
	本薬	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>S. aureus</i>	0.00313 - 0.00625	0.025	0.1	0.025 - 0.05	0.78 - 1.56	0.025 - 0.39	0.05 - 0.39	0.2 - 0.39	0.025 - 0.1
<i>S. epidermidis</i>	0.025	0.1	0.39	0.39	0.78	1.56	0.05	0.39	0.1
<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.1	0.78	0.39	0.025	3.13	0.025	0.1	0.025
<i>S. pyogenes</i>	0.025	0.1	0.39	0.2	0.00625	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>E. faecalis</i>	0.05	0.2	0.78	0.39	100	12.5	1.56	12.5	6.25
<i>E. faecium</i>	0.0125	0.1	0.39	0.2	>100	12.5	0.1	0.39	0.2
<i>B. subtilis</i>	0.00156	0.0125	0.025	0.00625	6.25	0.05	0.05	0.2	0.78
<i>C. diphtheriae</i>	0.0125	0.05	0.1	0.05	0.78	0.2	0.0125	0.2	0.1
<i>C. xerosis</i>	0.1	0.78	0.78	0.78	0.025	0.05	0.0125	0.39	0.2
<i>M. luteus</i>	0.1	0.78	1.56	0.78	0.0125	0.39	0.0125	0.39	0.025

S. epidermidis : *Staphylococcus epidermidis*, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* : *Streptococcus pyogenes*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* : *Enterococcus faecium*, *B. subtilis* : *Bacillus subtilis*, *C. diphtheriae* : *Corynebacterium diphtheriae*, *C. xerosis* : *Corynebacterium xerosis*, *M. luteus* : *Micrococcus luteus*

TFLX : トスフロキサシントシル酸塩、LVFX : レボフロキサシン、CMX : セフメノキシム塩酸塩、GM : ゲンタマイシン硫酸塩、EM : エリスロマイシン、TC : テトラサイクリン塩酸塩、CLDM : クリンダマイシン塩酸塩 (TFLX、TC 及び CLDM の濃度は、それぞれトスフロキサシン、テトラサイクリン及びクリンダマイシンとしての量で示されている)

a) *S. aureus* は4株、その他はいずれも1株

b) *S. aureus* はMIC 範囲を示すが、TFLX 及び LVFX については、いずれの菌株においても同一の MIC

表4 好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌に対する抗菌活性

菌株 ^{a)}	MIC (µg/mL) ^{b)}								
	本薬	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>S. choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i>	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.05	0.2	50	0.78	>100
<i>S. paratyphi</i>	0.1	0.025	0.05	0.78	0.1	0.05	100	0.78	>100
<i>N. gonorrhoeae</i>	≤0.00078	0.00313	0.00625	0.00313	≤0.00078	6.25	0.2	0.2	3.13
<i>M. catarrhalis</i>	0.00313	0.0125	0.05	0.0125	0.00625	0.2	0.2	0.39	1.56
<i>H. influenzae</i>	0.0125	0.00313, 0.00625	0.0125	0.0125, 0.025	0.00625, 0.1	0.78	1.56, 6.25	1.56, 3.13	6.25, 50
<i>H. aegyptius</i>	≤0.00078	0.00313	0.00625	0.00156	0.0125	0.78	0.1	0.39	0.78
<i>E. coli</i>	0.05 - 0.1	0.0125 - 0.025	0.0125 - 0.05	0.2 - 0.39	0.00625 - 0.1	0.39 - 0.78	50 - 100	0.78 - 1.56	>100
<i>C. freundii</i>	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.1	0.39	>100	1.56	>100
<i>E. cloacae</i>	0.2	0.05	0.05	0.78	0.78	0.39	>100	1.56	>100
<i>K. pneumoniae</i>	0.00625	0.00313	0.00625	0.0125	0.00313	0.2	3.13	0.78	6.25
<i>P. mirabilis</i>	0.2	0.05	0.025	0.1	0.00156	1.56	>100	25	>100
<i>P. vulgaris</i>	0.2	0.05	0.025	0.78	0.05	0.2	>100	1.56	100
<i>M. morgani</i>	0.39	0.025	0.05	0.78	0.0125	0.2	>100	1.56	25
<i>P. rettgeri</i>	0.0125	0.00625	0.00625	0.025	≤0.00078	0.78	>100	25	>100
<i>S. marcescens</i>	0.39	0.1	0.1	1.56	0.1	0.39	100	25	100
<i>P. aeruginosa</i>	1.56	0.1 - 0.2	0.39 - 0.78	1.56 - 3.13	0.39 - 12.5	0.39 - 1.56	≥100	12.5 - 25	>100
<i>S. maltophilia</i>	0.78	0.39	0.78	3.13	50	50	>100	100	>100

⁶⁾ 日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 29: 76-79, 1981

⁷⁾ 日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 27: 559-560, 1979

菌株 ^{a)}	MIC (µg/mL) ^{b)}								
	本薬	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>A. calcoaceticus</i>	0.39	0.05	0.39	3.13	100	0.2	12.5	1.56	50
<i>A. faecalis</i>	1.56	1.56	0.39	3.13	1.56	1.56	12.5	6.25	>100
<i>G. vaginalis</i>	0.1	0.78	0.78	0.78	0.05	3.13	0.00625	0.39	0.025

S. choleraesuis : *Salmonella choleraesuis*, *S. paratyphi* : *Salmonella paratyphi*, *N. gonorrhoeae* : *Neisseria gonorrhoeae*, *M. catarrhalis* : *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius* : *Haemophilus aegyptius*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *C. freundii* : *Citrobacter freundii*, *E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* : *Proteus vulgaris*, *M. morganii* : *Morganella morganii*, *P. rettgeri* : *Providencia rettgeri*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia* : *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. calcoaceticus* : *Acinetobacter calcoaceticus*, *A. faecalis* : *Alcaligenes faecalis*, *G. vaginalis* : *Gardnerella vaginalis*

a) *H. influenzae* は 2 株、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* は 4 株、その他はいずれも 1 株

b) *H. influenzae* は個別の MIC を、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* は MIC 範囲を示すが、範囲として表記されていない被験薬はいずれの菌株でも同一の MIC

表 5 偏性嫌気性グラム陽性菌に対する抗菌活性

菌株 ^{a)}	MIC (µg/mL) ^{b)}								
	本薬	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>P. asaccharolyticus</i>	0.025	0.39	3.13	0.78	0.0125	6.25	0.78	0.05	0.025
<i>F. magna</i>	0.025	0.78	0.78	0.1	12.5	6.25	3.13	0.78	0.2
<i>P. acnes</i>	0.0125, 0.025	0.2, 0.78	0.78	0.1, 0.2	0.00625, 0.05	3.13, 6.25	0.025, 0.05	0.2, 0.39	0.0125, 0.025
<i>P. lymphophilum</i>	0.0125	0.78	0.39	0.05	0.00625	3.13	0.0125	0.2	0.0125
<i>P. propionicum</i>	0.025	0.78	0.39	0.1	0.0125	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>P. thoenii</i>	0.1	0.78	0.78	0.2	0.39	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>B. adolescentis</i>	0.1	1.56	1.56	0.78	0.05	12.5	0.025	1.56	0.0125
<i>B. breve</i>	0.2	3.13	6.25	6.25	3.13	6.25	0.025	0.78	0.0125
<i>B. infantis</i>	0.2	1.56	3.13	3.13	0.78	6.25	0.025	6.25	0.05
<i>B. longum</i>	0.2	3.13	6.25	3.13	0.78	6.25	0.05	1.56	0.00625
<i>C. sporogenes</i>	0.1	0.39	3.13	3.13	25	12.5	0.39	1.56	12.5
<i>C. difficile</i>	0.2	1.56	6.25	1.56	50	25	0.39	0.2	3.13
<i>C. perfringens</i>	0.025	0.2	0.39	0.025	0.2	100	1.56	0.1	0.05

P. asaccharolyticus : *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *F. magna* : *Finexgoldia magna*, *P. acnes* : *Propionibacterium acnes*, *P. lymphophilum* : *Propionibacterium lymphophilum*, *P. propionicum* : *Propionibacterium propionicum*, *P. thoenii* : *Propionibacterium thoenii*, *B. adolescentis* : *Bifidobacterium adolescentis*, *B. breve* : *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* : *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* : *Bifidobacterium longum*, *C. sporogenes* : *Clostridium sporogenes*, *C. difficile* : *Clostridium difficile*, *C. perfringens* : *Clostridium perfringens*

a) *P. acnes* は 2 株、その他はいずれも 1 株

b) *P. acnes* は個別の MIC を示すが、LVFX については、いずれの菌株に対しても同一の MIC

表 6 偏性嫌気性グラム陰性菌に対する抗菌活性

菌株 (いずれも 1 株)	MIC (µg/mL)								
	本薬	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>P. gingivalis</i>	0.1	0.025	0.025	0.2	1.56	25	6.25	0.39	3.13
<i>P. intermedia</i>	0.1	1.56	1.56	6.25	0.1	100	0.2	0.39	0.00625
<i>P. melaninogenica</i>	0.025	0.78	0.78	0.05	0.39	>100	0.78	0.39	0.0125
<i>B. fragilis</i>	0.05	0.2	0.78	1.56	50	>100	0.78	0.2	0.2
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.1	0.78	6.25	1.56	100	>100	3.13	0.2	0.39
<i>B. vulgatus</i>	0.025	0.39	1.56	0.2	1.56	>100	0.39	0.2	0.05
<i>F. nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>	0.025	0.39	0.78	0.2	0.39	50	25	0.05	0.05

P. gingivalis : *Porphyromonas gingivalis*, *P. intermedia* : *Prevotella intermedia*, *P. melaninogenica* : *Prevotella melaninogenica*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* : *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* : *Bacteroides vulgatus*, *F. nucleatum* : *Fusobacterium nucleatum*

② レボフロキサシン耐性 *S. aureus* に対する抗菌活性 (4.2.1.1-5)

DNA ジャイレースのサブユニット A (以下、「GyrA」) 及びトポイソメラーゼ IV のサブユニット A (以下、「GrlA」) のキノロン耐性決定領域 (Quinolone Resistance Determining Region、以下、「QRDR」) にアミノ酸変異を有するレボフロキサシン (以下、「LVFX」) 耐性 *S. aureus* (LVFX の MIC : 6.25 µg/mL) に対する各被験薬の抗菌活性が、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法⁶⁾ により測定された。結果は表 7 のとおりであった。

表7 GyrA及びGrlAにアミノ酸変異を有するLVFX耐性*S. aureus*に対する抗菌活性

アミノ酸変異		株数	MIC範囲 (µg/mL)		
GyrA	GrlA		本薬	NDFX	LVFX
E88K	S80F	5	0.05 ^{a)}	0.78 ^{a)}	6.25 ^{a)}
S84L	S80F	5	0.1 - 0.2	1.56 ^{a)}	6.25 ^{a)}
S84L	S80Y	1	0.1	1.56	6.25
S84L	E84K	3	0.1 ^{a)}	1.56 ^{a)}	6.25 ^{a)}
S84L, E88G	S80Y	1	0.1	1.56	6.25

a) 検討された菌株全て、同じMIC

③ 国内臨床分離株に対する抗菌活性 (5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.3-1、4.2.1.1-22)

2012～2013年に尋常性ざ瘡患者より分離された*Propionibacterium*属、*Staphylococcus*属、2012年に表在性皮膚感染症患者より分離された*Staphylococcus*属、並びに2014年に皮膚より分離されたメチシリン感受性*S. aureus* (MSSA)及び*S. pyogenes*に対する各被験薬の抗菌活性が、日本化学療法学会標準法及びClinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」)の標準法に準じた微量液体希釈法^{8, 9, 10)}により測定され、結果は、表8のとおりであった。

表8 尋常性ざ瘡、表在性皮膚感染症又はその他皮膚由来の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性

	菌種 (株数)	本薬		NDFX		CLDM	
		MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)
尋常性ざ瘡患者由来	<i>P. acnes</i> (266株)	≤0.06	≤0.06 - 0.5	0.5	≤0.06 - 16	8	≤0.06 - >128
	<i>P. granulosum</i> (10株)	≤0.06	≤0.06	0.25	≤0.06 - 0.25	128	≤0.06 - >128
	<i>S. aureus</i> (23株)	≤0.06	≤0.06 - 0.125	≤0.06	≤0.06	>128	0.125 - >128
	<i>S. epidermidis</i> (229株)	0.125	≤0.06 - 8	2	≤0.06 - >128	>128	≤0.06 - >128
	CNS (82株)	≤0.06	≤0.06 - 4	1	≤0.06 - 128	>128	≤0.06 - >128
表在性皮膚感染症患者由来	<i>S. aureus</i> (5株)	—	≤0.06 - 0.125	—	≤0.06 - 2	/	/
	<i>S. epidermidis</i> (22株)	0.125	≤0.06 - 0.25	1	≤0.06 - 4	/	/
	CNS (4株)	—	≤0.06	—	≤0.06	/	/
皮膚由来	MSSA (50株)	≤0.06	≤0.06 - 0.12	≤0.06	≤0.06 - 1	0.12	0.12 - 0.25
	<i>S. pyogenes</i> (50株)	≤0.06	≤0.06 - 0.25	1	0.12 - 8	≤0.06	≤0.06 - >128

MIC₉₀ : 測定に用いられた90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度 (µg/mL)

— : 10株未満のためMIC₉₀は未算出。

P. granulosum : *Propionibacterium granulosum*, CNS : Coagulase-negative staphylococci

④ メチシリン及びオフロキサシン耐性*Staphylococcus*属に対する抗菌活性 (4.2.1.1-6～4.2.1.1-8、4.2.1.1-22)

メチシリン耐性*S. aureus* (以下、「MRSA」)及びオフロキサシン (以下、「OFLX」)耐性*Staphylococcus*属の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性が、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法⁶⁾及びCLSIの標準法に準じた微量液体希釈法^{9, 10)}により測定され、結果は、表9のとおりであった。

⁸⁾ 日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 41: 183-189, 1993

⁹⁾ CLSI, *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard*, M7-A9, 2012

¹⁰⁾ CLSI, *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement*, M100-S24, 2014

表 9 MRSA 及び OFLX 耐性 *Staphylococcus* 属の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性

菌種 (株数)	分離年	本薬		NDFX		CLDM	
		MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC範囲 (µg/mL)
MRSA ^{a)} (17株)	■■■■~ ■■■■年	1.56	0.00313 - 3.13	6.25	0.025 - 12.5	>100	0.05 - >100
OFLX耐性 ^{b)} <i>S. epidermidis</i> (26株)	■■■■~ ■■■■年	0.2	0.05 - 0.2	1.56	0.78 - 1.56	>100	0.025 - >100
OFLX耐性 MRSA ^{a, b)} (23株)	■■■■~ ■■■■年	0.2	0.025 - 0.2	1.56	0.78 - 1.56	>100	>100
MRSA ^{c)} (50株)	2014年	2	≤0.06 - 4	16	≤0.06 - >64	>128	0.12 - >128

a) オキサシリンの MIC : ≥6.25µg/mL

b) OFLX の MIC : ≥6.25µg/mL

c) オキサシリンの MIC : ≥4µg/mL

⑤ 抗菌活性に及ぼす諸因子の影響 (4.2.1.1-9)

培地の種類及び pH、ヒト血清並びに接種菌量が、*P. acnes* 及び *S. aureus* に対する本薬の抗菌活性に及ぼす影響について検討され、いずれの条件においても *P. acnes* 及び *S. aureus* に対する本薬の MIC は、明らかな影響を受けなかった。

3) *in vitro* 殺菌作用

① *P. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* に対する殺菌活性 (4.2.1.1-10)

P. acnes、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* に対する各被験薬の殺菌活性が、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の判定基準¹¹⁾ に準じて検討され、最小殺菌濃度 (Minimum Bactericidal Concentration、以下「MBC」) は、表 10 のとおりであった。

表 10 *P. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* に対する殺菌活性

菌株 (いずれも1株)	本薬		NDFX		CLDM	
	MIC ^{a)} (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MIC ^{a)} (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MIC ^{a)} (µg/mL)	MBC (µg/mL)
<i>P. acnes</i>	0.0313	0.0313	0.25	0.25	0.0625	8
<i>S. epidermidis</i>	0.0156	0.0156	0.125	0.125	0.125	4
<i>S. aureus</i>	0.0078	0.0078	0.0313	0.0625	0.125	4
MRSA ^{b)}	0.25	0.5	2	4	>512	>512

a) MICは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された。

b) オキサシリンのMIC : ≥100µg/mL

② *P. acnes* 及び *S. aureus* の生育曲線に及ぼす影響 (4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

P. acnes 及び *S. aureus* に各被験薬を作用させたときの生菌数推移が経時的に測定された¹²⁾。*P. acnes* に対して各被験薬を MIC の 4 倍の濃度 (4MIC) で作用させたとき、作用 4、8、24 及び 48 時間後における接種時からの生菌数の変化量は、本薬でそれぞれ -0.06、-0.73、-1.88 及び -3.02 log₁₀ CFU/mL、NDFX でそれぞれ -0.12、-0.30、-1.32 及び -2.25 log₁₀ CFU/mL、クリンダマイシン塩酸塩 (以下、「CLDM」) でそれぞれ -0.03、-0.23、-0.39 及び -0.45 log₁₀ CFU/mL であった。*S. aureus* に対して各被験薬を 4MIC の濃度で作用させたとき、作用 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後における接種時からの生菌数の変化量は、本薬でそれぞれ -0.11、-1.20、-2.84、-4.48、-

¹¹⁾ 接種菌量を 99.9%減少させたときの最小濃度が MBC とされた (NCCLS, *Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; Approved guideline*, M26-A 19(18), 1999)。

¹²⁾ 各被験薬を含むウェルに *P. acnes* JCM6425 (接種菌数: 約 10⁵ CFU/ウェル) 株又は *S. aureus* SA113 株 (接種菌数: 約 10⁴ CFU/ウェル) を接種後、*P. acnes* は 0、4、8、24 及び 48 時間、*S. aureus* は 0、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間において、生菌数が寒天平板表面塗抹法を用いて測定された。

4.48 及び -4.48 log₁₀ CFU/mL、NDFX でそれぞれ 0.12、-0.59、-2.21、-4.18、-4.48 及び -4.48 log₁₀ CFU/mL、CLDM でそれぞれ 0.12、0.22、0、-0.18、-0.56 及び -3.48 log₁₀ CFU/mL であった。

4) 耐性プロファイル

① *P. acnes* 及び *S. aureus* の耐性化 (4.2.1.1-13, 4.2.1.1-14)

各被験薬の 4 又は 8MIC 存在下で、*P. acnes* JCM6425 株及び *S. aureus* SA113 株を 48 時間培養し、耐性菌の出現割合が測定された。結果は表 11 のとおりであった。

表 11 *P. acnes* 及び *S. aureus* における耐性化

菌株 (いずれも1株)	被験薬	MIC (µg/mL)	耐性菌出現割合 ^{a)}	
			4MIC	8MIC
<i>P. acnes</i>	本薬	0.025	<3.8 × 10 ⁻⁹	<3.8 × 10 ⁻⁹
	NDFX	0.39	<3.8 × 10 ⁻⁹	<3.8 × 10 ⁻⁹
	CLDM	0.05	<3.8 × 10 ⁻⁹	<3.8 × 10 ⁻⁹
<i>S. aureus</i>	本薬	0.00625	<3.6 × 10 ⁻⁹	<3.6 × 10 ⁻⁹
	NDFX	0.05	<3.6 × 10 ⁻⁹	<3.6 × 10 ⁻⁹
	CLDM	0.2	<3.6 × 10 ⁻⁹	<3.6 × 10 ⁻⁹

a) 接種菌数に対する各被験薬添加後の生菌数の割合

② *P. acnes* 及び *S. aureus* に対する耐性変異抑制濃度 (4.2.1.1-15)

P. acnes 及び *S. aureus* に対する、本薬及び NDFX の MIC¹³⁾ 及び耐性変異抑制濃度 (Mutant Prevention Concentration、以下、「MPC」)¹⁴⁾ が測定された。*P. acnes* に対する各被験薬の MIC 及び MPC は、本薬 0.025 及び 0.78µg/mL、NDFX 0.1 及び 12.5µg/mL であった。また、*S. aureus* に対する各被験薬の MIC 及び MPC は、本薬 0.00313 及び 0.0125µg/mL、NDFX 0.025 及び 0.1µg/mL であった。

③ 耐性獲得試験 (4.2.1.1-16)

P. acnes JCM6425 株及び *S. aureus* SA113 株を 1/2~1/8MIC の各被験薬を含む培地で 28 回継代培養したときの本薬、NDFX 及び CLDM の MIC が測定された¹⁵⁾。28 回継代後の *P. acnes* に対する MIC は、本薬では継代前の 2 倍以内であり、NDFX 及び CLDM では継代前の 4 倍以内であった。また、28 回継代後の *S. aureus* に対する MIC は、本薬及び CLDM では継代前の 2 倍以内であり、NDFX では継代前の 4 倍以内であった。

5) *in vivo* 抗菌作用

① *P. acnes* によるマウス皮膚感染症モデルに対する抗菌作用 (4.2.1.1-17, 4.2.1.1-18)

P. acnes をマウスの背部熱傷部位に感染させた皮膚感染症モデルを用いて、無治療又は各被験薬

¹³⁾ 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法 (日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 29: 76-79, 1981、日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 27: 559-560, 1979) により測定された。

¹⁴⁾ 各被験薬を含む MPC 測定用寒天平板に *P. acnes* JCM6425 株及び *S. aureus* SA113 株の菌液を接種し、*P. acnes* は 5 日間嫌気培養、*S. aureus* は 3 日間培養後、コロニーが出現しなかったときの最小濃度が MPC とされた。

¹⁵⁾ 日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法 (日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 41: 183-189, 1993、日本化学療法学会, *Chemotherapy*, 38: 102-105, 1990) により測定された。

塗布後の皮膚中生菌数が測定された¹⁶⁾。無治療群、本薬 0%ローション（プラセボ）塗布群並びに本薬 1、2 及び 4%ローション塗布群の熱傷部位における皮膚中生菌数は、それぞれ 8.84、8.69、6.73、6.30 及び 6.55 log₁₀ CFU/thermal burned-skin であった。

同様に、マウス皮膚感染症モデルを用いて、無治療又は各被験薬塗布後の皮膚中生菌数が測定された¹⁷⁾。無治療群、本薬のプラセボ群、本薬 2%ローション群、1% NDFX ローション群及び 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲル群の熱傷部位における皮膚中生菌数は、それぞれ 8.53、8.58、6.51、7.68 及び 7.64 log₁₀ CFU/thermal burned-skin であった。

② *S. epidermidis* によるマウス皮膚感染症モデルに対する抗菌作用 (4.2.1.1-19)

S. epidermidis をマウスの背部熱傷部位に感染させた皮膚感染症モデルを用いて、無治療又は各被験薬塗布後の皮膚中生菌数が測定された¹⁸⁾。無治療群、本薬のプラセボ群、本薬 2%ローション群、1% NDFX ローション群及び 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲル群の熱傷部位における皮膚中生菌数は、それぞれ 9.45、9.35、8.19、9.16 及び 8.88 log₁₀ CFU/thermal burned-skin であった。

③ *S. aureus* によるマウス皮膚感染症モデルに対する抗菌作用 (4.2.1.1-20)

S. aureus をマウスの背部熱傷部位に感染させた皮膚感染症モデルを用いて、無治療又は各被験薬塗布後の皮膚中生菌数が測定された¹⁹⁾。無治療群、本薬のプラセボ群、本薬 1%ローション群、1% NDFX ローション群及び 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲル群の熱傷部位における皮膚中生菌数は、それぞれ 9.15、8.67、4.59、5.29 及び 5.92 log₁₀ CFU/thermal burned-skin であった。

④ MRSA によるマウス皮膚感染症モデルに対する抗菌作用 (4.2.1.1-21)

MRSA をマウスの背部熱傷部位に感染させた皮膚感染症モデルを用いて、無治療又は各被験薬塗布後の皮膚中生菌数が測定された²⁰⁾。無治療群、本薬のプラセボ群、本薬 1%ローション群、1% NDFX ローション群及び 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲル群の熱傷部位における皮膚中生菌数は、それぞれ 9.04、9.03、7.59、8.79 及び 9.12 log₁₀ CFU/thermal burned-skin であった。

¹⁶⁾ ICR 系雄性マウスの背部に麻酔下で熱傷を作製し、その 1 時間後に *P. acnes* JCM6425 株（本薬、NDFX 及び CLDM の MIC：それぞれ 0.025、0.1 及び 0.025 µg/mL）の菌液（ 5.8×10^8 CFU/mL）0.2 mL を熱傷部位の皮下に接種した。感染 2 時間後に本薬 1、2 及び 4% ローション又はそのプラセボを熱傷部位に塗布した。感染 24 時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、寒天平板混釈法により生菌数が測定された。

¹⁷⁾ ICR 系雄性マウスの背部に麻酔下で熱傷を作製し、その 1 時間後に *P. acnes* JCM6425 株（本薬、NDFX 及び CLDM の MIC：それぞれ 0.025、0.1 及び 0.025 µg/mL）の菌液（ 1.02×10^9 CFU/mL）0.2 mL を熱傷部位の皮下に接種後、感染 2 時間後に本薬 2% ローション、本薬のプラセボ、1% NDFX ローション又は 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲルを熱傷部位に塗布した。感染 24 時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、寒天平板混釈法により生菌数が測定された。

¹⁸⁾ シクロホスファミド 100 mg/kg を感染 4 日前と前日に腹腔内投与した ICR 系雄性マウスの背部に麻酔下で熱傷を作製し、その 1 時間後に *S. epidermidis* JCM2414 株（本薬、NDFX 及び CLDM の MIC：それぞれ 0.025、0.39 及び 0.1 µg/mL）の菌液（ 2.42×10^7 CFU/mL）0.2 mL を熱傷部位の皮下に接種後、感染 24 時間後に本薬 2% ローション、本薬のプラセボ、1% NDFX ローション又は 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲルを熱傷部位に塗布した。感染 48 時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、寒天平板塗抹法により生菌数が測定された。

¹⁹⁾ ICR 系雄性マウスの背部に麻酔下で熱傷を作製し、その 1 時間後に *S. aureus* SA113 株（本薬、NDFX 及び CLDM の MIC：それぞれ 0.00313、0.025 及び 0.1 µg/mL）の菌液（ 5.6×10^7 CFU/mL）0.2 mL を熱傷部位の皮下に接種後、感染 2 時間後に本薬 1% ローション、本薬のプラセボ、1% NDFX ローション又は 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲルを熱傷部位に塗布した。感染 24 時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、寒天平板混釈法により生菌数が測定された。

²⁰⁾ ICR 系雄性マウスの背部に麻酔下で熱傷を作製し、その 1 時間後に *S. aureus* F-3395 株（MRSA；本薬、NDFX、CLDM 及びオキサシリンの MIC：それぞれ 0.2、1.56、>100 及び >100 µg/mL）の菌液（ 5.2×10^7 CFU/mL）0.2 mL を熱傷部位の皮下に接種後、感染 2 時間後に本薬 1% ローション、本薬のプラセボ、1% NDFX ローション又は 1% クリンダマイシンリン酸エステルゲルを熱傷部位に塗布した。感染 24 時間後に熱傷部位の皮膚を採取し、寒天平板混釈法により生菌数が測定された。

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、副次的薬理試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~4.2.1.3-3)

本薬の中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響について検討された。結果は表 12 のとおりであった。

表 12 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与経路	投与量	例数/群	特記所見
中枢神経系	SD ラット	Irwin 法	皮下	10、30、100mg/kg	雄 6	なし
	脳シナプス膜	GABA _A 受容体結合阻害作用	<i>in vitro</i>	本薬、NDFX 又は NFLX : 0.0001 - 100µmol/L	雄	本薬、NDFX : 100µmol/L ビフェニル酢酸存在下又は非存在下において、GABA _A 受容体結合に対する本薬及びNDFXのIC ₅₀ は100µmol/L超。NFLX : GABA _A 受容体結合に対するIC ₅₀ は100µmol/L ビフェニル酢酸存在下で0.039µmol/L、非存在下で39µmol/L。
	ICR マウス	痙攣誘発作用	脳室内	本薬又はNDFX : 6、20、60、200µg/body NFLX : 0.6、2、6、20µg/body	雄 10	単独投与 : 本薬及びNDFXは60µg/body以上、NFLXは0.6µg/body以上で痙攣を誘発。ビフェニル酢酸併用時 : 本薬、NDFX及びNFLXは、それぞれ20µg/body以上、6µg/body以上及び0.6µg/body以上で痙攣を誘発。
呼吸系	SD ラット	呼吸数、1回換気量、分時換気量	皮下	10、30、100mg/kg	雄 8	なし
心血管系	CHO-K1 細胞	hERG 電流	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、10µmol/L	—	なし
	ビーグル犬	テレメトリー法	皮下	1.25、5、20mg/kg	雌雄各 3	5mg/kg : 投与30分~1時間後に血圧上昇 (17%) 及び心拍数増加 (18%)、投与30分後にRR間隔短縮 (14%) 及びQT間隔短縮 (6%)。 20mg/kg : 投与 30 分~2 時間後に血圧上昇 (26%)、投与 30 分~1 時間後に心拍数増加 (35%)、投与 30 分~1 時間後に RR 間隔短縮 (25%) 及び QT 間隔短縮 (13%)。

NFLX : ノルフロキサシン

<審査の概略>

(1) 本薬の抗菌活性について

申請者は、本薬の抗菌活性について、以下のように説明している。

本薬は、キノロン系抗菌薬の作用標的として知られている DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVを選択的に阻害することで抗菌活性を示すと考える（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) 作用機序」の項参照）。また、*in vitro* 及び *in vivo* における検討結果より、表在性皮膚感染症の主要な原因菌である *S. aureus* 及び *S. epidermidis*²¹⁾、並びに尋常性ざ瘡の病態に關与する *P. acnes*²²⁾ に対する本薬の抗菌作用は確認されたと考える（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) *in vitro* 抗菌作用、3) *in vitro* 殺菌作用及び 5) *in vivo* 抗菌作用」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

表在性皮膚感染症の主要な原因菌である *S. aureus* 及び *S. epidermidis*、並びに尋常性ざ瘡の病態に關与する *P. acnes* に対する本薬の抗菌活性は期待できると考える。なお、本薬塗布時の臨床的な有効性

²¹⁾ 岩月 啓氏, 標準皮膚科学, 第9版, 437-464, 2010

²²⁾ 黒川 一郎 西嶋 播子, 最新皮膚科学大系 17, 第1版, 117-130, 2002

については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項にて評価する。

(2) 本薬に対する耐性について

機構は、表在性皮膚感染症の主要な原因菌である *S. aureus* 及び *S. epidermidis*、並びに尋常性ざ瘡の病態に關与する *P. acnes* の本薬に対する耐性化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

in vitro における検討より、本薬の 4MIC 作用時における *P. acnes* 及び *S. aureus* の耐性菌出現割合は、それぞれ 3.8×10^{-9} 未満及び 3.6×10^{-9} 未満と低く、その類薬である NDFX と同程度であった（「＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、4) 耐性プロファイル、① *P. acnes* 及び *S. aureus* の耐性化」の項参照）。また、耐性獲得試験において、*P. acnes* 及び *S. aureus* に対する本薬の MIC 上昇はわずかであり、NDFX の MIC 上昇と同程度であった（「＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、4) 耐性プロファイル、③耐性獲得試験」の項参照）。

本薬の *P. acnes* 及び *S. aureus* に対する MPC は、それぞれ 0.78 及び 0.0125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり（「＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、4) 耐性プロファイル、② *P. acnes* 及び *S. aureus* に対する耐性変異抑制濃度」の項参照）、ヒト皮膚中の本薬推定濃度 8.095 $\mu\text{g}/\text{g}$ ²³⁾、及び膿疱中の本薬実測濃度（中央値）71.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ ²⁴⁾ と比較すると、皮膚及び膿疱中本薬濃度は MPC よりも高かった。

また、第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、塗布開始日及び最終評価日のいずれでも菌が検出された被験者のうち、*P. acnes* が分離された 54 例では低感受性化²⁵⁾ は認められず、*S. epidermidis* が分離された 24 例のうち 3 例で低感受性化が認められたが、最終評価時の臨床分離株に対する本薬の MIC は、それぞれ ≤ 0.06 、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、塗布開始日に分離された臨床分離株 93 株に対する本薬の MIC ($\leq 0.06 \sim 8\mu\text{g}/\text{mL}$) の範囲内であり、耐性化の進行は認められなかった。

以上の非臨床及び臨床試験成績より、医療現場で本薬 2%ローション（本剤）が適正使用される中では、*P. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* の本薬に対する耐性化が進行する懸念は低いと考える。

なお、類薬との交差耐性の有無について、キノロン系抗菌薬の作用標的である DNA ジャイレースのサブユニット A (GyrA) 及びトポイソメラーゼⅣのサブユニット A (*S. aureus* では GrlA、*S. epidermidis* では ParC) の変異が耐性化に關与しているが²⁶⁾、本薬はキノロン系抗菌薬であるため、他のキノロン系抗菌薬と同様の耐性獲得機構を介して耐性化が生じる可能性があると考えられる。

機構は、本薬に対する耐性について、以下のように考える。

本薬に対する *P. acnes* 及び *S. aureus* の耐性獲得試験では、MIC の大きな上昇は認められていないものの、第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）では、塗布開始日及び最終評価日に同一の被験者から得られた

²³⁾ ヒト及びラット皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 吸収、1) *in vitro* 皮膚透過試験」の項参照）の成績（ラット：1.76 $\mu\text{g eq}/\text{mg}$ 、ヒト：0.08 $\mu\text{g eq}/\text{mg}$ ）より、ヒト皮膚中濃度はラット皮膚濃度の約 1/20 と考えられたこと、及び本薬 2%ローションをラットに単回経皮投与する試験（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 吸収、2) 経皮投与試験」の項参照）におけるラットの最高皮膚中本薬濃度（161.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）から、本薬のヒト皮膚中濃度は、8.095 $\mu\text{g}/\text{g}$ （約 8.095 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と推定された。

²⁴⁾ 第Ⅱ相試験（M512101-06 試験）における本薬 2%ローションを 1 日 1 回 7 日間塗布後の膿疱中の本薬濃度。

²⁵⁾ 第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、塗布開始日及び最終評価日の両方で菌が検出された被験者のうち、最終評価時に分離された菌株に対するキノロン系抗菌薬（本薬又は NDFX）の MIC のみが、治療開始日に分離された菌株に比べて 8 倍以上の上昇が認められ、その他の抗菌薬の MIC 変動は 8 倍未満であった場合に、「低感受性化」と判定することとされた。

²⁶⁾ López Y et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 6389-6392, 2013

S. epidermidis の臨床分離株に対する本薬の MIC が、塗布開始日に比べて最終評価日で上昇した例（0.125 μ g/mL \rightarrow 4 μ g/mL 等）が複数認められていること、並びに表在性皮膚感染症及びびざ瘡患者に対して本剤を投与したときの情報は限られたものであることから、本薬に対する耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、ラット及びイヌに対し、 14 C 標識又は非標識の本薬を投与した際の薬物動態が検討された。組織中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター、血漿中本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/質量分析（定量下限 1ng/mL）又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（定量下限 0.1ng/mL）、皮膚中本薬濃度の測定には紫外吸収検出高速液体クロマトグラフィー（定量下限 0.15 μ g/site）が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

（1）吸収

1) *in vitro* 皮膚透過試験（4.2.2.2-1）

Franz 型透過セルを用いてヒト及びラット皮膚に対する本薬の透過性が検討された²⁷⁾。本薬 2%ローションの 14 C 標識体 0.02 及び 0.1g/1.77cm² を塗布し、その 24 時間後の累積透過量は、ヒト皮膚でそれぞれ 1.33 及び 1.03 μ g eq./1.77cm²、ラット皮膚でそれぞれ 15.77 及び 81.23 μ g eq./1.77cm² であった。また、皮膚中放射能濃度は、ヒト皮膚でそれぞれ 0.03 及び 0.08 μ g eq./mg、ラット皮膚でそれぞれ 0.54 及び 1.76 μ g eq./mg であった。ヒト皮膚における吸収率は、塗布量の 1~2%程度であった。

2) 経皮投与試験（4.2.2.2-2~4.2.2.2-6、4.2.2.2-10）

ラット（雄各 4 例/時点）の正常皮膚（4cm \times 4cm）に本薬 5、10、20 及び 40mg/kg（本薬 0.5、1、2 及び 4%ローションとして 1g/kg）を単回経皮投与²⁸⁾したときの皮膚中本薬の最高薬物濃度（以下、「C_{max}」）は、それぞれ 37.52、88.28、161.9 及び 386.4ng/mg であり、投与開始から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）はそれぞれ 823.0、1,973、3,694 及び 7,854ng \cdot h/mg であった。

ラット（雄各 4 例/時点）の正常皮膚及び損傷皮膚（4cm \times 4cm）に、本薬 20mg/kg（本薬 2%ローションとして 1g/kg）を単回経皮投与²⁸⁾したときの皮膚中本薬の最高薬物濃度到達時間（以下、「T_{max}」）はそれぞれ 4 及び 0.25 時間、C_{max} はそれぞれ 164.4 及び 452.5ng/mg、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 3,747 及び 8,045ng \cdot h/mg であった。被験薬除去 24 時間後及び 168 時間後には、正常皮膚中の本薬濃度は、それぞれ C_{max} の 43.2 及び 1.6%に減少した。

ラット（雌雄各 5 例）の正常皮膚（4cm \times 4cm）に本薬 20mg/kg（本薬 2%ローションとして 1g/kg）

²⁷⁾ 下層にレセプター液を満した Franz 型透過セル（1.77cm²）に固定された皮膚の上面に本薬 2%ローションが塗布され、皮膚を透過した化合物はレセプターチャンバーに回収された。

²⁸⁾ 24 時間閉塞塗布後に被験薬が拭き取り除去された。

を単回経皮投与したときの薬物動態に性差は認められなかった。

ラット（雄各 3 例/時点）の正常皮膚（4cm×4cm）に、本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg（本薬 2%ローションとして 1g/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与²⁹⁾ したときの投与 24 時間後の皮膚中放射能濃度は、投与 1、5 及び 7 日目でそれぞれ 72.57、134.21 及び 84.38ng eq./mg であった。

ラット（雄各群 5 例³⁰⁾）の正常皮膚（4cm×4cm）に本薬 20mg/kg（本薬 2%ローションとして 1g/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与²⁹⁾ したときの、各投与時の血漿中本薬の C_{\max} （範囲）及び投与 0.25 時間から 24 時間までの AUC（範囲）は、それぞれ 3.441~17.90ng/mL 及び 23.00~96.21ng·h/mL であり、投与 5 日目まで上昇し、ほぼ一定となった。各投与時の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）（範囲）は、投与期間中 5.1~7.4 時間であった。申請者は、投与期間中の $t_{1/2}$ 及び投与 24 時間後の血漿中本薬濃度（0.17~0.53ng/mL）より、本薬の蓄積性はないと説明している。

3) 皮下及び静脈内投与試験（4.2.2.2-7~4.2.2.2-10、4.2.2.2-11）

ラット（雄各 5 例）に本薬 0.8、2 及び 5mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中本薬の C_{\max} はそれぞれ 270.5、540.6 及び 1,652ng/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 269.8、872.0 及び 2,205ng·h/mL であった。

ラット（雌雄各 5 例）に本薬 5mg/kg を単回皮下投与した際の薬物動態に性差は認められなかった。

ラット（雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回皮下又は静脈内投与したときの血漿中本薬の投与開始から無限時間までの AUC（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）は、それぞれ 1,320 及び 1,470ng eq.·h/mL であった。

ラット（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したときの投与 1~7 日目の投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は 3.6~7.0ng eq./mL であった。また、投与 1 日目及び 7 日目の AUC_{0-24} は、それぞれ 1,110 及び 994ng eq.·h/mL であった。

イヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 2,560ng eq.·h/mL であった。

(2) 分布

1) タンパク結合（4.2.2.2-9、4.2.2.3-3）

本薬（40、200 及び 1,000ng/mL）の血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 91.5~93.1、83.6~84.0 及び 89.7~90.5%であった。また、ラット（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回皮下投与したときの投与 8 時間後までの血漿タンパク結合率は、88.8~92.8%であった。

本薬（1,000ng/mL）のヒトアルブミン、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖タンパクに対する結合率は、それぞれ 84.1、38.1 及び 36.5%であった。

2) 組織分布（4.2.2.2-8、4.2.2.2-9、4.2.2.2-11、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-4）

ラット（雄各 1 例/時点）の正常皮膚及び損傷皮膚（4cm×4cm）に本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg（本薬 2%ローションとして 1g/kg）を単回経皮投与した際の投与部位皮膚への分布について、皮膚マイクロオートラジオグラフにより検討された。正常皮膚では、角質層に放射能が認められ、表皮中の放射能はわ

²⁹⁾ 24 時間閉塞塗布され、毎投与 24 時間後に被験薬が拭き取り除去された。

³⁰⁾ 群ごとに異なる採血日（投与 1、5 日目、投与 2、6 日目、投与 3、7 日目、投与 4 日目）が設定されている。

ずかであり、真皮、皮下組織、筋層の放射能の分布はほとんど認められなかった。損傷皮膚では、表皮及び真皮で放射能が認められた。

ラット（雄3例/時点）の損傷皮膚（4cm×4cm）に本薬の¹⁴C標識体20mg/kg（本薬2%ローションとして1g/kg）を単回経皮投与したときの組織分布が検討された。大腸では投与8時間後、その他の組織では投与2時間後に最高放射能濃度に達した。投与部位皮膚を除き、大腸、小腸、肝臓、副腎及び腎臓で他の組織と比較して高値（それぞれ3,149.9、2,750.1、953.5、731.6及び579.7ng eq./g）を示したが、いずれの測定時点でも投与量の0.29%以下であった。投与96時間後には多くの組織で定量下限未満であった。

ラット（雄3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを単回皮下投与したときの組織分布が検討された。副腎及び小腸では投与2時間後、大腸では投与8時間後、その他の組織では投与0.5時間後に最高放射能濃度に達した。大腸、小腸、肝臓、腎臓及び副腎で高値（それぞれ1,804.9、1,159.3、965.6、514.2及び304.8ng eq./g）を示した。投与96時間後には多くの組織で定量下限未満であった。同様の方法で7日間反復皮下投与したときの投与7日目の組織分布は、単回皮下投与時と同様の傾向を示した。

有色ラット（雄3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを単回皮下投与したときの組織分布が検討された。メラニン含有組織である眼球中放射能は、投与0.5時間後を除きいずれの測定時点においても他の組織と比較して高値を示した。また、眼球中の最高放射能濃度は、アルビノラットと比較して約44倍であり、 $t_{1/2}$ は約15倍であった。

イヌ（雄3例）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを単回静脈内投与したときの投与168時間後の眼球中放射能濃度は、虹彩及び毛様体、網膜及び脈絡膜並びに強膜でそれぞれ7,153.5、3,014.5、120.6ng eq./gであり、水晶体、硝子体、角膜及び前房水の濃度は0.5～15.2ng eq./gであった。眼球への分布は投与量の0.02%であった。

*in vitro*において、本薬40～1,000ng/mLの濃度範囲での血球移行率は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ23.8～29.2、69.0～70.7、70.1～76.9%であった。

ラット（雄3例）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを単回皮下投与、又はイヌ（雄1例）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを静脈内投与したときの血球移行率は、ラットで31.0%（投与0.5時間後）及び47.5%（投与24時間後）、イヌで72.2%（投与2時間後）及び63.9%（投与24時間後）であった。

3) 胎児移行性 (4.2.2.3-5)

妊娠13日目又は18日目のラット（雌各3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを単回皮下投与したところ、胎児、生殖組織、乳腺等に広範に分布した。胎児中放射能は、妊娠13日目及び18日目でそれぞれ65.3及び110.8ng eq./gであり、母動物の血漿中濃度（それぞれ332.0及び382.2ng eq./mL）より低値であった。また、胎児に放射能が蓄積する傾向は認められなかった。

4) メラニン親和性 (4.2.2.3-6)

メラニン液に、本薬、他のキノロン系抗菌薬又はクロロキンを添加したときのメラニンとの結合率

及び解離率は、表 13 のとおりであり³¹⁾、本薬のメラニン親和性は他のキノロン系抗菌薬と同程度であった。

表 13 各被験薬のメラニンに対する親和性

被験薬	結合率 (%)	解離率 (%)
本薬	33.1	44.7
NDFX	23.7	45.5
GFLX	30.8	41.9
OFLX	28.7	45.2
CPFX	58.2	19.9
クロロキン	87.2	10.5

GFLX：ガチフロキサシン

(3) 代謝

1) *in vivo* 代謝 (4.2.2.4-4~4.2.2.4-7)

ラット (雄 3 例/時点) の正常皮膚 (4cm×4cm) に本薬の ¹⁴C 標識体 20mg/kg (本薬 2%ローションとして 1g/kg) を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与したところ、皮膚中では未変化体のみ認められた。

ラット (雄 3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 2mg/kg を単回又は 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したところ、肝臓中では未変化体のみが認められた。血漿中、腎臓中及び糞中では未変化体が主に認められたが、血漿中及び腎臓中では M5121M02、糞中では M5121M01 及び M5121M05 も検出された。胆汁中では M5121M02 が主に認められ、そのほかに未変化体及び未同定代謝物も認められた。尿中では未変化体、M5121M02、M5121M05、M5121M06 及び未同定代謝物が認められた。

イヌ (雄 3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したところ、血漿中では未変化体が主に認められ、そのほかに M5121M01、M5121M05 及び未同定代謝物も検出された。糞中では未変化体が多く、M5121M01、M5121M05、M5121M06 及び未同定代謝物も認められた。尿中では未変化体、M5121M01、M5121M02、M5121M05 及び M5121M06 が認められた。

以上より、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。代謝物は脱メチル体 (M5121M01)、グルクロン酸抱合体 (M5121M02)、水酸化体 (M5121M05)、脱メチル水酸化体 (M5121M06) であり、ヒト特有の代謝物は検出されなかった³²⁾。

³¹⁾ 各被験物質溶液 (20µg/mL) 500µL 及びメラニン液 [400µg/mL、溶媒：0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4)] 500µL の混合液、並びに各被験物質溶液 (20µg/mL) 500µL 及び 0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) 500µL の混合液を、それぞれ 37°C で 4 時間インキュベートした後に遠心分離し、上清 800µL 中の被験物質濃度が測定され、結合率及び解離率は以下の式で算出された。

$$\text{結合率 (\%)} : (X - W) / X \times 100$$

$$\text{解離率 (\%)} : (2/Z \times Y - 0.2W) / (X - W) \times 100$$

W：被験物質溶液とメラニン液をインキュベートした群の遠心分離後の上清中被験物質濃度

X：被験物質溶液と 0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) をインキュベートした群の遠心分離後の上清中被験物質濃度

Y：被験物質とメラニン液との上清回収後の残渣に 0.2mol/L 水酸化ナトリウム 9%含有 0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) を加えて再インキュベートした後の遠心分離後の上清中被験物質濃度

Z：被験物質溶液と 0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) をインキュベートした群の遠心分離後の残渣に 0.2mol/L 水酸化ナトリウム 9%含有 0.2mol/L リン酸緩衝液 (pH7.4) を加えて再インキュベートした後の遠心分離後の上清中被験物質濃度

³²⁾ 「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討、2) 反復塗布試験」の項参照。

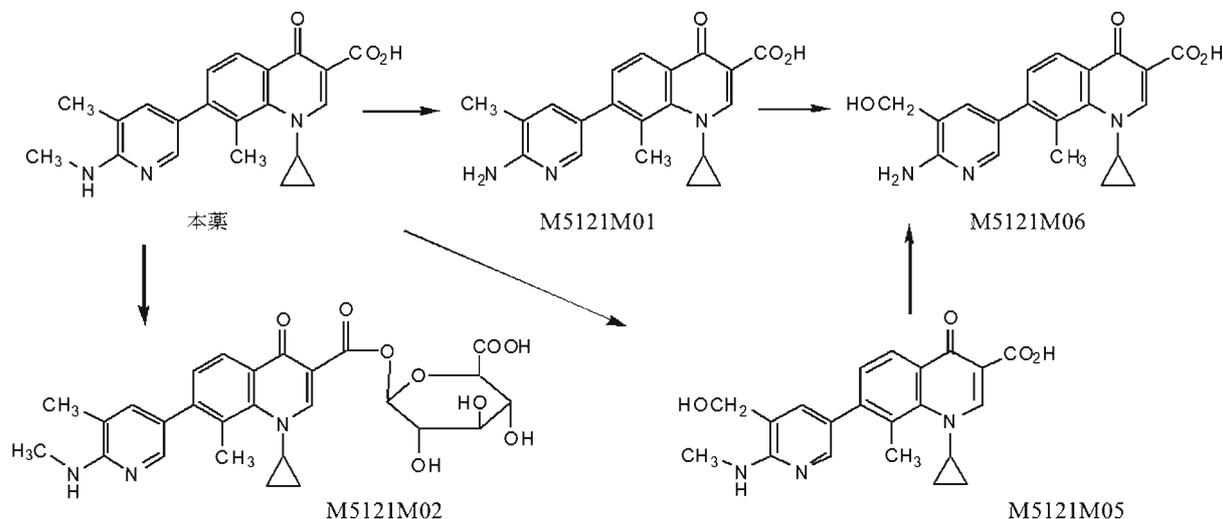


図1 推定代謝経路

2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.4-1~4.2.2.4-3、4.2.2.4-8)

ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中に本薬の ^{14}C 標識体 $100\mu\text{mol/L}$ を添加したところ、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームでは M5121M01、M5121M02 及び M5121M05 が認められ、ヒト肝ミクロソームでは M5121M01 及び M5121M02 が認められた。

ヒト皮膚細胞 (角化細胞及び線維芽細胞) に本薬の ^{14}C 標識体 $100\mu\text{mol/L}$ を添加したところ、代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及びヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 発現系 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) を用いて、本薬の ^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol/L}$) の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが示唆された。

(4) 排泄

1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (4.2.2.3-1、4.2.2.2-8、4.2.2.2-9、4.2.2.2-11)

ラット (雄各 3 例) の正常皮膚及び損傷皮膚 ($4\text{cm}\times 4\text{cm}$) に本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg (本薬 2% ローションとして 1g/kg) を単回経皮投与したところ、投与 168 時間後の総放射能排泄率は、それぞれ投与量の 1.4% (尿中 0.2% 及び糞中 1.2%) 及び 27.1% (尿中 0.5% 及び糞中 26.6%) であった。

ラット (雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回皮下又は静脈内投与したところ、投与 48 時間後の総放射能排泄率は、それぞれ投与量の 95.7% (尿中 1.4% 及び糞中 94.3%) 及び 96.9% (尿中 1.5% 及び糞中 95.4%) であり、投与 168 時間後ではそれぞれ投与量の 99.5% (尿中 1.5% 及び糞中 98.0%) 及び 99.9% (尿中 1.6% 及び糞中 98.4%) であった。

胆管カニューレ挿入ラット (雄 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回皮下投与したところ、投与 48 時間後の胆汁中の総放射能排泄率は投与量の 95.2% であった。

イヌ (雄 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後の総放射能排泄率は、投与量の 92.7% (尿中 8.3% 及び糞中 84.4%) であり、投与 168 時間後では投与量の 96.8% (尿中 8.6% 及び糞中 88.1%) であった。

2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-5)

分娩後 10 日目のラット (雌 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回皮下投与したところ、乳汁中放射能濃度は、投与 4 時間以降は血漿中放射能濃度の約 2~5 倍高値で推移し、投与 8 時間後に最高値の 160.4ng eq./mL³³⁾ を示し、投与 72 時間後に定量下限未満となった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

酵素阻害及び誘導 (4.2.2.4-9~4.2.2.4-11)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (0.015~15 $\mu\text{mol/L}$) の CYP 分子種 (CYP1A、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討したところ、いずれの濃度においても CYP 阻害作用を示さなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) の CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4) に対する誘導作用を検討したところ、CYP 誘導作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、本薬のヒト皮膚における吸収率が低いこと、及び本薬の薬物動態プロファイル (吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用) について確認し、本薬の臨床使用において薬物動態学的観点からは特段の留意事項はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験等) の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、皮下投与時の溶媒として pH9.5~10.8 水酸化ナトリウム水溶液が使用された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

SD ラット (各群雌雄各 5 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾) 及び 80mg/kg が経皮投与³⁵⁾ された結果、本薬投与による影響は認められなかった。また、SD ラット (各群雌雄各 5 例) に本薬 0 (溶媒) 及び 2,000mg/kg が単回皮下投与された結果、死亡は認められず、2,000mg/kg 群で軟便及び盲腸腔の拡張、投与部位における皮膚の硬結、痂皮、潰瘍、皮下の肉芽腫性炎及び黄白色化が認められた。以上より、ラットにおける本薬の概略の致死量は、経皮投与で 80mg/kg 超及び皮下投与で 2,000mg/kg 超と判断された。

³³⁾ 投与 8 時間後の血漿中放射能濃度は 33.1ng eq./mL であった。

³⁴⁾ プラセボローション 1g 中に \blacksquare mg、 \blacksquare mg、チオ硫酸ナトリウム水和物 \blacksquare mg、エデト酸ナトリウム水和物 \blacksquare mg、ヒドロキシエチルセルロース \blacksquare mg、エタノール \blacksquare mg、1,3-ブチレングリコール \blacksquare mg、及び精製水適量を含む。

³⁵⁾ 120cm²/kg (体表面積の約 10%に相当) に 24 時間閉塞塗布され、本薬 80mg/kg 群では本薬 4%ローションとして投与された。

2) イヌ単回投与毒性試験 (4.2.3.1-3、4.2.3.1-4)

ビーグル犬 (各群雄 2 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾) 及び 80mg/kg が経皮投与³⁶⁾ された結果、本薬投与による影響は認められなかった。また、ビーグル犬 (各群雄 2 例) に本薬 0 (溶媒) 及び 500mg/kg が単回皮下投与された結果、死亡は認められず、500mg/kg 群で投与 1~4 時間後に流涎、水様便及び一過性の活動低下、投与 1 日後に摂餌量減少及び体重減少、投与 1 日後以降に体重増加の抑制及び投与部位における皮膚の腫脹、硬結、潰瘍、痂皮等が認められた。本試験における流涎及び活動低下の発現時間 (投与約 1 時間 20 分後から 3 時間 50 分後まで) は、血漿中本薬濃度の T_{max} (投与 2~4 時間後) 付近であったものの、これらの所見が消失した後も本薬の血漿中濃度は所見発現時と同程度であったこと³⁷⁾、並びに主に投与直後に泣鳴及び巡回行動が認められたことから、本薬が中枢神経系へ影響した可能性は低く、本薬の刺激性に起因する所見であると申請者は説明している。以上より、イヌにおける本薬の概略の致死量は、経皮投与で 80mg/kg 超及び皮下投与で 500mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける経皮投与毒性試験 (4 週間及び 13 週間) 及び皮下投与毒性試験 (2 週間、4 週間、13 週間及び 26 週間) 並びにイヌにおける経皮投与毒性試験 (4 週間、13 週間及び 39 週間) 及び皮下投与毒性試験 (2 週間、4 週間及び 13 週間) が実施された。経皮投与試験において、イヌでは異常は認められず、ラットでは褐色尿及び盲腸重量の高値が認められた。ラットで認められた所見については、腎臓及び盲腸の病理組織学的所見に異常は認められないこと、及び盲腸重量の高値は消化管内細菌叢の変化に伴う所見³⁸⁾ と考えられることから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。皮下投与試験において、ラットでは経皮投与時に認められた褐色尿及び盲腸重量の高値に加え、ラット及びイヌともに投与部位の炎症及びその二次的変化 (血小板数及びフィブリノーゲンの高値、総タンパク及びアルブミンの低値等) が認められた。経皮投与時の無毒性量 (ラット 13 週間: 80mg/kg/日、イヌ 13 週間: 80mg/kg/日) を投与した際の血漿中暴露量 (AUC_{0-24}) は臨床試験における血漿中暴露量³⁹⁾ の 10~17 倍 (ラット) 及び 10~12 倍 (イヌ) であった。また、無毒性量における単位面積当たりの投与量⁴⁰⁾ は、臨床使用時に推定される単位面積当たりの投与量⁴¹⁾ と比較して 13.4 倍 (ラット) 及び 32 倍 (イヌ) であった。また、皮下投与時の全身に対する無毒性量 [ラット 13 週: 3mg/kg/日、イヌ 13 週: 0.1mg/kg/日 (雄)、0.5mg/kg/日 (雌)] における血漿中本薬暴露量 (AUC_{0-24}) は臨床試験における血漿中本薬暴露量³⁹⁾ の 400 倍以上 (ラット) 及び約 19 倍/102 倍 (イヌ: 雄/雌) であった。

³⁶⁾ 50cm²/kg (体表面積の約10%に相当) に24時間閉塞塗布され、本薬80mg/kg 群では本薬4%ローションとして投与された。

³⁷⁾ 投与後1時間: 3,161及び4,198ng/mL、投与後2時間: 5,294及び5,965ng/mL、投与後4時間: 5,399及び5,323ng/mL、投与後8時間: 5,334及び3,494ng/mL (いずれも個々の値)

³⁸⁾ 盲腸への影響については他の抗菌薬でも認められ (Savage DC et al, *J Exp Med*, 128: 97-110, 1968 他)、ヒトへの外挿性が低い変化であると考えられている (Oishi Y, *Folia Pharmacol*, 131: 373-377, 2008)。

³⁹⁾ 健康成人の背部皮膚に本薬2%ローションを1日2回 (5g/回)、7日間反復投与した場合の最終投与時から無限大時間までの血漿中 AUC (AUC_{144h}) である5.19ng・h/mLとの比較 (5.3.3.1-3)。

⁴⁰⁾ 無毒性量80mg/kg (ラット及びイヌ) と投与面積 (ラット: 120cm²/kg、イヌ: 50cm²/kg) を踏まえて単位面積当たりの投与量 (ラット: 0.67mg/cm²、イヌ: 1.6mg/cm²) が算出された。

⁴¹⁾ ヒトの投与面積を400cm² (顔の面積)、臨床推定最大量を1gとして、0.05mg/cm²と算出された。

1) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、20、40 及び 80mg/kg/日が 4 週間経皮投与⁴²⁾された結果、20mg/kg/日以上以上の群では褐色尿、40mg/kg/日以上以上の群では盲腸重量の高値又は高値傾向が認められた。剖検及び病理組織学的検査で異常は認められず、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

2) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-7)

SD ラット (対照群及び 80mg/kg/日群:各群雌雄各 16 例、20 及び 40mg/kg/日群:各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、20、40 及び 80mg/kg/日が 13 週間経皮投与⁴²⁾された (4 週間休薬後の回復性の検討を含む)。80mg/kg/日群において、褐色尿、盲腸重量の高値又は高値傾向が認められた⁴³⁾。いずれの投与群においても剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。以上より、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

3) ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

SD ラット (各群雌雄各 5 例) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日が 2 週間皮下投与⁴⁴⁾された。10mg/kg/日以上以上の群では盲腸重量の高値、盲腸腔の拡張、投与部位の皮下における暗赤色斑、黄白色斑、出血及び肉芽腫性炎、30mg/kg 以上の群では投与部位における皮膚の痂皮及び潰瘍、100mg/kg 群では軟便、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値) の低値、血清中総タンパク、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G 比」) の低値、網状赤血球比率、フィブリノーゲン量、血小板数及び単球比率の高値、並びに投与部位における皮膚の肥厚が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 30mg/kg/日、局所に対して 10mg/kg/日未満と判断された。

4) ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

SD ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (溶媒)、1.2、6 及び 30mg/kg/日が 4 週間皮下投与⁴⁵⁾された。1.2mg/kg 以上の群では褐色尿、6mg/kg 以上の群では盲腸重量の高値、投与部位の皮下における暗赤色斑、黄白色斑、出血及び肉芽腫性炎、30mg/kg 群では体重増加の抑制、フィブリノーゲン量及び α_2 -グロブリン比率の高値、総タンパク及びアルブミンの低値、尿検査における黄褐色尿、盲腸腔の拡張、並びに投与部位における皮膚の痂皮が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 6mg/kg/日、局所に対して 1.2mg/kg/日と判断された。

5) ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-8)

SD ラット (対照群及び 15mg/kg/日群:各群雌雄各 16 例、0.6 及び 3mg/kg/日群:各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (溶媒)、0.6、3 及び 15mg/kg/日が 13 週間皮下投与⁴⁶⁾された (4 週間休薬後の回復性の検

⁴²⁾ 120cm²/kg (体表面積の約10%に相当)に閉塞塗布され、本薬20、40及び80mg/kg/日ではそれぞれ本薬1、2及び4%ローションとして投与された。

⁴³⁾ 80mg/kg 群の雌では休薬後も継続して盲腸重量の高値が認められた。

⁴⁴⁾ 本薬0 (溶媒)、10、30及び100mg/kg/日群では、それぞれ本薬0、1、3及び10%溶液として投与された。

⁴⁵⁾ 本薬0 (溶媒)、1.2、6及び30mg/kg/日群では、それぞれ本薬0、0.12、0.6及び3%溶液として投与された。

⁴⁶⁾ 本薬0 (溶媒)、0.6、3及び15mg/kg/日群では、それぞれ本薬0、0.06、0.3及び1.5%溶液として投与された。

討を含む)。0.6mg/kg/日以上群では褐色尿、3mg/kg/日以上群では盲腸重量の高値⁴⁷⁾、投与部位の皮下における暗赤色斑、出血及び肉芽腫性炎、15mg/kg/日群では血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、血清中 α_2 -グロブリン比率の高値、血清中総タンパク及びアルブミンの低値、並びに投与部位の皮膚における痂皮及び皮下における黄白色斑が認められた。回復性試験では15mg/kg/日群で皮下における線維化が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して3mg/kg/日、局所に対して0.6mg/kg/日と判断された。

6) ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-11)

SD ラット (各群雌雄各 12 例) に本薬 0 (溶媒)、0.3、1.5 及び 7.5mg/kg/日が 26 週間皮下投与⁴⁸⁾された。0.3mg/kg/日以上群では投与部位の皮下における暗赤色斑及び出血 (いずれも 0.3mg/kg 群では雄のみ)、1.5mg/kg/日以上群では投与 1~4 週後に褐色尿及び投与部位の皮下における肉芽腫性炎、7.5mg/kg/日群では血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、盲腸重量の高値、及び投与部位の皮下における黄白色斑が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 1.5mg/kg/日、局所に対して雄 0.3mg/kg/日未満、雌 0.3mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、20、40 及び 80mg/kg/日が 4 週間経皮投与⁴⁹⁾された結果、異常は認められなかった。以上より、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

8) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-9)

ビーグル犬 (対照群及び 80mg/kg/日群: 各群雌雄各 5 例、20 及び 40mg/kg/日群: 各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、20、40 及び 80mg/kg/日が 13 週間経皮投与⁴⁹⁾された (4 週間休薬後の回復性の検討を含む) 結果、異常は認められなかった。以上より、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

9) イヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-12)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾) 及び 80mg/kg/日が 39 週間経皮投与⁵⁰⁾された結果、異常は認められなかった。以上より、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

10) イヌ 2 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、1.25、5 及び 20mg/kg/日が 2 週間皮下投与⁵¹⁾された。1.25mg/kg/日以上群では泣鳴 (投与直後) 及び投与部位の皮膚における腫脹、痂皮及び潰瘍並びに皮下における黄白色斑、肥厚、出血及び肉芽腫性炎、5mg/kg 以上の群では白血球数、フィブ

⁴⁷⁾ 15mg/kg 群では休薬後も継続して盲腸重量の高値が認められた。

⁴⁸⁾ 本薬 0、0.03、0.15 及び 0.75% 溶液として投与された。

⁴⁹⁾ 50cm²/kg (体表面積の約 10% に相当) に閉塞塗布され、本薬 20、40 及び 80mg/kg/日群では、それぞれ本薬 1、2 及び 4% ローションとして投与された。

⁵⁰⁾ 50cm²/kg (体表面積の約 10% に相当) に閉塞塗布され、本薬 80mg/kg/日群では本薬 4% ローションとして投与された。

⁵¹⁾ 本薬 0 (溶媒)、1.25、5 及び 20mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、1.25、5 及び 20% 溶液として投与された。

リノーゲン量、好中球比率、 α_2 -グロブリンの高値、並びに血清中アルブミン及び A/G 比の低値、20mg/kg/日群では血小板数の増加が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 1.25mg/kg/日、局所に対して 1.25mg/kg/日未満と判断された。

11) イヌ 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、0.2、1 及び 5mg/kg/日が 4 週間皮下投与⁵²⁾ された。0.2mg/kg/日以上群では泣鳴 (投与直後) 及び投与部位の皮下における暗赤色斑、出血及び肉芽腫性炎、1mg/kg/日以上群では投与部位の皮膚における腫脹並びに皮下における肥厚及び浮腫状変化、5mg/kg/日群では赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値) の低値 (雄のみ)、血小板数の高値 (雄のみ)、並びに投与部位の皮膚における潰瘍及び痂皮並びに皮下における黄白色斑及び浮腫が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して雄 1mg/kg/日、雌 5mg/kg/日、局所に対して 0.2mg/kg/日未満と判断された。

12) イヌ 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-10)

ビーグル犬 (対照群及び 2.5mg/kg/日群: 各群雌雄各 5 例、0.1 及び 0.5mg/kg/日群: 各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、0.1、0.5 及び 2.5mg/kg/日が 13 週間皮下投与⁵³⁾ された (4 週間休薬後の回復性の検討を含む)。0.1mg/kg/日以上群では、投与部位の皮膚における腫脹並びに皮下における暗赤色斑、出血及び炎症性細胞浸潤、0.5mg/kg/日以上群では、泣鳴 (投与直後)、白血球数及び好中球数の高値 (いずれも 0.5mg/kg 群では雄のみ) 並びに投与部位の皮下における黄色斑、線維化及び肉芽腫性炎、2.5mg/kg/日群では、フィブリノーゲン量の高値、骨髄における造血細胞 (赤血球系及び顆粒球系) の増加、投与部位の皮膚における潰瘍及び痂皮並びに皮下における肥厚が認められた。回復性試験では 2.5mg/kg/日群で投与部位の炎症性変化が認められたが回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は、全身に対して雄 0.1mg/kg/日、雌 0.5mg/kg/日、局所に対して 0.1mg/kg/日未満と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1~4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.2-1~4.2.3.3.2-3)

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (以下、「Ames 試験」)、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (以下、「MLA 試験」) 及びチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験 (以下、「染色体異常試験」)、*in vivo* 試験として、ラットを用いる骨髄小核試験、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (以下、「UDS 試験」) 及びラットを用いる皮膚小核試験⁵⁴⁾ が実施された。

Ames 試験においては陰性であったが、MLA 試験では、51.5 μ g/mL 以上 [代謝活性化系 (s9 mix) 非存在下 3 時間処理]、32.7 μ g/mL 以上 [代謝活性化系 (s9 mix) 存在下 3 時間処理] 及び 16.8 μ g/mL 以上 [代謝活性化系 (s9 mix) 非存在下 24 時間処理] で濃度依存的に遺伝子突然変異頻度の増加が認められ、陽性と判断された。染色体異常試験では、2,326 μ g/mL 以上 [代謝活性化系 (s9 mix) 非存在下

⁵²⁾ 本薬 0 (溶媒)、0.2、1 及び 5mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、0.2、1 及び 5% 溶液として投与された。

⁵³⁾ 本薬 0 (溶媒)、0.1、0.5 及び 2.5mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、0.1、0.5 及び 2.5% 溶液として投与された。

⁵⁴⁾ 西川 貴史 他, 香粧会誌, 27: 86-93, 2003、Nishikawa T et al, *Mutat Res*, 444: 159-166, 1999

6時間処理]、1,861 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上[代謝活性化系(s9 mix)存在下6時間処理]及び50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上[代謝活性化系(s9 mix)非存在下24時間処理]で構造異常の増加が認められた。これらの試験成績について、相談者は以下のように説明している。

染色体異常誘発性は他のキノロン系抗菌薬でも認められ^{55, 56, 57)}、トポイソメラーゼ阻害と関連する可能性がある⁵⁸⁾とされている。本薬の MLA 試験で認められた用量依存的な遺伝子突然変異頻度の増加は、染色体異常誘発性に起因する変化であり、*in vivo* 試験はいずれも陰性であること、並びに MLA 試験及び染色体異常試験における無影響量(13.4及び25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は臨床試験における本薬の血漿中濃度⁵⁹⁾の6,000倍以上であることから、本薬は生体内で遺伝毒性を示す可能性は低い。

(4) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)、胚・胎児試験(ラット及びウサギ)、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)が皮下投与により実施され、母動物では摂餌量の減少、体重増加の抑制及び投与部位における炎症反応が認められた。胚・胎児ではラットで骨化進行度の遅延が認められたが、胚・胎児での所見は母動物の栄養不良に起因する変化であると申請者は説明している。胚・胎児発生に対する無毒性量(ラット及びウサギ:10mg/kg/日)における血漿中暴露量⁶⁰⁾(AUC₀₋₂₄)は臨床試験における血漿中暴露量³⁹⁾の1,200倍以上(ラット)及び350倍以上(ウサギ)であった。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1)

SDラット(各群雌雄各20例)に本薬0(溶媒)、1.2、6及び30mg/kg/日が、雄に対して交配前2週間から剖検前日まで(49~52日間)、雌に対して交配前2週間から妊娠6日まで(22~23日間)皮下投与⁶¹⁾された。雌雄親動物では1.2mg/kg/日以上群で褐色尿、投与部位の皮下における暗赤色斑(雌では30mg/kg/日群のみ)、6mg/kg/日以上群では盲腸の拡張及び投与部位の皮下における黄白色斑、30mg/kg群では摂餌量の減少(投与初期)、体重増加の抑制傾向(雄では投与期間中、雌では投与初期)及び投与部位の皮膚における痂皮が認められた。生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。無毒性量は雌雄親動物の一般毒性について、全身に対して6mg/kg/日、局所に対して雄親動物1.2mg/kg/日未満、雌親動物6mg/kg/日、雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に対して30mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-4)

妊娠SDラット(各群20例)に本薬0(溶媒)、3、10及び30mg/kg/日が妊娠6日から17日まで

⁵⁵⁾ グレースピット錠50mg 他 インタビューフォーム 第11版, 2014年11月改訂、アクアチムクリーム1% 他 インタビューフォーム 第10版, 2015年3月改訂、アベロックス錠400mg インタビューフォーム 第12版, 2012年9月改訂、ガチフロ点眼液0.3%インタビューフォーム 第7版, 2011年1月改訂、スオード錠100mgインタビューフォーム 第12版, 2014年4月改訂、ジェニナック錠200mgインタビューフォーム 第16版, 2014年5月改訂

⁵⁶⁾ 岩倉 啓子 他, *J Toxicol Sci*, 21 Suppl I: 241-257, 1996

⁵⁷⁾ 守田 禎一 他, *日化療誌*, 55(S-1): 54-61, 2007

⁵⁸⁾ 前川 健郎 他, *変異原性試験*, 2(3): 154-161, 1993

⁵⁹⁾ 尋常性ざ瘡患者に対して本薬2%ローションを1日1回4週間、顔面に適量を投与した場合の本薬の血漿中濃度の個々の最大値である2.189ng/mL

⁶⁰⁾ ウサギに関しては予備試験(CTD 4.2.3.5.2-3)からの推定暴露量(AUC₀₋₂₄: 1,836ng·h/mL)を基に算出された。

⁶¹⁾ 本薬0(溶媒)、1.2、6及び30mg/kg/日群では、それぞれ本薬0、0.12、0.6及び3%溶液として投与された。

皮下投与⁶²⁾された。母動物では3mg/kg/日以上群で褐色尿及び投与部位の皮下における暗赤色斑、10mg/kg/日以上群で投与部位の皮膚における痂皮及び皮下における黄白色斑、30mg/kg/日群で摂餌量の減少及び体重増加の抑制傾向が認められた。胚・胎児では、30mg/kg/日群で骨化進行度の遅延が認められたが、胚・胎児での所見は母動物の栄養不良に起因する変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物の全身に対して10mg/kg/日、局所に対して3mg/kg/日未満、胚・胎児に対して10mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギ (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒)、0.8、4 及び 20mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで皮下投与⁶³⁾された。母動物では 20mg/kg/日群で流産 (3 例)、摂餌量の低値傾向、体重増加の抑制傾向、褐色尿、投与部位の皮膚における痂皮、脱毛及び潰瘍並びに皮下における暗赤色斑、並びに黄白色斑が認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠 NZW ウサギ (各群 20 例) に本薬 0 (溶媒)、1、3 及び 10mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで皮下投与⁶⁴⁾された。母動物では 3mg/kg/日以上群で褐色尿、10mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加の抑制傾向、投与部位の皮膚における痂皮及び脱毛並びに皮下における暗赤色斑及び黄白色斑が認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の全身及び局所に対して 3mg/kg/日、胚・胎児に対して 10mg/kg/日と判断された。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2)

妊娠 SD ラット (各群 20 例) に本薬 0 (溶媒)、3、10 及び 30mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで皮下投与⁶²⁾された。母動物では 3mg/kg/日以上群で投与部位の皮下における暗赤色斑及び黄白色斑、10mg/kg/日以上群で盲腸腔の拡張及び投与部位の皮膚における痂皮、30mg/kg/日群で摂餌量の減少及び体重増加の抑制が認められた。出生児 (F₁) の一般状態、発育及び生殖機能への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の全身に対して 10mg/kg/日、局所に対して 3mg/kg/日未満、出生児 (F₁) の一般毒性及び生殖能に対して 30mg/kg/日と判断された。

(5) 局所刺激性試験

1) 皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1、4.2.3.6-2)

NZW ウサギ (各群雄 6 例) の背部正常皮膚又は損傷皮膚 (2.5cm×2.5cm) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1、2 及び 4%ローションを 24 時間閉塞塗布し、投与 24、48 及び 72 時間後に Draize の評価基準⁶⁵⁾に従って皮膚反応を評点化し、その評点をもとに一次刺激性指数を算出し、皮膚刺激性が評価された。プラセボ群を含め、全群で弱い刺激性が認められた。正常皮膚と損傷皮膚への刺激性に差は認められず、投与 72 時間後では全群で皮膚反応の消失が認められた。

⁶²⁾ 本薬 0 (溶媒)、3、10 及び 30mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、0.3、1 及び 3% 溶液として投与された。

⁶³⁾ 本薬 0 (溶媒)、0.8、4 及び 20mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、0.08、0.4 及び 2% 溶液として投与された。

⁶⁴⁾ 本薬 0 (溶媒)、1、3 及び 10mg/kg/日群では、それぞれ本薬 0、0.1、0.3 及び 1% 溶液として投与された。

⁶⁵⁾ Draize JH et al, "Dermal toxicity", Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics, 46-59, 1959

2) 皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6-3)

NZW ウサギ (各群雄 6 例) の背部正常皮膚又は損傷皮膚 (2.5cm×2.5cm) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1 及び 2%ローションを 1 日 1 回 (24 時間)、14 日間閉塞塗布し、投与 1~14 日後まで Draize の評価基準⁶⁵⁾に従って皮膚反応を評点化し、その評点をもとに投与期間中の平均評点を算出し、皮膚刺激性が評価された。プラセボ群を含め、全群で弱い刺激性が認められた。正常皮膚及び損傷皮膚への刺激性に差は認められず、投与 5~14 日後の観察では、全群で皮膚反応の消失が認められた。

3) 眼粘膜一次刺激性試験 (4.2.3.6-4、4.2.3.6-5)

NZW ウサギ (各群雄 9 例) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1、2 及び 4%ローションを結膜嚢内に投与し、約 1 秒間閉眼させ、投与 30 秒後に精製水約 20mL により洗浄 (各投与群に洗眼群各 3 例及び非洗眼群各 6 例を設定) し、投与 1、24、48、72 及び 96 時間後並びに 7 日後に Draize の評価基準⁶⁵⁾により角膜、虹彩及び結膜への刺激性が評価された⁶⁶⁾。その結果、いずれの投与群においても眼刺激性は認められなかった。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-2)

Hartley モルモット (各群雄 6 例) に本薬 0 (溶媒)、2 及び 10mg/kg 並びに卵白アルブミン (以下、「OVA」) 1mg/kg を 2 週間に 1 回、計 3 回皮下投与することにより感作処理を行った。その後、本薬 0mg/kg 群には溶媒⁶⁷⁾、本薬 2 及び 10mg/kg 群には本薬 20mg/kg、OVA 群には OVA 1mg/kg を最終感作投与の 14 日後に単回静脈内投与して惹起処理したところ、本薬 2 及び 10mg/kg 群に能動全身性アナフィラキシー反応は認められなかった。また、各感作動物から得られた血清を無処理動物に皮内投与したところ、本薬 2 及び 10mg/kg 群から得られた血清による受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。

2) 皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1-3、4.2.3.7.1-4)

Hartley モルモット (各群雄 10 例) の背部皮膚 (2cm×4cm) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1、2 及び 4%ローション並びに陽性対照物質 [0.5% 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNCB)] を 1 日 24 時間、3 日間閉塞投与⁶⁸⁾ (一次感作) した。一次感作開始 7 日後に同感作部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウム・ワセリンを約 24 時間開放投与し、その後に各被験物質を 48 時間閉塞投与 (二次感作)、さらに二次感作最終 14 日後、左右側胴部に各被験物質を 24 時間開放投与 (惹起) する試験 (Adjuvant and Patch test 法) が実施された。惹起 24、48 及び 72 時間後に皮膚反応を確認⁶⁹⁾ したところ、本薬による皮膚反応は認められず、本薬は 4%まで皮膚感作性を有しないと判断された。

⁶⁶⁾ Draize の評価基準に従って角膜、虹彩及び結膜への影響を評点化し、その評点をもとに、Kay&Calandra の眼粘膜刺激分級法 (Kay JH et al, *Cosm Chem*, 13: 281-289, 1962) により刺激性が評価された。

⁶⁷⁾ pH10.5~10.8 になるよう水酸化ナトリウム溶液で調整された生理食塩液。

⁶⁸⁾ 投与初日には感作区域の四隅に FCA/水 (1:1) 乳化液が皮内投与され、角質層への井型アプレイジョンは被験物質投与ごとに実施された。

⁶⁹⁾ 本薬 4%ローションの検討では、惹起 72 時間後における皮膚反応の確認は行われなかった。

3) 光毒性試験 (4.2.3.7.7-1~4.2.3.7.7-3)

① Balb/3T3 clone A31 を用いた *in vitro* 光毒性試験

マウス由来線維芽細胞株 (Balb/3T3 clone A31) を用いて本薬 0.781~100 μ g/mL における *in vitro* 光毒性が評価された。光非照射条件では細胞毒性は認められず、光照射条件 (UVA として 5J/cm²) では細胞毒性が認められたものの、光照射条件の陰性対照と比較して 50%以上の細胞毒性は認められず、Mean Photo Effect (以下、「MPE」) 値が 0.121 であったことから擬陽性と判断された⁷⁰⁾。なお、比較対照物質 (NDFX) では 0.781~100 μ g/mL で非照射条件では細胞毒性は認められず、光照射条件において濃度依存的な細胞毒性 (50%細胞生存率濃度: 22.65 μ g/mL) が認められ、MPE 値 0.293 より陽性と判断された。

② モルモットを用いた皮膚光毒性試験

Hartley モルモット (各群雄あるいは雌 10 例) の背部皮膚に、本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1、2 及び 4%ローション並びにアセトン及び陽性対照物質 (1% 8-メトキシソラレン) を 2 部位に 30 分間単回経皮投与し、片側部位に 10J/cm² の UVA を照射したときの、照射の有無による皮膚反応の違いが検討された⁷¹⁾。本薬群では UVA 照射の有無にかかわらず皮膚反応は認められず、本薬は 4%まで皮膚光毒性を有さないと判断された。

4) 光感作性試験 (4.2.3.7.7-4、4.2.3.7.7-5)

Hartley モルモット (各群雄あるいは雌 10 例) の頸背部皮膚 (2cm×4cm) に本薬 0 (プラセボローション³⁴⁾)、1、2、4%ローション及び陽性対照物質⁷²⁾ を 30 分間開放投与⁷³⁾ した後、10J/cm² の UVA 照射を 1 日 1 回 5 日間施行した。光感作開始 21 日後に背部皮膚の 2 カ所の惹起部位に各被験物質を 30 分間開放投与し、片側に 10J/cm² の UVA を照射した。惹起 24、48 及び 72 時間後に佐藤らの判定基準⁷⁴⁾ に基づき皮膚反応を評価⁷⁵⁾ したところ、本薬は 4%まで光感作性を有さないと判断された。

5) 光遺伝毒性試験 (4.2.3.7.7-6)

チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いて、本薬 3.13~25 μ g/mL における光照射時 (UVA として 5J/cm²) の染色体異常誘発性について検討する試験が実施され、陰性と判断された。なお、比較対照物質 (NDFX) では 3.13~12.5 μ g/mL における光照射後に染色体構造異常の増加が認められた。

6) 関節毒性試験 (4.2.3.7.7-8)

幼若ビーグル犬 (各群雄 3 例) に本薬 0 (溶媒)、1.25、5 及び 20mg/kg を 1 日 1 回 1 週間皮下投与し、関節への影響を検討する試験が実施され、一般状態、剖検及び病理組織学的検査で関節への影

⁷⁰⁾ MPE 値が 0.1 未満で陰性、0.1 以上 0.15 未満で擬陽性、0.15 以上で陽性と判断された。

⁷¹⁾ 森川法 (Morikawa F et al, *Sunlight and man* ed by Fitzpatrick T.B, 529-557, 1974) が用いられた。

⁷²⁾ 本薬 4%ローション検討時には 6-メチルクマリンが、本薬 1 及び 2%ローション検討時には 3,3',4',5'-テトラクロロサリチルアニリドが使用された。

⁷³⁾ 投与初日には感作区域の四隅に FCA/水 (1:1) 乳化液が皮内投与され、角質層を粘着テープによって剥離する処理が行われた。

⁷⁴⁾ Sato Y et al, *Nishinohon j dermatol*, 42: 831-837, 1980

⁷⁵⁾ 本薬 4%ローションの検討では、惹起 72 時間後における皮膚反応の確認は行われなかった。

響は認められなかった。

<審査の概略>

遺伝毒性評価の充足性について

機構は、本薬は MLA 試験で陽性と判断されたことについて、本薬の遺伝子突然変異誘発性に起因する可能性及び遺伝毒性評価の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MLA 試験で遺伝子突然変異頻度の増加が認められた場合、点突然変異、欠失、転座、組換え等を含む広範囲な遺伝的変化が生じていることが知られている。スモールコロニーが増加していた場合、主として染色体の構造異常や数的異常、又は組換え等の遺伝的変化により tkb 対立遺伝子が欠失している場合が多いが、コロニーサイズの解析を行っても変異体コロニーの損傷のタイプに関しては限られた情報しか得られないとされている⁷⁶⁾。

本薬のラット肝細胞を用いる UDS 試験を実施したところ、不定期 DNA 合成の誘発は認められなかったことから、本薬が哺乳類の DNA に直接作用する可能性は低いと考えられた。また、キノロン系抗菌薬であるシタフロキサシンでは、MLA 試験及び染色体異常試験で陽性、マウスを用いた骨髓小核試験及びラット肝細胞を用いる UDS 試験で陰性結果が得られており⁷⁷⁾、本薬の遺伝毒性に関連する試験結果と類似していた。さらに、他のキノロン系抗菌薬でも染色体異常試験で陽性結果が得られており^{78, 56, 57)}、キノロン系抗菌薬のトポイソメラーゼ阻害と関連する可能性が示されている⁵⁸⁾。

以上より、本薬が哺乳類の DNA に直接作用する可能性は低いこと、及び同様の作用機序を有する他のキノロン系抗菌薬においても、トポイソメラーゼ阻害作用に起因すると考えられる染色体異常誘発性が認められることを踏まえると、本薬の MLA 試験における陽性結果は染色体異常誘発性に起因すると判断した。

また、UDS 試験の最高用量 (2,000mg/kg) 投与時における本薬の血漿中暴露量 (C_{max} : 10,497ng/mL) 及びラットの肝臓/血漿中本薬濃度比⁷⁹⁾ から、ラット肝臓中の暴露量は約 463ng/g と推定され、臨床試験における本薬の血漿中濃度⁵⁹⁾ の 200 倍以上と考えられたため、本薬が臨床使用時に DNA に直接作用する可能性は低いと考える。染色体異常誘発性については、MLA 試験及び染色体異常試験における無影響量 (13.4 及び 25µg/mL) が臨床試験における本薬の血漿中濃度⁵⁹⁾ の 6,000 倍以上であること、ラットを用いる骨髓小核試験 (4.2.3.3.2-1) は陰性であり、最高用量 (2,000mg/kg) における血漿中暴露量⁸⁰⁾ (C_{max} : 10,497ng/mL) は臨床試験における暴露量⁵⁹⁾ の 4,000 倍以上であること及びラットを用いた皮膚小核試験 (4.2.3.3.2-3) は最高濃度 (4%) まで陰性であり、当該試験における推定皮膚

⁷⁶⁾ 「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」(平成11年11月1日付け医薬審第1604号)

⁷⁷⁾ グレースビット錠50mg 他 インタビューフォーム 第11版, 2014年11月改訂

⁷⁸⁾ アクアチムクリーム1% 他 インタビューフォーム 第10版, 2015年3月改訂、アベロックス錠400mg インタビューフォーム 第12版, 2012年9月改訂、ガチフロ点眼液0.3%インタビューフォーム 第7版, 2011年1月改訂、スオード錠100mgインタビューフォーム 第12版, 2014年4月改訂、ジュニナック錠200mg インタビューフォーム 第16版, 2014年5月改訂

⁷⁹⁾ ラット単回皮下投与における組織内分布試験 (4.2.2.2-9) における肝臓/血漿中本薬濃度比は4.41%であった。

⁸⁰⁾ ラット単回皮下投与毒性試験 (「<提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験、1) ラット単回投与毒性試験」の項参照) における血漿中本薬暴露量 (C_{max} : 10,497ng/mL) との比較。

中本薬濃度⁸¹⁾は臨床使用時の推定皮膚中本薬濃度⁸²⁾の約48倍であることから、臨床使用時に本薬の染色体異常誘発性が懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬のMLA試験で認められた突然変異頻度の増加が染色体異常誘発性に起因した可能性があるものの、Ames試験では高濃度での検討がなされていないこと、及びMLA試験ではtotal colonyの遺伝子突然変異頻度に対するスモールコロニーの遺伝子突然変異頻度の割合に明らかな増加は認められないことから、MLA試験で認められた突然変異頻度の増加が染色体異常誘発性に起因した所見であると断定することは困難と考える。また、本薬の使用方法は皮膚への塗布であり、皮膚中で本薬が高濃度となる可能性があることも踏まえると、本薬の遺伝子突然変異誘発性については慎重に評価する必要があり、更なる情報を含めて判断することが適切であると考ええる。

申請者は、承認申請後の審査過程において必要とされた追加試験を実施し、その結果等について以下のように説明した。

トランスジェニックマウス(CD₂-LacZ80/HazfBR:各群雄6例)に本薬0(プラセボローション³⁴⁾)、2及び4%ローションを背部皮膚に28日間経皮投与し、最終投与3日後における投与部位の皮膚⁸³⁾を用いて遺伝子突然変異誘発性を検討する試験⁸⁴⁾を追加実施した。陽性対照群では陰性対照群と比較して遺伝子突然変異頻度の増加が認められたのに対し、本薬群では予定臨床濃度の2倍である本薬4%群においても、遺伝子突然変異頻度の増加は認められなかった。以上より、本薬2%含有ローション剤の臨床使用時に皮膚における遺伝子突然変異誘発性が懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中、尿中及び膿疱中のオゼノキサシン(以下、「本薬」)及び代謝物の濃度測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法⁸⁵⁾が用いられた。

⁸¹⁾ 本薬4%ローションをラットに単回経皮投与したときの皮膚中本薬濃度は386.4µg/gであった(「(ii)薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略>(1)吸収、2)経皮投与試験」の項参照)。

⁸²⁾ ヒト及びラット皮膚に本薬2%ローションを塗布した*in vitro*皮膚透過性試験(「(ii)薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略>(1)吸収、1)*in vitro*皮膚透過試験」)の成績(ラット:1.76µg eq./mg、ヒト:0.08µg eq./mg)より、ヒト皮膚中濃度は、ラット皮膚中濃度の約1/20倍と考えられたこと、及び本薬2%ローションをラットに単回経皮投与する試験(「(ii)薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略>(1)吸収、2)経皮投与試験」)におけるラットの最高皮膚中本薬濃度(161.9µg/g)から、本薬のヒト皮膚中濃度は、8.095µg/gと推定された。

⁸³⁾ 陽性対照群には7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン0.1%を背部皮膚に1回塗布し、塗布7日後の皮膚が用いられた。

⁸⁴⁾ OECD Guideline for the Testing of Chemicals 488 (26 July,2003)に記載される方法に準じて試験が実施された。

⁸⁵⁾ 本薬の血漿中、尿中及び膿疱中の定量下限は、それぞれ20pg/mL、50pg/mL及び0.2ng/試料であった。代謝物(M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06)の血漿中の定量下限は100pg/mL、代謝物(M5121M01、M5121M05及びM5121M06)の尿中の定量下限は0.1ng/mL、代謝物(M5121M02)の尿中の定量下限は0.1及び1ng/mLであった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験、尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布、(3) 代謝及び (5) 薬物動態学的薬物相互作用」の項に記載した。なお、本薬の全身への移行性が低いこと、非臨床試験で hERG 電流に及ぼす影響及びテレメトリー法による評価について検討したところ QT/QTc 間隔延長を示唆する所見は認められていないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験」の項参照）、並びに臨床試験で問題となる心電図の変動は認められておらず、催不整脈作用と関連する有害事象も認められていないこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<提出された資料の概略>」の項参照）を踏まえ、綿密な QT/QTc 試験は実施されていない。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 健康成人における検討

1) 単回塗布試験 (5.3.3.1-2 : M512101-02 試験<2006年1月~2006年2月>)

健康成人 [薬物動態評価例数 16 例 (本薬 1%群及び 2%群各 8 例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬 1%又は 2%ローションを、被験者の背部 (30cm×30cm) に単回塗布 (ローション剤として約 10g) し、10 時間後に治験薬を拭き取り除去したときの本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。

本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであり、血漿中本薬濃度は、塗布 24 時間後に最大値を示した。血漿中代謝物濃度は、M5121M02 が本薬 2%群で 1 例のみに検出 (塗布 10 及び 12 時間後でそれぞれ 114.9 及び 101.5pg/mL) されたが、他の代謝物 (M5121M01、M5121M05 及び M5121M06) は、いずれの被験者も全測定時点で定量下限未満であった。

表 14 本薬単回塗布時の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	本薬 1%群	本薬 2%群
例数	8 例	8 例
AUC ^{a)} (pg·h/mL)	759.1 ± 655.3	2,797.7 ± 1,400.8
C _{max} (pg/mL)	30.3 ± 16.4	89.6 ± 48.2
T _{max} (h) ^{b)}	24 [6 - 48] ^{c)}	24 [10 - 24]
t _{1/2} (h)	—	50.9 ± 40.7 ^{d)}

平均値 ± 標準偏差、— : 算出不能

AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 塗布開始から塗布後 48 時間までの測定ポイントを対象に、定量下限以上の最終測定時点までで算出された。

b) 中央値 [範囲]、c) 7 例、d) 2 例

2) 反復塗布試験 (5.3.3.1-3 : M512101-03 試験<2006年7月~2006年9月>)

健康成人 [薬物動態評価例数 16 例 (本薬 1%群及び 2%群各 8 例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬 1%又は 2%ローションを、被験者の背部 (21cm×21cm) に 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 7 日間反復塗布 (ローション剤として約 5g)⁸⁶⁾ したときの本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。

⁸⁶⁾ 7 日目は朝 1 回塗布することとされた。なお、毎回、10 時間後に治験薬を拭き取り除去された。

7日間反復塗布後の本薬の薬物動態パラメータは、表15のとおりであった。血漿中本薬濃度は、塗布開始48時間以降はほぼ一定であり、塗布3日目には定常状態に達し、反復塗布による蓄積性は認められなかった。血漿中代謝物（M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06）濃度は、いずれの被験者も全測定時点で定量下限未満であった。

表15 本薬7日間反復塗布後の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	本薬1%群	本薬2%群
例数	8例	8例
AUC ₁₄₄₋₁₅₆ (pg·h/mL)	357.6 ± 286.7	197.9 ± 203.2
C _{max} (pg/mL)	63.5 ± 51.4	28.6 ± 20.4
T _{max} (h) ^{a)}	24 [0 - 48] ^{b)}	27 [0 - 48] ^{c)}
t _{1/2} (h)	31.0 ± 8.7 ^{d)}	44.8 ± 9.6 ^{e)}

平均値 ± 標準偏差

AUC₁₄₄₋₁₅₆ : 最終塗布後の投与間隔 (12時間) の AUC

a) 中央値 [範囲]、b) 7例、c) 6例、d) 3例、e) 2例

(2) 尋常性ざ瘡患者における検討

第II相試験 (5.3.3.2-1 : M512101-06 試験<2009年6月~2009年8月>)

尋常性ざ瘡患者 [薬物動態評価例数15例 (本薬2% QD群8例及び本薬2% BID群7例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬2%ローションを1日1回 (以下、「QD」) 又は BID、顔面 (眼瞼、目尻及び口唇を除く) に適量を4週間反復塗布した際の血漿中及び膿疱中の本薬濃度が検討された。

血漿中及び膿疱中の本薬濃度は、表16及び表17のとおりであった。

表16 血漿中本薬濃度の推移

		塗布開始日	1週後	2週後	4週後
本薬2% BID群	例数	7例	7例	6例	5例
	濃度 (pg/mL)	BLQ ^{a)}	362.7 ± 437.6 [BLQ - 1,058]	255.1 ± 66.8 [165.5 - 321.5]	296.0 ± 382.8 [BLQ - 925.7]
本薬2% QD群	例数	8例	8例	8例	6例
	濃度 (pg/mL)	BLQ ^{a)}	171.9 ± 178.9 [40.62 - 576.9]	139.7 ± 93.9 [31.90 - 300.6]	616.1 ± 824.4 [58.50 - 2,189]

平均値 ± 標準偏差 [範囲]、BLQ : 定量下限未満

a) いずれの被験者においても定量下限未満であった。

表17 膿疱中本薬濃度の推移

		3日後	1週後	4週後
本薬2% BID群	例数	7例	7例	5例
	濃度 (µg/g)	351.4 ± 739.5 [3.755 - 2,019]	423.7 ± 869.5 [11.50 - 2,390]	73.6 ± 108.9 [0.1431 - 260.5]
本薬2% QD群	例数	7例	8例	5例
	濃度 (µg/g)	53.6 ± 61.2 [0.5778 - 155.2]	85.7 ± 86.8 [0.6147 - 247.7]	106.9 ± 137.8 [5.154 - 343.8]

平均値 ± 標準偏差 [範囲]

<審査の概略>

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、本薬2%ローション塗布時に膿疱中へ本薬が移行すること、及び全身への移行性が低いことを確認し、市販予定製剤の臨床使用において薬物動態学的観点から特段の留意事項はないと判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として提出された第I相試験3試験、第II相試験4試験及び第III相試験2試

験の概要は、表 18 のとおりである。なお、本項では、本薬の有効性及び安全性に関する評価資料として提出された試験成績について評価する。

表 18 臨床試験の概要（評価資料）

相	試験番号	対象	例数	用法・用量		目的
I	M512101-01	健康成人	30	本薬 1%、2%、0%（基剤）	単回塗布（塗布後 48 時間密封）	皮膚安全性 光毒性
	M512101-02	健康成人	22	本薬 1%、2%、0%（基剤）	単回塗布（10 時間）	安全性 薬物動態
	M512101-03	健康成人	19	本薬 1%、2%、0%（基剤）	BID7 日間塗布	安全性 薬物動態
II	M512101-04	尋常性ざ瘡患者	230	本薬 1%、2%、0%（基剤）、 NDFX ローション	本薬 1%又は 2%を BID、本薬 1% を QD、基剤を BID、又は NDFX ローションを BID、4 週間塗布	有効性 安全性
	M512101-05	尋常性ざ瘡患者	204	本薬 2%、0%（基剤）	本薬 2%を BID、本薬 2%を QD 又 は基剤を BID、4 週間塗布	有効性 安全性
	M512101-06	尋常性ざ瘡患者	16	本薬 2%	QD 又は BID、4 週間塗布	薬物動態
	M512101-07	尋常性ざ瘡患者	340	本薬 2%、0%（基剤）	本薬 2%を BID、本薬 2%を QD 又 は基剤を BID、12 週間塗布	有効性 安全性
III	M512101-08	尋常性ざ瘡患者	500	本薬 2%、0%（基剤）、 NDFX ローション	本薬 2%を QD、基剤を BID、又 は NDFX ローションを BID、12 週間塗布	有効性 安全性
	M512101-09	毛包炎又は 毛瘡患者	40	本薬 2%	QD 7 日間塗布	有効性 安全性

NDFX：ナジフロキサシン

(1) 第 I 相試験

1) 皮膚安全性試験（5.3.3.1-1：M512101-01 試験＜2005 年 5 月～2005 年 6 月＞）

健康成人男性（目標例数 30 例）を対象に、本薬の皮膚安全性を検討することを目的として、48 時間密封パッチテスト及び光パッチテストが国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、市販予定製剤と同一処方の方の基剤からなる本薬 0%（基剤）、1%又は 2%ローションを約 0.05g ずつ入れた Finn chamber 及び空チャンバーを、被験者の上背傍脊椎部に 3 列 [左側：48 時間密封パッチテスト用、右内側：光パッチテスト（UVA）用、右外側：光パッチテスト（UVB）用] に計 12 箇所貼付し、左側は 48 時間、右側は 24 時間、それぞれ密封貼付することと設定された。薬剤又は基剤を除去後、UVA 照射部位には 6.0J/cm²、UVB 照射部位には塗布前に求めた約 70%最小紅斑紫外線量⁸⁷⁾ に相当する時間照射を行い、貼付部位の皮膚反応が判定された⁸⁸⁾。

治験薬が貼付された 30 例全例が安全性解析対象集団とされたが、光パッチテスト（UVB）において UVB の照射量が不足と判定された 2 例⁸⁹⁾ は光パッチテスト評価対象から除外された。

48 時間密封パッチテストでは、本薬 0%（基剤）及び 1%ローションの皮膚刺激指数は 5.0 であり「許容品」、本薬 2%ローションは 6.7 で「許容品」と判定された。

光パッチテストにおける UV 照射 30 分後の光蕁麻疹は、本薬 0%（基剤）、1%及び 2%ローションともに UVA 照射部位で同一被験者 1 例に認められたが、無処置で 24 時間後に全ての部位で消失し

⁸⁷⁾ 照射 24 時間後に紅斑を生じるのに必要な最小の紫外線量。

⁸⁸⁾ 48時間密封パッチテストにおける皮膚刺激指数は、パッチテスト判定基準（川村 太郎 他、*日本皮膚科学会雑誌* 80: 301-314, 1970）に従い、以下の式により算出され、皮膚刺激指数5.0未満で「安全品」、5.0以上15.0未満で「許容品」、15.0以上30.0未満で「要改良品」と判定された。

皮膚刺激指数 = (治験薬除去後30分あるいは24時間の反応の強い方の評点総和 / 被験者総数) × 100

光パッチテストでは、光蕁麻疹反応の有無が UV 照射 30 分後に判定され、また、光毒性の有無について、UV 非照射部位と比較して評価された。

⁸⁹⁾ 光パッチテスト（UVB）において MED 測定のため 10～100mJ/cm² の UVB を照射したが皮膚反応が認められず、判定不能であったため、70mJ/cm² の UVB が照射された 2 例は、照射量が不足していたと判定され、解析対象から除外された。

た。UVB 照射による光蕁麻疹は認められなかった。

光パッチテストにおける光毒性について、UVA 照射部位においては、本薬 0%（基剤）、1%及び 2%ローションの貼付部位のいずれでも、UVA 照射 24 時間及び 48 時間後に各 1 例に紅斑が認められたが、無処置で試験開始 8 日後に消失した。UVB 照射による光毒性は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 20.0%（6/30 例）に認められ、接触性皮膚炎 13.3%（4/30 例）、そう痒症 10.0%（3/30 例）、及び血中ビリルビン増加 3.3%（1/30 例）（重複含む）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾ は血中ビリルビン増加が 3.3%（1/30 例）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 単回塗布試験（5.3.3.1-2：M512101-02 試験＜2006 年 1 月～2006 年 2 月＞）

健康成人男性〔目標例数 22 例（本薬 1%群及び 2%群各 8 例並びに基剤群 6 例）〕を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬含有ローションを単回塗布時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 健康成人における検討、1) 単回塗布試験」の項参照)。

用法・用量は、本薬 0%（基剤）、1%又は 2%ローション各約 10g を、被験者の背部（30cm×30cm）に単回（10 時間）塗布することと設定された。

治験薬が塗布された 22 例（本薬 1%及び 2%投与例各 8 例並びに基剤投与例 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬 1%投与例 37.5%〔3/8 例：投与部位紅斑 2 例、投与部位そう痒感、白血球数減少及び好酸球百分率増加各 1 例（重複含む）〕、本薬 2%投与例 75.0%〔6/8 例：接触性皮膚炎 5 例、投与部位紅斑、投与部位丘疹、蕁麻疹、抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少各 1 例（重複含む）〕、及び基剤投与例 16.7%〔1/6 例：紅斑（塗布部位及び塗布部位以外）、そう痒症（塗布部位及び塗布部位以外）、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び白血球数減少（重複含む）〕に認められた。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾ は、本薬 1%投与例 25.0%〔2/8 例：投与部位紅斑 2 例、投与部位そう痒感及び白血球数減少各 1 例（重複含む）〕、本薬 2%投与例 25.0%〔2/8 例：投与部位紅斑、投与部位丘疹及び血中クレアチニン増加各 1 例（重複含む）〕、及び基剤投与例 16.7%〔1/6 例：紅斑（塗布部位及び塗布部位以外）、そう痒症（塗布部位及び塗布部位以外）及び白血球数減少（重複含む）〕に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 反復塗布試験（5.3.3.1-3：M512101-03 試験＜2006 年 7 月～2006 年 9 月＞）

健康成人男性〔目標例数 19 例（本薬 1%群及び 2%群各 8 例並びに基剤群 3 例）〕を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬含有ローションを反復塗布時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 健康成人における検討、2) 反復塗布試験」の項参照)。

用法・用量は、本薬 0%（基剤）、1%又は 2%ローション各約 5g を、被験者の背部（21cm×21cm）

⁹⁰⁾ 治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係「あり」及び「不明」と判定された有害事象。

に BID 6 日間、7 日目は朝 1 回塗布することと設定された。

治験薬が塗布された 19 例（本薬 1%投与例及び 2%投与例各 8 例並びに基剤投与例 3 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、全ての被験者（本薬 1%投与例 8/8 例、本薬 2%投与例 8/8 例及び基剤投与例 3/3 例）に認められた。副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾ は、本薬 1%投与例 100%（8/8 例）、本薬 2%投与例 75.0%（6/8 例）、及び基剤投与例 100%（3/3 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用⁹⁰⁾ は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 1%	本薬 2%	基剤	本薬 1%	本薬 2%	基剤
例数	8	8	3	8 例	8 例	3 例
全体	8 (100)	8 (100)	3 (100)	8 (100)	6 (75.0)	3 (100)
局所性 治験薬塗布部位 ^{a)}						
適用部位紅斑	8 (100)	7 (87.5)	3 (100)	7 (87.5)	3 (37.5)	3 (100)
適用部位そう痒感	6 (75.0)	3 (37.5)	3 (100)	6 (75.0)	2 (25.0)	3 (100)
適用部位丘疹	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	0	1 (33.3)
皮膚剥脱	0	2 (25.0)	1 (33.3)	0	2 (25.0)	1 (33.3)
局所性 治験薬塗布部位を含む局所 ^{b)}						
紅斑	0	3 (37.5)	1 (33.3)	0	0	0
局所性 治験薬塗布部位以外 ^{c)}						
そう痒症	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	0
紅斑	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	0
臨床検査値異常						
ALT 増加	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (66.7)	0	0	0
血中 CPK 増加	2 (25.0)	0	0	0	0	0

例数 (%)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CPK：クレアチンホスホキナーゼ

a) 治験薬が塗布された部位にのみ発現した事象

b) 治験薬が塗布された部位及び塗布されていない部位の両方において発現した事象

c) 治験薬が塗布されていない部位にのみ発現した事象

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 尋常性ざ瘡患者 (5.3.5.1-1 : M512101-04 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

13 歳以上の尋常性ざ瘡患者⁹¹⁾ [日標例数 200 例 (各群 40 例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方
の基剤からなる本薬含有ローションの有効性及び安全性を検討することを目的として、ナジフロ
キサシン (以下、「NDFX」) ローション及びプラセボ (基剤) を対照とした無作為化単盲検⁹²⁾ 並行
群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1% BID 群、本薬 2% BID 群及び基剤群は各々本薬 1%、2%及び 0% (基剤) ロー
ションを BID、本薬 1% QD 群は本薬 0% ローション (基剤) (朝のみ) 及び本薬 1% ローション (夜
のみ) を各々 QD、NDFX 群はナジフロキサシン (以下、「NDFX」) ローションを BID、それぞれの
適量を朝及び夜の洗顔後、顔面 (眼瞼及び口唇を除く) の皮疹部に 4 週間塗布することと設定され
た。

⁹¹⁾ 顔面に 10 個以上 30 個未満の炎症性皮疹 (細菌学的検査のために用いる皮疹を除く) を伴う尋常性ざ瘡患者。

⁹²⁾ 治験薬は、その外観 (ボトル) によって識別可能であるため、治験薬割付責任者及び被験者を除く全ての関係者の目に触れぬよう包
装され、被験者にどの治験薬が割り付けられたかは説明されず、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治
験薬の外観等を被験者から聴取しないことで盲検性が担保された。

無作為化された 230 例（各群 46 例）のうち、二重登録が行われた 4 例を除いた 226 例（本薬 2% BID 群 46 例、本薬 1% BID 群 45 例⁹³⁾、本薬 1% QD 群 46 例、基剤群 44 例及び NDFX 群 45 例）が安全性解析対象集団であり、塗布後の有効性について評価可能なデータが得られなかった 3 例を除いた 223 例（本薬 2% BID 群 45 例、本薬 1% BID 群 44 例、本薬 1% QD 群 45 例、基剤群 44 例及び NDFX 群 45 例）が FAS（Full Analysis Set）であり、FAS が有効性解析評価集団であった。

主要評価項目である最終評価時（塗布開始 4 週間又は中止時）における炎症性皮疹数⁹⁴⁾の減少率は表 20 のとおりであった。

表 20 最終評価時における炎症性皮疹数の減少率 (%) (FAS)

	本薬 2% BID 群	本薬 1% BID 群	本薬 1% QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	45	44	45	44	45
ベースライン	14.5 ± 4.7	16.3 ± 5.8	15.6 ± 5.4	16.5 ± 5.6	16.1 ± 5.2
最終評価時	7.4 ± 5.9	8.5 ± 6.0	9.8 ± 12.1	13.3 ± 9.6	8.0 ± 5.8
減少率 (%)	51.18 ± 32.65	47.35 ± 34.72	41.95 ± 53.81	22.38 ± 47.65	51.12 ± 31.58
基剤群との対比較					
群間差	28.80	24.97	19.57	/	/
[95%信頼区間]	[11.62, 45.98]	[7.30, 42.64]	[-1.86, 41.00]		
p 値 ^{a)}	p=0.0013	p=0.0061	p=0.0730		
NDFX 群との対比較					
群間差	0.06	-3.76	-9.17	/	/
[95%信頼区間]	[-13.39, 13.52]	[-17.74, 42.64]	[-27.65, 9.31]		
p 値 ^{a)}	p=0.9924	p=0.5939	p=0.3269		

平均値 ± 標準偏差

a) 2 標本 t 検定。検定の多重性は考慮されていない。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬 2% BID 群 34.8%（16/46 例）、本薬 1% BID 群 17.8%（8/45 例）、本薬 1% QD 群 32.6%（15/46 例）、基剤群 43.2%（19/44 例）、及び NDFX 群 35.6%（16/45 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾は、本薬 2% BID 群 8.7%（4/46 例）、本薬 1% BID 群 6.7%（3/45 例）、本薬 1% QD 群 4.3%（2/46 例）、基剤群 11.4%（5/44 例）、及び NDFX 群 17.8%（8/45 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用⁹⁰⁾は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				
	本薬 2% BID 群	本薬 1% BID 群	本薬 1% QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	46	45	46	44	45
全体	16 (34.8)	8 (17.8)	15 (32.6)	19 (43.2)	16 (35.6)
鼻咽頭炎	7 (15.2)	1 (2.2)	9 (19.6)	6 (13.6)	7 (15.6)
適用部位そう痒感	2 (4.3)	2 (4.4)	1 (2.2)	4 (9.1)	1 (2.2)
上気道の炎症	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0	1 (2.2)
適用部位刺激感	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	4 (8.9)
麦粒腫	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)	0
副作用					
全体	4 (8.7)	3 (6.7)	2 (4.3)	5 (11.4)	8 (17.8)
適用部位そう痒感	2 (4.3)	2 (4.4)	1 (2.2)	3 (6.8)	1 (2.2)
適用部位刺激感	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	4 (8.9)

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は本薬 1% QD 群 1 例（子宮内感染）、基剤群 1 例（貧血）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁹³⁾ 臨床検査値の異常変動が評価されていない 1 例を含む。

⁹⁴⁾ 紅色丘疹と膿疱の合計数。

2) 尋常性ざ瘡患者 (5.3.5.1-2 : M512101-05 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

13歳以上の尋常性ざ瘡患者⁹⁵⁾ [目標例数 180例 (各群 60例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方
の基剤からなる本薬 2%ローションの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対
照無作為化単盲検⁹⁶⁾ 並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2% BID 群及び基剤群は、各々本薬 2%及び 0% (基剤) ローションを BID、本
薬 2% QD 群は本薬 0%ローション (基剤) (朝のみ) 及び本薬 2%ローション (夜のみ) を各々 QD、
それぞれの適量を朝及び夜の洗顔後、顔面全体 (眼瞼及び口唇を除く) に 4 週間塗布することと設定
された。

無作為化された 204 例 (各群 68 例) のうち、治験開始日以降の来院がなかった 1 例を除く 203 例
(本薬 2% BID 群 67 例、本薬 2% QD 群 68 例、及び基剤群 68 例) が安全性解析対象集団であり、う
ち塗布後の有効性について評価可能なデータが得られなかった 4 例を除く 199 例 (本薬 2% BID 群
65 例、本薬 2% QD 群 67 例及び基剤群 67 例) が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。
なお、安全性解析対象集団のうち、本薬 2% QD 群の 1 例は、塗布開始 4 週後以降の来院がなく、塗
布開始 2 週後から中止日までの安全性情報が確認されていないことから、安全性評価が行われてい
ない⁹⁷⁾。

主要評価項目である最終評価時 (塗布開始 4 週後又は中止時) における炎症性皮疹数⁹⁴⁾ の減少率
は表 22 のとおりであった。

表 22 最終評価時における炎症性皮疹数の減少率 (%) (FAS)

	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群
例数	65	67	67
ベースライン	16.6 ± 5.5	16.5 ± 7.0	18.0 ± 7.1
最終評価時	9.6 ± 6.8	8.5 ± 6.9	10.5 ± 8.0
減少率 (%)	42.51 ± 35.48	50.49 ± 28.77	42.36 ± 37.12
基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.15 [-13.03, 13.33]	8.13 [-4.95, 21.21]	
p 値 ^{b)}	p=0.9995	p=0.2839	

平均値 ± 標準偏差

a) 95%信頼区間 (Dunnett の方法で調整)

b) Dunnett 検定

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本薬 2% BID 群 19.4% (13/67 例)、本薬 2% QD 群
14.9% (10/67 例)、及び基剤群 23.5% (16/68 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動を含む)
⁹⁰⁾ は、本薬 2% BID 群 3.0% (2/67 例)、本薬 2% QD 群 11.9% (8/67 例)、及び基剤群 10.3% (7/68
例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 のとおりで
あった。

⁹⁵⁾ 顔面に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹を伴う尋常性ざ瘡患者。

⁹⁶⁾ 治験薬は、その性状 (粘度等) により識別可能であるため、外観上識別不能となる治験薬ボトルを用いた。治験責任医師、治験分担
医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治験薬の外観等を被験者から聴取しないことで盲検性が担保された。

⁹⁷⁾ 本被験者については、塗布開始～2 週後までに有害事象は認められなかった。

表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群
例数	67	67	68	67	67	68
全体	13 (19.4)	10 (14.9)	16 (23.5)	2 (3.0)	8 (11.9)	7 (10.3)
鼻咽頭炎	3 (4.5)	2 (3.0)	8 (11.8)	0	0	0
適用部位乾燥	1 (1.5)	4 (6.0)	3 (4.4)	0	4 (6.0)	3 (4.4)
適用部位刺激感	0	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	0
適用部位そう痒感	0	1 (1.5)	2 (2.9)	0	1 (1.5)	2 (2.9)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 2% BID 群 1 例 (毛巣洞修復) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は本薬 2% BID 群 1 例 (毛巣洞修復)、本薬 2% QD 群 1 例 (適用部位乾燥) に認められた。転帰はいずれも回復であった。

3) 尋常性ざ瘡患者 (5.3.5.1-3 : M512101-07 試験<2010 年 5 月~2011 年 3 月>)

13 歳以上 50 歳未満の尋常性ざ瘡患者⁹⁸⁾ [目標例数 330 例 (各群 110 例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬 2% ローションの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化単盲検⁹⁹⁾ 並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2% BID 群及び基剤群は、各々本薬 2% 及び 0% (基剤) ローションを BID、本薬 2% QD 群は本薬 0% ローション (基剤) (朝のみ) 及び本薬 2% ローション (夜のみ) を各々 QD、それぞれの適量を朝及び夜の洗顔後、顔面 (眼瞼及び口唇を除く) の皮疹部に 12 週間塗布することと設定された。なお、各群の治験薬の投与開始前に観察期間 (2 週間) が設定され、観察期間中は観察期間用治験薬として、全ての被験者に本薬 0% ローション (基剤) を BID (朝及び夜)、顔面 (眼瞼及び口唇を除く) の全ての皮疹に適量塗布することと設定された。

無作為化された 340 例 (本薬 2% BID 群 113 例、本薬 2% QD 群 114 例、及び基剤群 113 例) のうち、治験薬が未使用であった本薬 2% BID 群の 1 例を除いた 339 例 (本薬 2% BID 群 112 例、本薬 2% QD 群 114 例、及び基剤群 113 例) が安全性解析対象集団であった。このうち、治験薬の使用状況が不明であった 1 例及び治験薬の無作為化が適切に実施されていない基剤群の 1 例¹⁰⁰⁾ を除いた 337 例 (本薬 2% BID 群 112 例、本薬 2% QD 群 113 例、及び基剤群 112 例) が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である最終評価時 (塗布開始 12 週間後又は中止時) における炎症性皮疹数⁹⁴⁾ の減少率は表 24 のとおりであった。

⁹⁸⁾ 顔面 (眼瞼及び口唇を除く) に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹を伴う尋常性ざ瘡患者。

⁹⁹⁾ 治験薬は、その性状により識別可能であるため、外観上識別不能となる治験薬ボトルを用いた。治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治験薬の外観等を被験者から聴取しないことで盲検性が担保された。

¹⁰⁰⁾ 本登録が完了する前に治験薬が交付された。

表 24 最終評価時における炎症性皮疹数の減少率 (%) (FAS)

	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群
例数	112	113	112
ベースライン	20.7 ± 6.5	21.4 ± 8.0	21.8 ± 7.2
最終評価時	9.7 ± 12.8	8.8 ± 8.5	12.6 ± 9.1
減少率 (%)	56.81 ± 43.91	56.96 ± 39.54	42.49 ± 37.54
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	14.32 [2.32, 26.32]	14.47 [2.50, 26.44]	
p 値 ^{b)}	p=0.0003	p=0.0004	

平均値 ± 標準偏差

a) 95%信頼区間 (Dunnett の方法で調整)

b) Steel 検定

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本薬 2% BID 群 38.4% (43/112 例)、本薬 2% QD 群 37.7% (43/114 例)、及び基剤群 38.9% (44/113 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) ⁹⁰⁾ は、本薬 2% BID 群 6.3% (7/112 例)、本薬 2% QD 群 3.5% (4/114 例)、及び基剤群 8.8% (10/113 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群	本薬 2% BID 群	本薬 2% QD 群	基剤群
例数	112	114	113	112	114	113
全体	43 (38.4)	43 (37.7)	44 (38.9)	7 (6.3)	4 (3.5)	10 (8.8)
鼻咽頭炎	14 (12.5)	24 (21.1)	21 (18.6)	0	0	0
ALT 増加	5 (4.5)	0	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0
AST 増加	5 (4.5)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0
皮膚剥脱	4 (3.6)	4 (3.5)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
適用部位乾燥	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
湿疹	3 (2.7)	4 (3.5)	0	0	0	0
適用部位皮膚剥脱	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)
頭痛	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	0	0	0

例数 (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 尋常性ざ瘡患者 (5.3.5.1-4: M512101-08 試験<2012 年 7 月~2013 年 5 月>)

13 歳以上の尋常性ざ瘡患者¹⁰¹⁾ [目標例数 475 例 (本薬 2% QD 群及び NDFX 群各 190 例、基剤群 95 例)] を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬 2%ローションの有効性及び安全性を検討することを目的として、NDFX ローション及びプラセボ (基剤) を対照とした無作為化単盲検¹⁰²⁾ 並行群間比較試験が国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2% QD 群は本薬 0%ローション (基剤) (朝のみ) 及び本薬 2%ローション (夜のみ) を各々 QD、NDFX 群では NDFX ローションを BID、基剤群では本薬 0%ローション (基剤) を BID、それぞれの適量を朝及び夜の洗顔後、顔面 (眼瞼及び口唇を除く) の皮疹部に 12 週間塗布することと設定された。なお、各群の治験薬の投与開始前に観察期間 (2 週間) が設定され、観察期間中は観察期間用治験薬として、全ての被験者に本薬 0%ローション (基剤) を BID (朝及び夜)、

¹⁰¹⁾ 顔面 (眼瞼及び口唇を除く) に 11 個以上 40 個以下の炎症性皮疹 (細菌学的検査のために用いる皮疹を除いた紅色丘疹と膿疱の合計) を伴う尋常性ざ瘡患者。

¹⁰²⁾ 治験薬は、その包装形態 (ボトルの形状) によって識別可能であるため、治験薬割付責任者及び被験者を除く全ての治験関係者が外観を確認できないよう包装され、被験者にどの治験薬が割り付けられたかは説明されず、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治験薬の外観等を被験者から聴取しないことで盲検性が担保された。

顔面（眼瞼及び口唇を除く）の全ての皮疹に適量塗布することと設定された。

無作為化された500例（本薬2% QD群204例、NDFX群199例、及び基剤群97例）のうち、本登録後以降に来院がなかったNDFX群1例を除いた499例（本薬2% QD群204例、NDFX群198例、及び基剤群97例）が安全性解析対象集団及びFASであり、FASが有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である最終評価時（塗布開始12週後又は中止時）における炎症性皮疹数⁹⁴⁾の減少率は表26のとおりであり、本薬2% QD群と基剤群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、基剤に対する本薬2%含有製剤の優越性が検証された。また、本薬2% QD群とNDFX群との群間差の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10.1%）¹⁰³⁾を上回ったことから、NDFXローションに対する本薬2%含有製剤の非劣性が検証された。

表26 最終評価時における炎症性皮疹数の減少率(%) (FAS)

	本薬2% QD群	基剤群	NDFX群
例数	204	97	198
ベースライン	17.8 ± 6.6	16.7 ± 5.4	17.6 ± 6.5
最終評価時	8.8 ± 7.0	12.0 ± 9.7	9.0 ± 7.7
減少率 (%)	49.15 ± 38.74	29.08 ± 51.89	49.05 ± 38.84
基剤群との対比較			
基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	15.85 [6.67, 25.00]	/	/
p値 ^{b)}	p=0.0007		
NDFX群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.0 [-7.14, 6.35]	/	/

平均値 ± 標準偏差

a) Hodges-Lehmann 推定（中央値の差）

b) Wilcoxon の順位和検定

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬2% QD群29.4%（60/204例）、基剤群36.1%（35/97例）、及びNDFX群34.3%（68/198例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾は、本薬2% QD群0.5%（1/204例）、基剤群6.2%（6/97例）、及びNDFX群で8.1%（16/198例）に認められた。いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表27のとおりであった。

表27 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象	有害事象			副作用		
	本薬2% QD群	基剤群	NDFX群	本薬2% QD群	基剤群	NDFX群
例数	204	97	198	204	97	198
全体	60 (29.4)	35 (36.1)	68 (34.3)	1 (0.5)	6 (6.2)	16 (8.1)
鼻咽頭炎	24 (11.8)	13 (13.4)	24 (12.1)	0	0	0
ALT 増加	6 (2.9)	4 (4.1)	5 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	5 (2.5)	1 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
AST 増加	4 (2.0)	2 (2.1)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	3 (1.5)	2 (2.1)	4 (2.0)	0	0	0
湿疹	2 (1.0)	0	4 (2.0)	0	0	1 (0.5)
適用部位刺激感	0	0	12 (6.1)	0	0	12 (6.1)
適用部位乾燥	0	3 (3.1)	1 (0.5)	0	3 (3.1)	1 (0.5)

例数 (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬2% QD群で2例（鎖骨骨折及びウイルス性胃腸炎各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

¹⁰³⁾ M512101-04試験（「(2) 第II相試験、1) 尋常性ざ瘡患者」の項参照）における、NDFX群と基剤群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、それぞれ50.00%及び29.71%であり、NDFXローション及び基剤の間の群間差（20.29%）の約50%の効果が保持される値（10.1%）が、非劣性マージンとして設定された。

た。

中止に至った有害事象は本薬 2% QD 群 3 例（鼻咽頭炎、関節リウマチ及び鎖骨骨折各 1 例）、基剤群 1 例（適用部位皮膚炎）、及び NDFX 群 1 例（適用部位刺激感）に認められ、本薬 2% QD 群における有害事象以外は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象の転帰は、本薬 2% QD 群における関節リウマチ以外の事象は回復又は軽快であった。

2) 表在性皮膚感染症患者（5.3.5.2-1：M512101-09 試験＜2012 年 7 月～2012 年 12 月＞）

13 歳以上の毛包炎又は毛瘡患者¹⁰⁴⁾（目標例数 30 例）を対象に、市販予定製剤と同一処方の基剤からなる本薬 2% ローションの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2% ローションを QD（夜のみ）、全身の全ての皮疹に 7 日間塗布することと設定された。

治験薬が塗布された 40 例全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。

主要評価項目である最終評価時（塗布開始 7 日後又は中止時）の有効率¹⁰⁵⁾は 70.0%（28/40 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、12.5%（5/40 例：血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、湿疹、乾皮症及びほてり各 1 例）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）⁹⁰⁾は 7.5%（3/40 例：血中ビリルビン増加、乾皮症及びほてり各 1 例）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行い、尋常性ざ瘡に対する本薬 2% ローション（以下、「本剤」）の有効性は示され、また、表在性皮膚感染症に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 尋常性ざ瘡

申請者は、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、本剤 QD 又は基剤 BID を 12 週間塗布後の最終評価時（塗布開始 12 週後又は中止時）における炎症性皮疹数の減少率は、それぞれ表 28 のとおりであり、本剤 QD 群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、基剤に対する本剤の優越性が検証された。また、当該試験計画とほぼ同様の試験計画で実施された第Ⅱ相試験（M512101-07 試験）において、同様の結果が得られている。

¹⁰⁴⁾ 発赤、腫脹及び紅色丘疹・膿疱の症状が全て中等度以上の毛包炎又は毛瘡を有する患者。

¹⁰⁵⁾ 皮膚所見の3つの項目（発赤、腫脹及び紅色丘疹・膿疱）について、軽度（スコア1）、中等度（スコア2）及び高度（スコア3）にスコア化され、最終評価日までに全ての項目のスコアが0（症状なし）になった場合、又は3日後に2項目以上のスコアが2以上改善し、かつ最終評価日の合計スコアが3日後の合計スコアより1以上改善した場合を「著効」、最終評価日に2項目以上のスコアが2以上改善した場合を「有効」、最終評価日に合計スコアが1以上改善した場合を「やや有効」、最終評価日に合計スコアが不変又は1以上悪化した場合を「無効」とそれぞれ定義され、「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合が有効率として算出された。

表 28 最終評価時における炎症性皮疹数の減少率 (%) (FAS)

	M512101-08 試験		M512101-07 試験	
	本剤 QD 群	基剤群	本剤 QD 群	基剤群
例数	204	97	113	112
ベースライン	17.8 ± 6.6	16.7 ± 5.4	21.4 ± 8.0	21.8 ± 7.2
最終評価時	8.8 ± 7.0	12.0 ± 9.7	8.8 ± 8.5	12.6 ± 9.1
減少率 (%)	49.15 ± 38.74	29.08 ± 51.89	56.96 ± 39.54	42.49 ± 37.54
群間差 [95%信頼区間]	15.85 [6.67, 25.00] ^{a)}		14.47 [2.50, 26.44] ^{c)}	
p 値	p=0.0007 ^{b)}		p=0.0004 ^{d)}	

平均値 ± 標準偏差

a) Hodges-Lehmann 推定 (中央値の差)

b) Wilcoxon の順位和検定

c) 95%信頼区間 (Dunnett の方法で調整)

d) Steel 検定

また、第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) において、本剤 QD 又は NDFX ローション BID を 12 週間塗布後の最終評価時 (塗布開始 12 週後又は中止時) の炎症性皮疹数の減少率について、表 26 のとおり、本剤 QD 群と NDFX 群との群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10.1%)¹⁰³⁾ を上回ったことから、NDFX ローションに対する本剤の非劣性が検証された。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) において、基剤に対する本剤の優越性が検証されたこと、及び本剤と NDFX ローションの炎症性皮疹数の減少率はほぼ同様であり、また、第Ⅱ相試験 (M512101-07 試験) において、本剤 QD と基剤との対比較について同様の結果であったことから、本剤の有効性は示されたと判断した。

2) 臨床分離株別の有効性について

申請者は、尋常性ざ瘡患者を対象とした国内臨床試験における本剤、基剤又は NDFX ローションの臨床分離株別の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) の治験薬塗布前における尋常性ざ瘡の主な原因菌である *P. acnes* 及び *S. epidermidis* の分離・同定率は、表 29 のとおりであり、いずれの群でも両菌種の分離・同定率は同程度であった。治験薬塗布前の臨床分離株別の最終評価時 (塗布開始 12 週後又は中止時) の炎症性皮疹数の減少率¹⁰⁶⁾ は、表 30 のとおりであり、*P. acnes* 及び *S. epidermidis* に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 29 治験薬塗布前における原因菌の分離・同定率 (FAS)

菌種	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	204	97	198
<i>P. acnes</i>	111 (54.4)	49 (50.5)	106 (53.5)
<i>S. epidermidis</i>	93 (45.6)	44 (45.4)	92 (46.5)

例数 (%)

¹⁰⁶⁾ 治療開始日に対象菌種が検出された被験者のうち、最終評価時に細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変が全て消失したため細菌学的検査が実施されなかった被験者が対象。

表 30 臨床分離株別の最終評価時における炎症性皮疹数の治験薬塗布前からの減少率 (FAS)

	本剤 QD 群		基剤群		NDFX 群	
	株数	減少率 (%)	株数	減少率 (%)	株数	減少率 (%)
治験薬塗布開始前の臨床分離株						
<i>P. acnes</i>	104	45.32 ± 34.06	45	27.40 ± 54.85	96	47.22 ± 41.81
<i>S. epidermidis</i>	89	45.07 ± 40.83	41	13.98 ± 60.29	85	48.83 ± 34.50
平均値 ± 標準偏差						

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) における治験薬塗布前の臨床分離株別の最終評価時 (塗布開始 12 週間又は中止時) の炎症性皮疹数の減少率を踏まえると、いずれの菌種に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

3) 毛包炎及び毛瘡

申請者は、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

表在性皮膚感染症のうち、毛包炎及び毛瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験 (M512101-09 試験) における本剤の有効率¹⁰⁵⁾は 70.0% (28/40 例) であり、疾患ごとの有効率は毛包炎 69.4% (25/36 例) 及び毛瘡 75.0% (3/4 例) であった。また、同試験において検出された菌の陰性化率は、*S. aureus* 80.0% (4/5 例) 及び *S. epidermidis* 95.0% (19/20 例)、疾患別では毛包炎で *S. aureus* 75.0% (3/4 例) 及び *S. epidermidis* 93.8% (15/16 例)、毛瘡で *S. aureus* 100% (1/1 例) 及び *S. epidermidis* 100% (4/4 例) であり、有効性が示唆されている。また、本剤塗布時のヒト皮膚中本薬濃度 (推定値) は 8.095µg/g¹⁰⁷⁾ であり、第Ⅱ相試験 (M512101-06 試験) における QD 7 日間塗布後の膿疱中濃度 (中央値) は 71.7µg/g であった。これらは *S. aureus* 及び *S. epidermidis* の臨床分離株に対する本薬の 90% 最小発育阻止濃度 (以下、「MIC₉₀」) (0.125µg/mL 以下) の約 60 及び約 500 倍以上の濃度であることから、*S. aureus* 及び *S. epidermidis* が感染した皮膚中又は膿疱中における本薬の抗菌活性は期待できると考えた。

以上より、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (M512101-09 試験) は非対照試験として実施されているが、本試験における臨床効果及び菌陰性化について、毛包炎及び毛瘡のいずれにおいても一定の有効性が確認されている。また、疾患は異なるものの、尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) において臨床分離された *S. epidermidis* の菌減少率は、本剤 QD 群で基剤群を上回っており (「2) 臨床分離株別の有効性について」の項参照)、尋常性ざ瘡患者由来の *S. epidermidis* と表在性皮膚感染症患者由来の *S. epidermidis* とで本薬の抗菌活性に大きな差は認められないこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) *in vitro* 抗菌作用、③ 国内臨床分離株に対する抗菌活性」の項参照) を踏まえると、毛包炎及び毛瘡においても、本剤での *S. epidermidis* の菌陰性化率は、基剤でのそれを上回ることが期待できる。さらに、本剤塗布時に皮膚中又は膿疱中へ移行した本薬濃度は *S. aureus* 及び *S. epidermidis* の臨床分離株の

¹⁰⁷⁾ ヒト及びラット皮膚に本薬2%ローションを塗布した *in vitro* 皮膚透過性試験 (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収、1) *in vitro* 皮膚透過試験」) の成績 (ラット: 1.76µg eq./mg、ヒト: 0.08µg eq./mg) より、ヒト皮膚中濃度は、ラット皮膚中濃度の約1/20と考えられたこと、及び本薬2%ローションをラットに単回経皮投与する試験 (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収、2) 経皮投与試験」) におけるラットの最高皮膚中本薬濃度 (161.9µg/g) から、本薬のヒト皮膚中濃度は、8.095µg/g と推定された。

MIC₉₀ を大きく上回っている。

以上の点より、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の一定の有効性は期待できると考える。

4) 毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症

申請者は、毛包炎及び毛瘡以外の代表的な表在性皮膚感染症である化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

表在性皮膚感染症の代表的疾患である毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹の主要原因菌及び感染部位は表 31 のとおりである。

表 31 表在性皮膚感染症の疾患ごとの主要原因菌及び感染部位

分類 疾患名	毛包性		汗器官性	びまん性
	毛包炎	毛瘡	化膿性汗孔周囲炎	伝染性膿痂疹
主要原因菌	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
感染部位	毛包入口部、毛包漏斗部	剛毛部（特に髭）	角層下汗孔入口部～表皮内汗管	表皮角層下

表在性皮膚感染症については、いずれの疾患も原因菌の感染部位はそれぞれ異なるものの、毛包や汗腺等の皮膚バリア機能が低下している部位や、創部等に原因菌が侵入し¹⁰⁸⁾、浅在性の病変が生じることが共通しており、本剤を塗布したときの各感染部位に移行する本薬の薬物動態に大きな違いはないと考える。

化膿性汗孔周囲炎は発汗の増大、汗の汗管内のうっ滞が誘因となり、*S. aureus* が汗孔入口部に感染することにより生じた浅在性膿皮症であり¹⁰⁹⁾、同じ皮膚付属器である毛包の感染症である毛包炎及び毛瘡とは主要原因菌も共通しており、本剤塗布により本薬が直接患部に到達することから、本剤の化膿性汗孔周囲炎に対する有効性は、毛包炎及び毛瘡と同様に期待できると考える。

伝染性膿痂疹は、擦り傷、虫刺され、湿疹病変等から発症するびまん性の表皮角層下の細菌感染症であり、病変部からは *S. aureus* や *S. pyogenes* が混合分離される^{110, 111)}。本薬の *S. aureus* の臨床分離株に対する感受性は良好であるものの、伝染性膿痂疹から検出される *S. aureus* の約 20～30% が MRSA であると報告されている¹¹²⁾。2014 年に皮膚感染症患者等の皮膚、爪、創等より分離された MSSA、MRSA 及び *S. pyogenes* (各 50 株) に対する本薬の MIC を測定した結果、各菌種に対する MIC₉₀ (MIC 範囲) は、それぞれ ≤ 0.06 µg/mL (≤ 0.06 - 0.12 µg/mL)、2 µg/mL (≤ 0.06 - 4 µg/mL) 及び ≤ 0.06 µg/mL (≤ 0.06 - 0.25 µg/mL) であり、MSSA の本薬に対する感受性は、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症患者より分離された *S. aureus* の本薬に対する感受性 (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) *in vitro* 抗菌作用、③ 国内臨床分離株に対する抗菌活性」の項参照) と同程度であった。また、MRSA 及び *S. pyogenes* に対する本薬の MIC₉₀ 及び MIC 範囲は本剤塗布時のヒト皮膚中本薬濃度 (推定値) である 8.095 µg/g¹⁰⁷⁾ を下回っていた。びらんの形成によって、伝染性膿痂疹の病変部では表皮が破綻しており、本剤塗布により本薬は直接患部に移行しやすい状態であると考えことから、伝染性膿痂疹の病変部における本薬濃度はヒト皮膚中本薬濃度 (推定値) より高値を示すことが想定され、本剤の伝染性膿痂疹に対する有効性は期待できると考えた。

¹⁰⁸⁾ 清水 宏, あたらしい皮膚科学 第2版, 488, 2011

¹⁰⁹⁾ 山崎 修, 日本皮膚科学会誌, 1743-1746, 2012

¹¹⁰⁾ 荒田 次郎 他, 最新皮膚科学体系, 14: 53-72, 2003

¹¹¹⁾ 岩月 啓氏 他, 標準皮膚科学 第10版, 402-421, 2013

¹¹²⁾ 尾内 一信, 小児感染免疫, 20: 199-205, 2008

以上より、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹患者を対象とした臨床試験は実施していないが、他の表在性皮膚感染症である毛包炎及び毛瘡との疾患の類似性、原因菌に対する本薬の抗菌活性及び菌感染部位への本薬の移行性の観点から有効性は期待できると考える。

機構は、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹の感染部位、主要な原因菌の種類及びそれらに対する本薬の抗菌活性、並びに本剤塗布時の本薬の皮膚中又は膿疱中への移行性を踏まえると、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹に対する本剤の有効性は否定されるものではないと考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、第Ⅱ相試験（M512101-04 及び M512101-05 試験）及び第Ⅲ相試験（M512101-07 及び M512101-08 試験）の成績を中心に、以下の検討を行ったところ、本剤の安全性は許容可能と考える。なお、本薬と同系統のキノロン系抗菌薬では、特徴的な有害事象として光線過敏症が認められており、注意喚起がされている。本薬の非臨床毒性試験及び臨床試験成績を踏まえると、本剤塗布時に光線過敏症が問題となる可能性は高くないと考えるものの、類薬と同様に本剤についても添付文書等において注意喚起を行った上で、製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

塗布部位の安全性について

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験において、本剤 QD の 4 週間投与時（M512101-04 及び M512101-05 試験）及び 12 週間投与時（M512101-07 及び M512101-08 試験）の安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 本剤 QD 4 週間又は 12 週間投与時における安全性の概要

	4 週間投与時 (M512101-04 及び M512101-05 試験)			12 週間投与時 (M512101-07 及び M512101-08 試験)		
	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	67	112	45	318	210	198
有害事象	10 (14.9)	35 (31.3)	16 (35.6)	103 (32.4)	79 (37.6)	68 (34.3)
副作用	8 (11.9)	12 (10.7)	8 (17.8)	5 (1.6)	16 (7.6)	16 (8.1)
塗布部位の有害事象	7 (10.4)	12 (10.7)	7 (15.6)	9 (2.8)	17 (8.1)	17 (8.6)
塗布部位の副作用	7 (10.4)	10 (8.9)	6 (13.3)	4 (1.3)	14 (6.7)	13 (6.6)

例数 (%)

本剤の塗布部位における安全性について、本剤 QD の 4 週間投与時（M512101-04 及び M512101-05 試験）及び 12 週間投与時（M512101-07 及び M512101-08 試験）において、いずれかの群で塗布部位に 2%以上に認められた有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で塗布部位に 2%以上に認められた有害事象

事象名	4 週間投与時 (M512101-04 及び M512101-05 試験)			12 週間投与時 (M512101-07 及び M512101-08 試験)		
	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	67	112	45	318	210	198
全体	7 (10.4)	12 (10.7)	7 (15.6)	9 (2.8)	17 (8.1)	17 (8.6)
適用部位乾燥	4 (6.0)	3 (2.7)	0	1 (0.3)	5 (2.4)	1 (0.5)
適用部位刺激感	3 (4.5)	1 (0.9)	4 (8.9)	1 (0.3)	1 (0.5)	12 (6.1)
適用部位そう痒感	1 (1.5)	6 (5.4)	1 (2.2)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.3)	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (2.2)	0	0	0

例数 (%)

本剤 QD 群で認められた塗布部位の有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、4 週間投与時 (M512101-04 及び M512101-05 試験) で適用部位乾燥 6.0% (4/67 例)、適用部位刺激感 4.5% (3/67 例)、適用部位紅斑 1.5% (1/67 例) 及び適用部位そう痒感 1.5% (1/67 例) であり、12 週間投与時 (M512101-07 及び M512101-08 試験) で適用部位乾燥、適用部位刺激感、適用部位皮膚剥脱及び皮膚剥奪がそれぞれ 0.3% (1/318 例) であった。ほとんどが軽度又は中等度であり、いずれの事象も塗布継続、塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快した。

機構は、以下のように考える。

本剤 QD 塗布時の有害事象の発現割合は、いずれの投与期間においても、基剤又は NDFX 塗布時と同程度又は低値であった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象の多くは、塗布部位に認められており、ほとんどが軽度又は中等度であり、いずれの事象も塗布継続、塗布の中断又は中止の後、回復又は軽快したことから、本剤の安全性は許容可能と考える。

臨床試験で認められた有害事象の発現状況については、適切に医療現場に情報提供するとともに、塗布部位における有害事象の発現状況も含め、製造販売後においては本剤の安全性について、情報収集する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内の尋常性ざ瘡治療ガイドライン¹¹³⁾において、炎症性皮疹（丘疹及び膿疱）の治療には、軽症（片顔に炎症性皮疹が 5 個以下）ではアダパレン外用剤や外用抗菌薬 [NDFX 製剤及びクリンダマイシンリン酸エステル（以下、「CLDM」）製剤] の単独投与又はこれらの併用投与が推奨され、中等症から重症（片顔に炎症性皮疹が 6 個以上 50 個以下）ではアダパレン外用剤や外用抗菌薬の単独又は併用投与に加え、経口抗菌薬の単独投与又はこれらの外用薬と経口薬の併用投与が推奨されている。最重症（片顔に炎症性皮疹が 51 個以上）では、外用抗菌薬及び経口抗菌薬の単独投与又はこれらの併用投与が推奨されている。また、2014 年 12 月に本邦で尋常性ざ瘡を効能・効果として 2.5%過酸化ベンゾイル製剤（販売名：ペピオゲル 2.5%）が承認されたことから、本剤と併用される薬剤として、外用剤ではアダパレン及び過酸化ベンゾイル、経口抗菌薬ではテトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリン塩酸塩）及びマクロライド系抗菌薬（ロキシスロマイシン）が想定される。

¹¹³⁾ 林 伸和 他, 日皮会誌, 118: 1893-1923, 2008

本剤の尋常性ざ瘡に対する有効性について、第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、基剤に対する本剤の優越性及びNDFX ローションに対する本剤の非劣性が検証され、安全性について特段の懸念は認められなかった。このことから、本剤 QD 塗布は、炎症性皮疹に対する有効性が期待され、既存の外用抗菌薬の BID 塗布と比べて利便性が高い。

表在性皮膚感染症については、国内において表在性皮膚感染症に関する治療ガイドラインは存在しないが、病態に応じて外用抗菌薬 [NDFX 製剤及び CLDM 製剤（外用剤は適応外）] や経口抗菌薬（β-ラクタム系、テトラサイクリン系等）の単独投与又はこれらの併用投与により治療が行われている^{114, 115, 116}。

本剤の表在性皮膚感染症に対する有効性について、第Ⅲ相試験（M512101-09 試験）成績より、本剤 QD 塗布の有効性は期待できることから、尋常性ざ瘡と同様に、BID 塗布である既存の外用抗菌薬と比較して利便性が高いと考える。

以上より、本剤は尋常性ざ瘡の炎症性皮疹及び表在性皮膚感染症の浅在性病変又は限局性病変に対する治療法として推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえると、本剤の尋常性ざ瘡、並びに毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は期待できる。また、毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症に対する有効性についても否定されるものではないと考える。本剤の安全性についても許容可能と考える。以上を踏まえ、本剤は尋常性ざ瘡治療及び表在性皮膚感染症における治療選択肢の一つになる。

なお、本剤は製造販売後においてざ瘡又は表在性皮膚感染症の治療を目的として使用する既存薬と併用されることが想定されるが、併用時の有効性、安全性等に関する情報は得られていないことから、製造販売後に情報収集する必要がある。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、申請のとおり、適応菌種及び適応症に、それぞれ「オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌」及び「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」を含めることは可能と考える。また、適応症の「表在性皮膚感染症」については、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は期待でき、毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症に対する有効性についても否定されるものではないことから、申請のとおり、類薬での適応症の表記方法に従い「表在性皮膚感染症」と表記し、適応症の一つとすることは可能と考える。

ただし、これまでに化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹患者に対する本剤の投与経験はなく、これらの患者における有効性及び安全性データは得られていないことから、製造販売後においては、ざ瘡、毛包炎及び毛瘡に加え、他の表在性皮膚感染症（化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹を含む）患者に

¹¹⁴⁾ 荒田 次郎, 皮膚一般細菌感染症 最新皮膚科学大系14, 第1版, 53-72, 2003

¹¹⁵⁾ 五十嵐 敦之, 日医雑誌, 140: 7-10, 2012

¹¹⁶⁾ 藤本 和久, 感染症症候群, 第2版 (下), 499-504, 2013

対する本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。なお、臨床試験の対象から除外された結節又は囊腫のような重度の皮疹を有する患者に対しては、本剤以外の他の適切な処置を行うよう注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(5) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討並びに以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり「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。」とすることは可能と判断した。ただし、尋常性ざ瘡及び毛包炎・毛瘡患者を対象とした臨床試験における本剤の塗布期間は、それぞれ12週間及び1週間までとされたことから、これらの期間を超えて塗布したときの有効性及び安全性情報は得られていないこと、並びに耐性菌の発現等を防ぐため治療上必要な最小限の期間の使用とすることを添付文書等において注意喚起することが適切と考える。また、本剤を顔面以外のざ瘡に塗布したときの有効性及び安全性は検討されていないことから、尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験は顔面の病変のみが対象とされていたことを情報提供することが適切と考える。なお、臨床試験の対象から除外された13歳未満の患者に対する本剤の安全性等については、製造販売後において情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 本薬濃度 (2%) 及び本剤の塗布回数の設定根拠について

申請者は、本剤の本薬含有濃度を2%と設定した根拠について、以下のように説明した。

非臨床薬理試験において、本薬1、2及び4%ローションを用いて、*P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルの皮膚中生菌数に対する効果を検討した。本薬群ではいずれもプラセボ群と比較して皮膚中生菌数の減少効果を示し、いずれの濃度においても同程度の効果であったことから（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、5) *in vivo* 抗菌作用、① *P. acnes*によるマウス皮膚感染症モデルに対する抗菌作用」の項参照）、1%以上の本薬濃度で製剤化することで最大効果が得られると考え、臨床試験を計画した。

第Ⅱ相試験 (M512101-04 試験) では、本薬2% (本剤) BID 群、本薬1% BID 群、本薬1% QD 群、基剤群 (基剤を BID 塗布) 及び NDFX 群 (NDFX ローションを BID 塗布) における最終評価時の炎症性皮疹数の減少率について、本剤 BID 群 (51.18%) 及び本薬1% BID 群 (47.35%) と基剤群 (22.38%) とのそれぞれの比較において差が認められた。本剤 BID 群の炎症性皮疹数の減少率は、本薬1% BID 群よりも高く、NDFX 群 (51.12%) と同程度であり、安全性については、本剤 BID 群と本薬1% BID 群との間に大きな差異は認められなかったことから、第Ⅲ相試験用製剤の本薬含有濃度は2%を選択した。

塗布回数について、第Ⅱ相試験 (M512101-07 試験) 及び第Ⅲ相試験 (M512101-08 試験) における最終評価時 (塗布開始12週間後又は中止時) における炎症性皮疹数の減少率は表34のとおりであり、炎症性皮疹数の減少率は、本剤 BID 群及び本剤 QD 群のいずれも、基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、両群の最終評価時における炎症性皮疹数の減少率は同様であった。

安全性についても、本剤 BID 群と本剤 QD 群とで有害事象の発現割合及び安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。以上より、本剤の塗布回数として、より回数の少ない QD を選択した。

表 34 最終評価時における炎症性皮膚疹数の減少率

	M512101-07 試験			M512101-08 試験		
	本剤 BID 群	本剤 QD 群	基剤群	本剤 QD 群	基剤群	NDFX 群
例数	112	113	112	204	97	198
減少率 (%)	56.81 ± 43.91	56.96 ± 39.54	42.49 ± 37.54	49.15 ± 38.74	29.08 ± 51.89	49.05 ± 38.84
本剤群とプラセボ群の群間比較						
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	15.08 [7.19, 23.00]	15.14 [7.41, 23.08]	/	15.85 [6.67, 25.00]	/	/
p 値	p=0.0003 ^{b)}	p=0.0004 ^{b)}	/	p=0.0007 ^{c)}	/	/

平均値 ± 標準偏差

a) Hodges-Lehmann 推定 (中央値の差)

b) Steel 検定

c) Wilcoxon の順位和検定

なお、表在性皮膚感染症について詳細な検討は行っていないものの、上記のとおり、尋常性ざ瘡を対象とした検討において本剤 QD 塗布が適切と判断したこと、並びに本剤 QD 塗布で実施した第Ⅲ相試験 (M512101-09 試験) の成績より、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は期待できると考えたことから、表在性皮膚感染症についても本剤の用法を QD 塗布と設定することは可能と考えた。

機構は、第Ⅲ相試験用製剤の本薬含有濃度を 2% と設定した根拠及び塗布回数の設定根拠について、申請者の説明は受け入れ可能と考えるため、本剤の用法を 1 日 1 回塗布と設定することは可能と考える。

2) 最大使用量について

機構は、1 日当たりの本剤の最大使用量を設定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床試験における用量は「適量」と規定しており、具体的な投与量は規定しなかったことから、過剰投与時の安全性に関するデータは得られていない。しかしながら、第Ⅰ相試験 (M512101-03 試験) において、健康成人男性に本薬 1% ローション又は本剤約 5g を BID 7 日間 (計 13 回) 塗布時の血漿中暴露量は低く、本薬 1% ローション塗布時と本剤塗布時との比較において、血漿中本薬濃度に差は認められなかったこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討、2) 反復塗布試験」の項参照) から、本剤で 1 日当たりの最大使用量を設定する必要はないと考える。

機構は、本剤で 1 日当たりの最大使用量を設定する必要はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考えるが、本剤を不必要に過量塗布しないための注意喚起は必要と考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の使用成績調査について、以下のように計画している。

<使用成績調査>

- 目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
- 調査例数：1,000 例 [ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)：900 例、表在性皮膚感染症：100 例]

【設定根拠】使用実態下で観察した際に 0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の確率で検出可能な例数となるように設定した。

- 観察期間：ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）は 12 週後まで、表在性皮膚感染症は 7 日後まで
- 調査期間：2 年 6 カ月間

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても情報収集を行う必要があると考える。

- 毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹を含む表在性皮膚感染症患者における安全性及び有効性について
- 13 歳未満の患者における安全性及び有効性について
- 塗布部位における有害事象の発現状況
- ざ瘡又は表在性皮膚感染症の治療を目的として使用する既存薬との併用時の安全性等について

また、本薬に対する耐性に関しては、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は期待でき、毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症に対しても本剤の有効性は否定されるものではなく、期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	ゼビアックスローション 2%
[一般名]	オゼノキサシン
[申請者]	マルホ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 23 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

(1) 有効性及び効能・効果について

ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、毛包炎及び毛瘡に対するオゼノキサシン 2%ローション（以下、「本剤」）の有効性に関する機構の判断に対しては（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項参照）、専門委員から以下の意見が出され、支持された。

- 尋常性ざ瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、基剤に対する本剤の優越性、及びナジフロキサシンローションに対する本剤の非劣性が検証されていることから、尋常性ざ瘡に対する本剤の有効性は示されたとする機構の判断は妥当である。また、毛包炎及び毛瘡患者を対象とした第Ⅲ相試験（M512101-09 試験）において、70.0% (28/40 例) の有効率が示されており、菌陰性化率は、本剤の適応菌種である *S. aureus* 80.0% (4/5 例) 及び *S. epidermidis* 95.0% (19/20 例) であったことから、*S. aureus* 及び *S. epidermidis* による毛包炎及び毛瘡に対する本剤の有効性は示されたと考える。
- 毛包炎のうち、本剤の適応菌種以外の *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、グラム陰性菌等による毛包炎に対し、本剤の有効性を示すデータは得られていないことに留意する必要がある。

また、毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症に対する本剤の有効性について、以下の意見が出された。

- 臨床分離株に対する感受性及び病変部への移行性からは、毛包炎及び毛瘡以外の表在性皮膚感染症に対する本剤の有効性を否定する情報はなく、皮膚病変に対する効果は期待できると考える。
- 化膿性汗孔周囲炎や伝染性膿痂疹では *S. aureus* 及び *S. epidermidis* が主たる原因菌である。た

だし、伝染性膿痂疹のうち痂皮性膿痂疹では *S. aureus* 及び *S. pyogenes* が分離されることが多く、特に *S. pyogenes* による痂皮性膿痂疹においては、リンパ節腫大、発熱、咽頭痛等を伴う場合があるため、通常は経口抗菌薬が第一選択薬となる。このため、本剤単独で全身症状を含む全ての伝染性膿痂疹の治療が可能であると誤解されないようにする必要がある。

- 伝染性膿痂疹は、皮膚バリア機能の破綻や搔爬等によって生じるものであることから、他の表在性皮膚感染症と異なり外用抗菌薬のみでは治療しにくい疾患であり、伝染性膿痂疹を対象とした臨床試験を実施しない限りは本剤の有効性は不明であると考え。しかしながら、痂皮性膿痂疹を含む伝染性膿痂疹の皮膚病変に対して本剤を使用する有益性はあると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

P. aeruginosa、グラム陰性菌等による毛包炎、並びに毛包炎及び毛瘡以外の、*S. pyogenes* による痂皮性膿痂疹を含めた表在性皮膚感染症については、これらの疾患の患者を対象とした臨床試験は実施されていないことを医療現場へ情報提供するとともに、本剤の投与対象となる適応症において、外用抗菌薬のみでの治療が困難である病態に対しては、症状・病態等に応じて内服抗菌薬の使用を考慮することについて、情報提供用資材等を用いて医療現場へ注意喚起する必要があると考え、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

機構は、表在性皮膚感染症の主要な原因菌のオゼノキサシンに対する感受性並びに病変部へのオゼノキサシンの移行性に基づき、伝染性膿痂疹の皮膚病変に対する本剤の有効性は否定できないことから、効能・効果は類薬での適応症と同様に「表在性皮膚感染症」と表記し、適応症の一つとすることは可能と判断した。ただし、難治性の表在性皮膚感染症等に対して本剤が漫然と使用されることのないよう1週間の使用で効果が認められない場合は使用を中止することを添付文書で注意喚起する必要がある。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のように設定することが適切であると判断した。

<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）

(2) 用法・用量について

用法・用量に関する機構の判断は（「審査報告（1）、Ⅱ. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（5）用法・用量について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下の意見が出された。

- 臨床試験において、13歳未満は対象患者から除外されていたことから、13歳未満の患者における安全性及び医療上の必要性を踏まえた上で、本剤の投与対象年齢を13歳以上とすることを検討すべきと考える。
- ざ瘡は13歳未満でも発症し、また、表在性皮膚感染症のうち伝染性膿痂疹では13歳未満の患者が多く認められることから、本剤は13歳未満の患者に使用される可能性は十分にあると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

第Ⅱ相試験（M512101-07 試験）及び第Ⅲ相試験（M512101-08 試験）において、本剤 1 日 1 回塗布時に発現した有害事象のうち、「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分類され、2%以上に認められた有害事象の年齢別の発現状況は表 35 のとおりであり、小児患者（13～15 歳及び 16～18 歳）における有害事象の発現割合が 19 歳以上の患者と比べて高くなる傾向は認められず、本剤の安全性に対して年齢が影響する可能性は低いと考えた。以上より、本剤の投与対象を 13 歳以上と限定する必要性は低いと判断した。ただし、13 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性データは得られていないことについて、医療現場へ情報提供する必要があると考え、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

表 35 年齢別の有害事象の発現状況

年齢	13～15 歳 (49 例)	16～18 歳 (62 例)	19～22 歳 (102 例)	23～49 歳 (105 例)
全体	17 (34.7)	18 (29.0)	36 (35.3)	32 (30.5)
一般・全身状態及び投与部位の状態				
適用部位刺激感	1 (2.0)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
湿疹	1 (2.0)	2 (3.2)	1 (1.0)	2 (1.9)
皮膚剥脱	2 (4.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)

例数 (%)

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）、Ⅱ. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）は、専門委員から支持された。また、以下の意見が出された。

- ざ瘡は胸部及び背部にも好発し、また、表在性皮膚感染症は顔面を含む体幹及び四肢にも認められることから、本剤は顔面以外にも使用されることが想定される。このため、製造販売後において、顔面以外に生じた病変に本剤を塗布した際の安全性及び有効性に関する情報収集を行う必要があると考える。
- 化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹を対象とした臨床試験は実施されていないこと、並びに伝染性膿痂疹は外用抗菌薬のみでは治癒しない可能性が高いことから、これらの疾患に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

機構は、専門協議での議論に加え、ざ瘡患者と比較して毛包炎及び毛瘡患者に対する投与経験は少ないことを踏まえ、使用成績調査における表在性皮膚感染症の予定目標例数（100 例）について再度検討し、より多くの情報収集を行う必要があると判断した。

また、製造販売後調査においては、以下の点について情報収集を行うとともに、オゼノキサシンに対する耐性に関しては引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

- 毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹を含む表在性皮膚感染症患者における安全性及び有効性について
- 13 歳未満の患者における安全性及び有効性について
- 顔面以外の病変に本剤を塗布したときの安全性及び有効性について

- 塗布部位における有害事象の発現状況
- ざ瘡又は表在性皮膚感染症の治療を目的として使用する既存薬との併用時の安全性等について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解し、使用成績調査における表在性皮膚感染症の予定例数について、表在性皮膚感染症として300例、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹の最低目標例数として100例と設定することを説明し、機構は、以上の申請者の説明を了承した。

機構は、上記の検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表36に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表37に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査計画の骨子（案）は表38のとおり提出された。

表36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
なし	なし	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表38 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下における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について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）又は表在性皮膚感染症に対して本剤を使用された患者
調査期間（観察期間）	2年6カ月間 [ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）については本剤使用開始日から12週後まで、表在性皮膚感染症については本剤使用開始日から7日後まで]
予定症例数	1,200例 [ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）：900例、表在性皮膚感染症：300例（そのうち、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹：最低目標例数として100例）]
主な調査項目	患者情報、本剤の使用状況（使用量、使用部位、使用状況等）、併用薬・併用療法、臨床経過、全般改善度、有害事象等

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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）

[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。

[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。