## 審議結果報告書

平成27年6月22日 医薬食品局審査管理課

[販売名] オラネジン消毒液1.5%、同液1.5%消毒用アプリケータ

10mL、同液1.5%消毒用アプリケータ25mL

[一般名] オラネキシジングルコン酸塩

[申請者名] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成26年5月20日

# [審議結果]

平成27年6月17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。

平成 27 年 4 月 27 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] ①オラネジン消毒液 1.5%

②オラネジン液 1.5%消毒用アプリケータ 10mL、同液 1.5%消毒用アプリケータ 25mL

[一般名] オラネキシジングルコン酸塩

[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成 26年5月20日

[剤形・含量] ①1 ボトル (200mL) 中にオラネキシジングルコン酸塩 3.0g を含有する外用液剤

②1 本(10mL 又は 25mL)中にオラネキシジングルコン酸塩 0.15g 又は 0.375g を含

有する外用液剤

[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<sub>17</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>

分子量:568.49

化学名:

(日本名) 1-(3,4-ジクロロベンジル)-5-オクチルビグアニド 一-D-グルコン酸塩

(英名) 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-5-octylbiguanide mono-D-gluconate

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審査第四部

### 審査結果

平成 27 年 4 月 27 日

[販 売 名] ①オラネジン消毒液 1.5%

②オラネジン液 1.5%消毒用アプリケータ 10mL、同液 1.5%消毒用アプリケータ 25mL

[一般名] オラネキシジングルコン酸塩

[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成 26 年 5 月 20 日

## [審査結果]

提出された資料から、本品目の手術部位(手術野)の皮膚の消毒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 手術部位 (手術野) の皮膚の消毒

[用法・用量] 本剤を適量塗布する。

[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3月9日

#### I. 申請品目

[販売名] ①オラネジン消毒液 1.5%

②オラネジン液 1.5%消毒用アプリケータ 10mL、同液 1.5%消毒用アプリケータ

25mL

「一般名] オラネキシジングルコン酸塩

[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成26年5月20日

[剤形・含量] ①1 ボトル (200mL) 中にオラネキシジングルコン酸塩 3.0g を含有する外用液剤

②1 本 (10mL 又は 25mL) 中にオラネキシジングルコン酸塩 0.15g 又は 0.375g を

含有する外用液剤

「申請時効能・効果」 手術部位(手術野)の皮膚の消毒

[申請時用法・用量] 本剤を塗布する。

# 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

大塚製薬株式会社で創製されたオラネキシジンは、クロルヘキシジンと同様のビグアナイド構造を有する化合物であり、種々のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して殺菌効果を示す。開発初期に利用可能であった塩酸塩水和物は高濃度での可溶化に課題があった。申請者は、オラネキシジンの塩を塩酸塩からグルコン酸塩に変更することにより、溶解性が向上することを見いだし、これを外皮用殺菌消毒薬として開発した。

海外において、オラネキシジングルコン酸塩外用液の開発は Otsuka America Pharmaceutical, Inc.によって進められていたが、米国で実施された非臨床ウサギ反復経皮投与毒性試験において肝細胞の空胞化並びにラット及びイヌの反復皮下投与毒性試験において白血球数の増加及び骨髄の骨髄球・顆粒球系細胞の増生が認められ、臨床試験(168-06-220-11 試験)では肝機能検査値の異常及びクレアチンキナーゼの上昇が報告された(いずれも被験薬との因果関係は不明とされている)。米国食品医薬品局は、これらの報告からオラネキシジンの肝毒性及び骨髄毒性の発現が懸念されたため、国内第 I 相試験終了後の電力 日付けでオラネキシジングルコン酸塩の米国内での臨床開発を Full Clinical Hold とした。その後、非臨床については 年 月 日に提出された追加毒性試験(ウサギ及びミニブタの 4 週間経皮投与毒性試験)の結果から安全性が懸念される問題はないと米国食品医薬品局により判断され、第 I 相単回塗布試験の実施を求められ、Partial Clinical Hold とされた。第 I 相単回塗布試験(168-09-225-11 試験)及び国内第 I 相試験(131-102 試験)の結果に対する米国食品医薬品局の審査の結果、Full Clinical Hold に戻され、単回塗布・用量漸増試験の実施を求められたが、Otsuka America Pharmaceutical, Inc.は、理由から他品目の開発を優先することを決定し、オラネキシジングルコン酸塩の米国での開発再開の手続きは着手されていない。

一方、国内において、申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験及び追加毒性試験の結果並びに国内第 I 相試験(131-102 試験)の結果に基づき、臨床開発を進めることに問題はないと判断した。申請者は、非臨床試験並びに第 I 相試験(131-102 及び 131-104 試験)、第 II 相試験(131-201 試験)、第 I /II 相試験(131-202 試験)及び第Ⅲ相試験(131-301 及び 131-302 試験)の結果から、オラネキシジングルコン酸塩を 1.5%含有する外用液剤の有効性及び安全性が国内臨床試験において確認されたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

平成 27 年 1 月時点では、オラネキシジングルコン酸塩を有効成分とする医薬品が承認されている国はない。

#### 2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

## (1) 原薬 (オラネキシジン

オラネキシジングルコン酸塩は、■及び■のいずれを用いても■は■こと、■における■への■が■、溶液は■℃保存時に■を■■、■で■した後の■が
■であったことから、■又は■を原薬として■することは■であると判断され、原薬は
であるオラネキシジン■として管理されている。
原薬であるオラネキシジン■は、■株式会社により原薬等登録原簿(MF 登録番号

原薬であるオラネキシジン は、 は、 株式会社により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 に登録されている。

#### 1) 特性

#### 2) 製造方法

別添のとおりである。

#### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験( 紫外可視吸収スペクトル及び定性反応)、純度試験 [重金属及び類縁物質(液体クロマトグラフィー:以下、「HPLC])]、水分、強熱残分及び定量法(HPLC)が設定されている。

## 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

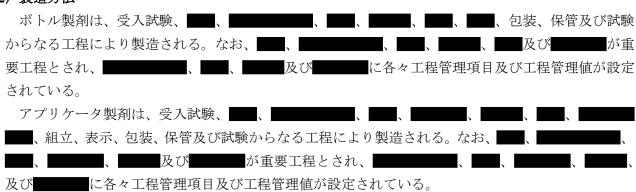
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン■ (■■) /	12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 100mL 中に原薬(オラネキシジン (オラネキシジングルコン酸塩として 1.5g) を含有する外用液剤であり、ボトル製剤(200mL)並びに薬液 10mL 又は 25mL を充てんした一次容器(直接容器)及び塗布用容器(フォーム、ハンドル及びスリーブ)を一体化したアプリケータ製剤の 3 種の剤形がある。製剤には、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、グルコノ-δ-ラクトン、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれ、担体にはフォームが使用されている。

## 2) 製造方法



### 3) 製剤の管理

ボトル製剤及びアプリケータ製剤(内容液)の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験[オラネキシジン(HPLC)及びグルコン酸塩]、pH、純度試験[類縁物質(HPLC)]、無菌及び定量法(HPLC)が設定され、アプリケータ製剤( の規格及び試験方法として が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

	W = W/N > /CILL W												
製剤	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態							
ボトル製剤	長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	36 カ月	容器/							
ハー・ハン・表月リ	加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	25%RH	6 カ月	外装ケース							
10mL アプリ	長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	24 カ月	容器及び塗布用容							
ケータ製剤	加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	25%RH	6 カ月	器/ブリスター包装/外装ケース							
25mL アプリ	長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	24 カ月	容器及び塗布用容							
ケータ製剤	加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	25%RH	6 カ月	器/ブリスター包装/外装ケース							

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ボトル製剤は 容器 に、アプリケータ製剤は 製の一次容器及び塗布用容器に包装し、ブリスター包装にて室 温保存するとき、ボトル製剤は 36 カ月、アプリケータ製剤は 36 カ月と設定された。なお、アプリケータ製剤の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定とされている。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 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>

オラネキシジングルコン酸塩(以下、「本薬」)の効力を裏付ける試験として、作用機序、in vitro 殺菌作用及び抗ウイルス作用、in vivo 殺菌作用並びに本薬に対する耐性変異が検討された。副次的薬理試験として、細胞毒性及び創傷治癒に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系の機能に対する影響が検討された。なお、安全性薬理試験ではオラネキシジン塩酸塩水和物(以下、「オラネキシジン塩酸塩」)が用いられているが、グルコン酸塩である本薬 6.95%液を使用したラット 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.4-1) の成績からグルコン酸塩と塩酸塩の毒性及び薬物動態プロファイルが同様であり、塩酸塩を用いた安全性薬理試験成績によりグルコン酸塩である本薬の影響を評価することは可能であると申請者は説明している。特に記載のない限り、オラネキシジン塩酸塩を用いた場合、用量はオラネキシジン含量に基づく本薬相当量で示す。

#### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) 作用機序

### ① リポ多糖及びリポテイコ酸に対する結合親和性(4.2.1.1-1)

グラム陰性菌の細胞壁外膜のリポ多糖及びその疎水性部分である Lipid A、並びにグラム陽性菌の細胞表層のリポテイコ酸に対する本薬の結合能が、蛍光強度を指標とする BODIPY TR cadaverine 置換法 $^{1)}$  により検討された。本薬のリポ多糖、Lipid A 及びリポテイコ酸に対する 50%の蛍光強度を示す濃度は、それぞれ 20、15 及び 38 $\mu$ mol/L(11、8.7 及び 21 $\mu$ g/mL)、クロルヘキシジングルコン酸塩(以下、「CHG」)では、それぞれ 160、27 及び 160 $\mu$ mol/L(140、25 及び 140 $\mu$ g/mL)であっ

Wood SJ et al, Comb Chem High Throughput Screen, 7: 733-747, 2004

### ② 膜構造に対する傷害作用 (4.2.1.1-2)

蛍光物質カルセイン内包リポソーム(以下、「LUV」)を用いて、本薬の膜構造に対する傷害作用 [% Leakage²) ] が検討された。微生物の膜モデルとして作製されたホスファチジルエタノールアミン含有 LUV と、本薬  $16\mu$  Lour 10 分後における% Leakage は、それぞれ 10 分後における% Leakage は、それぞれ 10 分後におけるか 10 分後におけるか 10 分後におけるか 10 分後における% Leakage は、それぞれ 10 20 と、本薬  $10\mu$  10 分後における% Leakage は、それぞれ 10 20 及び 10 70 次の反応開始 10 分後における% Leakage は、それぞれ 10 20 次の反応開始 10 70 分後における% Leakage は、それぞれ 10 20 次の 10 70 次の方と。

## ③ 細菌の細胞膜に対する作用 (4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

Escherichia coli (E. coli) ML-35p 株を用いて、膜透過性に対する本薬の作用が検討された<sup>3)</sup>。本薬 2.5μg/mL 以上及び CHG 2.5μg/mL 以上の濃度で外膜透過性の亢進作用、本薬 5.0μg/mL 以上及び CHG 2.5μg/mL 以上の濃度で内膜透過性の亢進作用が認められた。なお、本薬及び CHG の E. coli ML-35p 株に対する最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration、以下、「MIC」)は、それぞれ 4.0μg/mL 及び 1.3μg/mL であった。

膜電位感受性蛍光色素 DiSC3(5)(3,3'-Dipropylthiadicarbocyanine iodide)を用いて、*Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)ATCC29213 株の細胞膜に対する本薬の作用が検討された。本薬及び CHG はそれぞれ 0.25μg/mL 以上及び 5.0μg/mL 以上の濃度で膜電位の変化に伴う蛍光強度の上昇が認められたことから、本薬及び CHG は細胞膜に対する傷害作用を有すると申請者は説明している。なお、本薬及び CHG の *S. aureus* ATCC29213 株に対する MIC は、それぞれ 0.63μg/mL 及び 1.3μg/mL であった。

#### ④ タンパク質変性作用(4.2.1.1-5)

へモグロビン変性法 $^4$ により、ヘキサデシルピリジニウムクロリド一水和物 $^{5)}$ を陽性対照として、本薬、CHG 及び基剤のタンパク質変性作用(以下、「HDR%」) $^6$ が検討された。本薬 0.016% ( $160\mu g/mL$ )、CHG 0.016% ( $160\mu g/mL$ )、基剤及びヘキサデシルピリジニウムクロリド一水和物 0.016% ( $160\mu g/mL$ ) の HDR%は、それぞれ 15、-1.2、2.5 及び 39%であった。

 $HDR\% = 100 - (A (TH) - A (TB)) / (A (WH) - A (WB)) \times 100$ 

A (TH) : 試験物質又は陽性対照化合物とヘモグロビン溶液を混合したときの吸光度

A (TB) : 試験物質又は陽性対照化合物と緩衝液を混合したときの吸光度

A (WH) : 蒸留水とヘモグロビン溶液を混合したときの吸光度

A(WB):蒸留水と緩衝液を混合したときの吸光度

<sup>2) %</sup> Leakage は以下の式より算出された。

<sup>%</sup> Leakage =  $(F-F_0)$  /  $(F_{max}-F_0)$  ×100

F: 被験物質及び LUV 溶液を混合したときの蛍光強度、 $F_0$ : 蒸留水及び LUV 溶液を混合したときの蛍光強度、 $F_{max}$ : Triton X-100(最終濃度 1%)及び LUV 溶液を混合したときの蛍光強度

 $<sup>^{3)}</sup>$  ニトロセフィン ( $\beta$ -ラクタマーゼ基質) の分解を検出することで *E. coli* の外膜透過性の変化を、 $^{\text{o}}$ -ニトロフェニル  $^{\text{b}}$ -D-ガラクトピラノシド ( $\beta$ -ガラクトシダーゼ基質) の分解を検出することで内膜透過性の変化が検討された。

<sup>4)</sup> ヘモグロビンのヘム周辺の構造の変化を間接的に測定する試験法

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> Hayashi T et al, *Toxicol In Vitro*, 8: 215-220, 1994, Hayashi T et al, *AATEX*, 2: 25-31, 1993

<sup>6)</sup> HDR%は以下の式より算出された。

# 2) in vitro 殺菌作用及び抗ウイルス作用

## ① 各種細菌の標準株に対する殺菌活性(4.2.1.1-6~4.2.1.1-9)

グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌及びグラム陰性菌の標準株に対する各被験薬の殺菌活性が、微量液体希釈法により測定され、最小殺菌濃度(Minimal bactericidal concentration、以下「MBC」)は、表3、表4及び表5のとおりであった。

表 3 グラム陽性球菌標準株に対する殺菌活性

			MBC 範囲	(µg/mL) a)		
	本	薬		HG	PV	/I
菌種(株数)	処置	時間	処置	計 時間	処置	時間
	30 秒	3分	30 秒	3分	30 秒	3分
Kocuria varians (1)	54.3	13.6	>312.5	39.1	390.6	195.3
Kytococcus sedentarius (1)	434.4	27.1	39.1	9.8	781.3	390.6
Micrococcus luteus (1)	54.3	13.6	>312.5	312.5	781.3	195.3
S. aureus (3)	434.4-868.8	108.6-434.4	>1,250	>1,250	390.6-781.3	195.3-390.6
Methicillin-resistant S. aureus (MRSA) (2)	434.4, 1,737.5	108.6, 434.4	>1,250	156.3, >1,250	390.6, 781.3	195.3, 390.6
Staphylococcus capitis (1)	54.3	≤6.8	>39.1	>39.1	≤48.8	≤48.8
Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) (1)	217.3	54.3	78.1	19.5	195.3	97.7
Staphylococcus haemolyticus (1)	27.1	13.6	1,250	19.5	390.6	390.6
Staphylococcus hominis (1)	217.3	27.1	>312.5	>312.5	390.6	390.6
Staphylococcus saprophyticus (1)	13.6	≤6.8	39.1	19.5	195.3	195.3
Staphylococcus sciuri (1)	27.1	≤6.8	>1,250	78.1	390.6	≤48.8
Staphylococcus simulans (1)	27.1	13.6	>1,250	312.5	390.6	97.7
Staphylococcus warneri (1)	217.3	13.6	>312.5	>312.5	781.3	≤48.8
Staphylococcus xylosus (1)	217.3	≤6.8	2,500	78.1	390.6	97.7
Streptococcus agalactiae (1)	54.3	13.6	>625	>625	781.3	390.6
Streptococcus bovis (1)	108.6	≤6.8	>1,250	>1,250	781.3	195.3
Streptococcus pneumoniae (1)	27.1	13.6	>2,500	312.5	390.6	97.7
Streptococcus pyogenes (1)	27.1	27.1	>156.3	>156.3	390.6	97.7
Enterococcus avium (4)	54.3-217.3	13.6-54.3	>1,250	9.8->1,250	390.6-781.3	97.7-390.6
Enterococcus casseliflavus (4)	27.1-217.3	≤6.8-13.6	>2,500	>2,500	≥50,000	195.3-390.6
Enterococcus cecorum (1)	108.6	13.6	>1,250	>1,250	781.3	195.3
Enterococcus dispar (1)	13.6	≤6.8	>1,250	>1,250	781.3	390.6
Enterococcus faecalis (E. faecalis) (6)	27.1-108.6	≤6.8-13.6	>5,000	≥5,000	≥50,000	≤48.8-1,562.5
E. faecalis (VRE) (3)	54.3	≤6.8-13.6	>5,000	>5,000	≥50,000	390.6-781.3
Enterococcus faecium (6)	13.6-217.3	≤6.8-27.1	>1,250	≥1,250	195.3->50,000	≤48.8-1,562.5
Enterococcus faecium (VRE) (2)	13.6, 27.1	13.6	≥5,000	2,500, 5,000	781.3	97.7
Enterococcus flavescens (2)	13.6, 54.3	13.6	>2,500	>2,500	781.3, 50,000	390.6, 781.3
Enterococcus gallinarum (2)	108.6, 217.3	13.6, 27.1	>5,000	≥5,000	≥50,000	390.6, 781.3
Enterococcus gilvus (1)	434.4	54.3	>1,250	>1,250	781.3	390.6
Enterococcus pallens (1)	434.4	54.3	>625	>625	781.3	781.3
Enterococcus raffinosus (1)	108.6	13.6	>1,250	>1,250	1,562.5	781.3

PVI: ポビドンヨード、VRE: バンコマイシン耐性 Enterococcus 属

a) 各菌株における MBC の範囲 (1 株又は 2 株のみ測定された場合は個別の MBC 値を、検討された全菌株で同一の MBC の場合は 1 点のみを記載)

表 4 グラム陽性桿菌標準株に対する殺菌活性

			МВС (µg	/mL)			
菌種	本導	裘	CH	łG	PV	I	
(いずれも1株)	処置時間		処置	時間	処置時間		
	30 秒	3分	30 秒	3分	30 秒	3分	
Brevibacterium epidermidis	13.6	≤6.8	1,250	19.5	781.3	97.7	
Corynebacterium diphtheriae (C. diphtheriae)	108.6	13.6	>312.5	>312.5	781.3	390.6	
Corynebacterium jeikeium	108.6	27.1	>625	625	195.3	97.7	
Corynebacterium minutissimum	54.3	13.6	>625	625	97.7	97.7	
Corynebacterium xerosis	108.6	≤6.8	>156.3	78.1	390.6	97.7	
Listeria monocytogenes	868.8	≤6.8	>2,500	>2,500	781.3	195.3	
Propionibacterium acnes	1,737.5	108.6	>312.5	156.3	781.3	390.6	
Propionibacterium avidum	27.1	13.6	625	78.1	781.3	781.3	
Propionibacterium granulosum	≤6.8	≤6.8	19.5	9.8	781.3	781.3	

表 5 グラム陰性菌標準株に対する殺菌活性

表 5 クラム I MBC (μg/mL) a)												
					Г							
菌種 <sup>b)</sup>		薬	CF			VI						
上 四	処置	時間	処置		処置	時間						
	30 秒	3分	30 秒	3分	30 秒	3分						
Achromobacter xylosoxidans	434.4	27.1	>5,000	2,500	390.6	195.3						
Acinetobacter baumannii (A. baumannii)	13.6	≤6.8	312.5	19.5	195.3	97.7						
Acinetobacter calcoaceticus	54.3	13.6	1,250	19.5	195.3	97.7						
Acinetobacter species	27.1	≤6.8	156.3	19.5	390.6	≤48.8						
Alcaligenes faecalis	868.8	54.3	5,000	1,250	3,125	390.6						
Bacteroides fragilis	54.3	13.6	312.5	156.3	781.3	781.3						
Burkholderia cepacia (B. cepacia)	>6,950	434.4	>5,000	625	390.6	195.3						
Citrobacter freundii	108.6	13.6	1,250	39.1	781.3	390.6						
Enterobacter aerogenes	54.3	≤6.8	625	19.5	390.6	195.3						
Enterobacter cloacae	108.6	27.1	1,250	78.1	781.3	390.6						
E. coli	54.3, 217.3	13.6, 27.1	39.1, 625	19.5, 39.1	390.6, 781.3	195.3						
Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)	54.3	13.6	2,500	156.3	781.3	390.6						
Legionella pneumophila	13.6	13.6	>78.1	>78.1	195.3	195.3						
Moraxella catarrhalis	13.6	≤6.8	312.5	19.5	≤48.8	≤48.8						
Morganella morganii	217.3	13.6	39.1	9.8	195.3	≤48.8						
Pantoea agglomerans	217.3	27.1	312.5	39.1	390.6	195.3						
Proteus hauseri	54.3	≤6.8	156.3	39.1	390.6	97.7						
Proteus mirabilis	868.8	54.3	>5,000	39.1	390.6	97.7						
Providencia rettgeri	54.3	13.6	5,000	156.3	390.6	390.6						
Providencia stuartii	868.8	54.3	>5,000	2,500	781.3	390.6						
Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)	54.3	13.6	39.1, >5,000	19.5, 78.1	390.6, 781.3	195.3, 390.6						
Pseudomonas fluorescens	≤6.8	≤6.8	78.1	≤4.9	390.6	195.3						
Pseudomonas putida	27.1	13.6	156.3	9.8	781.3	390.6						
Pseudomonas stutzeri	13.6	13.6	156.3	9.8	195.3	97.7						
Salmonella enteritidis	54.3	≤6.8	78.1	19.5	390.6	195.3						
Salmonella paratyphi	27.1	13.6	156.3	39.1	390.6	195.3						
Salmonella typhimurium	54.3	≤6.8	5,000	156.3	781.3	390.6						
Serratia liquefaciens	54.3	13.6	1,250	39.1	781.3	781.3						
Serratia marcescens (S. marcescens)	54.3	13.6	5,000	39.1	390.6	195.3						
Shigella flexneri	217.3	27.1	>625	19.5	781.3	97.7						
Shigella sonnei	54.3	≤6.8	1,250	19.5	390.6	195.3						
Stenotrophomonas maltophilia	108.6	13.6	5,000	19.5	390.6	97.7						
Yersinia enterocolitica	217.3	13.6	625	19.5	390.6	97.7						

a) 2株測定された菌は個別の MBC 値を示すが、検討された2菌株で同一の MBC の場合は1点のみを記載

b) B. cepacia、E. coli 及び P. aeruginosa は 2 株、その他はいずれも 1 株

### ② 各種真菌の標準株に対する殺菌活性(4.2.1.1-7、4.2.1.1-10)

各種真菌標準株に対する各被験薬の殺菌活性が、微量液体希釈法により測定された。結果は、表 6のとおりであった。

	表 6 具菌	標準株に対	する殺菌活	性			
			MBC (	μg/mL)			
菌種	本	薬	CH	<del>I</del> G	P	VI	
(いずれも1株)	処置	時間	処置	時間	処置時間		
	30 秒	3分	30 秒	3分	30 秒	3分	
Candida albicans	868.8	108.6	5,000	156.3	781.3	781.3	
Candida guilliermondii	868.8	27.1	156.3	≤4.9	781.3	781.3	
Candida parapsilosis	>6,950	434.4	>5,000	>5,000	781.3	781.3	
Candida tropicalis	868.8	54.3	156.3	78.1	1,562.5	390.6	
Cryptococcus neoformans	6,950	217.3	5,000	2,500	781.3	781.3	
Malassezia furfur	3,475	434.4	5,000	5,000	6,250	781.3	
Aspergillus fumigatus	>3,475	217.3	>2,500	>2,500	1,562.5	1,562.5	
Aspergillus niger	>6,950	>6,950	>5,000	>5,000	>25,000	>25,000	
Epidermophyton floccosum	108.6	27.1	>2,500	78.1	195.3	97.7	
Microsporum canis	>6,950	>6,950	>5,000	>5,000	3,125	3,125	
Microsporum gypseum	>3,475	3,475	>5,000	>5,000	1,562.5	1,562.5	
Trichophyton mentagrophytes	>3,475	868.8	>2,500	>2,500	781.3	781.3	
Trichophyton rubrum	3,475	108.6	>5,000	625	390.6	390.6	

表 6 真菌標準株に対する殺菌活性

## ③ 芽胞細菌の標準株に対する殺菌活性(4.2.1.1-11)

芽胞細菌の標準株に対して、各被験薬を 3、30 及び 60 分間処置したときの殺菌活性が、微量液体 希釈法により測定された。3、30 及び 60 分間のいずれの処置時間においても、本薬、CHG 及び PVI の Bacillus subtilis に対する MBC は、それぞれ 3,475 $\mu$ g/mL 超、625 $\mu$ g/mL 超及び 50,000 $\mu$ g/mL 超であり、 Clostridium sporogenes に対する MBC は、それぞれ 6,950 $\mu$ g/mL 超、5,000 $\mu$ g/mL 超及び 50,000 $\mu$ g/mL 超であった。

## ④ 臨床分離株に対する殺菌活性(4.2.1.1-12~4.2.1.1-14)

手術部位感染の主な原因菌<sup>7)</sup> の臨床分離株に対する各被験薬の殺菌活性が、微量液体希釈法により測定された。結果は表 7 のとおりであった。

表では一般などである。											
	処置	本薬	CHG	PVI							
菌種(株数)	時間	MBC 範囲	MBC 範囲	MBC 範囲							
	时间	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$							
	30 秒	217.3->3,475	2,500->5,000	781.3-1,562.5							
MRSA (30)	1分	217.3-868.8	2,500->5,000	781.3-1,562.5							
	3分	54.3-217.3	2,500->5,000	195.3-781.3							
	30 秒	54.3-434.4	625->5,000	781.3-50,000							
E. faecalis (30)	1分	27.1-217.3	312.5->5,000	390.6-3,125							
	3分	13.6-108.6	156.3-5,000	195.3-1,562.5							
メチシリン感受性	30 秒	217.3->3,475	156.3->2,500	390.6-1,562.5							
S. aureus (20)	1分	217.3-1,737.5	78.1->2,500	195.3-781.3							
S. aureus (20)	3分	≤6.8-868.8	≤4.9-156.3	≤48.8-781.3							
	30 秒	54.3-217.3	19.5-625	195.3-781.3							
E. coli (20)	1分	54.3-217.3	9.8-312.5	97.7-781.3							
	3分	27.1-108.6	≤4.9-78.1	≤48.8-390.6							
コアグラーゼ陰性	30 秒	217.3->868.8	156.3->1,250	195.3-1,562.5							
Staphylococcus 属(CNS)(20)	1分	108.6-868.8	39.1->1,250	97.7-1,562.5							
Stuphytococcus 禹(CNS)(20)	3分	13.6-108.6	19.5->625	≤48.8-781.3							

表 7 臨床分離株に対する殺菌活性

 $<sup>^{7)}</sup>$  院内感染対策サーベイランス 手術部位感染部門 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業 2011 年年報、2012 年年報 http://www.nih-janis.jp/report/ssi.html < 2015 年 2 月 >

	処置	本薬	CHG	PVI
菌種(株数)	時間	MBC 範囲	MBC 範囲	MBC 範囲
	14年1月	$(\mu g/mL)$	(µg/mL)	$(\mu g/mL)$
	30 秒	≤6.8-54.3	≤4.9->78.1	≤48.8-781.3
Corynebacterium species (20)	1分	≤6.8-27.1	≤4.9->78.1	≤48.8-390.6
	3分	≤6.8-13.6	≤4.9-78.1	≤48.8-390.6
	30 秒	27.1-868.8	39.1->5,000	195.3-781.3
P. aeruginosa (20)	1分	13.6-217.3	39.1->5,000	195.3-781.3
	3分	≤6.8-54.3	19.5-312.5	195.3-781.3
	30 秒	13.6-54.3	19.5-78.1	195.3-781.3
K. pneumoniae (20)	1分	≤6.8-27.1	19.5-78.1	97.7-390.6
	3分	≤6.8-27.1	9.8-39.1	≤48.8-390.6
	30 秒	13.6-108.6	39.1-156.3	≤48.8-390.6
A. baumannii (20)	1分	13.6-54.3	19.5-156.3	≤48.8-390.6
	3分	13.6-27.1	9.8-78.1	≤48.8-390.6
	30 秒	27.1-3,475	78.1->5,000	97.7-390.6
S. marcescens (20)	1分	13.6-434.4	39.1->5,000	97.7-390.6
	3分	13.6-217.3	19.5-78.1	97.7-390.6

## ⑤ 抗ウイルス活性 (4.2.1.1-15)

各被験薬の 50%組織培養感染価( $TCID_{50}$ )が測定され、エンベロープを有するインフルエンザ A ウイルス(H1N1)ATCC VR-1469 株に対し、本薬 1.5%液、CHG 0.5%液及び PVI 10%液を 1 分間作用させたときのウイルス不活化指数(LRV: Log Reduction Value)<sup>8)</sup> は、それぞれ 4.95<sup>9)</sup>、0.05 及び 4.95<sup>9)</sup> であった。一方、エンベロープがないネコカリシウイルス ATCC VR-782 株に対して、本薬 1.5%液、CHG 0.5%液及び PVI 10%液を 1 分間作用させたときの LRV は、それぞれ 0.60、0.10 及び 5.10<sup>9)</sup> であった。

#### ⑥ 耐性プロファイル (4.2.1.1-16)

連続継代法により、本薬に対する各種細菌の耐性発現が検討され、結果は表8のとおりであった。

各継代回数における MIC  $(\mu g/mL)$ 菌種 被験薬 a) 15<sup>b)</sup> 本薬 A. baumannii CHG 本薬 B. cepacia CHG 本薬 E. faecalis CHG 本薬 E. coli CHG 本薬 K. pneumoniae CHG 本薬 P. aeruginosa CHG 本薬 S. marcescens CHG 本薬 0.5 0.5 0.5 0.5 S. aureus CHG 0.5 0.5 0.5 0.5 本薬 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 S. epidermidis 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 CHG 

表 8 各種細菌の本薬に対する耐性発現

a) 本薬では  $32\mu g/mL$  以上、CHG では  $128\mu g/mL$  以上で被験薬が溶解せず、MIC が真の値より高値となっている可能性があると申請者は説明している。

b) 14 回連続継代後に MIC が測定され、被験薬非存在下で 2 回継代し最終の MIC が測定された。

<sup>8)</sup> 陰性対照のウイルス感染価(Log10 TCID50/mL) - 被験薬作用後のウイルス感染価(Log10 TCID50/mL)。ウイルス感染価は Spearman-Kärber 法により算出された。なお、被験薬作用後のウイルス感染価が検出限界未満の場合、LRV は、陰性対照のウイルス感性価から 検出限界値を減じることで算出された。

<sup>9)</sup> 被験薬作用後のウイルス感染価が検出限界未満であった。

#### 3) in vivo 試験

### ① 細菌汚染マウス皮膚に対する殺菌活性(4.2.1.1-17~4.2.1.1-25)

各種細菌を用いて細菌汚染マウス皮膚を作製し、各被験薬の殺菌活性が評価され、結果は表9の とおりであった。

	処置	対	照群	本事	裏 1.5%	CHO	G 0.5%	PV	/I 10%
菌種	時間	生存菌数	平均殺菌率 (%)	生存菌数	平均殺菌率 (%)	生存菌数	平均殺菌率 (%)	生存菌数	平均殺菌率(%)
C	30 秒	5.36	_	1.82	99.96	4.78	72.66	2.44	99.84
S. aureus	3分	5.39	_	0	> 99.99	3.45	97.76	0.26	> 99.99
S. epidermidis	30 秒	4.93	_	0.41	> 99.99	4.53	56.17	0.53	99.18
5. epidermidis	3分	4.92	_	0.19	> 99.99	3.28	97.30	0.00	> 99.99
A. baumannii	30 秒	5.35	-	0.10	> 99.99	0.39	> 99.99	0.27	> 99.99
A. baumannii	3分	5.32	_	0.20	> 99.99	0.20	> 99.99	0	> 99.99
C. diphtheriae	30 秒	4.92	_	0.30	> 99.99	1.35	99.91	0.47	99.99
C. aipnineriae	3分	4.90	_	0.17	> 99.99	0.39	99.99	0.10	> 99.99
MDCA	30秒	5.53	_	0.64	> 99.99	3.88	96.24	2.10	99.84
MRSA	3分	5.56	_	0.30	> 99.99	2.32	99.93	0.33	> 99.99
E. faecalis	30秒	5.57	_	0.30	> 99.99	4.45	91.33	4.59	89.08
(VRE)	3分	5.57	_	0.44	> 99.99	2.82	99.40	2.95	98.34
D	30秒	5.49	_	0.40	99.99	1.39	99.98	0.24	> 99.99
P. aeruginosa	3分	5.50	_	0.20	> 99.99	0.39	> 99.99	0.14	> 99.99
C	30 秒	5.66	_	1.85	99.32	2.12	99.94	0.39	> 99.99
S. marcescens	3分	5.63	_	0.77	99.93	0.94	> 99.99	0.10	> 99.99
D. commois	30 秒	_	_	_	_	_	_	-	_
B. cepacia	3分	4.52	_	1.58	99.78	4.15	26.78	1.25	99.93

表 9 各種細菌による細菌汚染マウス皮膚に対する殺菌活性

平均值(各7例)、Log<sub>10</sub> CFU/3.5cm<sup>2</sup>、一:未検討

### ② サル皮膚常在菌及び一過性菌に対する殺菌活性(4.2.1.1-26)

カニクイザルの腹部皮膚より被験薬の塗布前後に細菌を採取し、皮膚常在菌及び一過性菌に対する各被験薬の殺菌活性<sup>10)</sup> が測定された。本薬 1.5%液、CHG 0.5%液、PVI 10%液及び生理食塩液の塗布 10 分後の測定値は、それぞれ 3.41、3.24、3.71 及び 0.92 であった。

## (2) 副次的薬理試験

#### 1) in vitro 試験

## ヒト由来細胞を用いた細胞毒性試験(4.2.1.2-1~4.2.1.2-5)

本薬 1.5%液(以下、「本剤」)は、手術部位(手術野)の皮膚の消毒を目的としてヒトの皮膚に直接塗布されるものであり、本薬が体内器官に直接接触する可能性は否定できないため、各種臓器又は組織に直接接触した場合の侵襲性について、各ヒト由来細胞に対する本薬の細胞毒性 [50%細胞生存率<sup>11)</sup> 濃度(以下、「 $IC_{50}$ 」)〕が検討された。結果は表 10 のとおりであった。各ヒト由来細胞に対する本薬及び CHG の  $IC_{50}$  の範囲は、それぞれ  $0.00034 \sim 0.0013\%$  ( $6.0 \sim 22 \mu mol/L$ ) 及び  $0.00034 \sim 0.0015\%$  ( $3.7 \sim 16 \mu mol/L$ ) でありほぼ同じであったこと、特定の細胞のみで両者の  $IC_{50}$  値が大きく変わるような知見も得られていないことから、本薬と CHG の細胞毒性に大きな差異はないと申請者は説明している。

<sup>10)</sup> 塗布前の生菌数(Log<sub>10</sub>CFU/cm²)-各時点の生菌数(Log<sub>10</sub>CFU/cm²)

<sup>11)</sup> 本薬を各種細胞に 48 時間 (HCM 細胞は 24 時間) 暴露後の細胞生存率が測定された。

表 10 各種ヒト由来細胞に対する細胞毒性 (IC<sub>50</sub>値)

細胞(由来)		本薬		CHG
神旭 (田米)	濃度 (%)	濃度(μmol/L)	濃度 (%)	濃度(μmol/L)
HCM 細胞(心臓)	0.00037	6.4	0.0015	16
A549 細胞(肺)	0.00071	12	0.00051	5.7
IMR-90 細胞(肺)	0.00043	7.5	0.0014	16
HepG2 細胞(肝臓)	0.0006	11	0.00061	6.8
HEK293 細胞(腎臓)	0.00034	6	0.00034	3.7
MKN45 細胞(胃)	0.00046	8.1	0.00061	6.8
PANC-1 細胞(膵臓)	0.00038	6.8	0.00064	7.1
Caco-2 細胞(大腸)	0.0013	22	0.0012	13
HT-29 細胞(大腸)	0.00041	7.3	0.00053	5.9
RMS-YM 細胞(横紋筋)	0.00044	7.8	0.00059	6.5

#### 2) in vivo 試験

#### 創傷皮膚の治癒への影響(4.2.1.2-6)

マウスの皮膚全層欠損モデルを用いて、創傷治癒に対する本薬の影響が検討された。本薬 2%液群及び生理食塩液群における欠損創面積率<sup>12)</sup> は、投与 14 日後においてそれぞれ 15.3 及び 30.6%であったが、その他の観察日<sup>13)</sup> の欠損創面積率に差は認められなかった。その他、治癒までの日数、一般状態及び体重に差は認められなかった。

#### (3) 安全性薬理試験(4.2.1.3-1~4.2.1.3-3)

オラネキシジン塩酸塩の中枢神経系、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 11 のとおりであった。

評価対象 試験系 投与経路 投与量 例数 特記所見 13.6mg/kg: 体温の高値、背部~腋窩部 中枢神経系 0.136、1.36、13.6mg/kg SD ラット 皮下 雄 6 の膨らみ、投与部位皮下組織の淡褐色 (FOB 法) 肥厚及び淡褐色水腫状肥厚 13.6mg/kg: 呼吸数、一回換気量、分時 呼吸系 SD ラット 皮下 0.136, 1.36, 13.6mg/kg 雄 6 換気量の高値、皮下組織の淡褐色肥厚 4.08mg/kg:心拍数、収縮期血圧、拡張 心血管系(テレメ ビーグル犬 静脈内 雄 4 0.0408, 0.408, 4.08mg/kg 期血圧及び平均血圧の低値 トリー試験)

表 11 安全性薬理試験の概要

#### <審査の概略>

## (1) 本薬の作用機序及び殺菌活性について

申請者は、本薬の作用機序及び殺菌活性について、以下のように説明している。

本薬のリポ多糖及びリポテイコ酸に対する結合能、膜構造に対する傷害作用及び  $E.\ coli$  細胞膜の膜透過性に対する作用並びに  $S.\ aureus$  細胞膜の膜電位に対する作用についての試験成績(「<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)から、本薬は細菌の膜に結合し、膜構造に対する傷害作用により、細胞質成分の不可逆的漏出を引き起こし、殺菌活性を示すと考える。また、高濃度( $160\mu g/mL$  以上)ではタンパク質変性作用を示し(「<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)、菌を凝集させることで140 死滅させると考える。

手術前の皮膚消毒の目的は、皮膚常在菌を減らすことである15)。主な皮膚常在菌は、グラム陽性球

<sup>12)</sup> 欠損創面積率は次の式により算出。欠損創面積率(%)=(各観察日の欠損創面積/投与前の欠損創面積)×100

<sup>13)</sup> 投与日、投与3、7、10、14、17、21、24及び28日後に観察された。

<sup>&</sup>lt;sup>14)</sup> Sakagami Y et al, *J Pharm Pharmacol*, 51: 201-206, 1999

<sup>&</sup>lt;sup>15)</sup> Sebben JE, J Am Acad Dermatol, 9: 759-765, 1983

菌(Staphylococcus 属及び Micrococcus 属)、グラム陽性桿菌(Corynebacterium 属、Propionibacterium 属及び Brevibacterium 属)及びグラム陰性桿菌(Acinetobacter 属)の 6 つの属であることが報告されている 16 。また、手術部位感染の原因菌としては、主に S. aureus(MRSA を含む)、コアグラーゼ陰性 Staphylococcus 属、Enterococcus 属(VRE を含む)、E. coli、P. aeruginosa 等が報告されている 7 。本薬 0.086%(868.8μg/mL)以下の濃度、3 分間処置により、これらの菌を含むグラム陽性菌(芽胞細菌を除く)及びグラム陰性菌に対して殺菌作用を示した(「<提出された資料の概略>(1)効力を裏付ける試験、2) in vitro 殺菌作用及び抗ウイルス作用」の項参照)。この濃度は本薬の臨床使用濃度である 1.5%(15,000μg/mL)より低値である。

以上より、手術部位感染の主な原因菌及び皮膚常在菌に対する本薬の殺菌作用は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

手術部位感染の主な原因菌及び皮膚常在菌とされる各種細菌に対する本薬の殺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」の項に記載する。

#### (2) 本薬に対する耐性について

機構は、細菌の消毒剤に対する耐性化について、最新の知見を説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

細菌の消毒剤に対する耐性化について、手指消毒に 4% CHG を 20 年以上使用している台湾の医療機関において、CHG の MIC が高値を示す MRSA の割合が、1990 年には 1.7%であったものが、1995~2005 年には 50%程度まで増加し、この CHG 抵抗性には薬剤排出タンパクの遺伝子 qacA/B の獲得が示唆されている報告がある17 。 ただし、同報告における 2005 年の MRSA に対する CHG の MIC 範囲は $1\sim16\mu g/mL$  であり、実使用される各消毒剤濃度18 において臨床効果に影響を与えるような消毒剤耐性菌が出現する可能性は極めて低いと考える。

機構は、本薬に対する細菌の耐性化について、以下のように考える。

類薬である CHG では、MRSA に対する MIC の上昇が認められていること、連続継代法による本薬の耐性発現の検討において、被験薬の溶解性の問題により、MIC の評価が適切になされたとは言い難いものの、P. aeruginosa 及び S. marcescens に対する本薬の MIC の上昇を示唆する成績が得られていることから(「<提出された資料の概略>(1) 効力を裏付ける試験、2) in vitro 殺菌作用及び抗ウイルス作用、⑥ 耐性プロファイル」の項参照)、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。

<sup>16</sup> Wilson M, Microbial inhabitants of humans, 65-76, 2005、宮地 良樹, 長沼 雅子, 化粧品・外用薬研究者のための皮膚科学, 40-44, 2005

Wang JT et al, J Antimicrob Chemother, 62: 514-517, 2008

<sup>18)</sup> CHG を手術部位 (手術野)の皮膚の消毒を目的として使用する場合、CHG として 0.1~0.5% (1,000~5,000μg/mL) 水溶液が用いられると説明されている。

## (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、イヌ、ウサギ及びミニブタに対し、本薬の <sup>14</sup>C 標識体及び非標識体又はオラネキシジン塩酸塩の非標識体を静脈内投与、皮下投与又は経皮投与したときのオラネキシジンの薬物動態が検討された。特に記載のない限り、オラネキシジン塩酸塩を用いた場合、用量はオラネキシジン含量に基づく本薬相当量で示している。生体試料中のオラネキシジン及び代謝物濃度の測定には紫外検出器付き高速液体クロマトグラフィー又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法<sup>19)</sup>、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション測定法又は連続放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー、全身切片中の放射能濃度の測定にはラジオルミノグラフィー法が用いられた。

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す。

### (1) 吸収

# 1) 単回投与試験(4.2.2.2-1~4.2.2.2-5)

ラット(雄 3 例/時点)に本薬 0.139、0.417 及び 1.39mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中オラネキシジン濃度が検討された。静脈内投与における初期濃度 ( $C_0$ ) は、それぞれ 43.5、157 及び 344ng/mL であり、投与開始から無限時間までの濃度一時間曲線下面積(以下、「 $AUC_{inf}$ 」)は、それぞれ 31.4、112 及び 286ng·h/mL であった。全身クリアランスは、それぞれ 2,900、2,487 及び 3,255mL/h/kg であり、分布容積は、それぞれ 8,746、7,296 及び 11,845mL/kg であった。いずれの投与量においても血清中濃度は二相性に減少し、投与  $5\sim30$  分後及び  $4\sim24$  時間後における消失半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は、それぞれ  $0.23\sim0.26$  及び  $4.4\sim5.7$  時間であった。

ラット(雌雄各 3 例/時点)及びイヌ(雄 3 例)に本薬の  $^{14}$ C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの血清中及び血液中放射能濃度が測定され、オラネキシジンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

	次 1 「 「												
動物種	例数	C <sub>max</sub> a)		$T_{max}$	$T_{max}$ (h)		inf b)	$t_{1/2}$ (h) c)					
	例数	血清	血液	血清	血液	血清	血液	血清	血液				
ラッ	. 1	雄3例/時点	33.8	44.1	4	1	716	894	20 (6-72h)	22 (24-72h)			
1 7 9	/ r	雌3例/時点	23.1	35.8	2	2	500	696	23 (6-72h)	21 (6-72h)			
イ	ヌ	雄3例	96.9	83.2	8	7	13,900	11,000	71.4 (96-168h)	71.0 (96-168h)			

表 12 本薬の ⁴℃ 標識体を単回皮下投与したときのオラネキシジンの薬物動態パラメータ

平均值、C<sub>max</sub>:最高濃度、T<sub>max</sub>:最高濃度到達時間

ラット(雌雄各 3 例/時点)にオラネキシジン塩酸塩 1,360mg/kg を単回皮下投与したときの血清中オラネキシジンの  $C_{max}$ 、投与開始から 72 時間までの AUC 及び  $T_{max}$  は、それぞれ 81.8ng/mL、3374ng・h/mL 及び 8 時間であった。

#### 2) 反復投与試験(4.2.2.2-7、4.2.3.2-7、4.2.3.5.2-3、4.2.3.7.4-1)

ラット(雌雄各 9 例)に本薬 0.0278、0.278 及び 2.78mg/kg/日又はオラネキシジン塩酸塩 0.0272、0.272 及び 2.72mg/kg/日を 4 週間反復皮下投与したときの、血清中オラネキシジン及び DM-210(代謝

a) 血清: ng eq./mL、血液: ng eq./g、b) 血清: ng eq.·h/mL、血液: ng eq.·h/g

c)消失相が多相性を示し、括弧内は、消失相として評価された投与後時間の範囲。

<sup>19)</sup> オラネキシジン及び代謝物の定量下限は以下のとおり。

<sup>&</sup>lt;ラット>オラネキシジン及び 3,4-Dichlorobenzoic acid(DCBA): 0.05ng/mL、DM-210 及び DM-212: 0.005ng/mL

<sup>&</sup>lt;ウサギ>オラネキシジン: 0.05ng/mL、DM-210 及び DM-212: 0.005ng/mL

<sup>&</sup>lt;ミニブタ>オラネキシジン、DM-210 及び DM-211: 0.05ng/mL

物)の  $C_{max}$  及び投与開始から 24 時間までの AUC(以下、 $\lceil AUC_{0.24} 
fl)$ )は、表 13 のとおりであった。 反復投与後の血清中オラネキシジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0.24}$  は雌よりも雄で高く、雄の  $AUC_{0.24}$  は、投与 1 日目よりも反復投与後で高い傾向が認められた。本薬投与時とオラネキシジン塩酸塩投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0.24}$  に差異は認められなかった。

表 13 本薬又はオラネキシジン塩酸塩を 4 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

		例数		オラネ	キシジン			DN	M-210	
投与	投与量		C <sub>max</sub> (n	g/mL)	AUC <sub>0-24</sub>	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)		ıg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	
1久子	$(mg/kg/\exists)$	沙丁亥人	投与	投与	投与	投与	投与	投与	投与	投与
			1 月 目	終了時	1 日目	終了時	1 日 目	終了時	1 日 目	終了時
	0.0278	雄 9	0.415	0.684	1.50	5.20	BML	BML	_	_
	0.0278	雌 9	0.462	0.462	2.31	1.54	BML	BML	_	_
<del>↓</del> 'd'	0.278	雄 9	9.65	8.30	48.3	75.5	BML	0.116	_	0.614
本薬		雌 9	4.92	5.09	35.6	44.4	0.086	0.155	0.130	0.269
	2.78	雄 9	41.1	44.2	425	628	0.287	0.536	3.32	9.35
		雌 9	34.7	35.7	355	407	0.486	1.25	6.01	13.6
	0.0272	雄 9	0.551	0.765	2.47	4.77	BML	BML	_	_
オラネキ	0.0272	雌 9	0.423	0.421	2.17	1.75	BML	BML	_	_
シジン塩	0.272	雄 9	9.92	8.67	47.0	72.7	BML	BML	_	_
を 整塩	0.272	雌 9	5.17	4.01	37.6	33.2	0.052	0.091	0.233	0.321
政塩	2.72	雄 9	49.2	40.5	465	517	0.322	0.571	3.14	6.79
	2.12	雌 9	30.8	32.4	370	356	0.508	0.859	6.30	11.8

平均值、BML:定量下限(0.1ng/mL)未満、一:未算出

イヌ(雌雄各 4 例)にオラネキシジン塩酸塩 0.0109、0.0544 及び  $0.272 mg/kg/日を 52 週間反復皮下 投与したときの、血清中オラネキシジンの <math>C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、表 14 のとおりであった。いずれの投 与量でも性差は認められなかった。0.272 mg/kg/日群の  $AUC_{0-24}$  は、投与 1 日目よりも反復投与後で高値であった。

表 14 オラネキシジン塩酸塩を 52 週間反復皮下投与したときの血清中オラネキシジンの薬物動能パラメータ

~	(1: ハットインンン 温改画と SE 20間次及次十次 T 2 C C C C SE C C T T T T T T T T T T T T T T T T T									
	投与量	例数	C <sub>max</sub> (n	g/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)					
	(mg/kg/日)	沙丁亥义	投与1日目	投与終了時	投与1日目	投与終了時				
Γ	0.0109	雄 4	$0.80 \pm 0.31$	$0.89 \pm 0.50$	$7.82 \pm 2.72$	$7.81 \pm 3.43$				
	0.0109	雌 4	$0.72 \pm 0.16$	$0.52 \pm 0.24$	$6.36 \pm 0.83$	$5.46 \pm 2.07$				
	0.0544	雄 4	$4.46 \pm 0.43$	$3.58 \pm 0.61$	$37.4 \pm 3.74$	$43.9 \pm 5.10$				
	0.0344	雌 4	$2.52 \pm 0.81$	2.98 ± 1.40	$25.0 \pm 6.56$	$38.3 \pm 13.0$				
	0.272	雄 4	$11.7 \pm 3.50$	$12.4 \pm 2.91$	$144 \pm 22.9$	$231 \pm 58.3$				
	0.272	雌 4	$7.24 \pm 1.23$	$11.5 \pm 2.75$	112 ± 21.9	$218 \pm 32.0$				

平均値 ± 標準偏差

ウサギ(雌 5 例)にオラネキシジン塩酸塩 1.36mg/kg/日を 13 日間反復皮下投与したときの投与 13 日目の血清中オラネキシジンの  $C_{max}$  及び投与開始から 48 時間までの AUC(以下、「 $AUC_{0-48}$ 」)は、それぞれ 25.4ng/mL 及び 589ng·h/mL であった。また、血清中代謝物(DM-210 及び DM-212)の  $C_{max}$ は、それぞれ 6.31 及び 4.06ng/mL であり、 $AUC_{0-48}$  はそれぞれ 231 及び 132ng·h/mL であった。

ウサギ(妊娠 6 日目、4 例)にオラネキシジン塩酸塩 0.0272、0.272 及び 1.36mg/kg/日を 13 日間反復皮下投与したときの投与 13 日目の血清中オラネキシジンの  $C_{max}$  は、それぞれ 0.350、5.30 及び 20.5ng/mL であり、 $AUC_{0.24}$  は、それぞれ 4.21、74.0 及び 338ng·h/mL であった。

#### 3) 単回経皮投与試験(4.2.2.2-8~4.2.2.2-10)

ラット(雄 3 例/時点)の背部の正常皮膚又は擦過皮膚に、本薬の <sup>14</sup>C 標識体又はオラネキシジン塩酸塩の <sup>14</sup>C 標識体の 0.695%液を単回経皮投与<sup>20)</sup> したときの、血清中の放射能及びオラネキシジンの

<sup>&</sup>lt;sup>20)</sup> それぞれの製剤 0.3mL を 2.5cm × 2.5cm のリント布にしみこませ、24 時間閉塞貼付された。

薬物動態パラメータが検討され、結果は表 15 のとおりであった。

表 15 本薬の <sup>14</sup>C 標識体又はオラネキシジン塩酸塩の <sup>14</sup>C 標識体を単回経皮投与したときの薬物動態パラメータ

			放射能		オラネキシジン			
	投与	C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	AUC a) (ng eq.·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	$C_{max}$ $(ng/mL)$	AUC a) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	
正常	本薬	4.4 (1h) 6.0 (6h)	73.7 131	24.4 (24-72h)	1.76	10.4 15.7	3.5 (24-72h)	
皮膚	オラネキシ ジン塩酸塩	33.3 (0.5h) 15.5 (8h)	263 363	22.4 (24-72h)	1.30	16.5 19.8	3.3 (24-72h)	
擦過	本薬	50.5	417 656	1.2 (0.5-2h) 18.5 (4-24h) 22.9 (24-72h)	11.9	142 192	1.5 (0.5-2h) 15.7 (4-24h) 13.2 (24-72h)	
皮膚	オラネキシ ジン塩酸塩	206	895 1,238	1.1 (0.5-2h) 10.1 (4-24h) 30.3 (24-72h)	22.6	123 147	1.3 (0.5-2h) 6.6 (4-24h) 15.4 (24-72h)	

平均值

a) 上段: AUC<sub>0-24</sub>、下段: AUC<sub>0-72</sub>

ラット(雄 4 例/時点)の背部の正常皮膚に本薬の  $^{14}$ C 標識体の 0.5、1、1.5 及び 2%液を単回経皮投与  $^{20)}$  したときの血清中の放射能及びオラネキシジンの薬物動態パラメータが検討された。血清中放射能の  $C_{max}$  は、それぞれ 5.02、7.26、9.88 及び 20.4ng eq./mL であった。投与開始から 168 時間までの AUC(以下、「AUC<sub>0-168</sub>」)は、それぞれ 54.2、110、193 及び 246ng eq.·h/mL であった。血清中オラネキシジンの  $C_{max}$  は、それぞれ 0.06、0.23、0.83 及び 1.23ng/mL であり、AUC<sub>0-168</sub> はそれぞれ 0.2、5.5、11.0 及び 24.1ng·h/mL であった。

## 4) in vitro 試験 (4.2.2.2-11)

Franz 型透過セルを用いて、本薬の  $^{14}$ C 標識体の 0.695%液をラット、ブタ及びヒト皮膚に適用したところ、24 時間後の累積透過率はそれぞれ 0.46、1.89 及び 0.33%であり、吸収率はそれぞれ 8.47、12.4 及び 4.60%であった。

#### (2) 分布

## 1) タンパク結合(4.2.2.3-2)

オラネキシジン塩酸塩の  $^{14}$ C 標識体  $(0.1\sim10\mu g/mL)^{21}$  の血清タンパク結合率は、いずれの濃度においても、ラット及びヒトの血清に対して 99%以上であった。

### 2) 組織分布(4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.2.3-1)

ラット(雌雄各 3 例/時点)に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの放射能の組織分布が検討された。雄ラットの組織中放射能は、ほとんどの組織で投与 6 又は 24 時間後に最高濃度を示し、全ての組織で投与 72 時間後においても残存していた。組織中放射能濃度は全ての測定時点 <sup>22)</sup> で投与部位が最も高く(6,827~56,282ng eq./g)、次いで副腎(1,911ng eq./g、投与 24 時間後)、甲状腺(873ng eq./g、投与 6 時間後)、腎臓(480ng eq./g、投与 6 時間後)、肺(442ng eq./g、投与 6 時間後)等で高値であった。血清中放射能濃度の最高値は、31.1ng eq./mL(投与 2 時間後)であった。また、投与 0.5~72 時間後の血球移行率は 41.1~63.7%であった。雌ラットの卵巣及び子宮においては、投与 2 時間後において、血清中放射能濃度(23.1ng eq./mL)と同程度以上の放射能濃度(それぞ

b) 消失相が多相性を示し、括弧内は、消失相として評価された投与後時間の範囲。

<sup>21)</sup> オラネキシジン塩酸塩無水物に換算した濃度

<sup>22)</sup> 投与 0.5、2、6、24 及び 72 時間後。

れ 68.6 及び 24.1ng eq./g) が認められた。

イヌ(雄 3 例)に本薬の  $^{14}$ C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与 168 時間後の放射能の組織分布が検討され、腎臓(1.590ng eq./g)、甲状腺(817ng eq./g)、膵臓(550ng eq./g)、脳下垂体(415ng eq./g)及び顎下腺(387ng eq./g)で高値であった。血清中放射能濃度は、31.2ng eq./mL であった。また、投与  $0.25\sim168$  時間後の血球移行率は  $22.9\sim45.2\%$  であった。

ラット(雄 3 例/時点)の背部の正常皮膚又は擦過皮膚に本薬の <sup>14</sup>C 標識体の 0.695%液を単回経皮投与 <sup>20)</sup> したときの放射能の組織分布が検討された。正常皮膚に経皮投与したときの組織中放射能は、ほとんどの組織で投与 6 又は 24 時間後に最高濃度を示し、全ての組織で投与 72 時間後においても残存していた。組織中放射能濃度は全ての測定時点 <sup>22)</sup>で投与部位が最も高く (17,990~34,933ng eq./g)、次いで副腎 (319ng eq./g<sup>23)</sup>、投与 24 時間後)、甲状腺(149ng eq./g、投与 6 時間後)、腎臓(78.7ng eq./g、投与 6 時間後)及び褐色脂肪(72.8ng eq./g、投与 6 時間後)で高値であった。擦過皮膚に経皮投与したときの放射能の組織分布は、正常皮膚に経皮投与したときと類似していたが、放射能濃度は正常皮膚に経皮投与したときよりも高値であった。

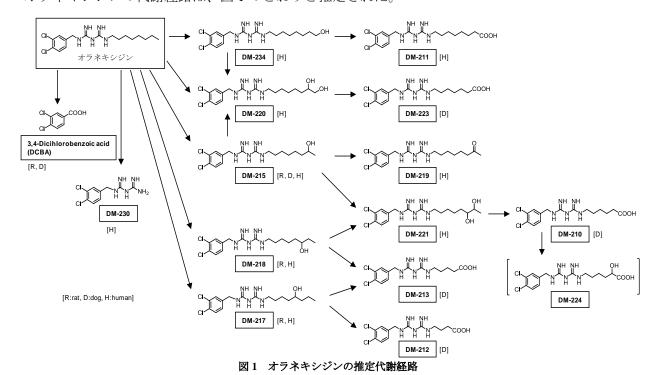
## 3) 胎盤通過性 (4.2.2.3-3)

ラット(妊娠 12 日目及び 18 日目、各 1 例/時点)に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの母動物及び胎児の放射能の組織分布が検討された。母動物の卵巣及び胎盤には血液よりも高い放射能濃度を認めたが、胎児及び羊水には放射能は認められなかった。

## (3) 代謝

#### 1) 推定代謝経路

オラネキシジンの代謝について、「2) *in vivo* 代謝」及び「3) *in vitro* 代謝」の項での検討結果より、オラネキシジンの代謝経路は、図1のとおりと推定された。



<sup>23) 2</sup>例の平均値。

#### 2) in vivo 代謝(4.2.2.2-4~4.2.2.2-6、4.2.2.2-10)

ラット(雌雄各 3 例/時点) にオラネキシジン塩酸塩(単回:1,360mg/kg、11 日間反復 2.72mg/kg/日) を皮下投与したときの血清中代謝物として、DM-210 及び DM-212 が検出された。

ラット(雄 4 例)の背部の正常皮膚に本薬の  $^{14}$ C 標識体の  $0.5\sim2\%$ 液を単回経皮投与  $^{20)}$  したときの 血清中代謝物として、3,4-Dichlorobenzoic acid(以下、「DCBA」)が検出された $^{24)}$ 。

イヌ(雄 3 例)に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの血清中、尿中及び糞中代 謝物が検討された。血清中には主に DCBA が認められ、その他、DM-213、DM-210、DM-212、DM-223 及び未知代謝物が検出された。尿中には DM-213、DCBA、DM-210、DM-212 及び DM-223 が検出さ れ、糞中には DM-213、DM-210、DM-223、DM-215 及び未知代謝物が検出された。

#### 3) in vitro 代謝 (4.2.2.4-1~4.2.2.4-3)

ラット及びヒトの肝 S9 画分を用いてオラネキシジンの *in vitro* 代謝が検討された。ラット肝 S9 画分では、DM-215、DM-217 及び DM-218 が同定され、水酸化代謝物が酸化されたカルボニル基を有する代謝物が推定された。ヒト肝 S9 画分では DM-215、DM-217 及び DM-218 及び DM-211 が同定された。

ヒトシトクロム P450(以下、「CYP」)発現系ミクロソームを用いてオラネキシジンの代謝に関与する CYP 分子種が検討された結果、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP4F12 の関与が示唆された。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種の特異的阻害薬を用いてオラネキシジンの代謝に関与する CYP 分子種が検討された結果、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A/4F(CYP4F12)の関与が示唆された。

## (4) 排泄

### 1) 尿糞中排泄及び胆汁中排泄(4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

ラット(雌雄各 3 例)及びイヌ(雄 3 例)に本薬の  $^{14}$ C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、雄ラットでそれぞれ 11.2 及び 74.0%、雌ラットでそれぞれ 13.4 及び 65.2%、イヌでそれぞれ 49.9 及び 32.0%であった。胆管カニューレが挿入されたラット(雄 3 例)に本薬の  $^{14}$ C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの尿中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 13.1 及び 43.0%であった。

ラット(雄各 5 例)の背部の正常皮膚又は擦過皮膚に本薬の <sup>14</sup>C 標識体の 0.695%液を単回経皮投与 <sup>20)</sup> したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、正常皮膚経皮投与時ではそれぞれ 0.6 及び 2.1%、擦過皮膚経皮投与時ではそれぞれ 3.0 及び 11.8%であった。

### 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-3)

ラット (雌 3 例) に本薬の  $^{14}$ C 標識体 1.39mg/kg を単回皮下投与したときの乳汁中の放射能濃度は、投与 24 時間後で最も高く(41ng eq./mL)、母動物の血清中放射能濃度(18ng eq./mL)よりも高かった。

 $<sup>^{24}</sup>$  DM-210、DM-211、DM-212、DM-213、DM-223、DM-224 及び DM240 については、測定前後に実施した QC 試料の測定の結果、基準 (真度  $\pm$  15%以内) 外のものが認められており、測定系に問題があると判断されたことから、これらの代謝物濃度については、データは得られていない。

### (5) 薬物動態学的相互作用:酵素阻害及び酵素誘導作用(4.2.2.6-1、4.2.2.6-2)

CYP 分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4)に対するオラネキシジン塩酸塩の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。オラネキシジン塩酸塩は CYP2D6 及び 2B6 に対して阻害作用を示した(IC $_{50}$  は、それぞれ 2.71 及び 9.72 $\mu$ mol/L)が、検討した他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった(IC $_{50}$  10 $\mu$ mol/L 超)。また、CYP2B6 に関しては、30 分のインキュベーションにより、IC $_{50}$  は 4.57 $\mu$ mol/L となり、時間依存的な阻害を示した。また、CYP2B6、2D6 及び 3A4 については、阻害定数(以下、「Ki」)及び阻害様式が検討され、Ki はそれぞれ 7.13、1.67 及び 6.86 $\mu$ mol/L であり、CYP2D6 及び CYP3A4 に対しては競合阻害、CYP2B6 に対しては混合阻害を示した。いずれの CYP 分子種に対しても阻害作用が認められた濃度は、第 $\mu$  相試験において認められた血清中オラネキシジン濃度の最高値 1.54 $\mu$  (0.0041 $\mu$  mol/L)(「4. 臨床に関する資料、( $\mu$  1) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>(4)第 $\mu$  相試験」の項参照)よりも高値であり、臨床使用において、本薬が CYP 分子種の基質薬との直接的な薬物相互作用を起こす可能性は低いと申請者は説明している。

#### (6) その他

## 1) 手術様式による血清中オラネキシジン濃度への影響 (4.2.2.7-1)

ミニブタ(雌 6 例及び雄 4 例/群)の腹部皮膚(約  $15\text{cm} \times 25\text{cm}$ )に本薬 1.5%液を塗布し乾燥させた後、異なる術式(腹腔鏡下手術又は開腹手術)で手術したときの血清中オラネキシジン濃度が検討された。手術施行後(投与  $0.5\sim24$  時間後)の血清中オラネキシジン濃度は、腹腔鏡下手術時で  $0.01\sim0.07\text{ng/mL}$  及び開腹手術時で  $0.03\sim0.2\text{ng/mL}$  であり、術式による差異はないと考えられると申請者は説明している。

### 2) 切開創の長さによる血清中オラネキシジン濃度への影響 (4.2.2.7-2)

ラット(雄各 6 例)の腹部に本薬 1.5%液を塗布し乾燥させた後、開腹手術施行時の切開創の長さ (0,1,3 及び 5cm)が血清中オラネキシジン濃度に与える影響が検討された。手術施行後(投与 0.5 ~3 時間後)の切開創の長さ別の血清中オラネキシジン濃度は、それぞれ 1.4~2.6、1.6~3.8、1.5~3.4 及び 1.8~7.3ng/mL であり、切開創の長さにより差異はないと考えられると申請者は説明している。

## <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、特段の問題はないと判断した。

## (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、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(皮膚光毒性試験、不純物の毒性試験、代謝物の毒性試験等)が提出された。一部の試験(局所刺激性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験等)を除きオラネキシジン塩酸塩が被験物質として使用されたが、グルコン酸塩である本薬 6.95%液を使用したラット 4 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.7.4-1)の成績からグルコン酸塩と塩酸塩の毒性及び薬物動態プロファイルは同様であり、塩酸塩を用いた毒性試験成績によりグルコン酸塩である本薬の毒性評価は可能であると申請者

は説明している。

なお、特に記載のない限り、オラネキシジン塩酸塩を用いた場合、用量はオラネキシジン含量に基づく本薬相当量で示し、各薬物動態パラメータは遊離塩基量として示している。また、特に記載のない限り、溶媒には 5% D-マンニトール水溶液が用いられた。

#### (1) 単回投与毒性試験(4.2.3.1-1~4.2.3.1-4)

SD ラット(各群雌雄 5 例<sup>25)</sup> )にオラネキシジン塩酸塩 1,360mg/kg が単回皮下投与<sup>26)</sup> 又はオラネキシジン塩酸塩 170、340、680、1,360 及び 2,720mg/kg が単回経口投与 <sup>26)</sup> された。皮下投与では死亡例は認められず、流涎<sup>27)</sup> 、投与部位の腫脹、投与翌日から摂餌量の減少、体重減少又は体重増加抑制、投与部位の硬結、出血、瘻孔形成等が認められた。経口投与では、680mg/kg 以上の群で死亡例(680mg/kg 群:雌 1/5 例、1,360mg/kg 群:雄 3/5 例、雌 1/5 例、2,720mg/kg 群:雄 1/5 例、雌 1/5 例)が認められた。これらの動物では流涎、軟便、異常呼吸音、自発運動の低下等が認められた。

雄性ビーグル犬(2 例)にオラネキシジン塩酸塩 1,360mg/kg が単回皮下投与  $^{26)}$  された。死亡例は認められず、振戦 $^{28)}$ 、投与部位の腫脹等が認められた。

以上より、本薬の概略の致死量はラットでは皮下投与で 1,360 mg/kg 超、経口投与で  $680 \sim 1,360 \text{mg/kg}$  (雄) 及び  $340 \sim 680 \text{mg/kg}$  (雌) 並びにイヌでは皮下投与で 1,360 mg/kg 超と判断された。

### (2) 反復投与毒性試験

ラット(4週間及び26週間)及びイヌ(4週間、13週間及び52週間)における反復皮下投与毒性試験が実施された。主な毒性所見として、ラット及びイヌともに投与局所への影響(壊死、線維化等)、脾臓における髄外造血、骨髄における顆粒球系/骨髄球系細胞の増生等が認められた。全身への影響については、投与局所への影響に関連した二次的変化であると申請者は説明している。全身への影響に対する無毒性量(ラット26週間:0.068mg/kg/日、イヌ52週間:0.0544mg/kg/日)の本薬未変化体の血清中暴露量(AUC<sub>0-24</sub>)は、臨床試験における血清中暴露量<sup>29)</sup>の11~23倍(ラット)及び11~13倍(イヌ)であった。

### 1) ラット4週間反復皮下投与毒性及び4週間回復性試験(4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

SD ラット(各群雌雄 10 例)にオラネキシジン塩酸塩 0(生理食塩液又は溶媒)、0.0272、0.272 及び 2.72mg/kg/日が 4 週間皮下投与された(4 週間休薬による回復性の評価を含む)。0.272mg/kg/日以上の群では脾臓の髄外造血<sup>30)</sup>、投与部位の凝固壊死及び肉芽組織形成、2.72mg/kg/日群では摂餌量及び体重増加抑制、赤血球系パラメータ(赤血球、ヘモグロビン量等)の減少、網状赤血球の増加、好

<sup>&</sup>lt;sup>25)</sup> 経口投与における 170 及び 340mg/kg 群は各群雌 5 例のみに投与された。

<sup>&</sup>lt;sup>26)</sup> 溶媒として 5% D-マンニトール及び 1% ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合水溶液が使用された。

<sup>&</sup>lt;sup>27)</sup> 流涎の発現時間(投与 42 分~2 時間後)とオラネキシジン塩酸塩投与時の血清中薬物動態パラメータ(T<sub>max</sub>: 8 時間)との関係を踏まえると、中枢神経系への影響を介して発現した可能性は低いと申請者は説明している。

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> 本薬はイヌにおいて脳への分布が認められているため (「(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、2) 組織分布」の項参照)、中枢神経への影響を介して発現した可能性は否定できないが、振戦が認められた用量における推定血清中暴露量 (C<sub>max</sub>: 雄 35,750ng/mL) は第Ⅲ相試験 (131-301 試験) における血清中暴露量 (C<sub>max</sub>: 0.28ng/mL) の 100,000 倍以上であることから、臨床使用時に振戦が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

<sup>&</sup>lt;sup>29)</sup> 第Ⅲ相試験(131-301 試験)における平均血清中暴露量(投与開始から 168 時間までの AUC: 3.323ng·h/mL)との比較

<sup>&</sup>lt;sup>30)</sup> 0.272mg/kg 群で認められた脾臓の髄外造血は極軽度で 1/10 例のみに認められた投与部位の炎症に伴う変化であることから、全身毒性 とされなかった。

中球を主体とした白血球数の増加、血小板数の増加、血清中総タンパク及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加<sup>31)</sup>、血清中脂質(コレステロール及びリン脂質)、グルコース及びカルシウムの減少、脾臓及び副腎重量の増加、脾臓、副腎及び腋下/下顎リンパ節の腫大、骨髄の退色、投与部位における肉眼所見(皮下硬結又は白色巣、痂皮、脱毛等)、骨髄における顆粒球系細胞増生、胸腺における壊死細胞の増加、腋窩リンパ節の非特異的リンパ節炎、副腎の皮質束状帯肥大並びに投与部位の石灰沈着が認められた。これらの所見は4週間休薬後に回復性が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して0.272mg/kg/日、局所に対して0.0272mg/kg/日と判断された。

## 2) ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

SD ラット(対照群:雌雄 10 例、本薬群:各群雌雄 18 例)にオラネキシジン塩酸塩 0(溶媒)、0.0136、0.068 及び 0.68mg/kg/目が 26 週間皮下投与された。0.068mg/kg/目以上の群では投与部位の硬結及び線維化、0.68mg/kg/日群では投与部位の肉眼所見(腫脹、硬結、痂皮、脱毛等)、赤血球系パラメータ(赤血球、ヘモグロビン量等)の減少、網状赤血球の増加、好中球を主体とした白血球数の増加、血小板数の増加、血清中アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)の増加³2)、血清中タンパクの変動[α 及びβ-グロブリンの増加、アルブミン/グロブリン比(以下、「A/G 比」)の低下等]、血清中脂質(コレステロール、リン脂質及びトリグリセリド)の低下、脾臓、副腎及び肝臓重量の増加、胸腺重量の低下、投与部位の凝固壊死及び肉芽組織形成、脾臓の髄外造血、腋窩リンパ節の非特異的リンパ節炎、骨髄における骨髄球性細胞増生、並びに肝臓における小葉周辺性肝細胞脂肪滴沈着が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 0.068mg/kg/日、局所に対して 0.0136mg/kg/日と判断された。

#### 3) イヌ 4 週間反復皮下投与毒性及び 4 週間回復性試験(4.2.3.2-5)

ビーグル犬(対照群:雌雄 4 例、本薬群:各群雌雄 3 例33))にオラネキシジン塩酸塩 0(生理食塩液又は溶媒)、0.0109、0.109 及び 1.09mg/kg/日が 4 週間皮下投与された(4 週間休薬による回復性評価を含む)。0.109mg/kg/日以上の群では投与部位の壊死、炎症性細胞浸潤、ヘモジデリン沈着及び下顎リンパ節におけるリンパ節炎、1.09mg/kg/日群では摂餌量の減少、体重増加抑制、投与部位の肉眼所見(腫脹、硬結、骨格筋との癒着等)、尿浸透圧の低下、好中球を主体とした白血球数の増加、血小板数の増加、血清中タンパクの変動(α2,3-グロブリンの増加、A/G 比の低下等)、血清中グルコースの減少、血清中乳酸脱水素酵素の増加、副腎及び肝臓重量の増加、胸腺重量の減少、胸腺の縮小、骨髄における顆粒系細胞増生、脾臓における髄外造血、胸腺における皮質萎縮、並びに投与部位における線維化が認められた。これらの所見は 4 週間休薬後に回復性が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 0.109mg/kg/日、局所に対して 0.0109mg/kg/日と判断された。

22

<sup>31)</sup> 血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加について、投与部位では皮下組織から皮下筋層又は骨格筋に及ぶ凝固壊死、炎症性細胞浸潤を伴う肉芽組織の形成が認められること、血清中クレアチンキナーゼの増加傾向が認められること及び肝臓における病理組織学的変化は認められていないことから、皮下筋層及び骨格筋の組織傷害に起因する変化であり、肝障害を示唆する所見ではないと申請者は説明している。

<sup>32)</sup> 血清中 ALP の増加は雄で認められている一方、肝臓における小葉周辺性肝細胞脂肪滴沈着は雌で高頻度に認められていること、他の 肝障害マーカーに変動は認められないこと及び肝臓における退行性病変が認められないことから、血清中 ALP 増加の発現が肝障害と 関連する可能性は低いと申請者は説明している。

<sup>33)</sup> 高用量群のみ雌雄各5例が使用された。

### 4) イヌ 13 週間反復皮下投与毒性及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-6)

ビーグル犬 (対照群: 雌雄 5 例、本薬群: 各群雌雄 3 例) にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒)、0.0109、0.0544 及び 0.272mg/kg/日が 13 週間皮下投与された (4 週間休薬後の回復性評価を含む)。0.0544mg/kg/日群では投与部位における皮下脂肪組織の硬結及び黄色巣形成、並びに線維芽細胞増生、0.272mg/kg/日群では体重減少又は体重増加抑制、投与部位の腫脹、好中球を主体とした白血球数の増加、胸腺重量の減少、血清中 ALP の増加、血清中タンパクの変動( $\alpha_{2,3}$ -グロブリン及び  $\beta$ -グロブリンの増加、A/G 比の低下等)、胸腺の萎縮、投与部位における皮下脂肪組織の膠様化、壊死、水腫等が認められた。これらの所見は 4 週間休薬後に回復性が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 0.0544mg/kg/日、局所に対して 0.0109mg/kg/日と判断された。

## 5) イヌ 52 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

ビーグル犬(各群雌雄 4 例) にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒)、0.0109、0.0544 及び 0.272mg/kg/日が 52 週間皮下投与された。0.272mg/kg/日群では体重増加抑制、好中球を主体とした白血球数の増加、血清中タンパクの変動(A/G 比の低下等)、浅頸リンパ節におけるリンパ節炎、投与部位の皮下組織の黄色巣形成及び壊死、線維芽細胞の増生/線維化、炎症性細胞浸潤等が認められた。以上より、無毒性量は全身に対して 0.0544mg/kg/日、局所に対して 0.0544mg/kg/日と判断された。

#### (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)

細菌を用いた復帰突然変異試験(以下、「Ames 試験」)、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(以下、「CHL/IU 細胞」)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性であり、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

#### (4) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける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が実施された。雌雄動物の受胎能、初期胚発生への影響、胚・胎児発生、出生児の発達等への影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量(ラット: 2.72 mg/kg/H、ウサギ: 1.36 mg/kg/H)のオラネキシジン血清中暴露量 $^{34}$  ( $AUC_{0-48}$ ) は、臨床試験における血清中暴露量 $^{29}$  の約 170 倍(ラット)及び約 177 倍(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 25 例)にオラネキシジン塩酸塩 0(溶媒)、0.0272、0.272 及び 2.72mg/kg/日が雄に対して交配前 63 日から剖検前日まで、雌に対して交配前 14 日から妊娠 7 日まで皮下投与された。雄親動物では2.72mg/kg/日群で摂餌量減少、体重増加抑制及び脾臓の腫大、雌親動物では2.72mg/kg/日群で胎盤重量の増加、雌雄親動物の 2.72mg/kg/日群では投与部位における硬結、痂皮、脱毛及び皮下出血が認められた。生殖能及び初期胚発生への影響は認められなかった。胎盤重量の増加の程度は軽度で、初期胚発生への影響は認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見であると申請者

34) ラットについては妊娠動物における血清中暴露量は測定されなかったため、非妊娠動物を用いたラット 11 日間反復皮下投与試験 (4.2.2.2-6) における本薬未変化体血清中暴露量と比較された。 は説明している。以上より、無毒性量は雌親動物の一般状態(全身)及び雌雄親動物の生殖機能並びに初期胚発生に対して 2.72mg/kg/日、雄親動物の一般状態(全身)及び雌雄親動物の局所に対して 0.272mg/kg/日と判断された。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

#### ① ラットにおける試験(4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラット (各群 23~25 例) にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒)、0.0272、0.272 及び 2.72mg/kg/日が妊娠 7 日から 17 日まで皮下投与された。母動物では 2.72mg/kg/日群で投与部位における硬結、痂皮及び皮下出血が認められた。胚・胎児では 2.72mg/kg/日群で骨格変異 (第 14 肋骨の出現頻度増加)が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内であることから投与による影響ではないと申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性 (全身) 及び生殖能並びに胚・胎児に対して 2.72mg/kg/日 と判断された。

#### ② ウサギにおける試験(4.2.3.5.2-2)

妊娠 NZW ウサギ(各群 18~19 例)にオラネキシジン塩酸塩 0(溶媒)、0.0272、0.272 及び 1.36mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで皮下投与された。母動物では 1.36mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制及び投与部位の皮下出血が認められた。胚・胎児に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性(全身及び局所)に対して 0.272mg/kg/日、胚・胎児に対して 1.36mg/kg/日と判断された。

#### 3) ラットの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(4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット (各群 19~20 例) にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒)、0.0272、0.272 及び 2.72 mg/kg/日が妊娠 7 日から分娩後 21 日まで皮下投与された。母動物では 2.72 mg/kg/日群で脾臓腫大35)、投与部位の硬結、痂皮、脱毛、皮下出血及び点状出血が認められた。出生児  $(F_1)$  の発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性(全身)、出生児  $(F_1)$  の発達及び生殖能並びに胎児  $(F_2)$  に対して 2.72 mg/kg/日、母動物の投与局所に対して 0.272 mg/kg/日と判断された。

## (5) 局所刺激性試験

## 1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験(4.2.3.6-1、4.2.3.6-2)

Kbl: JW ウサギ(各群雄 6 例)に本薬又は本薬の強制劣化品<sup>36)</sup> 0.139、0.695 及び 6.95%液<sup>37)</sup> を背部 (正常皮膚/角質層損傷皮膚)に開放塗布し、塗布後 1、24、72 時間及び 7 日後に Draize 法による評価 が行われた。本薬及び本薬の強制劣化品 6.95%液では刺激性が認められた。正常皮膚と比較して角質 層損傷皮膚では刺激性の増大が認められた。

Kbl: JW ウサギ(各群雄 6 例)に本薬 0.139、0.278、0.417 及び 0.695%液、CHG 0.5%液並びにベンザルコニウム塩化物(以下、「BKC」)0.2%液を背部皮膚に24 時間閉塞塗布し、塗布後24、72 時間及び7 日後に Draize 法による評価が行われた。本薬 0.278%以上の濃度で濃度依存的に刺激性が認め

<sup>35) 1/20</sup> 例のみに認められ、当該動物では投与部位の硬結が認められていることから局所の影響であると申請者は説明している。

<sup>36)</sup> 本薬 6.95%液を 60℃で 2 週間保存した液。

<sup>37)</sup> 希釈及び溶媒対照として、注射用水が設定された。

られ、塗布後 24 時間における刺激性は BKC 0.2%液と本薬 0.417%液で同程度であった。投与 7 日後では本薬の皮膚刺激性に回復が認められた。なお、CHG で刺激性は認められなかった。

Kbl: JW ウサギ(各群雄 6 例)に本薬 0.695、1.39%液及び CHG 4%液を背部皮膚(正常皮膚/角質層損傷皮膚)に 24 時間閉塞塗布し、塗布後 24、48 及び 72 時間後に Draize 法による評価<sup>38)</sup>が行われ、本薬 1.39%液では「軽度の刺激性」、CHG 4%液では「刺激性なし」と判断された。本薬の刺激性に濃度依存性及び皮膚損傷の有無による違いは認められなかった。

## 2) ウサギにおける 14 日間累積皮膚刺激性試験 (4.2.3.6-3)

Kbl: JW ウサギ [各群雄 12 例、回復性観察群 (各群雄 6 例)を含む]に本薬 0.695、1.39%液 <sup>37)</sup>、CHG 0.5%液及び BKC 0.2%液を背部皮膚に 1 日 1 回 14 日間開放塗布し、毎塗布 24 時間後、最終塗布 7 日後及び 14 日後に Draize 法による評価が行われた。本薬 0.695%液では 8 日目の塗布以降、本薬 1.39%液では 3 日目の塗布以降に紅斑が認められた。本薬 1.39%液では塗布 13 及び 14 日目における 平均スコアが最も高く、最終塗布 7 日後及び 14 日後においても、ごく軽度な刺激性が認められたため累積皮膚刺激性を有すると考えられた。また、病理組織学的検査(最終塗布後 1 日)では、本薬 0.695%以上の濃度でごく軽度又は軽度の錯角化性過角化、表皮肥厚、本薬 1.39%液では細胞浸潤が認められた。最終塗布 14 日後には、いずれの所見にも回復性が認められた。なお、CHG 0.5%液では皮膚刺激性が認められず、BKC 0.2%液では強い刺激性が認められ、本薬 0.695 及び 1.39%液の刺激性は CHG 0.5%液より強く BKC 0.2%液より弱いと考えられた。

#### 3) ウサギにおける眼粘膜刺激性試験(4.2.3.6-1)

Kbl: JW ウサギ(各群雄3例)の下眼瞼のうに本薬0.139、0.695及び6.95%液を注入し、30秒間閉眼後、生理食塩液により洗浄(本薬0.139及び0.695%液群では非洗浄群各3例を設定)し、投与1、24、48及び72時間後並びに7及び14日後(14日は本薬6.95%液のみ)にDraize法による評価<sup>39)</sup>が実施された。本薬0.139%液の洗浄群で「殆ど刺激性なし」、非洗浄群で「軽微な刺激性」、本薬0.695%液の洗浄群及び非洗浄群で「軽微な刺激性」、本薬6.95%液では「中等度の刺激性」と判定された。本薬6.95%液では投与24時間後以降に角膜の混濁及び投与14日後に角膜周辺部の血管新生が認められた。以上より、本薬0.139、0.695及び6.95%液は眼粘膜刺激性を有し本薬6.95%液は強い刺激性を有すると考えられた。

#### (6) その他の毒性試験

1) モルモットにおける抗原性試験(4.2.3.7.1-1~4.2.3.7.1-3)

Hartley モルモット(各群雄 10 例<sup>40)</sup>) にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒 <sup>37)</sup>)、0.139、1.39 及び 13.9mg/kg 又は陽性対照 [卵白アルブミン(以下、「OVA」)] 1mg/例をフロイント完全アジュバントとともに週 1 回、計 4 回皮下及び筋肉内投与することで感作処理を行った。最終感作 10、14 又は 15 日後に誘発処理<sup>41)</sup>を行い、能動全身性アナフィラキシー(以下、「ASA」) 反応を確認したところ、

<sup>&</sup>lt;sup>38)</sup> 塗布 24 時間後及び 72 時間後における評点から P.I.I (Primary skin irritation index) の算出による評価が行われた。

<sup>39) 6.95%</sup>群では投与7日後にも角膜の混濁が認められたことから、投与14日後の観察が行われた。また、投与72時間後以降の観察ではフルオレッセイン添加による角膜精査が実施された。なお、各投与液の最高評点を基に Kay and Calandra の判定基準 (Calandra JC et al, J Soc Cosm Chem, 13: 281-289, 1962) による刺激性の等級付けが行われた。

<sup>40)</sup> 各群 5 例が能動全身性アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験のための血清採取に使用された。

<sup>41)</sup> 溶解液及びオラネキシジン塩酸塩で感作した群に対してオラネキシジン塩酸塩 6.8mg/kg が、陽性対照群に対しては OVA 2mg/例が静脈内投与された。

陰性であった。感作群から得られた血清を用いて受身皮膚アナフィラキシー(以下、「PCA」)反応を確認したところ、3 及び 48 時間後の PCA 反応は陰性であった。以上より、オラネキシジン塩酸塩に抗原性はないと判断された。また、Hartley モルモット(各群雄 15 例)にオラネキシジン塩酸塩 0 (溶媒 37))、1.39 及び 13.9mg/kg 又はオラネキシジン塩酸塩と OVA との結合物(以下、「オラネキシジン塩酸塩-OVA 結合物」) 1mg/例をフロイント完全アジュバントとともに週 1 回、計 4 回皮下及び筋肉内投与することで感作処理を行い、最終感作 12、14、15 又は 16 日後に誘発処理<sup>42)</sup> することで ASA 反応を確認したところ、オラネキシジン塩酸塩で感作した群は陰性であった。感作群から得られた血清を用いて PCA 反応を確認したところ、オラネキシジン塩酸塩・OVA 結合物感作群の血清の受身感作動物では、オラネキシジン塩酸塩 6.8mg/kg による誘発処理で 48 時間後に弱い陽性反応が 2/5 例に認められた。以上より、オラネキシジン塩酸塩には弱い誘発原性があると判断された。さらに、オラネキシジン塩酸塩と類薬であるクロルヘキシジンの免疫学的交差性について、被験血清として抗オラネキシジン塩酸塩とひA 結合物血清及び抗 DM-216-OVA 結合物<sup>43)</sup> 血清を、誘発抗原としてオラネキシジン塩酸塩とモルモット血清アルブミンの結合物及び DM-216 とモルモット血清アルブミンの結合物を使用し PCA 反応を用いて確認したところ、両者に交差反応が認められた。

### 2) 皮膚光毒性試験(4.2.3.7.2-1)

Hartley モルモット (本薬群:雄10例、陽性対照群:雄5例)の背部皮膚に本薬0.695、1.39、6.95% 液及び陽性対照 8-Methoxypsoralen を開放塗布し、UV 照射 $^{44}$ の有無による影響を評価する試験 $^{45}$ が 実施された。本薬1.39%以上の濃度では濃度依存的に皮膚反応の増強が認められたが、UV 照射の有無による差は認められず、本薬6.95%液は皮膚光毒性を有さないと判断された。

#### 3) 皮膚感作性試験(4.2.3.7.3-1)

Hartley モルモット (対照群:雄10例、本薬群:雄10例、陽性対照群:雄5例)の背部皮膚に本薬6.95%液を皮内(一次感作)及び経皮(二次感作)投与による誘導処置後、感作開始21日後に本薬0.695、1.39及び6.95%液を24時間閉塞塗布貼付することで惹起誘発を行い、惹起貼付除去24及び48時間後にDraize 法による皮膚反応の評価を行う試験46)が実施された。本薬群で皮膚反応は認められず、本薬6.95%液に皮膚感作性はないと判断された。

## 4) 皮膚光感作性試験(4.2.3.7.3-2、4.2.3.7.3-3)

Hartley モルモット (対照群:雄10例、本薬群:雄10例、陽性対照群:雄5例) の背部皮膚に本薬6.95%液による光感作誘導処置 (5日間)後、光感作開始21日後に本薬0.278及び0.695%液を投与、UV照射による光惹起を行い、UV照射終了24及び48時間後にDraize法による評価を行う試験47)が実施された。本薬光感作群の皮膚反応は対照群と比較して強いものの、UV照射の有無による明らかな差は認められなかったことから、皮膚感作性の惹起によるものと考えられた。一方、皮膚感作性試

<sup>45)</sup> Morikawa 法により実施され、UV 照射終了 24、48 及び 72 時間後に Draize 法により評価された。

<sup>42)</sup> オラネキシジン塩酸塩 6.8mg/kg 又はオラネキシジン塩酸塩とモルモット血清アルブミンとの結合物 2mg/例が静脈内投与された。

<sup>43)</sup> クロルヘキシジンのほぼ半分の分子構造にカルボキシル基を導入した DM-216 と OVA との結合物。

<sup>44)</sup> 照射群に対しては UVA が 10joules/cm<sup>2</sup> 照射された。

<sup>46)</sup> Maximization test 法により実施され、対照群では感作時に本薬 6.95%液の代わりに注射用水、陽性対照として 0.1% 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (オリーブ油に溶解) が設定された。

<sup>&</sup>lt;sup>47)</sup> Adjuvant and Strip 法が用いられた。なお、光感作時に対照として、本薬 6.95%液の代わりに注射用水、陽性対照として、2% 6-Methylcoumarin、光惹起時の陽性対照として、2% 6-Methylcoumarin が設定された。

験(4.2.3.7.3-1)では陰性であったことを踏まえると、本薬 6.95%液に皮膚光感作性はなく、弱い皮膚 感作性を有すると考えられた。さらに、アジュバントを用いない Harber 法による評価を行ったところ、 本薬感作群で皮膚反応は認められなかったことから、アジュバントを用いない使用においては皮膚感 作性が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

#### 5) 本薬及びオラネキシジン塩酸塩のラット 4 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.7.4-1)

SD ラット(各群雌雄 10 例)に本薬 0(溶媒)、0.0278、0.278 及び 2.78mg/kg/日又はオラネキシジン塩酸塩 0.0278、0.278 及び 2.78mg/kg/日が 4 週間皮下投与された。本薬 0.0278mg/kg/日以上の群では投与部位における壊死、炎症性細胞浸潤及び線維化、骨髄における細胞密度の増加並びに脾臓における髄外造血、2.78mg/kg/日群では摂餌量の減少、体重増加抑制、赤血球系パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット等)の低下、網状赤血球の増加、好中球を主体とした白血球数の増加、血小板数の増加、血清中タンパク(総タンパク及びアルブミン)、脂質(総コレステロール及びリン脂質)及びカルシウムの減少、血清中クレアチニン及びカリウムの増加、肝臓、脾臓及び副腎重量の増加、投与部位の肉眼所見(硬結、痂皮及び白色巣)、腋下リンパ節における組織球増殖症、副腎皮質束状帯肥大、胸腺におけるマクロファージ増殖、並びに肝細胞の空胞化及び好塩基化が認められ、同用量のオラネキシジン塩酸塩を投与した場合の毒性プロファイルと明らかな差異は認められなかった。なお、オラネキシジン及び代謝物 DM-210 の血清中暴露量についても本薬及びオラネキシジン塩酸塩投与時で同程度であった。

#### 6) 不純物の毒性試験(4.2.3.7.5-1~4.2.3.7.5-4)

本薬の 2%製剤において、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)での安全性確認の閾値(0.15%)を超えていた不純物 A\* の遺伝毒性を評価するため、細菌を用いる復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験が実施された。染色体異常試験では、24 時間及び48 時間処理時に染色体異常(数的異常)が認められたが、小核試験<sup>48)</sup> において小核誘発性は認められなかったことから、生体内における染色体異常誘発性はないと判断<sup>49)</sup> された。また、SD ラット(各群雌雄 5 例)に本薬 2%液の強制劣化品(不純物料を %含む)又は本薬 2%液の (不純物料を %含む)を単回皮下投与したところ、一般状態、剖検及び病理組織学的所見(投与部位の観察を含む)に差は認められなかった。

#### 7) 代謝物の毒性試験(4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2)

ヒトにおける主要代謝物 (DM-210 及び DM-212) について、遺伝毒性、一般毒性及び生殖発生毒性に関する評価が行われた。代謝物の遺伝毒性について、DM-210 及び DM-212 の Ames 試験が実施され陰性と判断された。また、ラットにオラネキシジン塩酸塩 1,360mg/kg<sup>50)</sup> を単回皮下投与又はウサギにオラネキシジン塩酸塩 1.36mg/kg/日<sup>51)</sup> を 13 日間反復皮下投与したときの血清中代謝物濃度を測定

|\*新薬承認情報提供時に置き換えた

 $<sup>^{48)}</sup>$  用量として 0 (溶媒: 0.5w/v%メチルセルロース)、125、250 及び 500mg/kg/目が設定された。

<sup>49) 500</sup>mg/kg 群における最終投与 1、2、4 及び 24 時間後の平均血漿中濃度は 50μg/mL 以上、T<sub>max</sub> (最終投与 4 時間) における血漿中暴露量 (C<sub>max</sub>) は 56.43μg/mL であり、骨髄に対して十分に暴露されていると申請者は説明している。

<sup>50)</sup> 単回投与皮下投与毒性試験及び小核試験の最高用量に相当する用量。

<sup>51)</sup> ウサギ胚・胎児毒性試験の最高用量に該当する用量。

する試験(4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-7)における各代謝物の血清中暴露量は、臨床試験における血清中暴 露量52)と比較して、DM-210 について 7.4 倍 (ラット) 及び 33 倍 (ウサギ) 、DM-212 について 1.1 倍 (ラット)及び17倍(ウサギ)であるため、代謝物の遺伝毒性、一般毒性及び生殖発生毒性に関する 評価は行われていると判断された。

#### <審査の概略>

#### 投与局所の影響について

機構は、反復皮下投与毒性試験では投与局所の影響(皮下における壊死、炎症、線維化等)が認めら れ、投与局所の無毒性量(ラット 26 週間:0.0136mg/kg/日、イヌ 52 週間:0.0544mg/kg/日)は本薬濃 度として0.0004w/v% (ラット)及び0.002w/v% (イヌ)であり、本剤濃度(1.5w/v%)を大きく下回っ ていることから、臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

反復皮下投与毒性試験で認められた投与部位(皮下組織)への影響について、既存の消毒剤(CHG、 BKC 等)の反復皮下投与に関する公表文献はないため、皮下組織に対する影響は比較できないが、本 剤の申請効能・効果は「手術部位(手術野)における皮膚の消毒」であり、皮膚に単回塗布することを 想定している。そのため、投与局所に影響が認められた非臨床試験の投与部位/投与方法(皮下/反復) は臨床での使用方法(皮膚/単回途布)と異なり、評価対象となる組織及び投与期間の点で、投与局所 への影響を直接比較することは困難であると考える。第Ⅲ相試験(131-301試験)では血清中にオラネ キシジン及び代謝物が認められたが、その要因は 1 カ所又は複数の皮膚切開及び切開部へのポートの 挿入、ポートからの器具の挿入及び臓器切除までの操作、体内又は体外での吻合に伴う操作、閉創時の 縫合等により、皮膚に付着した本薬が体内へ移行したものと考える。また、臨床試験で認められた本薬 投与との関連が否定できない有害事象は、皮膚に関する適用部位の所見(適用部位紅斑、適用部位そう 痒感及び適用部位皮膚炎)であり、いずれも非重篤で回復性が認められている。

以上、臨床適用方法は、毒性試験で投与局所の影響が認められた投与方法(反復皮下投与)とは異な ること、及び臨床試験における安全性情報を踏まえると、反復投与毒性試験で認められた皮下における 所見が臨床使用時に安全性上の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。

臨床使用時に本薬が皮下組織に触れた場合には、組織傷害が惹起される可能性は否定できない。ただ し、想定される臨床使用方法は、単回塗布であること、塗布後は開放乾燥させることを踏まえると、本 剤(1.5w/v%濃度)塗布時に本薬がヒトの皮下組織に接触する可能性は低いと考える。さらに、ウサギ 皮膚刺激性試験(4.2.3.6-2 及び4.2.3.6-3)では既存の消毒液と比較して刺激性に大きな違いは認められ ていないことも踏まえると、本薬の正常皮膚の皮下組織への影響が臨床使用時に大きな問題となる可 能性は低いと判断した。

なお、米国で第 I 相試験開始時に議論となった毒性試験成績(「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」の項参照)に関して、本邦における評価資料として提出されたラット4 週間反復皮下投与毒性及び4週間回復性試験(4.2.3.2-1及び4.2.3.2-2)並びにイヌ4週間反復皮下投与

<sup>&</sup>lt;sup>52)</sup> 本薬 1.5%液塗布時(131-301 試験)における DM-210 の血清中暴露量(投与開始から 168 時間までの AUC):18.6nmol·h/L 及び DM-212 の血清中暴露量(投与開始から 168 時間までの AUC): 22.8nmol·h/L との比較。

毒性及び 4 週間回復性試験(4.2.3.2-5)では、経皮投与時と比較して高い全身暴露が得られる条件下であったが、同様の所見は認められていないことから毒性学的意義は低いと考える53)。また、ラット及びイヌの反復皮下投与毒性試験で認められた全身への影響(脾臓における髄外造血、白血球数の増加、骨髄における顆粒球系/骨髄球系細胞の増生等)について、投与局所への影響に関連した二次的変化であるとする申請者の説明は理解でき、全身への影響に対する無毒性量(ラット 26 週間:0.068mg/kg/日、イヌ 52 週間:0.0544mg/kg/日)の本薬未変化体の血清中暴露量(AUC $_{0.24}$ )は、臨床試験における血清中暴露量 $^{54}$ 0 11~23 倍(ラット)及び 11~13 倍(イヌ)であることも踏まえ、毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

生物薬剤学試験成績は提出されていない。

ヒト血清中及び尿中のオラネキシジン及び代謝物 [DM-210、DM-211、DM-212、DM-213、DM-223、DM-224 及び 3,4-Dichlorobenzoic acid (以下、「DCBA」)] 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(血清中定量下限 オラネキシジン、DM-210、DM-211、DM-212、DM-213 及び DM-223:0.05ng/mL、DM-224:0.1ng/mL、DCBA:0.5ng/mL、尿中定量下限 オラネキシジン:0.05ng/mL、代謝物:0.5ng/mL)が用いられた。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 I / II 相試験 1 試験、第 III 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)薬物動態学的相互作用:酵素阻害及び酵素誘導作用」の項に記載した。

#### (1) 第 I 相単回投与試験(5.3.3.1-1:131-102 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>)

健康成人 [薬物動態評価例数 47 例(腹部 23 例及び鼠径部 24 例)] を対象に、オラネキシジングルコン酸塩(以下、「本薬」)の 0.278、0.695 及び 1.39%液 3mL を腹部又は鼠径部(130cm²)に単回投与<sup>55)</sup> したときのオラネキシジン及び代謝物の血清中及び尿中濃度が測定された。血清中及び尿中のオラネキシジン及び代謝物は、全ての被験者及び測定時点で定量下限未満であった。

### (2) 第 I 相単回投与試験(5.3.3.1-2:131-104 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>)

健康成人(薬物動態評価例数 39 例)を対象に、本薬 1.5%液を腹部左右 2 カ所 [計 260cm² (130cm²×2)]及び鼠径部左右 2 カ所 [計 60cm² (30cm²×2)]の計 4 カ所に単回塗布<sup>56)</sup>したときのオラネキシジン及び代謝物の血清中濃度が測定された。血清中オラネキシジン及び代謝物は、全ての被験者及び

<sup>53)</sup> 米国で追加実施された毒性試験 (ウサギ 4 週間反復経皮投与毒性試験及びミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験) においても肝毒性を含め、全身への影響は認められていない。

<sup>54)</sup> 第Ⅲ相試験 (131-301 試験) における平均血清中暴露量 (投与開始から 168 時間までの AUC: 3.323ng·h/mL) との比較。

<sup>55)</sup> 治験薬を広げるように繰り返し滴下し、72時間放置後除去された。

<sup>56) 1</sup>カ所あたり2分間塗布し、開放乾燥された。

### (3) 第 Ⅰ / Ⅱ 相単回投与試験(5.3.5.1-2:131-202 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>)

健康成人(薬物動態評価例数 27 例)を対象に、本薬 1、1.5 及び 2%液を腹部左右 2 カ所 [計 260cm² (130cm²×2)] 及び鼠径部左右 2 カ所 [計 60cm² (30cm²×2)] の計 4 カ所に単回塗布 56 したときのオラネキシジン及び代謝物の血清中濃度が測定された。1%群及び 1.5%群の各 1 例で、塗布 1 時間後に血清中オラネキシジンが認められた(0.276 及び 0.136ng/mL)が、それ以外の測定時点及び 2%群では全ての被験者で定量下限未満であった。また、血清中代謝物は、全ての被験者及び測定時点で定量下限未満であった。

## (4) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4:131-301 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月~

消化器疾患に対する腹腔鏡下手術施行予定者(薬物動態評価例数 52 例)を対象に本薬 1.5%液を手術部位の皮膚に塗布57)したときのオラネキシジン及び代謝物の血清中濃度が測定された。46 例にオラネキシジン又は代謝物が血清中に認められた。血清中オラネキシジンは 25 例に塗布  $0.5\sim3$  時間後から認められ、塗布 168 時間後には定量下限未満となった。これらの被験者における最高血清中濃度(以下、「 $C_{max}$ 」)の平均値(範囲)は 0.280( $0.053\sim1.54$ )ng/mL であり、投与開始から t 時間58)までの血清中濃度一時間曲線下面積( $AUC_{0-t}$ )の平均値(範囲)は 3.32( $0.583\sim23.2$ ) $ng\cdot h/mL$  であった。代謝物については、DM-210 が 36 例、DM-211 が 16 例、DM-212 が 41 例及び DM-213 が 10 例の血清中から認められた。血清中に代謝物が認められた被験者における血清中代謝物濃度の範囲は、DM-210 は  $0.051\sim0.787$ ng/mL、DM-211 は  $0.050\sim0.149$ ng/mL、DM-212 は  $0.050\sim1.05$ ng/mL、及び DM-213 は  $0.053\sim0.105$ ng/mL であった。DM-223、DM-224 及び DCBA は全ての被験者並びに測定時点で定量下限未満であった。

#### <審査の概略>

#### オラネキシジン及び代謝物の全身暴露について

機構は、健康成人を対象とした第 I 相試験 (131-102 試験及び 131-104 試験) 及び第 I / II 相試験 (131-202 試験) において、ほとんどの被験者で血清中のオラネキシジン及び代謝物は定量下限未満であったが、第 I / II 相試験 (131-202 試験) の 2/27 例で血清中にオラネキシジンが認められ、腹腔鏡下手術施行予定者を対象とした第 III 相試験 (131-301 試験) において、46/52 例でオラネキシジン又は代謝物が血清中に認められたこと、及び第 III 相試験の被験者間において、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度に大きな個体間変動が認められたことから、健康成人及び腹腔鏡下手術施行予定者において本薬の経皮吸収に個体間変動が生じた要因並びにオラネキシジン又は代謝物の血清中濃度が高い患者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第 I/Ⅱ 相試験(131-202 試験)の被験者について、血清中にオラネキシジンが認められた 2 例と認められなかった 25 例の被験者背景(年齢、身長、体重、合併疾患、本薬の使用量及び皮膚状態)を比較したところ、特段の差異は認められなかったことから、健康成人において本剤の経皮吸収に個体差が生

<sup>57)</sup> 開放乾燥後に手術施行された。

<sup>58)</sup> 血清中薬物濃度が認められた最後の測定時点の次の測定時点。ただし、最後に認められた時点が投与後 168 時間だった場合は、168 時間後。

じた要因は不明である。

第Ⅲ相試験(131-301 試験)において、多くの被験者で血清中にオラネキシジン又は代謝物が認められたことは、本薬 1.5%液塗布部位の切開及び手術操作により、皮膚に付着した本薬が体内へ移行したことが要因として考えられる。第Ⅲ相試験(131-301 試験)の被験者間においてオラネキシジン及び代謝物の血清中濃度に個体差が認められたことについては、本薬の使用量、本薬の塗布終了から手術開始までの時間、手術時間、術中出血量、術式分類(単孔式及び単孔式以外)等の違いが被験者間の体内への移行量に影響した可能性が考えられる。

腹腔鏡下手術施行予定者において、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度に大きな個体間変動が認められたものの、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度と有害事象の発現に関連は認められず、血清中オラネキシジン濃度が比較的高値(C<sub>max</sub> が 0.300ng/mL 以上)の被験者で認められた有害事象(適用部位紅斑 2 例、血圧低下 2 例、悪心、嘔吐及び紅斑各 1 例)について、いずれも本薬との因果関係は否定されていることから、オラネキシジン及び代謝物の全身暴露が、本薬の臨床使用時における安全性に影響を及ぼす可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験(131-301 試験)においては、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度と有害事象の発現に関連は認められず、血清中濃度が比較的高い被験者においても、本薬と関連する安全性上特段の問題となる事象は認められていない。しかしながら、現時点までに得られたデータは消化器疾患に対する腹腔鏡下手術施行予定者における少数例の検討のみであり、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度の個体差は、本剤の使用量、本剤の塗布終了から手術開始までの時間、手術時間、術中出血量、術式分類(単孔式及び単孔式以外)等の手術に伴う様々な要因が影響しているとの申請者の説明を踏まえると、他の手術部位及び術式で本剤を用いた際の血清中濃度は、腹腔鏡下手術施行予定者を対象とした臨床試験で認められた血清中濃度よりも高くなる可能性も考えられる。以上のことから、製造販売後においては、他の手術部位及び術式での本薬の安全性について、検討する必要があると考える。なお、本剤の安全性については、「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(2)安全性について」の項で記載する。

#### (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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 I / II 相試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 1 試験及び第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。評価資料として提出された臨床試験の概要は、表 16 のとおりである。

	文 10 mm/ 产品 文 (广川 具 77)									
相	試験番号	対象	用法・用量			目的				
I	131-102	健康成人男性	本薬 0.278%、0.695%、1.39%	腹部 1 カ所又は鼠径部 1 カ所、単回滴下	48	安全性 薬物動態				
I	131-104	健康成人男性	本薬 1.5% 基剤	腹部左右2カ所及び鼠径 部左右2カ所、単回塗布	59	薬物動態 安全性				
П	131-201	健康成人	本薬 0.278%、0.695%、1.39% 10% PVI 0.5% CHG 生理食塩液	腹部 1 カ所又は鼠径部 1 カ所、単回塗布	160	有効性 安全性				

表 16 臨床試験の概要(評価資料)

相	試験番号    対象		対象	用法・)	用法・用量		目的
	131-202	試験 1	健康成人男性	本薬 1%、1.5%、2% 生理食塩液 基剤	腹部左右2カ所及び鼠径部左右2カ所、単回塗布	63	安全性 薬物動態
Ι/Π		ex vivo 試験	健康成人男性	本薬 2% 10% PVI 0.5% CHG	腹部左側 1 力所、単回塗布	15	不活剤の不 活化効果
		試験 2	健康成人	本薬 1%、1.5%、2% 10% PVI 0.5% CHG 生理食塩液	腹部左右2カ所及び鼠径 部左右2カ所、単回塗布	216	有効性 安全性
III	131-301		腹腔鏡下手術 施行予定者	本薬 1.5% 10% PVI	手術部位、単回塗布	106	安全性 薬物動態
Ш	131-302		健康成人	本薬 1.5% 0.5% CHG 基剤	腹部左右2カ所及び鼠径部左右2カ所、単回塗布	594	有効性 安全性

PVI: ポビドンヨード液、CHG: クロルヘキシジングルコン酸塩

#### (1) 第 I 相試験

#### 1) 第 Ⅰ 相試験(5.3.3.1-1:131-102 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>)

健康成人男性(目標例数 48 例)を対象に、本薬を含有する薬液の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 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) 第 I 相単回投与試験」の項参照)。

用法・用量は、本薬 0.278、0.695 及び 1.39%液 3.0mL を腹部又は鼠径部 (130cm²) に広げるように繰り返し滴下し、72 時間放置後除去することと設定された。

治験薬が投与された 48 例 [本薬 0.278%液投与例:16 例 (腹部・鼠径部各 8 例)、0.695%液投与例:16 例 (腹部・鼠径部各 8 例)及び 1.39%液投与例:16 例 (腹部・鼠径部各 8 例)]全例が安全性解析対象集団であった。

治験薬投与 72 時間後までの有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬 0.278%液腹部投与例で 8/8 例、鼠径部投与例で 7/8 例、0.695%液腹部投与例で 8/8 例、鼠径部投与例で 8/8 例、1.39%液腹部投与例で 8/8 例、鼠径部投与例で 8/8 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は、表 17 のとおりであった。

表 17 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	本薬 0.278	%液投与例	本薬 0.695%液投与例		本薬 1.39%液投与例	
<b>尹</b> 豕石	腹部	鼠径部	腹部	鼠径部	腹部	鼠径部
例数	8	8	8	8	8	8
全体	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (25.0)
血中 LDH 減少	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)
血中カリウム増加	2 (25.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
体温低下	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
ヘマトクリット減少	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	0
ヘモグロビン減少	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)	0
総タンパク減少	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	3 (37.5)
好酸球百分率増加	1 (12.5)	0	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	0
適用部位紅斑	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
紅斑	5 (62.5)	2 (25.0)	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	0

例数 (%)

LDH:乳酸脱水素酵素

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 1.39%液腹部投与の結膜充血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

## 2) 第 Ⅰ 相試験(5.3.3.1-2:131-104 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>

健康成人男性(目標例数 60 例:本薬 1.5%群 40 例及び基剤群 20 例)を対象に、本薬 1.5%液の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 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>(2)第 I 相単回投与試験」の項参照)。

用法・用量は、本薬 1.5% 液又は基剤(プラセボ)を腹部左右 2 カ所 [計  $260 \text{cm}^2$  ( $130 \text{cm}^2 \times 2$ )]及び鼠径部左右 2 カ所 [計  $60 \text{cm}^2$  ( $30 \text{cm}^2 \times 2$ )] に 1 カ所あたり 2 分間単回塗布<sup>59)</sup>後、開放乾燥することと設定された。

治験薬が塗布された 59 例 (本薬 1.5%群 39 例及び基剤群 20 例) 全例が安全性解析対象集団であった。

治験薬塗布 72 時間後の有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本薬 1.5%群で 33.3% (13/39 例)、 基剤群で 20.0% (4/20 例) に発現した。いずれも総タンパク減少であり、治験薬との因果関係は否定 された。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) 第Ⅱ相試験

### 1) 第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1:131-201試験<■■■年■月~■■■年■月>)

健康成人 [目標例数 162 例:腹部 78 例(各群 13 例)及び鼠径部 84 例(各群 14 例)]を対象<sup>60)</sup>に、本薬を含有する薬液を単回塗布した際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、10%ポビドンヨード液(以下、「PVI」)及び 0.5%クロルヘキシジン液(以下、「CHG」)を対照とした無作為化非盲検<sup>61)</sup> 並行群間比較試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 [本薬 0.278、0.695 及び 1.39%液、10% PVI、0.5% CHG 又は生理食塩液(以下、「SAL」)] を、綿球を使用して被験部位(腹部又は鼠径部)に 2 分間塗布後、開放乾燥することと設定された。また、腹部又は鼠径部から治験薬塗布前、塗布 10 分後及び塗布 6 時間後に細菌検査用サンプルが採取され<sup>62)</sup>、細菌数が測定された<sup>63)</sup>。無作為化された 162 例のうち、治験薬が塗布された 160 例<sup>64)</sup> 全例が、安全性解析対象集団及び PPS(Per Protocol Set)であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である塗布前からの細菌数減少量及び SAL 群との群間差は表 18 のとおりであった。

腹部:被験部位 ≥ 2.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>、鼠径部:被験部位 ≥ 4.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>59)</sup> 治験薬塗布 72 時間後の観察・検査終了まで、被験箇所に塗布された治験薬は除去しないことと設定された。

<sup>60)</sup> スクリーニング細菌検査の細菌数が以下のいずれかの条件を満たす。

<sup>61)</sup> 治験薬の色調が異なるため、盲検性は担保できないが、細菌サンプル採取者及び細菌検査測定受託施設に対して、割付に関する情報は開示されなかった。

<sup>62)</sup> 被験箇所(腹部及び鼠径部の左右2カ所)はそれぞれ4区画(腹部は縦横2区画ずつ、鼠径部は体の中心部から外側に横4区画)に分けられ、腹部及び鼠径部の左側4区画がスクリーニング細菌検査に用いられた(腹部の上側で体の外側にある区画及び鼠径部の最も体の外側にある区画から採取され、他の3区画は予備とされた)。右側4区画は、塗布前細菌サンプル、塗布10分後細菌サンプル又は塗布6時間後細菌サンプルを採取する区画又は予備区画のいずれかと設定された。

<sup>63)</sup> 被験部位に塗布した治験薬は、塗布 6 時間後の細菌サンプル採取終了まで除去されなかった。

<sup>&</sup>lt;sup>64)</sup> 腹部:76例(本薬 0.278%群 14例、本薬 0.695%群 12例、本薬 1.39%群 13例、SAL 群 13例、I0% PVI 群 12例及び 0.5% CHG 群 12例)

鼠径部:84 例(本薬 0.278%群 13 例、本薬 0.695%群 14 例、本薬 1.39%群 15 例、SAL 群 13 例、10% PVI 群 14 例及び 0.5% CHG 群 15 例)

表 18 塗布前からの細菌数減少量及び各薬剤群と SAL 群との群間差

24, 10	出き こうごう	(1)/// ==//(     //(///	1 0 0112 41 0 1 41 114	<del>/</del>			
本薬 0.278%群	本薬 0.695%群	本薬 1.39%群	10% PVI 群	0.5% CHG 群	SAL 群		
【腹部】							
14	12	13	12	12	13		
$2.159 \pm 1.307$	$2.145 \pm 0.260$	$2.270 \pm 1.207$	$2.208 \pm 0.887$	$2.286 \pm 0.536$	$2.450 \pm 0.645$		
$0.981 \pm 1.731$	$0.749 \pm 1.636$	$0.685 \pm 1.226$	$0.688 \pm 1.466$	$0.866 \pm 1.526$	$2.258 \pm 1.025$		
$1.177 \pm 1.596$	$1.396 \pm 1.736$	$1.585 \pm 1.785$	$1.521 \pm 1.984$	$1.420 \pm 1.236$	$0.192 \pm 1.282$		
0.986	1.204	1.394	1.329	1.228			
[-0.168, 2.139]	[-0.051, 2.460]	[0.136, 2.652]	[-0.041, 2.700]	[0.185, 2.272]			
$1.484 \pm 1.928$	$1.104 \pm 1.569$	$0.654 \pm 0.668$	$0.649 \pm 1.295$	$1.113 \pm 0.539$	$2.084 \pm 1.158$		
$0.675 \pm 1.701$	$1.041 \pm 1.710$	$1.616 \pm 1.324$	$1.559 \pm 1.858$	$1.173 \pm 0.931$	$0.366 \pm 1.385$		
0.309	0.675	1.250	1.193	0.807			
[-0.926, 1.544]	[-0.608, 1.958]	[0.153, 2.347]	[-0.156, 2.542]	[-0.178, 1.793]			
13	14	15	14	15	13		
$4.920 \pm 1.666$	$5.114 \pm 0.656$	$5.451 \pm 0.695$	$5.384 \pm 1.023$	$5.025 \pm 1.279$	4.631 ± 1.121		
$2.613 \pm 0.942$	$0.961 \pm 0.958$	$0.647 \pm 0.782$	$0.504 \pm 0.723$	$0.747 \pm 0.632$	$3.842 \pm 1.267$		
$2.307 \pm 1.989$	$4.153 \pm 1.243$	$4.804 \pm 0.665$	$4.879 \pm 1.294$	$4.278 \pm 1.627$	$0.788 \pm 1.703$		
1.518	3.364	4.016	4.091	3.490			
[0.020, 3.017]	[2.189, 4.540]	[2.946, 5.086]	[2.898, 5.284]	[2.195, 4.785]			
$2.743 \pm 0.935$	$2.243 \pm 1.013$	2.202 ± 1.157	$0.926 \pm 1.438$	$1.571 \pm 0.692$	$3.744 \pm 1.417$		
$2.177 \pm 1.822$	$2.871 \pm 1.056$	$3.249 \pm 1.515$	$4.457 \pm 2.202$	$3.454 \pm 1.510$	$0.887 \pm 1.814$		
1.290	1.984	2.362	3.570	2.567			
[-0.182, 2.762]	[0.776, 3.191]	[1.069, 3.655]	[1.964, 5.177]	[1.276, 3.858]			
	14 2.159 ± 1.307 0.981 ± 1.731 1.177 ± 1.596 0.986 [-0.168, 2.139] 1.484 ± 1.928 0.675 ± 1.701 0.309 [-0.926, 1.544] 13 4.920 ± 1.666 2.613 ± 0.942 2.307 ± 1.989 1.518 [0.020, 3.017] 2.743 ± 0.935 2.177 ± 1.822 1.290	本薬 0.278%群   本薬 0.695%群     14	本薬 $0.278\%$ 群 本薬 $0.695\%$ 群 本薬 $1.39\%$ 群 14 12 13	本薬 $0.278\%$ 群 本薬 $0.695\%$ 群 本薬 $1.39\%$ 群 $10\%$ PVI 群	本薬 $0.278\%$ 群 本薬 $0.695\%$ 群 本薬 $1.39\%$ 群 $10\%$ PVI 群 $0.5\%$ CHG 群 $14$ 12 13 12 12 12 2.159 $\pm 1.307$ 2.145 $\pm 0.260$ 2.270 $\pm 1.207$ 2.208 $\pm 0.887$ 2.286 $\pm 0.536$ 0.981 $\pm 1.731$ 0.749 $\pm 1.636$ 0.685 $\pm 1.226$ 0.688 $\pm 1.466$ 0.866 $\pm 1.526$ 1.177 $\pm 1.596$ 1.396 $\pm 1.736$ 1.585 $\pm 1.785$ 1.521 $\pm 1.984$ 1.420 $\pm 1.236$ 0.986 1.204 1.394 1.329 1.228 [-0.168, 2.139] [-0.051, 2.460] [0.136, 2.652] [-0.041, 2.700] [0.185, 2.272] 1.484 $\pm 1.928$ 1.104 $\pm 1.569$ 0.654 $\pm 0.668$ 0.649 $\pm 1.295$ 1.113 $\pm 0.539$ 0.675 $\pm 1.701$ 1.041 $\pm 1.710$ 1.616 $\pm 1.324$ 1.559 $\pm 1.858$ 1.173 $\pm 0.931$ 0.309 0.675 1.250 1.193 0.807 [-0.926, 1.544] [-0.608, 1.958] [0.153, 2.347] [-0.156, 2.542] [-0.178, 1.793] 13 14 15 14 15 14 15 4.920 $\pm 1.666$ 5.114 $\pm 0.656$ 5.451 $\pm 0.695$ 5.384 $\pm 1.023$ 5.025 $\pm 1.279$ 2.613 $\pm 0.942$ 0.961 $\pm 0.958$ 0.647 $\pm 0.782$ 0.504 $\pm 0.723$ 0.747 $\pm 0.632$ 2.307 $\pm 1.989$ 4.153 $\pm 1.243$ 4.804 $\pm 0.665$ 4.879 $\pm 1.294$ 4.278 $\pm 1.627$ 1.518 3.364 4.016 4.091 3.490 [0.020, 3.017] [2.189, 4.540] [2.946, 5.086] [2.898, 5.284] [2.195, 4.785] 2.743 $\pm 0.935$ 2.243 $\pm 1.013$ 2.202 $\pm 1.157$ 0.926 $\pm 1.438$ 1.571 $\pm 0.692$ 2.177 $\pm 1.822$ 2.871 $\pm 1.056$ 3.249 $\pm 1.515$ 4.457 $\pm 2.202$ 3.454 $\pm 1.510$ 1.290 1.984 2.362 3.570 2.567		

平均値 ± 標準偏差 (Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>)

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬 1.39%群(腹部)で血中クレアチンホスホキナーゼ(以下、「CPK」)増加1例、本薬 0.695%群(鼠径部)で下痢1例、0.5% CHG 群(鼠径部)で発疹1例、SAL 群(腹部)で気道の炎症/体温上昇/リンパ球数減少/好中球数増加/白血球数増加1例に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)は、本薬 0.695%群(鼠径部)の下痢1例であった。

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) 第 I / II 試験 (5.3.5.1-2:131-202 試験 < ■■ 年 ■ 月 ~ ■■ 年 ■ 月 > )

健康成人 [目標例数 294 例: 試験 1 63 例 (本薬群各 9 例、生理食塩液群及び基剤群各 18 例)、ex vivo 試験 15 例 (各群 5 例) 及び試験 2 216 例 (各群 36 例)] を対象<sup>65)</sup> に、本薬を含有する薬液の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (試験 1)、本薬液を単回塗布し、正常皮膚の皮膚常在細菌数を指標として、細菌数減少量、用量反応及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (試験 2) が国内 3 施設で実施され、試験 2 を実施するにあたり、皮膚の細菌数測定用サンプル中の不活化剤の治験薬に対する不活化効果を検討することを目的とした無作為化非盲検試験 (ex vivo 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> (3) 第 I/II 相単回投与試験」の項参照)。

試験 1 の用法・用量は、本薬 1、1.5 及び 2%液、SAL 又は本薬 2%液の基剤を、腹部左右 2 カ所 [計 260cm² (130cm²×2)] 及び鼠径部左右 2 カ所 [計 60cm² (30cm²×2)] に 2 分間塗布することと設定された。

ex vivo 試験の用法・用量は、本薬 2%液、10% PVI 又は 0.5% CHG を、腹部左側 1 カ所 (49cm²) に

<sup>&</sup>lt;sup>65)</sup> 試験2では、スクリーニング細菌検査の細菌数が以下の二つの条件を満たさないものは除外することとされた。

<sup>・</sup>腹部の細菌数が 1 カ所以上で 2.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>以上

<sup>・</sup>鼠径部の細菌数が 1 カ所以上で 4.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>以上

2分間塗布と設定され、塗布 10及び 15分後の塗布部位における治験薬濃度が測定された。

試験2の用法・用量は、本薬1、1.5及び2%液、10% PVI、0.5% CHG又はSALを、腹部左右2カ 所「計 98cm²(49cm²×2)] 及び鼠径部左右 2 カ所「計 60cm²(30cm²×2)] に 2 分間途布することと 設定され、塗布前、塗布 10 分後及び 6 時間後に細菌測定用サンプルが採取された60。

無作為化された 294 例(試験 1:63 例、ex vivo 試験:15 例、試験 2:216 例)全例に治験薬が塗布 された。試験 1 の 63 例 (本薬群各 9 例、SAL 群 18 例、基剤群 18 例)、ex vivo 試験の 15 例 (各群 5 例) 及び試験 2 の 216 例(各群 36 例)全例が安全性解析対象集団であった。試験 2 の 216 例(各群 36 例)が FAS (Full Analysis Set) であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

試験 2 における主要評価項目である塗布前からの細菌数減少量、及び SAL 群との細菌数減少量の 差は表 19 のとおりであった。

表 19 試験 2 における塗布前からの細菌数減少量及び各薬剤群と SAL 群との群間差 (FAS)									
	本薬 1%群	本薬 1.5%群	本薬 2%群	10% PVI 群	0.5% CHG 群	SAL 群			
【腹部】									
被験箇所数	72	72	72	72	72	72			
塗布前	$2.880 \pm 0.546$	$2.643 \pm 0.551$	$2.793 \pm 0.548$	$2.714 \pm 0.595$	$2.708 \pm 0.467$ a)	$2.801 \pm 0.506$			
塗布 10 分後	$0.620 \pm 0.946$	$0.252 \pm 0.623$	$0.395 \pm 0.810$	$0.252 \pm 0.589$	$0.344 \pm 0.514$	1.562 .± 0.603			
減少量	$2.260 \pm 0.965$	$2.391 \pm 0.862$	$2.398 \pm 0.834$	$2.462 \pm 0.814$	$2.359 \pm 0.607$ a)	$1.239 \pm 0.657$			
群間差	1.021	1.152	1.159	1.222	1.119				
[95%信頼区間]	[0.748, 1.293]	[0.899, 1.404]	[0.911, 1.406]	[0.979, 1.466]	[0.910, 1.328]				
塗布 6 時間後	$1.766 \pm 0.896$	$1.971 \pm 1.187$	$2.050 \pm 0.894$	1.664 ±1.185	$1.896 \pm 0.958$	$2.203 \pm 0.861$			
減少量	$1.114 \pm 0.875$	$0.672 \pm 1.160$	$0.743 \pm 0.829$	$1.050 \pm 1.304$	$0.814 \pm 0.943$ a)	$0.598 \pm 0.828$			
群間差	0.515	0.073	0.145	0.451	0.215				
[95%信頼区間]	[0.235, 0.796]	[-0.259, 0.406]	[-0.128, 0.418]	[0.091, 0.812]	[-0.078, 0.509]				
【鼠径部】									
被験箇所数	72	72	72	72	72	72			
塗布前	5.361 ± 1.126	$5.221 \pm 1.215$ a)	$5.304 \pm 1.134$	5.168 ± 1.366 a)	$5.480 \pm 0.922$	$5.494 \pm 0.929$ a)			
塗布 10 分後	$3.053 \pm 1.467$	$2.689 \pm 1.752$	3.026 ± 1.519 a)	1.897 ± 1.440 b)	$2.800 \pm 1.264$	$4.609 \pm 0.902$			
減少量	$2.308 \pm 1.919$	2.557 ± 1.799 a)	2.284 ± 1.942 a)	$3.196 \pm 1.953$ c)	$2.680 \pm 1.635$	$0.876 \pm 1.247^{a)}$			
群間差	1.432	1.681	1.408	2.321	1.805				
[95%信頼区間]	[0.897, 1.967]	[1.167, 2.196]	[0.866, 1.950]	[1.770, 2.871]	[1.324, 2.285]				
塗布 6 時間後	$3.483 \pm 0.733$	$3.473 \pm 0.787$	$3.415 \pm 0.736$	$3.249 \pm 0.798$	$3.461 \pm 0.697$	$4.409 \pm 0.907$			
減少量	$1.878 \pm 1.385$	1.735 ± 1.333 a)	$1.890 \pm 1.315$	1.918 ± 1.534 a)	$2.019 \pm 1.138$	1.094 ± 1.242 a)			
群間差	0.783	0.640	0.795	0.824	0.925				
[95%信頼区間]	[0.348, 1.218]	[0.213, 1.068]	[0.372, 1.218]	[0.360, 1.287]	[0.531, 1.319]				

a) 被験箇所数:71、b) 被験箇所数:70、c) 被験箇所数:69

試験1及び試験2における有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、それぞれ表20及び表21の とおりであった。ex vivo 試験における有害事象は、本薬 2%群で 60.0% [3/5 例:血中 LDH 減少及び 血中 CPK 減少各 3 例、総タンパク減少 1 例 (重複含む)]、10% PVI 群で 20.0%「1/5 例:血中 LDH 減 少及び総タンパク減少各1例(重複含む)]、0.5% CHG 群で 60.0% [3/5 例:血中 CPK 減少3 例、血中 LDH 減少 2 例及び総タンパク減少 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否 定された。

平均値 ± 標準偏差 (Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>)

<sup>66)</sup> 被験箇所(腹部及び鼠径部の左右2カ所)は、それぞれ4区画(腹部は縦横2区画ずつ、鼠径部は体の中心部から外側に横4区画) に分けられ、腹部の上側で体の外側にある区画及び鼠径部の最も体の外側にある区画はスクリーニング細菌検査に用いられ、他の3区 画は、ベースライン細菌サンプル、塗布10分後細菌サンプル又は塗布6時間後細菌サンプルを採取する区画のいずれかと設定された。

表 20 試験 1 における有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬 1%群	本薬 1.5%群	本薬 2%群	SAL 群	基剤群
例数	9	9	9	18	18
全体	6 (66.7)	6 (66.7)	6 (66.7)	14 (77.8)	17 (94.4)
鼻出血	0	0	1 (11.1)	0	0
下痢	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)
接触性皮膚炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (5.6)
発疹	0	0	0	1 (5.6)	0
適用部位皮膚炎	0	0	1 (11.1)	0	0
適用部位紅斑	0	0	1 (11.1)	0	0
ALT 増加	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)
AST 増加	1 (11.1)	0	0	0	0
血中 LDH 減少	2 (22.2)	3 (33.3)	6 (66.7)	7 (38.9)	6 (33.3)
総タンパク減少	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (27.8)	8 (44.4)
総タンパク増加	0	1 (11.1)	0	0	0
血中 CPK 減少	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	5 (27.8)	8 (44.4)

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

表 21 試験 2 における有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬 1%群	本薬 1.5%群	本薬 2%群	SAL 群	10% PVI 群	0.5% CHG 群
例数	36	36	36	36	36	36
全体	20 (55.6)	17 (47.2)	11 (30.6)	22 (61.1)	19 (52.8)	19 (52.8)
頭痛	0	0	0	1 (2.8)	0	0
硬便	0	0	0	0	1 (2.8)	0
皮膚炎	0	0	1 (2.8)	0	0	0
ALT 減少	0	0	0	1 (2.8)	0	0
血中 LDH 減少	9 (25.0)	11 (30.6)	3 (8.3)	11 (30.6)	8 (22.2)	11 (30.6)
白血球百分率数異常	0	0	1 (2.8)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (2.8)	0
総タンパク減少	10 (27.8)	12 (33.3)	3 (8.3)	7 (19.4)	9 (25.0)	5 (13.9)
血中 CPK 減少	8 (22.2)	6 (16.7)	5 (13.9)	11 (30.6)	10 (27.8)	13 (36.1)
神経損傷	1 (2.8)	0	0	0	0	0

例数 (%)

試験1における副作用は、本薬2%群2例(適用部位紅斑及び適用部位皮膚炎各1例)に認められ、いずれも軽度であった。試験2における副作用は、本薬2%群で中等度の皮膚炎1例及び10% PVI群で尿中ブドウ糖陽性1例が認められた。

いずれの試験においても、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) 第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3:131-302 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月>)

健康成人 [目標例数 600 例:本薬 1.5%液(以下、「本剤」)群、0.5% CHG 群各 240 例及び基剤群 120 例]を対象 $^{67}$  に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ及び 0.5% CHG を対照とした無作為化単盲検 $^{68}$  並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、0.5% CHG 又は基剤を、腹部左右 2 カ所 [計  $98cm^2$  ( $49cm^2 \times 2$ )] 及び鼠径部左右 2 カ所 [計  $60cm^2$  ( $30cm^2 \times 2$ )] に 2 分間塗布後、開放乾燥することと設定された。また、塗布前、塗布 10 分後及び 6 時間後に細菌測定用サンプルが採取され、細菌数が測定された 60 。

無作為化された 600 例のうち、治験薬が塗布された 594 例(本剤群 237 例、0.5% CHG 群 237 例及

<sup>67)</sup> スクリーニング細菌検査で以下のいずれかに該当する被験者は除外された。

<sup>・</sup>腹部の2区画(左右)の細菌数がいずれも2.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>未満

<sup>・</sup>鼠径部の 2 区画 (左右) の細菌数がいずれも 4.0 Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>未満

<sup>&</sup>lt;sup>68)</sup> 薬剤割付責任者(担当者含む)、治験薬管理者及び治験薬塗布者(いずれも補助者含む)を除く他の治験関係者に対して、治験薬情報を開示しないことで盲検性が担保された。

び基剤群 120 例)が安全性解析対象集団、592 例(本剤群 237 例、0.5% CHG 群 236 例及び基剤群 119 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塗布 10 分後の細菌数について、本剤、0.5% CHG 又は基剤を腹部及び鼠径部に 塗布した際の塗布前、塗布後 10 分及び 6 時間後の細菌数は表 22 のとおりであり、治験薬塗布 10 分 後における腹部及び鼠径部の細菌数について、基剤群と本剤群の対比較において、統計学的に有意な 差が認められ(p<0.001、投与群、被験箇所及び被験区画を固定効果、被験者を変量効果とした混合効 果モデル)、基剤に対する本剤の優越性が検証された。また、腹部及び鼠径部における治験薬塗布 10 分後における細菌数について、0.5% CHG 群と本剤群との最小二乗平均の群間差「95%信頼区間」の下 限値(腹部:  $0.118 \, \text{Log}_{10} \text{CFU/cm}^2$ 、鼠径部:  $-0.159 \, \text{Log}_{10} \text{CFU/cm}^2$ ) は、それぞれ事前に設定された非 劣性マージン(腹部:-0.344、鼠径部:-0.482) <sup>69)</sup> を上回ったことから、0.5% CHG に対する本剤の 非劣性が検証された。

表 22 腹部及び鼠径部における各評価時点の細菌数 (FAS)

F	SCHENCO MAITHLE - 44.1 O.	1 h	
	本剤群	0.5% CHG 群	基剤群
【腹部】			
塗布前	$2.799 \pm 0.514 $ (474)	$2.748 \pm 0.543  (471)$	$2.748 \pm 0.576  (238)$
塗布 10 分後	$0.285 \pm 0.728  (474)$	$0.521 \pm 0.803  (471)$	$1.528 \pm 0.780  (238)$
塗布 6 時間後	$2.048 \pm 0.922  (474)$	$1.992 \pm 0.961  (471)$	$2.159 \pm 0.762  (238)$
塗布 10 分後における基剤群との 群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.243 [1.100, 1.386] p<0.001		
塗布 10 分後における 0.5% CHG との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.235 [0.118, 0.353]		
【鼠径部】			
塗布前	5.211 ± 1.128 (471)	$5.299 \pm 1.102 (472)$	$5.159 \pm 1.291  (236)$
塗布 10 分後	$2.811 \pm 1.450 \ (472)$	$2.826 \pm 1.360 \ (470)$	$4.504 \pm 0.993$ (237)
塗布 6 時間後	$3.326 \pm 0.784 $ (473)	$3.342 \pm 0.766  (470)$	$4.345 \pm 0.832  (238)$
塗布 10 分後における基剤群との 群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.706 [1.505, 1.907] p<0.001		
塗布 10 分後における 0.5% CHG との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.016 [-0.159, 0.191]		_

平均値 ± 標準偏差(Log10CFU/cm²) (被験箇所数)

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群 19.8%(47/237 例)、0.5% CHG 群 18.6%(44/237 例) 及び基剤群 12.5%(15/120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は 表 23 のとおりであった。

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	本剤群	0.5% CHG 群	基剤群
例数	237	237	120
全体	47 (19.8)	44 (18.6)	15 (12.5)
下痢	0	2 (0.8)	0
適用部位紅斑	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.8)
総タンパク減少	40 (16.9)	33 (13.9)	14 (11.7)

例数 (%)

副作用は、本剤群 1.3% (3/237 例)、0.5% CHG 群 0.8% (2/237 例)、基剤群 0.8% (1/120 例) に認め

a) 投与群、被験箇所及び被験区画を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

<sup>69)</sup> 第I/Ⅲ相試験(131-202試験)の結果から、以下のとおり非劣性マージンが設定された。

腹部: 0.5% CHG と SAL との平均値の差の 95%信頼区間下限値である  $1.033\log_{10}$  CFU/cm² [第 I/II 相試験(131-202 試験)の結果]を 0.5% CHG が本試験(非劣性試験)で持つと想定される有効性(M1)とし、少なくとも M1 の 2/3 が本剤で保持されれば、0.5% CHG に対する非劣性を示すことが可能と考えられ、(1-2/3)×1.033=0.344 が非劣性マージン (M2) と設定された。

鼠径部: 0.5% CHGと SALとの平均値の差の 95%信頼区間下限値である 1.447 log10 CFU/cm² [第Ⅰ/Ⅱ相試験(131-202 試験)の結果] を 0.5% CHG の想定される有効性(M1)とし、少なくとも M1 の 2/3 が本剤で保持されれば、0.5% CHG に対する非劣性を示すことが 可能と考えられ、(1-2/3)×1.447=0.482 が非劣性マージン (M2) と設定された。

られ、いずれも軽度の適用部位紅斑であり、転帰は回復であった。 また、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) 第Ⅲ相試験(5.3.5.1-4:131-301 試験<■■ 年 ■ 月~■■ 年 ■ 月~

消化器疾患に対する腹腔鏡下手術施行予定者<sup>70)</sup>(目標例数 110 例:本剤群 56 例及び 10% PVI 群 54 例)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、10% PVI を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 16 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>(4)第III相試験」の項参照)。

用法・用量は、本剤又は 10% PVI を手術開始時(直前) に手術部位(手術野)の皮膚に単回塗布後、 開放乾燥することと設定され<sup>71)</sup>、治験薬塗布から 7 術後病日まで観察・検査が実施された。

無作為化された 110 例のうち、治験薬が塗布された 106 例(本剤群 52 例及び 10% PVI 群 54 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、本剤群 69.2%(36/52 例)及び 10% PVI 群 70.4%(38/54 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は表 24 のとおりであった。

24 いずれかの群で 2 例以上	に認められた有害事績	象(安全性解析対象集因
事象名	本剤群	10% PVI 群
例数	52	54
全体	36 (69.2)	38 (70.4)
適用部位紅斑	14 (26.9)	11 (20.4)
血圧低下	5 (9.6)	5 (9.3)
紅斑	3 (5.8)	2 (3.7)
創合併症	3 (5.8)	0
血中 CPK 増加	2 (3.8)	4 (7.4)
悪心	2 (3.8)	3 (5.6)
血圧上昇	2 (3.8)	2 (3.7)
疼痛	2 (3.8)	2 (3.7)
低ナトリウム血症	2 (3.8)	0
譫妄	2 (3.8)	0
不眠症	2 (3.8)	1 (1.9)
便秘	2 (3.8)	0
嘔吐	2 (3.8)	1 (1.9)
適用部位血腫	1 (1.9)	7 (13.0)
水疱	1 (1.9)	2 (3.7)
イレウス	1 (1.9)	2 (3.7)
筋骨格痛	1 (1.9)	2 (3.7)
縫合断裂	0	3 (5.6)

表 24 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)

例数 (%)

副作用は、本剤群で 5.8% (3/52 例: 適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感各 1 例)、10% PVI 群で 7.4% (4/54 例: 適用部位紅斑 4 例) に認められた。

死亡例は認められなかった。評価期間<sup>72)</sup> 中の重篤な有害事象は、本剤群で2例(腹膜炎及び術後創感染各1例)、10% PVI 群で5例(縫合断裂3例、炎症及びイレウス各1例)に認められ、評価期間以降の重篤な有害事象は、本剤群2例(イレウス及び胃拡張各1例)、10% PVI 群3例(術後創感染、腹水及び腸閉塞各1例)であった。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復又は軽快であった。

<sup>10)</sup> 腹腔鏡下手術により胃切除術、結腸切除術又は直腸切除術(会陰操作を含まない手術)を施行予定の患者。

<sup>71)</sup> 治験薬塗布後、塗布部位を開放乾燥させ、ガウン又は覆布をかけ、手術終了後、切開創はフィルムドレッシング材で保護された。1 術 後病日又は2 術後病日の皮膚所見の観察時に必要に応じて交換し、3 術後病日以降は、ドレッシング材を使用しないこととされた。

<sup>&</sup>lt;sup>72)</sup> 同意取得から 7 又は 8 術後病日の観察・検査終了までとされた。

### <審査の概略>

#### (1) 有効性について

機構は、以下の検討を行い、手術部位(手術野)の正常皮膚の消毒における本剤の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 1) 本剤の有効性評価について

機構は、手術前の皮膚消毒の目的は皮膚の表面に存在する手術部位感染の主な原因菌や病原微生物を除去し、皮膚常在細菌叢の菌数を減らすことである<sup>73)</sup> ため、皮膚への塗布を行った際の皮膚細菌数の変化を評価することで、殺菌消毒剤の臨床的な有効性の評価は可能と考える。したがって、健康成人を対象に実施された臨床試験成績をもとに、日本人手術予定患者における手術部位の皮膚の消毒について、本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

なお、米国における手術部位(手術野)の皮膚消毒を目的とする殺菌消毒剤の臨床評価は、「Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Tentative Final Monograph for Health-Care Antiseptic Drug Products, 21 CFR Part 333」(以下、「TFM」)<sup>74)</sup> において、健康成人の皮膚常在菌の細菌数減少量が指標となると記載されている。

#### 2) 有効性について

機構は、国内で実施された第Ⅱ相試験(131-201 試験)、第 I/Ⅲ相試験(131-202 試験)、及び第Ⅲ相試験(131-302 試験)において、治験薬の塗布時間を 2 分間とし、細菌測定用サンプルの採取を塗布10 分後と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治験薬の塗布時間について、適切な殺菌消毒を行うためには、消毒剤を十分皮膚に接触させることが重要であると考え、塗布時間を 2 分間と設定した。国内の「手術医療の実践ガイドライン」  $^{75)}$  においても、「消毒薬が十分な効果を示すまでに  $2\sim3$  分間は時間をおくことが必要である」と記載されており、塗布時間を 2 分間に設定したことは適切と考える。

また、本薬の殺菌活性について *in vitro* で検討したところ、種々のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して処置時間 30 秒から 3 分で、0.5% CHG 及び 10% PVI と同様の殺菌効果を示した(「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」の項参照)ことから、殺菌消毒剤の効果発現には数分の時間を要すると考えたこと、第Ⅲ相試験(131-302試験)の計画時には、殺菌消毒剤の評価に関する国内ガイドラインが存在しなかったものの、米国において新規殺菌消毒剤の臨床評価に用いられている TFM<sup>74)</sup> では、細菌数を評価項目とした薬剤の有効性の評価時期が消毒剤の塗布 10 分後とされていたことから<sup>76)</sup>、細菌測定用サンプルの採取時期を

<sup>&</sup>lt;sup>73)</sup> Sebben JE, *J Am Acad Dermatol*, 9: 759-765, 1983

<sup>74)</sup> Federal Register. Topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use; tentative final monograph for health-care antiseptic drug products. June 17;59(116): 31402-31452, 1994

<sup>75)</sup> 針原康, *日本手術医学会誌*, 34 Suppl.: S58-S70, 2013

<sup>76)</sup> TFM では、「手術部位(手術野)の皮膚消毒」に関する OTC 局所ヘルスケア消毒薬製品の有効性評価基準において、薬剤適用の 10 分以内における皮膚常在細菌数のベースライン(塗布前)細菌数からの減少量を評価することとされている。

塗布10分後と設定した。

なお、第Ⅲ相試験(131-301 試験)における治験薬塗布終了から手術開始までの時間(平均値±標準偏差)は12.2±5.1分であったことから、消毒剤塗布10分後に、殺菌消毒剤の消毒効果を評価することは、評価時期として適切と考える。

申請者は、第Ⅲ相試験(131-302 試験)における本薬濃度の設定について、以下のように説明している。

第 I/II 相試験 (131-202 試験) の試験 2 において、本薬の各濃度群と SAL 群の塗布 10 分後における細菌数減少量及び本薬各濃度群と SAL 群の減少量の群間差は、表 25 のとおりであり、塗布 10 分後における細菌数減少量 (腹部及び鼠径部) について、各本薬群と SAL 群との群間差は、ほぼ同様であり、殺菌消毒剤は安全性に問題がなければ高濃度を採用して十分な殺菌消毒効果を担保することが適切と考え、中等度以上の副作用として本薬 2%群で皮膚炎 1 例が認められたことから、第Ⅲ相試験(131-302 試験) における本薬濃度として、1.5%を選択した。

表 25 塗布 10 分後における塗布前からの細菌数減少量及び本薬群と SAL 群との減少量の差 (FAS) (再掲)

	本薬 1%群	本薬 1.5%群	本薬 2%群	SAL 群
【腹部】				
被験箇所数	72	72	72	72
塗布前	$2.880 \pm 0.546$	$2.643 \pm 0.551$	$2.793 \pm 0.548$	$2.801 \pm 0.506$
塗布 10 分後	$0.620 \pm 0.946$	$0.252 \pm 0.623$	$0.395 \pm 0.810$	1.562 .± 0.603
減少量	$2.260 \pm 0.965$	$2.391 \pm 0.862$	$2.398 \pm 0.834$	$1.239 \pm 0.657$
群間差	1.021	1.152	1.159	
[95%信頼区間]	[0.748,1.293]	[0.899,1.404]	[0.911,1.406]	
【鼠径部】				
被験箇所数	72	72	72	72
塗布前	$5.361 \pm 1.126$	5.221 ± 1.215 a)	$5.304 \pm 1.134$	5.494 ± 0.929 a)
塗布 10 分後	$3.053 \pm 1.467$	$2.689 \pm 1.752$	$3.026 \pm 1.519$ a)	$4.609 \pm 0.902$
減少量	$2.308 \pm 1.919$	$2.557 \pm 1.799$ a)	2.284 ± 1.942 a)	$0.876 \pm 1.247$ a)
群間差	1.432	1.681	1.408	
[95%信頼区間]	[0.897,1.967]	[1.167,2.196]	[0.866,1.950]	

平均値 ± 標準偏差 (Log<sub>10</sub>CFU/cm<sup>2</sup>)

a) 被験箇所数:71

また、申請者は、本剤の有効性の評価結果について、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験(131-302 試験)における治験薬塗布 10 分後の細菌数について、表 22 のとおり基剤群と本剤群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ(p<0.001、投与群、被験箇所及び被験区画を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル)、腹部及び鼠径部のいずれにおいても基剤に対する本剤の優越性が検証された。

0.5% CHG に対する本剤の有効性(治験薬塗布 10 分後における細菌数)について、表 22 のとおり腹部及び鼠径部において、治験薬塗布 10 分後における細菌数の最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.235 [0.118,0.353] 及び 0.016 [-0.159,0.191]  $Log_{10}$ CFU/cm<sup>2</sup>であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された非劣性マージン(腹部:-0.344、鼠径部:-0.482) 69)を上回ったことから、CHG 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。

国内の「手術医療の実践ガイドライン」<sup>75)</sup> で消毒薬が十分な効果を示すまでに 2~3 分間が必要と記載されていることを確認し、臨床試験における本剤の塗布時間を 2 分間と設定したことについて受

け入れ可能である。また、細菌測定用サンプルの採取時間について、in vitro における殺菌消毒剤の効果発現の検討も踏まえ、米国にて推奨されている手術用消毒剤の評価方法を参考とし、塗布 10 分後と設定したことは、受け入れ可能と考える。

また、第Ⅲ相試験(131-302 試験)において、基剤に対する本剤の優越性が検証され、腹部及び鼠径部における細菌数(治験薬塗布 10 分後)は、0.5% CHG とほぼ同様であったことから、本剤の有効性は期待できると考える。

# (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の 1) ~4) の検討を行った結果、忍容可能と考える。なお、 手術を予定する被験者を対象とした臨床試験では、消化器疾患の腹腔鏡下手術施行予定者のみを対象 としているが、本剤は他の術式における手術部位(手術野)の皮膚の消毒を目的とした使用も想定され ることから、製造販売後調査において、腹腔鏡下手術以外の術式施行患者における本剤使用時の安全性 について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。

### 1) 安全性の概要について

申請者は、臨床試験における本薬塗布時の安全性について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした第II 相試験 (131-201 試験)、第 I /II 相試験 (131-202 試験)、第 I 相試験 (131-104 試験) 及び第III 相試験 (131-302 試験)の併合解析において、本薬群(本薬 0.278~2%)、0.5% CHG 群、10% PVI 群、基剤群及び SAL 群における有害事象の発現割合は、それぞれ 26.4% (131/497 例)、22.0% (67/305 例)、29.9% (20/67 例)、22.8% (36/158 例)及び 46.3% (37/80 例)であった。本薬群の塗布部位における副作用の発現割合は、適用部位紅斑が 0.8% (4/497 例)、適用部位皮膚炎が 0.2% (1/497 例)であり、重症度はいずれも軽度で、回復性が認められた。

消化器疾患に対する腹腔鏡下手術施行予定者を対象とした第Ⅲ相試験(131-301 試験)における有害事象は、本剤群 69.2%(36/52 例)及び 10% PVI 群 70.4%(38/54 例)で認められ、副作用は、本剤群 5.8%(3/52 例:適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感各 1 例)、10% PVI 群で 7.4%(4/54 例:適用部位紅斑 4 例)で認められ、10% PVI 群の発現状況とほぼ同様であった。また、本剤群で認められた副作用の重症度は、いずれも中等度であり回復性が認められた。

以上より、本剤の安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

健康成人に対する本薬塗布時の有害事象は、0.5% CHG 群、10% PVI 群、基剤群及び SAL 群の有害事象と比較して発現割合及び発現傾向に特段の差異は認められていないと考える。また、本薬による塗布局所において発現した有害事象はいずれも軽度であり、特段の問題はないと考えられる。腹腔鏡下手術施行予定者に対する本剤塗布時の安全性についても現時点で大きな問題はないと考えるが、損傷部位への本薬塗布時の安全性及び本薬の血中移行による全身への影響については以降の項で検討することとする。なお、本剤は皮膚に塗布する薬剤であり、ほとんど吸収がないにもかかわらず、臨床試験において総タンパク減少や臨床検査値の変動(血中 ALT 上昇、血中 AST 上昇、血中 LDH 上昇

及び血中 CPK 上昇) が認められていることから、発現状況について適切に医療現場に情報提供する必 要がある。

#### 2) 損傷部位への本剤塗布時の安全性について

機構は、損傷部位への本剤塗布時の安全性について、申請者に説明を求めた。 申請者は、以下のように説明した。

本薬の <sup>14</sup>C 標識体の 0.695%液を雄性ラット背部の擦過皮膚に貼付(最大 24 時間閉塞貼付)したと きの血清中オラネキシジン濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> (それぞれ 11.9ng/mL 及び 142ng·h/mL) は、正常 皮膚に貼付したとき (それぞれ 1.76ng/mL 及び 10.4ng·h/mL) のそれぞれ 6.8 倍及び 13.7 倍であり (表 15)、雄性ラットに4週間反復皮下投与したときの無毒性量(0.278mg/kg)における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> (投与1日目〜投与終了時:それぞれ9.65〜8.30ng/mL及び48.3〜75.5ng·h/mL)のそれぞれ1.2〜1.4 倍及び 1.9~2.9 倍に相当したことから(表 13)、ヒトの損傷部位に本剤を塗布した際には、正常皮膚 **塗布時よりも血清中オラネキシジン濃度が高くなり、安全性のリスクが高まる可能性が示唆された** (「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)吸収及 び(iii)毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略>(6)その他の毒性試験」の項参照)。一方、 皮膚刺激性試験において、ウサギ背部の正常皮膚と角質層損傷皮膚に対する刺激性を開放塗布で検討 した結果、0.695%以下の濃度では正常皮膚及び角質層損傷皮膚のいずれにも刺激性は認められず、 6.95%では正常皮膚と比較して角質層損傷皮膚に刺激性の増大77)が認められたものの、6.95%濃度でも 本薬の刺激性は強いものではないと考える(「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、< 提出された資料の概略>(5)局所刺激性試験」の項参照)。

また、臨床において創傷部位への本剤の使用経験はなく本剤の安全性は検討していないこと、本薬 と化学構造が類似している CHG を創傷部位に使用してショックが発現したとの報告があり、「脳、脊 髄、耳(内耳、中耳、外耳) | <sup>78)</sup>、「腟、膀胱、口腔等の粘膜面 | <sup>79)</sup> 等への使用が禁忌と設定されてい ること80、及び各ヒト由来細胞に対する本薬の細胞毒性を検討したところ、本薬の細胞毒性は CHG と 同程度であるが(「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>(2) 副次的薬理試験」の項参照)、臨床使用濃度の観点81)から、塗布局所での組織傷害性は CHG より高 くなる可能性は否定できず、CHG で報告されているアナフィラキシー症状が発現する可能性は否定 できないと考える。また、既承認薬である 10% PVI、0.5% CHG は、「手術部位(手術野)の皮膚の消 毒」以外に「粘膜の消毒」、「創傷部位の消毒」等の効能・効果を有しているため、本剤が「手術部位 (手術野)の皮膚の消毒」以外の用途で使用されないよう注意が必要であり、日本手術医学会から公 表されている「手術医療の実践ガイドライン」75)では、「術後の創処置について、手術で縫合閉鎖し た創部は術後24~48時間は滅菌材料で被覆して保護する。それ以降の被覆は必要ない。また、基本的 に創部を消毒する必要はない。」と記載されており、本剤は、術後及び創傷部位に使用すべきではない と考えている。

<sup>&</sup>lt;sup>77)</sup> 正常皮膚及び角質層損傷皮膚における最高平均評点(Draize の評点化基準にしたがい、皮膚反応に対して付された点)は、それぞれ 1.17 及び 1.83 であった。

<sup>78)</sup> 聴神経及び中枢神経に対して直接使用した場合は、難聴、神経障害を来すことがあるとされている。

<sup>79)</sup> クロルヘキシジン製剤の使用により、ショック症状(初期症状:悪心・不快感・冷汗・眩暈・胸内苦悶・呼吸困難・発赤等)の発現が 報告されている。

<sup>80)</sup> 高橋敦子 他, *医療関連感染*, 1: 35-38, 2008

<sup>81)</sup> 手術部位 (手術野) の皮膚の消毒を目的とした臨床使用濃度は、本剤及び CHG でそれぞれ 1.5 及び 0.1~0.5% であることに加え、CHG は創傷部位に適用する場合、0.05%を使用することとされている。

以上を踏まえ、既承認薬の添付文書等の記載方法を考慮し、「損傷皮膚及び粘膜には使用しないこと」を添付文書に記載の上、添付文書に関連した情報を医療従事者に対して提供し、製造販売後の本剤の適正使用のための教育・普及を行う予定である。

機構は、損傷部位への本剤塗布時の安全性について、以下のように考える。

消化器疾患に対する腹腔鏡下手術施行予定者を対象とした臨床試験(131-301 試験)において、特段の懸念は示されていないものの、検討された被験者数は限定的であり、非臨床試験において損傷皮膚への本薬の塗布による血中濃度の上昇、及び本薬(高濃度)による角質層損傷皮膚に刺激性の増大が認められていること、類薬である CHG については、創傷部位への使用時に、ショックが発現しており、「脳、脊髄、耳(内耳、中耳、外耳)」、「腟、膀胱、口腔等の粘膜面」等への使用については、禁忌と設定されていること等から、本剤においても、当該器官に使用した場合の潜在的なリスクは否定できないと考える。したがって、本剤を術後の術創・損傷皮膚に使用しないよう注意喚起することが適切と考える。なお、類薬(PVI及びCHG)においては創傷部位への使用が可能であるものの、本剤の適正使用のため、外傷部位、損傷皮膚に対して本剤を用いることのないように添付文書、情報提供用資材等を用いて十分な情報提供を行うとともに、本剤(ボトル製剤及びアプリケータ製剤)のラベル及びパッケージにおいても情報提供する必要があると考える。また、製造販売後調査等においても継続的に情報収集し、新たな懸念が認められた際には速やかに注意喚起を行う必要があると考える。

## 3) 本薬の血中移行による全身への影響

申請者は、本剤塗布時の本薬の血中移行による全身への影響について、以下のように説明している。 第Ⅲ相試験(131-301 試験)において、多くの被験者で血清中にオラネキシジン又は代謝物が認められたことは、本剤塗布部位の切開及び手術操作により、皮膚に付着した本剤が体内へ移行したことが要因と考えており、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度に個体間変動が認められたものの、オラネキシジン及び代謝物の血清中濃度と有害事象の発現に関連は認められず、血清中オラネキシジン濃度が比較的高値(Cmax が 0.300ng/mL 以上)の被験者で認められた有害事象について、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、オラネキシジン及び代謝物の全身暴露が、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性はないと考える(「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>オラネキシジン及び代謝物の全身暴露について」の項参照)。

腹腔鏡下手術以外の術式において、本剤使用時の安全性は検討していないが、ミニブタを用いた非臨床試験では、血清中オラネキシジン濃度は術式や創の長さにより影響されないことが示唆された (「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>(6) その他」の項参照)。

以上より、腹腔鏡下手術及び腹腔鏡下手術以外の術式における本薬の全身への移行が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。ただし、腹腔鏡下手術を含む他の術式で本剤を使用した際の安全性については、製造販売後調査で検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の全身への移行について、「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>オラネキシジン 及び代謝物の全身暴露について」の項では、本剤使用量、本剤の塗布終了から手術開始までの時間、 手術時間、術中出血量、術式分類(単孔式及び単孔式以外)等の違いが、体内への移行量に影響する可能性があると説明されており、手術部位及び術式の違いが本薬の体内吸収に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えるが、臨床試験において、問題となるような全身性の有害事象は認められていないことから、本剤を損傷皮膚等に使用しないことについて、適正使用が徹底されることを前提とする場合、腹腔鏡下手術以外の術式における本薬の体内吸収が安全性上の大きな問題となることはないと考える。なお、腹腔鏡下手術に本剤を用いて手術を受けた症例の安全性情報は限られており、腹腔鏡下手術以外の術式に本剤を用いて手術を受けた症例の安全性情報は得られていないことから、製造販売後調査において幅広く安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### (3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤の申請効能・効果は「手術部位(手術野)の皮膚の消毒」とされているが、手術部位感染(以下、「SSI」)における原因菌を示すとともに申請効能・効果の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内サーベイランス事業<sup>82)</sup> では、「消化器外科系」、「心臓、血管外科系」、「整形外科系」、「一般外科、脳外科、産婦人科、泌尿器科、耳鼻科系」に分類して手術手技別の SSI 発生率、SSI の原因菌 (SSI 原因菌上位 5 菌種) 等を集計している。手術手技別の SSI 原因菌上位 5 菌種の術式分類ごとの集計<sup>83)</sup> は表 26 のとおりである。

手術手技別の SSI 原因菌 術式分類 手術手技 上位 5 菌種 E. faecalis P. aeruginosa 食道手術、肝胆膵手術、直腸手術、小腸手術、大腸手術、胃手術、虫 消化器外科系手術 E. cloacae 垂の手術、胆嚢手術、脾臓手術、ヘルニア手術、肝臓移植 E. coli Bacteroides fragilis group MRSA 胸部大動脈手術、胸部切開のみの冠動脈バイパスグラフト、末梢血管 S. aureus バイパス手術、腹部大動脈修復、心臓手術、腹部大動脈血管内手術、 S. epidermidis 心臓、血管外科系手術 頸動脈血管内膜切除術、透析のためのシャント、ペースメーカー手術、 Corynebacterium spp. 胸部大動脈血管内手術、下肢静脈瘤手術、胸部とグラフト採取部位の CNS 切開を伴う冠動脈バイパスグラフト、心臓移植 P. ae<u>ruginosa</u> MRSA S. aureus 四肢切断術、脊椎固定術、椎弓切除術、骨折の観血的整復術、人工股 整形外科系手術 S. epidermidis 関節の形成術、人工膝関節の形成術、脊椎再固定術 CNS E. cloacae MRSA 一般外科、脳外科、産 腹部手術、頚部手術、腹式子宮摘出術、腎臟移植、腎臟手術、乳房切 S. aureus 婦人科、泌尿器科、耳 除術、開頭術、脳室シャント、胸部手術、前立腺手術、卵巣手術、帝 P. aeruginosa E. faecalis 鼻科系手術 王切開術、経膣的子宮摘出術、甲状腺·副甲状腺手術 S. epidermidis

表 26 手術手技別の SSI 原因菌上位 5 菌種の術式分類ごとの集計

手術前の皮膚消毒の目的は、皮膚の表面に存在する手術部位感染の主な原因菌や病原微生物を除去し、皮膚常在菌叢の菌数を減らすことであるため<sup>73)</sup>、本剤は、体表の細菌に対する殺菌効果を発現する必要がある。手術部位が異なっても、その部位に存在する細菌の種類が同様であり、本薬が殺菌活性を示すのであれば、効果は同様に発現すると考える。主な皮膚常在細菌はグラム陽性球菌(Staphylococcus 属及び Micrococcus 属)、グラム陽性桿菌(Corynebacterium 属、Propionibacterium 属

<sup>&</sup>lt;sup>82)</sup> 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業, SSI 部門, 2013 年年報, http://www.nih-janis.jp/report/ssi.html < 2015 年 2 月 >

<sup>&</sup>lt;sup>83)</sup> 薬剤耐性菌である MRSA や VRE を薬剤感受性菌とは分けて集計。

及び Brevibacterium 属)、グラム陰性桿菌(Acinetobacter 属)の 6 つの属であることが報告されており  $^{84)}$ 、SSI の原因菌としては、表 26 のとおりである。これらのいずれの菌種に対しても本薬は殺菌活性を示している(「3. 非臨床に関する資料、(i)薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1)本薬の作用機序及び殺菌活性について」の項参照)。また、第III相試験(131-302 試験)において、塗布 10 分後の腹部及び鼠径部の治験薬塗布 10 分後における細菌数について、基剤に対する本剤の優越性及び 0.5% CHG に対する本剤の非劣性が示された。

以上より、本剤の効能・効果には、類薬と同様に適応菌種は記載せず、「手術部位(手術野)の皮膚の消毒」とすることは適切であり、MRSA、VRE、P. aeruginosa、Serratia 属等の臨床上問題となる細菌や、B. cepacia 等の消毒剤抵抗性を示すといわれる細菌に対しても殺菌効果が期待されることから、術後感染予防を目的とした外皮用殺菌消毒薬として本剤を医療現場へ提供することには意義があると考える。

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、本剤の効能・効果を申請のとおり「手術部位(手術野)の皮膚の消毒」とすることは可能であり、本剤は手術部位(手術野)の皮膚の消毒を目的とした薬剤の選択肢の一つとなり得ると考える。しかしながら、手術部位及び術式の違いが本剤の吸収に影響を及ぼす可能性は否定できないこと、腹腔鏡下手術以外の術式において、本剤塗布後に手術を施行された症例の安全性情報は得られていないことから、製造販売後調査において幅広く安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える(「(2) 安全性について、3) 本薬の血中移行による全身への影響について」の項参照)。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量は「本剤を塗布する。」とされているが、第III相試験(131-301 試験)では、本剤を単回塗布し、開放乾燥させた上で手術が施行されたことから、本剤塗布において必要と考えられる乾燥時間及び本剤塗布から手術・処置開始までの時間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の「手術医療の実践ガイドライン」<sup>75)</sup>では、「消毒薬が十分な効果を示すまで 2~3 分間は時間をおくことが必要」とされている。本剤を塗布後に乾燥させてから皮膚の切開を行うことの意義として、乾燥時間を取ることは、本剤の塗布部位の皮膚常在細菌への接触時間(作用時間)を確保できること、乾燥させてから皮膚の切開を行うことで本剤を直接臓器に接触させないことから、臨床的に意義があると考える。ただし、塗布後に乾燥させてから皮膚の切開を行うことは既存の消毒剤で通常実施されていることであり、既存の消毒剤の用法・用量で規定されている事項ではないこと、また、塗布部位の皮膚の状態(乾燥状態)により乾燥時間が異なると考えられることを踏まえ、具体的に乾燥時間を情報提供する必要はないと考える。

なお、第Ⅲ相試験(131-301 試験)における治験薬塗布終了から手術開始までの時間(平均値 ± 標準偏差)は12.2±5.1分であり、本剤群の最短時間は6分であった。また、用法及び用量を明確に示す必

<sup>84)</sup> Wilson M, Microbial inhabitants of humans, 65-76, 2005、宮地 良樹, 長沼 雅子, 化粧品・外用薬研究者のための皮膚科学, 40-44, 2005

要があると考え、「本剤を適量塗布する。」に変更する。

機構は、以下のように考える。

塗布後の乾燥時間及び塗布から手術・処置開始までの時間について、既存の消毒剤の用法・用量で規定されておらず、塗布部位の皮膚の状態(乾燥状態)により乾燥時間が異なることから、乾燥時間及び手術・処置開始までの時間を規定することは困難と考える。また、第Ⅲ相試験(131-301 試験)における治験薬塗布終了から手術開始までの時間は12分程度であり、極端に消毒野が広い場合などを除き術式によって手術・処置開始までの時間は大きく異ならないと考えることから、本剤の用法・用量で乾燥時間及び手術・処置開始までの時間を具体的に規定しないことについては受け入れ可能である。ただし、皮膚常在細菌への接触時間(作用時間)の確保、及び本剤を直接臓器に接触させないことに臨床的意義があるとされていることを踏まえると、塗布面を乾燥させてから手術を行うよう情報提供することは重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

# (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。なお、本剤の安全性を慎重に評価するため、一定数(目標例数 2,000 例)が収集されるまでは、診療報酬に関する「感染防止対策加算 1」及び「感染防止対策加算 2」の届出施設のうち、医薬情報担当者の訪問による積極的な情報提供が可能な医療機関に使用を限定して適正使用を推進し、安全性データを評価した上で、使用する医療機関を拡大して追加目標例数 3,000 例の調査を実施する予定である。

<使用成績調査>

- 調査目的:製造販売後の使用実態下における安全性を確認する
- 調査対象:本剤を手術部位(手術野)の皮膚の消毒を目的に使用された患者
- 調査例数:5,000 例 [(使用する医療機関を限定した上で2,000 例における種々の手術における使用成績と適正使用の遵守状況を観察し、安全性を評価した上で、3,000 例について多くの手術で、様々な状況下で使用された場合の安全性情報を収集し、評価する)

【設定根拠】目標例数は、5,000 例と設定する。なお、限定した医療機関における 2,000 例は、JANIS SSI 部門の SSI サーベイランスにおける術式の分類を基に、心臓・血管外科系手術症例、及び整形外科系手術症例 150 例、並びに消化器外科系手術症例 (腹腔鏡手術以外の術式)、消化器外科系手術症例 (腹腔鏡手術)、及びその他の手術症例 (一般外科、脳外科、産婦人科、泌尿器科及び耳鼻科系手術) 各 300 例を含む。

- 観察期間:安全性に関する観察期間は、本剤使用開始後から7術後病日までとし、SSIに関する 観察期間は、本剤使用開始後から30術後病日までとする。
- 実施期間:調査期間として6年間

機構は、本剤が実際の手術に用いられた経験は、製造販売後に本剤が用いられると考えられる手術部 位及び術式に対して極めて限定的であったと考えること、本剤が種々の手術に使用されたときの安全 性情報は限られていること、損傷皮膚に使用しないとされていること、本剤が類薬と同様に損傷皮膚、 粘膜等に使用されないことについて周知を徹底する必要があると考えること、及び類薬は年間数十万 〜数百万件の手術に使用され、本剤についても多数の手術における使用が想定されることに鑑み、製造 販売後において、添付文書、情報提供用資材等で規定する諸注意の様々な使用状況における遵守状況や これらの注意による安全性確保の状況を検討するため、広く情報を収集し、適正使用の推進及び安全性 の検討を行う必要があると考える。

なお、高齢者へ塗布時の情報は限られており、小児、妊婦及び授乳婦へ塗布時の情報は得られていないことから、これらの患者に投与されたときの安全性についても、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。

### 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(5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)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、手術部位(手術野)の正常皮膚の消毒における本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

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、本品目を承認して差し支えない と考える。

## 審査報告(2)

平成 27 年 4 月 24 日

### I. 申請品目

[販売名] ①オラネジン消毒液 1.5%

②オラネジン液 1.5% 消毒用アプリケータ 10mL、同液 1.5% 消毒用アプリケータ 25mL

[一般名] オラネキシジングルコン酸塩

[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成 26 年 5 月 20 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) 損傷皮膚への塗布に関する注意喚起について

安全性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>(2) 安全性について」の項参照)、専門委員から支持された。また、以下の意見が出された。

- オラネキシジングルコン酸塩 1.5%液(以下、「本剤」)を術後の術創・損傷皮膚に使用しないよう注意喚起するに当たっては、「損傷皮膚」という表現よりも、類薬の添付文書で用いられている「創傷部位」という表現の方が医療関係者には分かりやすいと考える。また、創傷部位の内容について、具体例を例示して情報提供することがより適切であると考える。
- 皮膚常在細菌への接触時間の確保に加え、本剤を直接臓器に接触させないため、塗布面を乾燥させてから手術を行うよう注意喚起を行うべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、「創傷部位(手術創を含む切創、びらん、潰瘍等)に使用しないこと」及び「本剤塗布後は、本剤が乾燥するまで待ち、皮膚との接触時間を十分に取ること」を添付文書等において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。

#### (2) 効能・効果について

効能・効果に関する機構の判断について(「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>(3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて」の項参照)、専門協議では機構の判断を支持するという意見に加えて、専門委員から以下のような意見も出された。

• カテーテル挿入、穿刺等の処置前においても、手術部位の皮膚の消毒と同様、処置部位感染の主

な原因菌及び皮膚常在菌の殺菌を目的とした本剤の使用は可能と考える。また、医療現場においては、手術と処置とは必ずしも明確に区別されていない場合もあるため、本剤の使用を手術時に限定することは適切でないと考える。

• 手術と処置との差異を明確に示すことは困難と考えるものの、本剤使用時に過敏症やショックが発現する可能性があることから、適正使用を徹底するためにも、本剤の投与対象は手術時のみであり、処置において本剤が使用されることのないよう、注意喚起する必要があると考える。

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。

製造販売後において、本剤が正常皮膚の消毒を目的として、「処置」時も含めて医療現場で様々な状況で使用された場合には、創傷部位、粘膜等に使用しないこと等の適正使用の徹底が図られなくなる懸念もあることから、本剤については「手術」時のみに使用し、「処置」時の使用は推奨されない旨を注意喚起することも適正使用を推進する対応策の一つであると考えた。しかしながら、国内の医療現場においては、「手術」と「処置」とは必ずしも明確に区別されていない状況等を踏まえると、本剤の適正使用に関する注意喚起の内容を「手術」時と「処置」時に区別することは現実的でないと判断した。

以上を踏まえ、本剤について「処置」時の使用に特化した注意喚起は行わないこととし、医療現場における判断のもと、本剤が使用されることが適切であると考える。ただし、安全性確保の観点から、本剤を創傷部位、粘膜等に使用しないこと、及び本剤塗布後は、本剤が乾燥するまで待ち、皮膚との接触時間を十分に取ること等について、医療現場への適正使用を周知・徹底するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

#### (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>(5) 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、「本剤投与時に発現し得る過敏症又はショック等の有害事象について、発現因子の解析を行う必要がある」との意見も出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査において、以下の点についても情報収集し、得られた情報については医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

- 高齢者、小児、妊婦及び授乳婦に使用されたときの安全性
- 患者背景又は手術方式と安全性との関連

なお、製造販売後においては、添付文書、情報提供用資材等で規定する諸注意の、様々な使用状況における遵守状況や、これらの注意による安全性確保の状況に関して検討を行うこととし、また、本薬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。

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 27 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 28 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 29 のとおり提出された。

表 27 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

X =:		100 1100 Et = DG / G DCF 1 1 . X
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	ショック	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

#### 表 28 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

		>1->1
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	・市販直後調査
	・使用成績調査	・医療従事者向け資材(適正使用のお願い)の作成と提供

#### 表 29 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	製造販売後の使用実態下における安全性を確認するとともに、手術部位感染に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	手術部位(手術野)の皮膚の消毒を目的に本剤を使用された患者
調査期間(観察期間)	6年間(安全性については本剤使用後から7術後病日まで、手術部位感染については本剤使用後から30
	術後病日まで)
予定症例数	5,000 例
主な調査項目	患者情報、本剤の使用状況(使用量、使用理由、塗布部位等)、有害事象、併用薬剤、手術に関する項目
	(手術時間、術前状態分類、創分類、術式、切開創の長さ等)、手術部位感染の有無等

# 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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] 手術部位 (手術野) の皮膚の消毒

[用法・用量] 本剤を適量塗布する。

[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。