

ゼビアックス[®]ローション 2%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ゼビアックスローション2%

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M5121	一般名：オゼノキサシン、新規キノロン系合成抗菌薬
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
BID	bis in die：1日2回投与
¹⁴ C-M5121	Carbon14で標識したM5121
CLDM	Clindamycin：クリンダマイシン
CYP	Cytochrome P450、チトクロームP450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
GABA	Gamma-aminobutyric acid：γ-アミノ酪酸
GM	Gentamycin：ゲンタマイシン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議
MIC	Minimal inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験
MPC	Mutant prevention concentration：耐性変異抑制濃度
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ：メチシリン耐性 <i>S. aureus</i>
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> ：メチシリン感受性 <i>S. aureus</i>
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
SID	semel in die：1日1回投与

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 対象疾患について	4
1.5.2.1 尋常性ざ瘡について	4
1.5.2.2 表在性皮膚感染症について	5
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 品質に関する開発の経緯.....	8
1.5.3.2 非臨床試験に関する開発の経緯.....	8
1.5.3.3 臨床試験に関する開発の経緯.....	9
1.5.4 特徴及び有用性.....	12
1.5.5 承認申請	12
1.5.6 参考文献	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ゼビアックスローション2%（以下、本剤又は2% M512101）は、富山化学工業株式会社にて創製された新規キノロン系合成抗菌化合物であるオゼノキサシン（以下、本薬）を含有するローション剤である。

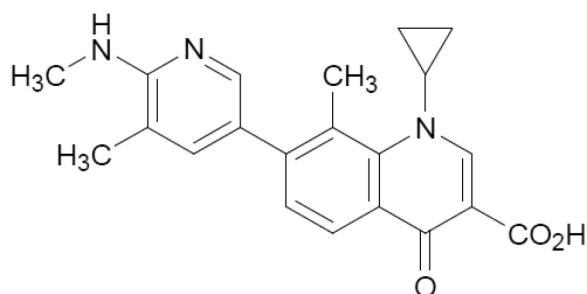


図 1.5-1 オゼノキサシンの構造式

本薬は、細菌のデオキシリボ核酸（DNA）複製に関与するDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害して抗菌作用を発揮する。

本薬は尋常性ざ瘡や表在性皮膚感染症の病態に關与する*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 及び *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 及び *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) を含む、各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。また、本薬は、尋常性ざ瘡又は表在性皮膚感染症患者から分離された *P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis* 及びその他のコアグララーゼ陰性ブドウ球菌に対して、同効類薬であるナジフロキサシン（NDFX）、クリンダマイシン（CLDM）及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した。また、本薬はメチシリン感受性 *S. aureus*（MSSA : Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*）、メチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）及び *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) の皮膚由来臨床分離菌株に対して、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上の強い抗菌作用を示した。

また、*P. acnes*、*S. epidermidis* 及び MRSA を含む *S. aureus* によるマウス皮膚感染症モデルにおいて、1又は2% M512101の経皮投与は皮膚中生菌数を有意に減少させ、その生菌数減少効果は同効類薬である1% NDFXローション及び1% CLDMゲルよりも強かった。

これらのことから、本剤はざ瘡及び表在性皮膚感染症を対象とした外用抗菌剤として、十分な臨床効果が期待できると考えた。

1.5.2 対象疾患について

1.5.2.1 尋常性ざ瘡について

1.5.2.1.1 尋常性ざ瘡の病態

尋常性ざ瘡は、思春期の男女の顔面、胸部、背部に好発する面皰を初発疹とする毛孔一致性の慢性炎症性病変である。尋常性ざ瘡は、多因子的疾患であり、その病因として、皮脂分泌の亢進、

男性ホルモンなどの内分泌的要因、毛包漏斗部の角化異常、*P. acnes*などの細菌の増殖による炎症の惹起などが関与している。

*P. acnes*は、リパーゼ、ヒアルロニダーゼ、プロテアーゼ、ノイラミニダーゼなどの菌体外酵素を産生するとともに低分子の好中球遊走化因子を毛包壁から放出し、好中球を誘引する¹⁾。誘引された好中球は、ライソソーム酵素や活性酸素を放出し、毛包壁が破壊され则认为られている²⁾。毛包壁が破壊されると、内容物は周囲の結合組織に流出し、炎症は更に進展すると考えられる。

このような状態を放置すると、炎症は瘢痕を伴って治癒し、患者を将来にわたって悩ませる整容的愁訴となる³⁾。

1.5.2.1.2 尋常性ざ瘡の治療

2008年に尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁴⁾が日本皮膚科学会によって策定された。本ガイドラインでは、アクネ研究会が策定した炎症性皮疹数を主体とする尋常性ざ瘡患者での重症度判定基準(表1.5-1)に基づいて、治療アルゴリズムが示された。その中で、丘疹や膿疱(炎症性皮疹)に対する治療には、アダパレン外用及び外用抗菌薬のNDFX及びCLDMが強く推奨されている。また、中等症以上の炎症性皮疹には、内服抗菌剤のミノサイクリン及びドキシサイクリンが強く推奨され、他の内服抗菌剤の推奨度は低く、ケミカルピーリングや外用非ステロイド系抗炎症薬も推奨度は低い。

表 1.5-1 尋常性ざ瘡の重症度判定基準⁵⁾

基準	定義
軽症	片顔に炎症性皮疹が5個以下
中等症	片顔に炎症性皮疹が6個以上20個以下
重症	片顔に炎症性皮疹が21個以上50個以下
最重症	片顔に炎症性皮疹が51個以上

なお、本邦で、2014年12月に過酸化ベンゾイルゲル製剤が、2015年3月に過酸化ベンゾイル／克林ダマイシン配合剤が尋常性ざ瘡治療薬としてそれぞれ承認された。

1.5.2.2 表在性皮膚感染症について

1.5.2.2.1 表在性皮膚感染症の病態

表在性皮膚感染症には、附属器関連感染症と非附属器関連感染症があり、前者には毛包炎、毛瘡及び化膿性汗孔周囲炎が、後者には伝染性膿痂疹が含まれる^{6),7),8),9)}。

毛包炎は、毛包入口部～毛包漏斗部に限局した浅在性感染症で、時に毛包の深部に及ぶ。原因菌は*S. aureus*、*S. epidermidis*であり、*S. aureus*によるものは周囲の炎症症状が強い傾向がある。多汗、摩擦、副腎皮質ステロイド薬の使用、抜毛などが誘因となる。症状は毛包一致性の膿疱で、紅暈を伴う。小型のものは尖型で大きくなるとドーム状となる。膿疱は2 mm～3 mmで紅暈は爪甲大になりうる。そう痒や軽度の痛みがある⁷⁾。

毛瘡は、須毛部に生じる多発性、集簇性の浅在性・深在性毛包炎であり、病巣部からは*S. aureus*や*S. epidermidis*が分離される。浅在性病変が出没するうちに次第に深在性病変が混在し、隣接するものが癒合し、その上に多発性に毛包一致性膿疱を伴う。自覚症状は様々でそう痒や疼痛を伴うこともある⁷⁾。

化膿性汗孔周囲炎は汗疹が誘因となり、汗孔入口部に*S. aureus*が感染し、浅在性の炎症病巣とな

るものである。症状は頭、額、鼻背、背及び殿部に好発する。浅在性膿疱、緊満するドーム状紅色丘疹が少数から多数生じる。経過により、深在性病変（多発性汗腺膿瘍）が混在し、痛みを伴う。新生児及び乳幼児の疾患である^{6),7)}。

伝染性膿痂疹は、*S. aureus*による水疱性膿痂疹と、主として*S. pyogenes*による痂皮性（非水疱型）膿痂疹がある。水疱性膿痂疹は主に乳幼児、小児に好発するが、新生児や成人にみられることもあり、夏季に多く発症する。水疱性膿痂疹は弛緩性水疱に始まり、容易にびらんとなり、辺縁に拡大、周辺や遠隔部位にとびひする。痂皮性膿痂疹は年齢、季節を問わず発症する。典型例では咽頭炎、発熱を伴うものが多い^{6),7)}。

1.5.2.2.2 表在性皮膚感染症の治療^{6),7),8),10)}

国内で表在性皮膚感染症の治療に関するガイドラインはなく、一般的には、表在性皮膚感染症では、病態に応じて外用抗菌剤や内服抗菌剤の単独使用、又は外用抗菌剤と内服抗菌剤が組み合わせて使用される。内服抗菌剤では、セフェム系抗菌剤やペニシリン系抗菌剤が使用される。

疾患ごとでは、毛包炎は、病変が少数の場合には自然治癒するため治療は不要であるが、多発、追発するときは外用抗菌剤又はセフェム系内服抗菌剤で治療される。毛瘡では主にセフェム系及びペネム系抗菌剤の内服治療を行い、浅在性病変のみとなったら外用抗菌剤が使用される。化膿性汗孔周囲炎では、内服抗菌剤では主にセフェム系抗菌剤が使用され、外用抗菌剤も使用される。伝染性膿痂疹（水疱性膿痂疹及び痂皮性膿痂疹）ではペニシリン系やセフェム系などの内服抗菌剤が使用され、外用抗菌剤は限局性の病変のみに使用される。

1.5.3 開発の経緯

本邦では、ざ瘡に適応を有する外用抗菌剤はNDFX及びCLDMの2成分のみである。表在性皮膚感染症に適応を有する外用抗菌剤は複数あるものの、主にNDFX又はゲンタマイシン（GM）が使用されている状況である。

本薬は、尋常性ざ瘡又は表在性皮膚感染症患者から分離された*P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及びその他のコアグラール陰性ブドウ球菌に対してNDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示し、また、MSSA、MRSA及び*S. pyogenes*の皮膚由来臨床分離菌株に対してNDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示したことから、本薬の外用剤は、ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対する新たな治療選択肢となると考えた。

なお、 年 月現在、欧米では、Ferrer社（スペイン）がオゼノキサシンを1%含有するクリーム剤で、小児を含む伝染性膿痂疹を対象とした開発を行っており、 である。

区分	試験項目	
品質	規格及び試験方法	
	安定性試験	
非臨床 薬理	効力を裏付ける試験	
	安全性薬理試験	
非臨床 動態	分析及びバリデーション	
	吸収	
	分布	
	代謝	
非臨床 毒性	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	
	その他の毒性試験	
臨床	皮膚安全性：M512101-01試験	
	臨床薬理：M512101-02試験	
	臨床薬理：M512101-03試験	
	前期第II相（ご瘡）：M512101-04試験	
	後期第II相（ご瘡）：M512101-05試験	
	臨床薬理（ご瘡）：M512101-06試験	
	後期第II相（ご瘡）：M512101-07試験	
	第III相（ご瘡）：M512101-08試験	
	第III相（表在性皮膚感染症）：M512101-09試験	

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.3.1 品質に関する開発の経緯

製剤の規格及び試験方法は、2.3.P.5.4 ロット分析に示した試験結果及び2.3.P.8 安定性に示した試験成績、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）に基づいて設定した。

製剤の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日薬審第422号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光照射）を実施した。長期保存試験及び加速試験の試験結果はいずれも安定であった。

1.5.3.2 非臨床試験に関する開発の経緯

(1) 薬理試験

尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の病態に関与するとされている *P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis* 及び *S. pyogenes* に対する抗菌作用を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。すなわち、(1) 抗菌スペクトル（標準株）、(2) 抗菌作用機序、(3) 臨床分離菌株に対する抗菌作用、(4) 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響、(5) 殺菌作用、(6) 耐性獲得（自然耐性菌出現頻度、耐性変異抑制濃度（MPC）、試験管内耐性獲得）並びに (7) *P. acnes*、*S. epidermidis*、*S. aureus* 及び MRSA による実験的マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果を検討した。その結果、本薬剤は幅広い菌種に対して強い抗菌作用を示した。また、*P. acnes*、*S. epidermidis*、MRSA を含む *S. aureus* 及び *S. pyogenes* の臨床分離菌株に対して同効類薬である NDFX、CLDM 及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示し、これらの菌種によるマウス皮膚感染症モデルにおける生菌数減少効果は NDFX 及び CLDM よりも強かった。更に、自然耐性菌出現頻度は NDFX 及び CLDM と同様に低率であり、試験管内耐性獲得試験において最小発育阻止濃度（MIC）の上昇も軽度であった。

副次的薬理試験は実施しなかった。

安全性薬理試験としては中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を検討した。これらの試験系・試験デザインは、ICH ガイドラインに準拠し、GLP を遵守した。これらの試験に加えて、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体結合に対する作用及び痙攣誘発作用についても検討した。痙攣誘発作用の検討についても GLP を遵守した。これらの試験結果からは、懸念される所見は特にみられなかった。

(2) 薬物動態試験

放射性標識体及び非標識体を使用した *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。*In vitro* 試験では、主としてラット、イヌ及びヒト由来の試料を用いた血球移行率、血漿蛋白結合率及び薬物代謝能の検討を行った。更に、ヒトチトクローム P450（CYP）発現系ミクロソームを用いて、M5121 の代謝にかかわる CYP 分子種を探索し、薬物代謝酵素誘導はヒト凍結肝細胞を用いた。代謝酵素阻害に関してヒト肝ミクロソーム中の主な CYP 分子種の活性を指標に検討した。*In vivo* 試験では、薬理試験及び毒性試験で主として使用されたラット及びイヌを用いた。M5121 又は Carbon 14 で標識した M5121 (^{14}C -M5121) を経皮、皮下及び静脈内投与した後得た生体試料中の放射能及び未変化体濃度を測定し吸収、分布及び排泄の指標とした。投与経路は臨床投与経路である経皮投与を主体としたが、加えて皮下あるいは静脈内投与したときの薬物動態も評価した。妊娠ラットに投与した場合の M5121 の胎盤・胎児移行及び乳汁中への排泄も調べた。これとは別に皮下投与後のラ

ット肝薬物代謝酵素系への影響も検討した。

これらの試験結果からは、本剤は、経皮投与したときの全身への移行は少なく（塗布量の1～2%程度）、ほとんどが皮膚中で長時間、未変化体として存在し、十分な有効濃度を有することが示唆された。また、M5121は胎児へ移行すること、乳汁へ移行するが蓄積しないことが示された。薬物代謝酵素を阻害・誘導する可能性は低く、薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

(3) 毒性試験

試験系・試験デザインは、医薬品毒性試験法ガイドラインやICHガイドライン等各種毒性試験法ガイドラインに準拠し、GLPを遵守した。

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌへの経皮（臨床投与経路）あるいは、皮下投与（代替経路）により実施した。反復投与毒性試験は、ラット（13週間まで）及びイヌ（39週間まで）への経皮投与とともに、ラット（26週間まで）及びイヌ（13週間まで）への皮下投与試験も実施した。遺伝毒性試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）、CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験、ラット骨髓小核試験、経皮投与によるラット皮膚小核試験及びラット肝細胞不定期DNA合成試験及びMutaTMマウスを用いる遺伝子突然変異試験を実施した。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いる受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットを用いる胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いる胚・胎児発生に関する試験及びラットを用い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を皮下投与により実施した。

その他の試験として、モルモット抗原性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験、イヌ皮膚累積刺激性試験（39週間反復経皮投与毒性試験の中で皮膚反応を評価）、ウサギ眼粘膜一次刺激性試験、モルモット光毒性試験、皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験、更にBalb/3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験及びCHL/IU細胞を用いる光染色体異常試験、幼若イヌ（3カ月齢）を用いる1週間反復皮下投与による関節毒性試験を実施した。

これらの試験結果からは、本剤の経皮投与では既存のキノロン系抗菌薬と比べて、同等かそれ以上の安全性を示すことが確認された。

1.5.3.3 臨床試験に関する開発の経緯

臨床データパッケージは、抗菌薬臨床評価ガイドライン（案）⁹⁾（平成22年8月3日付）の「3.2.2 適応疾患領域を限定して臨床開発を行う場合」に基づき構成した。適応症はざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）及び表在性皮膚感染症とし、ざ瘡患者を対象としたランダム化評価者盲検比較試験、ざ瘡以外の皮膚感染症である表在性皮膚感染症患者を対象とした非対照非盲検試験を行う開発計画を立案した。

本開発にあたっては、医薬品■■■■■■■■■■相談（P■■■■）及び医薬品■■■■■■■■■■相談（P■■■■）の合計2回の対面助言を受けた。

臨床データパッケージを表 1.5-2に示す。

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号 (略号) 資料区分	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	報告書の添付 場所 (2.7.6の番号)
皮膚 安全性	M512101-01 (01試験) 評価	オープンラベル試験 同一個体内比較 単一施設	健康成人男性 20歳以上65歳未満 30例	2%M512101 1%M512101 M512101プラセボ 各0.15 g 24時間(光パッチテスト) 48時間(密封パッチテスト)	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)
臨床 薬理	M512101-02 (02試験) 評価	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 20歳以上35歳未満 22例	2%M512101 1%M512101 M512101プラセボ 10 g/900 cm ² (30 cm × 30 cm) 10時間	5.3.3.1-2 (2.7.6.2)
臨床 薬理	M512101-03 (03試験) 評価	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 20歳以上35歳未満 19例	2% M512101 1%M512101 M512101プラセボ 5 g/441 cm ² (21 cm × 21 cm) 1日2回 (計13回) /7日間	5.3.3.1-3 (2.7.6.3)
臨床 薬理	M512101-06 (06試験) 評価	オープンラベル試験 単一施設	尋常性ざ瘡患者 13歳以上 16例	2% M512101 2回/日 2% M512101 1回/日 4週間	5.3.3.2-1 (2.7.6.4)
前期 第II相	M512101-04 (04試験) 評価	評価者盲検 ランダム化 実薬・プラセボ対照 多施設共同	尋常性ざ瘡患者 13歳以上 230例	2% M512101 2回/日 1%M512101 2回/日 1% M512101 1回/日 M512101プラセボ 2回/日 NDFXローション 2回/日 4週間	5.3.5.1-1 (2.7.6.5)
後期 第II相	M512101-05 (05試験) 評価	評価者盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	尋常性ざ瘡患者 13歳以上 204例	2% M512101 2回/日 2%M512101 1回/日 M512101プラセボ 2回/日 4週間	5.3.5.1-2 (2.7.6.6)
後期 第II相	M512101-07 (07試験) 評価	評価者盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	尋常性ざ瘡患者 13歳以上50歳未満 340例	2% M512101 2回/日 2%M512101 1回/日 M512101プラセボ 2回/日 12週間	5.3.5.1-3 (2.7.6.7)
第III相	M512101-08 (08試験) 評価	評価者盲検 ランダム化 実薬・プラセボ対照 多施設共同	尋常性ざ瘡患者 13歳以上50歳未満 500例	2% M512101 1回/日 M512101プラセボ 2回/日 NDFXローション 2回/日 12週間	5.3.5.1-4 (2.7.6.8)
第III相	M512101-09 (09試験) 評価	オープンラベル試験 多施設共同	表在性皮膚感染症 患者(毛包炎、毛瘡) 13歳以上 40例	2% M512101 1回/日 7日間	5.3.5.2-1 (2.7.6.9)

本剤は、新規有効成分であるM5121を含有する外用剤であることから、まず、健康成人を対象とした皮膚安全性試験（M512101-01試験、以下01試験）を実施し、続いて健康成人を対象とした単回投与試験（M512101-02試験、以下02試験）及び反復投与試験（M512101-03試験、以下03試験）を実施して安全性及び薬物動態を評価した。

(1) ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

ざ瘡のうち、新生児ざ瘡、集簇性ざ瘡及び劇症型ざ瘡は、対象年齢や臨床症状及び主に選択される治療方法が尋常性ざ瘡とは異なることから、臨床試験の対象から除外した（「2.5.1.1.2 その他のざ瘡」参照）。ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する有効性及び安全性は、尋常性ざ瘡患者を対象とした4試験で評価した。すなわち、前期第II相試験（M512101-04試験、以下04試験）、2本の後期第II相試験（M512101-05試験、M512101-07試験、以下05試験及び07試験）、第III相検証試験（M512101-08試験、以下08試験）である。また、本剤の細菌学的効果は、前期第II相試験（04試験）及び第III相検証試験（08試験）で確認した。標的部位である膿疱中薬物濃度は臨床薬理試験（M512101-06試験、以下06試験）で確認した。

前期第II相試験（04試験）の結果、2%M512101及び1%M512101の1日2回投与は1%NDFXローション1日2回投与とほぼ同等の炎症性皮疹数の減少率を示した。両濃度の安全性に問題がなかったことから、2%製剤を選択して至適用法設定を目的とした後期第II相試験（05試験）を実施した。その結果、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、2%M512101 1日2回投与群（2%-BID群）及び1日1回投与群（2%-SID群）ともに、プラセボ群に対する統計学的に有意な差は認められなかった。その要因は、写真撮影及び第三者計数を設定しなかったことなどにあると推察した。本剤の探索的な臨床試験（04試験及び05試験）は、NDFX製剤やCLDM製剤の検証試験^{11),12),13)}と同様に4週間投与で実施した。しかし、CLDM製剤では12週間投与の一般臨床試験^{14),15)}を実施していることや皮疹数を評価項目とした近年の外用抗菌剤の臨床試験では、投与期間が8週間から12週間で実施されている¹⁶⁾⁻²²⁾こと、更に米国Food and Drug AdministrationのGuidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance)²³⁾でも、12週間投与での評価を推奨していることから、評価期間を12週間に変更した。

後期第II相試験（07試験）では、投与期間を12週間に変更するとともに、プラセボを投与する観察期間の設置、写真撮影及び第三者計数の実施などの治験デザインを変更した。その結果、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、2%-BID群及び2%-SID群ともにプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められた。その効果は2%-BID群と2%-SID群は同程度であり、最大対比法を用いて用法反応関係を確認した結果、1日1回飽和型であった（表2.7.6-101）。

以上より、2%M512101の至適用法は1日1回投与とし、後期第II相試験（07試験）と同様の治験デザインで第III相検証試験（08試験）を実施した。08試験の結果、2%M512101群のプラセボ群に対する優越性、NDFXローション群に対する非劣性が検証され、安全性では問題となる有害事象はみられなかった。

(2) 表在性皮膚感染症

毛包部位の*S. aureus*、*S. epidermidis*などの感染が主たる原因の毛包炎患者及び毛瘡患者を対象とした第III相一般臨床試験（M512101-09試験、以下09試験）を実施した。本剤の7日間投与で毛包炎及び毛瘡に対する有効性、安全性及び細菌学的効果を検討した。その結果、本剤の有効性が示され、問題となる有害事象もみられなかった。

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

- (1) 表在性皮膚感染症や尋常性ざ瘡の病態に関与するMRSAを含む*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pyogenes*及び*P. acnes*に対して既存の同効類薬と同程度又はそれ以上に強い*in vitro*及び*in vivo*抗菌作用を示した。
- (2) 本剤は尋常性ざ瘡患者の炎症性皮疹を減少させ、その効果は国内で承認されている外用抗菌剤のNDFXローションとの非劣性が検証され、投与後の炎症性皮疹の推移も類似していたことから、ざ瘡治療薬の選択肢の一つに位置付けられる。
- (3) 本剤の投与部位に発現した副作用の適用部位乾燥、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感の発現リスクは約1%であり、NDFX製剤に比較して低かった。
- (4) 本剤は1日1回投与でNDFXローションと同程度の有効性が期待できる結果であった。NDFX製剤及びCLDM製剤の1日2回投与に比較して、本剤の1日1回投与はより簡便な用法であり、患者のライフスタイルに合わせた治療の選択肢を拡充し、アドヒアランスの向上に寄与すると考える。
- (5) 表在性皮膚感染症には、主にNDFX製剤（クリーム、軟膏）とGM製剤が処方されている（「2.5.1.2.2 表在性皮膚感染症の診断及び治療」参照）。しかし、近年、GM耐性の*S. aureus*が報告され、耐性菌の発現が問題となっている。したがって、本剤は表在性皮膚感染症の外用抗菌剤治療の選択肢を増やすものとする。また、1日1回投与は1日2回投与よりも簡便な用法であり、患者のライフスタイルに合わせた治療の選択肢を拡充すると考える。
- (6) 本剤は、塗布後に垂れない製剤特性を有する。

1.5.5 承認申請

項 目	内 容
販売名	ゼビアックスローション2%
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
一般名	オゼノキサシン
効能・効果	<適応菌種> オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。

1.5.6 参考文献

- 1) 黒川一郎, 西嶋攝子. 尋常性ざ瘡. 最新皮膚科学大系17, 第1版. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2002; 117-130.
- 2) 赤松浩彦. 炎症性ニキビはなぜできる?. 皮膚科診療プラクティス18. ニキビ治療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株式会社文光堂. 2005; 60-64.
- 3) 宮地良樹. ニキビの二面性を知る. 皮膚科診療プラクティス18. ニキビ治療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株式会社文光堂. 2005; 48-52.

- 4) 林伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 黒川一郎, 幸野健, 谷岡未樹他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン. 日皮学誌 2008; 118(10): 1893-1923.
- 5) Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 2008; 35(5): 255-260.
- 6) 荒田次郎. 皮膚一般細菌感染症. 最新皮膚科学体系14, 第1版. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2002; 53-72.
- 7) 岩月啓氏, 細菌性皮膚疾患, 標準皮膚科学第9版, 瀧川雅浩, 東京, 医学書院, 2010年, 437-464.
- 8) 五十嵐敦之. 外用抗菌剤の正しい使い方と耐性菌. 日医雑誌. 2012; 140(11): 7-10.
- 9) 日本化学療法学会. 各科領域感染症の臨床評価のためのガイドランス (案) 別添2 皮膚軟部組織感染症の臨床評価のためのガイドランス. 「抗菌薬臨床評価ガイドライン (案)」等に関する意見の募集について. 平成22年8月3日.
- 10) 藤本和久, 感染症症候群第2版 (下) -症候群から感染症単一疾患までを含めて-VIII皮膚軟部組織感染症 皮膚の防御機能と表在性皮膚細菌感染症. 日本臨床別冊感染症症候群 (下). 2013; 499-504.
- 11) OPC-7251アクネ研究会. 尋常性ざ瘡に対する新規合成抗菌剤1%OPC-7251クリーム of 臨床評価. 西日皮膚. 1990; 52: 802-813.
- 12) OPC-7251アクネ研究会. 多発性炎症性皮疹を有する尋常性ざ瘡に対する1%OPC-7251クリームの有用性の検討. 臨床医薬. 1992; 8: 2453-2465.
- 13) CLDM-T研究会. リン酸克林ダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T) の尋常性 痤瘡に対する第III相試験-ナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験-. 臨床医薬. 1999; 15(4): 603-628.
- 14) CLDM-T研究会. リン酸克林ダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T) の尋常性 痤瘡に対する第III相一般臨床試験. 臨床医薬. 1999; 15(4): 629-643.
- 15) CLDM-T研究会. リン酸克林ダマイシン外用ゲル剤 (CLDM-T) の尋常性痤瘡に対する臨床的検討-第III相一般臨床試験-. 臨床医薬1999; 15(4): 645-661.
- 16) Plewig. K. T.Holland, P.Nenoff, Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. Eur J Dermtol. 2006; 16: 48-55.
- 17) Alirezai M, Gerlach B, Horvath A, Forsea D, Briantais P, Guyomar M. Results of a randomised, multicentre study comparing a new water-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris. Eur J Dermatol. 2005; 15(4): 274-278.
- 18) Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. J Dermatolog Treat. 2004; 15: 372-378.
- 19) Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris : a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. Skinmed. 2005; 4(3): 138-146.
- 20) Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris : assessment of efficacy and safety in 2813 patients. J Am Acad Dermatol. 2008; 59(5): 792-800.
- 21) Del Rooso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007; 6(6): 616-622.

-
- 22) Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Kempers SE, Huerter CJ, Swinehart JM, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel : combined results of two double-blind investigations. J Am Acad Dermatol. 1997; 37(4): 590-595.
 - 23) U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance). 2005

1.6 外国における使用状況等に関する資料

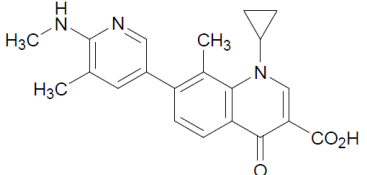
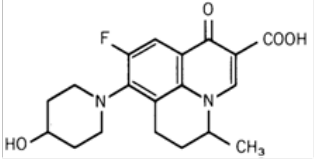
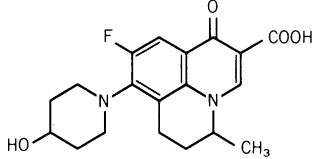
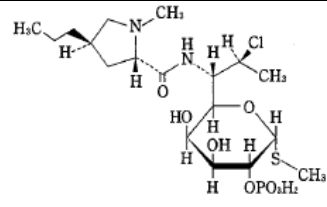
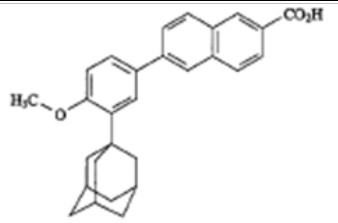
本剤は外国において、承認申請されていない。

なお、欧米において、Ferrer社がオゼノキサシンを1%含有するクリーム剤を用いて開発を行っており、 年 月現在、 である。

1.7 同種同効品一覧表

現在、国内で使用されている主な同種同効品を以下に示した。

最新の添付文書を参照すること

一般的名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）
販売名（会社名）	ゼビアックス [®] ローション2% （マルホ株式会社）	アクアチム [®] ローション1% （大塚製薬株式会社）	アクアチム [®] クリーム1% （大塚製薬株式会社）	ダラシン [®] Tゲル1%、ダラシン [®] Tローション1% （佐藤製薬株式会社）	ディフェリン [®] ゲル0.1% （ガルデルマ株式会社）
承認年月日	—	2007年2月2日	2007年2月2日	ゲル：2002年7月5日 ローション：2010年1月15日	2008年7月16日
再審査年月日	—	再審査結果公表日：2000年12月21日	再審査結果公表日：2000年12月21日	再審査結果通知年月日：2011年3月25日	再審査期間中：2008年7月16日～2016年7月15日
規制区分	—	製剤：処方箋医薬品	製剤：処方箋医薬品	製剤：処方箋医薬品	製剤：劇薬、処方箋医薬品
化学構造式					
剤形及び含量	ローション剤：1 g中オゼノキサシン20 mg	ローション剤：1 mL中ナジフロキサシン10 mg	クリーム剤：1 g中ナジフロキサシン10 mg	ゲル剤：1 g中10 mg（力価） ローション剤：1 mL中10 mg（力価）	ゲル剤：1 g中アダパレン1 mg（0.1%）
効能・効果	＜適応菌種＞ オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ 表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 結節及び嚢腫には、他の適切な治療を行うこと。	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	＜適応菌種＞ クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	尋常性ざ瘡 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤は顔面の尋常性ざ瘡にのみ使用すること。 (2) 顔面以外の部位（胸部、背部等）における有効性・安全性は確立していない。

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）
					(3) 結節及び嚢腫には、他の適切な処置を行うこと。
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 表在性皮膚感染症の治療にあたっては、1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。 (2) ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめること。	本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめること。	本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤を塗布する面積は治療上必要最小限にとどめること。 2. 本剤の使用にあたっては、4週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 就寝前に使用すること。 (2) 治療開始3ヵ月以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止すること。 (3) 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	—	—	本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]
使用上の注意	—	—	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 低出生体重児、新生児、乳児、幼児（「5. 小児等への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） 1) 抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者 [偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。] 2) アトピー性体質の患者 [重症の即時型アレルギー反応があらわれる]	—

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）
	—	1. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、4週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。	2. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、ざ瘡は4週間で、表在性皮膚感染症及び深在性皮膚感染症は1週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、ざ瘡においては炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。	おそれがある。]	1. 重要な基本的注意 (1) 過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。 (2) 本剤の使用中に皮膚刺激感があることがあるので、使用にあたっては、事前に患者に対し以下の点について指導すること。 1) 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。 2) 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。 3) 日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。 (3)本剤の使用中に皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症があらわれることがある。これらは治療開始2週間以内に発生することが多く、通常は軽度で一過性のものであることについて患者に説明すること。なお、本剤の継続使用中に消失又は軽減が認められない場合は、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）																				
	－	－	－	2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床 症状・措置方 法</td><td>機序・危険 因子</td></tr><tr><td>エリスロ マイシン</td><td>併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。</td><td>細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。</td></tr><tr><td>末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等</td><td>筋弛緩作 用が増強 される。</td><td>本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床 症状・措置方 法	機序・危険 因子	エリスロ マイシン	併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。	細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。	末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等	筋弛緩作 用が増強 される。	本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。	－											
薬剤名等	臨床 症状・措置方 法	機序・危険 因子																							
エリスロ マイシン	併用して も本剤の 効果があ らわれな いと考え られる。	細菌のリ ボソーム 50S Subunit へ の親和性 が本剤よ り高い。																							
末梢性筋 弛緩剤 塩化スキ サメトニ ウム 塩化ツボ クラリン 等	筋弛緩作 用が増強 される。	本剤は神 経筋遮断 作用を有 する。																							
1. 副作用 承認時までの臨床試験において、757 例中35例（4.6％）に副作用が認めら れた。主な副作用は、適用部位そう 痒感8例（1.1％）、適用部位乾燥8例 （1.1％）、適用部位刺激感7例（0.9％） 等であった。（承認時）<table><tr><td></td><td>1％以上</td><td>1％未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒、 乾燥</td><td>刺激感、 鱗屑・落 屑、紅斑、 違和感、 乾皮症、 ほてり</td></tr></table>		1％以上	1％未満	皮膚	そう痒、 乾燥	刺激感、 鱗屑・落 屑、紅斑、 違和感、 乾皮症、 ほてり	2. 副作用 総症例170例中、塗布時の刺激感が18 例（10.6％）に認められた。（承認時） なお、同一薬効成分（ナジフロキサ シン）含有の製剤であるアクアチム クリーム1％で報告されている副作 用は次のとおりである。 皮膚：痒痒感、刺激感、発赤、潮紅、 丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮 膚乾燥、ほてり感（1％未満）	3. 副作用 総症例 4,174 例 中 副 作 用 は 60 例 （1.44％）に認められた。 （承認時及び再審査終了時）<table><tr><td>種類 / 頻 度</td><td>1％未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>痒痒感、刺激感、発赤、 潮紅、丘疹、顔面の熱 感、接触皮膚炎、皮膚 乾燥、ほてり感</td></tr></table>	種類 / 頻 度	1％未満	皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、 潮紅、丘疹、顔面の熱 感、接触皮膚炎、皮膚 乾燥、ほてり感	3. 副作用 （ダラシンTゲル1％） 承認時における臨床試験において 308 例中、25 例（8.1％）に副作用が 認められた。その主なものは、臨床 症状で痒痒18 件（5.8％）、発赤5 件 （1.6％）であり、また、臨床検査値 異常では、総ビリルビン上昇4 件 （1.5％（4/262件））、尿蛋白3 件（1.2％ （3/246 件））、ALT（GPT）上昇2件 （0.8％（2/266件））であった。（承認 時までの集計） 製造販売後における臨床試験におい て、67 例中、2 例（3.0％）に副作用 が認められた。その主なものは、臨 床症状で痒痒2 件（3.0％）であった。	2. 副作用 第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、 安全性評価対象例544 例中 429 例 （78.9％）に副作用（臨床検査値異常 を含む）が認められた。 主な副作用は、皮膚乾燥（305例、 56.1％）、皮膚不快感（259例、47.6％）、 皮膚剥脱（182例、33.5％）、紅斑（119 例、21.9％）、そう痒症（72例、13.2％）、 湿疹（11例、2.0％）、ざ瘡（7例、1.3％）、 接触性皮膚炎（7例、1.3％）、皮膚刺 激（6例、1.1％）であった。（承認時）<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="3">副作用発現頻度</td></tr><tr><td>5％以上</td><td>0.1～5％ 未満</td><td>頻 度 不 明^{注1)}</td></tr><tr><td>皮膚及 び皮下</td><td>皮膚 乾 燥、皮膚</td><td>湿疹、ざ 瘡、接触</td><td>顔 面 浮 腫、皮膚</td></tr></table>		副作用発現頻度			5％以上	0.1～5％ 未満	頻 度 不 明 ^{注1)}	皮膚及 び皮下	皮膚 乾 燥、皮膚	湿疹、ざ 瘡、接触	顔 面 浮 腫、皮膚
	1％以上	1％未満																							
皮膚	そう痒、 乾燥	刺激感、 鱗屑・落 屑、紅斑、 違和感、 乾皮症、 ほてり																							
種類 / 頻 度	1％未満																								
皮膚	痒痒感、刺激感、発赤、 潮紅、丘疹、顔面の熱 感、接触皮膚炎、皮膚 乾燥、ほてり感																								
	副作用発現頻度																								
	5％以上	0.1～5％ 未満	頻 度 不 明 ^{注1)}																						
皮膚及 び皮下	皮膚 乾 燥、皮膚	湿疹、ざ 瘡、接触	顔 面 浮 腫、皮膚																						

一般的名称	オゼノキサシンローション			ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）			
	その他		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、好酸球増加			製造販売後の小児を対象とした特定使用成績調査における安全性評価対象168例中3 例（1.8％）に副作用が認められた。その主なものは、接触皮膚炎1 件（0.6％）、湿疹1 件（0.6％）、刺激感1 件（0.6％）であった。（ダラシンTゲル1％再審査終了時）（ダラシンT ローション1％）承認時における臨床試験において114 例中、16 例（14.0％）に副作用が認められた。その主なものは、臨床症状で刺激感13 件（11.4％）、紅斑3 件（2.6％）であり、また、臨床検査値異常では、総ビリルビンの上昇1 件（0.9％）であった。（承認時までの集計） 1) 重大な副作用 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明） ^{注1)} ：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに使用を中止し、輸液、バンコマイシンの経口投与等の適切な処置を行うこと。 注1：海外での自発報告のため頻度不明 2) その他の副作用 （ダラシンTゲル1％）	組織	不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒症	性皮膚炎、皮膚刺激、皮脂欠乏症、眼瞼炎、水疱、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚疼痛、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚浮腫、顔面腫脹、蕁麻疹、乾皮症	灼熱感、丘疹、皮膚の炎症、紅斑性皮疹、皮膚反応、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、眼瞼刺激、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼腫脹
							感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス	
							肝臓		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加	
							その他		血中コレステロール増加	
							注1：海外での自発報告等のため頻度不明			

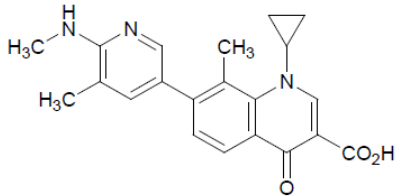
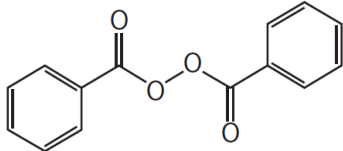
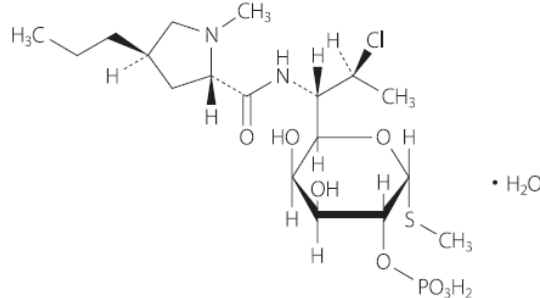
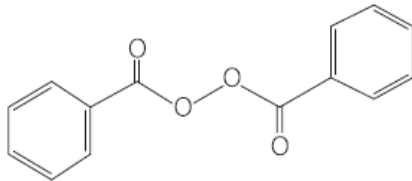
1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）																					
				<table><tr><td>過 敏 症</td><td>痒痒</td><td>発赤^{注2}、 蕁麻疹、 刺激感、 ヒ リ ヒ リ 感</td><td>接 触 皮 膚 炎</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST （GOT） 、 ALT （GPT） 、Al-P、 総 ビリ ル ビ ン の上昇、 ウ ロ ビ リ ノ ー ゲ ン 陽 性</td><td></td></tr><tr><td>そ の 他</td><td></td><td>白 血 球 増加、血 小 板 増 加、総コ レ ス テ ロ ー ル 低下、尿 蛋白、尿 糖</td><td>消 化 器 障 害</td></tr></table> 注1：海外での自発報告のため頻度不明 注2：発赤の誘発又は悪化 （ダラシンTローション1%） <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5% 未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>刺激感</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>総 ビリ ル ビ ン の上昇</td></tr></table>	過 敏 症	痒痒	発赤 ^{注2} 、 蕁麻疹、 刺激感、 ヒ リ ヒ リ 感	接 触 皮 膚 炎	肝臓		AST （GOT） 、 ALT （GPT） 、Al-P、 総 ビリ ル ビ ン の上昇、 ウ ロ ビ リ ノ ー ゲ ン 陽 性		そ の 他		白 血 球 増加、血 小 板 増 加、総コ レ ス テ ロ ー ル 低下、尿 蛋白、尿 糖	消 化 器 障 害		5%以上	0.1～5% 未満	過敏症	刺激感	紅斑	肝臓		総 ビリ ル ビ ン の上昇	
過 敏 症	痒痒	発赤 ^{注2} 、 蕁麻疹、 刺激感、 ヒ リ ヒ リ 感	接 触 皮 膚 炎																							
肝臓		AST （GOT） 、 ALT （GPT） 、Al-P、 総 ビリ ル ビ ン の上昇、 ウ ロ ビ リ ノ ー ゲ ン 陽 性																								
そ の 他		白 血 球 増加、血 小 板 増 加、総コ レ ス テ ロ ー ル 低下、尿 蛋白、尿 糖	消 化 器 障 害																							
	5%以上	0.1～5% 未満																								
過敏症	刺激感	紅斑																								
肝臓		総 ビリ ル ビ ン の上昇																								

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステル ゲル、クリンダマイシンリン酸エス テルローション	アダパレンゲル（参考）
	2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 2) 授乳婦 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときの母乳中への移行は不明である。〕	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないこと。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められず、過剰肋骨の発生頻度増加が報告されている。経口投与（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕 妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔皮膚外用に用いたときのヒト母乳中への移行は不明である。動物実験において、経口又は静脈内投与（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕
	3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は13歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	5. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験がない。小児に対する使用経験が少ない）。	4. 小児等への使用 12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。
	4. 適用上の注意	5. 適用上の注意	6. 適用上の注意	6. 適用上の注意	5. 適用上の注意

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ナジフロキサシンローション	ナジフロキサシンクリーム	クリンダマイシンリン酸エステルゲル、クリンダマイシンリン酸エステルローション	アダパレンゲル（参考）
	投与部位：眼には使用しないこと。 眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。 誤って眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。	投与経路 皮膚外用剤として用法・用量にしたがって使用し、眼科用として使用しないこと。	(1) 使用時 他の刺激性のある外用剤（イオウ、レゾルシン、サリチル酸を含む薬剤、薬用又は研磨剤を含有する石鹸や洗剤、乾燥作用が強い石鹸や化粧品、ピーリング剤及び香料やアルコールを含有する薬剤及び収斂薬）との併用の際には、皮膚刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 (2) 使用部位 1) 本剤は、外用としてのみ使用すること。 2) 洗顔後は水分を拭取り、本剤を塗布すること。
	5. その他の注意 キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている。	6. その他の注意 (1)キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている。 (2)微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S（－）－ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。	7. その他の注意 (1)キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている。 (2)微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S（－）－ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。	－	6. その他の注意 国内において、36歳以上の患者に対する使用経験がない。
添付文書の 作成年月日	2015年7月作成（添付文書案）	2015年3月改訂	2015年3月改訂	2014年12月改訂	2014年9月改訂
備考	－	第Ⅲ相比較試験の対照薬	－	－	－

一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル (参考)	クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3% (参考)
販売名 (会社名)	ゼビアックス®ローション2% (マルホ株式会社)	ベピオ®ゲル2.5% (マルホ株式会社)	デュアック®配合ゲル (グラクソ・スミスクライン株式会社)
承認 年月日	—	2014 年12 月26 日	2015 年3 月26 日
再審査 年月日	—	8 年(2014 年12 月26 日～2022 年12 月25 日)	約7年9ヵ月 (2015 年 3 月26 日～2022 年12 月25 日)
規制区分	—	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			クリンダマイシンリン酸エステル水和物  過酸化ベンゾイル (Benzoyl Peroxide) 
剤形及び含量	ローション剤：1 g中オゼノキサシン20 mg	ゲル剤：1 g中過酸化ベンゾイル25mg	ゲル剤:クリンダマイシンリン酸エステル水和物をクリンダマイシンとして1% (1g中10mg (力価)) 及び過酸化ベンゾイル3% (1g中30mg)
効能・効果	<適応菌種> オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)	尋常性ざ瘡	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> 尋常性ざ瘡

一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル（参考）	クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%（参考）
	<効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び囊腫には、他の適切な治療を行うこと。	<効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。	<効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1)表在性皮膚感染症の治療にあたっては、1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。 (2)ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮膚疹が消失した場合には継続使用しないこと。 (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤の使用にあたっては、12週間で効果が認められない場合には使用を中止すること。また、炎症性皮膚疹が消失した場合には、他の適切な維持治療を検討すること。なお、本剤を12週間を超えて塗布した際の有効性及び安全性は検討されていないため、12週間を超えて塗布する際はその必要性を慎重に判断すること。 2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はリンコマイシン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	—		1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） （1）抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往歴のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 （2）アトピー性体質の患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕
	—	1. 重要な基本的注意 （1）全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。 （2）本剤の使用中に皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 （3）本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。	2. 重要な基本的注意 （1）過度に塗布しても上乗せ効果は期待されず、皮膚刺激が増すおそれがあるので注意すること。 （2）本剤の使用中に皮膚剥脱、紅斑、刺激感等があらわれることがあるので、必要に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。 （3）全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合には本剤の使用を中止すること。 （4）本剤の使用中は日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用や紫外線療法は避けること。
	—	—	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

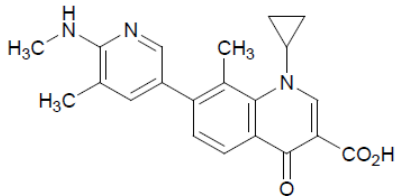
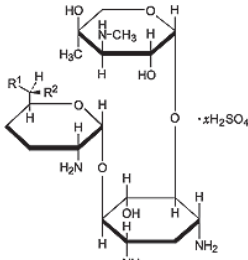
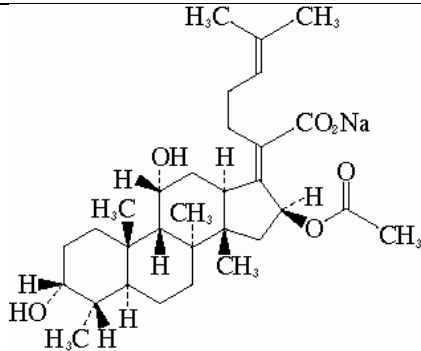
一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル（参考）	クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%（参考）																								
			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
			エリスロマイシン含有製剤	本剤の効果が減弱する可能性がある。	クリンダマイシンの作用と拮抗する可能性がある。																						
			末梢性筋弛緩剤	神経筋遮断作用が増強する可能性がある。	クリンダマイシンは神経筋遮断作用を有する。																						
			外用スルホンアミド製剤 スルファジアジン スルフィソミジン等	同一部位に重ねて塗布した場合、皮膚及び顔毛に一過性の変色(黄色又は橙色)を呈する可能性がある。	機序は不明であるが、過酸化ベンゾイルによる反応と考えられる。																						
1. 副作用 承認時までの臨床試験において、757例中35例（4.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、適用部位そう痒感8例（1.1%）、適用部位乾燥8例（1.1%）、適用部位刺激感7例（0.9%）等であった。（承認時）	2. 副作用 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した435例中190例(43.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚剥脱(鱗屑)81例(18.6%)、適用部位刺激感61例(14.0%)、適用部位紅斑60例(13.8%)、適用部位乾燥32例(7.4%)であった。（承認時） その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	4. 副作用 日本人の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤を1日1回又は1日2回、12週間塗布した国内第Ⅲ相比較試験（STF115287試験）の結果、500例中153例（30.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（本剤の承認用法・用量は1日1回投与）。その主なものは、乾燥49例（9.8%）、接触皮膚炎34例（6.8%）、紅斑29例（5.8%）、皮膚剥脱29例（5.8%）、痒疹26例（5.2%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 大腸炎：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）等の大腸炎、出血性下痢（いずれも頻度不明注））があらわれることがある。遷延性又は重症の下痢、出血性下痢あるいは腹部痙攣が認められた場合、それらの症状が大腸炎の可能性もあるため、直ちに本剤の使用を中止し、適切な検査を行うこと。 (2) その他の副作用																									
<table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒、乾燥</td><td>刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加</td></tr></table>		1%以上	1%未満	皮膚	そう痒、乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり	その他		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加	<table><tr><td></td><td>頻度不明^{注1)}</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>適用部位</td><td>汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり</td><td>皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥</td><td>そう痒、接触性皮膚炎^{注2)}、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢</td></tr></table>		頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満	適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>下痢、腹痛</td></tr></table>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}	消化器			下痢、腹痛
	1%以上	1%未満																									
皮膚	そう痒、乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり																									
その他		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加																									
	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	5%未満																								
適用部位	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、紅斑、乾燥	そう痒、接触性皮膚炎 ^{注2)} 、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢																								
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}																								
消化器			下痢、腹痛																								

一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル（参考）				クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%（参考）			
					進、腫脹、 ピリピリ 感、灼熱感	皮膚	乾燥、皮膚 炎（接触皮 膚炎、湿疹 を含む）、皮 膚剥脱、紅 斑、適用部 位反応（疼 痛、皮膚刺 激、発赤、 変色を含 む）、痒痒症	灼熱感、蕁 麻疹、ざ瘡 悪化	光線過敏性 反応、紅斑 性皮疹、錯 感覚、つっ ぱり感、グ ラム陰性菌 毛嚢炎、脂 性肌
	2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔ラットにオゼノキ	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ				5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。			
		その他	血中コレス テロール減 少、血中尿 素減少		口角炎、眼 瞼炎、白血 球数減少、 白血球数増 加、血小板 数増加、血 中ビリルビ ン増加、ALT （GPT）増 加	肝臓			AST、ALT、 Al-P、総ビ リルビンの 上昇、ウロ ビリノーゲ ン陽性
		注1) 治験時5%製剤のみで認められた副作用のため、頻度不明。 注2) 症状が強い場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。				その他		過敏症	頭痛、白血 球増加、血 小板増加、 総コレステ ロール低 下、尿蛋白、 尿糖
		発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。 注) 自発報告又は海外臨床試験、及びクリンダマイシン含有ゲルの海外臨床試験由来又はクリンダマイシン1%ゲルの添付文書に記載の副作用については頻度不明とした。							

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル（参考）	クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%（参考）
	サシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。]	の移行は不明である。]	[母乳中への移行は不明である。]
	3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は13歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。
	—	—	7. 過量投与 徴候、症状：重度の皮膚刺激感があらわれる可能性がある。過酸化ベンゾイルの外用により全身性の作用の発現に至る量は吸収される可能性が低い。一方、クリンダマイシンの過量の外用により全身性の作用の発現に至る量が吸収される可能性がある。 処置：使用を中止し、皮膚刺激感に対する対症療法を行う等適切な処置を行うこと。
	4. 適用上の注意 投与部位：眼には使用しないこと。眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	5. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。 2) 眼、口唇、その他の粘膜及び傷口に使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は、直ちに水で洗い流すこと。	8. 適用上の注意 (1) 使用時 1) 他のご瘡治療外用剤と併用する場合には、刺激感が増すおそれがあるため注意すること。 2) 本剤は、毛髪や着色・染色された布織物を退色させるおそれがあるため、毛髪、布織物、家具及び絨毯に付着させないこと。 (2) 使用部位 1) 外用としてのみ使用すること。口腔、眼、口唇、その他の粘膜、刺激及び傷のある皮膚には使用しないこと。これらの部位に本剤が付着した場合は水で洗い流すこと。 2) 誤飲により、クリンダマイシンを全身性に投与した場合と同様の消化器系の副作用が発現する可能性がある。そのような場合には対症療法を行い患者の状態を慎重に観察すること。
	5. その他の注意 キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている。	—	9. その他の注意 (1) 過酸化ベンゾイルとトレチノインを混合すると、トレチノインが分解されるとの報告があるため、本剤とトレチノインを同一部位に塗布した場合、トレチノインの効果が減弱する可能性がある。 (2) ヘアレスマウスを用いた1年間がん原性試験で紫外線照射と2500mg/kg/日（7500mg/m ² /日）までのクリンダマイ

一般的 名称	オゼノキサシンローション	過酸化ベンゾイル ゲル（参考）	クリンダマイシン1%-過酸化ベンゾイル3%（参考）
			シン1%-過酸化ベンゾイル5%ゲルを経皮投与した結果、紫外線照射単独群と比べ皮膚腫瘍発現時間の軽度短縮が認められた。
添付文書の作成年月 日	2015年7月作成（添付文書案）	2015年2月改訂	2015年3月作成
備考	—	—	—

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ゲンタマイシン硫酸塩製剤	フシジン酸ナトリウム軟膏
販売名 (会社名)	ゼビアックス [®] ローション2% (マルホ株式会社)	ゲンタシン [®] 軟膏0.1% ゲンタシン [®] クリーム0.1% (MSD株式会社)	フシジンレオ [®] 軟膏2% (第一三共株式会社)
承認 年月日	—	2008年9月10日 1987年1月27日 (旧販売名)	2008年3月27日 1972年4月22日 (旧販売名)
再審査 年月日	—	再評価：2004年9月30日	—
規制区分	—	製 剤：ゲンタシン [®] 軟膏0.1% 該当しない 製 剤：ゲンタシン [®] クリーム0.1% 該当しない 有効成分：ゲンタマイシン硫酸塩 劇薬	製剤：該当しない 有効成分：該当しない
化学構造式		 ゲンタマイシンC ₁ 硫酸塩：R ¹ =CH ₃ R ² =NHCH ₃ ゲンタマイシンC ₂ 硫酸塩：R ¹ =CH ₃ R ² =NH ₂ ゲンタマイシンC _{1a} 硫酸塩：R ¹ =H R ² =NH ₂	
剤形及び含量	ローション剤：1 g中オゼノキサシン20 mg	軟膏：1g中日局ゲンタマイシン硫酸塩1mg (力価)	軟膏剤：1g 中にフシジン酸ナトリウム (日局) 20mg (力価) を含有
効能・効果	<適応菌種> オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの) <効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び囊腫には、他の適切な治療を行うこと。	<適応菌種> ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、緑膿菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、慢性膿皮症、びらん・潰瘍の二次感染	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

一般的名称	オゼノキサシンローション	ゲンタマイシン硫酸塩製剤	フシジン酸ナトリウム軟膏																							
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1)表在性皮膚感染症の治療にあたっては、1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。 (2)ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	1日1～数回患部に塗布するか、あるいはガーゼなどにのばしたものを患部に貼付する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。	患部を清潔にした後1日数回適量を直接患部に塗布するか又は無菌ガーゼに延ばして貼付する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の使用にあたっては、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。[耐性菌の発現等を防ぐ。]																							
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバントラシンに対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者																							
使用上の注意	－	－	－																							
	－	1. 重要な基本的注意 (1) 感作されるおそれがあるので、観察を十分に行い感作されたことを示す兆候（そう痒、発赤、腫脹、丘疹、小水疱等）があらわれた場合には使用を中止すること。 (2) 長期間連用しないこと。	1. 重要な基本的注意 感作されるおそれがあるので、観察を十分に行い感作されたことを示す兆候（そう痒、発赤、腫脹、丘疹、小水疱等）があらわれた場合には使用を中止すること。																							
	－	－	－																							
	1. 副作用 承認時までの臨床試験において、757例中35例（4.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、適用部位そう痒感8例（1.1%）、適用部位乾燥8例（1.1%）、適用部位刺激感7例（0.9%）等であった。（承認時） <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒、乾燥</td><td>刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加</td></tr></table>		1%以上	1%未満	皮膚	そう痒、乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり	その他		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加	2. 副作用 副作用等発現状況の概要 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。（再審査対象外） 次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td>発疹等</td></tr><tr><td>その他^{注2)}</td><td>腎障害、難聴</td><td></td></tr></table> 注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注2)このような症状があらわれる可能性があるので、長期連用を避けること。		頻度不明	0.1%未満	過敏症 ^{注1)}		発疹等	その他 ^{注2)}	腎障害、難聴		2. 副作用 副作用等発現状況の概要 総症例2,398例中副作用が報告されたのは26例（1.08%）であった。[新開発医薬品の副作用の頻度のまとめ] <table><tr><td></td><td>0.1~1%未満</td></tr><tr><td>過敏症注)</td><td>発疹</td></tr><tr><td>適用部位</td><td>疼痛・刺激感</td></tr></table> 注) 使用を中止すること。		0.1~1%未満	過敏症注)	発疹	適用部位
	1%以上	1%未満																								
皮膚	そう痒、乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、違和感、乾皮症、ほてり																								
その他		血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、好酸球増加																								
	頻度不明	0.1%未満																								
過敏症 ^{注1)}		発疹等																								
その他 ^{注2)}	腎障害、難聴																									
	0.1~1%未満																									
過敏症注)	発疹																									
適用部位	疼痛・刺激感																									

一般的 名称	オゼノキサシンローション	ゲンタマイシン硫酸塩製剤	フシジン酸ナトリウム軟膏
	2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。〕	—	—
	3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は13歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	—	—
	4. 適用上の注意 投与部位：眼には使用しないこと。眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	3. 適用上の注意 投与経路：眼科用に使用しないこと。	3. 適用上の注意 使用部位：眼科用に使用しないこと。
	5. その他の注意 キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている。	—	—
添付文書の作成年月 日	2015年7月作成（添付文書案）	2013年6月改訂	2014年12月改訂
備考	—	—	—

キノロン系外用抗菌剤

処方箋医薬品^{注)}ゼビアックス[®]ローション2%Zebiax[®] Lotion

オゼノキサシン ローション

日本標準商品分類番号

872639

承認番号

薬価収載 yyyy年mm月

販売開始 yyyy年mm月

貯 法：室温保存

使用期限：包装箱、直接の容器に表示。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

〔組成・性状〕

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

〔効能・効果〕

<適応菌種>

オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アク
ネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴う
もの）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

結節及び囊腫には、他の適切な治療を行う
こと。

〔用法・用量〕

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 表在性皮膚感染症の治療にあたって
は、1週間で効果が認められない場合

は使用を中止すること。

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

〔使用上の注意〕

1. 副作用

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

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

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦
人には使用しないことが望ましい。〔妊
娠中の使用に関する安全性は確立して
いない。〕
- (2) 授乳婦には使用しないことが望ましい

が、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。〕

3. 小児等への投与

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

4. 適用上の注意

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

5. その他の注意

キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている¹⁾。

〔薬物動態〕

吸収・代謝・排泄

- (1) 健康成人（8例）の背部皮膚に本剤10 gを単回塗布した際、オゼノキサシンの最高血漿中濃度は平均89.6 pg/mLであり、オゼノキサシン及びその代謝物の尿中排泄率は0.0135%であった²⁾。健康成人（8例）の背部皮膚に本剤5 gを1日2回7日間（計13回）反復塗布した際、オゼノキサシンの最高血漿中濃度は平均28.6 pg/mLであり、オゼノキサシン及びその代謝物の尿中排泄率は、0.00217%であった³⁾。
- (2) 尋常性ざ瘡患者の全顔に本剤を1日1回4週間反復塗布した際、全投与期間を通じた膿胞中薬物濃度は0.5778～343.8 µg/gであった。また、その際検出された血漿中オゼノキサシン濃度は31.90～2189 pg/mLであった⁴⁾。
- (3) *in vitro*試験において、オゼノキサシンは主にCYP3A4により代謝された⁵⁾。
- (4) オゼノキサシンをラットに皮下投与及びイヌに静脈投与した後の体循環移行後の排泄は主として糞中であつた⁶⁾。

注）本剤の承認された用法・用量は、「本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。」である。

〔臨床成績〕

1. 臨床効果

(1) 表在性皮膚感染症

13歳以上の表在性皮膚感染症（毛包炎、毛瘡）患者を対象に、本剤（1日1回夜）を7日間塗布した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した非盲検非対照試験における有効率は70.0%（28/40例）であつた⁷⁾。

(2) ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

13歳以上の尋常性ざ瘡患者を対象に、本剤（1日1回夜）、プラセボ（1日2回朝夜）及びナジフロキサシンローション（1日2回朝夜）を洗顔後、顔面に12週間塗布した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した無作為化単盲検並行群間比較試験の結果は、下表のとおりであつた⁸⁾。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）（FAS）

	本剤群	プラセボ群	ナジフロキサシン群	
例数	204	97	198	
ベースライン	17.8±6.6	16.7±5.4	17.6±6.5	
最終評価時	8.8±7.0	12.0±9.7	9.0±7.7	
減少率（%）	49.15±38.74	29.08±51.89	49.05±38.84	
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	15.85 [6.67, 25.00]			
p値 ^{b)}	p=0.0007			
ナジフロキサシン群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.00 [-7.14, 6.35]			

平均値±標準偏差

a) Hodges-Lehmann推定（中央値の差）

b) Wilcoxonの順位和検定

2. 皮膚刺激性

本邦パッチテスト研究班の基準に基づき、健康成人の上背傍脊椎部無傷皮膚表面に本剤及びプラセボを用いた48時間密封パッチテスト、光パッチテストを実施した結果、皮膚

刺激性の低いこと、また光過敏反応を示さないことが確認された⁹⁾。

〔薬効薬理〕

1. 抗菌作用

- (1) オゼノキサシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含む黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、アクネ菌等の好気性グラム陽性菌、陰性菌及び嫌気性菌に対して、殺菌的な抗菌作用（*in vitro*）を示した^{10) 11)}。
- (2) オゼノキサシンは、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌及びアクネ菌を用いた実験的マウス皮膚感染症モデルにおいて、治療効果を示した¹²⁾。

2. 作用機序

オゼノキサシンは細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用してDNAの複製を阻害することにより抗菌作用を示す¹³⁾。

3. 耐性獲得（*in vitro*）

- (1) 黄色ブドウ球菌及びアクネ菌の耐性獲得試験において、オゼノキサシン存在下で28回継代培養後のMIC上昇は2倍であり、オゼノキサシンに対する耐性は獲得されにくかった¹⁴⁾。
- (2) オゼノキサシンに対する黄色ブドウ球菌及びアクネ菌の自然耐性菌出現頻度は 10^{-8} 未満と低率であった¹⁴⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：オゼノキサシン（Ozenoxacin）（JAN）

略 号：OZNX

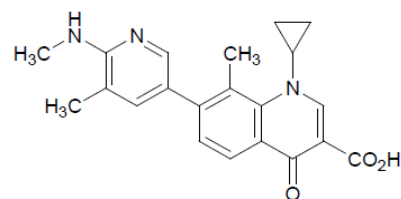
化学名：1-Cyclopropyl-8-methyl-7-

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

分子式：C₂₁H₂₁N₃O₃

分子量：363.41

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。
ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はテトラヒドロフランに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶けにくく、0.1 mol/L塩酸試液に極めて溶けにくい。

〔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。

〔包装〕

10g×10

〔主要文献〕

- 1) 上出良一：皮膚科の臨床，34（9）（特32），1369（1992）
- 2) 藤村昭夫ら：臨床医薬，31（3），261（2015）
- 3) 藤村昭夫ら：臨床医薬，31（3），269（2015）
- 4) 川島 眞ら：臨床医薬，31（2），135（2015）
- 5) 社内資料：薬物動態試験（*in vitro*）
- 6) 社内資料：薬物動態試験（*in vivo*）
- 7) 川島 眞ら：臨床医薬，31（3），279（2015）
- 8) 川島 眞ら：臨床医薬，31（2），155（2015）
- 9) 川島 眞ら：臨床医薬，31（3），253（2015）
- 10) 社内資料：各菌種に対する抗菌作用（*in vitro*）
- 11) 社内資料：各菌種に対する殺菌作用（*in vitro*）
- 12) 社内資料：マウス皮膚感染症モデルにおけ

る治療効果（*in vivo*）

13) 社内資料：抗菌作用機序（*in vitro*）

14) 社内資料：耐性獲得試験（*in vitro*）

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ
先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても
下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果とその設定根拠

〔効能・効果〕

<適応菌種>

オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

〔設定根拠〕

(1) 適応菌種

以下の非臨床成績及び臨床成績から適応菌種をオゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌とした。

- オゼノキサシンは、各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示した。このうち、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の病態に関与する*P. acnes*、*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICは、それぞれ0.0125～0.025 µg/mL、0.00313～0.00625 µg/mL及び0.025 µg/mLであり、M5121は同効類薬であるNDFX及びCLDMと同程度又はそれ以上に強い抗菌作用を示した（2.4.2.1.1）。
- 2012年～2013年に尋常性ざ瘡から分離された*P. acnes*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. epidermidis*を除くコアグラゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase Negative Staphylococci : CNS）に対するM5121のMIC₉₀は、それぞれ≤0.06、≤0.06、0.125及び≤0.06 µg/mLであった。2012年に表在性皮膚感染症（毛包炎、毛瘡）から分離された*S. aureus*、*S. epidermidis*及び*S. epidermidis*を除くCNSに対するM5121のMIC又はMIC₉₀は、それぞれ≤0.125、0.125及び≤0.06 µg/mLであった。MRSAの皮膚由来臨床分離菌株（2002～2003年）に対するMIC₉₀は1.56 µg/mLであった。すべての臨床分離菌株に対するMIC又はMIC₉₀は、NDFX、CLDM及びその他の対照抗菌薬と同程度又はそれ以下であった（2.4.2.1.3）。
- P. acnes*、MRSAを含む*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICと最小殺菌濃度（MBC）はほぼ一致し、M5121の抗菌作用様式はNDFXと同様、殺菌的であった（2.4.2.1.5）。
- P. acnes*又は*S. aureus*にM5121の4及び8×MICを作用させたときの自然耐性菌出現頻度はそれぞれ 3.8×10^{-9} 未満及び 3.6×10^{-9} 未満であり、NDFX及びCLDMと同様、その出現頻度は低率であった（2.4.2.1.6.1）。
- 尋常性ざ瘡患者を対象とした第III相検証試験（08試験）の主な検出菌は*P. acnes*及び*S. epidermidis*であった。本剤を1日1回、12週間塗布した結果、治療開始日に菌が検出された被験者の菌陰性化率は*P. acnes*が48.1%、*S. epidermidis*が73.0%であった。
- 表在性皮膚感染症患者を対象とした第III相一般臨床試験（09試験）の主な検出菌は*S. aureus*及び*S. epidermidis*であった。本剤の1日1回7日間塗布により、治療開始日に*S. aureus*又は*S. epidermidis*が検出された被験者の菌陰性化率は91.3%であった。
- 尋常性ざ瘡患者の膿疱中M5121濃度（最小～最大）は、2%-SID群では0.5778～343.8 µg/gであり、臨床試験で分離された*P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*の臨床分離株に対するM5121のMIC₉₀（0.06 µg/mL、0.06 µg/mL及び0.125 µg/mL）を超える濃度であった。

(2) 適応症

適応症は、抗菌薬臨床評価ガイドライン（案）（平成22年8月3日付）及び平成16年9月30日付薬食発第0930002号医療用医薬品再評価結果を参考に設定した。すなわち、ざ瘡は、「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」と表記されており、毛包炎及び毛瘡は「表在性皮膚感染症」と取り扱われていることから、それぞれ「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」及び「表在性

皮膚感染症」と設定した。また、同再評価結果「別添4 適応症の記載順について」に従い、適応症の記載順序は、「表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」とした。

なお、臨床試験は、尋常性ざ瘡患者を対象としたランダム化二重盲検比較試験、毛包炎及び毛瘡を対象とした非対照試験で実施した。

1.8.2.2 用法・用量とその設定根拠

〔用法・用量〕

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

〔設定根拠〕

(1) 2%製剤の選定根拠

前期第II相試験（04試験）において、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均）は、2%-BID群が51.18%、1%-BID群が47.35%であり、いずれもプラセボ群の減少率に対し統計学的な有意差を示した（両群とも $P < 0.01$ 、2標本t検定）。2%-BID群の炎症性皮疹数の減少率は、1%-BID群よりも高値でNDFXローション群と同程度であり、安全性では2%-BID群と1%-BID群で差はみられなかったことから、2%を選択した。2%製剤を用いた臨床試験の結果、本剤の尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対する有効性及び安全性を確認できたことから、2%製剤とした。なお、非臨床の実験的マウス皮膚感染症モデルを用いたM5121の治療効果の結果も2%製剤の選択を支持するものであった（2.4.2.1.7）。

(2) 1日1回の設定根拠

後期第II相試験（07試験）では、2%-SID群と2%-BID群はいずれもプラセボ群に比較して有意な炎症性皮疹数の減少率を示し、両群の有効性は同程度であった。最大対比法を用いた検討で1日1回飽和型（表2.7.6-101）であったことから、1日1回を至適用法・用量とした。第III相検証試験（08試験）では、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率において、2%-SID群のプラセボ群に対する優越性及びNDFXローション群に対する非劣性が検証された。

したがって、1日1回とした。

なお、後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）では、夜間の方が被験者の生活環境の変化が少ないと考え、より正確な薬効評価が得られることを期待して、2%-SID群の実薬の塗布時期を夜としていた。一方、後期第II相試験（07試験）では2%-BID群を設定しており、本剤を朝にも塗布していたが、2%-SID群と2%-BID群での安全性に差は見られなかった。また、2%-BID群も含めて光線過敏症はみられず、本剤投与が原因で光線過敏症が発現する可能性は低いと考えた。したがって、患者のライフスタイルを考慮し、塗布時期（夜）を限定しなかった。

(3) 投与部位の設定根拠

申請用法・用量を含む後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）では、本剤の塗布方法を「顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての尋常性ざ瘡の皮疹（炎症性皮疹及び非炎症性皮疹）」と設定した。2試験の結果、本剤は最終評価時の炎症性皮疹数の減少率において、プラセボ群に対する優越性とNDFXローション群に対する非劣性が検証された。

また、外用抗菌剤のため、耐性菌の発現を抑える目的から、使用量は治療に必要な最小限度にとどめることが適切と考え、本剤の投与部位を「患部」と設定した。

(4) 塗布方法の設定根拠

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では、洗顔後に顔面の尋常性ざ瘡に治験薬を塗布すると規定したことから、洗顔後に塗布すると規定した。なお、表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験では、顔面及び体幹の毛包炎、毛瘡に塗布したことから、規定は設けなかった。

1.8.2.3 使用上の注意とその設定根拠

本剤の臨床試験成績及び非臨床試験成績を踏まえ、以下の通り設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 結節及び嚢腫には、他の適切な治療を行うこと。	外用抗菌剤のみの治療は推奨されないことから設定した。なお、国内の尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、ステロイド局注が推奨されている（エビデンスレベルB）。
<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 表在性皮膚感染症の治療にあたっては、1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。 (2) ざ瘡の治療にあたっては、4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。 (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。	(1) 治験期間を1週間とした第Ⅲ相臨床試験で本剤の効果が認められているため、注意喚起を設定した。 (2) 治験期間を12週間とした第Ⅲ相臨床試験で本剤の効果は12週までに経時的に認められている。 4週間で効果が認められない場合は、投与継続しても効果を期待することは難しいと考えられることから4週時点で効果の確認を行い、効果が認められない場合は中止するとともに、炎症性皮疹が消失した場合には、使用を継続しないよう注意喚起を設定した。 (3) 平成5年1月19日付薬安第5号通知に基づき設定した。
【使用上の注意】 1. 副作用 承認時までの臨床試験において、757例中35例（4.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、適用部位そう痒感8例（1.1%）、適用部位乾燥8例（1.1%）、適用部位刺激感7例（0.9%）等であった。（承認時） 表 1参照	国内で実施した尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症の患者を対象とした治験で、1%M512101又は2%M512101を1日1回又は1日2回投与した757例での副作用を集計した結果に基づき記載した。
2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	(1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、本剤の臨床試験において、

使用上の注意（案）	設定根拠
使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。〕	本剤を投与された被験者の中で妊娠した者はいなかった。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する影響については不明であるため、設定した。 (2)授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、本剤の臨床試験では、授乳婦に対する使用経験がない。類薬の添付文書及び非臨床試験を参考に設定した。
3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は13歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	13歳未満の小児に対する使用経験がないことから設定した。
4. 適用上の注意 投与部位：眼には使用しないこと。眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。	類薬の記載を参考に設定した。
5. その他の注意 キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている。	類薬の記載を参考に設定した。

表 1 副作用の一覧表

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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN) として、WHO Drug Information, Vol.21, No.3, 2007, List 58, p.257に掲載された。

r-INN : ozenoxacin

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

1.9.2 JAN

「医薬品の一般的名称について（平成22年3月4日付薬食審査発0304第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により、以下のように定められた。

JAN（日本名）：オゼノキサシン

JAN（英名）：Ozenoxacin

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-オキノ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (別名 オゼノキサシン) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	適応菌種：オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 適応症：表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
用法・用量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：オゼノキサシン 製剤：ゼビアックスローション2%（1 g中にオゼノキサシンを20 mg含有）

毒 性		動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	13週間	皮下	0、0.6、3、15	全身：3 局所：0.6	3 mg/kg 以上で投与部位皮下の炎症性変化。 15 mg/kg で血小板数、フィブリノーゲン量、 α 2-グロブリン比率の高値、総蛋白の低値、アルブミンの低値傾向。
			26週間	皮下	0、0.3、1.5、7.5	全身：1.5 局所： ♂＜0.3、♀0.3	0.3 mg/kg 以上の雄、1.5 mg/kg 以上の雌で投与部位皮下の炎症性変化。 7.5 mg/kg で血小板数、フィブリノーゲン量の高値。
		イヌ	4週間	経皮	0、20、40、80	80	なし
			13週間	経皮	0、20、40、80	80	なし
			39週間	経皮	0、80	80	なし

毒 性	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	イヌ	2週間	皮下	0、1.25、5、 20	全身：1.25 局所：＜1.25	1.25 mg/kg 以上で投与部位皮下の炎症性変化。 5 mg/kg以上で白血球数、フィブリノーゲン量、好中球比の高値、アルブミンの低値、20 mg/kgで血小板数の高値。
		4週間	皮下	0、0.2、1、5	全身： ♂1、♀5 局所：＜0.2	0.2 mg/kg以上で投与部位皮下の炎症性変化。 5 mg/kgの雄の1例で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値、血小板数の高値。
		13週間	皮下	0、0.1、0.5、 2.5	全身： ♂0.1、♀0.5 局所：＜0.1	0.1 mg/kg以上で投与部位皮下の炎症性変化。 0.5 mg/kgの雄で白血球数（好中球数）の高値、2.5 mg/kgで白血球数（好中球数）、フィブリノーゲン量の高値。2.5 mg/kgで大腿骨及び胸骨骨髓の造血細胞増加。

副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 35例/757例 = 4.6%																											
	<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>適用部位そう痒感</td><td>8（1.1%）</td></tr><tr><td>適用部位乾燥</td><td>8（1.1%）</td></tr><tr><td>適用部位刺激感</td><td>7（0.9%）</td></tr><tr><td>皮膚剥脱</td><td>3（0.4%）</td></tr><tr><td>適用部位皮膚剥脱</td><td>2（0.3%）</td></tr></table>		副作用の種類	例数（%）	適用部位そう痒感	8（1.1%）	適用部位乾燥	8（1.1%）	適用部位刺激感	7（0.9%）	皮膚剥脱	3（0.4%）	適用部位皮膚剥脱	2（0.3%）	<table><tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>4（0.5%）</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2（0.3%）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2（0.3%）</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1（0.1%）</td></tr><tr><td>好酸球百分率増加</td><td>1（0.1%）</td></tr></table>		臨床検査値異常の種類	例数（%）	血中ビリルビン増加	4（0.5%）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（0.3%）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.3%）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.1%）	好酸球百分率増加	1（0.1%）
	副作用の種類	例数（%）																										
	適用部位そう痒感	8（1.1%）																										
	適用部位乾燥	8（1.1%）																										
	適用部位刺激感	7（0.9%）																										
	皮膚剥脱	3（0.4%）																										
	適用部位皮膚剥脱	2（0.3%）																										
臨床検査値異常の種類	例数（%）																											
血中ビリルビン増加	4（0.5%）																											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（0.3%）																											
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.3%）																											
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.1%）																											
好酸球百分率増加	1（0.1%）																											
等																												
(事象名：MedDRA/J Ver. 16.1の基本語)																												
会社	マルホ株式会社 原体：輸入、製剤：製造 共同開発会社：富山化学工業株式会社																											

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原藥

3.2.S.1 一般情報

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.2 製造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.3 特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.S.4.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	-	-	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.S.7 安定性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.1-1	マルホ株式会社	製剤及び処方	-	-	社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.2-1	マルホ株式会社	製剤開発の経緯	-	-	社内資料	評価
3.2.P.2-2	マルホ株式会社	製剤開発の経緯（市販の製造方法）	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.1-1	マルホ株式会社	製造者	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.2-1	マルホ株式会社	製造処方	-	-	社内資料	評価
3.2.P.3.2-2	マルホ株式会社	製造処方（市販の製造方法）	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.3-1	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	-	-	社内資料	評価
3.2.P.3.3-2	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール（市販の製造方法）	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.5-1	マルホ株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.4-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.5-1	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	-	-	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.6-1	マルホ株式会社	新規添加剤	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.5-1	マルホ株式会社	不純物の特性	-	-	社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.6-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	-	社内資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.6-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	-	-	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.7-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	-	-	社内資料	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	-	-	社内資料	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	社内資料	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	-	-	社内資料	評価

3.2.A その他

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.2.R 各極の要求資料

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

3.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.1-1	富山化学工業 株式会社 [redacted]	各種グラム陽性菌及び陰性菌 に対するT-3912の抗菌活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-2	富山化学工業 株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113に 対するT-3912の抗菌活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-3	富山化学工業 株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> 由来II型 トポイソメラーゼに対するT-3912 の阻害活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-4	富山化学工業 株式会社 [redacted]	ヒト由来II型トポイソメラーゼ に対するT-3912の阻害活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-5	富山化学工業 株式会社 [redacted]	キノロン耐性決定領域に変異 を有するlevofloxacin耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> に対する T-3912の抗菌活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-6	富山化学工業 株式会社 [redacted]	皮膚由来臨床分離methicillin- resistant <i>Staphylococcus aureus</i> に対するT-3912の抗菌活性	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-7	富山化学工業 株式会社 [redacted]	臨床分離オフロキサシン耐性 <i>Staphylococcus epidermidis</i> に対 する [redacted], [redacted] の抗菌 活性 (tosufloxacin, [redacted], nadifloxacin, ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, erythromycin, clindamycin, gentamicin, fradiomycin, micronomicin, cefmenoximeと の比較)	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.1.1-8	富山化学工業 株式会社 [redacted]	臨床分離オフロキサシンおよ びメチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> に対する [redacted], [redacted] の抗菌活性 (tosufloxacin, [redacted], nadifloxacin, ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, erythromycin, clindamycin, gentamicin, fradiomycin, micronomicin, cefmenoximeと の比較)	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.1.1-9	富山化学工業 株式会社 [redacted]	T-3912の抗菌活性に及ぼす培 地種類、培地pH、ヒト血清添 加及び接種菌量の影響	[redacted]～ [redacted]	国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.1.1-10	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113, <i>S.aureus</i> F-3395, <i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM2414及び <i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425に対するT-3912の MIC及びMBC		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-11	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425の生育曲線に及ぼす T-3912の影響		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-12	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113の 生育曲線に及ぼすT-3912の影響		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-13	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425におけるT-3912に対 する自然耐性菌出現頻度		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-14	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113に おけるT-3912に対する自然耐 性菌出現頻度		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-15	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> 及び <i>Propionibacterium acnes</i> に対す るT-3912のMutant prevention concentration (MPC) の測定		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-16	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113及 び <i>Propionibacterium acnes</i> JCM6425におけるT-3912の試 験管内耐性獲得		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-17	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Propionibacterium acnes</i> による マウス熱傷皮膚感染モデルに おけるT-3912外用製剤4% M512101の治療効果		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-18	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Propionibacterium acnes</i> による マウス熱傷皮膚感染モデルにお けるT-3912外用製剤2% M512101 (T-3912, 2%含有) の治 療効果		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-19	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus epidermidis</i> による マウス熱傷皮膚感染モデルに おけるT-3912外用製剤2% M512101 (T-3912, 2%含有) の治 療効果		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-20	富山化学工業株式会社 [redacted]	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113に よるマウス熱傷皮膚感染モデル におけるT-3912外用製剤1% M512101 (T-3912, 1%含有) の治 療効果		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-21	富山化学工業株式会社 [redacted]	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> F-3395に よるマウス熱傷皮膚感染モデル におけるT-3912外用製剤 1%M512101(T-3912, 1%含有) の治療効果		国内	富山化学工業 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.1.1-22	[redacted] [redacted] [redacted]	ヒト皮膚由来 <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (MSSA及びMRSA) 及 び <i>Streptococcus pyogenes</i> 新鮮 分離株のM5121に対する感受 性試験		国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.1-1	██████████ ██████████ ██████████	^{14}C -M5121の合成	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-2	██████████ ██████████ ██████████	M5121の動態試験 標識被験 物質の純度検定	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-3	マルホ株式会 社 ██████████	ラット血漿中M5121定量法の バリデーション試験	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-4	マルホ株式会 社 ██████████	LC/MS/MS(API4000)による ラット血漿中M5121定量法の バリデーション試験	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-5	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	LC/MS/MSによるラット血漿中 M5121の濃度測定法バリデー ション試験	██████~	国内	██████████社内 資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-6	マルホ株式会 社 ██████████	ラット皮膚中M5121定量法の バリデーション試験	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-7	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	LC/MS/MSによるウサギ血漿中 M5121の濃度測定法バリデー ション試験	██████~	国内	██████████社内 資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.1-8	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	LC/MS/MSによるイヌ血漿中 M5121の濃度測定法バリデー ション試験	██████~	国内	██████████社内 資料 最終報告書 ██████████	評価

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.2-1	マルホ株式会 社 ██████████	M5121のヒト及びラット皮膚 を用いた <i>in vitro</i> 皮膚透過性評 価	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.2-2	マルホ株式会 社 ██████████	ラットにおけるM512101経皮 投与後の皮膚中M5121濃度推 移	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.2-3	マルホ株式会 社 ██████████	ラットにおける4% M512101経 皮投与後の皮膚中M5121濃度 推移評価試験	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.2-4	マルホ株式会 社 ██████████	M512101のラットにおける単 回経皮投与吸収性試験	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.2.2-5	██████████ ██████████ ██████████	M5121の動態試験-ラットにお ける ^{14}C -M5121反復経皮投与時 の分布-	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価

4.2.2.2-6	マルホ株式会社 [redacted]	M512101のラットにおける1週間反復経皮投与吸収性試験	[redacted]~	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-7	マルホ株式会社 [redacted]	M5121のラットにおける静脈内及び皮下投与後の薬物動態学的評価-線形性の確認-	[redacted]~	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-8	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-ラットにおける ¹⁴ C-M5121反復皮下投与時の吸収、分布および排泄-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-9	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-ラットにおける ¹⁴ C-M5121単回投与時の吸収、分布及び排泄-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-10	マルホ株式会社 [redacted]	M5121及びM512101のラットにおける薬物動態学的評価-雌雄差の確認-	[redacted]~	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-11	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-イヌにおける ¹⁴ C-M5121単回静脈内投与時の分布及び排泄-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.2.3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.3-1	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-ラットにおける ¹⁴ C-M5121単回経皮投与時の吸収、分布および排泄-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.3-2	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-有色ラットにおける ¹⁴ C-M5121単回皮下投与時の組織内放射能分布-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.3-3	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-結合蛋白種に関する検討-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.3-4	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-血球移行率の確認-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.3-5	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-ラットにおける ¹⁴ C-M5121単回皮下投与時の胎盤、胎児および乳汁移行性-	[redacted]~	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.3-6	マルホ株式会社 [redacted]	M5121のメラニン親和性に関する検討	[redacted]~	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.2.4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.4-1	マルホ株式会社 [redacted]	肝ミクロゾームを用いた M5121の <i>in vitro</i> 代謝試験	[redacted]~ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-2	マルホ株式会社 [redacted]	肝ミクロゾームにおける M5121の <i>in vitro</i> 代謝物同定試験	[redacted]~ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-3	マルホ株式会社 [redacted]	ヒト皮膚細胞を用いたM5121 の <i>in vitro</i> 代謝試験	[redacted]~ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-4	[redacted] 株式会社 [redacted]	M5121の動態試験-ラットおよ びイヌにおける ¹⁴ C-M5121単回 投与時の代謝物分析-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-5	[redacted] 株式会社 [redacted]	M5121の動態試験-ラットおよ びイヌにおける ¹⁴ C-M5121単回 投与時の代謝物構造推定-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-6	[redacted] 株式会社 [redacted]	M5121の動態試験-ラットにお ける ¹⁴ C-M5121反復投与時の代 謝物分析-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-7	マルホ株式会 社 [redacted]	M512101の第I相臨床試験（反 復投与試験）におけるヒト血 漿及び尿中M5121未知代謝物 の検索	[redacted]~ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-8	[redacted] 株式会社 [redacted]	M5121の動態試験-代謝に関与 するヒトP450分子種の推定-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-9	マルホ株式会 社 [redacted]	ヒト凍結肝細胞を用いた M5121の <i>in vitro</i> 酵素誘導試験	[redacted]~ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-10	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-M5121を雄 性ラットに反復皮下投与した 時の肝薬物代謝酵素への影響-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内 資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-11	[redacted] [redacted] [redacted]	M5121の動態試験-ヒト肝ミク ロゾームを用いた酵素阻害試 験IC ₅₀ の検討-	[redacted]~ [redacted]	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.2.5 排泄

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.1-1	██████████ ██████████ ██████████	M512101のラットにおける単回経皮投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.3.1-2	██████████ ██████████ ██████████	M5121のラットにおける単回皮下投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.3.1-3	██████████ ██████████ ██████████	M512101のビーグル犬における単回経皮投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.3.1-4	██████████ ██████████ ██████████	M5121のビーグル犬における単回皮下投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.3.1-5	マルホ株式会社 ██████████	M5121のラットを用いた単回皮下投与毒性の予備検討	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	参考
4.2.3.1-6	マルホ株式会社 ██████████	M5121のラットにおける単回及び反復皮下投与毒性の予備検討	██████~	国内	社内資料 最終報告書 ██████████	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.2-1	██████████ ██████████ ██████████	M5121のラットにおける2週間反復皮下投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価
4.2.3.2-2	██████████ ██████████ ██████████	M5121のビーグル犬における2週間反復皮下投与毒性試験	██████~	国内	██████████ 社内資料 最終報告書 ██████████	評価

4.2.3.2-3	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M512101のラットにおける4週間反復経皮投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-4	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のラットにおける4週間反復皮下投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 TE04191	評価
4.2.3.2-5	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M512101のビーグル犬における4週間反復経皮投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-6	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のビーグル犬における4週間反復皮下投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-7	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M512101のラットを用いた13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-8	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験および4週間回復性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-9	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M512101のビーグル犬における13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-10	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のビーグル犬における13週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-11	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のラットを用いた26週間反復皮下投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.2-12	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M512101のビーグル犬を用いた39週間反復経皮投与毒性試験	■■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.3.1-1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121の細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社 内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.3.1-2	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験(MLA)	■■■■■~	国内	■■■■■ 社 内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.3.1-3	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	■■■■■~	国内	■■■■■社 内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
-------------	----------------------------------	--------------------------	--------	----	---------------------------------	----

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.3.2-1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のラットを用いる小核試験	■■■■■~	国内	■■■■■社 内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.3.2-2	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のラット肝細胞を用いるin vivo/in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS)試験	■■■■■~	国内	■■■■■社 内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.3.2-3	マルホ株式会社 ■■■■■	M512101のラットを用いる皮膚小核試験	■■■■■~	国内	社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.3.2-4	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M512101のトランスジェニックマウス (Muta™ mouse)を用いる遺伝子突然変異試験	■■■■■~	国内	社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.4.3 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5.1-1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	M5121のラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験-受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験-	■■■■■~	国内	■■■■■社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5.2-1	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のラットを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生への影響に関する 予備試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	参考
4.2.3.5.2-2	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のウサギを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 非妊娠ウサギにおける2週間投 与予備試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	参考
4.2.3.5.2-3	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のウサギを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生への影響に関する 予備試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.5.2-4	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のラットを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生への影響に関する 試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価
4.2.3.5.2-5	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のウサギを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生への影響に関する 試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.5.3 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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5.3-1	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のラットを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並び に母動物の機能に関する予備 試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	参考
4.2.3.5.3-2	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M5121のラットを用いた皮下 投与による生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並び に母動物の機能に関する試験-	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.6-1	■■■■■ ■■■■■ ■ ■■■■■	M512101のウサギにおける皮 膚一次刺激性試験	■■■■■~	国内	■■■■■ 社内資料 最終報告書 ■■■■■	評価

4.2.3.6-2	■■■■ ■■■■ ■■■■	M512101のウサギにおける皮膚一次刺激性試験（追加試験）	■■■■■■~	国内	■■■■社内資料 最終報告書 ■■■■	評価
4.2.3.6-3	■■■■ ■■■■ ■	M512101のウサギにおける14日間皮膚累積刺激性試験	■■■■■■~	国内	■■■■社内資料 最終報告書 ■■■■	評価
4.2.3.6-4	■■■■ ■■■■ ■	M512101のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験	■■■■■■~	国内	■■■■社内資料 最終報告書 ■■■■	評価
4.2.3.6-5	■■■■ ■■■■ ■■■■	M512101のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験(追加試験)	■■■■■■~	国内	■■■■社内資料 最終報告書 ■■■■	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.1-1	〃 〃 〃 〃	M5121のモルモットにおける 抗原性予備検討試験	〃〃〃〃～	国内	〃社内資料 最終報告書 〃	参考
4.2.3.7.1-2	〃 〃 〃 〃	M5121のモルモットにおける 抗原性試験	〃〃〃〃～	国内	〃社内資料 最終報告書 〃	評価
4.2.3.7.1-3	マルホ株式会 社 〃	M512101のモルモットを用い た皮膚感作性試験	〃〃〃〃～	国内	社内資料 最終報告書 〃	評価
4.2.3.7.1-4	〃 〃 〃	M512101のモルモットにおけ る皮膚感作性試験(追加試験)	〃〃〃〃～	国内	〃社内資料 最終報告書 〃	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.7-1	マルホ株式会 社	M5121 の Balb/3T3 clone A31 を 用いる <i>in vitro</i> 光毒性試験	■■■■~	国内	社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-2	■■■■ ■■■■ ■■	M512101 のモルモットにおけ る皮膚光毒性試験	■■■■~	国内	■■■■ 社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-3	■■■■ ■■■■ ■■■■	M512101 のモルモットにおけ る皮膚光毒性試験（追加試 験）	■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-4	■■■■ ■■■■ ■■	M512101 のモルモットにおけ る皮膚光感作性試験	■■■■~	国内	■■■■ 社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-5	■■■■ ■■■■ ■■■■	M512101 のモルモットにおけ る皮膚光感作性試験（追加試 験）	■■■■~	国内	■■ 社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-6	マルホ株式会 社	M5121 のほ乳類培養細胞を用 いる光染色体異常試験	■■■■~	国内	社内資料 最終報告書	評価
4.2.3.7.7-7	■■■■ ■■■■ ■■	M5121 の幼若ビーグル犬にお ける1週間反復皮下投与による 関節毒性予備試験	■■■■~	国内	■■■■ 社内資料 最終報告書	参考
4.2.3.7.7-8	■■■■ ■■■■ ■■	M5121 の幼若ビーグル犬にお ける1週間反復皮下投与による 関節毒性試験	■■■■~	国内	■■■■ 社内資料 最終報告書	評価

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3-1	Drlica K, Zhao X.	DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones.	-	-	Microbiol Mol Biol Rev 1997; 61: 377-392.	-

4.3-2	Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, et al.	Cloning and primary structure of <i>Staphylococcus aureus</i> DNA topoisomerase IV: a primary target of fluoroquinolones.	-	-	Mol Microbiol 1994; 13: 641-653.	-
4.3-3	Hane MW, Wood TH.	<i>Escherichia coli</i> K-12 mutants resistant to nalidixic acid: genetic mapping and dominance studies.	-	-	J Bacteriol 1969; 99: 238-241.	-
4.3-4	平井敬二.	キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史.	-	-	日化療会誌 2005; 53: 349-356.	-
4.3-5	Ball P.	Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones.	-	-	Clin Invest Med 1989; 12: 28-34.	-
4.3-6	Stahlmann R, Lode H.	Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by Andriole VT.	-	-	San Diego: Academic Press; 2000. 397-453.	-
4.3-7	-	シプロキシサン注, インタビューフォーム第23版	-	-	バイエル薬品株式会社. 2012	-
4.3-8	-	ガチフロ点眼液, インタビューフォーム第7版	-	-	千寿製薬株式会社. 2011	-
4.3-9	Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H.	Toxicity of Quinolone Antimicrobial Agents.	-	-	Journal of Toxicological and Environmental Health 1995; 45: 1-45.	-
4.3-10	-	アベロックス錠, インタビューフォーム第11版	-	-	バイエル薬品株式会社. 2012	-
4.3-11	-	スオード錠, インタビューフォーム第10版	-	-	Meiji Seikaファルマ株式会社. 2011	-
4.3-12	日本化学療法学会.	最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について.	-	-	Chemotherapy 1981; 29:76-79.	-
4.3-13	日本化学療法学会.	嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法.	-	-	Chemotherapy 1979; 27:559-560.	-
4.3-14	日本化学療法学会.	抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1992年) .	-	-	Chemotherapy 1993; 41:183-189.	-
4.3-15	National Committee for Clinical Laboratory Standards.	Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; Approved guideline, M26-A 19(18).	-	-	Pennsylvania. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1999.	-
4.3-16	Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drlica K.	Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS 284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	-	-	Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1023-1027.	-
4.3-17	日本化学療法学会.	日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989年) .	-	-	Chemotherapy 1990; 38:102-105.	-

4.3-18	Irwin S	Comprehensive observational assessment: 1a. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse.	-	-	Psychopharmacologia(Berl) 1968; 13: 222-257.	-
4.3-19	坂本光男, 柴孝也	3 安全性と副作用. ニューキノロン剤の臨床応用. 小林宏行 編. 東京:	-	-	医薬ジャーナル; 2001. 156-176.	-
4.3-20	嶋田甚五郎, 堀誠治	ニューキノロン あすの抗菌剤をめざして. 三橋進 編.	-	-	学会出版センター; 1991. 196-207.	-
4.3-21	Takasuna K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, Takayama S.	General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent Levofloxacin.	-	-	Arzneim Forsch. / Drug Res 1992; 42: 408-418.	-
4.3-22	Furuhata K, Hayakawa H, Soumi K, Arai H, Watanabe Y, Narita H.	Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. I. Effects doses and infusion rate on blood pressure, heart rate and plasma histamine concentration.	-	-	Biol Pharm Bulletin 1998; 21: 456-460	-
4.3-23	Mori K, Maru C, Takasuna K.	Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro.	-	-	J Pharm Pharmacol 2000; 52: 577-584.	-
4.3-24	Ball P.	Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect.	-	-	J Antimicrob Chemother 2000; 45: 557-559.	-
4.3-25	Kang J, Wang L, Chen XL, Triggie DJ, Rampe D.	Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K ⁺ channel HERG.	-	-	Mol Pharmacol 2001; 59: 122-126.	-
4.3-26	小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由, 加藤道幸, 山田明甫	合成抗菌剤DL-8280のラットにおける4週経口亜急性毒性.	-	-	Chemotherapy 1984; 32 (S-1): 1091-1104.	-
4.3-27	竹本勇一, 仙田博美, 中野幸徳, 山添浩史, 山吉迪子, 松岡信男ほか	AT-2266の毒性学的研究 第2報 ラットにおける亜急性並びに慢性毒性試験.	-	-	Chemotherapy 1984; 32 (S-3):199-220.	-
4.3-28	野村岳之, 渡辺満利, 河上喜之, 平田真理子, 鈴木修三, 柳田知可	NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験.	-	-	Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 343-370.	-
4.3-29	小野寺威	3 化学療法剤. 毒性試験講座 15 医薬品. 福田英臣, 秋元健, 坂口孝 編集.	-	-	東京:地人書館; 1990. 29-42.	-
4.3-30	Ball P.	Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones.	-	-	Clin Invest Med 1989; 12: 28-34.	-

4.3-31	Stahlmann R, Lode H.	Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by Andriole VT.	-	-	San Diego: Academic Press; 2000. 397-453.	-
4.3-32	-	シプロキシサン注, インタビューフォーム第23版	-	-	バイエル薬品株式会社. 2012	-
4.3-33	-	ガチフロ点眼液, インタビューフォーム第7版	-	-	千寿製薬株式会社. 2011	-
4.3-34	Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H.	Toxicity of Quinolone Antimicrobial Agents.	-	-	Journal of Toxicological and Environmental Health 1995; 45: 1-45.	-
4.3-35	-	アベロックス錠, インタビューフォーム第11版	-	-	バイエル薬品株式会社. 2012	-
4.3-36	-	スオード錠, インタビューフォーム第10版	-	-	Meiji Seikaファルマ株式会社. 2011	-
4.3-37	大野広志, 稲毛富士郎, 赤羽浩一, 相原清, 吉田貢由, 小野寺威	合成抗菌剤DL-8280のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性.	-	-	Chemotherapy 1984; 32(S-1): 1084-1090.	-
4.3-38	野村護, 稲毛富士郎, 赤羽浩一, 加藤道幸, 柿畑耕司, 山田明甫ほか	合成抗菌剤DL-8280のイヌにおける4週経口亜急性毒性.	-	-	Chemotherapy 1984; 32(S-1): 1105-1121.	-
4.3-39	坂本光男, 柴孝也	3 安全性と副作用. ニューキノロン剤の臨床応用. 小林宏行 編	-	-	東京:医薬ジャーナル; 2001. 156-176.	-
4.3-40	Stahlmann, R.	Children as a Special Population at Risk - Quinolones as an Example for Xenobiotics Exhibiting Skeletal Toxicity.	-	-	Archives of Toxicology 2003; 77: 7-11.	-
4.3-41	-	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nalidixic Acid (CAS No. 389-08-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies).	-	-	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1989; 368: 1-195.	-
4.3-42	入倉勉, 平山隆士, 大久保秀夫, 伊藤由規男, 西納啓吾	AM-715のネコ網膜に対する影響.	-	-	Chemotherapy 1981; 29 (S-4): 946-952	-
4.3-43	-	アクアチムクリーム, インタビューフォーム第8版	-	-	大塚製薬株式会社. 2009	-
4.3-44	-	ジェニナック錠, インタビューフォーム第13版	-	-	富山化学工業株式会社. 2012	-
4.3-45	嶋田甚五郎, 堀誠治	ニューキノロン あすの抗菌剤をめざして. 三橋進 編.	-	-	学会出版センター; 1991. 196-207.	-
4.3-46	玉山俊行, 田中逸, 斎藤篤	Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績.	-	-	日化療会誌2004; 52: 521-529	-

4.3-47	Wayne, PA	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement	-	-	Clinical and Laboratory Standards Institute 2014. M100-S24.	-
4.3-48	Wayne, PA	Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-ninth edition	-	-	Clinical and Laboratory Standards Institute 2012. M07-A9.	-

第5部 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.2-1	—	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4-1	マルホ 株式会社 [REDACTED]	LC/MS/MS(API4000)によるヒト血漿中M5121定量法のバリデーション試験	[REDACTED]~[REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価
5.3.1.4-2	マルホ 株式会社 [REDACTED]	LC/MS/MS(API4000)によるヒト尿中M5121定量法のバリデーション試験	[REDACTED]~[REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価
5.3.1.4-3	マルホ 株式会社 [REDACTED]	LC/MS/MS(API4000)によるヒト血漿及び尿中M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06の定量法のバリデーション試験	[REDACTED]~[REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価
5.3.1.4-4	マルホ 株式会社 [REDACTED]	LC/MS/MS(API4000)によるヒト尿中M5121M02の定量法の追加バリデーション試験	[REDACTED]~[REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価
5.3.1.4-5	マルホ 株式会社 [REDACTED]	ヒト尿中M5121の定量法バリデーション試験	[REDACTED]~[REDACTED]	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.1-1	マルホ 株式会社	M512101の健康成人における 皮膚安全性試験	2005/05～ 2005/06	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-01	評価
5.3.3.1-2	マルホ 株式会社	M512101の第I相臨床試験－ 単回投与試験－	2006/01～ 2006/02	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-02	評価
5.3.3.1-3	マルホ 株式会社	M512101の第I相臨床試験－ 反復投与試験－	2006/07～ 2006/09	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-03	評価
5.3.3.1-4	マルホ 株式会社 [redacted]	M512101の第I相臨床試験－ 単回投与試験－（プロトコ ールNo.M512101-02）におけるヒ ト血漿及び尿中M5121濃度測 定	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
5.3.3.1-5	マルホ 株式会社 [redacted]	M512101の第I相臨床試験－ 単回投与試験－（プロトコ ールNo.M512101-02）におけるヒ ト血漿及び尿中M5121M01、 M5121M02、M5121M05及び M5121M06濃度測定	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
5.3.3.1-6	マルホ 株式会社 [redacted]	M512101の第I相臨床試験－ 反復投与試験－（プロトコ ールNo.M512101-03）におけるヒ ト血漿及び尿中M5121濃度測 定	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
5.3.3.1-7	マルホ 株式会社 [redacted]	M512101の第I相臨床試験－ 反復投与試験－（プロトコ ールNo.M512101-03）におけるヒ ト血漿及び尿中M5121M01、 M5121M02、M5121M05及び M5121M06濃度測定	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.2-1	マルホ 株式会社	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした第II相臨床薬理試験	2009/06～ 2009/08	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-06	評価
5.3.3.2-2	マルホ 株式会社 [redacted]	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした第II相臨床薬理試験（プ ロトコールNo.M512101-06）に おけるヒト血漿及び膿疱内容 物中M5121濃度測定	[redacted]～ [redacted]	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書（ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの））

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1-1	マルホ 株式会社	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした前期第II相臨床試験	■ ■ ~	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-04	評価
5.3.5.1-2	マルホ 株式会社	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした後期第II相臨床試験	■ ■ ~	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-05	評価
5.3.5.1-3	マルホ 株式会社	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした後期第II相臨床試験 ~ 12週間投与~	2010/05~ 2011/03	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-07	評価
5.3.5.1-4	マルホ 株式会社	M512101の尋常性ざ瘡を対象 とした第III相比較臨床試験	2012/07~ 2013/05	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.3-1	マルホ 株式会社	併合解析報告書	—	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書（表在性皮膚感染症）

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.2-1	マルホ 株式会社	M512101の表在性皮膚感染症 を対象とした第III相臨床試験	2012/07~ 2012/12	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-09	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし						

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7.1-1	マルホ 株式会社	M512101-01 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-01	評価
5.3.7.1-2	マルホ 株式会社	M512101-02 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-02	評価
5.3.7.1-3	マルホ 株式会社	M512101-03 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-03	評価
5.3.7.1-4	マルホ 株式会社	M512101-04 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-04	評価
5.3.7.1-5	マルホ 株式会社	M512101-05 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-05	評価
5.3.7.1-6	マルホ 株式会社	M512101-06 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-06	評価
5.3.7.1-7	マルホ 株式会社	M512101-07 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-07	評価
5.3.7.1-8	マルホ 株式会社	M512101-08 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価
5.3.7.1-9	マルホ 株式会社	M512101-09 症例一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-09	評価
5.3.7.2-1	マルホ 株式会社	M512101-01 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-01	評価
5.3.7.2-2	マルホ 株式会社	M512101-02 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-02	評価
5.3.7.2-3	マルホ 株式会社	M512101-03 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-03	評価
5.3.7.2-4	マルホ 株式会社	M512101-04 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-04	評価

5.3.7.2-5	マルホ株式会社	M512101-05 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-05	評価
5.3.7.2-6	マルホ株式会社	M512101-06 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-06	評価
5.3.7.2-7	マルホ株式会社	M512101-07 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-07	評価
5.3.7.2-8	マルホ株式会社	M512101-08 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価
5.3.7.2-9	マルホ株式会社	M512101-09 有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-09	評価
5.3.7.3-1	マルホ株式会社	M512101-08 重篤な有害事象一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価
5.3.7.4-1	マルホ株式会社	M512101-01 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-01	評価
5.3.7.4-2	マルホ株式会社	M512101-02 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-02	評価
5.3.7.4-3	マルホ株式会社	M512101-03 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-03	評価
5.3.7.4-4	マルホ株式会社	M512101-04 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-04	評価
5.3.7.4-5	マルホ株式会社	M512101-05 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-05	評価
5.3.7.4-6	マルホ株式会社	M512101-06 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-06	評価
5.3.7.4-7	マルホ株式会社	M512101-07 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-07	評価
5.3.7.4-8	マルホ株式会社	M512101-08 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価
5.3.7.4-9	マルホ株式会社	M512101-09 臨床検査異常値一覧表	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-09	評価
5.3.7.5-1	マルホ株式会社	M512101-01 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-01	評価
5.3.7.5-2	マルホ株式会社	M512101-02 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-02	評価
5.3.7.5-3	マルホ株式会社	M512101-03 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-03	評価
5.3.7.5-4	マルホ株式会社	M512101-04 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-04	評価
5.3.7.5-5	マルホ株式会社	M512101-05 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-05	評価
5.3.7.5-6	マルホ株式会社	M512101-06 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-06	評価

5.3.7.5-7	マルホ株式会社	M512101-07 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-07	評価
5.3.7.5-8	マルホ株式会社	M512101-08 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-08	評価
5.3.7.5-9	マルホ株式会社	M512101-09 臨床検査値変動図	—	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M512101-09	評価

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4-1	黒川一郎, 西嶋 攝子	尋常性ざ瘡	-	-	最新皮膚科学大系 17, 第1版. 玉置邦 彦. 東京. 株式会社 中山書店. 2002; 117-130.	-
5.4-2	赤松浩彦	炎症性ニキビはなぜできる?	-	-	皮膚科診療プラク ティス18. ニキビ治 療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株 式会社文光堂. 2005; 60-64.	-
5.4-3	宮地良樹	ニキビの二面性を知る	-	-	皮膚科診療プラク ティス18. ニキビ治 療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株 式会社文光堂. 2005; 48-52.	-
5.4-4	西嶋攝子	ニキビとP. acnes	-	-	皮膚科診療プラク ティス18. ニキビ治 療の技法, 第2版. 古川福実. 東京. 株 式会社文光堂. 2005; 34-38.	-
5.4-5	山元修	皮膚付属器の疾患	-	-	標準皮膚科学第9 版, 瀧川雅浩. 東京. 株式会社医学書院. 2010; 317-323.	-
5.4-6	渡辺晋一	尋常性ざ瘡の診断のポイント	-	-	変貌するざ瘡マ ネージメント, 古 江増隆. 東京. 株式 会社中山書店. 2012; 18-23.	-
5.4-7	林伸和, 川島眞, 渡辺晋一, 中田 土起文, 飯島正 文, 松山友彦他	本邦における尋常性ざ瘡のアン ケートによる疫学的調査成 績	-	-	日皮会誌2001; 111(9): 1347-1355.	-
5.4-8	Hayashi N, Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Shimizu S, Kawashima M.	A cross-sectional analysis of quality of life in Japanese acne patients using the Japanese version of Skindex-16.	-	-	J Dermatol 2004; 31(12): 971-976.	-

5.4-9	川島眞, 赤松浩彦, 林伸和, 渡辺晋一, 古川福実, 松永佳世子 他	皮膚科専門医療機関における ざ瘡患者実態調査	-	-	臨床皮膚科2008; 62(9): 673-682.	-
5.4-10	林伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 黒川一郎, 幸野健, 谷岡未樹他	尋常性ざ瘡治療ガイドライン	-	-	日皮会誌2008; 118(10): 1893-1923.	-
5.4-11	Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M	Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity.	-	-	J Dermatol 2008; 35(5): 255-260.	-
5.4-12	山崎修	内服抗菌薬の使い方	-	-	変貌するざ瘡マ ネージメント,古江 増隆.東京.株式会 社中山書店. 2012; 189-193.	-
5.4-13	Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al.	Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic- resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia.	-	-	Br J Dermatol 2001; 144(2): 339-346.	-
5.4-14	Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ.	Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure.	-	-	Br J Dermatol 1989; 121(1): 51-57.	-
5.4-15	Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al.	Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe.	-	-	Br J Dermatol 2003; 148(3): 467-478.	-
5.4-16	Alba V, Urban E, Angeles Dominguez M, Nagy E, Nord CE, Palacin C, et al.	In vitro activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany.	-	-	Int J Antimicrob Agents 2009; 33(3): 272-275.	-
5.4-17	Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS.	Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients.	-	-	J Dermatol 2012; 39(10): 833-837.	-
5.4-18	Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, et al.	Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris in Korea.	-	-	J Dermatol 2011; 38(7): 667-673.	-
5.4-19	Luk NM, Hui M, Lee HC, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al.	Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong.	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(1): 31-36.	-

5.4-20	Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A.	Antimicrobial susceptibility of <i>Propionibacterium acnes</i> isolates from acne patients in Colombia.	-	-	Int J Dermatol 2013; 52(6): 688-692.	-
5.4-21	Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P.	Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of <i>Propionibacterium acnes</i> isolated from patients with acne.	-	-	Int J Dermatol 2013; 52(4): 418-425.	-
5.4-22	Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M.	First report of high levels of clindamycin-resistant <i>Propionibacterium acnes</i> carrying erm(X) in Japanese patients with acne vulgaris.	-	-	J Dermatol 2012; 39(9): 794-796.	-
5.4-23	-	ディフェリンゲル0.1% 審査報告書, 平成20年5月16日. ガルデルマ株式会社.	-	-	-	-
5.4-24	ガルデルマ株式会社	ディフェリンゲル0.1% 添付文書	-	-	2013年9月 (第5版)	-
5.4-25	古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏 他	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	-	-	日皮会誌2009; 119(9): 1795-1809.	-
5.4-26	荒田次郎	皮膚一般細菌感染症	-	-	最新皮膚科学体系14, 第1版. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2002; 53-72.	-
5.4-27	岩月啓氏	細菌性皮膚疾患	-	-	標準皮膚科学第9版. 瀧川雅浩. 東京. 医学書院. 2010; 437-464.	-
5.4-28	五十嵐敦之	抗菌外用薬の正しい使い方と耐性菌	-	-	日医雑誌. 2012; 140(11): 7-10.	-
5.4-29	-	各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス (案) 別添2 皮膚軟部組織感染症の臨床評価のためのガイダンス	-	-	平成22年8月3日付厚生労働省医薬食品局審査管理課「抗菌薬臨床評価ガイドライン (案)」等に関する意見の募集について	-
5.4-30	藤本和久	皮膚の防御機能と表在性皮膚細菌感染症	-	-	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.25 感染症症候群 (第2版) 下臓器別感染症編 - VIII皮膚軟部組織感染症. 2013; 499-504.	-
5.4-31	OPC-7251アクネ研究会	尋常性ざ瘡に対する新規合成抗菌剤1%OPC-7251クリーム of 臨床評価	-	-	西日皮膚. 1990; 52: 802-813.	-
5.4-32	OPC-7251アクネ研究会	多発性炎症性皮疹を有する尋常性ざ瘡に対する1%OPC-7251クリームの有用性の検討	-	-	臨床医薬. 1992; 8: 2453-2465.	-

5.4-33	CLDM-T研究会	リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤（CLDM-T）の尋常性ざ瘡に対する第Ⅲ相試験-ナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験-	-	-	臨床医薬. 1999; 15(4): 603-628.	-
5.4-34	CLDM-T研究会	リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤（CLDM-T）の尋常性ざ瘡に対する第Ⅲ相一般臨床試験	-	-	臨床医薬. 1999; 15(4): 629-643.	-
5.4-35	CLDM-T研究会	リン酸クリンダマイシン外用ゲル剤（CLDM-T）の尋常性ざ瘡に対する臨床的検討-第Ⅲ相一般臨床試験-	-	-	臨床医薬. 1999; 15(4): 645-661.	-
5.4-36	Plewig G, Holland KT, Nenoff P.	Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream.	-	-	Eur J Dermatol. 2006; 16(1): 48-55.	-
5.4-37	Alirezai M, Gerlach B, Horvath A, Forsea D, Briantais P, Guyomar M.	Results of a randomised, multicentre study comparing a new water-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris.	-	-	Eur J Dermatol. 2005; 15(4): 274-278.	-
5.4-38	Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J.	A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%.	-	-	J Dermatolog Treat. 2004; 15, 372-378.	-
5.4-39	Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S.	Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris : a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study.	-	-	Skinmed. 2005; 4(3): 138-146.	-
5.4-40	Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D.	An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris : assessment of efficacy and safety in 2813 patients.	-	-	J Am Acad Dermatol. 2008; 59(5): 792-800.	-
5.4-41	Del Rooso JQ.	Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris.	-	-	J Drugs Dermatol. 2007; 6(6): 616-622.	-

5.4-42	Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Kempers SE, Huerter CJ, Swinehart JM, et al.	Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel : combined results of two double-blind investigations.	-	-	J Am Acad Dermatol. 1997; 37(4): 590-595.	-
5.4-43	U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance)	-	-	Guidance for Industry. 2005	-
5.4-44	Feldmann RJ, Maibach HI.	Regional variation in percutaneous penetration of 14 C cortisol in man.	-	-	J. Invest Dermatol. 1967; 48(2): 181-183.	-
5.4-45	日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会	皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準	-	-	日本化学療法学会雑誌. 2001; 49(12): 992-994.	-
5.4-46	Bispo PJ, Alfonso EC, Flynn HW, Miller D.	Emerging 8-methoxyfluoroquinolone resistance among methicillin-susceptible Staphylococcus epidermidis isolates recovered from patients with endophthalmitis.	-	-	J Clin Microbiol. 2013; 51(9): 2959-2963	-
5.4-47	Li Z, Deguchi T, Yasuda M, Kawamura T, Kanematsu E, Nishino Y, et al.	Alteration in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of DNA topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolates of Staphylococcus epidermidis	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(12): 3293-3295.	-
5.4-48	Sreedharan S, Peterson LR, Fisher LM.	Ciprofloxacin resistance in coagulase-positive and -negative staphylococci: role of mutations at serine 84 in the DNA gyrase A protein of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(10): 2151-2154.	-
5.4-49	Clinical and Laboratory Standards Institute.	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-third informational supplement	-	-	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third informational supplement. M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2013	-

5.4-50	五十嵐敦之, 川島眞, 浅沼廣幸, 根本治, 森川玲子, 安田秀美 他	クリンダマイシンリン酸エステル外用ゲル剤の尋常性ざ瘡に対する第IV相試験ーナジフロキサシンクリームを対照とした無作為割付け群間比較試験ー	-	-	臨床医薬2011; 27(5): 353-371.	-
5.4-51	渡辺重朗, 成相昭吉, 石田華, 藤田秀次郎, 菅井和子, 鍋木陽一 他	小児伝染性膿痂疹の細菌学的検討	-	-	小児科臨床. 2004; 57(10): 2079-2084.	-
5.4-52	Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S.	Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: A double-blind group comparison study versus cream base	-	-	J Am Acad Dermatol 1991; 25: 674-681.	-
5.4-53	大井綱郎, 川島眞, 石黒直子, 市川雅子, 有川順子, 五十嵐敦之	細菌性皮膚感染症に対する1%ナジフロキサシン軟膏の臨床第III相試験	-	-	臨床医薬 2003;19(7):743-766.	-