

## ゼビアックスローション2%

### 第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

#### 2.5 臨床に関する概括評価

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
M5121M01	M5121の代謝物（脱メチル体）
M5121M02	M5121の代謝物（グルクロン酸抱合体）
M5121M05	M5121の代謝物（水酸化体）
M5121M06	M5121の代謝物（脱メチル水酸化体）
<sup>14</sup> C-M5121	Carbon14で標識したM5121
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
AUC	area under the time-concentration curve：時間-濃度曲線下面積
AUC <sub>0-12</sub>	治験薬投与開始時点から12時間後までの時間-濃度曲線下面積
AUC <sub>144-156</sub>	治験薬投与開始144時間後から156時間後までの時間-濃度曲線下面積
AUC <sub>144-t</sub>	治験薬投与開始144時間後から定量下限以上の最終測定時点までの時間-濃度曲線下面積
AUC <sub>144-∞</sub>	治験薬投与開始144時間後から無限大時間までの時間-濃度曲線下面積
BID	bis in die：1日2回投与
CFDN	Cefdinir：セフジニル
CI	Confidence interval：信頼区間
CLDM	Clindamycin：クリンダマイシン
C <sub>max</sub>	maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
EM	Erythromycin：エリスロマイシン
FAS	Full Analysis Set
GM	Gentamycin：ゲンタマイシン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MBC	Minimal bactericidal concentration：最小殺菌濃度
MIC	Minimal inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MIC range	最小発育阻止濃度の範囲
MINO	Minocyclin：ミノサイクリン
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ：メチシリン耐性 <i>S. aureus</i>
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PT	Preferred Term：基本語
QOL	Quality of life
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

---

略号	省略していない表現
SID	semel in die : 1日1回投与
$t_{1/2}$	elimination half-life : 消失半減期
$t_{\max}$	time to maximal plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間

## 目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価 .....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 ざ瘡の臨床的・病態生理学的側面 .....	7
2.5.1.1.1 尋常性ざ瘡.....	7
2.5.1.1.2 その他のざ瘡 .....	7
2.5.1.1.3 尋常性ざ瘡の診断及び治療.....	8
2.5.1.1.4 尋常性ざ瘡に関する疫学的情報 .....	12
2.5.1.2 表在性皮膚感染症の臨床的・病態生理学的側面 .....	13
2.5.1.2.1 表在性皮膚感染症.....	13
2.5.1.2.2 表在性皮膚感染症の診断及び治療.....	13
2.5.1.2.3 表在性皮膚感染症に関する疫学的情報.....	14
2.5.1.3 本剤の薬理学的分類.....	15
2.5.1.4 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠.....	16
2.5.1.5 臨床開発計画.....	16
2.5.1.6 臨床データパッケージ .....	17
2.5.1.6.1 海外での開発状況.....	18
2.5.1.6.2 申請パッケージの妥当性 .....	18
2.5.1.6.3 進行中及び計画中の国内の臨床試験 .....	18
2.5.1.7 規制当局によるガイダンスや助言 .....	19
2.5.1.8 承認状況.....	22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 .....	23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	23
2.5.3.1 皮膚安全性（48時間密封パッチテスト、光パッチテスト）（01試験） .....	23
2.5.3.2 臨床薬理試験.....	23
2.5.3.2.1 健康成人での薬物動態（02試験及び03試験） .....	23
2.5.3.2.2 尋常性ざ瘡患者での薬物動態（06試験） .....	25
2.5.3.2.2.1 血漿中M5121濃度 .....	25
2.5.3.2.2.2 膿疱中M5121濃度 .....	25
2.5.3.2.3 非臨床の薬物動態試験の概要 .....	26
2.5.4 有効性の概括評価 .....	27
2.5.4.1 尋常性ざ瘡 .....	27
2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 .....	27
2.5.4.1.2 対象となった患者集団の特性 .....	27
2.5.4.1.3 市販後に想定される治療対象集団との相違.....	27
2.5.4.1.4 有効性評価.....	27
2.5.4.1.4.1 有効性の主要な評価結果.....	28
2.5.4.1.4.2 有効性の部分集団解析 .....	30
2.5.4.1.5 観察された効果の臨床的意義 .....	31
2.5.4.2 表在性皮膚感染症 .....	31

2.5.4.2.1 対象となった患者集団の特性	31
2.5.4.2.2 市販後に想定される治療対象集団との相違	31
2.5.4.2.3 有効性評価	32
2.5.4.2.3.1 有効性の評価結果	33
2.5.4.2.3.2 部分集団解析	33
2.5.4.2.3.3 観察された効果の臨床的意義	33
2.5.4.3 細菌学的効果	33
2.5.4.3.1 尋常性ざ瘡	33
2.5.4.3.2 表在性皮膚感染症	38
2.5.5 安全性の概括評価	40
2.5.5.1 本剤の薬理学的分類から想定される安全性上の懸念	40
2.5.5.2 非臨床の毒性学的情報	40
2.5.5.3 安全性情報の収集	40
2.5.5.3.1 特定の有害事象をモニターするための特別な方法	40
2.5.5.4 患者集団の特徴と暴露の状況	40
2.5.5.4.1 尋常性ざ瘡	40
2.5.5.4.2 表在性皮膚感染症	40
2.5.5.5 比較的良好にみられる重篤でない有害事象	41
2.5.5.5.1 尋常性ざ瘡	41
2.5.5.5.2 表在性皮膚感染症	42
2.5.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	42
2.5.5.6.1 死亡	42
2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象	42
2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象	42
2.5.5.7 部分集団における有害事象の発現	43
2.5.5.7.1 内因性要因別の検討	43
2.5.5.7.1.1 尋常性ざ瘡	43
2.5.5.7.1.2 表在性皮膚感染症	43
2.5.5.7.2 外因性要因別の検討	43
2.5.5.7.2.1 尋常性ざ瘡	43
2.5.5.7.2.2 表在性皮膚感染症	43
2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象	43
2.5.5.8.1 投与量と有害事象	44
2.5.5.8.2 投与期間と有害事象	44
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法	45
2.5.5.10 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響	45
2.5.5.10.1 臨床検査値	45
2.5.5.10.2 バイタルサイン及び心電図	45
2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用	46
2.5.5.12 自動車の運転能力に対する影響	46
2.5.5.13 市販後の使用成績	46

---

2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	47
2.5.6.1	尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対するベネフィットとリスク	47
2.5.6.1.1	有効性	47
2.5.6.1.1.1	尋常性ざ瘡患者	47
2.5.6.1.1.2	表在性皮膚感染症患者	47
2.5.6.1.2	安全性	47
2.5.6.1.2.1	尋常性ざ瘡患者	47
2.5.6.1.2.2	表在性皮膚感染症患者	48
2.5.6.1.2.3	光線過敏症・光蕁麻疹	48
2.5.6.1.2.4	キノロン系合成抗菌薬で報告のある毒性情報	48
2.5.6.1.3	ベネフィットとリスク評価	49
2.5.6.1.3.1	尋常性ざ瘡患者	49
2.5.6.1.3.2	表在性皮膚感染症患者	49
2.5.6.2	代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク	49
2.5.6.2.1	尋常性ざ瘡	49
2.5.6.2.2	表在性皮膚感染症	50
2.5.6.3	申請適応症に対する本剤の予想される治療上の位置づけ	50
2.5.6.3.1	尋常性ざ瘡	50
2.5.6.3.2	表在性皮膚感染症	51
2.5.6.4	特別な患者集団への投与	51
2.5.6.4.1	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	51
2.5.6.4.2	小児への投与及び開発計画	51
2.5.6.5	ベネフィットとリスクに基づく本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）	52
2.5.6.5.1	効能・効果（案）	52
2.5.6.5.2	用法・用量（案）	53
2.5.7	参考文献	55

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 ざ瘡の臨床的・病態生理学的側面

##### 2.5.1.1.1 尋常性ざ瘡

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、*Propionibacterium acnes* (以下、*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<sup>1)</sup>。

尋常性ざ瘡の初発疹である面皰は、毛包内に角質、皮脂が充満した状態であり、肉眼的には何もない微小面皰から始まり、毛孔が拡大した開放面皰や毛孔が閉鎖した閉塞面皰(非炎症性皮疹)へと進展する。面皰に*P. acnes*の増殖、リパーゼ、ヒアルロニダーゼなどの菌体外産生物などによる炎症が加わると、炎症性病変である赤色丘疹や膿疱を形成する。閉塞面皰が完全に詰まると囊肿や結節を形成する。面皰内は、皮脂の分泌が亢進し、毛包漏斗部が閉塞することで酸素供給が減少し、好脂性、通性嫌気性である*P. acnes*の生育にとって良好な環境となり、増殖は促進され、炎症状態が惹起される<sup>1)</sup>

*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<sup>1)</sup>。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、毛包壁が破壊されると考えられている<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。更には、*P. acnes*はCD-4細胞を活性化させ、毛包の角化細胞からのinterleukin-1 $\alpha$ 放出を誘導させることで、角化細胞の増殖と面皰形成能を促進し、尋常性ざ瘡の初期段階である微小面皰の形成にも関与している<sup>4)</sup>。

##### 2.5.1.1.2 その他のざ瘡

尋常性ざ瘡以外のざ瘡には、新生児ざ瘡、集簇性ざ瘡、劇症型ざ瘡及びざ瘡様発疹症として内服薬によるもの、外用薬や化学物質との接触によるものなどがある<sup>1)5)</sup>。

新生児ざ瘡は新生児及び生後3カ月くらいまでに発症し、男児に多く、尋常性ざ瘡とほぼ同じ臨床像を呈する。母体由来及び新生児の副腎由来のアンドロゲンによる脂腺の一過性肥大による。一般に無治療で、数カ月以内に自然消褪する。

集簇性ざ瘡は、顔面、項部、背部及び肩に好発し、二重面皰、毛孔一致性の赤色丘疹、皮下結節、囊肿、膿瘍、皮下瘻孔、瘢痕、ケロイドなどの多彩な臨床像を呈する。尋常性ざ瘡の重症型又は慢性膿皮症の一つと考えられている。明らかな原因は不明であるが、個体の細菌感染に対する体質的因子、毛包脂腺系の生育異常、結合組織の異常反応が発症に関わっていると考えられている。軽症では、尋常性ざ瘡の治療に準ずるものの、一般にこれらの治療に抵抗する。重症では、ステロイド薬の内服や局注が行われる。

劇症型ざ瘡は、急激な発熱、関節痛、敗血症様症状などの全身症状を伴って、ざ瘡の化膿性病巣として高度な壊死性潰瘍が急速に拡大するざ瘡である。一般に面皰は存在せず、広範な線維性の瘢痕、ケロイドを残して治癒する。尋常性ざ瘡の治療には反応せず、ステロイド薬の全身投与が有効である。

## 2.5.1.1.3 尋常性ざ瘡の診断及び治療

## (1) 尋常性ざ瘡の診断

思春期の男女の顔面、胸部及び背部に好発する毛孔一致性の面皰、丘疹及び膿疱により診断する<sup>1)</sup>。

## (2) 治療の目的

尋常性ざ瘡は慢性に経過するが、思春期以降は次第に自然軽快し予後はよい<sup>1)6)</sup>。

しかし、国内の尋常性ざ瘡の患者が気にする症状は、ざ瘡の痕（瘢痕）が50.1%で、その割合は年齢が上がるに従い高く、次いで赤いざ瘡（炎症性皮疹）が46.0%、白いざ瘡（非炎症性皮疹）が21.9%、化膿したざ瘡が14.0%であった。76.6%の患者が完全に綺麗に治したいと望んでおり、目立たなければ良いは16.8%であったことから、尋常性ざ瘡の治療は整容的な要素が強い<sup>7)</sup>。

尋常性ざ瘡患者を対象としたQuality of Life（以下、QOL）の調査では、症状に関するQOLの低下は乾癬と同程度であるが、感情面に関するQOLの低下は乾癬よりも大きい<sup>8)</sup>。また、尋常性ざ瘡の重症度が高くなるとQOLは低下しており、同じ重症度で比較すると女性のQOLの低下は男性よりも大きい<sup>9)</sup>（表 2.5-1）。

また、炎症性皮疹を無治療のまま放置すると、皮膚の陥凹や隆起、色素沈着など瘢痕化する可能性があり、結節や硬結を形成するタイプは難治性で治療に抵抗する<sup>1)</sup>。ざ瘡瘢痕は将来にわたって悩ませる整容的愁訴となるため、治療の主眼は瘢痕を形成しない程度に炎症性ざ瘡を制御することである<sup>3)</sup>。

したがって、尋常性ざ瘡の治療では、発症初期より適切な治療を行うことにより炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数を抑え、硬結・囊腫へ移行しないようにすることが肝要である<sup>1)</sup>。

表 2.5-1 尋常性ざ瘡患者の重症度とQOL<sup>9)</sup>

		全体	軽症	中等症	重症	最重症
例数 (%)	全体	343(100.0)	110(32.1)	196(57.1)	35(10.2)	2(0.6)
	男性	59(100.0)	12(20.3)	40(67.8)	7(11.9)	0(0.0)
	女性	284(100.0)	98(34.5)	156(54.9)	28(9.9)	2(0.7)
DLQI	男性	-	3.75	4.58	4.14	-
	女性	-	4.40	5.37	7.71	15.5

軽症：片顔の炎症性皮疹数が0～5個、中等症：6～20個、重症：21～50個、最重症：51個以上  
DLQI: Dermatology Life Quality Index

## (3) 治療ガイドライン

尋常性ざ瘡治療ガイドライン<sup>10)</sup>は、2008年に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 2.5-2）に基づいて、治療アルゴリズムが示された（図 2.5-1）。

面皰に対する治療には、アダパレン外用を強く推奨している。角質溶解や脱脂作用のあるイオウ・カンフルローション、面皰圧出あるいはケミカルピーリング等の理学療法、漢方療法の推奨度は低い。

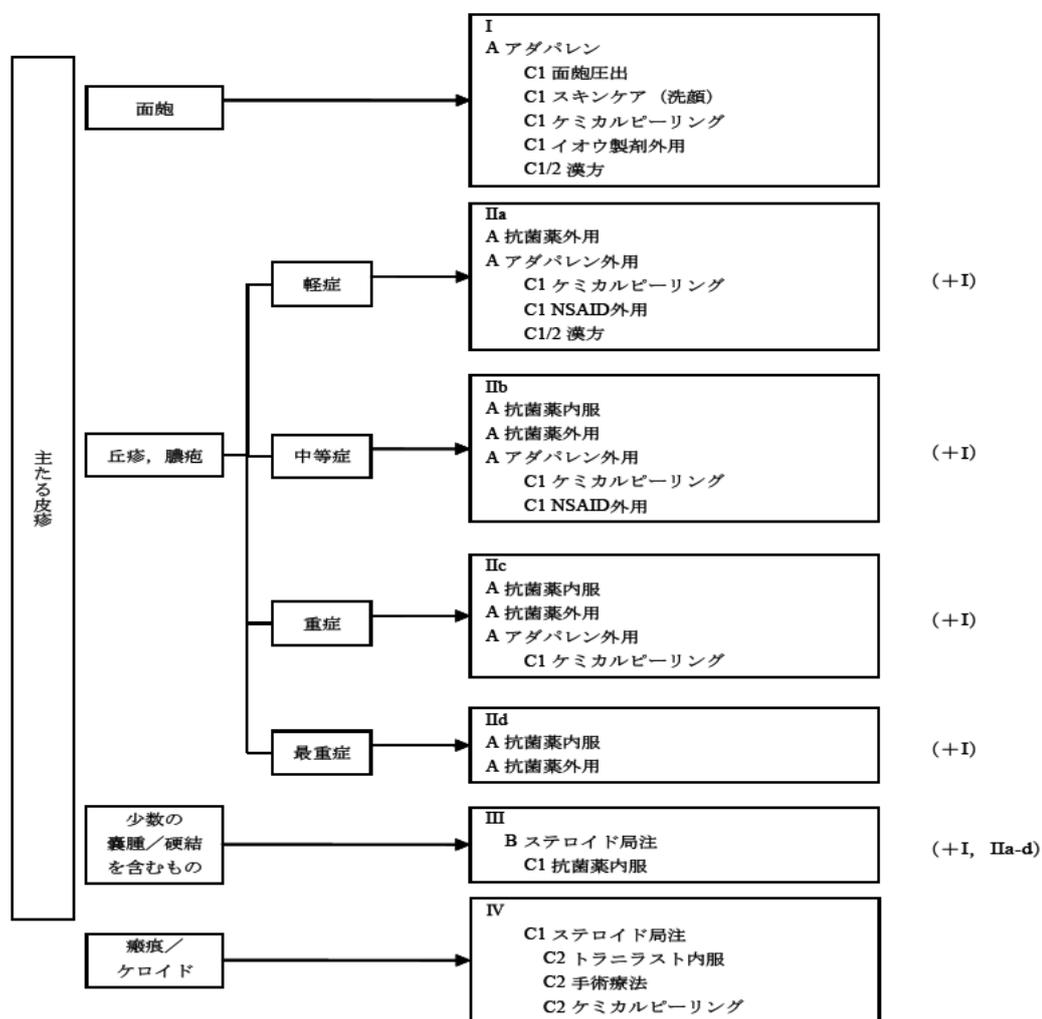
丘疹や膿疱（炎症性皮疹）に対する治療には、アダパレン外用及び外用抗菌薬のナジフロキサシン（以下、NDFX）及びクリンダマイシン（以下、CLDM）が強く推奨されている。

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（以下、MINO）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い。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。

嚢腫や硬結の治療にはステロイド局注や抗菌剤の内服、癬痕やケロイドの治療にはステロイド局注が挙げられているが、推奨度はいずれも低い。

表 2.5-2 尋常性ざ瘡の重症度判定基準<sup>11)</sup>

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



推奨度の分類

- A：行うよう強く推奨する
- B：行うよう推奨する
- C1：良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する
- C2：十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない
- D：行わないよう推奨する

図 2.5-1 尋常性ざ瘡治療アルゴリズム（尋常性ざ瘡治療ガイドライン<sup>10)</sup>）

尋常性ざ瘡治療ガイドラインでざ瘡（炎症性皮疹）への推奨度がC1以上の薬剤のざ瘡に関する適応症の有無を表 2.5-3に示した。

表 2.5-3 尋常性ざ瘡治療ガイドラインでざ瘡（炎症性皮疹）への推奨度C1以上の治療薬と適応症の有無

分類	成分名	推奨度*	ざ瘡に関する適応症の有無	ざ瘡適応の承認年
アダパレン外用	アダパレン	A	尋常性ざ瘡	2008年
外用抗菌薬	ナジフロキサシン	A	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	クリーム：1993年 ローション：1999年
	クリンダマイシン	A	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	ゲル：2002年 ローション：2010年
内服抗菌薬	ミノサイクリン	A	×	—
	ドキシサイクリン	A	×	—
	テトラサイクリン	C1	×	—
	エリスロマイシン	C1	×	—
	ロキシスロマイシン	B	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	1991年
	クラリスロマイシン	C1	×	—
	シプロフロキサシン	C1	×	—
	ロメフロキサシン	C1	×	—
	トスフロキサシン	C1	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	1990年
	レボフロキサシン	C1	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	1993年
	ファロペネム	C1	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	1997年
	セフロキシム アキセチル	C1	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	1988年
漢方薬	荊芥連翹湯	C1	にきび	1986年
	清上防風湯	C1	にきび	1986年
	十味敗毒湯	C1	×	—
非ステロイド系 抗炎症薬外用	イブプロフェンピコ ノール	C1	尋常性ざ瘡	クリーム：1986年

\*ざ瘡（炎症性皮疹）への推奨度（C1以上）

A：行うよう強く推奨する

B：行うよう推奨する

C1：良質な根拠は少ないが、選択肢の一つとして推奨する

×：尋常性ざ瘡又はざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）の効能・効果はなし（他の効能では承認されている）  
（尋常性ざ瘡治療ガイドライン 表1 Clinical Questionのまとめから改変）

#### (4) 治療の現状及び問題点

炎症性皮疹が混在する場合の治療には、アダパレン外用剤、外用抗菌剤又は内服抗菌剤の使用が推奨されている。主なざ瘡治療薬の2010年～2013年度の処方率を表 2.5-4に示した。

処方率で見ると外用剤が約75%と最も多く、その内訳は、外用抗菌剤のCLDM製剤、次いでアダパレン製剤及びNDFX製剤であった。

表 2.5-4 主なざ瘡治療薬の処方率

	2010年	2011年	2012年	2013年
患者数 (千人)	7,962	8,079	8,214	7,934
処方枚数 (千枚)	14,501	15,307	15,177	14,207
処方率 (%)				
外用剤	74.4	75.0	76.9	75.3
アダパレン製剤	26.4	23.9	27.1	27.9
クリンダマイシン製剤	38.5	33.0	34.6	36.4
ナジフロキサシン製剤	21.4	30.8	30.4	26.7
イオウ カンフル製剤	3.3	2.9	1.1	1.6
内服抗菌剤	35.3	31.8	31.6	39.0
テトラサイクリン系製剤	14.8	13.9	14.4	21.0
マクロライド系製剤	16.2	13.5	13.1	15.3
セファロスポリン系製剤	0.9	1.5	1.2	0.8
フッ化キノロン系製剤	1.6	1.3	1.9	1.0
その他のβ-ラクタム系製剤	1.4	1.3	0.8	0.9
ビタミン剤 (K、P除く)	16.0	19.8	17.5	12.6
漢方薬及び生薬製剤	8.5	9.6	8.6	8.7
局所静脈瘤治療剤	0.4	0.8	0.9	1.5
投薬なし	4.3	4.1	4.6	4.1

皮膚・泌尿器科、内科、小児科、その他診療科を対象としたざ瘡治療薬のIMSデータから引用

©2015 IMSヘルス 出典：IMS MDI (2010～2013) をもとに作成 無断転載禁止

#### 1) 抗菌剤

ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）の効能・効果として国内で承認されている外用抗菌剤は、NDFXのローション及びクリーム、CLDMのゲル及びローションで、2成分に限られている。これら両製剤の用法は1日2回投与である。

内服抗菌剤は、抗炎症効果を期待してテトラサイクリン系のMINOやマクロライド系のロキシスロマイシン等が処方される<sup>2)12)</sup>が、国内でざ瘡治療薬として承認されている薬剤は限られている（表 2.5-3）。また、内服抗菌剤では、腎臓や肝障害等の全身に対する影響や、特にマクロライド系抗菌剤では薬物相互作用の懸念がある。

また、内服剤、外用剤問わず抗菌剤では長期連用による耐性菌の出現が問題となっている。すなわち、欧米<sup>13)14)15)16)</sup>をはじめ、アジア<sup>17)18)19)</sup>や中南米<sup>20)21)</sup>で外用又は内服抗菌剤の治療を受けた尋常性ざ瘡患者から耐性菌が分離されている。国内では、尋常性ざ瘡患者から分離された*P. acnes*にCLDM又はエリスロマイシン（以下、EM）に耐性を示す菌株が徐々に増加しているとの報告がある<sup>22)</sup>。NDFXでは、2008年度までは感受性が低下した菌株の報告は国内ではなかったが、近年は低感受性株の報告<sup>22)</sup>がみられる（表 2.5-5）。

表 2.5-5 *P. acnes*の薬剤感受性（国内での報告<sup>22)</sup>）

抗菌剤	最小発育阻止濃度 (MIC) (μg/mL)		耐性菌の割合*	
	2006～2007年分離株	2008年分離株	2006～2007年分離株	2008年分離株
CLDM	≤ 0.063～≥ 256	≤ 0.063～≥ 256	8.3% (4/48株)	18.6% (8/43株)
EM	≤ 0.063～≥ 256	≤ 0.063～≥ 256	10.4% (5/48株)	20.9% (9/43株)
NDFX	0.125～1	≤ 0.063～4	0	0
MINO	0.125～0.5	0.25～16	0	2.3% (1/43株)

\*耐性菌の判定基準<sup>22)</sup>：CLDM ≥ 8 μg/mL、EM ≥ 2 μg/mL、NDFX ≥ 8 μg/mL、MINO ≥ 16 μg/mL

## 2) アダパレン外用剤

尋常性ざ瘡ガイドラインでは、アダパレン外用剤の面皰及び軽症から重症の炎症性皮膚疹に対する治療、並びに炎症性皮膚疹軽快後の寛解維持への推奨度は高い。

一方、毒性試験の高用量経口投与時に催奇形性が認められたことから、体内に一定量以上吸収された場合に催奇形性を示す可能性を完全に否定できない<sup>23)</sup>ことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対しては禁忌、授乳している婦人に使用する場合は授乳を避けさせることとなっている<sup>24)</sup>。また、局所性の副作用の発現割合は、皮膚乾燥が56.1% (305/544例)、皮膚不快感が47.6% (259/544例) 及び皮膚剥脱が33.5% (182/544例) など<sup>24)</sup>である。なお、本剤の用法は1日1回である。

## 2.5.1.1.4 尋常性ざ瘡に関する疫学的情報

思春期を終えるまでに、90%以上が尋常性ざ瘡に罹患すると推定される<sup>7)</sup>。

日本皮膚科学会が2007年から2008年にかけて実施した皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査<sup>25)</sup>では、ざ瘡治療のために皮膚科を受診した患者は、全皮膚疾患の中で9番目に多く、3.6% (2,430/67,448人) であった。内訳は、女性患者 (1,666人) が男性患者 (757人) に比べて約2倍多く、年齢分布は、11歳～15歳が9.2% (224人)、16歳～20歳が20.6% (501人)、21歳～25歳が18.6% (452人) 及び26歳～30歳が15.0% (365人) であった (図 2.5-2)。

小学6年生、中学生、高校生、看護学生及び医学生793人を対象に実施されたアンケート調査<sup>7)</sup>では、尋常性ざ瘡の発症年齢 (平均±標準偏差) は、男性が13.2±1.4歳、女性が13.3±2.2歳で差はなく、最年少は男性が10歳、女性が8歳であった。また、医療機関を受診する割合は低く、11.8%であった。

皮膚科専門医を受診した患者を対象とした調査<sup>9)</sup>では、尋常性ざ瘡患者の重症度は、全体で軽症が32.1%、中等症は57.1%、重症と最重症は合わせて10.8%であった。男女別では、女性の方が軽症で受診する患者の割合が高く、軽症の割合は女性が34.5%に対して男性は20.3%であった。

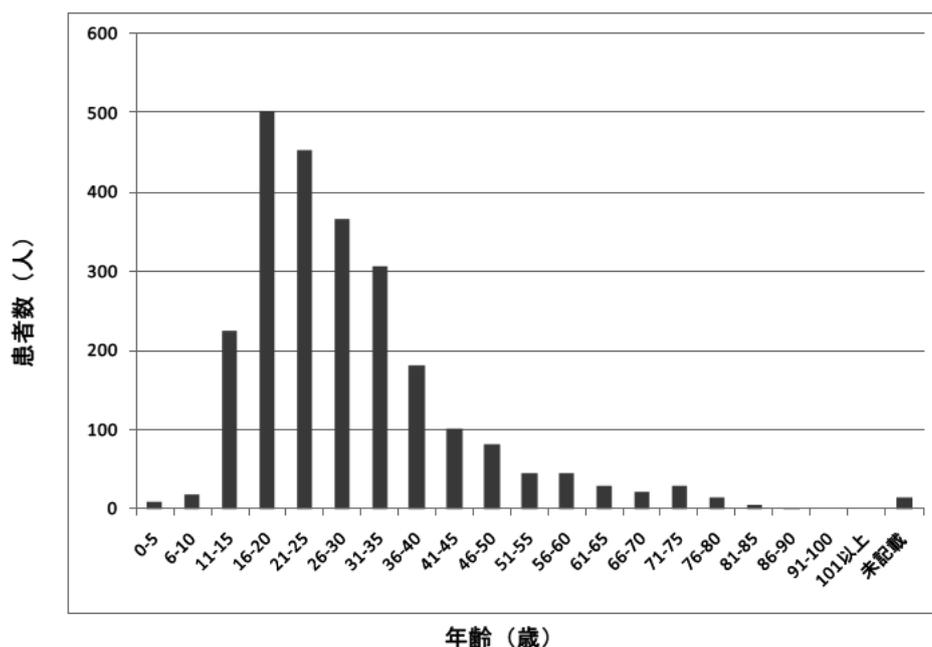


図 2.5-2 ざ瘡患者の年齢分布 (多施設横断四季別全国調査<sup>25)</sup>)

## 2.5.1.2 表在性皮膚感染症の臨床的・病態生理学的側面

### 2.5.1.2.1 表在性皮膚感染症

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<sup>26)27)28)29)</sup>。

毛包炎は、毛包入口部～毛包漏斗部に限局した浅在性感症で、時に毛包の深部に及ぶ。原因菌は*Staphylococcus aureus*（以下、*S. aureus*）、*Staphylococcus epidermidis*（以下、*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<sup>27)</sup>。

毛瘡は、須毛部に生じる多発性、集簇性の浅在性・深在性毛包炎である。*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<sup>27)</sup>。

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）が混在する。痛みを伴う。新生児及び乳幼児の疾患である<sup>26)27)</sup>。

伝染性膿痂疹は、*S. aureus*による水疱性膿痂疹と、主として*Streptococcus 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<sup>26)27)</sup>。

### 2.5.1.2.2 表在性皮膚感染症の診断及び治療

#### (1) 診断

表在性皮膚感染症は、皮膚症状から病巣の深さを推測して診断される<sup>30)</sup>。

#### (2) 治療の現状及び問題点<sup>26)27)28) 30)</sup>

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い。

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。外用抗菌剤は、内服抗菌剤と併用すると効果があり、フジジン酸は抗ブドウ球菌作用が強い。

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。伝染性膿痂疹では、水疱性膿痂疹ではセフェム系などの内服抗菌剤を用い、外用抗菌剤は限局性の病変のみに使用される。痂皮性膿痂疹では、ペニシリン系やセフェム系の内服抗菌剤が使用される。

表在性皮膚感染症に適応を有する外用抗菌剤を表 2.5-6に示した。

表 2.5-6 表在性皮膚感染症に効能・効果を有する外用抗菌剤一覧

分類	成分名
ピリドンカルボン酸系	ナジフロキサシン
テトラサイクリン系	テトラサイクリン塩酸塩 塩酸デメチルクロルテトラサイクリン
クロラムフェニコール系	クロラムフェニコール
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン硫酸塩
スルホンアミド系 (サルファ薬)	スルファジアジン
テトラサイクリン系+ペプチド系	オキシテトラサイクリン塩酸塩・ポリミキシンB硫酸塩
ペプチド系+アミノグリコシド系	バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩
その他の系の抗生物質	フシジン酸ナトリウム

表在性皮膚感染症に対する主な薬剤治療の内訳 (2013年度) を表 2.5-7に示した。

処方率でみると、外用抗菌剤では主にNDFX製剤が処方され、次いでゲンタマイシン (以下、GM) 製剤及びフシジン酸であった。内服抗菌剤では疾患によって処方率は異なるものの、テトラサイクリン系やセファロスポリン系が多く使用されていた。

表 2.5-7 表在性皮膚感染症の主な薬剤治療の内訳 (2013年度)

	4疾患合計	毛包炎	毛瘡	伝染性膿痂疹
患者数 (千人)	4,570	1,438	55	3,066
処方枚数 (千枚)	7,117	1,594	72	5,423
処方率 (%)	-	-	-	-
外用抗菌剤	53.8	53.2	20.0	55.1
ナジフロキサシン製剤	22.9	29.9	20.0	19.8
ゲンタマイシン製剤	15.1	11.5	0	17.1
フシジン酸	6.1	4.0	0	7.2
その他の外用剤	9.7	7.8	0	11.0
内服抗菌剤	52.2	37.3	80.0	56.1
テトラサイクリン系製剤	8.4	11.3	40.0	6.1
マクロライド系製剤	5.3	7.9	0	4.2
セファロスポリン系製剤	24.0	10.4	10.9	30.8
フッ化キノロン系製剤	7.6	6.3	10.9	2.3
その他β-ラクタム系製剤	7.6	1.5	20.0	10.2
無治療 (薬剤処方なし)	22.5	21.1	20.0	19.6

化膿性汗孔周囲炎はデータ数が少ないため、内訳を未掲載

©2015 IMSヘルス 出典：IMS MDI (2013) をもとに作成 無断転載禁止

### 2.5.1.2.3 表在性皮膚感染症に関する疫学的情報

表在性皮膚感染症に関する疫学的情報は少なく、文献や皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査及びIMSデータにより、患者の性別、年齢の分布を示した。

毛包炎は、皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査<sup>25)</sup>では毛嚢炎として集計されており、男性がやや多く約6割を占めた。年齢では、36歳～40歳が10.46% (79/755人)、31歳～35歳が9.67% (73/755人)、41歳～45歳が8.74% (66/755人) であった。IMSデータでも男性の方がやや多く、年齢では、20歳以上が多かった。

毛瘡は成人男性に多いとされている<sup>27)</sup>が、IMSデータでは該当データが少なく傾向は不明である。

化膿性汗孔周囲炎は、新生児や乳幼児の疾患とされている<sup>26)</sup>。近年は、冷房設備の整備により、患者数は減っている。IMSデータでも該当データが少なく、性別、年齢分布の傾向は不明である。

伝染性膿痂疹は、皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査<sup>25)</sup>では、男女比に差はなく、0歳～5歳で57.40% (291/507人)、6歳～10歳で21.70% (110/507人)と10歳以下の小児で約8割を占めている<sup>25)</sup>。IMSデータでも、約7割が10歳以下であり、同じような傾向がみられた。

表 2.5-8 表在性皮膚感染症患者数の推移 (2011年～2013年)

表在性皮膚感染症患者数 (千人)	2011年	2012年	2013年
毛包炎	1,478	1,680	1,438
毛瘡	33	33	55
化膿性汗孔周囲炎	-	-	11
伝染性膿痂疹	4,464	3,392	3,335

©2015 IMSヘルス 出典：IMS MDI (2011～2013) をもとに作成 無断転載禁止

表 2.5-9 表在性皮膚感染症患者の疾患別の性別、年齢分布 (2013年度)

	毛包炎		毛瘡		化膿性汗孔周囲炎	伝染性膿痂疹	
性別(男/女)	824	615	51	6	11	1,662	1,630
0歳～5歳	32	38			6	872	762
6歳～10歳	42					334	300
11歳～15歳	28	17				44	90
16歳～20歳	21	42				34	33
21歳～30歳	118	116	6		6	50	102
31歳～40歳	86	101	6	6		106	69
41歳～50歳	100	34	11			75	66
51歳～65歳	209	123	22			49	50
65歳<	188	144				98	158

性別不明のデータを含む (千人)

©2015 IMSヘルス 出典：IMS MDI (2013) をもとに作成 無断転載禁止

### 2.5.1.3 本剤の薬理学的分類

本剤は、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、M5121) を含有するローション剤である。M5121は、DNA複製に関与するトポイソメラーゼIV及びDNAジャイレースを阻害して抗菌作用を発揮する。

M5121は尋常性ざ瘡の病態に関与する*P. acnes*、及び表在性皮膚感染症の病態に関与する*S. epidermidis*及び*S. aureus*を含む、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 (2.4.2.1.1)。臨床分離株に対する抗菌作用では、尋常性ざ瘡から分離された*P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*に対するM5121のMIC<sub>90</sub>は、それぞれ $\leq 0.06$ 、0.125及び $\leq 0.06$   $\mu\text{g/mL}$ であった。表在性皮膚感染症 (毛包炎、毛瘡) から分離された*S. aureus*、*S. epidermidis*に対するM5121のMIC又はMIC<sub>90</sub>は、それぞれ $\leq 0.125$ 及び0.125  $\mu\text{g/mL}$ であった。MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) の皮膚由来臨床分離株に対するM5121のMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu\text{g/mL}$ であった。これらの臨床分離菌株に対するMIC又はMIC<sub>90</sub>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)。

#### 2.5.1.4 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠

本薬の薬理学的な特徴に加えて、ヒト皮膚を用いたM5121の*in vitro*皮膚透過性試験で得られた本薬の皮膚中M5121濃度は80 µg/g（放射能濃度0.08 µg eq./mgから換算）と計算され、尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症から分離された*P. acnes*、*S. epidermidis*及び*S. aureus*の臨床分離株に対するMIC<sub>90</sub>（0.125 µg/mL以下）の約640倍相当の濃度であった（2.4.5.2）。このことから、ざ瘡及び表在性皮膚感染症治療を対象とした外用抗菌剤として、有効性が期待できると考えた。

国内では、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が使用されている状況である。したがって、ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対する外用抗菌剤治療において、本剤は薬剤の選択肢の拡充に貢献できると考えた。

#### 2.5.1.5 臨床開発計画

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）<sup>29)</sup>（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。以降、製剤（ローション）はM512101と称す。

##### (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）。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。また、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<sup>31)32)33)</sup>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<sup>34)35)</sup>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<sup>36)~42)</sup>こと、更に米国Food and Drug Administrationの Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance)<sup>43)</sup>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。

## (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。

### 2.5.1.6 臨床データパッケージ

本開発の臨床データパッケージを表 2.5-10に示した。すべての試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して、国内で実施した。

表 2.5-10 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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> (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)









項目	助言	対応
		<p>██████████                  ██████████                  ██████████とした。</p>
<p>██████████                  ██████████</p>	<p>██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████と考える。</p>	<p>助言に従って、██████████                  ██████████                  ██████████。</p>
<p>██████████                  ██████████                  ██████████                  ■                  ██████████                  ■</p>	<p>██████████                  ██████████                  ██████████と考える。                  ただし、██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████する必要                  がある。</p>	<p>助言に従って、██████████                  ██████████。                  ██████████                  ██████████                  ██████████                  ██████████した。                  ██████████                  ██████████                  (██████████)。</p>
<p>██████████</p>	<p>██████████                  ██████████                  ██████████と考える。</p>	<p>助言に従って、██████████                  ██████████とした。</p>

2.5.1.8 承認状況

2014年5月時点、国内及び海外でオゼノキサシンを含む製剤は未承認である。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

M512101（1%及び2%）の開発中に処方変更はなかったため、生物薬剤学的試験は実施していない。市販予定製剤（2%M512101）は臨床試験で用いた製剤と同一である。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（パッチテスト、光パッチテスト）（01試験）、単回（02試験）及び7日間反復投与試験（03試験）を実施した。尋常性ざ瘡患者では、4週間反復投与試験を行った（06試験）。なお、健康成人での7日間反復経皮投与試験及び尋常性ざ瘡患者での4週間経皮投与の臨床薬理試験の結果、2%M512101の全身暴露量は低く、蓄積性もないと考えたことから、12週間投与での血漿中M5121濃度は測定しなかった。

### 2.5.3.1 皮膚安全性（48時間密封パッチテスト、光パッチテスト）（01試験）

2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボの皮膚安全性について、オープンラベル、個体内比較の48時間密封パッチテスト、光パッチテスト（UVA、UVB）で評価した。

48時間密封パッチテストでは、皮膚刺激指数（SI）は、2%M512101が6.7、1%M512101及びM512101プラセボは5.0であり、いずれも評価は「許容品」であった。

光パッチテストの光蕁麻疹の発現率は、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、UVA照射部位で3.3%（1/30例）で、その発現は同一の被験者であった。UVB照射部位の発現率は0%（0/28例）であった。UVA照射部位の光毒性の陽性率は、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、6.7%（2/30例）であった。その内訳は、（±）判定がUVA照射24時間後に1例、48時間後に1例であった。（+）判定以上の陽性率は0%であった。光毒性を認めた2例とも、空チャンバー以外のプラセボ、2%M512101及び1%M512101の治験薬貼付部位で認められたが、反応の程度に治験薬間の差はなかった。UVB照射部位の光毒性は、24時間後、48時間後ともに認められなかった。光蕁麻疹反応又は光毒性で（±）判定であった被験者に共通する背景因子（既往歴）は認められなかった。

### 2.5.3.2 臨床薬理試験

#### 2.5.3.2.1 健康成人での薬物動態（02試験及び03試験）

単回投与では、1%又は2%M512101を健康成人の背部皮膚（900 cm<sup>2</sup>、30 cm × 30 cm）に10 g、10時間塗布した。反復投与では、1%又は2%M512101を健康成人の背部皮膚（441 cm<sup>2</sup>、21 cm × 21 cm）に1日2回1回5 g、1回10時間を7日間投与した（7日目のみ1回投与、合計13回）。

単回投与時又は反復投与時のM5121未変化体の薬物動態パラメータを表 2.5-11及び表 2.5-12に示した。

単回投与の結果、2%M512101群、1%M512101群ともに血漿中M5121濃度が定量下限未満の被験者が多くみられた。2%M512101群の血漿中M5121のC<sub>max</sub>（平均 ± 標準偏差）は89.569 ± 48.187 pg/mL、最大値は162.5 pg/mLであった。血漿中M5121代謝物は、グルクロン酸抱合体のM5121M02が、2%M512101群の1例のみで検出されたが、定量下限（100 pg/mL）付近の値であった（治験薬投与後10時間114.9 pg/mL、治験薬投与後12時間101.5 pg/mL）。他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）は検出されなかった。2% M512101群の治験薬投与後48時間までのM5121及びその代謝物の尿中排泄率の総和は、0.0135%であった。

反復投与の結果、2%M512101群、1%M512101群ともに血漿中M5121濃度が定量下限未満の被験者が多くみられた。2%M512101群の血漿中M5121の $C_{max}$ （平均 ± 標準偏差）は、 $28.636 \pm 20.360$  pg/mL、最大値は57.44 pg/mLであった。血漿中M5121代謝物は、すべて検出されなかった。また、未知の代謝物及びヒト特異的な代謝物を検索したが、該当する代謝物は検出されなかった。治験薬投与開始後240時間までのM5121及びその代謝物の尿中累積排泄率の総和は、2%M512101群では0.01%以下であった。

なお、単回投与又は反復投与で他の被験者よりも高い血漿中M5121濃度を示した被験者（いずれかの時点で100 pg/mL以上を基準）の背景（体重、既往歴）に共通した要因はなかった。

表 2.5-11 M512101の単回投与時のM5121の薬物動態パラメータ（健康成人、02試験）

パラメータ	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ~ 最大値	中央値
$C_{max}$ (pg/mL)	2% M512101 群	8	89.569 ± 48.187	35.34 ~ 162.5	78.300
	1% M512101 群	8	30.256 ± 16.404	0 ~ 57.37	30.000
$t_{max}$ (h)	2% M512101 群	8	20.5 ± 6.5	10 ~ 24	24
	1% M512101 群	7	24.9 ± 12.2	6 ~ 48	24
AUC (pg·hr/mL)	2% M512101 群	8	2797.661 ± 1400.766	1032.54 ~ 5289.60	2525.12
	1% M512101 群	8	759.104 ± 655.263	0.00 ~ 1961.33	832.41
$t_{1/2}$ (h)	2% M512101 群	2	50.920 ± 40.743	22.11 ~ 79.73	50.92
	1% M512101 群	0	— ± —	— ~ —	—

定量下限：M5121 20 pg/mL

表2.7.2-5から改変

表 2.5-12 M512101の反復投与時のM5121の薬物動態パラメータ（健康成人、03試験）

パラメータ	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ~ 最大値	中央値
$C_{max}$ (pg/mL)	2% M512101 群	8	28.636 ± 20.360	0.00 ~ 57.44	32.225
	1% M512101 群	8	63.521 ± 51.359	0.00 ~ 141.20	40.74
$t_{max}$ (h)	2% M512101 群	6	25.000 ± 25.290	0.00 ~ 48.00	27.00
	1% M512101 群	7	24.000 ± 24.000	0.00 ~ 48.00	24.00
$t_{1/2}$ (h)	2% M512101 群	2	44.755 ± 9.581	37.98 ~ 51.53	44.755
	1% M512101 群	3	31.010 ± 8.691	24.90 ~ 40.96	27.17
AUC <sub>0-12</sub> (pg·hr/mL)	2% M512101 群	8	49.370 ± 56.734	0.00 ~ 136.17	30.225
	1% M512101 群	8	84.893 ± 84.845	0.00 ~ 231.09	86.005
AUC <sub>144-156</sub> (pg·hr/mL)	2% M512101 群	8	197.925 ± 203.184	0.00 ~ 551.47	163.44
	1% M512101 群	8	357.649 ± 286.688	0.00 ~ 795.76	342.18
AUC <sub>144-t</sub> (pg·hr/mL)	2% M512101 群	8	1512.938 ± 1529.101	0.00 ~ 3975.98	1305.735
	1% M512101 群	8	3487.144 ± 3497.329	0.00 ~ 8691.10	1672.86
AUC <sub>144-∞</sub> (pg·hr/mL)	2% M512101 群	2	5190.645 ± 135.743	5094.66 ~ 5286.63	5190.645
	1% M512101 群	3	9610.780 ± 2414.468	8083.73 ~ 12394.39	8354.22

定量下限：M5121 20 pg/mL

表2.7.2-7から改変

### 2.5.3.2.2 尋常性ざ瘡患者での薬物動態 (06試験)

#### 2.5.3.2.2.1 血漿中M5121濃度

尋常性ざ瘡患者を対象に2%M512101を全顔に1日1回又は2回、4週間反復投与し、血漿中M5121濃度及び膿疱中M5121濃度を測定した。血漿中M5121濃度は、投与開始日、1週後、2週後及び4週後に、膿疱中M5121濃度は、投与3日後、1週後及び4週後に測定した。膿疱の内容物は、毎回原則3個の膿疱から採取することとし、3個未満の場合は採取可能なすべての膿疱から採取した。

1週後、2週後及び4週後の血漿中M5121濃度（平均±標準偏差）は、2%-BID群では $362.7 \pm 437.6$  pg/mL、 $255.1 \pm 66.8$  pg/mL及び $296.0 \pm 382.8$  pg/mL、2%-SID群では $171.9 \pm 178.9$  pg/mL、 $139.7 \pm 93.9$  pg/mL及び $616.1 \pm 824.4$  pg/mLであった。2%-BID群及び2%-SID群ともに、血漿中M5121濃度の推移に一定の傾向は見られず、被験者間の差が大きく、また同一被験者でも評価時期により異なった。他の被験者よりも高い血漿中M5121濃度を示した被験者（いずれかの時点で500 pg/mL以上を基準）の背景（性別、体重、炎症性皮疹数）に共通した要因はみられなかった。

2%M512101を尋常性ざ瘡患者の全顔に1日2回適量を1週間投与時の血漿中M5121濃度は、健康成人の背部に1日2回、1回5 gを1週間投与時よりも、平均、最大値及び中央値いずれも尋常性ざ瘡患者の方が高かった。尋常性ざ瘡患者の試験では治験薬の塗布量を測定していないが、1FTU (Finger tip unit) 換算した場合約0.5 gとなり、これは健康成人背部への塗布量 (5g) の1/10となる。

単純な比較は難しいものの、健康な部位と皮疹などを有する病変部位の皮膚の状態の違いに加えて、一般的に経皮吸収は背中よりも前額や下顎の方が高い<sup>44)</sup>とされているため、顔面に投与した尋常性ざ瘡患者で血漿中M5121濃度がより高くなったのは妥当な結果と考える。

尋常性ざ瘡患者での血漿中M5121濃度の最大値2189 pg/mL (2%-SID群) は、非臨床試験で最も感受性の高いイヌを用いた13週間反復皮下投与毒性試験の全身性無毒性量 (0.1 mg/kg) 投与時の血漿中M5121濃度 (10.3 ng/mL) の1/5であった。なお、尋常性ざ瘡患者で血漿中M5121濃度の最大値を示した被験者に有害事象は発現しなかった。

#### 2.5.3.2.2.2 膿疱中M5121濃度

膿疱中M5121濃度は、2%-BID群、2%-SID群ともに、同一評価時期での個体差が大きく、同一被験者でも評価時期によって差がみられた。膿疱中M5121濃度の被験者ごとの推移にすべての被験者に共通する傾向は認められず、4週後まで経時的に上昇する被験者、3日後又は1週後に最高濃度を示した後下降又は同程度で推移する被験者など、様々であった。

表 2.5-13 尋常性ざ瘡患者の膿疱中M5121濃度推移（06試験）

投与群		3日後	1週後	4週後	最高濃度*
2%-BID 群	例数	7	7	5	7
	平均 ± 標準偏差	351.4 ± 739.5	423.7 ± 869.5	73.6 ± 108.9	704.5 ± 1032.0
	最小値 ~ 最大値	3.755 ~ 2019	11.50 ~ 2390	0.1431 ~ 260.5	11.50 ~ 2390
	中央値	57.9	108.8	31.9	163.7
2%-SID 群	例数	7	8	5	8
	平均 ± 標準偏差	53.6 ± 61.2	85.7 ± 86.8	106.9 ± 137.8	134.7 ± 114.5
	最小値 ~ 最大値	0.5778 ~ 155.2	0.6147 ~ 247.7	5.154 ~ 343.8	24.26 ~ 343.8
	中央値	27.7	71.7	48.4	123.9

\*：被験者ごとの最高の膿疱中薬物濃度

単位 (µg/g)

表2.7.2-9から引用

### 2.5.3.2.3 非臨床の薬物動態試験の概要

*in vitro* ヒト皮膚透過性を検討した結果、ヒト皮膚での累積透過量及び皮膚中濃度を合わせたM5121の吸収率は塗布量の1%~2%であり、全身への移行は少ないと予想された。皮膚中M5121濃度は80 µg/g相当（放射能濃度0.08 µg eq./mgから概算）であった。

本剤を経皮投与した際（ラット）、皮膚中にはM5121未変化体のみが認められ、ヒト皮膚細胞を用いた代謝試験でもM5121はほとんど代謝されなかった。

M5121のヒトCYP分子種に対する酵素阻害試験において、M5121はすべての分子種に対し阻害作用を示さなかった。ヒト肝細胞を用いた試験において、M5121は薬物代謝酵素を誘導しなかった。これらのことから、臨床M5121が薬物代謝酵素を阻害・誘導する可能性は低いと考えた。

<sup>14</sup>C-M5121を投与後、動物種（ラット、イヌ）、性及び投与経路（皮下及び静脈内）を問わず、放射能の大部分が糞中に排泄された（2.4.5.2）。

その他のヒト生体試料を用いた薬物動態学的な特徴を2.7.2.2.1に示した。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 尋常性ざ瘡

#### 2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

本剤の尋常性ざ瘡に対する有効性は、前期第II相試験（04試験）、後期第II相試験（05試験）、後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）で評価した。この内、本項では、申請用量の2%M512101 1日1回投与（2%-SID群）について検討した後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の結果を中心に概括した。

#### 2.5.4.1.2 対象となった患者集団の特性

予定適応症のざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）のうち、尋常性ざ瘡の患者を対象とした（2.5.1.5）。被験者の年齢は、好発年齢を含む13歳以上50歳以下とした。

尋常性ざ瘡の重症度は、国内では軽度から中等症の患者が多いこと、及び適切な有効性評価が可能な被験者を選択する目的から中等症とした。中等症の患者の選択基準は、アクネ研究会の重症度分類<sup>11)</sup>を参考に、全顔の炎症性皮疹数が11個以上40個以下とした。

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の人口統計学的特性は、性別、年齢層別、合併症別及び併用薬剤・併用療法別の内訳に関して、臨床試験間に特記すべき差異は認めなかった（2.7.3.3.1.2）。両試験ともに女性の割合が高く、20歳以上30歳未満の患者が全体の約50%を占めた。治療開始日の2%-SID群の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の中央値（最小～最大）は、後期第II相試験（07試験）はそれぞれ19.0個（11～40個）及び20.0個（3～100個）、同様に第III相検証試験（08試験）では16.0個（11～40個）及び22.0個（0～189個）であり、両試験の治療開始日の皮疹数は類似していた（表2.7.3-25）。

#### 2.5.4.1.3 市販後に想定される治療対象集団との相違

尋常性ざ瘡患者の性別及び年齢分布は、男性が約30%、女性が約70%、年齢分布は16歳以上25歳以下が多く、平均発症年齢は男女ともに13歳とされている（2.5.1.1.4）ことから、本剤の臨床試験の対象とした被験者と医療機関を受診する尋常性ざ瘡患者の人口統計学的特性は類似していると考えた。

国内の尋常性ざ瘡患者は、軽症から中等症の患者が多い（2.5.1.1.4）。本剤の臨床試験では、中等症の患者を組み入れるために治療開始日に全顔に11個以上40個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹と膿疱の合計）を有することを選択基準に設定した。臨床試験では、治療開始日の炎症性皮疹数はすべての試験で20個前後であり、中等症の患者を組み入れていた。

尋常性ざ瘡治療ガイドラインでは、外用抗菌剤は炎症性皮疹を有する患者への適用が推奨されていることから、市販後に本剤の使用が予想される患者集団と類似していると考えた。

#### 2.5.4.1.4 有効性評価

尋常性ざ瘡の臨床症状は、肉眼的にとらえることのできない微小面皰、非炎症性の開放面皰と閉鎖面皰及び炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱）、結節や嚢腫が混在している。尋常性ざ瘡の個々の発疹は面皰で始まり、炎症性皮疹となり、炎症性皮疹は面皰に戻るものや治癒するものもあり、同じ病型のまま長期間存在しない。したがって、尋常性ざ瘡治療の有効性は、治療した皮疹がどうなるかではなく、治療部位での面皰や炎症性皮疹の数の増減が治療の有効性を判定する基準となる<sup>9)</sup>。

また、面皰から炎症性皮疹への進展には、*P. acnes*の増殖が大きく関与している。本剤は*P. acnes*の増殖を低濃度で阻止することから、*P. acnes*の増殖による非炎症性皮疹から炎症性皮疹への進展を抑えて、炎症性皮疹数を減少させることが期待される。

国内でざ瘡の適応で承認されている外用抗菌剤のNDFX製剤やCLDM製剤の臨床試験の実施時は、全般改善度を用いた有効性評価<sup>31)32)33)</sup>がされていたが、近年では外用、内服問わず抗菌剤の尋常性ざ瘡患者での有効性は、炎症性皮疹数の減少を指標に評価されている<sup>36)~42)</sup>。

以上より、本剤の有効性評価の主な指標は炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少とした。前期第II相試験（04試験）の結果、炎症性皮疹数の減少率及び炎症性皮疹数の減少数の両方で有効性が認められたことに加え、炎症性皮疹数の減少数は治療開始日の炎症性皮疹数の影響を受ける可能性を考慮して、本剤の有効性の主要評価項目は、「最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少率（%）」とした（下式）。

$$\frac{\text{治療開始日の炎症性皮疹数} - \text{最終評価時の炎症性皮疹数}}{\text{治療開始日の炎症性皮疹数}} \times 100 (\%)$$

副次評価項目には、炎症性皮疹数の減少数、経時推移などを設定した。

試験ごとの有効性の副次評価項目を2.7.3.1.2(7)に示した。

細菌学的効果は、*P. acnes*及び*S. epidermidis*について、菌種ごとの菌量及び菌陰性を指標とし、治療前後で分離された菌株に対するM5121及び対照抗菌薬のMICを測定した。

#### 2.5.4.1.4.1 有効性の主要な評価結果

有効性評価の主要な試験である後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）では、有効性の主要評価項目を最終評価時の炎症性皮疹数の減少率とした。

2試験の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率と検定結果を表 2.5-14に示した。

##### (1) プラセボに対する優越性について

後期第II相試験（07試験）では最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は2%-SID群が66.67%、プラセボ群が50.00%であり、2%-SID群とプラセボ群の減少率の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は15.14%（7.41%～23.08%）であった。2%-SID群とプラセボ群との対比較の結果、有意な差を認めた（Separate-ranking型のSteel検定： $P < 0.001$ ）。

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の中央値は2%-SID群が54.77%、プラセボ群が41.67%、NDFXローション群が53.59%であり、2%-SID群とプラセボ群の減少率の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は15.85%（6.67%～25.00%）であった。2%-SID群とプラセボ群との対比較の結果、有意な差を認めた（2標本Wilcoxon検定： $P < 0.001$ ）。

##### (2) NDFXローションに対する非劣性について

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関して、NDFXローションを実薬対照群として非劣性を検証した。その結果、2%-SID群とNDFXローション群の減少率の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は0.00%（-7.14%

～6.35%) であり、95%信頼区間下限は治験実施計画書で非劣性限界値と定めた-10.1%を上回ったことから、2%-SID群のNDFXローション群に対する非劣性が検証された（非劣性限界値の設定根拠は2.7.6.8）。

2試験の同一の主要評価項目で2%-SID群のプラセボ群に対する統計学的な優越性が認められた。また、予定適応症の効能を有するNDFXローション群に対する非劣性が検証できたことから、尋常性ざ瘡患者に対する本剤の臨床的な有効性が検証されたと考えた。

表 2.5-14 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（07試験、08試験）

試験	投与群	FAS	中央値	最小値～最大値	プラセボとの差* 点推定値 (95%CI)	vsプラセボ	NDFXとの差* 点推定値 (95%CI)
07試験	2%-BID	112	68.59	-210.7~100.0	15.08 (7.19~23.00)	$P < 0.001^\dagger$	-
	2%-SID	113	66.67	-152.0~100.0	15.14 (7.41~23.08)	$P < 0.001^\dagger$	-
	プラセボ	112	50.00	-95.0~100.0	-	-	-
08試験	2%-SID	204	54.77	-193.8~100.0	15.85 (6.67~25.00)	$P < 0.001^\ddagger$	0.00(-7.14~6.35)
	プラセボ	97	41.67	-187.5~100.0	-	-	-
	NDFX	198	53.59	-71.4~100.0	-	-	-

\*中央値の差に対するHodges-Lehmann推定値

単位(%)

†Steel検定

‡2標本Wilcoxon検定

NDFX : NDFXローション群

表2.7.3-28から改変

### (3) 効果の持続性（経時推移）

第III相検証試験（08試験）の2%-SID投与後の炎症性皮疹数の経時推移をプラセボ群及びNDFXローション群と比較した（図 2.5-3、2.7.3.5）。

2%-SID群の治療開始日、2、4、6、8、10及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、それぞれ16、13、12、10、8、8及び7.5個であり、炎症性皮疹数は投与後に経時的に減少し、4週後以降も経時的に12週後まで減少した。

同様にプラセボ群では15、14、12、12、10、9及び9個、NDFXローション群では15、12、11、10、10、8及び7個であった。

各評価時期での2%-SID群とプラセボ群の炎症性皮疹数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、治療開始日2週後が0（-2～1）、4週後が-1（-2～1）、6週後から12週後が-1又は-2（-3～0）であった。2%-SID群では投与後に経時的に炎症性皮疹数は減少し、またプラセボ群との差は4週後以降に認められた。

NDFXローション群との比較では、2%-SID群とNDFXローション群の炎症性皮疹数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値の95%信頼区間は、治療開始日2、6、10及び12週後が各0（-1～1）、4週後が1（-1～2）、8週後が-1（-2～0）であり、2%-SID群とNDFXローション群は同じ推移を示した。したがって、本剤の尋常性ざ瘡に対する有効性は、NDFXローションと類似した推移を示すと考えた。

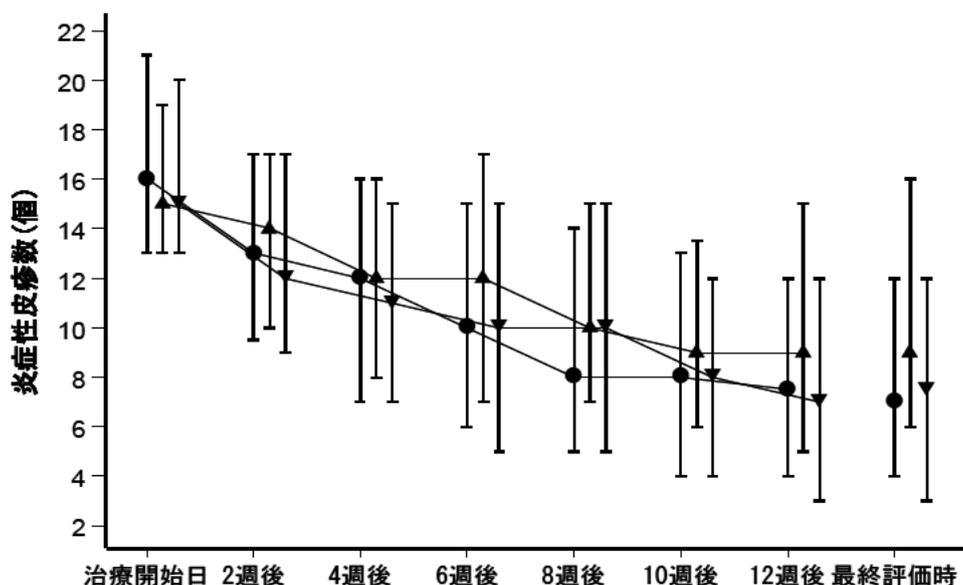


図 2.5-3 炎症性皮疹数の経時推移 (08試験、FAS)

炎症性皮疹数の中央値 (四分位範囲) (個)

● : 2%-SID群、▲ : プラセボ群、▼ : NDFXローション群

図2.7.3-1から引用

#### 2.5.4.1.4.2 有効性の部分集団解析

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に関して、以下の部分集団解析を探索的に行った結果、本剤の臨床使用上の制限や影響を与えるような差はみられなかった (2.7.3.3.4.1)。

##### (1) 人口統計学的特性

尋常性ざ瘡患者の疫学上の特性は、男性よりも女性が多く、好発年齢は10代以後の若年層である。本剤の各臨床試験の被験者の人口統計学的特性も疫学上の特性と類似していたことから、性別又は年齢が有効性に与える影響を検討した。

性別又は年齢層 (13歳以上20歳未満、20歳以上30歳未満、30歳以上40歳未満、40歳以上) 別で、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に差はみられなかった。

##### (2) 内因性要因

尋常性ざ瘡患者の重症度の指標として、治療開始日の炎症性皮疹数を採用した。

第III相検証試験 (08試験) では、治療開始日の非炎症性皮疹数が最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に影響を与える可能性が考えられたことから、治療開始日の炎症性皮疹数又は治療開始日の非炎症性皮疹数と本剤の有効性を検討した。

##### 1) 治療開始日の炎症性皮疹数

治療開始日の炎症性皮疹数を10個以上20個未満、20個以上30個未満、30個以上のカテゴリに分けて解析した。その結果、後期第II相試験 (07試験)、第III相検証試験 (08試験) とともに、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、治療開始日の炎症性皮疹数のカテゴリ別で差はみられなかった。

## 2) 治療開始日の非炎症性皮疹数

治療開始日の非炎症性皮疹数を0個以上10個未満、10個以上20個未満、20個以上30個未満、30個以上のカテゴリに分けて解析した。その結果、後期第II相試験（07試験）、第III相検証試験（08試験）ともに、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、治療開始日の非炎症性皮疹数のカテゴリ別で差はみられなかった。

## (3) 外因性要因

臨床試験での併用薬剤、併用療法の種類が多く、併用薬剤又は併用療法ごとの被験者数が少ないため、外因性要因の部分集団解析は行わなかった。

### 2.5.4.1.5 観察された効果の臨床的意義

本薬は、*P. acnes*の増殖による非炎症性皮疹から炎症性皮疹への進展を抑えることで炎症性皮疹数を減少させることから、炎症性皮疹に対する効果について考察した（2.5.4.1.4）。最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）の中央値は、後期第II相試験（07試験）では2%-SID群が66.67%、プラセボ群が50.00%であった。第III相検証試験（08試験）では2%-SID群が54.77%、プラセボ群が41.67%及びNDFXローション群が53.59%であった。いずれの試験においても、2%-SID群の最終評価時の炎症性皮疹数は、治療開始日に比べて約6割又は7割減少し、プラセボ群よりも約1割から2割多く減少したことになる。

炎症性皮疹数の中央値（最小値～最大値）の推移では、後期第II相試験（07試験）では2%-SID群又はプラセボ群の治療開始日の炎症性皮疹数は、それぞれ19個（11～40）及び20個（11～40）であり、最終評価時にはそれぞれ7個（0～63）及び10個（0～45）であった。第III相検証試験（08試験）では2%-SID群又はプラセボ群の治療開始日の炎症性皮疹数は、それぞれ16個（11～40）及び15個（11～39）で、最終評価時にはそれぞれ7個（0～47）及び9個（0～46）であった。この結果は、2%M512101を1日1回投与することで、治療開始日に中等症（11～40個）であった症状が皮疹なしや軽症（片顔に5個以下）に改善したことを示している。

また、本剤の投与により、治療を行わなかった場合（プラセボ投与）に比べ、炎症性皮疹数を有意に減少させたことは、尋常性ざ瘡患者の治療に対する要望に応えるものと考えられる。また、炎症性皮疹を無治療で放置すると癍痕化し、癍痕は将来にわたる整容的愁訴となるため炎症性皮疹の治療が重要である（2.5.1.1.3）ことから、本剤で認められた効果には臨床的な意義があると考えられる。

## 2.5.4.2 表在性皮膚感染症

### 2.5.4.2.1 対象となった患者集団の特性

対象患者は男性65.0%（26/40例）、女性35.0%（14/40例）であり、年齢（平均±標準偏差）は28.6±8.7歳であった。評価部位の疾患の割合は、毛包炎90.0%（36/40例）、毛瘡10.0%（4/40例）、治療開始日の皮膚所見合計スコア（平均±標準偏差）は6.6±0.9であった。

### 2.5.4.2.2 市販後に想定される治療対象集団との相違

表在性皮膚感染症の毛包炎、毛瘡の好発年齢は特定されておらず、20歳以上ではほぼ同程度の患者数で男女比では、男性が多い傾向がある（2.5.1.2.3）。第III相一般臨床試験（09試験）の対象患者では、男性が多く、14歳から57歳であり、市販後に想定される治療対象集団と類似している。

と考えた。

### 2.5.4.2.3 有効性評価

皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準<sup>45)</sup>を参考に有効性の評価項目を設定した。治療開始日に選択基準（2.7.6.9.1）に合致した部位（1カ所）を評価部位とし、評価部位の皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）を項目ごとに、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：高度から悪化の5段階でスコア化した（表 2.5-15）。スコア4の高度から悪化は、治療開始日のスコアが3（高度）で、2回目以降の調査日に3より悪化した場合にスコア化した。

スコアの結果から有効性判定基準に従って、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」と判定した（表 2.5-16）。最終評価時の有効性判定が「著効」及び「有効」の被験者の割合を有効率とした。

表 2.5-15 表在性皮膚感染症の皮疹重症度の基準

所見	スコア	重症度	毛包炎	毛瘡
発赤	0	-	なし	なし
	1	軽度	わずかに赤みを帯びている	わずかに赤みを帯びている
	2	中等度	周囲との色調が明らかに異なり境界鮮明である	周囲との色調が明らかに異なり境界鮮明である
	3	高度	色調が強くなり熱感を伴う	色調が強くなり熱感を伴う
腫脹	0	-	なし	なし
	1	軽度	わずかに隆起している	わずかに隆起している
	2	中等度	明らかに隆起し、周囲との境界が明瞭である	明らかに隆起し、周囲との境界が明瞭である
	3	高度	隆起が著明でやや硬く触れる	隆起が著明でやや硬く触れる
紅色丘疹・膿疱	0	-	なし	なし
	1	軽度	小型の紅色丘疹・膿疱（2 mm以下）	小型の紅色丘疹・膿疱（2 mm以下）が少数みられる
	2	中等度	中等度の大きさの紅色丘疹・膿疱（3～4 mm）	小型の紅色丘疹・膿疱（2 mm以下）が多数みられる。中等度の大きさの紅色丘疹・膿疱（3～4 mm）が少数みられる
	3	高度	やや大型の紅色丘疹・膿疱（5 mm以上）	やや大型の紅色丘疹・膿疱（5 mm以上）が多発している

表2.7.3-6から引用

表 2.5-16 表在性皮膚感染症の有効性判定基準

判定	基準
著効	・最終評価日までにすべての項目のスコアが0になった場合 ・3日後に2項目以上のスコアが2以上改善し、なおかつ、最終評価日の合計スコアが3日後の合計スコアより1以上改善した場合
有効	最終評価日に2項目以上のスコアが2以上改善した場合
やや有効	最終評価日に合計スコアが1以上改善した場合
無効	最終評価日に合計スコアが不変又は1以上悪化した場合

表2.7.3-7から引用

#### 2.5.4.2.3.1 有効性の評価結果

最終評価時の有効率は70.0% (28/40例) で、有効率の95%信頼区間は53.5~83.4%であった。有効性判定の内訳は、「著効」が30.0% (12/40例)、「有効」が40.0% (16/40例)、「やや有効」が30.0% (12/40例) で「無効」はいなかった。皮膚所見合計スコア (平均±標準偏差) は、経時的に減少し、治療開始日では $6.6 \pm 0.9$ 、3日後では $3.1 \pm 1.0$ 、最終評価時 (7日後) では $1.6 \pm 1.2$ であった。皮膚所見の発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱のスコアでも、すべての皮膚所見で経時的に減少した。

#### 2.5.4.2.3.2 部分集団解析

被験者数が40名と少ないことから、部分集団別に検討しなかった。

#### 2.5.4.2.3.3 観察された効果の臨床的意義

最終評価時の有効率は、70.0% (28/40例)、有効性判定は「著効」が30.0% (12/40例)、「有効」が40.0% (16/40例)、「やや有効」が30.0% (12/40例) であった。皮膚所見では合計スコア及び発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱のスコアごとでも、すべての皮膚所見で経時的に減少したことから、本剤には、表在性皮膚感染症 (毛包炎、毛瘡) の皮膚症状を治癒又は軽快させる効果があり、臨床的な意義があると考えた。

### 2.5.4.3 細菌学的効果

尋常性ざ瘡患者を対象とした第III相検証試験 (08試験) 及び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) での細菌学的効果に関する結果を示した。

尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症では、治療開始日と最終評価時 (12週間後、又は7日後) に同一の皮疹から膿疱を採取することは困難であるため、同一患者の異なる膿疱を採取して細菌学的検査を実施した。患者から分離された菌株に対するM5121及び対照抗菌薬のMICは、日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に従って測定した。

なお、治療開始日に被験者から分離された*P. acnes* 266株及び*S. epidermidis* 229株に対するM5121及びその他対照抗菌薬のMICは、2.6.2.2.3に示した。

#### 2.5.4.3.1 尋常性ざ瘡

第III相検証試験 (08試験) の治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群で、それぞれ204例中111例、97例中49例、198例中106例であった。*S. epidermidis*が検出された被験者は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群で、それぞれ204例中93例、97例中44例、198例中92例であった。これらの被験者の最終評価時の細菌学的検査の実施状況を菌種別及び投与群別に表 2.5-17に示した。

集計対象は、最終評価時の検査実施例と皮疹がすべて消失して細菌学的検査不可 (未実施) であった被験者の合計とした。すなわち、*P. acnes*では、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群でそれぞれそれぞれ104例、45例及び96例、*S. epidermidis*では、それぞれ89例、41例及び85例であった。なお、皮疹がすべて消失していないものの、採取可能な膿疱がないなどの理由から細菌学的検査が未実施の被験者は集計から除外した。

表 2.5-17治療開始日に菌が検出された被験者の最終評価時の細菌学的検査実施状況

対象菌種	投与群	治療開始日 検出例	最終評価時の細菌学的検査の実施状況			
			実施	未実施		
				皮疹消失	来院なし	その他*
<i>P. acnes</i>	2%-SID 群	111	104	0	1	6
	プラセボ群	49	44	1	0	4
	NDFX 群	106	90	6	1	9
<i>S. epidermidis</i>	2%-SID 群	93	86	3	0	4
	プラセボ群	44	41	0	1	2
	NDFX 群	92	81	4	2	5

\*：検体採取に適した皮疹（膿疱）がない

NDFX群：NDFXローション群

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表7から引用

### (1) 菌量の推移

治療開始日に菌が検出された被験者を対象に、治療開始日と最終評価時の生菌数（log cfu/swab）の変化が、2オーダーを超える増加を「増加」、2オーダー以下を「不変」、2オーダーを超える減少を「減少」、最終評価時に菌量が検出限界以下又は顔面の皮膚病変が消失して細菌学的検査が不可の場合を「菌陰性」<sup>29)</sup>と定義して、その割合を算出した（表 2.5-18）。

#### 1) *P. acnes*

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者のうち、最終評価時に菌陰性又は生菌数が減少した被験者の割合は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群でそれぞれ61.5%（64/104例）、51.1%（23/45例）及び58.3%（56/96例）であった。その内、菌陰性となった割合は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群でそれぞれ48.1%（50/104例）、35.6%（16/45例）及び46.9%（45/96例）であった。2%-SID群の菌陰性の被験者の割合は、プラセボ群に比べて統計学的に有意な差はみられなかったものの高値で、NDFXローション群と同程度であった。

#### 2) *S. epidermidis*

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者のうち、最終評価時に菌陰性又は生菌数が減少した被験者の割合は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群でそれぞれ74.2%（66/89例）、61.0%（25/41例）及び80.0%（68/85例）であった。その内、菌陰性となった割合は、2%-SID群、プラセボ群及びNDFXローション群でそれぞれ73.0%（65/89例）、56.1%（23/41例）及び75.3%（64/85例）であった。2%-SID群での菌陰性の被験者の割合は、プラセボ群に比べて統計学的に有意な差はみられなかったものの高値で、NDFXローション群と同程度であった。

表 2.5-18 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量の推移（08試験）

対象菌種	投与群	例数*	菌陰性	減少	菌陰性及び減少の合計		
					不変	増加	
<i>P. acnes</i>	2%-SID群	104	50(48.1)	14(13.5)	64(61.5)	34(32.7)	6(5.8)
	プラセボ群	45	16(35.6)	7(15.6)	23(51.1)	16(35.6)	6(13.3)
	NDFX群	96	45(46.9)	11(11.5)	56(58.3)	31(32.3)	9(9.4)
<i>S. epidermidis</i>	2%-SID群	89	65(73.0)	1(1.1)	66(74.2)	20(22.5)	3(3.4)
	プラセボ群	41	23(56.1)	2(4.9)	25(61.0)	14(34.1)	2(4.9)
	NDFX群	85	64(75.3)	4(4.7)	68(80.0)	16(18.8)	1(1.2)

\*治療開始日に菌が検出された被験者のうち、最終評価時検査を実施及び皮疹消失のため未実施例を対象  
例数 (%)

菌量変化量 =  $\text{Log}_{10}(\text{最終評価時の菌量}) - \text{Log}_{10}(\text{治療開始日の菌量})$

菌陰性: 菌量が検出限界 (10 cfu/swab(mL)) 以下又は顔面の皮膚病変が消失した被験者

減少: 菌量変化量が-2未満 (菌陰性を含まず)

不変: 菌量変化量が-2以上2以下 (菌陰性を含まず)

増加: 菌量の変化量が2を超える

NDFX群: NDFXローション群

併合解析報告書(5.3.5.3-1)表6-7から改変

(2) 第III相検証試験（08試験）で分離された*P. acnes*、*S. epidermidis*に対するM5121及び対照抗菌薬のMIC

2%-SID群又はNDFXローション群の治療開始日及び最終評価時に分離された菌株に対する各種抗菌薬のMICを菌種別に表 2.5-19及び表 2.5-20に示した。

1) *P. acnes*

2%-SID群では、治療開始日及び最終評価時分離株に対するM5121のMIC rangeは、それぞれ $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.06 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はともに $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。NDFXのMIC rangeはともに $\leq 0.06 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はともに $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。CLDM、EM、GM及びMINOのMIC<sub>90</sub>にも変動は認められなかった。

NDFXローション群では、治療開始日及び最終評価時分離株に対するM5121のMIC rangeは、それぞれ $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.06 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.125 \mu\text{g/mL}$ であった。NDFXのMIC rangeは、それぞれ $0.125 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.06 \sim 128 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $0.25 \mu\text{g/mL}$ 及び $1 \mu\text{g/mL}$ であった。最終評価時分離株に対するNDFX、CLDM及びEMのMIC<sub>90</sub>は治療開始日分離株に対する値よりも高かった。

2) *S. epidermidis*

2%-SID群では、治療開始日及び最終評価時分離株に対するM5121のMIC rangeはともに $\leq 0.06 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $0.25 \mu\text{g/mL}$ 及び $4 \mu\text{g/mL}$ 、NDFXのMIC rangeはともに $\leq 0.06 \sim > 128 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $4 \mu\text{g/mL}$ 及び $> 128 \mu\text{g/mL}$ であった。最終評価時分離株に対するM5121及びNDFXのMIC<sub>90</sub>は治療開始日分離株に対する値よりも高かったが、治療開始日分離株に対するM5121のMIC最高値を超える株はなく、M5121投与による低感受性化は見られなかった。

NDFXローション群では、治療開始日及び最終評価時分離株に対するM5121のMIC rangeはそれぞれ $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.06 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $0.125 \mu\text{g/mL}$ 及び $4 \mu\text{g/mL}$ 、NDFXのMIC rangeはそれぞれ $\leq 0.06 \sim 64 \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.06 \sim >128 \mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $2 \mu\text{g/mL}$ 及び $128 \mu\text{g/mL}$ であった。最終評価時分離株に対する両薬剤のMIC rangeの最高値及びMIC<sub>90</sub>ともに治療開始日分離株に対する値よりも高かった。

表 2.5-19 尋常性ざ瘡患者から分離された*P. acnes*に対する各種抗菌薬のMIC (08試験)

抗菌薬	時期	2%-SID群			プラセボ群			NDFXローション群		
		MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
M5121	開始日	$\leq 0.06 \sim 0.5$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06 \sim 0.125$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06 \sim 0.5$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	最終評価時	$\leq 0.06 \sim 8$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06 \sim 0.25$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06 \sim 4$	$\leq 0.06$	0.125
NDFX	開始日	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	0.5	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	0.25	0.125~16	0.25	0.25
	最終評価時	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	0.5	0.125~8	0.25	0.25	$\leq 0.06 \sim 128$	0.25	1
CLDM	開始日	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	64	$\leq 0.06 \sim >128$	0.25	16	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	0.5
	最終評価時	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	64	$\leq 0.06 \sim >128$	0.125	32	$\leq 0.06 \sim 64$	$\leq 0.06$	2
EM	開始日	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	$>128$	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	$>128$	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	0.5
	最終評価時	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	$>128$	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	$>128$	$\leq 0.06 \sim >128$	$\leq 0.06$	$>128$
GM	開始日	1~>128	8	8	2~>128	8	16	2~32	8	8
	最終評価時	2~>128	8	16	2~16	8	8	0.5~>128	8	16
MINO	開始日	$\leq 0.06 \sim 16$	0.125	0.25	$\leq 0.06 \sim 4$	0.125	0.25	$\leq 0.06 \sim 1$	0.125	0.25
	最終評価時	$\leq 0.06 \sim 2$	0.125	0.25	$\leq 0.06 \sim 4$	0.125	0.25	$\leq 0.06 \sim 8$	0.125	0.25

2%-SID 群：開始日111株、最終評価時72株、プラセボ群：開始日49株、最終評価時40株、(μg/mL)  
NDFXローション群：開始日106株、最終評価時81株

表 2.5-20 尋常性ざ瘡患者から分離された*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMIC (08試験)

抗菌薬	時期	2%-SID群			プラセボ群			NDFXローション群		
		MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
M5121	開始日	≤0.06~8	≤0.06	0.25	≤0.06~2	≤0.06	≤0.06	≤0.06~2	≤0.06	0.125
	最終評価時	≤0.06~8	2	4	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	≤0.06~16	1	4
NDFX	開始日	≤0.06~>128	≤0.06	4	≤0.06~128	≤0.06	1	≤0.06~64	≤0.06	2
	最終評価時	≤0.06~>128	64	>128	≤0.06~2	≤0.06	1	≤0.06~>128	32	128
CLDM	開始日	≤0.06~>128	0.125	>128	≤0.06~>128	0.125	>128	≤0.06~>128	0.125	>128
	最終評価時	≤0.06~>128	>128	>128	≤0.06~>128	0.125	>128	≤0.06~>128	>128	>128
EM	開始日	0.125~>128	0.5	>128	≤0.06~>128	0.5	>128	≤0.06~>128	0.5	>128
	最終評価時	0.25~>128	>128	>128	0.25~>128	0.5	>128	0.25~>128	>128	>128
GM	開始日	≤0.06~128	0.125	16	≤0.06~128	0.125	16	≤0.06~128	0.125	16
	最終評価時	≤0.06~>128	16	64	≤0.06~32	0.125	16	≤0.06~>128	8	64
MINO	開始日	≤0.06~32	0.125	0.5	≤0.06~16	0.125	0.5	≤0.06~16	0.125	0.5
	最終評価時	≤0.06~16	≤0.06	0.25	≤0.06~16	0.125	0.5	≤0.06~16	0.125	0.5

2%-SID 群：開始日93株、最終評価時52株、プラセボ群：開始日44株、最終評価時32株、(μg/mL)  
 NDFXローション群：開始日92株、最終評価時34株

(3) 薬剤感受性に関する追加検討

治療開始日及び最終評価時ともに菌が分離された被験者を対象に、治療開始日分離株及び最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICの比較から、本薬の低感受性化又は菌交代の有無、及びその発現割合について解析した。

*P. acnes*及び*S. epidermidis*におけるキノロン系抗菌薬に対する感受性低下の主たる機序は、DNAジャイレース又はトポイソメラーゼIVのキノロン耐性決定領域 (Quinolone resistance determining region : QRDR) のアミノ酸変異<sup>46)47)48)</sup>であり、キノロン系抗菌薬に暴露される過程で出現するキノロン系抗菌薬低感受性株は、キノロン系抗菌薬に選択的に感受性が低下していると考えられる。

したがって、被験者ごとに、最終評価時分離株に対するキノロン系抗菌薬 (M5121及びNDFX) のMIC [ ]、 [ ] 場合は、治療前に分離された菌株が低感受性化したと捉え、「低感受性化」と定義した。

一方、キノロン系抗菌薬のMIC [ ]、 [ ] 場合は、治療開始日に分離された菌株とは異なる [ ] 菌株に菌交代したと捉え、「菌交代」と定義した。

なお、各抗菌薬のMICの [ ] は、Clinical and Laboratory Standards Instituteで推奨されている [ ] で [ ] とされている<sup>49)</sup>ことから、被験者ごとの治療開始日及び最終評価時分離株に対する [ ] の基準は、 [ ] 場合と定義した。

投与群別に分離株の低感受性化又は菌交代と定義した被験者の割合を表 2.5-21に示した。

*P. acnes*の低感受性化は、2%-SID群の分離株では認められなかったが、NDFXローション群では3.9% (2/51例) であった。2%-SID群及びNDFXローション群分離株の菌交代はそれぞれ

れ、3.7% (2/54例) 及び3.9% (2/51例) であった。

*S. epidermidis*の低感受性化は2%-SID群及びNDFXローション群の分離株でそれぞれ12.5% (3/24例) 及び14.3% (3/21例)、菌交代はそれぞれ62.5% (15/24例) 及び52.4% (11/21例) であった。

2%-SID群及びNDFXローション群の*S. epidermidis*の最終評価時分離株において、M5121又はNDFXに感受性の低下した菌株による菌交代が半数以上にみられたが、これは治療開始日に皮膚に潜在的に常在していた低感受性株がM5121又はNDFXによる治療中に選択的に増加した結果であると推察した。

表 2.5-21 最終評価時にM5121又はNDFXのMICが [REDACTED] した菌株に関する解析 (08試験)

投与群	菌種	<i>P. acnes</i>				<i>S. epidermidis</i>					
		対象 例数	低感受性化		菌交代		対象 例数	低感受性化		菌交代	
			例数	%	例数	%		例数	%	例数	%
2%-SID 群		54	0	0.0	2	3.7	24	3	12.5	15	62.5
プラセボ群		29	0	0.0	0	0.0	18	0	0.0	0	0.0
NDFX ローション群		51	2	3.9	2	3.9	21	3	14.3	11	52.4

対象例数:治療開始日及び最終評価時に菌が検出された被験者数

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが [REDACTED] した被験者を対象に、 [REDACTED] の場合は「低感受性化」、 [REDACTED] の場合を菌交代と定義した。

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表5-1-2-1、表5-1-2-2から改変

#### 2.5.4.3.2 表在性皮膚感染症

第Ⅲ相一般臨床試験 (09試験) の治療開始日に*S. aureus* が検出された被験者は40例中5例、*S. epidermidis* は40例中22例であった。これらの被験者のうち、最終評価時に細菌学的検査が実施された被験者又は病変が消失して細菌学的検査不可 (未実施) であった被験者は、*S. aureus*ではそれぞれ4例及び1例、*S. epidermidis*ではそれぞれ13例及び7例であった。これらの合計 (5例及び20例) を集計対象とした。

##### (1) 菌量の推移

治療開始日に*S. aureus*が検出された被験者5例中4例 (80%) が菌陰性で、*S. epidermidis*が検出された20例中19例 (95.0%) が菌陰性であった。また、最終評価時に*S. aureus*又は*S. epidermidis*が検出された各1例の生菌数は、治療開始日に比較してそれぞれ減少、又は不変であった。

##### (2) 第Ⅲ相一般臨床試験 (09試験) で分離された*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121及び対照抗菌薬のMIC

治療開始日及び最終評価時に分離された*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対する M5121、NDFX、CFDN (セフジニル)、LVFX (レボフロキサシン)、AMPC (アモキシシリン) 及びGMのMICを測定した。

治療開始日に分離された*S. aureus* 5株に対するM5121のMIC rangeは、 $\leq 0.06 \sim 0.125 \mu\text{g/mL}$ 、最終評価時に分離された*S. aureus* 1株に対するM5121のMICは $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。

治療開始日に分離された*S. epidermidis* 22株に対するM5121のMIC<sub>90</sub>は、 $0.125 \mu\text{g/mL}$ であり、

最終評価時に分離された*S. epidermidis* 1株に対するM5121のMICは $\leq 0.06$   $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 2.5-22 表在性皮膚感染症患者から分離された*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMIC (09試験)

抗菌薬	時期	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
		MIC又はMIC range	MIC又はMIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
M5121	治療開始日	$\leq 0.06\sim 0.125$	$\leq 0.06\sim 0.25$	$\leq 0.06$	0.125
	最終評価時	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	-	-
NDFX	治療開始日	$\leq 0.06\sim 2$	$\leq 0.06\sim 4$	$\leq 0.06$	1
	最終評価時	$\leq 0.06$	1	-	-
CFDN	治療開始日	$\leq 0.06\sim 0.5$	$\leq 0.06\sim 64$	$\leq 0.06$	4
	最終評価時	0.25	1	-	-
LVFX	治療開始日	0.25 $\sim 8$	0.125 $\sim > 128$	0.25	16
	最終評価時	0.25	8	-	-
AMPC	治療開始日	0.125 $\sim 4$	$\leq 0.06\sim 16$	0.25	4
	最終評価時	0.25	2	-	-
GM	治療開始日	0.25 $\sim 8$	$\leq 0.06\sim 32$	0.125	16
	最終評価時	1	8	-	-

治療開始日：*S. aureus* 5株、*S. epidermidis* 22株、最終評価時：*S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 1株 ( $\mu\text{g/mL}$ )

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 本剤の薬理学的分類から想定される安全性上の懸念

キノロン系合成抗菌薬では、中枢神経系、心血管系に対する影響、関節への影響、光線過敏症、眼、膵臓及び消化管への影響などが報告されている（2.4.5.3）。

### 2.5.5.2 非臨床の毒性学的情報

本剤の中枢神経系、心血管系、関節毒性、光線過敏症、眼毒性（網膜への影響）、膵臓（低血糖）及び消化管への影響を調査した非臨床試験結果の概要を2.4.5.3.1～2.4.5.3.7に示した。本剤の臨床使用条件下（2%M512101、1日1回投与）では、上記のような副作用が発現する可能性は低いと考えた。また、キノロン系合成抗菌薬で懸念される副作用以外の、本剤に特徴的な非臨床試験の毒性所見は認められなかった（2.4.5.3）。

### 2.5.5.3 安全性情報の収集

本剤の皮膚安全性は、健康成人を対象とした48時間密封パッチテスト及び光パッチテスト（01試験）で評価した。健康成人を対象に単回（02試験）及び7日間反復経皮投与（03試験）により安全性及び薬物動態を評価した。

尋常性ざ瘡患者における安全性は、前期第II相試験（04試験）、後期第II相試験（05試験）、臨床薬理試験（06試験）、後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）にて評価した。

表在性皮膚感染症患者における安全性は、第III相一般臨床試験（09試験）にて評価した。

#### 2.5.5.3.1 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

健康成人を対象とした皮膚安全性試験（01試験）で、光蕁麻疹反応が1例、光毒性が2例で認められた（2.5.3.1）ことから、前期第II相試験（04試験）以降のすべての試験で「光線過敏症」、「光蕁麻疹」を重要な有害事象と定義して、有害事象を収集した。

### 2.5.5.4 患者集団の特徴と暴露の状況

#### 2.5.5.4.1 尋常性ざ瘡

尋常性ざ瘡患者を対象とした試験（04試験～08試験）では、治験薬を1日1回又は2回、顔面の皮疹部位又は全顔に適量塗布した。04試験～06試験は4週間、07試験及び08試験は12週間投与した。M512101が投与された尋常性ざ瘡患者は合計717例で、その内4週間投与試験の被験者は287例、12週間投与試験の被験者は430例であった。

M512101が投与された尋常性ざ瘡患者は男性よりも女性が多く、10歳代から20歳代が約90%を占めた。これらの人口統計学的特性は、本剤が市販後に適用される患者集団の疫学的特性と類似すると考えた。

#### 2.5.5.4.2 表在性皮膚感染症

表在性皮膚感染症患者を対象とした試験（09試験）では治験薬を1日1回、すべての皮疹（評価部位以外の皮疹を含む）に7日間、適量塗布した。M512101が投与された表在性皮膚感染症患者は40例で、原疾患の内訳は毛包炎のみが35例、毛瘡のみが4例、毛包炎及び毛瘡が1例であった。

M512101が投与された表在性皮膚感染症患者は男性が多く、男性が65.0%及び女性が35.0%で、年齢の平均（最小～最大）は28.6歳（14歳～57歳）であったことから、市販後に想定される治療

対象集団と類似していると考えた。

### 2.5.5.5 比較的良好にみられる重篤でない有害事象

比較的良好にみられる有害事象は、いずれかの投与群で発現割合が2.0%以上に認められた有害事象と定義した。尋常性ざ瘡患者を対象とした前期第II相試験（04試験）、後期第II相試験（05試験）、後期第II相試験（07試験）及び第II相検証試験（08試験）を併合対象として有害事象を検討した。表在性皮膚感染症患者での有害事象は、第III相一般臨床試験（09試験）にて評価した。

#### 2.5.5.5.1 尋常性ざ瘡

##### (1) M512101が投与された全被験者（04試験、05試験、07試験及び08試験を併合解析）

04試験、05試験、07試験及び08試験でM512101が投与された全被験者を対象に集計した集団（M512101群）での、全体の有害事象の発現率は29.7%（208/701例）で、発現率が2.0%以上の有害事象（PT）は鼻咽頭炎12.0%（84/701例）のみであった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は4.4%（31/701例）で、発現率が2.0%以上の有害事象（PT）はなかった。

投与部位に発現した有害事象の発現率は、全体で5.4%（38/701例）で、発現率が2.0%以上の投与部位に発現した有害事象（PT）はなかった。なお、投与部位に認められた有害事象（2.0%以下）は、適用部位乾燥が1.4%（10/701例）、皮膚剥脱が1.3%（9/701例）、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0%（7/701例）、接触性皮膚炎及びそう痒症が各0.3%（2/701例）、脂漏性皮膚炎が0.1%（1/701例）であった。このうち、因果関係が否定できない有害事象は、適用部位乾燥が1.1%（8/701例）、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0%（7/701例）、そう痒症が0.1%（1/701例）であった。

##### (2) 申請用法・用量の2%-SID群と対照群との比較

2%-SID群全体の有害事象の発現率は29.4%（113/385例）で、発現率が2.0%以上の有害事象（PT）は鼻咽頭炎の13.0%（50/385例）のみであった。一方、プラセボ群全体の発現率は35.4%（114/322例）で、PTでは鼻咽頭炎が14.9%（48/322例）、適用部位乾燥が2.5%（8/322例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.2%（7/322例）であった。NDFXローション群全体の発現率は34.6%（84/243例）であり、PTでは、鼻咽頭炎が12.8%（31/243例）、適用部位刺激感が6.6%（16/243例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.1%（5/243例）であった。参考として、2%-BID群全体の発現率は32.0%（72/225例）で、PTでは鼻咽頭炎の10.7%（24/225例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2.7%（6/225例）、適用部位乾燥及び皮膚剥脱が各2.2%（5/225例）であった。

因果関係が否定できない有害事象では、2%-SID群全体の発現率は3.4%（13/385例）で、発現率2.0%以上の有害事象（PT）はなかった。一方、プラセボ群の全体の発現率は8.7%（28/322例）で、PTでは適用部位乾燥の2.5%（8/322例）のみであった。NDFXローション群全体の発現率は9.9%（24/243例）で、PTでは、適用部位刺激感が6.6%（16/243例）のみであった。参考として2%-BID群の全体の発現率は5.8%（13/225例）で、発現率が2.0%以上の有害事象（PT）はなかった。

投与部位に発現した有害事象の発現率は、2%-SID群では全体で4.2%（16/385例）、発現率

が2.0%以上の投与部位に発現した有害事象（PT）はなかった。一方、プラセボ群では、全体の発現率が9.0%（29/322例）、PTでは適用部位乾燥が2.5%（8/322例）のみであった。NDFXローション群では全体の発現率が9.9%（24/243例）で、PTでは適用部位刺激感が6.6%（16/243例）のみであった。参考として、2%-BID群の全体の発現率が7.1%（16/225例）、PTでは適用部位乾燥及び皮膚剥脱がそれぞれ2.2%（5/225例）であった。

投与部位に発現した因果関係が否定できない有害事象では、2%-SID群では全体で2.9%（11/385例）、発現率が2.0%以上の投与部位に発現した有害事象（PT）はなかった。一方、プラセボ群では、全体の発現率が7.5%（24/322例）、PTでは適用部位乾燥が2.5%（8/322例）のみであった。NDFXローション群では全体の発現率が7.8%（19/243例）で、PTでは適用部位刺激感が6.6%（16/243例）のみであった。参考として、2%-BID群の全体の発現率が4.0%（9/225例）、PTでは2.0%以上の投与部位に発現した有害事象はなかった。

#### 2.5.5.5.2 表在性皮膚感染症

表在性皮膚感染症患者の有害事象発現率は12.5%（5/40例）で、PT別では血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、湿疹、乾皮症及びほてりがそれぞれ2.5%（1/40例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は7.5%（3/40例）、PT別では血中ビリルビン増加、乾皮症及びほてりが各2.5%（1/40例）であった。

#### 2.5.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

##### 2.5.5.6.1 死亡

すべての臨床試験（01試験～09試験）で、死亡した被験者は認められなかった。

##### 2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象

尋常性ざ瘡患者を対象とした試験では、重篤な有害事象が合計3例で認められた。その内訳は、後期第II相試験（05試験）の2%-BID群での毛巣洞修復が1例、第III相検証試験（08試験）の2%-SID群での鎖骨骨折及びウイルス性胃腸炎が各1例であった。これらの有害事象の詳細を2.7.6.6.2.4(3)2、2.7.6.8.2.4.(3)2)に示した。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

健康成人及び表在性皮膚感染症患者を対象とした試験では、その他の重篤な有害事象は見られなかった。

##### 2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象

###### (1) 治験薬投与中止・休薬に至った有害事象

尋常性ざ瘡患者を対象とした試験では、治験薬の投与中止・休薬に至った有害事象が合計8例で認められた。その内訳は、前期第II相試験（04試験）の1%-SID群での子宮内感染が1例、後期第II相試験（05試験）の2%-BID群で毛巣洞修復が1例、2%-SID群で適用部位乾燥が1例であった。第III相検証試験（08試験）では、2%-SID群で鼻咽頭炎、関節リウマチ及び鎖骨骨折が各1例、プラセボ群で適用部位皮膚炎が1例、NDFXローション群で適用部位刺激感が1例であった。これらの有害事象の詳細を2.7.4.2.4に示した。

有害事象による投与中止例のうち、本剤を投与された被験者では、後期第II相試験（05試験）の2%-BID群でみられた適用部位乾燥のみ、治験薬との因果関係が「不明」で否定されなかった。その他の有害事象ではいずれも本剤との因果関係は認められなかった。

健康成人及び表在性皮膚感染症患者を対象とした試験では、治験薬の投与中止・休薬に至った有害事象はみられなかった。

#### (2) 光線過敏症・光蕁麻疹

前期第II相試験（04試験）～第III相一般臨床試験（09試験）では、重要な有害事象として光線過敏症及び光蕁麻疹を規定して収集したが、該当する有害事象はなかった。

#### (3) キノロン系合成抗菌剤で報告のある副作用

全臨床試験（01試験～09試験）において、中枢神経系への影響（痙攣誘発作用）、心血管系への影響、関節毒性、網膜障害及び脾臓への影響（低血糖）を示唆する有害事象及び消化管への影響を示唆する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.4）。

### 2.5.5.7 部分集団における有害事象の発現

#### 2.5.5.7.1 内因性要因別の検討

##### 2.5.5.7.1.1 尋常性ざ瘡

尋常性ざ瘡を対象とした臨床試験のうち、04試験、05試験、07試験及び08試験を併合した集団を対象に、性別、年齢区分（13歳以上20歳未満、20歳以上30歳未満、30歳以上40歳未満、40歳以上）及び合併症の有無を内因性要因として、それらと有害事象との関係を検討した。

性別では、2%-SID群の有害事象発現率は、男女被験者群間で特記すべき差異は認めず、プラセボ群の男女被験者群との比較でもそれぞれ高値を示すことはなかった。

年齢層別では、2%-SID群の有害事象発現率は、13歳以上20歳未満群と20歳以上30歳未満群間で特記すべき差異は認めず、プラセボ群との比較でもそれぞれ高値を示すことはなかった。なお、各投与群とも30歳以上の被験者数は2%-SID群は31例、プラセボ群では32例と他の年齢層に比較して少数であり、適切な比較はできなかった。

合併症の有無別では、2%-SID群の有害事象発現率は、合併症ありの方が高値を示したが、プラセボ群でも同様に合併症ありの方が高値であったことから、本剤投与の影響の可能性は低いと考えた（2.7.4.5.1）。

##### 2.5.5.7.1.2 表在性皮膚感染症

被験者数が40名と少ないことから、内因性要因別に検討しなかった。

#### 2.5.5.7.2 外因性要因別の検討

##### 2.5.5.7.2.1 尋常性ざ瘡

併用薬剤・併用療法の有無別で検討した結果、2%-SID群の有害事象発現率は、併用薬剤や併用療法ありの方が高値を示したが、プラセボ群でも同様に併用薬剤や併用療法ありの方が高値であったことから、本剤投与の影響の可能性は低いと考えた（2.7.4.5.2）。

##### 2.5.5.7.2.2 表在性皮膚感染症

被験者数が40名と少ないことから、外因性要因別に検討しなかった。

### 2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象

尋常性ざ瘡を対象とした臨床試験成績から、投与量、投与期間と有害事象との関連を検討した。

表在性皮膚感染症患者の臨床試験は7日間投与で非対照試験のため、検討しなかった。

#### 2.5.5.8.1 投与量と有害事象

##### (1) 1回あたりの投与量（全顔塗布と皮疹塗布の比較）

尋常性ざ瘡の皮疹のみに投与した前期第II相試験（04試験）と全顔に投与した後期第II相試験（05試験）の有害事象発現率から投与量との関係を比較した。両試験で共通する投与群の2%-BID群での有害事象の発現率は、前期第II相試験（04試験）が34.8%（16/46例）、後期第II相試験（05試験）が19.4%（13/67例）であった。因果関係が否定できない有害事象では、前期第II相試験（04試験）が8.7%（4/46例）、後期第II相試験（05試験）が3.0%（2/67例）であり、全顔に塗布した後期第II相試験（05試験）で上回ることはなかった。

適用部位刺激感、適用部位そう痒感、適用部位乾燥などの投与部位に発現した有害事象の発現率でも、後期第II相試験（05試験）が前期第II相試験（04試験）を上回ることはなく、1回あたりの投与量によって、有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。

##### (2) 1日の投与回数（1回投与と2回投与）

04試験、05試験、07試験及び08試験を併合した集団（M512101群）を用いて、2%-SID群と2%-BID群の有害事象発現率から考察した。

2%-SID群全体の有害事象発現率は29.4%（113/385例）、PTでは2.0%以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎の13.0%（50/385例）のみであった。2%-BID群全体の有害事象発現率は32.0%（72/225例）で、2.0%以上にみられた有害事象（PT）は鼻咽頭炎の10.7%（24/225例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2.7%（6/225例）、適用部位乾燥及び皮膚剥脱が各2.2%（5/225例）であった。

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2%-SID群全体では3.4%（13/385例）、2%-BID群では5.8%（13/225例）であった。PT別では両群ともに発現率2.0%以上の因果関係の否定できない有害事象はなかった。

投与部位に発現した有害事象の発現率は、2%-SID群全体で4.2%（16/385例）、2.0%以上にみられた有害事象（PT）はなかった。2%-BID群全体で7.1%（16/225例）、2.0%以上にみられた有害事象（PT）は適用部位乾燥及び皮膚剥脱がそれぞれ2.2%（5/225例）であった。

投与部位に発現した因果関係が否定できない有害事象では、2%-SID群全体で2.9%（11/385例）、2%-BID群全体で4.0%（9/225例）で、両群ともに投与部位にみられた2.0%以上の因果関係は否定できない有害事象（PT）はなかった。

以上より、1日1回投与に比較して、1日2回投与で有害事象の発現率が2倍以上高くなることはなかった。

#### 2.5.5.8.2 投与期間と有害事象

12週間投与の臨床試験（07試験及び08試験）で認められた有害事象を併合し、治療開始日から4週間ごとの有害事象発現率の比較から、投与期間と有害事象との関連を検討した。

有害事象発現率は、全投与群で投与開始から4週間までの期間が最高値を示し、その後の観察期間にかけて漸減した。すなわち、4週までの有害事象発現率は、M512101群（07及び08試験の合計）では16.5%（71/430例）、プラセボ群では18.6%（39/210例）及びNDFXローション群では20.2%（40/198例）であった。同様に、4～8週では、それぞれ9.1%（39/428例）、12.6%（26/207例）及び8.7%（17/196例）であった。

例)であった。8～12週では、それぞれ8.4% (35/418例)、7.0% (14/200例)及び5.8% (11/189例)であった。12週以後では、それぞれ1.3% (1/75例)、0% (0/34例)及び0% (0/38例)であった。このうち、本剤群でみられた適用部位刺激感及び適用部位乾燥は、因果関係を問わず、すべて4週までに発現した。

以上より、いずれの観察時期でも、M512101群 (07試験及び08試験の合計) とプラセボ群で有害事象発現率の差はみられなかった。本剤の投与期間が長くなっても、有害事象の発現率が高くなる、又は重症度が高くなる傾向はみられなかった。

#### 2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

尋常性ざ瘡患者で比較的良好にみられる有害事象は、申請用法・用量の2%-SID群では鼻咽頭炎13.0% (50/385例)のみであり、因果関係が否定できない2.0%以上の有害事象はなかった。投与部位でみられた有害事象でも2.0%以上のものはなかった。

M512101が投与された集団 (04試験、05試験、07試験及び08試験を併合した集団) でも、2.0%以上の有害事象は、鼻咽頭炎12.0% (84/701例)に限られ、因果関係が否定できない有害事象はなかった。投与部位にみられた2.0%以下の有害事象は、適用部位乾燥が1.4% (10/701例)、皮膚剥脱が1.3% (9/701例)、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0% (7/701例)、接触性皮膚炎及びそう痒症が各0.3% (2/701例)並びに脂漏性皮膚炎が0.1% (1/701例)であった。このうち、因果関係が否定できない有害事象は、適用部位乾燥が1.1% (8/701例)、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0% (7/701例)及びそう痒症が0.1% (1/701例)であった (2.5.5.5.1)。

表在性皮膚感染症患者では、有害事象は血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、湿疹、乾皮症及びほてりがそれぞれ1例で2.5% (1/40例)に発現した。このうち、血中ビリルビン増加、乾皮症及びほてりは、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与部位での有害事象は、乾皮症及びほてりであったが、いずれも軽度で無処置で回復した。

以上より、本剤を投与した場合、約1%程度の患者の投与部位で適用部位乾燥、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感などの因果関係が否定できない有害事象が起こる可能性がある。また、投与部位にみられた有害事象の重症度は、1例 (第III相検証試験、接触皮膚炎) 以外はすべて軽度であり、中等度の有害事象の因果関係はなく、本剤の投与は継続された。

したがって、適用部位刺激感などの局所の副作用症状が発現した場合には、経過を観察することで管理が可能と考える。

#### 2.5.5.10 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響

##### 2.5.5.10.1 臨床検査値

すべての試験 (01～09試験) で臨床検査値を測定し、試験ごとに評価した。

臨床検査値の異常変動のうち、重篤な事象は認められなかった。また、本剤群で特に発生頻度の高い臨床検査値の異常変動は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のいずれの検査項目においても、臨床上問題となるような投与後の変動はなかった (2.7.4.3)。

##### 2.5.5.10.2 バイタルサイン及び心電図

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (02試験及び03試験) でバイタルサイン (血圧、脈拍及び体温) を測定した。本剤投与前後の各バイタルサインの変動はいずれも生理的変動レベルであり、臨床上問題となる変動ではないと判断した (2.7.4.4.1)。

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（02試験及び03試験）の心電図パラメータ（RR、PR、QRS及びQTc）の治験薬投与前後の推移を評価した結果、本剤投与前後の各パラメータの変動はいずれも生理的変動の範囲内であった（2.7.4.4.2）。

#### 2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

臨床試験では過量投与された被験者はみられず、過量投与時の兆候及び症状に関するヒトのデータは得られていない。また、依存性、反跳現象及び乱用が起きる可能性に関するデータは得られていない。

#### 2.5.5.12 自動車の運転能力に対する影響

本剤の自動車運転能力に対する影響を検討した試験は行っていない。

尋常性ざ瘡患者に2%M512101を経皮投与後のM5121の全身への移行性は低く、中枢神経系等の全身への影響はないと考える。また、本剤を用いたすべての臨床試験で、中枢神経系への影響をうかがわせる有害事象は認められなかった。

#### 2.5.5.13 市販後の使用成績

オゼノキサシンを含む薬剤は、国内及び海外で市販されていない。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対するベネフィットとリスク

#### 2.5.6.1.1 有効性

##### 2.5.6.1.1.1 尋常性ざ瘡患者

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）で、同一の主要評価項目である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統計学的な優越性が認められた（07試験、08試験ともに $P < 0.001$ ）。また、国内でざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）の適応を有するNDFXローション群に対する非劣性を検証した。これらはざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する本剤の臨床的有効性を示すものである（2.5.4.1.4.1）。

第III相検証試験（08試験）の細菌学的検査では、本剤の1日1回12週間投与により菌陰性及び生菌数が減少した被験者（合計）の割合は*P. acnes*が約62%、*S. epidermidis*が約74%であった。また、各種抗菌薬のMICの結果から、*P. acnes*ではM5121に対する低感受性化はみられなかった。*S. epidermidis*では、最終評価時分離株において、M5121に対する感受性が低下した菌株がみられた。M5121又はNDFXのMICが8倍以上上昇した被験者に関する解析の結果、18例中15例は菌交代、3例は低感受性化と考えられ、その割合はNDFXローション群と同程度であった（2.5.4.3.1）。

##### 2.5.6.1.1.2 表在性皮膚感染症患者

最終評価時の有効率（著効及び有効の被験者の割合）は、70.0%（28/40例）であった。その内、「著効」が30.0%（12/40例）、「有効」が40.0%（16/40例）、「やや有効」が30.0%（12/40例）であり、「無効」はなかった。皮膚所見の合計スコア及び皮膚所見ごと（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）のスコアでも、すべての皮膚所見で経時的に減少した（2.5.4.2.3.1）。

本剤7日間投与時の菌陰性化率は、*S. aureus* 80.0%（4/5例）、*S. epidermidis* 95.0%（19/20例）であり、最終評価時分離株の*S. aureus*及び*S. epidermidis*において、M5121に対する低感受性化はみられなかった。

#### 2.5.6.1.2 安全性

##### 2.5.6.1.2.1 尋常性ざ瘡患者

尋常性ざ瘡患者で比較的良好にみられる有害事象は、申請用法・用量の2%-SID群（385例）及びM512101が投与された集団（04試験、05試験、07試験及び08試験のM512101が投与された全被験者（701例）とともに、鼻咽頭炎のみで、それぞれ13.0%（50/385例）、12.0%（84/701例）であり、すべて治験薬との因果関係は否定された。また、両群ともに2.0%以上の因果関係が否定できない有害事象はなかった。

投与部位の有害事象では、因果関係を問わず2.0%以上の有害事象はなかった。2.0%以下で見られた有害事象は適用部位乾燥が1.4%（10/701例）、皮膚剥脱が1.3%（9/701例）、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0%（7/701例）、接触性皮膚炎及びそう痒症が各0.3%（2/701例）並びに脂漏性皮膚炎が0.1%（1/701例）であった。このうち、因果関係が否定できない有害事象は、適用部位乾燥が1.1%（8/701例）、適用部位刺激感及び適用部位そう痒感が各1.0%（7/701例）及びそう痒症が0.1%（1/701例）であった。

以上より、本剤を投与した場合、約1%程度の患者で適用部位乾燥、適用部位刺激感及び適用部位そう痒症などの局所の因果関係が否定できない有害事象が起こる可能性がある。しかし、これらの有害事象の重症度はほとんどが軽度で、本剤の投与が継続可能な程度であったことから、安

全性上の重大なリスクとはならないと考える。

#### 2.5.6.1.2.2 表在性皮膚感染症患者

表在性皮膚感染症患者でみられた有害事象は、血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、湿疹、乾皮症及びびぼりがそれぞれ2.5%（1/40例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中ビリルビン増加、乾皮症及びびぼりであった。重症度はすべて軽度であり、無処置で回復したことから、これらの有害事象は安全性上の重大なリスクとはならないと考える。

#### 2.5.6.1.2.3 光線過敏症・光蕁麻疹

健康成人を対象とした光パッチテストでは、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、光蕁麻疹の発現率は、UVA照射部位で3.3%（1/30例）、この反応は同一の被験者でみられた。UVA照射部位の光毒性は、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、陽性率は6.7%（2/30例）であった。その内訳は（+）判定以上の陽性率は0%で、（±）判定がUVA照射24時間後に1例、48時間後に1例であった。光毒性を認めた2例ともプラセボ及び実薬の治験薬貼付部位で認められたが、反応の程度は治験薬間の差はなかった。

M5121の光安全性に関するリスクは、以下の理由から他のキノロン系合成抗菌剤と同等かそれ以下と考え、光毒性及び光蕁麻疹は重要なリスクに該当しないと考える。

- 光蕁麻疹が見られた1例及び光毒性を認めた2例の反応は、プラセボ貼付部位でも実薬の貼付部位と同程度であり、M512101のみに起因する可能性は低い。
- 本剤の基剤に含まれる6成分（2.3.P.1）の光毒性に関し、調査した範囲での報告はなかった。
- 患者を対象としたすべての臨床試験（04試験～09試験）で「光蕁麻疹」及び「光線過敏症」を重要な有害事象と定義して、有害事象を特別に収集したが、M512101が投与された被験者743名で該当する事象は報告されなかった。
- 非臨床試験の*in vitro*光毒性試験では、M5121は光毒性誘発作用を有するが、その作用はNDFXよりも弱かった。M5121は、*in vitro*光染色体異常試験、モルモットを用いる光毒性及び皮膚光感作性試験のすべての試験で陰性であった（2.4.4.7.2）。

なお、他の経口や注射薬のキノロン系抗菌剤では光線過敏症の発現が報告されていることから、添付文書の使用上の注意で注意喚起することとした（1.8）。

#### 2.5.6.1.2.4 キノロン系合成抗菌薬で報告のある毒性情報

キノロン系合成抗菌薬では、中枢神経系、心血管系に対する影響、関節への影響、光線過敏症、眼、膵臓及び消化管への影響が報告されているが、本薬の非臨床試験結果及び本剤の臨床使用条件下では、これらの副作用の可能性は低いと考えた（2.5.5.2）。また、臨床薬理試験では、本剤経皮投与時の全身への移行性は低い（2.5.3.2.2.1）こともその理由である。臨床試験（01試験～09試験）でも、中枢神経系への影響（痙攣誘発作用）、心血管系への影響、関節への影響、網膜障害、膵臓への影響（低血糖）、消化管への影響を示唆する有害事象はみられなかったことから、本薬の重要なリスクに該当しないと考える。

### 2.5.6.1.3 ベネフィットとリスク評価

#### 2.5.6.1.3.1 尋常性ざ瘡患者

プラセボ群に比べ、本剤は炎症性皮疹数を有意に減少させた。加えて、治療開始日に中等症であったものが、最終評価時には軽症以下になったことから、本剤の効果は臨床的に意義があると判断した(2.5.4.1.5)。安全性では、M512101を投与した被験者に、投与部位でみられた比較的頻度の高い有害事象はなかった。1%程度で投与部位に適用部位そう痒感、適用部位乾燥及び適用部位刺激感がみられたものの、すべて軽度の事象であった。投与部位での中等度の有害事象も本剤の投与が継続な程度であり、無処置又は薬剤治療で回復したことから、重大な安全性のリスクはないと考える。更に、本剤の尋常性ざ瘡に対する有効性は、類薬のNDFXローションと同等であり、外用剤で懸念される投与部位の有害事象の発現頻度はNDFXローションよりも低かった(2.5.5.1)。

以上、尋常性ざ瘡患者に適正使用した場合、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える。

#### 2.5.6.1.3.2 表在性皮膚感染症患者

表在性皮膚感染症患者(毛包炎、毛瘡)に対する本剤の有効率は70%であり、すべての皮膚所見も経時的に減少した。安全性では、重大な安全性のリスクはないと考える(2.5.6.1.2.2)。

以上、表在性皮膚感染症患者に適正使用した場合、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える。

### 2.5.6.2 代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク

#### 2.5.6.2.1 尋常性ざ瘡

国内でざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)を効能・効果とする外用抗菌剤は、NDFX製剤(ローション、クリーム)及びCLDM製剤(ゲル、ローション)のみである。国内の尋常性ざ瘡ガイドラインでは、外用抗菌剤は炎症性皮疹の治療薬剤として推奨度が高く、両製剤ともにガイドラインに記載されている。したがって、代替治療法との比較には、国内で実施されたNDFX製剤及びCLDM製剤の尋常性ざ瘡患者を対象とした治験又は製造販売後臨床試験の結果を用いることとした。

##### (1) 有効性

NDFXクリーム及びCLDMゲルの第III相試験<sup>33)</sup>、第IV相試験<sup>50)</sup>結果から、NDFXクリームとCLDMゲルの炎症性皮疹数に対する効果は同程度であった。なお、NDFXクリームとNDFXローションとの生物学的同等性は確認されている。

本剤の第III相検証試験(08試験)では、NDFXローションを実薬対照薬とした結果、2%-SID群とNDFXローション群での非劣性が検証されたことから、本剤は尋常性ざ瘡患者の炎症性皮疹に対してNDFXローション(クリーム)と同程度の治療効果が期待できる。更に、各評価時期での2%-SID群の投与後の炎症性皮疹数は、NDFXローション群と同様の推移を示したため、尋常性ざ瘡の炎症性皮疹数に対する本剤の有効性プロファイルはNDFXローションと同様と考える。

##### (2) 安全性

NDFXクリーム及びCLDMゲルの第III相試験、第IV相試験報告から、副作用発現状況は、

両製剤で同程度であった。

申請用法・用量の2%-SID群で比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎の13.0% (50/385例)のみであり、その発現率はNDFXローション群と同程度であった。因果関係が否定できない2.0%以上の有害事象はなかった。NDFXローション群では、鼻咽頭炎が12.8% (31/243例)、適用部位刺激感が6.6% (16/243例) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.1% (5/243例) であった。このうち因果関係が否定できないものは、適用部位刺激感が6.6% (16/243例) であった。

投与部位でみられた有害事象で比較すると、2%-SID群では適用部位乾燥が1.3% (5/385例)、適用部位刺激感及び皮膚剥脱が各1.0% (4/385例)、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎及びそう痒症が各0.3% (1/385例) であった。このうち、因果関係が否定できないものは、適用部位乾燥が1.3% (5/385例)、適用部位刺激感が1.0% (4/385例) 及び適用部位そう痒感が0.3% (1/385例) であった。NDFXローション群では、適用部位刺激感が6.6% (16/243例)、適用部位そう痒感、適用部位乾燥及び接触性皮膚炎が各0.4% (1/243例) であった。このうち、接触性皮膚炎以外の有害事象は、すべて因果関係が否定されなかった。

したがって、本剤はNDFX製剤に比較して、特に投与部位の有害事象の発現リスクが低いと考える。

上記のNDFX製剤及びCLDM製剤との比較の結果、本剤の有効性は両製剤と同程度であり、安全性では投与部位での副作用の発現リスクが低いと考える。また、NDFX製剤及びCLDM製剤は1日2回投与に対して、本剤は1日1回投与であり用法が簡便であると考ええる。

#### 2.5.6.2.2 表在性皮膚感染症

本剤の表在性皮膚感染症を対象とした臨床試験は、プラセボ又は実薬対照を設定しない非対照試験で行った。類薬であるNDFX製剤（軟膏及びクリーム）の表在性皮膚感染症患者を対象としたランダム化二重盲検比較対象試験の報告もないことから、代替療法との比較は困難と考え行わなかった。

#### 2.5.6.3 申請適応症に対する本剤の予想される治療上の位置づけ

##### 2.5.6.3.1 尋常性ざ瘡

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。国内の尋常性ざ瘡ガイドラインでは、外用抗菌剤は炎症性皮疹治療に推奨度が高いため、本剤もNDFX製剤及びCLDM製剤と同様に炎症性皮疹を有するざ瘡患者の治療に用いられると考える。また、本剤の投与部位での副作用の発現リスクは、NDFX製剤に比較して低いと考える。

また、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。

### 2.5.6.3.2 表在性皮膚感染症

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）。しかし、近年、GM耐性の*S.aureus*が報告<sup>51</sup>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。

### 2.5.6.4 特別な患者集団への投与

#### 2.5.6.4.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

すべての臨床試験で妊婦、授乳中の患者を対象から除外しており、本剤の妊婦及び授乳婦に対する影響に関するデータがない。また、臨床試験では、M512101が投与された被験者での妊娠例はなかった。非臨床の生殖・発生毒性試験では、催奇形性を疑わせる異常所見は見られていないが、M5121の皮下投与時にラット母体の乳汁中にM5121が検出されたことから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与を避ける旨の注意喚起を添付文書に記載することとした（1.8）。

#### 2.5.6.4.2 小児への投与及び開発計画

本剤の患者を対象とした臨床試験では、いずれも13歳以上を対象としたことから、13歳未満の小児への使用経験がない。したがって、小児への投与について使用経験がなく、安全性は確立していない旨の注意喚起を添付文書に記載することとした（1.8）。

尋常性ざ瘡では13歳未満患者は少ないが、表在性皮膚感染症では13歳未満の小児患者も存在する（2.5.1.2）。表在性皮膚感染症のうち、伝染性膿痂疹は小児患者の割合が多いことから、今後13歳未満の小児を対象とした外用剤の開発計画を検討中である。

なお、Ferrer社が欧州にて実施した2歳以上の小児を対象にした伝染性膿痂疹の臨床試験では、重篤な有害事象は認められず、安全性に問題は認められていない。

## 2.5.6.5 ベネフィットとリスクに基づく本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）

## 2.5.6.5.1 効能・効果（案）

## ＜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）

## (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*を除くコアグララーゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase Negative Staphylococci : CNS）に対するM5121のMIC<sub>90</sub>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MIC<sub>90</sub>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MIC<sub>90</sub>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MIC<sub>90</sub>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 $3.8 \times 10^{-9}$ 未満及び $3.6 \times 10^{-9}$ 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。本剤の1日1回12週間投与の結果、生菌数が陰性又は減少した被験者の割合は*P. acnes*が約62%、*S. epidermidis*が約74%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日間投与により、*S. aureus*、*S. epidermidis*の菌陰性化率はそれぞれ80.0%、95.0%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MIC<sub>90</sub>（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）<sup>29)</sup>（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。

## 2.5.6.5.2 用法・用量（案）

「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) 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。

## 2.5.7 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) 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) 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.
- 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.
- 7) 林伸和, 川島眞, 渡辺晋一, 中田土起丈, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 11) Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 2008; 35(5): 255-260.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 16) Alba V, Urban E, Angeles Dominguez M, Nagy E, Nord CE, Palacín 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 20) Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol* 2013; 52(6): 688-692.
- 21) Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol* 2013; 52(4): 418-425.
- 22) Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying *erm(X)* in Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2012; 39(9): 794-796.
- 23) ディフェリングル0.1% 審査報告書, 平成20年5月16日. ガルデルマ株式会社.
- 24) ディフェリングル0.1% 添付文書. 第5版. ガルデルマ株式会社. 2013
- 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.
- 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. 2003; 53-72.
- 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.
- 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 43) 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
  - 44) Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol*. 1967; 48(2): 181-183.
  - 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.
  - 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
  - 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.
  - 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.
  - 49) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third informational supplement. M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
  - 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.
  - 51) 渡辺重朗, 成相昭吉, 石田華, 藤田秀次郎, 菅井和子, 鏑木陽一他. 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.