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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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；Ozenoxacin：オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
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）
LC/MS/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry : 液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MQC	Medium quality control：中間濃度の QC サンプル
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限

目次

頁

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観....4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 分析法の概要 4
2.7.1.1.2.1 分析法バリデーションの概要 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析....5
2.7.1.4 付録....5

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

オゼノキサシンローション（1%及び2%製剤）の開発中に処方変更はなかったため、生物薬剤学的試験を実施していない。市販予定製剤（2%製剤）は臨床試験で用いた製剤と同一である。したがって、本項に記載する生物薬剤学試験はない。

2.7.1.1.2 分析法の概要

健康成人を対象とした第I相単回投与試験（M512101-02）及び反復投与試験（M512101-03）では、血漿及び尿中のオゼノキサシン（M5121）並びにM5121代謝物であるM5121の脱メチル体（M5121M01)、グルクロン酸抱合体（M5121M02)、水酸化体（M5121M05）及び脱メチル水酸化体（M5121M06）濃度を測定した。尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（M512101-06）では、血漿及び膿疱中M5121濃度を測定した。すべて液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。

2.7.1.1.2.1 分析法バリデーションの概要

M5121及びM5121代謝物の分析法の概要を表 2.7.1-1、表 2.7.1-2及び表 2.7.1-3に示した。

M5121の定量範囲は、血漿中濃度測定では20～5000 pg/mL、尿中濃度測定では50～5000 pg/mL、膿疱中濃度測定では0.2～60 ng/sampleであった。

代謝物のM5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06の定量範囲は、血漿中濃度測定では100～5000 pg/mL、尿中濃度測定では、M5121M02を除くM5121M01、M5121M05及びM5121M06の定量範囲は100～5000 pg/mLであった。尿中M5121M02濃度測定では、この定量範囲を超える高濃度の検体が認められたため、定量範囲を1～500 ng/mLとした分析法を別途設定した。

真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から、いずれの測定法も信頼性のある分析方法であった。また、各定量物質の保存安定性を検討し、各定量物質の分析までの期間の安定性を保証した。

表 2.7.1-1 M5121の分析法バリデーション結果（血漿、尿及び膿疱）

定量物質		M5121		
試料		血漿	尿	膿疱
検出方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲		20～5000 pg/mL	50～5000 pg/mL	0.2～60 ng/sample*
真度（%）	LLOQ	5.7	2.3	–6.7
	MQC	4.5	4.7	–7.6
	ULOQ	–5.8	1.8	–9.6
精度（%）	LLOQ	5.8	4.2	6.1
	MQC	3.2	4.1	5.6
	ULOQ	4.0	3.6	2.1
添付資料（報告書番号）		5.3.1.4-1 ([redacted])	5.3.1.4-2 ([redacted])	5.3.1.4-5 ([redacted])

*：膿疱試料、LLOQ：定量下限、MQC：中間濃度、ULOQ：定量上限

表 2.7.1-2　M5121代謝物の分析法バリデーション結果（血漿）

定量物質		M5121M01	M5121M02	M5121M05	M5121M06
試料		血漿			
検出方法		LC/MS/MS			
定量範囲（pg/mL）		100～5000			
真度（%）	LLOQ	5.0	0.8	2.9	–4.7
	MQC	–3.4	–3.0	–0.8	–3.6
	ULOQ	8.0	2.3	3.3	2.6
精度（%）	LLOQ	3.4	3.5	3.5	4.9
	MQC	2.8	9.1	1.6	2.1
	ULOQ	3.5	6.5	1.5	3.0
添付資料（報告書番号）		5.3.1.4-3（[redacted]）			

LLOQ：定量下限、MQC：中間濃度、ULOQ：定量上限

表 2.7.1-3　M5121代謝物の分析法バリデーション結果（尿）

定量物質		M5121M01	M5121M02	M5121M05	M5121M06	M5121M02
試料		尿				
検出方法		LC/MS/MS				
定量範囲（ng/mL）		0.1～5				1～500
真度 (%)	LLOQ	3.9	3.3	1.6	2.7	7.0
	MQC	–6.2	2.2	–1.7	–0.7	4.6
	ULOQ	10.1	8.0	5.7	3.8	3.8
精度 (%)	LLOQ	2.4	5.4	5.2	7.4	11.0
	MQC	3.4	4.4	1.8	2.8	6.0
	ULOQ	2.1	3.3	1.3	0.8	5.7
添付資料（報告書番号）		5.3.1.4-3（[redacted]）				5.3.1.4-4（[redacted]）

LLOQ：定量下限、MQC：中間濃度、ULOQ：定量上限

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

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）

2.7.2　臨床薬理試験

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；Ozenoxacin：オゼノキサシン 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
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）
^{14}C-M5121	Carbon14で標識したM5121
^{14}C-M512101	Carbon 14で標識したM5121を含有するローション製剤
AUC	Area under the time-concentration curve：時間–濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	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
$AUC_{144\text{-}156}$	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
$AUC_{144\text{-}t}$	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
$AUC_{144\text{-}\infty}$	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
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
CLQ	Chloroquine：クロロキン
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
CPFX	Ciprofloxacin：シプロフロキサシン
GFLX	Gatifloxacin：ガチフロキサシン
kel	Elimination rate constant：消失速度定数
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
OFLX	Ofloxacin：オフロキサシン
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
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 4
2.7.2.1.2 臨床試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 6
2.7.2.2.1.1 皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過性試験（添付資料4.2.2.2-1） 6
2.7.2.2.1.2 血漿蛋白結合（添付資料4.2.2.2-9） 6
2.7.2.2.1.3 結合蛋白種（添付資料4.2.2.3-3） 6
2.7.2.2.1.4 血球移行性（添付資料4.2.2.3-4） 6
2.7.2.2.1.5 メラニン親和性（添付資料4.2.2.3-6） 6
2.7.2.2.1.6 肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験（添付資料4.2.2.4-1、4.2.2.4-2） 6
2.7.2.2.1.7 皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験（添付資料4.2.2.4-3） 6
2.7.2.2.1.8 M5121未知代謝物の検索（添付資料4.2.2.4-7） 7
2.7.2.2.1.9 CYP分子種の検討（添付資料4.2.2.4-8） 7
2.7.2.2.1.10 肝細胞を用いた*in vitro*薬物代謝酵素の誘導試験（添付資料4.2.2.4-9） 7
2.7.2.2.1.11 *In vitro*酵素阻害試験（添付資料4.2.2.4-11） 7
2.7.2.2.2 臨床試験 8
2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした皮膚安全性試験（添付資料5.3.3.1-1） 8
2.7.2.2.2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験（添付資料5.3.3.1-2、5.3.3.1-3） 8
2.7.2.2.2.3 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（4週間投与）（添付資料5.3.3.2-1） 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 皮膚安全性 15
2.7.2.3.2 本剤の経皮吸収性 15
2.7.2.3.3 膿疱中M5121濃度 15
2.7.2.4 特別な試験 15
2.7.2.5 付録 15
2.7.2.6 参考文献 16

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

ヒト生体試料を用いて、*in vitro*皮膚透過性、*in vitro*血漿蛋白結合率、血球移行性、*in vitro*代謝、*in vitro*酵素誘導及び*in vitro*酵素阻害試験を行った。*In vitro*代謝試験では、肝ミクロソームを用いてM5121の代謝物を検索し、代謝に関わる酵素を同定した。*In vitro*酵素誘導試験ではM5121のチトクロームP450（CYP）主要4分子種に対する誘導能の有無を評価した。*In vitro* 酵素阻害試験ではM5121のCYP主要7分子種に対する阻害作用の有無を評価した。また、健康成人を対象とした反復投与試験で得た試料を用いて、ヒト血漿及び尿中のM5121の未知代謝物を検索した。

ヒト生体試料を用いた非臨床試験を表 2.7.2-1に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

試験項目	報告書番号 資料区分	ヒト生体試料	試験内容	標識体／非標識体 M5121濃度	報告書の添付場所
吸収	[redacted] 評価	皮膚	*In vitro*皮膚透過性	^{14}C標識体 2% M512101	4.2.2.2-1
分布	[redacted] 評価	血漿	*In vitro*血漿蛋白結合	^{14}C標識体 40、200及び1000 ng/mL	4.2.2.2-9
	[redacted] 評価	血清蛋白	*In vitro*血漿蛋白結合 （蛋白種）	^{14}C標識体 1000 ng/mL	4.2.2.3-3
	[redacted] 評価	血液	*In vitro*血球移行性	^{14}C標識体 40、200及び1000 ng/mL	4.2.2.3-4
	[redacted] 評価	メラニン	*In vitro* メラニン親和性	非標識体 10 μg/mL	4.2.2.3-6
代謝	[redacted] 評価	肝ミクロソーム	*In vitro*代謝	^{14}C標識体 100 μmol/L	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2
	[redacted] 評価	皮膚細胞	*In vitro*代謝	^{14}C標識体 100 μmol/L	4.2.2.4-3
	[redacted] 評価	血漿及び尿	*In vivo*代謝	非標識体 1%及び2%M512101	4.2.2.4-7
	[redacted] 評価	肝ミクロソーム	分子種の検討	^{14}C標識体	4.2.2.4-8
	[redacted] 評価	肝細胞	*In vitro*酵素誘導	非標識体 10、316 nmol/L及び 10 μmol/L	4.2.2.4-9
	[redacted] 評価	肝ミクロソーム	*In vitro*酵素阻害	非標識体 0.015、0.15、1.5及び 15 μmol/L	4.2.2.4-11

2.7.2.1.2 臨床試験

健康成人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）、単回及び7日間反復投与試験を実施した。7日間反復投与では、未知の代謝物及びヒト特異的な代謝物を検索した。尋常性ざ瘡患者では、2%M512101の4週間反復投与時の血漿中M5121濃度、及び標的部位である膿疱中M5121濃度を測定した。これらの臨床試験の概要を表 2.7.2-2に示した。

表 2.7.2-2 臨床試験の概要

試験の種類	試験番号（略号）資料区分	対象被験者 症例数（登録）	用法・用量 投与期間・投与部位	測定項目	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	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（0.05 g× 3カ所） 24時間（光パッチテスト）・48時間（密封パッチテスト） 上背傍脊椎部	48時間密封パッチテスト 光パッチテスト（UVA、UVB）	5.3.3.1-1（2.7.6-1）
臨床薬理	M512101-02（02試験）評価	健康成人男性 20歳以上35歳未満 22例 2%M512101　8例 1%M512101　8例 M512101プラセボ　6例	2%M512101 1%M512101 M512101プラセボ 10 g/900 cm^2（30 cm× 30 cm） 単回10時間 背部	血漿中及び尿中M5121、代謝物濃度 M5121M01 M5121M02 M5121M05 M5121M06	5.3.3.1-2（2.7.6-2）
臨床薬理	M512101-03（03試験）評価	健康成人男性 20歳以上35歳未満 19例 2%M51210　8例 1%M512101　8例 M512101プラセボ　3例	2%M512101 1%M512101 M512101プラセボ 5 g/441 cm^2（21 cm× 21 cm） 1回10時間 1日2回7日間（計13回） 背部	血漿中及び尿中M5121、代謝物濃度 M5121M01 M5121M02 M5121M05 M5121M06	5.3.3.1-3（2.7.6-3）
臨床薬理	M512101-06（06試験）評価	尋常性ざ瘡患者 13歳以上 16例 2%M512101　BID　8例 2%M512101　SID　8例	2%M512101 適量 2回/日又は1回/日 4週間 全顔（目及び口唇を除く）	血漿中及び膿疱中M5121濃度	5.3.3.2-1（2.7.6-4）

BID：1日2回投与、SID：1日1回投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.7.2.2.1.1 皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過性試験（添付資料4.2.2.2-1）

ヒト皮膚をフランツ型拡散セルに装着し、2%^{14}C-M512101を0.1 g/cell及び第I相臨床試験の用量付近である0.02 g/cell（1.77 cm^2）の用量で塗布した後、リザーバー液中の放射能を測定し、*in vitro*皮膚透過性を検討した。ヒト皮膚での累積透過量及び皮膚中放射能を合わせたM5121の吸収率は塗布量の1%～2%程度であり、M512101の経皮投与時の全身への移行は少ないと考えた。(2.6.4.3.1)

2.7.2.2.1.2 血漿蛋白結合（添付資料4.2.2.2-9）

ヒト血漿に^{14}C-M5121を40、200及び1000 ng/mL濃度で添加し、*in vitro*での血漿蛋白結合率及び可逆性を確認した。M5121のヒト血漿蛋白結合率は、いずれの濃度も89.7%～90.5%とほぼ一定であり、その解離率は93.3%と結合は可逆的であった。(2.6.4.4.3.1.1)

2.7.2.2.1.3 結合蛋白種（添付資料4.2.2.3-3）

ヒト血清蛋白（アルブミン、γ-グロブリン及びα$_1$-酸性糖蛋白）に^{14}C-M5121を1000 ng/mL濃度で添加し、結合率を求めた。^{14}C-M5121との結合率は、アルブミンで84.1%、γ-グロブリンで38.1%、α$_1$-酸性糖蛋白で36.5%となり、アルブミンが最も高かった。(2.6.4.4.3.2)

2.7.2.2.1.4 血球移行性（添付資料4.2.2.3-4）

ヒト血液に^{14}C-M5121を40、200及び1000 ng/mL濃度で添加し、*in vitro*での血球移行率を確認した。M5121のヒト血球移行率は、いずれの濃度も70.1%～76.9%とほぼ一定であった。(2.6.4.4.3.3.1)

2.7.2.2.1.5 メラニン親和性（添付資料4.2.2.3-6）

メラニン液にM5121、他のキノロン系抗菌薬（ナジフロキサシン：NDFX、ガチフロキサシン：GFLX、オフロキサシン：OFLX、シプロフロキサシン：CPFX）及びクロロキン（CLQ）を添加し、メラニンに対する結合率及び結合したメラニンからの解離率を求めた。メラニンに対する結合率は高いものからCLQ（87.2%）>CPFX（58.2%）>M5121（33.1%）≥GFLX（30.8%）≥OFLX（28.7%）≥NDFX（23.7%）の順であり、M5121はNDFX、GFLX及びOFLXと同程度の結合率（%）を示した。解離率は低いものからCLQ（10.5%）<CPFX（19.9%）<GFLX（41.9%）≤M5121（44.7%）≤OFLX（45.2%）≤NDFX（45.5%）の順であった。M5121の解離率はNDFX、GFLX及びOFLXと同程度に高く、M5121のメラニンに対する結合力はCLQあるいはCPFXと比較すると弱いものであると考えられた。M5121は他のキノロン系抗菌薬と同様にメラニン親和性を有するが、その程度はNDFX、GFLX及びOFLXと同程度であると考えられた。(2.6.4.4.5.1)

2.7.2.2.1.6 肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験（添付資料4.2.2.4-1、4.2.2.4-2）

ヒト肝ミクロソームに^{14}C-M5121を最終濃度100 μmol/Lで添加し、37°Cで60分間インキュベートした結果、代謝物としてM5121の脱メチル体（M5121M01）及びグルクロン酸抱合体（M5121M02）が生成した。(2.6.4.5.1.1)

2.7.2.2.1.7 皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験（添付資料4.2.2.4-3）

ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト及びファイブロブラスト）に^{14}C-M5121を最終濃度100 μmol/Lで

添加し、37°Cで24時間インキュベートした結果、ヒト皮膚細胞中でM5121はほとんど代謝を受けなかった。(2.6.4.5.1.2)

2.7.2.2.1.8 M5121未知代謝物の検索(添付資料4.2.2.4-7)

健康成人男性に1%又は2%M512101を5 g/body、21× 21 cm^2の面積に1日2回計13回反復経皮投与し、血漿及び尿中のM5121未知代謝物を液体クロマトグラフ/タンデム質量分析を用いて検索した。

ヒト血漿及び尿中に各動物種及び*in vitro*試験系で認められた代謝物以外のM5121代謝物は認められず、ヒト特異的な代謝物が存在する可能性は低いと考えた。(2.6.4.5.2.4.1)

2.7.2.2.1.9 CYP分子種の検討(添付資料4.2.2.4-8)

ヒト肝ミクロソームに^{14}C-M5121とCYP1A、2C9、2C19、2D6、2E1又は3A4分子種の特異的阻害剤を添加し、37°Cで90分間インキュベートした。また、ヒトCYP発現系ミクロソームに^{14}C-M5121を添加し、37°Cで90分間インキュベートした。

M5121の主代謝物の生成は、CYP3A4阻害剤であるケトコナゾールにより大きく阻害された。また、ヒトCYP発現系ミクロソームでもCYP3A4による代謝が顕著であり、M5121の代謝には主にCYP3A4が関与していた。(2.6.4.5.3)

2.7.2.2.1.10 肝細胞を用いた*in vitro*薬物代謝酵素の誘導試験(添付資料4.2.2.4-9)

ヒト凍結肝細胞にM5121を最終濃度10 nmol/L、316 nmol/L及び10 µmol/Lで添加し、37°Cで48時間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素の誘導(CYP1A2、3A4、2C9及び2C19)を検討した。M5121のいずれの用量でもCYP1A2、3A4、2C9及び2C19の誘導は認められなかった。よってM5121が肝薬物代謝酵素の誘導を引き起こす可能性は極めて低いと考えた。(2.6.4.5.4.1.1)

2.7.2.2.1.11 *In vitro*酵素阻害試験(添付資料4.2.2.4-11)

ヒト肝ミクロソームに^{14}C-M5121(最終濃度0.015、0.15、1.5及び15 µmol/L)と主要なCYP分子種であるCYP1A、2A6、2C8/9、2C19、2D6、2E1又は3A4の基質を添加し、37°Cで所定時間インキュベートした。その結果、M5121はいずれの濃度範囲でも阻害作用を示さなかった。(2.6.4.5.4.2)

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした皮膚安全性試験（添付資料5.3.3.1-1）

2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボの皮膚安全性をオープンラベル、個体内比較試験で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。Finn chamber®に製剤を約0.05 gずつ入れ、対照は無塗布（空チャンバー）とした。48時間密封パッチテストは、本邦パッチテスト研究班による判定基準（表2.7.6-4）を用いた。光毒性は、UV照射部位の皮膚反応を本邦パッチテスト研究班の判定基準で判定し、判定結果をUV非照射部位と比較した（表2.7.6-5）。

48時間密封パッチテスト及び光パッチテスト（UVA）では皮膚反応解析対象は30例、光パッチテスト（UVB）の光蕁麻疹及び光毒性データは28例であった。

48時間密封パッチテストでは、皮膚刺激指数は、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（表 2.7.2-3）。

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）で同一の被験者で発現した。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、UV非照射部位と比較して、わずかに強い反応の「±」判定が、UVA照射24時間後が1例、48時間後が1例であった。UV非照射部位と比較して、明らかに強い反応の「+」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M512101プラセボ、1%M512101及び2%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。

表 2.7.2-3 皮膚刺激指数

治験薬	皮膚反応*（例数）							皮膚刺激指数	評価
	–	±	+	++	+++	++++	計		
2%M512101	26	4	0	0	0	0	30	6.7	許容品
1%M512101	27	3	0	0	0	0	30	5.0	許容品
M512101 プラセボ	28	1	1	0	0	0	30	5.0	許容品
空チャンバー	28	2	0	0	0	0	30	3.3	安全品

*48時間判定、72時間判定のうち、より強い反応の評点

表2.7.6-7から引用

2.7.2.2.2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験（添付資料5.3.3.1-2、5.3.3.1-3）

単回投与では、2%M512101又は1%M512101を背部（900 cm^2、30 cm × 30 cm）に10 g、10時間投与後に治験薬を除去した。反復投与では、2%M512101又は1%M512101を背部（441 cm^2、21 cm × 21 cm）に5 g、1日2回7日間で7日目は1回の計13回反復投与した。1回あたり10時間投与した。

単回及び反復投与ともに、血漿中及び尿中を対象にM5121及びM5121の代謝物濃度（M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06）を測定した。定量下限は、血漿中M5121濃度が20 pg/mL、血漿中M5121代謝物濃度が100 pg/mL、尿中M5121濃度が50 pg/mL、尿中M5121代謝物濃度が100 pg/mLであった。

(1) 単回投与

単回投与時の血漿中M5121濃度の推移を表 2.7.2-4に、M5121未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5に、被験者ごとの血漿中M5121濃度の推移を図 2.7.2-1に示した。

血漿中M5121濃度では、2%M512101群、1%M512101群ともに定量下限未満の被験者が多かったため、血漿中M5121濃度の推移や最大値についても記載した。

血漿中M5121濃度（平均）の経時推移は、2%M512101群、1%M512101群ともに、治験薬除去時の10時間で一旦ピークを示した後に減少し、24時間で最大値（2%M512101群；82.526 pg/mL、1%M512101群；28.925 pg/mL）を示した。単回投与時の血漿中M5121濃度の最大値は2%M512101群の被験者の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例のみに検出されたが定量下限付近の値であった（治験薬投与10時間後114.9 pg/mL、治験薬投与12時間後101.5 pg/mL）。他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）では、全例の全採血時点で定量下限未満であった。治験薬投与48時間後までのM5121及びその代謝物の尿中排泄率の総和は、2% M512101群は0.0135%、1% M512101群は0.0051%であった。

表 2.7.2-4M512101の単回投与時の血漿中M5121濃度の推移(健康成人、02試験)

治験薬投与後時間	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	定量下限未満例数
0 時間（投与直前）	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
1/3 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
2/3 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
1 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
2 時間	2%群	8	4.9825 ± 14.093	0 ～ 39.86	0	7
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
4 時間	2%群	8	27.713 ± 24.449	0 ～ 72.29	24.990	2
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
6 時間	2%群	8	50.511 ± 30.081	20.83 ～ 112.4	43.030	0
	1%群	8	7.7138 ± 14.285	0 ～ 31.34	0	6
10 時間	2%群	8	71.814 ± 45.750	21.94 ～ 159.4	66.155	0
	1%群	8	11.434 ± 16.434	0 ～ 40.24	0	5
12 時間	2%群	8	51.465 ± 36.846	0 ～ 105.7	46.470	1
	1%群	8	3.7638 ± 10.645	0 ～ 30.11	0	7
24 時間	2%群	8	82.526 ± 40.267	35.34 ～ 162.5	78.300	0
	1%群	8	28.925 ± 16.613	0 ～ 57.37	24.675	1
48 時間	2%群	8	43.505 ± 22.346	22.08 ～ 90.94	38.105	0
	1%群	8	18.790 ± 16.835	0 ～ 41.93	22.165	3

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群　　単位（pg/mL）

表2.7.6-12から引用

表 2.7.2-5 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·h/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	― ± ―	― ～ ―	―
MRT (h)	2% M512101 群	8	24.886 ± 2.577	20.62 ～ 28.12	25.18
	1% M512101 群	7	28.549 ± 4.088	24.00 ～ 34.55	27.71
kel (/h)	2% M512101 群	2	0.020 ± 0.014	0.01 ～ 0.03	0.02
	1% M512101 群	0	― ± ―	― ～ ―	―

表2.7.6-13から改変

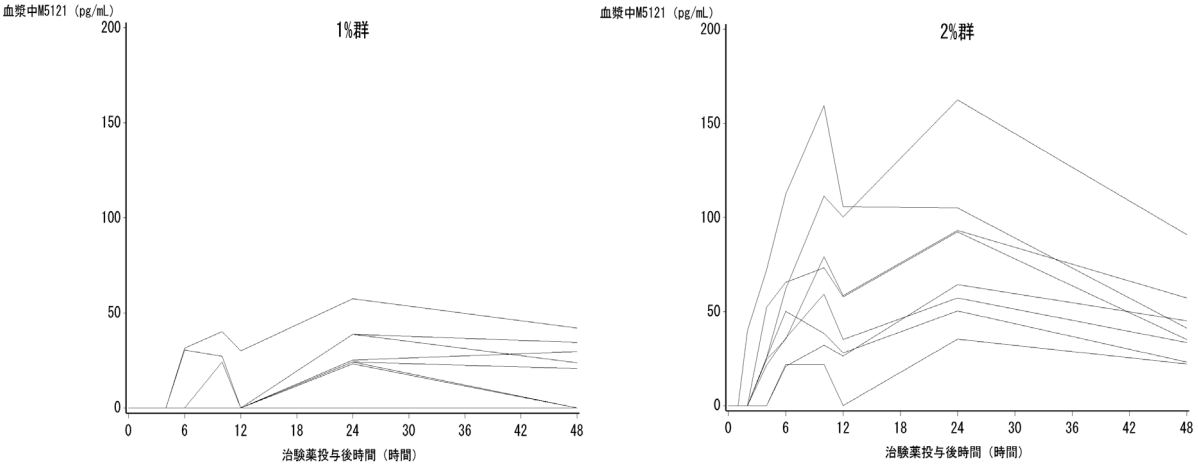


図 2.7.2-1M512101の単回投与時の被験者ごとの血漿中M5121濃度推移（健康成人、02試験）
2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群
併合解析報告書図1-1-1（5.3.5.3-1）から引用

(2) 反復投与

反復投与時の血漿中M5121濃度の推移を表 2.7.2-6に、M5121未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-7に示した。被験者ごとの血漿中M5121濃度の推移図を図 2.7.2-2 に示した。

血漿中M5121濃度では、2%M512101群、1%M512101群ともに定量下限未満の被験者が多かったため、血漿中M5121濃度の推移や最大値についても記載した。

血漿中M5121濃度の平均は、治験薬投与開始後6時間以降の測定時期で1%M512101群が2%M512101群より高値であったが、両群ともに定量下限に近い値であった。反復投与時の血漿中M5121濃度の経時推移は、両群ともに治験薬投与開始後48時間まで徐々に上昇し、48時間から治験薬の最終投与まではほぼ同じ濃度であった。最終投与時点（治験薬投与開始後144時間）から最終投与後4時間（治験薬投与開始後148時間）まで一旦減少後に再び上昇し、最終投与後48時間（治験薬投与開始後192時間）以降は減少した。反復投与後の血漿中

M5121濃度推移は両群で類似していた。最大の血漿中M5121濃度（平均 ± 標準偏差）は、2%M512101群で29.694 ± 20.972 pg/mL（治験薬投与開始後72時間）、1%M512101群で60.584 ± 51.937 pg/mL（治験薬投与開始後192時間）であった。

血漿中M5121代謝物（M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06）は、2%M512101群及び1%M512101群の全例の全採血時点で定量下限未満であった。

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群及び1% M512101群ともに0.01%以下であった。両群ともに尿中にM5121及び代謝物が検出され、排泄率の総和から見た各成分の割合は、両群ともM5121が約6%、M5121M02が約92%、その他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）はいずれも1%未満であった。

表 2.7.2-6 M512101の7日間反復投与時の血漿中M5121濃度の推移（健康成人、03試験）

治験薬投与後時間（最終投与後時間）	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	定量下限未満例数
0 時間 治験薬投与前	2%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
	1%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
4 時間	2%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
	1%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
6 時間	2%群	8	2.621 ± 7.414	0.00 ～ 20.97	0.00	7
	1%群	8	6.141 ± 11.376	0.00 ～ 25.15	0.00	6
10 時間	2%群	8	11.954 ± 12.978	0.00 ～ 28.37	10.075	4
	1%群	8	17.011 ± 15.560	0.00 ～ 42.21	21.025	3
12 時間	2%群	8	5.645 ± 10.457	0.00 ～ 23.13	0.00	6
	1%群	8	15.435 ± 17.604	0.00 ～ 43.84	10.725	4
24 時間	2%群	8	18.048 ± 16.329	0.00 ～ 42.10	22.365	3
	1%群	8	33.031 ± 35.243	0.00 ～ 83.57	24.12	3
48 時間	2%群	8	27.751 ± 18.030	0.00 ～ 48.40	34.29	2
	1%群	8	48.113 ± 45.500	0.00 ～ 101.70	46.575	3
72 時間	2%群	8	29.694 ± 20.972	0.00 ～ 55.94	32.55	2
	1%群	8	49.623 ± 41.410	0.00 ～ 101.60	46.14	2
96 時間	2%群	8	29.404 ± 22.900	0.00 ～ 61.12	26.50	2
	1%群	8	57.034 ± 53.872	0.00 ～ 120.60	38.68	2
120 時間	2%群	8	29.249 ± 21.626	0.00 ～ 60.86	29.455	2
	1%群	8	57.100 ± 47.467	0.00 ～ 115.30	35.865	1
144 時間（0 時間）	2%群	8	25.758 ± 18.820	0.00 ～ 51.11	27.06	2
	1%群	8	45.798 ± 37.486	0.00 ～ 108.90	40.74	2
148 時間（4 時間）	2%群	8	9.598 ± 18.104	0.00 ～ 44.86	0.00	6
	1%群	8	26.770 ± 24.246	0.00 ～ 56.26	30.695	3
150 時間（6 時間）	2%群	8	16.190 ± 19.117	0.00 ～ 47.84	10.105	4
	1%群	8	25.939 ± 19.185	0.00 ～ 52.45	24.805	2
154 時間（10 時間）	2%群	8	18.996 ± 17.857	0.00 ～ 47.65	22.715	3
	1%群	8	29.848 ± 23.076	0.00 ～ 67.50	29.855	2
156 時間（12 時間）	2%群	8	12.059 ± 17.540	0.00 ～ 38.26	0.00	5
	1%群	8	18.385 ± 20.830	0.00 ～ 50.11	13.26	4
168 時間（24 時間）	2%群	8	24.573 ± 18.532	0.00 ～ 51.88	25.66	2
	1%群	8	51.530 ± 43.822	0.00 ～ 112.90	29.57	1
192 時間（48 時間）	2%群	8	24.161 ± 21.813	0.00 ～ 57.44	30.27	3
	1%群	8	60.584 ± 51.937	0.00 ～ 141.20	35.79	1
216 時間（72 時間）	2%群	8	9.489 ± 13.248	0.00 ～ 28.89	0.00	5
	1%群	8	22.911 ± 31.672	0.00 ～ 65.01	0.00	5
240 時間（96 時間）	2%群	8	8.378 ± 11.586	0.00 ～ 23.92	0.00	5
	1%群	8	18.193 ± 22.814	0.00 ～ 62.67	10.625	4

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群　　単位（pg/mL）

表2.7.6-18から引用

表 2.7.2-7 M512101の7日間反復投与時の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%群	8	28.636 ± 20.360	0.00 ～ 57.44	32.225
	1%群	8	63.521 ± 51.359	0.00 ～ 141.20	40.74
t_{max} (h)	2%群	6	25.000 ± 25.290	0.00 ～ 48.00	27.00
	1%群	7	24.000 ± 24.000	0.00 ～ 48.00	24.00
MRT (h)	2%群	2	76.105 ± 8.917	69.80 ～ 82.41	76.105
	1%群	3	64.303 ± 12.577	55.18 ～ 78.65	59.08
kel (/h)	2%群	2	0.015 ± 0.007	0.01 ～ 0.02	0.015
	1%群	3	0.027 ± 0.006	0.02 ～ 0.03	0.03
$t_{1/2}$ (h)	2%群	2	44.755 ± 9.581	37.98 ～ 51.53	44.755
	1%群	3	31.010 ± 8.691	24.90 ～ 40.96	27.17
AUC_{0-12} (pg·h/mL)	2%群	8	49.370 ± 56.734	0.00 ～ 136.17	30.225
	1%群	8	84.893 ± 84.845	0.00 ～ 231.09	86.005
$AUC_{144-156}$ (pg·h/mL)	2%群	8	197.925 ± 203.184	0.00 ～ 551.47	163.44
	1%群	8	357.649 ± 286.688	0.00 ～ 795.76	342.18
AUC_{144-t} (pg·h/mL)	2%群	8	1512.938 ± 1529.101	0.00 ～ 3975.98	1305.735
	1%群	8	3487.144 ± 3497.329	0.00 ～ 8691.10	1672.86
$AUC_{144-\infty}$ (pg·h/mL)	2%群	2	5190.645 ± 135.743	5094.66 ～ 5286.63	5190.645
	1%群	3	9610.780 ± 2414.468	8083.73 ～ 12394.39	8354.22

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群
表2.7.6-19から改変

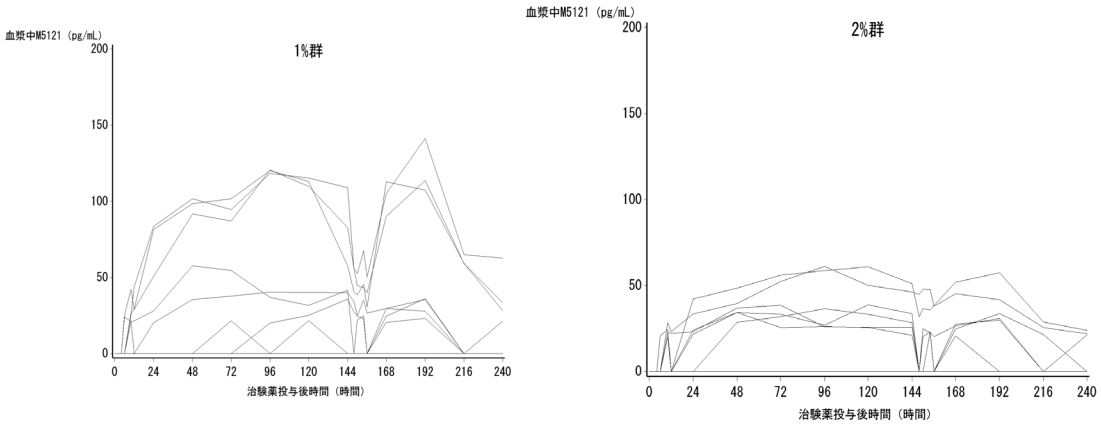


図 2.7.2-2 M512101反復投与時の被験者ごとの血漿中M5121濃度の推移（健康成人、03試験）

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群
併合解析報告書 図1-1-2（5.3.5.3-1）から引用

2.7.2.2.2.3 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（4週間投与）（添付資料5.3.3.2-1）

尋常性ざ瘡患者に2%M512101を全顔に1日1回又は2回、適量を4週間投与し、血漿中及び膿疱中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。1日2回投与群は2%-BID群、1日1回投与群は2%-SID群として示した。膿疱の内容物は、採取日ごとに原則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。血漿中M5121濃度の推移を表 2.7.2-8に、膿疱中M5121濃度の推移を表 2.7.2-9に示した。

(1) 血漿中M5121濃度

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 ± 437.6 pg/mL 、 255.1 ± 66.8 pg/mL 及び296.0 ± 382.8 pg/mL であり 、 2%-SID 群 では171.9 ± 178.9 pg/mL、139.7 ± 93.9 pg/mL及び616.1 ± 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みられず、被験者間の差が大きく、同一被験者内でも評価時期ごとにばらつきが大きかった。尋常性ざ瘡患者の反復投与時の血漿中M5121濃度の最大値は2189 pg/mLであった。

表 2.7.2-8 4週間反復投与時の血漿中M5121濃度の推移（尋常性ざ瘡患者、06試験）

投与群		投与開始日	1 週後	2 週後	4 週後
2%-BID 群	例数	7	7	6	5
	平均 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	362.7 ± 437.6	255.1 ± 66.8	296.0 ± 382.8
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 1058	165.5 ～ 321.5	0 ～ 925.7
	中央値	0.0	188.2	264.7	194.1
2%-SID 群	例数	8	8	8	6
	平均 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	171.9 ± 178.9	139.7 ± 93.9	616.1 ± 824.4
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	40.62 ～ 576.9	31.90 ～ 300.6	58.50 ～ 2189
	中央値	0.0	116.9	101.8	270.5

表2.7.6-27から引用 単位(pg/mL)

(2) 膿疱中M5121濃度

全投与期間を通じての膿疱中M5121濃度範囲は、2%-BID群では0.1431~2390 μg/g、2%-SID群では0.5778~343.8 μg/gであった。2%-BID群及び2%-SID群ともに、膿疱中M5121濃度は被験者間での差が大きく、同一被験者内でも評価時期ごとのばらつきが大きかった。膿疱中M5121濃度の経時推移に一定の傾向はなく、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に下降、又は同程度で推移する被験者など様々であった。

表 2.7.2-9 4週間反復投与時の膿疱中M5121濃度の推移（尋常性ざ瘡患者、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

*最高濃度：被験者ごとの最高の膿疱中薬物濃度 単位（μg/g）

表2.7.6-26から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 皮膚安全性

48時間密封パッチテストで認められた皮膚反応は紅斑（+）がM512101プラセボの1例のみで、その他は軽い紅斑（±）であり、治験薬の濃度と皮膚反応の強さに関連は認められなかった。2%M512101、1%M512101はともに「許容品」であった。UVA照射部位でみられた光毒麻疹反応は、すべて（±）であった。光毒性では、UV非照射部位と比較して、明らかに強い反応（+）以上の陽性率は0%であり、反応の程度にも治験薬間の差はなかった。なお、光毒麻疹反応を示した被験者識別コード02、光毒性を認めた被験者識別コード04及び013の被験者背景（既往歴）に共通する要因はなかった。

2.7.2.3.2 本剤の経皮吸収性

健康成人では、2%M512101の10 g単回投与時の血漿中M5121のC_{max}（平均）は、89.569 pg/mL、1日2回1回5 g、7日間反復投与では28.636 pg/mLであった。2%M512101及び1%M512101の全測定時期での最大値は単回投与では162.5 pg/mL、反復投与でも141.20 pg/mLであった。また、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（性別、体重、既往歴）に共通した要因はなかった。単回投与又は反復投与後の尿中M5121及びM5121代謝物の累積排泄量は0.01%付近かそれ以下であった。したがって、本剤投与時の全身への移行性は低いと考えた。

尋常性ざ瘡患者では、2%M512101を全顔に適量、4週間反復投与時の血漿中M5121濃度（平均）は、1日2回投与では296.0 pg/mL、1日1回投与では616.1 pg/mLであった。尋常性ざ瘡患者の血漿中M5121濃度は、被験者間及び同一被験者内でもばらつきが大きく、一定の傾向は認められなかった。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週間投与時と比較して、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、全顔への塗布量を1FTU（Finger tip unit）換算で約0.5 gと想定した場合、これは健康成人背部への塗布量（5 g）の約1/10となる。健康な背部皮膚への投与と尋常性ざ瘡の炎症性皮疹などのある病変部位の皮膚状態の違いに加えて、一般的に背中よりも前額や下顎の方が経皮吸収は高い[1)]ことから、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。

2.7.2.3.3 膿疱中M5121濃度

膿疱中M5121濃度の範囲は、2%-BID群では0.1431~2390 μg/g、2%-SID群では0.5778~343.8 μg/gであった。なお、膿疱中M5121濃度と炎症性皮疹数、紅色丘疹数又は膿疱数の減少数の間には関連を認めなかった（2.7.6.4.2.3）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

なし。

2.7.2.6 参考文献

1) Robert J Feldmann, Howard I Maibach. Regional variation in percutaneous penetration of ^{14}C cortisol in man. The Journal of Investigative Dermatology. 1967; 48(2): 181-183.

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）

2.7.3　臨床的有効性

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
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
BID	bis in die
CFDN	Cefdinir：セフジニル
CI	Confidence Interval：信頼区間
CLDM	Clindamycin：クリンダマイシン
EM	Erythromycin：エリスロマイシン
FAS	Full Analysis Set
GM	Gentamycin：ゲンタマイシン
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
MINO	Minocycin：ミノサイクリン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
PPS	Per Protocol Set
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
SID	semel in die

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 臨床データパッケージ 4
2.7.3.1.2 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験デザイン 6
2.7.3.1.3 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験デザイン 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験 13
2.7.3.2.1.1 前期第II相試験（M512101-04試験）（添付資料5.3.5.1-1） 13
2.7.3.2.1.2 後期第II相試験（M512101-05試験）（添付資料5.3.5.1-2） 16
2.7.3.2.1.3 後期第II相試験（M512101-07試験）（添付資料5.3.5.1-3） 17
2.7.3.2.1.4 第III相検証試験（M512101-08試験）（添付資料5.3.5.1-4） 20
2.7.3.2.2 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（M512101-09試験）（添付資料5.3.5.2-1） 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 尋常性ざ瘡 34
2.7.3.3.1.1 試験対象集団 34
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 34
2.7.3.3.1.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異 37
2.7.3.3.1.4 中止例の内訳 37
2.7.3.3.2 表在性皮膚感染症 38
2.7.3.3.2.1 試験対象集団 38
2.7.3.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 38
2.7.3.3.2.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異 38
2.7.3.3.2.4 中止例の内訳 38
2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.3.1 尋常性ざ瘡 39
2.7.3.3.3.2 表在性皮膚感染症 41
2.7.3.3.3.3 細菌学的検査（尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症） 41
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 42
2.7.3.3.4.1 尋常性ざ瘡 42
2.7.3.3.4.2 表在性皮膚感染症 45
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 46
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 46
2.7.3.6 付録 47
2.7.3.7 参考文献 72

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床データパッケージ

本剤は新規キノロン系の外用抗菌剤であり、適応症は「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、表在性皮膚感染症」とした。そのため、有効性の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）（平成22年8月3日付）」に基づき構成した。有効性の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧・概要を表 2.7.3-1に示した。

尋常性ざ瘡患者を対象とした前期第II相試験（M512101-04試験。04試験と略。以下同様）、後期第II相試験（05試験及び07試験）、第III相検証試験（08試験）を実施して、有効性及び安全性を評価した。また、本剤の臨床における細菌学的効果を検討するため、臨床薬理試験（06試験）では、標的部位である膿疱中のM5121濃度を測定し、前期第II相試験（04試験）及び第III相検証試験（08試験）では細菌学的検査を実施した。加えて、表在性皮膚感染症の有効性を、毛包炎患者及び毛瘡患者を対象とした非対照試験（第III相一般臨床試験（09試験））にて評価した。

有効性の主要評価項目は、尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では炎症性皮疹数の減少率、表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験では皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）スコアから判定した有効率とした。

表 2.7.3-1 有効性評価試験の概要

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	有効性の評価項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
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	炎症性皮疹数（紅色丘疹と膿疱の合計数） 非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰の合計） 細菌学的検査	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	炎症性皮疹数（紅色丘疹と膿疱の合計数） 非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰の合計）	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	炎症性皮疹数（紅色丘疹と膿疱の合計数） 非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰の合計）	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	炎症性皮疹数（紅色丘疹と膿疱の合計数） 非炎症性皮疹数（閉鎖面皰と開放面皰の合計） 細菌学的検査	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 13歳以上 40例	2%M512101　1回/日 7日間	皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）スコアから判定された有効率 細菌学的検査	5.3.5.2-1（2.7.6.9）

NDFXローション：ナジフロキサシンローション

2.7.3.1.2 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験デザイン

(1) 投与期間

開発初期の前期第II相試験（04試験）及び後期第II相試験（05試験）では、国内でざ瘡治療薬として承認されている外用抗菌剤のナジフロキサシン（以下、NDFX）の臨床試験[1)]を参考に、投与期間を4週間とした。しかしながら、実臨床では尋常性ざ瘡の治療に4週間以上の継続使用が予測され、ざ瘡治療薬として承認されているクリンダマイシン（以下、CLDM）外用抗菌剤では、同様の理由から12週間投与の一般臨床試験[2)]を実施している。また、近年、皮疹数を評価項目とした外用抗菌剤の臨床試験[3)]は、投与期間を8週間から12週間と設定して実施されている。更に、米国Food and Drug Administrationの Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (draft guidance).[4)]では、12週間の投与期間での評価を推奨していることから、後期第II相試験（07試験）以降は、12週間に変更した。

(2) 観察期間

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）では、ランダム化前に観察期間2週間を設定した。観察期間中はM512101プラセボを投与し、観察期間中に治験環境下の生活習慣の変化によって自然軽快する患者、治験薬を医師の指示通り使用できない患者を治験対象から除くこととした。

(3) 対照薬

本剤の有効性を評価した探索的試験である前期第II相試験（04試験）、後期第II相試験（05試験）及び後期第II相試験（07試験）では、対照薬として本剤のプラセボを設定した。更に、至適用法・用量の2% M512101 1日1回投与（以下、2%-SID）のプラセボに対する優越性は後期第II相試験（07試験）でのみ確認していたことから、本剤のプラセボに対する優越性の頑健性の確認を目的として、第III相検証試験（08試験）でもプラセボ群を設定した。

前期第II相試験（04試験）及び第III相検証試験（08試験）では、本剤の有効性を既存治療薬と比較する目的で実薬対照群に、本剤と同じキノロン系外用抗菌剤のNDFXローションを設定した。第III相検証試験（08試験）でNDFXローションを実薬対照とした選択理由を以下に示す。

- 本邦でざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）の効能・効果を有する外用抗菌剤は、NDFXとCLDMの2成分である。本剤と同剤形のローション剤では、NDFXローションがCLDMローションより多く使用されている。（IMS-MDI：2006年～2010年）
- NDFX外用抗菌剤は、ざ瘡患者を対象としたプラセボ対照の優越性試験で、全般改善度を指標として有効性が検証されている。CLDM外用抗菌剤は、NDFX外用抗菌剤を対照薬とした非劣性試験で有効性が検証されている。
- NDFX外用抗菌剤のざ瘡患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験[5)6)]では、炎症性皮疹数の投与前後の差の群間比較で、プラセボ群に比較して有意に減少しており、炎症性皮疹数を評価した臨床試験で十分な有効性が確認されている。
- 本剤の第III相検証試験（08試験）で計画した対象集団は、NDFX外用抗菌剤のランダム化二重盲検プラセボ対照試験と類似しており、本剤の第III相検証試験（08試験）でもNDFX外用抗菌剤は十分に有効性を発揮できる。

(4) 盲検化

本剤と本剤のプラセボは製剤の色調にわずかな差がみられること、及び本剤とNDFXローションは性状（におい、粘性）及び容器の形状が異なることから、すべての試験を評価者盲検で実施した。評価者盲検の維持のために、以下の対応を講じた。

- 治療期間用治験薬は、性状や治験薬ボトルにより識別可能であるため、外観上識別不能となる包装箱（小箱）を用いた。
- 治療期間用治験薬の処方及び回収は、小箱を封印した状態で行い、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治療期間用治験薬の小箱を開封してはならないこととした。被験者からの回収について、被験者に対する指導事項に「治療期間用治験薬は、小箱をシールで封印した状態で持参すること」と規定した。
- 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者は、治療期間用治験薬の外観等盲検性確保に影響するような事項を被験者から聴取してはならないこととした。

(5) 対象患者の選択

適応症に適合するよう、対象患者は尋常性ざ瘡患者とした。

尋常性ざ瘡患者を対象とした4試験（04試験、05試験、07試験及び08試験）の主な選択基準を表 2.7.3-2に、除外基準を表 2.7.3-36に示した。被験者の年齢は尋常性ざ瘡の好発年齢[7)]を含む13歳以上50歳未満とした。

尋常性ざ瘡の重症度は、本邦では軽症から中等症の患者が多い[8)]こと、及び適切な有効性評価が可能な被験者を対象とする目的から中等症を選択した。中等症の患者の選択基準は、前期第II相試験（04試験）では全顔に10個以上30個未満としていたが、2008年にアクネ研究会が重症度分類[9)]を策定したことから、後期第II相試験（05試験）以降は、この分類に従って、全顔に11個以上40個以下とした。

表 2.7.3-2 主要な選択基準（尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験）

試験No.	04試験	05試験	07試験	08試験
対象集団	尋常性ざ瘡患者	尋常性ざ瘡患者	尋常性ざ瘡患者	尋常性ざ瘡患者
年齢	13歳以上	13歳以上	13歳以上50歳未満	13歳以上50歳未満
炎症性皮疹数の選択基準	全顔で10個以上（細菌学的検査のために用いる炎症性皮疹を除く）30個未満の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）	全顔で11個以上40個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）	顔面（眼瞼及び口唇を除く）に11個以上40個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹と膿疱の合計）	顔面（眼瞼及び口唇を除く）に11個以上40個以下の炎症性皮疹（細菌学的検査のために用いる皮疹を除いた紅色丘疹と膿疱の合計）

(6) 治療方法

1) 用法・用量

各試験の用法・用量を表 2.7.3-3に示した。

前期第II相試験（04試験）では、非臨床試験の効力薬理試験から本剤の至適濃度は1～2%と推定されたこと、及び健康成人を対象とした皮膚安全性試験、単回投与試験及び7日間反復投与試験の結果、2%M512101及び1%M512101の安全性に問題はなかったことから、

2%M512101及び1%M512101を選択した。

投与回数は、非臨床試験の*in vivo*効力薬理試験の結果から、本剤はNDFXと比較して生菌数を有意に減少させたこと及び健康成人を対象とした7日間反復投与試験の結果、1日2回投与時の安全性に問題がなかったことから、NDFXローションと同じく1日2回投与群を設定した。また、少ない投与回数での薬効を検討するために、1%M512101の1日1回投与群（以下、1%-SID群）も設定した。

前期第II相試験（04試験）の結果、2%M512101 1日2回投与（以下、2%-BID）群及び1%M512101 1日2回投与（以下、1%-BID）群は、M512101プラセボ（以下、プラセボ）群に比べて有意に高い炎症性皮疹減少率を示し、かつ安全性にも問題は認められなかった。後期第II相試験（05試験）では、製剤濃度を2%M512101とし、至適用法の検討のため、1日1回投与（以下、2%-SID）群と2%-BID群を設定したが、プラセボ群との間で有意な差はみられなかった。

後期第II相試験（07試験）で、後期第II相試験（05試験）と同じ投与群で至適用法を検討した結果、2%M512101 1回投与（2%-SID群）と2回投与（2%-BID群）はいずれもプラセボに比較して有意な差が認められ、同程度の有効性及び安全性を示した。用法・用量関係を最大対比法で確認した結果、1日1回飽和型であることから、至適用法・用量は2%-SIDと考えた。よって、第III相検証試験（08試験）の用法・用量は、2%-SIDとした。

なお、対照薬のNDFXローション群は、承認されている用法・用量の1日2回、適量塗布とした。

2) 投与部位

各試験の投与部位を表 2.7.3-3に示した。

前期第II相試験（04試験）では、NDFXローション及びCLDM外用抗菌剤の用法・用量を参考に、顔面の皮疹に適量塗布することとした。後期第II相試験（05試験）では、治験薬を投与しない部位に新たな皮疹が生じることによる有効性評価への影響を確認するとともに、より適切な塗布方法を選択するために、全顔への投与に変更した。しかしながら、後期第II相試験（05試験）では、本剤の有効性は認められなかったことから、07試験以降は、「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。

表 2.7.3-3尋常性ざ瘡患者を対象とした試験の用法・用量及び投与部位

治験薬	投与回数	04試験	05試験	07試験	08試験
2%M512101	1日2回	○	○	○	-
	1日1回	-	○	○	○
1%M512101	1日2回	○	-	-	-
	1日1回	○	-	-	-
M512101プラセボ	1日2回	○	○	○	○
NDFXローション	1日2回	○	-	-	○
投与部位		顔面の皮疹に適量塗布	顔面（全顔）に適量塗布	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）に適量塗布	

(7) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

本剤は、広い抗菌スペクトルを有し、*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、炎症性皮疹を減少させることが期待される。近年、抗菌剤の尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験の有効性は、炎症性皮疹数の減少を指標として評価されている。

本剤の前期第II相試験（04試験）の結果、炎症性皮疹数の減少率及び減少数のいずれでも有効性が確認された。05試験以降では、治療開始日の炎症性皮疹数の選択基準は11個~40個と広く設定しており（表 2.7.3-2）、治療開始日の炎症性皮疹数によって最終評価時の減少数が制限を受ける可能性を想定して、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（%）」（下式）とした。

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

2) 副次評価項目

有効性を検討した各臨床試験における副次評価項目を表 2.7.3-4及び表 2.7.3-5に示した。

前期第II相試験（04試験）では、副次評価項目として非炎症性皮疹数の減少を設定した。

その結果、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群の炎症性皮疹数の減少は、プラセボ群との間で統計的に有意な差がみられたが、非炎症性皮疹数の減少は、プラセボ群との間で統計的に有意な差が認められなかった（2.7.6.5.2.3参照）。したがって、後期第II相試験（05試験）以降の試験では、非炎症性皮疹数の減少を副次評価項目に設定しなかった。

表 2.7.3-4 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験（4週間投与）の副次評価項目

04試験	05試験
最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率*	最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数＋膿疱数）の減少数*
最終評価時の総皮疹数**の減少率*	各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数＋膿疱数）の経時推移
最終評価時の炎症性皮疹数の減少数*	各評価時期の紅色丘疹数の経時推移
最終評価時の非炎症性皮疹数の減少数*	各評価時期の膿疱数の経時推移
最終評価時の総皮疹数**の減少数*	治療開始日（投与開始日）及び最終評価日の重症度
各評価時期の炎症性皮疹数	各評価時期の非炎症性皮疹数の経時推移
各評価時期の非炎症性皮疹数	各評価時期の総皮疹数**の経時推移
各評価時期の総皮疹数**	
各評価時期の重症度	
菌種ごとの菌陰性化***の有無	
菌種ごとの菌量	
菌種ごとの各種抗菌剤に対するMIC	

*減少率、減少数：治療開始日（投与開始日）からの減少率、減少数

**総皮疹数：炎症性皮疹数と非炎症性皮疹数の和

***菌陰性化：治療開始日（投与開始日）に認められた菌が4週後又は中止時に検出されなかった場合、又は略治により検体が採取不能と判断された場合

表 2.7.3-5尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験（12週間投与）の副次評価項目

07試験	08試験
-	4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少率**
-	4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数**
最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数*と膿疱数*の合計）の減少数**	
各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の経時推移	
各評価時期の紅色丘疹数*の経時推移	-
各評価時期の膿疱数*の経時推移	-
各評価時期の非炎症性皮疹数*（閉鎖面皰数と開放面皰数の合計）の経時推移	各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移
各評価時期の総皮疹数（炎症性皮疹数と非炎症性皮疹数*の合計）の経時推移	12週後・最終評価時の菌陰性化率

*治験責任医師又は治験分担医師が計数した皮疹数
**治療開始日からの減少率、減少数

(8) 統計解析方法

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の主要評価項目の統計解析方法を本項に記載した。主要な統計解析集団は、2試験で同一であり、治療期間中に被験薬が一度でも投与され、投与後の有効性に関する評価が一度でも実施された被験者による集団である、Full Analysis Set（FAS）とした。

1) 後期第II相試験（07試験）

a) 主要な解析

投与群別に最終評価時の治療開始日からの炎症性皮疹数の減少率の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値、中央値及び四分位範囲）及び95%信頼区間を算出した。また、投与群別にカテゴリ化した減少率ごとの例数及び割合を集計した。

プラセボ群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行った。対比較は2回の対比較を行うことによる多重性を考慮したSeparate-ranking型のSteel検定を用いた。

b) 副次的な解析

最大対比法を用いて本剤の用法反応性を表す最も適切な用法反応モデルを選択した。有意水準は片側2.5%とした。2本の対比を行うことによる多重性を考慮し、SASのmulttest procedureのpermutation法を用いて調整p値を計算した。対比の組み合わせは1日1回飽和型及び投与回数比例型とした。

2) 第III相検証試験（08試験）

投与群別に治療開始日及び最終評価時の炎症性皮疹数、治療開始日からの炎症性皮疹数の減少数及び減少率の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位数）及び95%信頼区間を算出した。また、投与群別にカテゴリ化した減少率ごとの例数及び割合を集計した。以下の手順で2%-SID群とプラセボ群及び2%-SID群とNDFXローシ

ョン群をそれぞれ逐次的に対比較した。

＜Step1＞

2%-SID群とプラセボ群を2標本Wilcoxon検定で対比較した（有意水準両側5%）。

＜Step2＞

Step1で有意であった場合のみ、2%-SID群とNDFXローション群の中央値の差に対するHodges-Lehmann推定値とその95%信頼区間下限を算出し、95%信頼区間下限が非劣性限界値の-10.1%を上回っているか検証した。

非劣性下限値は、前期第II相試験（04試験）のNDFXローション群とプラセボ群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値の差（20.29%）に基づき、10.1%に設定した（詳細は2.7.6.8.1参照）。

2.7.3.1.3 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験デザイン

(1) 試験デザイン

目標症例数を30例とする非対照、オープンラベル試験とした。30例は本剤の毛包炎患者又は毛瘡患者での有効性及び安全性を確認するのに十分であると考えた。また、表在性皮膚感染症患者を対象とした試験で菌推移の検討に最低必要とされる例数は5例[10)]とされており、細菌学的効果の確認にも十分な例数であると考えた。

(2) 対象患者の選択

対象疾患は、表在性皮膚感染症のうち、毛包部位の*S. aureus*、*S. epidermidis*などの感染が主たる原因の毛包炎及び毛瘡とした。

選択基準に設定した重症度は、発赤、腫脹及び紅色丘疹又は膿疱の症状がすべて中等度以上とし、評価部位に複数の皮疹を有することとした。発赤は、新鮮な紅斑を指し、暗紅色の残存紅斑（Resterythem）は0と判定した[11)]。腫脹は急性炎症時のものとし、炎症後の線維化によるものは含めなかった。年齢は、毛包炎及び毛瘡は幅広い年齢層で認められ、多発年齢は特定されていないため、安全性確保の観点から本剤の臨床試験での使用経験がある13歳以上とした。臨床試験の除外基準を表 2.7.3-37に示した。

(3) 治療方法

2%M512101を1日1回7日間、すべての皮疹（評価部位以外の皮疹を含む）に塗布した。

表在性皮膚感染症の評価期間は7日間が推奨[10)]されており、本邦で表在性皮膚感染症の適応症を有するNDFX軟膏の臨床試験[12)]では、7日間の治療期間で有効性が確認されていることから設定した。

(4) 有効性の評価項目

1) 有効率

皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）のスコアから判定された有効率（%）とした。治療開始日に選択基準に合致した部位（1カ所）を評価部位とし、各調査日に、表 2.7.3-6の基準を参考に評価部位の皮疹の重症度を全体的に判定し、5段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：高度から悪化）でスコア化した。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。

スコアの変動から表 2.7.3-7に示す有効性判定基準に従い評価し、著効又は有効と判断された被験者の割合（有効率）を算出した（下式）。

$$\frac{\text{有効性判定基準のうち「著効」、「有効」の合計例数}}{\text{有効性解析対象集団例数*}} \times 100$$

*治験薬が一度でも投与され、投与後の有効性に関する評価が一度でも実施された症例による解析対象集団

2) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）の合計スコアの経時推移
3) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）の各スコアの経時推移
4) 治療開始日・最終評価時の菌量の経時推移
5) 最終評価時の菌陰性化率

表 2.7.3-6 皮疹重症度の基準（毛包炎及び毛瘡）

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2.7.6-157、表2.7.6-158から改変

表 2.7.3-7 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2.7.6-159から改変

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験

有効性に関する評価試験である、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）の結果を以下に要約した。

有効性は、主要評価項目である最終評価時の炎症性皮疹の減少率 (%) 及び副次評価項目のうち、最終評価時の炎症性皮疹数の減少数、各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移を記載した。細菌学的検査では、一般に尋常性ざ瘡患者で多くみられる*P. acnes*及び*S. epidermidis*を対象に検討した。

本項には、併合解析でMedDRA/J　Ver16.1で読み替え後の有害事象のうち、比較的よくみられた有害事象（発現率2%以上）を示した。なお、個々の試験での安全性に関する結果の詳細は2.7.6に記載した。

2.7.3.2.1.1 前期第II相試験（M512101-04試験）（添付資料5.3.5.1-1）

M512101の尋常性ざ瘡に対する有効性、安全性及び用法・用量を探索的に検討することを目的とした。尋常性ざ瘡患者に対して2%-BID、1%-BID、1%-SID、プラセボ又はNDFXローションを4週間投与する評価者盲検、ランダム化、実薬・プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。また、後期第II相臨床試験以降の試験に用いる評価指標も併せて検討した。

(1) 被験者の内訳

本登録被験者数は230例、安全性解析対象集団は226例（2%-BID群：46例、1%-BID群：45例、1%-SID群：46例、プラセボ群：44例、NDFXローション群：45例）、FASは223例（2%-BID群：45例、1%-BID群：44例、1%-SID群：45例、プラセボ群：44例、NDFXローション群：45例）、PPSは214例（2%-BID群：43例、1%-BID群：42例、1%-SID群：45例、プラセボ群：42例、NDFXローション群：42例）であった。人口統計学的及び他の基準値の特性は、表 2.7.3-24及び表 2.7.3-25に示した。他の試験（05試験、07試験及び08試験）も同一の表に示した。

(2) 主要評価項目

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.3-8に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較を表 2.7.3-9 に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均 ± 標準偏差）は、2%-BID群で51.18 ± 32.65%、1%-BID群で47.35 ± 34.72%、1%-SID群で41.95 ± 53.81%、プラセボ群で22.38 ± 47.65%、NDFXローション群で51.12 ± 31.58%であった。プラセボ群との2標本t検定を用いた群間比較の結果、

2%-BID群及び1%-BID群は、プラセボ群と比べて有意に高い炎症性皮疹数の減少率を示した（2%-BID群：*P*=0.0013、1%-BID群：*P*=0.0061）。NDFXローション群との比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群のすべてで有意な差を認めなかった。外れ値の影響を受けにくい2標本Wilcoxon検定では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群はすべての群で、プラセボ群と比べて有意に高い炎症性皮疹数の減少率を示した（2%-BID群：*P*=0.0035、1%-BID群：*P*=0.0067、1%-SID群：*P*=0.0296）。

表 2.7.3-8 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）（04試験）

投与群	2%-BID群	1%-BID群	1%-SID群	プラセボ群	NDFX群
例数	45	44	45	44	45
平均 ± 標準偏差	51.18 ± 32.65	47.35 ± 34.72	41.95 ± 53.81	22.38 ± 47.65	51.12 ± 31.58
最小値～最大値	-18.2 ～ 100.0	-63.6 ～ 100.0	-204.0 ～ 100.0	-91.7 ～ 100.0	-16.7 ～ 100.0
中央値	59.09	51.32	43.75	29.71	50.0
四分位範囲	23.08～80.00	35.71～70.03	18.18～80.00	-5.57～55.64	27.78～72.73
95%信頼区間	41.37～60.99	36.80～57.91	25.78～58.11	7.89～36.87	41.63～60.60

NDFX群：ナジフロキサシンローション群 単位(%)
表2.7.6-39から改変

表 2.7.3-9 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）（04試験）

投与群		2 標本 t 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
プラセボ群	2%-BID 群	df= 87 , t= 3.3326 , p= 0.0013	z= -2.9182 , p= 0.0035
	1%-BID 群	df= 86 , t= 2.8097 , p= 0.0061	z= -2.7128 , p= 0.0067
	1%-SID 群	df= 87 , t= 1.8147 , p= 0.0730	z= -2.1754 , p= 0.0296
NDFX 群	2%-BID 群	df= 88 , t= 0.0095 , p= 0.9924	z= -0.1534 , p= 0.8781
	1%-BID 群	df= 87 , t= -0.5351 , p= 0.5939	z= -0.5007 , p= 0.6166
	1%-SID 群	df= 88 , t= -0.9860 , p= 0.3269	z= 0.3593 , p= 0.7194

NDFX群：ナジフロキサシンローション群
表2.7.6-40から改変

(3) 副次評価項目

副次評価項目の最終評価時の炎症性皮疹数の減少数では、2%-BID群及び1%-BID群はプラセボ群と比べて炎症性皮疹数の有意な減少を認めた（2標本t検定、2%-BID群：*P*=0.024、1%-BID群*P*=0.019）。NDFXローション群との比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群はいずれも有意な差を認めなかった（表2.7.6-44 参照）。

各評価時期（1週後、2週後、3週後、4週後）の炎症性皮疹数は、すべての投与群で治療開始日から4週後まで経時的に炎症性皮疹数が減少した。治療開始日と各評価時期の比較では、プラセボ群以外のすべての投与群で、1週後から有意に減少した（1標本t検定、表2.7.6-45~表2.7.6-49 参照）。

(4) 細菌学的検査

細菌学的検査は、治療開始日は223例全例、最終評価時は2%-BID群は37例（未実施7例）、1%-BID群は39例（未実施5例）、1%-SID群は40例（未実施5例）、プラセボ群は39例（未実施5

例)、NDFXローション群は37例（未実施5例）で実施した。未実施理由の「その他」はすべて､｢紅色丘疹は存在したが､膿疱がなく細菌学的検査の検体を採取できなかった｣であった。

治療開始日と最終評価時の検出菌の内訳を表2.7.6-52及び表2.7.6-53に示した。

治療開始日の*P. acnes*の検出率は66.8%（149/223例）であった。

治療開始日に被験者から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表2.7.6-65及び表2.7.6-66に示した。2%-BID群の被験者から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表2.7.6-67及び表2.7.6-70に示した。

2%-BID群では、治療開始日に分離された*P. acnes*のM5121に対するMIC rangeは≤0.06～0.25 μg/mL、最終評価時のMICは≤0.06 μg/mLであった。MIC_{90}は治療開始日及び最終評価時ともに≤0.06 μg/mLであった。最終評価時の他の抗菌薬に対するMIC rangeは、治療開始日と同様又は低値を示した。治療開始日及び最終評価時に分離された*S. epidermidis*のM5121に対するMIC rangeは、ともに≤0.06～2 μg/mLであった。最終評価時の他の抗菌薬に対するMIC rangeは、治療開始日と同じ値であった。

(5) 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団226例（2%-BID群46例、1%-BID群45例、1%-SID群46例、プラセボ群44例、NDFXローション群45例）を対象に実施した。

有害事象発現率は2%-BID群で34.8%（16/46例)、1%-BID群は17.8%（8/45例)、1%-SID群は32.6%（15/46例)、プラセボ群は43.2%（19/44例)、NDFXローション群は35.6%（16/45例）であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。その他の重要な有害事象のうち、投与中止又は休薬に至った有害事象は1%-SID群で子宮内感染を1例で認めた（2.7.4.2.4)。

比較的よくみられた有害事象（発現率が2%以上）の内訳は、2%-BID群では、鼻咽頭炎が15.2%（7/46例)、適用部位そう痒感、上気道の炎症が各4.3%（2/46例)、結膜炎、齲歯、適用部位刺激感、発熱、適用部位乾燥、胆嚢ポリープ、口腔ヘルペス、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、頭痛、口腔咽頭痛、皮膚乾燥が各2.2%（1/46例）であった。1%-BID群では、適用部位そう痒感が4.4%（2/45例)、齲歯、麦粒腫、鼻咽頭炎、創傷、熱傷、頭痛、口腔咽頭痛、湿疹及びそう痒症が各2.2%（1/45例）であった。

1%-SID群では、鼻咽頭炎が19.6%（9/46例)、上気道の炎症が4.3%（2/46例)、腹痛、適用部位刺激感、適用部位そう痒感、胸部不快感、発熱、麦粒腫、子宮内感染、ウイルス性腸炎、白血球数増加、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎が各2.2%（1/46例）であった。

プラセボ群では、鼻咽頭炎が13.6%（6/44例)、適用部位そう痒感が9.1%（4/44例)、麦粒腫が4.5%（2/44例)、鉄欠乏性貧血、下痢、適用部位刺激感、動物咬傷、靭帯捻挫、熱傷、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、体位性めまい、陰部そう痒症、接触性皮膚炎、紅斑が各2.3%（1/44例）であった。

NDFXローション群では、鼻咽頭炎が15.6%（7/45例)、適用部位刺激感が8.9%（4/45例)、潰瘍性角膜炎、適用部位そう痒感、白血球数減少、好酸球百分率増加、背部痛、頭痛、上気道の炎症、口腔咽頭痛、接触性皮膚炎及び皮膚刺激が各2.2%（1/45例）であった。

以上を勘案し、本治験条件下において、M512101（2%及び1%製剤）の尋常性ざ瘡患者における安全性に問題はないと考えた。

2.7.3.2.1.2 後期第II相試験（M512101-05試験）（添付資料5.3.5.1-2）

2%M512101の尋常性ざ瘡患者に対する有効性、安全性並びに至適用法の検討を目的として、2%M512101を1日1回又は1日2回又はプラセボを、4週間投与した。試験デザインは評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験とした。

(1) 被験者の内訳

本登録被験者数は204例、安全性解析対象集団は203例（2%-SID群：68例、2%-BID群：67例、プラセボ群：68例）、FASは199例（2%-SID群：67例、2%-BID群：65例、プラセボ群：67例）、PPSは189例（2%-SID群：64例、2%-BID群：61例、プラセボ群：64例）であった。

(2) 主要評価項目

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均 ± 標準偏差）は、2%-BID群では42.51 ± 35.48%、2%-SID群では50.49 ± 28.77%、プラセボ群では42.36 ± 37.12%であった。2%-BID群及び2%-SID群とプラセボ群の群間比較では、いずれも有意差を認めなかった（Dunnett検定、2%-BID群：*P*= 0.9995、2%-SID群：*P*= 0.2839）。プラセボ群及び2%-SID群並びにプラセボ群及び2%-BID群の差はそれぞれ8.13%（調整95%信頼区間：-4.95～21.21%）、0.15%（調整95%信頼区間：-13.03～13.33%）であった。

表 2.7.3-10 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）（05試験）

投与群	2%-BID 群	2%-SID 群	プラセボ群
例数	65	67	67
平均 ± 標準偏差	42.51 ± 35.48	50.49 ± 28.77	42.36 ± 37.12
最小値～最大値	-84.6～100.0	-14.3～100.0	-81.8～100.0
中央値	53.85	53.85	50.0
四分位範囲	21.43～66.67	31.25～70.00	18.75～66.67
95%信頼区間	33.72～51.30	43.47～57.50	33.30～51.41
群間比較（vs プラセボ群）	p= 0.9995	p= 0.2839	-
群間の差（調整 95%CI）	0.15（-13.03～13.33）	8.13（-4.95～21.21）	-

表2.7.6-81及び表2.7.6-82から改変 単位(%)

(3) 副次的な解析

Dunnett検定の頑健性を確認する目的で、2回の対比較による多重性を考慮したSeparate-ranking型のSteel検定を用いて、プラセボ群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行った。その結果、Dunnett検定と同様に2%-BID群及び2%-SID群はプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めなかった（2%-SID群：*P*= 0.4487、2%-BID群：*P*= 1.0000）。

(4) 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団203例（2%-BID群67例、2%-SID群68例、プラセボ群68例）を対象に実施した。

有害事象発現率は2%-BID群は19.4%（13/67例）、2%-SID群は14.9%（10/67例）、プラセボ群は23.5%（16/68例）であった。

死亡は認めなかった。その他の重篤な有害事象は、2%-BID群で毛巣洞修復を1例認めたが、

治験薬との因果関係はなしと判断された。その他の重要な有害事象のうち、投与中止又は休薬に至った有害事象は、2%-BID群で毛巣洞修復を1例、2%-SID群で適用部位乾燥を1例認めた（2.7.4.2.4）。

比較的よくみられた有害事象（発現率が2%以上）の内訳は、2%-BID群では、鼻咽頭炎が4.5%（3/67例）であった。2%-SID群では、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）、適用部位刺激感が4.5%（3/67例）、鼻咽頭炎が3.0%（2/67例）であった。プラセボ群では、鼻咽頭炎が11.8%（8/68例）、適用部位乾燥が4.4%（3/68例）、適用部位そう痒感が2.9%（2/68例）であった。

以上を勘案し、2%-BID群及び2%-SID群の比較の結果、用法の違いによる安全性への影響は認めなかった。プラセボ群と比較しても差は認めなかった。

2.7.3.2.1.3 後期第II相試験（M512101-07試験）（添付資料5.3.5.1-3）

2%M512101の尋常性ざ瘡に対する有効性及び安全性並びに至適用法を検討することを目的として、尋常性ざ瘡患者に2%M512101を1日1回又は2回、12週間投与する評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同臨床試験を実施した。有効性の主要評価項目は、「最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」とした。

(1) 被験者の内訳

本登録被験者数は340例、安全性解析対象集団は339例（2%-SID群：114例、2%-BID群：112例、プラセボ群：113例）、FASは337例（2%-SID群：113例、2%-BID群：112例、プラセボ群：112例）、PPSは292例（2%-SID群：96例、2%-BID群：100例、プラセボ群：96例）であった。

(2) 主要評価項目

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均 ± 標準偏差（中央値））は、2%-BID群は56.81 ± 43.91%（68.59%）、2%-SID群は56.96 ± 39.54%（66.67%）、プラセボ群は42.49 ± 37.54%（50.00%）であった（表 2.7.3-11）。

2%-BID群及び2%-SID群はプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めた（Separate-ranking型のSteel検定、2%-BID群：*P*= 0.0003、2%-SID群：*P*= 0.0004）。

また、用法反応性を表す最も適切なモデルの選択のために最大対比法を実施した結果、各用法反応モデルの調整*P*値（permutation法）は1日1回飽和型で*P*= 0.0019、投与回数比例型で*P*= 0.0074であり、いずれも用法反応性を認めた。更に各群の中央値及び平均から、1日1回飽和型と考えた。

表 2.7.3-11 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）（07試験）

投与群	2%-BID 群	2%-SID 群	プラセボ群
例数	112	113	112
平均 ± 標準偏差	56.81 ± 43.91	56.96 ± 39.54	42.49 ± 37.54
最小値～最大値	-210.7～100.0	-152.0～100.0	-95.0～100.0
中央値	68.59	66.67	50.00
四分位範囲	43.43～81.53	40.00～82.14	22.54～68.90
95%信頼区間	48.59～65.03	49.59～64.33	35.46～49.52
群間比較（vs プラセボ群）	p= 0.0003	p= 0.0004	-
平均の群間の差（調整 95%CI）	14.32（2.32~26.32）	14.47（2.50~26.44）	-

表2.7.6-99及び表2.7.6-100から改変 単位(%)

(3) 副次評価項目

副次評価項目の最終評価時の炎症性皮疹数の減少数を表 2.7.3-12に、各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移を表 2.7.3-13に示した。

炎症性皮疹数は、すべての投与群で治療開始日から12週後まで経時的に減少した。2%-SID群及びプラセボ群の炎症性皮疹数の中央値の差は、2週後及び4週後では2個、その後12週後までは3個又は5個であった。2%-BID群及びプラセボ群の炎症性皮疹数の中央値の差は、2週後では1個、4週後では3個となり、その後12週後までは3個又は4個であった。

表 2.7.3-12 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（FAS）（07試験）

投与群	2%-BID群	2%-SID群	プラセボ群
例数	112	113	112
平均 ± 標準偏差	11.0 ± 11.6	12.6 ± 10.6	9.2 ± 8.7
最小値～最大値	-59～35	-38～36	-19～31
中央値	12.0	12.0	10.0
四分位範囲	8.5～16.0	7.0～18.0	4.5～14.0
95%信頼区間	8.9～13.2	10.6～14.6	7.6～10.8
群間比較（vsプラセボ群）	p= 0.0206	p= 0.0101	-
平均の群間の差（調整95%CI）	1.8（-1.2～4.9）	3.4（0.3～6.5）	-

表2.7.6-103及び表2.7.6-104から改変 単位（個）

表 2.7.3-13 各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移（FAS）（07試験）

評価時期	投与群	2%-BID 群	2%-SID 群	プラセボ群
治療開始日	例数	112	113	112
	平均 ± 標準偏差	20.7 ± 6.5	21.4 ± 8.0	21.8 ± 7.2
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 40	11 ～ 40	11 ～ 40
	中央値	20.0	19.0	20.0
	四分位範囲	15.0 ～ 25.0	15.0 ～ 28.0	16.5 ～ 25.5
2 週後	例数	112	112	112
	平均 ± 標準偏差	15.2 ± 9.6	14.8 ± 7.5	17.1 ± 10.9
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 66	1 ～ 38	1 ～ 72
	中央値	14.0	13.0	15.0
	四分位範囲	9.5 ～ 19.0	10.0 ～ 18.0	9.0 ～ 22.0
4 週後	例数	112	112	109
	平均 ± 標準偏差	12.3 ± 9.8	12.2 ± 7.6	16.0 ± 10.3
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 78	1 ～ 38	1 ～ 49
	中央値	10.0	11.0	13.0
	四分位範囲	6.0 ～ 17 5	6.0 ～ 16.5	9.0 ～ 21.0
6 週後	例数	111	110	109
	平均 ± 標準偏差	10.4 ± 8.1	10.6 ± 7.1	14.1 ± 9.7
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 43	0 ～ 31	0 ～ 51
	中央値	9.0	8.0	13.0
	四分位範囲	4.0 ～ 14.0	5.0 ～ 15.0	6.0 ～ 20.0
8 週後	例数	108	107	105
	平均 ± 標準偏差	10.7 ± 12 3	9.5 ± 7.9	13.8 ± 10.0
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 88	1 ～ 44	1 ～ 59
	中央値	8.0	7.0	12.0
	四分位範囲	3.5 ～ 13.0	4.0 ～ 12.0	7.0 ～ 18.0
10 週後	例数	109	107	106
	平均 ± 標準偏差	9.5 ± 10 5	9.0 ± 7.2	13.3 ± 9.6
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 90	0 ～ 38	1 ～ 46
	中央値	7.0	7.0	10.0
	四分位範囲	4.0 ～ 12.0	4.0 ～ 12.0	6.0 ～ 20.0
12 週後	例数	108	103	101
	平均 ± 標準偏差	9.1 ± 10.6	8.1 ± 6.3	12.6 ± 8.8
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 87	0 ～ 32	0 ～ 39
	中央値	6.0	7.0	10.0
	四分位範囲	3.0 ～ 11 5	3.0 ～ 12.0	6.0 ～ 18.0
最終評価時	例数	112	113	112
	平均 ± 標準偏差	9.7 ± 12.8	8.8 ± 8.5	12.6 ± 9.1
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 88	0 ～ 63	0 ～ 45
	中央値	6.0	7.0	10.0
	四分位範囲	3.0 ～ 11 5	4.0 ～ 12.0	6.0 ～ 17.5

表2.7.6-105、表2.7.6-106及び表2.7.6-107から改変 単位（個）

(4) 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団339例（2%-BID群112例、2%-SID群114例、プラセボ群113例）を対象に実施した。

有害事象発現率は、2%-BID群は38.4%（43/112例）、2%-SID群は37.7%（43/114例）、プラセボ群は38.9%（44/113例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は認めなかった。

比較的よくみられた有害事象（発現率が2%以上）の内訳は、2%-BID群では、鼻咽頭炎が12.5%（14/112例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各4.5%（5/112例）、皮膚剥脱が3.6%（4/112例）、適用部位乾燥、湿疹が各2.7%（3/112例）であった。2%-SID群では、鼻咽頭炎が21.1%（24/114例）、湿疹、皮膚剥脱が各3.5%（4/114/例）であった。

プラセボ群では、鼻咽頭炎が18.6%（21/113例）、適用部位皮膚剥脱が3.5%（4/113例）、頭痛、皮膚剥脱が各2.7%（3/113例）であった。

以上を勘案し、2%-BID群及び2%-SID群の比較により、用法による安全性への影響は認めなかった。

2.7.3.2.1.4 第III相検証試験（M512101-08試験）（添付資料5.3.5.1-4）

2%M512101の尋常性ざ瘡患者に対する有効性と安全性を、プラセボ及びNDFXローションを対照薬として、評価者盲検、ランダム化、実薬・プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験により検討した。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、2%M512101のプラセボに対する優越性及びNDFXローションに対する非劣性を検証した。安全性は有害事象により検討した。また、細菌学的検査により2%M512101の細菌学的効果及び臨床分離株における抗菌作用を検討した。

(1) 被験者の内訳

本登録被験者数は500例、安全性解析対象集団は499例（2%-SID群：204例、プラセボ群：97例、NDFXローション群：198例）、FASは499例（2%-SID群：204例、プラセボ群：97例、NDFXローション群：198例）、PPSは463例（2%-SID群：188例、プラセボ群：90例、NDFXローション群：185例）であった。

(2) 主要評価項目

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（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群とプラセボ群の対比較で有意な差を認めたことから（2標本Wilcoxon検定：P= 0.0007）、2%-SID群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、2%-SID群の減少率と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、非劣性限界値と治験開始前に定めた-10.1%を95%信頼区間下限が上回ったことから、2%-SID群のNDFXローション群に対する非劣性が検証された（表 2.7.3-14及び表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-14 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）（08試験）

項目		2%-SID 群		プラセボ群		NDFX 群	
治療開始日の炎症性皮疹数(個)	例数	204		97		198	
	平均 ± 標準偏差	17.8 ± 6.6		16.7 ± 5.4		17.6 ± 6.5	
	最小値～最大値	11～40		11～39		11～40	
	中央値	16.0		15.0		15.0	
	四分位範囲	13.0～21.0		13.0～19.0		13.0～20.0	
最終評価時の炎症性皮疹数(個)	例数	204		97		198	
	平均 ± 標準偏差	8.8 ± 7.0		12.0 ± 9.7		9.0 ± 7.7	
	最小値～最大値	0～47		0～46		0～41	
	中央値	7.0		9.0		7.5	
	四分位範囲	4.0～12.0		6.0～16.0		3.0～12.0	
最終評価時の炎症性皮疹数の減少率 (%)	例数	204		97		198	
	平均 ± 標準偏差	49.15 ± 38.74		29.08 ± 51.89		49.05 ± 38.84	
	最小値～最大値	-193.8～100.0		-187.5～100.0		-71.4～100.0	
	中央値	54.77		41.67		53.59	
	四分位範囲	29.92～75.74		0.00～66.67		26.32～81.82	
	中央値の差* 点推定値	-		15.85		0.00	
	95%信頼区間	-		6.67～25.00		-7.14～6.35	
		例数	%	例数	%	例数	%
	100%	6	2.9	1	1.0	12	6.1
	75%以上 100%未満	48	23.5	15	15.5	49	24.7
	50%以上 75%未満	69	33.8	27	27.8	47	23.7
	25%以上 50%未満	37	18.1	15	15.5	44	22.2
	0%以上 25%未満	26	12.7	19	19.6	25	12.6
	-25%以上 0%未満	13	6.4	10	10.3	13	6.6
	-50%以上 -25%未満	2	1.0	4	4.1	3	1.5
	-75%以上 -50%未満	1	0.5	1	1.0	5	2.5
	-100%以上 -75%未満	0	0	2	2.1	0	0
	-100%未満	2	1.0	3	3.1	0	0

*2%-SID 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX 群：ナジフロキサシンローション群
表2.7.6-118から引用

表 2.7.3-15 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）（08試験）

Step	投与群	群間比較		
Step 1	2%-SID 群 プラセボ群	2標本Wilcoxon検定	z 値	-3.403
			p 値	0.0007
Step 2	2%-SID 群 NDFX 群	中央値の差*	点推定値	0.00
			95%信頼区間	-7.14～6.35

NDFX：ナジフロキサシンローション群 *Hodges-Lehmann 推定値
表2.7.6-119から引用

(3) 副次評価項目

1) 4週後の炎症性皮疹数の減少率

4週後の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、2%-SID群が36.36%、プラセボ群が25.00%、NDFXローション群が38.46%であった。2%-SID群とプラセボ群の炎症性皮疹数の減少率の

中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、10.18%（2.03～18.42%）であり、95%信頼区間下限は0%を上回った。また、2%-SID群とNDFXローション群の炎症性皮疹数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、-1.60%（-7.79～4.49%）であり、95%信頼区間下限は主要な解析のために設定した非劣性限界値-10.1%を上回った（表2.7.6-120参照）。

以上のとおり、4週後の炎症性皮疹数の減少率は、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率と同様の傾向を示した。

2) 4週後の炎症性皮疹数の減少数

4週後の炎症性皮疹数の減少数（中央値）は、2%-SID群が6個、プラセボ群が4個、NDFXローション群が6個であった。2%-SID群とプラセボ群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、2個（1～4個）であり、95%信頼区間下限は0個を上回った。一方、2%-SID群とNDFXローション群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、0個（-1～1個）であり、両群間に明確な差は認めなかった。

3) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（中央値）は、2%-SID群が9個、プラセボ群が6個、NDFXローション群が9個であった。2%-SID群とプラセボ群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、3個（2～5個）であり、95%信頼区間下限は0個を上回った。一方、2%-SID群とNDFXローション群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、0個（-1～2個）であり、両群間に明確な差は認めなかった。

4) 各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移

各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移を図 2.7.3-1に示した。治療開始日の炎症性皮疹数の中央値（最小値~最大値）は、2%-SID群が16個（11～40個）、プラセボ群が15個（11~39個）、NDFXローション群が15個（11~40個）とほぼ同様の値を示した。

2%-SID群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、13個、12個、10個、8個、8個及び7.5個であった。

プラセボ群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、14個、12個、12個、10個、9個及び9個であった。

NDFXローション群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、12個、11個、10個、10個、8個及び7個であった。

各評価時期の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個（-2～1個）、4週後が-1個（-2～1個）、6週後から12週後が-1個又は-2個（-3～0個）であり、4週後以降で差がみられた。

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（95%信頼区間）は、治療開始日2週後、6週後、10週後及び12週後が0個（-1～1個）、4週後が1個（-1～2個）、8週後が-1個（-2～0個）であり、差はみられなかった。

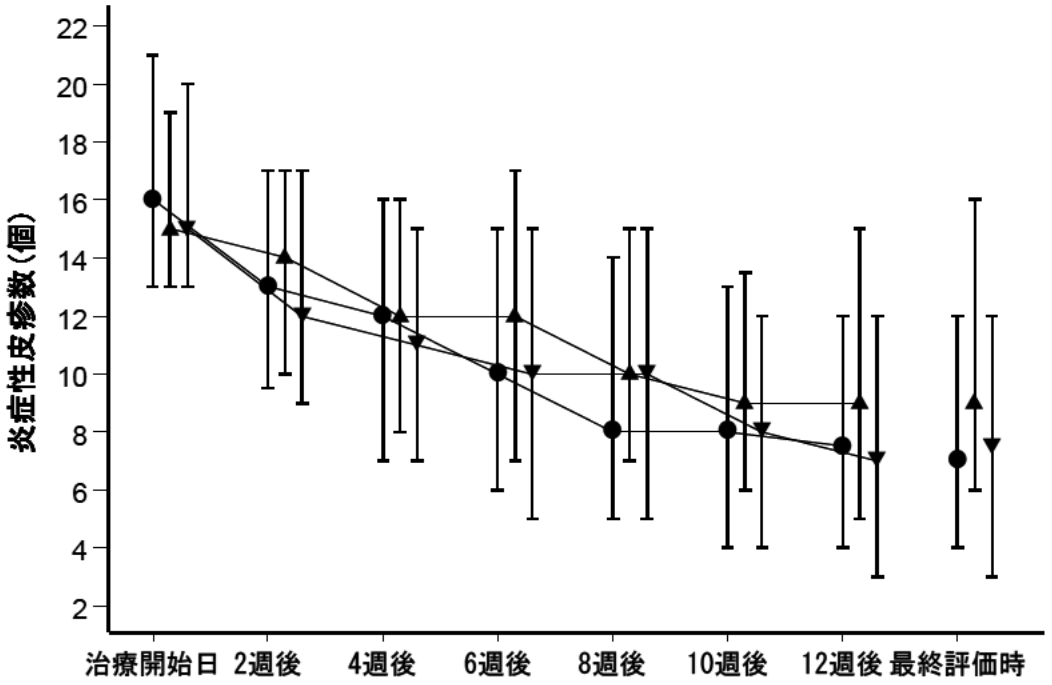


図 2.7.3-1 炎症性皮疹数の経時推移（08試験、FAS)

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2.7.6-17から引用

(4) 細菌学的検査

治療開始日に細菌学的検査を実施した被験者数は、2%-SIDが204例、プラセボ群が97例、NDFXローション群が198例（表 2.7.3-16）であり、分離菌はいずれの投与群も*P. acnes*が最も多く、次いで*S. epidermidis*であった（表 2.7.3-39）。

本剤の細菌学的検査は、治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者を対象に、投与群ごとの菌量推移、菌陰性及び薬剤感受性の変化を経時的に分析した。

表 2.7.3-16 細菌学的検査の実施の内訳（08試験）

		投与群	治療開始日 例数	12 週後 例数	最終評価時 例数
実施		2%-SID 群	204	173	182
		プラセボ群	97	83	87
		NDFX 群	198	157	167
未実施		2%-SID 群	0	19	21
		プラセボ群	0	7	8
		NDFX 群	0	24	28
	皮膚病変の消失	2%-SID 群	0	4	6
		プラセボ群	0	0	1
		NDFX 群	0	9	12
	その他	2%-SID 群	0	15	15
		プラセボ群	0	7	7
		NDFX 群	0	15	16

NDFX群：ナジフロキサシンローション群
その他：検体採取に適した皮疹（膿疱）がないために実施されなかった。
表2.7.6-121から引用

1) 菌量推移

細菌学的検査を実施したが菌が検出されなかった場合、顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった場合は、菌量が0（菌陰性）とした。

a) 2%-SID群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者を対象に、治療開始日から12週後及び最終評価時までの*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.3-17に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は、204例中111例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった被験者の合計は、12週後は99例、最終評価時は104例であった。この内、菌陰性はそれぞれ48例及び50例であった。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は、204例中93例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった被験者の合計は、12週後は84例、最終評価時は89例であった。この内、菌陰性はそれぞれ60例及び65例であった。

表 2.7.3-17 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（2%-SID群）（08試験）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		111	-	99	-	104	-	93	-	84	-	89	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	48	48.5	50	48.1	-	-	60	71.4	65	73.0
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	3	2.7	1	1.0	1	1.0	13	14.0	2	2.4	2	2.2
	2 以上 3 未満	23	20.7	9	9.1	10	9.6	28	30.1	3	3.6	3	3.4
	3 以上 4 未満	19	17.1	12	12.1	12	11.5	37	39.8	12	14.3	12	13.5
	4 以上 5 未満	20	18.0	12	12.1	13	12.5	9	9.7	6	7.1	6	6.7
	5 以上 6 未満	26	23.4	12	12.1	12	11.5	3	3.2	1	1.2	1	1.1
	6 以上 7 未満	15	13.5	5	5.1	6	5.8	3	3.2	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	5	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	1.0	1	1.0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			6	6.1	7	6.7			3	3.6	3	3.4
	-6 以上-5 未満			10	10.1	11	10.6			3	3.6	3	3.4
	-5 以上-4 未満			9	9.1	9	8.7			6	7.1	7	7.9
	-4 以上-3 未満			15	15.2	15	14.4			21	25.0	24	27.0
	-3 以上-2 未満			20	20.2	20	19.2			20	23.8	20	22.5
	-2 以上-1 未満			4	4.0	5	4.8			9	10.7	10	11.2
	-1 以上 0 未満			10	10.1	10	9.6			4	4.8	4	4.5
	0			0	0	0	0			0	0	0	0
	0 超 1 以下			14	14.1	14	13.5			8	9.5	8	9.0
	1 超 2 以下			5	5.1	6	5.8			7	8.3	7	7.9
	2 超 3 以下			2	2.0	2	1.9			2	2.4	2	2.2
	3 超 4 以下			2	2.0	2	1.9			1	1.2	1	1.1
	4 超 5 以下			1	1.0	2	1.9			0	0	0	0
	5 超 6 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			6.583		6.531				6.556		6.880	
	P 値			*P*<0.0001		*P*<0.0001				*P*<0.0001		*P*<0.0001	

表2.7.6-125から引用

b) プラセボ群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者を対象に、治療開始日から12週後及び最終評価時まで*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.3-18に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は、治療開始日が97例中49例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった被験者の合計は、12週後が42例、最終評価時が45例であった。この内、菌陰性はそれぞれ14例及び16例であった。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は、治療開始日が97例中44例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査

を実施しなかった被験者の合計は、12週後が38例、最終評価時が41例であった。この内、菌陰性はそれぞれ21例及び23例であった。

表 2.7.3-18 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（プラセボ群）（08試験）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		49	-	42	-	45	-	44	-	38	-	41	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	14	33.3	16	35.6	-	-	21	55.3	23	56.1
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	2	4.1	0	0	0	0	6	13.6	1	2.6	1	2.4
	2 以上 3 未満	9	18.4	7	16.7	7	15.6	7	15.9	3	7.9	3	7.3
	3 以上 4 未満	3	6.1	1	2.4	1	2.2	24	54.5	12	31.6	13	31.7
	4 以上 5 未満	7	14.3	6	14.3	7	15.6	3	6.8	0	0	0	0
	5 以上 6 未満	9	18.4	10	23.8	10	22.2	3	6.8	1	2.6	1	2.4
	6 以上 7 未満	17	34.7	3	7.1	3	6.7	1	2.3	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	2	4.1	1	2.4	1	2.2	0	0	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			0	0	0	0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			6	14.3	6	13.3			0	0	0	0
	-6 以上-5 未満			2	4.8	3	6.7			2	5.3	2	4.9
	-5 以上-4 未満			3	7.1	3	6.7			1	2.6	2	4.9
	-4 以上-3 未満			4	9.5	4	8.9			10	26.3	11	26.8
	-3 以上-2 未満			5	11.9	6	13.3			5	13.2	5	12.2
	-2 以上-1 未満			5	11.9	5	11.1			6	15.8	6	14.6
	-1 以上 0 未満			7	16.7	8	17.8			5	13.2	5	12.2
	0			0	0	0	0			0	0	0	0
	0 超 1 以下			4	9.5	4	8.9			6	15.8	7	17.1
	1 超 2 以下			0	0	0	0			1	2.6	1	2.4
	2 超 3 以下			1	2.4	1	2.2			2	5.3	2	4.9
	3 超 4 以下			5	11.9	5	11.1			0	0	0	0
	4 超 5 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	5 超 6 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			3.607		3.844				4.097		4.309	
	P 値			0.0003		0.0001				*P*<0.0001		*P*<0.0001	

表2.7.6-128から引用

c) NDFXローション群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者を対象に、治療開始日、12週後及び最終評価時の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.3-19に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は、治療開始日が198例中106例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった被験者の合計は、12週後が89例、最終評価時が96例であった。この内、菌陰性はそれぞれ40例及び45例であった。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は、治療開始日が198例中92例であった。この内、細菌学的検査を実施又は顔面の皮膚病変がすべて消失したため細菌学的検査を実施しなかった被験者の合計は、12週後は77例、最終評価時が85例であった。この内、菌陰性はそれぞれ60例及び64例であった。

表 2.7.3-19 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（NDFXローション群）（08試験）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		106	-	89	-	96	-	92	-	77	-	85	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	40	44.9	45	46.9	-	-	60	77.9	64	75.3
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	3	2.8	0	0	0	0	9	9.8	0	0	1	1.2
	2 以上 3 未満	26	24.5	8	9.0	9	9.4	24	26.1	8	10.4	8	9.4
	3 以上 4 未満	19	17.9	13	14.6	13	13.5	30	32.6	7	9.1	9	10.6
	4 以上 5 未満	17	16.0	9	10.1	10	10.4	22	23.9	2	2.6	3	3.5
	5 以上 6 未満	16	15.1	11	12.4	11	11.5	3	3.3	0	0	0	0
	6 以上 7 未満	20	18.9	8	9.0	8	8.3	3	3.3	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	5	4.7	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			7	7.9	7	7.3			1	1.3	1	1.2
	-6 以上-5 未満			5	5.6	7	7.3			2	2.6	2	2.4
	-5 以上-4 未満			8	9.0	10	10.4			18	23.4	19	22.4
	-4 以上-3 未満			13	14.6	13	13.5			18	23.4	21	24.7
	-3 以上-2 未満			15	16.9	17	17.7			17	22.1	17	20.0
	-2 以上-1 未満			9	10.1	10	10.4			13	16.9	13	15.3
	-1 以上 0 未満			8	9.0	8	8.3			3	3.9	4	4.7
	0			0	0	0	0			0	0	1	1.2
	0 超 1 以下			4	4.5	4	4.2			2	2.6	4	4.7
	1 超 2 以下			10	11.2	10	10.4			2	2.6	2	2.4
	2 超 3 以下			6	6.7	6	6.3			1	1.3	1	1.2
	3 超 4 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	4 超 5 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	5 超 6 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			5.390		5.883				7.406		7.689	
	P 値			*P*<0.0001		*P*<0.0001				*P*<0.0001		*P*<0.0001	

表2.7.6-131から引用

2) 菌陰性化率

治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者の治療開始日12週後及び最終評価時の菌陰性の割合を表 2.7.3-20に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者の12週後の菌陰性の割合は、2%-SID群が、48.5%、プラセボ群が33.3%、NDFXローション群が44.9%であり、最終評価時の菌陰性の

割合は、48.1%、35.6%及び46.9%であった。いずれの評価時期でも2%-SID群の菌陰性の割合は、プラセボ群に比べて高い値を示したが、有意な差はみられなかった。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者の12週後の菌陰性の割合は、2%-SID群が71.4%、プラセボ群が55.3%、NDFXローション群が77.9%であり、最終評価時の菌陰性の割合は、73.0%、56.1%及び75.3%であった。いずれの評価時期でも2%-SID群の菌陰性の割合は、プラセボ群に比べて高い値を示したが、有意な差はみられなかった。

表 2.7.3-20 12週後及び最終評価時の菌陰性化率（08試験）
対象：治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者

対象菌種	評価時期	投与群	例数	菌陰性化症例数	菌陰性化率(%)	95%信頼区間(%)	菌陰性化率の差	Fisher の直接確率法
P.acnes	12 週後	2%-SID 群	99	48	48.5	38.3 ～ 58.7	-	
		プラセボ群	42	14	33.3	19.6 ～ 49.5	15.2	p= 0.1373
		NDFX 群	89	40	44.9	34.4 ～ 55.9	3.6	p= 0.6623
	最終評価時	2%-SID 群	104	50	48.1	38.2 ～ 58.1	-	
		プラセボ群	45	16	35.6	21.9 ～ 51.2	12.5	p= 0.2086
		NDFX 群	96	45	46.9	36.6 ～ 57.3	1.2	p= 0.8881
S.epidermidis	12 週後	2%-SID 群	84	60	71.4	60.5 ～ 80.8	-	
		プラセボ群	38	21	55.3	38.3 ～ 71.4	16.1	p= 0.0989
		NDFX 群	77	60	77.9	67.0 ～ 86.6	-6.5	p= 0.3704
	最終評価時	2%-SID 群	89	65	73.0	62.6 ～ 81.9	-	
		プラセボ群	41	23	56.1	39.7 ～ 71.5	16.9	p= 0.0698
		NDFX 群	85	64	75.3	64.7 ～ 84.0	-2.3	p= 0.8627

NDFX群：ナジフロキサシンローション群
表2.7.6-134から引用

3) 薬剤感受性検査

a) 最終評価時の薬剤感受性（2%-SID群）

2%-SID群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表2.7.3-21及び表 2.7.3-22に示した。

治療開始日及び最終評価時に分離された*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、ともに0.06 μg/mL以下であった。NDFX、CLDM、EM及びMINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日及び最終評価時とも同じ値を示した。GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日がともに8 μg/mL、最終評価時が8 μg/mL及び16 μg/mLとほぼ同様の値を示し、最終評価時に分離された*P. acnes*に薬剤感受性の差はみられなかった。

治療開始日及び最終評価時に分離された*S. epidermidis*に対するM5121のMIC_{50}は0.06 μg/mL以下及び2 μg/mL、MIC_{90}はそれぞれ0.25 μg/mL以下及び4 μg/mLと治験薬投与後で上昇した。NDFXのMIC_{50}はそれぞれ0.06 μg/mL以下及び64 μg/mL、MIC_{90}はそれぞれ4 μg/mL及び>128 μg/mLと上昇した。CLDM及びEMのMIC_{50}、GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日に比べて最終評価時で大きな値を示した。MINOの治療開始日及び最終評価時のMIC_{50}は、0.125 μg/mL及び0.06 μg/mL以下、MIC_{90}はそれぞれ0.5 μg/mL及び0.25 μg/mLであった。

表 2.7.3-21 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（2%-SID群）（08試験）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	111	105 (94.6)	3 (97.3)	2 (99.1)	1 (100)	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	72	67 (93.1)	0 (93.1)	3 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	2 (100)	-				-
NDFX	治療開始日	111	1 (0.9)	31 (28.8)	66 (88.3)	7 (94.6)	3 (97.3)	0 (97.3)	0 (97.3)	3 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	72	1 (1.4)	21 (30.6)	39 (84.7)	4 (90.3)	2 (93.1)	1 (94.4)	0 (94.4)	4 (100)	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	111	56 (50.5)	4 (54.1)	23 (74.8)	8 (82.0)	2 (83.8)	0 (83.8)	2 (85.6)	1 (86.5)	0 (86.5)	2 (88.3)	7 (94.6)	1 (95.5)	5 (100)
	最終評価時	72	36 (50.0)	3 (54.2)	18 (79.2)	4 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	1 (86.1)	0 (86.1)	2 (88.9)	3 (93.1)	1 (94.4)	4 (100)
EM	治療開始日	111	89 (80.2)	2 (82.0)	0 (82.0)	2 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	18 (100)
	最終評価時	72	56 (77.8)	1 (79.2)	2 (81.9)	0 (81.9)	2 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	2 (87.5)	9 (100)
GM	治療開始日	111	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	4 (6.3)	19 (23.4)	79 (94.6)	4 (98.2)	0 (98.2)	0 (98.2)	0 (98.2)	2 (100)
	最終評価時	72	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	8 (12.5)	53 (86.1)	7 (95.8)	2 (98.6)	0 (98.6)	0 (98.6)	1 (100)
MINO	治療開始日	111	20 (18.0)	60 (72.1)	25 (94.6)	3 (97.3)	2 (99.1)	0 (99.1)	0 (99.1)	0 (99.1)	1 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	72	10 (13.9)	43 (73.6)	17 (97.2)	1 (98.6)	0 (98.6)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-141から改変

表 2.7.3-22 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（2%-SID群）（08試験）
対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	93	72 (77.4)	10 (88.2)	3 (91.4)	1 (92.5)	3 (95.7)	2 (97.8)	1 (98.9)	1 (100)	-				-
	最終評価時	52	9 (17.3)	4 (25.0)	1 (26.9)	0 (26.9)	3 (32.7)	16 (63.5)	17 (96.2)	2 (100)	-				-
NDFX	治療開始日	93	55 (59.1)	2 (61.3)	0 (61.3)	0 (61.3)	19 (81.7)	6 (88.2)	3 (91.4)	1 (92.5)	1 (93.5)	0 (93.5)	5 (98.9)	0 (98.9)	1 (100)
	最終評価時	52	5 (9.6)	0 (9.6)	0 (9.6)	0 (9.6)	7 (23.1)	1 (25.0)	0 (25.0)	1 (26.9)	2 (30.8)	1 (32.7)	17 (65.4)	12 (88.5)	6 (100)
CLDM	治療開始日	93	7 (7.5)	45 (55.9)	2 (58.1)	0 (58.1)	0 (58.1)	1 (59.1)	0 (59.1)	0 (59.1)	0 (59.1)	1 (60.2)	2 (62.4)	0 (62.4)	35 (100)
	最終評価時	52	3 (5.8)	12 (28.8)	0 (28.8)	1 (30.8)	0 (30.8)	0 (30.8)	0 (30.8)	0 (30.8)	0 (30.8)	0 (30.8)	1 (32.7)	0 (32.7)	35 (100)
EM	治療開始日	93	0 (0)	3 (3.2)	40 (46.2)	6 (52.7)	1 (53.8)	0 (53.8)	1 (54.8)	0 (54.8)	2 (57.0)	0 (57.0)	0 (57.0)	2 (59.1)	38 (100)
	最終評価時	52	0 (0)	0 (0)	8 (15.4)	4 (23.1)	0 (23.1)	0 (23.1)	0 (23.1)	0 (23.1)	0 (23.1)	1 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	39 (100)
GM	治療開始日	93	32 (34.4)	30 (66.7)	6 (73.1)	0 (73.1)	0 (73.1)	1 (74.2)	3 (77.4)	7 (84.9)	6 (91.4)	4 (95.7)	2 (97.8)	2 (100)	-
	最終評価時	52	6 (11.5)	15 (40.4)	1 (42.3)	0 (42.3)	0 (42.3)	0 (42.3)	0 (42.3)	3 (48.1)	4 (55.8)	6 (67.3)	15 (96.2)	1 (98.1)	1 (100)
MINO	治療開始日	93	37 (39.8)	16 (57.0)	24 (82.8)	10 (93.5)	2 (95.7)	0 (95.7)	0 (95.7)	1 (96.8)	2 (98.9)	1 (100)	-	-	-
	最終評価時	52	35 (67.3)	8 (82.7)	4 (90.4)	4 (98.1)	0 (98.1)	0 (98.1)	0 (98.1)	0 (98.1)	1 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM 128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-142から改変

b) 最終評価時の薬剤感受性（プラセボ群）

プラセボ群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表2.7.3-42及び表 2.7.3-43に示した。

治療開始日及び最終評価時に分離された*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、ともにそれぞれ0.06 μg/mL以下であった。他の抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日及び最終評価時で、ほぼ同様の値を示した。

治療開始日及び最終評価時に分離された*S. epidermidis*に対するM5121及び他の抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日及び最終評価時で同じ値を示し、変動はみられなかった。

c) 最終評価時の薬剤感受性（NDFXローション群）

NDFXローション群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表 2.7.3-44及び表 2.7.3-45に示した。

治療開始日及び最終評価時に分離された*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日がともに0.06 μg/mL以下、最終評価時が0.06 μg/mL以下及び0.125 μg/mLとほぼ同様の値を示した。他の抗菌薬のMIC_{50}は、治療開始日及び最終評価時で同値を示した。MIC_{90}は、NDFXが治療開始日が0.25 μg/mL、最終評価時が1 μg/mL、CLDMがそれぞれ0.5 μg/mL及び2 μg/mL、EMがそれぞれ0.5 μg/mL及び>128 μg/mLであり、最終評価時で大きな値を示した。GMがそれぞれ8 μg/mL及び16 μg/mL、MINOがともに0.25 μg/mLで同様の値であった。

治療開始日及び最終評価時に分離された*S. epidermidis*に対するM5121の治療開始日及び最終評価時後のMIC_{50}は0.06 μg/mL以下及び1 μg/mL、MIC_{90}はそれぞれ0.125 μg/mL以下及び4 μg/mLと、治験薬投与後で上昇した。NDFXのMIC_{50}はそれぞれ0.06 μg/mL以下及び32 μg/mL、MIC_{90}はそれぞれ2 μg/mL及び128 μg/mLと上昇した。CLDM及びEMのMIC_{50}、GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日に比べて最終評価時で大きな値を示した。MINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日及び最終評価時で同値を示した。

d) 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とし、被験者ごとの治療開始日及び最終評価時のMICの一覧を菌種ごとに表 2.7.3-40及び表 2.7.3-41に示した。

i) *P. acnes*

2%-SID群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]を示した被験者は54例中2名であった。これらの被験者から分離された菌株は[redacted]MICも[redacted]した。

プラセボ群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]示した被験者は認めなかった。

NDFXローション群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]示した被験者は、51例中4名であった。この内、2例の被験者から分離された菌株は[redacted]MICも[redacted]したが、残り2例の被験者から分離された菌株は、[redacted]MIC[redacted]であった。

ii) *S. epidermidis*

2%-SID群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]示した被験者は24例中18例であった。この内、15例の被験者から分離された菌株は、[redacted]MICも[redacted]したが、残り3例の被験者から分離された菌株は、[redacted]MIC[redacted]であった。

プラセボ群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]示した被験者は認めなかった。

NDFXローション群では、最終評価時のM5121又はNDFXのMICが[redacted]示した被験者は21例中14例であった。この内、11例の被験者から分離され

た菌株は、[redacted]MICも[redacted]したが、残り3例の被験者から分離された菌株は、[redacted]MICの[redacted]であった。

(5) 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団499例（2%-SID群204例、プラセボ群97例、NDFXローション群198例）を対象に実施した。

有害事象発現率は2%-SID群が29.4%（60/204例）、プラセボ群が36.1%（35/97例）、NDFXローション群が34.3%（68/198例）であった。死亡は認めなかった。その他の重篤な有害事象を2%-SID群で2例（鎖骨骨折：1例、ウイルス性胃腸炎：1例）認めたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。他の重要な有害事象のうち、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象が5例みられ、内訳は2%-SID群の鼻咽頭炎（1例）、関節リウマチ（1例）、鎖骨骨折（1例）、プラセボ群の適用部位皮膚炎（1例）、NDFXローション群の適用部位刺激感（1例）であった。2%-SID群でみられた鼻咽頭炎、関節リウマチ及び鎖骨骨折は、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、プラセボ群及びNDFXローション群でみられた有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった（2.7.4.2.4）。

比較的よくみられた有害事象（発現率が2%以上）の内訳は、2%-SID群では、鼻咽頭炎が11.8%（24/204例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.9%（6/204例）、血中ビリルビン増加2.5%（5/204例）であった。

プラセボ群では、鼻咽頭炎が13.4%（13/97例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が4.1%（4/97例）、適用部位乾燥が3.1%（3/97例）、インフルエンザ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2.1%（2/97例）であった。NDFXローション群では、鼻咽頭炎が12.1%（24/198例）、適用部位刺激感が6.1%（12/198例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.5%（5/198例）、インフルエンザ、血中ビリルビン増加及び湿疹が各2.0%（4/198例）であった。

以上を勘案し、本剤の安全性が臨床的に許容できることを確認した。

2.7.3.2.2 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（M512101-09試験）（添付資料5.3.5.2-1）

表在性皮膚感染症患者に2%M512101を1日1回7日間塗布したときの有効性と安全性を、非対照、オープンラベル、多施設共同試験で検討した。有効性の主要評価項目は皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）スコアから判定した有効率とした。安全性は有害事象及び臨床検査値により検討した。また、細菌学的検査により2%M512101の細菌学的効果及び臨床分離株における抗菌作用を検討した。

(1) 被験者の内訳

登録被験者数は40例、有効性及び安全生解析対象集団は各40例であった。

(2) 有効性の評価項目

最終評価時の有効率は、70.0%（28/40例）で95%信頼区間は53.5～83.4%であった（表2.7.3-23）。皮膚所見合計スコア（平均 ± 標準偏差）は、治療開始日は6.6 ± 0.9、3日後は3.1 ± 1.0、最終評価時（7日後）は1.6 ± 1.2と経時的に減少した。「発赤」、「腫脹」、「紅色丘疹・膿疱」の各皮膚所見スコアの推移も同様の傾向であった。

表 2.7.3-23 最終評価時の有効率（09試験）

	例数	%
有効性解析対象集団	40	-
著効	12	30.0
有効	16	40.0
やや有効	12	30.0
無効	0	0
著効+有効	28	
有効率	70.0	
有効率の 95%信頼区間	53.5～83.4	

有効率：「著効」、「有効」であった被験者の割合
表 2.7.6-161 から引用

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査は、治療開始日は全40例で、最終評価時（7日後）は21例で実施した。分離菌の内訳を表2.7.6-162に示した。治療開始日では、*S. aureus*は5/40例（12.5%）、*S. epidermidis*は22/40例（55.0%）、*P. acnes*は6/40例（15.0%）の患者で検出された。最終評価時（7日後）では、*S. aureus*及び*S. epidermidis*は1/21例（4.8%）、*P. acnes*は2/21例（9.5%）の患者で検出され、治療開始日に比べて検出例数の割合は減少した。

1) 菌量の経時推移

*S.aureus*の菌量（Log_{10}）は、治療開始日が「7以上8未満」、「5以上6未満」及び「3以上4未満」が各1/5例、「1以上2未満」が2/5例であった。最終評価時（7日後）には、「1以上2未満」が1/5例、「未検出」が4/5例で、菌量が増加した症例はなかった。

*S.epidermidis*の菌量は、治療開始日は「7以上8未満」が1/22例、「5以上6未満」が2/22例、「4以上5未満」が5/22例、「3以上4未満」が8/22例、「2以上3未満」が5/22例、「1以上2未満」が1/22例であった。最終評価時（7日後）には、「3以上4未満」が1/20例、「未検出」が19/20例で、菌量が増加した症例はなかった。

2) 菌陰性化率

最終評価時（7日後）の菌陰性化率は、*S. aureus*で80.0%（4/5例）、*S. epidermidis*で95.0%（19/20例）であった。

3) 薬剤感受性検査

菌種別（*S. aureus*及び*S. epidermidis*）に治療開始日及び最終評価時（7日後）の各抗菌薬（M5121、NDFX、セフジニル（以下、CFDN）、レボフロキサシン（以下、LVFX）、アモキシシリン（以下、AMPC）、GM）のMICを表 2.7.3-46及び表 2.7.3-47に示した。

治療開始日に分離された5株の*S. aureus*のM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.125 μg/mLであり、MIC_{50}は≤ 0.06 μg/mL、MIC_{90}は0.125 μg/mLであった。最終評価時に分離された1株のM5121のMICは≤ 0.06 μg/mLであった。他の抗菌薬に対するMICも同様、最終評価時のMICは治療開始日のMIC rangeの範囲内であった。

治療開始日に分離された22株の*S. epidermidis*のM5121のMIC rangeは≤ 0.06～0.25 μg/mLであり、最終評価時に分離された1株のM5121のMICは≤ 0.06 μg/mLであった。他の抗菌薬

に対するMICも同様、最終評価時のMICは治療開始日のMIC rangeの範囲内であった。

(4) 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団40例を対象に実施した。

有害事象発現率は12.5%（5/40例）であり、その内訳は、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各1例であった。

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認めなかった。

以上を勘案し、本剤による安全性上の問題は認めなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 尋常性ざ瘡

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

被験者の年齢は尋常性ざ瘡の好発年齢である13歳以上とし、後期第II相試験（07試験）以降は上限を50歳未満と設定した。尋常性ざ瘡の重症度は、本邦では軽症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対象とする目的から中等症を選択した。中等症の患者の選択基準は、前期第II相試験（04試験）では全顔に10個以上30個未満としていたが、アクネ研究会の重症度分類が策定されたため、後期第II相試験（05試験）以降は、全顔に11個以上40個以下に変更した（2.7.3.1.2 ）。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

各試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を、FASを対象に集計した。4週間投与試験の結果を表 2.7.3-24に、12週間投与試験の結果を表 2.7.3-25に示した。

性別、年齢層別、合併症別、併用薬剤・併用療法別の内訳は、臨床試験間に特記すべき差異は認めなかった（詳細は2.7.4.1.3.1参照）。

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の治療開始日の2%-SID群の炎症性皮疹数の中央値（最小～最大）は、19.0個（11～40個）及び16.0個（11～40個）、非炎症性皮疹数はそれぞれ20.0個（3～100個）及び22.0個（0～189個）であり、両試験における治療開始日の皮疹数、すなわち尋常性ざ瘡の罹患状況は類似していた。

表 2.7.3-24 人口統計学的及び他の基準値の特性（4週間投与試験、04試験、05試験・FAS）

試験番号		04試験												05試験							
項目		2%-BID群		1%-BID群		1%-SID群		プラセボ群		NDFX群		計		2%-BID群		2%-SID群		プラセボ群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		45	－	44	－	45	－	44	－	45	－	223	－	65	-	67	-	67	-	199	-
性別	男性	6	13.3	11	25.0	11	24.4	15	34.1	9	20.0	52	23.3	18	27.7	21	31.3	18	26.9	57	28.6
	女性	39	86.7	33	75.0	34	75.6	29	65.9	36	80.0	171	76.7	47	72.3	46	68.7	49	73.1	142	71.4
年齢[a)]	13歳≦20歳＜	11	24.4	9	20.5	9	20.0	12	27.3	9	20.0	50	22.4	16	24.6	15	22.4	14	20.9	45	22.6
	20歳≦30歳＜	27	60.0	33	75.0	29	64.4	24	54.5	30	66.7	143	64.1	36	55.4	42	62.7	43	64.2	121	60.8
	30歳≦40歳＜	5	11.1	2	4.5	5	11.1	8	18.2	5	11.1	25	11.2	12	18.5	10	14.9	9	13.4	31	15.6
	40歳≦	2	4.4	0	0	2	4.4	0	0	1	2.2	5	2.2	1	1.5	0	0	1	1.5	2	1.0
	平均 ± 標準偏差	23.4 ± 6.7		23.3 ± 4.8		24.0 ± 6.9		23.2 ± 6.1		23.9 ± 7.6		23.6 ± 6.5		24.0 ± 6.5		23.4 ± 5.5		23.3 ± 5.8		23.5 ± 5.9	
	最小値～最大値	13～45		15～36		13～44		13～35		13～58		13～58		13～42		14～37		14～44		13～44	
	中央値	23		23.5		22		22		23		22		24		23		23		23	
炎症性皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	14.5 ± 4.7		16.3 ± 5.8		15.6 ± 5.4		16.5 ± 5.6		16.1 ± 5.2		15.8 ± 5.4		16.6 ± 5.5		16.5 ± 7.0		18.0 ± 7.1		17.0 ± 6.6	
	最小値～最大値	10～29		10～29		10～28		10～29		10～29		10～29		11～35		11～38		11～40		11～40	
	中央値	13		14		14		14		15		14		15		13		16		15	
非炎症性皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	23.7 ± 19.3		23.9 ± 18.8		18.9 ± 15.1		26.2 ± 18.7		20.5 ± 12.8		22.6 ± 17.2		18.1 ± 14.6		19.6 ± 13.3		16.8 ± 12.1		18.2 ± 13.3	
	最小値～最大値	3～102		5～115		0～76		2～82		2～64		0～115		1～98		0～78		0～71		0～98	
	中央値	17		18.5		14		24.5		17		17		14		16		13		15	
総皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	38.2 ± 21.9		40.2 ± 20.6		34.6 ± 17.8		42.6 ± 20.1		36.6 ± 14.7		38.4 ± 19.2		34.6 ± 16.8		36.1 ± 16.9		34.8 ± 14.8		35.2 ± 16.1	
	最小値～最大値	13～124		17～128		10～104		12～95		12～74		10～128		12～133		13～96		13～90		12～133	
	中央値	28		37.5		29		40		34		34		31		31		31		31	

a)同意取得時の年齢、b)治療開始日（投与開始日）の個数、　NDFX群：ナジフロキサシンローション群

表2.7.6-38、表2.7.6-80から改変

表 2.7.3-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（12週間投与試験、07試験、08試験・FAS）

試験番号		07試験								08試験							
項目		2%-BID群		2%-SID群		プラセボ群		計		2%-SID群		プラセボ群		NDFX ローション群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		112	－	113	－	112	－	337	－	204	－	97	－	198	－	499	－
性別	男性	46	41.1	43	38.1	47	42.0	136	40.4	87	42.6	44	45.4	95	48.0	226	45.3
	女性	66	58.9	70	61.9	65	58.0	201	59.6	117	57.4	53	54.6	103	52.0	273	54.7
年齢[a)]	13歳≦20歳＜	45	40.2	45	39.8	45	40.2	135	40.1	82	40.2	36	37.1	84	42.4	202	40.5
	20歳≦30歳＜	58	51.8	59	52.2	60	53.6	177	52.5	110	53.9	54	55.7	99	50.0	263	52.7
	30歳≦40歳＜	9	8.0	8	7.1	7	6.3	24	7.1	12	5.9	7	7.2	14	7.1	33	6.6
	40歳≦	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0	0	0	1	0.5	1	0.2
	平均 ± 標準偏差	20.9 ± 5.4		21.3 ± 6.1		20.6 ± 5.2		20.9 ± 5.6		20.9 ± 4.9		21.3 ± 5.1		20.6 ± 5.3		20.9 ± 5.1	
	最小～最大値	13～37		13～43		13～34		13～43		13～39		13～37		13～42		13～42	
	中央値	21.0		21.0		20.5		21.0		21.0		21.0		20.0		21.0	
炎症性皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	20.7 ± 6.5		21.4 ± 8.0		21.8 ± 7.2		21.3 ± 7.2		17.8 ± 6.6		16.7 ± 5.4		17.6 ± 6.5		17.5 ± 6.4	
	最小値～最大値	11～40		11～40		11～40		11～40		11～40		11～39		11～40		11～40	
	中央値	20.0		19.0		20.0		20.0		16.0		15.0		15.0		16.0	
非炎症性皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	25.3 ± 22.6		23.8 ± 17.2		23.2 ± 17.3		24.1 ± 19.1		28.6 ± 27.0		26.7 ± 22.7		30.5 ± 26.0		29.0 ± 25.8	
	最小値～最大値	1～172		3～100		0～102		0～172		0～189		0～115		0～140		0～189	
	中央値	19.0		20.0		18.0		19.0		22.0		21.0		23.0		22.0	
総皮疹数[b)]	平均 ± 標準偏差	46.0 ± 24.7		45.2 ± 20.1		45.0 ± 19.7		45.4 ± 21.6		46.4 ± 29.3		43.4 ± 24.2		48.1 ± 27.4		46.5 ± 27.6	
	最小値～最大値	17～195		16～132		15～119		15～195		12～225		12～143		13～155		12～225	
	中央値	40.0		41.0		42.0		41.0		39.0		35.0		40.0		39.0	

a)同意取得時の年齢、b)治療開始日の個数

表2.7.6-98、表2.7.6-117から改変

2.7.3.3.1.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異

本剤の有効性を評価した臨床試験の結果、人口統計学的特性は、前期第II相試験（04試験）から第III相検証試験（08試験）のすべての試験で、女性被験者が多かった。年齢では、20歳以上30歳未満で50%以上を占めていた。

本邦の尋常性ざ瘡罹患患者の性別及び年齢分布は、全国皮膚科受診者の多施設横断四季別全国調査[13)]によると、ざ瘡患者2430名の男女比は、男性が31.24%、女性が68.76%、年齢分布は、16歳~20歳が20.62%（501名）、21歳~25歳が18.60%（452名）、26歳~30歳が15.02%（365名）であった。

また、本邦では尋常性ざ瘡の治療のために医療機関を受診する患者は11.8%と少ない[7)]ことから、小学6年生から医学生793人を対象に実施された調査[7)]を参考にすると、尋常性ざ瘡の有病率は男性が45.7%、女性が67.2%と女性が多かった。年齢では、平均発症年齢は男性が13.2歳、女性が13.3歳で差はなかった。よって、本剤の臨床試験で対象とした被験者と医療機関に受診するざ瘡患者の人口統計学的特性は一致していると考えた。

本剤の臨床試験では、有効性を適切に評価するために治療開始日に全顔に11個以上40個以下又は10個以上30個未満の炎症性皮疹（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。治療開始日の炎症性皮疹数が、すべての試験で20個前後であり、中等症の尋常性ざ瘡患者に対して本剤の有効性が検証された。本邦の尋常性ざ瘡患者は、軽症から中等症の患者が多く、皮膚科専門医療機関を初診したざ瘡患者を対象とした調査[8)]では、軽症が32.1%、中等症が57.1%であった。よって、本剤の臨床試験の対象となった被験者は、市販後に使用が予想される患者集団と一致していると考えた。

以上を勘案すると、実地医療の現場において本剤の使用が予想される、ざ瘡の患者集団に対して、本剤は有効性を示すものと考えた。

2.7.3.3.1.4 中止例の内訳

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では、すべての用法・用量群を合わせて1271例の被験者に投与された。各試験の中止症例の内訳を表 2.7.3-26及び表 2.7.3-27に示した。

各試験のランダム化症例数に対する中止症例の割合は、5%前後であり試験間の差も認められなかった。また、各試験の投与群間でも中止症例の割合は同様であった。中止理由の内訳では、被験者都合及び不来院が多く、特定の試験又は特定の投与群で中止理由別の偏りはなかった。比較対照薬にNDFXローションを用いた前期第II相試験（04試験）及び第III相検証試験（08試験）では、中止症例数及び中止理由について、NDFXローション群と本剤群での偏りはなかった。

表 2.7.3-26被験者の内訳（4週間投与試験、04試験、05試験）

	04 試験						05 試験			
	合計	2%-BID	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	合計	2%-BID	2%-SID	プラセボ
ランダム化	230	-	-	-	-	-	204	-	-	-
投与例*	230	46	46	46	46	46	204	68	68	68
完了例	220	44	42	45	44	45	199	65	67	67
中止例	10	2	4	1	2	1	5	3	1	1
略治	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
被験者都合	3	0	2	0	1	0	1	0	0	1
医師判断	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
不来院・その他	6	2	1	1	1	1	2	2	0	0

NDFX：ナジフロキサシンローション群、 図2.7.6-13、図2.7.6-14から改変

*治験薬の投与状況が不明の症例を除く

表 2.7.3-27被験者の内訳（12週間投与試験、07試験、08試験）

	07 試験				08 試験			
	合計	2%-BID	2%-SID	プラセボ	合計	2%-SID	プラセボ	NDFX
ランダム化	340	-	-	-	500	-	-	-
投与例*	338	112	113	113	499	204	97	198
完了例	318	108	106	104	468	193	91	184
中止例	20	4	7	9	31	11	6	14
略治	5	2	2	1	6	2	1	3
有害事象	0	0	0	0	5	3	1	1
被験者都合	12	2	3	7	9	3	2	4
医師判断	3	0	2	1	3	1	0	2
不来院・その他	0	0	0	0	8	2	2	4

NDFX：ナジフロキサシンローション群

*治験薬の投与状況が不明の症例を除く

図2.7.6-15、図2.7.6-16、表2.7.6-114から改変

2.7.3.3.2 表在性皮膚感染症

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

対象疾患は、表在性皮膚感染症のうち、毛包部位の感染を主たる原因とする毛包炎及び毛瘡とした。年齢は、毛包炎及び毛瘡は幅広い年齢層で認められ、多発年齢は特定されていないため、安全性確保の観点から本剤の尋常性ざ瘡の臨床試験で使用経験がある13歳以上とした。

2.7.3.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

表在性皮膚感染症を対象とした臨床試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-38に示した。

男女の割合は男性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）であった。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。

2.7.3.3.2.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異

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あった。男女比では、男性の方が多い傾向が認められている[13)]。

本剤の臨床試験では、男性の方が多く、年齢は14歳から57歳までを含むことから、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。

2.7.3.3.2.4 中止例の内訳

表在性皮膚感染症を対象とした臨床試験では、中止例はなかった。

2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1 尋常性ざ瘡

有効性試験の結果の比較に際して、尋常性ざ瘡患者を対象とした2%-SID群の12週間投与試験（07試験及び08試験）の主要評価項目（最終評価時の炎症性皮疹数の減少率）を比較の対象とした。その理由を以下に要約した。

本剤の臨床開発では、有効性の評価資料とした各臨床試験の治験薬（1%又は2%製剤）、1日あたりの投与回数（1回又は2回）、投与期間（4週間又は12週間）が臨床試験により異なっている。本項では申請用法・用量である2%M512101 1日1回投与群（2%-SID群）、有効性の評価に必要な投与期間（12週間）、対照群としてプラセボ群を共通に設定した試験である後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の成績を対象に比較することとした。

(1) 主要評価項目：12週間投与試験（07試験、08試験）

1) プラセボに対する優越性の検証

有効性の検証試験である後期第II相試験（07試験）、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、プラセボ群に対する優越性を検証した。両試験の主要評価項目に関する結果を表 2.7.3-28に要約した。

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群は66.67%、プラセボ群は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*= 0.0004）。

同様に、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%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*= 0.0007）。

2) NDFXローションに対する非劣性の検証

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ローション群を実薬対照群として非劣性を検証した。結果を表 2.7.3-28に要約した。

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%信頼区間下限は当該臨床試験で非劣性限界値と治験開始前に定めた-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。

以上のとおり、主要評価項目が同一の独立した2試験で、2%-SID群はプラセボ群よりも約15%炎症性皮疹数を減少させた。、また、2%-SID群は尋常性ざ瘡に対する国内の標準的外用抗菌剤の治療薬であるNDFXローション群に対する非劣性が検証できたことから、2%-SID群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の結果は、臨床的に意義のあるものと考えた。

表 2.7.3-28 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与）

	07試験			08試験		
項目	2%-BID	2%-SID	プラセボ	2%-SID	プラセボ	NDFX
例数	112	113	112	204	97	198
平均	56.81	56.96	42.49	49.15	29.08	49.05
標準偏差	43.91	39.54	37.54	38.74	51.89	38.84
最小値	-210.7	-152.0	-95.0	-193.8	-187.5	-71.4
25%点	43.43	40.00	22.54	29.92	0.00	26.32
中央値	68.59	66.67	50.00	54.77	41.67	53.59
75%点	81.53	82.14	68.90	75.74	66.67	81.82
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
プラセボとの差*						
点推定値	15.08	15.14	-	15.85	-	-
95%CI 下限	7.19	7.41	-	6.67	-	-
95%CI 上限	23.00	23.08	-	25.00	-	-
NDFXとの差*						
点推定値	-	-	-	0.00	-	-
95%CI 下限	-	-	-	-7.14	-	-
95%CI 上限	-	-	-	6.35	-	-

*中央値の差に対するHodges-Lehmann推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション群
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-2-2から引用

(2) 主要評価項目：4週間投与試験（04試験、05試験）

本剤の探索的な試験である前期第II相試験（04試験）及び後期第II相試験（05試験）の有効性の主要評価項目も12週間投与試験と同じ「最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」とし、プラセボ群を対照に評価した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均 ± 標準偏差）は、前期第II相試験（04試験）では、2%-BID群が51.18 ± 32.65%、1%-BID群が47.35 ± 34.72%及び1%-SID群が41.95 ± 53.81%であり、いずれの投与群もプラセボ群（22.38 ± 47.65%）との間で統計的に有意な差がみられた。一方、後期第II相試験（05試験）では、2%-BID群が42.51 ± 35.48%及び2%-SID群が50.49 ± 28.77%であり、いずれの投与群もプラセボ群（42.36 ± 37.12%）との間で統計的に有意な差はみられなかった。

12週間投与で実施した後期第II相試験（07試験）の4週後の炎症性皮疹数の減少率を追加解析した結果、2%-BID群及び2%-SID群は、プラセボ群との間で統計的に有意な差がみられた（表 2.7.3-29）。また、プラセボ群の最終評価時又は4週後の炎症性皮疹数の減少率を比較したところ、後期第II相試験（05試験）のプラセボ群の炎症性皮疹数の減少率は、他の試験に比べて、大きな値を示した（表 2.7.3-30）。05試験のみで2%-BID群及び2%-SID群とプラセボ群との間で統計的な差がみられなかった要因として、プラセボ群の炎症性皮疹数の減少率が高いことが一因であると推察した。

05試験のみでプラセボ群の炎症性皮疹数の減少率が大きくなった原因を明確には特定で

きていないものの、04試験や07試験との試験デザインの差異から、写真撮影及び第三者計数の有無が影響を与えた可能性があると考えた。

表 2.7.3-29 4週後の炎症性皮疹数の減少率（FAS）（07試験）

投与群	2%-BID 群	2%-SID 群	プラセボ群
例数*	112	113	112
平均 ± 標準偏差	42.03 ± 35.69	40.43 ± 35.27	25.94 ± 40.88
最小値～最大値	-143.8～95.0	-100.0～94.6	-91.30～97.14
中央値	45.80	46.43	32.92
四分位範囲	22.90～66.67	21.05～65.63	4.38～52.57
95%信頼区間	35.35～48.71	33.86～47.01	18.29～33.60
群間比較**（vs プラセボ）	p= 0.0040	p= 0.0106	-

*治療期間用治験薬投与後、かつ32日目までの最終評価

**群間比較：steel検定

対面助言資料（1.13）回答　表2-2-5、表2-2-6から改変

表 2.7.3-30 プラセボ群の最終評価時（04試験、05試験）又は4週後（07試験、08試験）の炎症性皮疹数の減少率

臨床試験	04試験	05試験	07試験	08試験
例数	44	67	112	97
平均 ± 標準偏差	22.38 ± 47.65	42.36 ± 37.12	25.94 ± 40.88	20.47±34.62
最小値～最大値	-91.7 ± 100.0	-81.8～100.0	-91.30～97.14	-73.1～77.3
中央値	29.71	50.0	32.92	25.00
四分位範囲	-5.57～55.64	18.75～66.67	4.38～52.57	0.00～47.37

表2.7.6-48、表2.7.6-81、表2.7.3-29及び表2.7.6-120から改変

2.7.3.3.3.2 表在性皮膚感染症

表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験は、単一試験（第III相一般臨床試験、09試験）であり、全試験を通しての結果の比較と解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.3 細菌学的検査（尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症）

尋常性ざ瘡患者を対象とした有効性評価の臨床試験では、04試験及び08試験で細菌学的検査を行った。この内、申請用法・用量の2%-SID群を設定した12週間投与試験（08試験）の結果を中心に、治療開始日の検出菌の内訳、菌量の推移、菌陰性及び本剤投与後のMICの変化を2.7.3.2.1 及び2.7.6.8で詳述した。また、MICとMBCの菌種ごとのクロス集計は2.7.6.8にて詳述した。

表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験での細菌学的検査の結果は、治療開始日の検出菌の内訳、菌量の推移、菌陰性及び本剤投与後のMICの変化を2.7.3.2.2 及び2.7.6.9にて詳述した。

なお、治療開始日に被験者から分離された*P. acnes*、*S. epidermidis*、*S. aureus*及びその他の菌株に対するM5121及びその他の対照抗菌薬のMICは、2.6.2.2.3で詳述した。

尋常性ざ瘡患者を対象とした12週間投与試験（08試験）及び表在性皮膚感染症患者を対象とした試験（09試験）のMICの測定方法は同一の手順であり、日本化学療法学会MIC測定標準法（微量液体希釈法）に従って測定した。

表 2.7.3-31 MIC測定法

	08試験	09試験
方法	日本化学療法学会MIC測定標準法（微量液体希釈法）	
感受性測定用培地	嫌気性菌：ABCM液体培地 好気性菌：陽イオン調整ミューラー・ヒントン液体培地	
精度管理用菌株	*Staphylococcus aureus* ATCC29213 *Escherichia coli* ATCC25922 *Bacteroides fragilis* ATCC25285	

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1 尋常性ざ瘡

本剤の適応症である尋常性ざ瘡の疫学上の特性は、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ことが知られている。本剤の有効性の評価資料とした各臨床試験の被験者集団の人口統計学的特性も疫学的特性に類似した偏りを示したことから、各臨床試験の被験者集団が市販後に予想される患者集団と一致することを既述した（2.7.3.3.1.3 参照）。加えて、第III相検証試験（08試験）の結果、「最終評価時の炎症性皮疹数の減少率」に影響を与える因子を検討したところ、「治療開始日の非炎症性皮疹数」は、影響が小さいものの共変量であると考えられた（5.3.5.1-4 総括報告書11.4.2.1参照）。

本項では、本剤の有効性のプロファイルをより理解するため、疫学的・人口統計学的特性の偏りや治療開始時の疾患重症度（炎症性皮疹数の多寡）が本剤の有効性に与える影響を、部分集団解析により探索的に検討した。

(1) 性別

性別ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与）を表 2.7.3-32に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、いずれの試験及び投与群でも性別で違いはみられず、本剤の臨床使用上の制限や影響を与えるような、特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.3-32 性別ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与試験、07試験、08試験）

試験及び投与群	性別	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
07試験							
2%-BID群	男性	46	57.66	29.67	-29.6	67.71	90.5
	女性	66	56.22	51.80	-210.7	68.83	100.0
2%-SID群	男性	43	56.65	30.94	-17.6	63.64	100.0
	女性	70	57.15	44.21	-152.0	71.13	100.0
プラセボ群	男性	47	43.00	34.65	-38.9	46.15	100.0
	女性	65	42.12	39.76	-95.0	50.00	100.0
08試験							
2%-SID群	男性	87	50.41	36.93	-129.4	55.26	100.0
	女性	117	48.22	40.17	-193.8	53.85	100.0
プラセボ群	男性	44	20.42	62.74	-187.5	41.43	94.1
	女性	53	36.26	40.00	-86.4	41.67	100.0
NDFXローション群	男性	95	47.45	40.71	-71.4	53.33	100.0
	女性	103	50.52	37.18	-60.9	54.55	100.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-2-1から改変

(2) 年齢

年齢層ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与）を表 2.7.3-33に示した。「30歳以上～40歳未満」の被験者数は、他の年齢層と比較して少数のため、参考情報として掲示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、いずれの試験及び投与群でも年齢層で違いはみられず、本剤の臨床使用上の制限や影響を与えるような、特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.3-33 年齢ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与試験、07試験、08試験）

試験及び投与群		例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
07試験							
2%-BID群	13歳以上20歳未満	45	56.19	29.86	-29.6	64.00	100.0
	20歳以上30歳未満	58	59.26	44.41	-210.7	69.23	100.0
	30歳以上40歳未満	9	44.15	87.03	-175.0	78.57	100.0
	40歳以上	0	-	-	-	-	-
2%-SID群	13歳以上20歳未満	45	55.63	30.91	-23.1	65.00	95.2
	20歳以上30歳未満	59	57.16	43.95	-152.0	71.43	100.0
	30歳以上40歳未満	8	58.75	53.13	-63.2	81.53	100.0
	40歳以上	1	90.91	-	90.9	90.91	90.9
プラセボ群	13歳以上20歳未満	45	49.04	35.92	-38.9	58.33	100.0
	20歳以上30歳未満	60	35.07	39.06	-95.0	38.45	100.0
	30歳以上40歳未満	7	64.00	13.99	45.7	64.29	86.4
	40歳以上	0	-	-	-	-	-
08試験							
2%-SID群	13歳以上20歳未満	82	45.93	30.19	-21.1	50.93	100.0
	20歳以上30歳未満	110	50.10	44.82	-193.8	63.40	100.0
	30歳以上40歳未満	12	62.51	28.30	0.0	68.41	100.0
	40歳以上	0	-	-	-	-	-
プラセボ群	13歳以上20歳未満	36	21.33	52.08	-146.2	38.18	93.8
	20歳以上30歳未満	54	36.21	50.04	-187.5	44.13	100.0
	30歳以上40歳未満	7	13.87	63.68	-86.4	37.50	66.7
	40歳以上	0	-	-	-	-	-
NDFX	13歳以上20歳未満	84	40.13	39.62	-71.4	46.15	100.0
ローション群	20歳以上30歳未満	99	53.55	37.04	-60.9	59.09	100.0
	30歳以上40歳未満	14	69.91	36.75	-19.0	85.16	100.0
	40歳以上	1	60.00	-	60.0	60.00	60.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-2-2から改変

(3) 治療開始日の炎症性皮疹数

治療開始日の炎症性皮疹数ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与）を表 2.7.3-34に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、いずれの試験及び投与群も治療開始日の炎症性皮疹数による違いはみられず、本剤の臨床使用上の制限や影響を与えるような差は認めなかった。

表 2.7.3-34 治療開始日の炎症性皮疹数ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与試験、07試験、08試験）

試験及び投与群		例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
07試験							
2%-BID群	10個以上20個未満	54	65.35	25.96	0.0	72.47	100.0
	20個以上30個未満	48	51.78	47.91	-210.7	61.25	100.0
	30個以上	10	34.86	81.97	-175.0	66.88	100.0
2%-SID群	10個以上20個未満	60	55.07	39.64	-63.2	68.59	100.0
	20個以上30個未満	32	48.23	46.77	-152.0	60.95	95.2
	30個以上	21	75.65	15.11	55.3	75.76	100.0
プラセボ群	10個以上20個未満	50	47.41	37.12	-61.1	58.57	100.0
	20個以上30個未満	44	36.55	40.82	-95.0	45.24	100.0
	30個以上	18	43.34	29.17	-18.4	42.55	91.2
08試験							
2%-SID群	10個以上20個未満	145	46.72	41.65	-193.8	53.85	100.0
	20個以上30個未満	44	51.59	30.42	-15.0	58.33	100.0
	30個以上	15	65.52	26.77	13.2	74.19	97.1
プラセボ群	10個以上20個未満	79	29.28	53.51	-187.5	42.11	100.0
	20個以上30個未満	14	29.99	49.08	-86.4	37.63	91.7
	30個以上	4	21.92	34.67	-10.3	15.63	66.7
NDFX	10個以上20個未満	143	49.35	39.02	-71.4	53.33	100.0
ローション群	20個以上30個未満	41	43.78	42.10	-60.9	52.00	95.0
	30個以上	14	61.38	22.95	19.4	62.75	97.3

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-2-3から改変

(4) 治療開始日の非炎症性皮疹数

後期第II相試験（07試験）及び第III相検証試験（08試験）の治療開始日の非炎症性皮疹数ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の評価結果を表 2.7.3-35に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、いずれの試験及び投与群も治療開始日の非炎症性皮疹数による違いはみられず、本剤の臨床使用上の制限や影響を与えるような差は認めなかった。

表 2.7.3-35 治療開始日の非炎症性皮疹数ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（12週間投与試験、07試験、08試験）

試験及び投与群		例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
07試験							
2%-BID群	0個以上10個未満	14	79.03	15.24	36.4	79.58	100.0
	10個以上20個未満	44	55.38	45.99	-175.0	72.22	100.0
	20個以上30個未満	24	57.23	27.54	0.0	58.85	100.0
	30個以上	30	48.20	56.75	-210.7	64.14	100.0
2%-SID群	0個以上10個未満	19	66.74	24.38	7.1	70.83	94.1
	10個以上20個未満	37	58.86	35.17	-63.2	66.67	100.0
	20個以上30個未満	31	50.86	51.29	-152.0	66.67	100.0
	30個以上	26	54.38	38.81	-47.1	62.35	100.0
プラセボ群	0個以上10個未満	17	36.28	39.67	-61.1	48.28	81.3
	10個以上20個未満	44	50.21	32.38	-36.4	59.17	100.0
	20個以上30個未満	22	49.62	33.07	-38.9	61.54	90.0
	30個以上	29	29.01	43.72	-95.0	35.00	100.0
08試験							
2%-SID群	0個以上10個未満	34	54.09	29.92	-11.8	62.69	91.7
	10個以上20個未満	57	51.86	36.13	-61.5	59.09	100.0
	20個以上30個未満	44	48.07	43.11	-129.4	54.58	100.0
	30個以上	69	45.19	41.96	-193.8	52.94	97.1
プラセボ群	0個以上10個未満	24	35.74	62.46	-187.5	59.28	94.1
	10個以上20個未満	22	23.28	55.71	-146.2	42.76	84.6
	20個以上30個未満	22	44.39	34.29	-29.4	52.27	100.0
	30個以上	29	16.35	49.00	-128.6	20.00	93.8
NDFX	0個以上10個未満	34	66.58	36.92	-60.9	75.00	100.0
ローション群	10個以上20個未満	51	51.85	35.84	-46.2	53.85	100.0
	20個以上30個未満	35	55.12	26.12	0.0	52.94	100.0
	30個以上	78	36.85	42.80	-71.4	42.68	100.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表3-2から改変

2.7.3.3.4.2 表在性皮膚感染症

被験者数が40例と少ないことから、部分集団別に検討しなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、2%M512101　1日1回投与とし、その設定根拠は2.5.6に詳述した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の臨床開発では、有効性の検証に必要な治療期間は12週間が最適と考えた（2.7.3.1.2 参照）。加えて、12週間投与試験（07試験及び08試験）の結果、本剤の安全性に関する特記すべき問題は認めなかった。全臨床試験を通じて最長投与日数は88日間であった（表2.7.4-3参照）。

効果の持続に関して、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検討した。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、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、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（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ローション群の差はみられなかった。

また、4週後の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、2%-SID群が36.36%、プラセボ群が25.00%、NDFXローション群が38.46%であり、2%-SID群とプラセボ群の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、10.18%（2.03～18.42%）であり、95%信頼区間下限は0%を上回った。一方、2%-SID群とNDFXローション群の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、-1.60%（-7.79～4.49%）であり、95%信頼区間下限は主要な解析のために設定した非劣性限界値-10.1%を上回った。

以上の結果から、本剤投与により尋常性ざ瘡の炎症性皮疹数は治療開始後に経時的に減少し、4週後以降も12週後まで減少した。その推移は、NDFXローションと類似していた。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-36 尋常性ざ瘡患者を対象とした試験の除外基準

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）	第III相検証試験（08試験）
尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）を顔面に伴う患者		治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面に伴う患者	
治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（湿疹、アトピー性皮膚炎、酒さ等）を顔面に有する患者		治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者	
―		―	細菌学的検査（炎症性皮疹の内容物採取）の実施が困難な患者
月経周期に伴い、明らかにざ瘡の症状に変動が認められる患者	月経周期に伴い、ざ瘡の症状にホルモン療法が必要な程度の変動が認められる患者	月経周期に伴い有効性評価に影響を及ぼす程のざ瘡の症状の変動が認められる患者	
治験薬投与開始前 2 週間以内に、顔面に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者		治療開始日前12週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤を内服又は顔面へ外用した患者	
―	―	治療開始日12週間前から治療開始日4週間前までに、抗菌剤の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を合計14日以上使用した患者	
治験薬投与開始前 4 週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 • ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） • ステロイド • 抗菌剤 • その他、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤	治験薬投与開始前 4 週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 • ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） • ステロイド • 抗菌剤 • その他、ビタミンD_3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤	治療開始日前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 • ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） • ステロイド • 抗菌剤 • その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ビタミンD_3誘導体、ホルモン剤等）	治療開始日前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 • ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可） • ステロイド • 抗菌薬 • その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ホルモン剤等）

表 2.7.3-36 尋常性ざ瘡患者を対象とした試験の除外基準 （続き）

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）	第III相検証試験（08試験）
治験薬投与開始前 4 週間以内に、顔面へ以下の療法を受けた患者 • ケミカルピーリング • レーザー治療・光線療法		治療開始日前4週間以内に、顔面に以下の療法を受けた患者 • ケミカルピーリング • レーザー治療・光線療法 • 面皰吸引・圧出 • その他、ざ瘡の治療を目的とした療法	
－	－	治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者	
－	治験薬投与開始前 2 週間以内に、顔面に対してエステティック施術を受けた患者	治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）にエステティック施術を受けた患者	
治験薬投与開始前 2 週間以内に、スクラブ入り洗顔料を使用した患者		治療開始日前2週間以内に、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（スクラブ入り洗顔料等）を顔面へ使用した患者	治療開始日前2週間以内に、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、スクラブ入り洗顔料等）を顔面へ使用した患者
キノロン系合成抗菌剤に対し、過敏症の既往のある患者 外用剤に対し、皮膚過敏症の既往のある患者	以下の既往がある患者 • キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 • 外用剤に対する皮膚過敏症 • 光線過敏症	以下の既往がある患者 • キノロン系合成抗菌薬に対する過敏症 • 外用剤に対する皮膚過敏症 • 光線過敏症	
問診にて重篤な合併症が疑われる患者（重篤：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日薬安第80号）」のグレード3を参考に判断する）			
妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者	妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者	妊娠中又は治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者	妊娠中（観察開始日の確認時には妊娠中であることが疑われる）又は治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者

表 2.7.3-36 尋常性ざ瘡患者を対象とした試験の除外基準 （続き）

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）	第III相検証試験（08試験）
－	－	観察期間において併用禁止薬・療法の併用を行った患者	
－	－	観察期間の朝若しくは夜いずれかの治験薬の投与遵守率が70%未満の患者	
－	－	観察期間における炎症性皮疹数の減少率が30%以上の患者	
治験薬投与開始前 6 カ月（180 日）以内に、他の治験に参加していた患者	治験薬投与開始前 6 カ月（180 日）以内に治験に参加していた患者	治療開始日前4カ月（120日）以内に、他の治験に参加していた患者	
－	－	－	M512101を用いた治験に参加したことがある患者
－	－	本治験に仮登録されたことがある患者（本登録されたことがある患者を含む）	本治験に参加したことがある患者
その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者			

表 2.7.3-37 表在性皮膚感染症患者を対象とした試験の除外基準

M512101-09
(1) 細菌学的検査（紅色丘疹又は膿疱の内容物採取）の実施が困難な患者 (2) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる他の皮膚疾患及び全身疾患を有する患者 (3) 治療開始日前 4 週間以内に、抗菌剤の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 (4) 治療開始日前 2 週間以内に有効性評価部位の皮疹へ抗菌剤の局所投与医薬品を使用した患者 (5) 以下の既往がある患者 • キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 • 外用剤に対する皮膚過敏症 • 光線過敏症 (6) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 （重篤：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日薬安第80号）」のグレード3を参考に判断する） (7) 妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者 (8) 治療開始日前 4 カ月（120 日）以内に治験に参加していた患者 (9) これまでに M512101 の治験に参加したことのある患者 (10) 本治験に参加したことがある患者 (11) その他、試験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者

表 2.7.3-38 表在性皮膚感染症患者を対象とした試験の人口統計学的特性及びその他の基準値

項目		例数	%
有効性解析対象集団		40	-
性別	男性	26	65.0
	女性	14	35.0
年齢	13 歳以上 20 歳未満	1	2.5
	20 歳以上 30 歳未満	27	67.5
	30 歳以上 40 歳未満	6	15.0
	40 歳以上	6	15.0
年齢（歳）	例数	40	
	平均±標準偏差	28.6±8.7	
	最小値～最大値	14～57	
	中央値	26.0	
原疾患	毛包炎のみ	35	87.5
	毛瘡のみ	4	10.0
	毛包炎及び毛瘡	1	2.5
過敏症の既往歴の有無	なし	37	92.5
	あり	3	7.5
合併症の有無	なし	18	45.0
	あり	22	55.0
原疾患の治療を目的として使用した併用薬剤の有無	なし	40	100
	あり	0	0
評価部位の疾患	毛包炎	36	90.0
	毛瘡	4	10.0
評価部位	顔面	24	60.0
	顔面を除く頭部	2	5.0
	頸部	2	5.0
	体幹部（前面）	4	10.0
	体幹部（背面）	6	15.0
	上肢	0	0
	下肢	2	5.0
治療開始日の *S.aureus* 若しくは *S.epidermidis* 検出の有無	なし	15	37.5
	あり	25	62.5
治療開始日の *S.aureus* 検出の有無	なし	35	87.5
	あり	5	12.5
治療開始日の *S.epidermidis* 検出の有無	なし	18	45.0
	あり	22	55.0
治療開始日の皮膚所見合計スコア	6	27	67.5
	7	5	12.5
	8	7	17.5
	9	1	2.5
	例数	40	
	平均±標準偏差	6.6±0.9	
	最小値～最大値	6～9	
	中央値	6.0	

注)年齢：同意取得時の年齢

表2.7.6-160から引用

表 2.7.3-39 治療開始日の検出菌の内訳（08試験）

菌種	2%-SID 群		プラセボ群		NDFX ローション群		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	204	-	97	-	198	-	499	-
Propionibacterium acnes	111	54.4	49	50.5	106	53.5	266	53.3
Staphylococcus epidermidis	93	45.6	44	45.4	92	46.5	229	45.9
Actinomyces meyeri	4	2.0	3	3.1	6	3.0	13	2.6
Acinetobacter radioresistens	1	0.5	0	−	0	−	1	0.2
Acinetobacter baumannii complex	1	0.5	0	−	0	−	1	0.2
Actinomyces bovis	0	−	0	−	1	0.5	1	0.2
Acinetobacter lwoffii	0	−	0	−	1	0.5	1	0.2
Burkholderia cepacia	1	0.5	0	−	1	0.5	2	0.4
Enterobacter aerogenes	3	1.5	5	5.2	4	2.0	12	2.4
Klebsiella pneumoniae	1	0.5	0	−	1	0.5	2	0.4
Klebsiella oxytoca	1	0.5	0	−	0	−	1	0.2
Propionibacterium granulosum	5	2.5	1	1.0	4	2.0	10	2.0
Raoultella planticola	1	0.5	0	−	0	−	1	0.2
Staphylococcus aureus	9	4.4	8	8.2	6	3.0	23	4.6
Staphylococcus hominis	16	7.8	9	9.3	22	11.1	47	9.4
Staphylococcus haemolyticus	1	0.5	1	1.0	0	−	2	0.4
Staphylococcus capitis	8	3.9	2	2.1	6	3.0	16	3.2
Staphylococcus lugdunensis	1	0.5	1	1.0	2	1.0	4	0.8
Staphylococcus warneri	2	1.0	2	2.1	2	1.0	6	1.2
Staphylococcus auricularis	3	1.5	3	3.1	1	0.5	7	1.4
Serratia marcescens	1	0.5	1	1.0	2	1.0	4	0.8

表2.7.6-122、表2.7.6-123、表2.7.6-124から改変

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
2%-SID	002-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	64 64	128< 128<	8 16	0.25 0.125		19 9	52.6
	004-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		12 10	16.7
	005-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 16	0.25 0.125		14 13	7.1
	005-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	≦0.06 0.125		24 10	58.3
	005-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.5	0.25 ≦0.06	≦0.06 0.25	8 32	0.25 0.125		11 4	63.6
	006-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	16 8	0.125 0.125		13 1	92.3
	009-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		21 22	-4.8
	009-08 なし	0.25 0.25	8 8	128< 128<	128< 128<	4 8	0.25 0.125		21 21	0.0
	011-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.25 0.25		11 3	72.7
	012-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		15 10	33.3
	012-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	16 16	0.125 0.25		15 2	86.7
	013-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	≦0.06 0.125		29 25	13.8
	014-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 16	0.25 0.25		12 16	-33.3
	014-09 なし	≦0.06 0.25	0.25 8	0.25 0.25	0.5 ≦0.06	8 4	0.125 0.25	菌交代	29 13	55.2
	017-05 なし	0.125 ≦0.06	1 0.25	128< 0.25	128< ≦0.06	16 8	0.25 0.25		22 6	72.7
	017-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	64 64	128< 128<	8 8	0.125 0.125		14 15	-7.1
	017-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.125 0.5	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		12 2	83.3
	019-06 あり	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 4	0.125 0.125		11 3	72.7
	020-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		35 12	65.7
	021-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		14 3	78.6
	022-07 あり	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		23 16	30.4

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験） （続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
2%-SID	022-09 あり	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		11 9	18.2
	025-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.5	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		12 9	25.0
	025-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 ≦0.06		12 6	50.0
	027-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 1	0.5 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		11 4	63.6
	029-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	128 32	128< 128<	8 16	0.125 0.125		13 6	53.8
	029-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		17 19	-11.8
	029-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		23 15	34.8
	031-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.5 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		36 23	36.1
	035-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 ≦0.06		13 6	53.8
	037-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 0.125	≦0.06 ≦0.06	4 8	≦0.06 0.25		12 13	-8.3
	037-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 4	≦0.06 ≦0.06		16 10	37.5
	037-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 ≦0.06	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 ≦0.06		14 2	85.7
	039-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 ≦0.06		11 15	-36.4
	040-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	≦0.06 0.125		14 5	64.3
	040-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.25		12 12	0.0
	041-03 なし	0.125 ≦0.06	1 0.25	8 64	128< 128<	128< 8	0.5 0.125		12 7	41.7
	043-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 4	0.125 ≦0.06		12 12	0.0
	045-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 ≦0.06		12 1	91.7
	045-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		14 3	78.6
	045-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	64 ≦0.06	128< ≦0.06	8 4	0.25 0.125		14 1	92.9
	046-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 128<	≦0.06 128<	8 128<	0.25 ≦0.06		25 22	12.0
	046-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.125	≦0.06 0.5	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		20 23	-15.0

上段：治療開始日、下段：最終評価時

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験）（続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
2%-SID	047-04 なし	≦0.06 8	0.5 2	≦0.06 128	≦0.06 128<	16 16	0.125 0.25	菌交代	15 7	53.3
	047-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		33 9	72.7
	051-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.5	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		11 1	90.9
	053-03 なし	0.25 0.25	8 8	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		17 5	70.6
	053-04 なし	≦0.06 ≦0.06	1 1	≦0.06 0.125	≦0.06 1	4 32	0.125 0.25		22 22	0.0
	054-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 0.25	≦0.06 1	4 8	0.125 0.125		17 13	23.5
	054-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 0.125	4 8	0.125 0.25		12 1	91.7
	059-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		19 8	57.9
	059-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.5 0.125		15 8	46.7
	061-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	128< 128<	128< 128<	8 4	0.25 2		14 14	0.0
	061-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	128< ≦0.06	128< ≦0.06	128< 8	16 0.125		23 10	56.5
プラセボ	003-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	128 32	128< 128<	16 4	4 2		16 6	62.5
	004-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		14 13	7.1
	005-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	2 8	0.125 0.125		15 11	26.7
	006-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 0.25	≦0.06 0.125	0.25 0.25	4 8	≦0.06 0.125		13 6	53.8
	008-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.5	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 4	0.125 0.25		16 46	-187.5
	009-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		33 11	66.7
	011-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		16 10	37.5
	012-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 ≦0.06		24 8	66.7
	014-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 0.125	≦0.06 0.5	8 8	0.125 0.125		14 32	-128.6
	014-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	2 1	128< 128<	8 8	0.25 ≦0.06		13 13	0.0
	022-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		15 17	-13.3

上段：治療開始日、下段：最終評価時　最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験） （続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
プラセボ	026-01 なし	0.125 ≦0.06	1 0.125	128< 0.25	128< 1	128< 4	1 0.5		12 7	41.7
	026-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 16	0.125 0.125		14 14	0.0
	027-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		22 6	72.7
	028-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 1	64 ≦0.06	128< ≦0.06	8 8	0.125 0.125		19 11	42.1
	030-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 2	0.125 0.125		12 5	58.3
	031-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 ≦0.06		11 7	36.4
	033-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		24 2	91.7
	035-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		12 6	50.0
	035-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		15 3	80.0
	037-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.25	≦0.06 0.25	≦0.06 ≦0.06	16 8	0.25 0.25		13 8	38.5
	037-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	16 8	0.125 0.125		17 31	-82.4
	041-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	64 128<	128< 128<	16 8	0.125 0.125		11 12	-9.1
	043-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 ≦0.06		21 7	66.7
	045-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		14 7	50.0
	049-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	8 0.25	128< ≦0.06	8 8	2 0.125		16 1	93.8
	050-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		20 9	55.0
	052-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	16 128<	128< 128<	8 8	≦0.06 0.25		16 12	25.0
	061-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		26 20	23.1
NDFX	001-02 なし	≦0.06 0.125	1 1	0.5 0.5	≦0.06 ≦0.06	2 4	0.125 0.125		22 26	-18.2
	004-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.5	≦0.06 ≦0.06	0.125 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		28 8	71.4
	005-07 なし	≦0.06 0.125	0.5 0.5	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 128<	0.125 0.5		14 4	71.4
	008-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		27 32	-18.5

上段：治療開始日、下段：最終評価時

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験）（続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
NDFX	008-07 なし	0.25 0.25	8 8	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		32 19	40.6
	009-03 あり	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	≦0.06 0.25	≦0.06 128<	8 16	0.125 0.125		23 28	-21.7
	009-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.5	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.25		19 4	78.9
	011-07 なし	≦0.06 4	0.125 128	0.5 0.25	32 1	4 128<	0.25 0.125	菌交代	13 5	61.5
	011-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.25 0.25		12 1	91.7
	012-03 なし	0.5 ≦0.06	16 0.25	64 ≦0.06	128 ≦0.06	8 8	0.25 ≦0.06		28 25	10.7
	012-07 あり	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	≦0.06 0.125		16 18	-12.5
	013-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	8 4	1 0.125	8 8	≦0.06 ≦0.06		24 19	20.8
	013-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		13 7	46.2
	014-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		14 6	57.1
	014-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	128 16	128 128<	8 8	0.25 0.125		14 2	85.7
	019-05 なし	0.5 0.5	8 8	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.25 ≦0.06		13 19	-46.2
	022-04 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		15 11	26.7
	025-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.25 0.25		22 9	59.1
	026-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		18 9	50.0
	026-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 1	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.25	低感受性化	13 4	69.2
	029-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		27 14	48.1
	031-06 なし	0.5 0.5	16 8	32 64	128 128<	8 16	0.125 0.125		11 10	9.1
	033-06 なし	≦0.06 ≦0.06	0.5 0.25	≦0.06 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		11 13	-18.2
	033-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		22 7	68.2
	035-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.25		20 13	35.0

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]

[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験） （続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
NDFX	036-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	4 4	≦0.06 0.125		13 10	23.1
	037-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		12 15	-25.0
	039-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		23 8	65.2
	040-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		19 30	-57.9
	041-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 16	0.125 0.125		11 6	45.5
	041-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 ≦0.06		11 2	81.8
	042-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 2	≦0.06 ≦0.06		36 29	19.4
	043-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		12 6	50.0
	043-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.5	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		17 11	35.3
	044-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		13 7	46.2
	044-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 ≦0.06	≦0.06 0.25	≦0.06 128<	8 0.5	≦0.06 0.25		12 1	91.7
	044-10 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 4	≦0.06 ≦0.06		34 9	73.5
	047-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.5	0.25 0.25	≦0.06 2	8 128<	0.25 8		23 12	47.8
	049-03 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	32 8	0.25 0.125		15 3	80.0
	050-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.5	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.25		15 9	40.0
	050-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.25 0.125		18 23	-27.8
	051-01 なし	≦0.06 0.5	0.5 8	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	16 16	0.25 0.25	低感受性化	18 25	-38.9
	051-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		12 19	-58.3
	052-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 2	0.125 ≦0.06		13 6	53.8
	053-05 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	4 8	0.125 0.125		17 21	-23.5
	053-08 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.25 ≦0.06	0.5 ≦0.06	8 8	0.125 ≦0.06		40 9	77.5

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-40 治療開始日及び最終評価時の被験者ごとのMIC一覧（*P. acnes*）（08試験） （続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
NDFX	059-04 なし	≦0.06 0.25	0.25 4	≦0.06 4	≦0.06 1	4 1	0.125 ≦0.06	菌交代	14 4	71.4
	060-07 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	0.5 0.5	0.125 ≦0.06	8 4	0.25 ≦0.06		32 21	34.4
	060-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.125	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	8 4	0.125 0.125		16 13	18.8
	061-01 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	8 8	0.125 0.125		13 7	46.2
	061-09 なし	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	16 8	0.125 0.25		16 3	81.3

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-41 治療開始日及び最終評価時のMIC一覧（*S. epidermidis*）（08試験）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
2%-SID	001-01 なし	0.125 2	1 64	0.125 ≦0.06	128< 0.25	128 16	0.5 ≦0.06	菌交代	18 6	66.7
	007-07 なし	1 1	16 16	0.125 0.125	0.5 0.5	16 32	0.25 0.125		18 21	-16.7
	007-10 なし	≦0.06 2	≦0.06 64	0.125 128<	0.25 128<	0.125 16	0.125 ≦0.06	菌交代	12 6	50.0
	013-09 なし	0.125 1	4 16	128< 128<	128< 128<	2 0.125	0.125 0.25	菌交代	17 7	58.8
	014-04 なし	≦0.06 2	1 64	128< 128<	128< 128<	0.125 32	≦0.06 0.25	菌交代	12 16	-33.3
	020-02 なし	2 4	64 128<	≦0.06 128<	0.25 128<	≦0.06 64	≦0.06 0.125		35 12	65.7
	021-01 なし	≦0.06 4	≦0.06 128	0.125 128<	0.25 128<	≦0.06 64	≦0.06 ≦0.06	菌交代	14 3	78.6
	025-02 なし	≦0.06 2	≦0.06 128	≦0.06 128<	0.125 128<	≦0.06 0.125	≦0.06 ≦0.06	菌交代	19 7	63.2
	029-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	128< 128<	128< 128<	≦0.06 0.125	0.125 ≦0.06	低感受性化	13 6	53.8
	030-08 なし	0.125 4	1 128<	128< 128<	128< 128<	32 32	0.25 0.125	低感受性化	23 11	52.2
	033-10 なし	≦0.06 4	1 128	128< 128<	128< 128<	8 0.125	0.25 ≦0.06	菌交代	31 8	74.2
	034-04 なし	≦0.06 ≦0.06	1 ≦0.06	128< 0.125	128< 0.25	64 0.125	≦0.06 0.125		16 7	56.3
	036-01 なし	≦0.06 2	≦0.06 64	0.125 0.125	0.25 128<	≦0.06 ≦0.06	0.125 ≦0.06	菌交代	14 10	28.6
	039-06 なし	8 1	64 64	128< 128<	128< 128<	0.125 0.125	0.25 0.25		11 15	-36.4
	040-06 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	≦0.06 0.125	0.25 0.25	≦0.06 8	≦0.06 ≦0.06	菌交代	12 12	0.0
	041-02 なし	≦0.06 4	1 64	128< 128<	128< 128<	4 64	0.5 ≦0.06	菌交代	24 10	58.3
	041-03 なし	0.125 4	2 128	0.25 128<	0.5 128<	8 64	0.25 0.125	菌交代	12 7	41.7
	043-09 なし	≦0.06 4	≦0.06 64	0.125 128<	0.125 128<	0.125 64	≦0.06 0.125	菌交代	12 12	0.0
	046-08 なし	≦0.06 2	≦0.06 32	0.125 128<	0.125 128<	≦0.06 0.125	≦0.06 ≦0.06	菌交代	22 9	59.1
	054-05 なし	0.125 4	2 64	128< 128<	128< 128<	8 64	0.25 ≦0.06	菌交代	20 12	40.0
	057-09 なし	≦0.06 4	≦0.06 128	0.125 128<	128 128<	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	菌交代	13 6	53.8
	059-01 なし	0.25 0.25	8 8	128< 128<	128< 128<	≦0.06 ≦0.06	0.125 ≦0.06		12 7	41.7

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-41 治療開始日及び最終評価時のMIC一覧（*S. epidermidis*）（08試験）（続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
2%-SID	062-06 なし	1 4	64 128	64 128<	128< 128<	32 128	0.5 ≦0.06		14 13	7.1
	062-07 なし	≦0.06 2	≦0.06 64	≦0.06 ≦0.06	0.25 0.25	0.25 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	低感受性化	13 3	76.9
プラセボ	001-06 あり	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	128< 128<	128< 128<	0.125 ≦0.06	≦0.06 0.125		18 19	-5.6
	008-03 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06		16 46	-187.5
	011-02 なし	≦0.06 ≦0.06	1 1	128< 128<	128< 128<	32 32	0.25 0.25		12 4	66.7
	011-08 なし	≦0.06 ≦0.06	1 ≦0.06	64 0.125	128< 0.25	0.125 0.125	≦0.06 0.25		16 10	37.5
	013-08 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	128< 128<	128< 128<	≦0.06 0.125	≦0.06 ≦0.06		15 9	40.0
	017-03 なし	≦0.06 ≦0.06	1 ≦0.06	128< 2	128< 0.5	8 0.125	16 0.25		14 6	57.1
	022-06 なし	≦0.06 ≦0.06	1 1	0.125 0.125	0.25 128<	0.125 16	≦0.06 0.25		11 10	9.1
	025-05 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	0.125 0.125	0.125 ≦0.06		12 3	75.0
	027-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	≦0.06 0.5	≦0.06 0.125	≦0.06 ≦0.06		22 6	72.7
	035-10 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 ≦0.06	0.5 0.25	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06		15 3	80.0
	036-04 なし	≦0.06 0.125	0.5 2	128< 128<	128< 128<	16 16	1 0.25		28 22	21.4
	038-03 なし	≦0.06 0.125	1 1	0.125 0.125	0.25 0.5	16 16	0.5 0.5		22 41	-86.4
	042-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06		17 22	-29.4
	042-02 なし	≦0.06 ≦0.06	0.125 ≦0.06	0.125 0.125	0.5 0.25	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125		19 14	26.3
	048-10 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.25	0.25 0.5	0.125 0.25	≦0.06 ≦0.06		14 3	78.6
	052-01 なし	≦0.06 ≦0.06	1 1	128< 128<	128< 128<	0.125 ≦0.06	≦0.06 0.25		12 12	0.0
	057-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 0.125	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 0.5	≦0.06 0.125		12 20	-66.7
	062-09 なし	≦0.06 ≦0.06	1 1	0.125 0.125	64 128	16 16	0.125 ≦0.06		16 7	56.3

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-41 治療開始日及び最終評価時のMIC一覧（*S. epidermidis*）（08試験）（続き）

投与群	症例番号 中止有無	MIC(μg/mL)						分類	炎症性皮疹	
		M5121	NDFX	CLDM	EM	GM	MINO		皮疹数（個）	減少率（%）
NDFX	001-09 なし	≦0.06 2	1 64	128< 128<	128< 128<	4 0.125	0.125 ≦0.06	菌交代	28 21	25.0
	005-05 なし	0.125 0.125	2 2	128< 128<	128< 128<	16 16	0.25 0.25		17 5	70.6
	010-07 なし	≦0.06 0.125	1 2	128< 128<	128< 128<	16 0.25	16 0.25		13 7	46.2
	011-01 なし	2 2	64 64	128< 128<	128< 128<	≦0.06 ≦0.06	0.25 ≦0.06		11 9	18.2
	011-07 なし	≦0.06 4	1 128	0.125 128<	0.25 128<	16 64	0.25 0.125	菌交代	13 5	61.5
	012-07 あり	≦0.06 2	≦0.06 64	0.125 128<	0.5 128<	0.125 ≦0.06	0.5 ≦0.06	菌交代	16 18	-12.5
	012-08 なし	≦0.06 0.25	≦0.06 4	128< 128<	128< 128<	≦0.06 0.25	≦0.06 ≦0.06	低感受性化	14 24	-71.4
	034-09 なし	0.125 0.125	2 2	128< 128<	128< 128<	64 8	≦0.06 ≦0.06		14 10	28.6
	036-02 あり	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06		19 19	0.0
	037-08 なし	≦0.06 4	≦0.06 128	0.125 128<	0.25 128<	0.125 128<	0.125 ≦0.06	菌交代	15 7	53.3
	043-05 なし	≦0.06 0.125	≦0.06 1	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 0.25	0.125 ≦0.06	低感受性化	17 8	52.9
	044-05 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	≦0.06 0.125	0.125 128<	≦0.06 0.125	0.125 0.5	菌交代	13 7	46.2
	054-02 あり	0.125 4	2 128	128< 128<	128< 128<	≦0.06 64	0.25 ≦0.06	菌交代	14 3	78.6
	059-10 あり	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	128< 128<	128< 128<	≦0.06 0.125	16 16	低感受性化	33 3	90.9
	060-03 なし	≦0.06 4	≦0.06 128<	0.125 128<	0.25 128<	≦0.06 64	≦0.06 0.125	菌交代	20 8	60.0
	060-05 なし	0.125 2	1 128	0.25 128<	0.5 128<	64 64	0.25 0.125	菌交代	14 9	35.7
	060-09 なし	2 ≦0.06	64 1	≦0.06 128<	0.25 128<	≦0.06 0.125	0.125 0.25		16 13	18.8
	061-01 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 ≦0.06	0.125 0.125	0.25 0.25	≦0.06 0.125	≦0.06 0.125		13 7	46.2
	061-09 なし	≦0.06 2	1 128	≦0.06 128<	128< 128<	16 64	0.125 ≦0.06	菌交代	16 3	81.3
	062-04 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	≦0.06 128<	0.125 128<	0.125 0.125	≦0.06 ≦0.06	菌交代	13 2	84.6
	062-10 なし	≦0.06 ≦0.06	≦0.06 1	0.125 128<	0.25 128<	≦0.06 16	≦0.06 0.25	菌交代	13 10	23.1

上段：治療開始日、下段：最終評価時

最終評価時分離株に対するM5121又はNDFXのMICが[redacted]した症例を対象に、[redacted]の場合は「低感受性化」、[redacted]の場合を「菌交代」と定義。

表 2.7.3-42 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（プラセボ群）（08試験）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	49	47 (95.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	40	39 (97.5)	0 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	49	2 (4.1)	18 (40.8)	25 (91.8)	2 (95.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	40	0 (0)	9 (22.5)	28 (92.5)	1 (95.0)	1 (97.5)	0 (97.5)	0 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	49	21 (42.9)	1 (44.9)	15 (75.5)	4 (83.7)	1 (85.7)	1 (87.8)	0 (87.8)	1 (89.8)	1 (91.8)	0 (91.8)	2 (95.9)	1 (98.0)	1 (100)
	最終評価時	40	19 (47.5)	5 (60.0)	9 (82.5)	1 (85.0)	1 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	1 (90.0)	0 (90.0)	1 (92.5)	3 (100)
EM	治療開始日	49	38 (77.6)	0 (77.6)	1 (79.6)	1 (81.6)	1 (83.7)	1 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	7 (100)
	最終評価時	40	31 (77.5)	0 (77.5)	1 (80.0)	1 (82.5)	1 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	6 (100)
GM	治療開始日	49	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6.1)	6 (18.4)	31 (81.6)	7 (95.9)	0 (95.9)	0 (95.9)	0 (95.9)	2 (100)
	最終評価時	40	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	7 (20.0)	29 (92.5)	3 (100)	-	-	-	-
MINO	治療開始日	49	6 (12.2)	31 (75.5)	8 (91.8)	1 (93.9)	1 (95.9)	1 (98.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	40	5 (12.5)	23 (70.0)	9 (92.5)	1 (95.0)	0 (95.0)	1 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-143から改変

表 2.7.3-43 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（プラセボ群）（08試験）

対象菌種：*S. epidrmidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	44	41 (93.2)	2 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-	-	-				-
	最終評価時	32	30 (93.8)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	44	27 (61.4)	1 (63.6)	0 (63.6)	1 (65.9)	14 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-
	最終評価時	32	21 (65.6)	1 (68.8)	0 (68.8)	1 (71.9)	8 (96.9)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	44	2 (4.5)	24 (59.1)	1 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	1 (63.6)	0 (63.6)	16 (100)
	最終評価時	32	4 (12.5)	16 (62.5)	1 (65.6)	0 (65.6)	0 (65.6)	1 (68.8)	0 (68.8)	0 (68.8)	0 (68.8)	1 (71.9)	0 (71.9)	1 (75.0)	8 (100)
EM	治療開始日	44	1 (2.3)	0 (2.3)	20 (47.7)	4 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	1 (59.1)	0 (59.1)	18 (100)
	最終評価時	32	0 (0)	0 (0)	12 (37.5)	5 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	2 (59.4)	0 (59.4)	1 (62.5)	1 (65.6)	11 (100)
GM	治療開始日	44	13 (29.5)	17 (68.2)	3 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	3 (81.8)	5 (93.2)	2 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-
	最終評価時	32	10 (31.3)	12 (68.8)	2 (75.0)	1 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	5 (93.8)	2 (100)	-	-	-
MINO	治療開始日	44	21 (47.7)	8 (65.9)	8 (84.1)	4 (93.2)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	2 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	32	12 (37.5)	5 (53.1)	11 (87.5)	2 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	2 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-144から改変

表 2.7.3-44 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（NDFXローション群）（08試験）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	106	101 (95.3)	0 (95.3)	1 (96.2)	4 (100)	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	81	72 (88.9)	2 (91.4)	3 (95.1)	3 (98.8)	0 (98.8)	0 (98.8)	1 (100)	-	-				-
NDFX	治療開始日	106	0 (0)	28 (26.4)	68 (90.6)	4 (94.3)	1 (95.3)	0 (95.3)	0 (95.3)	3 (98.1)	2 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	81	1 (1.2)	25 (32.1)	40 (81.5)	6 (88.9)	2 (91.4)	0 (91.4)	1 (92.6)	5 (98.8)	0 (98.8)	0 (98.8)	0 (98.8)	1 (100)	-
CLDM	治療開始日	106	56 (52.8)	1 (53.8)	25 (77.4)	15 (91.5)	0 (91.5)	0 (91.5)	2 (93.4)	1 (94.3)	0 (94.3)	2 (96.2)	2 (98.1)	0 (98.1)	2 (100)
	最終評価時	81	42 (51.9)	2 (54.3)	22 (81.5)	6 (88.9)	0 (88.9)	1 (90.1)	3 (93.8)	1 (95.1)	1 (96.3)	0 (96.3)	3 (100)	-	-
EM	治療開始日	106	92 (86.8)	3 (89.6)	0 (89.6)	1 (90.6)	1 (91.5)	1 (92.5)	0 (92.5)	0 (92.5)	0 (92.5)	1 (93.4)	0 (93.4)	0 (93.4)	7 (100)
	最終評価時	81	67 (82.7)	1 (84.0)	0 (84.0)	1 (85.2)	2 (87.7)	1 (88.9)	0 (88.9)	0 (88.9)	0 (88.9)	0 (88.9)	0 (88.9)	0 (88.9)	9 (100)
GM	治療開始日	106	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.9)	20 (20.8)	80 (96.2)	3 (99.1)	1 (100)	-	-	-
	最終評価時	81	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (2.5)	2 (4.9)	13 (21.0)	55 (88.9)	6 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	3 (100)
MINO	治療開始日	106	15 (14.2)	59 (69.8)	30 (98.1)	1 (99.1)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	81	17 (21.0)	41 (71.6)	19 (95.1)	2 (97.5)	1 (98.8)	0 (98.8)	0 (98.8)	1 (100)	-	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-145から改変

表 2.7.3-45 治療開始日及び最終評価時の各抗菌薬のMIC（NDFXローション群）（08試験）

対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≦0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	92	77 (83.7)	11 (95.7)	1 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	3 (100)	-	-	-				-
	最終評価時	34	8 (23.5)	5 (38.2)	1 (41.2)	1 (44.1)	2 (50.0)	5 (64.7)	11 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)				-
NDFX	治療開始日	92	57 (62.0)	0 (62.0)	0 (62.0)	1 (63.0)	22 (87.0)	9 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	3 (100)	-	-
	最終評価時	34	2 (5.9)	0 (5.9)	0 (5.9)	0 (5.9)	7 (26.5)	4 (38.2)	1 (41.2)	1 (44.1)	1 (47.1)	1 (50.0)	4 (61.8)	10 (91.2)	3 (100)
CLDM	治療開始日	92	12 (13.0)	42 (58.7)	8 (67.4)	0 (67.4)	0 (67.4)	1 (68.5)	0 (68.5)	1 (69.6)	0 (69.6)	1 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	27 (100)
	最終評価時	34	1 (2.9)	7 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	26 (100)
EM	治療開始日	92	3 (3.3)	9 (13.0)	33 (48.9)	9 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	1 (59.8)	1 (60.9)	2 (63.0)	34 (100)
	最終評価時	34	0 (0)	0 (0)	5 (14.7)	1 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	28 (100)
GM	治療開始日	92	40 (43.5)	23 (68.5)	2 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	1 (71.7)	5 (77.2)	14 (92.4)	1 (93.5)	5 (98.9)	1 (100)	-
	最終評価時	34	5 (14.7)	7 (35.3)	4 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	1 (50.0)	5 (64.7)	2 (70.6)	8 (94.1)	1 (97.1)	1 (100)
MINO	治療開始日	92	45 (48.9)	14 (64.1)	17 (82.6)	9 (92.4)	2 (94.6)	0 (94.6)	0 (94.6)	1 (95.7)	4 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	34	15 (44.1)	7 (64.7)	8 (88.2)	1 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	3 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

表2.7.6-146から改変

表 2.7.3-46 治療開始日・最終評価時（7日後）の各抗菌薬のMIC（*S. aureus*）（09試験）

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL) ≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
			例数 (%)												
M5121	治療開始日	5	4 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	5	3 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CFDN	治療開始日	5	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LVFX	治療開始日	5	0 (0)	0 (0)	3 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMPC	治療開始日	5	0 (0)	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-		-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-		-
GM	治療開始日	5	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	1 (60.0)	2 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

注)%：累積百分率

表2.7.6-166から引用

表 2.7.3-47 治療開始日・最終評価時（7日後）の各抗菌薬のMIC（*S. epidermidis*）（09試験）

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
			例数 (%)												
M5121	治療開始日	22	19 (86.4)	2 (95.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	22	12 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	8 (90.9)	0 (90.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
CFDN	治療開始日	22	11 (50.0)	2 (59.1)	0 (59.1)	0 (59.1)	4 (77.3)	2 (86.4)	2 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
LVFX	治療開始日	22	0 (0)	1 (4.5)	10 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	2 (63.6)	3 (77.3)	2 (86.4)	1 (90.9)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-
AMPC	治療開始日	22	6 (27.3)	2 (36.4)	4 (54.5)	3 (68.2)	0 (68.2)	4 (86.4)	2 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)	-	-		-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-		-
GM	治療開始日	22	9 (40.9)	2 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	5 (77.3)	4 (95.5)	1 (100)	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

注)%：累積百分率

表2.7.6-166から引用

表 2.7.3-48 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（4週間投与）

	04試験					05試験		
項目	2%-BID	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	2%-BID	2%-SID	プラセボ
例数	45	44	45	44	45	65	67	67
平均	51.18	47.35	41.95	22.38	51.12	42.51	50.49	42.36
標準偏差	32.65	34.72	53.81	47.65	31.58	35.48	28.77	37.12
最小値	-18.2	-63.6	-204.0	-91.7	-16.7	-84.6	-14.3	-81.8
25%点	23.08	35.71	18.18	-5.57	27.78	21.43	31.25	18.75
中央値	59.09	51.32	43.75	29.71	50.00	53.85	53.85	50.00
75%点	80.00	70.03	80.00	55.64	72.73	66.67	70.00	66.67
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
プラセボとの差*								
点推定値	26.99	23.35	22.50	-	-	0.00	6.25	-
95%CI 下限	9.09	6.82	2.26	-	-	-10.90	-4.62	-
95%CI 上限	44.65	41.67	41.91	-	-	11.43	16.67	-
NDFXとの差*								
点推定値	1.67	-2.75	-3.29	-	-	-	-	-
95%CI 下限	-12.92	-16.88	-20.00	-	-	-	-	-
95%CI 上限	12.50	10.10	12.22	-	-	-	-	-

*中央値の差に対するHodges-Lehmann推定値

NDFX：ナジフロキサシンローション

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-2-1から引用

表 2.7.3-49 性別ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（4週間投与）

		04試験					05試験		
カテゴリ	項目	2%-BID	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	2%-BID	2%-SID	プラセボ
男性	例数	6	11	11	15	9	18	21	18
	平均	51.72	52.20	37.40	15.77	37.74	40.84	46.18	50.39
	標準偏差	41.78	24.27	35.42	38.88	20.21	40.23	33.94	33.87
	最小値	0.0	13.3	-35.7	-69.2	-4.2	-47.1	-14.3	-7.1
	中央値	56.21	44.44	38.46	14.29	42.11	48.70	50.00	56.82
	最大値	100.0	100.0	82.4	75.0	69.2	92.3	100.0	100.0
女性	例数	39	33	34	29	36	47	46	49
	平均	51.10	45.74	43.42	25.80	54.46	43.15	52.45	39.40
	標準偏差	31.70	37.75	58.91	51.92	33.21	33.94	26.26	38.15
	最小値	-18.2	-63.6	-204.0	-91.7	-16.7	-84.6	-5.9	-81.8
	中央値	60.00	52.63	55.77	33.33	69.62	53.85	54.55	50.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-1-1から改変

NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.3-50 年齢ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（4週間投与）

		04試験					05試験		
カテゴリ	項目	2%-BID	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	2%-BID	2%-SID	プラセボ
13歳以上	例数	11	9	9	12	9	16	15	14
20歳未満	平均	53.21	54.97	44.60	28.32	45.13	43.73	44.86	35.36
	標準偏差	37.31	43.90	49.45	45.13	30.51	38.06	35.97	42.79
	最小値	-18.2	-47.6	-35.7	-69.2	0.0	-47.1	-14.3	-60.0
	中央値	58.33	60.87	50.00	30.91	42.11	53.59	50.00	27.44
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	91.7	90.9	100.0	100.0
20歳以上	例数	27	33	29	24	30	36	42	43
30歳未満	平均	50.28	44.47	40.69	18.13	48.60	38.47	49.97	44.17
	標準偏差	34.08	33.16	59.46	49.48	33.27	37.80	27.19	35.76
	最小値	-15.8	-63.6	-204.0	-91.7	-16.7	-84.6	-5.9	-81.8
	中央値	64.71	45.45	61.54	21.59	48.33	44.16	54.55	50.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
30歳以上	例数	5	2	5	8	5	12	10	9
40歳未満	平均	51.71	60.61	35.53	26.25	77.21	50.77	61.10	44.16
	標準偏差	19.77	8.57	39.33	50.65	10.17	24.66	22.61	39.66
	最小値	26.7	54.5	0.0	-57.1	69.2	16.7	28.6	-22.2
	中央値	46.43	60.61	28.57	34.71	72.73	55.61	57.10	50.00
	最大値	80.0	66.7	100.0	84.6	94.7	92.9	92.3	100.0
40歳以上	例数	2	0	2	0	1	1	0	1
	平均	50.83	-	64.23	-	50.00	69.23	-	46.15
	標準偏差	34.18	-	36.44	-	-	-	-	-
	最小値	26.7	-	38.5	-	50.0	69.2	-	46.2
	中央値	50.83	-	64.23	-	50.00	69.23	-	46.15
	最大値	75.0	-	90.0	-	50.0	69.2	-	46.2

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-1-2から改変

NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.3-51 治療開始日の炎症性皮疹数ごとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（4週間投与）

カテゴリ	項目	04試験					05試験		
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	2%-BID	2%-SID	プラセボ
10個以上	例数	39	31	35	30	34	51	52	50
20個未満	平均	52.44	46.92	49.30	25.07	52.07	43.16	52.48	42.18
	標準偏差	33.68	35.34	41.43	52.60	32.51	37.00	29.44	38.50
	最小値	-18.2	-63.6	-35.7	-91.7	-16.7	-84.6	-14.3	-81.8
	中央値	61.11	50.00	61.54	35.00	56.25	53.85	54.20	50.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
20個以上	例数	6	13	10	14	11	11	10	10
30個未満	平均	43.00	48.38	16.21	16.63	48.17	36.84	46.01	49.65
	標準偏差	25.90	34.57	82.01	35.88	29.77	32.04	26.44	40.12
	最小値	6.9	-47.6	-204.0	-69.2	-4.2	-4.3	4.8	-22.2
	中央値	44.64	56.52	33.33	23.97	50.00	40.00	51.86	55.50
	最大値	80.0	82.8	100.0	65.0	85.7	80.8	81.5	100.0
30個以上	例数	0	0	0	0	0	3	5	7
	平均	-	-	-	-	-	52.19	38.75	33.16
	標準偏差	-	-	-	-	-	24.55	27.58	21.22
	最小値	-	-	-	-	-	25.7	0.0	6.5
	中央値	-	-	-	-	-	56.67	36.84	25.64
	最大値	-	-	-	-	-	74.2	68.8	69.4

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-3-1-3から改変

NDFX：ナジフロキサシンローション

2.7.3.7 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) G. 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(1): 48-55.
4) 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
5) 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クリームの臨床評価. 西日皮膚 1990; 52: 802-813.
6) 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.
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) 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. 臨皮 2008; 62: 673-682.
9) Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 2008; 35: 255-260.
10) 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.「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
11) 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. 日化療会誌 2001; 49:992-994.
12) 大井綱郎、川島眞、石黒直子、市川雅子、有川順子、五十嵐敦之他. 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.
13) 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: 1795-1809.

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）

2.7.4　臨床的安全性

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
A/G	albumin-globulin ratio：アルブミン-グロブリン（比）
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die：1日2回投与
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CYP	cytochrome P450
FAS	Full Analysis Set
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition
N	Number：例数
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
PT	Preferred Term：基本語
SID	semel in die：1日1回投与
SOC	System Organ Class：器官別大分類

目次

頁
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.1.3.1 尋常性ざ瘡患者 8
2.7.4.1.3.2 表在性皮膚感染症患者 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 12
2.7.4.2.2 死亡 35
2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象 35
2.7.4.2.4 その他の重要な有害事象 36
2.7.4.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 38
2.7.4.2.5.1 器官別大分類による有害事象の併合解析結果 38
2.7.4.2.5.2 症候群別有害事象の併合解析結果 39
2.7.4.2.6 個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.3 臨床検査値の評価 49
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.7.4.4.1 バイタルサイン 50
2.7.4.4.2 心電図 51
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 52
2.7.4.5.1 内因性要因 52
2.7.4.5.2 外因性要因 54
2.7.4.5.3 薬物相互作用 55
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 55
2.7.4.5.5 過量投与 55
2.7.4.5.6 薬物乱用 55
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 55
2.7.4.6 市販後データ 55
2.7.4.7 付録 56

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価の対象とした試験

オゼノキサシンローション（以下、本剤又はM512101）の安全性は、尋常性ざ瘡患者を対象とした試験（M512101-04試験~M512101-08試験、以下、04試験～08試験）及び表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（M512101-09試験、以下09試験）並びに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）及び単回投与試験（M512101-02試験、以下02試験）及び7日間反復投与試験（M512101-03試験、以下03試験）により評価した。

(2) 安全性評価の方法

安全性を評価した臨床試験の概要及び各試験の検査・観察項目を表 2.7.4-1及び表 2.7.4-2に示した。

治験責任医師及び治験分担医師は、すべての臨床試験で、検査・観察項目ごとに有害事象の情報を収集した。

- 自覚症状及び他覚所見：診察時に調査し、有害事象の情報を収集した。
- 臨床検査値：治験薬投与前値と比較して異常変動と判定した場合、有害事象とした。
- バイタルサイン及び心電図：治験薬投与後の検査値が臨床的に問題であると判定した場合、有害事象とした。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の3段階で評価した。

有害事象の治験薬との因果関係は、「なし」、「あり」及び「不明」の3段階で評価し、「あり」又は「不明」と判定されたものは「因果関係が否定できない有害事象」とした。

その他の安全性評価のために実施した臨床検査、バイタルサイン及び心電図などの検査・観察項目の評価方法及びデータの収集時期は、本文中の該当する項目の冒頭に示した。

(3) 安全性評価の併合解析の方針

尋常性ざ瘡患者又は表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験の安全性評価の解析対象集団は、「治験薬が一度でも投与され、安全性に関する評価が一度でも実施された被験者」、健康成人を対象とした臨床試験では、「治験薬が一度でも投与されたすべての被験者」と定義した（以下、安全性解析対象集団と表記した）。

尋常性ざ瘡患者を対象に評価した臨床試験（04試験、05試験、07試験及び08試験）の除外基準を表2.7.3-36に、臨床薬理試験（M512101-06試験、以下06試験）の除外基準を2.7.6.4.1に示した。表在性皮膚感染症患者の臨床試験の除外基準を表2.7.3-37に示した。健康成人を対象とした臨床試験（01試験~03試験）の除外基準は、2.7.6.1.1、2.7.6.2.1及び2.7.6.3.1に示した。

本剤の安全性評価の対象とした尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験の用法・用量は、1% M512101の1回/日塗布（1%-SID群と略）又は2回/日塗布（1%-BID群）、2% M512101の1回/日塗布（2%-SID群）又は2回/日塗布（2%-BID群）の4種類であり、被験者数は用法・用量間で大きく異なる。これらの試験の有害事象に関する併合解析結果の単純な比較・解釈や結論の導出は適切性を欠くことが懸念されることから、申請用法・用量である2%-SID群の併合解析結果を、比較の際の主たる対象とした。なお、尋常性ざ瘡患者を対象とした臨

床薬理試験（06試験）は、被験者数が他の試験比べて著しく少ないことから、併合解析の対象外とした。表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（09試験）は、投与期間が7日間と短く、投与部位も顔面以外の皮疹を含むことから、併合解析の対象外とした。

本剤の安全性評価は、尋常性ざ瘡の申請用法・用量である2%-SID群の4週間投与試験（04試験及び05試験）及び12週間投与試験（07試験及び08試験）の併合解析結果、又は12週間投与試験（07試験及び08試験）の併合解析結果を主たる資料とし、比較的よくみられる有害事象（2.7.4.2.1.1 ）を評価した。個々の臨床試験の有害事象発現状況は2.7.6.1～2.7.6.9に示した。また、参考資料として他の用法・用量群や4週時点の集計結果は本項の付録に添付した。

表 2.7.4-1 安全性評価試験（患者対象の試験）の概要

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	検査・観察項目	報告書の添付場所（2.7.6の番号）
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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査	5.3.5.2-1（2.7.6.9）

NDFXローション：ナジフロキサシンローション

表 2.7.4-2 安全性評価試験（健康成人対象）の概要

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	検査・観察項目	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 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）	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	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	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 バイタルサイン 心電図（12誘導）	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回 10時間 1日2回7日間（計13回）	自覚症状・他覚所見 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 バイタルサイン 心電図（12誘導）	5.3.3.1-3（2.7.6.3）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験

尋常性ざ瘡患者を対象とした試験（04試験～08試験）では、2% M512101又は1% M512101を1日1回又は2回、顔面の皮疹部位又は全顔に4週間又は12週間、適量塗布した。その結果、各試験の治験薬の投与日数は、各治験実施計画書を遵守していた（表 2.7.4-3）。同一投与期間（4週間又は12週間）の平均投与日数は、試験間で特記すべき差は認めなかった。治験実施計画書を逸脱する過量投与はいずれの臨床試験においても認めなかった。

表 2.7.4-3 尋常性ざ瘡患者の治験薬の投与日数の要約統計量（安全性解析対象集団）

試験番号		06試験	04試験	05試験	07試験	08試験
対象		尋常性ざ瘡患者				
治験薬	投与期間	4週間（28日間）	4週間（28日間）	4週間（28日間）	12週間（84日間）	12週間（84日間）
2%M512101	2回/日	8 * 27.6 ± 5.5 † （14~30） ‡ 29.5 §	46 28.4 ± 3.6 （6~32） 29	67 28.5 ± 2.3 （13~33） 29	112 83.6 ± 6.5 （41~88） 85.0	-
	1回/日	8 28.8 ± 1.0 （28~31） 28.5	-	67 28.5 ± 1.1 （25~32） 29	112 82.9 ± 9.1 （26~88） 85.0	203 ** 83.1 ± 8.6 （13~88） 85.0
1%M512101	2回/日	-	44 27.9 ± 4.4 （5~31） 29	-	-	-
	1回/日	-	46 28.4 ± 3.7 （5~32） 29	-	-	-
プラセボ	2回/日	-	44 27.8 ± 4.2 （8~32） 29	68 28.7 ± 1.3 （22~32） 29	112 82.3 ± 10.7 （26~88） 85.0	97 82.2 ± 9.8 （23~88） 85.0
NDFXローション	2回/日	-	45 28.7 ± 1.1 （25~32） 29	-	-	195 ** 82.5 ± 10.0 （11~88） 85.0
投与方法		全顔（目及び口唇を除く）に適量塗布	顔面の皮疹に適量塗布	全顔に適量塗布	顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての尋常性ざ瘡の皮疹に適量塗布	

* 被験者数、** 投与期間が不明の被験者を除外

† 平均 ± 標準偏差、 ‡（最小値～最大値）、 § 中央値

NDFXローション：ナジフロキサシンローション

(2) 表在性皮膚感染症患者を対象とした試験

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（夜）、すべての皮疹（評価部位以外の皮疹を含む）に7日間、適量塗布すると規定した。その結果、40例の

被験者の投与日数（平均 ± 標準偏差）は、7.0 ± 0.6日であった。

(3) 健康成人を対象とした臨床試験

01試験では、30例に2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボをそれぞれ0.05 g、48時間（密封パッチ）、0.10 gを24時間（光パッチテスト）塗布した。

02試験では、2%M512101及び1%M512101をそれぞれ8例、M512101プラセボを6例、30× 30 cmの範囲に治験薬10 gを10時間塗布した。

03試験では、2%M512101及び1%M512101をそれぞれ8例、M512101プラセボを3例、21× 21 cmの範囲に治験薬5 gを10時間、1日2回計13回塗布した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 尋常性ざ瘡患者

尋常性ざ瘡患者を対象に安全性を評価した臨床試験の人口統計学的及びその他の特性の併合解析結果を表 2.7.4-4（4週間投与試験+ 12週間投与試験）、表 2.7.4-32（4週間投与試験）及び表 2.7.4-33（12週間投与試験）に示した。また、合併症の内訳を、表 2.7.4-34～表 2.7.4-37に示した。併用薬剤及び併用療法の内訳を表 2.7.4-38～表 2.7.4-41に添付した。

健康成人試験（01試験～03試験）の人口統計学的特性はそれぞれ2.7.6.1.2.2、2.7.6.2.2.2、2.7.6.3.2.2に詳述した。臨床薬理試験（06試験）の人口統計学的特性は2.7.6.4.2.2に詳述した。

その結果、

- 性別の内訳は、M512101投与被験者（4週間投与試験+ 12週間投与試験）では男性34.6%（243/702例）及び女性65.4%（459/702例）であり、女性が男性よりも多数を占めた。同様にM512101プラセボ（以下、プラセボ）群（同）では38.5%（124/322例）及び61.5%（198/322例）、ナジフロキサシンローション（以下、NDFXローション）群（同）では42.8%（104/243例）及び57.2%（139/243例）であった。
- 年齢層別の内訳は、M512101投与被験者では「13歳以上20歳未満」が33.2%（233/702例）及び「20歳以上30歳未満」が56.8%（399/702例）であり、10～20歳代の被験者が合計で90%以上を占めた。同様に、プラセボ群及びNDFXローション群とも「13歳以上20歳未満」及び「20歳以上30歳未満」の合計が約90%を占めた。年齢の平均 ± 標準偏差の比較では、M512101投与被験者では22.0 ± 5.8歳、プラセボ群では21.7 ± 5.5歳、NDFXローション群では21.2 ± 6.0歳であった。
- 合併症の有無別の内訳は、M512101投与被験者では「なし」が66.2%（465/702例）及び「あり」が33.8%（237/702例）であり、合併症なしが約70%を占めた。同様にプラセボ群では69.9%（225/322例）及び30.1%（97/322例）、NDFXローション群では68.3%（166/243例）及び31.7%（77/243例）であった。
- 併用薬剤・併用療法の有無別の内訳は、M512101投与被験者では「なし」が66.0%（463/702例）、「あり」が33.5%（235/702例）及び「不明」が0.6%（4/702例）であり、「なし」が過半数を占めた。同様にプラセボ群では64.9%（209/322例）、34.5%（111/322例）及び0.6%（2/322例）、NDFXローション群では62.1%（151/243例）、36.6%（89/243例）及び1.2%（3/243例）であった。

以上を総括し、M512101の安全性評価の対象とした被験者は10～20歳代が約90%を占め、男性

よりも女性が多かった。これらの人口統計学な特性は、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。また、以下の安全性評価に関する併合解析において、M512101群、プラセボ群及びNDFXローション群の群間比較や解釈に影響を与えるような、人口統計学的及びその他の基準値の特性で特記すべき差異や偏りは認めなかった。

2.7.4.1.3.2 表在性皮膚感染症患者

09試験において、表在性皮膚感染症患者（性別不問、13歳以上）を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4-5に示した。

性別の内訳は、男性が65.0%（26/40例）及び女性が35.0%（14/40例）、年齢の平均 ± 標準偏差は28.6 ± 8.7歳であった。原疾患の内訳は、毛包炎が87.5%（35/40例）、毛瘡が10.0%（4/40例）毛包炎及び毛瘡の混在が2.5%（1/40例）であった。合併症を有する被験者は22例（55%）、原疾患の治療を目的とした併用薬剤の使用は認めなかった。

表 2.7.4-4 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（4週間投与試験＋12週間投与試験）

	M512101																	
	2%						1%											
	BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	386	-	611	-	45	-	46	-	91	-	702	-	322	-	243	-
性別																		
男性	70	31.1	151	39.1	221	36.2	11	24.4	11	23.9	22	24.2	243	34.6	124	38.5	104	42.8
女性	155	68.9	235	60.9	390	63.8	34	75.6	35	76.1	69	75.8	459	65.4	198	61.5	139	57.2
年齢																		
13歳以上20歳未満	72	32.0	142	36.8	214	35.0	10	22.2	9	19.6	19	20.9	233	33.2	108	33.5	93	38.3
20歳以上30歳未満	123	54.7	213	55.2	336	55.0	33	73.3	30	65.2	63	69.2	399	56.8	182	56.5	129	53.1
30歳以上40歳未満	27	12.0	30	7.8	57	9.3	2	4.4	5	10.9	7	7.7	64	9.1	31	9.6	19	7.8
40歳以上	3	1.3	1	0.3	4	0.7	-		2	4.3	2	2.2	6	0.9	1	0.3	2	0.8
年齢（歳）																		
被験者数	225		386		611		45		46		91		702		322		243	
平均	22.3		21.4		21.8		23.2		24.0		23.6		22.0		21.7		21.2	
標準偏差	6.1		5.4		5.7		4.8		6.9		5.9		5.8		5.5		6.0	
最小値	13		13		13		15		13		13		13		13		13	
中央値	22.0		21.0		21.0		23.0		22.0		22.0		21.0		21.0		21.0	
最大値	45		43		45		36		44		44		45		44		58	
合併症																		
なし	153	68.0	240	62.2	393	64.3	36	80.0	36	78.3	72	79.1	465	66.2	225	69.9	166	68.3
あり	72	32.0	146	37.8	218	35.7	9	20.0	10	21.7	19	20.9	237	33.8	97	30.1	77	31.7
併用薬剤・併用療法																		
なし	147	65.3	245	63.5	392	64.2	39	86.7	32	69.6	71	78.0	463	66.0	209	64.9	151	62.1
あり	78	34.7	137	35.5	215	35.2	6	13.3	14	30.4	20	22.0	235	33.5	111	34.5	89	36.6
不明	-		4	1.0	4	0.7	-		-		-		4	0.6	2	0.6	3	1.2

併合解析報告書（5.3.5.3-1） 表1-4-3から引用

表 2.7.4-5 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（09試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目		被験者数	%
安全性解析対象集団		40	-
性別	男性	26	65.0
	女性	14	35.0
年齢	13 歳以上 20 歳未満	1	2.5
	20 歳以上 30 歳未満	27	67.5
	30 歳以上 40 歳未満	6	15.0
	40 歳以上	6	15.0
年齢 (歳)	被験者数	40	
	平均 ± 標準偏差	28.6 ± 8.7	
	最小値～最大値	14～57	
	中央値	26.0	
原疾患	毛包炎のみ	35	87.5
	毛瘡のみ	4	10.0
	毛包炎及び毛瘡	1	2.5
過敏症の既往歴の有無	なし	37	92.5
	あり	3	7.5
合併症の有無	なし	18	45.0
	あり	22	55.0
原疾患の治療を目的として使用した併用薬剤の有無	なし	40	100
	あり	0	0
評価部位の疾患	毛包炎	36	90.0
	毛瘡	4	10.0
評価部位	顔面	24	60.0
	顔面を除く頭部	2	5.0
	頸部	2	5.0
	体幹部(前面)	4	10.0
	体幹部(背面)	6	15.0
	上肢	0	0
	下肢	2	5.0
治療開始日の皮膚所見合計スコア	6	27	67.5
	7	5	12.5
	8	7	17.5
	9	1	2.5
	被験者数	40	
	平均 ± 標準偏差	6.6 ± 0.9	
	最小値～最大値	6～9	
	中央値	6.0	

注）年齢：同意取得時の年齢

総括報告書（5.3.5.2-1）表14-25から改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 尋常性ざ瘡患者

有害事象の解析は、比較的よくみられた有害事象を対象に、4週間投与時（04試験及び05試験）又は12週間投与時（07試験及び08試験）に分けて、有害事象発現率、症状別の有害事象発現率、因果関係が否定できない有害事象発現率及び投与部位に発現した有害事象発現率を投与群で比較した。なお、「比較的よくみられる有害事象」の定義を「いずれかの群で2%以上に認められた有害事象」とした。各臨床試験で比較的よくみられた有害事象の発現状況は、2.7.3.2で詳述した。発現率2%未満を含む有害事象の臨床試験別の発現状況は2.7.6.1～2.7.6.9及び各治験総括報告書で詳述した。

1) 有害事象発現率の投与群間比較

4週間投与時（04試験及び05試験）又は12週間投与時（07試験及び08試験）の各併合解析結果を表 2.7.4-6及び表 2.7.4-7に示した。また、治験薬の投与期間が4週間及び12週間の「比較的よくみられる有害事象」の併合解析結果を表 2.7.4-8に示した。

4週間投与時の2%-SID群の有害事象発現率は、14.9%（10/67例）であった。対照群の有害事象発現率は、プラセボ群が31.3%（35/112例）、NDFXローション群が35.6%（16/45例）であった。申請用法・用量以外の有害事象発現率は、2%-BID群が25.7%（29/113例）、1%-BID群が17.8%（8/45例）、1%-SID群が32.6%（15/46例）であった。4週間投与では、M512101の製剤濃度又は投与回数と有害事象発現率との間に一定の傾向はみられなかった。また、申請用法・用量である本剤の有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群の有害事象発現率を上回らなかった。

12週間投与時の2%-SID群の有害事象発現率は、32.4%（103/318例）であった。対照群の有害事象発現率は、プラセボ群が37.6%（79/210例）、NDFXローション群が34.3%（68/198例）であった。申請用法・用量以外の有害事象発現率は、2%-BID群が38.4%（43/112例）であった。12週間投与時では、2%-SID群の有害事象発現率は、2%-BID群、プラセボ群及びNDFXローション群の有害事象発現率を上回らなかった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の2%-SID群の有害事象発現率は、29.4%（113/385例）であった。対照群の有害事象発現率は、プラセボ群が35.4%（114/322例）、NDFXローション群が34.6%（84/243例）であった。申請用法・用量以外の有害事象発現率は、2%-BID群が32.0%（72/225例）、1%-SIDが32.6%（15/46例）であった。

M512101を投与した被験者の有害事象の発現割合は、製剤濃度及び投与回数による違いはみられず、プラセボ群及びNDFXローション群を上回ることはなかった。

2) 症状別の有害事象発現率の投与群間比較

4週間投与時又は12週間投与時の比較的よくみられた有害事象の各併合解析結果を表 2.7.4-6及び表 2.7.4-7に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析結果を表 2.7.4-8に示した。

4週間投与時の症状（基本語、Preferred Term：PT）別の比較的よくみられた有害事象

の発現率は、2%-SID群では、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）、適用部位刺激感が4.5%（3/67例）、鼻咽頭炎が3.0%（2/67例）であった。プラセボ群では、鼻咽頭炎が12.5%(14/112例)、適用部位そう痒感が5.4%（6/112例）、適用部位乾燥が2.7%（3/112例）であり、NDFXローション群では、鼻咽頭炎が15.6%（7/45例）、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）、潰瘍性角膜炎、適用部位そう痒感、白血球数減少、好酸球百分率増加、背部痛、頭痛、上気道の炎症、口腔咽頭痛、接触性皮膚炎及び皮膚刺激が各2.2%（1/45例）であった。

12週間投与時の症状別の比較的よくみられた有害事象の発現率は、2%-SID群では鼻咽頭炎が15.1%（48/318例）のみであった。プラセボ群では、鼻咽頭炎が16.2%（34/210例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.9%（6/210例）、適用部位乾燥が2.4%（5/210例）であり、NDFXローション群では、鼻咽頭炎が12.1%（24/198例）、適用部位刺激感が6.1%（12/198例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.5%（5/198例）、インフルエンザ、血中ビリルビン増加及び湿疹が各2.0%（4/198例）であった。

申請用法・用量である2%-SID群で比較的よくみられた有害事象は、プラセボ群又はNDFXローション群でもみられた。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の症状別の比較的よくみられた有害事象は、2%-SID群では、鼻咽頭炎が13.0%（50/385例）のみであった。

対照群であるプラセボ群では、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。申請用法・用量と異なる2%-BID群では、鼻咽頭炎が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）、並びに適用部位乾燥及び皮膚剥脱が各2.2%（5/225例）であった。

申請用法・用量群である2%-SID群で比較的よくみられた有害事象は、鼻咽頭炎のみであり、その発現率はプラセボ群及びNDFXローション群と同程度であった。

3) 因果関係が否定できない有害事象発現率の投与群間比較

4週間投与時又は12週間投与時に比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象の各併合解析結果を表 2.7.4-9及び表 2.7.4-10に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析結果を表 2.7.4-11に示した。

4週間投与時の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2%-SID群では11.9%（8/67例）であり、このうち発現率が2%以上の有害事象は、適用部位乾燥6.0%（4/67例）及び適用部位刺激感4.5%（3/67例）であった。対照群であるプラセボ群及びNDFXローション群の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ10.7%（12/112例）及び17.8%（8/45例）であった。このうち発現率が2%以上の有害事象は、プラセボ群では、適用部位そう痒感が4.5%（5/112例）及び適用部位乾燥が2.7%（3/112例）であり、NDFXローション群では、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）、適用部位そう痒感、白血球数減少、好酸球百分率増加及び皮膚刺激が各2.2%（1/45例）であった。

12週間投与時の因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2%-SID群では1.6%（5/318例）であった。対照群であるプラセボ群及びNDFXローション群の因果関係が否

定できない有害事象の発現率は、それぞれ7.6%（16/210例）及び8.1%（16/198例）であった。このうち発現率が2%以上の有害事象は、プラセボ群では適用部位乾燥が2.4%（5/210例）であり、NDFXローション群では適用部位刺激感が6.1%（12/198例）であった。2%-SID群では発現率が2%以上の有害事象はみられなかった。

申請用法・用量である2%-SID群の因果関係が否定できない有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群と同程度又は低値であった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の因果関係が否定できない有害事象発現率は、2%-SID群では3.4%（13/385例）であり、発現率2.0%以上の因果関係の否定できない有害事象は認めなかった。

対照群の因果関係が否定できない有害事象発現率は、プラセボ群が8.7%（28/322例）、NDFXローション群が9.9%（24/243例）であり、発現率2.0%以上の因果関係の否定できない有害事象は、プラセボ群では適用部位乾燥が2.5%（8/322例）のみであり、NDFXローション群では適用部位刺激感が6.6%（16/243例）のみであった。申請用法・用量と異なる2%-BID群でみられた因果関係が否定できない有害事象発現率は、5.8%（13/225例）であり、発現率が2.0%以上の因果関係の否定できない有害事象は認めなかった。

申請用法・用量群である2%-SID群の因果関係が否定できない有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群より低値であった。

4) 発現時期別の症状別有害事象の投与群間比較：12週間投与試験

治療開始日から4週間ごとの因果関係を問わない症状別有害事象発現率一覧を表2.7.4-12、因果関係が否定できない症状別有害事象発現率一覧を表 2.7.4-13に示した。

全試験期間の有害事象発現率は、M512101を投与した全被験者（以下、M512101群）が34.0%（146/430例）、プラセボ群が37.6%（79/210例）及びNDFXローション群が34.3%（68/198例）であった。治療開始日から4週までの有害事象発現率は、それぞれ16.5%（71/430例）、18.6%（39/210例）及び20.2%（40/198例）であった。同様に、4週～8週までの有害事象発現率は、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。8～12週までの有害事象発現率は、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週以後の有害事象発現率では、それぞれ1.3%（1/75例）、0.0%（0/34例）及び0.0%（0/38例）であった。

各期間の有害事象発現率は全投与群とも、投与開始から4週間までの期間が最も高く、それ以降は漸減した。また、M512101群とプラセボ群間で臨床適用上問題となるような有害事象発現率の差は、いずれの時期でも認めなかった。

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験で比較的よくみられる有害事象を解析した結果、申請用法・用量である2%-SID群の有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群を上回ることはなく、臨床使用上特記すべき安全性上の問題点は認めなかった。

5) 投与部位に発現した有害事象の投与群間比較

a) 投与部位に発現した有害事象

本剤は外用剤であることを鑑み、投与部位に発現した有害事象（いずれかの投与群

で発現率2%以上）の発現率を集計した。4週間投与時又は12週間投与時の各併合解析結果を表 2.7.4-14及び表 2.7.4-15に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析結果を表 2.7.4-16に示した。

4週間投与時に投与部位で発現した有害事象発現率は、2%-SID群では10.4%（7/67例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）及び適用部位刺激感が4.5%（3/67例）であった。プラセボ群の発現率は10.7%（12/112例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感が5.4%（6/112例）及び適用部位乾燥が2.7%（3/112例）であった。NDFXローション群の発現率は15.6%（7/45例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎及び皮膚刺激が各2.2%（1/45例）であった。

12週間投与時に投与部位で発現した有害事象発現率は、2%-SID群では2.8%（9/318例）であり、発現率が2%以上の有害事象はみられなかった。プラセボ群の発現率は8.1%（17/210例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位乾燥が2.4%（5/210例）であった。NDFXローション群の発現率は8.6%（17/198例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位刺激感が6.1%（12/198例）であった。

申請用法・用量である2%-SID群の投与部位に発現した有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群と同程度又は低値であった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析の結果、投与部位に発現した有害事象発現率は、申請用法・用量の2%-SID群では4.2%（16/385例）であった。M512101群では5.4%（38/701例）であり、PT別の内訳は、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。

対照群であるプラセボ群の発現率は9.0%（29/322例）であり、PT別の内訳は適用部位乾燥が2.5%（8/322例）、適用部位そう痒感が1.9%（6/322例）、皮膚剥脱が1.2%（4/322例）及び適用部位刺激感が0.6%（2/322例）であった。NDFXローション群の発現率は9.9%（24/243例）であり、PT別の内訳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。

M512101群の投与部位に発現した有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群よりも低値であった。

b) 投与部位に発現した因果関係が否定できない有害事象

投与部位に発現した有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）の内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を集計した。4週間投与時又は12週間投与時の各併合解析結果を表 2.7.4-17及び表 2.7.4-18に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析結果を表 2.7.4-19に示した。

4週間投与時に投与部位で発現した因果関係が否定できない有害事象は、2%-SID群では10.4%（7/67例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）及び適用部位刺激感が4.5%（3/67例）であった。プラセボ群の発現率は8.9%（10/112例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感が4.5%（5/112例）及

び適用部位乾燥が2.7%（3/112例）であった。NDFXローション群の発現率は13.3%（6/45例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）、適用部位そう痒感及び皮膚刺激が各2.2%（1/45例）であった。

12週間投与時に投与部位で発現した因果関係が否定できない有害事象は、2%-SID群では1.3%（4/318例）であり、発現率が2%以上の有害事象はみられなかった。プラセボ群の発現率は6.7%（14/210例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位乾燥が2.4%（5/210例）であった。NDFXローション群の発現率は6.6%（13/198例）であり、発現率が2%以上の有害事象は、適用部位刺激感が6.1%（12/198例）であった。

申請用法・用量である2%-SID群並びにプラセボ群及びNDFXローション群で投与部位に発現した有害事象のほとんどは、因果関係が否定できない有害事象であり、2%-SID群の有害事象発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群と同程度又は低値であった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の併合解析の結果、投与部位に発現した因果関係が否定できない有害事象発現率は、2%-SID群では2.9%（11/385例）であった。M512101群では3.6%（25/701例）であり、PT別の内訳は、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）並びにそう痒症が0.1%（1/701例）であった。

対照群であるプラセボ群の発現率は7.5%（24/322例）であり、PT別の内訳は適用部位乾燥が2.5%（8/322例）、適用部位そう痒感が1.6%（5/322例）、適用部位刺激感が0.6%（2/322例）であった。NDFXローション群の発現率は7.8%（19/243例）であり、PT別の内訳は適用部位刺激感が6.6%（16/243例）、適用部位そう痒感及び適用部位乾燥が各0.4%（1/243例）であった。

M512101群の投与部位に発現した因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群より低値であった。

表 2.7.4-6 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	16	34.8	8	17.8	15	32.6	19	43.2	16	35.6	13	19.4	10	14.9	16	23.5	29	25.7	35	31.3
[血液およびリンパ系障害]																				
鉄欠乏性貧血	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
[眼障害]																				
結膜炎	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
潰瘍性角膜炎	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
[胃腸障害]																				
腹痛	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
齲歯	1	2.2	1	2.2	-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
下痢	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
[一般・全身障害および投与部位の状態]																				
適用部位刺激感	1	2.2	-		1	2.2	1	2.3	4	8.9	-		3	4.5	-		1	0.9	1	0.9
適用部位そう痒感	2	4.3	2	4.4	1	2.2	4	9.1	1	2.2	-		1	1.5	2	2.9	2	1.8	6	5.4
胸部不快感	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
発熱	1	2.2	-		1	2.2	-		-		-		-		-		1	0.9	-	
適用部位乾燥	1	2.2	-		-		-		-		1	1.5	4	6.0	3	4.4	2	1.8	3	2.7
[肝胆道系障害]																				
胆嚢ポリープ	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-1-1から引用

表 2.7.4-6 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	16	34.8	8	17.8	15	32.6	19	43.2	16	35.6	13	19.4	10	14.9	16	23.5	29	25.7	35	31.3
[感染症および寄生虫症]																				
麦粒腫	-		1	2.2	1	2.2	2	4.5	-		-		-		-		-		2	1.8
鼻咽頭炎	7	15.2	1	2.2	9	19.6	6	13.6	7	15.6	3	4.5	2	3.0	8	11.8	10	8.8	14	12.5
子宮内感染	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
ウイルス性腸炎	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
口腔ヘルペス	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
[傷害、中毒および処置合併症]																				
動物咬傷	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
靭帯捻挫	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
創傷	-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		-	
熱傷	-		1	2.2	-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
[臨床検査]																				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2.2	-		-		1	2.3	-		-		-		-		1	0.9	1	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.2	-		-		1	2.3	-		-		-		1	1.5	1	0.9	2	1.8
白血球数減少	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
白血球数増加	-		-		1	2.2	-		-		1	1.5	-		1	1.5	1	0.9	1	0.9
好酸球百分率増加	1	2.2	-		-		-		1	2.2	-		-		-		1	0.9	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-1-1から引用

表 2.7.4-6 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	16	34.8	8	17.8	15	32.6	19	43.2	16	35.6	13	19.4	10	14.9	16	23.5	29	25.7	35	31.3
[筋骨格系および結合組織障害]																				
背部痛	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
[神経系障害]																				
体位性めまい	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
頭痛	1	2.2	1	2.2	-		-		1	2.2	-		-		-		1	0.9	-	
[生殖系および乳房障害]																				
陰部そう痒症	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																				
上気道の炎症	2	4.3	-		2	4.3	-		1	2.2	-		-		-		2	1.8	-	
口腔咽頭痛	1	2.2	1	2.2	-		-		1	2.2	-		-		-		1	0.9	-	
[皮膚および皮下組織障害]																				
接触性皮膚炎	-		-		1	2.2	1	2.3	1	2.2	-		-		-		-		1	0.9
皮膚乾燥	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
湿疹	-		1	2.2	-		-		-		-		-		1	1.5	-		1	0.9
紅斑	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
そう痒症	-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		-	
脂漏性皮膚炎	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
皮膚刺激	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-1-1から引用

表 2.7.4-7 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	07試験						08試験						統合			
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-	204	-	97	-	198	-	318	-	210	-
有害事象発現例	43	38.4	43	37.7	44	38.9	60	29.4	35	36.1	68	34.3	103	32.4	79	37.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]																
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		12	6.1	1	0.3	1	0.5
適用部位乾燥	3	2.7	1	0.9	2	1.8	-		3	3.1	1	0.5	1	0.3	5	2.4
適用部位皮膚剥脱	2	1.8	1	0.9	4	3.5	-		-		-		1	0.3	4	1.9
[感染症および寄生虫症]																
インフルエンザ	-		-		1	0.9	3	1.5	2	2.1	4	2.0	3	0.9	3	1.4
鼻咽頭炎	14	12.5	24	21.1	21	18.6	24	11.8	13	13.4	24	12.1	48	15.1	34	16.2
[臨床検査]																
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	4.5	-		2	1.8	6	2.9	4	4.1	5	2.5	6	1.9	6	2.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	4.5	-		1	0.9	4	2.0	2	2.1	3	1.5	4	1.3	3	1.4
血中ビリルビン増加	1	0.9	-		-		5	2.5	1	1.0	4	2.0	5	1.6	1	0.5
[神経系障害]																
頭痛	2	1.8	2	1.8	3	2.7	2	1.0	-		2	1.0	4	1.3	3	1.4
[皮膚および皮下組織障害]																
湿疹	3	2.7	4	3.5	-		2	1.0	-		4	2.0	6	1.9	-	
皮膚剥脱	4	3.6	4	3.5	3	2.7	-		1	1.0	-		4	1.3	4	1.9

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-1-2から引用

表 2.7.4-8 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験+ 12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%								プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計		計					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[胃腸障害]																		
腹痛	1	0.4	3	0.8	4	0.7	-		1	2.2	1	1.1	5	0.7	-		-	
齲歯	1	0.4	1	0.3	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	2	0.6	1	0.4
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
適用部位刺激感	2	0.9	4	1.0	6	1.0	-		1	2.2	1	1.1	7	1.0	2	0.6	16	6.6
適用部位そう痒感	3	1.3	1	0.3	4	0.7	2	4.4	1	2.2	3	3.3	7	1.0	6	1.9	1	0.4
胸部不快感	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
発熱	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		1	2.2	1	1.1	3	0.4	3	0.9	-	
適用部位乾燥	5	2.2	5	1.3	10	1.6	-		-		-		10	1.4	8	2.5	1	0.4
[感染症および寄生虫症]																		
麦粒腫	-		-		-		1	2.2	1	2.2	2	2.2	2	0.3	3	0.9	-	
鼻咽頭炎	24	10.7	50	13.0	74	12.1	1	2.2	9	19.6	10	11.0	84	12.0	48	14.9	31	12.8
子宮内感染	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
ウイルス性腸炎	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	1	0.3	-	
[傷害、中毒および処置合併症]																		
創傷	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	-		-	
熱傷	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	1	0.3	-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-5-1-3から引用

表 2.7.4-8 器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験+ 12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%								プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計		計					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[臨床検査]																		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	2.7	6	1.6	12	2.0	-		-		-		12	1.7	7	2.2	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.7	4	1.0	10	1.6	-		-		-		10	1.4	3	0.9	3	1.2
白血球数増加	1	0.4	4	1.0	5	0.8	-		1	2.2	1	1.1	6	0.9	3	0.9	3	1.2
[神経系障害]																		
頭痛	3	1.3	4	1.0	7	1.1	1	2.2	-		1	1.1	8	1.1	3	0.9	3	1.2
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																		
上気道の炎症	2	0.9	1	0.3	3	0.5	-		2	4.3	2	2.2	5	0.7	-		2	0.8
口腔咽頭痛	1	0.4	1	0.3	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	-		1	0.4
[皮膚および皮下組織障害]																		
接触性皮膚炎	-		1	0.3	1	0.2	-		1	2.2	1	1.1	2	0.3	1	0.3	4	1.6
湿疹	3	1.3	6	1.6	9	1.5	1	2.2	-		1	1.1	10	1.4	1	0.3	4	1.6
そう痒症	-		2	0.5	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	1	0.3	-	
脂漏性皮膚炎	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
皮膚剥脱	5	2.2	4	1.0	9	1.5	-		-		-		9	1.3	4	1.2	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-5-1-3から引用

表 2.7.4-9 器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	4	8.7	3	6.7	2	4.3	5	11.4	8	17.8	2	3.0	8	11.9	7	10.3	6	5.3	12	10.7
[一般・全身障害および投与部位の状態]																				
適用部位刺激感	1	2.2	-		1	2.2	1	2.3	4	8.9	-		3	4.5	-		1	0.9	1	0.9
適用部位そう痒感	2	4.3	2	4.4	1	2.2	3	6.8	1	2.2	-		1	1.5	2	2.9	2	1.8	5	4.5
適用部位乾燥	1	2.2	-		-		-		-		-		4	6.0	3	4.4	1	0.9	3	2.7
[臨床検査]																				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	-		-		-		1	2.3	-		-		-		1	1.5	-		2	1.8
白血球数減少	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
好酸球百分率増加	1	2.2	-		-		-		1	2.2	-		-		-		1	0.9	-	
[皮膚および皮下組織障害]																				
そう痒症	-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		-	
皮膚刺激	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-2-1から引用

表 2.7.4-10 器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	07試験						08試験						統合			
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-	204	-	97	-	198	-	318	-	210	-
有害事象発現例	7	6.3	4	3.5	10	8.8	1	0.5	6	6.2	16	8.1	5	1.6	16	7.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]																
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		12	6.1	1	0.3	1	0.5
適用部位乾燥	2	1.8	1	0.9	2	1.8	-		3	3.1	1	0.5	1	0.3	5	2.4
適用部位皮膚剥脱	1	0.9	1	0.9	3	2.7	-		-		-		1	0.3	3	1.4

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-5-2-2から引用

表 2.7.4-11 器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）（いずれかの群で発現率2%以上）
（4週間投与試験+ 12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%						計		プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	13	5.8	13	3.4	26	4.3	3	6.7	2	4.3	5	5.5	31	4.4	28	8.7	24	9.9
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
適用部位刺激感	2	0.9	4	1.0	6	1.0	-		1	2.2	1	1.1	7	1.0	2	0.6	16	6.6
適用部位そう痒感	3	1.3	1	0.3	4	0.7	2	4.4	1	2.2	3	3.3	7	1.0	5	1.6	1	0.4
適用部位乾燥	3	1.3	5	1.3	8	1.3	-		-		-		8	1.1	8	2.5	1	0.4
[皮膚および皮下組織障害]																		
そう痒症	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-5-2-3から引用

表 2.7.4-12 発現時期別の症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	全体						-4週						4-8週						8-12週						12週-					
	M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
評価被験者数	430	-	210	-	198	-	430	-	210	-	198	-	428	-	207	-	196	-	418	-	200	-	189	-	75	-	34	-	38	-
有害事象発現例	146	34.0	79	37.6	68	34.3	71	16.5	39	18.6	40	20.2	39	9.1	26	12.6	17	8.7	35	8.4	14	7.0	11	5.8	1	1.3	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]																														
適用部位刺激感	2	0.5	1	0.5	12	6.1	2	0.5	1	0.5	12	6.1	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
適用部位乾燥	4	0.9	5	2.4	1	0.5	4	0.9	3	1.4	1	0.5	-		2	1.0	-		-		-		-		-		-		-	
[感染症および寄生虫症]																														
インフルエンザ	3	0.7	3	1.4	4	2.0	1	0.2	1	0.5	1	0.5	-		1	0.5	1	0.5	2	0.5	1	0.5	2	1.1	-		-		-	
鼻咽頭炎	62	14.4	34	16.2	24	12.1	16	3.7	11	5.2	12	6.1	29	6.8	15	7.2	6	3.1	16	3.8	7	3.5	5	2.6	1	1.3	1	2.9	1	2.6
[臨床検査]																														
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	2.6	6	2.9	5	2.5	3	0.7	3	1.4	2	1.0	3	0.7	1	0.5	1	0.5	4	1.0	2	1.0	2	1.1	1	1.3	-		-	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	2.1	3	1.4	3	1.5	4	0.9	1	0.5	1	0.5	1	0.2	1	0.5	1	0.5	3	0.7	1	0.5	1	0.5	1	1.3	-		-	
血中ビリルビン増加	6	1.4	1	0.5	4	2.0	3	0.7	-		2	1.0	1	0.2	1	0.5	1	0.5	2	0.5	-		1	0.5	-		-		-	
[皮膚および皮下組織障害]																														
湿疹	9	2.1	-		4	2.0	5	1.2	-		3	1.5	1	0.2	-		-		3	0.7	-		1	0.5	-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-7-1から引用

表 2.7.4-13 発現時期別の症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	全体						-4週						4-8週						8-12週						12週-					
	M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX		M512101		プラセボ		NDFX	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
評価被験者数	430	-	210	-	198	-	430	-	210	-	198	-	428	-	207	-	196	-	418	-	200	-	189	-	75	-	34	-	38	-
有害事象発現例	12	2.8	16	7.6	16	8.1	7	1.6	8	3.8	13	6.6	1	0.2	5	2.4	0	0	3	0.7	3	1.5	3	1.6	1	1.3	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]																														
適用部位刺激感	2	0.5	1	0.5	12	6.1	2	0.5	1	0.5	12	6.1	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
適用部位乾燥	3	0.7	5	2.4	1	0.5	3	0.7	3	1.4	1	0.5	-		2	1.0	-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-7-2から引用

表 2.7.4-14 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	4	8.7	3	6.7	3	6.5	6	13.6	7	15.6	3	4.5	7	10.4	6	8.8	7	6.2	12	10.7
[一般・全身障害および投与部位の状態]																				
適用部位刺激感	1	2.2	-		1	2.2	1	2.3	4	8.9	-		3	4.5	-		1	0.9	1	0.9
適用部位そう痒感	2	4.3	2	4.4	1	2.2	4	9.1	1	2.2	-		1	1.5	2	2.9	2	1.8	6	5.4
適用部位乾燥	1	2.2	-		-		-		-		1	1.5	4	6.0	3	4.4	2	1.8	3	2.7
[皮膚および皮下組織障害]																				
接触性皮膚炎	-		-		1	2.2	-		1	2.2	-		-		-		-		-	
皮膚乾燥	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
紅斑	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-		-		1	0.9
そう痒症	-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		-	
脂漏性皮膚炎	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
皮膚刺激	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-6-1-1から引用

表 2.7.4-15 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	07試験						08試験						統合			
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-	204	-	97	-	198	-	318	-	210	-
有害事象発現例	9	8.0	6	5.3	11	9.7	3	1.5	6	6.2	17	8.6	9	2.8	17	8.1
[一般・全身障害および投与部位の状態]																
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		12	6.1	1	0.3	1	0.5
適用部位乾燥	3	2.7	1	0.9	2	1.8	-		3	3.1	1	0.5	1	0.3	5	2.4
適用部位皮膚剥脱	2	1.8	1	0.9	4	3.5	-		-		-		1	0.3	4	1.9
[皮膚および皮下組織障害]																
皮膚剥脱	4	3.6	4	3.5	3	2.7	-		1	1.0	-		4	1.3	4	1.9

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-6-1-2から引用

表 2.7.4-16 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験+ 12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%											
	BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	16	7.1	16	4.2	32	5.2	3	6.7	3	6.5	6	6.6	38	5.4	29	9.0	24	9.9
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
適用部位刺激感	2	0.9	4	1.0	6	1.0	-		1	2.2	1	1.1	7	1.0	2	0.6	16	6.6
適用部位そう痒感	3	1.3	1	0.3	4	0.7	2	4.4	1	2.2	3	3.3	7	1.0	6	1.9	1	0.4
適用部位乾燥	5	2.2	5	1.3	10	1.6	-		-		-		10	1.4	8	2.5	1	0.4
[皮膚および皮下組織障害]																		
接触性皮膚炎	-		1	0.3	1	0.2	-		1	2.2	1	1.1	2	0.3	-		1	0.4
そう痒症	-		1	0.3	1	0.2	1	2.2	-		1	1.1	2	0.3	-		-	
脂漏性皮膚炎	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
皮膚剥脱	5	2.2	4	1.0	9	1.5	-		-		-		9	1.3	4	1.2	-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-6-1-3から引用

表 2.7.4-17 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）
（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	67	-	68	-	113	-	112	-
有害事象発現例	3	6.5	3	6.7	2	4.3	4	9.1	6	13.3	1	1.5	7	10.4	6	8.8	4	3.5	10	8.9
[一般・全身障害および投与部位の状態]																				
適用部位刺激感	1	2.2	-		1	2.2	1	2.3	4	8.9	-		3	4.5	-		1	0.9	1	0.9
適用部位そう痒感	2	4.3	2	4.4	1	2.2	3	6.8	1	2.2	-		1	1.5	2	2.9	2	1.8	5	4.5
適用部位乾燥	1	2.2	-		-		-		-		-		4	6.0	3	4.4	1	0.9	3	2.7
[皮膚および皮下組織障害]																				
そう痒症	-		1	2.2	-		-		-		-		-		-		-		-	
皮膚刺激	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-6-2-1から引用

表 2.7.4-18 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）
（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)]	07試験						08試験						統合			
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-	204	-	97	-	198	-	318	-	210	-
有害事象発現例	5	4.5	4	3.5	9	8.0	0	-	5	5.2	13	6.6	4	1.3	14	6.7
[一般・全身障害および投与部位の状態]																
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		12	6.1	1	0.3	1	0.5
適用部位乾燥	2	1.8	1	0.9	2	1.8	-		3	3.1	1	0.5	1	0.3	5	2.4
適用部位皮膚剥脱	1	0.9	1	0.9	3	2.7	-		-		-		1	0.3	3	1.4

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-6-2-2から引用

表 2.7.4-19 投与部位に発現した器官別・症状別有害事象発現率一覧（因果関係が否定できない）
（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験+ 12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%						計		プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	9	4.0	11	2.9	20	3.3	3	6.7	2	4.3	5	5.5	25	3.6	24	7.5	19	7.8
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
適用部位刺激感	2	0.9	4	1.0	6	1.0	-		1	2.2	1	1.1	7	1.0	2	0.6	16	6.6
適用部位そう痒感	3	1.3	1	0.3	4	0.7	2	4.4	1	2.2	3	3.3	7	1.0	5	1.6	1	0.4
適用部位乾燥	3	1.3	5	1.3	8	1.3	-		-		-		8	1.1	8	2.5	1	0.4
[皮膚および皮下組織障害]																		
そう痒症	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1
併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-6-2-3から引用

6) 重症度別の有害事象

4週間投与試験の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった（表 2.7.4-20）。

04試験でみられた中等度の有害事象は、2%-BID群の上気道の炎症（2例）、1%-SID群の上気道の炎症（2例)、鼻咽頭炎、子宮内感染及びウイルス性胃腸炎（各1例）、プラセボ群の紅斑（1例）、NDFXローション群の鼻咽頭炎及び接触性皮膚炎（各1例）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

05試験でみられた中等度の有害事象は、2%-BID群の毛巣洞修復（1例）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。それ以外はすべて軽度であった。

12週間投与試験の試験ごとの有害事象の重症度は、4週間投与試験と同様ほとんどが軽度であった（表 2.7.4-21）。

07試験でみられた中等度の有害事象は、2%-BID群の食中毒及び歯肉炎(各1例)、2%-SID群の膝蓋骨骨折及び緊張性膀胱（各1例)、プラセボ群の頭痛（1例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

08試験でみられた中等度の有害事象は、2%-SID群のインフルエンザ及び鼻咽頭炎（各3例)、ウイルス性胃腸炎、口腔ヘルペス及び接触性皮膚炎（各1例)、プラセボ群の鼻咽頭炎（2例)、インフルエンザ及び靭帯損傷（各1例)、NDFXローション群の上腹部痛、インフルエンザ、鼻咽頭炎、上気道の炎症及び接触性皮膚炎（各1例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2%-SID群でみられた高度の有害事象（鎖骨骨折、1例）も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-20 重症度別の有害事象の発現率（4週間投与試験）

試験	04試験					05試験		
投与群	2%-BID群	1%-BID	1%-SID	プラセボ	NDFX	2%-BID	2%-SID	プラセボ
安全性解析対象集団（例数）	46	45	46	44	45	67	67	68
有害事象発現	16(34.8)	8(17.8)	15(32.6)	19(43.2)	16(35.6)	13(19.4)	10(14.9)	16(23.5)
軽度	16(34.8)	8(17.8)	12(26.1)	18(40.9)	14(31.1)	12(17.9)	10(14.9)	16(23.5)
中等度	2(4.3)	0	4(8.7)	1(2.3)	2(4.4)	1(1.5)	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

NDFX：ナジフロキサシンローション 例数 (%)

表 2.7.4-21 重症度別の有害事象の発現率（12週間投与試験）

	07試験			08試験		
	2%-BID	2%-SID	プラセボ	2%-SID	プラセボ	NDFX
安全性解析対象集団	112	114	113	204	97	198
有害事象発現	43(38.4)	43(37.7)	44(38.9)	60 (29.4)	35(36.1)	68(34.3)
軽度	43(38.4)	43(37.7)	44(38.9)	55(27.0)	32(33.0)	65(32.8)
中等度	2(1.8)	2(1.8)	1(0.9)	9(4.4)	4(4.1)	4(2.0)
高度	0	0	0	1(0.5)	0	0

NDFX：ナジフロキサシンローション 例数 (%)

7) 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験（06試験）での有害事象

2%-SID群で8例中1例（眼外傷）、2%-BID群で8例中1例（適用部位そう痒感）、有害事象の発現を認めた。この内、2%-BID群で発現した適用部位そう痒感は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。

(2) 表在性皮膚感染症患者

表在性皮膚感染症患者で認められた有害事象の内訳を表 2.7.4-22 に示した。

有害事象発現率は12.5%（5/40例）であり、因果関係が否定できない有害事象発現率は7.5%（3/40例）であった。内訳は、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例であり、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、乾皮症及びほてりであった。

表 2.7.4-22 表在性皮膚感染症患者で認められた有害事象

［器官別大分類(SOC)］ 症状(PT)	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
安全性解析対象集団	40		40	
有害事象発現例	5	(12.5)	3	(7.5)
［臨床検査］	1	(2.5)	1	(2.5)
血中ビリルビン増加	1	(2.5)	1	(2.5)
［皮膚および皮下組織障害］	3	(7.5)	1	(2.5)
接触性皮膚炎	1	(2.5)	0	(0)
湿疹	1	(2.5)	0	(0)
乾皮症	1	(2.5)	1	(2.5)
［血管障害］	1	(2.5)	1	(2.5)
ほてり	1	(2.5)	1	(2.5)

MedDRA/J Ver.15.0 被験者数(%)

表2.7.6-170から引用

(3) 健康成人被験者

健康成人を対象とした臨床試験（01試験、02試験及び03試験）で認められた有害事象は、それぞれ2.7.6.1.2.4、2.7.6.2.2.4及び2.7.6.3.2.4で詳述した。

2.7.4.2.2 死亡

安全性評価の対象としたすべての臨床試験で死亡例は認めなかった。

2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では、重篤な有害事象として、後期第II相試験（05試験）の2%-BID群で毛巣洞修復を1例、第III相検証試験（08試験）の2%-SID群で鎖骨骨折及びウイルス性胃腸炎を各1例認め、いずれも本剤との因果関係は認めなかった。その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を試験ごとに表 2.7.4-23（05試験）及び表 2.7.4-24（08試験）に示した。重篤な有害事象の詳細な叙述は2.7.6.6.2.4(3)2)及び2.7.6.8.2.4(3)2)に示した。

健康成人を対象とした臨床試験、表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験（09試験）では、その他の重篤な有害事象は認めなかった。

表 2.7.4-23 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（05試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日（日）*	持続期間（日）**	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
2%-BID	ACN05-[redacted]	男性	23	毛巣洞修復	29	30	なし	中等度	重篤	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.16.1 *投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
**発現日からの回復までの日数、発現日を1日目として起算

表 2.7.4-24 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（08試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日（日）*	持続期間（日）**	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
2%-SID	ACN08-[redacted]	男性	19	鎖骨骨折	32	40	否定できる	高度	重篤	投与中止	軽快
2%-SID	ACN08-[redacted]	男性	16	ウイルス性胃腸炎	19	19	否定できる	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	56	5	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

MedDRA/J Ver.16.1 *投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
**発現日から回復（回復以外は転帰確認）までの日数、発現日を1日目として起算

2.7.4.2.4 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬投与中止又は休薬に至った有害事象

尋常性ざ瘡患者を対象とした各臨床試験の投与中止例の内訳を2.7.3.3.1.4に示した。

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）の総括報告書作成時には、治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象として集計していなかったため、当該試験のデータから有害事象に対する処置が中止又は休薬であった被験者に関する情報を再調査して、本項に示した。

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の一覧を試験ごとに表2.7.4-25、表 2.7.4-26及び表 2.7.4-27に示した。

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は、前期第II相試験（04試験）の1%-SID群で子宮内感染が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例が1例認められた。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を各1例認められた。この内、後期第II相試験（05試験）の適用部位乾燥のみ、本剤との因果関係は不明で否定されなかった。その他の本剤投与群の投与中止例では、いずれも本剤との因果関係は認めなかった。

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）及び健康成人を対象とした臨床試験では、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4-25 投与中止又は休薬に至った有害事象を発現した被験者一覧（04試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日（日）*	持続期間（日）**	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
1%-SID	ACN04-[redacted]	女性	25	子宮内感染	5	13	なし	中等度	非重篤	休薬	回復

MedDRA/J Ver.16.1 *投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
**発現日から回復までの日数、発現日を1日目として起算

表 2.7.4-26 投与中止又は休薬に至った有害事象を発現した被験者一覧（05試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日（日）*	持続期間（日）**	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
2%-BID	ACN05-[redacted]	男性	23	毛巣洞修復	29	30	なし	中等度	重篤	投与中止	回復
2%-SID	ACN05-[redacted]	女性	24	適用部位乾燥	28	8	不明	軽度	非重篤	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.16.1 *投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
**発現日から回復までの日数、発現日を1日目として起算

表 2.7.4-27 投与中止又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の一覧（08試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日（日）**	持続期間（日）**	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
M512101 群（204 例）	ACN08-[redacted]	男	21	鼻咽頭炎	60	27	否定できる	中等度	非重篤	投与中止	回復
	ACN08-[redacted]	女	27	関節リウマチ	15	149	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	ACN08-[redacted]	男	19	鎖骨骨折	32	40	否定できる	高度	重篤	投与中止	軽快
プラセボ群（97例）	ACN08-[redacted]	女	15	適用部位皮膚炎	52	13	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	軽快
NDFX群（198例）	ACN08-[redacted]	男	25	適用部位刺激感	2	27	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復

NDFX群：ナジフロキサシンローション群
MedDRA/J Ver.16.1 *投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
**発現日から回復（回復以外は転帰確認）までの日数、発現日を1日目として起算

(2) 光線過敏症、光毒麻疹

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毒麻疹を規定していたが、該当する有害事象は認めなかった。

健康成人を対象とした皮膚安全性試験（01試験）では、30例中1例で紫外線A照射部位に光毒麻疹反応を認めた。2% M512101、1% M512101及びM512101プラセボを貼付した部位の光毒麻疹反応の差はみられず、無処置にて速やかに減弱し、24時間後にはすべての部位の光毒麻疹反応が消失したことを確認した。

(3) その他の有害事象

1) 痙攣誘発作用に関連する有害事象

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を併用禁止薬に設定しておらず、治療期間中に本剤とNSAIDsを併用した被験者がみられたが、当該被験者で痙攣誘発を示唆する事象は認めなかった。

2) 心血管系に関連する有害事象

安全性を評価した全臨床試験において、QT延長やQT延長に伴う自他覚所見（突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神やてんかん）を示唆する事象は認めなかった。

3) 関節への影響に関連する有害事象

安全性を評価した全臨床試験の本剤投与群のSOC「筋骨格系および結合組織障害」に属する有害事象には、関節軟骨障害を示唆する事象は認めなかった。

4) 眼への影響（網膜障害）に関連する有害事象

安全性を評価した全臨床試験において、SOC「眼障害」に属する有害事象で、本剤投与群において網膜障害を示唆する事象は認めなかった。

5) 膵臓への影響（低血糖）に関連する有害事象

安全性を評価した全臨床試験において、SOC「代謝および栄養障害」に属する有害事象で、本剤投与群において低血糖を示唆する事象は認めなかった。

2.7.4.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

有害事象の器官別及び症候群別の併合解析結果（4週間投与試験+ 12週週間投与試験の併合解析）を表 2.7.4-28に示した。

2.7.4.2.5.1 器官別大分類による有害事象の併合解析結果

器官別大分類（System Organ Class：SOC）別の併合解析の結果、SOCが「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現割合は、予定用法・用量の2%-SID群では3.1%（12/385例）、M512101群では4.1%（29/701例）であり、対照群としたプラセボ群（7.8%、25/322例）及びNDFXローション群（7.0%、17/243例）よりも低値を示した。

同様に、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、2%-SID群では5.5%（21/385例）、M512101群では5.0%（35/701例）であり、プラセボ群（4.3%、14/322例）よりは高値であったが、NDFXローション群（6.2%、15/243例）よりも低値を示した。

以上の他に、M512101群の有害事象発現率が2%以上であったSOCは、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「臨床検査」であった。「感染症及び寄生虫症」の有害事象発現率は、M512101群が14.6%（102/701例）、プラセボ群が18.0%（58/322例）及びNDFXローション群が15.6%（38/243例）であった。「胃腸障害」の有害事象発現率は、それぞれ2.7%（19/701例）、1.6%（5/322例）及び2.1%（5/243例）であり、「臨床検査」の有害事象発現率は、それぞれ4.7%（33/701例）、5.3%（17/322例）、7.0%（17/243例）であった。

SOCによる有害事象の併合解析の結果、対照群と比較して本剤投与群が安全性上問題となるような特記すべき所見は認めなかった。

2.7.4.2.5.2 症候群別有害事象の併合解析結果

比較的よくみられる有害事象（発現割合2.0%以上）のPT別の併合解析結果は、2.7.4.2.1.1 に詳述した。発現割合が2.0%未満を含む全有害事象を表 2.7.4-28に示した。

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%						計		プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[血液およびリンパ系障害]	-		-		-		-		-		-		-		2	0.6	1	0.4
貧血	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
鉄欠乏性貧血	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
血小板増加症	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
[耳および迷路障害]	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
突発難聴	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
[眼障害]	2	0.9	3	0.8	5	0.8	-		-		-		5	0.7	2	0.6	2	0.8
結膜炎	1	0.4	2	0.5	3	0.5	-		-		-		3	0.4	-		1	0.4
眼瞼紅斑	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
眼の炎症	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
眼部腫脹	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
硝子体浮遊物	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
潰瘍性角膜炎	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[胃腸障害]	6	2.7	11	2.9	17	2.8	1	2.2	1	2.2	2	2.2	19	2.7	5	1.6	5	2.1
腹部不快感	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
腹痛	1	0.4	3	0.8	4	0.7	-		1	2.2	1	1.1	5	0.7	-		-	
上腹部痛	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		1	0.4
口唇炎	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	2	0.8
便秘	-		2	0.5	2	0.3	-		-		-		2	0.3	-		1	0.4
齲歯	1	0.4	1	0.3	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	2	0.6	1	0.4
下痢	1	0.4	2	0.5	3	0.5	-		-		-		3	0.4	1	0.3	-	
食中毒	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
胃炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
過敏性腸症候群	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
悪心	-		3	0.8	3	0.5	-		-		-		3	0.4	-		-	
口内炎	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101																	
	2%						1%						計		プラセボ		NDFX	
	BID		SID		計		BID		SID		計							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]	12	5.3	12	3.1	24	3.9	2	4.4	3	6.5	5	5.5	29	4.1	25	7.8	17	7.0
適用部位皮膚炎	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
適用部位紅斑	-		2	0.5	2	0.3	-		-		-		2	0.3	1	0.3	-	
適用部位刺激感	2	0.9	4	1.0	6	1.0	-		1	2.2	1	1.1	7	1.0	2	0.6	16	6.6
適用部位そう痒感	3	1.3	1	0.3	4	0.7	2	4.4	1	2.2	3	3.3	7	1.0	6	1.9	1	0.4
胸部不快感	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
異常感	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
発熱	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		1	2.2	1	1.1	3	0.4	3	0.9	-	
適用部位乾燥	5	2.2	5	1.3	10	1.6	-		-		-		10	1.4	8	2.5	1	0.4
適用部位湿疹	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
適用部位皮膚剥脱	2	0.9	1	0.3	3	0.5	-		-		-		3	0.4	4	1.2	-	
[肝胆道系障害]	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	1	0.3	-	
脂肪肝	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
胆嚢ポリープ	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[感染症および寄生虫症]	28	12.4	60	15.6	88	14.4	2	4.4	12	26.1	14	15.4	102	14.6	58	18.0	38	15.6
急性副鼻腔炎	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
毛包炎	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
せつ	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
胃腸炎	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	1	0.3	3	1.2
ウイルス性胃腸炎	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
歯肉炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
麦粒腫	-		-		-		1	2.2	1	2.2	2	2.2	2	0.3	3	0.9	-	
インフルエンザ	-		3	0.8	3	0.5	-		-		-		3	0.4	3	0.9	4	1.6
鼻咽頭炎	24	10.7	50	13.0	74	12.1	1	2.2	9	19.6	10	11.0	84	12.0	48	14.9	31	12.8
歯冠周囲炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
歯周炎	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
咽頭炎	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	1	0.3	-	
上気道感染	-		2	0.5	2	0.3	-		-		-		2	0.3	-		-	
ウイルス感染	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
外陰部腟カンジダ症	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
子宮内感染	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
細菌性胃腸炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
細菌性性器感染	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
ウイルス性腸炎	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	1	0.3	-	
口腔ヘルペス	1	0.4	2	0.5	3	0.5	-		-		-		3	0.4	1	0.3	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)]	M512101																	
	2%						1%						計		プラセボ		NDFX	
症状(PT)	BID		SID		計		BID		SID		計							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[傷害、中毒および処置合併症]	2	0.9	8	2.1	10	1.6	2	4.4	-		2	2.2	12	1.7	9	2.8	4	1.6
動物咬傷	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
節足動物刺傷	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	2	0.6	-	
第1度熱傷	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
鎖骨骨折	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
手骨折	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
靭帯捻挫	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	2	0.6	-	
爪裂離	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
膝蓋骨骨折	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
交通事故	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
手首関節骨折	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
擦過傷	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		2	0.8
挫傷	1	0.4	2	0.5	3	0.5	-		-		-		3	0.4	1	0.3	1	0.4
創傷	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	-		-	
熱傷	-		-		-		1	2.2	-		1	1.1	1	0.1	1	0.3	-	
靭帯損傷	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
外傷後頚部症候群	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[臨床検査]	14	6.2	18	4.7	32	5.2	-		1	2.2	1	1.1	33	4.7	17	5.3	17	7.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	2.7	6	1.6	12	2.0	-		-		-		12	1.7	7	2.2	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.7	4	1.0	10	1.6	-		-		-		10	1.4	3	0.9	3	1.2
血中ビリルビン増加	2	0.9	6	1.6	8	1.3	-		-		-		8	1.1	1	0.3	4	1.6
血中コレステロール減少	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
血中コレステロール増加	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
血中クレアチニン増加	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
血中尿素増加	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	1	0.3	1	0.4
好酸球数増加	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.9	1	0.3	3	0.5	-		-		-		3	0.4	2	0.6	1	0.4
血小板数減少	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
白血球数減少	-		-		-		-		-		-		-		-		2	0.8
白血球数増加	1	0.4	4	1.0	5	0.8	-		1	2.2	1	1.1	6	0.9	3	0.9	3	1.2
好酸球百分率増加	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
[筋骨格系および結合組織障害]	3	1.3	2	0.5	5	0.8	-		-		-		5	0.7	-		3	1.2
背部痛	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	-		1	0.4
筋骨格痛	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
四肢痛	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
関節リウマチ	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
腱鞘炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		1	0.4

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[神経系障害]	3	1.3	5	1.3	8	1.3	1	2.2	-		1	1.1	9	1.3	4	1.2	3	1.2
浮動性めまい	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
体位性めまい	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
頭痛	3	1.3	4	1.0	7	1.1	1	2.2	-		1	1.1	8	1.1	3	0.9	3	1.2
[精神障害]	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
社交恐怖症	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
[腎および尿路障害]	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
緊張性膀胱	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
[生殖系および乳房障害]	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	1	0.3	-	
月経困難症	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
陰部そう痒症	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	4	1.8	2	0.5	6	1.0	1	2.2	2	4.3	3	3.3	9	1.3	1	0.3	3	1.2
咳嗽	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
上気道の炎症	2	0.9	1	0.3	3	0.5	-		2	4.3	2	2.2	5	0.7	-		2	0.8
アレルギー性咽頭炎	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
口腔咽頭痛	1	0.4	1	0.3	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	-		1	0.4

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

表 2.7.4-28 器官別・症状別有害事象発現率一覧（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	225	-	385	-	610	-	45	-	46	-	91	-	701	-	322	-	243	-
有害事象発現例	72	32.0	113	29.4	185	30.3	8	17.8	15	32.6	23	25.3	208	29.7	114	35.4	84	34.6
[皮膚および皮下組織障害]	11	4.9	21	5.5	32	5.2	2	4.4	1	2.2	3	3.3	35	5.0	14	4.3	15	6.2
ざ瘡	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		1	0.4
皮膚嚢腫	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
皮膚炎	1	0.4	3	0.8	4	0.7	-		-		-		4	0.6	-		1	0.4
接触性皮膚炎	-		1	0.3	1	0.2	-		1	2.2	1	1.1	2	0.3	1	0.3	4	1.6
皮膚乾燥	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
異汗性湿疹	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
湿疹	3	1.3	6	1.6	9	1.5	1	2.2	-		1	1.1	10	1.4	1	0.3	4	1.6
皮脂欠乏性湿疹	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	-		-	
紅斑	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	4	1.2	1	0.4
皮下出血	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
過角化	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
汗疹	1	0.4	1	0.3	2	0.3	-		-		-		2	0.3	-		-	
そう痒症	-		2	0.5	2	0.3	1	2.2	-		1	1.1	3	0.4	1	0.3	-	
脂漏性皮膚炎	-		-		-		-		1	2.2	1	1.1	1	0.1	-		-	
皮膚剥脱	5	2.2	4	1.0	9	1.5	-		-		-		9	1.3	4	1.2	-	
皮膚刺激	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	1	0.4
日光皮膚炎	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
蕁麻疹	-		1	0.3	1	0.2	-		-		-		1	0.1	1	0.3	-	
乾皮症	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.4
皮膚のつっぱり感	-		-		-		-		-		-		-		1	0.3	-	
[外科および内科処置]	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	
毛巣洞修復	1	0.4	-		1	0.2	-		-		-		1	0.1	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表2-3-1-3から引用

2.7.4.2.6 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の詳細は2.7.6.6及び2.7.6.8で叙述した。本項では、各重篤な有害事象と治験薬との因果関係を中心に、概略及び最終評価を要約した。

(1) 後期第II相試験（05試験）

その他の重篤な有害事象：毛巣洞修復（被験者識別コード：ACN05-[redacted]、2%-BID群）

被験者は23歳、男性であった。

毛巣洞（仙骨部に膿瘍形成）と初めて診断されたのは治験開始2年程前であり、その後の症状の悪化はなかった。完治するために手術が必要との説明を治験期間中に受け、即日入院したため、重篤な有害事象と判定された。手術後（治験薬投与から29日目）、当該有害事象は回復した（治験薬投与開始から58日目）。治験薬は手術当日の朝まで投与し、その後は中止した。毛巣洞の診断は治験開始2年程前であり、治験中に悪化していないこと及び切除術による完治が入院目的であったことから、治験責任医師は「当該有害事象は偶発事象であり治験薬との因果関係はない」と判定した。

(2) 第III相検証試験（08試験）

1) その他の重篤な有害事象：鎖骨骨折（被験者識別コード：ACN08-[redacted]、2%-SID群）

被験者は男性、19歳であった。

治験薬投与開始32日目に、バイク事故にて他院Aに緊急搬送され「左鎖骨骨折」と診断された。35日目に他院B受診時に手術適応と診断され、42日目に他院Bに入院し、重篤な有害事象と判定された。翌日に骨折観血整復固定術を受け、71日目に当該有害事象は軽快した。治験責任医師は、治験のための規定日来院が困難であり治験継続は困難と判断し、治験薬投与は38日目夜より治験薬の塗布中止を指示した。

治験責任医師のコメントは「本件は、バイク事故による受傷による骨折であり、本剤にはバイク事故を誘発するような薬理作用はないと考えるため、治験薬との因果関係なし」であった。

2) その他の重篤な有害事象：ウイルス性胃腸炎（被験者識別コード：ACN08-[redacted]、2%-SID群）

被験者は男性、16歳であった。

治験薬投与開始19日目に発熱症状を認め、21日目に高熱、下痢、脱水症状のため、治験薬を持参せずに他院へ救急入院し、重篤な有害事象と判定された。25日目に症状緩和により退院となりウイルス性胃腸炎と診断された。32日目の診察の結果、治験継続可能と判断し、用法・用量の変更なしに治験薬投与を再開した。42日目に症状回復を確認した。

治験責任医師は「本件は、退院後、治験薬の投与を再開するも症状の再燃はなく、因果関係はなし」と判定した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査はすべての試験で血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。測定項目を表2.7.4-29及び表 2.7.4-30に示した。

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験では、投与期間が4週間の試験（04試験、05試験及び06試験）では治験薬投与開始日及び治験薬投与4週後（中止となった患者は中止時）に、投与期間が12週間の試験（07試験及び08試験）では治験薬投与開始日、治験薬投与4週後、8週後及び12週後（中止となった患者は中止時）に臨床検査を実施した。

健康成人を対象とした試験では尿検査も実施した。

表 2.7.4-29 臨床検査項目（04試験～09試験）

検査	項目
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画
血液生化学的検査	総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン

表 2.7.4-30 臨床検査項目（01試験～03試験）

検査	項目
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画、MCV、MCH、MCHC
血液生化学的検査	総ビリルビン、直接ビリルビン*、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CPK、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、A/G比
尿検査	糖、タンパク、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、潜血反応

*01試験は未測定

(1) 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験

4週間投与試験+ 12週間投与試験で比較的よくみられた有害事象（表 2.7.4-8）の内、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象発現率は、申請用法・用量である2%-SID群では3.6%（14/385例）であり、PT別の内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1.6%（6/385例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加が各1.0%（4/385例）であった。

対照群であるプラセボ群では4.0%（13/322例）であり、PT別の内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.2%（7/322例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加が各0.9%（3/322例）であった。NDFXローション群では4.5%（11/243例）であり、PT別の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.1%（5/243例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加が各1.2%（3/243例）であった。

参考として申請用法・用量以外の「臨床検査」に該当する有害事象発現率は、2%-BID群では5.8%（13/225例）、1%-SIDでは2.2%（1/46例）であった。

また、血液学的及び血液生化学的検査項目ごとの、治験薬投与前後の実測値の比較や要約統計量の変動を評価した結果、臨床的に問題となる異常は認めなかった（5.3.5.1-1～5.3.5.1-4参照）。

申請用法・用量である2%-SID群で比較的よくみられた臨床検査に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群よりも高値を示すことはなかった。

(2) 表在性皮膚感染症患者を対象とした臨床試験

表在性皮膚感染症患者を対象とした09試験の結果、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象は血中ビリルビン増加が1例で認められた。

また、血液学的検査及び血液生化学的検査項目ごとの、治験薬投与前後の実測値の比較や要約統計量の変動を評価した結果、臨床的に問題となる異常は認めなかった（5.3.5.2-1）。

(3) 健康成人を対象とした臨床試験

健康成人を対象とした01試験の結果、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象は、血中ビリルビン増加の30例中1例のみであった。また、血液学的検査及び血液生化学的検査及び尿検査の項目ごとの、治験薬投与前後の実測値の比較や要約統計量の変動を評価した結果、臨床的に問題となる異常は認めなかった（5.3.3.1-1参照）。

02試験の結果、「臨床検査」に該当する有害事象は、2%-SID群では抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少（各8例中1例）、1%-SID群では白血球数減少及び好酸球百分率増加（各8例中1例）、 プラセボ群ではヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び白血球数減少（各6例中1例）であった。また、血液学的検査及び血液生化学的検査及び尿検査項目ごとの、治験薬投与前後の実測値の比較や要約統計量の変動を評価した結果、臨床的に問題となる異常は認めなかった（5.3.3.1-2参照）。

03試験の結果、「臨床検査」に該当する有害事象は、2%-BID群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8例中2例）、血中コレステロール増加及び白血球数減少（各8例中1例）、1%-BID群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各8例中2例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加（各8例中1例）、プラセボ群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3例中2例）及び血中アルカリホスファターゼ増加（3例中1例）であった。

また、血液学的検査及び血液生化学的検査及び尿検査の項目ごとの、治験薬投与前後の実測値の比較や要約統計量の変動を評価した結果、臨床的に問題となる異常は認めなかった（5.3.3.1-3参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

健康成人を対象とした臨床薬理試験（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。

健康成人を対象とした02試験の投与前及び48時間後を比較した結果、収縮期血圧の変動の平均 ± 標準偏差は、2%-SID群では0.6 ± 8.0 mmHg、1%-SID群では-3.4 ± 6.2 mmHg、プラセボ群では1.2 ± 11.3 mmHgであり、拡張期血圧の変動は、2%-SID群では-5.1 ± 5.3 mmHg、1%-SID群では0.4 ± 6.0 mmHg、プラセボ群は0.0 ± 7.1 mmHgであった。脈拍数の変動は2%-SID群では2.8 ± 6.2 /min、1%-SID群では2.0 ± 7.6 /min、プラセボ群では3.7 ± 5.5 /minであり、体温の変動は2%-SID群では0.18 ± 0.39°C、1%-SID群では0.25 ± 0.27°C、プラセボ群は0.03 ± 0.37°Cであった。

健康成人を対象とした03試験の投与前及び240時間後を比較した結果、収縮期血圧の変動は

2%-BID群では2.4 ± 8.5 mmHg、1%-BID群では0.9 ± 11.3 mmHgであり、拡張期血圧は2%-BID群では-1.0 ± 8.4 mmHg、1%-BID群では-5.9 ± 10.4 mmHgであった。脈拍数の変動は2%-BID群では8.1 ± 3.3 /min、1%-BID群では2.1 ± 11.5 /minであり、体温の変動は2%-BID群では-0.11 ± 0.40°C、1%-BID群では0.11 ± 0.41°Cであった。

健康成人に本剤を単回又は7日間反復投与したとき、各バイタルサインの投与前後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。

2.7.4.4.2 心電図

健康成人を対象とした臨床薬理試験（02試験及び03試験）では、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。その結果、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レベルであり、臨床上問題となる変動は認めなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床試験を対象に、内因性要因として性別、年齢区分、合併症の有無別の有害事象発現率を比較した。

(1) 性別

4週間投与時（04試験及び05試験）又は12週間投与時（07試験及び08試験）の性別ごとの有害事象発現率の各併合解析結果を表 2.7.4-42及び表 2.7.4-43に、治験薬の投与期間が4週間及び12週間の性別ごとの有害事象発現率の併合解析結果を表 2.7.4-44に示した。

4週間投与時の性別ごとの有害事象発現率は、2%-SID群では、男性が23.8%（5/21例）、女性が10.9%（5/46例）であった。プラセボ群では、それぞれ36.4%（12/33例）及び29.1%（23/79例）であり、NDFXローション群では、それぞれ33.3%（3/9例）及び36.1%（13/36例）であった。

12週間投与時の性別ごとの有害事象発現率は、2%-SID群では、男性が30.8%（40/130例）、女性が33.5%（63/188例）であった。プラセボ群では、それぞれ35.2%（32/91例）及び39.5%（47/119例）であり、NDFXローション群では、それぞれ40.0%（38/95例）及び29.1%（30/103例）であった。

2%-SID群の有害事象発現率は、4週間投与時には男性で発現率が高値を示したが、12週間投与時には男女間で特記すべき差異は認められなかった。プラセボ群では、4週投与時及び12週投与時とも男女被験者間で特記すべき差異は認められなかった。NDFXローション群では、4週間投与時には男女間で特記すべき差異は認められなかったが、12週投与時は男性で発現率が高値を示した。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の性別ごとの有害事象発現率は、2%-SID群の男性では29.8%（45/151例）、女性では29.1%（68/234例）であった。

対照群であるプラセボ群ではそれぞれ35.5%（44/124例）及び35.4%（70/198例）であり、NDFXローション群ではそれぞれ39.4%（41/104例）及び30.9%（43/139例）であった。申請用法・用量と異なる2%-BID群ではそれぞれ32.9%（23/70例）及び31.6%（49/155例）であり、1%-SID群ではそれぞれ18.2%（2/11例）及び37.1%（13/35例）であった。

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それぞれ高値を示すことはなかった。1%-BID群及び1%-SID群の有害事象発現率は、男女間で差がみられたものの、男女の被験者数は他の投与群の数分の一未満と少数であることから、単純な比較はできないものと考える。

以上を総括し、性別による有害事象発現率への特記すべき影響は認めなかった。

(2) 年齢

4週間投与時又は12週間投与時の年齢層別の有害事象発現率の各併合解析結果を表 2.7.4-45及び表 2.7.4-46に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の年齢層別の有害事象発現率の併合解析結果を表 2.7.4-47に示した。

4週間投与時の年齢層別の有害事象発現率は、2%-SID群では、12~15歳が20.0%（1/5例）、16~18歳が0%（0/9例）、19～22歳が6.3%（1/16例）、23~58歳が21.6%（8/37例）であった。プ

ラセボ群では、それぞれ41.7%（5/12例）、41.7%（5/12例）、34.4%（11/32例）、25.0%（14/56例）であり、NDFXローション群では、それぞれ20.0%（1/5例）、25.0%（1/4例）、46.2%（6/13例）、34.8%（8/23例）であった。

12週間投与時の年齢層別の有害事象発現率は、2%-SID群では、12~15歳が34.7%（17/49例）、16~18歳が29.0%（18/62例)、19～22歳が35.3%（36/102例）、23~58歳が30.5%（32/105例）であった。プラセボ群では、それぞれ45.5%（15/33例）、46.2%（18/39例）、35.8%（24/67例）、31.0%（22/71例）であり、NDFXローション群では、それぞれ36.1%（13/36例）、28.9%（11/38例）、27.7%（18/65例）、44.1%（26/59例）であった。

4週間投与時の各年齢層の被験者数が少ないため、年齢別の比較は困難であった。

12週間投与時の2%-SID群の有害事象発現率は、年齢別で差は認められなかった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の年齢層別の有害事象発現率は、2%-SID群の13歳以上20歳未満群では28.2%（40/142例）、20歳以上30歳未満群では30.7%（65/212例）、30歳以上40歳未満群では26.7%（8/30例）、40歳以上群では0.0%（0/1例）であった。

対照群であるプラセボ群ではそれぞれ41.7%（45/108例）、31.3%（57/182例）、35.5%（11/31例）及び100.0%（1/1例）であり、NDFXローション群では31.2%（29/93例）、34.9%（45/129例）、47.4%（9/19例）及び50.0%（1/2例）であった。申請用法・用量と異なる2%-BID群ではそれぞれ31.9%（23/72例）、33.3%（41/123例）、29.6%（8/27例）及び0.0%（0/3例）であり、1%-SID群ではそれぞれ22.2%（2/9例）、40.0%（12/30例）、20.0%（1/5例）及び0.0%（0/2例）であった。

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それぞれ高値を示すことはなかった。また、2%-BID群との比較でもそれぞれ高値を示すことはなかった。1%-SID群の13歳以上20歳未満群の有害事象発現率が他の投与群と比較して低値を示したものの、当該投与群の被験者数が他の投与群の数分の一未満であることから、単純な比較はできないものと考える。なお、各投与群とも30歳以上の被験者数は、（対象疾患の疫学的特性を反映して）少数であり、他年齢層との単純な比較は適切さを欠く可能性があるものと考える。

以上を総括し、年齢層による有害事象発現率への特記すべき影響は認めなかった。

(3) 合併症（有無別）

4週間投与時又は12週間投与時の合併症の有無別の有害事象発現率の各併合解析結果を表 2.7.4-48及び表 2.7.4-49に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の合併症の有無別の有害事象発現率の併合解析結果を表 2.7.4-50に示した。

4週間投与時の合併症の有無別の有害事象発現率は、2%-SID群の合併症なしでは15.4%（6/39例）、合併症ありでは14.3%（4/28例）であった。プラセボ群では、それぞれ31.0%（22/71例）及び31.7%（13/41例）であり、NDFXローション群では、それぞれ36.1%（13/36例）及び33.3%（3/9例）であった。

12週間投与時の合併症の有無別の有害事象発現率は、2%-SID群の合併症なしでは27.5%（55/200例）、合併症ありでは40.7%（48/118例）であった。プラセボ群では、それぞれ32.5%（50/154例）及び51.8%（29/56例）であり、NDFXローション群では、それぞれ29.2%（38/130

例）及び44.1%（30/68例）であった。

2%-SID群の有害事象発現率は、4週間投与時では合併症の有無別で特記すべき差異は認められなかったが、12週間投与時では、合併症ありの有害事象発現率は、合併なしと比較して高値を示した。プラセボ群及びNDFXローション群も同様であった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の合併症の有無ごとの有害事象発現率は、2%-SID群の合併症なし群では25.5%（61/239例）、合併症あり群では35.6%（52/146例）であった。

対照群であるプラセボ群ではそれぞれ32.0%（72/225例）及び43.3%（42/97例）であり、NDFXローション群ではそれぞれ30.7%（51/166例）及び42.9%（33/77例）であった。申請用法・用量と異なる2%-BID群ではそれぞれ28.1%（43/153例）及び40.3%（29/72例）であり、1%-SID群ではそれぞれ30.6%（11/36例）及び40.0%（4/10例）であった。

2%-SID群の有害事象発現率は、合併症ありが合併症なしと比較して高値を示した。プラセボ群でも同様に合併症ありが高値を示した。2%-SID群の有害事象発現率は、合併症の有無にかかわらず、プラセボ群よりも高値を示すことはなかった。また、NDFXローション群も同様に合併症ありが合併症なしよりも高値を示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) 併用薬剤・併用療法（有無別）

4週間投与時又は12週間投与時の併用薬剤･併用療法の有無別の有害事象発現率の各併合解析結果を表 2.7.4-51及び表 2.7.4-52に、4週間投与試験+ 12週間投与試験の併用薬剤・併用療法の有無別の有害事象発現率の併合解析結果を表 2.7.4-53に示した。

4週間投与時の併用薬剤･併用療法の有無別の有害事象発現率は、2%-SID群の併用薬剤･併用療法なしでは12.2%（6/49例）、併用薬剤･併用療法ありでは22.2%（4/18例）であった。プラセボ群では、それぞれ24.1%（19/79例）及び48.5%（16/33例）であり、NDFXローション群では、それぞれ25.0%（8/32例）及び61.5%（8/13例）であった。

12週間投与時の併用薬剤･併用療法の有無別の有害事象発現率は、2%-SID群の併用薬剤･併用療法なしでは9.7%（19/196例）、併用薬剤･併用療法ありでは68.9%（82/119例）であった。プラセボ群では、それぞれ20.8%（27/130例）及び66.7%（52/78例）であり、NDFXローション群では、それぞれ16.8%（20/119例）及び63.2%（48/76例）であった。

2%-SID群の有害事象発現率は、4週間投与時及び12週間投与時のいずれも併用薬剤・併用療法ありが併用薬剤・併用療法なしと比較して高かった。プラセボ群及びNDFXローション群も同様に、併用薬剤・併用療法ありが高かった。

4週間投与試験+ 12週間投与試験の併用薬剤・併用療法の有無別の有害事象発現率は、2%-SID群の併用薬剤・併用療法なしでは10.2%（25/245例）、併用薬剤・併用療法あり群では62.8%（86/137例）であった。

対照群であるプラセボ群ではそれぞれ22.0%（46/209例）及び61.3%（68/111例）であり、NDFXローション群ではそれぞれ18.5%（28/151例）及び62.9%（56/89例）であった。申請用法・用量と異なる2%-BID群ではそれぞれ19.0%（28/147例）及び56.4%（44/78例）であり、1%-SID群ではそれぞれ15.6%（5/32例）及び71.4%（10/14例）であった。

2%-SID群の有害事象発現率は、併用薬剤・併用療法ありが併用薬剤・併用療法なしと比

較して高値を示した。プラセボ群及びNDFXローション群も同様に併用薬剤・併用療法ありが高値を示した。2%-SID群の有害事象発現率は、併用薬剤・併用療法の有無にかかわらず、プラセボ群よりも特記すべき高値を示すことはなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する、非臨床及び臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤の臨床試験では、薬物相互作用を疑わせる事象は認めなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しなかった。

本剤の臨床試験では、M512101を投与された被験者の中で妊娠した者はいなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において、各治験実施計画書で定めた投与量を超えた被験者はなく、過剰投与時の安全性に関するデータは得ていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する非臨床試験及び臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤の臨床試験では、薬物乱用を疑わせる事象は認めなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

脱症状及び反跳現象に関する非臨床試験及び臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を疑わせる事象は認めなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験では、神経機能や運動機能への障害や影響を疑わせる事象は認めなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤の有効成分を含む製品は、本邦及び海外において市販されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-31 尋常性ざ瘡患者を対象とした臨床薬理試験の除外基準（06試験）

臨床薬理試験（06試験）
(1)尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）を顔面に伴う患者 (2)治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（湿疹、アトピー性皮膚炎、酒さ等）を顔面に有する患者 (3)月経周期に伴い、ざ瘡の症状にホルモン療法が必要な程度の変動が認められる患者 (4)治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 (5)治験薬投与開始前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 • ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB2及びB6は使用可とする。） • ステロイド • 抗菌剤 • ビタミンD3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (6)治験薬投与開始前4週間以内に、顔面へ以下の療法を受けた患者 • ケミカルピーリング、レーザー治療・光線療法 (7)治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に対してエステティック施術を受けた患者 (8)治験薬投与開始前2週間以内に、スクラブ入り洗顔料を使用した患者 (9)治験薬投与開始前1週間以内にCYP3 A4を阻害する薬剤（シメチジン、イトラコナゾール等）を使用した患者 (10)治験薬投与開始前2週間以内にCYP3 A4を誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）を使用した患者 (11)治験薬投与開始前2週間以内にセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を摂取した患者 (12)以下の既往がある患者 • キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症、外用剤に対する皮膚過敏症、光線過敏症 (13)問診にて重篤な合併症が疑われる患者（重篤：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日薬安第80号）」のグレード3を参考に判断する） (14)妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者 (15)治験薬投与開始前4カ月（120日）以内に治験に参加していた患者 (16)治験薬投与前4カ月以内に400 mLを超える採血を行ったもの (17)その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者

表 2.7.4-32 人口統計学的及び他の基準値の特性（4週間投与試験）

	04試験										05試験						統合			
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-BID		P-BID	
項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-	67	-	68	-	68	-	113	-	112	-
性別																				
男性	6	13.0	11	24.4	11	23.9	15	34.1	9	20.0	18	26.9	21	30.9	18	26.5	24	21.2	33	29.5
女性	40	87.0	34	75.6	35	76.1	29	65.9	36	80.0	49	73.1	47	69.1	50	73.5	89	78.8	79	70.5
年齢																				
13歳以上20歳未満	11	23.9	10	22.2	9	19.6	12	27.3	9	20.0	16	23.9	15	22.1	14	20.6	27	23.9	26	23.2
20歳以上30歳未満	28	60.9	33	73.3	30	65.2	24	54.5	30	66.7	37	55.2	43	63.2	44	64.7	65	57.5	68	60.7
30歳以上40歳未満	5	10.9	2	4.4	5	10.9	8	18.2	5	11.1	13	19.4	10	14.7	9	13.2	18	15.9	17	15.2
40歳以上	2	4.3	-		2	4.3	-		1	2.2	1	1.5	-		1	1.5	3	2.7	1	0.9
年齢（歳）																				
被験者数	46		45		46		44		45		67		68		68		113		112	
平均	23.3		23.2		24.0		23.2		23.9		24.1		23.3		23.4		23.8		23.3	
標準偏差	6.6		4.8		6.9		6.1		7.6		6.4		5.5		5.8		6.5		5.9	
最小値	13		15		13		13		13		13		14		14		13		13	
中央値	22.5		23.0		22.0		22.0		23.0		24.0		23.0		23.0		23.0		22.5	
最大値	45		36		44		35		58		42		37		44		45		44	
合併症																				
なし	35	76.1	36	80.0	36	78.3	32	72.7	36	80.0	42	62.7	40	58.8	39	57.4	77	68.1	71	63.4
あり	11	23.9	9	20.0	10	21.7	12	27.3	9	20.0	25	37.3	28	41.2	29	42.6	36	31.9	41	36.6
併用薬剤・併用療法																				
なし	32	69.6	39	86.7	32	69.6	31	70.5	32	71.1	44	65.7	49	72.1	48	70.6	76	67.3	79	70.5
あり	14	30.4	6	13.3	14	30.4	13	29.5	13	28.9	23	34.3	18	26.5	20	29.4	37	32.7	33	29.5
不明	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-4-1から引用

表 2.7.4-33 人口統計学的及び他の基準値の特性（12週間投与試験）

	07試験						08試験						統合			
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX		2%-SID		P-BID	
項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-	204	-	97	-	198	-	318	-	210	-
性別																
男性	46	41.1	43	37.7	47	41.6	87	42.6	44	45.4	95	48.0	130	40.9	91	43.3
女性	66	58.9	71	62.3	66	58.4	117	57.4	53	54.6	103	52.0	188	59.1	119	56.7
年齢																
13歳以上20歳未満	45	40.2	45	39.5	46	40.7	82	40.2	36	37.1	84	42.4	127	39.9	82	39.0
20歳以上30歳未満	58	51.8	60	52.6	60	53.1	110	53.9	54	55.7	99	50.0	170	53.5	114	54.3
30歳以上40歳未満	9	8.0	8	7.0	7	6.2	12	5.9	7	7.2	14	7.1	20	6.3	14	6.7
40歳以上	-		1	0.9	-		-		-		1	0.5	1	0.3	-	
年齢（歳）																
被験者数	112		114		113		204		97		198		318		210	
平均	20.9		21.3		20.6		20.9		21.3		20.6		21.0		20.9	
標準偏差	5.4		6.1		5.2		4.9		5.1		5.3		5.4		5.1	
最小値	13		13		13		13		13		13		13		13	
中央値	21.0		21.0		20.0		21.0		21.0		20.0		21.0		20.5	
最大値	37		43		34		39		37		42		43		37	
合併症																
なし	76	67.9	79	69.3	87	77.0	121	59.3	67	69.1	130	65.7	200	62.9	154	73.3
あり	36	32.1	35	30.7	26	23.0	83	40.7	30	30.9	68	34.3	118	37.1	56	26.7
併用薬剤・併用療法																
なし	71	63.4	70	61.4	70	61.9	126	61.8	60	61.9	119	60.1	196	61.6	130	61.9
あり	41	36.6	42	36.8	42	37.2	77	37.7	36	37.1	76	38.4	119	37.4	78	37.1
不明	-		2	1.8	1	0.9	1	0.5	1	1.0	3	1.5	3	0.9	2	1.0

併合解析報告書（5.3.5.3.1）表1-4-2から引用

表 2.7.4-34 合併症の内訳（04試験）（4週間投与試験）

	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	46	-	45	-	46	-	44	-	45	-
合併症有	11	23.9	9	20.0	10	21.7	12	27.3	9	20.0
アレルギー性鼻炎	4	8.7	2	4.4	1	2.2	3	6.8	3	6.7
月経困難症	3	6.5	3	6.7	1	2.2	2	4.5	3	6.7
アレルギー性結膜炎	3	6.5	-		1	2.2	2	4.5	1	2.2
齲歯	-		-		2	4.3	3	6.8	-	
貧血	-		-		-		1	2.3	2	4.4
片頭痛	-		-		1	2.2	1	2.3	1	2.2
鼻咽頭炎	1	2.2	-		2	4.3	-		-	
季節性アレルギー	-		-		1	2.2	1	2.3	1	2.2
上腹部痛	-		1	2.2	-		1	2.3	-	
頭痛	-		1	2.2	-		-		1	2.2
不眠症	-		1	2.2	-		-		1	2.2
眼精疲労	1	2.2	-		-		-		-	
背部痛	-		-		1	2.2	-		-	
頚腕症候群	-		1	2.2	-		-		-	
便秘	-		1	2.2	-		-		-	
咳嗽	-		-		1	2.2	-		-	
アトピー性皮膚炎	-		-		1	2.2	-		-	
接触性皮膚炎	-		-		-		1	2.3	-	
薬物過敏症	1	2.2	-		-		-		-	
湿疹	-		-		1	2.2	-		-	
胃炎	-		-		-		1	2.3	-	
胃腸炎	-		-		-		1	2.3	-	
歯肉炎	-		-		-		1	2.3	-	
肝機能異常	1	2.2	-		-		-		-	
脂肪肝	-		1	2.2	-		-		-	
鉄欠乏性貧血	-		-		-		1	2.3	-	
皮膚乳頭腫	1	2.2	-		-		-		-	
金属アレルギー	-		1	2.2	-		-		-	

MedDRA/J Ver.10.1
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-1から引用

表 2.7.4-35 合併症の内訳（05試験）（4週間投与試験）

	2%-BID		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	67	-	68	-	68	-
合併症有	25	37.3	28	41.2	29	42.6
季節性アレルギー	7	10.4	10	14.7	11	16.2
月経困難症	5	7.5	8	11.8	7	10.3
アレルギー性鼻炎	3	4.5	3	4.4	3	4.4
アトピー性皮膚炎	3	4.5	2	2.9	3	4.4
鼻咽頭炎	3	4.5	4	5.9	1	1.5
便秘	1	1.5	2	2.9	3	4.4
頭痛	2	3.0	-		1	1.5
片頭痛	-		1	1.5	2	2.9
鼻炎	2	3.0	1	1.5	-	
腹部不快感	1	1.5	-		-	
貧血	-		1	1.5	-	
外傷性難聴	-		-		1	1.5
齲歯	1	1.5	-		-	
発汗障害	-		-		1	1.5
湿疹	1	1.5	-		-	
冷感	1	1.5	-		-	
胃腸炎	-		1	1.5	-	
甲状腺機能低下症	1	1.5	-		-	
鉄欠乏性貧血	1	1.5	-		-	
飛蚊症	-		-		1	1.5
骨端症	1	1.5	-		-	
毛巣嚢胞	1	1.5	-		-	
そう痒症	-		1	1.5	-	
脂漏性皮膚炎	-		1	1.5	-	
緊張性頭痛	-		1	1.5	-	
2a型高脂血症	-		-		1	1.5
小児喘息	1	1.5	-		-	
慢性蕁麻疹	-		1	1.5	-	
温熱蕁麻疹	-		-		1	1.5

MedDRA/J Ver.12.0
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-2から引用

表 2.7.4-36 合併症の内訳（07試験）（12週間投与試験）

	2%-BID		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-
合併症有	36	32.1	35	30.7	26	23.0
月経困難症	9	8.0	6	5.3	6	5.3
アレルギー性鼻炎	7	6.3	8	7.0	5	4.4
季節性アレルギー	3	2.7	4	3.5	5	4.4
片頭痛	2	1.8	1	0.9	3	2.7
便秘	-		4	3.5	1	0.9
湿疹	3	2.7	2	1.8	-	
齲歯	3	2.7	1	0.9	-	
頭痛	1	0.9	1	0.9	1	0.9
鼻咽頭炎	1	0.9	1	0.9	1	0.9
喘息	-		1	0.9	1	0.9
眼乾燥	1	0.9	1	0.9	-	
食物アレルギー	-		2	1.8	-	
不眠症	-		2	1.8	-	
稗粒腫	1	0.9	1	0.9	-	
皮膚乳頭腫	1	0.9	1	0.9	-	
蕁麻疹	1	0.9	1	0.9	-	
筋骨格硬直	1	0.9	1	0.9	-	
貧血	1	0.9	-		-	
関節痛	-		1	0.9	-	
関節炎	-		-		1	0.9
背部痛	1	0.9	-		-	
慢性副鼻腔炎	-		-		1	0.9
アレルギー性結膜炎	-		1	0.9	-	
咳嗽	-		-		1	0.9
接触性皮膚炎	-		1	0.9	-	
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	-		-	
眼瞼湿疹	-		1	0.9	-	
毛包炎	1	0.9	-		-	
胃炎	1	0.9	-		-	
多汗症	-		-		1	0.9
関節捻挫	-		-		1	0.9
先天性漏斗胸	-		-		1	0.9
ばら色粃糠疹	-		-		1	0.9
丘疹	1	0.9	-		-	
逆流性食道炎	-		-		1	0.9
季節性鼻炎	-		1	0.9	-	
斜視	-		1	0.9	-	
顎関節症候群	1	0.9	-		-	
足部白癬	-		-		1	0.9
埋伏歯	-		-		1	0.9
睫毛乱生	1	0.9	-		-	
尋常性白斑	-		-		1	0.9
椎間板突出	-		1	0.9	-	
挫傷	-		-		1	0.9
脊椎分離	1	0.9	-		-	
不安障害	1	0.9	-		-	

MedDRA/J Ver.13.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-3から引用

表 2.7.4-36 合併症の内訳（07試験）（12週間投与試験） （続き）

	2%-BID		2%-SID		P-BID	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	112	-	114	-	113	-
合併症有	36	32.1	35	30.7	26	23.0
爪色素沈着	-		1	0.9	-	
高インスリン血症	-		1	0.9	-	
骨格損傷	-		1	0.9	-	
顔面神経障害	-		1	0.9	-	
外耳の炎症	1	0.9	-		-	
金属アレルギー	-		1	0.9	-	

MedDRA/J Ver.13.0
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-3から引用

表 2.7.4-37 合併症の内訳（08試験）（12週間投与）

	2%-SID		P-BID		NDFX	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-
合併症有	83	40.7	30	30.9	68	34.3
季節性アレルギー	26	12.7	8	8.2	19	9.6
アレルギー性鼻炎	8	3.9	5	5.2	15	7.6
月経困難症	7	3.4	7	7.2	7	3.5
アレルギー性結膜炎	5	2.5	-		6	3.0
湿疹	4	2.0	1	1.0	3	1.5
頭痛	5	2.5	1	1.0	2	1.0
脂漏性皮膚炎	3	1.5	1	1.0	4	2.0
皮膚乳頭腫	3	1.5	3	3.1	1	0.5
齲歯	3	1.5	-		3	1.5
片頭痛	1	0.5	1	1.0	4	2.0
食物アレルギー	5	2.5	-		-	
季節性鼻炎	2	1.0	1	1.0	1	0.5
動物アレルギー	1	0.5	1	1.0	1	0.5
便秘	2	1.0	-		1	0.5
接触性皮膚炎	2	1.0	-		1	0.5
発汗障害	2	1.0	-		1	0.5
家塵アレルギー	1	0.5	1	1.0	1	0.5
円形脱毛症	2	1.0	-		-	
貧血	-		-		2	1.0
節足動物刺傷	1	0.5	-		1	0.5
喘息	-		1	1.0	1	0.5
うつ病	-		1	1.0	1	0.5
皮脂欠乏性湿疹	1	0.5	-		1	0.5
胃炎	2	1.0	-		-	
過角化	1	0.5	-		1	0.5
嵌入爪	2	1.0	-		-	
鉄欠乏性貧血	1	0.5	1	1.0	-	
過敏性腸症候群	2	1.0	-		-	
通年性鼻炎	2	1.0	-		-	
蕁麻疹	1	0.5	-		1	0.5
上腹部痛	-		-		1	0.5
眼精疲労	-		-		1	0.5
自律神経失調	1	0.5	-		-	

MedDRA/J Ver.13.0

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-4から引用

表 2.7.4-37 合併症の内訳（08試験）（12週間投与） （続き）

	2%-SID		P-BID		NDFX	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-
合併症有	83	40.7	30	30.9	68	34.3
背部痛	-		-		1	0.5
バセドウ病	1	0.5	-		-	
体部白癬	1	0.5	-		-	
軟骨炎	-		-		1	0.5
結膜炎	-		1	1.0	-	
角膜びらん	-		1	1.0	-	
頭部粃糠疹	-		-		1	0.5
皮膚嚢腫	-		-		1	0.5
右胸心	1	0.5	-		-	
眼乾燥	-		-		1	0.5
皮膚乾燥	-		-		1	0.5
毛包炎	1	0.5	-		-	
せつ	1	0.5	-		-	
胃腸炎	-		-		1	0.5
歯肉炎	1	0.5	-		-	
肉芽腫	1	0.5	-		-	
肝機能異常	-		1	1.0	-	
麦粒腫	-		-		1	0.5
胃酸過多	1	0.5	-		-	
高血圧	1	0.5	-		-	
不眠症	-		1	1.0	-	
ケロイド瘢痕	1	0.5	-		-	
脂肪腫	-		1	1.0	-	
メラノサイト性母斑	1	0.5	-		-	
不規則月経	1	0.5	-		-	
稗粒腫	-		-		1	0.5
鼻咽頭炎	1	0.5	-		-	
悪心	1	0.5	-		-	
末梢性ニューロパチー	-		1	1.0	-	
四肢痛	-		-		1	0.5
ばら色粃糠疹	-		-		1	0.5

MedDRA/J Ver.13.0
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-4から引用

表 2.7.4-37 合併症の内訳（08試験）（12週間投与） （続き）

	2%-SID		P-BID		NDFX	
症状(PT)	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-
合併症有	83	40.7	30	30.9	68	34.3
炎症後色素沈着変化	1	0.5	-		-	
関節リウマチ	1	0.5	-		-	
腱断裂	1	0.5	-		-	
足部白癬	1	0.5	-		-	
視力低下	-		-		1	0.5
挫傷	-		-		1	0.5
太田母斑	-		-		1	0.5
不安障害	1	0.5	-		-	
脂質異常症	1	0.5	-		-	
内耳障害	1	0.5	-		-	
適応障害	1	0.5	-		-	
股関節形成不全	1	0.5	-		-	
金属アレルギー	-		-		1	0.5
口腔ヘルペス	-		-		1	0.5
口腔咽頭痛	1	0.5	-		-	
体内異物	1	0.5	-		-	

MedDRA/J Ver.13.0
併合解析報告書（5.3.5.3-1）表2-1-4から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験）

	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
リン酸ピリドキサール	-		1	2.3	1	2.2	-		-		4	6.2	4	6.0	1	1.5
塩酸エピナスチン	-		-		-		-		-		2	3.1	5	7.5	2	3.0
非ピリン系感冒剤（4）	2	4.4	-		3	6.7	1	2.3	2	4.4	-		-		-	
酪酸リボフラビン	-		-		-		-		-		4	6.2	3	4.5	1	1.5
イクタモール	-		-		-		-		-		2	3.1	3	4.5	2	3.0
亜鉛華	-		-		-		-		-		2	3.1	3	4.5	1	1.5
塩酸フェキソフェナジン	-		-		1	2.2	-		-		2	3.1	1	1.5	2	3.0
ジフルプレドナート	-		-		-		-		-		-		3	4.5	1	1.5
トラネキサム酸	-		-		-		-		1	2.2	1	1.5	2	3.0	-	
塩酸オロパタジン	-		-		-		-		-		1	1.5	1	1.5	2	3.0
カルボシステイン	1	2.2	-		2	4.4	-		-		-		-		-	
ロキソプロフェンナトリウム	-		-		-		-		2	4.4	1	1.5	-		-	
アスコルビン酸・パントテン酸Ca（1）	-		-		-		-		-		-		2	3.0	-	
インフルエンザHAワクチン	1	2.2	1	2.3	-		-		-		-		-		-	
クロモグリク酸ナトリウム	-		-		-		-		-		1	1.5	1	1.5	-	
セラペプターゼ	1	2.2	-		-		-		-		-		-		1	1.5
トシル酸スプラタスト	-		-		-		-		-		1	1.5	-		1	1.5
ヒアルロン酸ナトリウム	-		-		-		-		2	4.4	-		-		-	
ファモチジン	-		1	2.3	-		1	2.3	-		-		-		-	
フラビンアデニンジヌクレオチド	-		1	2.3	1	2.2	-		-		-		-		-	
プラノプロフェン	1	2.2	-		-		-		-		-		-		1	1.5
プロピオン酸デキサメタゾン	-		-		-		-		-		1	1.5	-		1	1.5
モンテルカストナトリウム	1	2.2	-		-		-		-		1	1.5	-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験） （続き）

	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
レボフロキサシン	-		-		-		1	2.3	1	2.2	-		-		-	
臭化水素酸デキストロメトルファン	-		-		1	2.2	-		-		-		-		1	1.5
白色ワセリン	-		-		-		-		-		-		-		2	3.0
dーマレイン酸クロルフェニラミン	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
アシクロビル	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
アスピリン・ダイアルミネート	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
アセトアミノフェン	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
オフロキサシン	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
ガチフロキサシン水和物	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
クロルプロマジン・プロメタジン配合剤（2	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
ジクロフェナクナトリウム	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
セファゾリンナトリウム	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
セフロキシムアキセチル	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
センノシド	-		1	2.3	-		-		-		-		-		-	
ツロブテロール	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
トシル酸トスフロキサシン	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
トリアゾラム	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
トリアムシノロン・フラジオマイシン配合剤	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
ナジフロキサシン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
ニトラゼパム	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
パップ剤（3ー8）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
フシジン酸ナトリウム	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
フランカルボン酸モメタゾン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験） （続き）

	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
フルニトラゼパム	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
フルルビプロフェン	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
プロピオン酸クロベタゾール	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
プロピオン酸ベクロメタゾン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
ヘパリン類似物質	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
ベシル酸ベポタスチン	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
ポビドンヨード	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
メコバラミン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
ヨウ素レシチン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
リン酸コデイン（1%以下）	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
リン酸ベタメタゾンナトリウム	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
レバミピド	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
レボチロキシンナトリウム	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
ロラタジン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
塩酸オキシメタゾリン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
塩酸セチリジン	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
塩酸セフカペンピボキシル	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
塩酸プロメタジン	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
塩酸レボカバスチン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
温清飲	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
加味帰脾湯	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験） （続き）

	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
葛根湯	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
吉草酸ジフルコルトロン	-		1	2.3	-		-		-		-		-		-	
吉草酸ベタメタゾン	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
柴胡桂枝湯	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
酒石酸ゾルピデム	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
臭化チキジウム	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
疎経活血湯	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
麻黄附子細辛湯	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
酪酸ヒドロコルチゾン	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
酪酸菌配合剤	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（イブA錠）	-		2	4.5	-		-		1	2.2	-		2	3.0	3	4.5
医療用医薬品以外（バファリンA）	1	2.2	-		1	2.2	-		2	4.4	-		-		1	1.5
医療用医薬品以外（ナロンエース）	-		1	2.3	-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（のどぬ～るスプレー）	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（アイリス）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（イブ）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（エージーノーズ）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（エスタックイブ）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（エスタロンモカ錠）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（エミリーEV）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（オロナインH軟膏）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験） （続き）

併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
医療用医薬品以外（クールワンせき止め）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（コーラック）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（コンタック600プラス）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（スットノーズ点鼻薬A）	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
医療用医薬品以外（ストナT顆粒）	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（タウロミン）	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
医療用医薬品以外（タケダ漢方便秘薬）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（ノーシンピュア）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（ノンフィーブ）	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（バファリンA錠）	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（バリファックス）	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（パブロンS）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（パブロンS錠）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（パブロンエース顆粒）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（パブロンゴールドA錠）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（パブロンゴールド）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
医療用医薬品以外（パブロン鼻炎カプセルS）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（ビューラック）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
医療用医薬品以外（ファイチ）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（プレコール持続性カプセル）	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
医療用医薬品以外（メンターム（OTC））	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（ルル滋養内服液）	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-38 併用薬剤の内訳（4週間投与試験） （続き）

	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用薬剤有	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	22	33.8	17	25.4	19	28.4
医療用医薬品以外（葛根湯）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（強力トリコマイシンG）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（抗菌アイリス）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（小中学生用ノーシンピュア）	-		-		-		-		-		-		-		1	1.5
医療用医薬品以外（新エスベナン鼻炎カプセル）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新ノドトフール）	-		-		-		-		1	2.2	-		-		-	
医療用医薬品以外（新ルル-A錠）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新中外胃腸薬顆粒）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（麻酔薬）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-1から引用

表 2.7.4-39 併用療法の内訳（4週間投与試験）

併用療法	04試験										05試験					
	2%-BID		1%-BID		1%-SID		P-BID		NDFX		2%-BID		2%-SID		P-BID	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-	65	-	67	-	67	-
併用療法有	2	4.4	1	2.3	2	4.4	2	4.5	0	0	3	4.6	1	1.5	0	0
う歯治療	1	2.2	1	2.3	1	2.2	-		-		1	1.5	-		-	
う歯処置（智歯）	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
レーザー脱毛（両膝下）	-		-		-		-		-		-		1	1.5	-	
歯科治療	-		-		1	2.2	-		-		-		-		-	
歯石除去	-		-		-		1	2.3	-		-		-		-	
手術（臀部）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
電気療法（膝）	-		-		-		-		-		1	1.5	-		-	
冷凍凝固術（足）	1	2.2	-		-		-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-1-2から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
カルボシステイン	-		4	3.5	2	1.8	5	2.5	5	5.2	5	2.5
ロキソプロフェンナトリウム水和物	-		-		-		9	4.4	3	3.1	6	3.0
アセトアミノフェン	3	2.7	2	1.8	3	2.7	4	2.0	1	1.0	3	1.5
インフルエンザHAワクチン	1	0.9	2	1.8	2	1.8	3	1.5	2	2.1	3	1.5
ピリドキサールリン酸エステル水和物	-		-		-		8	3.9	3	3.1	2	1.0
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	-		-		-		7	3.4	2	2.1	2	1.0
非ピリン系感冒剤（4）	1	0.9	1	0.9	3	2.7	4	2.0	2	2.1	-	
アンブロキソール塩酸塩	-		-		-		3	1.5	2	2.1	5	2.5
トラネキサム酸	2	1.8	2	1.8	2	1.8	3	1.5	1	1.0	-	
フェキソフェナジン塩酸塩	-		-		-		4	2.0	2	2.1	4	2.0
ロキソプロフェンナトリウム	1	0.9	7	6.2	2	1.8	-		-		-	
ナジフロキサシン	2	1.8	-		1	0.9	3	1.5	1	1.0	2	1.0
レバミピド	-		3	2.7	-		3	1.5	1	1.0	2	1.0
ヘパリン類似物質	1	0.9	1	0.9	-		3	1.5	-		3	1.5
ドンペリドン	1	0.9	-		1	0.9	1	0.5	2	2.1	2	1.0
ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	-		-		-		2	1.0	-		5	2.5
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	-		-		-		2	1.0	2	2.1	3	1.5
クリンダマイシンリン酸エステル	-		-		-		2	1.0	-		4	2.0
チペピジンヒベンズ酸塩	-		-		-		3	1.5	1	1.0	2	1.0
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	-		-		-		3	1.5	-		3	1.5
プランルカスト水和物	1	0.9	-		-		1	0.5	1	1.0	3	1.5
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	4	3.6	-		2	1.8	-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
オロパタジン塩酸塩	-		-		-		2	1.0	-		3	1.5
ケトプロフェン	1	0.9	1	0.9	-		-		1	1.0	2	1.0
ジクロフェナクナトリウム	1	0.9	1	0.9	2	1.8	1	0.5	-		-	
ジフルプレドナート	1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.5	-		1	0.5
セラペプターゼ	-		3	2.7	2	1.8	-		-		-	
ヒアルロン酸ナトリウム	-		2	1.8	-		1	0.5	1	1.0	1	0.5
メコバラミン	-		2	1.8	-		2	1.0	1	1.0	-	
鎮咳配合剤（1）	-		-		-		2	1.0	2	2.1	1	0.5
エバスチン	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		1	0.5
エピナスチン塩酸塩	-		-		-		3	1.5	-		1	0.5
エプラジノン塩酸塩	-		-		-		1	0.5	1	1.0	2	1.0
ゲンタマイシン硫酸塩	-		-		-		1	0.5	-		3	1.5
ジフルコルトロン吉草酸エステル	-		-		-		1	0.5	-		3	1.5
テオフィリン	-		1	0.9	1	0.9	1	0.5	-		1	0.5
テプレノン	1	0.9	1	0.9	-		-		2	2.1	-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
ヒベンズ酸チペピジン	1	0.9	2	1.8	1	0.9	-		-		-	
ベポタスチンベシル酸塩	-		-		-		-		1	1.0	3	1.5
モンテルカストナトリウム	1	0.9	1	0.9	-		1	0.5	-		1	0.5
リン酸ピリドキサール	1	0.9	1	0.9	2	1.8	-		-		-	
吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン	2	1.8	2	1.8	-		-		-		-	
酪酸菌製剤	1	0.9	-		1	0.9	-		1	1.0	1	0.5
dークロルフェニラミンマレイン酸塩	-		-		-		2	1.0	-		1	0.5
dーマレイン酸クロルフェニラミン	-		1	0.9	2	1.8	-		-		-	
イブプロフェン	-		1	0.9	-		1	0.5	-		1	0.5
クロベタゾールプロピオン酸エステル	-		-		-		1	0.5	-		2	1.0
ビフィズス菌製剤（5）	-		-		-		2	1.0	1	1.0	-	
ファモチジン	1	0.9	1	0.9	-		1	0.5	-		-	
フルオロメトロン	-		-		-		1	0.5	1	1.0	1	0.5
プロナーゼ	2	1.8	-		-		-		-		1	0.5
ベシル酸ベポタスチン	-		1	0.9	2	1.8	-		-		-	
ベンプロペリンリン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		2	1.0
ポリカルボフィルカルシウム	-		-		-		1	0.5	1	1.0	1	0.5
リン酸クリンダマイシン	-		2	1.8	1	0.9	-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
ロラタジン	1	0.9	1	0.9	-		-		-		1	0.5
塩酸エピナスチン	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		-	
塩酸オロパタジン	-		1	0.9	2	1.8	-		-		-	
塩酸フェキソフェナジン	1	0.9	-		2	1.8	-		-		-	
葛根湯	-		1	0.9	1	0.9	-		1	1.0	-	
臭化水素酸デキストロメトルファン	1	0.9	1	0.9	1	0.9	-		-		-	
白色ワセリン	-		-		-		1	0.5	-		2	1.0
酪酸ヒドロコルチゾン	-		2	1.8	1	0.9	-		-		-	
酪酸リボフラビン	1	0.9	-		2	1.8	-		-		-	
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	-		-		-		1	0.5	1	1.0	-	
アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	-		-		-		2	1.0	-		-	
エチゾラム	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
オセルタミビルリン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
クラリスロマイシン	-		-		-		-		-		2	1.0
クロモグリク酸ナトリウム	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
ケトコナゾール	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
ジメチコン	-		-		-		1	0.5	1	1.0	-	
セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物	-		-		-		2	1.0	-		-	
セフジトレンピボキシル	1	0.9	1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
タンニン酸アルブミン	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
デカリニウム塩化物	-		-		-		2	1.0	-		-	
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	-		-		-		2	1.0	-		-	
フルボキサミンマレイン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
フルルビプロフェン	2	1.8	-		-		-		-		-	
ブチルスコポラミン臭化物	-		-		-		-		1	1.0	1	0.5
プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
メフェナム酸	-		-		-		1	0.5	1	1.0	-	
リザトリプタン安息香酸塩	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
リドカイン塩酸塩・アドレナリン	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
リボフラビン酪酸エステル	-		-		-		1	0.5	1	1.0	-	
レボセチリジン塩酸塩	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
レボフロキサシン水和物	-		-		-		-		2	2.1	-	
塩化リゾチーム	1	0.9	1	0.9	-		-		-		-	
塩酸アンブロキソール	1	0.9	-		1	0.9	-		-		-	
塩酸エプラジノン	-		1	0.9	1	0.9	-		-		-	
塩酸セフカペンピボキシル	1	0.9	-		1	0.9	-		-		-	
塩酸リドカイン・エピネフリン	1	0.9	-		1	0.9	-		-		-	
酸化マグネシウム	-		-		1	0.9	-		1	1.0	-	
耐性乳酸菌製剤（3）	1	0.9	1	0.9	-		-		-		-	
尿素	1	0.9	-		-		-		-		1	0.5

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
アジスロマイシン水和物	-		-		-		-		1	1.0	-	
アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム（1）	-		1	0.9	-		-		-		-	
アスピリン・ダイアルミネート	-		-		-		-		-		1	0.5
アズレン	1	0.9	-		-		-		-		-	
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・Lーグルタミン	-		-		-		1	0.5	-		-	
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム	-		-		-		-		1	1.0	-	
アセメタシン	-		-		1	0.9	-		-		-	
アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）	-		-		-		1	0.5	-		-	
アモキシシリン水和物	-		-		-		1	0.5	-		-	
アルジオキサ	1	0.9	-		-		-		-		-	
アルプラゾラム	-		-		-		1	0.5	-		-	
イブプロフェンピコノール	-		1	0.9	-		-		-		-	
イルソグラジンマレイン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
イルベサルタン	-		-		-		1	0.5	-		-	
インドメタシン	1	0.9	-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
インドメタシンファルネシル	-		1	0.9	-		-		-		-	
エフェドリン塩酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
エレトリプタン臭化水素酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
オキサトミド	-		-		-		-		1	1.0	-	
カルプロニウム塩化物	-		-		-		1	0.5	-		-	
クエン酸モサプリド	-		-		1	0.9	-		-		-	
クエン酸第一鉄ナトリウム	-		-		-		1	0.5	-		-	
クレマスチンフマル酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
クレンブテロール塩酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
クロルフェニラミンマレイン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
クロルヘキシジングルコン酸塩	-		-		-		-		-		1	0.5
グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤	-		-		-		-		1	1.0	-	
ケトチフェンフマル酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
コデインリン酸塩水和物（1%以下）	-		-		-		1	0.5	-		-	
サラゾスルファピリジン	-		-		-		1	0.5	-		-	
ザルトプロフェン	-		-		-		-		-		1	0.5
ジフェンヒドラミン	-		-		-		-		1	1.0	-	
ジプロフィリン・ジヒドロコデイン配合剤	-		1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
ジメチルイソプロピルアズレン	-		-		-		-		-		1	0.5
スマトリプタンコハク酸塩	-		-		-		-		-		1	0.5
スルピリド	-		-		-		-		-		1	0.5
スルファジアジン銀	-		-		-		-		-		1	0.5
セチリジン塩酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
セファゾリンナトリウム	-		-		-		1	0.5	-		-	
セファレキシン	-		1	0.9	-		-		-		-	
セフトリアキソンナトリウム水和物	-		-		-		1	0.5	-		-	
セフポドキシム　プロキセチル	-		-		-		-		1	1.0	-	
セフロキシムアキセチル	-		1	0.9	-		-		-		-	
セミアルカリプロティナーゼ	-		1	0.9	-		-		-		-	
ゾルピデム酒石酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
チアマゾール	-		-		-		1	0.5	-		-	
ツロブテロール	-		-		-		1	0.5	-		-	
ツロブテロール塩酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
デキサメタゾン	-		-		-		1	0.5	-		-	
デキサメタゾンシペシル酸エステル	-		-		-		1	0.5	-		-	
デキサメタゾン吉草酸エステル	-		-		-		-		-		1	0.5
デソゲストレル・エチニルエストラジオール	-		-		-		1	0.5	-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
トコフェロール・ビタミンA油	1	0.9	-		-		-		-		-	
トフィソパム	-		-		-		1	0.5	-		-	
トリプロリジン塩酸塩水和物	-		-		-		1	0.5	-		-	
トロキシピド	-		-		-		1	0.5	-		-	
トロピカミド	-		-		-		-		-		1	0.5
ドロペリドール	-		-		-		1	0.5	-		-	
ニコチン酸トコフェロール	-		1	0.9	-		-		-		-	
ビオヂアスターゼ2000配合剤（4）	-		-		1	0.9	-		-		-	
ビフィズス菌製剤	1	0.9	-		-		-		-		-	
ビフィズス菌製剤（4）	-		-		-		-		-		1	0.5
ピコスルファートナトリウム水和物	-		-		-		-		1	1.0	-	
フェルビナク	-		-		-		-		1	1.0	-	
フェンタニルクエン酸塩	-		-		-		1	0.5	-		-	
フドステイン	-		-		-		1	0.5	-		-	
フラビンアデニンジヌクレオチド	-		1	0.9	-		-		-		-	
フランカルボン酸フルチカゾン	-		-		1	0.9	-		-		-	
フルスルチアミン	-		1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
フルドロキシコルチド	-		-		-		-		-		1	0.5
フルルビプロフェン　アキセチル	-		-		-		1	0.5	-		-	
ブロチゾラム	-		-		-		-		1	1.0	-	
ブロマゼパム	-		-		-		-		-		1	0.5
プラウノトール	1	0.9	-		-		-		-		-	
プルリフロキサシン	-		-		-		1	0.5	-		-	
プロピオン酸クロベタゾール	-		-		1	0.9	-		-		-	
プロピオン酸フルチカゾン	-		-		1	0.9	-		-		-	
プロポフォール	-		-		-		1	0.5	-		-	
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	-		-		-		-		-		1	0.5
ベタメタゾン	-		-		-		1	0.5	-		-	
ベタメタゾン吉草酸エステル	-		-		-		1	0.5	-		-	
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	-		-		-		-		-		1	0.5
ホスホマイシンカルシウム	1	0.9	-		-		-		-		-	
ホスホマイシンカルシウム水和物	-		-		-		-		-		1	0.5
ポビドンヨード	-		-		-		-		1	1.0	-	
ミコナゾール硝酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
メキタジン	-		-		-		1	0.5	-		-	
メシル酸ガレノキサシン水和物	-		-		-		1	0.5	-		-	
メトクロプラミド	-		-		-		-		-		1	0.5
ランソプラゾール	-		-		1	0.9	-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
リゾチーム塩酸塩	-		-		-		-		1	1.0	-	
リン酸オセルタミビル	-		-		1	0.9	-		-		-	
リン酸ベンプロペリン	-		-		1	0.9	-		-		-	
ルリコナゾール	-		-		-		1	0.5	-		-	
レボカバスチン塩酸塩	-		-		-		-		-		1	0.5
レボフロキサシン	1	0.9	-		-		-		-		-	
ロラゼパム	-		-		-		-		1	1.0	-	
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	-		1	0.9	-		-		-		-	
維持液（3）	-		-		-		1	0.5	-		-	
塩酸アゼラスチン	-		-		1	0.9	-		-		-	
塩酸クロペラスチン	-		1	0.9	-		-		-		-	
塩酸セルトラリン	-		-		-		-		1	1.0	-	
塩酸チアラミド	1	0.9	-		-		-		-		-	
塩酸ツロブテロール	-		1	0.9	-		-		-		-	
塩酸テトラサイクリン	-		1	0.9	-		-		-		-	
塩酸バカンピシリン	1	0.9	-		-		-		-		-	
塩酸パロキセチン水和物	1	0.9	-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
塩酸フラボキサート	-		1	0.9	-		-		-		-	
塩酸メトクロプラミド	-		-		-		1	0.5	-		-	
塩酸モキシフロキサシン	-		1	0.9	-		-		-		-	
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	-		-		1	0.9	-		-		-	
吉草酸ベタメタゾン	1	0.9	-		-		-		-		-	
吉草酸酢酸プレドニゾロン	1	0.9	-		-		-		-		-	
桔梗湯	-		1	0.9	-		-		-		-	
混合死菌・ヒドロコルチゾン	-		-		-		1	0.5	-		-	
柴苓湯	-		-		-		1	0.5	-		-	
酒石酸ゾルピデム	-		1	0.9	-		-		-		-	
臭化水素酸エレトリプタン	-		-		1	0.9	-		-		-	
十全大補湯	-		-		-		-		-		1	0.5
小建中湯	-		-		-		1	0.5	-		-	
小青竜湯	-		-		-		-		-		1	0.5
親水軟膏	-		-		-		1	0.5	-		-	
酢酸リンゲル	-		-		-		1	0.5	-		-	
酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）	-		-		-		1	0.5	-		-	
酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）（2－2）	-		-		-		1	0.5	-		-	
生理食塩液	-		-		-		1	0.5	-		-	
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	-		-		1	0.9	-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	-		-		-		-		-		1	0.5
耐性乳酸菌製剤（2）	-		-		-		1	0.5	-		-	
猪苓湯	-		1	0.9	-		-		-		-	
乳酸リンゲル液	-		-		1	0.9	-		-		-	
麦門冬湯	1	0.9	-		-		-		-		-	
酪酸クロベタゾン	-		1	0.9	-		-		-		-	
酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	-		-		-		1	0.5	-		-	
硫酸サルブタモール	-		-		1	0.9	-		-		-	
硫酸鉄（2）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（バファリンA）	1	0.9	-		3	2.7	1	0.5	1	1.0	2	1.0
医療用医薬品以外（ノーシンピュア）	1	0.9	-		1	0.9	-		1	1.0	2	1.0
医療用医薬品以外（パブロンSゴールド錠）	-		-		-		2	1.0	-		2	1.0
医療用医薬品以外（ベンザブロックL）	1	0.9	2	1.8	-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（ロキソニンS）	-		-		-		3	1.5	-		1	0.5
医療用医薬品以外（イブA錠）	-		-		1	0.9	-		1	1.0	1	0.5
医療用医薬品以外（ベンザブロックS）	2	1.8	1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
医療用医薬品以外（改源）	-		1	0.9	2	1.8	-		-		-	
医療用医薬品以外（イブクイック頭痛薬）	-		-		1	0.9	-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（インテターム錠）	1	0.9	-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（ナロンエース）	1	0.9	-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（パブロンS錠）	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
医療用医薬品以外（ルルアタックIB）	1	0.9	-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（アネトンせき止め）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（アネトンアルメディ鼻炎錠）	-		-		-		-		1	1.0	-	
医療用医薬品以外（アネロン「ニスキャップ」）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（イブ）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（ウエルシアこどもせき止めシロップ）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（エミリーEV）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（キンカン）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（クラシエ葛根湯液II）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（コーラック）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（コルゲンコーワIB透明カプセル）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（コンタック総合かぜ薬昼夜タイプ）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（サクロン錠）	1	0.9	-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
医療用医薬品以外（サンテ40）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（サンテマイペースCL）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ザジテンAL鼻炎カプセル）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（シートハップP）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（ストナリニS）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（スマイルコンタクトピュア）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（スルーラックS）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（セイロガン糖衣A）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（タケダ漢方便秘薬）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（テーリアEV）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ナザールスプレー）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（ニタンダ葛根湯エキス顆粒）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ノーシン散剤）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ノンフィーブ）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ハイドロキノン）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（バファリンかぜEX錠）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（バファリンルナi）	-		-		-		-		-		1	0.5

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
医療用医薬品以外（バレンサンA小粒）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（パブロンSゴールド微粒）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（パブロンエースAX錠）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（パブロンエース）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（パブロンゴールドA錠）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ファルミック40）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（プリンペラン　※投与経路、不明）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（プレコール持続性ファミリー錠）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（ポジョンゴールド「顆粒」）	-		-		-		-		1	1.0	-	
医療用医薬品以外（マイティアCL）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（ムヒS）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（モノクロロ酢酸）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（リングルアイビー）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（ルキノン錠AZ）	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（ロートCキューブモイスチャージI）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（ロートアルガードコンタクトa）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（ロートビタ40α）	-		1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-40 併用薬剤の内訳（12週間投与試験） （続き）

	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
併用薬剤（MT協議会医薬品名データファイル）	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用薬剤有	38	33.9	40	35.4	37	33.0	74	36.3	33	34.0	73	36.9
医療用医薬品以外（解熱鎮痛薬「クニヒロ」）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（阪本漢法の葛根湯エキス顆粒）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（山本漢方センナTs便秘錠）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（子供クールスカイ）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（湿布薬（詳細不明））	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（小児用バファリンCII）	-		-		-		-		1	1.0	-	
医療用医薬品以外（新キャベ2コーワ）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新キューピーコーワi）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新ジキニン顆粒）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新センロック散剤）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新ルルAゴールド）	-		1	0.9	-		-		-		-	
医療用医薬品以外（新ルルA錠）	-		-		1	0.9	-		-		-	
医療用医薬品以外（新中外胃腸薬顆粒）	-		-		-		1	0.5	-		-	
医療用医薬品以外（正露丸）	1	0.9	-		-		-		-		-	
医療用医薬品以外（太田胃散（分包））	-		-		-		-		-		1	0.5
医療用医薬品以外（軟膏剤（詳細不明））	-		1	0.9	-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-1から引用

表 2.7.4-41 併用療法一覧（12週間投与試験）

併用療法	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用療法有	8	7.1	8	7.1	6	5.4	7	3.4	3	3.1	8	4.0
う歯治療	1	0.9	2	1.8	1	0.9	-		-		1	0.5
歯科矯正	2	1.8	-		2	1.8	-		-		-	
歯列矯正	1	0.9	-		1	0.9	1	0.5	-		-	
歯科治療	-		-		-		1	0.5	-		1	0.5
歯肉切開	-		-		-		2	1.0	-		-	
電気療法	2	1.8	-		-		-		-		-	
MCA療法	-		-		-		-		-		1	0.5
いぼ冷凍凝固	-		-		-		-		-		1	0.5
いぼ冷凍凝固法	-		-		-		-		1	1.0	-	
いぼ冷凍凝固療法	-		1	0.9	-		-		-		-	
インプラント	1	0.9	-		-		-		-		-	
ギブス固定	-		1	0.9	-		-		-		-	
サポーター固定	-		1	0.9	-		-		-		-	
スプリント固定	-		1	0.9	-		-		-		-	
セラミッククラウン	-		1	0.9	-		-		-		-	
異物創傷処置	-		-		-		1	0.5	-		-	
液体窒素	-		-		-		-		1	1.0	-	
感染根管治療	-		-		-		1	0.5	-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-2から引用

表 2.7.4-41 併用療法一覧（12週間投与試験） （続き）

併用療法	07試験						08試験					
	2%-BID		2%-SID		P-BID		2%-SID		P-BID		NDFX	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FAS	112	-	113	-	112	-	204	-	97	-	198	-
併用療法有	8	7.1	8	7.1	6	5.4	7	3.4	3	3.1	8	4.0
眼瞼内反症手術（両眼）	1	0.9	-		-		-		-		-	
牽引	-		1	0.9	-		-		-		-	
牽引（頚部、腰部）	-		-		-		-		-		1	0.5
骨折観血整復固定術	-		-		-		1	0.5	-		-	
脂肪溶解注射	-		-		-		-		-		1	0.5
歯修復	-		-		-		-		-		1	0.5
歯石除去	-		-		-		-		-		1	0.5
消炎鎮痛処置マイクロカレント（左上肢）	-		-		-		-		1	1.0	-	
切開排膿	-		-		-		-		-		1	0.5
智歯抜歯	-		-		1	0.9	-		-		-	
抜歯	-		1	0.9	-		-		-		-	
皮膚腫瘍冷凍凝固摘出術	-		-		-		1	0.5	-		-	
両脇脱毛	-		-		1	0.9	-		-		-	
冷凍凝固	-		-		-		1	0.5	-		-	
冷凍凝固術	1	0.9	-		-		-		-		-	

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-1-2-2から引用

表 2.7.4-42 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	男性	6 -	11 -	11 -	15 -	9 -	18 -	21 -	18 -	24 -	33 -
	女性	40 -	34 -	35 -	29 -	36 -	49 -	46 -	50 -	89 -	79 -
有害事象発現例	男性	2 33.3	0 0	2 18.2	8 53.3	3 33.3	2 11.1	5 23.8	4 22.2	4 16.7	12 36.4
	女性	14 35.0	8 23.5	13 37.1	11 37.9	13 36.1	11 22.4	5 10.9	12 24.0	25 28.1	23 29.1
[血液およびリンパ系障害]											
鉄欠乏性貧血	男性	-	-	-	1 6.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]											
結膜炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	-	-	-	-	-	-	-	1 1.1	-
潰瘍性角膜炎	男性	-	-	-	-	1 11.1	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]											
腹痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-
齲歯	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	1 2.9	-	-	-	-	-	-	1 1.1	-
下痢	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3
[一般・全身障害および投与部位の状態]											
適用部位刺激感	男性	-	-	-	-	-	-	1 4.8	-	-	-
	女性	1 2.5	-	1 2.9	1 3.4	4 11.1	-	2 4.3	-	1 1.1	1 1.3
適用部位そう痒感	男性	1 16.7	-	1 9.1	2 13.3	-	-	-	1 5.6	1 4.2	3 9.1
	女性	1 2.5	2 5.9	-	2 6.9	1 2.8	-	1 2.2	1 2.0	1 1.1	3 3.8
胸部不快感	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-
発熱	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	-	1 2.9	-	-	-	-	-	1 1.1	-
適用部位乾燥	男性	-	-	-	-	-	-	2 9.5	1 5.6	-	1 3.0
	女性	1 2.5	-	-	-	-	1 2.0	2 4.3	2 4.0	2 2.2	2 2.5
[肝胆道系障害]											
胆嚢ポリープ	男性	1 16.7	-	-	-	-	-	-	-	1 4.2	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-42 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	男性	6 -	11 -	11 -	15 -	9 -	18 -	21 -	18 -	24 -	33 -
	女性	40 -	34 -	35 -	29 -	36 -	49 -	46 -	50 -	89 -	79 -
有害事象発現例	男性	2 33.3	0 0	2 18.2	8 53.3	3 33.3	2 11.1	5 23.8	4 22.2	4 16.7	12 36.4
	女性	14 35.0	8 23.5	13 37.1	11 37.9	13 36.1	11 22.4	5 10.9	12 24.0	25 28.1	23 29.1
[感染症および寄生虫症]											
麦粒腫	男性	-	-	-	1 6.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	女性	-	1 2.9	1 2.9	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3
鼻咽頭炎	男性	1 16.7	-	2 18.2	2 13.3	1 11.1	-	1 4.8	3 16.7	1 4.2	5 15.2
	女性	6 15.0	1 2.9	7 20.0	4 13.8	6 16.7	3 6.1	1 2.2	5 10.0	9 10.1	9 11.4
子宮内感染	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性腸炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	-	-	-	-	-	-	-	1 1.1	-
[傷害、中毒および処置合併症]											
動物咬傷	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3
靭帯捻挫	男性	-	-	-	1 6.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 2.9	-	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-42 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	男性	6 -	11 -	11 -	15 -	9 -	18 -	21 -	18 -	24 -	33 -
	女性	40 -	34 -	35 -	29 -	36 -	49 -	46 -	50 -	89 -	79 -
有害事象発現例	男性	2 33.3	0 0	2 18.2	8 53.3	3 33.3	2 11.1	5 23.8	4 22.2	4 16.7	12 36.4
	女性	14 35.0	8 23.5	13 37.1	11 37.9	13 36.1	11 22.4	5 10.9	12 24.0	25 28.1	23 29.1
[臨床検査]											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	1 16.7	-	-	1 6.7	-	-	-	-	1 4.2	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	1 16.7	-	-	-	-	-	-	-	1 4.2	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	男性	1 16.7	-	-	1 6.7	-	-	-	-	1 4.2	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0	-	1 1.3
白血球数減少	男性	-	-	-	-	1 11.1	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	男性	-	-	1 9.1	-	-	-	-	1 5.6	-	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	1 2.0	-	-	1 1.1	-
好酸球百分率増加	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	-	-	-	1 2.8	-	-	-	1 1.1	-
[筋骨格系および結合組織障害]											
背部痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-
[神経系障害]											
体位性めまい	男性	-	-	-	1 6.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	1 2.9	-	-	1 2.8	-	-	-	1 1.1	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-42 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	男性	6 -	11 -	11 -	15 -	9 -	18 -	21 -	18 -	24 -	33 -
	女性	40 -	34 -	35 -	29 -	36 -	49 -	46 -	50 -	89 -	79 -
有害事象発現例	男性	2 33.3	0 0	2 18.2	8 53.3	3 33.3	2 11.1	5 23.8	4 22.2	4 16.7	12 36.4
	女性	14 35.0	8 23.5	13 37.1	11 37.9	13 36.1	11 22.4	5 10.9	12 24.0	25 28.1	23 29.1
[生殖系および乳房障害]											
陰部そう痒症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]											
上気道の炎症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	2 5.0	-	2 5.7	-	1 2.8	-	-	-	2 2.2	-
口腔咽頭痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	1 2.9	-	-	1 2.8	-	-	-	1 1.1	-
[皮膚および皮下組織障害]											
接触性皮膚炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	1 3.4	1 2.8	-	-	-	-	1 1.3
皮膚乾燥	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 2.5	-	-	-	-	-	-	-	1 1.1	-
湿疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 2.9	-	-	-	-	-	1 2.0	-	1 1.3
紅斑	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 3.4	-	-	-	-	-	1 1.3
そう痒症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-
皮膚刺激	男性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-43 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	07試験			08試験			統合	
		2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-SID	P-BID	NDFX	2%-SID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	男性	46 -	43 -	47 -	87 -	44 -	95 -	130 -	91 -
	女性	66 -	71 -	66 -	117 -	53 -	103 -	188 -	119 -
有害事象発現例	男性	19 41.3	15 34.9	18 38.3	25 28.7	14 31.8	38 40.0	40 30.8	32 35.2
	女性	24 36.4	28 39.4	26 39.4	35 29.9	21 39.6	30 29.1	63 33.5	47 39.5
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
適用部位刺激感	男性	-	1 2.3	-	-	-	3 3.2	1 0.8	-
	女性	1 1.5	-	1 1.5	-	-	9 8.7	-	1 0.8
適用部位乾燥	男性	-	1 2.3	2 4.3	-	1 2.3	-	1 0.8	3 3.3
	女性	3 4.5	-	-	-	2 3.8	1 1.0	-	2 1.7
適用部位皮膚剥脱	男性	2 4.3	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 1.4	4 6.1	-	-	-	1 0.5	4 3.4
[感染症および寄生虫症]									
インフルエンザ	男性	-	-	1 2.1	1 1.1	1 2.3	1 1.1	1 0.8	2 2.2
	女性	-	-	-	2 1.7	1 1.9	3 2.9	2 1.1	1 0.8
鼻咽頭炎	男性	8 17.4	10 23.3	8 17.0	12 13.8	6 13.6	14 14.7	22 16.9	14 15.4
	女性	6 9.1	14 19.7	13 19.7	12 10.3	7 13.2	10 9.7	26 13.8	20 16.8
[臨床検査]									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	2 4.3	-	1 2.1	5 5.7	3 6.8	3 3.2	5 3.8	4 4.4
	女性	3 4.5	-	1 1.5	1 0.9	1 1.9	2 1.9	1 0.5	2 1.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	2 4.3	-	1 2.1	3 3.4	1 2.3	2 2.1	3 2.3	2 2.2
	女性	3 4.5	-	-	1 0.9	1 1.9	1 1.0	1 0.5	1 0.8
血中ビリルビン増加	男性	1 2.2	-	-	4 4.6	1 2.3	2 2.1	4 3.1	1 1.1
	女性	-	-	-	1 0.9	-	2 1.9	1 0.5	-
[神経系障害]									
頭痛	男性	-	1 2.3	2 4.3	1 1.1	-	2 2.1	2 1.5	2 2.2
	女性	2 3.0	1 1.4	1 1.5	1 0.9	-	-	2 1.1	1 0.8
[皮膚および皮下組織障害]									
湿疹	男性	-	1 2.3	-	1 1.1	-	2 2.1	2 1.5	-
	女性	3 4.5	3 4.2	-	1 0.9	-	2 1.9	4 2.1	-
皮膚剥脱	男性	1 2.2	2 4.7	2 4.3	-	1 2.3	-	2 1.5	3 3.3
	女性	3 4.5	2 2.8	1 1.5	-	-	-	2 1.1	1 0.8

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-44 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	男性	70	-	151	-	221	-	11	-	11	-	22	-	243	-	124	-	104	-
	女性	155	-	234	-	389	-	34	-	35	-	69	-	458	-	198	-	139	-
有害事象発現例	男性	23	32.9	45	29.8	68	30.8	0	0	2	18.2	2	9.1	70	28.8	44	35.5	41	39.4
	女性	49	31.6	68	29.1	117	30.1	8	23.5	13	37.1	21	30.4	138	30.1	70	35.4	43	30.9
[胃腸障害]																			
腹痛	男性	1	1.4	2	1.3	3	1.4	-		-		-		3	1.2	-		-	
	女性	-		1	0.4	1	0.3	-		1	2.9	1	1.4	2	0.4	-		-	
齲歯	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		1	1.0
	女性	1	0.6	1	0.4	2	0.5	1	2.9	-		1	1.4	3	0.7	2	1.0	-	
[一般・全身障害および投与部位の状態]																			
適用部位刺激感	男性	-		2	1.3	2	0.9	-		-		-		2	0.8	-		3	2.9
	女性	2	1.3	2	0.9	4	1.0	-		1	2.9	1	1.4	5	1.1	2	1.0	13	9.4
適用部位そう痒感	男性	1	1.4	-		1	0.5	-		1	9.1	1	4.5	2	0.8	3	2.4	-	
	女性	2	1.3	1	0.4	3	0.8	2	5.9	-		2	2.9	5	1.1	3	1.5	1	0.7
胸部不快感	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		-		1	2.9	1	1.4	1	0.2	-		-	
発熱	男性	-		-		-		-		-		-		-		1	0.8	-	
	女性	1	0.6	1	0.4	2	0.5	-		1	2.9	1	1.4	3	0.7	2	1.0	-	
適用部位乾燥	男性	-		3	2.0	3	1.4	-		-		-		3	1.2	4	3.2	-	
	女性	5	3.2	2	0.9	7	1.8	-		-		-		7	1.5	4	2.0	1	0.7

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-44 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[感染症および寄生虫症]																			
麦粒腫	男性	-		-		-		-		-		-		-		1	0.8	-	
	女性	-		-		-		1	2.9	1	2.9	2	2.9	2	0.4	2	1.0	-	
鼻咽頭炎	男性	9	12.9	23	15.2	32	14.5	-		2	18.2	2	9.1	34	14.0	19	15.3	15	14.4
	女性	15	9.7	27	11.5	42	10.8	1	2.9	7	20.0	8	11.6	50	10.9	29	14.6	16	11.5
子宮内感染	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		-		1	2.9	1	1.4	1	0.2	-		-	
ウイルス性腸炎	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		-		1	2.9	1	1.4	1	0.2	1	0.5	-	
[傷害、中毒および処置合併症]																			
創傷	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		1	2.9	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
熱傷	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		1	2.9	-		1	1.4	1	0.2	1	0.5	-	
[臨床検査]																			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	3	4.3	5	3.3	8	3.6	-		-		-		8	3.3	5	4.0	3	2.9
	女性	3	1.9	1	0.4	4	1.0	-		-		-		4	0.9	2	1.0	2	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	3	4.3	3	2.0	6	2.7	-		-		-		6	2.5	2	1.6	2	1.9
	女性	3	1.9	1	0.4	4	1.0	-		-		-		4	0.9	1	0.5	1	0.7
白血球数増加	男性	-		2	1.3	2	0.9	-		1	9.1	1	4.5	3	1.2	1	0.8	2	1.9
	女性	1	0.6	2	0.9	3	0.8	-		-		-		3	0.7	2	1.0	1	0.7

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-44 性別ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	性別	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[神経系障害]																			
頭痛	男性	-		2	1.3	2	0.9	-		-		-		2	0.8	2	1.6	2	1.9
	女性	3	1.9	2	0.9	5	1.3	1	2.9	-		1	1.4	6	1.3	1	0.5	1	0.7
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																			
上気道の炎症	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	2	1.3	1	0.4	3	0.8	-		2	5.7	2	2.9	5	1.1	-		2	1.4
口腔咽頭痛	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	1	0.6	1	0.4	2	0.5	1	2.9	-		1	1.4	3	0.7	-		1	0.7
[皮膚および皮下組織障害]																			
接触性皮膚炎	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		1	1.0
	女性	-		1	0.4	1	0.3	-		1	2.9	1	1.4	2	0.4	1	0.5	3	2.2
湿疹	男性	-		2	1.3	2	0.9	-		-		-		2	0.8	-		2	1.9
	女性	3	1.9	4	1.7	7	1.8	1	2.9	-		1	1.4	8	1.7	1	0.5	2	1.4
そう痒症	男性	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	1	0.8	-	
	女性	-		1	0.4	1	0.3	1	2.9	-		1	1.4	2	0.4	-		-	
脂漏性皮膚炎	男性	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	女性	-		-		-		-		1	2.9	1	1.4	1	0.2	-		-	
皮膚剥脱	男性	1	1.4	2	1.3	3	1.4	-		-		-		3	1.2	3	2.4	-	
	女性	4	2.6	2	0.9	6	1.5	-		-		-		6	1.3	1	0.5	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[血液およびリンパ系障害]											
鉄欠乏性貧血	12～15歳	-	-	-	1 25.0	-	-	-	-	-	1 8.3
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]											
結膜炎	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	1 4.3	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6	-
潰瘍性角膜炎	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	1 25.0	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[胃腸障害]											
腹痛	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
齲歯	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	1 4.3	1 4.3	-	-	-	-	-	-	1 1.6	-
下痢	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験 2%-BID N	04試験 2%-BID %	04試験 1%-BID N	04試験 1%-BID %	04試験 1%-SID N	04試験 1%-SID %	04試験 P-BID N	04試験 P-BID %	04試験 NDFX N	04試験 NDFX %	05試験 2%-BID N	05試験 2%-BID %	05試験 2%-SID N	05試験 2%-SID %	05試験 P-BID N	05試験 P-BID %	統合 2%-BID N	統合 2%-BID %	統合 P-BID N	統合 P-BID %
安全性解析対象集団	12～15歳	4	-	2	-	4	-	4	-	5	-	8	-	5	-	8	-	12	-	12	-
	16～18歳	6	-	3	-	4	-	6	-	4	-	5	-	9	-	6	-	11	-	12	-
	19～22歳	13	-	17	-	17	-	14	-	13	-	16	-	16	-	18	-	29	-	32	-
	23～58歳	23	-	23	-	21	-	20	-	23	-	38	-	37	-	36	-	61	-	56	-
有害事象発現例	12～15歳	0	0	0	0	2	50.0	3	75.0	1	20.0	1	12.5	1	20.0	2	25.0	1	8.3	5	41.7
	16～18歳	3	50.0	1	33.3	0	0	3	50.0	1	25.0	0	0	0	0	2	33.3	3	27.3	5	41.7
	19～22歳	5	38.5	1	5.9	6	35.3	5	35.7	6	46.2	2	12.5	1	6.3	6	33.3	7	24.1	11	34.4
	23～58歳	8	34.8	6	26.1	7	33.3	8	40.0	8	34.8	10	26.3	8	21.6	6	16.7	18	29.5	14	25.0
[一般・全身障害および投与部位の状態]																					
適用部位刺激感	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20.0	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	1	4.3	-	-	1	4.8	1	5.0	3	13.0	-	-	2	5.4	-	-	1	1.6	1	1.8
適用部位そう痒感	12～15歳	-	-	-	-	-	-	1	25.0	-	-	-	-	-	-	1	12.5	-	-	2	16.7
	16～18歳	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	16.7	1	9.1	1	8.3
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	2	14.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	6.3
	23～58歳	1	4.3	2	8.7	1	4.8	1	5.0	1	4.3	-	-	1	2.7	-	-	1	1.6	1	1.8
胸部不快感	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9.1	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
適用部位乾燥	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6.3	1	6.3	1	5.6	1	3.4	1	3.1
	23～58歳	1	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	8.1	2	5.6	1	1.6	2	3.6

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[肝胆道系障害]											
胆嚢ポリープ	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1 7.7	-	-	-	-	-	-	-	1 3.4	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]											
麦粒腫	12～15歳	-	-	1 25.0	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	1 16.7	-	-	-	-	-	1 8.3
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	1 4.3	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8
鼻咽頭炎	12～15歳	-	-	1 25.0	-	-	-	-	1 12.5	-	1 8.3
	16～18歳	2 33.3	-	-	1 16.7	-	-	-	1 16.7	2 18.2	2 16.7
	19～22歳	2 15.4	-	3 17.6	3 21.4	4 30.8	-	-	3 16.7	2 6.9	6 18.8
	23～58歳	3 13.0	1 4.3	5 23.8	2 10.0	3 13.0	3 7.9	2 5.4	3 8.3	6 9.8	5 8.9
子宮内感染	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	1 4.8	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性腸炎	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	1 4.3	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6	-

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[傷害、中毒および処置合併症]											
動物咬傷	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8
靭帯捻挫	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	1 16.7	-	-	-	-	-	1 8.3
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	1 33.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	1 4.3	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[臨床検査]											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1 7.7	-	-	-	-	-	-	-	1 3.4	-
	23～58歳	-	-	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1 7.7	-	-	-	-	-	-	-	1 3.4	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1 7.7	-	-	-	-	-	-	1 5.6	1 3.4	1 3.1
	23～58歳	-	-	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8
白血球数減少	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	1 16.7	-	1 8.3
	19～22歳	-	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	1 2.6	-	-	1 1.6	-
好酸球百分率増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1 7.7	-	-	-	1 7.7	-	-	-	1 3.4	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験 2%-BID N	04試験 2%-BID %	04試験 1%-BID N	04試験 1%-BID %	04試験 1%-SID N	04試験 1%-SID %	04試験 P-BID N	04試験 P-BID %	04試験 NDFX N	04試験 NDFX %	05試験 2%-BID N	05試験 2%-BID %	05試験 2%-SID N	05試験 2%-SID %	05試験 P-BID N	05試験 P-BID %	統合 2%-BID N	統合 2%-BID %	統合 P-BID N	統合 P-BID %
安全性解析対象集団	12～15歳	4	-	2	-	4	-	4	-	5	-	8	-	5	-	8	-	12	-	12	-
	16～18歳	6	-	3	-	4	-	6	-	4	-	5	-	9	-	6	-	11	-	12	-
	19～22歳	13	-	17	-	17	-	14	-	13	-	16	-	16	-	18	-	29	-	32	-
	23～58歳	23	-	23	-	21	-	20	-	23	-	38	-	37	-	36	-	61	-	56	-
有害事象発現例	12～15歳	0	0	0	0	2	50.0	3	75.0	1	20.0	1	12.5	1	20.0	2	25.0	1	8.3	5	41.7
	16～18歳	3	50.0	1	33.3	0	0	3	50.0	1	25.0	0	0	0	0	2	33.3	3	27.3	5	41.7
	19～22歳	5	38.5	1	5.9	6	35.3	5	35.7	6	46.2	2	12.5	1	6.3	6	33.3	7	24.1	11	34.4
	23～58歳	8	34.8	6	26.1	7	33.3	8	40.0	8	34.8	10	26.3	8	21.6	6	16.7	18	29.5	14	25.0
[筋骨格系および結合組織障害]																					
背部痛	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]																					
体位性めまい	12～15歳	-	-	-	-	-	-	1	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8.3
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9.1	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	1	4.3	-	-	-	-	1	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]																					
陰部そう痒症	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	1	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.8
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																					
上気道の炎症	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1	7.7	-	-	2	11.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.4	-	-
	23～58歳	1	4.3	-	-	-	-	-	-	1	4.3	-	-	-	-	-	-	1	1.6	-	-
口腔咽頭痛	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	1	7.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.4	-	-
	23～58歳	-	-	1	4.3	-	-	-	-	1	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-45 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	4 -	2 -	4 -	4 -	5 -	8 -	5 -	8 -	12 -	12 -
	16～18歳	6 -	3 -	4 -	6 -	4 -	5 -	9 -	6 -	11 -	12 -
	19～22歳	13 -	17 -	17 -	14 -	13 -	16 -	16 -	18 -	29 -	32 -
	23～58歳	23 -	23 -	21 -	20 -	23 -	38 -	37 -	36 -	61 -	56 -
有害事象発現例	12～15歳	0 0	0 0	2 50.0	3 75.0	1 20.0	1 12.5	1 20.0	2 25.0	1 8.3	5 41.7
	16～18歳	3 50.0	1 33.3	0 0	3 50.0	1 25.0	0 0	0 0	2 33.3	3 27.3	5 41.7
	19～22歳	5 38.5	1 5.9	6 35.3	5 35.7	6 46.2	2 12.5	1 6.3	6 33.3	7 24.1	11 34.4
	23～58歳	8 34.8	6 26.1	7 33.3	8 40.0	8 34.8	10 26.3	8 21.6	6 16.7	18 29.5	14 25.0
[皮膚および皮下組織障害]											
接触性皮膚炎	12～15歳	-	-	-	1 25.0	-	-	-	-	-	1 8.3
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	1 4.3	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	1 4.3	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6	-
湿疹	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	1 5.6	-	1 3.1
	23～58歳	-	1 4.3	-	-	-	-	-	-	-	-
紅斑	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	1 5.0	-	-	-	-	-	1 1.8
そう痒症	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	1 5.9	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚刺激	12～15歳	-	-	-	-	1 20.0	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23～58歳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-46 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	07試験 2%-BID N %	07試験 2%-SID N %	07試験 P-BID N %	08試験 2%-SID N %	08試験 P-BID N %	08試験 NDFX N %	統合 2%-SID N %	統合 P-BID N %
安全性解析対象集団	12～15歳	24 -	24 -	21 -	25 -	12 -	36 -	49 -	33 -
	16～18歳	14 -	18 -	21 -	44 -	18 -	38 -	62 -	39 -
	19～22歳	31 -	29 -	34 -	73 -	33 -	65 -	102 -	67 -
	23～58歳	43 -	43 -	37 -	62 -	34 -	59 -	105 -	71 -
有害事象発現例	12～15歳	9 37.5	7 29.2	9 42.9	10 40.0	6 50.0	13 36.1	17 34.7	15 45.5
	16～18歳	5 35.7	7 38.9	9 42.9	11 25.0	9 50.0	11 28.9	18 29.0	18 46.2
	19～22歳	14 45.2	13 44.8	12 35.3	23 31.5	12 36.4	18 27.7	36 35.3	24 35.8
	23～58歳	15 34.9	16 37.2	14 37.8	16 25.8	8 23.5	26 44.1	32 30.5	22 31.0
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
適用部位刺激感	12～15歳	-	1 4.2	-	-	-	1 2.8	1 2.0	-
	16～18歳	-	-	-	-	-	2 5.3	-	-
	19～22歳	-	-	1 2.9	-	-	2 3.1	-	1 1.5
	23～58歳	1 2.3	-	-	-	-	7 11.9	-	-
適用部位乾燥	12～15歳	1 4.2	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	-	1 5.6	2 9.5	-	-	-	1 1.6	2 5.1
	19～22歳	-	-	-	-	1 3.0	-	-	1 1.5
	23～58歳	2 4.7	-	-	-	2 5.9	1 1.7	-	2 2.8
適用部位皮膚剥脱	12～15歳	1 4.2	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	19～22歳	-	-	2 5.9	-	-	-	-	2 3.0
	23～58歳	-	1 2.3	2 5.4	-	-	-	1 1.0	2 2.8
[感染症および寄生虫症]									
インフルエンザ	12～15歳	-	-	-	-	2 16.7	1 2.8	-	2 6.1
	16～18歳	-	-	-	1 2.3	-	1 2.6	1 1.6	-
	19～22歳	-	-	1 2.9	-	-	1 1.5	-	1 1.5
	23～58歳	-	-	-	2 3.2	-	1 1.7	2 1.9	-
鼻咽頭炎	12～15歳	1 4.2	3 12.5	3 14.3	7 28.0	2 16.7	5 13.9	10 20.4	5 15.2
	16～18歳	3 21.4	4 22.2	3 14.3	4 9.1	5 27.8	4 10.5	8 12.9	8 20.5
	19～22歳	5 16.1	7 24.1	6 17.6	9 12.3	5 15.2	6 9.2	16 15.7	11 16.4
	23～58歳	5 11.6	10 23.3	9 24.3	4 6.5	1 2.9	9 15.3	14 13.3	10 14.1

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-46 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	07試験 2%-BID N %	07試験 2%-SID N %	07試験 P-BID N %	08試験 2%-SID N %	08試験 P-BID N %	08試験 NDFX N %	統合 2%-SID N %	統合 P-BID N %
安全性解析対象集団	12～15歳	24 -	24 -	21 -	25 -	12 -	36 -	49 -	33 -
	16～18歳	14 -	18 -	21 -	44 -	18 -	38 -	62 -	39 -
	19～22歳	31 -	29 -	34 -	73 -	33 -	65 -	102 -	67 -
	23～58歳	43 -	43 -	37 -	62 -	34 -	59 -	105 -	71 -
有害事象発現例	12～15歳	9 37.5	7 29.2	9 42.9	10 40.0	6 50.0	13 36.1	17 34.7	15 45.5
	16～18歳	5 35.7	7 38.9	9 42.9	11 25.0	9 50.0	11 28.9	18 29.0	18 46.2
	19～22歳	14 45.2	13 44.8	12 35.3	23 31.5	12 36.4	18 27.7	36 35.3	24 35.8
	23～58歳	15 34.9	16 37.2	14 37.8	16 25.8	8 23.5	26 44.1	32 30.5	22 31.0
[臨床検査]									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12～15歳	-	-	-	-	-	-	-	-
	16～18歳	1 7.1	-	1 4.8	-	2 11.1	-	-	3 7.7
	19～22歳	1 3.2	-	1 2.9	1 1.4	2 6.1	2 3.1	1 1.0	3 4.5
	23～58歳	3 7.0	-	-	5 8.1	-	3 5.1	5 4.8	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12～15歳	1 4.2	-	-	-	-	1 2.8	-	-
	16～18歳	1 7.1	-	-	1 2.3	1 5.6	-	1 1.6	1 2.6
	19～22歳	-	-	1 2.9	-	1 3.0	-	-	2 3.0
	23～58歳	3 7.0	-	-	3 4.8	-	2 3.4	3 2.9	-
血中ビリルビン増加	12～15歳	-	-	-	1 4.0	-	-	1 2.0	-
	16～18歳	-	-	-	2 4.5	-	1 2.6	2 3.2	-
	19～22歳	1 3.2	-	-	2 2.7	1 3.0	1 1.5	2 2.0	1 1.5
	23～58歳	-	-	-	-	-	2 3.4	-	-
[神経系障害]									
頭痛	12～15歳	-	-	1 4.8	1 4.0	-	-	1 2.0	1 3.0
	16～18歳	-	-	1 4.8	-	-	-	-	1 2.6
	19～22歳	1 3.2	2 6.9	-	-	-	1 1.5	2 2.0	-
	23～58歳	1 2.3	-	1 2.7	1 1.6	-	1 1.7	1 1.0	1 1.4

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-46 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	07試験			08試験			統合	
		2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-SID	P-BID	NDFX	2%-SID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	12～15歳	24 -	24 -	21 -	25 -	12 -	36 -	49 -	33 -
	16～18歳	14 -	18 -	21 -	44 -	18 -	38 -	62 -	39 -
	19～22歳	31 -	29 -	34 -	73 -	33 -	65 -	102 -	67 -
	23～58歳	43 -	43 -	37 -	62 -	34 -	59 -	105 -	71 -
有害事象発現例	12～15歳	9 37.5	7 29.2	9 42.9	10 40.0	6 50.0	13 36.1	17 34.7	15 45.5
	16～18歳	5 35.7	7 38.9	9 42.9	11 25.0	9 50.0	11 28.9	18 29.0	18 46.2
	19～22歳	14 45.2	13 44.8	12 35.3	23 31.5	12 36.4	18 27.7	36 35.3	24 35.8
	23～58歳	15 34.9	16 37.2	14 37.8	16 25.8	8 23.5	26 44.1	32 30.5	22 31.0
[皮膚および皮下組織障害]									
湿疹	12～15歳	2 8.3	1 4.2	-	-	-	-	1 2.0	-
	16～18歳	-	1 5.6	-	1 2.3	-	1 2.6	2 3.2	-
	19～22歳	-	-	-	1 1.4	-	2 3.1	1 1.0	-
	23～58歳	1 2.3	2 4.7	-	-	-	1 1.7	2 1.9	-
皮膚剥脱	12～15歳	-	2 8.3	-	-	-	-	2 4.1	-
	16～18歳	-	-	2 9.5	-	1 5.6	-	-	3 7.7
	19～22歳	2 6.5	1 3.4	1 2.9	-	-	-	1 1.0	1 1.5
	23～58歳	2 4.7	1 2.3	-	-	-	-	1 1.0	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	M512101 1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	M512101 計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	13歳以上20歳未満	72	-	142	-	214	-	10	-	9	-	19	-	233	-	108	-	93	-
	20歳以上30歳未満	123	-	212	-	335	-	33	-	30	-	63	-	398	-	182	-	129	-
	30歳以上40歳未満	27	-	30	-	57	-	2	-	5	-	7	-	64	-	31	-	19	-
	40歳以上	3	-	1	-	4	-	0	-	2	-	2	-	6	-	1	-	2	-
有害事象発現例	13歳以上20歳未満	23	31.9	40	28.2	63	29.4	1	10.0	2	22.2	3	15.8	66	28.3	45	41.7	29	31.2
	20歳以上30歳未満	41	33.3	65	30.7	106	31.6	6	18.2	12	40.0	18	28.6	124	31.2	57	31.3	45	34.9
	30歳以上40歳未満	8	29.6	8	26.7	16	28.1	1	50.0	1	20.0	2	28.6	18	28.1	11	35.5	9	47.4
	40歳以上	0	0	0	0	0	0	-		0	0	0	0	0	0	1	100	1	50.0
[胃腸障害]																			
腹痛	13歳以上20歳未満	1	1.4	2	1.4	3	1.4	-		-		-		3	1.3	-		-	
	20歳以上30歳未満	-		1	0.5	1	0.3	-		1	3.3	1	1.6	2	0.5	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
齲歯	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		2	1.9	1	1.1
	20歳以上30歳未満	1	0.8	1	0.5	2	0.6	1	3.0	-		1	1.6	3	0.8	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[一般・全身障害および投与部位の状態]																			
適用部位刺激感	13歳以上20歳未満	-		2	1.4	2	0.9	-		-		-		2	0.9	-		3	3.2
	20歳以上30歳未満	2	1.6	2	0.9	4	1.2	-		1	3.3	1	1.6	5	1.3	1	0.5	9	7.0
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		1	3.2	3	15.8
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		1	50.0
適用部位そう痒感	13歳以上20歳未満	1	1.4	-		1	0.5	-		-		-		1	0.4	3	2.8	-	
	20歳以上30歳未満	1	0.8	1	0.5	2	0.6	2	6.1	1	3.3	3	4.8	5	1.3	2	1.1	-	
	30歳以上40歳未満	1	3.7	-		1	1.8	-		-		-		1	1.6	1	3.2	1	5.3
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
胸部不快感	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		1	20.0	1	14.3	1	1.6	-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
発熱	13歳以上20歳未満	1	1.4	1	0.7	2	0.9	-		-		-		2	0.9	2	1.9	-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		1	3.3	1	1.6	1	0.3	1	0.5	-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
適用部位乾燥	13歳以上20歳未満	1	1.4	1	0.7	2	0.9	-		-		-		2	0.9	2	1.9	-	
	20歳以上30歳未満	3	2.4	3	1.4	6	1.8	-		-		-		6	1.5	4	2.2	1	0.8
	30歳以上40歳未満	1	3.7	1	3.3	2	3.5	-		-		-		2	3.1	1	3.2	-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		1	100	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[感染症および寄生虫症]																			
麦粒腫	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		1	11.1	1	5.3	1	0.4	1	0.9	-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		1	3.0	-		1	1.6	1	0.3	2	1.1	-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
鼻咽頭炎	13歳以上20歳未満	8	11.1	19	13.4	27	12.6	-		1	11.1	1	5.3	28	12.0	17	15.7	10	10.8
	20歳以上30歳未満	12	9.8	28	13.2	40	11.9	1	3.0	7	23.3	8	12.7	48	12.1	23	12.6	17	13.2
	30歳以上40歳未満	4	14.8	3	10.0	7	12.3	-		1	20.0	1	14.3	8	12.5	7	22.6	4	21.1
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		1	100	-	
子宮内感染	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		1	3.3	1	1.6	1	0.3	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
ウイルス性腸炎	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		1	3.3	1	1.6	1	0.3	1	0.5	-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-1から引用

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[傷害、中毒および処置合併症]																			
創傷	13歳以上20歳未満	-		-		-		1	10.0	-		1	5.3	1	0.4	-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
熱傷	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		1	3.0	-		1	1.6	1	0.3	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		1	3.2	-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[臨床検査]																			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13歳以上20歳未満	1	1.4	-		1	0.5	-		-		-		1	0.4	3	2.8	-	
	20歳以上30歳未満	4	3.3	4	1.9	8	2.4	-		-		-		8	2.0	4	2.2	3	2.3
	30歳以上40歳未満	1	3.7	2	6.7	3	5.3	-		-		-		3	4.7	-		2	10.5
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13歳以上20歳未満	2	2.8	1	0.7	3	1.4	-		-		-		3	1.3	1	0.9	1	1.1
	20歳以上30歳未満	3	2.4	2	0.9	5	1.5	-		-		-		5	1.3	2	1.1	1	0.8
	30歳以上40歳未満	1	3.7	1	3.3	2	3.5	-		-		-		2	3.1	-		1	5.3
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
白血球数増加	13歳以上20歳未満	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	3	2.8	3	3.2
	20歳以上30歳未満	1	0.8	3	1.4	4	1.2	-		1	3.3	1	1.6	5	1.3	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-2から引用

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[神経系障害]																			
頭痛	13歳以上20歳未満	1	1.4	1	0.7	2	0.9	-		-		-		2	0.9	2	1.9	-	
	20歳以上30歳未満	2	1.6	3	1.4	5	1.5	1	3.0	-		1	1.6	6	1.5	1	0.5	3	2.3
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																			
上気道の炎症	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	1	0.8	1	0.5	2	0.6	-		2	6.7	2	3.2	4	1.0	-		1	0.8
	30歳以上40歳未満	1	3.7	-		1	1.8	-		-		-		1	1.6	-		1	5.3
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
口腔咽頭痛	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	1	0.8	1	0.5	2	0.6	1	3.0	-		1	1.6	3	0.8	-		1	0.8
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-2から引用

表 2.7.4-47 年齢ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	年齢	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[皮膚および皮下組織障害]																			
接触性皮膚炎	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	1	1.1
	20歳以上30歳未満	-		1	0.5	1	0.3	-		1	3.3	1	1.6	2	0.5	-		2	1.6
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		1	5.3
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
湿疹	13歳以上20歳未満	2	2.8	3	2.1	5	2.3	-		-		-		5	2.1	-		1	1.1
	20歳以上30歳未満	-		3	1.4	3	0.9	-		-		-		3	0.8	1	0.5	3	2.3
	30歳以上40歳未満	1	3.7	-		1	1.8	1	50.0	-		1	14.3	2	3.1	-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
そう痒症	13歳以上20歳未満	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	1	0.9	-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		1	3.0	-		1	1.6	1	0.3	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		1	3.3	1	1.8	-		-		-		1	1.6	-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
脂漏性皮膚炎	13歳以上20歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	20歳以上30歳未満	-		-		-		-		1	3.3	1	1.6	1	0.3	-		-	
	30歳以上40歳未満	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
皮膚剥脱	13歳以上20歳未満	1	1.4	2	1.4	3	1.4	-		-		-		3	1.3	3	2.8	-	
	20歳以上30歳未満	3	2.4	2	0.9	5	1.5	-		-		-		5	1.3	1	0.5	-	
	30歳以上40歳未満	1	3.7	-		1	1.8	-		-		-		1	1.6	-		-	
	40歳以上	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-2から引用

表 2.7.4-48 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	35 -	36 -	36 -	32 -	36 -	42 -	39 -	39 -	77 -	71 -
	あり	11 -	9 -	10 -	12 -	9 -	25 -	28 -	29 -	36 -	41 -
有害事象発現例	なし	10 28.6	5 13.9	11 30.6	13 40.6	13 36.1	8 19.0	6 15.4	9 23.1	18 23.4	22 31.0
	あり	6 54.5	3 33.3	4 40.0	6 50.0	3 33.3	5 20.0	4 14.3	7 24.1	11 30.6	13 31.7
[血液およびリンパ系障害]											
鉄欠乏性貧血	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4
[眼障害]											
結膜炎	なし	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
潰瘍性角膜炎	なし	-	-	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]											
腹痛	なし	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
齲歯	なし	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
下痢	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4
[一般・全身障害および投与部位の状態]											
適用部位刺激感	なし	1 2.9	-	-	1 3.1	4 11.1	-	2 5.1	-	1 1.3	1 1.4
	あり	-	-	1 10.0	-	-	-	1 3.6	-	-	-
適用部位そう痒感	なし	1 2.9	-	1 2.8	4 12.5	1 2.8	-	1 2.6	1 2.6	1 1.3	5 7.0
	あり	1 9.1	2 22.2	-	-	-	-	-	1 3.4	1 2.8	1 2.4
胸部不快感	なし	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	なし	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	1 10.0	-	-	-	-	-	-	-
適用部位乾燥	なし	1 2.9	-	-	-	-	1 2.4	1 2.6	2 5.1	2 2.6	2 2.8
	あり	-	-	-	-	-	-	3 10.7	1 3.4	-	1 2.4

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-48 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	35 -	36 -	36 -	32 -	36 -	42 -	39 -	39 -	77 -	71 -
	あり	11 -	9 -	10 -	12 -	9 -	25 -	28 -	29 -	36 -	41 -
有害事象発現例	なし	10 28.6	5 13.9	11 30.6	13 40.6	13 36.1	8 19.0	6 15.4	9 23.1	18 23.4	22 31.0
	あり	6 54.5	3 33.3	4 40.0	6 50.0	3 33.3	5 20.0	4 14.3	7 24.1	11 30.6	13 31.7
[肝胆道系障害]											
胆嚢ポリープ	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
[感染症および寄生虫症]											
麦粒腫	なし	-	-	1 2.8	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	-	1 11.1	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4
鼻咽頭炎	なし	4 11.4	1 2.8	6 16.7	5 15.6	6 16.7	2 4.8	2 5.1	6 15.4	6 7.8	11 15.5
	あり	3 27.3	-	3 30.0	1 8.3	1 11.1	1 4.0	-	2 6.9	4 11.1	3 7.3
子宮内感染	なし	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性腸炎	なし	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	なし	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]											
動物咬傷	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4
靱帯捻挫	なし	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	なし	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	なし	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-48 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	35 -	36 -	36 -	32 -	36 -	42 -	39 -	39 -	77 -	71 -
	あり	11 -	9 -	10 -	12 -	9 -	25 -	28 -	29 -	36 -	41 -
有害事象発現例	なし	10 28.6	5 13.9	11 30.6	13 40.6	13 36.1	8 19.0	6 15.4	9 23.1	18 23.4	22 31.0
	あり	6 54.5	3 33.3	4 40.0	6 50.0	3 33.3	5 20.0	4 14.3	7 24.1	11 30.6	13 31.7
[臨床検査]											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	なし	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	1 3.4	1 2.8	1 2.4
白血球数減少	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	1 11.1	-	-	-	-	-
白血球数増加	なし	-	-	-	-	-	1 2.4	-	1 2.6	1 1.3	1 1.4
	あり	-	-	1 10.0	-	-	-	-	-	-	-
好酸球百分率増加	なし	1 2.9	-	-	-	1 2.8	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[筋骨格系および結合組織障害]											
背部痛	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	1 11.1	-	-	-	-	-
[神経系障害]											
体位性めまい	なし	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	なし	1 2.9	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	1 11.1	-	-	1 11.1	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]											
陰部そう痒症	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-48 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	35 -	36 -	36 -	32 -	36 -	42 -	39 -	39 -	77 -	71 -
	あり	11 -	9 -	10 -	12 -	9 -	25 -	28 -	29 -	36 -	41 -
有害事象発現例	なし	10 28.6	5 13.9	11 30.6	13 40.6	13 36.1	8 19.0	6 15.4	9 23.1	18 23.4	22 31.0
	あり	6 54.5	3 33.3	4 40.0	6 50.0	3 33.3	5 20.0	4 14.3	7 24.1	11 30.6	13 31.7
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]											
上気道の炎症	なし	2 5.7	-	2 5.6	-	1 2.8	-	-	-	2 2.6	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	なし	-	-	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-
	あり	1 9.1	1 11.1	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
[皮膚および皮下組織障害]											
接触性皮膚炎	なし	-	-	1 2.8	-	1 2.8	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 8.3	-	-	-	-	-	1 2.4
皮膚乾燥	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 9.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.8	-
湿疹	なし	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	1 3.4	-	1 2.4
紅斑	なし	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.4
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	1 11.1	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	なし	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚刺激	なし	-	-	-	-	1 2.8	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-49 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	07試験			08試験			統合	
		2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-SID	P-BID	NDFX	2%-SID	P-BID
		N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	76 -	79 -	87 -	121 -	67 -	130 -	200 -	154 -
	あり	36 -	35 -	26 -	83 -	30 -	68 -	118 -	56 -
有害事象発現例	なし	25 32.9	25 31.6	26 29.9	30 24.8	24 35.8	38 29.2	55 27.5	50 32.5
	あり	18 50.0	18 51.4	18 69.2	30 36.1	11 36.7	30 44.1	48 40.7	29 51.8
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
適用部位刺激感	なし	1 1.3	-	-	-	-	5 3.8	-	-
	あり	-	1 2.9	1 3.8	-	-	7 10.3	1 0.8	1 1.8
適用部位乾燥	なし	2 2.6	1 1.3	-	-	1 1.5	1 0.8	1 0.5	1 0.6
	あり	1 2.8	-	2 7.7	-	2 6.7	-	-	4 7.1
適用部位皮膚剥脱	なし	1 1.3	1 1.3	4 4.6	-	-	-	1 0.5	4 2.6
	あり	1 2.8	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]									
インフルエンザ	なし	-	-	1 1.1	2 1.7	2 3.0	4 3.1	2 1.0	3 1.9
	あり	-	-	-	1 1.2	-	-	1 0.8	-
鼻咽頭炎	なし	10 13.2	12 15.2	11 12.6	12 9.9	9 13.4	13 10.0	24 12.0	20 13.0
	あり	4 11.1	12 34.3	10 38.5	12 14.5	4 13.3	11 16.2	24 20.3	14 25.0
[臨床検査]									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	3 3.9	-	2 2.3	3 2.5	3 4.5	3 2.3	3 1.5	5 3.2
	あり	2 5.6	-	-	3 3.6	1 3.3	2 2.9	3 2.5	1 1.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	3 3.9	-	1 1.1	2 1.7	-	-	2 1.0	1 0.6
	あり	2 5.6	-	-	2 2.4	2 6.7	3 4.4	2 1.7	2 3.6
血中ビリルビン増加	なし	1 1.3	-	-	3 2.5	1 1.5	3 2.3	3 1.5	1 0.6
	あり	-	-	-	2 2.4	-	1 1.5	2 1.7	-
[神経系障害]									
頭痛	なし	1 1.3	2 2.5	1 1.1	-	-	1 0.8	2 1.0	1 0.6
	あり	1 2.8	-	2 7.7	2 2.4	-	1 1.5	2 1.7	2 3.6
[皮膚および皮下組織障害]									
湿疹	なし	1 1.3	3 3.8	-	1 0.8	-	2 1.5	4 2.0	-
	あり	2 5.6	1 2.9	-	1 1.2	-	2 2.9	2 1.7	-
皮膚剥脱	なし	2 2.6	2 2.5	2 2.3	-	1 1.5	-	2 1.0	3 1.9
	あり	2 5.6	2 5.7	1 3.8	-	-	-	2 1.7	1 1.8

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-50 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
安全性解析対象集団	なし	153	-	239	-	392	-	36	-	36	-	72	-	464	-	225	-	166	-
	あり	72	-	146	-	218	-	9	-	10	-	19	-	237	-	97	-	77	-
有害事象発現例	なし	43	28.1	61	25.5	104	26.5	5	13.9	11	30.6	16	22.2	120	25.9	72	32.0	51	30.7
	あり	29	40.3	52	35.6	81	37.2	3	33.3	4	40.0	7	36.8	88	37.1	42	43.3	33	42.9
[胃腸障害]																			
腹痛	なし	1	0.7	2	0.8	3	0.8	-		1	2.8	1	1.4	4	0.9	-		-	
	あり	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	-		-	
齲歯	なし	-		-		-		1	2.8	-		1	1.4	1	0.2	1	0.4	-	
	あり	1	1.4	1	0.7	2	0.9	-		-		-		2	0.8	1	1.0	1	1.3
[一般・全身障害および投与部位の状態]																			
適用部位刺激感	なし	2	1.3	2	0.8	4	1.0	-		-		-		4	0.9	1	0.4	9	5.4
	あり	-		2	1.4	2	0.9	-		1	10.0	1	5.3	3	1.3	1	1.0	7	9.1
適用部位そう痒感	なし	2	1.3	1	0.4	3	0.8	-		1	2.8	1	1.4	4	0.9	5	2.2	1	0.6
	あり	1	1.4	-		1	0.5	2	22.2	-		2	10.5	3	1.3	1	1.0	-	
胸部不快感	なし	-		-		-		-		1	2.8	1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
発熱	なし	1	0.7	-		1	0.3	-		-		-		1	0.2	2	0.9	-	
	あり	-		1	0.7	1	0.5	-		1	10.0	1	5.3	2	0.8	1	1.0	-	
適用部位乾燥	なし	4	2.6	2	0.8	6	1.5	-		-		-		6	1.3	3	1.3	1	0.6
	あり	1	1.4	3	2.1	4	1.8	-		-		-		4	1.7	5	5.2	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-3から引用

表 2.7.4-50 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験）（続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[感染症および寄生虫症]																			
麦粒腫	なし	-		-		-		-		1	2.8	1	1.4	1	0.2	1	0.4	-	
	あり	-		-		-		1	11.1	-		1	5.3	1	0.4	2	2.1	-	
鼻咽頭炎	なし	16	10.5	26	10.9	42	10.7	1	2.8	6	16.7	7	9.7	49	10.6	31	13.8	19	11.4
	あり	8	11.1	24	16.4	32	14.7	-		3	30.0	3	15.8	35	14.8	17	17.5	12	15.6
子宮内感染	なし	-		-		-		-		1	2.8	1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
ウイルス性腸炎	なし	-		-		-		-		1	2.8	1	1.4	1	0.2	1	0.4	-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[傷害、中毒および処置合併症]																			
創傷	なし	-		-		-		1	2.8	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
熱傷	なし	-		-		-		1	2.8	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		1	1.0	-	
[臨床検査]																			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	3	2.0	3	1.3	6	1.5	-		-		-		6	1.3	6	2.7	3	1.8
	あり	3	4.2	3	2.1	6	2.8	-		-		-		6	2.5	1	1.0	2	2.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	3	2.0	2	0.8	5	1.3	-		-		-		5	1.1	1	0.4	-	
	あり	3	4.2	2	1.4	5	2.3	-		-		-		5	2.1	2	2.1	3	3.9
白血球数増加	なし	1	0.7	2	0.8	3	0.8	-		-		-		3	0.6	2	0.9	2	1.2
	あり	-		2	1.4	2	0.9	-		1	10.0	1	5.3	3	1.3	1	1.0	1	1.3

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-3から引用

表 2.7.4-50 合併症の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与試験＋12週間投与試験）（続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	合併症	M512101 2% BID N	%	2% SID N	%	2% 計 N	%	1% BID N	%	1% SID N	%	1% 計 N	%	計 N	%	プラセボ N	%	NDFX N	%
[神経系障害]																			
頭痛	なし	2	1.3	2	0.8	4	1.0	-		-		-		4	0.9	1	0.4	1	0.6
	あり	1	1.4	2	1.4	3	1.4	1	11.1	-		1	5.3	4	1.7	2	2.1	2	2.6
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																			
上気道の炎症	なし	2	1.3	-		2	0.5	-		2	5.6	2	2.8	4	0.9	-		2	1.2
	あり	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	-		-	
口腔咽頭痛	なし	-		1	0.4	1	0.3	-		-		-		1	0.2	-		1	0.6
	あり	1	1.4	-		1	0.5	1	11.1	-		1	5.3	2	0.8	-		-	
[皮膚および皮下組織障害]																			
接触性皮膚炎	なし	-		1	0.4	1	0.3	-		1	2.8	1	1.4	2	0.4	-		2	1.2
	あり	-		-		-		-		-		-		-		1	1.0	2	2.6
湿疹	なし	1	0.7	4	1.7	5	1.3	1	2.8	-		1	1.4	6	1.3	-		2	1.2
	あり	2	2.8	2	1.4	4	1.8	-		-		-		4	1.7	1	1.0	2	2.6
そう痒症	なし	-		1	0.4	1	0.3	-		-		-		1	0.2	1	0.4	-	
	あり	-		1	0.7	1	0.5	1	11.1	-		1	5.3	2	0.8	-		-	
脂漏性皮膚炎	なし	-		-		-		-		1	2.8	1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
皮膚剥脱	なし	2	1.3	2	0.8	4	1.0	-		-		-		4	0.9	3	1.3	-	
	あり	3	4.2	2	1.4	5	2.3	-		-		-		5	2.1	1	1.0	-	

MedDRA/J Ver.16.1

併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-3から引用

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[血液およびリンパ系障害]											
鉄欠乏性貧血	なし	-	-	-	1 3.2	-	-	-	-	-	1 1.3
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]											
結膜炎	なし	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
潰瘍性角膜炎	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]											
腹痛	なし	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
齲歯	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 7.1	1 16.7	-	-	-	-	-	-	1 2.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
下痢	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[一般・全身障害および投与部位の状態]											
適用部位刺激感	なし	1 3.1	-	1 3.1	1 3.2	2 6.3	-	2 4.1	-	1 1.3	1 1.3
	あり	-	-	-	-	2 15.4	-	1 5.6	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
適用部位そう痒感	なし	-	1 2.6	-	4 12.9	1 3.1	-	1 2.0	2 4.2	-	6 7.6
	あり	2 14.3	1 16.7	1 7.1	-	-	-	-	-	2 5.4	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胸部不快感	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	なし	1 3.1	-	1 3.1	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
適用部位乾燥	なし	-	-	-	-	-	1 2.3	3 6.1	3 6.3	1 1.3	3 3.8
	あり	1 7.1	-	-	-	-	-	1 5.6	-	1 2.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]											
胆嚢ポリープ	なし	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]											
麦粒腫	なし	-	1 2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	2 15.4	-	-	-	-	-	2 6.1
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	なし	3 9.4	1 2.6	3 9.4	3 9.7	3 9.4	1 2.3	-	3 6.3	4 5.3	6 7.6
	あり	4 28.6	-	6 42.9	3 23.1	4 30.8	2 8.7	2 11.1	5 25.0	6 16.2	8 24.2
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
子宮内感染	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性腸炎	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]											
動物咬傷	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
靭帯捻挫	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	なし	-	1 2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	なし	-	1 2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[臨床検査]											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	1 3.1	-	-	1 3.2	-	-	-	-	1 1.3	1 1.3
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	なし	1 3.1	-	-	1 3.2	-	-	-	-	1 1.3	1 1.3
	あり	-	-	-	-	-	-	-	1 5.0	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数減少	なし	-	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	なし	-	-	-	-	-	1 2.3	-	1 2.1	1 1.3	1 1.3
	あり	-	-	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球百分率増加	なし	-	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-
	あり	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-	1 2.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[筋骨格系および結合組織障害]											
背部痛	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]											
体位性めまい	なし	-	-	-	1 3.2	-	-	-	-	-	1 1.3
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	なし	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	1 16.7	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]											
陰部そう痒症	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	1 7.7	-	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]											
上気道の炎症	なし	-	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-
	あり	2 14.3	-	2 14.3	-	-	-	-	-	2 5.4	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	なし	-	1 2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	1 7.1	-	-	-	1 7.7	-	-	-	1 2.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-51 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（4週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	04試験					05試験			統合	
		2%-BID	1%-BID	1%-SID	P-BID	NDFX	2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-BID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	32 -	39 -	32 -	31 -	32 -	44 -	49 -	48 -	76 -	79 -
	あり	14 -	6 -	14 -	13 -	13 -	23 -	18 -	20 -	37 -	33 -
	不明	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
有害事象発現例	なし	7 21.9	5 12.8	5 15.6	10 32.3	8 25.0	6 13.6	6 12.2	9 18.8	13 17.1	19 24.1
	あり	9 64.3	3 50.0	10 71.4	9 69.2	8 61.5	7 30.4	4 22.2	7 35.0	16 43.2	16 48.5
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]											
接触性皮膚炎	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	1 7.7	1 7.7	-	-	-	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	なし	1 3.1	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	なし	-	1 2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	1 5.0	-	1 3.0
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
紅斑	なし	-	-	-	1 3.2	-	-	-	-	-	1 1.3
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	1 16.7	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 7.1	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚刺激	なし	-	-	-	-	1 3.1	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-52 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	07試験			08試験			統合	
		2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-SID	P-BID	NDFX	2%-SID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	71 -	70 -	70 -	126 -	60 -	119 -	196 -	130 -
	あり	41 -	42 -	42 -	77 -	36 -	76 -	119 -	78 -
	不明	0 -	2 -	1 -	1 -	1 -	3 -	3 -	2 -
有害事象発現例	なし	15 21.1	9 12.9	12 17.1	10 7.9	15 25.0	20 16.8	19 9.7	27 20.8
	あり	28 68.3	32 76.2	32 76.2	50 64.9	20 55.6	48 63.2	82 68.9	52 66.7
	不明	-	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	2 66.7	0 0
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
適用部位刺激感	なし	1 1.4	-	-	-	-	7 5.9	-	-
	あり	-	1 2.4	1 2.4	-	-	5 6.6	1 0.8	1 1.3
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
適用部位乾燥	なし	1 1.4	-	2 2.9	-	3 5.0	1 0.8	-	5 3.8
	あり	2 4.9	1 2.4	-	-	-	-	1 0.8	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
適用部位皮膚剥脱	なし	2 2.8	1 1.4	2 2.9	-	-	-	1 0.5	2 1.5
	あり	-	-	2 4.8	-	-	-	-	2 2.6
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]									
インフルエンザ	なし	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	1 2.4	3 3.9	2 5.6	4 5.3	3 2.5	3 3.8
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	なし	2 2.8	2 2.9	3 4.3	2 1.6	3 5.0	3 2.5	4 2.0	6 4.6
	あり	12 29.3	22 52.4	18 42.9	22 28.6	10 27.8	21 27.6	44 37.0	28 35.9
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-52 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）（12週間投与） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	07試験			08試験			統合	
		2%-BID	2%-SID	P-BID	2%-SID	P-BID	NDFX	2%-SID	P-BID
	併用療法	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
安全性解析対象集団	なし	71 -	70 -	70 -	126 -	60 -	119 -	196 -	130 -
	あり	41 -	42 -	42 -	77 -	36 -	76 -	119 -	78 -
	不明	0 -	2 -	1 -	1 -	1 -	3 -	3 -	2 -
有害事象発現例	なし	15 21.1	9 12.9	12 17.1	10 7.9	15 25.0	20 16.8	19 9.7	27 20.8
	あり	28 68.3	32 76.2	32 76.2	50 64.9	20 55.6	48 63.2	82 68.9	52 66.7
	不明	-	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	2 66.7	0 0
[臨床検査]									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	4 5.6	-	-	3 2.4	3 5.0	1 0.8	3 1.5	3 2.3
	あり	1 2.4	-	2 4.8	3 3.9	1 2.8	4 5.3	3 2.5	3 3.8
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	5 7.0	-	1 1.4	1 0.8	2 3.3	-	1 0.5	3 2.3
	あり	-	-	-	3 3.9	-	3 3.9	3 2.5	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	なし	1 1.4	-	-	3 2.4	1 1.7	4 3.4	3 1.5	1 0.8
	あり	-	-	-	2 2.6	-	-	2 1.7	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]									
頭痛	なし	-	1 1.4	1 1.4	-	-	-	1 0.5	1 0.8
	あり	2 4.9	-	2 4.8	2 2.6	-	2 2.6	2 1.7	2 2.6
	不明	-	1 50.0	-	-	-	-	1 33.3	-
[皮膚および皮下組織障害]									
湿疹	なし	-	1 1.4	-	-	-	1 0.8	1 0.5	-
	あり	3 7.3	3 7.1	-	2 2.6	-	3 3.9	5 4.2	-
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚剥脱	なし	2 2.8	2 2.9	2 2.9	-	1 1.7	-	2 1.0	3 2.3
	あり	2 4.9	2 4.8	1 2.4	-	-	-	2 1.7	1 1.3
	不明	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Ver.16.1

表 2.7.4-53 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）
（4週間投与試験＋12週間投与試験）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	M512101																	
		2%						1%											
		BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
	併用療法	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性解析対象集団	なし	147	-	245	-	392	-	39	-	32	-	71	-	463	-	209	-	151	-
	あり	78	-	137	-	215	-	6	-	14	-	20	-	235	-	111	-	89	-
	不明	0	-	3	-	3	-	0	-	0	-	0	-	3	-	2	-	3	-
有害事象発現例	なし	28	19.0	25	10.2	53	13.5	5	12.8	5	15.6	10	14.1	63	13.6	46	22.0	28	18.5
	あり	44	56.4	86	62.8	130	60.5	3	50.0	10	71.4	13	65.0	143	60.9	68	61.3	56	62.9
	不明	-		2	66.7	2	66.7	-		-		-		2	66.7	0	0	0	0
[胃腸障害]																			
腹痛	なし	-		1	0.4	1	0.3	-		1	3.1	1	1.4	2	0.4	-		-	
	あり	1	1.3	2	1.5	3	1.4	-		-		-		3	1.3	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
齲歯	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	1	1.3	1	0.7	2	0.9	1	16.7	-		1	5.0	3	1.3	2	1.8	1	1.1
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[一般・全身障害および投与部位の状態]																			
適用部位刺激感	なし	2	1.4	2	0.8	4	1.0	-		1	3.1	1	1.4	5	1.1	1	0.5	9	6.0
	あり	-		2	1.5	2	0.9	-		-		-		2	0.9	1	0.9	7	7.9
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
適用部位そう痒感	なし	1	0.7	1	0.4	2	0.5	1	2.6	-		1	1.4	3	0.6	6	2.9	1	0.7
	あり	2	2.6	-		2	0.9	1	16.7	1	7.1	2	10.0	4	1.7	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
胸部不快感	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		-		-		-		1	7.1	1	5.0	1	0.4	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1、 併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-4から引用

表 2.7.4-53 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）
（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)] 症状(PT)	併用薬剤	M512101																	
		2%						1%											
		BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
	併用療法	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
発熱	なし	1	0.7	-		1	0.3	-		1	3.1	1	1.4	2	0.4	2	1.0	-	
	あり	-		1	0.7	1	0.5	-		-		-		1	0.4	1	0.9	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
適用部位乾燥	なし	2	1.4	3	1.2	5	1.3	-		-		-		5	1.1	8	3.8	1	0.7
	あり	3	3.8	2	1.5	5	2.3	-		-		-		5	2.1	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[感染症および寄生虫症]																			
麦粒腫	なし	-		-		-		1	2.6	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		1	7.1	1	5.0	1	0.4	3	2.7	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
鼻咽頭炎	なし	6	4.1	4	1.6	10	2.6	1	2.6	3	9.4	4	5.6	14	3.0	12	5.7	6	4.0
	あり	18	23.1	46	33.6	64	29.8	-		6	42.9	6	30.0	70	29.8	36	32.4	25	28.1
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
子宮内感染	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		-		-		-		1	7.1	1	5.0	1	0.4	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
ウイルス性腸炎	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		-		-		-		1	7.1	1	5.0	1	0.4	1	0.9	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1、 併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-4から引用

表 2.7.4-53 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）
（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)]		M512101																	
		2%						1%											
症状(PT)	併用薬剤	BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
	併用療法	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
[傷害、中毒および処置合併症]																			
創傷	なし	-		-		-		1	2.6	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
熱傷	なし	-		-		-		1	2.6	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-		-		1	0.9	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[臨床検査]																			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	5	3.4	3	1.2	8	2.0	-		-		-		8	1.7	4	1.9	1	0.7
	あり	1	1.3	3	2.2	4	1.9	-		-		-		4	1.7	3	2.7	4	4.5
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	6	4.1	1	0.4	7	1.8	-		-		-		7	1.5	3	1.4	-	
	あり	-		3	2.2	3	1.4	-		-		-		3	1.3	-		3	3.4
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
白血球数増加	なし	1	0.7	1	0.4	2	0.5	-		-		-		2	0.4	3	1.4	1	0.7
	あり	-		3	2.2	3	1.4	-		1	7.1	1	5.0	4	1.7	-		2	2.2
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[神経系障害]																			
頭痛	なし	1	0.7	1	0.4	2	0.5	-		-		-		2	0.4	1	0.5	-	
	あり	2	2.6	2	1.5	4	1.9	1	16.7	-		1	5.0	5	2.1	2	1.8	3	3.4
	不明	-		1	33.3	1	33.3	-		-		-		1	33.3	-		-	

MedDRA/J Ver.16.1、 併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-4から引用

表 2.7.4-53 併用薬剤・併用療法の有無ごとの器官別・症状別有害事象発現率一覧（いずれかの群で発現率2%以上）
（4週間投与試験＋12週間投与試験） （続き）

[器官別大分類(SOC)]		M512101																	
		2%						1%											
症状(PT)	併用薬剤	BID		SID		計		BID		SID		計		計		プラセボ		NDFX	
	併用療法	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																			
上気道の炎症	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		1	0.7
	あり	2	2.6	1	0.7	3	1.4	-		2	14.3	2	10.0	5	2.1	-		1	1.1
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
口腔咽頭痛	なし	-		-		-		1	2.6	-		1	1.4	1	0.2	-		-	
	あり	1	1.3	1	0.7	2	0.9	-		-		-		2	0.9	-		1	1.1
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
[皮膚および皮下組織障害]																			
接触性皮膚炎	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		1	0.7	1	0.5	-		1	7.1	1	5.0	2	0.9	1	0.9	4	4.5
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
湿疹	なし	-		1	0.4	1	0.3	1	2.6	-		1	1.4	2	0.4	-		1	0.7
	あり	3	3.8	5	3.6	8	3.7	-		-		-		8	3.4	1	0.9	3	3.4
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
そう痒症	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		2	1.5	2	0.9	1	16.7	-		1	5.0	3	1.3	1	0.9	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
脂漏性皮膚炎	なし	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
	あり	-		-		-		-		1	7.1	1	5.0	1	0.4	-		-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
皮膚剥脱	なし	2	1.4	2	0.8	4	1.0	-		-		-		4	0.9	3	1.4	-	
	あり	3	3.8	2	1.5	5	2.3	-		-		-		5	2.1	1	0.9	-	
	不明	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

MedDRA/J Ver.16.1、併合解析報告書（5.3.5.3-1）表1-8-4から引用

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）

2.7.5　参考文献

マルホ株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7　臨床概要　における参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2　臨床薬理試験：2.7.2.6項　参考文献

2.7.3　臨床的有効性：2.7.3.7項　参考文献

2.7.4　臨床的安全性：該当なし

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

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）
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii complex*
A. bovis	*Actinomyces bovis*
A. lwoffii	*Acinetobacter lwoffii*
A. meyeri	*Actinomyces meyeri*
A. radioresistens	*Acinetobacter radioresistens*
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the time-concentration curve：濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	治験薬投与開始時点から12時間後までの濃度曲線下面積
$AUC_{144\text{-}156}$	治験薬投与開始144時間後から156時間後までの濃度曲線下面積
$AUC_{144\text{-}t}$	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濃度曲線下面積
$AUC_{144\text{-}\infty}$	治験薬投与開始144時間後から無限大時間までの濃度曲線下面積
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
BID	bis in die：1日2回投与
BMI	Body mass index
C_{max}	maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
CFDN	Cefdinir：セフジニル
CLDM	Clindamycin：クリンダマイシン
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CYP	cytochrome P450
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
EM	Erythromycin：エリスロマイシン
FAS	Full Analysis Set
GM	Gentamycin：ゲンタマイシン
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
hCG	Human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
Kel	elimination rate constant：除去速度定数
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*

略号	省略していない表現
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MBC	minimal bactericidal concentration：最小殺菌濃度
MBCrange	最小殺菌濃度の範囲
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MED	minimum erythema dose：最小紅斑紫外線量
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition
MIC	Minimal inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MICrange	最小発育阻止濃度の範囲
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度
MINO	Minocyclin：ミノサイクリン
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. granulosum	*Propionibacterium granulosum*
PPS	Per Protocol Set
R. planticola	*Raoultella planticola*
PT	Preferred Term：基本語
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. auricularis	*Staphylococcus auricularis*
S. capitis	*Staphylococcus capitis*
S. caprae	*Staphylococcus caprae*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. haemolyticus	*Staphylococcus haemolyticus*
S. hominis	*Staphylococcus hominis*
S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. saprophyticus	*Staphylococcus saprophyticus*
S. sciuri	*Staphylococcus sciuri*
S. warneri	*Staphylococcus warneri*
SID	semel in die：1日1回投与
SOC	System Organ Class：器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life：除去半減期
TC	Tetracycline：テトラサイクリン
t_{max}	time to maximal plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UV	ultra violet：紫外線

略号	省略していない表現
UVA	ultra violet A：長波長紫外線
UVB	ultra violet B：中波長紫外線

目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 健康成人における皮膚安全性試験／M512101-01（添付資料5.3.3.1-1） 8
2.7.6.2 健康成人における第I相試験／M512101-02（添付資料5.3.3.1-2） 16
2.7.6.3 健康成人における第I相試験／M512101-03（添付資料5.3.3.1-3） 29
2.7.6.4 尋常性ざ瘡患者における臨床薬理試験／M512101-06（添付資料5.3.3.2-1） 42
2.7.6.5 尋常性ざ瘡患者における前期第II相試験／M512101-04（添付資料5.3.5.1-1） 61
2.7.6.6 尋常性ざ瘡患者における後期第II相試験（4週間投与）／M512101-05（添付資料5.3.5.1-2） 105
2.7.6.7 尋常性ざ瘡患者における後期第II相試験／M512101-07（添付資料5.3.5.1-3） ..126
2.7.6.8 尋常性ざ瘡患者における第III相検証試験／M512101-08（添付資料5.3.5.1-4） .150
2.7.6.9 表在性皮膚感染症患者における第III相試験／M512101-09（添付資料5.3.5.2-1） 203

2.7.6 個々の試験のまとめ

尋常性ざ瘡に関する臨床試験を表 2.7.6-1に、表在性皮膚感染症に関する臨床試験を表 2.7.6-2に示した。

表 2.7.6-1 尋常性ざ瘡に関する臨床試験

試験の種類	試験番号（資料区分）	試験の目的	デザイン	被験者数	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の添付場所
皮膚安全性	M512101-01（評価）	48時間密封パッチテストによる皮膚安全性の確認及び光パッチテストによる皮膚光安全性の検討	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 30例 2%M512101 1%M512101 M512101 プラセボ	投与量： 約0.05 g× 3 投与部位：上背傍脊椎部 投与期間： 24時間（光パッチテスト） 48時間（密封パッチテスト）	2005.05~ 2005.06	5.3.3.1-1
第I相	M512101-02（評価）	単回投与時の安全性及び薬物動態の検討	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 22例 2%群：8例 1%群：8例 P群：6例	投与量：約10 g 投与部位： 背部900 cm^2 投与期間： 10時間	2006.01~ 2006.02	5.3.3.1-2
第I相	M512101-03（評価）	反復投与時の安全性の検討 薬物動態の確認及び蓄積性の検討	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 19例 2%群：8例 1%群：8例 P群：3例	投与量：約5 g 投与部位： 背部441 cm^2 投与期間： 1日2回7日間1回10時間（7日目は1日1回）	2006.07~ 2006.09	5.3.3.1-3
第II相	M512101-06（評価）	膿疱中薬物濃度の検討 全身暴露量の検討	オープンラベル試験 単一施設	尋常性ざ瘡患者 16例 2%-BID群：8例 2%-SID群：8例	全顔（目及び口唇を除く）に適量を1日1回（夜）あるいは1日2回（朝及び夜）4週間投与	2009.06~ 2009.08	5.3.3.2-1
第II相	M512101-04（評価）	尋常性ざ瘡に対する有効性、安全性及び用法・用量の探索的検討	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 230例 2%-BID群：46例 1%-BID群：46例 1%-SID群：46例 P-BID群：46例 NDFX群：46例	顔面の皮疹に適量を1日2回4週間投与	[redacted]~	5.3.5.1-1

2%：2%M512101、1%：1%M512101、P：M512101プラセボ、BID：1日2回投与、SID：1日1回投与、
NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.6-1 尋常性ざ瘡に関する臨床試験 （続き）

試験の種類	試験番号（資料区分）	試験の目的	デザイン	被験者数	用法・用量投与期間	試験期間	報告書の添付場所
第II相	M512101-05（評価）	尋常性ざ瘡患者に対する有効性及び安全性並びに至適用法の検討	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204例 2%-BID群：68例 2%-SID群：68例 P-BID群：68例	顔面（全顔）に適量を1日2回4週間投与	[redacted]~	5.3.5.1-2
第II相	M512101-07（評価）	尋常性ざ瘡患者に対する有効性及び安全性並びに至適用法の検討	評価者盲検ランダム化プラセボ対照多施設共同	尋常性ざ瘡患者仮登録401例 本登録340例 2%-BID群：113例 2%-SID群：114例 P-BID群：113例	顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての尋常性ざ瘡の皮疹に適量を1日2回12週間投与	2010.05~2011.03	5.3.5.1-3
第III相	M512101-08（評価）	尋常性ざ瘡患者に対する有効性及び安全性の検討	評価者盲検ランダム化実薬・プラセボ対照多施設共同	尋常性ざ瘡患者仮登録615例 本登録500例 M512101群：204例 プラセボ群：97例 NDFX群：198例	顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての尋常性ざ瘡の皮疹に適量を1日2回12週間投与	2012.07~2013.05	5.3.5.1-4

2%：2%M512101、1%：1%M512101、P：M512101プラセボ、BID：1日2回投与、SID：1日1回投与、
NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.6-2 表在性皮膚感染症に関する臨床試験

試験の種類	試験番号（資料区分）	試験の目的	デザイン	被験者数	用法・用量投与期間	試験期間	報告書の添付場所
第III相	M512101-09（評価）	表在性皮膚感染症患者に対する有効性及び安全性の検討	オープンラベル試験多施設共同	表在性皮膚感染症（毛包炎又は毛瘡）患者40例	すべての皮疹（評価部位以外の皮疹を含む）に適量を1日1回7日間投与	2012.07~2012.12	5.3.5.2-1

2.7.6.1 健康成人における皮膚安全性試験／M512101-01（添付資料5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の健康成人における皮膚安全性試験
目的	M512101の健康成人における皮膚安全性を48時間密封パッチテストにより確認するとともに、光パッチテストにより皮膚光安全性を検討する。
治験のデザイン	オープンラベル
対象	(1) 対象 健康成人男性 (2) 選択基準 1) 治験開始前30日以内に実施された事前検査を含む健康診断及び問診で、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を妥当と判断した健康成人男性 2) 治験期間中入院が可能なもの 3) 20歳以上65歳未満（同意取得時） (3) 除外基準 1) 薬剤アレルギーの既往のあるもの 2) テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹及びその他のアレルギー性皮膚疾患の既往のあるもの 3) 治験薬貼布予定部位の皮膚に治験に影響する異常所見のみられるもの 4) 治験開始前1週間以内に市販薬を含む薬剤を服用したもの 5) 治験開始前6ヵ月以内に他の治験に参加していたもの 6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断したもの
被験者数	(1) 目標症例数：30例 (2) 設定根拠 被験物質が広く臨床で使用された際に生じる皮膚の障害程度は20例以上で実施したパッチテストの結果とよく一致すると報告されている。したがって、中止・脱落等を考慮し、判定結果の偏りを小さくするため、30例とした。
治験薬	被験薬：2%M512101、1%M512101 対照薬：M512101プラセボ
投与方法	治験薬（2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボ）約0.05 gを入れたFinn chamber及び空チャンバーを各被験者の上背傍脊椎部に、3列（左側：48時間密封パッチテスト用、右内側：UVA用、右外側：UVB用）に、計12箇所貼布した。 48時間密封パッチテストでは、治験薬を48時間密封貼布した。 光パッチテストでは治験薬を24時間密封貼布した後、これを除去し、

項　目	内　　容
	UV（UVA及びUAB）を照射した。UVA照射部位には6.0 J/cm^{2}照射し、UVB照射部位には、あらかじめ求めた約70%MEDに相当する時間照射した。
前治療及び併用療法	(1) 前治療 該当なし (2) 併用療法 原則として薬剤の服用を禁止した。
検査観察項目	表 2.7.6-3のスケジュールに従い、調査・観察した。 (1) 被験者背景：生年月日、身長、体重、主な既往症 (2) 医師診察：問診、視診、触診、聴打診、自覚症状及び他覚所見 (3) 皮膚観察（48時間密封パッチテスト）：評価部位の皮膚観察 (4) 皮膚観察（光パッチテスト）：評価部位の皮膚観察 (5) 写真撮影：有害事象（皮膚症状）の再確認等 (6) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査
評価基準	(1) 皮膚安全性 1) 48時間密封パッチテスト 本邦パッチテスト研究班の判定基準に従って皮膚反応の程度を評点化し（表 2.7.6-4）、皮膚刺激指数（SI）を算出した。 $SI = \frac{\Sigma 48時間判定、72時間判定のうち、より強い反応の評点}{被験者総数} \times 100$ 2) 光パッチテスト a) 光蕁麻疹反応の有無 UV照射30分後の蕁麻疹反応の有無を判定した。 b) 光毒性の有無 UV照射部位の皮膚反応を本邦パッチテスト研究班の判定基準に従って判定した。判定結果をUV非照射部位と比較し、表2.7.6-5の判定基準に従い、5段階で判定した。 (2) 安全性 有害事象（自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動）
解析方法	(1) 48時間密封パッチテスト 皮膚反応解析対象集団を対象に、治験薬除去30分後（48時間判定）及び24時間後（72時間判定）のうち、強い皮膚反応の評点を用いて、治験薬（2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボ）及び空チャンバーの皮膚刺激指数を算出し、皮膚刺激指数の評価基準に従い、判定した。 (2) 光パッチテスト 皮膚反応解析対象集団を対象に、治験薬及び空チャンバーごとに、UV照射終了30分後の光蕁麻疹の有無を集計し、発現率を算出した。また、UV照射部位のチャンバー除去30分後（UV照射24時間後）及び24

項　目	内　　容
	時間後（UV照射48時間後）の光毒性を判定し、それぞれ（±）以上及び（+）以上の陽性率を算出した。 (3) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 発現例数、発現件数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。MedDRA/Jを用いてSOCとPTで読み替えた事象ごとに、治験薬との因果関係及び重症度を集計した。 2) 臨床検査値 臨床検査値の推移は、要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を中心に検討した。
実施医療機関	信濃坂クリニック
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2005年5月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2005年6月[redacted]日

表 2.7.6-3 スケジュール

	事　前	第1日	第2日	第3日	第4日	追　跡
同意取得	○					
医師診察	○	○	○	○	○	△*2
48時間密封パッチテスト						
皮膚観察	○	○		○	○	△*2
治験薬貼布		←―	――	―→		
光パッチテスト						
UV照射		○*1	○			
皮膚観察	○	○	○	○	○	△*2
治験薬貼布		←―	―→			
写真撮影*3		○	○	○	○	
臨床検査	○	○			○	△*2

*1：UVBのみ照射(MED測定)
*2：必要に応じて実施
*3：有害事象（皮膚症状）の再確認等のために実施
総括報告書　表9.5.1-1（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6-4 本邦パッチテスト研究班による判定基準とその評点

判定	皮膚反応	評点
–	反応なし	0
±	軽い紅斑	0.5
+	紅斑	1.0
++	紅斑+浮腫	2.0
+++	紅斑+浮腫+丘疹、小水疱	3.0
++++	大水疱	4.0

総括報告書　表9.5.1-2（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6-5 皮膚光毒性の判定基準

判定	皮膚反応
–	反応なし又はUV非照射部位と同等以下
±	UV非照射部位と比較してわずかに強い反応
+	UV非照射部位と比較して明らかに強い反応
++	UV非照射部位と比較して2段階強い反応
+++	UV非照射部位と比較して3段階強い反応

総括報告書　表9.5.1-4（5.3.3.1-1）から引用

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者候補（80例）に事前検査を含む健康診断及び問診を実施し、選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認した30例を組み入れた。全例に治験薬が投与され、治験を完了した。

(2) 治験実施計画書の逸脱

該当する症例はなかった。

(3) 解析したデータセット

全例を安全性解析対象集団及び皮膚反応解析対象集団とした。

48時間密封パッチテスト及び光パッチテスト（UVA）では、全例が解析対象となった。光パッチテスト（UVB）では、UVBの照射量が不足していた2例が解析対象から除外され、28例が解析対象となった。この2例は、10～100 mJ/cm^{2}のUVB照射で皮膚反応を認めず、MEDが測定不能であったため、70 mJ/cm^{2}のUVBを70%MEDとして照射した症例であった。この2例では、UVB照射後の光蕁麻疹及び光毒性反応は認めなかった。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

全30症例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-6に示した。

年齢（平均±標準偏差）は23.5 ± 4.0（歳）、身長（平均±標準偏差）は171.44 ± 5.58（cm）、体重は（平均±標準偏差）は59.50 ± 4.76（kg）であった。

既往歴は、「なし」が17例（56.7%）、「あり」が13例（43.3%）であった。

表 2.7.6-6 人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子		例数（%）
年齢	20～29歳	26（86.7）
	30～39歳	4（13.3）
	例数	30例
	平均±標準偏差	23.5 ± 4.0歳
	最小値～最大値	20～33歳
	中央値	22歳
身長	例数	30例
	平均±標準偏差	171.44 ± 5.58 cm
	最小値～最大値	157.7～181.9 cm
	中央値	171.15 cm
体重	例数	30例
	平均±標準偏差	59.50 ± 4.76 kg
	最小値～最大値	50.7～68.0 kg
	中央値	59.75 kg
既往歴	例数	30例
	なし	17（56.7）
	あり	13（43.3）

総括報告書　表11.2（5.3.3.1-1）から改変

2.7.6.1.2.3 皮膚安全性

(1) 48時間密封パッチテストの解析

治験薬及び空チャンバーの皮膚刺激指数を表 2.7.6-7に示した。

皮膚刺激指数は、2%M512101が6.7、1%M512101及びM512101プラセボが5.0であり、いずれも「許容品」であった。

皮膚反応の推移から、皮膚反応の発現時期に特徴はなかった。また、皮膚反応を比較した結果、薬物濃度と皮膚反応の間に関係は認めなかった。

表 2.7.6-7 皮膚刺激指数

治験薬	皮膚反応*（例数）							皮膚刺激指数	評価
	–	±	+	++	+++	++++	計		
2%M512101	26	4	0	0	0	0	30	6.7	許容品
1%M512101	27	3	0	0	0	0	30	5.0	許容品
M512101 プラセボ	28	1	1	0	0	0	30	5.0	許容品
空チャンバー	28	2	0	0	0	0	30	3.3	安全品

*48時間判定、72時間判定のうち、より強い反応の評点

総括報告書　表11.4.1.1-1（5.3.3.1-1）から引用

(2) 光パッチテストの解析

UV照射30分後の光毒麻疹の発現率は、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、UVA照射部位では3.3%（1/30例、被験者識別コード02）、UVB照射部位では0%（0/28例）であった。空チャンバーでは、光毒麻疹は認めなかった。UVA照射部位に認めた光毒麻疹は、無処置で速やかに減弱し、24時間後にはすべての部位で消失した。

UVA照射部位の光毒性は、2%M512101、1%M512101及びM512101プラセボともに、UVA照射24時間後、48時間後の陽性率がそれぞれ3.3%（1/30例）であった。被験者識別コード04で照射24時間後、被験者識別コード13で照射48時間後にみられ、ともに（±）であった。被験者識別コード13で認めた皮膚反応は、無処置で経過を観察し、追跡調査時（試験開始8日後）に消失を確認した。

UVB照射部位の光毒性は、24時間後、48時間後ともに認めなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

各治験薬（約0.05 g）を48時間（密封パッチテスト）及び24時間（光パッチテスト）貼布した。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）、「なし」を偶発症とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-8に、器官別・症状別の有害事象の発現率を表 2.7.6-9に

示した。

因果関係を問わない有害事象は、20.0% (6/30例) にみられ、接触性皮膚炎が13.3% (4/30例)、そう痒症が10.0%（3/30例）、血中ビリルビン増加が3.3%（1/30例）であった。

副作用は、血中ビリルビン増加が3.3%（1/30例）であり、無処置で経過を観察し、5日後に回復した。

表 2.7.6-8 有害事象発現率

	発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率（%）
副作用	1	30	3.3
偶発症	5	30	16.7
合計	6	30	20.0

総括報告書　表12.2.3（5.3.3.1-1）から改変

表 2.7.6-9 器官別・症状別の有害事象発現率一覧

［器官別分類］ 症状	副作用		偶発症		合計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
局所性　治験薬貼布部位	0	0	0	0	0	0
局所性　治験薬貼布部位以外	0	0	5	16.7	5	16.7
皮膚および皮下組織障害	0	0	5	16.7	5	16.7
接触性皮膚炎	0	0	4	13.3	4	13.3
そう痒症	0	0	3	10.0	3	10.0
全身性	0	0	0	0	0	0
臨床検査値の異常変動	1	3.3	0	0	1	3.3
臨床検査	1	3.3	0	0	1	3.3
血中ビリルビン増加	1	3.3	0	0	1	3.3
合計	1	3.3	5	16.7	6	20.0

MedDRA/J Ver.8.0

総括報告書　表12.2.2-5（5.3.3.1-1）から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬貼付前後の要約統計量の比較（尿検査はカテゴリごとの集計）及び散布図（尿検査はシフトテーブル）から治験薬の影響を検討した。要約統計量を添付資料5.3.3.1-1表12.4.2.1-1～表12.4.2.1-3、図14.3.5-1a～図14.3.5-2m及び表14.3.5-3a～表14.3.5-3fに示した。

1) 血液学的検査

治験薬貼布前後の血液学的検査で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）及びリンパ球の増加、白血球数、血小板数、平均赤血球血色素濃度（MCHC）及び好中球の減少であった。

いずれの項目も変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

2) 血液生化学的検査

治験薬貼布前後の血液生化学的検査で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、総ビリルビンの増加、アルブミン、ALP、LDH及びCPKの減少であった。アルブミン、総ビリルビン及びALPの変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。LDH及びCPKの変動幅は大きかったが、入院管理での安静状態による低下と推察されたことから、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

臨床検査値の異常変動は、血中ビリルビン増加の1例のみであった。

3) 尿検査

治験薬貼布前後の尿検査では、変動は認めなかった。

2.7.6.1.2.5 結論

健康成人に対するM512101の皮膚刺激性は低く、皮膚光安全性も臨床上問題ないと思われるが、光蕁麻疹反応がみられたことから、今後の臨床試験でも、皮膚光安全性に十分に留意する必要があると考えた。

2.7.6.2 健康成人における第I相試験／M512101-02（添付資料5.3.3.1-2）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の第I相臨床試験　－単回投与試験－
目的	M512101（約10 g）を健康成人男性に単回経皮投与した際の全身及び局所に対する安全性を検討する。併せて、M5121及びその代謝物の血漿中並びに尿中濃度を経時的に測定し、健康成人男性でのM5121及びその代謝物の薬物動態を検討する。
治験のデザイン	オープンラベル
対象	(1) 対象 健康成人男性 (2) 選択基準 1) 治験薬投与前30日以内に実施された事前調査及び検査、治験薬投与前日及び当日（治験薬投与開始前）の医師診察並びに検査で、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を妥当と判断したもの 2) Body mass index（BMI）［体重（kg）／身長^2（m^2）］が18.5～25.0の範囲にあるもの 3) 治験期間中入院が可能なもの 4) 20歳以上35歳未満（同意取得時） (3) 除外基準 1) 治験参加に不適当と考えられる肝、腎、心及び他の循環器、消化器、血液疾患等の既往のあるもの 2) キノロン系合成抗菌剤に対し、アレルギーの既往のあるもの 3) 外用剤に対し、皮膚過敏症の既往のあるもの 4) 薬物の経皮吸収に影響を及ぼすと考えられる皮膚の異常所見が治験薬塗布予定部位に認められるもの 5) 治験薬投与前1週間以内に市販薬を含む薬剤を服用したもの 6) 治験薬投与前6ヵ月以内に他の治験（皮膚安全性試験に関しては4カ月以内）に参加していたもの 7) 治験薬投与前4カ月以内に輸血、輸液を要した手術既往のあるもの 8) 治験薬投与前4カ月以内に400 mLを超える採血をしたもの 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断したもの
被験者数	(1) 目標症例数：22例 第I期：1%M512101群 8例、M512101プラセボ群 3例 第II期：2%M512101群 8例、M512101プラセボ群 3例 (2) 設定根拠 一般に小規模の試験で薬物動態を検討する場合に必要とする症例数（6例～10例）を踏まえ、1%M512101群及び2%M512101群を各8例とした。

項　目	内　　容
	また、安全性を評価するために必要な症例数として、M512101プラセボ群を各期3例とした。
治験薬	被験薬：2%M512101、1%M512101 対照薬：M512101プラセボ
投与方法	治験薬（2%M512101、1%M512101又はM512101プラセボ）約10 gを各被験者の背部30 cm × 30 cmに単回（10時間）塗布した。塗布部位はリント布で被い、弾性包帯で固定した。治験薬投与10時間後に、微温湯に浸したタオルで治験薬を拭い取った。
前治療及び併用療法	(1) 前治療 該当なし (2) 併用療法 有害事象の治療は除き、禁止した。
検査観察項目	表 2.7.6-10のスケジュールに従い、調査・観察した。 (1) 被験者背景：生年月日、性別、身長、体重、既往歴 (2) 医師診察：問診、視診（皮膚状態観察も含む）、触診、聴打診、自覚症状及び他覚所見 (3) 理学的検査：血圧（坐位）、脈拍数（坐位）、体温（腋窩）、心電図（12誘導）、心電図パラメータ（RR、PR、QRS、QTc） (4) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査
評価基準	(1) 薬物動態 M5121及びその代謝物の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$、MRT、Kel）を算出した。また、M5121及びその代謝物の尿中濃度と蓄積尿量から累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率（% of dose）を算出した。 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動）
解析方法	(1) 薬物動態 プラセボ群を除いた薬物動態解析対象集団を対象に、薬物動態パラメータ、血漿中M5121及び代謝物濃度、尿中M5121及び代謝物濃度を2標本t検定（有意水準は両側5%）で群間比較した。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 群別に発現例数、発現件数及び発現率とその95%信頼区間を算出した。群別に、MedDRA/Jを用いてSOCとPTで読み替えた事象ごとに、治験薬との因果関係及び重症度を集計した。 2) 臨床検査値、理学的検査及び体重の推移は、要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を中心に検討した。
実施医療機関	医療法人社団　信濃会　信濃坂クリニック

項　目	内　　容
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2006年1月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2006年2月[redacted]日

表 2.7.6-10 スケジュール

項　目	治験薬投与後時間（除去後時間）														
	事前調査	前日	0	1/3	2/3	1	2	4	6	10	11 (1)	12 (2)	24 (14)	36 (26)	48 (38)
生　年　月　日	○														
既　　往　　歴	○														
医師診察（内科）	○	○	○							○			○		○
医師診察（皮膚）	○	○	○								○		○		○
自　覚　症　状		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
身　長　・　体　重	○	○													○[#3]
治　験　薬　塗　布			→	―	―	―	―	―	―	―					
理　学　的　検　査	○	○	○			○		○		○			○		○
臨床検査　採血	○[#1]	○[#2]													○[#2]
採尿	○	○													○
PK*　採血[#1]			○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		○
蓄尿採取			○				○		○	○			○	○	○

*：PK（pharmacokinetics：薬物動態学）

#1：採血量は1回14 mL、#2：採血量は1回8 mL、#3：体重のみ

総括報告書　表9.5.1-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

治験責任医師又は治験分担医師は、治験参加の同意が得られた87例に事前調査及び検査を実施し、被験者候補を選定した。治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与前日及び治験薬投与当日に調査及び検査を実施し、選択基準に適合し除外基準に抵触しない22例（第I期：1%M512101群（1%群）8例、M512101プラセボ群（プラセボ群）3例、第II期：2%M512101群（2%群）8例、プラセボ群3例）を被験者として組み入れた。

すべての被験者に治験薬が投与され、治験を完了した。

(2) 治験実施計画書の逸脱

該当する症例はなかった。

(3) 解析したデータセット

全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

全22例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-11に示した。

年齢、身長、体重及びBMIは、群間で差は認めなかった。

既往歴は、2%群で「なし」、「あり」が各4例（50.0%）、1%群で「なし」が1例（12.5%）、「あり」が7例（87.5%）であった。プラセボ群では「なし」、「あり」が各3例（50.0%）であった。

表 2.7.6-11 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		2%群		1%群		P 群	
		例数	%	例数	%	例数	%
年 齢（歳）	20～24 歳	3	37.5	6	75.0	4	66.7
	25～29 歳	4	50.0	2	25.0	2	33.3
	30～34 歳	1	12.5	0	0	0	0
	例数	8		8		6	
	平均±標準偏差	25.5 ± 3.3		22.8 ± 2.3		24.0 ± 2.8	
	最小値～最大値	22～30		20～27		21～29	
	中央値	25.5		22		23	
身 長（cm）	例数	8		8		6	
	平均±標準偏差	171.96 ± 6.05		171.06 ± 3.84		173.93 ± 7.28	
	最小値～最大値	162.4～182.1		165.3～176.5		160.9～181.4	
	中央値	172.1		171.05		176.25	
体 重（kg）	例数	8		8		6	
	平均±標準偏差	62.54 ± 8.33		61.69 ± 4.38		63.50 ± 7.67	
	最小値～最大値	51.9～76.3		54.7～67.4		53.3～72.7	
	中央値	62.0		62.5		65.05	
BMI（kg/m^2）	例数	8		8		6	
	平均±標準偏差	21.09 ± 1.96		21.11 ± 1.84		20.93 ± 1.53	
	最小値～最大値	19.2～24.4		18.8～23.7		19.1～23.5	
	中央値	20.55		20.5		20.55	
既 往 歴	なし	4	50.0	1	12.5	3	50.0
	あり	4	50.0	7	87.5	3	50.0

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群

総括報告書　表11.2（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.2.3 薬物動態

(1) 血漿中薬物濃度の推移

血漿中M5121濃度の要約統計量を表 2.7.6-12に、経時推移を図 2.7.6-1及び図 2.7.6-2に示した。血漿中M5121の定量下限は20 pg/mL、定量下限未満は0 pg/mLとして集計した。

2%群の血漿中M5121濃度は、治験薬投与1時間後までは全例（8例）定量下限未満であり、2時間後は1例、4時間後は6例、6時間後及び10時間後は8例、12時間後は7例、24時間後以降は8例で定量された。血漿中M5121濃度の平均値は、治験薬投与2時間後以降、経時的に増加し、10時間後は71.814 pg/mLであった。12時間後は51.465 pg/mLに減少し、24時間後は82.526 pg/mLに増加し、48時間後は43.505 pg/mLに減少した。

1%群の血漿中M5121濃度は、治験薬投与4時間後までは全例（8例）定量下限未満であり、6時間後は2例、10時間後は3例、12時間後は1例、24時間後は7例、48時間後は5例で定量された。血漿中M5121濃度の平均値は、治験薬投与6時間後以降、経時的に増加し、10時間後は11.434 pg/mLであった。12時間後は3.7638 pg/mLに減少し、24時間後は28.925 pg/mLに増加し、48時間後は18.790 pg/mLに減少した。

血漿中M5121代謝物は、2%群の1例を除き、M5121M02がすべて定量下限（100 pg/mL）未満であった。2%群の1例の血漿中M5121M02濃度の最大値は、治験薬投与10時間後が114.9 pg/mL、12時間後が101.5 pg/mLであり、他の採血時点は定量下限未満であった。その他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）濃度は、全例、全採血時点で定量下限（100 pg/mL）未満であった。

(2) 薬物動態パラメータ

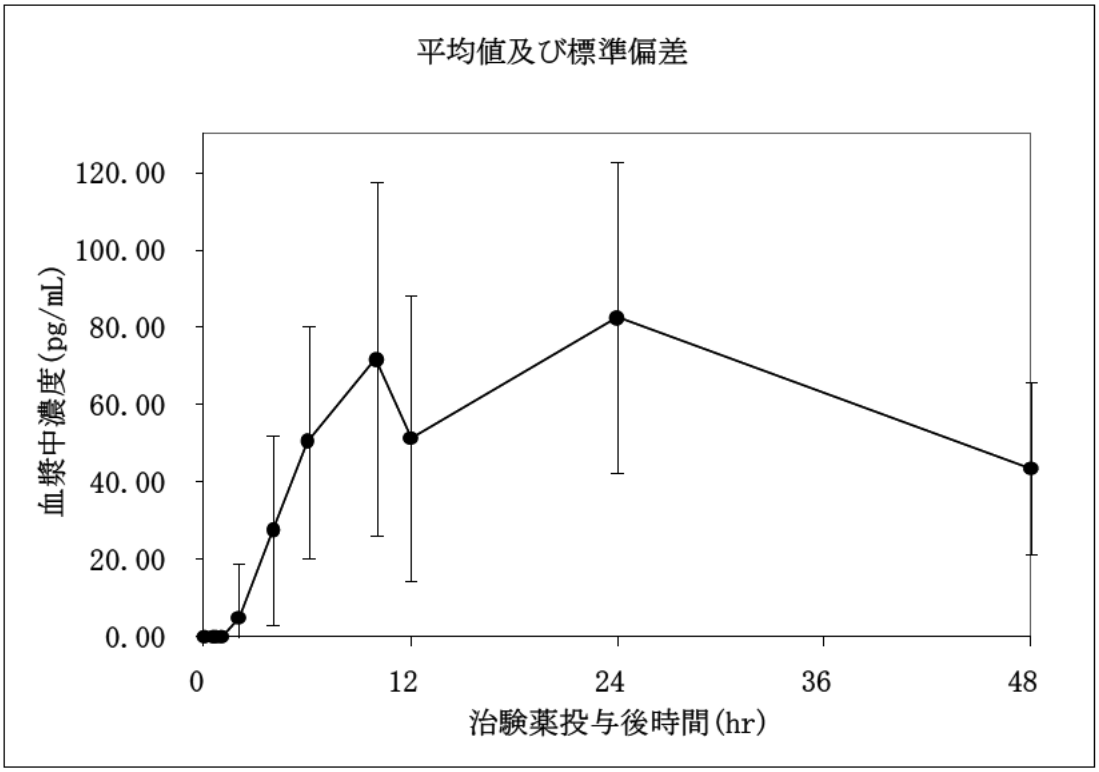
M5121の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6-13に示した。

2%群及び1%群の血漿中M5121濃度のt_{max}（平均±標準偏差）は、それぞれ20.5 ± 6.5及び24.9 ± 12.2 hrであり、両群の濃度推移は類似していた。C_{max}（平均±標準偏差）は、2%群で89.569 ± 48.187 pg/mL、1%群で30.256 ± 16.404 pg/mLであり、濃度依存的に増加した。AUCの平均は、1%群と比較して2%群では3.7倍を示した。1%群では定量下限未満の症例が多く、パラメータの算出時に定量下限（20 pg/mL）未満の値を0 pg/mLとしたことから、AUCが低値を示したものと考えた。また、1%群では、$t_{1/2}$及びKelが全例算出不能であったため、排泄時の動態は検討できなかった。

(3) 累積尿中排泄率の推移

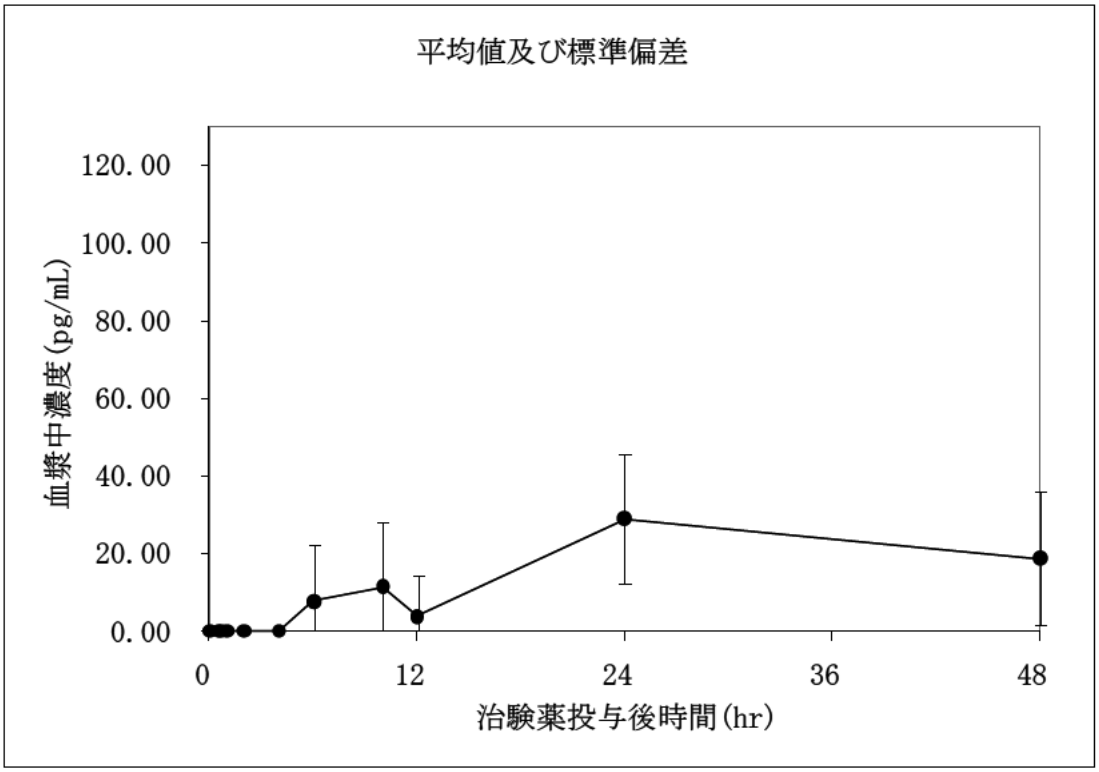
治験薬投与48時間後までのM5121の累積尿中排泄率（% of dose）は、2%群及び1%群で投与量の0.000719%、0.000264%と低かった。また、治験薬投与48時間後までのM5121及びその代謝物の累積尿中排泄率の総和も、0.0135%及び0.0051%と低かった。

2%群、1%群ともに、M5121及びその代謝物が尿中に検出されており、排泄率の総和から見た各成分の占める割合は、M5121が約5%、M5121M02が約94%、その他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）はいずれも1%未満であった。



総括報告書　図11.4.1.1.1-1（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.6-1 血漿中M5121濃度の推移図（2%群）



総括報告書　図11.4.1.1.1-2（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.6-2 血漿中M5121濃度の推移図（1%群）

表 2.7.6-12 血漿中M5121濃度の推移

治験薬投与後時間	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	定量下限未満例数
0 時間（投与直前）	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
1/3 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
2/3 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
1 時間	2%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
2 時間	2%群	8	4.9825 ± 14.093	0 ～ 39.86	0	7
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
4 時間	2%群	8	27.713 ± 24.449	0 ～ 72.29	24.990	2
	1%群	8	0 ± 0	0 ～ 0	0	8
6 時間	2%群	8	50.511 ± 30.081	20.83 ～ 112.4	43.030	0
	1%群	8	7.7138 ± 14.285	0 ～ 31.34	0	6
10 時間	2%群	8	71.814 ± 45.750	21.94 ～ 159.4	66.155	0
	1%群	8	11.434 ± 16.434	0 ～ 40.24	0	5
12 時間	2%群	8	51.465 ± 36.846	0 ～ 105.7	46.470	1
	1%群	8	3.7638 ± 10.645	0 ～ 30.11	0	7
24 時間	2%群	8	82.526 ± 40.267	35.34 ～ 162.5	78.300	0
	1%群	8	28.925 ± 16.613	0 ～ 57.37	24.675	1
48 時間	2%群	8	43.505 ± 22.346	22.08 ～ 90.94	38.105	0
	1%群	8	18.790 ± 16.835	0 ～ 41.93	22.165	3

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群 単位（pg/mL）

総括報告書 表 11.4.1.1.1-1（5.3.3.1-2）から改変

表 2.7.6-13 M5121の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		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%群	8	89.569 ± 48.187	35.34 ～ 162.5	78.300
		1%群	8	30.256 ± 16.404	0 ～ 57.37	30.000
t_{max}	hr	2%群	8	20.5 ± 6.5	10 ～ 24	24
		1%群	7	24.9 ± 12.2	6 ～ 48	24
AUC	pg·hr/mL	2%群	8	2797.661 ± 1400.766	1032.54 ～ 5289.60	2525.12
		1%群	8	759.104 ± 655.263	0.00 ～ 1961.33	832.41
$t_{1/2}$	hr	2%群	2	50.920 ± 40.743	22.11 ～ 79.73	50.92
		1%群	0	－ ± －	－ ～ －	－
MRT	hr	2%群	8	24.886 ± 2.577	20.62 ～ 28.12	25.18
		1%群	7	28.549 ± 4.088	24.00 ～ 34.55	27.71
Kel	/hr	2%群	2	0.020 ± 0.014	0.01 ～ 0.03	0.02
		1%群	0	－ ± －	－ ～ －	－

2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群

総括報告書　表11.4.1.1.2-1（5.3.3.1-2）から改変

2.7.6.2.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

2%群、1%群（各8例）及びプラセボ群（6例）に、各治験薬（約10 g）を背部30 cm × 30 cmに10時間塗布した。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）、「なし」を偶発症とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-14に、器官別・症状別の有害事象の発現率を表 2.7.6-15に示した。

因果関係を問わない有害事象は、2%群で8例中6例、1%群で8例中3例、プラセボ群で6例中1例にみられた。

副作用は、2%群で8例中2例、1%群で8例中2例、プラセボ群で6例中1例にみられ、発現率に群間で差は認めなかった。

表 2.7.6-14 有害事象発現率

	薬剤群		発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率（%）
有害事象	2%群		6	8	75.0
	1%群		3	8	37.5
	P群	計	1	6	16.7
		第Ⅰ期	0	3	0
		第Ⅱ期	1	3	33.3
副作用	2%群		2	8	25.0
	1%群		2	8	25.0
	P群	計	1	6	16.7
		第Ⅰ期	0	3	0
		第Ⅱ期	1	3	33.3
偶発症	2%群		6	8	75.0
	1%群		1	8	12.5
	P群	計	1	6	16.7
		第Ⅰ期	0	3	0
		第Ⅱ期	1	3	33.3

注）1%群：1%M512101群、2%群：2%M512101群、P群：M512101プラセボ群
総括報告書　表12.2.3（5.3.3.1-2）から改変

因果関係を問わない有害事象は、2%群で接触性皮膚炎が8例中5例、投与部位紅斑、投与部位丘疹、蕁麻疹、抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少がそれぞれ8例中1例、1%群で投与部位紅斑が8例中2例、投与部位そう痒感、白血球数減少及び好酸球百分率増加がそれぞれ8例中1例、プラセボ群で紅斑（治験薬塗布部位）、そう痒症（治験薬塗布部位）、紅斑（治験薬塗布部位以外）、そう痒症（治験薬塗布部位以外）、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び白血球数減少がそれぞれ6例中1例にみられた。

副作用は、2%群で投与部位紅斑、投与部位丘疹及び血中クレアチニン増加がそれぞれ8例中1例、1%群で投与部位紅斑が8例中2例、投与部位そう痒感及び白血球数減少がそれぞれ8例中1例、プラセボ群で紅斑（治験薬塗布部位）、そう痒症（治験薬塗布部位）、紅斑（治験薬塗布部位以外）、そう痒症（治験薬塗布部位以外）及び白血球数減少がそれぞれ6例中1例であった。すべて軽度であり、無処置で回復した。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

表 2.7.6-15 器官別・症状別の有害事象一覧

［器官別分類］ 症状	副作用										偶発症									
	2%群		1%群		P 群						2%群		1%群		P 群					
					計		第 I 期		第 II 期						計		第 I 期		第 II 期	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
局所性　治験薬塗布部位																				
全身障害および投与局所様態	1	12.5	2	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与部位紅斑	1	12.5	2	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与部位そう痒感	0	0	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与部位丘疹	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所性　治験薬塗布部位以外																				
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	5	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性																				
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査値の異常変動																				
臨床検査	1	12.5	1	12.5	1	16.7	0	0	1	33.3	1	12.5	1	12.5	1	16.7	0	0	1	33.3
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	33.3
白血球数減少	0	0	1	12.5	1	16.7	0	0	1	33.3	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球百分率増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12.5	0	0	0	0	0	0
合計	2	25.0	2	25.0	1	16.7	0	0	1	33.3	6	75.0	1	12.5	1	16.7	0	0	1	33.3

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群　　MedDRA/J Ver.8.1

総括報告書　表12.2.2-5（5.3.3.1-2）から引用

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較（尿検査ではカテゴリごとの集計）及び散布図（尿検査ではシフトテーブル）から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.3.1-2表12.4.2.1-1～表12.4.2.1-9、図14.3.5-1a～図14.3.5-2n及び表14.3.5-3a～表14.3.5-3fに示した。

1) 血液学的検査

治験薬投与前後の血液学的検査で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、2%群でリンパ球の増加、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数及び単球の減少、1%群でMCH及びリンパ球の増加、白血球数の減少、プラセボ群で白血球数の減少であった。白血球数の変動幅が大きかったのは、有害事象の発現によるものと考えた。その他の項目は変動幅が小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

2) 血液生化学的検査

治験薬投与前後の血液生化学的検査で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、2%群で総コレステロール、総タンパク、アルブミン、LDH、CPK、γ-GTP及びASTの減少、1%群で総コレステロール、尿素窒素、LDH、CPK及びγ-GTPの減少、プラセボ群で尿素窒素、LDH、CPK及びクレアチニンの減少であった。

2%群の総コレステロール、LDH、CPK、γ-GTP及びAST、1%群の尿素窒素、LDH及びCPK、プラセボ群の尿素窒素、LDH及びCPKは、変動幅が大きかったが、すべての項目が施設基準値内の変動であるため、臨床上問題となる変動ではないと考えた。その他の項目は変動幅が小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

3) 尿検査

治験薬投与前後の尿検査では、変動は認めなかった。

(5) バイタルサイン

治験薬投与直前と比較して有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、2%群で拡張期血圧（1時間、4時間、10時間、24時間及び48時間）、脈拍数（1時間、4時間及び10時間）、体温（1時間、4時間及び10時間）、1%群で収縮期血圧（24時間）、脈拍数（1時間）、体温（1時間、4時間及び48時間）、プラセボ群で拡張期血圧（4時間）、脈拍数（1時間、4時間及び10時間）、体温（4時間及び10時間）であったが、変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

(6) 心電図

治験薬投与直前と比較して有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、2%群でRR（1時間、4時間及び10時間）、PR（1時間、4時間及び10時間）、1%群でRR（1時間、4時間及び10時間）、PR（4時間）、QTc（4時間）、プラセボ群でRR（1時間、4時間及び10時間）、PR（4時間）、QRS（10時間）であったが、変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

(7) 体重

治験薬投与前後の体重では、2%群及び1%群で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたが、変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

2.7.6.2.2.5 結論

健康成人男性に2%M512101又は1%M512101を約10 g単回経皮投与した際の、M5121の全身への移行量は少なく、48時間累積尿中排泄率は0.01%未満と小さく、安全性にも問題はなかった。

2.7.6.3 健康成人における第I相試験／M512101-03（添付資料5.3.3.1-3）

2.7.6.3.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の第I相臨床試験　－反復投与試験－
目的	M512101を健康成人男性に7日間反復投与した際の安全性を検討する。また、反復投与時の薬物動態としてM5121及びその代謝物の血漿中濃度推移及び尿中排泄量を確認し、蓄積性を検討する。
治験のデザイン	オープンラベル
対象	(1) 対象 健康成人男性 (2) 選択基準 1) 治験薬投与前30日以内に実施された事前検診、治験薬投与前日及び当日（治験薬投与開始前）の医師診察並びに検査で、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を妥当と判断したもの 2) 治験薬投与前日のBMIが18.5～25.0の範囲のもの 3) 治験期間中入院が可能なもの 4) 20歳以上35歳未満（同意取得時） (3) 除外基準 1) 治験参加に不適当と考えられる肝、腎、心及び他の循環器、消化器、血液疾患等の既往のあるもの 2) キノロン系合成抗菌剤に対し、アレルギーの既往のあるもの 3) 外用剤に対し、皮膚過敏症の既往のあるもの 4) 薬物の経皮吸収に影響を及ぼすと考えられる皮膚の異常所見が治験薬投与予定部位に認められるもの 5) 治験薬投与前1週間以内に市販薬を含む薬剤を服用したもの 6) 治験薬投与前6カ月以内（皮膚安全性試験に関しては4カ月以内）に他の治験に参加していたもの 7) 治験薬投与前4カ月以内に輸血、輸液を要した手術既往のあるもの 8) 治験薬投与前4カ月以内に400 mLを超える採血をしたもの 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断したもの
被験者数	(1) 目標症例数：19例 2%M512101群：8例、1%M512101群：8例、M512101プラセボ群：3例 (2) 設定根拠 一般に小規模の試験により薬物動態を検討する場合に必要とする症例数（6例～10例）をふまえ、2%M512101群及び1%M512101群を各8例とした。また、安全性を評価するために必要な症例数として、M512101プラセボ群を3例とした。
治験薬	被験薬：2%M512101、1%M512101、対照薬：M512101プラセボ

項　目	内　　容
投与方法	治験薬（2%M512101、1%M512101、M512101プラセボ）約5 gを被験者の背部21 cm × 21 cmに1日2回、7日間塗布した（ただし、7日目は1日1回塗布）。治験薬の投与時間は10時間/回とし、被験者の背部同一部位に合計13回、繰り返し塗布した。
前治療及び併用療法	(1) 前治療：該当なし (2) 併用療法：原則、薬剤の服用及び療法を禁止した。
検査観察項目	表 2.7.6-16のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景：生年月日、性別、既往歴、身長、体重 (2) 医師診察：問診、視診（皮膚状態観察も含む）、触診、聴打診、自覚症状及び他覚所見 (3) 理学的検査：血圧（坐位）、脈拍数（坐位）、体温（腋窩）、心電図（12誘導）、心電図パラメータ（RR、PR、QRS、QTc） (4) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査
評価基準	(1) 薬物動態 反復投与試験の初回投与時と最終投与後の薬物動態を考察するため、$AUC_{0\text{-}12}$と$AUC_{144\text{-}156}$を算出した。また、単回投与時の薬物動態を考察するため、最終投与後の$AUC_{144\text{-}t}$、$AUC_{144\text{-}\infty}$、C_{max}、t_{max}、MRT、Kel、$t_{1/2}$、累積尿中排泄量及び11日間の累積尿中排泄率を算出した。 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、理学的検査異常並びに臨床検査値異常変動） 2) 理学的検査、臨床検査値及び体重の推移
解析方法	(1) 薬物動態 M512101プラセボ群を除いた薬物動態解析対象集団を対象に、群別に、血漿中M5121及び代謝物濃度、尿中M5121及び代謝物濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を実施した。 1) 有害事象 群別に発現例数、発現件数、発現率とその95%信頼区間を算出した。群別に、MedDRA/Jを用いてSOCとPTで読み替えた事象ごとに、治験薬との因果関係及び重症度を集計した。 2) 臨床検査値、理学的検査及び体重の推移は、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を中心に検討した。
実施医療機関	医療法人社団　信濃会　信濃坂クリニック
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2006年7月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2006年9月[redacted]日

表 2.7.6-16 スケジュール

実施時期 / 項目	事[1)] 前	前日	1日目 0[2)]	4	6	10	12	2日目 22	24	34	36	3日目 46	48
治験薬の投与			←	—	—	→	←	→	←	→	←	→	←
被験者背景	○	○											
自覚症状	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
医師診察（内科/皮膚）	○	○	○[3)]			●			●		●		●
理学的検査	○	○	○[3)]			○			○				○
臨床検査	○		○[3)]										
薬物動態　採血			○[4)]	○	○	○	○		○				○
蓄尿期間			←	—	—	—	—	—	→	←	—	—	→
蓄尿採取			○[4)]						○				○

実施時期 / 項目	3日目 58	60	4日目 70	72	82	84	5日目 94	96	106	108	6日目 118	120	130
治験薬の投与	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→
被験者背景													
自覚症状	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
医師診察（内科/皮膚）	●		●		●		●		●		●		
理学的検査				○				○				○	
臨床検査													
薬物動態　採血				○				○				○	
蓄尿期間	—	—	→	←	—	—	→	←	—	—	—	→	←
蓄尿採取				○				○				○	

実施時期 / 項目	6日目 132	7日目 142	144	148	150	154	156	8日目 168	9日目 192	10日目 216	11日目 240
治験薬の投与	←	→	←	—	—	→					
被験者背景											○[5)]
自覚症状	→	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
医師診察（内科/皮膚）	●		●				●	○	○	○	○
理学的検査			○			○		○	○	○	○
臨床検査								○			○
薬物動態　採血			○	○	○	○	○	○	○	○	○
蓄尿期間	—	→	←	—	—	—	→	←	→	←	→
蓄尿採取			○					○	○	○	○

○：実施、●：治験薬除去後2時間以内に実施、
1）治験薬投与30日以内、2）治験薬投与開始後時間、3）被験者組み入れ前に実施、
4）治験薬投与前に実施、5）体重のみ測定
総括報告書　表9.5.1.1（5.3.3.1-3）から引用

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

治験責任医師又は治験分担医師は、治験参加の同意が得られた45例に事前検診を実施し、被験者候補を選定した。治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与前日及び治験薬投与当日に調査及び検査を実施し、選択基準に適合し除外基準に抵触しない19例（2%M512101群（2%群）8例、1%M512101群（1%群）8例、M512101プラセボ群（プラセボ群）3例）を被験者として組み入れた。すべての被験者に治験薬が投与され、治験を完了した。

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの逸脱は、1%群（被験者識別コード[redacted]）で1例みられた。

その内容は、治験薬投与5日目に過激な運動をし、治験実施計画書の「被験者の管理に関する事項（3）発汗を伴うような過激な運動を禁止する」からの逸脱と判断された。

(3) 解析したデータセット

全19例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

全19例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-17に示した。

年齢、身長、体重、BMIは、群間で差は認めなかった。既往歴は、2%群で「なし」が7例（87.5%）、「あり」が1例（12.5%）、1%群で「なし」が5例（62.5%）、「あり」が3例（37.5%）であった。プラセボ群では、「なし」が3例（100%）、「あり」が0例（0%）であった。

表 2.7.6-17 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		2%群		1%群		P 群	
		例数	%	例数	%	例数	%
		8	－	8	－	3	－
年 齢（歳）	例数	8		8		3	
	平均±標準偏差	23.6 ± 3.1		25.8 ± 5.2		23.7 ± 5.5	
	最小値～最大値	20～30		20～34		20～30	
	中央値	23.5		25		21	
身 長（cm）	例数	8		8		3	
	平均±標準偏差	168.99 ± 5.28		172.33 ± 5.07		171.27 ± 8.35	
	最小値～最大値	162.4～175.4		166.1～181.4		164.8～180.7	
	中央値	167.85		171.95		168.3	
体 重（kg）	例数	8		8		3	
	平均±標準偏差	58.60 ± 6.65		65.56 ± 5.60		60.60 ± 5.95	
	最小値～最大値	51.2～68.5		55.2～72.5		54.7～66.6	
	中央値	58.65		65.0		60.5	
BMI（kg/m^2）	例数	8		8		3	
	平均±標準偏差	20.48 ± 1.60		22.06 ± 1.42		20.63 ± 0.68	
	最小値～最大値	19.2～23.4		19.6～24.4		20.1～21.4	
	中央値	19.85		22.15		20.4	
既往歴	なし	7	87.5	5	62.5	3	100
	あり	1	12.5	3	37.5	0	0

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群

総括報告書　表11.2（5.3.3.1-3）から引用

2.7.6.3.2.3 薬物動態

(1) 血漿中薬物濃度の推移

血漿中M5121濃度の経時推移を図 2.7.6-3に、要約統計量を表 2.7.6-18に示した。

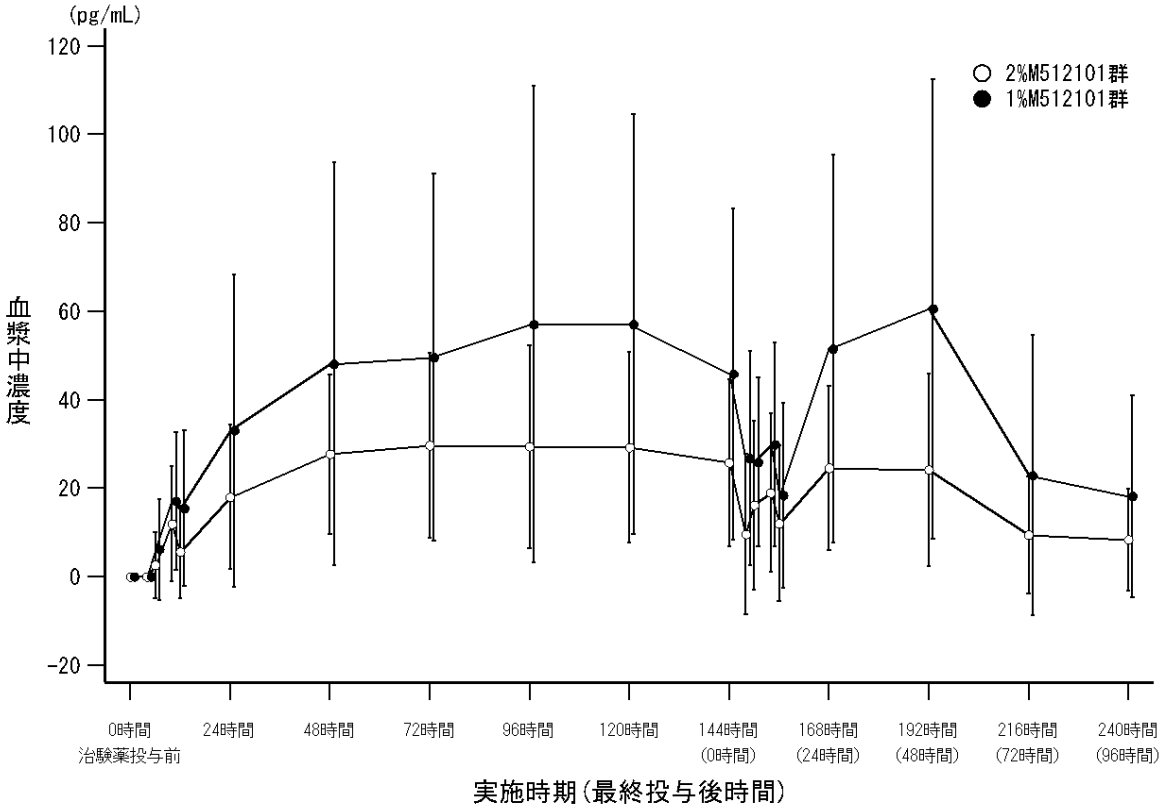
血漿中M5121濃度の定量下限は20 pg/mL、定量下限未満は0 pg/mLとして集計した。

血漿中M5121濃度は、両群とも同様の経時推移を示し、治験薬投与開始後48時間まで徐々に上昇し、48時間から治験薬の最終投与までは、ほぼ同じ濃度を保った。治験薬最終投与時点（治験薬投与開始後144時間）から治験薬最終投与後4時間（治験薬投与開始後148時間）にかけて一旦減少した後、再び治験薬最終投与後48時間（治験薬投与開始後192時間）まで上昇し、それ以降は減少した。

血漿中M5121濃度の平均は、治験薬投与開始6時間後以降、すべての時期で1%群が2%群より高かったが、両群のばらつきは大きく、治験薬の濃度による違いはないと推察した。

最大の血漿中M5121濃度（平均±標準偏差）は、2%群で29.694 ± 20.972 pg/mL（治験薬投与開始後72時間）、1%群で60.584 ± 51.937 pg/mL（治験薬投与開始後192時間）であった。

2%群及び1%群の代謝物（M5121M01、M5121M02、M5121M05及びM5121M06）の血漿中濃度は全例、全採血時点で定量下限（100 pg/mL）未満であった。



総括報告書　図11.4.1.1.1-1（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.6-3 血漿中M5121濃度の推移図

表 2.7.6-18 血漿中M5121濃度の推移

実施時期* （最終投与後時間）	薬剤群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	定量下限 未満例数
0 時間 治験薬投与前	2%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
	1%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
4 時間	2%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
	1%群	8	0.000 ± 0.000	0.00 ～ 0.00	0.00	8
6 時間	2%群	8	2.621 ± 7.414	0.00 ～ 20.97	0.00	7
	1%群	8	6.141 ± 11.376	0.00 ～ 25.15	0.00	6
10 時間	2%群	8	11.954 ± 12.978	0.00 ～ 28.37	10.075	4
	1%群	8	17.011 ± 15.560	0.00 ～ 42.21	21.025	3
12 時間	2%群	8	5.645 ± 10.457	0.00 ～ 23.13	0.00	6
	1%群	8	15.435 ± 17.604	0.00 ～ 43.84	10.725	4
24 時間	2%群	8	18.048 ± 16.329	0.00 ～ 42.10	22.365	3
	1%群	8	33.031 ± 35.243	0.00 ～ 83.57	24.12	3
48 時間	2%群	8	27.751 ± 18.030	0.00 ～ 48.40	34.29	2
	1%群	8	48.113 ± 45.500	0.00 ～ 101.70	46.575	3
72 時間	2%群	8	29.694 ± 20.972	0.00 ～ 55.94	32.55	2
	1%群	8	49.623 ± 41.410	0.00 ～ 101.60	46.14	2
96 時間	2%群	8	29.404 ± 22.900	0.00 ～ 61.12	26.50	2
	1%群	8	57.034 ± 53.872	0.00 ～ 120.60	38.68	2
120 時間	2%群	8	29.249 ± 21.626	0.00 ～ 60.86	29.455	2
	1%群	8	57.100 ± 47.467	0.00 ～ 115.30	35.865	1
144 時間 （0 時間）	2%群	8	25.758 ± 18.820	0.00 ～ 51.11	27.06	2
	1%群	8	45.798 ± 37.486	0.00 ～ 108.90	40.74	2
148 時間 （4 時間）	2%群	8	9.598 ± 18.104	0.00 ～ 44.86	0.00	6
	1%群	8	26.770 ± 24.246	0.00 ～ 56.26	30.695	3
150 時間 （6 時間）	2%群	8	16.190 ± 19.117	0.00 ～ 47.84	10.105	4
	1%群	8	25.939 ± 19.185	0.00 ～ 52.45	24.805	2
154 時間 （10 時間）	2%群	8	18.996 ± 17.857	0.00 ～ 47.65	22.715	3
	1%群	8	29.848 ± 23.076	0.00 ～ 67.50	29.855	2
156 時間 （12 時間）	2%群	8	12.059 ± 17.540	0.00 ～ 38.26	0.00	5
	1%群	8	18.385 ± 20.830	0.00 ～ 50.11	13.26	4
168 時間 （24 時間）	2%群	8	24.573 ± 18.532	0.00 ～ 51.88	25.66	2
	1%群	8	51.530 ± 43.822	0.00 ～ 112.90	29.57	1
192 時間 （48 時間）	2%群	8	24.161 ± 21.813	0.00 ～ 57.44	30.27	3
	1%群	8	60.584 ± 51.937	0.00 ～ 141.20	35.79	1
216 時間 （72 時間）	2%群	8	9.489 ± 13.248	0.00 ～ 28.89	0.00	5
	1%群	8	22.911 ± 31.672	0.00 ～ 65.01	0.00	5
240 時間 （96 時間）	2%群	8	8.378 ± 11.586	0.00 ～ 23.92	0.00	5
	1%群	8	18.193 ± 22.814	0.00 ～ 62.67	10.625	4

*：治験薬投与開始後時間、注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群　　単位（pg/mL）

総括報告書　表 11.4.1.1.1-1（5.3.3.1-3）から改変

(2) 薬物動態パラメータ

M5121の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6-19に示した。

血漿中M5121のC_{max}（平均±標準偏差）は、2%群が28.636 ± 20.360 pg/mL、1%群が63.521 ± 51.359 pg/mLであった。AUC（AUC_{0-12}、$AUC_{144-156}$、AUC_{144-t}、$AUC_{144-\infty}$）の平均は、2%群と比較して、1%群で1.7～2.3倍を示した。血漿中M5121のC_{max}及びAUCは、両群ともに被験者間のばらつきが大きく、群間で差はないと考えた。治験薬投与開始後48時間以降、両群ともに治験薬投与前の血漿中M5121濃度が一定していたことから、治験薬投与3日目には定常状態に達したと考えた。また、蓄積性は認めなかった。

なお、すべての代謝物が、血漿中で検出されなかった。

表 2.7.6-19 M5121の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		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%群	8	28.636 ± 20.360	0.00 ～ 57.44	32.225
		1%群	8	63.521 ± 51.359	0.00 ～ 141.20	40.74
t_{max}	hr	2%群	6	25.000 ± 25.290	0.00 ～ 48.00	27.00
		1%群	7	24.000 ± 24.000	0.00 ～ 48.00	24.00
MRT	hr	2%群	2	76.105 ± 8.917	69.80 ～ 82.41	76.105
		1%群	3	64.303 ± 12.577	55.18 ～ 78.65	59.08
Kel	hr^{-1}	2%群	2	0.015 ± 0.007	0.01 ～ 0.02	0.015
		1%群	3	0.027 ± 0.006	0.02 ～ 0.03	0.03
$t_{1/2}$	hr	2%群	2	44.755 ± 9.581	37.98 ～ 51.53	44.755
		1%群	3	31.010 ± 8.691	24.90 ～ 40.96	27.17
AUC_{0-12}	pg·hr/mL	2%群	8	49.370 ± 56.734	0.00 ～ 136.17	30.225
		1%群	8	84.893 ± 84.845	0.00 ～ 231.09	86.005
$AUC_{144-156}$	pg·hr/mL	2%群	8	197.925 ± 203.184	0.00 ～ 551.47	163.44
		1%群	8	357.649 ± 286.688	0.00 ～ 795.76	342.18
AUC_{144-t}	pg·hr/mL	2%群	8	1512.938 ± 1529.101	0.00 ～ 3975.98	1305.735
		1%群	8	3487.144 ± 3497.329	0.00 ～ 8691.10	1672.86
$AUC_{144-\infty}$	pg·hr/mL	2%群	2	5190.645 ± 135.743	5094.66 ～ 5286.63	5190.645
		1%群	3	9610.780 ± 2414.468	8083.73 ～ 12394.39	8354.22

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群

総括報告書　表11.4.1.1.2（5.3.3.1-3）から引用

(3) 累積尿中排泄率の推移

治験薬投与開始後240時間までのM5121の尿中累積排泄率（% of dose）は、2%群及び1%群で投与量の0.00013%、0.00035%と低かった。また、M5121及びその代謝物の尿中累積排泄率の総和も、0.00217%及び0.00610%と低かった。両群ともに、尿中にはM5121及び代謝物が検出されており、排泄率の総和からみた各成分の占める割合は、M5121が約6%、M5121M02が約92%、その他の代謝物（M5121M01、M5121M05及びM5121M06）は1%未満であった。

2.7.6.3.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

2%群、1%群（各8例）及びプラセボ群（3例）に、各治験薬（約5 g）を背部21 cm × 21 cmに、1日2回7日間（10時間× 13回、7日目は1日1回）塗布した。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）、「なし」を偶発症とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-20に、器官別・症状別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6-21及び表 2.7.6-22に示した。

因果関係を問わない有害事象は全例にみられ、重症度はすべて軽度であった。

副作用は、2%群で8例中6例、1%群で8例中8例、プラセボで3例中3例にみられた。

表 2.7.6-20 有害事象発現率

	薬剤群	発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率(%)	95%信頼区間(%)
有害事象	2%群	8	8	100	68.8 ～ 100
	1%群	8	8	100	68.8 ～ 100
	P 群	3	3	100	36.8 ～ 100
	計	19	19	100	85.4 ～ 100
副作用	2%群	6	8	75.0	34.9 ～ 96.8
	1%群	8	8	100	68.8 ～ 100
	P 群	3	3	100	36.8 ～ 100
	計	17	19	89.5	66.9 ～ 98.7

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群

総括報告書　表12.2.3（5.3.3.1-3）から改変

因果関係を問わない有害事象は、2%群で適用部位紅斑が8例中7例、適用部位そう痒感が8例中3例、適用部位丘疹及び皮膚剥脱がそれぞれ8例中2例、適用部位発疹、適用部位乾燥及び蕁麻疹がそれぞれ8例中1例にみられた。治験薬塗布部位を含む局所では、紅斑が8例中3例、ざ瘡、そう痒症、丘疹、蕁麻疹及びコリン性蕁麻疹がそれぞれ8例中1例、治験薬塗布部位以外では、紅斑及びそう痒症がそれぞれ8例中2例、蕁麻疹が8例中1例にみられた。その他、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が8例中2例、血中コレステロール増加及び白血球数減少がそれぞれ8例中1例にみられた。1%群で適用部位紅斑が8例中8例、適用部位そう痒感が8例中6例、適用部位丘疹が8例中3例、適用部位毛疱炎、蕁麻疹及びコリン性蕁麻疹がそれぞれ8例中1例にみられた。治験薬塗布部位を含む局所では、物理的蕁麻疹が8例中1例、治験薬塗布部位以外では、そう痒症が8例中2例、紅斑が8例中1例にみられた。その他、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれそれ8例中2例、筋痛、血管シャント、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加がそれぞれ8例中1例にみ

られた。プラセボ群で適用部位紅斑及び適用部位そう痒感がそれぞれ3例中3例、適用部位丘疹、適用部位結節、適用部位擦過傷及び皮膚剥脱がそれぞれ3例中1例にみられた。治験薬塗布部位を含む局所では、紅斑が3例中1例にみられた。その他、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が3例中2例、血中アルカリホスファターゼ増加が3例中1例にみられた。

副作用は、2%群で適用部位紅斑が8例中3例、適用部位そう痒感及び皮膚剥脱がそれぞれ8例中2例、適用部位発疹、適用部位乾燥、血中コレステロール増加及び白血球数減少がそれぞれ8例中1例、1%群で適用部位紅斑が8例中7例、適用部位そう痒感が8例中6例、適用部位丘疹が8例中3例、プラセボ群で適用部位紅斑及び適用部位そう痒感がそれぞれ3例中3例、適用部位丘疹、皮膚剥脱及び血中アルカリホスファターゼ増加がそれぞれ3例中1例であった。すべて軽度であり、無処置で経過を観察し、回復又は軽快した。

表 2.7.6-21 器官別・症状別の有害事象発現率一覧

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%群		1%群		P 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	8	－	8	－	3	－	19	－
有害事象発現例	8	100	8	100	3	100	19	100
全身性	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
［筋骨格系および結合組織障害］	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
筋痛	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
［血管障害］	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
血管シャント	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
局所性	8	100	8	100	3	100	19	100
局所性　治験薬塗布部位	8	100	8	100	3	100	19	100
［全身障害および投与局所様態］	7	87.5	8	100	3	100	18	94.7
適用部位紅斑	7	87.5	8	100	3	100	18	94.7
適用部位そう痒感	3	37.5	6	75.0	3	100	12	63.2
適用部位発疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
適用部位乾燥	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
適用部位丘疹	2	25.0	3	37.5	1	33.3	6	31.6
適用部位結節	0	0	0	0	1	33.3	1	5.3
適用部位擦過傷	0	0	0	0	1	33.3	1	5.3
［感染症および寄生虫症］	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
適用部位毛包炎	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
［皮膚および皮下組織障害］	3	37.5	2	25.0	1	33.3	6	31.6
皮膚剥脱	2	25.0	0	0	1	33.3	3	15.8
蕁麻疹	1	12.5	1	12.5	0	0	2	10.5
コリン性蕁麻疹	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
局所性　治験薬塗布部位を含む局所	4	50.0	1	12.5	1	33.3	6	31.6
［皮膚および皮下組織障害］	4	50.0	1	12.5	1	33.3	6	31.6
ざ瘡	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
紅斑	3	37.5	0	0	1	33.3	4	21.1
そう痒症	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
丘疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
蕁麻疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
コリン性蕁麻疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
物理的蕁麻疹	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
局所性　治験薬塗布部位以外	2	25.0	2	25.0	0	0	4	21.1
［皮膚および皮下組織障害］	2	25.0	2	25.0	0	0	4	21.1
紅斑	2	25.0	1	12.5	0	0	3	15.8
そう痒症	2	25.0	2	25.0	0	0	4	21.1
蕁麻疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
臨床検査値の異常変動	4	50.0	3	37.5	3	100	10	52.6
［臨床検査］	4	50.0	3	37.5	3	100	10	52.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	25.0	2	25.0	2	66.7	6	31.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
血中コレステロール増加	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2	25.0	0	0	2	10.5
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	12.5	0	0	1	5.3
白血球数減少	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1	33.3	1	5.3

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群　　MedDRA/J Ver.9.1

総括報告書　表12.2.2-10（5.3.3.1-3）から改変

表 2.7.6-22 器官別・症状別の副作用発現率一覧

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%群		1%群		P 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	8	－	8	－	3	－	19	－
副作用発現例	6	75.0	8	100	3	100	17	89.5
全身性	0	0	0	0	0	0	0	0
局所性	6	75.0	8	100	3	100	17	89.5
局所性　治験薬塗布部位	6	75.0	8	100	3	100	17	89.5
［全身障害および投与局所様態］	5	62.5	8	100	3	100	16	84.2
適用部位紅斑	3	37.5	7	87.5	3	100	13	68.4
適用部位そう痒感	2	25.0	6	75.0	3	100	11	57.9
適用部位発疹	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
適用部位乾燥	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
適用部位丘疹	0	0	3	37.5	1	33.3	4	21.1
［皮膚および皮下組織障害］	2	25.0	0	0	1	33.3	3	15.8
皮膚剥脱	2	25.0	0	0	1	33.3	3	15.8
局所性　治験薬塗布部位を含む局所	0	0	0	0	0	0	0	0
局所性　治験薬塗布部位以外	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査値の異常変動	2	25.0	0	0	1	33.3	3	15.8
［臨床検査］	2	25.0	0	0	1	33.3	3	15.8
血中コレステロール増加	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
白血球数減少	1	12.5	0	0	0	0	1	5.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1	33.3	1	5.3

注）2%群：2%M512101群、1%群：1%M512101群、P群：M512101プラセボ群
MedDRA/J Ver.9.1
総括報告書　表12.2.2-11（5.3.3.1-3）から改変

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較（尿検査ではカテゴリごとの集計）及び散布図（尿検査ではシフトテーブル）から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.3.1-3表12.4.2.1-1～表12.4.2.1-10、図14.3.5-1a～図14.3.5-2n及び表14.3.5-3a～表14.3.5-3cに示した。

1) 血液学的検査

治験薬投与前後の血液学的検査で有意な差（1標本t検定、$p<0.05$）を認めたのは、2%群で投与168時間後に白血球数、MCV及びMCHの減少、投与240時間後に赤血球数の増加、白血球数、MCV及びMCHの減少、1%群で投与168時間後に赤血球数の増加、白血球数、MCV及びMCHの減少、投与240時間後に赤血球数及び好中球の増加、白血球数、MCV、MCH及びリンパ球の減少であった。

いずれの項目も変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

2) 血液生化学的検査

治験薬投与前後の血液生化学的検査で有意な差（1標本t検定、p<0.05）を認めたのは、2%群で投与168時間後にAST、ALT及びγ-GTPの増加、総ビリルビン及びLDHの減少、投与後240時間後に総タンパク、アルブミン、AST、ALT、ALP及びγ-GTPの増加、総ビリルビン及びLDHの減少、1%群で投与168時間後に総タンパク、アルブミン、ALT、ALP及びγ-GTPの増加、総ビリルビンの減少、投与後240時間後に総タンパク、アルブミン、ALP及びγ-GTPの増加であった。

いずれの項目も変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

なお、1例（1%群、被験者識別コード[redacted]）で治験実施計画書の逸脱（発汗を伴う運動）に起因するAST、ALT、LDH及びCPKの増加を認めたため、参考として、運動の影響を受けると考えられる検査項目（上記4項目にクレアチニンを追加）は、当該被験者のデータを除外して算出した。その結果、有意な差（1標本t検定、p<0.05）がみられたのは、投与後168時間後にAST及びALTの増加、投与後240時間にALTの増加であった。

いずれの項目も変動幅は小さく、臨床上問題となる変動はないと考えた。

3) 尿検査

治験薬投与前後のカテゴリごとの頻度を比較したが、臨床上問題となる変動は認めなかった。

(5) バイタルサイン

治験薬投与前と治験薬投与開始後168時間及び240時間の検査値及びその変化量を比較した結果、有意な差（1標本t検定、p<0.05）を認めたのは、2%群で投与168時間及び240時間の脈拍数の増加であった。

変動幅は小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

(6) 心電図

治験薬投与前と治験薬投与開始後168時間及び240時間の心電図パラメータ及びその変化量を比較した結果、すべての項目で有意な差を認めなかった（1標本t検定）。

(7) 体重

治験薬投与前日と治験薬投与開始後240時間を比較した結果、両群で有意な差は認めなかった（1標本t検定）。

2.7.6.3.2.5 結論

健康成人男性に2%M512101及び1%M512101を約5 g1日2回7日間（計13回）反復経皮投与した際の、M5121の全身への移行量は少なく、血漿中M5121濃度及び尿中排泄に、群間で差は認めなかった。また、反復投与による代謝的変化はないことから、安全性に問題はないと考えた。

2.7.6.4 尋常性ざ瘡患者における臨床薬理試験／M512101-06（添付資料5.3.3.2-1）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の尋常性ざ瘡を対象とした第II相臨床薬理試験
目的	以下の2点を目的として、尋常性ざ瘡患者に対して2%M512101を1日1回又は2回、4週間投与する非盲検試験を実施する。 (1) 膿疱中のM5121未変化体濃度を測定し、標的部位中薬物濃度について検討する。また、副次的に膿疱中M5121未変化体濃度と炎症性皮疹数の推移との関連性について検討する。 (2) 血漿中のM5121未変化体濃度を測定し、尋常性ざ瘡患者における全身暴露量を検討する。
治験のデザイン	オープンラベル
対象	(1) 対象 尋常性ざ瘡患者 (2) 選択基準 以下の基準をすべて満たす外来患者を対象とする。 1) 尋常性ざ瘡の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）が全顔で20個以上存在する 2) 尋常性ざ瘡の膿疱が全顔で10個以上存在する 3) 13歳以上（同意取得時） 4) 性別：不問 (3) 除外基準 1) 尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）を顔面に伴う患者 2) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（湿疹、アトピー性皮膚炎、酒さ等）を顔面に有する患者 3) 月経周期に伴い、ざ瘡の症状にホルモン療法が必要な程度の変動が認められる患者 4) 治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 5) 治験薬投与開始前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) ビタミンD_3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤

項　目	内　　容
	6) 治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に対してエステティック施術を受けた患者 7) 治験薬投与開始前2週間以内に、スクラブ入り洗顔料を使用した患者 8) 治験薬投与開始前4週間以内に、顔面へ以下の療法を受けた患者 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 9) 治験薬投与開始前1週間以内にCYP3A4を阻害する薬剤（シメチジン、イトラコナゾール等）を使用した患者 10) 治験薬投与開始前2週間以内にCYP3A4を誘導する薬剤(リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）を使用した患者 11) 治験薬投与開始前2週間以内にセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を摂取した患者 12) 以下の既往がある患者 a) キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 b) 外用剤に対する皮膚過敏症 c) 光線過敏症 13) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 14) 妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者 15) 治験薬投与開始前4カ月（120日）以内に治験に参加していた患者 16) 治験薬投与前4カ月以内に400 mLを超える採血を行ったもの 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者
被験者数	(1) 目標症例数：16例 2%-BID群：8例、2%-SID群：8例 (2) 設定根拠 一般に小規模の臨床薬理試験により薬物濃度を検討する場合に必要とされる被験者数（6例～10例）をふまえ、各群8例と設定した。
治験薬	2%M512101
投与方法	(1) 用法・用量 1日1回（夜）あるいは1日2回（朝及び夜)、洗顔後に治験薬を清潔な指先で目（瞼、目尻）及び口唇を除いた顔面（全顔）に適量塗布した。 (2) 投与期間 4週間
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準4）～11）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法 治験薬投与開始から4週後又は中止日まで以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。 1) 局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）の顔面への使用 2) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）

項　目	内　　容
	a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) ビタミンD_3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 e) CYP3A4を阻害する薬剤（シメチジン、イトラコナゾール等） f) CYP3A4を誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等） 3) 顔面に対する以下の療法 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出（規定の膿疱の内容物採取は除く） d) その他、ざ瘡の治療を目的とした療法 4) その他 a) スクラブ入り洗顔料の使用 b) 顔面に対するエステティック施術 c) セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）の摂取
検査観察項目	表 2.7.6-23のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景：生年月日、性別、身長、体重、合併症、過敏症の既往歴、併用薬剤（一般用医薬品を含む）・併用療法 (2) 妊娠検査：hCG（定性） (3) 炎症性皮疹の計数：評価部位（全顔）における尋常性ざ瘡の炎症性皮疹数（紅色丘疹数・膿疱数） (4) 膿疱中薬物濃度：膿疱中のM5121未変化体濃度、採取膿疱数、検体採取時刻 (5) 自覚症状及び他覚所見：自覚症状及び他覚所見（「(3)炎症性皮疹の計数」に規定した項目を除く） (6) 血漿中薬物濃度：血漿中のM5121未変化体濃度、検体採取時刻 (7) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査
評価基準	(1) 薬物動態 1) 膿疱中のM5121未変化体濃度 2) 血漿中のM5121未変化体濃度 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見並びに臨床検査値異常変動） 2) 臨床検査値 (3) 有効性 1) 最終評価時の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）の減少数 2) 最終評価時の紅色丘疹の減少数

項　目	内　　容
	3) 最終評価時の膿疱の減少数 4) 各評価時の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）の減少数 5) 各評価時の紅色丘疹の減少数 6) 各評価時の膿疱の減少数
解析方法	(1) 膿疱中薬物濃度 膿疱中薬物濃度解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 群別に3日後、1週後及び4週後の膿疱中薬物濃度の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。同様に、症例ごとに膿疱中最高薬物濃度を算出した。 2) 3日後、1週後及び4週後の膿疱中薬物濃度と炎症性皮疹数の減少数の散布図を作成した。同様に、症例ごとに膿疱中最高薬物濃度と最終評価時の炎症性皮疹数の減少数、膿疱中最高薬物濃度と4週後の炎症性皮疹数の減少数の散布図を作成した。また、紅色丘疹数及び膿疱数も同様に作成した。 (2) 血漿中薬物濃度 血漿中薬物濃度解析対象集団を対象に、群別に投与開始日、1週後、2週後及び4週後の血漿中薬物濃度の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。 (3) 有効性 膿疱中薬物濃度解析対象集団を対象に、群別に3日後、1週後、2週後、4週後及び最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の要約統計量(例数､平均､標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、紅色丘疹数及び膿疱数も同様に算出した。 (4) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 群別に発現例数、発現件数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。群別に、MedDRA/Jを用いてSOC、PTで読み替えた事象ごとに、発現例数、発現件数及び発現率を算出した。治験薬との因果関係別及び重症度別にも同様に解析した。 また、副作用も同様に解析した。 2) 臨床検査値 群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、群別に投与開始日と最終評価時を1標本t検定で比較した（白血球分画を除く)。
実施医療機関	左門町クリニック
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2009年6月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2009年8月[redacted]日

表 2.7.6-23 スケジュール

時期 / 項目	投与開始日	3日後	1週後	2週後	4週後	中止時
同意取得 1)	○					
適格性確認（背景調査）	○					
妊娠検査 2)	○				○	○
医師診察	○	○	○	○	○	○
炎症性皮疹の計数	○	○	○	○	○	○
膿疱の内容物採取 3)		○	○		○	○
有害事象調査	←	—	—	—	→	○
血漿中薬物濃度測定用採血 4)	○		○	○	○	○
臨床検査	○				○	○
治験薬投与 5)	←	—	—	—	→	
治験薬塗布状況の確認		○	○	○	○	○

1) 同意取得は他のすべての実施項目に先立って行う。また、投与開始日1週間前から投与開始当日までに行う。
2) 妊娠可能な女性を対象に行う。（ただし、月経中の女性は除く）
3) 膿疱の内容物が被験者から採取できる場合のみ実施する。また、当日の午後に行う。
4) 当日の午後に行う。
5) 各来院日におけるすべての実施項目は、当日夜の治験薬塗布前に実施する。
総括報告書　表9.5.1a（5.3.3.2-1）から引用

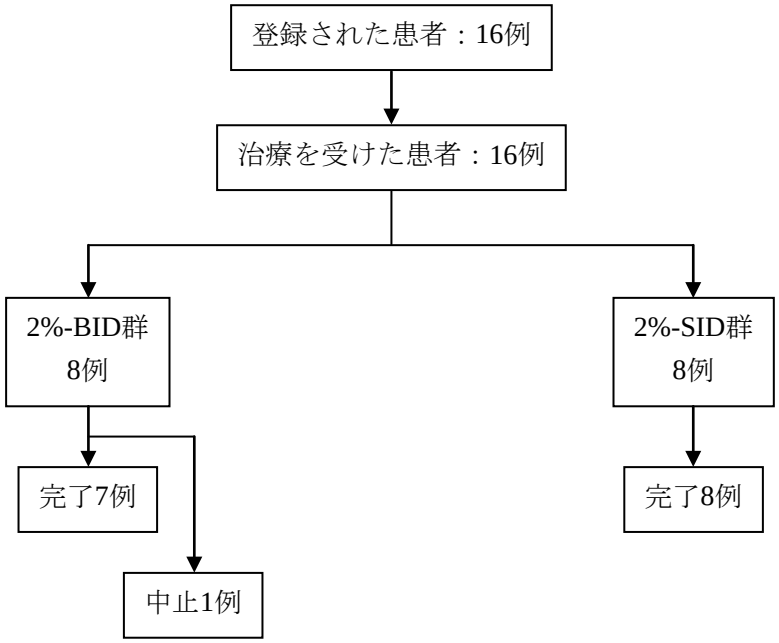
2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-4に示した。

16例の患者が治験参加に同意し、全症例が登録され、治験薬が投与された。16例のうち1例（2%-BID群）が中止となり、2%-BID群7例、2%-SID群8例が治験を完了した。



総括報告書　図10.1（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-4 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。

治験実施計画書からの逸脱は2例2件にみられ、いずれも来院日の逸脱であった。

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-24に示した。

膿疱中薬物濃度解析対象集団及び血漿中薬物濃度解析対象集団はともに15例（2%-BID群：7例、2%-SID群：8例）であった。膿疱中薬物濃度解析対象集団及び血漿中薬物濃度解析対象集団から除外された症例は、ACN06-[redacted]（2%-BID群）であった。

表 2.7.6-24 解析対象集団の構成

	2%-BID群	2%-SID群	合計
登録された症例	8例	8例	16例
膿疱中薬物濃度解析対象集団	7例	8例	15例
血漿中薬物濃度解析対象集団	7例	8例	15例

総括報告書　図11.1（5.3.3.2-1）から改変

2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

膿疱中薬物濃度解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-25に示した。

女性の割合が80.0%であり、男性と比較してその割合が高かった。年齢（平均±標準偏差）は20.7 ± 3.9歳で、全例が30歳未満であった。

投与開始日の炎症性皮疹数（平均±標準偏差）は34.6 ± 11.0個、紅色丘疹数及び膿疱数は19.1 ± 6.6個及び15.5 ± 5.9個であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性に、群間で差は認めなかった。

表 2.7.6-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（膿疱中薬物濃度解析対象集団）

項目		2%-BID 群		2%-SID 群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%
膿疱中薬物濃度解析対象集団*		7	－	8	－	15	－
性別	男性	2	28.6	1	12.5	3	20.0
	女性	5	71.4	7	87.5	12	80.0
年齢	13 歳以上 20 歳未満	4	57.1	2	25.0	6	40.0
	20 歳以上 30 歳未満	3	42.9	6	75.0	9	60.0
	30 歳以上 40 歳未満	0	0	0	0	0	0
	40 歳以上	0	0	0	0	0	0
年齢（歳）	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	19.9 ± 3.8		21.5 ± 4.0		20.7 ± 3.9	
	最小値～最大値	15～25		14～26		14～26	
	中央値	19		22.5		20	
身長（cm）	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	161.04 ± 8.53		162.20 ± 5.67		161.66 ± 6.90	
	最小値～最大値	152.2～175.7		156.3～174.0		152.2～175.7	
	中央値	163.7		161.8		162.3	
体重（kg）	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	61.50 ± 22.89		54.54 ± 6.96		57.79 ± 16.17	
	最小値～最大値	42.8～110.3		42.9～63.6		42.8～110.3	
	中央値	55.5		52.95		53.8	
BMI（kg/m^2）	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	23.24 ± 6.01		20.71 ± 2.33		21.89 ± 4.46	
	最小値～最大値	18.3～35.7		16.3～24.4		16.3～35.7	
	中央値	23.2		20.6		20.7	
過敏症の既往歴の有無	なし	7	100	8	100	15	100
	あり	0	0	0	0	0	0
合併症	なし	3	42.9	6	75.0	9	60.0
	あり	4	57.1	2	25.0	6	40.0
併用薬剤	なし	6	85.7	6	75.0	12	80.0
	あり	1	14.3	2	25.0	3	20.0
併用療法	なし	7	100	8	100	15	100
	あり	0	0	0	0	0	0
投与開始日の炎症性皮疹数	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	32.6 ± 10.3		36.4 ± 11.9		34.6 ± 11.0	
	最小値～最大値	23～50		25～59		23～59	
	中央値	29		32.5		30	
投与開始日の紅色丘疹数	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	17.3 ± 5.6		20.6 ± 7.4		19.1 ± 6.6	
	最小値～最大値	11～25		13～33		11～33	
	中央値	16		18		17	
投与開始日の膿疱数	例数	7		8		15	
	平均 ± 標準偏差	15.3 ± 5.2		15.8 ± 6.8		15.5 ± 5.9	
	最小値～最大値	10～25		11～32		10～32	
	中央値	14		14		14	

*：膿疱中薬物濃度解析対象集団と血漿中薬物濃度解析対象集団は同一集団

年齢：同意取得時の年齢

総括報告書　表11.2（5.3.3.2-1）から改変

2.7.6.4.2.3 薬物動態

(1) 膿疱中薬物濃度

1) 膿疱中薬物濃度の推移

群別に3日後、1週後及び4週後の膿疱中薬物濃度と症例ごとの膿疱中最高薬物濃度の要約統計量を表 2.7.6-26に、症例ごとの経時推移グラフを図 2.7.6-5及び図 2.7.6-6に示した。なお、症例ごとの経時推移グラフで、被験者識別コードACN06-[redacted]（2%-BID群）の中止時（15日目）、並びにACN06-[redacted]（2%-SID群）の4週後（39日目）のデータは表示したが、要約統計量の算出には含めなかった。

2%-BID群、2%-SID群とも、膿疱中薬物濃度は広範囲（0.1431～2390 μg/g）に分布しており、同一評価時期での症例間のばらつき及び同一症例内での評価時期間のばらつきが大きかった。

3日後、1週後及び症例ごとの膿疱中最高薬物濃度の平均は、2%-BID群が2%-SID群に比較して上回っていたが、2%-BID群では3日後の2019 μg/g（ACN06-[redacted]）、1週後の2390 μg/g（ACN06-[redacted]）の影響を受けたものと考えた。3日後、1週後及び症例ごとの膿疱中最高薬物濃度の中央値は、2%-BID群が2%-SID群を上回り、4週後は2%-BID群が下回っていた。同一評価時期での症例間のばらつき及び同一症例内での評価時期間のばらつきが大きいことを考慮すると、群間の平均及び中央値の違いは偶発的に生じたものと考えた。

症例ごとの膿疱中薬物濃度の推移では、4週後まで経時的に上昇する症例と3日後あるいは1週後に最高薬物濃度を示した後に下降又は同程度で推移する症例を認めた。

症例ごとにその推移は様々であり、経時推移の傾向は認めなかった。

2) 膿疱中薬物濃度と皮疹数の減少数の関係

各時点における膿疱中薬物濃度と炎症性皮疹数の減少数の散布図を図 2.7.6-7～図 2.7.6-10に示した。

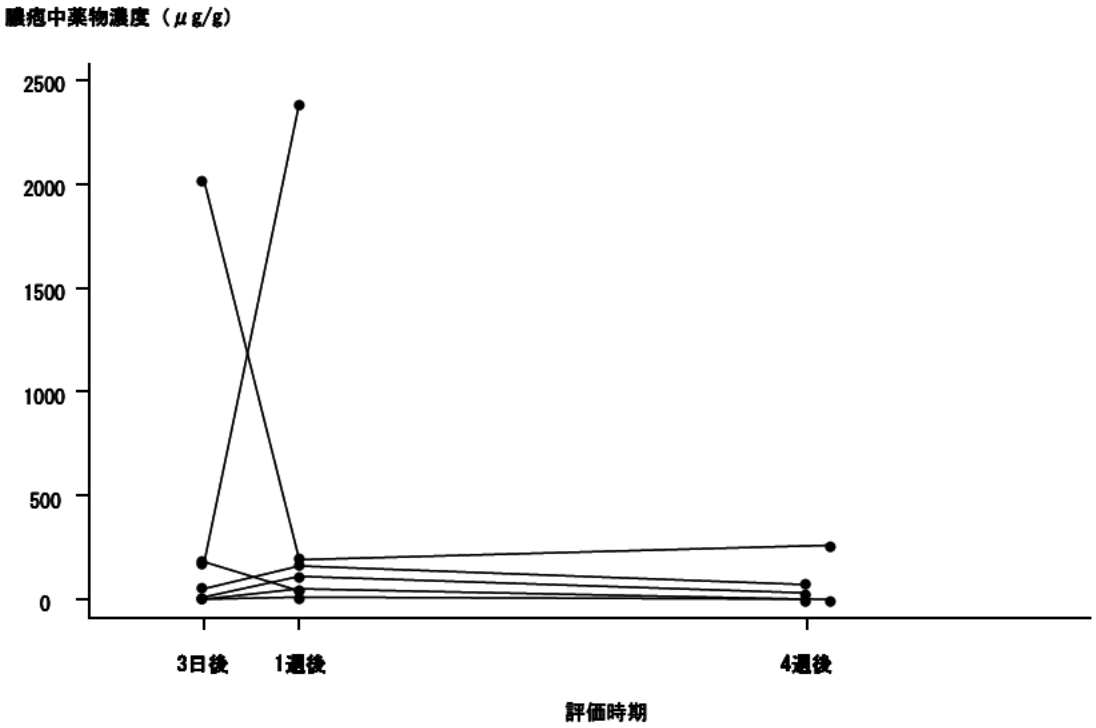
膿疱中薬物濃度と皮疹数（炎症性皮疹数、紅色丘疹数、膿疱数）の減少数の間に、関係は認めなかった。

表 2.7.6-26 膿疱中薬物濃度の推移

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

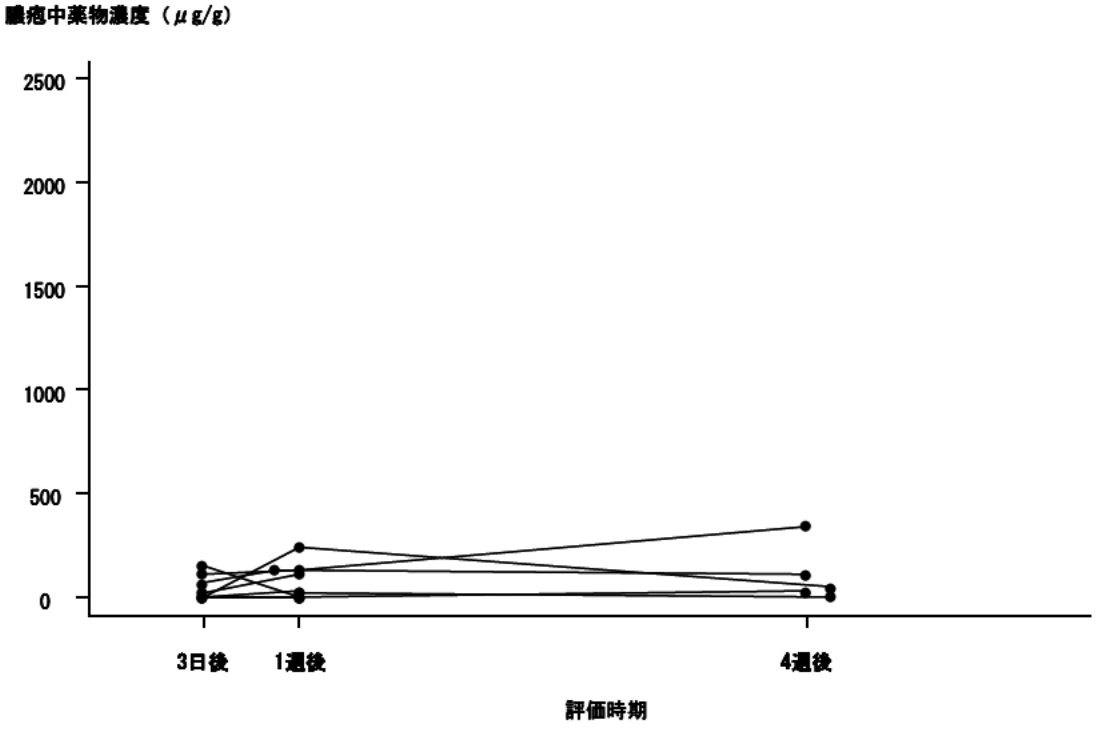
注）最高濃度：症例ごとの最高の膿疱中薬物濃度 単位（μg/g）

総括報告書 表11.4.1.1-1a（5.3.3.2-1）から引用



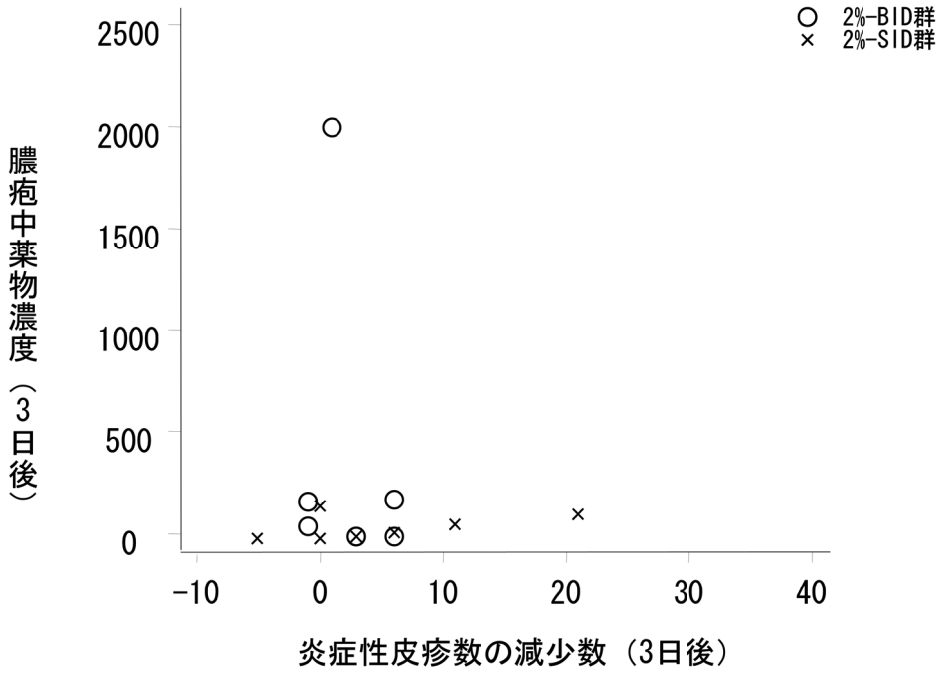
総括報告書　図11.4.1.1-1b（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-5 症例ごとの膿疱中薬物濃度の推移（2%-BID群）



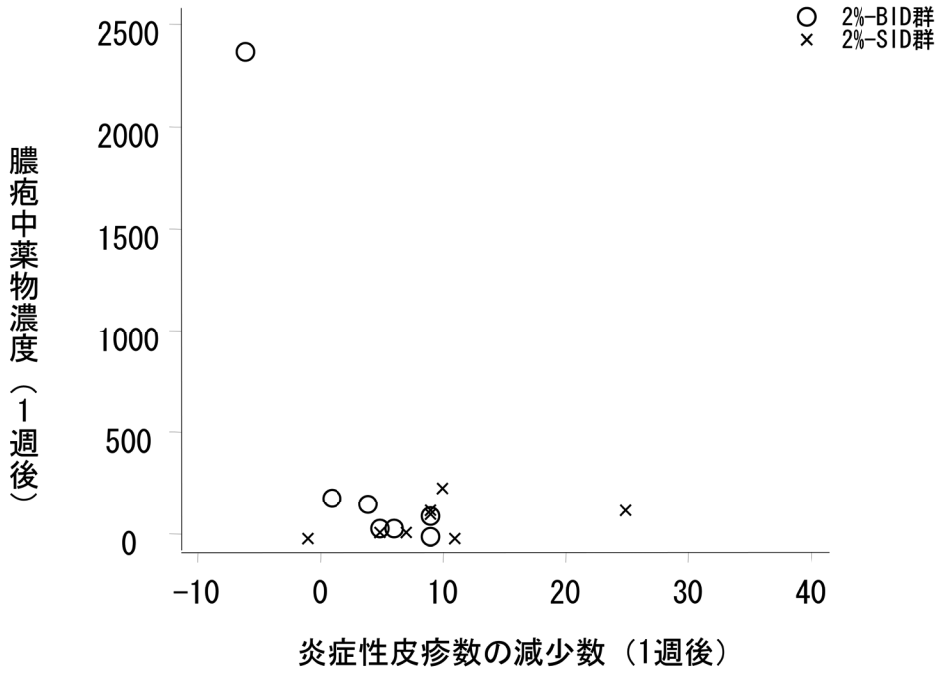
総括報告書　図11.4.1.1-1c（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-6 症例ごとの膿疱中薬物濃度の推移（2%-SID群）



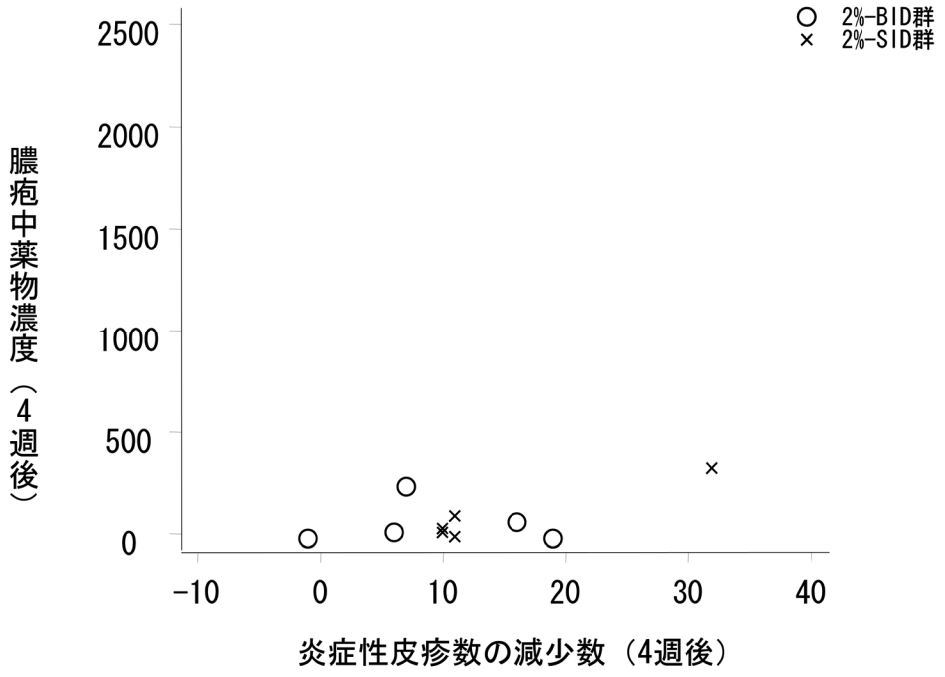
総括報告書　図11.4.1.1-2a（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-7 3日後の膿疱中薬物濃度と炎症性皮疹数の減少数の関係



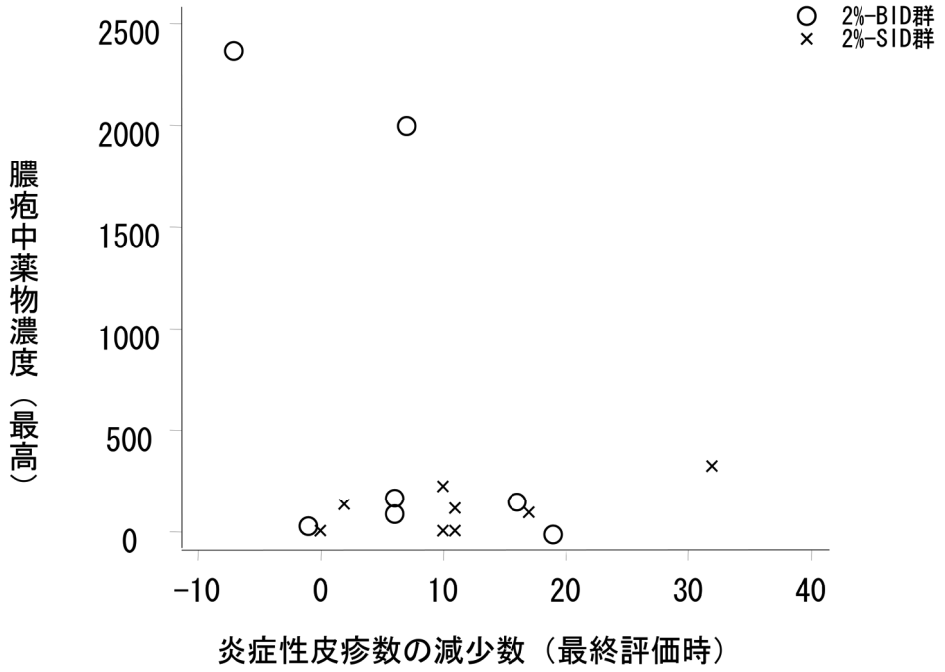
総括報告書　図11.4.1.1-2b（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-8 1週後の膿疱中薬物濃度と炎症性皮疹数の減少数の関係



総括報告書　図11.4.1.1-2c（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-9 4週後の膿疱中薬物濃度と炎症性皮疹数の減少数の関係



総括報告書　図11.4.1.1-2d（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-10 最高の膿疱中薬物濃度と最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の関係

(2) 血漿中薬物濃度

1) 血漿中薬物濃度の推移

群別に投与開始日、1週後、2週後及び4週後の血漿中薬物濃度の要約統計量を表2.7.6-27に、症例ごとの経時推移グラフを図 2.7.6-11及び図 2.7.6-12に示した。

血漿中薬物濃度（平均±標準偏差）は、1週後で2%-BID群が362.7 ± 437.6 pg/mL、2%-SID群が171.9 ± 178.9 pg/mL、2週後で2%-BID群が255.1 ± 66.8 pg/mL、2%-SID群が139.7 ± 93.9 pg/mL、4週後で2%-BID群が296.0 ± 382.8 pg/mL、2%-SID群が616.1 ± 824.4 pg/mLであった。

4週後に最高濃度2189 pg/mLを示した被験者識別コードACN06-[redacted]（2%-SID群）で有害事象は発現せず、安全性に問題は認めなかった。

2%-BID群及び2%-SID群ともに、同一評価時期では症例間のばらつき及び同一症例内での評価時期間のばらつきが大きいこと考慮すると、平均及び中央値の違いは、偶発的に生じたものと考えた。

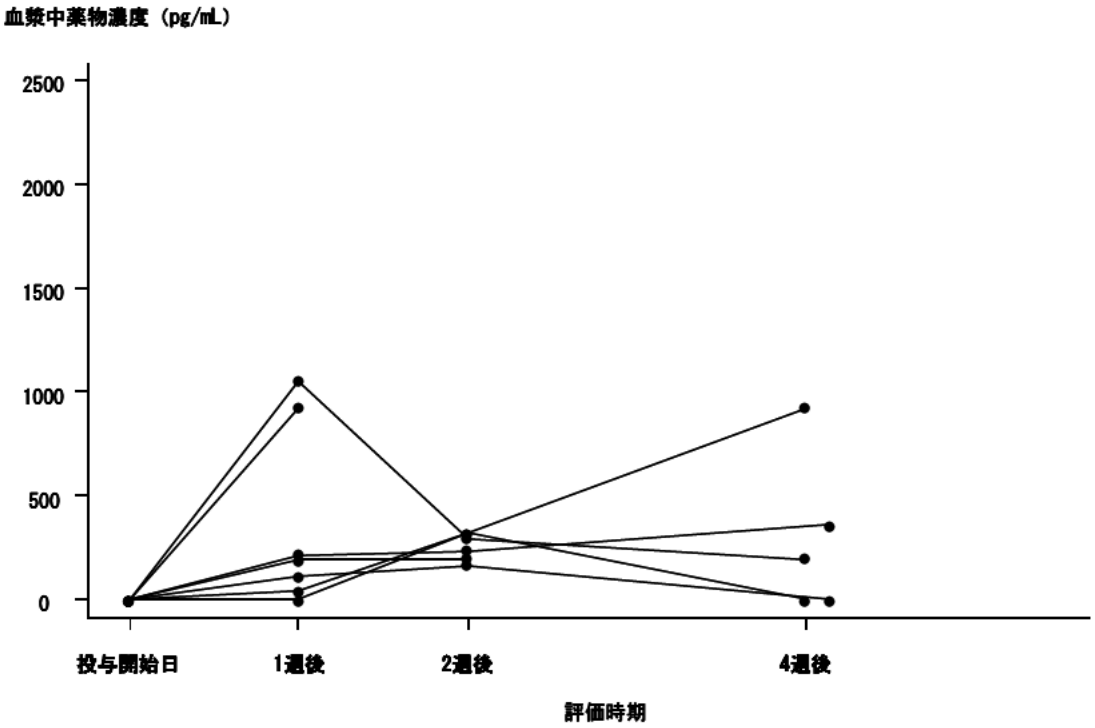
症例ごとの血漿中薬物濃度の推移では、4週後まで経時的に上昇する症例、1週後あるいは2週後に最高濃度を示した後に下降又は同程度で推移する症例、上昇と下降を繰り返す症例を認めた。症例ごとにその推移は様々であり、経時推移の傾向は認めなかった。

表 2.7.6-27 血漿中薬物濃度の推移

投与群		投与開始日	1 週後	2 週後	4 週後
2%-BID 群	例数	7	7	6	5
	平均 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	362.7 ± 437.6	255.1 ± 66.8	296.0 ± 382.8
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 1058	165.5 ～ 321.5	0 ～ 925.7
	中央値	0.0	188.2	264.7	194.1
2%-SID 群	例数	8	8	8	6
	平均 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	171.9 ± 178.9	139.7 ± 93.9	616.1 ± 824.4
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	40.62 ～ 576.9	31.90 ～ 300.6	58.50 ～ 2189
	中央値	0.0	116.9	101.8	270.5

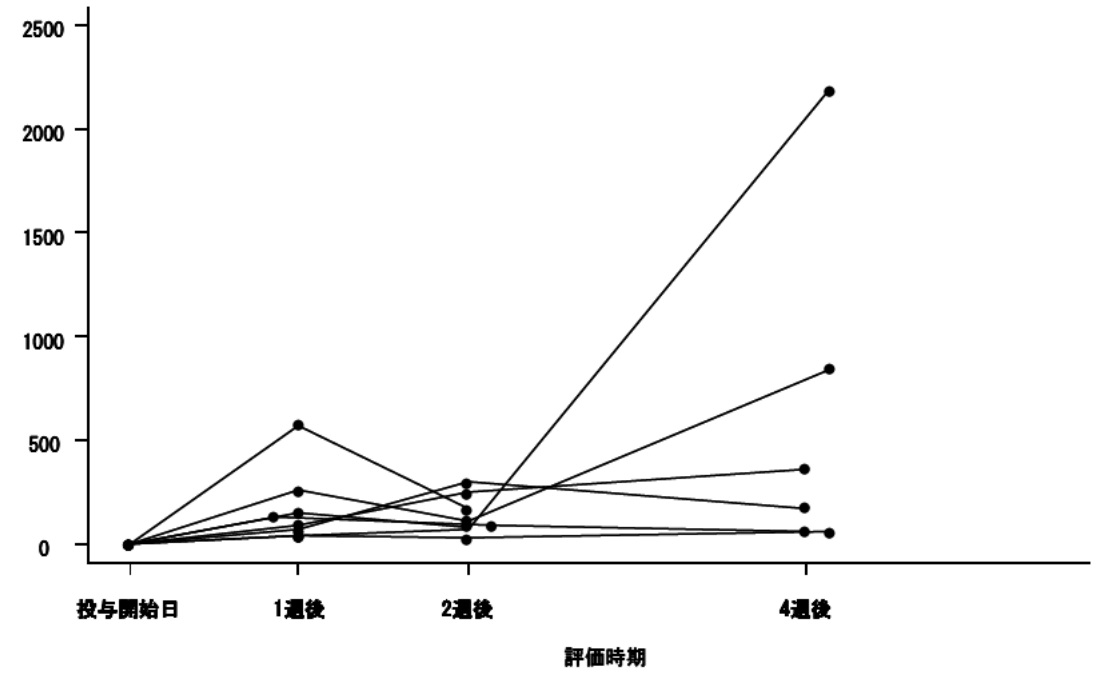
単位（pg/mL）

総括報告書 表11.4.1.2-1a（5.3.3.2-1）から引用



総括報告書　図11.4.1.2-1b（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-11 症例ごとの血漿中薬物濃度の推移（2%-BID群）



総括報告書　図11.4.1.2-1c（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6-12 症例ごとの血漿中薬物濃度の推移（2%-SID群）

2.7.6.4.2.4 有効性

(1) 皮疹数の減少数の経時推移

群別に3日後、1週後、2週後、4週後及び最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の要約統計量を表 2.7.6-28に、紅色丘疹数及び膿疱数の結果を表 2.7.6-29及び表 2.7.6-30に示した。

炎症性皮疹数の減少数は、2%-BID群では2週後まで同程度で推移した後、4週後では増加した。2%-SID群では1週後まで増加し、1週後から2週後まで同程度で推移した後、4週後で再び増加した。紅色丘疹数の減少数は、2%-BID群、2%-SID群とも経時的に増加していた。膿疱数の減少数は、2%-BID群では2週後まで減少した後、4週後で増加した。2%-SID群では1週後まで増加し、一旦2週後に減少した後、4週後で再び増加した。炎症性皮疹数及び膿疱数の減少数が経時的に増加傾向を認めなかった理由として、各評価時期の炎症性皮疹数及び膿疱数を算出する際、評価を行うまでに膿疱中薬物濃度を測定する目的で採取された膿疱数を加算した（一旦採取した膿疱はそれ以降消失していないものとして取り扱った）ことが影響としたものと考えた。

4週後における炎症性皮疹数の減少数の算出式

投与開始日の炎症性皮疹数–
（4週後の炎症性皮疹数 + （3日後に採取された膿疱数 + 1週後に採取された膿疱数））
総括報告書　式9.7.1（5.3.3.2-1）から引用

(2) 部分集団の検討

部分集団の検討は実施しなかった。

表 2.7.6-28 炎症性皮疹数の減少数の推移

投与群		3 日後	1 週後	2 週後	4 週後	最終評価時
2%-BID 群	例数	7	7	6	5	7
	平均 ± 標準偏差	2.4 ± 2.9	4.0 ± 5.2	2.5 ± 5.5	9.4 ± 8.1	6.6 ± 9.0
	最小値 ～ 最大値	-1 ～ 6	-6 ～ 9	-7 ～ 8	-1 ～ 19	-7 ～ 19
	中央値	3	5	2.5	7	6
2%-SID 群	例数	7	8	8	6	8
	平均 ± 標準偏差	5.1 ± 8.6	9.4 ± 7.4	8.8 ± 6.4	15.2 ± 8.7	11.6 ± 9.8
	最小値 ～ 最大値	-5 ～ 21	-1 ～ 25	0 ～ 20	10 ～ 32	0 ～ 32
	中央値	3	9	9.5	11	10.5

単位（個）

総括報告書　表11.4.1.3-1a（5.3.3.2-1）から引用

表 2.7.6-29 紅色丘疹数の減少数の推移

投与群		3 日後	1 週後	2 週後	4 週後	最終評価時
2%-BID 群	例数	7	7	6	5	7
	平均 ± 標準偏差	1.1 ± 2.8	3.4 ± 5.5	5.0 ± 5.0	6.2 ± 7.5	5.7 ± 6.5
	最小値 ～ 最大値	-4 ～ 5	-3 ～ 13	1 ～ 14	-4 ～ 17	-4 ～ 17
	中央値	1	2	3.5	7	7
2%-SID 群	例数	7	8	8	6	8
	平均 ± 標準偏差	2.4 ± 3.9	5.0 ± 4.4	8.1 ± 5.5	11.0 ± 3.9	8.8 ± 5.3
	最小値 ～ 最大値	-3 ～ 9	-1 ～ 11	2 ～ 16	7 ～ 17	2 ～ 17
	中央値	3	4.5	6	10.5	8.5

単位（個）

総括報告書　表11.4.1.3-1b（5.3.3.2-1）から引用

表 2.7.6-30 膿疱数の減少数の推移

投与群		3 日後	1 週後	2 週後	4 週後	最終評価時
2%-BID 群	例数	7	7	6	5	7
	平均 ± 標準偏差	1.3 ± 2.5	0.6 ± 5.6	-2.5 ± 4.0	3.2 ± 3.4	0.9 ± 5.2
	最小値 ～ 最大値	-2 ～ 5	-6 ～ 7	-8 ～ 1	0 ～ 9	-8 ～ 9
	中央値	1	-2	-1.5	2	2
2%-SID 群	例数	7	8	8	6	8
	平均 ± 標準偏差	2.7 ± 7.0	4.4 ± 7.2	0.6 ± 4.1	4.2 ± 8.1	2.9 ± 7.3
	最小値 ～ 最大値	-2 ～ 18	-2 ～ 21	-4 ～ 8	-6 ～ 18	-6 ～ 18
	中央値	0	3.5	-0.5	3.5	1.5

単位（個）

総括報告書　表11.4.1.3-1c（5.3.3.2-1）から引用

2.7.6.4.2.5 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6-31に示した。

治験薬の投与期間は、全症例とも32日以下であった。2%-BID群で「12日以上18日以下」が1例みられたが、2%-BID群及び2%-SID群の治験薬の投与期間（平均±標準偏差）は27.6 ± 5.5日、28.8 ± 1.0日であり、群間で差は認めなかった。

表 2.7.6-31 投与期間（安全性解析対象集団）

	2%-BID 群		2%-SID 群	
	例数	%	例数	%
1 日以上 4 日以下	0	0	0	0
5 日以上 11 日以下	0	0	0	0
12 日以上 18 日以下	1	12.5	0	0
19 日以上 25 日以下	0	0	0	0
26 日以上 32 日以下	7	87.5	8	100
33 日以上	0	0	0	0
例数	8		8	
平均 ± 標準偏差	27.6± 5.5		28.8± 1.0	
最小値 ～ 最大値	14～30		28～31	
中央値	29.5		28.5	

単位（日）

総括報告書 表12.1.2（5.3.3.2-1）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係が「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-32に、器官別・症状別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6-33及び表 2.7.6-34に示した。

因果関係を問わない有害事象は、2%-BID群で適用部位そう痒感、2%-SID群で眼外傷がそれぞれ8例中1例にみられた。

副作用は、2%-BID群でみられた軽度の適用部位そう痒感のみであり、治験薬投与期間中に無処置で回復した。

表 2.7.6-32 有害事象発現率

	投与群	発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率（%）	95%信頼区間（%）
有害事象	2%-BID 群	1	8	12.5	0.3 ～ 52.7
	2%-SID 群	1	8	12.5	0.3 ～ 52.7
	計	2	16	12.5	1.6 ～ 38.3
副作用	2%-BID 群	1	8	12.5	0.3 ～ 52.7
	2%-SID 群	0	8	0	0 ～ 31.2
	計	1	16	6.3	0.2 ～ 30.2

総括報告書　表12.2.3（5.3.3.2-1）から改変

表 2.7.6-33 器官別・症状別有害事象発現率

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	8	－	8	－	16	－
有害事象発現例	1	12.5	1	12.5	2	12.5
［全身障害および投与局所様態］	1	12.5	0	0	1	6.3
適用部位そう痒感	1	12.5	0	0	1	6.3
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	1	12.5	1	6.3
眼外傷	0	0	1	12.5	1	6.3

MedDRA/J Ver.12.0

総括報告書　表12.2.2a（5.3.3.2-1）から改変

表 2.7.6-34 器官別・症状別副作用発現率

［器官別大分類（SOC）］ 症状(PT)	2%-BID 群		2%-SID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	8	－	8	－	16	－
副作用発現例	1	12.5	0	0	1	6.3
［全身障害および投与局所様態］	1	12.5	0	0	1	6.3
適用部位そう痒感	1	12.5	0	0	1	6.3

MedDRA/J Ver.12.0

総括報告書　表12.2.2b（5.3.3.2-1）から改変

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較及び散布図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び及び散布図を、添付資料5.3.3.2-1表12.4.2.1-1a～表12.4.2.1-2b及び図14.3.5.1a～図14.3.5.2pに示した。

1) 血液学的検査

群別に投与開始日の値と最終評価時の値を比較した結果、すべての項目で有意な差は認めなかった（1標本t検定）。

両群とも、多数の症例が同一方向に変動した項目はなく、群間で差は認めなかった。

2) 血液生化学的検査

群別に投与開始日の値と最終評価時の値を比較した結果、すべての項目で有意な差は認めなかった（1標本t検定）。

両群とも、多数の症例が同一方向に変動した項目はなく、群間で差は認めなかった。

2.7.6.4.3 結論

尋常性ざ瘡患者に対して、2%M512101を1日1回又は2回、4週間投与した際の標的部位中薬物濃度は、*P.acnes*に対する抗菌活性が期待できる濃度であることが示唆された。全身暴露量は、非臨床安全性試験の結果を鑑みても、全身に及ぼす影響が危惧される濃度ではないことが示唆された。また、蓄積性も認めず、安全性に問題はなかった。

2.7.6.5 尋常性ざ瘡患者における前期第II相試験／M512101-04（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.5.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の尋常性ざ瘡を対象とした前期第II相臨床試験
目的	合成抗菌化合物を有効成分とするローション剤M512101のざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する有効性、安全性及び用法・用量を探索的に検討することを目的として、尋常性ざ瘡患者に対して2%M512101、1%M512101、M512101プラセボ又はナジフロキサシン(NDFX)ローションを4週間投与する評価者盲検、ランダム化、並行群間比較試験を実施する。また、後期第II相臨床試験以降の試験に用いる評価指標も併せて検討する。
治験のデザイン	評価者盲検、ランダム化、プラセボ・実薬対照、多施設共同
対象	(1) 対象 尋常性ざ瘡患者 (2) 選択基準 1) 全顔で10個以上（細菌学的検査のために用いる炎症性皮疹を除く）、30個未満の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）を伴う尋常性ざ瘡患者 2) 外来患者 3) 13歳以上（同意取得時の年齢） 4) 性別：不問 (3) 除外基準 1) 尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）を顔面に伴う患者 2) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（湿疹、アトピー性皮膚炎、酒さ等）を顔面に有する患者 3) 月経周期に伴い、明らかにざ瘡の症状に変動が認められる患者 4) 治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 5) 治験薬投与開始前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 6) 治験薬投与開始前4週間以内に、顔面へ以下の療法を受けた患者 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法

項　目	内　　容
	7) 治験薬投与開始前2週間以内に、スクラブ入り洗顔料を使用した患者 8) キノロン系合成抗菌剤に対し、過敏症の既往のある患者 9) 外用剤に対し、皮膚過敏症の既往のある患者 10) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 11) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 12) 治験薬投与開始前6カ月（180日）以内に、他の治験に参加していた患者 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者
被験者数	(1) 目標症例数：200例 2%-BID群、1%-BID群、1%-SID群、P-BID群、NDFXローション群：各群40例 (2) 設定根拠 本治験は前期第II相臨床試験の位置付けで、初めて患者を対象にM512101を塗布することから、M512101の炎症性皮疹の減少率は、第III相臨床試験で対照薬に用いる予定のNDFXローションの炎症性皮疹の減少率（推定70%）と同等と考え、70%と仮定した。また、プラセボの炎症性皮疹の減少率は、NDFXローション、ダラシンTゲルの治験での炎症性皮疹の減少率（推定40～50%）を参考に、45%と仮定した。標準偏差は、40%と仮定した。これらより、M512101とM512101プラセボの炎症性皮疹の減少率の差(δ)を25%、共通の標準偏差(σ)を40%と仮定した。更に、M512101とM512101プラセボの比率を1:1とし、両側有意水準(α)を5%、検出力(1-β)を80%として算出すると、1群42例となる。M512101の効果を探索的に検討することから、上記の算出結果を参考に、1群40例を目標症例数とした。
治験薬	被験薬：2%M512101、1%M512101 対照薬：M512101プラセボ、NDFXローション
投与方法	(1) 用法・用量 • 2%-BID群：朝・夜 2%M512101/各1回 • 1%-BID群：朝・夜 1%M512101/各1回 • 1%-SID群：朝 M512101プラセボ/1回、夜 1%M512101/1回 • P-BID群：朝・夜 M512101プラセボ/各1回 • NDFXローション群：朝・夜 NDFXローション/各1回 1日2回（朝及び夜）、洗顔後にそれぞれ指定された治験薬（朝用又は夜用）を顔面の皮疹に清潔な指先で適量塗布した。 (2) 投与期間 4週間
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準4）～7）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法

項　目	内　　容
	治験期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。 1) 局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）の顔面への使用 2) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの） a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 3) 顔面への他の療法 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 4) その他 a) スクラブ入り洗顔料の使用 b) 顔面に対するエステティック施術
検査観察項目	表 2.7.6-35のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景：生年月日、性別、合併症、治験薬投与開始前4週間以内の使用薬剤（一般用医薬品を含む）及び療法、過敏症の既往歴、併用薬剤（一般用医薬品を含む）・併用療法 (2) 皮膚所見：評価部位（全顔）の炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数 (3) 自覚症状及び他覚所見：自覚症状及び他覚所見（「(2)皮膚所見」に規定した項目を除く） (4) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査 (5) 妊娠検査：ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG） (6) 細菌学的検査：菌種の同定、細菌の菌量及び各種抗菌剤（M5121、NDFX、クリンダマイシン（CLDM）、エリスロマイシン（EM）、ゲンタマイシン（GM）、テトラサイクリン（TC））に対するMICの測定 (7) 写真撮影：全顔の写真撮影（左側、右側、正面の計3枚） (8) 患者日誌：治験薬の使用状況、他の医療機関への通院の有無、併用薬剤・併用療法、スクラブ入り洗顔料使用の有無、エステティック施術、ケミカルピーリングの実施の有無
評価基準	(1) 有効性 治験責任医師又は治験分担医師は、投与開始日（治験薬投与前）、1週後、2週後、3週後及び4週後又は中止時に、評価部位（全顔）を観察し、炎症性皮疹の個数及び非炎症性皮疹の個数を計数した。 1) 主要評価項目 最終評価時の炎症性皮疹数（治験責任医師又は治験分担医師が計数した皮疹数）の減少率

項　目	内　　容
	2) 主な副次評価項目 a) 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率 b) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数 c) 各評価時期の炎症性皮疹数 d) 細菌学的検査 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動）
解析方法	(1) 有効性（主要評価項目） FASを主たる対象とし、参考として、PPSでも解析を実施した。 最終評価時の投与開始日からの炎症性皮疹数の減少率は、P-BID群と2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群をそれぞれ2標本t検定で群間比較した。NDFXローション群と2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群も同様に群間比較した。また、群別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位範囲）及び95%信頼区間を算出した。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を実施した。 1) 有害事象 群別に発現例数、発現件数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。群別に、MedDRA/Jを用いてSOC、PTに読み替えた事象ごとに、発現例数、発現率及び発現件数を集計した。治験薬との因果関係別及び重症度別も同様に解析した。 また、副作用も同様に解析した。 2) 臨床検査値 群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、群別に投与開始日と最終評価時を1標本t検定で比較した。
実施医療機関	[redacted] 他、計8施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6-35 スケジュール

実施時期(来院日) / 項目	投与開始日	1週後	2週後	3週後	4週後	中止時
同意取得	○					
適格性確認	○					
被験者背景	○					
症例登録	○					
治験薬の割付	○					
治験薬の投与	→	→	→	→	→	
医師診察	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○				○	○
細菌学的検査	○				○	○
有害事象調査	→	→	→	→	→	○
写真撮影	○				○	○
妊娠検査 [1)]	○				○	○

1)：妊娠可能と判断される女性を対象に実施する

総括報告書　表9.5.1.1-1（5.3.5.1-1）から引用

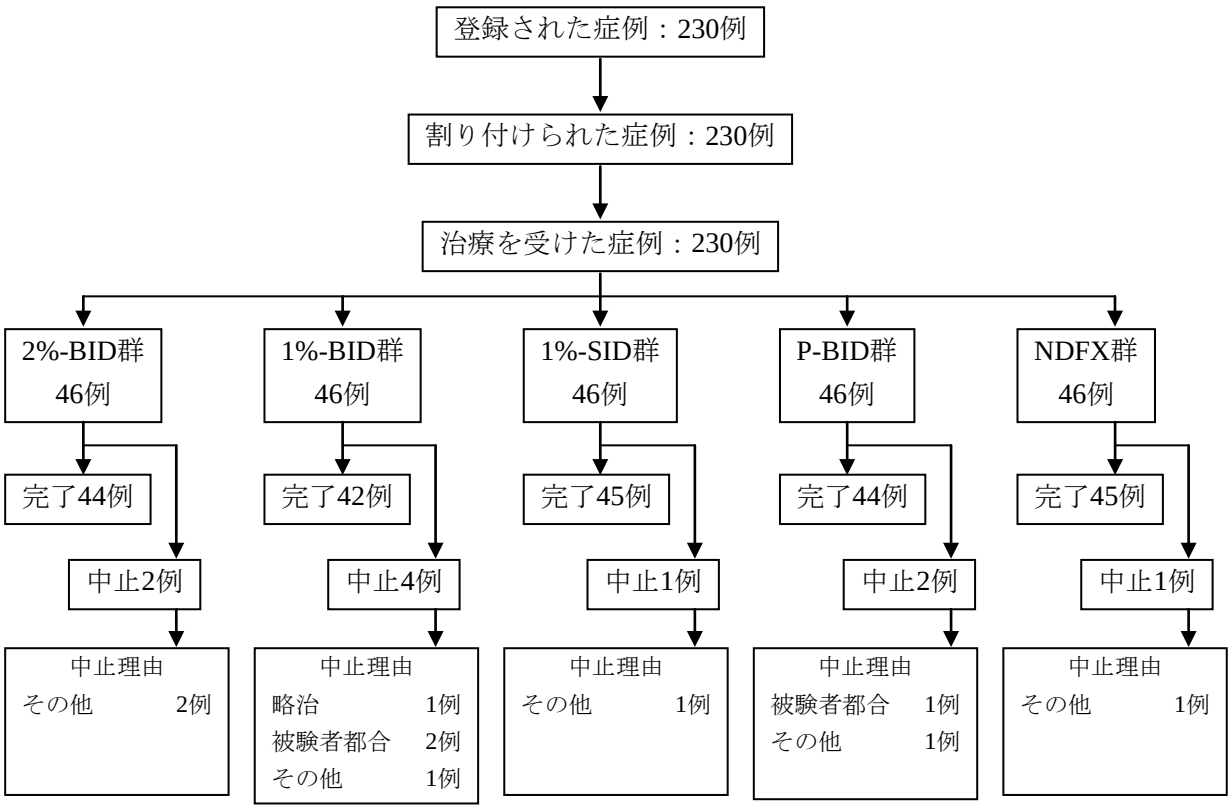
2.7.6.5.2 結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-13に示した。

登録された230例の患者に治験薬が投与された。治験を完了した患者は2%-BID群で44例、1%-BID群で42例、1%-SID群で45例、P-BID群で44例及びNDFXローション群で45例であった。治験を中止した患者は2%-BID群で2例、1%-BID群で4例、1%-SID群で1例、P-BID群で2例及びNDFXローション群で1例であった。



NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　図10.1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.6-13 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6-36に示した。

治験実施計画書からの逸脱は13例16件にみられた。重要な逸脱は10例10件に認められ、その内訳は「D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者」が5例、「E：治験薬投与後の有効性評価が未実施の患者」が1例、「F：二重登録が行われた患者」が4例であった。

表 2.7.6-36 治験実施計画書からの重要な逸脱症例数

重要な逸脱症例数	
なし	220
あり	10
A：組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者	0
B：治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者	0
C：用量又は用法（1日2回適量）に違反があった患者	0
D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者	5
E：治験薬投与後の有効性評価が未実施の患者	1
F：二重登録が行われた患者	4

総括報告書　表10.2-1（5.3.5.1-1）から改変

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6-37に示した。

登録症例は230例（2%-BID群：46例、1%-BID群：46例、1%-SID群：46例、P-BID群：46例、NDFXローション群：46例）であった。FASは223例（2%-BID群：45例、1%-BID群：44例、1%-SID群：45例、P-BID群：44例、NDFXローション群：45例）、PPSでは214例（2%-BID群：43例、1%-BID群：42例、1%-SID群：45例、P-BID群：42例、NDFXローション群：42例）であった。

表 2.7.6-37 症例の内訳

	2%-BID群	1%-BID群	1%-SID群	P-BID群	NDFX群	合計
登録された症例	46例	46例	46例	46例	46例	230例
安全性解析対象集団	46例	45例	46例	44例	45例	226例
FAS	45例	44例	45例	44例	45例	223例
PPS	43例	42例	45例	42例	42例	214例

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　図11.1.1（5.3.5.1-1）から改変

2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的特性を表 2.7.6-38に示した。

FAS223例（2%-BID群：45例、1%-BID群：44例、1%-SID群：45例、P-BID群：44例、NDFXローション群：45例）は、女性の割合が76.7%と高く、年齢（平均±標準偏差）は、23.6± 6.5歳で30歳未満の割合が80%以上を占めていた。

投与開始日の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数（平均±標準偏差）は、15.8 ± 5.4個、22.6 ± 17.2個及び38.4 ± 19.2個であった。投与開始日に*P. acnes*、若しくはブドウ球菌属のいずれか一方でも検出された症例の割合は94.2%であり、*P. acnes*、ブドウ球菌属が検出された症例の割合は、66.8%、83.4%であった。

2%-BID群とP-BID群で女性の割合に約21%の差（2%-BID群：86.7%、P-BID群：65.9%）、NDFXローション群と1%-BID群で併用薬を使用していない割合に約18%の差（1%-BID群：88.6%、NDFXローション群：71.1%）を認めた。

投与開始日の炎症性皮疹数の2%-BID群とP-BID群の平均では、約2個の差（2%-BID群：14.5個、P-BID群：16.5個）、非炎症性皮疹数の1%-SID群とP-BID群の平均では、約7個の差（1%-SID群：18.9個、P-BID群：26.2個）、総皮疹数の1%-SID群とP-BID群の平均では、約8個の差（1%-SID群：34.6個、P-BID群：42.6個）を認めた。また、2%-BID群、1%-SID群と1%-BID群の投与開始日に*P. acnes*が検出された割合に、約14%の差（2%-BID群：73.3%、1%-SID群：73.3%、1%-BID群：59.1%）、2%-BID群と1%-SID群の投与開始日にブドウ球菌属が検出された割合に、約9%の差（2%-BID群：77.8%、1%-SID群：86.7%）を認めた。

その他の項目は、群間で差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-38 人口統計学的特性（FAS）

項目		2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		45	—	44	—	45	—	44	—	45	—	223	—
性別	男性	6	13.3	11	25.0	11	24.4	15	34.1	9	20.0	52	23.3
	女性	39	86.7	33	75.0	34	75.6	29	65.9	36	80.0	171	76.7
年齢	13 歳以上 20 歳未満	11	24.4	9	20.5	9	20.0	12	27.3	9	20.0	50	22.4
	20 歳以上 30 歳未満	27	60.0	33	75.0	29	64.4	24	54.5	30	66.7	143	64.1
	30 歳以上 40 歳未満	5	11.1	2	4.5	5	11.1	8	18.2	5	11.1	25	11.2
	40 歳以上	2	4.4	0	0	2	4.4	0	0	1	2.2	5	2.2
年齢（歳）	例数	45		44		45		44		45		223	
	平均±標準偏差	23.4 ± 6.7		23.3 ± 4.8		24.0 ± 6.9		23.2 ± 6.1		23.9 ± 7.6		23.6 ± 6.5	
	最小値～最大値	13～45		15～36		13～44		13～35		13～58		13～58	
	中央値	23		23.5		22		22		23		22	
合併症	なし	34	75.6	35	79.5	35	77.8	32	72.7	36	80.0	172	77.1
	あり	11	24.4	9	20.5	10	22.2	12	27.3	9	20.0	51	22.9
前治療薬	なし	40	88.9	37	84.1	36	80.0	39	88.6	39	86.7	191	85.7
	あり	5	11.1	7	15.9	9	20.0	5	11.4	6	13.3	32	14.3
前治療法	なし	45	100	44	100	43	95.6	43	97.7	45	100	220	98.7
	あり	0	0	0	0	2	4.4	1	2.3	0	0	3	1.3
併用薬剤	なし	33	73.3	39	88.6	33	73.3	32	72.7	32	71.1	169	75.8
	あり	12	26.7	5	11.4	12	26.7	12	27.3	13	28.9	54	24.2
併用療法	なし	43	95.6	43	97.7	43	95.6	42	95.5	45	100	216	96.9
	あり	2	4.4	1	2.3	2	4.4	2	4.5	0	0	7	3.1
投与開始日の炎症性皮疹数	例数	45		44		45		44		45		223	
	平均±標準偏差	14.5 ± 4.7		16.3 ± 5.8		15.6 ± 5.4		16.5 ± 5.6		16.1 ± 5.2		15.8 ± 5.4	
	最小値～最大値	10～29		10～29		10～28		10～29		10～29		10～29	
	中央値	13		14		14		14		15		14	
投与開始日の非炎症性皮疹数	例数	45		44		45		44		45		223	
	平均±標準偏差	23.7 ± 19.3		23.9 ± 18.8		18.9 ± 15.1		26.2 ± 18.7		20.5 ± 12.8		22.6 ± 17.2	
	最小値～最大値	3～102		5～115		0～76		2～82		2～64		0～115	
	中央値	17		18.5		14		24.5		17		17	
投与開始日の総皮疹数	例数	45		44		45		44		45		223	
	平均±標準偏差	38.2 ± 21.9		40.2 ± 20.6		34.6 ± 17.8		42.6 ± 20.1		36.6 ± 14.7		38.4 ± 19.2	
	最小値～最大値	13～124		17～128		10～104		12～95		12～74		10～128	
	中央値	28		37.5		29		40		34		34	
投与開始日の *P. acnes* もしくはブドウ球菌属検出	なし	3	6.7	4	9.1	3	6.7	1	2.3	2	4.4	13	5.8
	あり	42	93.3	40	90.9	42	93.3	43	97.7	43	95.6	210	94.2
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与開始日の *P. acnes* 検出	なし	12	26.7	18	40.9	12	26.7	16	36.4	16	35.6	74	33.2
	あり	33	73.3	26	59.1	33	73.3	28	63.6	29	64.4	149	66.8
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与開始日のブドウ球菌属検出	なし	10	22.2	8	18.2	6	13.3	6	13.6	7	15.6	37	16.6
	あり	35	77.8	36	81.8	39	86.7	38	86.4	38	84.4	186	83.4
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注）年齢：同意取得時の年齢、前治療薬：治験薬投与開始前4週間以内の使用薬剤、前治療法：治験薬投与開始前4週間以内の療法

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　表11.2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.5.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（最終評価時の炎症性皮疹数の減少率）

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-39に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較を表 2.7.6-40に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均±標準偏差）は、2%-BID群が51.18 ± 32.65%、1%-BID群が47.35 ± 34.72%、1%-SID群が41.95 ± 53.81%、P-BID群が22.38 ± 47.65%、NDFXローション群が51.12 ± 31.58%であり、すべての群で炎症性皮疹数は減少していた。

2標本t検定でのP-BID群との群間比較では、2%-BID群及び1%-BID群の減少率は有意に高かったが、1%-SID群で有意な差は認めなかった（2%-BID群：p=0.0013、1%-BID群：p=0.0061、1%-SID群：p=0.0730）。NDFXローション群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群で有意な差は認めなかった（2%-BID群：p=0.9924、1%-BID群：p=0.5939、1%-SID群：p=0.3269）。

2標本Wilcoxon検定でのP-BID群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群の減少率は有意に高かった（2%-BID群：p=0.0035、1%-BID群：p=0.0067、1%-SID群：p=0.0296）。NDFXローション群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群で有意な差は認めなかった（2%-BID群：p=0.8781、1%-BID群：p=0.6166、1%-SID群：p=0.7194）。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-39 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）

投与群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	四分位範囲	95%信頼区間
2%-BID 群	45	51.18 ± 32.65	-18.2 ～ 100.0	59.09	23.08 ～ 80.00	41.37 ～ 60.99
1%-BID 群	44	47.35 ± 34.72	-63.6 ～ 100.0	51.32	35.71 ～ 70.03	36.80 ～ 57.91
1%-SID 群	45	41.95 ± 53.81	-204.0 ～ 100.0	43.75	18.18 ～ 80.00	25.78 ～ 58.11
P-BID 群	44	22.38 ± 47.65	-91.7 ～ 100.0	29.71	-5.57 ～ 55.64	7.89 ～ 36.87
NDFX 群	45	51.12 ± 31.58	-16.7 ～ 100.0	50.0	27.78 ～ 72.73	41.63 ～ 60.60

NDFX：ナジフロキサシンローション 単位（%）

総括報告書 表11.4.1.1-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-40 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）

投与群		2 標本 t 検定
P-BID 群	2%-BID 群	df=87 , t= 3.3326 , p=0.0013
	1%-BID 群	df=86 , t= 2.8097 , p=0.0061
	1%-SID 群	df=87 , t= 1.8147 , p=0.0730
NDFX 群	2%-BID 群	df=88 , t= 0.0095 , p=0.9924
	1%-BID 群	df=87 , t= -0.5351 , p=0.5939
	1%-SID 群	df=88 , t= -0.9860 , p=0.3269

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書 表11.4.1.1-2（5.3.5.1-1）から引用

(2) 副次評価項目

1) 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率

最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-41に、最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率の群間比較を表 2.7.6-42に示した。

最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率（平均±標準偏差）は、2%-BID群が13.07 ± 48.99%、1%-BID群が19.43 ± 42.50%、1%-SID群が6.07 ± 62.61%、P-BID群が11.28 ± 43.61%、NDFXローション群が10.20 ± 48.17%であった。P-BID群及びNDFXローション群と比較して、各群とも非炎症性皮疹数の有意な減少は認めなかった（2標本t検定）。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-41 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率（FAS）

投与群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	四分位範囲	95%信頼区間
2%-BID 群	45	13.07 ± 48.99	-155.6 ～ 80.0	20.0	0.00 ～ 43.75	-1.65 ～ 27.79
1%-BID 群	44	19.43 ± 42.50	-129.6 ～ 87.5	30.0	-5.51 ～ 50.00	6.51 ～ 32.35
1%-SID 群	44	6.07 ± 62.61	-275.0 ～ 90.9	13.94	-25.00 ～ 52.63	-12.97 ～ 25.10
P-BID 群	44	11.28 ± 43.61	-120.0 ～ 75.0	13.81	-11.98 ～ 46.56	-1.98 ～ 24.54
NDFX 群	45	10.20 ± 48.17	-150.0 ～ 68.8	25.0	-5.88 ～ 40.74	-4.27 ～ 24.67

NDFX : ナジフロキサシンローション 単位 (%)

総括報告書 表11.4.1.2.1-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-42 最終評価時の非炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）

投与群		2 標本 t 検定
P-BID 群	2%-BID 群	df=87 , t= 0.1822 , p=0.8559
	1%-BID 群	df=86 , t= 0.8879 , p=0.3771
	1%-SID 群	df=86 , t= -0.4529 , p=0.6517
NDFX 群	2%-BID 群	df=88 , t= 0.2800 , p=0.7801
	1%-BID 群	df=87 , t= 0.9574 , p=0.3410
	1%-SID 群	df=87 , t= -0.3496 , p=0.7275

NDFX : ナジフロキサシンローション

総括報告書 表11.4.1.2.1-2（5.3.5.1-1）から引用

2) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数を表 2.7.6-43に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較を表 2.7.6-44に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（平均±標準偏差）は、2%-BID群が7.1 ± 4.5個、1%-BID群が7.8 ± 6.5個、1%-SID群が5.8 ± 10.4個、P-BID群が3.1 ± 7.2個、NDFXローション群が8.1 ± 5.5個であった。2%-BID群及び1%-BID群はP-BID群と比較して、炎症性皮疹数の減少数に有意な差を認めた（2標本t検定、2%-BID群 : p=0.0024、1%-BID群 : p=0.0019）。NDFXローション群と2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群との減少数に有意な差は認めなかった（2標本t検定、2%-BID群 : p=0.3696、1%-BID群 : p=0.8459、1%-SID群 : p=0.2043）。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-43 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（FAS）

投与群	例数	平均 ± 標準偏差	最小値 ～ 最大値	中央値	四分位範囲	95%信頼区間
2%-BID群	45	7.1 ± 4.5	-3 ～ 16	8	4.0 ～ 10.0	5.8 ～ 8.5
1%-BID群	44	7.8 ± 6.5	-10 ～ 24	8	4.5 ～ 10.5	5.8 ～ 9.8
1%-SID群	45	5.8 ± 10.4	-51 ～ 20	8	3.0 ～ 11.0	2.7 ～ 8.9
P-BID群	44	3.1 ± 7.2	-18 ～ 14	5	-1.0 ～ 8.5	0.9 ～ 5.3
NDFX群	45	8.1 ± 5.5	-2 ～ 21	8	4.0 ～ 12.0	6.4 ～ 9.7

NDFX：ナジフロキサシンローション 単位（個）
総括報告書 表11.4.1.2.3-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-44 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較（FAS）

投与群		2標本t検定
P-BID群	2%-BID群	df=87 , t= 3.1318 , p=0.0024
	1%-BID群	df=86 , t= 3.2048 , p=0.0019
	1%-SID群	df=87 , t= 1.4129 , p=0.1612
NDFX群	2%-BID群	df=88 , t= -0.9018 , p=0.3696
	1%-BID群	df=87 , t= -0.1950 , p=0.8459
	1%-SID群	df=88 , t= -1.2788 , p=0.2043

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書 表11.4.1.2.3-2（5.3.5.1-1）から引用

3) 各評価時期の炎症性皮疹数

各評価時期及び最終評価時の炎症性皮疹数の減少率及び減少数を表 2.7.6-45～表 2.7.6-49に示した。

すべての群で、投与開始日から4週後まで経時的に炎症性皮疹数が減少した。また、投与開始日と各評価時期の比較では、P-BID群を除くすべての群で1週後から有意に減少し（1標本t検定、2%-BID群：p=0.0036、1%-BID群：p<0.0001、1%-SID群：p=0.0012、NDFXローション群：p=0.0002）、P-BID群では4週後で有意に減少した（1標本t検定、P-BID群：p=0.0077）。なお、投与開始日と最終評価時の比較では、すべての群で有意に減少した（1標本t検定、2%-BID群、1%-BID群、NDFXローション群：p<0.0001、1%-SID群：p=0.0005、P-BID群：p=0.0061）。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-45 炎症性皮疹数の推移（2%-BID群）（FAS）

項目		投与開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数	例数	45	44	45	45	44	45
	平均 ± 標準偏差	14.5 ± 4.7	12.3 ± 5.8	10.0 ± 5.5	9.1 ± 6.0	7.5 ± 5.9	7.4 ± 5.9
	最小値 ～ 最大値	10 ～ 29	3 ～ 25	2 ～ 26	2 ～ 27	0 ～ 27	0 ～ 27
	中央値	13	11	10	8	6.5	6
	四分位範囲	11.0 ～ 17.0	8.0 ～ 15.5	6.0 ～ 13.0	5.0 ～ 14.0	2.5 ～ 11.0	3.0 ～ 11.0
	95%信頼区間	13.1 ～ 15.9	10.5 ～ 14.0	8.4 ～ 11.7	7.3 ～ 10.9	5.7 ～ 9.3	5.7 ～ 9.2
	1 標本 t 検定		df=43 t=3.0843 p=0.0036	df=44 t=7.6348 p<0.0001	df=44 t=7.2452 p<0.0001	df=43 t=10.6011 p<0.0001	df=44 t=10.6398 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		44	45	45	44	45
	平均 ± 標準偏差		14.75 ± 35.10	32.13 ± 28.39	38.00 ± 35.01	50.53 ± 32.73	51.18 ± 32.65
	最小値 ～ 最大値		-100.0 ～ 75.0	-36.4 ～ 86.7	-63.6 ～ 86.7	-18.2 ～ 100.0	-18.2 ～ 100.0
	中央値		19.38	33.33	45.45	58.71	59.09
	四分位範囲		0.00 ～ 31.67	20.00 ～ 50.00	26.32 ～ 60.00	22.90 ～ 80.00	23.08 ～ 80.00
	95%信頼区間		4.08 ～ 25.42	23.60 ～ 40.66	27.48 ～ 48.52	40.58 ～ 60.48	41.37 ～ 60.99
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		44	45	45	44	45
	平均 ± 標準偏差		2.3 ± 5.0	4.5 ± 4.0	5.4 ± 5.0	6.9 ± 4.3	7.1 ± 4.5
	最小値 ～ 最大値		-11 ～ 16	-4 ～ 14	-7 ～ 16	-3 ～ 13	-3 ～ 16
	中央値		3	5	6	8	8
	四分位範囲		0.0 ～ 5.0	2.0 ～ 7.0	3.0 ～ 9.0	3.5 ～ 10.0	4.0 ～ 10.0
	95%信頼区間		0.8 ～ 3.9	3.3 ～ 5.7	3.9 ～ 6.9	5.6 ～ 8.2	5.8 ～ 8.5

総括報告書　表11.4.1.2.6-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-46 炎症性皮疹数の推移（1%-BID群）（FAS）

項目		投与開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数	例数	44	43	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差	16.3 ± 5.8	12.7 ± 5.6	10.7 ± 6.4	9.4 ± 5.8	7.7 ± 4.7	8.5 ± 6.0
	最小値 ～ 最大値	10 ～ 29	3 ～ 27	1 ～ 31	0 ～ 28	0 ～ 18	0 ～ 31
	中央値	14	11	10	8.5	7	7.5
	四分位範囲	11.0 ～ 21.5	9.0 ～ 16.0	5.0 ～ 15.0	5.0 ～ 13.0	4.0 ～ 11.0	4.5 ～ 11.0
	95%信頼区間	14.6 ～ 18.1	11.0 ～ 14.4	8.8 ～ 12.7	7.6 ～ 11.2	6.3 ～ 9.2	6.7 ～ 10.3
	1 標本 t 検定		df=42 t=4.5662 p<0.0001	df=42 t=5.0467 p<0.0001	df=41 t=8.2471 p<0.0001	df=41 t=9.3997 p<0.0001	df=43 t=8.0054 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		43	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差		20.17 ± 27 34	31.32 ± 36.30	42.42 ± 27.75	50.88 ± 31.04	47.35 ± 34.72
	最小値 ～ 最大値		-38.5 ～ 73 9	-63.6 ～ 95.7	-7.7 ～ 100.0	-63.6 ～ 100.0	-63.6 ～ 100.0
	中央値		20.0	33.33	40.06	52.79	51.32
	四分位範囲		0.00 ～ 41 38	7.14 ～ 60.00	26.09 ～ 58.33	36.36 ～ 70.83	35.71 ～ 70.03
	95%信頼区間		11.76 ～ 28.59	20.15 ～ 42.49	33.78 ～ 51.07	41.20 ～ 60.55	36.80 ～ 57.91
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		43	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差		3.6 ± 5.1	5.6 ± 7.2	6.8 ± 5.3	8.5 ± 5.8	7.8 ± 6.5
	最小値 ～ 最大値		-5 ～ 17	-10 ～ 26	-1 ～ 23	-7 ～ 24	-10 ～ 24
	中央値		2	5	5.5	8.5	8
	四分位範囲		0.0 ～ 7.0	1.0 ～ 9.0	3.0 ～ 10.0	5.0 ～ 11.0	4.5 ～ 10.5
	95%信頼区間		2.0 ～ 5.1	3.3 ～ 7.8	5.1 ～ 8.4	6.6 ～ 10.3	5.8 ～ 9.8

総括報告書　表11.4.1.2.6-2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-47 炎症性皮疹数の推移（1%-SID群）（FAS）

項目		投与開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数	例数	45	45	45	45	45	45
	平均 ± 標準偏差	15.6 ± 5.4	13 1 ± 7.0	12.7 ± 11.1	10.6 ± 11.3	9.8 ± 12.1	9.8 ± 12.1
	最小値 ～ 最大値	10 ～ 28	3 ～ 30	3 ～ 73	1 ～ 72	0 ～ 76	0 ～ 76
	中央値	14	11	8	8	8	8
	四分位範囲	11.0 ～ 18.0	8.0 ～ 18.0	7.0 ～ 15.0	5.0 ～ 12.0	2.0 ～ 13.0	2.0 ～ 13.0
	95%信頼区間	14.0 ～ 17.3	11.0 ～ 15.2	9.4 ～ 16.0	7.2 ～ 14.0	6.2 ～ 13.5	6.2 ～ 13.5
	1 標本 t 検定		df=44 t=3.4661 p=0.0012	df=44 t=2.2249 p=0.0313	df=44 t=3.6355 p=0.0007	df=44 t=3.7548 p=0.0005	df=44 t=3.7548 p=0.0005
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		45	45	45	45	45
	平均 ± 標準偏差		16.61 ± 30.36	21.95 ± 43.90	36.73 ± 45.90	41.95 ± 53.81	41.95 ± 53.81
	最小値 ～ 最大値		-68.8 ～ 83.3	-192.0 ～ 83.3	-188.0 ～ 90.0	-204.0 ～ 100.0	-204.0 ～ 100.0
	中央値		21.43	30.0	40.0	43.75	43.75
	四分位範囲		0.00 ～ 35.71	8.33 ～ 50.00	16.67 ～ 68.75	18.18 ～ 80.00	18.18 ～ 80.00
	95%信頼区間		7.49 ～ 25.73	8.76 ～ 35.14	22.94 ～ 50.52	25.78 ～ 58.11	25.78 ～ 58.11
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		45	45	45	45	45
	平均 ± 標準偏差		2.5 ± 4.9	3.0 ± 8.9	5.1 ± 9.4	5.8 ± 10.4	5.8 ± 10.4
	最小値 ～ 最大値		-11 ～ 16	-48 ～ 15	-47 ～ 18	-51 ～ 20	-51 ～ 20
	中央値		3	3	6	8	8
	四分位範囲		0.0 ～ 5.0	2.0 ～ 7.0	2.0 ～ 8.0	3.0 ～ 11.0	3.0 ～ 11.0
	95%信頼区間		1.1 ～ 4.0	0.3 ～ 5.6	2.3 ～ 7.9	2.7 ～ 8.9	2.7 ～ 8.9

総括報告書　表11.4.1.2.6-3（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-48 炎症性皮疹数の推移（P-BID群）（FAS）

項目		投与開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数	例数	44	44	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差	16.5 ± 5.6	16.2 ± 8.2	15.2 ± 10.2	14.6 ± 9.2	13.2 ± 9.4	13.3 ± 9.6
	最小値 ～ 最大値	10 ～ 29	5 ～ 44	1 ～ 51	1 ～ 46	0 ～ 44	0 ～ 44
	中央値	14	15.5	14	13.5	12	12
	四分位範囲	12.0 ～ 21.0	10.0 ～ 20.0	9.0 ～ 18.0	8.0 ～ 19.0	7.0 ～ 17.0	7.0 ～ 18.5
	95%信頼区間	14.8 ～ 18.2	13.7 ～ 18.7	12.1 ～ 18.4	11.8 ～ 17.5	10.2 ～ 16.1	10.4 ～ 16.3
	1 標本 t 検定		df=43 t=0.3591 p=0.7213	df=42 t=1.0522 p=0.2987	df=41 t=1.3571 p=0.1822	df=41 t=2.8004 p=0.0077	df=43 t=2.8869 p=0.0061
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		44	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差		2.14 ± 34.65	9.95 ± 42.87	10.25 ± 48.41	22.03 ± 47.74	22.38 ± 47.65
	最小値 ～ 最大値		-69.2 ～ 68.2	-96.2 ～ 90.9	-94.1 ～ 90.9	-91.7 ～ 100.0	-91.7 ～ 100.0
	中央値		2.27	13.33	20.34	29.71	29.71
	四分位範囲		-25.66 ～ 27.50	-14.29 ～ 38.10	-30.00 ～ 45.45	-3.45 ～ 52.94	-5.57 ～ 55.64
	95%信頼区間		-8 39 ～ 12.68	-3.25 ～ 23.14	-4.84 ～ 25.33	7.15 ～ 36.90	7.89 ～ 36.87
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		44	43	42	42	44
	平均 ± 標準偏差		0.3 ± 5.9	1.3 ± 8.0	1.6 ± 7.8	3.1 ± 7.2	3 1 ± 7.2
	最小値 ～ 最大値		-18 ～ 15	-25 ～ 15	-20 ～ 13	-18 ～ 14	-18 ～ 14
	中央値		0.5	2	3	5	5
	四分位範囲		-3.5 ～ 4.0	-3.0 ～ 8.0	-4.0 ～ 8.0	-1.0 ～ 8.0	-1.0 ～ 8.5
	95%信頼区間		-1.5 ～ 2.1	-1.2 ～ 3.7	-0.8 ～ 4.1	0.9 ～ 5.3	0.9 ～ 5.3

総括報告書　表11.4.1.2.6-4（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-49 炎症性皮疹数の推移（NDFXローション群）（FAS）

項目		投与開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数	例数	45	44	44	43	42	45
	平均 ± 標準偏差	16.1 ± 5.2	13.2 ± 7.2	11.3 ± 6.4	9.0 ± 6.1	7.7 ± 5.8	8.0 ± 5.8
	最小値 ～ 最大値	10 ～ 29	4 ～ 32	2 ～ 25	1 ～ 23	0 ～ 25	0 ～ 25
	中央値	15	11.5	10	9	6.5	7
	四分位範囲	12.0 ～ 19.0	8.0 ～ 18.0	6.5 ～ 15.5	4.0 ～ 12.0	3.0 ～ 11.0	3.0 ～ 12.0
	95%信頼区間	14.5 ～ 17.7	11.0 ～ 15.4	9.4 ～ 13.2	7.1 ～ 10.8	5.9 ～ 9.5	6.3 ～ 9.8
	1 標本 t 検定		df=43 t=4.0428 p=0.0002	df=43 t=6.3319 p<0.0001	df=42 t=8.6526 p<0.0001	df=41 t=9.3573 p<0.0001	df=44 t=9.8100 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		44	44	43	42	45
	平均 ± 標準偏差		19.98 ± 28 24	30.34 ± 28.79	45.16 ± 30.43	52.18 ± 32.21	51.12 ± 31.58
	最小値 ～ 最大値		-45.5 ～ 61.5	-19.0 ～ 81.8	-15.0 ～ 90.0	-16.7 ～ 100.0	-16.7 ～ 100.0
	中央値		21.96	31.17	46.15	62.5	50.0
	四分位範囲		0.00 ～ 47 14	6.90 ～ 51.32	16.67 ～ 72.73	27.78 ～ 76.47	27.78 ～ 72.73
	95%信頼区間		11.40 ～ 28.57	21.59 ～ 39.10	35.80 ～ 54.53	42.15 ～ 62.22	41.63 ～ 60.60
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		44	44	43	42	45
	平均 ± 標準偏差		2.9 ± 4.8	4.6 ± 4.8	7.1 ± 5.4	8.1 ± 5.6	8.1 ± 5.5
	最小値 ～ 最大値		-10 ～ 16	-4 ～ 18	-3 ～ 19	-2 ～ 21	-2 ～ 21
	中央値		3	4	8	8	8
	四分位範囲		0.0 ～ 6.5	1.0 ～ 7.0	3.0 ～ 10.0	4.0 ～ 12.0	4.0 ～ 12.0
	95%信頼区間		1.5 ～ 4.4	3.1 ～ 6.0	5.4 ～ 8.7	6.4 ～ 9.9	6.4 ～ 9.7

総括報告書　表11.4.1.2.6-5（5.3.5.1-1）から引用

4) 細菌学的検査

細菌学的検査の内訳を表 2.7.6-50及び表 2.7.6-51に示した。

投与開始日には、全例に細菌学的検査を実施した。最終評価時には、2%-BID群で37例（未実施7例）、1%-BID群で39例（未実施5例）、1%-SID群で40例（未実施5例）、P-BID群で39例（未実施5例）、NDFXローション群で37例（未実施5例）に実施した。未実施の理由の「その他」はすべて「紅色丘疹は存在していたが、膿疱がなく、細菌学的検査に供する検体を採取できなかった」であった。PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-50 細菌学的検査の内訳（投与開始日）（FAS）

		2%-BID 群	1%-BID 群	1%-SID 群	P-BID 群	NDFX 群
実施		45 例	44 例	45 例	44 例	45 例
未実施		0 例	0 例	0 例	0 例	0 例
	略治	-例	-例	-例	-例	-例
	その他	-例	-例	-例	-例	-例

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　表11.1.2-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-51 細菌学的検査の内訳（最終評価時）（FAS）

		2%-BID 群	1%-BID 群	1%-SID 群	P-BID 群	NDFX 群
実施		37 例	39 例	40 例	39 例	37 例
未実施		7 例	5 例	5 例	5 例	5 例
	略治	2 例	3 例	5 例	2 例	2 例
	その他	5 例	2 例	0 例	3 例	3 例

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.1.2-2（5.3.5.1-1）から引用

細菌学的検査を実施した症例を対象として、投与開始日及び最終評価時に検出された菌種を表 2.7.6-52及び表 2.7.6-53に示した。また、菌種の特定に至らなかった菌一覧表を表 2.7.6-54に示した。

投与開始日では、すべての群で*Propionibacterium acnes*（*P. acnes*）及びブドウ球菌属の検出率が高く、その中でも、*Staphylococcus epidermidis*（*S. epidermidis*）の検出率が高かった。最終評価時のブドウ球菌属の検出例数の割合は、すべての群で投与開始日と比較して、低値を示した。P-BID群では、他の群と比較して検出割合が高かった。また、投与開始日及び最終評価時で、*P. acnes*の検出例数に差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-52 検出菌の内訳（投与開始日）（FAS）

菌種	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	45	-	44	-	45	-	44	-	45	-
P. acnes	33	73.3	26	59.1	33	73.3	28	63.6	29	64.4
ブドウ球菌属	35	77.8	36	81.8	39	86.7	38	86.4	38	84.4
Staphylococcus aureus	0	0	5	11.4	10	22.2	3	6.8	3	6.7
Staphylococcus capitis	2	4.4	1	2.3	2	4.4	3	6.8	1	2.2
Staphylococcus epidermidis	33	73.3	33	75.0	31	68.9	36	81.8	36	80.0
Coagulase Negative Staphylococcus	3	6.7	7	15.9	4	8.9	3	6.8	4	8.9
P. acnes・ブドウ球菌属以外	1	2.2	9	20.5	6	13.3	1	2.3	3	6.7
Propionibacterium granulosum	0	0	3	6.8	0	0	0	0	0	0
Acinetobacter calcoaceticus	0	0	0	0	2	4.4	0	0	0	0
Chryseobacterium species	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0
Corynebacterium species	0	0	1	2.3	0	0	0	0	0	0
Enterobacter aerogenes	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0
Flavimonas oryzihabitans	0	0	1	2.3	0	0	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	0	0	2	4.5	1	2.2	0	0	1	2.2
Serratia marcescens	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0
Non glucose Fermentative gram-negative Rods	0	0	1	2.3	0	0	0	0	0	0
嫌気性グラム陽性桿菌	0	0	1	2.3	0	0	0	0	1	2.2
α-hemolytic Streptococcus	1	2.2	0	0	1	2.2	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1	2.3	0	0	0	0	0	0
Streptococcus agalactiae	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2

注）菌種：「菌種の特定に至らなかった菌一覧表」に従って表示、%：検査例数に対する割合

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　表11.4.1.2.10-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-53 検出菌の内訳（最終評価時）（FAS）

菌種	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	37	-	39	-	40	-	39	-	37	-
P. acnes	27	73.0	24	61.5	29	72.5	34	87.2	22	59.5
ブドウ球菌属	10	27.0	14	35.9	13	32.5	26	66.7	12	32.4
Staphylococcus aureus	1	2.7	3	7.7	1	2.5	2	5.1	3	8.1
Staphylococcus capitis	1	2.7	0	0	0	0	0	0	1	2.7
Staphylococcus epidermidis	8	21.6	10	25.6	11	27.5	26	66.7	9	24.3
Coagulase Negative Staphylococcus	0	0	3	7.7	1	2.5	1	2.6	0	0
Staphylococcus cohnii	0	0	0	0	1	2.5	0	0	0	0
P. acnes・ブドウ球菌属以外	2	5.4	2	5.1	5	12.5	2	5.1	1	2.7
Propionibacterium granulosum	0	0	2	5.1	0	0	1	2.6	0	0
Corynebacterium species	0	0	0	0	1	2.5	0	0	1	2.7
Enterobacter aerogenes	0	0	0	0	2	5.0	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	0	0	0	0	0	0	1	2.6	0	0
Non glucose Fermentative gram-negative Rods	0	0	0	0	1	2.5	0	0	1	2.7
α-hemolytic Streptococcus	1	2.7	0	0	1	2.5	0	0	0	0
嫌気性グラム陽性球菌	1	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0

注）菌種：「菌種の特定に至らなかった菌一覧表」に従って表示、%：検査例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-54 菌種の特定に至らなかった菌一覧表

菌種	対象となる菌
Coagulase Negative Staphylococcus	*Coagulase Negative Staphylococcus*の内、菌種が特定できなかった菌
α-hemolytic Streptococcuss	α溶血を示すグラム陽性菌の内、菌種が特定できなかった菌
Corynebacterium species	*Corynebacterium* speciesに属する菌
Non glucose Fermentative gram-negative Rods	*Non glucose Fermentative gram-negative Rods*の内、菌種が特定できなかった、又は特定された菌種の同定確率が50%未満の菌
Chryseobacterium species	*Chryseobacterium* speciesに属する菌
嫌気性グラム陽性球菌	嫌気性グラム陽性球菌の内、菌種が特定できなかった菌
嫌気性グラム陽性桿菌	嫌気性グラム陽性桿菌の内、菌種が特定できなかった菌

総括報告書　表11.4.1.2.10-3（5.3.5.1-1）から引用

a) 菌種ごとの菌陰性化の有無

投与開始日の細菌学的検査で対象菌種が検出され、かつ4週後又は中止時に細菌学的検査が実施された又は略治を理由に実施しなかった症例を対象に、菌種ごとの菌陰性化率を表 2.7.6-55及び表 2.7.6-56に、菌陰性化率の群間比較を表 2.7.6-57及び表 2.7.6-58に示した。

*P. acnes*の菌陰性化率は、1%-SID群の42.4%が最も高く、次にNDFXローション群の36.0%が高かった。2%-BID群の25.9%及び1%-BID群の25.0%で差はなく、P-BID群の11.5%が最も低かった。P-BID群との群間比較では、1%-SID群の菌陰性化率は有意に

高かったが､2%-BID群及び1%-BID群で有意な差は認めなかった(Fisherの直接確率法、2%-BID群：p=0.2935、1%-BID群：p=0.2814、1%-SID群：p=0.0107)。NDFXローション群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群で有意な差は認めなかった（Fisherの直接確率法、2%-BID群：p=0.5509、1%-BID群：p=0.5380、1%-SID群：p=0.7871)。

*S. epidermidis*の菌陰性化率は､2%-BID群で78.6%､1%-BID群及び1%-SID群で74.2%､NDFXローション群で79.4%であり、菌陰性化率は高かった。P-BID群の菌陰性化率は33.3%であり、他の群と比較して低かった。P-BID群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群の菌陰性化率は有意に高かった(Fisherの直接確率法､2%-BID群：p=0.0007、1%-BID群、1%-SID群：p=0.0013)。NDFXローション群との群間比較では、2%-BID群、1%-BID群及び1%-SID群で有意な差は認めなかった（Fisherの直接確率法、2%-BID群：p=1.0000、1%-BID群、1%-SID群：p=0.7698)。PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-55 菌陰性化率（FAS）対象菌種：*P. acnes*

投与群	菌陰性化例数	対象例数	菌陰性化率（%）	95%信頼区間
2%-BID 群	7	27	25.9	11.1 ～ 46.3
1%-BID 群	6	24	25.0	9.8 ～ 46.7
1%-SID 群	14	33	42.4	25.5 ～ 60.8
P-BID 群	3	26	11.5	2.4 ～ 30.2
NDFX 群	9	25	36.0	18.0 ～ 57.5

注）対象例数：投与開始日の細菌学的検査で対象菌種が検出され、かつ4週後又は中止時に細菌学的検査が実施された又は略治を理由に実施しなかった症例
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-4（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-56 菌陰性化率（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

投与群	菌陰性化例数	対象例数	菌陰性化率（%）	95%信頼区間
2%-BID 群	22	28	78.6	59.0 ～ 91.7
1%-BID 群	23	31	74.2	55.4 ～ 88.1
1%-SID 群	23	31	74.2	55.4 ～ 88.1
P-BID 群	11	33	33.3	18.0 ～ 51.8
NDFX 群	27	34	79.4	62.1 ～ 91.3

注）対象例数：投与開始日の細菌学的検査で対象菌種が検出され、かつ4週後又は中止時に細菌学的検査が実施された又は略治を理由に実施しなかった症例
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-5（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-57 菌陰性化率の群間比較（FAS）対象菌種：*P. acnes*

投与群		Fisher の直接確率法
P-BID 群	2%-BID 群	p=0.2935
	1%-BID 群	p=0.2814
	1%-SID 群	p=0.0107
NDFX 群	2%-BID 群	p=0.5509
	1%-BID 群	p=0.5380
	1%-SID 群	p=0.7871

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-6（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-58 菌陰性化率の群間比較（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

投与群		Fisher の直接確率法
P-BID 群	2%-BID 群	p=0.0007
	1%-BID 群	p=0.0013
	1%-SID 群	p=0.0013
NDFX 群	2%-BID 群	p=1.0000
	1%-BID 群	p=0.7698
	1%-SID 群	p=0.7698

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-7（5.3.5.1-1）から引用

b) 菌種ごとの菌量

細菌学的検査で対象菌種が検出された症例を対象に、菌種ごとの菌量（投与開始日）を表 2.7.6-59及び表 2.7.6-60に、菌種ごとの菌量（最終評価時）を表 2.7.6-61及び表 2.7.6-62に示した。また、投与開始日及び最終評価時のいずれも対象菌種が検出された症例を対象に、菌種ごとの菌量の変化量を表 2.7.6-63及び表 2.7.6-64に示した。

*P. acnes*の菌量が不変、若しくは増加した症例の割合は、2%-BID群で50.0%、1%-BID群で38.9%、1%-SID群で42.1%、P-BID群で34.8%、NDFXローション群で62.5%であり、P-BID群が最も低かった。P-BID群以外では、P-BID群と比較し菌陰性化を認めた症例が多かったことから、見かけ上*P. acnes*の菌量が不変、若しくは増加した症例の割合が高く算出されたことが原因と考えた。

*S. epidermidis*の菌量が不変、若しくは増加した症例の割合は、2%-BID群で33.3%、、1%-SID群で25.0%、P-BID群で36.4%、NDFXローション群で42.9%であり、1%-BID群では認めなかった。P-BID群と2%-BID群、1%-SID群及びNDFXローション群の差はほとんどなかった。*P. acnes*と同様、P-BID群以外では、菌陰性化を認めた症例が多かったことから、見かけ上*S. epidermidis*の菌量が不変、若しくは増加した症例の割合が高く算出されたことが原因と考えた。

PPSも同様の結果であった。

最終評価時の菌量の変化量の算出式

Log_{10}（最終評価時の菌量）– Log_{10}（投与開始日の菌量）
総括報告書　式11.4.1.2.10-2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-59 菌量（投与開始日）（FAS）対象菌種：*P. acnes*

菌量（Log_{10}）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	33	-	26	-	33	-	28	-	29	-
0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 以上 2 未満	1	3.0	1	3.8	2	6.1	0	0	2	6.9
2 以上 3 未満	1	3.0	6	23.1	3	9.1	1	3.6	4	13.8
3 以上 4 未満	10	30.3	5	19.2	5	15.2	11	39.3	9	31.0
4 以上 5 未満	12	36.4	11	42.3	14	42.4	11	39.3	9	31.0
5 以上 6 未満	8	24.2	1	3.8	7	21.2	5	17.9	4	13.8
6 以上 7 未満	1	3.0	2	7.7	2	6.1	0	0	1	3.4
7 以上 8 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注）対象例数：検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-8（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-60 菌量（投与開始日）（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

菌量（Log_{10}）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	33	-	33	-	31	-	36	-	36	-
0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 以上 2 未満	5	15.2	2	6.1	9	29.0	5	13.9	5	13.9
2 以上 3 未満	7	21.2	6	18.2	7	22.6	12	33.3	10	27.8
3 以上 4 未満	7	21.2	4	12.1	6	19.4	4	11.1	7	19.4
4 以上 5 未満	8	24.2	10	30.3	4	12.9	5	13.9	5	13.9
5 以上 6 未満	1	3.0	5	15.2	1	3.2	5	13.9	5	13.9
6 以上 7 未満	4	12.1	4	12.1	4	12.9	4	11.1	3	8.3
7 以上 8 未満	1	3.0	2	6.1	0	0	1	2.8	1	2.8
8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注）対象例数：検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-9（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-61 菌量（最終評価時）（FAS）対象菌種：*P. acnes*

菌量（Log_{10}）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	27	-	24	-	29	-	34	-	22	-
0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 以上 2 未満	1	3.7	1	4.2	2	6.9	1	2.9	2	9.1
2 以上 3 未満	6	22.2	8	33.3	9	31.0	5	14.7	2	9.1
3 以上 4 未満	5	18.5	2	8.3	2	6.9	9	26.5	7	31.8
4 以上 5 未満	14	51.9	8	33.3	10	34.5	10	29.4	8	36.4
5 以上 6 未満	1	3.7	4	16.7	4	13.8	8	23.5	2	9.1
6 以上 7 未満	0	0	1	4.2	2	6.9	1	2.9	1	4.5
7 以上 8 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注）対象例数：検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-10（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-62 菌量（最終評価時）（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

菌量（Log_{10}）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	8	-	10	-	11	-	26	-	9	-
0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 以上 2 未満	2	25.0	2	20.0	2	18.2	6	23.1	3	33.3
2 以上 3 未満	2	25.0	3	30.0	4	36.4	8	30.8	2	22.2
3 以上 4 未満	3	37.5	2	20.0	2	18.2	7	26.9	1	11.1
4 以上 5 未満	0	0	2	20.0	2	18.2	4	15.4	2	22.2
5 以上 6 未満	1	12.5	0	0	1	9.1	1	3.8	0	0
6 以上 7 未満	0	0	1	10.0	0	0	0	0	1	11.1
7 以上 8 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注）対象例数：検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-11（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-63 菌量の変化量（FAS）対象菌種：*P. acnes*

菌量変化量	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
（Log_{10}）	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	20	-	18	-	19	-	23	-	16	-
-7 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-7 以上-6 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-6 以上-5 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-5 以上-4 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-4 以上-3 未満	1	5.0	1	5.6	0	0	0	0	0	0
-3 以上-2 未満	1	5.0	2	11.1	3	15.8	0	0	1	6.3
-2 以上-1 未満	6	30.0	4	22.2	1	5.3	4	17.4	3	18.8
-1 以上 0 未満	2	10.0	4	22.2	7	36.8	11	47.8	2	12.5
0 以上 1 未満	9	45.0	6	33.3	4	21.1	6	26.1	5	31.3
1 以上 2 未満	0	0	1	5.6	2	10.5	2	8.7	4	25.0
2 以上 3 未満	1	5.0	0	0	2	10.5	0	0	1	6.3
3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	S=-39.0000 p=0.1536		S=-40.5000 p=0.0814		S=-12.0000 p=0.6506		S=-52.0000 p=0.1155		S=8.0000 p=0.7057	

注）対象例数：投与開始日及び最終評価時ともに検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-12（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6-64 菌量の変化量（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

菌量変化量	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
(Log_{10})	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数	6	-	8	-	8	-	22	-	7	-
-7 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-7 以上-6 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-6 以上-5 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14.3
-5 以上-4 未満	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
-4 以上-3 未満	1	16.7	1	12.5	1	12.5	3	13.6	1	14.3
-3 以上-2 未満	1	16.7	2	25.0	0	0	4	18.2	1	14.3
-2 以上-1 未満	0	0	2	25.0	4	50.0	3	13.6	0	0
-1 以上 0 未満	1	16.7	3	37.5	1	12.5	4	18.2	1	14.3
0 以上 1 未満	0	0	0	0	2	25.0	6	27.3	2	28.6
1 以上 2 未満	2	33.3	0	0	0	0	0	0	1	14.3
2 以上 3 未満	0	0	0	0	0	0	2	9.1	0	0
3 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	S=-5.5000 p=0.3125		S=-18.0000 p=0.0078		S=-15.0000 p=0.0391		S=-63.5000 p=0.0358		S=-5.5000 p=0.3125	

注）対象例数：投与開始日及び最終評価時ともに検出された症例数、%：対象例数に対する割合
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11.4.1.2.10-13（5.3.5.1-1）から引用

c) 菌種ごとの各種抗菌剤に対するMIC

細菌学的検査で対象菌種が検出された症例を対象に、菌株ごとの各種抗菌剤に対するMIC（投与開始日）を表 2.7.6-65及び表 2.7.6-66に、菌株ごとの各種抗菌剤に対する各評価時期・最終評価時のMICを表 2.7.6-67～表 2.7.6-72に示した。

*P. acnes*の投与開始日のMICrangeは、M5121が≤0.06～0.5 μg/mL、NDFXが0.12～8 μg/mL、CLDMが≤0.06～>128 μg/mL、EMが≤0.06～>128 μg/mL、GMが2～32 μg/mL、TCが0.25～32 μg/mLであった。M5121、CLDM及びEMの最小MICは≤0.06 μg/mLであり、他の抗菌薬に比較し、低濃度で抗菌活性を有していることが推察された。また、CLDM及びEMはM5121と比較し、≤0.06 μg/mLより高濃度のMICを示した菌株が多くみられた。最終評価時の*P. acnes*に対するMICrangeは、投与開始日と違いはなかった。

*S. epidermidis*の投与開始日のMICrangeは、M5121が≤0.06～2 μg/mL、NDFXが≤0.06～>64 μg/mL、CLDMが≤0.06～>128 μg/mL、EMが0.25～>128 μg/mL、GMが≤0.06～>128 μg/mL、TCが0.12～>64 μg/mLであり、M5121は他の抗菌薬と比較し、*S. epidermidis*に対する高い抗菌活性を示した。また、最終評価時の各種抗菌薬に対するMICrangeは、投与開始日とほぼ同じであったが、P-BID群以外の群では低濃度のMICを示した菌株数が減少したため、MICの分布は高濃度側に推移した。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-65 MIC（投与開始日）（FAS）対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
		≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
		菌株数（累積百分率）													
M5121	149	144 (96.6)	2 (98.0)	1 (98.7)	2 (100)	-	-	-	-	-	-			-	3
NDFX	149	0 (0)	37 (24.8)	106 (96.0)	1 (96.6)	0 (96.6)	2 (98.0)	0 (98.0)	3 (100)	-	-	-		-	3
CLDM	149	80 (53.7)	15 (63.8)	27 (81.9)	16 (92.6)	2 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	3 (96.0)	0 (96.0)	0 (96.0)	2 (97.3)	3 (99.3)	1 (100)	3
EM	149	136 (91.3)	4 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	0 (94.0)	9 (100)	3
GM	149	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0.7)	45 (30.9)	100 (98.0)	3 (100)	-	-	-	3
TC	149	0 (0)	0 (0)	5 (3.4)	97 (68.5)	39 (94.6)	0 (94.6)	1 (95.3)	4 (98.0)	0 (98.0)	3 (100)	-		-	3

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：治療開始日の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表4-1-1（添付資料5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-66 MIC（投与開始日）（FAS）対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
		≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
		菌株数（累積百分率）													
M5121	215	207 (96.3)	0 (96.3)	1 (96.7)	2 (97.7)	4 (99.5)	1 (100)	-	-	-	-			-	0
NDFX	215	175 (81.4)	0 (81.4)	0 (81.4)	11 (86.5)	21 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	2 (97.2)	1 (97.7)	2 (98.6)	2 (99.5)		1 (100)	0
CLDM	215	3 (1.4)	133 (63.3)	19 (72.1)	0 (72.1)	0 (72.1)	2 (73.0)	1 (73.5)	0 (73.5)	0 (73.5)	2 (74.4)	0 (74.4)	0 (74.4)	55 (100)	0
EM	215	0 (0)	0 (0)	27 (12.6)	111 (64.2)	0 (64.2)	0 (64.2)	0 (64.2)	0 (64.2)	0 (64.2)	4 (66.0)	4 (67.9)	5 (70.2)	64 (100)	0
GM	215	32 (14.9)	123 (72.1)	22 (82.3)	2 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	2 (84.2)	6 (87.0)	14 (93 5)	5 (95.8)	7 (99.1)	2 (100)	0
TC	215	0 (0)	12 (5.6)	101 (52.6)	33 (67.9)	8 (71.6)	28 (84.7)	2 (85.6)	1 (86.0)	4 (87.9)	6 (90.7)	5 (93.0)		15 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：治療開始日の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表4-1-2（添付資料5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-67 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、2%-BID群）対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	32	29 (90.6)	2 (96.9)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-			-	1
	4週後	27	27 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	27	27 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	32	0 (0)	9 (28.1)	20 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	2 (96.9)	0 (96.9)	1 (100)	-	-	-		-	1
	4週後	27	0 (0)	8 (29.6)	18 (96.3)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-		-	0
	最終評価時	27	0 (0)	8 (29.6)	18 (96.3)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-		-	0
CLDM	投与開始日	32	21 (65.6)	4 (78.1)	4 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	2 (96.9)	0 (96.9)	0 (96.9)	1 (100)	-	-	1
	4週後	27	20 (74.1)	1 (77.8)	2 (85.2)	3 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	1 (100)	-	0
	最終評価時	27	20 (74.1)	1 (77.8)	2 (85.2)	3 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	1 (100)	-	0
EM	投与開始日	32	29 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	3 (100)	1
	4週後	27	26 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	1 (100)	0
	最終評価時	27	26 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	0 (96.3)	1 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-1（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-67 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、2%-BID群）対象菌種：*P. acnes* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	32	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	0 (3.1)	10 (34.4)	19 (93.8)	2 (100)	-	-	-	1
	4 週後	27	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (3.7)	12 (48.1)	14 (100)	-	-	-	-	0
	最終評価時	27	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (3.7)	12 (48.1)	14 (100)	-	-	-	-	0
TC	投与開始日	32	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	21 (68.8)	7 (90.6)	0 (90.6)	0 (90.6)	2 (96.9)	0 (96.9)	1 (100)	-		-	1
	4 週後	27	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	19 (81.5)	5 (100)	-	-	-	-	-	-		-	0
	最終評価時	27	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	19 (81.5)	5 (100)	-	-	-	-	-	-		-	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-1（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-68 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、P-BID群）対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	28	28 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	0
	4週後	33	32 (97.0)	0 (97.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	34	33 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	28	0 (0)	7 (25.0)	21 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-		-	0
	4週後	33	0 (0)	10 (30.3)	22 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	1 (100)	-	-	-		-	0
	最終評価時	34	0 (0)	10 (29.4)	23 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)	-	-	-		-	0
CLDM	投与開始日	28	14 (50.0)	3 (60.7)	6 (82.1)	3 (92.9)	1 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	1 (100)	0
	4週後	33	19 (57.6)	1 (60.6)	7 (81.8)	3 (90.9)	1 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	1 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	1 (100)	0
	最終評価時	34	20 (58.8)	1 (61.8)	7 (82.4)	3 (91.2)	1 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	1 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)	0
EM	投与開始日	28	27 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	1 (100)	0
	4週後	33	30 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	1 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	2 (100)	0
	最終評価時	34	31 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	1 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	0 (94.1)	2 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-2（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-68 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、P-BID群）対象菌種：*P. acnes* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	28	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (35.7)	18 (100)	-	-	-	-	0
	4 週後	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (45.5)	17 (97.0)	1 (100)	-	-	-	0
	最終評価時	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (47.1)	17 (97.1)	1 (100)	-	-	-	0
TC	投与開始日	28	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (71.4)	7 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	0 (96.4)	1 (100)	-		-	0
	4 週後	33	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)	24 (75.8)	7 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	1 (100)	-		-	0
	最終評価時	34	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)	25 (76.5)	7 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)	-		-	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-2（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-69 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、NDFXローション群）：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	30	29 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	1 (100)	-	-	-	-	-	-			-	0
	4 週後	24	21 (87.5)	0 (87.5)	1 (91.7)	2 (100)	-	-	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	24	21 (87.5)	0 (87.5)	1 (91.7)	2 (100)	-	-	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	30	0 (0)	6 (20.0)	23 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	1 (100)	-	-	-		-	0
	4 週後	24	0 (0)	14 (58.3)	7 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	3 (100)	-	-	-		-	0
	最終評価時	24	0 (0)	14 (58.3)	7 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	3 (100)	-	-	-		-	0
CLDM	投与開始日	30	11 (36.7)	3 (46.7)	7 (70.0)	7 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	1 (96.7)	1 (100)	-	0
	4 週後	24	10 (41.7)	2 (50.0)	5 (70.8)	3 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	1 (87.5)	1 (91.7)	0 (91.7)	1 (95.8)	0 (95.8)	1 (100)	-	0
	最終評価時	24	10 (41.7)	2 (50.0)	5 (70.8)	3 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	1 (87.5)	1 (91.7)	0 (91.7)	1 (95.8)	0 (95.8)	1 (100)	-	0
EM	投与開始日	30	26 (86.7)	2 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	2 (100)	0
	4 週後	24	20 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	1 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	3 (100)	0
	最終評価時	24	20 (83.3)	0 (83.3)	0 (83.3)	1 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	3 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-3（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-69 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、NDFXローション群）：*P. acnes* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (20.0)	23 (96.7)	1 (100)	-	-	-	0
	4 週後	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (33.3)	13 (87.5)	3 (100)	-	-	-	0
	最終評価時	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (33.3)	13 (87.5)	3 (100)	-	-	-	0
TC	投与開始日	30	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	18 (63.3)	9 (93.3)	0 (93.3)	0 (93.3)	1 (96.7)	0 (96.7)	1 (100)	-		-	0
	4 週後	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (70.8)	5 (91.7)	0 (91.7)	1 (95.8)	0 (95.8)	0 (95.8)	1 (100)	-		-	0
	最終評価時	24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (70.8)	5 (91.7)	0 (91.7)	1 (95.8)	0 (95.8)	0 (95.8)	1 (100)	-		-	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-1-3（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-70 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、2%-BID群）：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	44	43 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-	-	-	-			-	0
	4週後	8	4 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	3 (87.5)	1 (100)	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	8	4 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	3 (87.5)	1 (100)	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	44	38 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	3 (93.2)	2 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)		-	0
	4週後	8	1 (12.5)	0 (12.5)	0 (12.5)	0 (12.5)	3 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	3 (87.5)	1 (100)		-	0
	最終評価時	8	1 (12.5)	0 (12.5)	0 (12.5)	0 (12.5)	3 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	3 (87.5)	1 (100)		-	0
CLDM	投与開始日	44	1 (2.3)	24 (56.8)	4 (65.9)	0 (65.9)	0 (65.9)	2 (70.5)	1 (72.7)	0 (72.7)	0 (72.7)	0 (72.7)	0 (72.7)	0 (72.7)	12 (100)	0
	4週後	8	0 (0)	3 (37.5)	1 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	4 (100)	0
	最終評価時	8	0 (0)	3 (37.5)	1 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	4 (100)	0
EM	投与開始日	44	0 (0)	0 (0)	4 (9.1)	23 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	2 (65.9)	0 (65.9)	15 (100)	0
	4週後	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	1 (37.5)	0 (37.5)	0 (37.5)	5 (100)	0
	最終評価時	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	0 (25.0)	1 (37.5)	0 (37.5)	0 (37.5)	5 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-1（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-70 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、2%-BID群）：*S. epidermidis* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	44	7 (15.9)	22 (65.9)	5 (77.3)	0 (77.3)	0 (77.3)	0 (77.3)	0 (77.3)	1 (79.5)	3 (86.4)	3 (93.2)	2 (97.7)	1 (100)	-	0
	4 週後	8	0 (0)	5 (62.5)	1 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	1 (87.5)	0 (87.5)	1 (100)	-	0
	最終評価時	8	0 (0)	5 (62.5)	1 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	1 (87.5)	0 (87.5)	1 (100)	-	0
TC	投与開始日	44	0 (0)	1 (2.3)	24 (56.8)	8 (75.0)	1 (77.3)	7 (93.2)	0 (93.2)	0 (93.2)	1 (95.5)	0 (95.5)	1 (97.7)		1 (100)	0
	4 週後	8	0 (0)	0 (0)	3 (37.5)	1 (50.0)	0 (50.0)	2 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	1 (87.5)		1 (100)	0
	最終評価時	8	0 (0)	0 (0)	3 (37.5)	1 (50.0)	0 (50.0)	2 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	1 (87.5)		1 (100)	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-1（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-71 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、P-BID群）：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	42	39 (92.9)	0 (92.9)	0 (92.9)	1 (95.2)	2 (100)	-	-	-	-	-			-	0
	4 週後	31	28 (90.3)	0 (90.3)	1 (93.5)	1 (96.8)	1 (100)	-	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	33	30 (90.9)	0 (90.9)	1 (93.9)	1 (97.0)	1 (100)	-	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	42	36 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	1 (88.1)	2 (92.9)	0 (92.9)	0 (92.9)	1 (95.2)	0 (95.2)	0 (95.2)	1 (97.6)		1 (100)	0
	4 週後	31	27 (87.1)	0 (87.1)	0 (87.1)	0 (87.1)	1 (90.3)	0 (90.3)	2 (96.8)	0 (96.8)	0 (96.8)	1 (100)	-		-	0
	最終評価時	33	29 (87.9)	0 (87.9)	0 (87.9)	0 (87.9)	1 (90.9)	0 (90.9)	2 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	1 (100)	-		-	0
CLDM	投与開始日	42	0 (0)	26 (61.9)	3 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	13 (100)	0
	4 週後	31	0 (0)	26 (83.9)	2 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	3 (100)	0
	最終評価時	33	0 (0)	28 (84.8)	2 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	3 (100)	0
EM	投与開始日	42	0 (0)	0 (0)	4 (9.5)	25 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	0 (69.0)	13 (100)	0
	4 週後	31	0 (0)	0 (0)	4 (12.9)	24 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	3 (100)	0
	最終評価時	33	0 (0)	0 (0)	5 (15.2)	25 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	3 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-2（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-71 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、P-BID群）：*S. epidermidis* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）												測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	42	4 (9.5)	29 (78.6)	5 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	0 (90.5)	1 (92.9)	2 (97.6)	0 (97.6)	1 (100)	-	0
	4 週後	31	4 (12.9)	18 (71.0)	5 (87.1)	0 (87.1)	0 (87.1)	1 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	0 (90.3)	1 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	2 (100)	0
	最終評価時	33	4 (12.1)	20 (72.7)	5 (87.9)	0 (87.9)	0 (87.9)	1 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	0 (90.9)	1 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	2 (100)	0
TC	投与開始日	42	0 (0)	1 (2.4)	20 (50.0)	9 (71.4)	2 (76.2)	4 (85.7)	2 (90.5)	0 (90.5)	1 (92.9)	0 (92.9)	1 (95.2)		2 (100)	0
	4 週後	31	0 (0)	4 (12.9)	14 (58.1)	7 (80.6)	1 (83.9)	3 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	1 (96.8)	0 (96.8)		1 (100)	0
	最終評価時	33	0 (0)	4 (12.1)	16 (60.6)	7 (81.8)	1 (84.8)	3 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	0 (93.9)	1 (97.0)	0 (97.0)		1 (100)	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-2（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-72 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、NDFXローション群）：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）													測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
M5121	投与開始日	45	44 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	1 (100)	-	-	-	-	-			-	0
	4週後	9	5 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	4 (100)	-	-	-	-	-			-	0
	最終評価時	9	5 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	4 (100)	-	-	-	-	-			-	0
NDFX	投与開始日	45	35 (77.8)	0 (77.8)	0 (77.8)	4 (86.7)	5 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	1 (100)	-		-	0
	4週後	9	2 (22.2)	0 (22.2)	0 (22.2)	1 (33.3)	2 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	3 (88.9)	0 (88.9)		1 (100)	0
	最終評価時	9	2 (22.2)	0 (22.2)	0 (22.2)	1 (33.3)	2 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	3 (88.9)	0 (88.9)		1 (100)	0
CLDM	投与開始日	45	0 (0)	28 (62.2)	5 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	0 (73.3)	12 (100)	0
	4週後	9	1 (11.1)	4 (55.6)	1 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	3 (100)	0
	最終評価時	9	1 (11.1)	4 (55.6)	1 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	3 (100)	0
EM	投与開始日	45	0 (0)	0 (0)	4 (8.9)	25 (64.4)	0 (64.4)	0 (64.4)	0 (64.4)	0 (64.4)	0 (64.4)	0 (64.4)	1 (66.7)	1 (68.9)	14 (100)	0
	4週後	9	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	4 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	4 (100)	0
	最終評価時	9	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	4 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	4 (100)	0

最高濃度：M5121 32 μg/mL、NDFX 64 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-3（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.6-72 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（FAS、NDFXローション群）：*S. epidermidis* （続き）

抗菌薬	評価時期	対象菌株数	MIC（μg/mL）												測定不能菌株数
			≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>32 >64 >128	
			菌株数（累積百分率）													
GM	投与開始日	45	7 (15.6)	27 (75.6)	2 (80.0)	1 (82.2)	0 (82.2)	0 (82.2)	0 (82.2)	0 (82.2)	2 (86.7)	3 (93.3)	2 (97.8)	1 (100)	-	0
	4 週後	9	0 (0)	4 (44.4)	1 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	1 (66.7)	1 (77.8)	0 (77.8)	2 (100)	0
	最終評価時	9	0 (0)	4 (44.4)	1 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	0 (55.6)	1 (66.7)	1 (77.8)	0 (77.8)	2 (100)	0
TC	投与開始日	45	0 (0)	3 (6.7)	20 (51.1)	7 (66.7)	1 (68.9)	6 (82.2)	0 (82.2)	1 (84.4)	0 (84.4)	2 (88.9)	2 (93.3)		3 (100)	0
	4 週後	9	0 (0)	1 (11.1)	2 (33.3)	2 (55.6)	0 (55.6)	1 (66.7)	1 (77.8)	0 (77.8)	0 (77.8)	0 (77.8)	1 (88.9)		1 (100)	0
	最終評価時	9	0 (0)	1 (11.1)	2 (33.3)	2 (55.6)	0 (55.6)	1 (66.7)	1 (77.8)	0 (77.8)	0 (77.8)	0 (77.8)	1 (88.9)		1 (100)	0

最高濃度：GM 128 μg/mL、TC 64 μg/mL
対象菌株数：各評価時期の合計菌株数（測定不能を除く）
併合解析報告書　表 4-2-2-3（添付資料 5.3.5.3-1）から引用

2.7.6.5.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

安全性解析対象集団は、二重登録を認めた4例を除く226例（2%-BID群：46例、1%-BID群：45例、1%-SID群：46例、P-BID群：44例、NDFXローション群：45例）とした。また、二重登録4例及び臨床検査値異常変動が評価できなかった1例に有害事象は認めなかった。

治験薬の投与期間を表 2.7.6-73に示した。

投与期間の平均は、2%-BID群が28.4日、1%-BID群が27.9日、1%-SID群が28.4日、P-BID群が27.8日及びNDFXローション群が28.7日であった。

表 2.7.6-73 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1 日以上 4 日以下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 日以上 11 日以下	1	2.2	1	2.2	1	2.2	2	4.5	0	0
12 日以上 18 日以下	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0
19 日以上 25 日以下	1	2.2	1	2.2	1	2.2	0	0	1	2.2
26 日以上 32 日以下	44	95.7	41	91.1	44	95.7	42	95.5	44	97.8
33 日以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0
例数	46		44		46		44		45	
平均±標準偏差	28.4 ± 3.6		27.9 ± 4.4		28.4 ± 3.7		27.8 ± 4.2		28.7 ± 1.1	
最小値～最大値	6～32		5～31		5～32		8～32		25～32	
中央値	29		29		29		29		29	

NDFX：ナジフロキサシンローション 単位（日）

総括報告書 表12.1（5.3.5.1-1）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）、「なし」を偶発症とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-74に、器官別・症状別の有害事象の発現率及び副作用の発現率を表 2.7.6-75及び表 2.7.6-76に示した。

因果関係を問わない有害事象は、32.7%（74/226例）にみられた。その内、発現頻度の高い有害事象は、鼻咽頭炎であり、2%-BID群で15.2%（7/46例）、1%-BID群で2.2%（1/45例）、1%-SID群で19.6%（9/46例）、P-BID群で13.6%（6/44例）及びNDFXローション群で15.6%（7/45例）であった。

副作用は、9.7%（22/226例）にみられた。群ごとの内訳は2%-BID群で8.7%（4/46例）、1%-BID群で6.7%（3/45例）、1%-SID群で4.3%（2/46例）、P-BID群で11.4%（5/44例）、NDFXローション群で17.8%（8/45例）であった。その内訳は、2%-BID群で適用部位そう痒感が4.3%（2/46例）、好酸球百分率増加、適用部位刺激感及び適用部位乾燥がそれぞれ2.2%

（1/46例）、1%-BID群で適用部位そう痒感が4.4%（2/45例）、そう痒症が2.2%（1/45例）、1%-SID群で適用部位刺激感及び適用部位そう痒感がそれぞれ2.2%（1/46例）、P-BID群で適用部位そう痒感が6.8%（3/44例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び適用部位刺激感がそれぞれ2.3%（1/44例）、NDFXローション群で適用部位刺激感が8.9%（4/45例）、白血球数減少、好酸球百分率増加、適用部位そう痒感及び皮膚刺激がそれぞれ2.2%（1/45例）であった。

副作用はすべて軽度であり、投与中あるいは投与終了後に回復が確認された。

表 2.7.6-74 有害事象発現率

	投与群	発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率（%）	95%信頼区間（%）
有害事象	2%-BID 群	16	46	34.8	21.4 ～ 50.2
	1%-BID 群	8	45	17.8	8.0 ～ 32.1
	1%-SID 群	15	46	32.6	19.5 ～ 48.0
	P-BID 群	19	44	43.2	28.3 ～ 59.0
	NDFX 群	16	45	35.6	21.9 ～ 51.2
	計	74	225	32.9	26.8 ～ 39.4
副作用	2%-BID 群	4	46	8.7	2.4 ～ 20.8
	1%-BID 群	3	45	6.7	1.4 ～ 18.3
	1%-SID 群	2	46	4.3	0.5 ～ 14.8
	P-BID 群	5	44	11.4	3.8 ～ 24.6
	NDFX 群	8	45	17.8	8.0 ～ 32.1
	計	22	225	9.8	6.2 ～ 14.4

NDFX：ナジフロキサシンローション

総括報告書　表12.2.3（5.3.5.1-1）から改変

表 2.7.6-75 器官別・症状別有害事象発現率一覧（安全性解析対象集団）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	46	－	45	－	46	－	44	－	45	－	226	－
有害事象発現例	16	34.8	8	17.8	15	32.6	19	43.2	16	35.6	74	32.7
皮膚局所以外	14	30.4	4	8.9	14	30.4	11	25.0	13	28.9	56	24.8
［血液およびリンパ系障害］	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
［眼障害］	1	2 2	0	0	0	0	0	0	1	2.2	2	0.9
結膜炎	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
［胃腸障害］	1	2 2	1	2.2	1	2.2	1	2.3	0	0	4	1.8
腹痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
齲歯	1	2 2	1	2.2	0	0	0	0	0	0	2	0.9
下痢	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
［全身障害および投与局所様態］	1	2 2	0	0	2	4.3	0	0	0	0	3	1.3
胸部不快感	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
発熱	1	2 2	0	0	1	2.2	0	0	0	0	2	0.9
［肝胆道系障害］	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
胆嚢ポリープ	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
［感染症および寄生虫症］	7	15.2	1	2.2	11	23.9	6	13.6	7	15.6	32	14.2
鼻咽頭炎	7	15.2	1	2.2	9	19.6	6	13.6	7	15.6	30	13.3
子宮内感染	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
関節捻挫	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
［臨床検査］	2	4 3	0	0	1	2.2	1	2.3	2	4.4	6	2.7
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1	2 2	0	0	0	0	1	2.3	0	0	2	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2 2	0	0	0	0	1	2.3	0	0	2	0.9
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
白血球数増加	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
好酸球百分率増加	1	2 2	0	0	0	0	0	0	1	2.2	2	0.9
［筋骨格系および結合組織障害］	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
［神経系障害］	1	2 2	1	2.2	0	0	1	2.3	1	2.2	4	1.8
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
頭痛	1	2 2	1	2.2	0	0	0	0	1	2.2	3	1.3
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	3	6 5	1	2.2	2	4.3	0	0	2	4.4	8	3.5
咽喉頭疼痛	1	2 2	1	2.2	0	0	0	0	1	2.2	3	1.3
上気道の炎症	2	4 3	0	0	2	4.3	0	0	1	2.2	5	2.2
皮膚局所	5	10.9	6	13.3	4	8.7	11	25.0	7	15.6	33	14.6
局所性　治験薬投与部位	3	6 5	2	4.4	3	6.5	5	11.4	5	11.1	18	8.0
［全身障害および投与局所様態］	3	6 5	2	4.4	2	4.3	5	11.4	5	11.1	17	7.5
適用部位刺激感	1	2 2	0	0	1	2.2	1	2.3	4	8.9	7	3.1
適用部位そう痒感	2	4 3	2	4.4	1	2.2	4	9.1	1	2.2	10	4.4
適用部位乾燥	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	0.4
局所性　治験薬投与部位を含む局所	1	2 2	1	2.2	1	2.2	1	2.3	2	4.4	6	2.7
［皮膚および皮下組織障害］	1	2 2	1	2.2	1	2.2	1	2.3	2	4.4	6	2.7
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0	1	2.2	2	0.9
皮膚乾燥	1	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
紅斑	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
そう痒症	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0	1	0.4
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4

MedDRA/J Ver.10.1

総括報告書　表12.2.2-1（5.3.5.1-1）から改変、NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.6-75 器官別・症状別有害事象発現率一覧（安全性解析対象集団） （続き）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	46	－	45	－	46	－	44	－	45	－	226	－
有害事象発現例	16	34.8	8	17.8	15	32.6	19	43.2	16	35.6	74	32.7
局所性　治験薬投与部位以外	1	2.2	4	8.9	1	2.2	5	11.4	0	0	11	4.9
［感染症および寄生虫症］	1	2.2	1	2.2	1	2.2	2	4 5	0	0	5	2.2
麦粒腫	0	0	1	2.2	1	2.2	2	4 5	0	0	4	1.8
口腔ヘルペス	1	2.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	2	4.4	0	0	2	4 5	0	0	4	1.8
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1	2 3	0	0	1	0.4
創傷	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0	1	0.4
熱傷	0	0	1	2.2	0	0	1	2 3	0	0	2	0.9
［生殖系および乳房障害］	0	0	0	0	0	0	1	2 3	0	0	1	0.4
陰部そう痒症	0	0	0	0	0	0	1	2 3	0	0	1	0.4
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	1	2.2	0	0	1	2 3	0	0	2	0.9
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	2 3	0	0	1	0.4
湿疹	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0	1	0.4

MedDRA/J Ver.10.1

総括報告書　表12.2.2-1（5.3.5.1-1）から改変、NDFX：ナジフロキサシンローション

表 2.7.6-76 器官別・症状別副作用発現率一覧（安全性解析対象集団）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		1%-BID 群		1%-SID 群		P-BID 群		NDFX 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	46	－	45	－	46	－	44	－	45	－	226	－
副作用発現例	4	8.7	3	6.7	2	4.3	5	11.4	8	17.8	22	9.7
皮膚局所以外	1	2.2	0	0	0	0	1	2.3	2	4.4	4	1.8
［臨床検査］	1	2.2	0	0	0	0	1	2.3	2	4.4	4	1.8
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1	2.3	0	0	1	0.4
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
好酸球百分率増加	1	2.2	0	0	0	0	0	0	1	2.2	2	0.9
皮膚局所	3	6.5	3	6.7	2	4.3	4	9.1	6	13.3	18	8.0
局所性　治験薬投与部位	3	6.5	2	4.4	2	4.3	4	9.1	5	11.1	16	7.1
［全身障害および投与局所様態］	3	6.5	2	4.4	2	4.3	4	9.1	5	11.1	16	7.1
適用部位刺激感	1	2.2	0	0	1	2.2	1	2.3	4	8.9	7	3.1
適用部位そう痒感	2	4.3	2	4.4	1	2.2	3	6.8	1	2.2	9	4.0
適用部位乾燥	1	2.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
局所性　治験薬投与部位を含む局所	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	2.2	2	0.9
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	1	2.2	0	0	0	0	1	2.2	2	0.9
そう痒症	0	0	1	2.2	0	0	0	0	0	0	1	0.4
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.2	1	0.4
局所性　治験薬投与部位以外	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.10.1

総括報告書　表12.2.2-2（5.3.5.1-1）から引用、NDFX：ナジフロキサシンローション

2) 比較的頻度の高い有害事象

本治験では、1群44～46例と少なく、有害事象が発現した場合、その発現率は2%を超えるため、3%以上（2例以上）発現した有害事象を比較的頻度の高い有害事象とした。

比較的頻度の高い有害事象の発現率は、2%-BID群で鼻咽頭炎が15.2%（7/46例）、上気道の炎症及び適用部位そう痒感がそれぞれ4.3%（2/46例）、1%-BID群では、適用部位そう痒感が4.4%（2/45例）、1%-SID群で鼻咽頭炎が19.6%（9/46例）、上気道の炎症が4.3%（2/46例）、P-BID群で鼻咽頭炎が13.6%（6/44例）、適用部位そう痒感が9.1%（4/44例）、麦粒腫が4.5%（2/44例）、NDFXローション群で鼻咽頭炎が15.6%（7/45例）、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）であった。

特定の群で発現した有害事象はなかった。

3) 比較的頻度の高い副作用

本治験では、1群44～46例と少なく、副作用が発現した場合、その発現率は2%を超えるため、3%以上（2例以上）発現した副作用を比較的頻度の高い副作用とした。

比較的頻度の高い副作用の発現率は、2%-BID群、1%-BID群、P-BID群で適用部位そう痒感がそれぞれ4.3%（2/46例）、4.4%（2/45例）、6.8%（3/44例）、NDFXローション群では、適用部位刺激感が8.9%（4/45例）であった。

1%-SID群では、2例以上に発現した副作用は認めなかった。

4) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

器官別・症状別・重症度別の有害事象発現率を添付資料5.3.5.1-1表12.2.2-4～表12.2.2-8に示した。

高度の有害事象は認めなかった。

中等度の有害事象は、2%-BID群で4.3%（2/46例）、1%-SID群で8.7%（4/46例）、P-BID群で2.3%（1/44例）、NDFXローション群で4.4%（2/45例）であった。その内訳は、2%-BID群で上気道の炎症が2例、1%-SID群で上気道の炎症が2例、鼻咽頭炎、子宮内感染及びウイルス性胃腸炎がそれぞれ1例、P-BID群で紅斑が1例、NDFXローション群で鼻咽頭炎及び接触性皮膚炎がそれぞれ1例であった。なお、1%-BID群では発現しなかった。この内、皮膚局所に発現した有害事象は、P-BID群の紅斑及びNDFXローション群の接触性皮膚炎であった。

b) 投与部位別の有害事象

治験薬投与部位にみられた有害事象は、2%-BID群で6.5%（3/46例）、1%-BID群で4.4%（2/45例）、1%-SID群で6.5%（3/46例）、P-BID群で11.4%（5/44例）、NDFXローション群で11.1%（5/45例）であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、2%-BID群で6.5%（3/46例）、1%-BID群で4.4%（2/45例）、1%-SID群で4.3%（2/46例）、P-BID群で9.1%（4/44例）、NDFXローション群で11.1%（5/45例）であった。その内訳は、2%-BID群で適用部位そう痒感が2例、適用部位刺激感及び適用部位乾燥がそれぞれ1例、1%-BID群で適用部位そう痒感が2例、1%-SID群で適用部位刺激感及び適用部位そう痒感がそれぞれ1例、P-BID群で適用部位そう痒感が3例、適用部位刺激感が1例、NDFX

ローション群で適用部位刺激感が4例、適用部位そう痒感が1例であった。

M512101各群の有害事象及び副作用の発現率は、P-BID群及びNDFXローション群と比較し、同等、若しくはそれ以下であり、用量反応関係は認めなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較及び散布図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.5.1-1表12.4.2.1-1～表12.4.2.1-10及び図14.3.5.1-1～図14.3.5.2-40に示した。

1) 血液学的検査

群別に治験薬投与前後の血液学的検査を比較した結果、2%-BID群では赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が有意に低下したが（1標本t検定、$p<0.05$）、いずれの項目も、変動の幅が小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。1%-BID群、1%-SID群、P-BID群及びNDFXローション群では、すべての項目で有意な差は認めなかった（1標本t検定）。

2) 血液生化学的検査

群別に治験薬投与前後の血液生化学的検査を比較した結果、2%-BID群では尿素窒素が、1%-SID群ではAST及びALTが有意に上昇、NDFXローション群ではクレアチニンが有意に低下した（1標本t検定、$p<0.05$）。いずれの項目も、変動の幅が小さく、臨床上問題となる変動ではないと考えた。

(5) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインは測定しなかった。

2.7.6.5.2.5 結論

(1) 有効性の結果

FAS223例（2%-BID群：45例、1%-BID群：44例、1%-SID群：45例、P-BID群：44例、NDFXローション群：45例）を対象に解析した。

主要評価項目の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均）は、2%-BID群では51.18%、1%-BID群では47.35%、1%-SID群では41.95%、P-BID群では22.38%、NDFXローション群では51.12%であった。2%-BID群及び1%-BID群はP-BID群と比較して、炎症性皮疹数の減少率が有意に高かった（2標本t検定、2%-BID群：p=0.0013、1%-BID群：p=0.0061）。

PPSも同様の結果であった。

(2) 安全性の結果

安全性解析対象集団226例（2%-BID：群46例、1%-BID群：45例、1%-SID群：46例、P-BID群：44例、NDFXローション群：45例）を対象に解析した。

有害事象は、32.7%（74/226例）にみられ、2%-BID群で34.8%（16/46例）、1%-BID群で17.8%（8/45例）、1%-SID群で32.6%（15/46例）、P-BID群で43.2%（19/44例）、NDFXローション群で35.6%（16/45例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認めなかった。

有害事象の重症度は、中等度あるいは軽度であった。

因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、9.7%（22/226例）にみられ、2%-BID群で8.7%（4/46例）、1%-BID群で6.7%（3/45例）、1%-SID群で4.3%（2/46例）、P-BID群で11.4%（5/44例）、NDFXローション群で17.8%（8/45例）であった。副作用の発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群と比較して、M512101群が同等、若しくはそれ以下であった。また、M512101群の副作用の発現率に用量反応関係は認めなかった。副作用はいずれも軽度であり、投与中あるいは投与終了（中止）後に回復した。

(3) 結論

2%-BID群及び1%-BID群は、P-BID群と比較して、炎症性皮疹数の減少率が有意に高く、NDFXローション群と同等の効果を有することが示唆され、尋常性ざ瘡に対して、M512101は有効であることが示唆された。安全性に問題は認めなかった。

2.7.6.6 尋常性ざ瘡患者における後期第II相試験（4週間投与）／M512101-05（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.6.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の尋常性ざ瘡を対象とした後期第II相臨床試験
目的	2%M512101のざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する有効性及び安全性並びに至適用法を検討する。また、治験薬の使用感も評価する。
治験のデザイン	評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同
対象	(1) 対象 尋常性ざ瘡患者 (2) 選択基準 1) 全顔で11個以上、40個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹数+膿疱数）を伴う尋常性ざ瘡患者 2) 外来患者 3) 13歳以上（同意取得時） 4) 性別：不問 (3) 除外基準 1) 尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）を顔面に伴う患者 2) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（湿疹、アトピー性皮膚炎、酒さ等）を顔面に有する患者 3) 月経周期に伴い、ざ瘡の症状にホルモン療法が必要な程度の変動が認められる患者 4) 治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 5) 治験薬投与開始前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、ビタミンD_3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 6) 治験薬投与開始前2週間以内に、顔面に対してエステティック施術を受けた患者 7) 治験薬投与開始前2週間以内に、スクラブ入り洗顔料を使用した患者 8) 治験薬投与開始前4週間以内に、顔面へ以下の療法を受けた患者 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法

項　目	内　　容
	9) 以下の既往がある患者 a) キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 b) 外用剤に対する皮膚過敏症 c) 光線過敏症 10) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 11) 妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者 12) 治験薬投与開始前6カ月（180日）以内に治験に参加していた患者 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者
被験者数	(1) 目標症例数：180例 2%-BID群：60例、2%-SID群：60例、P-BID群：60例 (2) 設定根拠 本試験の主要評価項目である最終評価時の投与開始日からの炎症性皮疹数の減少率（平均± 標準偏差）の推定値は、前期第II相試験（M512101-04）の結果から2%-BID群51.18 ± 32.65%、P-BID群22.38 ± 47.65%と設定した。また、2%-SID群は、これまでに臨床での使用経験はないが、M512101-04の1%-BID群と同等の効果が得られると仮定し、47.35 ± 34.72%と設定した。 上記のとおり各群の減少率を推定し､2回の群間比較を行うことの多重性を考慮して1回当たりの有意水準を両側2.5%、検出力を80%、2標本t検定（等分散を仮定しない）でP-BID群に対する2%-SID群及び2%-BID群の優越性を検証するために必要な1群当たりの症例数をSAS power procedureで算出した結果、それぞれ40例、55例であった。また、脱落率を10%程度と考えた場合、目標症例数はそれぞれ45例、60例であった。2回の群間比較の検出力80%を保持するために､1群当たりの目標症例数を60例、合計で180例と設定した。
治験薬	被験薬：2%M512101 対照薬：M512101プラセボ
投与方法	(1) 用法・用量 • 2%-BID群：朝・夜 2%M512101/各1回 • 2%-SID群：朝 M512101プラセボ/1回、夜 2%M512101/1回 • P-BID群：朝・夜 M512101プラセボ/各1回 1日2回（朝及び夜)、洗顔後にそれぞれ指定された治験薬（朝用又は夜用）を清潔な指先で顔面（全顔）に適量塗布した。 (2) 投与期間 4週間
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準4）～8）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法 治験期間中は、以下の薬剤及び療法の併用は禁止した。

項　目	内　　容
	1) 局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）の顔面への使用 2) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの） a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、ビタミンD_3誘導体、海外で使用されているざ瘡治療薬等、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 3) 顔面への他の療法 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 4) その他 a) スクラブ入り洗顔料の使用 b) 顔面に対するエステティック施術
検査観察項目	表 2.7.6-77のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景：生年月日、性別、合併症、過敏症の既往歴、併用薬剤（一般用医薬品を含む）・併用療法 (2) 皮膚所見：評価部位（全顔）における尋常性ざ瘡の炎症性皮疹数（紅色丘疹数・膿疱数）及び非炎症性皮疹数 (3) 自覚症状及び他覚所見：自覚症状及び他覚所見（「(2) 皮膚所見」に規定した項目を除く） (4) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査 (5) 妊娠検査：hCG（定性） (6) 患者日誌：治験薬の使用状況、他の医療機関への通院の有無、併用薬剤・併用療法、スクラブ入り洗顔料使用の有無、エステティック施術・ケミカルピーリングの実施の有無 (7) 治験薬の使用感：塗布時の伸び、塗布後の液だれ、塗布後のべたつき感、におい
評価基準	(1) 有効性 投与開始日（治験薬投与前）、2週後及び4週後又は中止時に、評価部位（全顔）を観察し、炎症性皮疹（紅色丘疹、膿疱）及び非炎症性皮疹を計数した。 1) 主要評価項目 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の減少率（%） 2) 主な副次評価項目 a) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の減少数 b) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の経時推移 (2) 安全性

項　目	内　　容
	1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動）
解析方法	(1) 有効性評価（主要評価項目） FASを主たる対象とし、群別に最終評価時の投与開始日からの炎症性皮疹数の減少率の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位範囲）及び95%信頼区間を算出した。また、群別にカテゴリ化した減少率ごとの例数及び割合を集計した。 P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行った。また、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の差及びその調整95%信頼区間を算出した。 (2) 安全性評価 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 群別に発現例数、発現件数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。群別に、MedDRA/Jを用いてSOC、PTで読み替えた事象ごとに、発現例数、発現率及び発現件数を集計した。治験薬との因果関係別及び重症度別にも同様に解析した。 また、副作用も同様に解析した。 2) 臨床検査 群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、群別に投与開始日と最終評価時を1標本t検定で比較した（白血球分画を除く）。
実施医療機関	[redacted] 他、計6施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6-77 スケジュール

実施時期(来院日) 項目	投与 開始日	2週後	4週後	中止時
同意取得	○**			
適格性確認	○			
被験者背景	○			
症例登録	○			
治験薬の投与	→	→	→	
治験薬の使用状況		○	○	○
医師診察（皮膚所見、 自覚症状及び他覚所見）	○	○	○	○
有害事象調査	→	→	→	○
臨床検査	○		○	○
妊娠検査*	○		○	○
治験薬の使用感			○	○

*：妊娠可能と判断される女性を対象に実施する（ただし、月経中の女性は除く）

**：同意取得日の許容範囲は、投与開始日1週間前から投与開始日当日までとする

総括報告書　表9.5.1-1（5.3.5.1-2）から引用

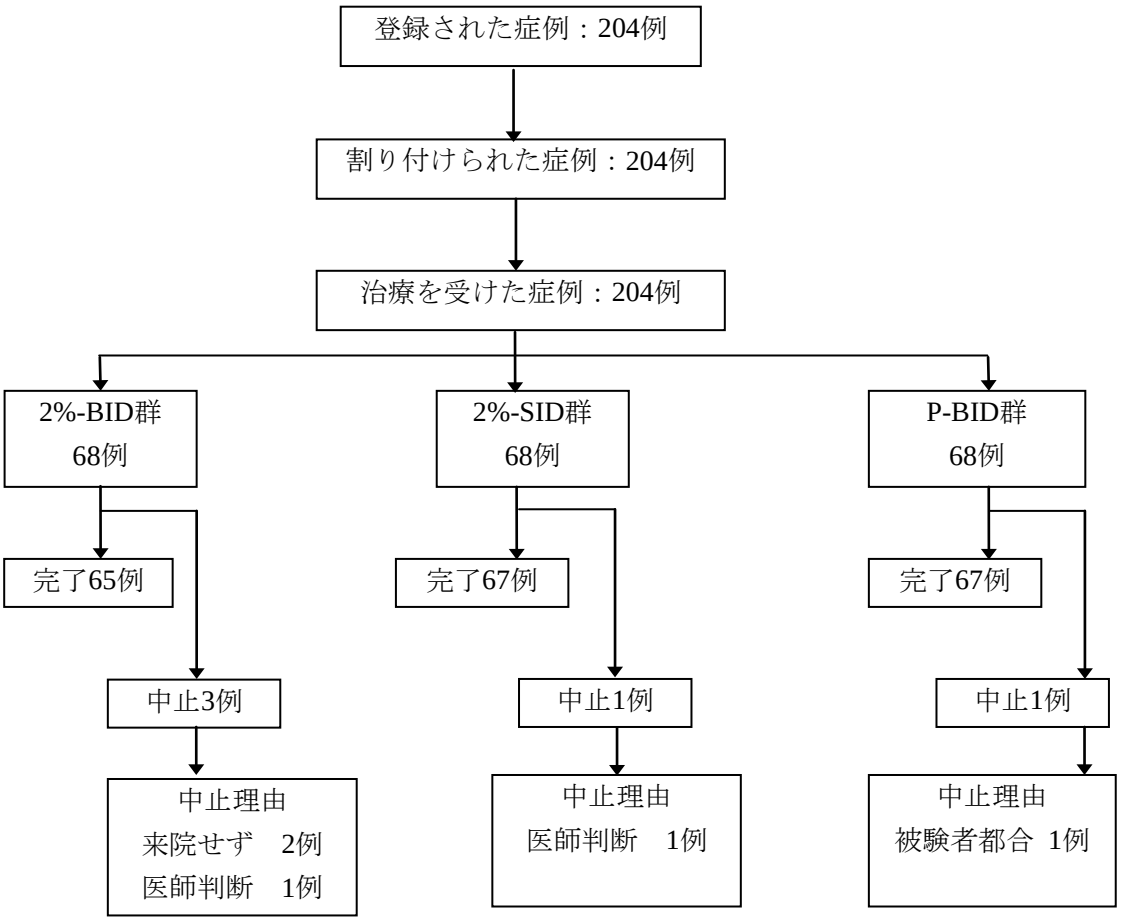
2.7.6.6.2 結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-14に示した。

登録された204例の患者に治験薬が投与された。治験を完了した患者は2%-BID群で65例、2%-SID群で67例及びP-BID群で67例であった。治験を中止した患者は2%-BID群で3例、2%-SID群で1例及びP-BID群で1例であった。



総括報告書 図10.1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6-14 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱例数を表 2.7.6-78に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、10例11件であった。その内訳は、「D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者」が4例、「E：治験薬投与後の有効性評価が未実施の患者」が7例であった。

表 2.7.6-78 治験実施計画書からの重要な逸脱例数

重要な逸脱症例数	
なし	194
あり	10
A：組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者	0
B：治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者	0
C：用量又は用法（1日2回適量）に違反があった患者	0
D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者※	4
E：治験薬投与後の有効性評価が未実施の患者※	7

総括報告書　表10.2（5.3.5.1-2）から改変

※逸脱理由が複数ある症例1例を含む

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-79に示した。

登録症例は204例（2%-BID群：68例、2%-SID群：68例、P-BID群：68例）であった。FASは199例（2%-BID群：65例、2%-SID群：67例、P-BID群：67例）、PPSでは189例（2%-BID群：61例、2%-SID群：64例、P-BID群：64例）であった。

表 2.7.6-79 解析対象集団の構成

	2%-BID群	2%-SID群	P-BID群	合計
登録された症例	68例	68例	68例	204例
安全性解析対象集団	67例	68例	68例	203例
FAS	65例	67例	67例	199例
PPS	61例	64例	64例	189例

総括報告書　図11.1（5.3.5.1-2）から改変

2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-80に示した。

女性の割合が71.4%と高く、年齢（平均±標準偏差）は23.5 ± 5.9歳で、30歳未満の割合が80%以上を占めていた。併用薬を使用していない割合は、2%-BID群、2%-SID群及びP-BID群で、それぞれ66.2%、74.6%及び71.6%と差を認めた。投与開始日の炎症性皮疹数の2%-BID群及び2%-SID群とP-BID群の平均では各約1個の差（2%-BID群：16.6個、2%-SID群：16.5個、P-BID群：18.0個）、非炎症性皮疹数の2%-BID群及び2%-SID群とP-BID群の平均では約1個及び約3個の差（2%-BID群：18.1個、2%-SID群：19.6個、P-BID群：16.8個）を認めた。

その他の項目は、群間で差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-80 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		65	－	67	－	67	－	199	－
性別	男性	18	27.7	21	31.3	18	26.9	57	28.6
	女性	47	72.3	46	68.7	49	73.1	142	71.4
年齢	13 歳以上 20 歳未満	16	24.6	15	22.4	14	20.9	45	22.6
	20 歳以上 30 歳未満	36	55.4	42	62.7	43	64.2	121	60.8
	30 歳以上 40 歳未満	12	18.5	10	14.9	9	13.4	31	15.6
	40 歳以上	1	1.5	0	0	1	1.5	2	1.0
年齢（歳）	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	24.0 ± 6.5		23.4 ± 5.5		23.3 ± 5.8		23.5 ± 5.9	
	最小値～最大値	13～42		14～37		14～44		13～44	
	中央値	24		23		23		23	
過敏症の既往歴	なし	64	98.5	67	100	66	98.5	197	99.0
	あり	1	1.5	0	0	1	1.5	2	1.0
合併症	なし	40	61.5	39	58.2	38	56.7	117	58.8
	あり	25	38.5	28	41.8	29	43.3	82	41.2
併用薬剤	なし	43	66.2	50	74.6	48	71.6	141	70.9
	あり	22	33.8	17	25.4	19	28.4	58	29.1
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0
併用療法	なし	62	95.4	66	98.5	67	100	195	98.0
	あり	3	4.6	1	1.5	0	0	4	2.0
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0
投与開始日の炎症性皮疹数	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	16.6 ± 5.5		16.5 ± 7.0		18.0 ± 7.1		17.0 ± 6.6	
	最小値～最大値	11～35		11～38		11～40		11～40	
	中央値	15		13		16		15	
投与開始日の紅色丘疹数	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	13.3 ± 5.7		13.3 ± 6.6		14.1 ± 6.8		13.5 ± 6.4	
	最小値～最大値	4～30		4～38		3～37		3～38	
	中央値	12		12		13		12	
投与開始日の膿疱数	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	3.3 ± 3.5		3.2 ± 3.4		3.9 ± 4.8		3.5 ± 4.0	
	最小値～最大値	0～13		0～17		0～20		0～20	
	中央値	2		2		2		2	
投与開始日の非炎症性皮疹数	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	18.1 ± 14.6		19.6 ± 13.3		16.8 ± 12.1		18.2 ± 13.3	
	最小値～最大値	1～98		0～78		0～71		0～98	
	中央値	14		16		13		15	
投与開始日の総皮疹数	例数	65		67		67		199	
	平均±標準偏差	34.6 ± 16.8		36.1 ± 16.9		34.8 ± 14.8		35.2 ± 16.1	
	最小値～最大値	12～133		13～96		13～90		12～133	
	中央値	31		31		31		31	

注）年齢：同意取得時の年齢

総括報告書　表11.2（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.6.2.3 有効性

(1) 主要評価項目：最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の減少率

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-81に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較を表 2.7.6-82に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（ノンパラメトリック）を表 2.7.6-83に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（平均±標準偏差）は、2%-BID群42.51 ± 35.48%、2%-SID群50.49 ± 28.77%、P-BID群42.36 ± 37.12%であった。

Dunnett検定を用いて多重性を考慮したP-BID群と2%-SID群及び2%-BID群の群間比較では、P-BID群と比較して、両群とも有意な差は認めなかった。P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群との差はそれぞれ8.13%（調整95%信頼区間：-4.95～21.21%）、0.15%（調整95%信頼区間：-13.03～13.33%）であり、2%-SID群とP-BID群の間に有意な差は認めなかったが、点推定値では、P-BID群と比較して、2%-SID群及び2%-BID群の減少率は高かった。

盲検下で最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を検討した結果、平均と中央値に約7%の違いがあったことから、Dunnett検定の頑健性を確認するため、Separate-ranking型のSteel検定を用いて、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行った。その結果、Dunnett検定と同様、P-BID群と2%-BID群及び2%-SID群の間に有意な差は認めなかった。

本剤の用法反応性を表す最も適切な用法反応モデルを選択するために、最大対比法を実施した（有意水準は片側2.5%）。2本の対比を行うことによる多重性を考慮し、SASのmulttest procedureのpermutation法を用いて、調整p値を計算した（表 2.7.6-84）。対比の組み合わせは1日1回飽和型及び投与回数比例型とし、その対比係数は表 2.7.6-84のとおりとした。

各用法反応モデルの調整p値は、1日1回飽和型でp=0.2676、投与回数比例型でp=0.5721であり、いずれのモデルも用法反応性は認められず、選択可能な用法反応モデルはなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-81 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）

	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群	
	例数	%	例数	%	例数	%
例数	65		67		67	
平均±標準偏差	42.51± 35.48		50.49± 28.77		42.36± 37.12	
最小値～最大値	-84.6～100.0		-14.3～100.0		-81.8～100.0	
中央値	53.85		53.85		50.0	
四分位範囲	21.43～66.67		31.25～70.00		18.75～66.67	
95%信頼区間	33.72～51.30		43.47～57.50		33.30～51.41	
75%以上	9	13.8	16	23.9	11	16.4
50%以上　75%未満	25	38.5	24	35.8	24	35.8
25%以上　50%未満	12	18.5	14	20.9	12	17.9
0%以上　25%未満	12	18.5	10	14.9	13	19.4
-25%以上　0%未満	5	7.7	3	4.5	5	7.5
-50%以上　-25%未満	1	1.5	0	0	0	0
-75%以上　-50%未満	0	0	0	0	1	1.5
-100%以上　-75%未満	1	1.5	0	0	1	1.5
-100%未満	0	0	0	0	0	0

総括報告書　表11.4.1.1-1（5.3.5.1-2）から引用　　単位（%）

表 2.7.6-82 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）

投与群		群間比較	群間の差（調整 95%信頼区間）
P-BID 群	2%-SID 群	p=0.2839	8.13 (-4.95 ～ 21.21)
	2%-BID 群	p=0.9995	0.15 (-13.03 ～ 13.33)

注）群間比較：Dunnett検定 単位（%）

総括報告書 表11.4.1.1-2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6-83 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（ノンパラメトリック）（FAS）

投与群		群間比較
P-BID 群	2%-SID 群	p=0.4487
	2%-BID 群	p=1.0000

注）群間比較：Steel検定

総括報告書 表11.4.1.1-3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6-84 最大対比法（FAS）

用法反応モデル	対比係数			調整 p 値
	P-BID 群	2%-SID 群	2%-BID 群	
1 日 1 回飽和型	-2	1	1	p=0.2676
投与回数比例型	-1	0	1	p=0.5721

注）調整p値：permutation法

総括報告書 表11.4.1.1-4（5.3.5.1-2）から引用

(2) 副次評価項目

1) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の減少数

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数を表 2.7.6-85に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較を表 2.7.6-86に示した。

Dunnett検定を用いて多重性を考慮したP-BID群と2%-SID群及び2%-BID群の群間比較では、両群ともP-BID群と比較して有意な差は認めなかった。また、点推定値も同様、両群ともP-BIDとの間に有意な差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-85 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（FAS）

	2%-BID群	2%-SID群	P-BID群
例数	65	67	67
平均±標準偏差	7.0 ± 6.3	8.0 ± 5.4	7.4 ± 6.7
最小値～最大値	-11～23	-2～22	-9～25
中央値	7	8	7
四分位範囲	3.0～11.0	4.0～11.0	4.0～12.0
95%信頼区間	5.4～8.6	6.7～9.3	5.8～9.1

単位（個）

総括報告書 表11.4.1.2-1（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6-86 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較（FAS）

投与群		群間比較	群間の差（調整95%信頼区間）
P-BID群	2%-SID群	p=0.8397	0.5 (-1.8 ～ 2.9)
	2%-BID群	p=0.8807	-0.4 (-2.8 ～ 1.9)

注）群間比較：Dunnett検定 単位（個）

総括報告書 表11.4.1.2-2（5.3.5.1-2）から引用

2) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数+膿疱数）の経時推移

各評価時期及び最終評価時の炎症性皮疹数の推移を群別に表 2.7.6-87、表 2.7.6-88及び表 2.7.6-89に示した。

すべての群で、投与開始日から4週後まで経時的に炎症性皮疹数が減少した。また、投与開始日と各評価時期の比較では、2%-SID群及びP-BID群が2週後以降、2%-BID群が4週後に有意に減少した（1標本t検定、p<0.0001）。なお、投与開始日と最終評価時の比較では、すべての群で有意に減少した（1標本t検定、p<0.0001）。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-87 炎症性皮疹数の推移（2%-BID群）（FAS）

項目		投与開始日	2 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数（個）	例数	65	65	61	65
	平均 ± 標準偏差	16.6 ± 5.5	14.1 ± 12.6	9.3 ± 6.6	9.6 ± 6.8
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 35	3 ～ 100	0 ～ 30	0 ～ 30
	中央値	15	12	8	8
	四分位範囲	13.0 ～ 18.0	7.0 ～ 17.0	5.0 ～ 12.0	5.0 ～ 13.0
	1 標本 t 検定		df=64 t=1.9721 p=0.0529	df=60 t=8.7573 p<0.0001	df=64 t=8.9867 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		65	61	65
	平均 ± 標準偏差		18.55 ± 41.83	43.34 ± 35.89	42.51 ± 35.48
	最小値 ～ 最大値		-185.7 ～ 78.6	-84.6 ～ 100.0	-84.6 ～ 100.0
	中央値		23.08	53.85	53.85
	四分位範囲		-4.35 ～ 50.00	22.22 ～ 68.75	21.43 ～ 66.67
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		65	61	65
	平均 ± 標準偏差		2.5 ± 10.2	7.1 ± 6.4	7.0 ± 6.3
	最小値 ～ 最大値		-65 ～ 19	-11 ～ 23	-11 ～ 23
	中央値		4	7	7
	四分位範囲		-1.0 ～ 7.0	3.0 ～ 11.0	3.0 ～ 11.0

総括報告書　表11.4.1.2-3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6-88 炎症性皮疹数の推移（2%-SID群）（FAS）

項目		投与開始日	2 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数（個）	例数	67	64	67	67
	平均 ± 標準偏差	16.5 ± 7.0	10.9 ± 7.2	8.5 ± 6.9	8.5 ± 6.9
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 38	2 ～ 38	0 ～ 38	0 ～ 38
	中央値	13	9	7	7
	四分位範囲	12.0 ～ 19.0	6.0 ～ 14.0	4.0 ～ 11.0	4.0 ～ 11.0
	1 標本 t 検定		df=63 t=8.7708 p<0.0001	df=66 t=12.1528 p<0.0001	df=66 t=12.1528 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		64	67	67
	平均 ± 標準偏差		34.75 ± 27.80	50.49 ± 28.77	50.49 ± 28.77
	最小値 ～ 最大値		-50.0 ～ 81.8	-14.3 ～ 100.0	-14.3 ～ 100.0
	中央値		38.68	53.85	53.85
	四分位範囲		14.36 ～ 53.85	31.25 ～ 70.00	31.25 ～ 70.00
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		64	67	67
	平均 ± 標準偏差		5.6 ± 5.1	8.0 ± 5.4	8.0 ± 5.4
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 20	-2 ～ 22	-2 ～ 22
	中央値		5	8	8
	四分位範囲		2.0 ～ 8.0	4.0 ～ 11.0	4.0 ～ 11.0

総括報告書　表11.4.1.2-4（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6-89 炎症性皮疹数の推移（P-BID群）（FAS）

項目		投与開始日	2 週後	4 週後	最終評価時
炎症性皮疹数（個）	例数	67	64	65	67
	平均 ± 標準偏差	18.0 ± 7.1	12.5 ± 7.3	10.4 ± 8.0	10.5 ± 8.0
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 40	2 ～ 38	0 ～ 33	0 ～ 33
	中央値	16	11	9	9
	四分位範囲	13.0 ～ 20.0	7.0 ～ 16.0	4.0 ～ 14.0	4.0 ～ 14.0
	1 標本 t 検定		df=63 t=7.0131 p<0.0001	df=64 t=9.2081 p<0.0001	df=66 t=9.1084 p<0.0001
炎症性皮疹数の減少率（%）	例数		64	65	67
	平均 ± 標準偏差		29.76 ± 33.66	43.16 ± 36.92	42.36 ± 37.12
	最小値 ～ 最大値		-118.2 ～ 91.7	-81.8 ～ 100.0	-81.8 ～ 100.0
	中央値		29.91	50.0	50.0
	四分位範囲		14.36 ～ 50.00	20.00 ～ 66.67	18.75 ～ 66.67
炎症性皮疹数の減少数（個）	例数		64	65	67
	平均 ± 標準偏差		5.5 ± 6.3	7.6 ± 6.7	7.4 ± 6.7
	最小値 ～ 最大値		-13 ～ 22	-9 ～ 25	-9 ～ 25
	中央値		5	8	7
	四分位範囲		2.0 ～ 9.0	4.0 ～ 12.0	4.0 ～ 12.0

総括報告書　表11.4.1.2-5（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.6.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

安全性解析対象集団は、治験開始日以降に不来院であった1例を除き203例（2%-BID群：67例、2%-SID群：68例、P-BID群：68例）とした。ただし、2週後から中止日までの安全性情報が未確認であった被験者識別コードACN05-[redacted]（2%-SID群）は、安全性評価の母集団からは除いた（当該症例は2週後まで有害事象がなかったことを確認した）。

治験薬の投与期間を表 2.7.6-90に示した。

投与期間の平均は、2%-BID群及び2%-SID群が28.5日、P-BID群が28.7日であった。

表 2.7.6-90 投与期間（安全性解析対象集団）

	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群	
	例数	%	例数	%	例数	%
1 日以上 4 日以下	0	0	0	0	0	0
5 日以上 11 日以下	0	0	0	0	0	0
12 日以上 18 日以下	1	1.5	0	0	0	0
19 日以上 25 日以下	1	1.5	1	1.5	1	1.5
26 日以上 32 日以下	64	95.5	66	97.1	67	98.5
33 日以上	1	1.5	0	0	0	0
不明	0	0	1	1.5	0	0
例数	67		67		68	
平均 ± 標準偏差	28.5± 2.3		28.5± 1.1		28.7± 1.3	
最小値 ～ 最大値	13～33		25～32		22～32	
中央値	29		29		29	

単位（日）

総括報告書 表12.1（5.3.5.1-2）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係が「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない事象（副作用）とした。

有害事象の発現率を表 2.7.6-91に、器官別・症状別の有害事象の発現率及び副作用の発現率を表 2.7.6-92及び表 2.7.6-93に示した。

因果関係を問わない有害事象は、19.3%（39/202例）にみられた。その内、最も発現頻度の高い有害事象は鼻咽頭炎であり、2%-BID群で4.5%（3/67例）、2%-SID群で3.0%（2/67例）、P-BID群で11.8%（8/68例）であった。

副作用は、8.4%（17/202例）にみられ、重症度はすべて軽度であった。群別の内訳は2%-BID群で3.0%（2/67例）、2%-SID群で11.9%（8/67例）、P-BID群で10.3%（7/68例）であった。その内、2%-BID群でみられた副作用は、血中ビリルビン増加及び治験薬適用部位の異常感がそれぞれ1.5%（1/67例）、2%-SID群では、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）、適用部位刺激感が4.5%（3/67例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感及び血中ビリルビン

増加がそれぞれ1.5%（1/67例）であった。P-BID群では、適用部位乾燥が4.4%（3/68例）、適用部位そう痒感が2.9%（2/68例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び皮膚のつっぱり感がそれぞれ1.5%（1/68例）であった。

表 2.7.6-91 有害事象発現率

	投与群	発現例数	安全性解析対象集団例数	発現率（%）	95%信頼区間（%）
有害事象	2%-BID 群	13	67	19.4	10.8 ～ 30.9
	2%-SID 群	10	67	14.9	7.4 ～ 25.7
	P-BID 群	16	68	23.5	14.1 ～ 35.4
	計	39	202	19.3	14.1 ～ 25.4
副作用	2%-BID 群	2	67	3.0	0.4 ～ 10.4
	2%-SID 群	8	67	11.9	5.3 ～ 22.2
	P-BID 群	7	68	10.3	4.2 ～ 20.1
	計	17	202	8.4	5.0 ～ 13.1

注）安全性解析対象集団例数：有害事象の有無が不明の症例は含まない
総括報告書　表12.2.3（5.3.5.1-2）から改変

表 2.7.6-92 器官別・症状別有害事象発現率一覧

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	67	－	67	－	68	－	202	－
有害事象発現例	13	19.4	10	14.9	16	23.5	39	19.3
［眼障害］	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
眼瞼紅斑	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
［胃腸障害］	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
口唇炎	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
［全身障害および投与局所様態］	2	3.0	7	10.4	5	7.4	14	6.9
適用部位紅斑	0	0	1	1.5	0	0	1	0.5
適用部位刺激感	0	0	3	4.5	0	0	3	1.5
適用部位そう痒感	0	0	1	1.5	2	2.9	3	1.5
異常感	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
適用部位乾燥	1	1.5	4	6.0	3	4.4	8	4.0
［感染症および寄生虫症］	3	4.5	2	3.0	8	11.8	13	6.4
鼻咽頭炎	3	4.5	2	3.0	8	11.8	13	6.4
［臨床検査］	4	6.0	1	1.5	2	2.9	7	3.5
血中ビリルビン増加	1	1.5	1	1.5	0	0	2	1.0
血中コレステロール減少	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
白血球数増加	1	1.5	0	0	1	1.5	2	1.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
［皮膚および皮下組織障害］	2	3.0	0	0	2	2.9	4	2.0
皮膚炎	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
湿疹	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
皮膚剥脱	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
［外科および内科処置］	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
毛巣洞修復	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5

注）安全性解析対象集団例数：有害事象の有無が不明の症例は含まない MedDRA/J Ver.12.0

総括報告書　表12.2.2-1（5.3.5.1-2）から改変

表 2.7.6-93 器官別・症状別副作用発現率一覧

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	67	－	67	－	68	－	202	－
副作用発現例	2	3.0	8	11.9	7	10.3	17	8.4
［全身障害および投与局所様態］	1	1.5	7	10.4	5	7.4	13	6.4
適用部位紅斑	0	0	1	1.5	0	0	1	0.5
適用部位刺激感	0	0	3	4.5	0	0	3	1.5
適用部位そう痒感	0	0	1	1.5	2	2.9	3	1.5
異常感	1	1.5	0	0	0	0	1	0.5
適用部位乾燥	0	0	4	6.0	3	4.4	7	3.5
［臨床検査］	1	1.5	1	1.5	1	1.5	3	1.5
血中ビリルビン増加	1	1.5	1	1.5	0	0	2	1.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5
皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	1	1.5	1	0.5

注）安全性解析対象集団例数：有害事象の有無が不明の症例は含まない MedDRA/J Ver.12.0
総括報告書　表12.2.2-2（5.3.5.1-2）から改変

2) 比較的頻度の高い有害事象

2%以上発現した有害事象を比較的頻度の高い有害事象とした。

比較的頻度の高い有害事象の発現率は、2%-BID群では、鼻咽頭炎が4.5%（3/67例）、2%-SID群では、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）、適用部位刺激感が4.5%（3/67例）、鼻咽頭炎が3.0%（2/67例）、P-BID群では、鼻咽頭炎が11.8%（8/68例）、適用部位乾燥が4.4%（3/68例）、適用部位そう痒感が2.9%（2/68例）であった。

すべての群で比較的頻度の高い有害事象は、鼻咽頭炎であった。

3) 比較的頻度の高い副作用

2%以上発現した副作用を比較的頻度の高い副作用とした。

比較的頻度の高い副作用の発現率は、2%-SID群では、適用部位乾燥が6.0%（4/67例）、適用部位刺激感が4.5%（3/67例）、P-BID群では、適用部位乾燥が4.4%（3/68例）、適用部位そう痒感が2.9%（2/68例）であった。

2%-BID群では、2%以上で発現した副作用は認めなかった。

4) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

器官別・症状別・重症度別の有害事象発現率を添付資料5.3.5.1-2表12.2.2-4～表12.2.2-6に示した。

高度の有害事象は認めなかった。

中等度の有害事象は、2%-BID群の毛巣洞修復（1例）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。それ以外はすべて軽度であった。

b) 投与部位別の有害事象

治験薬投与部位にみられた因果関係を問わない有害事象は、2%-BID群で4.5%（3/67例）、2%-SID群で10.4%（7/67例）、P-BID群で8.8%（6/68例）であった。副作用は、2%-BID群で1.5%（1/67例）、2%-SID群で10.4%（7/67例）、P-BID群で8.8%（6/68例）であった。その内訳は、2%-BID群で異常感が1例、2%-SID群で適用部位乾燥が4例、適用部位刺激感が3例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感がそれぞれ1例、P-BID群で適用部位乾燥が3例、適用部位そう痒感が2例、皮膚のつっぱり感が1例であった。

M512101群の有害事象及び副作用の発現率は、P-BID群と比較して、同等、若しくはそれ以下であり、用法反応関係は認めなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡

該当する症例はなかった。

2) 重篤な有害事象

2%-BID群で毛巣洞修復が1例にみられたが、治験薬との因果関係は否定された。詳細を以下に記載した。

【ACN05-[redacted]：毛巣洞修復（医師記載名：毛巣洞（臀部）の入院治療）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
2%-BID群	ACN05-[redacted]	男性	23	毛巣洞修復	29	30	なし	中等度	重篤	投与中止	回復

投与期間	[redacted]～[redacted]
既往歴	なし
合併症	毛巣洞（臀部）
併用薬[d]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	[redacted]（1日目）：同意取得。治験薬投与開始。 [redacted]（15日目）：2週後来院。 [redacted]（29日目）：4週後来院予定であったが来院せず。電話にて被験者より下記情報聴取。 －29日目*：毛巣洞の手術のため、近隣の医療センターへ入院。数日間入院予定。治験薬は指示どおり本日の朝まで使用した。なお、発現部位は臀部である。 [redacted]（43日目）：電話にて被験者より下記情報聴取。 －29日目*：手術。その後症状は軽快。軽度の痛みあり。治験薬は29日目*の夜から使用を中止している。 －38日目*：退院。 [redacted]（45日目）：同医療センターに情報提供書依頼レターを送付。 [redacted]（51日目）：中止時検査実施。被験者本人より下記情報・所見を確認。 －毛巣洞と初めて診断されたのは2年程前。その後、特に症状の悪化はなかったが、完治するためには手術が必要と説明を受けていたこと、また、就職・転居等による身辺の状況変化を考慮し、29日目*に同医療センターを受診した際に主治医と相談した結果、即日入院・手術を受けることとなった。現在症状はほぼ

＊ 新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

	回復。 [redacted]（60日目）：電話にて被験者本人より下記情報聴取。 －54日目*：同医療センターを受診（経過観察）。 －58日目*：同医療センターを受診（最終観察）。主治医より、当該事象は回復したため、今後の通院は不要と判断を受けた。 [redacted]（64日目）：同医療センターより、情報提供書の返送あり。併用薬その他下記情報を入手。 －「診断名：毛巣洞」29日目*、仙椎部に膿瘍形成を繰り返すため手術施行。瘻孔部を、周囲を一部含め切除縫合した。術後は抗生剤セファメジンαを5日間（29～33日目*）点滴投与。また、ボルタレンサポ25mgを疼痛時（29日目*）使用。術後の経過は良好であり、経過観察を終了とする。主治医より当該事象が回復したことを確認したため、フォローアップは終了と判断。
治験責任医師の見解	2年前に毛巣洞と診断されていたことが判明したため、毛巣洞を合併症とした。当該合併症が治験薬投与中に悪化していないこと及び切除術による完治が入院目的であったことから、当該事象と治験薬との関連はないと判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	「毛巣洞修復」は、治験薬との関連性は否定されており、治験期間中に発現した偶発症状と考えるのが妥当である。

a：MedDRA/J Ver.12.0（PT）
b：投与開始日を1日目として起算（日目）
c：発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用していた薬剤

3) 重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較及び散布図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.5.1-2表12.4.2.1-1～12.4.2.1-6及び図14.4.5.1-1～図14.4.5.2-24に示した。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めず、重症度はすべて軽度であった。

1) 血液学的検査

群別に治験薬投与前後の血液学的検査を比較した結果、2%-SID群でヘモグロビン量が有意に減少（1標本t検定、p=0.0138）したものの、投与開始日と最終評価時の散布図では傾向はなかった。

血液学的検査の各項目の変化と治験薬投与との関連はないと考えられた。

2) 血液生化学的検査

群別に治験薬投与前後の血液生化学的検査を比較した結果、2%-SID群で総コレステロールが有意に減少（1標本t検定、p=0.0051）、P-BID群でクレアチニンが有意に増加（1標本t検定、p=0.0055）したものの、投与開始日と最終評価時の散布図では傾向はなかった。

血液生化学的検査の各項目の変化と治験薬投与との関連はないと考えられた。

*新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

(5) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインは測定しなかった。

2.7.6.6.3 結論

(1) 有効性の結果

FAS199例（2%-BID群：65例、2%-SID群：67例、P-BID群：67例）を対象に解析した。

最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹+膿疱数）の減少率（平均）は、2%-BID群では42.51%、2%-SID群では50.49%、P-BID群では42.36%であった。2%-BID群及び2%-SID群とP-BID群の群間比較では、いずれも有意な差は認めなかった。

(2) 安全性の結果

安全性解析対象集団203例（2%-BID群：67例、2%-SID群：68例、P-BID群：68例）を対象に解析した。

有害事象は19.3%（39/202例）にみられ、2%-BID群で19.4%（13/67例）、2%-SID群で14.9%（10/67例）、P-BID群で23.5%（16/68例）であった。

死亡及び重要な有害事象は認めなかった。

重篤な有害事象は、2%-BID群で毛巣洞修復が1例にみられたが、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。その他はすべて軽度であった。

副作用は8.4%（17/202例）にみられ、2%-BID群で3.0%（2/67例）、2%-SID群で11.9%（8/67例）、P-BID群で10.3%（7/68例）であった。発現率は、P-BID群と比較して、2%-BID群及び2%-SID群では同等若しくはそれ以下であり、重症度はすべて軽度であった。

(3) 結論

2%M512101の1日2回及び1日1回投与の有効性を確認すること、至適用法を決定することはできなかった。2%M512101の用法の違いによる安全性への影響は認めなかった。

2.7.6.7 尋常性ざ瘡患者における後期第II相試験／M512101-07（添付資料5.3.5.1-3）

2.7.6.7.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	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～
目的	2%M512101の尋常性ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対する有効性及び安全性並びに至適用法を検討することを目的として、尋常性ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）患者に2%M512101を1日1回又は2回、12週間投与する評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同臨床試験を実施する。有効性の主要評価項目は、炎症性皮疹数の減少率とする。
治験のデザイン	評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同
対象	(1) 対象 尋常性ざ瘡患者（化膿性炎症を伴うもの） (2) 選択基準 1) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）に11個以上40個以下の炎症性皮疹（紅色丘疹と膿疱の合計）を伴う尋常性ざ瘡患者 2) 外来患者 3) 13歳以上50歳未満（同意取得時） 4) 性別：不問 (3) 除外基準 観察開始日に確認した除外基準：1）～3)、12）～15)、19) 治療開始日に確認した除外基準：1）～11)、13）～19) 1) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面に伴う患者 2) 治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者 3) 月経周期に伴い有効性評価に影響を及ぼす程のざ瘡の症状の変動が認められる患者 4) 治療開始日前12週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤を内服又は顔面へ外用した患者 5) 治療開始日12週間前から治療開始日4週間前までに、抗菌剤の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を合計14日以上使用した患者 6) 治療開始日前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。）

項　目	内　　容
	b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ビタミンD_3誘導体、ホルモン剤等） 7) 治療開始日前4週間以内に、顔面に以下の療法を受けた患者 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 d) その他、ざ瘡の治療を目的とした療法 8) 治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 9) 治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）にエステティック施術を受けた患者 10) 治療開始日前2週間以内に、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（スクラブ入り洗顔料等）を顔面へ使用した患者 11) 治療開始日前4カ月（120日）以内に、他の治験に参加していた患者 12) 本治験に仮登録されたことがある患者（本登録されたことがある患者を含む） 13) 以下の既往がある患者 a) キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 b) 外用剤に対する皮膚過敏症 c) 光線過敏症 14) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 15) 妊娠中又は治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 16) 観察期間において併用禁止薬・療法の併用を行った患者 17) 観察期間の朝、若しくは夜いずれかの治験薬の投与遵守率が70%未満の患者 18) 観察期間における炎症性皮疹数の減少率が30%以上の患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者 例）顔面が過度に日焼けしている患者等
被験者数	(1) 目標症例数：330例 2%-BID群：110例、2%-SID群：110例、P-BID群：110例 (2) 設定根拠 本試験の主要評価項目は最終評価時の炎症性皮疹数の減少率であり、これまでに実施した前期第II相試験（以下、M512101-04）及び後期第II相試験（以下、M512101-05）と同じ評価項目である。本試験は治験薬投与部位及び第三者計数の実施などM512101-04との類似点が多いことか

項　目	内　　容
	ら、M512101-04の結果を参考に症例数を算出した。なお、M512101-04では、M512101とM512101プラセボの炎症性皮疹数の減少率の差は、4週後まで経時的に大きくなっていた。それゆえ、仮に投与期間を12週間とした場合のM512101とM512101プラセボとの最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の差は、4週間投与した際のそれと比較し同等あるいは大きくなるものと推察した。したがって、4週間投与試験の結果から、投与期間が12週間である本試験の症例数を算出したとしても、M512101とM512101プラセボの差を検証するための検出力は保持できると考えた。 M512101-04の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、2%-BID群が51.18%、P-BID群が22.38%であり、差は28.80%であった。M512101-04では2%-SID群を設けていなかったが、1%-BID群と1%-SID群を設けており、差（5.40%）は用法による差であると考えた。本試験の2%-SID群とP-BID群の差は23.4%（28.80-5.40%）であると仮定し、本試験で期待できる最小の差は23.4%とした。ただし、M512101-04とM512101-05の結果の相違は、試験デザイン以外の影響を受けている可能性も否定できないことから、上記の差を保守的に見積もった20%を症例数の算出に用いた。また、標準偏差は2%-BID群が32.65%、P-BID群が47.65%であったことから、共通の標準偏差を40%とすることとした。 以上より、M512101とM512101プラセボの減少率の差を20%、共通の標準偏差を40%とした場合、2回の群間比較を行うことの多重性を考慮して1回当たりの有意水準を両側2.71%（Dunnett法の調整、棄却限界値2.21、名目上の有意水準両側5%）、検出力を90%として2標本t検定で優越性を検証するために必要な1群当たりの症例数はSAS power procedureで算出した結果、99例であった。脱落率は10%程度と考え、目標とする本登録症例数を1群110例、全体で330例と設定した。
治験薬	被験薬：2%M512101、対照薬：M512101プラセボ
投与方法	(1) 用法・用量 • 2%-BID群：朝・夜 2%M512101/各1回 • 2%-SID群：朝 M512101プラセボ/1回、夜 2%M512101/1回 • P-BID群：朝・夜 M512101プラセボ/各1回 1日2回（朝及び夜）、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）に適量塗布した。 (2) 観察期間 M512101プラセボを1日2回（朝及び夜）、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）に適量塗布した。 (3) 投与期間 観察期間：2週間、治療期間：12週間

項　目	内　　容
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準4）～10）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法 観察開始日（仮登録後）から治療開始日12週後又は中止時まで、以下の薬剤及び療法等の併用を禁止した。 1) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの） a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可とする。） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ビタミンD_3誘導体、ホルモン剤等） 2) 局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）の顔面（眼瞼及び口唇を除く）への使用 3) 顔面への以下の療法 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 d) その他、ざ瘡の治療を目的とした療法 4) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術 5) ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（スクラブ入り洗顔料等）の顔面への使用
検査観察項目	表 2.7.6-94のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 医師診察 1) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての炎症性皮疹数*（紅色丘疹数、膿疱数）及び非炎症性皮疹数*（閉鎖面皰数と開放面皰数の合計） *：表 2.7.6-95に従って計数を行った。 2) 併用薬剤・療法、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（スクラブ入り洗顔料等）の顔面への併用、自覚症状及び他覚所見等 (2) 写真撮影 (3) 被験者背景 1) 観察開始日 生年月日、性別、合併症、過敏症の既往歴 2) 治療開始日 治療開始日12週間前から観察開始日（仮登録前）までの使用薬剤（一般用医薬品を含む）・療法、併用薬剤（一般用医薬品を含む）・療法、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術

項　目	内　　容
	(4) 治験薬の使用状況 (5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査 (6) 妊娠検査：血清hCG
評価基準	(1) 有効性 1) 主要評価項目 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（%） 2) 主な副次評価項目 a) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数 b) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数）の経時推移 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動） 2) 臨床検査値
解析方法	(1) 有効性評価（主要評価項目） FASを主たる対象とし、群別に最終評価時の治療開始日からの炎症性皮疹数の減少率の要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位範囲）及び95%信頼区間を算出した。群別にカテゴリ化した減少率ごとの例数及び割合を集計した。また、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行い、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の差及びその調整95%信頼区間を算出した。 (2) 安全性評価 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 ただし、観察期間に発現した有害事象及び副作用の解析は、「仮登録した症例」を対象とした。 1) 有害事象 治療期間中に発現した有害事象は、群別に発現例数、発現件数、発現率及びその95%信頼区間を算出した。群別にMedDRA/Jを用いてSOC、PTで読み替えた事象ごとに、発現例数、発現率及び発現件数を集計した。治験薬との因果関係別及び重症度別にも同様に解析した。 また、副作用も同様に集計した。 2) 臨床検査値 群別・評価時期別に要約統計量（例数、平均、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、群別に治療開始日と最終評価時の散布図を作成した。
実施医療機関	医療法人社団　青山会　スキンクリニック表参道 他、計12施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2010年5月[redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2011年3月[redacted]日

表 2.7.6-94 スケジュール

	観察開始日	治療開始日（ランダム化）	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後又は中止時
同意取得*	○							
医師診察	○	○	○	○	○	○	○	○
写真撮影	○	○		○		○		○
適格性確認	○	○						
被験者背景	○	○						
症例登録	仮登録	本登録						
観察期間用治験薬の投与	→							
治療期間用治験薬の投与		→	→	→	→	→	→	→
治験薬の使用状況		○	○	○	○	○	○	○
有害事象調査	→	→	→	→	→	→	→	→
臨床検査	○	○		○		○		○†
妊娠検査**	○							○†

*同意取得は観察開始日当日までとする。　　**女性を対象に実施する。
†本登録前中止の場合は、有害事象がみられた場合のみ実施する。ただし、妊娠検査は実施しない。
総括報告書　表9-6（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-95 皮疹の症状の定義

症状		定義
炎症性皮疹	紅色丘疹	直径1 cmまでの紅色の隆起性の毛孔一致性丘疹
	膿疱	紅色丘疹の頂点に黄色の膿を有するものから、全体が黄白色を呈するものまでみられ、時に圧痛を伴う
非炎症性皮疹	閉鎖面皰	肉眼的に毛孔が開口せず、皮膚内の黄白色の小結節として認められる
	開放面皰	毛孔が開口し、そこに黒褐色の物質が点状に充満してみられる

総括報告書　表9-8（5.3.5.1-3）から引用

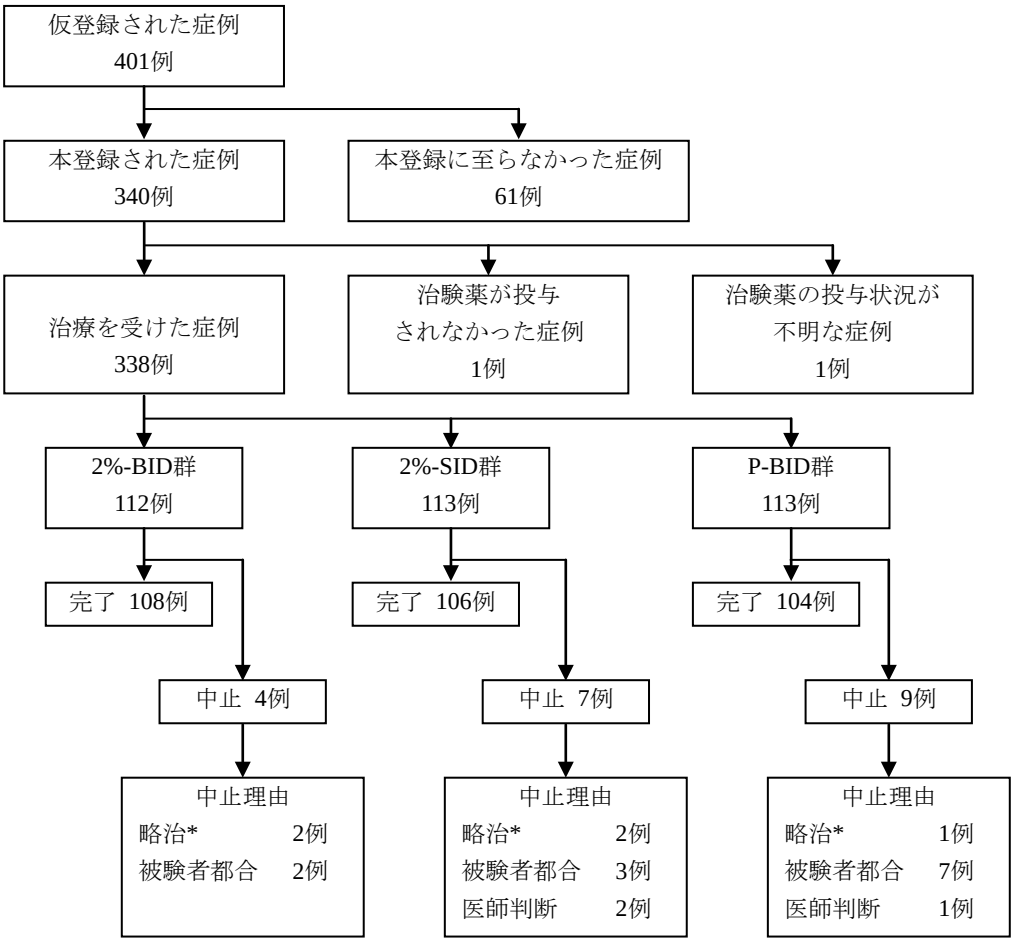
2.7.6.7.2 結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-15に示した。

仮登録された401例に観察期間用治験薬が投与された。その後、本登録された340例の内、治療期間用治験薬の未使用が1例、治療期間用治験薬の使用状況不明が1例認められ、治験を中止し、338例に治療期間用治験薬が投与された。治験を完了した症例は2%-BID群で108例、2%-SID群で106例及びP-BID群で104例であった。また、本登録後に治験を中止した症例は、2%-BID群で4例、2%-SID群で7例及びP-BID群で9例であり、群間で差はなかった。



*：治験責任医師又は治験分担医師により、顔面の炎症性皮疹（紅色丘疹及び膿疱）がすべて消失したと判断された症例

総括報告書 図10-1（5.3.5.1-3）から引用

図 2.7.6-15 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱を表 2.7.6-96に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は16例17件にみられた。その内訳は、「A：組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者」が1例、「D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者」が13例、「E：その他」が2例であった（詳細は以下を参照）

1) 治験期間中の妊娠（ACN07-[redacted]）

12週来院時の妊娠検査で、血清hCGの値が基準値を上回っていたため、専門の医療機関を受診し、妊娠が確認された。

2) 治験実施計画書に規定されている手順に従わずに本登録を実施（ACN07-[redacted]）

本登録時に登録センターで薬剤番号を割りつけられる前に治験責任医師の判断で治療期間用治験薬を被験者に交付した。

表 2.7.6-96 治験実施計画書からの重要な逸脱

重要な逸脱症例数	
合計	16
A：組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者	1
B：治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者	0
C：用量又は用法（1日2回適量）に違反があった患者	0
D：禁止されている併用薬・併用療法を受けた患者	13
E：その他	2

総括報告書　表10-2（5.3.5.1-3）から改変

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-97に示した。

本登録症例は340例（2%-BID群：113例、2%-SID群：114例、P-BID群：113例）で、FASは337例（2%-BID群：112例、2%-SID群：113例、P-BID群：112例）、PPSは292例（2%-BID群：100例、2%-SID群：96例、P-BID群：96例）であった。

FASを主たる対象として有効性の解析を行った。

表 2.7.6-97 解析対象集団の構成

	2%-BID群	2%-SID群	P-BID群	合計
本登録した症例	113例	114例	113例	340例
安全性解析対象集団	112例	114例	113例	339例
FAS	112例	113例	112例	337例
PPS	100例	96例	96例	292例

総括報告書　図11-1（5.3.5.1-3）から改変

2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-98に示した。

男女の割合は、男40.4%、女59.6%、年齢（平均±標準偏差）は20.9 ± 5.6歳、治療開始日の炎症性皮疹数（平均±標準偏差）は21.3 ± 7.2個、非炎症性皮疹数（平均±標準偏差）は24.1 ± 19.1個、総皮疹数（平均±標準偏差）は45.4 ± 21.6個であった。

すべての背景因子で、群間で差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-98 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		112	－	113	－	112	－	337	－
性別	男性	46	41.1	43	38.1	47	42.0	136	40.4
	女性	66	58.9	70	61.9	65	58.0	201	59.6
年齢	13 歳以上 20 歳未満	45	40.2	45	39.8	45	40.2	135	40.1
	20 歳以上 30 歳未満	58	51.8	59	52.2	60	53.6	177	52.5
	30 歳以上 40 歳未満	9	8.0	8	7.1	7	6.3	24	7.1
	40 歳以上	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
年齢（歳）	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	20.9 ± 5.4		21 3 ± 6.1		20.6 ± 5.2		20.9 ± 5.6	
	最小値～最大値	13～37		13～43		13～34		13～43	
	中央値	21.0		21.0		20.5		21.0	
過敏症の既往歴の有無	なし	108	96.4	111	98.2	108	96.4	327	97.0
	あり	4	3.6	2	1.8	4	3.6	10	3.0
合併症の有無（治療開始日）	なし	76	67.9	78	69.0	87	77.7	241	71.5
	あり	36	32.1	35	31.0	25	22.3	96	28.5
治療開始日前 12 週間以内の使用薬剤（一般用医薬品を含む）の有無	なし	85	75.9	78	69.0	85	75.9	248	73.6
	あり	27	24.1	35	31.0	27	24.1	89	26.4
治療開始日前 12 週間以内の療法の有無	なし	103	92.0	106	93.8	107	95.5	316	93.8
	あり	9	8.0	7	6.2	5	4.5	21	6.2
観察期間の併用薬剤（一般用医薬品を含む）の有無	なし	95	84.8	90	79.6	94	83.9	279	82.8
	あり	17	15.2	23	20.4	18	16.1	58	17.2
観察期間の併用療法の有無	なし	105	93.8	109	96.5	108	96.4	322	95.5
	あり	7	6.3	4	3.5	4	3.6	15	4.5
治療期間の併用薬剤（一般用医薬品を含む）の有無	なし	74	66.1	72	63.7	74	66.1	220	65.3
	あり	38	33.9	40	35.4	37	33.0	115	34.1
	不明	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6
治療期間の併用療法の有無	なし	104	92.9	104	92.0	105	93.8	313	92.9
	あり	8	7.1	8	7.1	6	5.4	22	6.5
	不明	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6
観察開始日の炎症性皮疹数	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	20.6 ± 5.5		20.8 ± 6.4		21.3 ± 6.4		20.9 ± 6.1	
	最小値～最大値	12～40		11～39		11～40		11～40	
	中央値	19.5		19.0		20.0		19.0	
観察開始日の紅色丘疹数	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	15.3 ± 5.8		14 9 ± 6.5		15.2 ± 6.1		15.1 ± 6.2	
	最小値～最大値	3～36		2～38		4～35		2～38	
	中央値	15.0		14.0		15.0		15.0	
観察開始日の膿疱数	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	5.3 ± 4.3		5.9 ± 4.3		6.2 ± 4.4		5.8 ± 4.3	
	最小値～最大値	0～20		0～20		0～21		0～21	
	中央値	4.0		5.0		5.5		5.0	
観察開始日の非炎症性皮疹数	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	26.5 ± 24.4		25.6 ± 19.3		24.5 ± 19.4		25.6 ± 21.1	
	最小値～最大値	4～177		4～118		0～102		0～177	
	中央値	20.0		21.0		19.0		20.0	
観察開始日の総皮疹数	例数	112		113		112		337	
	平均±標準偏差	47.2 ± 26.3		46.4 ± 21.7		45.9 ± 21.4		46.5 ± 23.2	
	最小値～最大値	20～196		16～157		14～118		14～196	
	中央値	41.0		41.0		42.0		41.0	

注）年齢：同意取得時の年齢

総括報告書　表11-1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-98 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

項目		2%-BID 群	2%-SID 群	P-BID 群	計
		例数	例数	例数	例数
FAS		112	113	112	337
治療開始日の炎症性皮疹数	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	20.7 ± 6.5	21.4 ± 8.0	21.8 ± 7.2	21.3 ± 7.2
	最小値～最大値	11～40	11～40	11～40	11～40
	中央値	20.0	19.0	20.0	20.0
治療開始日の紅色丘疹数	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	15.1 ± 6.8	15.6 ± 7.4	15.7 ± 6.4	15.5 ± 6.9
	最小値～最大値	3～35	3～38	2～37	2～38
	中央値	14.0	14.0	15.0	14.0
治療開始日の膿疱数	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	5.6 ± 4.5	5.8 ± 5.1	6.1 ± 5.0	5.8 ± 4.9
	最小値～最大値	0～17	0～24	0～19	0～24
	中央値	5.5	4.0	5.0	5.0
治療開始日の非炎症性皮疹数	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	25.3 ± 22.6	23.8 ± 17.2	23.2 ± 17.3	24.1 ± 19.1
	最小値～最大値	1～172	3～100	0～102	0～172
	中央値	19.0	20.0	18.0	19.0
治療開始日の総皮疹数	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	46.0 ± 24.7	45.2 ± 20.1	45.0 ± 19.7	45.4 ± 21.6
	最小値～最大値	17～195	16～132	15～119	15～195
	中央値	40.0	41.0	42.0	41.0
観察期間の炎症性皮疹数の減少率	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	-0.70 ± 19.99	-3.77 ± 32.33	-3.89 ± 28.85	-2.79 ± 27.52
	最小値～最大値	-68.4～29.4	-192.3～27.8	-178.6～28.6	-192.3～29.4
	中央値	4.88	5.00	0.00	4.35
観察期間の紅色丘疹数の減少率	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	-3.06 ± 39.75	-10.30 ± 44.70	-10.99 ± 55.99	-8.13 ± 47.29
	最小値～最大値	-200.0～66.7	-220.0～50.0	-340.0～60.0	-340.0～66.7
	中央値	4.77	0.00	0.00	0.00
観察期間の膿疱数の減少率	例数	102	103	105	310
	平均±標準偏差	-17.08 ± 118.00	-14.36 ± 112.27	-20.21 ± 98.21	-17.24 ± 109.38
	最小値～最大値	-800.0～100.0	-700.0～100.0	-400.0～100.0	-800.0～100.0
	中央値	0.00	13.33	0.00	0.00
観察期間の非炎症性皮疹数の減少率	例数	112	113	111	336
	平均±標準偏差	-7.83 ± 62.08	-0.68 ± 43.68	-3.96 ± 40.57	-4.15 ± 49.64
	最小値～最大値	-300.0～84.2	-233.3～69.0	-175.0～66.7	-300.0～84.2
	中央値	3.59	7.69	0.00	4.88
観察期間の総皮疹数の減少率	例数	112	113	112	337
	平均±標準偏差	-0.16 ± 21.59	0.10 ± 24.40	-1.15 ± 24.04	-0.41 ± 23.32
	最小値～最大値	-88.9～51.4	-90.5～43.5	-145.8～36.1	-145.8～51.4
	中央値	1.86	3.23	2.99	2.50

総括報告書　表11-1（5.3.5.1-3）から引用

2.7.6.7.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（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）

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-99に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較を表 2.7.6-100に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値は、2%-BID群で68.59%、2%-SID群で66.67%、P-BID群で50.00%であり、平均±標準偏差は、2%-BID群で56.81 ± 43.91%、2%-SID群で56.96 ± 39.54%、P-BID群で42.49 ± 37.54%であった。

Separate-ranking型のSteel検定を用いて多重性を考慮したP-BID群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行った結果、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群では、両群ともP-BID群と比較して、有意な差を認めた（2%-SID群：p=0.0004、2%-BID群：p=0.0003）。

P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群との平均の差は、それぞれ14.47%（調整95%信頼区間：2.50～26.44%）、14.32%（調整95%信頼区間：2.32～26.32%）であった。

本剤の用法反応性を表す最も適切な用法反応モデルを選択するために、最大対比法を実施した。2本の対比を行うことによる多重性を考慮し、SASのmulttest procedureのpermutation法を用いて、調整p値を計算した（表 2.7.6-101）。対比の組み合わせは、1日1回飽和型及び投与回数比例型とし、その対比係数は表 2.7.6-101のとおりとした。

各用法反応モデルの調整p値は、1日1回飽和型でp=0.0019、投与回数比例型でp=0.0074であり、いずれのモデルも有意であった（有意水準は片側2.5%）。

最終評価時の炎症性皮疹数に外れ値を認めたため、外れ値の影響を検討するために、FASから最終評価時の炎症性皮疹数が-100%を下回ったデータを除いた最大対比法を実施した（表 2.7.6-102）。いずれのモデルも有意であり、すべてのデータを対象とした解析と同様の結果を示した。

表 2.7.6-99 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（FAS）

	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群	
	例数	%	例数	%	例数	%
例数	112		113		112	
平均±標準偏差	56.81 ± 43.91		56.96 ± 39.54		42.49 ± 37.54	
最小値～最大値	-210.7～100.0		-152.0～100.0		-95.0～100.0	
中央値	68.59		66.67		50.00	
四分位範囲	43.43～81.53		40.00～82.14		22.54～68.90	
95%信頼区間	48.59～65.03		49.59～64.33		35.46～49.52	
75%以上	41	36.6	49	43.4	19	17.0
50%以上　75%未満	38	33.9	31	27.4	40	35.7
25%以上　50%未満	19	17.0	15	13.3	23	20.5
0%以上　25%未満	9	8.0	10	8.8	15	13.4
-25%以上　0%未満	2	1.8	3	2.7	8	7.1
-50%以上　-25%未満	1	0.9	3	2.7	5	4.5
-75%以上　-50%未満	0	0	1	0.9	1	0.9
-100%以上　-75%未満	0	0	0	0	1	0.9
-100%未満	2	1.8	1	0.9	0	0

単位（%）

総括報告書　表11-5（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-100 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）

投与群		群間比較		平均の群間の差（調整 95%信頼区間）
P-BID 群	2%-SID 群	z=3.7117	p=0.0004	14.47 （ 2.50 ～ 26.44 ）
	2%-BID 群	z=3.8057	p=0.0003	14.32 （ 2.32 ～ 26.32 ）

注）群間比較：Steel検定 単位（%）
総括報告書 表11-6（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-101 最大対比法（FAS）

用法反応モデル	対比係数			調整 p 値
	P-BID 群	2%-SID 群	2%-BID 群	
1 日 1 回飽和型	-2	1	1	p=0.0019
投与回数比例型	-1	0	1	p=0.0074

注）調整p値：permutation法
総括報告書 表11-7（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-102 最大対比法（外れ値を除く）（FAS）

用法反応モデル	対比係数			調整 p 値
	P-BID 群	2%-SID 群	2%-BID 群	
1 日 1 回飽和型	-2	1	1	p<0.0001
投与回数比例型	-1	0	1	p<0.0001

注）調整p値：permutation法
最終評価時の炎症性皮疹数の減少率が-100%を下回るデータを除く
総括報告書 表11-8（5.3.5.1-3）から引用

(2) 副次評価項目

1) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数を表 2.7.6-103に、最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較を表 2.7.6-104に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の中央値は、2%-BID群で12.0個、2%-SID群で12.0個、P-BID群で10.0個であり、平均±標準偏差は、2%-BID群で11.0 ± 11.6個、2%-SID群で12.6 ± 10.6個、P-BID群で9.2 ± 8.7個であった。

Steel検定による群間比較では、2%-SID群及び2%-BID群ともP-BID群と比較して、有意な差を認めた（2%-SID群：p=0.0101、2%-BID群：p=0.0206）。

一方、群間の平均の差は、P-BID群と2%-SID群及び2%-BID群でそれぞれ3.4個（調整95%信頼区間：0.3～6.5個）、1.8個（調整95%信頼区間：-1.2～4.9個）であり、Steel検定で群間比較した結果、2%-SID群で有意な差を認めた。なお、2%-BID群の調整95%信頼区間は0個を含んでいたが、外れ値の影響によるものと考えた。

表 2.7.6-103 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（FAS）

	2%-BID群	2%-SID群	P-BID群
例数	112	113	112
平均±標準偏差	11.0 ± 11.6	12.6 ± 10.6	9.2 ± 8.7
最小値～最大値	-59～35	-38～36	-19～31
中央値	12.0	12.0	10.0
四分位範囲	8.5～16.0	7.0～18.0	4.5～14.0
95%信頼区間	8.9～13.2	10.6～14.6	7.6～10.8

単位（個）

総括報告書　表11-9（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-104 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数の群間比較（FAS）

投与群		群間比較		平均の群間の差（調整95%信頼区間）
P-BID群	2%-SID群	z=2.7902	p=0.0101	3.4 （ 0.3 ～ 6.5 ）
	2%-BID群	z=2.5475	p=0.0206	1.8 （ -1.2 ～ 4.9 ）

注）群間比較：Steel検定

単位（個）

総括報告書　表11-10（5.3.5.1-3）から引用

2) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数）の経時推移

各評価時期及び最終評価時の炎症性皮疹数の群別の推移を表 2.7.6-105、表 2.7.6-106及び表 2.7.6-107に示した。

炎症性皮疹数は、すべての群で治療開始日から12週後まで経時的に減少した（1標本t検定、$p<0.0001$）。

表 2.7.6-105 炎症性皮疹数の推移（2%-BID群）（FAS）

評価時期		炎症性皮疹数（個）	1 標本 t 検定	炎症性皮疹数の減少率（%）	炎症性皮疹数の減少数（個）
治療開始日	例数	112			
	平均 ± 標準偏差	20.7 ± 6.5			
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 40			
	中央値	20.0			
	四分位範囲	15.0 ～ 25.0			
2 週後	例数	112	df=111 t=7.2461 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	15.2 ± 9.6		27.78 ± 33.23	5.6 ± 8.2
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 66		-127.6 ～ 94.1	-37 ～ 28
	中央値	14.0		28.57	5.0
	四分位範囲	9.5 ～ 19.0		9.94 ～ 49.24	2.0 ～ 10.0
4 週後	例数	112	df=111 t=10.2627 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	12.3 ± 9.8		42.03 ± 35.69	8.4 ± 8.7
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 78		-143.8 ～ 95.0	-46 ～ 32
	中央値	10.0		45.80	9.0
	四分位範囲	6.0 ～ 17.5		22.90 ～ 66.67	5.0 ～ 13.0
6 週後	例数	111	df=110 t=14.3386 p<0.0001	111	111
	平均 ± 標準偏差	10.4 ± 8.1		50.76 ± 32.57	10.3 ± 7.6
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 43		-44.0 ～ 100.0	-11 ～ 33
	中央値	9.0		60.00	11.0
	四分位範囲	4.0 ～ 14.0		30.77 ～ 73.08	6.0 ～ 15.0
8 週後	例数	108	df=107 t=9.5799 p<0.0001	108	108
	平均 ± 標準偏差	10.7 ± 12.3		51.49 ± 44.11	10.2 ± 11.0
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 88		-175.0 ～ 97.1	-56 ～ 34
	中央値	8.0		64.64	11.0
	四分位範囲	3.5 ～ 13.0		35.50 ～ 80.00	7.0 ～ 15.5
10 週後	例数	109	df=108 t=11.8687 p<0.0001	109	109
	平均 ± 標準偏差	9.5 ± 10.5		56.04 ± 38.70	11.2 ± 9.9
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 90		-221.4 ～ 97.1	-62 ～ 34
	中央値	7.0		65.00	12.0
	四分位範囲	4.0 ～ 12.0		45.45 ～ 79.31	8.0 ～ 16.0
12 週後	例数	108	df=107 t=12.3332 p<0.0001	108	108
	平均 ± 標準偏差	9.1 ± 10.6		58.36 ± 38.17	11.6 ± 9.8
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 87		-210.7 ～ 100.0	-59 ～ 35
	中央値	6.0		68.59	12.0
	四分位範囲	3.0 ～ 11.5		44.22 ～ 80.63	9.0 ～ 16.5
最終評価時	例数	112	df=111 t=10.0920 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	9.7 ± 12.8		56.81 ± 43.91	11.0 ± 11.6
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 88		-210.7 ～ 100.0	-59 ～ 35
	中央値	6.0		68.59	12.0
	四分位範囲	3.0 ～ 11.5		43.43 ～ 81.53	8.5 ～ 16.0

総括報告書　表11-11（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-106 炎症性皮疹数の推移（2%-SID群）（FAS）

評価時期		炎症性皮疹数（個）	1 標本 t 検定	炎症性皮疹数の減少率（%）	炎症性皮疹数の減少数（個）
治療開始日	例数	113			
	平均 ± 標準偏差	21.4 ± 8.0			
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 40			
	中央値	19.0			
	四分位範囲	15.0 ～ 28.0			
2 週後	例数	112	df=111 t=8.9386 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	14.8 ± 7.5		27.60 ± 30.28	6.5 ± 7.7
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 38		-48.0 ～ 94.4	-12 ～ 32
	中央値	13.0		28.29	5.5
	四分位範囲	10.0 ～ 18.0		8.33 ～ 50.00	1.0 ～ 11.5
4 週後	例数	112	df=111 t=11.3313 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	12.2 ± 7.6		40.90 ± 35.08	9.1 ± 8.5
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 38		-100.0 ～ 94.6	-19 ～ 35
	中央値	11.0		47.21	9.0
	四分位範囲	6.0 ～ 16.5		21.24 ～ 66.15	4.0 ～ 14.0
6 週後	例数	110	df=109 t=12.5338 p<0.0001	110	110
	平均 ± 標準偏差	10.6 ± 7.1		47.93 ± 36.33	10.9 ± 9.1
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 31		-80.0 ～ 100.0	-12 ～ 33
	中央値	8.0		55.49	11.0
	四分位範囲	5.0 ～ 15.0		30.77 ～ 76.19	5.0 ～ 15.0
8 週後	例数	107	df=106 t=12.6383 p<0.0001	107	107
	平均 ± 標準偏差	9.5 ± 7.9		53.49 ± 35.60	12.1 ± 9.9
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 44		-76.0 ～ 97.4	-19 ～ 37
	中央値	7.0		63.33	12.0
	四分位範囲	4.0 ～ 12.0		41.38 ～ 78.95	7.0 ～ 18.0
10 週後	例数	107	df=106 t=13.1778 p<0.0001	107	107
	平均 ± 標準偏差	9.0 ± 7.2		55.09 ± 35.95	12.4 ± 9.7
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 38		-83.3 ～ 100.0	-15 ～ 36
	中央値	7.0		65.22	12.0
	四分位範囲	4.0 ～ 12.0		36.36 ～ 81.25	7.0 ～ 17.0
12 週後	例数	103	df=102 t=15.2094 p<0.0001	103	103
	平均 ± 標準偏差	8.1 ± 6.3		60.92 ± 30.85	13.7 ± 9.1
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 32		-31.3 ～ 100.0	-6 ～ 36
	中央値	7.0		68.75	13.0
	四分位範囲	3.0 ～ 12.0		47.62 ～ 83.33	8.0 ～ 19.0
最終評価時	例数	113	df=112 t=12.6412 p<0.0001	113	113
	平均 ± 標準偏差	8.8 ± 8.5		56.96 ± 39.54	12.6 ± 10.6
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 63		-152.0 ～ 100.0	-38 ～ 36
	中央値	7.0		66.67	12.0
	四分位範囲	4.0 ～ 12.0		40.00 ～ 82.14	7.0 ～ 18.0

総括報告書　表11-12（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6-107 炎症性皮疹数の推移（P-BID群）（FAS）

評価時期		炎症性皮疹数（個）	1 標本 t 検定	炎症性皮疹数の減少率（%）	炎症性皮疹数の減少数（個）
治療開始日	例数	112			
	平均 ± 標準偏差	21.8 ± 7.2			
	最小値 ～ 最大値	11 ～ 40			
	中央値	20.0			
	四分位範囲	16.5 ～ 25.5			
2 週後	例数	112	df=111 t=5.1399 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	17.1 ± 10.9		21.52 ± 44.85	4.7 ± 9.6
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 72		-260.0 ～ 94.7	-52 ～ 28
	中央値	15.0		25.66	5.0
	四分位範囲	9.0 ～ 22.0		2.38 ～ 49.36	0.5 ～ 10.0
4 週後	例数	109	df=108 t=6.4633 p<0.0001	109	109
	平均 ± 標準偏差	16.0 ± 10.3		26.28 ± 41.26	5.9 ± 9.5
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 49		-91.3 ～ 97.1	-21 ～ 34
	中央値	13.0		33.33	7.0
	四分位範囲	9.0 ～ 21.0		4.76 ～ 52.63	1.0 ～ 12.0
6 週後	例数	109	df=108 t=8.3449 p<0.0001	109	109
	平均 ± 標準偏差	14.1 ± 9.7		34.76 ± 41.91	7.7 ± 9.7
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 51		-80.0 ～ 100.0	-21 ～ 31
	中央値	13.0		48.28	8.0
	四分位範囲	6.0 ～ 20.0		7.69 ～ 62.96	2.0 ～ 14.0
8 週後	例数	105	df=104 t=8.6332 p<0.0001	105	105
	平均 ± 標準偏差	13.8 ± 10.0		36.55 ± 42.92	8.1 ± 9.6
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 59		-125.0 ～ 95.7	-29 ～ 26
	中央値	12.0		43.75	9.0
	四分位範囲	7.0 ～ 18.0		16.67 ～ 66.67	4.0 ～ 14.0
10 週後	例数	106	df=105 t=9.2907 p<0.0001	106	106
	平均 ± 標準偏差	13.3 ± 9.6		38.75 ± 42.36	8.6 ± 9.6
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 46		-120.0 ～ 92.9	-24 ～ 32
	中央値	10.0		49.07	10.5
	四分位範囲	6.0 ～ 20.0		20.51 ～ 69.23	4.0 ～ 14.0
12 週後	例数	101	df=100 t=10.6530 p<0.0001	101	101
	平均 ± 標準偏差	12.6 ± 8.8		42.11 ± 37.93	9.2 ± 8.7
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 39		-95.0 ～ 100.0	-19 ～ 31
	中央値	10.0		50.00	10.0
	四分位範囲	6.0 ～ 18.0		22.50 ～ 69.23	5.0 ～ 14.0
最終評価時	例数	112	df=111 t=11.1948 p<0.0001	112	112
	平均 ± 標準偏差	12.6 ± 9.1		42.49 ± 37.54	9.2 ± 8.7
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 45		-95.0 ～ 100.0	-19 ～ 31
	中央値	10.0		50.00	10.0
	四分位範囲	6.0 ～ 17.5		22.54 ～ 68.90	4.5 ～ 14.0

総括報告書　表11-13（5.3.5.1-3）から引用

2.7.6.7.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

仮登録症例401例のうち、340例が本登録され（2%-BID群 : 113例、2%-SID群 : 114例、P-BID群 : 113例）、その内、治療期間用治験薬の未使用が1例（ACN07-[redacted]）、治療期間用治験薬の使用状況不明が1例（ACN07-[redacted]）みられた。

ACN07-[redacted]は、被験者からの聴取で有害事象の発現を確認したため、ACN7-[redacted]を除く339例（2%-BID群 : 112例、2%-SID群 : 114例、P-BID群 : 113例）を安全性解析対象集団とした。

治験薬の投与期間を表 2.7.6-108に示した。

観察期間中に発現した有害事象及び副作用の集計は、仮登録症例401例のうち、観察期間中の有害事象の有無が不明の2例（ACN07-[redacted]、ACN07-[redacted]）を除く399例を対象とした。

表 2.7.6-108 投与期間（安全性解析対象集団）

	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1 日以上 11 日以下	0	0	0	0	0	0	0	0
12 日以上 25 日以下	0	0	0	0	0	0	0	0
26 日以上 39 日以下	0	0	2	1.8	2	1.8	4	1.2
40 日以上 53 日以下	2	1.8	1	0.9	3	2.7	6	1.8
54 日以上 67 日以下	1	0.9	2	1.8	1	0.9	4	1.2
68 日以上 81 日以下	1	0.9	4	3.5	4	3.5	9	2.7
82 日以上 88 日以下	108	96.4	103	90.4	102	90.3	313	92.3
89 日以上	0	0	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	2	1.8	1	0.9	3	0.9
例数	112		112		112		336	
平均±標準偏差	83.6 ± 6.5		82.9 ± 9.1		82.3 ± 10.7		82.9 ± 8.9	
最小値～最大値	41～88		26～88		26～88		26～88	
中央値	85.0		85.0		85.0		85.0	

単位（日）

総括報告書　表12-1（5.3.5.1-3）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とした。

すべての有害事象を因果関係を問わない有害事象、治験薬との因果関係が「あり」及び「不明」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

有害事象の発現率（治療期間）を表 2.7.6-109に、器官別・症状別の有害事象及び副作用の発現率（治療期間）を表 2.7.6-110及び表 2.7.6-111に示した。

治療期間中の因果関係を問わない有害事象は、38.3%（130/339例）にみられ、各群の発現率は、2%-BID群で38.4%（43/112例）、2%-SID群で37.7%（43/114例）、P-BID群で38.9%（44/113例）であった。

治療期間中の副作用の発現率は、6.2%（21/339例）であり、すべて軽度であった。各群の発現率は、2%-BID群で6.3%（7/112例）、2%-SID群で3.5%（4/114例）、P-BID群で8.8%（10/113例）であった。

治療期間中の有害事象及び副作用の発現率は、群間で差は認めなかった。

表 2.7.6-109 有害事象発現率（治療期間）

	投与群	発現例数	対象症例数	発現率（%）	95%信頼区間（%）
有害事象	2%-BID 群	43	112	38.4	29.4 ～ 48.1
	2%-SID 群	43	114	37.7	28.8 ～ 47.3
	P-BID 群	44	113	38.9	29.9 ～ 48.6
	計	130	339	38.3	33.1 ～ 43.8
副作用	2%-BID 群	7	112	6.3	2.5 ～ 12.5
	2%-SID 群	4	114	3.5	1.0 ～ 8.7
	P-BID 群	10	113	8.8	4.3 ～ 15.7
	計	21	339	6.2	3.9 ～ 9.3

総括報告書　表12-2（5.3.5.1-3）から改変

表 2.7.6-110 器官別・症状別有害事象発現率一覧（治療期間）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	112	－	114	－	113	－	339	－
有害事象発現例	43	38.4	43	37.7	44	38.9	130	38.3
［眼障害］	0	0	2	1.8	1	0.9	3	0.9
結膜炎	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
眼部腫脹	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
硝子体浮遊物	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
［胃腸障害］	7	6.3	4	3.5	2	1.8	13	3.8
腹部不快感	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
腹痛	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6
上腹部痛	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
齲歯	0	0	1	0.9	2	1.8	3	0.9
下痢	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6
食中毒	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
胃炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
歯肉炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
悪心	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6
歯冠周囲炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
［全身障害および投与局所様態］	6	5.4	4	3.5	10	8.8	20	5.9
適用部位紅斑	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	3	0.9
適用部位そう痒感	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
発熱	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6
適用部位乾燥	3	2.7	1	0.9	2	1.8	6	1.8
適用部位湿疹	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
適用部位皮膚剥脱	2	1.8	1	0.9	4	3.5	7	2.1
［肝胆道系障害］	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
脂肪肝	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
［感染症および寄生虫症］	16	14.3	26	22.8	21	18.6	63	18.6
胃腸炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
インフルエンザ	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
鼻咽頭炎	14	12.5	24	21.1	21	18.6	59	17.4
咽頭炎	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
細菌性胃腸炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
口腔ヘルペス	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6

総括報告書　表12-4（5.3.5.1-3）から改変　MedDRA/J Ver.13.0

表 2.7.6-110 器官別・症状別有害事象発現率一覧（治療期間） （続き）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	112	－	114	－	113	－	339	－
有害事象発現例	43	38.4	43	37.7	44	38.9	130	38.3
［傷害、中毒および処置合併症］	2	1.8	4	3.5	4	3.5	10	2.9
節足動物刺傷	1	0.9	0	0	2	1.8	3	0.9
手骨折	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
関節捻挫	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
爪裂離	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
膝蓋骨骨折	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
挫傷	1	0.9	2	1.8	1	0.9	4	1.2
［臨床検査］	8	7.1	2	1.8	5	4.4	15	4.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	4.5	0	0	2	1.8	7	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	4.5	0	0	1	0.9	6	1.8
血中ビリルビン増加	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
血中尿素増加	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6
好酸球数増加	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
白血球数増加	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6
［筋骨格系および結合組織障害］	3	2.7	1	0.9	0	0	4	1.2
背部痛	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6
筋骨格痛	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
腱鞘炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
［神経系障害］	2	1.8	3	2.6	3	2.7	8	2.4
浮動性めまい	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
頭痛	2	1.8	2	1.8	3	2.7	7	2.1
［腎および尿路障害］	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
緊張性膀胱	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1	0.9	1	0.9	1	0.9	3	0.9
咳嗽	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
アレルギー性咽頭炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
口腔咽頭痛	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
［皮膚および皮下組織障害］	8	7.1	13	11.4	8	7.1	29	8.6
皮膚炎	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
発汗障害	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
湿疹	3	2.7	4	3.5	0	0	7	2.1
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
紅斑	0	0	1	0.9	2	1.8	3	0.9
皮下出血	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3
紅色汗疹	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6
そう痒症	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6
皮膚剥脱	4	3.6	4	3.5	3	2.7	11	3.2
蕁麻疹	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6
光線性皮膚症	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3

総括報告書　表12-4 (5.3.5.1-3) から改変　MedDRA/J Ver.13.0

表 2.7.6-111 器官別・症状別副作用発現率一覧（治療期間）

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	2%-BID 群		2%-SID 群		P-BID 群		計	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
安全性解析対象集団	112	－	114	－	113	－	339	－
副作用発現例	7	6.3	4	3.5	10	8.8	21	6.2
［全身障害および投与局所様態］	4	3.6	3	2.6	7	6.2	14	4.1
適用部位刺激感	1	0.9	1	0.9	1	0.9	3	0.9
適用部位そう痒感	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
適用部位乾燥	2	1.8	1	0.9	2	1.8	5	1.5
適用部位湿疹	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
適用部位皮膚剥脱	1	0.9	1	0.9	3	2.7	5	1.5
［臨床検査］	2	1.8	0	0	1	0.9	3	0.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.8	0	0	0	0	2	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.8	0	0	0	0	2	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3
白血球数増加	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
［皮膚および皮下組織障害］	2	1.8	1	0.9	3	2.7	6	1.8
紅斑	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3
皮膚剥脱	2	1.8	1	0.9	2	1.8	5	1.5

総括報告書　表12-6（5.3.5.1-3）から改変　MedDRA/J Ver.13.0

2) 比較的頻度の高い有害事象

発現率が2%以上の有害事象を比較的頻度の高い有害事象とした。

2%-BID群で鼻咽頭炎が12.5%（14/112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それぞれ4.5%（5/112例）、皮膚剥脱が3.6%（4/112例）、適用部位乾燥及び湿疹がそれぞれ2.7%（3/112例）、2%-SID群で鼻咽頭炎が21.1%（24/114例）、皮膚剥脱及び湿疹がそれぞれ3.5%（4/114例）、P-BID群で鼻咽頭炎が18.6%（21/113例）、適用部位皮膚剥脱が3.5%（4/113例）、頭痛及び皮膚剥脱がそれぞれ2.7%（3/113例）にみられた。

3) 比較的頻度の高い副作用

発現率が2%以上の副作用を比較的頻度の高い副作用とした。

2%-BID群及び2%-SID群では認めず、P-BID群で適用部位皮膚剥脱が2.7%（3/113例）にみられた。

4) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

器官別・症状別・重症度別の有害事象発現率を添付資料5.3.5.1-3表12-8～表12-10に示した。

高度の有害事象は認めなかった。

中等度の有害事象は、1.5%（5/339例）にみられ、その内訳は、2%-BID群で食中毒、歯肉炎がそれぞれ1例、2%-SID群で膝蓋骨骨折、緊張性膀胱がそれぞれ1例、P-BID群

で頭痛が1例であった。

副作用の重症度はすべて軽度であった。

b) 発現部位ごとの有害事象

発現部位ごとの有害事象及び副作用発現率を添付資料5.3.5.1-3表12-15及び表12-16に示した。

発現部位ごとの有害事象及び副作用の発現率に、群間で差は認めなかった。

2%以上でみられた皮膚局所の有害事象は、2%-BID群で皮膚剥脱が3.6%（4/112例）、適用部位乾燥及び湿疹がそれぞれ2.7%（3/112例）、2%-SID群で皮膚剥脱及び湿疹がそれぞれ3.5%（4/114例）、P-BID群で適用部位皮膚剥脱が3.5%（4/113例）、皮膚剥脱が2.7%（3/113例）であった。このうち、皮膚局所の副作用は、2%-BID群で適用部位乾燥及び皮膚剥脱がそれぞれ1.8%（2/112例）、2%-SID群で皮膚剥脱が0.9%（1/114例）、P-BID群で適用部位皮膚剥脱が2.7%（3/113例）、皮膚剥脱が1.8%（2/113例）であった。なお、治験薬投与部位以外に局所性の副作用は認めなかった。

2%以上でみられた皮膚局所以外の有害事象は、2%-BID群で鼻咽頭炎が12.5%（14/112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それぞれ4.5%（5/112例）、2%-SID群で鼻咽頭炎が21.1%（24/114例）、P-BID群で鼻咽頭炎が18.6%（21/113例）、頭痛が2.7%（3/113例）であった。このうち、皮膚局所以外の副作用は、2%-BID群でアラニン・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それぞれ1.8%（2/112例）であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査値

治験薬投与前後の要約統計量の比較及び散布図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.5.1-3表12-17～表12-22、図14.3.5-6～図14.3.5-20及び図14.3.5-29～図14.3.5-52に示した。

1) 血液学的検査

群別・評価時期別に治療期間用治験薬投与前後の血液学的検査を比較した結果、差は認めず、治験薬投与と血液学的検査の各項目の変化に関連はないと考えた。重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めず、重症度はすべて軽度であった。

2) 血液生化学的検査

群別・評価時期別に治療期間用治験薬投与前後の血液生化学的検査を比較した結果、差は認めず、治験薬投与と血液生化学的検査の各項目の変化に関連はないと考えた。重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めず、重症度はすべて軽度であった。

(5) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは測定しなかった。

2.7.6.7.2.5 結論

(1) 有効性の結果

FAS337例（2%-BID群：112例、2%-SID群：113例、P-BID群：112例）を対象に解析した。

主要評価項目の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（中央値）（%）は、2%-BID群で68.59%、2%-SID群で66.67%、P-BID群で50.00%であった。2%-BID群及び2%-SID群とP-BID群の群間比較では、いずれも有意な差を認めた（Steel検定、2%-BID群：p= 0.0003、2%-SID群：p= 0.0004）。

また、本剤の用法反応性を表す最も適切な用法反応モデルを選択するために、最大対比法を実施した結果、各用法反応モデルの調整p値は、1日1回飽和型でp=0.0019、投与回数比例型でp=0.0074であり、いずれのモデルでも用法反応性を認めた。各群の中央値及び平均値を考慮すると、1日1回飽和型が最も適切な用法反応モデルであると考えた。

(2) 安全性の結果

安全性解析対象集団339例（2%-BID群：112例、2%-SID群：114例、P-BID群：113例）を対象に解析した。

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認めなかった。

有害事象は、38.3%（130/339例）にみられ、重症度は中等度又は軽度であった。群別の有害事象の発現率は、2%-BID群で38.4%（43/112例）、2%-SID群で37.7%（43/114例）、P-BID群で38.9%（44/113例）であった。

副作用は、6.2%（21/339例）にみられ、重症度はすべて軽度であった。群別の副作用の発現率は、2%-BID群で6.3%（7/112例）、2%-SID群で3.5%（4/114例）、P-BID群で8.8%（10/113例）であった。

比較的頻度の高い副作用は、P-BID群で適用部位皮膚剥脱が2.7%（3/113例）にみられた。

有害事象及び副作用の発現率に、群間で差は認めなかった。

治験期間を通して変動した臨床検査項目、重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めなかった。

(3) 結論

2%M512101を尋常性ざ瘡患者へ投与した結果、P-BID群と比較して、2%-BID群及び2%-SID群で有意な差がみられ、2%-BID群及び2%-SID群は同程度の有効性であることが確認された。また、最大対比法を用いて用法反応関係を確認したところ、1日1回飽和型であると考えた。副作用の発現率は、群間で差は認めなかったことから、2%M512101の用法の違いは、安全性に影響しないことが示唆された。

以上より、2%M512101の至適用法は、1日1回投与が妥当と考えた。

2.7.6.8 尋常性ざ瘡患者における第III相検証試験／M512101-08（添付資料5.3.5.1-4）

2.7.6.8.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の尋常性ざ瘡を対象とした第III相比較臨床試験
目的	2%M512101の尋常性ざ瘡患者に対する有効性と安全性を、M512101プラセボ及びナジフロキサシン（NDFX）ローションを対照薬として、評価者盲検並行群間比較試験で検討する。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、2%M512101のM512101プラセボに対する優越性及びNDFXローションに対する非劣性を検証する。安全性は有害事象で検討する。 また、細菌学的検査で2%M512101の細菌学的効果及び臨床分離株における抗菌作用を検討する。
治験のデザイン	評価者盲検、ランダム化、実薬・プラセボ対照、多施設共同
対象	(1) 対象 尋常性ざ瘡患者 (2) 選択基準 1) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）に11個以上40個以下の炎症性皮疹（細菌学的検査のために用いる皮疹を除いた紅色丘疹と膿疱の合計）を伴う尋常性ざ瘡患者 2) 外来患者 3) 13歳以上50歳未満（同意取得時） (3) 除外基準 観察開始日に確認した除外基準：1）～4）、13）～17）、21） 治療開始日に確認した除外基準：1）～12）、15）～21） 1) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症（尋常性ざ瘡以外のざ瘡（集簇性ざ瘡、ステロイドざ瘡、壊死性ざ瘡、職業性ざ瘡等）及び酒さ等）を顔面に伴う患者 2) 細菌学的検査（炎症性皮疹の内容物採取）の実施が困難な患者 3) 治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に顔面に皮疹が生じる可能性のある皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）を合併する患者 4) 月経周期に伴い有効性評価に影響を及ぼす程のざ瘡の症状の変動が認められる患者 5) 治療開始日前12週間以内に、レチノイドあるいはレチノイド様作用を有する薬剤を内服又は顔面へ外用した患者 6) 治療開始日12週間前から治療開始日4週間前までに、抗菌薬の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を合計14日以上使用した患者

項　目	内　　容
	7) 治療開始日前4週間以内に、以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可） b) ステロイド c) 抗菌薬 d) その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ホルモン剤等） 8) 治療開始日前4週間以内に、顔面に以下の療法を受けた患者 a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 d) その他、ざ瘡の治療を目的とした療法 9) 治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した患者 10) 治療開始日前2週間以内に、顔面（眼瞼及び口唇を除く）にエステティック施術を受けた患者 11) 治療開始日前2週間以内に、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、スクラブ入り洗顔料等）を顔面へ使用した患者 12) 治療開始日前4カ月（120日）以内に、他の治験に参加していた患者 13) M512101を用いた治験に参加したことがある患者 14) 本治験に参加したことがある患者 15) 以下の既往がある患者 a) キノロン系合成抗菌薬に対する過敏症 b) 外用剤に対する皮膚過敏症 c) 光線過敏症 16) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 17) 妊娠中（観察開始日の確認時には妊娠中であることが疑われる）又は治験期間中（観察開始日から治療開始日12週後又は中止時まで）に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者 18) 観察期間において併用禁止薬・療法の併用を行った患者 19) 観察期間の朝若しくは夜いずれかの投与遵守率が70%未満の患者 20) 観察期間における炎症性皮疹数の減少率が30%以上の患者 21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者 例）顔面が過度に日焼けしている患者等
被験者数	(1) 目標症例数：475例 ・M512101群：190例 ・NDFXローション群：190例

項　目	内　　容
	・プラセボ群：95例 (2) 非劣性限界値：10.1% (3) 症例数の設定根拠 閉手順にて、2%M512101のM512101プラセボに対する優越性と2%M512101のNDFXローションに対する非劣性をともに検証するため、シミュレーションで必要な症例数を設定した。 後期第II相試験（M512101-07）のデータから、M512101群、NDFXローション群及びプラセボ群（症例数の比は2:2:1）のシミュレーションデータを復元抽出により作成した。なお、前期第II相試験（M512101-04）では、2%-BID群及びNDFXローション群の有効性は同程度であったこと、またM512101-07では、2%-BID群と2%-SID群の有効性が同程度であったことから、2%-SID群とNDFXローション群の効果は等しいと仮定し、NDFXローション群のシミュレーションデータはM512101-07の2%-SID群のデータから作成した。これを同様に10000回繰り返し、各シミュレーションデータを対象に、M512101群とプラセボ群を二標本Wilcoxon検定で群間比較したp値、M512101群とNDFXローション群の中央値の差に対するHodges-Lehmannの95%信頼区間下限を算出した。M512101群とプラセボ群の群間比較のp値が0.05未満、かつ信頼区間下限が非劣性限界値-10.1%を上回った割合（検出力）を求めた。 その結果、検出力90%を維持するために必要な1群あたりの症例数は、M512101群及びNDFXローション群が160例、プラセボ群が80例となった。本試験ではFASを主要な解析対象集団とするが、非劣性を検証する場合はFASにおいて第1種の過誤を有意水準未満に保てない可能性がある。そこで、PPSを対象とした解析も実施するため、PPS除外症例を考慮した目標登録症例数を設定することとした。M512101-07のPPS除外症例の割合は約15%であったことから1群の目標本登録症例数はM512101群とNDFXローション群を190例、プラセボ群を95例とし、合計で475例と設定した。 (4) 非劣性限界値の設定根拠 非劣性限界値は、NDFXローション群とP-BID群との差に基づき設定することとした。M512101-04では、本試験の対照薬であるNDFXローション群とP-BID群を直接比較しており、有意差が認められていることから、M512101-04のNDFXローション群とP-BID群の群間差から設定することとした。 M512101-04のNDFXローション群とP-BID群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値はそれぞれ50.00%と29.71%であり、その差は20.29%であった。非劣性限界値は、この中央値の差の約1/2となる10.1%と設定した。 なお、本試験の投与期間は12週間であるが、M512101-04の投与期間は4週間である。投与期間が異なる試験の結果から非劣性限界値を設定した

項　目	内　　容
	影響について以下の通り考察した。 M512101-07で、本剤群（2%-BID群及び2%-SID群）とP-BID群の群間差は4週後以降もわずかながら大きくなっていた。NDFXローションは本剤と同様に外用抗菌薬であることから、4週後以降のNDFXローションとM512101プラセボとの差も12週時点では上記の20.29%と比較して同じか大きくなるものと推察される。したがって、M512101-04のNDFXローション群とP-BID群の群間差に基づいて12週間投与の最終評価時の非劣性限界値を10.1%と設定することは保守的であり、妥当であると考えられた。
治験薬	観察期間用：M512101プラセボ 治療期間用：2% M512101、M512101プラセボ、NDFXローション
投与方法	(1) 用法・用量 • M512101群：朝 M512101プラセボ/1回、夜 2%M512101/1回 • NDFXローション群：朝・夜 NDFXローション/各1回 • プラセボ群：朝・夜 M512101プラセボ/各1回 1日2回（朝及び夜）、洗顔後に治療期間用治験薬（朝用又は夜用）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）に適量塗布した。 (2) 観察期間 1日2回（朝及び夜）、洗顔後に観察期間用治験薬（朝用又は夜用）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）に適量塗布した。 (3) 投与期間 観察期間：2週間、治療期間：12週間
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準5）～11）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法 観察開始日（仮登録後）から治療開始日12週後又は中止時まで、以下の薬剤及び療法等の併用を禁止した。 1) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの） a) ざ瘡治療薬（一般用医薬品を含む。ただし、ビタミンB_2及びB_6は使用可） b) ステロイド c) 抗菌剤 d) その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（海外で使用されているざ瘡治療薬、ホルモン剤等） 2) 局所投与医薬品（一般用医薬品を含む）の顔面（眼瞼及び口唇を除く）への使用 3) 顔面への以下の療法

項　目	内　　容
	a) ケミカルピーリング b) レーザー治療・光線療法 c) 面皰吸引・圧出 d) その他、ざ瘡の治療を目的とした療法 4) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術 5) ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、スクラブ入り洗顔料等）の顔面への使用
検査観察項目	表 2.7.6-112のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景 1) 観察開始日 生年月日、性別、合併症、過敏症の既往歴 2) 治療開始日 治療開始日12週間前から観察開始日（仮登録前）までの使用薬剤（一般用医薬品を含む）・療法、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、スクラブ入り洗顔料等）の顔面への使用 (2) 医師診察 1) 顔面（眼瞼及び口唇を除く）のすべての炎症性皮疹数*（紅色丘疹数と膿疱数の合計）及び非炎症性皮疹数*（閉鎖面皰数と開放面皰数の合計） *：表 2.7.6-113に従って計数を行った（皮疹軽快後に残存する炎症後の紅斑は計数しなかった）。 2) 併用薬剤（一般用医薬品を含む）・療法、顔面（眼瞼及び口唇を除く）に対するエステティック施術、ざ瘡のケアを目的とした医薬部外品及び化粧品（アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、スクラブ入り洗顔料等）の顔面への併用、自覚症状及び他覚所見等 (3) 写真撮影 (4) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査 (5) 妊娠検査：血清hCG (6) 細菌学的検査 1) 菌種の同定 2) 細菌の菌量 3) 菌に対する各種抗菌薬（M5121、NDFX、CLDM、EM、GM、MINO）のMICの測定 4) 菌に対する各種抗菌薬（M5121、NDFX、CLDM、EM）のMBCの測定（治療開始日のみ測定） (7) 治験薬の使用状況

項　目	内　　容
評価基準	(1) 有効性 1) 主要評価項目 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（%） 2) 副次評価項目 a) 4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少率 b) 4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数 c) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数 d) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の経時推移 e) 各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移 f) 12週後・最終評価時の菌陰性化率 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動） 2) 臨床検査値
解析方法	(1) 有効性（主要評価項目） FASを主たる対象とし、群別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位数）及び95%信頼区間を算出した。また、群別にカテゴリ化した減少率ごとの被験者数及び割合を算出した。M512101群とプラセボ群を二標本Wilcoxon検定で対比較（有意水準は両側5%）し、有意であった場合は、M512101群とNDFXローション群の中央値の差に対するHodges-Lehmannの95%信頼区間下限を算出し、非劣性限界値（-10.1%）を上回っているかを検証した。 (2) 薬剤感受性検査 本登録した症例を対象に、菌種別・群別に各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMICをカテゴリごとに集計した。また、菌種別に治療開始日の各抗菌薬のMBCをカテゴリごとに集計した。 (3) 安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 因果関係別・群別に発現例数及び発現件数を集計し、発現率及びその95%信頼区間を算出した。器官、症状ごとに、因果関係別・群別に発現例数を集計し、発現率を算出した。重症度別にも同様に解析した。 2) 臨床検査値 群別・評価時期別に各臨床検査値の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。また、項目別、群別に、各評価時期・最終評価時の各検査値の基準値を下回る例数、上回る例数及び要約統計量を算出した。

項　目	内　　容
実施医療機関	仁愛クリニック 他、計30施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2012年7月[redacted]日 最終の被験者の規定来院日：2013年5月[redacted]日

表 2.7.6-112 スケジュール

	観察開始日	治療開始日（ランダム化）	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後又は中止時
同意取得*	○							
適格性確認	○	○						
被験者背景	○	○						
症例登録	仮登録	本登録						
医師診察	○	○	○	○	○	○	○	○
写真撮影	○	○		○		○		○
臨床検査	○	○		○		○		○†
妊娠検査**	○							
細菌学的検査		○						○††
観察期間用治験薬の塗布	→							
治療期間用治験薬の塗布		→	→	→	→	→	→	→
治験薬の使用状況		○	○	○	○	○	○	○
有害事象調査	→	→	→	→	→	→	→	→
併用治療の調査	→	→	→	→	→	→	→	→

*同意取得は観察開始日当日までとした。同意取得日と観察開始日が30日以上空いた場合には、再同意を取得した。
**女性を対象に実施した。ただし、子宮全摘などで妊娠が不可能と判断された女性を除いた。
†本登録前中止の場合は、有害事象がみられた場合のみ実施した。ただし、妊娠検査は実施しなかった。
††本登録前中止の場合及び皮膚病変が消失したことにより検体採取が不能になった場合は、細菌学的検査は実施しなかった。
総括報告書　表9-4（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-113 皮疹の症状の定義

症状		定義
炎症性皮疹	紅色丘疹	直径1 cmまでの紅色の隆起性の毛孔一致性丘疹
	膿疱	紅色丘疹の頂点に黄色の膿を有するものから、全体が黄白色を呈するものまでみられ、時に圧痛を伴う
非炎症性皮疹	閉鎖面皰	肉眼的に毛孔が開口せず、皮膚内の黄白色の小結節として認められる
	開放面皰	毛孔が開口し、そこに黒褐色の物質が点状に充満してみられる

総括報告書　表9-6（5.3.5.1-4）から引用

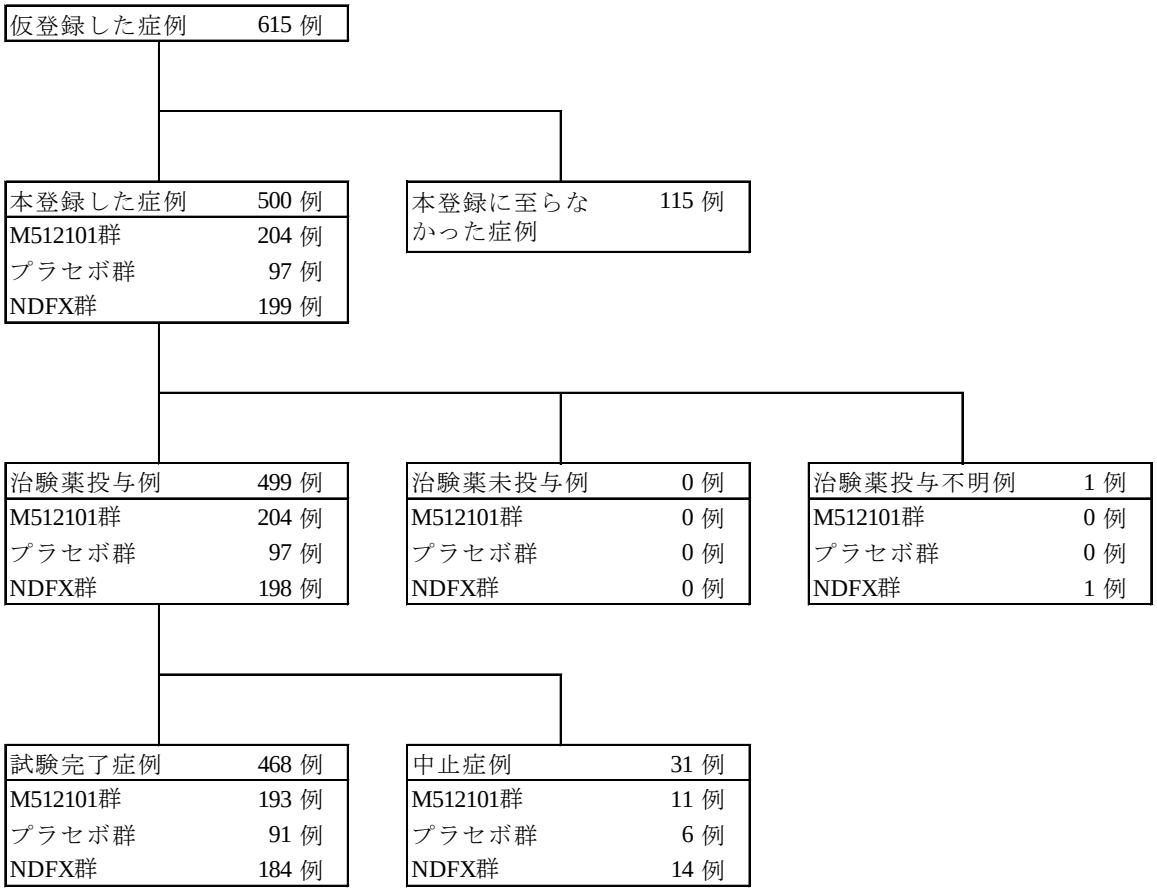
2.7.6.8.2 結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-16に、本登録後に中止となった被験者の中止理由の内訳を表2.7.6-114に示した。

治験参加に同意した患者のうち、615例が仮登録された。本登録までに115例が中止となり、本登録症例500例に治験薬が割り付けられ、499例に治験薬が投与された。NDFXローション群の1例は、本登録後以降の来院がなく治験薬の投与が不明であった。本登録後に中止となった被験者及び中止理由は、群間で差は認めなかった。



NDFX:ナジフロキサシンローション

総括報告書 図10-1（5.3.5.1-4）から引用

図 2.7.6-16 被験者の内訳

表 2.7.6-114 中止理由の内訳（本登録後の中止例）

	計 例数	M512101 群 例数	プラセボ群 例数	NDFX 群 例数
試験完了症例	468	193	91	184
中止症例	32	11	6	15
治験責任医師又は治験分担医師により、顔面の炎症性皮疹(紅色丘疹数及び膿疱数)が全て消失したと判断された	6	2	1	3
上記以外の中止理由	26	9	5	12
被験者の安全性を損なう恐れがあると判断した	0	0	0	0
有害事象により、治験の継続が困難となった	5	3	1	1
被験者の妊娠が判明した	0	0	0	0
原疾患の悪化により、治験を中止すべきと判断した	0	0	0	0
選択基準違反又は除外基準に抵触することが判明した	0	0	0	0
被験者(被験者が未成年の場合には代諾者を含む)から治験中止の申し出があった	9	3	2	4
被験者が来院できないことで治験の継続が不可能となった	9	2	2	5
治験依頼者により治験が中止された	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した	3	1	0	2

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表10-1（5.3.5.1-4）から引用

(2) 治験実施計画書の逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱症例数を表 2.7.6-115に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、12.2%（61/500例）でみられた。重要な逸脱の内訳は、「C：治療方法や用量が不適切であった患者」が3例、「D：禁止されている併用療法を受けた患者」が15例であった。

表 2.7.6-115 治験実施計画書からの重要な逸脱症例数

	計		M512101 群		プラセボ群		NDFX 群	
逸脱	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
なし		482 (96.4)		193 (94.6)		95 (97.9)		194 (97.5)
あり	19	18 (3.6)	12	11 (5.4)	2	2 (2.1)	5	5 (2.5)
A*	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
B	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
C	3	3 (0.6)	2	2 (1.0)	0	0 (0)	1	1 (0.5)
D	16	15 (3.0)	10	9 (4.4)	2	2 (2.1)	4	4 (2.0)
E	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)

*A：組入基準を満たしていないにも関わらず、治験に組み入れられた患者
B：治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者
C：治療方法や用量が不適切であった患者
D：禁止されている併用療法を受けた患者
E：その他
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表10-2（5.3.5.1-4）から引用

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-116に示した。

本登録症例500例（M512101群：204例、プラセボ群：97例、NDFXローション群：199例）のうち、治験薬塗布後に有効性に関する評価が一度もされていない被験者1例を除く499例（M512101群：204例、プラセボ群：97例、NDFXローション群：198例）がFASに採用された。PPSには、463例（M512101群：188例、プラセボ群：90例、NDFXローション群：185例）が採用された。

FASを主たる対象として、有効性の解析を行った。

表 2.7.6-116 解析対象集団の構成

	M512101群	プラセボ群	NDFX群	合計
本登録した症例	204例	97例	199例	500例
安全性解析対象集団	204例	97例	198例	499例
FAS	204例	97例	198例	499例
PPS	188例	90例	185例	463例

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-1（5.3.5.1-4）から改変

2.7.6.8.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-117に示した。

男女の割合は男45.3%、女54.7%であった。年齢（平均±標準偏差）は20.9 ± 5.1歳であり、20歳以上30歳未満の被験者が52.7%（263/499例）で最も多かった。治療開始日の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数及び総皮疹数（中央値）は、それぞれ16個、22個及び39個であった。

男女の割合、年齢及び治療開始日の各皮疹数、その他の基準値は、群間で差は認めなかった。

PPSも同様の結果であった。

表 2.7.6-117 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		M512101 群		プラセボ群		NDFX 群		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
FAS		204	－	97	－	198	－	499	－
性別	男性	87	42.6	44	45.4	95	48.0	226	45.3
	女性	117	57.4	53	54.6	103	52.0	273	54.7
年齢	13歳以上20歳未満	82	40.2	36	37.1	84	42.4	202	40.5
	20歳以上30歳未満	110	53.9	54	55.7	99	50.0	263	52.7
	30歳以上40歳未満	12	5.9	7	7.2	14	7.1	33	6.6
	40 歳以上	0	0	0	0	1	0.5	1	0.2
年齢 (歳)	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	20.9 ± 4.9		21.3 ± 5.1		20.6 ± 5.3		20.9 ± 5.1	
	最小値～最大値	13～39		13～37		13～42		13～42	
	中央値	21.0		21.0		20.0		21.0	
観察開始日の炎症性皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	17.5 ± 6.5		17.3 ± 5.6		16.9 ± 6.1		17.2 ± 6.2	
	最小値～最大値	11～40		11～39		11～40		11～40	
	中央値	16.0		16.0		15.0		15.0	
観察開始日の非炎症性皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	29.9 ± 29.3		28.7 ± 27.6		30.2 ± 25.3		29.8 ± 27.4	
	最小値～最大値	1～193		0～130		0～162		0～193	
	中央値	23.0		22.0		24.0		23.0	
観察開始日の総皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	47.4 ± 31.9		46.0 ± 29.0		47.1± 26.8		47.0 ± 29.3	
	最小値～最大値	14～228		14～147		12～174		12～228	
	中央値	41.0		35.0		40.5		40.0	
治療開始日の炎症性皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	17.8 ± 6.6		16.7 ± 5.4		17.6 ± 6.5		17.5 ± 6.4	
	最小値～最大値	11～40		11～39		11～40		11～40	
	中央値	16.0		15.0		15.0		16.0	
治療開始日の非炎症性皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	28.6 ± 27.0		26.7 ± 22.7		30.5 ± 26.0		29.0 ± 25.8	
	最小値～最大値	0～189		0～115		0～140		0～189	
	中央値	22.0		21.0		23.0		22.0	
治療開始日の総皮疹数	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	46.4 ± 29.3		43.4 ± 24.2		48.1 ± 27.4		46.5 ± 27.6	
	最小値～最大値	12～225		12～143		13～155		12～225	
	中央値	39.0		35.0		40.0		39.0	
観察期間の炎症性皮疹数の減少率	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	-4.02 ± 26.45		1.59 ± 19.01		-6.94 ± 31.17		-4.09 ± 27.36	
	最小値～最大値	-153.3～29.4		-91.7～29.6		-190.9～29.6		-190.9～29.6	
	中央値	0.00		4.35		0.00		0.00	
観察期間の非炎症性皮疹数の減少率	例数	204		95		196		495	
	平均±標準偏差	-16.80 ± 174.93		-1.86 ± 43.94		-7.90 ± 51.90		-10.41 ± 118.48	
	最小値～最大値	-2400.0～100.0		-194.1～100.0		-250.0～88.9		-2400.0～100.0	
	中央値	4.21		2.54		3.85		3.70	
観察期間の総皮疹数の減少率	例数	204		97		198		499	
	平均±標準偏差	-3.03 ± 33.07		0.58 ± 24.10		-4.73 ± 29.12		-3.00 ± 29.95	
	最小値～最大値	-228.6～70.7		-120.7～40.0		-133.3～50.0		-228.6～70.7	
	中央値	2.42		2.86		0.00		2.41	

注）年齢：同意取得時の年齢、 NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書 表11-3（5.3.5.1-4）から引用

2.7.6.8.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（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）

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-118に、群間比較の結果を表 2.7.6-119に示した。最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、M512101群が54.77%、プラセボ群が41.67%、NDFXローション群が53.59%であった。M512101群とプラセボ群を対比較した結果、有意な差を認めた（二標本Wilcoxon検定、p<0.001）ことから、M512101群のプラセボ群に対する優越性が検証できた。

M512101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%信頼区間下限は非劣性限界値と定めた-10.1%を上回ったことから、M512101群のNDFXローション群に対する非劣性が検証できた。

表 2.7.6-118 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率及び減少数（FAS）

項目		M512101 群		プラセボ群		NDFX 群	
治療開始日の炎症性皮疹数（個）	例数	204		97		198	
	平均±標準偏差	17.8 ± 6.6		16.7 ± 5.4		17.6 ± 6.5	
	最小値～最大値	11～40		11～39		11～40	
	中央値	16.0		15.0		15.0	
	四分位範囲	13.0～21.0		13.0～19.0		13.0～20.0	
最終評価時の炎症性皮疹数（個）	例数	204		97		198	
	平均±標準偏差	8.8 ± 7.0		12.0 ± 9.7		9.0 ± 7.7	
	最小値～最大値	0～47		0～46		0～41	
	中央値	7.0		9.0		7.5	
	四分位範囲	4.0～12.0		6.0～16.0		3.0～12.0	
最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）	例数	204		97		198	
	平均±標準偏差	49.15 ± 38.74		29.08 ± 51.89		49.05 ± 38.84	
	最小値～最大値	-193.8～100.0		-187.5～100.0		-71.4～100.0	
	中央値	54.77		41.67		53.59	
	四分位範囲	29.92～75.74		0.00～66.67		26.32～81.82	
	中央値の差* 点推定値	-		15.85		0.00	
	95%信頼区間	-		6.67～25.00		-7.14～6.35	
		例数	%	例数	%	例数	%
	100%	6	2.9	1	1.0	12	6.1
	75%以上 100%未満	48	23.5	15	15.5	49	24.7
	50%以上 75%未満	69	33.8	27	27.8	47	23.7
	25%以上 50%未満	37	18.1	15	15.5	44	22.2
	0%以上 25%未満	26	12.7	19	19.6	25	12.6
	-25%以上 0%未満	13	6.4	10	10.3	13	6.6
	-50%以上 -25%未満	2	1.0	4	4.1	3	1.5
	-75%以上 -50%未満	1	0.5	1	1.0	5	2.5
	-100%以上 -75%未満	0	0	2	2.1	0	0
	-100%未満	2	1.0	3	3.1	0	0

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書 表11-4（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-119 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の群間比較（FAS）

Step	投与群	群間比較		
Step 1	M512101 群　プラセボ群	2 標本 Wilcoxon 検定	z 値	-3.403
			p 値	0.0007
Step 2	M512101 群　NDFX 群	中央値の差*	点推定値	0.00
			95%信頼区間	-7.14～6.35

*Hodges-Lehmann 推定値
M512101 群とプラセボ群及び M512101 群とナジフロキサシンローション（NDFX）群をそれぞれ逐次的に対比較
総括報告書　表11-5（5.3.5.1-4）から引用

(2) 副次評価項目

1) 4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少率

4週後の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-120に示した。

4週後の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、M512101群が36.36%、プラセボ群が25.00%、NDFXローション群が38.46%であった。M512101群とプラセボ群の炎症性皮疹数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、10.18%（2.03～18.42%）であり、95%信頼区間下限は0%を上回っていた。一方、M512101群とNDFXローション群の炎症性皮疹数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、-1.60%（-7.79～4.49%）であり、95%信頼区間下限は主要な解析で設定した非劣性限界値-10.1%を上回っていた。

4週後の炎症性皮疹数の減少率は、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率と同様の傾向を示した。

表 2.7.6-120 4週後の炎症性皮疹数の減少率（FAS）

項目		M512101 群 例数　%	プラセボ群 例数　%	NDFX 群 例数　%
治療開始日の炎症性皮疹数(個)	例数	204	97	198
	平均±標準偏差	17.8 ± 6.6	16.7 ± 5.4	17.6 ± 6.5
	最小値～最大値	11～40	11～39	11～40
	中央値	16.0	15.0	15.0
	四分位範囲	13.0～21.0	13.0～19.0	13.0～20.0
4 週後の炎症性皮疹数(個)	例数	204	97	198
	平均±標準偏差	12.0 ± 6.4	13.5 ± 7.9	11.9 ± 7.1
	最小値～最大値	1～34	3～45	1～41
	中央値	12.0	12.0	11.0
	四分位範囲	7.0～16.0	8.0～16.0	7.0～15.0
4 週後の炎症性皮疹数の減少率(%)	例数	204	97	198
	平均±標準偏差	31.18 ± 32.41	20.47 ± 34.62	32.05 ± 33.89
	最小値～最大値	-81.3～91.7	-73.1～77.3	-100.0～95.0
	中央値	36.36	25.00	38.46
	四分位範囲	10.82～53.39	0.00～47.37	14.29～55.56
	中央値の差*　点推定値	-	10.18	-1.60
	95%信頼区間	-	2.03～18.42	-7.79～4.49

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
4 週後の評価時期の許容範囲である 32 日目までに得られている最終のデータを用いる
総括報告書　表11-6（5.3.5.1-4）から引用

2) 4週後の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数

4週後の炎症性皮疹数の減少数を添付資料5.3.5.1-4 表14-21に示した。

4週後の炎症性皮疹数の減少数（中央値）は、M512101群が6個、プラセボ群が4個、NDFXローション群が6個であった。M512101群とプラセボ群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、2個（1～4個）であり、95%信頼区間下限は0個を上回っていた。一方、M512101群とNDFXローション群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、0個（-1～1個）であり、両群で差は認めなかった。

3) 最終評価時の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の減少数

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数を添付資料5.3.5.1-4表14-22に示した。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（中央値）は、M512101群が9個、プラセボ群が6個、NDFXローション群が9個であった。M512101群とプラセボ群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、3個（2～5個）であり、95%信頼区間下限は0個を上回っていた。一方、M512101群とNDFXローション群の炎症性皮疹数の減少数の中央値の差に対するHodges-Lehmannの推定値（95%信頼区間）は、0個（-1～2個）であり、両群で差は認めなかった。

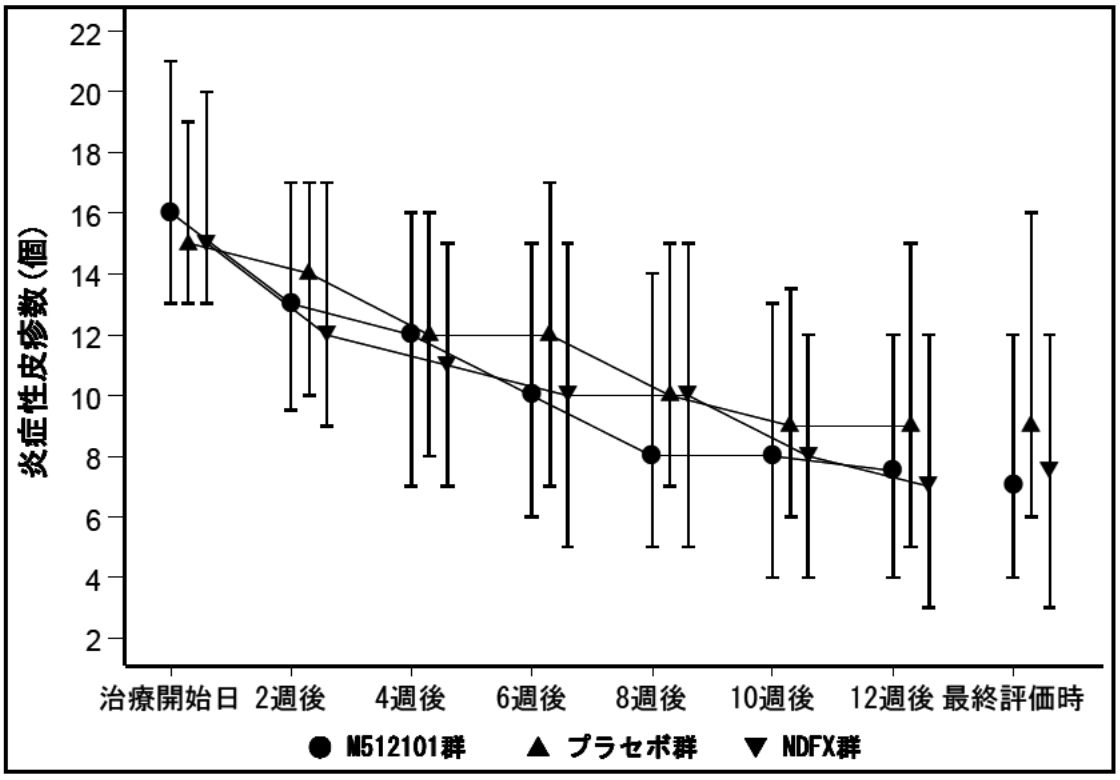
4) 各評価時期の炎症性皮疹数（紅色丘疹数と膿疱数の合計）の経時推移

各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移を図 2.7.6-17及び添付資料5.3.5.1-4表14-23に示した。治療開始時の炎症性皮疹数の中央値（最小値~最大値）は、M512101群が16個（11～40個）、プラセボ群が15個（11~39個）、NDFXローション群が15個（11~40個）とほぼ同様の値を示した。

M512101群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、13個、12個、10個、8個、8個及び7.5個であった。

プラセボ群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、14個、12個、12個、10個、9個及び9個であった。

NDFXローション群の治療開始日2週後、4週後、6週後、8週後、10週後及び12週後の炎症性皮疹数（中央値）は、12個、11個、10個、10個、8個及び7個であった。各評価時期でのM512101群とNDFXローション群の炎症性皮疹数に差は認めず、M512101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（95%信頼区間）は、治療開始日2週後、6週後、10週後及び12週後が0個（-1～1個）、4週後が1個（-1～2個）、8週後が-1個（-2～0個）であった。



NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　図11-1（5.3.5.1-4）から引用

図 2.7.6-17 炎症性皮疹数の経時推移（FAS）

5) 各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移

治療開始日、12週後及び最終評価時に細菌学的検査を実施した被験者数を表 2.7.6-121に、M512101群、プラセボ群及びNDFXローション群で検出された細菌の内訳を表2.7.6-122～表 2.7.6-124に示した。いずれの群も*P. acnes*の検出が最も多く、次いで*S. epidermidis*であった。

表 2.7.6-121 細菌学的検査の実施の内訳

	投与群	治療開始日 例数	12 週後 例数	最終評価時 例数
実施	M512101 群	204	173	182
	プラセボ群	97	83	87
	NDFX 群	198	157	167
未実施	M512101 群	0	19	21
	プラセボ群	0	7	8
	NDFX 群	0	24	28
皮膚病変の消失	M512101 群	0	4	6
	プラセボ群	0	0	1
	NDFX 群	0	9	12
その他	M512101 群	0	15	15
	プラセボ群	0	7	7
	NDFX 群	0	15	16

NDFX：ナジフロキサシンローション、総括報告書　表 11-7（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-122 検出菌の内訳（M512101群）

菌種	治療開始日		12 週後		最終評価時	
	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	204	-	173	-	182	-
P. acnes	111	54.4	66	38.2	72	39.6
S. epidermidis	93	45.6	50	28.9	52	28.6
A. meyeri	4	2.0	2	1.2	3	1.6
A. radioresistens	1	0.5	0	0	0	0
A. baumannii	1	0.5	0	0	0	0
B. cepacia	1	0.5	0	0	0	0
E. aerogenes	3	1.5	0	0	0	0
K. pneumoniae	1	0.5	0	0	0	0
K. oxytoca	1	0.5	0	0	0	0
P. granulosum	5	2.5	0	0	0	0
R. planticola	1	0.5	0	0	0	0
S. aureus	9	4.4	1	0.6	1	0.5
S. hominis	16	7.8	10	5.8	10	5.5
S. haemolyticus	1	0.5	1	0.6	1	0.5
S. capitis	8	3.9	2	1.2	3	1.6
S. lugdunensis	1	0.5	0	0	0	0
S. warneri	2	1.0	0	0	0	0
S. auricularis	3	1.5	1	0.6	1	0.5
S. saprophyticus	0	0	1	0.6	1	0.5
S. marcescens	1	0.5	2	1.2	2	1.1

検査症例：細菌学的検査を実施した症例
%：各評価時期の検査症例の例数に対する割合
総括報告書　表 14-25（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-123 検出菌の内訳（プラセボ群）

菌種	治療開始日		12 週後		最終評価時	
	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	97	-	83	-	87	-
P. acnes	49	50.5	37	44.6	40	46.0
S. epidermidis	44	45.4	31	37.3	32	36.8
A. meyeri	3	3.1	2	2.4	2	2.3
E. aerogenes	5	5.2	1	1.2	1	1.1
K. pneumoniae	0	0	1	1.2	1	1.1
P. granulosum	1	1.0	0	0	0	0
S. aureus	8	8.2	4	4.8	4	4.6
S. hominis	9	9.3	8	9.6	8	9.2
S. haemolyticus	1	1.0	0	0	0	0
S. capitis	2	2.1	3	3.6	4	4.6
S. lugdunensis	1	1.0	1	1.2	1	1.1
S. warneri	2	2.1	0	0	0	0
S. auricularis	3	3.1	2	2.4	2	2.3
S. marcescens	1	1.0	1	1.2	1	1.1

検査症例：細菌学的検査を実施した症例
%：各評価時期の検査症例の例数に対する割合
総括報告書　表 14-26（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-124 検出菌の内訳（NDFXローション群）

菌種	治療開始日		12 週後		最終評価時	
	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	198	-	157	-	167	-
P. acnes	106	53.5	76	48.4	81	48.5
S. epidermidis	92	46.5	29	18.5	34	20.4
A. meyeri	6	3.0	3	1.9	3	1.8
A. bovis	1	0.5	0	0	0	0
A. lwoffii	1	0.5	0	0	0	0
B. cepacia	1	0.5	0	0	0	0
E. aerogenes	4	2.0	0	0	0	0
K. pneumoniae	1	0.5	1	0.6	1	0.6
P. granulosum	4	2.0	0	0	1	0.6
S. aureus	6	3.0	1	0.6	1	0.6
S. hominis	22	11.1	7	4.5	8	4.8
S. capitis	6	3.0	3	1.9	3	1.8
S. lugdunensis	2	1.0	0	0	0	0
S. warneri	2	1.0	0	0	0	0
S. auricularis	1	0.5	0	0	0	0
S. marcescens	2	1.0	0	0	0	0
S. agalactiae	0	0	1	0.6	1	0.6

検査症例：細菌学的検査を実施した症例
%：各評価時期の検査症例の例数に対する割合
総括報告書　表 14-27（5.3.5.1-4）から引用

a) M512101群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に菌が検出された被験者を対象としたときの治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.6-125に、治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計を表 2.7.6-126及び表 2.7.6-127に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は111例、最終評価時は54例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、$p<0.0001$）。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は93例、最終評価時が24例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、$p<0.0001$）。

表 2.7.6-125 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（M512101群）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		111	-	99	-	104	-	93	-	84	-	89	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	48	48.5	50	48.1	-	-	60	71.4	65	73.0
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	3	2.7	1	1.0	1	1.0	13	14.0	2	2.4	2	2.2
	2 以上 3 未満	23	20.7	9	9.1	10	9.6	28	30.1	3	3.6	3	3.4
	3 以上 4 未満	19	17.1	12	12.1	12	11.5	37	39.8	12	14.3	12	13.5
	4 以上 5 未満	20	18.0	12	12.1	13	12.5	9	9.7	6	7.1	6	6.7
	5 以上 6 未満	26	23.4	12	12.1	12	11.5	3	3.2	1	1.2	1	1.1
	6 以上 7 未満	15	13.5	5	5.1	6	5.8	3	3.2	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	5	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	1.0	1	1.0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			6	6.1	7	6.7			3	3.6	3	3.4
	-6 以上-5 未満			10	10.1	11	10.6			3	3.6	3	3.4
	-5 以上-4 未満			9	9.1	9	8.7			6	7.1	7	7.9
	-4 以上-3 未満			15	15.2	15	14.4			21	25.0	24	27.0
	-3 以上-2 未満			20	20.2	20	19.2			20	23.8	20	22.5
	-2 以上-1 未満			4	4.0	5	4.8			9	10.7	10	11.2
	-1 以上 0 未満			10	10.1	10	9.6			4	4.8	4	4.5
	0			0	0	0	0			0	0	0	0
	0 超 1 以下			14	14.1	14	13.5			8	9.5	8	9.0
	1 超 2 以下			5	5.1	6	5.8			7	8.3	7	7.9
	2 超 3 以下			2	2.0	2	1.9			2	2.4	2	2.2
	3 超 4 以下			2	2.0	2	1.9			1	1.2	1	1.1
	4 超 5 以下			1	1.0	2	1.9			0	0	0	0
	5 超 6 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			6.583		6.531				6.556		6.880	
	P 値			p<0.0001		p<0.0001				p<0.0001		p<0.0001	

対象症例：治療開始日に菌が検出された症例
%：各評価時期の対象症例の例数に対する割合
菌量変化量 ＝Log_{10}（各評価時期の菌量）-Log_{10}（治療開始日の菌量）
未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例
総括報告書 表14-31（5.3.5.1-4）から改変

表 2.7.6-126 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（M512101群）

対象菌種：*P. acnes*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	66	-	-	5	3	7	2	1	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
	2以上3未満	12	-	1	1	2	-	3	1	-	-
	3以上4未満	10	-	-	2	1	4	1	-	-	-
	4以上5未満	9	-	-	2	3	3	2	1	-	-
	5以上6未満	10	-	-	2	3	3	5	2	-	-
	6以上7未満	7	-	-	1	3	2	1	-	-	-
	7以上8未満	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)

総括報告書　表11-8（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-127 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（M512101群）

対象菌種：*S. epidermidis*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	71	-	2	8	9	9	-	-	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	9	-	-	2	1	-	1	-	-	-
	2以上3未満	20	-	1	-	4	2	-	-	-	-
	3以上4未満	23	-	-	1	7	3	-	-	-	-
	4以上5未満	7	-	1	-	-	1	-	-	-	-
	5以上6未満	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6以上7未満	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7以上8未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)

総括報告書　表11-9（5.3.5.1-4）から引用

b) プラセボ群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に菌が検出された被験者を対象としたときの治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.6-128に、治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計を表 2.7.6-129及び表 2.7.6-130に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は49例、最終評価時は29例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、p=0.0001）。治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は44例、最終評価時が18例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、p<0.0001）。

表 2.7.6-128 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（プラセボ群）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		49	-	42	-	45	-	44	-	38	-	41	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	14	33.3	16	35.6	-	-	21	55.3	23	56.1
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	2	4.1	0	0	0	0	6	13.6	1	2.6	1	2.4
	2 以上 3 未満	9	18.4	7	16.7	7	15.6	7	15.9	3	7.9	3	7.3
	3 以上 4 未満	3	6.1	1	2.4	1	2.2	24	54.5	12	31.6	13	31.7
	4 以上 5 未満	7	14.3	6	14.3	7	15.6	3	6.8	0	0	0	0
	5 以上 6 未満	9	18.4	10	23.8	10	22.2	3	6.8	1	2.6	1	2.4
	6 以上 7 未満	17	34.7	3	7.1	3	6.7	1	2.3	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	2	4.1	1	2.4	1	2.2	0	0	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			0	0	0	0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			6	14.3	6	13.3			0	0	0	0
	-6 以上-5 未満			2	4.8	3	6.7			2	5.3	2	4.9
	-5 以上-4 未満			3	7.1	3	6.7			1	2.6	2	4.9
	-4 以上-3 未満			4	9.5	4	8.9			10	26.3	11	26.8
	-3 以上-2 未満			5	11.9	6	13.3			5	13.2	5	12.2
	-2 以上-1 未満			5	11.9	5	11.1			6	15.8	6	14.6
	-1 以上 0 未満			7	16.7	8	17.8			5	13.2	5	12.2
	0			0	0	0	0			0	0	0	0
	0 超 1 以下			4	9.5	4	8.9			6	15.8	7	17.1
	1 超 2 以下			0	0	0	0			1	2.6	1	2.4
	2 超 3 以下			1	2.4	1	2.2			2	5.3	2	4.9
	3 超 4 以下			5	11.9	5	11.1			0	0	0	0
	4 超 5 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	5 超 6 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			3.607		3.844				4.097		4.309	
	P 値			0.0003		0.0001				p<0.0001		p<0.0001	

対象症例：治療開始日に菌が検出された症例

%：各評価時期の対象症例の例数に対する割合

菌量変化量 ＝Log_{10}（各評価時期の菌量）-Log_{10}（治療開始日の菌量）

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例

総括報告書 表14-32（5.3.5.1-4）から改変

表 2.7.6-129 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（プラセボ群）
対象菌種：*P. acnes*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	32	-	-	-	5	1	2	3	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2以上3未満	3	-	-	1	-	-	4	-	-	-
	3以上4未満	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	4以上5未満	1	-	-	1	-	1	1	1	1	-
	5以上6未満	3	-	-	-	1	3	1	-	-	-
	6以上7未満	6	-	-	4	-	3	2	2	-	-
	7以上8未満	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)
総括報告書　表 14-35（5.3.5.1-4）から改変

表 2.7.6-130 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（プラセボ群）
対象菌種：*S. epidermidis*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	33	-	2	5	6	1	-	-	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	5	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	2以上3未満	3	-	-	-	4	-	-	-	-	-
	3以上4未満	11	-	1	2	6	-	1	-	-	-
	4以上5未満	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	5以上6未満	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	6以上7未満	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	7以上8未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)
総括報告書　表 14-35（5.3.5.1-4）から改変

c) NDFXローション群の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移

治療開始日に菌が検出された被験者を対象としたときの治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時の*P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移を表 2.7.6-131に、治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計を表 2.7.6-132及び表 2.7.6-133に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者は106例、最終評価時は51例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、$p<0.0001$）。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者は92例、最終評価時が21例であり、治療開始日と最終評価時の菌量には有意な差がみられた（一標本Wilcoxon検定、$p<0.0001$）。

表 2.7.6-131 *P. acnes*及び*S. epidermidis*の菌量推移（NDFXローション群）

		P. acnes						*S. epidermidis*					
		治療開始日		12 週後		最終評価時		治療開始日		12 週後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		106	-	89	-	96	-	92	-	77	-	85	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	40	44.9	45	46.9	-	-	60	77.9	64	75.3
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	3	2.8	0	0	0	0	9	9.8	0	0	1	1.2
	2 以上 3 未満	26	24.5	8	9.0	9	9.4	24	26.1	8	10.4	8	9.4
	3 以上 4 未満	19	17.9	13	14.6	13	13.5	30	32.6	7	9.1	9	10.6
	4 以上 5 未満	17	16.0	9	10.1	10	10.4	22	23.9	2	2.6	3	3.5
	5 以上 6 未満	16	15.1	11	12.4	11	11.5	3	3.3	0	0	0	0
	6 以上 7 未満	20	18.9	8	9.0	8	8.3	3	3.3	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	5	4.7	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	-7 以上-6 未満			7	7.9	7	7.3			1	1.3	1	1.2
	-6 以上-5 未満			5	5.6	7	7.3			2	2.6	2	2.4
	-5 以上-4 未満			8	9.0	10	10.4			18	23.4	19	22.4
	-4 以上-3 未満			13	14.6	13	13.5			18	23.4	21	24.7
	-3 以上-2 未満			15	16.9	17	17.7			17	22.1	17	20.0
	-2 以上-1 未満			9	10.1	10	10.4			13	16.9	13	15.3
	-1 以上 0 未満			8	9.0	8	8.3			3	3.9	4	4.7
	0			0	0	0	0			0	0	1	1.2
	0 超 1 以下			4	4.5	4	4.2			2	2.6	4	4.7
	1 超 2 以下			10	11.2	10	10.4			2	2.6	2	2.4
	2 超 3 以下			6	6.7	6	6.3			1	1.3	1	1.2
	3 超 4 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	4 超 5 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	5 超 6 以下			1	1.1	1	1.0			0	0	0	0
	6 超 7 以下			0	0	0	0			0	0	0	0
	7 超			0	0	0	0			0	0	0	0
1 標本 Wilcoxon 検定	z 値			5.390		5.883				7.406		7.689	
	P 値			p<0.0001		p<0.0001				p<0.0001		p<0.0001	

対象症例：治療開始日に菌が検出された症例

%：各評価時期の対象症例の例数に対する割合

菌量変化量 ＝Log_{10}（各評価時期の菌量）-Log_{10}（治療開始日の菌量）

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例

総括報告書 表14-33（5.3.5.1-4）から改変

表 2.7.6-132 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（NDFXローション群）
対象菌種：*P. acnes*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	53	-	1	2	5	3	16	3	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	2以上3未満	14	-	-	2	3	2	2	1	-	-
	3以上4未満	8	-	-	2	2	1	4	-	-	-
	4以上5未満	7	-	-	-	3	-	2	3	-	-
	5以上6未満	7	-	-	2	1	3	1	1	-	-
	6以上7未満	7	-	-	1	3	4	2	1	-	-
	7以上8未満	1	-	-	2	1	-	-	1	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)
総括報告書　表11-10（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-133 治療開始日と最終評価時の菌量のクロス集計（NDFXローション群）
対象菌種：*S. epidermidis*

		最終評価時									
		未検出	0以上1未満	1以上2未満	2以上3未満	3以上4未満	4以上5未満	5以上6未満	6以上7未満	7以上8未満	8以上
治療開始日	未検出	81	-	2	4	4	2	1	-	-	-
	0以上1未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1以上2未満	7	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	2以上3未満	16	-	-	1	2	1	-	-	-	-
	3以上4未満	20	-	-	5	4	-	-	-	-	-
	4以上5未満	18	-	-	1	1	1	-	-	-	-
	5以上6未満	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	6以上7未満	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-
	7以上8未満	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	8以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未検出：常用対数変換前の菌量が0である症例 (例数)
総括報告書　表11-11（5.3.5.1-4）から引用

6) 12週後・最終評価時の菌陰性化率

治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者を対象としたときの治療開始日12週後及び最終評価時の各群の菌陰性化率を表 2.7.6-134に示した。

治療開始日に*P. acnes*が検出された被験者を対象としたときのM512101群、プラセボ群及びNDFXローション群の最終評価時の*P. acnes*の陰性化率は、48.1%、35.6%及び46.9%であった。M512101群の菌陰性化率は、他の群と比較して高い値を示したが、有意な差は認めなかった（Fisherの直接確率法）。

治療開始日に*S. epidermidis*が検出された被験者を対象としたときのM512101群、プラセボ群及びNDFXローション群の最終評価時の*S. epidermidis*の陰性化率は、73.0%、56.1%

及び75.3%と、M512101群とNDFXローション群は同様の値を示した。

表 2.7.6-134 12週後及び最終評価時の菌陰性化率（FAS)
対象：治療開始日に*P. acnes*又は*S. epidermidis*が検出された被験者

対象菌種	評価時期	投与群	例数	菌陰性化症例数	菌陰性化率(%)	95%信頼区間(%)	菌陰性化率の差	Fisher の直接確率法
P.acnes	12 週後	M512101 群	99	48	48.5	38.3 ～ 58.7	-	
		プラセボ群	42	14	33.3	19.6 ～ 49.5	15.2	p=0.1373
		NDFX 群	89	40	44.9	34.4 ～ 55.9	3.6	p=0.6623
	最終評価時	M512101 群	104	50	48.1	38.2 ～ 58.1	-	
		プラセボ群	45	16	35.6	21.9 ～ 51.2	12.5	p=0.2086
		NDFX 群	96	45	46.9	36.6 ～ 57.3	1.2	p=0.8881
S.epidermidis	12 週後	M512101 群	84	60	71.4	60.5 ～ 80.8	-	
		プラセボ群	38	21	55.3	38.3 ～ 71.4	16.1	p=0.0989
		NDFX 群	77	60	77.9	67.0 ～ 86.6	-6.5	p=0.3704
	最終評価時	M512101 群	89	65	73.0	62.6 ～ 81.9	-	
		プラセボ群	41	23	56.1	39.7 ～ 71.5	16.9	p=0.0698
		NDFX 群	85	64	75.3	64.7 ～ 84.0	-2.3	p=0.8627

NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-13（5.3.5.1-4）から引用

7) 薬剤感受性検査

a) 治療開始日に分離した*P. acnes*の薬剤感受性

治療開始日に分離した*P. acnes*に対する各種抗菌薬のMICを表 2.7.6-135に示した。

*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、ともに≤0.06 μg/mLであり、感受性が低下した菌株は認めなかった。他の抗菌薬に対するMIC_{50}及びMIC_{90}は、NDFXが0.25 μg/mL及び0.5 μg/mL、CLDMが≤0.06 μg/mL及び8 μg/mL、EMが≤0.06 μg/mL及び>128 μg/mL、GMがともに8 μg/mL、MINOが0.125 μg/mL及び0.25 μg/mLと差を認めた。CLDM又はEMのMIC_{50}及びMIC_{90}の差は、他の抗菌薬と比較して大きく、感受性の低下した菌株の存在が確認された。

治療開始日の*P. acnes*の各種抗菌薬に対するMICとMBCの比較を表 2.7.6-136～表 2.7.6-139に示した。

M5121及びNDFXでは、MBCとMICが2希釈段階以上乖離した菌株はほとんど認めず、*P. acnes*に対して殺菌的に作用することが確認された。一方、CLDM及びEMでは、MBCとMICが2希釈段階以上乖離した菌株が多くみられた。

表 2.7.6-135 治療開始日に分離された*P. acnes*の各抗菌薬のMIC

抗菌薬	対象例数	MIC（μg/mL）												
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
		例数（累積百分率）												
M5121	266	253 (95.1)	5 (97.0)	3 (98.1)	5 (100)	-	-	-	-	-				-
NDFX	266	3 (1.1)	77 (30.1)	159 (89.8)	13 (94.7)	6 (97.0)	0 (97.0)	0 (97.0)	6 (99.2)	2 (100)	-	-	-	-
CLDM	266	133 (50.0)	6 (52.3)	63 (75.9)	27 (86.1)	3 (87.2)	1 (87.6)	4 (89.1)	3 (90.2)	1 (90.6)	4 (92.1)	11 (96.2)	2 (97.0)	8 (100)
EM	266	219 (82.3)	5 (84.2)	1 (84.6)	4 (86.1)	2 (86.8)	2 (87.6)	0 (87.6)	0 (87.6)	0 (87.6)	1 (88.0)	0 (88.0)	0 (88.0)	32 (100)
GM	266	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	9 (4.5)	45 (21.4)	190 (92.9)	14 (98.1)	1 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	4 (100)
MINO	266	41 (15.4)	150 (71.8)	63 (95.5)	5 (97.4)	4 (98.9)	1 (99.2)	1 (99.6)	0 (99.6)	1 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121：16 μg/mL、NDFX：128 μg/mL、CLDM：128 μg/mL、EM： 128 μg/mL
GM：128 μg/mL、MINO： 128 μg/mL
総括報告書　表11-14（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-136 *P.acnes*のMICとMBC（M5121）

		MBC（μg/mL）										
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16<	計
MIC（μg/mL）	≤0.06	249	2	1	1	-	-	-	-	-	-	253
	0.125	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	5
	0.25	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
	0.5	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	5
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	16<	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
計		249	6	5	5	1	0	0	0	0	0	266

（例数）

総括報告書　表11-15（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-137 *P.acnes*のMICとMBC（NDFX)

		MBC（μg/mL）													
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128<	計
MIC（μg/mL）	≤0.06	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	0.125	-	57	17	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	77
	0.25	-	2	151	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	159
	0.5	-	-	-	12	1	-	-	-	-	-	-	-	-	13
	1	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	6
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	8	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	6
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	128>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
計		0	61	168	22	7	0	0	6	2	0	0	0	0	266

（例数）

総括報告書　表11-16（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-138 *P. acnes*のMICとMBC（CLDM）

		MBC（μg/mL）													
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128<	計
MIC（μg/mL）	≤0.06	80	27	10	8	2	-	1	4	1	-	-	-	-	133
	0.125	-	-	3	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	6
	0.25	-	-	29	18	10	2	1	-	2	1	-	-	-	63
	0.5	-	-	-	10	11	3	1	-	1	-	-	1	-	27
	1	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	3
	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
	4	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	-	4
	8	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	3
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	1	4
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5	4	11
	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
	128>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	8
計		80	27	42	37	24	6	6	7	5	5	5	8	14	266

（例数）

総括報告書　表11-17（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-139 *P. acnes*のMICとMBC（EM）

		MBC（μg/mL）													
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128<	計
MIC（μg/mL）	≤0.06	114	62	20	6	4	4	4	4	1	-	-	-	-	219
	0.125	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	0.25	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	0.5	-	-	-	2	-	1	-	1	-	-	-	-	-	4
	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2
	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	128>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32	32
計		114	67	20	8	4	8	5	5	1	0	0	2	32	266

（例数）

総括報告書　表11-18（5.3.5.1-4）から引用

b) 治療開始日に分離した*S. epidermidis*の薬剤感受性

治療開始日に分離した*S. epidermidis*の各種抗菌薬に対するMICを表 2.7.6-140に示した。

*S. epidermidis*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、≤0.06 μg/mL及び0.125 μg/mLと1希釈段階の差であった。他の抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}は、NDFXが≤0.06 μg/mL及び2 μg/mL、CLDMが0.125 μg/mL及び>128 μg/mL、EMが0.5 μg/mL及び>128 μg/mL、GMが0.125 μg/mL及び16 μg/mL、MINOが0.125 μg/mL及び0.5 μg/mLと差を認めた。

治療開始日の*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICとMBCの比較を添付資料5.3.5.1-4表14-65に示した。M5121及びNDFXでは、*P. acnes*と同様、MBCとMICが2希釈段階以上乖離した菌株はほとんど認めず、*S. epidermidis*に対して殺菌的に作用することが確認された。CLDMでは、MBCとMICが2希釈段階以上の乖離を示す菌株がわずかにみられ、EMでは、より多くみられた。

表 2.7.6-140 治療開始日に分離された*S. epidermidis*の各抗菌薬のMIC

抗菌薬	対象例数	MIC（μg/mL）												
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
		例数（累積百分率）												
M5121	229	190 (83.0)	23 (93.0)	4 (94.8)	1 (95.2)	3 (96.5)	6 (99.1)	1 (99.6)	1 (100)	-				-
NDFX	229	139 (60.7)	3 (62.0)	0 (62.0)	2 (62.9)	55 (86.9)	15 (93.4)	3 (94.8)	1 (95.2)	1 (95.6)	0 (95.6)	8 (99.1)	1 (99.6)	1 (100)
CLDM	229	21 (9.2)	111 (57.6)	11 (62.4)	0 (62.4)	0 (62.4)	2 (63.3)	0 (63.3)	1 (63.8)	0 (63.8)	2 (64.6)	3 (65.9)	0 (65.9)	78 (100)
EM	229	4 (1.7)	12 (7.0)	93 (47.6)	19 (55.9)	1 (56.3)	0 (56.3)	1 (56.8)	0 (56.8)	2 (57.6)	1 (58.1)	2 (59.0)	4 (60.7)	90 (100)
GM	229	85 (37.1)	70 (67.7)	11 (72.5)	0 (72.5)	0 (72.5)	1 (72.9)	4 (74.7)	15 (81.2)	25 (92.1)	7 (95.2)	7 (98.3)	4 (100)	-
MINO	229	103 (45.0)	38 (61.6)	49 (83.0)	23 (93.0)	5 (95.2)	0 (95.2)	0 (95.2)	2 (96.1)	8 (99.6)	1 (100)	-	-	-

最高濃度：M5121：16 μg/mL、NDFX：128 μg/mL、CLDM：128 μg/mL、EM： 128 μg/mL
GM： 128 μg/mL、MINO：128 μg/mL
総括報告書 表11-19（5.3.5.1-4）から引用

c) 治療開始日、12週後及び最終評価時の薬剤感受性（M512101群）

M512101群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*に対する各種抗菌薬のMICを表2.7.6-141及び表 2.7.6-142に示した。

*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、評価時期にかかわらず、ともに≤0.06 μg/mLであった。NDFX、CLDM、EM及びMINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時とも同じ値を示した。GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日がともに8 μg/mL、治療開始日12週後及び最終評価時が8 μg/mL及び16 μg/mLとほぼ同様の値を示し、各評価時期に分離された*P. acnes*に薬剤感受性の差は認めなかった。

*S. epidermidis*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日が≤0.06 μg/mL及び0.25 μg/mL、治療開始日12週後及び最終評価時が2 μg/mL及び4 μg/mLと、治療開始日後のMIC_{50}及びMIC_{90}はそれぞれ上昇した。NDFXのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日が≤0.06 μg/mL及び4 μg/mL、治療開始日12週後及び最終評価時が64 μg/mL及び>128 μg/mLと上昇した。CLDM及びEMのMIC_{50}、GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日と比較して治療開始日12週後及び最終評価時で大きな値を示した。MINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日が0.125 μg/mL及び0.5 μg/mL、治療開始日12週後及び最終評価時が≤0.06 μg/mL及び0.25 μg/mLと、治験薬投与後のMIC_{50}及びMIC_{90}はそれぞれ低下した。

表 2.7.6-141 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（M512101群）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数（累積百分率）												
M5121	治療開始日	111	105 (94.6)	3 (97.3)	2 (99.1)	1 (100)	-	-	-	-	-				-
	12 週後	66	62 (93.9)	0 (93.9)	3 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	1 (100)	-				-
	最終評価時	72	67 (93.1)	0 (93.1)	3 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	0 (97.2)	2 (100)	-				-
NDFX	治療開始日	111	1 (0.9)	31 (28.8)	66 (88.3)	7 (94.6)	3 (97.3)	0 (97.3)	0 (97.3)	3 (100)	-	-	-	-	-
	12 週後	66	1 (1.5)	20 (31.8)	35 (84.8)	4 (90.9)	2 (93.9)	1 (95.5)	0 (95.5)	3 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	72	1 (1.4)	21 (30.6)	39 (84.7)	4 (90.3)	2 (93.1)	1 (94.4)	0 (94.4)	4 (100)	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	111	56 (50.5)	4 (54.1)	23 (74.8)	8 (82.0)	2 (83.8)	0 (83.8)	2 (85.6)	1 (86.5)	0 (86.5)	2 (88.3)	7 (94.6)	1 (95.5)	5 (100)
	12 週後	66	33 (50.0)	3 (54.5)	17 (80.3)	4 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	1 (87.9)	0 (87.9)	1 (89.4)	3 (93.9)	1 (95.5)	3 (100)
	最終評価時	72	36 (50.0)	3 (54.2)	18 (79.2)	4 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	1 (86.1)	0 (86.1)	2 (88.9)	3 (93.1)	1 (94.4)	4 (100)
EM	治療開始日	111	89 (80.2)	2 (82.0)	0 (82.0)	2 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	18 (100)
	12 週後	66	52 (78.8)	1 (80.3)	2 (83.3)	0 (83.3)	2 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	0 (86.4)	1 (87.9)	8 (100)
	最終評価時	72	56 (77.8)	1 (79.2)	2 (81.9)	0 (81.9)	2 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	0 (84.7)	2 (87.5)	9 (100)
GM	治療開始日	111	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	4 (6.3)	19 (23.4)	79 (94.6)	4 (98.2)	0 (98.2)	0 (98.2)	0 (98.2)	2 (100)
	12 週後	66	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	6 (10.6)	49 (84.8)	7 (95.5)	2 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	1 (100)
	最終評価時	72	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	8 (12.5)	53 (86.1)	7 (95.8)	2 (98.6)	0 (98.6)	0 (98.6)	1 (100)
MINO	治療開始日	111	20 (18.0)	60 (72.1)	25 (94.6)	3 (97.3)	2 (99.1)	0 (99.1)	0 (99.1)	0 (99.1)	1 (100)	-	-	-	-
	12 週後	66	10 (15.2)	39 (74.2)	16 (98.5)	0 (98.5)	0 (98.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	72	10 (13.9)	43 (73.6)	17 (97.2)	1 (98.6)	0 (98.6)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

総括報告書　表11-20（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-142 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（M512101群）

対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC(μg/mL)												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数(累積百分率)												
M5121	治療開始日	93	72	10	3	1	3	2	1	1	-				-
			(77.4)	(88.2)	(91.4)	(92.5)	(95.7)	(97.8)	(98.9)	(100)					
	12 週後	50	7	4	1	0	3	16	17	2	-				-
			(14.0)	(22.0)	(24.0)	(24.0)	(30.0)	(62.0)	(96.0)	(100)					
	最終評価時	52	9	4	1	0	3	16	17	2	-				-
			(17.3)	(25.0)	(26.9)	(26.9)	(32.7)	(63.5)	(96.2)	(100)					
NDFX	治療開始日	93	55	2	0	0	19	6	3	1	1	0	5	0	1
			(59.1)	(61.3)	(61.3)	(61.3)	(81.7)	(88.2)	(91.4)	(92.5)	(93.5)	(93.5)	(98.9)	(98.9)	(100)
	12 週後	50	4	0	0	0	6	1	0	1	2	1	17	12	6
			(8.0)	(8.0)	(8.0)	(8.0)	(20.0)	(22.0)	(22.0)	(24.0)	(28.0)	(30.0)	(64.0)	(88.0)	(100)
	最終評価時	52	5	0	0	0	7	1	0	1	2	1	17	12	6
			(9.6)	(9.6)	(9.6)	(9.6)	(23.1)	(25.0)	(25.0)	(26.9)	(30.8)	(32.7)	(65.4)	(88.5)	(100)
CLDM	治療開始日	93	7	45	2	0	0	1	0	0	0	1	2	0	35
			(7.5)	(55.9)	(58.1)	(58.1)	(58.1)	(59.1)	(59.1)	(59.1)	(59.1)	(60.2)	(62.4)	(62.4)	(100)
	12 週後	50	3	10	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	35
			(6.0)	(26.0)	(26.0)	(28.0)	(28.0)	(28.0)	(28.0)	(28.0)	(28.0)	(28.0)	(30.0)	(30.0)	(100)
	最終評価時	52	3	12	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	35
			(5.8)	(28.8)	(28.8)	(30.8)	(30.8)	(30.8)	(30.8)	(30.8)	(30.8)	(30.8)	(32.7)	(32.7)	(100)
EM	治療開始日	93	0	3	40	6	1	0	1	0	2	0	0	2	38
			(0)	(3.2)	(46.2)	(52.7)	(53.8)	(53.8)	(54.8)	(54.8)	(57.0)	(57.0)	(57.0)	(59.1)	(100)
	12 週後	50	0	0	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	39
			(0)	(0)	(14.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(22.0)	(100)
	最終評価時	52	0	0	8	4	0	0	0	0	0	1	0	0	39
			(0)	(0)	(15.4)	(23.1)	(23.1)	(23.1)	(23.1)	(23.1)	(23.1)	(25.0)	(25.0)	(25.0)	(100)
GM	治療開始日	93	32	30	6	0	0	1	3	7	6	4	2	2	-
			(34.4)	(66.7)	(73.1)	(73.1)	(73.1)	(74.2)	(77.4)	(84.9)	(91.4)	(95.7)	(97.8)	(100)	
	12 週後	50	6	15	1	0	0	0	0	3	3	6	14	1	1
			(12.0)	(42.0)	(44.0)	(44.0)	(44.0)	(44.0)	(44.0)	(50.0)	(56.0)	(68.0)	(96.0)	(98.0)	(100)
	最終評価時	52	6	15	1	0	0	0	0	3	4	6	15	1	1
			(11.5)	(40.4)	(42.3)	(42.3)	(42.3)	(42.3)	(42.3)	(48.1)	(55.8)	(67.3)	(96.2)	(98.1)	(100)
MINO	治療開始日	93	37	16	24	10	2	0	0	1	2	1	-	-	-
			(39.8)	(57.0)	(82.8)	(93.5)	(95.7)	(95.7)	(95.7)	(96.8)	(98.9)	(100)			
	12 週後	50	34	8	4	3	0	0	0	0	1	-	-	-	-
			(68.0)	(84.0)	(92.0)	(98.0)	(98.0)	(98.0)	(98.0)	(98.0)	(100)				
	最終評価時	52	35	8	4	4	0	0	0	0	1	-	-	-	-
			(67.3)	(82.7)	(90.4)	(98.1)	(98.1)	(98.1)	(98.1)	(98.1)	(100)				

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

総括報告書　表11-21（5.3.5.1-4）から引用

d) 治療開始日12週後及び最終評価時の薬剤感受性（プラセボ群）

プラセボ群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*の各種抗菌薬に対するMICを表 2.7.6-143及び表 2.7.6-144に示した。*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、評価時期にかかわらず、ともに≤0.06 μg/mLであった。他の抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}は、評価時期にかかわらず、同じ値又は治療開始日の4～8倍（2～3段階希釈）の値を示した。*S. epidermidis*に対するM5121及び他の抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時で同じ値を示し、変動は認めなかった。

e) 治療開始日12週後及び最終評価時の薬剤感受性（NDFXローション群）

NDFXローション群から分離された*P. acnes*及び*S. epidermidis*の各種抗菌薬に対するMICを表 2.7.6-145及び表 2.7.6-146に示した。

*P. acnes*に対するM5121のMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日がともに≤0.06 μg/mL、治療開始日12週後及び最終評価時が≤0.06 μg/mL及び0.125 μg/mLであった。GM及びMINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時で同様の値を示した。治療開始日のNDFXのMIC_{50}及びMIC_{90}は同じ値であり、治療開始日12週後及び最終評価時のMIC_{50}も同じ値を示したが、治療開始日12週後及び最終評価時のMIC_{90}は、治療開始日の4倍（2段階希釈）の値を示した。CLDM及びEMのMIC_{50}は各評価時期で同じ値を示したが、治療開始日12週後又は最終評価時のCLDMのMIC_{90}は、治療開始日の4～8倍（2～3段階希釈）の値となり、EMのMIC_{90}は>128 μg/mLとなり、8段階希釈上昇した。

*S. epidermidis*に対するM5121に対するMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日が≤0.06 μg/mL及び0.125 μg/mLであり、治療開始日12週後が2 μg/mL及び4 μg/mL、最終評価時が1 μg/mL及び4 μg/mLと、治験薬投与後のMIC_{50}及びMIC_{90}は上昇した。NDFXのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日が≤0.06 μg/mL及び2 μg/mL、治療開始日12週後が64 μg/mL及び>128 μg/mL、最終評価時が32 μg/mL及び>128 μg/mLと上昇した。CLDM及びEMのMIC_{50}、GMのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日と比較して治療開始日12週後及び最終評価時で大きな値を示した。MINOのMIC_{50}及びMIC_{90}は、治療開始日、治療開始日12週後及び最終評価時で変動は認めなかった。

表 2.7.6-143 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（プラセボ群）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数（累積百分率）												
M5121	治療開始日	49	47 (95.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
	12 週後	37	36 (97.3)	0 (97.3)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	40	39 (97.5)	0 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	49	2 (4.1)	18 (40.8)	25 (91.8)	2 (95.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
	12 週後	37	0 (0)	9 (24.3)	25 (91.9)	1 (94.6)	1 (97.3)	0 (97.3)	0 (97.3)	1 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	40	0 (0)	9 (22.5)	28 (92.5)	1 (95.0)	1 (97.5)	0 (97.5)	0 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	49	21 (42.9)	1 (44.9)	15 (75.5)	4 (83.7)	1 (85.7)	1 (87.8)	0 (87.8)	1 (89.8)	1 (91.8)	0 (91.8)	2 (95.9)	1 (98.0)	1 (100)
	12 週後	37	17 (45.9)	4 (56.8)	9 (81.1)	1 (83.8)	1 (86.5)	0 (86.5)	0 (86.5)	0 (86.5)	0 (86.5)	1 (89.2)	0 (89.2)	1 (91.9)	3 (100)
	最終評価時	40	19 (47.5)	5 (60.0)	9 (82.5)	1 (85.0)	1 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	1 (90.0)	0 (90.0)	1 (92.5)	3 (100)
EM	治療開始日	49	38 (77.6)	0 (77.6)	1 (79.6)	1 (81.6)	1 (83.7)	1 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	7 (100)
	12 週後	37	28 (75.7)	0 (75.7)	1 (78.4)	1 (81.1)	1 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	0 (83.8)	6 (100)
	最終評価時	40	31 (77.5)	0 (77.5)	1 (80.0)	1 (82.5)	1 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	0 (85.0)	6 (100)
GM	治療開始日	49	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6.1)	6 (18.4)	31 (81.6)	7 (95.9)	0 (95.9)	0 (95.9)	0 (95.9)	2 (100)
	12 週後	37	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	6 (18.9)	28 (94.6)	2 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	40	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	7 (20.0)	29 (92.5)	3 (100)	-	-	-	-
MINO	治療開始日	49	6 (12.2)	31 (75.5)	8 (91.8)	1 (93.9)	1 (95.9)	1 (98.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-
	12 週後	37	5 (13.5)	20 (67.6)	9 (91.9)	1 (94.6)	0 (94.6)	1 (97.3)	1 (100)	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	40	5 (12.5)	23 (70.0)	9 (92.5)	1 (95.0)	0 (95.0)	1 (97.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL
対象例数：各評価時期の合計例数
総括報告書　表14-61（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-144各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（プラセボ群）

対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数（累積百分率）												
M5121	治療開始日	44	41 (93.2)	2 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-	-	-				-
	12 週後	31	29 (93.5)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	32	30 (93.8)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	44	27 (61.4)	1 (63.6)	0 (63.6)	1 (65.9)	14 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-
	12 週後	31	20 (64.5)	1 (67.7)	0 (67.7)	1 (71.0)	8 (96.8)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	32	21 (65.6)	1 (68.8)	0 (68.8)	1 (71.9)	8 (96.9)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
CLDM	治療開始日	44	2 (4.5)	24 (59.1)	1 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	0 (61.4)	1 (63.6)	0 (63.6)	16 (100)
	12 週後	31	4 (12.9)	16 (64.5)	1 (67.7)	0 (67.7)	0 (67.7)	1 (71.0)	0 (71.0)	0 (71.0)	0 (71.0)	1 (74.2)	0 (74.2)	1 (77.4)	7 (100)
	最終評価時	32	4 (12.5)	16 (62.5)	1 (65.6)	0 (65.6)	0 (65.6)	1 (68.8)	0 (68.8)	0 (68.8)	0 (68.8)	1 (71.9)	0 (71.9)	1 (75.0)	8 (100)
EM	治療開始日	44	1 (2.3)	0 (2.3)	20 (47.7)	4 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	0 (56.8)	1 (59 1)	0 (59.1)	18 (100)
	12 週後	31	0 (0)	0 (0)	12 (38.7)	5 (54.8)	0 (54.8)	0 (54.8)	0 (54.8)	0 (54.8)	2 (61.3)	0 (61.3)	1 (64 5)	1 (67.7)	10 (100)
	最終評価時	32	0 (0)	0 (0)	12 (37.5)	5 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	0 (53.1)	2 (59.4)	0 (59.4)	1 (62 5)	1 (65.6)	11 (100)
GM	治療開始日	44	13 (29.5)	17 (68.2)	3 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	0 (75.0)	3 (81.8)	5 (93.2)	2 (97.7)	0 (97.7)	1 (100)	-
	12 週後	31	9 (29.0)	12 (67.7)	2 (74.2)	1 (77.4)	0 (77.4)	0 (77.4)	0 (77.4)	0 (77.4)	5 (93.5)	2 (100)	-	-	-
	最終評価時	32	10 (31.3)	12 (68.8)	2 (75.0)	1 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	0 (78.1)	5 (93.8)	2 (100)	-	-	-
MINO	治療開始日	44	21 (47.7)	8 (65.9)	8 (84.1)	4 (93.2)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	2 (100)	-	-	-	-
	12 週後	31	12 (38.7)	4 (51.6)	11 (87.1)	2 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	0 (93.5)	2 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	32	12 (37.5)	5 (53.1)	11 (87.5)	2 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	0 (93.8)	2 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL
対象例数：各評価時期の合計例数
総括報告書　表14-61（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-145各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（NDFXローション群）

対象菌種：*P. acnes*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数（累積百分率）												
M5121	治療開始日	106	101	0	1	4	-	-	-	-	-				-
			(95.3)	(95.3)	(96.2)	(100)									
	12 週後	76	67	2	3	3	0	0	1	-	-				-
			(88.2)	(90.8)	(94.7)	(98.7)	(98.7)	(98.7)	(100)						
	最終評価時	81	72	2	3	3	0	0	1	-	-				-
			(88.9)	(91.4)	(95.1)	(98.8)	(98.8)	(98.8)	(100)						
NDFX	治療開始日	106	0	28	68	4	1	0	0	3	2	-	-	-	-
			(0)	(26.4)	(90.6)	(94.3)	(95.3)	(95.3)	(95.3)	(98.1)	(100)				
	12 週後	76	1	23	38	5	2	0	1	5	0	0	0	1	-
			(1.3)	(31.6)	(81.6)	(88.2)	(90.8)	(90.8)	(92.1)	(98.7)	(98.7)	(98.7)	(98.7)	(100)	
	最終評価時	81	1	25	40	6	2	0	1	5	0	0	0	1	-
			(1.2)	(32.1)	(81.5)	(88.9)	(91.4)	(91.4)	(92.6)	(98.8)	(98.8)	(98.8)	(98.8)	(100)	
CLDM	治療開始日	106	56	1	25	15	0	0	2	1	0	2	2	0	2
			(52.8)	(53.8)	(77.4)	(91.5)	(91.5)	(91.5)	(93.4)	(94.3)	(94.3)	(96.2)	(98.1)	(98.1)	(100)
	12 週後	76	41	2	20	4	0	1	3	1	1	0	3	-	-
			(53.9)	(56.6)	(82.9)	(88.2)	(88.2)	(89.5)	(93.4)	(94.7)	(96.1)	(96.1)	(100)		
	最終評価時	81	42	2	22	6	0	1	3	1	1	0	3	-	-
			(51.9)	(54.3)	(81.5)	(88.9)	(88.9)	(90.1)	(93.8)	(95.1)	(96.3)	(96.3)	(100)		
EM	治療開始日	106	92	3	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	7
			(86.8)	(89.6)	(89.6)	(90.6)	(91.5)	(92.5)	(92.5)	(92.5)	(92.5)	(93.4)	(93.4)	(93.4)	(100)
	12 週後	76	63	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	8
			(82.9)	(84.2)	(84.2)	(85.5)	(88.2)	(89.5)	(89.5)	(89.5)	(89.5)	(89.5)	(89.5)	(89.5)	(100)
	最終評価時	81	67	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	9
			(82.7)	(84.0)	(84.0)	(85.2)	(87.7)	(88.9)	(88.9)	(88.9)	(88.9)	(88.9)	(88.9)	(88.9)	(100)
GM	治療開始日	106	0	0	0	0	0	2	20	80	3	1	-	-	-
			(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1.9)	(20.8)	(96.2)	(99.1)	(100)			
	12 週後	76	0	0	0	1	1	2	13	51	5	0	0	0	3
			(0)	(0)	(0)	(1.3)	(2.6)	(5.3)	(22.4)	(89.5)	(96.1)	(96.1)	(96 1)	(96.1)	(100)
	最終評価時	81	0	0	0	1	1	2	13	55	6	0	0	0	3
			(0)	(0)	(0)	(1.2)	(2.5)	(4.9)	(21.0)	(88.9)	(96.3)	(96.3)	(96 3)	(96.3)	(100)
MINO	治療開始日	106	15	59	30	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
			(14.2)	(69.8)	(98.1)	(99.1)	(100)								
	12 週後	76	17	38	17	2	1	0	0	1	-	-	-	-	-
			(22.4)	(72.4)	(94.7)	(97.4)	(98.7)	(98.7)	(98.7)	(100)					
	最終評価時	81	17	41	19	2	1	0	0	1	-	-	-	-	-
			(21.0)	(71.6)	(95.1)	(97.5)	(98.8)	(98.8)	(98.8)	(100)					

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL
対象例数：各評価時期の合計例数
総括報告書　表14-62（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-146各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC（NDFXローション群）
対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >128
			例数（累積百分率）												
M5121	治療開始日	92	77 (83.7)	11 (95.7)	1 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	3 (100)	-	-	-				-
	12 週後	29	5 (17.2)	5 (34.5)	1 (37.9)	1 (41.4)	2 (48.3)	4 (62.1)	10 (96.6)	0 (96.6)	1 (100)				-
	最終評価時	34	8 (23.5)	5 (38.2)	1 (41.2)	1 (44.1)	2 (50.0)	5 (64.7)	11 (97.1)	0 (97.1)	1 (100)				-
NDFX	治療開始日	92	57 (62.0)	0 (62.0)	0 (62.0)	1 (63.0)	22 (87.0)	9 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	0 (96.7)	3 (100)	-	-
	12 週後	29	1 (3.4)	0 (3.4)	0 (3.4)	0 (3.4)	5 (20.7)	4 (34.5)	1 (37.9)	1 (41.4)	1 (44.8)	1 (48.3)	3 (58.6)	9 (89.7)	3 (100)
	最終評価時	34	2 (5.9)	0 (5.9)	0 (5 9)	0 (5.9)	7 (26.5)	4 (38.2)	1 (41.2)	1 (44.1)	1 (47.1)	1 (50.0)	4 (61.8)	10 (91.2)	3 (100)
CLDM	治療開始日	92	12 (13.0)	42 (58.7)	8 (67.4)	0 (67.4)	0 (67.4)	1 (68.5)	0 (68.5)	1 (69.6)	0 (69.6)	1 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	27 (100)
	12 週後	29	1 (3.4)	6 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	0 (24.1)	22 (100)
	最終評価時	34	1 (2.9)	7 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	0 (23.5)	26 (100)
EM	治療開始日	92	3 (3.3)	9 (13.0)	33 (48.9)	9 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	0 (58.7)	1 (59.8)	1 (60.9)	2 (63.0)	34 (100)
	12 週後	29	0 (0)	0 (0)	4 (13.8)	1 (17.2)	0 (17.2)	0 (17.2)	0 (17.2)	0 (17.2)	0 (17.2)	0 (17.2)	0 (17 2)	0 (17.2)	24 (100)
	最終評価時	34	0 (0)	0 (0)	5 (14.7)	1 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	0 (17.6)	28 (100)
GM	治療開始日	92	40 (43.5)	23 (68.5)	2 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	0 (70.7)	1 (71.7)	5 (77.2)	14 (92.4)	1 (93.5)	5 (98.9)	1 (100)	-
	12 週後	29	3 (10.3)	6 (31.0)	4 (44.8)	0 (44.8)	0 (44.8)	0 (44.8)	0 (44.8)	1 (48.3)	4 (62.1)	2 (69.0)	7 (93.1)	1 (96.6)	1 (100)
	最終評価時	34	5 (14.7)	7 (35.3)	4 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	0 (47.1)	1 (50.0)	5 (64.7)	2 (70.6)	8 (94.1)	1 (97.1)	1 (100)
MINO	治療開始日	92	45 (48.9)	14 (64.1)	17 (82.6)	9 (92.4)	2 (94.6)	0 (94.6)	0 (94.6)	1 (95.7)	4 (100)	-	-	-	-
	12 週後	29	12 (41.4)	7 (65.5)	7 (89.7)	1 (93.1)	0 (93.1)	0 (93.1)	0 (93.1)	0 (93.1)	2 (100)	-	-	-	-
	最終評価時	34	15 (44.1)	7 (64.7)	8 (88.2)	1 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	0 (91.2)	3 (100)	-	-	-	-

最高濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CLDM128 μg/mL、EM 128 μg/mL、GM 128 μg/mL、MINO 128 μg/mL
対象例数：各評価時期の合計例数
総括報告書　表14-62（5.3.5.1-4）から引用

(3) 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用

PPSを対象とした最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を添付資料5.3.5.1-4表14-14に、群間比較の結果を添付資料5.3.5.1-4表14-15に示した。最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、M512101群が54.55%、プラセボ群が41.89%、NDFXローション群が54.55%であり、M512101群とプラセボ群の間には有意な差を認めた（二標本Wilcoxon検定、p=0.0019）。M512101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、-1.13%（-8.16~5.48%）となり、95%信頼区間下限は、非劣性限界値と定めた-10.1%を上回ったことから、頑健性が確認された。

(4) 部分集団の検討

年齢、性別、治療開始日の炎症性皮疹数、観察期間の炎症性皮疹数の減少率及び治療開始日の非炎症性皮疹数を対象に、群別、カテゴリ別に最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値、四分位数及び95%信頼区間）を算出した。

1) 年齢

13歳以上20歳未満、20歳以上30歳未満、30歳以上40歳未満及び40歳以上のカテゴリに分けた最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-147に示した。

M512101群では、13歳以上20歳未満の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の中央値（50.93%）が20歳以上30歳未満（63.40%）及び30歳以上40歳未満（68.41%）と比較して10%以上低い値であった。

プラセボ群では、13歳以上20歳未満及び30歳以上40歳未満がそれぞれ38.18%及び37.50%と同様の値を示したが、20歳以上30歳未満が44.13%とわずかに高い値であった。

NDFXローション群では、13歳以上20歳未満が46.15%、20歳以上30歳未満が59.09%、30歳以上40歳未満が85.16%と各年齢区分の減少率に違いを認めた。

2) 性別

男女別に最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-148に示した。

M512101群では、男性の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）が55.26%、女性が53.85%と同様の値を示した。プラセボ群及びNDFXローション群も同様であった。

3) 治療開始日の炎症性皮疹数

治療開始日の炎症性皮疹数が11個以上14個未満、14個以上17個未満、17個以上21個未満及び21個以上のカテゴリに分けた最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-149に示した。

M512101群では、治療開始日の炎症性皮疹数が11個以上14個未満、14個以上17個未満及び17個以上21個未満の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、それぞれ54.55%、48.33%及び52.63%とほぼ同様の値を示したが、21個以上では64.51%と高い値であった。

プラセボ群では、11個以上14個未満及び14個以上17個未満がそれぞれ50.00%及び40.00%と、17個以上21個未満（26.32%）及び21個以上（27.16%）と比較して高い値であ

った。NDFXローション群では、11個以上14個未満で59.94%、14個以上17個未満で50.00%、17個以上21個未満で56.47%、21個以上で50.00%と、11個以上14個未満でわずかに高い値であった。

4) 観察期間の炎症性皮疹数の減少率

観察期間の炎症性皮疹数の減少率が-15%未満、-15%以上0%未満、0%以上15%未満及び15%以上30%未満のカテゴリに分けた最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表2.7.6-150に示した。

M512101群では、観察期間の炎症性皮疹数の減少率が-15%未満の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）が63.16%、-15%以上0%未満が55.26%、0%以上15%未満が63.64%、15%以上30%未満が46.67%と、観察期間の炎症性皮疹数の減少率による最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に違いを認めた。

プラセボ群では、-15%未満が40.00%、-15%以上0%未満が58.27%、0%以上15%未満が26.49%、15%以上30%未満は18.33%と、観察期間の炎症性皮疹数の減少率による最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の違いは大きかった。

NDFXローション群では、-15%未満が59.09%、-15%以上0%未満が49.74%、0%以上15%未満が50.00%、15%以上30%未満は60.31%と、観察期間の炎症性皮疹数の減少率による最終評価時の炎症性皮疹数の減少率の違いは、M512101群及びプラセボ群と比較して小さかった。

5) 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が0個以上13個未満、13個以上22個未満、22個以上37個未満及び37個以上のカテゴリに分けた最終評価時の炎症性皮疹数の減少率を表 2.7.6-151に示した。

M512101群では、治療開始日の非炎症性皮疹数が0個以上13個未満及び13個以上22個未満の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）はそれぞれ60.00%及び63.40%であったが、22個以上37個未満（55.00%）及び37個以上（47.21%）ではわずかに低い値であった。

プラセボ群では、0個以上13個未満が52.63%、13個以上22個未満が25.00%、22個以上37個未満が54.55%、37個以上が13.57%と、治療開始日の非炎症性皮疹数によって最終評価時の炎症性皮疹数の減少率に違いを認めた。

NDFXローション群では、0個以上13個未満が75.00%と最も高く、次いで13個以上22個未満及び22個以上37個未満がそれぞれ55.83%及び52.00%となり、37個以上が41.05%と最も低い値であった。

表 2.7.6-147 部分集団の検討（年齢）

		M512101 群	プラセボ群	NDFX 群
13 歳以上 20 歳未満	例数	82	36	84
	平均±標準偏差	45.93 ± 30.19	21.33 ± 52.08	40.13 ± 39.62
	最小値～最大値	-21.1～100.0	-146.2～93.8	-71.4～100.0
	中央値	50.93	38.18	46.15
	四分位範囲	25.00～71.43	-2.78～56.70	19.10～73.03
	中央値の差* 点推定値	-	17.60	3.85
	95%信頼区間	-	3.75～33.33	-7.69～14.29
20 歳以上 30 歳未満	例数	110	54	99
	平均±標準偏差	50.10 ± 44.82	36.21 ± 50.04	53.55 ± 37.04
	最小値～最大値	-193.8～100.0	-187.5～100.0	-60.9～100.0
	中央値	63.40	44.13	59.09
	四分位範囲	35.71～79.41	11.76～72.73	34.62～84.62
	中央値の差* 点推定値	-	12.09	-0.93
	95%信頼区間	-	0.00～25.00	-9.74～7.84
30 歳以上 40 歳未満	例数	12	7	14
	平均±標準偏差	62.51 ± 28.30	13.87 ± 63.68	69.91 ± 36.75
	最小値～最大値	0.0～100.0	-86.4～66.7	-19.0～100.0
	中央値	68.41	37.50	85.16
	四分位範囲	43.65～83.71	-66.67～66.67	75.00～87.50
	中央値の差* 点推定値	-	30.61	-10.24
	95%信頼区間	-	-1.28～126.36	-37.37～8.18
40 歳以上	例数	0	0	1
	平均±標準偏差			60.00
	最小値～最大値			60.0～60.0
	中央値			60.00
	四分位範囲			60.00～60.00
	中央値の差* 点推定値	-		
	95%信頼区間	-		

注）年齢：同意取得時の年齢、NDFX：ナジフロキサシンローション （%）
*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
総括報告書 表11-24（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-148 部分集団の検討（性別）

		M512101 群	プラセボ群	NDFX 群
男性	例数	87	44	95
	平均±標準偏差	50.41 ± 36.93	20.42 ± 62.74	47.45 ± 40.71
	最小値～最大値	-129.4～100.0	-187.5～94.1	-71.4～100.0
	中央値	55.26	41.43	53.33
	四分位範囲	32.14～75.00	0.00～59.72	25.00～82.76
	中央値の差* 点推定値	-	20.23	1.21
	95%信頼区間	-	6.48～35.26	-8.83～11.89
女性	例数	117	53	103
	平均±標準偏差	48.22 ± 40.17	36.26 ± 40.00	50.52 ± 37.18
	最小値～最大値	-193.8～100.0	-86.4～100.0	-60.9～100.0
	中央値	53.85	41.67	54.55
	四分位範囲	29.41～76.47	9.09～66.67	26.67～81.25
	中央値の差* 点推定値	-	12.12	-1.82
	95%信頼区間	-	0.00～23.98	-10.59～7.14

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-25（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-149 部分集団の検討（治療開始日の炎症性皮疹数）

項目		M512101 群	プラセボ群	NDFX 群
11 個以上 14 個未満	例数	65	31	64
	平均±標準偏差	50.60 ± 37.86	35.48 ± 49.95	55.64 ± 38.21
	最小値～最大値	-61.5～100.0	-146.2～91.7	-58.3～100.0
	中央値	54.55	50.00	59.94
	四分位範囲	25.00～76.92	16.67～66.67	30.30～87.76
	中央値の差* 点推定値	-	10.26	-5.59
	95%信頼区間	-	-3.03～26.57	-17.42～7.69
14 個以上 17 個未満	例数	42	27	49
	平均±標準偏差	44.97 ± 46.76	26.52 ± 63.95	47.63 ± 36.67
	最小値～最大値	-193.8～100.0	-187.5～100.0	-71.4～100.0
	中央値	48.33	40.00	50.00
	四分位範囲	35.71～71.43	0.00～66.67	28.57～75.00
	中央値の差* 点推定値	-	12.50	0.00
	95%信頼区間	-	-7.14～31.43	-14.29～13.39
17 個以上 21 個未満	例数	45	23	40
	平均±標準偏差	42.27 ± 40.77	24.87 ± 43.20	46.04 ± 41.43
	最小値～最大値	-129.4～94.4	-82.4～94.1	-57.9～100.0
	中央値	52.63	26.32	56.47
	四分位範囲	27.78～70.59	-5.56～57.89	13.89～78.95
	中央値の差* 点推定値	-	17.65	-5.56
	95%信頼区間	-	-1.55～36.84	-19.41～11.76
21 個以上	例数	52	16	45
	平均±標準偏差	56.69 ± 29.46	27.03 ± 47.83	43.88 ± 39.68
	最小値～最大値	-4.8～100.0	-86.4～91.7	-60.9～97.3
	中央値	64.51	27.16	50.00
	四分位範囲	35.45～79.29	-5.13～66.67	25.00～71.43
	中央値の差* 点推定値	-	23.97	10.51
	95%信頼区間	-	4.41～51.85	-2.96～23.52

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-26（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-150 部分集団の検討（観察期間の炎症性皮疹数の減少率）

		M512101 群	プラセボ群	NDFX 群
-15%未満	例数	50	15	51
	平均±標準偏差	56.07 ± 29.81	11.03 ± 74.50	54.02 ± 35.69
	最小値～最大値	-16.7～100.0	-146.2～75.0	-60.9～100.0
	中央値	63.16	40.00	59.09
	四分位範囲	35.71～78.57	-42.11～66.67	37.50～81.82
	中央値の差* 点推定値	-	23.51	0.00
	95%信頼区間	-	3.75～50.00	-11.68～12.12
-15%以上 0%未満	例数	35	18	24
	平均±標準偏差	47.52 ± 49.14	54.04 ± 40.42	42.21 ± 43.36
	最小値～最大値	-193.8～92.3	-86.4～94.1	-71.4～100.0
	中央値	55.26	58.27	49.74
	四分位範囲	44.44～71.43	42.11～78.57	19.10～74.46
	中央値の差* 点推定値	-	-4.85	6.23
	95%信頼区間	-	-18.90～9.93	-12.52～26.43
0%以上 15%未満	例数	70	42	83
	平均±標準偏差	53.83 ± 33.85	31.36 ± 40.46	47.56 ± 39.18
	最小値～最大値	-36.4～100.0	-66.7～100.0	-58.3～100.0
	中央値	63.64	26.49	50.00
	四分位範囲	32.14～82.35	0.00～66.67	23.08～81.82
	中央値の差* 点推定値	-	23.45	4.55
	95%信頼区間	-	7.58～38.64	-6.86～16.67
15%以上 30%未満	例数	49	22	40
	平均±標準偏差	36.59 ± 42.87	16.60 ± 56.13	49.90 ± 39.82
	最小値～最大値	-129.4～100.0	-187.5～75.0	-38.9～100.0
	中央値	46.67	18.33	60.31
	四分位範囲	15.00～60.00	0.00～57.14	21.59～86.06
	中央値の差* 点推定値	-	15.92	-12.82
	95%信頼区間	-	-4.20～36.92	-30.45～3.85

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-27（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-151 部分集団の検討（治療開始日の非炎症性皮疹数）

		M512101 群	プラセボ群	NDFX 群
0 個以上 13 個未満	例数	49	29	45
	平均±標準偏差	55.85 ± 29.89	37.74 ± 57.54	63.59 ± 36.76
	最小値～最大値	-11.8～100.0	-187.5～94.1	-60.9～100.0
	中央値	60.00	52.63	75.00
	四分位範囲	41.67～75.00	21.05～68.42	47.06～92.00
	中央値の差* 点推定値	-	7.69	-10.00
	95%信頼区間	-	-5.95～24.24	-22.06～0.00
13 個以上 22 個未満	例数	52	21	48
	平均±標準偏差	51.31 ± 37.04	17.78 ± 56.44	53.20 ± 35.33
	最小値～最大値	-61.5～100.0	-146.2～75.0	-46.2～100.0
	中央値	63.40	25.00	55.83
	四分位範囲	29.89～78.64	-5.56～57.14	33.33～82.29
	中央値の差* 点推定値	-	26.32	0.00
	95%信頼区間	-	7.14～52.63	-14.03～14.39
22 個以上 37 個未満	例数	51	25	49
	平均±標準偏差	49.70 ± 42.06	40.94 ± 44.11	51.94 ± 31.44
	最小値～最大値	-129.4～100.0	-86.4～100.0	-23.5～100.0
	中央値	55.00	54.55	52.00
	四分位範囲	33.33～78.57	23.08～66.67	33.33～81.82
	中央値の差* 点推定値	-	8.61	1.11
	95%信頼区間	-	-8.33～25.00	-11.54～14.29
37 個以上	例数	52	22	56
	平均±標準偏差	40.14 ± 43.55	14.96 ± 45.05	31.26 ± 43.31
	最小値～最大値	-193.8～94.4	-128.6～93.8	-71.4～92.3
	中央値	47.21	13.57	41.05
	四分位範囲	20.63～63.64	0.00～42.86	0.00～68.99
	中央値の差* 点推定値	-	27.07	8.48
	95%信頼区間	-	8.64～44.81	-6.75～22.67

*M512101 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表11-28（5.3.5.1-4）から引用

2.7.6.8.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

本治験に本登録された500例の被験者のうち、治験薬塗布後に安全性に関する評価が一度もされなかった1例を除く、499例（M512101群：204例、プラセボ群：97例、NDFXローション群：198例）を安全性解析対象集団とした。

治験薬の投与期間を表 2.7.6-152に示した。

投与期間が82日以上88日以下の被験者の割合は、M512101群が94.1%（192/204例）、プラセボ群が90.7%（88/97例）、NDFXローション群が88.9%（176/198例）と群間で差は認めなかった。

表 2.7.6-152 治験薬の投与期間

	M512101 群		プラセボ群		NDFX 群	
	例数	%	例数	%	例数	%
1 日以上 11 日以下	0	0	0	0	1	0.5
12 日以上 25 日以下	1	0.5	1	1.0	1	0.5
26 日以上 39 日以下	2	1.0	0	0	1	0.5
40 日以上 53 日以下	1	0.5	3	3.1	2	1.0
54 日以上 67 日以下	4	2.0	1	1.0	3	1.5
68 日以上 81 日以下	3	1.5	4	4.1	11	5.6
82 日以上 88 日以下	192	94.1	88	90.7	176	88.9
89 日以上	0	0	0	0	0	0
不明	1	0.5	0	0	3	1.5
例数	203		97		195	
平均 ± 標準偏差	83.1 ± 8.6		82.2 ± 9.8		82.5 ± 10.0	
最小値 ～ 最大値	13～88		23～88		11～88	
中央値	85.0		85.0		85.0	

NDFX：ナジフロキサシンローション （日）
総括報告書 表12-1（5.3.5.1-4）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」「不明」の3分類とし、「あり」及び「不明」の有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6-153に、器官別・症状別の有害事象一覧を表 2.7.6-154に示した。

有害事象は、32.7%（163/499例）にみられた。

重篤な有害事象は2例でみられ、治験薬の投与中止に至った有害事象は5例でみられた。

有害事象の発現率は、M512101群が29.4%（60/204例）、プラセボ群が36.1%（35/97例）、NDFXローション群が34.3%（68/198例）であり、群間で差は認めなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、M512101群が0.5%（1/204例）、プラセボ群が6.2%（6/97例）、NDFXローション群が8.1%（16/198例）であり、M512101群の発現率は、プラセボ群及びNDFXローション群と比較して低かった。

表 2.7.6-153 有害事象の発現状況

		M512101 群		プラセボ群		NDFX 群		計	
		例数 (%) 95%信頼区間	件数	例数 (%) 95%信頼区間	件数	例数 (%) 95%信頼区間	件数	例数 (%) 95%信頼区間	件数
安全性解析対象集団		204	-	97	-	198	-	499	-
因果関係を問わない	有害事象	60(29.4) 23.3～36.2	86	35(36.1) 26.6～46.5	47	68(34.3) 27.8～41.4	98	163(32.7) 28.6～37.0	231
	重篤な有害事象	2(1.0) 0.1～3.5	2	0(0) 0～3.0	0	0(0) 0～1.5	0	2(0.4) 0.0～1.4	2
	重要な有害事象	3(1.5) 0.3～4.2	3	1(1.0) 0.0～5.6	1	1(0.5) 0.0～2.8	1	5(1.0) 0.3～2.3	5
因果関係を否定できない	有害事象	1(0.5) 0.0～2.7	1	6(6.2) 2.3～13.0	10	16(8.1) 4.7～12.8	19	23(4.6) 2.9～6.8	30
	重篤な有害事象	0(0) 0～1.5	0	0(0) 0～3.0	0	0(0) 0～1.5	0	0(0) 0～0.6	0
	重要な有害事象	0(0) 0～1.5	0	1(1.0) 0.0～5.6	1	1(0.5) 0.0～2.8	1	2(0.4) 0.0～1.4	2

因果関係が否定できない：治験薬との因果関係が「あり」若しくは「不明」と判定された有害事象
95%信頼区間：単位（%）
NDFX：ナジフロキサシンローション
総括報告書　表12-2（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-154 器官別・症状別の有害事象一覧

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［器官別大分類（SOC）］	M512101群		プラセボ群		NDFX群		M512101群		プラセボ群		NDFX群	
症状（PT）	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-	204	-	97	-	198	-
有害事象発現例	60	29.4	35	36.1	68	34.3	1	0.5	6	6.2	16	8.1
［血液およびリンパ系障害］	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
［耳および迷路障害］	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
突発難聴	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	1	0.5	1	1.0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1	0.5	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
眼の炎症	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
［胃腸障害］	8	3.9	1	1.0	5	2.5	0	0	0	0	0	0
腹痛	2	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	2	1.0	0	0	0	0	0	0
便秘	2	1.0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.15.0、NDFX：ナジフロキサシンローション
因果関係が否定できない：治験薬との因果関係が「あり」若しくは「不明」と判定された有害事象
総括報告書　表12-3（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-154 器官別・症状別の有害事象一覧 （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［器官別大分類（SOC)］	M512101群		プラセボ群		NDFX群		M512101群		プラセボ群		NDFX群	
症状（PT）	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-	204	-	97	-	198	-
有害事象発現例	60	29.4	35	36.1	68	34.3	1	0.5	6	6.2	16	8.1
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1	0.5	5	5.2	12	6.1	0	0	4	4.1	12	6.1
適用部位皮膚炎	0	0	1	1.0	0	0	0	0	1	1.0	0	0
適用部位紅斑	0	0	1	1.0	0	0	0	0	1	1.0	0	0
適用部位刺激感	0	0	0	0	12	6.1	0	0	0	0	12	6.1
発熱	1	0.5	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位乾燥	0	0	3	3.1	1	0.5	0	0	3	3.1	1	0.5
［感染症および寄生虫症］	31	15.2	21	21.6	31	15.7	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1	0.5	1	1.0	3	1.5	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3	1.5	2	2.1	4	2.0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	24	11.8	13	13.4	24	12.1	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	2	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性性器感染	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	4	2.0	2	2.1	4	2.0	0	0	0	0	0	0
第1度熱傷	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	1	0.5	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1	0.5	0	0	2	1.0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.15.0、NDFX：ナジフロキサシンローション
因果関係が否定できない：治験薬との因果関係が「あり」若しくは「不明」と判定された有害事象
総括報告書　表12-3（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6-154 器官別・症状別の有害事象一覧 （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［器官別大分類（SOC)］	M512101群		プラセボ群		NDFX群		M512101群		プラセボ群		NDFX群	
症状（PT）	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	204	-	97	-	198	-	204	-	97	-	198	-
有害事象発現例	60	29.4	35	36.1	68	34.3	1	0.5	6	6.2	16	8.1
［臨床検査］	15	7.4	9	9.3	15	7.6	1	0.5	1	1.0	3	1.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	2.9	4	4.1	5	2.5	0	0	1	1.0	1	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.0	2	2.1	3	1.5	0	0	1	1.0	1	0.5
血中ビリルビン増加	5	2.5	1	1.0	4	2.0	1	0.5	0	0	1	0.5
血中コレステロール増加	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1	1.0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.5	0	0	1	0.5	0	0	0	0	1	0.5
血小板数減少	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	3	1.5	1	1.0	3	1.5	0	0	0	0	1	0.5
［筋骨格系および結合組織障害］	1	0.5	0	0	2	1.0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
［神経系障害］	2	1.0	0	0	2	1.0	0	0	0	0	0	0
頭痛	2	1.0	0	0	2	1.0	0	0	0	0	0	0
［精神障害］	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会恐怖症	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［生殖系および乳房障害］	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1	0.5	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1	0.5	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	8	3.9	2	2.1	13	6.6	0	0	1	1.0	1	0.5
ざ瘡	1	0.5	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2	1.0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1	0.5	0	0	3	1.5	0	0	0	0	0	0
湿疹	2	1.0	0	0	4	2.0	0	0	0	0	1	0.5
皮脂欠乏性湿疹	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	1	1.0	1	0.5	0	0	1	1.0	0	0
過角化	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1	1.0	0	0	0	0	1	1.0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.15.0、NDFX：ナジフロキサシンローション

因果関係が否定できない：治験薬との因果関係が「あり」若しくは「不明」と判定された有害事象

総括報告書　表12-3（5.3.5.1-4）から引用

2) 比較的頻度の高い有害事象

いずれかの群で発現率が2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。

比較的よくみられた有害事象は、M512101群では、鼻咽頭炎が11.8%（24/204例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.9%（6/204例）、血中ビリルビン増加が2.5%（5/204例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、すべて2%未満であった。プラセボ群では、鼻咽頭炎が13.4%（13/97例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が4.1%（4/97例）、適用部位乾燥が3.1%（3/97例）、インフルエンザ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ2.1%（2/97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、適用部位乾燥3.1%（3/97例）であった。

NDFXローション群では、鼻咽頭炎が12.1%（24/198例）、適用部位刺激感が6.1%（12/198例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.5%（5/198例）、インフルエンザ、血中ビリルビン増加及び湿疹がそれぞれ2.0%（4/198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、適用部位刺激感6.1%（12/198例）であった。

M512101群で比較的よくみられた鼻咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、プラセボ群及びNDFXローション群でもよくみられており、血中ビリルビン増加は、NDFXローション群でもよくみられた。

3) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

器官別・症状別・重症度別の有害事象一覧を添付資料5.3.5.1-4表14-51に示した。

有害事象は、32.7%（163/499例）にみられ、重症度別の内訳は、高度が1例（M512101群：鎖骨骨折）、中等度が17例（M512101群：9例、プラセボ群：4例、NDFXローション群：4例）、軽度が152例（M512101群：55例、プラセボ群：32例、NDFXローション群：65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、23例（M512101群：1例、プラセボ群：6例、NDFXローション群：16例）で、すべて軽度の有害事象であった。

b) 投与部位別の有害事象

本剤が局所外用剤であることから、治験薬塗布部位又は治験薬塗布部位を含む局所（以下、治験薬塗布部位）に発現している有害事象を集計した（添付資料5.3.5.1-4表14-50）。

治験薬塗布部位にみられた有害事象は、M512101群では、擦過症、接触性皮膚炎及びそう痒症がそれぞれ1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では、適用部位乾燥が3例、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、紅斑、皮膚剥脱及び皮膚刺激がそれぞれ1例であり、皮膚剥脱を除く有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。NDFXローション群では、適用部位刺激感（12例）、口唇炎、適用部位乾燥、挫傷、湿疹、紅斑及び乾皮症がそれぞれ1例であり、適用部位刺激感、適用部位乾燥及び湿疹は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡

該当する症例はなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、M512101群で2例みられ、鎖骨骨折1例及びウイルス性胃腸炎1例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以下に詳細を叙述した。

a) ACN08-[redacted]：鎖骨骨折（医師記載名：左鎖骨骨折）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M512101群	ACN08-[redacted]	男	19	鎖骨骨折	32	40	否定できる	高度	重篤	投与中止	軽快

投与期間	観察期間用治験薬：[redacted]～[redacted]、治療期間用治験薬：[redacted]～[redacted]
既往歴	なし
合併症	食物アレルギー（魚）、花粉症
併用薬[d]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	[redacted]：同意取得。観察期間用治験薬（プラセボ）投与開始。 [redacted]（1日目）：治療期間用治験薬投与開始。 [redacted]（32日目）：バイク事故にて他院Aへ緊急搬送された。「左鎖骨骨折」と診断され、ロキソニン錠60 mg・ムコスタ錠100 mg（1回1錠、1日3回）が処方された。その後、自宅療養のため帰宅した。 [redacted]（35日目）：他院Bを受診した。他院B医師より手術適応と判断され、入院までは自宅安静を指示された。 [redacted]（38日目）：被験者より交通事故及び他院A、B来院受診の情報を入手。上記情報より、規定日来院困難であり、治験の継続は困難と治験責任医師が判断し、治験を中止。被験者へ当日（　38日目*）夜より治験薬の塗布中止を指示。なお、中止時検査は被験者が来院可能になり次第実施予定。 [redacted]（42日目）：左鎖骨骨折の手術のため、他院Bへ入院。 [redacted]（43日目）：他院Bにて全身麻酔で左鎖骨骨折の手術（骨折観血整復固定術）を実施。フィジオ、ファモチジン、プリンペランを点滴にて投与、同日終了。 [redacted]（47日目）：他院Bを退院し、他院B医師より自宅安静を指示された。ロキソニン錠・ムコスタ錠を疼痛時のみ服用中。 [redacted]（71日目）：中止時検査実施。鎖骨骨折の軽快を確認。 [redacted]（73日目）：中止時検査時の検査結果に異常がないことを確認し、治験終了。
治験責任医師の見解	本件は、バイク事故による受傷による骨折である。本剤にはバイク事故を誘発するような薬理作用はないと考えるため、治験薬との因果関係なしと判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	M5121は、NDFX同様、topoisomerase IV活性及びDNA gyrase活性の阻害により抗菌作用を示すと考えられており、交通事故を誘発するような作用は報告されていない。治験薬の薬理作用、また外用剤であることからも、本事象と治験薬の因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.15.0（PT）、

b：投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算（日目）、

c：発現日から回復までの日数、転帰が回復以外の場合は転帰確認日までの日数（日）、

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

*新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

b) ACN08-[redacted]：ウイルス性胃腸炎（医師記載名：ウイルス性胃腸炎）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
M512101群	ACN08-[redacted]	男	16	ウイルス性胃腸炎	19	19	否定できる	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	56	5	否定できる	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

投与期間	観察期間用治験薬：[redacted]～[redacted]、治療期間用治験薬：[redacted]～[redacted]
既往歴	なし
合併症	花粉症（スギ）
併用薬[d]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	[redacted]：同意取得。観察期間用治験薬（プラセボ）投与開始。 [redacted]（1日目）：治療期間用治験薬投与開始。 [redacted]（19日目）：発熱症状あり。その他症状なし。 [redacted]（21日目）：高熱、下痢、脱水症状のため、治験薬を持参せずに他院へ救急入院。髄液検査、CT、レントゲン、血液検査などの検査を受けるも、原因不明。 ロセフィン静注用1 g（1回、1 g）、ヴィーンD注（1回500 mL）、ソリタT3号輸液（1回500 mL）、ヴィーンF注（1回500 mL）静注。 [redacted]（22日目）：ボルタレンサポ50 mg（頓用、1回50 mg、2回）、ロセフィン静注用1 g（1回、1g）、ビーフリード輸液（1日1回、1回1000 mL、22～24日目*静注）、タンニン酸アルブミン（1日3回、1回1g、22～24日目*内服）、ラックビーR散（1日3回、1回1 g、22～24日目*内服）。 [redacted]（25日目）：症状緩和のため退院。担当医により「ウイルス性胃腸炎」との診断。20～24日目*まで、治験薬の使用なし。 [redacted]（27日目）：入院していたことの報告が、被験者よりCRCへあった。 [redacted]（28日目）：微熱症状はあるが、通学に支障ないことを被験者より聴取。 [redacted]（32日目）：被験者の受診があり、4週後の検査を実施。倦怠感、下痢、腹痛が多少あるものの回復に向かっているとのこと。診察の結果、治験継続可能と判断。 [redacted]（42日目）：37日目*には症状が完全に回復したことを電話にて確認。
治験責任医師の見解	退院後、治験薬の投与を再開するも症状の再燃はなく、因果関係はないと判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	M5121は、NDFX同様、topoisomerase IV活性及びDNA gyrase活性の阻害により抗菌作用を示すと考えられており、感染症の誘発や悪化という作用は報告されていない。また、新規キノロン系抗菌外用剤が、腸にて菌交代現象を引き起こすことも考えにくい。 担当医によりウイルス性胃腸炎と診断されていることから、原因は他の要因によるウイルス感染と考えられ、再投与により再燃がないことからも、本事象と治験薬の因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.15.0（PT）、
b：投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算（日目）、
c：発現日から回復までの日数、転帰が回復以外の場合は転帰確認日までの日数（日）、
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

*新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

3) 他の重要な有害事象

治験実施計画書で重要な有害事象として規定した光線過敏症及び光毒麻疹は認めず、治験薬の投与中止に至った有害事象が5例みられた。

有害事象による中止症例の一覧表を表 2.7.6-155に示した。

M512101群で鼻咽頭炎、関節リウマチ及び鎖骨骨折がそれぞれ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1例がみられた。M512101群でみられた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されたが、プラセボ群及びNDFXローション群の有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6-155 有害事象による中止症例の一覧表

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a](PT)	発現日(日目)[b]	持続期間(日)[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
M512101群(204例)	ACN08-[redacted]	男	21	鼻咽頭炎	60	27	否定できる	中等度	非重篤	投与中止	回復
	ACN08-[redacted]	女	27	関節リウマチ	15	149	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	ACN08-[redacted]	男	19	鎖骨骨折	32	40	否定できる	高度	重篤	投与中止	軽快
プラセボ群(97例)	ACN08-[redacted]	女	15	適用部位皮膚炎	52	13	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	軽快
NDFX群(198例)	ACN08-[redacted]	男	25	適用部位刺激感	2	27	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復

NDFX：ナジフロキサシンローション
a：MedDRA/J Ver.15.0（PT）
b：投与開始日からの日数、投与開始日を1日目として起算
c：発現日から回復までの日数、転帰が回復以外の場合は転帰確認日までの日数
総括報告書　表14-55（5.3.5.1-4）から改変

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象5例には、以下の治療が施された。

a) M512101群

i) ACN08-[redacted]（21歳、男性）に発現した鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）には、サワシリン錠250 mg（1日3回、1回1錠）が6日間、カロナール錠200 mg（1日3回、1回1錠）及びマーズレンES配合錠0.5（1日3回、1回1錠）が3日間、スオード錠100（1日2回、1回2錠）及びメジコン錠15 mg（1日3回、1回1錠）が8日間、カロナール錠200（頓用、1回1錠）が3日間、クラビット錠500 mg（1日1回、1回1錠）が7日間投与された。鼻咽頭炎は27日間持続後、回復した。

ii) ACN08-[redacted]（27歳、女性）に発現した関節リウマチ（医師記載名：関節リウマチの悪化）には、アザスルファン腸溶錠500 mg（1日2回、1回1錠）が8日間投与され、治験を中止した。その後、アザスルファン腸溶錠500 mgは16日間投与され、次いでアザルフィジンEN腸溶錠500 mg（1日2回、1回1錠）を35日間投与の後、リ

ウマトレックスカプセル2 mg（1週間に1日2回、朝2カプセル・夜1カプセル）が25日間投与された。その後、リウマトレックスカプセル2 mgの用法・用量が1週間に1日2回、朝2カプセル・夕2カプセルに変更され、追跡終了後も継続して使用された。関節リウマチは追跡終了時点で未回復であったが、治験責任医師より「有害事象に対する処置として薬剤の変更や投与量の増加を行っているが、これらは当該被験者に対する最適な治療方法を決定するための変更であり、症状の悪化によるものではない。今後も他院にて適切な治療を行うことで被験者の安全性は保たれるため、本治験での追跡は不要」との判断を得た。

iii) ACN08-[redacted]（19歳、男性）に発現した鎖骨骨折（医師記載名：左鎖骨骨折）は重篤な有害事象であった（2.7.6.8.2.4 (3) 2) a)参照）。

b) プラセボ群

ACN08-[redacted]（15歳、女性）に発現した適用部位皮膚炎（医師記載名：皮膚炎（顔））には、エキザルベ（1日2回、適量）及びロキシスロマイシン錠150 mg（1日2回、1回1錠）が投与された。適用部位皮膚炎は13日間持続後、順調に回復している。エキザルベ及びロキシスロマイシン錠150 mgの投与は継続されており、追跡を終了しても問題ないと判断され、軽快の転帰を得た。

c) NDFXローション群

ACN08-[redacted]（25歳、男性）に発現した適用部位刺激感（医師記載名：皮膚刺激（両頬））には、ニゾラールクリーム2%（1日1回、適量）及びアルメタ軟膏0.1%（1日1回、適量）が6日間投与された。適用部位刺激感は27日間持続後、回復した。

(4) 臨床検査

治療期間用治験薬投与前後の要約統計量の比較及び散布図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.5.1-4表14-58、表14-59及び図14-14、図14-15に示した。

1) 血液学的検査

群別・評価時期別に治療期間用治験薬投与前後の血液学的検査を比較した結果、群別・項目別に差は認めず、治験薬投与と血液学的検査の各項目の変化に関連はないと考えた。重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めず、重症度はすべて軽度であった。

2) 血液生化学的検査

群別・評価時期別に治療期間用治験薬投与前後の血液生化学的検査を比較した結果、群別・項目別に差は認めず、治験薬投与と血液生化学的検査の各項目の変化に関連はないと考えた。重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めず、重症度はすべて軽度であった。

(5) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
バイタルサインは測定しなかった。

2.7.6.8.2.5 結論

(1) 有効性の結果

主要評価項目の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は、M512101群が54.77%、プラセボ群が41.67%、NDFXローション群が53.59%であった。M512101群とプラセボ群を対比較した結果、有意な差がみられ（二標本Wilcoxon検定、p<0.001）、M512101群のプラセボ群に対する優越性が検証できた。M512101群の減少率と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%）となり、95%信頼区間下限は、非劣性限界値と定めた-10.1%を上回ったことから、M512101群のNDFXローション群に対する非劣性が検証できた。

副次評価項目の治療開始日4週後の炎症性皮疹数の減少率及び減少数は、M512101群とNDFXローション群で差は認めなかったことから、治療開始日4週後のM512101の炎症性皮疹に対する効果は、NDFXローションと同様と考えた。

年齢、性別、治療開始日の炎症性皮疹数、観察期間の炎症性皮疹数の減少率及び治療開始日の非炎症性皮疹数を対象に部分集団を検討した結果、M512101群の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率は、性別で差は認めなかったが、年齢、治療開始日の炎症性皮疹数、観察期間の炎症性皮疹数の減少率及び治療開始日の非炎症性皮疹数はカテゴリ間で差を認めた。プラセボ群及びNDFXローション群も同様の結果を示し、群間で差は認めなかった。

治療開始日に菌が検出された被験者を対象にした時、最終評価時の*P. acnes*の菌量は、M512101群及びNDFXローション群ともに治療開始時と比較して有意に減少した（一標本Wilcoxon検定、p<0.0001）。最終評価時のM512101群、プラセボ群及びNDFXローション群の*P. acnes*の陰性化率は、48.1%、35.6%及び46.9%であり、M512101群の菌陰性化率は、プラセボ群と比較して高い値を示したが、有意な差は認めなかった（Fisher直接確率法、p=0.2086）。

主要評価項目の最終評価時の炎症性皮疹数の減少率及び副次評価項目の治療開始日4週後の炎症性皮疹数の減少率及び減少数から、M512101はNDFXローションと同様に尋常性ざ瘡の炎症性皮疹に対して有効であることを確認した。

(2) 安全性の結果

有害事象の発現率は、M512101群が29.4%（60/204例）、プラセボ群が36.1%（35/97例）、NDFXローション群が34.3%（68/198例）であり、M512101群でみられた鎖骨骨折を除き、重症度は軽度又は中等度であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、M512101群が0.5%（1/204例）、プラセボ群が6.2%（6/97例）、NDFXローション群が8.1%（16/198例）であった。比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群では適用部位乾燥3.1%（3/97例）、NDFXローション群では適用部位刺激感6.1%（12/198例）であった。

死亡は認めなかった。その他の重篤な有害事象は、M512101群で鎖骨骨折及びウイルス性胃腸炎が各1例発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験実施計画書で、他の重要な有害事象を光線過敏症、光毒麻疹及び治験薬投与の中止に至った有害事象と定義していたが、治験薬投与の中止に至った有害事象が5例発現した。M512101群でみられた鼻

咽頭炎、関節リウマチ及び鎖骨骨折（各1例）は、治験薬との因果関係が否定されたが、プラセボ群でみられた適用部位皮膚炎（1例）及びNDFXローション群でみられた適用部位刺激感（1例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験期間を通して変動した臨床検査項目、重篤又は重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常は認めなかった。

M512101群でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群及びNDFXローション群と比較して少なく、本治験条件下におけるM512101の安全性は問題ないと考えた。

(3) 結論

M512101は尋常性ざ瘡患者の炎症性皮疹に対して有効であり、安全性も臨床的に許容できることを確認した。

2.7.6.9 表在性皮膚感染症患者における第III相試験／M512101-09（添付資料5.3.5.2-1）

2.7.6.9.1 治験方法の概要

試験方法の概略を以下に示す。

項　目	内　　容
治験の標題	M512101の表在性皮膚感染症を対象とした第III相臨床試験
目的	表在性皮膚感染症患者に2%M512101を1日1回7日間塗布したときの有効性と安全性を非盲検・非対照試験で検討する。有効性の主要評価項目は皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹又は膿疱）スコアから判定された有効率とする。安全性は有害事象及び臨床検査値により検討する。また、細菌学的検査により2%M512101の細菌学的効果及び臨床分離株における抗菌作用を検討する。
治験のデザイン	オープンラベル、多施設共同
対象	(1) 対象 表在性皮膚感染症（毛包炎又は毛瘡）患者 (2) 選択基準 1) 重症度：発赤*、腫脹**及び紅色丘疹又は膿疱の症状がすべて中等度以上の毛包炎又は毛瘡（ただし、評価部位に複数の皮疹を有する） * ：新鮮なものを指す。暗紅色の残存紅斑（Resterythem）は0と判定した。 **：急性炎症時のものを指し、炎症後の線維化によるものは含まなかった。 2) 外来患者 3) 13歳以上（同意取得時） (3) 除外基準 1) 細菌学的検査（紅色丘疹又は膿疱の内容物採取）の実施が困難な患者 2) 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる他の皮膚疾患及び全身疾患を有する患者 3) 治療開始日前4週間以内に、抗菌剤の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの）を使用した患者 4) 治療開始日前2週間以内に有効性評価部位の皮疹へ抗菌剤の局所投与医薬品を使用した患者 5) 以下の既往がある患者 a) キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症 b) 外用剤に対する皮膚過敏症 c) 光線過敏症 6) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 7) 妊娠中及び授乳中の患者又は治験期間中に避妊する意思のない患者 8) 治療開始日前4ヶ月（120日）以内に治験に参加していた患者 9) これまでにM512101の治験に参加したことのある患者 10) 本治験に参加したことがある患者 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者
被験者数	(1) 目標症例数：30例 (2) 設定根拠：以下の理由により、目標症例数を30例に設定した。

項　目	内　　容
	1) 本剤の有効性及び安全性を確認するのに十分な症例数であると考えた。 2) 表在性皮膚感染症を対象とした試験における最低必要症例数は、菌推移検討例数として5例とされており、細菌学的効果を確認する十分な症例数として設定した。
治験薬	2%M512101
投与方法	(1) 用法・用量 1日1回（夜）、すべての皮疹（評価部位以外の皮疹を含む）に清潔な指先で適量塗布した。 (2) 投与期間 7日間
前治療及び併用療法	(1) 前治療 除外基準3）及び4）を規定し、該当する患者を除外した。 (2) 併用療法 治療開始日から7日後又は中止時まで、以下の薬剤及び療法等の併用は禁止した。 1) 局所投与医薬品の評価部位への使用 2) 評価部位への外科的処置 3) 以下の全身投与医薬品（内服及び注射等全身作用を目的としたもの） a) ステロイド b) 免疫抑制剤 c) 抗菌剤 4) その他、治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤・療法
検査観察項目	表 2.7.6-156のスケジュールに従い、調査・観察を行った。 (1) 被験者背景 生年月日、性別、原疾患、合併症、過敏症の既往歴、前治療・併用療法（一般用医薬品を含む） (2) 医師診察（皮膚所見） 1) 評価部位の特定 治験責任医師又は治験分担医師は、治療開始日（登録前）に、選択基準に合致した部位*を評価部位として1ヵ所特定した。 *：評価部位の範囲は以下のいずれかとした。 顔面、顔面を除く頭部、頸部、体幹部（前面）、体幹部（背面）、上肢、下肢 2) 評価部位の臨床症状 表 2.7.6-157及び表 2.7.6-158に示す皮疹重症度の基準に従って、発赤*、腫脹**及び紅色丘疹又は膿疱の3項目について、評価部位の臨床症状を下記の5段階で項目ごとにスコア化した。 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：高度から悪化*** *：新鮮なものを指す。暗紅色の残存紅斑（Resterythem）は0と判定した。 **：急性炎症時のものを指し、炎症後の線維化によるものは含まなかった。

項　目	内　　容
	***：治療開始日のスコアが「3：高度」であり、2回目以降の調査日に「3：高度」よりも症状が悪化した場合にのみスコア化した。 (3) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動） (4) 治験薬の使用状況 (5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査 (6) 妊娠検査：尿中hCG (7) 細菌学的検査 1) 評価部位の皮膚病変から採取した検体中に含まれる菌種の同定 2) 評価部位の皮膚病変から採取した検体中に含まれる細菌の菌量及び菌に対する各種抗菌薬（M5121、NDFX、CFDN、LVFX、AMPC、GM）のMIC及びMBCの測定（MBCは治療開始日のみ）。
評価基準	(1) 有効性 1) 主要評価項目 最終評価時点での有効性判定基準（表 2.7.6-159）のうち「著効」、「有効」と判断された症例の割合（有効率） 2) 副次評価項目 a) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）合計スコアの経時推移 b) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）各スコアの経時推移 c) 治療開始日・最終評価時の菌量の経時推移 d) 最終評価時の菌陰性化率 (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動） 2) 臨床検査値
解析方法	(1) 有効性評価（主要評価項目） 有効性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。有効性判定基準を用いて評価部位を評価し、「著効」、「有効」であった割合を有効率とし、最終評価時の有効率とその95%信頼区間を算出した。更に、有効性判定基準のカテゴリごとに例数と割合を集計した。 (2) 薬剤感受性検査 菌種別に各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMICをカテゴリごとに集計した。また、菌種別に治療開始日の各抗菌薬のMBCをカテゴリごとに集計した。 (3) 安全性評価 安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。 1) 有害事象 因果関係別に発現例数及び発現件数を集計し、発現例数は発現率及びその95%信頼区間を算出した。器官、症状ごとに、因果関係別に発現例数を集計し、発現率を算出した。重症度別も同様に解析した。

項　目	内　　容
	2) 臨床検査値 項目別に、各評価時期及び最終評価時の臨床検査値の基準値を下回る例数、上回る例数及び要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値及び中央値）を算出した。
実施医療機関	西野皮膚科クリニック 他、計5施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2012年 7月 [redacted]日 最終の被験者の観察終了日：2012年 12月 [redacted]日

表 2.7.6-156 スケジュール

実施時期(来院日) 項目	治療開始日 （day 0）	3日後 （day 3）	7日後 （day 7）	中止時
許容日（日後）	0	3～4	6～8	
同意取得	○**			
適格性確認	○			
被験者背景	○			
症例登録	○			
医師診察（皮膚所見）	○	○	○	○
臨床検査（採血）	○		○	○
妊娠検査*（尿検査）	○			
細菌学的検査	○		○†	○†
治験薬の塗布	→	→	→	
治験薬の使用状況		○	○	○
有害事象調査	→	→	→	○
併用治療の調査	→	→	→	○

* ：妊娠可能な女性を対象に実施した。

**：治療開始日同日も可。（同意取得日が治療開始日と同日の場合には、治験のための調査・観察を実施する前に同意を取得した。）

† ：皮膚病変が消失したことにより検体採取が不能になった場合には細菌学的検査は実施しなかった。

総括報告書　表9-1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-157 皮疹重症度の基準（毛包炎）

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

総括報告書　表9-3（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-158 皮疹重症度の基準（毛瘡）

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

総括報告書　表9-4（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-159 有効性判定基準

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

総括報告書　表9-7（5.3.5.2-1）から引用

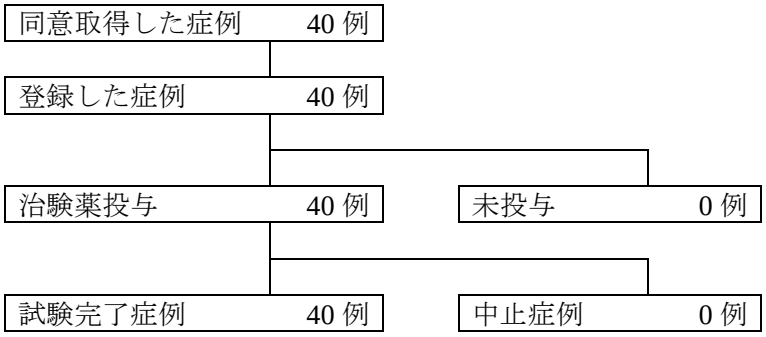
2.7.6.9.2 結果

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 症例の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-18に示した。

40例の患者が治験参加に同意し、治験に登録された。全症例に治験薬が投与され、試験を完了した。



総括報告書　図10-1（5.3.5.2-1）から引用

図 2.7.6-18 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書からの逸脱

該当する症例はなかった。

(3) 解析したデータセット

全例を有効性解析対象集団とした。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-160に示した。

男女の割合は、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）であった。治療開始日の皮膚所見合計スコア（平均値±標準偏差）は6.6 ± 0.9であった。治療開始日に*S. aureus*及び*S. epidermidis*は、いずれも5例以上で検出されたため、症例追加は行わなかった。

表 2.7.6-160 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）

項目		例数	%
有効性解析対象集団		40	-
性別	男性	26	65.0
	女性	14	35.0
年齢	13 歳以上 20 歳未満	1	2.5
	20 歳以上 30 歳未満	27	67.5
	30 歳以上 40 歳未満	6	15.0
	40 歳以上	6	15.0
年齢（歳）	例数	40	
	平均値±標準偏差	28.6 ± 8.7	
	最小値～最大値	14～57	
	中央値	26.0	
原疾患	毛包炎のみ	35	87.5
	毛瘡のみ	4	10.0
	毛包炎及び毛瘡	1	2.5
過敏症の既往歴の有無	なし	37	92.5
	あり	3	7.5
合併症の有無	なし	18	45.0
	あり	22	55.0
原疾患の治療を目的として使用した併用薬剤の有無	なし	40	100
	あり	0	0
評価部位の疾患	毛包炎	36	90.0
	毛瘡	4	10.0
評価部位	顔面	24	60.0
	顔面を除く頭部	2	5.0
	頸部	2	5.0
	体幹部（前面）	4	10.0
	体幹部（背面）	6	15.0
	上肢	0	0
	下肢	2	5.0
治療開始日の *S. aureus* 若しくは *S. epidermidis* 検出の有無	なし	15	37.5
	あり	25	62.5
治療開始日の *S. aureus* 検出の有無	なし	35	87.5
	あり	5	12.5
治療開始日の *S. epidermidis* 検出の有無	なし	18	45.0
	あり	22	55.0
治療開始日の皮膚所見合計スコア	6	27	67.5
	7	5	12.5
	8	7	17.5
	9	1	2.5
	例数	40	
	平均値±標準偏差	6.6 ± 0.9	
	最小値～最大値	6～9	
	中央値	6.0	

注）年齢：同意取得時の年齢
総括報告書　表11-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.9.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（最終評価時の有効率）

最終評価時の有効率を表 2.7.6-161に示した。

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。有効性判定基準の内訳は、「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）、「無効」が0%（0/40例）であった。

表 2.7.6-161 最終評価時の有効率

	例数	%
有効性解析対象集団	40	-
著効	12	30.0
有効	16	40.0
やや有効	12	30.0
無効	0	0
著効+有効	28	
有効率	70.0	
有効率の 95%信頼区間	53.5～83.4	

有効率：「著効」、「有効」であった割合
総括報告書　表11-2（5.3.5.2-1）から引用

(2) 副次評価項目

1) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見合計スコア（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）の経時推移

皮膚所見合計スコア（平均±標準偏差）は、治療開始日では6.6 ± 0.9、3日後では3.1 ± 1.0、最終評価時（7日後）では1.6 ± 1.2と、経時的に減少した。

皮膚所見合計スコアの内訳は、治療開始日では、「6」が27例、「7」が5例、「8」が7例、「9」が1例であったが、最終評価時では、「0」が9例、「1」が11例、「2」が11例、「3」が7例、「4」が2例となり、皮膚所見合計スコアはすべての患者で減少した。

2) 各評価時期・最終評価時の皮膚所見各スコア（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）の経時推移

発赤スコア（平均±標準偏差）は、治療開始日では2.2 ± 0.4、3日後では1.1 ± 0.4、最終評価時（7日後）では0.6 ± 0.5と、経時的に減少した。

腫脹スコア（平均±標準偏差）は、治療開始日では2.2 ± 0.4、3日後では0.9 ± 0.5、最終評価時（7日後）では0.3 ± 0.4と、経時的に減少した。

紅色丘疹・膿疱スコア（平均±標準偏差）は、治療開始日では2.1 ± 0.3、3日後では1.1 ± 0.4、最終評価時（7日後）では0.7 ± 0.6と、経時的に減少した。

(3) 細菌学的検査

1) 検出菌の内訳

検出菌の内訳を表 2.7.6-162に示した。

治療開始日では、*S. aureus*は5/40例（12.5%）、*S. epidermidis*は22/40例（55.0%）、*P. acnes*は6/40例（15.0%）の患者で検出された。最終評価時（7日後）では、*S. aureus*及び*S. epidermidis*は1/21例（4.8%）、*P. acnes*は2/21例（9.5%）の患者で検出され、治療開始日と比較して検出例の割合は減少した。

表 2.7.6-162 検出菌の内訳

菌種	治療開始日		7日後		最終評価時	
	例数	%	例数	%	例数	%
検査例数	40	-	21	-	21	-
S.aureus	5	12.5	1	4.8	1	4.8
S.epidermidis	22	55.0	1	4.8	1	4.8
A.meyeri	1	2.5	1	4.8	1	4.8
A.radioresistens	1	2.5	0	0	0	0
P.acnes	6	15.0	2	9.5	2	9.5
S.lugdunensis	1	2.5	0	0	0	0
S.capitis	1	2.5	1	4.8	1	4.8
S.caprae	1	2.5	0	0	0	0
S.sciuri	0	0	1	4.8	1	4.8
S.auricularis	1	2.5	0	0	0	0

検査症例：細菌学的検査を実施した症例
%：各評価時期の検査症例の例数に対する割合
総括報告書　表 14-13（5.3.5.2-1）から引用

2) 各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移

各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移を表 2.7.6-163及び表 2.7.6-164に示した。

*S. aureus*の菌量（$\log_{10}$）は、治療開始日では「7以上8未満」、「5以上6未満」及び「3以上4未満」が各1/5例、「1以上2未満」が2/5例であったが、最終評価時（7日後）では、「1以上2未満」が1/5例、「未検出」が4/5例となり、菌量が増加していた症例はなかった。

*S. epidermidis*の菌量は、治療開始日では「7以上8未満」が1/22例、「5以上6未満」が2/22例、「4以上5未満」が5/22例、「3以上4未満」が8/22例、「2以上3未満」が5/22例、「1以上2未満」が1/22例であったが、最終評価時（7日後）では、「3以上4未満」が1/20例、「未検出」が19/20例となり、菌量が増加していた症例はなかった。

3) 7日後・最終評価時の菌陰性化率

最終評価時（7日後）の菌陰性化率は、*S. aureus*で80.0%（4/5例）、*S. epidermidis*で95.0%（19/20例）であった。

表 2.7.6-163 各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移

対象菌種：*S. aureus*

		治療開始日		7 日後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		5	-	5	-	5	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	4	80.0	4	80.0
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	2	40.0	1	20.0	1	20.0
	2 以上 3 未満	0	0	0	0	0	0
	3 以上 4 未満	1	20.0	0	0	0	0
	4 以上 5 未満	0	0	0	0	0	0
	5 以上 6 未満	1	20.0	0	0	0	0
	6 以上 7 未満	0	0	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	1	20.0	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	20.0	1	20.0
	-7 以上-6 未満			0	0	0	0
	-6 以上-5 未満			0	0	0	0
	-5 以上-4 未満			1	20.0	1	20.0
	-4 以上-3 未満			1	20.0	1	20.0
	-3 以上-2 未満			0	0	0	0
	-2 以上-1 未満			2	40.0	2	40.0
	-1 以上 0 未満			0	0	0	0
	0 以上 1 未満			0	0	0	0
	1 以上 2 未満			0	0	0	0
	2 以上 3 未満			0	0	0	0
	3 以上			0	0	0	0

対象症例：治療開始日に菌が検出された症例
%：各評価時期の対象症例の例数に対する割合
菌量変化量 = Log_{10}(各評価時期の菌量)-Log_{10}(治療開始日の菌量)
未検出：常用対数変換前の菌量が 0 である症例
総括報告書　表 14-15（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-164 各評価時期・最終評価時の菌量の経時推移

対象菌種：*S. epidermidis*

		治療開始日		7 日後		最終評価時	
		例数	%	例数	%	例数	%
対象例数		22	-	20	-	20	-
菌量 (Log_{10})	未検出	-	-	19	95.0	19	95.0
	0 以上 1 未満	0	0	0	0	0	0
	1 以上 2 未満	1	4.5	0	0	0	0
	2 以上 3 未満	5	22.7	0	0	0	0
	3 以上 4 未満	8	36.4	1	5.0	1	5.0
	4 以上 5 未満	5	22.7	0	0	0	0
	5 以上 6 未満	2	9.1	0	0	0	0
	6 以上 7 未満	0	0	0	0	0	0
	7 以上 8 未満	1	4.5	0	0	0	0
	8 以上	0	0	0	0	0	0
菌量の変化量 (Log_{10})	-7 未満			1	5.0	1	5.0
	-7 以上-6 未満			0	0	0	0
	-6 以上-5 未満			2	10.0	2	10.0
	-5 以上-4 未満			4	20.0	4	20.0
	-4 以上-3 未満			8	40.0	8	40.0
	-3 以上-2 未満			3	15.0	3	15.0
	-2 以上-1 未満			1	5.0	1	5.0
	-1 以上 0 未満			1	5.0	1	5.0
	0 以上 1 未満			0	0	0	0
	1 以上 2 未満			0	0	0	0
	2 以上 3 未満			0	0	0	0
	3 以上			0	0	0	0

対象症例：治療開始日に菌が検出された症例
%：各評価時期の対象症例の例数に対する割合
菌量変化量 = Log_{10}(各評価時期の菌量)-Log_{10}(治療開始日の菌量)
未検出：常用対数変換前の菌量が 0 である症例
総括報告書　表 14-15（5.3.5.2-1）から引用

(4) その他の解析

1) 有効率と菌陰性化率の関係

最終評価時の有効性判定基準と菌陰性化症例の結果を表 2.7.6-165（対象症例：治療開始日に*S. aureus*、*S. epidermidis*のいずれかが検出された症例）に示した。

治療開始日に*S. aureus*、*S. epidermidis*のいずれかが検出された症例の菌陰性化率は91.3%（21/23例）であり、有効率は69.6%（16/23例）であった。陰性化症例（21例）の内訳は、「著効」8例、「有効」7例、「やや有効」6例で、有効率は71.4%（15/21例）であった。一方、非陰性化症例（2例）では、「有効」1例、「やや有効」1例であった。

表 2.7.6-165 有効率と菌陰性化率の関係

最終評価時 有効性判定基準	菌陰性化		合計
	陰性化	非陰性化	
対象例数	21	2	23
著効	8	0	8
有効	7	1	8
やや有効	6	1	7
無効	0	0	0
著効+有効	15	1	16
有効率	71.4	50.0	69.6
有効率の 95%信頼区間	47.8～88.7	1.3～98.7	47.1～86.8

対象症例：治療開始日に *S. aureus*、*S.epidermidis* のいずれかが検出された症例
菌陰性化症例：7 日後又は中止時の *S. aureus*、*S. epidermidis* の菌量がともに 0 であった症例
菌非陰性化症例：7日後又は中止時に*S. aureus*、*S. epidermidis*のいずれかが検出された症例
総括報告書　表11-4（5.3.5.2-1）から引用

(5) 薬剤感受性検査

1) 各評価時期・最終評価時の各抗菌薬のMIC

菌種別（*S. aureus*及び*S. epidermidis*）に治療開始日及び最終評価時（7日後）の各抗菌薬（M5121、NDFX、CFDN、LVFX、AMPC、GM）のMICを表 2.7.6-166に示した。

治療開始日の*S. aureus*に対する各抗菌薬のMICrangeは、M5121が≤0.06～0.125 μg/mL、NDFXが≤0.06～2 μg/mL、CFDNが≤0.06～0.5 μg/mL、LVFXが0.25～8 μg/mL、AMPCが0.125～4 μg/mL、GMが0.25～8 μg/mLに分布していた。

治療開始日の*S. epidermidis*に対する各抗菌薬のMICrangeは、M5121が≤0.06～0.25 μg/mL、NDFXが≤0.06～4 μg/mL、CFDNが≤0.06～64 μg/mL、LVFXが0.125～>128 μg/mL、AMPCが≤0.06～16 μg/mL、GMが≤0.06～32 μg/mLに分布していた。

治療開始日の*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICは、≤0.06 μg/mLである菌株が他の抗菌薬に比較して多くみられ、低濃度で抗菌活性を有していることが推察された。

最終評価時（7日後）の*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMICは、それぞれ1例で≤0.06 μg/mLであった。

表 2.7.6-166 治療開始日・最終評価時（7日後）の各抗菌薬のMIC

対象菌種：*S. aureus*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
			例数（%）												
M5121	治療開始日	5	4 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	5	3 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CFDN	治療開始日	5	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LVFX	治療開始日	5	0 (0)	0 (0)	3 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMPC	治療開始日	5	0 (0)	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-		-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-		-
GM	治療開始日	5	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	1 (60.0)	2 (100)	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

注）%：累積百分率

総括報告書　表11-5（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-166 治療開始日・最終評価時（7日後）の各抗菌薬のMIC （続き）

対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	評価時期	対象例数	MIC（μg/mL）												
			≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
			例数（%）												
M5121	治療開始日	22	19 (86.4)	2 (95.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
	最終評価時	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	治療開始日	22	12 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	8 (90.9)	0 (90.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
CFDN	治療開始日	22	11 (50.0)	2 (59.1)	0 (59.1)	0 (59.1)	4 (77.3)	2 (86.4)	2 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
LVFX	治療開始日	22	0 (0)	1 (4.5)	10 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	2 (63.6)	3 (77.3)	2 (86.4)	1 (90.9)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-
AMPC	治療開始日	22	6 (27.3)	2 (36.4)	4 (54.5)	3 (68.2)	0 (68.2)	4 (86.4)	2 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)	-	-		-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-		-
GM	治療開始日	22	9 (40.9)	2 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	5 (77.3)	4 (95.5)	1 (100)	-	-	-
	最終評価時	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	-	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：各評価時期の合計例数

注）%：累積百分率

総括報告書　表11-5（5.3.5.2-1）から引用

2) 治療開始日の各抗菌薬のMBC

菌種別に治療開始日の各抗菌薬のMBCを表 2.7.6-167に示した。

治療開始日の*S. aureus*に対する各抗菌薬のMBCrangeは、M5121が≤0.06～0.125 μg/mL、NDFXが≤0.06～2 μg/mL、CFDNが≤0.06～0.5 μg/mL、LVFXが0.25～16 μg/mL、AMPCが0.125～4 μg/mL、GMが0.25～16 μg/mLに分布していた。

治療開始日の*S. epidermidis*に対する各抗菌薬のMBCrangeは、M5121が≤0.06～0.25 μg/mL、NDFXが≤0.06～4 μg/mL、CFDNが≤0.06～64 μg/mL、LVFXが0.25～>128 μg/mL、AMPCが≤0.06～16 μg/mL、GMが≤0.06～32 μg/mLに分布していた。

治療開始日の*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMBCは、≤0.06 μg/mLである菌株が他の抗菌薬に比較して多くみられ、低濃度で抗菌活性を有していることが推察された。

*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMIC及びMBCは、いずれの菌株でも同値を示したことから、M5121が殺菌的に作用していると考えた。

表 2.7.6-167 治療開始日の各抗菌薬のMBC

対象菌種：*S. aureus*

抗菌薬	対象例数	MBC（μg/mL）												
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
		例数（%）												
M5121	5	4 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	5	3 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-
CFDN	5	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LVFX	5	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	1 (60.0)	0 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	0 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-
AMPC	5	0 (0)	1 (20.0)	1 (40.0)	1 (60.0)	0 (60.0)	1 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-		-
GM	5	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	0 (40.0)	2 (80.0)	1 (100)	-	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：治療開始日の合計例数

注）%：累積百分率

総括報告書　表11-6（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-167 治療開始日の各抗菌薬のMBC （続き）

対象菌種：*S. epidermidis*

抗菌薬	対象例数	MBC（μg/mL）												
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>16 >64 >128
		例数（%）												
M5121	22	19 (86.4)	2 (95.5)	1 (100)	-	-	-	-	-	-				-
NDFX	22	12 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	7 (86.4)	1 (90.9)	2 (100)	-	-	-	-	-	-
CFDN	22	11 (50.0)	2 (59.1)	0 (59.1)	0 (59.1)	1 (63.6)	5 (86.4)	1 (90.9)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)	-	-
LVFX	22	0 (0)	0 (0)	11 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	1 (59.1)	4 (77.3)	1 (81.8)	2 (90.9)	1 (95.5)	0 (95.5)	0 (95.5)	1 (100)
AMPC	22	6 (27.3)	0 (27.3)	3 (40.9)	4 (59.1)	2 (68.2)	3 (81.8)	2 (90.9)	0 (90.9)	2 (100)	-	-		-
GM	22	6 (27.3)	3 (40.9)	2 (50.0)	1 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	0 (54.5)	2 (63.6)	6 (90.9)	2 (100)	-	-	-

最高希釈濃度：M5121 16 μg/mL、NDFX 128 μg/mL、CFDN 128 μg/mL、LVFX 128 μg/mL、AMPC 64 μg/mL、GM 128 μg/mL

対象例数：治療開始日の合計例数

注）%：累積百分率

総括報告書　表11-6（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.9.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

全例を安全性解析対象集団とした。

治験薬投与期間を表 2.7.6-168に示した。

治験薬の投与期間は、6日が17.5%（7/40例）、7日が70.0%（28/40例）、8日が12.5%（5/40例）であった。

表 2.7.6-168 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間	例数	%
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	7	17.5
7	28	70.0
8	5	12.5
計	40	-

投与期間=最終投与日-初回投与日+1

総括報告書　表14-27（5.3.5.2-1）から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「あり」、「なし」、「不明」の3分類とし、「あり」及び「不明」の有害事象を因果関係が否定できない有害事象とした。有害事象発現率を表 2.7.6-169に、器官別・症状別の有害事象発現率一覧を表 2.7.6-170に示した。

有害事象は、12.5%（5/40例）にみられ、その内訳は、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）であり、重症度はすべて軽度であった。この内、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、乾皮症及びほてりの3例であった。

2) 有害事象の分析

治験薬投与部位に発現した有害事象は、乾皮症及びほてりの各1例であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、治験薬投与を中止することなく、無処置で回復した。

表 2.7.6-169 有害事象発現率

	発現件数	発現例数	解析対象集団例数	発現率（%）	95%信頼区間（%）
因果関係を問わない	5	5	40	12.5	4.2 ～ 26.8
因果関係が否定できない	3	3	40	7.5	1.6 ～ 20.4

因果関係が否定できない有害事象：因果関係が「あり」又は「不明」と判定された有害事象
総括報告書　表12-2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6-170 器官別・症状別の有害事象発現率一覧

［器官別大分類（SOC）］ 症状（PT）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
安全性解析対象集団	40		40	
有害事象発現例	5	(12.5)	3	(7.5)
［臨床検査］	1	(2.5)	1	(2.5)
血中ビリルビン増加	1	(2.5)	1	(2.5)
［皮膚および皮下組織障害］	3	(7.5)	1	(2.5)
接触性皮膚炎	1	(2.5)	0	(0)
湿疹	1	(2.5)	0	(0)
乾皮症	1	(2.5)	1	(2.5)
［血管障害］	1	(2.5)	1	(2.5)
ほてり	1	(2.5)	1	(2.5)

MedDRA/J Ver.15.0　例数（%）
因果関係が否定できない有害事象：因果関係が「あり」又は「不明」と判定された有害事象
総括報告書　表12-3（5.3.5.2-1）から引用

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

該当する症例はなかった。

(4) 臨床検査

治験薬投与前後の要約統計量の比較及び前後プロット図から、治験薬の影響を検討した。要約統計量及び散布図を添付資料5.3.5.2-1表14-35、表14-36及び図14-10～図14-27に示した。

1) 血液学的検査

各評価時期及び最終評価時ごとに基準値を下回る例数、上回る例数及び要約統計量を算出した結果、治験薬投与前後で平均値が変動した項目はなかった。また、治験薬投与前後で個々の患者に変化は認めなかった。重篤な有害事象及び重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は認めなかった。

2) 血液生化学的検査

各評価時期及び最終評価時ごとに基準値を下回る例数、上回る例数及び要約統計量を算出した結果、血中ビリルビン増加を認めた1例を除き、治験薬投与前後で変動を示した項目はなかった。また、治験薬投与前後で個々の患者に変化は認めなかった。重篤な有害事象及び重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は認めなかった。

2.7.6.9.2.5 結論

(1) 有効性の結果

主要評価項目の最終評価時の有効率は、70.0%（28/40例）であり、95%信頼区間は53.5～83.4%であった。皮膚所見合計スコアの平均±標準偏差は、治療開始日では6.6± 0.9、3日後では3.1± 1.0、最終評価時（7日後）では1.6± 1.2と、経時的に減少した。「発赤」、「腫脹」、「紅色丘疹・膿疱」の各皮膚所見スコアの推移も同様の傾向を示した。治療開始日に*S. aureus*、*S. epidermidis*のいずれかが検出された症例の菌陰性化率は91.3%（21/23例）であり、有効率は69.6%（16/23例）であった。最終評価時（7日後）の*S.aureus*及び*S.epidermidis*に対するM5121のMIC（いずれも1例で≤0.06 μg/mL）は、それぞれ治療開始日の範囲内であり、2%M512101投与による耐性菌は認めなかった。また、治療開始日の*S. aureus*及び*S. epidermidis*に対するM5121のMIC及びMBCは、すべての菌株で同値を示したことから、2%M512101は両方の菌に対して殺菌的作用を示すものと考えた。

(2) 安全性の結果

因果関係を問わない有害事象の発現率は、12.5%（5/40例）であり、重症度はすべて軽度であった。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）であり、治験薬投与部位に乾皮症及びほてりが発現したが、治験薬投与を中止することなく、無処置で回復した。死亡又はその他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象は認めなかった。

臨床検査値では、血中ビリルビン増加を認めた1例を除き、治験薬投与後に変動した項目は認めなかった。

(3) 結論

本治験条件下では、2%M512101は表在性皮膚感染症に対して有効であり、安全性も問題ないと考えた。