

再審査報告書

令和7年2月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゼビアックスローション 2% ② ゼビアックス油性クリーム 2%
有 効 成 分 名	オゼノキサシン
申 請 者 名	マルホ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	〈適応菌種〉オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 〈適応症〉表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤の適量を1日1回、患部に塗布する。 なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。
承 認 年 月 日	① 平成27年9月28日 ② 令和3年1月13日（剤形追加）
再 審 査 期 間	① 8年 ② ①の残余期間（令和3年1月13日～令和5年9月27日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゼビアックスローション 2%及び同油性クリーム 2% (以下、「本剤¹⁾」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 該当なし	• 該当なし	• 該当なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (ざ瘡) 使用成績調査 (表在性皮膚感染症) 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (ざ瘡) 使用成績調査 (表在性皮膚感染症) 	• 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査 I の概要

使用成績調査 I (ざ瘡 [化膿性炎症を伴うもの] に対する使用成績調査)	
目的	ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの) に対して本剤を使用した患者での日常診療下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> 顔面を含む部位のざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの) に対して本剤を使用した患者 過去 1 カ月以内に医療機関によるざ瘡治療を受けていない患者
実施期間	平成 28 年 4 月～平成 30 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤使用開始日から 12 週間
実施施設数	220 施設
収集症例数	1,384 例
安全性解析対象症例数	1,014 例 [*]
有効性解析対象症例数	1,010 例
備考	※：収集症例から、契約違反症例 2 例、調査票入手後に登録違反が判明した 41 例、使用開始後の観察がない 333 例が除外された (除外理由の重複あり)

¹⁾ ゼビアックス油性クリーム 2%は使用成績調査 I 及びII 終了後に承認されていることから、各使用成績調査の成績はゼビアックスローション 2%のもの。

表 4 使用成績調査Ⅱの概要

使用成績調査Ⅱ（表在性皮膚感染症に対する使用成績調査）	
目的	表在性皮膚感染症に対して本剤を使用した患者での日常診療下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	表在性皮膚感染症に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 28 年 4 月～平成 30 年 4 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤使用開始日から 7 日後まで。ただし、7 日後に診察できなかつた場合は、7 日後に最も近い診察日（許容範囲：6～10 日後）までとした。
実施施設数	64 施設
収集症例数	414 症例
安全性解析対象症例数	310 症例*
有効性解析対象症例数	308 症例
備考	※：収集症例から、調査票入手後に登録違反が判明した 5 例及び初診以降の来院なし 99 例が除外された

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

使用成績調査Ⅰの安全性解析対象 1,014 例における副作用発現割合は 1.4%（14/1,014 例）であり、承認時までの臨床試験（尋常性ざ瘡患者対象の国内第Ⅱ相試験 [M512101-07 試験] と国内第Ⅲ相試験 [M512101-08 試験] の本剤 1 日 1 回投与群の併合）における副作用発現割合 1.6%（5/318 例）を上回ることにはなかつた。発現した副作用は、適用部位乾燥 6 例、接触皮膚炎 3 例、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感各 2 例等であり、いずれも非重篤であった。

使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 310 例における副作用発現割合は 1.3%（4/310 例）であり、承認時までの臨床試験（毛包炎及び毛瘡患者対象の国内第Ⅲ相試験：M512101-09 試験）における副作用発現割合 7.5%（3/40 例）を上回ることにはなかつた。発現した副作用は、接触皮膚炎、適用部位刺激感、適用部位疼痛及び適用部位湿疹各 1 例であり、いずれも非重篤であった。

また、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹を含む表在性皮膚感染症患者における安全性、13 歳未満の患者における安全性、顔面以外の病変に本剤を塗布したときの安全性、塗布部位における有害事象の発現状況、ざ瘡又は表在性皮膚感染症の治療を目的として使用する既存薬との併用時の安全性については表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 使用成績調査 I における検討事項

安全性解析対象症例数		1,014 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合)
年齢	13 歳未満	54	1 (1.9)
	13 歳以上	960	13 (1.4)
塗布部位 ^{※1}	塗布部位における有害事象 ^{※2}	1,014	39 ^{※3} (3.8)
	顔面	1,014	14 (1.4)
	顔面以外	96	3 ^{※4} (3.1)
併用薬	なし	213	3 (1.4)
	あり	801	11 (1.4)

※1：塗布部位の重複あり

※2：当該項目のみ有害事象を示し、他は副作用を示す

※3：本剤との因果関係が無いと判断された有害事象 25 例 30 件 (いずれも非重篤) を含む。なお、因果関係がないと判断された事象は併用薬のアダバレン、過酸化ベンゾイル等が要因と判断された。

※4：発現症例は顔面にも塗布しており、副作用も顔面で発現した。

表 6 使用成績調査 II における検討事項

安全性解析対象症例数		310 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合)
表剤性皮膚感染症の内訳	毛包炎	160	0
	毛瘡	0	0
	化膿性汗孔周囲炎	17	0
	伝染性膿痂疹	133	4 (3.0)
年齢	13 歳未満	145	4 (2.8)
	13 歳以上	165	0
塗布部位 ^{※1}	塗布部位における有害事象 ^{※2}	310	4 ^{※3} (1.3)
	顔面	115	1 (0.9)
	顔面以外	217	4 (1.8)
併用薬	なし	100	1 (1.0)
	あり	210	3 (1.4)

※1：塗布部位の重複あり

※2：当該項目のみ有害事象を示し、他は副作用を示す

※3：いずれも本剤との因果関係はありと判断された。

毛包炎、毛瘡、化膿性汗孔周囲炎及び伝染性膿痂疹、13 歳未満の患者

使用成績調査 II では、13 歳以上の患者には副作用が認められなかったが、13 歳未満の患者では適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位湿疹、接触皮膚炎の副作用が発現し、副作用発現症例はいずれも伝染性膿痂疹患者であった。伝染性膿痂疹の 96.2% (128/133 例) でびらん症状が認められており、副作用が発現した 4 例のうち、伝染性膿痂疹の発現していない部位に使用した 1 例以外はびらんを伴う伝染性膿痂疹患者であることから、アルコールを含む本剤ローション使用時に刺激が生じることが影響したと考えた。

塗布部位

顔面に塗布する症例と比較して、顔面以外の塗布症例で副作用発現割合が大きく異なることはなかった。

併用薬

併用薬の有無で副作用発現割合が大きく異なることはなかった。

以上の検討から、現時点でいずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな

対策措置は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は1例1件、予測できない非重篤な副作用は132例146件であり、予測できる重篤な副作用はなかった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上収集された副作用は表7のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、接触皮膚炎、適用部位変色について以下のとおり対応した（令和6年1月）。

- ・接触皮膚炎：本剤以外の明らかな要因がない副作用が集積したことから、「使用上の注意」のその他の副作用に追記し、注意喚起することとした。
- ・適用部位変色：過酸化ベンゾイルを含む薬剤との併用により黄色変色した旨の報告が複数あり、社内試験の結果、本剤に酸を添加することで白色から黄色に変色することが確認された。「使用上の注意」の適用上の注意に当該変色を追記し、皮膚や衣服等への着色を注意喚起することとした。

その他の副作用については、いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	133	147	1	1	132	146
皮膚および皮下組織障害	66	67	1	1	65	66
ざ瘡	7	7	0	0	7	7
接触皮膚炎	48	48	0	0	48	48
一般・全身障害および投与部位の状態	54	60	0	0	54	60
適用部位疼痛	7	7	0	0	7	7
適用部位腫脹	6	6	0	0	6	6
適用部位変色	26	27	0	0	26	27

※：5件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査 I（ざ瘡）

有効性解析対象症例1,010例の本剤投与後の顔面の炎症性皮疹数²⁾の推移は表8のとおりであった。炎症性皮疹は投与2週後から減少し、効果は12週後まで維持されており、直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の炎症性皮疹数の減少率を下回ることはなかった。なお、製造販売後の使用成績調査で収集されることとされた、13歳未満の症例、顔面以外に塗布した場合、既存薬との併用時における有効性については表9のとおりであった。顔面以外に塗布した場合の

²⁾ 皮疹数は調査担当医師の評価による。減少率は（本剤使用開始時の皮疹数－評価時の皮疹数）／本剤使用開始時の皮疹数×100（%）で示した。

改善率³⁾が顔面に塗布した場合と比較して低く、顔面よりも改善率が低い部位の内訳は胸 61.8% (21/34 例)、背 60.3% (35/58 例)、その他 33.3% (2/6 例：頭部 4 例、鼠径部 1 例、臀部 1 例)であった。改善率が低くなった理由として、体幹部のざ瘡が顔面部よりも難治であるとされていること⁴⁾、背や頭部では手が届かない、毛髪により適切な塗布が困難である等の影響によると考えており、当該部位の改善率についても顔面に塗布した場合を大きく下回ってはいないことから、現時点では対応は不要と判断した。その他の検討事項については、いずれもざ瘡に対する有効性に大きな影響はなかった。

表 8 本剤投与後の顔面の皮疹数の推移

評価時期	炎症性皮疹		
	皮疹数	減少数	減少率
投与開始時	16.7±13.5 (1,010)		
2 週後	9.8±10.2 (554)	7.3±9.7 (554)	44.2±36.4 (554)
4 週後	8.3±8.8 (578)	9.9±10.4 (578)	52.7±36.6 (578)
8 週後	5.7±6.8 (482)	11.7±11.6 (482)	64.5±35.6 (482)
12 週後	4.8±6.0 (411)	13.6±13.0 (411)	69.9±39.5 (411)
最終評価時	5.6±7.1 (984)	11.1±11.6 (984)	64.8±38.8 (984)
承認時までの臨床試験 (M512101-08 試験)			
投与開始時	17.8±6.6 (204)		
最終評価時 (投与期間 12 週)	8.8±7.0 (204)	9.0±8.2 (204)	49.2±38.7 (204)

各項目について、平均値±標準偏差(症例数)で示す。また、改善率の単位は%。

表 9 検討事項別の本剤投与後の改善率

検討事項	症例数	全般改善度							改善率
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能		
年齢*	13 歳未満	52	23	18	7	2	1	1	78.8
	13 歳以上	958	364	332	179	51	13	19	72.7
塗布部位	顔面	1,010	387	350	186	53	14	20	73.0
	顔面以外	95	21	38	23	10	0	3	62.1
併用薬*	なし	212	89	69	32	10	3	9	74.5
	あり	798	298	281	154	43	11	11	72.6

各評価の症例数を示す。また、改善率の単位は%。

※：顔面部に対する全般改善度及び改善率を示す。

5.2. 使用成績調査Ⅱ (表在性皮膚感染症)

有効性解析対象症例 308 例の有効率⁵⁾は表 10 のとおりであった。使用成績調査Ⅱと承認時までの臨床試験では有効率の判定方法が一部異なる⁶⁾等、直接の比較は困難であるが、症例全体におけ

³⁾ 調査担当医師による全般改善度評価(「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」で評価)により「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(%)

⁴⁾ 臨床医薬 2016; 32: 165-173

⁵⁾ 10 日後までに全般改善度*が「治癒」となった場合を「著効」、10 日後までに全般改善度が「改善」となった場合を「有効」、10 日後までの全般改善度が「著効」・「有効」に満たない場合を「無効」、3~10 日後に全般改善度が評価できていない場合を「判定不能」とする。「著効」及び「有効」を有効例とし、その割合を有効率とする。

* 以下の臨床症状の程度すべてが「無」となった場合を「治癒」、臨床症状の程度について、60%以上の項目がそれぞれ「無」又は「2 段階以上軽快」した場合を「改善」、軽快傾向は認められるが、「治癒」・「改善」に満たない場合を「やや改善」、臨床症状の程度について、すべての項目が「変化なし」の場合を「不変」、項目のうち 1 つでも程度が「悪化」した場合を「増悪」とする。

・付属器関連感染症(発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱)

・非付属器関連感染症(発赤、水疱、膿疱、びらん、浸出液)

⁶⁾ 臨床試験では除外された、非付属器関連感染症用の判定基準を設定した。

る有効率は承認時までの臨床試験における有効率と大きく異ならなかった。疾患別の有効率では毛包炎に対する有効率が他の疾患と比較して低く、症例全体において、罹病期間が長いほど有効率が低い傾向が認められており⁷⁾、毛包炎に罹病期間の長い難治症例が多かった⁸⁾ことによると考えられた。なお、使用成績調査Ⅱにおいて毛瘡症例は認められなかった。

また、本剤の承認時に製造販売後の使用成績調査で収集されることとされた、13歳未満の症例、顔面以外に塗布した場合、既存薬との併用時における有効性については表11のとおりであり、13歳未満の患者の毛包炎の有効率が13歳以上と比較して低かった。その原因として、体幹部(背面、臀部を含む)の毛包炎に対する有効率が31.8%(7/22例)と顔面部等と比較して低く、13歳未満の症例に体幹部の毛包炎が多く含まれた(13歳未満:31.6%[6/19例]、13歳以上:11.3%[16/141例])ことが影響したものと考えた⁹⁾。なお、体幹部の毛包炎の有効率が低い理由としては、適切な塗布が困難であったことによる影響と考えた。その他の検討事項については、有無別で有効率は大きく異ならなかった。

表10 本剤投与後の有効率

評価項目	全体	毛包炎	毛瘡	化膿性汗孔周囲炎	伝染性膿痂疹
有効率	67.9 (209/308)	53.1 (85/160)	0	76.5 (13/17)	84.7 (111/131)
承認時までの臨床試験 (M512101-09 試験)					
有効率	70.0 (28/40)	69.4 (25/36)	75.0 (3/4)		

有効率 (%) (有効例数/有効率評価対象例数) で示す。

表11 検討事項別の本剤投与後の有効率

検討事項		全体	毛包炎	化膿性汗孔周囲炎	伝染性膿痂疹
年齢	13歳未満	80.4 (115/143)	36.8 (7/19)	81.8 (9/11)	87.6 (99/113)
	13歳以上	57.0 (94/165)	55.3 (78/141)	66.7 (4/6)	66.7 (12/18)
塗布部位	顔面	65.2 (75/115)	50.0 (37/74)	100 (2/2)	92.3 (36/39)
	顔面以外	70.2 (151/215)	55.4 (51/92)	73.3 (11/15)	82.4 (89/108)
併用薬	なし	65.0 (65/100)	55.2 (37/67)	85.7 (6/7)	84.6 (22/26)
	あり	69.2 (144/208)	51.6 (48/93)	70.0 (7/10)	84.8 (89/105)

有効率 (%) (有効例数/有効率評価対象例数) で示す。

なお、再審査期間中にオゼノキサシンへの耐性化が疑われる個別症例及び文献の報告はなく、オゼノキサシンの耐性メカニズムに係る新たな知見、耐性菌の出現傾向の変化及び有効性欠如を示唆する情報についても入手されなかった。

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

⁷⁾ 罹病期間別の有効率は、7日未満:77.8%(140/180例)、7日以上14日未満:65.3%(47/72例)、14日以上30日未満:40.0%(12/30例)、30日以上:38.5%(10/26例)であった。

⁸⁾ 罹病期間が14日以上の症例が占める割合は、毛包炎が29.4%(47/160例)、化膿性汗孔周囲炎が17.6%(3/17例)、伝染性膿痂疹が4.6%(6/131例)であった。

⁹⁾ 化膿性汗孔周囲炎は体幹部の症例が少なく、伝染性膿痂疹は他者が薬剤を塗布すると考えられる乳幼児が大半であった。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上