

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

キノロン系外用抗菌剤
オゼノキサシン ローション

ゼビアックス®ローション 2%
Zebiax®Lotion

オゼノキサシン 油性クリーム

ゼビアックス®油性クリーム 2%
Zebiax®Oily Cream

剤形	ゼビアックスローション 2%：ローション剤 ゼビアックス油性クリーム 2%：クリーム剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g 中 オゼノキサシン 20mg
一般名	和名：オゼノキサシン (JAN) 洋名：Ozenoxacin (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： ゼビアックスローション 2%：2015 年 9 月 28 日 ゼビアックス油性クリーム 2%：2021 年 1 月 13 日
	薬価基準収載年月日： ゼビアックスローション 2%：2015 年 11 月 26 日 ゼビアックス油性クリーム 2%：2021 年 5 月 26 日
	販売開始年月日： ゼビアックスローション 2%：2016 年 1 月 7 日 ゼビアックス油性クリーム 2%：2021 年 6 月 18 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分（土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2021 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	40
6. RMP の概要	2	6. 代謝	44
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	45
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	45
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	45
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	45
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	46
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	47
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	47
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	47
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
1. 剤形	5	7. 相互作用	48
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
4. 力価	5	10. 過量投与	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 適用上の注意	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	50
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	51
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	51
9. 溶出性	6	2. 毒性試験	51
10. 容器・包装	6	X. 管理的事項に関する項目	56
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	56
12. その他	7	2. 有効期間	56
V. 治療に関する項目	8	3. 包装状態での貯法	56
1. 効能又は効果	8	4. 取扱い上の注意	56
2. 効能又は効果に関連する注意	8	5. 患者向け資材	56
3. 用法及び用量	8	6. 同一成分・同効薬	56
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	56
5. 臨床成績	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	56
VI. 薬効薬理に関する項目	28	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	56
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	28	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	56
2. 薬理作用	28		

11.再審査期間	57
12.投薬期間制限に関する情報	57
13.各種コード	57
14.保険給付上の注意	57
XI. 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	59
XII. 参考資料	60
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60
XIII. 備考	62
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼビアックスローション 2%及びゼビアックス油性クリーム 2%は、富山化学工業株式会社にて創製されたキノロン系合成抗菌化合物であるオゼノキサシンを有効成分とする外用抗菌剤である。

オゼノキサシンは、細菌のデオキシリボ核酸（以下、DNA）複製に関与する DNA ジヤイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害して抗菌作用を発揮する¹⁾。尋常性ざ瘡や表在性皮膚感染症の病態に関する *Cutibacterium acnes*（以下、*C. acnes*）、*Staphylococcus epidermidis*（以下、*S. epidermidis*）、*Staphylococcus aureus*（以下、*S. aureus*）を含む、各種好気性及び嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示す（*in vitro*）²⁾。また、尋常性ざ瘡あるいは表在性皮膚感染症患者から分離された *C. acnes*、*S. epidermidis*、*S. aureus*、その他の coagulase-negative staphylococci（以下、CNS）、及び皮膚由来臨床分離 methicillin-resistant *S. aureus*（以下、MRSA）に対して高い抗菌作用を示した（*in vitro*）²⁾。これらのことから、オゼノキサシンが尋常性ざ瘡及び表在性皮膚感染症に対する新たな治療の選択肢となると考え、マルホ株式会社は外用抗菌剤としての開発を実施した。国内の臨床試験において 1 日 1 回塗布での有効性及び安全性が審査され^{3)~6)}、2015 年 9 月にゼビアックスローション 2%として「表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」の適応症で製造販売承認を取得した。その後、油中水型（w/o 型）のクリーム剤を開発し、2021 年 1 月、ゼビアックス油性クリーム 2%として「表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」の適応症で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) キノロン系合成抗菌化合物であるオゼノキサシンを有効成分とする外用抗菌剤である。
- (2) 尋常性ざ瘡や表在性皮膚感染症の病態に関する *C. acnes*、*S. epidermidis*、MRSA を含む *S. aureus* などに対して殺菌的な抗菌作用を示す（*in vitro*）。（「VI. 2.薬理作用」の項参照）
- (3) 1 日 1 回の塗布でざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）及び表在性皮膚感染症に対して効果を示す*。（「V. 5.(4) 検証的試験」「V. 5.(7)その他」の項参照）
- (4) 顔面に炎症性皮疹を伴う尋常性ざ瘡患者を対象としたプラセボ及び実薬対照、国内第Ⅲ相臨床試験（ゼビアックスローション 2%）において、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（中央値）は 54.77% で、プラセボ群と比較して有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、2 標本 Wilcoxon 検定）。また、ナジフロキサシン群に対する非劣性が検証された。（「V. 5.(4)検証的試験」の項参照）
- (5) 表在性皮膚感染症患者（毛包炎又は毛瘡）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ゼビアックスローション 2%）において、最終評価時の有効率は 70.0%であった。また、1 歳以上の伝染性膿痂疹患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ゼビアックス油性クリーム 2%）において、最終評価時の有効率は 97.6%であった。（「V. 5.(7)その他」の項参照）
- (6) 主な副作用は、乾燥（1%以上）、刺激感、鱗屑・落屑、紅斑、そう痒、ほてり、乾皮症（各 1%未満）等であった。（「VIII. 8.副作用」の項参照）

※効能・効果に関連する注意：結節及び膿腫には、他の適切な治療を行うこと。

3. 製品の製剤学的特性

ゼビアックスローション 2%は、塗布後に垂れにくい製剤学的特性を有し、指先にとって塗布可能な粘性のあるローション剤である。ゼビアックス油性クリーム 2%は、油中水型（w/o 型）のクリーム剤である。（「IV.1.剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I .6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。（「I .6.RMP の概要」の項参照）

＜医薬品リスク管理計画について＞

本剤の医薬品リスク管理計画は下記 URL に公表されている。

PMDA ホームページ「RMP 提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査（ざ瘡）（ゼビアックスローション 2%） ・使用成績調査（表在性皮膚感染症）（ゼビアックスローション 2%）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・使用成績調査（ざ瘡）（ゼビアックスローション 2%） ・使用成績調査（表在性皮膚感染症）（ゼビアックスローション 2%）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼビアックス®ローション 2%
ゼビアックス®油性クリーム 2%

(2) 洋名

Zebiax® Lotion
Zebiax® Oily Cream

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

オゼノキサシン (JAN)

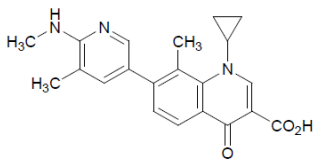
(2) 洋名(命名法)

Ozenoxacin (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

キノロン系の抗菌剤：-oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₁N₃O₃

分子量：363.41

5. 化学名(命名法)又は本質

1-Cyclopropyl-8-methyl-7-[5-methyl-6-(methylamino) pyridin-3-yl]-4-oxo-1, 4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：OZNX (オゼノキサシン)

記号番号：M5121、T-3912

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシド又は *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はテトラヒドロフランに極めて溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。
希水酸化ナトリウム試液又は 0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性ではない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：300°C 以上

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.57 ± 0.03

(6) 分配係数

Log P : 5 以上 (オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*	25°C / 60%RH	気密容器	36 カ月	規格内
加速試験*	40°C / 75%RH	気密容器	6 カ月	規格内

*試験項目：性状、確認試験、純度試験 (溶状、類縁物質)、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゼビアックスローション 2%：ローション剤

ゼビアックス油性クリーム 2%：クリーム剤

(2) 製剤の外観及び性状

ゼビアックスローション 2%：無色～黄色澄明のローション剤

ゼビアックス油性クリーム 2%：白色～淡黄白色のクリーム剤

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

ゼビアックスローション 2%：pH：約 10.5、粘度：約 550 mPa·s

ゼビアックス油性クリーム 2%：pH：約 10.5

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分

1 g 中にオゼノキサシンを 20 mg 含有

添加剤

ゼビアックスローション 2%

チオ硫酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、エタノール、1,3-ブチレングリコール、pH 調節剤

ゼビアックス油性クリーム 2%

白色ワセリン、オレイルアルコール、ステアリン酸、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の製造中あるいは安定性試験において分解生成物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゼビアックスローション 2%⁷⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C / 60%RH	ポリプロピレン製容器	36 カ月	規格内
加速試験	40°C / 75%RH	ポリプロピレン製容器	6 カ月	規格内
苛酷試験 (光)	室温 D65 ランプ	ポリプロピレン製容器	120 万 lux・hr 200W・h/m ²	規格内
		石英管		類縁物質のごくわずかな増加が認められた

試験項目：性状、確認試験、粘度、pH、純度試験 類縁物質、定量法

ゼビアックス油性クリーム 2%⁸⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C / 60%RH	アルミラミネートチューブ	24 カ月	規格内
加速試験	40°C / 75%RH	アルミラミネートチューブ	6 カ月	規格内
苛酷試験 (光)	25°C / 60%RH D65 ランプ	直接曝光	10 万 lux・hr	類縁物質の増加が認められた
		直接包装 (アルミラミネートチューブ)	120 万 lux・hr	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験 類縁物質、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

ゼビアックスローション 2%：ボトル：10 g×10

ゼビアックス油性クリーム 2%：チューブ：10 g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ゼビアックスローション 2%

包装形態	構成	材質
プラスチック容器 (内容量10 g)	ボトル	ポリプロピレン
	中 栓	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン

ゼビアックス油性クリーム 2%

包装形態	構成	材質
アルミラミネートチューブ (内容量10 g)	チューブ (中間層)	アルミニウム
	チューブ (最内層)	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈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）

（解説）

〈適応菌種〉

オゼノキサシンは、*S. aureus*、*S. epidermidis* 及び *C. acnes* 等の各種好気性及び嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して、強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示す（*in vitro*）。このうち、表在性皮膚感染症及び尋常性ざ瘡の病態に関与する菌種（*S. aureus*、*S. epidermidis* 及び *C. acnes*）に対するオゼノキサシンの最小発育阻止濃度（MIC）は、同効類薬であるナジフロキサシン及びクリンダマイシンと同程度又はそれ以下であり、強い抗菌作用を示した。また、*C. acnes*、MRSA を含む *S. aureus* 及び *S. epidermidis* に対するオゼノキサシンの MIC と最小殺菌濃度（MBC）はほぼ同等の値であり、オゼノキサシンの抗菌作用様式は殺菌的であった。

（「VI. 2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

結節及び嚢腫には、他の適切な治療を行うこと。

（解説）

日本皮膚科学会尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁹⁾では、結節及び嚢腫にはステロイド局注（エビデンスレベル B）が推奨されており、この他の治療として抗菌薬の内服（エビデンスレベル C1）も挙げられているが、外用剤のみの治療は推奨されていない。結節及び嚢腫を伴うざ瘡には、他の適切な処置を行うこと。なお、本剤の臨床試験では、結節及び嚢腫を伴うざ瘡については検討していない。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈ゼビアックスローション 2%〉

1日1回の設定根拠

後期第II相試験（M512101-07試験）では、2%製剤の1日1回投与群（以下、2%-SID群）と2%製剤の1日2回投与群（以下、2%-BID群）はいずれもプラセボ群に比較して有意な炎症性皮疹数の減少率を示し、両群の有効性は同程度であった。本剤の用法反応性を最大対比法で検討した結果、1日1回飽和型であったことから、1日1回を至適用法・用量とした。第III相臨床試験（M512101-08試験）では、最終評価時の炎症性皮疹数の減少率で、2%-SID群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

なお、後期第II相試験（M512101-07試験）及び第III相臨床試験（M512101-08試験）では、夜間の方が被験者の生活環境の変化が少ないと考え、より正確な薬効評価が得られることを期待して、2%-SID群の実薬の塗布時期を夜としていた。一方、後期第II相試験（M512101-07試験）では2%-BID群を設定し、実薬を朝にも塗布していたが、2%-SID群と2%-BID群での実薬群での安全性に差はみられなかった。また、これらの臨床試験で光線過敏症はみられず、本剤投与が原因で光線過敏症が発現する可能性は低いと考えられた。したがって、患者のライフスタイルを考慮し、本剤の塗布時期を限定しなかった。

塗布方法の設定根拠

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

（「V. 5.(3)用量反応探索試験」、「V. 5.(4)検証的試験」の項参照）

〈ゼビアックス油性クリーム 2%〉

ゼビアックス油性クリーム 2%は、ゼビアックスローション 2%に対する生物学的同等性試験の結果に基づきローション剤の剤形追加として承認されており、ローション剤で既承認の用法・用量と同じ用法・用量を設定した。(「VII.4.吸収」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈表在性皮膚感染症〉

7.1 1週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。

〈ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）〉

7.2 4週間で効果が認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。

(解説)

本剤は抗菌剤であることから、本剤の使用を疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめるため、効果判定時期について記載した。

7.1 表在性皮膚感染症患者（毛包炎又は毛瘡）を対象に治療期間を7日間として実施したゼビアックスローション 2%の第Ⅲ相臨床試験及び伝染性膿痂疹患者を対象に治療期間を7日間として実施したゼビアックス油性クリーム 2%の第Ⅲ相臨床試験において効果が認められたため、本剤の効果判定時期は治療開始1週後が適当であると考えられた。

1週間で効果が認められない場合は、使用を中止すること。

7.2 尋常性ざ瘡患者を対象に治療期間を12週間として実施したゼビアックスローション 2%の後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験において、炎症性皮疹数の経時推移を検討した結果、本剤群の炎症性皮疹数は治療開始4週以降も12週後まで継続的に減少した。一方で、治療開始4週後に効果が認められない患者の割合は、12週後も変わらず、4週以降の効果判断は12週後も変わらないことが示された。

したがって、本剤の効果判定時期は、治療開始4週後が適当であると考えられた。

4週後に効果が認められない場合は、使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には、漫然と使用を継続しないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）

〈ゼビアックスローション 2%〉

試験の種類	試験番号	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
国内 皮膚 安全性	M512101-01	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性：30例 2%群 1%群 プラセボ群	投与量：約0.05 g×3 投与部位：上背傍脊椎部 投与期間： 48時間(密封パッチテスト) 24時間(光パッチテスト)
国内 第Ⅰ相	M512101-02	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 プラセボ群：6例	投与量：約10 g 投与部位：背部900 cm ² 投与期間：10時間
国内 第Ⅰ相	M512101-03	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 プラセボ群：3例	投与量：約5g 投与部位：背部441 cm ² 投与期間：1日2回7日間 (7日目は1日1回)1回10時間
国内 第Ⅱ相	M512101-06	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 1日1回(夜)あるいは1日2回(朝及び 夜)、洗顔後に適量塗布 投与期間：4週間

試験の種類	試験番号	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
国内 第Ⅱ相	M512101-04	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 プラセボ群：46例 NDFX群：46例	顔面の皮疹に 1日2回(朝及び夜、1%-SID群は朝プラセボ)、洗顔後に適量塗布 投与期間：4週間
国内 第Ⅱ相	M512101-05	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 プラセボ群：68例	顔面(全顔)に 1日2回(朝及び夜、2%-SID群は朝プラセボ)、洗顔後に適量塗布 投与期間：4週間
国内 第Ⅱ相	M512101-07	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： 340例 2%-BID群：113例 2%-SID群：114例 プラセボ群：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 1日2回(朝及び夜、2%-SID群は朝プラセボ)、適量塗布 投与期間：12週間
国内 第Ⅲ相	M512101-08	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： 500例 2%-SID群：204例 プラセボ群：97例 NDFX-BID群：199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 1日2回(朝及び夜、2%-SID群は朝プラセボ)、洗顔後に適量塗布 投与期間：12週間
国内 第Ⅲ相	M512101-09	オープンラベル試験 多施設共同	表在性皮膚感染症患者(毛包炎又は毛瘡) 40例	すべての皮疹(評価部位以外の皮疹を含む)に 1日1回(夜)、適量塗布 投与期間：7日間

2%：2%オゼノキサシンローション、1%：1%オゼノキサシンローション、プラセボ：オゼノキサシンプラセボローション、NDFX：ナジフロキサシンローション、BID：1日2回投与、SID：1日1回投与

〈ゼビアックス油性クリーム 2%〉

試験の種類	試験番号	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
国内 生物学的 同 等 性	M512102-01	オープンラベル試験 単一施設	健康成人男性 予試験：8例 本試験：72例	投与量：25 mg/部位 投与部位：背部 予試験16カ所、本試験8カ所 投与期間： 予試験：4、8、12及び24時間 本試験：12及び24時間
国内 皮膚 安全 性	M512102-02	オープンラベル試験 単一施設	健康成人：30例 (男性：15例、女性15例) 本剤群 プラセボ群	投与量：25 μ L 投与部位：上背部 投与期間： 48時間 (密封パッチテスト) 24時間 (光パッチテスト)
国内 第Ⅲ相	M512102-03	オープンラベル試験 多施設共同	1歳以上の伝染性膿痂疹患者：41例	伝染性膿痂疹のすべての皮疹に 1日1回、適量塗布 投与期間：7日間

(2) 臨床薬理試験

1) 皮膚安全性試験

〈ゼビアックスローション 2%〉(M512101-01 試験)¹⁰⁾

健康成人(男性 30 例)の上背傍脊椎部に本剤、1%オゼノキサシンローション及びプラセボを用いた 48 時間密封パッチテスト(30 例)、光パッチテスト(UVA 照射 30 例、UVB 照射 28 例)を実施した。48 時間密封パッチテストではいずれも許容品と判定された。光パッチテストでは UVA 照射部位において、UV 照射終了 30 分後の光蕁麻疹 1 例、UV 照射 24 時間後及び 48 時間後の皮膚反応(光毒性)における「±」2 例が、空チャンバーを除く貼付部位(ゼビアックスローション 1%、2%、プラセボ)で認められた。UVB 照射部位には光蕁麻疹及び光毒性は認められなかった。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が 3.3% (1/30 例)に認められ、無処置で 5 日後に回復した。

注) 本剤の承認規格は、2%である。

〈ゼビアックス油性クリーム 2%〉(M512102-02 試験)¹¹⁾

健康成人(男女各 15 例)の上背部皮膚に本剤及びプラセボを用いた 48 時間密封パッチテスト、光パッチテスト(UVA 照射)を実施した。48 時間密封パッチテストではいずれも安全品と判定された。光パッチテストでは、UVA 照射 30 分後の接触蕁麻疹反応(光蕁麻疹反応)が本剤貼付部位で 1 例に認められた。UV 照射 24 時間後及び 48 時間後の皮膚反応は全例「-」と判定された。因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2) 単回投与試験

〈ゼビアックスローション 2%〉(M512101-02 試験)¹²⁾

本剤(以下、本剤群 8 例)、1%オゼノキサシンローション(以下、1%群 8 例)及びプラセボローション(以下、プラセボ群 6 例)を健康成人の背部皮膚(90 cm²: 30 cm×30 cm)に 10 g、10 時間塗布した。投与前後のバイタルサイン(血圧、脈拍及び体温)、心電図パラメータ(RR、PR、QRS 及び QTc)の推移を測定した結果、各バイタルサイン及び各心電図パラメータの変動はいずれも生理的変動レベルであった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で投与部位紅斑、投与部位丘疹及び血中クレアチニン増加がそれぞれ 1 例/8 例、1%群で投与部位紅斑が 2 例/8 例、投与部位そう痒感及び白血球数減少がそれぞれ 1 例/8 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 1 例/6 例であった。すべて軽度であり、無処置で回復した。

注) 本剤の承認規格は、2%である。

3) 反復投与試験

〈ゼビアックスローション 2%〉(M512101-03 試験)¹³⁾

本剤(以下、本剤群 8 例)、1%オゼノキサシンローション(以下、1%群 8 例)及びプラセボローション(以下、プラセボ群 3 例)を健康成人の背部皮膚(441 cm²: 21 cm×21 cm)に 5 g、1 日 2 回 7 日間、7 日目は 1 回の計 13 回反復投与した。投与前後のバイタルサイン(血圧、脈拍及び体温)、心電図パラメータ(RR、PR、QRS 及び QTc)の推移を測定した結果、各バイタルサイン及び各心電図パラメータの変動はいずれも生理的変動レベルであった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で適用部位紅斑が 3 例/8 例、適用部位そう痒感及び皮膚剥脱がそれぞれ 2 例/8 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 1 例/8 例、1%群で適用部位紅斑が 7 例/8 例、適用部位そう痒感が 6 例/8 例、適用部位丘疹が 3 例/8 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/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 1 例/3 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。

注) 本剤の承認規格は、2%である。

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

(3) 用量反応探索試験

用量反応探索試験

〈ゼビアックスローション 2%〉(M512101-04 試験)¹⁴⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験
目的	オゼノキサシンローションのざ瘡（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
試験デザイン	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	尋常性ざ瘡患者 2%-BID 群、1%-BID 群、1%-SID 群、プラセボ群、NDFX 群 各群 46 例
選択基準	1) 全顔で 10 個以上、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）
主な除外基準	1) 尋常性ざ瘡以外のざ瘡を顔面に伴う患者 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を認める患者 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を使用した患者 5) 治験薬投与開始前 4 週間以内にざ瘡の治療を目的とした療法及び全身投与医薬品を使用した患者 6) キノロン系合成抗菌剤に対する過敏症、外用剤に対し皮膚過敏症の既往のある患者 7) 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 8) 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
試験方法	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 4 週間適量塗布した。 ・ 2%-BID 群：朝・夜 2% オゼノキサシンローション/各 1 回 ・ 1%-BID 群：朝・夜 1% オゼノキサシンローション/各 1 回 ・ 1%-SID 群：朝 オゼノキサシンローションプラセボ/1 回、 夜 1% オゼノキサシンローション/1 回 ・ プラセボ群：朝・夜 オゼノキサシンローションプラセボ/各 1 回 ・ NDFX 群：朝・夜 ナジフロキサシンローション/各 1 回
評価基準	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 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率 c) 各評価時期の炎症性皮疹数 d) 細菌学的検査 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）

<結果>

有効性

FAS 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 群：45 例）を対象とした最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（主要評価項目）は次のとおりであった。

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
群間比較* (vs プラセボ群)	p=0.0013 p=0.0035	p=0.0061 p=0.0067	p=0.0730 p=0.0296	— —	— —
群間比較* (vs NDFX 群)	p=0.9924 p=0.8781	p=0.5939 p=0.6166	p=0.3269 p=0.7194	— —	— —

*上段：2 標本 t 検定、下段：2 標本 Wilcoxon 検定

安全性

因果関係が否定できない有害事象は、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）、プラセボ群で 11.4%（5/44 例）、NDFX 群で 17.8%（8/45 例）であった。

因果関係が否定できない有害事象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。

注）本剤の承認規格は、2%である。

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

尋常性ざ瘡を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験 -4週間投与-
 (ゼビアックスローション2%) (M512101-05 試験) ¹⁵⁾

試験名	尋常性ざ瘡を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験 (4週間投与)
目的	2%オゼノキサシンローションのざ瘡 (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
試験デザイン	評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同
対象	尋常性ざ瘡患者 2%-BID群、2%-SID群、プラセボ群：各群 68例
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)
主な除外基準	1) 尋常性ざ瘡以外のざ瘡を顔面に伴う患者 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を認める患者 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を使用した患者 5) 治験薬投与開始前4週間以内にざ瘡の治療を目的とした療法及び全身投与医薬品を使用した患者 6) 治験薬投与開始前2週間以内に顔面にエステティック施術を受けた患者 7) 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、光線過敏症の既往のある患者 8) 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 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患者
試験方法	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4週間適量塗布した。 ・2%-BID群：朝・夜 2%オゼノキサシンローション/各1回 ・2%-SID群：朝 オゼノキサシンローションプラセボ/1回、 夜 2%オゼノキサシンローション/1回 ・プラセボ群：朝・夜 オゼノキサシンローションプラセボ/各1回
評価基準	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 2) 主な副次評価項目 a) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少率 b) 各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移 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)

<結果>

有効性

FAS 199 例（2%-BID 群：65 例、2%-SID 群：67 例、プラセボ群：67 例）を対象とした最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（主要評価項目）は次のとおりであった。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）（FAS）

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%信頼区間）	0.15（-13.03～13.33）	8.13（-4.95～21.21）	-

*：Dunnnett 検定

安全性

因果関係が否定できない有害事象は、8.4%（17/202 例）にみられた。群別の内訳は 2%-BID 群で 3.0%（2/67 例）、2%-SID 群で 11.9%（8/67 例）、プラセボ群で 10.3%（7/68 例）であり、重症度はすべて軽度であった。

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

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-
〈ゼビアックスローション 2%〉（M512101-07 試験）³⁾

試験名	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%オゼノキサシンローションの尋常性ざ瘡（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
試験デザイン	評価者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同
対象	尋常性ざ瘡患者 2%-BID 群：113 例、2%-SID 群：114 例、プラセボ群：113 例
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（同意取得時の年齢）
主な除外基準	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及び酒さ等）を顔面に伴う患者 2) 治験期間中に顔面に皮疹が生じる皮膚疾患（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 週間前までに全身性の抗菌薬を 14 日以上使用した患者 6) 治療開始日前 4 週間以内にざ瘡の治療やケアを目的とした療法及び医薬品、医薬部外品、化粧品を使用した患者 7) 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

試験方法	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に12週間適量塗布した。 ・2%-BID群：朝・夜 2%オゼノキサシンローション/各1回 ・2%-SID群：朝 オゼノキサシンローションプラセボ/1回、 夜 2%オゼノキサシンローション/1回 ・プラセボ群：朝・夜 オゼノキサシンローションプラセボ/各1回
評価基準	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) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数 b) 各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移 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	有効性評価（主要評価項目） 1) 主要な解析 FASを対象に、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、プラセボ群と2%-SID群及び2%-BID群間の対比較を行い、プラセボ群と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。対比較は、Separate-ranking型のSteel検定を用いた。 2) 副次的な解析 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%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。

<結果>

有効性

FAS 337例（2%-BID群：112例、2%-SID群：113例、プラセボ群：112例）を対象とした結果は次のとおりであった。

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）（FAS）

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	-
中央値の群間の差** （95%信頼区間）	15.08 (7.19～23.00)	15.14 (7.41～23.08)	

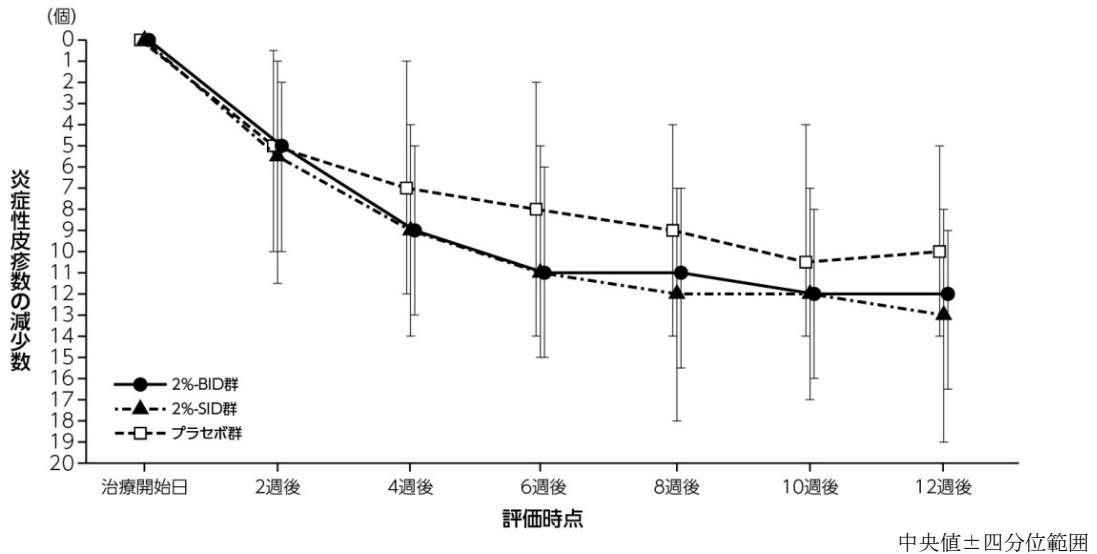
*：Separate-ranking型のSteel検定

**：中央値の群間の差：中央値の差に対するホッジス・レーマン推定値

最終評価時の炎症性皮疹数の減少数（個）（FAS）

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	-

*：Separate-ranking 型の Steel 検定



炎症性皮疹数の経時推移（FAS）

安全性

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、6.2%（21/339 例）であり、重症度は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）、プラセボ群で 8.8%（10/113 例）であった。

2%以上の割合で発現した因果関係が否定できない有害事象は、2%-BID 群及び 2%-SID 群では認められず、プラセボ群で、適用部位皮膚剥脱が 2.7%（3/113 例）に認められた。

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

比較試験

尋常性ざ瘡患者を対象とした第 III 相比較臨床試験
 〈ゼビアックスローション 2%〉（M512101-08 試験）⁴⁾⁵⁾

試験名	尋常性ざ瘡患者を対象とした第 III 相比較臨床試験
目的	2%オゼノキサシンローション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し、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。また、細菌学的検査で 2%オゼノキサシンローション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。
試験デザイン	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	尋常性ざ瘡患者 OZNX群：204例、NDFX群：198例、プラセボ群：97例

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）
主な除外基準	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）を顔面に伴う患者 2) 細菌学的検査の実施が困難な患者 3) 治験期間中に顔面に皮疹が生じる皮膚疾患を合併する患者 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週間前までに全身性の抗菌薬を合計14日以上使用した患者 7) 治療開始日前4週間以内にざ瘡治療薬、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を使用した患者 8) 治療開始日前4週間以内に顔面にざ瘡の治療を目的とした療法を受けた患者 9) 治療開始日前2週間以内に顔面（眼瞼及び口唇を除く）に局所投与医薬品を使用した患者 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を顔面へ使用した患者 12) 治療開始日前4カ月以内に他の治験に参加していた患者 13) オゼノキサシンローション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) 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、光線過敏症の既往のある患者 16) 問診にて重篤な合併症が疑われる患者 17) 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 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) 観察期間の投与遵守率が70%未満の患者 20) 観察期間の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
投与方法	<用法・用量> 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。 <観察期間：2週間> 各群とも朝・夜 オゼノキサシンローションプラセボ/各1回 <治療期間：12週間> ・OZNX群：朝 オゼノキサシンローションプラセボ1回、 夜 2%オゼノキサシンローション1回 ・NDFX群：朝・夜 NDFX ローション/各1回 ・プラセボ群：朝・夜 オゼノキサシンローションプラセボ/各1回

評価基準	有効性 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（%） 主な副次評価項目 a) 各評価時期の炎症性皮疹数の経時推移 b) 最終評価時の炎症性皮疹数の減少数 c) 4週後の炎症性皮疹数の減少数 d) 4週後の炎症性皮疹数の減少率 e) 生菌数の推移 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	有効性（主要評価項目） FASを対象に、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。OZNX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、OZNX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。

<結果>

有効性

FAS 499 例（OZNX 群：204 例、プラセボ群：97 例、NDFX 群：198 例）を対象とした主要評価項目及び副次評価項目の結果は次のとおりであった。

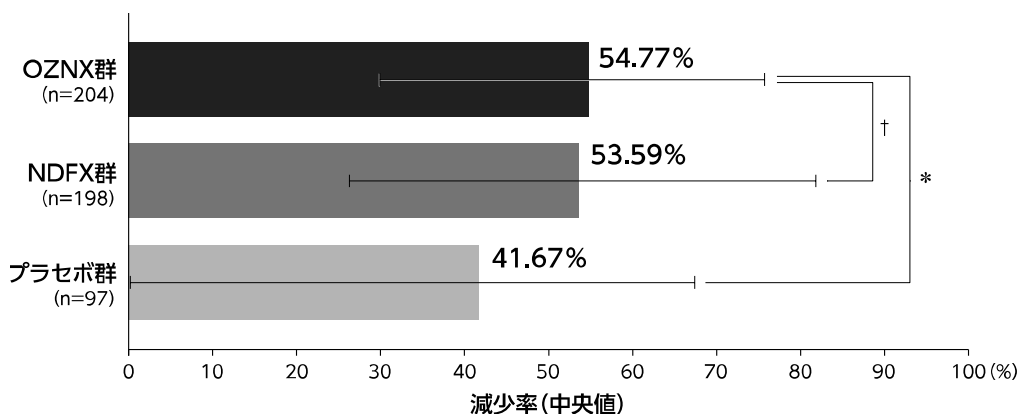
最終評価時の炎症性皮疹数の減少率（%）（FAS）

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

平均値±標準偏差

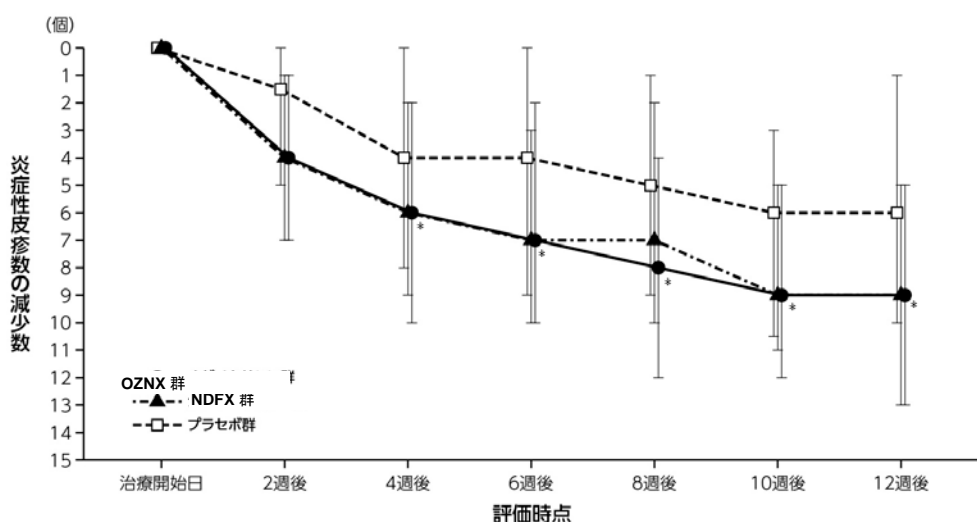
a) Hodges-Lehmann推定（中央値の差） b) Wilcoxonの順位和検定

NDFX 群：ナジフロキサシンローション群



中央値±四分位範囲
 * : p < 0.001 2標本Wilcoxon検定 (vs. プラセボ群)
 † : ホッジス・レーマン推定値 (95%信頼区間) 0.00% (-7.14~6.35%)
 信頼区間下限 > 非劣性限界値 -10.1% (vs. NDFX群)

最終評価時の炎症性皮疹数の減少率 (%) (FAS)



* : VS プラセボ群との中央値の差の95%信頼区間が0を含まない (ホッジス・レーマン推定値)
 中央値±四分位範囲

炎症性皮疹数の減少数の推移 (FAS)

4 週間後及び最終評価時の炎症性皮疹数の減少数 (個) (FAS)

項目	群	OZNX 群	NDFX 群	プラセボ群
	例数	204	198	97
治療開始日の 炎症性皮疹数	平均±標準偏差	17.8 ± 6.6	17.6 ± 6.5	16.7 ± 5.4
	最小値~最大値	11~40	11~40	11~39
	中央値 (四分位範囲)	16.0 (13.0~21.0)	15.0 (13.0~20.0)	15.0 (13.0~19.0)
4 週間後*の 炎症性皮疹数 の減少数	平均±標準偏差	5.7 ± 6.2	5.7 ± 6.4	3.3 ± 6.0
	最小値~最大値	-13~24	-13~26	-19~17
	中央値 (四分位範囲)	6.0 (2.0~9.5)	6.0 (2.0~9.0)	4.0 (0.0~7.0)
最終評価時の 炎症性皮疹数 の減少数	平均±標準偏差	9.0 ± 8.2	8.6 ± 7.9	4.7 ± 8.6
	最小値~最大値	-31~36	-15~36	-30~22
	中央値 (四分位範囲)	9.0 (5.0~13.0)	9.0 (4.0~12.0)	6.0 (0.0~10.0)
	中央値の差** 点推定値	-	0.0	3.0
	95%信頼区間	-	-1.0~2.0	2.0~5.0

* : 4 週間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データを用いる

** : OZNX 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値

4 週後の炎症性皮膚数の減少率 (FAS)

項目	群	OZNX 群	NDFX 群	プラセボ群
	例数	204	198	97
治療開始日の炎症性皮膚数 (個)	平均±標準偏差	17.8 ± 6.6	17.6 ± 6.5	16.7 ± 5.4
	最小値～最大値	11～40	11～40	11～39
	中央値	16.0	15.0	15.0
	(四分位範囲)	(13.0～21.0)	(13.0～20.0)	(13.0～19.0)
4 週後の炎症性皮膚数 (個)	平均±標準偏差	12.0 ± 6.4	11.9 ± 7.1	13.5 ± 7.9
	最小値～最大値	1～34	1～41	3～45
	中央値	12.0	11.0	12.0
	(四分位範囲)	(7.0～16.0)	(7.0～15.0)	(8.0～16.0)
4 週後の炎症性皮膚数の減少率 (%)	平均±標準偏差	31.18 ± 32.41	32.05 ± 33.89	20.47 ± 34.62
	最小値～最大値	-81.3～91.7	-100.0～95.0	-73.1～77.3
	中央値	36.36	38.46	25.00
	(四分位範囲)	(10.82～53.39)	(14.29～55.56)	(0.00～47.37)
	中央値の差* 点推定値	-	-1.60	10.18
95%信頼区間	-	-7.79～4.49	2.03～18.42	

* : OZNX 群との中央値の差に対する Hodges-Lehmann 推定値

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データを用いる

C. acnes 及び *S. epidermidis* の菌量の推移

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

例数 (%)

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

生菌数変化 = Log_{10} (最終評価時の菌量) - Log_{10} (治療開始日の菌量)

菌陰性 : 生菌数が検出限界 (10cfu/swab (mL)) 以下又は顔面の皮膚病変消失した被験者、減少 : 生菌数の減少が -2 未満 (菌陰性を含まず)、不変 : 生菌数の変化が -2 以上 2 以下 (菌陰性を含まず)、増加 : 生菌数の増加が 2 を超える

安全性

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、OZNX 群が 0.5% (1/204 例)、プラセボ群が 6.2% (6/97 例)、NDFX 群が 8.1% (16/198 例) であった。2%以上の割合で発現した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 群では、適用部位刺激感 6.1% (12/198 例) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)に対する使用成績調査(終了)

目的	ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)に対してゼビアックスローション2%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。
調査方式	中央登録方式
症例数	1,000例
観察期間	本剤使用開始日から12週間後まで
実施期間	調査期間:2016年4月~2018年10月
調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例1014例において、副作用は14例(1.38%)に発現した。内訳は適用部位乾燥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が各2例、皮脂欠乏性湿疹、皮膚剥脱、適用部位刺激感及び適用部位疼痛が各1例であり、いずれも非重篤であった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例1010例において、最終評価時における総皮疹数、炎症性皮疹数及び非炎症性皮疹数の減少率(中央値)は、それぞれ62.5%、73.3%及び50.0%であった。最終評価時の全般改善度「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合(改善率)は、顔面で73.0%(737/1010例)、顔面以外で62.1%(59/95例)であった。</p>

表在性皮膚感染症に対する使用成績調査(終了)

目的	表在性皮膚感染症に対してゼビアックスローション2%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。										
調査方式	中央登録方式										
症例数	300例										
観察期間	本剤使用開始日から7日後まで										
実施期間	調査期間:2016年4月~2018年10月										
調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例310例において副作用は4例(1.29%)に発現した。いずれも伝染性膿痂疹に対して本剤を使用した際に発現しており、内訳は接触皮膚炎、適用部位刺激感、適用部位疼痛及び適用部位湿疹が各1例であった。いずれも非重篤であり、毛包炎(160例)と化膿性汗孔周囲炎(17例)に対し本剤を使用した症例では副作用は認められなかった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例308例において、臨床効果「著効」又は「有効」と判断された症例の割合(有効率)は67.9%(209/308例)であった。疾患別では毛包炎で53.1%(85/160例)、化膿性汗孔周囲炎で76.5%(13/17例)、伝染性膿痂疹で84.7%(111/131例)であった。</p> <p>臨床効果の判定基準(皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準を一部改変)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>判定基準</th> <th>臨床効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10日後までに全般改善度が「治癒」となった場合</td> <td>著効</td> </tr> <tr> <td>10日後までに全般改善度が「改善」となった場合</td> <td>有効</td> </tr> <tr> <td>全般改善度が上記に満たない場合</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>許容範囲内(3~10日後)に全般改善度が評価できていない場合</td> <td>判定不能</td> </tr> </tbody> </table>	判定基準	臨床効果	10日後までに全般改善度が「治癒」となった場合	著効	10日後までに全般改善度が「改善」となった場合	有効	全般改善度が上記に満たない場合	無効	許容範囲内(3~10日後)に全般改善度が評価できていない場合	判定不能
判定基準	臨床効果										
10日後までに全般改善度が「治癒」となった場合	著効										
10日後までに全般改善度が「改善」となった場合	有効										
全般改善度が上記に満たない場合	無効										
許容範囲内(3~10日後)に全般改善度が評価できていない場合	判定不能										

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

一般臨床試験

〈ゼビアックスローション 2%〉(M512101-09 試験)⁶⁾

試験名	表在性皮膚感染症を対象とした第 III 相臨床試験
目的	2%オゼノキサシンローションの表在性皮膚感染症患者に対する有効性と安全性を検討する。細菌学的検査により 2%オゼノキサシンローション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。
試験デザイン	オープンラベル、多施設共同
対象	表在性皮膚感染症（毛包炎又は毛瘡）患者 40 例
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 *：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）
主な除外基準	1) 細菌学的検査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) 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、光線過敏症の既往がある患者 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ヶ月以内に治験に参加していた患者 9) オゼノキサシン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
投与方法	1日1回（夜）、すべての皮疹に清潔な指先で適量7日間塗布した。
評価基準	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) 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) 皮膚所見（発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱）各スコアの経時推移 c) 生菌数の推移 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

皮疹重症度の基準

皮膚所見	重症度	毛包炎	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）	小型の紅色丘疹・膿疱（2 mm以下）が少数みられる
	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
	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

0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：高度から悪化の5段階でスコア化

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

<結果>

有効性

FAS 40 例を対象とした最終時の有効率、皮膚所見スコアの推移、生菌数の推移は、次のとおりであった。

最終評価時の有効率

例数	有効性判定基準（例数（%））				最終評価時の有効率	
	著効	有効	やや有効	無効	著効+有効	有効率（95%信頼区間）
40	12 (30.0)	16 (40.0)	12 (30.0)	0	28	70.0 (53.5~83.4)

皮膚所見スコアの推移

皮膚所見	治療開始日	3日後	7日後	最終評価日
発赤	2.2 (0.4)	1.1 (0.4)	0.6 (0.5)	0.6 (0.5)
腫脹	2.2 (0.4)	0.9 (0.5)	0.3 (0.4)	0.3 (0.4)
紅色丘疹・膿疱	2.1 (0.3)	1.1 (0.4)	0.7 (0.6)	0.7 (0.6)
合計	6.6 (0.9)	3.1 (1.0)	1.6 (1.2)	1.6 (1.2)

例数：40 例、平均値（標準偏差）

生菌数の推移

菌種	例数*	例数（%）				
		菌陰性	減少	菌陰性又は減少	不変	増加
<i>S. aureus</i>	5	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (100)	0	0
<i>S. epidermidis</i>	20	19 (95.0)	0	19 (95.0)	1 (5.0)	0

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

生菌数変化 = Log_{10} （最終評価時の菌量） - Log_{10} （治療開始日の菌量）

菌陰性：生菌数が検出限界（10cfu/swab (mL)）以下又は顔面の皮膚病変消失した被験者、減少：生菌数の減少が-2未満（菌陰性を含まず）、不変：生菌数の変化が-2以上2以下（菌陰性を含まず）、増加：生菌数の増加が2を超える

安全性

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）であった。乾皮症、ほてり及び血中ビリルビン増加が発現したが、治験薬投与を中止することなく、無処置で回復した。

〈ゼビアックス油性クリーム 2%〉 (M512102-03 試験) ¹⁶⁾

試験名	伝染性膿痂疹患者を対象とした第 III 相臨床試験
目的	伝染性膿痂疹患者を対象にゼビアックス油性クリーム 2% を 1 日 1 回、7 日間適量塗布した際の安全性、有効性及び細菌学的効果を確認する。
試験デザイン	オープンラベル、多施設共同
対象	1 歳以上かつ外用抗菌剤のみで治療可能な伝染性膿痂疹患者
選択基準	1) 1 歳以上の伝染性膿痂疹患者 (同意取得時点) 2) 伝染性膿痂疹の各皮膚症状スコア (発赤、水疱、膿疱、びらん、滲出液) で、1 (軽度) 以上が 3 項目以上の患者 3) 伝染性膿痂疹の皮疹から原因菌同定のための検体採取が可能な患者
除外基準	1) 伝染性膿痂疹の皮疹の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症を有する患者 2) 登録前 14 日以内に、抗菌薬 (外用、経口、静注、筋注、点滴) を使用した患者 3) 外用抗菌剤のみの治療が不適切な伝染性膿痂疹患者 4) 重篤な心・肝・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる合併症を有する患者 5) 免疫機能が低下している患者 (先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等) 6) 次の既往を有する患者 (キノロン系抗菌薬に対する薬物過敏症、局所投与医薬品に対する皮膚過敏症) 7) 他の臨床試験又は製造販売後臨床試験への参加 (被験薬の最終投与日) から登録まで 120 日経過していない患者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者 8) 妊婦、授乳婦並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない患者 9) 本治験に参加したことがある患者 10) その他、治験責任 (分担) 医師が治験対象として不適格と判断する患者
投与方法	1 日 1 回適量、伝染性膿痂疹のすべての皮疹に 7 日間塗布した。
評価基準	有効性 1) 臨床効果の判定 (皮膚症状スコア) 2) 最終評価時の有効率 3) 細菌学的効果 a) 最終評価時の菌陰性化率 b) 各被験者から採取された検体から分離・培養された菌株に対する MIC 安全性 1) 有害事象 a) 自覚症状及び他覚所見 b) 臨床検査値異常変動 2) 臨床検査値

伝染性膿痂疹の皮膚症状スコア

症状	スコア	症状の程度
発赤	0: なし	発赤を認めない、または残存紅斑（病変部に残る暗紅色の炎症を伴わない紅斑）のみ発現している
	1: 軽度	熱感を伴わない発赤がわずかに発現している
	2: 中等度	熱感を伴う発赤が発現している、または発赤が広範囲に発現している
	3: 高度	熱感を伴う鮮紅色の発赤が広範囲に発現している
水疱	0: なし	水疱を認めない
	1: 軽度	少数の小水疱が発現している
	2: 中等度	漿液を含んだ水疱が発現している
	3: 高度	漿液を含んだ水疱が広範囲に発現している
膿疱	0: なし	膿疱を認めない
	1: 軽度	少数の膿疱が発現している
	2: 中等度	膿を含んだ膿疱が発現している
	3: 高度	膿を含んだ膿疱が広範囲に発現している
びらん	0: なし	びらんを認めない
	1: 軽度	わずかな範囲にびらんが発現している
	2: 中等度	びらんが発現している
	3: 高度	広範囲にびらんが発現している
滲出液	0: なし	滲出液を認めない
	1: 軽度	皮疹（びらん等）から少量の滲出液が確認できる
	2: 中等度	皮疹（びらん等）から滲出液が確認できる
	3: 高度	広範囲の皮疹（びらん等）から滲出液が確認できる

臨床効果の判定基準

著効	すべての皮膚症状（発赤、水疱、膿疱、びらん、滲出液）が「なし」となった場合
有効	発赤、水疱、膿疱、びらん、滲出液のうち3項目以上について、「なし」又は「皮膚症状スコアが2段階以上改善」となった場合
無効	「著効」又は「有効」とならなかった場合
判定不能	皮膚症状スコアが欠測の場合

<結果>

有効性

FAS 41 例を対象とした最終評価時の有効率（臨床効果が「著効」又は「有効」と判定された患者の割合）、各皮膚症状スコアの経時推移、菌種の同定及び菌陰性化率は、次のとおりであった。

最終評価時の有効率

例数	臨床効果の判定				最終評価時の有効率	
	著効	有効	無効	判定不能	著効+有効	有効率 (95%信頼区間)
41	34 (82.9)	6 (14.6)	1 (2.4)	0	40	97.6 (87.1~99.9)

治療開始 7～8 日後の各皮膚症状スコアが「なし」と判定された患者の割合は 86.7%～96.7%であり、治療開始日（0%～43.9%）と比較して、すべての皮膚症状で改善がみられた。

皮膚症状スコアの推移

皮膚症状	規定来院日	例数	皮膚症状スコア 例数 (%)			
			なし	軽度	中等度	高度
発赤	治療開始日	41	0	21 (51.2)	19 (46.3)	1 (2.4)
	3～4 日後	41	17 (41.5)	22 (53.7)	2 (4.9)	0
	7～8 日後	30	26 (86.7)	4 (13.3)	0	0
水疱	治療開始日	41	18 (43.9)	12 (29.3)	10 (24.4)	1 (2.4)
	3～4 日後	41	37 (90.2)	4 (9.8)	0	0
	7～8 日後	30	29 (96.7)	1 (3.3)	0	0
膿疱	治療開始日	41	16 (39.0)	20 (48.8)	5 (12.2)	0
	3～4 日後	41	37 (90.2)	4 (9.8)	0	0
	7～8 日後	30	29 (96.7)	1 (3.3)	0	0
びらん	治療開始日	41	1 (2.4)	22 (53.7)	16 (39.0)	2 (4.9)
	3～4 日後	41	22 (53.7)	18 (43.9)	1 (2.4)	0
	7～8 日後	30	26 (86.7)	4 (13.3)	0	0
滲出液	治療開始日	41	2 (4.9)	27 (65.9)	11 (26.8)	1 (2.4)
	3～4 日後	41	29 (70.7)	11 (26.8)	1 (2.4)	0
	7～8 日後	30	26 (86.7)	4 (13.3)	0	0

治療開始 3～4 日後にすべての皮膚症状スコアが 0 となった場合は治験終了とした。治療開始 3～4 日後で治療終了しなかった被験者は治療開始 7～8 日後に来院した。

治療開始日に *S.aureus* が同定された患者の割合は 80.5% (33/41 例)、*S.pyogenes* が同定された患者の割合は 14.6% (6/41 例) であった。治療開始日に *S.aureus* が同定された患者 (33 例) での内訳は、MRSA が 21.2% (7/33 例)、MSSA が 78.8% (26/33 例) であった。最終評価時には、*S.aureus* 及び *S.pyogenes* は同定されず、菌陰性化率は 100% であった。

治療開始日に *S. aureus*、*S. pyogenes* が同定された例数及び割合

対象菌種	例数	同定例数 (%)
<i>S.aureus</i>	41	33 (80.5)
	MRSA	7 (21.2)
	MSSA	26 (78.8)
<i>S.pyogenes</i>	41	6 (14.6)

治療開始後の菌陰性化率

対象菌種	治療開始	対象例数*	菌陰性化例数 (%)
<i>S.aureus</i>	3～4 日後	33	31 (93.9)
	7～8 日後	26	26 (100)
	最終評価時	33	33 (100)
<i>S.pyogenes</i>	3～4 日後	6	6 (100)
	7～8 日後	5	5 (100)
	最終評価時	6	6 (100)

*対象症例：治療開始日に菌が検出された症例

注) 本剤の承認された適応菌種は、「オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌」である。

安全性

因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キノロン系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オゼノキサシンは、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に作用して DNA の複製を阻害することにより抗菌作用を示す。*C. acnes*、*S. aureus* 及び *S. epidermidis* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) はほぼ一致し、オゼノキサシンの抗菌作用様式は殺菌的であった。

1) DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害作用¹⁾

S. aureus ATCC25923 由来 DNA ジャイレースの supercoiling 活性及びトポイソメラーゼ IV の decatenation 活性に対するオゼノキサシンの IC₅₀ はそれぞれ 3.54 及び 0.67 µg/mL であった。

表 1 *S. aureus* 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害作用

薬剤	IC ₅₀ (95% 信頼限界) 単位: µg/mL	
	Gyr ^{a)} (Supercoiling 阻害作用)	Topo IV ^{b)} (Decatenation 阻害作用)
OZNX	3.54 (3.04 – 4.12)	0.67 (0.52 – 0.85)
NDFX	21.9 (17.4 – 28.1)	5.95 (5.05 – 7.06)
CPFX	> 80	1.90 (1.68 – 2.14)

OZNX: オゼノキサシン、NDFX: ナジフロキサシン、CPFX: シプロフロキサシン

a) *S. aureus* ATCC25923 由来 DNA ジャイレース

b) *S. aureus* ATCC25923 由来トポイソメラーゼ IV

2) ヒト由来 II 型トポイソメラーゼに対する阻害作用¹⁾

ヒト由来 II 型トポイソメラーゼの decatenation 活性に対するオゼノキサシンの IC₅₀ は、151 µg/mL であった。ヒト由来 II 型トポイソメラーゼに対するオゼノキサシンの IC₅₀ は、*S. aureus* 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する IC₅₀ のそれぞれ 42.7 及び 225 倍であった。

表 2 ヒト由来 II 型トポイソメラーゼに対する阻害作用と *S. aureus* 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する選択性

薬剤	IC ₅₀ (95% 信頼限界) 単位: µg/mL			選択性	
	ヒト由来	<i>S. aureus</i> 由来		Topo II/Gyr	Topo II/Topo IV
	Topo II ^{a)}	Gyr ^{b)}	Topo IV ^{c)}		
OZNX	151 (100 – 232)	3.54 (3.04 – 4.12)	0.67 (0.52 – 0.85)	42.7	225
NDFX	326 (240 – 452)	21.9 (17.4 – 28.1)	5.95 (5.05 – 7.06)	14.9	54.8

OZNX: オゼノキサシン、NDFX: ナジフロキサシン

a) ヒト由来 II 型トポイソメラーゼ、b) *S. aureus* ATCC25923 由来 DNA ジャイレース、

c) *S. aureus* ATCC25923 由来トポイソメラーゼ IV

S. aureus ATCC25923 由来 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する OZNX 及び NDFX の IC₅₀ は、表 1 より引用。

3) DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV にアミノ酸変異を有する LVFX 耐性 *S. aureus* に対する抗菌作用¹⁾

DNA ジャイレースのサブユニットである GyrA 及びトポイソメラーゼ IV のサブユニットである GrlA にそれぞれ ⁸⁸Glu→Lys 及び ⁸⁰Ser→Phe のアミノ酸変異を有する 5 株に対するオゼノキサシンの MIC は 0.05 µg/mL であった。GyrA 及び GrlA にそれぞれ ⁸⁴Ser→Leu 及び ⁸⁰Ser→Tyr/Phe 又は ⁸⁴Glu→Lys のアミノ酸変異を有する変異株 9 株に対するオゼノキサシンの MIC は 0.1 又は 0.2 µg/mL であった。GyrA に 2 カ所、GrlA に 1 カ所のアミノ酸変異を有する株 (GyrA; ⁸⁴Ser→Leu 及び ⁸⁸Glu→Gly、GrlA; ⁸⁰Ser→Tyr) に対するオゼノキサシンの MIC は 0.1 µg/mL であった。

表3 GyrA 及び GrlA にアミノ酸変異を有する LVFX 耐性 *S. aureus* に対する抗菌作用

菌株	アミノ酸変異		MIC (µg/mL)		
	GyrA 変異	GrlA 変異	OZNX	NDFX	LVFX
F-3310	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3325	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3428	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3471	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3441	⁸⁸ Glu→Lys	⁸⁰ Ser→Phe	0.05	0.78	6.25
F-3319	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3321	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3327	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.2	1.56	6.25
F-3328	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.1	1.56	6.25
F-3332	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Phe	0.1	1.56	6.25
F-3331	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁰ Ser→Tyr	0.1	1.56	6.25
F-3465	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3467	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3472	⁸⁴ Ser→Leu	⁸⁴ Glu→Lys	0.1	1.56	6.25
F-3314	⁸⁴ Ser→Leu ⁸⁸ Glu→Gly	⁸⁰ Ser→Tyr	0.1	1.56	6.25

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン

(2) 薬効を裏付ける試験成績

オゼノキサシンは、各種好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌、並びに偏性嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して強い抗菌作用と幅広い抗菌スペクトルを示す。

1) 抗菌スペクトル (標準株) ²⁾

表1 好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

菌株	MIC (µg/mL)								
	OZNX	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	0.00313	0.025	0.1	0.05	0.78	0.2	0.1	0.2	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.00313	0.025	0.1	0.025	1.56	0.39	0.39	0.39	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO12732	0.00625	0.025	0.1	0.05	1.56	0.025	0.05	0.2	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> SA113	0.00313	-	-	0.025	-	-	-	-	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM2414	0.025	0.1	0.39	0.39	0.78	1.56	0.05	0.39	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	0.025	0.1	0.78	0.39	0.025	3.13	0.025	0.1	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	0.025	0.1	0.39	0.2	0.00625	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.05	0.2	0.78	0.39	100	12.5	1.56	12.5	6.25
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC13712	0.0125	0.1	0.39	0.2	> 100	12.5	0.1	0.39	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.00156	0.0125	0.025	0.00625	6.25	0.05	0.05	0.2	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC27010	0.0125	0.05	0.1	0.05	0.78	0.2	0.0125	0.2	0.1
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC373	0.1	0.78	0.78	0.78	0.025	0.05	0.0125	0.39	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.1	0.78	1.56	0.78	0.0125	0.39	0.0125	0.39	0.025

OZNX : オゼノキサシン、TFLX : トスフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CMX : セフメノキシム、GM : ゲンタマイシン、EM : エリスロマイシン、TC : テトラサイクリン、CLDM : クリンダマイシン
未実施項目は「-」とした。

表2 好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌に対する抗菌スペクトル

菌株	MIC (µg/mL)								
	OZNX	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i> JCM1652	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.05	0.2	50	0.78	> 100
<i>Salmonella paratyphi</i> IID605	0.1	0.025	0.05	0.78	0.1	0.05	100	0.78	> 100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC19424	≤ 0.00078	0.00313	0.00625	0.00313	≤ 0.00078	6.25	0.2	0.2	3.13
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC25238	0.00313	0.0125	0.05	0.0125	0.00625	0.2	0.2	0.39	1.56
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247	0.0125	0.00313	0.0125	0.025	0.1	0.78	1.56	3.13	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49766	0.0125	0.00625	0.0125	0.0125	0.00625	0.78	6.25	1.56	50
<i>Haemophilus aegyptius</i> ATCC11116	≤ 0.00078	0.00313	0.00625	0.00156	0.0125	0.78	0.1	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.05	0.0125	0.025	0.2	0.1	0.39	100	0.78	> 100
<i>Escherichia coli</i> NBRC12734	0.1	0.025	0.05	0.39	0.1	0.78	100	1.56	> 100
<i>Escherichia coli</i> ATCC35218	0.1	0.0125	0.025	0.2	0.05	0.39	50	0.78	> 100
<i>Escherichia coli</i> IFO3972	0.05	0.0125	0.0125	0.2	0.00625	0.39	100	0.78	> 100
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC12681	0.1	0.0125	0.025	0.39	0.1	0.39	> 100	1.56	> 100
<i>Enterobacter cloacae</i> IID977	0.2	0.05	0.05	0.78	0.78	0.39	> 100	1.56	> 100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	0.00625	0.00313	0.00625	0.0125	0.00313	0.2	3.13	0.78	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC21100	0.2	0.05	0.025	0.1	0.00156	1.56	> 100	25	> 100
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.2	0.05	0.025	0.78	0.05	0.2	> 100	1.56	100
<i>Morganella morganii</i> IID602	0.39	0.025	0.05	0.78	0.0125	0.2	> 100	1.56	25
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC13501	0.0125	0.00625	0.00625	0.025	≤ 0.00078	0.78	> 100	25	> 100
<i>Serratia marcescens</i> IID5218	0.39	0.1	0.1	1.56	0.1	0.39	100	25	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	1.56	0.2	0.78	3.13	12.5	0.78	> 100	12.5	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO13275	1.56	0.1	0.39	1.56	12.5	0.39	100	25	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC3445	1.56	0.2	0.39	3.13	12.5	1.56	> 100	12.5	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10701	1.56	0.2	0.39	1.56	0.39	0.78	100	12.5	> 100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC13692	0.78	0.39	0.78	3.13	50	50	> 100	100	> 100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC12552	0.39	0.05	0.39	3.13	100	0.2	12.5	1.56	50
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC13111	1.56	1.56	0.39	3.13	1.56	1.56	12.5	6.25	> 100
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC14018	0.1	0.78	0.78	0.78	0.05	3.13	0.00625	0.39	0.025

OZNX : オゼノキサシン、TFLX : トスフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン、
NDFX : ナジフロキサシン、CMX : セフメノキシム、GM : ゲンタマイシン、
EM : エリスロマイシン、TC : テトラサイクリン、CLDM : クリンダマイシン

表3 偏性嫌気性グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

菌株	MIC (µg/mL)								
	OZNX	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC14963	0.025	0.39	3.13	0.78	0.0125	6.25	0.78	0.05	0.025
<i>Finegoldia magna</i> ATCC15794	0.025	0.78	0.78	0.1	12.5	6.25	3.13	0.78	0.2
<i>Cutibacterium acnes</i> JCM6425	0.025	0.78	0.78	0.1	0.05	6.25	0.05	0.39	0.025
<i>Cutibacterium acnes</i> JCM6473	0.0125	0.2	0.78	0.2	0.00625	3.13	0.025	0.2	0.0125
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM5829	0.0125	0.78	0.39	0.05	0.00625	3.13	0.0125	0.2	0.0125
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM5830	0.025	0.78	0.39	0.1	0.0125	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM6437	0.1	0.78	0.78	0.2	0.39	1.56	0.025	0.2	0.025
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	0.1	1.56	1.56	0.78	0.05	12.5	0.025	1.56	0.0125
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC15700	0.2	3.13	6.25	6.25	3.13	6.25	0.025	0.78	0.0125
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC15697	0.2	1.56	3.13	3.13	0.78	6.25	0.025	6.25	0.05
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	0.2	3.13	6.25	3.13	0.78	6.25	0.05	1.56	0.00625
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO14293	0.1	0.39	3.13	3.13	25	12.5	0.39	1.56	12.5
<i>Clostridium difficile</i> JCM1296	0.2	1.56	6.25	1.56	50	25	0.39	0.2	3.13
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124	0.025	0.2	0.39	0.025	0.2	100	1.56	0.1	0.05

OZNX : オゼノキサシン、TFLX : トスフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン、
 NDFX : ナジフロキサシン、CMX : セフメノキシム、GM : ゲンタマイシン、
 EM : エリスロマイシン、TC : テトラサイクリン、CLDM : クリンダマイシン

表4 偏性嫌気性グラム陰性菌に対する抗菌スペクトル

菌株	MIC (µg/mL)								
	OZNX	TFLX	LVFX	NDFX	CMX	GM	EM	TC	CLDM
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM8525	0.1	0.025	0.025	0.2	1.56	25	6.25	0.39	3.13
<i>Prevotella intermedia</i> JCM7365	0.1	1.56	1.56	6.25	0.1	100	0.2	0.39	0.00625
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM6325	0.025	0.78	0.78	0.05	0.39	> 100	0.78	0.39	0.0125
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.05	0.2	0.78	1.56	50	> 100	0.78	0.2	0.2
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29148	0.1	0.78	6.25	1.56	100	> 100	3.13	0.2	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC8482	0.025	0.39	1.56	0.2	1.56	> 100	0.39	0.2	0.05
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM8532	0.025	0.39	0.78	0.2	0.39	50	25	0.05	0.05

OZNX : オゼノキサシン、TFLX : トスフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン、
 NDFX : ナジフロキサシン、CMX : セフメノキシム、GM : ゲンタマイシン、
 EM : エリスロマイシン、TC : テトラサイクリン、CLDM : クリンダマイシン

2) 臨床分離株に対する抗菌作用²⁾表 5 尋常性ざ瘡患者由来 *Cutibacterium* 属に対する抗菌作用

菌株	薬剤	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>C. acnes</i> (266 株)	OZNX	$\leq 0.06 - 0.5$	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	$\leq 0.06 - 16$	0.25	0.5
	CLDM	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	8
	EM	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	> 128
	GM	1 - > 128	8	8
	MINO	$\leq 0.06 - 16$	0.125	0.25
<i>C. granulosum</i> (10 株)	OZNX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	$\leq 0.06 - 0.25$	0.125	0.25
	CLDM	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	128
	EM	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	> 128
	GM	0.125 - 4	1	4
	MINO	$\leq 0.06 - 0.5$	0.125	0.25

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CLDM : クリンダマイシン、
EM : エリスロマイシン、GM : ゲンタマイシン、MINO : ミノサイクリン

表 6 尋常性ざ瘡患者由来 *Staphylococcus* 属に対する抗菌作用

菌株	薬剤	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i> (23 株)	OZNX	$\leq 0.06 - 0.125$	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CLDM	0.125 - > 128	0.125	> 128
	EM	0.25 - > 128	0.5	> 128
	GM	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	8
	MINO	$\leq 0.06 - 0.25$	0.125	0.125
<i>S. epidermidis</i> (229 株)	OZNX	$\leq 0.06 - 8$	≤ 0.06	0.125
	NDFX	$\leq 0.06 - > 128$	≤ 0.06	2
	CLDM	$\leq 0.06 - > 128$	0.125	> 128
	EM	$\leq 0.06 - > 128$	0.5	> 128
	GM	$\leq 0.06 - 128$	0.125	16
	MINO	$\leq 0.06 - 32$	0.125	0.5
CNS (82 株)	OZNX	$\leq 0.06 - 4$	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	$\leq 0.06 - 128$	≤ 0.06	1
	CLDM	$\leq 0.06 - > 128$	0.125	> 128
	EM	$\leq 0.06 - > 128$	0.25	> 128
	GM	$\leq 0.06 - 64$	≤ 0.06	8
	MINO	$\leq 0.06 - 16$	≤ 0.06	0.25

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CLDM : クリンダマイシン、
EM : エリスロマイシン、GM : ゲンタマイシン、MINO : ミノサイクリン

CNS : coagulase-negative staphylococci

表7 表在性皮膚感染症患者由来 *Staphylococcus* 属に対する抗菌作用

菌株	薬剤	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i> (5株)	OZNX	≤ 0.06 - 0.125		
	NDFX	≤ 0.06 - 2		
	CFDN	≤ 0.06 - 0.5		
	LVFX	0.25 - 8		
	AMPC	0.125 - 4		
	GM	0.25 - 8		
<i>S. epidermidis</i> (22株)	OZNX	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	0.125
	NDFX	≤ 0.06 - 4	≤ 0.06	1
	CFDN	≤ 0.06 - 64	≤ 0.06	4
	LVFX	0.125 - >128	0.25	16
	AMPC	≤ 0.06 - 16	0.25	4
	GM	≤ 0.06 - 32	0.125	16
CNS (4株)	OZNX	≤ 0.06		
	NDFX	≤ 0.06		
	CFDN	≤ 0.06 - 0.25		
	LVFX	0.25		
	AMPC	≤ 0.06 - 0.25		
	GM	≤ 0.06 - 32		

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CFDN : セフジニル、
LVFX : レボフロキサシン、AMPC : アモキシシリン、GM : ゲンタマイシン

表8 皮膚由来 *S. aureus* (MSSA, MRSA) 及び *S. pyogenes* に対する抗菌作用

菌株	薬剤	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
MSSA ^{a)} (50株)	OZNX	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	0.12 - 8	0.25	0.5
	CLDM	0.12 - 0.25	0.12	0.12
	EM	0.5 - >128	0.5	>128
	GM	0.25 - 128	0.5	32
	TC	0.25 - 0.5	0.25	0.5
	FRPM	≤ 0.06 - 0.12	0.12	0.12
	MPIPC	0.12 - 1	0.25	0.5
MRSA ^{b)} (50株)	OZNX	≤ 0.06 - 4	0.12	2
	NDFX	≤ 0.06 - >64	1	16
	LVFX	0.12 - >128	16	>128
	CLDM	0.12 - >128	0.12	>128
	EM	0.5 - >128	>128	>128
	GM	0.25 - >128	32	128
	TC	0.25 - >64	0.5	>64
	FRPM	0.25 - >128	2	>128
	MPIPC	8 - >128	32	>128
<i>S. pyogenes</i> (50株)	OZNX	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06
	NDFX	0.12 - 8	0.5	1
	LVFX	0.25 - 16	1	2
	CLDM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	≤ 0.06
	EM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	16
	GM	1 - 8	4	4
	TC	0.12 - 64	0.12	32
	FRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	PCG	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン、CLDM :
クリンダマイシン、EM : エリスロマイシン、GM : ゲンタマイシン、TC : テトラサイクリン、
FRPM : ファロペネム、MPIPC : オキサシリン、PCG : ベンジルペニシリン

a) MPIPCのMIC : $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、b) MPIPCのMIC : $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

3) 殺菌作用

C. acnes、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* に対する殺菌作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

オゼノキサシンの MIC と MBC は各菌種においてほぼ一致し、抗菌作用様式は殺菌的であった。

表 9 *C. acnes*、*S. epidermidis* 及び *S. aureus* に対する MIC 及び MBC

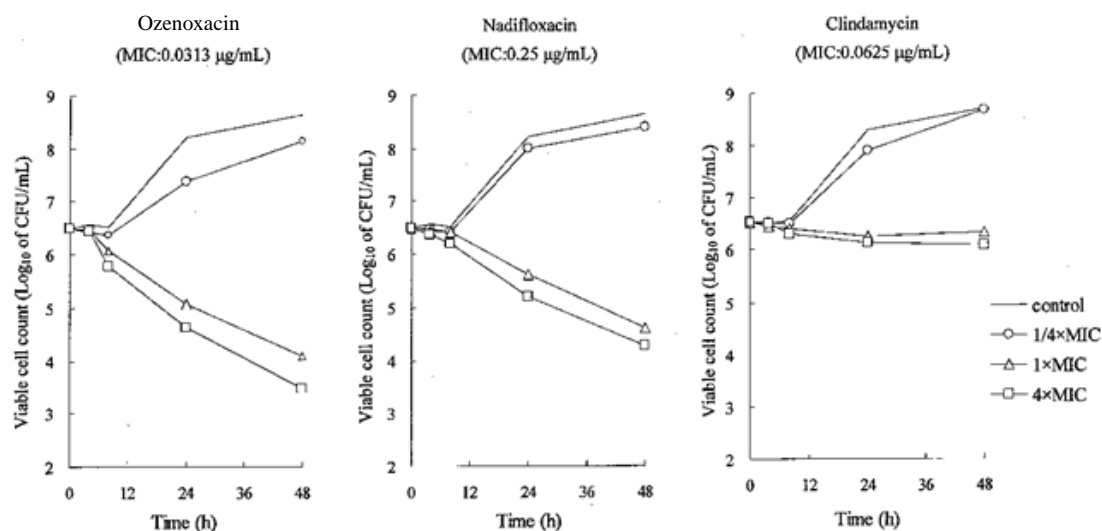
菌種	MIC/MBC (µg/mL)		
	OZNX	NDFX	CLDM
<i>C. acnes</i> JCM6425	0.0313 / 0.0313	0.25 / 0.25	0.0625 / 8
<i>S. epidermidis</i> JCM2414	0.0156 / 0.0156	0.125 / 0.125	0.125 / 4
<i>S. aureus</i> SA113	0.0078 / 0.0078	0.0313 / 0.0625	0.125 / 4
<i>S. aureus</i> F-3395 ^{a)}	0.25 / 0.5	2 / 4	> 512 / > 512

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CLDM : クリンダマイシン

a) オキサシリンの MIC : > 100 µg/mL

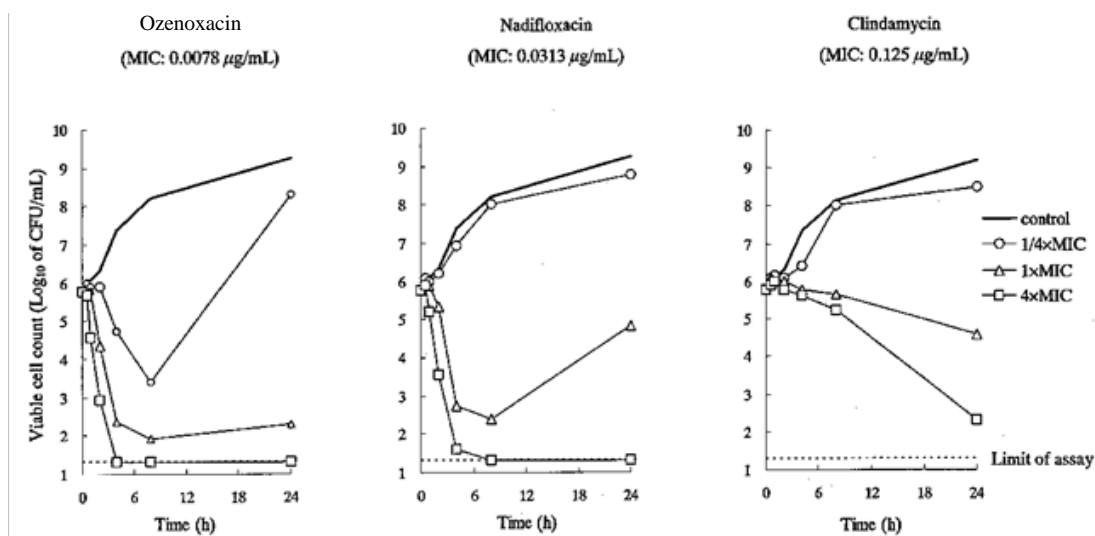
生育曲線に及ぼす影響 (*in vitro*)¹⁷⁾

C. acnes JCM6425 及び *S. aureus* SA113 に、1/4×MIC、1×MIC 及び 4×MIC の濃度で作用させ、生菌数を経時的に測定した結果、オゼノキサシンは *C. acnes* JCM6425 に対して 1 及び 4×MIC で 48 時間作用させたとき、ナジフロキサシン及びクリンダマイシンを 4×MIC で作用させたときより強い殺菌作用を示した。また、オゼノキサシンは *S. aureus* SA113 に対して 4×MIC で 4 時間以上作用させたとき、ナジフロキサシンを 4×MIC で作用させたときと同程度、クリンダマイシンを 4×MIC で作用させたときより強い殺菌作用を示した。



検出限界 : 20 CFU/mL (Log₁₀ 20 CFU/mL=1.301)

図 1 *C. acnes* JCM6425 の生育曲線に及ぼす影響



検出限界：20 CFU/mL (Log₁₀ 20 CFU/mL=1.301)

図2 *S. aureus* SA113の生育曲線に及ぼす影響

4) 耐性獲得

自然耐性菌出現頻度¹⁸⁾

オゼノキサシン又は対照抗菌薬（ナジフロキサシン、クリンダマイシン及びゲンタマイシン）の4及び8×MIC存在下で、*C. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113の自然耐性菌出現頻度を測定した結果を下表に示す。

オゼノキサシンの自然耐性菌出現頻度はナジフロキサシン及びクリンダマイシンと同様にその出現頻度は低率であった。

表10 自然耐性菌出現頻度

菌株	薬剤	MIC (µg/mL)	自然耐性菌出現頻度	
			4 × MIC	8 × MIC
<i>C. acnes</i> JCM6425	OZNX	0.025	< 3.8 × 10 ⁻⁹	< 3.8 × 10 ⁻⁹
	NDFX	0.39	< 3.8 × 10 ⁻⁹	< 3.8 × 10 ⁻⁹
	CLDM	0.05	< 3.8 × 10 ⁻⁹	< 3.8 × 10 ⁻⁹
	GM	3.13	3.5 × 10 ⁻⁸	< 3.8 × 10 ⁻⁹
<i>S. aureus</i> SA113	OZNX	0.00625	< 3.6 × 10 ⁻⁹	< 3.6 × 10 ⁻⁹
	NDFX	0.05	< 3.6 × 10 ⁻⁹	< 3.6 × 10 ⁻⁹
	CLDM	0.2	< 3.6 × 10 ⁻⁹	< 3.6 × 10 ⁻⁹
	GM	0.39	8.1 × 10 ⁻⁶	1.3 × 10 ⁻⁷

OZNX：オゼノキサシン、NDFX：ナジフロキサシン、CLDM：クリンダマイシン、GM：ゲンタマイシン

*C. acnes*及び*S. aureus*に対する耐性変異抑制濃度 (*in vitro*)¹⁸⁾

オゼノキサシン及びナジフロキサシンの*C. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するMIC及び耐性変異抑制濃度 (MPC：Mutant Prevention Concentration)を測定した。*C. acnes* JCM6425に対するオゼノキサシンのMICは0.025 µg/mL、MPCは0.78 µg/mLであった。*S. aureus* SA113に対するオゼノキサシンのMICは0.00313 µg/mL、MPCは0.0125 µg/mLであった。

表11 *C. acnes* JCM6425及び*S. aureus* SA113に対するMIC及びMPC

菌株	MIC (µg/mL) / MPC (µg/mL)	
	OZNX	NDFX
<i>C. acnes</i> JCM6425	0.025 / 0.78	0.1 / 12.5
<i>S. aureus</i> SA113	0.00313 / 0.0125	0.025 / 0.1

OZNX：オゼノキサシン、NDFX：ナジフロキサシン

試験管内耐性獲得試験 (*in vitro*)¹⁸⁾

C. acnes JCM6425 及び *S. aureus* SA113 に対する試験管内耐性獲得試験において、オゼノキサシン存在下、28 回継代培養後のオゼノキサシンの MIC 上昇は 2 倍であった。

表 12 継代培養による試験管内耐性獲得

菌株	薬剤	接種菌量 (CFU/mL)	MIC (µg/mL)		耐性度 (倍 数)
			初代	28 継代	
<i>C. acnes</i> JCM6425	OZNX	10 ⁸	0.0156	0.0313	2
	NDFX		0.125	0.5	4
	CLDM		0.0625	0.25	4
<i>S. aureus</i> SA113	OZNX	10 ⁷	0.0078	0.0156	2
	NDFX		0.0313	0.125	4
	CLDM		0.125	0.25	2

OZNX : オゼノキサシン、NDFX : ナジフロキサシン、CLDM : クリンダマイシン

5) 動物感染症モデルに対する抗菌作用¹⁹⁾

C. acnes 及び *S. epidermidis* によるマウス皮膚感染症モデルにおいて、2%オゼノキサシンローションの塗布により、皮膚中生菌数を有意に減少させた (Tukey test、 $p < 0.001$)。また、MRSA を含む *S. aureus* によるマウス皮膚感染症モデルにおいて、1%オゼノキサシンローションの塗布は皮膚中生菌数を有意に減少させた (Tukey test、 $p < 0.001$)。

6) 細菌学的効果

尋常性ざ瘡患者 (M512101-08 試験)

「V. 5.(4)検証的試験」の項参照

表在性皮膚感染症 (毛包炎又は毛瘡) 患者 (M512101-09 試験)

伝染性膿痂疹患者 (M512102-03 試験)

「V. 5.(7)その他」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

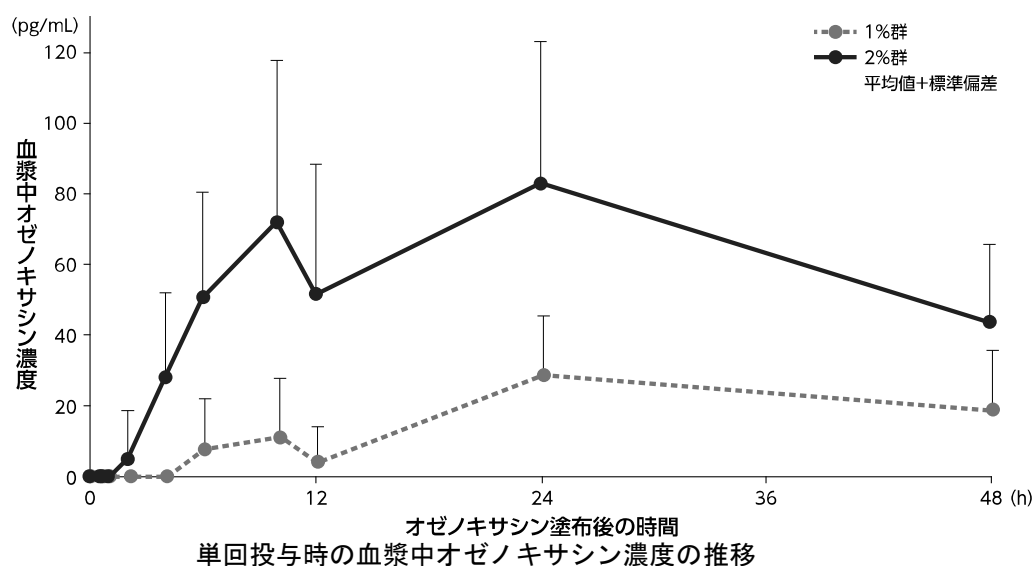
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回投与¹²⁾ (M512101-02 試験)

2%オゼノキサシンローション（以下、2%群 8例）、1%ローション（以下、1%群 8例）及びプラセボローション（以下、プラセボ群 6例）を健康成人の背部皮膚（900 cm²：30 cm×30 cm）に10 g、10時間塗布した。投与部位はリント布で被い、弾性包帯にて固定した。薬物動態パラメータ及び血漿中オゼノキサシン濃度の推移は次のとおりであった。

		単回投与時の薬物動態パラメータ			
		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (pg·h/mL)
2%群	例数	8	8	2	8
	平均 ± 標準偏差	89.57 ± 48.19	20.5 ± 6.5	50.92 ± 40.74	2797.66 ± 1400.77
1%群	例数	8	7	0	8
	平均 ± 標準偏差	30.26 ± 16.40	24.9 ± 12.2	—	759.10 ± 655.26

定量下限：20 pg/mL



注) 本剤の承認規格は、2%である。

2) 健康成人反復投与¹³⁾ (M512101-03 試験)

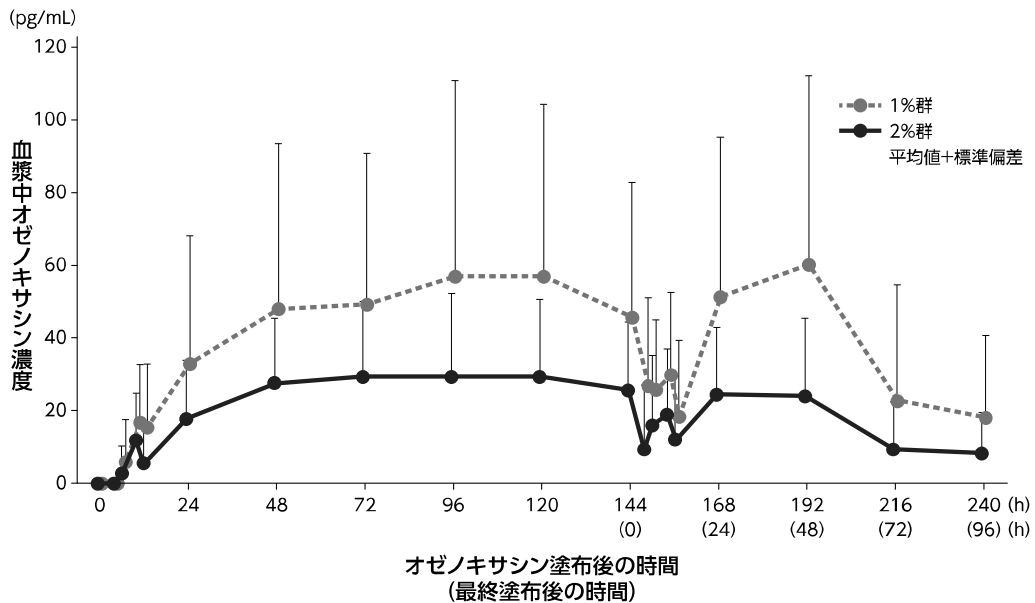
2%オゼノキサシンローション（以下、2%群 8例）、1%ローション（以下、1%群 8例）及びプラセボローション（以下、プラセボ群 3例）を健康成人の背部皮膚（441 cm²：21 cm×21 cm）に5 g、1日2回7日間、7日目は1回の計13回反復投与した。投与部位はリント布で被い、弾性包帯にて固定した。薬物動態パラメータ及び血漿中オゼノキサシン濃度の推移は次のとおりであった。

反復投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2%群	例数	8	6	2
	平均 ± 標準偏差	28.64 ± 20.36	25.00 ± 25.29	44.76 ± 9.58
1%群	例数	8	7	3
	平均 ± 標準偏差	63.52 ± 51.36	24.00 ± 24.00	31.01 ± 8.69

		AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)	AUC ₁₄₄₋₁₅₆ (pg·h/mL)	AUC _{144-t} (pg·h/mL)
2%群	例数	8	8	8
	平均 ± 標準偏差	49.37 ± 56.73	197.93 ± 203.18	1512.94 ± 1529.10
1%群	例数	8	8	8
	平均 ± 標準偏差	84.89 ± 84.85	357.65 ± 286.69	3487.14 ± 3497.33

定量下限：20 pg/mL



反復投与時の血漿中オゼノキサシン濃度の推移

注) 本剤の承認規格は、2%である。

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

3) 尋常性ざ瘡患者²⁰⁾ (M512101-06 試験)

尋常性ざ瘡患者 16 例に対して 2%オゼノキサシンローションを全顔に 1 日 1 回又は 2 回、4 週間投与したときの血漿中濃度の推移は次のとおりであった。

ざ瘡患者の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 回投与群	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
	中央値	0	188.2	264.7	194.1
1 回投与群	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
	中央値	0	116.9	101.8	270.5

単位：pg/mL、定量下限：20 pg/mL

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的同等性試験²¹⁾

健康成人男性を対象に、角層中オゼノキサシン量を指標としてゼビアックス油性クリーム 2%とゼビアックスローション 2%の生物学的同等性を評価した。被験者（72例）の背部にゼビアックスローション 2%及びゼビアックス油性クリーム 2%を各 25 mg 塗布した。塗布後 12 及び 24 時間後の角層中オゼノキサシン量は次のとおりであった。

角層中オゼノキサシン量（ μg ）

適用時間	ゼビアックス油性クリーム	ゼビアックスローション
12 時間	7.846 \pm 4.459	7.149 \pm 4.333
24 時間	6.619 \pm 4.738	5.745 \pm 3.256

例数 72 例、平均値 \pm 標準偏差

対数変換した角層中オゼノキサシン量の最小二乗平均の差の点推定値は次のとおりで、90%信頼区間とともに生物学的同等性の判定基準〔 $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ 〕の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等と判定した。

角層中オゼノキサシン量の生物学的同等性の解析結果

適用時間	対数変換した 角層中オゼノキサシン量の平均値		差（油性クリームーローション）	
	ゼビアックス 油性クリーム	ゼビアックス ローション	点推定値	90%信頼区間
12 時間	$\log(6.755)$	$\log(6.189)$	$\log(1.092)$	$\log(0.999) \sim \log(1.192)$
24 時間	$\log(5.344)$	$\log(5.032)$	$\log(1.062)$	$\log(0.951) \sim \log(1.185)$

例数：72 例

治験薬塗布後の有害事象は認められなかった。

局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124001 号、平成 18 年 11 月 24 日）及び「局所皮膚適用製剤のための後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日）」に準拠

<参考>

皮膚透過性試験 (*in vitro*)²²⁾

ヒト皮膚をフランチ型拡散セルに装着し、2%¹⁴C-オゼノキサシンローションを24時間塗布した結果、吸収率は、塗布量の1%~2%程度であった。

投与量 (/1.77cm ²)	0.1 g	0.02 g
塗布後24h累積透過量 (µg eq./1.77cm ²)	1.03 ± 0.62	1.33 ± 1.03
皮膚中放射能濃度 (µg eq./mg)	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.02

(n=6、平均値±標準偏差)

投与量 (/1.77cm ²)	回収率 (投与量に対する%)	
	0.1 g	0.02 g
残存製剤	98.32 ± 3.57	97.29 ± 1.60
皮膚	0.76 ± 0.55	1.47 ± 1.14
レセプター液	0.05 ± 0.03	0.35 ± 0.29
総回収率	99.13 ± 3.46	99.10 ± 2.14

(n=6、平均値±標準偏差)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

脳内移行性 (ラット)²³⁾

6週齢のSD系ラット(雄)の角質層を除去した損傷皮膚に2%¹⁴C-オゼノキサシンローションを1g/kg、¹⁴C-オゼノキサシンとして20mg/kgを経皮投与したときの組織内放射能濃度は次のとおりであった。

組織 / 器官	放射能濃度 (ng eq./g or mL)							
	2時間		8時間		24時間		96時間	
血漿	262.3 ± 61.6	(1.00)	83.6 ± 25.1	(1.00)	8.6 ± 2.9	(1.00)	ND	
大脳	30.2 ± 9.5	(0.12)	9.6 ± 3.0	(0.11)	1.2 ± 0.5	(0.14)	ND	
小脳	32.8 ± 11.2	(0.13)	9.7 ± 1.9	(0.12)	1.1 ± 0.3	(0.13)	ND	
下垂体	124.3 ± 24.1	(0.47)	43.5 ± 14.9	(0.52)	ND		ND	

(n=3、平均値±標準偏差、括弧内は対血漿比、NDは検出限界未満)

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

胎盤・胎児移行性 (ラット)²⁴⁾

妊娠13日目あるいは18日目のSD系ラット(雌)に¹⁴C-オゼノキサシンを2mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、胎児、生殖組織、乳腺等に広く分布した。胎児移行性が認められたが、胎盤関門での胎児移行制限により、妊娠前期後期ともに胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低い値であった。また、胎児へ移行した放射能は母体中放射能の減少とともに低下し、胎児に蓄積する傾向は認められなかった。

妊娠 18 日目の雌性ラットに単回皮下投与後の組織内放射能濃度

組織 / 器官	放射能濃度 (ng eq./g or mL)					
	0.5 時間		24 時間		48 時間	
母動物	血漿	382.2 ± 137.5	(1.00)	4.4 ± 2.4	(1.00)	ND
	血液	331.0 ± 129.5	(0.87)	4.1 ± 1.7	(0.93)	ND
	子宮	197.9 ± 105.7	(0.52)	2.9 ± 1.3	(0.66)	ND
	卵巣	308.2 ± 142.1	(0.81)	3.4 ± 1.5	(0.77)	ND
	乳腺	168.5 ± 74.3	(0.44)	1.9 ± 1.0	(0.43)	ND
	胎盤	203.8 ± 141.0	(0.53)	2.9 ± 0.6	(0.66)	ND
	胎膜	156.2 ± 87.1	(0.41)	26.1 ± 3.3	(5.93)	22.9 ± 6.1
	羊水	41.5 ± 12.3	(0.11)	1.8 ± 0.2	(0.41)	ND
胎児 (全身)	110.8 ± 51.3	(0.29)	2.5 ± 1.0	(0.57)	ND	
胎児	血液	139.8 ± 60.1	(0.37)	2.8 ± 0.4	(0.64)	ND
	脳	96.6 ± 44.5	(0.25)	1.3 ± 0.6	(0.30)	ND
	心臓	147.7 ± 59.4	(0.39)	1.7 ± 0.6	(0.39)	ND
	肺	120.7 ± 50.0	(0.32)	1.9 ± 0.3	(0.43)	ND
	肝臓	187.4 ± 74.7	(0.49)	3.0 ± 0.8	(0.68)	ND
	腎臓	126.5 ± 50.5	(0.33)	4.4 ± 1.4	(1.00)	1.6 ± 0.8
	消化管	131.0 ± 57.0	(0.34)	8.5 ± 0.4	(1.93)	13.2 ± 7.1

(n=3、平均値±標準偏差、括弧内は対血漿比、ND は検出限界未満)

(3) 乳汁への移行性

<参考>

乳汁移行性 (ラット) ²⁵⁾

分娩後 10 日目の SD 系ラット (雌) に ¹⁴C-オゼノキサシンを 2 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、投与後初期での乳汁への移行は高くなかったものの、投与後 4 時間以降は血漿中放射能濃度よりも高い濃度 (血漿中放射能濃度の約 2~5 倍) で推移し、乳汁中へ分泌することが確認された。しかし、投与後 72 時間では検出限界未満となったことから、乳汁中に蓄積しないものと考えられた。

分娩後 10 日目の雌性ラットに単回皮下投与時の
乳汁及び血漿中放射能濃度

時間 (h)	放射能濃度 (ng eq./mL)	
	乳汁	血漿
1	114.6 ± 29.4 (0.73)	156.7 ± 47.7
4	96.8 ± 14.4 (1.94)	49.8 ± 11.1
8	160.4 ± 82.8 (4.85)	33.1 ± 17.5
24	13.2 ± 8.8 (5.08)	2.6 ± 0.1
48	3.3 ± 1.5	ND
72	ND	ND

(n=3、平均値±標準偏差、括弧内は対血漿比、ND は検出限界未満)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

膿疱中濃度²⁰⁾ (M512101-06 試験)

尋常性ざ瘡患者を対象に本剤を全顔に1日1回又は2回、4週間反復投与したときの膿疱中オゼノキサシン濃度は次のとおりであった。

膿疱中濃度の推移

投与群		3日後	1週後	4週後
2回投与群	例数	7	7	5
	平均 ± 標準偏差	351.4±739.5	423.7±869.5	73.6±108.9
	中央値	57.9	108.8	31.9
1回投与群	例数	7	8	5
	平均 ± 標準偏差	53.6±61.2	85.7±86.8	106.9±137.8
	中央値	27.7	71.7	48.4

単位：μg/g

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

<参考>

皮内分布 (ラット)²³⁾

6週齢のSD系ラット(雄)の正常皮膚及び角質層を除去した損傷皮膚に2%¹⁴C-オゼノキサシンローションを1g/kg、¹⁴C-オゼノキサシンとして20mg/kgを経皮投与したとき、正常皮膚では角質層には非常に高い¹⁴C-オゼノキサシン由来の放射能が認められるものの、その下部に位置する表皮中の放射能はわずかであり、真皮、皮下組織、筋層までの各層への放射能の分布はほとんど認められなかった。これに対し、損傷皮膚では表皮表面の高い放射能が真皮まで到達し、濃度勾配のある放射能分布が確認された。吸収のバリアーとなっている角質層が欠損した損傷皮膚は正常皮膚より多くの放射能を取り込むことが示された。

組織分布 (ラット) ²³⁾

6週齢のSD系ラット(雄)の角質層を除去した損傷皮膚に2%¹⁴C-オゼノキサシンローションを1g/kg、¹⁴C-オゼノキサシンとして20mg/kgを経皮投与したときの組織内放射能濃度は次のとおりであった。

雄性ラットに単回経皮投与した際の組織内放射能濃度 (損傷皮膚)

組織/ 器官	放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	2時間	8時間	24時間	96時間
血漿	262.3 ± 61.6	83.6 ± 25.1	8.6 ± 2.9	ND
血液	226.7 ± 60.7	72.9 ± 21.7	8.6 ± 2.9	ND
大脳	30.2 ± 9.5	9.6 ± 3.0	1.2 ± 0.5	ND
小脳	32.8 ± 11.2	9.7 ± 1.9	1.1 ± 0.3	ND
下垂体	124.3 ± 24.1	43.5 ± 14.9	ND	ND
眼球	46.7 ± 11.1	15.9 ± 4.4	2.4 ± 0.5	ND
甲状腺	152.9 ± 45.7	59.4 ± 16.5	13.8 ± 3.4	ND
ハーダー腺	232.9 ± 76.3	69.5 ± 22.7	6.4 ± 2.2	0.4 ± 0.3
気管	173.6 ± 39.9	50.0 ± 18.5	7.4 ± 1.2	ND
顎下腺	194.1 ± 38.5	59.6 ± 17.0	5.4 ± 1.9	ND
胸腺	120.5 ± 23.4	39.3 ± 10.5	4.8 ± 1.6	ND
心臓	251.8 ± 50.1	80.4 ± 22.6	6.7 ± 2.2	ND
肺	189.4 ± 26.7	64.9 ± 20.2	7.3 ± 2.5	0.5 ± 0.4
肝臓	953.5 ± 310.6	491.0 ± 144.5	90.1 ± 35.4	7.9 ± 2.6
腎臓	579.7 ± 167.4	197.8 ± 53.2	28.6 ± 10.1	3.2 ± 1.2
副腎	731.6 ± 174.8	489.6 ± 188.5	281.9 ± 80.1	38.9 ± 19.3
脾臓	186.2 ± 41.7	69.2 ± 13.5	13.9 ± 2.9	1.4 ± 0.6
膵臓	158.9 ± 30.1	51.9 ± 18.5	4.8 ± 2.2	ND
白色脂肪	49.8 ± 12.9	23.6 ± 8.0	1.7 ± 0.6	ND
褐色脂肪	288.9 ± 38.3	112.7 ± 32.7	7.9 ± 3.3	ND
骨格筋	147.1 ± 32.4	45.7 ± 11.9	3.3 ± 1.3	ND
皮膚	140.2 ± 36.8	46.1 ± 15.1	7.4 ± 1.9	0.7 ± 0.0
投与部皮膚	204757.1 ± 51175.3	117107.9 ± 9955.9	131497.0 ± 16464.5	59616.4 ± 14691.1
骨髄	165.1 ± 34.0	55.7 ± 18.7	6.4 ± 1.7	ND
大動脈	236.6 ± 29.8	97.3 ± 50.1	6.3 ± 3.2	ND
腸間膜リンパ節	209.0 ± 49.9	144.7 ± 91.9	22.7 ± 15.3	ND
精巣	129.3 ± 16.7	51.4 ± 8.1	10.1 ± 3.4	2.7 ± 1.1
精巣上部	124.3 ± 15.1	40.5 ± 9.3	7.5 ± 1.4	1.6 ± 0.2
前立腺	141.0 ± 23.4	44.7 ± 20.1	4.0 ± 1.2	ND
胃	393.0 ± 133.1	183.4 ± 76.8	23.3 ± 16.1	ND
小腸	2750.1 ± 1732.1	1321.0 ± 1069.7	261.5 ± 174.6	1.3 ± 0.4
大腸	231.6 ± 84.4	3149.9 ± 1012.9	545.1 ± 311.8	2.3 ± 2.5
膀胱	235.0 ± 53.3	84.3 ± 23.5	7.0 ± 0.3	ND

(n=3、平均値±標準偏差、NDは検出限界未満)

血球移行率 ²⁶⁾

In vitro (ラット、イヌ、ヒト)

ラット、イヌ及びヒト血液に¹⁴C-オゼノキサシン溶液を添加し、*in vitro*における血球移行率を確認した。その結果、40~1000ng/mLの濃度範囲の¹⁴C-オゼノキサシンにおいて、ラットでは23.8%~29.2%、イヌでは69.0%~70.7%、ヒトでは70.1%~76.9%の血球移行率であり *in vivo*と同様に種差が認められた。また、ヒト血球へのオゼノキサシンの移行性はイヌとほぼ等しく、ラットより高いことが明らかになった。

In vivo (ラット、イヌ)

¹⁴C-オゼノキサシンを2mg/kgの用量で6週齢のSD系ラット(雄3例)に単回皮下投与あるいは、10カ月齢のビーグル犬(雄1例)に単回静脈内投与して経時的な血球移行率を測定した。その結果、ラットにおける血球移行率(平均値)は、投与後30分で31.0%、24時間で47.5%であった。また、イヌにおける血球移行率は、投与後2時間では72.2%、投与後24時間では63.9%であり、ラットに比べて高い値を示し、種差が認められた。

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合性²⁷⁾

ヒト血漿蛋白との結合率は次のとおりであった。

オゼノキサシン濃度 (ng/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
40	90.0 ± 2.8
200	89.7 ± 1.1
1000	90.5 ± 1.1

(n=3、平均値±標準偏差)

結合蛋白種²⁸⁾

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 ¹⁴C-オゼノキサシンを 1000 ng/mL となるよう添加した際の結合率は次のとおりで、結合率が最も高い蛋白種はアルブミンであった。

オゼノキサシン濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)		
	アルブミン	γ -グロブリン	α 1-産生糖蛋白
1000	84.1±0.5	38.1±2.2	36.5±1.1

(n=3、平均値±標準偏差)

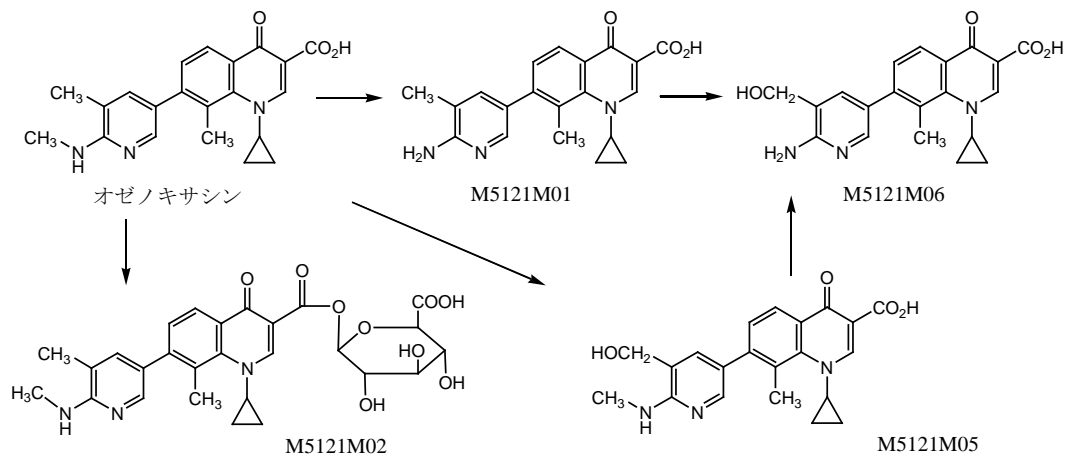
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

代謝 (ラット及びイヌ)²⁹⁾

ラット血漿中では主に未変化体であるオゼノキサシン及びオゼノキサシンのグルクロン酸抱合体 (M5121M02) の存在が明らかになった。ラット尿及び糞中では未変化体の他、オゼノキサシンのグルクロン酸抱合体 (M5121M02)、水酸化体 (M5121M05) 及び脱メチル体 (M5121M01) の存在が明らかになった。イヌ尿中ではラットで認められた代謝物の他に、オゼノキサシンの脱メチル水酸化体 (M5121M06) の存在が明らかになったが、これは、オゼノキサシンの脱メチル体 (M5121M01) あるいはオゼノキサシンの水酸化体 (M5121M05) が更に代謝を受けて生成したものと考えられた。



オゼノキサシンの推定代謝経路

ヒト皮膚細胞における代謝 (*in vitro*)³⁰⁾

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 ¹⁴C-オゼノキサシンを最終濃度 100 μ mol/L となるように添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、オゼノキサシンの代謝物は認められず、ヒト皮膚細胞中でほとんど代謝を受けないことが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率³¹⁾

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた試験結果から、オゼノキサシンの代謝には主に CYP3A4 が関与しているものと推察された。

代謝酵素誘導作用³²⁾

ヒト凍結肝細胞にオゼノキサシンを最終濃度 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。オゼノキサシン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。よってオゼノキサシン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。

代謝酵素阻害作用³²⁾

ヒト肝ミクロソームにオゼノキサシン (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、オゼノキサシンはいずれの濃度範囲でも阻害作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

単回投与¹²⁾ (M512101-02 試験)

1% オゼノキサシンローション (以下、1% 群) 又は 2% ローション (以下、2% 群) を健康成人の背部皮膚 (900 cm² : 30 cm × 30 cm) に 10 g、10 時間塗布した。投与部位はリント布で被い、弾性包帯にて固定した。投与 48 時間後までのオゼノキサシンの累積尿中排泄率 (% of dose) は、2% 群及び 1% 群で投与量の 0.000719%、0.000264% であった。また、投与 48 時間後までのオゼノキサシン及びその代謝物の累積尿中排泄率の総和は、0.0135% 及び 0.0051% であった。

注) 本剤の承認規格は、2% である。

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

反復投与¹³⁾ (M512101-03 試験)

1% オゼノキサシンローション (以下、1% 群) 又は 2% ローション (以下、2% 群) を健康成人の背部皮膚 (441 cm² : 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。投与部位はリント布で被い、弾性包帯にて固定した。投与開始後 240 時間までのオゼノキサシンの尿中累積排泄率 (% of dose) は、2% 群及び 1% 群で投与量の 0.00013%、0.00035% であった。また、オゼノキサシン及びその代謝物の尿中累積排泄率の総和は、0.00217% 及び 0.00610% であった。

注) 本剤の承認規格は、2% である。

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

<参考>

ラットに ¹⁴C-オゼノキサシンを単回皮下投与したとき、ほとんどが糞中排泄により消失した³³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品の一般的注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を使用しないこと。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

販売名	ゼビアックスローション2%	ゼビアックス油性クリーム2%
有効成分	オゼノキサシン	
添加剤	チオ硫酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、エタノール、1,3-ブチレングリコール、pH調節剤	白色ワセリン、オレイルアルコール、ステアリン酸、pH調節剤

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

(解説)

抗菌剤共通の注意事項である。

抗菌剤の長期使用は、耐性菌の発現頻度又は耐性菌が発現する可能性を高めるため、必要最小限の期間の使用とすること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

(解説)

妊婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がないため記載した。

なお、ラット、ウサギを用いた生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められていない。

「IX. 2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、ヒトにおける乳汁移行については不明である。

動物では、分娩後 10 日目の雌ラットに 2 mg/kg の用量でオゼノキサシンを単回皮下投与したところ、投与 4 時間以降の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 2~5 倍高値で推移し、乳汁移行が確認された。しかしながら、投与 72 時間後の乳汁中の放射能は検出限界未満となり、蓄積性はないと考えられる。以上の結果から、乳汁中に移行する可能性が考えられるので、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

「VII. 5.(3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

〈ゼビアックスローション〉

13 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈ゼビアックス油性クリーム〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

〈ゼビアックスローション〉

本剤の臨床試験はいずれも 13 歳以上を対象としている。低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 13 歳未満を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

〈ゼビアックス油性クリーム〉

本剤は 1 歳以上の伝染性膿痂疹患者を対象とした臨床試験を実施している。低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚	乾燥	刺激感、鱗屑・落屑、 紅斑、そう痒、ほてり、 乾皮症	違和感
その他		血中ビリルビン増加	AST 増加、ALT 増加、 γ-GTP 増加、好酸球増加

副作用発現頻度一覧表（承認時）

ゼビアックスローション 2%の承認時までの臨床試験において、1%又は 2%オゼノキサシンローションを1日1回（夜）又は2回（朝夜）塗布した患者で認められた副作用発現状況は次のとおりであった。

	計
安全性解析対象症例数	757
副作用等の発現症例数 (%)	35 (4.6%)

副作用の種類*		発現例数 (%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	適用部位紅斑	1 (0.1%)
	適用部位刺激感	7 (0.9%)
	適用部位そう痒感	8 (1.1%)
	異常感	1 (0.1%)
	適用部位乾燥	8 (1.1%)
	適用部位皮膚剥脱	2 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1 (0.1%)
	皮膚剥脱	3 (0.4%)
	乾皮症	1 (0.1%)
血管障害	ほてり	1 (0.1%)
臨床検査	ALT (GPT) 増加	2 (0.3%)
	AST (GOT) 増加	2 (0.3%)
	血中ビリルビン増加	4 (0.5%)
	γ-GTP 増加	1 (0.1%)
	好酸球百分率増加	1 (0.1%)

*副作用の種類は、MedDRA/J Ver.16.1の器官別大分類、基本語を使用

(M512101-04試験、M512101-05試験、M512101-06試験、M512101-07試験、M512101-08試験、M512101-09試験を併合)

注) 本剤の承認規格は、2%である。

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

ゼビアックス油性クリーム 2%の承認時までの臨床試験（M512102-03 試験：安全性解析対象症例数 41例）において副作用は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

眼には使用しないこと。眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。

(解説)

本剤は皮膚外用剤として承認されている。

顔面に使用する際は、誤って眼に入らないよう注意すること。万一、眼に入った場合は、速やかに水でよく洗い流すこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

キノロン系合成抗菌薬の経口剤で光線過敏症が報告されている³⁴⁾。

(解説)

類薬を参考に記載した。

本剤の臨床試験では光線過敏症の発現は認められていない。

非臨床試験では、*in vitro* 光毒性試験でオゼノキサシンの光毒性は擬陽性を示したが、*in vitro* 光染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験の結果は陰性であった。

「IX. 2.(7)その他の特殊毒性」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響³⁵⁾

評価対象	動物種	投与方法	投与量 単回投与	性別 動物数/群	特記すべき所見
中枢神経 (一般症状 及び行動)	SD系ラット	皮下	10、30、100 mg/kg	雄 6/群	影響なし
GABA受容体結合 に対する作用	SD系ラット (脳シナプス膜)	<i>in vitro</i>	$10^{-4} \sim 10^{-10}$ mol/L	雄	単独及び 10^{-4} mol/Lピフェニル酢酸 共存下で 10^{-4} mol/LまでGABAA受容 体結合阻害作用を示さなかった。
非ステロイド性消 炎鎮痛剤との併用 による 痙攣誘発作用	ICR系マウス	脳室内	6、20、60、 200 µg/body	雄 10/群	単独投与 20 µg/bodyまで痙攣がみられず、60 µg/body以上で痙攣を誘発した。 ピフェニル酢酸併用時 6 µg/body では痙攣がみられず 20 µg/body 以上で痙攣を誘発した。

2) 心血管系に及ぼす影響³⁵⁾

評価対象	動物/細胞	投与方法	投与量 単回投与	性別 動物数/群	特記すべき所見
hERG電流	hERG チャネル発現 CHO-K1 細胞	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、 10 µmol/L	-	影響なし
血圧、心拍数、 心電図 (テレメトリー法)	ビーグル犬	皮下	1.25、5、20 mg/kg	雌雄 各3/群	5 mg/kg 以上で一過性の血圧上昇及 び心拍数が増加、心拍数増加に伴 う RR 間隔及び QT 間隔が短縮。

3) 呼吸器に及ぼす影響³⁵⁾

評価対象	動物	投与方法	投与量 単回投与	性別 動物数/群	特記すべき所見
呼吸器系 (無拘束・無麻酔下)	SD系ラット	皮下	10、30、100 mg/kg	雄 8/群	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

ラット及びイヌを用いて単回投与毒性試験を行った。経皮投与での概略の致死量(概略の最小致死量)は、いずれの動物種においても 80 mg/kg を上回った。皮下投与での概略の致死量は、ラットでは 2000 mg/kg を上回り、イヌでは 500 mg/kg を上回った。また、イヌ単回皮下投与毒性試験では、オゼノキサシン投与液の皮下刺激に対する反応や一過性の活動性低下、流涎及び水様便が認められた。

投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	動物種/系統 性別 動物数/群	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
経皮投与 プラセボ 4% ローション	0、80	SD系ラット 雌雄 各5匹/群	>80	死亡なし。 一般状態、体重及び剖検での変化なし。
皮下投与 (pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液)	0、2000	SD系ラット 雌雄 各5匹/群	>2000	死亡なし。 軟便、投与部位皮膚の硬結、痂皮。 剖検で盲腸腔の拡張。
経皮投与 プラセボ 4% ローション	0、80	ビーグル犬 雄 2匹/群	>80	死亡なし。 一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検で変化なし。
皮下投与 (pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液)	0、500	ビーグル犬 雄 2匹/群	>500	死亡なし。 投与部位皮膚の腫脹、硬結、潰瘍及び痂皮等皮下刺激に対する反応。一過性の活動性低下、流涎及び水様便。

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

1) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

4 週間反復経皮投与毒性試験 (20 mg/kg 群には 1% オゼノキサシンローション、40 mg/kg 群には 2% オゼノキサシンローション、80 mg/kg 群には 4% オゼノキサシンローションを投与) では、40 mg/kg 群の雄、80 mg/kg 群の雌雄で抗菌剤に特徴的な盲腸重量の高値が認められたが、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかった。また、20 mg/kg 以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化であり、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化は認められなかった。無毒性量は 80 mg/kg と推察された。

2) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験

13 週間反復経皮投与毒性試験 (20 mg/kg 群には 1% オゼノキサシンローション、40 mg/kg 群には 2% オゼノキサシンローション、80 mg/kg 群には 4% オゼノキサシンローションを投与) では、80 mg/kg 群の雌で盲腸の相対重量の高値、絶対重量の高値傾向が認められたが、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかった。また、40 mg/kg 以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化で、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められなかった。回復性試験 (4 週間休薬) では、80 mg/kg 群の雌で盲腸の絶対重量の高値が認められた。無毒性量は 80 mg/kg と推察された。

3) ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験

2 週間反復皮下投与毒性試験 (10、30 及び 100 mg/kg) では、投与部局所への影響として、10 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、100 mg/kg 群の雌で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値、雄でアルブミンの低値、雌雄でフィブリノーゲン量及び血小板数の高値、総蛋白の低値が認められた。10 mg/kg 以上の群で盲腸腔の拡張及び盲腸重量の高値が、100 mg/kg 群で軟便が認められたが、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかった。また、10 及び 30 mg/kg 群の雌雄で褐色尿が認められ、尿検査においても黄褐色尿を呈する個体が認められたが、同様の変化は 100 mg/kg 群では認められず、腎臓の病理組織学的検査で異常は認められなかった。全身に及ぼす無毒性量は 30 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は 10 mg/kg を下回ると推察された。

4) ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験

4 週間反復皮下投与毒性試験 (1.2、6 及び 30 mg/kg) では、投与部局所への影響として、6 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、30 mg/kg 群の雄でフィブリノーゲン量及び α_2 -グロブリン比率の高値、アルブミンの低値、雌で総蛋白の低値が認められた。また、30 mg/kg 群の雄で体重の低値が認められた。6 mg/kg 以上の群で盲腸重量の高値が、30 mg/kg 群で盲腸腔の拡張が認められ、1.2 mg/kg 以上の群の雌雄で褐色尿が、30 mg/kg 群の雌雄で黄褐色尿が認められたが、盲腸及び腎臓の病理組織学的検査で異常は認められなかった。全身に及ぼす無毒性量は 6 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は 1.2 mg/kg と推察された。

5) ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験

13 週間反復皮下投与毒性試験 (0.6、3 及び 15 mg/kg) では、投与部局所への影響として、3 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、15 mg/kg 群の雄で血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、

雌で総蛋白の低値、アルブミンの低値傾向並びに α_2 -グロブリン比率の高値が認められた。また、3 mg/kg 以上の群で盲腸重量の高値、0.6 mg/kg 以上の群で褐色尿が認められたが、盲腸や腎臓の病理組織学的検査で異常は認められなかった。回復性試験（4週間休薬）では、15 mg/kg 群の雌雄で盲腸重量の高値が認められた。また、投与部皮下の繊維化が認められたが、炎症性変化の回復性は良好であった。全身に及ぼす無毒性量は3 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は0.6 mg/kg と推察された。

6) ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験

26 週間反復皮下投与毒性試験 (0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg) では、投与部局所への影響として、0.3 mg/kg の雄、並びに 1.5 及び 7.5 mg/kg 群の雌雄で皮下の炎症性変化がみられ、7.5 mg/kg 群の雌雄で血小板数の高値、同群の雄でフィブリノーゲン量の高値が認められた。また、7.5 mg/kg 群で盲腸重量の高値、1.5 mg/kg 以上の群で褐色尿が認められたが、盲腸や腎臓の病理組織学的検査で異常は認められなかった。全身に及ぼす無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は雄で 0.3 mg/kg 未満、雌で 0.3 mg/kg と推察された。

7) イヌ 4 週間、13 週間及び 39 週間反復経皮投与毒性試験

4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験 (20 mg/kg 群には 1% オゼノキサシンローション、40 mg/kg 群には 2% オゼノキサシンローション、80 mg/kg 群には 4% オゼノキサシンローションを投与、4 週間休薬) 並びにイヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 (80 mg/kg 群に 4% オゼノキサシンローションを投与) では、いずれの検査項目においても被験物質投与による影響は認められず、無毒性量は 80 mg/kg と推察された。

8) イヌ 2 週間反復皮下投与毒性試験

2 週間反復皮下投与毒性試験 (1.25、5 及び 20 mg/kg) では、投与部局所への影響として、1.25 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、5 mg/kg 以上の群で白血球数、フィブリノーゲン量及び好中球比の高値、アルブミンの低値、20 mg/kg 群で血小板数の高値など投与部位の炎症に関連したと考えられる変化が認められた。全身に及ぼす無毒性量は 1.25 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は 1.25 mg/kg を下回ると推察された。

9) イヌ 4 週間反復皮下投与毒性試験

4 週間反復皮下投与毒性試験 (0.2、1 及び 5 mg/kg) では、投与部局所への影響として、0.2 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、投与部皮膚に潰瘍が認められた 5 mg/kg 群の雄の 1 例で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、血小板数の高値が認められた。これらの変化は、投与部局所の出血あるいは潰瘍などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。全身に及ぼす無毒性量は雄で 1 mg/kg、雌で 5 mg/kg であり、投与部局所に及ぼす無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg を下回ると推察された。

10) イヌ 13 週間反復皮下投与毒性試験

13 週間反復皮下投与毒性試験 (0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg) では、投与部局所への影響として、0.1 mg/kg 以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、0.5 mg/kg 以上の群で投与直後に泣鳴が認められた。また、0.5 mg/kg 群の雄で白血球数 (好中球数) の高値、2.5 mg/kg 群の雌雄で白血球数 (好中球数) の高値及びフィブリノーゲン量の高値が認められた。これらの変化は、投与部局所の炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。また、これらの炎症性変化に関連した二次的な変化として、2.5 mg/kg 群の雌雄で大腿骨及び胸骨骨髓の造血細胞増加が認められた。回復性試験 (4週間休薬) では、2.5 mg/kg 群で投与部局所の炎症性変化が認められたものの、回復傾向が認められた。全身に及ぼす無毒性量は雄で 0.1 mg/kg、雌で 0.5 mg/kg であり、投与部局所に及ぼす無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg を下回ると推察された。

(3) 遺伝毒性試験³⁸⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット肝細胞不定期 DNA 合成試験及び Muta™ マウスを用いる遺伝子突然変異試験の結果は、いずれも陰性であった。MLA 及び CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験で、高濃度の処理により染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo* のラット骨髄小核試験及びラット皮膚小核試験は陰性であった。以上の結果より、オゼノキサシンが生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（皮下投与：1.2、6及び30 mg/kg）では、1.2 mg/kg以上の群の雌雄で褐色尿、6 mg/kg以上の群の雌雄で盲腸腔の拡張、30 mg/kg群の雌雄で体重の増加抑制傾向を示し、投与初期には摂餌量の低値が認められた。親動物の生殖能及び初期胚発生に及ぼすオゼノキサシン投与の影響は認められなかった。親動物の全身状態に対する無毒性量は雌雄とも6 mg/kgと推察された。親の生殖能及び初期胚の発生に対する無毒性量は、雌雄いずれも30 mg/kgと推察された。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験（ラット、ウサギ）

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験（皮下投与：3、10及び30 mg/kg）では、母動物に及ぼす影響として、3 mg/kg以上の群で褐色尿、30 mg/kg群で体重の増加抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。帝王切開時検査については、オゼノキサシン投与の影響は認められなかった。胚・胎児では、母動物の栄養不良に起因すると考えられる変化として30 mg/kg群で第5及び第6胸椎の化骨進行度のわずかな遅延がみられたが、催奇形性を疑わせる異常所見はなかった。母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験（皮下投与：1、3及び10 mg/kg）では、母動物に及ぼす影響として、3 mg/kg以上の群で褐色尿、10 mg/kg群で体重の増加抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。帝王切開時検査については、オゼノキサシン投与の影響は認められなかった。胚・胎児に催奇形性を疑わせる異常所見はなかった。母動物の全身状態に対する無毒性量は3 mg/kgと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（皮下投与：3、10及び30 mg/kg）では、F₀母動物に及ぼす影響として、10 mg/kg以上の群で盲腸腔の拡張、30 mg/kg群で体重の増加抑制並びに摂餌量の低値が認められた。F₀母動物の分娩及び哺育状態は各群とも良好であり、妊娠期間、着床痕数、出産児数及び出産率においても、オゼノキサシン投与の影響は認められなかった。F₁出生児及びF₂初期胚発生についても、オゼノキサシン投与の影響は認められなかった。F₀母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察された。F₀母動物の生殖機能及びF₁出生児に対する無毒性量は、ともに30 mg/kgと推察された。

(6) 局所刺激性試験⁴⁰⁾

ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験、イヌ皮膚累積刺激性試験（39週間反復経皮投与毒性試験の中で皮膚反応を評価）及びウサギ眼粘膜一次刺激性試験を実施した。

ウサギ皮膚一次刺激性試験では、1%、2%及び4%オゼノキサシンローションのいずれも「弱い刺激物」に分類された。

ウサギ皮膚累積刺激性試験においても、投与した1%及び2%オゼノキサシンローションいずれも「弱い刺激物」に分類された。

イヌ皮膚累積刺激性試験では、投与した4%オゼノキサシンローションによる皮膚反応は認められなかった。

ウサギ眼粘膜一次刺激性試験では、1%、2%及び4%オゼノキサシンローションのいずれも眼刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴¹⁾

モルモットを用いる能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験のいずれの試験結果も陰性であり、オゼノキサシンに抗原性は認められなかった。

2) 皮膚感作性試験⁴²⁾

モルモットを用いる皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch test）では、1%、2%及び4%オゼノキサシンローションのいずれも陰性であり、オゼノキサシンローションに皮膚感作性は認められなかった。

3) 光毒性試験⁴³⁾

Balb/3T3 clone A31 を用いる *in vitro* 光毒性試験、モルモットを用いる皮膚光毒性試験 (*in vivo*) を実施した。その結果、オゼノキサシンは *in vitro* 試験系で光毒性は擬陽性を示したが、*in vivo* 試験系では、1%、2%及び4%オゼノキサシンローションのいずれも陰性であり、オゼノキサシンローションに光毒性は認められなかった。

4) 皮膚光感作性試験⁴⁴⁾

モルモットを用いる皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法) では、1%、2%及び4%オゼノキサシンローションのいずれも陰性であり、オゼノキサシンローションに皮膚光感作性は認められなかった。

5) 光染色体異常試験⁴⁵⁾

ほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験を実施した。その結果、オゼノキサシンには光染色体異常誘発性は認められなかった。

6) 関節毒性試験⁴⁶⁾

3カ月齢の幼若イヌにオゼノキサシンを 1.25、5 及び 20 mg/kg の用量で 1日1回、1週間、背部に反復皮下投与した試験において、肩、肘、手根、股、膝及び足根の関節軟骨に変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼビアックスローション 2% 処方箋医薬品^{注)}
ゼビアックス油性クリーム 2% 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：オゼノキサシン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ゼビアックスローション 2% を使用される方へ

ゼビアックス油性クリーム 2% を使用される方へ

(マルホ HP https://www.maruho.co.jp/medical/products/zebiacx/index.html#anc_use 参照。)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ナジフロキサシン、クリンダマイシンリン酸エステル、アダパレン、
過酸化ベンゾイル、ゲンタマイシン硫酸塩、フシジン酸ナトリウム等

7. 国際誕生年月日

2015 年 9 月 28 日 (日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製剤	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼビアックスローション 2%	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01000000	2015 年 11 月 26 日	2016 年 1 月 7 日
ゼビアックス油性クリーム 2%	2021 年 1 月 13 日	30300AMX00002000	2021 年 5 月 26 日	2021 年 6 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2015年9月28日～2023年9月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製剤	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼビアックスロー ション2%	2639701Q1025	2639701Q1025	124626101	622462601
ゼビアックス油性 クリーム2%	2639701N1029	2639701N1029	128554301	622855401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：抗菌作用機序 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2) [11111111-7486]
- 2) 社内資料：各菌種に対する抗菌作用 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.3) [11111111-7508]
- 3) 川島 眞ら：臨床医薬. 2015; 31 (2): 143-154 [11111111-7519]
- 4) 社内資料：尋常性ざ瘡を対象とした第 III 相比較臨床試験 (2015年9月28日承認、CTD2.7.6.8) [11111111-7477]
- 5) 川島 眞ら：臨床医薬. 2015; 31 (2): 155-171 [11111111-7518]
- 6) 川島 眞ら：臨床医薬. 2015; 31 (3): 279-287 [11111111-7523]
- 7) 社内資料：安定性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.3.P) [20210105-1002]
- 8) 社内資料：安定性試験：油性クリーム [20210105-1001]
- 9) 林 伸和ら：日本皮膚科学会雑誌. 2008; 118 (10): 1893-1923 [11111112-3447]
- 10) 川島 眞ら：臨床医薬. 2015; 31 (3): 253-259 [11111111-7520]
- 11) 社内資料：健康成人男性及び女性を対象としたゼビアックス油性クリーム 2%の第 I 相試験 (皮膚安全性試験) [20210113-1002]
- 12) 藤村昭夫ら：臨床医薬. 2015; 31 (3): 261-268 [11111111-7521]
- 13) 藤村昭夫ら：臨床医薬. 2015; 31 (3): 269-278 [11111111-7522]
- 14) 社内資料：尋常性ざ瘡を対象とした前期第 II 相臨床試験 (2015年9月28日承認、CTD2.7.6.5) [11111111-7510]
- 15) 社内資料：尋常性ざ瘡を対象とした後期第 II 相臨床試験 (2015年9月28日承認、CTD2.7.6.6) [11111111-7511]
- 16) 社内資料：伝染性膿痂疹患者を対象としたゼビアックス油性クリーム 2%の第 III 相試験 [20210113-1003]
- 17) 社内資料：各菌種に対する殺菌作用 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.5) [11111111-7509]
- 18) 社内資料：耐性獲得試験 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6) [11111111-7493]
- 19) 社内資料：マウス皮膚感染症モデルにおける治療効果 (*in vivo*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.7) [11111111-7494]
- 20) 川島 眞ら：臨床医薬. 2015; 31 (2): 135-141 [11111111-7517]
- 21) 社内資料：ゼビアックス油性クリーム 2%の第 I 相試験 (生物学的同等性試験) [20210113-1001]
- 22) 社内資料：皮膚透過性試験 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.3.1) [11111111-7488]
- 23) 社内資料：組織分布 (ラット) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2.1.1) [11111111-7512]
- 24) 社内資料：胎盤・胎児移行性 (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.4) [11111111-7490]
- 25) 社内資料：乳汁移行性 (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.2) [11111111-7513]
- 26) 社内資料：血球移行性 (*in vitro*、*in vivo*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3.3) [20210105-1004]
- 27) 社内資料：血漿蛋白結合性 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3.1.1) [11111111-7489]
- 28) 社内資料：結合蛋白種 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3.2) [20210105-1003]
- 29) 社内資料：代謝物構造の検討 (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.2.1) [11111111-7491]
- 30) 社内資料：ヒト皮膚細胞を用いた代謝試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.1.2) [11111111-7514]
- 31) 社内資料：代謝に関与する CYP 分子種の検討 (薬物動態試験 *in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.3) [11111111-7492]
- 32) 社内資料：薬物代謝酵素の誘導及び阻害 (*in vitro*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.4) [20210105-1005]
- 33) 社内資料：薬物動態試験 (*in vivo*) (2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.1) [11111111-7516]
- 34) 上出良一：皮膚科の臨床. 1992; 34 (9) (特 32): 1369-1377 [11111111-7524]
- 35) 社内資料：安全性薬理試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4) [11111111-7495]
- 36) 社内資料：単回投与毒性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.2、2.6.7.5) [11111111-7496]
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.3) [11111111-7497]
- 38) 社内資料：遺伝毒性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.4) [11111111-7499]
- 39) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6) [11111111-7498]
- 40) 社内資料：局所刺激性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.8) [11111111-7500]
- 41) 社内資料：抗原性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.1) [11111111-7501]
- 42) 社内資料：皮膚感作性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.2.1) [11111111-7502]
- 43) 社内資料：光毒性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.2.2) [11111111-7503]
- 44) 社内資料：皮膚光感作性試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.2.3) [11111111-7504]
- 45) 社内資料：光染色体異常試験 (2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.2.4) [11111111-7505]

46) 社内資料：関節毒性試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.9.2.5）[11111111-7506]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では承認されていない。

オゼノキサシンを含有するクリーム剤（1%）が米国、カナダ、スペイン、ポルトガル、イタリア等、世界15か国で承認されている。（2020年9月現在）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

〈適応菌種〉

オゼノキサシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）

用法及び用量

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。

米国における販売状況

販売名	XEPI™
剤形・含量	Cream: 1%, pale yellow cream. Each gram of XEPI contains 10 mg of ozenoxacin
販売企業名	Biofrontera Inc.
承認年	2017
効能・効果	XEPI™ is indicated for the topical treatment of impetigo due to <i>Staphylococcus aureus</i> or <i>Streptococcus pyogenes</i> in adult and pediatric patients 2 months of age and older.
用法・用量	Apply a thin layer of XEPI topically to the affected area twice daily for five days. Affected area may be up to 100 cm ² in adult and pediatric patients 12 years of age and older or 2% of the total body surface area and not exceeding 100 cm ² in pediatric patients less than 12 years of age. • Wash hands after applying XEPI cream. • XEPI cream is for topical use only. • Not for oral, ophthalmic, intranasal, or intravaginal use. • The treated area may be covered with a sterile bandage or gauze dressing.

(2020年1月)

<https://www.xepicream.com/resources/full-prescribing-information>

(2020/12/24 アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等に関する海外情報（米国添付文書）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにオゼノキサシンを皮下投与した時、乳汁中に移行することが認められている。

米国添付文書の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on the use of XEPI in pregnant women to inform a drug associated risk. Systemic absorption of XEPI in humans is negligible following topical administration of XEPI (up to twice the concentration of the marketed formulation) [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Due to the negligible systemic exposure, it is not expected that maternal use of XEPI will result in fetal exposure to the drug.

Animal reproduction studies were not conducted with XEPI. However, toxicity studies conducted in pregnant rats and rabbits administered the oral form of ozenoxacin showed no significant adverse developmental effects (at >10,000 times the maximum human plasma concentration seen with dermal application of ozenoxacin).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of ozenoxacin in human milk, and the effects of ozenoxacin on the breastfed infant or on milk production. However, breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to ozenoxacin due to the negligible systemic absorption of ozenoxacin in humans following topical administration of XEPI. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XEPI and any potential adverse effects on the breast-fed child from XEPI or from the underlying maternal condition.

(2020年1月)

<https://www.xepicream.com/resources/full-prescribing-information>

(2020/12/24 アクセス)

小児等に関する海外情報（米国添付文書）

日本の添付文書の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈ゼビアックスローション〉

13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈ゼビアックス油性クリーム〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書の記載

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of XEPI in the treatment of impetigo have been established in pediatric patients 2 months to 17 years of age. Use of XEPI in pediatric patients (2 months to 17 years of age) is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of XEPI in which 251 pediatric patients received at least one dose of XEPI. The median age of the patients enrolled in the clinical trials was 10 years; 3 % of patients were 2 months to less than 2 years of age, 55 % of patients were 2 to less than 12 years of age, 11 % of patients were 12 to less than 18 years of age, and 31 % of patients were 18 years of age or older. In these studies, the maximum dose applied was approximately 0.5 g of XEPI applied twice daily for up to 5 days (i.e., up to 10 applications total) [see Clinical Studies (14)].

The safety profile of XEPI in pediatric patients 2 months and older was similar to that of adults [see Adverse Reactions (6.1)].

The safety and effectiveness of XEPI in pediatric patients younger than 2 months of age have not been established [see Clinical Studies (14)].

(2020年1月)

<https://www.xepicream.com/resources/full-prescribing-information>

(2020/12/24 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし