

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

<p>がん性皮膚潰瘍臭改善薬 酒さ治療薬 メトロニダゾール ゲル</p> <h1>ロゼックス®ゲル 0.75%</h1> <h2>Rozex®Gel</h2>

剤形	水性ゲル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 日局 メトロニダゾール 7.5mg
一般名	和名：メトロニダゾール（JAN） 洋名：Metronidazole（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 販売開始年月日：2015年5月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：マルホ株式会社 提携：Galderma S.A.
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2022年5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	31
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	32
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	32
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	33
6. RMP の概要	2	6. 代謝	34
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	34
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	35
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	35
3. 構造式又は示性式	3	10.特定の背景を有する患者	35
4. 分子式及び分子量	3	11.その他	35
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	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	36
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	36
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	36
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	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	36
IV. 製剤に関する項目	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
1. 剤形	6	7. 相互作用	39
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
4. 力価	6	10.過量投与	42
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11.適用上の注意	42
6. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾	7	12.その他の注意	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 薬理試験	43
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	43
10.容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	46
11.別途提供される資材類	8	1. 規制区分	46
12.その他	8	2. 有効期間	46
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	46
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	46
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	46
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	46
4. 用法及び用量に関連する注意	10	7. 国際誕生年月日	46
5. 臨床成績	10	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	46
VI. 薬効薬理に関する項目	25	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	46
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25	10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	46
2. 薬理作用	25	11.再審査期間	46
		12.投薬期間制限に関する情報	47
		13.各種コード	47
		14.保険給付上の注意	47

XI. 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	51
XIII. 備考	53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報	53
2. その他の関連資料	53

I.概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロゼックス[®]ゲル 0.75%(以下、本剤)は、ガルデルマ社が開発したメトロニダゾールを 0.75%(7.5 mg/g)含有する水性ゲル製剤である。

1988年に米国で酒さに対する効能・効果で承認されて以降、世界 60 以上の国又は地域で承認取得、販売されている(販売名: Rozex[®]、Metrogel[®]等)。がん性皮膚潰瘍臭の軽減については、Bioglan Laboratories Ltd 社がメトロニダゾールを 0.75%含有する Metrogel[®] [Bioglan]を開発し、1994年に英国で「がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減」に対する追加効能の承認を取得した。その後、販売権がガルデルマ社に移管された。

国内では、がん性皮膚潰瘍臭の軽減について、2010年に日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に開発要望が提出され、2010年12月、厚生労働省よりメトロニダゾール外用剤の開発がガルデルマ株式会社に要請された。2012年4月より、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、2014年2月医薬品製造販売承認申請を行い、2014年12月に国内初の「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の効能・効果で承認された。

酒さについては、2016年に日本皮膚科学会から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に開発要望が提出され、2018年1月、厚生労働省よりメトロニダゾール外用剤の開発がマルホ株式会社に要請された。2019年4月より、酒さの患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、2021年5月医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年5月に「酒さ」の効能・効果で承認された。

なお、2018年3月に製造販売承認がガルデルマ株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

- (1)本剤は国内で初めて「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」を効能・効果として承認されたメトロニダゾールを有効成分とする水性ゲル製剤である。「IV.1. (1) 剤形の区別」、「IV.2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」、「V.1.効能又は効果」の項参照
- (2)本剤の有効成分であるメトロニダゾールは、皮膚潰瘍部で増殖し臭気物質(プトレシン、カダベリン)を産生する数種類のグラム陽性及びグラム陰性嫌気性菌に対して抗菌作用を示した。「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照
- (3)がん性皮膚潰瘍臭を有する患者 21 例を対象とした国内第Ⅲ相試験において、1日1~2回、14日間塗布により 95.2%(21例中20例)の患者で「におい」を改善させた。「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照
- (4)国内第Ⅲ相試験において、安全性評価対象例 21 例中 2 例(9.5%)に潰瘍部位からの出血の副作用が認められた(承認時)。「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」、「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照

○酒さ

- (1)本剤は「酒さ」を効能・効果として承認されたメトロニダゾールを有効成分とする水性ゲル製剤である。「IV.1. (1) 剤形の区別」、「IV.2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」、「V.1.効能又は効果」の項参照
- (2)本剤の有効成分であるメトロニダゾールは、酒さ病変部において増加している活性酸素種の生成を抑制することで抗炎症作用を示す。また、免疫細胞による TNF- α の産生や貪食細胞の免疫能等を抑制することで免疫抑制作用を示す(*in vitro*)。「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照
- (3)酒さに伴う炎症性皮疹(丘疹・膿疱)及び紅斑を有する患者 130 例を対象とした国内第Ⅲ相試験において、1日2回12週間塗布により、投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の患者の割合は、本剤群で 72.3%(47/65例)、プラセボ群で 36.9%(24/65例)であった。群間差(両側 95%信頼区間)は 35.4%(17.9%~51.3%)であり、プラセボ群と比較して、本剤群は炎症性皮疹(丘疹・膿疱)及び紅斑の両方を統計学的に有意に改善した($P<0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)。「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照
- (4)国内第Ⅲ相試験では、安全性評価対象例 65 例中 6 例(9.2%)に副作用が認められた。その内訳は接触皮膚炎が 2 例(3.1%)、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感、皮脂欠乏症が各 1 例(1.5%)であった。「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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）

(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】
潰瘍部位からの出血	末梢神経障害	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での有効性		

↓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
追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓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
追加のリスク最小化活動 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。

現在、酒さの効能・効果、用法・用量追加に伴い、RMPを改訂中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロゼックス[®]ゲル 0.75%

(2) 洋名

Rozex[®]Gel 0.75%

(3) 名称の由来

メトロニダゾール Metronidazole の下線部から命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

メトロニダゾール (JAN) [日局]

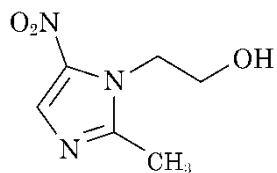
(2) 洋名(命名法)

metronidazole (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

-nidazole : 抗原虫剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆H₉N₃O₃

分子量 : 171.15

5. 化学名(命名法)又は本質

2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : MTZ、MNZ

社内又は研究所コード : CD0036

治験薬コード : GK567

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって黄褐色になる。

(2) 溶解性

酢酸 (100)	溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
アセトン	やや溶けにくい
水	溶けにくい
希塩酸	溶ける

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：159～163℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

0.81 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

pH=5.5～7.5 (1%水溶液)

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℃/60%RH	二重のポリエチレン袋に入れてファイバードラムに保存 (金属リングで密閉)	60 箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	二重のポリエチレン袋に入れてファイバードラムに保存 (金属リングで密閉)	6 箇月	規格内

試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、類縁物質、定量

強制分解試験

70℃加熱	分解は認められなかった
光曝露	分解は認められなかった
水溶液	分解は認められなかった
1 mol/L 塩酸	わずかな分解が認められた
0.01 mol/L 水酸化ナトリウム	わずかな分解が認められた
過酸化水素	高濃度の分解物が認められた
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	高濃度の分解物が認められた

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「メトロニダゾール」の確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法）による。

定量法

日局「メトロニダゾール」の定量法（0.1 mol/L 過塩素酸滴定法）による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性ゲル剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色で異物を含まない単一相、粘稠で均一なゲル剤である。長期保存により黄褐色に変化することがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：約 5

粘度：約 35,000 mPa・s

(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 日局 メトロニダゾール 7.5 mg
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物、カルボキシビニルポリマー、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、水酸化ナトリウム

(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

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

2-メチル-5-ニトロイミダゾール、亜硝酸塩

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

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		HDPE ^{*1} チューブ	36 箇月	規格内
中間的試験	30°C/75%RH		HDPE チューブ	12 箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		HDPE チューブ	6 箇月	規格内
苛酷試験	温度	5°C	HDPE チューブ	36 箇月	規格内
		サイクル 試験 ^{*2}	HDPE チューブ	2 週間	規格内
	光	—	石英セル	総照度 120 万 lux・h 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	色調の変化 (黄色化) (規格内) わずかな分解物の増加 (規格内) メトロナゾールの 含量低下 (規格内)
			石英セル (アルミホイルで遮 光)		規格内
			HDPE チューブ		規格内

*1：高密度ポリエチレン

*2：凍結/解凍サイクル試験 (-18°C、25°C/60%RH)、冷却/加温サイクル試験 (5°C、40°C/75%RH)

試験項目：

長期保存試験、中間的試験、加速試験：性状、確認試験、粘度、pH、純度試験、微生物限度、定量

苛酷試験 (5°C、サイクル試験)：性状、確認試験、粘度、pH、純度試験、定量

苛酷試験 (光)：性状、確認試験、純度試験、定量

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

該当しない

(2) 包装

チューブ：15 g×10、50 g×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	容器	キャップ
チューブ	高密度ポリエチレン (HDPE)	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

(解説)

がん性皮膚潰瘍臭とは、皮膚潰瘍を伴った進行がんの腫瘍部から発生する強烈な臭気のことである。がん性皮膚潰瘍臭の原因は、主に潰瘍病変における嫌気性菌の感染であり、臭気は、嫌気性菌によって産生される臭気物質である脂肪酸やポリアミン類に由来する。

メトロニダゾールの嫌気性菌に対する有効性は十分に確立されており、メトロニダゾールの経口投与によるがん性皮膚潰瘍臭の軽減と嫌気性菌の消失には相関があることが示されている。経口投与による副作用を避けるため、メトロニダゾールの局所投与によるがん性皮膚潰瘍臭の軽減効果について評価が行われ、これらのデータ及び広範な臨床経験から、がん性皮膚潰瘍臭を軽減する治療としてメトロニダゾール局所投与での有効性は確立している。

本剤の効能・効果は、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象として行われた国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、また、2010年12月の厚生労働省からの開発要請の対象品目である英国のメトロニダゾール外用剤 (Metrogel® 0.75%) の効能・効果を参考にして設定した。

○酒さ

(解説)

酒さは、顔面を中心に発症し、紅斑、丘疹・膿疱、毛細血管拡張、発作性潮紅等の症状を伴う慢性炎症性皮膚疾患である。National Rosacea Society Expert Committee (以下、NRSEC) ガイドライン²⁾では、メトロニダゾール外用剤は、重症度を問わず酒さの標準治療薬で、外国では1988年より酒さへの臨床使用実績がある。

日本人の酒さ患者を対象とした本剤の臨床試験成績はないため、外国試験を参考に、国内第Ⅲ相試験を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。国内第Ⅲ相試験は主な評価項目を炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 数及び紅斑重症度として実施したが、これらはいずれも酒さの主な臨床症状であることから、本剤の効能・効果は「酒さ」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1~2回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

〈酒さ〉

1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

本剤のがん性皮膚潰瘍臭に対する用量設定試験は実施していない。そのため、国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、英国で承認を取得している Metrogel® 0.75% のがん性皮膚潰瘍臭の軽減に対する用法・用量を参考に設定した。

国内第Ⅲ相試験の結果、4~140 cm² の大きさの皮膚潰瘍に対して1日30 g までの本剤を投与したとき、がん性皮膚潰瘍臭に対する効果が認められ、忍容性は良好であった。さらに、国内第Ⅲ相試験の薬物動態の検討から全身曝露量はメトロニダゾール 250 mg を単回経口投与したときを超えることはないことが示された。140 cm² よりも大きい皮膚潰瘍を有する患者の場合には、1日に30 g を超える本剤を使用する可能性が考えられるが、この場合でも、予想される局所投与による全身曝露量は、市販されているメトロニダゾール経口製剤の1日最大投与量である 2250 mg を投与した際の全身曝露量を超えることはないと考えられる。

したがって、皮膚潰瘍部位への本剤の1日1回又は2回の投与は、がん性皮膚潰瘍臭に対して有効であり、その際の全身曝露量はメトロニダゾール経口投与時の範囲内であり、そのときのリスクを上回ることはないと考えられた。以上から、本剤の用法・用量を設定した。

〈酒さ〉

企業中核データシート（Company Core Data Sheet: 以下、CCDS）に基づく本剤の酒さに対する用法・用量は、「1日朝晩の2回、患部を洗浄後、患部に薄く塗布する」である。

国内第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量は、外国試験を参考に「1日2回（朝及び夜）、洗顔後又は入浴後に全顔の炎症性皮疹及び紅斑に適量塗布する」と設定した。外国試験では、酒さ患者に、本剤を1日2回、9週間又は12週間投与したときの有効性及び安全性が確認されている。酒さの病型分類及び臨床症状は国内と外国で同様であること、アジア人と白人で皮膚バリア機能に大きな差はないことから、外国試験と同じ用法・用量で、日本人の酒さ患者に対する本剤の有効性が確認できると考えた。

本剤の用法・用量を上述のとおりとして実施した国内第Ⅲ相試験において、本剤の酒さに対する有効性及び安全性が確認された。以上から、本剤の用法・用量を設定した。

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

〈酒さ〉

7.1 本剤の使用期間は通常12週間までとすること。12週間を超えて使用する場合には、その必要性を慎重に判断し、漫然と使用しないこと。国内臨床試験では、12週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。

（解説）

7.1 酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及びCCDSを参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

		試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	資料区分
第Ⅲ相試験	国内	RDT.07.SRE.27013 試験 ³⁾	安全性及び有効性	多施設共同非盲検非対照試験	がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者 21例	評価資料
	外国	Metrogel 037 試験 ⁴⁾	安全性及び有効性	多施設共同非盲検非対照試験	嫌気性菌の感染又は感染が疑われる臭気を伴う潰瘍部位を有する患者 48例	参考資料
第Ⅰ相試験	国内	RDT.07.SRE.27010 試験 ⁵⁾	刺激性/光毒性評価	単一施設無作為化評価者盲検個体内対照比較試験	健康被験者 20例	参考資料
	外国	1.CG.03.SUM.0461 試験 ⁶⁾	刺激性/感作性評価	修正 Draize 皮膚感作性試験による個体内対照試験	健康被験者 214例	参考資料
		1.CG.03.SUM.0447 試験 ⁷⁾	接触感作性評価	個体内二重盲検試験	健康被験者 124例	参考資料
		1.CG.03.SUM.0443 試験 ⁸⁾	薬物動態及びバイオアベイラビリティ	非盲検無作為化4群クロスオーバー試験	健康被験者 12例	参考資料

〈酒さ〉

		試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	資料区分
第Ⅲ相	国内	M122101-01 試験 ⁹⁾	有効性 安全性 薬物濃度	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、検証試験	中等症以上の酒さに伴う炎症性皮膚疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者 本剤群：65例 プラセボ群：65例	評価資料
第Ⅰ相	外国	1.CG.03.SUM.0442 試験	薬物動態 安全性	ランダム化、非盲検、クロスオーバー、単回投与試験	酒さ患者 10例	参考資料
第Ⅰ相	外国	1.GUS.04.SRE.18031 試験	薬物動態 安全性	ランダム化、非盲検、実薬対照、クロスオーバー、反復投与試験	中等度から重度の酒さ患者8例	参考資料
第Ⅱ相	外国	1.CG.03.SUM.0450 試験	有効性 安全性	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、顔面左右比較試験	中等度から重度の酒さ患者 本剤群：39例 プラセボ群：39例	参考資料
第Ⅱ相	外国	1.CG.03.SUM.0451 試験	有効性 安全性	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、顔面左右比較試験	中等度から重度の酒さ患者 本剤群：47例 プラセボ群：47例	参考資料
第Ⅲ相	外国	1.CG.03.SPR.2531 試験	有効性 安全性	ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、比較試験	中等度から重度の酒さ患者 本剤群：53例 メトロナダゾール0.75%クリーム群：47例	参考資料
第Ⅳ相	外国	1.CG.03.SUM.0464 試験	有効性 安全性	非盲検、非対照、単施設試験	中等度から重度の酒さ患者 51例 (1年間投与例) 37例 (2年間投与例) 15例	参考資料

(2) 臨床薬理試験

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

RDT.07.SRE.27010 試験⁵⁾

試験デザイン：単一施設無作為化評価者盲検個体内対照比較試験

対象：健康な日本人成人男性 20 例

治験薬：被験薬…メトロナダゾールゲル 0.75%

対照薬…ゲル基剤、日本薬局方精製水

試験方法：各治験薬約 50 μL をフィンチャンバーに塗布し、48 時間密閉貼付し、単回パッチテストを行った。

各治験薬約 50 μL をフィンチャンバーに塗布し、24 時間密閉貼付し、紫外線 A 波 (20 J/cm²) を治験薬除去の 60 分後に照射し、光パッチテストを行った。

評価項目：局所安全性（皮膚刺激性及び光毒性）、有害事象、臨床検査、バイタルサイン

試験結果：単回パッチテストでの皮膚刺激指数は、メトロナダゾールゲル 0.75% で 10.0、ゲル基剤で 10.0、日本薬局方精製水で 5.0、及びフィンチャンバー（パッチのみ）で 7.5 であった。いずれの治験薬でも光蕁麻疹反応は認められなかった。

有害事象は 17 例 35 件で報告され、皮膚関連有害事象が 17 例 30 件、臨床検査値の異

常変動が 3 例 5 件に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、13 例 13 件で報告された皮膚変色であった。
メトロナダゾールゲル 0.75%及びゲル基剤には、皮膚刺激性及び光蕁麻疹反応のいずれも認められなかった。

1.CG.03.SUM.0461 試験 (外国人データ) 6)

試験デザイン：修正 Draize 皮膚感作性試験による個体内対照試験

対象：健康被験者 214 例 (24 例が試験中止したため、評価対象は 190 例)

治験薬：被験薬…メトロナダゾールゲル 0.75% (処方変更前製剤)
対照薬…ゲル基剤

試験方法：被験者の上腕又は背部に、メトロナダゾールゲル 0.75%又はメトロナダゾールゲルの基剤 0.2 g を含有する検査用パッチを密閉貼付した。3 週間の導入期において、各被験者は 1 週間に 3 回、同じ部位にパッチを貼り換えた (パッチは各部位に 48~72 時間貼付し続けた)。導入期の後、2 週間パッチをはずした状態にして休薬し、その後、誘発期として各被験者に被験物質を含むチャレンジパッチを 72 時間貼付した。

評価項目：刺激性、感作性

試験結果：メトロナダゾールゲル 0.75%又はメトロナダゾールゲル基剤のいずれにおいても、導入期又は誘発期に 1 以上のスコアを示した被験者はいなかった。有害事象の報告はなかった。メトロナダゾールゲル 0.75%又はメトロナダゾールゲル基剤のいずれにおいてもアレルギー性接触皮膚炎を示すエビデンスは認められなかった。
※評価スコア (G:「橙皮状皮膚(peau d'orange)」のような最小限の光沢を帯びた状態、0:陰性、±:曖昧な反応、1:紅斑、2:紅斑及び硬結、3:紅斑、硬結及び小水疱、4:紅斑、硬結及び大水疱)

1.CG.03.SUM.0447 試験 (外国人データ) 7)

試験デザイン：個体内二重盲検試験

対象：健康被験者 124 例 (20 例が試験中止したため、評価対象は 104 例)

治験薬：被験薬…メトロナダゾールクリーム 0.75%
対照薬…クリーム基剤、メトロナダゾールゲル 0.75% (処方変更前製剤)、ゲル基剤

試験方法：各治験薬 200 µL を含有する検査用パッチを 1 週間に 3 回、3 週間貼付した。導入期の間は、パッチを 48 時間貼付し、パッチを除去した後に貼付部位を評価した。2 週間の休薬期間の後、誘発期として各被験者にチャレンジパッチを 48 時間貼付し、貼付開始 48 及び 96 時間後に各チャレンジ部位を評価した。

評価項目：皮膚感作性

試験結果：チャレンジ部位の紅斑グレードが +1 以上を示した被験者はいなかった。パッチに使用されているテープに反応を示した例が 2 例、ウルシ皮膚炎が 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象の報告はなく、メトロナダゾールゲル 0.75%、ゲル基剤、メトロナダゾールクリーム 0.75%、又はクリーム基剤のいずれでもアレルギー性接触皮膚炎を示すエビデンスは認められなかった。
※紅斑グレード (0:反応なし、+0.5:斑状紅斑、+1:硬結性紅斑、+2:紅斑、浸潤及び小水疱、+3:水疱性の反応又は潰瘍)

注) 本剤の承認された用法・用量

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1 日 1~2 回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

〈酒さ〉

1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

〈酒さ〉

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（RDT.07.SRE.27013 試験）³⁾

目的	がん性皮膚潰瘍臭に対する治療におけるメトロニダゾールゲル 0.75%の安全性及び有効性を検討する。																												
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																												
対象	がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者 21 例																												
治験薬	被験薬…メトロニダゾールゲル 0.75%																												
試験方法	治験薬を投与する前に患部を十分に清浄し、非粘着性のドレッシング材（ガーゼ、シリコンガーゼ、創傷被覆・保護材など）に治験薬を塗り皮膚潰瘍部位を覆う。治験薬を必要に応じて 1 日 1 回から 2 回、14 日間投与し、1 日 30 g を上限とした。																												
評価項目	<p>主要評価項目…改善率^{*1} ^{*1} 治験医師による Day14（又は治験中止時）のにおいスコアが 0 又は 1 と評価された被験者の割合</p> <p style="text-align: center;">においの評価基準</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>においが無い</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>においはあるが不快ではない (皮膚潰瘍の近傍 [20 cm] でわずかに臭う)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽度に不快なおい (皮膚潰瘍の近傍で明らかに臭う)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等度に不快なおい (ベッドサイドで臭う)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>非常に不快なおい (部屋に入ると臭う)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目…におい^{*2}、潰瘍部位の臨床所見^{*3}、疼痛^{*4}</p> <p>^{*2} におい 3 名の評価者（治験医師、看護師及び被験者）により 0～4 の 5 段階で評価した。ベースライン（Day0）、Day7、Day14 に 3 名の評価者がそれぞれにおいを評価し、3 名の評価者の合計を「においスコア」とした。</p> <p>^{*3} 潰瘍部位の評価 ベースライン（Day0）、Day7、Day14 に、治験医師は潰瘍部位の臨床所見として周囲の蜂巣炎及び滲出を以下の 0～3 の 4 段階で評価した。分泌物の程度は、1 日のドレッシング材の交換頻度により評価した。分泌物の性状（膿性、漿液性又は血液を含む）を記録した。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>定義</th> <th>分泌物（ドレッシング材の交換頻度）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> <td>分泌物なし / 1 日 1 回ドレッシング材交換</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度</td> <td>1 日 2 回ドレッシング材交換</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度</td> <td>1 日 3 回ドレッシング材交換</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度</td> <td>1 日 4 回以上ドレッシング材交換 / 出血</td> </tr> </tbody> </table> <p>^{*4} 疼痛の評価 スクリーニング、ベースライン（Day0）、Day7、Day14 に皮膚潰瘍に関連した過去 24 時間の痛みについて、被験者が 100 mm の VAS を用いて評価した。</p> <p>その他の評価項目…細菌学的検査^{*5}、QOL の全般改善度^{*6}、薬物動態、安全性など</p> <p>^{*5} 細菌学的検査 ベースライン（Day0）の投与前及び Day14 のドレッシング材の取換え時に、最も炎症と滲出の強いところ（通常、潰瘍部位の中心）から検体を採取し、細菌の同定及び菌数（半定量）を測定した。</p> <p>^{*6} QOL の全般改善度 治験終了時（Day14）に被験者及び／又はその家族に対して、被験者における満足度質問票の作成を依頼した。看護師又は医療従事者に対しても、医療従事者における満足度質問票の作成を依頼した。満足度質問票の結果に基づき、治験医師は、投与前と比較した被験者の QOL の改善度を、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 分類により評価した。</p>		スコア	定義	0	においが無い	1	においはあるが不快ではない (皮膚潰瘍の近傍 [20 cm] でわずかに臭う)	2	軽度に不快なおい (皮膚潰瘍の近傍で明らかに臭う)	3	中等度に不快なおい (ベッドサイドで臭う)	4	非常に不快なおい (部屋に入ると臭う)	スコア	定義	分泌物（ドレッシング材の交換頻度）	0	なし	分泌物なし / 1 日 1 回ドレッシング材交換	1	軽度	1 日 2 回ドレッシング材交換	2	中等度	1 日 3 回ドレッシング材交換	3	重度	1 日 4 回以上ドレッシング材交換 / 出血
スコア	定義																												
0	においが無い																												
1	においはあるが不快ではない (皮膚潰瘍の近傍 [20 cm] でわずかに臭う)																												
2	軽度に不快なおい (皮膚潰瘍の近傍で明らかに臭う)																												
3	中等度に不快なおい (ベッドサイドで臭う)																												
4	非常に不快なおい (部屋に入ると臭う)																												
スコア	定義	分泌物（ドレッシング材の交換頻度）																											
0	なし	分泌物なし / 1 日 1 回ドレッシング材交換																											
1	軽度	1 日 2 回ドレッシング材交換																											
2	中等度	1 日 3 回ドレッシング材交換																											
3	重度	1 日 4 回以上ドレッシング材交換 / 出血																											

試験結果

有効性

- ・改善率：「においが無い」又は「においがあるが不快ではない」にまで改善をした割合は 95.2% (21 例中 20 例) であり、90%信頼区間 (正確法) は 79.3~99.8%であった。

医師による Day14 (又は治験中止時) のにおいスコア
(LOCF 法により欠測値を補完)

		Day14 (又は治験中止時) n (%)
全被験者		21
医師評価によるスコア	0	13 (61.9)
	1	7 (33.3)
	2	0
	3	1 (4.8)
	4	0
平均値±標準偏差		0.5±0.7
中央値		0.0
最小値、最大値		0, 3

改善率 (LOCF 法により欠測値を補完)

n (%)		改善率の 90%信頼区間
全被験者	21	
改善	20 (95.2)	Wald 法 : 87.6~100.0 正確法 : 79.3~99.8
非改善	1 (4.8)	

・におい

医師によるにおいスコアの平均値±標準偏差は、ベースラインが 2.6±0.9、Day7 が 0.9±1.1、Day14 が 0.5±0.8 であった。

看護師によるにおいスコアの平均値±標準偏差は、ベースラインが 2.4±1.2、Day7 が 0.9±1.2、Day14 が 0.3±0.6 であった。

被験者によるにおいスコアの平均値±標準偏差は、ベースラインが 1.9±1.1、Day7 が 0.6±0.5、Day14 が 0.2±0.4 であった。

医師、看護師及び被験者によるスコアの要約

	Day0(ベースライン) n (%)	Day7 n (%)	Day14 n (%)
全被験者	21	21	20
医師評価によるスコア			
0	0	11 (52.4)	13 (65.0)
1	0	5 (23.8)	6 (30.0)
2	13 (61.9)	2 (9.5)	0
3	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (5.0)
4	5 (23.8)	0	0
平均値±標準偏差	2.6±0.9	0.9±1.1	0.5±0.8
中央値	2.0	0.0	0.0
最小値、最大値	2, 4	0, 3	0, 3
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	—	-1.8±0.8	-2.2±0.7
看護師評価によるスコア			
0	1 (4.8)	12 (57.1)	15 (75.0)
1	3 (14.3)	4 (19.0)	4 (20.0)
2	9 (42.9)	2 (9.5)	1 (5.0)
3	3 (14.3)	2 (9.5)	0
4	5 (23.8)	1 (4.8)	0
平均値±標準偏差	2.4±1.2	0.9±1.2	0.3±0.6
中央値	2.0	0.0	0.0
最小値、最大値	0, 4	0, 4	0, 2
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	—	-1.5±0.9	-2.1±1.1
被験者評価によるスコア			
0	1 (4.8)	9 (42.9)	16 (80.0)
1	8 (38.1)	12 (57.1)	4 (20.0)
2	6 (28.6)	0	0
3	4 (19.0)	0	0
4	2 (9.5)	0	0
平均値±標準偏差	1.9±1.1	0.6±0.5	0.2±0.4
中央値	2.0	1.0	0.0
最小値、最大値	0, 4	0, 1	0, 1
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	—	-1.3±1.2	-1.7±1.1

・潰瘍部位の臨床所見

潰瘍部位の臨床所見スコアの平均値±標準偏差は、ベースラインが 1.6 ± 0.9 、Day7 が 1.1 ± 1.0 、Day14 が 0.9 ± 0.9 であり、ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は Day7 及び Day14 でそれぞれ -0.4 ± 0.7 及び -0.6 ± 0.9 であった。分泌物に関しては、膿性が減少し、漿液性が増加する傾向が認められた。

潰瘍部位の臨床所見

	Day0(ベースライン) n (%)	Day7 n (%)	Day14 n (%)
全被験者	21	21	20
潰瘍部位の臨床所見スコア			
0	1 (4.8)	5 (23.8)	7 (35.0)
1	12 (57.1)	12 (57.1)	10 (50.0)
2	3 (14.3)	0	1 (5.0)
3	5 (23.8)	4 (19.0)	2 (10.0)
平均値±標準偏差	1.6 ± 0.9	1.1 ± 1.0	0.9 ± 0.9
中央値	1.0	1.0	1.0
最小値、最大値	0, 3	0, 3	0, 3
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	—	-0.4 ± 0.7	-0.6 ± 0.9
分泌物の性状			
膿性	6 (28.6)	1 (4.8)	1 (5.0)
漿液性	4 (19.0)	12 (57.1)	10 (50.0)
血液を含む	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (15.0)
膿性+血液を含む	0	1 (4.8)	1 (5.0)
膿性+漿液性	2 (9.5)	1 (4.8)	0
漿液性+血液を含む	5 (23.8)	3 (14.3)	1 (5.0)
膿性+漿液性+血液を含む	3 (14.3)	2 (9.5)	4 (20.0)

・疼痛

VAS の平均値±標準偏差は、ベースラインが 28.3 ± 29.1 mm、Day7 が 25.9 ± 27.1 mm、Day14 が 22.2 ± 25.3 mm であり、ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、Day7、Day14 でそれぞれ -2.4 ± 21.8 mm 及び -3.7 ± 23.0 mm であった。

VASによる疼痛評価

VAS 値 [mm]	Day0(ベースライン)	Day7	Day14
全被験者	21	21	20
平均値±標準偏差	28.3 ± 29.1	25.9 ± 27.1	22.2 ± 25.3
中央値	13.0	20.0	14.5
最小値、最大値	0, 84	0, 89	0, 93
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	—	-2.4 ± 21.8	-3.7 ± 23.0

・細菌学的検査

ベースライン (Day0) において9例の検体から嫌気性菌が検出されたが、Day14 (又は治験中止時) にはこの9例から嫌気性菌は検出されなかった。また、Day14 (又は治験中止時) に1例の検体から新たに1種類の嫌気性菌が検出された。

細菌学的検査のシフトテーブル

		Day14 (又は治験中止時)	
		陽性 (n)	陰性 (n)
嫌気性菌			
ベースライン (Day 0)	陽性	0	9
	陰性	1	11
好気性菌			
ベースライン (Day 0)	陽性	18	2
	陰性	1	0

細菌学的検査の要約

カテゴリ 菌種	Day0 (ベースライン) n (%)	Day14 (又は治験中止時) n (%)
全被験者	21	21
好気性菌	20 (95.2)	19 (90.5)
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	1	0
<i>Aeromonas sp.</i>	1	0
<i>Bacillus sp.</i>	2	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1
Coagulase (-) <i>staphylococcus</i>	2	1
<i>Corynebacterium sp.</i>	7	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0
<i>Enterococcus durans</i>	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	7
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	8
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B)	3	2
β - <i>Streptococcus</i> (Group G)	0	1
好気性菌陰性	1	2
嫌気性菌	9 (42.9)	1 (4.8)
<i>Bacteroides caccae</i>	1	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0
<i>Fusobacterium sp.</i>	1	0
<i>Peptostrepto. asaccharolyticus</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	0	1
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	2	0
<i>Prevotella intermedia</i>	2	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	0
嫌気性菌陰性	12	20

・QOL 全般改善度

21 例中 15 例 (71.4%) で「著明改善」又は「改善」と評価された。

被験者の QOL の全般改善度

カテゴリ	Day14 (又は治験中止時) n (%)
全被験者	21
著明改善	9 (42.9)
改善	6 (28.6)
やや改善	5 (23.8)
不変	1 (4.8)
悪化	0

また、満足度質問票の結果では、臭気に対して「かなり効果があった」と回答した者は、被験者及び/又はその家族で 6 例 (28.6%)、看護師又は医療従事者で 7 例 (33.3%)、「非常に効果があった」と回答した者は、それぞれ 9 例 (42.9%)、14 例 (66.7%) であった。

安全性

安全性解析対象 21 例中、副作用は 2 例 (9.5%) に認められた。いずれも潰瘍部位からの出血であった。

〈酒さ〉

酒さ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M122101-01 試験)⁹⁾

目的	中等度以上の酒さに伴う炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 及び紅斑を有する患者を対象に本剤を 1 日 2 回、12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、検証試験
対象	18 歳以上の酒さ患者
選択基準	(1)同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者 (2)治療開始日に Investigator's global assessment (以下、IGA) が 3 (中等度) 以上の患者 (3)治療開始日に酒さに伴う炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 数が全顔に 11 個以上 40 個以下の患者 (4)治療開始日に紅斑重症度が 2 (軽度) 以上の患者
主な除外基準	(1)以下の既往又は合併がある患者 1)重篤なアレルギー (ショック、アナフィラキシー様症状) 2)メトロナゾール又は治験薬に対するアレルギー 3)局所投与医薬品に対する皮膚過敏症 (アレルギー性接触皮膚炎・易刺激性等) (2)以下の合併がある患者 1)重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患 2)脳、脊髄に器質性疾患のある患者 3)悪性腫瘍 (3)以下の酒さ又は皮膚症状が酒さに類似した疾患を合併している患者 特殊型の酒さ (集簇性酒さ、電撃性酒さ)、鼻瘤型酒さ単独例、眼型酒さ単独例、酒さ様皮膚炎 (口囲皮膚炎、ステロイド誘発性酒さ)、ニキビダニ症、顔面毛包性紅斑黒皮症、脂漏性皮膚炎 (4)治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患の症状が顔面に生じている患者等
目標症例数	126 例 (解析時: 130 例) ・本剤群: 63 例 (65 例) ・プラセボ群: 63 例 (65 例)
投与方法	1 日 2 回 (朝及び夜)、洗顔後又は入浴後に全顔の炎症性皮疹及び紅斑に適量塗布した。なお、炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、治験責任 (分担) 医師から指示された部位 (炎症性皮疹及び紅斑があった部位) に投与 12 週後 (又は中止日) まで治験薬を継続塗布した。
評価項目	(1)有効性 1)主要評価項目 投与 12 週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコア*がともに 3 以上の被験者の割合

	<p>2)副次評価項目</p> <p>a)投与 12 週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが 3 以上の被験者の割合</p> <p>b)投与 12 週後の紅斑重症度の変化スコアが 3 以上の被験者の割合</p> <p>c)投与 12 週後に IGA が 0 又は 1 となった被験者の割合</p> <p>d)炎症性皮疹数の変化率の経時推移</p> <p>e)紅斑重症度の経時推移</p> <p>(2)安全性</p> <p>1)有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）</p> <p>2)臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）</p> <p>(3)薬物動態</p> <p>1)血漿中メトロナゾール濃度</p>
主な解析方法	<p>(1)主要評価項目</p> <p>主要な解析として、最大の解析対象集団（以下、FAS）を対象に、投与群ごとの例数及び割合、割合の 95%信頼区間（以下、CI）、群間差の推定値、標準誤差（以下、SE）、群間差の 95%CI 及び P 値を算出した。群間比較はピアソンのカイ二乗検定（有意水準：両側 5%）を用いて行い、欠測は Worst observation carried forward（以下、WOCF）で補完した。</p> <p>(2)副次評価項目</p> <p>検定の際、複数項目間及び複数時点間の多重性は調整せず、有意水準は一律両側 5%とし、FAS を対象に解析した。</p> <p>1) 投与 12 週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが 3 以上の被験者の割合、投与 12 週後の紅斑重症度の変化スコアが 3 以上の被験者の割合及び投与 12 週後に IGA が 0 又は 1 となった被験者の割合は、主要評価項目に対する主要な解析と同様に解析した。</p> <p>2)炎症性皮疹数の変化率の経時推移は、投与 2 週後以降の各 Visit の炎症性皮疹数の変化率を応答変数、Visit、投与群及び Visit×投与群の交互作用と固定効果、治療開始日の炎症性皮疹数を共変量、Visit 間の相関構造に Unstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。投与群ごとの最小二乗平均及び SE、群間差の最小二乗平均及び SE、最小二乗平均の両側 95%CI 及び P 値を算出した。また、混合効果モデルから得られた最小二乗平均及び SE を用いて、Visit ごとに各投与群の推定値の経時推移図を作成した。</p> <p>3)紅斑重症度の経時推移は、治療開始日以降の各 Visit の紅斑重症度を応答変数、Visit 間の相関構造に Unstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。治療開始日の紅斑重症度は、投与群間で同一の平均及び標準偏差（以下、SD）を持つと仮定し、治療開始日の紅斑重症度の分布は各群で等しいとの制約を加え、投与群ごとの最小二乗平均及び SE、群間差の最小二乗平均及び SE、最小二乗平均の両側 95%CI 及び P 値を算出した。また、混合効果モデルから得られた最小二乗平均及び SE を用いて、Visit ごとに各投与群の推定値の経時推移図を作成した。</p>

<有効性の評価指標>

※ 炎症性皮疹数の変化率スコア・紅斑重症度の変化スコア

炎症性皮疹数の変化率スコア		紅斑重症度の変化スコア	
スコア	基準	スコア	基準
1	-25%以上	1	悪化
2	-26%～-50%	2	不変
3	-51%～-75%	3	1 段階改善
4	-76%～-100%	4	2 段階以上改善

IGA

スコア	重症度	症状の程度
0	症状なし	炎症性皮疹なし。かつ紅斑なし。
1	ほぼ症状なし	小丘疹・小膿疱はほとんどない。又は、極めて淡い紅斑がある。
2	軽度	小丘疹・小膿疱が少しある。又は、淡い紅斑がある。
3	中等度	複数の小型から大型の丘疹・膿疱がある。又は、はっきりとした紅斑がある。
4	重度	小型から大型の丘疹・膿疱が多数ある。又は、重度の紅斑がある。

紅斑重症度

スコア	重症度	定義
0	症状なし	紅斑なし
1	軽微	極めて淡い紅斑がある
2	軽度	淡い紅斑がある
3	中等度	はっきりとした紅斑がある
4	重度	重度の紅斑がある

試験結果 有効性

人口統計学的特性 (FAS)

		本剤群 (N=65) n (%)	プラセボ群 (N=65) n (%)	全体 (N=130) n (%)
性別	男	11 (16.9)	12 (18.5)	23 (17.7)
	女	54 (83.1)	53 (81.5)	107 (82.3)
年齢 (歳)	平均±SD	45.9±10.6	49.8±14.9	47.8±13.0

主要評価項目

投与 12 週後の炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに 3 以上の被験者の割合

本剤群が 72.3% (47/65 例)、プラセボ群が 36.9% (24/65 例) であった。群間差の推定値は 35.4% (両側 95%CI : 17.9%~51.3%) であり、プラセボ群と比較して、本剤群は炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 及び紅斑の両方を統計学的に有意に改善した ($P<0.0001$)。

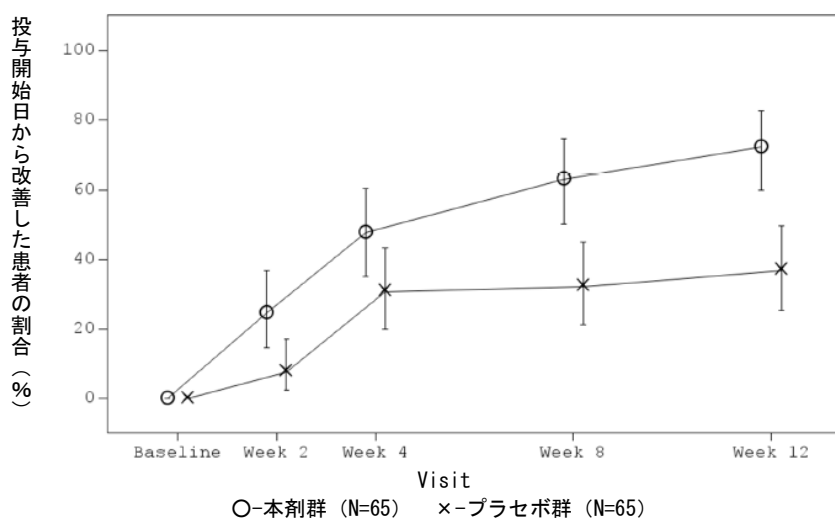
また、本剤群では、炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに 3 以上の被験者の割合は経時的に増加し、プラセボ群と比較して、投与 2 週後以降、統計学的に有意に改善した。

炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに 3 以上の被験者の割合 (WOCF) (FAS)

投与群	投与	N	被験者の割合 n (%)	群間比較 (vs プラセボ) *	
				群間差 (両側 95%CI)	P 値
本剤群	2 週後	65	16 (24.6)	16.9% (-1.0~34.1%)	0.0088
	4 週後	65	31 (47.7)	16.9% (-1.0~34.1%)	0.0482
	8 週後	65	41 (63.1)	30.8% (13.1~47.0%)	0.0004
	12 週後	65	47 (72.3)	35.4% (17.9~51.3%)	<0.0001
プラセボ群	2 週後	65	5 (7.7)	—	—
	4 週後	65	20 (30.8)	—	—
	8 週後	65	21 (32.3)	—	—
	12 週後	65	24 (36.9)	—	—

* ピアソンのカイ二乗検定

炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合の経時推移図 (WOFC) (FAS)



副次評価項目

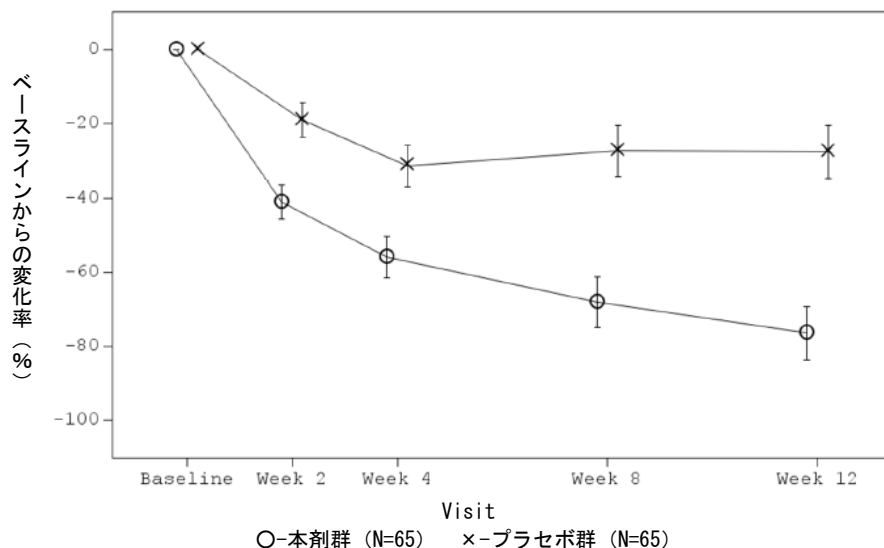
- 1) 投与12週後の炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上の被験者の割合
本剤群が80.0% (52/65例)、プラセボ群が44.6% (29/65例)であった。群間差の推定値は35.4% (両側95%CI: 17.9%~51.3%)であり、プラセボ群と比較して、本剤群は炎症性皮疹を統計学的に有意に改善した ($P<0.0001$)。
- 2) 投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合
本剤群が78.5% (51/65例)、プラセボ群が56.9% (37/65例)であった。群間差の推定値は21.5% (両側95%CI: 3.6%~38.4%)であり、プラセボ群と比較して、本剤群は紅斑重症度を統計学的に有意に改善した ($P=0.0086$)。
- 3) 投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合
本剤群が38.5% (25/65例)、プラセボ群が18.5% (12/65例)であった。群間差の推定値は20.0% (両側95%CI: 2.1%~37.0%)であり、プラセボ群と比較して、本剤群はIGAを統計学的に有意に改善した ($P=0.0115$)。
- 4) 炎症性皮疹数の変化率の経時推移
本剤群では炎症性皮疹数が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与2週後以降、統計学的に有意に減少した。投与12週後の炎症性皮疹数の変化率は、本剤群が-76.42%、プラセボ群が-27.53%であり、プラセボ群と比較して、本剤群で炎症性皮疹数が統計学的に有意に減少した ($P<0.0001$)。

炎症性皮疹数の変化率 (Observed) (FAS)

投与群	投与	最小二乗平均±SE	群間比較 (vs プラセボ) *	
			群間差 (両側95%CI)	P値
本剤群 (N=65)	2週後	-41.08±4.66	-22.13±6.59 (-35.17~-9.08)	0.0010
	4週後	-55.91±5.55	-24.66±7.86 (-40.22~-9.10)	0.0021
	8週後	-68.12±6.86	-40.83±9.72 (60.09~-21.57)	<0.0001
	12週後	76.42±7.08	-48.89±10.06 (-68.85~-28.94)	<0.0001
プラセボ群 (N=65)	2週後	-18.95±4.66	—	—
	4週後	-31.25±5.57	—	—
	8週後	-27.29±6.89	—	—
	12週後	-27.53±7.16	—	—

* 固定効果として Visit、投与群、Visit×投与群、共変量として治療開始日の炎症性皮疹数を含む反復測定混合効果モデル。Visit間の相関構造(無構造)を仮定。

炎症性皮疹数の変化率の経時推移図（最小二乗平均±SE）（Observed）（FAS）



5) 紅斑重症度の経時推移

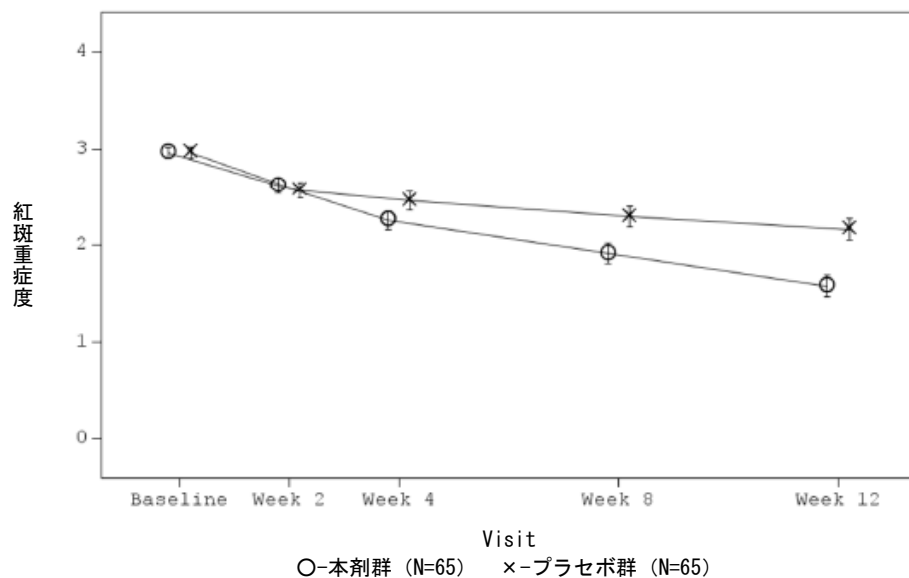
本剤群では紅斑重症度が経時的に減少し、プラセボ群と比較して、投与8週後以降、統計学的に有意に減少した。投与12週後の紅斑重症度は、本剤群が1.57、プラセボ群が2.16であり、プラセボ群と比較して、本剤群で紅斑重症度が統計学的に有意に減少した ($P=0.0004$)。

紅斑重症度の経時推移 (FAS)

投与群	投与	最小二乗平均±SE	群間比較 (vs プラセボ) *	
			群間差 (両側 95%CI)	P 値
本剤群 (N=65)	ベースライン	2.96±0.06	—	—
	2 週後	2.62±0.08	0.05±0.11 (-0.16~0.27)	0.6079
	4 週後	2.25±0.10	-0.20±0.13 (-0.46~0.07)	0.1405
	8 週後	1.91±0.11	-0.38±0.15 (-0.67~-0.09)	0.0112
	12 週後	1.57±0.11	-0.59±0.16 (-0.90~-0.27)	0.0004
プラセボ群 (N=65)	ベースライン	2.96±0.06	—	—
	2 週後	2.56±0.08	—	—
	4 週後	2.45±0.10	—	—
	8 週後	2.29±0.11	—	—
	12 週後	2.16±0.11	—	—

* 投与開始日の値と投与群によるランダム化後の値が従属変数としてモデル化され、投与群の投与開始日の平均応答が等しいと想定される反復測定の混合効果モデル

紅斑重症度の経時推移図（最小二乗平均±SE）（Observed）（FAS）



安全性

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は本剤群が 9.2% (6/65 例)、プラセボ群が 6.2% (4/65 例) であった。重症度が高度な有害事象はみられず、治験薬と関連ありの中等度の有害事象は本剤群の 2 例 (接触皮膚炎、そう痒症) とプラセボ群の 2 例 (接触皮膚炎、酒さ) であった。その他の治験薬と関連ありの有害事象は全て軽度であった。

投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例 1 件 (接触皮膚炎) にみられ、いずれも中等度で回復した。休薬に至った治験薬と関連ありの有害事象は本剤群で 3 例 3 件 [接触皮膚炎 (2 件)、適用部位乾燥 (1 件)]、プラセボ群で 1 例 2 件 [適用部位不快感 (2 件)] にみられ、接触皮膚炎 (1 件) は中等度、その他は軽度で、いずれも回復した。治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

Metrogel 037 試験 (外国人データ) ⁴⁾

試験デザイン: 多施設共同非盲検非対照試験

対象: 嫌気性菌の感染又は感染が疑われる臭気を伴う潰瘍部位を有する患者 47 例*
*臭気を伴うがん性皮膚潰瘍 (乳がん 13 例、口腔がん、細菌感染を伴う基底細胞がん、前立腺がん、悪性潰瘍、下肢肉腫、舌がん及び遠隔転移を伴うがん各 1 例) 20 例、非悪性の下腿潰瘍患者 27 例

治験薬: メトロニダゾールゲル 0.75% (Metrogel[®][Bioglan])

試験方法: 治験薬を投与する前に皮膚潰瘍部位を 0.9%生理食塩液で洗浄し、メトロニダゾールゲル 0.75%を薄く塗った滅菌済みの非粘着性シリコンドレッシング材を皮膚潰瘍部位に直接適用する。ドレッシング材は 24 時間そのままにした。14 日間の投与期間中、毎日この手順を繰り返した。

評価項目: 主要評価項目…におい*¹

*¹ 3 名の評価者 (治験医師、看護師及び被験者) により、5 段階の評価スコア

(0: においが無い、1: においはあるが不快ではない、2: 軽度に不快なおい、3: 中等度に不快なおい、4: 非常に不快なおい) で評価した。

Day0、Day7 及び Day14 に 3 名の評価者がそれぞれにおいを評価し、3 名の合計を「においスコア」とした。

副次的評価項目…潰瘍部位の臨床所見*²、疼痛*³、細菌学的検査

*² Day0、Day7 及び Day14 に、治験医師が潰瘍部位の臨床所見を周囲の蜂巣炎及び滲出を 4 段階の蜂巣炎スコア (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価した。

*³ Day0、Day7 及び Day14 に、被験者が 100 mm の VAS を用いて痛みを評価した。

試験結果:

有効性:

・におい

治験薬投与開始前では、全体の 64%が「2.軽度に不快なおい」以上であった。「2.軽度に不快なおい」以上のスコアは 7 日間投与後に 11%、14 日間投与後に 4%まで減少した。

治験医師評価では、14 日間投与後に 43 例中 41 例 (95%) で臭気に対する効果が認められた。がん性皮膚潰瘍を有する 20 例では、Day14 の評価が行われた 16 例中 14 例で改善が認められた。

・潰瘍部位の臨床所見

Day0 に蜂巣炎スコアが 0 であった被験者は 1 例のみであったが、Day7 には 7 例、Day14 には 9 例となった。

Day0 に滲出液スコアが 0 であった被験者は 3 例であったが、Day7 には 5 例、Day14 には 20 例となった。

・疼痛

VAS 値を①0~25 mm、②26~50 mm、③51~75 mm、④76~100 mm、以上 4 つのカテゴリーに分類して評価したところ、試験期間中に VAS 値の低下が認められた。

・細菌学的検査

ほとんどの被験者において、病変由来の細菌としてグラム陽性菌及びグラム陰性菌が培養された。Day0 で嫌気性菌が検出された 25 例 (53%) の内、2 例が治験薬投与後の細菌学的検査を実施する前に試験を中止した。21 例は、治験薬 14 日間投与後に嫌気性菌の増殖は示されず、感染部位からのおいも消失した。1 例は投与後も嫌気性菌の感染が認められ、においは改善しなかった。別の

1例は嫌気性菌は消失したが、においは改善しなかった。

Day0に嫌気性菌が検出されなかった1例では投与後に嫌気性菌の増殖が認められ、においは改善しなかった。

安全性；

安全性解析対象47例（がん性皮膚潰瘍患者20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例）中、副作用は4例（8.5%）に認められた。副作用の内訳は、皮膚灼熱感1例、刺痛感1例、潰瘍部位からの出血2例であった。

(6) 治療的使用

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

使用成績調査（効能・効果：がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減）（終了）

結果公表に向けた準備中である。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

メトロニダゾール

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

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

メトロニダゾールは嫌気性条件下で原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物に変化する。このニトロソ化合物が DNA と結合して DNA 合成を阻害し、抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシルアミン付加体が DNA 損傷を惹起する^{10,11)}。

上記の作用機序により、メトロニダゾールは、皮膚潰瘍部位において臭気物質（ブトレシン、カダベリン）を産生する数種類のグラム陽性及びグラム陰性嫌気性菌に対して抗菌作用を発揮する結果、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を軽減する¹²⁾。

〈酒さ〉

酒さ患者の病変部皮膚では活性酸素種が増加しており¹³⁾、酒さの発症メカニズムの一つとして、皮膚における活性酸素種の増加がケラチノサイト及び単球からのサイトカイン及びケモカインの産生を誘導し、組織における炎症を引き起こすと考えられている^{14~18)}。メトロニダゾールは活性酸素種の生成を抑制することで抗炎症作用を示す¹⁹⁾。また、酒さ患者の病変部皮膚では好中球及びマクロファージの浸潤が増加していること、及び TNF- α 発現が亢進していることが示されている²⁰⁾。メトロニダゾールは免疫細胞による TNF- α の産生や貪食細胞の免疫能等を抑制することで免疫抑制作用を示す²¹⁾。以上のように、メトロニダゾールは抗炎症作用及び免疫抑制作用を介して、酒さの病態を改善すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

嫌気性菌株のメトロニダゾールに対する感受性^{10,22)}

メトロニダゾールは、バクテロイデス・フラジリス、フゾバクテリウム属、プレボテラ属、ガードネレラ・バジナリス、アクチノバチルス属、カンピロバクター・フィタス、ヘリコバクター・ピロリなど、複数のグラム陰性嫌気性菌に抗菌活性を示す。また、ペプトストレプトコッカス属、ウェルシュ菌、クロストリジウム・ディフィシルのグラム陽性嫌気性菌もメトロニダゾールに感受性を示す。

MIC 及び MIC₉₀ (mg/L) の範囲で表した各種菌株のメトロニダゾール感受性

菌株	メトロニダゾール感受性 (MIC [mg/L])	MIC ₉₀ の範囲 (mg/L)
グラム陰性菌		
バクテロイデス・フラジリス <i>Bacteroides fragilis</i>	0.01~25	0.5~4
その他のバクテロイデス <i>Bacteroides</i> 属	0.25~ \geq 256	0.5~6.2
フゾバクテリウム <i>Fusobacterium</i> 属	0.0625~32	0.5~4
プレボテラ <i>Prevotella</i> 属	NA	4
ガードネレラ・バジナリス <i>Gardnerella vaginalis</i>	1.0~ \geq 128	4.0~ \geq 128
アクチノバチルス <i>Actinobacillus</i> 属	10~40	36
カンピロバクター・フィタス <i>Compylobacter fetus</i>	0.25~ \geq 64	NA
ヘリコバクター・ピロリ <i>Helicobacter pylori</i>	0.5~2	NA
グラム陽性菌		
ペプトストレプトコッカス <i>Peptostreptococcus</i> 属	\leq 0.06~ \geq 8	0.25~ \geq 8
ウェルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	\leq 0.1~ $>$ 128	0.5~4
クロストリジウム・ディフィシル <i>Clostridium difficile</i>	0.125~4	2~8

NA：データ未入手

〈酒さ〉

1) 抗炎症作用¹⁹⁾

活性酸素種生成抑制作用

ヒト末梢血から単離した好中球を Krebs-Ringer リン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに 37°C、10 分間プレインキュベートした。この細胞懸濁液に Dimethyl sulfoxide (以下、DMSO)/エタノールに溶解した 1、10 及び 100 µg/mL メトロニダゾール又はそれと同容量の DMSO/エタノール溶媒をそれぞれ添加した。100 µg/mL メトロニダゾールはザイモザン刺激による好中球からの過酸化水素 (以下、H₂O₂) の生成を、10 及び 100 µg/mL メトロニダゾールはヒドロキシラジカル (以下、OH[•]) の生成をそれぞれ有意に抑制した。なお、メトロニダゾールは無細胞系での活性酸素種の生成に作用しなかった。

ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロニダゾールの作用

メトロニダゾール濃度 (µg/mL)	ザイモザン刺激好中球により産生された活性酸素種			
	O ₂ ^{-a)}	H ₂ O ₂ ^{b)}	OH ^{•c)}	CL ^{d)}
0	1.56±0.18	2.14±0.14	8.61±0.29	85056±4365
1	1.59±0.20	1.99±0.22	8.88±0.22	81202±6028
10	1.60±0.17	1.76±0.13	6.10±0.13**	80938±5191
100	1.60±0.19	1.34±0.04**	5.71±0.30**	82706±5857

平均値±標準偏差 (n=3)

**： p<0.05 vs 溶媒対照群 (Student の t-検定)

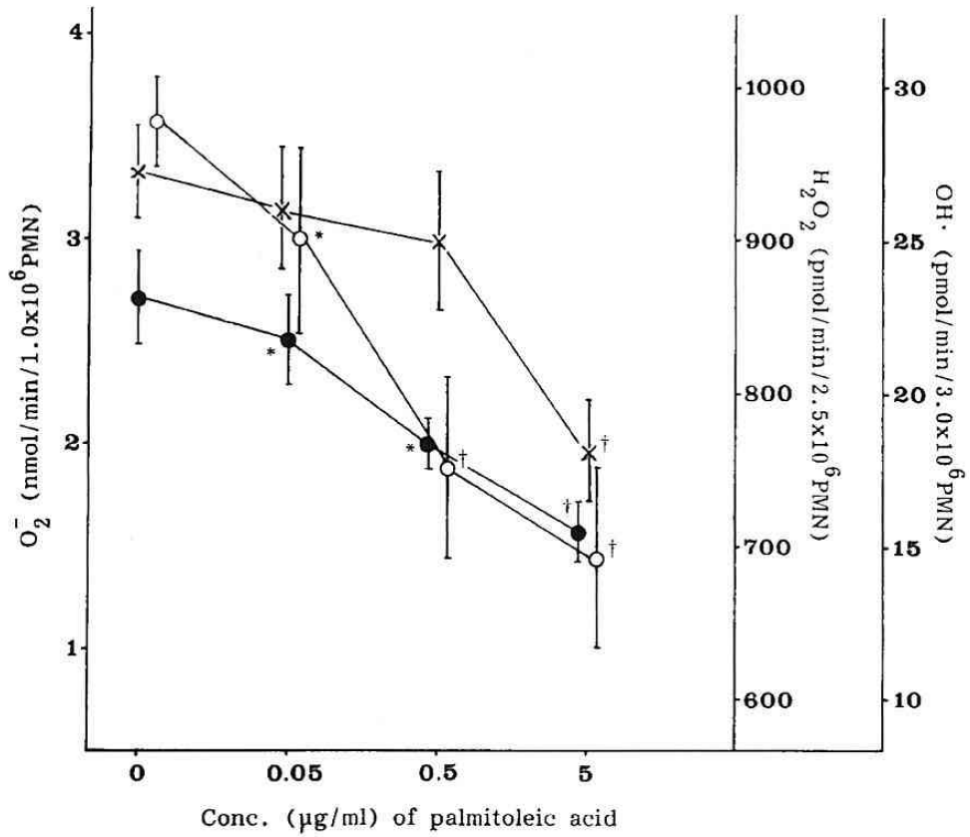
- a) スーパーオキシドアニオン (nmol/min/4×10⁶ neutrophils)
- b) 過酸化水素 (nmol/min/2.5×10⁶ neutrophils)
- c) ヒドロキシラジカル (pmol/2×10⁶ neutrophils)
- d) 化学発光 (cpm/5×10⁶ neutrophils)

遊離脂肪酸存在下での活性酸素種生成抑制作用

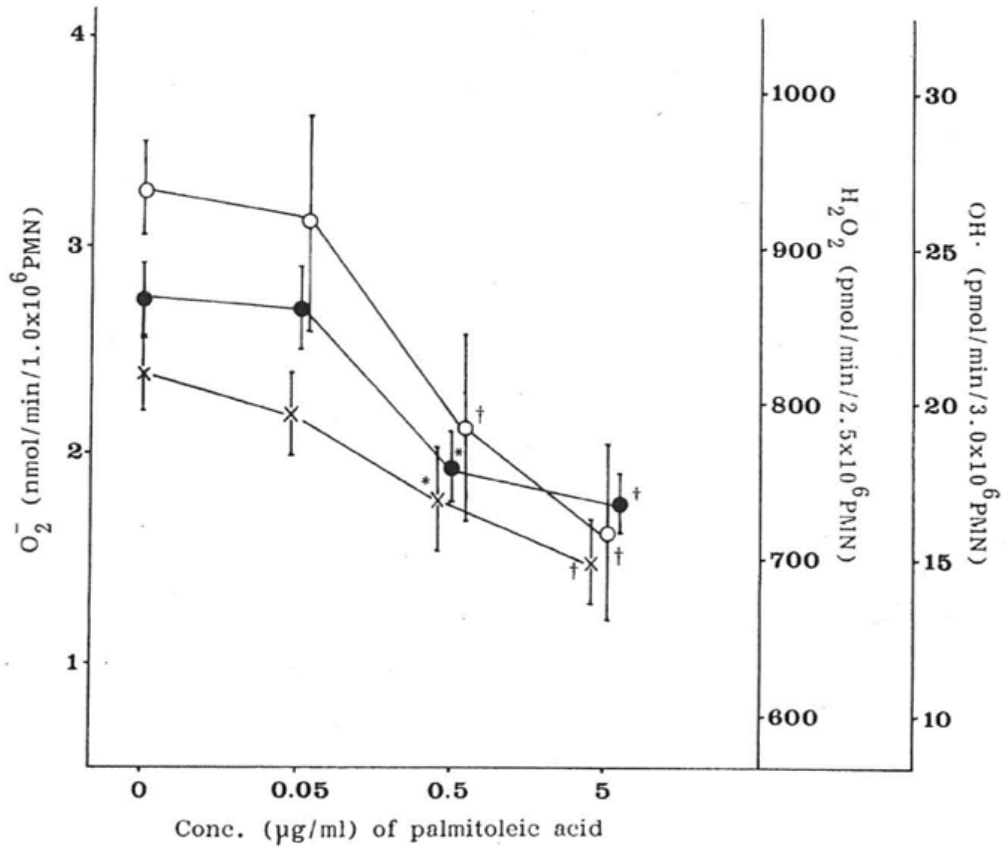
スーパーオキシドアニオン (以下、O₂⁻) 及び H₂O₂ の生成に対するメトロニダゾールの作用については、ヒト末梢血から単離した好中球を 5×10⁻³ mol/L グルコース及び 1 mg/mL ゼラチン含有 Krebs-Ringer リン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに 37°C、10 分間プレインキュベートした。OH[•] の生成に対するメトロニダゾールの作用については、ヒト好中球を 5×10⁻³ mol/L グルコース含有 Krebs-Ringer リン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに 37°C、10 分間プレインキュベートした。この細胞懸濁液に 5、50 及び 100 µg/mL メトロニダゾールと 0.05、0.5 及び 5 µg/mL パルミトレイン酸をそれぞれ組み合わせて添加した。メトロニダゾールは、パルミトレイン酸 (0.05~5 µg/mL) の存在下において、H₂O₂、OH[•] 及び O₂⁻ 生成を、5~100 µg/mL の濃度域で濃度依存的かつ相乗的に阻害した。なお、メトロニダゾール及びパルミトレイン酸は無細胞系での活性酸素種の生成に作用しなかった。

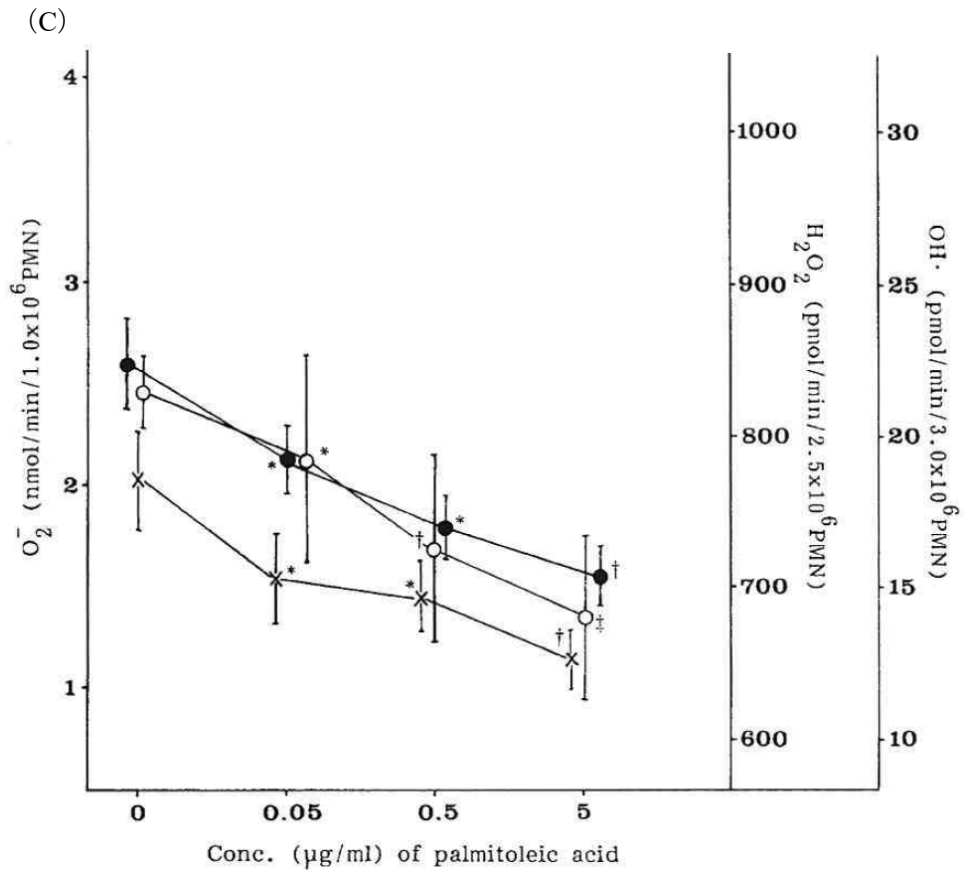
ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロナゾール及びパルミトリン酸の相乗作用

(A)



(B)





平均値±標準偏差 (n=3)

A : 5 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾール存在下、B : 50 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾール存在下

C : 100 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾール存在下

●-● : O_2^- 、○-○ : H_2O_2 、×-× : $\text{OH}\cdot$

* $p < 0.05$ 、† $p < 0.01$ 、‡ $p < 0.001$ vs control (メトロニダゾール単独存在下)
(Student の t 検定)

2) 免疫抑制作用²¹⁾

ヒト末梢血単核細胞からの TNF- α 産生抑制作用

単離したヒト末梢血単核細胞 (以下、HPBMC) を 10% 血清含有 RPMI 1640 培地に懸濁し、lipopolysaccharide (以下、LPS) 刺激下で 0.083~83 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾールを添加して 37°C、4 時間インキュベートした。41.5 及び 83 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾールは、LPS 刺激による HPBMC からの TNF- α 産生を有意に抑制した。なお、0~83 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾールは細胞障害性を示さなかった。

ヒト末梢血単核細胞の TNF- α 産生に対するメトロニダゾールの作用

メトロニダゾール ($\mu\text{g/mL}$)	TNF- α (ng/mL)
0	1.1 \pm 0.1
0.083	0.9 \pm 0.1
0.83	0.8 \pm 0.1
8.3	0.6 \pm 0.2
41.5	0.6 \pm 0.1*
83	0.6 \pm 0.2*

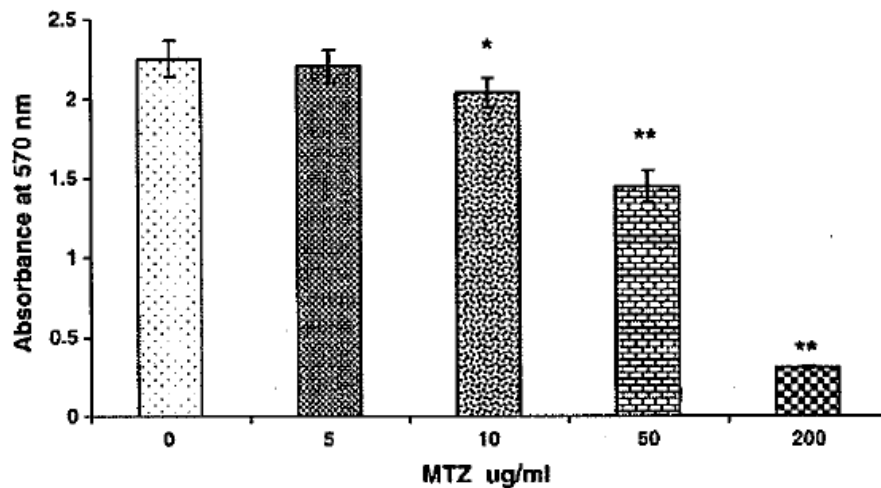
平均値±標準偏差 (n=3)

* $p < 0.05$ vs control (メトロニダゾール非存在下) (Bonferroni 法)

ヒト混合リンパ球反応抑制作用

健常人 2 ドナーから単離した HPBMC を RPMI-1640 培地に懸濁して混合し、5~200 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾール存在下で 37°C、72 時間インキュベートした。10、50 及び 200 $\mu\text{g/mL}$ メトロニダゾールは、HPBMC の増殖を濃度依存的かつ有意に抑制した。

ヒト混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用



平均値±標準偏差 (n=3)

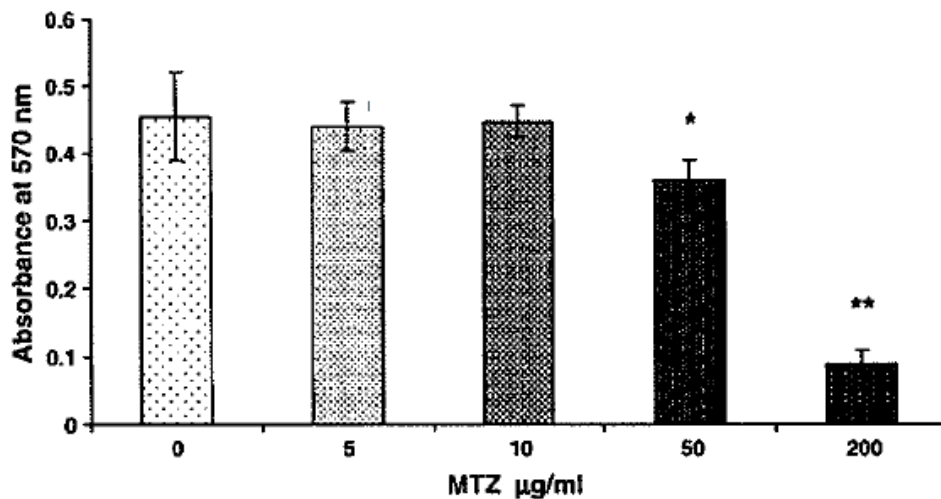
*p<0.05、**p<0.01 vs control (メトロニダゾール非存在下) (Dunnett 法)

MTZ: メトロニダゾール

マウス脾細胞の混合リンパ球反応抑制作用

刺激細胞は、ラットから単離した脾細胞を 25 µg/mL マイトマイシン c で 37°C、1 時間インキュベートすることにより不活化して調製した。反応細胞は、マウスから単離した脾細胞を用いた。刺激細胞と反応細胞を 5~200 µg/mL メトロニダゾール存在下で 37°C、72 時間インキュベートした。50 及び 200 µg/mL メトロニダゾールは、マウス脾細胞の増殖を濃度依存的かつ有意に抑制した。

マウス脾細胞の混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用



平均値±標準偏差 (n=3)

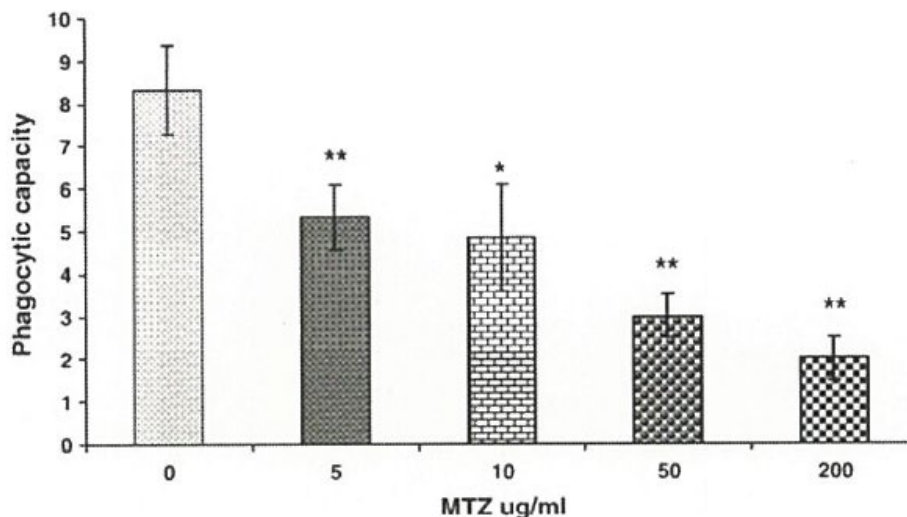
*p<0.05、**p<0.01 vs control (メトロニダゾール非存在下) (Dunnett 法)

MTZ: メトロニダゾール

マウスマクロファージの *in vitro* 貪食能抑制作用

マウスから単離した腹腔マクロファージと *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) を 5~200 µg/mL メトロニダゾール存在下で 37°C、1 時間インキュベートした。ライトギムザ染色により、腹腔マクロファージの形態を観察し、貪食された *S. cerevisiae* の割合をマウス腹腔マクロファージの貪食能として算出した。5、10、50 及び 200 µg/mL メトロニダゾールは、マウス腹腔マクロファージの *in vitro* 貪食能を濃度依存的かつ有意に抑制した。

マウス腹腔マクロファージの *in vitro* 貪食能に対するメトロニダゾールの作用



平均値±標準偏差 (n=3)

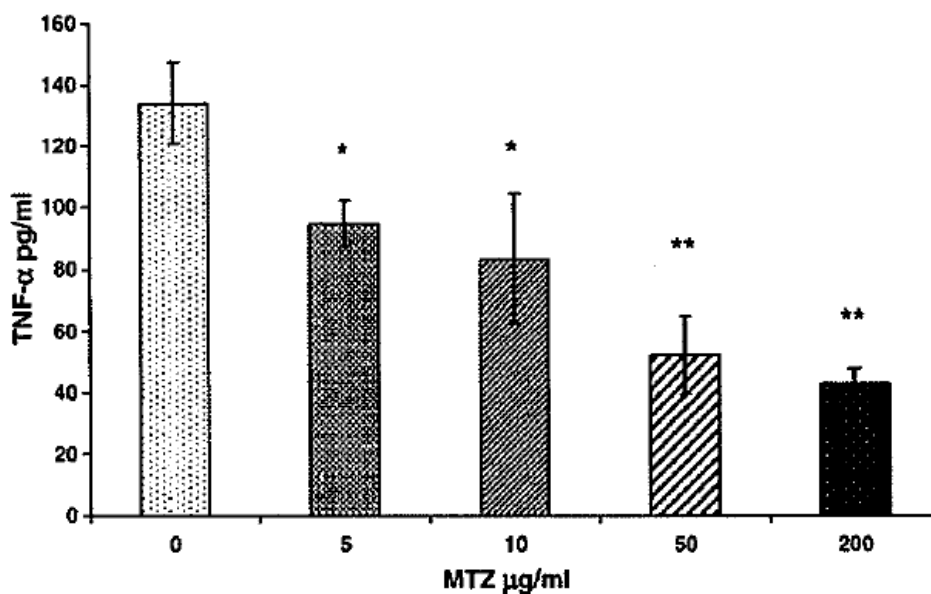
*p<0.05、**p<0.01 vs control (メトロニダゾール非存在下) (Dunnett 法)

MTZ: メトロニダゾール

マウスマクロファージからの TNF- α 産生抑制作用

マウスから単離した腹腔マクロファージを 5~200 μ g/mL メトロニダゾール存在下で 37°C、2 時間インキュベートした。5、10、50 及び 200 μ g/mL メトロニダゾールは、マウス腹腔マクロファージからの TNF- α 産生を濃度依存的かつ有意に抑制した。

マウス腹腔マクロファージからの TNF- α 産生に対するメトロニダゾールの作用



平均値±標準偏差 (n=3)

*p<0.05、**p<0.01 vs control (メトロニダゾール非存在下) (Dunnett 法)

MTZ: メトロニダゾール

(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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

国内第Ⅲ相臨床試験³⁾において、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者 20 例に 1 日最大 30 g (メトロニダゾールとして 225 mg) を 7 日間潰瘍部位に塗布後の平均最高血漿中濃度は 852 ng/mL (範囲: 136~2872 ng/mL) であり、血漿中トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は投与 7 日目で 380±281 ng/mL、14 日目で 510±565 ng/mL であった。

メトロニダゾール錠 250 mg を健康成人に 1 回経口投与後の平均最高血清中濃度 7248 ng/mL (範囲: 4270~13970 ng/mL、外国人によるデータ) と比較し、本剤塗布時の濃度は約 8.5 分の 1 であった。

メトロニダゾールの薬物動態パラメータの要約 (国内第Ⅲ相臨床試験)

パラメータ	評価日	N	平均値±標準偏差	中央値	最小値、最大値
C _{max} (ng/mL)	Day7	20	852±697	725	136、2872
T _{max} (h)	Day7	20	3.7±1.5	3.3	2.0、7.2
部分的 AUC (ng・h/mL)	Day7	20	2955±2641	2313	382、8373
C _{trough} (ng/mL)	Day7	20	380±281	375	5、975
C _{trough} (ng/mL)	Day14	20	510±565	303	58、2410

AUC=血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度、C_{trough}=トラフ値、T_{max}=最高血漿中濃度到達時間

〈酒さ〉

国内第Ⅲ相臨床試験⁹⁾において、酒さ患者 65 例に 1 日 2 回 (朝及び夜) 12 週間投与したとき、血漿中にメトロニダゾールが検出された患者における血漿中トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は投与 4 週後で 33±22 ng/mL (59 例)、投与 12 週後で 31±18 ng/mL (58 例) であった。

本剤投与時の血漿中メトロニダゾール濃度 (国内第Ⅲ相臨床試験)

記述統計量	投与 4 週後	投与 12 週後
血漿中メトロニダゾール濃度 (ng/mL)		
例数 (n/N)	59/62	58/62
平均値±標準偏差	33.018±22.294	30.506±18.105
最小 - 最大	5.62 - 115.00	2.34 - 76.70

n/N=血漿中メトロニダゾール濃度が定量下限値を超えた被験者数/各時点の被験者数
血漿中メトロニダゾール濃度が定量下限未満である場合、欠測値として取り扱い、各記述統計量を算出した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

本剤を用いた臭気を伴うがん性皮膚潰瘍への局所投与による薬物相互作用に関する試験は実施していない。

「フラジール®内服錠 250 mg」「アネメトロ®点滴静注液 500 mg」の添付文書及びメトロニダゾールの企業中核データシート (CCDS) を参考に、アルコール、リトナビル含有製剤 (内用液)、ジスルフィラム、クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン等)、リチウム、5-フルオロウラシル、プスルファン、シクロスポリン、フェノバルビタールなどとの併用に注意することとした。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

薬物動態の解析には実際の採血時間を用いることとし、各評価時点で得られた薬物動態パラメータ (C_{trough} 、部分的 AUC、 C_{max} 及び T_{max}) は記述統計量により要約した。

〈酒さ〉

投与 4 週後及び投与 12 週後の血漿中メトロナダゾール濃度の記述統計量を算出した。

(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

バイオアベイラビリティ

1.CG.03.SUM.0443 試験 〈外国人によるデータ〉⁸⁾

健康成人被験者 12 例が、顔全体にメトロナダゾールゲル 0.75% (処方変更前製剤 [カルボキシビニルポリマー (ベンゼン含有)]) の 1 g (メトロナダゾールとして約 7.5 mg) を塗布した。また、メトロナダゾール錠 250 mg (経口剤) を 200 mL の水とともに服用し、局所投与及び経口投与した後の用量補正した $AUC_{0-\infty}$ に基づいて相対的バイオアベイラビリティを算出した。

その結果、メトロナダゾールゲルの相対的バイオアベイラビリティの平均値は 41.2%であった。

注) 本剤の承認された用法・用量

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1 日 1~2 回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

〈酒さ〉

1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

経皮投与により皮膚より吸収される。

〈参考—in vitro 皮膚透過性試験〉

メトロナダゾールゲル 0.75% 製剤 10 mg (メトロナダゾール 75 µg に相当) をフロースルー型拡散セル装置に装着したヒト皮膚試料 (セルの表面積: 1 cm²) に塗布し、16 時間の透過性を測定した。その結果、メトロナダゾールの総透過量 (皮膚及びレセプター液中回収量の合計) は塗布量の 45%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜外国人によるデータ＞²³⁾

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200 mg を 3 時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた。

注) 本剤の承認された用法・用量

（がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減）

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1 日 1～2 回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

（酒さ）

1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

(3) 乳汁への移行性

＜外国人によるデータ＞²⁴⁾

平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200 mg を経口投与し、4 時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は 4 時間 3.4 µg/mL、8 時間 2.2 µg/mL、12 時間 1.3 µg/mL で母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡～0.4 µg/mL と極めて微量であった（測定法：polarography）。

注) 本剤の承認された用法・用量

（がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減）

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1 日 1～2 回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

（酒さ）

1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

(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

該当資料なし

＜参考－ラット、ウサギ、マウス＞

メトロニダゾールをラット²⁵⁾及びウサギ²⁶⁾に静脈内投与した後、又はマウス²⁷⁾及びラット²⁸⁾に経口投与した後の血中から組織への分布は速やかであり、排泄器官（胃腸管、腎臓及び膀胱）並びに肝臓への分布が高かった。投与 24 時間後に残存濃度が高かったのは、肝臓、消化管及び腎臓であった。

¹⁴C-メトロニダゾールをウサギに単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度^{a)}

組織	放射能濃度 (µg ep./mL 又は g 組織湿重量)
全血	1.37±0.29
血漿	1.54±0.23
脳	1.12±0.29
肝臓	14.84±3.31
腎臓	7.35±1.50
骨格筋	1.27±0.27
脂肪	0.70±0.18
心臓	1.31±0.18
肺	1.78±0.37
脾臓	1.65±0.19

胃	1.86±0.17
十二指腸	3.43±0.41
盲腸	3.27±0.33
膀胱	10.45±0.46
副腎	1.57±0.22
甲状腺	1.14±0.12
唾液腺	2.22±0.21
子宮	3.11±0.64

a: 値は平均値±標準誤差 (n=4)。放射能濃度はメトロニダゾール未変化体当量として表示。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人によるデータ>

代謝部位: 主として肝

代謝経路: 尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が 30~40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で 40~50%を占めた²⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考-ラット、ウサギ、マウス>

メトロニダゾールをラット²⁵⁾及びウサギ²⁶⁾に静脈内投与した後、又はマウス²⁹⁾及びラット³⁰⁾に経口投与した後の主要な排泄経路は尿中であり、ラットにおいてメトロニダゾール及び代謝物の腸肝循環は著明には認められなかった³⁰⁾。

マウス、ラット、ウサギにメトロニダゾールを経口投与又は静脈内投与したときの排泄経路

動物種	投与経路	投与量	排泄期間	尿中排泄率	糞中排泄率
マウス	経口	50 mg/kg	24 時間	55~65%	報告なし
ラット	経口	125 mg/kg 250 mg/kg	24 時間	34% 24.5%	報告なし 報告なし
	経口	10 mg/kg	4 日間	58%	24%
	経口	10 mg/kg	4 時間	16%	21%
	静脈内	10 mg/kg	24 時間	57.6%	14.6%
ウサギ	静脈内	10 mg/kg	6 時間	44.7%	14.2%

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(次の患者には使用しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳・脊髄腫瘍の患者を除く)[中枢神経系症状があらわれることがある。]
- 2.3 妊娠3ヵ月以内の女性[9.5.1、16.3.2 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が発現するおそれがある。
- 2.2 本剤では脳・脊髄腫瘍の患者が使用対象となる可能性もあり、特に進行再発乳がん患者の10%以上で脳転移を有しているとされている。したがって、脳・脊髄腫瘍の患者においても、本剤による治療の必要性が高いと考えられる場合には、中枢神経系症状の発現に注意した上で本剤使用が可能となるように、脳・脊髄腫瘍の患者を「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に設定し、「禁忌」の項には「脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳・脊髄腫瘍の患者を除く)」と記載し、注意を喚起した。
- 2.3 妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。(胎児への影響は不明)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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

<効能共通>

8.1 本剤の使用中は、日光又は日焼けランプ等による紫外線曝露を避けること。本剤は紫外線照射により不活性体に転換され、効果が減弱することがある。

<がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減>

8.2 本剤の皮膚潰瘍部位への塗布により全身吸収が認められるため、塗布部位が広範囲の場合等には、経口用又は点滴静注用製剤の投与により認められる副作用(末梢神経障害、中枢神経障害、白血球減少、好中球減少など)が、血中濃度の上昇により発現するおそれがある。[16.1.1 参照]

8.3 本剤の長期の使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合には、使用の継続を慎重に判断すること。[15.2.1 参照]

(解説)

- 8.1 CCDSでは、紫外線曝露に関する注意を記載しており、同様の注意喚起とした。本剤の使用部位に対して日光又は日焼けランプ等が直接照射されないよう注意を要する。
なお、本剤の光安定性試験(可視光 120 万 lx・h、近紫外線 200W・h・m²)では、石英セルに充填(未包装の条件として)して直接照射した際、黄色化を認めたほか、わずかに分解物の増加とメトロニダゾールの含量低下を認めた。
- 8.2 国内第Ⅲ相試験において、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者に本剤を反復塗布したときの本剤の血漿中 C_{max} の平均値及び最大値は、それぞれ 852 及び 2872 ng/mL であった。本剤の C_{max} が最大値を示した被験者は、がん性皮膚潰瘍の面積が最大(140 cm²)であった。がん性皮膚潰瘍の面積の大きい患者では、本剤の塗布面積が大きく、塗布量も多くなることから、吸収量が多くなり、血漿中濃度が高くなったと考えられる。がん性皮膚潰瘍の中でも乳癌は他のがん腫と比較して大きな皮膚潰瘍を形成するとされており、乳癌患者におけるがん性皮膚潰瘍の大きさについて報告されているもののうち、最大面積は 323 cm² であったことを踏まえると、本剤塗布時に想定される本薬の最大曝露量は 6626 ng/mL

となる。なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤の経口剤 250 mg を単回投与したときの血清中 C_{max} は 7248 ng/mL であった。今後の使用実態下では、より広範囲な潰瘍部位への使用により経口投与時と同程度の吸収が認められ、外用剤使用にて確認されていない、経口用又は点滴静注用製剤の投与により認められる副作用が発現する可能性がある。これらを鑑み、本項目を設定した。

8.3 本剤の国内での臨床試験で長期使用による有効性及び安全性は検討されていない。したがって、長期使用時のヒトでの安全性は不明であり、一般的な注意事項として設定した。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液疾患のある患者

白血球減少、好中球減少があらわれることがある。

9.1.2 脳・脊髄腫瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。

(解説)

9.1.1 CCDS では、メトロニダゾールはニトロイミダゾール系薬剤であり血液疾患の徴候や既往のある患者に対しては慎重に使用することと記載があり、経口製剤の添付文書でも、血液疾患のある患者が「特定の背景を有する患者に関する注意」に設定されているため、同様に注意を喚起した。(なお、本剤の国内臨床試験において、本剤と因果関係のある「白血球減少」や「好中球減少」は認められていない。)

9.1.2 「2. 禁忌内容とその理由 解説 2.2」の項参照。

(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

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

使用しないこと。妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている²³⁾。[2.3、16.3.2 参照]

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[16.3.2 参照]

(解説)

外国人における経口投与時のデータでは、メトロニダゾールが胎盤関門を通過し、胎児へ移行することが報告されている²³⁾ため、注意喚起を設定した。分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200 mg を3時間ごとに投与して、母子各 24 例の血中濃度を測定したところ、新生児の血中濃度の平均値は 0.9 µg/mL であり、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが認められた。(「2. 禁忌内容とその理由 解説 2.3」及び「VII. 薬物動態に関する項目 5.分布(2)血液－胎盤関門通過性」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。授乳婦への経口投与により、母体血漿中と同程度の濃度で母乳中に移行することが報告されている²⁴⁾。[16.3.3 参照]

(解説)

外国人における経口投与時のデータでは、メトロニダゾールは母乳中へ移行することが報告されている²⁴⁾ため、注意喚起を設定した。平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200 mg を経口投与し、4 時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は 4 時間 3.4 µg/mL、8 時間 2.2 µg/mL、12 時間 1.3 µg/mL で母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡～0.4 µg/mL と極めて微量であった (測定法: polarography)。(「VII. 薬物動態に関する項目 5.分布(3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験において、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する被験者 21 例の年齢中央値 (範囲) は 65.0 歳 (39～82 歳) であった。高齢者に特有の副作用がみられていないことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	精神症状、腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、使用期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）があらわれることがある。	不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの血中濃度が上昇し、5-フルオロウラシルの作用が増強することがある。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤が5-フルオロウラシルの全身クリアランスを低下させる。
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	本剤はブスルファンの血中濃度を上昇させる。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	本剤はシクロスポリンの血中濃度を上昇させる。
フェノバルビタール	本剤の作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールは本剤の代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させる。

（解説）

CCDS、メトロニダゾール経口用・点滴静注用製剤の添付文書の記載、海外文献を参考として、以下の薬剤について併用注意薬として、設定した。

(1) アルコール

メトロニダゾールとアルコールの併用投与により、ジスルフィラム様反応が起こる可能性が報告されている³¹⁾。

(2) リトナビル含有製剤（内用液）

リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを43%含有しており、本剤との併用により、ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。

(3) ジスルフィラム

メトロニダゾールとジスルフィラムの併用投与により、急性精神病や錯乱状態が起こる可能性が報告されている³²⁾。

(4) クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等

メトロニダゾールとワルファリンの併用投与により、ワルファリンの抗凝血効果を増強する可能性が報告されている³³⁾。

(5) リチウム

メトロニダゾールとリチウムの併用投与により、リチウムの血中濃度が上昇したとの報告がある^{34,35)}。

(6) 5-フルオロウラシル

メトロニダゾールと5-フルオロウラシルの併用投与により、5-フルオロウラシルの毒性が増強したとの報告がある³⁶⁾。併用投与により5-フルオロウラシルの全身クリアランスが低下することで5-フルオロウラシルの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。

(7) ブスルファン

メトロニダゾールとブスルファンの併用投与により、ブスルファンの血中濃度が上昇し、強い毒性が認められたとの報告がある^{37,38)}。

(8)シクロスポリン

メトロニダゾールとシクロスポリンの併用投与により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある³⁹⁾。

(9)フェノバルビタール

メトロニダゾールとフェノバルビタールの併用投与により、メトロニダゾールの血中濃度が低下したとの報告がある⁴⁰⁾。併用投与により酵素誘導薬であるフェノバルビタールが肝ミクロソーム酵素を誘導し、代謝が促進されることでメトロニダゾールの血中濃度が低下することになる⁴¹⁾。

8. 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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	潰瘍部位からの出血 (9.5%) <small>注)</small>	接触皮膚炎、乾燥、そう痒、 つっぱり感、皮脂欠乏症	紅斑、皮膚不快感 (皮膚灼熱感、 皮膚疼痛、皮膚刺痛)、 皮膚刺激、皮膚剥脱、顔面腫脹
神経系			末梢神経障害 (四肢のしびれ、 感覚鈍麻、錯感覚等)、 味覚異常 (金属味)
胃腸障害			悪心
過敏症			蕁麻疹、血管浮腫

注) がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減において報告された副作用

(解説)

「その他の副作用」の頻度不明として、CCDSに記載された副作用である「紅斑、皮膚不快感 (皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚刺痛)、皮膚刺激、皮膚剥脱、顔面腫脹、末梢神経障害 (四肢のしびれ、感覚鈍麻、錯感覚等)、味覚異常 (金属味)」を設定した。さらに、外国の市販後においてメトロニダゾールの局所使用により蕁麻疹、血管浮腫を含む重度のアレルギー反応が報告されていることから、過敏症として記載した。5%以上及び5%未満の副作用は、がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験、及び酒さに伴う炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 及び紅斑を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の頻度に基づき設定した。

◆副作用発現頻度一覧

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

安全性評価対象例 21 例中 2 例 (9.5%) に潰瘍部位からの出血の副作用が認められた³⁾。

副作用の発現状況

安全性評価対象例数	21 例				
副作用発現例数	2 例				
副作用発現件数	2 件				
副作用発現率	9.5%				
副作用名 ^{*1}	発現例数	発現率 (%)	重症度		
			軽度	中等度	重度
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 皮膚新生物出血	2	9.5	1	1	0

*1 MedDRA Ver.15.0 で基本語 (PT) に読み替え、器管別大分類 (SOC) に従って分類したものを MedDRA/J Ver.16 を用いて日本語に翻訳

(解説)

国内臨床試験における潰瘍部位からの出血 (皮膚新生物出血) の発現状況は以下の通り。

性別	本剤塗布期間 総塗布量	発現までの 期間	副作用重 症度	転帰消失までの 期間	本剤投与の中 止・変更	備考
女	14 日間 315 g (22.5 g/日)	13 日	中等度	後遺症なく回復 31 日間	なし	ヘモグロビン 減少を伴う
女	13 日間 375 g (28.8 g/日)	1 日	軽度	後遺症なく回復 14 日間	なし	—

〈酒さ〉

副作用の発現状況

安全性評価対象例数	65 例				
副作用発現例数	6 例				
副作用発現件数	7 件				
副作用発現率	9.2%				
副作用名 ^{*1}	発現例数	発現率 (%)	重症度		
			軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.5	1	0	0
適用部位乾燥	1	1.5	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	5	7.7	3	2	0
接触皮膚炎	2	3.1	1	1	0
そう痒症	1	1.5	0	1	0
皮膚のつっぱり感	1	1.5	1	0	0
皮脂欠乏症	1	1.5	1	0	0

*1 MedDRA/J Ver.21.1 の器管別大分類、基本語を使用

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

14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 刺激感を伴う皮膚症状が認められた場合は、使用回数を減らす又は一時的に本剤の使用を中止し、必要に応じ医師の指示を受けるよう患者に指導すること。

14.2 薬剤使用時の注意

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

14.2.1 ガーゼ等の交換時に患部を刺激することにより、潰瘍部位の血管が損傷し、出血を招くことがあるので、浸潤させる等本剤塗布部位の乾燥に注意すること。

(解説)

14.1 自覚症状が認められた場合の一般的な対応について、患者への指導を行うよう、注意を喚起した。

14.2 メトロニダゾールそのものの安全性に関する注意喚起ではないが、がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減への本剤使用時に手技の不備により二次的に患者に出血を招く危険性がある。大量出血によりショック、貧血、心不全、意識障害等の全身性の重篤な副作用が発現する可能性もあることから、塗布部位の管理に注意が必要となる。本剤の適応患者における潰瘍部位は広範囲に亘ることも想定されるため、ガーゼの交換等の処置を含めて、手技的な注意を喚起した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 長期経口投与により、マウスでは肺腫瘍が^{42,43)}、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁴⁴⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある⁴³⁾。[8.3 参照]

15.2.2 経皮投与によるがん原性試験は実施していない。

(解説)

15.2.1 非臨床試験のデータ⁴⁵⁾に基づき、注意喚起を設定した。

Swiss マウスへのメトロニダゾール 0.06%、0.15%、0.3%及び 0.5%の生涯にわたる混餌投与により、肺腫瘍(雌雄)及び悪性リンパ腫(雌)の発生率の増加が認められている。

BALB/c マウスへのメトロニダゾール 2 mg (約 66 mg/kg/日) の 100 日間経口投与により、リンパ腫(雌)及び肺腫瘍(雄)の発生率の増加が認められている。

Sas:MRC (WI) BR ラットへのメトロニダゾール 0.06%、0.3%及び 0.6%の生涯にわたる混餌投与により、0.6%混餌群の雌で乳腺腫瘍及び肝癌の有意な増加が認められている。

ハムスターを用いたがん原性試験(混餌、生涯投与)の結果は陰性であった。

15.2.2 経皮投与によるがん原性試験を実施していないことにより設定した。

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

抗炎症活性に関し、以下の報告がある⁴⁶⁾。

- ・血管周囲炎を有する患者の末梢血管疾患に対し、メトロナダゾールは抗炎症作用を示した。
- ・クローン病患者において、メトロナダゾールは白血球遊走能を改善した。
- ・各種潰瘍病変に対し、メトロナダゾールは抗炎症作用を示した。

免疫系への作用に関し、以下の報告がある⁴⁷⁾。

- ・メトロナダゾール及びそのヒドロキシ代謝物 [1-(2-ヒドロキシエチル-2-ヒドロキシメチル)-5-ニトロイミダゾール] は、マウスリンパ球のフィトヘマグルチニン A 刺激による細胞分裂を促進した。
- ・メトロナダゾール及びそのヒドロキシ代謝物は、ヒト末梢血リンパ球のフィトヘマグルチニン刺激による細胞分裂を用量依存的に促進した。
- ・メトロナダゾール及びそのヒドロキシ代謝物は、ヒスタミンのリンパ球増殖抑制作用を用量依的に阻害した。
- ・メトロナダゾールは *in vitro* でのヒト末梢血リンパ球、並びに *in vivo* 及び *in vitro* での Balb/c マウスで免疫抑制を誘導した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁸⁾

SD ラット雌雄各 5 匹に、メトロナダゾールゲル 0.75% を 5 g/kg (メトロナダゾールとして 37.5 mg/kg) で単回強制経口投与した。その結果、死亡及び一般状態に変化は認められず、体重は全ての動物で試験期間中順調に推移した。

動物種	投与経路	致死量 (メトロナダゾールとして)
ラット	経口	>37.5 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

メトロナダゾールゲル 0.75% 製剤を用いた反復投与毒性をラット、ウサギにおいて評価した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (メトロナダゾールとして) mg/kg/日	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4 週間	経皮	15	15
ウサギ	13 週間	経皮	0.13、1.3、13	13

ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験⁴⁹⁾

OFA SD ラット雌雄 5 匹/群とし、製剤 2 mL/kg/日を体表面積の約 10%に相当する部位に 1 日 1 回 28 日間、塗布部位を被覆保護することなく 1 日約 6 時間塗布した (メトロナダゾールとして 15 mg/kg/日に相当)。何も投与しない群を対照群とした。その結果、死亡も臨床徴候も認められず、体重増加と摂餌量は投与群と対照群で同様であった。また、いずれの群でも皮膚刺激の徴候は観察されず、週平均の刺激指数は、雌雄とも全群で 0 であった。無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

ウサギを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験⁵⁰⁾

Hra: ニュージーランド白色ウサギ雌雄各 5 匹/群に、メトロナダゾールゲル 0.75% を 0.017 mL/kg/日、0.18 mL/kg/日、1.77 mL/kg/日の 3 用量 (それぞれメトロナダゾール 0.13、1.3、13 mg/kg/日に相当) で週 5 日、13 週間経皮投与した。基剤対照群としてゲル基剤 1.77 mL/kg を投与した。その結果、対照群と比較して、メトロナダゾールゲル 0.75% 投与群の動物に投与に関連した皮膚所見は認められず、体重及び体重増加率は対照群と同等であった。血液学的及び血液化学的検査データにも薬物投与関連

の影響は認められず、最終的な体重及び臓器重量にも影響はみられなかった。さらに、肉眼的、顕微鏡の病理所見にも薬物関連の変化は観察されなかった。
無毒性量は 13 mg/kg/日と判断された。

<参考>⁵¹⁾

メトロニダゾール 1%含有ゲル製剤を用いた反復投与毒性をミニブタにおいて評価した。

Hanford ミニブタ雌雄各 4 匹/群の 3 群に、1 日 1 回、メトロニダゾールとして 0.1、0.3、1 mg/kg/日に相当するメトロニダゾール 1%含有ゲル製剤 10、30、100 mg/kg/日を 3 ヶ月間経皮投与した。基剤対照群としてゲル基剤を高用量群と同じ投与容量で投与した。その結果、薬物投与関連の死亡及び全身毒性の臨床徴候はなく、皮膚所見は、高用量群 (100 mg/kg/日) の 3 匹における一過性の非常に軽度な紅斑のみであった。薬物投与に関連する血液学的検査及び凝固パラメータの影響は認められなかった。眼の異常はみられなかった。試験終了時の体重は、中用量群 (30 mg/kg/日) と高用量群 (100 mg/kg/日) の雄で、対照群に比べて 9~10%低く、低用量群 (10 mg/kg/日) の雄と全メトロニダゾール投与群の雌では減少はみられなかった。以上、病理組織学的検査を実施していないため、本試験では明確な無毒性量は決定されなかったが、塗布局所での良好な忍容性が認められ、全身毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験⁵²⁾

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量又は濃度	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	<i>in vitro</i>	48 時間	25~200 µg/plate	陽性
	ネズミチフス菌 (TA100・TA100 Fr ₁)	<i>in vitro</i>	—	1~1000 µg/plate	陽性*
遺伝子突然変異試験	チャイニーズ ハムスターV79	<i>in vitro</i>	18 時間	1~1000 µM	陰性
	Muta TM マウス	経口	5 日間	500, 1000 mg/kg	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血 リンパ球	<i>In vitro</i> 短時間及び 連続処理法	3 時間 (回復 17/41 時間) (代謝活性化系の 非存在下/存在下) 20 時間/44 時間	615.6~1710 µg/mL	陰性
小核試験	マウス/CD-1	腹腔内/経口	単回	腹腔内 : 150, 375, 750, 1500 mg/kg 経口 : 150, 500, 1000, 2000 mg/kg	陰性

※TA100 で認められた復帰突然変異コロニー数の増加は、TA100 のニトロレダクターゼ欠損株である TA100 Fr₁ で減少していた。

細菌を用いた復帰突然変異試験では陽性であったが、陽性を示した菌株のニトロレダクターゼ欠損株では、復帰突然変異コロニーの減少が確認された。培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験では、陰性であった。以上のことから、細菌を用いた復帰突然変異試験の陽性は、主に菌株特有のニトロレダクターゼによって、メトロニダゾールが還元されたことで突然変異を誘発した (陽性) ものであると考えられ、哺乳類ではニトロレダクターゼの活性が低いことが知られており、*in vitro* 及び *in vivo* における哺乳類細胞での陰性の結果から、ヒトで遺伝子突然変異は誘発されないものと考えられた。

培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験では、陰性であった。

以上のことから、メトロニダゾールは、生体にて遺伝毒性を誘発しないものと考えられた。

(4) がん原性試験⁴⁵⁾

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量又は濃度	結果
がん原性試験	Swiss マウス	経口 (混餌)	生涯	0.06, 0.15, 0.3, 0.5%	陽性
	ICR マウス	経口 (混餌)	78 週間	75, 150, 600 mg/kg	陽性
	CF1 マウス	経口 (混餌)	92 週間	75, 150, 600 mg/kg	陽性
	BALB/c マウス	経口	100 日間	66 mg/kg	陽性
	SD ラット	経口 (混餌)	75 週間	0.135%	陽性
	ラット (系統不明)	経口 (混餌)	80 週間	75, 150, 300 mg/kg	陽性
	Sas: MRC(WI)BR ラット	経口 (混餌)	生涯	0.06, 0.3, 0.6%	陽性
	SD ラット	経口	100 週間	30 mg/kg	陽性
	ハムスター (系統不明)	経口 (混餌)	生涯	0.15, 0.3%	陰性
	Lakeview ハムスター	経口 (混餌)	生涯	30, 80 mg/kg	陰性

経口投与によるがん原性試験において、マウス及びラットでは陽性、ハムスターでは陰性であった。国際がん研究機関 (IARC) では、メトロニダゾールはヒトに対する発がん性が疑われる物質 (IARC グループ 2B) に分類されており、実験動物の経口投与における発がん性は陽性であると考えられる。本剤の経皮投与によるがん原性試験は実施されていないが、本剤は 1988 年より長年の臨床使用実績があり、ヒトにおける発がん性を明確に示すデータや疫学的な証拠は報告されていない (承認申請時)。以上のことから、ヒトの経皮投与による腫瘍発生のリスクは低いものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験⁵³⁾

雄性動物を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、マウスでは 500 mg/kg の経口投与による精巣、精巣上体及び雄性生殖器 (精囊及び前立腺) の重量の減少、精子運動能及びテストステロン濃度の低下が認められている。ラットでは、100 mg/kg より精巣の病理組織学的検査で精子及び精子細胞の退行性断片化が認められているが、休薬により回復性が確認されている。また、200 及び 400 mg/kg を投与した際、精子形成と性ホルモンへの影響が認められている。

胚・胎児発生に関する試験において、マウス、ラット及びウサギの経口投与で胚・胎児への影響は認められず、催奇形性も認められなかった。

以上のことから、マウス及びラットで精巣への影響が認められているものの、ウサギ及びミニブタを用いた反復経皮投与では精巣への影響は認められていないことから、本剤の経皮投与による生殖発生毒性のリスクは低いものと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

1) 皮膚一次刺激性試験⁵⁴⁾

ニュージーランド白色ウサギの剃毛背部皮膚 (正常皮膚及び擦過皮膚) に、メトロニダゾールゲル 0.75% を 0.5 mL 塗布 (閉塞塗布) した。塗布 24 時間及び 72 時間後に紅斑と浮腫につきそれぞれ 4 段階の尺度でスコア化し、全スコアの合計を平均して皮膚一次刺激指数を算出した。被験物質の指数が 5 以上のとき、皮膚一次刺激物とした。メトロニダゾールゲルとゲル基剤の皮膚一次刺激指数はそれぞれ 0.50 と 0.43 であった。また、メトロニダゾールゲル 0.75% の平均刺激スコアは正常皮膚、擦過皮膚とも 1 であった。ゲル基剤では正常皮膚 0.7、擦過皮膚 1 であり、メトロニダゾール 0.75% 製剤及びゲル基剤の平均刺激スコアは正常皮膚と擦過皮膚で非常に近い値であった。

以上の検討から、メトロニダゾール 0.75% 製剤及びその基剤の皮膚一次刺激性は極めて軽度であることが示された。

2) 眼一次刺激性試験⁵⁵⁾

ウサギを用いて眼一次刺激性を評価した。ニュージーランド白色ウサギ結膜囊にメトロニダゾールゲル 0.75% 0.1 mL を点眼し、1、24、48、72 時間後に刺激反応を検査した。その結果、いずれの動物でも疼痛反応 (異常発声) は認められず、角膜や虹彩の刺激徴候も試験期間中どの動物でもみられなかった。さらに、72 時間時点でのフルオレセインナトリウム検査も全動物で陰性であった。点眼の 1 時間後に、3 匹中 1 匹において通常とは異なる澄明な分泌物がみられた。

3) 皮膚感作性試験⁵⁶⁾

Hartley モルモット (雌雄各 5 匹/群) を使い、メトロニダゾール 1% 含有ゲル製剤を皮内注射及び局所投与したときの皮膚感作性を Maximization Test 法で評価した。その結果、メトロニダゾール 1% 含有ゲル製剤は非感作性物質と評価された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ロゼックスゲル 0.75% 該当しない
有効成分：メトロニダゾール 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

20. 取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：〈がん性皮膚潰瘍〉「ロゼックス®ゲル 0.75%を使用される方へ」
〈酒さ〉「酒さをロゼックス®ゲル 0.75%で治療される方へ」

<https://www.maruhco.jp/medical/products/rozex/index.html#tool>

6. 同一成分・同効薬

同一成分：フラジール®内服錠 250 mg、フラジール®腔錠 250 mg、アネメトロ®点滴静注液 500 mg

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1959 年 7 月 29 日

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
2014 年 12 月 26 日	22600AMX01405000	2015 年 2 月 24 日	2015 年 5 月 11 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

効能・効果追加及び用法・用量追加：酒さ 2022 年 5 月 26 日

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

がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減：6 年（2014 年 12 月 26 日～2020 年 12 月 25 日）

酒さ：4 年（2022 年 5 月 26 日～2026 年 5 月 25 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

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
2699713Q1026	2699713Q1026	124051102	622405101

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：安定性試験[11111112-9960]
- 2) Thiboutot D, et al.: *J Am Acad Dermatol.*, 2020; 82: 1501-1510 [20200306-0025] (PMID : 32035944)
- 3) Watanabe K. et al.: *Support Care Cancer.*, 2016; 24(6): 2583-2590[11111112-9983] (PMID : 26715293)
- 4) Finlay, I.G. et al.: *J. Pain Symptom Manage.*, 1996; 11(3): 158-162[11111112-9961] (PMID : 8851373)
- 5) 社内資料：国内第 I 相試験 (RDT.07.SRE.27010 試験) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.6.1) [11111112-9947]
- 6) 社内資料：海外第 I 相試験 (1.CG.03.SUM.0461 試験) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.6.2) [11111112-9948]
- 7) 社内資料：海外第 I 相試験 (1.CG.03.SUM.0447 試験) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.6.3) [11111112-9949]
- 8) 社内資料：海外第 I 相試験 (1.CG.03.SUM.0443 試験) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.6.4) [11111112-9950]
- 9) 社内資料：酒さ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (M122101-01 試験) (2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.7.6.3、2.7.3.1.4) [20220422-1001]
- 10) Freeman, C.D. et al.: *Drugs*, 1997; 54(5): 679-708[11111112-9962] (PMID : 9360057)
- 11) Bendesky, A. et al.: *Mutat. Res.*, 2002; 511: 133-144[11111112-9963] (PMID : 12052431)
- 12) Paul, J.C. et al.: *Ostomy Wound Manage.*, 2008; 54(3): 18-27[11111112-9964] (PMID : 18382045)
- 13) Bakar Ö. et al.: *Clin Exp Dermatol.*, 2007; 32(2): 197-200 [20201117-0027] (PMID : 17244346)
- 14) Young CN. et al.: *J Invest Dermatol.*, 2008; 128(11): 2606-2614 [20210316-0020] (PMID : 18463678)
- 15) Philippe AG. et al.: *PLoS Pathog.*, 2009; 5(7): e1000527 [20220308-0023] (PMID : 19629174)
- 16) Yang CS. et al.: *Cell Microbiol.*, 2008; 10(3): 741-754 [20201117-0029] (PMID : 18028450)
- 17) Lee HM. et al.: *J Clin Immunol.*, 2009; 29(1): 46-56 [20201117-0028] (PMID : 18690522)
- 18) Yamasaki K. et al.: *J Dermatol., Sci.* 2009; 55: 77-81 [20220511-0022] (PMID: 19481425)
- 19) 社内資料：抗炎症作用 (2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1) [20220422-1002]
- 20) Casas C. et al.: *Exp Dermatol.*, 2012; 21(12): 906-910 [20220308-0022] (PMID : 23171449)
- 21) 社内資料：免疫抑制作用 (2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2) [20220422-1003]
- 22) De Francesco V, et al.: *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2011; 2(3): 35-41[11111112-9991] (PMID: 21860834)
- 23) Scott, G.M.: *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1961; 68(5): 723-729[11111112-9987] (PMID : 13901321)
- 24) Scott, G.M. et al.: *Br. J. Vener. Dis.*, 1961; 37: 278-279[11111112-9988] (PMID : 13901320)
- 25) Buttar, H.S. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1980; 245: 4-19[11111112-9966] (PMID : 7406601)
- 26) Buttar, H.S.: *J. Toxicol. Environ. Health*, 1982; 9: 305-316[11111112-9967] (PMID : 7077685)
- 27) Placidi, G.F. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1970; 188: 168-179[11111112-9968] (PMID : 5485097)
- 28) Buttar, H.S. et al.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1979; 31: 542-544[11111112-9969] (PMID : 39996)
- 29) Stambaugh, J.E. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*, 1968; 161(2): 373-381[11111112-9992] (PMID: 5689828)
- 30) Ings, R.M.J. et al.: *Xenobiotica*, 1975; 5(4): 223-235[11111112-9970] (PMID : 1154802)
- 31) Alexander, I.: *Br. J. Clin. Pract.*, 1985; 39 (7): 292-293[11111112-9971] (PMID : 4027157)
- 32) Rothstein, E. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 1969; 280 (18): 1006-1007[11111112-9972] (PMID : 4888076)
- 33) O'Reilly, R.A. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295 (7): 354-357[11111112-9973] (PMID : 934223)
- 34) Teicher, M.H. et al.: *JAMA*, 1987; 257 (24): 3365-3366[11111112-9974] (PMID : 3586264)
- 35) Ayd, F.J. et al.: *Int. Drug Ther. Newsletter*, 1982; 17 (4): 13-16[11111112-9975]
- 36) Bardakji, Z. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1986; 18(2): 140-144[11111112-9976] (PMID : 3791559)
- 37) Nilsson, C. et al.: *Bone Marrow Transplant.*, 2003; 31(6): 429-435[11111112-9993] (PMID : 12665836)
- 38) Gulbis, A.M. et al.: *Ann. Pharmacother.*, 2011; 45(7-8): e39[11111112-9977] (PMID : 21730282)
- 39) Zylber-Katz, E. et al.: *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1988; 22(6): 504-505[11111112-9978] (PMID : 3293960)
- 40) Mead, P.B. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 1982; 306(24): 1490[20220520-1004] (PMID : 7078600)
- 41) Gupte, S.: *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308(9): 529[20220520-1005] (PMID : 6823276)
- 42) Rustia, M. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 1972; 48(3), 721-729, 1972[11111112-9980] (PMID : 5058971)
- 43) Roe, F.J.C. et al.: *Surgery*, 1983; 93(1), 158-164, 1983[11111112-9981] (PMID: 6336861)
- 44) Rustia, M. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979; 63(3), 863-868, 1979[11111112-9982] (PMID : 288941)
- 45) 社内資料：がん原性試験 (2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.6.6.1.4、2.6.6.5) [20220422-1005]
- 46) 社内資料：副次的薬理試験 (抗炎症活性) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.1) [11111112-9951]
- 47) 社内資料：副次的薬理試験 (免疫系) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.3.2) [11111112-9952]
- 48) 社内資料：ラット単回投与毒性 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.2) [11111112-9953]
- 49) 社内資料：ラット反復投与毒性 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.3.2.1) [11111112-9954]

- 50) 社内資料：ウサギ反復投与毒性（2014年12月26日承認、CTD2.6.6.3.3）[11111112-9955]
- 51) 社内資料：ミニブタ反復投与毒性（2014年12月26日承認、CTD2.6.6.3.6）[11111112-9956]
- 52) 社内資料：遺伝毒性試験（2022年5月26日承認、CTD2.6.6.1.3、2.6.6.4）[20220422-1004]
- 53) 社内資料：生殖発生毒性試験（2022年5月26日承認、CTD2.6.6.1.5、2.6.6.6）[20220422-1006]
- 54) 社内資料：ウサギ皮膚一次刺激試験（2014年12月26日承認、CTD2.6.6.7.1、2.6.6.7.2）[11111112-9957]
- 55) 社内資料：ウサギ眼一次刺激性試験（2014年12月26日承認、CTD2.6.6.7.3）[11111112-9958]
- 56) 社内資料：モルモット皮膚感作性試験（2014年12月26日承認、CTD2.6.6.7.4、2.6.6.7.5）
[11111112-9959]

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

「がん性皮膚潰瘍部位の臭気の軽減」の承認を有するのは英国の Metrogel[®]のみである。
酒さに対する効能・効果は、1988年11月に米国で承認されて以降、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む世界60以上の国又は地域で承認を取得している（販売名：Rozex[®]、Metrogel[®]等）。

英国における承認状況（2022年5月時点）

販売名	承認年	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
Metrogel [®] 0.75% w/w Gel	1994年	Aqueous gel for cutaneous use. Metronidazole 0.75%.	<p>効能・効果</p> <p>4.1 Therapeutic indications For the treatment of acute inflammatory exacerbation of rosacea. For the deodorisation of the smell associated with malodorous fungating tumours.</p> <p>用法・用量</p> <p>4.2 Posology and method of administration For the treatment of rosacea: <u>Posology</u> For topical administration only. The average period of treatment is three to four months. The recommended duration of treatment should not be exceeded. However, if a clear benefit has been demonstrated, continued therapy for a further three to four months period may be considered by the prescribing physician depending on the severity of the condition. In clinical studies, topical metronidazole therapy for rosacea has been continued for up to 2 years. In the absence of a clear clinical improvement, therapy should be stopped. Older people: The dosage recommended in the elderly is the same as that recommended in adults. Paediatric population: Not recommended. Safety and efficacy have not been established. <u>Method of administration</u> Metrogel should be applied in a thin layer to the affected areas of the skin twice daily, morning and evening. Areas to be treated should be washed with a mild cleanser before application. Patients may use non-comedogenic and non-astringent cosmetics after application of Metrogel.</p> <p>For the deodorisation of malodorous fungating tumours: Adults and elderly: Clean the wound thoroughly. Apply the gel over the complete area and cover with a non-adherent dressing. Use once or twice daily as necessary. Paediatric population: Not recommended</p>
Rozex [®] 0.75% w/w Gel	1992年	Gel Metronidazole 0.75%	<p>効能・効果</p> <p>4.1 Therapeutic indications Rozex Gel is indicated in the treatment of inflammatory papules, pustules and erythema of rosacea</p> <p>用法・用量</p> <p>4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> For topical administration only. The average period of treatment is three to four months. The recommended duration of treatment should not be exceeded. However, if a clear benefit has been demonstrated, continued therapy for a further three to four months period may be considered by the prescribing physician depending on the severity of the condition. In clinical studies, topical metronidazole therapy for rosacea has been continued for up to 2 years. In the absence of a clear clinical improvement, therapy should be stopped. Older people: The dosage recommended in the elderly is the same as</p>

		that recommended in adults. Paediatric population: Not recommended. Safety and efficacy have not been established. <u>Method of administration</u> Rozex Gel should be applied in a thin layer to the affected areas of the skin twice daily, morning and evening. Areas to be treated should be washed with a mild cleanser before application. Patients may use non-comedogenic and non-astringent cosmetics after application of Rozex Gel.
--	--	---

米国における承認状況（2022年5月時点）

販売名	承認年	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
Metronidazole Topical Gel 0.75%	1988年	Gel Metronidazole 0.75%	効能・効果 INDICATIONS AND USAGE: Metronidazole Topical Gel is indicated for topical application in the treatment of inflammatory papules and pustules of rosacea. 用法・用量 DOSAGE AND ADMINISTRATION: Apply and rub in a thin film of Metronidazole Topical Gel twice daily, morning and evening, to entire affected areas after washing. Areas to be treated should be cleansed before application of Metronidazole Topical Gel. Patients may use cosmetics after application of Metronidazole Topical Gel

米国において先発医薬品である Metrogel® 0.75%は、現在は販売が中止されていることから、メトロニダゾールを0.75%含有する後発医薬品の情報を提示する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

FDA（米国添付文書の記載）

Pregnancy:

Teratogenic effects: Pregnancy category B: There has been no experience to date with the use of Metronidazole Topical Gel in pregnant patients. Metronidazole crosses the placental barrier and enters the fetal circulation rapidly. No fetotoxicity was observed after oral metronidazole in rats or mice. However, because animal reproduction studies are not always predictive of human response and since oral metronidazole has been shown to be a carcinogen in some rodents, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing mothers:

After oral administration, metronidazole is secreted in breast milk in concentrations similar to those found in the plasma. Even though Metronidazole Topical Gel blood levels are significantly lower than those achieved after oral metronidazole, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

(2022年5月時点)

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B2

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2022年5月時点)

国内の添付文書「2. 禁忌」及び「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FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には使用しないこと）

2.3 妊娠3ヵ月以内の女性 [9.5.1、16.3.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

使用しないこと。妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている²³⁾。[2.3、16.3.2 参照]

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[16.3.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。授乳婦への経口投与により、母体血漿中と同程度の濃度で母乳中に移行することが報告されている²⁴⁾。[16.3.3 参照]

(2) 小児への使用に関する情報

英国添付文書の記載

Paediatric population: Not recommended. Safety and efficacy have not been established.

(2022年5月時点)

米国添付文書の記載

Pediatric use:

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

(2022年5月時点)

国内の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし