

審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロゼックスゲル0.75%
[一 般 名] メトロニダゾール
[申 請 者 名] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 26 年 11 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ロゼックスゲル 0.75%
[一 般 名]	メトロニダゾール
[申 請 者]	ガルデルマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 2 月 28 日
[剤形・含量]	1g 中にメトロニダゾール 7.5mg を含有するゲル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 11 月 10 日

[販 売 名] ロゼックスゲル 0.75%
[一 般 名] メトロニダゾール
[申 請 者] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ロゼックスゲル 0.75%のがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
[用法・用量] 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。
[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。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 24 日

I. 申請品目

[販売名]	ロゼックスゲル 0.75%
[一般名]	メトロニダゾール
[申請者名]	ガルデルマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 2 月 28 日
[剤形・含量]	1g 中にメトロニダゾール 7.5mg を含有するゲル剤
[申請時効能・効果]	がん性悪臭の軽減
[申請時用法・用量]	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 回ガーゼにのばして貼付するか、又は患部に直接塗布しその上をガーゼで保護する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メトロニダゾール（以下、「本薬」）は、嫌気性条件下でニトロ基の還元により、細菌又は原虫内にニトロソ遊離基を生成することで、嫌気性微生物に対して殺効果を示すことから、嫌気性菌感染症等に対する治療薬として本薬の経口剤¹⁾、経腔剤²⁾ 及び注射剤³⁾ が本邦では承認されている。

がん性悪臭は、進行がんの皮膚潰瘍部から発生する特有の不快感臭気であり、主に潰瘍部位に感染した嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*、*Prevotella* 属、*Fusobacterium nucleatum*、*Clostridium perfringens*、嫌気性球菌等) が産生するプトレシンやカダベリンが原因と考えられている^{4, 5)}。がん性悪臭の軽減と嫌気性菌の消失には関連があることが報告されており⁶⁾、国内外の診療ガイドライン及び成書において、がん性悪臭に対する対症療法として、本薬の外用剤による処置が推奨されている^{7, 8, 9, 10)}。

本薬 0.75% を含有する「ロゼックスゲル 0.75%」（以下、「本剤」）は、Galderma Laboratories, L.P.社が 1988 年に米国で「酒さ」の治療薬として承認を取得し、2014 年 9 月現在、64 カ国で承認されている。また、英国においては、本薬を同濃度で含量する製剤（販売名：Metrogel 0.75%）が、「酒さの急性炎症悪化の治療」及び「がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭の軽減」の効能・効果で承認されている¹¹⁾。本邦では、

¹⁾ 「フラジール内服錠 250mg」等として、トリコモナス症、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性膣症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、アメーバ赤痢及びランブル鞭毛虫感染症を効能・効果として承認されている。
²⁾ 「フラジール腔錠 250mg」としてトリコモナス膣炎及び細菌性膣症を効能・効果として承認されている。
³⁾ 「アネメトロ点滴静注液 500mg」として、嫌気性菌感染症、感染性腸炎及びアメーバ赤痢を効能・効果として承認されている。
⁴⁾ Holloway S, *Prof Nurse*, 19(7): 380-384, 2004
⁵⁾ Paul JC et al, *Ostomy Wound Manage*, 54: 18-27, 2008
⁶⁾ Ashford R et al, *Lancet*, 1(8388): 1232-1233, 1984
⁷⁾ Berger AM et al, *Principles and practice of palliative care and supportive oncology 3rd edition*, 250-251, 2007
⁸⁾ WHO, *Symptom relief in terminal illness*: 95-96, 1998
⁹⁾ 米国臨床腫瘍学会, *がん症状緩和の実際* 14-15, 2003
¹⁰⁾ 日本薬剤師会監修, *病院薬局製剤 (第 6 版)*, 2008
¹¹⁾ Bioglan Laboratories Ltd社により開発され、酒さの急性炎症悪化の治療薬としてアイルランド及び英国で承認後、1994年に英国でがん性皮膚潰瘍に伴う悪臭の軽減に対する適応が承認され、 年にその販売権がGalderma Laboratories, L.P社に移管された。

がん性悪臭の軽減の効能・効果を有する医薬品は承認されていないことから、本薬の経口剤を用いて調製された外用剤が、院内製剤としてがん性悪臭に対して使用されている¹²⁾。

以上を踏まえ、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会及び一般社団法人 日本緩和医療薬学会より、本薬の外用剤について開発の要望書が提出され、厚生労働省の「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた（平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）。申請者は、がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、今般、本剤の製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬である「メトロニダゾール」は日本薬局方収載品であり、製造方法、規格及び試験方法の代替法並びに安定性に関する資料が提出されている。

機構は、提出された資料から、代替法として設定されている試験方法により日本薬局方の規格及び試験方法を担保することは可能と判断した。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬 0.75% を含む粘稠性の均一なゲル剤である¹³⁾。製剤には、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、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤はゲル形成、冷却、調整及び生成、充填並びに包装からなる工程により製造される。なお、ゲル形成工程、並びに調整及び生成工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（原薬、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル）、性状、確認試験〔薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）〕、色、粘度、pH、純度試験〔分解物 A*（紫外可視吸収スペクトル）及び類縁物質（HPLC）〕、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、分解物 A* の増加と原薬の含量低下が認められた。

¹²⁾ 渡辺 亨平 他, 日本病院薬剤師会雑誌, 47(8): 949-951, 2011

¹³⁾ 製剤の原薬濃度 (0.75%) については、製剤開発の初期の溶解性試験において、水性の基剤における原薬の最大溶解濃度は、約 0.9% であり、薬剤の保管に適した濃度及びより広範囲の温度において、結晶を析出しない濃度として、0.75% が選択された。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	12カ月	アルミニウムチューブ
中間的試験		30℃	75%RH	12カ月	
加速試験		40℃	75%RH	6カ月	

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、アルミニウムチューブで遮光し、室温保存するとき24カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の光安定性について

機構は、製剤の光安定性試験において、未包装の薬剤に曝光したときに分解物A*の増加が認められたことから、本剤の塗布後に生じる分解物A*が安全性に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

光安定性試験において、未包装の薬剤に760W/h/m²で7時間直接照射したところ、対照¹⁴⁾と比較して、20ppmの分解物A*の増加が認められた。体重50kgのヒトに規格値上限(50ppm)の分解物A*を含む製剤30gを塗布した場合、体重当たりの分解物A*の暴露量は0.225µg/kgとなり、WHOで定義されている分解物A*の一日摂取許容量(0.06mg/kg)¹⁵⁾の1/267であることから、分解物A*による安全性上の懸念はないと考える。また、原薬は光に不安定と考えられたものの、皮膚潰瘍に対する本剤の塗布において、患部はガーゼ及び衣類や寝具等で覆われ直接日光等の紫外線に当たる機会が限られ、遮光の必要性については添付文書においても注意喚起を行うことから、臨床使用下において曝光により分解物A*が増加する可能性も低いと考えられる。

機構は、本剤の塗布後に生じる分解物A*の安全性上のリスクについては許容可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

嫌気性菌の国内臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、がん性悪臭の発生に関与する原因菌に関し、国内臨床分離株の本薬に対する感受性について、申請者に説明を求めた。

¹⁴⁾ アルミニウムチューブで遮光し、室温保存された薬剤。

¹⁵⁾ <http://www.inchem.org/> [redacted] .htm <2014年8月>

* 新薬承認情報提供時に置き換え

申請者は、以下のように説明した。

がん性悪臭の発生に関与すると報告されている嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*、*Prevotella* 属、*Fusobacterium nucleatum*、*Clostridium perfringens*、嫌気性球菌等)⁵⁾ の国内臨床分離株の本薬に対する感受性は表 2 のとおりであった。*Bacteroides* 属、*Prevotella baroniae* 等に存在する *nim* 遺伝子により本薬が不活性化されることが報告されているが¹⁶⁾、1990 年以降、*Bacteroides* 属、*Fusobacterium* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属等の嫌気性菌の本薬に対する感受性の低下は認められなかった。また、2001 年～2014 年において、本薬と他剤との交差耐性が生じる可能性に関する報告はなかった。

表 2 国内臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種 (株数)	株数	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)	分離 (報告) 年度	
グラム陰性菌					
<i>Bacteroides fragilis</i>	25	3.13	0.20 - 3.13	1990～1992 年 ¹⁷⁾	
	18	3.13	<0.025 - 25	1990～1995 年 ¹⁸⁾	
	25	1	0.25 - 1	1994～1997 年 ¹⁹⁾	
	7	—	0.5 - 1	(2007 年) ²⁰⁾	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	25	1	0.25 - 2	1994～1997 年 ¹⁹⁾	
<i>Bacteroides fragilis</i> 以外の <i>Bacteroides</i> 属	16	0.78	0.20 - 0.78	1990～1992 年 ¹⁷⁾	
	19	2	0.125 - 2	(2007 年) ²⁰⁾	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	23	0.06	<0.015 - 0.125	1994～1997 年 ¹⁹⁾	
<i>Fusobacterium nucleatum/necrophorum</i>	153	0.5	—	(2007 年) ²¹⁾	
<i>Fusobacterium</i> 属	57	1	—	1997～1999 年 ²²⁾	
	10	0.5	<0.015 - 0.5	(2007 年) ²⁰⁾	
<i>Prevotella bivia</i>	28	3.13	<0.025 - 12.5	1990～1995 年 ¹⁸⁾	
	20	2	0.5 - 2	1994～1997 年 ¹⁹⁾	
<i>Prevotella oralis/oris</i>	87	2	—	(2007 年) ²¹⁾	
<i>Prevotella buccae</i>	85	2	—		
<i>Prevotella denticola</i>	36	1	—		
<i>Prevotella loescheii</i>	45	1	—		
<i>Prevotella melaninogenica</i>	88	2	—		
<i>Prevotella intermedia</i>	20	0.5	<0.015 - 1		
<i>Prevotella intermedia/nigrescens</i>	132	2	—	(2007 年) ²¹⁾	
Black-pigmented <i>Prevotella</i> ^{a)}					
β-Lactamase negative strains	38	4	—	1997～1999 年 ²²⁾	
β-Lactamase positive strains	21	8	—		
Non-pigmented <i>Prevotella</i> ^{b)}					
β-Lactamase negative strains	32	2	—		
β-Lactamase positive strains	15	2	—		
<i>Prevotella</i> 属/ <i>Porphyromonas</i> 属	8	—	<0.015 - 1	(2007 年) ²⁰⁾	
<i>Prevotella</i> 属	26	0.5	—	(2007 年) ²¹⁾	

¹⁶⁾ Löfmark S et al, *Antimicrob Agent Chemoter*, 49: 1253-1256, 2005、Alauzet C et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 54: 60-64, 2010

¹⁷⁾ 生田 真澄 他, *嫌気性菌感染症研究*, 23: 77-80, 1993

¹⁸⁾ 川添 香子 他, *東海産科婦人科学会雑誌*, 32: 69-77, 1995

¹⁹⁾ Tanaka K et al, *J Antimicrob Chemoter*, 46(3): 465-469, 2000

²⁰⁾ 品川 長夫 他, *Jpn J Antibio*, 60(4): 206-220, 2007

²¹⁾ Kuriyama T et al, *Oral Microbiol Immunol*, 22(4): 285-288, 2007

²²⁾ Kuriyama T et al, *Oral Microbiol Immunol*, 16(1): 10-15, 2001

菌種 (株数)	株数	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	分離 (報告) 年度
グラム陽性菌				
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	20	0.03	<0.015 - 0.5	1994~1997 年 ¹⁹⁾
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	25	2	0.5 - 2	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	25	1	0.25 - 1	
<i>Peptostreptococcus micros</i>	25	1	0.06 - 1	
	100	1	—	(2007 年) ²¹⁾
<i>Peptostreptococcus</i> 属	53	50	25 - 100	1990~1995 年 ¹⁸⁾
	149	1	0.063 - 2	1994~2000 年 ²³⁾
	9	1	0.06 - 1	(2007 年) ²⁰⁾
<i>Clostridium perfringens</i>	22	4	0.5 - 4	1994~1997 年 ¹⁹⁾
<i>Clostridium difficile</i>	25	1	0.125 - 1	
<i>Clostridium</i> 属	6	—	0.06 - 1	(2007 年) ²⁰⁾

— : データなし

a) *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella denticola* 及び *Prevotella loescheii*

b) *Prevotella oralis*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens* 及び *Prevotella bivia*

以上より、1990 年以降、嫌気性菌の本薬に対する感受性の低下は認められず、本薬と他剤との交差耐性が生じる可能性に関する報告もないことから、本薬の抗菌活性は期待できると考える。

なお、本剤は本薬 0.75% (1g あたり本薬 7,500µg) を感染部位に、適量塗布²⁴⁾ することから、塗布部位における局所の本薬濃度は MIC₉₀ を超える高い濃度に達していると考えられ、本剤投与時の抗菌活性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

がん性悪臭の発生に関与する各種嫌気性菌の本薬に対する感受性について、特段の問題はないことを確認した。ただし、*Bacteroides* 属等において本薬に対する耐性化に関連する可能性がある遺伝子が存在すること¹⁶⁾ 及び、国内における近年の臨床分離株の本薬に対する感受性データは得られていないことから、引き続き情報収集し、嫌気性菌の本薬に対する耐性に関して新たな知見が得られた際には医療現場に情報提供すべきと考える。

なお、がん性悪臭の軽減を目的とした本剤の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、〈審査の概略〉(2) 有効性について」の項に記載する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、ラット及びミニブタに対し、本薬を経皮投与したときの吸収を検討した試験成績が提出された。なお、経皮投与による吸収過程以降の本薬の薬物動態は、全身投与時と同様と考えられていることから、経皮投与したときの本薬の分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用を検討する新たな試験は実施されていない。

血漿中の本薬濃度の測定にはガスクロマトグラフィー質量分析法 (定量下限: 1ng/mL)、血清中及び皮膚中の本薬濃度の測定には HPLC (定量下限: 血清中 5.51ng/mL 及び皮膚中 10ng/mL) が用いられた。

なお、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.3.2.1、参考 4.2.3.2.3)

フロースルー型拡散セル装置を用いて、ヒト正常皮膚試料 (1cm²) に本剤 10mg (本薬として 75µg)

²³⁾ 中村 文子 他, *嫌気性菌感染症研究*, 31: 41-47, 2001

²⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験 (RDT.07.SRE.27013 試験) では、潰瘍面積当たりの塗布量は、本薬として 0.75~20.44mg/cm²であった。

を塗布し、16 時間静置後の本薬の透過性が検討された。皮膚及びレセプター液からそれぞれ 22%及び 23%が回収され、総透過量は塗布量の 45%であった。

ラット（雌雄各 5 例）に本薬 0.75%含有ゲル剤（本薬として 15mg/kg/day）を 1 日 1 回 28 日間経皮投与²⁵⁾したときの本薬血漿中濃度が測定された。投与 1 日目（投与後 4 時間）の本薬血漿中濃度は、雄 75ng/mL 及び雌 84ng/mL であった。投与 28 日目では、投与後 2 時間に雌雄とも最高濃度（以下、「C_{max}」）を示し（雄 825ng/mL 及び雌 1048ng/mL）、投与後 24 時間の本薬血漿中濃度は、雄 124ng/mL 及び雌 189ng/mL であった。

ミニブタ（雌雄各 4 例）に本薬 1%含有ゲル剤（本薬として 0.1、0.3 及び 1mg/kg/day）を 84 日間（雄）及び 88 日間（雌）局所経皮投与²⁶⁾したときの本薬血清中濃度が測定された。投与後 0.5～2 時間に本薬血清中濃度が C_{max}に達した動物は、0.1mg/kg/day 群 1 例（11.1ng/mL）、0.3mg/kg/day 群 4 例（6.12～15.7ng/mL）及び 1mg/kg/day 群 3 例（7.12～13.6ng/mL）であり、0.3mg/kg/day 群の 1 例のみ雌であった。これら以外の個体の本薬血清中濃度は定量下限（5.51ng/mL）未満であった。

(2) 分布

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(3) 代謝

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(4) 排泄

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、経皮投与時の本薬の分布、代謝及び排泄を検討する非臨床薬物動態試験が実施されていないことから、経皮投与と全身投与の吸収過程以降の薬物動態プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

経皮投与時の本薬の分布、代謝及び排泄を検討する非臨床薬物動態試験は実施していないものの、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（1.CG.03.SUM.0443 試験：「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討：健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験」の項参照）において、本薬 0.75%含有ゲル剤²⁷⁾ 約 1g（本薬として約 7.5mg）を単回塗布及び本薬の経口剤 250mg を単回経口投与したときの血清中本薬の薬物動態プロファイル、並びに本薬及び代謝物の尿中排泄について検討した。その結果、本薬塗布時の相対的バイオアベイラビリティは、

²⁵⁾ 体表面積の約 10%に相当する皮膚に塗布され、約 6 時間後に洗浄除去された。

²⁶⁾ 本薬 0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/day は、それぞれ 100、10、35 及び 100cm²の面積の皮膚に塗布され、次の塗布前に拭き取り除去された。

²⁷⁾ 市販予定製剤（本剤）の処方変更前製剤 [処方変更前製剤において添加剤として用いられたカルボシキビニルポリマー（ベンゼン含有）が、本剤ではカルボシキビニルポリマー（ベンゼンフリー）に変更されている。]

34～47%であり、最高血清中濃度到達時間（中央値）は、経口投与時の1.0時間と比較して、本剤塗布時では8.0時間であった。また、本剤塗布時に、経口投与時と比べて新たな代謝物は認められず、いずれの投与経路においても、主要代謝物は、ヒドロキシメトロニダゾールであり、健康成人においては、本剤塗布時に皮膚特異的な代謝は起こらないことが示唆された。また、経皮投与時の分布及び排泄については、検討されていないものの、ヒトにいくつかの投与経路（静脈内、経口、経膈又は経直腸）で投与したときの分布容積やクリアランスは、投与経路によらず、大きな差異はないと報告されている²⁸⁾。当該報告及び経皮投与時の主要代謝物が経口投与時と同じであることを踏まえると、経皮投与時の分布及び排泄においても、他の投与経路と差異はないと推察される。

以上より、本剤の経皮投与時と全身投与時の薬物動態プロファイルの主な違いは吸収過程であり、吸収過程以降は、経皮投与時と全身投与時は同様の過程で分布し、代謝及び排泄されるものと考えた。

機構は、経皮投与と全身投与の吸収過程以降の薬物動態プロファイルに差異はないとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本剤の投与対象が進行がん患者に限定されること、及び本剤を局所投与したときの全身暴露量は市販されている本剤経口剤の既承認最高用量である750mgを1日3回経口投与したときの全身暴露量を超えることはないと考えられていることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

ラット（雌雄各5例）に本剤37.5mg/kgを単回経口投与したとき、死亡例は認められず、毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（4週間）及びウサギ（13週間）における経皮投与毒性試験が実施され、毒性学的に意義のある局所毒性又は全身毒性は認められなかった。また、参考資料としてミニブタ（3カ月）における経皮投与毒性試験が実施され、毒性学的に意義のある局所毒性は認められなかった。

本剤のラットにおける4週間経皮投与時の無毒性量（15mg/kg/day）又はウサギにおける13週間経皮投与試験の無毒性量（13mg/kg/day）は、国内第Ⅲ相試験における1日最大使用量（本剤として225mg）である4.5mg/kg/day（体重50kgと仮定）に対し、ラットで約3.3倍、ウサギで約2.9倍であった。

1) ラット4週間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

SDラット（各群雌雄各5例）に本剤15mg/kg/day（本剤0.75%含有ローション剤及びゲル剤）の用量で1日1回4週間経皮投与され²⁹⁾、対照群として無処置動物が設定された。雄でアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の低値、血中ナトリウムの高値、血中カリウムの低値及びトリグリセリドの低値、並びに雌で白血球数の減少

²⁸⁾ Lamp et al, *Clin Pharmacokinet*, 36(5): 353-373, 1999

²⁹⁾ 体表面積の約10%に相当する皮膚に塗布され、約6時間後に洗浄除去された。

及び血中カリウムの低値が認められたが、いずれの変化も毒性学的意義はないと判断されている。また、投与部位の皮膚において投与関連の皮膚所見は認められなかった。以上より、無毒性量は15mg/kg/dayと判断されている。

2) ウサギ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

NZW ウサギ (各群雌雄各 5 例) に本薬 0 (基剤)、0.13、1.3 及び 13mg/kg/day (本薬 0.75% 含有ゲル剤) の用量で 1 日 1 回 13 週間経皮投与された³⁰⁾。本薬投与に関連する一般状態の変化、血液学的及び血液生化学的検査値の変化並びに病理組織学的変化は認められず、投与部位の皮膚において投与関連の皮膚所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 13mg/kg/day と判断されている。

3) ミニブタ 3 カ月反復経皮投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.3)

Hanford ミニブタ (各群雌雄各 4 例) に本薬 0 (基剤)、0.1、0.3 及び 1mg/kg/day (本薬 1% 含有ゲル剤) の用量で 1 日 1 回 3 カ月間経皮投与された³¹⁾。本薬投与に関連する一般状態の変化、血液学的及び血液生化学的検査値の変化は認められなかった。投与部位の皮膚において、1mg/kg/day 群で一過性の紅斑が認められた。大部分の動物において経皮投与後 24 時間までの血清中の本薬濃度は定量下限未満であった。

(3) 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (参考 4.2.3.6.1 及び参考 4.2.3.6.2) 及び眼一次刺激性試験 (4.2.3.6.3)、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験 (参考 4.2.3.6.4 及び参考 4.2.3.6.5) が実施され、本薬 0.75% 含有ゲル剤に皮膚刺激性及び眼刺激性はなく、本薬 1% 含有ゲル剤に皮膚感作性はないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 本薬の長期投与時の毒性プロファイルについて

機構は、本剤の想定される投与期間を説明した上で、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(平成 22 年 2 月 19 日付け 薬食審査発 0219 第 4 号。以下、「ICH M3 (R2) ガイドライン」) に基づき、承認申請に必要とされる投与期間での反復経皮投与毒性試験の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

がん性悪臭は、重篤かつ致死的な進行性悪性腫瘍を有する患者に認められ、これらの患者の悪性腫瘍に対する治療手段は限られた状況にあることから、本剤の投与期間の多くは 1~3 カ月程度であると考ええる。1 年を超えて本剤が使用される患者も想定されるが、本剤は 1 日に 1~2 回塗布されることから、炎症等の投与局所の異常を毎回の投与の際に確認することにより、必要に応じて投与中断等の適切な対応をとることが可能と考える。また、本薬の長期反復経口投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル等) の報告^{32, 33)} を踏まえると、本薬の長期反復投与による全身的影響は確認されており、毒性プロ

³⁰⁾ 体表面積の約 10% に相当する皮膚に塗布され、約 24 時間毎に拭き取り除去された。

³¹⁾ 本薬 0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/day は、それぞれ 100、10、35 及び 100cm² の面積の皮膚に塗布され、次の塗布前に拭き取り除去された。

³²⁾ Bost RG, *Excerpta Medica*, 112-118, 1977

³³⁾ McClain RM et al, *Fundam Appl Toxicol*, 12(3): 386-396, 1989

ファイルは明らかになっていると考える。以上より、本薬の経皮投与時の毒性評価に際しては、3カ月間の反復経皮投与毒性試験で評価可能と考える。

機構は、本薬は遺伝毒性を有していること、国際がん研究機関（以下、「IARC」）によって Group2B 「ヒトに対する発がん性が疑われる」に分類されている³⁴⁾ことを踏まえ、本薬の全身及び局所のがん原性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の全身の発がん性について、動物における経口投与試験の成績より、動物に発がん性があると IARC で評価されているが、これまでヒトにおける本薬の発がん性を明確に示すデータや疫学的証拠は報告されていない³⁵⁾。経皮投与による試験は報告されていないことから、本薬を経皮投与した際の局所における本薬のがん原性は不明であるが、本剤の投与対象は重篤かつ致死的な進行性悪性腫瘍を有する患者に限定されることから、がん患者の緩和医療として本剤が使用されることは許容できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は1年を超えて投与されることもあると説明されているにもかかわらず、ICH M3 (R2) ガイドラインに基づき承認申請時に必要とされる十分な投与期間での経皮投与による反復投与毒性試験及び局所でのがん原性を評価可能な試験が実施されていないことから、本薬を長期経皮投与した際の毒性評価にかかるデータは限定的であると考え。特に本薬の長期経皮投与による局所がん原性の影響等の毒性については検討されておらず、ヒトでの安全性上のリスクは不明と考える。しかしながら、本申請において提出された本薬の経口投与時の全身毒性に関する文献情報、本薬の反復経皮投与毒性試験成績、海外における本薬の外用剤の製造販売後の安全性情報、本邦における本薬経口剤の安全性情報等により、本剤の短期的な使用においては安全性上大きな問題はないと考えること、並びに本剤の投与対象は、進行性悪性腫瘍を有する患者であることを踏まえると、がん性悪臭の軽減を目的とした本剤の投与は可能と考える。ただし、本剤の安全性については「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 安全性について」の項における検討内容も踏まえて、最終的に判断する。

なお、本剤の使用に際しては、投与の際に患部の状態を毎回確認し、必要に応じて投与中断等の適切な対応をとること、本剤の不必要な長期投与を避けること等を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

(2) 精子形成及び受胎能への影響について

機構は、本薬のげっ歯類への長期反復経口投与時に精子形成への影響や不妊症が報告されていることから^{32, 33)}、当該所見に関するヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

雄 CD-1 マウスに対する本薬の 78 週間反復経口投与試験において、600mg/kg/day の用量で精子形成能低下及び精巣委縮が報告されており³²⁾、雄ラットでは本薬の経口投与 6 週間後から 100mg/kg/day 以上の用量で精子の異常（精子頭部と尾部の分離）、精細管胚上皮の委縮等、400mg/kg/day の用量で精巣

³⁴⁾ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf> <2014 年 8 月>

³⁵⁾ Bendesky A et al, *Mut Res*, 511: 133-144, 2002

重量の減少及び不妊症の誘発が報告されている³³⁾。これらの所見の発生機序は不明であるが、ラットでは病理学的及び形態学的変化については休薬 14 週間後に、受胎能については休薬 8 週間後に回復性が認められている。なお、本薬のラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (15mg/kg/day)、ウサギ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (13mg/kg/day) 及びミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (1.0mg/kg/day) において、精子形成への影響や不妊症の所見を示唆しうる精巣重量への影響は認められていない。本剤をがん性悪臭を有する患者に塗布した場合に想定される全身暴露量は、既承認の本薬の経口剤を投与した際の全身暴露量を超えることはない想定されること（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞本剤塗布時の本薬の暴露量について」の項参照）及び既承認の本薬の経口剤のヒト受胎能への影響に関する報告は現在まで確認されていないことから、動物で認められた当該所見がヒトにおける安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

機構は、動物で認められた精子形成及び受胎能に関する所見がヒトにおける安全性上の問題となる可能性は低いとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。

血清中のメトロニダゾール（以下、「本薬」）濃度の測定には HPLC [定量下限：血清中 9.6ng/mL（本剤塗布）及び 200ng/mL（経口剤投与）] が用いられ、血漿中本薬濃度の測定には高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（定量下限：2ng/mL）が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、海外第 I 相試験及び国内第 III 相試験各 1 試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 吸収」の項に記載した。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示す。

(1) 健康成人における検討：健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験（参考 5.3.3.1.4 :

1.CG.03.SUM.0443 試験<■■■年■月～■■■年■月>）

健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬 0.75% 含有ゲル剤²⁷⁾ 約 1g（本薬として約 7.5mg）を単回塗布³⁶⁾ 及び本薬の経口剤 250mg を単回経口投与したときの血清中薬物動態が 4 処置 4 期クロスオーバー試験³⁷⁾ により検討された。

ゲル剤塗布時の本薬血清中最高濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）は、それぞれ $29.1 \pm 6.7\text{ng/mL}$ 及び $815 \pm 251\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、最高濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）（中央値）は 8.0 時間であった。経口剤投与時の本薬の C_{max} 及び

³⁶⁾ 被験者の顔全体に塗布することとされた。

³⁷⁾ 本薬 0.75% 含有ローション剤及び本薬 0.75% 含有クリーム剤を単回塗布したときの血清中薬物動態も検討された。各投与期の間には、少なくとも 7 日の休薬期間が設定された。

AUC_{0-∞}は、それぞれ 7248 ± 3019ng/mL 及び 67207 ± 15380ng·h/mL であり、T_{max}（中央値）は 1.0 時間であった。また、ゲル剤塗布時及び経口剤投与時における主要代謝物ヒドロキシメトロニダゾールの C_{max} は、それぞれ 10.8 ± 5.6 及び 1158 ± 390ng/mL、T_{max}（中央値）は、それぞれ 12.0 及び 8.0 時間であった。

(2) 患者における検討: がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: RDT.07.SRE.27013 試験<2012年4月~2012年12月>)

がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、本剤を 14 日間反復塗布³⁸⁾ したときの血漿中薬物動態が検討された。

投与 7 日目の血漿中 C_{max} 及び血漿中部分的 AUC³⁹⁾ は、それぞれ 852 ± 697ng/mL 及び 2955 ± 2641ng·h/mL であり、T_{max}（中央値）は 3.3 時間であった。また、投与 7 日目及び 14 日目のトラフ濃度は、それぞれ 380 ± 281 及び 510 ± 565ng/mL であった⁴⁰⁾。

<審査の概略>

本剤塗布時の本薬の暴露量について

申請者は、本剤塗布時の本薬の暴露量について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（RDT.07.SRE.27013 試験）において、がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者に本剤を反復塗布したときの本薬の血清中 C_{max} の平均値及び最大値は、それぞれ 852 及び 2872ng/mL であった。本薬の C_{max} が最大値を示した被験者は、当該試験の被験者のうち、がん性皮膚潰瘍の面積が最大（140cm²）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、血清中濃度が高くなったと考える。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 323cm² であったこと⁴¹⁾ を踏まえると、本剤塗布時に想定される本薬の最大暴露量は 6626ng/mL⁴²⁾ となる。なお、国内第Ⅲ相試験（RDT.07.SRE.27013 試験）において、本薬の経口剤 250mg を単回投与したときの本薬の血清中 C_{max} は 7248ng/mL であった。また、本薬の経口剤では、用法・用量として、最大 1 回 750mg を 1 日 3 回投与として承認されており、文献等⁴³⁾ において、経口剤の高用量投与時に認められた副作用は、消化器症状、中枢及び末梢の神経障害と報告されており、1 回 250mg を 1 日 2 回経口投与時に認められたプロファイルと大きく異なることから、安全性については、問題ないと考えられる。以上を踏まえると、本剤をがん性皮膚潰瘍に塗布することにより想定される本薬の全身暴露量は、本薬の経口剤を投与したときの全身暴露量を超えず、経口剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の安全性については、特段問題ないと考える。

³⁸⁾ 本剤 1 日 1 又は 2 回塗布することと設定された。なお、1 日の塗布量は 30g を超えないことと設定された。

³⁹⁾ 投与開始から最終採血時間（2.0~7.2 時間）までのデータを用いて算出された AUC。

⁴⁰⁾ 2 例の被験者で投与 7 日目と 14 日目のトラフ値に差が認められたが、他の被験者では、投与 7 日目と 14 日目のトラフ値に大きな差異は認められなかった。なお、皮膚潰瘍の面積の平均値（範囲）は 68.6cm²（4~140cm²）であった。

⁴¹⁾ がんの大きさ 19cm×17cm より算出（Kuge S et al, *Jpn J Clin Oncol*, 26(4): 207-210, 1996）。

⁴²⁾ 皮膚潰瘍の面積に比例して本薬血清中濃度が高くなると仮定したときの、皮膚潰瘍面積が 323cm² の患者の本薬血清中濃度が推定された。

⁴³⁾ Jansson AK et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(1): 7-14, 2003、Bassily S et al, *J Trop Med Hyg*, 90(1): 9-12, 1987、Awal ARMA et al, *Curr Ther Res*, 26(6): 962-966, 1976、Botero D, *Am J Trop Med Hyg*, 23(5): 1000-1001, 1974、Botero D, Perez A, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 71(6): 508-511, 1977、Kyroneppa H, Pettersson T, *Scand J Infect Dis*, 13(4): 311-312, 1981、Lagrotteria D et al, *Clin Infect Dis*, 43(5): 547-552, 2006、Wenisch C et al, *Clin Infect Dis*, 22(5): 813-818, 1996、Johnson S et al, *Ann Intern Med*, 117(4): 297-302, 1992、Wullt M, Odenholt I, *J Antimicrob Chemother*, 54(1): 211-216, 2004、Teasley DG et al, *Lancet*, 2(8358): 1043-1046, 1983、Zar FA et al, *Clin Infect Dis*, 45(3): 302-307, 2007

機構は、以下のように考える。

本薬の経口剤 1 回 750mg 1 日 3 回の投与実績を踏まえると、本剤塗布時で想定される全身暴露量及び安全性について、特段の問題はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、本剤塗布時の全身暴露量には、がん性皮膚潰瘍の面積だけでなく、がん性皮膚潰瘍の性状や状態による体内移行性への影響が関与する可能性があると考え、臨床使用下においては、323cm² よりも大きい皮膚潰瘍を有する患者にも使用される可能性はあると考え、製造販売後においても、本剤塗布時の安全性について、検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出され、参考資料として、国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅲ相試験各 1 試験の成績が提出された。臨床試験概要は表 3 のとおりである。また、国内外の診療ガイドライン、成書、公表論文等が提出された。

表 3 臨床試験一覧

相	試験番号	対象	例数	用法・用量	主な目的
I	RDT.07.SRE.27010 (国内)	健康成人	20	本剤、基剤及び精製水の各パッチ及び空パッチを背部に閉塞塗布	安全性
Ⅲ	RDT.07.SRE.27013 (国内)	がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者	21	本剤を 1 日 1~2 回 (1 日 30g まで)、14 日間患部に塗布	有効性 安全性 薬物動態
Ⅲ	Metrogel 037 (海外)	嫌気性菌の感染又は感染が疑われる悪臭を伴う潰瘍部位を有する患者	47	本薬 0.75% 含有ゲル剤を 1 日 1 回、14 日間患部に塗布	有効性 安全性

(1) 臨床薬理試験

単回貼付試験 (参考 5.3.3.1.1 : RDT.07.SRE.27010 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

健康成人男性 (目標例数 20 例) を対象に、本剤の単回貼付時の安全性を検討することを目的とした無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、基剤及び精製水の各パッチ並びに空パッチを Finn Chamber を用いて背部に、貼付試験用 (左側) 及び光貼付試験用 (右側) にそれぞれ 4 カ所閉塞貼付することと設定された。貼付時間は、貼付試験で 48 時間、光貼付試験⁴⁴⁾ で 24 時間と設定された。パッチ貼付部位の皮膚刺激性及び光蕁麻疹反応が、パッチテスト判定基準⁴⁵⁾ 及び光パッチテスト判定基準⁴⁶⁾ にしたがって、観察・判定された。

治験薬が貼付された 20 例全例が安全性解析対象集団であった。

貼付試験及び光貼付試験から、本剤の皮膚刺激性は低く、光蕁麻疹反応も認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、85.0% [17/20 例 : 皮膚変色及び接触性皮膚炎各 13 例、日光皮膚炎 2 例、毛包炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ減少各 1 例 (重複含む)] に認められた。いずれの皮膚変色も治験薬との因果関係が否定されなかったが、皮膚変色以外の事象は、治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び

⁴⁴⁾ 光貼付試験では、治験薬 24 時間貼付後にパッチを剥がし、紫外線を照射する (UV-A : 20J/cm²) ことと設定された。

⁴⁵⁾ 須貝 哲朗, 皮膚, 19(2): 210-222, 1977

⁴⁶⁾ 早川 律子, Therapeutic Res, 11(3): 251-257, 1990

中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : RDT.07.SRE.27013 試験<2012年4月~2012年12月>)

がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者⁴⁷⁾ (目標例数 25 例) を対象に、本剤塗布時の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤を 1 日 1~2 回 (1 日 30g まで)、患部に適量を塗布⁴⁸⁾ することと設定され、塗布期間は 14 日間と設定された。

治験薬が 1 回以上塗布された 21 例⁴⁹⁾ 全例が安全性及び有効性解析対象集団であった。被験者の皮膚潰瘍の大きさの中央値 (範囲) は 75cm² (4~140cm²) であり、1 日塗布量の平均値 (範囲) は 22.6g (11~30g) であった。

有効性の主要評価項目である治験責任 (分担) 医師による投与 14 日目 (又は治験中止時) のにおいスコア⁵⁰⁾ が 0 又は 1 と評価された被験者の割合 (以下、「改善率」)⁵¹⁾ [90%信頼区間] は、95.2 [87.6, 100] % (20/21 例) であった。また、細菌学的効果⁵²⁾ について、ベースラインにおいて、9 例から嫌気性菌が検出されたが、投与 14 日目 (又は治験中止時) にはいずれの被験者からも嫌気性菌は検出されなかった。また、ベースライン時には嫌気性菌が検出されなかったが、投与 14 日目に嫌気性菌が検出された被験者が 1 例認められた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、71.4% (15/21 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」⁵³⁾) は、9.5% (2/21 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 4 のとおりであった。

表 4 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象	副作用
全体	15 (71.4)	2 (9.5)
皮膚新生物出血	3 (14.3)	2 (9.5)
傾眠	2 (9.5)	0
疲労	4 (19.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	0

例数 (%)

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例 [下痢及び疲労 (重複)] に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

⁴⁷⁾ がん性皮膚潰瘍を有し、感染を示唆する皮膚潰瘍の悪臭を有する患者であり、治験責任 (分担) 医師判定のにおいスコア 0~4 のうち、2 (軽度) に不快なにおい) 以上の患者。
⁴⁸⁾ 患部を十分に清浄し、非粘着性のドレッシング材 (ガーゼ、シリコンガーゼ又は創傷被覆・保護材等) に治験薬を塗り皮膚潰瘍部位を覆うことと規定された。
⁴⁹⁾ 21 例全例が女性で乳癌の患者 (Stage III : 5 例、Stage IV : 16 例) であった。
⁵⁰⁾ ベースライン、本剤塗布後 7 日目及び 14 日目に治験責任 (分担) 医師、看護師 (又は CRC) 及び被験者により、以下の 5 段階で評価され、3 者のスコアの平均値が「においスコア」として、算出された。
0 : においが無い、1 : においはあるが不快ではない、2 : 軽度に不快なにおい、3 : 中等度に不快なにおい、4 : 非常に不快なにおい
⁵¹⁾ LOCF 法により欠側値を補完。
⁵²⁾ ベースライン時及び本剤塗布後 14 日目のドレッシング材の取換え時に、最も炎症と浸出の強いところ (通常、潰瘍部位の中心) から検体が採取され、細菌の同定及び菌数が測定された。
⁵³⁾ 治験薬との因果関係が「合理的な関連性なし」及び「合理的な関連性あり」のうち、「合理的な関連性あり」と判定された有害事象。

2) 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.2.2 : Metrogel 0.75% 試験<■■■年■月～■■■年■月>）

嫌気性菌の感染又は感染が疑われる悪臭を伴う皮膚潰瘍又は菌感染性腫瘍を有する患者（目標例数 40 例）を対象に、本薬 0.75%含有ゲル剤（販売名：Metrogel 0.75%）塗布時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が英国及びポーランドの計 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.75%含有ゲル剤を 1 日 1 回、患部に適量を塗布⁵⁴⁾することと設定され、塗布期間は 14 日間と設定された。

治験薬が塗布された 47 例⁵⁵⁾が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団⁵⁶⁾であった。

有効性について、治験責任医師評価の Day14 におけるおいスコア⁵⁷⁾の改善率は、95.0% (41/43 例)であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、14.9% (7/47 例：がん及び潰瘍部位出血各 2 例、気管切開術、刺痛感及び灼熱感各 1 例)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁵⁸⁾は、8.5% (4/47 例：潰瘍部位出血 2 例、刺痛感及び灼熱感各 1 例)に認められた。死亡例は 2 例（いずれの死因もがん）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 1 例（灼熱感）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭について

がん性皮膚潰瘍は、乳癌、頭頸部癌⁵⁹⁾、舌癌⁶⁰⁾、歯肉癌⁶¹⁾、皮膚扁平上皮癌⁶²⁾等のがん細胞の皮膚表面への浸潤、又はがんの皮膚への転移⁶³⁾によって起こり、皮膚潰瘍部から特有の不快感臭気（がん性悪臭）を伴うことが知られている。がん性悪臭の原因について、がんの進行期における抗悪性腫瘍剤治療等により免疫抑制状態が続くことで、浸出液や出血を伴う皮膚潰瘍部位に嫌気性菌（*Bacteroides fragilis*、*Prevotella* 属、*Fusobacterium nucleatum*、*Clostridium perfringens*、嫌気性球菌等）が感染・増殖し、これらの嫌気性菌が産生するプトレシンやカダベリンが主な原因であると考えられている^{4,5)}。がん性悪臭は、患者本人に対し精神的苦痛をもたらし、QOL を著しく損なう可能性も報告されている^{64, 65)}。

(2) 有効性について

申請者は、本剤の開発の経緯及び国内第Ⅲ相試験デザインについて、以下のように説明している。

⁵⁴⁾ 患部を 0.9%生理食塩液で洗浄し、本薬 0.75%含有ゲル剤を薄く塗った滅菌済みの非接着性シリコンドレッシング材を皮膚潰瘍部位に直接、塗布することと規定された。

⁵⁵⁾ 20 例が悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍（乳癌 13 例、口腔癌、細菌感染を伴う基底細胞癌、前立腺癌、悪性潰瘍、下肢肉腫、舌癌、及び遠隔転移を伴う癌各 1 例）を有しており、27 例が非悪性の下腿潰瘍であった。

⁵⁶⁾ 有効性解析対象集団 47 例のうち、1 例が投与 1 日目に有害事象のため試験を中止し、46 例が投与 7 日目に評価された。投与 7 日目以降に 3 例が試験を中止（他院への転院、退院及び死亡各 1 例）し、43 例が投与 14 日目に評価された。

⁵⁷⁾ ベースライン時、投与 7 日目及び 14 日目に治験責任医師、看護師及び被験者により、以下の 5 段階で評価された。

0：においが無い、1：においはあるが不快ではない、2：軽度で不快なおい、3：中等度で不快なおい、4：非常に不快なおい

⁵⁸⁾ 治験薬との因果関係が「certainly」、「probably」、「unlikely」及び「unrelated」のうち、「unrelated」以外の有害事象。

⁵⁹⁾ 石黒 徹 他、*医薬ジャーナル*, 37: 2194-2199, 2001、松岡 綾 他、*日本緩和医療薬学雑誌*, 1: 67-70, 2008

⁶⁰⁾ 石黒 徹 他、*医薬ジャーナル*, 37: 2194-2199, 2001

⁶¹⁾ 鈴木 崇代、*月刊薬事*, 47: 233-237, 2005、辻 司 他、*Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery*, 2: 113-115, 2006

⁶²⁾ 板倉 由縁 他、*愛知県病院薬剤師会雑誌*, 30: 64-70, 2002

⁶³⁾ 志賀 建夫 他、*西日本皮膚科*, 71: 38, 2009、鈴木 崇代、*月刊薬事*, 47: 233-237, 2005、Bower M et al, *Eur J Cancer*, 28A(4-5): 888-889, 1992、

Kalinski C et al, *Wound*, 17: 84-90, 2005

⁶⁴⁾ 熊谷 仁 他、*医薬ジャーナル*, 35(12): 3148, 1999

⁶⁵⁾ 鈴木 崇代、*月刊薬事*, 47(2): 233-237, 2005

がん性悪臭の軽減と嫌気性菌の消失には関連があることが報告されており⁶⁾、国内外の診療ガイドライン及び成書において、がん性悪臭に対する対症療法として、嫌気性菌に対する抗菌活性を有する本薬の外用剤による処置が推奨されている^{7,8,9,10)}。英国では、本薬0.75%含有ゲル剤（販売名：Metrogel 0.75%）が「がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭の軽減」の適応を有しており¹¹⁾、海外では、診療ガイドライン及び成書においてがん性悪臭に対して本薬の外用剤による処置が推奨されている^{7,8,9)}。本邦では、がん性悪臭の効能・効果を有する医薬品は承認されていないことから、本薬の経口剤を用いて調製した外用剤が、院内製剤としてがん性悪臭に対して使用されている¹²⁾。このような状況を踏まえ、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会及び一般社団法人 日本緩和医療薬学会から、本薬の外用剤について開発の要望書が提出されており、がん性悪臭に対する本剤の医療上の必要性は高いと考えられたことから、本邦において、がん性悪臭を有する被験者を対象とした国内第Ⅲ相試験（RDT.07.SRE.27013 試験）を実施した。

国内第Ⅲ相試験デザインについて、がん性悪臭を有する患者の数は1施設当たり年間数例程度と少ないことに加え^{66, 67)}、本邦では、がん性悪臭の効能・効果を有する医薬品が承認されておらず、適切な対照薬を設定することは困難であると考えたこと等から、非盲検非対照試験として本試験を実施した。

機構は、本剤の有効性について、国内外の診療ガイドライン、成書、文献報告等も踏まえ、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外において、がん性悪臭に対する本薬の外用剤の有効性が報告されており、海外では診療ガイドライン及び成書において、がん性悪臭に対する本薬の外用剤による治療が推奨されている等、本薬の外用剤はがん性悪臭に対する標準的治療に位置付けられている（表5）。また、公表文献等において、国内外のがん性悪臭に対する本薬の外用剤の有効性が報告されており（表6）⁶⁸⁾、国内においては、院内で調製した本薬の外用剤を使用した症例報告が20報（計60例：乳癌47例、頭頸部癌10例、扁平上皮癌、胃癌及び外陰部癌各1例）あり、がん性悪臭に対する本薬の外用剤の有効性が報告されている。

表5 国内外の診療ガイドライン及び成書

No.	出典	記載の概要
1	Berger AM et al, <i>Principles and practice of palliative care and supportive oncology 3rd edition</i> : 250-251, 2007	悪臭の治療として、表層の嫌気性菌の感染が原因である場合には、本薬の局所投与が推奨されている。
2	WHO, <i>Symptom relief in terminal illness</i> : 95-96, 1998	がん性悪臭には、抗生物質の外用剤である本薬0.75%含有ゲル剤を12時間ごとに塗布することで、全身作用がないとのメリットがある、と記載されている。
3	米国臨床腫瘍学会, <i>がん症状緩和の実際</i> : 14-15, 2003	悪性の病変は表層の感染を起こす危険性が非常に高い。悪臭は嫌気性菌感染の兆候であり、感染が表面的なものであれば、本薬かスルファジアジン銀の局所療法で十分である、と記載されている。
4	Mandell G et al, <i>Mandell, Douglas, & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed</i> : 424, 2009	感染性の悪性経過の悪臭に本薬が用いられることが、記載されている。
5	日本薬剤師会監修, <i>病院薬局製剤 (第6版)</i> , 2008	潰瘍部位の悪臭予防を目的とする、本薬0.8%含有液剤及び軟膏の調整方法が記載されている。

⁶⁶⁾ 日本乳癌学会, 2011年次症例調査 (<http://www.jbcs.gr.jp/people/nenjihoukoku/2011nenji.pdf> <2014年8月>)

⁶⁷⁾ 渡辺 亨平 他, *日本病院薬剤師会雑誌*, 46(8): 1001-1004, 2010

⁶⁸⁾ 国内文献については、2013年10月時点で日本医薬品情報センターの医薬品情報データベースより「検索式＝メトロニダゾール」及び「悪臭」をキーワードとして検索し、その中から総説及びレビュー、がん性悪臭以外の疾患への使用例、他剤使用例及び本薬経口剤使用例をのぞき、本薬の外用剤をがん性悪臭に使用した症例報告が選択された。また、2013年1月時点でPubMedより、「metronidazole malodoros (vaginosisを除く)」をキーワードとして検索された。海外文献については、2010年12月時点でPubMedより、「metronidazole tumor, metronidazole malodoros (vaginosisを除く)」又は「metronidazole wound odor」をキーワードとして検索され、さらに、2013年1月時点でPubMedより、「metronidazole malodoros (vaginosisを除く)」をキーワードとして検索された。

表6 国内外における臨床試験及び症例報告等の公表文献

No.	出典	原疾患 (例数)	概要
1	芦埜 和幸 他, <i>日本病院薬剤師会雑誌</i> , 45: 945, 2009	進行性乳癌 (5)	本薬 1%含有軟膏、1日1回塗布 患者評価: 3例改善、2例不変 看護師評価 (22名が患者の悪臭を評価): 改善 72.7%、不変 27.3%
2	石黒 徹 他, <i>医薬ジャーナル</i> , 37: 2194-2199, 2001	乳癌 (3)、その他 (6: 外陰部癌、外鼻癌、下咽頭癌、乳癌放置、甲状腺癌頸部リンパ節転移、舌癌下顎部瘻孔形成)	本薬 0.8%含有軟膏、1日1~2回塗布 使用3日目に、著効4例、有効4例、やや有効1例。 局所刺激症状、過敏症状等の発現なし。
3	上野 聡一郎 他, <i>癌と化学療法</i> , 36: 78, 2009	乳癌 (1)	本薬含有軟膏の使用が記載されている。
4	河野 健太郎 他, <i>医薬ジャーナル</i> , 46: 1032, 2010	乳癌 (1)	本薬 1%含有軟膏 使用2日後に消臭効果、浸出液の減少、患部の感染防止効果が認められた。
5	熊谷 仁 他, <i>医薬ジャーナル</i> , 35: 3148, 1999	乳癌肺転移 (1)	本薬 0.75%含有軟膏、1日1回塗布 使用3日目に悪臭は軽減、1週間後に消失。
6	澤田 貴裕 他, <i>Palliative Care Research</i> , 4: 339-345, 2009	胃癌の胸膜転移 (1)	本薬 1%含有軟膏 使用開始前測定器の数値レベル6を示していたが、9日後から減少し、2週間後にはレベル1で推移した。患者からの臭気に関する訴えはなくなった。
7	志賀 建夫 他, <i>西日本皮膚科</i> , 71: 38, 2009	乳癌皮膚転移 (2)	本薬 0.8%含有軟膏 (モースペースト併用) 1例は悪臭が軽減。
8	鈴木 崇代, <i>月刊薬事</i> , 47: 233-237, 2005	乳癌皮膚転移 (1) 下顎歯肉癌 (1)	乳癌皮膚転移: 本薬 0.8%含有軟膏 使用2~3日で臭気がほぼ消失。 下顎歯肉癌: 本薬 0.8%液で洗浄。 使用1~2日で臭気が激減、1週間で消失。
9	守屋 智之 他, <i>癌と化学療法</i> , 37: 907, 2010	局所進行性乳癌 (1)	本薬含有軟膏、1日1回塗布。 悪臭は消失。
10	渡部 一宏 他, <i>乳癌の臨床</i> , 23: 105, 2008	進行・再発乳癌 (6)	本薬 0.8%含有ゲル剤、1日2回 非常に改善1例、改善3例、どちらともいえない1例、全く改善なし1例。
11	渡部 一宏 他, <i>医薬ジャーナル</i> , 44: 2430, 2008	乳癌 (7)	本薬 1%含有軟膏、1日2~3回 におい改善3/3例。 本薬 0.8%含有ゲル剤、1日1~4回 におい改善3/4例、どちらともいえない1/4例。 軟膏使用1例で刺激感とそう痒感、ゲル使用1例で刺激感が出現。
12	Iida J et al, <i>Biol Pharm Bull</i> , 36: 89-95, 2013	乳癌 (1)	本薬 1%含有軟膏、1日1~3回 2日目以降、浸出液、自覚症状、においが認められなくなった。
13	Kuge S et al, <i>Jpn J Clin Oncol</i> , 26: 207-210, 1996	乳癌 (5)	本薬 0.8%含有ゲル、1日1~2回 4例におい消失 (2~5日)、1例におい軽減 (3日)。
14	辻 司 他, <i>Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery</i> , 2: 113-115, 2006	歯肉扁平上皮癌 (1)	本薬 0.8%含有軟膏、1日2~3回 使用開始3日頃から改善し、6日目には全く臭気が感じられなくなった。
15	板倉 由縁 他, <i>愛知県病院薬剤師会雑誌</i> , 30: 64-70, 2002	皮膚扁平上皮癌 (そけい部) (1)	本薬 0.8%含有軟膏、1日2回 使用開始21日後に悪臭消失。
16	松岡 綾 他, <i>日本緩和医療薬学雑誌</i> , 1: 67-70, 2008	転移性頸部悪性腫瘍 (1)、 甲状腺癌 (2)、外耳道癌 (1)	本薬 0.75%軟膏、1日1回 著効1例、有効1例、やや有効2例。
17	佐川 賢一 他, <i>月刊薬事</i> , 39: 995-999, 1997	乳癌 (3)	本薬 0.8%含有軟膏、1日1回 2~3日間の使用で悪臭は完全に消失。
18	信濃 裕美 他, <i>Palliative Care Research</i> , 2: 218-222, 2007	進行性再発乳癌 (7)	本薬 1%含有軟膏、1日1~3回 におい改善3/3例。 本薬 0.8%含有ゲル剤、1日1~4回 におい改善3/4例、どちらともいえない1/4例。 軟膏使用1例で刺激感とそう痒感、ゲル使用1例で刺激感が出現。
19	鈴村 多美 他, <i>臨床皮膚科</i> , 66: 394-398, 2012	乳癌 (1)	本薬 0.8%含有ゲル剤 外用部位に皮疹が出現、本薬による接触性皮膚炎が出現。
20	津福 達二 他, <i>乳癌の臨床</i> , 26: 717-720, 2011	進行性乳癌 (1)	本薬 0.8%含有ゲル剤 使用開始2日後に悪臭消失。
21	Bower M et al, <i>Eur J Cancer</i> , 28A(4-5): 888-889, 1992	乳癌 (9)、卵巣癌 (1)、 肺癌 (1)	Day0~6まで本薬 0.8%含有ゲル剤 (実薬群) 又はプラセボを塗布し、Day7以降は全例本薬 0.8%含有ゲル剤を塗布。 Day6のにおいの評価において、プラセボ群 6.6 ± 0.5 、実薬群 4.3 ± 1.9 であった。Day11ではプラセボ群 1.1 ± 0.3 、実薬群 1.5 ± 0.5 であった。

No.	出典	原疾患（例数）	概要
22	Kalinski C et al, <i>Wound</i> , 17: 84-90, 2005	乳癌、会陰部直腸癌、肺癌等（計 16）	本薬 0.75% 含有ゲル剤 においては 10 例で消失、6 例で減少。 本薬による悪化、有害事象はなかった。
23	Newman V et al, <i>Palliative Medicine</i> , 3: 303-305, 1989	乳癌（32）、その他のがん（24）、褥瘡（12）	本薬 0.8% 含有ゲル剤 完全に消失 34 例、改善 31 例、無効 3 例。 下肢潰瘍の 1 例に皮膚刺激感が報告された。
24	Ashford R et al, <i>Lancet</i> , 1: 1232-1233, 1984		本薬経口投与により、がん性悪臭の軽減と嫌気性菌の消失には関連があることが示されている。

また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験においては、においの改善率は、それぞれ 95.2%（20/21 例）及び 95.0%（41/43 例）であり、がん性悪臭に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外では本薬 0.75% 含有ゲル剤が、がん性悪臭の軽減の適応を有しており、本薬の外用剤は診療ガイドライン及び成書においてがん性悪臭に対する標準的治療に位置付けられていること、国内外において、嫌気性菌に対する抗菌活性を有する本薬の外用剤の有効性が報告されていること、また、国内第Ⅲ相試験において、一定の有効性は示唆されていることから、がん性悪臭に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人患者に対する本剤の投与実績は限られていること、乳癌以外の日本人患者に対する投与実績はないことから、製造販売後においても、引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内外臨床試験、公表文献、海外の製造販売後データ等を踏まえ、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験において認められた有害事象（「<提出された資料の概略>、（1）臨床薬理試験、単回貼付試験、及び（2）第Ⅲ相試験、1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）のうち、本剤の適用部位である皮膚関連の有害事象⁶⁹⁾は、国内第Ⅰ相試験（20 例）で日光皮膚炎 2 例、接触性皮膚炎 13 例、皮膚変色 13 例、毛包炎 1 例が認められ、国内第Ⅲ相試験（21 例）では、脱毛症及び発疹各 1 例が認められた。いずれの有害事象も、軽度又は中等度であり、転帰は軽快又は回復であった。有害事象による中止例は認められなかった。

国内の症例報告（表 6）20 報中 3 報において、刺激感、そう痒、適応部位皮疹及び接触性皮膚炎が発現した旨の記載があった。

海外の製造販売後データ（安全性情報の収集対象期間 〇〇年〇月～〇〇年〇月）における副作用の発現状況は、重篤 35 例、非重篤 569 例であり、報告の多かった副作用（器官別大分類）は、皮膚及び皮下組織障害（重篤 12 例及び非重篤 343 例：紅斑、皮膚灼熱感、皮膚乾燥、そう痒症等）、一般・全身障害及び投与部位の状態（重篤 9 例及び非重篤 241 例：状態悪化及び薬効欠如）、神経系障害（重篤 11 例及び非重篤 60 例：浮動性めまい、味覚異常、頭痛、錯感覚及び感覚鈍麻）であった⁷⁰⁾。

⁶⁹⁾ 器官別大分類の「皮膚及び皮下組織障害」に分類される有害事象。

⁷⁰⁾ 皮膚潰瘍に関する情報は 4 例であったが、がん性悪臭に対して用いられたかは不明である。これら 4 例に発現した有害事象は、接触性皮膚炎、皮膚刺激、そう痒症、皮膚灼熱感、紅斑、発熱、皮膚感染及び敗血症性ショック各 1 例（重複含む）であり、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の経口剤における投与実績から、本剤の全身暴露量及び安全性に特段の問題はないと考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞本剤塗布時の本薬の暴露量について」の項参照）を踏まえると、本邦で承認されている本薬の経口剤の安全性プロファイルから、全身性の副作用に関して新たな懸念はないと考える。

以上より、本剤を悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍を有する患者に塗布したときの安全性上の特段の懸念はないと判断した。ただし、がん性悪臭を有する患者に本剤を使用した場合の安全性情報は限られたものであることから、製造販売後には、安全性情報を収集することとし、本剤の適正使用の推進を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験、公表文献及び海外の製造販売後における安全性情報から、本剤により得られるベネフィットを踏まえると、がん性悪臭を有する患者に本剤を使用したときの安全性については許容可能と考える。ただし、本剤塗布時において全身暴露が認められることから、本邦で承認されている本薬を有効成分とする製剤の添付文書において注意喚起されている副作用については、本剤においても、注意する必要があると考える。また、本薬の長期経皮投与による局所がん原性の影響等の毒性については検討されておらず、ヒトでの安全性上のリスクは不明と考えること（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 本薬の長期投与時の毒性プロファイルについて」の項参照）、日本人患者に対する本剤の投与実績は限られていること、乳癌以外の日本人患者に対する投与実績はないことから、製造販売後においても、引き続き安全性情報を収集する必要がある。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬の外用剤は、海外ではがん性悪臭に対する標準的治療に位置付けられており、国内においても、院内製剤でがん性悪臭に対する有効性が報告されている。また、悪臭は、患者や家族の QOL の低下に繋がることから^{64,65)}、本剤により悪臭が軽減できることは、進行性悪性腫瘍患者にとって、家族や友人と過ごす機会を得られるようになり、患者及び家族の精神的負担の軽減並びに QOL の向上に繋がるため、臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤により悪臭を軽減することにより、家族や友人と過ごす機会が得られるという申請者の説明は少数例の症例報告のみに基づくものであり、根拠が十分でないと考えられるものの、患者自身が不快に感じる潰瘍部分からの臭気を軽減することにより、患者の QOL が向上する可能性は期待できると考える。また、本邦では、がん性悪臭の効能・効果を有する医薬品は承認されておらず、がん性悪臭に対して本剤が使用可能になることは、臨床的に意義があると考えられる。

(5) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討に加えて、「がん性悪臭」は、国内の医療関係者に使用されている用語であることから、本剤の効能・効果を申請のとおり「がん

性悪臭の軽減」と設定することは可能と考える。ただし、「悪臭」は公害に関連して使用される用語であることから、本剤による治療を必要としている患者の精神面等に配慮し、「がん性悪臭」を効能・効果に含めることに関しても、専門協議で議論する必要があると考える。なお、本剤の国内第Ⅲ相試験の対象は「がん性皮膚潰瘍を有し、感染を示唆する皮膚潰瘍の悪臭を有する患者」と規定されていること、がん性悪臭は、がん性皮膚潰瘍部位に嫌気性菌が感染・増殖し、これらの嫌気性菌が産生するプトレシンやカダベリンが主な原因^{4,5)}と考えられており、本剤の有効性は期待できること（「(2) 有効性について」の項参照）等から、効能・効果を「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」と設定することも可能と考える。

効能・効果については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞本剤塗布時の本薬の暴露量について」の項及び「(2) 安全性について」の議論を踏まえ、本剤塗布時に想定される最大暴露量及び本薬の経口剤の投与実績から、がん性悪臭に対して本剤を使用するときの安全性は許容可能と考えることから、本剤の用法・用量において、「適量を使用する」と設定することは可能と考える。ただし、医療現場においては、皮膚潰瘍面積の大きい患者や皮膚潰瘍の状態が悪い患者等、様々な患者に対して使用されることが想定され、一部の患者では、長期使用される場合も考えられることから、製造販売後においても、皮膚潰瘍面積及び1日塗布量と安全性との関連、並びに長期使用時の安全性について、検討を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請の製造販売後の使用成績調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 目的：使用実態下における安全性及び有効性の把握
- 調査例数：150例
【設定根拠】国内第Ⅲ相試験（RDT.07.SRE.27013 試験）において認められた末梢性感覚ニューロパチーの発現率は4.8%（1/21例）であり、発現率4.8%の有害事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数、また、乳癌以外のがん患者を含めた有効性及び安全性を検討するための目標例数として、150例と設定した。
- 観察期間：最長1年（観察期間終了時点でも本剤の継続が確認された場合には、さらに該当症例の使用期間、観察期間終了後の副作用発現状況のみを確認する追跡調査を計画する予定である。）
- 調査期間：3年間（予定）

機構は、製造販売後調査において、以下の点について情報収集する必要があると考えており、適切に

例数を設定すべきと考える。

- 乳癌以外のがん患者に対する本剤の安全性及び有効性
- 使用期間と安全性との関連（長期使用時の安全性含む）について
- 皮膚潰瘍面積及び1日塗布量と安全性との関連について

なお、国内における近年の臨床分離株の本薬に対する感受性データは得られていないことから、製造販売後に情報収集し、嫌気性菌の本薬に対する耐性に関して新たな知見が得られた際には医療現場に情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、がん性悪臭に対する本剤の期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考えることから、医療現場における本剤の有用性は期待できると考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性について
- 効能・効果について
- 用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] ロゼックスゲル 0.75%
[一 般 名] メトロニダゾール
[申 請 者] ガルデルマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持された。

(1) 効能・効果について

効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）効能・効果について」の項参照）、専門委員から、本剤による治療を必要としている患者の精神面等に配慮すると、「がん性悪臭」は適切な用語ではないと考えられる、等の意見が出され、効能・効果を「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」と設定することは可能という機構の判断は支持された。

以上より、機構は、本剤の効能・効果について「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」とするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）について、専門委員から以下のような意見が出された。

- 皮膚潰瘍面積及び 1 日塗布量の正確な測定は困難であること、1 日塗布量は塗布する厚さに依存すると考えることから、皮膚潰瘍面積及び 1 日塗布量を製造販売後調査において情報収集する意義は少ないと考える。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

皮膚潰瘍面積については、皮膚潰瘍の形状が様々であることから、その正確な測定は難しいため、皮膚潰瘍面積と安全性の関連を検討することは困難と考える。一方、本剤の 1 日塗布量については、塗布する厚さに依存するものの、皮膚潰瘍の大きな患者においては、本剤の塗布量が多くなりメトロニダゾールの血中濃度が高くなることで、皮膚潰瘍の小さい患者よりも副作用の発現割合が高くなる可能性があると考えられる。このため、1 日塗布量と安全性の関連については、製造販売後調査において検討す

べきと考える。

以上より、製造販売後調査において、適切な目標例数を設定し、以下の点について、情報収集する必要があると考える。また、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 乳癌以外のがん患者に対する本剤の安全性及び有効性
- 使用期間と安全性との関連（長期使用時の安全性を含む）について
- 1日塗布量と安全性との関連について

なお、国内における近年の臨床分離株のメトロニダゾールに対する感受性データは得られていないことから、製造販売後に情報収集し、嫌気性菌のメトロニダゾールに対する耐性に関して新たな知見が得られた際には医療現場に情報提供すべきと考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は目標例数を300例⁷¹⁾と設定し、上記について検討することを了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表7に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表8に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子（案）は表9のとおり提出された。

表7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・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		

表8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表9 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減のためにメトロニダゾール外用剤を含む本剤を初めて使用する患者
調査期間（観察期間）	5年間（3カ月間、最長1年間）
予定症例数	300例
主な調査項目	潰瘍部位からの出血及び末梢性神経障害の発現、乳癌以外のがん患者に対する安全性及び有効性、使用期間と安全性との関連（長期使用時の安全性を含む）、1日塗布量と安全性との関連等

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年、製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

⁷¹⁾ 300例のうち、乳癌以外のがん患者は20～60例、本剤の使用期間が3カ月以上の長期使用例として、最大30例程度の情報収集が想定されると申請者は説明している。

- [用法・用量] 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。
- [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。