ロゼックスゲル0.75%
に関する資料

ガルデルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述を基に、当該内容を主に第 2 部（5）に記載した。

表 1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また、メトロニダゾールゲル 0.75%の開発の経緯図を図 1 に示す。

表 1　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原、開発の経緯	2.5.1.3	メトロニダゾールの科学的背景
病態	2.5.1.1	がん性悪臭とは
治療	2.5.1.2	がん性悪臭に対する治療法
	2.5.1.4	日本での治療の現状
開発計画	2.5.1.5	海外における承認状況
	2.5.1.6	日本における臨床開発計画
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2	製剤開発の経緯

1.5.1　本剤の特徴

- がん性皮膚潰瘍臭の軽減に対する高い効果を有する。
  国内第 3 相試験では、95.2%（20/21 例）でベースライン（Day 0）に 2～4（軽度に不快なにおいから非常に不快なにおい）であったにおいスコアが Day 14 に 0（においがない）又は 1（においはあるが不快ではない）となり、がん性皮膚潰瘍臭の軽減に対する高い効果が認められた。同様に、海外第 3 相試験でも Day 14 におけるにおいスコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は 95%（41/43 例）であった。がん性皮膚潰瘍を有する 20 例の被験者では、Day 14 の評価が行われた 16 例中 14 例で効果（においスコアが 0 又は 1）改善が認められた（88%［14/16 例］）。

- 嫌気性菌に対する有効性が立証され、皮膚潰瘍臭の改善と嫌気性菌の消失との関連性が認められた。
  国内第 3 相試験では、ベースライン（Day 0）に嫌気性菌が検出された全 9 例で Day 14 には嫌気性菌は検出されず、海外第 3 相試験では、ベースライン（Day 0）に嫌気性菌が検出された 25 例のうち 21 例で Day 15 には嫌気性菌は検出されなかった。

- 患者の QOL を改善する。
  国内第 3 相試験において、Day 14（又は治験中止時）に評価された被験者の QOL の全般改

善度は、15 例（71.4%）で著明改善又は改善であり、本剤によるがん性皮膚潰瘍臭の軽減効果に対する満足度／有用性が示された。

- 死亡例及び本剤と合理的な関連性ありとされた重篤な有害事象の報告はなかった。
  国内第 3 相試験では、21 例中 15 例（71.4%）で 1 件以上の有害事象が報告されたが、本剤と合理的な関連性ありとされた有害事象は皮膚新生物出血（2 例）であった。死亡例及び本剤と合理的な関連性ありとされた重篤な有害事象の報告はなかった。また、海外第 3 相試験では、47 例中 7 例（15%）で有害事象が報告されたが、ほとんどの有害事象は局所（適用部位［潰瘍部位］）に発現したものであった。また、2 例の死亡が報告されたが、いずれも原疾患のがんによる死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象の報告はなかった。

図 1　開発の経緯図

試験項目			[redacted]
品質に関する試験			
ADME 試験	*in vitro* ヒト皮膚透過性試験		
毒性試験	単回投与		
	反復投与		
	局所刺激性		
臨床	第 1 相試験	RDT.07.SRE.27010 試験（国内）	
		1.CG.03.SUM.0461 試験（海外）	
		1.CG.03.SUM.0447 試験（海外）	
		1.CG.03.SUM.0443 試験（海外）	
	第 3 相試験	RDT.07.SRE.27013 試験（国内）	
		Metrogel 037 試験（海外）	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

- 英国における添付文書の原文及び和訳
- 企業中核データシートの原文及び和訳

本剤は、「酒さ」の治療薬として 1988 年に米国で最初に承認され、1991 年に欧州地域でも承認を取得した。本剤は酒さに対して 1 日 2 回投与（塗布）する治療薬として 2014 年 9 月現在、64 ヵ国で承認を取得している。

一方、「がん性皮膚潰瘍臭の軽減」の適応症については、導入元である Bioglan Laboratories Ltd 社［Bioglan 社］が、本剤と同様にメトロニダゾールを 0.75%含有する類似した処方の製剤である Metrogel® 0.75%について、1994 年に英国で酒さの急性炎症悪化に対する追加適応として承認を取得した。1998 年にその販売権がガルデルマ社に移管されているが、「がん性皮膚潰瘍臭の軽減」の承認を有する国は英国のみである。

英国における承認の状況を表 1 に示す。

表 1　英国における承認の状況

販売名	承認年月	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
Metrogel ®	1994 年	メトロニダゾール 0.75% 外用水性ゲル	**効能・効果** 酒さの急性炎症悪化の治療 がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減 **用法・用量** 酒さ治療 通常、成人には Metrogel を朝と夕方の 1 日 2 回、患部皮膚へ薄く塗布すること。 平均の治療期間は 3～4 ヵ月間である。臨床試験では、酒さに対するメトロニダゾールの局所療法は最大で 2 年間継続されている。臨床上明らかな改善が認められない場合、治療を中止すること。 がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減 成人および高齢者には、皮膚潰瘍患部を十分に洗浄し、患部全体に本剤を塗布し、非接着性の包帯で覆う。必要に応じて、1 日 1 回ないし 2 回使用する。

Summary of Product Characteristics

1. Trade Name of the Medicinal Product

Metrogel

2. Qualitative and Quantitative Composition

Metronidazole BP 0.75%.

3. Pharmaceutical form

Aqueous gel for cutaneous use.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications

For the treatment of acute inflammatory exacerbation of rosacea.
For the deodorisation of the smell associated with malodorous fungating tumours.

4.2 Posology and Method of Administration

For the treatment of rosacea:

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.

Adults: 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.
Elderly: The dosage recommended in the elderly is the same as that recommended in adults.
Children: Not recommended. Safety and efficacy have not been established.

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.

Children: Not recommended.

4.3 Contra-Indications

Contraindicated in individuals with a history of hypersensitivity to Metronidazole, or other ingredients of the formulation.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Contact with mucous membranes should be avoided.
Metrogel has been reported to cause lacrimation of the eyes, therefore, contact with the eyes should be avoided. If a reaction suggesting local irritation occurs patients should be directed to use the medication less frequently or discontinue use temporarily and to seek medical advice if necessary. Metronidazole is a nitroimidazole and should be used with care in patients with evidence of, or history of, blood dyscrasia. Exposure of treated sites to ultraviolet (e.g. solarium, sun-lamp) or strong sunlight (including sun-bathing) should be avoided during use of metronidazole. Metronidazole transforms into inactive

metabolite due to UV exposure, therefore its efficacy decreases significantly. Phototoxic side-effects haven't been reported in clinical trials in relation to metronidazole. Unnecessary and prolonged use of this medication should be avoided.
Evidence suggests that metronidazole is carcinogenic in certain animal species. There is no evidence to date of a carcinogenic effect in human.

This product contains propylene glycol that may cause skin irritation and hydroxybenzoic acid esters which may cause allergic reactions (possibly delayed).

4.5 Interactions with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

Interaction with systemic medication is unlikely because absorption of metronidazole following cutaneous application of Metrogel is low. Nevertheless, it should be mentioned that disulfiram-like reactions have been reported in a small number of patients taking metronidazole and alcohol concomitantly. Oral metronidazole has been reported to potentiate the effect of warfarin and other coumarin anticoagulants, resulting in a prolongation of prothrombin time. The effect of topical metronidazole on prothrombin is not known. However, very rare cases of modification of the INR values have been reported with concomitant use of Metrogel and coumarin anticoagulants.

4.6 Pregnancy and Lactation

There has been no experience to date with the use of Metrogel in pregnant patients. In case of oral administration, metronidazole crosses the placental barrier and enters foetal circulation rapidly. No foetotoxicity was observed after oral metronidazole in either 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 in pregnancy only if clearly needed.

After oral administration metronidazole is secreted in breast milk in concentration similar to those found in plasma. Even though blood levels are significantly lower with cutaneous application of Metrogel than those achieved after oral metronidazole in nursing mothers, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into importance of the drug to the mother.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Based upon the pharmacodynamic profile and clinical experience performance related to driving and using machines should not be affected.

4.8 Undesirable Effects

Because of the minimal absorption of metronidazole and consequently its insignificant plasma concentration after topical administration, the adverse experiences reported with the oral form of the drug have not been reported with Metrogel. Adverse reactions reported with Metrogel have been only local and mild.

The following spontaneous adverse experiences have been reported, and within each system organ class, are ranked by frequency, using the following convention:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100, < 1/10)
Uncommon (≥ 1/ 1,000, < 1/100)
Rare (≥1/10,000, < 1/1,000)
Very rare (<1/10,000), including isolated reports

<u>Skin and subcutaneous tissue disorders:</u>
Common: dry skin, erythema, pruritus, skin discomfort (burning, pain of skin/stinging), skin irritation, worsening of rosacea.
Unknown frequency: contact dermatitis
<u>Nervous System disorders:</u>
Uncommon: hypothesia, paraesthesia, dysgeusia (metallic taste)
<u>Gastrointestinal disorders:</u>
Uncommon: nausea

Watery eyes have been reported if applied too closely to this area.

4.9 Overdose

No data exists about overdosage in humans. Acute oral toxicity studies with a topical gel formulation containing 0.75% w/w metronidazole in rats have shown no toxic action with doses of up to 5 g of finished product per kilogram body weight, the highest dose used. This dose is equivalent to the oral intake of 12 tubes of 30g packaging Metrogel for an adult weighing 72 kg, and 2 tubes of Metrogel for a child weighing 12 kg.

5. Pharmacological Properties

5.1 Pharmacodynamic Properties

The etiology of rosacea is unknown although a variety of hypotheses have been reported.

5.2 Pharmacokinetic Properties

The systemic concentration of Metronidazole following the topical administration of 1 g of a 0.75% Metronidazole gel to 10 patients with rosacea ranged from 25 ng/ml (limit of detection), to 66 mg/ml with a mean Cmax of 40.6 ng/ml.
The corresponding mean Cmax following the oral administration of a solution containing 30 mg of metronidazole was 850 ng/ml (equivalent to 212 ng/ml if dose corrected. The mean Tmax for the topical formulation was 6.0 hours compared to 0.97 hours for the oral solution.

5.3 Preclinical Safety Data

Metronidazole is a well established pharmaceutical active ingredient and to the subject of pharmacopoeial monograph in both the BP and Ph.Eur.

6. Pharmaceutical Particulars

6.1 List of Excipients

Bronopol BP,
Hydroxybenzoic acid esters HSE,
Hydroxyethylcellulose HSE,
Propylene glycol Ph.Eur,
Phosphoric acid Ph.Eur,
Purified water Ph.Eur.

6.2 Incompatibilities

None known

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special Precautions for Storage

Store between 15°C and 25°C in a dry place.

6.5 Nature and Contents of Container

Tube: Internally lacquered, membrane sealed aluminium.
Cap: low density polyethylene
Pack sizes available: 25 g and 40 g.

6.6 Instruction for Use/Handling

There are no special instructions for use/handling.

7. Marketing Authorisation Holder

Galderma (UK) Limited
Meridien House
69-71 Clarendon Road
Watford
Herts.
WD17 1DS
UK

8. Marketing Authorisation Number

PL 10590/0035

9. Date of First Authorisation/Renewal of Authorisation

27 February 1998

10. Date of (partial) Revision of the Text

September 2012

11. Legal category

POM

製品特性要約

1. 医薬品商品名

Metrogel

2. 成分・含量

メトロニダゾール（英国薬局方グレード） 0.75%

3. 剤形・性状

皮膚塗布用水性ゲル

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

酒さの急性炎症悪化の治療
がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減

4.2 用法・用量

酒さ治療：

局所塗布のみ。
平均の治療期間は 3〜4 ヵ月間である。この推奨投与期間を超えてはならない。ただし、明らかな有益性が示された場合は、重症度に合わせて処方医師によりさらに 3〜4 ヵ月間治療を継続する可能性もある。臨床試験では、酒さに対するメトロニダゾールの局所療法は最大で 2 年間継続されている。臨床上明らかな改善が認められない場合、治療を中止すること。

*成人：*Metrogel を朝と夕方の 1 日 2 回、患部皮膚へ薄く塗布すること。塗布する部位は、塗布前に低刺激性の洗浄剤で洗浄すること。塗布後は、毛穴を詰まらせない、非収斂性の化粧品の使用が可能である。

*高齢者：*高齢者の推奨用量は成人に対する推奨用量と同じである。

*小児：*推奨されない。安全性および有効性が確立されていない。

がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減：

成人および高齢者：皮膚潰瘍患部を十分に洗浄する。患部全体に本剤を塗布し、非接着性の包帯で覆う。必要に応じて、1 日 1 回ないし 2 回使用する。

小児：推奨されない。

4.3 禁忌

メトロニダゾールまたは本製剤に含まれる他の成分に対し過敏症の既往がある患者への使用は禁忌である。

4.4 警告・使用上の注意

粘膜への塗布は避けること。

Metrogel は眼の流涙を引き起こすことが報告されているため、眼に触れないように注意すること。局所刺激感が認められた場合、使用回数を減らすまたは一時的に本剤の使用を中止し、必要に応じて医師の指示を受けるよう患者に指導すること。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。メトロニダゾール使用中は、日光または日焼けランプ等による紫外線曝露を避けること。メトロニダゾールは、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。メトロニダゾールに関する臨床試験では、光毒性の副作用は報告されていない。本剤の不必要な長期使用を避けること。
エビデンスにより、メトロニダゾールには特定の動物種に対する発がん性が示唆されている。現在までにヒトに対する発がん性作用を示唆するエビデンスはない。

本剤は皮膚刺激の原因となるプロピレングリコールや、アレルギー反応（おそらく遅発性）の原因となるパラオキシ安息香酸エステルを含有している。

4.5　相互作用

Metrogel を皮膚に塗布後、吸収されるメトロニダゾールの量は少ないため、全身療法との相互作用が起こる可能性は低い。しかし、メトロニダゾールとアルコールを同時に摂取した少数の患者で、ジスルフィラム様反応が報告されている。経口投与したメトロニダゾールについては、ワルファリンやその他のクマリン系抗凝固薬の効果を促進し、プロトロンビン時間が延長することが報告されている。局所投与したメトロニダゾールがプロトロンビンに与える影響については不明である。しかし、Metrogel とクマリン系抗凝固薬の併用によって、国際標準比（INR）値が変化する極めてまれな症例が報告されている。

4.6　妊婦・授乳婦

現在までに、Metrogel の妊婦における使用経験はない。経口投与では、メトロニダゾールは胎盤関門を通過し、急速に胎児循環に至る。ラットまたはマウスにおいて、メトロニダゾールの経口投与後に胎児毒性は観察されていない。しかし、動物での生殖発生毒性試験がヒトにおける反応を常に予測しているとは限らず、経口のメトロニダゾールで発がん性が認められたげっ歯類もあるため、妊婦に対しては明らかに必要な場合のみに本剤を使用すること。

授乳婦への経口投与により、メトロニダゾールは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。授乳婦においては、メトロニダゾール経口投与時よりも Metrogel の皮膚塗布では血中濃度は明らかに低いものの、授乳婦には使用することを避け、やむを得ず使用する場合には授乳を中止すること。

4.7　運転・機械操作への影響

薬力学的プロファイルおよび臨床成績に基づき、自動車運転および機械操作に関連する能力は影響を受けない。

4.8　副作用

局所投与でもメトロニダゾールはわずかに吸収されるが、血漿中の濃度は極めて低いため、経口投与で報告された有害事象例は、Metrogel では報告されていない。Metrogel に関して報告されている副作用は、局所的な軽度の症状のみである。

以下の自発的な有害事象が報告され、器官別大分類ごとに以下の表現を用いて発現頻度によりランク付けした：
極めて高頻度（10%以上）
高頻度（1%以上 10%未満）
低頻度（0.1%以上 1%未満）
まれ（0.01%以上 0.1 未満）

極めてまれ（0.01%未満）、単独の報告を含む

皮膚および皮下組織障害
高頻度：皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、皮膚不快感（灼熱感、皮膚疼痛/刺痛感）、皮膚刺激、酒さ増悪
頻度不明：接触性皮膚炎
神経系障害
低頻度：感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常（金属味）
胃腸障害
低頻度：悪心

眼周辺への適用による流涙が報告されている。

4.9　過量投与

ヒトにおける過量投与のデータはない。ラットにメトロニダゾール 0.75%(w/w)含有の局所用ゲル製剤を経口投与した急性毒性試験では、最終製剤を kg 体重あたり最高 5 g まで投与しても、毒性作用は認められなかった。この用量は、体重 72kg の成人が 30g 入りの Metrogel チューブを 12 本分経口摂取した場合に相当し、また体重 12 kg の小児では 2 本分摂取した場合に相当する。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学

酒さの病因は、様々な仮説が報告されているもののいまだ不明である。

5.2　薬物動態

酒さ患者 10 例に 0.75%メトロニダゾールゲルを 1 g 局所投与した結果、血中メトロニダゾール濃度は 25 ng/mL（検出限界）~66 mg/mL となり、平均 Cmax は 40.6 ng/mL であった。
これに対して、30 mg のメトロニダゾールを含む溶液を経口投与した場合の平均 Cmax は 850 ng/mL であった（用量を補正すると 212 ng/mL に相当）。局所製剤の平均 Tmax は 6.0 時間で、経口液剤では 0.97 時間であった。

5.3　前臨床安全性データ

メトロニダゾールは十分に立証済みの医薬品活性成分であり、英国薬局方および欧州薬局方の条項の対象となっている。

6.　製剤特性

6.1　添加物

ブロノポール （英国薬局方グレード）
パラオキシ安息香酸エステル混合品（ Nipastat, HSE グレード）
ヒドロキシエチルセルロース （HSE グレード）
プロピレングリコール （欧州薬局方グレード）
リン酸（欧州薬局方グレード）
精製水（欧州薬局方グレード）

6.2　配合禁忌

不明

6.3　使用期限

2 年

6.4　貯法

乾燥した 15℃~25℃で保管

6.5　容器・包装単位

チューブ：内部をラッカーで膜コートしたアルミニウム製
キャップ：低密度ポリエチレン製
包装単位：25 g および 40 g

6.6　取扱い上の注意

取扱いに関して特別な指示はない。

7.　承認取得者

Galderma (UK) Limited 社
所在地(英国)：　Meridien House
69-71 Clarendon Road
Watford
Herts.
WD17 1DS
UK

8.　承認取得番号

PL 10590/0035

9.　初回承認日/更新日

1998 年 2 月 27 日

10.　本書（部分）改訂日

2012 年 9 月

11.　法区分

処方箋薬（POM）

GALDERMA

Core Data Sheet

Metronidazole 0.75%
Gel / Cream / Lotion

Co-signers :

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

****年*月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
872699

がん性皮膚潰瘍臭改善薬

処方箋医薬品注)

ロゼックス®ゲル 0.75%

Rozex® Gel 0.75%

（メトロニダゾールゲル）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

承認番号	*********
薬価収載	****年*月
販売開始	******年*月**
国際誕生	1959年7月

貯　　法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限：外箱、容器に表示
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
3. 妊娠3ヵ月以内の婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ロゼックスゲル0.75%
成分・含量（1g中）	メトロニダゾール7.5mg (0.75%)
添加物	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
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。

【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回ガーゼ等にのばして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

(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。]
(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。]

2. 重要な基本的注意

(1) 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。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「薬物動態」の項参照)
(2) 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、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。（「適用上の注意」の項参照）
(3) 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。
(4) 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。

3. 相互作用

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、腹部の疝痛、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。

4.　副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、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[1)]。

＜参考＞

海外で実施した臨床試験において、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4例（8.5%）に皮膚灼熱感、刺痛感、潰瘍部位からの出血が認められた[2)]。

その他の副作用

種類 / 頻度	5%以上	頻度不明
皮膚	潰瘍部位からの出血	皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、皮膚不快感 (皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚刺痛)、 皮膚刺激、接触性皮膚炎、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

5.　高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に使用すること。

6.　妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので、妊娠3ヵ月以内は使用しないこと。（「禁忌」の項参照）［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。（「薬物動態」の項参照）］

(2) 授乳中の婦人に使用することを避け、やむを得ず使用する場合には授乳を中止すること。［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。（「薬物動態」の項参照）］

7.　小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

8.　適用上の注意

ガーゼ等の交換時に患部に刺激を与えることがあるため、浸潤させる等本剤塗布部位の乾燥に注意すること。

9.　その他の注意

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、投与の継続を慎重に判断すること。また本剤の塗布時には、患部の状態を観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物にメトロニダゾールを長期経口投与した場合、マウスでは肺腫瘍が[3~4)]、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが[5)]、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[4)]。

【薬物動態】

1.　血中濃度

国内第Ⅲ相臨床試験[1)]において、1日最大30g（メトロニダゾールとして225mg）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、トラフ濃度は投与7日目 380±281 ng/mL及び14日目 510±565 ng/mLであった。

2.　分布

(1) 組織分布 （参考 － 動物実験）

メトロニダゾールをラット[6)]及びウサギ[7)]に静脈内投与した後、又はマウス[8)]及びラット[9)]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。

(2) 胎児への移行（外国人によるデータ）

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mg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[10)]。

(3) 母乳中への移行（外国人によるデータ）

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200mg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3.4μg/mL、8時間2.2μg/mL、12時間1.8μg/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～0.4μg/mLと極めて微量であった（測定法：polarography）[11)]。

3.　代謝　（外国人によるデータ）

主として肝臓で代謝される。

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[12)]。

4.　排泄　（参考 － 動物実験）

メトロニダゾールをラット[6)]及びウサギ[7)]に静脈内投与した後、又はマウス[12)]及びラット[13)]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[13)]。

【臨床成績】

がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象に本剤を14日間投与した国内第Ⅲ相臨床試験において、改善率（「においがない」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[1)]。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

メトロニダゾールは、皮膚潰瘍部位において臭気物質（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発揮することによってがん性皮膚潰瘍に伴う臭気を軽減する[14)]。

2. 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

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[15～16)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

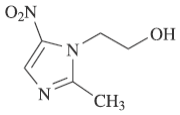
一般名： メトロニダゾール Metronidazole (JAN) [日局]

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

分子式： $C_6H_9N_3O_3$

分子量： 171.15

化学構造式：



性状： 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
希塩酸に溶ける。
光によって黄褐色になる。

融点：159～163℃

分配係数：0.81［pH7.4，1-オクタノール/緩衝液］

【取扱い上の注意】

凍結をさせないこと。

【包装】

ロゼックス®ゲル 0.75% : 50 g （チューブ）

【主要文献】

1) 社内資料（第Ⅲ相臨床試験）
2) Finlay, I.G. et al.: J. Pain Symptom Manage., 11(3), 158, 1996
3) Rustia, M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 48(3), 721, 1972
4) Roe, F.J.C. et al.: Surgery, 93(1), 158, 1983
5) Rustia, M.et al.: J. Natl. Cancer Inst., 63(3), 863, 1979
6) Buttar, H.S. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., 245, 4, 1980
7) Buttar, H.S. : J. Toxicol. Environ. Health., 9, 305, 1982
8) Placidi, G.F. et al.:Arch. Int. Pharmacodyn., 188, 168, 1970
9) Buttar, H.S. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 31, 542, 1979
10) Scott, G.M. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 68(5), 723, 1961
11) Scott, G.M. et al. : Br. J. Vener. Dis., 37, 278, 1961
12) Stambaugh, J.E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Therapeutics., 161, 373, 1968
13) Ings, R.M.J. et al.: Xenobiotica., 5, 223, 1975
14) Paul, J.C. et al.: Ostomy Wound Manage., 54, 18, 2008
15) Freeman, C.D. et al.: Drugs, 54, 679, 1997
16) Bendesky, A. et al.: Mut. Res., 511, 133, 2002

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ガルデルマ株式会社　お客様相談室
〒160-6134
東京都新宿区西新宿八丁目17番1号
電話: 0120-590-112
FAX: 0120-112-719
http://www.galderma.jp/

製造販売元
ガルデルマ株式会社
〒160-6134
東京都新宿区西新宿八丁目17番1号

1.8.2　効能・効果（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

1.8.2.2 設定根拠

がん性皮膚潰瘍部位の臭気とは、進行がんの皮膚潰瘍部から発生する強烈で特有の不快な臭気のことである。がん性皮膚潰瘍部位の臭気の原因は、主に潰瘍病変における嫌気性菌の感染であり、潰瘍病変に感染する細菌としては、グラム陰性及び陽性の球菌、並びに嫌気性菌であり、潰瘍部位における嫌気性菌のコロニー形成は特有な腐敗臭と関連する。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立証されており、メトロニダゾールの経口投与によるがん性皮膚潰瘍部位の臭気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部位の臭気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、がん性皮膚潰瘍部位の臭気を軽減する治療として、メトロニダゾールの局所投与での有効性は確立している。

メトロニダゾールゲル 0.75%（以下、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 3 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。

国内第 3 相試験では、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者（においのスコアが 2［軽度に不快なにおい］以上）を対象として、主要評価項目である改善率（治験責任［分担］医師による Day 14（又は治験中止時）のにおいスコアが 0［においがない］又は 1［においはあるが不快ではない］と評価された被験者の割合）は 95.2%であった。また、その 90%信頼区間（正確法）は 79.3%～99.8%であり、本試験の臨床仮説である「本試験での改善率が 70%を下回らない」ことが確認された。また、ベースライン（Day 0）に嫌気性菌が検出された全 9 例では Day 14（又は治験中止時）には嫌気性菌は検出されず、がん性皮膚潰瘍部位の臭気の改善と嫌気性菌の消失との関連性が認められた。

これらの結果は、英国で Metrogel® 0.75%の「がん性皮膚潰瘍臭の軽減」に対する適応の承認を取得した際に使用した海外第 3 相試験の結果と同様であった。

メトロニダゾールの経口剤を投与した場合には、がん性皮膚潰瘍部位の臭気の改善と嫌気性菌の消失には相関があることが示されており、がん性皮膚潰瘍部位の臭気の主な原因は、腫瘍病変での嫌気性菌の増殖によるものと考えられている。国内の公表文献では、院内調製したメトロニダ

ゾール外用剤は、乳がん患者をはじめ、頭頸部がん（歯肉上皮がん、外鼻がん、甲状腺がん、舌がん、頸部悪性腫瘍、外耳道がん）、扁平上皮がん、胃がん、外陰部がんの患者のがん性皮膚潰瘍臭に対して有効であることが報告されている。したがって、嫌気性菌の感染が原因と考えられる臭気を有するがん患者に対しては、がんの種類を問わず、本剤の効果が期待できるものとの考えられる。

以上から、本剤の効能・効果を「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」とした。

1.8.3　用法・用量（案）およびその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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 回ガーゼ等にのばして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。

1.8.3.2 設定根拠

メトロニダゾールゲル 0.75%（以下、本剤）のがん性皮膚潰瘍部位の臭気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 3 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。また、国内第 3 相試験の用法・用量の設定にあたり、皮膚潰瘍部位に本剤を塗布した際の全身吸収の程度が不明であったことから、本剤の 1 日投与量は経口投与での 1 回量（250 mg）を超えない 30 g（メトロニダゾールとして 225 mg）までとし、以下の通りとした。

「本剤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・保護剤など）に本剤を塗り、皮膚潰瘍部位を覆う。必要に応じて、1 日 1 回から 2 回使用する。用量は、1 日の投与量として 30 g を超えないこと。」

国内第 3 相試験の結果、4～140 cm^2 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、がん性皮膚潰瘍部位の臭気に対する効果が認められ、忍容性は良好であった。

国内第 3 相試験において、皮膚潰瘍部位に局所投与したときの全身吸収について評価され、メトロニダゾールの全身曝露は低く、C_{max} は 136～2872 ng/mL（C_{max} の平均値：852 ng/mL）であった。メトロニダゾール 250 mg 錠を単回経口投与したときの C_{max} の平均値は 7248 ng/mL（海外試験結果）であり、国内第 3 相試験で得られた C_{max} の平均値より 8.5 倍高く、国内第 3 相試験で最も曝露量が高かった被験者の C_{max}（2872 ng/mL）と比較しても 2.5 倍高かった。

以上から、国内第 3 相試験において 1 日 30 g までの本剤を、4～140 cm^2 の大きさの臭気を伴うがん性皮膚潰瘍に投与したときの全身曝露量は、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 cm^2 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の経口製剤での 1 日最大投与量である 2250 mg（750 mg × 3）を投与したとき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、がん性皮膚潰瘍部位の臭気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を経口投与したときの範囲内であることから、メトロニダゾールを経口投与した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「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 回ガーゼ等にのばして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。」と設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬安第59号薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に従い、本剤の国内及び海外臨床試験成績、非臨床試験成績、並びにメトロニダゾールを有効成分として含有する既承認医薬品であるフラジール®内服錠250mg（塩野義製薬株式会社）及びアネメトロ®点滴静注液500mg（ファイザー株式会社）の使用上の注意等を踏まえ、以下のとおり設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 3. 妊娠 3 ヵ月以内の婦人　[「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]	企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg の使用上の注意に基づき設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (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。] (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。]	国内臨床試験成績、企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg の使用上の注意に基づき設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 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。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「薬物動態」の項参照） (2) 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、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。（「適用上の注意」の項参照） (3) 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。 (4) 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。	国内臨床試験成績、企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg 及びアネメトロ®点滴静注液 500mg の使用上の注意に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
3. 相互作用 **併用注意（併用に注意すること）**	企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg 及びアネメトロ®点滴静注液 500mg の使用上の注意に基づき設定した。

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、腹部の疝痛、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）	ジスルフィラムー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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、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。

＜参考＞
海外で実施した臨床試験において、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 4 例（8.5%）に皮膚灼熱感、刺痛感、潰瘍部位からの出血が認められた。

その他の副作用

<table>
<tr><th>種類 / 頻度</th><th>5%以上</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>潰瘍部位からの出血</td><td>皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、皮膚不快感 (皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚刺痛)、 皮膚刺激、接触性皮膚炎、皮膚剥脱、顔面腫脹</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>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)</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹、血管浮腫</td></tr>
</table>

</td><td>国内、海外臨床試験成績、企業中核データシート（CCDS）の副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に使用すること。

</td><td>高齢者にて特有の副作用がみられていないことから、一般的な注意を設定した。</td></tr>
<tr><td>

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので、妊娠3ヵ月以内は使用しないこと。（「禁忌」の項参照）［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。（「薬物動態」の項参照）］

(2) 授乳中の婦人に使用することを避け、やむを得ず使用する場合には授乳を中止すること。［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。（「薬物動態」の項参照）］

</td><td>企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg の使用上の注意に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

</td><td>小児に対する使用経験がないこと、企業中核データシート（CCDS）の注意に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
8. 適用上の注意 ガーゼ等の交換時に患部に刺激を与えることがあるため、浸潤させる等本剤塗布部位の乾燥に注意すること。	国内臨床試験成績に基づき設定した。
9. その他の注意 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、投与の継続を慎重に判断すること。また本剤の塗布時には、患部の状態を観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物にメトロニダゾールを長期経口投与した場合、マウスでは肺腫瘍が、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが、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。	国内臨床試験成績、非臨床試験成績（文献含む）、企業中核データシート（CCDS）、フラジール®内服錠 250mg の使用上の注意に基づき設定した。

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第 3 部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3	品質に関する文書	[redacted]年[redacted]月～ 継続中	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, LABORATOIRES GALDERMA	海外	社内資料	評価

第 4 部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1.1						
1.CG.03.ATP.4026.R01	HPLC-UV determination of metronidazole in in vitro liberation-penetration samples	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	CIRD GALDERMA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2						
1.CG.03.VAL.4027.R01	Validation of the HPLC-UV determination of metronidazole in in vitro liberation-penetration study samples	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	CIRD GALDERMA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3						
1.CG.03.ATP.4028	GC-MS determination of metronidazole in plasma samples	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	CIRD Galderma	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4						
1.CG.03.VAL.4029	Validation of the GC-MS determination of metronidazole in rat plasma samples	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	CIRD Galderma	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1.5						
CRL-2003-002-A	Validation of a high performance liquid chromatography assay for the determination of metronidazole and its metabolite 2-Hydroxymethyl metronidazole in minipig serum after topical application	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2.1						
RDS.03.SRE.4720	Comparison of the in vitro liberation-penetration of metronidazole formulated in three different formulations through human skin	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.1						
1.CG.03.SUM.0441	Acute oral toxicity study in rats	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.1						
1.CG.03.SRE.8163.GDL	Sub-chronic (4 weeks) toxicity study by the cutaneous route in the Sprague-Dawley strain of rat of Rozex lotion and Rozex gel containing metronidazole at 0.75% (w/w)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2						
1.CG.03.SUM.0371	13-Week dermal toxicity study in rabbits	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3						
3551.7	A 3-month dermal toxicity study of metronidazole gel (1%) in Hanford minipigs	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.1						
1.CG.03.SUM.0432	Primary dermal irritation evaluation with rabbits of metronidazole 0.75% gel and cream formulations	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.2						
1.CG.03.SUM.0436	MetroGel Vehicle – Primary dermal irritation study in rabbits	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6.3						
1.CG.03.SUM.0440	Primary eye irritation study in rabbits	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6.4						
3551.9	A Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs with Metronidazole Gel, 1% (Maximization Design)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6.5						
X2G374G	Maximization sensitization test (ISO)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考

第 5 部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4.1						
RDS.03.VPR.34308	試験報告書 1 ：Bioanalytical Validation Report - Bioanalytical Method for Dertermination of CD0036 in Human Plasma	[redacted]年[redacted]月	GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT	海外	社内資料	参考
5.3.3.1.1						
RDT.07.SRE.27010	試験報告書 1 ：GK567 の健常成人を対象とした単回貼付及び光貼付試験による皮膚安全性の検討	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.3.1.2						
1.CG.03.SUM.0461	試験報告書 2：Modified Draize Skin Sensitisation Study with Metronidazole 0.75% Gel in Human Subjects	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	CIRD GALDERMA	海外	社内資料	参考
5.3.3.1.3						
1.CG.03.SUM.0447	試験報告書 3：Evaluation of Contact Sensitisation Potential of Metrocream 0.75%, Metrocream Vehicle, Metrogel® 0.75% and Metrogel® Vehicle following Repeated Applications to the Skin of Humans	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	CIRD GALDERMA	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.1.4						
1.CG.03.SUM.0443	試験報告書 4：Pharmacokinetic/Bioavailability evaluation of topically administered metronidazole cream, 0.75% and metronidazole lotion 0.75% in healthy adult volunteers	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	CIRD GALDERMA	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.1						
RDT.07.SRE.27013	試験報告書 1 ：GK567 のがん性皮膚潰瘍の悪臭に対する治療における安全性及び有効性に関する 14 日間のオープン試験	2012 年 4 月～2012 年 12 月	ガルデルマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2						
Metrogel 037	試験報告書 2：The Treatment of Malodorous Cutaneous Ulcers with Topical 0.75% Metronidazole Gel (Metrogel)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Bioglan Laboratories Limited	海外	社内資料	参考
5.3.6.1						
---	報告書 1 ： Addendum to clinical overview for Metronidazole topical products	---	Galderma International	海外	社内資料	参考

1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧

第 4 部のうち、以下の項目

4.2.1　薬理試験
4.2.2.3　分布
4.2.2.4　代謝
4.2.2.5　排泄
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第 5 部のうち、以下の項目

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書