

## 審議結果報告書

令和4年5月17日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月27日

### [審議結果]

令和4年4月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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4年とされた。

### [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

令和4年4月12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] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月27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(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の酒さ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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

- がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
- 酒さ

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

〈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。

〈酒さ〉

1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

(下線部追加)

#### [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)

令和4年3月1日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 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] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月27日  
[剤形・含量] 1g中にメトロニダゾール 7.5 mg を含有するゲル剤

## [申請時の効能・効果]

- 〇がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減  
〇酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑

(下線部追加)

## [申請時の用法・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。

〈酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑〉

1日2回、適量を患部に塗布する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 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 .....	13
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	13

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。当該疾患は、顔面に赤みが持続し、発疹を繰り返すこと、また、寒暖差等の外界刺激により刺激感や火照り感が生じることから、日常生活に影響を及ぼすことがある。

メトロニダゾール（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、本邦では、嫌気性菌感染症等に対する治療薬として本薬を有効成分とする経口剤<sup>1)</sup>、経腔剤<sup>2)</sup>及び注射剤<sup>3)</sup>が承認されている。また、「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、本薬のゲル剤であるロゼックスゲル0.75%（本剤）が2014年12月に承認されている。

海外において、本剤は Galderma S.A.社により開発され、1988年11月に米国で酒さに係る効能・効果で承認されて以降、2021年7月現在、60以上の国又は地域で承認されており、海外の診療ガイドライン（J Am Acad Dermatol 2020; 82: 1501-10、Cutis 2013; 92: 277-84）では、本薬の外用剤が酒さの標準的治療法とされている。また、本邦では、本薬を含有する外用剤（院内製剤）を酒さ患者に対して使用した報告が複数なされている（日皮会誌 2015; 125: 419-26、Aesthe Derma 2008; 18: 306-10、皮膚科紀要 1989; 84: 515-9）。

本邦における本剤の酒さに対する開発について、公益社団法人日本皮膚科学会から厚生労働省に対して開発要望が提出され、2017年12月22日開催の第33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いて医療上の必要性が高いと判断され開発要請が行われた。

今般、申請者は、酒さ患者を対象とした国内臨床試験成績等により、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本薬の効力を裏付ける試験として、*in vitro* で抗炎症作用及び免疫抑制作用を検討した公表論文が参考資料として提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 抗炎症作用（CTD 4.2.1.1-1～2〈参考資料〉）

ヒト末梢血から単離した好中球からの活性酸素種生成に対する本薬の作用が検討された。本薬（検討濃度：1、10及び100 µg/mL）は、ザイモザン刺激による好中球からの過酸化水素及びヒドロキシルラジカル（OH<sup>●</sup>）の生成を100 µg/mL及び10 µg/mL以上でそれぞれ抑制した（Br J Dermatol 1986; 114: 231-4）。

また、本薬（検討濃度：5、50及び100 µg/mL）は、ヒト皮膚に常在する遊離脂肪酸であるパルミトレイン酸（0.05～5 µg/mL）の存在下で、ザイモザン刺激による好中球からの活性酸素種（過酸化水素、OH<sup>●</sup>、

<sup>1)</sup> 「フラジール内服錠 250 mg」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に係る効能・効果で承認されている。

<sup>2)</sup> 「フラジール腔錠 250 mg」として、トリコモナス膣炎及び細菌性膣症に係る効能・効果で承認されている。

<sup>3)</sup> 「アネメトロ点滴静注液 500 mg」として、嫌気性菌感染症、感染性腸炎及びアメーバ赤痢に係る効能・効果で承認されている。

スーパーオキシドアニオン (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) の生成を濃度依存的に抑制した (Arch Dermatol Res 1990; 282: 449-54)。

### 3.1.2 免疫抑制作用 (CTD 4.2.1.1-3~4 (参考資料))

本薬 (検討濃度: 0.083、0.83、8.3、41.5 及び 83 µg/mL) は、リポポリサッカライド刺激によるヒト末梢血単核細胞からの TNF-α 産生を 41.5 µg/mL 以上の濃度で抑制した。なお、本薬は 83 µg/mL の濃度まで細胞障害性を示さなかった (J Infect Chemother 2002; 8: 194-7)。

また、本薬 (検討濃度: 5、10、50 及び 200 µg/mL) は、ヒト末梢血単核細胞の混合リンパ球反応による増殖を 10 µg/mL 以上、マウス脾細胞の混合リンパ球反応による増殖を 50 µg/mL 以上並びにマウス腹腔マクロファージの *in vitro* 貪食能及び TNF-α 産生を 5 µg/mL 以上の濃度で濃度依存的に抑制した (Int Immunopharmacol 2008; 8: 341-50)。

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 本薬の酒さに対する薬理作用について

申請者は、本薬の酒さに対する薬理作用について、以下のように説明している。

酒さ患者の病変部皮膚では活性酸素種が増加しており (Clin Exp Dermatol 2007; 32: 197-200)、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並びに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 (J Dermatol Sci 2009; 55: 77-81)。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、TNF-α 発現が亢進していることが示されており (Exp Dermatol 2012; 21: 906-10)、酒さの病態形成には過剰な自然免疫応答が寄与していると考えられる。

公表論文より、本薬の抗炎症作用及び免疫抑制作用が示されており (3.1 参照)、これらの作用を介して、酒さの病態を改善すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ (「ロゼックスゲル 0.75%」審査報告書 (平成 26 年 11 月 10 日))、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、遺伝毒性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の安全性試験 (皮膚感作性試験) は、初回承認時に評価済みであることから (「ロゼックスゲル 0.75%」審査報告書 (平成 26 年 11 月 10 日))、新たな試験成績は提出されていない。

### 5.1 反復投与毒性試験

本薬の経皮投与による長期反復投与毒性試験の成績は提出されていない。

## 5.2 遺伝毒性試験

本薬は遺伝毒性を有することが知られており、本薬は動物を用いた経口投与によるがん原性試験成績を踏まえて、国際がん研究機関（IARC）においてヒトに対する発がん性が疑われる物質（IARC グループ 2B）に分類されていることから、*in vitro* 試験としてヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験及び Muta™ マウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施された（表 1）。また、ニトロレダクターゼ欠損株を含む細菌を用いた復帰突然変異試験成績が提出された（表 1）。細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性所見が認められた菌株において、ニトロレダクターゼの欠損により復帰突然変異コロニー数の増加の抑制が認められた。また、その他の遺伝毒性試験において、本薬の遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 1 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	S9-	0 <sup>a)</sup> 、25、50、100、200	陽性	参考 4.2.3.3.1-1
		ネズミチフス菌： TA100、TA100 Fr <sub>1</sub> <sup>b)</sup>	S9+/-	0 <sup>a)</sup> 、1、5、10、25、50、250 500、800、1,000	陽性	参考 4.2.3.3.1-2
	哺乳類細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3時間)	0 <sup>a)</sup> 、615.6、837.9、1,026、1,197、 1,710	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9+ (3時間)			
			S9- (20時間)	0 <sup>a)</sup> 、1,710		
S9- (44時間)						
S9+ (41時間)						
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0 <sup>c)</sup> 、150、375、750、1,500 (単回、腹腔内) 0 <sup>c)</sup> 、150、500、1,000、2,000 (単回、経口)	陰性	4.2.3.3.2-1
	遺伝子突然変異試験	雄 Muta™ マウス 肝臓、肺、骨髄、下部消化管	/	0 <sup>c)</sup> 、500、1,000 (1日1回5日間、経口)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) DMSO

b) ニトロレダクターゼ欠損株

c) 1% (w/v) メチルセルロース溶液

## 5.3 がん原性試験

本薬の経皮投与によるがん原性試験の成績は提出されていない。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 長期経皮投与時の安全性について

申請者は、本薬を長期間経皮投与した際の安全性について、以下のように説明している。

本薬の経皮投与による長期反復投与毒性試験及びがん原性試験は実施されていないものの、以下の理由から、ヒトにおいて長期間経皮投与を行った際の安全性上のリスクは低いと考える。

- 本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験で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数の増加が抑制されたこと、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いること (Mutat Res 1991; 26: 29-39)、及び本剤 (0.75%) よりも高濃度である 5% (50 mg/mL) を経口投与した Muta™ マウスを用いた遺伝子突然変異試験は陰性を示したことを踏まえると、本薬はヒトの生体にて遺伝毒性を誘発しないものと考えられる。

- 本剤は海外において長年にわたる臨床使用実績があり、ヒトにおいて本薬の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おらず、安全性上の懸念は示されていない (Mutat Res 2002; 511: 133-44)。

その上で、添付文書において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ことを注意喚起する。また、海外では本剤の酒さに対する推奨投与期間は3~4カ月とされていること、国内第Ⅲ相試験において、12週間の投与期間で本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、添付文書において本剤の適切な投与期間に関して注意喚起する (7.R.5 参照)。

機構は、以下のように考える。

本剤の「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」を適応とした製造販売承認申請時に提出された資料を含め、ICHM3 (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、本薬を長期に渡って経皮投与した際の毒性評価に係るデータは限定的である。しかしながら、申請者の説明を踏まえると、添付文書において適切な投与期間に関する注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤を酒さに対して使用することは許容できる。ただし、本剤の安全性については、7.R.2 項における検討内容も踏まえて判断する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された国内臨床試験では、申請製剤が使用された。国内臨床試験における本薬未変化体の血漿中濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて測定され、定量下限値は 2.0 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 第Ⅰ相反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 試験番号 1.GUS.04.SRE.18031 <■■■■年■月~■月> (参考資料))

中等度以上の外国人酒さ患者 (目標症例数 8 例) を対象に、本剤を反復経皮投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は本剤 1g (本薬として 7.5 mg) を顔面に 1 日 2 回 5 日間塗布することとされた<sup>4)</sup>。

治験薬として本剤が投与された 8 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、8 例全例で本薬未変化体の血漿中濃度が確認され、投与 5 日目の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 外国人酒さ患者における本剤 1g 反復経皮投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

測定時点	測定例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
5 日目	8	54.35±26.18	4.25±1.98	580.15±275.49	13.64±4.50

平均値±標準偏差

<sup>4)</sup> 本薬 0.75% 含有ローション剤を 1 日 2 回 5 日間塗布したときの本薬未変化体の血漿中濃度も検討された。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。

## 6.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M122101-01 <2019 年 4 月～2020 年 5 月>)

国内第 III 相試験 (M122101-01 試験) において、中等度以上の日本人酒さ患者を対象に、本剤を反復経皮投与したときの本薬未変化体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を全顔の患部に 1 日 2 回 12 週間塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1 参照)。

薬物動態について、投与 4 及び 12 週後の本薬未変化体の血漿中トラフ濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 日本人酒さ患者における本剤反復経皮投与時の本薬未変化体の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

本薬濃度		投与 4 週後	投与 12 週後
0.75%	検出された被験者割合 (検出例数/測定例数)	95.2% (59/62)	93.5% (58/62)
	血漿中トラフ濃度 (平均値±標準偏差) a)	33.02±22.29	30.51±18.11

a) 血漿中に本薬が検出された患者における値

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の経皮投与時の薬物動態について

申請者は、本薬を日本人酒さ患者に経皮投与した際の薬物動態について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (M122101-01 試験) において、本薬未変化体が検出された被験者の割合及び本薬未変化体の血漿中トラフ濃度の平均値に反復投与による増加傾向は認められなかったこと (表 3) から、蓄積性はないと考える。なお、海外第 I 相試験 (1.CG.03.SUM.0442 試験) において、外国人酒さ患者に本薬経口液剤 (本薬として 30 mg) を単回経口投与時及び本剤 1 g (本薬として 7.5 mg) を単回経皮投与時の本薬未変化体の最大血清中濃度 (平均値) はそれぞれ 850 及び 40.6 ng/mL であり、経口投与時と比較し経皮投与時の曝露は低く、いずれの投与時にも有害事象は認められなかった。本邦における本薬の経口剤の承認用法・用量は、最大で 1 回 750 mg を 1 日 3 回投与とされていることを踏まえると、日本人酒さ患者に対して本剤を塗布したときの全身曝露により安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了解した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 4 に示す国内臨床試験 1 試験が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象	試験デザイン	投与期間	例数
III	M122101-01	酒さ患者 (18 歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	12 週間	プラセボ群 65 例 本剤群 65 例

### 7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M122101-01 <2019 年 4 月～2020 年 5 月>)

18 歳以上の酒さ患者 (表 5) (目標症例数 126 例<sup>5)</sup> (各群 63 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 26 施設で実施された。

<sup>5)</sup> 海外臨床研究を参考に、本剤とプラセボの真の「投与 12 週後の炎症性皮膚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」をそれぞれ 50%及び 20%と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 95%として、カイ二乗検定を適用した場合の必要症例数は 1 群 63 例と設定された。



表 5 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IGA スコア (表 6) が 3 以上</li> <li>・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</li> <li>・紅斑重症度 (表 7) が 2 以上</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・以下の酒さ又は皮膚症状が酒さに類似した疾患を合併 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</li> </ul>
---

表 6 IGA スコア

スコア	重症度	症状
0	症状なし	炎症性皮疹及び紅斑がない。
1	ほぼ症状なし	小丘疹・小膿疱がほとんどない、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。

表 7 紅斑重症度

スコア	重症度	症状
0	症状なし	紅斑がない。
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。

用法・用量は、プラセボ又は本剤のいずれかを 1 日 2 回、洗顔又は入浴後に、適量を全顔の患部 (炎症性皮疹及び紅斑) に 12 週間塗布することとされた。

無作為に割り付けられ、治験薬が投与された 130 例 (各群 65 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止理由は 10 例 (プラセボ群 7 例及び本剤群 3 例) で、中止理由は、「被験者希望」6 例 (プラセボ群 4 例及び本剤群 2 例)、「有害事象」2 例 (各群 1 例、いずれも接触皮膚炎)、「被験者の妊娠」2 例 (いずれもプラセボ群) であった。

有効性について、主要評価項目は「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」とされ、各スコアの定義は表 8 のとおりとされた。結果は表 9 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された (p<0.0001、カイ二乗検定、有意水準両側 5%)。

表 8 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	炎症性皮疹数の変化率	紅斑重症度の変化
1	-25%以上	悪化
2	-26%~-50%	不変
3	-51%~-75%	1 段階改善
4	-76%~-100%	2 段階以上改善

表 9 主な有効性の結果 (FAS)

		プラセボ群 (65 例)	本剤群 (65 例)
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 (例数)	36.9% (24 例)	72.3% (47 例)
	群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間]	35.4 [17.9, 51.3]	
	p 値 <sup>a)</sup>	<0.0001	
炎症性皮疹数	ベースライン (平均値±標準偏差)	23.9±9.5	23.5±9.3
	投与 12 週後 (平均値±標準偏差)	17.2±16.2	5.8±7.2
	投与 12 週後の変化率 (平均値±標準偏差)	-25.4±75.4%	-74.4±31.2%
	投与 12 週後の変化率スコアが 3 以上の被験者の割合 (例数)	44.6% (29 例)	80.0% (52 例)
紅斑重症度	ベースライン (平均値±標準偏差)	2.9±0.6	3.0±0.7
	投与 12 週後 (平均値±標準偏差)	2.2±1.0	1.7±1.0
	投与 12 週後の変化スコアが 3 以上の被験者の割合 (例数)	56.9% (37 例)	78.5% (51 例)

欠測は Worst Observation Carried Forward で補完

a) カイ二乗検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 29.2% (19/65 例) 及び本剤群 40.0% (26/65 例) に、副作用はプラセボ群 6.2% (4/65 例：酒さ 2 例、接触皮膚炎、適用部位不快感各 1 例) 及び本剤群 9.2% (6/65 例：接触皮膚炎 2 例、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感、皮脂欠乏症各 1 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	有害事象	
	プラセボ群 (65 例)	本剤群 (65 例)
全有害事象	29.2 (19)	40.0 (26)
接触皮膚炎	4.6 (3)	9.2 (6)
上咽頭炎	1.5 (1)	4.6 (3)
副鼻腔炎	1.5 (1)	3.1 (2)
酒さ	3.1 (2)	1.5 (1)
ざ瘡	3.1 (2)	1.5 (1)
外耳炎	3.1 (2)	0

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (接触皮膚炎) 及び本剤群 1 例 (接触皮膚炎) に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。治験薬の休薬に至った有害事象は、プラセボ群 1.5% (1/65 例：適用部位不快感) 及び本剤群 6.2% (4/65 例：接触皮膚炎 3 例、酒さ、適用部位乾燥各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ群の適用部位不快感 1 例、本剤群の接触皮膚炎 2 例、適用部位乾燥 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討結果から、酒さに対する本剤の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 試験デザインと主な結果について

申請者は、国内第 III 相試験の試験デザインと本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験では、プラセボに対する有効性を適切に評価可能な一定以上の症状を有する患者を選択するため、海外第 III 相試験 (1.CG.03.SPR.2531) 等の設定を参考に、中等度 (IGA スコア 3) 以上で炎症性皮疹が全顔に 11 個以上 40 個以下の患者を対象とした。有効性の主要評価項目は、臨床的に意義のある改善を評価する観点から、炎症性皮疹数が 50% を超える減少かつ紅斑が 1 段階以上改善に該当する、「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」(各スコアの定義は表 8 参照) とした。評価時期は、海外第 III 相試験 (1.CG.03.SPR.2531) の主要評価時期が投与 12 週時であったこと、海外において本剤の酒さに対する推奨投与期間は 3~4 カ月とされていることから、投与 12 週時とした。

国内第 III 相試験における主要評価項目の結果は表 9 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、主要評価項目を構成する投与 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」及び「紅斑重症度の変化スコアが 3 以上の被験者の割合」のいずれの項目についても、本剤群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた (表 9)。さらに、「IGA スコアが 0 又は 1 となった被験者の割合」は、本剤群 38.5% (25/65 例)、プラセボ群 18.5% (12/65 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

機構は、主要評価項目である「炎症性皮膚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」について、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ、主要評価項目を構成する各評価項目においても同様の傾向が認められたことを確認した。

### 7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験における主な患者背景別の「炎症性皮膚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」は表 11 のとおりであり、本剤群の有効性がプラセボ群を上回る傾向であった。

表 11 患者背景別の投与 12 週後の炎症性皮膚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 (FAS)

	区分	プラセボ群 (65 例)	本剤群 (65 例)	群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間]
性	男性	50.0% (6/12 例)	90.9% (10/11 例)	40.9 [2.0, 73.7] %
	女性	34.0% (18/53 例)	68.5% (37/54 例)	34.6 [15.4, 51.8] %
年齢	18 歳以上 65 歳以下	33.3% (18/54 例)	71.0% (44/62 例)	37.6 [19.8, 53.6] %
	65 歳超	54.5% (6/11 例)	100% (3/3 例)	45.5 [-23.3, 90.6] %
ベースラインの IGA スコア	3	39.7% (23/58 例)	71.4% (40/56 例)	31.8 [13.6, 48.7] %
	4	14.3% (1/7 例)	77.8% (7/9 例)	63.5 [12.6, 91.5] %
ベースラインの炎症性皮膚数	11 個以上 20 個以下	43.8% (14/32 例)	71.9% (23/32 例)	28.1 [2.2, 51.4] %
	21 個以上 40 個以下	30.3% (10/33 例)	72.7% (24/33 例)	42.4 [17.5, 63.4] %
ベースラインの紅斑重症度	2	42.9% (6/14 例)	50.0% (7/14 例)	7.1 [-32.3, 45.0] %
	3	34.1% (15/44 例)	74.3% (26/35 例)	40.2 [18.5, 59.1] %
	4	42.9% (3/7 例)	87.5% (14/16 例)	44.6 [-0.7, 81.6] %
罹病期間	中央値 (2.2 年) 未満	37.8% (14/37 例)	65.2% (15/23 例)	27.4 [1.0, 50.9] %
	中央値 (2.2 年) 以上	34.8% (8/23 例)	76.3% (29/38 例)	41.5 [16.0, 63.2] %

割合% (達成例数/評価例数)

機構は、症例数が限られている部分集団があることに留意が必要であるものの、いずれの部分集団においても「炎症性皮膚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、本剤群がプラセボ群を上回る傾向であることを確認した。

### 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1~7.R.2.3 の検討結果から、酒さに対する本剤の安全性は許容可能と考える。

#### 7.R.2.1 国内第 III 相試験の有害事象の概要について

申請者は、国内第 III 相試験の有害事象の概要 (表 12) について、以下のように説明している。

有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群と比較してやや高いものの、副作用の発現割合に大きな違いはなく、重篤な事象や重症度が高度な事象は認められなかった。副作用、投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象は、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。本剤の医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとされている末梢神経障害に該当する有害事象は認められなかった。

表 12 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	有害事象	
	プラセボ群 (65例)	本剤群 (65例)
有害事象	29.2 (19)	40.0 (26)
副作用	6.2 (4)	9.2 (6)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	1.5 (1)	1.5 (1)
投与中止に至った副作用	1.5 (1)	1.5 (1)
治験薬の休薬に至った有害事象	1.5 (1)	6.2 (4)
治験薬の休薬に至った副作用	1.5 (1)	4.6 (3)
有害事象の重症度	高度	0
	中等度	7.7 (5)
	軽度	24.6 (16)

発現割合%（例数）

治験薬塗布部位に発現した事象は表 13 のとおりであり、有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群と比較して高かったものの、副作用の発現割合に大きな違いはなかった。重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は接触皮膚炎 2 例（各群 1 例）で、いずれも重症度は中等度で転帰は回復であった。治験薬の休薬に至った有害事象は本剤群 4 例（接触皮膚炎 3 例、酒さ、適用部位乾燥各 1 例〈重複あり〉）、プラセボ群 1 例（適用部位不快感）であった。

表 13 塗布部位に発現した事象（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (65例)	本剤群 (65例)	プラセボ群 (65例)	本剤群 (65例)
塗布部位に発現した事象	7.7 (5)	21.5 (14)	6.2 (4)	9.2 (6)
接触皮膚炎	1.5 (1)	4.6 (3)	1.5 (1)	3.1 (2)
酒さ	3.1 (2)	1.5 (1)	3.1 (2)	0
ざ瘡	1.5 (1)	1.5 (1)	0	0
適用部位乾燥	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)
そう痒症	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)
皮膚のつっぱり感	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)
皮脂欠乏症	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)
適用部位そう痒感	0	1.5 (1)	0	0
適用部位湿疹	0	1.5 (1)	0	0
せつ	0	1.5 (1)	0	0
単純ヘルペス	0	1.5 (1)	0	0
口腔ヘルペス	0	1.5 (1)	0	0
毛嚢虫症	0	1.5 (1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1.5 (1)	0	0
適用部位不快感	1.5 (1)	0	1.5 (1)	0

MedDRA/J ver.21.1 発現割合%（例数）

機構は、本剤の安全性は許容可能と考えるが、プラセボ群と比較して塗布部位の有害事象が多く認められていることから、既承認の効能・効果である「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」と同様に、刺激感を伴う皮膚症状が認められた場合には、使用回数を減らす又は一時的に本剤の使用を中止し、必要に応じて医師の指示を受けるよう患者に指導する旨を注意喚起することが妥当と考える。

### 7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、性別及び年齢別の安全性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験における性別及び年齢別の有害事象の発現割合は表 14 のとおりであり、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

表 14 患者背景別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	区分	プラセボ群 (65 例)	本剤群 (65 例)
性	男性	33.3% (4/12 例)	36.4% (4/11 例)
	女性	28.3% (15/53 例)	40.7% (22/54 例)
年齢	18 歳以上 65 歳以下	29.6% (16/54 例)	40.3% (25/62 例)
	65 歳超	27.3% (3/11 例)	33.3% (1/3 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、男性及び 65 歳超の部分集団の症例数は限られていることに留意が必要であるものの、性別及び年齢別により有害事象の発現割合が大きく異なる傾向はないことを確認した。

### 7.R.2.3 製造販売後の安全性情報について

申請者は、製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本剤が米国で 1988 年に酒さに対する効能・効果で承認されて以降、本薬の外用剤（本剤、クリーム剤、ローション剤等）は、2021 年 7 月時点で 60 以上の国又は地域で販売されている。本薬の外用剤を使用した推定患者数は、販売記録が確認可能な 1998 年 1 月から 2021 年 7 月までの累積では ████████ 人であり、2020 年 8 月から 2021 年 7 月までの調査単位期間では ████████ 人であった。調査単位期間中に、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。

本邦では、本剤は「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の効能・効果で 2014 年に承認を取得し、使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査（調査期間：2016 年 3 月～2020 年 12 月、安全性解析対象 301 例）を実施した。当該調査において、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、国内外の製造販売後の安全性情報から、現時点で新たに対応が必要となるような安全性上の問題は認められていないことを確認した。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、酒さの治療における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。

本剤は、米国で 1988 年に酒さに係る効能・効果で承認されて以降、海外では酒さの標準的治療薬とされている。本邦では、酒さに係る効能・効果を有する薬剤としてイオウカンフルローション及びビタミン B<sub>2</sub> 製剤（注射剤及び経口剤）があるが、いずれも承認時期が 40 年以上前であり、酒さに対する有効性のエビデンスは乏しい。本邦では酒さに対する治療ガイドラインはなく、尋常性ざ瘡治療ガイドライン（公益社団法人日本皮膚科学会）において Clinical Question として酒さの治療方法が示されているが、イオウカンフルローション及びビタミン B<sub>2</sub> 製剤は記載されておらず、本邦では酒さに対する推奨度の高い薬物療法はないのが現状である。国内第 III 相試験の結果、日本人酒さ患者における本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）が確認されたことから、本剤は酒さに対する第一選択薬になると考える。

機構は、海外における本剤の臨床的位置付けと国内第 III 相試験の結果を踏まえると、本剤は酒さに対する第一選択薬になり得ると考える。

### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

酒さ患者を対象とした国内第 III 相試験の結果、主要評価項目である投与 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」は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く（7.R.1 参照）、安全性に大きな問題は認められなかったことから（7.R.2 参照）、本剤の効能・効果を「酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑」と設定した。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験の結果、日本人酒さ患者における本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.2 参照）から、本剤の投与対象を酒さ患者とすることは差し支えない。なお、国内第 III 相試験では、主要評価項目として炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑が評価されたが、両者はいずれも酒さの主な症状であることから、効能・効果に当該症状を具体的に明示する必要性は高くない。したがって、本剤の効能・効果は「酒さ」とすることが適切である。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

海外において、本剤（本薬 0.75% 製剤）は酒さの標準的治療薬として 30 年以上の使用実績があり、有効性及び安全性は確立されている。酒さの病型分類や臨床症状は国内外で同様であること、皮膚バリア機能について、アジア人と白人で大きな差異はないと報告されていること（J Dermatol Sci 2010; 59: 123-8）から、日本人酒さ患者を対象とした国内第 III 相試験の用法・用量は、海外第 III 相試験（1.CG.03.SPR.2531）等を参考に、1 日 2 回（朝及び夜）、洗顔後又は入浴後に全顔の患部（炎症性皮疹及び紅斑）に適量を塗布することと設定した。

国内第 III 相試験の投与期間は、海外第 III 相試験（1.CG.03.SPR.2531）の投与期間が 12 週間であったこと、海外では本剤の酒さに対する推奨投与期間は 3～4 カ月とされていることから、12 週間とした。以上の臨床試験の設定及び海外の状況を踏まえ、製造販売後において本剤の推奨投与期間を 12 週間とすることは妥当と考える。

国内第 III 相試験の結果、日本人酒さ患者における本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）が確認されたことから、本剤の用法・用量は国内第 III 相試験に準じ「1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を患部に塗布する」と設定し、適切な投与期間を添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起することとした。

機構は、本剤の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて設定し、適切な投与期間を用法・用量に関連する注意で注意喚起することは妥当と考える。なお、用法・用量については、「1 日 2 回、患部を洗浄後、適量を塗布する。」と記載整備することが適切と考える。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、国内第 III 相試験の結果、日本人酒さ患者における安全性に特段の懸念事項は認められなかったこと、海外では、本剤は酒さの標準治療薬として 30 年以上の使用実績があり、製造販売後の安全性情報から安全性上の新たな懸念事項は報告されていないこと（7.R.2 参照）を踏まえると、酒さに対する本剤の安全性に大きな懸念はないと考える。しかしながら、本剤は酒さに対する第一選択薬となり得る外用剤であること、外用メトロニダゾール院内製剤の使用経験のない施設も含めて広く使用されることが

想定されること等を踏まえると、製造販売後調査において、使用実態下における情報（酒さが再発又は再燃した患者に対する再投与時の情報等を含む）を収集することに一定の意義はあると考える。

製造販売後調査の必要性については、専門協議において議論することとしたい。

## **8. 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**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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。

## **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の酒さ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。本品目は酒さに対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和4年4月11日

### 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] マルホ株式会社  
[申請年月日] 令和3年5月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

○酒さ

(下線部追加)

#### 1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。



[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。

〈酒さ〉

1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意]

〈酒さ〉

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。

(下線部追加)

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関して、専門委員から以下のような意見が出された。

- 実臨床での投与期間や、酒さが再発又は再燃した患者に対する再投与の情報収集を含む製造販売後調査を実施することが望ましい。
- 製造販売後調査により実臨床における情報収集を行うことは重要と考える。接触皮膚炎等の塗布部位の有害事象の発現状況についても、製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表15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、並びに表16及び表17に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表15 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(がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減)	・末梢神経障害	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性(がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減) ・繰り返し投与時における有効性(酒さ)		

下線部追加

表16 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査(酒さ) ・使用成績調査(がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減)	・使用成績調査(がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減) ・特定使用成績調査(酒さ)	・市販直後調査による情報提供(酒さ)

下線部追加

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤を使用した酒さ患者を対象として、酒さが再発又は再燃した場合の本剤による再治療（繰り返し投与）の有効性に関して調査する
調査方法	中央登録方式
対象患者	酒さ患者
観察期間	本剤投与開始から 52 週間（再発又は再燃までの未治療期間、再治療期間を含む）
予定症例数	100 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況（塗布部位、投与期間等）</li> <li>・前治療薬、併用薬、併用療法</li> <li>・有害事象（有害事象名、発現日、重篤性、転帰等）</li> <li>・炎症性皮膚疹数（丘疹・膿疱）</li> <li>・紅斑重症度</li> <li>・毛細血管拡張、発作性潮紅や副症状に対する影響</li> </ul>

## 2. 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、承認申請された効能・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、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

○酒さ

(下線部追加)

### [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。

(下線部追加)

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH M3 (R2) ガイドライン	－	「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）
IGA	Investigator's global assessment	－
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OH·	Hydroxyl radical	ヒドロキシルラジカル
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－	治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象
本剤	－	ロゼックスゲル 0.75%
本薬	－	メトロニダゾール