# ロゼックスゲル0.75%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

# ロゼックスゲル0.75%

## 第1部（モジュール1）
## 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

# 目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ..... 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 ..... 3
1.5.1.1 対象疾患及び開発の意義について ..... 3
1.5.1.1.1 酒さの病態 ..... 3
1.5.1.1.2 酒さ治療の現状と問題点について ..... 3
1.5.1.1.3 開発の意義 ..... 4
1.5.2 開発の経緯 ..... 5
1.5.2.1 非臨床試験 ..... 5
1.5.2.2 臨床試験 ..... 6
1.5.2.3 特徴及び有用性 ..... 7
1.5.2.4 承認申請 ..... 7
1.5.3 参考文献 ..... 8

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

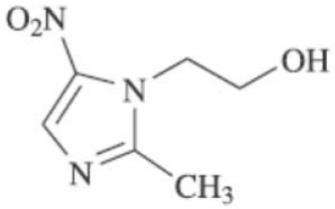
### 1.5.1 起原又は発見の経緯

メトロニダゾール（図 1.5-1）は、国内において、偏性嫌気性菌感染症等に対する治療薬として内服錠、膣錠及び注射剤の剤形で既に50年以上広範に臨床使用されてきた実績のある医薬品成分である。

ロゼックスゲル0.75%（以下、本剤）は、Galderma S.A.社が開発したメトロニダゾールを含有するゲル剤であり、外国では、1988年に米国で酒さに対する効能・効果で承認されて以降、世界60以上の国又は地域で承認取得、販売されている（販売名：Rozex®、Metrogel®等）。

国内では、ガルデルマ株式会社が「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12月に本剤の製造販売承認を取得した。なお、2018年3月にマルホ株式会社は、ガルデルマ株式会社から本剤の製造販売承認を承継している。

図 1.5-1 メトロニダゾールの化学構造式




#### 1.5.1.1 対象疾患及び開発の意義について

##### 1.5.1.1.1 酒さの病態

酒さは、顔面を中心に発症し、紅斑、丘疹・膿疱、毛細血管拡張、発作性潮紅などの症状を伴う慢性炎症性皮膚疾患である。酒さは、寒暖差等の外的刺激で刺激感や火照り感を伴うため、日常生活に著しく影響する。また、酒さの症状や容貌の変化で、自尊心の低下や社会生活への障害を招き、うつや社会不安障害を発症させることもあり、患者の生活の質（Quality of life、以下、QOL）を著しく低下させる疾患である[1)2)]。

酒さの病型は、臨床症状に応じて、紅斑・毛細血管拡張型、丘疹・膿疱型、腫瘤型、眼型の4つに分類され、国内と外国で、病型分類及び臨床症状は同様である[2)3)]。

##### 1.5.1.1.2 酒さ治療の現状と問題点について

国内では、イオウカンフルローション及びビタミン$B_2$製剤（注射・内服）が酒さの効能・効果を有するが、いずれの薬剤も40年以上前に承認されているため、酒さへの有効性に関するエビデンスは乏しい。酒さ単独の治療ガイドラインはなく、日本皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン[4)]のClinical Question（以下、CQ）で酒さの治療方法が示されている。尋常性ざ瘡治療ガイドラインのCQでは、外国のNational Rosacea Society Expert Committee（以下、NRSEC）ガイドラインと同様の治療方法が示されており、外用治療としてメトロニダゾール及びアゼライン酸、内服治療としてドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、漢方、メトロニダゾール及びイベルメクチン、その他の治療としてレーザーが挙げられている[4)5)]。しかし、いずれの治療方法も、国内では酒さに対して未承認であり、推奨度はC2（推奨しない）である。以上の背景から、酒さ治療の中心は、悪化因子とされている紫外線、寒暖差並びに乾燥等の防御を目的としたスキンケア（推奨度C1：選択肢の1つとして推奨する）となっているのが現状である。また、一部の医

療機関では、酒さにメトロニダゾール外用剤を適応外使用している実態もある[6]。

外国のNRSECガイドラインでは、メトロニダゾール外用剤は、重症度を問わず酒さの標準治療薬で、丘疹・膿疱型酒さの第一選択薬である[5]。米国の酒さ治療ガイドラインでも、NRSECガイドラインと同様の治療方法を提唱していることから、外国では、メトロニダゾール外用治療が、酒さの治療方法として確立されていると考える[7]。

#### 1.5.1.1.3 開発の意義

外国では、本剤は酒さの標準治療薬の一つであり、有効性及び安全性が確立されている。一方、国内では、酒さに対して有効な治療薬は少なく、また、外国で推奨されている酒さ治療薬はいずれも未承認となっている。以上より、本剤は、治療選択肢が乏しい国内において、酒さ治療の第一選択薬になるものと考える。

### 1.5.2 開発の経緯

酒さに対する国内開発は、日本皮膚科学会より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）に開発要望があり、第33回検討会議での検討結果を踏まえて、厚生労働省より開発要請が発出された（平成30年1月18日付け医政研発0118第1号、薬生薬審発0118第4号）。マルホ株式会社は当該要請を受け、開発に着手した。

本開発の経緯図を図1.5-2に示す。

**図 1.5-2 開発の経緯図**

| 区分 | 試験項目 | 2019 | 2020 |
|---|---|---|---|
| 臨床 | 第III相（国内／評価） | 4 ―――――――― | ―――――― 5 |

#### 1.5.2.1 非臨床試験

メトロニダゾールの酒さに対する有効性及び安全性については、多くの公表論文で報告されている。これを踏まえ、非臨床試験データパッケージは、公表論文及びGalderma S.A.社が実施した試験成績を用いて構築した。

**(1) 薬理試験**

効力を裏付ける試験は公表論文を引用した。酒さに対するメトロニダゾールの薬理作用として、抗炎症作用及び免疫抑制作用が報告されており[8)~10)]、酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑に効果を示すと考えられている。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験については、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した資料で評価可能であることから、本申請に際して新たな試験は実施しなかった。

**(2) 薬物動態試験**

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した資料で評価可能であることから、本申請に際して新たな試験は実施しなかった。

**(3) 毒性試験**

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、その他の安全性試験（皮膚感作性試験）は、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した資料で評価済みであり、本申請に際して新たな試験は実施しなかった。本申請では、新たに遺伝毒性試験に関する資料を提出し、一部の遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験は公表論文を引用した。本申請で提出する遺伝毒性試験については、導入元であるGalderma S.A.社によりGLP適合試験として実施された。

遺伝毒性試験に関して、Ames試験では陽性を示したが、陽性を示した菌株におけるニトロ基還元酵素（ニトロレダクターゼ）欠損株では、突然変異誘発性は減少した。哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及び*in vivo*突然変異試験の結果は陰性であった。これらの結果から、メトロニダゾールにおけるAmes試験の陽性は、主に菌株特有のニトロレダクターゼによって、メトロニダゾールが還元されたことで突然変異を誘発したものであると考えられた。一方、哺乳類ではニトロレダクターゼの活性が低いことが知られており[11)]、*in vitro*及び*in vivo*突然変異試験における哺乳類細胞での陰性の結果が得られたことから、生体では遺伝子突然変異誘発性のリスクは

ないものと考えられた。また、メトロニダゾールの培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験では、陰性の結果を得ている。以上のことから、メトロニダゾールは、生体にて遺伝毒性を誘発しないもの（陰性）と判断した。

がん原性試験に関して、メトロニダゾールの経口投与により、マウス及びラットでは陽性、ハムスターでは陰性の結果が報告されている。国際がん研究機関（IARC）では、メトロニダゾールはヒトに対する発がん性が疑われる物質（IARCグループ2B）に分類されており、実験動物の経口投与における発がん性は陽性であると考えられる。一方、本剤の経皮投与によるがん原性試験は実施していない。しかし、本剤は1988年より約30年にわたる臨床使用実績があり、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）における腫瘍発生に関する副作用報告は、医薬品の発がんに対する生涯許容リスクレベル（10万分の1）よりも明らかに低いものとなっている。また、ヒトにおける発がん性を明確に示すデータや疫学的な証拠は報告されていない[12]。以上のことから、本剤の経皮投与による発がん性評価は実施していないが、これまでの臨床使用実績から、ヒトの経皮投与による腫瘍発生のリスクは低いものと考えられた。しかしながら、本剤の添付文書では、本剤の経皮投与によるがん原性試験の成績がないことに係る注意喚起を行う予定である。

生殖発生毒性試験に関して、雄性マウス及びラットを用いた経口投与による受胎能及び初期胚発生に関する影響を評価した試験では、精巣に関する影響が報告されている。一方、ウサギ及びミニブタを用いた本剤の反復経皮投与毒性試験では精巣に関する影響は認められていない。また、本剤の開発において、酒さ患者に本剤の単回経皮投与あるいはメトロニダゾール溶液の単回経口投与した臨床薬理試験（1.CG.03.SUM.0442試験）の結果、経皮投与による全身曝露量は、経口投与による全身曝露量よりも十分に低いことが示されている。以上のことから、本剤の臨床使用条件下では精巣に対して安全性の懸念が生じる可能性は低いものと考えられた。胚・胎児発生に関する影響について、マウス、ラット及びウサギの経口投与では、胚・胎児への影響は認められず、催奇形性は認められなかった。以上のことから、本剤の経皮投与による生殖発生毒性のリスクは低いものと考えられた。

### 1.5.2.2 臨床試験

本剤の酒さに対する開発にあたり、医薬品[redacted]相談（受付番号：#[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。相談結果を踏まえ、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する日本人酒さ患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で、第III相プラセボ対照二重盲検比較検証試験（M122101-01試験）を実施した。その結果、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共に3以上の被験者の割合」は、本剤群で72.3%（47/65例）、プラセボ群で36.9%（24/65例）であり、プラセボ群と比較して、本剤群の改善割合は有意に高かった（*P*<0.0001）。副次評価項目の「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」は、本剤群で80.0%（52/65例）、プラセボ群で44.6%（29/65例）、「投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合」は、それぞれ78.5%（51/65例）及び56.9%（37/65例）であり、いずれの評価項目も、プラセボ群と比較して、本剤群の改善割合は有意に高かった（それぞれ、*P*<0.0001、*P*=0.0086、複数項目間及び複数時点間の多重性は未調整）。また、投与12週後にSkindex-16が10以上改善した被験者の割合は、プラセボ群［55.2%（32/58例）］と比較して、本剤群［82.7%（43/52例）］で高く、患者QOLを改善する傾向が認められた。有害事象の発現割合は、プラセボ群［29.2%（19/65例）］と比較し、本剤群［40.0%（26/65例）］で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、群間で同程度であった［本剤群：9.2%（6/65例）、

プラセボ群：6.2%（4/65例）]。本剤と関連ありの有害事象の重症度は、中等度の2例（接触皮膚炎、そう痒症、各1例、いずれも回復）を除き、すべて軽度であった。

以上の臨床試験成績から、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する日本人酒さ患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

M122101-01試験終了後に、医薬品[redacted]相談（受付番号：#[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、酒さに係る本剤の承認事項一部変更承認申請における[redacted]に関する相談を経て、本承認申請に至った。

### 1.5.2.3 特徴及び有用性

国内では、酒さに対して有効な治療薬が少なく、また、本剤を含め外国で推奨されている酒さ治療薬はいずれも未承認であること、及び以下の特徴及び有用性から、本剤は酒さ治療の第一選択薬になるものと考える。

（1） 国内臨床試験において本剤の有効性が検証され、本剤は酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）と紅斑の両方を改善することが確認された。

（2） 国内臨床試験において本剤群で患者QOLが改善する傾向が認められ、本剤は日本人の酒さ患者のQOLを改善することが期待できる。

（3） 国内臨床試験でみられた有害事象は、外国試験及び市販後にみられた有害事象の内容と同様であり、新たな安全性の懸念はみられなかった。

### 1.5.2.4 承認申請

| 項　目 | 内　容 |
|---|---|
| 販売名 | ロゼックスゲル0.75% |
| 申請区分 | （4）新効能医薬品（6）新用量医薬品 |
| 一般名 | メトロニダゾール／Metronidazole（JAN） |
| 効能・効果 | ○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減<br>○酒さ |
| 用法・用量 | ＜がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減＞<br>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。<br>＜酒さ＞<br>1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。 |

下線部が本申請で追加した事項

### 1.5.3 参考文献

1) Huynh TT, Burden of Disease: The Psychosocial Impact of Rosacea on a Patient's Quality of Life. Am Health Drug Benefits 2013; 6(6): 348-54.
2) Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002; 46(4): 584-7.
3) 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系 第17巻 付属器・口腔粘膜の疾患. 東京: 株式会社中山書店; 2002; 139-46.
4) 林伸和, 赤松浩彦, 岩田啓氏, 大森遼子, 上中智香子, 黒川一郎, 他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017. 日皮会誌 2017; 127(6): 1261-302.
5) Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(6): 1501-10.
6) 大森遼子, 山崎研志. 6. テトラサイクリンに反応しない酒皶. 宮地良樹, 編. そこが知りたい 達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ. 全日本病院出版会. 2016; 211-6.
7) Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al. Consensus Recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 2: A Status Report on Topical Agents. Cutis 2013; 92(6): 277-84.
8) Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br J Dermatol. 1986; 114: 231-4.
9) Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, Alkhatib H, Abdalla S. Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes. Int Immunopharmacol. 2008; 8: 341-50.
10) Krehmeier U, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Obertacke U, Schade FU, Majetschak M. Effects of antimicrobial agents on spontaneous and endotoxin-induced cytokine release of human peripheral blood mononuclear cells. J Infect Chemother. 2002; 8: 194-7.
11) McGregor DB, Edwards I, Wolf CR, Forrester LM, Caspary WJ. Endogenous xenobiotic enzyme levels in mammalian cells. Mutat Res 1991; 26: 29-39.
12) Bendesky A, Menéndez D, Ostrosky-Wegman P. Is metronidazole carcinogenic? Mutat Res 2002; 511: 133-44.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における使用状況

ロゼックスゲル0.75%（以下、本剤）は、1988年11月に米国で酒さに対する効能・効果で承認されて以降、2021年7月現在、英国（1992年9月）・ドイツ（2001年1月）・フランス（1991年2月）・カナダ（1994年8月）・オーストラリア（1991年9月）を含む世界60以上の国又は地域で、承認を取得している（販売名：Rozex®、Metrogel®等）。なお、欧州においては中央審査方式による承認ではない。

本剤の英国及び米国における販売名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表**1.6.1-1**に示す。

**表 1.6.1-1英国及び米国における販売名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量**

| 項目 | 英国 | 米国[注1)] |
|---|---|---|
| 販売名 | Rozex 0.75% w/w Gel | Metronidazole Topical Gel 0.75% |
| 剤形・含量 | ゲル<br>1 g中にメトロニダゾール7.5 mg含有 | ゲル<br>1 g中にメトロニダゾール7.5 mg含有 |
| 効能・効果 | 酒さの炎症性丘疹、膿疱及び紅斑 | 酒さの炎症性丘疹及び膿疱 |
| 用法･用量[注2)] | 局所塗布のみ。<br>平均治療期間は3～4ヵ月間である。この推奨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長で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。<br><br>ロゼックスゲルを朝と夕方の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。 | 洗浄した患部全体に朝と夕方の1日2回、メトロニダゾール局所用ゲルを薄く塗布すること。<br>塗布する部位はメトロニダゾール局所用ゲルの塗布前に清拭すること。 |

注1) 米国において先発医薬品であるMetrogel®0.75%は、販売戦略上の観点より現在は販売が中止されていることから、メトロニダゾールを0.75%含有する後発医薬品の情報を提示する。
注2) 表中の記載は抜粋であり、詳細は原文を参照のこと。

### 1.6.2 主たる承認国における添付文書及び企業中核データシート

本剤の主たる承認国における添付文書として、英国及び米国の添付文書の原文と和訳を以下に示す。また、企業中核データシート（Company core data sheet、CCDS）を併せて添付する。

# SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

## 1. NAME OF THE MEDICAL PRODUCT

Rozex 0.75% w/w Gel

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Metronidazole 0.75% w/w

Excipients with known effect:

Propylene glycol 30 mg/g
Propyl parahydroxybenzoate (E216) 0.2 mg/g
Methyl parahydroxybenzoate (E218) 0.8 mg/g

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Gel

Colourless to pale yellow homogeneous gel, which may turn to slightly brown colour over time.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Rozex Gel is indicated in the treatment of inflammatory papules, pustules and erythema of rosacea

### 4.2 Posology and method of administration

Posology
For topical administration only.
The average period of treatment is three to four months. The recommended duration of treatment should not be exceeded. However, if a clear benefit has been demonstrated, continued therapy for a further three to four months period may be considered by the prescribing physician depending on the severity of the condition. In clinical studies, topical metronidazole therapy for rosacea has been continued for up to 2 years. In the absence of a clear clinical improvement, therapy should be stopped.

*Older people*: The dosage recommended in the elderly is the same as that recommended in adults.
*Paediatric population*: Not recommended. Safety and efficacy have not been established.

Method of administration
Rozex Gel should be applied in a thin layer to the affected areas of the skin twice daily, morning and evening. Areas to be treated should be washed with a mild cleanser before application. Patients may use non-comedogenic and non-astringent cosmetics after application of Rozex Gel.

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

Contact with mucous membranes should be avoided.
Rozex Gel 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 (see section 5.3).

This product contains propylene glycol that may cause skin irritation. This product contains methyl hydroxybenzoate and propyl hydroxybenzoate which may cause allergic reactions (possibly delayed).

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction.

Interaction with systemic medication is unlikely because absorption of metronidazole following cutaneous application of Rozex Gel 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 Rozex and coumarin anticoagulants.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There is no experience to date with the use of Rozex Gel in pregnancy. In case of oral administration, metronidazole crosses the placental barrier and rapidly enters the foetal circulation. 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.

Breast-feeding
After oral administration, Metronidazole is excreted in breast milk in concentrations similar to those found in the plasma, Metronidazole blood levels from topical administration are significantly lower than those achieved after oral administration. A decision should be made to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rozex Gel has no influence on the ability to drive and use machines.

## 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 Rozex Gel. Adverse reactions reported with Rozex Gel have been only local and mild.

| System Organ Class | Frequency | Adverse drug reaction |
|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Common ( ≥ 1/100, < 1/10) | Dry skin, erythema, pruritus, skin discomfort (burning, pain of skin/stinging), skin irritation, worsening of rosacea. |
| | Unknown frequency | Contact dermatitis, swelling face, skin exfoliation |
| Nervous system disorders | Uncommon (≥ 1/ 1,000, < 1/100) | Hypothesia, paraesthesia, dysgeusia (metallic taste) |
| Gastrointestinal disorders | Uncommon (≥ 1/ 1,000, < 1/100) | Nausea |

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

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme. Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

## 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 Rozex Gel for an adult weighing 72 kg, and 2 tubes of Gel for a child weighing 12 kg.

# 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: Chemotherapeutics for external use
ATC code: D06BX01

Metronidazole is an antiprotozoal and antibacterial agent which is active against a wide range of pathogenic micro-organisms. The mechanisms of action of metronidazole in rosacea are unknown but available evidence suggests that the effects may be antibacterial and/or anti-inflammatory.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Metronidazole is rapidly and nearly totally absorbed after oral administration. The drug is not significantly bound to serum proteins and distributes well to all body compartments with the lowest concentration found in the fat.

Distribution
Bioavailability studies with Rozex Gel in rosacea patients treated with 7.5 mg metronidazole applied topically to the face resulted in maximum serum concentrations of 66 ng/ml which is approximately 100 times less than those attained after a single oral dose of 250 mg. In most patients at most time points after Rozex Gel application, serum concentrations of metronidazole were below the detectable limits of the assay (25 ng/ml).

Elimination
Metronidazole is excreted primarily in the urine as parent drug, oxidative metabolites and conjugates.

## 5.3 Preclinical safety data

The toxicity studies conducted with the Metronidazole 0.75% Topical Gel formulation demonstrate that the product is non-toxic in rats after acute oral administration 5g/kg and produced no ocular irritation in rabbit eyes. The formulation produced no observable effects in rabbits after dermal application of 13 mg /kg for 90 days.

No compound-related dermal or systemic effects were observed in a 13-week cutaneous route toxicity study, in which Rozex gel containing Metronidazole 0.75% w/w was applied daily to rabbits at doses ranging between 0.13 and 13 mg/kg.

Metronidazole has shown evidence of carcinogenic activity in a number of studies involving chronic, oral administration in mice and rats but not in studies involving hamsters.

One study showed a significant enhancement of UV induced skin tumours in hairless mice treated with Metronidazole intraperitoneally (15µg per g body weight and per day for 28 weeks). Although the significance of these studies to man is not clear, patients should be advised to avoid or minimise exposure of metronidazole treated sites to sun.

Metronidazole has shown mutagenic activity in several in vitro bacterial assay systems. In addition, a dose-response increase in the frequency of micronuclei was observed in mice after intraperitoneal injection and an increase in chromosome aberrations have been reported in patients with Crohn's disease who were treated with 200 to 1200mg/day of metronidazole for 1 to 24 months. However, no excess chromosomal aberrations in circulating human lymphocytes have been observed in patients treated for 8 months.

# 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

## 6.1 List of excipients

Carbomer 940 (Carbopol 980)
Disodium Edetate
Methyl Parahydroxybenzoate (E218)

Propyl Parahydroxybenzoate (E216)
Propylene Glycol
Sodium Hydroxide (for pH adjustment)
Purified Water.

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable

### 6.3 Shelf life

3 years

### 6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Do not freeze.

### 6.5 Nature and contents of container

Aluminium tubes with epoxy phenolic lining, and white polypropylene or polyethylene screw caps; pack sizes: 5, 30g, 40g & 50.

Not all pack sizes may be marketed.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 10590/0016

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

16/03/2006

## 10. DATE OF REVISION OF TEXT

05 June 2015

# 製品特性要約

## 1. 医薬品商品名

ロゼックス0.75% w/wゲル

## 2. 成分・含量

メトロニダゾール0.75% w/w

作用が既知の添加物：

プロピレングリコール 30 mg/g

パラオキシ安息香酸プロピル(E216) 0.2 mg/g

パラオキシ安息香酸メチル(E218) 0.8 mg/g

添加物一覧は6.1項を参照のこと。

## 3. 剤形・性状

ゲル

無色～微黄色の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。

## 4. 臨床特性

### 4.1 効能・効果

ロゼックスゲルは酒さの炎症性丘疹、膿疱及び紅斑の治療を適応とする。

### 4.2 用法・用量

用量

局所塗布のみ。

平均治療期間は3～4ヵ月間である。この推奨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長で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。

*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。安全性及び有効性が確立されていない。

用法

ロゼックスゲルを朝と夕方の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。

### 4.3 禁忌

本剤に含まれる成分または6.1項に記載する添加物に対する過敏症

### 4.4 警告・使用上の注意

粘膜への接触は避けること。

ロゼックスゲル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、塗布部位への紫外線（日光浴室、日焼けランプ等）または直射日光（日光浴等）の曝露を避けること。メトロニダゾールは、紫外線曝露により不活性体に転換され、効果が著しく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は避けること。

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（5.3項参照）。

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メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを含有している。

### 4.5 相互作用

ロゼックスゲルを皮膚に塗布後、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、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され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、ロゼックスゲル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 受胎能、妊婦・授乳婦

妊婦

現在までに、ロゼックスゲル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認められていない。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

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。メトロニダゾール経口投与時よりも本剤の皮膚塗布では血中メトロニダゾール濃度が明らかに低い。本剤の母体に対する重要性を考慮し、授乳を中止するか本剤の使用を中止するかを判断すること。

### 4.7 運転・機器操作への影響

自動車運転及び機器操作に関する能力はロゼックスゲルの影響を受けない。

### 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、ロゼックスゲルでは報告されていない。ロゼックスゲル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。

| 器官別大分類 | 頻度 | 副作用 |
|---|---|---|
| 皮膚及び皮下組織障害 | 高頻度（1%以上10%未満） | 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、顔面腫脹、皮膚剥脱 |
| 神経系障害 | 低頻度（0.1%以上1%未満） | 感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常（金属味） |
| 胃腸障害 | 低頻度（0.1%以上1%未満） | 悪心 |

眼周辺への適用による流涙が報告されている。

副作用が疑われる症例報告

医薬品の製造販売後の副作用の疑いの報告は重要である。これらの報告により該当医薬品のベネフィット／リスクバランスの監視が継続できる。医療従事者はすべての副作用疑いをYellow Card Scheme（イエローカード報告システム）で報告することが求められている。

ウェブサイト： www.mhra.gov.uk/yellowcard

### 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72 kgの成人が30 g入りのロゼックスゲルチューブを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

薬効分類：化学療法剤（外用薬）

ATCコード：D06BX01

メトロニダゾールは、広範囲の病原性微生物に有効な抗原虫薬・抗菌薬である。酒さに対するメトロニダゾールの作用機序は明らかではないが、入手可能なエビデンスにより抗菌及び／または抗炎症作用があることが示唆されている。

### 5.2 薬物動態

吸収

メトロニダゾールは経口投与後、急速に、ほぼ完全に吸収される。本剤は血清中のタンパク質に著しく結合することはなく、すべての身体部分によく分布し、脂肪での濃度が最も低い。

分布

ロゼックスゲルのバイオアベイラビリティ試験で酒さ患者の顔面にメトロニダゾール7.5 mgを局所塗布した結果、最高血清中濃度66 ng/mlが認められたが、この濃度は250 mgの単回経口投与をしたときの濃度の約100分の1となる。ほとんど患者では、ロゼックスゲル塗布後の大半の評価時点で、測定した血清中メトロニダゾール濃度が検出限界値（25 ng/ml）を下回った。

排泄

メトロニダゾールは主に尿中に、親薬物、酸化的代謝物及び抱合体として排泄される。

### 5.3 前臨床安全性データ

メトロニダゾール0.75% 局所用ゲル製剤を使用した毒性試験では、本剤によりラットへの体重1 kgあたり5gの急速経口投与後に毒性作用は認められず、ウサギへの投与後に眼刺激性は示されなかった。またウサギの皮膚に体重1 kgあたり本剤13 mgを90日間塗布した結果、観察できるほどの影響は認められなかった。

13週間の経皮毒性試験では化合物に関連する皮膚または全身への影響は認められなかった。同試験では、ウサギにメトロニダゾール0.75% w/wを含有するロゼックスゲルを体重1 kgあたり0.13～13 mgの範囲で1日1回塗布した。

メトロニダゾールの発がん性のエビデンスは、マウス及びラットに長期経口投与したさまざまな試験で示されているが、ハムスターを用いた試験では示されていない。

1つの試験では、ヘアレスマウスへのメトロニダゾールの腹腔内投与（体重1 gあたり15 μg/日を28週間）後に紫外線による皮膚腫瘍の著しい増大が示された。

これらの試験結果のヒトにおける意義は明らかではないが、患者にはメトロニダゾールを塗布している患部の日光への曝露を避けるか、最低限に抑えるよう指導すべきである。

メトロニダゾールの変異原性活性のエビデンスは、複数のin vitro細菌アッセイシステムで示されている。また、腹腔内投与したマウスでは小核形成の頻度増加に用量-反応関係が認められ、メトロニダゾール200～1200 mg/日を1～24ヶ月間投与したクローン病患者では染色体異常の増加が報告されている。しかし、8ヵ月間投与後のヒト循環血中リンパ球では過度な染色体異常は認められていない。

## 6. 製剤特性

### 6.1 添加物一覧

カルボマー940 (Carbopol 980)
エデト酸二ナトリウム
パラオキシ安息香酸メチル (E218)
パラオキシ安息香酸プロピル (E216)
プロピレングリコール
水酸化ナトリウム (pH調整剤として)
精製水

### 6.2 配合禁忌

該当なし

### 6.3 使用期限

3年

### 6.4 貯法

25°C以下で保管、凍結させないこと。

### 6.5 容器・包装単位

内部をエポキシフェノールで膜コートしたアルミニウム製チューブ、及び白色のポリプロピレン製またはポリエチレン製キャップ

包装サイズ：5 g、30 g、40 g及び50 g

すべての包装サイズが市販されるわけではない。

### 6.6 取扱い上の注意

廃棄処理に関して特別な指示はない。

未使用の医薬品や廃棄物は、各地域の要件に従って処分すること。

## 7. 承認取得者

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

## 8. 承認取得番号

PL 10590/0016

## 9. 初回承認日／承認事項更新日

2006年3月16日

## 10. 本書改訂日

2015年6月5日

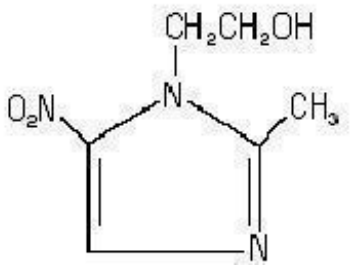
**METRONIDAZOLE TOPICAL GEL - metronidazole gel**
**Prasco Laboratories**

---

**METRONIDAZOLE TOPICAL GEL, 0.75%- metronidazole gel**
**Prasco Laboratories**
**FOR TOPICAL USE ONLY (NOT FOR OPHTHALMIC USE)**

## DESCRIPTION:

Metronidazole Topical Gel contains metronidazole, USP, at a concentration of 7.5 mg per gram (0.75%) in a gel consisting of carbomer 940, edetate disodium, methylparaben, propylene glycol, propylparaben, purified water, and sodium hydroxide. Metronidazole is classified therapeutically as an antiprotozoal and antibacterial agent. Chemically, metronidazole is named 2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-ethanol and has the following structure:




## CLINICAL PHARMACOLOGY:

Bioavailability studies on the topical administration of 1 gram of Metronidazole Topical Gel (7.5 mg of metronidazole) to the face of 10 rosacea patients showed a maximum serum concentration of 66 nanograms per milliliter in one patient. This concentration is approximately 100 times less than concentrations afforded by a single 250 mg oral tablet. The serum metronidazole concentrations were below the detectable limits of the assay at the majority of time points in all patients. Three of the patients had no detectable serum concentrations of metronidazole at any time point. The mean dose of gel applied during clinical studies was 600 mg which represents 4.5 mg of metronidazole per application. Therefore, under normal usage levels, the formulation affords minimal serum concentrations of metronidazole. The mechanisms by which Metronidazole Topical Gel acts in the treatment of rosacea are unknown, but appear to include an anti-inflammatory effect.

## INDICATIONS AND USAGE:

Metronidazole Topical Gel is indicated for topical application in the treatment of inflammatory papules and pustules of rosacea.

## CONTRAINDICATIONS:

Metronidazole Topical Gel is contraindicated in individuals with a history of hypersensitivity to metronidazole, parabens, or other ingredients of the formulation.

## PRECAUTIONS:

### General:

Metronidazole Topical Gel has been reported to cause tearing 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. Metronidazole is a nitroimidazole and should be used with care in patients with evidence of, or history of blood dyscrasia.

**Information for patients:**

This medication is to be used as directed by the physician. It is for external use only. Avoid contact with the eyes.

**Drug interactions:**

Oral metronidazole has been reported to potentiate the anticoagulant effect of coumarin and warfarin resulting in a prolongation of prothrombin time. The effect of topical metronidazole on prothrombin time is not known.

**Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility:**

Metronidazole has shown evidence of carcinogenic activity in a number of studies involving chronic, oral administration in mice and rats but not in studies involving hamsters.

Metronidazole has shown evidence of mutagenic activity in several *in vitro* bacterial assay systems. In addition, a dose-response increase in the frequency of micronuclei was observed in mice after intraperitoneal injections and an increase in chromosome aberrations have been reported in patients with Crohn's disease who were treated with 200-1200 mg/day of metronidazole for 1 to 24 months. However, no excess chromosomal aberrations in circulating human lymphocytes have been observed in patients treated for 8 months.

**Pregnancy:**

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

**Nursing mothers:**

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

**Pediatric use:**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## ADVERSE REACTIONS:

The following adverse experiences have been reported with the topical use of metronidazole: burning, skin irritation, dryness, transient redness, metallic taste, tingling or numbness of extremities and nausea.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Apply and rub in a thin film of Metronidazole Topical Gel twice daily, morning and evening, to entire affected areas after washing.

Areas to be treated should be cleansed before application of Metronidazole Topical Gel. Patients may

use cosmetics after application of Metronidazole Topical Gel.

**HOW SUPPLIED:**

Metronidazole Topical Gel is supplied in a 45 g aluminum tube **NDC** 66993-962-45.

**Storage conditions:**

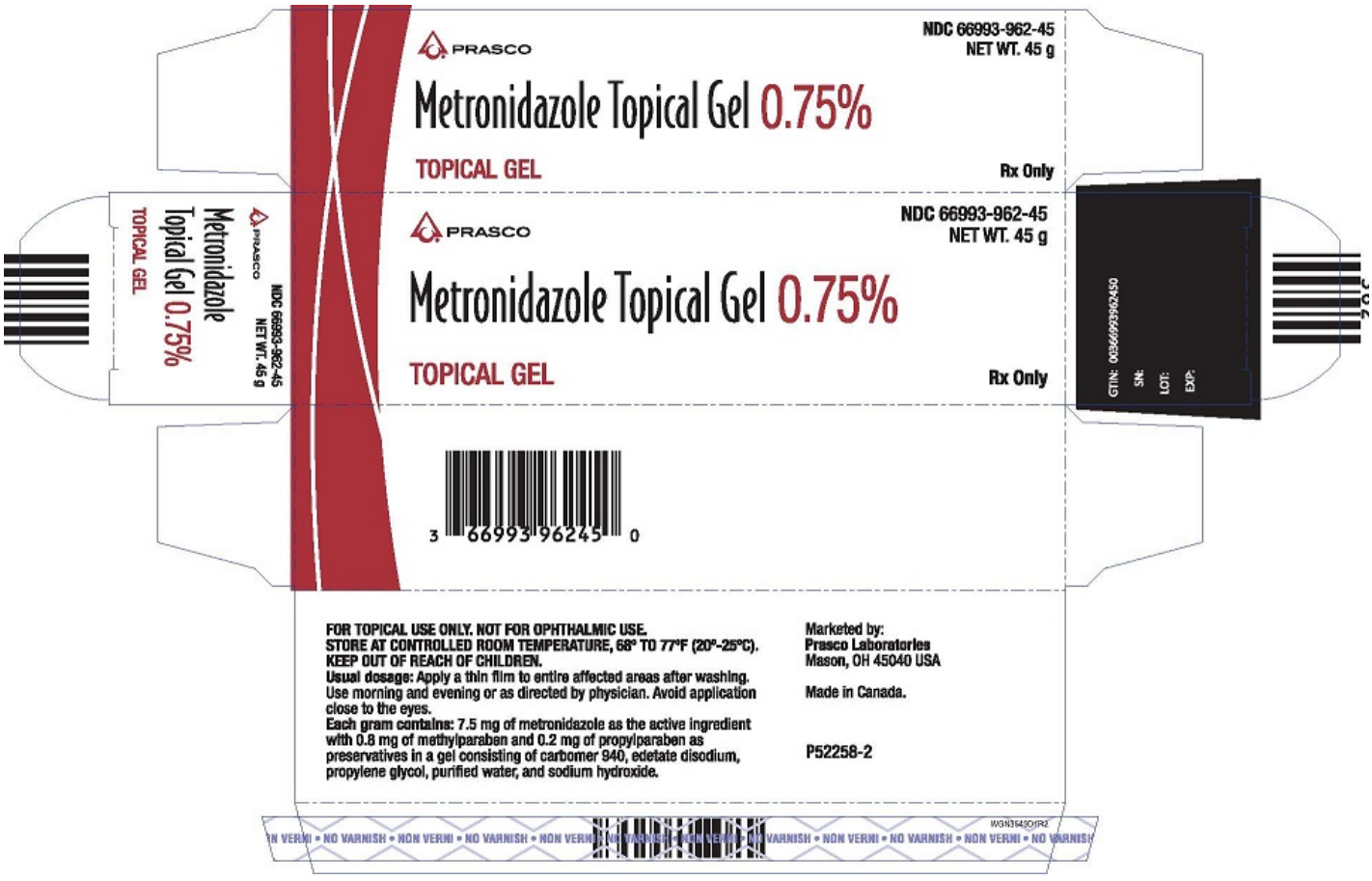
STORE AT CONTROLLED ROOM TEMPERATURE: 68° to 77°F (20° to 25°C).

Marketed by:
Prasco Laboratories
Mason, OH 45040 USA

P52259-1

Revised: September 2014

**PACKAGE LABEL - 45g Carton**




**Prasco**

**NDC 66993-962-45**

**NET WT. 45 g**

Metronidazole Topical Gel 0.75%

TOPICAL GEL

**Rx Only**

**FOR TOPICAL USE ONLY. NOT FOR OPTHALMIC USE.**
**STORE AT CONTROLLED ROOM TEMPERATURE, 68° to 77°F (20° - 25°C).**
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.**

**Ususal dosage:** Apply a thin film to the entire affected areas after washing. Use morning and evening or as directed by physician. Avoid application close to the eyes.

**Each gram contains:** 7.5 mg of metronidazole as the active ingredient with 0.8 mg of methylparaben and 0.2 mg of propylparaben as preservatives in a gel consisting of carbomer 940, edetate disodium, propylene glycol, purified water, and sodium hydroxide.

Marketed By:

Prasco Laboratories

Mason, OH 45040 USA

Made in Canada.

P52258-2

# METRONIDAZOLE TOPICAL GEL

metronidazole gel

| Product Information | | | |
|---|---|---|---|
| **Product Type** | HUMAN PRESCRIPTION DRUG | **Item Code (Source)** | NDC:66993 962 |
| **Route of Administration** | TOPICAL | | |

| Active Ingredient/Active Moiety | | |
|---|---|---|
| **Ingredient Name** | **Basis of Strength** | **Strength** |
| **METRONIDAZOLE** (UNII: 140QMO216E) (Me ronidazole UNII:140QMO216E) | METRONIDAZOLE | 7.5 mg in 1 g |

| Inactive Ingredients | |
|---|---|
| **Ingredient Name** | **Strength** |
| **Carbomer Homopolymer Type C (Allyl Pentaerythritol Crosslinked)** (UNII: 4Q93RCW27E) | |
| **EDETATE DISODIUM** (UNII: 7FLD91C86K) | |
| **METHYLPARABEN** (UNII: A2I8C7HI9T) | |
| **PROPYLENE GLYCOL** (UNII: 6DC9Q167V3) | |
| **PROPYLPARABEN** (UNII: Z8IX2SC1OH) | |
| **WATER** (UNII: 059QF0KO0R) | |
| **SODIUM HYDROXIDE** (UNII: 55X04QC32I) | |

| Packaging | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **#** | **Item Code** | **Package Description** | **Marketing Start Date** | **Marketing End Date** |
| **1** | NDC:66993 962 45 | 1 in 1 CARTON | 03/01/2014 | |
| **1** | | 45 g in 1 TUBE; Type 0: No a Combina ion Produc | | |

## Marketing Information

| Marketing Category | Application Number or Monograph Citation | Marketing Start Date | Marketing End Date |
|---|---|---|---|
| NDA au horized generic | NDA019737 | 03/01/2014 | |

## Labeler - Prasco Laboratories (065969375)

## Registrant - Galderma Laboratories, L.P. (047350186)

## Establishment

| Name | Address | ID/FEI | Business Operations |
|---|---|---|---|
| G Produc ion Inc. | | 251676961 | manufac ure(66993 962) |

Revised: 2/2019

Prasco Laboratories

**メトロニダゾール局所用ゲル-メトロニダゾールゲル**

**Prasco Laboratories**

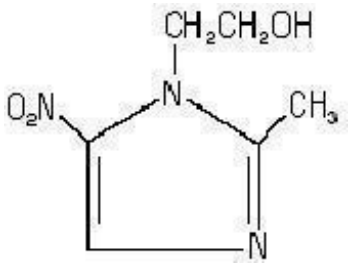
---

メトロニダゾール局所用ゲル、**0.75%-** メトロニダゾールゲル

**Prasco Laboratories**
局所塗布のみ（眼に使用しないこと）

**説明：**

メトロニダゾール局所用ゲルは、ゲル1 g中メトロニダゾール（米国薬局方）7.5 mgを含有し（0.75%）、カルボマー940、エデト酸二ナトリウム、メチルパラベン、プロピレングリコール、プロピルパラベン、精製水及び水酸化ナトリウムから成る。メトロニダゾールは治療薬分類では抗原虫薬及び抗菌薬として分類される。メトロニダゾールの化学名は2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-ethanolである。化学構造式を以下に示す：




**臨床薬理：**

酒さ患者10例の顔面にメトロニダゾール局所用ゲル1 g（メトロニダゾール7.5 mg）を局所投与したバイオアベイラビリティ試験では、患者1例において最高血清中濃度66 ng/mLが認められた。この濃度は250 mg錠を単回経口投与したときの濃度の約100分の1である。すべての患者で、大半の評価時点で測定した血清中メトロニダゾール濃度が検出限界値を下回った。患者3例は、すべての評価時点で血清中メトロニダゾール濃度が検出不能であった。臨床試験の実施期間中に塗布したゲルの平均投与量は600 mgであったが、これは塗布1回あたりメトロニダゾール4.5 mgに相当する。

したがって、同製剤の通常使用では血清中メトロニダゾール濃度はわずかである。酒さの治療におけるメトロニダゾール局所用ゲルの作用機序は明らかではないが、抗炎症作用を有すると考えられる。

**効能・効果：**

メトロニダゾール局所用ゲルは、酒さの炎症性丘疹及び膿疱に対する局所塗布による治療を適応とする。

**禁忌：**

メトロニダゾール、パラベン類または本剤に含まれる他の成分に対する過敏症の既往がある患者へのメトロニダゾール局所用ゲルの使用は禁忌である。

**使用上の注意：**

**一般的事項：**

メトロニダゾール局所用ゲルが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使用を中止するように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。

**患者向け情報：**

本剤は医師の指示に従って使用すること。本剤は外用薬である。眼に触れないようにすること。

**薬物相互作用：**

メトロニダゾールの経口投与で、クマリン及びワルファリンの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時間に与える影響については不明である。

**発がん性、変異原性、受胎能への障害：**

メトロニダゾールの発がん性のエビデンスは、マウス及びラットに長期経口投与したさまざまな試験で示されているが、ハムスターを用いた試験では示されていない。

メトロニダゾールの変異原性活性のエビデンスは、複数の*in vitro*細菌アッセイシステムで示されている。また、腹腔内投与したマウスでは小核形成の頻度増加に用量-反応関係が認められ、メトロニダゾール200～1200 mg/日を1～24ヶ月間投与したクローン病患者では染色体異常の増加が報告されている。しかし、8ヵ月間投与後のヒト循環血中リンパ球では過度な染色体異常は認められていない。

**妊娠：**

*催奇形作用：妊娠カテゴリーB：*現在までに、妊婦におけるメトロニダゾール局所用ゲルの使用経験はない。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経口投与後の胎児毒性は認められていない。

しかし、動物での生殖発生毒性試験の結果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、本剤は妊婦に対しては明らかに必要な場合にのみ使用すること。

**授乳婦：**

メトロニダゾールは経口投与後、母体血漿中濃度と同程度の濃度で母乳中に移行する。メトロニダゾール局所用ゲルの血中濃度はメトロニダゾールの経口投与時よりも明らかに低いものの、本剤の母体に対する重要性を考慮し、授乳を中止するか、本剤の使用を中止するか、判断すること。

**小児への使用：**

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

**副作用：**

メトロニダゾールの局所塗布により以下の副作用が報告されている：灼熱感、皮膚刺激、乾燥、一過性発赤、金属味、四肢のピリピリ感やしびれ感、及び悪心

**用法・用量：**

洗浄した患部全体に朝と夕方の1日2回、メトロニダゾール局所用ゲルを薄く塗布すること。

塗布する部位はメトロニダゾール局所用ゲルの塗布前に清拭すること。塗布後は化粧品の使用が可能である。

**包装：**

メトロニダゾール局所用ゲルは45 g入りアルミニウム製チューブで提供される – **NDC** 66993-962-45

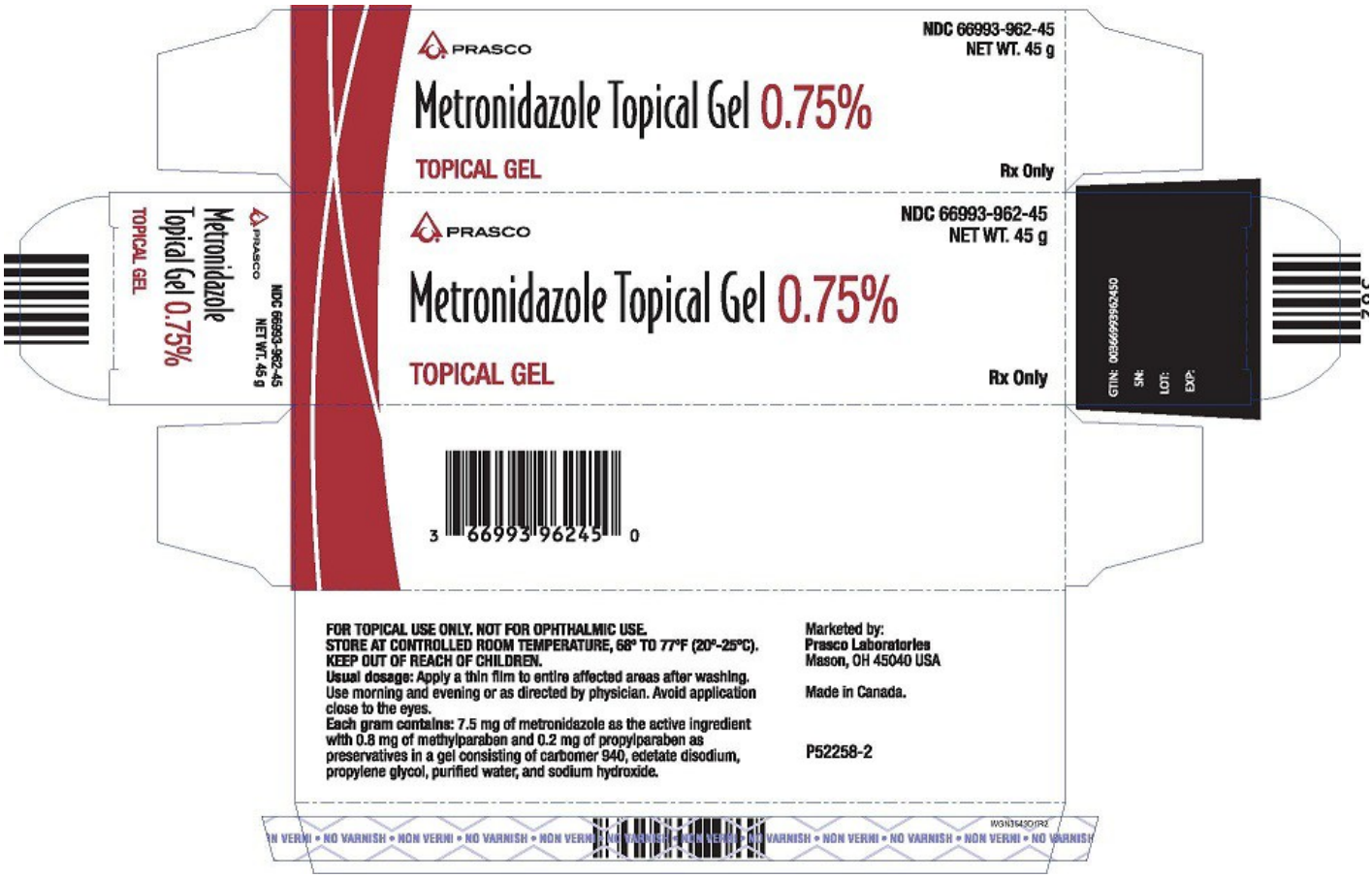
**貯法：**

68°F～77°F（20°C～ 25°C）で管理された室温下で保存すること。

販売元：
Prasco Laboratories
Mason, OH 45040 USA
P52259-1

改訂日：2014年9月

## 包装表示　- 45g用外箱




**Prasco**

**NDC 66993-962-45**

**正味重量45 g**

メトロニダゾール局所用ゲル0.75%

局所用ゲル

**処方箋医薬品**

局所塗布のみ。眼に使用しないこと。
68°F～ 77°F（20°C～25°C）に管理された室温で保存すること。
小児の手の届かない場所に保管すること。

**通常用量**：洗浄した患部全体に薄く塗布すること。朝と夕方の1日2回または医師の指示に従って使用すること。眼の周辺には使用しないこと。

**1 g当たり含有量**：有効成分としてメトロニダゾール7.5 mg、防腐剤としてメチルパラベン0.8 mg及びプロピルパラベン0.2 mgを含有する。同ゲルはカルボマー940、エデト酸二ナトリウム、プロピレングリコール、精製水及び水酸化ナトリウムから成る。

販売元：

Prasco Laboratories

Mason, OH 45040 USA

カナダ製

P52258-2

# メトロニダゾール局所用ゲル

メトロニダゾールゲル

## 製品情報

| | | | |
|---|---|---|---|
| **製品種別** | ヒト用処方箋医薬品 | **品目コード（ソース）** | NDC:66993-962 |
| **投与経路** | 局所投与 | | |

## 有効成分

| 成分名 | | 主成分 | 含量 |
|---|---|---|---|
| メトロニダゾール(UNII: 140QMO216E) | （メトロニダゾール - UNII:140QMO216E） | メトロニダゾール | 1 g中7.5 mg |

## 添加物

| 成分名 | 含量 |
|---|---|
| カルボマーホモポリマーC型（アリル ペンタエリスリトール:架橋剤）(UNII: 4Q93RCW27E) | |
| エデト酸二ナトリウム (UNII: 7FLD91C86K) | |
| メチルパラベン (UNII: A2I8C7HI9T) | |
| プロピレングリコール(UNII: 6DC9Q167V3) | |
| プロピルパラベン (UNII: Z8IX2SC1OH) | |
| 精製水(UNII: 059QF0KO0R) | |
| 水酸化ナトリウム (UNII: 55X04QC32I) | |

## 包装

| # | 品目コード | 包装内容 | 販売開始日 | 販売終了日 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | NDC:66993-962-45 | 外箱1個中1本 | 2014年1月3日 | |
| 1 | | 45 g入り1チューブ、Type 0：配合剤ではない | | |

## 販売情報

| 販売分類 | 適用番号または引用文献 | 販売開始日 | 販売終了日 |
|---|---|---|---|
| NDAオーソライズドジェネリック | NDA019737 | 2014年1月3日 | |

## ラベラー - Prasco Laboratories (065969375)

## 登録者 - Galderma Laboratories, L.P. (047350186)

## 登録施設

| 名称 | 所在地 | ID/FEI | 事業内容 |
|---|---|---|---|
| G Production Inc. | | 251676961 | 製造業(66993-962) |

改訂日：2019年2月

Prasco Laboratories

GALDERMA

GALDERMA INTERNATIONAL

# Company Core Data Sheet

## Metronidazole 0.75%
## Gel / Cream / Lotion

| Name | Reason for Signing | Date |
|---|---|---|
| [redacted] | | |

[redacted]

Note to the reader: **Sections highlighted in yellow** are considered mandatory Language and positioning in individual PI documents might be adjusted depending on the local regulatory context, practices and/or Agencies requests

**Core Data Sheet – Metronidazole 0.75% Gel-Cream-Lotion –** [redacted]

## 1.7 同種同効品一覧表

国内において同種同効品はない。

# 1.8 添付文書（案）

## 1.8.1 添付文書（案）

20XX年X月改訂（第1版、効能変更）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 872699 |

がん性皮膚潰瘍臭改善薬
酒さ治療薬
メトロニダゾール ゲル

# ロゼックス® ゲル 0.75%
Rozex® Gel

| | |
|---|---|
| 承認番号 | 22600AMX01405000 |
| 販売開始 | 2015年5月 |

**貯　　法**：室温保存
**有効期間**：36箇月

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

**3. 組成・性状**
**3.1 組成**

| | |
|---|---|
| 有効成分 | 1g中　日局　メトロニダゾール　7.5mg |
| 添加剤 | エデト酸ナトリウム水和物、カルボキシビニルポリマー、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、水酸化ナトリウム |

**3.2 製剤の性状**

| | |
|---|---|
| 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。<br>長期保存により黄褐色に変化することがある。 |

**4. 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**

**6. 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。

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

**8. 重要な基本的注意**
**〈効能共通〉**
8.1 本剤の使用中は、日光又は日焼けランプ等による紫外線曝露を避けること。本剤は紫外線照射により不活性体に転換され、効果が減弱することがある。
**〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉**
8.2 本剤の皮膚潰瘍部位への塗布により全身吸収が認められるため、塗布部位が広範囲の場合等には、経口用又は点滴静注用製剤

の投与により認められる副作用（末梢神経障害、中枢神経障害、白血球減少、好中球減少など）が、血中濃度の上昇により発現するおそれがある。[16.1.1参照]

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 血液疾患のある患者

白血球減少、好中球減少があらわれることがある。

#### 9.1.2 脳・脊髄腫瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。

### 9.5 妊婦

#### 9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

使用しないこと。妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている[1)]。[2.3、16.3.2参照]。

#### 9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

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

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。授乳婦への経口投与により、母体血漿中と同程度の濃度で母乳中に移行することが報告されている[2)]。[16.3.3参照]

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アルコール | 精神症状、腹部の疝痛、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<br>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。 |

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

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

注）がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減において報告された副作用

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通〉

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

### 14.2 薬剤使用時の注意

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

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

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 長期経口投与により、マウスでは肺腫瘍が[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)]。［8.3参照］

15.2.2 経皮投与によるがん原性試験は実施していない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

16.1.1 がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者20例に1日最大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852ng/mL（範囲:136～2872ng/mL）であり、血漿中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は投与7日目で380±281ng/mL、14日目で510±565ng/mLであった[6)]。［8.2参照］

16.1.2 酒さ患者65例に1日2回（朝及び夜）12週間投与したとき、血漿中にメトロニダゾールが検出された患者における血漿中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は投与4週後で33±22ng/mL（59例）、投与12週後で31±18ng/mL（58例）であった[7)]。

### 16.2 吸収

経口剤に対する相対的バイオアベイラビリティは、41.2%であった[8)]（外国人データ）。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織分布

メトロニダゾールをラット[9)]及びウサギ[10)]に静脈内投与した後、又はマウス[11)]及びラット[12)]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。

#### 16.3.2 胎児への移行

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[1)]（外国人データ）。［2.3、9.5.1、9.5.2参照］

#### 16.3.3 母乳中への移行

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1.3μg/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）[2]（外国人データ）。[9.6参照]

### 16.4 代謝

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[13]（外国人データ）。

### 16.5 排泄

メトロニダゾールをラット[9]及びウサギ[10]に静脈内投与した後、又はマウス[13]及びラット[14]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[14]。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

**〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉**

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象に本剤1日最大30gを14日間投与した。その結果[6]、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。

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。

**〈酒さ〉**

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者[注1)]130例（各群:65例）を対象に、本剤又はプラセボを1日2回（朝及び夜）12週間投与した二重盲検比較試験を実施した[7]。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[注2)]の被験者の割合は、次のとおりであった。

本剤群の安全性評価対象例65例中6例（9.2%）に副作用が認められた。その内訳は接触皮膚炎が2例（3.1%）、適用部位乾燥、そう痒症、皮膚のつっぱり感、皮脂欠乏症が各1例（1.5%）であった。

表　投与12週後の有効性

| 有効性評価項目 | 投与群 | 被験者の割合（例数） | プラセボ群との群間差[a)] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 群間差［両側95%信頼区間］ | *P*値 |
| 炎症性皮疹数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアがともに3以上の被験者の割合 | 本剤群 | 72.3%（47/65） | 35.4%［17.9%～51.3%］ | <0.0001 |
| | プラセボ群 | 36.9%（24/65） | － | － |

a）カイ二乗検定

注1）以下の酒さ又は皮膚症状が酒さに類似した疾患を合併している患者は除外された。
特殊型の酒さ（集簇性酒さ、電撃性酒さ）、鼻瘤型酒さ単独例、眼型酒さ単独例、酒さ様皮膚炎（口囲皮膚炎、ステロイド誘発性酒さ）、ニキビダニ症、顔面毛包性紅斑黒皮症、脂漏性皮膚炎

注2）定義は以下のとおり。
炎症性皮疹数の変化率スコアが3以上:炎症性皮疹数が50%超減少
紅斑重症度の変化スコアが3以上：紅斑重症度（0～4の5段階で評価）が1段階以上改善

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

**〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉**

メトロニダゾールは嫌気性条件下で原虫又は細菌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、また、反応途中で生成したヒドロキシルアミン付加体がDNA損傷を惹起して、抗原虫作用及び抗菌作用を示す[15)、16)]。

**〈酒さ〉**

メトロニダゾールは、酒さ病変部において増加している活性酸素種の生成を抑制することで抗炎症作用を示す[17)、18)]。また、免疫細胞によ

るTNF-αの産生[19]や貪食細胞の免疫能等[20]を抑制することで免疫抑制作用を示す。

### 18.2 抗菌作用

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[21]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:メトロニダゾール(Metronidazole)
(JAN)

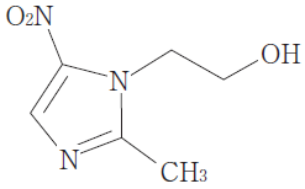
化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol

分子式：$C_6H_9N_3O_3$

分子量：171.15

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。

化学構造式：




## 20. 取扱い上の注意

凍結をさせないこと。

## 21. 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。

## 22. 包装

チューブ：15g×10、50g×1

## 23. 主要文献

1) Grey M.S.：J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1961; 68（5）: 723-729 [11111112-9987]
2) Grey M.S., et al.：Br. J. Vener. Dis. 1961; 37: 278-279 [11111112-9988]
3) Rustia M., et al.：J. Natl. Cancer Inst. 1972; 48 (3)：721-729 [11111112-9980]
4) Roe F.J.C., et al.：Surgery 1983; 93 (1)：158-164 [11111112-9981]
5) Rustia M., et al.：J. Natl. Cancer Inst. 1979; 63 (3)：863-868 [11111112-9982]
6) Watanabe K., et al.：Support Care Cancer 2016; 24（6）: 2583-2590 [11111112-9983]
7) 社内資料:酒さ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.3)
8) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（1.CG.03.SUM.0443試験）(2014年12月26日承認、CTD2.7.6.4) [11111112-9950]
9) Buttar H.S., et al.：Arch. Int. Pharmacodyn. 1980; 245: 4-19 [11111112-9966]
10) Buttar H.S.：J. Toxicol. Environ. Health 1982; 9: 305-316 [11111112-9967]
11) Placidi G.F., et al.：Arch. Int. Pharmacodyn. 1970; 188: 168-179 [11111112-9968]
12) Buttar H.S., et al.：J. Pharm. Pharmacol. 1979; 31: 542-544 [11111112-9969]
13) Stambaugh J.E., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968; 161（2）: 373-381 [11111112-9992]
14) Ings R.M.J., et al.:Xenobiotica. 1975; 5 (4)：223-235 [11111112-9970]
15) Freeman C.D., et al.：Drugs 1997; 54 (5)：679-708 [11111112-9962]
16) Bendesky A., et al.：Mutat. Res. 2002; 511: 133-144 [11111112-9963]

17) Miyachi Y., et al.：Br. J. Dermatol. 1986; 114(2)：231-234[20180517-6309]
18) Akamatsu H., et al.：Arch. Dermatol. Res. 1990; 282 (7)：449-454 [20180517-6312]
19) Krehmeier U., et al.：J. Infect. Chemother. 2002; 8（2）：194-197 [20180517-6885]
20) Fararjeh M., et al.：Int. Immunopharmacol. 2008; 8 (2)：341-350 [20180517-6307]
21) Paul J.C., et al.：Ostomy Wound Manage. 2008; 54 (3)：18-27 [11111112-9964]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071　大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売（輸入）

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

### 26.2 提携

GALDERMA

®登録商標

## 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

［効能・効果］
○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
○酒さ

（下線部が本申請で追加した事項）

［設定根拠］

ロゼックスゲル0.75%（以下、本剤）は、Galderma S.A.社が開発したメトロニダゾールを含有するゲル剤であり、外国では、1988年に米国で酒さの効能・効果で承認されて以降、世界60以上の国又は地域で承認取得、販売されている（販売名：Rozex®、Metrogel®等）。

国内では、ガルデルマ株式会社が「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12月に本剤の製造販売承認を取得した。なお、2018年3月にマルホ株式会社は、ガルデルマ株式会社から本剤の製造販売承認を承継している。

本承認事項一部変更承認申請は、「酒さ」の効能・効果の追加を目的とした。

酒さは、顔面を中心に発症し、紅斑、丘疹・膿疱、毛細血管拡張、発作性潮紅などの症状を伴う慢性炎症性皮膚疾患である。酒さは、寒暖差等の外的刺激で刺激感や火照り感を伴うため、日常生活に著しく影響する。また、酒さの症状や容貌の変化で、自尊心の低下や社会生活への障害を招き、うつや社会不安障害を発症させることもあり、患者の生活の質（Quality of life、以下、QOL）を著しく低下させる疾患である。

酒さの病型は、臨床症状に応じて、紅斑・毛細血管拡張型、丘疹・膿疱型、腫瘤型、眼型の4つに分類され、国内と外国で、病型分類及び臨床症状は同様である。

外国では、メトロニダゾール外用剤は、重症度を問わず酒さの標準治療薬で、丘疹・膿疱型酒さの第一選択薬である。メトロニダゾール外用剤は、外国で30年以上の酒さへの臨床使用実績があり、酒さに対する有効性及び安全性は確立されていると考える。一方、国内で承認されている酒さ治療薬はいずれも40年以上前に承認されているため、酒さへの有効性に関するエビデンスが乏しい。また、外国で推奨されている酒さ治療薬は、国内では未承認である。したがって、国内では、酒さに対して有効な治療薬は少なく、酒さ患者は治療に満足していないと考えられる。

酒さに対する国内開発は、日本皮膚科学会より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）に開発要望があり、第33回検討会議での検討結果を踏まえて、厚生労働省より開発要請が発出された。マルホ株式会社は当該要請を受け、開発に着手した。

酒さの主な臨床症状は炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑のため、国内第Ⅲ相試験（以下、M122101-01試験）の主な評価項目は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数及び紅斑重症度とした。

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共に3以上の被験者の割合」は、本剤群で72.3%（47/65例）、プラセボ群で36.9%（24/65例）であり、プラセボ群と比較して、本剤群の改善割合は有意に高かった（$P<0.0001$）。副次評価項目の「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」は、本剤群で80.0%（52/65例）、プラセボ群で44.6%（29/65例）、「投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合」

は、それぞれ78.5%（51/65例）及び56.9%（37/65例）であり、いずれの評価項目も、プラセボ群と比較して、本剤群の改善割合は有意に高かった（それぞれ、*P*<0.0001、*P*=0.0086、複数項目間及び複数時点間の多重性は未調整）。また、投与12週後にSkindex-16が10以上改善した被験者の割合は、プラセボ群［55.2%（32/58例）］と比較して、本剤群［82.7%（43/52例）］で高く、患者QOLを改善する傾向が認められた。有害事象の発現割合は、プラセボ群［29.2%（19/65例）］と比較し、本剤群［40.0%（26/65例）］で高かったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、群間で同程度であった［本剤群：9.2%（6/65例）、プラセボ群：6.2%（4/65例）］。本剤と関連ありの有害事象の重症度は、中等度の2例（接触皮膚炎、そう痒症、各1例、いずれも回復）を除き、すべて軽度であった。

以上の臨床試験成績から、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する日本人酒さ患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本承認事項一部変更承認申請で追加する効能・効果は、「酒さ」と設定した。

### 1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

［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。

（下線部が本申請で追加した事項）

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

M122101-01試験の治験薬の用法・用量は、外国試験を参考に「1日2回（朝及び夜）、洗顔後又は入浴後に全顔の炎症性皮疹及び紅斑に適量塗布する」と設定した。外国試験では、酒さ患者に、本剤を1日2回、9週間又は12週間投与したときの有効性及び安全性が確認されている。酒さの病型分類及び臨床症状は国内と外国で同様であること、アジア人と白人で皮膚バリア機能に大きな差はないことから、外国試験と同じ用法・用量で、日本人の酒さ患者に対する本剤の有効性が確認できると考えた。

1.8.2.1項に示したとおり、本剤の用法・用量を上述のとおりとして実施したM122101-01試験において、本剤の酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑に対する有効性及び安全性が確認された。

このことから、追加する効能・効果「酒さ」における用法・用量は、「1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。」として設定した。

### 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の添付文書の現版数は旧記載要領による2018年3月改訂第5版である。

一方、新記載要領に基づく添付文書改訂案については、2020年2月に新記載要領改訂相談を終了し、PMDA医薬品安全対策第二部より了承を得た。

本承認事項一部変更承認申請における添付文書案は、国内第Ⅲ相臨床試験（M122101-01試験）の成績及びGalderma S.A.社のCompany Core Data Sheet（CCDS）に基づいて、了承の得られた新記載要領による添付文書改訂案に酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の効能追加にかかわる改変を加えて作成した。記載要領の新旧によらず、現行添付文書内容からの本質的な変更箇所に下線を付した。

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.2 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳・脊髄腫瘍の患者を除く）[中枢神経系症状があらわれることがある。]<br>2.3 妊娠3ヵ月以内の女性［9.5.1、16.3.2参照］ | 現行添付文書のとおり。 |
| 7. 用法・用量に関連する注意<br>〈酒さ〉<br>7.1 本剤の使用期間は通常12週間までとすること。12週間を超えて使用する場合には、その必要性を慎重に判断し、漫然と使用しないこと。国内臨床試験では、12週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。 | M122101-01試験及びCCDSを参考に設定した。 |
| 8. 重要な基本的注意<br>〈効能共通〉<br>8.1 本剤の使用中は、日光又は日焼けランプ等による紫外線曝露を避けること。本剤は紫外線照射により不活性体に転換され、効果が減弱することがある。<br>〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉<br>8.2 本剤の皮膚潰瘍部位への塗布により全身吸収が認められるため、塗布部位が広範囲の場合等には、経口用又は点滴静注用製剤の投与により認められる副作用（末梢神経障害、中枢神経障害、白血球減少、好中球減少など）が、血中濃度の上昇により発現するおそれがある。[16.1.1参照]<br>8.3 本剤の長期の使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合には、使用の継続を慎重に判断すること。[15.2.1参照] | 現行添付文書のとおり。<br>効能追加にあたって、効能共通事項と効能別の注意に書き分けた。 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意<br>9.1 合併症・既往歴等のある患者<br>9.1.1 血液疾患のある患者<br>白血球減少、好中球減少があらわれることがある。<br>9.1.2 脳・脊髄腫瘍の患者<br>中枢神経系症状があらわれることがある。<br>9.5 妊婦<br>9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性<br>使用しないこと。妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。[2.3、16.3.2参照]。<br>9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性<br>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[16.3.2参照]<br>9.6 授乳婦<br>授乳しないことが望ましい。授乳婦への経口投与により、母体血漿中と同程度の濃度で母乳中に移行することが報告されている。[16.3.3参照]<br>9.7 小児等<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。<br>9.8 高齢者<br>一般に生理機能が低下している。 | 現行添付文書のとおり。 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 10. 相互作用<br>10.2 併用注意（併用に注意すること） | 現行添付文書のとおり。 |

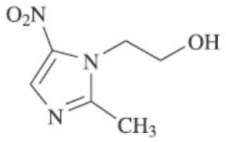
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アルコール | 精神症状、腹部の疝痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、使用期間中は飲酒を避けること。 | 本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。 |
| リトナビル含有製剤（内用液） | ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。 | リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。 |
| ジスルフィラム | 精神症状（錯乱等）があらわれることがある。 | 不明 |
| クマリン系抗凝血剤<br>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>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用<br>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>潰瘍部位からの出血（9.5%）注）</td><td>接触皮膚炎、乾燥、そう痒、つっぱり感、皮脂欠乏症</td><td>紅斑、皮膚不快感（皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚刺痛）、皮膚刺激、皮膚剥脱、顔面腫脹</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></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></td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹、血管浮腫</td></tr>
</table>
注）がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減において報告された副作用</td><td>現行添付文書及びM122101-01試験の成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意<br>14.1 薬剤交付時の注意<br>〈効能共通〉<br>14.1.1 刺激感を伴う皮膚症状が認められた場合は、使用回数を減らす又は一時的に本剤の使用を中止し、必要に応じ医師の指示を受けるよう患者に指導すること。<br>14.2 薬剤使用時の注意<br>〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉<br>14.2.1 ガーゼ等の交換時に患部を刺激することにより、潰瘍部位の血管が損傷し、出血を招くことがあるので、浸潤させる等本剤塗布部位の乾燥に注意すること。</td><td>現行添付文書のとおり。<br>効能追加にあたって、効能共通事項と効能別の注意に書き分けた。</td></tr>
</table>

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| 15. その他の注意<br>15.2 非臨床試験に基づく情報<br>15.2.1 長期経口投与により､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。［8.3参照］<br>15.2.2 経皮投与によるがん原性試験は実施していない。 | 経皮投与によるがん原性試験は実施されていないことから、その旨を追加した。 |

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | 2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol及びその製剤 |
| 構造式 |  |
| 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。 |
| 劇薬等の指定 | なし |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：メトロニダゾール<br>製剤：ロゼックスゲル0.75%（1g中にメトロニダゾール 7.5mg含有） |
| 毒性 | 単回投与　概略の致死量　ラット♂♀　経口　＞37.5 mg/kg<br>反復投与 |

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（mg/kg/day） | 無毒性量（mg/kg/day） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット | 4週間 | 経皮 | 15 | 1.5 | 全身毒性並びに投与部位皮膚の局所忍容性のいずれに関しても特記すべき所見なし |
| ウサギ | 13週間 | 経皮 | 0.13,1.3,13.0 | 13.0 | 全身毒性並びに投与部位皮膚の局所忍容性のいずれに関しても特記すべき所見なし |
| ミニブタ | 13週間 | 経皮 | 0.1.0.3,1 | 1 | 全身毒性並びに投与部位皮膚の局所忍容性のいずれに関しても特記すべき所見なし |

副作用

国内第3相試験（RDT.07.SRE.27013試験）

| | |
|---|---|
| 副作用発現率 | 21例中2例（9.5%） |
| 副作用の種類 | 例数 |
| 皮膚新生物出血 | 2 |

海外第3相試験（Metrogel037試験）

| | |
|---|---|
| 副作用発現率 | 47例中4例（8.5%）<br>（がん性皮膚潰瘍患者20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例） |
| 副作用の種類 | 例数 |
| 皮膚灼熱感 | 1 |
| 刺痛感 | 1 |
| 潰瘍部位からの出血 | 2 |

| | |
|---|---|
| 会社 | ガルデルマ株式会社 |

（追加）

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | |
| 構造式 | |
| 効能・効果 | ○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減<br>○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＞<br>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。<br>＜酒さ＞<br>1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。 （下線部追加） |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効成分・分量 | |
| 毒性 | |
| 副作用 | 国内第3相試験（M122101-01試験）<br>副作用発現率 65例中6例（9.2%）<br><br>副作用の種類 例数<br>適用部位乾燥 1<br>接触皮膚炎 2<br>そう痒症 1<br>皮膚のつっぱり感 1<br>皮脂欠乏症 1 |
| 会社 | マルホ株式会社 |

ロゼックスゲル0.75%

1.12 添付資料一覧

## 第4部　非臨床試験報告書

### 4 1　目次

### 4 2　試験報告書

#### 4 2 1　薬理試験

##### 4 2 1 1　効力を裏付ける試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 1 1-1 | Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y | Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea | — | — | Br J Dermatol 1986; 114: 231-234 | 参考 | — |
| 4 2 1 1-2 | Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, Niwa Y | The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne | — | — | Arch Dermatol Res 1990; 282: 449-454 | 参考 | — |
| 4 2 1 1-3 | Krehmeier U, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Obertacke U, Schade FU, Majetschak M | Effects of antimicrobial agents on spontaneous and endotoxin-induced cytokine release of human peripheral blood mononuclear cells | — | — | J Infect Chemother 2002; 8: 194-197 | 参考 | — |
| 4 2 1 1-4 | Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, Alkhatib H, Abdalla S | Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes | — | — | Int Immunopharmacol 2008; 8: 341-350 | 参考 | — |

##### 4 2 1 2　副次的薬理試験

該当資料なし

##### 4 2 1 3　安全性薬理試験

該当資料なし

##### 4 2 1 4　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

#### 4 2 2　薬物動態試験

##### 4 2 2 1　分析及びバリデーション報告書

該当資料なし

##### 4 2 2 2　吸収

該当資料なし

##### 4 2 2 3　分布

該当資料なし

##### 4 2 2 4　代謝

該当資料なし

##### 4 2 2 5　排泄

該当資料なし

##### 4 2 2 6　薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

##### 4 2 2 7　その他の薬物動態試験

該当資料なし

#### 4 2 3　毒性試験

##### 4 2 3 1　単回投与毒性試験

該当資料なし

##### 4 2 3 2　反復投与毒性試験

該当資料なし

ロゼックスゲル0.75%

1.12 添付資料一覧

## 4 2 3 3　遺伝毒性試験

### 4 2 3 3 1　In Vitro試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 3 3 1-1 | G Cantelli-Forti, G Aicardi, M C Guerra, A M Barbaro, G L Biagi | Mutagenicity of a Series of 25 Nitroimidazoles and Two Nitrothiazoles in Salmonella typhimurium | － | － | Teratog Carcinog Mutagen 1983;3:51-63 | 参考 | － |
| 4 2 3 3 1-2 | J Dayan, M C Crajer, S Deguingand | Mutagenic activity of 4 active-principle forms of pharmaceutical drugs Comparative study in the Salmonella typhimurium microsome test, and the HGPRT and Na /K ATPase systems in cultured mammalian cells | － | － | Mutat Res 1982;102:1-12 | 参考 | － |
| 4 2 3 3 1-3 | [redacted] | Metronidazole: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes | 19[redacted]<br>～19[redacted] | 海外 | [redacted]<br>Final report<br>[redacted] | 評価 | － |

### 4 2 3 3 2　In Vivo試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 3 3 2-1 | [redacted] | Metronidazole: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Mice | 19[redacted]<br>～19[redacted] | 海外 | [redacted]<br>Final report<br>[redacted] | 評価 | － |
| 4 2 3 3 2-2 | [redacted] | Metronidazole: Induction of LacZ$^-$ mutations in tissues of treated Muta™ Mice | 19[redacted]<br>～19[redacted] | 海外 | [redacted]<br>Final report<br>[redacted] | 評価 | － |

## 4 2 3 4　がん原性試験

### 4 2 3 4 1　長期がん原性試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 3 4 1-1 | M Rustia, P Shubik | Induction of Lung Tumors and Malignant Lymphomas in Mice by Metronidazole | － | － | J Natl Cancer Inst 1972;48:721-729 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-2 | Rust JH | An Assessment of Metronidazole Tumorigenicity: Studies in the Mouse and Rat | － | － | In: Experimental model systems in toxicology and their significance in man Excerp Med Internat Congr Series 1977 138-144 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-3 | A Cavaliere, M Bacci, A Amorosi, M Del Gaudio, R Vitali | INDUCTION OF LUNG TUMORS AND LYMPHOMAS IN BALB/c MICE BY METRONIDAZOLE | － | － | Tumori 1983; 69:379-382 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-4 | S M Cohen, E Ertürk, A M Von Esch, A J Crovetti, G T Bryan | Carcinogenicity of 5-Nitrofurans, 5-Nitroimidazoles, 4-Nitrobenzenes, and Related Compounds | － | － | J Natl Cancer Inst 1973;51:403-417 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-5 | M Rustia, P Shubik | Experimental Induction of Hepatomas, Mammary Tumors, and Other Tumors With Metronidazole In Noninbred Sas:MRC(WI)BR Rats | － | － | J Natl Cancer Inst 1979 ;63 863-868 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-6 | A Cavaliere, M Bacci, R Vitali | INDUCTION OF MAMMARY TUMORS WITH METRONIDAZOLE IN FEMALE SPRAGUE-DAWLEY RATS | － | － | Tumori 1984;70:307-311 | 参考 | － |
| 4 2 3 4 1-7 | Roe FJC | Metronidazole: Tumorigenicity Studies in Mice, Rats and Hamsters | － | － | In: Proceedings of the international metronidazole conference Montreal, Quebec, Canada Excerpta Medica ICS 438 1977 132-137 | 参考 | － |

### 4 2 3 4 2　短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

### 4 2 3 4 3　その他の試験
該当資料なし

### 4 2 3 5　生殖発生毒性試験
#### 4 2 3 5 1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 3 5 1-1 | Abeer F El-Nahas , Ibrahim M El-Ashmawy | Reproductive and Cytogenetic Toxicity of Metronidazole in Male Mice | — | — | Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004;94:226-231 | 参考 | — |
| 4 2 3 5 1-2 | McClain RM, Downing JC, Edgcomb JE | Effect of Metronidazole on Fertility and Testicular Function in Male Rats | — | — | Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 386-396 | 参考 | — |
| 4 2 3 5 1-3 | Davood Sohrabi, Mohsen Alipour, Ali Awsat Mellati | Effect of Metronidazole on Spermatogenesis, Plasma Gonadotrophins and Testosterone in Male Rats | — | — | Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2007; 6:279-283 | 参考 | — |

#### 4 2 3 5 2　胚･胎児発生に関する試験

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 2 3 5 2-1 | Cella PL | EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE TERATOLOGY OF METRONIDAZOLE | — | — | Rivista di Patologia e Clinica 1969; 24: 529 | 参考 | — |
| 4 2 3 5 2-2 | Chacko M, Bhide SV | Carcinogenicity, perinatal carcinogenicity and teratogenicity of low dose metronidazole (MNZ) in Swiss mice | — | — | J Cancer Res Clin Oncol 1986; 112: 135-140 | 参考 | — |
| 4 2 3 5 2-3 | Bost RG | Metronidazole: Toxicology and Teratology | — | — | Princeton, NJ: Excerpta Medica 1977a: 112-118 | 参考 | — |

#### 4 2 3 5 3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

#### 4 2 3 5 4　新生児を用いた試験
該当資料なし

### 4 2 3 6　局所刺激性試験
該当資料なし

### 4 2 3 7　その他の毒性試験
#### 4 2 3 7 1　抗原性試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 2　免疫毒性試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 3　毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 4　依存性試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 5　代謝物の毒性試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 6　不純物の毒性試験
該当資料なし

#### 4 2 3 7 7　その他の試験
該当資料なし

ロゼックスゲル0.75%

1.12 添付資料一覧

4 3　参考文献

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 3-1 | Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC | Metronidazole A therapeutic review and update | — | — | Drugs 1997 54: 679-708 | 参考 | — |
| 4 3-2 | Bakar Ö, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y | The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea | — | — | Clin Exp Dermatol 2007 32: 197-200 | 参考 | — |
| 4 3-3 | Yamasaki K, Gallo RL | The molecular pathology of rosacea | — | — | J Dermatol Sci 2009 55: 77-81 | 参考 | — |
| 4 3-4 | Young CN, Koepke JI, Terlecky LJ, Borkin MS, Boyd SL, Terlecky SR | Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-α-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease | — | — | J Invest Dermatol 2008 128: 2606-2614 | 参考 | — |
| 4 3-5 | Grange PA, Chereau C, Raingeaud J, Nicco C, Weill B, Dupin N, *et al.* | Production of superoxide anions by keratinocytes initiates *P. acnes* -induced inflammation of the skin | — | — | PLoS Pathog 2009 5: e1000527 | 参考 | — |
| 4 3-6 | Yang CS, Shin DM, Lee HM, Son JW, Lee SJ, Akira S, *et al.* | ASK1-p38 MAPK-p47phox activation is essential for inflammatory responses during tuberculosis via TLR2-ROS signaling | — | — | Cell Microbiol 2008 10: 741-754 | 参考 | — |
| 4 3-7 | Lee HM, Shin DM, Kim KK, Lee JS, Paik TH, Jo EK | Roles of reactive oxygen species in CXCL8 and CCL2 expression in response to the 30-kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis* | — | — | J Clin Immunol 2009 29: 46-56 | 参考 | — |
| 4 3-8 | Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, *et al.* | Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation | — | — | Exp Dermatol 2012 21: 906-910 | 参考 | — |
| 4 3-9 | D B McGregor, I Edwards, C R Wolf, L M Forrester, W J Caspary | Endogenous xenobiotic enzyme levels in mammalian cells | — | — | Mutat Res 1991 Sep;261(1):29-39 | 参考 | — |
| 4 3-10 | Andrés Bendesky, Daniel Mené ndez, Patricia Ostrosky-Wegman | Is metronidazole carcinogenic? | — | — | Mutat Res 2002 Jun;511(2):133-44 | 参考 | — |
| 4 3-11 | M D Mudry, M Carballo, M Labal de Vinuesa, M Gonzalez Cid, I Larripa | Mutagenic bioassay of certain pharmacological drugs: III Metronidazole (MTZ) | — | — | Mutat Res 1994 Mar 1;305(2):127-32 | 参考 | — |
| 4 3-12 | G E Kelly, W D Meikle, D E Moore | Enhancement of UV-induced skin carcinogenesis by azathioprine: role of photochemical sensitisation | — | — | Photochem Photobiol 1989 Jan;49(1):59-65 | 参考 | — |
| 4 3-13 | Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T *et al.* | TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes | — | — | J Invest Dermatol 2011 131: 688-697 | 参考 | — |
| 4 3-14 | Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, *et al.* | Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea | — | — | Nat Med 2007 13: 975-980 | 参考 | — |
| 4 3-15 | Peus D, Vasa RA, Beyerle A, Meves A, Krautmacher C, Pittelkow MR | UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes | — | — | J Invest Dermatol 1999 112: 751-756 | 参考 | — |
| 4 3-16 | Peus D, Vasa RA, Meves A, Pott M, Beyerle A, Squillace K, *et al.* | $H_2O_2$ is an important mediator of UVB-induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes | — | — | J Invest Dermatol 1998 110: 966-971 | 参考 | — |
| 4 3-17 | Margalit A, Kowalczyk MJ, Żaba R, Kavanagh K | The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea | — | — | J Dermatol Sci 2016 82: 3-8 | 参考 | — |

ロゼックスゲル0.75%

1.12 添付資料一覧

# 第5部　臨床試験報告書

## 5.1　目次

## 5.2　全臨床試験一覧表

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 2-1 | － | 全臨床試験一覧表 | － | － | 社内資料 | － | － |

## 5.3　試験報告書及び関連情報

### 5.3.1　生物薬剤学試験報告書

#### 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 1 4-1 | [redacted] | LC/MS/MSによるヒト血漿中メトロニダゾールの濃度測定法バリデーション | 20[redacted]～<br>20[redacted] | 国内 | 社内資料<br>[redacted] | 評価 | － |

### 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

#### 5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

### 5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

#### 5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 3 2-1 | Galderma S A | Pharmacokinetics/Bioavailability evaluation of topically administered metronidazole 0 75% gel | 19[redacted]～19[redacted] | 海外 | 社内資料　治験総括報告書<br>1 CG 03 SUM 0442 | 参考 | － |
| 5 3 3 2-2 | Galderma S A | The Absorption and Pharmacokinetics of Metronidazole Topical Lotion, 0 75% compared to MetroGel ®(metronidazole) Topical Gel, 0 75% in Subjects with Rosacea | 19[redacted]～19[redacted] | 海外 | 社内資料　治験総括報告書<br>1 GUS 04 SRE 18031 | 参考 | － |
| 5 3 3 2-3 | [redacted] | GK567の酒さに対する第III相試験－プラセボ対照試験－（M122101-01）における血漿中メトロニダゾール濃度の測定 | 20[redacted]～<br>2[redacted] | 国内 | 社内資料<br>[redacted] | 評価 | － |

#### 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

### 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

#### 5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

該当資料なし

### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

#### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 5 1-1 | マルホ株式会社 | GK567の酒さに対する第Ⅲ相試験－プラセボ対照試験－ | 2019/4～2020/5 | 国内 | 社内資料 治験総括報告書<br>M122101-01 | 評価 | 有 |
| 5 3 5 1-2 | Galderma S A | Evaluation of Topical Metronidazole for the Treatment of Acne Rosacea: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Paired Comparison(MAR-09095) | 19[redacted]～<br>19[redacted] | 海外 | 社内資料 治験総括報告書<br>1 CG 03 SUM 0450 | 参考 | － |
| 5 3 5 1-3 | Galderma S A | Evaluation of Topical Metronidazole for the Treatment of Acne Rosacea: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Paired Comparison | 19[redacted]～<br>19[redacted] | 海外 | 社内資料 治験総括報告書<br>1 CG 03 SUM 0451 | 参考 | － |
| 5 3 5 1-4 | Galderma S A | Comparison of the clinical efficacy and safety of metronidazole 0 75% cream with metronidazole 0 75% gel in the treatment of rosacea | 19[redacted]～<br>19[redacted] | 海外 | 社内資料 治験総括報告書<br>1 CG 03 SPR 2531 | 参考 | － |

#### 5.3.5.2 非対照試験報告書

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 5 2-1 | Galderma S A | Open, Non-comparative Evaluation of Metrogel®(metronidazole topical gel) Topical Gel, 0 75% in the Treatment of Rosacea(Long Term Safety Study) | 19[redacted]～<br>19[redacted] | 海外 | 社内資料 治験総括報告書<br>1 CG 03 SUM 0464 | 参考 | － |

#### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

#### 5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 6-1 | Galderma | PERIODIC BENEFIT－RISK EVALUATION REPORT | 2020/7～2021/7 | 海外 | － | － | － |
| 5 3 6-2 | マルホ株式会社 | 国内製造販売後調査結果報告書 | 2016/3～<br>2020/12 | 国内 | － | － | － |

### 5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 3 7 1 | － | 症例一覧表［索引］ | － | － | － | － | － |
| 5 3 7 2 | － | 副作用が観察された症例の一覧表［索引］ | － | － | － | － | － |
| 5 3 7 3 | － | 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表［索引］ | － | － | － | － | － |
| 5 3 7 4 | － | 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表［索引］ | － | － | － | － | － |
| 5 3 7 5 | － | 臨床検査値の変動図［索引］ | － | － | － | － | － |

### 5.4 参考文献

| CTD No.<br>資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所<br>(国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／参考<br>の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 4-1 | Tu T Huynh, PhD | Burden of Disease: The Psychosocial Impact of Rosacea on a Patient's Quality of Life | － | － | Am Health Drug Benefits 2013;6(6):348-354 | 参考 | － |
| 5 4-2 | Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al | Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea | － | － | J Am Acad Dermatol 2002;46(4):584-587 | 参考 | － |
| 5 4-3 | 玉置邦彦 | 第17巻 付属器・口腔粘膜の疾患 | － | － | 最新皮膚科学大系. 東京: 株式会社中山書店; 2002 p 139-146 | 参考 | － |
| 5 4-4 | 清水宏 | 19章 付属器疾患 2酒皶 | － | － | あたらしい皮膚科学 第3版 東京: 株式会社中山書店; 2018 p 366-367 | 参考 | － |
| 5 4-5 | Yamasaki K, Gallo RL | The molecular pathology of rosacea | － | － | J Dermatol Sci 2009;55(2):77-81 | 参考 | － |

ロゼックスゲル0.75%

1.12 添付資料一覧

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 4-6 | 林伸和, 赤松浩彦, 岩田啓氏, 大森遼子, 上中智香子, 黒川一郎他 | 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017 | – | – | 日皮会誌 2017;127(6):1261-1302 | 参考 | – |
| 5 4-7 | Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al | Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee | – | – | J Am Acad Dermatol 2020;1501-1510 | 参考 | – |
| 5 4-8 | 大森遼子, 山﨑研志 | 6. テトラサイクリンに反応しない酒皶. | – | – | そこが知りたい達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ. 全日本病院出版会 2016;211-216 | 参考 | – |
| 5 4-9 | Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al | Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 2: A Status Report on Topical Agents | – | – | Cutis 2013;92:277-284 | 参考 | – |
| 5 4-10 | 総務省統計局 | 政府統計の総合窓口(e-Stat) 患者調査 [Internet] | – | – | 東京: 総務省統計局; 2017 入手先:https://www e-stat go jp/ | 参考 | – |
| 5 4-11 | 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏他 | 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査 | – | – | 日皮会誌 2009;119(9):1795-1809 | 参考 | – |
| 5 4-12 | Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al | Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea | – | – | J Investig Dermatol Symp Proc 2011;15(1):1-17 | 参考 | – |
| 5 4-13 | 藤本亘, 林宏明, 菅田明子, 笹岡俊輔, 牧野英一 | 酒皶・酒皶様皮膚炎の現状–川崎医科大学附属病院における2002～2011年の集計– | – | – | 皮膚病診療 2013;35(3):307-313 | 参考 | – |
| 5 4-14 | L Gether, LK Overgaard, A Egeberg, JP Thyssen | Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis | – | – | Br J Dermatol 2018;179:282-289 | 参考 | – |
| 5 4-15 | Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y | Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea | – | – | Br J Dermatol 1986;114:231-234 | 参考 | – |
| 5 4-16 | Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, Alkhatib H, Abdalla S | Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes | – | – | Int Immunopharmacol 2008;8:341-350 | 参考 | – |
| 5 4-17 | Krehmeier U, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Obertacke U, Schade FU, Majetschak M | Effects of antimicrobial agents on spontaneous and endotoxin-induced cytokine release of human peripheral blood mononuclear cells | – | – | J Infect Chemother 2002;8:194-197 | 参考 | – |
| 5 4-18 | 菅裕司, 加瀬貴美, 肥田時征, 澄川靖之, 山下利春 | 酒皶35症例に対する1%メトロニダゾール外用の有効性の検討 | – | – | 日皮会誌 2015;125(3):419-426 | 参考 | – |
| 5 4-19 | 金子健彦, 岡島加代子 | 酒さに対する0 8%メトロニダゾール軟膏の使用経験 | – | – | Aesthetic Dermatology 2008;18:306-310 | 参考 | – |
| 5 4-20 | 今村貞夫, 宮地良樹, 金内日出男, 立花隆夫, 古川福実, 浜中宏他 | Metronidazole外用薬による酒皶の治療 | – | – | 皮膚科紀要 1989;84(4) 515-519 | 参考 | – |
| 5 4-21 | Galderma (UK ) Ltd | Rozex Gel Summary of Product Characteristics | – | – | June 2015 | 参考 | – |
| 5 4-22 | Muizzuddin N, Hellemans L, Overloop LV, Corstjens H, Declercq L, Maes D | Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and East Asian skin | – | – | J Dermatol Sci 2010;59:123-128 | 参考 | – |
| 5 4-23 | van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L | Interventions for rosacea | – | – | Cochrane Database of Systematic Reviews 2015,Issue4 | 参考 | – |
| 5 4-24 | Nielsen PG | Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream A double-blind study | – | – | Br J Dermatol 1983;108:327–332 | 参考 | – |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 4-25 | Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY | Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data | － | － | Dermatol 2015;230:27-33 | 参考 | － |
| 5 4-26 | Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld S | Quality-of-Life Outcomes of Treatments for Cutaneous Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma | － | － | J Invest Dermatol 2007;127:1351-1357 | 参考 | － |