

ロゼックスゲル0.75%

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GK567	メトロニダゾール0.75%を含有するゲル剤
AUC ₀₋₁₂	Area under the plasma/serum time-concentration curve from zero to 12 hours : 0～12時間までの血漿/血清中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximal plasma/serum drug concentration : 最高血漿/血清中濃度
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CQ	Clinical question
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IGA	Investigator's global assessment
NRSEC	National Rosacea Society Expert Committee
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
QOL	Quality of life : 生活の質
t _{1/2}	Elimination half-life : 血中半減期
T _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血中濃度到達時間

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 酒さの臨床的・病態生理学的側面	6
2.5.1.1.1 酒さの病態	6
2.5.1.1.2 酒さの主な治療方法とその問題点	6
2.5.1.1.3 酒さの疫学	7
2.5.1.1.4 本剤の薬理学的分類	8
2.5.1.1.5 本剤の承認状況	8
2.5.1.1.5.1 国内	8
2.5.1.1.5.2 外国	8
2.5.1.1.6 酒さに対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景	8
2.5.1.1.6.1 本剤の開発意義	8
2.5.1.1.6.2 本剤の試験を行った根拠	8
2.5.1.2 臨床開発計画	9
2.5.1.2.1 進行中及び計画中の臨床試験	9
2.5.1.2.2 臨床データパッケージ	9
2.5.1.3 規制当局によるガイダンス及び助言	10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	10
2.5.2.1 市販予定製剤	10
2.5.2.2 分析法	10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	11
2.5.3.1 薬物動態	11
2.5.4 有効性の概括評価	12
2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略	12
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性	12
2.5.4.2.1 対象となった患者集団	12
2.5.4.2.2 M122101-01試験の対象集団（試験対象集団）と市販後患者集団との差異	12
2.5.4.3 試験デザイン	13
2.5.4.3.1 用法・用量及び投与期間	13
2.5.4.3.2 対照群	13
2.5.4.3.3 有効性の評価項目	13
2.5.4.3.3.1 評価方法	13
2.5.4.3.3.2 主要評価項目	14
2.5.4.3.3.3 副次評価項目	14
2.5.4.3.3.4 その他の評価項目	14
2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要	14
2.5.4.4.1 主要評価項目	14
2.5.4.4.2 副次評価項目	15
2.5.4.4.3 患者QOL	15

2.5.4.5 部分集団解析	15
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性	15
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義	16
2.5.4.8 特別な患者集団における有効性	16
2.5.5 安全性の概括評価	17
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象	17
2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報	17
2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法	17
2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度	17
2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴	17
2.5.5.4.1.1 安全性データベース	17
2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴	17
2.5.5.4.2 治験薬の曝露状況	18
2.5.5.5 有害事象の概要	18
2.5.5.6 比較的良好にみられる重篤でない有害事象	19
2.5.5.7 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	19
2.5.5.7.1 死亡	19
2.5.5.7.2 死亡以外の重篤な有害事象（表2.7.4-7）	19
2.5.5.7.3 その他の重要な有害事象	19
2.5.5.8 部分集団における有害事象発現割合の差異	20
2.5.5.9 長期投与時の安全性	20
2.5.5.10 臨床検査値	21
2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法	21
2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用	22
2.5.5.12.1 過量投与	22
2.5.5.12.2 依存性、反跳現象及び乱用	22
2.5.5.13 市販後使用経験（2.7.4.6）	22
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	22
2.5.6.1 治療の背景	22
2.5.6.1.1 疾患又は症状	22
2.5.6.1.2 現行の治療	22
2.5.6.2 ベネフィット	23
2.5.6.2.1 主要なベネフィット	23
2.5.6.3 リスク	23
2.5.6.3.1 主要なリスク	23
2.5.6.3.2 主要なリスクの根拠及び管理	23
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	23
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断	23
2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論	24
2.5.6.4.3 不足情報	24
2.5.6.4.4 評価における疾患背景の影響	24

2.5.6.4.5 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動	24
2.5.6.5 補遺	24
2.5.7 参考文献	25

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 酒さの臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 酒さの病態

酒さは、顔面を中心に発症する慢性炎症性皮膚疾患である。主な症状は、紅斑、丘疹・膿疱、毛細血管拡張、発作性潮紅であり、その他の副症状として、ほてり感・熱感や刺すようなヒリヒリ感、紅色局面、乾燥様外観、浮腫、眼症状、顔面以外の末梢での酒さ様症状、腫瘤様変化がある。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（表 2.5-1）、国内と外国で、病型分類及び臨床症状は同様である²⁾³⁾。

酒さの病因は不明であるが、酒さの病変部では、紫外線曝露などの環境因子、ニキビダニ及びアクネ菌などの微生物によって、自然免疫機構（特にToll様受容体認識機構）や抗菌ペプチド（カセリサイディン等）の発現が亢進される。これらによって、カテリシジンペプチドの発現増加、ケモカインなどの産生が誘導され、皮膚への炎症性細胞の浸潤及び血管新生などの炎症が惹起され、発症すると考えられる⁴⁾⁵⁾。

表 2.5-1 酒さの病型⁴⁾

病型	主な症状
紅斑・毛細血管拡張型	鼻尖、頬、眉間、頤部に一過性の発赤が出現し、次第に持続性となり、毛細血管拡張と脂漏を伴うようになる。そう痒、ほてり感、易刺激性などの自覚症状がある。
丘疹・膿疱型	尋常性ざ瘡に類似するが、面皰は存在しない。尋常性ざ瘡と異なり、丘疹・膿疱は毛孔一致性でないものが存在する。病変は顔面全体に広がる。
腫瘤型	丘疹が密集融合して腫瘤状となる。特に鼻が凸凹不整に隆起して赤紫色を呈し、毛孔が拡大してミカンの皮のような外観（鼻瘤）となる。
眼型	眼囲の腫脹や結膜炎、角膜炎などを生じる。約20%で皮膚症状に先行する。

2.5.1.1.2 酒さの主な治療方法とその問題点

国内では、イオウカンフルローション及びビタミンB₂製剤（注射・内服）が酒さの効能・効果を有するが、いずれの薬剤も承認時期が古く、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⁶⁾のClinical Question（以下、CQ）で酒さの治療方法が示されている（表 2.5-2）。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^{6),7)}。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⁸⁾。

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⁷⁾。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⁹⁾。

表 2.5-2 国内での酒さの治療方法（尋常性ざ瘡治療ガイドライン）⁶⁾

病型	治療方法	推奨度
全般	スキンケア	C1 適切な遮光と低刺激性の洗顔料や保湿剤の使用について選択肢の一つとして推奨する。
紅斑 毛細血管拡張型	内服：漢方	C2 現時点では推奨しない。
	レーザー：パルス色素レーザー、Nd：YAGレーザー、Intense Pulsed Light	C2 使用してもよいが、推奨はしない。 また、保険適用外であることや再発についての十分なインフォームドコンセントが必要である。
丘疹・膿疱型	内服：ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン	C2 内服してもよいが、推奨はしない。
	内服：メトロニダゾール、イベルメクチン（毛包虫が検出された場合）、漢方	C2 現時点では推奨しない。
	外用：メトロニダゾール、アゼライン酸	C2 外用してもよいが、推奨はしない。 また、使用にあたっては保険適用外であることや、基剤や濃度に配慮する必要がある。

C1：選択肢の1つとして推奨する、C2：推奨しない

2.5.1.1.3 酒さの疫学

2017年の厚生労働省患者調査¹⁰⁾では、国内の酒さ患者数は約14,000人、2007年から2008年の日本皮膚科学会による皮膚科受診患者の全国調査¹¹⁾では、酒さ（酒さ様皮膚炎を含む）患者は、皮膚科の全受診患者（67,448名）の0.22%と報告されており、患者数は少ない。日本人の酒さ患者は、中高年以降の女性に多く⁴⁾、白人でも同様の傾向である（表 2.5-3）。

表 2.5-3 酒さの好発年齢及び性差

	日本人	白人
好発年齢	中高年 ⁴⁾	30歳～50歳代 ¹²⁾
性差	男女比 1:2 ¹³⁾	男性：38.7%、女性：61.3% ^{14)*}

*：32件の酒さ患者に関する論文を対象としたシステマティックレビューで、男女別の患者数が記載されていた10件の研究に組み入れられた患者の性差を示す。

2.5.1.1.4 本剤の薬理学的分類

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ナダゾールを含有するゲル剤である。酒さに対するメトロナ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^{15)~17)}、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。

2.5.1.1.5 本剤の承認状況

2.5.1.1.5.1 国内

Galderma S.A.社の日本法人であるガルデルマ株式会社は、2010年12月に、厚生労働省よりがん性悪臭の軽減に対して本剤の開発要請を受け、2014年12月に、がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減の効能・効果で本剤の製造販売承認を取得した。

なお、2018年3月に、マルホ株式会社がガルデルマ株式会社から本剤の製造販売承認を承継した。

2.5.1.1.5.2 外国

Galderma S.A.社は、1988年に米国で酒さの効能・効果で本剤の承認を取得した後、2020年7月時点で、世界60以上の国又は地域で承認を取得している（販売名：Metrogel[®]、Rozex[®]等）。

2.5.1.1.6 酒さに対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1.6.1 本剤の開発意義

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（2.5.1.1.2）。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。

外国では、メトロナダゾール外用剤は、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⁷⁾。メトロナダゾール外用剤は、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。

国内では、メトロナダゾール含有の自家製剤を丘疹、膿疱及び紅斑を有する酒さ患者に使用した時の症例集積研究が複数報告されており^{18)~20)}、日本人の酒さ患者に対するメトロナダゾール外用剤の有効性が示されている。酒さの臨床症状、病型分類及び治療方法が国内と外国で同様であることを踏まえると、本剤は日本人の酒さ患者に対しても有効であると期待できる。

以上より、本剤は、国内でも酒さ治療の第一選択薬になると考える。

2.5.1.1.6.2 本剤の試験を行った根拠

日本人の酒さ患者を対象とした本剤の臨床試験成績はないため、外国試験を参考に、プラセボ

対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を計画し、日本人の酒さ患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。

2.5.1.2 臨床開発計画

ガルデルマ株式会社は、酒さに対する本剤の開発を2001年から開始し、本剤の皮膚刺激性及び光毒性を第I相試験で評価したが、医薬品[]相談（受付番号：# []、実施日：[]年[]月[]日）での規制当局の見解を踏まえ、酒さに対する開発を中止した。2016年2月、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、日本皮膚科学会から本剤の酒さに対する開発要望が提出され、2018年1月に厚生労働省は開発要請を発出した。ガルデルマ株式会社より本剤の製造販売承認を承継していたマルホ株式会社は、酒さに対する本剤の国内開発を2019年1月から再開した。マルホ株式会社は、医薬品[]相談（受付番号：# []、実施日：[]年[]月[]日）を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的に、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象とした第III相試験（以下、M122101-01試験）を計画した。なお、M122101-01試験の終了後に、医薬品[]相談（受付番号：# []、実施日：[]年[]月[]日）を実施した結果、[]（2.5.1.3）。

2.5.1.2.1 進行中及び計画中の臨床試験

本剤を使用した進行中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.2.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5-4に示した。

M122101-01試験を評価資料、外国の第I相試験 [1.CG.03.SUM.0442試験、(以下、442試験)、1.GUS.04.SRE.18031試験、(以下、18031試験)]、第II相試験 [(1.CG.03.SUM.0450試験、(以下、450試験)、1.CG.03.SUM.0451試験、(以下、451試験)]、第III相試験 [1.CG.03.SPR.2531試験、(以下、2531試験)] 及び長期投与試験 [1.CG.03.SUM.0464試験、(以下、464試験)] を参考資料とした。

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) などの各国規制を遵守して実施した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の酒さに対する臨床薬理は、国内のM122101-01試験の薬物動態データに基づき、評価した。また、外国の442試験及び18031試験は参考資料とした。

2.5.3.1 薬物動態

(1) 日本人の酒さ患者での12週間投与（M122101-01試験）

酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者（GK567群：65例）を対象に、GK567を1日2回、12週間全顔に塗布した。投与4週後及び12週後に血漿中メトロナダゾール濃度が定量下限（<2.0 ng/mL）未満となった被験者の割合は、それぞれ4.8%（3/62例）及び6.5%（4/62例）であった。検出された被験者（投与4週後：59例、投与12週後：58例）での血漿中メトロナダゾール濃度の平均値（標準偏差）は、それぞれ33.018 ng/mL（22.294）及び30.506 ng/mL（18.105）であり、本剤の反復投与で血漿中メトロナダゾールの蓄積傾向はみられなかった（2.7.2.2.2.1）。

(2) 外国人の酒さ患者での単回投与（442試験）

酒さ患者（10例）を対象に、GK567の単回投与時の薬物動態及び生物学的利用能を非盲検、ランダム化、実薬対照、クロスオーバーで評価した。GK567は1 g（メトロナダゾールとして7.5 mg）を顔面に塗布し、メトロナダゾール溶液を6 mL（メトロナダゾールとして30 mg）を経口投与した。

10例中3例は、GK567を投与後すべての測定時点で、血清中メトロナダゾール濃度が検出限界未満（<25 ng/mL）であった。血清中メトロナダゾール濃度が測定された7例中5例のC_{max}は、GK567投与24時間後までの1又は2つの測定時点での血清中メトロナダゾール濃度から算出した。

GK567の局所投与後のC_{max}の平均値（%CV）は、40.6 ng/mL（45.3%）であった。メトロナダゾール溶液の経口投与後のC_{max}の平均値（%CV）は、850 ng/mL（50.7%）であり、投与量補正後のC_{max}の平均値（%CV）の推定値は、212 ng/mL（50.7%）であった。GK567及びメトロナダゾール溶液投与後のC_{max}は統計学的に有意な差を認め（*P*<0.01）、GK567/メトロナダゾール溶液比（平均）は、0.22[95%信頼区間（以下、95%CI）：0.13～0.32]であった（2.7.2.2.1.1）。

(3) 外国人の酒さ患者での反復投与（18031試験）

中等度から重度の酒さ患者（8例）を対象に、GK567の反復投与時の薬物動態を非盲検、ランダム化、実薬対照、クロスオーバーで評価した。GK567又はメトロナダゾール0.75%ローション（以下、ローション）を、1日2回、5日間（1～4日目までは朝夕、5日目は朝のみ）、1回1 gを顔面（唇及び眼の周囲を除く）に塗布した。

AUC₀₋₁₂の平均値は、ローション塗布時が480.92 ng·h/mL、GK567塗布時が580.15 ng·h/mLであり、GK567塗布時が大きかった。C_{max}の平均値は、ローション塗布時が48.00 ng/mL、GK567塗布時が54.35 ng/mLであり、GK567塗布時が高かった。T_{max}は、ローション塗布時が5.52 h、GK567塗布時が4.25 hであり、GK567塗布時がわずかに短く、t_{1/2}は、ローション塗布時が11.60 h、GK567塗布時が13.64 hであり、GK567塗布時が長かった（2.7.2.2.1.2）。

上記の試験結果より、M122101-01試験では、本剤の蓄積性は認められず、M122101-01試験と外

国試験での本剤の局所反復投与時の血中薬物濃度は類似していた。また、外国試験では、メトロナダゾール溶液の経口投与時と比較して、本剤の局所投与時の曝露が低いことが確認された。

以上より、本剤の局所反復投与時の血漿中メトロナダゾール濃度は、海外の試験結果とも類似しており、メトロナダゾール溶液を経口投与時の全身曝露量を超えることはないと考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

本剤の酒さに対する有効性は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する中等度以上の酒さ患者を対象に、国内で実施したGK567を12週間投与したときの第III相臨床試験（M122101-01試験）成績で評価し、外国試験（450試験、451試験、2531試験及び464試験）成績は、有効性評価の参考情報とした（表2.7.3-1）。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 対象となった患者集団

(1) 人口統計学的特性

M122101-01試験では、患者の人口統計学的特性は群間で同様であった。

試験全体では、男性が17.7%（23/130例）、女性が82.3%（107/130例）であり、女性が多かった。平均年齢（範囲）は47.8歳（20歳～84歳）であった（表2.7.6.3-2）。

いずれの外国試験も、男性（29.8%～48.3%）より女性（51.7%～70.2%）が多く組み入れられ、平均年齢は47歳～50.5歳であった（表2.7.3-7）。

(2) 試験で選択した患者集団

M122101-01試験及び外国試験では、中等度以上の酒さ患者を対象とするために、表 2.5-5 に示す選択基準を設定した。

表 2.5-5 重症度に関する選択基準

M122101-01試験	450試験	451試験	2531試験	464試験
<ul style="list-style-type: none"> ・治療開始日にIGAが3（中等度）以上の患者 ・治療開始日に酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数が全顔に11個以上40個以下の患者 ・治療開始日に紅斑重症度が2（軽度）以上の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・以下の特徴を有する中等度又は重度の酒さと診断された患者 ・少なくとも3個以上の炎症性皮疹（丘疹及び/又は膿疱）を顔面の左右にそれぞれ有する ・顔面の両側に中等度から重度の紅斑を有する ・毛細血管の拡張を有する 		<ul style="list-style-type: none"> ・以下の特徴を有する中等度又は重度の酒さと診断された患者 ・顔面に2531試験では7個以上、464試験では6個の炎症性皮疹（丘疹及び/又は膿疱）を有する ・中等度以上の紅斑を有する ・毛細血管拡張を有する（464試験では、中等度以上の紅斑又は毛細血管拡張を有する） 	

IGA : Investigator's global assessment

2.5.4.2.2 M122101-01試験の対象集団（試験対象集団）と市販後患者集団との差異

(1) 人口統計学的特性

国内の疫学情報では、酒さ患者は中年以降の女性に多い^{4),13)}。M122101-01試験で組み入れられた患者の約80%が女性であり、全患者の平均年齢は47.8歳であった。国内の疫学情報と比較して、試験対象集団では女性が多かったが、試験対象集団と市販後患者集団の間で、性

別及び年齢に大きな相違はないと考える。

(2) 酒さの重症度

M122101-01試験では、本剤の有効性を適切に評価するため、中等度以上の酒さ患者を対象に試験を実施した結果、治療開始日のIGA [3 (中等度) 又は4 (重度)] に関わらず、酒さの炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 及び紅斑に対する本剤の有効性が確認された (図2.7.3-2)。市販後には、臨床試験では対象としなかった軽度の酒さ患者にも本剤が投与されると考えているが、以下の理由から、本剤の申請効能・効果で酒さの重症度を規定しないことは妥当と考える。

国内の酒さ治療では、NRSECガイドラインと同様の治療方法が示されている^{6),7)}。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⁷⁾。酒さの病型分類及び臨床症状が国内と外国で同様である^{2),3)}ことを踏まえると、国内でも外国と同様に、本剤は重症度を問わず、酒さ患者に使用されると考える。

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 用法・用量及び投与期間

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。また、炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、医師から指示された部位 (炎症性皮疹及び紅斑があった部位) に、投与12週後 (又は中止日) まで、治験薬を継続塗布した。M122101-01試験の治験薬の投与期間は12週間と設定した。

外国試験では、中等度以上の酒さ患者に、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たことから、メトロニダゾール外用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²¹⁾。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^{2),3)}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²²⁾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。また、酒さの炎症性皮疹や紅斑は、一度消失しても再発する可能性があることから、治療期間 (12週間) 中に炎症性皮疹及び紅斑が消失した場合も、治験薬を継続して塗布することとした。

2.5.4.3.2 対照群

国内で酒さの効能・効果を有する外用剤はイオウカンフルローションのみであるが、40年以上前に承認されており、酒さに対する有効性のエビデンスは乏しい。M122101-01試験では、日本人の酒さ患者に対する本剤の有効性をプラセボ対照で検証することが適切と考えた。

2.5.4.3.3 有効性の評価項目

2.5.4.3.3.1 評価方法

酒さの主要な臨床症状は炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 及び紅斑のため¹⁾、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。

炎症性皮疹 (丘疹・膿疱) 数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコアは、メトロニダゾール外用剤を含む酒さ治療薬のメタアナリシス^{23),24)}に用いられた医師の全般改善度評価を改変した

指標である（表 2.5-6）。本指標は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数及び紅斑重症度を定量的に評価、スコア化するものであり、酒さの主要な臨床症状である炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の改善の程度を適切に評価できると考えた。

表 2.5-6 炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコア及び紅斑重症度の変化スコア（M122101-01試験）

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

表2.7.3-3から引用

2.5.4.3.3.2 主要評価項目

本剤の有効性評価では、酒さの主要な臨床症状である炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の両方が一定以上改善することが重要と考え、M122101-01試験の主要評価項目は、投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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とした。

2.5.4.3.3.3 副次評価項目

M122101-01試験の副次評価項目は、投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコアが3以上の被験者の割合、投与12週後の紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合、投与12週後のIGAが0又は1の被験者の割合、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率の経時推移並びに紅斑重症度の経時推移とした。

2.5.4.3.3.4 その他の評価項目

M122101-01試験では、主要評価項目及び副次評価項目に設定した炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化スコアが3以上の被験者の割合、紅斑重症度の変化スコアが3以上の被験者の割合のそれぞれの経時推移を評価した。また、IGAが0又は1の被験者の割合の経時推移、及び炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化数、IGAのそれぞれの経時推移を評価した。更に、患者QOLは、Dermatology Life Quality Index（以下、DLQI）及びSkindex-16で評価した。

2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要

2.5.4.4.1 主要評価項目

投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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、GK567群で72.3%（47/65例）、プラセボ群で36.9%（24/65例）であった。群間差（両側95%CI）は35.4%（17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群の改善割合は有意に高かった（ $P<0.0001$ ）。また、GK567群では、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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、投与2週間後から、プラセボ群と比較して有意に改善しており、群間の割合の差は経時的に増加した（表2.7.6.3-4）。

2.5.4.4.2 副次評価項目

副次評価項目の検定では、複数項目間及び複数時点間の多重性は調整しなかった。

投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコアが3以上の被験者の割合は、GK567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）、投与12週後のIGAが0又は1となった被験者の割合はそれぞれ38.5%（25/65例）及び18.5%（12/65例）であった。いずれの評価項目も、プラセボ群と比較して、GK567群の改善割合は有意に高かった（それぞれ、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0086$ 、 $P=0.0115$ ）。炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率の経時推移は、GK567群では投与2週後以降、経時的に減少したが、プラセボ群では投与4週後以降は減少しなかった（図2.7.6.3-3）。紅斑重症度の経時推移も、GK567群では投与8週後以降、プラセボ群と比較して有意に改善したが、プラセボ群では、投与4週後以降の減少はわずかであった（図2.7.6.3-4）。

すべての副次評価項目で、プラセボ群と比較して、GK567群で改善がみられ、主要評価項目の結果を支持する結果であった。

2.5.4.4.3 患者QOL

治療開始日のDLQI合計スコアが4以上の被験者を対象に、DLQI合計スコアが4段階以上改善した被験者の割合、治療開始日のSkindex-16合計スコアが10以上の患者を対象に、Skindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合を算出し、患者QOLを評価した。なお、DLQI合計スコアの4以上改善、Skindex-16合計スコアの10以上改善は、臨床的意義のある改善とされている^{25),26)}。

投与12週後にDLQI合計スコアが4段階以上改善した被験者の割合は、GK567群で69.6%（16/23例）、プラセボ群で64.3%（18/28例）であり、群間差は認められなかった（ $P=0.6906$ ）。なお、治療開始日にDLQI合計スコアが4以上の被験者は、GK567群が23例、プラセボ群が28例であり、両群とも登録例数の半分以下であった。

投与12週後にSkindex-16合計スコアが10以上改善した被験者の割合は、GK567群で82.7%（43/52例）、プラセボ群で55.2%（32/58例）、群間差（両側95%CI）は27.5%（9.0%～44.8%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した（ $P=0.0020$ ）。

2.5.4.5 部分集団解析

M122101-01試験の主要評価項目を、性別、年齢別（18歳以上65歳未満、65歳以上）、IGA [3（中等症）、4（重度）]、炎症性皮疹数（21個未満、21個以上）、紅斑重症度 [2（軽度）、3（中等度）、4（重度）] 及び酒さの罹患期間（2.2年未満、2.2年以上）の各部分集団で検討した。

いずれの部分集団も、プラセボ群と比較して、GK567群で炎症性皮疹（丘疹・膿疱）並びに紅斑が改善した。（図2.7.3-2）。

2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

日本人酒さ患者で12週間を超える本剤の使用経験はないため、本剤の投与期間は通常12週間とする。また、12週間を超えて投与する場合は、患者の状態を考慮し、医師が慎重に判断することとし、漫然とした長期投与は推奨しない。ただし、酒さの疾患特性上、本剤で治療後に酒さの症状が再燃した場合、過去の治療効果等を踏まえ、医師判断で本剤が再投与される可能性はあると考える。

なお、外国の長期投与試験（464試験）では、中等度以上の酒さ患者に、GK567を1日2回、最大104週間投与した時の有効性及び安全性を、1年間（12カ月）投与が51例、2年間（24カ月）投与が15例で評価している。炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数が50%超改善した被験者の割合は、投与12カ月後が78.9%、投与24カ月後が90.0%、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数のベースラインからの平均変化率は、投与12カ月後が-73.4%、投与24カ月後が-81.1%であり、GK567の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）に対する効果は持続した。紅斑のベースラインからの平均変化率及び毛細血管拡張のベースラインからの平均変化率でも、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数と同様に、GK567の効果は投与24カ月後まで持続し、耐薬性はみられなかった（2.7.3.5）。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

酒さの主要な臨床症状は、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑であるため¹⁾、酒さの治療では、炎症性皮疹（丘疹・膿疱）と紅斑の両方を一定以上改善させることが重要である（2.5.4.3.3.2）。

M122101-01試験の主要評価項目である投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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、GK567群で72.3%、プラセボ群で36.9%であった。GK567群とプラセボ群の群間差（両側95%CI）は、35.4%（17.9%～51.3%）であり、プラセボ群と比較して、GK567群で有意に改善した（ $P<0.0001$ ）（2.5.4.4.1）。また、すべての副次評価項目で、プラセボに対する本剤の有効性が確認され、主要評価項目の結果を支持する結果であった（2.5.4.4.2）。更に、酒さの主要な症状を改善することで、患者QOLも改善する傾向が認められた（2.5.4.4.3）。

炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数の変化率スコアが3以上とは、治療開始日の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）数が、投与12週後には半分以上（-51%～-75%）又は3/4以上（-76%～-100%）に減少したことを示している。また、紅斑重症度の変化スコアが3以上とは、治療開始日の紅斑重症度が、投与12週後には1段階又は2段階以上改善したこと、例えば、治療開始日に中等度（はっきりとした紅斑）であった紅斑が、投与12週後には軽度（淡い紅斑）、軽微（極めて淡い紅斑）又は症状なし（紅斑なし）になることを示している（表2.7.3-5）。投与12週後に炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑の両方が改善した患者の割合は、プラセボ群で36.9%であったのに対し、本剤群で72.3%であったことから、M122101-01試験でみられた酒さの主要な臨床症状に対する本剤の効果は、臨床的に意義があると考えられる。

2.5.4.8 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

既承認の効能であるがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減での本剤の重要な特定されたリスクは潰瘍部位からの出血、重要な潜在的リスクは末梢神経障害である。

2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報

本剤をラットに4週間、ウサギに13週間反復経皮投与した際、局所及び全身に毒性徴候はみられなかった。また、胎児毒性及び催奇形性もみられなかった。Ames試験では、嫌気性条件下又は酸素非感受性ニトロ基還元酵素によって還元された場合のみ陽性を示したが、培養ヒト末梢血リンパ球での染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験は、いずれも陰性であった。本剤の経皮投与によるがん原性試験は実施していないが、ラット、マウス及びハムスターで、メトロニダゾールの経口投与によりがん原性を評価した結果、ラット及びマウスを用いたいくつかの長期がん原性試験で腫瘍形成が報告されており、国際がん研究機関（IARC）の分類では、メトロニダゾールはグループ2B（ヒトに対して、発がん性を持つ可能性がある）に分類されている。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

M122101-01試験では、治験薬の投与中止、減量、休薬を必要とした有害事象の他に、本剤の重要な潜在的リスクである末梢神経障害を注目すべき有害事象と規定して、治験責任（分担）医師に注意喚起すると共に、該当する有害事象が発現したときは、治験責任（分担）医師は、治験依頼者に速やかに報告することとした。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

2.5.5.4.1.1 安全性データベース

本剤の酒さに対する安全性は、M122101-01試験成績で評価し、外国試験成績（6試験）は、安全性評価の参考情報とした（表2.7.4-1）。

2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴

本剤のがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減の効能の添付文書では、メトロニダゾールに対して過敏症の既往歴がある患者、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）及び妊娠3ヵ月以内の婦人は禁忌である。

M122101-01試験では、被験者の安全性を確保するため、表 2.5-7に該当する患者を除外した。

表 2.5-7 国内の臨床試験での除外基準（M122101-01試験）

既往歴 又は 合併症	<ul style="list-style-type: none"> 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状） メトロニダゾール又は治験薬に対するアレルギー 局所投与医薬品に対する皮膚過敏症（アレルギー性接触皮膚炎・易刺激性等）
合併症	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な心、肝、腎、肺、血液疾患等 脳、脊髄に器質的疾患 悪性腫瘍
その他	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦、授乳並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者

2.5.5.4.2 治験薬の曝露状況

M122101-01試験では、ランダム化された被験者130例（各群：65例）全員が治験薬を投与し、120例（GK567群：62例、プラセボ群：58例）が試験を完了した。治験薬を12週間投与した被験者は、GK567群が86.2%（56/65例）、プラセボ群が78.5%（51/65例）であり、群間で同様であった。

M122101-01試験と外国試験（450試験及び451試験）でのGK567の1日使用量を表 2.5-8に示した。M122101-01試験の1日平均使用量及び最大使用量は、外国試験（450試験及び451試験）と同様であった。

表 2.5-8 GK567の1日使用量

試験番号	投与期間、投与回数	平均使用量	最小使用量	最大使用量
M122101-01試験	12週間、1日2回	1.067 g	0.30 g	1.82 g
450試験*	9週間、1日2回	0.594 g	0.127 g	1.071 g
451試験*	9週間、1日2回	0.596 g	0.093 g	1.075 g

表2.7.4-2から引用

*：片顔塗布

2.5.5.5 有害事象の概要

(1) M122101-01試験

M122101-01試験でみられた有害事象の発現割合は、GK567群が40.0%（26/65例）、プラセボ群が29.2%（19/65例）であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、GK567群で9.2%（6/65例）、プラセボ群で6.2%（4/65例）であった（表2.7.4-3）。重症度が高度の有害事象はみられず、中等度の有害事象はGK567群で3.1%（2/65例）、プラセボ群で7.7%（5/65例）にみられ、その他はすべて軽度の有害事象であった（表2.7.4-17）。中等度の有害事象の内、GK567群の2例（接触皮膚炎、そう痒症）、プラセボ群の2例（接触皮膚炎、酒さ）は治験薬と関連ありであった。

(2) 外国試験（表2.7.4-16）

442試験では、有害事象はみられなかった。

18031試験の有害事象の発現割合は、GK567群が50.0%（4/8例）、ローション群が37.5%（3/8例）であった。高度の有害事象はみられず、治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、ローション群で1件みられた。

450試験では全身性の有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、GK567側及びプラセボ側で2例2件、GK567側で1例1件にみられ、重症度はすべて軽度であった。

451試験では、治験薬との因果関係が否定できない全身性の有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない局所の有害事象は、GK567側及びプラセボ側で3例3件、GK567側で1例1件にみられ、重症度はすべて軽度であった。

2531試験では、有害事象は37例〔GK567群：20例、メトロニダゾール0.75%クリーム（以下、クリーム）群：17例〕58件（GK567群：33件、クリーム群：25件）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、GK567群が5件、クリーム群が3件であった。高度の有害事象はいずれの群も2件みられ、すべて治験薬との因果関係は否定できると判定され

た。

464試験では、有害事象が45例368件にみられ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は8例14件であった。高度の有害事象は74件であり、この内、治験薬との因果関係ありの有害事象は、すべて状態悪化（酒さの悪化）（4件）であった。

2.5.5.6 比較的良好にみられる重篤でない有害事象

(1) M122101-01試験

いずれかの投与群で発現率が2%以上であった重篤でない有害事象は、接触皮膚炎がGK567群で9.2%（6/65例）、プラセボ群で4.6%（3/65例）、上咽頭炎がそれぞれ4.6%（3/65例）及び1.5%（1/65例）、副鼻腔炎がそれぞれ3.1%（2/65例）及び1.5%（1/65例）、ざ瘡がそれぞれ1.5%（1/65例）及び3.1%（2/65例）、酒さがそれぞれ1.5%（1/65例）及び3.1%（2/65例）であった。GK567と関連ありの有害事象は、接触皮膚炎の3.1%（2/65例）のみであった（表2.7.4-4）。

(2) 外国試験（464試験を除く）

M122101-01試験のGK567群でみられた比較的良好にみられる重篤でない有害事象（接触皮膚炎、上咽頭炎及び副鼻腔炎）の内、咽頭炎（GK567群：1件、クリーム群：2件）及び副鼻腔炎（クリーム群：1件）が2531試験でみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表2.7.4-16）。

2.5.5.7 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.7.1 死亡

M122101-01試験では、死亡はみられなかった。

外国で実施した2531試験で、死亡が1例（クリーム群）にみられた。当該被験者は、合併症の強皮症による高血圧のため、肺塞栓症で死亡した。治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された（表2.7.4-6）。

2.5.5.7.2 死亡以外の重篤な有害事象（表2.7.4-7）

M122101-01試験では、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

外国で実施した2531試験で、重篤な有害事象（外科および内科処置）が1例（クリーム群）にみられ、当該被験者は2日間入院した。治験薬との因果関係は明らかに関連なしと判定された。464試験で6例6件（皮膚癌：2件、背部痛、外科および内科処置、消化不良及び大腸炎：各1件）みられた。治験薬との因果関係は明らかに関連なし又はおそらく関連なしで、すべて回復した。464試験でみられた皮膚癌2件の内、1件は治験薬塗布部位以外に発症しており、治験薬との因果関係は明らかに関連なし、1件は治験薬塗布部位に発現したが、日光角化症の既往歴があり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。

2.5.5.7.3 その他の重要な有害事象

M122101-01試験では、治験薬の投与中止、休薬、減量を必要とした有害事象以外に、本剤のPeriodic Benefit-Risk Evaluation Report（以下、PBRER）で重要な潜在的リスクである末梢神経障害、蕁麻疹及び血管浮腫、並びに蕁麻疹及び血管浮腫の関連事象である過敏症を他の重要な有害事象

と定義して、評価した。

(1) 治験薬の投与中止、休薬、減量を必要とした有害事象

M122101-01試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はGK567群で1例1件（接触皮膚炎）にみられ、重症度は中等度であったが、発現日から45日後に回復した（表2.7.4-8）。治験薬の休薬に至った有害事象はGK567群で4例5件〔接触皮膚炎（3件）、酒さ（1件）、適用部位乾燥（1件）〕にみられ、接触皮膚炎（1件）は中等度、その他は軽度で、いずれも回復した（表2.7.4-9）。治験薬の減量に至った有害事象はみられなかった。

外国で実施した2531試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は11例13件にみられ、状態悪化（酒さの悪化）が7件（GK567群：5件、クリーム群：2件）と最も多かった。状態悪化（酒さの悪化）の重症度は中等度が5件、軽度が2件であり、転帰は2件が回復、5件が継続であった。464試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は3例3件、すべて状態悪化（酒さの悪化）であり、1例は高度であった。2例は回復し、1例は転帰が確認できなかった（表2.7.4-8）。外国試験では、GK567群で休薬に至った有害事象は、皮膚刺激、インフルエンザ及びサンバーンが各1件みられたが、すべて回復した。

(2) 末梢神経障害、蕁麻疹、血管浮腫及び過敏症

M122101-01試験では、末梢神経障害及び蕁麻疹に該当する有害事象はみられなかった。過敏症に該当する有害事象がGK567群で10.8%（7/65例）、プラセボ群で6.2%（4/65例）にみられた。GK567群の2例、プラセボ群の1例が治験薬と関連ありで、いずれも接触皮膚炎であった。接触皮膚炎の重症度は、中等度が2例（各群：1例）、軽度が1例（GK567群）で、すべて回復した。血管浮腫に該当する有害事象がGK567群で1例（眼瞼浮腫）にみられたが、重症度は軽度で、治験薬とは関連なしと判定された（表2.7.4-18、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3.4.2）。

外国試験では、神経痛が1件（464試験）、過敏症（allerg react local又はallerg react）が12件（464試験）、蕁麻疹が4件（464試験：3件、2531試験GK567群：1件）眼瞼浮腫が1件（450試験）にみられた（表2.7.4-16）。

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現割合の差異

M122101-01試験の有害事象の発現割合について、部分集団解析（年齢、性別）を実施したが、年齢、性別ともにカテゴリ間で例数に偏りが認められたことから、評価できなかった（2.7.4.5.1）。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

2.5.4.6に記載したとおり、日本人酒さ患者で12週間を超える本剤の使用経験はないため、本剤の投与期間は通常12週間とする。12週間を超えて投与する場合は、患者の状態を考慮し、医師が慎重に判断することとし、漫然とした長期投与は推奨しない。ただし、酒さの疾患特性上、本剤治療後に酒さの症状が再燃した場合、過去の治療効果等を踏まえ、医師判断で本剤が再投与される可能性はあると考える。

海外長期投与試験及び市販後安全性情報では、本剤を長期投与した際、臨床上問題となるような安全性の懸念はなかった。

(1) 464試験（2.7.6.7.2.4）

464試験では、中等度から重度の酒さ患者を対象に、本剤を1日2回、最大104週間投与した時の局所安全性を、皮膚又は眼の刺痛感及び灼熱感、そう痒感、乾燥感で評価した。

組み入れられた51例中、皮膚では、高度の刺痛感及び灼熱感はみられなかった。高度のそう痒感は投与6カ月後に1例、高度の乾燥感は投与6週後及び6カ月後に各1例にみられた。眼では、高度の刺痛感及び高度の灼熱感が投与6週後に1例みられた。その他はすべて中等度又は軽度の事象であった。

重篤な有害事象として、皮膚癌が2件発現したが、1件は治験薬塗布部位以外に発症しており、治験薬との因果関係は明らかに関連なし、1件は日光角化症の既往歴があり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定されており、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

(2) 市販後の安全性情報 (2.7.4.6)

最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、メトロニダゾール外用剤の累積の有害事象は12,958件、調査単位期間に報告された有害事象は659件であった。この内、メトロニダゾール0.75%ゲルで報告された累積の有害事象は5,573件、調査単位期間に報告された有害事象は332件であった。メトロニダゾール0.75%ゲルのPT別の予測できない重篤な副作用（累積、3件以上）は、紅斑が5件、顔面腫脹及び皮膚灼熱感が各4件、状態悪化、薬物相互作用、末梢性ニューロパチー、アレルギー性皮膚炎、発疹、丘疹性皮疹、酒さ及び蕁麻疹が各3件であったが、いずれも調査単位期間では発現しなかった。外国の市販後の安全性情報から、メトロニダゾール外用剤の長期投与時の安全性への懸念は示されていない。

国内で実施したがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減を対象とした本剤の製造販売後調査の結果（以下、国内製造販売後調査）では、安全性解析対象症例301例（使用期間不明の1例を除く）の平均使用期間（範囲）は132.2（1～366）日であり、361日以上使用した患者は36例（12.0%）であった。副作用の発現割合は3.22%（10/301例）、その内訳は、適用部位出血が6例6件、適用部位疼痛が3例3件、適用部位乾燥及び滲出液が各1例1件であり、すべて非重篤であった。また、すべての副作用が投与開始後90日以内に発現しており、10例中6例が投与開始14日以内に発現していた。本剤の添付文書の使用上の注意に記載されていない副作用は浸出液のみであり、国内製造販売後調査の結果から、本剤の長期投与時の安全性への懸念は示されていない。

2.5.5.10 臨床検査値

M122101-01試験では、GK567群で臨床検査関連の有害事象は発現せず、臨床検査値への影響はみられなかった。外国試験では、いずれも臨床的に問題となる臨床検査値の異常及び異常変動はみられなかった (2.7.4.3(1))。

2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法

本剤の臨床試験、市販後の安全性情報から、本剤の安全性に大きな問題はないと考える。したがって、本剤を適正使用する限り、有害事象の特別な管理は不要と考える。

2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.12.1 過量投与

本剤の過量投与に関する臨床試験は実施しなかった。臨床試験では、過量投与は認められなかった。また、市販後の安全性情報では、過量投与が45例にみられたが、新たな安全性上の懸念は明らかにならなかった (2.7.4.5.5)。

2.5.5.12.2 依存性、反跳現象及び乱用

薬物乱用に関する試験は実施しなかった。臨床試験及び市販後の安全性情報では、薬物乱用は認められなかった (2.7.4.5.6)。

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施しなかった。臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった (2.7.4.5.7)。

2.5.5.13 市販後使用経験 (2.7.4.6)

外国では、本剤が1988年に米国で酒さの効能・効果で承認を取得後、メトロニダゾール外用剤（ゲル剤、クリーム剤、ローション剤等）は、2021年7月時点で、世界60以上の国又は地域で承認を取得、販売されている。最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、販売記録が確認可能な1998年1月から2021年7月までにメトロニダゾール外用剤（ゲル剤、クリーム剤、ローション剤等）を使用した推定累積使用患者数は、約■■■■人であった。

国内では、本剤は、2014年12月にがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減の効能・効果で承認取得した。最新のPBRERでは、販売開始から2021年7月までに本剤を使用した推定累積使用患者数は、約■■■■人であった (5.3.6-1 Table 4)。

最新のPBRER及び国内製造販売後調査では、酒さ及びがん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減に対する新たな安全性上のシグナルは検出されず、リスクベネフィットバランスは良好であると考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

酒さは、顔面を中心に発症する慢性炎症性皮膚疾患であり、主な症状は、紅斑、丘疹・膿疱、毛細血管拡張、発作性潮紅である。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（表 2.5-1）、国内外で同様である^{2),3)}。寒暖差等の外界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、酒さ患者では、その症状や容顔の変化で、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QOLを著しく低下させる疾患である¹⁾。

酒さの病因は不明だが、種々の炎症因子によって、皮膚への炎症性細胞の浸潤及び血管新生などの炎症が惹起されると考えられている^{4),5)} (2.5.1.1.1)。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内では、イオウカンフルローション及びビタミンB₂製剤（注射・内服）が酒さの効能・効果を有するが、いずれの薬剤も承認時期が古く、酒さへの有効性に関するエビデンスは乏しい。日本皮膚科学会の尋常性ざ瘡治療ガイドライン⁶⁾のCQでは、酒さに対して、NRSECガイドラインと

同様の治療方法を示しているが、いずれの治療方法も国内では未承認であり、酒さの治療選択肢は非常に限られている（2.5.1.1.2）。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

(1) 日本人の酒さ患者に対して、本剤の有効性が検証された。

主要評価項目である投与12週後の炎症性皮疹（丘疹・膿疱）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、プラセボ群と比較して、本剤群で有意に高く、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（2.5.4.4.1）。副次評価項目も、プラセボ群と比較して、本剤群で改善し、主要評価項目の結果を支持する結果であった（2.5.4.4.2）。

(2) 本剤投与により、日本人の酒さ患者のQOLが改善した。

投与12週後にSkindex-16が10以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、本剤群で高く、患者QOLを改善する傾向が認められた（2.5.4.4.3）。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主要なリスク

M122101-01試験では、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった（2.5.5.7.1、2.5.5.7.2）。本剤の投与中止又は休薬に至り、本剤と関連ありと判定された有害事象は、すべて回復した（2.5.5.7.3(1)）。他の重要な有害事象として、過敏症及び血管浮腫が本剤投与で発現したが、すべて回復した（2.5.5.7.3(2)）。M122101-01試験でみられた有害事象は、外国試験及び市販後の安全性情報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。

酒さ患者を対象とした臨床試験結果、市販後の安全性情報から、初回申請時（がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減）の医薬品リスク計画に記載されている重要な特定されたリスク（潰瘍部位からの出血）及び重要な潜在的リスク（末梢神経障害）の他には、管理すべき重要なリスクはなかった。したがって、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの変更は不要と考える。

2.5.6.3.2 主要なリスクの根拠及び管理

国内製造販売後調査の1日平均投与量は10.0 g（範囲：0.3～142.9 g）、平均投与期間は132.2日（範囲：1～366日）であり、M122101-01試験（12週間投与）の1日平均投与量（1.067 g、範囲：0.30～1.82 g）は、国内製造販売後調査と比較して少なかった。酒さ患者に本剤を投与した時の全身曝露量は、がん性皮膚潰瘍部位に投与した時と比較して低いため、2.5.6.3.1 に示した重要な潜在的リスクが発現する可能性も低いと考えるが、発現した場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を講じることで、リスクの管理が可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断

M122101-01試験では、重症度が中等度以上の日本人の酒さ患者に本剤を1日2回、12週間投与により、酒さの主要な臨床症状である炎症性皮疹（丘疹・膿疱）と紅斑の両方を改善し、臨床的意

義がある効果であった。また、酒さの症状の改善に伴い、患者QOLも改善した。M122101-01試験でみられた本剤の副作用の重症度は、中等度又は軽度であり、いずれも回復したことから、本剤の忍容性は高いと考える。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論

酒さの主要な臨床症状に対する本剤の効果は臨床的意義があり、本剤の忍容性は高いことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤は、酒さに対する第一選択薬になると考える。

2.5.6.4.3 不足情報

国内並びに外国試験では、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に避妊を行う意思のない女性患者は、試験の対象から除外していた。妊婦及び授乳婦に対する本剤の投与経験はないため、これらの患者での本剤の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。なお、最新のPBRER（調査単位期間：2020年7月29日～2021年7月28日）では、累積で53例の妊婦への投与例が報告されているが、妊婦への投与による安全性上の懸念は特定されていない（2.7.4.5.4）。

2.5.6.4.4 評価における疾患背景の影響

M122101-01試験では、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。日本人と白人で酒さの病型分類及び臨床症状は同様であることから（2.5.1.1.1）、国内でも、外国と同様の酒さ患者に、本剤は使用されると考える。以上より、本剤の効能・効果を「酒さ」とすることは妥当であると考えられる。

2.5.6.4.5 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動

本剤のベネフィット・リスク評価結果は、本剤の適正使用が前提となる。本剤の適正使用の方策として、通常的安全性監視活動を実施し、添付文書、患者用説明資材、製品表示を用いて、医療従事者に情報提供し、患者を指導する予定である。また、Risk Management Planに基づき、特定使用成績調査を実施し、酒さが再発又は再燃した場合の本剤による再治療（繰り返し投与を含む）の有効性を確認する予定である。

2.5.6.5 補遺

なし

2.5.7 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. p.139-46.
- 4) 清水宏. あたらしい皮膚科学. 第3版. 19章 付属器疾患 2.酒皰. 東京: 株式会社中山書店; 2018. 366-7.
- 5) Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(2):77-81.
- 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):1261-302.
- 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;82(6):1501-10.
- 8) 大森遼子, 山崎研志. 6. テトラサイクリンに反応しない酒皰. 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.
- 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(6):277-84.
- 10) 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/>
- 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者の多施設横断四季別全国調査. 日皮学誌. 2009;119(9):1795-809.
- 12) Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulik M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):1-17.
- 13) 藤本亘, 林宏明, 菅田明子, 笹岡俊輔, 牧野英一. 酒皰・酒皰様皮膚炎の現状—川崎医科大学付属病院における2002～2011年の集計—. 皮膚病診療. 2013;35(3):307-13.
- 14) L Gether, LK Overgaard, A Egeberg, JP Thyssen. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;179:282-9.
- 15) Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol.* 1986;114:231-4.
- 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;8:341-50.
- 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;8:194-7.
- 18) 菅裕司, 加瀬貴美, 肥田時征, 澄川靖之, 山下利春. 酒皰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):419-26.
- 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;18:306-10.

- 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外用薬による酒皰の治療. 皮膚科紀要. 1989;84(4):515-9.
- 21) Rozex Gel Summary of Product Characteristics Updated 22-Jun-2015 | Galderma (U.K) Ltd.
- 22) Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, 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(2):123-8.
- 23) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Systematic Review.* 2015.
- 24) Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol.* 1983;108(3):327-32.
- 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(1):27-33.
- 26) Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-Life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1351-7.