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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

マルホ株式会社

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 名称及び化学構造式 3
2.6.1.2 メトロニダゾールの薬理作用 3
2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量 3
2.6.1.4 参考文献 3

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

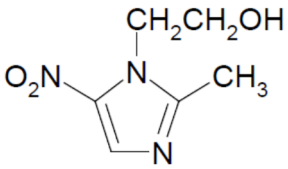
2.6.1 緒言

ロゼックスゲル0.75%（以下、本剤）は、メトロニダゾールを0.75%含有するゲル剤であり、国内では、がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減の効能・効果を有する医薬品として、2014年12月26日に製造販売承認を取得している。外国では、酒さの適応を主として60カ国以上で承認を取得・販売されている（販売名：Metrogel®、Rozex®等）。

本申請では、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評価されていない非臨床の薬理試験及び毒性試験について、新たに評価資料及び参考資料を提出する。

2.6.1.1 名称及び化学構造式

メトロニダゾールの化学構造式を以下に示す。



2.6.1.2 メトロニダゾールの薬理作用

メトロニダゾールは、多くの偏性嫌気性菌に対して抗菌活性を有する[1)]が、酒さ患者の病変部皮膚で増加している活性酸素種の生成[2)]を抑制する作用も示す。更に、メトロニダゾールは、リンパ球、マクロファージ等による免疫反応を抑制することから、酒さの病態形成に寄与していると考えられている過剰な免疫応答とそれに続く炎症反応[3)]を抑制すると考える。

2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果：
がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
酒さ

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）

2.6.1.4 参考文献

1) Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs. 1997. 54: 679-708.
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.

3) Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009. 55: 77-81.

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）

2.6.2 薬理試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CL	Chemiluminescence：化学発光
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
ELISA	Enzyme-linked immuno-sorbent assay：酵素結合免疫吸着検査法
HPBMC	Human peripheral blood mononuclear cells：ヒト末梢血単核細胞
H_2O_2	Hydrogen peroxide：過酸化水素
LPS	Lipopolysaccharide：リポ多糖
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
$OH\cdot$	Hydroxyl radical：ヒドロキシラジカル
O_2^-	Superoxide anion：スーパーオキシドアニオン
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
S. cerevisiae	*Saccharomyces cerevisiae*
TNF-α	Tumor necrosis factor-α：腫瘍壊死因子α

目次

頁
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.1.1 抗炎症作用 4
2.6.2.1.1.2 免疫抑制作用 4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 抗炎症作用 4
2.6.2.2.1.1 活性酸素種生成抑制作用 4
2.6.2.2.1.2 遊離脂肪酸存在下での活性酸素種生成抑制作用 5
2.6.2.2.2 免疫抑制作用 8
2.6.2.2.2.1 ヒト末梢血単核細胞からのTNF-α産生抑制作用 8
2.6.2.2.2.2 ヒト混合リンパ球反応抑制作用 8
2.6.2.2.2.3 マウス脾細胞の混合リンパ球反応抑制作用 9
2.6.2.2.2.4 マウスマクロファージの*in vitro*貪食能抑制作用 10
2.6.2.2.2.5 マウスマクロファージからのTNF-α産生抑制作用 10
2.6.2.3 副次的薬理試験 11
2.6.2.4 安全性薬理試験 11
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 11
2.6.2.6 考察及び結論 11
2.6.2.7 図表 12
2.6.2.8 参考文献 12

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ロゼックスゲル0.75%（以下、本剤）は、メトロニダゾールを含有するゲル剤である。本剤は、1988年に米国で初めて酒さに対する効能・効果で承認されて以降、世界60以上の国又は地域で酒さの適応を主として承認されており（販売名Metrogel®、Rozex®等）、外国では酒さに対する標準薬の一つとして使用されている。酒さに対するメトロニダゾールの薬理作用については、以下に示すとおり試験結果が既に公表されていることから、それら公表論文を引用することとし、新たな試験は実施しなかった。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。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の一覧表を2.6.3.2に示す。

2.6.2.1.1.1 抗炎症作用

メトロニダゾールは、ザイモザン刺激によるヒト好中球からの過酸化水素（H_2O_2）及びヒドロキシラジカル（OH·）の生成をそれぞれ100 μg/mL及び10 μg/mL以上で有意に抑制した。また、メトロニダゾールは、ヒト皮膚に常在する遊離脂肪酸であるパルミトレイン酸（0.05～5 μg/mL）の存在下において、ヒト好中球による活性酸素種（H_2O_2、OH·及びスーパーオキシドアニオン（O_2^-））の生成を5～100 μg/mLの濃度域で濃度依存的かつ相乗的に阻害した。

2.6.2.1.1.2 免疫抑制作用

メトロニダゾールは、細胞障害性をもたらさない濃度域（41.5及び83 μg/mL）で、ヒト末梢血単核細胞からのTumor necrosis factor-α（TNF-α）産生を有意に抑制した。また、メトロニダゾールは、ヒト及びマウス脾細胞の混合リンパ球反応をそれぞれ10～200 μg/mL及び50～200 μg/mLの濃度域で濃度依存的かつ有意に抑制した。更に、メトロニダゾールは、マウスマクロファージの*in vitro*貪食能及びTNF-α産生を5～200 μg/mLの濃度域で濃度依存的かつ有意に抑制した。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 抗炎症作用

2.6.2.2.1.1 活性酸素種生成抑制作用

[4.2.1.1-1（参考資料）Miyachi, 1986]

(1) 試験方法

ヒト末梢血から単離した好中球をKrebs-Ringerリン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに37°C、10分間プレインキュベートした。この細胞懸濁液にDimethyl sulfoxide（DMSO）/エタノールに溶解した1、10及び100 μg/mLメトロニダゾール又はそれと同容量のDMSO/エタノール溶媒をそれぞれ添加した。好中球からのO_2^-の生成はフェリシトクロムcの還元により測定した。H_2O_2の生成はスコポレチンの蛍光強度の低下を指標に測定した。OH·の生成はα-ケトメチオール酪酸とOH·との反応で生じたエチレンガスを指標に測定した。化学発光（Chemiluminescence : CL）はシンチレーションスペクトロメータを用いて測定した。無細胞系での活性酸素種生成については、ザイモザン刺激好中球の代わりにヒポキサンチンにキサンチンオキシダーゼを添加したキサンチンーキサンチンオキシダーゼ系を用いて測定した。

(2) 試験結果

ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロニダゾールの作用を表 2.6.2-1に示す。100 μg/mLメトロニダゾールはザイモザン刺激による好中球からのH_2O_2の生成を、10及び100 μg/mLメトロニダゾールはOH·の生成をそれぞれ有意に抑制した。なお、メトロニダゾールは無細胞系での活性酸素種の生成に作用しなかった。

表 2.6.2-1 ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1.1-1のTable 1を引用）

メトロニダゾール濃度（μg/mL）	ザイモザン刺激好中球により産生された活性酸素種			
	O_2^- a)	H_2O_2 b)	OH・ c)	CL d)
0	1.56±0.18	2.14±0.14	8.61±0.29	85056±4365
1	1.59±0.20	1.99±0.22	8.88±0.22	81202±6028
10	1.60±0.17	1.76±0.13	6.10±0.13**	80938±5191
100	1.60±0.19	1.34±0.04**	5.71±0.30**	82706±5857

結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。

**: $p<0.05$ vs 溶媒対照群（Studentの*t*-検定）

a) スーパーオキシドアニオン（nmol/min/4 × 10^6 neutrophils）

b) 過酸化水素（nmol/min/2.5 × 10^6 neutrophils）

c) ヒドロキシルラジカル（pmol/2 × 10^6 neutrophils）

d) 化学発光（cpm/5 × 10^6 neutrophils）

2.6.2.2.1.2 遊離脂肪酸存在下での活性酸素種生成抑制作用

[4.2.1.1-2（参考資料）Akamatsu, 1990]

(1) 試験方法

O_2^-及びH_2O_2の生成に対するメトロニダゾールの作用については、ヒト末梢血から単離した好中球を5×10^{-3} mol/Lグルコース及び1 mg/mLゼラチン含有Krebs-Ringerリン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに37°C、10分間プレインキュベートした。OH·の生成に対するメトロニダゾールの作用については、ヒト好中球を5×10^{-3} mol/Lグルコース含有Krebs-Ringerリン酸緩衝液に懸濁し、オプソニン化ザイモザンとともに37°C、10分間プレインキュベートした。この細胞懸濁液に5、50及び100 μg/mLメトロニダゾールと0.05、0.5及び5 μg/mLパルミトレイン酸をそれぞれ

組み合わせて添加した。好中球からのO_2^-の生成はフェリシトクロムcの還元により測定した。H_2O_2の生成はスコポレチンの蛍光強度の低下を指標に測定した。OH·の生成はα-ケトメチオール酪酸とOH·との反応で生じたエチレンガスを指標に測定した。無細胞系での活性酸素種生成については、ザイモザン刺激好中球の代わりにヒポキサンチンにキサンチンオキシダーゼを添加したキサンチンーキサンチンオキシダーゼ系を用いて測定した。

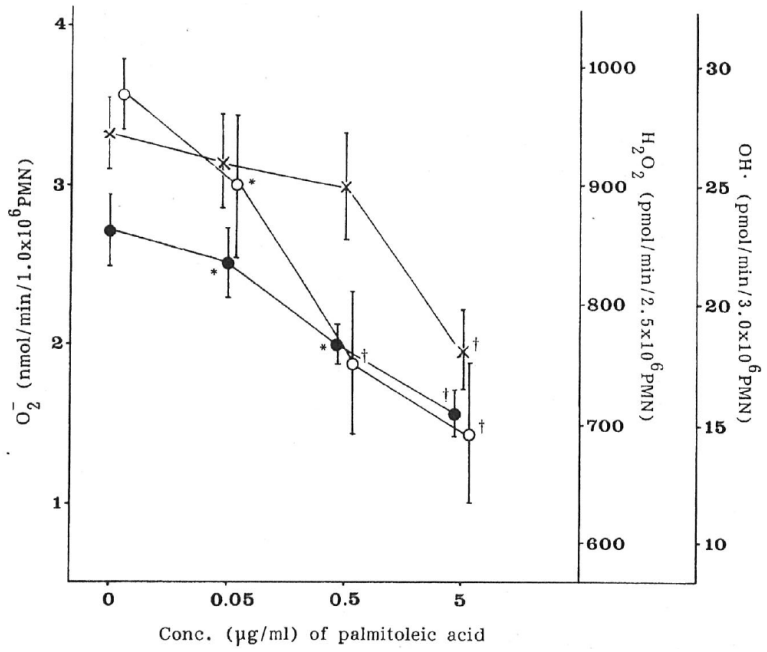
(2) 試験結果

ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロニダゾール及びパルミトレイン酸の相乗作用を図2.6.2-1に示す。メトロニダゾールは、パルミトレイン酸（0.05～5 μg/mL）の存在下において、H_2O_2、OH·及びO_2^-生成を、5～100 μg/mLの濃度域で濃度依存的かつ相乗的に阻害した。なお、メトロニダゾール及びパルミトレイン酸は無細胞系での活性酸素種の生成に作用しなかった。

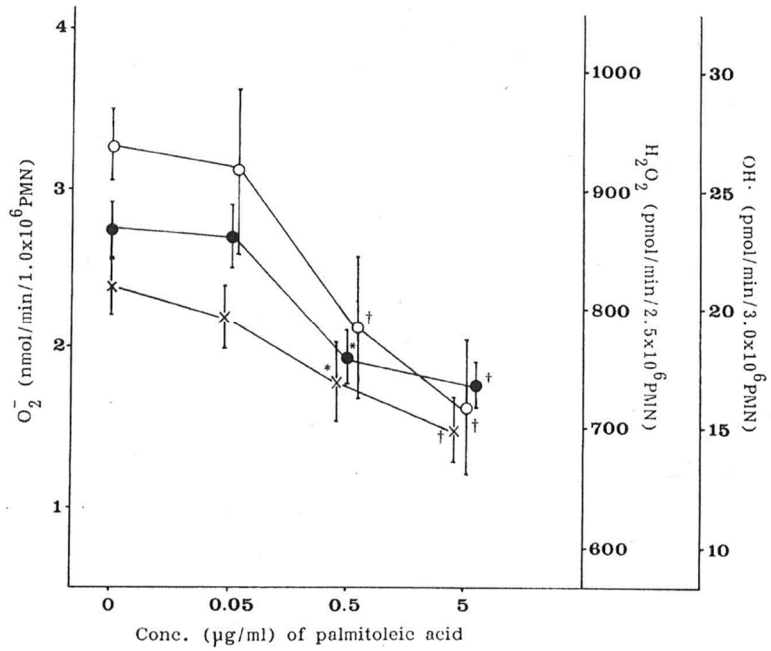
図 2.6.2-1 ヒト好中球の活性酸素種生成に対するメトロニダゾール及びパルミトレイン酸の相乗作用

（4.2.1.1-2のFig. 1～Fig. 3を引用）

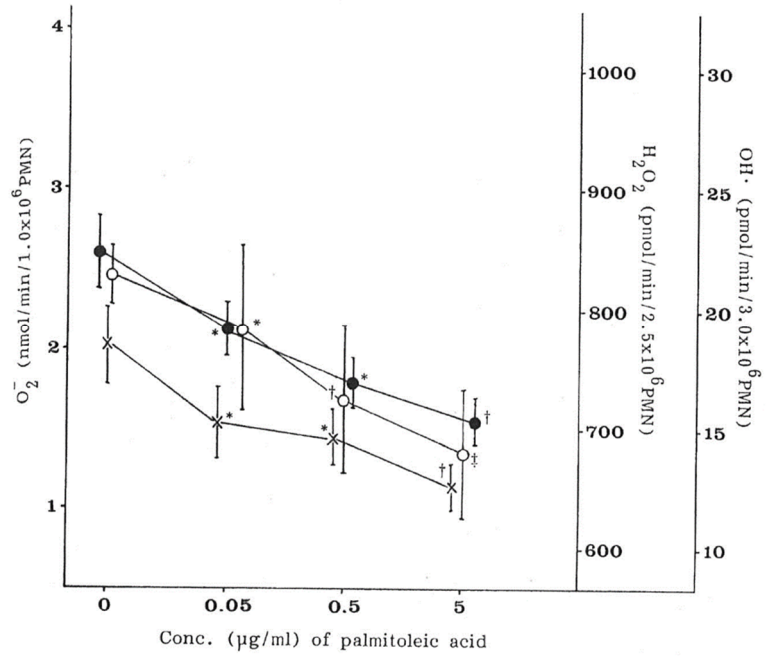
(A)



(B)



(C)



結果は平均値±標準誤差（n=3）で示す。

A：5 μg/mLメトロニダゾール存在下、B：50 μg/mLメトロニダゾール存在下、

C：100 μg/mLメトロニダゾール存在下。

●—●：O_2^-、○—○：H_2O_2、×—×：OH·。

*P<0.05、†P<0.01、‡P<0.001 vs control（メトロニダゾール単独存在下）（Studentの*t*-検定）

2.6.2.2.2 免疫抑制作用

2.6.2.2.2.1 ヒト末梢血単核細胞からのTNF-α産生抑制作用

[4.2.1.1-3（参考資料）Krehmeier, 2002]

(1) 試験方法

単離したヒト末梢血単核細胞（HPBMC）を10%血清含有RPMI 1640培地に懸濁し、lipopolysaccharide（LPS）刺激下で0.083～83 μg/mLメトロニダゾールを添加して37°C、4時間インキュベートした。細胞障害性は、3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide（MTT）の取り込みにより測定した。培養上清中のtumor necrosis factor-alpha（TNF-α）はenzyme-linked immuno-sorbent assay（ELISA法）により測定した。

(2) 試験結果

HPBMCからのTNF-α産生に対するメトロニダゾールの作用を表 2.6.2-2に示す。41.5及び83 μg/mLメトロニダゾールは、LPS刺激によるHPBMCからのTNF-α産生を有意に抑制した。なお、0～83 μg/mLメトロニダゾールは細胞障害性を示さなかった。

表 2.6.2-2 ヒト末梢血単核細胞のTNF-α産生に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1-3のTable 1を引用）

Metronidazole (μg/mL)	TNF-α (ng/mL)
0	1.1 ± 0.1
0.083	0.9 ± 0.1
0.83	0.8 ± 0.1
8.3	0.6 ± 0.2
41.5	0.6 ± 0.1*
83	0.6 ± 0.2*

結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。

*P<0.05 vs control（メトロニダゾール非存在下）（Bonferroni法）

2.6.2.2.2.2 ヒト混合リンパ球反応抑制作用

[4.2.1.1-4（参考資料）Fararjeh, 2008]

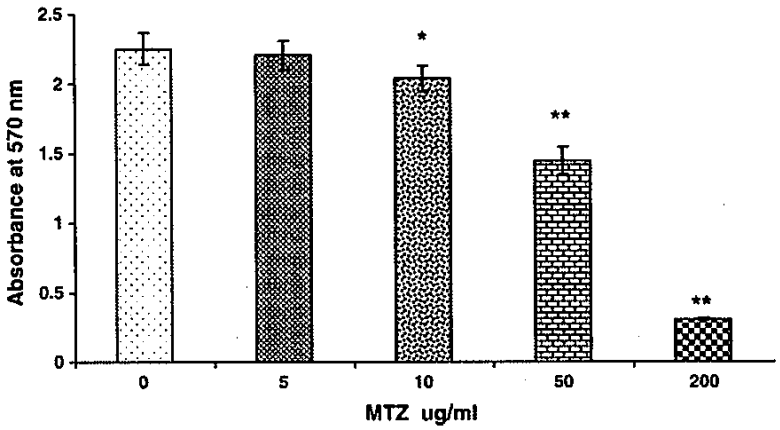
(1) 試験方法

健常人2ドナーから単離したHPBMCをRPMI-1640培地に懸濁して混合し、5～200 μg/mLメトロニダゾール存在下で37°C、72時間インキュベートした。細胞増殖はMTT法により測定した。

(2) 試験結果

ヒト混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用を図 2.6.2-2 に示す。10、50 及び200 μg/mL メトロニダゾールは、HPBMC の増殖を濃度依存的かつ有意に抑制した。

図 2.6.2-2 ヒト混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1-4のFig. 4を引用）



結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。
*P<0.05、**P<0.01 vs control（メトロニダゾール非存在下）（Dunnett法）
MTZ：メトロニダゾール

2.6.2.2.2.3 マウス脾細胞の混合リンパ球反応抑制作用

[4.2.1.1-4（参考資料）Fararjeh, 2008]

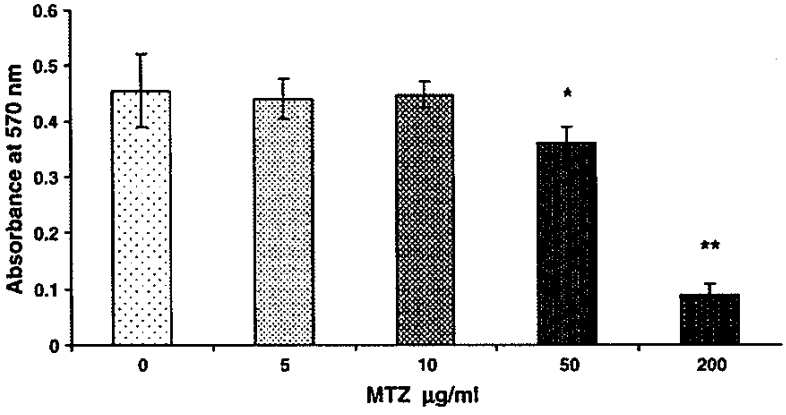
(1) 試験方法

刺激細胞は、ラットから単離した脾細胞を25 µg/mL マイトマイシンcで37°C、1時間インキュベートすることにより不活化して調製した。反応細胞は、マウスから単離した脾細胞を用いた。刺激細胞と反応細胞を5～200 µg/mLメトロニダゾール存在下で37°C、72時間インキュベートした。細胞増殖はMTT法により測定した。

(2) 試験結果

マウス脾細胞の混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用を図 2.6.2-3に示す。50及び200 µg/mLメトロニダゾールは、マウス脾細胞の増殖を濃度依存的かつ有意に抑制した。

図 2.6.2-3 マウス脾細胞の混合リンパ球反応に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1-4のFig. 3を引用）



結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。

*P<0.05、**P<0.01 vs control（メトロニダゾール非存在下）（Dunnett法）
MTZ：メトロニダゾール

2.6.2.2.2.4 マウスマクロファージの*in vitro*貪食能抑制作用

[4.2.1.1-4（参考資料）Fararjeh, 2008]

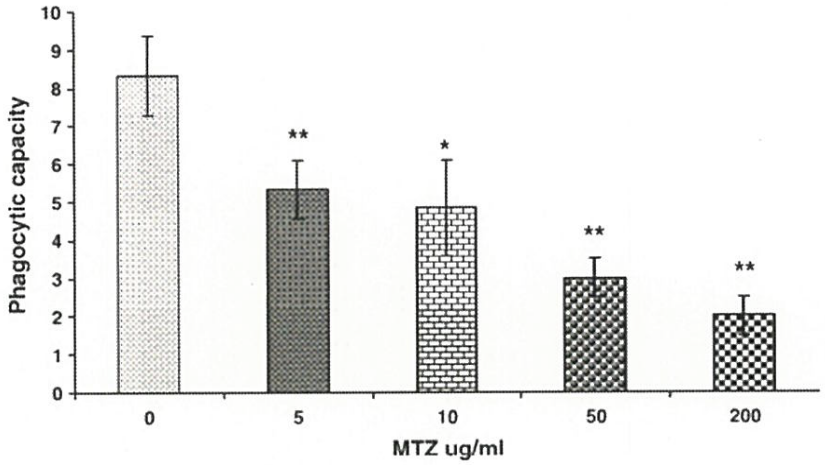
(1) 試験方法

マウスから単離した腹腔マクロファージと*Saccharomyces cerevisiae*（*S. cerevisiae*）を5～200 μg/mLメトロニダゾール存在下で37°C、1時間インキュベートした。ライトギムザ染色により、腹腔マクロファージの形態を観察し、貪食された*S. cerevisiae*の割合をマウス腹腔マクロファージの貪食能として算出した。

(2) 試験結果

マウス腹腔マクロファージの*in vitro*貪食能に対するメトロニダゾールの作用を図 2.6.2-4に示す。5、10、50及び200 μg/mLメトロニダゾールは、マウス腹腔マクロファージの*in vitro*貪食能を濃度依存的かつ有意に抑制した。

図 2.6.2-4 マウス腹腔マクロファージの*in vitro*貪食能に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1-4のFig. 10を引用）



結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。
*P<0.05、**P<0.01 vs control（メトロニダゾール非存在下）（Dunnett法）
MTZ：メトロニダゾール

2.6.2.2.2.5 マウスマクロファージからのTNF-α産生抑制作用

[4.2.1.1-4（参考資料）Fararjeh, 2008]

(1) 試験方法

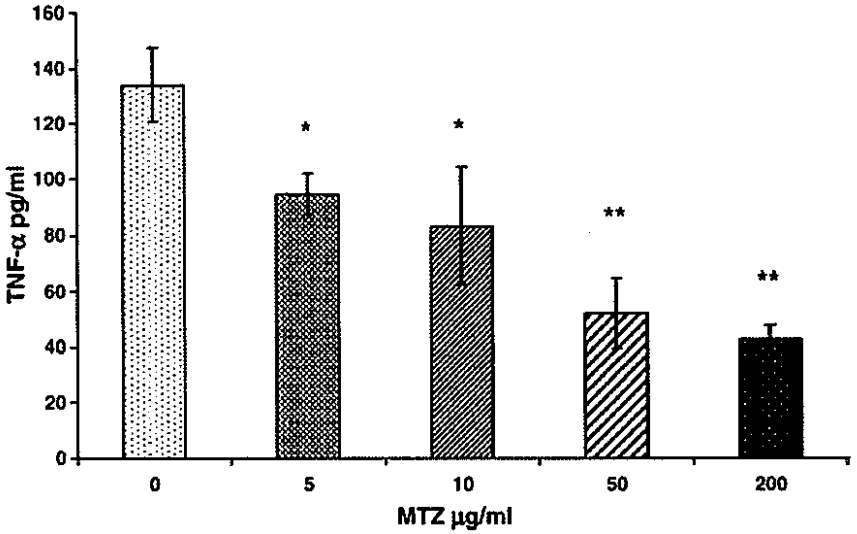
マウスから単離した腹腔マクロファージを5～200 μg/mLメトロニダゾール存在下で37°C、2時間インキュベートした。培養上清中のTNF-αはELISA法により測定した。

(2) 試験結果

マウス腹腔マクロファージからのTNF-α産生に対するメトロニダゾールの作用を図 2.6.2-5に示

す。5、10、50及び200 μg/mLメトロニダゾールは、マウス腹腔マクロファージからのTNF-α産生を濃度依存的かつ有意に抑制した。

図 2.6.2-5　マウス腹腔マクロファージからのTNF-α産生に対するメトロニダゾールの作用
（4.2.1.1-4のFig. 13を引用）



結果は平均値±標準偏差（n=3）で示す。
*P<0.05、**P<0.01 vs control（メトロニダゾール非存在下）（Dunnett法）
MTZ：メトロニダゾール

2.6.2.3 副次的薬理試験
該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験
該当資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用
該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論
＜効力を裏付ける試験＞

酒さ患者の病変部皮膚では活性酸素種が増加しており[1)]、酒さの発症メカニズムの一つとして、皮膚における活性酸素種の増加がケラチノサイト及び単球からのサイトカイン及びケモカインの産生を誘導し、組織における炎症が引き起こすと考えられている[2)~6)]。メトロニダゾールは、ザイモザン刺激によるヒト好中球からのH_2O_2及びOH·の生成を濃度依存的に抑制することが報告されている。また、メトロニダゾールは、ヒト皮膚に存在する遊離脂肪酸であるパルミトレイン酸の存在下において、好中球からのH_2O_2、OH·及びO_2^-の生成を濃度依存的かつ相乗的に抑制することが報告されている。これらの報告から、メトロニダゾールは皮膚において活性酸素種の生成とそれに続く炎症反応を抑制することで、酒さの病態を改善すると考える。

更に、メトロニダゾールは、HPBMCからのTNF-α産生、ヒト及びマウスの混合リンパ球反応、マウスマクロファージの貪食能及びTNF-α産生を濃度依存的に抑制することが報告されている。健常人と比較して酒さ患者の病変部皮膚では、好中球及びマクロファージの浸潤が増加していること、及びTNF-α発現が亢進していることが示されており[7]、酒さの病態形成には過剰な自然免疫応答が寄与すると考えられる。メトロニダゾールは、これら免疫反応を抑制することで、酒さの病態を改善すると考える。

以上のように、メトロニダゾールは抗炎症作用及び免疫抑制作用を介して、酒さの病態を改善すると考える。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) Philippe AG, Christiane C, Joël R, Carole N, Bernard W, Nicolas D, *et al*. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates *P. acnes*-induced inflammation of the skin. PLoS Pathog. 2009. 5: e1000527.
4) 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.
5) 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.
6) Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009. 55: 77-81.
7) 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.

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）

2.6.3 薬理試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
HPBMC	Human peripheral blood mononuclear cells：ヒト末梢血単核細胞
H_2O_2	Hydrogen peroxide：過酸化水素
OH·	Hydroxyl radical：ヒドロキシラジカル
O_2^-	Superoxide anion：スーパーオキシドアニオン
TNF-α	Tumor necrosis factor-α：腫瘍壊死因子α

目次

頁
2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験 4
2.6.3.1 薬理試験（続き） 5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表　　被験物質：メトロニダゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告年	CTDにおける記載箇所
効力を裏付ける試験					
抗炎症作用					
活性酸素種生成抑制作用	ヒト好中球	*In vitro*	—	1986	4.2.1.1-1
遊離脂肪酸存在下での活性酸素種生成抑制作用	ヒト好中球	*In vitro*	—	1990	4.2.1.1-2
免疫抑制作用					
ヒト末梢血単核細胞からのTumor necrosis factor-α（TNF-α）産生抑制作用	ヒト末梢血単核細胞（HPBMC）	*In vitro*	—	2002	4.2.1.1-3
ヒト混合リンパ球反応抑制作用	HPBMC	*In vitro*	—	2008	4.2.1.1-4
マウス脾細胞の混合リンパ球反応抑制作用	マウス脾細胞	*In vitro*	—	2008	4.2.1.1-4
マウスマクロファージの*in vitro*貪食能抑制作用	マウス腹腔マクロファージ	*In vitro*	—	2008	4.2.1.1-4
マウスマクロファージからのTNF-α産生抑制作用	マウス腹腔マクロファージ	*In vitro*	—	2008	4.2.1.1-4

2.6.3.1 薬理試験（続き）

一覧表

被験物質：メトロニダゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告年	CTDにおける記載箇所
副次的薬理試験					
該当資料なし					
安全性薬理試験					
該当資料なし					
薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：メトロニダゾール

評価対象となる組織	試験系	投与方法	投与量	特記すべき所見	報告年
抗炎症作用					
活性酸素種生成抑制作用	ヒト好中球（n=3）	*In vitro*	1～100 μg/mL	ザイモザン刺激による好中球からの過酸化水素（H_2O_2）及びヒドロキシラジカル（OH·）の生成をそれぞれ100 μg/mL及び10 μg/mL以上で有意に抑制した。	1986
遊離脂肪酸存在下での活性酸素種生成抑制作用	ヒト好中球（n=3）	*In vitro*	5～100 μg/mL	H_2O_2、OH·及びスーパーオキシドアニオン（O_2^-）生成に対する阻害作用は、パルミトレイン酸（0.05～5 μg/mL）の存在下において5～100 μg/mLの濃度域で相乗的に増強した。	1990
免疫抑制作用					
ヒト末梢血単核細胞からのTNF-α産生抑制作用	HPBMC（n=3）	*In vitro*	0.083～83 μg/mL	41.5 μg/mL以上で有意に抑制した。	2002
ヒト混合リンパ球反応抑制作用	HPBMC（n=3）	*In vitro*	5～200 μg/mL	10 μg/mL以上で濃度依存的かつ有意に抑制した。	2008
マウス脾細胞の混合リンパ球反応抑制作用	マウス脾細胞（n=3）	*In vitro*	5～200 μg/m	50 μg/mL以上で濃度依存的かつ有意に抑制した。	2008
マウスマクロファージの*in vitro*貪食能抑制作用	マウス腹腔マクロファージ（n=3）	*In vitro*	5～200 μg/mL	5 μg/mL以上で濃度依存的かつ有意に抑制した。	2008
マウスマクロファージからのTNF-α産生抑制作用	マウス腹腔マクロファージ（n=3）	*In vitro*	5～200 μg/mL	5 μg/mL以上で濃度依存的かつ有意に抑制した。	2008

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。