

再審査報告書

令和4年5月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロゼックスゲル 0.75%
有効成分名	メトロニダゾール
申請者名	マルホ株式会社
承認の効能・効果	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
承認の用法・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。
承認年月日	平成26年12月26日
再審査期間	6年
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。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロゼックスグル 0.75%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・潰瘍部位からの出血	・末梢神経障害	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤を使用した患者での使用実態下における安全性及び有効性を把握し、以下の事項を確認する。 ・未知の副作用の発現状況 ・本剤の使用実態下における副作用の発現状況（特に、潰瘍部位からの出血、末梢神経障害の発現時期、リスク要因の特定） ・安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因（特に、1日使用量、使用期間と安全性との関連性について） また、「長期継続使用の患者における安全性」についての追跡調査を行う。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：潰瘍部位からの出血 重要な潜在的リスク：末梢神経障害
有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減のために、本剤を初めて使用する入院患者又は定期的な来院が可能な外来患者
実施期間	平成28年3月～令和2年12月
目標症例数	300例
観察期間	本剤投与開始から3カ月間 3カ月を超える長期継続使用例では安全性に関する追跡調査を使用開始から最長1年まで実施する。
実施施設数	108施設
収集症例数	304例
安全性解析対象症例数	301例
有効性解析対象症例数	278例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の使用成績調査の安全性解析対象 301 例のうち 10 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 3.3% (10/301 例) であった。発現した副作用は適用部位出血 6 例、適用部位疼痛 3 例、適用部位乾燥及び滲出液 各 1 例であった。

安全性検討事項のうち、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に関連する副作用の使用成績調査での発現状況は表 4 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	301 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	
重要な特定されたリスク		
潰瘍部位からの出血 ^{※1}	0	6 (2.0%)
重要な潜在的リスク		
末梢神経障害 ^{※2}	0	0

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1 : MedDRA PT「適用部位出血」に該当するPT

※2 : MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー」に包含されるPT

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない重篤な副作用は 1 例 3 件、予測できない非重篤な副作用は 19 例 21 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上又は重篤 1 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用についても発現症例は少なく、また、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点での新たな対応は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	20	24	1	3	19	21
代謝および栄養障害	1	1	1	1	0	0
低血糖	1	1	1	1	0	0
神経系障害	3	3	1	1	2	2
意識変容状態	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11	1	1	10	10
適用部位皮膚炎	2	2	0	0	2	2
薬物相互作用	1	1	1	1	0	0
適用部位湿疹	2	2	0	0	2	2
滲出液	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本剤投与開始前と最終観察時におけるにおいスコア¹⁾の医師判定及び患者判定はそれぞれ表6及び表7のとおりであった。においスコア（医師判定）の最終観察時の評価が「0：においがない」又は「1：においはあるが不快でない」となった症例の割合（以下、「におい改善率」）は、全症例、乳癌患者及び乳癌以外の患者でそれぞれ80.2%（203/253例）、84.0%（179/213例）及び60.0%（24/40例）であり、承認時までの臨床試験（国内第III相試験）での医師判定のにおい改善率95.2%（20/21例）より低かったが、本調査では国内第III相試験に比べてがん性皮膚潰瘍の大きい症例が含まれていることが影響したと考えた。

表6 においスコア（医師判定）

観察時点	症例数	においスコア（医師評価）				
		0 症例数（割合%）	1 症例数（割合%）	2 症例数（割合%）	3 症例数（割合%）	4 症例数（割合%）
本剤使用開始前	253	17(6.7%)	53(20.9%)	85(33.6%)	49(19.4%)	49(19.4%)
最終観察時	253	136(53.8%)	67(26.5%)	31(12.3%)	13(5.1%)	6(2.4%)

表7 においスコア（患者判定）

観察時点	症例数	においスコア（患者評価）				
		0 症例数（割合%）	1 症例数（割合%）	2 症例数（割合%）	3 症例数（割合%）	4 症例数（割合%）
本剤使用開始前	242	33(13.6%)	53(21.9%)	73(30.2%)	43(17.8%)	40(16.5%)
最終観察時	242	148(61.2%)	59(24.4%)	18(7.4%)	16(6.6%)	1(0.4%)

最終観察時におけるQOL全般改善度²⁾の結果は表8のとおりであり、全症例、乳癌患者及び乳癌以外の患者におけるQOL改善率はそれぞれ73.7%（205/278例）、76.1%（178/234例）及び61.4%（27/44例）であった。承認時までの臨床試験（国内第III相試験）には含まれていなかった乳癌以外のがん患者への投与についても、特に有効性上の問題は認められなかった。

表8 QOL全般改善度

症例数	QOL全般改善度（症例数（%））			
	改善	不变	悪化	判定不能
全症例	205(73.7%)	62(22.3%)	11(4.0%)	0
乳癌	178(76.1%)	49(20.9%)	7(3.0%)	0
乳癌以外	27(61.4%)	13(29.5%)	4(9.1%)	0

¹⁾においスコアは、担当医師及び患者が本剤使用開始前、可能な範囲で使用開始7日後までは毎日、使用開始14日前後、その後2週間毎、最終観察時に下記の定義に基づいて評価した。

スコア	においの定義
0	においがない
1	においはあるが不快でない (皮膚潰瘍の近傍[20cm]でわずかに臭う)
2	軽度に不快なにおい (皮膚潰瘍の近傍で明らかに臭う)
3	中等度に不快なにおい (ベッドサイドで臭う)
4	非常に不快なにおい (部屋に入ると臭う)

²⁾QOL全般改善度は、調査担当医師が、本剤使用開始前と使用開始後（最終観察時まで）とを比較し、患者のQOLの改善度を総合的に判断して、3段階（改善、不变、悪化）で評価した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は15件であった（表9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none">① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）のDrug Safety Labeling Changes（以下、「SLC」）に、全身投与メトロニダゾール製剤（経口剤／注射剤）の製品概要の警告欄に、コケイン症候群の患者における重度の肝毒性/急性肝不全に関する注意を追記する等の改訂情報を掲載（平成30年4月）② FDAのSLCに、製品概要の禁忌欄にジスルフィラムを使用している患者に対する経口メトロニダゾールの使用を追記する等の改訂情報を掲載（平成30年10月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none">① メトロニダゾールを含む抗生物質曝露と炎症性腸疾患リスクとの関連を検討した観察研究報告（平成30年8月）② 妊娠中にメトロニダゾールを使用することによるリスクに関する臨床及び非臨床研究報告（4件）③ メトロニダゾールを含む抗生物質とカフェイン、スルホニル尿素薬、放射線及びビタミンC併用療法との相互作用に関する臨床及び非臨床研究報告（4件）④ フランス及びWHOの安全性情報データベース等の情報を用いた分析から、メトロニダゾール長期投与時の脳症について注意喚起が必要との結果が示されたとの報告（平成31年1月）⑤ 舌扁平上皮癌細胞株の生存度、異なる腸内環境から分離させたプラストシステム属分離株の病原性に対するメトロニダゾールの影響を検討したin vitro研究報告（2件）⑥ イスラエルにおけるヘリコバクター・ピロリ分離株の一次及び二次抗生物質耐性を検討した単施設後ろ向き研究報告（平成31年4月）⑦ 酵素標識免疫学的検定法を用いた毒性検査陽性及びメトロニダゾール投与が再発クロストリジウム・ディフィシレ感染の強固な予測因子となるかを検討したコホート研究報告（令和元年8月）⑧ 雄性ラットを用いたメトロニダゾール誘発毒性による染色体異常及び病理組織学的影響を検討した研究報告（令和2年9月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要ないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上